目次

略号一覧 2
1. 背景及び概観 4
1.1. 原薬及び製剤 4
1.1.1. タファシタマブ原薬の製造工程 4
1.1.2. タファシタマブ製剤の製造工程 4
1.2. 生物学的分析法及び分析法バリデーションの概要 6
1.2.1. ヒト血清中タファシタマブの定量（PK アッセイ） 8
1.2.2. 抗タファシタマブ抗体の測定（ADA アッセイ） 8
2. 個々の試験結果の要約 9
3. 全試験を通しての結果の比較と解析 9
4. 参考文献 9
5. 付録 10
Appendix 1. Summary method performance of a bioanalytical method to measure tafasitamab in human serum (1st-generation PK assay, method validation 171752) 10
Appendix 2. Summary method performance of a bioanalytical method to measure tafasitamab in human serum (2nd-generation PK assay, method validation MOR208L013) 12
Appendix 3. Summary method performance of a bioanalytical method to measure tafasitamab in human serum (2nd-generation PK assay, method validation MOR208L016) 15
Appendix 4. Summary of cross-validation results (2nd-generation PK assay, method validation MOR208L027) 18
Appendix 5. Validated performance of the 1st- and 2nd-generation tafasitamab ADA assays 19
Appendix 6. Validated performance of 3rd-generation tafasitamab ADA assay used for screening, confirmatory, specificity & titration steps 22
Appendix 7. Validated performance of 4th-generation tafasitamab ADA assay used for screening, confirmatory, specificity & titration steps 25

表一覧

Table 1: タファシタマブ製剤開発の概要 5
Table 2: タファシタマブ製剤の処方 6
Table 3: タファシタマブの臨床試験で使用した分析法の概要 6
Table 4: タファシタマブの生物学的分析バリデーション報告書及び実施施設の一覧 7

略号一覧

略号	定義	
ADA	anti-drug antibody	抗薬物抗体
ALL	acute lymphocytic leukemia	急性リンパ性白血病
BGG	bovine gamma globulin	－
BLQ	below the limit of quantification	検出限界未満
BSA	bovine serum albumin	－
CCP	confirmatory cut point	－
CLL	chronic lymphocytic leukemia	慢性リンパ性白血病
CV	coefficient of variation	変動係数
DLBCL	diffuse large B-cell lymphoma	びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫
ECL	electrochemiluminescence	電気化学発光
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay	酵素結合免疫吸着測定法
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
Fab	fragment antigen-binding	－
Fc	fragment crystallizable	結晶化可能断片
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
FL	follicular lymphoma	濾胞性リンパ腫
FPR	false positive rate	－
GLP	Good Laboratory Practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
GMP	Good Manufacturing Practice	医薬品の製造管理及び品質管理に関する基準
HPC	high positive control	高濃度域の陽性対照
HQC	high quality control	高濃度域の品質管理
HRP	horseradish peroxidase	西洋ワサビペルオキシダーゼ
Ig	immunoglobulin	免疫グロブリン
ISR	incurred sample reanalysis	－
LLOQ	lower limit of quantification	定量下限
LPC	low positive control	低濃度域の陽性対照
LQC	low quality control	低濃度域の品質管理
MRD	minimum required dilution	最小希釈倍数
MPC	middle positive control	中濃度域の陽性対照

略号	定義	
MSD	Meso Scale Discovery	－
MZL	marginal zone lymphoma	辺縁帯リンパ腫
NHL	non-Hodgkin lymphoma	非ホジキンリンパ腫
PBS	phosphate buffered saline	リン酸緩衝生理食塩水
PC	positive control	陽性対照
PK	pharmacokinetic	薬物動態
PNC	pooled negative control	－
QC	quality control	品質管理
R/R	relapsed/refractory	再発又は難治性
RT	room temperature	室温
SCP	screening cut point	－
SLL	small lymphocytic lymphoma	小リンパ球性リンパ腫
S/N	signal to noise	シグナル対ノイズ比
SPEAD	solid-phase extraction followed by acid dissociation	固相抽出及び酸解離
TMB	tetramethylbenzidine	テトラメチルベンジジン
ULOQ	upper limit of quantification	定量上限

1. 背景及び概観

タファシタマブ（遺伝子組換え）（以下、タファシタマブ。INCMOR 00208、MOR00208、MOR208 又は XmAb5574 としても知られる）は、ヒト B 細胞表面抗原 CD19 を標的とする、免疫グロブリン（Ig）結晶化可能断片（Fc）が増強されたヒト化モノクローナル抗体であり、B 細胞悪性腫瘍の治療を目的としている。CD19 は、前駆 B 細胞及び成熟 B リンパ球の表面に発現し、B 細胞受容体のシグナル伝達を増幅する。CD19 は、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（DLBCL）、濾胞性リンパ腫（FL）、辺縁帯リンパ腫（MZL）等を含む様々な B 細胞悪性腫瘍に広く均一に発現する。タファシタマブは、静脈内点滴投与されるヒト化モノクローナル抗体であるため、絶対的バイオアベイラビリティ、in vitro-in vivo 相関及び食事の影響の評価は該当しないと判断し検討しなかった。

1.1. 原薬及び製剤

1.1.1. タファシタマブ原薬の製造工程

タファシタマブ原薬は、現行の医薬品の製造管理及び品質管理に関する基準（GMP）に従ってヒト用に製造・製剤化される。本モノクローナル抗体は、動物由来成分を含まない培地を使用し、遺伝子組換えチャイニーズハムスター卵巣細胞株を用いて製造される。セルバンク及びその他の出発物質を試験し、外来性ウイルス、マイコプラズマ及びその他の好ましくない微生物が含まれていないことを確認する（初回申請時提出資料 m2.3.S, 2.3.3.2 項）。[redacted]、[redacted]／[redacted]クロマトグラフィー、ウイルスろ過、[redacted]ろ過及び[redacted]ろ過の工程を用いて本抗体を精製し、高純度の原薬を製造し、存在するウイルスを確実に除去し不活化する（初回申請時提出資料 m2.3.S, 2.2 項）。タファシタマブを最先端の分析法で試験し、規定された純度及び力価の仕様を満たすことを実証する。さらに、原薬及び製剤の安定性を監視し、GMP の要件に従って品質が維持されていることを確認する。

1.1.2. タファシタマブ製剤の製造工程

タファシタマブ製剤は当初、[redacted]mM クエン酸ナトリウム・[redacted]mM [redacted]・[redacted] mg/mL ポリソルベート 20 溶液、pH 6.0 にタファシタマブを [redacted] mg/mL となるよう加えた点滴用無菌溶液として、第 1 相臨床試験用に開発された（CMC1 工程）。

臨床開発が進み、12 mg/kg の用量が検討され、製剤単位当たりのタファシタマブの濃度及び含有量がより高くなるように処方を変更した。製剤開発の結果、再溶解後のタファシタマブ濃度 40 mg/mL の安定した凍結乾燥製剤が製造された。製剤開発の概要（工程 CMC1～CMC4）を Table 1 に示す。外国人を対象とした主要な臨床試験である MOR208C203（以下、C203 試験）では CMC2 及び CMC4 工程による製剤、日本人を対象とした INCMOR 0208-102（以下、102 試験）では CMC4 工程による製剤を使用した。CMC4 の製造所及び処方は CMC2 からの変更はないが、ロット当たりの製造バイアル数を CMC2 の約 10 倍にスケールアップすることを目的として、製造棟、製造設備、原薬仕込み量及び凍結乾燥機のプログラムが変更されている。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、2.3.1 項及び 2.3.2 項）。[redacted] での CMC4 工程は、[redacted]［ドイツ、[redacted]（[redacted]）］（[redacted]）に移管された（CMC4-YX 工程）。最終的な実生産工程である CMC4-YX 工程は、原薬の容器施栓系、[redacted] の装置及び設備に対応するため、若干の変更が加えられた。

Table 1:　タファシタマブ製剤開発の概要

Tafasitamab Concentration	Pharmaceutical Form	Formulation Composition	Primary Container Closure System	Process	Clinical Study and non-clinical studies
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	CMC1	[redacted]
				CMC1	
				CMC2	
				CMC3	
				CMC4	
				CMC4-YX	

* 非臨床試験用の CMC1 には、製造された原薬が直接使用された。

市販用製剤は 1 バイアル中に白色～わずかに黄色を帯びた無菌の凍結乾燥品である。タファシタマブ 200 mg を含有する使い捨てのガラスバイアルとして提供される。再溶解液中の各成分の濃度は Table 2 となるように調製された（初回申請時提出資料 m2.3.P, 1 項）。

再溶解液を注射用の生理食塩液 250 mL を含むバッグに注入して希釈し、静脈内点滴投与する。

Table 2:　　タファシタマブ製剤の処方

	Concentration after reconstitution	Comment
Tafasitamab (Genetical Recombination)	[redacted]	Active ingredient
Sodium citrate dihydrate		Buffer component
Citric acid monohydrate		Buffer component
Trehalose dihydrate		Stabilizer, cake former
Polysorbate 20		Stabilizer, surfactant
Water for injection		Solvent

1.2.　　生物学的分析法及び分析法バリデーションの概要

タファシタマブの臨床開発プログラムでは、薬物動態（PK）解析用の血清中タファシタマブ濃度の定量及び抗薬物抗体（ADA）アッセイのための分析法を用いた。規制当局のガイドライン（EMA 2009、EMA 2017、FDA 2018、FDA 2019）に従って、全てのアッセイのバリデーションを実施した。ADA アッセイは、分析結果に及ぼす血清中タファシタマブ濃度の干渉の影響を最小限に抑えるように設計した。様々な臨床試験に適用した各分析法の概要を Table 3 に示す。また、分析法に関連する全てのバリデーション報告書及び実施施設を Table 4 に示す。

Table 3:　　タファシタマブの臨床試験で使用した分析法の概要

Clinical Study	PK assay employed	ADA assay employed
5574-01	1st-generation PK assay (Validation 171752, incl. Addendum 1)	1st-generation ADA assay (Validation 171761, incl. Addendum 1 and 2)
C201	2nd-generation PK assay (Validation MOR208L013, incl. Amendment 1)	2nd-generation ADA assay (Validation MOR208L010)
C202	2nd-generation PK assay (Validation MOR208L013, incl. Amendment 1)	2nd-generation ADA assay (Validation MOR208L010)
C203	2nd-generation PK assay (Validation MOR208L016 incl. Addendum 1, and validation MOR208L027)	3rd-generation ADA assay (SPEAD) (Validation MOR208L024 incl. Addendum 1 and 2; and use of in-study cut points)
C205	2nd-generation PK assay (Validation MOR208L016 incl. Addendum I)	2nd-generation ADA assay (Validation MOR208L017)
102	2nd-generation PK assay (Validation MOR208L027 Amendment 1; Validation MOR208L040)	4th-generation ADA assay (SPEAD) (Validation MOR208L055)
C107	2nd-generation PK assay (Validation MOR208L016 incl. Addendum 1, Validation MOR208L027 Amendment 1, Validation MOR204L040, and Validation MOR204L047)	3rd-generation ADA assay (SPEAD) (Validation MOR208L024 incl. Addendum 1 and 2)
301	2nd-generation PK assay (Validation MOR208L027 Amendment 1; Validation MOR208L040)	4th-generation ADA assay (SPEAD) (Validation MOR208L055)

Table 4:　　タファシタマブの生物学的分析バリデーション報告書及び実施施設の一覧

Document No.	Document Type	Report/Appendix designation	Applicable clinical studies	Bioanalytical study site
1st-generation ADA assay				
1	Validation report	171761	5574-01	[redacted], ([redacted]), [redacted], [redacted], [redacted], USA
2	Validation report Addendum 1	171761 Addendum I	5574-01	
3	Validation report Addendum 2	171761 Addendum II	5574-01	
2nd-generation ADA assay				
4	Validation report	MOR208L010	C201, C202	[redacted], [redacted], [redacted], [redacted], USA
5	Validation report	MOR208L017	C205	
3rd-generation ADA assay (SPEAD)				
6	Validation report	MOR208L024	C107, C203	[redacted], [redacted], [redacted], [redacted], USA
7	Validation report Addendum 1	MOR208L024 Addendum I	C107, C203	
8	Validation report Addendum 2	MOR208L024 Addendum II	C107, C203	
4th-generation ADA assay				
9	Validation report	MOR208L055	102, 301	[redacted], [redacted], [redacted], [redacted], USA
1st-generation PK assay				
10	Validation report	171752	5574-01	[redacted], ([redacted]), [redacted], [redacted], [redacted], USA
11	Validation report Addendum 1	171752 Addendum I	5574-01	
2nd-generation PK assay				
12	Validation report	MOR208L013	C201,C202	[redacted], [redacted], [redacted], [redacted], [redacted], FRANCE
13	Validation report Appendix	MOR208L013 Appendix F	C201,C202	
14	Validation report Amendment I	MOR208L013 Amendment I	C201,C202	
15	Validation report	MOR208L016	C203,C205	
16	Validation report Addendum 1	MOR208L016 Addendum I	C203,C205	
17	Validation report	MOR208L027	C203,102,301	
18	Validation report	MOR208L040	C107,102,301	
19	Validation report	MOR208L047	C107	

1.2.1. ヒト血清中タファシタマブの定量（PK アッセイ）

タファシタマブの血清中濃度測定のために、タファシタマブの臨床開発を通して 3 種類のアッセイを用いた。第 1 世代 PK アッセイ（5574-01 試験で使用）は、酵素結合免疫吸着測定法（ELISA）であった。本アッセイでは、マウスモノクローナルイディオタイプ抗タファシタマブ抗体を用いて捕捉し、抗ヒト IgG Fc 抗体を用いて検出した。PK アッセイの性能と頑健性をさらに向上させるために、第 2 世代 PK アッセイを開発した。本アッセイでは、ヒトモノクローナルイディオタイプ抗タファシタマブ抗体（Fab 領域）を用いて捕捉し、電気化学発光（ECL）技術に基づきマウスモノクローナルイディオタイプ抗タファシタマブ抗体を用いて検出した。したがって、第 2 世代の PK アッセイでは、捕捉と検出の両方でタファシタマブを特異的に検出する試薬を使用した。5574-01 試験を除く全ての臨床試験において、この改良された第 2 世代 PK アッセイを PK 評価に使用した。各 PK アッセイを下記に要約する。

- 第 1 世代 PK アッセイでは、タファシタマブは ELISA 法を用いて定量した。要約すると、タファシタマブは、マウスモノクローナル抗タファシタマブイディオタイプ抗体 8H12-H12 を用いて捕捉し、テトラメチルベンジジン（TMB）を発色基質として西洋ワサビペルオキシダーゼ（HRP）標識マウス抗ヒト IgG (Fc) 抗体により検出した。ヒト血清（原液）における本分析法の定量下限（LLOQ）は、80 ng/mL であった。主要なバリデーションパラメータ及び結果の要約を Appendix 1（バリデーション 171752）に示す。この方法は、5574-01 試験において使用された。
- 第 2 世代 PK アッセイでは、タファシタマブは、Meso scale discovery（MSD）技術に基づく ECL アッセイを用いて定量した。要約すると、タファシタマブを Fab フラグメント AbD18759.1（ヒトモノクローナル抗タファシタマブイディオタイプ抗体）を固定化した MSD プレート上に捕捉し、抗体 6B11-E5-ECL（ECL 標識マウスモノクローナル抗タファシタマブイディオタイプ抗体）を用いて検出した。ヒト血清（原液）における本分析法の LLOQ は、50 ng/mL であった。主要なバリデーションパラメータ及び結果の要約を Appendix 2（バリデーション MOR208L013）、Appendix 3（バリデーション MOR208L016）及び Appendix 4（バリデーション MOR208L027）に示す。第 2 世代 PK アッセイは、5574-01 試験を除く全ての臨床試験に適用された。

1.2.2. 抗タファシタマブ抗体の測定（ADA アッセイ）

ADA は、スクリーニング測定、確認測定及び力価測定の 3 種類の測定から構成され、陽性対照（PC）を使用するブリッジングリガンド結合ホモジニアスアッセイにより測定した。タファシタマブは Fc 領域が操作されているため、タファシタマブの様々な領域（相補性決定領域／フレームワークと修飾された Fc 領域）に対する ADA 反応を分離評価するために、ADA 陽性検体に対する特異性アッセイを実施した。4 つの臨床試験（5574-01、C201、C202 及び C205 試験）では、酸解離の工程（第 1 及び第 2 世代 ADA アッセイ）を加えて、残存血清中タファシタマブ濃度が ADA の検出能に及ぼす干渉を低減した。第 1 世代及び第 2 世代 ADA アッセイでは、PC の 5000 ng/mL までの濃度で、ADA の検出に影響を与えた可能性が否定できないタファシタマブ血清中濃度の基準値は 100 µg/mL であった（Appendix 5）。

検体中に存在する薬物濃度による干渉をさらに低減するために、2 つの臨床試験（C203 及び C107 試験）で使用された第 3 世代 ADA アッセイでは、固相抽出及び酸解離（SPEAD）による検体前処理の工程を実施した。SPEAD を用いた第 3 世代 ADA アッセイは、2 つの異なる PC（マウスモノクローナル抗タファシタマブ PC 抗体及びカニクイザル由来ポリクローナル抗タファシタマブ抗体）（Appendix 6）において 100 ng/mL の濃度で、1,000 µg/mL 以上又は 120 µg/mL 以上のタファシタマブ血清中濃度に耐性を示した。その後さらに ADA の検出に影響を与えた可

能性が否定できないタファシタマブ血清中濃度の基準値の改良を目的として第 4 世代 ADA アッセイを開発し、バリデーションを実施した（Appendix 7）。第 4 世代 ADA アッセイは、2 つの異なる PC（マウスモノクローナル抗タファシタマブ PC 抗体及びウサギ由来ポリクローナル抗タファシタマブ抗体）（Appendix 7）において 100 ng/mL の濃度で、750 µg/mL 以上又は 250 µg/mL 以上のタファシタマブ血清中濃度に耐性を示した。C203 試験の ADA 評価には第 3 世代の ADA アッセイ、102 試験の ADA 評価には第 4 世代の ADA アッセイを使用した。

さらに、C203 及び 301 試験における ADA 陽性検体について、細胞を用いた中和抗体アッセイによってタファシタマブの主な作用機序である抗体依存性細胞傷害（ADCC）活性能を測定した。中和抗体測定法では、ADCC レポーターバイオアッセイを使用して、検体中の抗体が MEC-1 標的細胞（CD19 陽性 BCLL 細胞株）に対するタファシタマブ誘導性 ADCC を阻害する可能性を有するか否かを評価した。中和抗体アッセイの詳細な説明及びバリデーション結果を【m5.3.1.4】に示す。

2. 個々の試験結果の要約

タファシタマブについては、生物薬剤学試験は実施していない。タファシタマブの PK 特性を含む臨床薬理の説明は【m2.7.2】を参照する。

3. 全試験を通しての結果の比較と解析

該当なし。

4. 参考文献

European Medicines Agency. Guideline on Bioanalytical Method Validation. 2009.

European Medicines Agency. Guideline on Immunogenicity Assessment of Therapeutic Proteins. 2017.

Food and Drug Administration. Guidance for Industry: Bioanalytical Method Validation. 2018.

Food and Drug Administration. Guidance for Industry: Immunogenicity Testing of Therapeutic Protein Products - Developing and Validating Assays for Anti-Drug Antibody Detection. 2019.

5. 付録

APPENDIX 1. SUMMARY METHOD PERFORMANCE OF A BIOANALYTICAL METHOD TO MEASURE TAFASITAMAB IN HUMAN SERUM (1ST-GENERATION PK ASSAY, METHOD VALIDATION 171752)

Bioanalytical method validation report name, amendments, and hyperlinks	Method validation report 171752, entitled: "Quantitative ELISA Method Validation for the Determination of XmAb5574 in Human Serum." Method validation report 171752 Addendum I, entitled: "Addendum 1 to Report Entitled, "Quantitative ELISA Validation Report for the Determination of XmAb5574 in Human Serum", Long Term Storage Stability"
Method description	ELISA, employing capture using a mouse monoclonal anti-tafasitamab idiotypic antibody (8H12-H12), and detection using a mouse anti-human IgG (Fc) HRP conjugate. Absorbance readout (450 nm for detection and 620 nm for background) using tetramethylbenzidine (TMB).
Materials used for calibration curve & concentration	Tafasitamab from CMC1 production process (XmAb5574, lot Nr. [redacted] and [redacted])
Validated assay range	80.0 ng/mL to 38,880 ng/mL in 100% serum
Material used for QCs & concentration	Tafasitamab from CMC1 production process (XmAb5574, lot Nr. [redacted] and [redacted])
Minimum required dilutions (MRDs)	1:400
Source & lot of reagents	• Mouse monoclonal anti-tafasitamab idiotypic antibody (8H12-H12): ([redacted]) • Mouse anti-human IgG (Fc) HRP conjugate ([redacted], Catalog-Nr.: [redacted])
Regression model & weighting	4-parameter logistic regression

Validation parameters	**Method validation summary**		**Source location**
Standard calibration curve performance during accuracy & precision	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ	7	Table 2 of report 171752
	Cumulative accuracy (%bias) from LLOQ to ULOQ	-4.75% to 15.0%	Table 2 of report 171752
	Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ	≤ 10.0%	Table 2 of report 171752
QCs performance during accuracy & precision	**Cumulative accuracy (%bias) in 3 QCs.** QCs: 200, 2000, and 30 000 ng/mL in neat serum	-17.0% to -4.80%	Table 3 of report 171752
	Inter-batch %CV QCs: 200, 2000, and 30 000 ng/mL in neat serum	≤ 12.0%	Table 3 of report 171752
	Total Error QCs: 200, 2000, and 30 000 ng/mL in neat serum	Not calculated	Table 3 of report 171752

Validation parameters	Method validation summary	Source location
Selectivity & matrix effect	7 of the 10 lots of individual NHL human sera met the following acceptance criteria: at least two thirds of twelve QC samples must be within ± 20.0% of their nominal concentration, with at least 50% of QC samples passing at each concentration level. (Tested with 4 samples at each of the 3 QC levels). Range of observed bias: -33.5% to 23.5%.	Table 4 of report 171752
Interference & specificity	Not applicable	Not applicable
Hemolysis effect	Not applicable	Not applicable
Lipemic effect	Not applicable	Not applicable
Dilution linearity & hook effect	Absence of prozone effects confirmed (Samples at 60,000 ng/mL (highest concentration tested) in neat serum detected >ULOQ). Dilution linearity confirmed for 1:100 and 1:1000 beyond minimum required dilution (i.e. 1:40 000 and 1:400 000 total dilution). Range of observed bias: -18.7% to -14.7%.	Table 6 of report 171752
Bench-top/process stability	Stable 23 hours at RT (Specification: Four replicates of QC samples at three concentrations (200, 2000, and 30 000 ng/mL in 100% serum) were tested. The accuracy of at least two thirds of QC samples had to be within ± 20.0% of their nominal concentration, with at least one QC within acceptance criteria at each concentration level)	Table 9 of report 171752
Freeze-Thaw stability	Stable after 3 freeze (at -70°C) and thaw (RT) cycles. (Specification: See Bench-top/process stability)	Table 10 of report 171752
Long-term storage	Stable at least 1508 days at -70°C (Specification: See Bench-top/process stability)	Table 2 of report 171752 Addendum I
Parallelism	Not applicable	Not applicable
Carry over	Not applicable	Not applicable

Method performance in study 5574-01: PK Immunoassay Sample Analysis Report for the Determination of XmAb5574 in Human Serum by Quantitative ELISA.		
Assay passing rate	38/41 runs (92.7%) passed[a]	Table 1 of PK sample analysis report
Standard curve performance	• Cumulative bias range: -7.50% to 5.50% • Cumulative precision (%CV): ≤ 5.88	Table 2 of PK sample analysis report
QC performance[b]	• Cumulative bias range: -10.2% to -2.40% • Cumulative precision (%CV): ≤ 11.1 • Total Error: not calculated	Table 3 of PK sample analysis report
Method reproducibility	Incurred sample reanalysis (ISR) was performed in 89/900 (9.9%) of study samples and 79/89 (88.8%) of ISR samples met the pre-specified criteria.	Table 9 of PK sample analysis report
Study sample analysis/ stability	Length of storage for Standards/QCs: not applicable. Length of storage for study samples: ≤ 869 days at -70°C (validated long-term stability: 1508 days).	

[a] Calculated on runs 33-73. Runs 1-24 were repeated; runs 25-32 were qualification runs.

[b] Statistics calculated without outliers. In addition a “dilution Integrity QC sample” at the highest validated dilution (1:400,000 total dilution) was assessed in applicable sample assessment runs. See Table 4 of PK sample analysis report.

APPENDIX 2. SUMMARY METHOD PERFORMANCE OF A BIOANALYTICAL METHOD TO MEASURE TAFASITAMAB IN HUMAN SERUM (2ND-GENERATION PK ASSAY, METHOD VALIDATION MOR208L013)

Bioanalytical method validation report name, amendments, and hyperlinks	Method validation report MOR208L013, entitled: "Immunoassay validation of an ECL method for the determination of MOR00208 (CMC2 production process) in human serum from Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL) patients and healthy volunteers" Method validation report MOR208L013 Amendment 1, entitled: "AMENDMENT 1 TO THE FINAL METHOD VALIDATION STUDY REPORT" Method validation report MOR208L013 Appendix F, entitled: "APPENDIX F TO METHOD VALIDATION STUDY REPORT"
Method description	Ligand binding assay based on MSD technology, employing capture with Fab-fragment AbD18759.1 (human monoclonal idiotypic anti-tafasitamab antibody) and detection using the antibody 6B11-E5-ECL (an ECL-labelled mouse monoclonal idiotypic anti-tafasitamab antibody). Electrochemiluminescence (ECL) readout on MSD instrument.
Materials used for calibration curve & concentration	Tafasitamab from CMC2 production process [Development Standard 01 (MP1-01, DS01)]
Validated assay range	50 ng/mL to 10000 ng/mL in 100% serum
Material used for QCs & concentration	Tafasitamab from CMC2 production process [Development Standard 01 (MP1-01, DS01)]
Minimum required dilutions (MRDs)	1:100
Source & lot of reagents	• Fab-fragment AbD18759.1 (human monoclonal idiotypic anti-tafasitamab antibody): MorphoSys AG, Lot. Nr.: [redacted] • 6B11-E5-ECL (an ECL-labelled mouse monoclonal idiotypic anti-tafasitamab antibody): MorphoSys AG, Lot. Nr.: [redacted]
Regression model & weighting	5-parameter logistic fit with $1/y^2$ weighting

Validation parameters	**Method validation summary**		**Source location**
Standard calibration curve performance during accuracy & precision	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ	8	Table 8 of report MOR208L013
	Cumulative accuracy (%bias) from LLOQ to ULOQ	-2.72% to 3.17%	Table 8 of report MOR208L013
	Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ	≤ 5.22%	Table 8 of report MOR208L013
QCs performance during accuracy & precision	**Cumulative accuracy (%bias) in 5 QCs.** QCs: 50.00 / 100.0 / 500.0 / 6000 /10000 ng/mL in neat serum	-14.73% to 7.15% (healthy volunteers); -10.90% to 4.35% (NHL patients)	Table 12 of report MOR208L013 (healthy volunteers); Table 13 of report MOR208L013 (NHL patients)

Validation parameters	Method validation summary		Source location
	Inter-batch %CV QCs: 50.00 / 100.0 / 500.0 / 6000 /10000 ng/mL in neat serum	≤ 16.13% (healthy volunteers); ≤ 13.74% (NHL patients)	Table 12 of report MOR208L013 (healthy volunteers); Table 13 of report MOR208L013 (NHL patients)
	Total Error QCs: 50.00 / 100.0 / 500.0 / 6000 / 10000 ng/mL in neat serum	≤ 30.86% (healthy volunteers); ≤ 20.45% (NHL patients)	Table 12 of report MOR208L013 (healthy volunteers); Table 13 of report MOR208L013 (NHL patients)
Selectivity & matrix effect	**Healthy volunteer serum:** 8/10 individual lots were within ±20 bias at LQC and HQC, and tested BLQ when not spiked with drug. Range of observed bias: -21.80% to 26.21%. **NHL patient serum:** After initial and repeat analysis, overall 10/11 individual lots were within ±20 bias at LQC and HQC, and tested BLQ when not spiked with drug. Range of observed bias: -18.64% to 79.81%.		Table 18 of report MOR208L013 (healthy volunteers); Tables 19, 20, 21 of report MOR208L013 (NHL patients)
Interference & specificity	Not applicable		Not applicable
Hemolysis effect	Not applicable		Not applicable
Lipemic effect	Not applicable		Not applicable
Dilution linearity & hook effect	Absence of prozone effects confirmed (Samples at 500,000 ng/mL (highest concentration tested) in neat serum detected >ULOQ). Dilution linearity confirmed for 1:10 and 1:100 beyond MRD (i.e. 1:1000 and 1:10000 total dilution). Range of observed bias: -6.72% to 26.33%.		Table 22 and Table 23 of report MOR208L013
Bench-top/process stability	Stable 4 hours at RT after a freezing period at -20°C or -80°C in pooled human serum from healthy volunteers or NHL patients (Specification: At least 2 of 3 samples at each QC level (LQC and HQC) within ± 20.00% deviation from nominal and %CV < 20%). [Stability for 4h30min in NHL serum after freezing at -80°C was slightly out of acceptance criteria]		Table 27 of report MOR208L013 (healthy volunteers); Table 28 of report MOR208L013 (NHL patients)
Freeze-Thaw stability	Stable after 5 freeze (at -20°C or -80°C) and thaw (RT) cycles in pooled human serum from NHL patients (Specification: See Bench-top/process stability). Stable after 1, 3, 4 freeze (at -20°C or -80°C) and thaw (RT) cycles in pooled human serum from healthy volunteers. [Stability for 5 Freeze (-80°C) and thaw cycles was slightly out of acceptance criteria]		Tables 29, 30, 31, 32 of report MOR208L013 (healthy volunteers); Table 33 of report MOR208L013 (NHL patients)
Long-term storage	Stable at least 704 days at -20°C and 381 days at -80°C in pooled human serum from NHL patients. (Specification: See Bench-top/process stability). [Stability at 18 and 24 months at -80°C was slightly out of acceptance criteria in pooled human serum from NHL patients] Stable at least 694 days at -20°C or -80°C in pooled human serum from healthy volunteers.		Table 34 of report MOR208L013 and Tables 34 b to f of report MOR208L013 Amendment I (healthy volunteers); Table 35 of report MOR208L013 and Tables 35 b to g of report MOR208L013 Amendment I (NHL patients)
Parallelism	Confirmed within PK sample assessment in clinical studies C201 and C202. 3 study samples diluted to three concentrations within the quantifiable range. %CV across dilutions ≤ 14.80% (C201); or ≤ 9.98% (C202).		Table 14 of PK bioanalytical report C201.Table 13 of PK bioanalytical report C202.
Carry over	Not applicable		Not applicable

Method performance in study C201 BIOANALYTICAL REPORT: Quantification of MOR00208 in Human Serum Samples of Clinical Study C201 by Using a Ligand Binding Assay with Electrochemiluminescence (ECL) Detection		
Assay passing rate	90/112 runs (80.4%) passed	Table 6 of bioanalytical report C201
Standard curve performance	• Cumulative bias range: -4.60% to 6.46% • Cumulative precision (%CV): ≤ 6.02	Table 7 of bioanalytical report C201
QC performance	• Cumulative bias range: not calculated • Cumulative precision (%CV): not calculated • Total Error: not calculated	Table 11 of bioanalytical report C201
Method reproducibility	Incurred sample reanalysis (ISR) was performed in 195/1648 (11.8%) of study samples and 144/195 (73.85%) of ISR samples met the pre-specified criteria.	Table 13 of bioanalytical report C201
Study sample analysis/ stability	Length of storage for Standards/QCs: Standards were prepared freshly for each run. QC samples were stored at -80°C as study samples and used within the validated long-term stability period. Length of storage for study samples: 1509 study samples were analyzed within 381 days after collection and storage at -80°C, i.e. within the validated long term stability (381 days at -80°C in NHL serum). 139 study samples were analyzed up to 635 days, the corresponding reported concentrations were flagged accordingly.	

Method performance in study C202 BIOANALYTICAL REPORT: Quantification of MOR00208 in Human Serum Samples of Clinical Study C202 by Using a Ligand Binding Assay with Electrochemiluminescence (ECL) Detection		
Assay passing rate	24/29 runs (82.8%) passed	Table 5 of bioanalytical report C202
Standard curve performance	• Cumulative bias range: -5.06% to 7.26% • Cumulative precision (%CV): ≤ 5.72	Table 6 of bioanalytical report C202
QC performance[a]	• Cumulative bias range: -6.90% to 2.30% • Cumulative precision (%CV): ≤ 29.93 • Total Error: not calculated	Table 10 of bioanalytical report C202
Method reproducibility	Incurred sample reanalysis (ISR) was performed in 56/307 (18.24%) of study samples and 49/56 (87.50%) of ISR samples met the pre-specified criteria.	Table 12 of bioanalytical report C202
Study sample analysis/ stability	Length of storage for Standards/QCs: Standards were prepared freshly for each run. QC samples were stored at -80°C as study samples and used within the validated long-term stability period. Length of storage for study samples: ≤ 581 days at -80°C (validated long term stability in pooled human serum from healthy volunteers: 694 days at -80°C)	

[a] In addition a “Very High QC sample” was analyzed in case study samples were diluted beyond MRD. The Very High QC sample dilution was performed in an identical manner as the study samples to ensure correct sample handling.

APPENDIX 3. SUMMARY METHOD PERFORMANCE OF A BIOANALYTICAL METHOD TO MEASURE TAFASITAMAB IN HUMAN SERUM (2ND-GENERATION PK ASSAY, METHOD VALIDATION MOR208L016)

Bioanalytical method validation report name, amendments, and hyperlinks	Method validation report MOR208L016, entitled: "Immunoassay validation of an ECL method for the determination of MOR00208 (CMC2/CMC3 production process) in human serum from DLBCL patients, CLL patients and healthy volunteers." Method validation report MOR208L016 Amendment 1, entitled: "STABILITY STUDY REPORT: Stability evaluation of MOR00208 (CMC3 production process) in human serum from DLBCL patients, CLL patients and healthy volunteers"
Method description	Ligand binding assay based on MSD technology, employing capture with Fab-fragment AbD18759.1 (human monoclonal idiotypic anti-tafasitamab antibody) and detection using the antibody 6B11-E5-ECL (an ECL-labelled mouse monoclonal idiotypic anti-tafasitamab antibody). Electrochemiluminescence (ECL) readout on MSD instrument.
Materials used for calibration curve & concentration	Tafasitamab from CMC3 production process [Development Standard 02 (MP1-01, DS02)]
Validated assay range	50 ng/mL to 10000 ng/mL in 100% serum
Material used for QCs & concentration	Tafasitamab from CMC3 production process [Development Standard 02 (MP1-01, DS02)]
Minimum required dilutions (MRDs)	1:100
Source & lot of reagents	• Fab-fragment AbD18759.1 (human monoclonal idiotypic anti-tafasitamab antibody): MorphoSys AG, Lot.Nr.: [redacted] • 6B11-E5-ECL (an ECL-labelled mouse monoclonal idiotypic anti-tafasitamab antibody): MorphoSys AG, Lot.Nr.: [redacted]
Regression model & weighting	5-parameter logistic fit with $1/y^2$ weighting

Validation parameters	**Method validation summary**		**Source location**
Standard calibration curve performance during accuracy & precision	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ	8	Table 10 of report MOR208L016
	Cumulative accuracy (%bias) from LLOQ to ULOQ	-0.67% to 2.11%	Table 10 of report MOR208L016
	Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ	≤ 7.71%	Table 10 of report MOR208L016
QCs performance during accuracy & precision	Cumulative accuracy (%bias) in 5 QCs. QCs: 50.00 / 100.0 / 500.0 / 6000 /10000 ng/mL in neat serum	-0.39% to 15.73%	Table 13 of report MOR208L016
	Inter-batch %CV QCs: 50.00 / 100.0 / 500.0 / 6000 /10000 ng/mL in neat serum	≤ 18.45%	Table 13 of report MOR208L016
	Total Error QCs: 50.00 / 100.0 / 500.0 / 6000 /10000 ng/mL in neat serum	≤ 28.11%	Table 13 of report MOR208L016

Validation parameters	Method validation summary	Source location
Selectivity & matrix effect	Healthy volunteer serum: 10/10 individual lots were within ±20% bias at LQC and HQC, and tested BLQ when not spiked with drug. Range of observed bias: -9.62% to 7.39%. CLL patient serum: 10/10 individual lots were within ±20% bias at LQC and HQC, and tested BLQ when not spiked with drug. Range of observed bias: -16.23% to 6.12%. DLBCL patient serum: 9/10 individual lots were within ±20% bias at LQC and HQC, and tested BLQ when not spiked with drug. Range of observed bias: -12.93% to 515.04%.	Table 23 of report MOR208L016 (healthy volunteers); Table 24 of report MOR208L016 (CLL patients); Table 25 of report MOR208L016 (DLBCL patients)
Interference & specificity	Lenalidomide (up to 1 µg/mL), Venetoclax (up to 4 µg/mL), Bendamustine (up to 10 µg/mL), Idelalisib (up to 4 µg/mL) did not interfere with detection of tafasitamab at LLOQ and ULOQ levels (1 sample each, range of observed bias: -16.24% to 7.15%); and blank serum spiked with concomitant drug quantified <LLOQ.	Tables 26, 27, 28, 29 of report MOR208L016
Hemolysis effect	1 hemolyzed sample tested within selectivity assessment at LQC and HQC; range of observed bias: -5.42% to -1.41%; blank hemolyzed sample quantified <LLOQ	Table 23 of report MOR208L016
Lipemic effect	Not applicable	Not applicable
Dilution linearity & hook effect	Absence of prozone effects confirmed (Samples at 50,000 ng/mL (highest concentration tested) in neat serum quantify >ULOQ). Dilution linearity confirmed for 1:10 and 1:100 beyond MRD (i.e. 1:1000 and 1:10000 total dilution). Range of observed bias: -20.92% to -11.44%.	Tables 30 and 31 of report MOR208L016
Bench-top/process stability	Stable 4 hours at RT after a freezing period at -20°C or -80°C in pooled human serum from healthy volunteers, or from CLL patients, or from DLBCL patients (Specification: At least 2 of 3 samples at each QC level (LQC and HQC) within ± 20.00% deviation from nominal and %CV < 20%).	Table 38 of report MOR208L016 (healthy volunteers); Table 39 of report MOR208L016 (CLL patients); Table 40 of report MOR208L016 (DLBCL patients)
Freeze-Thaw stability	Stable after 5 freeze (at -20°C or -80°C) and thaw (RT) cycles in pooled human serum from healthy volunteers, or from CLL patients, or from DLBCL patients (Specification: See Bench-top/process stability).	Table 41 of report MOR208L016 (healthy volunteers); Table 42 of report MOR208L016 (CLL patients); Table 43 of report MOR208L016 (DLBCL patients)
Long-term storage	Stable at least 719 days (pooled serum from CLL patients) / 725 days (pooled serum from DLBCL patients) / 728 days (pooled serum from healthy volunteers) at -20°C and -80°C.	Tables 44-49 of report MOR208L016; Tables 21-29 of MOR208L016 Amendment 1
Parallelism	Confirmed within PK sample assessment in clinical study C203. 3 study samples diluted to three concentrations within the quantifiable range. %CV across dilutions ≤ 3.47%.	Table 14 of PK bioanalytical report C203
Carry over	Not applicable	Not applicable

Method performance in study C203 INTERIM BIOANALYTICAL REPORT: Quantification of MOR00208 in Human Serum Samples of Clinical Study C203 by using a Ligand Binding Assay with Electrochemiluminescence (ECL) Detection		
Assay passing rate	82/100 runs (82.0%) passed	Table 7 of PK bioanalytical report C203
Standard curve performance	• Cumulative bias range: not calculated • Cumulative precision (%CV): not calculated	Table 8 of PK bioanalytical report C203
QC performance[a]	• Cumulative bias range: -5.26% to 2.24% • Cumulative precision (%CV): ≤ 52.82% • Total Error: not calculated	Table 10 of PK bioanalytical report C203
Method reproducibility	Incurred sample reanalysis (ISR) was performed in 150/1420 (10.6%) of study samples and 120/150 (80.0%) of ISR samples met the pre-specified criteria.	Table 12 of PK bioanalytical report C203
Study sample analysis/ stability	Length of storage for Standards/QCs: Standards were prepared freshly for each run. QC samples were stored at -80°C as study samples and used within the validated long-term stability period. Length of storage for study samples: All study samples were analyzed within the validated long term stability, i.e. 725 days at -20°C and -80°C in DLBCL serum.	

[a] Statistics excluded rejected runs. In addition, a “Very High QC sample” was analyzed in case study samples were diluted beyond MRD in a run. The Very High QC sample dilution was performed in an identical manner as the study samples to ensure correct sample handling.

APPENDIX 4. SUMMARY OF CROSS-VALIDATION RESULTS (2ND-GENERATION PK ASSAY, METHOD VALIDATION MOR208L027)

Bioanalytical method validation report name and hyperlink	Method validation report MOR208L027, entitled: "PARTIAL METHOD VALIDATION STUDY REPORT: Partial validation of an ECL method for the determination of MOR00208 (CMC2/CMC4 production process) in human serum from healthy volunteers"
Changes in method	Additional precision and accuracy runs (3 runs per CMC material) using tafasitamab from CMC2 production process [Development Standard 01 (MP1-01; DS01)] and CMC4 production process [Working Standard 01 (MP1-01; WS01)] for preparation of QCs. Calibration standards were prepared with tafasitamab from CMC3 production process [Development Standard 02 (MP1-01; DS02)].
New validated assay range if any	Same assay range as in validations MOR208L013 and MOR208L016 (2nd-generation PK assay)

Validation parameters	**Cross-validation performance**		**Source location**
Standard calibration curve performance during accuracy & precision	Cumulative accuracy (%bias) in standard calibrators from LLOQ to ULOQ	Not calculated	Table 4 of report MOR208L027
	Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ	Not calculated	Table 4 of report MOR208L027
QCs performance during accuracy & precision	Cumulative accuracy (%bias) in 5 QCs	-17.23% to -1.62% (CMC2); -13.64% to -3.03% (CMC4)	Tables 10 and 11 of report MOR208L027
	Inter-batch %CV	≤ 8.52% (CMC2); ≤ 5.60% (CMC4);	Tables 10 and 11 of report MOR208L027
	Percent total error	≤ 19.94% (CMC2); ≤ 19.13% (CMC4);	Tables 10 and 11 of report MOR208L027
Cross-validation	Not applicable	Not applicable	Not applicable
List other parameters	Not applicable	Not applicable	Not applicable

APPENDIX 5. VALIDATED PERFORMANCE OF THE 1ST- AND 2ND-GENERATION TAFASITAMAB ADA ASSAYS

Assay	**1st generation**	**2nd generation**	**2nd generation**
Validation Study Number	**171761 (including Addendum I and Addendum II)**	**MOR208L010**	**MOR208L017**
Applicable Clinical Studies	**5574-01**	**C201 and C202**	**C205**
Assay Format	ECL-based bridging assay	ECL-based bridging assay	ECL-based bridging assay
Assay Buffer	PBS-T / 1%BSA	PBS-T / 1% BGG	PBS-T / 1% BGG
Wash Buffer	1 x PBS with 0.05% Tween-20	1 x PBS with 0.05% Tween-20	1 x PBS with 0.05% Tween-20
Labelled tafasitamab	MOR00208-Biotin (Biotinylated tafasitamab) and MOR00208-STAG (Sulfo-tagged tafasitamab)	MOR00208-Biotin (Biotinylated tafasitamab) and MOR00208-STAG (Sulfo-tagged tafasitamab)	MOR00208-Biotin (Biotinylated tafasitamab) and MOR00208-STAG (Sulfo-tagged tafasitamab)
Sample pre-treatment	Acid Dissociation	Acid Dissociation	Acid Dissociation
Positive Control (PC)	Cynomolgus monkey anti-tafasitamab antibodies (polyclonal, purified against tafasitamab)	Primary PC: 228M-9C3-A6 (Protein G purified mouse monoclonal anti-idiotypic tafasitamab antibody). Secondary PC: Cynomolgus monkey anti-tafasitamab antibodies (polyclonal, purified against tafasitamab)	Primary PC: 228M-9C3-A6 (Protein G purified mouse monoclonal anti-idiotypic tafasitamab antibody). Secondary PC: Cynomolgus monkey anti-tafasitamab antibodies (polyclonal, purified against tafasitamab)
Pooled Negative Control (PNC)	Pooled normal human serum	Pooled normal human serum	Pooled normal human serum
Confirmatory Molecule	Tafasitamab (from CMC1 production process) (100 µg/mL)	Tafasitamab (from CMC2 production process) (100 µg/mL)	Tafasitamab (from CMC3 production process) (100 µg/mL)
Specificity Molecule 1	MOR00208hIgG1 (100 µg/mL)	MOR00208hIgG1 (100 µg/mL)	MOR00208hIgG1 (100 µg/mL)
Specificity Molecule 2	MOR00208hIgG1/2 (100 µg/mL)	MOR00208hIgG1/2 (100 µg/mL)	MOR00208hIgG1/2 (100 µg/mL)
Matrix	Pooled Human Serum	Pooled Human Serum	Pooled Human Serum
MRD	1:20 (5% serum final)	1:20 (5% serum final)	1:20 (5% serum final)
QC concentrations (High/Low)	5,000 ng/mL (HPC); 50.00 ng/mL (LPC) Cynomolgus monkey anti-tafasitamab	5,000 ng/mL (HPC); 50.00 ng/mL (LPC) for 228M-9C3-A6; 2,500 ng/mL (HPC); 40.00 ng/mL (LPC) for Cynomolgus monkey anti-tafasitamab	5,000 ng/mL (HPC); 50.00 ng/mL (LPC) for 228M-9C3-A6; 5,000 ng/mL (HPC); 50.00 ng/mL (LPC) for Cynomolgus monkey anti-tafasitamab
Screening Cut Point (5% FPR)	0.912 (NHL) (#)	1.24 (normal human serum); 1.28 (NHL)	1.24 (normal human serum); 1.20 (DLBCL); 1.21 (CLL)
Confirmatory Cut Point (0.1% FPR)	6.70% (NHL) (#)	19.7% (normal human serum), 18.6% (NHL)	21.0% (normal human serum); 21.7% (DLBCL); 20.8% (CLL)
End-Point-Titer Cut Point	Same as Screening Cut Point	Same as Screening Cut Point	Same as Screening Cut Point

Assay	**1st generation**	**2nd generation**	**2nd generation**
Validation Study Number	**171761 (including Addendum I and Addendum II)**	**MOR208L010**	**MOR208L017**
Applicable Clinical Studies	**5574-01**	**C201 and C202**	**C205**
Specificity Cut Point (MOR00208-hIgG1)	12.2% (*)	15.6% (normal human serum), 17.6% (NHL)	21.3% (normal human serum); 21.1% (DLBCL); 22.1% (CLL)
Specificity Cut Point (MOR00208-hIgG1/2)	14.6% (*)	18.6% (normal human serum), 15.7% (NHL)	20.3% (normal human serum); 20.5% (DLBCL); 22.3% (CLL)
Sensitivity (Mean) (Screening assay)	2.44 ng/mL (Cynomolgus monkey anti-tafasitamab)	11.4 ng/mL (228M-9C3-A6) 11.4 ng/mL (Cynomolgus monkey anti-tafasitamab)	7.58 ng/mL (228M-9C3-A6) 7.90 ng/mL (Cynomolgus monkey anti-tafasitamab)
Sensitivity (95% CI) (Confirmatory assay)	Not applicable	Not applicable	Not applicable
INTRA-ASSAY PRECISION (%CV)	2.62 (LPC); 3.00 (HPC); 1.67 (PNC) (#)	2.20 (LPC); 2.61 (HPC); 2.66 (PNC)	2.23 (HPC); 3.45 (LPC); 3.49 (PNC)
INTER-ASSAY PRECISION (%CV)	4.07 (LPC); 9.57 (HPC); 7.50 (PNC) (#)	10.2 (LPC); 17.5 (HPC); 15.7 (PNC)	19.3 (HPC); 14.8 (LPC); 15.9 (PNC)
Plate acceptance criteria for sample assessment	LPC (ratio to PNC) ≥ 2.14 (#) HPC (ratio to PNC) ≥ 126 (#) PNC (Raw Signal) ≤ 260 (#)	LPC (ratio to PNC) ≥ 1.86 HPC (ratio to PNC) ≥ 74.7 PNC (Raw Signal) ≤ 221	LPC (ratio to PNC) ≥ 1.48 HPC (ratio to PNC) ≥ 72.2 PNC (Raw Signal) ≤ 267
Selectivity (Recovery, assessed in screening assay using individual lots of serum)	9/10 individual lots (NHL) at LPC within +/- 25% difference from control (Cynomolgus monkey anti-tafasitamab)	10/10 individual lots (for both normal human serum and NHL) at LPC and HPC within +/- 25% difference from control (Cynomolgus monkey anti-tafasitamab)	At least 8/10 individual lots (for normal human serum, DLBCL, CLL) at LPC and HPC within +/- 25% difference from control (Cynomolgus monkey anti-tafasitamab)
FREE DRUG INTERFERENCE Conc. of tafasitamab tolerated (i.e. still resulting in a screening-positive signal):	At 5,000 ng/mL PC: 50 µg/mL tafasitamab At 50 ng/mL PC: 15.8 µg/mL tafasitamab (Cynomolgus monkey anti-tafasitamab)	At 2,500 ng/mL PC: 50 µg/mL tafasitamab At 40 ng/mL PC: 1 µg/mL tafasitamab (Cynomolgus monkey anti-tafasitamab)	At 5,000 ng/mL PC: 100 µg/mL tafasitamab At 500 ng/mL PC: 50 µg/mL tafasitamab At 50 ng/mL PC: 50 µg/mL tafasitamab (Cynomolgus monkey anti-tafasitamab)

Assay	**1st generation**	**2nd generation**	**2nd generation**
Validation Study Number	**171761 (including Addendum I and Addendum II)**	**MOR208L010**	**MOR208L017**
Applicable Clinical Studies	**5574-01**	**C201 and C202**	**C205**
STABILITY	Cynomolgus monkey anti-tafasitamab: Stable for 3 cycles freeze (-70°C)/thaw (ambient temperature) Stable for 18 hours, benchtop (ambient temperature)	Cynomolgus monkey anti-tafasitamab: Stable for 3 cycles freeze (-70°C)/thaw (ambient temperature) Stable for 23 hours 15 minutes, benchtop (ambient temperature) 228M 9C3-A6: Stable for 3 cycles freeze (-70°C)/thaw (ambient temperature) Not Stable for 23 hours 15 minutes, benchtop (ambient temperature); but stable for 4 hours benchtop	Cynomolgus monkey anti-tafasitamab: Stable for 3 cycles freeze (-70°C)/thaw (ambient temperature) Stable for 23 hours 15 minutes, benchtop (ambient temperature) 228M 9C3-A6: Stable for 3 cycles freeze (-70°C)/thaw (ambient temperature) Stable for 4 hours, benchtop (ambient temperature)
Hemolysis and Lipemia Assessment	Not applicable	Not applicable	Not applicable

* Determined in Validation 171761 Addendum I. However, the specificity tier of the ADA assay was not performed in clinical study 5574-01.

Determined in Validation 171761 Addendum II and used during ADA sample assessment in 5574-01.

APPENDIX 6. VALIDATED PERFORMANCE OF 3RD-GENERATION TAFASITAMAB ADA ASSAY USED FOR SCREENING, CONFIRMATORY, SPECIFICITY & TITRATION STEPS

Assay	**3rd-generation ADA assay**
Validation study Nr.	**MOR208L024 incl. Addendum I and Addendum II**
Applicable Clinical Studies	**C203 and C107**
Assay Format	ECL-based bridging assay, employing solid-phase extraction followed by acid dissociation (SPEAD) sample pre-treatment.
Assay Buffer	PBS-T / 1%BSA
Wash Buffer	1 x Tris Buffered Saline with 0.05% Tween-20
Labelled tafasitamab	MOR00208-Biotin (Biotinylated tafasitamab) and MOR00208-STAG (Sulfo-tagged tafasitamab)
Sample pre-treatment	Solid-phase extraction followed by acid dissociation (SPEAD)
Positive Control (PC)	Primary PC: 6B11-E5 (Protein G purified mouse monoclonal idiotypic anti-tafasitamab antibody) Secondary PC: Cynomolgus anti-tafasitamab antibodies (polyclonal, purified against tafasitamab; only used for sensitivity and drug tolerance assessments)
Pooled Negative Control (PNC)	Pooled Normal Human Serum
Confirmatory Molecule	Tafasitamab (from CMC3 production process) (100 µg/mL)
Specificity Molecule #1	MOR00208-hIgG1 (100 µg/mL)
Specificity Molecule #2	MOR00208-hIgG1/2 (100 µg/mL)
Matrix	Pooled Human Serum
MRD	Sample dilution ~1:3 during SPEAD pre-treatment
QC concentrations (High/Mid/Low positive controls)	1,000 ng/mL / 100 ng/mL / 2.00 ng/mL
Method Instrument	MSD QuickPlex SQ 120
Screening Cut Point (5% FPR), (DLBCL samples from study C203) *	1.14
Confirmatory Cut Point (1% FPR), (DLBCL samples from study C203) *	19.1%
End-Point-Titer Cut Point (0.1% FPR), (DLBCL samples from study C203) *	1.31
Specificity Cut Point (MOR00208-hIgG1) (DLBCL)	19.7%
Specificity Cut Point (MOR00208-hIgG1/2) (DLBCL)	20.9%
Sensitivity (95% CI) (Screening assay)	0.398 ng/mL 6B11-E5; 1.29 ng/mL Cynomolgus anti-tafasitamab

<table>
<tr><td>Assay</td><td colspan="4">3rd-generation ADA assay</td></tr>
<tr><td>Validation study Nr.</td><td colspan="4">MOR208L024 incl. Addendum I and Addendum II</td></tr>
<tr><td>Applicable Clinical Studies</td><td colspan="4">C203 and C107</td></tr>
<tr><td>Sensitivity (95% CI) (Confirmatory assay)</td><td colspan="4">0.606 ng/mL 6B11-E5; 1.83 ng/mL Cynomolgus anti-tafasitamab</td></tr>
<tr><td>INTRA-ASSAY PRECISION Range in biological matrix (%CV) (over n = 84 runs)</td><td>HPC
0.471-4.44</td><td>MPC
0.430-2.80</td><td>LPC
0.507-4.50</td><td>PNC
0.609-3.72</td></tr>
<tr><td>INTER-ASSAY PRECISION in biological matrix (%CV) (over n = 84 runs, screening assay)</td><td>HPC
23.8</td><td>MPC
20.6</td><td>LPC
11.8</td><td>PNC
11.3</td></tr>
<tr><td>INTER-ASSAY PRECISION in biological matrix (%CV) (over n = 24 runs, screening assay) (new conjugates, MOR208L024 Addendum I) #</td><td>HPC
14.4</td><td>MPC
13.9</td><td>LPC
9.74</td><td>PNC
12.3</td></tr>
<tr><td>Plate acceptance criteria for sample assessment</td><td colspan="4">HPC normalized signal ≥ 215
MPC normalized signal ≥ 26.2
LPC normalized signal ≥ 1.43
PNC raw signal ≤ 148</td></tr>
<tr><td>Plate acceptance criteria for sample assessment (new conjugates, MOR208L024 Addendum I) #</td><td colspan="4">HPC normalized signal ≥ 309
MPC normalized signal ≥ 33.0
LPC normalized signal ≥ 1.46
PNC raw signal ≤ 231</td></tr>
<tr><td>Selectivity (Recovery, assessed in screening and confirmatory assay using individual lots of serum)</td><td colspan="4"><u>Normal human serum:</u>
HPC (1000 ng/mL), 10/10 lots assessed positive
LPC (2.00 ng/mL), 10/10 lots assessed positive
<u>DLBCL human serum:</u>
HPC (1000 ng/mL), 10/10 lots assessed positive
LPC (2.00 ng/mL), 10/10 lots assessed positive</td></tr>
<tr><td>FREE DRUG INTERFERENCE
Concentration of tafasitamab tolerated (i.e. still resulting in a screening-positive signal):

[Note: Free drug interference with 6B11-E5 during validation MOR208L024; with Cynomolgus anti-tafasitamab antibodies during Addendum II to MOR208L024]</td><td colspan="4">At 1,000 ng/mL 6B11-E5: > 1,000 µg/mL tafasitamab
At 100 ng/mL 6B11-E5: > 1,000 µg/mL tafasitamab
At 2.00 ng/mL 6B11-E5: at 57.7 µg/mL tafasitamab

At 1,000 ng/mL Cynomolgus anti-tafasitamab:1,000 µg/mL tafasitamab
At 100 ng/mL Cynomolgus anti-tafasitamab: 120 µg/mL tafasitamab
At 5.00 ng/mL Cynomolgus anti-MOR00208: 12.5 µg/mL MOR00208-CMC3</td></tr>
</table>

Assay	**3rd-generation ADA assay**
Validation study Nr.	**MOR208L024 incl. Addendum I and Addendum II**
Applicable Clinical Studies	**C203 and C107**
STABILITY (%difference from fresh control) of 6B11-E5 in human serum	5 cycles freeze (-70°C)/thaw (ambient temperature): LPC: -8.13 HPC: -8.02 4 hours, benchtop (ambient temperature): LPC: 5.17 HPC: -13.7
Prozone	No hook effect was observed by spiking the positive control in 100% human serum at a concentration of 200,000 ng/mL followed by 3-fold serial dilutions in 100% human serum.
Confirmatory Testing with tafasitamab from CMC2 or CMC4 production process at 100 µg/mL	All (3/3) samples were above the confirmatory cut point of 12.0% at the HPC and LPC levels. All (3/3) samples were below the confirmatory cut point of 12.0% at the PNC level.
Confirmatory Testing with Human Gamma Globulin	At least 2/3 samples spiked with Human Gamma Globulin instead of tafasitamab were below the confirmatory cut point of 12.0% at the HPC, LPC, and PNC levels.
Interference Testing with Concomitant Drugs	No interference observed with 1.00 µg/mL of Lenalidomide, since 3/3 samples at HPC and LPC levels were assessed positive and 3/3 PNC samples were assessed negative in screening and confirmatory setup.
Hemolysis and Lipemia Assessment	No effect was observed with 2.5% or 5.00% hemolysate or 2% (v/v) Intralipid® 20% Emulsion when spiked at the HPC and LPC concentration.

* Note that Screening, Confirmatory and End-Point-Titer cut points were re-established and used for sample assessment in C203 as new batches of conjugates [MOR00208-Biotin (Biontinylated tafasitamab) and MOR00208-STAG (Sulfo-tagged tafasitamab)] were implemented into the method. For this purpose, baseline study samples from clinical study C203 were used. The initially determined values using DLBCL individual sera in MOR208L024 were: Screening Cut Point = 1.05; Confirmatory Cut Point = 9.98%; End-Point-Titer cut point = 1.12.

Note that acceptance criteria for positive control and pooled negative control (PNC) were re-established as new conjugates [MOR00208-Biotin (Biontinylated tafasitamab) and MOR00208-STAG (Sulfo-tagged tafasitamab)] were implemented into the method. See Addendum I to MOR208L024.

APPENDIX 7. VALIDATED PERFORMANCE OF 4TH-GENERATION TAFASITAMAB ADA ASSAY USED FOR SCREENING, CONFIRMATORY, SPECIFICITY & TITRATION STEPS

Bioanalytical method validation report name, amendments, and hyperlinks	MOR208L055: Immunoassay Validation Report for the Detection of Anti-Tafasitamab (Anti-MOR00208) Antibodies in Human Serum by an ECL assay Employing SPEAD
Method description	Anti-tafasitamab antibodies are detected in human serum using an ECL based bridging assay utilizing MesoScale Discovery® technology. The samples are initially pretreated with acid to remove drug product potentially present and to increase the drug tolerance of the assay using a SPEAD method.
PC	Primary positive control: 6B11-E5 (Protein G purified mouse monoclonal anti-idiotypic MOR00208 antibody) Secondary positive control: Affinity purified rabbit polyclonal anti-MOR00208 antibody (tested in drug tolerance and sensitivity only) To monitor the performance of the method, the PC antibody was spiked into the negative control at the following concentrations: Part 1 experiments: 1000 (HPC) and 2.00 (LPC) ng/mL Part 2 experiments: 1000 (HPC), 3.40 (sLPC/cLPC), 2.90 (sLPC/cLPC), 2.40 (sLPC/cLPC), and 2.00 (sLPC/cLPC) ng/mL Part 3 experiments: 1000 (HPC), 100 (MPC), 4.00 (cLPC), and 2.40 (sLPC/cLPC) ng/mL
MRD	≈ 11-fold

Parameter	**Results**		
Source and reagents	**Reagent**	**Manufacturer/ Supplier**	**Lot Number**
	6B11-E5 (Protein G purified mouse monoclonal anti-idiotypic MOR00208 antibody) **(Positive Control #1)**	MorphoSys (produced at [redacted])	[redacted] IDBS ID:[redacted]
	Affinity purified rabbit polyclonal anti-MOR208 **(Positive Control #2)**	MorphoSys (produced at [redacted])	[redacted] IDBS ID: [redacted]
	Pooled human serum **(Negative Control)**	Pooled at [redacted]	Reference [redacted] IDBS ID: [redacted]
	Streptavidin coated high-binding plates with SuperBlock **(Streptavidin Plate)**	[redacted]	[redacted] IDBS ID: [redacted]
			[redacted] IDBS ID: [redacted]
			[redacted] IDBS ID: [redacted]
	MOR00208-CMC4 (Reference Material WS01/CMC4) **(Confirmatory Drug)**	[redacted]	[redacted] IDBS ID: [redacted]
	MOR00208-CMC4-Biotin **(Biotin Conjugate)**	Labeled at [redacted]	[redacted] IDBS ID: [redacted]

Parameter	Results		
	MOR00208-CMC4-STAG **(Ruthenium Conjugate)**	Labeled at [redacted]	[redacted] IDBS ID: [redacted]
	MOR00208h_IgG1 **(Specificity Reagent)**	MorphoSys	[redacted]
			[redacted] IDBS ID: [redacted]
	MOR00208h_IgG1/2 **(Specificity Reagent)**	MorphoSys	[redacted]
			[redacted] IDBS ID: [redacted]
	Rituximab **(Rituxan)** (used for interference testing)	[redacted]	[redacted] IDBS ID: [redacted]
	Individual lots of normal human serum (male)	[redacted]	[redacted] and [redacted] IDBS ID: [redacted] and [redacted]
			[redacted] IDBS ID: [redacted], and [redacted]
	Individual lots of normal human serum (female)	[redacted]	[redacted], [redacted], and [redacted] IDBS ID: [redacted], [redacted], and [redacted]
			[redacted] IDBS ID: [redacted]
			[redacted] IDBS ID: [redacted]
	Individual lots of DLBCL human serum	[redacted]	[redacted], [redacted], [redacted], [redacted], [redacted], [redacted], [redacted], and [redacted] IDBS ID: [redacted]
	Individual lots of FL human serum	[redacted]	[redacted] IDBS ID: [redacted]

Validation parameters	Method Validation Summary		Source Location
Screening cut point	To determine a screening cut point factor, 50 individual human serum samples were analyzed on 3 different days by 2 analysts for 6 values for each sample. The signal to noise for each sample was calculated as the response divided by the mean Negative-QC response on each plate. The dataset (after removal of all outliers) was determined to be not normally distributed by Shapiro-Wilk and skewness tests; therefore, a nonparametric cut point factor was calculated.	1.20	MOR208L055 Appendix D

Validation parameters	Method Validation Summary		Source Location
Confirmatory cut point	To determine the confirmatory cut point, 50 individual serum samples were analyzed in the presence and absence of excess tafasitamab on 6 runs by 2 analysts for 6 reportable values per sample. The percent inhibition between the tafasitamab-spiked sample and the unspiked sample was utilized to determine the confirmatory cut point. The dataset was determined to be normally distributed by Shapiro-Wilk and skewness tests.	30.7%	MOR208L055 Appendix D
End point titer cut point	The endpoint titer cut point was determined from the data generated for determination of the screening cut point factor, with the exception that a 99.9% confidence interval was utilized to calculate the end point titer cut point.	2.28	MOR208L055 Appendix D
Sensitivity	To determine the screening assay sensitivity, a 4-parameter logistic regression was performed using the S/N and concentration. The concentration of the PC antibody producing an assay response equal to the PSCP (intersection of the regression line with the plate-specific screening cut point) was calculated for each curve. These individual PC concentrations were averaged and reported as the Mean PC concentration at the SCP. The sLCP concentration was reported from all runs as follows: **sLPC = Mean PC Concentration at SCP+ (t0.01,df × SD)** Additionally, the sensitivity at a confidence level of 95% upper confidence level was calculated using the equation below: **Sensitivity at 95% Upper Confidence Level = Mean SCP Cone + (l.645*SD)** To determine the confirmatory assay sensitivity, a 4-parameter logistic regression was performed using the % Inhibition and concentration. The concentration of the PC antibody producing an assay response equal to the CCP (intersection of the regression line with the confirmatory cut point) was calculated for each curve. These individual PC concentrations were averaged and reported as the Mean PC concentration at the CCP. The cLPC concentration was reported from all runs as follows: **cLPC = Mean PC Concentration at CCP + (t0.01,df × SD)** Additionally, the sensitivity at a confidence level of 95% upper confidence level was calculated using the equation below: **Sensitivity at 95% Upper Confidence Level = Mean CCP Cone + (1.645*SD)**	1.051 ng/mL 6B11-E5; 1.57 ng/mL affinity purified rabbit polyclonal anti-tafasitamab in the screening assay 1.710 ng/mL 6B11-E5; 1.67 ng/mL affinity purified rabbit polyclonal anti-tafasitamab	MOR208L055 Appendix D

Validation parameters	Method Validation Summary		Source Location
Determination of sLPC/cLPC concentrations	The sLPC was rounded to the nearest whole number (1.40 ng/mL). The cLPC was rounded to the nearest whole number (2.40 ng/mL). The change in concentrations is not significant and the shift is not anticipated to modify the intended purpose of monitoring the lower bound of the assay. The adjusted LPC concentration of 2.40 ng/mL was selected for use as both the screening and confirmatory LPC. The sLPC at 2.40, 2.90, and 3.40 ng/mL and the cLPC at 2.40 ng/mL did not meet all the criteria on Runs 171-173. The sLPC/cLPC at 2.40, 2.90, and 3.40 ng/mL met the criteria on Runs 188-190. The sLPC to be used for future analyses was set at 2.40 ng/mL. Due to inconsistent results with the 2.40 ng/mL cLPC, the concentration was adjusted to 4.00 ng/mL.	Screening LPC 1.406 ng/mL Confirmatory LPC 2.373 ng/mL	MOR208L055 Appendix D
Drug tolerance (Positive Control 6B11-E5)	Four antibody levels (2.40, 4.00, 100, and 1000 ng/mL) were spiked with 6 different levels of tafasitamab (1000, 750, 500, 250, 100, and 0.00 µg/mL) to evaluate the drug tolerance of the assay.	sLPC (2.40 ng/mL) can be detected in the presence of up to 100 µg/mL tafasitamab (MOR00208-CMC4) in the screening assay. cLPC (4.00 ng/mL) cannot be detected in the presence of 100 µg/mL tafasitamab (MOR00208-CMC4) in the confirmatory assay. MPC (100 ng/mL) can be detected in the presence of up to 750 µg/mL tafasitamab (MOR00208-CMC4) in both the screening and confirmatory assays. HPC (1000 ng/mL) can be detected in the presence of up to 1000 µg/mL tafasitamab (MOR00208-CMC4) in both the screening and confirmatory assays.	MOR208L055 Table 31
Drug tolerance positive control affinity purified rabbit polyclonal anti-tafasitamab	Three antibody levels (10.0, 100, and 1000 ng/mL) were spiked with 6 different levels of tafasitamab (1000, 750, 500, 250, 100, and 0.00 µg/mL) to evaluate the drug tolerance of the assay.	PC (10.0 ng/mL) cannot be detected in the presence of 100 µg/mL tafasitamab in both the screening and confirmatory assays. MPC (100 ng/mL) can be detected in the presence of up to 250 µg/mL tafasitamab in both the screening and confirmatory assays. HPC (1000 ng/mL) can be detected in the presence of up to 1000 µg/mL tafasitamab in both the screening and confirmatory assays.	MOR208L055 Table 32

<table>
<tr><th>Validation parameters</th><th>Method Validation Summary</th><th>Source Location</th></tr>
<tr><td>Precision</td><td>Screening assay:
Precision of the response data was determined by the analysis of the Negative-QC, Low-QC, Medium-QC, and High-QC, which were each measured in 6 sets run on 1 run to assess within-run precision. The response of the controls from all validation runs was used to assess between-run precision.
Confirmation assay:
Precision of the percent inhibition was determined by the analysis of the Negative-QC, Low-QC, Medium-QC, and High-QC, which were each measured in 6 sets run on 1 run to assess within-run precision. The percent inhibition of the controls from all validation runs were, as follows:
<table><tr><td>INTRA-ASSAY PRECISION (%CV) (screening assay)</td><td>HPC: 8.7%, MPC: 5.9%, sLPC (2.40 ng/mL): 2.1%, PNC: 7.1%</td></tr><tr><td>INTER-ASSAY PRECISION (%CV) (screening assay)</td><td>HPC: 20.3%, MPC: 23.8%, sLPC (2.40 ng/mL): 14.5%, PNC: 19.9%</td></tr><tr><td>INTRA-ASSAY PRECISION (%CV) (confirmatory assay)</td><td>HPC: 0.1%, MPC: 0.4%, cLPC (4.00 ng/mL): 8.2%</td></tr><tr><td>INTER-ASSAY PRECISION (%CV) (confirmatory assay)</td><td>HPC: 0.2%, MPC: 1.6%, cLPC (4.00 ng/mL): 16.2%</td></tr></table></td><td>MOR208L055

Table 24

Tables 10, 23

Tables 24, 25

Table 15</td></tr>
<tr><td>Selectivity and matrix effect</td><td>Selectivity was evaluated by spiking PC at the Low-QC level into normal human serum samples, DLBCL human serum samples, and FL human serum samples, as well as analyzing the unspiked sample in the same matrix.
Normal human serum
In the screening assay, the unspiked matrix was not assessed as the preparation control tested positive. 10/10 sources (100%) spiked at the sLPC (2.40 ng/mL) screened positive.
In the confirmatory assay, 9/10 (90.0%) of the unspiked matrix tested negative and the sources spiked at the cLPC (2.40 ng/mL) were not assessed as the preparation control tested negative.
In the screening assay, 7/10 sources (70.0%) of the unspiked matrix tested as negative (Reference Deviation 2) and 10/10 sources (100%) spiked at the sLPC (2.40 ng/mL) tested positive.
In the confirmatory assay, 10/10 sources (100%) of the unspiked matrix tested as negative and 9/10 sources (90.0%) spiked at the cLPC (4.00 ng/mL) tested positive.
Diffuse large-b-cell lymphoma human serum
In the screening assay, 8/9 sources (88.9%) of the unspiked matrix tested as negative and 9/9 sources (100%) spiked at the sLPC (2.40 ng/mL) tested positive.
In the confirmatory assay, 8/9 sources (88.9%) of the unspiked matrix tested as negative and 9/9 sources (100%) spiked at the cLPC (4.00 ng/ml) tested positive.
Follicular lymphoma human serum
Runs 200-209: In the screening assay, 10/10 sources (100%) of the unspiked matrix tested as negative and 9/10 sources (90.0%) spiked at the sLPC (2.40 ng/mL) tested positive.
In the confirmatory assay, 10/10 sources (100%) of the unspiked matrix tested as negative and 10/10 sources (100%) spiked at the cLPC (4.00 ng/mL) tested positive.
The assay was considered selective for anti-tafasitamab antibodies.</td><td>MOR208L055

Table 26

Table 27

Table 28</td></tr>
<tr><td>Interference and specificity</td><td>Evaluated in the screening and confirmatory assays by measuring the impact of 0.00 µg/mL and 500 µg/mL rituximab. Samples were assessed for positivity by comparing against the respective screening and confirmatory cut points. At least two-thirds of each PC level should be above the respective cut point and at least two-thirds of each negative control should be below the cut point to be considered an absence of interference. All PC levels met the acceptance criteria in both the screening and confirmatory assays</td><td>MOR208L055
Table 33</td></tr>
</table>

Validation parameters	Method Validation Summary	Source Location
Hemolysis effect	High hemolysis level tested (6%) In the screening assay, 5 of 5 sources (100%) of the unspiked matrix tested as negative and 4 of 5 sources (80.0%) spiked at the sLPC (2.40 ng/mL) tested positive. In the confirmatory assay, 5 of 5 sources (100%) of the unspiked matrix tested as negative and 1 of 5 sources (20.0%) spiked at the cLPC (4.00 ng/mL) tested positive; therefore, there are hemolysis effects in the confirmatory assay.	MOR208L055 Table 29
Lipemic effect	High lipemic level tested (2%) In the screening assay, 3 of 5 sources (60.0%) of the unspiked matrix tested as negative and 4 of 5 sources (80.0%) spiked at the sLPC (2.40 ng/mL) tested positive. In the confirmatory assay, 5 of 5 sources (100%) of the unspiked matrix tested as negative and 5 of 5 sources (100%) spiked at the cLPC (4.00 ng/mL) tested positive; therefore, it was concluded that lipemia does not have an impact on either the screening or the confirmatory assay.	MOR208L055 Table 30
Hook effect	An ultra-high concentration of PC stock (200,000 ng/mL) prepared in human serum was diluted 3-fold with blank matrix. Samples were analyzed and the data were graphed as the theoretical PC concentration versus the S/N ratio. For the results to be acceptable, all concentrations above the PCL need to be determined positive in the screening and confirmatory assay format. The experiment met acceptance criteria thus demonstrating that no prozone or hook effect occurred.	MOR208L055 Table 22
Benchtop stability of PC	Samples of anti-tafasitamab antibodies at Low-QC and High-QC levels in pooled normal human serum were prepared and stored at ambient temperature for 24 hours 10 minutes before analysis. The results met the acceptance criteria.	MOR208L055 Table 34
Freeze-thaw stability of PC	Samples of anti-tafasitamab antibodies at Low-QC and High-QC levels in pooled normal human plasma were prepared and stored at −70°C and then were subjected to 15 freeze-thaw cycles. The results met the acceptance criteria.	MOR208L055 Table 35
Long-term storage	Due to the surrogate nature of the PC, long-term stability of the PC may not reflect the stability observed in samples. For this reason and based on the known stability of antibodies in matrix. ADA sample stability assessments using ADA PCs including long-term, freeze/thaw, and short-term stability at various temperatures will not be performed during validation and shall not be used to interpret stability of study samples.	Not applicable

目次

略語一覧 4
1. 背景及び概観 8
1.1. 背景 8
1.2. 臨床薬理試験プログラムと解析の概括評価 8
2. 個々の試験結果の要約 15
2.1. 5574-01 試験 15
2.1.1. 試験デザイン及び方法 15
2.1.2. 結果 15
2.1.3. 結論 19
2.2. 102 試験 19
2.2.1. 試験デザイン及び方法 19
2.2.2. 結果 20
2.2.3. 結論 24
2.3. C201 試験 24
2.3.1. 試験デザイン及び方法 24
2.3.2. 結果 25
2.3.3. 結論 28
2.4. C202 試験 29
2.4.1. 試験デザイン及び方法 29
2.4.2. 結果 29
2.4.3. 結論 31
2.5. C203 試験 31
2.5.1. 試験デザイン及び方法 31
2.5.2. 結果 32
2.5.3. 結論 33
3. 全試験を通しての結果の比較と解析 34
3.1. In vitro 薬物代謝及び in vitro 薬物間相互作用並びに臨床的意義 36
3.2. 母集団薬物動態解析 36
3.2.1. 目的及び方法 36
3.2.2. 結果 38
3.2.3. 結論 43
3.2.4. R/R DLBCL 患者における薬物動態の民族間差 43
3.3. DLBCL 患者における曝露-反応関係 49
3.3.1. 臨床的有効性に関する曝露-反応関係 49

3.3.2. 臨床的安全性に関する曝露-反応関係 50
3.4. 薬力学 53
3.4.1. 5574-01 試験 54
3.4.2. C201 試験 56
3.4.3. C202 試験 56
3.4.4. C203 試験 57
3.5. 推奨用法用量の設定根拠 58
4. 特別な試験 59
4.1. タファシタマブの免疫原性 59
4.1.1. 薬物耐性レベルの評価 59
4.1.2. 免疫原性の結果 61
4.1.3. 抗薬物抗体が薬物動態に及ぼす影響の評価 63
5. 結論 64
6. 参考文献 65

表一覧

Table 1: 薬物動態、薬力学及び免疫原性に関連するタファシタマブの臨床試験 10
Table 2: 5574-01 試験：タファシタマブの 2 時間点滴静注後の主要な PK パラメータ（投与コホートごと） 17
Table 3: 5574-01 試験：3、6、9 及び 12 mg/kg 投与時の曝露と関連がない PK パラメータの要約 18
Table 4: 日本人及び外国人被験者の血清中タファシタマブのピーク濃度及びトラフ濃度 24
Table 5: C201 試験：初回投与時のタファシタマブ濃度から推定した薬物動態パラメータ 27
Table 6: C201 試験：薬物動態パラメータ（最終投与後の推定終末相半減期） 28
Table 7: C202 試験：初回投与時のタファシタマブ濃度から推定した薬物動態パラメータ 30
Table 8: 全試験を通して推定された薬物動態パラメータの要約 35
Table 9: 母集団薬物動態解析の対象となった被験者数及び濃度検体 37
Table 10: タファシタマブの最終モデルパラメータ推定値 39
Table 11: 12 mg/kg を投与した試験における曝露量推定値の要約統計量 40
Table 12: タファシタマブの CL 及び Vc に対する連続共変量効果の影響 41
Table 13: 日本人 R/R DLBCL 被験者と外国人 R/R DLBCL 被験者における連続共変量のベースライン値の比較 43
Table 14: 日本人 R/R DLBCL 被験者と外国人 R/R DLBCL 被験者におけるカテゴリカル共変量のベースライン値の比較 45
Table 15: 日本人 R/R DLBCL 被験者と外国人 R/R DLBCL 被験者における曝露量推定値 48
Table 16: 特に注目すべき有害事象（AESI）の要約（AUC_{28}、安全性解析対象集団） 51

Table 17: 解析対象とした臨床試験の末梢血 B 細胞数の要約 54
Table 18: 免疫原性評価結果の要約 62

図一覧

Figure 1: 102 試験のデザイン 20
Figure 2: 102 試験：日本人被験者におけるタファシタマブの血清中濃度-時間推移（平均値 ± SE）（片対数スケール） 21
Figure 3: 102 試験：日本人被験者における血清中タファシタマブのトラフ濃度-時間推移（平均値 ± SE）（片対数スケール） 21
Figure 4: 102 試験グループ 6：日本人被験者におけるタファシタマブの最高血清中濃度-時間推移（平均値 ± STD）（線形スケール） 22
Figure 5: 102 試験グループ 6：日本人被験者における血清中タファシタマブのトラフ濃度-時間推移（平均値 ± STD）（線形スケール） 22
Figure 6: C201 試験のデザイン 25
Figure 7: C201 試験：タファシタマブの血清中濃度-時間推移（平均 ± STD） 28
Figure 8: C202 試験：タファシタマブの血清中濃度-時間推移（平均 ± STD） 31
Figure 9: C203 試験のデザイン 32
Figure 10: C203 試験：タファシタマブの血清中濃度-時間推移（平均 ± STD） 33
Figure 11: タファシタマブの曝露量指標に対する共変量の単変量効果 42
Figure 12: 日本人 R/R DLBCL 被験者と外国人 R/R DLBCL 被験者における血清中濃度推移 46
Figure 13: 102 試験グループ 6 に含まれた被検者の濃度を推定したときの診断プロット 47
Figure 14: 102 試験グループ 6 のデータを用いた pcVPC の結果 47
Figure 15: C203 試験における ORR と AUC_{28} の E-R 関係 50
Figure 16: 5574-01 試験：コホート 1～6 の被験者における悪性 B 細胞数と非悪性 B 細胞数のベースラインからの相対的変化（中央値 ± 95% CI） 55
Figure 17: 5574-01 試験：コホート 6 継続投与期の被験者における悪性 B 細胞数と非悪性 B 細胞数のベースラインからの相対的変化（中央値 ± 95% CI） 55
Figure 18: C201 試験：B 細胞数のベースラインからの相対的変化（中央値 ± 95% CI） 56
Figure 19: C202 試験：B 細胞数のベースラインからの相対的変化（中央値 ± 95% CI） 57
Figure 20: C203 試験：B 細胞数のベースラインからの相対的変化（中央値 ± 95% CI） 57
Figure 21: C203 試験：末梢血 NK 細胞数のベースラインからの相対的変化（中央値 ± 95% CI） 58
Figure 22: タファシタマブの血清中トラフ濃度（来院日別及び試験別）と薬物耐性レベルとの比較 60
Figure 23: タファシタマブの血清中平均トラフ濃度推移（試験別） 61
Figure 24: タファシタマブ 12 mg/kg を投与した被験者における ADA 陽性被験者と ADA 陰性被験者を色別したタファシタマブの血清中濃度-時間推移（片対数スケール） 63

略語一覧

略号	定義	
ADA	antidrug antibody	抗薬物抗体
AESI	adverse event of special interest	特に注目すべき有害事象
ALB	serum albumin	血清アルブミン
ALC	absolute lymphocyte count	リンパ球絶対数
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALL	acute lymphoblastic leukemia	急性リンパ芽球性白血病
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
AUC	area under the serum concentration-time curve	血清中濃度-時間曲線下面積
AUC_{0-t}	area under the serum concentration-time curve from time 0 to the time of the last quantifiable concentration	0 時間から最終測定可能時点までの血清中濃度-時間曲線下面積
AUC_{28}	area under the serum concentration-time curve calculated from Day 1 to Day 28 (i.e., Cycle 1)	初回の投与サイクル（28 日間）における血清中濃度-時間曲線下面積
AUC_{56}	area under the serum concentration-time curve calculated from Day 1 to Day 56 (i.e., Cycle 1 and Cycle 2)	最初の 2 回の投与サイクル（56 日間）における血清中濃度-時間曲線下面積
AUC_{∞}	area under the serum concentration-time curve extrapolated to time of infinity	無限大時間まで外挿した血清中濃度-時間曲線下面積
α 相 HL	model predicted combined distribution and elimination phase half-life	モデルから推定した分布相と消失相の複合半減期
B-ALL	B-cell acute lymphoblastic leukemia	B 細胞急性リンパ芽球性白血病
BLQ	below the limit of quantitation	定量下限未満
BTL	Bruton's tyrosine kinase	ブルトン型チロシンキナーゼ
β 相 HL	model predicted half-life for the terminal phase in the time-concentration profile	モデルから推定した終末相の消失半減期
CD	cluster of differentiation	表面抗原分類
CI	confidence interval	信頼区間
CL	clearance	クリアランス
C_{last}	last quantifiable serum concentration after the first infusion	初回投与時の最終定量可能濃度
CLL	chronic lymphocytic leukemia	慢性リンパ性白血病
C_{max}	maximum serum concentration	最高血清中濃度
C_{min}	minimum serum concentration	最低血清中濃度
CR	complete response	完全奏効
CRCL	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス

略号	定義	
C_{trough}	trough concentration	トラフ濃度
CV	coefficient of variation	変動係数
CxDy	Cycle x Day y	サイクル x、y 日目
DLBCL	diffuse large B-cell lymphoma	びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫
DLT	dose-limiting toxicity	用量制限毒性
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸癌臨床試験グループ
EOI	end of infusion	注入終了
EOS	end of study	試験終了
EOT	end of treatment	投与終了
E-R	exposure-response	曝露-反応
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
FDG	fluorodeoxyglucose	フルオロデオキシグルコース
FL	follicular lymphoma	濾胞性リンパ腫
FU	follow-up	追跡調査
GGT	gamma-glutamyl transferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
IIV	inter-individual variability	個体間変動
iNHL	indolent non-Hodgkin lymphoma	低悪性度非ホジキンリンパ腫
IV	intravenous(ly)	静脈内点滴（投与）
K10HL	half-Life of the elimination rate constant from the central compartment	中心コンパートメントからの消失速度定数に対応する半減期
KM	Kaplan-Meier	カプランマイヤー
LD	loaded dose	負荷投与
LEN	lenalidomide	レナリドミド
mAb	monoclonal antibody	モノクローナル抗体
Max	maximum	最大値
maxC_{max}	maximum C_{max} concentration	C_{max} の最高値
MCL	mantle cell lymphoma	マントル細胞リンパ腫
Min	minimum	最小値
MOR00208	-	タファシタマブ
MRT	mean residence time	平均滞留時間
MTD	maximum tolerable dose	最大耐量
MZL	marginal zone lymphoma	辺縁帯リンパ腫
NHL	non-Hodgkin lymphoma	非ホジキンリンパ腫
NK	natural killer	ナチュラルキラー
NPDE	Normalized Prediction Distribution Errors	-
ORR	overall response rate	奏効率

略号	定義	
p5	5th percentile	5 パーセンタイル
p95	95th percentile	95 パーセンタイル
pcVPC	Prediction-corrected Visual Predictive Check	-
PD	pharmacodynamic(s)	薬力学
PET	positron emission tomography	陽電子放出断層撮影法
PK	pharmacokinetic(s)	薬物動態
POD24	progression of disease within 24 months after initial diagnosis	初回診断後 24 ヵ月以内の進行
popPK	population pharmacokinetic(s)	母集団薬物動態
PR	partial response	部分奏効
Q	-	コンパートメント間のクリアランス
Q1W	every 1 week	1 週間に 1 回
Q2W	every 2 weeks	2 週間に 1 回
Q4W	every 4 weeks	4 週間に 1 回
QD	once daily	1 日 1 回
R	randomization	ランダム化
R^2	lenalidomide plus rituximab	レナリドミドとリツキシマブ併用
R-CHOP	rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone/prednisolone	リツキシマブ、シクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン及び prednisone 又は プレドニゾロン
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
SAE	serious adverse event	重篤な有害事象
SD	stable disease	安定
SE	standard error	標準誤差
SPEAD	solid-phase extraction followed by acid dissociation	固相抽出及び酸解離
SLL	small lymphocytic lymphoma	小リンパ球性リンパ腫
STD	standard deviation	標準偏差
$t_{1/2}$	terminal elimination half-life	終末相消失半減期
TEAE	treatment-emergent adverse event	治験薬投与後に発現した有害事象
T_{last}	time to last quantifiable concentration from the first dose	初回投与から最終定量可能濃度が測定された時間
T_{max}	time to maximum serum concentration	最高血清中濃度到達時間
TMDD	target-mediated drug disposition	標的介在性の薬剤消失
V_c	central volume of distribution	中心コンパートメントの分布容積

略号	定義	
V_p	peripheral volume of distribution	組織（末梢）コンパートメントの分布容積
V_{ss}	volume of distribution at steady state	定常状態における分布容積

1. 背景及び概観

再発又は難治性（R/R）びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（DLBCL）患者を対象に、レナリドミド（LEN）と併用するタファシタマブ（遺伝子組換え）（以下、タファシタマブ）の使用を裏付けるため、タファシタマブの薬物動態（PK）、薬力学（PD）及び免疫原性を、臨床試験 8 試験［INCMOR 0208-301 試験（以下、301 試験）、MOR208C201 試験（以下、C201 試験）、XmAb5574-01 試験（以下、5574-01 試験）、MOR208C202 試験（以下、C202 試験）、MOR208C203 試験（以下、C203 試験）、MOR208C205 試験（以下、C205 試験）、INCMOR 0208-102 試験（以下、102 試験）、MOR0208C107 試験（以下、C107 試験）］のデータを用いて評価した。

1.1. 背景

タファシタマブの主な薬理作用は B 細胞枯渇である。タファシタマブは、正常及び悪性 B 細胞の成熟過程並びに形質細胞の最終分化時に発現するヒト細胞表面抗原であり、B 細胞受容体の共受容体を形成するタンパク質である表面抗原分類（CD）19 に結合する。CD19 は悪性造血細胞の表面に発現することから、B 細胞性悪性腫瘍の治療における重要な治療標的となっている。タファシタマブは Fc 修飾ヒト化モノクローナル抗体（mAb）であり、マウス mAb 4G7 を用いて string content optimization 法により可変領域をヒト化したものである（Lazar et al 2007）。重鎖の定常領域にも遺伝子改変によって 2 つのアミノ酸置換を導入することで、全ての Fcγ 受容体に対する結合親和性を高めている（Lazar et al 2006）。

タファシタマブの非臨床試験は、慢性リンパ性白血病（CLL）、急性リンパ芽球性白血病（ALL）、濾胞性リンパ腫（FL）及びその他の非ホジキンリンパ腫（NHL）などの CD19 陽性の血液悪性腫瘍の治療を目的としたタファシタマブの臨床試験の開始を裏付けるためにデザインされ、タファシタマブを LEN と併用することにより、抗腫瘍活性が増強することが示された。また、R/R FL 又は DLBCL を含む R/R NHL の様々なサブタイプを対象に実施したタファシタマブの第 2a 相臨床試験の結果、タファシタマブ 12 mg/kg の忍容性は良好であり、高い奏効率を得るための十分な用量であることが確認された。さらに、外国人 R/R DLBCL 患者を対象にタファシタマブと LEN の併用療法の奏効率を検討した第 2 相臨床試験（C203 試験）から得られた良好な有効性及び安全性の結果により 2020 年 7 月に米国で優先審査により迅速承認され、その後、欧州でも承認されている。本文書は、R/R DLBCL の治療を目的に LEN との併用によるタファシタマブの使用を裏付ける臨床薬理成績の概要を示す。

1.2. 臨床薬理試験プログラムと解析の概括評価

本文書では、タファシタマブと LEN の併用療法に加え、タファシタマブの単剤療法又は他剤との併用療法を実施した以下 8 つの臨床試験の臨床薬理評価の結果を要約する。

- 5574-01試験では、R/R CLL/小リンパ球性リンパ腫（SLL）患者を対象にタファシタマブの単剤療法を検討した。
- C201試験では、R/R FL又はDLBCLを含むR/R NHLの様々なサブタイプを対象にタファシタマブの単剤療法を検討した。
- C202試験では、R/R ALL患者を対象にタファシタマブの単剤療法を検討した。
- C203試験では、R/R DLBCL患者を対象にタファシタマブとLENの併用療法を検討した。
- C205試験では、R/R CLL/SLL患者を対象に、タファシタマブとイデラリシブ又はベネトクラクスの併用療法を検討した。

- C107試験では、新たにDLBCLと診断された患者を対象に、タファシタマブ +リツキシマブ、シクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン及びprednisone又はプレドニゾロン（ R-CHOP）及びタファシタマブ + LEN + R-CHOPについて検討した。
- 102試験では、第1相部分で日本人NHL患者を対象に、タファシタマブの単剤療法又はLEN、パルサクリシブ塩酸塩（以下、パルサクリシブ）若しくはLEN + R-CHOPとの併用療法を検討している（第1b相）。また第2相部分では、日本人R/R DLBCL患者を対象にタファシタマブ + LEN併用療法の有効性を評価した。
- 301試験では、R/R FL及びR/R MZL患者を対象に、タファシタマブのLENとリツキシマブ併用（R^2）療法をプラセボ＋R^2療法と比較検討した。

PK 又は PD データの解釈の補助を目的とした個別のヒト生体試料試験は実施しなかった。また、薬物間相互作用を評価するための臨床薬理試験は実施しなかった。

R/R CLL/SLL、R/R NHL（DLBCL、FL、MZL を含む）、未治療 DLBCL 又は R/R ALL 患者を対象とした 8 つの臨床試験において、タファシタマブの投与を 1 回以上受けて PK 測定が行われ、評価可能であった被験者 659 例からのデータを用いて、タファシタマブの母集団薬物動態（popPK）解析を実施し、その概要を 3.2 項に示した【m5.3.3.5, CPP-24.05】。また、102 試験のグループ 6 から得られた 41 例の日本人 R/R DLBCL 患者のデータをこれまでの 659 例のデータと併合してタファシタマブの PK に関する民族間差の評価を実施し、その概要を 3.2.4 項に示した【m5.3.3.5, CPP-25.36.1】。さらに、R/R DLBCL 患者における有効性及び安全性評価項目に関する曝露-反応（E-R）解析結果を 3.3 項に示した【m5.3.3.5, MOR208L035】。また、タファシタマブの抗薬物抗体（ADA）を測定した結果の概要を 4.1 項に示す。

タファシタマブの QT/QTc 評価試験（Thorough QT 試験）は実施しなかった。タファシタマブの標的分子は B リンパ球系細胞に限定されており、心臓組織では同定されていない。タファシタマブが QT/QTc 間隔の変化を誘発する可能性を示すエビデンスはない。臨床試験では集中的な心電図測定スケジュールを導入することで、この点について検討した。QT/QTc 評価に関する詳細は、【m2.7.4】に記載する。

タファシタマブの PK、PD 及び免疫原性を評価した臨床試験の概要を Table 1 に示す。PK、PD 及び免疫原性の評価に用いた生体試料に対する薬物濃度分析法の詳細を【m2.7.1】に示す。

Table 1:　薬物動態、薬力学及び免疫原性に関連するタファシタマブの臨床試験

Study	Disease	Dose (mg/kg)	Dose regimen	No. of participants	PK/PD Endpoints	PK Sampling	PD Sampling	ADA sampling	Status
5574-01 試験	R/R CLL R/R SLL MCL	0.3 1 3 6 9 12	1 週間に 1 回（Q1W）で 2 サイクル（各サイクル 28 日）（+LD[a]）	1 1 3 3 3 16[b]	PK：C_{max}、T_{max}、$t_{1/2}$（α）、$t_{1/2}$（β）、AUC_{∞}、CL、V_c、V_p PD：投与中の B リンパ球枯渇と最終サイクル終了 12 週後の回復度合い	サイクル 1：1、4、8、15 及び 22 日目の投与前及び EOI。さらに、1 日目の投与後 1、4 及び 24 時間。 サイクル 2：1、8、15 及び 22 日目の投与前及び EOI。さらに、1 及び 22 日目の投与後 1 及び 4 時間。 サイクル 2（FU）：サイクル 2 の 2、4、6 及び 8 週目。 継続投与期の被験者[b]： サイクル 3：15 日目の投与前 サイクル 4 の 1 日目：投与前、EOI、投与後 1 及び 4 時間。 サイクル 5 の 1 日目：投与前及び EOI サイクル 6 の 1 日目：投与前、EOI、投与後 1 及び 4 時間。 サイクル 7：1、15 及び 28 日目の投与前。1 日目の EOI サイクル 7（FU）：2、4、6、8 及び 12 週目（EOT）	サイクル 1：1、2、4、8 及び 15 日目の投与前及び投与後 4 時間 サイクル 2：1、22 日目 サイクル 4～6：1 日目 サイクル 7：1、15、28 日目 FU：4、8、12 週目（EOT）	サイクル 1：1 及び 15 日目の治験薬投与前 サイクル 2：1、15、22、28 日目 継続投与の被験者のみ：以下の時点で追加の ADA 検体を採取した。 サイクル 3：15 日目 サイクル 4～6：1 日目の投与前 サイクル 7：1、28 日目 本試験のいずれかのパートの被験者で、4、8 及び 12 週間の FU 来院時にも ADA 検体を採取した。	完了［CSR の最終化日 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、文献：Woyach et al.(2014)］

Study	Disease	Dose (mg/kg)	Dose regimen	No. of participants	PK/PD Endpoints	PK Sampling	PD Sampling	ADA sampling	Status
C107 試験	DLBCL	12	Q1W で 6 サイクル（各 21 日間）	66 （各群 33）	血清中濃度（各サイクルの 1 日目の C_{trough} 値及び C_{max} 値） ADA が発現した被験者の数及び割合、並びに半定量的抗体価	投与前及び投与後 1 時間（±15 分）：サイクル 1～6 の各サイクルの 1 日目及び EOT 又は投与中止時	–	投与前：サイクル 1、3 及び 5 の各 1 日目及び EOT 又は投与中止時	完了
C201 試験	R/R NHL (DLBCL, FL, iNHL、MCL)	12	3 サイクル（各 28 日間）まで Q1W、その後 Q2W 又は Q4W	35 (DLBCL) 34 (FL) 11 (iNHL and MCL)	PK：C_{max}、C_{last}、C_{trough}、T_{max}、AUC_{0-t}、$t_{1/2}$、λz PD：B 細胞、T 細胞及び NK 細胞集団のベースラインからの変化量及び変化率	サイクル 1：1 日目（投与前、EOI、投与後 1、4 及び 24 時間）、8 ± 1 日目、15 ± 1 日目、22 ± 1 日目（投与前、投与後 1 時間） サイクル 2 及び 3：8 ± 1 日目、22 ± 1 日目（投与前及び投与 1 時間後）、28 ± 4 日目 初回、2 回目、3 回目の FU 来院時	サイクル 1：1、2、8 及び 15 日目の投与前 サイクル 2：1、15 及び 28 日目の投与前 サイクル 3：1、15 及び 28 日目の投与前（サイクル 2 の 22 日目以降に SD が認められた場合のみ） EOS 時来院	ベースライン、サイクル 2 及び 3 の 1 日目、FU 来院 1 及び 3（サイクル 3 終了の約 4 週間後及び約 16 週間後）、EOS 来院時（EOS、タファシタマブ最終投与の 4 週間まで）	実施中。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日のデータカットオフ（臨床薬理データカットオフ）以降の主要結果を利用可能。

Study	Disease	Dose (mg/kg)	Dose regimen	No. of participants	PK/PD Endpoints	PK Sampling	PD Sampling	ADA sampling	Status
C202 試験	R/R ALL	12	4 サイクル（各 28 日間）まで Q1W（+ LD[a]）、その後 Q2W	22	PK：C_{max}、T_{max}、AUC_{0-t}、C_{trough} PD：B 細胞、T 細胞及び NK 細胞集団のベースラインからの変化量及び変化率	サイクル 1：1 日目（投与前、EOI、投与後 1、4 及び 24 時間）、4 ± 1 日目、8 ± 1 日目、15 ± 1 日目及び 22 ± 1 日目（投与前、投与後 1 時間） サイクル 2、3 及び 4：8 ± 1 日目、22 ± 1 日目（投与前及び投与後 1 時間） 継続投与期：タファシタマブの 1、3 及び 5 回目の継続投与時（投与前、投与後 1 時間） EOS 時来院	サイクル 1：1、8、15 及び 22 日目の投与前 サイクル 2～4：1 及び 15 日目の投与前 継続投与期：4 週ごと（1、3 及び 5 回目の投与）の投与前	ベースライン：サイクル 2 及び 4 の 1 日目、継続投与期の 1、3 及び 5 回目の投与時（すなわち、継続投与開始後約 2、6、10 週）、EOS 来院（タファシタマブ最終投与の約 1 週間後）	治験は早期中止、治験総括報告書最終版（作成日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）
C203 試験	R/R NHL (DLBCL)	12	最初の 3 サイクル（各 28 日）は Q1W（ + LD[a]）、その後 Q2W。タファシタマブは LEN と併用	81	PK：ベースライン時及び反復 IV 投与（最長 24 サイクル）後の血清中濃度 PD：B 細胞、T 細胞及び NK 細胞集団のベースラインからの変化量及び変化率	サイクル 1：1、4 及び 15 ± 1 日目（投与前及び投与 1 時間後） サイクル 2 及び 3：1 ± 1 及び 15 ± 1 日目（投与前及び投与後 1 時間） サイクル 4～7、9、11、13、15、17、19、21 及び 23：1 ± 2 日目（投与前） EOT 来院時（サイクル 25 以降は PK 用検体採取を実施しない）	サイクル 1：1、8 及び 22 日目の投与前 サイクル 2：1 日目の投与前 サイクル 4：22 日目の投与前 サイクル 8：15 日目の投与前	ベースライン及び投与後、1 サイクルおき（サイクル 3、5、7、...）の 1 日目（サイクル 23 まで）、EOT 来院時（EOT がサイクル 23 後にならない場合）	実施中。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日のデータカットオフ（臨床薬理データカットオフ）以降の主要結果を利用可能。

Study	Disease	Dose (mg/kg)	Dose regimen	No. of participants	PK/PD Endpoints	PK Sampling	PD Sampling	ADA sampling	Status
C205 試験	R/R CLL R/R SLL	12	最初の 3 サイクル（各 28 日）は Q1W（+ LD[a]）、その後 Q2W。タファシタマブはベネトクラクス又はイデラリシブと併用	24	PK：ベースライン時及び反復 IV 投与後の血清中濃度 PD：B 細胞、T 細胞及び NK 細胞集団のベースラインからの変化量及び変化率。	サイクル 1：1、4 及び 15 日目（投与前及び投与後 1 時間） サイクル 2 及び 3：1 及び 15 日目（投与前及び投与後 1 時間） サイクル 4 以降：奇数サイクルの 1 日目（投与前） EOT 来院時	サイクル 1：1 及び 8 日目（投与前） サイクル 2：1 及び 15 日目（投与前） サイクル 4：15 日目（投与前） EOT 来院時	ベースライン：サイクル 2 及び 3 の 1 日目。その後は 1 サイクルおきの 1 日目、EOT 来院時（治験薬の最終投与 30 日後まで）。	実施中。2018 年 11 月 [redacted] 日のデータカットオフ（臨床薬理データカットオフ）以降の主要試験の実施結果を利用可能。
102 試験	NHL	タファシタマブの初期用量: 12 mg/kg 又はグループ 1 で決定された RP2D（DLT に応じて 9 mg/kg に漸減） LEN: 25 mg QD パルサクリシブの開始用量: 20 mg QD R-CHOP: 治験実施医療機関の標準治療に従う	タファシタマブの IV 投与 初期用量：12 mg/kg（グループ 1）又は特定された RP2D（グループ 3、4a、5 及び 6）、DLT に応じて 9 mg/kg に漸減 28 日間サイクル（グループ 1、3 及び 4a）：サイクル 1～3 の 1、8、15 及び 22 日目に IV 投与+サイクル 1 の 4 日目に負荷用量の投与。サイクル 4 以降は、中止基準に該当するまで 1 及び 15 日目に Q2W で IV 投与する[c]	65	タファシタマブ単剤投与及びタファシタマブ併用投与の PK 解析。 各時点での C_{trough} 及び C_{max} の記述統計量	グループ 1、3 及び 4a：投与前、EOI 時並びに初回投与終了後約 1、4 及び 24 時間時に血清検体を採取、 グループ 5：投与前、投与後並びに初回投与終了後約 1、4 及び 24 時間時に血清検体を採取、 グループ 6：投与前及び投与終了後約 1 時間時に血清検体を採取。 全てのグループについて、EOS／安全性 FU 時に時間を問わず PK 検体を採取した。 全てのグループについて様々な時点で追加の血清検体も採取した[c]。	−	サイクル 1：1 日目（全グループ）及び 15 日目の治験薬投与前 サイクル 2 及び 3：1 日目の治験薬投与前 サイクル 4 以降：4 サイクルごとの 1 日目治験薬投与前	実施中

Study	Disease	Dose (mg/kg)	Dose regimen	No. of participants	PK/PD Endpoints	PK Sampling	PD Sampling	ADA sampling	Status
301 試験	FL MZL	タファシタマブ： 12 mg/kg をサイクル 1〜3 の 1、8、15 及び 22 日目、サイクル 4〜12 の 1 及び 15 日目に IV 投与。 リツキシマブ： 375 mg/m^2 静脈内投与 LEN： 20 mg を QD 経口投与。	被験者には 28 日サイクルで治験薬を投与。期間は 12 サイクル（タファシタマブ + LEN）及び 5 サイクル（リツキシマブ）。 忍容できない毒性の発現、疾患進行、有効性の欠如又は同意撤回が認められた場合は投与を中止した。	654	FL 患者、MZL 患者、全体集団におけるタファシタマブの PK（C_{max} 及び C_{min}）（探索的評価項目）	PK 評価用の血液検体採取：サイクル 1 の 1、8 及び 22 日目［投与前及び投与後 1 時間（± 15 分）］、サイクル 4 以降の 1 日目 [d]、EOT 来院時	−	サイクル 1 の 1 及び 22 日目（投与前）、サイクル 4 以降の 1 日目 [d]	実施中

[a] 負荷用量を、サイクル 1 の 4 日目に投与。

[b] 8 例はコホート 6 の拡大コホート（12 mg/kg）に登録され、最初の 2 つの 28 日間サイクルの完了後、サイクル 3〜7（本試験の継続投与期）に追加でタファシタマブを 4 回（月 1 回）投与された

[c] グループ 1、3 及び 4a の血清検体：4、8、16 及び 22 日目の投与前及び投与 1 時間後。グループ 5 の血清検体：サイクル 1 の 8 及び 15 日目の投与前及び投与 1 時間後、サイクル 2〜6 の各 1 日目の血清検体は、投与前及び投与 1 時間後に採血する。

[d] サイクル 4、8 及び 12 の各 1 日目では、投与前に採血する。

2. 個々の試験結果の要約

タファシタマブの個々の試験における臨床薬理の結果の要約を以下の項に示す。

2.1. 5574-01 試験

2.1.1. 試験デザイン及び方法

5574-01 試験は、R/R CLL 又は SLL 患者を対象とした非盲検、反復投与、単群、用量漸増、第 1 相試験であり、タファシタマブの有効性、安全性、PK 及び PD を評価した【m5.3.3.2, 5574-01 試験 CSR、Appendix 16.1.12 臨床 PK 報告書（PK 結果）】。4[redacted]～8[redacted] 歳の男女被験者計 27 例を 0.3～12 mg/kg の 6 つのコホートに登録し、サイクル 1 の 1、4、8、15 及び 22 日目、サイクル 2 の 1、8、15 及び 22 日目にタファシタマブを 2 時間かけて静脈内点滴（IV）投与し、28 日間を 1 サイクルとした 2 サイクルで計 9 回投与した。12 mg/kg コホートの被験者に対する任意の継続投与期では、8 例に同じ用量レベルでさらに 20 週間、28 日間ごとに 4 回（サイクル 4、5、6 及び 7 の 1 日目）追加投与した。

5574-01 試験の主要目的は、今後の臨床試験に向けてタファシタマブの最大耐量（MTD）及び／又は推奨用量を求めること、タファシタマブ IV 投与の安全性及び忍容性プロファイルを明らかにすること、そしてタファシタマブ IV 投与時の PK、PD 及び免疫原性を評価することとした。主な PK パラメータは、最高血清中濃度（C_{max}）、C_{max} 到達時間（T_{max}）、0 時間から無限大時間まで外挿した血清中濃度-時間曲線下面積（AUC_{∞}）、中心コンパートメントからのクリアランス（CL）、中心コンパートメントの分布容積（V_c）、末梢コンパートメントの分布容積（V_p）、定常状態における分布容積（V_{ss}）、モデルから推定した分布相と消失相の複合半減期（α 相 HL）、モデルから推定した終末相の半減期（β 相 HL）、平均滞留時間（MRT）及び中心コンパートメントからの消失速度定数（K10）に対応する半減期（K10 HL）とした。主な PD パラメータとして、B 細胞数をベースライン時、タファシタマブ投与中、そして最終サイクルの 12 週後まで測定した。

PK パラメータは、Phoenix WinNonlin version 6.3 以降を用いて、濃度-時間推移に 2-コンパートメントモデルを当てはめて求めた。0.3 及び 1 mg/kg コホートの被験者各 1 例にはモデルを当てはめることができなかったが、より高い用量レベルを投与した他の 25 例の被験者のプロファイルには当てはめることができた。全ての PK パラメータは、PK 検体採取イベント、そして投与イベントの開始及び終了までの実際の経過時間を用いて算出し、このとき、初回投与の注入開始時からの相対値とした。C_{max} 及び AUC_{∞} を用量に対してプロットし、べき関数を用いて回帰することにより、PK 用量比例性を評価した（$PK = a \times 用量^{b}$、ここで、PK は曝露量パラメータ、a は切片項、b は指数である）。CL、β 相半減期、V_c 及び V_{ss} の用量依存性を検討するため、これらのパラメータの平均値を用量に対してプロットした。PD マーカーについては B 細胞絶対数及びベースラインからの変化率を来院別及び経時的に要約した。

2.1.2. 結果

本試験で治験薬を 1 回以上投与した被験者は 27 例であった。用量漸増は、治験実施計画書の計画に従って 12 mg/kg まで実施した。計画された 9 回全てのタファシタマブ投与を受けた被験者は 22 例（81.5%）であった。疾患進行又は医師の判断（疾患進行が懸念される症状）により 3 例（3、6 及び 12 mg/kg コホートに各 1 例）で、予定された 9 回の投与を完了できなかった。
12 mg/kg コホートの被験者 1 例が治験実施計画書に規定された用量制限毒性（DLT、グレード 4 の好中球減少症）を発現し、3 回の投与後に投与を中止した。

8 例が 12 mg/kg 継続投与期に移行した。このうち 7 例は予定されていた 4 回の追加投与を受け（計 13 回投与）、1 例は 3 回の追加投与（計 12 回投与）後に「わずかな疾患進行があり、被験者は別の臨床試験への登録を選択した」として試験を中止した。

被験者の多くは男性（66.7%）及び白人（96.3%）であり、年齢の中央値は 66 歳（範囲：4[redacted]～8[redacted]歳）であった。全被験者の平均体重は 80.8 kg（範囲 5[redacted]～13[redacted]）であった。27 例中 25 例（92.6%）は CLL、2 例は SLL と診断された。初回診断からの平均期間は 9.2 年（範囲 0.9～23.9）であった。前治療レジメン数の中央値は 4 であり、全ての被験者が CLL 又は SLL の病歴内のいずれかの時点で抗 CD20 抗体を用いた B 細胞の枯渇療法を受けていた。ベースライン時の被験者では、CLL の予後不良と関連するリスク因子として IgVH の無変異（IgVH 超変異陰性）の発現割合が 89%、17p 枯渇の発現割合が 37%と高頻度であった。

PK 検体を採取した被験者 27 例のうちコホート 1、2、3、4、5 及び 6 の被験者数は、それぞれ 1、1、3、3、3 及び 16 例であった。中心コンパートメントから線形に消失する標準的な 2-コンパートメント PK モデルを用いてコンパートメント解析を実施したときの主要な PK パラメータをコホート別に Table 2 に要約する。なお、0.3 mg/kg（コホート 1、1 例）及び 1 mg/kg（コホート 2、1 例）を投与された被験者については、モデル適合が得られなかったため［おそらく低濃度で生じる標的介在性の薬剤消失（TMDD）の影響と考えられる］、コホート 3～6 についてのみ PK パラメータを算出した。

概して、予想されたように各投与群でタファシタマブの血清中濃度に蓄積が認められ、9 回目の投与時又はその前に定常状態に達すると考えられた。9 回目の投与直前の血清中濃度の中央値は、3.0 mg/kg で 51,826 ng/mL（範囲：39,467～64,175 ng/mL）、6.0 mg/kg で 87,154 ng/mL（範囲：75,124～99,184 ng/mL）、9.0 mg/kg で 143,832 ng/mL（範囲：126,072～236,804 ng/mL）、12.0 mg/kg で 205,609 ng/mL（範囲：107,567～364,293 ng/mL）であった。

β 相 HL の平均値は 9.5～15.0 日であった（コホート 3～6）。平均 CL は 6.54～7.19 mL/day/kg であった。モデルから得られた分布容積の推定値は V_c が 56.5～71.4 mL/kg、V_{ss} が 87.2～134.4 mL/kg であったことから、タファシタマブの分布は概して体循環に限定されていた。検討した用量範囲 3～12 mg/kg において、タファシタマブの C_{max} の増加は用量比をわずかに下回っており（べき乗曲線の指数：0.8731）、AUC_∞ は用量に比例して増加した（指数：0.9808）。C_{max} の用量比例性からの逸脱は 20%未満であり、逸脱は軽微と判断した。したがって、3～12 mg/kg で用量線形性が示唆された。CL、V_{ss} 及び β 相 HL に用量依存性はほとんどないか全く認められなかった。曝露と関連がないパラメータで観察された用量依存性が小さかったため、α 相 HL、β 相 HL、CL、V_c、V_{ss} などの PK パラメータをコホート 3～6（3～12 mg/kg）ごとに要約することができた（Table 3）。

総合すると、タファシタマブの PK プロファイルは、2-コンパートメント PK モデルを用いて十分に説明することができ、mAb で予想される標準的なものであり、3 mg/kg 以上の用量では TMDD の徴候は認められなかった。

バリデートされた電気化学発光分析法を用いて ADA を分析するため、被験者 27 例から血清検体を採取した。8 例が ADA 陽性と確認されたが、8 例全例がベースライン時（すなわち、タファシタマブの初回投与前）に既に陽性であり、投与開始後に ADA が陽性であったのは 5 例のみであった。全ての ADA 抗体価はベースラインから低下しているか、報告可能な限界値の 20 に近い値となった。これらの結果から、治験薬投与中に新たに発現した ADA 又は治験薬投与により増強された ADA は認められなかった。さらに詳細な情報については、4.1 項を参照。

Table 2:　5574-01 試験：タファシタマブの 2 時間点滴静注後の主要な PK パラメータ（投与コホートごと）

	C_{max} (ng/mL)	AUC_{∞} (day·ng/mL)	CL (mL/day/kg)	V_c (mL/kg)	V_p (mL/kg)	Vss (mL/kg)	α 相 HL (day)	β 相 HL (day)	K10 HL (day)	MRT (day)
コホート 3（3.0 mg/kg）										
N	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
平均値	43,309	465,218	6.542	67.25	67.18	134.4	0.6514	15	7.266	20.19
STD	2,978	70,169	0.933	3.552	46.1	42.55	0.4147	3.637	1.498	4.028
CV%	6.9	15.1	14.3	5.3	68.6	31.7	63.7	24.2	20.6	20.0
コホート 4（6.0 mg/kg）										
N	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
平均値	102,363	880,104	6.99	56.45	30.74	87.19	0.7944	9.496	5.791	12.95
STD	9,668	173,357	1.323	7.714	7.721	8.557	0.6252	3.169	1.595	3.835
CV%	9.4	19.7	18.9	13.7	25.1	9.8	78.7	33.4	27.5	29.6
コホート 5（9.0 mg/kg）										
N	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
平均値	132,687	1,462,480	6.758	68.8	31.57	100.4	1.981	12.37	7.34	15.8
STD	23,721	541,763	2.173	13.01	6.192	8.758	1.756	2.461	1.419	4.425
CV%	17.9	37.0	32.2	18.9	19.6	8.7	88.6	19.9	19.3	28.0
コホート 6（12.0 mg/kg）										
N	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16
平均値	169,279	1,791,460	7.192	71.43	58.56	130	0.9119	14.12	7.237	19.07
STD	35,891	480,648	2.088	16.5	20.09	33.34	0.442	4.691	2.134	6.295
CV%	21.2	26.8	29.0	23.1	34.3	25.6	48.5	33.2	29.5	33.0

注：27 例中 25 例で観察された濃度-時間プロファイルが 2-コンパートメントモデルに適合しており、PK パラメータが得られたが、2 例の被験者のプロファイルにはモデルを当てはめることができなかった。C_{max} 及び AUC_{∞} は、与えられた用量での単回投与後のモデル予測値であり、C_{max} 及び投与間隔における AUC を実測したものではない。

出典：m5.3.3.2, 5574-01 試験 CSR Appendix 16.1.12 Table 7

Table 3:　5574-01 試験：3、6、9 及び 12 mg/kg 投与時の曝露と関連がない PK パラメータの要約

Parameter	Units	N	Mean	Geometric Mean	STD	CV%	Min	Median	Max	95% Lower CI	95% Upper CI
CL	mL/day/kg	25	7.038	6.824	1.842	26.2	4.340	7.057	12.080	6.277	7.798
V_c	mL/kg	25	68.81	67.46	14.64	21.3	48.09	64.65	101.07	62.77	74.85
V_{ss}	mL/kg	25	121.83	117.67	33.61	27.6	79.14	112.63	193.52	107.95	135.70
α 相 HL	day	25	0.995	0.785	0.756	76.0	0.105	0.931	4.008	0.683	1.307
β 相 HL	day	25	13.458	12.824	4.346	32.3	6.721	12.926	25.279	11.664	15.252
K10 HL	day	25	7.080	6.852	1.910	27.0	4.037	6.696	12.316	6.291	7.868
MRT	day	25	18.078	17.244	5.841	32.3	9.595	15.963	34.207	15.667	20.489

出典：m5.3.3.2, 5574-01 試験 CSR、Appendix 16.1.12 Section 1

2.1.3. 結論

組入れのうえ、治験薬を 1 回以上投与した被験者は 27 例であった。用量漸増は、治験実施計画書の計画に従って 12 mg/kg まで実施した。計画された 9 回全てのタファシタマブ投与を受けた被験者は 22 例（81.5%）であった。

PK はコンパートメント解析を用いた 2-コンパートメントモデルによって十分適切に説明することが可能であった。3～12 mg/kg の用量範囲で、β 相 HL は平均 13.5 日（各コホートで 9.5～15.0 日）、CL は平均 7.04 mL/day/kg（各コホートで 6.54～7.19 mL/day/kg）であり、他の mAb で認められた結果と同程度であった（Keizer et al 2010）。V_c の平均値は 68.8 mL/kg（各コホートで 56.5～71.4 mL/kg）、V_{ss} の平均値は 121.8 mL/kg（各コホートで 87.2～134.4 mL/kg）であった。3～12 mg/kg の用量範囲で、AUC_∞ は用量に比例して増加したが、C_{max} は用量比をわずかに下回って増加した。定常状態には 9 回目の投与時又は投与前に到達した。

本試験の被験者 27 例中 8 例で ADA 陽性が確認されたが、これらの被験者は全てベースライン時に既に ADA 陽性であり、治験薬投与後新たに発現した ADA 又は治験薬投与により増強された ADA は認められなかった。

2.2. 102 試験

2.2.1. 試験デザイン及び方法

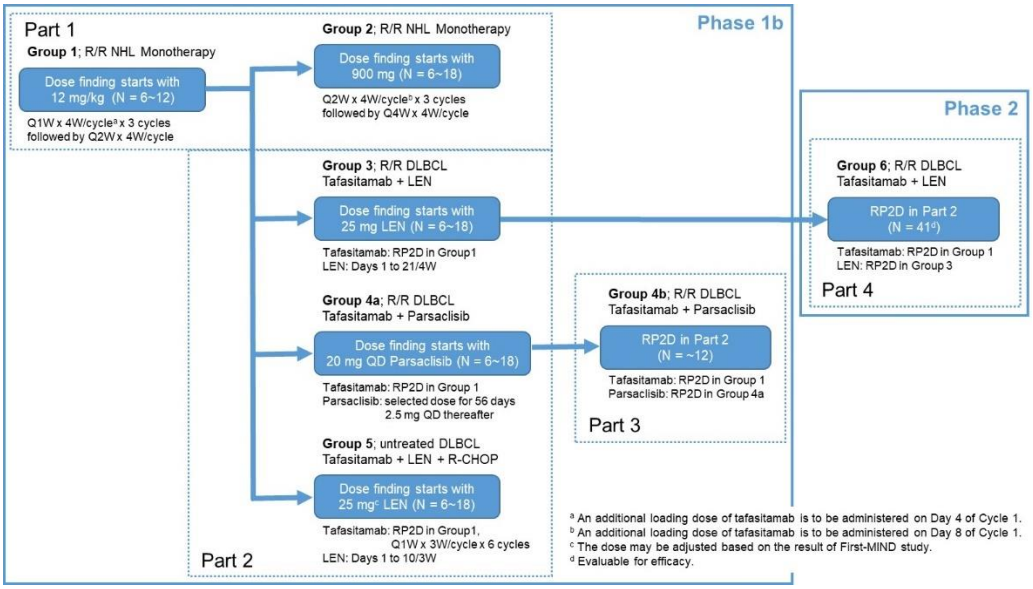
102 試験は、日本人 NHL 患者を対象としたタファシタマブ、タファシタマブ+LEN、タファシタマブ+パルサクリシブ、タファシタマブ+LEN と R-CHOP の併用療法の第 1b/2 相試験である。本試験は、第 1b 相パートでは日本人 NHL 患者を対象として安全性及び忍容性の評価、第 2 相臨床試験推奨用量（RP2D）の決定並びに PK の評価を、第 2 相パートでは日本人 R/R DLBCL 患者を対象として有効性、安全性、忍容性及び PK の評価を目的とした非盲検、多施設共同、臨床試験である。

本試験のパート 1 はタファシタマブ単剤療法の用量設定試験として、R/R NHL を有する日本人患者を対象にタファシタマブ単剤療法の安全性及び忍容性を評価し、RP2D を決定することとした。全グループでタファシタマブを体重に基づく用量で投与して評価した。パート 2 はタファシタマブ併用療法の用量設定試験として、R/R DLBCL を有する患者を対象にタファシタマブを LEN（グループ 3）若しくはパルサクリシブ（グループ 4a）と併用投与した時又は未治療の DLBCL を有する患者を対象にタファシタマブを LEN と R-CHOP と併用投与（グループ 5）した時の安全性及び忍容性を評価し、RP2D を決定することとした。パート 2 のタファシタマブの用量はパート 1 で安全性及び忍容性が確認された体重に基づく RP2D に基づいて決定された。第 2 相パート（グループ 6）ではパート 1 で安全性及び忍容性が確認された体重に基づく RP2D を用いて R/R DLBCL を有する患者を対象にタファシタマブを LEN と併用投与した時の有効性及び安全性を評価した。

タファシタマブの開始用量は 12 mg/kg（グループ 1）又は特定された RP2D（グループ 3、4、5 及び 6）とし、DLT 評価に基づき必要に応じて 9 mg/kg に減量する計画とした。グループ 1、3、4a 及び 6 では 28 日間を 1 サイクルとし、サイクル 1～3 では投与開始 1、8、15 及び 22 日目にタファシタマブを投与した。また、サイクル 1 の投与開始 4 日目には負荷投与を実施した。サイクル 4 以降では、中止基準に該当するまで投与 1 及び 15 日目に Q2W でタファシタマブを投与した。グループ 5 では 21 日間を 1 サイクルとし、6 サイクルまで投与開始 1、8 及び 15 日目にタファシタマブを投与した。LEN（グループ 3、5 及び 6）は経口でカプセル剤を投与した。開始用量を 25 mg QD とし、毒性管理基準に従い用量調節を行った。LEN の投与は、グループ 3 及び 6 では 12 サイクルまで各 28 日間を 1 サイクルとして投与開始 1～21 日目まで服用させた。グループ 5 では 21 日間を 1 サイクルとして 6 サイクルまで投与開始 1～10 日目まで服用させた。なお、本試験で使用した LEN は当初先発品を使用していたが、途中から後発医薬品に変更した。

本試験で使用した後発医薬品（10 mg、15 mg 及び 25 mg カプセル製剤）のうち、[redacted] カプセル剤を[redacted]の[redacted]成績を【m5.3.5.4, [redacted] results】に示す。また、この後発医薬品を使用するにあたり、過去の医薬品[redacted]に基づき、追加で実施した [redacted] の[redacted]試験結果を【m5.3.5.4, [redacted] Testing】に示す。

Figure 1:　102 試験のデザイン



注：本申請に用いた 102 試験の CSR には、データカットオフ時（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）の第 2 相（グループ 6）の結果を記載しているため、当該カットオフ時点の治験実施計画書に基づくデザインを示した。
出典：m5.3.5.2, C102 試験 CSR Figure 1

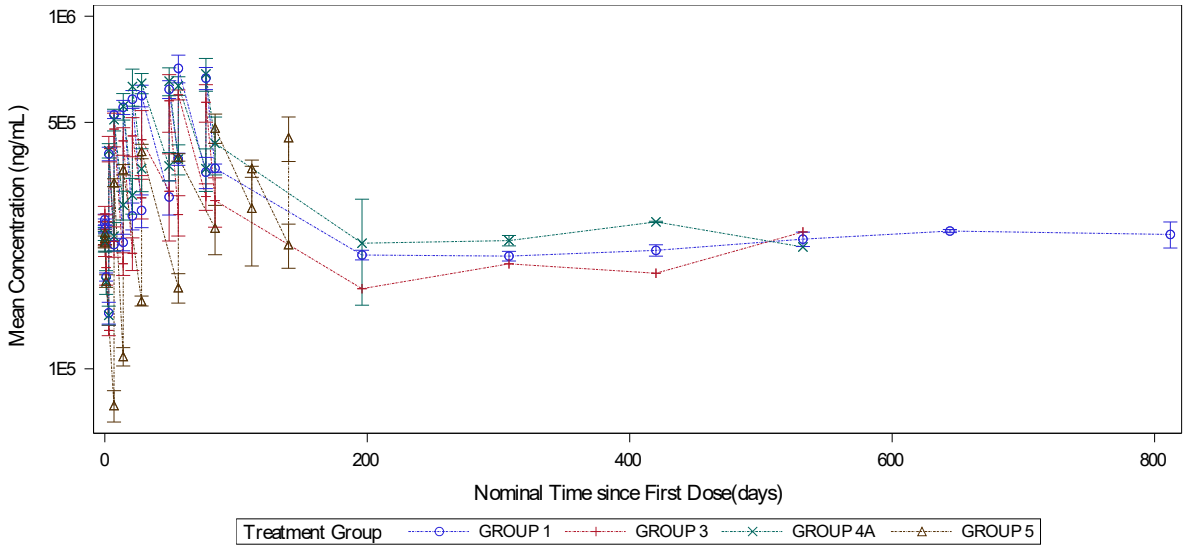
グループ 1、3、4a 及び 5 では、タファシタマブの初回投与前、投与終了時並びに投与終了から約 1、4 及び 24 時間後に PK 評価用の血清検体を採取し、グループ 6 では初回投与前及び投与終了後の約 1 時間以内に PK 評価用の血清検体を採取した。さらに全てのグループで追加の血清検体を複数時点の投与前及び投与終了後の 1 時間以内に採取した。

グループ 1、3、4a 及び 5 ではタファシタマブ投与を受けた日本人被験者 24 例から採取した血清 PK 検体計 511 検体を用いて、タファシタマブの血清中濃度を測定したが、被験者 24 例から得られた 54 検体の血清中濃度は平均濃度推移の図から除外した。除外理由は、FU 来院若しくは規定外来院、定量下限未満（BLQ）値又は投与時間が欠落している検体のいずれかによるものであった。ただし、記述統計量の算出にはこれらの被験者を含めたため、計 511 検体のタファシタマブ濃度値を統計解析に含めた。一方、グループ 6 では、合計 42 例の日本人 DLBCL 患者が登録され、少なくとも 1 回以上のタファシタマブ投与を受け、1 つ以上の測定可能な血清検体が得られた 41 例の被験者における血清中濃度を評価した【m5.3.5.2, 102 試験 CSR、Table 6.4.1.1】【m5.3.5.2, 102 試験 CSR、Table 6.4.2】【m5.3.5.2, 102 試験 CSR（Phase 2 Group 6）】。

2.2.2.　結果

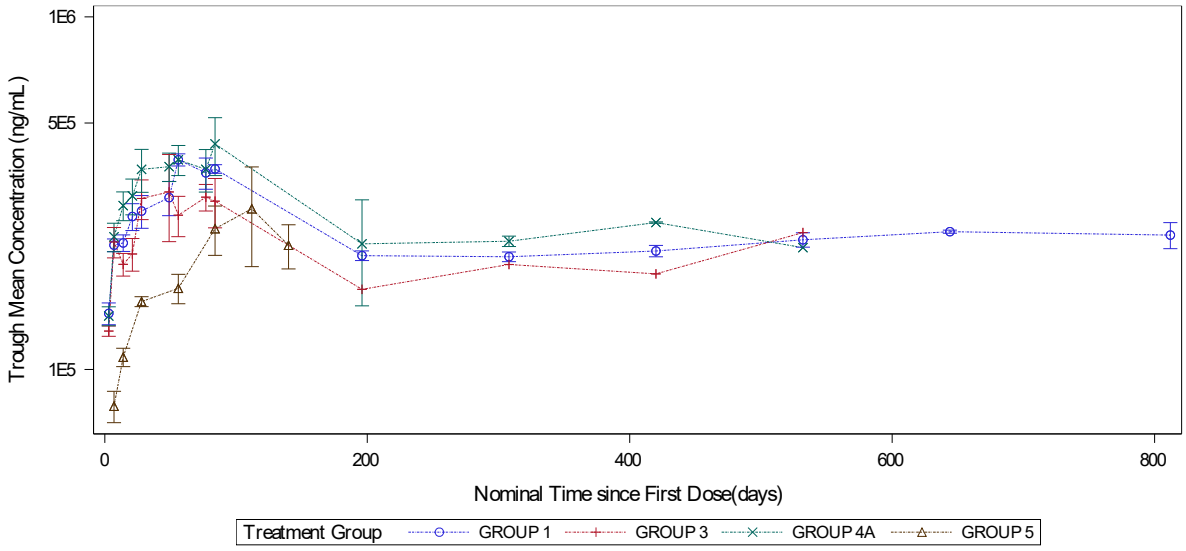
グループ 1、3、4a 及び 5 におけるグループごとのタファシタマブの血清中濃度及び C_{trough}（平均値 ± SE）をそれぞれ Figure 2 及び Figure 3 に示す。

Figure 2:　102 試験：日本人被験者におけるタファシタマブの血清中濃度-時間推移（平均値 ± SE）（片対数スケール）



出典：m5.3.5.2, 102 試験 CSR Figure 6.1.3.6

Figure 3:　102 試験：日本人被験者における血清中タファシタマブのトラフ濃度-時間推移（平均値 ± SE）（片対数スケール）

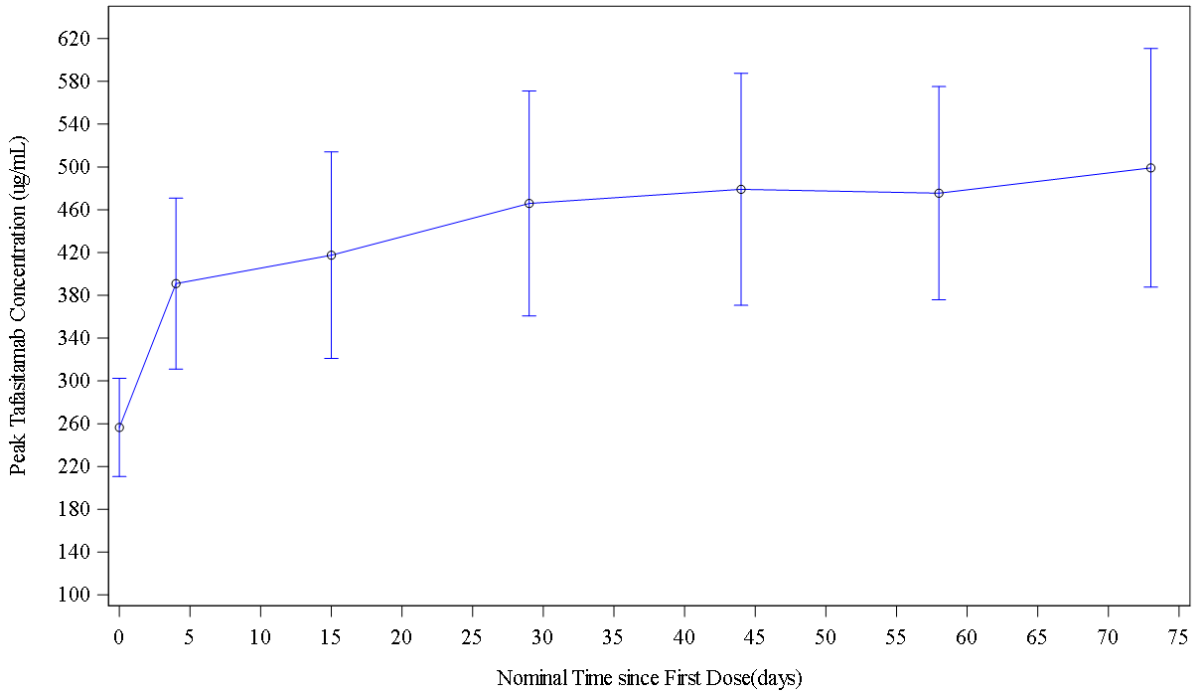


出典：m5.3.5.2, 102 試験 CSR Figure 6.1.3.7

ベースライン時の体重及び血清アルブミン（ALB）値は、これまでの popPK 解析においてタファシタマブの PK に影響を及ぼす共変量として特定されているが、これらの被験者の人口統計学的特性は 4 グループ間で類似していた【m5.3.5.2, 102 試験 CSR、Table 6.1.3.1】。

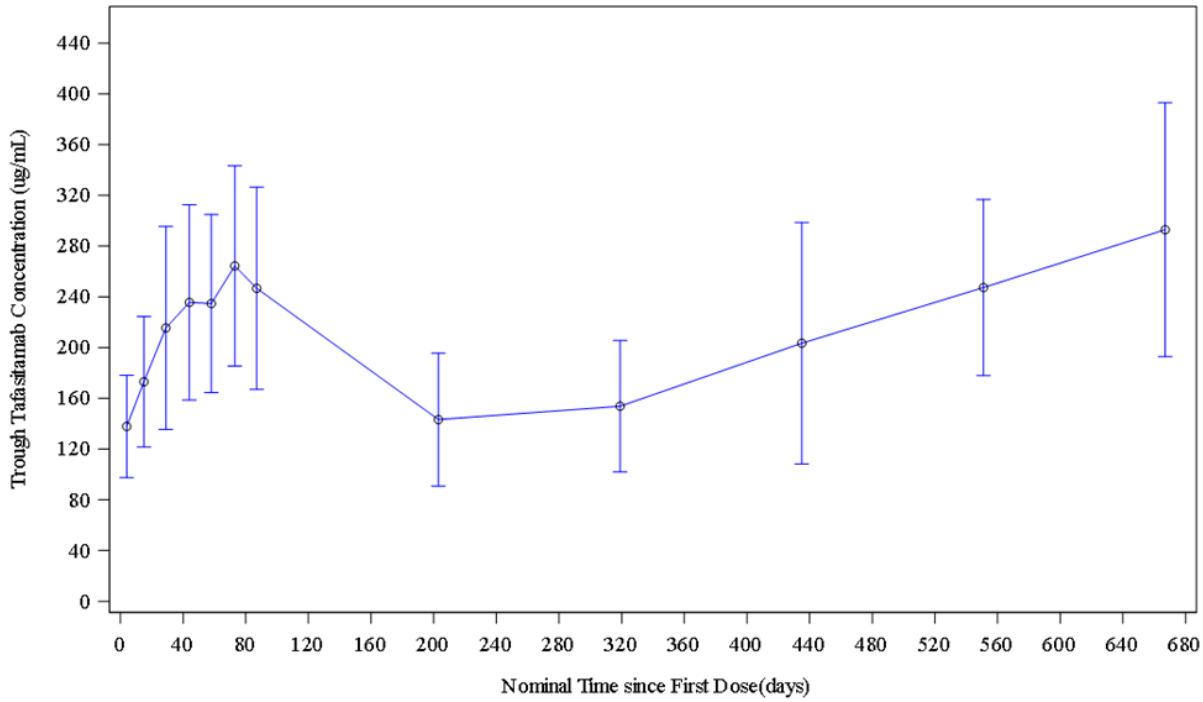
また、グループ 6 におけるタファシタマブの C_{max} 及び C_{trough}（平均値 ± STD）をそれぞれ Figure 4 及び Figure 5 に示す。

Figure 4: **102 試験グループ 6：日本人被験者におけるタファシタマブの最高血清中濃度-時間推移（平均値 ± STD）（線形スケール）**



出典：m5.3.5.2, 102 試験 CSR (Phase 2 Group 6) Figure 2

Figure 5: **102 試験グループ 6：日本人被験者における血清中タファシタマブのトラフ濃度-時間推移（平均値 ± STD）（線形スケール）**



出典：m5.3.5.2, 102 試験 CSR (Phase 2 Group 6) Figure 3

タファシタマブ 12 mg/kg を初回投与した時の C_{max} の平均値は、グループ 1、3、4a、5 及び 6 でそれぞれ 265、275、241、243 及び 256 µg/mL であった。サイクル 2 の 1 日目の C_{trough} の平均値は、グループ 1、3、4a、5 及び 6 でそれぞれ 281、305、369、131 及び 215 µg/mL であった【m5.3.5.2, 102 試験 CSR、Table 6.1.2.1】【m5.3.5.2, 102 試験 CSR (Phase 2 Group 6)、Table 8】。グループ 1、3 及び 4a のタファシタマブの平均血清中濃度-時間推移は重なっていたが、グループ 5 では初回投与後のタファシタマブの平均血清中濃度-時間推移がわずかに低かった。タファシタマブの C_{trough} 推移にも同様の傾向が認められた。グループ 1、3、4a 及び 6 ではサイクル 1 の 4 日目に追加投与を行ったため、サイクル 1 の 4 日目以降の 4 グループの血清中濃度はグループ 5 よりも高かった。しかし、サイクル 1 の 1 日目の初回投与終了から 24 時間後までの血清中濃度はグループ間で同程度であった。これらの結果から、タファシタマブと LEN、パルサクリシブ又は LEN+R-CHOP との併用投与は、タファシタマブの PK に影響を及ぼさないと考えられた。

グループ 1、3 及び 4a では平均 C_{trough} 及び C_{max} から Q1W のタファシタマブ投与（サイクル 1 の 4 日目の負荷投与を含む）中の定常状態を推定する探索的解析では、サイクル 3 の 1 日目（すなわち、10 回目の投与）に既に定常状態に達していることが示された。Q2W 投与への切り替え後（サイクル 4 以降）、予想通りタファシタマブの平均 C_{trough} は低下した【m5.3.5.2, 102 試験 CSR、Table 6.1.2.1】。同様に、グループ 6 において、Q1W のタファシタマブ投与（サイクル 1 の 4 日目の負荷投与を含む）中のタファシタマブ血清中濃度は反復投与に伴い上昇し、サイクル 3 の 15 日目の C_{trough} 及び C_{max} 平均値（STD）はそれぞれ 264 (78.9) µg/mL 及び 499 (111.5) µg/mL であった。サイクル 4 以降の Q2W 投与への切り替え後はタファシタマブの平均 C_{trough} は低下し（サイクル 8 の 1 日目の平均値：143.2 µg/mL）、その後サイクル 24 では 292.9 µg/mL まで上昇した。しかし、サイクル 24 で評価可能であった症例は 2 例のみであり、全体的な濃度推移の傾向は過去の試験と同様であった【m5.3.5.2, 102 試験 CSR (Phase 2 Group 6) 、Table 6.1.2.1】。

なお、本試験では治験薬投与後に ADA 陽性が認められたのはグループ 6 の 1 例のみであった。タファシタマブ投与開始後に ADA 陽性であった被験者では、サイクル 8 の 1 日目に低い抗体価が報告されたが、当該被験者の評価可能なタファシタマブ血清中濃度検体はサイクル 4 の 1 日目までであり、ADA 陽性になった時点における血清中濃度は評価できなかった。この被験者の最終濃度評価時点であるサイクル 4 の 1 日目におけるタファシタマブ濃度（C_{trough}：255.93 µg/mL）は、サイクル 4 の 1 日目にグループ 6 の残りの被験者で認められた C_{trough} 濃度の範囲内（範囲：129.5～408.9 µg/mL）に十分収まっていた（Table 4）。

2.2.2.1.　日本人と外国人の被験者間でのタファシタマブの薬物動態の比較

102 試験のグループ 6 で得られた R/R DLBCL 患者における PK データを、外国人被験者を対象に実施した C203 試験（R/R DLBCL 患者を対象としたタファシタマブ及び LEN の投与）の被験者の PK データと比較した。

時点別及び試験別に要約したタファシタマブの C_{trough} 及び C_{max} を Table 4 に示す。初回投与後のサイクル 1 の 1 日目における C_{max} の平均値（STD）は、本試験のグループ 6 の被験者において 256（45.9）µg/mL、C203 試験の被験者において 246（54.0）µg/mL であり、同程度であった。また、サイクル 3 の 15 日目に測定した定常状態における C_{max} 及び C_{trough} の平均値（STD）は、グループ 6 でそれぞれ 499（111.5）及び 264（78.9）µg/mL、C203 試験でそれぞれ 452（103.7）及び 225（84.5）µg/mL であった。定常状態におけるタファシタマブの平均濃度はグループ 6（C_{max} 及び C_{trough} がそれぞれ約 10 及び 17%高い）の被験者でわずかに高かったが、日本人被験者で認められた個々の被験者の濃度は C203 試験で認められた濃度の範囲内であった。

したがって、グループ 6 の日本人被験者で認められた個々の被験者のタファシタマブ濃度は、C203 試験で認められた濃度の範囲内に十分収まっており、LEN 併用時のタファシタマブの曝露量に日本人被験者と外国人被験者との間で大きな差はなかった【m5.3.5.2, 102 試験 CSR (Phase 2 Group 6) 、Table 6.2.1.1】。

Table 4:　日本人及び外国人被験者の血清中タファシタマブのピーク濃度及びトラフ濃度

Visit	タファシタマブ濃度（μg/mL）	
	日本人被験者：102 試験グループ 6 (N = 41)	外国人被験者：C203 試験 (N = 81)
C_{max}		
Cycle 1 Day 1	256 ± 45.9 (168.2, 349.3) (41)	246 ± 54.0 (123.4, 383.2) (79)
Cycle 1 Day 4	391 ± 79.9 (166.0, 532.3) (39)	372 ± 83.1 (225.4, 573.8) (75)
Cycle 1 Day 15	418 ± 96.5 (205.0, 714.3) (39)	394 ± 96.0 (173.9, 645.3) (74)
Cycle 2 Day 1	466 ± 105.2 (313.0, 731.5) (37)	444 ± 119.9 (189.3, 777.9) (69)
Cycle 2 Day 15	479 ± 108.4 (286.5, 679.3) (30)	444 ± 84.6 (250.5, 664.4) (63)
Cycle 3 Day 1	475 ± 99.6 (267.6, 691.1) (31)	460 ± 115.1 (228.5, 867.7) (58)
Cycle 3 Day 15	499 ± 111.5 (338.5, 773.4) (31)	452 ± 103.7 (196.8, 666.5) (47)
C_{trough}		
Cycle 1 Day 4	138 ± 40.4 (84.3, 253.3) (39)	125 ± 39.7 (46.2, 327.7) (78)
Cycle 1 Day 15	173 ± 51.5 (56.0, 280.2) (40)	158 ± 50.7 (49.0, 319.1) (75)
Cycle 2 Day 1	215 ± 80.1 (11.2, 409.0) (36)	182 ± 72.6 (9.4, 454.6) (71)
Cycle 2 Day 15	236 ± 76.9 (120.2, 412.3) (33)	217 ± 76.6 (94.7, 505.4) (65)
Cycle 3 Day 1	235 ± 70.2 (106.7, 433.0) (31)	209 ± 68.9 (81.8, 367.8) (61)
Cycle 3 Day 15	264 ± 78.9 (145.4, 504.6) (31)	225 ± 84.5 (16.7, 444.9) (52)
Cycle 4 Day 1	247 ± 79.7 (129.5, 408.9) (30)	216 ± 94.6 (15.9, 514.2) (52)

注：値は μg/mL 単位の平均値 ± STD（最小値、最大値）（症例数）で示す。
出典：m5.3.5.2, 102 試験 CSR (Phase 2 Group 6) Table 8

2.2.3.　結論

これまでにグループ 1、3、4a、5 及び 6 から得られている PK データに基づくと、タファシタマブと LEN の併用投与レジメンにおいて、日本人被験者と外国人被験者との間でタファシタマブの曝露量に明らかな差は認められず、タファシタマブと LEN、パルサクリシブ又は LEN+R-CHOP との併用投与は、タファシタマブの PK に影響を及ぼさないと考えられた。

グループ 6 では、サイクル 3 の 15 日目に測定した定常状態におけるタファシタマブの C_{max} 及び C_{trough} の平均値（STD）はそれぞれ 499（111.5）及び 264（78.9）μg/mL であった。タファシタマブの隔週投与に切り替えた後（サイクル 4 以降）、C_{trough} の平均値は予想通り低下し、サイクル 8 の 1 日目に 143 μg/mL となった。

タファシタマブと LEN の併用療法では、本試験のグループ 6 の日本人患者と C203 試験の外国人患者の間でタファシタマブの曝露量に大きな差は認められなかった。

タファシタマブに対する投与期間中の ADA 陽性の被験者は 41 例中 1 例と少なく、ADA 陽性はタファシタマブの PK に明らかな影響を及ぼさなかった。

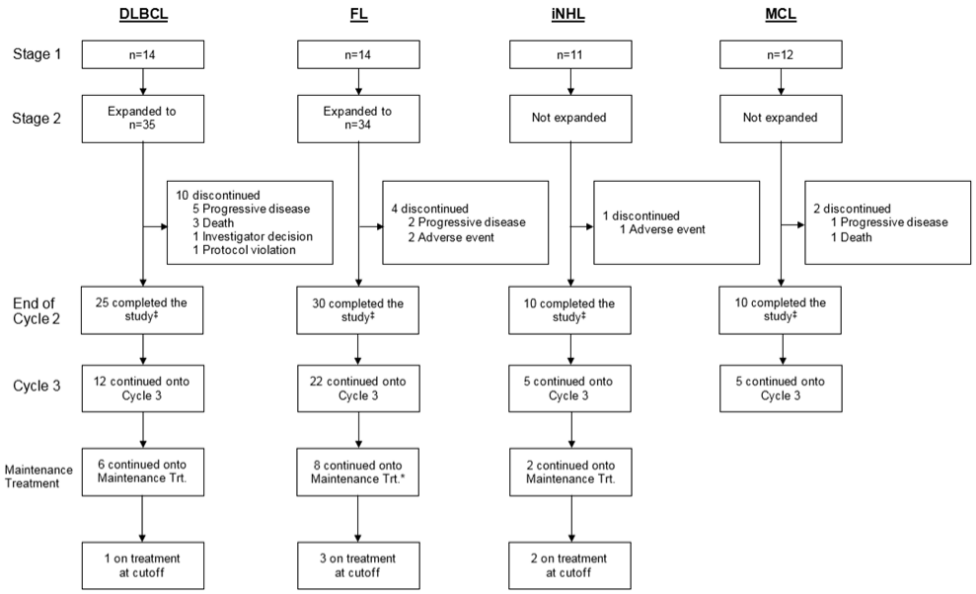
2.3.　C201 試験

2.3.1.　試験デザイン及び方法

C201 試験は、リツキシマブを含む 1 種類以上の前治療歴を有する R/R NHL の成人患者を対象に、タファシタマブの有効性、安全性、PK 及び PD を評価する非盲検、多施設共同、第 2a 相試験である。

本試験では 2 段階デザインを採用し、ステージ 1 の 2 又は 3 サイクル後の最良総合効果に基づいて、いずれかの NHL サブタイプをステージ 2 にさらに登録するかどうかを決定した。ステージ 1 は、NHL サブタイプ別に各 10 例（合計 40 例）以上にタファシタマブ 12 mg/kg を週 1 回 8 週間（28 日を 1 サイクルとして 2 サイクル）投与し、サイクル 2 の 28 日目に安定（SD）以上が認められた被験者は、サイクル 3 の 1、8、15 及び 22 日目にタファシタマブの投与ができることとした。ステージ 2 は、ステージ 1 で効果が認められた各 NHL コホートに 20 例以上を追加で登録し、タファシタマブを 8 週間投与した後に各 NHL コホートの奏効率（ORR）を評価した。

Figure 6:　C201 試験のデザイン



出典：m5.3.5.2, C201 試験 CSR Figure 1

本試験の主要目的は、リツキシマブを含む 1 種類以上の前治療歴を有する成人 R/R NHL 患者を対象に、タファシタマブ単剤の抗腫瘍活性を評価することであった。副次目的は、R/R NHL 患者を対象として、奏効期間、安全性及び忍容性、免疫原性の有無並びに PK 及び PD を評価することであった。

本試験では以下の PK パラメータを、Phoenix WinNonlin version 6.3 以降を用いてノンコンパートメント解析により推定した；初回投与時の C_{max}、初回投与時の最終定量可能濃度（C_{last}）、T_{max}、C_{trough}、最終投与時の終末消失相半減期（$t_{1/2}$）、初回投与時の 0 時間から最終定量可能時点までの血清中濃度-時間曲線下面積（AUC_{0-t}）。PK 用検体採取時点が限られていることから、AUC_{0-t} の評価は情報提供のみを目的として実施しており、得られた血清中濃度-時間曲線下面積（AUC）の結果は、実際の AUC を正確に反映しているわけではない。主な PD パラメータとして、B リンパ球数をベースライン時、タファシタマブ投与中、そして EOS 来院時に測定した。

2.3.2.　結果

35～90 歳の男女計 92 例を登録し、タファシタマブ 12 mg/kg を 1 回以上 IV 投与した。サブタイプ別には、34 例が FL、35 例が DLBCL、12 例がマントル細胞リンパ腫（MCL）、11 例がその他の低悪性度 NHL（9 例が MZL、2 例が CLL/SLL）であった。92 例全例（100.0%）に NHL に対する前治療歴があり、全例が過去にリツキシマブを含むレジメンによる治療を受けていた。前治療レジメン数の中央値は 2.5 であった。計 28 例（30.4%）には 4 種類以上の前治療ラインがあった。最初の 2 サイクルの投与とサイクル 2 終了時の評価を完了した被験者を試験完了例とみなした。PK 解析対象集団は 91 例であった。

初回投与時のタファシタマブ濃度データから PK パラメータを算出できた 85 例でのタファシタマブ初回投与時の平均 T_{max} は投与開始後 5.8 時間であった。この値は、注入に伴う反応などの理由で初回投与を中断した被験者の値に大きく影響を受けた（初回投与の予定時間は中断がなければ最長 2.5 時間）。初回投与時のタファシタマブの C_{max} の平均値は 263.1 µg/mL であった。平均 C_{last}（ほとんどがサイクル 1 の 8 日目の投与前 PK 検体）は 81.0 µg/mL であった。PK 用検体採取時点が限られていたため、初回投与時の $AUC_{0\text{-}t}$ は参考情報としてのみ評価した。$AUC_{0\text{-}t}$ の平均値は 21942.5 h·µg/mL であった。NHL のサブタイプ間で PK パラメータに顕著な差は認められなかった。初回投与から推定した全ての PK パラメータのサブタイプ別データの詳細を Table 5 に示す。

最終投与時の PK パラメータの推定値を Table 6 に示した。サイクル 3 の 28 日目及び FU 期の 1～3 回目の来院時に採取した最大 4 時点の濃度データから推定したタファシタマブの平均 $t_{1/2}$ は 14.8 日であった。このパラメータは、i）数例の被験者にサイクル 3 終了後にさらにタファシタマブが投与され、ii）数例の被験者で FU 期の PK データポイントが不十分であった（すなわち、終末消失相のデータポイントが 3 未満）ため、12 例からのみ推定した。血清中濃度の平均値の経時的推移を Figure 7 に示した。

Table 5:　C201 試験：初回投与時のタファシタマブ濃度から推定した薬物動態パラメータ

Parameter	Statistic	FL Subtype (N = 33)	DLBCL Subtype (N = 35)	MCL Subtype (N = 12)	Other iNHL (N = 11)	FL + Other iNHL (N = 44)	Total (N = 91)
	n	33	32	11	9	42	85
C_{max}（μg/mL）	平均値（STD）	276.6 (73.10)	253.4 (157.79)	260.0 (69.85)	251.5 (70.31)	271.2 (72.42)	263.1 (111.35)
	CV（%）	26.43	62.26	26.86	27.95	26.70	42.33
	中央値	265.2	241.1	241.2	237.4	264.7	249.9
	最小値、最大値	133, 490	73, 986	180, 399	142, 356	133, 490	73, 986
C_{last}（μg/mL）	平均値（STD）	88.6 (39.50)	69.6 (28.96)	82.4 (34.54)	92.2 (47.23)	89.3 (40.69)	81.0 (36.66)
	CV（%）	44.60	41.61	41.94	51.22	45.54	45.26
	中央値	83.4	66.7	76.1	73.7	83.2	76.1
	最小値、最大値	23, 238	16, 154	44, 163	49, 193	23, 238	16, 238
T_{max}（h）	平均値（STD）	4.7 (5.27)	8.5 (27.99)	3.0 (1.03)	3.4 (1.38)	4.4 (4.72)	5.8 (17.46)
	CV（%）	111.73	327.91	34.18	40.19	106.45	301.31
	中央値	3.3	3.2	2.6	3.4	3.3	3.2
	最小値、最大値	2, 26	2, 162	2, 6	2, 7	2, 26	2, 162
T_{last}（h）	平均値（STD）	161.4 (61.29)	156.5 (35.67)	161.9 (13.29)	152.6 (48.12)	159.5 (58.29)	158.7 (46.39)
	CV（%）	37.97	22.79	8.21	31.53	36.53	29.23
	中央値	164.7	163.4	164.3	165.9	165.0	164.7
	最小値、最大値	25, 337	26, 192	137, 186	27, 191	25, 337	25, 337
$AUC_{0\text{-}t}$[a]（h·μg/mL）	平均値（STD）	25088.6 (16245.82)	19106.3 (8170.03)	21617.1 (4577.21)	20888.5 (7669.67)	24188.6 (14849.65)	21942.5 (11847.35)
	CV（%）	64.75	42.76	21.17	36.72	61.39	53.99
	中央値	22918.3	20198.2	21362.7	24158.9	23158.2	21324.4
	最小値、最大値	2719, 100910	2385, 38548	14657, 29988	6389, 30161	2719, 100910	2385, 100910

[a] PK 用検体採取時点が限られているため、参考値のみ。

注：T_{max}は投与開始から算出した。FL+他の iNHL サブタイプのデータは、個別のサブタイプ及び併合サブタイプとして示した。

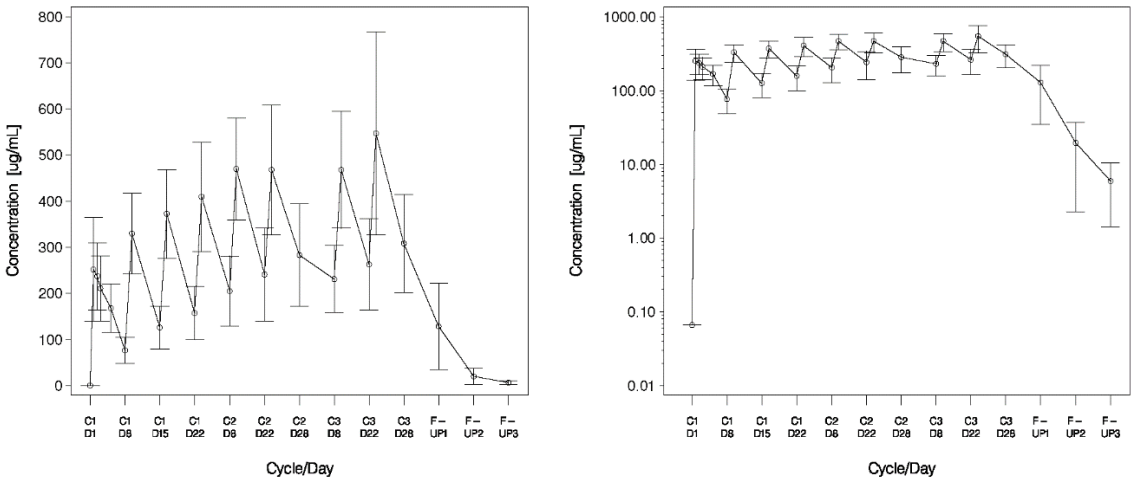
出典：m5.3.5.2, C201 試験 CSR Table 14.2.5.2

Table 6:　C201 試験：薬物動態パラメータ（最終投与後の推定終末相半減期）

Parameter	Statistic	FL Subtype (N = 33)	MCL Subtype (N = 12)	Other iNHL (N = 11)	Total (N = 56)
$t_{1/2}$ (day)	n	9	2	1	12
	平均値（STD）	14.87185 (4.863339)	15.42457 (6.690102)	12.31761 (-)	14.75111 (4.680075)
	CV（%）	32.701648	43.373016	-	31.726928
	中央値	15.26081	15.42457	12.31761	13.78921
	最小値、最大値	8.6765, 23.0518	10.6940, 20.1552	12.3176, 12.3176	8.6765, 23.0518

注：$t_{1/2}$は、FU 期にタファシタマブの投与を受けなかった被験者についてのみ算出する。DLBCL 患者ではデータが不十分であったため、$t_{1/2}$を算出できなかった。
出典：m5.3.5.2, C201 試験 CSR Table 14.2.5.3

Figure 7:　C201 試験：タファシタマブの血清中濃度-時間推移（平均 ± STD）



左：線形 y 軸、右：対数変換 y 軸
出典：m5.3.5.2, C201 試験 CSR Table 14.2.7.6

被験者 92 例から検体を採取して ADA を分析した結果、5 例で ADA が陽性であることが確認された。これらの陽性被験者は全てベースライン時に陽性であり、ADA 抗体価は低かった（中央値：20、範囲：20～320）。投与期間中 ADA 陽性を維持した被験者は 1 例のみであり、投与期間中の抗体価（40）は投与前の抗体価（320）よりも低かった。つまり、治験薬投与期間中に新たに発現した ADA 又は治験薬投与により増強された ADA は認められなかった。さらに詳細な情報については、4.1 項を参照のこと。

2.3.3.　結論

全体で 92 例が登録され、タファシタマブの投与を 1 回以上受けた。これらの被験者は全て、リツキシマブを含むレジメンをはじめとした NHL の治療歴を有していた。組入れた 92 例のうちサブタイプ別には、34 例が FL、35 例が DLBCL、12 例が MCL、11 例がその他の低悪性度非ホジキンリンパ腫（9 例が MZL、2 例が CLL/SLL）であった。

NHL のサブタイプ間でタファシタマブの血清中濃度又は PK パラメータに顕著な差は認められなかった。ノンコンパートメント解析により、タファシタマブの平均 $t_{1/2}$ は約 15 日と算出された。タファシタマブの血清中濃度は投与ごとに蓄積し、サイクル 3 終了時の平均 C_{max} は約 500 μg/mL、平均 C_{trough} は約 250 μg/mL であった。

本試験の被験者における ADA の発現割合は低く、ADA 陽性が確認された被験者は 92 例中 5 例であった。これらの被験者は全てベースライン時に既に ADA 陽性であり、治験薬投与後新たに発現した ADA 又は治験薬投与により増強された ADA は認められなかった。

2.4. C202 試験

2.4.1. 試験デザイン及び方法

C202 試験は、成人 R/R B 細胞急性リンパ芽球性白血病（B-ALL）患者を対象にタファシタマブの有効性及び安全性を評価する非盲検、単群、多施設共同、第 2a 相試験である。

1[redacted]～7[redacted] 歳の R/R B-ALL 患者 22 例にタファシタマブの計画用量（12.0 mg/kg）を少なくとも 1 回 IV 投与した。本試験は、タファシタマブ単剤療法で得られた有効性データに基づき、22 例で中止された。本試験中止時に、新たな被験者の登録は中止したが、投与期間中だった被験者は、治験実施計画書に従って投与を継続した。

サイクル 1 及びサイクル 2 の期間で、各サイクルの 1、8、15 及び 22 日目に加え、サイクル 1 の 4 日目に追加投与が予定された（投与は計 9 回）。各サイクル後に疾患の状態を評価した。疾患進行が認められず、サイクル 2 後の最大効果が PR であった被験者は、タファシタマブの追加投与を 2 サイクル（28 日間の各サイクルの 1、8、15 及び 22 日目に投与）、すなわち合計で最大 4 サイクル受けることができた。これ以上の改善が認められない場合は、サイクル 4 の後に投与を中止した。最良総合効果が CR 又は CRi（サイクル 2、3 又は 4 の後）であった被験者は、病勢進行までタファシタマブを 2 週間に 1 回、最長 3 ヵ月間（すなわち最大 6 回）投与することができた。継続投与期における腫瘍縮小効果の評価は 4 週ごとに実施した。

本試験の主要目的は、成人 R/R B-ALL 患者を対象にタファシタマブ単剤の抗腫瘍活性を評価することであった。副次目的は、R/R B-ALL 患者を対象として、奏効期間、安全性及び忍容性、免疫原性の有無並びに PK 及び PD を評価することであった。

初回投与時の血清中濃度データから推定した PK パラメータは、C_{max}、T_{max} 及び C_{trough} であった。また、AUC_{0-t} を算出した。PK 用検体採取時点が限られていることから、AUC_{0-t} の評価は情報提供のみを目的として実施した。得られた AUC の結果は、実際の AUC を正確に反映しているわけではない。PK パラメータは Phoenix WinNonlin version 6.3 以降を用いてノンコンパートメント解析により推定した。主な PD パラメータとして、B リンパ球数をベースライン時、タファシタマブ投与中に測定した。

2.4.2. 結果

タファシタマブの投与を受けた 22 例を安全性及び PK 解析対象集団とした。タファシタマブの投与を受けた 22 例中 6 例（27.3%）が 2 サイクル以上の投与を完了し、腫瘍縮小効果判定を 1 回以上受けた。そのうち 2 例で、次サイクルへの参加に適格となる腫瘍縮小効果が認められた。22 例の投与被験者の半数が病勢進行により投与を中止した。被験者の多くは男性（54.5%）及び白人（81.8%）であり、平均年齢は 46.82 歳（範囲：1[redacted]～7[redacted] 歳）であった。22 例の平均体重は 81.40 kg（範囲：4[redacted].[redacted]～16[redacted].[redacted] kg）であった。ALL の診断からの期間の平均値は 37.7 ヵ月（中央値：13.0 ヵ月）であった。

定常状態におけるタファシタマブの平均 C_{trough} は、7 回目及び 9 回目の投与前でそれぞれ約 177 μg/mL 及び約 198 μg/mL と推定された。定常状態における 7 回目及び 9 回目投与後の平均 C_{max} はそれぞれ約 457 μg/mL 及び約 443 μg/mL と推定された。

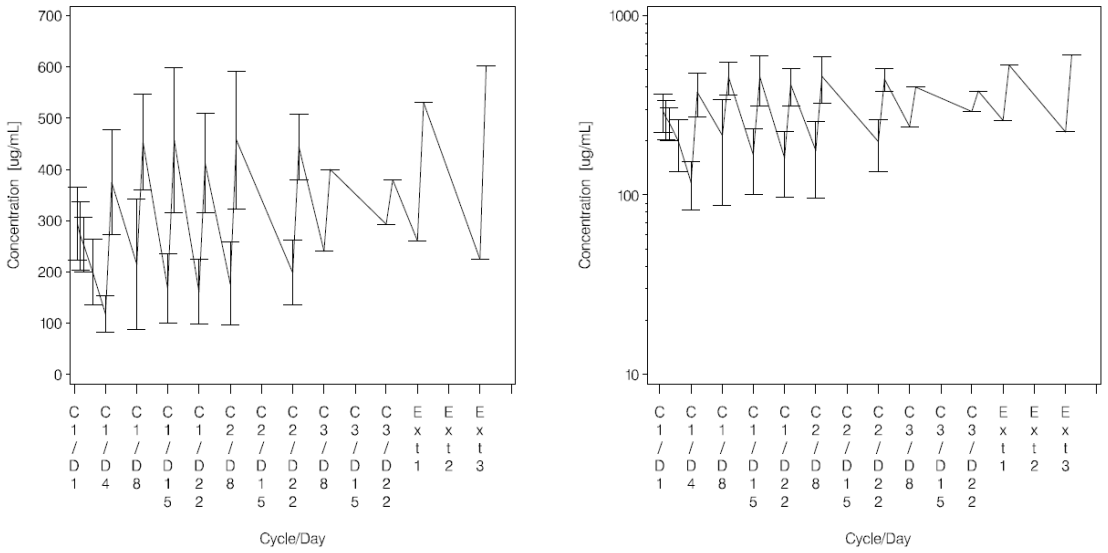
初回投与の平均 T_{max} はタファシタマブ投与開始後 4.46 時間であった。この値は、注入に伴う反応などの理由で初回投与を中断した被験者の T_{max} 値に強く影響される。初回投与時のタファシタマブの平均 C_{max} は約 306 µg/mL であった。初回投与時のタファシタマブ濃度から推定した主な PK パラメータを Figure 7 に要約する。血清中濃度の平均値の経時的推移を Figure 8 に示した。

Table 7:　C202 試験：初回投与時のタファシタマブ濃度から推定した薬物動態パラメータ

Parameter	**Statistic**	**Total (N = 22)**
C_{max}（ng/mL）	n	19
	平均値（STD）	305684.20 (68784.793)
	CV（%）	22.502
	中央値	327761.75
	最小値、最大値	211142.6, 418658.8
T_{max}（h）	n	19
	平均値（STD）	4.46 (2.088)
	CV（%）	46.831
	中央値	4.00
	最小値、最大値	2.1, 8.7
T_{last}（h）	n	19
	平均値（STD）	74.02 (28.733)
	CV（%）	38.820
	中央値	70.43
	最小値、最大値	24.0, 167.2
$AUC_{0\text{-}t}$[a] (hr·ng/mL)	n	19
	平均値（STD）	12956168.2 (4566007.788)
	CV（%）	35.242
	中央値	13409387.8
	最小値、最大値	4215703.6, 23165713

[a] PK 用検体採取時点が限られているため、参考値のみ
出典：m5.3.5.2, C202 試験 CSR Table 14.2.5.2

Figure 8:　C202 試験：タファシタマブの血清中濃度-時間推移（平均 ± STD）



左：線形 y 軸、右：対数変換 y 軸
出典：m5.3.5.2, C202 試験 CSR Figure 7

タファシタマブを投与した被験者 22 例から検体を採取して分析した。いずれの被験者においても ADA は検出されなかった。

2.4.3.　結論

組入れのうえ、タファシタマブを 1 回以上投与した被験者は 22 例であった。タファシタマブの忍容性はおおむね良好であり、管理可能な安全性プロファイルを有していた。成人 R/R B-ALL 被験者 2 例に臨床的有効性の初期徴候が認められた。大部分の被験者が病勢進行により初回投与サイクル中にタファシタマブの投与を中止した。

定常状態におけるタファシタマブの平均 C_{trough} は、7 回目及び 9 回目の投与前でそれぞれ約 177 μg/mL 及び約 198 μg/mL と推定された。定常状態における 7 回目及び 9 回目投与後の平均 C_{max} はそれぞれ約 457 μg/mL 及び約 443 μg/mL と推定された。

ADA は投与した 22 例のいずれにおいても検出されなかった。

2.5.　C203 試験

2.5.1.　試験デザイン及び方法

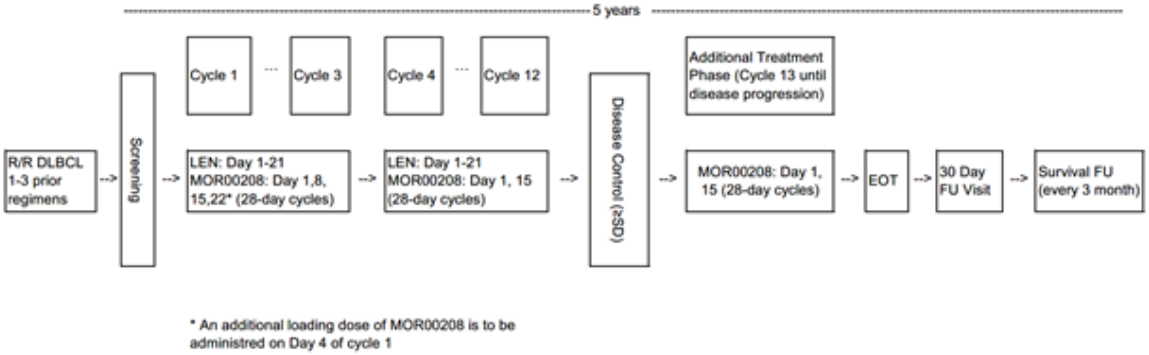
C203 試験は、R/R DLBCL 患者を対象に、LEN とタファシタマブの併用療法の有効性、安全性、PK 及び免疫原性を評価する非盲検、単群、多施設共同、第 2 相試験であった。

本試験は 2 つのパートからなり、逐次的に実施した。パート 1 では、タファシタマブと LEN の併用がこれまでに臨床試験で評価されていなかったため、6 番目の被験者がサイクル 1 の 22 日目の来院を完了した時点で安全性データの評価を行った。サイクル 1 中に発現した有害事象の件数及び種類並びに臨床検査値（生化学検査及び血液学的検査）の評価結果が良好であったため、パート 2 への登録を継続した。

いずれのパートでも、タファシタマブ 12 mg/kg を週 1 回、1 サイクル 28 日間（4 日目の負荷投与を含む）で 3 サイクル投与した。その後、疾患進行又は許容できない毒性が認められるまで、タファシタマブ 12 mg/kg の 2 週間に 1 回（Q2W）投与を継続した。タファシタマブの用法及び

用量は、タファシタマブ単剤療法試験（C201 試験）の結果に基づいて選択した。本試験では、DLBCL 被験者におけるタファシタマブ 12 mg/kg の忍容性は良好であり、高い奏効率を得るための十分な用量であることが確認された。また LEN との併用により、臨床効果が単剤投与に比べてさらに高まる可能性があると考えられた。LEN の投与は 25 mg/day で開始し、最長 12 サイクル（28 日間サイクル）投与した。各被験者の試験期間は、スクリーニング期（同意取得から最長 28 日間）、併用療法期及び生存状況の FU 期を含めて最長で約 5 年とした。

Figure 9:　C203 試験のデザイン



出典：m5.3.5.2, C203 試験 CSR Figure 9-1

本試験の主要目的は、R/R DLBCL の成人患者を対象に、奏効率［ORR = 完全奏効（CR）+ 部分奏効（PR）］を指標として、タファシタマブと LEN の併用療法の効果を検討することであった。

全ての被験者から頻回に PK 検体を採取し、各時点のタファシタマブ濃度を統計学的に要約した。またこれら濃度を時間に対してプロットした。サイクル 3 の 1 日目（すなわち、10 回目の投与）の値をこれまでの来院時の値と比較することにより、平均の C_{trough} 及び C_{max} を用い、週 1 回のタファシタマブ投与（サイクル 1 の 4 日目の負荷投与を含む）中の定常状態を推定する探索的解析を実施した。検体採取が少数であったため、本試験の統計解析計画書に従い、$t_{1/2}$ や CL などのパラメータに関するノンコンパートメント PK 解析は実施しなかった。主な PD パラメータとして、B リンパ球数をベースライン時、タファシタマブ投与中に測定した。さらに、ベースライン時及びタファシタマブ投与期間中のナチュラルキラー（NK）細胞数を測定した。

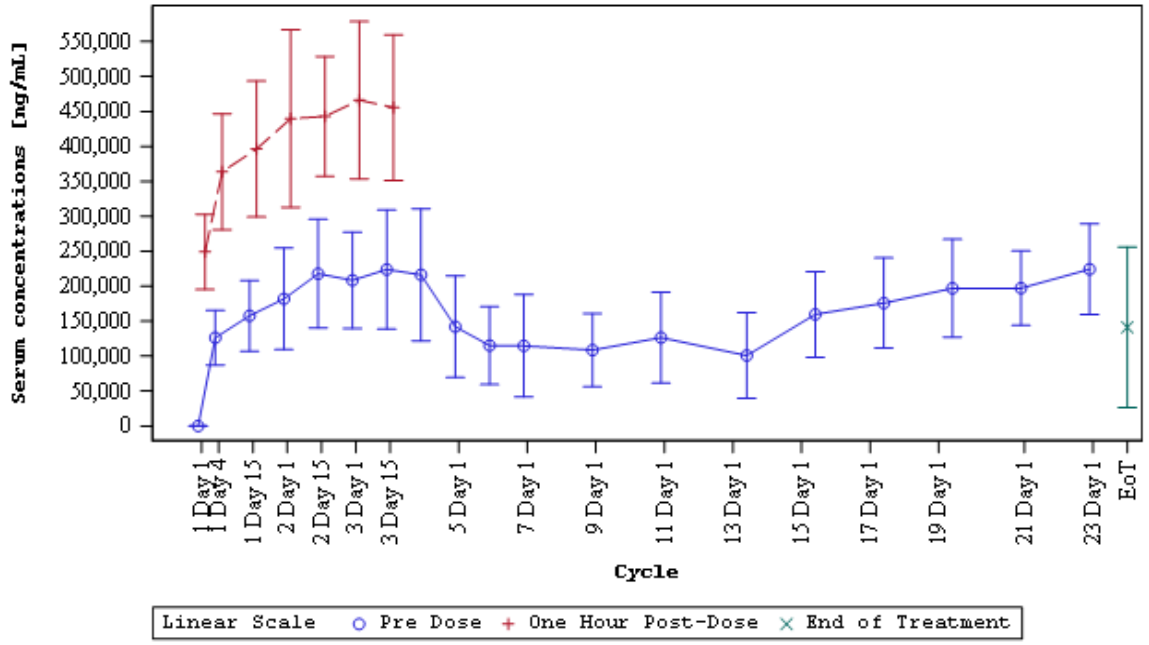
2.5.2.　結果

計 81 例が登録され、このうち 80 例（98.8%）がタファシタマブと LEN の両方の投与を受けた。1 例（1.2%）はタファシタマブのみの投与を受けた。併用療法期（サイクル 1～12）に 30 例（37.0%）が 12 サイクルのタファシタマブと LEN の併用投与を問題なく完了した。一方、計 47 例（58.0%）が併用療法期（サイクル 1～12）にタファシタマブの投与を中止した。併用療法期（サイクル 1～12）に被験者がタファシタマブの投与を中止した主な理由は疾患の再発であった［32 例（39.5%）］。6 例（7.4%）が併用投与の完了後（サイクル 13 以降）にタファシタマブの投与を中止した。サイクル 13 以降にタファシタマブの投与を中止した被験者の主な理由は疾患の再発であった［4 例（4.9%）］。

サイクル 1～3 までのタファシタマブの Q1W 投与期間中（サイクル 1 の 4 日目の負荷投与を含む）、平均 C_{max} 及び C_{trough} はそれぞれ 455,635.0 ng/mL 及び 223,909.4 ng/mL であった（サイクル 3 の 15 日目に測定）。これは、ヒトで一般的に mAb の CL が低く $t_{1/2}$ が長いことと矛盾はなかった。Q2W 投与への切り替え後（サイクル 4 以降）、予想通りタファシタマブの平均 C_{trough} は低下した（サイクル 7 の 1 日目：114661.5 ng/mL）。サイクル 13～23 まで（タファシタマブの用法・用量に変更はなかった）、C_{trough} の明らかな増加が認められ、サイクル 23 の 1 日目の平均 C_{trough} は 224253.3 ng/mL であった（Figure 10）。平均 C_{trough} 及び C_{max} からタファシタマブの Q1W

投与（サイクル 1 の 4 日目の負荷投与を含む）中の定常状態を推定する探索的解析では、サイクル 3 の 1 日目（すなわち、10 回目の投与）に既に定常状態に達していることが示された。

Figure 10:　C203 試験：タファシタマブの血清中濃度-時間推移（平均 ± STD）



出典：m5.3.5.2, C203 試験 CSR Figure 14.2.11

81 例中 2 例がベースライン時に ADA 陽性であった（すなわち、既存の抗体）。いずれの ADA 陽性検体も抗体価は 4 及び 32 と低かった。タファシタマブ投与開始後に ADA 陽性となった被験者はいなかった。したがって、タファシタマブ投与中に新たに発現した又は投与により増強された ADA は認められなかった。詳細は 4.1 項を参照すること。

2.5.3.　結論

本試験の被験者 81 例がタファシタマブの投与を 1 回以上受けた。Q1W で投与期間中、タファシタマブの平均 C_{max} 及び C_{trough} はそれぞれ約 456 µg/mL 及び約 224 µg/mL まで上昇した（サイクル 3 の 15 日目に測定）。Q2W 投与中（サイクル 4 以降）は予想通りタファシタマブの平均 C_{trough} は低下した（サイクル 7 の 1 日目で約 115 µg/mL）。C_{trough} の上昇がサイクル 13～23 の間に認められた（サイクル 23 の 1 日目で約 224 µg/mL）。CD19 発現細胞を用いた in vitro 結合試験では、タファシタマブ 13.6 µg/mL で受容体占有率が 95%に達していた（初回申請時提出資料 m4.2.1.1-1, TR07098 Addendum 1）。本試験のサイクル 3 の 15 日目、サイクル 7 の 1 日目及びサイクル 23 の 1 日目に認められた C_{trough} は、上記の受容体占有率 95%を示した濃度値をそれぞれ 16.5 倍、8.4 倍及び 16.5 倍上回った。

ベースライン時に、2/81 例（2.5%）で低レベルの ADA 陽性（抗体価：4 及び 32）が検出された。タファシタマブ投与開始後に ADA が検出された被験者はいなかった。

3. 全試験を通しての結果の比較と解析

各臨床試験で検体採取時点及びデータ解析方法が異なるため、C_{max} 及び $t_{1/2}$ を除き、PK 結果の直接比較は行わなかった。また、8 つの臨床試験データを統合して popPK 解析を実施した（3.2 項）。

5574-01、102、C201、C202 並びに C203 試験の C_{max} 及び $t_{1/2}$ に関する PK の結果を Table 8 に示す。

Table 8:　全試験を通して推定された薬物動態パラメータの要約

Study/ Protocol (Country)	Patient Type (Age: Mean, Range)	Treatments	Mean PK Parameters (CV%)	
			C_{max} (1st dose)[a] (ng/mL)	$T_{1/2}$ (day)
5574-01 試験 米国	R/R CLL/SLL 患者（64 歳：4[redacted]～8[redacted] 歳）	0.3、1.0、3.0、6.0、9.0 及び 12.0 mg/kg を 2 時間かけて IV 投与 サイクル 1 の 1、4、8、15 及び 22 日目、並びにサイクル 2 の 1、 8、15 及び 22 日目に投与することで、28 日間のサイクルを 2 サイクル（9 回投与）実施する。	3.0 mg/kg (N = 3) 43309 (6.9 %) 6.0 mg/kg (N = 3) 102363 (9.4%) 9.0 mg/kg (N = 3) 132687 (17.9%) 12.0 mg/kg (N = 16) 169279 (21.2%)	3.0 mg/kg (N = 3) 15.0 (24.2%) 6.0 mg/kg (N = 3) 9.5 (33.4%) 9.0 mg/kg (N = 3) 12.4 (19.9%) 12.0 mg/kg (N = 16) 14.1 (33.2%)
C201 試験 ベルギー、ドイツ、スペイン、ハンガリー、ポーランド、イタリア、米国	R/R FL/NHL/ DLBCL 患者（65.6 歳：35～90 歳）	12 mg/kg（IV）	263.1 µg/mL[b] (42.3%) (N = 85)	14.8 (31.7%) (N = 12)
C202 試験 米国	B-ALL 患者 (46.82 歳: 1[redacted]～7[redacted] 歳)	12 mg/kg（IV）	305684.2 (22.5%) (N = 19)	-
C203 試験 ベルギー、チェコ共和国、フランス、ドイツ、ハンガリー、イタリア、ポーランド、スペイン、英国、米国	R/R DLBCL 患者 (69.3 歳： 4[redacted]～8[redacted] 歳)	タファシタマブ 12 mg/kg（IV）投与 サイクル 1：1、4、8、15、22 日目、 サイクル 2～3：1、8、15、22 日目 サイクル 4～12 以降：1、15 日目 サイクル 1～12 の 1～21 日目に LEN 25 mg を経口投与	249075.9 (21.6%) (N = 71)	-
102 試験 日本	グループ 1: R/R NHL (72.0 歳：6[redacted]～7[redacted] 歳) グループ 3: R/R DLBCL (73.2 歳：6[redacted]～8[redacted] 歳) グループ 6: R/R DLBCL (72.5 歳：5[redacted]～8[redacted] 歳)	タファシタマブ：グループ 1 では、12 mg/kg IV で開始し、DLT に応じて 9 mg/kg に漸減し、グループ 3 及び 6 では、用量減量は認められない。グループ 1、3 及び 6 では、サイクル 1～3 の期間中にタファシタマブを Q1W 投与し、サイクル 1 の 4 日目に負荷投与する。サイクル 4 以降、タファシタマブを中止基準に該当するまで Q2W 投与する。 LEN（グループ 3 及び 6）：25 mg QD を経口投与	グループ 1 (N = 6) 265 ± 24.2 (µg/mL)[c] グループ 3 (N = 6) 275 ± 33.9 (µg/mL)[c] グループ 6 (N = 41) 256 ± 45.9 (µg/mL)[c]	-

[a] C_{max} は初回投与のものを示す［5574-01 試験では 2 コンパートメント PK モデルより算出、C201 試験及び C202 試験（投与終了時及び投与終了後 1 時間／4 時間／24 時間に採取する検体）ではノンコンパートメント解析より算出、C203 試験及び C205 試験ではノンコンパートメント解析より算出（検体は投与終了後 1 時間に採取）］。

[b] ng/mL ではなく µg/mL で算出。

[c] ng/mL ではなく µg/mL で算出、平均値 ± STD で示す。

3.1. In vitro 薬物代謝及び in vitro 薬物間相互作用並びに臨床的意義

タファシタマブは mAb であるため、in vitro 薬物代謝試験及び in vitro 薬物間相互作用試験は実施しなかった。タファシタマブは広範な肝代謝を受けないため、薬物間相互作用を検討するための臨床薬理試験は実施しなかった。

LEN 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 相代謝を受けないことから、LEN の PK に対するタファシタマブと LEN との薬物間相互作用のリスクはないと予想される（Chen et al 2012）。

LEN がタファシタマブの PK に及ぼす潜在的な影響を popPK 解析の共変量解析で評価したところ、タファシタマブの PK に対する LEN 併用の影響は認められなかった。

3.2. 母集団薬物動態解析

3.2.1. 目的及び方法

本解析の主な目的は、造血器悪性腫瘍患者に対してタファシタマブを反復 IV 投与した後の PK 特性を明らかにし、内因性要因及び外因性要因（共変量）がタファシタマブの曝露量に及ぼす影響を検討することであった【m5.3.3.5, CPP-24.05】。構築した popPK モデルを用いて、初回の投与サイクル（28 日間）及び最初の 2 回の投与サイクルの AUC（AUC_{28} 及び AUC_{56}）並びに最低血清中濃度（C_{min}）及び C_{max} の平均値と最高値などの曝露パラメータをそれぞれ推定した。popPK 解析には 5574-01 試験、C201 試験、C202 試験、C203 試験、C205 試験、C107 試験、102 試験及び 301 試験の 8 試験から得られた被験者 664 例から得られた 8,758 点の血清中濃度データを用いた。全ての試験で、各被験者から複数の時点でスパースサンプリングにより PK 検体を採取し、5574-01 試験、C201 試験、C202 試験及び C107 試験では、最長 400 日間の PK データが得られている。C203 試験では最長 650 日間、102 試験では最長 975 日間の PK データを収集した。データ収集期間は C205 試験が最も長く、1,500 日間を超えた。データセットに含まれた評価不能な被験者（未投与又は PK 検体なし）は、5 例のみであった。8,758 点の血清中濃度データ中 707 検体が BLQ であった。評価不能な検体（又は除外コードで印を付けた明らかに不規則な検体）に加え、投与前の濃度が 0 ではなかった 4 検体［Table 9（脚注）を参照］を除く、7,971 点の血清中濃度が利用可能であった。解析中さらに 14 検体の外れ値を除外し、最終的な解析は 659 例の被験者から得られた 7,957 点の血清中濃度に基づいて実施した。各試験の被験者数及び PK 検体数を Table 9 に示す。

Table 9:　母集団薬物動態解析の対象となった被験者数及び濃度検体

Study	All Participants (Excluded Participants)	Total Observation Count (Excluded Observations)	Total BLQ Samples	Post-Treatment BLQ Samples (% of Total)
5574-01	27 (0)	900 (1)	35	9 (1.00)
C201	91 (0)	1641 (47)	88	1 (0.06)
C202	22 (0)	303 (0)	20	0 (0.00)
C203	81 (0)	1409 (11)	79	2 (0.14)
C205	24 (1)	462 (2)	40	17 (3.68)
C107	66 (2)	895 (3[a])	90	26 (2.91)
301	329 (2)	2638 (16[a])	331	15 (0.57)
102	24 (0)	510 (0)	24	0 (0.00)
Total	664 (5)	8758 (80)	707	70 (1.00)

[a] Four additional participants (not flagged in the dataset) had a nonzero concentration at baseline. These observations were excluded in the NONMEM control file.
出典：m5.3.3.5, CPP-24.05.1 Table 7

ソフトウェアパッケージ NONMEM®（Ver.7.3.0）をデータ解析に使用した。過去に 5574-01、C201、C202 及び C203 の 4 試験の成績を使用して構築した popPK 解析の最終モデル［中心コンパートメントからの時間依存的な消失を含む CL、V_c、コンパートメント間クリアランス（Q）及び V_p の個体間変動（IIV）を伴う 2-コンパートメントモデル］を今回の最新データセットに適合させ、モデルを更新した。既存の popPK モデルに含まれた共変量は、共変量効果パラメータの推定値が 10%未満であると推定された場合、又はその個体間変動が 20%を超えた場合を除き、採択した。この場合、単変量変数減少法を実施し、$\alpha = 0.001$ の有意水準で共変量が有意であるかどうかを判定した。

その他にも以下の内因性及び外因性要因を共変量候補として検討した。

- 人口統計学的特性：性別、年齢、体重、人種及び民族
- 疾患特異的/疾患関連：病型［ALL、CLL/SLL、NHL（サブタイプ：FL、DLBCL、MZL など）］、腫瘍サイズ（腫瘍病変の合計面積）、乳酸脱水素酵素、がんのステージ、米国東海岸癌臨床試験グループ（ECOG）パフォーマンスステータス、B 細胞数、リンパ球絶対数（ALC）
- 免疫原性：ADA の有無
- 臨床検査：総蛋白、ALB、肝酵素［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）、γ-グルタミルトランスフェラーゼ（GGT）、アルカリホスファターゼ（ALP）］、CRCL
- 併用薬：LEN との併用投与（あり/なし）

民族（ヒスパニック系又はヒスパニック系以外）及び B 細胞数の共変量は、欠測値が 20%を超えたため、正式な共変量解析には含めなかった。また、NHL サブタイプは、5574-01 試験（R/R CLL/SLL）及び C202 試験（R/R ALL）には該当しなかったため、全体として 20.8%の被験者で欠測値となった。さらに、カテゴリカル共変量である ADA の有無、人種、日本人／日本人以外、病型、ECOG パフォーマンスステータス、がん病期及び NHL サブタイプには、被験者が 10%未満のカテゴリーが含まれていた。病型は、この解析の基礎として使用した元のモデルに含まれていたため、モデルに含めるものとした。多数の NHL 患者の追加により、ALL 群及び CLL/SLL 群の割合は 10%未満となった。ADA は、グラフを用いて評価した。人種カテゴリー

は、アジア人／アジア人以外で統合した。ECOG パフォーマンスステータスの解析ではカテゴリー2 と 3 を統合したのに対し、がん病期（すなわち、ステージ 1 及び 2）の解析では単一のカテゴリーとして解析した。NHL サブタイプは、いずれの基準（すなわち、各群に 10%以上の被験者が含まれていること、及び共変量が全被験者の 80%以上で得られていること）も満たさなかったため、正式な解析は実施しなかった。また、総蛋白は既にベースラインの一部であったアルブミンと相関していたため（約 54%の相関）、正式な共変量解析から除外した。さらに、B 細胞と ALC の間、肝酵素（ALT と AST）の間、及び CRCL と年齢と体重の間で、50%を超える相関が認められた。相関が影響してくるのは、相関している共変量を 2 つ同時にモデルに組み入れた場合のみであることから、新たな共変量については、まず初めに共変量解析の単変量ステップで検定を行った。

最初に単変量解析を実施し、ステップワイズ法による共変量モデリングプロセスに組み入れる共変量を選択した。単変量の選択過程で有意水準 $\alpha = 0.01$ であることが確認された全ての共変量をフルモデルに組み入れた。このフルモデルに有意水準 $\alpha = 0.001$ で変数減少法のアルゴリズムを適用した。予測値により補正した視覚的事後予測性能評価及びブートストラップ解析を用いて最終モデルの適切性を確認した後、各被験者の実際の投与歴を考慮して、シミュレーションにより曝露パラメータ（AUC、C_{max} 及び C_{min} の最高値など）の推定値をそれぞれ算出した。

3.2.2.　結果

最終モデルは、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であった。以下の時間依存的なクリアランス式によって、経時的に観察される C_{trough} の上昇を記述した。

$$CL = CL_{lin} \times \left(1 - \frac{T \times Imax}{(T_{50} + T)}\right)$$

ここでは、CL_{lin} は線形 CL、T は時間、T_{50} は CL の最大低下率の半分に到達するまでの時間、I_{max} は CL の最大低下率である。

CL、V_c、V_p 及び I_{max} について IIV を算出した。残差誤差構造として付加誤差モデルと比例誤差モデルの混合誤差モデルを選択した。タファシタマブの PK プロファイルは、一般的に CL が低く全身循環外の分布容積が限られている他の mAb の PK プロファイルと一致していた（Keizer et al 2010）。各 PK パラメータの母集団推定値は、それぞれ 0.441 L/day（ベースラインの CL）、5.14 L（V_c）、0.866 L/day（Q）及び 3.16 L（V_p）であった。最終的な PK パラメータの推定値及び共変量効果の要約を Table 10 に示す。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 CL は 0.29 L/day と算出された。

体重が CL 及び分布容積に有意な影響を及ぼすことがわかり、以前に特定された共変量効果と一致していた。また、CL に対する ALB の共変量効果、V_c に対する性別の共変量効果及び V_c に対する病型（NHL/ALL 又は CLL/SLL）の共変量効果もモデルに組み入れた。新たに評価した共変量のうち、性別、人種（アジア人又はアジア人以外）及び CRCL は、いずれも CL に有意な影響を及ぼした。また、人種は V_c にも有意な影響を及ぼした。年齢（16～90 歳）、腫瘍サイズ、リンパ球絶対数、乳酸脱水素酵素及び LEN との併用は、タファシタマブの PK の有意な共変量ではなかった。また、AST（9～472 U/L）、ALT（5～336 U/L）、ALP（34～773 U/L）、GGT（4～936 U/L）などの腎臓及び肝臓に関連する血清パラメータは、タファシタマブの PK に臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。

Table 10:　タファシタマブの最終モデルパラメータ推定値

Parameter	Estimate	RSE(%)	IIV (CV%)[a]	Shrinkage (%)
CL [L/day]	0.441	2.27	29.2	7.80
Vc [L]	5.14	3.05	19.7	11.4
Q [L/day]	0.866	8.36	–	–
Vp [L]	3.16	3.23	44.7	20.1
Imax	0.497	3.16	295	50.7
T_{50} [day]	326	16.0	–	–
CL/Q-WT	0.501	14.7	–	–
CL-ALB	-0.750	13.1	–	–
CL-SEX	-0.124	20.1	–	–
CL-RACE	-0.198	16.1	–	–
CL-CRCL	0.147	29.7	–	–
Vc/Vp-WT	0.437	10.2	–	–
Vc-SEX	-0.15	11.1	–	–
Vc-RACE	-0.122	20.4	–	–
Vc-DIS23	-0.238	9.82	–	–
PROP	0.167	4.65	–	–
ADD [µg/mL]	2.44	38.8	–	–
EPS	1 FIX	–	–	8.86

Note: IIV (CV%) is calculated as $(100 \times \sqrt{e^{\omega^2} - 1})$, where ω is the variance of a normal distribution with mean 0.[a] covariances: CL-Vc: 0.0214, Vc-Vp:0.0552, CL-Vp: 0.0128

Abbreviations: ADD = additive error; DIS23 = NHL and ALL versus CLL/SLL; EPS = residual error: variance of a normal distribution with mean 0; FIX = fixed parameter; Imax = maximum decline in CL (expressed as a fraction); PROP = proportional error; Q = inter-compartmental clearance; SE = standard error; T50 = time to half of the maximum decline in CL; WT=body weight

出典：m5.3.3.5, CPP-24.05.1 Erratum Table 4

3.2.2.1.　タファシタマブの曝露量指標の推定

タファシタマブの最終モデルを用いて、PK パラメータの事後推定値を個別に求めた。事後パラメータに基づき、測定可能なタファシタマブ濃度が得られた各被験者について、曝露量指標をシミュレーションした。実際の投与レジメンに基づく、タファシタマブ 12 mg/kg を投与した全被験者の要約統計量を Table 11 に示す。popPK 解析に基づき、タファシタマブ 12 mg/kg を Q1W で IV 投与する最初の 3 サイクル（84 日間）中のタファシタマブの平均 C_{trough}（± STD）は、178（± 66）µg/mL と推定された。サイクル 4～6（168 日目まで）の Q2W 投与期間中の平均 C_{trough} は、163（± 74）µg/mL と推定された。被験者集団におけるタファシタマブの平均 C_{max} は、488（± 127）µg/mL と推定された。

Table 11:　12 mg/kg を投与した試験における曝露量推定値の要約統計量

Metric	Mean	STD	CV%	Median	Min	Max	Geo Mean	Geo CV%
AUC_{28} (µg·day/mL)	5688.1	1698.4	29.9	5664.2	805.3	11373.1	5398.7	41.2
AUC_{56} (µg·day/mL)	13665.1	4127.8	30.2	13839.6	1453.2	27534.5	12888.7	46
maxC_{min} (µg/mL)	248.4	89	35.8	240.8	19.5	562.6	230.3	52.2
average$C_{min0\text{-}84}$ (µg/mL)	178.4	66	37	174.4	2.7	427.5	163.8	58.8
average $C_{min85\text{-}168}$ (µg/mL)	163.2	74.3	45.5	152.8	20.1	439.5	145.3	68
average $C_{min169\text{-}last}$ (µg/mL)	129.1	53.8	41.7	125.4	16.1	340.5	116.9	61.5
maxC_{max} overall (µg/mL)	488.4	126.6	25.9	487.8	19.2	916.2	469.3	35.9
maxC_{max} first dose (µg/mL)	201.3	105.5	52.4	230.1	0.9	466.1	147.2	176.2

Abbreviations: $C_{min0\text{-}84}$ = average trough concentration from 0-84 days (Cycle 1-3); $C_{min85\text{-}168}$ = average trough concentration from 85-168 days (Cycle 4-6); $C_{min169\text{-}last}$=average trough concentration from day 169 to end of treatment (from Cycle 7 onwards); maxCmax = simulated maximum Cmax concentration; maxCmin = simulated maximum trough concentration; geo = geometric.

出典：m5.3.3.5, CPP-24.05.1 Erratum Addendum Table 2

3.2.2.2.　共変量効果の大きさ

最終モデルに含まれた連続共変量が CL 及び V_c に及ぼす影響の要約を Table 12 に示す。最終モデルに含まれたほとんどの共変量効果は中程度であった（母集団の CL 及び Vc 推定値の±50%の範囲に含まれる）が、ALB の最小値（23 g/L）が観察された被験者では、体重及び ALB 値が中央値の被験者と比較して+57%の CL の変化が認められた。体重が重い被験者の方が CL 及び V_c が高かった。体重の極端な値（範囲：37.6～163 kg）では、体重の中央値の被験者と比較して、CL が-29%から+47%に、Vc が−26%から+40%に変化し、正の相関を示した。ALB の極端な値（範囲：23～55 g/L）では、ALB の中央値の被験者と比較して、CL が+57%から−18%に変化し、負の相関を示した。CRCL の極端な値（範囲：24.1～298 mL/min）では、CRCL の中央値の被験者と比較して、CL が−17%から+21%に変化し、正の相関を示した。

カテゴリカル共変量に関しては、NHL 又は ALL 患者は CLL/SLL 患者より V_c が 24%低かった。女性は、男性より CL が 12%低く、Vc が 15%低かった。アジア人は、他の人種の被験者より CL が 20%低く、V_c が 12%低かった。

Table 12:　タファシタマブの CL 及び Vc に対する連続共変量効果の影響

	Min	p5	Median	p95	Max
Body weight range (kg)	38	50	75	108	163
CL variation with body weight (L/day)	0.312	0.360	0.441	0.531	0.650
CL variation with body weight (%)	-29.2	-18.4	0.00589	20.2	47.3
Vc variation with body weight (L/day)	3.80	4.31	5.14	6.04	7.21
Vc variation with body weight (%)	-26.1	-16.2	-0.00525	17.5	40.3
Albumin range (g/L)	23	33	42	48	55
CL variation with albumin (L/day)	0.693	0.531	0.441	0.399	0.361
CL variation with albumin (%)	57.0	20.4	0.00589	-9.53	-18.3
CRCL range (mL/min)	24.1	44.5	83.2	155	298
CL variation with CRCL (L/day)	0.368	0.403	0.441	0.484	0.533
CL variation with CRCL (%)	-16.7	-8.79	0.00589	9.61	20.7

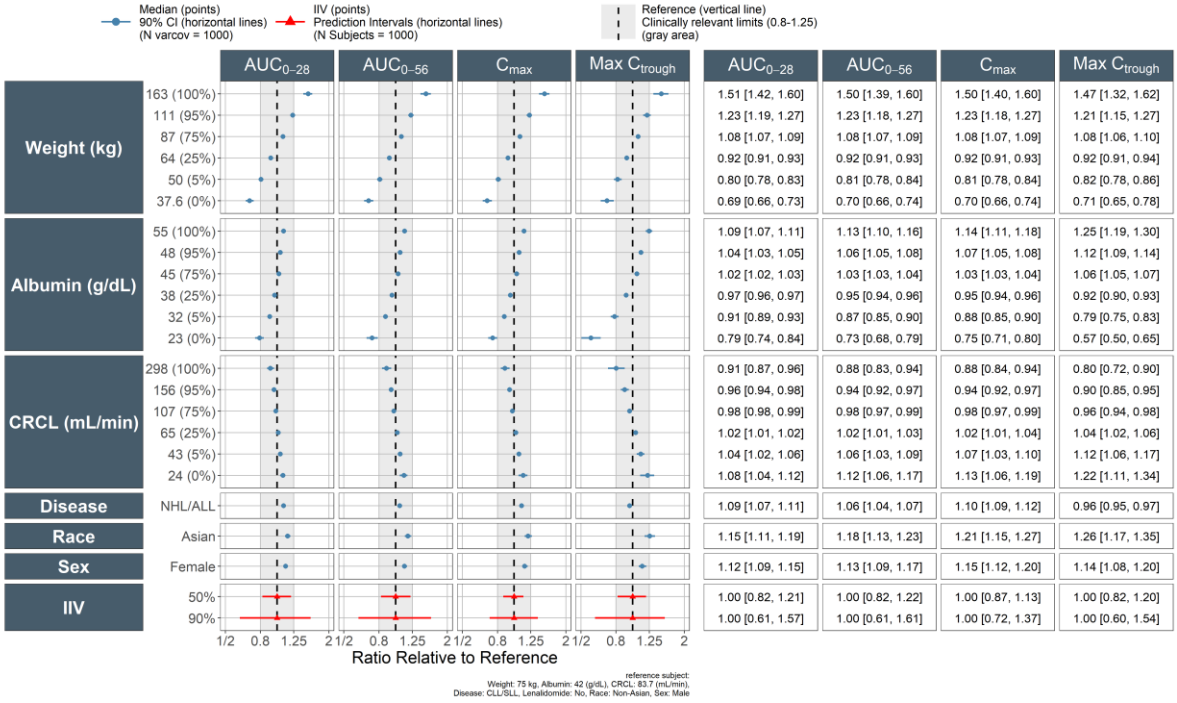
出典：m5.3.3.5, CPP-24.05.1 Erratum Addendum Table 1

また、28 日を 1 サイクルとして 12 mg/kg Q1W 投与を 3 サイクル行うシミュレーションにより共変量効果が曝露量に及ぼす影響を評価し Figure 11 に示す。体重が 5 パーセンタイル（p5）及び 95 パーセンタイル（p95）の被験者では、体重が中央値の被験者と比較して、それぞれ AUC_{28} が-19%及び+23%変化し、C_{max} の最高値（maxC_{max}）はそれぞれ-19%及び+23%変化すると推定された。ALB が p5 及び p95 の被験者では、ALB 濃度が中央値の被験者と比較して、それぞれ AUC28 が-9%及び+4%変化し、maxC_{max} はそれぞれ-12%及び+7%変化すると推定された。CRCL での変化の範囲は、AUC_{28} において+4%～-4%、C_{max} の最高値において+7%～-6%であった。

カテゴリカル変数でモデルに含まれた共変量効果についても評価した。女性における曝露量推定値は、男性と比較して AUC_{28} は 12%高く、maxC_{max} は 15%高かった。NHL 患者及び ALL 患者では、CLL/SLL 患者と比較して AUC_{28} は 9%高く、maxC_{max} は 10%高かった。アジア人被験者はアジア人以外の被験者よりも AUC_{28} が 15%高く、maxC_{max} は 21%高かった。

要約すると、タファシタマブ曝露量変動範囲は妥当であり、臨床的有効性及び安全性に対する E-R 解析結果（3.3 項）に基づき、popPK 解析で認められた共変量の影響による用量調整を行う必要はないと考えられた【m5.3.3.5, MOR208L035】。

Figure 11:　タファシタマブの曝露量指標に対する共変量の単変量効果



Note: Chosen body weight values (y-axis) represent the minimum (0%), fifth percentile (5%) first quartile (25%), third quartile (75%), and maximum (100%) of this covariate in the dataset. The point estimate and error bars for each covariate level are the median and 95% CI of 500 bootstrap replicates. The error bars represent uncertainty in the population estimates, not IIV.

出典：m5.3.3.5, CPP-24.05.1 Erratum Addendum Figure 3

3.2.3. 結論

IV 投与後のタファシタマブの PK は、時間依存的な消失を伴う 2-コンパートメント線形消失モデルにより良好に記述できた。体重はタファシタマブの CL 及び分布容積の両方に統計学的に有意な影響を及ぼした。その他の統計学的に有意な共変量は、ALB（CL と逆相関）、CRCL（CRCL の上昇とタファシタマブの CL の上昇との相関）、性別（女性の方が CL 及び V_c が低い）、人種（アジア系の方が非アジア系よりも CL 及び Vc が低い）及び病型（NHL 患者又は ALL 患者の方が CLL/SLL 患者よりも Vc が低い）であった。

3.2.4. R/R DLBCL 患者における薬物動態の民族間差

102 試験グループ 6 の日本人被験者から得られた PK データをこれまでの popPK 解析データセットと併合し、DLBCL 患者で得られたタファシタマブの PK における民族間差の評価を実施した。102 試験グループ 6 に組み入れられた 42 例のうち 41 例の血清中濃度データが得られた。合計 540 点のタファシタマブ血清中濃度データを用いて、3.2.2 項で構築した 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。さらに日本人 R/R DLBCL 被験者と外国人 R/R DLBCL 被験者との間におけるタファシタマブの PK の民族間差を評価した。

日本人 R/R DLBCL 被験者（102 試験）と外国人 R/R DLBCL 被験者（203 試験）における連続共変量のベースライン値を Table 13 に要約する。102 試験グループ 3 及び 6 を統合した日本人 R/R DLBCL 被験者（計 47 例）と C203 試験における外国人 R/R DLBCL 被験者（計 81 例）の年齢は同程度であり（中央値はいずれも 72 歳）、アルブミン値も同程度であった（中央値はそれぞれ日本人 R/R DLBCL：40 g/L 及び外国人 R/R DLBCL：39 g/L、以下同順）。日本人被験者は体重が軽く（58.2 kg 対 75.0 kg）、クレアチニンクリアランスも低かった（67.1 mL/min 対 82.3 mL/min）。日本人被験者での個々の腫瘍病変の大きさの和は、外国人被験者の約半分であった（1140 mm^2 対 2430 mm^2）。

Table 13: 日本人 R/R DLBCL 被験者と外国人 R/R DLBCL 被験者における連続共変量のベースライン値の比較

	102 試験 グループ 3 & 6 (N = 47)	**C203 試験 (N = 81)**	**Total (N = 128)**
Age (years)			
Mean (SD)	72.5 (6.51)	69.3 (9.54)	70.5 (8.66)
Median (CV%)	72.0 (9.0)	72.0 (13.8)	72.0 (12.3)
[Min, Max]	[5[redacted], 8[redacted]]	[4[redacted], 8[redacted]]	[41.0, 86.0]
Baseline body weight (kg)			
Mean (SD)	58.9 (10.1)	78.0 (18.2)	71.0 (18.2)
Median (CV%)	58.2 (17.1)	75.0 (23.3)	68.7 (25.6)
[Min, Max]	[40.1, 84.2]	[43.3, 145]	[40.1, 145]
Baseline albumin (g/L)			
Mean (SD)	39.0 (4.23)	39.9 (4.21)	39.6 (4.22)
Median (CV%)	40.0 (10.9)	39.0 (10.5)	40.0 (10.7)
[Min, Max]	[25.0, 45.0]	[31.0, 49.0]	[25.0, 49.0]
Baseline lymphocyte count (10^9/L)			
Mean (SD)	1.19 (0.522)	1.52 (1.42)	1.40 (1.18)
Median (CV%)	1.10 (43.9)	1.26 (93.4)	1.21 (84.5)
[Min, Max]	[0.0752, 2.64]	[0.290, 11.0]	[0.0752, 11.0]
Baseline alkaline phosphatase (U/L)			
Mean (SD)	87.3 (28.7)	96.3 (47.6)	93.0 (41.8)

	102 試験 グループ 3 & 6 (N = 47)	**C203 試験 (N = 81)**	**Total (N = 128)**
Median (CV%)	87.0 (32.9)	83.0 (49.5)	84.5 (44.9)
[Min, Max]	[34.0, 178]	[42.0, 370]	[34.0, 370]
Baseline alanine aminotransferase (U/L)			
Mean (SD)	19.3 (11.8)	20.7 (13.6)	20.2 (12.9)
Median (CV%)	15.0 (61.0)	19.0 (65.6)	16.5 (64.0)
[Min, Max]	[5.00, 64.0]	[6.00, 85.0]	[5.00, 85.0]
Baseline aspartate aminotransferase (U/L)			
Mean (SD)	25.2 (12.1)	24.7 (18.3)	24.9 (16.2)
Median (CV%)	22.0 (47.9)	20.0 (74.0)	21.0 (65.2)
[Min, Max]	[13.0, 80.0]	[10.0, 158]	[10.0, 158]
Baseline bilirubin (µmol/L)			
Mean (SD)	9.78 (5.19)	11.2 (7.26)	10.7 (6.59)
Median (CV%)	8.55 (53.1)	9.10 (64.9)	9.05 (61.8)
[Min, Max]	[0.400, 25.7]	[2.30, 37.2]	[0.400, 37.2]
Baseline creatinine clearance (mL/min)			
Mean (SD)	69.4 (16.4)	89.5 (34.0)	82.1 (30.3)
Median (CV%)	67.1 (23.6)	82.3 (38.0)	76.0 (36.9)
[Min, Max]	[41.2, 108]	[36.0, 247]	[36.0, 247]
LDH at baseline (U/L)			
Mean (SD)	276 (169)	466 (1110)	396 (892)
Median (CV%)	220 (61.4)	244 (238.4)	230 (225.2)
[Min, Max]	[137, 1090]	[130, 10000]	[130, 10000]
Total protein at baseline (g/L)			
Mean (SD)	66.3 (5.68)	60.9 (6.86)	62.9 (6.94)
Median (CV%)	66.0 (8.6)	61.0 (11.3)	63.0 (11.0)
[Min, Max]	[51.0, 85.0]	[47.0, 84.0]	[47.0, 85.0]
Sum of area of ind. lesions at baseline (mm^2)			
Mean (SD)	2020 (2160)	4070 (5390)	3280 (4530)
Median (CV%)	1140 (107.0)	2430 (132.3)	1670 (138.1)
[Min, Max]	[150, 9590]	[230, 33000]	[150, 33000]
Missing	0 (0%)	6 (7.4%)	6 (4.7%)

Abbreviations: CV=coefficient of variation; DLBCL=Diffuse large B cell lymphoma; LDH=lactate dehydrogenase; Max=maximum; Min=minimum; N=number of subjects; SD=standard deviation.

出典：m5.3.3.5, CPP-25.36.1 Table 5

さらに、日本人 R/R DLBCL 被験者（102 試験）と外国人 R/R DLBCL 被験者（203 試験）におけるカテゴリカル共変量のベースライン値を Table 14 に要約する。男女の割合はいずれの試験でも同程度であった。日本人被験者と外国人被験者の肝機能状態の分布は類似していたが、日本人被験者は外国人被験者と比較して腎機能障害を有する被験者の割合が高かった。これは 102 試験のグループ 6 において中等度の腎機能障害患者が多かったためと考えられる。がんの病期分類は 102 試験と C203 試験で同程度であったが、102 試験では ECOG パフォーマンスステータスのスコアが低い被験者が多かった。なお、C203 試験では登録された症例につき独立した中央病理診断を行っており、その判定では DLBCL 以外の NHL サブタイプが一部に含まれていた。

Table 14:　日本人 R/R DLBCL 被験者と外国人 R/R DLBCL 被験者におけるカテゴリカル共変量のベースライン値の比較

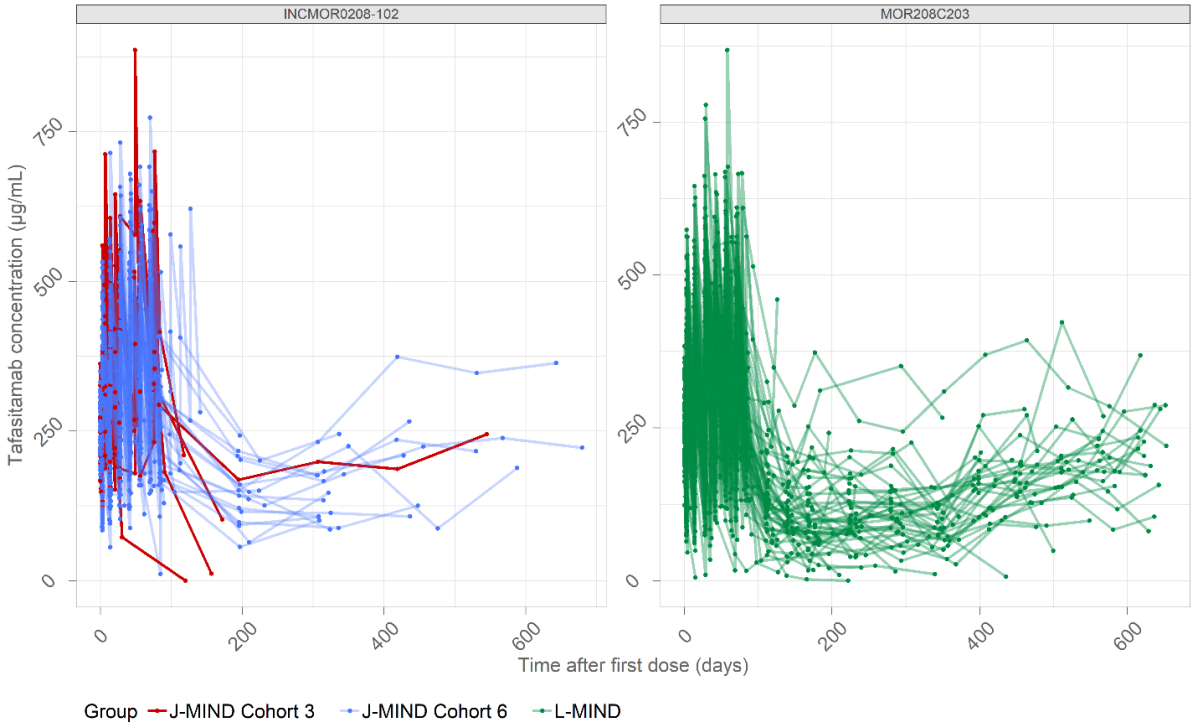
	102 試験 グループ 3 & 6 (N = 47)	**C203 試験 (N = 81)**	**Total (N = 128)**
Race			
White	0 (0%)	72 (88.9%)	72 (56.3%)
Black or African American	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Other	0 (0%)	1 (1.2%)	1 (0.8%)
Asian	47 (100%)	2 (2.5%)	49 (38.3%)
Not reported or missing	0 (0%)	6 (7.4%)	6 (4.7%)
Japanese			
Japanese	47 (100%)	0 (0%)	47 (36.7%)
Non-Japanese	0 (0%)	81 (100%)	81 (63.3%)
Gender			
Male	22 (46.8%)	44 (54.3%)	66 (51.6%)
Female	25 (53.2%)	37 (45.7%)	62 (48.4%)
Hepatic class			
Normal	37 (78.7%)	63 (77.8%)	100 (78.1%)
Mild	10 (21.3%)	16 (19.8%)	26 (20.3%)
Missing	0 (0%)	2 (2.5%)	2 (1.6%)
Renal impairment class			
Normal	7 (14.9%)	33 (40.7%)	40 (31.3%)
Mild	22 (46.8%)	40 (49.4%)	62 (48.4%)
Moderate	18 (38.3%)	8 (9.9%)	26 (20.3%)
ECOG			
0 - Fully active	34 (72.3%)	29 (35.8%)	63 (49.2%)
1 - Restricted in physically strenuous activity	12 (25.5%)	45 (55.6%)	57 (44.5%)
2 - Ambulatory and capable of all selfcare	1 (2.1%)	7 (8.6%)	8 (6.3%)
3 - Capable of only limited selfcare	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Cancer staging			
I	3 (6.4%)	6 (7.4%)	9 (7.0%)
II	10 (21.3%)	8 (9.9%)	18 (14.1%)
III	11 (23.4%)	21 (25.9%)	32 (25.0%)
IV	23 (48.9%)	41 (50.6%)	64 (50.0%)
Unknown/not available	0 (0%)	5 (6.2%)	5 (3.9%)
NHL disease subtypes			
DLBCL	47 (100%)	68 (84.0%)	115 (89.8%)
FL	0 (0%)	3 (3.7%)	3 (2.3%)
HGBL/HGBL with double/triple HIT lymphoma	0 (0%)	4 (4.9%)	4 (3.1%)
iNHL	0 (0%)	5 (6.2%)	5 (3.9%)
MCL	0 (0%)	1 (1.2%)	1 (0.8%)

Abbreviations: DLBCL= Diffuse large B cell lymphoma; ECOG= Eastern Cooperative Oncology Group; FL=follicular lymphoma; HGBL=high-grade B-cell lymphoma; iNHL=indolent non-Hodgkin lymphoma; N=number of subjects; MCL=Mantle cell lymphoma; NHL=non-Hodgkin lymphoma

出典：m5.3.3.5, CPP-25.36.1 Table 6

102 試験グループ 3 及び 6 並びに C203 試験から得られた個々のタファシタマブ血漿中濃度推移を試験別に Figure 12 に示す。日本人 DLBCL 患者から得られたタファシタマブ濃度推移は 102 試験のグループ 3 と 6 で類似しており、C203 試験から得られた外国人被験者の濃度推移の分布範囲に含まれていた。

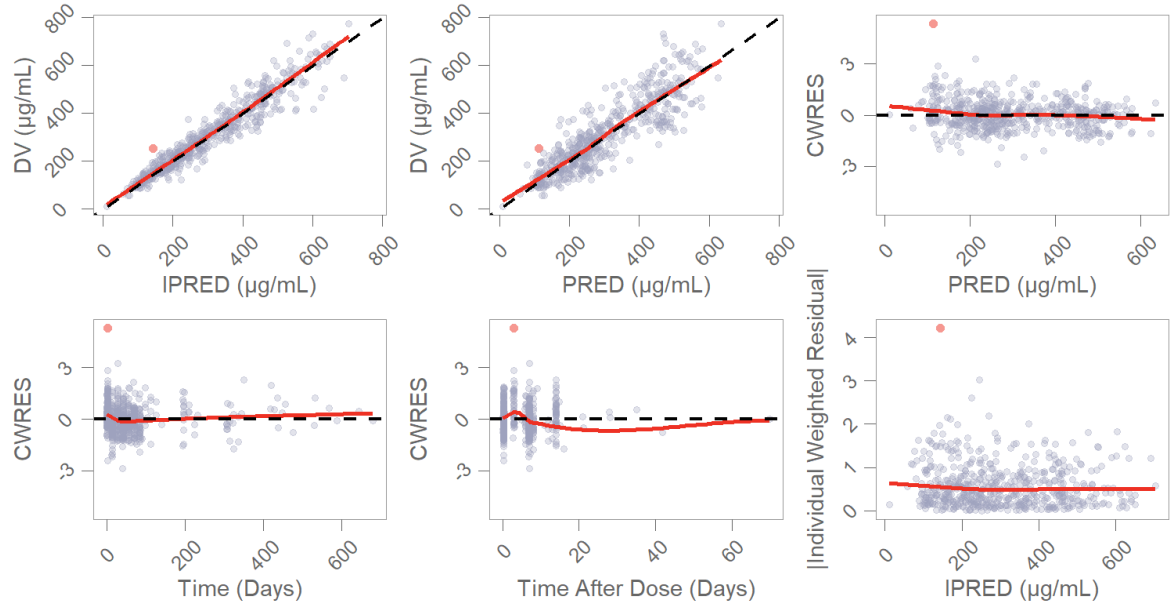
Figure 12:　日本人 R/R DLBCL 被験者と外国人 R/R DLBCL 被験者における血清中濃度推移



出典：m5.3.3.5, CPP-25.36.1 Figure 2

新しく追加したグループ 6 のデータを過去のデータと比較した結果、診断プロット（Figure 13）及び Normalized Prediction Distribution Errors（NPDE）分布の結果は良好であり、過去の PopPK モデルは 102 試験のグループ 6 の血清中濃度についても説明可能であることが示された。また、Prediction-corrected Visual Predictive Check（pcVPC）の結果（Figure 14）より、実測値の大部分がモデルから予測した 90%予測区間内に収まり、予測区間の中央値が実測値の分布範囲のほぼ中央をたどることが示された。したがって、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。

Figure 13:　102 試験グループ 6 に含まれた被検者の濃度を推定したときの診断プロット

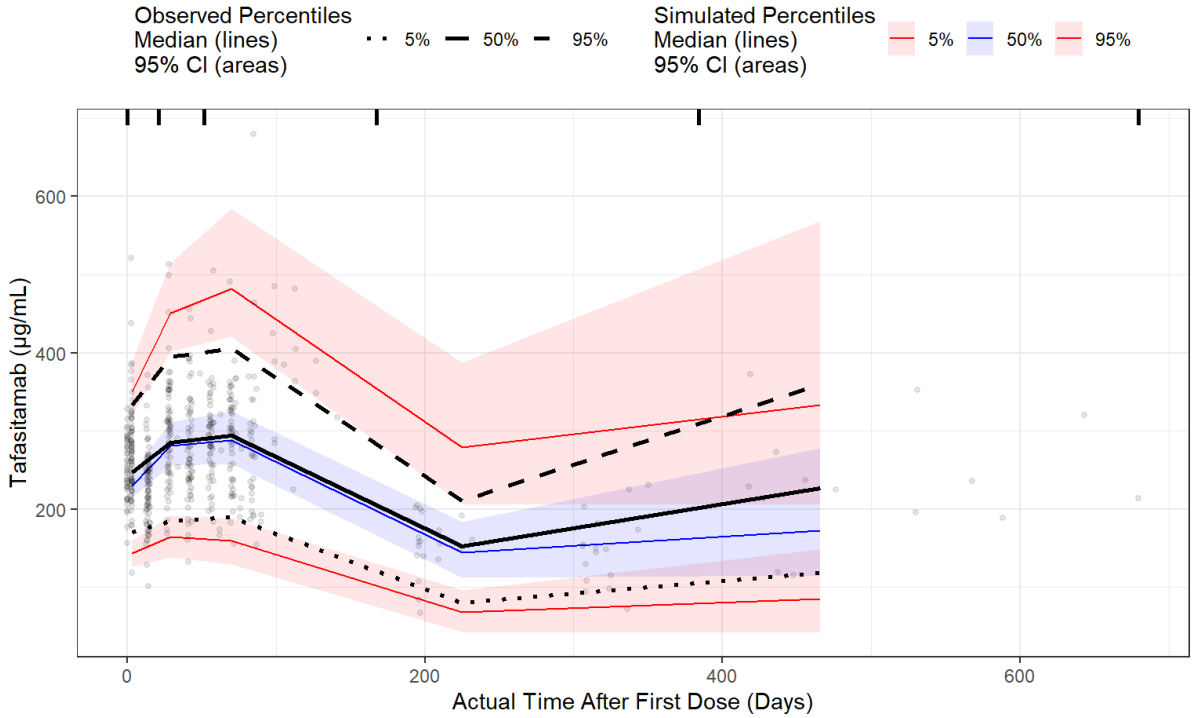


Notes: Outlier datapoints are highlighted in red color. Only one outlier data point was identified, which was retained in the model (no outlier exclusion).

Abbreviations: CWRES=conditional weighted residual; DV=dependent variable; GOF=goodness-of-fit; IPRED=individual prediction; PRED=population prediction

出典：m5.3.3.5, CPP-25.36.1 Figure 4

Figure 14:　102 試験グループ 6 のデータを用いた pcVPC の結果



Abbreviations: CI=confidence interval ; pcVPC=prediction-corrected visual predictive check

出典：m5.3.3.5, CPP-25.36.1 Figure 5

PopPK モデルから推定した 102 試験のグループ 3 及び 6 における DLBCL 患者の曝露量を C203 試験の外国人 DLBCL 患者の曝露量（計 81 例のうち 1 例はタファシタマブ投与が 1 回のみであったため、80 例について算出）と比較して Table 15 に要約した。日本人被験者の曝露量は外国人被験者よりも 10%から 20%程度高い傾向が認められたが、これらの差異は日本人被験者では外国人被験者よりも体重が軽くクリアランスや分布容積が外国人よりも小さいことに起因すると考えられ、またその曝露量の分布範囲は外国人集団で認められた範囲内であることから臨床的に重要ではないと考えられた。

Table 15:　日本人 R/R DLBCL 被験者と外国人 R/R DLBCL 被験者における曝露量推定値

	102 試験 グループ 3&6 (N = 47)	**C203 試験 (N = 80)**	**Total (N = 127)**
$AUC_{0\text{-}28}$ (µg/mL*day)			
Mean (CV%)	7160 (21.0)	6510 (22.6)	6750 (22.4)
Median [Min, Max]	7140 [3190, 10800]	6530 [3070, 10100]	6740 [3070, 10800]
Geo. Mean (Geo. CV%)	6990 (22.6)	6340 (24.7)	6570 (24.3)
$AUC_{0\text{-}56}$ (µg/mL*day)			
Mean (CV%)	15700 (22.7)	14400 (23.1)	14900 (23.3)
Median [Min, Max]	15900 [8970, 24200]	14200 [7440, 24100]	14500 [7440, 24200]
Geo. Mean (Geo. CV%)	15300 (23.5)	14000 (24.1)	14500 (24.2)
Missing	6 (12.8%)	9 (11.3%)	15 (11.8%)
Highest C_{min} (µg/mL)			
Mean (CV%)	254 (29.4)	227 (31.9)	237 (31.3)
Median [Min, Max]	262 [87.6, 413]	218 [99.8, 440]	229 [87.6, 440]
Geo. Mean (Geo. CV%)	243 (32.6)	215 (33.9)	225 (33.8)
Average $C_{min0\text{-}84}$ (µg/mL)			
Mean (CV%)	205 (27.9)	179 (29.1)	189 (29.3)
Median [Min, Max]	203 [77.5, 347]	174 [88.3, 343]	177 [77.5, 347]
Geo. Mean (Geo. CV%)	197 (29.8)	172 (30.4)	180 (30.8)
Average $C_{min85\text{-}168}$ (µg/mL)			
Mean (CV%)	170 (34.0)	143 (45.8)	153 (41.6)
Median [Min, Max]	163 [73.5, 307]	129 [28.8, 351]	140 [28.8, 351]
Geo. Mean (Geo. CV%)	160 (35.6)	128 (51.0)	140 (46.9)
Missing	13 (27.7%)	24 (30.0%)	37 (29.1%)
Average $C_{min169\text{-}last}$ (µg/mL)			
Mean (CV%)	150 (35.6)	137 (39.3)	141 (38.0)
Median [Min, Max]	156 [74.2, 278]	131 [44.9, 314]	136 [44.9, 314]
Geo. Mean (Geo. CV%)	141 (37.7)	127 (43.3)	131 (41.6)
Missing	24 (51.1%)	32 (40.0%)	56 (44.1%)
Maximum C_{max} (all doses) (µg/mL)			
Mean (CV%)	506 (19.9)	469 (20.3)	483 (20.4)
Median [Min, Max]	505 [254, 725]	462 [287, 700]	479 [254, 725]
Geo. Mean (Geo. CV%)	495 (20.9)	460 (21.0)	473 (21.2)
C_{max} (1st dose) (µg/mL)			
Mean (CV%)	253 (16.8)	245 (17.9)	248 (17.5)
Median [Min, Max]	246 [170, 345]	242 [169, 350]	244 [169, 350]
Geo. Mean (Geo. CV%)	249 (16.8)	241 (17.8)	244 (17.5)
Number of tafasitamab doses			
Mean (CV%)	21.9 (63.8)	28.8 (73.3)	26.2 (72.5)
Median [Min, Max]	19.0 [3.00, 56.0]	23.5 [2.00, 75.0]	21.0 [2.00, 75.0]

	102 試験 グループ 3&6 (N = 47)	C203 試験 (N = 80)	Total (N = 127)
Geo. Mean (Geo. CV%)	17.0 (90.7)	20.4 (115.9)	19.1 (106.7)

Abbreviations: $AUC_{0\text{-}28}$=area under the concentration-time curve in Treatment Cycle 1, i.e., from 0-28 days; AUC_{0-56}=area under the concentration-time curve in Treatment Cycles 1 and 2, i.e., from 0-56 days; C_{max}=maximum concentration; C_{min}=trough concentration; $C_{min0\text{-}84}$=average trough concentration from 0-84 days (Cycle 1-3); $C_{min85\text{-}168}$=average trough concentration from 85-168 days (Cycle 4-6); $C_{min169\text{-}last}$=average trough concentration from day 169 to end of treatment (from Cycle 7 onwards); CV=coefficient of variation; DLBCL=Diffuse large B cell lymphoma; Geo=geometric; Max=maximum; Min=minimum; N=number of participants; PK=pharmacokinetic.

出典：m5.3.3.5, CPP-25.36.1 Table 8

3.3. DLBCL 患者における曝露-反応関係

3.3.1. 臨床的有効性に関する曝露-反応関係

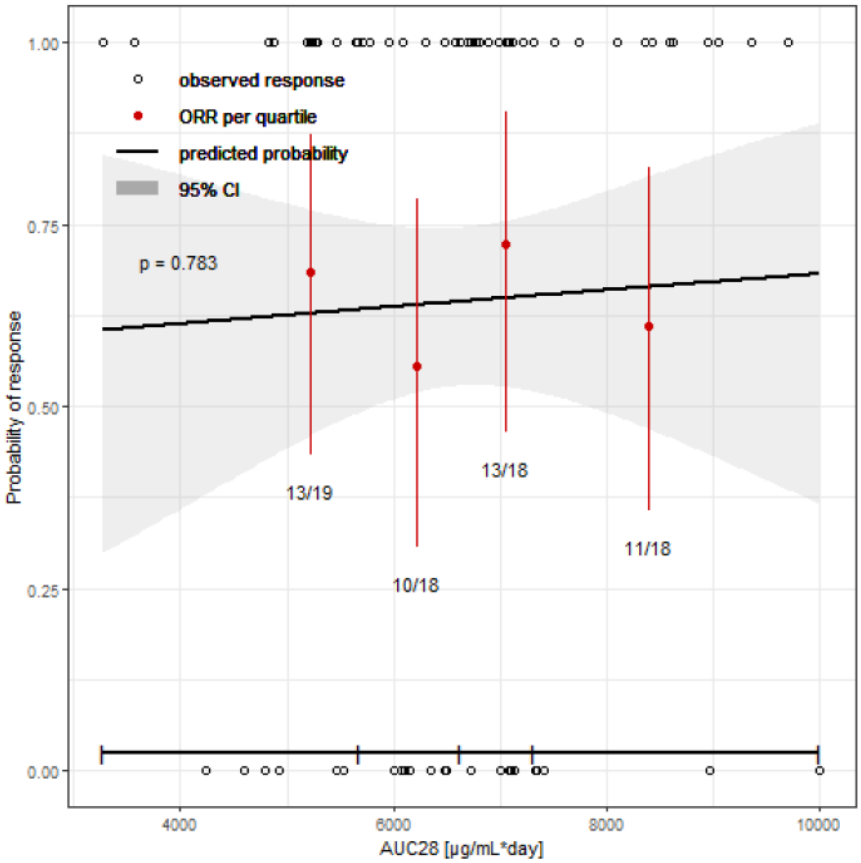
タファシタマブの臨床的有効性における E-R 関係を評価するため、3 つの臨床試験（5574-01 試験、C201 試験及び C203 試験）から得られたデータを個別に解析した【m5.3.3.5, MOR208L035】。これらの試験には、R/R DLBCL 患者（C201 試験：28 例及び C203 試験：81 例）以外に他のサブタイプの NHL 患者（C201 試験：計 64 例）又は R/R CLL/SLL 患者（5574-01 試験：27 例）も含まれていた。臨床評価項目に関して、ORR については単変量ロジスティック回帰、PFS については層別カプランマイヤー解析をそれぞれ用いてタファシタマブの曝露量との相関を検討した。曝露指標は、海外で実施された 4 つの臨床試験（5574-01 試験、C201 試験、C202 試験及び C203 試験）の計 221 例の被験者データを用いた popPK 解析【m5.3.3.5, MOR208L032】から推定された AUC_{28}、AUC_{56} 及び最大 C_{trough} を用いて検討した。

ORR の解析では、曝露量指標は連続値としたが、PFS の層別カプランマイヤー解析には曝露量の四分位値を用いた。関連するベースライン特性が各有効性指標に与える影響を記述的もしくは多変量 Cox 回帰を用いて評価し、交絡の有無を検討した。C203 試験では、投与頻度を Q1W から Q2W に下げた場合の影響を検討するため、曝露量パラメータ ΔC_{trough} を選択して曝露量の減少を定量化し、多変量 Cox 回帰を用いて PFS の予測因子として評価した。

実施した解析に基づき、以下の結論が得られた。

- 5574-01試験（R/R CLL/SLL患者）及びC201試験（R/R NHL/DLBCL患者）でタファシタマブを単剤投与したとき、統計学的有意なE-R関係が認められた。これらの試験では、タファシタマブの曝露量が高いほど最良ORRが上昇し、PFSが延長した。
- LENとの併用データ（C203試験）を用いた解析において、タファシタマブの曝露量と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（Figure 15）が、ORRはタファシタマブ単剤投与時（5574-01及びC201）と比較して約2倍に増加した。この臨床的有効性の大幅な改善は、LENを介したNK細胞の活性化によるものと考えられ、DLBCL患者における併用療法時のタファシタマブの曝露-有効性関係は最適と考えられた。これらの結果から、タファシタマブ単剤投与時においてタファシタマブの曝露量が増加しても、LEN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る。
- C203試験で実施したように、LENと併用投与するタファシタマブ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。
- R/R DLBCL患者にタファシタマブ12 mg/kgをLEN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る。

Figure 15:　C203 試験における ORR と AUC_{28} の E-R 関係



黒の実線及び灰色の網掛け部分は、それぞれロジスティックモデルで予測した関連性と感度分析対象集団（N = 73）に基づく ORR の 95% CI を示す。AUC_{28} の四分位数の四分位数境界を図の下方に示した。四分位の ORR（赤点）及び 95% Clopper-Pearson 信頼区間（赤垂直線）を重ねて表示した。四分位ごとの奏効例数／総被験者数を 95% CI の下に示した。上下の黒丸は回帰に用いた実際の観測値を示す。なお、早期脱落例による AUC_{28} 低値のバイアスを避けるため、本解析にはサイクル 1 で予定された全 5 回の投与を受けた被験者のみを含めた。AUC_{28} は試験 1 日目から 28 日目（すなわちサイクル 1）の AUC と定義し、母集団薬物動態解析報告書 MOR208L032 より入手した。
出典：m5.3.3.5, Report MOR208L035 Figure 11

3.3.2.　臨床的安全性に関する曝露-反応関係

臨床的安全性に関する E-R 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）のタファシタマブ曝露量と有害事象発現割合の関連性を評価した。いずれの試験でも、全ての被験者にタファシタマブ 12 mg/kg が投与された（C201 試験では単剤療法、C203 試験ではタファシタマブと LEN の併用療法）。タファシタマブの曝露量指標である AUC_{28} 及び C_{max} は、海外で実施された 4 つの臨床試験（5574-01 試験、C201 試験、C202 試験及び C203 試験）の計 221 例の被験者データを用いた popPK 解析【m5.3.3.5, MOR208L032】から推定された値を使用した。個々の曝露量指標を曝露量の四分位に分割し、治験薬投与後に発現した有害事象（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評価した。これらの安全性パラメータの発現割合を器官別大分類／基本語別及び各タファシタマブ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、有害事象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。共変量として選択したベースライン値の影響を、変量効果モデルとして評価した。また、治療期間（月）、前治療ライン数、年齢（65 歳以下、65 歳超）、ベースラインの疾患ステージ（1/2 又は 3/4）及び直近治療抵抗性の有無を共変量として加えた評価も行った。

AESI のほとんどで、曝露量の増大に伴う発現割合の上昇は認められなかった。C201（R/R NHL/DLBCL 患者を対象としたタファシタマブ単剤投与）試験では、全症例において AUC_{28} の増大により非アレルギー性の発疹／皮膚反応の発現に E-R 関係が認められたが、DLBCL 患者では認められなかった（Table 16）。C203 試験（R/R DLBCL 患者を対象としたタファシタマブと LEN の併用療法）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 E-R 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 の発現割合の上昇はわずかで、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リスク低下が認められた。

C_{max} を用いた解析においても AUC_{28} と同様に、曝露量の上昇に伴う TEAE 及び AESI の発現割合の上昇は認められなかった。以上の結果より、タファシタマブの曝露量（AUC_{28} 及び C_{max}）の増加に伴う有害事象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。

Table 16:　特に注目すべき有害事象（AESI）の要約（AUC_{28}、安全性解析対象集団）

	C201 試験		C203 試験	
特に注目すべき有害事象	**全症例 N = 92 n (%)**	**DLBCL 患者 N = 35 n (%)**	**全症例 N = 81 n (%)**	**LEN 投与終了後単剤投与例 N = 40 n (%)**
特に注目すべき有害事象	60 (65.2)	26 (74.3)	78 (96.3)	27 (67.5)
AUC_{28} Quartile 1	17 (18.5)	8 (22.9)	20 (24.7)	7 (17.5)
AUC_{28} Quartile 2	18 (19.6)	9 (25.7)	20 (24.7)	6 (15.0)
AUC_{28} Quartile 3	15 (16.3)	7 (20.0)	19 (23.5)	7 (17.5)
AUC_{28} Quartile 4	10 (10.9)	2 (5.7)	19 (23.5)	7 (17.5)
アナフィラキシー反応 (SMQ)	22 (23.9)	9 (25.7)	42 (51.9)	11 (27.5)
AUC_{28} Quartile 1	8 (8.7)	4 (11.4)	9 (11.1)	1 (2.5)
AUC_{28} Quartile 2	3 (3.3)	1 (2.9)	9 (11.1)	3 (7.5)
AUC_{28} Quartile 3	5 (5.4)	3 (8.6)	10 (12.3)	3 (7.5)
AUC_{28} Quartile 4	6 (6.5)	1 (2.9)	14 (17.3)	4 (10.0)
薬物関連肝障害(SMQ)	3 (3.3)	2 (5.7)	18 (22.2)	8 (20.0)
AUC_{28} Quartile 1	2 (2.2)	1 (2.9)	4 (4.9)	2 (5.0)
AUC_{28} Quartile 2	1 (1.1)	1 (2.9)	4 (4.9)	1 (2.5)
AUC_{28} Quartile 3	0	0	4 (4.9)	3 (7.5)
AUC_{28} Quartile 4	0	0	6 (7.4)	2 (5.0)
トルサードドポアント/QT 延長 (SMQ)	2 (2.2)	2 (5.7)	7 (8.6)	0
AUC_{28} Quartile 1	0	0	2 (2.5)	0
AUC_{28} Quartile 2	2 (2.2)	2 (5.7)	2 (2.5)	0
AUC_{28} Quartile 3	0	0	2 (2.5)	0
AUC_{28} Quartile 4	0	0	1 (1.2)	0
腫瘍フレア反応 (CMQ)	11 (12.0)	2 (5.7)	31 (38.3)	9 (22.5)
AUC_{28} Quartile 1	3 (3.3)	1 (2.9)	5 (6.2)	2 (5.0)
AUC_{28} Quartile 2	2 (2.2)	0	6 (7.4)	2 (5.0)
AUC_{28} Quartile 3	2 (2.2)	0	9 (11.1)	3 (7.5)
AUC_{28} Quartile 4	4 (4.3)	1 (2.9)	11 (13.6)	2 (5.0)
腫瘍崩壊症候群 (SMQ)	5 (5.4)	2 (5.7)	19 (23.5)	4 (10.0)
AUC_{28} Quartile 1	1 (1.1)	0	5 (6.2)	2 (5.0)

特に注目すべき有害事象	C201 試験		C203 試験	
	全症例 N = 92 n (%)	DLBCL 患者 N = 35 n (%)	全症例 N = 81 n (%)	LEN 投与終了後単剤投与例 N = 40 n (%)
AUC_{28} Quartile 2	1 (1.1)	1 (2.9)	2 (2.5)	0
AUC_{28} Quartile 3	2 (2.2)	1 (2.9)	5 (6.2)	2 (5.0)
AUC_{28} Quartile 4	1 (1.1)	0	7 (8.6)	0
非血液悪性腫瘍 (SMQ)	0	0	2 (2.5)	1 (2.5)
AUC_{28} Quartile 1	0	0	0	0
AUC_{28} Quartile 2	0	0	0	0
AUC_{28} Quartile 3	0	0	0	0
AUC_{28} Quartile 4	0	0	2 (2.5)	1 (2.5)
注入に伴う反応 (CMQ)	11 (12.0)	4 (11.4)	5 (6.2)	1 (2.5)
AUC_{28} Quartile 1	4 (4.3)	3 (8.6)	2 (2.5)	0
AUC_{28} Quartile 2	3 (3.3)	1 (2.9)	0	0
AUC_{28} Quartile 3	1 (1.1)	0	2 (2.5)	1 (2.5)
AUC_{28} Quartile 4	3 (3.3)	0	1 (1.2)	0
グレード 3 以上の過敏症 (SMQ)	1 (1.1)	1 (2.9)	8 (9.9)	0
AUC_{28} Quartile 1	1 (1.1)	1 (2.9)	1 (1.2)	0
AUC_{28} Quartile 2	0	0	2 (2.5)	0
AUC_{28} Quartile 3	0	0	1 (1.2)	0
AUC_{28} Quartile 4	0	0	4 (4.9)	0
サイトカイン放出症候群(CMQ)	35 (38.0)	14 (40.0)	54 (66.7)	11 (27.5)
AUC_{28} Quartile 1	9 (9.8)	4 (11.4)	13 (16.0)	3 (7.5)
AUC_{28} Quartile 2	12 (13.0)	5 (14.3)	11 (13.6)	3 (7.5)
AUC_{28} Quartile 3	6 (6.5)	3 (8.6)	14 (17.3)	3 (7.5)
AUC_{28} Quartile 4	8 (8.7)	2 (5.7)	16 (19.8)	2 (5.0)
過量投与(CMQ)	0	0	0	0
AUC_{28} Quartile 1	0	0	0	0
AUC_{28} Quartile 2	0	0	0	0
AUC_{28} Quartile 3	0	0	0	0
AUC_{28} Quartile 4	0	0	0	0
下痢 (CMQ)	8 (8.7)	5 (14.3)	29 (35.8)	9 (22.5)
AUC_{28} Quartile 1	1 (1.1)	1 (2.9)	4 (4.9)	2 (5.0)
AUC_{28} Quartile 2	3 (3.3)	2 (5.7)	6 (7.4)	1 (2.5)
AUC_{28} Quartile 3	4 (4.3)	2 (5.7)	10 (12.3)	5 (12.5)
AUC_{28} Quartile 4	0	0	9 (11.1)	1 (2.5)
非アレルギー性の発疹／皮膚反応(CMQ)	7 (7.6)	1 (2.9)	30 (37.0)	3 (7.5)
AUC_{28} Quartile 1	1 (1.1)	1 (2.9)	3 (3.7)	1 (2.5)
AUC_{28} Quartile 2	1 (1.1)	0	6 (7.4)	1 (2.5)
AUC_{28} Quartile 3	2 (2.2)	0	9 (11.1)	0
AUC_{28} Quartile 4	3 (3.3)	0	12 (14.8)	1 (2.5)
塞栓及び血栓事象(SMQ)	2 (2.2)	0	11 (13.6)	2 (5.0)
AUC_{28} Quartile 1	1 (1.1)	0	4 (4.9)	1 (2.5)
AUC_{28} Quartile 2	0	0	2 (2.5)	1 (2.5)

特に注目すべき有害事象	C201 試験		C203 試験	
	全症例 N = 92 n (%)	DLBCL 患者 N = 35 n (%)	全症例 N = 81 n (%)	LEN 投与終了後単剤投与例 N = 40 n (%)
AUC_{28} Quartile 3	0	0	1 (1.2)	0
AUC_{28} Quartile 4	1 (1.1)	0	4 (4.9)	0
感染症 (CMQ)	6 (6.5)	4 (11.4)	26 (32.1)	7 (17.5)
AUC_{28} Quartile 1	4 (4.3)	3 (8.6)	10 (12.3)	4 (10.0)
AUC_{28} Quartile 2	0	0	4 (4.9)	1 (2.5)
AUC_{28} Quartile 3	0	0	7 (8.6)	2 (5.0)
AUC_{28} Quartile 4	2 (2.2)	1 (2.9)	5 (6.2)	0
好中球減少症 (CMQ)	14 (15.2)	7 (20.0)	47 (58.0)	11 (27.5)
AUC_{28} Quartile 1	7 (7.6)	3 (8.6)	9 (11.1)	2 (5.0)
AUC_{28} Quartile 2	5 (5.4)	4 (11.4)	12 (14.8)	3 (7.5)
AUC_{28} Quartile 3	1 (1.1)	0	11 (13.6)	3 (7.5)
AUC_{28} Quartile 4	1 (1.1)	0	15 (18.5)	3 (7.5)
急性腎不全 (SMQ)	3 (3.3)	0	13 (16.0)	2 (5.0)
AUC_{28} Quartile 1	1 (1.1)	0	3 (3.7)	2 (5.0)
AUC_{28} Quartile 2	0	0	2 (2.5)	0
AUC_{28} Quartile 3	1 (1.1)	0	1 (1.2)	0
AUC_{28} Quartile 4	1 (1.1)	0	7 (8.6)	0

Abbreviations: AUC=血清中濃度-時間曲線下面積; CMQ=企業が作成した MedDRA 検索式; MedDRA=ICH 国際医薬用語集; SMQ= MedDRA 標準検索式

C203 試験の LEN 投与終了後単剤投与には、LEN 投与中止日＋30 日後から on-treatment フェーズ終了までに発現した有害事象を含む。AUC28 の四分位は試験ごとに求めた。

3.4. 薬力学

B 細胞に発現している CD19 を標的とするタファシタマブは、細胞傷害作用を介して末梢 B 細胞の枯渇を引き起こすことが知られていることから、臨床試験においてタファシタマブ投与前、投与期間中、投与終了後の末梢 B 細胞数に関するデータを収集した。これまでに実施した 4 つの臨床試験（5574-01、C201、C202 及び C203）でタファシタマブ投与中の B 細胞枯渇の程度を PD 評価項目として解析した結果を Table 17 に示し、詳細は【m5.3.3.5, MOR208L038】に示す。全体として、タファシタマブ投与により末梢 B 細胞数が大幅に減少した。

Table 17:　解析対象とした臨床試験の末梢血 B 細胞数の要約

Study	Indication	Cohort	Median number of B-cells at baseline	Median relative change to baseline [%]		Timepoint when median nadir was reached
				at cycle 1 day 8	at nadir	
C203 試験	DLBCL（リンパ腫）	全被験者	12	-96.91	-100.00	サイクル*5、1 日目
C201 試験	NHL（リンパ腫）	全被験者	59	-42.07	-80.00	サイクル*3、1 日目
5574-01 試験	CLL（白血病）	コホート 6	12607	-72.18	-95.54	4 週間後の FU 来院（3 サイクル*後）
		コホート 6 継続投与	9234	-66.61	-98.06	4 週間後の FU 来院（7 サイクル*後）
C202 試験	ALL（白血病）	全被験者	320	-91.74	-98.23	サイクル 2*、15 日目

* 1 サイクル = 28 日間
出典：m5.3.3.5, MOR208L038 Table 1

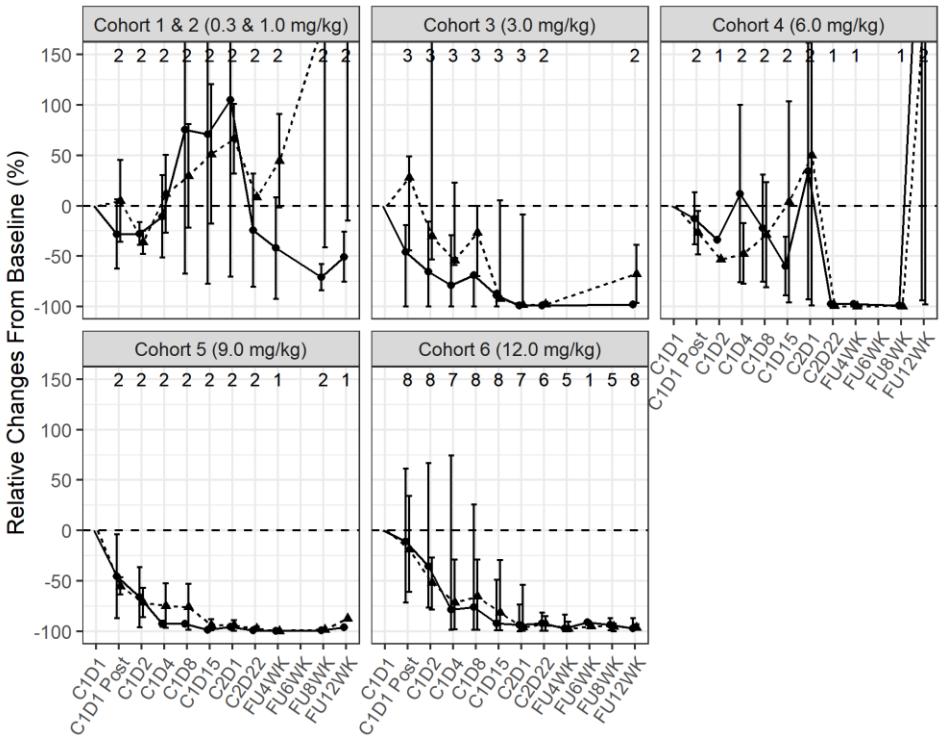
ほとんどの試験において、最も早い評価時点（サイクル 1 の 8 日目）で既に B 細胞の大幅な枯渇が認められた。B 細胞のベースラインからの変化率の中央値は-97%～+7%であった。減少後の最低値の中央値は-80%（C201 試験）～-100%（C203 試験）の範囲であり、B 細胞の同定について手技的な制限があった 1 試験（C201 試験）を除く全ての試験で-95%を上回った。最低値に達するまでの期間は、投与開始後 6 週間から 16 週間まで様々であった。

要約すると、タファシタマブは FL、MZL、CLL、ALL、NHL 及び DLBCL 患者の末梢 B 細胞を強力に枯渇させ、最大減少率は概してベースラインから-95%を超えた。

3.4.1.　5574-01 試験

ベースラインと比較した B 細胞数の相対的変化の結果を Figure 16 及び Figure 17 に示す。12 mg/kg のタファシタマブを投与したコホート 6 及び継続投与期に移行したコホート 6 の被験者（コホート 6 継続投与）の投与開始後 1 週間以内（サイクル 1 の 8 日目）の減少率は中央値でそれぞれ-72.18%及び-66.61%であった。相対的な最低値（任意の時点で得られた複数の値を用いて定める）の中央値は-95.54%及び-98.06%であり、いずれも 4 週間の FU 来院時に到達した。最低用量のコホート 1 及び 2 を除き、他のコホートでも用量依存性を示す B 細胞の枯渇が認められた（Figure 16）。正常な B 細胞からの悪性 CLL 細胞を区別するため CD5 陽性を指標として用いたところ、異なるコホートのいずれの集団においてもタファシタマブの効果は同程度であり（Figure 16）、タファシタマブによる枯渇に対する感受性は各用量において同程度であることが示された。5574-01 試験におけるタファシタマブ最終投与後最長 12 週間の FU 期の結果は、タファシタマブ投与終了後に B 細胞が回復する可能性を裏付けるものであった。CD5-B 細胞に対する解析を行い悪性 B 細胞の可能性を除外した。FU 終了時に CD 5-B 細胞数の増加傾向が認められた（Figure 16 及び Figure 17）が、この傾向は主に個々の被験者の結果によって生じていた。

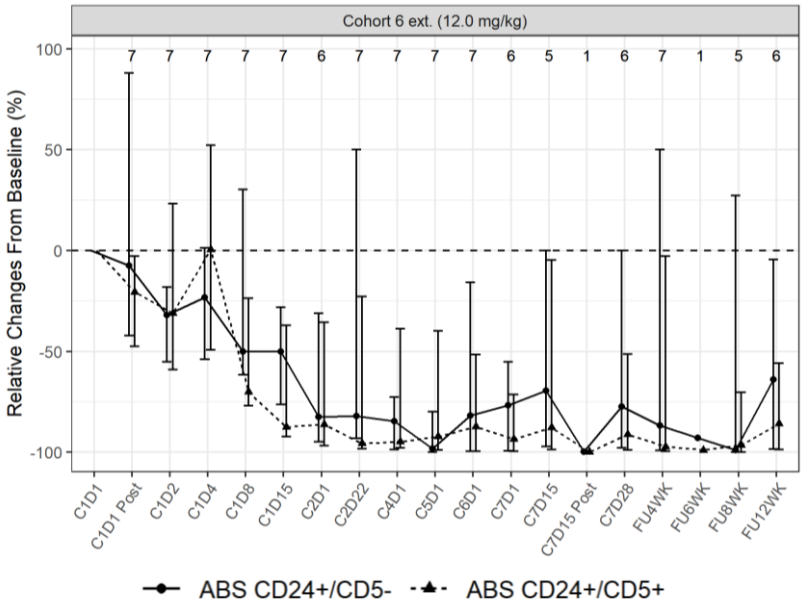
Figure 16: **5574-01 試験：コホート 1～6 の被験者における悪性 B 細胞数と非悪性 B 細胞数のベースラインからの相対的変化（中央値 ± 95% CI）**



悪性 B 細胞（CD24+CD5+、▲つき破線）と非悪性 B 細胞（CD24+CD5-、●つきの実線）は区別される。グラフ上部の数字は、評価時点ごとの評価可能症例数を示す。

出典：m5.3.3.5, MOR208L038 Figure 9

Figure 17: **5574-01 試験：コホート 6 継続投与期の被験者における悪性 B 細胞数と非悪性 B 細胞数のベースラインからの相対的変化（中央値 ± 95% CI）**



悪性 B 細胞（CD24+CD5+、▲つき破線）と非悪性 B 細胞（CD24+CD5-、●つきの実線）は区別される。グラフ上部の数字は、評価時点ごとの評価可能症例数を示す。

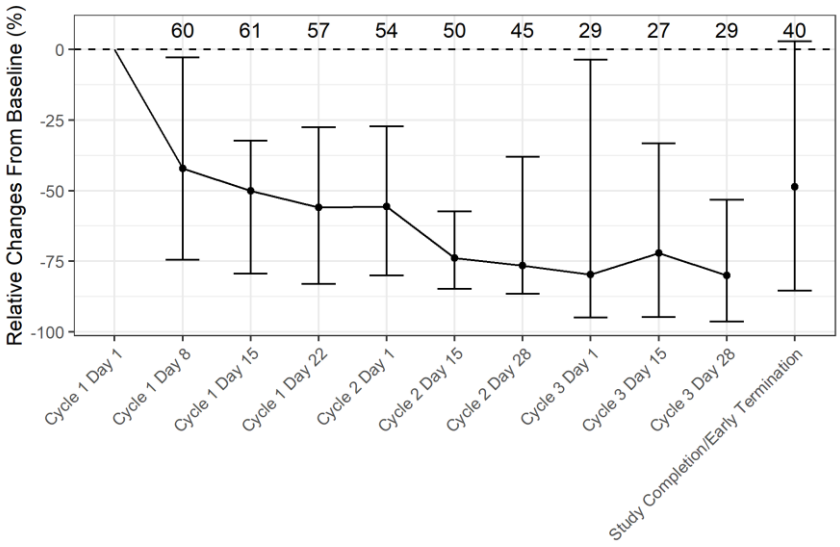
出典：m5.3.3.5, MOR208L038 Figure 10

以上の結果より、5574-01 試験のデータから、最高用量コホートではベースライン値と比較して各例で B 細胞数が 95%超減少していることが示された。コホート 6 及びコホート 6 継続投与では、サイクル 1 で B 細胞数が大幅に減少した後、4 週間の FU 時点で最低値に達した。B 細胞の枯渇による影響は、非悪性 B 細胞と悪性 B 細胞で同程度であった。FU 期間中に少数の被験者で末梢 B 細胞数回復の初期徴候が認められた。

3.4.2. C201 試験

ベースラインと比較した B 細胞数の相対的変化の結果を Figure 18 に示す。タファシタマブ投与後の最初の評価時点（サイクル 1 の 8 日目）で既に、大幅な B 細胞枯渇が認められ、ベースラインからの相対変化率の中央値は-42.07%であった。変化量の中央値はサイクル 3 の 1 日目に最低値をとり、-80%となった。その後の低下は残りの投与期間で-70%未満を維持した。EOT 時の変化率の中央値は-48.65%とそれほど顕著ではなく、B 細胞数の回復が始まっていることが示唆された。

Figure 18:　C201 試験：B 細胞数のベースラインからの相対的変化（中央値 ± 95% CI）

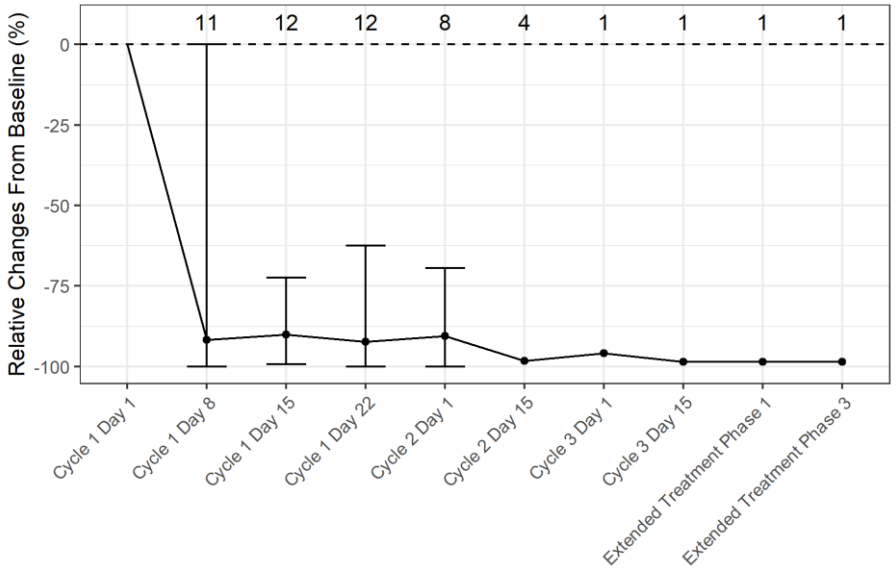


グラフ上部の数字は、評価時点ごとの評価可能症例数を示す。
出典：m5.3.3.5, MOR208L038 Figure 4

3.4.3. C202 試験

ベースラインと比較した B 細胞数の相対的変化の結果を Figure 19 に示す。タファシタマブ投与後の最初の評価時点（サイクル 1 の 8 日目）で既に、大幅な B 細胞枯渇が認められ、ベースラインからの相対変化率の中央値は-91.74%であった。サイクル 3 の 15 日目に最低値の-98.61%（中央値）に達した。

Figure 19:　C202 試験：B 細胞数のベースラインからの相対的変化（中央値 ± 95% CI）

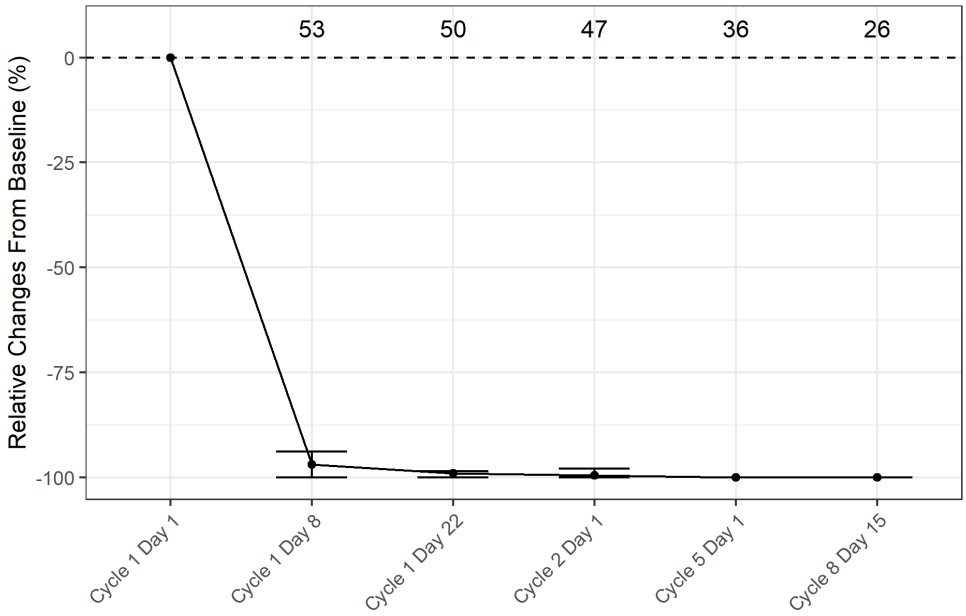


グラフ上部の数字は、評価時点ごとの評価可能症例数を示す。
出典：m5.3.3.5, MOR208L038 Figure 12

3.4.4.　C203 試験

ベースラインと比較した B 細胞数の相対的変化の結果を Figure 20 に示す。タファシタマブ投与後の最初の評価時点（サイクル 1 の 8 日目）で既に、大幅な B 細胞枯渇が認められ、ベースラインからの相対変化率の中央値は-96.91%であった。最低値（中央値）である-100.00%はサイクル 5 の 1 日目に到達し、その後の時点でも維持された。

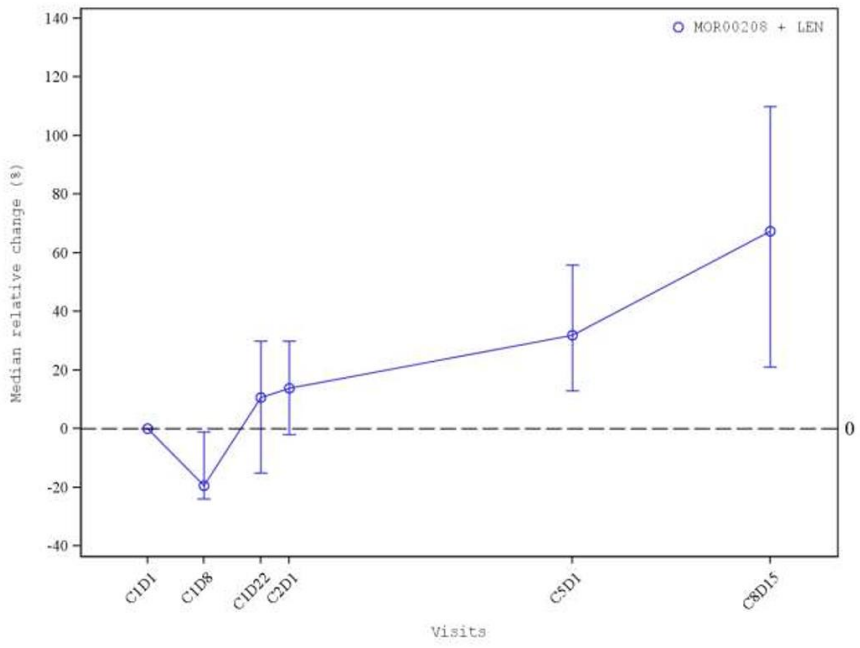
Figure 20:　C203 試験：B 細胞数のベースラインからの相対的変化（中央値 ± 95% CI）



グラフ上部の数字は、評価時点ごとの評価可能症例数を示す。
出典：m5.3.3.5, MOR208L038 Figure 2

NK 細胞数のベースラインからの相対変化量の結果を Figure 21 に示す。末梢血 NK 細胞の相対変化量の中央値はサイクル 1 の 22 日目以降、着実に増加し、サイクル 8 の 15 日目には+67.50%に達した。NK 細胞の詳細な結果は、【m5.3.5.2, C203 試験 CSR、11.4.5.2 項】に要約する。

Figure 21:　C203 試験：末梢血 NK 細胞数のベースラインからの相対的変化（中央値 ± 95% CI）



出典：m5.3.5.2, C203 試験 CSR Figure 14.2.17.4

3.5.　推奨用法用量の設定根拠

DLBCL に対するタファシタマブ 12 mg/kg の用量を裏付ける主な要素は以下のとおりである。

1. 5574-01 試験では R/R CLL/SLL 患者を対象として、28 日間を 1 サイクルとして、タファシタマブ 0.3～12 mg/kg をサイクル 1 の 1、4、8、15 及び 22 日目、サイクル 2 の 1、8、15 及び 22 日目に IV 投与したときの忍容性について検討した。その結果、5574-01 試験で検討した用量レベル（0.3～12 mg/kg）では最大耐量に到達しなかったため、検討された最高用量（12 mg/kg を週 1 回）が後続の試験の推奨用量として選択された。
2. C201 試験では 5574-01 試験で選択した 12 mg/kg 週 1 回の投与方法を用い、R/R NHL を対象としてタファシタマブ単剤投与時の有効性及び安全性を検討した。その結果、R/R NHL 患者でのタファシタマブ 12 mg/kg 投与の忍容性及び安全性は良好で、R/R FL、DLBCL 及び MZL を含む FL 以外のインドレントリンパ腫患者で有望な有効性が示された。
3. R/R DLBCL を対象とする本承認申請の主要評価試験のひとつとした C203 試験では、28 日間を 1 サイクルとしてタファシタマブ 12 mg/kg をサイクル 1 の 1、4、8、15 及び 22 日目、サイクル 2 及び 3 は Q1W で、サイクル 4 以降は Q2W で IV 投与し、LEN 25 mg QD をサイクル 1～12 の 1 サイクル 1～21 日目まで経口投与した。その結果、ORR はタファシタマブ単独投与試験の結果よりも顕著に改善し、タファシタマブと LEN の併用療法は高い ORR（57.5%）及び CR 率（41.3%）を示した。全体としてタファシタマブと LEN の併用療法は良好な忍容性を示し、安全性は十分管理可能であったことから、R/R

DLBCL の治療薬としてタファシタマブ 12 mg/kg と LEN の併用が米国食品医薬品局及び欧州医薬品庁により承認されている（MINJUVI 2024、MONJUVI 2025）。

4. C203 試験と同じ用法用量を用いて国内で実施した 102 試験（第 2 相部分）の結果においても良好な有効性及び忍容可能な安全性の結果が得られたことから、国内でも海外と同じ用法用量で R/R DLBCL 患者にタファシタマブを投与することは妥当と考えられた。
5. 有効性評価項目の E-R 解析から、 LEN との併用投与時のデータ（C203 試験）のみではタファシタマブの曝露量と 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 はタファシタマブ単剤投与時（5574-01 及び C201）と比較して約 2 倍に増加することが示された。投与頻度を当初の Q1W から 3 サイクル後に Q2W に変更しても PFS に顕著な影響は与えなかったことから、R/R DLBCL 患者に対して、タファシタマブ 12 mg/kg を LEN と併用投与し、最初の 3 サイクルは Q1W、4 サイクル目以降は Q2W で投与することの妥当性が示された。
6. R/R DLBCL 患者（C203 試験）のタファシタマブ曝露量と有害事象の発現割合の関連性を評価した結果、12 mg/kg の用量で得られる曝露量範囲では曝露量の上昇に伴う TEAE の発現割合の上昇はみられず、安全性プロファイルは忍容可能であると結論付けられた。
7. タファシタマブの PK に関する統計学的に有意な共変量は、体重、ALB、CRCL、性別、人種及び病型であったが、臨床的有効性及び安全性に対する E-R 解析結果（3.3 項）に基づき、popPK 解析で認められた共変量の影響による用量調整を行う必要はないと考えられた。また、年齢、腫瘍サイズ、リンパ球絶対数、乳酸脱水素酵素及び LEN との併用投与は、タファシタマブの PK の有意な共変量ではなかった。腎機能障害又は肝機能障害を有する被験者を対象とした臨床薬理試験は実施していないが、CRCL（24.1～298 mL/min）、AST（9～472 U/L）、ALT（5～336 U/L）、ALP（34～773 U/L）、GGT（4～936 U/L）などの腎臓及び肝臓に関連する血清パラメータは、タファシタマブの PK に臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。
8. 免疫原性データから、タファシタマブを 12 mg/kg の用量で LEN と併用投与した場合、ADA の発現割合は 5%未満と極めて低かった。ADA は、タファシタマブの PK、有効性及び安全性に影響を及ぼさないと考えられる。

上記の所見に基づき、R/R DLBCL 患者の治療において、タファシタマブ 12 mg/kg の用量は LEN との併用投与で良好なベネフィット-リスクプロファイルを有すると考えられる。

4. 特別な試験

4.1. タファシタマブの免疫原性

タファシタマブの免疫原性は 8 つの臨床試験において評価し、各試験で ADA 及び PK 検体の分析に使用した分析法の概要を【m2.7.1】に示す。

4.1.1. 薬物耐性レベルの評価

第 3 及び第 4 世代 ADA アッセイが使用された 102 試験、301 試験及び C107 試験において各 ADA 検体採取時点（投与前）に観察されたタファシタマブの平均 C_{trough} を Figure 22 に示す。Q1W 投与（サイクル 1～3）及び Q2W 投与（サイクル 4 以降）期間中のタファシタマブの平均 C_{trough} は、ほぼ 750 µg/mL 未満であった（Figure 23）。

Q1W 投与（サイクル 1～3）及び Q2W 投与（サイクル 4 以降）期間中のタファシタマブの平均 C_{trough} は、全て 1000 µg/mL 未満であった。第 3 世代 ADA 測定法のバリデーションにおいて、

ADA の検出に影響を与えた可能性が否定できない血清中濃度の基準値を評価した結果、スクリーニングアッセイは少なくとも 1000 µg/mL のタファシタマブに対して耐性を示した。また、第 4 世代 ADA 測定法では、低濃度の陽性対照検体を使用したバリデーションにおいて、スクリーニングアッセイは少なくとも 100 µg/mL のタファシタマブに対して耐性を示した。一方、高濃度の陽性対照検体を使用したバリデーションにおいて、スクリーニングアッセイは少なくとも 750 µg/mL のタファシタマブに対して耐性を示した。したがって、ADA 検出に対する残留薬物の干渉は軽微であると考えられることから、ADA 評価の結果は妥当であると考えられる。

Figure 22: **タファシタマブの血清中トラフ濃度（来院日別及び試験別）と薬物耐性レベルとの比較**

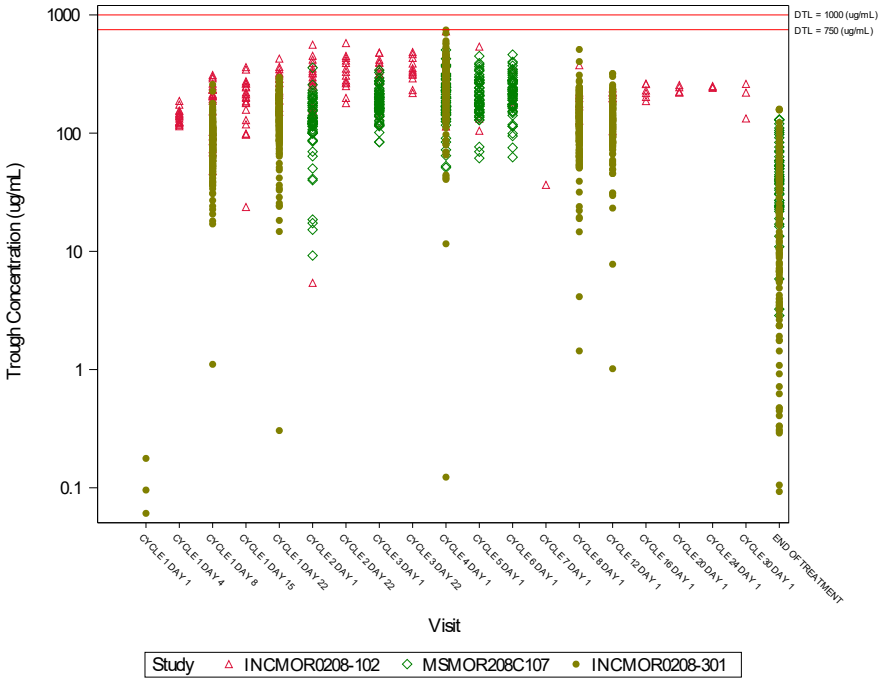
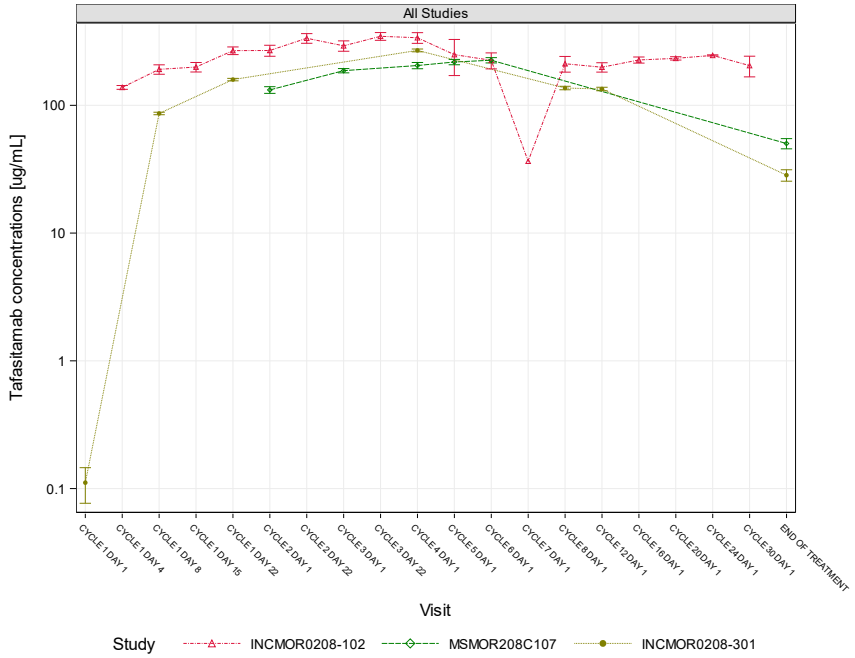


Figure 23:　タファシタマブの血清中平均トラフ濃度推移（試験別）



4.1.2.　免疫原性の結果

各臨床試験の免疫原性の結果を Table 18 に要約する。これまでの臨床試験 8 試験から得られた検体においてタファシタマブの血清中濃度データ及び ADA のいずれも評価可能であった 700 例のうち、タファシタマブ投与期間中に ADA 陽性と判定されたのは 25 例（3.6%）のみであった。25 例のうち 18 例ではタファシタマブ投与開始前に ADA が既に認められていた。このように既存の抗体が抗体治療開始前に存在することは過去にも報告されている（Xue and Rupp 2013）。既存の ADA 抗体価がタファシタマブ投与開始後に上昇（抗体価の 4 倍未満と定義）した被験者はいなかった。

C203 及び 301 試験中で治療期間中に陽性となった ADA 陽性サンプルは全て、細胞ベースの中和抗体アッセイで中和抗体活性を評価した。C203 及 301 試験において ADA 陽性であった 19 例の合計 38 検体の中和抗体測定結果はすべて陰性であった。

Table 18:　免疫原性評価結果の要約

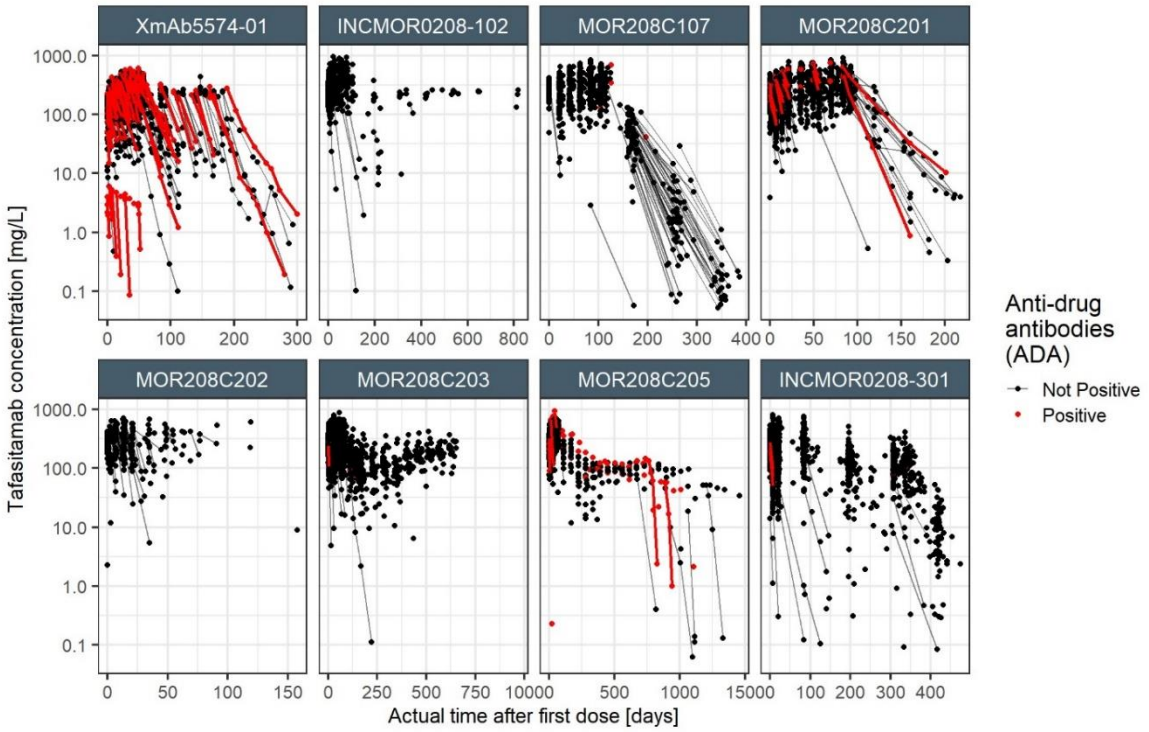
Clinical Study	5574-01	102	C107	C201	C202	C203	C205	301	All Studies
Dose level	0.3 / 1 / 3 / 6 / 9 / 12 mg/kg	12 mg/kg	12 mg/kg	12 mg/kg	12 mg/kg	12 mg/kg	12 mg/kg	12 mg/kg	-
ADA assay method	第 1 世代	第 4 世代（SPEAD）	第 3 世代（SPEAD）	第 2 世代	第 2 世代	第 3 世代（SPEAD）	第 2 世代	第 4 世代（SPEAD）	-
Number of subjects	27	65	65	91	22	81	24	329	704
Negative	19 (70.4%)	64 (98.5%)	64 (98.5%)	86 (94.5%)	22 (100%)	79 (97.5%)	18 (75.0%)	323 (98.2%)	675 (95.9%)
Positive	8 (29.6%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	4 (4.4%)	0 (0%)	2 (2.5%)	5 (20.8%)	4 (1.2%)	25 (3.6%)
Missing	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1.1%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (4.2%)	2 (0.6%)	4 (0.6%)

出典：m5.3.3.5, CPP-24.05.1 Table 11、m5.3.5.2, 102 試験 CSR (Phase 2 Group 6) Table 5.1.1.1 を併合

4.1.3. 抗薬物抗体が薬物動態に及ぼす影響の評価

ADA 陽性被験者数が少なかったため、PopPK 解析において ADA 陽性被験者と ADA 陰性被験者との間の PK 特性の相違を共変量として統計学的に評価することはできなかった。したがって、タファシタマブの PK に対する ADA の影響の可能性を検討するため、ADA 陽性被験者の個別の濃度-時間推移を、ADA 陰性被験者の個別の濃度範囲と、試験別にグラフを用いて比較した。Figure 24 に示すように、PopPK 解析に含まれた 659 例のうち、ADA 陽性であった被験者の濃度は ADA 陰性被験者の濃度範囲に含まれ、ADA 陽性によるタファシタマブの PK への影響はないと考えられた。以上の結果から、ADA の存在は、タファシタマブの PK に明らかな影響を及ぼさないと考えられた。

Figure 24: **タファシタマブ 12 mg/kg を投与した被験者における ADA 陽性被験者と ADA 陰性被験者を色別したタファシタマブの血清中濃度-時間推移（片対数スケール）**



Note: Dots are individual data points, lines connect observations of the same participant. ADA-positive participants are highlighted in red.

出典：m5.3.3.5, CPP-24.05.1 Figure 9

5. 結論

血液悪性腫瘍患者を対象とした臨床試験 8 試験において、タファシタマブの臨床薬理プロファイルを評価した。主な所見は以下のとおりである。

- 8 つの臨床試験を統合した PopPK 解析の結果より、IV 投与後のタファシタマブの PK は、時間依存的な消失を伴う 2-コンパートメント線形動態モデルにより、十分に明らかにすることができた。PK パラメータの母集団推定値は、それぞれ 0.441 L/day（CL）、5.14 L（V_c）、0.866 L/day（Q）及び 3.16 L（V_p）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 CL は 0.29 L/day と算出された。体重、ALB、CRCL、性別、人種及び病型は、タファシタマブの CL 又は Vc に対して統計的に有意な影響を及ぼしたが、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（16～90 歳）、腫瘍サイズ、リンパ球絶対数、乳酸脱水素酵素及び LEN との併用は、タファシタマブの PK の有意な共変量ではなかった。腎機能障害又は肝機能障害を有する被験者を対象とした臨床薬理試験は実施していないが、CRCL（24.1～298 mL/min）、AST（9～472 U/L）、ALT（5～336 U/L）、ALP（34～773 U/L）、GGT（4～936 U/L）などの腎臓及び肝臓に関連する血清パラメータは、タファシタマブの PK に臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。
- タファシタマブが薬物間相互作用の被相互作用薬又は相互作用薬となる可能性は低いと考えられる。
- 日本人被験者の曝露量は、概して日本人以外／白人の被験者で観察された曝露量の範囲内であった。102 試験グループ 6 に含まれた日本人 DLBCL 被験者のタファシタマブ血清中濃度は、C203 試験における外国人 DLBCL 被験者と類似していた。
- タファシタマブの投与により末梢血中 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 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。
- 曝露量-有効性：LEN との併用投与時のデータ（C203 試験）のみではタファシタマブの曝露量と 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 はタファシタマブ単剤投与時（5574-01 及び C201）と比較して約 2 倍増加することが示された。投与頻度を当初の Q1W から 3 サイクル後に Q2W に変更しても PFS に顕著な影響は与えなかったことから、DLBCL 患者に対して、タファシタマブ 12 mg/kg を LEN と併用投与し、最初の 3 サイクルは Q1W、4 サイクル目以降は Q2W で投与することの妥当性が示された。
- 曝露量-安全性：R/R DLBCL 患者（C203 試験）のタファシタマブ曝露量と各種有害事象の発現割合の関連性を評価した結果、12 mg/kg の用量で得られる曝露量範囲では曝露量上昇に伴う有害事象の発現割合の上昇はみられず、安全性プロファイルは忍容可能であると結論付けられた。
- タファシタマブ投与前から ADA を有する被験者で投与により増強された ADA が検出された被験者はおらず、ADA が発現した被験者の割合は全体的に低かった。ADA 陽性であった被験者のタファシタマブ濃度は ADA 陰性被験者の濃度範囲に含まれ、ADA の存在は、タファシタマブの PK に明らかな影響を及ぼさないと考えられた。

要約すると、タファシタマブ 12 mg/kg と LEN 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。

6. 参考文献

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;69:789-97.

Keizer RJ, Huitema ADR, Schellens JHM, et al. Clinical pharmacokinetics of therapeutic monoclonal antibodies. Clin Pharmacokinet 2010;49:493-507.

Lazar GA, Dang W, Karki S et al. Engineered antibody Fc variants with enhanced effector function. Proc Natl Acad Sci 2006;103:4005-10.

Lazar GA, Desjarlais JR, Jacinto J et al. A molecular immunology approach to antibody humanization and functional optimization. Mol Immunol 2007;44:1996-2008.

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

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

Woyach J, Awan F, Flinn I et al. A phase 1 trial of the Fc-engineered CD19 antibody XmAb5574 (MOR00208) demonstrates safety and preliminary efficacy in relapsed CLL. Blood 2014;124(24):3553-60.

Xue L, Rupp B. Evaluation of pre-existing antibody presence as a risk factor for post-treatment anti-drug antibody induction: analysis of human clinical study data for multiple biotherapeutics. AAPS J 2013;15:893-6.

目次

略号一覧 6
1. 背景及び概観 9
1.1. 背景 9
1.2. 有効性評価に用いた臨床試験の概略 9
1.2.1. 試験対象集団 12
1.2.1.1. 102 試験グループ 6 及び C203 試験 12
1.2.1.2. 後向きコホート研究 13
1.2.2. 有効性の評価項目 14
1.2.2.1. 102 試験グループ 6 及び C203 試験 14
1.2.2.2. 後向きコホート研究 15
1.3. 統計手法 16
1.3.1. 102 試験グループ 6 及び C203 試験 16
1.3.1.1. 被験者数の設定 16
1.3.1.2. 解析対象集団 16
1.3.1.3. 評価項目の解析 16
1.3.2. 後向きコホート研究 18
1.3.2.1. C206 試験 18
1.3.2.2. C213 試験 20
2. 個々の試験結果の要約 21
2.1. 102 試験グループ 6 21
2.1.1. 試験デザイン及び方法 22
2.1.2. 結果 23
2.1.3. 結論 24
2.2. C203 試験 24
2.2.1. 試験デザイン及び方法 24
2.2.2. 結果 25
2.2.3. 結論 26
2.3. 後向きコホート研究 27
2.3.1. C206 試験 27
2.3.1.1. 試験デザイン及び方法 27
2.3.1.2. 結果 28
2.3.1.3. 結論 29
2.3.2. C213 試験 30
2.3.2.1. 試験デザイン及び方法 30

2.3.2.2. 結果 30
2.3.2.3. 結論 31
2.3.2.4. 公表論文に基づく追加解析結果 32
3. 全試験を通しての結果の比較と解析 34
3.1. 試験対象集団 34
3.1.1. 被験者の内訳 34
3.1.1.1. 102 試験グループ 6 34
3.1.1.2. C203 試験 34
3.1.1.3. 後向きコホート研究 37
3.1.2. ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性 42
3.1.2.1. 102 試験グループ 6 42
3.1.2.2. C203 試験 44
3.1.2.3. 後向きコホート研究 48
3.2. 全有効性試験の結果の比較検討 49
3.2.1. 主要評価項目：ORR 49
3.2.1.1. 102 試験グループ 6 49
3.2.1.2. C203 試験 50
3.2.1.3. 後向きコホート研究 52
3.2.2. 副次評価項目 56
3.2.2.1. DoR 56
3.2.2.2. PFS 63
3.2.2.3. OS 71
3.2.2.4. TTNT 77
3.2.2.5. DCR 79
3.2.3. 結論 80
3.3. 部分集団における有効性 81
3.3.1. 性別 83
3.3.2. 年齢 83
3.3.3. IPI スコア 84
3.3.4. 前治療ライン数 84
3.3.5. 治療抵抗性 85
3.3.5.1. 1 次治療抵抗性 85
3.3.5.2. 直近治療抵抗性 86
3.3.5.3. リツキシマブを用いた直近治療抵抗性 86
3.3.6. ASCT 歴 86
3.3.7. ベースラインの LDH 値別 87

3.3.8. 部分集団解析の結論 87
4. 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 87
5. 効果の持続、耐薬性 88
6. 参考文献 89
7. 付録 91

表一覧

Table 1: 有効性評価に用いた臨床試験 10
Table 2: 102 試験グループ 6 及び C203 試験：主な選択基準 12
Table 3: 102 試験グループ 6 及び C203 試験：有効性の評価項目 14
Table 4: 102 試験グループ 6：被験者の内訳（FAS） 34
Table 5: C203 試験：被験者の内訳（最終解析、全登録例） 35
Table 6: C206 試験：被験者の内訳（MAS25） 39
Table 7: C213 試験：被験者の内訳（MAS_Pool、MAS_BR 及び MAS_R-GemOx） 41
Table 8: 102 試験グループ 6：ベースラインの人口統計学的特性（FAS） 42
Table 9: 102 試験グループ 6：ベースラインの疾患特性（FAS） 43
Table 10 C203 試験：ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性（最終解析、FAS 及び SAF） 45
Table 11: C203 試験：DLBCL の病歴及び診断（SAF） 46
Table 12: 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） 50
Table 13 C203 試験：カットオフ日別の IWG の改訂版効果判定基準に基づく IRC 判定による有効性の結果の概要（FAS） 51
Table 14 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） 52
Table 15: C206 試験：IWG の改訂版効果判定基準に基づく IRC 判定（比較コホート）又は担当医師判定（観察コホート）による ORR（MAS25） 53
Table 16: C213 試験：IWG の改訂版効果判定基準に基づく IRC 判定（比較コホート）又は担当医師判定（観察コホート）による ORR（MAS_Pool、MAS_BR 及び MAS_R-GemOx） 55
Table 17: 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（FAS） 56
Table 18 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（最終解析、FAS） 58
Table 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（FAS） 64
Table 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（最終解析、FAS） 66

Table 21　C203 試験：OS（最終解析、FAS）.....72
Table 22:　102 試験グループ 6：TTNT（FAS）.....77
Table 23　C203 試験：TTNT（最終解析、FAS）.....78
Table 24:　Demographics and baseline characteristics for the matched analyses sets for pola-BR, R2, and CAR-T therapies with the absolute standardized difference indicated for the covariates used for 1:1 NN matching—Matching covariates for main analysis.....91
Table 25:　Demographics and baseline characteristics for the matched analyses sets for pola-BR, R2, and CAR-T therapies with the absolute standardized difference indicated for the covariates used for 1:1 NN matching—Other characteristics.....92

図一覧

Figure 1:　102 試験：試験デザイン.....22
Figure 2:　C203 試験：試験デザイン.....25
Figure 3:　C206 試験：観察コホートでのデータ収集の概略図.....28
Figure 4:　C213 試験：観察コホートでのデータ収集の概略図.....30
Figure 5:　C206 試験：各解析対象集団の被験者数.....38
Figure 6:　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）.....57
Figure 7:　102 試験グループ 6：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（FAS）.....57
Figure 8:　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）.....59
Figure 9:　C206 試験：IWG の改訂版効果判定基準に基づく IRC 判定（比較コホート）又は担当医師判定（観察コホート）による DoR のカプランマイヤー曲線（MAS25）.....60
Figure 10:　C213 試験：IWG の改訂版効果判定基準に基づく IRC 判定（比較コホート）又は担当医師判定（観察コホート）による DoR のカプランマイヤー曲線（MAS_Pool 及び MAS_BR）.....62
Figure 11:　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）.....64
Figure 12:　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）.....67
Figure 13:　C206 試験：IWG の改訂版効果判定基準に基づく IRC 判定（比較コホート）又は担当医師判定（観察コホート）による PFS のカプランマイヤー曲線（MAS25）.....68
Figure 14:　C213 試験：IWG の改訂版効果判定基準に基づく IRC 判定（比較コホート）又は担当医師判定（観察コホート）による PFS のカプランマイヤー曲線（MAS_Pool 及び MAS_BR）.....70
Figure 15:　102 試験グループ 6：OS のカプランマイヤー曲線（FAS）.....71
Figure 16:　C203 試験：OS のカプランマイヤー曲線（最終解析、FAS）.....73
Figure 17:　C206 試験：OS のカプランマイヤー曲線（MAS25）.....74

Figure 18: C213 試験：OS のカプランマイヤー曲線（MAS_Pool 及び MAS_BR） 76
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 ORR の部分集団解析結果（FAS） 82
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 ORR の部分集団解析結果（初回解析、FAS） 83
Figure 21: Kaplan–Meier plot of overall survival. (A) Tafasitamab plus lenalidomide versus pola-BR. (B) Tafasitamab plus lenalidomide versus R2. (C) Tafasitamab plus lenalidomide versus CAR-T.....93
Figure 22: ORR and CR rate for tafasitamab plus lenalidomide versus pola-BR, R2, and CAR-T therapies. 94

略号一覧

略号	定義	
ABC	activated B-cell	活性化 B 細胞
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
ANC	absolute neutrophil count	好中球絶対数
ASCT	autologous stem cell transplantation	自家幹細胞移植
BCL	B-cell lymphoma	B 細胞リンパ腫
BR	bendamustine-rituximab	リツキシマブ＋ベンダムスチン
CAR-T	chimeric antigen receptor T cell	キメラ抗原受容体 T 細胞
CD	cluster of differentiation	表面抗原分類
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
CSR	clinical study report	治験総括報告書
CT	computed tomography	コンピューター断層撮影
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
DCR	disease control rate	病勢コントロール率
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
EBV	Epstein-Barr virus	エプスタイン・バーウイルス
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
EFS	event free survival	無イベント生存期間
EOT	end of treatment	投与終了
ePS	estimated propensity score	推定した傾向スコア
ESMO	European Society of Medical Oncology	欧州臨床腫瘍学会
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
Hb	hemoglobin	ヘモグロビン
HDC/ASCT	high-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation	自家幹細胞移植併用大量化学療法

略号	定義	
HR	hazard ratio	ハザード比
IPI	International Prognostic Index	国際予後指標
IRC	independent review committee	独立判定委員会
ITT	intent-to-treat	intent to treat
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
mAb	monoclonal antibody	モノクローナル抗体
MAS	matched analysis set	－
MRI	magnetic resonance imaging	磁気共鳴画像法
MZL	marginal zone lymphoma	辺縁帯リンパ腫
NA	not applicable	該当なし
NCCN	National Comprehensive Cancer Network	全米総合がん情報ネットワーク
NCI	National Cancer Institute	米国国立がん研究所
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
NN	nearest neighbor	最近傍
NOS	not otherwise specified	非特定型
NR	not reached	未達
Ob-ENR	observational enrolled analysis set	－
ORR	overall response rate	奏効率
OS	overall survival	全生存期間
PD	progressive disease	進行
PET	positron emission tomography	陽電子放出断層撮影法
PFS	progression free survival	無増悪生存期間
PIX	pixantrone	－
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, and rituximab	ポラツズマブ ベドチン、ベンダムスチン及びリツキシマブ併用
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
Q12W	every 12 weeks	12 週間に 1 回
Q2W	every 2 weeks	2 週間に 1 回
QD	once daily	1 日 1 回

略号	定義	
QW	once weekly	1 週間に 1 回
R2	lenalidomide plus rituximab	レナリドミドとリツキシマブ併用
R-CHOP	rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone/prednisolone	リツキシマブ、シクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン及び prednisone 又はプレドニゾロン併用
REAL	Revised European American Lymphoma	－
R-GemOx	rituximab, gemcitabine, and oxaliplatin	リツキシマブ、ゲムシタビン及びオキサリプラチン併用
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
SAE	serious adverse event	重篤な有害事象
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
SE	standard error	標準誤差
SMD	standardized mean difference	標準化平均差
STD	standard deviation	標準偏差
Tafa	tafasitamab	タファシタマブ
TEAE	treatment-emergent adverse event	治験薬投与後に発現した有害事象
TTNT	time to next treatment	次治療までの期間
TTP	time to progression	無増悪期間
ULN	upper limit of normal	基準値上限
WHO	World Health Organization	世界保健機関

1. 背景及び概観

1.1. 背景

びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（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%～58%を占める（Tilly et al 2015）。また、罹患率は加齢とともに上昇することが知られている。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疾患である。近年の分子標的治療や細胞療法の進歩にもかかわらず、難治例や再発例では依然として予後不良である。

再発又は難治性（R/R）DLBCL に対して、国内ガイドラインでは救援化学療法により奏効［完全奏効（CR）、部分奏効（PR）］が得られ，適応があると判断される場合には自家幹細胞移植併用大量化学療法（HDC/ASCT）が標準治療として推奨される。一方、実臨床では、高齢者や合併症などのために 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いる（Gisselbrecht et al 2010、Crump et al 2017）。

タファシタマブ（遺伝子組換え）（以下、本薬）は Fc 強化ヒト化抗表面抗原分類（CD）19 モノクローナル抗体（mAb）である。CD19 は B 細胞受容体の共受容体であり、正常及び悪性 B 細胞の成熟過程を通じて発現し、悪性造血細胞の表面にも発現している。そのため、CD19 は DLBCL を含む B 細胞性悪性腫瘍の治療で重要な治療標的として利用される。CD19 は前駆 B 細胞を含む B 細胞の成熟過程で CD20 に比べて広範に発現していることから、CD20 を標的とした治療に対する抵抗性や治療後の再発を克服する、CD20 の代替の標的となる可能性がある。

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。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。レナリドミドは、本薬による ADCC に重要なエフェクター細胞集団であるナチュラルキラー（NK）細胞の活性を刺激し、その細胞数を増加させる作用を有する。そのため、本薬との併用により ADCC を介した腫瘍細胞殺傷能が一層高まり、相乗効果で高い抗腫瘍効果が期待される。

本薬とレナリドミドの併用療法は R/R DLBCL の治療薬として 2020 年 7 月に米国で優先審査により迅速承認され、その後、欧州でも承認されている（MINJUVI 2024、MONJUVI 2025）。

1.2. 有効性評価に用いた臨床試験の概略

本臨床的有効性の概要では、INCMOR 0208-102 試験（以下、102 試験）及び MOR208C203 試験（以下、C203 試験）の 2 つの臨床試験を評価資料とし、後向きコホート研究である MOR208C206 試験（以下、C206 試験）及び MOR208C213 試験（以下、C213 試験）を参考資料とし、これらの結果に基づいて、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 試験の第 2 相部分（パート 4、グループ 6）及び C203 試験では、本薬とレナリドミドの併用療法の有効性を評価した。

C206 試験及び C213 試験では、C203 試験のヒストリカルコントロールとして、レナリドミド単剤療法並びに全米総合がん情報ネットワーク（NCCN）及び欧州臨床腫瘍学会（ESMO）ガイドラインに即した一般的な全身療法の有効性を評価し、推定した傾向スコア（ePS）に基づくマッチング法を用いて C203 試験の結果と比較した。

併合解析は実施せず、これら 4 試験の結果は個別に記載した。

Table 1:　　有効性評価に用いた臨床試験

資料区分	実施地域	試験番号 開発相	試験デザイン 対象患者	登録例数／ 有効性評価対象例数	用法・用量／ 投与期間	主な有効性評価項目	試験の進行状況 報告書の種類 （データカットオフ日）	治験総括報告書の添付場所
評価	国内	INCMOR 0208-102 第 1b/2 相試験 第 2 相部分	非盲検、単群、多施設共同 パート 4　グループ 6 R/R DLBCL を有する 18 歳以上の男性又は女性患者	グループ 6 42 例／42 例	グループ 6：本薬＋レナリドミド 本薬：12 mg/kg を、28 日間を 1 サイクルとして、サイクル 1～3 の投与 1、8、15 及び 22 日目（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 日目に静脈内点滴（IV）投与 レナリドミド：25 mg[a] を、28 日間を 1 サイクルとして、サイクル 1～12 の投与 1～21 日目の毎日ほぼ同じ時刻に、1 日 1 回（QD）、経口（PO）投与 ／ 本薬：ベネフィットがあると考えられる限り又は投与中止基準に該当するまでのいずれか早い時点まで レナリドミド：最大 12 サイクル（最長 48 週間）	奏効率（ORR）、CR 率、奏効期間（DoR）、無増悪生存期間（PFS）、全生存期間（OS）	実施中 中間報告書 （20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）	【m5.3.5.2】
評価	海外	MOR208C203 第 2 相	非盲検、単群、多施設共同 R/R DLBCL を有する 18 歳超の男性又は女性患者	81 例／80 例	本薬 12 mg/kg を、28 日間を 1 サイクルとして、サイクル 1～3 の投与 1、8、15 及び 22 日目（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 レナリドミド：25 mg を、28 日間を 1 サイクルとして、サイクル 1～12 の投与 1～21 日目に、QD、PO 投与 ／本薬：進行（PD）、許容できない毒性又はその他の理由による中止のいずれか早い時点まで レナリドミド：最大 12 サイクル（最長 48 週間）	ORR、DCR、DoR、PFS、OS	完了 完全な報告書	【m5.3.5.2】

資料区分	実施地域	試験番号 開発相	試験デザイン 対象患者	登録例数／ 有効性評価対象例数	用法・用量／ 投与期間	主な有効性評価項目	試験の進行状況 報告書の種類 （データカットオフ日）	治験総括報告書の添付場所
参考	海外	MOR208C206 該当なし	多施設共同、観察的、後向きコホート研究 R/R DLBCL を有する 18 歳超の男性又は女性患者	490 例／152 例［matched analysis set（MAS）25］	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）	ORR、OS、CR 率、DCR	完了 完全な報告書	【m5.3.5.2】
参考	海外	MOR208C213 該当なし	多施設共同、観察的、後向きコホート研究 R/R DLBCL を有する 18 歳以上の男性又は女性患者	3454 例／ 152 例（MAS_Pool） 150 例［MAS_リツキシマブ＋ベンダムスチン（BR）］ 148 例［MAS_リツキシマブ、ゲムシタビン及びオキサリプラチン併用（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 ・レナリドミドとリツキシマブ併用（R2）コホート ・キメラ抗原受容体 T 細胞（CAR-T）コホート ・ポラツズマブ ベドチン、ベンダムスチン及びリツキシマブ併用（Pola-BR）コホート ・pixantrone（PIX）コホート	OS、ORR、CR 率、DoR	完了 完全な報告書	【m5.3.5.2】

[a] 中等度の腎機能障害（クレアチニンクリアランス値が 30 mL/分以上 60 mL/分未満）を有する被験者は同じスケジュールで開始用量は 10 mg/日とする。2 サイクル以降にレナリドミドに関連するグレード 3 又は 4 の毒性が発現していない場合、各サイクルの投与 1～21 日目に 15 mg QD まで増量可能とした。

1.2.1. 試験対象集団

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 患者を試験対象集団とした。試験ごとの主な選択除外基準を以下に示す。

1.2.1.1. 102 試験グループ 6 及び C203 試験

102 試験グループ 6 及び C203 試験の主な選択基準を Table 2 に示し、詳細は治験実施計画書及び治験総括報告書（CSR）に記載した。【m5.3.5.2/INCMOR 0208-102CSR (Phase 2 Group 6) Appendix 16.1.1, Section 5】【m5.3.5.2/MOR208C203CSR Addendum 4.0, Section 9.3】

Table 2: 102 試験グループ 6 及び C203 試験：主な選択基準

102 試験グループ 6	C203 試験
18 歳以上の日本人男性又は女性患者。	18 歳超の男性又は女性患者。
DLBCL が生検により確定診断され、世界保健機関（WHO）血液腫瘍分類（2016）による以下の診断のいずれかを有する患者。 a. DLBCL・非特定型（NOS）［胚中心 B 細胞（GCB）型、活性化 B 細胞（ABC）型を含む］。 b. T 細胞／組織球豊富型大細胞型 B 細胞リンパ腫（BCL）、高齢者のエプスタイン・バーウイルス（EBV）陽性 DLBCL。 c. グレード 3b の濾胞性リンパ腫（FL）、DLBCL 組織を伴う複合リンパ腫でその後に DLBCL 再発が認められる。 d. 低悪性度リンパ腫［FL、辺縁帯リンパ腫（MZL）、慢性リンパ性白血病（CLL）等の病理学的に悪性度が低いリンパ腫］と以前診断されていた患者が DLBCL へ組織学的に形質転換し、その後 DLBCL の再発が確認されている。	Revised European American Lymphoma（REAL）分類及び WHO 血液腫瘍分類による以下の診断を有する患者。 DLBCL・NOS、T 細胞／組織球豊富型大細胞型 BCL、加齢性 EBV 陽性 DLBCL、グレード 3b の FL 又は DLBCL 構成要素を伴う複合リンパ腫であり DLBCL の再発と組織学的に確定診断されている。 また、以前に低悪性度リンパ腫（例：FL、MZL、CLL などの緩徐進行性の病態）と診断され、DLBCL への組織学的形質転換が確認された後に DLBCL が再発した患者も適格とする。
R/R DLBCL を有する患者。	同左
2 次元的に測定可能な病変を 1 つ以上有する患者。病変は、ベースライン（スクリーニング）時の最長径が 1.5 cm 以上、直交する最長径が 1.0 cm 以上であり、陽電子放出断層撮影法（PET）検査で陽性でなければならない。	同左
DLBCL の治療として 1～3 ラインの全身療法歴を有する患者。DLBCL の治療歴には、抗 CD20 抗体療法（例：リツキシマブ）が含まれていなければならない。	同左
米国東海岸癌臨床試験グループ・パフォーマンスステータス（ECOG PS）が 0～2 である患者。	同左
自家幹細胞移植（ASCT）が無効であった患者又は HDC/ASCT に適格でないと治験責任（分担）医師が判断した DLBCL の患者。	同左
測定又は標準的な Cockcroft-Gault の式を用いて算出した血清クレアチニンクリアランスが 30 mL/分以上の患者。	測定又は標準的な Cockcroft-Gault の式を用いて算出した血清クレアチニンクリアランスが 60 mL/分以上の患者。

「1 次治療抵抗性の DLBCL を有する患者」は「1 次治療中に進行（PD）と判定された疾患、及び／又は、1 次治療に対する腫瘍縮小効果が PR 未満［すなわち、PD 又は安定（SD）］と判定された疾患若しくは 1 次治療終了後 6 ヵ月未満に再発／PD と判定された疾患」と定義した。

102 試験グループ 6 では治験開始時に 1 次治療抵抗性の DLBCL を有する患者を除外していたが、後に治験実施計画書を改訂し、1 次治療抵抗性の DLBCL を有する患者も登録可能とした。

C203 試験では、1 次治療抵抗性の DLBCL を有する患者を除外したが、試験開始時の治験実施計画書では 1 次治療終了後の再発／PD に関して、1 次治療終了後 3 ヵ月以内と定義し、後の治験実施計画書改訂により 6 ヵ月以内に変更した。そのため、治験実施計画書改訂前に登録された 1 次治療終了後 3 ヵ月から 6 ヵ月以内に再発／PD と判定された患者が含まれた。また、試験開始時に除外基準に含めていた「直近の CD20 抗体を含む治療終了後 3 ヵ月以内に再発した患者」を治験実施計画書改訂により削除した。【m5.3.5.2/INCMOR 0208-102CSR (Phase 2 Group 6) Appendix 16.1.1 Amendment 5, Section 5.2】【m5.3.5.2/INCMOR 0208-102CSR (Phase 2 Group 6) Appendix 16.1.1 Amendment 6, Section 5.2】【m5.3.5.2/MOR208C203CSR Addendum 4.0 Appendix 16.1.1 (Protocol Addendum 5, Final Version 8.0), Section 5.1】

1.2.1.2.　後向きコホート研究

後向きコホート研究である C206 試験及び C213 試験では、それぞれ、レナリドミド単剤療法及び全身療法の有効性を評価し、ePS に基づくマッチング法を用いて C203 試験の結果と比較することを目的として実施した。

1.2.1.2.1.　C206 試験

C206 試験に登録されたレナリドミド単剤療法コホートの適格基準は、C203 試験に登録された本薬とレナリドミドの併用療法コホートの適格基準に基づく。2 つのコホートの比較可能性を保証するために組織学的サブタイプ、前治療ライン数、前治療の種類及び ASCT が不適応であることは、C203 試験と同じ基準とした。

C203 試験の適格基準との相違点はあるが、共変量によるマッチングを行うことで比較可能とした（1.3.2.1 項）。

重要な適格基準は C203 試験と C206 試験で同様であり、2 つのコホートの科学的に正当な比較は可能であると判断した。

C206 試験の選択基準及び除外基準の概要は【m2.7.6/3 項】に、詳細は CSR に記載した。【m5.3.5.2/MOR208C206CSR, Section 9.3】

1.2.1.2.2.　C213 試験

C213 試験に登録された観察コホートの適格基準は、C203 試験に登録された本薬とレナリドミドの併用療法コホートの適格基準に基づいている。これらの基準により、C203 試験の被験者と比較できない被験者が C213 試験の観察コホートに含まれる可能性を最小限とし、C206 試験と同様に、潜在的なバイアスの原因を回避するため、ePS に基づき事前に規定したベースライン共変量でマッチングした（1.3.2.2 項）。

これらの措置により、C213 試験の観察コホートと C203 試験の比較コホート（本薬とレナリドミドの併用療法）との科学的に正当な比較は可能と判断した。

C213 試験の選択基準及び除外基準の概要を【m2.7.6/4 項】に、詳細は CSR に記載した。【m5.3.5.2/MOR208C213CSR, Section 9.3】

1.2.2. 有効性の評価項目

1.2.2.1. 102 試験グループ 6 及び C203 試験

102 試験グループ 6 及び C203 試験の有効性の評価項目を以下に記載した。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 3: 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 et al 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。	International Working Group（IWG）の改訂版効果判定基準（Cheson et al 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。
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、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 の打切りは米国食品医薬品局（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 に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】

102 試験グループ 6	C203 試験
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。	同左
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、進行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 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。	—

1.2.2.2.　後向きコホート研究

1.2.2.2.1.　C206 試験

有効性は ORR を主要評価項目とし、その他 DoR、PFS、OS、TTNT、DCR 及び無イベント生存期間（EFS）を評価した。EFS はレナリドミド単剤療法が開始された日（基準日）から、PD が最初に記録された日、リンパ腫に対する次治療（理由を問わない）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と定義した。イベントがない場合、EFS は最終の腫瘍評価日で打切りとした。ベースライン後の腫瘍評価が欠測である被験者の場合、EFS は基準日で打切りとした。ORR、CR 率及び DCR の評価期間は、解析対象期間（1.3.2.1 項）内又は基準日からリンパ腫に対する次治療の開始日若しくは死亡日までとした。

1.2.2.2.2.　C213 試験

有効性は OS を主要評価項目とし、他に ORR、CR 率、DoR、EFS、PFS 及び TTNT を評価した。各評価項目の定義は C206 試験と同様であった。ORR 及び CR 率の評価期間は、解析対象期間（1.3.2.2 項）内又は全身療法が開始された日（基準日）からリンパ腫に対する次治療の開始日若しくは死亡日までとした。

1.3. 統計手法

1.3.1. 102 試験グループ 6 及び C203 試験

1.3.1.1. 被験者数の設定

102 試験グループ 6 の閾値 ORR は、リツキシマブ単剤療法の ORR（35%）を基に設定した（Tobinai et al 2004）。C203 試験での本薬とレナリドミドの併用療法の ORR が 57.5%（データカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）であったことを考慮し、102 試験グループ 6 での ORR の期待値を 55%に設定した（Duell et al 2021）。閾値 ORR を 35%、ORR の期待値を 55%と仮定し、被験者 41 例の有効性評価を行った場合、正確二項検定による ORR の 90%信頼区間（CI）が閾値 ORR を上回る確率は 83%となる。

C203 試験では、本薬とレナリドミドの併用で、ORR が 20%（レナリドミド単剤療法）から 35%（本薬とレナリドミドの併用療法）に改善すると仮定し、両側有意水準 5%、検出力 85%の正確二項検定の適用により推定された被験者数は 73 例であった（nQuery Advisor® 7.0 により算出）。ORR が 32%であれば、レナリドミド単剤療法と比較して本薬とレナリドミドの併用療法の優越性が示されたと結論づけることができる。脱落率を 10%と仮定すると、総被験者数は約 80 例と推定された。

1.3.1.2. 解析対象集団

102 試験グループ 6 及び C203 試験では、以下の解析対象集団を設定した。

最大の解析対象集団（FAS）：本薬及びレナリドミドの投与をそれぞれ 1 回以上受けた全被験者とした。

治験実施計画書に適合した対象集団（PPS）：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 回以上受けた被験者とした。

安全性解析対象集団（SAF）：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とした。

1.3.1.3. 評価項目の解析

102 試験グループ 6 及び C203 試験の解析に関する詳細は各試験の SAP に記載し、評価項目の解析について以下に要約した。【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】

主要評価項目

102 試験グループ 6 及び C203 試験の主要評価項目である IRC 判定による ORR では、IRC 判定による ORR に加え、その 90% CI（102 試験グループ 6）又は 95% CI（C203 試験）を提示した。さらに、102 試験グループ 6 では参考データとして 95% CI を提示した。ベースライン時又は試験中の腫瘍評価を適切に実施できなかった被験者は、非レスポンダーと分類し、ORR 算出式の分母に含めた。最良総合効果が CR 又は PR と判定された被験者数及びその割合も提示した。

副次評価項目

治験責任（分担）医師判定による ORR では、腫瘍縮小効果を治験責任（分担）医師が判定した以外は主要評価項目の解析方法と同様の手法で解析した。本項目は C203 試験では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 率では、主要評価項目の解析方法と同様の手法で解析した。本項目は C203 試験では設定しなかった。

IRC 判定による DoR では、腫瘍縮小効果（CR 又は PR）が認められた被験者数、PD 又は死亡が報告された被験者数及び打切り例数を提示した。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、カプランマイヤー法で推定した DoR の中央値及びその 90% CI（102 試験グループ 6）又は 95% CI（C203 試験）を提示した。さらに、102 試験グループ 6 では参考データとして 95% CI を、C203 試験では第 1 四分位値及び第 3 四分位値並びに対応する 95% CI を提示した。CI は Brookmeyer and Crowley 法（Brookmeyer and Crowley 1982）を用いて算出した。さらに、各時点の DoR 率及び対応する 90% CI（102 試験グループ 6）又は 95% CI（C203 試験）を提示し、102 試験グループ 6 では参考データとして 95% CI を提示した。

IRC 判定による PFS では、PD 又は死亡が報告された被験者数、打切り例数並びにカプランマイヤー法で推定した PFS の中央値及びその 90% CI（102 試験グループ 6）又は 95% CI（C203 試験）を提示した。さらに、102 試験グループ 6 では参考データとして 95% CI を、C203 試験では第 1 四分位値及び第 3 四分位値並びに対応する 95% CI を提示した。CI は Brookmeyer and Crowley 法を用いて算出した。さらに、各時点の PFS 率及び対応する 90% CI（102 試験グループ 6）又は 95% CI（C203 試験）を提示し、102 試験グループ 6 では参考データとして 95% CI を提示した。

OS では、死亡例数、打切り例数並びにカプランマイヤー法で推定した OS の中央値及びその 90% CI（102 試験グループ 6）又は 95% CI（C203 試験）を提示した。さらに、102 試験グループ 6 では参考データとして 95% CI を、C203 試験では第 1 四分位値及び第 3 四分位値並びに対応する 95% CI を提示した。CI は Brookmeyer and Crowley 法を用いて算出した。さらに、各時点の OS 率及び対応する 90% CI（102 試験グループ 6）又は 95% CI（C203 試験）を提示し、102 試験グループ 6 では参考データとして 95% CI を提示した。

TTP では、DLBCL の進行又はリンパ腫による死亡が報告された被験者数、打切り例数、カプランマイヤー法で推定した TTP の第 1 四分位値、中央値及び第 3 四分位値並びに対応する 95% CI を提示した。95% CI は Brookmeyer and Crowley 法を用いて算出した。さらに、各時点の TTP 率及び対応する 95% CI を提示した。本項目は 102 試験グループ 6 では設定しなかった。

探索的評価項目

IRC 判定による DCR では、IRC 判定による DCR に加え、その 90% CI（102 試験グループ 6）又は 95% CI（C203 試験）を提示した。さらに、102 試験グループ 6 では参考データとして 95% CI を提示した。ベースライン時又は試験中の腫瘍評価を適切に実施できなかった被験者は、非レスポンダーと分類し、ORR 算出式の分母に含めた。最良総合効果が CR、PR 又は SD と判定された被験者数及びその割合も提示した。治験責任（分担）医師判定による DCR についても同様に解析した。

TTNT では、リンパ腫に対する次治療を開始した被験者数、死亡例数、打切り例数、カプランマイヤー法で推定した TTNT の中央値及びその 90% CI（102 試験グループ 6）又は 95% CI（C203 試験）を提示した。さらに、102 試験グループ 6 では参考データとして 95% CI を、C203 試験では第 1 四分位値及び第 3 四分位値並びに対応する 95% CI を提示した。CI は Brookmeyer and Crowley 法を用いて算出した。さらに、各時点の TTNT 率及び対応する 90% CI（102 試験グループ 6）又は 95% CI（C203 試験）を提示し、102 試験グループ 6 では参考データとして 95% CI を提示した。

いずれの試験でも各評価項目の主要解析は FAS を対象に実施した。

102 試験グループ 6 では、PPS を対象に主要評価項目の感度分析を実施した。CR/CMR 率、DoR 及び PFS では、腫瘍縮小効果を Lugano 分類による効果判定基準（Cheson et al 2014）に基づき治験責任（分担）医師が判定した追加解析を実施した。

C203 試験では、主要評価項目の感度分析として、PPS を対象とした ORR 及びベースライン後の腫瘍評価が欠測又は全て不明である被験者を除外した ORR を評価した。副次評価項目の腫瘍縮

小効果は、IWG の改訂版効果判定基準（Cheson et al 2007）に基づき IRC 又は治験責任（分担）医師が判定した。一部の副次評価項目では、PPS を対象とした感度分析を実施した。

102 試験グループ 6 及び C203 試験では、正式な統計的仮説検定は実施しなかった。

102 試験グループ 6 の主要解析は、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。

C203 試験では、最終の被験者が登録されてから約 12 ヵ月後（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）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（データカットオフ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日及び 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）を実施し、最終の被験者が登録されてから約 5 年後となる 2022 年 11 月 14 日をデータカットオフ日として最終解析を実施した。本文書には最終解析に基づく結果を中心に提示する。

部分集団解析

102 試験グループ 6 の ORR、CR 率及び PFS では、因子別｛性別、リツキシマブを用いた直近治療抵抗性（あり／なし）、直近治療抵抗性（あり／なし）、1 次治療抵抗性*（あり／なし）、ASCT 歴（あり／なし）、起源細胞（非 GCB 型、GCB 型）、前治療ライン数（1／2 以上）及びベースラインの乳酸脱水素酵素（LDH）値［基準値上限（ULN）以下／ULN 超］等｝の部分集団解析を実施した。

C203 試験の ORR、PFS、DoR 及び OS では、因子別［性別、リツキシマブを用いた治療抵抗性（あり／なし）、直近治療抵抗性（あり／なし）、1 次治療抵抗性*（あり／なし）、ASCT 歴（あり／なし）、中央病理検査による NHL サブタイプ（DLBCL／非 DLBCL）、前治療ライン数（1／2 以上）、ASCT 不適応の理由（化学療法抵抗性／高齢又は併存疾患／その他）］の部分集団解析を実施した。

*「1 次治療抵抗性の DLBCL」の定義については 1.2.1.1 項に記載した。

1.3.2. 後向きコホート研究

1.3.2.1. C206 試験

比較対象となる C203 試験の初回解析時の追跡期間は最長で 32 ヵ月間であったことから、C206 試験の追跡期間の分布を C203 試験と同等にするため、解析対象期間を基準日から 32 ヵ月間（974 日間）に設定した。

1.3.2.1.1. 被験者数の設定

C203 試験の intent to treat（ITT）コホートは 81 例で構成されたため、ePS に基づき 1：1 マッチングすることより、主要解析の症例数を最大 162 例とした。レナリドミド単剤療法（35%）と本薬とレナリドミドの併用療法（58%）の ORR の差を 23%と仮定した場合、検出力は 80%となり、対にならないデータに対する Fisher の正確検定では、検出可能な ORR の差は最小で 17%であった。

C203 試験の被験者 81 例と特性が類似した被験者を約 80 例確保するために必要な C206 試験の登録例数は約 500 例であった。

被験者数の設定に関する詳細は SAP に記載した。【m5.3.5.2/MOR208C206CSR Appendix 16.1.9】

1.3.2.1.2. 解析対象集団

以下の解析対象集団を設定した。

- FAS：C206 試験に登録され、レナリドミドの投与を 1 回以上受け、試験中に何らかのデータを収集した被験者のうち、適格基準を満たし追跡期間が 6 ヵ月以上の被験

者並びに C203 試験で本薬及びレナリドミドの投与をそれぞれ 1 回以上受け、追跡期間が 6 ヵ月以上の被験者とした。

- FAS25：FAS のうち、レナリドミドの開始用量が 25 mg/日であった被験者とした。
- MAS：FAS のうち、C206 試験に登録された被験者と C203 試験の被験者を、9 つのベースライン共変量を用いて 1：1 の比率でマッチングさせた被験者とした。

  9 つのベースライン共変量：年齢（70 歳未満／70 歳以上）、Ann Arbor 病期分類（I 又は II 期、III 又は IV 期）、直近治療抵抗性（あり／なし）、前治療ライン数（1、2 又は 3）、1 次治療抵抗性（あり／なし）、ASCT 歴（あり／なし）、LDH 値上昇（ULN 超／ULN 以下）、好中球減少［好中球絶対数（ANC）1.5×10^9/L 未満／ANC 1.5×10^9/L 以上］及び貧血［ヘモグロビン（Hb）10 g/dL 未満／Hb 10 g/dL 以上］。
- MAS25：MAS のうち、レナリドミドの開始用量が 25 mg/日であった被験者とした。
- MAS25_Cal：MAS25 のうち、キャリパーを適用してマッチングさせた被験者とした。

各解析対象集団のうち、C206 試験に登録した患者から成るレナリドミド単剤療法コホートを観察コホート、C203 試験の本薬とレナリドミドの併用療法コホートを比較コホートとした。

1.3.2.1.3. 主要評価項目及び副次評価項目の解析

C206 試験の第 1 の目的は、R/R DLBCL 患者に対するレナリドミド単剤療法の有効性を明らかにすることであり、観察コホートの全データを適切な統計と表形式の概要を用いて要約した。

本試験の第 2 の目的は、レナリドミド単剤療法の有効性を本薬とレナリドミドの併用療法の有効性と比較することであり、以下の解析を実施した。

- 潜在的な選択バイアスに対処するため、被験者の追跡期間、レナリドミドの開始用量及びコホートバランスアプローチに基づいて、比較解析のための様々な解析対象集団を定義した。主要解析は MAS25 を対象に実施した。
- ePS に基づく最近傍（NN）1：1 マッチング法を用いて、コホート（観察コホート及び比較コホート）間の不均衡を低減した。ePS マッチングには、上述した 9 つのベースライン共変量及びそれらより推定された傾向スコアを用いた。
- 主要評価項目である ORR は、ロジスティック回帰分析を用いて推定し、オッズ比及びその 95% CI を提示した。主要解析は Fisher の正確検定に基づき、MAS25 を対象に実施した。
- 感度分析として、Fisher の正確検定、対のデータに対する McNemar の条件付き検定、条件付きロジスティック回帰分析を実施した。
- 全ての Time-to-event 評価項目の解析にはカプランマイヤー法を適用した。
- 主要な感度分析は、MAS25_Cal を対象に実施した。
- 事後解析は、MAS25 のうち、ECOG PS を 10 個目のベースライン共変量として追加し、キャリパーを適用してマッチングさせた被験者を対象に実施した。
- ORR、OS 及び PFS では部分集団解析を実施したが、2 つのコホートを比較するための正式な統計学的検定は実施しなかった。

1.3.2.2.　C213 試験

比較対象となる C203 試験の追跡期間は最長で 44 ヵ月間（カットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）であったことから、C213 試験の被験者の追跡期間の分布を C203 試験と同等にするため、解析対象期間を基準日から 44 ヵ月間（1338 日間）に設定した。

1.3.2.2.1.　被験者数の設定

有効性の比較解析を行う前にコホート間の均衡を向上するため、NCCN/ESMO ガイドラインに則した全身療法を受けた患者約 2800 例を組み入れる計画とした。

C203 試験の主要解析の解析対象集団は 76 例であったため、ePS に基づく 1：N マッチングにより、MAS_4 の被験者は最大 400 例となり、マッチング比率は 1：4 となった。

異なるマッチング比及び真のハザード比（HR）が未知である場合の OS イベント数に基づく、異なるシナリオの検出力と検出可能な最小 HR を検討した。真の HR を 0.552 と仮定して、91 件以上の OS イベント（例：MAS_1 では、両側有意水準 5%とするログランク検定で、C203 コホートで 37 件、観察コホートで 54 件）が観察された場合、81%の検出力が達成されると考えられた。被験者数の設定に関する詳細は SAP に記載した。【m5.3.5.2/MOR208C213CSR Appendix 16.1.9】

1.3.2.2.2.　解析対象集団

以下の解析対象集団を設定した。

- Observational enrolled analysis set（Ob-ENR）：C213 試験に登録された被験者とした。
- FAS：C213 試験に登録され、適格基準を満たし、少なくとも 1 つの治療ラインで 6 ヵ月以上の追跡期間を有しかつ治療ラインの正確な基準日がある被験者並びに C203 試験で本薬及びレナリドミドの投与をそれぞれ 1 回以上受け、追跡期間が 6 ヵ月以上の被験者とした。
- MAS_Pool：FAS のうち、C213 試験に登録された被験者と C203 試験の被験者を、9 つのベースライン共変量を用いて 1：1 の比率でマッチングさせた被験者とした。BR 療法又は R-GemOx 療法を受けた被験者をそれぞれ、MAS_BR 又は MAS_R-GemOx とした。

  9 つのベースライン共変量：年齢（70 歳未満／70 歳以上）、Ann Arbor 病期分類（I 又は II 期／III 又は IV 期）、直近治療抵抗性（あり／なし）、前治療ライン数（1／2 又は 3）、1 次治療抵抗性（あり／なし）、ASCT 歴（あり／なし）、LDH 値上昇（ULN 超／ULN 以下）、好中球減少（ANC 1.5 × 10^9/L 未満／ANC 1.5 × 10^9/L 以上）及び貧血（Hb 10 g/dL 未満／Hb 10 g/dL 以上）。
- MAS_Pool_11Cov：FAS のうち、C213 試験に登録された被験者と C203 試験の被験者を、11 のベースライン共変量を用いて 1：1 の比率でマッチングさせた被験者とした。BR 療法又は R-GemOx 療法を受けた被験者をそれぞれ、MAS_BR_11Cov 又は MAS_R-GemOx_11Cov とした。
- 11 のベースライン共変量：年齢（70 歳未満／70 歳以上）、Ann Arbor 病期分類（I 又は II 期／III 又は IV 期）、直近治療抵抗性（あり／なし）、前治療ライン数（1／2 又は 3）、1 次治療抵抗性（あり／なし）、早期再発（あり／なし）、ASCT 歴（あり／なし）、LDH 値上昇（ULN 超／ULN 以下）、好中球減少（ANC 1.5 × 10^9/L 未満／ANC 1.5 × 10^9/L 以上）、貧血（Hb 10 g/dL 未満／Hb 10 g/dL 以上）及び ECOG PS（0 又は 1／2 以上）。

各解析対象集団のうち、C213 試験に登録した NCCN/ESMO ガイドラインに則した R/R DLBCL に対する全身療法を受けた被験者を観察コホートとし、さらに事前に特定した DLBCL に対する治療レジメンごとの以下のコホートを設けることとした：全身療法併合コホート、BR コホート、R-GemOx コホート、R2 コホート、CD19 CAR-T コホート、Pola-BR コホート及び PIX コホート。また、C203 試験の本薬とレナリドミドの併用療法コホートを比較コホートとした。

1.3.2.2.3. 主要評価項目及び副次評価項目の解析

比較コホートと事前に特定した観察コホートの均衡をとるため、9 つのベースライン共変量を用いた 1：N の NN マッチングを実施した。全ての共変量の標準化平均差（SMD）の絶対値が 0.2 以下の場合に均衡がとれたと定義し、比較コホートとの比較解析を実施した。

均衡を向上するため、前治療ライン数に基づいて以下の部分集団を設定した。

- 前治療ライン数が1であるC203試験の被験者
- 前治療ライン数が2又は3であるC203試験の被験者

部分集団ごとに残りの 8 種類のベースライン共変量を用いて、比較コホートと観察コホートの比率が 1：N（最大比 1：4）の NN マッチングを置換なしで実施し、マッチング集団とした。各部分集団のマッチング集団を集約して最終解析対象集団とした。

治療レジメンごとのコホート（1.3.2.2.2 項）を設け、適格な被験者数が、C203 試験の FAS（76 例）よりも多い場合にマッチングを実施した。

データカットオフ前の中間コホートでは、1 種類以上のベースライン共変量での SMD の絶対値が 0.2 を超えるまで、マッチング比率を 1：1 から 1：4 に段階的に上昇させることにより、NN マッチングを実施した。マッチングされた集団のうち、全てのベースライン共変量で SMD の絶対値が 0.2 以下であり、マッチング比率が最も高い集団を、有効性評価項目の主要な解析対象集団とした。4 回目の中間解析で、マッチングされた全ての解析対象集団に対して、マッチング比率を 1：1 にすることを決定した。

Time-to-event 評価項目である OS（主要評価項目）、PFS、TTNT、DoR 及び EFS はカプランマイヤー法及びログランク検定を用いて解析し、Cox 比例ハザードモデルを用いて推定した HR、95% CI 及び関連する p 値を提示した。

2 値変数の評価項目である ORR 及び CR 率は Fisher の正確検定を用いて比較し、p 値を提示した。2 つのコホート間の ORR 又は CR 率の差から治療効果を推定し、Chan and Zhang 法（Chan and Zhang 1999）に基づいて 95% CI を提示した。さらに、ORR 又は CR 率のオッズ比及び割合の比を示した。

2. 個々の試験結果の要約

2.1. 102 試験グループ 6

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（Figure 1）。パート 1 では本薬の単剤療法での忍容性を評価して第 2 相臨床試験推奨用量（RP2D）を決定し、パート 2 では併用療法での忍容性を評価して RP2D を決定した。パート 3 はパート 2 グループ 4a で決定された RP2D を用いた用量拡大群（グループ 4b）を予定していたが、治験依頼者の決定により、グループ 4b の被験者は募集しないこととした。パート 4（第 2 相部分、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。本項では、グループ 6 に関する内容のみを記載した。

2.1.1. 試験デザイン及び方法

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することとした。治験薬の用法・用量は Table 1 に記載した。

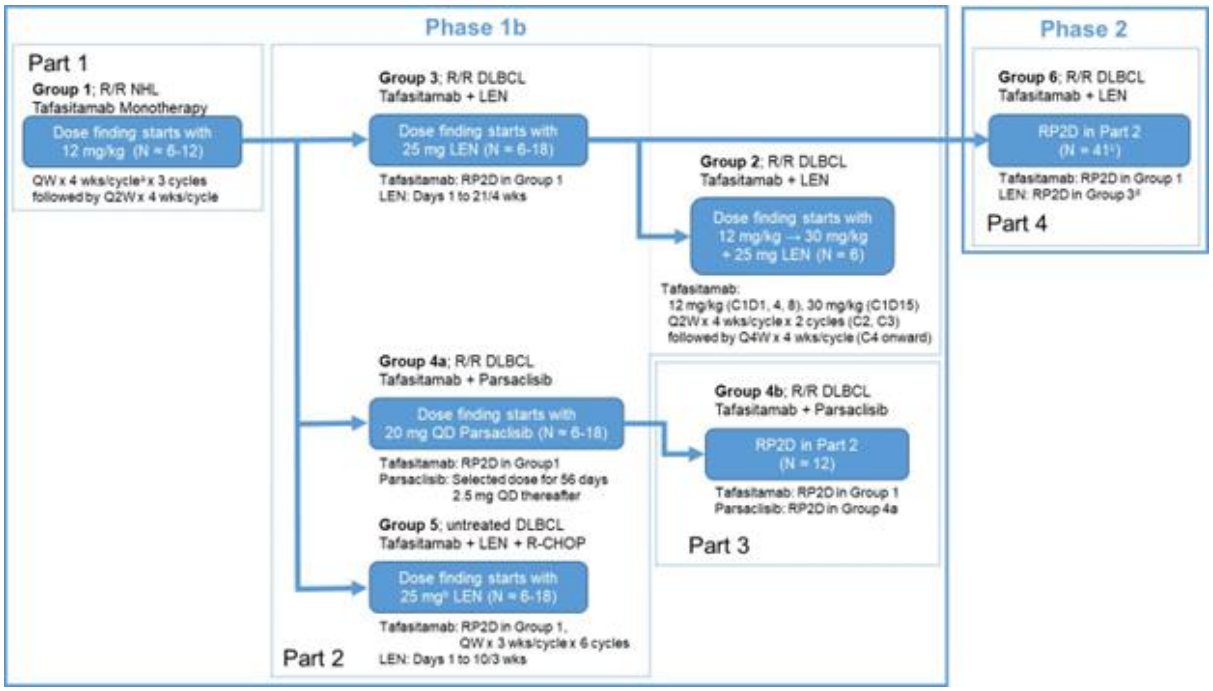
個々の被験者の試験期間は、スクリーニング期（最長 28 日間）、投与期（最大 12 サイクルの本薬とレナリドミドの併用療法及びその後の本薬単剤療法）及び疾患／生存追跡調査期を含み、最長で約 3 年間とした。

疾患状況の追跡調査は、疾患進行又はリンパ腫に対する次治療の開始まで、12 週間に 1 回（Q12W）放射線学的腫瘍評価を実施した。生存状況の追跡調査は、サイクル 1 の 1 日目から最長 3 年間、同意撤回又は死亡のいずれか早い方の時点まで、Q12W で実施することとした。

被験者は、投与終了（EOT）の来院時（又は治験薬の最終投与時）から 90 日後に安全性追跡評価のために来院した。安全性追跡調査期間の終了前にリンパ腫に対する次治療を開始した場合、リンパ腫に対する次治療の開始前に安全性追跡調査来院を実施した。

102 試験の試験デザインを Figure 1 に示す。

Figure 1:　102 試験：試験デザイン



Abbreviations: First-MIND = MOR208C107; N = Number of patients.
[a] An additional loading dose of tafasitamab was administered on Day 4 of Cycle 1.
[b] The dose may be adjusted based on the result of First-MIND study.
[c] Evaluable for efficacy.
[d] For participants with moderate renal insufficiency (creatinine clearance ≥ 30 to < 60 mL/min), the starting dose of lenalidomide was reduced to 10 mg.
Source: INCMOR 0208-102 CSR (Phase 2 Group 6) Figure 1

2.1.2. 結果

国内の 18 施設でグループ 6 に登録された 42 例のうち、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 FAS 及び 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 PPS とした。データカットオフ時点（カットオフ日：20■年■月■日）で、FAS のうち、25/42 例（59.5%）が治験薬の投与を中止し、17/42 例（40.5%）が治験薬の投与を継続中であった。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。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。大部分の被験者［32/42 例（76.2%）］は ECOG PS が 0 であり、50.0%（21/42 例）ではベースラインの LDH 値が ULN を超えていた。初回診断からの期間の平均値（STD）は 51.97 ヵ月（50.24）であり、大部分の被験者［36/42 例（85.7%）］は診断後 12 ヵ月超経った後に再発した。被験者の 76.2%（32/42 例）は Ann Arbor 病期分類が III 又は IV 期であり、54.8%（23/42 例）は国際予後指標（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。直近の NHL に対する治療を中止してからの期間の平均値（STD）は 30.07 ヵ月（38.61）であった。1 次治療に抵抗性であった被験者は 5/42 例（11.9%）であった。

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。

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、腫瘍縮小効果（CR 又は PR）が認められた被験者では未達［90% CI: 12.02, 推定不能（NE）］であった。

PFS の追跡期間の中央値は、FAS で 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、15/42 例（35.7%）に PFS イベント（PD 又は死亡）が発現し、18/42 例（42.9%）は試験を継続中であった。

OS の追跡期間の中央値は、FAS で 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、7/42 例（16.7%）が死亡し、35/42 例（83.3%）が生存していた。カプランマイヤー法で推定した 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。

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、CR 率、DoR 及び PFS の解析結果は、IWG の改訂版効果判定基準（Cheson 2007）に基づく IRC 判定及び同基準に基づく治験責任（分担）医師判定の結果と一貫していた。

主要評価項目である ORR の結果は、主要な部分集団（年齢、性別、IPI スコア、前治療ライン数、Ann Arbor 病期分類別）を通じて一貫していた。

本薬とレナリドミドの併用療法の忍容性は概して良好で、報告された治験薬投与後に発現した有害事象（TEAE）は各薬剤で既知の安全性プロファイルを反映したものだった。本薬の曝露期間の平均値（STD）は 255.2 日（210.87）であった。レナリドミドの曝露期間の平均値（STD）は、腎機能が正常の被験者（37 例）では 176.3 日（121.28）、中等度の腎機能障害を有する被験者（5 例）では 110.6 日（85.93）であった。SAF（42 例）の 1 例を除く 41 例（97.6%）に少なくとも 1 件の TEAE が発現した。本薬に関連のある TEAE は 34/42 例（81.0%）に発現し、レナリドミドに関連のある TEAE は 39/42 例（92.9%）に発現した。死亡した被験者はいなかった。治験薬投与後に重篤な有害事象（SAE）を発現した被験者は 6/42 例（14.3%）であった。大半の

TEAE の重症度は、米国国立がん研究所（NCI）の有害事象共通用語規準（CTCAE）のグレード 1 又は 2 であり、グレード 3 又は 4 の TEAE を発現した被験者は 27/42 例（64.3%）であった。本薬の投与中止に至った TEAE は 3/42 例（7.1%）に、レナリドミドの投与中止に至った TEAE は 10/42 例（23.8%）に発現した。治験薬投与後に悪化した臨床検査値の重症度は大部分がグレード 1 又は 2 であった。バイタルサイン、心電図及びその他の安全性パラメータを解析した結果、臨床的に意味のある安全性の所見は認められなかった。

2.1.3. 結論

HDC/ASCT の適応のない 18 歳以上の日本人 R/R DLBCL 患者に対して、本薬とレナリドミドの併用療法は高い ORR（71.4%）及び CR 率（45.2%）を示した。この高い腫瘍縮小効果は、この治療困難な集団に対する本併用療法の臨床的有効性を示す客観的証拠である。

観察された安全性の結果は各薬剤の既知の安全性プロファイルと一致しており、新たな安全性に関する懸念は認められなかった。曝露期間、各 TEAE の発現割合及び重症度、死亡例数等の安全性データを総合すると、本薬とレナリドミドの併用療法の忍容性は概して良好であり、この患者集団に管理可能な治療選択肢を提供できる可能性が示された。

本薬とレナリドミドの併用療法は良好なベネフィット・リスクプロファイルを有し、日本人 R/R DLBCL 患者のアンメットメディカルニーズに応える有効な治療法であると考えられる。

2.2. C203 試験

本臨床的有効性の概要では、主に初回解析及び最終解析の結果に基づいて記載した。

2.2.1. 試験デザイン及び方法

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、非盲検、単群、多施設共同試験である。

本試験は 2 つのパートから構成された。最初のパートでは、6 例の患者が登録され、サイクル 1 の治療を完了した。6 例目の被験者がサイクル 1 の 22 日目の来院を終えた時点で、治験依頼者、治験責任（分担）医師の代表者及び独立した血液専門医 2 名で構成される安全性評価委員会が、サイクル 1 で発現した有害事象（AE）の件数及び種類並びに臨床検査値に基づき、試験の安全性、レナリドミドの用量調整（減量）及び忍容性を評価した。この評価結果に基づき、治験依頼者は次のパートへの患者の登録を開始した。

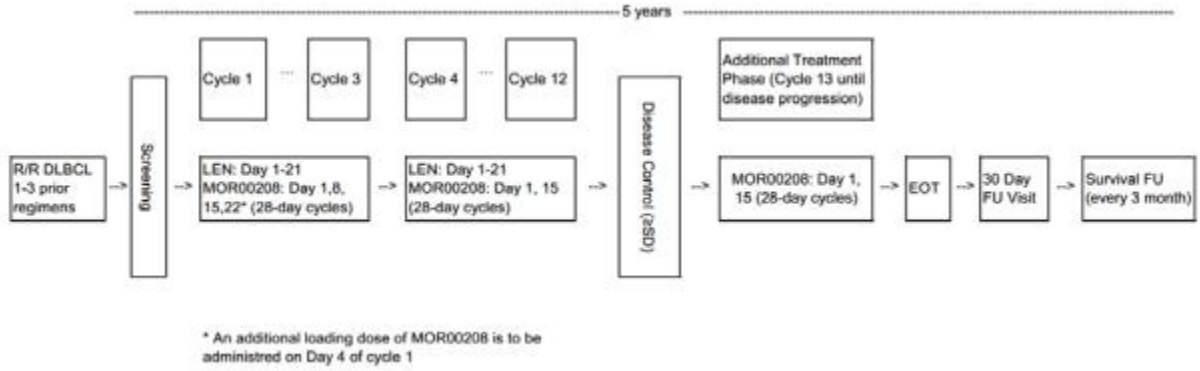
本薬及びレナリドミドは 28 日間を 1 サイクルとして最大 12 サイクル投与し、腫瘍縮小効果が SD 以上と判定された被験者は、その後、疾患進行、忍容できない毒性の発現又はその他の理由による投与中止まで、本薬を単剤で投与した。治験薬の用法・用量は Table 1 に記載した。

個々の被験者の試験期間は、スクリーニング期（最長 28 日間）、投与期（最大 12 サイクルの本薬とレナリドミドの併用療法及びその後の本薬単剤療法）及び生存追跡調査期の最長で約 5 年間であった。

同意撤回又は死亡以外の理由で投与を中止した全被験者は、本薬又はレナリドミドの最終投与から 30 日後に安全性評価のために来院し（30 日安全性追跡調査来院）、その後は同意撤回又は死亡のいずれか早い方まで 90 日ごとに電話で生存追跡調査を実施した。

C203 試験の試験デザインを Figure 2 に示す。

Figure 2:　C203 試験：試験デザイン



Abbreviations: FU = Follow-up.
Source: MOR208C203 CSR Figure 9-1

2.2.2.　結果

本項では、主に最終解析（カットオフ日：2022 年 11 月 14 日）の結果を記載した。特に記載がない場合は最終解析の結果であり、他の報告書の結果を記載する際はそのカットオフ日を明示した。

スクリーニングされた患者 156 例のうち 81 例が登録された。全被験者が本薬又はレナリドミドの投与を 1 回以上受け（SAF）、そのうち、本薬のみを投与された 1 例を除く 80 例（98.8%）が本薬及びレナリドミドの投与を受けたため FAS とした。重要な治験実施計画書からの逸脱等の理由で被験者 10 例を除き、70/81 例（86.4%）を PPS とした。登録された被験者（81 例）のうち、32 例（39.5%）がサイクル 1～12 の本薬投与を完了し、30 例（37.0%）がサイクル 1～12 のレナリドミド投与を完了し、34 例（42.0%）がサイクル 13 に移行し本薬の単剤療法を受けた。試験終了まで本薬の単剤療法を継続した被験者は 8/81 例（9.9%）であった。

被験者（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。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。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。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。直近の治療に抵抗性であった被験者は 36/81 例（44.4%）、1 次治療に抵抗性であった被験者は 15/81 例（18.5%）であった。

初回解析時点で、本試験の主要評価項目（主要目的）は達成された。IRC 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 33/80 例（41.3%）及び 14/80 例（17.5%）であり、ORR は 58.8%（47/80 例、95% CI: 47.2%, 69.6%）であった。最良総合効果の修正により、最終解析時点での ORR は 57.5%（46/80 例、95% CI: 45.9%, 68.5%）であった（3.2.1.2 項）。

本薬又はレナリドミドの投与開始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 2.0 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。

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、CR 又は PR が認められた被験者では未達（95% CI: 33.8, NE）、最良総合効果が CR と判定された被験者では未達（95% CI: NE, NE）であった。

PFS の追跡期間の中央値は、FAS で 45.6 ヵ月（95% CI: 22.9, 57.6）であった。PFS イベント（PD 又は死亡）は 42/80 例（52.5%）に発現し、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。PFS イベントの発現に関して、IRC 判定と治験責任（分担）医師判定の一致率は高く、FAS のうち、両判定が一致した PFS イベント発現例及び打切り例の割合は 91.3%（73/80 例）であった。

OS の追跡期間の中央値は、FAS で 65.6 ヵ月（95% CI: 59.9, 70.3）であった。36/80 例（45.0%）の生存が確認され、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。カプランマイヤー法で推定した 12、18 及び 24 ヵ月 OS 率は、それぞれ 73.7%（95% CI: 62.2%, 82.2%）、62.8%（95% CI: 50.8%, 72.6%）及び 57.2%（95% CI: 45.1%, 67.5%）であった。

カプランマイヤー法で推定した IRC 判定による TTP の中央値は 16.2 ヵ月（95% CI: 7.4, NE）であった。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。

主要評価項目である ORR の結果は、大部分の部分集団（年齢、性別、1 次治療抵抗性及び直近治療抵抗性別）を通じて一貫して認められた。IPI スコア（高リスク及び高中間リスク／低リスク及び低中間リスク）、前治療ライン数（1／2 以上）及び起源細胞（GCB 型／非 GCB 型）に基づく部分集団では、ORR に差が認められたが、CI は重なっていた。

本薬とレナリドミドの併用療法の忍容性は概して良好で、報告された TEAE はレナリドミド単剤療法の安全性プロファイルを反映したものであった。治験薬の曝露期間の中央値は 9.2 ヵ月（範囲：0.23～78.46 ヵ月）であった。SAF（81 例）の全被験者に少なくとも 1 件の TEAE が発現した。治験薬に関連のある TEAE は 68/81 例（84.0%）に発現した。治験薬投与後に SAE を発現した被験者は 47/81 例（58.0%）であり、そのうち 18/81 例（22.2%）が治験薬と関連のある SAE を発現した。被験者 45/81 例（55.6%）が死亡し、そのうち 32/81 例（39.5%）は疾患進行によるものであった。さらに、8/81 例（9.9%）は投与期に死亡し、37/81 例（45.7%）は治療後に死亡した。大半の TEAE の重症度は、NCI CTCAE のグレード 1（948/1851 件）又はグレード 2（552/1851 件）であった。グレード 3 以上の TEAE を発現した被験者は 65/81 例（80.2%）であり、発現割合が 20%を超えたグレード 3 以上の TEAE の器官別大分類は「血液およびリンパ系障害」及び「感染症および寄生虫症」であった。治験薬投与後に発現した特に注目すべき有害事象は 11/81 例（13.6%）に認められた。これらの事象には、基底細胞癌及び腫瘍フレア［各 3/81 例（3.7%）］並びにボーエン病、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［各 1/81 例（1.2%）］が含まれた。試験中に腫瘍崩壊症候群、グレード 3 以上の注入に伴う反応、サイトカイン放出症候群又は過量投与が報告された被験者はいなかった。本薬又はレナリドミドの投与中止に至った TEAE は 23/81 例（28.4%）に発現し、そのうち 18/81 例（22.2%）又は 16/81 例（19.8%）はそれぞれレナリドミド又は本薬の投与を中止した。本薬とレナリドミドの両方の投与中止に至った TEAE は 10/81 例（12.3%）に発現した。発現割合が 5%以上であったグレード 3 以上の血液学的 TEAE は、好中球減少症 48.1%（39/81 例）、血小板減少症 16.0%（13/81 例）、発熱性好中球減少症 12.3%（10/81 例）、白血球減少症 9.9%（8/81 例）及び貧血 7.4%（6/81 例）であった。好中球減少症は、用量調整（減量）及び顆粒球コロニー刺激因子による治療で管理可能であった。一般的な血液学的及び非血液学的 TEAE の発現頻度は、併用療法から単剤療法への移行後に減少した。本薬とレナリドミドの併用療法の投与期に比べ、本薬の単剤療法の継続投与期では、TEAE の発現割合、発現頻度及び重症度が低減したことから、TEAE の多くはレナリドミドに関連していたことが示唆された。臨床検査値、バイタルサイン、心電図及びその他の安全性パラメータを解析した結果、併用療法及び本薬の単剤療法のいずれにも、臨床的に意味のある安全性の所見は認められなかった。

2.2.3. 結論

本試験の主要評価項目（主要目的）は達成された。HDC/ASCT の適応とならない R/R DLBCL 患者から成る治療困難な集団に対して、本薬とレナリドミドの併用療法は高い ORR（57.5%）及び CR 率（41.3%）を示した。腫瘍縮小効果は治験薬投与後早期に認められ、持続的であり、カプ

ランマイヤー法で推定した DoR の中央値は未達であった。有効性の解析結果は、直近治療抵抗性別の部分集団を含む注目すべき部分集団を通じて一貫して認められた。併用療法の高い腫瘍縮小効果（ORR）は、DoR、PFS、TTNT 及び OS の長期化という持続的なベネフィットをもたらした。長期の PFS 及び OS は、予後不良のこの患者集団にとって注目すべき結果である。

全体として、本薬とレナリドミドの併用療法は本試験で良好な忍容性を示した。毒性は B 細胞枯渇 mAb とレナリドミドの併用療法で予想されるものであり、十分に管理可能であった。この治療法は、救援免疫化学療法後に HDC/ASCT 又は CAR-T 療法を行うような、より集中的なレジメンを受けるのに十分な体力を有していない高齢で併存疾患を有する患者でも実行可能であると思われる。

2.3. 後向きコホート研究

2.3.1. C206 試験

C206 試験では、主要解析後に追加解析を実施した。追加解析は新たに収集された患者 27 例のデータを主要解析時のデータに追加して実施したが、観察コホート（レナリドミド単剤療法、C206 試験）と比較コホート（本薬とレナリドミドの併用療法、C203 試験）のマッチングの精度は改善されなかった。そのため、本項では主要解析の結果を記載した。

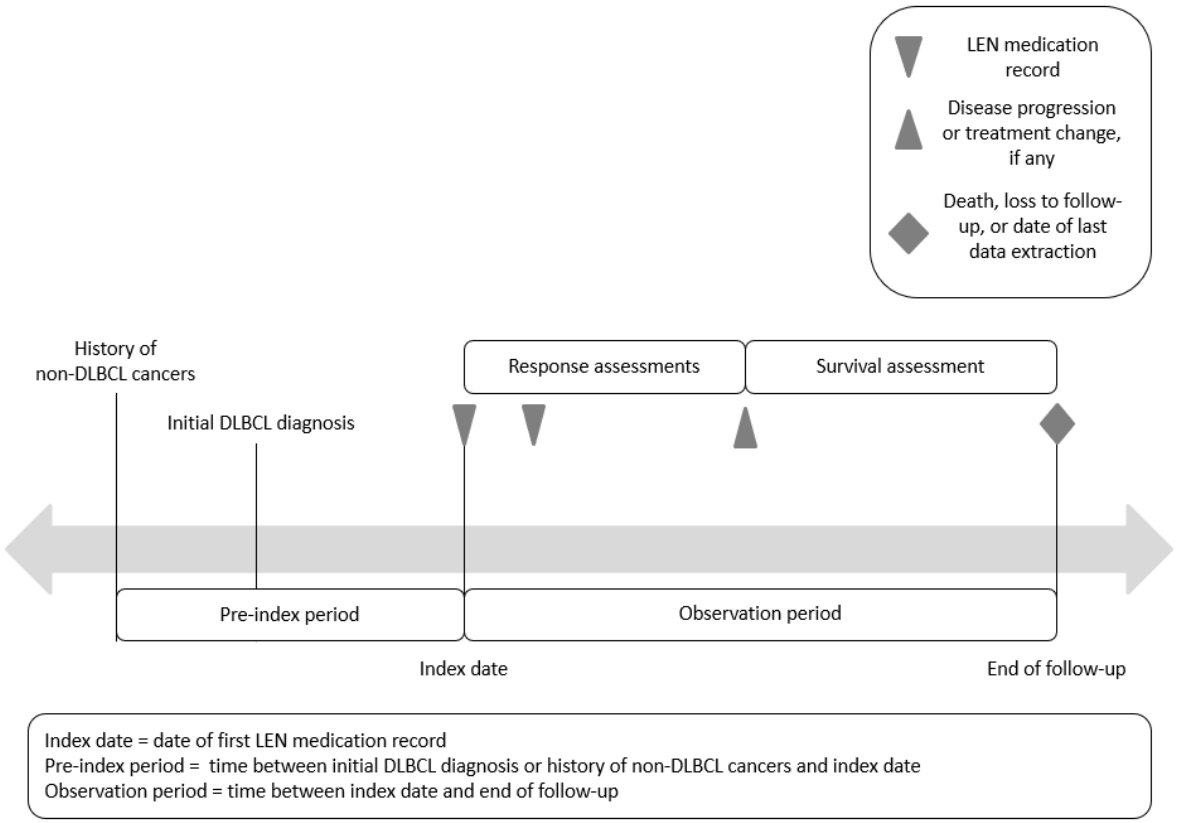
2.3.1.1. 試験デザイン及び方法

C206 試験は、DLBCL に対する 1～3 ラインの全身療法歴を有し、HDC/ASCT の適応のない 18 歳超の R/R DLBCL 患者を対象とし、本薬単剤療法の有効性を評価する、多施設共同、観察的、後向き、コホート試験である。全身療法歴には抗 CD20 抗体療法（例：リツキシマブ）が少なくとも 1 回含まれていた。本試験の第 2 の目的は、レナリドミド単剤療法の有効性を本薬とレナリドミドの併用療法の有効性（C203 試験）と比較することであった。

観察コホートのデータは、実臨床、コンパッショネートユース又は臨床試験のいずれかの診療録から後向きに収集した。関連する観察可能な変数を用いて観察コホートと比較コホートをマッチングした後、レナリドミド単剤療法の有効性を C203 試験の本薬とレナリドミドの併用療法の有効性と比較した。本試験では追加の来院や臨床検査は不要であった。独立した評価者が一部の患者データを用いて腫瘍縮小効果の評価判定を検証した。

C206 試験の観察コホートでのデータ収集の概略図を Figure 3 に示す。

Figure 3:　C206 試験：観察コホートでのデータ収集の概略図



Source: MOR208C206 CSR Figure 2

2.3.1.2.　結果

比較コホートは、203 試験の初回解析時のデータ（カットオフ日：20■年■月■日）を用いた。

観察コホートでは、登録された被験者 490 例のうち、348 例を FAS、76 例を有効性の主要解析対象集団である MAS25、68 例を主要な感度分析の対象集団である MAS25_Cal とした。比較コホートでは、FAS に含める前に、C206 試験の適格基準を C203 試験の被験者に適用した。C203 試験に登録された被験者 81 例のうち、76 例を FAS 及び MAS25、68 例を MAS25_Cal とした。

9 つのベースライン共変量を用いた 1：1 の NN マッチングの結果、MAS25 では 7 つの共変量で SMD の絶対値が 0.13 以下であった。SMD の絶対値が 0.2 を超えていた 2 つの共変量（Ann Arbor 病期分類、前治療ライン数）は、1：1 の NN マッチングにキャリパーを適用した MAS25_Cal では SMD の絶対値が 0.18 以下に低下したが、それに伴い被験者数は各コホート 76 例から 68 例に減少した。

MAS25 及び MAS25_Cal では、被験者の内訳並びにベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性は両コホート間で同様であった。

レナリドミドの投与開始時期は両コホート間で同様であり、MAS25 では主に 2015 年から 2019 年の間に分布していた。MAS25 での Dose intensity の平均値は、比較コホートで 16.93 mg/日及び観察コホートで 18.62 mg/日であり、両コホートで同等であった。MAS25 でのレナリドミドの曝露期間の中央値は、比較コホートで 7.79 ヵ月及び観察コホートで 3.91 ヵ月であり、比較コホー

トで長かった。この差は、本薬とレナリドミドの併用療法がより優れた有効性を示し、治療中止が少なかったことに起因すると考えられる。

本試験の主要評価項目は達成された。MAS25 での ORR は、比較コホート（本薬とレナリドミドの併用療法コホート）で 67.1%（51/76 例、95% CI: 55.4%, 77.5%）、観察コホート（レナリドミド単剤療法コホート）で 34.2%（26/76 例、95% CI: 23.7%, 46.0%）であった［オッズ比: 3.885 (95% CI: 1.900, 8.142)］。ORR の差は統計学的に有意（p < 0.0001：Fisher の正確検定）であり、臨床的に意味のあるものであった。ORR の主要解析の結果は、全ての感度分析によって支持された。MAS25 での CR 率は、比較コホートで 39.5%（30/76 例、95% CI: 28.4%, 51.4%）及び観察コホートで 13.2%（10/76 例、95% CI: 6.5%, 22.9%）であり、比較コホートで高かった。

MAS25 での ORR の部分集団解析の結果、因子別の部分集団（年齢が 70 歳以上、Ann Arbor 病期分類が III 又は IV 期、直近治療抵抗性あり、前治療ライン数が 1、1 次治療抵抗性なし、ASCT 歴なし）で主要解析の結果が支持された。

MAS25 での副次評価項目の解析結果は、主要解析の結果と一貫していた。

カプランマイヤー法で推定した OS の中央値（ヵ月）は、比較コホートで未達（95% CI: 15.5, NE）及び観察コホートで 9.4 ヵ月（95% CI: 5.1, 20.0）であり、比較コホートで死亡リスクが低減した［HR: 0.499 (95% CI: 0.317, 0.785)、p = 0.0026：Cox 比例ハザードモデル］。OS の追跡期間の中央値は、比較コホートで 21.49 ヵ月及び観察コホートで 20.90 ヵ月であった。カプランマイヤー法で推定した 6、12 及び 24 ヵ月 OS 率は、比較コホートで 86.7%、74.3%及び 52.7%並びに観察コホートで 57.9%、45.6%及び 30.8%であった。

DCR は、比較コホートで 77.6%（59/76 例、95% CI: 66.6%, 86.4%）、観察コホートで 48.7%（37/76 例、95% CI: 37.0%, 60.4%）であった［オッズ比: 3.625 (95% CI: 1.719, 7.899)］。DCR の差は統計学的に有意（p = 0.0004：Fisher の正確検定、p = 0.0009：McNemar の条件付き検定）であった。

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、カプランマイヤー法で推定した DoR の中央値は、比較コホートで 20.5 ヵ月（95% CI: 12.3, NE）及び観察コホートで 6.6 ヵ月（95% CI: 4.1, 17.2）であった。

カプランマイヤー法で推定した PFS の中央値は、比較コホートで 12.1 ヵ月（95% CI: 5.9, NE）及び観察コホートで 4.0 ヵ月（95% CI: 3.1, 7.4）であり、比較コホートで PD 及び死亡リスクが低減した［HR: 0.463 (95% CI: 0.307, 0.698)、p = 0.0002：Cox 比例ハザードモデル］。PFS の追跡期間の中央値は、比較コホートで 19.68 ヵ月及び観察コホートで 12.62 ヵ月であった。カプランマイヤー法で推定した 6、12 及び 24 ヵ月 PFS 率は、比較コホートで 61.2%、51.5%及び 36.9%並びに観察コホートで 41.3%、21.1%及び 5.3%であった。

カプランマイヤー法で推定した TTNT の中央値は、比較コホートで 16.7 ヵ月（95% CI: 7.6, NE）及び観察コホートで 5.1 ヵ月（95% CI: 4.7, 7.3）であった。

カプランマイヤー法で推定した EFS の中央値は、比較コホートで 12.1 ヵ月（95% CI: 5.5, 21.0）及び観察コホートで 4.0 ヵ月（95% CI: 3.1, 6.2）であり、比較コホートで PD、リンパ腫に対する次治療及び死亡リスクが低減した［HR: 0.439 (95% CI: 0.296, 0.650)、p < 0.0001：Cox 比例ハザードモデル］。

2.3.1.3. 結論

レナリドミド単剤療法と比較して、本薬とレナリドミドの併用療法では ORR が約 33%増加し、OS の中央値は未達であり（レナリドミド単剤療法では 9.4 ヵ月）、PFS の中央値は約 8 ヵ月延長した。移植不適応の R/R DLBCL 患者において、レナリドミド単剤療法と比較して、本薬とレナリドミドの併用療法では本薬の追加治療効果があることが示唆された。

全ての time-to-event 評価項目の解析結果は主要評価項目の解析結果を支持し、本薬とレナリドミドの併用療法とレナリドミド単剤療法との間には、統計学的に有意かつ臨床的に意味のある差が認められた。

2.3.2.　C213 試験

2.3.2.1.　試験デザイン及び方法

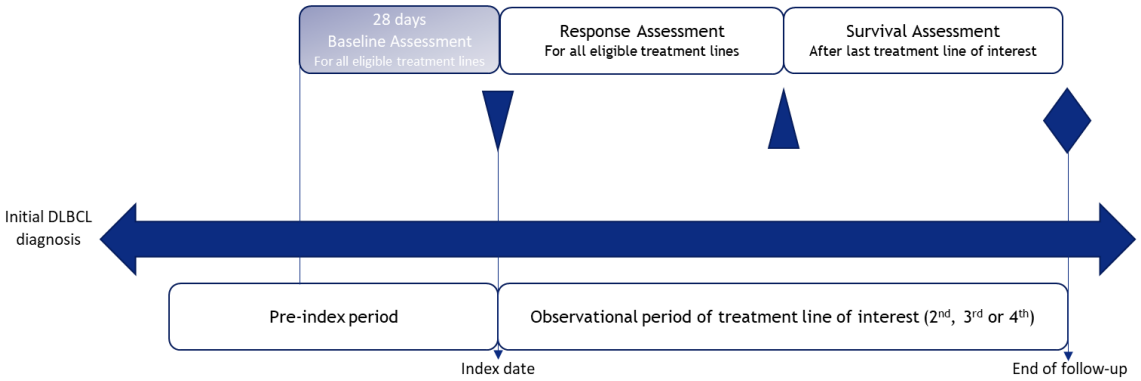
C213 試験は、DLBCL に対する 2 ライン以上の全身療法歴を有する 18 歳以上の R/R DLBCL 患者を対象とし、NCCN/ESMO ガイドラインに則した全身療法の有効性を評価する、多施設共同、観察的、後向き、コホート試験である。全身療法歴には抗 CD20 抗体療法（例：リツキシマブ）が少なくとも 1 回含まれていた。本試験の主要目的は、NCCN/ESMO ガイドラインに則した全身療法の有効性を本薬とレナリドミドの併用療法の有効性（C203 試験）と比較することであった。

観察コホートのデータは、大学病院又はクリニックで治療を受けた患者の診療録から後向きに収集した。本試験は既存のデータのみを解析対象とする後向き観察研究であるため、追加の来院や臨床検査は不要であった。

関連する観察可能な変数を用いて観察コホートと比較コホートをマッチングした後、後向きに収集したデータを用いて、NCCN/ESMO ガイドラインに則した全身療法の有効性を C203 試験の本薬とレナリドミドの併用療法の有効性と比較した。

C213 試験の観察コホートでのデータ収集の概略図を Figure 4 に示す。

Figure 4:　C213 試験：観察コホートでのデータ収集の概略図



Pre-index period = time between initial DLBCL diagnosis and index date of treatments (second, third, or fourth line).
Index date = start of R/R DLBCL treatment (second, third, or fourth line).
Observational period = time between index date and end of follow-up including survival assessment.
Baseline = 28 days of baseline assessment prior to index date.
Source: MOR208C213 CSR Figure 2

2.3.2.2.　結果

全身療法併合コホート、BR コホート及び R-GemOx コホート以外のコホートでは、マッチングに適格な被験者数が C203 試験の FAS（76 例）よりも少なかったため、マッチング及び比較解析を実施しなかった。したがって、全身療法併合コホート、BR コホート及び R-GemOx コホートでの解析結果を記載する。比較コホート（本薬とレナリドミドの併用療法）は、203 試験の中間解析データ（カットオフ日：20■年■月■日）を用いた。

MAS_Pool、MAS_BR 及び MAS_R-GemOx を対象に主要解析を、MAS_Pool_11Cov、MAS_BR_11Cov 及び MAS_R-GemOx_11Cov を対象に感度分析を実施した。

全身療法併合コホートでは、登録された被験者 3454 例のうち、3010 例を FAS（うち 961 例がマッチングに適格な被験者）、76 例を MAS_Pool 及び MAS_Pool_11Cov とした。

BR コホートでは、登録された被験者 3454 例のうち、479 例を FAS_BR（うち 282 例がマッチングに適格な被験者）、75 例を MAS_BR、65 例を MAS_BR_11Cov とした。

R-GemOx コホートでは、登録された被験者 3454 例のうち、446 例を FAS_R-GemOx（うち 235 例がマッチングに適格な被験者）、74 例を MAS_R-GemOx、59 例を MAS_R-GemOx_11Cov とした。

9 つのベースライン共変量を用いた 1：1 の NN マッチングの結果、MAS_Pool では全ての共変量で SMD の絶対値が 0.08 以下（範囲：0～0.08）であり、分散比は約 1（範囲：0.91～1.18）であった。11 のベースライン共変量を用いた 1：1 の NN マッチングの結果、MAS_Pool_11Cov では全ての共変量で SMD の絶対値が 0.16 以下（範囲：0～0.16）であり、分散比は 2 未満（範囲：0.97～1.97）であった。

MAS_BR では全ての共変量で SMD の絶対値が 0.19 以下（範囲：0～0.19）であり、分散比は 2 未満（範囲：0.51～1.18）であった。MAS_BR_11Cov では全ての共変量で SMD の絶対値が 0.19 以下（範囲：0～0.19）であり、分散比は 2 未満（範囲：0.89～1.97）であった。

MAS_R-GemOx では全ての共変量で SMD の絶対値が 0.19 以下（範囲：0～0.19）であり、分散比は 2 未満（範囲：0.42～1.18）であった。MAS_R-GemOx_11Cov では全ての共変量で SMD の絶対値が 0.18 以下（範囲：0～0.18）であり、分散比は 2 未満（範囲：0.52～1.97）であった。

上記の解析対象集団では、被験者の内訳並びにベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性は両コホート間で同様であった。また、上記のいずれの解析対象集団でも全ての共変量の SMD の絶対値が事前に規定した 0.2 以下であったため、観察コホートと比較コホートの均衡がとれたと判断し、比較解析を実施した。

本試験の主要評価項目は、MAS_Pool、MAS_BR 及び MAS_R-GemOx のいずれを対象にした主要解析でも達成された。比較コホートでは、全身療法併合コホート、BR コホート及び R-GemOx コホートと比較して、OS の統計学的に有意な延長が認められた。

MAS_Pool では、カプランマイヤー法で推定した OS の中央値は、比較コホートで 34.1 ヵ月（95% CI: 18.3, NE）及び全身療法併合コホートで 11.6 ヵ月（95% CI: 8.8, 16.1）であり、比較コホートで死亡リスクが 45%低減した［HR: 0.553 (95% CI: 0.358, 0.855)、p = 0.0076：Cox 比例ハザードモデル］。

MAS_BR では、カプランマイヤー法で推定した OS の中央値は、比較コホートで 31.6 ヵ月（95% CI: 18.3, NE）及び BR コホートで 9.9 ヵ月（95% CI: 5.3, 13.7）であり、比較コホートで死亡リスクが 58%低減した［HR: 0.418 (95% CI: 0.272, 0.644)、p < 0.0001：Cox 比例ハザードモデル］。

MAS_R-GemOx では、カプランマイヤー法で推定した OS の中央値は、比較コホートで 31.6 ヵ月（95% CI: 18.3, NE）及び R-GemOx コホートで 11.0 ヵ月（95% CI: 7.9, 16.8）であり、比較コホートで死亡リスクが 53%低減した［HR: 0.467 (95% CI: 0.305, 0.714)、p = 0.0004：Cox 比例ハザードモデル］。

感度分析、部分集団解析及び副次評価項目の解析の結果はいずれも主要解析の結果を裏付けるものであった。

2.3.2.3.　結論

ePS に基づく 1：1 の NN マッチングにより観察コホートと比較コホート間の不均衡を低減した結果、いずれの解析対象集団でも、全ての共変量で SMD 絶対値の均衡が高度に保たれている基

準とした 0.2 を下回り、観察コホートと比較コホートの治療効果を高い精度で比較することができた。

OS の主要解析の結果、本薬とレナリドミドの併用療法で、全身療法併合、BR 及び R-GemOx と比較して、統計学的に有意かつ臨床的に意味のある OS の延長が認められた。

感度分析、部分集団解析及び副次評価項目の解析の結果はいずれも OS の主要解析の結果を支持し、全体的な結果と一貫していた。

結論として、本薬とレナリドミドの併用療法は、ASCT の適応がない R/R DLBCL 患者に対して、全身療法併合、BR 及び R-GemOx と比べて良好な治療効果を示し、治療効果の差は統計学的に有意かつ臨床的に意味のあるものであった。

2.3.2.4.　公表論文に基づく追加解析結果

マッチングに適格な被験者数が C203 試験の FAS（76 例）よりも少なかったため、主要解析対象とならなかった治療コホート（pola-BR、R2 及び CAR-T）について、追加解析を実施した（Nowakowski et al 2023）。公表論文に基づきこれら 3 つの治療コホートの比較解析結果を記載する。比較コホート（本薬とレナリドミドの併用療法）については主要解析と同じデータ（カットオフ日：20■年 ■月 ■日）を用いた。

解析対象集団として、MAS for pola-BR、MAS for R2 及び MAS for CAR-T を設定した。各解析対象集団は、FAS のうち、C213 試験に登録された被験者と C203 試験で pola-BR、R2 又は CAR-T 療法を受けた被験者を、6 つのベースライン共変量を用いて 1：1 の比率でマッチングさせた被験者とした。6 つのベースライン共変量として、年齢（70 歳未満／70 歳以上）、直近治療抵抗性（あり／なし）、前治療ライン数（1／2 又は 3）、1 次治療抵抗性（あり／なし）、ASCT 歴（あり／なし）及び ECOG PS（0 又は 1／2 以上）を選択した。C213 試験の主要解析では 9 つのベースライン共変量を用いたが、追加解析では臨床的関連性と診療録での利用可能性に基づき 6 つのベースライン共変量を用いた。

MAS for pola-BR では、比較コホートとマッチングした pola-BR コホートの被験者は 24 例であり、全ての共変量で SMD の絶対値が 0 であった（Table 24）。カプランマイヤー法で推定した OS の中央値は、比較コホートで 20.1 ヵ月（95% CI: 8.6, NE、追跡期間中央値：31.8 ヵ月）及び pola-BR コホートで 7.2 ヵ月（95% CI: 4.9, 11.6、追跡期間中央値：16.6 ヵ月）であり、比較コホートで死亡リスクが 56%低減した［HR: 0.441（95% CI: 0.203, 0.956）、p = 0.0340：ログランク検定］（Figure 21）。

MAS for R2 では、比較コホートとマッチングした R2 コホートの被験者は 33 例であり、全ての共変量で SMD の絶対値は 0.0～0.18 の範囲であった（Table 24）。カプランマイヤー法で推定した OS の中央値は、比較コホートで 24.6 ヵ月（95% CI: 12.1, NE、追跡期間中央値：31.8 ヵ月）及び R2 コホートで 7.4 ヵ月（95% CI: 4.2, 11.1、追跡期間中央値：13.4 ヵ月）であり、比較コホートで死亡リスクが 56%低減した［HR: 0.435（95% CI: 0.224, 0.847）、p = 0.0122：ログランク検定］（Figure 21）。

MAS for CAR-T では、比較コホートとマッチングした CAR-T コホートの被験者は 37 例であり、全ての共変量で SMD の絶対値は 0.0～0.19 の範囲であった（Table 24）。カプランマイヤー法で推定した OS の中央値は、比較コホートで 22.5 ヵ月（95% CI: 8.6, NE、追跡期間中央値：31.6 ヵ月）及び CAR-T コホートで 15.0 ヵ月（95% CI: 10.1, NE、追跡期間中央値：10.2 ヵ月）であり、両群間で統計学的に有意な差は認められなかった［HR: 0.953（95% CI: 0.475, 1.913）、p = 0.8929：ログランク検定］（Figure 21）。

いずれの解析対象集団においても、全ての共変量で SMD の絶対値が 0.2 以下であり、観察コホートと比較コホートの間に均衡が保たれていると判断され、比較解析が実施された。
MAS for pola-BR 及び MAS for R2 では、pola-BR コホート及び R2 コホートと比べて、比較コホートで統計学的に有意な OS の延長が認められた。一方、MAS for CAR-T では、各コホートの

OS に有意差は認められなかった。主要評価項目の結果は、本薬とレナリドミド併用療法が、R/R DLBCL に対して臨床的に有意な治療選択肢である可能性が示唆された。

副次評価項目の比較解析結果を以下に示す。

MAS for pola-BR では、カプランマイヤー法で推定した PFS の中央値は、比較コホートで 8.0 ヵ月（95% CI: 1.9, 19.9）及び pola-BR コホートで 5.0 ヵ月（95% CI: 2.5, 5.6）であり、比較コホートで PFS が延長する傾向がみられたが、統計学的有意差は認められなかった［HR: 0.482（95% CI: 0.217, 1.073）、p = 0.0689：ログランク検定］。ORR は、比較コホートで 62.5%（15/24 例、95% CI: 40.6%, 81.2%）及び pola-BR コホートで 58.3%（14/24 例、95% CI: 36.6%, 77.9%）であり、有意な差は認められなかった（p = 1.0000：Fisher の正確検定）。CR 率はそれぞれ 29.2%（7/24 例、95% CI: 12.6%, 51.1%）及び 20.8%（5/24 例、95% CI: 7.1%, 42.2%）であり、有意差は認められなかった（p = 0.7400：Fisher の正確検定）（Figure 22）。カプランマイヤー法で推定した DoR の中央値は、比較コホートで 17.7 ヵ月（95% CI: 3.6, 34.8）及び pola-BR コホートで 2.3 ヵ月（95% CI: 0.3, 6.1）であり、比較コホートの方が長い傾向を示した。

MAS for R2 では、カプランマイヤー法で推定した PFS の中央値は、比較コホートで 5.9 ヵ月（95% CI: 3.6, 36.7）及び R2 コホートで 2.8 ヵ月（95% CI: 2.0, 5.8）であり、比較コホートで統計学的に有意な延長が認められた［HR: 0.511（95% CI: 0.281, 0.927）、p = 0.0252：ログランク検定］。ORR は、比較コホートで 63.6%（21/33 例、95% CI: 45.1%, 79.6%）及び R2 コホートで 30.3%（10/33 例、95% CI: 15.6%, 48.7%）であり、比較コホートの方が有意に高かった（p = 0.0130：Fisher の正確検定）。CR 率はそれぞれ 39.4%（13/33 例、95% CI: 22.9%, 57.9%）及び 15.2%（5/33 例、95% CI: 5.1%, 31.9%）であり、こちらも比較コホートの方が高かった（p = 0.0514：Fisher の正確検定）（Figure 22）。カプランマイヤー法で推定した DoR の中央値は、比較コホートで 34.8 ヵ月（95% CI: 3.6, 34.8）及び R2 コホートで 12.4 ヵ月（95% CI: 2.7, 19.3）であり、比較コホートの方が長く、臨床的に良好な持続効果が示唆された。

MAS for CAR-T では、カプランマイヤー法で推定した PFS 中央値は、比較コホートで 6.3 ヵ月（95% CI: 3.6, 22.5）及び CAR-T コホートで 4.0 ヵ月（95% CI: 3.1, 12.8）であり、統計学的有意差は認められなかった［HR: 0.612（95% CI: 0.302, 1.240）、p = 0.1696：ログランク検定］。ORR は、比較コホートで 59.5%（22/37 例、95% CI: 42.1%, 75.2%）及び CAR-T コホートで 75.7%（28/37 例、95% CI: 58.8%, 88.2%）であり、有意な差は認められなかった（p = 0.2140：Fisher の正確検定）。CR 率はそれぞれ 37.8%（14/37 例、95% CI: 22.5%, 55.2%）及び 43.2%（16/37 例、95% CI: 27.1%, 60.5%）であり、有意差は認められなかった（p = 0.8131：Fisher の正確検定）（Figure 22）。カプランマイヤー法で推定した DoR の中央値は、比較コホートで 26.1 ヵ月（95% CI: 4.4, NE）及び CAR-T コホートで 5.9 ヵ月（95% CI: 2.0, 10.0）であり、比較コホートの方が長く、臨床的に良好な持続効果が示唆された。

以上の結果より、本薬とレナリドミドの併用療法と pola-BR 療法の比較では、本薬とレナリドミドの併用療法で臨床的に良好な OS、PFS 及び DoR が認められたが、ORR 及び CR 率は同程度であった。本薬とレナリドミドの併用療法と R2 療法の比較では、いずれの評価項目でも本薬とレナリドミドの併用療法で臨床的に良好な結果が示された。本薬とレナリドミドの併用療法と CAR-T 療法の比較では、OS、PFS、ORR 及び CR 率で統計的な有意差は認められなかったが、DoR は本薬とレナリドミドの併用療法の方が長く、腫瘍縮小効果の持続が示唆された。

3. 全試験を通しての結果の比較と解析

3.1. 試験対象集団

3.1.1. 被験者の内訳

3.1.1.1. 102 試験グループ 6

102 試験グループ 6 には、42 例の患者が国内の 18 施設で登録された。そのうち、全ての被験者が本薬及びレナリドミドの投与をそれぞれ 1 回以上受けたことから FAS 及び 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 回以上受けた被験者 39 例を PPS とした。

データカットオフ時点（カットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）で、FAS のうち、17/42 例（40.5%）が治験薬の投与を継続中で、25/42 例（59.5%）が治験薬の投与を中止した。治験薬の投与を中止した理由は、疾患進行［21/42 例（50.0%）］が最も多かった。被験者 9/42 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。

Table 4: 102 試験グループ 6：被験者の内訳（FAS）

Variable, n (%)	Group 6 (N = 42)
Participants treated	42 (100.0)
Participants with ongoing treatment	17 (40.5)
Participants who discontinued treatment	25 (59.5)
Primary reason for treatment discontinuation	
Progressive disease	21 (50.0)
Adverse event	2 (4.8)
Physician decision	1 (2.4)
Withdrawal by participant	1 (2.4)
Participants ongoing in the study	33 (78.6)
Participants who withdrew from the study	9 (21.4)
Primary reason for study withdrawal	
Death	7 (16.7)
Withdrawal by participant	2 (4.8)

Abbreviations: N/n = Number of patients.
Source: INCMOR 0208-102 CSR (Phase 2 Group 6) Table 1.1.2.6

3.1.1.2. C203 試験

C203 試験では、異なるカットオフ日のデータに基づく CSR が存在するため、解析に用いたデータのカットオフ日を明示した（1.3.1.3 項）。

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（カットオフ日：2022 年 11 月 14 日）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 AE 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。

Table 5:　C203 試験：被験者の内訳（最終解析、全登録例）

Variable, n (%)	**Tafasitamab + LEN (N = 81) n (%)**
Patients enrolled [a]	81
Patients treated with both study drugs	80 (98.8)
Patients treated with only 1 study drug (tafasitamab only)	1 (1.2)
Patients who reached Cycle 13 Day 1 on at least 1 study drug (tafasitamab only)	34 (42.0)
Patients who successfully finished the combination treatment phase on both study drugs (12 cycles)	30 (37.0)
Patients who discontinued tafasitamab after successful completion of combination treatment (Cycle 13 onwards) [b]	23 (28.4)
Primary reason for discontinuation	
Withdrawal by patient	5 (6.2)
Adverse event	5 (6.2)
Disease relapse	9 (11.1)
Physician decision	4 (4.9)
Patients who continued tafasitamab until end of study per protocol	7 (8.6)
Patients who discontinued tafasitamab after Cycle 12 regardless of successful or unsuccessful completion of combination treatment [b]	26 (32.1)
Primary reason for discontinuation	
Withdrawal by patient	6 (7.4)
Adverse event	6 (7.4)
Disease relapse	10 (12.3)
Physician decision	4 (4.9)
Patients who continued tafasitamab until end of study per protocol	8 (9.9)
Patients who did not successfully finish the combination treatment phase [b]	50 (61.7)
Patients who discontinued both tafasitamab and LEN before completing 12 cycles [c], [d]	45 (55.5)
Primary reason for discontinuation of both drugs	
Withdrawal by patient	2 (2.5)
Adverse event	9 (11.1)
Disease relapse	32 (39.5)
Death	2 (2.5)
Patients who discontinued only LEN before completion of combination treatment (12 cycles) – primary reason adverse event	4 (4.9)
Patients who discontinued only tafasitamab before completion of combination treatment (12 cycles) [e] - primary reason adverse event	1 (1.2)
Patients who discontinued LEN before completion of combination treatment (12 cycles) [f]	49 (60.5)

Variable, n (%)	Tafasitamab + LEN (N = 81) n (%)
Primary reason for discontinuation	
Withdrawal by patient	2 (2.5)
Adverse event	15 (18.5)
Disease relapse	29 (35.8)
Death	2 (2.5)
Other	1 (1.2)
Patients who discontinued tafasitamab before completion of combination treatment (12 cycles) [f]	47 (58.0)
Primary reason for discontinuation	
Withdrawal by patient	2 (2.5)
Adverse event	9 (11.1)
Disease relapse	32 (39.5)
Death	2 (2.5)
Other	2 (2.5)
Patients entered survival follow-up following the 30-day safety follow-up visit	40 (49.4)
Patients discontinued survival follow-up	29 (35.8)
Primary reason for discontinuation	
Withdrawal by patient	1 (3.4)
Physician decision	1 (3.4)
Death	26 (89.7)
Lost to follow-up	1 (3.4)

Abbreviations: COVID-19 = Coronavirus disease 2019; N/n = Number of patients; SARS-COV-2 = Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2.

[a] The enrolled patient population consisted of all patients who received at least 1 dose of any study drug (tafasitamab or LEN).

[b] Results from Table 14.1.1.3 differ as some patients have been recategorized based on the data from Listing 16.2.1.1. Specifically, ‘Other: patient is diagnosed with COVID-19 and/or tested positive for coronavirus SARS-COV-2’ was moved to ‘adverse event category. ‘Other: patient / sub-investigator decision’, ‘other: medical decision due to CR’, ‘other: investigator's decision’, ‘other: patient finished the treatment’ were moved to ‘physician decision’ category. ‘Other: maintainance completed’, ‘other: end of study as per protocol’, ‘other: as per protocol’, ‘other: end of study as per protocol’, ‘other: treatment completed per protocol’, ‘other: end of study as per protocol’, ‘other: end of study as per protocol’, ‘study terminated by sponsor’ were moved to ‘Continued treatment until end of study’ category.

[c] These summaries included patient [redacted] who received only tafasitamab but was never treated with LEN; Errors noted in Table 14.1.1.3 have been corrected in above table: Patient [redacted] discontinued tafasitamab only but was additionally listed under 'other' category for Patients who discontinued both tafasitamab and LEN before completing 12 cycles - the patient did complete 12 cycles of LEN as per protocol, hence the number of patients discontinued appears as 51 in Table 14.1.1.3; Patient [redacted] listed under 'other' category had discontinued due to to adverse event, hence moved to ‘adverse event’ category.

[d] These summaries included discontinuations of tafasitamab and LEN at the same time as well as sequential discontinuations. If study drugs were discontinued sequentially for different reasons, only the reason for the later discontinuation was summarized.

[e] This summary excluded patient [redacted] as this patient was already summarized as having discontinued both tafasitamab and LEN before completing 12 cycles.

[f] These summaries also included patients who discontinued the other study drug before completing 12 cycles (discontinuations at the same time as well as sequential discontinuations).

Percentage was based on the number of enrolled patients.

Source: MOR208C203 CSR Addendum 4.0 Table 14.1.1.3 and Table 14.1.1.4

3.1.1.3.　後向きコホート研究

3.1.1.3.1.　C206 試験

C206 試験では、主要解析後に追加解析を実施した。追加解析は新たに収集された患者 27 例のデータを主要解析時のデータに追加して実施したが、観察コホート（レナリドミド単剤療法コホート、C206 試験）と比較コホート（本薬とレナリドミドの併用療法コホート、C203 試験）のマッチングの精度は改善されなかった。そのため、本概要では主要解析の結果を記載した。

本概要では、C206 試験の比較コホートは、203 試験の初回解析時のデータ（カットオフ日：20■年■月■日）を用いた。

観察コホートでは、登録された被験者 490 例のうち、レナリドミドの投与を 1 回以上受け、追跡期間が 6 ヵ月以上の被験者 348 例を FAS とした。FAS のうち、9 つのベースライン共変量（1.3.2.1.2 項）を用いて 1：1 の比率でマッチングさせ、レナリドミドの開始用量が 25 mg/日であった被験者 76 例を、有効性の主要解析対象集団である MAS25 とした。MAS25 のうち、キャリパーを適用してマッチングさせた被験者 68 例を、主要な感度分析の対象集団である MAS25_Cal とした。

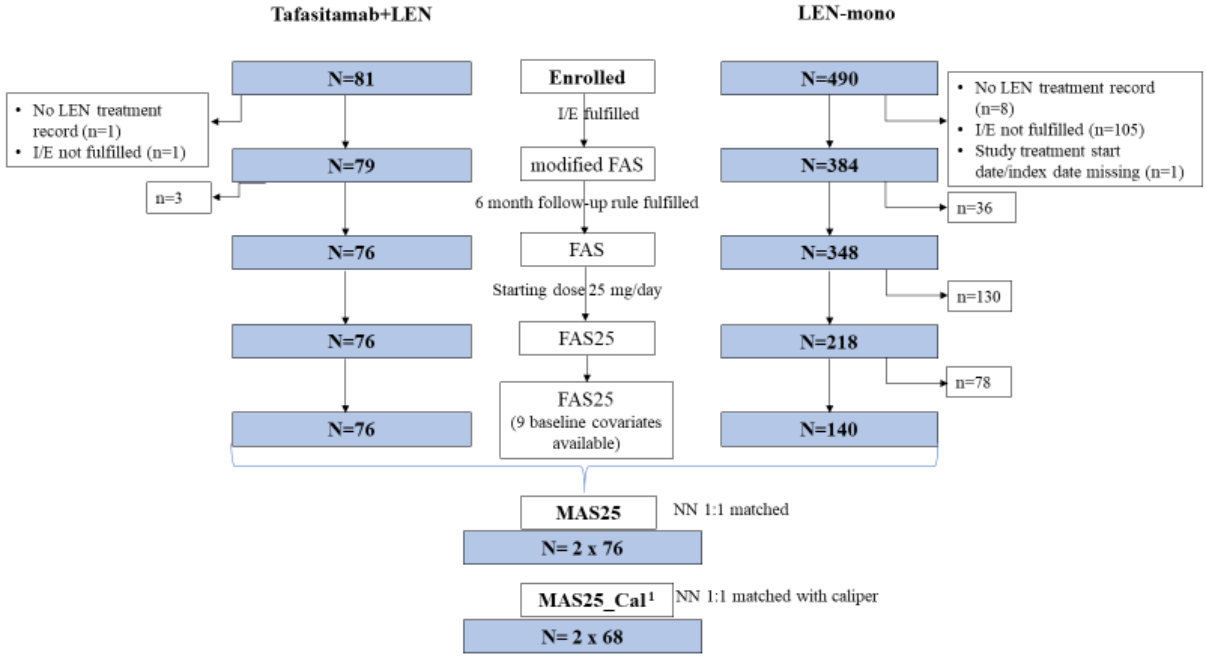
比較コホートでは、解析対象集団を選定する前に、C206 試験の適格基準を C203 試験の被験者に適用し直した。C203 試験に登録された被験者 81 例のうち、本薬及びレナリドミドの投与をそれぞれ 1 回以上受け、追跡期間が 6 ヵ月以上の被験者 76 例を FAS とした。FAS のうち、9 つのベースライン共変量を用いて 1：1 の比率でマッチングさせ、レナリドミドの開始用量が 25 mg/日であった被験者 76 例を MAS25 とした。MAS25 のうち、キャリパーを適用してマッチングさせた被験者 68 例を MAS25_Cal とした。

9 つのベースライン共変量を用いた 1：1 の NN マッチングの結果、MAS25 では 7 つの共変量で SMD の絶対値が 0.13 以下であった。SMD の絶対値が 0.2 を超えていた 2 つの共変量（Ann Arbor 病期分類、前治療ライン数）は、1：1 の NN マッチングにキャリパーを適用した MAS25_Cal では SMD の絶対値が 0.18 以下に低下したが、それに伴い被験者数は各コホートで 76 例から 68 例に減少した。

MAS25 では、両コホートの全ての被験者が、解析対象期間（1.3.2.1 項）内で治験薬の投与を受けた。解析対象期間内で疾患進行、再発又は死亡した被験者の割合は、比較コホートで 45/76 例（59.2%）及び観察コホートで 63/76 例（82.9%）であり、比較コホートで低かった。レナリドミドの投与を中止した被験者の割合は、比較コホートで 76/76 例（100%）及び観察コホートで 73/76 例（96.1%）であり、投与を中止した理由はいずれのコホートでも疾患進行又は死亡が最も多かった［比較コホート 30/76 例（39.5%）及び観察コホート 48/76 例（63.2%）］。

MAS25 及び MAS25_Cal では、被験者の内訳は両コホート間で同様であった。
【m5.3.5.2/MOR208C206CSR, Table 14.1.3.9】

Figure 5:　C206 試験：各解析対象集団の被験者数



Abbreviations: FAS25 = Full Analysis Set 25; I/E = Inclusion/exclusion criteria; L-MIND = MOR208C203; MAS25 = Matched Analysis Set 25; MAS25_Cal = Matched Analysis Set 25 using a caliper; mono = Monotherapy.
FAS25/MAS25 = a subset of the population containing patients with a LEN starting dose of 25 mg/day.
Patients could have several reasons for exclusion.
1. Caliper Width = 0.98, Caliper constant = 0.99, Seed = 2019. Caliper width"= “caliper constant” * STD of the logit of the ePS, where STD of the logit of the ePS = (sqrt[(variance of logit of ePS for L-MIND cohort + variance of logit of ePS for Observational cohort)/2]).
Source: MOR208C206 CSR Figure 4 (in text), Table 14.1.1.1 and Table 14.1.1.2

Table 6: C206 試験：被験者の内訳（MAS25）

Variable, n (%)	Tafasitamab + LEN (N = 76) n (%)	LEN-mono (N = 76) n (%)
Patients treated with study treatment in the analysis window	76 (100)	76 (100)
Patients progressed/relapsed/died in the analysis window	45 (59.2)	63 (82.9)
Patients ongoing LEN at the end of the analysis window	0	3 (3.9)
Patients ongoing with tafasitamab at the cut-off [1]	28 (36.8)	-
Patients permanently discontinued LEN at any time in the analysis window	76 (100)	73 (96.1)
Primary reason for permanent discontinuation of LEN		
Adverse event	11 (14.5)	7 (9.2)
As planned	24 (31.6)	7 (9.2)
Disease progression/death	30 (39.5)	48 (63.2)
Others	10 (13.2)	3 (3.9)
Unknown	0	3 (3.9)
Withdrawal by patient	1 (1.3)	5 (6.6)
Patients permanently discontinued tafasitamab at any time in the analysis window	48 (63.2)	
Primary reason for permanent discontinuation of tafasitamab		-
Adverse event	8 (10.5)	-
Death	2 (2.6)	-
Disease relapse	35 (46.1)	-
Other	1 (1.3)	-
Withdrawal by patient	2 (2.6)	-

Abbreviations: L-MIND = MOR208C203; MAS25 = Matched Analysis Set 25 (a subset of the population containing patients with a LEN starting dose of 25 mg/day.); N = Total number of patients in that cohort; n = Number of patients (out of N) with variable.

1. Cut-off date was [redacted] 20[redacted] in the tafasitamab+LEN cohort and 25 August 2019 in the LEN-mono cohort (Table 6).

Percentage/statistics are calculated based on the number of patients in each cohort.

For MAS25_Cal analysis set, Caliper Width = 0.98, Caliper constant = 0.99, Seed = 2019. "Caliper width"= “caliper constant” * STD of the logit of the ePS, where STD of the logit of the ePS = (sqrt[(variance of logit of ePS for L-MIND cohort + variance of logit of ePS for Observational cohort)/2]).

Source: MOR208C206 CSR Table 14.1.3.7

3.1.1.3.2. C213 試験

全身療法併合コホート、BR コホート及び R-GemOx コホート以外のコホートでは、マッチングに適格な被験者数が C203 試験の FAS（76 例）よりも少なかったため、マッチング及び比較解析を実施しなかった。したがって、全身療法併合コホート、BR コホート及び R-GemOx コホートの解析結果を記載する。

主要解析は MAS_Pool、MAS_BR 及び MAS_R-GemOx で、感度分析は MAS_Pool_11Cov、MAS_BR_11Cov 及び MAS_R-GemOx_11Cov で実施した。

C213 試験の比較コホート（本薬とレナリドミドの併用療法）は、203 試験の中間解析データ（カットオフ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）を用いた。

C213 試験に登録された被験者 3454 例を Ob-ENR とした。全身療法併合コホートでは、Ob-ENR のうち、3010 例を FAS（うち 961 例がマッチングに適格な被験者）、76 例を MAS_Pool 及び MAS_Pool_11Cov とした。BR コホートでは、Ob-ENR のうち、479 例を FAS_BR（うち 282 例がマッチングに適格な被験者）、75 例を MAS_BR、65 例を MAS_BR_11Cov とした。R-GemOx コホートでは、Ob-ENR のうち、446 例を FAS_R-GemOx（うち 235 例がマッチングに適格な被験者）、74 例を MAS_R-GemOx、59 例を MAS_R-GemOx_11Cov とした。

比較コホートでは、各コホートとマッチングされた被験者をそれぞれ MAS_Pool、MAS_BR、MAS_R-GemOx、MAS_Pool_11Cov、MAS_BR_11Cov 及び MAS_R-GemOx_11Cov とした。

Ob-ENR では、3342/3454 例（96.8%）が解析対象期間内で治験薬の投与を中止し、112/3454 例（3.2%）が解析対象期間終了時点で治験薬の投与を継続していた。

MAS_Pool では、解析対象期間内で治験薬の投与を中止した被験者は、比較コホートで 55/76 例（72.4%）及び全身療法併合コホートで 74/76 例（97.4%）であった。解析対象期間終了時点で治験薬の投与を継続していた被験者は、比較コホートで 21/76 例（27.6%）及び全身療法併合コホートで 2/76 例（2.6%）であり、比較コホートの方が多かった。

MAS_BR では、解析対象期間内で治験薬の投与を中止した被験者は、比較コホートで 55/75 例（73.3%）及び BR コホートで 72/75 例（96.0%）であった。解析対象期間終了時点で治験薬の投与を継続していた被験者は、比較コホートで 20/75 例（26.7%）及び BR コホートで 3/75 例（4.0%）であり、比較コホートの方が多かった。

MAS_R-GemOx では、解析対象期間内で治験薬の投与を中止した被験者は、比較コホートで 53/74 例（71.6%）及び R-GemOx コホートで 74/74 例（100%）であった。解析対象期間終了時点で治験薬の投与を継続していた被験者は、比較コホートで 21/74 例（28.4%）及び R-GemOx コホートで 0/74 例であり、比較コホートの方が多かった。

MAS_Pool_11Cov、MAS_BR_11Cov 及び MAS_R-GemOx_11Cov の被験者の内訳は、それぞれ MAS_Pool、MAS_BR 及び MAS_R-GemOx と同様であった。【m5.3.5.2/MOR208C213CSR, Table 14.1.1.3.12】【m5.3.5.2/MOR208C213CSR, Table 14.1.1.3.13】

Table 7:　C213 試験：被験者の内訳（MAS_Pool、MAS_BR 及び MAS_R-GemOx）

Category/Statistic	MAS_Pool[1]		MAS_BR[2]		MAS_R-GemOx[3]	
	Tafa + LEN (N = 76) n (%)	Systemic Therapies Pooled (N = 76) n (%)	Tafa + LEN (N = 75) n (%)	BR (N = 75) n (%)	Tafa + LEN (N = 74) n (%)	R-GemOx (N = 74) n (%)
Patients treated with at least one anti-DLBCL treatment with valid index date in the analysis window	76 (100)	76 (100)	75 (100)	75 (100)	74 (100)	74 (100)
Patients ongoing with study treatment at the end of the analysis window	21 (27.6)	2 (2.6)	20 (26.7)	3 (4.0)	21 (28.4)	0
Patients discontinued study treatment within analysis window	55 (72.4)	74 (97.4)	55 (73.3)	72 (96.0)	53 (71.6)	74 (100)
Primary reason for permanent discontinuation of study treatment[4]						
Disease progression/death	40 (72.7)	37 (50.0)	40 (72.7)	37 (51.4)	38 (71.7)	35 (47.3)
Adverse event	8 (14.5)	5 (6.8)	8 (14.5)	2 (2.8)	8 (15.1)	4 (5.4)
Other	4 (7.3)	4 (5.4)	4 (7.3)	4 (5.6)	4 (7.5)	0
Withdrawal by patient	3 (5.5)	0	3 (5.5)	0	3 (5.7)	0
As planned by treating physician	0	27 (36.5)	0	29 (40.3)	0	35 (47.3)
Unknown	0	1 (1.4)	NA	NA	NA	NA

Abbreviations: L-MIND = MOR208C203; N = Total number of patients in that cohort; n = Number of patients with non-missing values for that variable.

1 MAS_Pool included 1:1 matched patients from the L-MIND study and the observational cohort using baseline covariates.

2 MAS_BR included 1:1 matched patients from the L-MIND study and BR as pre-specified treatment.

3 MAS_R-GemOx included 1:1 matched patients from the L-MIND study and R-GemOx as pre-specified treatment.

4 Percentages of primary reason for permanently discontinuation of study treatment were calculated based on patients who discontinued study treatment.

Notes: Percentages of ongoing/discontinued study treatment were calculated based on patients treated with at least one anti-DLBCL treatment with valid index date.

Analysis window for Tafa + LEN cohort was defined as the interval between index date and data cut-off date ([redacted] 20[redacted]). Analysis window for observational cohorts was defined as the interval between index date for the given line + 44 months (1338 days).

In case of different reasons for study treatment discontinuation in Tafa + LEN treatment group, the reason for the last discontinued study treatment was considered. Study treatment was defined as the systemic R/R DLBCL therapy of the given line.

No caliper was used for Matched Analysis Set.

Caliper Width = 2.525, Caliper constant = 2.5, Seed = 2046 was used for Matched Analysis Set for pre-specified treatments for BR.

Caliper Width = 2.1648, Caliper constant = 1.76, Seed = 2045 was used for Matched Analysis Set for pre-specified treatments for R-GemOx.

Source: MOR208C213 CSR Table 14.1.1.3.10 and Table 14.1.1.3.11

3.1.2. ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性

3.1.2.1. 102 試験グループ 6

被験者は全例が日本人であり、約半数［23/42 例（54.8%）］が女性であった。被験者の年齢の平均値（STD）は 72.5 歳（6.38）であり、90.5%（38/42 例）は 65 歳以上であった。大部分の被験者［32/42 例（76.2%）］は ECOG PS が 0 であり、50.0%（21/42 例）ではベースラインの LDH 値が ULN を超えていた。

Table 8: 102 試験グループ 6：ベースラインの人口統計学的特性（FAS）

Variable	Group 6 (N = 42)
Age, years	
Mean (STD)	72.5 (6.38)
Median (min, max)	72.0 (5[redacted], 8[redacted])
Age group, n (%)	
< 65 years	4 (9.5)
≥ 65 years	38 (90.5)
Sex, n (%)	
Male	19 (45.2)
Female	23 (54.8)
Race/race category, n (%)	
Asian/Japanese	42 (100.0)
ECOG score, n (%)	
0	32 (76.2)
1	9 (21.4)
2	1 (2.4)
LDH (U/L), n (%)	
≤ ULN	21 (50.0)
> ULN	21 (50.0)

Abbreviations: ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; Max = Maximum; Min = Minimum; N = Number of patients in FAS; n = Number of patients in each category.
Source: INCMOR 0208-102 CSR (Phase 2 Group 6) Table 1.2.1.6 and Table 1.3.1.6

全ての被験者ではベースライン時に DLBCL の診断が確定し、そのうち 4/42 例（9.5%）は FL から形質転換した DLBCL であった。初回診断からの期間の平均値（STD）は 51.97 ヵ月（50.24）であり、大部分の被験者［36/42 例（85.7%）］は診断後 12 ヵ月超経った後に再発した。被験者の 76.2%（32/42 例）は Ann Arbor 病期分類が III 又は IV 期であり、54.8%（23/42 例）は IPI スコアが 4 若しくは 5（高リスク）又は 3（高中間リスク）であった。直近の NHL に対する治療を中止してからの期間の平均値（STD）は 30.07 ヵ月（38.61）であった。1 次治療に抵抗性であった被験者は 5/42 例（11.9%）であった。

Table 9:　102 試験グループ 6：ベースラインの疾患特性（FAS）

Variable	Group 6 (N = 42)
Time since initial diagnosis, months	
Mean (STD)	51.97 (50.244)
Median (min, max)	32.02 (0.3, 187.7)
Time since discontinuation of last prior anti-NHL treatment (months)	n = 38
Mean (STD)	30.07 (38.608)
Median (min, max)	15.26 (0.6, 166.4)
Relapse after initial diagnosis of DLBCL[a], n (%)	
Early relapse	6 (14.3)
Late relapse	36 (85.7)
Baseline stage, n (%)	
Stage I	2 (4.8)
Stage II	8 (19.0)
Stage III	13 (31.0)
Stage IV	19 (45.2)
Stage I and II	10 (23.8)
Stage III and IV	32 (76.2)
IPI score, n (%)	
Low risk (0 or 1)	4 (9.5)
Low-intermediate risk (2)	15 (35.7)
High-intermediate risk (3)	16 (38.1)
High risk (4 or 5)	7 (16.7)
DLBCL type[b], n (%)	
Non-GCB/(ABC)	11 (26.2)
Geminal center type	11 (26.2)
Not done	4 (9.5)
Unknown	16 (38.1)
DLBCL type determined by	
Immunohistochemistry	22 (52.4)
Unknown	19 (45.2)
Diagnosis type, n (%)	
De novo	38 (90.5)
Transformed	4 (9.5)
Presence of B symptoms, n (%)	
No	42 (100.0)
Yes	0 (0.0)
Bulky disease[c], n (%)	
No	41 (97.6)
Yes	1 (2.4)
Primary refractory[d], n (%)	5 (11.9)

Abbreviations: eCRF = Electronic case report form; GEP = Gene expression profiling; Max = Maximum; Min = Minimum; N = Number of patients in FAS; n = Number of patients in each category.

[a] Early relapse was defined as relapse that occurred ≤ 12 months after diagnosis. Late relapse was relapse that occurred > 12 months after diagnosis.

[b] Because GEP cannot be performed as daily practice in Japan, the eCRF ABC category was pooled with the non-GCB category.

[c] At least 1 lesion with the longest diameter of ≥ 7.5 cm.

[d] Primary refractory: stable disease or disease progression to the first-line treatment or disease progression < 6 months from the end of first-line treatment.

Source: INCMOR 0208-102 CSR (Phase 2 Group 6) Tables 1.3.1.6 and 1.3.2.6

3.1.2.2. C203 試験

実施医療機関及び中央病理組織学的検査の両方の DLBCL の確定診断に基づいて中間解析（カットオフ日：20■ 年 ■ 月 ■ 日）を実施した。実施医療機関の診断では、FAS 及び SAF の全ての被験者が DLBCL と診断された。一方、中央病理組織学的検査により DLBCL と診断された被験者は FAS で 70/80 例（87.5%）及び SAF で 71/81 例（87.7%）であった。

実施医療機関の DLBCL 診断に基づく SAF（81 例）の半数以上は男性［44/81 例（54.3%）］であり、大部分は白人［72/81 例（88.9%）］であった。被験者の 71.6%（58/81 例）は 65 歳以上であり、年齢の中央値は 72.0 歳（範囲：4■～8■ 歳）と高齢であった。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 4/5（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。直近の治療に抵抗性であった被験者は 36/81 例（44.4%）、1 次治療に抵抗性であった被験者は 15/81 例（18.5%）であった（Table 10）。

Table 10　C203 試験：ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性（最終解析、FAS 及び SAF）

	FAS	SAF
Characteristic	**DLBCL Per Local Pathology (N = 80)**	**DLBCL Per Local Pathology (N = 81)**
Age (years)		
N	80	81
Mean (STD)	69.3 (9.59)	69.3 (9.53)
Median	72.0	72.0
Q1, Q3	62.0, 76.0	62.0, 76.0
Min, Max	4[redacted], 8[redacted]	41, 86
Age group (years), n (%)		
< 60	17 (21.3)	17 (21.0)
≥ 60	63 (78.8)	64 (79.0)
< 65	23 (28.8)	23 (28.4)
≥ 65	57 (71.3)	58 (71.6)
≤ 70	35 (43.8)	36 (44.4)
> 70	45 (56.3)	45 (55.6)
Sex, n (%)		
Male	43 (53.8)	44 (54.3)
Female	37 (46.3)	37 (45.7)
Number of prior systemic treatment lines (DLBCL medications), n (%)		
1	40 (50.0)	40 (49.4)
2	34 (42.5)	35 (43.2)
3	5 (6.3)	5 (6.2)
4	1 (1.3)	1 (1.2)
≥ 2	40 (50.0)	41 (50.6)
IPI Category, n (%)		
Low risk and low-intermediate risk (IPI Score 0-2)	40 (50.0)	40 (49.4)
High risk and intermediate-high risk (IPI Score 3-5)	40 (50.0)	41 (50.6)
Refractoriness to last prior therapy, n (%)		
Yes	35 (43.8)	36 (44.4)
No	45 (56.3)	45 (55.6)
Primary refractoriness, n (%)		
Yes	15 (18.8)	15 (18.5)
No	65 (81.3)	66 (81.5)
Prior ASCT, n (%)		
Yes	9 (11.3)	9 (11.1)
No	71 (88.8)	72 (88.9)

Abbreviations: Max = maximum; Min = minimum; N = Number of patients in SAF or FAS; n = Number of patients in the specified category with nonmissing values; Q1 = Lower quartile; Q3 = Upper quartile.

Source: MOR208C203 CSR Addendum 4.0 Table 14.1.5.1 and Table 14.1.5.2

Table 11:　C203 試験：DLBCL の病歴及び診断（SAF）

Characteristic	**Tafasitamab + LEN (N = 81)**
Stage at initial diagnosis, n (%)	
Stage I	6 (7.4)
Stage II	8 (9.9)
Stage III	21 (25.9)
Stage IV	41 (50.6)
Not Available	5 (6.2)
Stage at screening (current stage), n (%)	
Stage I	4 (4.9)
Stage II	16 (19.8)
Stage III	16 (19.8)
Stage IV	45 (55.6)
Stage I or II	20 (24.7)
Stage III or IV	61 (75.3)
Disease risk (IPI) at screening	
N	81
Mean (STD)	2.5 (1.22)
Median	3.0
Q1, Q3	2.0, 3.0
Min, Max	0, 5
Disease risk (IPI) at screening, n (%) [a]	
0	5 (6.2)
1	11 (13.6)
2	24 (29.6)
3	24 (29.6)
4	14 (17.3)
5	3 (3.7)
Bulky disease at screening, n (%) [b]	
Present	15 (18.5)
Absent	65 (80.2)
Missing	1 (1.2)
Time since first DLBCL diagnosis (months)	
N	81
Mean (STD)	39.601 (34.8556)
Median	26.870
Q1, Q3	16.890, 50.500
Min, Max	7.75, 189.27
Time since first DLBCL progression/relapse (months)	
N	81
Mean (STD)	9.797 (14.7679)
Median	4.140
Q1, Q3	1.310, 10.940
Min, Max	0.26, 74.94

Characteristic	Tafasitamab + LEN (N = 81)
Time since last progression/relapse (months)	
N	81
Mean (STD)	1.871 (1.5179)
Median	1.450
Q1, Q3	0.850, 2.300
Min, Max	0.07, 8.18
NHL subtype as assigned by central pathology, n (%)	
Composite Lymphoma with DLBCL Component	10 (12.3)
DLBCL	54 (66.7)
DLBCL (Double-Hit Lymphoma)	1 (1.2)
DLBCL (Triple-Hit Lymphoma)	1 (1.2)
EBV-positive DLBCL	2 (2.5)
Follicular Lymphoma (Grade 2 + 3A)	1 (1.2)
Follicular Lymphoma Grade 2	2 (2.5)
Mantle Cell Lymphoma, Classic Type	1 (1.2)
Histological transformation to DLBCL from indolent NHL	1 (1.2)
Marginal Zone Lymphoma	4 (4.9)
T-Cell/Histiocyte-Rich Large B-cell Lymphoma	2 (2.5)
Unknown	1 (1.2)
Missing	1 (1.2)*
LDH levels at baseline, n (%) [c]	
Elevated	45 (55.6)
Not elevated	36 (44.4)
Time since discontinuation of last prior anti-DLBCL medication or ASCT (months)	
N	81
Mean (STD)	16.994 (21.8378)
Median	9.200
Q1, Q3	4.860, 20.240
Min, Max	0.62, 121.92
Relapse after initial diagnosis of DLBCL, n (%)	
Early relapse (interval between diagnosis of DLBCL and relapse ≤ 12 months)	19 (23.5)
Late relapse (interval between diagnosis of DLBCL and relapse > 12 months)	61 (75.3)
Unknown	1 (1.2)

Abbreviations: Max = Maximum; Min = Minimum; N = Number of patients in SAF; n = Number of patients in each category; Q1 = Lower quartile; Q3 = Upper quartile.

Percentages were based on the number of patients in SAF, N.

*No biopsy material was available for the central pathology assessment for patient [redacted] (Listing 16.2.4.7).

[a] The IPI score ranging from 0-5, was categorized into low risk and low-intermediate risk (0-2 points) and high risk and intermediate-high risk (3–5 points).

[b] Bulky disease was defined as having a longest lesion diameter of ≥ 7.5 cm as assessed by central radiological assessment.

[c] Baseline refers to pre-treatment test on Cycle 1 Day 1.

Source: MOR208C203 CSR Addendum 4.0 Table 14.1.8.2

3.1.2.3.　後向きコホート研究

3.1.2.3.1.　C206 試験

MAS25 及び MAS25_Cal では、ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性は両コホート間で同様であった。

MAS25 では、基準日（1.3.2.1 項）時点の年齢の中央値は、比較コホートで 71.5 歳（範囲：41～86 歳）及び観察コホートで 71.0 歳（範囲：41～86 歳）であり、両コホートで同様であった。被験者の半数以上が男性［比較コホート 40/76 例（52.6%）vs 観察コホート 43/76 例（56.6%）、以下同様。］及び 70 歳以上［43/76 例（56.6%） vs 45/76 例（59.2%）］であり、大部分が白人［70/76 例（92.1%）vs 50/76 例（65.8%）］であった。

Ann Arbor 病期分類が III 又は IV 期であった被験者の割合は、比較コホートで 57/76 例（75.0%）及び観察コホートで 64/76 例（84.2%）であり、比較コホートで低かった。IPI スコアが 3～5（高中間リスク～高リスク）であった被験者の割合は、比較コホートで 36/76 例（47.4%）及び観察コホートで 32/76 例（42.1%）であり、比較コホートで高かったが、観察コホートでは IPI スコアの集計を欠測した被験者が 28/76 例（36.8%）いたことから単純に比較できなかった。直近の治療に抵抗性であった被験者の割合は、いずれのコホートでも 34/76 例（44.7%）であり、同じであった。1 次治療に抵抗性であった被験者の割合は、比較コホートで 14/76 例（18.4%）及び観察コホートで 16/76 例（21.1%）であり、両コホートで同様であった。

3.1.2.3.2.　C213 試験

9 つのベースライン共変量（1.3.2.2.2 項）を用いた 1：1 の NN マッチングの結果、MAS_Pool では全ての共変量で SMD の絶対値が 0.08 以下（範囲：0～0.08）であり、分散比は約 1（範囲：0.91～1.18）であった。11 のベースライン共変量（1.3.2.2.2 項）を用いた 1：1 の NN マッチングの結果、MAS_Pool_11Cov では全ての共変量で SMD の絶対値が 0.16 以下（範囲：0～0.16）であり、分散比は 2 未満（範囲：0.97～1.97）であった。

MAS_BR では全ての共変量で SMD の絶対値が 0.19 以下（範囲：0～0.19）であり、分散比は 2 未満（範囲：0.51～1.18）であった。MAS_BR_11Cov では全ての共変量で SMD の絶対値が 0.19 以下（範囲：0～0.19）であり、分散比は 2 未満（範囲：0.89～1.97）であった。

MAS_R-GemOx では全ての共変量で SMD の絶対値が 0.19 以下（範囲：0～0.19）であり、分散比は 2 未満（範囲：0.42～1.18）であった。MAS_R-GemOx_11Cov では全ての共変量で SMD の絶対値が 0.18 以下（範囲：0～0.18）であり、分散比は 2 未満（範囲：0.52～1.97）であった。

上記のいずれの解析対象集団でも全ての共変量の SMD の絶対値が、比較解析を実施するのに必要な規定とした 0.2 以下であったため、観察コホートと比較コホートの均衡がとれたと判断した。

MAS_Pool、MAS_BR 及び MAS_R-GemOx では、ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性は比較コホートと観察コホート（全身療法併合コホート、BR コホート及び R-GemOx コホート）の間で同様であった。基準日（1.2.2.2.2 項）時点の年齢の中央値は、比較コホートと観察コホートを通して 71.0～73.5 歳であり、両コホートで同様であった。両コホートを通して、被験者の約半数（48.6%～60.0%）が男性であり、大半（69.7%～77.0%）が 65 歳以上であった。比較コホートの大部分（91.9%～92.1%）及び観察コホートの約半数（48.0%～66.2%）が白人であった。

MAS_Pool_11Cov、MAS_BR_11Cov 及び MAS_R-GemOx_11Cov のベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性は、それぞれ MAS_Pool、MAS_BR 及び MAS_R-GemOx と同様であった。
【m5.3.5.2/MOR208C213CSR, Table 14.1.5.11】【m5.3.5.2/MOR208C213CSR, Table 14.1.5.12】

3.2. 全有効性試験の結果の比較検討

本項では、102 試験グループ 6、C203 試験、C206 試験及び C213 試験の結果を記載した。C203 試験では、異なるデータカットオフ日のデータに基づく CSR が存在するため、解析に用いたデータのカットオフ日を明示した（1.3.1.3 項）。

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。特に明記しない場合、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。

C206 試験の観察コホートでは、放射線科医と血液腫瘍医で構成された 2 名の独立した評価者が、IWG の改訂版効果判定基準（Cheson 2007）に基づき、患者の診療録から収集した腫瘍縮小効果を検証した。独立した評価者は、ベースライン及びベースライン後の画像評価が利用可能な被験者を対象に、以下の関連する全ての医学的情報に基づいて評価した：コンピューター断層撮影（CT）、磁気共鳴画像法（MRI）及び PET-CT により撮影した画像、骨髄生検、病理組織学的報告書等。検証を実施した被験者での、独立した評価者による腫瘍評価と診療録に記載された担当医師による腫瘍評価の一致率は、レナリドミド単剤療法により腫瘍縮小効果（CR 又は PR）が認められた被験者と認められなかった被験者の一致率で評価した。

C213 試験の観察コホートの腫瘍縮小効果は、主に Lugano 分類による効果判定基準（Cheson 2014）、IWG の改訂版効果判定基準（Cheson 2007）及び NHL の効果判定基準の標準化国際ワークショップレポートによる効果判定基準（Cheson et al 1999）に基づき実臨床の担当医師が判定したが、それ以外の基準により判定された被験者も含まれていた。効果判定基準が不明又は上記 3 基準以外であった被験者は、MAS_Pool、MAS_BR 及び MAS_R-GemOx でそれぞれ 33/76 例（43.4%）、34/75 例（45.3%）及び 30/74 例（40.5%）であり、比較コホートとマッチングした被験者の約 40%に該当した。【m5.3.5.2/MOR208C206CSR, Section 9.1.4】【m5.3.5.2/MOR208C213CSR, Table 14.2.1.1.9】【m5.3.5.2/MOR208C213CSR, Table 14.2.1.1.10】

3.2.1. 主要評価項目：ORR

3.2.1.1. 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 12）。

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】

Table 12:　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

なお、102 試験グループ 6 の FAS（42 例）のうち、ベースラインで中等度の腎機能障害（クレアチニンクリアランス値が 30 mL/分以上 60 mL/分未満と定義）を有する被験者は 5 例（11.9%）であった。これら被験者ではレナリドミドの初回投与量を 10 mg QD とした。中等度の腎機能障害を有する被験者では、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 例であった。
【m5.3.5.2/INCMOR 0208-102CSR (Phase 2 Group 6), Listing 2.5.3.2.6】【m5.3.5.2/INCMOR 0208-102CSR (Phase 2 Group 6), Listing 2.6.3.1.6】

3.2.1.2.　C203 試験

C203 試験の有効性は、実施医療機関の診断に基づく FAS（80 例）及び中央病理組織学的検査の診断に基づく FAS（70 例）を対象に実施した。本概要では、特に記載がない限り実施医療機関の診断に基づく FAS（80 例）を FAS と表記し、中央病理組織学的検査の診断に基づく FAS（70 例）を対象とした解析結果を記載する際は診断の種類を明示した。

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 Table 13 に示す。

初回解析（カットオフ日：20■年 ■月 ■日）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 又は PR と判定された被験者はそれぞれ 33/80 例（41.3%）及び 14/80 例（17.5%）であり、ORR は 58.8%（47/80 例、95% CI: 47.2%, 69.6%）であった。

IRC チャーターに従って腫瘍評価を再判定したことにより、初回解析以降に腫瘍評価が更新された。IRC による最良総合効果が、1 例で CR から PR に、別の 1 例で PR から SD に再判定された結果、中間解析（カットオフ日：20■年 ■月 ■日）時点で、2 例の最良総合効果が更新された。

EU での承認審査に使用した中間解析（カットオフ日：20■年 ■月 ■日）以降に、IRC による最良総合効果が 3 例で PR から CR に、別の 2 例で CR から PR に再判定された結果、計 5 例の最良総合効果が更新された。

最終解析（カットオフ日：2022 年 11 月 14 日）時点で、IRC による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 14）。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。

C203 試験では、既知の double-hit 又は triple-hit DLBCL を有する患者は除外されていたが、中央病理組織学的検査の結果、2 例が double-hit 又は triple-hit DLBCL の既往を有していた（Table 11）。これら 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。

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 14.2.1.26】【m5.3.5.2/MOR208C203CSR Addendum 4.0, Table 14.2.1.4】

Table 13　C203 試験：カットオフ日別の IWG の改訂版効果判定基準に基づく IRC 判定による有効性の結果の概要（FAS）

Variable	Tafasitamab + LEN (N = 80)			
	Data cut-off 30 Nov 2018	Data cut-off 30 Nov 2019	Data cut-off 30 Oct 2020	Data cut-off 14 Nov 2022
Best Objective Response Rate; n %; [95% CI]	47 (58.8); [47.2, 69.6]	46 (57.5); [45.9, 68.5]	46 (57.5); [45.9, 68.5]	46 (57.5); [45.9,68.5]
Complete response; n (%); [95% CI]	33 (41.3); [30.4, 52.8]	32 (40.0); [29.2, 51.6]	32 (40.0); [29.2, 51.6]	33 (41.3); [30.4, 52.8]
Partial response; n (%); [95% CI]	14 (17.5); [9.9, 27.6]	14 (17.5); [9.9, 27.6]	14 (17.5); [9.9, 27.6]	13 (16.3); [8.9, 26.2]
Median duration of response; months [95% CI]	21.7; [21.7, NE]	34.6; [26.1, NE]	43.9; [26.1, NE]	NR; [33.8, NE]
Median progression-free survival; months [95% CI]	11.6; [5.7, NE]	12.1; [6.3, NE]	11.6; [6.3, 45.7]	11.6; [5.7, 45.7]
Median overall survival; months [95% CI]	NR; [18.3, NE]	31.6; [18.3, NE]	33.5; [18.3, NE]	33.5; [18.3, NE]
Patients still on study treatment at cut-off	28	22	19	8

Abbreviations: N =Number of patients in FAS; n =Number of patients in each category.
Source: MOR208C203 CSR
Amendment 2 Table 14.2.1.1.1, Table 14.2.4.1.1, Table 14.2.3.1.1, Table 14.2.5.1.1;
Addendum 1.0 Table 14.2.1.1.1, Table 14.2.4.1.1, Table 14.2.3.1.1, Table 14.2.5.1.1;
Addendum 3.0 Table 14.2.1.1.1, Table 14.2.4.1.1, Table 14.2.3.1.1, Table 14.2.5.1.1;
Addendum 4.0 Table 14.2.1.1.1, Table 14.2.4.1.1, Table 14.2.3.1.1, Table 14.2.5.1.1

Table 14　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

3.2.1.3.　後向きコホート研究

3.2.1.3.1.　C206 試験

C206 試験で評価した腫瘍縮小効果は、C203 試験の被験者から成る比較コホート（本薬とレナリドミドの併用療法コホート）では IWG の改訂版効果判定基準（Cheson 2007）に基づき IRC が判定し、C206 試験で患者の診療録に基づき登録された被験者から成る観察コホート（レナリドミド単剤療法コホート）では担当医師が判定した。観察コホートの一部の患者データを用いて、担当医師が判定した腫瘍縮小効果を 2 名の独立した評価者が IWG の改訂版効果判定基準（Cheson 2007）に基づき検証した（3.2 項）。

MAS25 では、最良総合効果が CR 又は PR と判定された被験者は、比較コホートでそれぞれ 30/76 例（39.5%）及び 21/76 例（27.6%）並びに観察コホートでそれぞれ 10/76 例（13.2%）及び 16/76 例（21.1%）であり、いずれの判定でも比較コホートの方が多かった。ORR は、比較コホートで 67.1%（51/76 例、95% CI: 55.4%, 77.5%）及び観察コホートで 34.2%（26/76 例、95% CI: 23.7%, 46.0%）であり、主要評価項目を達成した［オッズ比: 3.885 (95% CI: 1.900, 8.142)］。ORR の差は統計学的に有意（$p < 0.0001$：Fisher の正確検定）であり、臨床的に意味のあるものであった。

ORR の主要解析の結果は、MAS25_Cal での解析を含む全ての感度分析の結果によって支持された。MAS25_Cal での ORR は、比較コホートで 67.6%（46/68 例、95% CI: 55.2%, 78.5%）及び観察コホートで 35.3%（24/68、95% CI: 24.1%, 47.8%）であり、比較コホートの方が有意に高かった［オッズ比: 3.793 (95% CI: 1.778, 8.313)、$p < 0.0003$：Fisher の正確検定］。

観察コホートでの担当医師判定による腫瘍縮小効果は、2 名の独立した評価者によっても検証された。最良総合効果が CR/PR 又は SD/PD と判定された被験者の一致率は、それぞれ 59.1%（13/22 例）及び 89.3%（50/56 例）であり、全ての最良総合効果分類（CR、PR、SD 及び PD）

の被験者を合わせた一致率は 79.8%（63/79 例）であった。【m5.3.5.2/MOR208C206CSR, Table 14.2.5.1.5】【m5.3.5.2/MOR208C206CSR, Section 11.4】

Table 15:　C206 試験：IWG の改訂版効果判定基準に基づく IRC 判定（比較コホート）又は担当医師判定（観察コホート）による ORR（MAS25）

Category/Statistic	Tafasitamab + LEN (N = 76)	LEN-mono (N = 76)
Best ORR, n (%)	51 (67.1)	26 (34.2)
95% CI of Best ORR [1]	(55.4, 77.5)	(23.7, 46.0)
CR, n (%)	30 (39.5)	10 (13.2)
95% CI of CR [1]	(28.4, 51.4)	(6.5, 22.9)
PR, n (%)	21 (27.6)	16 (21.1)
95% CI of PR [1]	(18.0, 39.1)	(12.5, 31.9)
SD, n (%)	8 (10.5)	11 (14.5)
PD, n (%)	12 (15.8)	34 (44.7)
Deaths before any post-baseline assessment	5 (6.6)	5 (6.6)
Ratio of ORR	1.9615	
95% CI of ratio of ORR [2]	(1.374, 3.049)	
Difference of ORR (%)	32.895	
95% CI of difference of ORR	(15.800, 47.800)	
Fisher’s exact test p-value	<.0001	
OR(SE)	3.885 (0.3422)	
95% CI of OR	(1.900, 8.142)	
p-value [3]	<.0001	
OR(SE) using doubly robust estimation [4]	3.822 (0.3494)	
95% CI of OR using doubly robust estimation	(1.927, 7.580)	
p-value [3]	0.0001	
McNemar’s Test p-value	0.0004	
Stratified OR (SE)	3.083 (0.3322)	
95% CI of stratified OR	(1.608, 5.913)	
p-value [5]	0.0007	

Abbreviations: MAS25 = Matched analysis set 25 (a subset of the population containing patients with a LEN starting dose of 25 mg/day.); N = Total number of patients in that cohort; n = Number of patients (out of N) with category/statistic; OR = Odds ratio.

1. Clopper-Pearson exact method.
2. Based on Farrington and Manning (1990) method.
3. Logistic regression for unpaired data; logistic regression model: Response = Cohort status.
4. Doubly Robust estimation: variables Ann Arbor Disease Staging Group and Group of Number of Prior Systematic Treatment Lines were inserted as covariates in the logistic model for estimation of OR. The 2 of 9 inserted were those variables with an imbalance in the two cohorts ≥0.2 Standardized Mean Differences.
5. Conditional logistic regression for paired data; logistic regression model: Response = Cohort status.

The best ORR was defined as the proportion of patients with CR or PR as best response achieved at any time within the analysis window (index to 32 months (974 days)) or between index date and date of initiation of a new anti-DLBCL medication or death. The denominator was the total number of patients included in the analysis set.

Source: MOR208C206 CSR Table 14.2.5.1.3

3.2.1.3.2. C213 試験

MAS_Pool では、最良総合効果が CR 又は PR と判定された被験者は、比較コホートでそれぞれ 29/76 例（38.2%）及び 22/76 例（28.9%）並びに全身療法併合コホートでそれぞれ 16/76 例（21.1%）及び 21/76 例（27.6%）であった。ORR は、比較コホートで 67.1%（51/76 例、95% CI: 55.4%, 77.5%）及び全身療法併合コホートで 48.7%（37/76 例、95% CI: 37.0%, 60.4%）であり、比較コホートの方が有意に高かった［オッズ比: 2.139 (95% CI: 1.061, 4.377)、p = 0.0323：Fisher の正確検定］。

MAS_BR では、最良総合効果が CR 又は PR と判定された被験者は、比較コホートでそれぞれ 29/75 例（38.7%）及び 21/75 例（28.0%）並びに BR コホートでそれぞれ 21/75 例（28.0%）及び 20/75 例（26.7%）であった。ORR は、比較コホートで 66.7%（50/75 例、95% CI: 54.8%, 77.1%）及び BR コホートで 54.7%（41/75 例、95% CI: 42.7%, 66.2%）であり、比較コホートの方が高かった［オッズ比: 1.653 (95% CI: 0.814, 3.393)、p = 0.1810：Fisher の正確検定］。

MAS_R-GemOx では、最良総合効果が CR 又は PR と判定された被験者は、比較コホートでそれぞれ 29/74 例（39.2%）及び 22/74 例（29.7%）並びに R-GemOx コホートでそれぞれ 17/74 例（23.0%）及び 17/74 例（23.0%）であった。ORR は、比較コホートで 68.9%（51/74 例、95% CI: 57.1%, 79.2%）及び R-GemOx コホートで 45.9%（34/74 例、95% CI: 34.3%, 57.9%）であり、比較コホートの方が有意に高かった［オッズ比: 2.591 (95% CI: 1.265, 5.407)、p = 0.0076：Fisher の正確検定］。

MAS_Pool_11Cov、MAS_BR_11Cov 及び MAS_R-GemOx_11Cov を対象とした感度分析の結果、MAS_R-GemOx_11Cov では MAS_R-GemOx での主要解析と同様の結果であったが、MAS_Pool_11Cov［オッズ比: 1.561 (95% CI: 0.769, 3.196)、p = 0.2424：Fisher の正確検定］及び MAS_BR_11Cov［オッズ比: 0.933 (95% CI: 0.421, 2.066)、p = 1.0000：Fisher の正確検定］ではコホート間に意味のある差は認められなかった。【m5.3.5.2/MOR208C213CSR, Section 11.4.1.4】

Table 16: C213 試験：IWG の改訂版効果判定基準に基づく IRC 判定（比較コホート）又は担当医師判定（観察コホート）による ORR（MAS_Pool、MAS_BR 及び MAS_R-GemOx）

	MAS_Pool[1]		MAS_BR[2]		MAS_R-GemOx[3]	
Category/Statistic	**Tafa + LEN (N = 76)**	**Systemic Therapies Pooled (N = 76)**	**Tafa + LEN (N = 75)**	**BR (N = 75)**	**Tafa + LEN (N = 74)**	**R-GemOx (N = 74)**
ORR n (%)	**51 (67.1)**	**37 (48.7)**	**50 (66.7)**	**41 (54.7)**	**51 (68.9)**	**34 (45.9)**
95% CI of ORR[4]	(55.4, 77.5)	(37.0, 60.4)	(54.8, 77.1)	(42.7, 66.2)	(57.1, 79.2)	(34.3, 57.9)
CR as best response n (%)	29 (38.2)	16 (21.1)	29 (38.7)	21 (28.0)	29 (39.2)	17 (23.0)
95% CI of CR rate[4]	(27.2, 50.0)	(12.5, 31.9)	(27.6, 50.6)	(18.2, 39.6)	(28.0, 51.2)	(14.0, 34.2)
PR as best response n (%)	22 (28.9)	21 (27.6)	21 (28.0)	20 (26.7)	22 (29.7)	17 (23.0)
95% CI of CR rate[4]	(19.1, 40.5)	(18.0, 39.1)	(18.2, 39.6)	(17.1, 38.1)	(19.7, 41.5)	(14.0, 34.2)
SD as best response, n (%)	8 (10.5)	8 (10.5)	8 (10.7)	6 (8.0)	6 (8.1)	16 (21.6)
Relapsed or PD, n(%)	11 (14.5)	24 (31.6)	11 (14.7)	21 (28.0)	11 (14.9)	21 (28.4)
Unknown as best response, n(%)	1 (1.3)	4 (5.3)	1 (1.3)	2 (2.7)	1 (1.4)	2 (2.7)
Death before any post-baseline response assessment within 183 days from index date, n (%)	5 (6.6)	3 (3.9)	5 (6.7)	5 (6.7)	5 (6.8)	1 (1.4)
Fisher's exact test p-value of ORR	0.0323		0.1810		0.0076	
Difference of ORR (%)	18.42		12.00		22.97	
95% CI of Difference of ORR[5]	(1.905, 34.204)		(-4.657, 28.173)		(6.285, 38.722)	
p-value	0.0323		0.1810		0.0076	
Ratio of ORR	1.378		1.220		1.500	
95% CI of Ratio of ORR[6]	(1.034, 1.881)		(0.932, 1.641)		(1.083, 2.063)	
p-value	0.0323		0.1810		0.0076	
OR (SE) of ORR	2.139 (0.3339)		1.653 (0.3362)		2.591 (0.3415)	
95% CI of OR	(1.061, 4.377)		(0.814, 3.393)		(1.265, 5.407)	
p-value[7]	0.0323		0.1810		0.0076	

Abbreviations: L-MIND = MOR208C203; N = Total number of patients in that cohort; n = Number of patients with non-missing values for that variable; OR = Odds ratio.

1 MAS_Pool included 1:1 matched patients from the L-MIND study and the observational cohort using baseline covariates.

2 MAS_BR included 1:1 matched patients from the L-MIND study and BR as pre-specified treatment.

3 MAS_R-GemOx included 1:1 matched patients from the L-MIND study and R-GemOx as pre-specified treatment.

4 Clopper-Pearson exact method.

5 Chan-Zhang method (Chan and Zhang, 1999).

6 Based on Farrington and Manning (1990) method.

7 Logistic regression model: Response = Cohort status.

Notes: Ratio of ORR = (ORR of Tafa + LEN cohort)/(ORR of observational cohort).

The best ORR was defined as the proportion of patients with CR or PR as best response achieved at any time within the analysis window (index to 44 months [1338 days]) or between index date and date of initiation of a new anti-DLBCL medication or death. The denominator was the total number of patients included in the analysis set.

Category 'Unknown' did not include 'Death before any post-baseline response assessment within 183 days from index date' and 'Death or first documented PD > 183 days after index date without tumor assessment in-between'.

PD/Death too late – Death or first documented PD > 183 days after index date. Difference of ORR = [(ORR of Tafa + LEN cohort) – (ORR of observational cohort)].

Odds ratio along with their 95% CI was estimated using logistic regression, with observational cohort as the reference group in the model. No caliper was used for Matched Analysis Set.

Caliper Width = 2.525, Caliper constant = 2.5, Seed = 2046 was used for Matched Analysis Set for pre-specified treatments for BR.

Caliper Width = 2.1648, Caliper constant = 1.76, Seed = 2045 was used for Matched Analysis Set for pre-specified treatments for R-GemOx.

Source: MOR208C213 CSR Table 14.2.2.1.9 and Table 14.2.2.1.10

3.2.2. 副次評価項目

3.2.2.1. DoR

3.2.2.1.1. 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, NE）であり、12 ヵ月 DoR 率は 74.1%（90% CI: 52.6%, 86.9%）であった（Figure 6）。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。打ち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。

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 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: 9.46, NE）であり、12 ヵ月 DoR 率は 59.8%（90% CI: 40.0%, 74.9%）であった。

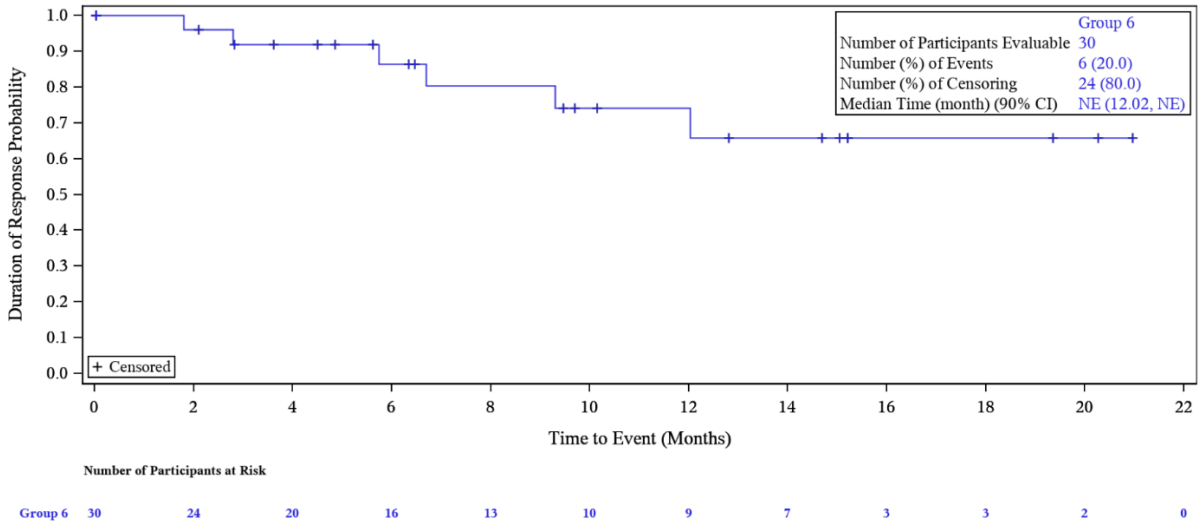
IWG の改訂版効果判定基準（Cheson 2007）に基づく IRC 判定による DoR の中央値（ヵ月）は、腫瘍縮小効果（CR 又は PR）が認められた被験者 29 例で未達（90% CI: 12.02, NE、95% CI: 9.30, NE）であり、12 ヵ月 DoR 率は 73.5%（90% CI: 51.9%, 86.6%、95% CI: 46.8%, 88.3%）であった（Figure 7）。【m5.3.5.2/INCMOR 0208-102CSR (Phase 2 Group 6), Table 2.2.5.6】【m5.3.5.2/INCMOR 0208-102CSR (Phase 2 Group 6), Table 2.3.3.6】

Table 17: 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（FAS）

Variable	Group 6 (N = 42)
Objective responders[a], n (%)	30 (71.4)
Participants with events[b], n (%)	6 (20.0)
Disease progression	6 (20.0)
Death	0 (0.0)
Participants censored[b], n (%)	24 (80.0)
Ongoing in the study	18 (60.0)
New anticancer treatment started	5 (16.7)
Study discontinuation	1 (3.3)
Median DoR (months)	NR
90% CI[c]	12.02, NE
95% CI[c]	9.30, NE
Kaplan-Meier estimates (90% CI) of DoR rate	
Month 6	0.864 (0.682, 0.946)
Month 12	0.741 (0.526, 0.869)
Month 18	0.658 (0.425, 0.815)

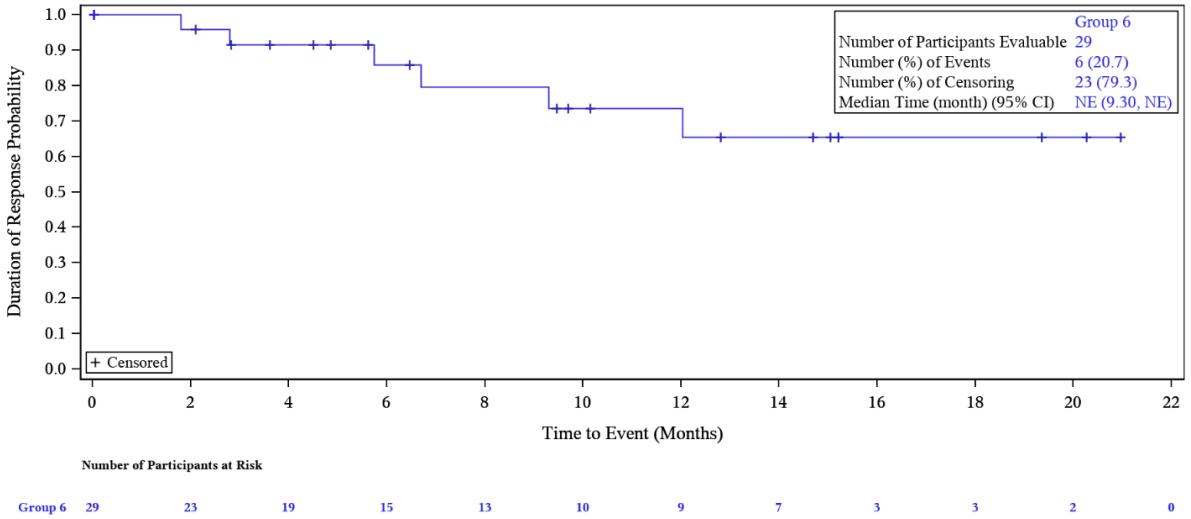
Abbreviations: N = Number of patients in FAS; n = Number of patients in each category.
[a] Participants with best overall response of CR or PR.
[b] Percentages were calculated using the number of objective responders as the denominator.
[c] Confidence intervals were calculated using Brookmeyer and Crowley's method (1982) with log-log transformation.
Source: INCMOR 0208-102 CSR (Phase 2 Group 6) Table 2.2.1.6

Figure 6: **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

Figure 7: **102 試験グループ 6：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（FAS）**



Source: INCMOR 0208-102 CSR (Phase 2 Group 6) Figure 4.3.6.2.1.2

3.2.2.1.2. C203 試験

DoR の結果の概要を Table 18 に示す。

DoR の評価は、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 例を対象に実施した。

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。打ち切りとなった被験者は 31/46 例（67.4%）であった。

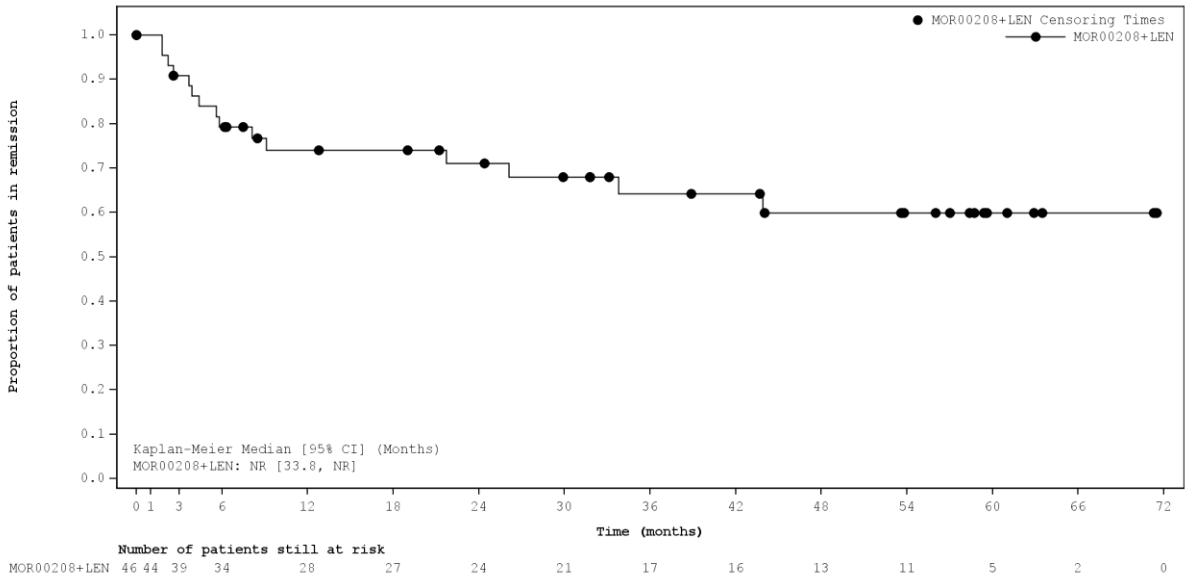
最終解析時点で、感度分析の 1 つであった治験責任（分担）医師判定による DoR の中央値（ヵ月）は 43.4 ヵ月（95% CI: 14.1, NE）であり、主要解析と同様に、カプランマイヤー曲線は 42 ヵ月以降プラトーとなり、DoR 率は、54 ヵ月から 66 ヵ月まで 42.4%（95% CI: 26.4%, 57.4%）で一定であった。

Table 18　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（最終解析、FAS）

Variable	Tafasitamab + LEN (N = 80)
DoR [a]	
Patients with Response	46
Progression/death, n (%)	15 (32.6)
Progression	12 (26.1)
Death	3 (6.5)
Censored, n (%)	31 (67.4)
Kaplan-Meier Estimates	
25th Percentile (months), [95% CI]	9.1 [3.7, 43.9]
Median (months), [95% CI]	NR [33.8, NE]
75th Percentile (months), [95% CI]	NR [NE, NE]
1 Month DoR %, [95% CI]	100.0 [100.0, 100.0]
3 Months DoR %, [95% CI]	90.9 [77.6, 96.5]
6 Months DoR %, [95% CI]	79.3 [63.9, 88.6]
12 Months DoR %, [95% CI]	74.1 [58.0, 84.7]
18 Months DoR %, [95% CI]	74.1 [58.0, 84.7]
24 Months DoR %, [95% CI]	71.1 [54.5, 82.5]
30 Months DoR %, [95% CI]	68.0 [51.0, 80.2]
36 Months DoR %, [95% CI]	64.2 [46.5, 77.4]
42 Months DoR %, [95% CI]	64.2 [46.5, 77.4]
48 Months DoR %, [95% CI]	59.9 [41.5, 74.3]
54 Months DoR %, [95% CI]	59.9 [41.5, 74.3]
60 Months DoR %, [95% CI]	59.9 [41.5, 74.3]
66 Months DoR %, [95% CI]	59.9 [41.5, 74.3]

Abbreviations: N = Number of patients in FAS; n = Number of patients in each category.
The 95% CIs for the median and the 25th and 75th percentiles were calculated using the method of Brookmeyer and Crowley, 1982.
Percentages were based on the number of patients with response.
[a] DoR [months] = (date of assessment of tumor progression or death – date of assessment of first documented response of (CR or PR) + 1)/30.4375.
Source: MOR208C203 CSR Addendum 4.0 Table 14.2.4.1.1

Figure 8:　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

3.2.2.1.3.　後向きコホート研究

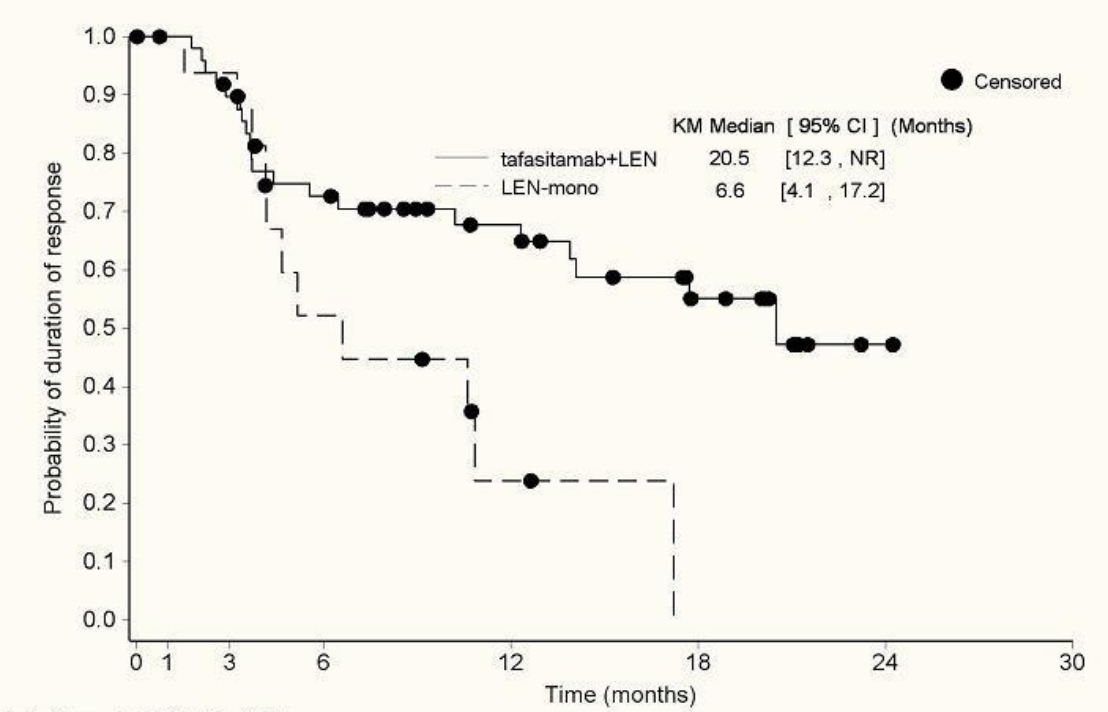
3.2.2.1.3.1.　C206 試験

DoR の評価は、腫瘍縮小効果（CR 又は PR）が認められた被験者を対象に実施した。

MAS25 のうち腫瘍縮小効果（CR 又は PR）が認められた被験者［比較コホート 51/76 例（67.1%）及び観察コホート 26/76 例（34.2%）］では、カプランマイヤー法で推定した DoR の中央値は、比較コホートで 20.5 ヵ月（95% CI: 12.3, NE）及び観察コホートで 6.6 ヵ月（95% CI: 4.1, 17.2）であった。カプランマイヤー曲線では、両コホートの曲線は 3 ヵ月を超えた時点から経時的にその差は広がった。30 ヵ月 DoR 率は、比較コホートで 47.2%（95% CI: 27.0%, 65.0%）及び観察コホートで 0.0%（95% CI: 0.0%, 0.0%）であった。

DoR の主要解析の結果は、MAS25_Cal を対象とした感度分析の結果によって支持された。

Figure 9: **C206 試験：IWG の改訂版効果判定基準に基づく IRC 判定（比較コホート）又は担当医師判定（観察コホート）による DoR のカプランマイヤー曲線（MAS25）**



Abbreviations: KM = Kaplan-Meier; MAS25 = Matched analysis set 25 (a subset of the population containing patients with a LEN starting dose of 25 mg/day.); N = Total number of patients in that cohort.

Duration of response was defined as the elapsed time between the date of first documented response (CR or PR) and the date of event defined as the first documented progression (see (f)) or death (from any cause).

Source: MOR208C206 CSR Figure 14.2.7.3.3

3.2.2.1.3.2. C213 試験

DoR の評価は、腫瘍縮小効果（CR 又は PR）が認められた被験者を対象に実施した。

MAS_Pool のうち腫瘍縮小効果（CR 又は PR）が認められた被験者［比較コホート 51/76 例（67.1%）及び全身療法併合コホート 37/76 例（48.7%）］では、カプランマイヤー法で推定した DoR の中央値は、比較コホートで 26.1 ヵ月（95% CI: 13.9, NE）及び全身療法併合コホートで 6.6 ヵ月（95% CI: 4.4, 11.8）であった。DoR 率は、6 ヵ月以降の全ての時点で、全身療法併合コホートと比べて比較コホートで高く、カプランマイヤー曲線では、両コホートの曲線は 3 ヵ月を超えた時点から経時的にその差は広がった。

MAS_BR のうち腫瘍縮小効果（CR 又は PR）が認められた被験者［比較コホート 50/75 例（66.7%）及び BR コホート 41/75 例（54.7%）］では、カプランマイヤー法で推定した DoR の中央値は、比較コホートで 26.1 ヵ月（95% CI: 13.9, NE）及び BR コホートで 9.2 ヵ月（95% CI: 5.3, 12.5）であった。DoR 率は、6 ヵ月以降の全ての時点で、BR コホートと比べて比較コホート

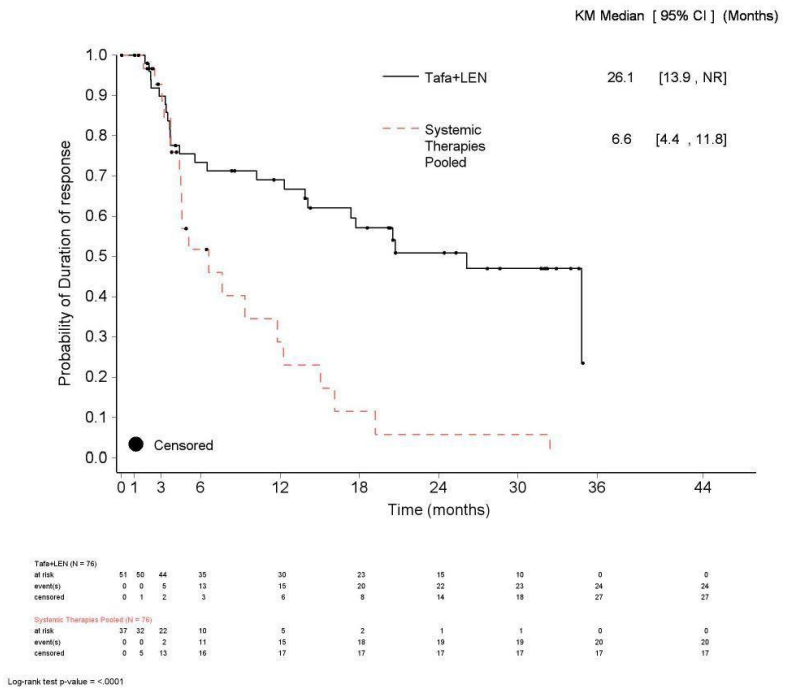
で高く、カプランマイヤー曲線では、両コホートの曲線は 3 ヵ月を超えた時点から経時的にその差が広がった。

MAS_R-GemOx のうち腫瘍縮小効果（CR 又は PR）が認められた被験者［比較コホート 51/74 例（68.9%）及び R-GemOx コホート 34/74 例（45.9%）］では、カプランマイヤー法で推定した DoR の中央値は、比較コホートで 26.1 ヵ月（95% CI: 13.9, NE）及び R-GemOx コホートで 9.5 ヵ月（95% CI: 5.5, 13.2）であった。DoR 率は、3 ヵ月以降の全ての時点で、R-GemOx コホートと比べて比較コホートで高く、カプランマイヤー曲線では、両コホートの曲線は 3 ヵ月を超えた時点から経時的にその差は広がった。

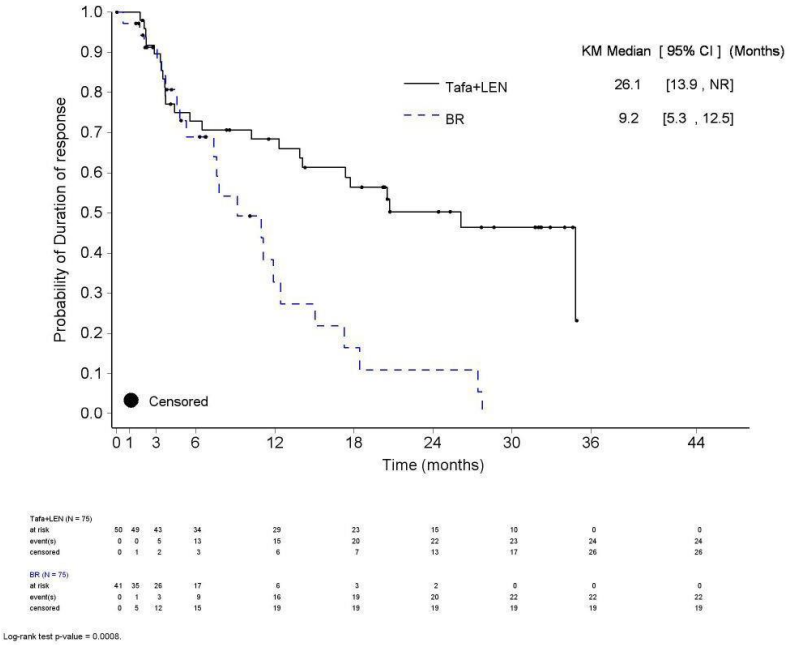
MAS_Pool_11Cov、MAS_BR_11Cov 及び MAS_R-GemOx_11Cov を対象とした感度分析では、いずれも対応する解析対象集団での主要解析と同様の結果であった。【m5.3.5.2/MOR208C213CSR, Section 11.4.3.1】【m5.3.5.2/MOR208C213CSR, Section 11.4.3.2】

Figure 10: **C213 試験：IWG の改訂版効果判定基準に基づく IRC 判定（比較コホート）又は担当医師判定（観察コホート）による DoR のカプランマイヤー曲線（MAS_Pool 及び MAS_BR）**

(a) MAS_Pool



(b) MAS_BR



Abbreviations: KM = Kaplan-Meier; L-MIND = MOR208C203; N = number of patients in each cohort.
Notes: MAS_Pool included 1:1 matched patient from the L-MIND study and the observational cohort using 9 baseline covariates.
Notes: MAS_BR included 1:1 matched patient from the L-MIND study and BR as pre-specified treatment.
The median was calculated with Kaplan-Meier method. The 95% CI was calculated by means of Greenwood formula.
Only responders were included in the analysis of duration of response.
Source: MOR208C213 CSR Figure 14.2.5.1.9 and Figure 14.2.5.1.10

3.2.2.2. PFS

3.2.2.2.1. 102 試験グループ 6

FAS での 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。打ち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（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、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 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。

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 PFS の中央値は、11.50 ヵ月（90% CI: 5.42, NE）であり、12 ヵ月 PFS 率は 42.1%（90% CI: 27.7%, 55.9%）であった。

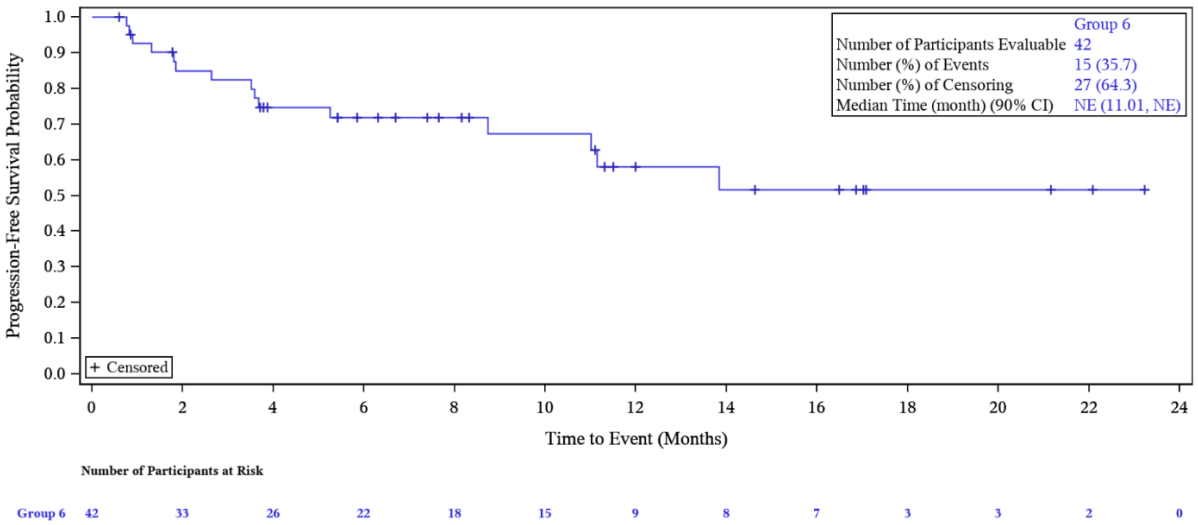
IWG の改訂版効果判定基準（Cheson 2007）に基づく IRC 判定による PFS の中央値は、13.83 ヵ月（90% CI: 8.74, NE、95% CI: 8.74, NE）であり、12 ヵ月 PFS 率は 55.9%（90% CI: 39.7%, 69.4%、95% CI: 36.4%, 71.6%）であった。【m5.3.5.2/INCMOR 0208-102CSR (Phase 2 Group 6), Table 2.2.2.6.2】【m5.3.5.2/INCMOR 0208-102CSR (Phase 2 Group 6), Table 2.2.6.6】【m5.3.5.2/INCMOR 0208-102CSR (Phase 2 Group 6), Table 2.3.2.6】

Table 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（FAS）

Variable	Group 6 (N = 42)
Participants with events, n (%)	15 (35.7)
Disease progression	15 (35.7)
Death	0 (0.0)
Participants censored, n (%)	27 (64.3)
Ongoing in the study	18 (42.9)
New anticancer treatment started	8 (19.0)
Study withdrawal	1 (2.4)
Median PFS (months)	NR
90% CI[a]	11.01, NE
95% CI[a]	8.74, NE
Kaplan-Meier estimates (90% CI) of PFS at	
Month 6	0.718 (0.579, 0.818)
Month 12	0.580 (0.414, 0.714)
Month 18	0.515 (0.338, 0.667)
Median PFS follow-up[b] (months)	11.10
90% CI	7.39, 14.62
95% CI	6.70, 16.49

Abbreviations: N = Number of patients in FAS; n = Number of patients in each category.
[a] Confidence intervals were calculated using Brookmeyer and Crowley's method (1982) with log-log transformation.
[b] Median follow-up for PFS was calculated using the reverse K-M method.
Source: INCMOR 0208-102 CSR (Phase 2 Group 6) Table 2.2.2.6.1

Figure 11:　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

3.2.2.2.2. C203 試験

PFS の結果の概要を Table 13 に示す。

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。打ち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%）及び適切な評価不能が 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 の中央値は 9.1 ヵ月（95% CI: 5.5, 45.5）であり、PFS の追跡期間の中央値は 56.4 ヵ月（95% CI: 33.6, 61.5）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。【m5.3.5.2/MOR208C203CSR Addendum 4.0, Table 14.2.3.20】

Table 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（最終解析、FAS）

Variable	Tafasitamab + LEN (N = 80)
Progression-free Survival [a]	
Progression/death, n (%)	42 (52.5)
Progression	33 (41.3)
Death	9 (11.3)
Censored n (%)	38 (47.5)
Kaplan-Meier Estimates	
25th Percentile (months), [95% CI]	2.7 [1.9, 5.3]
Median (months), [95% CI]	11.6 [5.7, 45.7]
75th Percentile (months), [95% CI]	NR [45.7, NE]
1 Month Progression-free %, [95% CI] [b]	93.5 [85.1, 97.2]
3 Months Progression-free %, [95% CI]	74.9 [63.5, 83.2]
6 Months Progression-free %, [95% CI]	62.0 [49.9, 72.1]
12 Months Progression-free %, [95% CI]	49.7 [37.5, 60.8]
18 Months Progression-free %, [95% CI]	46.3 [34.1, 57.6]
24 Months Progression-free %, [95% CI]	44.4 [32.2, 55.8]
30 Months Progression-free %, [95% CI]	42.4 [30.2, 54.0]
36 Months Progression-free %, [95% CI]	42.4 [30.2, 54.0]
42 Months Progression-free %, [95% CI]	42.4 [30.2, 54.0]
48 Months Progression-free %, [95% CI]	37.2 [24.9, 49.5]
54 Months Progression-free %, [95% CI]	37.2 [24.9, 49.5]
60 Months Progression-free %, [95% CI]	37.2 [24.9, 49.5]
66 Months Progression-free %, [95% CI]	37.2 [24.9, 49.5]
Median follow-up time (PFS) (months), [95% CI] [c]	45.6 [22.9, 57.6]

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.

The 95% CIs for the median and the 25th and 75th percentiles were calculated using the method of Brookmeyer and Crowley (1982).

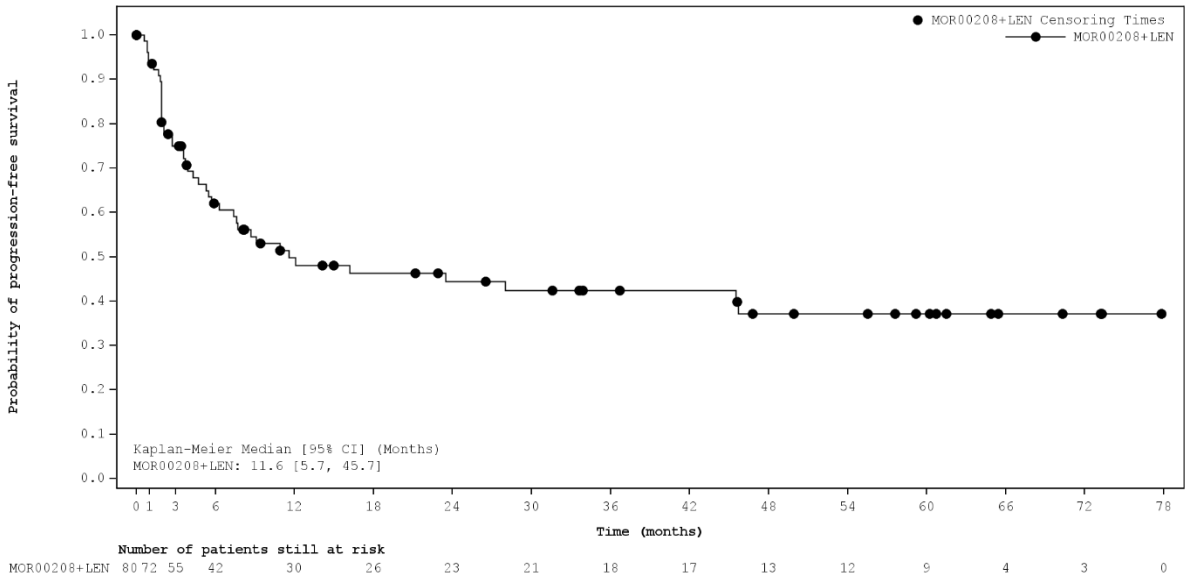
[a] PFS time was defined as the time (in months) from the date of the first administration of any study drug to the date of tumor progression or death from any cause.

[b] PFS % estimate was the estimated probability that a patient would remain progression-free up to the specified point in time.

[c] The median follow-up time for PFS was calculated using the reverse Kaplan-Meier method, considering the censored patients as events and patients with events as censored.

Source: MOR208C203 CSR Addendum 4.0 Table 14.2.3.1.1

Figure 12:　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）



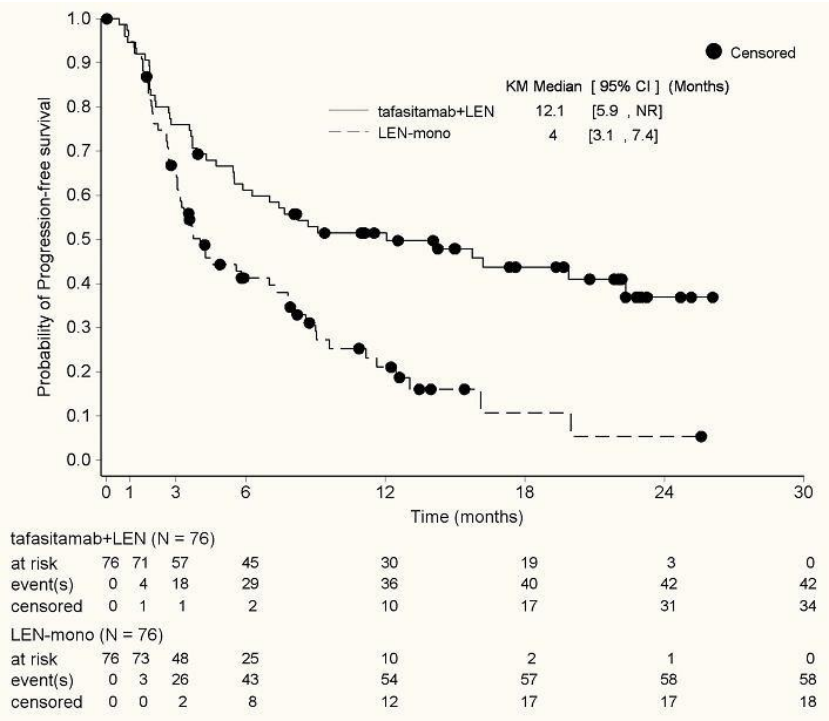
Source: MOR208C203 CSR Addendum 4.0 Figure 14.2.3.1.1.1

3.2.2.2.3.　後向きコホート研究

3.2.2.2.3.1.　C206 試験

MAS25 では、PFS の追跡期間の中央値は、比較コホートで 19.68 ヵ月及び観察コホートで 12.62 ヵ月であった。カプランマイヤー法で推定した PFS の中央値は、比較コホートで 12.1 ヵ月（95% CI: 5.9, NE）及び観察コホートで 4.0 ヵ月（95% CI: 3.1, 7.4）であり、比較コホートで PD 及び死亡リスクが低減した［HR: 0.463 (95% CI: 0.307, 0.698)、p = 0.0002：Cox 比例ハザードモデル］。カプランマイヤー法で推定した 6、12 及び 24 ヵ月 PFS 率は、比較コホートで 61.2%、51.5%及び 36.9%並びに観察コホートで 41.3%、21.1%及び 5.3%であった。PFS イベント（PD 又は死亡）が認められた被験者は、比較コホートで 42/76 例（55.3%）及び観察コホートで 58/76 例（76.3%）であった。打ち切りとなった被験者は、比較コホートで 34/76 例（44.7%）及び観察コホートで 18/76 例（23.7%）であり、打ち切りとなった被験者の大部分（比較コホート 30/34 例、観察コホート 11/18 例）は PFS イベントが認められず、試験を継続中であった。
【m5.3.5.2/MOR208C206CSR, Table 14.1.4.7】【m5.3.5.2/MOR208C206CSR, Table 14.2.10.2.3】

Figure 13:　C206 試験：IWG の改訂版効果判定基準に基づく IRC 判定（比較コホート）又は担当医師判定（観察コホート）による PFS のカプランマイヤー曲線（MAS25）



Abbreviations: KM = Kaplan-Meier; MAS25 = Matched analysis set 25 (a subset of the population containing patients with a LEN starting dose of 25 mg/day.); N = Total number of patients in that cohort.
Progression-free survival was defined as the time (in months) from the index date to the date of tumor progression or death from any cause, i.e., PFS [in month] = [date of first documented PD or death - index date +1]/30.4375.
Source: MOR208C206 CSR Figure 14.2.10.2.3

3.2.2.2.3.2. C213 試験

MAS_Pool では、カプランマイヤー法で推定した PFS の中央値は、比較コホートで 12.1 ヵ月（95% CI: 5.9, 22.5）及び全身療法併合コホートで 5.8 ヵ月（95% CI: 3.1, 6.4）であり、比較コホートの方が有意に長かった［HR: 0.424 (95% CI: 0.278, 0.647)、p < 0.0001：Cox 比例ハザードモデル］。カプランマイヤー曲線では、両コホートの曲線は 1 ヵ月を超えた時点から経時的にその差は広がった。PFS 率は、1 ヵ月以降の全ての時点で、全身療法併合コホートと比べて比較コホートで高かった。PFS イベント（PD 又は死亡）が認められた被験者は、比較コホートで 46/76 例（60.5%）及び全身療法併合コホートで 52/76 例（68.4%）であり、PFS イベントの内訳は大部分が PD（比較コホート 37/46 例及び全身療法併合コホート 44/52 例、以下同順）であった。打ち切りとなった被験者は、比較コホートで 30/76 例（39.5%）及び全身療法併合コホートで 24/76 例（31.6%）であった。

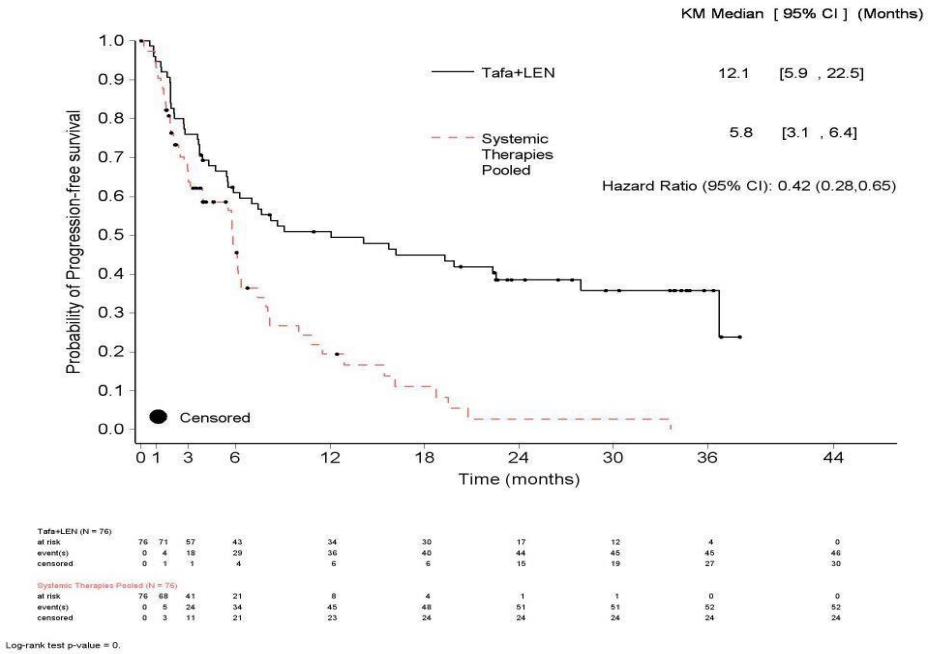
MAS_BR では、カプランマイヤー法で推定した PFS の中央値は、比較コホートで 12.1 ヵ月（95% CI: 5.5, 22.5）及び BR コホートで 7.9 ヵ月（95% CI: 4.3, 11.3）であり、比較コホートの方が有意に長かった［HR: 0.527 (95% CI: 0.344, 0.809)、p = 0.0033：Cox 比例ハザードモデル］。PFS 率は、1 ヵ月以降の全ての時点で、BR コホートと比べて比較コホートで高く、カプランマイヤー曲線では、両コホートの曲線は 3 ヵ月を超えた時点から経時的にその差は広がった。PFS イベント（PD 又は死亡）が認められた被験者は、比較コホートで 46/75 例（61.3%）及び BR コホートで 47/75 例（62.7%）であり、PFS イベントの内訳は大部分が PD（37/46 例及び 33/47 例）であった。打ち切りとなった被験者は、比較コホートで 29/75 例（38.7%）及び BR コホートで 28/75 例（37.3%）であった。

MAS_R-GemOx では、カプランマイヤー法で推定した PFS の中央値は、比較コホートで 14.1 ヵ月（95% CI: 6.3, 28.0）及び R-GemOx コホートで 5.1 ヵ月（95% CI: 3.5, 9.5）であり、比較コホートの方が有意に長かった［HR: 0.433 (95% CI: 0.288, 0.653)、p < 0.0001：Cox 比例ハザードモデル］。PFS 率は、3 ヵ月以降の全ての時点で、BR コホートと比べて比較コホートで高く、カプランマイヤー曲線では、両コホートの曲線は 3 ヵ月を超えた時点から経時的にその差は広がった。PFS イベント（PD 又は死亡）が認められた被験者は、比較コホートで 44/74 例（59.5%）及び R-GemOx コホートで 55/74 例（74.3%）であり、PFS イベントの内訳は大部分が PD（35/44 例及び 49/55 例）であった。打ち切りとなった被験者は、比較コホートで 30/74 例（40.5%）及び R-GemOx コホートで 19/74 例（25.7%）であった。

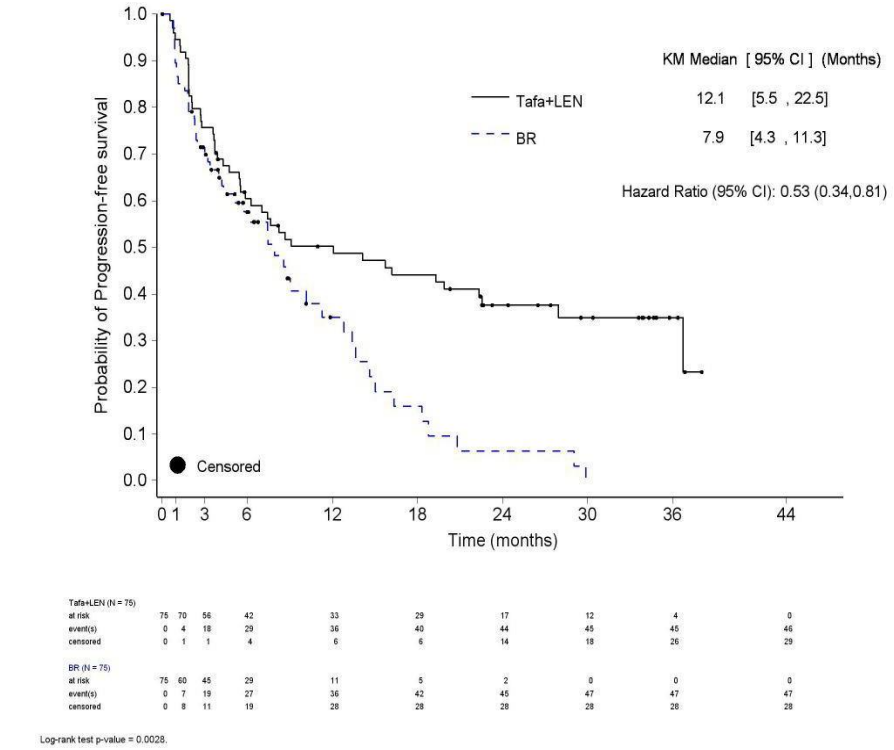
MAS_Pool_11Cov、MAS_BR_11Cov 及び MAS_R-GemOx_11Cov を対象とした感度分析の結果、MAS_Pool_11Cov 及び MAS_R-GemOx_11Cov では対応する解析対象集団での主要解析と同様の結果であったが、MAS_BR_11Cov ではコホート間に意味のある差は認められなかった［HR: 0.655 (95% CI: 0.414, 1.038)、p = 0.0714：Cox 比例ハザードモデル］。
【m5.3.5.2/MOR208C213CSR, Section 11.4.5.1】【m5.3.5.2/MOR208C213CSR, Section 11.4.5.2】

Figure 14: **C213 試験：IWG の改訂版効果判定基準に基づく IRC 判定（比較コホート）又は担当医師判定（観察コホート）による PFS のカプランマイヤー曲線（MAS_Pool 及び MAS_BR）**

(a) MAS_Pool



(b) MAS_BR



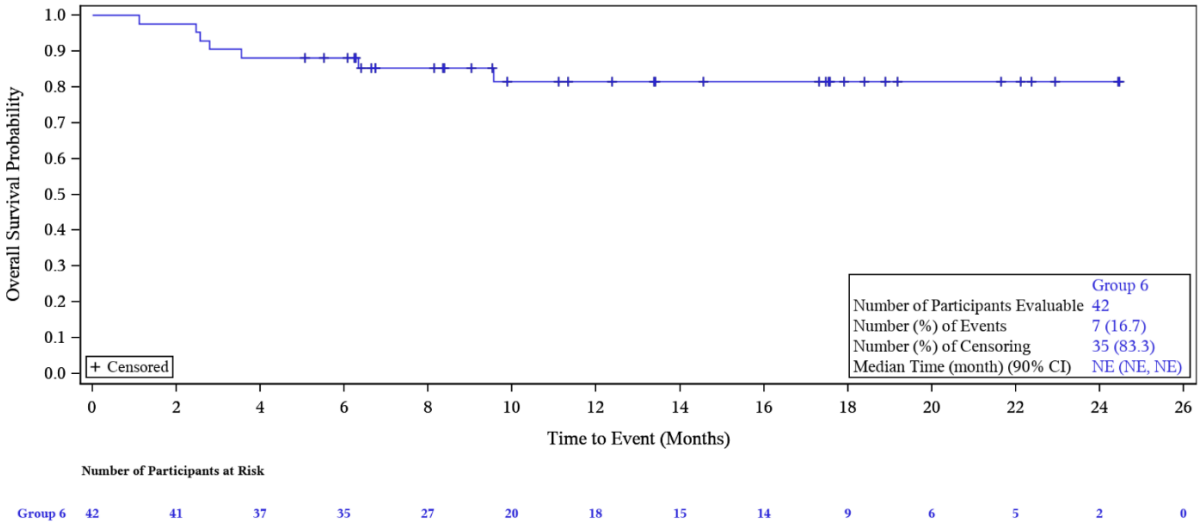
Abbreviations: KM = Kaplan-Meier; L-MIND = MOR208C203; N = number of patients in each cohort.
Notes: MAS_Pool included 1:1 matched patients from the L-MIND study and the observational cohort using 9 baseline covariates.
Notes: MAS_BR included 1:1 matched patients from the L-MIND study and BR as pre-specified treatment.
The median was calculated with Kaplan-Meier method. The 95% CI was calculated by means of Greenwood formula.
The hazard ratio was calculated with Cox proportional hazard model.
Source: MOR208C213 CSR Figure 14.2.4.1.9 and Figure 14.2.4.1.10

3.2.2.3. OS

3.2.2.3.1. 102 試験グループ 6

データカットオフ時点で、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 15:　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

3.2.2.3.2. C203 試験

OS の結果の概要を Table 13 に示す。

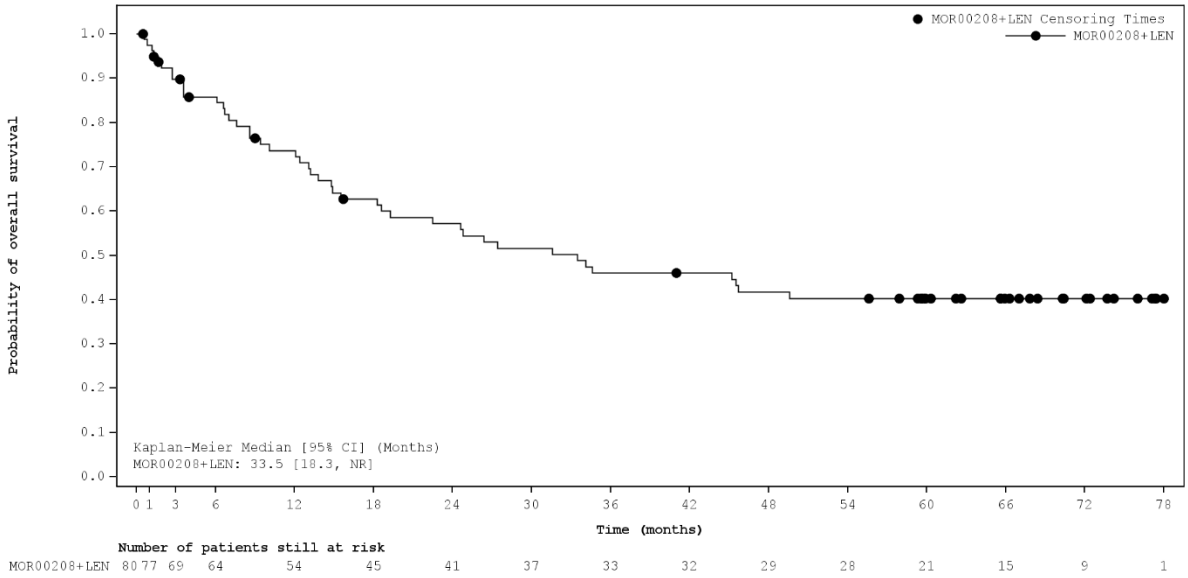
最終解析時点で、OS の追跡期間の中央値は 65.6 ヵ月（95% CI: 59.9, 70.3）であった。カプランマイヤー法で推定した OS の中央値は 33.5 ヵ月（95% CI: 18.3, NE）であった。DoR と同様に、治験薬（本薬又はレナリドミド）が最初に投与された日から 42 ヵ月を超えた時点でカプランマイヤー曲線はプラトーとなり、OS 率は 54 ヵ月から 72 ヵ月まで 40.3%（95% CI: 29.0%, 51.3%）で一定であった。死亡した被験者は 44/80 例（55.0%）であり、打ち切りとなった被験者は 36/80 例（45.0%）であった。

Table 21　C203 試験：OS（最終解析、FAS）

Variable	Tafasitamab + LEN (N = 80)
Overall Survival [a]	
Death n (%)	44 (55.0)
Censored n (%)	36 (45.0)
Kaplan-Meier Estimates	
25th Percentile (months), [95% CI]	10.1 [6.1, 14.9]
Median (months), [95% CI]	33.5 [18.3, NE]
75th Percentile (months), [95% CI]	NR [NE, NE]
1 Month Overall Survival %, [95% CI]	97.5 [90.3, 99.4]
3 Months Overall Survival %, [95% CI]	89.8 [80.5, 94.7]
6 Months Overall Survival %, [95% CI]	85.8 [75.8, 91.9]
12 Months Overall Survival %, [95% CI]	73.7 [62.2, 82.2]
18 Months Overall Survival %, [95% CI]	62.8 [50.8, 72.6]
24 Months Overall Survival %, [95% CI]	57.2 [45.1, 67.5]
30 Months Overall Survival %, [95% CI]	51.6 [39.7, 62.3]
36 Months Overall Survival %, [95% CI]	46.0 [34.4, 56.9]
42 Months Overall Survival %, [95% CI]	46.0 [34.4, 56.9]
48 Months Overall Survival %, [95% CI]	41.7 [30.3, 52.7]
54 Months Overall Survival %, [95% CI]	40.3 [29.0, 51.3]
60 Months Overall Survival %, [95% CI]	40.3 [29.0, 51.3]
66 Months Overall Survival %, [95% CI]	40.3 [29.0, 51.3]
72 Months Overall Survival %, [95% CI]	40.3 [29.0, 51.3]
Median follow-up Overall Survival Time [95% CI] (months) [b]	65.6 [59.9, 70.3]

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.
The 95% CIs for the median and the 25th and 75th percentiles were calculated using the method of Brookmeyer and Crowley, 1982.
[a] OS was defined as the time from the date of the first administration of any study drug until death from any cause (documented by the date of death).
[b] The median follow-up time for OS was calculated using the reverse Kaplan-Meier method, considering the censored patients as events and patients with events as censored.
Source: MOR208C203 CSR Addendum 4.0 Table 14.2.5.1.1

Figure 16:　C203 試験：OS のカプランマイヤー曲線（最終解析、FAS）



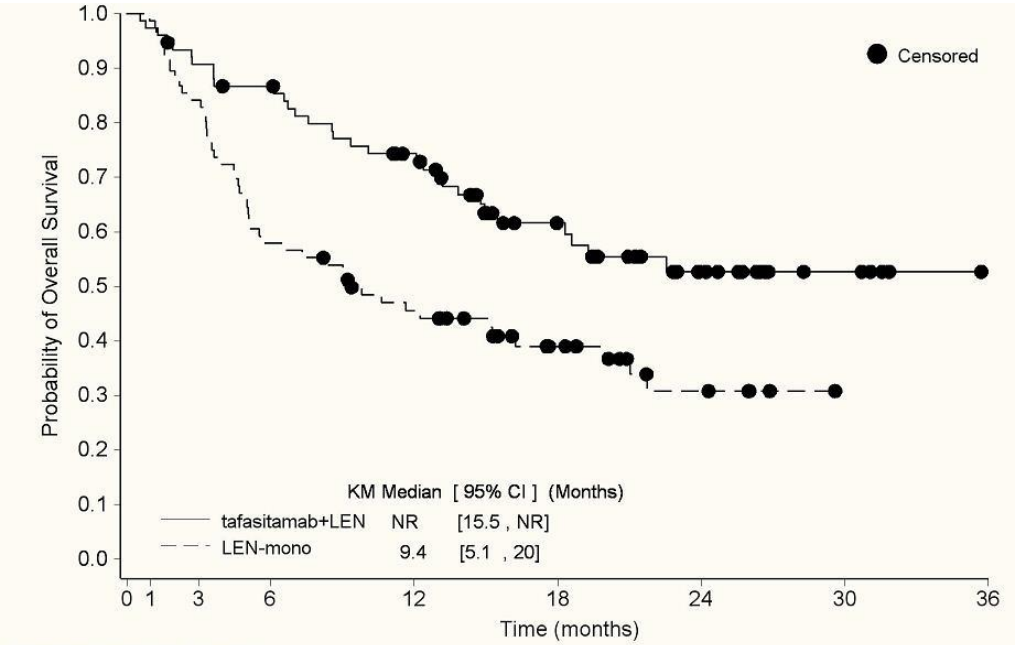
In case the median or the respective confidence limits were not calculable by the Kaplan-Meier method, NR was displayed instead.
Source: MOR208C203 CSR Addendum 4.0 Figure 14.2.5.1.1

3.2.2.3.3.　後向きコホート研究

3.2.2.3.3.1.　C206 試験

MAS25 では、OS の追跡期間の中央値は、比較コホートで 21.49 ヵ月及び観察コホートで 20.90 ヵ月であった。カプランマイヤー法で推定した OS の中央値（ヵ月）は、比較コホートで未達（95% CI: 15.5, NE）及び観察コホートで 9.4 ヵ月（95% CI: 5.1, 20.0）であり、比較コホートで死亡リスクが低かった［HR: 0.499 (95% CI: 0.317, 0.785)、p = 0.0026：Cox 比例ハザードモデル］。カプランマイヤー法で推定した 6、12 及び 24 ヵ月 PFS 率は、比較コホートで 86.7%、74.3%及び 52.7%並びに観察コホートで 57.9%、45.6%及び 30.8%であった。OS イベント（DLBCL の進行による死亡又はその他の理由による死亡）が認められた被験者は、比較コホートで 31/76 例（40.8%）及び観察コホートで 48/76 例（63.2%）であり、そのうち 18/76 例（23.7%）及び 43/76 例（56.6%）は DLBCL の進行による死亡であった。
【m5.3.5.2/MOR208C206CSR, Table 14.1.4.7】

Figure 17:　C206 試験：OS のカプランマイヤー曲線（MAS25）



tafasitamab+LEN (N = 76)								
at risk	76	74	68	64	51	30	15	5	0
event(s)	0	2	7	10	19	27	31	31	31
censored	0	0	1	2	6	19	30	40	45
LEN-mono (N = 76)									
at risk	76	75	64	44	32	19	10	5	5
event(s)	0	1	12	32	41	45	48	48	48
censored	0	0	0	0	3	12	18	23	23

Abbreviations: KM = Kaplan-Meier; MAS25 = Matched analysis set 25 (a subset of the population containing patients with a LEN starting dose of 25 mg/day.); N = Total number of patients in that cohort.
Overall survival was defined as the time from the index date until death from any cause (documented by the time of death).
Source: MOR208C206 CSR Figure 14.2.11.2.3

3.2.2.3.3.2.　C213 試験

C213 試験の主要評価項目は OS であった。比較コホートではいずれの観察コホート（全身療法併合コホート、BR コホート及び R-GemOx コホート）との比較でも統計学的に有意な OS の延長が認められ、主要評価項目を達成した。

MAS_Pool では、OS の追跡期間の中央値は、比較コホートで 31.84 ヵ月及び全身療法併合コホートで 33.25 ヵ月であった。カプランマイヤー法で推定した OS の中央値は、比較コホートで 34.1 ヵ月（95% CI: 18.3, NE）及び全身療法併合コホートで 11.6 ヵ月（95% CI: 8.8, 16.1）であり、比較コホートの方が有意に長かった［HR: 0.553 (95% CI: 0.358, 0.855)、p = 0.0076：Cox 比例ハザードモデル］。OS 率は、6 ヵ月以降の全ての時点で、全身療法併合コホートと比べて比較コホートで高く、カプランマイヤー曲線では、両コホートの曲線は 3 ヵ月を超えた時点から経時的にその差は広がった。OS イベント（DLBCL の進行による死亡、その他の理由による死亡又は原因不明の死亡）が認められた被験者は、比較コホートで 36/76 例（47.4%）及び全身療法併合コホートで 49/76 例（64.5%）であり、そのうち 26/76 例（34.2%）及び 41/76 例（53.9%）は DLBCL の進行による死亡であった。

MAS_BR では、OS の追跡期間の中央値は、比較コホートで 32.92 ヵ月及び BR コホートで 25.00 ヵ月であった。カプランマイヤー法で推定した OS の中央値は、比較コホートで 31.6 ヵ月（95% CI: 18.3, NE）及び BR コホートで 9.9 ヵ月（95% CI: 5.3, 13.7）であり、比較コホートの方が有意に長かった［HR: 0.418 (95% CI: 0.272, 0.644)、p < 0.0001：Cox 比例ハザードモデル］。

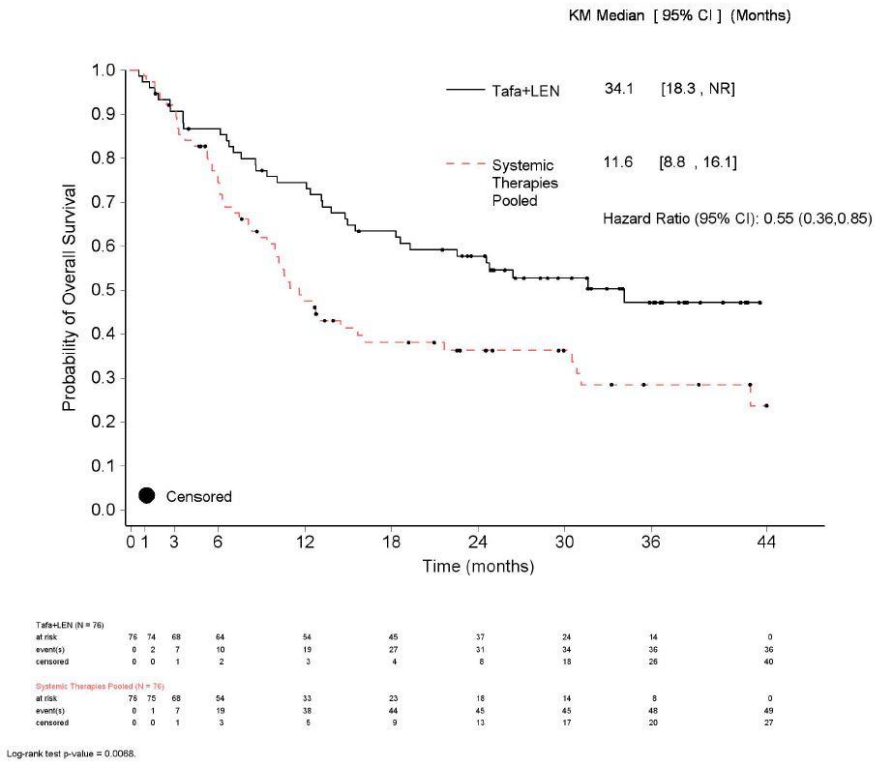
OS 率は、1 ヵ月以降の全ての時点で、BR コホートと比べて比較コホートで高く、カプランマイヤー曲線では、両コホートの曲線は 1 ヵ月を超えた時点から経時的にその差は広がった。OS イベント（DLBCL の進行による死亡、その他の理由による死亡又は原因不明の死亡）が認められた被験者は、比較コホートで 36/75 例（48.0%）及び BR コホートで 53/75 例（70.7%）であり、そのうち 26/75 例（34.7%）及び 42/75 例（56.0%）は DLBCL の進行による死亡であった。

MAS_R-GemOx では、OS の追跡期間の中央値は、比較コホートで 32.92 ヵ月及び BR コホートで 33.18 ヵ月であった。カプランマイヤー法で推定した OS の中央値は、比較コホートで 31.6 ヵ月（95% CI: 18.3, NE）及び R-GemOx コホートで 11.0 ヵ月（95% CI: 7.9, 16.8）であり、比較コホートの方が有意に長かった［HR: 0.467 (95% CI: 0.305, 0.714)、p = 0.0004：Cox 比例ハザードモデル］。OS 率は、3 ヵ月以降の全ての時点で、R-GemOx コホートと比べて比較コホートで高く、カプランマイヤー曲線では、両コホートの曲線は 3 ヵ月を超えた時点から経時的にその差は広がった。OS イベント（DLBCL の進行による死亡、その他の理由による死亡又は原因不明の死亡）が認められた被験者は、比較コホートで 36/74 例（48.6%）及び R-GemOx コホートで 55/74 例（74.3%）であり、そのうち 26/74 例（35.1%）及び 42/74 例（56.8%）は DLBCL の進行による死亡であった。

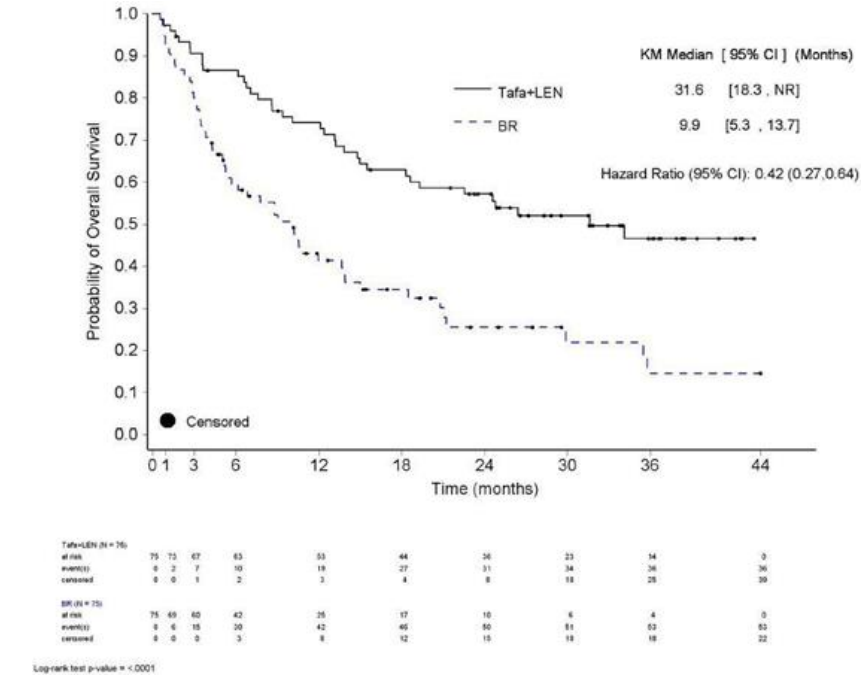
MAS_Pool_11Cov、MAS_BR_11Cov 及び MAS_R-GemOx_11Cov を対象とした感度分析の結果は、いずれも対応する解析対象集団での主要解析の結果をおおむね支持していた。
【m5.3.5.2/MOR208C213CSR, Table 14.1.4.2.9】【m5.3.5.2/MOR208C213CSR, Table 14.1.4.2.10】
【m5.3.5.2/MOR208C213CSR, Section 11.3.1】【m5.3.5.2/MOR208C213CSR, Section 11.3.3】

Figure 18:　C213 試験：OS のカプランマイヤー曲線（MAS_Pool 及び MAS_BR）

(a) MAS_Pool



(b) MAS_BR



Abbreviations: KM = Kaplan-Meier; L-MIND = MOR208C203; N = number of patients in each cohort.
Notes: MAS_Pool included 1:1 matched patients from the L-MIND study and the observational cohort using 9 baseline covariates.
Notes: MAS_BR included 1:1 matched patients from the L-MIND study and BR as pre-specified treatment.
The median was calculated with Kaplan-Meier method. The 95% CI was calculated by means of Greenwood formula.
The hazard ratio was calculated with Cox proportional hazard model.
Source: MOR208C213 CSR Figure 14.2.3.1.9 and Figure 14.2.3.1.10

3.2.2.4. TTNT

3.2.2.4.1. 102 試験グループ 6

カプランマイヤー法で推定した 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。打ち切りとなった被験者は 20/42 例（47.6%）であった。

Table 22: 102 試験グループ 6：TTNT（FAS）

Variable	Group 6 (N = 42)
Participants with events[a], n (%)	22 (52.4)
New treatment	15 (35.7)
New treatment/death	5 (11.9)
Death	2 (4.8)
Participants censored, n (%)	20 (47.6)
Median time to next treatment (months)	11.99
90% CI[b]	6.24, NE
95% CI[b]	5.85, NE
K-M estimates (90% CI) of time to next treatment at	
Month 6	0.639 (0.503,0.747)
Month 12	0.474 (0.330, 0.605)
Month 18	0.379 (0.233, 0.524)

Abbreviations: N = Number of patients in FAS; n = Number of patients in each category.

[a] Time to next treatment was defined as the time from the first administration of any study drug to the start of next antineoplastic therapy for any reason, including disease progression, treatment toxicity, and patient preference, or death of any cause, whichever occurred earlier. Percentages were calculated using the number of population participants as the denominator.

[b] Confidence intervals were calculated using Brookmeyer and Crowley's method (1982) with log-log transformation.

Source: INCMOR 0208-102 CSR (Phase 2 Group 6) Table 2.3.7.6

3.2.2.4.2. C203 試験

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。最終解析時点で、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。打ち切りとなった被験者は 25/80 例（31.3%）であった。

Table 23　C203 試験：TTNT（最終解析、FAS）

Variable	Tafasitamab + LEN (N = 80)
TTNT [a]	
Next Treatment/death, n (%)	55 (68.8)
Next Treatment	36 (45.0)
Death	19 (23.8)
Censored, n (%)	25 (31.3)
Kaplan-Meier Estimates	
25th Percentile (months), [95% CI]	3.6 [2.8, 7.0]
Median (months), [95% CI]	12.5 [7.3, 28.0]
75th Percentile (months), [95% CI]	NR [37.3, NE]
1 Month TTNT %, [95% CI]	97.5 [90.3, 99.4]
3 Months TTNT %, [95% CI]	82.0 [71.4, 88.9]
6 Months TTNT %, [95% CI]	70.2 [58.6, 79.1]
12 Months TTNT %, [95% CI]	51.6 [39.9, 62.2]
18 Months TTNT %, [95% CI]	46.3 [34.8, 57.0]
24 Months TTNT %, [95% CI]	40.8 [29.7, 51.6]
30 Months TTNT %, [95% CI]	36.7 [26.0, 47.5]
36 Months TTNT %, [95% CI]	36.7 [26.0, 47.5]
42 Months TTNT %, [95% CI]	35.4 [24.8, 46.1]
48 Months TTNT %, [95% CI]	31.3 [21.2, 41.9]
54 Months TTNT %, [95% CI]	29.9 [20.0, 40.5]
60 Months TTNT %, [95% CI]	28.6 [18.9, 39.0]
66 Months TTNT %, [95% CI]	28.6 [18.9, 39.0]

Abbreviations: N = Number of patients in FAS; n = Number of patients in each category.
The 95% CIs for the median and the 25th and 75th percentiles were calculated using the method of Brookmeyer and Crowley, 1982.
Percentages were based on the number of patients in FAS, N.
[a] TTNT was defined as the time (in months) from the date of the first administration of any study drug to the date of the institution of next anti-neoplastic therapy (for any reason including disease progression, treatment toxicity and patient preference) or death from any cause.
Source: MOR208C203 CSR Addendum 4.0 Table 14.2.7.1

3.2.2.4.3.　後向きコホート研究

3.2.2.4.3.1.　C206 試験

MAS25 では、カプランマイヤー法で推定した TTNT の中央値は、比較コホートで 16.7 ヵ月（95% CI: 7.6, NE）及び観察コホートで 5.1 ヵ月（95% CI: 4.7, 7.3）であり、比較コホートの方が有意に長かった［HR: 0.500 (95% CI: 0.335, 0.747)、p = 0.0007：Cox 比例ハザードモデル］。DLBCL 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、比較コホートで 41/76 例（53.9%）及び観察コホートで 60/76 例（78.9%）であり、主な次治療開始の理由は、死亡［比較コホート 16/76 例（21.1%）及び観察コホート 30/76 例（39.5%）］及び薬物療法の開始［比較コホート 22/76 例（28.9%）及び観察コホート 25/76 例（32.9%）］であった。打ち切りとなった被験者は、比較コホートで 35/76 例（46.1%）及び観察コホートで 16/76 例（21.1%）であった。【m5.3.5.2/MOR208C206CSR, Table 14.2.12.2.3】

3.2.2.4.3.2. C213 試験

MAS_Pool では、カプランマイヤー法で推定した TTNT の中央値は、比較コホートで 12.5 ヵ月（95% CI: 7.6, 24.7）及び全身療法併合コホートで 6.3 ヵ月（95% CI: 3.3, 8.3）であり、比較コホートの方が有意に長かった［HR: 0.461 (95% CI: 0.314, 0.676)、p < 0.0001：Cox 比例ハザードモデル］。DLBCL 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、比較コホートで 47/76 例（61.8%）及び全身療法併合コホートで 65/76 例（85.5%）であり、主な次治療開始の理由は、薬物療法の開始［比較コホート 28/76 例（36.8%）及び全身療法併合コホート 33/76 例（43.4%）、以下同順］及び死亡［16/76 例（21.1%）及び 22/76 例（28.9%）］であった。

MAS_BR では、カプランマイヤー法で推定した TTNT の中央値は、比較コホートで 12.1 ヵ月（95% CI: 7.3, 24.7）及び BR コホートで 6.9 ヵ月（95% CI: 4.2, 10.6）であり、比較コホートの方が有意に長かった［HR: 0.527 (95% CI: 0.357, 0.780)、p = 0.0013：Cox 比例ハザードモデル］。DLBCL 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、比較コホートで 47/75 例（62.7%）及び BR コホートで 60/75 例（80.0%）であり、主な次治療開始の理由は、薬物療法の開始［28/75 例（37.3%）及び 23/75 例（30.7%）］及び死亡［16/75 例（21.3%）及び 33/75 例（44.0%）］であった。

MAS_R-GemOx では、カプランマイヤー法で推定した TTNT の中央値は、比較コホートで 12.5 ヵ月（95% CI: 7.6, 28.0）及び R-GemOx コホートで 5.7 ヵ月（95% CI: 4.0, 7.2）であり、比較コホートの方が有意に長かった［HR: 0.423 (95% CI: 0.289, 0.619)、p < 0.0001：Cox 比例ハザードモデル］。DLBCL 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、比較コホートで 46/74 例（62.2%）及び R-GemOx コホートで 69/74 例（93.2%）であり、主な次治療開始の理由は、薬物療法の開始［27/74 例（36.5%）及び 38/74 例（51.4%）］及び死亡［16/74 例（21.6%）及び 23/74 例（31.1%）］であった。

MAS_Pool_11Cov、MAS_BR_11Cov 及び MAS_R-GemOx_11Cov を対象とした感度分析の結果、MAS_Pool_11Cov 及び MAS_R-GemOx_11Cov では対応する解析対象集団での主要解析と同様の結果であったが、MAS_BR_11Cov ではコホート間に意味のある差は認められなかった［HR: 0.743 (95% CI: 0.484, 1.140)、p = 0.1741：Cox 比例ハザードモデル］。
【m5.3.5.2/MOR208C213CSR, Section 11.4.6.1】【m5.3.5.2/MOR208C213CSR, Section 11.4.6.2】

3.2.2.5. DCR

3.2.2.5.1. 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 12）。

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。

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 DCR は 83.3%（35/42 例、90% CI: 71.0%, 91.9%）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 17/42 例（40.5%）、12/42 例（28.6%）及び 6/42 例（14.3%）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 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。【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】

3.2.2.5.2. 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 14）。

3.2.2.5.3. 後向きコホート研究

3.2.2.5.3.1. C206 試験

MAS25 では、最良総合効果が CR、PR 又は SD と判定された被験者は、比較コホートでそれぞれ 30/76 例（39.5%）、21/76 例（27.6%）及び 8/76 例（10.5%）並びに観察コホートでそれぞれ 10/76 例（13.2%）、16/76 例（21.1%）及び 11/76 例（14.5%）であった（Table 15）。DCR は、比較コホートで 77.6%（59/76 例、95% CI: 66.6%, 86.4%）及び観察コホートで 48.7%（37/76 例、95% CI: 37.0%, 60.4%）であった［オッズ比: 3.625 (95% CI: 1.719, 7.899)］。DCR の差は統計学的に有意（p = 0.0004：Fisher の正確検定、p = 0.0009：McNemar 検定）であった。
【m5.3.5.2/MOR208C206CSR, Table 14.2.6.3】

3.2.2.5.3.2. C213 試験

DCR は、C213 試験の有効性の評価項目ではなかったが、被験者の最良総合効果判定より集計した（Table 16）。

MAS_Pool では、最良総合効果が CR、PR 又は SD と判定された被験者は、比較コホートでそれぞれ 29/76 例（38.2%）、22/76 例（28.9%）及び 8/76 例（10.5%）並びに全身療法併合コホートでそれぞれ 16/76 例（21.1%）、21/76 例（27.6%）及び 8/76 例（10.5%）であった。DCR は、比較コホートで 77.6%（59/76 例）及び全身療法併合コホートで 59.2%（45/76 例）であった。

MAS_BR では、最良総合効果が CR、PR 又は SD と判定された被験者は、比較コホートでそれぞれ 29/75 例（38.7%）、21/75 例（28.0%）及び 8/75 例（10.7%）並びに BR コホートでそれぞれ 21/75 例（28.0%）、20/75 例（26.7%）及び 6/75 例（8.0%）であった。DCR は、比較コホートで 77.3%（58/75 例）及び BR コホートで 62.7%（47/75 例）であった。

MAS_R-GemOx では、最良総合効果が CR、PR 又は SD と判定された被験者は、比較コホートでそれぞれ 29/74 例（39.2%）、22/74 例（29.7%）及び 6/74 例（8.1%）並びに R-GemOx コホートでそれぞれ 17/74 例（23.0%）、17/74 例（23.0%）及び 16/74 例（21.6%）であった。ORR は、比較コホートで 77.0%（57/74 例）及び R-GemOx コホートで 67.6%（50/74 例）であった。

3.2.3. 結論

102 試験の第 2 相部分（パート 4 グループ 6）では、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、免疫原性及び薬物動態を評価した。102 試験第 2 相部分の試験デザイン（対象となる患者集団及び用法・用量等）は、米国、EU 及びその他の地域で本併用療法の承認の根拠となった C203 試験と同様である。

102 試験グループ 6 に登録された被験者は適応対象となる患者集団を代表するものであり、大部分の被験者が 65 歳以上で、進行性かつ高リスクの疾患を有し、全被験者がリツキシマブを含む治療歴を有していた。

102 試験グループ 6 の主要解析の結果、Lugano 分類による効果判定基準に基づき、IRC が判定した ORR は 71.4%であり、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。ORR の結果の頑健性は、感度分析及び異なる評価基準を用いた解析によって検証され、いずれも主要解析の結果を支持していた。

102 試験グループ 6 のデータカットオフ時点で、本薬の曝露期間の平均値は 255.2 日であった。レナリドミドの曝露期間の平均値は、腎機能が正常の被験者では 176.3 日、中等度の腎機能障害を有する被験者では 110.6 日であった。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り、PFS の追跡期間の中央値は 11.10 ヵ月であった。カプランマイヤー法で推定した OS の中央値も未達であり、被験者の 16.7%が死亡し、83.3%が打ち切りとなった。治験責任（分担）医師判定による ORR（69.0%）、CR 率（40.5%）、DoR（未達）及び PFS（11.50 ヵ月）の解析結果は、IRC 判定による結果と一貫していた。さらに、被験者の 47.6%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。

102 試験グループ 6 の探索的評価項目である IWG の改訂版効果判定基準（Cheson 2007）に基づき IRC が行う判定による解析の結果、ORR は 69.0%であり、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。カプランマイヤー法で推定した DoR 及び PFS の中央値は、それぞれ未達及び 13.83 ヵ月であり、PFS の追跡期間の中央値は 11.30 ヵ月であった。

102 試験グループ 6 の日本人コホートでの有効性の結果は C203 試験の結果と同様に良好であった。C203 試験では、最終解析（カットオフ日：2022 年 11 月 14 日）時点で、ORR が 57.5%、CR 率が 41.3%、DoR の中央値が未達及び PFS の中央値が 11.6 ヵ月であった。

C203 試験では、HDC/ASCT の適応のない 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高い有効性が示されたが、単群試験のためレナリドミド単剤療法に対する本薬とレナリドミドの併用療法の優越性を統計学的に検証することはできなかった。そこで、レナリドミド単剤療法のヒストリカルコントロールを選定し、C203 試験の有効性（カットオフ日：20■ 年 ■ 月 ■ 日）と比較するために C206 試験を実施した。C206 試験では、ePS に基づく 1：1 マッチングにより、レナリドミドの有効性への本薬の追加効果を頑健に推定することが可能であった。本薬とレナリドミドの併用療法では、レナリドミド単剤療法と比較して、ORR が約 33%増加し、OS の中央値は未達であり（レナリドミド単剤療法では 9.4 ヵ月）、PFS の中央値は約 8 ヵ月延長した。

C213 試験では、C206 試験と同様の試験デザインで、NCCN/ESMO ガイドラインに則した全身療法のヒストリカルコントロールを選定し、C203 試験の有効性と比較した。検討した観察コホートのうち、マッチングに適格な被験者数が C203 試験の FAS（76 例）よりも多かった、全身療法併合コホート、BR コホート及び R-GemOx コホートの有効性を比較コホート（本薬とレナリドミドの併用療法）の有効性（カットオフ日：20■ 年 ■ 月 ■ 日）と比較した。主要評価項目である OS の主要解析の結果、本薬とレナリドミドの併用療法で、全身療法併合、BR 及び R-GemOx と比較して、統計学的に有意かつ臨床的に意味のある OS の延長が認められた。副次評価項目（ORR、CR 率、DoR、PFS、TTNT 及び EFS）の解析結果は、いずれも OS の主要解析の結果を支持していた。

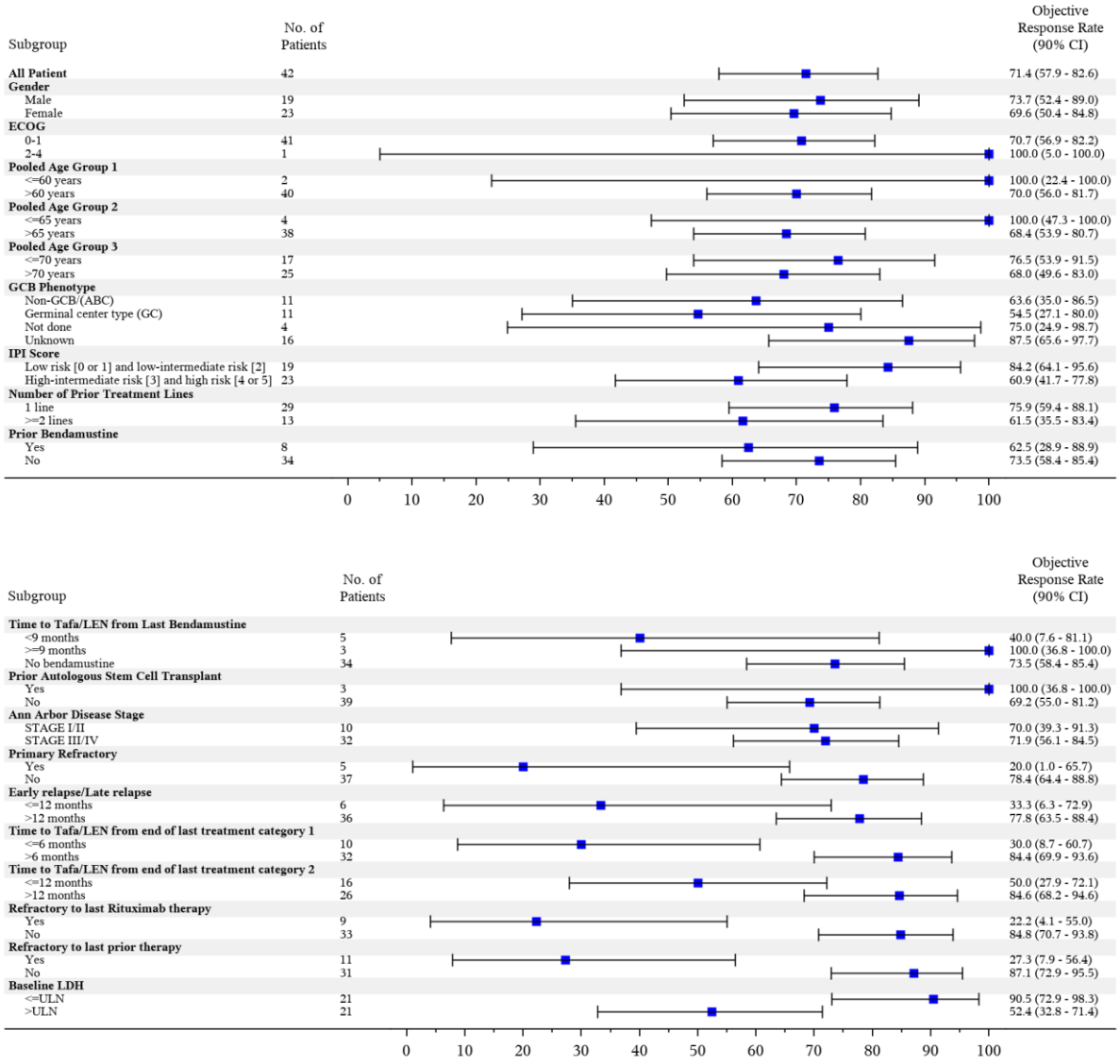
以上のことから、移植不適応の R/R DLBCL 患者に対する本薬とレナリドミドの併用療法の高い腫瘍縮小効果及びそれに伴う生存ベネフィットが示された。

3.3.　部分集団における有効性

本項では、因子別（性別、年齢、IPI スコア、前治療ライン数、治療抵抗性、ASCT 歴、ベースラインの LDH 値）の部分集団での ORR の解析結果を記載した。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。

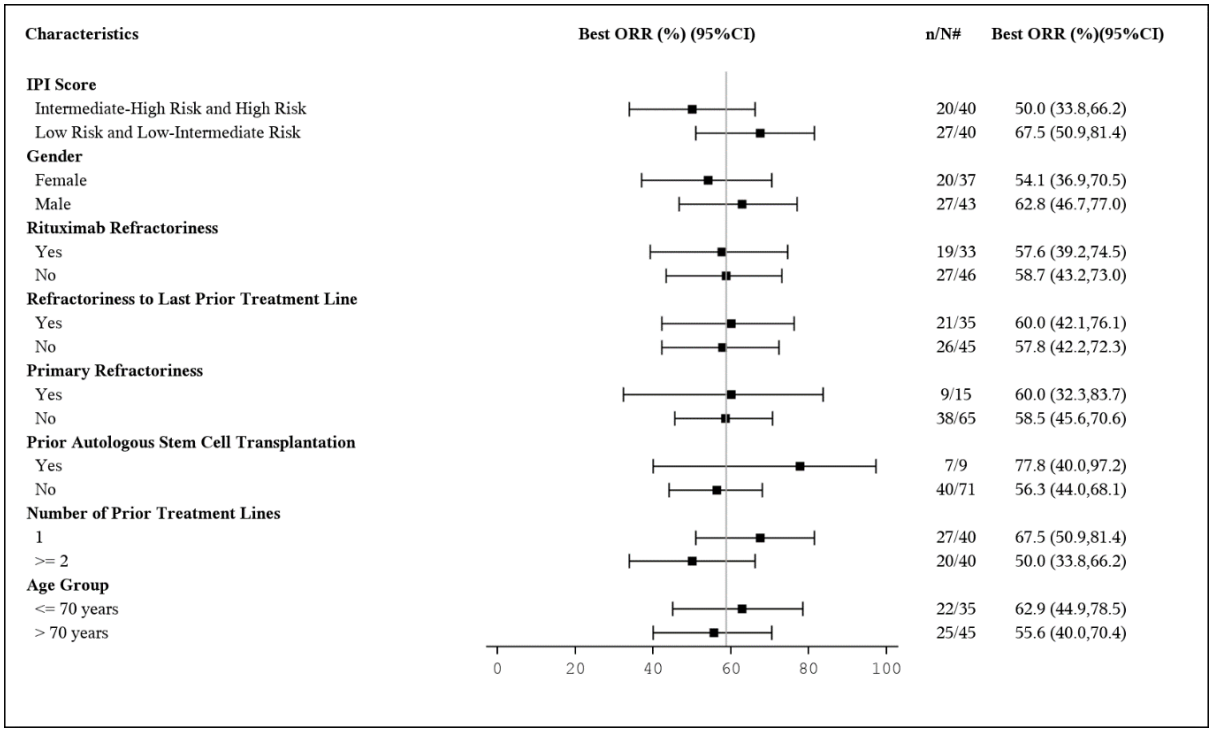
102 試験グループ 6 及び C203 試験での IRC 判定による ORR の部分集団解析結果を Figure 19 及び Figure 20 に示す。

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 ORR の部分集団解析結果（FAS）



Source: INCMOR 0208-102 CSR (Phase 2 Group 6) Figure 4.7.8.2

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 ORR の部分集団解析結果（初回解析、FAS）



Abbreviations: N# = Number of patients within subgroup category; n = Number of patients with objective response.
The best ORR was defined as the proportion of patients with CR or PR as best response achieved at any time during the study.
Best ORR in the FAS was 58.8% (indicated by a vertical line in the plot).
CIs were determined via two-sided 95% Clopper-Pearson exact method based on binomial distribution.
Patients with unknown status regarding refractoriness to rituximab were not included in this figure.
Source: MOR208C203 CSR Figure 14.2.1.2.1

3.3.1.　性別

102 試験グループ 6 の FAS（42 例）のうち、男性は 19 例（45.2%）及び女性は 23 例（54.8%）であった。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、男性で 73.7%（14/19 例、90% CI: 52.4%, 89.0%）及び女性で 69.6%（16/23 例、90% CI: 50.4%, 84.8%）であり、両部分集団で同程度であった。性別の部分集団の ORR の結果は、FAS 全体（71.4%）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 ORR は、男性で 73.7%（14/19 例、95% CI: 48.8%, 90.9%）及び女性で 65.2%（15/23 例、95% CI: 42.7%, 83.6%）であり、男性で高い傾向が認められた。

C203 試験の FAS（80 例）のうち、男性は 43 例（53.8%）及び女性は 37 例（46.3%）であった。初回解析時点で、IWG の改訂版効果判定基準（Cheson 2007）に基づく IRC 判定による ORR は、男性で 62.8%（27/43 例、95% CI: 46.7%, 77.0%）及び女性で 54.1%（20/37 例、95% CI: 36.9%, 70.5%）であり、男性で高い傾向が認められた。性別の部分集団の ORR の結果は、FAS 全体（58.8%）とおおむね一貫していた。【m5.3.5.2/INCMOR 0208-102CSR (Phase 2 Group 6), Table 2.3.9.1.6.1】【m5.3.5.2/INCMOR 0208-102CSR (Phase 2 Group 6), Table 2.3.9.1.6.2】【m5.3.5.2/MOR208C203CSR, Table 14.2.1.12.1】

3.3.2.　年齢

102 試験グループ 6 の FAS（42 例）のうち、年齢が 70 歳以下の被験者は 17 例（40.5%）及び年齢が 70 歳を超えていた被験者は 25 例（59.5%）であった。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、70 歳以下の被験者で 76.5%（13/17 例、90% CI: 53.9%, 91.5%）及び 70 歳超の被験者で 68.0%（17/25 例、90% CI: 49.6%, 83.0%）であり、両部分集団で同程度であった。年齢別の部分集団の ORR の結果は、FAS 全体（71.4%）と一貫していた。年齢層を 60 歳又は 65 歳で区切った部分集団では、部分集団間で被験者数の偏りが大きかったため、結果の解釈は困難であった。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、70 歳以下の被験者で 70.6%（12/17 例、95% CI: 44.0%, 89.7%）及び 70 歳超の被験者で 68.0%（17/25 例、95% CI: 46.5%, 85.1%）であり、両部分集団で同程度であった。

C203 試験の FAS（80 例）のうち、年齢が 70 歳以下の被験者は 35 例（43.8%）及び 70 歳を超えていた被験者は 45 例（56.3%）であった。初回解析時点で、IWG の改訂版効果判定基準（Cheson 2007）に基づく IRC 判定による ORR は、70 歳以下の被験者で 62.9%（22/35 例、95% CI: 44.9%, 78.5%）及び 70 歳超の被験者で 55.6%（25/45 例、95% CI: 40.0%, 70.4%）であり、両部分集団で同程度であった。年齢別の部分集団の ORR の結果は、FAS 全体（58.8%）と一貫していた。【m5.3.5.2/INCMOR 0208-102CSR (Phase 2 Group 6), Table 2.3.9.1.6.1】【m5.3.5.2/INCMOR 0208-102CSR (Phase 2 Group 6), Table 2.3.9.1.6.2】【m5.3.5.2/MOR208C203CSR, Table 14.2.1.21.1】

3.3.3. IPI スコア

102 試験グループ 6 の FAS（42 例）のうち、IPI スコアが 0 若しくは 1（低リスク）又は 2（低中間リスク）であった被験者は 19 例（45.2%）及び IPI スコアが 3（高中間リスク）又は 4 若しくは 5（高リスク）であった被験者は 23 例（54.8%）であった。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、IPI スコアが 0 若しくは 1（低リスク）又は 2（低中間リスク）であった被験者で 84.2%（16/19 例、90% CI: 64.1%, 95.6%）及び IPI スコアが 3（高中間リスク）又は 4 若しくは 5（高リスク）であった被験者で 60.9%（14/23 例、90% CI: 41.7%, 77.8%）であり、低リスク／低中間リスクの部分集団で高い傾向が認められた。ORR の結果は、FAS 全体（71.4%）と比べて、IPI スコアが低リスク／低中間リスクの部分集団で高い傾向が認められた。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、IPI スコアが 0 若しくは 1（低リスク）又は 2（低中間リスク）であった被験者で 78.9%（15/19 例、95% CI: 54.4%, 93.9%）及び IPI スコアが 3（高中間リスク）又は 4 若しくは 5（高リスク）であった被験者で 60.9%（14/23 例、95% CI: 38.5%, 80.3%）であり、低リスク／低中間リスクの部分集団で高い傾向が認められた。

C203 試験の FAS（80 例）のうち、IPI スコアが 0 若しくは 1（低リスク）又は 2（低中間リスク）であった被験者は 40 例（50.0%）及び IPI スコアが 3（高中間リスク）又は 4 若しくは 5（高リスク）であった被験者は 40 例（50.0%）であった。初回解析時点で、IWG の改訂版効果判定基準（Cheson 2007）に基づく IRC 判定による ORR は、IPI スコアが 0 若しくは 1（低リスク）又は 2（低中間リスク）であった被験者で 67.5%（27/40 例、95% CI: 50.9%, 81.4%）及び IPI スコアが 3（高中間リスク）又は 4 若しくは 5（高リスク）であった被験者で 50.0%（20/40 例、95% CI: 33.8%, 66.2%）であり、低リスク／低中間リスクの部分集団で高い傾向が認められた。ORR の結果は、FAS 全体（58.8%）と比べて、IPI スコアが低リスク／低中間リスクの部分集団で高い傾向が認められた。【m5.3.5.2/INCMOR 0208-102CSR (Phase 2 Group 6), Table 2.3.9.1.6.1】【m5.3.5.2/INCMOR 0208-102CSR (Phase 2 Group 6), Table 2.3.9.1.6.2】【m5.3.5.2/MOR208C203CSR, Table 14.2.1.6.1】

3.3.4. 前治療ライン数

102 試験グループ 6 の FAS（42 例）のうち、前治療ライン数が 1 の被験者は 29 例（69.0%）及び前治療ライン数が 2 以上の被験者は 13 例（31.0%）であった。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、前治療ライン数が 1 の被験者で 75.9%（22/29 例、90% CI: 59.4%, 88.1%）及び前治療ライン数が 2 以上の被験者で 61.5%（8/13 例、90% CI:

35.5%, 83.4%）であり、前治療ライン数が 1 の部分集団で高い傾向が認められた。ORR の結果は、FAS 全体（71.4%）と比べて、前治療ライン数が 2 以上の部分集団で低い傾向が認められた。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、前治療ライン数が 1 の被験者で 72.4%（21/29 例、95% CI: 52.8%, 87.3%）及び前治療ライン数が 2 以上の被験者で 61.5%（8/13 例、95% CI: 31.6%, 86.1%）であり、前治療ライン数が 1 の部分集団で高い傾向が認められた。

C203 試験の FAS（80 例）のうち、前治療ライン数が 1 の被験者は 40 例（50.0%）及び前治療ライン数が 2 以上の被験者は 40 例（50.0%）であった。初回解析時点で、IWG の改訂版効果判定基準（Cheson 2007）に基づく IRC 判定による ORR は、前治療ライン数が 1 の被験者で 67.5%（27/40 例、95% CI: 50.9%, 81.4%）及び前治療ライン数が 2 以上の被験者で 50.0%（20/40 例、95% CI: 33.8%, 66.2%）であり、前治療ライン数が 1 の部分集団で高い傾向が認められた。ORR の結果は、FAS 全体（58.8%）と比べて、前治療ライン数が 1 の部分集団で高い傾向が認められた。【m5.3.5.2/INCMOR 0208-102CSR (Phase 2 Group 6), Table 2.3.9.1.6.1】【m5.3.5.2/INCMOR 0208-102CSR (Phase 2 Group 6), Table 2.3.9.1.6.2】【m5.3.5.2/MOR208C203CSR, Table 14.2.1.18.1】

3.3.5.　治療抵抗性

102 試験グループ 6 では、被験者数が少なく慎重な解釈が必要であるが、1 次治療抵抗性［5/42 例（11.9%）］、直近治療抵抗性［11/42 例（26.2%）］及びリツキシマブを用いた直近治療抵抗性［9/42 例（21.4%）］の部分集団では、いずれも対応する各治療抵抗性が認められなかった被験者よりも ORR が低かった。これらの治療抵抗性の部分集団では、同じ被験者が複数の部分集団に重複して含まれていた。1 次治療抵抗性の被験者 5 例は、全例が直近治療抵抗性及びリツキシマブを用いた直近治療抵抗性の被験者と重複していた。また、リツキシマブを用いた直近治療抵抗性の被験者 9 例は、全例が直近治療抵抗性の被験者と重複していた。【m5.3.5.2/INCMOR 0208-102CSR (Phase 2 Group 6), Listing 2.4.10.6】

3.3.5.1.　1 次治療抵抗性

102 試験グループ 6 の FAS（42 例）のうち、1 次治療抵抗性を有していた被験者は 5 例（11.9%）及び 1 次治療抵抗性が認められなかった被験者は 37 例（88.1%）であった。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、1 次治療抵抗性を有していた被験者で 20.0%（1/5 例、90% CI: 1.0%, 65.7%）及び 1 次治療抵抗性が認められなかった被験者で 78.4%（29/37 例、90% CI: 64.4%, 88.8%）であり、1 次治療抵抗性が認められなかった被験者で高かった。ORR の結果は、FAS 全体（71.4%）と比べて、1 次治療抵抗性を有していた被験者で低い傾向が認められた。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、1 次治療抵抗性を有していた被験者で 20.0%（1/5 例、95% CI: 0.5%, 71.6%）及び 1 次治療抵抗性が認められなかった被験者で 75.7%（28/37 例、95% CI: 58.8%, 88.2%）であり、1 次治療抵抗性が認められなかった被験者で高かった。

C203 試験の FAS（80 例）のうち、1 次治療抵抗性を有していた被験者は 15 例（18.8%）及び 1 次治療抵抗性が認められなかった被験者は 65 例（81.3%）であった。C203 試験では 1 次治療抵抗性の定義が試験途中で修正されたため（1.2.1.1 項）、修正後の 1 次治療抵抗性に該当する 15 例が含まれた。初回解析時点で、IWG の改訂版効果判定基準（Cheson 2007）に基づく IRC 判定による ORR は、1 次治療抵抗性を有していた被験者で 60.0%（9/15 例、95% CI: 32.3%, 83.7%）及び 1 次治療抵抗性が認められなかった被験者で 58.5%（38/65 例、95% CI: 45.6%, 70.6%）であり、両部分集団で同程度であった。1 次治療抵抗性別の部分集団の ORR の結果は、FAS 全体（58.8%）と一貫していた。【m5.3.5.2/INCMOR 0208-102CSR (Phase 2 Group 6), Table 2.3.9.1.6.1】【m5.3.5.2/INCMOR 0208-102CSR (Phase 2 Group 6), Table 2.3.9.1.6.2】【m5.3.5.2/MOR208C203CSR, Table 14.2.1.15.1】

3.3.5.2. 直近治療抵抗性

102 試験グループ 6 の FAS（42 例）のうち、直近治療抵抗性を有していた被験者は 11 例（26.2%）及び直近治療抵抗性が認められなかった被験者は 31 例（73.8%）であった。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、直近治療抵抗性を有していた被験者で 27.3%（3/11 例、90% CI: 7.9%, 56.4%）及び直近治療抵抗性が認められなかった被験者で 87.1%（27/31 例、90% CI: 72.9%, 95.5%）であり、直近治療抵抗性が認められなかった被験者で高かった。ORR の結果は、FAS 全体（71.4%）と比べて、直近治療抵抗性を有していた部分集団で低い傾向が認められた。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、直近治療抵抗性を有していた被験者で 27.3%（3/11 例、95% CI: 6.0%, 61.0%）及び直近治療抵抗性が認められなかった被験者で 83.9%（26/31 例、95% CI: 66.3%, 94.5%）であり、直近治療抵抗性が認められなかった被験者で高かった。

C203 試験の FAS（80 例）のうち、直近治療抵抗性を有していた被験者は 35 例（43.8%）及び直近治療抵抗性が認められなかった被験者は 45 例（56.3%）であった。初回解析時点で、IWG の改訂版効果判定基準（Cheson 2007）に基づく IRC 判定による ORR は、直近治療抵抗性を有していた被験者で 60.0%（21/35 例、95% CI: 42.1%, 76.1%）及び直近治療抵抗性が認められなかった被験者で 57.8%（26/45 例、95% CI: 42.2%, 72.3%）であり、両部分集団で同程度であった。直近治療抵抗性別の部分集団の ORR の結果は、FAS 全体（58.8%）と一貫していた。
【m5.3.5.2/INCMOR 0208-102CSR (Phase 2 Group 6), Table 2.3.9.1.6.1】【m5.3.5.2/INCMOR 0208-102CSR (Phase 2 Group 6), Table 2.3.9.1.6.2】【m5.3.5.2/MOR208C203CSR, Table 14.2.1.14.1】

3.3.5.3. リツキシマブを用いた直近治療抵抗性

102 試験グループ 6 の FAS（42 例）のうち、リツキシマブを用いた直近治療抵抗性を示した被験者は 9 例（21.4%）及びリツキシマブを用いた直近治療抵抗性を示さなかった被験者は 33 例（78.6%）であった。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、リツキシマブを用いた直近治療抵抗性を示した被験者で 22.2%（2/9 例、90% CI: 4.1%, 55.0%）及びリツキシマブを用いた直近治療抵抗性を示さなかった被験者で 84.8%（28/33 例、90% CI: 70.7%, 93.8%）であり、リツキシマブを用いた直近治療抵抗性を示さなかった被験者で高かった。ORR の結果は、FAS 全体（71.4%）と比べて、リツキシマブを用いた直近治療抵抗性を示した部分集団で低い傾向が認められた。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、リツキシマブを用いた直近治療抵抗性を示した被験者で 22.2%（2/9 例、95% CI: 2.8%, 60.0%）及びリツキシマブを用いた直近治療抵抗性を示さなかった被験者で 81.8%（27/33 例、95% CI: 64.5%, 93.0%）であり、リツキシマブを用いた直近治療抵抗性を示さなかった被験者で高かった。

C203 試験の FAS（80 例）のうち、リツキシマブを用いた治療抵抗性を有していた被験者は 33 例（41.3%）及びリツキシマブを用いた治療抵抗性が認められなかった被験者は 46 例（57.5%）であった。初回解析時点で、IWG の改訂版効果判定基準（Cheson 2007）に基づく IRC 判定による ORR は、リツキシマブを用いた治療抵抗性を有していた被験者で 57.6%（19/33 例、95% CI: 39.2%, 74.5%）及びリツキシマブを用いた治療抵抗性が認められなかった被験者で 58.7%（27/46 例、95% CI: 43.2%, 73.0%）であり、両部分集団で同程度であった。リツキシマブを用いた治療抵抗性別の部分集団の ORR の結果は、FAS 全体（58.8%）と一貫していた。【m5.3.5.2/INCMOR 0208-102CSR (Phase 2 Group 6), Table 2.3.9.1.6.1】【m5.3.5.2/INCMOR 0208-102CSR (Phase 2 Group 6), Table 2.3.9.1.6.2】【m5.3.5.2/MOR208C203CSR, Table 14.2.1.13.1】

3.3.6. ASCT 歴

102 試験グループ 6 の FAS（42 例）のうち、ASCT 歴を有していた被験者は 3 例（7.1%）及び ASCT 歴を有していなかった被験者は 39 例（92.9%）であった。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、ASCT 歴を有していた被験者で 100.0%

（3/3 例、90% CI: 36.8%, 100.0%）及び ASCT 歴を有していなかった被験者で 69.2%（27/39 例、90% CI: 55.0%, 81.2%）であり、ASCT 歴を有していた被験者で高かったが、少ない被験者数のため解釈は困難であった。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、ASCT 歴を有していた被験者で 100.0%（3/3 例、95% CI: 29.2%, 100.0%）及び ASCT 歴を有していなかった被験者で 66.7%（26/39 例、95% CI: 49.8%, 80.9%）であり、ASCT 歴を有していた被験者で高かったが、少ない被験者数のため解釈は困難であった。

C203 試験の FAS（80 例）のうち、ASCT 歴を有していた被験者は 9 例（11.3%）及び ASCT 歴を有していなかった被験者は 71 例（88.8%）であった。初回解析時点で、IWG の改訂版効果判定基準（Cheson 2007）に基づく IRC 判定による ORR は、ASCT 歴を有していた被験者で 77.8%（7/9 例、95% CI: 40.0%, 97.2%）及び ASCT 歴を有していなかった被験者で 56.3%（40/71 例、95% CI: 44.0%, 68.1%）であり、ASCT 歴を有していた被験者で高かったが、少ない被験者数のため解釈は困難であった。

C206 試験の MAS25 の観察コホート（76 例、レナリドミド単剤療法コホート）では、ASCT 歴を有していた被験者は 6 例（7.9%）及び ASCT 歴を有していなかった被験者は 70 例（92.1%）であった。担当医師判定による ORR は、ASCT 歴を有していた被験者で 50.0%（3/6 例、95% CI: 11.8%, 88.2%）及び ASCT 歴を有していなかった被験者で 32.9%（23/70 例、95% CI: 22.1%, 45.1%）であり、ASCT 歴を有していた被験者で高かったが、少ない被験者数のため解釈は困難であった。【m5.3.5.2/INCMOR 0208-102CSR (Phase 2 Group 6), Table 2.3.9.1.6.1】【m5.3.5.2/INCMOR 0208-102CSR (Phase 2 Group 6), Table 2.3.9.1.6.2】【m5.3.5.2/MOR208C203CSR, Table 14.2.1.16.1】【m5.3.5.2/MOR208C206CSR, Table 14.2.5.5】

3.3.7. ベースラインの LDH 値別

102 試験グループ 6 の FAS（42 例）のうち、ベースラインの LDH 値が ULN 以下の被験者は 21 例（50.0%）及びベースラインの LDH 値が ULN を超えていた被験者は 21 例（50.0%）であった。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、ベースラインの LDH 値が ULN 以下の被験者で 90.5%（19/21 例、90% CI: 72.9%, 98.3%）及びベースラインの LDH 値が ULN 超の被験者で 52.4%（11/21 例、90% CI: 32.8%, 71.4%）であり、ベースラインの LDH 値が ULN 以下の部分集団で高かった。ORR の結果は、FAS 全体（71.4%）と比べて、ベースラインの LDH 値が ULN 超の部分集団で低い傾向が認められた。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、ベースラインの LDH 値が ULN 以下の被験者で 85.7%（18/21 例、95% CI: 63.7%, 97.0%）及びベースラインの LDH 値が ULN 超の被験者で 52.4%（11/21 例、95% CI: 29.8%, 74.3%）であり、ベースラインの LDH 値が ULN 以下の部分集団で高かった。【m5.3.5.2/INCMOR 0208-102CSR (Phase 2 Group 6), Table 2.3.9.1.6.1】【m5.3.5.2/INCMOR 0208-102CSR (Phase 2 Group 6), Table 2.3.9.1.6.2】

3.3.8. 部分集団解析の結論

ORR の結果は、IPI スコア別、前治療ライン数別、治療抵抗性別、ASCT 歴別及びベースラインの LDH 値別の部分集団で差異が認められたが、主な部分集団でおおむね一貫していた。ORR が低かった部分集団では、被験者数が少なく、CI が大きいことから、結果の解釈には注意が必要である。

4. 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

本薬の用量 12 mg/kg（体重）は、以下 2 つの臨床試験の結果に基づき選択した。

XmAb5574-01 試験（以下、5574-01 試験）：R/R の慢性リンパ性白血病／小リンパ球性リンパ腫患者を対象とした第 1 相、用量漸増試験では、28 日間を 1 サイクルとして、本薬 0.3～12 mg/kg をサイクル 1 の 1、4、8、15 及び 22 日目、サイクル 2 の 1、8、15 及び 22 日目に本薬単剤を静

脈内点滴（IV）投与したときの忍容性について検討した。開始用量 0.3 mg/kg は、カニクイザルを用いた単回投与毒性試験及び 8 週間反復投与毒性試験において 0.3～50 mg/kg まで検討したときの無毒性量が> 50 mg/kg であったことからそのヒト等価用量 > 16.1 mg/kg の 1/50 未満、体重あたりの投与量での比較でも 1/150 未満、投与間隔及び投与回数の違いを勘案した総曝露量での比較でも 1/70 未満になるように設定した。その結果、5574-01 試験で検討した用量レベル（0.3～12 mg/kg）では最大耐量に到達しなかったため、検討された最高用量（12 mg/kg を週 1 回）が後続の試験の推奨用量として選択された。

MOR208C201 試験（以下、C201 試験）：5574-01 試験で選択した用量レベルを用い、R/R NHL を対象とした本薬の単剤療法による第 2a 相、非盲検、非対照、多段階試験で、本薬単剤投与時の有効性及び安全性を検討した。C201 試験では、28 日間を 1 サイクルとして、本薬 12 mg/kg を 2 サイクル 1 週間間隔で IV 投与し、病勢進行が認められない場合には更に 1 サイクルの投与を行い、サイクル 3 終了時で PR 以上が持続した場合には、その後は治験責任（分担）医師の判断により本薬 12 mg/kg を 2 週間又は 4 週間間隔投与を行うことにした。その結果、R/R NHL 患者での本薬 12 mg/kg 投与の忍容性及び安全性は良好で、R/R FL、DLBCL 及び FL 以外の MZL を含むインドレントリンパ腫患者で有効性が示された。

R/R DLBCL を対象とする本承認申請の主要評価試験のひとつとした C203 試験では、28 日間を 1 サイクルとして本薬 12 mg/kg をサイクル 1 の 1、4、8、15 及び 22 日目、サイクル 2 及び 3 は 1 週間間隔で、サイクル 4 以降は 2 週間間隔で IV 投与し、レナリドミド 25 mg QD をサイクル 1～12 の 1 サイクル 1～21 日目まで PO 投与した。その結果、ORR は本薬単独投与試験の結果よりも顕著に改善し、安全性は管理可能であり、R/R DLBCL の治療薬として本薬 12 mg/kg とレナリドミドの併用が FDA 及び欧州医薬品庁により承認されている（MINJUVI 2024、MONJUVI 2025）。

同用法用量を用いて国内で実施した 102 試験（第 2 相部分）の結果においても良好な有効性及び忍容可能な安全性の結果が得られたことから、国内でも海外と同じ以下を推奨用量とすることが妥当と考える。

本薬 12 mg/kg（体重）を以下の投与スケジュールに従って IV 投与する。

- 1 サイクルの期間：28 日間
- サイクル 1：投与 1、4、8、15 及び 22 日目に IV 投与
- サイクル 2～3：投与 1、8、15 及び 22 日目に IV 投与
- サイクル 4～疾患進行まで：投与 1 及び 15 日目に IV 投与

レナリドミドは 28 日間を 1 サイクルとして、推奨開始用量 25 mg QD をサイクル 1～12 の 1～21 日目に PO 投与する。レナリドミドは添付文書に従い適宜減量又は中止する。

本薬とレナリドミドの併用療法は最長 12 サイクルとし、13 サイクル以降は各サイクルの投与 1 及び 15 日目に疾患進行が認められるまで本薬を単独投与する。

なお、本薬 12 mg/kg とレナリドミドの併用療法の推奨用法・用量は母集団薬物動態解析及び曝露-反応解析により、裏付けられている。【m2.7.2/3.2 項】【m2.7.2/3.3 項】

5.　効果の持続、耐薬性

日本人 R/R DLBCL 患者を対象とした 102 試験グループ 6 では、最終被験者の登録から 6 ヵ月の観察期間を以って解析を実施した。解析時点の本薬の曝露期間の平均値は 255.2 日であり、レナリドミドの曝露期間の平均値は、腎機能が正常の被験者で 176.3 日、中等度の腎機能障害を有する被験者で 110.6 日であった。ORR は 71.4%（90% CI: 57.9%, 82.6%）であり、CR 又は PR が認められた被験者 30 例での DoR の中央値（ヵ月）は未達（90% CI: 12.02, NE）であった。PFS 及

び OS の中央値も同様に未達であり、追跡期間の中央値は PFS が 11.10 ヵ月及び OS が 12.39 ヵ月であり、カットオフ時点で 83.3%（35/42 例）が生存していた。

C203 試験の初回解析時（カットオフ日：20■年■月■日）に認められた腫瘍縮小効果（ORR 58.8%）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の DoR の中央値（ヵ月）は未達（95% CI: 33.8, NE）であった。最良総合効果が CR と判定された被験者の DoR の中央値は初回解析時及び最終解析時で未達（最終解析時の 95% CI: NE, NE）であった。一方、最良総合効果が PR と判定された被験者の DoR の中央値は、初回解析時で 4.4 ヵ月（95% CI: 2.0, 9.1）及び最終解析時で 5.0 ヵ月（95% CI: 1.8, 9.1）であった。C203 試験でみられた腫瘍縮小効果の持続性には最良総合効果が CR と判定された被験者の寄与が大きく、この結果は R/R DLBCL では CR を達成することが効果の持続に重要であることを示している。

C203 試験では、PFS 及び OS の解析結果も ORR 及び DoR の結果と一貫していた。PFS の中央値は、11.6 ヵ月（95% CI: 5.7, 45.7）であった。PFS 率は 48 ヵ月以降 66 ヵ月まで 37.2%（95% CI: 24.9%, 49.5%）で一定であり、カプランマイヤー曲線は治験薬（本薬又はレナリドミド）が最初に投与された日から 12 ヵ月を超えた時点でプラトーとなった。最終解析時（追跡期間の中央値：65.6 ヵ月）の OS の中央値は 33.5 ヵ月（95% CI: 18.3, NE）であった。OS 率は 54 ヵ月以降 72 ヵ月まで 40.3%（95% CI: 29.0%, 51.3%）で一定であり、カプランマイヤー曲線は治験薬（本薬又はレナリドミド）が最初に投与された日から 42 ヵ月を超えた時点でプラトーとなった。最良総合効果が CR と判定された被験者の OS の中央値は、初回解析時及び最終解析時で未達（95% CI: NE, NE）であった。一方、最良総合効果が PR と判定された被験者の OS の中央値は、初回解析時で 18.6 ヵ月（95% CI: 8.6, NE）及び最終解析時で 18.6 ヵ月（95% CI: 8.6, 45.5）であったことより、DoR と同様に、R/R DLBCL では CR を達成することが長期生存に重要であることが示された。

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 ヵ月及び C203 試験で 65.6 ヵ月であり、102 試験グループ 6 の追跡調査期間は C203 試験に比較すると短いものの、102 試験グループ 6 でみられた本薬とレナリドミドの併用療法の高い腫瘍縮小効果とその持続性は C203 試験で得られた結果と類似していると考えられた。

以上より、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は、長期間持続することが示唆された。

6. 参考文献

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

Chan IS, Zhang Z. Test-based exact confidence intervals for the difference of two binomial proportions. Biometrics 1999;55(4):1202-9.

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

Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B, et al. Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas. J Clin Oncol. 1999;17(4):1244-53. (Erratum in: J Clin Oncol. 2000;18(11):2351.)

Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. J Clin Oncol. 2007;25(5):579-86.

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(16):1800-8.

Duell J, Maddocks KJ, González-Barca E, et al. Long-term outcomes from the phase II L-MIND study of tafasitamab (MOR208) plus lenalidomide in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. Haematologica 2021;106:2417-26.

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

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

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):4184-90.

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

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

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):1773-87. Erratum in: Ann Hematol. 2023 Sep;102(9):2643-4.

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:v116-25.

Tobinai K, Igarashi T, Itoh K, et al. Japanese multicenter phase II and pharmacokinetic study of rituximab in relapsed or refractory patients with aggressive B-cell lymphoma. Ann Oncol 2004;15:821-30.

7. 付録

Table 24: Demographics and baseline characteristics for the matched analyses sets for pola-BR, R2, and CAR-T therapies with the absolute standardized difference indicated for the covariates used for 1:1 NN matching—Matching covariates for main analysis

		MAS for pola-BR			MAS for R2			MAS for CAR-T		
		Tafasitamab + lenalidomide (*n* = 24)	**Pola-BR (*n* = 24)**	**ASD**	**Tafasitamab + lenalidomide (*n* = 33)**	**R2 (*n* = 33)**	**ASD**	**Tafasitamab + Lenalidomide (*n* = 37)**	**CAR-T (*n* = 37)**	**ASD**
Matching covariates for main analysis										
Age, *n* (%)	Age <70 years	6 (25.0)	6 (25.0)	0.00	16 (48.5)	17 (51.5)	0.06	23 (62.2)	25 (67.6)	0.11
	Age ≥70 years	18 (75.0)	18 (75.0)		17 (51.5)	16 (48.5)		14 (37.8)	12 (32.4)	
Refractoriness to last therapy line, *n* (%)	Yes	17 (70.8)	17 (70.8)	0.00	19 (57.6)	21 (63.6)	0.12	23 (62.2)	23 (62.2)	0.00
	No	7 (29.2)	7 (29.2)		14 (42.4)	12 (36.4)		14 (37.8)	14 (37.8)	
Number of prior lines of therapy, *n* (%)	1	8 (33.3)	8 (33.3)	0.00	12 (36.4)	13 (39.4)	0.06	7 (18.9)	7 (18.9)	0.00
	2/3	16 (66.7)	16 (66.7)		21 (63.6)	20 (60.6)		30 (81.1)	30 (81.1)	
History of primary refractoriness, *n* (%)	Yes	8 (33.3)	8 (33.3)	0.00	14 (42.4)	17 (51.5)	0.18	10 (27.0)	13 (35.1)	0.18
	No	16 (66.7)	16 (66.7)		19 (57.6)	16 (48.5)		27 (73.0)	24 (64.9)	
Prior ASCT, *n* (%)	Yes	0 (0.0)	0 (0.0)	NE[a]	9 (27.3)	7 (21.2)	0.14	8 (21.6)	11 (29.7)	0.19
	No	24 (100)	24 (100)		24 (72.7)	26 (78.8)		29 (78.4)	26 (70.3)	
ECOG PS	0–1	22 (91.7)	22 (91.7)	0.00	27 (81.8)	27 (81.8)	0.00	34 (91.9)	34 (91.9)	0.00
	≥2	2 (8.3)	2 (8.3)		6 (18.2)	6 (18.2)		3 (8.1)	3 (8.1)	

Abbreviations: ASD = Absolute standardized difference; n = Total number of patients.

[a] The absolute standardized difference is not evaluable when a binary covariate has a sole outcome; this also indicates a complete balance of the covariate.

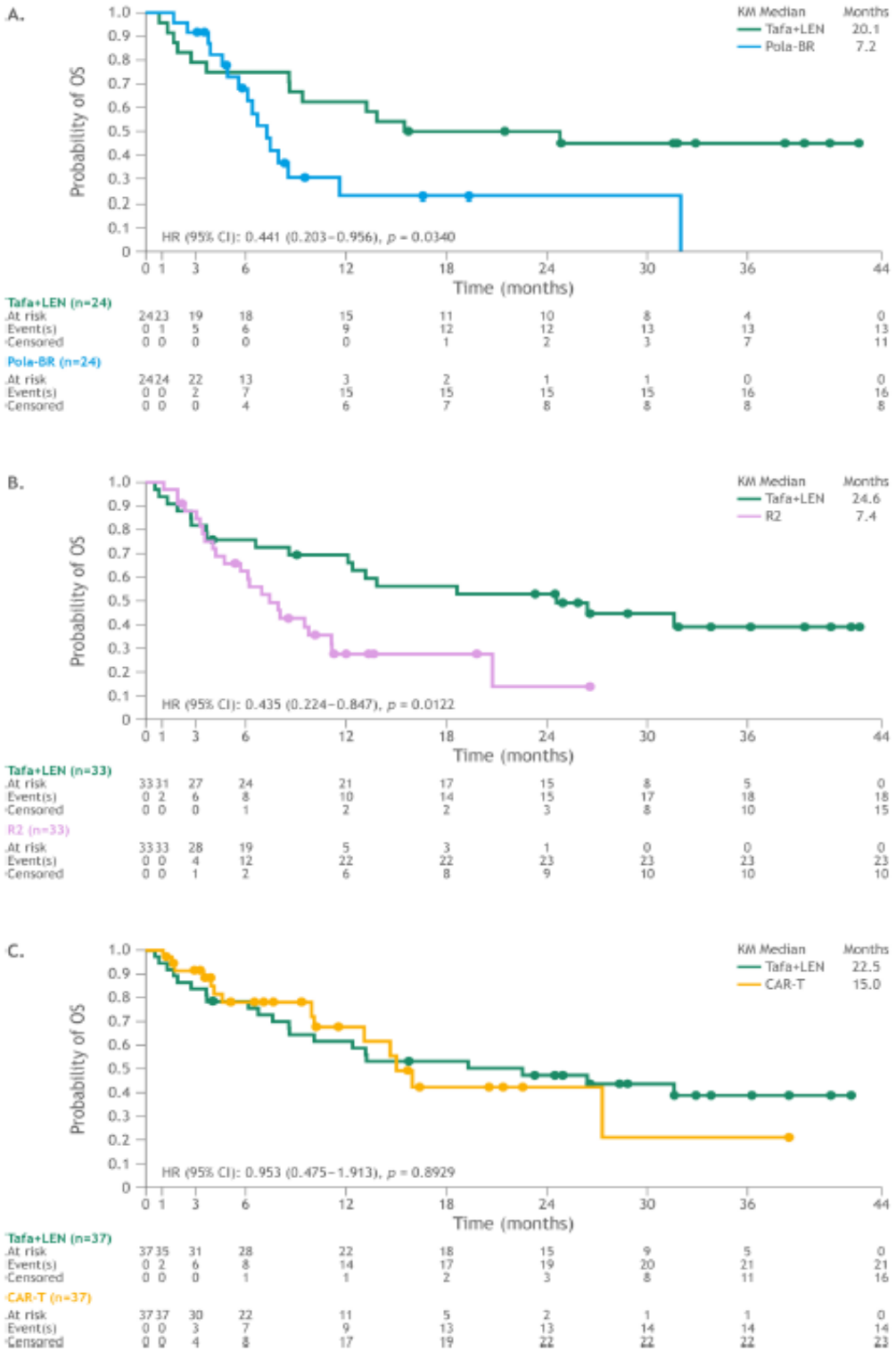
Source: Nowakowski et al 2023 Table 1

Table 25: Demographics and baseline characteristics for the matched analyses sets for pola-BR, R2, and CAR-T therapies with the absolute standardized difference indicated for the covariates used for 1:1 NN matching—Other characteristics

		MAS for pola-BR		MAS for R2		MAS for CAR-T	
		Tafasitamab + lenalidomide (*n* = 24)	Pola-BR (*n* = 24)	Tafasitamab + lenalidomide (*n* = 33)	R2 (*n* = 33)	Tafasitamab + Lenalidomide (*n* = 37)	CAR-T (*n* = 37)
Other characteristics							
Sex, *n* (%)	Female	10 (41.7)	10 (41.7)	17 (51.5)	11 (33.3)	18 (48.6)	17 (45.9)
	Male	14 (58.3)	14 (58.3)	16 (48.5)	22 (66.7)	19 (51.4)	20 (54.1)
Age at index date, years	Mean (STD)	72.3 (8.19)	73.7 (13.66)	67.9 (10.54)	69.9 (11.80)	65.8 (10.79)	63.7 (11.45)
	Median (Q1–Q3)	73.0 (69.5–78.5)	78.5 (69.5–81.0)	72.0 (58.0–75.0)	69.0 (63.0–78.0)	68.0 (58.0–75.0)	64.0 (57.0–70.0)
	Range (min–max)	55–86	30–91	47–82	31–91	41–82	30–92
Neutropenia (cut-off <1.5 x 10^9/L), *n* (%)	Yes	0 (0.0)	3 (12.5)	0 (0.0)	4 (12.1)	0 (0.0)	1 (2.7)
	No	24 (100)	17 (70.8)	33 (100)	28 (84.8)	37 (100)	36 (97.3)
	Missing	0 (0.0)	4 (16.7)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Anemia (cut-off hemoglobin <10 g/ dL), *n* (%)	Yes	1 (4.2)	6 (25.0)	2 (6.1)	6 (18.2)	5 (13.5)	8 (21.6)
	No	23 (95.8)	17 (70.8)	31 (93.9)	26 (78.8)	32 (86.5)	29 (78.4)
	Missing	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Elevated LDH (>ULN), *n* (%)	Yes	14 (58.3)	18 (75.0)	20 (60.6)	22 (66.7)	19 (51.4)	21 (56.8)
	No	10 (41.7)	4 (16.7)	13 (39.4)	8 (24.2)	18 (48.6)	15 (40.5)
	Missing	0 (0.0)	2 (8.3)	0 (0.0)	3 (9.1)	0 (0.0)	1 (2.7)
Race, *n* (%)	Black or African American	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)	2 (6.1)	0 (0.0)	6 (16.2)
	American Indian	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Asian	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.1)	0 (0.0)	2 (5.4)
	Native Hawaiian or other Pacific Islander	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	White	23 (95.8)	19 (79.2)	28 (84.8)	17 (51.5)	34 (91.9)	19 (51.4)
	Unknown	0 (0.0)	2 (8.3)	0 (0.0)	3 (9.1)	0 (0.0)	3 (8.1)
	Other	0 (0.0)	1 (4.2)	1 (3.0)	9 (27.3)	0 (0.0)	7 (18.9)
	Missing	1 (4.2)	0 (0.0)	4 (12.1)	0 (0.0)	3 (8.1)	0 (0.0)
Primary progressive disease, *n* (%)	Yes	1 (4.2)	3 (12.5)	2 (6.1)	8 (24.2)	2 (5.4)	6 (16.2)
	No	23 (95.8)	21 (87.5)	31 (93.9)	25 (75.8)	35 (94.6)	31 (83.8)
Early relapse, *n* (%)	Yes	7 (29.2)	5 (20.8)	12 (36.4)	9 (27.3)	8 (21.6)	7 (18.9)
	No	17 (70.8)	19 (79.2)	21 (63.6)	24 (72.7)	29 (78.4)	30 (81.1)
IPI score, *n* (%)	0–2	11 (45.8)	5 (20.8)	15 (45.5)	4 (12.1)	18 (48.6)	17 (45.9)
	3–5	13 (54.2)	14 (58.3)	18 (54.5)	16 (48.5)	19 (51.4)	13 (35.1)
	Missing	0	5 (20.8)	0	13 (39.4)	0	7 (18.9)
Ann Arbor disease stage, *n* (%)	I+II	3 (12.5)	4 (16.7)	8 (24.2)	2 (6.1)	6 (16.2)	8 (21.6)
	III+IV	21 (87.5)	14 (58.3)	25 (75.8)	17 (51.5)	31 (83.8)	18 (48.6)
	Missing	0	6 (25.0)	0	14 (42.4)	0	11 (29.7)

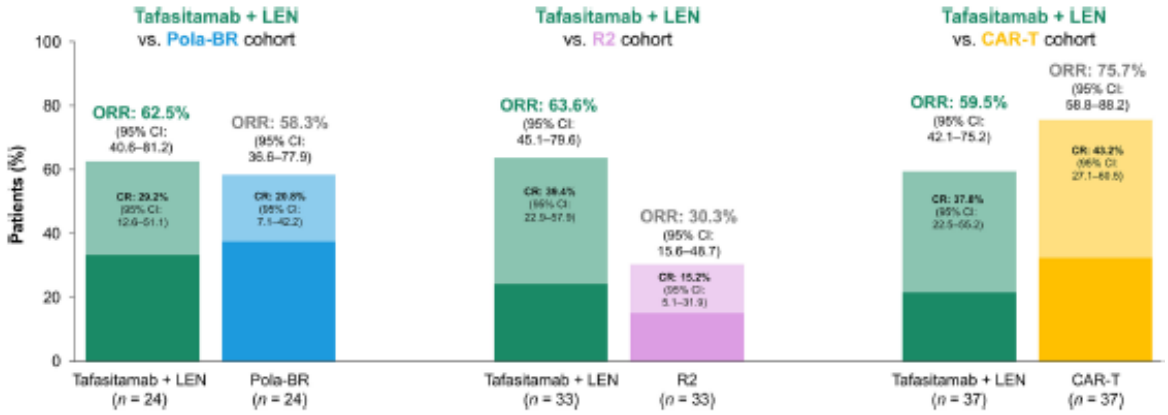
Abbreviations: n = Total number of patients; Q1 = Lower quartile; Q3 = Upper quartile.
Source: Nowakowski et al 2023 Table 1

Figure 21: **Kaplan–Meier plot of overall survival. (A) Tafasitamab plus lenalidomide versus pola-BR. (B) Tafasitamab plus lenalidomide versus R2. (C) Tafasitamab plus lenalidomide versus CAR-T.**



Abbreviations: KM = Kaplan–Meier.
Source: Nowakowski et al 2023 Fig 2

Figure 22: **ORR and CR rate for tafasitamab plus lenalidomide versus pola-BR, R2, and CAR-T therapies.**



Abbreviations: n = Total number of patients in that cohort.
Source: Nowakowski et al 2023 Fig 3

目次

略号一覧 6
1. 医薬品への曝露 8
1.1. 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 8
1.1.1. 安全性評価に用いた試験の概略 8
1.1.1.1. 102 試験 12
1.1.1.2. C203 試験 12
1.1.1.3. 5574-01 試験 12
1.1.1.4. C201 試験 12
1.1.1.5. C202 試験 12
1.1.2. 安全性の評価方法 13
1.1.2.1. 有害事象 13
1.1.2.2. 評価方法 14
1.1.2.3. 解析方法 14
1.2. 全般的な曝露状況 15
1.2.1. 被験者の内訳 15
1.2.1.1. 102 試験（第 2 相部分：グループ 6） 15
1.2.1.2. C203 試験 15
1.2.1.3. 102 試験（第 1b 相部分） 16
1.2.1.4. 5574-01 試験 16
1.2.1.5. C201 試験 16
1.2.1.6. C202 試験 16
1.2.2. 曝露状況 17
1.2.2.1. 102 試験（第 2 相部分：グループ 6） 17
1.2.2.2. C203 試験 17
1.2.2.3. 102 試験（第 1b 相部分） 17
1.2.2.4. 5574-01 試験 18
1.2.2.5. C201 試験 18
1.2.2.6. C202 試験 18
1.2.3. 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 18
1.2.3.1. 102 試験（第 2 相部分：グループ 6） 18
1.2.3.2. C203 試験 18
1.2.3.3. 102 試験（第 1b 相部分） 18
1.2.3.4. 5574-01 試験 19
1.2.3.5. C201 試験 19

1.2.3.6. C202 試験 19
2. 有害事象 19
2.1. 有害事象の解析 19
2.1.1. 比較的よく見られる有害事象 20
2.1.1.1. 有害事象の概要 20
2.1.1.2. 有害事象 22
2.1.1.3. 治験薬と関連のある有害事象 25
2.1.1.4. グレード 3 以上の有害事象 29
2.1.2. 死亡 31
2.1.2.1. 102 試験（第 2 相部分：グループ 6） 31
2.1.2.2. C203 試験 31
2.1.2.3. 102 試験（第 1b 相部分） 32
2.1.2.4. 5574-01 試験 32
2.1.2.5. C201 試験 32
2.1.2.6. C202 試験 32
2.1.3. 重篤な有害事象 32
2.1.3.1. 102 試験（第 2 相部分：グループ 6） 32
2.1.3.2. C203 試験 33
2.1.3.3. 102 試験（第 1b 相部分） 35
2.1.3.4. 5574-01 試験 35
2.1.3.5. C201 試験 35
2.1.3.6. C202 試験 36
2.1.4. その他の重要な有害事象 36
2.1.4.1. 治験薬の投与中止に至った有害事象 36
2.1.4.2. 治験薬の投与変更に至った有害事象 38
2.1.5. 器官別又は症候群別有害事象の解析 39
2.1.5.1. 特に注目すべき有害事象 39
2.1.5.2. 重症又は死亡に至った血液学的有害事象 43
2.1.6. 日本人での有害事象の概要 44
2.2. 個別有害事象の文章による説明 44
3. 臨床検査値の評価 44
3.1. 血液学的検査及び血液凝固検査 44
3.1.1. 102 試験（第 2 相部分：グループ 6） 44
3.1.2. C203 試験 45
3.1.3. 102 試験（第 1b 相部分） 46

3.1.4. 5574-01 試験 46
3.1.5. C201 試験 46
3.1.6. C202 試験 46
3.2. 血液生化学的検査 46
3.2.1. 102 試験（第 2 相部分：グループ 6） 46
3.2.2. C203 試験 47
3.2.3. 102 試験（第 1b 相部分） 48
3.2.4. 5574-01 試験 48
3.2.5. C201 試験 48
3.2.6. C202 試験 48
4. バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 49
4.1. バイタルサイン 49
4.1.1. 102 試験（第 2 相部分：グループ 6） 49
4.1.2. C203 試験 49
4.1.3. 102 試験（第 1b 相部分） 49
4.1.4. 5574-01 試験 49
4.1.5. C201 試験 49
4.1.6. C202 試験 49
4.2. 心電図 49
4.2.1. QT 延長及びトルサード ド ポアントに関する検討 49
4.2.2. 102 試験 51
4.3. 免疫原性 51
5. 特別な患者集団及び状況下における安全性 51
5.1. 内因性要因 51
5.1.1. 年齢 51
5.1.1.1. 年齢カテゴリー：65 歳以下及び 65 歳超 51
5.1.1.2. 年齢カテゴリー：75 歳以下及び 75 歳超 52
5.1.2. 性別 52
5.1.3. 腎機能障害を有する患者 53
5.1.3.1. 102 試験（第 2 相部分：グループ 6） 53
5.1.3.2. C203 試験及び本薬単剤療法の試験 53
5.1.4. 肝機能障害を有する患者 56
5.2. 外因性要因 56
5.3. 薬物相互作用 57
5.4. 妊娠及び授乳時の使用 57

5.4.1. 妊娠 57
5.4.2. 授乳 57
5.4.3. 生殖能を有する女性及び男性....57
5.4.3.1. 妊娠検査....57
5.4.3.2. 避妊 57
5.4.4. 過量投与....58
5.5. 薬物乱用....58
5.6. 長期の安全性....58
5.7. 離脱症状及び反跳現象....58
5.8. 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害....59
5.9. 安全性の曝露-反応解析 59
6. 市販後データ....59
7. 安全性の結論....59
8. 参考文献....60

表一覧

Table 1: 安全性の評価又は忍容性の評価に用いた臨床試験の一覧....9
Table 2: 102 試験（グループ 6）：被験者の内訳（登録被験者）....15
Table 3: 102 試験（第 2 相部分：グループ 6）：TEAE の概要（SAF）....20
Table 4: C203 試験：TEAE の概要（最終解析、SAF）....21
Table 5: 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）
23
Table 6: C203 試験：発現割合が 10%以上であった TEAE（最終解析、SAF）....24
Table 7: 102 試験（第 2 相部分：グループ 6）：本薬と関連のある TEAE（SAF）....25
Table 8: C203 試験：2 例以上に発現した本薬と関連のある TEAE（最終解析、SAF）....27
Table 9: 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）....30
Table 10: C203 試験：重篤な TEAE（最終解析、SAF）....33
Table 11: C203 試験：本薬の投与中止に至った TEAE（最終解析、SAF）....37
Table 12: C203 試験：AESI（最終解析、SAF）....41
Table 13: 102 試験（第 2 相部分：グループ 6）：血液学的検査パラメータのグレードが治験薬
投与後に悪化した被験者の要約（SAF）....45
Table 14: C203 試験：血液学的検査パラメータのベースライン後の最悪グレード（最終解析、
SAF）....46
Table 15: 102 試験（第 2 相部分：グループ 6）：血液生化学的検査パラメータのグレードが治
験薬投与後に悪化した被験者の要約（SAF）....47

Table 16: C203 試験：血液生化学的検査パラメータのベースライン後の最悪グレード（最終解析、SAF）.....48
Table 17: QT 延長が認められた被験者の一覧.....50
Table 18: 比較解析に用いた腎機能障害を有する可能性のある被験者数.....54
Table 19: 腎機能障害の有無別での TEAE の発現状況.....54
Table 20: 比較解析に用いた軽度から中等度の肝機能障害を有する可能性のある被験者数.....56
Table 21: 肝機能障害の有無別での TEAE の発現状況.....56

図一覧

Figure 1: C203 試験：被験者の内訳（最終解析）.....16
Figure 2: C203 試験と本薬単剤療法の試験の統合：発現割合が高かった TEAE の腎機能障害の有無別での発現割合.....55
Figure 3: C203 試験：発現割合が高かった TEAE の腎機能障害の有無別での発現割合.....55

略号一覧

略号	定義	
AE	adverse event	有害事象
AESI	adverse event of special interest	特に注目すべき有害事象
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
B-ALL	B-cell acute lymphoblastic leukemia	B 細胞急性リンパ性白血病
CLL	chronic lymphocytic leukemia	慢性リンパ性白血病
CR	complete remission	完全寛解
CrCl	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CRi	complete remission with incomplete count recovery	血球数回復が不完全な完全寛解
CSR	clinical study report	治験総括報告書
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
DLBCL	diffuse large B-cell lymphoma	びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫
DLT	dose-limiting toxicity	用量制限毒性
ECG	electrocardiogram	心電図
ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status	米国東海岸癌臨床試験グループ・パフォーマンスステータス
EU	European Union	欧州連合
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
FL	follicular lymphoma	濾胞性リンパ腫
GFR	glomerular filtration rate	糸球体濾過量
HDC/ASCT	high-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation	自家幹細胞移植併用大量化学療法
hERG	human ether-à-go-go-related gene	ヒト ether-à-go-go 関連遺伝子
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
IgG	immunoglobulin G	免疫グロブリン G
iNHL	indolent non-Hodgkin lymphoma	低悪性度非ホジキンリンパ腫
IV	intravenous(ly)	静脈内点滴
MALT	mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma	粘膜関連リンパ組織

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
MTD	maximum tolerated dose	最大耐量
MZL	marginal zone lymphoma	辺縁帯リンパ腫
NA	not applicable	該当せず
NCI	National Cancer Institute	米国国立がん研究所
NHL	non-Hodgkin lymphoma	非ホジキンリンパ腫
PD	progressive disease	進行
PK	pharmacokinetic(s)	薬物動態
PR	partial remission/partial response	部分寛解／部分奏効
PT	preferred term	基本語
QD	once daily	1 日 1 回
QTc	QT interval corrected	補正した QT 間隔
RD	recommended dose	推奨用量
RP2D	recommended Phase 2 dose	第 2 相臨床試験推奨用量
R/R	relapsed/refractory	再発又は難治性
SAE	serious adverse event	重篤な有害事象
SAF	safety analysis set / safety population	安全性解析対象集団
SD	stable disease	安定
SLL	small lymphocytic lymphoma	小リンパ球性リンパ腫
SMQ	standard MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
SOC	system organ class	器官別大分類
TdP	Torsades de pointes	トルサード ド ポアント
TEAE	treatment-emergent adverse event	治験薬投与後に発現した有害事象

1. 医薬品への曝露

1.1. 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

1.1.1. 安全性評価に用いた試験の概略

自家幹細胞移植併用大量化学療法（HDC/ASCT）の適応とならない再発又は難治性（R/R）びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（DLBCL）に対する本薬＋レナリドミド併用療法の安全性は、主に国内第 1b/2 相試験の INCMOR 0208-102 試験（以下、102 試験）のグループ 6（第 2 相部分）及び海外第 2 相試験の MOR208C203 試験（以下、C203 試験）を用いて評価する。

また、国内 102 試験の第 1b 相部分、並びに海外の本薬単剤療法の試験である XmAb5574-01 試験（以下、5574-01 試験）、MOR208C201 試験（以下、C201 試験）及び MOR208C202 試験（以下、C202 試験）の成績も補足的に評価する。国内 102 試験の第 1b 相部分では、R/R 又は未治療の DLBCL 患者を含む日本人患者集団で本薬（12 mg/kg）の単剤療法及び併用療法の忍容性及び安全性を検討した。5574-01 試験は R/R 慢性リンパ性白血病（CLL）又は R/R 小リンパ球性リンパ腫（SLL）患者を対象にした試験であり、本試験で検討した最高用量 12 mg/kg［1 サイクルを 28 日間として最初のサイクルは投与 1、4、8、15 及び 22 日目に静脈内点滴（IV）投与、2 サイクル目以降は 1 週間に 1 回で各サイクル 4 回投与］での安全性プロファイルが忍容可能であったため、以降の試験ではこの用法・用量をベースとし、4 サイクル以降は 2 週間に 1 回投与又は月 1 回投与のレジメンで臨床開発を行った。C201 試験では R/R DLBCL 患者を含む B 細胞性非ホジキンリンパ腫（NHL）患者集団で本薬（12 mg/kg）単剤療法の安全性を検討し、C202 試験では R/R の B 細胞急性リンパ性白血病（B-ALL）患者を対象に本薬（12 mg/kg）単剤療法の安全性を検討した。

以上から、本概要では主に安全性の評価資料である 102 試験（第 2 相部分）及び C203 試験の成績を提示し、補足的な情報として 102 試験（第 1b 相部分）及び海外 3 試験（5574-01 試験 C201 試験、C202 試験）の成績も提示する。これら 5 試験の一覧を Table 1 に示す。

102 試験は現在実施中であり、C203 試験は 5.5 年に渡る長期追跡期間を完了した。本概要で示す結果のデータカットオフ日は、102 試験では 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（第 1b 相部分）及び 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（第 2 相部分）、C203 試験では 2022 年 11 月 14 日（最終解析）とした。5574-01 試験、C201 試験及び C202 試験は完了した。

Table 1:　安全性の評価又は忍容性の評価に用いた臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験番号 開発相	試験デザイン 対象患者	登録例数／ 安全性評価対象例数	用法・用量 投与期間	試験の進行状況 報告書の種類 （データカットオフ日）	治験総括報告書の添付場所
安全性の評価試験							
評価	国内	INCMOR 0208-102 第 1b/2 相	非盲検、単群、 多施設共同 以下の患者[a] パート 1 グループ 1： R/R NHL パート 2 グループ 3： R/R DLBCL パート 4（第 2 相） グループ 6： R/R DLBCL	パート 1 グループ 1： 6 例／6 例 パート 2 グループ 3： 6 例／6 例 パート 4 グループ 6： 42 例／42 例	グループ 1：本薬単剤療法 グループ 3：本薬＋レナリドミド[b] グループ 6：本薬＋レナリドミド[b] グループ 1 の本薬の開始用量は 12 mg/kg とし、グループ 3 ではグループ 1 で決定した RP2D（12 mg/kg）を用いた。グループ 6 は、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 IV 投与した（1 サイクル 28 日）。 本薬の投与期間：グループ 1、3 及び 6 では中止基準に該当せず、ベネフィットがあると考えられる限り投与を継続した（ただし、レナリドミドは最大 12 サイクル）。	実施中 中間報告書 （第 1b 相のグループ 1 及び 3： 20■年■月■日 第 2 相のグループ 6： 20■年■月■日）	【m5.3.5.2】
評価	海外	MOR208C203 第 2 相	非盲検、単群、多施設共同 R/R DLBCL を有する患者	81 例／81 例	本薬＋レナリドミド[c] 本薬 12 mg/kg を最初の 3 サイクルでは各サイクルの投与 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 IV 投与した（1 サイクル 28 日）。 本薬の投与期間：疾患進行、許容できない毒性又はその他の理由による中止のいずれか早い時点まで投与（ただし、レナリドミドは最大 12 サイクル）	完了 完全な報告書 （初回解析： 20■年■月■日 中間解析： 20■年■月■日 中間解析： 20■年■月■日 最終解析： 2022 年 11 月 14 日）	【m5.3.5.2】

資料区分	実施地域	試験番号 開発相	試験デザイン 対象患者	登録例数／ 安全性評価対象例数	用法・用量 投与期間	試験の進行状況 報告書の種類 （データカットオフ日）	治験総括報告書の添付場所
安全性の補足的な試験							
参考	海外	XmAb5574-01 第 1 相	非盲検、反復投与、単群、用量漸増、多施設共同 R/R CLL 又は SLL を有する患者	12 mg/kg コホート： 16 例／16 例	本薬単剤療法 本薬 0.3、1、3、6、9 及び 12 mg/kg をサイクル 1 の投与 1、4、8、15 及び 22 日目、サイクル 2 の投与 1、8、15 及び 22 日目に本薬を 9 回 IV 投与し、12 mg/kg コホートでは、任意で更に 4 回投与（サイクル 4、5、6 及び 7 の投与 1 日目）が可能であった（1 サイクル 28 日）。 本薬の投与期間：2 サイクル（8 週間）で、任意の継続投与期間（20 週間）を含めて 28 週間	完了 完全な報告書	【m5.3.3.2】
参考	海外	MOR208C201 第 2a 相	非盲検、多施設共同 R/R B 細胞性 NHL を有する患者：FL、DLBCL、MCL 及び iNHL（例：MZL 及び MALT）	113 例／92 例	本薬単剤療法 本薬 12 mg/kg を最初の 2 サイクルでは各サイクルの投与 1、8、15 及び 22 日目に IV 投与し、サイクル 2 の投与 28 日目に SD 以上であった被験者は、更にサイクル 3（投与 1、8、15 及び 22 日目）の投与が可能であり、サイクル 3 終了時に PR 以上が持続していた被験者は本薬を 2 週間に 1 回又は月に 1 回で継続投与が可能であった（1 サイクル 28 日）。 本薬の投与期間：8 週間～12 週間で、継続（維持）投与した被験者は、進行、治験責任（分担）医師の判断又は試験終了まで投与	完了 完全な報告書	【m5.3.5.2】

資料区分	実施地域	試験番号 開発相	試験デザイン 対象患者	登録例数／ 安全性評価対象例数	用法・用量 投与期間	試験の進行状況 報告書の種類 （データカットオフ日）	治験総括報告書の添付場所
参考	海外	MOR208C202 第 2a 相	非盲検、単群、 多施設共同 R/R B-ALL	30 例／22 例 （30 例のうち 8 例はスクリーニング不適格）	本薬単剤療法 本薬 12 mg/kg をサイクル 1 及び 2 では各サイクルの投与 1、8、15 及び 22 日目、加えてサイクル 1 の投与 4 日目の計 9 回 IV 投与した（1 サイクル 28 日）。 サイクル 2 の終了後に PD が認められず、最良効果が PR の被験者には更にサイクル 3 及び 4 の投与 1、8、15 及び 22 日目に投与し（合計で最長 4 サイクル）、PR を超える改善がみられない場合は終了した。 サイクル 2、3 又は 4 の終了後に最良効果が CR 又は CRi の被験者は、継続投与に移行し、2 週間に 1 回投与を最長 3 ヵ月又は最大 6 回投与した。 投与期間：最良効果が PR で、PD が認められなかった被験者は最大 4 サイクル、CR 又は CRi が認められた被験者は追加で最大 6 回（3 ヵ月）投与	完了 完全な報告書	【m5.3.5.2】

[a] 本概要では、本薬単剤療法又は本薬＋レナリドミド併用療法を実施した第 1b 相のグループ 1 及び 3 並びに第 2 相のグループ 6 の結果を提示する。
[b] グループ 3 及び 6：レナリドミド 25 mg（開始用量であり、用量調節を実施）を最大 12 サイクルで各サイクルの投与 1～21 日目に QD 経口投与（1 サイクル 28 日）。ただし、グループ 6 の中等度の腎機能障害（CrCl：30 mL/分以上 60 mL/分未満）の被験者では、レナリドミドの開始用量を 10 mg とした。
[c] レナリドミド 25 mg（開始用量であり、用量調節を実施）を最大 12 サイクルで各サイクルの投与 1～21 日目に QD 経口投与（1 サイクル 28 日）。

1.1.1.1. 102 試験

本試験では、NHL を有する日本人患者を対象に本薬の単剤療法及び併用療法の安全性及び忍容性を評価し、第 2 相臨床試験推奨用量（RP2D）を決定し、有効性及び薬物動態（PK）を評価した。本試験は、第 1b 相に該当するパート 1～3（グループ 1～5）及び第 2 相に該当するパート 4（グループ 6、R/R DLBCL）で構成された。グループ 1 の結果から本薬単剤療法の RP2D は 12 mg/kg（IV 投与）、グループ 3 の結果からグループ 6（本薬＋レナリドミド）の RP2D は本薬 12 mg/kg、レナリドミド 25 mg（経口投与）と決定した。グループ 3 及び 6 でのレナリドミドの投与は最大 12 サイクルとした。グループ 6 のみ、中等度の腎機能障害［クレアチニンクリアランス（CrCl）：30 mL/分以上 60 mL/分未満］の被験者を組入れ可能とし、当該被験者ではレナリドミドの開始用量を 10 mg とした。本概要では、本薬単剤療法又は本薬＋レナリドミド併用療法を実施した第 1b 相部分のグループ 1 及び 3 並びに第 2 相部分のグループ 6 の結果を提示する。本試験のデザイン及び方法は、Table 1 及び【m2.7.6/1 項】に示す。

1.1.1.2. C203 試験

本試験では、R/R DLBCL 患者を対象に本薬＋レナリドミド併用療法の安全性及び有効性を評価した。用量は本薬が 12 mg/kg、レナリドミドが 25 mg（開始用量）であった。レナリドミドの投与は最大 12 サイクルとし、サイクル 12 終了後に安定（SD）以上であった場合、本薬単剤療法期に移行した。本試験のデザイン及び方法は、Table 1 及び【m2.7.6/2 項】に示す。

1.1.1.3. 5574-01 試験

本試験では、R/R の CLL 又は SLL 患者を対象に本薬単剤療法を評価した。本薬 0.3、1、3、6、9 及び 12 mg/kg の用量段階を設け、最大耐量（MTD）／今後の試験の臨床推奨用量（RD）が決定される又は 12 mg/kg の用量に達するまで（いずれか早い時点まで）用量を漸増することとした。MTD 又は RD に達することなく 12 mg/kg まで増量された場合、RD は 12 mg/kg とすることとした。本試験の結果、MTD には到達せず、12 mg/kg の用量まで検討され、今後の試験の RD は 12 mg/kg に決定した。本概要では、申請用量である 12 mg/kg コホートの結果を提示する。本試験のデザイン及び方法は、Table 1 及び【m2.7.6/5 項】に示す。

1.1.1.4. C201 試験

本試験は、R/R B 細胞性 NHL 患者を対象に本薬単剤療法の有効性及び安全性を評価した。NHL のサブタイプである濾胞性リンパ腫（FL）、DLBCL、マントル細胞リンパ腫（MCL）及びその他の低悪性度 NHL（iNHL）［例：辺縁帯リンパ腫（MZL）及び粘膜関連リンパ組織（MALT）リンパ腫］を対象とした。本試験では、2 段階デザインを採用し、ステージ 1 のサイクル 2 又は 3 の終了後の各サブタイプでの最良効果に応じて、ステージ 2 に登録するサブタイプを決定し、被験者を登録した。本試験の結果、MCL 及び iNHL の被験者はステージ 2 には登録しなかった。本薬の用量は 12 mg/kg であった。本概要では B 細胞性 NHL 全体での結果を提示する。本試験のデザイン及び方法は、Table 1 及び【m2.7.6/6 項】に示す。

1.1.1.5. C202 試験

本試験は、R/R B-ALL を有する患者を対象に本薬単剤療法の有効性及び安全性を評価した。本薬の投与期間は、規定したサイクル終了後の最良効果に基づいた。本薬の用量は 12 mg/kg であった。本試験のデザイン及び方法は、Table 1 及び【m2.7.6/7 項】に示す。

1.1.2. 安全性の評価方法

1.1.2.1. 有害事象

有害事象（AE）とは、治験薬使用と時間的に関連のある、あらゆる好ましくない、意図しない徴候（異常な検査所見を含む）、症状又は疾患（新規の疾患又は疾患の悪化）のことである。AE は国際医薬用語集（MedDRA）に従ってコード化した。MedDRA のバージョンは、102 試験では v26.0（第 1b 相部分）及び v27.1（第 2 相部分）、C203 試験では v25.1（最終解析）、5574-01 試験では v13.1、C201 試験では v24.0、C202 試験では v15.1 であった。また、重症度は、米国国立がん研究所（NCI）の有害事象共通用語規準（CTCAE）v5.0（102 試験）又は v4.0（C203 試験、5574-01 試験、C201 試験及び C202 試験）に基づき、グレード 1～5 で分類し、CTCAE で分類されていない場合は以下の定義に基づき分類した。

- グレード 1：軽度、無症状又は軽度の症状、臨床的又は診断学的所見のみ、治療を要さない。
- グレード 2：中等度、軽微、局所的又は非侵襲的な治療を要する、年齢相応の日常生活動作に支障あり。
- グレード 3：高度又は医学的に意義があるが直ちに生命を脅かすことはない、入院又は入院期間の延長を要する、活動／動作制限、基本的日常生活動作に支障あり。
- グレード 4：生命を脅かす状態、緊急処置を要する。
- グレード 5：AE による死亡。

AE と治験薬との因果関係は、治験責任（分担）医師により、102 試験、C203 試験、C201 試験及び C202 試験では「関連あり」又は「関連なし」で、5574-01 試験では「たぶん関連あり（probably related）」、「関連あるかもしれない（possibly related）」又は「関連なし」で評価された。5574-01 試験では、「たぶん関連あり（probably related）」及び「関連あるかもしれない（possibly related）」に分類された AE を治験薬と関連のある AE とした。因果関係が特定されなかった場合、その AE は治験薬と関連ありとして取り扱った。

102 試験の第 1b 相部分では、特に注目すべき AE（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。第 2 相部分では、本薬の他の主要な試験と統一するため、第 1b 相部分の解析後に AESI の特定に用いる検索式［基本語（PT）及び MedDRA 標準検索式（SMQ）］を更新した。更新のほとんどは、注入に伴う反応関連事象及び第 2 原発性悪性疾患関連事象のカテゴリーであった。各カテゴリーに含めた PT は、
【m5.3.5.2/INCMOR 0208-102CSR, Table 3】（第 1b 相部分）及び
【m5.3.5.2/INCMOR 0208-102CSR (Phase 2 Group 6), Listing 2.7.8.5.6】（第 2 相部分）に示す。
AESI は、プログラム及び治験責任（分担）医師の評価の 2 種類に基づき解析し、本概要ではプログラムに基づく結果を提示する。

C203 試験では、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。

5574-01 試験では AESI は事前に設定しなかった。C201 試験では、AESI はサイトカイン放出症候群関連事象、過剰投与（1 回の IV 投与で計画投与量の 110%を超えた場合と定義）及びグレード 3 以上の注入に伴う反応関連事象とした。C202 試験では、AESI はサイトカイン放出症候群関連事象、過剰投与（1 回の IV 投与で計画投与量の 110%を超えた場合と定義）、グレード 3 以上の注入に伴う反応関連事象及び本薬に対するアレルギー反応、並びに本薬の投与中止に至った AE とした。

1.1.2.2. 評価方法

安全性は、AE、臨床検査、バイタルサイン及び身体所見などにより評価した。評価項目及び評価時期は、各試験の治験実施計画書に示す【m5.3.5.2/INCMOR 0208-102CSR (Phase 2 Group 6), Appendix 16.1.1】【m5.3.5.2/MOR208C203CSR Addendum 4.0, Appendix 16.1.1】【m5.3.3.2/XmAb5574-01CSR Appendix 16.1.1】【m5.3.5.2/MOR208C201CSR Appendix 16.1.1】【m5.3.5.2/MOR208C202CSR Appendix 16.1.1】。

1.1.2.3. 解析方法

安全性解析対象集団（SAF）は、いずれの試験でも、試験治療（102 試験及び C203 試験では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。なお、102 試験の人口統計学的特性及びその他の特性は最大の解析対象集団（FAS）を用いて解析された。FAS の定義は第 1 相 b 部分では SAF と同じ、第 2 相部分では本薬及びレナリドミドの投与をそれぞれ 1 回以上受けた全被験者とした（結果として SAF と FAS の被験者数は同じであった）。

安全性解析には、治験薬投与後に発現した有害事象（TEAE）、グレード 3 以上の TEAE、死亡に至った TEAE、重篤な TEAE、治験薬の投与中止に至った TEAE、治験薬の投与変更に至った TEAE、AESI、臨床検査値、バイタルサイン及び心電図（ECG）の要約を含めた。TEAE は、MedDRA の器官別大分類（SOC）及び PT 別に要約した。

102 試験では、TEAE は治験薬の初回投与から最終投与 90 日後までに初めて発現した AE 又は投与前から存在していた事象が悪化した AE とした。ただし、102 試験では、治験実施計画書改訂第 3 版より前に登録した被験者は最終投与 30 日後までの追跡であった。C203 試験、C201 試験及び C202 試験では、治験薬の初回投与から治験薬の最終投与 30 日後までに初めて発現した AE 又は投与前から存在していた事象が悪化した AE とした。ただし、治験薬の最終投与 30 日後より後に発現又は悪化した AE が治験薬と関連あると判断された場合は TEAE とした。5574-01 試験では、治験薬の初回投与後に初めて発現した AE 又は投与前から存在していた事象が悪化した AE とした（最終投与 12 週後まで追跡）。

部分集団解析については、欧州 DLBCL 申請資料に含めた C203 試験（及び本薬単剤療法試験）で実施した以下の内因性因子を用いた TEAE の結果を提示する。

- 年齢：65 歳以下、65 歳超、75 歳以下、75 歳超
- 性別：男性、女性
- 腎機能障害の有無（C203 試験及び本薬単剤療法試験）
- 肝機能障害の有無（C203 試験及び本薬単剤療法試験）

102 試験及び C203 試験の臨床検査値の評価では、測定値及びベースラインからの変化量の記述統計量を測定時点ごとに算出し、評価した。また、CTCAE グレードを用いてベースライン値と投与後の最悪値のシフトテーブルを作成した。バイタルサインは、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）（102 試験）又は臨床的に意義のある異常（C203 試験）を評価した。

解析方法の詳細は、各試験の統計解析計画書に示す【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】【m5.3.3.2/XmAb5574-01CSR Appendix 16.1.9】【m5.3.5.2/MOR208C201CSR Appendix 16.1.9】【m5.3.5.2/MOR208C202CSR Appendix 16.1.9】。

1.2. 全般的な曝露状況

1.2.1. 被験者の内訳

1.2.1.1. 102 試験（第 2 相部分：グループ 6）

グループ 6 での被験者の内訳を Table 2 に示す。

グループ 6（R/R DLBCL、本薬＋レナリドミド）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（50.0%）］であった。

Table 2: 102 試験（グループ 6）：被験者の内訳（登録被験者）

Variable, n (%)	Group 6 (Tafasitamab + Lenalidomide) (N = 42)
Participants treated	42 (100.0)
Participants with ongoing treatment	17 (40.5)
Participants who discontinued treatment	25 (59.5)
Primary reason for treatment discontinuation	
Progressive disease	21 (50.0)
Adverse event	2 (4.8)
Physician decision	1 (2.4)
Withdrawal by participant	1 (2.4)
Participants ongoing in the study	33 (78.6)
Participants who withdrew from the study	9 (21.4)
Primary reason for study withdrawal	
Death	7 (16.7)
Withdrawal by participant	2 (4.8)

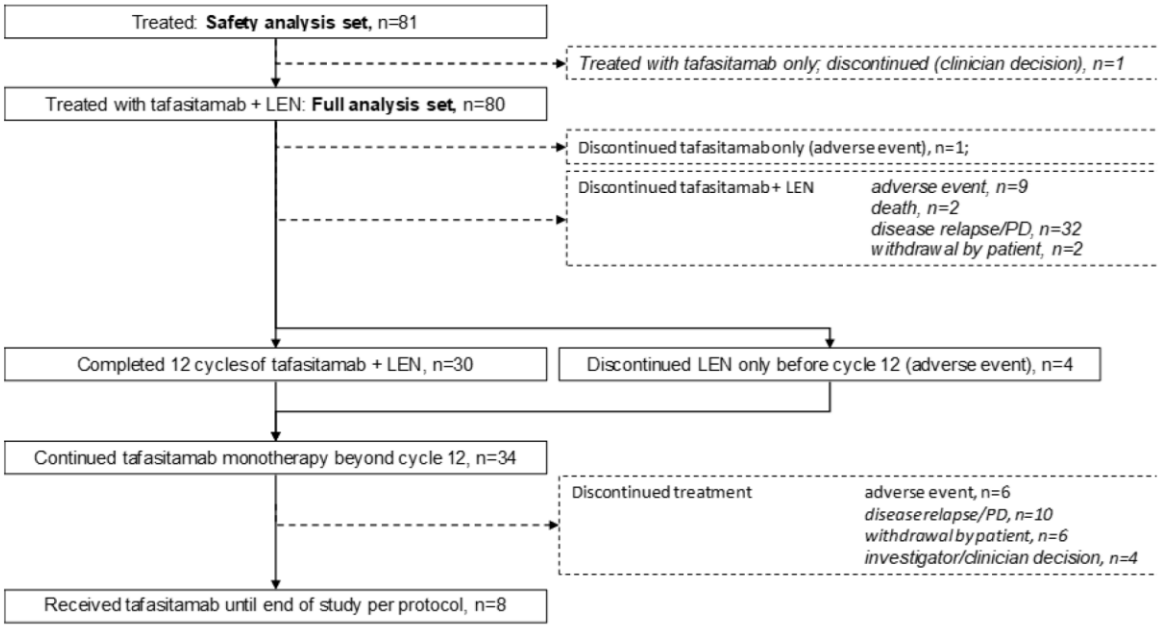
Source: INCMOR 0208-102 CSR (Phase 2 Group 6) Table 1.1.2.6

1.2.1.2. C203 試験

C203 試験での被験者の内訳を Figure 1 及び【m5.3.5.2/MOR208C203CSR Addendum 4.0, Table 10-1】に示す。

C203 試験（R/R DLBCL、本薬＋レナリドミド）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（中止理由：AE）、両薬剤を中止が 45 例（中止理由：疾患進行／再発が 32 例、AE が 9 例、死亡及び被験者の同意撤回が各 2 例）、レナリドミドのみ中止が 4 例（中止理由：いずれも AE）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。本薬単剤療法の中止理由は、疾患進行／再発が 10 例、AE 及び被験者による同意撤回が各 6 例、治験責任（分担）医師の判断が 4 例であった。

Figure 1:　C203 試験：被験者の内訳（最終解析）



Source: MOR208C203 CSR Addendum 4.0 Table 14.1.1.3 and Listing 16.2.3.1

1.2.1.3.　102 試験（第 1b 相部分）

グループ 1（R/R NHL、本薬単剤療法）では、6 例が本薬の投与を受け、うち 3 例が投与を中止した。中止理由はいずれも疾患進行であった【m5.3.5.2/INCMOR 0208-102CSR, Table 4】。

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

1.2.1.4.　5574-01 試験

12.0 mg/kg コホート（R/R CLL 又は SLL、本薬単剤療法）では、16 例が本薬を投与され、うち 13 例（81.3%）が計画された 9 回の投与を受けた【m5.3.3.2/XmAb5574-01CSR, Table 8】。

1.2.1.5.　C201 試験

全体（R/R B 細胞性 NHL、本薬単剤療法）で 113 例が登録され、このうち 92 例（81.4%）が本薬を投与された。113 例のうち 75 例（66.4%）が最初の 2 サイクルを完了し、50 例（44.2%）がサイクル 3 の投与を継続し、16 例（14.2%）が継続（維持）投与期に移行した。17 例（15.0%）が最初の 2 サイクルの完了前に投与を中止し、このうち 7 例の中止理由は疾患進行であった【m5.3.5.2/MOR208C201CSR, Table 6】【m5.3.5.2/MOR208C201CSR, Figure 1】。

1.2.1.6.　C202 試験

C202 試験（R/R B-ALL、本薬単剤療法）では、22 例が本薬を投与された。6 例（27.3%）が試験を完了（2 サイクル以上の投与を受け、かつ効果判定を有する被験者と定義）し、うち 2 例では効果が認められ、追加サイクルの投与に適格となった（集計では適格は 3 例であったが、1 例は誤って適格とされた）。本薬を投与された 22 例のうち 11 例（50.0%）が疾患進行により試験を中止（2 サイクルの投与完了前の中止と定義）した【m5.3.5.2/MOR208C202CSR, Section 10.1】。

1.2.2.　曝露状況

1.2.2.1.　102 試験（第 2 相部分：グループ 6）

グループ 6（R/R DLBCL、本薬＋レナリドミド、42 例）では、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）、本薬の用量強度及び相対用量強度の中央値は、それぞれ 252.1 mg/kg（範囲：0～673 mg/kg）及び 100.1%（範囲：0%～102%）であった【m5.3.5.2/INCMOR 0208-102CSR (Phase 2 Group 6), Table 6】。

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 1 日 1 回（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）、レナリドミドの平均 1 日投与量及び相対用量強度の中央値は、それぞれ 18.6 mg（範囲 5～25 mg）及び 85.7%（範囲：30～100%）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【m5.3.5.2/INCMOR 0208-102CSR (Phase 2 Group 6), Table 7】。

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）、レナリドミドの平均 1 日投与量及び相対用量強度の中央値は、それぞれ 7.7 mg（範囲 5～10 mg）及び 69.0%（範囲：57～100%）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【m5.3.5.2/INCMOR 0208-102CSR (Phase 2 Group 6), Table 99.3.1.1.3.6】。

1.2.2.2.　C203 試験

C203 試験（R/R DLBCL、本薬＋レナリドミド、81 例）の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【m5.3.5.2/MOR208C203CSR Addendum 4.0, Table 12-1】【m5.3.5.2/MOR208C203CSR Addendum 4.0, Table 14.3.8.2】。

1.2.2.3.　102 試験（第 1b 相部分）

グループ 1（R/R NHL、本薬単剤療法、6 例）では、データカットオフ時点で本薬の投与期間の中央値は 468.5 日（範囲：29～976 日）、本薬の投与サイクル数の中央値は 17.0 サイクル（範囲：2～35 サイクル）、本薬の IV 投与回数の中央値は 39.5 回（範囲：6～73 回）、本薬の用量強度及び相対用量強度の中央値は、それぞれ 472.8 mg/kg（範囲：72～873 mg/kg）及び 99.7%（範囲：100%～100%）であった【m5.3.5.2/INCMOR 0208-102CSR, Table 9】。

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

1.2.2.4. 5574-01 試験

12.0 mg/kg コホート（R/R CLL 又は SLL、本薬単剤療法、16 例）では、本薬の IV 投与回数の中央値は 10.5 回（範囲：3.0～13.0 回）であった【m5.3.3.2/XmAb5574-01CSR, Table 14.2.1】。

1.2.2.5. C201 試験

本試験（R/R B 細胞性 NHL、本薬単剤療法、92 例）では、サイクル 3 の終了時までの治験薬への曝露に関して詳細を記録し、その後は投与日のみを記録した。本薬を投与された 92 例のうち、45 例（48.9%）が 12 回（3 サイクル分）の IV 投与を受け、21 例（22.8%）が 8 回（2 サイクル分）の IV 投与を受けた【m5.3.5.2/MOR208C201CSR, Table 20】。

1.2.2.6. C202 試験

C202 試験（R/R B-ALL、本薬単剤療法、22 例）では、本薬の投与期間の中央値は 3.14 週（範囲：0.3～19.0 週）であった。過半数の被験者［14 例（63.6%）］は、1 サイクルしか計画どおりに IV 投与を完了できなかった。IV 投与回数の範囲は 2～17 回であり、半数の被験者［11 例（50.0%）］は 5 回の投与を受けた。完全寛解（CR）又は血球数回復が不完全な完全寛解（CRi）と判定された 2 例が継続投与期に移行し、継続投与期にそれぞれ 2 回及び 4 回の本薬の投与を受けた【m5.3.5.2/MOR208C202CSR, Section 12.1】。

1.2.3. 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

1.2.3.1. 102 試験（第 2 相部分：グループ 6）

グループ 6（R/R DLBCL、本薬＋レナリドミド、42 例）では、年齢の中央値は 72.0 歳（範囲：5[redacted]～8[redacted] 歳）、女性が 23 例（54.8%）であった。被験者は全て日本人であった。米国東海岸癌臨床試験グループ・パフォーマンスステータス（ECOG PS）は、2 であった 1 例（2.4%）を除き 0 又は 1 であった【m2.7.3/Table 8】。

ベースラインの疾患特性を【m2.7.3/Table 9】に示す。病歴を【m5.3.5.2/INCMOR 0208-102CSR (Phase 2 Group 6), Section 7.4】、前治療薬及び併用薬を【m5.3.5.2/INCMOR 0208-102CSR (Phase 2 Group 6), Section 7.5】に示す。

1.2.3.2. C203 試験

C203 試験（R/R DLBCL、本薬＋レナリドミド、81 例）では、年齢の中央値は 72.0 歳（範囲：4[redacted]～8[redacted] 歳）、男性が 44 例（54.3%）で、白人が 72 例（88.9%）であった。ECOG PS は、2 であった 7 例（8.6%）を除き 0 又は 1 であった【m2.7.3/Table 10】【m5.3.5.2/MOR208C203CSR Addendum 4.0, Table 14.1.5.2】。

DLBCL の病歴及び診断を【m2.7.3/Table 11】に示す。病歴を【m5.3.5.2/MOR208C203CSR, Section 11.2.1】、前治療薬及び併用薬を【m5.3.5.2/MOR208C203CSR, Section 11.2.5】に示す。

1.2.3.3. 102 試験（第 1b 相部分）

被験者は全て日本人であった。いずれのグループでも、被験者の ECOG PS は 0 又は 1 であった【m5.3.5.2/INCMOR 0208-102CSR, Table 6】。

グループ 1（R/R NHL、本薬単剤療法、6 例）では、年齢の中央値は 73.5 歳（範囲：6[redacted]～7[redacted] 歳）、女性が 4 例であった。疾患の内訳は、FL が 2 例、DLBCL が 4 例であった【m5.3.5.2/INCMOR 0208-102CSR, Table 5】。

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

病歴を【m5.3.5.2/INCMOR 0208-102CSR, Section 7.4】、前治療薬及び併用薬を【m5.3.5.2/INCMOR 0208-102CSR, Section 7.5】に示す。

1.2.3.4. 5574-01 試験

12.0 mg/kg コホート（R/R CLL 又は SLL、本薬単剤療法、16 例）では、年齢の中央値は 66 歳（範囲：4[redacted]～8[redacted] 歳）、男性が 12 例（75.0%）で、全て白人であった。ECOG PS は、2 であった 1 例を除き全て 0 又は 1 であった【m5.3.3.2/XmAb5574-01CSR, Table 14.1.4】。疾患の内訳は、CLL が 15 例（93.8%）、SLL が 1 例（6.3%）であった【m5.3.3.2/XmAb5574-01CSR, Table 11】。

病歴を【m5.3.3.2/XmAb5574-01CSR, Section 11.2.4】、前治療歴を【m5.3.3.2/XmAb5574-01CSR, Section 11.2.3】、併用薬を【m5.3.3.2/XmAb5574-01CSR, Section 12.5.5】に示す。

1.2.3.5. C201 試験

全体（R/R B 細胞性 NHL、本薬単剤療法、92 例）では、年齢の中央値は 66.50 歳（範囲：35.0～90.0 歳）、男性が 56 例（60.9%）で、白人が 87 例（94.6%）であった【m5.3.5.2/MOR208C201CSR, Table 11】。ECOG PS は、2 であった 4 例を除き全て 0 又は 1 であった【m5.3.5.2/MOR208C201CSR, Table 12】。疾患の内訳は、FL が 34 例、DLBCL が 35 例、MCL が 12 例、その他の iNHL が 11 例であった。

病歴を【m5.3.5.2/MOR208C201CSR, Table 14.1.3.3】、前治療薬を【m5.3.5.2/MOR208C201CSR, Table 14.1.8.1】、併用薬を【m5.3.5.2/MOR208C201CSR, Table 14.1.8.2】、【m5.3.5.2/MOR208C201CSR, Table 14.1.8.3】及び【m5.3.5.2/MOR208C201CSR, Table 14.1.8.4】に示す。

1.2.3.6. C202 試験

C202 試験（R/R B-ALL、本薬単剤療法、22 例）では、年齢の中央値は 52.00 歳（範囲：1[redacted]～7[redacted] 歳）、男性が 12 例（54.5%）で、白人が 18 例（81.8%）であった【m5.3.5.2/MOR208C202CSR, Table 9】。ECOG PS は、2 であった 5 例（22.7%）を除き全て 0 又は 1 であった【m5.3.5.2/MOR208C202CSR, Table 10】。

病歴を【m5.3.5.2/MOR208C202CSR, Table 14.1.3.3】、前治療薬を【m5.3.5.2/MOR208C202CSR, Table 14.1.6.1】、併用薬を【m5.3.5.2/MOR208C202CSR, Table 14.1.6.2】、【m5.3.5.2/MOR208C202CSR, Table 14.1.6.3】及び【m5.3.5.2/MOR208C202CSR, Table 14.1.6.4】に示す。

2. 有害事象

2.1. 有害事象の解析

本薬＋レナリドミドの安全性は、国内 102 試験の第 2 相部分（42 例）及び海外 C203 試験（81 例）の R/R DLBCL を有する被験者の結果に基づき評価する。また、安全性の補足的な情報として、102 試験の第 1b 相部分では R/R NHL（本薬単剤療法）及び R/R DLBCL（本薬＋レナリドミド）を有する被験者（各 6 例の計 12 例）、5574-01 試験では R/R CLL 又は SLL を有する被験者（本薬単剤療法、16 例）、C201 試験では R/R B 細胞性 NHL を有する被験者（本薬単剤療法、92 例）並びに C202 試験の R/R B-ALL を有する被験者（本薬単剤療法、22 例）の安全性の結果も提示する。なお、いずれの試験でも、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、レナリドミドを投与

した 102 試験及び C203 試験では、レナリドミド投与により血栓リスクが高くなるため、静脈血栓塞栓症の予防も行った。

2.1.1. 比較的よく見られる有害事象

2.1.1.1. 有害事象の概要

2.1.1.1.1. 102 試験（第 2 相部分：グループ 6）

グループ 6 での TEAE の概要を Table 3 に示す。

グループ 6（R/R DLBCL、本薬＋レナリドミド、42 例）では、データカットオフ時点で TEAE は 41 例（97.6%）に発現した。本薬と関連のある TEAE は 34 例（81.0%）、レナリドミドと関連のある TEAE は 39 例（92.9%）に発現した。グレード 3 以上の TEAE は 27 例（64.3%）、重篤な TEAE は 6 例（14.3%）に発現した。死亡に至った TEAE は認められなかった。本薬の投与中止及び中断に至った TEAE はそれぞれ 3 例（7.1%）及び 27 例（64.3%）に発現した。レナリドミドの投与中止、投与中断及び減量に至った TEAE はそれぞれ 10 例（23.8%）、22 例（52.4%）及び 16 例（38.1%）に認められた。

Table 3: 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

2.1.1.1.2. C203 試験

C203 試験での TEAE の概要を Table 4 に示す。

C203 試験（R/R DLBCL、本薬＋レナリドミド、81 例）では、TEAE は全被験者に発現した。本薬と関連のある TEAE は 59 例（72.8%）、レナリドミドと関連のある TEAE は 65 例（80.2%）、本薬又はレナリドミドと関連のある TEAE は 68 例（84.0%）に発現した。最悪のグレードがグレード 3 又は 4 の TEAE はそれぞれ 32 例（39.5%）及び 33 例（40.7%）に発現した。グレード 5 の重篤な TEAE（死亡に至った TEAE）は 5 例（6.2%）、重篤な TEAE は 47 例

（58.0%）に発現した。本薬の投与中止に至った TEAE は 16 例（19.8%）、レナリドミドの投与中止に至った TEAE は 18 例（22.2%）に発現した。

Table 4:　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 4[a]	
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)

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

2.1.1.1.3.　102 試験（第 1b 相部分）

グループ 1（R/R NHL、本薬単剤療法、6 例）では、データカットオフ時点で全被験者に TEAE が発現した。本薬と関連のある TEAE は 4 例、グレード 3 以上の TEAE は 2 例に発現した。用量制限毒性（DLT）、死亡に至った TEAE、重篤な TEAE、本薬の投与中止、減量又は中断に至った TEAE は認められなかった【m5.3.5.2/INCMOR 0208-102CSR, Table 14】。

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

2.1.1.1.4. 5574-01 試験

12.0 mg/kg コホート（R/R CLL 又は SLL、本薬単剤療法、16 例）では、全被験者に TEAE が発現した。本薬と関連のある TEAE は 14 例（87.5%）、グレード 3 以上の TEAE は 8 例（50.0%）、重篤な TEAE は 5 例（31.3%）、本薬の投与中止に至った TEAE は 1 例（6.3%）、本薬の投与中断に至った TEAE は 11 例（68.8%）、本薬の投与減速に至った TEAE は 4 例（25.0%）、本薬の投与延期に至った TEAE は 6 例（37.5%）に発現した【m5.3.3.2/XmAb5574-01CSR, Table 16】。試験期間中に死亡は認められなかった【m5.3.3.2/XmAb5574-01CSR, Table 14.2.15】。

2.1.1.1.5. C201 試験

全体（R/R B 細胞性 NHL、本薬単剤療法、92 例）では、TEAE は 78 例（84.8%）、本薬と関連のある TEAE は 42 例（45.7%）、グレード 3 以上の TEAE は 40 例（43.5%）、死亡に至った TEAE は 9 例（9.8%）、重篤な TEAE は 30 例（32.6%）、本薬の投与中止に至った TEAE は 13 例（14.1%）、本薬の投与変更（投与中断又は投与中止）に至った TEAE は 36 例（39.1%）に発現した【m5.3.5.2/MOR208C201CSR, Table 22】【m5.3.5.2/MOR208C201CSR, Table 27】。ただし、死亡に至った TEAE が発現した 9 例のうち 8 例は疾患進行であった（2.1.2.5 項）。

2.1.1.1.6. C202 試験

C202 試験（R/R B-ALL、本薬単剤療法、22 例）では、全被験者に TEAE が発現した。本薬と関連のある TEAE は 15 例（68.2%）、グレード 3、4 及び 5 の TEAE はそれぞれ 5 例（22.7%）、10 例（45.5%）及び 5 例（22.7%）、重篤な TEAE は 17 例（77.3%）、本薬の投与中止に至った TEAE は 2 例（9.1%）、本薬の投与変更（投与中断又は投与中止）に至った TEAE は 15 例（68.2%）に発現した【m5.3.5.2/MOR208C202CSR, Table 18】【m5.3.5.2/MOR208C202CSR, Table 14.3.1.4】。

2.1.1.2. 有害事象

2.1.1.2.1. 102 試験（第 2 相部分：グループ 6）

グループ 6 で発現割合が 10%以上であった TEAE を Table 5 に示す。

グループ 6（R/R DLBCL、本薬＋レナリドミド、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。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【m5.3.5.2/INCMOR 0208-102CSR (Phase 2 Group 6), Table 3.2.2.6】。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 5:　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

2.1.1.2.2.　C203 試験

C203 試験で発現割合が 10%以上であった TEAE を Table 6 に示す。

C203 試験（R/R DLBCL、本薬＋レナリドミド、81 例）で 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【m5.3.5.2/MOR208C203CSR Addendum 4.0, Table 12-3】。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 6:　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, Table 14.3.1.42

2.1.1.2.3.　102 試験（第 1b 相部分）

グループ 1（R/R NHL、本薬単剤療法、6 例）では、データカットオフ時点で全被験者に TEAE が認められた。最も多く発現した TEAE は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及びリパーゼ増加で各 2 例（33.3%）であった【m5.3.5.2/INCMOR 0208-102CSR, Table 15】。

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

2.1.1.2.4. 5574-01 試験

12.0 mg/kg コホート（R/R CLL 又は SLL、本薬単剤療法、16 例）では、全被験者に TEAE が認められた。最も多く発現した TEAE は、注入に伴う反応関連事象（複数の PT を含む）11 例（68.8%）であり、次いで下痢、血小板減少症、不眠症及び筋痙縮で各 6 例（37.5%）であった【m5.3.3.2/XmAb5574-01CSR, Table 17】。

2.1.1.2.5. C201 試験

全体（R/R B 細胞性 NHL、本薬単剤療法、92 例）では、TEAE は 78 例（84.8%）に発現した。最も多く発現した TEAE は、疾患進行、好中球減少症（好中球数減少を含む）及び注入に伴う反応で各 12 例（13.0%）であり、次いで上気道感染 11 例（12.0%）及び頭痛 10 例（10.9%）であった【m5.3.5.2/MOR208C201CSR, Table 24】。

2.1.1.2.6. C202 試験

C202 試験（R/R B-ALL、本薬単剤療法、22 例）では、全被験者に TEAE が認められた。最も多く発現した TEAE は、注入に伴う反応 13 例（59.1%）であり、次いで疲労 9 例（40.9%）、疾患進行、発熱、便秘、悪心、高血糖及び低カリウム血症が各 6 例（27.3%）であった【m5.3.5.2/MOR208C202CSR, Table 19】。

2.1.1.3. 治験薬と関連のある有害事象

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

2.1.1.3.1. 102 試験（第 2 相部分：グループ 6）

グループ 6 で発現した本薬と関連のある TEAE を Table 7 に示す。

グループ 6（R/R DLBCL、本薬＋レナリドミド、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【m5.3.5.2/INCMOR 0208-102CSR (Phase 2 Group 6), Table 3.2.9.6】。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。

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【m5.3.5.2/INCMOR 0208-102CSR (Phase 2 Group 6), Table 3.2.11.3.6】。

Table 7:　102 試験（第 2 相部分：グループ 6）：本薬と関連のある TEAE（SAF）

MedDRA PT, n (%)	Group 6 (Tafasitamab + Lenalidomide) (N = 42)
本薬と関連のある TEAE を発現した被験者	34 (81.0%)
好中球数減少	8 (19.0)
血小板数減少	6 (14.3)
好中球減少症	5 (11.9)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4 (9.5)
低γグロブリン血症	4 (9.5)

MedDRA PT, n (%)	Group 6 (Tafasitamab + Lenalidomide) (N = 42)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (7.1)
味覚不全	3 (7.1)
注入に伴う反応	3 (7.1)
口内炎	3 (7.1)
貧血	2 (4.8)
便秘	2 (4.8)
白血球減少症	2 (4.8)
リンパ球数減少	2 (4.8)
リンパ球減少症	2 (4.8)
発熱	2 (4.8)
発疹	2 (4.8)
白血球数減少	2 (4.8)
アデノウイルス結膜炎	1 (2.4)
アナフィラキシー反応	1 (2.4)
気管支炎	1 (2.4)
COVID–19	1 (2.4)
カテーテル留置部位皮膚炎	1 (2.4)
挫傷	1 (2.4)
咳嗽	1 (2.4)
食欲減退	1 (2.4)
下痢	1 (2.4)
皮膚乾燥	1 (2.4)
湿疹	1 (2.4)
好酸球増加症	1 (2.4)
疲労	1 (2.4)
帯状疱疹	1 (2.4)
高カリウム血症	1 (2.4)
過敏症	1 (2.4)
インフルエンザ	1 (2.4)
間質性肺疾患	1 (2.4)
上咽頭炎	1 (2.4)
悪心	1 (2.4)
末梢性ニューロパチー	1 (2.4)
肺炎	1 (2.4)
そう痒症	1 (2.4)
紅斑性皮疹	1 (2.4)
痙攣発作	1 (2.4)
血小板減少症	1 (2.4)
蕁麻疹	1 (2.4)
ウイルス感染	1 (2.4)

Note: Participants were counted once under each MedDRA PT.
Source: INCMOR 0208-102 CSR (Phase 2 Group 6) Table 3.2.10.6

2.1.1.3.2. C203 試験

C203 試験で 2 例以上に発現した本薬と関連のある TEAE を Table 8 に示す。

C203 試験（R/R DLBCL、本薬＋レナリドミド、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【m5.3.5.2/MOR208C203CSR Addendum 4.0, Table 14.3.1.6】。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。

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【m5.3.5.2/MOR208C203CSR Addendum 4.0, Table 14.3.1.6】。

Table 8:　C203 試験：2 例以上に発現した本薬と関連のある TEAE（最終解析、SAF）

MedDRA PT, n (%)	Tafasitamab + Lenalidomide (N = 81)
本薬と関連のある TEAE を発現した被験者	59 (72.8)
好中球減少症	28 (34.6%)
貧血	13 (16.0%)
発熱	10 (12.3%)
血小板減少症	9 (11.1%)
疲労	7 (8.6%)
無力症	7 (8.6%)
咳嗽	6 (7.4%)
悪心	6 (7.4%)
便秘	6 (7.4%)
肺炎	6 (7.4%)
嘔吐	5 (6.2%)
下痢	5 (6.2%)
注入に伴う反応	5 (6.2%)
気管支炎	5 (6.2%)
発熱性好中球減少症	5 (6.2%)
気道感染	4 (4.9%)
白血球減少症	3 (3.7%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (3.7%)
C-反応性蛋白増加	3 (3.7%)
白血球数減少	3 (3.7%)
低マグネシウム血症	3 (3.7%)
低γグロブリン血症	3 (3.7%)
リンパ球減少症	2 (2.5%)
下気道感染	2 (2.5%)
口腔ヘルペス	2 (2.5%)
副鼻腔炎	2 (2.5%)

MedDRA PT, n (%)	Tafasitamab + Lenalidomide (N = 81)
上気道感染	2 (2.5%)
ウイルス感染	2 (2.5%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (2.5%)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (2.5%)
好中球数減少	2 (2.5%)
脱毛症	2 (2.5%)
皮膚乾燥	2 (2.5%)
そう痒症	2 (2.5%)
斑状丘疹状皮疹	2 (2.5%)
慢性閉塞性肺疾患	2 (2.5%)
湿性咳嗽	2 (2.5%)
味覚不全	2 (2.5%)
錯感覚	2 (2.5%)
急性腎障害	2 (2.5%)
高トランスアミナーゼ血症	2 (2.5%)

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.
Source: MOR208C203 CSR Addendum 4.0 Table 14.3.1.6

2.1.1.3.3. 102 試験（第 1b 相部分）

グループ 1（R/R NHL、本薬単剤療法、6 例）では、データカットオフ時点で本薬と関連のある TEAE は 4 例（66.7%）に発現した。2 例以上に発現した本薬と関連のある TEAE はリパーゼ増加のみで 2 例（33.3%）であった【m5.3.5.2/INCMOR 0208-102CSR, Table 17】。

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

2.1.1.3.4. 5574-01 試験

12.0 mg/kg コホート（R/R CLL 又は SLL、本薬単剤療法、16 例）では、本薬と関連のある TEAE は 14 例（87.5%）に発現した。3 例以上に発現した本薬と関連のある TEAE は、注入に伴う反応関連事象（複数の PT を含む）11 例（68.8%）、血小板減少症 4 例（25.0%）及び好中球減少症 3 例（18.8%）であった【m5.3.3.2/XmAb5574-01CSR, Table 18】。

2.1.1.3.5. C201 試験

全体（R/R B 細胞性 NHL、本薬単剤療法、92 例）では、本薬と関連のある TEAE は 42 例（45.7%）に発現した。最も多く発現した本薬と関連のある TEAE は、注入に伴う反応 12 例（13.0%）であり、次いで好中球減少症（好中球数減少を含む）8 例（8.7%）及び悪心 7 例（7.6%）であった【m5.3.5.2/MOR208C201CSR, Table 14.3.1.5.2.1】【m5.3.5.2/MOR208C201CSR, Table 14.3.1.5.2.2】。

2.1.1.3.6. C202 試験

C202 試験（R/R B-ALL、本薬単剤療法、22 例）では、本薬と関連のある TEAE は 15 例（68.2%）に発現した。最も多く発現した本薬と関連のある TEAE は、注入に伴う反応 13 例（59.1%）であり、次いで好中球数減少及び疲労が各 4 例（18.2%）であった【m5.3.5.2/MOR208C202CSR, Table 14.3.1.6.2】。

2.1.1.4. グレード 3 以上の有害事象

2.1.1.4.1. 102 試験（第 2 相部分：グループ 6）

グループ 6（R/R DLBCL、本薬＋レナリドミド、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【m5.3.5.2/INCMOR 0208-102CSR (Phase 2 Group 6), Table 3.2.5.6】。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【m5.3.5.2/INCMOR 0208-102CSR (Phase 2 Group 6), Table 17】。

2.1.1.4.2. C203 試験

C203 試験で 3 例以上に発現したグレード 3 以上の TEAE を Table 9 に示す。

C203 試験（R/R DLBCL、本薬＋レナリドミド、81 例）で、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【m5.3.5.2/MOR208C203CSR Addendum 4.0, Table 14.3.1.3】。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。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 9:　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)
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

2.1.1.4.3.　102 試験（第 1b 相部分）

グループ 1（R/R NHL、本薬単剤療法、6 例）では、データカットオフ時点でグレード 3 以上の TEAE は 2 例（33.3%）に発現し、内訳はリンパ球数減少及びリンパ球減少症で各 1 例（16.7%）であった。いずれも本薬との関連ありと判断された【m5.3.5.2/INCMOR 0208-102CSR, Table 16】【m5.3.5.2/INCMOR 0208-102CSR, Table 3.2.14.1.1】。

グループ 3（R/R DLBCL、本薬＋レナリドミド、6 例）では、データカットオフ時点でグレード 3 以上の TEAE は 5 例（83.3%）に発現し、2 例以上に発現した事象は好中球減少症及び好中球数減少で各 2 例（33.3%）であった。本薬と関連のあるグレード 3 以上の TEAE は好中球数減少 1 例であった【m5.3.5.2/INCMOR 0208-102CSR, Table 3.2.14.1.3】。

2.1.1.4.4. 5574-01 試験

12.0 mg/kg コホート（R/R CLL 又は SLL、本薬単剤療法、16 例）では、グレード 3 以上の TEAE は 8 例（50.0%）に発現した。2 例以上に発現したグレード 3 以上の TEAE は、好中球減少症 4 例（25.0%）及び血小板減少症 3 例（18.8%）であり、その他の事象は各 1 例であった【m5.3.3.2/XmAb5574-01CSR, Table 14.2.9】。グレード 5 の TEAE は認められなかった【m5.3.3.2/XmAb5574-01CSR, Table 16】。本薬と関連のあるグレード 3 以上の TEAE は 4 例（25.0%）に発現した【m5.3.3.2/XmAb5574-01CSR, Table 14.2.10】。

2.1.1.4.5. C201 試験

全体（R/R B 細胞性 NHL、本薬単剤療法、92 例）では、グレード 3 以上の TEAE は 40 例（43.5%）に発現した。最も多く発現したグレード 3 以上の TEAE は疾患進行 10 例（10.9%）であり、次いで好中球減少症（好中球数減少を含む）9 例（9.8%）、血小板減少症（血小板数減少を含む）4 例（4.3%）、貧血及び肺炎で各 3 例（3.3%）であった【m5.3.5.2/MOR208C201CSR, Table 27】。グレード 5 の TEAE は 9 例（9.8%）に発現し、このうち 8 例は疾患進行であり、残りの 1 例ではグレード 5 の心不全、肺炎及び呼吸不全が発現した【m5.3.5.2/MOR208C201CSR, Table 14.3.1.3.1】。本薬と関連のあるグレード 3 以上の TEAE は 10 例（10.9%）に発現した【m5.3.5.2/MOR208C201CSR, Table 14.3.1.15.1】。

2.1.1.4.6. C202 試験

C202 試験（R/R B-ALL、本薬単剤療法、22 例）では、グレード 3、4 及び 5 の TEAE はそれぞれ 5 例（22.7%）、10 例（45.5%）及び 5 例（22.7%）に発現した。グレード 5 の TEAE は疾患進行及び敗血症が各 2 例、硬化性胆管炎が 1 例であった。グレード 4 の TEAE は、血小板数減少（3 例）、血小板減少症及び好中球数減少（各 2 例）、疾患進行、低カリウム血症、高尿酸血症、発熱性好中球減少症、好中球減少症、敗血症、肺炎、腸球菌性敗血症、真菌感染、白血球数減少及び心膜液貯留（各 1 例）であった。グレード 3 の TEAE のうち 2 例以上に発現した事象は、高血糖（5 例）、発熱性好中球減少症（4 例）、腹痛、腫瘍崩壊症候群及び高血圧（各 3 例）、疲労、疾患進行、発熱、低カルシウム血症、貧血、肺感染、好中球数減少及び γ-グルタミルトランスフェラーゼ（各 2 例）であった【m5.3.5.2/MOR208C202CSR, Table 14.3.1.4】。

2.1.2. 死亡

2.1.2.1. 102 試験（第 2 相部分：グループ 6）

グループ 6（R/R DLBCL、本薬＋レナリドミド、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 3）。

2.1.2.2. C203 試験

C203 試験（R/R DLBCL、本薬＋レナリドミド、81 例）では、疾患進行による死亡 32 例（39.5%）を含む計 45 例（55.6%）が死亡した。疾患進行と確認されなかった死亡のうち、12 例（14.8%）は疾患進行と関連なし、1 例（1.2%）は不明と報告された【m5.3.5.2/MOR208C203CSR Addendum 4.0, Table 14.3.1.24】。

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【m5.3.5.2/MOR208C203CSR Addendum 4.0, Table 14.3.1.22】。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。死亡に至った AE の一覧を【m5.3.5.2/MOR208C203CSR Addendum 4.0, Listing 14.3.2.5】に示す。

COVID-19 を発症した 1 例は度重なる好中球減少症のため、投与 142 日目にレナリドミドの投与を中止した。本薬の投与は継続し、投与 1340 日目に当該被験者は COVID-19 により死亡した（本薬最終投与日：投与 1331 日目）。なお、当該被験者の叙述は治験薬の投与中止に至った TEAE に含まれる。

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（医師記載用語）が報告された。当該被験者は本薬を 4 回、レナリドミドを 15 日間投与された後、ホスピスケアとなり治験実施施設に戻らなかったため試験治療を中止し、最終投与から 68 日後に死亡した。剖検の結果、主な死因は進行性多巣性白質脳症と判断され、上述の神経症状は進行性多巣性白質脳症の悪化と診断された。

試験治療終了 30 日より後に発現した死亡に至った AE は 7 例で報告され、その内訳は脳内出血、肺水腫、心疾患（他に特定されない）、肺炎、骨髄機能不全、うっ血性心不全及び急性骨髄性白血病であった【m5.3.5.2/MOR208C203CSR Addendum 4.0, Listing 16.2.7.6】。

急性骨髄性白血病の 1 例は、疾患進行のため試験治療を中止し、その後に次治療を開始した。試験治療の中止から約 26 ヵ月後となる生存追跡調査中に、第 2 原発性悪性疾患として急性骨髄性白血病の診断の下、死亡した。

2.1.2.3.　102 試験（第 1b 相部分）

グループ 1 及びグループ 3 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【m5.3.5.2/INCMOR 0208-102CSR, Table 14】。

2.1.2.4.　5574-01 試験

12.0 mg/kg コホート（R/R CLL 又は SLL、本薬単剤療法、16 例）で試験期間中に死亡は認められなかった【m5.3.3.2/XmAb5574-01CSR, Table 14.2.15】。

2.1.2.5.　C201 試験

全体（R/R B 細胞性 NHL、本薬単剤療法、92 例）では、死亡に至った TEAE は 9 例（9.8%）に発現した。このうち 8 例は疾患進行であり、残りの 1 例は呼吸不全及び心不全を伴った重症の肺炎であった。いずれも本薬との関連なしと判断された【m5.3.5.2/MOR208C201CSR, Section 12.3.1.1】。死亡に至った AE を含む重篤な AE の一覧を【m5.3.5.2/MOR208C201CSR, Listing 16.2.7.8】

2.1.2.6.　C202 試験

C202 試験（R/R B-ALL、本薬単剤療法、22 例）では、死亡に至った TEAE は 5 例（22.7%）に発現し、内訳は疾患進行が各 2 例、敗血症が各 2 例、硬化性胆管炎が 1 例であった。硬化性胆管炎は本薬との関連ありと判断されたが、本事象発現の 11 週間前から認められていた急性移植片対宿主病（疑い）又は死亡の 10 日前に診断された急性肝炎（A 型肝炎）に続発した可能性も考えられた【m5.3.5.2/MOR208C202CSR, Section 12.3.1.1】。死亡に至った AE の一覧を【m5.3.5.2/MOR208C202CSR, Listing 16.2.7.4】に示す。

2.1.3.　重篤な有害事象

2.1.3.1.　102 試験（第 2 相部分：グループ 6）

グループ 6（R/R DLBCL、本薬＋レナリドミド、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【m5.3.5.2/INCMOR 0208-102CSR (Phase 2 Group 6), Table 18】。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【m5.3.5.2/INCMOR 0208-102CSR (Phase 2 Group 6), Table 3.2.13.1.6】【m5.3.5.2/INCMOR 0208-102CSR (Phase 2 Group 6), Table 3.2.13.3.6】。重篤な AE の一覧を【m5.3.5.2/INCMOR 0208-102CSR (Phase 2 Group 6), Listing 2.7.3.6】に示す。

2.1.3.2. C203 試験

C203 試験での重篤な TEAE を Table 10 に、重篤な AE の一覧を【m5.3.5.2/MOR208C203CSR Addendum 4.0, Listing 14.3.2.1】に示す。

C203 試験（R/R DLBCL、本薬＋レナリドミド、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。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【m5.3.5.2/MOR208C203CSR Addendum 4.0, Table 14.3.1.18】。

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。

Table 10:　C203 試験：重篤な TEAE（最終解析、SAF）

MedDRA SOC, n (%) PT, n (%)	Tafasitamab + Lenalidomide (N = 81)
重篤な TEAE を発現した被験者	47 (58.0)
感染症および寄生虫症	25 (30.9)
肺炎	7 (8.6)
COVID–19	3 (3.7)
気管支炎	2 (2.5)
下気道感染	2 (2.5)
気管支肺アスペルギルス症	1 (1.2)
COVID–19 肺炎	1 (1.2)
サイトメガロウイルス感染	1 (1.2)
エンテロバクター性菌血症	1 (1.2)
大腸菌性菌血症	1 (1.2)
熱性感染症	1 (1.2)
ロタウイルス胃腸炎	1 (1.2)
インフルエンザ	1 (1.2)
椎間板炎	1 (1.2)
クレブシエラ性敗血症	1 (1.2)
好中球減少性敗血症	1 (1.2)
パラインフルエンザウイルス感染	1 (1.2)
進行性多巣性白質脳症	1 (1.2)
RS ウイルス感染	1 (1.2)
敗血症	1 (1.2)
軟部組織感染	1 (1.2)

MedDRA SOC, n (%) **PT, n (%)**	**Tafasitamab + Lenalidomide** **(N = 81)**
レンサ球菌性敗血症	1 (1.2)
尿路感染	1 (1.2)
腸球菌性尿路感染	1 (1.2)
水痘帯状疱疹ウイルス感染	1 (1.2)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	9 (11.1)
基底細胞癌	2 (2.5)
扁平上皮癌	2 (2.5)
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)
腫瘍フレア	1 (1.2)
神経系障害	7 (8.6)
脳血管発作	1 (1.2)
頚腕症候群	1 (1.2)
認知障害	1 (1.2)
顔面麻痺	1 (1.2)
坐骨神経痛	1 (1.2)
一過性全健忘	1 (1.2)
一過性脳虚血発作	1 (1.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	7 (8.6)
肺塞栓症	3 (3.7)
呼吸困難	2 (2.5)
慢性閉塞性肺疾患	1 (1.2)
呼吸不全	1 (1.2)
血液およびリンパ系障害	6 (7.4)
発熱性好中球減少症	5 (6.2)
無顆粒球症	1 (1.2)
心臓障害	6 (7.4)
心房細動	2 (2.5)
うっ血性心不全	2 (2.5)
心不全	1 (1.2)
心筋虚血	1 (1.2)
筋骨格系および結合組織障害	4 (4.9)
関節炎	1 (1.2)
筋力低下	1 (1.2)
骨壊死	1 (1.2)
病的骨折	1 (1.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (3.7)
疲労	1 (1.2)
発熱	1 (1.2)
突然死	1 (1.2)
傷害、中毒および処置合併症	3 (3.7)
大腿骨骨折	1 (1.2)

MedDRA SOC, n (%) PT, n (%)	Tafasitamab + Lenalidomide (N = 81)
下肢骨折	1 (1.2)
創合併症	1 (1.2)
肝胆道系障害	2 (2.5)
胆道仙痛	1 (1.2)
胆嚢炎	1 (1.2)
血管障害	2 (2.5)
深部静脈血栓症	1 (1.2)
血腫	1 (1.2)
胃腸障害	1 (1.2)
下痢	1 (1.2)
腎および尿路障害	1 (1.2)
腎不全	1 (1.2)

Note: Treatment-emergent AEs 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.
A patient with more than 1 TEAE within a SOC was counted once for that SOC.
Source: MOR208C203 CSR Addendum 4.0 Table 14.3.1.14

2.1.3.3.　102 試験（第 1b 相部分）

グループ 1（R/R NHL、本薬単剤療法、6 例）では、データカットオフ時点で重篤な TEAE は認められなかった【m5.3.5.2/INCMOR 0208-102CSR, Table 21】。

グループ 3（R/R DLBCL、本薬＋レナリドミド、6 例）では、データカットオフ時点で重篤な TEAE は 2 例（33.3%）に発現し、内訳は COVID-19 及び肝障害で各 1 例（16.7%）であった。いずれも本薬との関連なしと判断された【m5.3.5.2/INCMOR 0208-102CSR, Table 3.2.15.1.3】。

重篤な AE の一覧を【m5.3.5.2/INCMOR 0208-102CSR, Listing 2.7.3.3】（グループ 3）に示す。

2.1.3.4.　5574-01 試験

12.0 mg/kg コホート（R/R CLL 又は SLL、本薬単剤療法、16 例）では、重篤な TEAE は 5 例（31.3%）に発現し、内訳は細菌感染、発熱性好中球減少症、急性中耳炎、ヘモフィルス性肺炎、肺炎球菌性肺炎、副鼻腔炎及び腫瘍崩壊症候群で各 1 例（6.3%）であった【m5.3.3.2/XmAb5574-01CSR, Table 14.2.12】。このうち、発熱性好中球減少症及び腫瘍崩壊症候群は本薬との関連ありと判断された【m5.3.3.2/XmAb5574-01CSR, Table 14.2.13】。

AE の一覧を【m5.3.3.2/XmAb5574-01CSR, Listing 16.2.3】に示す。

2.1.3.5.　C201 試験

全体（R/R B 細胞性 NHL、本薬単剤療法、92 例）では、重篤な TEAE は 30 例（32.6%）に発現した。最も多く発現した重篤な TEAE は、疾患進行 11 例（12.0%）であり、次いで肺炎 3 例（3.3%）、貧血及び帯状疱疹で各 2 例（2.2%）であった【m5.3.5.2/MOR208C201CSR, Table 14.3.1.8】。本薬と関連のある重篤な TEAE は 4 例（4.3%）に発現し、その内訳は骨髄異形成症候群、陰部帯状疱疹、注入に伴う反応（報告用語：呼吸困難）及び発熱性好中球減少症であった【m5.3.5.2/MOR208C201CSR, Table 14.3.1.16】。

重篤な AE の一覧を【m5.3.5.2/MOR208C201CSR, Listing 16.2.7.8】に示す。

2.1.3.6. C202 試験

C202 試験（R/R B-ALL、本薬単剤療法、22 例）では、重篤な TEAE は 17 例（77.3%）に発現した。2 例以上に発現した重篤な TEAE は、疾患進行 6 例（27.3%）、発熱 5 例（22.7%）、発熱性好中球減少症 4 例（18.2%）、敗血症 3 例（13.6%）、腫瘍崩壊症候群及び下痢が各 2 例（9.1%）であった【m5.3.5.2/MOR208C202CSR, Table 14.3.1.9】。本薬と関連のある重篤な TEAE は 4 例に発現し、内訳は硬化性胆管炎、真菌感染及び腫瘍崩壊症候群が各 1 例、発熱性好中球減少症、肺臓炎及び腫瘍崩壊症候群が 1 例（同一被験者）であった。

AE の一覧を【m5.3.5.2/MOR208C202CSR, Listing 16.2.7.1】に示す。

2.1.4. その他の重要な有害事象

2.1.4.1. 治験薬の投与中止に至った有害事象

2.1.4.1.1. 102 試験（第 2 相部分：グループ 6）

グループ 6（R/R DLBCL、本薬＋レナリドミド、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【m5.3.5.2/INCMOR 0208-102CSR (Phase 2 Group 6), Table 3.2.15.1.6】。

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【m5.3.5.2/INCMOR 0208-102CSR (Phase 2 Group 6), Table 3.2.15.3.6】。

2.1.4.1.2. C203 試験

C203 試験での本薬の投与中止に至った TEAE を Table 11 に示す。

C203 試験（R/R DLBCL、本薬＋レナリドミド、81 例）で、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%）］た。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。

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【m5.3.5.2/MOR208C203CSR Addendum 4.0, Table 14.3.1.12】。

Table 11:　C203 試験：本薬の投与中止に至った TEAE（最終解析、SAF）

MedDRA SOC, n (%) **PT, n (%)**	**Tafasitamab + Lenalidomide** **(N = 81)**
本薬の投与中止に至った TEAE を発現した被験者	16 (19.8)
感染症および寄生虫症	6 (7.4)
COVID–19	2 (2.5)
気管支炎	1 (1.2)
肺炎	1 (1.2)
進行性多巣性白質脳症	1 (1.2)
水痘帯状疱疹ウイルス感染	1 (1.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (2.5)
発熱	1 (1.2)
突然死	1 (1.2)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (2.5)
再発性辺縁帯リンパ腫	1 (1.2)
前立腺癌	1 (1.2)
神経系障害	2 (2.5)
脳血管発作	1 (1.2)
認知障害	1 (1.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (2.5)
肺塞栓症	1 (1.2)
呼吸不全	1 (1.2)
血液およびリンパ系障害	1 (1.2)
血小板減少症	1 (1.2)
心臓障害	1 (1.2)
うっ血性心不全	1 (1.2)
皮膚および皮下組織障害	1 (1.2)
アレルギー性皮膚炎	1 (1.2)
血管障害	1 (1.2)
深部静脈血栓症	1 (1.2)

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 14.3.1.12

2.1.4.1.3.　102 試験（第 1b 相部分）

グループ 1（R/R NHL、本薬単剤療法、6 例）及びグループ 3（R/R DLBCL、本薬＋レナリドミド、6 例）では、データカットオフ時点で本薬の投与中止に至った TEAE は認められなかった【m5.3.5.2/INCMOR 0208-102CSR, Table 14】。

2.1.4.1.4. 5574-01 試験

12.0 mg/kg コホート（R/R CLL 又は SLL、本薬単剤療法、16 例）では、本薬の投与中止に至った TEAE は 1 例（6.3%）に認められ、発熱性好中球減少症及び好中球減少症であった【m5.3.3.2/XmAb5574-01CSR, Table 14.2.14】。

2.1.4.1.5. C201 試験

全体（R/R B 細胞性 NHL、本薬単剤療法、92 例）では、本薬の投与中止に至った TEAE は 13 例（14.1%）に発現した。最も多く発現した本薬の投与中止に至った TEAE は疾患進行 4 例（4.3%）であり、その他の事象は各 1 例（1.1%）での発現であった【m5.3.5.2/MOR208C201CSR, Table 14.3.1.6】。

2.1.4.1.6. C202 試験

C202 試験（R/R B-ALL、本薬単剤療法、22 例）では、本薬の投与中止に至った TEAE は 2 例（9.1%）に発現し、いずれも PT の疾患進行であった【m5.3.5.2/MOR208C202CSR, Table 14.3.1.7】。

2.1.4.2. 治験薬の投与変更に至った有害事象

2.1.4.2.1. 102 試験（第 2 相部分：グループ 6）

グループ 6（R/R DLBCL、本薬＋レナリドミド、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【m5.3.5.2/INCMOR 0208-102CSR (Phase 2 Group 6), Table 3.2.17.1.6】。

レナリドミドの投与中断に至った TEAE は 22 例（52.4%）に認められた。2 例以上に発現したレナリドミドの投与中断に至った TEAE は、COVID-19、好中球減少症及び好中球数減少が各 4 例（9.5%）、斑状丘疹状皮疹 3 例（7.1%）、下痢及び C-反応性蛋白増加が各 2 例（4.8%）であった【m5.3.5.2/INCMOR 0208-102CSR (Phase 2 Group 6), Table 3.2.17.3.6】。

レナリドミドの減量に至った TEAE は 16 例（38.1%）に認められた。2 例以上に発現したレナリドミドの減量に至った TEAE は、好中球減少症 5 例（11.9%）、好中球数減少 3 例（7.1%）及び発疹 2 例（4.8%）であった【m5.3.5.2/INCMOR 0208-102CSR (Phase 2 Group 6), Table 3.2.16.3.6】。

2.1.4.2.2. C203 試験

C203 試験（R/R DLBCL、本薬＋レナリドミド、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【m5.3.5.2/MOR208C203CSR Addendum 4.0, Table 14.3.1.47】。

本薬の減量に至った TEAE として体重減少が 1 例で報告されたが【m5.3.5.2/MOR208C203CSR Addendum 4.0, Listing 16.2.7.9】、実際には、体重が減少したことによる、治験実施計画書に従った絶対投与量の調整であった。

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 別で発現割合が 3%以上のレナリドミドの投与中断に至った TEAE は、好中球減少症 24 例（29.6%）、血小板減少症 6 例（7.4%）、肺炎 5 例（6.2%）、発熱性好中球減少症 4 例（4.9%）、気管支炎、下痢及び発熱が各 3 例（3.7%）であった【m5.3.5.2/MOR208C203CSR Addendum 4.0, Table 14.3.1.48】。

レナリドミドの減量に至った TEAE は 12 例（14.8%）に認められた。内訳は、好中球減少症 5 例（6.2%）、気管支肺アスペルギルス症、敗血症、末梢性ニューロパチー、錯感覚、心房細動、体重減少、筋痙縮、発疹及び高血圧が各 1 例（1.2%）であった【m5.3.5.2/MOR208C203CSR Addendum 4.0, Table 14.3.1.48】。

2.1.4.2.3. 102 試験（第 1b 相部分）

グループ 1（R/R NHL、本薬単剤療法、6 例）では、データカットオフ時点で本薬の中断に至った TEAE は認められなかった【m5.3.5.2/INCMOR 0208-102CSR, Table 3.2.19.1.1】。

グループ 3（R/R DLBCL、本薬＋レナリドミド、6 例）では、データカットオフ時点で本薬の中断に至った TEAE は 2 例（33.3%）に発現し、内訳は好中球数減少 2 例（33.3%）、肝障害 1 例（16.7%）であった【m5.3.5.2/INCMOR 0208-102CSR, Table 3.2.19.1.3】。

2.1.4.2.4. 5574-01 試験

5574-01 試験では、本薬の投与中断、投与減速及び投与延期に至った TEAE を提示する。
12.0 mg/kg コホート（R/R CLL 又は SLL、本薬単剤療法、16 例）では、本薬の投与中断及び投与減速に至った TEAE はそれぞれ 11 例（68.8%）及び 4 例（25.0%）に発現し、いずれも注入に伴う反応であった。本薬の投与延期に至った TEAE は 6 例（37.5%）に認められ、最も多く発現した事象は血小板減少症 4 例（25.0%）であり、その他の事象はいずれも各 1 例（6.3%）であった【m5.3.3.2/XmAb5574-01CSR, Table 14.2.14】。

2.1.4.2.5. C201 試験

全体（R/R B 細胞性 NHL、本薬単剤療法、92 例）では、本薬の投与変更（投与延期又は投与中止）に至った TEAE は 36 例（39.1%）に発現し、これには投与延期 26 例及び投与中止 13 例が含まれた【m5.3.5.2/MOR208C201CSR, Section 12.2.1】。本薬の投与変更に至った TEAE の一覧を【m5.3.5.2/MOR208C201CSR, Listing 16.2.7.5.2】に示す。

2.1.4.2.6. C202 試験

本薬の投与中断に至った TEAE は 14 例に認められた【m5.3.5.2/MOR208C202CSR, Listing 16.2.7.5.2】。

2.1.5. 器官別又は症候群別有害事象の解析

2.1.5.1. 特に注目すべき有害事象

各試験の AESI の説明は 1.1.2.1 項に示した。

2.1.5.1.1. 102 試験（第 2 相部分：グループ 6）

グループ 6（R/R DLBCL、本薬＋レナリドミド、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【m5.3.5.2/INCMOR 0208-102CSR (Phase 2 Group 6), Table 19】。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（経口投与）と関連ありと判断された。詳細を以下に示す【m5.3.5.2/INCMOR 0208-102CSR (Phase 2 Group 6), Listing 2.7.8.1.6】。

- 多形紅斑（2 例）：
  - 投与 126 日目に発現した事象（グレード 3、非重篤）は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止に至った（本薬の投与変更はなし）。転帰は回復であった。
  - 投与 43 日目に発現した事象（グレード 3、非重篤）はレナリドミドとの関連ありと判断され、レナリドミドの減量に至った（本薬の投与変更はなし）。転帰は回復であった。
- 斑状丘疹状皮疹（2 例）：
  - 投与 119 日目に発現した事象（グレード 3、非重篤）はレナリドミドとの関連ありと判断され、本薬の投与中断及びレナリドミドの投与中止に至った。転帰は軽快（グレード 1）であった。
  - 投与 43 日目に発現した事象（グレード 3、非重篤）は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った（本薬の投与変更はなし）。転帰は回復であった。
- アナフィラキシー反応：投与 1 日目に発現した事象（グレード 3、非重篤）は本薬との関連ありと判断され、本薬の投与中止に至った（レナリドミドの投与変更はなし）。転帰は回復であった。
- そう痒症：投与 171 日目に発現した事象（グレード 3、非重篤）は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止に至った（本薬の投与変更はなし）。転帰は回復であった。
- 発疹（1 例に 3 件）：
  投与 35 日目に発現した事象（グレード 3、非重篤）はレナリドミドとの関連ありと判断され、レナリドミドの減量に至った（本薬の投与変更はなし）。転帰は回復であった。
  投与 63 日目に発現した事象（グレード 3、非重篤）はレナリドミドとの関連ありと判断され、レナリドミドの減量に至った（本薬の投与変更はなし）。転帰は回復であった。
  投与 105 日目に発現した事象（グレード 3、非重篤）はレナリドミドとの関連ありと判断され、レナリドミドの減量に至った（本薬の投与変更はなし）。転帰は軽快（グレード 1）であった。

2.1.5.1.2. C203 試験

C203 試験で発現した AESI を Table 12 に示す。

C203 試験（R/R DLBCL、本薬＋レナリドミド、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。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、2.1.5.1.2.1 項以降に詳細を提示する。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。

Table 12:　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

AESI が発現した被験者の一覧を【m5.3.5.2/MOR208C203CSR Addendum 4.0, Listing 14.3.2.4】に示し、以下に要約する。

2.1.5.1.2.1. 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。

2.1.5.1.2.2. 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（Table 12）。詳細を以下に示す。

- 基底細胞癌（3 例）
  - 投与 834 日目に発現した事象（グレード 2、重篤）は本薬との関連ありと判断され、転帰は回復であった。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）。
  - 同一被験者に 3 件の基底細胞癌が発現し、いずれも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）。
    投与 392 日目に発現した事象（グレード 2、非重篤）はレナリドミドとの関連ありと判断され、転帰は回復であった。

投与 643 日目に発現した事象（グレード 2、非重篤）はレナリドミドとの関連ありと判断され、転帰は回復であった。
投与 1187 日目に発現した事象（グレード 2、非重篤）はレナリドミドとの関連ありと判断され、転帰は回復であった。

– 発現日不明の事象（グレード 1、重篤）は試験治療との関連はなしと判断され、転帰は回復であった。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）。

- ボーエン病：投与 940 日目に発現した事象（グレード 2、重篤）はレナリドミドとの関連ありと判断され、転帰は回復であった。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）。
- 乳癌：投与 1660 日目に発現した事象（グレード 2、重篤）はレナリドミドとの関連ありと判断され、転帰は未回復であった（本薬及びレナリドミド投与中止後の事象）。
- 肺腺癌：投与 67 日目に発現した事象（グレード 3、重篤）は試験治療との関連なしと判断され、転帰は回復であった（本薬及びレナリドミド投与中止後の事象）。
- 骨髄異形成症候群：投与 603 日目に発現した事象（グレード 4、重篤）は本薬及びレナリドミドとの関連ありと判断され、転帰は未回復であった（本薬及びレナリドミド投与中止後の事象）。
- 骨髄増殖性新生物：投与 998 日目に発現した事象（グレード 2、重篤）は試験治療との関連なしと判断され、転帰は未回復であった。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）。
- 前立腺癌：投与 1667 日目に発現した事象（グレード 3、重篤）は本薬及びレナリドミドとの関連ありと判断され、本薬の投与中止に至った（レナリドミド投与中止後の事象）。転帰は未回復であった。
- 扁平上皮癌：投与 1233 日目に発現した事象（グレード 2、重篤）はレナリドミドとの関連ありと判断され、転帰は回復であった。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）。

2.1.5.1.2.3. 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（Table 12）。詳細を以下に示す。

- 投与 13 日目に発現した事象（グレード 3、非重篤）は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った（本薬の投与変更はなし）。転帰は回復であった。
- 投与 16 日目に発現した事象（グレード 3、非重篤）は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った（本薬の投与変更はなし）。転帰は回復であった。
- 投与 55 日目に発現した事象（グレード 3、非重篤）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った。転帰は回復（後遺症あり）であった。

2.1.5.1.2.4. 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【m5.3.5.2/MOR208C203CSR Addendum 4.0, Table 14.3.1.1】。

進行性多巣性白質脳症は死亡に至った TEAE であった（詳細は 2.1.2.2 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（レナリドミドの投与中止後の事象）【m5.3.5.2/MOR208C203CSR Addendum 4.0, Listing 16.2.7.1】。

2.1.5.1.3. 102 試験（第 1b 相部分）

グループ 1 及びグループ 3 では、データカットオフ時点で本薬の AESI は発現しなかった【m5.3.5.2/INCMOR 0208-102CSR, Section 10.2.3.5.1】。

2.1.5.1.4. 5574-01 試験

5574-01 試験では、AESI は設定しなかった。

2.1.5.1.5. C201 試験

全体（R/R B 細胞性 NHL、本薬単剤療法、92 例）では、AESI は 3 例（3.3%）に発現した【m5.3.5.2/MOR208C201CSR, Table 14.3.1.9】。グレード 3 以上の注入に伴う反応関連事象は 1 例（グレード 4）に発現し、PT は注入に伴う反応（報告用語：呼吸困難）であり、重篤な事象であった【m5.3.5.2/MOR208C201CSR, Table 28】。サイトカイン放出症候群関連事象は 3 例（3.3%）に 4 件発現し、いずれも PT は注入に伴う反応であり、このうち 1 例は上述の報告用語が呼吸困難の事象であった【m5.3.5.2/MOR208C201CSR, Table 14.3.1.7.2】。過剰投与は認められなかった【m5.3.5.2/MOR208C201CSR, Table 14.3.1.10】。

2.1.5.1.6. C202 試験

C202 試験（R/R B-ALL、本薬単剤療法、22 例）では、AESI のうち、グレード 3 以上の注入に伴う反応（PT）が 1 例（4.5%）【m5.3.5.2/MOR208C202CSR, Table 14.3.1.4】、サイトカイン放出症候群関連事象と判断された注入に伴う反応（PT）が 8 例（36.4%）【m5.3.5.2/MOR208C202CSR, Table 14.3.1.8.2】、本薬の投与中止に至った TEAE として疾患進行（PT）が 2 例（9.1%）【m5.3.5.2/MOR208C202CSR, Table 14.3.1.7】に認められた。過剰投与は認められなかった【m5.3.5.2/MOR208C202CSR, Table 14.3.1.11】。

2.1.5.2. 重症又は死亡に至った血液学的有害事象

評価資料である 102 試験のグループ 6 及び C203 試験では、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。

2.1.5.2.1. 102 試験（第 2 相部分：グループ 6）

グループ 6（R/R DLBCL、本薬＋レナリドミド、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 3 の発熱性好中球減少症は認められなかった【m5.3.5.2/INCMOR 0208-102CSR (Phase 2 Group 6), Table 3.2.4.6】。

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 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は認められなかった。

グレード 5 の血液学的 TEAE は発現しなかった。また、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（2.1.4.1.1 項）。

2.1.5.2.2. C203 試験

C203 試験（R/R DLBCL、本薬＋レナリドミド、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【m5.3.5.2/MOR208C203CSR Addendum 4.0, Table 14.3.1.1】。

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は認められなかった。

グレード 5 の血液学的 TEAE は発現しなかった。また、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（Table 11）【m5.3.5.2/MOR208C203CSR Addendum 4.0, Listing 16.2.7.1】。

2.1.6. 日本人での有害事象の概要

本概要に示した試験のうち、日本人被験者を含む試験は国内 102 試験のみであった。

2.2. 個別有害事象の文章による説明

102 試験では、重篤な TEAE、治験薬の投与中止に至った TEAE 及び AESI の叙述を【m5.3.5.2/INCMOR 0208-102CSR (Phase 2 Group 6), Section 15】（第 2 相部分）及び【m5.3.5.2/INCMOR 0208-102CSR, Section 15】（第 1b 相部分）に示す（死亡の発現はなし）。C203 試験では、死亡に至った TEAE、その他の重篤な TEAE、治験薬の投与中止に至った TEAE 及び AESI の叙述を【m5.3.5.2/MOR208C203CSR Addendum 4.0, Section 14.3.3】に示す。5574-01 試験では重篤な TEAE の叙述を【m5.3.3.2/XmAb5574-01CSR, Section 12.3.2】に示す（死亡の発現はなし）。C201 試験では、死亡に至った TEAE、その他の重篤な TEAE、治験薬の投与中止に至った TEAE 及び AESI の叙述を【m5.3.5.2/MOR208C201CSR, Section 14.3.3】に示す。C202 試験では、死亡に至った TEAE 及びその他の重篤な TEAE の叙述を【m5.3.5.2/MOR208C202CSR, Section 14.3.3】に示す。

3. 臨床検査値の評価

3.1. 血液学的検査及び血液凝固検査

3.1.1. 102 試験（第 2 相部分：グループ 6）

グループ 6（R/R DLBCL、本薬＋レナリドミド、42 例）では、好中球数の平均値はサイクル 1 の投与 15 日目に上昇した後、サイクル 1 の投与 22 日目までにベースライン値未満に低下し、その後はおおむねベースライン値のまま又はベースライン値未満であった【m5.3.5.2/INCMOR 0208-102CSR (Phase 2 Group 6), Figure 8】。血小板数の平均値は試験期間を通して変動し、傾向は認められなかった【m5.3.5.2/INCMOR 0208-102CSR (Phase 2 Group 6), Figure 9】。リンパ球数の平均値はサイクル 1 の投与 4 日目に減少した後、サイクル 3 までベースライン値から上昇し、その後はベースライン値より高いままであった

【m5.3.5.2/INCMOR 0208-102CSR (Phase 2 Group 6), Figure 10】。ヘモグロビンの平均値はサイクル 19 までベースライン値からおおむね上昇した。その後は変動が認められたが、後半の時点ではヘモグロビン値を測定した被験者数が少なかった【m5.3.5.2/INCMOR 0208-102CSR (Phase 2 Group 6), Figure 11】。

血液学的検査パラメータのグレードが治験薬投与後に悪化した被験者の要約を Table 13 に示す。

データカットオフ時点で血液学的検査パラメータのグレード（全グレード）が治験薬投与後に悪化した被験者の割合が最も高かったパラメータは、好中球数減少で 71.4%（30/42 例）であった。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 に悪化した被験者の割合が最も高かったパラメータは、好中球数減少及びリンパ球数減少で各 21.4%（9/42 例）であった。治験薬投与後にグレード 4 に悪化した被験者の割合が最も高かったパラメータは、好中球数減少で 19.0%（8/42 例）であった。

Table 13:　102 試験（第 2 相部分：グループ 6）：血液学的検査パラメータのグレードが治験薬投与後に悪化した被験者の要約（SAF）

Laboratory Parameter, n (%)	Group 6 (Tafasitamab + Lenalidomide) (N = 42)		
	Any Grade	Grade 3	Grade 4
Neutrophils (decreased)	30 (71.4)	9 (21.4)	8 (19.0)
Leukocytes (decreased)	28 (66.7)	7 (16.7)	1 (2.4)
Lymphocytes (decreased)	26 (61.9)	9 (21.4)	2 (4.8)
Platelets (decreased)	26 (61.9)	2 (4.8)	2 (4.8)
Hemoglobin (decreased)	17 (40.5)	5 (11.9)	NA
Leukocytes (increased)	14 (33.3)	0 (0.0)	NA
Lymphocytes (increased)	4 (9.5)	0 (0.0)	NA
Hemoglobin (increased)	1 (2.4)	0 (0.0)	NA

Source: INCMOR 0208-102 CSR (Phase 2 Group 6) Table 3.3.2.4.6

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【m5.3.5.2/INCMOR 0208-102CSR (Phase 2 Group 6), Section 10.3.3】。

3.1.2.　C203 試験

C203 試験（R/R DLBCL、本薬＋レナリドミド、81 例）で、血液学的検査パラメータの平均値の変化は比較的小さく、各時点で同様であった。単球割合（単球数/白血球数）の上昇及び好中球割合（好中球数/白血球数）の低下がサイクル 12 まで認められた。平均赤血球容積の平均値は後半の時点で上昇が認められた【m5.3.5.2/MOR208C203CSR Addendum 4.0, Table 14.3.4.3】。

血液学的検査パラメータのベースライン後の最悪グレードを Table 14 に示す。

ベースライン後にグレード 3 であった被験者の割合が高かったパラメータは、好中球数 14.8%（12/81 例）、リンパ球数 13.6%（11/81 例）及び白血球数 12.3%（10/81 例）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 4.9%（4/81 例）、リンパ球数及び血小板数で各 2.5%（2/81 例）、白血球数で 1.2%（1/81 例）であった。

Table 14:　C203 試験：血液学的検査パラメータのベースライン後の最悪グレード（最終解析、SAF）

Laboratory Parameter, n (%)	Tafasitamab + Lenalidomide (N = 81)					
	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total
Hemoglobin	9 (11.1)	41 (50.6)	22 (27.2)	2 (2.5)	0	74 (91.4)
Platelets	39 (48.1)	28 (34.6)	4 (4.9)	1 (1.2)	2 (2.5)	74 (91.4)
Leukocytes	32 (39.5)	9 (11.1)	22 (27.2)	10 (12.3)	1 (1.2)	74 (91.4)
Lymphocytes	17 (21.0)	19 (23.5)	25 (30.9)	11 (13.6)	2 (2.5)	74 (91.4)
Neutrophils	25 (30.9)	11 (13.6)	22 (27.2)	12 (14.8)	4 (4.9)	74 (91.4)

Note: The worst (highest) CTCAE Grade is used if a subject has more than one post baseline lab value.
Source: MOR208C203 CSR Addendum 4.0 Table 14.3.4.4

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）【m5.3.5.2/MOR208C203CSR Addendum 4.0, Table 14.3.4.10】。

3.1.3.　102 試験（第 1b 相部分）

血液学的検査パラメータ及び血液凝固検査パラメータに関する結果をそれぞれ【m5.3.5.2/INCMOR 0208-102CSR, Section 10.3.1】及び【m5.3.5.2/INCMOR 0208-102CSR, Section 10.3.4】に示す。

3.1.4.　5574-01 試験

血液学的検査パラメータ及び血液凝固検査パラメータに関する結果を【m5.3.3.2/XmAb5574-01CSR, Section 12.4.2】に示す。

3.1.5.　C201 試験

血液学的検査パラメータ及び血液凝固検査パラメータに関する結果を【m5.3.5.2/MOR208C201CSR, Section 12.4.2】に示す。

3.1.6.　C202 試験

血液学的検査パラメータ及び血液凝固検査パラメータに関する結果を【m5.3.5.2/MOR208C202CSR, Section 12.4.2】に示す。

3.2.　血液生化学的検査

3.2.1.　102 試験（第 2 相部分：グループ 6）

グループ 6（R/R DLBCL、本薬＋レナリドミド、42 例）では、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）の平均値はサイクル 2 まで上昇し、サイクル 19 までベースライン値を超えていた。サイクル 20 からベースライン値未満まで低下したが、後半の時点では ALT 値を測定した被験者数が少なかった【m5.3.5.2/INCMOR 0208-102CSR (Phase 2 Group 6), Figure 12】。アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）の平均値はサイクル 1 の投与 8 日目までおおむね同様であり、サイクル 2 の投与 15 日目に上昇が認められた。サイクル 8～19 では平均値は上昇し、その後、サイクル 25 まではベースライン値未満に戻ったが、後半の時点では AST 値を測定した被験者数が少なかった【m5.3.5.2/INCMOR 0208-102CSR (Phase 2 Group 6), Figure 13】。

血液生化学的検査パラメータのグレードが治験薬投与後に悪化した被験者の要約を Table 15 に示す。

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グレード（全グレード）が治験薬投与後に悪化した被験者の割合が最も高かったパラメータは、ALT で 54.8%（23/42 例）であり、次いでアルブミン及び AST で各 50.0%（21/42 例）であった。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、ALT、カリウム（減少）及びリパーゼで各 2/42 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。

臨床検査値が Hy's law の基準に該当した被験者はいなかった【m5.3.5.2/INCMOR 0208-102CSR (Phase 2 Group 6), Listing 2.8.4.6】。

Table 15:　102 試験（第 2 相部分：グループ 6）：血液生化学的検査パラメータのグレードが治験薬投与後に悪化した被験者の要約（SAF）

Laboratory Parameter, n (%)	Group 6 (Tafasitamab + Lenalidomide) (N = 42)		
	Any Grade	Grade 3	Grade 4
Alanine aminotransferase	23 (54.8)	2 (4.8)	0 (0.0)
Albumin	21 (50.0)	0 (0.0)	NA
Aspartate aminotransferase	21 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Creatinine	17 (40.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
Sodium (decreased)	17 (40.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
Alkaline phosphatase	14 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
Potassium (decreased)	13 (31.0)	2 (4.8)	0 (0.0)
Potassium (increased)	13 (31.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Lactate dehydrogenase	12 (28.6)	NA	NA
Lipase	11 (26.2)	2 (4.8)	NA
Urate	11 (26.2)	NA	NA
Bilirubin	7 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Amylase	6 (14.3)	0 (0.0)	NA
Glucose	3 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
Sodium (increased)	2 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)

Source: INCMOR 0208-102 CSR (Phase 2 Group 6) Table 3.3.2.5.6

3.2.2.　C203 試験

C203 試験（R/R DLBCL、本薬＋レナリドミド、81 例）では、血液生化学的検査パラメータの平均値の変化は比較的小さく、各時点で同様であった【m5.3.5.2/MOR208C203CSR Addendum 4.0, Table 14.3.4.13】。

血液生化学的検査パラメータのベースライン後の最悪グレードを Table 16 に示す。

ベースライン後にグレード 3 であった被験者の割合が最も高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 4.9%（4/81 例）であり、その他のパラメータはいずれも 2.5%（2/81 例）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 6.2%（5/81 例）であった。

Table 16:　C203 試験：血液生化学的検査パラメータのベースライン後の最悪グレード（最終解析、SAF）

Laboratory Parameter, n (%)	Tafasitamab + Lenalidomide (N = 81)					
	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total
Albumin	53 (65.4)	13 (16.0)	8 (9.9)	0	0	74 (91.4)
Alkaline Phosphatase	59 (72.8)	15 (18.5)	0	0	0	74 (91.4)
Alanine Aminotransferase	63 (77.8)	10 (12.3)	1 (1.2)	0	0	74 (91.4)
Amylase	72 (88.9)	2 (2.5)	0	0	0	74 (91.4)
Aspartate Aminotransferase	53 (65.4)	20 (24.7)	1 (1.2)	0	0	74 (91.4)
Bilirubin	61 (75.3)	9 (11.1)	4 (4.9)	0	0	74 (91.4)
Calcium	30 (37.0)	32 (39.5)	11 (13.6)	1 (1.2)	0	74 (91.4)
Creatine Kinase	61 (75.3)	11 (13.6)	1 (1.2)	1 (1.2)	0	74 (91.4)
Creatinine	52 (64.2)	21 (25.9)	0	1 (1.2)	0	74 (91.4)
Gamma Glutamyl Transferase	38 (46.9)	24 (29.6)	8 (9.9)	4 (4.9)	0	74 (91.4)
Glucose	22 (27.2)	34 (42.0)	14 (17.3)	4 (4.9)	0	74 (91.4)
Potassium	57 (70.4)	15 (18.5)	0	2 (2.5)	0	74 (91.4)
Lipase, Pancreatic	70 (86.4)	2 (2.5)	1 (1.2)	1 (1.2)	0	74 (91.4)
Magnesium	52 (64.2)	20 (24.7)	2 (2.5)	0	0	74 (91.4)
Phosphate	56 (69.1)	0	14 (17.3)	4 (4.9)	0	74 (91.4)
Sodium	65 (80.2)	8 (9.9)	0	1 (1.2)	0	74 (91.4)
Urate	54 (66.7)	15 (18.5)	0	0	5 (6.2)	74 (91.4)

Note: The worst (highest) CTCAE Grade is used if a subject has more than one post baseline lab value.
Source: MOR208C203 Addendum 4 Table 14.3.4.14

3.2.3.　102 試験（第 1b 相部分）

血液生化学的検査パラメータに関する結果を【m5.3.5.2/INCMOR 0208-102CSR, Section 10.3.2】に示す。

3.2.4.　5574-01 試験

血液生化学的検査パラメータに関する結果を【m5.3.3.2/XmAb5574-01CSR, Section 12.4.2】に示す。

3.2.5.　C201 試験

血液生化学的検査パラメータに関する結果を【m5.3.5.2/MOR208C201CSR, Section 12.4.2】に示す。

3.2.6.　C202 試験

血液生化学的検査パラメータに関する結果を【m5.3.5.2/MOR208C202CSR, Section 12.4.2】に示す。

4. バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

4.1. バイタルサイン

4.1.1. 102 試験（第 2 相部分：グループ 6）

グループ 6（R/R DLBCL、本薬＋レナリドミド、42 例）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。バイタルサインのアラート値は、拡張期血圧で 13 例、収縮期血圧で 11 例、脈拍数で 10 例に認められた【m5.3.5.2/INCMOR 0208-102CSR (Phase 2 Group 6), Section 10.4.1】。

4.1.2. C203 試験

C203 試験（R/R DLBCL、本薬＋レナリドミド）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【m5.3.5.2/MOR208C203CSR Addendum 4.0, Table 14.3.5.2】。

4.1.3. 102 試験（第 1b 相部分）

バイタルサインに関する結果を【m5.3.5.2/INCMOR 0208-102CSR, Section 10.4.1】に示す。

4.1.4. 5574-01 試験

バイタルサインに関する結果を【m5.3.3.2/XmAb5574-01CSR, Section 12.5.1】に示す。

4.1.5. C201 試験

バイタルサインに関する結果を【m5.3.5.2/MOR208C201CSR, Section 12.5】に示す。

4.1.6. C202 試験

バイタルサインに関する結果を【m5.3.5.2/MOR208C202CSR, Section 12.5】に示す。

4.2. 心電図

4.2.1. QT 延長及びトルサード ド ポアントに関する検討

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

医学的、倫理的な問題並びに本薬の標的分子、作用機序及び収集済みの前臨床データの科学的知見を十分に考慮した結果、医薬品規制調和国際会議（ICH）E14 ガイドラインに準拠した QT/QTc 評価試験による正式な評価は実施しなかった。その代わりとして、臨床試験では ECG

データを綿密に収集するスケジュールを採用した。QT/QTc 評価試験を実施しない理由として、まず、本薬を投与される患者集団は、一般的に高齢で併存疾患を有していることが多く、QT 延長が知られている多くの併用薬を使用していることが挙げられる。これらの薬剤は、がん患者（特に進行性がん患者）の standard of care において重要であることから、これらの薬剤を使用している患者に対し、これらの併用薬による治療を拒むことは非倫理的である。2 つ目に、本薬の QT/QTc 評価試験を健康被験者で実施することも非倫理的である。3 つ目に、本薬が直接作用する標的分子は、B リンパ球の細胞に限定されており、非ヒト霊長類及びヒトのいずれの組織交差反応性試験でも心臓組織では確認されていないことが挙げられる。モノクローナル抗体は、ヒト ether-à-go-go 関連遺伝子（hERG）チャネルの細胞外又は細胞内（細孔）領域と相互作用する可能性が極めて低いことから、標的とする結合特性に基づくと hERG チャネル活性を阻害する可能性は低い。さらに、モノクローナル抗体は分子サイズが大きく（140,000 Da）、細胞膜を通過できないことから、低分子薬物と異なり、hERG チャネルの不特定の内孔に到達し、遮断することは不可能である（Vargas et al 2008）。

欧米での本薬の初回申請時に、5547-01 試験（27 例）、C201 試験（92 例）、C202 試験（22 例）及び C203 試験（81 例）の安全性成績（データカットオフ日：20■ 年 ■ 月 ■ 日）について、MedDRA SMQ の「トルサード ド ポアント／QT 延長」（20000001）を用いて、QT 延長／TdP の可能性のある事象を確認した結果、10 例で 11 件が特定され、詳細が確認された（MAA file, D120_ISS_OCT20_Tables/Figures/Tab2.7.1.3 and Lis2.5.3）。「心電図 QTc 延長」が C203 試験で 1 例、C201 試験で 2 例に認められた。また、失神が 4 例（C203 試験で 3 例、C202 試験で 1 例）、意識消失が 1 例（C203 試験）に認められたが、確認の結果、いずれも QTc 延長又は TdP との関連はなかった。C203 試験では、心不全の病歴を有する 1 例で突然死が認められ、治験責任（分担）医師により不整脈及び／又は虚血性心疾患が原因とされた。C203 試験では、他の 1 例でグレード 4 の心肺停止が認められた。QTc 延長の ECG 所見が認められた上述の 3 例の一覧を Table 17 に示す。詳細を確認した結果、QTc 延長の ECG 所見が認められた被験者では、QTc 延長をもたらす因子として、心毒性のある化学療法による治療歴、心臓問題の既往歴、QT 延長を起こすことが知られている併用薬の使用、電解質異常を伴う下痢などが認められた。

C203 試験では、QTc が 480 ms を超えた又はベースラインから 60 ms 超の延長が認められた 23 例から収集した 176 の ECG を専門家レビューで解析した。いずれも、ECG は適切に測定され、正常な洞調律、心拍数及び QRS 間隔が認められた状況での真の QTc 延長［すなわち QTc 異常（QTc が 480 ms 超）］ではなかった。このことから、本薬に関連する可能性のある QTc 延長及び ECG 異常は確認されなかった（MAA file, ISS ECG Assessment Report L-MIND）。同様に、C202 試験でも QTc 変化を評価した結果、QTc が延長する傾向は認められなかった（MAA file, ISS ECG Assessment Report B-ALL）。

Table 17:　QT 延長が認められた被験者の一覧

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

C = cycle; D = day; M = male; NA = not applicable; NR=not resolved/not recovered

[a] Even though causality per Investigator was suspected for tafasitamab, please note that the patient had a medical history of bradycardia, sinus node dysfunction, and syncope and medications patient took to treat these conditions are associated with QT prolongation.

Source: MAA file, D120_ISS_OCT20 Listing 2.5.3

4.2.2. 102 試験

ECG の評価は、グループ 1 及び 3 では、スクリーニング時、サイクル 4 の投与 1 日目及び投与終了 90 日後に測定し、グループ 6 ではスクリーニング時及び投与終了時に測定（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【m5.3.5.2/INCMOR 0208-102CSR, Section 10.4.2】【m5.3.5.2/INCMOR 0208-102CSR (Phase 2 Group 6), Section 10.4.2】。

4.3. 免疫原性

本薬の免疫原性について臨床的評価を行った。その詳細は【m2.7.2/4.1 項】に示す。

5. 特別な患者集団及び状況下における安全性

5.1. 内因性要因

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、主に安全性の統合解析の概要（MAA file, ISS）のデータ（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[redacted]年[redacted]月[redacted]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。

5.1.1. 年齢

5.1.1.1. 年齢カテゴリー：65 歳以下及び 65 歳超

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。

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 の発現割合は 65 歳以下集団と 65 歳超集団で同様であった［好中球減少症：65 歳以下 48.0%（12/25 例）、65 歳超 49.1%（27/55 例）、血小板減少症：32.0%（8/25 例）及び 30.9%（17/55 例）］。SOC「感染症および寄生虫症」の TEAE の発現割合も 65 歳以下集団と 65 歳超集団で同様であった［68.0%（17/25 例）及び 67.3%（37/55 例）］。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［65 歳以下：20.0%（5/25 例）、65 歳超：32.7%（18/55 例）、以下同順］、腹痛［0%（0/25 例）及び 12.7%（7/55 例）］、無力症［16.0%（4/25 例）及び 27.3%（15/55 例）］、末梢性浮腫［8.0%（2/25 例）及び 27.3%（15/55 例）］、食欲減退［12.0%（3/25 例）及び 23.6%（13/55 例）］、背部痛［8.0%（2/25 例）及び 18.2%（10/55 例）］、低カリウム血症［8.0%（2/25 例）及び 23.6%（13/55 例）］及び低マグネシウム血症［0%（0/25 例）及び 12.7%（7/55 例）］であった（MAA file, ISS, Table 3.1.1）。

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 65 歳以下集団と 65 歳超集団で同様であった［好中球減少症：65 歳以

下 48.0%（12/25 例）、65 歳超 47.3%（26/55 例）、血小板減少症：16.0%（4/25 例）及び 18.2%（10/55 例）、SOC「感染症および寄生虫症」：20.0%（5/25 例）及び 27.3%（15/55 例）］（MAA file, ISS, Table 3.3.1）。

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 65 歳以下集団と 65 歳超集団で同様であった［それぞれ 20.0%（5/25 例）及び 23.6%（13/55 例）］。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［心臓障害：65 歳以下 4.0%（1/25 例）、65 歳超 9.1%（5/55 例）、神経系障害：0%（0/25 例）及び 9.1%（5/55 例）］（MAA file, ISS, Table 3.4.1）。

5.1.1.2.　年齢カテゴリー：75 歳以下及び 75 歳超

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、75 歳超は 23 例（28.8%）、75 歳以下は 57 例（71.2%）であった。

併用療法期に TEAE は 75 歳以下集団で全 57 例（100%）、75 歳超集団で 22/23 例（95.7%）に発現した。血液学的 TEAE の発現割合は 75 歳以下集団と 75 歳超集団で同様であった［好中球減少症：75 歳以下 47.4%（27/57 例）、75 歳超集団 52.2%（12/23 例）、血小板減少症：29.8%（17/57 例）及び 34.8%（8/23 例）］。SOC「感染症および寄生虫症」の TEAE の発現割合も 75 歳以下集団と 75 歳超集団で同様であった［64.9%（37/57 例）及び 73.9%（17/23 例）］。75 歳以下集団と比べて 75 歳超集団で発現割合が 10%以上高かった TEAE は、貧血［75 歳以下：29.8%（17/57 例）、75 歳超：43.5%（10/23 例）、以下同順］、末梢性浮腫［15.8%（9/57 例）及び 34.8%（8/23 例）］、錯感覚［1.8%（1/57 例）及び 17.4%（4/23 例）］、食欲減退［15.8%（9/57 例）及び 30.4%（7/23 例）］及び血中クレアチニン増加［5.3%（3/57 例）及び 17.4%（4/23 例）］であった（MAA file, ISS, Table 3.1.2）。

グレード 3 以上の TEAE は、75 歳以下集団で 41/57 例（71.9%）、75 歳超集団で 20/23 例（87.0%）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 75 歳以下集団及び 75 歳超集団の発現割合は、好中球減少症でそれぞれ 47.4%（27/57 例）及び 47.8%（11/23 例）、血小板減少症で 15.8%（9/57 例）及び 21.7%（5/23 例）、SOC「感染症および寄生虫症」で 21.1%（12/57 例）及び 34.8%（8/23 例）であった（MAA file, ISS, Table 3.3.2）。

重篤な TEAE は、75 歳以下集団で 23/57 例（40.4%）、75 歳超集団で 12/23 例（52.2%）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 75 歳以下集団で 19.3%（11/57 例）、75 歳超集団で 30.4%（7/23 例）であった（MAA file, ISS, Table 3.4.2）。

5.1.2.　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。

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、男性集団と女性集団で同様であった［好中球減少症：男性集団 46.5%（20/43 例）、女性集団 51.4%（19/37 例）、貧血：37.2%（16/43 例）及び 29.7%（11/37 例）、血小板減少症：30.2%（13/43 例）及び 32.4%（12/37 例）、白血球減少症：11.6%（5/43 例）及び 18.9%（7/37 例）］（MAA file, ISS, Table 3.1.3）。

非血液学的 TEAE では、注入に伴う反応の発現割合は男性集団［4.7%（2/43 例）］と女性集団［5.4%（2/37 例）］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［男性：16.3%（7/43 例）、女性：32.4%（12/37 例）、以下同順］、悪心［4.7%（2/43 例）及び 27.0%（10/37 例）］及び嘔吐［0%（0/43 例）及び 27.0%（10/37 例）］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［男性：20.9%（9/43 例）、女性：8.1%（3/37 例）、以下同順］、筋痙縮［18.6%（8/43 例）及び 8.1%（3/37 例）］、背部痛［23.3%（10/43 例）及び 5.4%（2/37 例）］及び血中クレアチニン増加［16.3%（7/43 例）及び 0%（0/37 例）］であった（MAA file, ISS, Table 3.1.3）。

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」の発現割合は男性集団と女性集団で同様であった［好中球減少症：男性 46.5%（20/43 例）、女性 48.6%（18/37 例）、血小板減少症：16.3%（7/43 例）及び 18.9%（7/37 例）、SOC「感染症および寄生虫症」：23.3%（10/43 例）及び 27.0%（10/37 例）］（MAA file, ISS, Table 3.3.3）。

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」の発現割合は男性集団と女性集団で同様であった［それぞれ 23.3%（10/43 例）及び 21.6%（8/37 例）］（MAA file, ISS, Table 3.4.3）。

5.1.3.　腎機能障害を有する患者

5.1.3.1.　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【m5.3.5.2/INCMOR 0208-102CSR (Phase 2 Group 6), Listing 2.7.1.6】。

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【m5.3.5.2/INCMOR 0208-102CSR (Phase 2 Group 6), Listing 2.8.3.6.2】、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。

5.1.3.2.　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、中央測定した臨床検査値及び病歴をレトロスペクティブに検討し、以下に該当する被験者を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とした。

- ベースラインの糸球体濾過量（GFR）が≤ 60 mL/分
- ある程度の腎機能障害があると考えられる病歴又は併存疾患をベースライン時に有している。

比較解析に用いた腎機能障害を有する可能性のある被験者数を Table 18 に、腎機能障害の有無別での TEAE の発現状況を Table 19 に示す。また、発現割合が高かった TEAE の腎機能障害の有無別での発現割合を Figure 2（C203 試験と本薬単剤療法の試験の統合）及び Figure 3（C203 試験）に示す。

腎機能障害を有する集団と有さない集団で TEAE のパターンは類似していた。

- Figure 2 及び Figure 3 より、発現割合が高かった TEAE に関して、腎機能障害を有する集団の発現割合は腎機能障害を有さない集団と類似していた。これは、C203 試験と本薬単剤療法の試験の統合解析及び C203 試験単独の解析のいずれでも同様の所見であった（ただし、C203 試験では腎機能障害を有する被験者は 12 例のみ）。
- 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。

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。

Table 18:　比較解析に用いた腎機能障害を有する可能性のある被験者数

Trial	Patients with GFR ≤60 mL/min	Patients with kidney disease in medical history	Patients selected for comparative analysis
XmAb5574-01	3	0	3
MOR208C201	24	10 chronic kidney disease (5) hydronephrosis (3) renal failure renal impairment	29
MOR208C202	1	2 acute kidney injury (2)	2
MOR208C203	8	6 renal failure (2) hydronephrosis (2) chronic kidney disease renal failure glomerulonephritis	12
Total	36	18	46

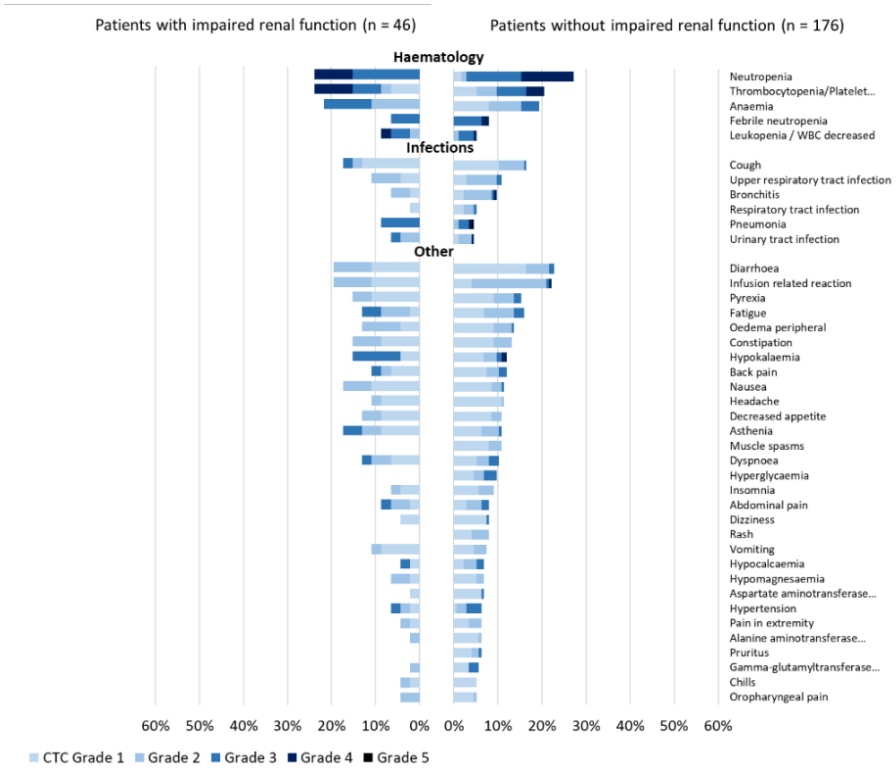
Source: MAA file, m2.7.4 Table 54

Table 19:　腎機能障害の有無別での TEAE の発現状況

	Patients with renal impairment (N = 46)		Patients without renal impairment (N = 176)	
	No of TEAE	TEAE / patient	No of TEAE	TEAE / patient
All AE	568	12.35	2098	11.92
SAE	25	0.54	110	0.63
Non-serious AE	543	11.80	1988	11.30

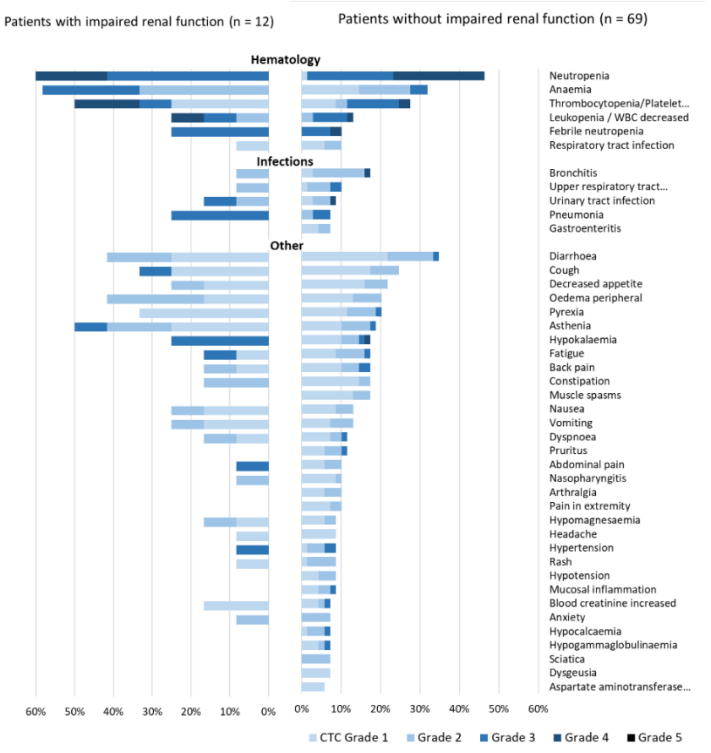
Source: MAA file, m2.7.4 Table 55

Figure 2: **C203 試験と本薬単剤療法の試験の統合：発現割合が高かった TEAE の腎機能障害の有無別での発現割合**



Source: MAA file, m2.7.4 Figure 1

Figure 3: **C203 試験：発現割合が高かった TEAE の腎機能障害の有無別での発現割合**



Source: MAA file, m2.7.4 Figure 2

5.1.4. 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、中央測定した臨床検査値（肝機能検査値の血清中酵素及びビリルビン値）及び病歴（肝疾患）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。

比較解析に用いた軽度から中等度の肝機能障害を有する可能性のある被験者数を Table 20 に、肝機能障害の有無別での TEAE の発現状況を Table 21 に示す。

肝機能障害を有する集団と有さない集団で TEAE のパターンは類似していた。

- 発現割合が高かった TEAE に関して、肝機能障害を有する集団の発現割合は、肝機能障害を有さない集団と類似していた。これは、C203 試験と本薬単剤療法の試験の統合解析及び C203 試験単独の解析のいずれでも同様の所見であった。
- 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。

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。

Table 20:　比較解析に用いた軽度から中等度の肝機能障害を有する可能性のある被験者数

Trial	Patients with elevated liver function tests	Patients with hepatic disease in medical history	Patients selected for comparative analysis
XmAb5574-01	0	0	0
MOR208C201	5	2 hepatomegaly hepatic cyst/hyperplastic cholecystopathy	7
MOR208C202	5	1 hyperbilirubinaemia	6
MOR208C203	5	2 hepatic steatosis (2)	7
Total	15	5	20

Source: MAA file, m2.7.4 Table 56

Table 21:　肝機能障害の有無別での TEAE の発現状況

	Patients with liver impairment (N = 20)		Patients without liver impairment (N = 202)	
	No of TEAE	TEAE / patient	No of TEAE	TEAE / patient
All AE	223	11.15	2443	12.09
SAE	13	0.65	122	0.60
Non-serious AE	210	10.50	2321	11.49

Source: MAA file, m2.7.4 Table 57

5.2. 外因性要因

母集団 PK 解析は【m2.7.2/3.2 項】に要約する。

5.3. 薬物相互作用

正式な本薬の薬物間相互作用試験は実施していない。レナリドミドが本薬の PK に及ぼす潜在的な影響を母集団 PK 解析の共変量解析で評価したところ、本薬の PK に対するレナリドミド併用の影響は認められなかった。また、文献に基づく評価では、レナリドミドの PK に対する本薬の影響はないと考えられる【m2.7.2/3.1 項】。

5.4. 妊娠及び授乳時の使用

5.4.1. 妊娠

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

102 試験、C203 試験、5574-01 試験、C201 試験及び C202 試験では、妊娠中の女性患者は試験の対象から除外し、生殖能を有する患者では治験実施計画書に定めた避妊を行う意思があることを選択基準の 1 つとして設定した（レナリドミドと併用投与した 102 試験及び C203 試験で実施した妊娠検査及び避妊に関しては 5.4.3 項参照）。

なお、レナリドミドは、妊婦又は妊娠している可能性のある女性への使用は禁忌である（レブラミド® 2025）。

5.4.2. 授乳

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

評価資料の 102 試験（第 2 相部分）及び C203 試験では、授乳中の女性患者は試験の対象から除外し、試験期間中及び治験薬の投与終了後 3 ヵ月間は授乳を行ってはならないとした。

なお、レナリドミドの国内電子添付文書（以下、電子添文）では、授乳中の女性には投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させるとされている（レブラミド® 2025）。

5.4.3. 生殖能を有する女性及び男性

5.4.3.1. 妊娠検査

102 試験では、生殖能を有する女性の妊娠状況に関しては、スクリーニング時に血清妊娠検査で陰性である必要があり、治験薬投与期間中は定期的な尿妊娠検査を受けることとした。C203 試験では、生殖能を有する女性の妊娠状況に関しては、スクリーニング時及び治験薬投与開始前に尿妊娠検査で陰性である必要があり、試験期間中及び治験薬投与終了後に継続的な妊娠検査を受けることとした。

5.4.3.2. 避妊

本薬及びリツキシマブは胎児に害を及ぼす可能性がある。102 試験では、生殖能を有する女性は、スクリーニング時から治験薬の投与終了 90 日後まで、妊娠を避けるための適切な予防策をとることとした。また、生殖能を有する男性は、スクリーニング時から治験薬の最終投与 90 日後まで、パートナーの妊娠を避けるために適切な予防策をとることとした。C203 試験では、生

殖能を有する女性は、試験期間中及び治験薬の投与終了後 3 ヵ月間、異性との性交渉を継続しないか、有効な避妊法を用いることとした。また、生殖能を有する男性は、試験期間中及び治験薬の投与終了後 3 ヵ月間、パートナーの妊娠を避けるために有効な避妊法をとることとした。

5.4.4. 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、C203 試験、C201 試験及び C202 試験での本薬の過量投与は、1 回の IV 投与で計画用量のそれぞれ 125%、120%、110%及び 110%を超えた場合と定義した（5574-01 試験では定義なし）。いずれの試験でも、過量投与の TEAE は認められなかった。なお、本薬の R/R DLBCL 患者を対象とした臨床開発において、本薬の投与レジメンを改変し、投与頻度を減らしてより高用量（24 mg/kg 及び 30 mg/kg）でレナリドミドと併用する試験（MOR208C115 試験）が進行中である。

5.5. 薬物乱用

102 試験、C203 試験、5574-01 試験、C201 試験及び C202 試験のいずれでも MedDRA PT の薬物乱用の報告はなかった。

5.6. 長期の安全性

C203 試験の中間解析（20■ 年 ■ 月 ■ 日データカットオフ）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（MAA file, m2.7.4.2.1.6.1.1 MOR208C203）。

中間解析では、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。これらの被験者は、治験実施計画書に従い、レナリドミドの 12 サイクルの投与終了後に本薬単剤療法を受けた。

本薬＋レナリドミド併用投与中のサイクル 1～12 では TEAE は 34 例中 33 例（97.1%）に発現した。本薬単剤投与中のサイクル 13～24 では TEAE は 34 例中 26 例（76.5%）、サイクル 25 以降では 28 例中 23 例（82.1%）で報告された。

本薬単剤投与中のサイクル 13 以降で、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 34 例中 15 例（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［4/34 例（11.8%）］、次いで気管支炎［3/34 例（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 34 例中 8 例（23.5%）、サイクル 25 以降で 21 例中 6 例（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 81 例中 59 例（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［13/81 例（16.0%）］、尿路感染［11/81 例（13.6%）］、肺炎［10/81 例（12.3%）］及び気道感染［9/81 例（11.1%）］であった。SOC「血液およびリンパ系障害」は 81 例中 52 例（64.2%）で報告され、好中球減少症［40/81 例（49.4%）］は TEAE 全体で最も発現割合が高かった【m5.3.5.2/MOR208C203CSR Addendum 4.0, Table 12-3】。

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。

5.7. 離脱症状及び反跳現象

本薬及びレナリドミドに関して離脱症状及び反跳現象は特定されていない。

5.8. 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

本薬の自動車運転及び機械操作に対する影響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、各医薬品の電子添文に従う（レブラミド® 2025）。

5.9. 安全性の曝露-反応解析

曝露-反応解析は【m2.7.2/3.3 項】に要約する。

6. 市販後データ

2020 年 7 月 31 日に米国において、本薬（販売名：MONJUVI）はレナリドミドとの併用で、ASCT が不適格の R/R DLBCL を有する成人患者に対する治療薬として、迅速承認制度の下で初めて承認された。米国で承認された適応症は「MONJUVI is a CD19-directed cytolytic Ab indicated in combination with lenalidomide for the treatment of adult patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma [DLBCL] not otherwise specified, including DLBCL arising from low grade lymphoma, and who are not eligible for autologous stem cell transplant [ASCT])」であった。欧州連合（EU）では、本薬（販売名：MINJUVI）は 2021 年 8 月 26 日に ASCT が不適格の R/R DLBCL を有する成人患者に対する治療薬として条件付き承認が得られ、同様に英国（2021 年 10 月 8 日）、ノルウェー（2021 年 8 月 26 日）、アイスランド（2021 年 9 月 6 日）、リヒテンシュタイン（2022 年 4 月 15 日）、カナダ（2021 年 8 月 19 日）及びスイス（2022 年 3 月 22 日）でも得られた。EU で承認された適応症は、「MINJUVI is indicated in combination with lenalidomide followed by MINJUVI monotherapy for the treatment of adult patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma [DLBCL] who are not eligible for autologous stem cell transplant [ASCT])」であった。2025 年現在、23 の国又は地域で R/R DLBCL に対して本薬の承認が得られている。

本薬の承認から最新のデータカットオフ日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）までの本薬の累積曝露量は約 [redacted] 人年である［1 例あたりの想定平均使用バイアル数を [redacted] から [redacted] に増やした結果、累積曝露量は前回報告の約 [redacted] 人年（データカットオフ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）から減少した］。

現在までに得られた安全性データをレビューした結果、自発報告において重要な安全性情報及び安全性の懸念は新たに認められなかった。Periodic Adverse Experience Report 又は定期的ベネフィット・リスク評価報告（収集期間：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）を通して提出された、米国での本薬による事象のレビューでは、その収集期間中に自発報告において重要な安全性情報及び安全性の懸念は新たに認められなかった。本薬のリスク-ベネフィットは依然として良好である。

7. 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。

8. 参考文献

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

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.

1. 2.7.1 で引用した参考文献

【m2.7.1/4 項】を参照のこと。

2. 2.7.2 で引用した参考文献

【m2.7.2/6 項】を参照のこと。

3. 2.7.3 で引用した参考文献

【m2.7.3/6 項】を参照のこと。

4. 2.7.4 で引用した参考文献

【m2.7.4/8 項】を参照のこと。

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

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

本項では第 1b 相及び第 2 相部分、それぞれのデータカットオフに基づく結果を提示する。第 1b 相の中間報告として、パート 1～3 のうち、グループ 1、3、4a 及び 5 の結果を示す。パート 3 は治験依頼者の決定により治験実施計画書改訂第 5 版以降は被験者の募集をしないこととした。パート 2 のグループ 2 はカットオフ時点で症例が登録されていない。第 2 相に相当するパート 4 のグループ 6 は最終被験者の追跡期間 6 ヵ月でカットオフした結果を示す。

治験実施施設及び地域：

第 1b 相：日本 20 施設

第 2 相（グループ 6）：日本 18 施設

試験期間：2020 年 12 月 15 日～実施中

（データカットオフ日：第 1b 相部分 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、第 2 相部分 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）

試験の相：第 1b/2 相

目的

主要目的

- パート 1：再発／難治性非ホジキンリンパ腫（R/R NHL）を有する日本人患者を対象にタファシタマブ（遺伝子組換え）［Tafasitamab（以下、本薬）］単剤療法（グループ 1）の安全性及び忍容性を評価し、第 2 相臨床試験推奨用量（RP2D）を決定する。
- パート 2：以下の安全性及び忍容性を評価し、RP2D を決定する。
  - 再発／難治性びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（R/R DLBCL）を有する日本人患者を対象とした本薬とレナリドミド［Lenalidomide（LEN）］の併用療法（グループ 3）。
  - R/R DLBCL を有する日本人患者を対象とした本薬とパルサクリシブの併用療法（グループ 4a）。
  - 未治療のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（DLBCL）を有する日本人患者を対象とした本薬と LEN とリツキシマブ（RTX）、シクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン及びプレドニゾロンからなる併用レジメン（R-CHOP）の併用療法（グループ 5）。
- パート 4：R/R DLBCL を有する日本人患者を対象とした本薬と LEN の併用療法（グループ 6）の有効性を評価する。

副次目的

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

- 未治療の DLBCL を有する日本人患者を対象とした本薬と LEN と R-CHOP の併用療法（グループ 5）。

- パート 4：
  - R/R DLBCL を有する日本人患者を対象に、本薬を LEN と併用したとき（グループ 6）の本薬の PK を検討する。
  - その他の有効性評価項目に基づき、日本人 R/R DLBCL 患者における本薬と LEN の併用療法（グループ 6）の有効性をさらに評価する。
  - 日本人 R/R DLBCL 患者を対象に、本薬と LEN の併用療法の安全性及び忍容性を評価する。

探索的目的

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

試験デザイン

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

- パート 1 は本薬単剤療法の用量設定試験として、R/R NHL を有する日本人患者を対象に本薬単剤療法の安全性及び忍容性を評価し、RP2D を決定する。パート 1 のグループ 1 は本薬を体重に基づく用量で投与して評価した。
- パート 2 は本薬併用療法の用量設定試験として、R/R DLBCL を有する日本人患者を対象に本薬を LEN（グループ 3）又はパルサクリシブ（グループ 4a）と併用投与した時若しくは未治療の DLBCL を有する患者を対象に本薬を LEN と R-CHOP と併用投与（グループ 5）した時の安全性及び忍容性を評価し、RP2D を決定する。本薬の用量はパート 1 で安全性及び忍容性が確認された体重に基づく RP2D に基づいて決定された。
- パート 4 は本薬と LEN の併用療法（グループ 6）を行う第 2 相部分として、R/R DLBCL を有する日本人患者を対象に抗腫瘍効果を評価する。本薬と LEN を併用投与し、パート 2 で安全性及び忍容性が確認された RP2D の安全性及び忍容性も副次目的として評価する。

本治験では 2 種類の投与サイクルを設定した。グループ 1、グループ 3、グループ 4a 及びグループ 6 では 1 サイクルを 28 日、グループ 5 では 1 サイクルを 21 日とした。パート 1 のグループ 1 の登録は、3 例からなるコホートで順次検討することとした。体重に基づく RP2D を決定した後、パート 2 では 3 つのグループに並行して登録することとした。患者がベネフィットを受け続ける限り又は投与中止基準に該当するまでのいずれか早い方の時点まで、投与は継続すること

とした。投与期間が 2 年を超えるパート 1 の患者は、継続投与期間に移行することとした（グループ 1、グループ 3、グループ 4a）。パート 4 の登録は、パート 2 のグループ 3 で RP2D が確定してから行うこととした。

被験者数（計画時及び解析時）

グループ 1 では 6～12 例、グループ 3、4a 及び 5 では各グループで 6～18 例、パート 4（グループ 6）では 41 例の登録を計画した。

データカットオフ時点で第 1b 相に組み入れられた 24 例（グループ 1、3、4a 及び 5 の各グループ 6 例）を安全性解析対象集団、PK 評価可能集団及び有効性解析対象集団とし、第 2 相に組み入れられた 42 例（グループ 6）を有効性解析対象集団及び安全性解析対象集団、41 例を免疫原性評価及び PK 評価可能集団とした。データカットオフ日時点で、グループ 2、4b の被験者は登録されていなかった。

対象集団（選択基準及び除外基準の概要）

主な選択基準

以下の基準の全てに該当する患者のみ、本治験への参加に適格とした。

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

   グループ 6 のみ：DLBCL が生検により確定診断され、WHO 血液腫瘍分類（2016）による以下の診断のいずれかを有する患者。

   a. DLBCL・NOS（GCB 型、ABC 型を含む）。
   b. T 細胞／組織球豊富型大細胞型 B 細胞リンパ腫、加齢性 Epstein-Barr ウイルス陽性 DLBCL。
   c. グレード 3b の濾胞性リンパ腫（FL）、DLBCL 組織を伴う複合リンパ腫でその後に DLBCL 再発が認められる患者。
   d. 低悪性度リンパ腫［（FL、辺縁帯リンパ腫（MZL）、慢性リンパ性白血病（CLL）等の病理学的に悪性度が低いリンパ腫）］と以前診断されていた患者が DLBCL へ組織学的に形質転換し、その後 DLBCL の再発が確認された患者も適格とする。
4. **グループ 1 のみ**：NHL が生検により確定診断され、選択基準 3 に記載するサブタイプのいずれか又は WHO 血液腫瘍分類（2016）による以下の診断のいずれかを有する患者：FL（グレード 1、2 又は 3a）及び MZL（節性 MZL、節外性 MZL 又は脾 MZL）。
5. 患者は二次元的に測定可能な病変を 1 つ以上有していなければならない。

   グループ 3、グループ 4a、グループ 5 及びグループ 6 の患者のみ：患者は、スクリーニング時に最長径が 1.5 cm 以上、直交する最長径が 1.0 cm 以上の病変を 1 つ以上有していなければならず、病変は遅くとも投与時には陽電子放出断層撮影法で陽性であることが確認されていなければならない。
6. 米国東海岸癌臨床試験グループ（ECOG）パフォーマンス・ステータスが 0～2 の患者。
7. 患者はスクリーニング時に以下の臨床検査基準を満たしていなければならない。

a. 好中球絶対数（ANC）が 1.5×10^9/L 以上（直近の骨髄穿刺及び骨髄生検で DLBCL による骨髄病変に伴う血液学的異常であることが確認された場合、ANC が 1.0×10^9/L 以上の患者を適格とする）。

b. 血小板数が 75×10^9/L 以上（グループ 1 では、直近の骨髄穿刺及び骨髄生検で DLBCL による骨髄病変に伴う血液学的異常であることが確認された場合、血小板数が 50×10^9/L 以上の患者を適格とする）。

c. 総血清ビリルビンが基準値上限（ULN）の 1.5 倍未満（ジルベール症候群又は記録されたリンパ腫による肝病変に伴うものを除く）。ジルベール症候群を有する患者又はリンパ腫による肝病変の記録を有する患者の場合、総ビリルビンが ULN の 5 倍以下であれば許容される。

d. アラニントランスアミナーゼ（ALT）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）及びアルカリホスファターゼ（ALP）が ULN の 3 倍以下。肝病変の記録を有する場合、ULN の 5 倍未満。

e. ***グループ 1 のみ***：血清クレアチニンが ULN の 2.0 倍未満。

グループ 3、グループ 4a、グループ 5 のみ：測定又は標準的な Cockcroft-Gault の式を用いて算出した血清クレアチニンクリアランスが 60 mL/分以上（グループ 4a のみ 40 mL/分以上）でなければならない。

グループ 6 のみ：測定又は標準的な Cockcroft-Gault の式を用いて算出した血清クレアチニンクリアランスが 30 mL/分以上でなければならない。

8. ***グループ 1 のみ***：患者は以下に該当しなければならない。

a. 再発又は難治性の NHL を有する。

b. NHL 治療として 1 ライン以上の全身療法歴を有する。治療歴には、CD20 標的療法［例：RTX］が含まれていなければならず、他に有効な悪性腫瘍に対する標準治療がない（患者が拒否する場合や忍容性がない場合を含む）。

c. 自家造血幹細胞移植（ASCT）が無効であった DLBCL を有する患者又は大量化学療法（HDC）及びその後の ASCT に現在適応でないと治験責任（分担）医師が判断した患者。ASCT の不適格の理由は患者の原データに記録されていなければならない。

9. ***グループ 3、グループ 4a 及びグループ 6 の患者のみ***：患者は以下に該当しなければならない。

a. 再発又は難治性の DLBCL を有する。

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

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

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

10. ***グループ 5 のみ***：患者は以下に該当しなければならない。

a. 未治療の DLBCL を有する患者。

b. Ann Arbor 病期分類 III～IV。

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

d. R-CHOP に適応である。

e. 心エコー検査において左室駆出率が≥50%である。

11. 以下の基準に基づく避妊の意思がある患者。

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

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

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

d. **グループ 3、グループ 5 及びグループ 6 のみ：**全ての患者がグローバル Pregnancy Prevention Plan に従わなければならない。

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

12. 以下を満たしていると治験責任（分担）医師が判断した患者。

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

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

主な除外基準

以下の基準のいずれかに該当する患者は本治験から除外することとした。

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

a. 根治目的で治療された悪性腫瘍で、スクリーニング前に 2 年を超えて存在する活動性疾患の所見がない。

b. 適切に治療された悪性黒子黒色腫で現在疾患を示す所見がない又は適切に管理された非黒色腫性皮膚癌。

c. 適切に治療された上皮内癌で現在疾患を示す所見がない。

3. 生命を脅かす心室性不整脈に対して継続的な維持療法を要するうっ血性心不全。
4. 以下に該当する患者。

a. C 型肝炎検査［C 型肝炎ウイルス（HCV）抗体血清学的検査］が既知の陽性及び HCV リボ核酸（RNA）検査が陽性である。

b. 慢性 B 型肝炎ウイルス（HBV）感染検査が既知の陽性［B 型肝炎表面抗原（HBsAg）陽性として定義］。

c. ヒト免疫不全ウイルスによる活動性ウイルス感染の血清学的検査が既知の陽性又はその病歴を有する。

d. スクリーニング時に既知の活動性の細菌、ウイルス、真菌、マイコバクテリア性又はその他の感染を有する。

e. 既知の中枢神経系（CNS）リンパ腫病変を現病又は病歴として有する。

f. 治験責任（分担）医師の判断により、治験への参加が不可能である又は患者が同意する能力を損なう可能性のある、臨床的に意義がある心血管、CNS 及び／又はその他の全身性疾患の病歴又は所見を有する。

g. ガラクトース不耐症、ラップラクターゼ欠乏症又はグルコース・ガラクトース吸収不良症の稀な遺伝的疾患の病歴又は所見を有する。

h. 間質性肺疾患の病歴又は所見を有する。

i. 治験治療開始前の 21 日間に生ワクチンによるワクチン接種を受けた（注：治験治療期間中及び投与終了後少なくとも 6 ヵ月間は、生ワクチンによるワクチン接種を受けてはならない）。

j. ICF 署名前の 30 日間に大手術を受けた。ICF 署名時に患者が回復している場合を除く。

k. サイクル 1 開始前の 14 日間に抗がん剤治療及び／又は治験治療を受けた。注：ステロイドによる前治療はグループ 5 のみ認められる。

l. **グループ 3、グループ 4a、グループ 5 及びグループ 6 のみ**：消化管異常を有する。経口治験薬を服用できず静脈内栄養を必要とする又は吸収に影響を及ぼす手術歴を含む。

m. 妊娠又は授乳中である。

5. **グループ 3、グループ 5 及びグループ 6 のみ**：深部静脈血栓症／塞栓症、生命を脅かす血栓塞栓症、脳卒中若しくは既知の血栓形成傾向又は血栓塞栓症の発現リスクが高いと治験責任（分担）医師によって判断され、治療期間全体を通じて必要な場合、静脈血栓塞栓症の予防措置を講じることに同意しない／講じることができない患者。

6. **グループ 4a のみ**：治験薬投与前の 14 日間又は半減期の 5 倍の期間（いずれか期間が長い方）に強力なチトクロム P450　3A4 阻害剤又は誘導剤を含むいずれかの併用制限薬を使用している又は治験期間中に使用することが予測される患者。

7. **グループ 1、グループ 3、グループ 4a 及びグループ 6 のみ**：以下に該当する患者。

a. CD20 標的療法、化学療法、放射線療法、治験中の抗がん剤治療又はその他のリンパ腫特異的療法が投与 1 日目の投与前の 14 日間に中止されていない。

b. 以前の治療による有害な毒性作用から十分に回復していないと治験責任（分担）医師が判断した。

c. **グループ 1、グループ 3、グループ 4a のみ：**過去に CD19 標的療法［例：CD19-キメラ抗原受容体 T 細胞（CAR-T）療法、二重特異性抗体及び抗体薬物複合体を含むその他の CD19 mAb］による治療歴がある。

グループ 6 のみ：過去にタファシタマブによる治療歴がある。

d. **グループ 3 及びグループ 6 のみ：**過去に免疫調節薬［IMiDs（例：サリドマイド又は LEN）］による治療歴がある。

e. **グループ 4a のみ**：選択的 PI3Kδ 又は pan-PI3K 阻害剤（例：イデラリシブ、コパンリシブ、デュベリシブ等）及び／又はブルトン型チロシンキナーゼ阻害剤（例：イブルチニブ）による治療歴を有する。

f. 本薬、IMiDs 及び／又は治験薬に含有される賦形剤（クエン酸一水和物、ポリソルベート 20、クエン酸ナトリウム二水和物及びトレハロース二水和物）と類似の生物学的又は化学的組成を有する化合物に対する過敏症歴を有する。

g. ICF 署名前の 3 ヵ月間に ASCT を受けた。ASCT の施行歴が 3 ヵ月以上前に遡る場合、治験登録前に完全な血液学的回復が認められなければならない。

h. 同種造血幹細胞移植歴を有する。

i. 他の抗がん剤治療又は治験治療を同時に受けている。

8. **グループ 5 のみ**：以下に該当する患者。

a. 他の疾患の治療として骨髄の 25%以上が対象となった放射線療法歴又はアントラサイクリン療法歴を有する。

b. R-CHOP に含まれる薬剤、LEN、本薬及び／又は治験薬若しくは R-CHOP に含有される賦形剤と類似の生物学的又は化学的組成を有する化合物に対する過敏症歴を有する又はこれらが禁忌である。

c. R-CHOP の個々の薬剤のいずれかが禁忌である。

d. サイクル 1 開始前の 30 日間に抗がん剤治療及び／又は治験治療を受けた患者。

治験薬及び投与方法

被験薬、用法及び用量、投与期間

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

グループ 1、3、4a 及び 6

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

グループ 5

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

グループ 3 及び 5

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

パート 2 グループ 4a

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

パート 2 グループ 5

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

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

評価項目

有効性

- パート 2 グループ 3 では、日本人患者を対象とした本薬と LEN の併用療法での以下の項目を評価する。
  - 奏効（OR）
  - 完全奏効（CR）／代謝的完全奏効（CMR）
  - 無増悪生存期間（PFS）
  - 奏効期間（DOR）
- パート 1（グループ 1）では、日本人患者を対象とした本薬の単剤療法での下記の項目を評価する。パート 2（グループ 4a 及びグループ 5）では、日本人患者を対象とした本薬とパルサクリシブの併用療法（グループ 4a）又は本薬、LEN と R-CHOP の併用療法（グループ 5）での下記の項目を評価する。
  - OR
  - CR
  - PFS
  - DOR
- パート 4（グループ 6）では、日本人患者を対象とした本薬と LEN の併用療法での ORR を評価する。

安全性

- パート 1：本薬単剤療法時の治験薬投与後に発現した有害事象（TEAE）の発現割合及び重症度並びに DLT の発現割合。
- パート 2：本薬と LEN、パルサクリシブ又は LEN と R-CHOP の併用療法時の TEAE の発現割合及び重症度並びに DLT の発現割合。
- パート 4（グループ 6）：本薬と LEN の併用療法で認められた TEAE の発現割合及び重症度。

薬物動態

パート 1、パート 2 及びパート 4（グループ 6）：単剤療法時及び併用療法の一部として投与した時の本薬の PK 解析。異なる時点でのトラフ（投与前）及び C_{max} の記述統計量。

免疫原性

パート 1、パート 2 及びパート 4（グループ 6）では、日本人患者を対象に本薬の単剤療法（グループ 1）、本薬と LEN の併用療法（グループ 3 及びグループ 6）、本薬とパルサクリシブの併用療法（グループ 4a）又は本薬、LEN と R-CHOP の併用療法（グループ 5）での本薬の免疫原性を評価した。

統計手法

被験者数の設定

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

グループ 6 の奏効率の閾値は、RTX 単剤療法の ORR である 35%を基に設定した。MOR208C203 試験の ORR の点推定値が 57.5%（データカットオフ日は 20■年 ■月 ■日）であったことを考慮し、奏効率の予測値は 55%に設定した。

奏効率の閾値を 35%、奏効率の予測値を 55%と仮定し、患者 41 例の有効性評価を行った場合、正確二項検定による ORR の 90% CI が奏効率の閾値を上回る確率は 83%となる。

解析対象集団

最大の解析対象集団（FAS）は、治験薬の投与を 1 回以上受けた全ての患者とした。グループ 6 では、両方の治験薬（本薬と LEN）を少なくとも 1 回投与していなければならないこととし、治験の適格性の要件を満たしていないにも関わらず誤って登録した患者は、FAS から除外できることとした。

安全性解析対象集団は、治験薬の投与を 1 回以上受けた全ての患者とした。

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

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

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

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

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

解析方法

有効性

- グループ 3

  独立判定委員会（IRC）が判定した ORR、完全奏効率（CRR）及び正確二項検定による 95%CI を要約する。ベースラインの疾患評価又は治験中の効果判定が適切に実施できない患者はノンレスポンダーとみなし、ORR 及び CRR の算出の分母に含める。PFS は、進行又は死亡した全患者数及び打ち切りとなった全患者数を要約す

る。IRC が判定した PFS（中央値）のカプランマイヤー推定値及び 95%CI を要約する。DOR は、OR が認められた全患者数、進行又は死亡した全患者数及び打ち切りとなった全患者数を要約する。IRC が判定した DOR（中央値）のカプランマイヤー推定値及びその 95%CI を要約する。Lugano 分類に従って治験責任（分担）医師が判定した ORR、CRR、DOR と PFS は、上記と同様の方法で要約する。

- グループ 3 で本薬と LEN の投与を受けた患者は、FAS に含まれる全ての患者が少なくとも 2 回のベースライン以降の腫瘍評価を受けた、進行が認められた、治験を中止した又は死亡した後に、ORR と CRR の有効性の解析により評価される。
- グループ 1、グループ 4a、グループ 5

  Lugano 分類に従って治験責任（分担）医師が判定した ORR、CRR、DOR 及び PFS は、グループ 3 と同様の方法で要約する。グループ 1、グループ 2（パート 1）及びグループ 4a は該当する場合、有効性の要約統計量の代わりに一覧表を用いる。
- グループ 6

  全て FAS で実施する。感度分析は全て PPS で実施する。

探索的解析

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

安全性

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

パート 4 の副次評価項目は、本薬と LEN の併用療法で認められた TEAE の発現割合及び重症度である。

薬物動態

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

免疫原性

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

結果（第 1b 相部分：グループ 1、3、4a 及び 5）

被験者の内訳、ベースライン及び人口統計学的特性

グループ 1：

6 例が登録された。本治験を完了した患者は 3 例（50.0%）であり、3 例（50.0%）はデータカットオフ時点で本薬の投与を継続し、治験参加を継続中である。3 例（50.0%）は進行により試験治療を中止した。性別は男性 2 例（33.3%）、女性 4 例（66.7%）であった。年齢（中央値）は 73.5 歳（範囲：6[redacted]～7[redacted] 歳）であった。全 6 例は R/R NHL の患者であり、内訳は FL2 例（33.3%）、DLBCL4 例（66.7%）であり、MZL の患者はいなかった。全ての患者が 1 回以上

（最大 6 回）の全身治療を受けていた。FL 患者の 2 例のうち、1 例は乳酸脱水素酵素（LDH）の ULN を超えていたが、2 例とも巨大腫瘤病変はなくベースラインの B 症状を認めなかった。DLBCL 患者 4 例のうち、1 例は LDH が ULN を超えていたが、巨大腫瘤病変を有する患者は認められず、1 例はベースラインで B 症状を認めた。

グループ 3：

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

グループ 4a：

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

グループ 5：

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

<u>曝露状況</u>

グループ 1：

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

グループ 3：

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

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

グループ 4a：

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

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

グループ 5：

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

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

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

薬物動態

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

有効性

グループ 1：R/R NHL 患者を対象とした本薬の単剤療法

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

グループ 5 の ORR6 例の DOR 中央値は 13.60 ヵ月（95%CI：3.61～NE）であった。OR が 18 ヵ月以上持続する推定確率は 50.0%であった。

グループ 5 の PFS 中央値は 15.62 ヵ月（95%CI：4.04～NE）であった。進行がない状況での 18 ヵ月生存率は 50.0%と推定された。

安全性

グループ 1：R/R NHL 患者を対象とした本薬の単剤療法

DLT は発現しなかった。本薬の単剤療法の RP2D は、サイクル 1～3 では 12 mg/kg の週 1 回投与（QW）（さらにサイクル 1 の投与開始 4 日目に負荷投与）後に 12 mg/kg の Q2W 投与と決定した。

TEAE は 6 例全例（100.0%）に 1 件以上発現した。2 例（33.3%）に認められた TEAE は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及びリパーゼ増加であった。3 例以上に発現した TEAE はなかった。

死亡に至った TEAE 及び重篤な TEAE は発現しなかった。本薬の減量、投与中断又は投与中止に至った TEAE は発現しなかった。処置薬の投与を要する TEAE は 4 例（66.7%）に発現した。

本薬に対する特に注目すべき有害事象（AESI）［サイトカイン放出症候群（CRS）、注入に伴う反応（IRR）、腫瘍崩壊症候群（TLS）、進行性多巣性白質脳症（PML）、B 型肝炎再活性化、第 2 原発悪性疾患等］は認めなかった。臨床検査値、バイタルサイン及び心電図では、臨床的に意味のある変化又は傾向は認められなかった。

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

DLT は肝障害 1 件が認められた。本薬と LEN の併用療法の RP2D は、本薬をサイクル 1～3 で 12 mg/kg QW（さらにサイクル 1 の投与開始 4 日目に負荷投与）投与後に 12 mg/kg Q2W 投与とし、LEN の 25 mg を投与開始 1 日目～21 日目まで連日投与し、投与期間は最大 12 サイクル（各 28 日間）に決定した。

TEAE は 6 例全例（100.0%）に発現した。3 例以上に認められた TEAE は、食欲減退、下痢、好中球数減少及び発疹の各 3 例（50.0%）であった。

死亡に至った TEAE は発現しなかった。重篤な TEAE（COVID-19 及び肝障害）は 2 例（33.3%）に認められた。本薬の減量及び投与中止に至った TEAE は発現しなかった。本薬の投与中断（予定していた次の投与を延期する）TEAE は 2 例（33.3%）に認められた。LEN の減量に至った TEAE は 2 例（33.3%）、LEN の投与中断に至った TEAE は 4 例（66.7%）に認められた。LEN の投与中止に至った TEAE は認められなかった。6 例全例（100.0%）に処置薬の投与を要する TEAE が発現した。

本薬に対する AESI（CRS、IRR、TLS、PML、B 型肝炎再活性化、第 2 原発悪性疾患等）は認められず、LEN に対する AESI（第 2 原発悪性疾患等）も認められなかった。臨床検査値、バイタルサイン及び心電図では、臨床的に意味のある変化又は傾向は認められなかった。

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

DLT は発現しなかった。本薬とパルサクリシブの併用療法の RP2D は、本薬をサイクル 1～3 で 12 mg/kg QW（さらにサイクル 1 の投与開始 4 日目に負荷投与）投与後に、本薬 12 mg/kg Q2W 及び投与開始 1 日目～56 日目にパルサクリシブ 20 mg を QD、その後は 2.5 mg QD に決定した。

TEAE は 6 例全例（100.0%）に発現した。3 例以上に認められた TEAE は、下痢 4 例（66.7%）及び好中球数減少 3 例（50.0%）であった。

死亡に至った TEAE は発現しなかった。重篤な TEAE は 1 例（16.7%）に下痢 2 件が発現した。

本薬の減量に至った TEAE は発現しなかった。本薬の投与中断（予定していた次の投与の延期）至った TEAE は 4 例（66.7%）、投与中止に至った TEAE は 1 例（16.7%）に認められた。

パルサクリシブの減量に至った TEAE は 1 例（16.7%）、パルサクリシブの投与中断に至った TEAE は 3 例（50.0%）及び投与中止に至った TEAE は 3 例（50.0%）に認められた。

処置薬の投与を要する TEAE は 5 例（83.3%）に発現した。

本薬に対する AESI（CRS、IRR、TLS、PML、B 型肝炎再活性化、第 2 原発悪性疾患等）は認められなかった。パルサクリシブに対する AESI は 4 例（66.7%）に認められた。内訳は下痢 1 例（16.7%）、サイトメガロウイルス感染 2 例（33.3%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（ULN の 5 倍以上）2 例（33.3%）及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（ULN の 5 倍以上）1 例（16.7%）であった。臨床検査値、バイタルサイン及び心電図では、臨床的に意味のある変化又は傾向は認められなかった。

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

DLT として発熱性好中球減少症が 1 件認められた。本薬、LEN 及び R-CHOP の併用療法の RP2D は、1 サイクルを 21 日間として、サイクル 1～6 の本薬 12 mg/kg QW 及び各サイクル 1 日目～10 日目連日の LEN 25 mg をサイクル 1～6 の R-CHOP の標準療法に併用投与することに決定した。

TEAE は 6 例全例（100.0%）に発現した。3 例以上に認められた TEAE は、白血球数減少 6 例（100.0%）、貧血及び好中球数減少が各 5 例（83.3%）並びに脱毛症、背部痛、便秘、発熱性好中球減少症、リンパ球数減少、悪心及び血小板数減少が各 3 例（50.0%）であった。

死亡に至った TEAE は発現しなかった。重篤な TEAE は 1 例（16.7%）に、意識レベルの低下及び虚血性視神経症の各 1 件が発現した。

本薬の減量に至った TEAE は発現しなかった。本薬の投与中断（予定していた次投与の延期）に至った TEAE は 3 例（50.0%）、投与中止に至った TEAE は 1 例（16.7%）に認められた。

LEN の減量に至った TEAE は 4 例（66.7%）、投与中断に至った TEAE は 4 例（66.7%）、投与中止に至った TEAE は 1 例（16.7%）に認められた。

R-CHOP の減量至った TEAE は 2 例（33.3%）、投与中断に至った TEAE は 1 例（16.7%）に認められ、投与中止に至った TEAE は発現しなかった。

処置薬の投与を要する TEAE は 6 例全例（100.0%）に発現した。

本薬に対する AESI（CRS、IRR、TLS、PML、B 型肝炎再活性化、第 2 原発悪性疾患等）は認められなかった。LEN に対する AESI（第 2 原発悪性疾患等）も認められなかった。臨床検査値、バイタルサイン及び心電図では、臨床的に意味のある変化又は傾向は認められなかった。

結論（第 1b 相部分：グループ 1、3、4a 及び 5）

日本人患者を対象とした本薬の単剤療法、本薬と LEN の併用療法、本薬とパルサクリシブの併用療法、又は本薬、LEN 及び R-CHOP の併用療法の安全性及び PK の結果は、他の集団で実施

した治験で認められた結果と概ね一致していた。有効性の評価項目では良好な結果を示した。ただし、本治験は被験者数が少ないことに留意すべきである。

結果（第 2 相部分：グループ 6　R/R DLBCL を有する日本人患者を対象とした本薬と LEN の併用療法）

被験者の内訳、ベースライン及び人口統計学的特性

42 例が登録された。データカットオフ時点で、17 例（40.5%）が投与を継続中であり、25 例（59.5%）が投与を中止した。投与の中止理由は進行 21 例（50.0%）が最も多かった。9 例（21.4%）が試験を中止し、試験の主な中止理由は死亡が 7 例（16.7%）であった。全例が日本人であり、性別は男性 19 例（45.2%）、女性 23 例（54.8%）であった。年齢（中央値）は 72.0 歳（範囲：5[redacted]～8[redacted] 歳）であり、ベースライン時に 90.5%（38 例）の患者は 65 歳以上であった。ベースライン時の ECOG-PS が 0 であった症例は 32 例（76.2%）であった。

ベースライン時の疾患特性は、R/R DLBCL の治療対象集団を代表するものであり、大多数はステージ III 又は IV の DLBCL32 例（76.2%）で、国際予後指標（IPI）スコアが 2（35.7%）又は 3（38.1%）であった。42 例全例に前治療歴があり、治験参加前に RTX による治療を受けていた。

曝露状況

本薬の平均曝露期間［標準偏差（STD）］は 255.2 日（210.87）、平均投与サイクル（STD）は 9.3 サイクル（7.22）であった。本薬の相対用量強度の平均値（STD）は 97.8%（15.42%）であった。

LEN の平均曝露期間（STD）は、25 mg QD で LEN 投与を開始した腎機能正常患者 37 例で 176.3 日（121.28）、10 mg QD で LEN 投与を開始した中等度腎機能障害患者 5 例で 110.6 日（85.93）であった。相対用量強度の平均値（STD）はそれぞれ 78.3%（22.19%）及び 76.6%（21.29%）であった。

薬物動態

サイクル 3 の投与 15 日目に測定した定常状態のタファシタマブの Cmax は 499 (111.5) μg/mL、Ctrough の平均値（STD）は 264 (78.9) μg/mL であった。本薬の投与を隔週に切り替えた後（サイクル 4 の投与以降）の Ctrough の平均値はサイクル 8 の投与 1 日目に 143.23 μg/mL であり、予想通りに低下した。グループ 6 の各日本人被験者のタファシタマブ濃度は、MOR208C203 試験で認められた濃度の範囲内に十分に収まっていたが、定常状態におけるタファシタマブ濃度の平均値はグループ 6 の被験者でわずかに（Cmax は約 10%、Ctrough は約 17%）高かった。

有効性

主要評価項目である Lugano 分類を用いた IRC 判定による ORR は 71.4%（90%CI：57.9～82.6）、内訳は CR19 例（45.2%）及び PR11 例（26.2%）であった。Lugano 分類を用いた IRC 判定に基づく CRR は 45.2%（90%CI：32.0～59.0）、DCR は 85.7%（90%CI：73.7～93.6）であった。Lugano 分類を用いた IRC 判定に基づく DOR（中央値）は未達（90%CI：12.02～NE）、PFS（中央値）も未達（90%CI：11.01～NE）であった。PFS の追跡調査期間（中央値）は 11.10 ヵ月（90%CI：7.39～14.62）であった。

データカットオフ日時点で 7 例（16.7%）が死亡し、35 例（83.3%）が生存であり、OS（中央値）は未達であった。

Lugano 分類を用いた治験責任（分担）医師の評価は IRC の評価結果と一貫しており、ORR は 69.0%（90%CI：55.4～80.6）、CRR は 40.5%（90%CI：27.7～54.3）、DOR は未達（90%CI：9.46～NE）及び PFS は 11.50 ヵ月（90%CI：5.42～NE）であった。IWG ガイドラインを用いた IRC 判定による有効性の結果は Lugano 分類を用いた IRC 判定による結果と一致しており、ORR

が 69.0%（90%CI：55.4～80.6）であった。最良総合効果は CR が 19 例（45.2%）、PR が 10 例（23.8%）であった。

データカットオフ日時点でリンパ腫に対する新たな治療を受けていない 20 例（47.6%）は打ち切りとした。次治療までの期間（中央値）は 11.99 ヵ月（90%CI：6.24～NE）であった。

有効性の結果は部分集団間でおおむね一貫していたが、ベースライン時の LDH 値及び不応性に基づく部分集団では差が認められた。

安全性

TEAE は 41 例（97.6%）に発現した。主な 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の各 11 例（各 26.2%）であった。

重篤な TEAE は 6 例（14.3%）に発現した。COVID-19 は 2 例（4.8%）に発現し、貧血、心房細動、胆石症、帯状疱疹、肺炎及び痙攣発作は各 1 例（2.4%）に発現した。死亡に至った TEAE は発現しなかった。

グレード 3 以上の TEAE は 27 例（64.3%）に発現し、主な事象は、好中球減少症 10 例（23.8%）、好中球数減少 6 例（14.3%）及びリンパ球減少症 3 例（7.1%）であった。

本薬の投与中止に至った TEAE は 3 例（7.1%）に発現し、内訳はアナフィラキシー反応、COVID-19、間質性肺疾患、心房細動及び胆石症が各 1 例（2.4%）であった。本薬の投与中断に至った TEAE は 27 例（64.3%）に発現し、主な事象は好中球減少症及び COVID-19 は各 7 例（16.7%）であった。

治験責任（分担）医師により本薬との関連ありと判断された TEAE は 34 例（81.0%）に発現し、好中球数減少 8 例（19.0%）が最も多かった。治験責任（分担）医師により LEN との関連ありと判断された TEAE は 39 例（92.9%）に発現し、好中球減少症 13 例（31.0%）が最も多かった。

好中球減少は 30 例（71.4%）に発現し、グレード 3 が 9 例（21.4%）及びグレード 4 が 8 例（19.0%）に認められた。ALT 増加は 23 例（54.8%）、アルブミン減少及び AST 増加は各 21 例（50.0%）に認められた。グレード 3 の ALT 増加、カリウム減少及びリパーゼ増加は各 2 例（4.8%）に認められた。

バイタルサイン又は心電図測定値に臨床的に意味のある傾向は認められなかった。

結論（第 2 相部分：グループ 6　R/R DLBCL を有する日本人患者を対象とした本薬と LEN の併用療法）

本治験の第 2 相の目的は、日本人 R/R DLBCL 患者を対象として本薬と LEN の併用療法を評価することであった。IRC 判定による ORR は 71.4%であり、R/R DLBCL 患者での本薬と LEN の併用療法による臨床での有効性を示した。

本治験の第 2 相部分で認められた安全性の結果は、R/R DLBCL 患者に本薬と LEN の併用療法の後に本薬を単剤投与した際の既知の安全性プロファイルと一致しており、新たな安全性上の懸念は特定されなかった。本薬は長期間にわたり投与され、重篤な TEAE 又は治験薬の投与中止に至った TEAE の発現割合が低く、TEAE による死亡例はないことより、安全性データ全般的に本薬と LEN の併用療法の忍容性は良好であり、R/R DLBCL 患者に管理可能な治療の選択肢を提供できることが示された。

本薬と LEN の併用療法では、本治験のグループ 6 の日本人患者と MOR208C203 試験の非日本人患者の間で本薬の曝露量に大きな差は認められなかった。

タファシタマブに対する抗薬物抗体（ADA）の発現割合は低く（投与期間中の ADA 陽性は 41 例中 1 例）、ADA がタファシタマブの PK に明らかな影響を及ぼさなかったことから、ADA の存在は本薬の安全性又は有効性に影響を及ぼさないと予想される。

ORR が高いこと及び OR が持続すること、さらに本薬の安全性プロファイルを考慮すると、本薬と LEN の併用療法は良好なベネフィット及びリスクのプロファイルを示し、日本人 R/R DLBCL 患者のアンメットメディカルニーズを満たす有効な治療法であると考えられる。

2. MOR208C203 試験（評価資料、モジュール 5.3.5.2）

試験の標題：再発又は難治性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（R/R DLBCL）患者を対象にレナリドミドと MOR00208 の併用療法の安全性及び有効性を評価する第 2 相、単群、非盲検、多施設共同試験

本試験実施時の開発コード MOR00208 は INCMOR 0208 に変更となった。本 2.7.6 は現在の開発コード INCMOR 0208 の医薬品一般的名称（日本名）であるタファシタマブ（遺伝子組換え）（以下、本薬）を用いて記載する。

本試験結果の報告書には、データカットオフ日 20■年■月■日の主解析報告書（及びその改訂版）、データカットオフ日 20■年■月■日の中間報告書、EU での承認審査に用いられたデータカットオフ日 20■年■月■日の中間報告書及びカットオフ日 2022 年 11 月 14 日の最終報告書がある。本 2.7.6 はデータカットオフ日 20■年■月■日の中間報告書及びデータカットオフ日 2022 年 11 月 14 日の最終報告書に基づいて作成した。

治験実施施設及び地域：56 施設、10 ヵ国

試験期間：2016 年 3 月 29 日～2022 年 11 月 14 日（最終のデータカットオフ日）

試験の相：第 2 相

目的

主要目的

R/R DLBCL の成人患者での奏効率（ORR）［ORR は完全奏効（CR）と部分奏効（PR）の合計とする］を指標として、レナリドミド［Lenalidomide（LEN）］と本薬の併用療法の効果を評価する。

副次目的

1. 病勢コントロール率（DCR）［DCR は CR、PR、安定（SD）の合計とする］を求める。
2. 奏効期間（DoR）を求める。
3. 無増悪生存期間（PFS）により LEN と本薬の併用療法の効果を評価する。
4. 全生存期間（OS）を求める。
5. 無増悪期間（TTP）を求める。
6. 次治療までの期間（TTNT）を求める。
7. 有害事象（AE）の発現割合及び重症度。LEN 併用時の本薬の安全性を評価する。
8. 本薬の免疫原性を評価する。
9. 本薬の薬物動態（PK）を評価する。
10. 本薬と LEN の併用投与を受けた国際予後指標（IPI）が「低リスク」、「低～中程度リスク」、「高～中程度リスク」及び「高リスク」の各コホートの患者を対象として、ORR、DCR、DoR、PFS、OS、TTP 及び TTNT を予備的に評価する。
11. 各被験者の本薬と LEN の投与後の TTP と直近の前治療の TTP を比較する。
12. 有効性パラメータと特定のバイオマーカー［例：ベースライン時の表面抗原分類（CD）19 の発現レベル、末梢ナチュラルキラー（NK）細胞数、全身性の FcγRIIIa 及び FcγRIIa 多型の状態］との相関を検討する。

試験デザイン

本試験は、DLBCL の治療のために投与された 1 種類以上 3 種類以下の全身療法後に再発した若しくは難治性を示した成人 DLBCL 患者又は自家造血幹細胞移植（ASCT）併用大量化学療法の候補ではないために治療選択肢を使い果たしたと判断された成人 DLBCL 患者を対象とした、LEN と本薬の併用療法の単群、多施設共同、非盲検の第 2 相試験である。本試験開始前の治療法には、抗 CD20 標的療法［例：リツキシマブ（RTX）］を含むことを必須とした。SD 以上の効果が認められた患者にはタファシタマブ又は LEN を最大 12 サイクル投与し、その後進行（PD）が認められるまで本薬を単剤投与することとした。

被験者数（計画時及び解析時）

本試験には 80 例を組み入れる予定であった。81 例が登録され、そのうち 80 例が本薬と LEN の両方の投与を受け、1 例が本薬のみの投与を受けた。

対象集団（選択基準及び除外基準の概要）

主な選択基準

1. 年齢が 18 歳以上である。
2. European American Lymphoma（改訂版）/World Health Organization（WHO）分類に基づき、他に特定されない DLBCL、T 細胞／組織球豊富型大細胞型 B 細胞リンパ腫、高齢者のエプスタイン・バーウイルス（EBV）陽性 DLBCL（EBV 陽性 DLBCL）、グレード 3b の濾胞性リンパ腫又は DLBCL 構成要素を伴う複合リンパ腫であり DLBCL の再発と組織学的に確定診断されている。また、以前に低悪性度リンパ腫（例：濾胞性リンパ腫、辺縁帯リンパ腫、慢性リンパ性白血病などの緩慢性の病態）と診断され、DLBCL への組織学的形質転換が確認された後に DLBCL が再発した患者も適格とする。
3. 中央病理検査及び相関性試験用の新鮮腫瘍組織は、本試験参加のための付帯として提供されなければならない。
4. 以下を満たす患者。
    a. 治験実施計画書で定義された再発及び／又は難治性疾患である。
    b. 2 方向測定可能な病変部位が 1 つ以上ある。ベースライン時の病変の最大横径が 1.5 cm 以上、直交する最大径が 1.0 cm 以上である。病変は PET 検査で陽性である。
    c. DLBCL の治療として過去に 1～3 回の全身療法を受けており、そのうちの 1 回に CD20 標的療法（例：RTX）を含んでいる。
    d. 米国東海岸癌臨床グループ（ECOG）パフォーマンス・ステータスが 0～2 である。
5. 高齢、併存疾患、ASCT の実施不能又は拒否など（ただし、これらに限定されない）の理由で ASCT を含む集中的な救援療法を治験責任（分担）医師が不適格と判断した患者、又は受けることを望まない患者。
6. スクリーニング時に以下の臨床検査基準を満たす患者。
    a. 好中球絶対数が 1.5×10^9/L 以上。
    b. 血小板数が 90×10^9/L 以上。
    c. 血清総ビリルビンが基準値上限（ULN）の 2.5 倍以下。ジルベール症候群又はリンパ腫による肝臓への浸潤が確認されている患者は、総ビリルビンが ULN の 5 倍以下であった場合に組入れ可能とする。

d. アラニントランスアミナーゼ（ALT）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）及びアルカリホスファターゼ（AP）が ULN の 3 倍以下又は肝障害が確認されている場合は ULN の 5 倍未満。

e. 血清クレアチニンクリアランスの測定値又は標準的な Cockcroft-Gault 式による算出値のいずれかが 60 mL/分以上。

7. 妊娠可能な女性（FCBP）の場合、以下の要件を満たす患者。

a. スクリーニング時の血清妊娠検査及び治験薬投与開始前の医学的に管理された尿妊娠検査で陰性であり、妊娠していないことを確認している。

b. 試験期間中及び治験薬の最終投与後 3 ヵ月間、授乳及び血液又は卵母細胞の提供を控えている。妊娠する可能性のない女性の場合も献血の制限をしている。

c. 試験期間中及び治験薬投与終了後に継続的な妊娠検査を受けることに同意している。

d. ライフスタイルに合致する（月 1 回確認しなければならない）場合、異性との性交渉を継続しないことに同意している。又は試験期間中及び治験薬の最終投与後 3 ヵ月間中断することなく有効な避妊法を使用することに同意し、遵守できる。

8. FCBP と性交渉のある男性の場合、試験参加中及び治験薬の最終投与後 3 ヵ月間に中断なく有効なバリア避妊法を使用し、血液又は精子の提供を行わない。

9. 治験責任（分担）医師の判断により、以下の要件を満たす患者。

a. 血栓塞栓性事象に対する適切な予防及び／又は治療を受ける能力及び意思がある。

b. 治験の内容を理解し、書面による同意を提供し、治験に関連する全ての手順、薬剤の使用及び評価を遵守することができる。

c. 医療レジメンに関連したコンプライアンス不良歴がない、又は潜在的に信頼できない及び／又は非協力的とはみなされていない。

d. 妊娠防止リスク管理計画の特別な条件を遵守する理由を理解し、書面により承諾することができる。

<u>主な除外基準</u>

1. 以下に該当する患者。

a. 縦隔原発（胸腺）大細胞型 B 細胞リンパ腫又はバーキットリンパ腫を含むその他の組織型のリンパ腫

b. 初回治療不応の DLBCL

c. 蛍光 in situ ハイブリダイゼーションにより定義された BCL-2 及び／又は BCL-6 転座を伴う MYC の同時検出を特徴とする「ダブル／トリプルヒット」遺伝学的 DLBCL の既往を有する患者。

2. 投与 1 日目の投与前 14 日以内に以下の基準を満たす患者。

a. CD20 標的療法、化学療法、放射線療法、試験中の抗がん療法又はその他のリンパ腫特異的療法を中止していない。

b. 大きな手術を受けた、又は重大な外傷を負っている。

c. 生ワクチンを接種した。

d. 活動性の併発感染症に対する非経口抗菌療法の必要性がある。

3. 以下に該当する患者。
    a. 治験責任（分担）医師が前治療の有害な毒性作用から十分に回復していないと判断している。
    b. 過去に CD19 標的療法又は免疫調節薬（IMiD）による治療を受けたことがある（例：サリドマイド、LEN）。
    c. 治験薬の処方に含まれる本薬、IMiD 及び／又は賦形剤と類似の生物学的又は化学的組成を有する化合物に対する過敏症の既往歴を有する。
    d. 同意取得前 3 ヵ月以内に ASCT を受けた。同意取得前 3 ヵ月より前に ASCT 歴を有する患者は、本試験への登録前に完全な血液学的回復を示さなければならない。
    e. 同種幹細胞移植を受けたことがある。
    f. 深部静脈血栓症／塞栓症、生命を脅かす血栓塞栓症又は既知の血栓形成傾向の既往歴がある、又は治験責任（分担）医師により血栓塞栓症のリスクが高いと判断され、投与期間全体を通して静脈血栓塞栓症の予防投与を受ける意思がない／受けることができない。
    g. 他の抗がん剤又は実験的治療を併用している。
4. DLBCL 以外の悪性腫瘍の既往歴を有する患者。ただし、スクリーニングの 5 年以上前から悪性腫瘍が認められていない場合を除く。
5. 以下に該当する患者。
    a. B 型及び／又は C 型肝炎の血清学的検査が陽性である。
    b. ヒト免疫不全ウイルスに対する血清学的検査の陽性が確認されている、又は活動性ウイルス感染の既往がある。
    c. 中枢神経系（CNS）リンパ腫病変の現病歴又は既往歴がある。

    本試験への参加を妨げる又は患者の同意能力を損なうと治験責任（分担）医師が判断した、臨床的に意義がある心血管、CNS 及び／又はその他の全身性疾患の既往歴又は所見を有する。

治験薬及び投与方法

両治験薬を併用投与する日には、本薬の投与前に LEN を併用投与した。

被験薬（本薬）、用法及び用量、投与期間

本薬は 12 mg/kg の用量で点滴静注した。最初の 3 サイクル（サイクル 1～3）では、各サイクルの投与 1 日目、8 日目、15 日目及び 22 日目に本薬を投与した。また、サイクル 1 の投与 4 日目に負荷投与を行った。その後、本薬は 14 日毎の隔週で投与し、各サイクル（28 日間）の投与 1 日目及び 15 日目に投与した。本薬は PD、許容できない毒性又はその他の理由による中止のいずれか早い時点まで投与することとした。

併用薬（LEN）、用法及び用量、投与期間

LEN は、各サイクルの投与 1 日目～21 日目に開始用量 25 mg で連日経口投与し、合計で最大 12 サイクル投与した。LEN の用量は、臨床所見及び臨床検査所見に基づいて減量又は中止することとした。LEN は PD、許容できない毒性又はその他の理由による中止のいずれかが早い時点まで投与した。

評価項目

有効性

独立判定委員会（IRC）は、International Working Group のガイドライン改訂版（Cheson 2007）治療効果判定基準を用いて中央判定時に有効性評価項目を評価した。治験責任（分担）医師は、本基準に従って有効性を評価した。主要評価項目は、IRC 判定による ORR とした。副次評価項目は、治験責任（分担）医師による ORR、治験責任（分担）医師及び IRC による治療効果判定に基づく DCR、DoR、PFS、TTP、並びに OS 及び TTNT とした。

安全性

安全性及び忍容性は、治験薬投与後に発現した有害事象（TEAE）の発現割合及び重症度、臨床検査、身体検査、バイタルサイン及び 12 誘導安静時心電図（ECG）に基づいて評価した。臨床検査値異常及び TEAE のグレードは、米国国立がん研究所（NCI）の有害事象共通用語規準（CTCAE）第 4.0 版に従って判定した。

薬物動態

本薬の薬物動態評価は、スパースサンプリングによりベースライン時及び最長 24 サイクルの反復静脈内投与の前後の血清中薬物濃度を測定した。

免疫原性

免疫原性は、多段階試験法（スクリーニング、鑑別、特異性及び力価測定）を用いて最大 24 サイクル投与したときに採取した血清試料中の抗タファシタマブ抗体を評価した。

探索的評価項目

以下の項目のベースライン値からの変化量絶対値及び変化率を評価した。B 細胞、T 細胞及び NK 細胞。CD19、CD20、BCL2 及び BCL6 発現、NK 細胞上の CD16、ADCC 活性、起源細胞のサブタイピングのための遺伝子発現プロファイリング。FcγRIIIa 多型及び FcγRIIa 多型により層別化した AE 及び ORR。

統計手法

被験者数の設定

適切な症例数を決定するために、ORR が LEN の単剤療法による 20%から併用療法により 35%に改善すると仮定した。両側有意水準 5%、検出力 85%の正確二項検定を適用し、推定される被験者数は 73 例（nQuery Advisor 7.0 により算出）とした。脱落率を 10%と仮定すると、総症例数は約 80 例と推定される。観察された ORR が 32%であれば、過去に観察された転帰よりも LEN の単剤療法の転帰が統計的に優れていると結論づけることができる。

解析対象集団

本薬及び LEN の投与を 1 回以上受けた（両方の治験薬が少なくとも 1 回は投与されている）全ての被験者を最大の解析対象集団（FAS）とした。FAS に含まれる全被験者のうち、治験実施計画書の重大な不遵守がない被験者の部分集団を 治験実施計画書に適合した対象集団（PPS）とした。ベースライン後に DLBCL の効果判定が全く行われなかった被験者又は治験実施計画書からの重大な逸脱が認められた被験者は、PPS から除外した。本薬又は LEN の治験薬を 1 回以上投与された全被験者を 安全性解析対象集団（SAF）とした。

解析方法

薬物動態

本薬の PK パラメータをノンコンパートメント解析に基づき算出し、記述統計量を用いて要約した。平均濃度（オリジナルスケール及び対数線形スケール）を図で示した。

有効性

主要評価項目は、IRC 判定による CR 及び PR（ORR は CR 及び PR の合計）の割合とした。有効性の主な解析は、本薬と LEN の両方の投与を受けた患者からなる FAS を対象とした。感度分析は治験責任（分担）医師の評価を用いた FAS 及び PPS を対象とした。また、ベースライン後の効果判定がない被験者又はベースライン後の判定が全て不明に分類された被験者を除いて感度分析を実施した。有効性の副次評価項目は、DCR、DoR、PFS、TTP［IRC 及び治験責任（分担）医師評価］、OS 及び TTNT とした。適切な統計量（離散変数の計数／割合、平均値、中央値、標準偏差、最小値、最大値、連続変数の有効な観察数）を用いて、各解析対象集団の主要評価項目及び副次評価項目を記述的に解析した。特定の変数は P 値及び 95%信頼区間を示した。正式な統計的仮説検定は計画しなかった。本主要解析は最後の患者の登録から約 12 ヵ月後のデータカットオフ時の結果を用いた。

安全性

安全性の解析は本薬又は LEN を 1 回以上投与された患者で構成される SAF を用いた。

結果

被験者の内訳、ベースライン及び人口統計学的特性

スクリーニングは 156 例、そのうち登録に至った被験者は 81 例であった。FAS には登録された 81 例中 80 例（98.8%）、SAF には 81 例（100%）全例が含まれた。欧州医薬品庁（EMA）の要請に従い、有効性の解析は FAS 及び SAF を対象とした。

曝露状況

本薬及び LEN の投与を受けた被験者は 80 例（98.8%）、本薬の投与のみを受けた被験者は 1 例であった。両治験薬の併用投与期である 12 サイクルを完了した 30 例（37.0%）は本薬の単剤投与を継続した。併用投与期に発現した AE のため LEN を早期に中止した 4 例は本薬の投与を継続した。本薬の単剤投与を継続した 34 例のうち 8 例（9.9%）は試験終了まで本薬の単剤投与を継続した。

有効性

FAS80 例の IRC 評価結果を以下に示した。

ORR

CR	PR	SD	PD	Not evaluable	ORR
33/80 例（41.3%）	13/80 例（16.3%）	13/80 例（16.3%）	13/80 例（16.3%）	8/80 例（10%）	46/80 例（57.5%）

20■年 ■月 ■日のカットオフ日以降に、IRC による効果判定で 3 例の最良効果が PR から CR に変更（3 人目の評価者による再判定が 2 例、奏効が深まったためが 1 例）及び 2 例の最良効果が CR から PR に変更された（2 人目の評価者の再評価による効果判定の変更が 1 例、臨床での評価者による放射線学的効果のダウングレードが 1 例）。

DoR

DoR は中央値に達しなかった（95%CI：33.8～NR）。PD 又は死亡ではなく最良効果が CR であった被験者の各時点でのカプランマイヤー推定値を以下に示した。

24 ヵ月時点	36 ヵ月時点	48 ヵ月～66 ヵ月
89.5%（95%CI：70.8～96.5）	85.5%（95%CI：65.5～94.3）	79.8%（95%CI：57.0～91.3）

PFS

PFS の追跡調査期間（中央値）は 45.6 ヵ月、PFS（中央値）は 11.6 ヵ月（95%CI：5.7～45.7）であった。PFS の各時点でのカプランマイヤー推定値を以下に示した。

24 ヵ月時点	36 ヵ月時点	48 ヵ月～66 ヵ月
44.4%（95%CI：32.2～55.8）	42.4%（95%CI：30.2～54.0）	37.2%（95%CI：24.9～49.5）

OS

OS の追跡調査期間（中央値）は 65.6 ヵ月であった。カプランマイヤー法により推定された OS（中央値）は 33.5 ヵ月（95%CI：18.3～NR）であった。ORR が PR の 13 例での OS のカプランマイヤー推定値（中央値）は 18.6 ヵ月（95%CI：8.6～45.5）であった。OS の各時点でのカプランマイヤー推定値を以下に示した。

24 ヵ月時点	36 ヵ月時点	48 ヵ月時点	54 ヵ月～72 ヵ月
57.2% （95%CI：45.1～67.5）	46.0% （95%CI：34.4～56.9）	41.7% （95%CI：30.3～52.7）	40.3% （95%CI：29.0～51.3）

2022 年 11 月 14 日のデータカットオフに基づく本結果は、過去に実施した有効性解析の結果と一致しており、長期の本薬単剤投与で認められた奏効の持続性が確認され、本試験対象集団に臨床的に意味のある生存のベネフィットを示した。本結果は現在治療選択肢が限られており、予後不良に直面している幹細胞移植に不適格な R/R DLBCL 患者での本薬と LEN の相乗効果を示唆している。

DLBCL 患者での各評価項目（ORR、CR 率、DoR 中央値、PFS 中央値、OS 中央値）の推定値は、治験責任（分担）医師の判定と中央病理判定で近似しており、主要有効性解析対象集団（FAS、80 例）に基づく有効性の結果の解釈に変更がないことが示唆された。また、奏効の持続性がさらに確認され、OS のベネフィットが得られた。特に CR を達成した患者は長期間の奏効を維持した。前治療に難治性であった患者を含め、本試験の対象である全ての患者サブグループで一貫した結果が認められた。初回の再発時、つまり 1 回の前治療後に本薬と LEN の併用投与を受けた患者では、顕著な治療ベネフィットが認められた。本薬を LEN と併用投与した後に PD が認められるまで本薬を単剤投与する治療法は、救援免疫化学療法に続いて大量化学療法や ASCT 又は CAR-T の治療などのより強力なレジメンが適応とならない可能性のある高齢及び合併症のある患者でも有益である。

<u>安全性及び忍容性</u>

SAF81 例を評価した。20■年■月■日のデータカットオフ時点から新たに 3 例が死亡し、いずれかの治験薬の投与中止に至った TEAE が新たに 3 例に発現した。投与期間中に死亡した患者は 8 例（9.9%）であった。そのうち 3 例（3.7%）の死因は TEAE（脳血管発作、突然死、呼吸不全）であり、いずれも治験薬との関連なしと判断された。5 例は投与期間中の疾患進行により死亡した。治療後の死亡のうち、疾患進行に関連した死亡は 27 例（33.3%）であった。大半の AE はグレード 1（948/1851 件）又はグレード 2（552/1851 件）であった。グレード 3 以上の主な血液学的 TEAE は、好中球減少症 39 例（48.1%）、血小板減少症 13 例（16.0%）、発熱性好中球減少症 10 例（12.3%）、白血球減少症 8 例（9.9%）及び貧血 6 例（7.4%）であった。最も多かった非血液学的 TEAE の器官別大分類は、「感染症および寄生虫症」の 59 例（72.8%）であり、そのうち 161/207 件（77.8%）はグレード 1 又はグレード 2 であった。「感染症および寄生虫症」の器官別大分類に分類される主な TEAE は尿路感染（CMQ の定義に基づく）の 15 例（18.5%）に発現した。CMQ に基づく発疹は 30 例（37.0%）、SMQ に基づく感染性肺炎は 11 例（13.6%）、CMQ に基づく敗血症は 4 例（4.9%）に発現した。

治験実施計画書に規定した注目すべき TEAE は 11 例（13.6%）15 件に発現した。これらの事象には、腫瘍フレア 3 例（3.7%）、二次悪性腫瘍である基底細胞癌、ボーエン病、骨髄異形成症候群、骨髄増殖性新生物、乳癌、肺腺癌、前立腺癌及び扁平上皮癌の各 1 例（1.2%）が含まれた。2 件の腫瘍フレアを除く全事象は重篤であった。グレード 3 以上の注入に伴う反応、腫瘍崩壊症候群又はサイトカイン放出症候群を発現した患者はいなかった。本試験期間中の過量投与は発現しなかった。注入に伴う反応は 5 例に発現し、全てグレード 1 であった。重篤な有害事象（SAE）は 47 例（58.0%）95 件に発現した。主な SAE の器官別大分類は、「感染症および寄生虫症」の 21 例（25.9%）であった。最も発現割合が高かったグレード 3 又はグレード 4 の治験薬投与後に発現した SAE は、肺炎 7 例（8.6%）及び発熱性好中球減少症 5 例（6.2%）であった。いずれかの治験薬の投与中止に至った TEAE は 23 例（28.4%）に発現した。このうち、LEN の投与中止に至った TEAE は 18 例（22.2%）、本薬の投与中止に至った TEAE は 16 例（19.8%）に発現した。

曝露患者・年（PYE）あたりの TEAE 件数は、本薬の単剤投与継続投与で低く（6.62 件／PYE）、本薬及び LEN の併用投与で高かった（31.42 件／PYE）。治験薬に対する PYE あたりの頻度で表した TEAE の発現割合は、併用投与期間と比較すると本薬の単剤継続投与期間で大幅に減少した。

臨床検査値では、併用投与期間又は本薬の単剤投与の継続投与期期間のいずれも、臨床的に意味のある安全性の所見は認めなかった。

薬物動態

本薬をサイクル 1 からサイクル 3 まで週 1 回投与し、サイクル 3 の投与 15 日目に測定した際の C_{max} の平均値は 455,635.0 ng/mL、トラフ濃度の平均値は 223,909.4 ng/mL であった。サイクル 4 以降に 2 週に 1 回の本薬の投与に変更した結果、本薬の血清中トラフ濃度の平均値はサイクル 7 の投与 1 日目で 114,661.5 ng/mL に低下した。本薬の 2 週に 1 回の投与を継続した結果、トラフ濃度はサイクル 13 からサイクル 23 まで上昇し、サイクル 23 の投与 1 日目の平均血清中トラフ濃度は 224,253.3 ng/mL であった。

免疫原性

本薬の初回投与前のサイクル 1 の投与 1 日目では、81 例中 2 例（2.5%）が抗タファシタマブ抗体陽性であった。本薬の投与開始後に抗タファシタマブ抗体が陽性となった被験者はいなかった。

探索的評価項目

ベースライン時の末梢血 NK 細胞数（中央値）は 119 細胞/μL（95%CI：79～159）であった。サイクル 1 の投与 22 日目以降に末梢血中の NK 細胞数（中央値）は着実に増加した。NK 細胞数のベースラインからの変化率（中央値）は、サイクル 1 の投与 8 日目で-19.38%（95%CI：-23.65～-0.64）、サイクル 8 の投与 15 日目で 67.50%（95%CI：20.77～110.37）であり、NK 細胞数（中央値）は 200（95%CI：123～258）細胞/μL に達した。

ベースライン時の B 細胞数（中央値）は 12 細胞/μL（95%CI：3～38）であった。B 細胞数は速やかに減少し、サイクル 1 の投与 8 日目でのベースラインからの変化率（中央値）は-96.91%（95%CI：-100.00～-93.86）であった。その後、各来院時には末梢血中の B 細胞数は更に減少し、ベースラインからの変化率（中央値）はサイクル 5 の投与 1 日目以降に-100%（95%CI：-100.00～-99.96）に低下した。サイクル 8 の投与 15 日目の B 細胞数（中央値）は 0 細胞/μL（95%CI：0）であった。

ベースライン時の T 細胞数（中央値）は 752 細胞/μL（95%CI：626～914）であった。サイクル 1 の投与 8 日目の T 細胞数（中央値）は 609 細胞/μL（95%CI：499～738）となった後、サイクル 2 の投与 1 日目に 905 細胞/μL（95%CI：749～1113）まで増加し、サイクル 8 の投与 15 日目に 740 細胞/μL（95%CI：525～1033）となった。

結論

長期追跡調査（試験の最終症例の登録から約 66 ヵ月後まで）の有効性及び安全性は、過去に実施された解析結果と一致していた。本結果は、治療選択肢が限られ、予後不良な幹細胞移植の適応とならない R/R DLBCL 患者の本薬及び LEN の相乗効果を示唆している。

DLBCL 患者での評価項目（ORR、CR 率、DoR 中央値、PFS 中央値及び OS 中央値）の推定値は、治験責任（分担）医師の判定と IRC 判定でほぼ同じであったことから、主要な有効性解析対象集団（FAS、80 例）に基づく有効性の結果の解釈に変更がないことが示唆された。また、長期間の奏効の持続が確認され、OS のベネフィットが得られた。特に CR を達成した患者は長期間の奏効を維持した。前治療に難治性であった患者を含む全ての患者サブグループで一貫した結果が認められた。初回の再発時に本薬及び LEN の投与を受けた患者では、顕著な治療のベネフィットが認められた。本薬及び LEN を併用投与した後に PD が認められるまで本薬を単剤投与する治療法は、救援免疫化学療法に続く ASCT 併用大量化学療法又は CAR-T 治療戦略などの、より強力な治療法が適応とならない可能性のある高齢及び合併症のある患者でも有益である。

本薬及び LEN の併用投与及び本薬の長期の単剤投与の忍容性はおおむね良好であった。毒性は B 細胞枯渇性モノクローナル抗体と LEN の併用後に LEN を中止した場合に予想されるものであり、管理可能であった。約 66 ヵ月の追跡調査期間中に、TEAE 及び SAE の臨床的に意味のある変化は認められなかった。20■ 年 ■ 月 ■ 日のデータカットオフ以降に 3 例が死亡し、いずれかの治験薬の投与中止に至った TEAE が 3 例に発現した。TEAE の発現割合、頻度及び重症度は、併用療法期と比較して本薬単剤投与の継続投与期で大きく減少したことから、疾患進行まで本薬単剤投与の忍容性プロファイルは良好であった。

3. MOR208C206 試験（参考資料、モジュール 5.3.5.2）

試験の標題：MOR208C203 試験のヒストリカルコントロールとして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レナリドミド単剤療法を調査した後向き観察コホート研究（RE-MIND）

治験実施施設及び地域：医療機関は、地理的分布、データの完全性及びデータ利用可能な患者数を考慮して選択した。欧州及び米国の地理的地域は、MOR208C203（以下、C203 試験）に参加している地域及び国に基づいて選択した。

試験期間：2019 年 4 月 12 日［レナリドミド（LEN）単剤療法コホート初回データ収集日］～
2019 年 8 月 25 日（初回解析データ最終収集日）
20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日*（LEN 単剤療法コホート追加データ最終収集日）

* 観察コホートと C203 試験コホート間のマッチングの精度を高めることを目的として、LEN 単剤療法コホート初回解析データ最終収集日翌日から 8 施設で登録された 27 例のデータを観察コホートとして追加収集した。しかしながら、マッチングに用いた 9 つのベースライン共変量に関して、27 例を観察コホートに追加してもタファシタマブ＋LEN 併用療法コホートとのマッチングの精度に統計的に意味のある改善が認められなかったため、490 例で実施した初回解析に基づく臨床試験報告書（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）の全体的な結論の変更はなかった。従って本項では、初回解析に基づく結果を述べる。

試験の相：該当なし

目的

再発又は難治性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（以下、R/R DLBCL）患者の治療における LEN 単剤療法の有効性を明らかにする。

LEN 単剤療法の有効性をタファシタマブ（遺伝子組換え）（以下、タファシタマブ）＋LEN 併用療法の有効性と比較する。

試験デザイン

本試験は 4 ヵ国で実施された多施設共同の後向き観察コホート研究である。データ収集には Medidata RAVE 電子症例報告書（eCRF）及び Cardinal Health 調査ツール並びに電子医療記録（EHR）データ抽出を用いた。利用可能な場合、スキャン（画像）データを実施医療機関から収集し、独立審査のために画像中央判定ベンダーに提出した。本研究は、大量化学療法（HDC）後の自家幹細胞移植（ASCT）が適応とならない R/R DLBCL 患者の治療における LEN 単剤療法の有効性を明らかにするようデザインした。

実臨床、コンパッショネートユース又は臨床試験のいずれかの診療録から後向きにデータを収集した。非無作為化コホートを観察可能な変数で C203 試験と均衡させた後に後向きに収集した LEN 単剤療法の有効性を、C203 試験のタファシタマブ+LEN 併用療法の有効性データと比較した。本研究では、追加の来院又は臨床検査は不要であった。一部の患者では独立した評価者が腫瘍縮小効果の評価を検証した。

被験者数（計画時及び解析時）

有効性評価項目の比較解析にあたって、C203 試験コホートと均衡するのに十分な患者数（約 80 例）を得るために約 500 例を予定した。登録された LEN 単剤療法の 490 例のうち、Full Analysis Set（FAS 解析集団）は 348 例、LEN 単剤療法の開始用量 25 mg を投与した Matched Analysis Set（MAS25 解析集団）は 76 例、キャリパーを設定した MAS（MAS25_Cal 解析集団）は 68 例であった。

対象集団（選択基準及び除外基準の概要）

主な選択基準

観察コホートは、以下の基準を満たした R/R DLBCL 患者で構成された。

1. LEN 単剤療法開始時点（基準日）で 18 歳を超えている患者。
2. Revised European American Lymphoma/World Health Organization（REAL/WHO）分類に基づく以下のいずれかに該当する患者。
   a. 組織学的に確定診断された非特定型（NOS）DLBCL
   b. T 細胞/組織球豊富型大細胞 B 細胞リンパ腫（THRLBCL）
   c. Epstein-Barr virus（EBV）陽性の高齢者 DLBCL
   d. Grade 3b の濾胞性リンパ腫（FL）
   e. DLBCL コンポーネントを有する複合リンパ腫の DLBCL 再発

   また、以前に診断された低悪性度リンパ腫（FL、辺縁帯リンパ腫、慢性リンパ性白血病など）から DLBCL への組織学的形質転換が認められ、その後再発した DLBCL 患者も適格とする。
3. DLBCL に対する 1 種類以上の全身療法後に再発又は難治性となった患者。
4. DLBCL 治療のため、過去の治療ラインとして少なくとも抗表面抗原分類（CD）20 抗体を含む全身療法歴を有し、1 種類以上かつ 3 種類以下の全身療法レジメンを受けたことがある患者。
5. ASCT に不適格と判断された R/R DLBCL に対して、LEN 単剤療法を受けた患者。

主な除外基準

観察コホートの患者には以下の除外基準を適用した。

1. LEN 単剤療法開始前に中枢神経系（CNS）にリンパ腫病変を有する患者。
2. LEN（本研究の対象治療）を他のリンパ腫治療（放射線療法を含む）と併用した患者。
3. 本研究より前に CD19 標的療法又は免疫調節薬（IMiDs）による治療（例：サリドマイド、LEN）を受けたことがある患者。
4. 過去に同種造血幹細胞移植を受けたことがある患者。
5. 蛍光 in situ ハイブリダイゼーション（FISH）により MYC と B-cell lymphoma（BCL）2 又は BCL6 転座の同時検出を特徴とする既知のダブルヒット又はトリプルヒット DLBCL を有する患者。
6. DLBCL 以外の悪性腫瘍の既往を有する患者。ただし、基準日前に 5 年以上疾患が認められていない場合を除く。なお、5 年以上前から疾患が認められていないという条件に対しては、以下の既往歴は例外した。
   a. 皮膚基底細胞癌
   b. 皮膚有棘細胞癌
   c. 子宮頸部上皮内癌
   d. 乳腺上皮内癌
   e. 膀胱上皮内癌

f. 前立腺癌の偶発的組織学的所見［Tumor/Node/Metastasis（TNM）分類が T1a 又は T1b］

薬剤及び投与方法

MOR208C206C 試験（以下、C206 試験）観察コホート

- LEN 単剤療法

評価項目

有効性

- 最良総合効果/客観的奏効率（ORR）–主要評価項目
- 全生存期間（OS）
- 完全奏効（CR）率
- 病勢コントロール率（DCR）
- 奏効期間（DoR）
- 無増悪生存期間（PFS）
- 次治療開始までの期間［Time to next treatment（TTNT）］
- 無イベント生存期間（EFS）

安全性

該当なし

統計手法

被験者数の設定

有効性評価項目の比較解析にあたって、9 つのベースライン共変量（二分化）でコホート間の均衡をとるためには、観察コホートに約 500 例を組み入れる必要があると考えられた。C203 試験の Intent To Treat（ITT）コホートは 81 例で構成されたため、推定傾向スコア（ePS）に基づき 1：1 マッチングすることより、主要解析の症例数を最大 162 例とした。

効果判定のバリデーションとして、C206 試験の患者 40～60 例を対象に ORR の一致性を解析した。

解析対象集団

FAS は、観察研究に登録された全被験者のうち追跡調査期間が 6 ヵ月以上かつ選択基準を満たし除外基準に抵触しない患者、C203 試験でタファシタマブ及び LEN がそれぞれ 1 回以上投与され、追跡調査期間が 6 ヵ月以上であった患者とした。FAS のうち、LEN の開始用量が 25mg/日であった全ての患者を FAS25 集団とした。

主要解析対象集団（MAS25）は、FAS25 集団のうち、C203 試験（タファシタマブ＋LEN）と 9 つのベースライン共変量を用いて 1：1 でマッチングさせた観察コホートの患者とした。

MAS25_Cal 解析対象集団は、FAS25 集団のうち、C203 試験（タファシタマブ＋LEN）と 1：1 でキャリパーを設定してマッチングさせた観察コホートの患者とした。当集団は感度分析に用いた。

解析方法

有効性

R/R DLBCL 患者の治療において LEN 単剤療法の有効性を明らかにするために、観察コホートの全データを適切な統計及び表を用いて要約した。

LEN 単剤療法の有効性をタファシタマブ＋LEN 併用療法の有効性と比較するために以下を実施した。

- 患者の追跡調査期間、LEN の開始用量及びコホートバランスアプローチに基づき、比較解析のための様々な解析対象集団を定義した。主要解析対象集団は MAS25 とした。
- ePS に基づく最近傍マッチング法（Nearest Neighbor 1：1）を用いて、以下の 9 つのベースライン共変量でコホート［観察コホート及び C203 試験（タファシタマブ＋LEN）コホート］の均衡調整をした。
  - 年齢（70 歳未満／70 歳以上）
  - Ann Arbor 病期分類（ステージ I/II／ステージ III/IV）
  - 直近の治療に対する不応性（あり／なし）
  - 前治療数（1／2 又は 3）
  - 1 次治療抵抗性（あり／なし）
  - ASCT 歴（あり／なし）
  - 好中球減少症（絶対好中球数 < 1.5 x 10^9/L／≥ 1.5 x 10^9/L）
  - 貧血（ヘモグロビン < 10 g/dL／≥ 10 g/dL）
  - 乳酸脱水素酵素（LDH）上昇［LDH > 基準値上限（ULN）／LDH ≤ ULN］
- 奏効のオッズ比はロジスティック回帰を用いて推定し、得られるオッズ比及び関連する 95%信頼区間（CI）を推定した。主要解析は Fisher’s exact test に基づき、MAS25 集団で実施した。
- 対応するデータに対する Fisher’s exact test 及び McNemar の条件付き検定並びに条件付きロジスティック回帰分析を感度分析として実施し、投与コホート効果と関連する p 値を報告した。Time-to-event 型の評価項目はすべて、標準的なカプランマイヤー法を用いて解析した。主要感度分析は MAS25_Cal 集団で実施した。
- FAS 集団及び FAS25 集団において、代替コホートバランスアプローチとして Balancing Overlap Weights 法に基づく追加の感度分析を実施し、ORR、PFS 及び OS の結果を確認した。感度分析は「追跡調査期間 6 ヵ月以上」の基準を満たさない modified FAS 集団についても実施した。さらに、評価項目である PFS、OS、EFS、TTNT、ORR 及び DCR の感度分析を実施し、対となる患者を層とみなしてコホートステータスを共変量とした層別モデルを用いて、ORR／DCR のハザード比（HR）又はオッズ比を推定した。
- ORR、OS 及び PFS について部分集団解析を実施した。2 つのコホートを比較するための正式な統計学的検定は実施しなかった。
- 感度分析を実施し、未測定の仮想交絡因子によって生じる潜在的なバイアス及び主要解析の因果関係の解釈可能性に対する影響も評価した。

本研究の安全性は評価しなかった。

結果

被験者の内訳、ベースライン及び人口統計学的特性

MAS25 における患者の内訳及び人口統計学的特性は、2 つのコホート間でおおむね均衡していた。

曝露状況

MAS25 における LEN の投与開始日の主な分布は 20[redacted]~20[redacted] 年でありコホート間で同様であった。LEN の平均用量強度はタファシタマブ+LEN コホート及び LEN 単剤療法コホートそれぞれ 16.84 mg/日、18.66 mg/日と同程度だったが、LEN 曝露期間の中央値はそれぞれ 7.79 ヵ月及び 3.91 ヵ月であったことから LEN 単剤療法の曝露量はタファシタマブ+LEN コホートの方が LEN 単剤療法コホートよりも高かった。この差は、タファシタマブ+LEN 併用療法の有効性が高く、投与中止が少なかったことに起因すると考えられる。

有効性

- MAS25 集団において、9 つのベースライン共変量のうち 7 つの標準化平均差が 0.20 未満及び 9 つの共変量の分散比は 0.90 から 1.44 の間であり、2 つのコホートはよく一致していた。
- 最良 ORR はタファシタマブ+LEN コホートで 67.1%（95% CI：55.4、77.5）、LEN 単剤療法コホートで 34.2%（95% CI：23.7、46.0）であり、主要評価項目を達成した［OR=3.885（95% CI：1.900、8.142）］。この差は統計的に有意であり（Fisher’s exact test　p < 0.0001）、臨床的意味のある充分な差であった。
- ORR の解析に用いた主要分析アプローチの結果はすべての感度分析によって確認された。CR 率は、タファシタマブ+LEN コホート［39.5%（95% CI：28.4、51.4）］で LEN 単剤療法コホート［13.2%（95%CI：6.5、22.9）］よりも高かった。
- すべての部分集団解析（70 歳以上、Ann Arbor 病期分類 III/IV、直近の治療ラインに対する不応性あり、前治療ライン数＝1、1 次治療抵抗性なし及び ASCT 歴なし）でタファシタマブ+LEN コホートは LEN 単剤療法と比較して最良 ORR が高く、主要解析結果を裏付けた。
- MAS25 集団の副次評価項目の結果は主要評価項目の結果と一貫していた。

  OS の中央値（カプランマイヤー推定値）は、タファシタマブ+LEN コホートで未達［95% CI：15.5、推定不能（NE）］、LEN 単剤療法コホートで 9.4 ヵ月（95% CI：5.1、20.0）であった。OS の HR は 0.499（95% CI：0.317、0.785）であり、タファシタマブ+LEN コホートで延長した（Cox 比例ハザードモデル p=0.0026）。OS の追跡調査期間の中央値は、タファシタマブ+LEN コホートで 21.49 ヵ月、LEN 単剤療法コホートで 20.90 ヵ月であった。6、12 及び 24 ヵ月時点の OS 率は、タファシタマブ+LEN コホートでそれぞれ 86.7%、74.3%及び 52.7%、LEN 単剤療法コホートでそれぞれ 57.9%、45.6%及び 30.8%であった。

  – DCR は、タファシタマブ+LEN コホートで 77.6%（95% CI：66.6、86.4）、LEN 単剤療法コホートで 48.7%（95% CI：37.0、60.4）であり［OR=3.625（95% CI：1.719、7.899）］、統計的に有意な差がみられた（Fisher's exact test p=0.0004、McNemar 検定 p=0.0009）。

  – 非奏効例を除く DoR の中央値（カプランマイヤー推定値）は、タファシタマブ+LEN コホートで 20.5 ヵ月（95% CI：12.3、NE）、LEN 単剤療法コホートで 6.6 ヵ月（95% CI：4.1、17.2）であった。

  - MAS25 集団における PFS の中央値（カプランマイヤー推定値）は、タファシタマブ+LEN コホートで 12.1 ヵ月（95% CI：5.9、NE）、LEN 単剤療法コホートで 4.0 ヵ月（95% CI：3.1、7.4）であった。PFS の HR は 0.463（95% CI：0.307、0.698）であり、タファシタマブ+LEN コホートの方が優れていた（Cox 比例ハザードモデル p=0.0002）。PFS の追跡調査期間の中央値は、タファシタマブ+LEN コホートで 19.68 ヵ月、LEN 単剤療法コホートで 12.62 ヵ月であった。MAS25 集団における 6、12 及び 24 ヵ月時点の PFS 率は、タファシタマブ+LEN コホートで 61.2%、51.5%及び 36.9%、LEN 単剤コホートで 41.3%、21.1%及び 5.3%であった。
  - MAS25 集団における TTNT の中央値（カプランマイヤー推定値）は、タファシタマブ+LEN コホートで 16.7 ヵ月（95% CI：7.6、NE）、LEN 単剤療法コホートで 5.1 ヵ月（95% CI：4.7、7.3）であった。
  - MAS25 集団における EFS の中央値（カプランマイヤー推定値）は、タファシタマブ+LEN コホートで 12.1 ヵ月（95% CI：5.5、21.0）、LEN 単剤療法コホートで 4.0 ヵ月（95% CI：3.1、6.2）であった。EFS の HR は 0.439（95% CI：0.296、0.650）であり、タファシタマブ+LEN コホートの方が優れていた（Cox 比例ハザードモデル $p < 0.0001$）。

- OS 及び PFS の部分集団解析は、提示したすべての部分集団で一貫してマッチングさせた主な解析結果と一致していた。
- MAS25_Cal 集団の 9 つの共変量すべてについて標準化平均差は 0.18 以下であり、感度分析の結果は一貫性が高く、すべての副次評価項目について MAS25 の主要解析対象集団で認められた結果を裏付けるものであった。
- 代替コホートバランスアプローチとして用いた overlap weights 法及び多重補完によるベースライン共変量の欠測データの影響を評価するために実施した追加の感度分析の結果、ORR、CR 率、PFS 及び OS の主要解析で得られた結果が確認された。
- 潜在的な未測定の交絡を評価した結果から、主要解析の統計学的推定量を変えるような隠れたバイアスの可能性は低いことが示された。
- FAS25 集団及び MAS25 集団の効果判定の頻度は両コホートで同程度であった。効果判定の頻度のわずかな差を調整した PFS の感度分析の結果は同様であった。
- 本研究で LEN 単剤療法を受けた R/R DLBCL 患者の後ろ向き観察コホートにおいて、医師報告による実臨床の腫瘍縮小効果の評価は、独立した放射線学的評価及び臨床レビュー評価により問題なく検証された。奏効例［CR+部分奏効（PR）］+非奏効例［安定（SD）+進行（PD）］の複合一致率は 79.8%であった。一致率は奏効例（CR+PR）で 59.1%、非奏効例（SD+PD）で 89.3%であった。

<u>安全性</u>　該当なし

結論

- ASCT が適応とならない R/R DLBCL 患者において、LEN 単剤療法と比較して、タファシタマブ+LEN 併用療法では最良 ORR が 33%増加し、PFS の中央値は 8 ヵ月延長、OS の中央値は未達（LEN 単剤療法では 9.4 ヵ月）であったことから、タファシタマブ+LEN の併用療法で大幅に有効性が改善することが示唆された。
- すべてのイベントまでの時間の評価項目は主要解析の結果を支持し、全体の結果と一貫してタファシタマブ+LEN 併用療法と LEN 単剤療法との間に臨床的に意味のある統計学的有意差が認められた。

- ePS に基づく 1：1 マッチングでベースライン特性のコホート間の均衡をとることにより、C203 試験（タファシタマブ＋LEN）のようにタファシタマブを LEN に併用する追加の治療効果を頑健に推定することができた。
- すべての感度分析から、主要解析で得られた結果は頑健であることが示された。
- バリデーション評価では、独立かつ盲検化された専門家パネルによる治療効果判定が、医師による治療効果判定と一致していることが示された。

4. MOR208C213 試験（参考資料、モジュール 5.3.5.2）

試験の標題：L-MIND（MOR208C203）試験のタファシタマブとレナリドミド併用療法と比較するために、再発又は難治性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（R/R DLBCL）に対する全身療法を調査した後向き観察コホート研究（RE-MIND2）

治験実施施設及び地域：欧州、北米及びアジア太平洋の 12 ヵ国 164 施設（オーストリア、カナダ、デンマーク、米国、イタリア、ドイツ、フランス、英国、スペイン、台湾、韓国及びオーストラリア）。

試験期間：2020 年 4 月 1 日（初回データ収集日）～20■年 ■月 ■日（最終データ収集日）

試験の相：該当なし

目的

主要目的

日常診療で、全米総合がん情報ネットワーク（NCCN）/欧州臨床腫瘍学会（ESMO）ガイドラインに則した R/R DLBCL に対する全身療法を受けた患者のうち、MOR208C203 試験*（以下、C203 試験）コホートとマッチングさせた集団の有効性を C203 試験の有効性と比較する。

* C203 試験：MorphoSys AG 社が実施した成人 R/R DLBCL 患者を対象にタファシタマブ（遺伝子組換え）（以下、タファシタマブ）とレナリドミド（LEN）を併用投与したときの安全性及び有効性を評価する非盲検介入試験。

副次目的

- C203 試験コホート（タファシタマブ＋LEN 併用）と事前に特定した項目でマッチングさせた全身療法コホート［ベンダムスチン+リツキシマブ（BR）、リツキシマブ+ゲムシタビン+オキサリプラチン（R-GemOx）、リツキシマブ+LEN（R^2）、CD19 CAR-T、ポラツズマブベドチン+BR（Pola-BR）及びピクサントロン単剤療法（PIX）］の有効性の結果を比較する。
- R/R DLBCL 治療に対する全身療法の有効性を評価する。
- 投与期間及び中止理由について、C203 試験コホートと全身療法コホートを比較して忍容性を評価する。

試験デザイン

MOR208C213 試験（以下、本研究）は、R/R DLBCL 患者の 2 次、3 次又は 4 次治療での全身療法の有効性を評価するためにデザインされた後向き観察コホート研究である。

データは大学病院又はクリニックで治療を受けた患者の診療録から後向きに収集した。既に収集されているデータのみを適用範囲とする後向き観察コホート研究であるため、本研究のための来院及び臨床検査は不要であった。電子データは、Medidata RAVE 電子症例報告書及び Cardinal Health 調査ツールを用いて収集した。

事前に特定した観察可能な変数を用いて C203 試験と本研究非無作為化コホートの均衡をとった後、後向きに収集したデータを用いてタファシタマブ+LEN 併用療法と全身療法の有効性を比較した。

被験者数（計画時及び解析時）

約 2800 例を組み入れる予定とし、計 3454 例を登録して様々な解析対象集団で解析した。

対象集団（選択基準及び除外基準の概要）

本研究の観察コホートの組入れには C203 試験に登録された被験者集団に基づく選択・除外基準を用いた。

主な選択基準

1. DLBCL 初診時に 18 歳以上である。

   以下の Revised European American Lymphoma/World Health Organization（REAL/WHO）分類に基づく組織学的診断のいずれか 1 つに該当する。

   a. 非特定型（NOS）DLBCL
   b. T 細胞/組織球豊富型大細胞 B 細胞リンパ腫（THRLBCL）
   c. Epstein-Barr virus（EBV）陽性の高齢者 DLBCL
   d. グレード 3b の濾胞性リンパ腫（FL）
   e. DLBCL コンポーネントを有する複合リンパ腫の DLBCL 再発
   f. 以前に診断された低悪性度リンパ腫（FL、辺縁帯リンパ腫、慢性リンパ性白血病など）から DLBCL に組織学的に形質転換した後の DLBCL 再発

2. 再発又は難治性 DLBCL であり、抗表面抗原分類（CD）20 抗体を含む 2 種類以上の全身療法を受けた患者。

主な除外基準

1. DLBCL の初回診断時に中枢神経系（CNS）にリンパ腫病変を有する患者。
2. DLBCL の 1 次治療として CD19 標的療法又は免疫調節薬（IMiDs）（例：サリドマイド、LEN）による治療を受けた患者。
3. 同種造血幹細胞移植を受けた患者。
4. DLBCL 以外の悪性腫瘍の既往歴を有する患者。ただし、本研究への組入れ前に 5 年以上再発していない場合を除く。

   なお、以下の悪性腫瘍については本研究への組入れ前の 5 年以内に発症した患者も適格とした。

   a. 皮膚基底細胞癌
   b. 皮膚有棘細胞癌
   c. 子宮頸部上皮内癌
   d. 乳腺上皮内癌
   e. 膀胱上皮内癌
   f. 前立腺癌の偶発的組織学的所見［Tumor/Node/Metastasis（TNM）分類 T1a 又は T1b］

5. タファシタマブ投与歴のある患者。
6. ヒト免疫不全ウイルス（HIV）陽性の患者（台湾の施設のみ該当）。

薬剤及び投与方法

MOR208C213 試験観察コホート

NCCN/ESMO ガイドラインに基づく R/R DLBCL に対する全身療法のいずれかを受けた患者を全身療法併合コホートとし、さらに事前に特定した DLBCL に対する治療レジメンごとのコホートを設けた。

- 全身療法併合
- BR
- R-GemOx
- R2
- CD19 CAR-T
- Pola-BR
- PIX

評価項目

有効性

主要評価項目:

- 全生存期間（OS）

副次評価項目:

- 奏効率（ORR）
- 完全奏効（CR）率
- 奏効期間（DoR）
- 無イベント生存期間（EFS）
- 無増悪生存期間（PFS）
- 次治療開始までの期間［Time to next treatment（TTNT）］

安全性　有害事象による投与中止の割合及び治療期間

統計手法

被験者数の設定

本研究は、有効性の比較解析を実施する前に精度の高いコホート間の均衡を調整するため、NCCN/ESMO ガイドラインに基づく全身療法を受けた患者約 2800 例を組み入れる計画とした。

解析対象集団

最大の解析対象集団（FAS）

- C203 試験でタファシタマブ及び LEN がそれぞれ 1 回以上投与され、追跡調査期間が 6 ヵ月以上であった被験者。
- 本研究に登録された全被験者のうち、選択基準を満たし除外基準に抵触しない、かつ追跡調査期間 6 ヵ月以上である被験者。

FAS のうち、9 つのベースライン共変量を用いて C203 試験コホート（以下、比較コホート）と 1：1 でマッチングした観察コホート集団を主解析集団（MAS）とし、さらにベースライン共変

量を追加して（11 のベースライン共変量）比較コホートと観察コホートの患者を 1：1 でマッチングした集団（MAS_11cov）で感度分析を実施した。

解析方法

C203 試験の解析対象期間は基準日からデータカットオフ日まで（被験者の最終登録から約 2 年間）であり、追跡調査期間の最長は 44 ヵ月であった。本研究の追跡調査期間を C203 試験の追跡調査期間と同程度とするため、解析対象期間を当該治療の基準日+44 ヵ月（1338 日）と定義して全ての解析に適用した。この解析対象期間外の観察結果は全ての解析から除外した。

選択バイアスを回避するために、観察コホートの選択基準及び除外基準は C203 試験に倣った。さらに比較コホートと観察コホートの均衡を取るために以下に示す 9 つのベースライン共変量を用い、傾向スコア（ePS）に基づく 1：1 の最近傍マッチングを実施した。

- 年齢（70 歳未満、70 歳以上）
- Ann Arbor 病期分類（ステージ I/II／ステージ III/IV）
- 直近の治療に対する不応性（あり／なし）
- 前治療数（1／2 又は 3）
- 1 次治療抵抗性（あり／なし）
- 自家幹細胞移植（ASCT）歴（あり／なし）
- 好中球減少症（カットオフ値 < 1.5×10^9/L）（あり／なし）
- 貧血（カットオフ値 < 10g/dL）*（あり／なし）　* 換算式（g/dL×0.621=mmol/L）
- 乳酸脱水素酵素（LDH）上昇［基準値上限（ULN）を超える］（あり／なし）

治療ライン数（前治療数 1／2 又は 3）に基づく層別部分集団を設定し、それぞれに残り 8 つのベースライン共変量を用いて、置換なしの 1：N**の最近傍マッチングを行い、各層別グループのマッチング集団を集約して最終解析対象集団とした。さらに比較コホート（タファシタマブ＋LEN 併用）の前治療数（1／2 又は 3）ごとの部分集団とマッチングさせた。

ベースライン特性のすべての共変量の標準化平均差（SMD）≤ 0.2 の場合に均衡がとれたと定義し、C203 試験比較コホートとの比較解析を実施することとした。さらに観察コホートの治療レジメンごとの被験者数が、比較コホート FAS 集団（N=76）の被験者数よりも多い場合にマッチングを実施することとした。

**「1：N」は比較コホートと観察コホートの比であり最大比は 1：4 とした。

データカットオフ前の中間コホートにおいて、1 つ以上のベースライン共変量の SMD が 0.2 を超えるまで、マッチング比を 1：1 から 1：4 に段階的に増加させることにより、最近傍マッチングを実施した。すべてのベースライン特性で SMD が 0.2 以下かつマッチング比が最も大きいマッチング集団を主要解析対象集団として評価項目の算出に用いた。4 回目の中間解析でマッチングさせたすべての解析対象集団に対して 1：1 のマッチング比を用いることを決定した。

なお、本研究の組入れ基準を満たした患者は、以下の場合にマッチングに適格とした。

- ベースライン時に効果判定を実施している患者。
- 各治療に対する奏効又は進行が確認された場合の十分な追跡調査がある患者。
- 非ダブルヒット又はトリプルヒットリンパ腫患者。
- 移植不適格者。
- 当該治療ラインで ASCT を受けていない患者。

- CNS 病変の既往歴がない患者。
- 各投与の開始時にすべてのベースライン共変量に関するデータが得られていた患者。

有効性

OS（主要評価項目）、PFS、TTNT、DoR 及び EFS を含むイベント発生までの期間の評価項目は、標準的なカプランマイヤー法を用いて解析した。log-rank 検定、ハザード比（HR）、95%信頼区間（CI）及び Cox 比例ハザードモデルを用いて推定し関連する p 値を報告した。

ORR 及び CR 率を含む 2 値変数の評価項目は、Fisher’s exact test を用いて比較し、p 値を報告した。両コホート間の ORR 又は CR 率の差から治療効果を推定し 95% CI を示した。また、ORR 又は CR 率のオッズ比及び割合の比を示した。

感度分析として、全身療法併合及び特定した治療レジメンごとに、9 つのベースライン共変量に以下に示す 2 つの共変量を加えた計 11 の共変量の SMD が 0.2 以下となるように、最近傍マッチングを実施した。全身療法併合及び特定した治療レジメンの感度分析セットとして MAS_併合_11Cov、MAS_BR_11Cov 及び MAS_R-GemOx_11Cov を設定した。

- ECOG（0~1／2 以上）
- 「1 次治療抵抗性（あり／なし）」を「1 次治療中の進行（あり／なし）」及び「早期再発（あり／なし）」に置き換えた。

部分集団解析：MAS_併合、MAS_BR 及び MAS_R-GemOx の以下の部分集団について、ORR、CR、OS 及び PFS の部分集団解析を実施した。

- 年齢（70 歳未満／70 歳以上）
- Ann Arbor 病気分類（ステージ I/II／ステージ III/IV）
- 直近の治療ラインに対する不応性（あり／なし）
- 前治療数（1／2 又は 3）
- 1 次治療抵抗性（あり／なし）
- ASCT 歴（あり／なし）

安全性

有害事象による投与中止の割合及び治験薬の曝露期間について、コホートごとに記述統計量により解析した。

結果

全身療法併合（961 例）及び 2 つの治療レジメン［BR（282 例）及び R-GemOx（235 例）］では、マッチングに適格な被験者数が C203 試験の FAS 集団 76 例よりも多かった。他の治療レジメンではマッチングに適した被験者数が少なかったため、マッチング及び比較解析を実施しなかった。

主解析集団は全身療法併合及び 2 つの治療レジメン（BR 及び R-GemOx）の結果を提示し、主に以下の集団について考察する。

- 主解析集団（9 の共変量）：MAS_併合、MAS_BR、MAS_R-GemOx
- 感度分析集団（11 の共変量）：MAS_併合_11Cov、MAS_BR_11Cov、MAS_R-GemOx_11Cov

ベースライン及び人口統計学的特性

1：1最近傍マッチング法を用いたコホートの均衡調整により、主解析対象集団である MAS_併合コホートの SMD 絶対値は 0 から 0.08 の間であり高い共変量の均衡が達成された。MAS_BR 及び MAS_R-GemOx の SMD 絶対値は 0 から 0.19 の間であった。小さい SMD 絶対値は、比較コホートと観察コホートである全身療法併合、BR 及び R-GemOx のそれぞれとのベースライン特性の一致度が高く、同程度の分布であることを示している。

曝露状況

タファシタマブ+LEN 併用の曝露期間中央値（9.8～10.0 ヵ月）は、全身療法併合（2.4 ヵ月）、BR（3.2 ヵ月）及び R-GemOx（2.9 ヵ月）と比較して長かった。

有効性

主要評価項目：

- OS は、タファシタマブ+LEN 併用で、全身療法併合、BR 及び R-GemOx と比較して統計学的に有意に延長し、本研究の主要評価項目を達成した。タファシタマブ+LEN 併用は全身療法併合と比較して死亡リスクを 45%低下させ（HR = 0.55）、生存期間中央値を 22.5 ヵ月延長した。

副次評価項目：

- 最良総合効果が CR 又は PR であった被験者の割合は、タファシタマブ+LEN 併用で全身療法併合、BR 及び R-GemOx と比較して高かった。
  ORR は、タファシタマブ+LEN 併用で全身療法併合及び R-GemOx と比較して、有意に高かった。
- 最良効果が CR であった被験者の割合は、タファシタマブ+LEN 併用で全身療法併合、BR 及び R-GemOx と比較して高かった。CR 率の差は、全身療法併合と比較して、タファシタマブ+LEN 併用で良好であった。
- DoR の中央値（カプランマイヤー推定値）は、タファシタマブ+LEN 併用で全身療法併合、BR 及び R-GemOx と比較して延長していた。
- EFS は、タファシタマブ+LEN 併用で全身療法併合、BR 及び R-GemOx と比較して、大幅な改善が認められた。
- PFS は、タファシタマブ+LEN 併用で全身療法併合、BR 及び R-GemOx と比較して、臨床的意味のある延長が認められた。
- TTNT は、タファシタマブ+LEN 併用で全身療法併合、BR 及び R-GemOx と比較して、大幅な延長が認められた。
- 部分集団解析においてもタファシタマブ+LEN 併用の結果が良好であることが示され、主解析の結果が裏付けられた。
- 感度分析として 11 の共変量を適用した MAS_併合_11Cov の結果は、主要評価項目及び副次評価項目を通して主解析と一貫し、主要解析対象集団で認められた結果を裏付けるものであった。
- 代替コホートバランスアプローチとして Overlap weights 法を用いた追加感度分析により、OS、ORR 及び CR の主要解析で得られた結果が確認された。

安全性

- 有害事象により試験を中止した被験者の割合は、タファシタマブ+LEN 併用で全身療法併合、BR 及び R-GemOx と比較して、数値的に高かった。

- 曝露期間は、タファシタマブ+LEN 併用で全身療法併合、BR 及び R-GemOx と比較して長かった。

主要及び副次評価項目の概要（主解析集団：9 つの共変量を用いたマッチング解析）

Endpoints	Statistics	MAS_Pool		MAS_BR		MAS_R-GemOx	
		Tafa + LEN N = 76	Systemic Therapies Pooled N = 76	Tafa + LEN N = 75	BR N = 75	Tafa + LEN N = 74	R-GemOx N = 74
Primary Endpoint							
OS	Median (95% CI) months	34.1 (18.3, NR)	11.6 (8.8, 16.1)	31.6 (18.3, NR)	9.9 (5.3, 13.7)	31.6 (18.3, NR)	11.0 (7.9, 16.8)
	HR	0.553 (0.358, 0.855)		0.418 (0.272, 0.644)		0.467 (0.305, 0.714)	
	p-value	0.0076		< 0.0001		0.0004	
Secondary Endpoints							
ORR	ORR n (%) 95% CI of ORR	51 (67.1) (55.4, 77.5)	37 (48.7) (37.0, 60.4)	50 (66.7) (54.8, 77.1)	41 (54.7) (42.7, 66.2)	51 (68.9) (57.1, 79.2)	34 (45.9) (34.3, 57.9)
	Difference of ORR (%) (95% CI)	18.42 (1.905, 34.204)		12.00 (-4.657, 28.173)		22.97 (6.285, 38.722)	
	p-value	0.0323		0.1810		0.0076	
CR rate	CR as best response n (%) 95% CI of CR rate	29 (38.2) (27.2, 50.0)	16 (21.1) (12.5, 31.9)	29 (38.7) (27.6, 50.6)	21 (28.0) (18.2, 39.6)	29 (39.2) (28.0, 51.2)	17 (23.0) (14.0, 34.2)
	Difference of CR rate (%) (95% CI)	17.11 (0.579, 32.952)		10.67 (-5.987, 26.891)		16.22 (-0.548, 32.318)	
	p-value	0.0324		0.2252		0.0501	
DoR	Median (95% CI), months	26.1 (13.9, NR)	6.6 (4.4, 11.8)	26.1 (13.9, NR)	9.2 (5.3, 12.5)	26.1 (13.9, NR)	9.5 (5.5, 13.2)
EFS	Median (95% CI), months	8.7 (5.5, 21.0)	4.1 (3.0, 5.8)	8.7 (5.5, 21.0)	5.2 (3.0, 7.9)	9.1 (5.5, 22.3)	4.0 (3.2, 6.0)
	HR (95% CI)	0.380 (0.256, 0.563)		0.464 (0.313, 0.688)		0.397 (0.272, 0.580)	
	p-value	< 0.0001		0.0001		< 0.0001	
PFS	Median (95% CI), months	12.1 (5.9, 22.5)	5.8 (3.1, 6.4)	12.1 (5.5, 22.5)	7.9 (4.3, 11.3)	14.1 (6.3, 28.0)	5.1 (3.5, 9.5)
	HR (95% CI)	0.424 (0.278, 0.647)		0.527 (0.344, 0.809)		0.433 (0.288, 0.653)	
	p-value	< 0.0001		0.0033		< 0.0001	
TTNT	Median (95% CI), months	12.5 (7.6, 24.7)	6.3 (3.3, 8.3)	12.1 (7.3, 24.7)	6.9 (4.2, 10.6)	12.5 (7.6, 28.0)	5.7 (4.0, 7.2)
	HR (95% CI)	0.461 (0.314, 0.676)		0.527 (0.357, 0.780)		0.423 (0.289, 0.619)	
	p-value	< 0.0001		0.0013		< 0.0001	
Treatment discontinuation rate due to AE	n(%)	8 (14.5)	5 (6.8)	8 (14.5)	2 (2.8)	8 (15.1)	4 (5.4)
Duration of treatment exposure	Median (Q1, Q3), months	9.8 (2.55, 27.24)	2.4 (0.97, 4.86)	9.8 (2.53,27.17)	3.2 (1.25, 4.93)	10.0 (2.53,27.30)	2.9 (1.41, 3.61)

Abbreviations: AE = adverse events; BR = bendamustine + rituximab; CI = confidence interval; CR = complete response; DoR = duration of response; EFS = event-free survival; HR ＝hazard ratio; LEN = lenalidomide; MAS = Matched Analysis Set; NR = not reached; ORR = overall response rate; OS = overall survival; PFS = progression-free survival; Q1 = first quartile; Q3 = third quartile; R-GemOx = rituximab + gemcitabine + oxaliplatin; Tafa = tafasitamab; TTNT = time to next treatment.

結論

- コホート間のベースライン特性の均衡をとるために ePS に基づく 1：1 マッチングを用いた結果、高度のコホート均衡が達成され、タファシタマブ+LEN 併用と全身療法併合、BR 及び R-GemOx の治療効果を頑健に推定することができた。
- OS の主要解析結果は、タファシタマブ+LEN 併用で、全身療法併合、BR 及び R-GemOx と比較して、統計学的に有意かつ臨床的に意味のある延長が認められた。
- イベント発生までの期間（PFS、EFS 及び TTNT）の結果は、いずれも OS の主要解析の結果を支持し、全体的な結果と一貫していた。タファシタマブ+LEN 併用と全身療法併合、BR 及び R-GemOx との間に臨床的に意味のある差が認められた。
- ORR は、タファシタマブ+LEN 併用で、全身療法併合及び R-GemOx と比較して、有意に高かった。
- CR 率は、タファシタマブ+LEN 併用で全身療法併合より有意に高かった。
- 以下の感度分析により主要評価項目である OS 及び副次評価項目の主解析が確認された。
  - 9 つのベースライン共変量に ECOG を追加し、「1 次治療抵抗性」を「1 次治療中の進行」及び「早期再発」に置き換えることで全 11 のベースライン共変量とした。
  - 代替コホートバランスアプローチとして Overlap weights 法を用いて、ベースライン特性を統計的に完全に均衡させた。
  - OS の追跡調査期間が 18 ヵ月以上の被験者を対象とした。

ASCT に不適格な R/R DLBCL 患者を対象とした本研究の結果は、タファシタマブ+LEN 併用療法により、全身療法併合、BR 及び R-GemOx と比較して、統計学的に有意かつ臨床的に意味のある転帰の改善が認められることを結論づけた。

5. XmAb5574-01 試験（参考資料、モジュール 5.3.3.2）

試験の標題：再発又は難治性慢性リンパ性白血病患者を対象に XmAb5574 の安全性、忍容性及び薬物動態を評価する第 1 相試験

本試験実施時の開発コード XmAb5574 は INCMOR 0208 に変更となった。本 2.7.6 は現在の開発コード INCMOR 0208 の医薬品一般的名称（日本名）であるタファシタマブ（遺伝子組換え）（以下、本薬）を用いて記載する。

治験実施施設及び地域：3 施設（米国）

試験期間：2010 年 ■ 月 ■ 日～2013 年 1 月 ■ 日

試験の相：第 1 相

目的

主要目的

- 今後の臨床試験のために本薬の最大耐量（MTD）及び／又は推奨用量（RD）を特定する。
- 本薬を静脈内（IV）投与したときの安全性及び忍容性のプロファイルを評価する。
- 本薬を IV 投与したときの薬物動態（PK）、薬力学（PD）及び免疫原性を評価する。

副次目的

- 本試験の患者集団での予備的な抗腫瘍活性を評価する。

探索的目的

- 本薬の安全性及び予備的有効性と投与前の CD19 B 細胞発現レベルとの関連性を評価する。
- 本薬の安全性及び予備的有効性と、ベースラインのナチュラルキラー（NK）細胞レベル及び一連の NK 細胞活性化マーカーの発現との関連性を評価する。
- 本薬により誘導される B 細胞シグナル伝達及び耐性因子の変化及び本薬の安全性及び予備的な抗腫瘍活性との関連性を評価する。
- ベースラインの免疫及びサイトカインの一塩基多型と、治療に対する反応性及び毒性との関連性を評価する。

試験デザイン

本試験は再発又は難治性の慢性リンパ性白血病（CLL）又は小リンパ球性リンパ腫（SLL）患者を対象とした本薬の多施設共同、非盲検、反復投与、単群の用量漸増試験である。用量漸増は、今後の試験のための MTD 及び／又は RD が決定される又は 12 mg/kg の用量に達するまでのいずれか早い時点まで継続することとした。被験者は 28 日間を 1 サイクルとして 2 サイクル（9 回）の投与を受け、サイクル 1 で用量制限毒性（DLT）を含む安全性を評価した。

用量漸増期間：

初期 accelerated 用量漸増フェーズでは 1 コホートで 1 例を登録し、治験薬と関連のある DLT 又は Grade 2 の毒性が認められなかった場合に次の用量段階に移行することとした。これらの所見が認められた場合には当該コホートに 2 例を追加し、当該コホート又は 3 mg/kg の用量コホートから 3 +3 の標準的な用量漸増フェーズに移行することとした。MTD に達しなかった（すなわち

DLT が 3 例中 0 例の場合又は 6 例中 1 例のみに認められた）場合に次の用量コホートに移行することとした。

有効性はサイクル 2 の 1 日目の身体検査及び臨床検査評価、サイクル 2 の終了時の身体検査、臨床検査及びコンピュータ断層撮影（CT）検査により評価した。また、サイクル 2 を終了した後に CLL の次治療を受けなかった被験者は、サイクル 2 の終了から 4、8 及び 12 週後の身体検査並びに臨床検査（及びサイクル 2 の終了から 4 週後の CT 検査）により有効性を評価した。追跡調査は最終サイクル終了後 12 週間まで 4 週毎、又は治療が必要な進行（PD）となるまで実施した。

任意の継続投与期間：

サイクル 1 終了時の全ての安全性評価で、予定された最高用量のコホートである本薬の 12 mg/kg を投与した 5 例に DLT 又はその他の許容できない毒性が発現せず、サイクル 2 の投与完了後に PD 又は許容できない毒性が発現しなかった場合、28 日毎（サイクル 4、5、6 及び 7 の 1 日目）で 4 回の本薬の単回投与を受けることができることとした。

有効性はサイクル 4、5、6 及び 7 の各 1 日目、サイクル 7 の 28 日目、サイクル 7 を完了した後の 4、8 及び 12 週の身体検査及び臨床検査、サイクル 5 の 1 日目並びにサイクル 7 の 28 日目及びサイクル 7 を完了した 4 週間後の CT 検査により評価した。

被験者数（計画時及び解析時）

25～35 例の登録を計画し、27 例が登録及び解析対象となった。

対象集団（選択基準及び除外基準の概要）

主な選択基準

以下の基準の全てを満たす患者を適格とした。

1. 疾患経過のいずれかの時点で、2008 年の CLL に関する国際ワークショップ（IWCLL 2008）ガイドライン又は世界保健機関ガイドラインに基づく CLL 又は SLL の診断基準を満たしている患者。
2. 18 歳以上の患者。
3. 治療施設で外来治療と追跡調査を受けることができる患者。
4. 治験薬の初回投与の 4 週間以上前に全ての CLL 治療（免疫抑制剤、抗腫瘍療法、ワクチン接種、免疫療法、化学療法、放射線療法等）を終了している患者。

主な除外基準

下記のいずれかの基準に該当する患者は除外した。

1. 抗 CD19 抗体（例：MDX-1342）による治療歴を有する患者。
2. 6 ヵ月以内に同種幹細胞移植による治療歴のある患者又は活動性の移植片対宿主病を有する患者。
3. 活動性のリヒター症候群を有する患者。
4. ニューヨーク心臓協会（NYHA）の心機能分類でクラス III 又は IV と診断されている患者。
5. 過去 6 ヵ月以内に心筋梗塞又は脳卒中の既往のある患者。
6. 治療を必要とする活動性のウイルス性、細菌性又は全身性真菌感染症を有する患者。
7. HIV 又は C 型肝炎の陽性が判明している患者。

8. B 型肝炎ウイルスに感染していることが判明している患者、ワクチン接種又は免疫グロブリン（IVIG）の予防 IV 投与以外の理由で B 型肝炎コア抗体又は B 型肝炎表面抗体が陽性の患者。

治験薬及び投与方法

被験薬の用法及び用量、投与期間

被験者は本薬 0.3、1、3、6、9 及び 12 mg/kg の各用量を 2 時間かけて IV 投与された。

被験者はサイクル 1 の 1、4、8、15 及び 22 日目、サイクル 2 の 1、8、15 及び 22 日目に本薬を 9 回単回投与された。投与期間は 28 日間の 2 サイクルで完了とした。任意の継続投与期間には、被験者は更に 4 回の投与を受けることができ、サイクル 4、5、6 及び 7 の 1 日目（28 日間毎）に単回投与することにより追加で 20 週間投与できることとした（総投与期間は 28 週間）。

評価項目

有効性

予備的な抗腫瘍効果の解析は、奏効率（RR）［完全奏効（CR）+結節性部分奏効（nPR）+部分奏効（PR）］、病勢コントロール率（DCR）［CR + nPR + PR+安定（SD）］、無増悪期間（TTP）及び無増悪生存期間（PFS）を評価することとした。治療効果は IWCLL 2008 ガイドライン及び米国国立がん研究所の CLL ワーキンググループ（NCI-WG CLL）1996 ガイドラインに従って判定した。

薬力学

治療中の B リンパ球枯渇の特徴及び最終サイクル終了後 12 週時点での回復の程度を評価した。

薬物動態

PK パラメータは、本薬の最高血清中濃度（C_{max}）、最高血清中濃度到達時間（T_{max}）、分布（α）及び終末相（β）の半減期、0 時間から無限大時間までの血清中濃度－時間曲線下面積（AUC_{∞}）、クリアランス（CL）、中央コンパートメントの分布容積（V1）及び末梢コンパートメントの分布容積（V2）とした。

安全性

安全性の評価項目は、治験薬投与後に発現した有害事象（TEAE）、臨床検査値（血液生化学検査、血液学的検査、凝固検査、尿検査、IVIG）、本薬に対するヒト抗ヒト抗体（HAHA）、バイタルサイン及び心電図（ECG）とした。

統計手法

被験者数の設定

本試験に組み入れる被験者数は、観察された安全性プロファイル（用量コホートあたりの被験者数及び MTD に到達するまでに必要な用量漸増の回数）により変動するが、MTD 又は RD の用量に 10 例まで認められる追加の被験者を含め、安全性評価可能な被験者約 25～35 例を計画された 6 つの用量コホートに組み入れる予定とした。

真の DLT の発現割合を 10%と仮定した場合、次用量コホートに移行する確率は 88.6%となる。真の DLT 発現割合が 50%の場合、増量の確率は 10.9%となる。

解析対象集団

有効性評価可能集団は本薬の投与を 1 回以上受け、ベースライン後の評価を 1 回以上受けた被験者とした。安全性解析対象集団は本薬の投与を 1 回以上受けた被験者とした。PK/PD 解析対象集団は、PK/PD データを有する全被験者とした。

解析方法

有効性

RR 及び DCR は、二項分布に基づく正確な両側 95%信頼区間とともに来院別及びコホート別に要約した。最良総合効果［CR、骨髄の回復が不完全な完全奏効（CRi）、nPR、PR、SD 又は PD］はコホート別に要約した。併合コホートの最良総合効果の部分集団解析には、人口統計学的特性及びベースライン特性を用いた。TTP 及び PFS は、カプランマイヤー法を用いたコホート別及び全体で推定した。

薬物動態

PK パラメータは、濃度－時間プロファイルに 2-コンパートメントモデルを当てはめて求めた。0.3 及び 1 mg/kg コホートの各 1 例は当該モデルに適合しなかったが、他 25 例のプロファイルは当該モデルに適合した。用量比例性は、0.3 及び 1 mg/kg コホートを含む全てのコホートで評価した。

安全性

安全性の評価は TEAE、重篤な有害事象（SAE）及び DLT を要約した。コホート別及び来院別の臨床検査値、バイタルサイン及び ECG の実測値及びベースラインからの変化量の要約統計量を算出した。血液学的検査では IWCLL 2008 ガイドライン、血液生化学検査及び凝固検査では NCI-CTCAE v 4.0 を用いて、本薬投与後に発現した Grade 3 以上の TEAE の発現割合をコホート別に集計した。TEAE の Grade の推移はコホート別に要約した。

結果

被験者の内訳、ベースライン及び人口統計学的特性

27 例の被験者が登録され、全例が本薬の投与を受けた。そのうち 5 例は、PD 又は DLT のため本試験を中止した。7 例は PD（4 例）、被験者の判断（2 例）又は治験責任（分担）医師の判断（1 例）により 12 週間の追跡調査を中止した。

被験者の性別は男性 66.7%（27 例中 18 例）、人種は白人 96.3%（27 例中 26 例）、平均年齢は 64 歳（範囲：4[redacted]～8[redacted]歳）であった。27 例中 25 例（92.6%）は CLL、2 例は SLL と診断され、初回診断からの期間の平均は 9.2 年（範囲：0.9～23.9 年）であった。前治療回数の平均は 4 レジメン（範囲：1～13 レジメン）であり、全ての被験者が CLL 歴のいずれかの時点で抗 CD20/B 細胞枯渇療法を受けていた。ベースライン時での IgVH 変異なし（IgVH 超変異が陰性）の被験者の割合は 89%（27 例中 24 例）、17p 欠損の割合は 37%（27 例中 10 例）であり、CLL の予後不良に関連するリスク因子の発現割合が高かった。

曝露状況

本薬の用量漸増は、治験実施計画書の計画に従って 12 mg/kg まで進めた。予定された 9 回全ての本薬の投与を受けた被験者は 27 例中 22 例（81.5%）、本薬の投与回数が 8 回以下であった 5 例の内訳は、PD 又は PD に関連する症状に基づく治験責任（分担）医師の判断による 3、6 及び 12 mg/kg コホートの各 1 例、DLT に該当した 12 mg/kg コホートの 1 例、TEAE のために投与されなかった 1 回を除き投与を完遂した 12 mg/kg コホートの 1 例であった。

12 mg/kg の継続投与期間に移行した被験者は 8 例であった。このうち 7 例は予定されていた 4 回の追加投与（合計 13 回の投与）を受け、1 例は軽度の PD のために別の臨床試験を選択したため 3 回の追加投与（合計 12 回の投与）後に中止した。

有効性

RR（IWCLL 2008 ガイドラインに基づく CT 検査の判定による任意の時点での最良効果）は全コホートで 29.6%（27 例中 PR8 例）、12 mg/kg コホートで 37.5%（16 例中 PR6 例）であった。

6、9 及び 12 mg/kg のコホートの被験者に奏効が認められた。DCR は全コホートで 88.9%（27 例中 PR8 例、SD16 例）、12 mg/kg コホートで 93.8%（16 例中 PR6 例、SD9 例）であった。

RR（NCI-WG CLL 1996 ガイドラインに基づく身体検査の判定による任意の時点での最良効果）は全コホートで 66.7%（27 例中 PR18 例）、12 mg/kg コホートで 75%（16 例中 PR12 例）であった。3、6、9 及び 12 mg/kg コホートの被験者に奏効が認められた。DCR は全コホートで 100%（27 例中 PR18 例、SD9 例）、12 mg/kg コホートでも 100%（16 例中 PR12 例、SD4 例）であった。

PD（IWCLL 2008 ガイドラインに基づく）は全コホートで 18.5%（27 例中 5 例）、内訳は 0.3 mg/kg コホート、3 mg/kg コホート及び 6 mg/kg コホートで各 1 例（100%、33.3%及び 33.3%）、12 mg/kg コホートで 2 例（12.5%）であった。PD と判定される前に死亡した被験者はいなかった。1 mg/kg 以上のコホート及び対象集団全体では、TTP は中央値に達しなかった。12 mg/kg コホートの TTP 及び PFS が最も長かった。

PD（NCI-WG CLL 1996 ガイドラインに基づく）は全コホートで 29.6%（27 例中 8 例）、内訳は 0.3 mg/kg コホート、3 mg/kg コホート及び 6 mg/kg コホートで各 1 例（100%、33.3%及び 33.3%）、12 mg/kg コホートで 5 例（31.3%）であった。PD と判定される前に死亡した被験者はいなかった。12 mg/kg コホートの TTP 及び PFS が最も長かった。

<u>薬力学</u>

リンパ球絶対数の減少は 1 例を除く全被験者に認められ、リンパ球絶対数のベースラインからの減少（任意の時点での最良効果）の中央値は 90.8%（範囲：18%～99%）であった。

<u>薬物動態</u>

PK は 2 コンパートメントモデルを示していた。本薬の 3～12 mg/kg 投与での半減期の平均は 13.5 日（コホート別では 9.5～15.0 日）で、1～3 週間の投与間隔を支持するものであった。CL の平均は 7.04 mL/day/kg（コホート別では 6.54～7.19 mL/day/kg）であり、他のヒト化モノクローナル抗体で認められた値と同程度であった。本薬の 0.3～12 mg/kg 投与（全 6 コホート）では、AUC_{∞}は用量に比例して増加したが、C_{max}は用量比例を下回る増加であった。本薬の定常状態は 9 回目の投与時までに到達していると考えられた。

<u>安全性</u>

本試験の投与量は MTD に達しなかった。最高用量である 12 mg/kg の忍容性は概ね良好であり、今後の試験の RD と考えられた。DLT は 12 mg/kg コホートの 1 件のみであり、Grade 4 の好中球減少症が 14 日間持続した。当該被験者は発熱性好中球減少症の SAE も発現しており、唯一の TEAE による中止例であった。最も高頻度に認められた TEAE の注入に伴う反応（66.7%）は本薬の初回投与開始直後の投与中に発現し、治療により回復したため投与中止には至らなかった。臨床検査に関連した Grade 3 又は 4 の TEAE は、好中球減少症、血小板減少症、貧血及び AST 増加であった。これらの事象は概ね治療を必要とすることなく回復し、中止に至ることはなかった。バイタルサイン、身体検査又は ECG では、臨床的に意義のある所見は認められなかった。ECOG-PS 及び Rai grades に顕著な変化は認められなかった。

本試験の対象集団である再発又は難治性の CLL 及び SLL 患者を考慮すると、本試験中に発現した TEAE は予測可能なものであった。

HAHA 陽性は 27 例中 8 例であった。8 例の本薬の初回投与前に採取した HAHA 検体は陽性であり、本薬の投与開始後に HAHA 抗体価が有意に上昇した被験者はいなかった。サイクル 2 の 28 日目の IgG 濃度の変化量の中央値は 24 mg/dL であり、治療期間中にわずかに低下する傾向が認められた。

結論

本薬は高リスクで前治療の回数が多い CLL 患者を対象として、忍容性及び予備的な有効性の徴候を示し、本試験は CD19 陽性 B 細胞性悪性腫瘍を対象とした第 2 相試験への開発の継続が支持される結果であった。毒性のうち、特に感染性の毒性は中程度であり、本薬は CLL 治療において有効な他剤との併用が可能となる可能性がある。

6. MOR208C201 試験（参考資料、モジュール 5.3.5.2）

試験の標題：再発又は難治性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫患者を対象とした Fc 領域を最適化した抗 CD19 抗体である MOR00208 単剤投与の前期第 2 相、非盲検、多施設共同試験

本治験実施時の開発コード MOR00208 は INCMOR 0208 に変更となった。本 2.7.6 は現在の開発コード INCMOR 0208 の医薬品一般的名称（日本名）であるタファシタマブ（遺伝子組換え）（以下、本薬）を用いて記載する。

治験実施施設及び地域：26 施設（イタリア 5 施設、スペイン 4 施設、ポーランド 4 施設、米国 4 施設、ベルギー3 施設、ドイツ 3 施設、ハンガリー3 施設）

試験期間：2013 年 4 月 23 日～2022 年 4 月 6 日

試験の相：前期第 2 相

目的

主要目的

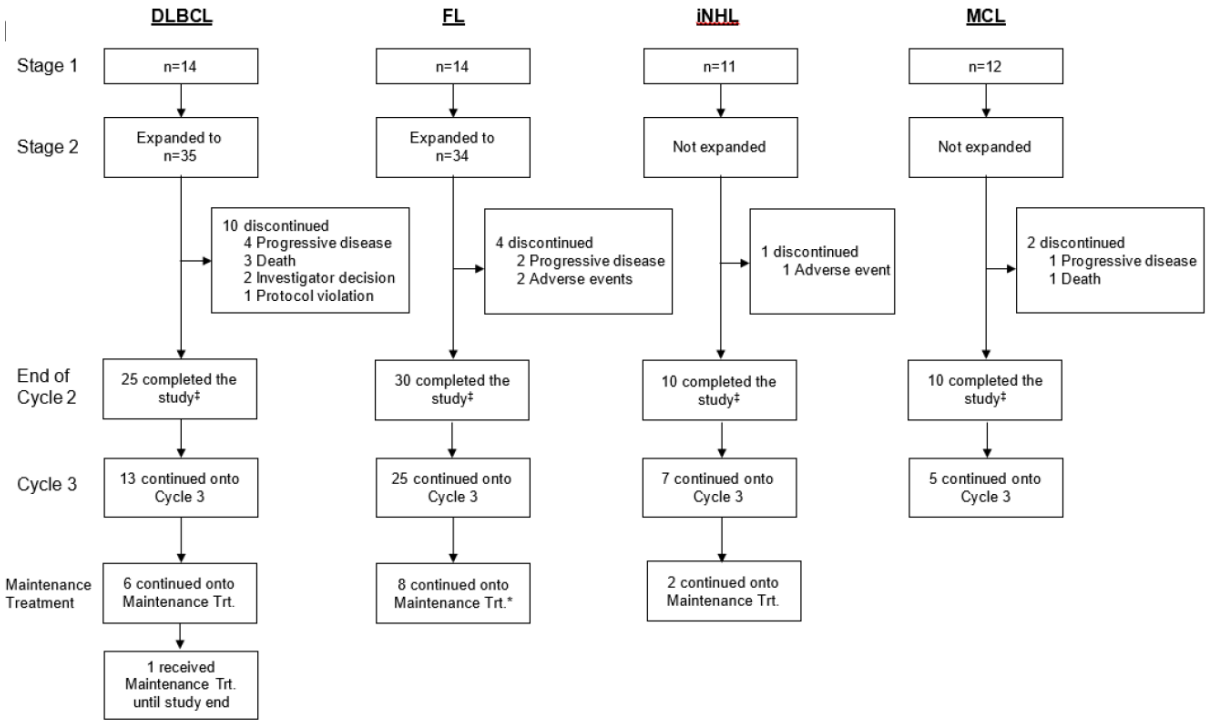
リツキシマブ（RTX）を含む 1 回以上の前治療歴を有する再発又は難治性（R/R）の成人非ホジキンリンパ腫（NHL）患者を対象に本薬単剤の抗腫瘍活性を評価する。

副次目的

1. 奏効期間を評価する。
2. 本薬の安全性及び忍容性を評価する。
3. 本薬の潜在的な免疫原性を評価する。
4. R/R NHL 患者を対象に、本薬の薬物動態（PK）及び薬力学（PD）を評価する。

試験デザイン

本治験は、本薬の有効性及び安全性を評価する多施設共同の非盲検、前期第 2 相試験である。RTX を含む 1 種類以上の前治療歴を有する R/R の成人 NHL 患者約 40～120 例を登録する予定とした。本治験では濾胞性リンパ腫（FL）、びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫（DLBCL）、マントル細胞リンパ腫（MCL）及びその他の低悪性度 NHL（iNHL）［例：辺縁帯リンパ腫（MZL）及び粘膜関連リンパ組織リンパ腫（MALT）］の 4 つの NHL サブタイプの患者を対象とした。本治験では 2 段階デザインを採用し、ステージ 1 のサイクル 2 又は 3 後の最良総合効果に応じて、ステージ 2 にさらにいずれかの NHL サブタイプを登録することとした。



‡最初の 2 サイクルの投与及びサイクル 2 終了時の評価を完了した患者を試験完了例とみなした。
* 1 例は遅れて維持療法に移行した。維持療法はサイクル 3 終了後の治療と定義した。

ステージ 1：

ステージ 1 は、NHL サブタイプ別に各 10 例（合計 40 例）以上に本薬 12 mg/kg を週 1 回 8 週間投与する計画とした。本薬を 8 週間又は 12 週間［後者は、8 週間後に安定（SD）以上が得られた患者にのみ適用］投与した後に有効性を評価した。ステージ 1 では、NHL サブタイプ別で、完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）以上の奏効が認められた患者が 2 例未満であった場合、無益と判断し当該コホートへの登録継続は中止することとした。NHL サブタイプ別に最良総合効果が CR 又は PR が 2 例以上認められた場合は、各サブタイプのコホートのステージ 2 に追加の患者を登録することとした。ステージ 1 で本薬を 8 週間投与した後に SD 以上が認められた患者は、さらに 4 週間投与することとした。

ステージ 2：

ステージ 2 は、ステージ 1 で効果が認められた各 NHL コホートに 20 例以上を追加で登録する計画とした。本薬を 8 週間投与した後に各 NHL コホートの奏効率（ORR）を評価した。ステージ 2 で本薬を 8 週間投与した後に SD 以上が認められた患者は、さらに 4 週間投与することとした。

継続（維持）投与期間：

サイクル 3 終了時に PR 以上を持続した（ステージ 1 又は 2 を問わない）患者は、進行まで本薬を継続して投与できることとし、本薬 12 mg/kg を隔週又は月 1 回で投与した。継続（維持）投与を実施する患者の適格性及び投与頻度は、治験責任（分担）医師と治験依頼者が個別に判断することとした。

治験期間は 8 週間から 12 週間とした。継続（維持）投与期間に移行した患者は進行が認められる、治験責任（分担）医師の判断又は治験が終了するまで本薬を投与した。本治験期間は全ての患者が治験終了時の来院を完了するまでとし、継続（維持）投与期間の反応性に応じて 30 ヵ月以上とした。

被験者数（計画時及び解析時）

試験全体で 120 例の組入れを予定し、113 例が登録され、うち 92 例が治験薬の投与を受けた。

ステージ 1 には FL14 例、DLBCL14 例、その他の iNHL11 例及び MCL12 例が組み入れられた。

ステージ 2 は FL34 例になるまで及び DLBCL35 例になるまで組み入れられたが、その他の iNHL 及び MCL の組入れは行われなかった。

対象集団（選択基準及び除外基準の概要）

主な選択基準

以下の基準に合致する患者を適格とした。

1. 18 歳以上の男性又は女性の患者。
2. Revised European American Lymphoma/World Health Organization（REAL/WHO）分類に基づき、以下の B 細胞リンパ腫の組織学的診断が確認されている患者。
   a. FL
   b. その他の iNHL（例：MZL 又は MALT）
   c. DLBCL
   d. MCL
3. RTX を含むレジメンを 1 回以上受けた後に進行している NHL 患者。
4. 磁気共鳴画像法（MRI）又は CT 検査で測定可能病変（1.5×1.5 cm 以上の病変を 1 つ以上有する場合と定義）が 1 つ以上認められる患者。

   例外：MCL 患者は、測定不能病変を有するが評価可能部位（骨髄、脾臓、末梢血、消化管）を有する患者を登録可能とした。
5. 自家幹細胞移植投与歴のある患者は、治験薬投与前に移植後 4 週間以上が経過し血液学的に完全に回復している患者。
6. 治験薬投与の 60 日以上前にモノクローナル抗体療法（RTX を除く）又は放射免疫療法投与を中止している患者。
7. スクリーニング来院前の少なくとも 14 日間は RTX の投与を受けておらず、RTX 投与後に効果がない又は進行が確認されている患者。
8. ベースライン時の［^{18}F］-フルオロデオキシグルコース-陽電子放出断層撮影（FDG-PET）検査［Cheson（2007）で定義された効果判定基準］が陽性の DLBCL 患者。
9. 3 ヵ月を超える生存が見込まれる患者。
10. 米国東海岸癌臨床試験グループ（ECOG）パフォーマンスステータスが 0～2 の患者。
11. スクリーニング時に以下の臨床検査値の基準を満たす患者。
    a. 好中球絶対数が 1.0×10^9/L 以上。
    b. 治験薬の初回投与前 10 日以内の輸血歴がなく、血小板数が 75×10^9/L 以上。
    c. ヘモグロビンが 8.0 g/dL 以上（輸血を受けていてもよい）。
    d. 血清クレアチニンが基準値上限（ULN）の 2 倍未満。
    e. 総ビリルビンが ULN の 2.0 倍以下。

f. アラニントランスアミナーゼ（ALT）及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）が ULN の 2.5 倍以下。

12. 妊娠可能な女性の患者は、組入れ前に妊娠検査が陰性であることを確認し、二重バリア避妊法を使用する。試験期間中及び最終投与後 3 ヵ月間、又は子宮全摘出術及び／又は卵巣摘出術、卵管結紮術を受けていることが臨床的に確認されるまで、経口避妊薬とバリア避妊法を併用する。
13. 男性の患者は、妊娠可能な女性と性交渉のある場合に試験期間中及び最終投与後 3 ヵ月間、有効なバリア法による避妊を行わなければならない。
14. 全ての治験関連手順、薬剤使用及び評価を遵守することができる患者。
15. 同意説明文書の内容を理解し、書面による同意を行うことができ、治験実施計画書を遵守することができる患者。

主な除外基準

以下のいずれかに該当する患者は本治験から除外した。

1. スクリーニング来院前 14 日以内に細胞傷害性化学療法、免疫療法、放射線療法又はその他のリンパ腫に対する治療を受けた患者、又は過去のリンパ腫に対する治療の副作用から回復していない患者。
2. スクリーニング来院前 28 日以内に治験薬の全身投与を受けた患者。
3. 抗 CD19 抗体又はフラグメントによる治療歴がある患者。
4. 過去に同種幹細胞移植を受けたことがある患者。
5. 治験薬に含まれる添加物に対する過敏症の既往又は疑いがある患者。
6. 臨床的に問題となる心血管疾患又は心不全、心筋症、既存の臨床的に意義がある不整脈、登録前 3 ヵ月以内の急性心筋梗塞、登録前 3 ヵ月以内の狭心症のある患者。
7. 肝炎の血清学的検査が陽性の患者。

   B 型肝炎（HBV）：血清検査で HBV 陽性［B 型肝炎表面抗原（HBsAg）又は総抗 B 型肝炎コア抗体（抗 HBc）が陽性と定義］の患者。抗 HBc 陽性の患者は、HBV DNA が検出されない場合に組入れ可能とした。

   C 型肝炎（HCV）：HCV RNA が陰性であることが確認されている場合を除く、HCV 血清学的検査が陽性［抗 HCV 抗体（抗 HCV）陽性と定義］の患者。
8. ヒト免疫不全ウイルス感染の既往を有する患者。
9. 治験薬投与前 4 週間以内に抗生物質の非経口投与による積極的治療を要する活動性の全身性感染症（ウイルス性、真菌性又は細菌性）を発症した患者。
10. コルチコステロイド（プレドニゾン換算で 10 mg 以下）以外の免疫抑制剤の投与を受けている患者。
11. 治験薬の初回投与前 4 週間以内に大手術又は放射線療法を受けた患者。
12. 治験責任（分担）医師が治験薬投与の妨げになると判断した全身性疾患（心血管、腎臓、肝臓等）を有する患者。
13. 中枢神経系、髄膜疾患又は硬膜外疾患（脳転移を含む）の既往歴又は臨床所見を有する患者。

14. 過去 5 年以内に別の原発性悪性腫瘍に対する積極的治療／化学療法を受けた患者（ただし、非浸潤性乳管癌、悪性黒色腫以外の皮膚癌、治療を必要としない前立腺癌及び子宮頸部上皮内がんを除く）。
15. 妊娠若しくは授乳中の女性又は許容される避妊法を使用していない妊娠可能な女性患者。
16. 治療計画を遵守しなかったことがある患者又は信頼できない可能性がある及び／又は協力的でないと考えられる患者。

治験薬及び投与方法

被験薬、用法及び用量、投与期間

本薬はインラインフィルターを使用して 12 mg/kg を点滴静注した。

患者は最大 2 サイクル、合計 8 回の投与を受けた。1 サイクルを 28 日間として、各サイクルの 1 日目、8 日目、15 日目及び 22 日目に本薬を投与した。最初の 3 回の投与では前投薬を行った。

サイクル 2 の 28 日目に SD 以上が認められた患者は、サイクル 3 の 1 日目、8 日目、15 日目及び 22 日目に本薬の投与ができることとした。PR 以上が持続した患者は、進行まで本薬を隔週又は月 1 回で投与した。治験期間は 8 週間から 12 週間とした。継続（維持）投与期間に移行した患者は進行が認められる、治験責任（分担）医師の判断又は治験が終了するまで本薬を投与した。治験期間は全ての患者が治験終了時の来院を完了するまでとし、継続（維持）投与期間の反応性に応じて 30 ヵ月以上とした。

評価項目

有効性

有効性の主要評価項目は、International Working Group の 2007 年の効果判定基準に基づく ORR（CR + PR）とした。有効性の副次評価項目は以下のとおりであった。

- SD 率
- 奏効期間（DoR）
- 無増悪期間（TTP）
- 無増悪生存期間（PFS）
- FcγRIIIa 多型及び FcγRIIa 多型で層別化した ORR の評価
- 中央判定に基づく ORR

安全性

有害事象（AE）、臨床検査値（血液生化学的検査、血液学的検査、血液凝固検査、尿検査及び抗タファシタマブ抗体）、バイタルサイン、心電図（ECG）の所見、身体検査の所見及び曝露状況に基づいて評価した。

薬物動態

ノンコンパートメント解析（NCA）を用いて、以下の PK パラメータを評価した。

初回投与時から推定されたパラメータ：

最高血清中濃度（C_{max}）、初回投与後の最終定量可能時点血清中濃度（C_{last}）、最高血清中濃度到達時間（T_{max}）、投与前のみかけのトラフ血清中濃度（C_{pd}）、0 時間から最終の定量可能な時点までの血清中濃度-時間曲線下面積（AUC_{0-t}）

最終投与から推定したパラメータ：

見かけの終末相速度定数（λ_z）及び見かけの消失半減期（$t_{½}$）

PD

B 細胞、T 細胞及び NK 細胞集団の測定値のベースラインからの絶対変化量及び変化率。

免疫原性

抗タファシタマブ抗体及び半定量的（陽性確定サンプルの抗 MOR00208 抗体価の測定）抗タファシタマブ抗体評価が発現した患者数及び割合。

統計手法

被験者数の設定

本薬に反応しない NHL サブタイプの患者の曝露を最小限に抑えるため 2 段階デザインを用いた。ステージ 1 では、無益性を判断するための正式な被験者数の推定は行わず、特定の NHL サブタイプでの無益性を適切に判定するために必要な最小限の患者数（サブタイプ別に各 10 例）とし、試験全体ではステージ 1 での各サブタイプの反応性により、40 例から 120 例の患者を登録する予定とした。いずれの NHL サブタイプでも、PR 以上が 10 例中 2 例未満の場合は、当該 NHL サブタイプでの本薬の評価を中止することとした。本薬が有効であり真の ORR が 30%であった場合、特定の NHL サブタイプでステージ 1 の後に無益性のために中止する確率は 14.9%である。

ステージ 2 では奏効例が 2 例以上の NHL サブタイプにさらに 20 例を組み入れ、各サブタイプで合計 30 例とする計画とした。NHL の種類を問わず真の ORR を 30%と仮定し、実際に観察された奏効した患者数が期待される奏効例数である 9 例と一致すると仮定すると、30 例では ORR の 95%信頼区間の下限値は 14.7%となる。なお、最大 80 例までの患者を奏効が見られた各サブタイプに同数組み入れる計画としたが、一部のコホートはステージ 1 後に無益性により中止される可能性があった。

解析対象集団

解析対象集団は以下のとおりに定義した。

- Intent-to-treat（ITT）集団：本薬の投与を 1 回以上受けた全ての患者。ベースライン後に NHL に対する奏効の評価がない患者は非奏効例とした。
- 安全性解析対象集団：治験薬の投与を 1 回以上受けた全ての患者。
- PK 解析対象集団：定量可能な血清中タファシタマブ濃度が 1 回以上得られた全ての患者（PK パラメータはデータが許す限り算出した）。

本治験の ITT 集団と安全性解析対象集団は同一であった。

解析方法

有効性

本薬の ORR は、2 サイクル目又は 3 サイクル目の終了時又は追跡調査期間に PR 又は CR の基準を満たした患者（最良総合効果が PR 又は CR であった患者）の割合で評価した。割合を算出する分母は ITT 集団の患者総数に基づく。ベースライン後に NHL に対する奏効の評価がない患者は非奏効例とした。全ての有効性の副次的評価項目は、治験責任（分担）医師の効果判定及び中央画像判定に基づいて 2 回実施した。TTP 及び PFS はカプランマイヤー法を用いて解析した。

安全性

安全性データは、AE の発現割合、臨床検査値異常の発現割合、ECG、臨床検査値及びバイタルサインのベースラインからの変化量を要約した。

PK

PK パラメータの推定は Phoenix WinNonlin を用いて行った。各規定時点の濃度及び測定又は算出した PK パラメータの記述統計量（平均値、標準偏差、%CV、中央値、最小値及び最大値）を示した。

PD

PD パラメータは、実測値、ベースラインからの絶対変化量及び変化率を来院別に要約した。

結果

被験者の内訳、ベースライン及び人口統計学的特性

本治験に組み入れられた被験者は 113 例であった。そのうち、92 例を ITT 集団及び安全性解析対象集団とした。PK 解析対象集団は 91 例であった。

ITT 集団の 92 例中 75 例（66.4%）は最初の 2 サイクルを完了し、50 例（44.2%）はサイクル 3 の投与を継続した。16 例（14.2%）は継続（維持）投与期間に移行し、1 例（0.9%）は試験終了まで投与を継続して合計で 200 週間の投与を受けた。最初の 2 サイクルの投与及びサイクル 2 終了時の評価を完了した被験者を治験完了例とした。

最初の 2 サイクルを完了する前に投与を中止した被験者は 92 例中 17 例（15.0%）であり、17 例中 7 例（41.2%）は進行のため本薬の投与を中止した。2 サイクル完了前に投与を中止した DLBCL 患者の割合は 41 例中 10 例（24.4%）であり、その他のサブタイプの患者の割合［MCL 患者 14 例中 2 例（14.3%）、FL 患者 36 例中 4 例（11.1%）、その他の iNHL 患者 11 例中 1 例（9.1%）］よりも高かった。サイクル 2 終了前に本薬の投与を中止した被験者のうち 15 例はサイクル 2 の投与及び評価を完了する前に試験を中止した。

ITT 集団 92 例の平均年齢は 65.6 歳（範囲：35～90 歳）であった。性別は男性 56 例（60.9%）、女性 36 例（39.1%）であった。NHL サブタイプ別では MCL で男性が多かった（12 例中 11 例、91.7%）が、その他のサブタイプでは性別に大きな違いはなかった。人種は白人が大半（87 例、94.6%）あった。初回診断からの期間の平均値（標準偏差）は、全体で 54.02 ヵ月（43.064 ヵ月）であり、DLBCL で最も短かった［25.64 ヵ月（22.067 ヵ月）］。スクリーニング時点でステージ IV の NHL の被験者は 92 例中 57 例（62.0%）であった。軽鎖制限が陰性の被験者は 92 例中 38 例（41.3%）であった。スクリーニング時の ECOG グレードが 0 の被験者は 56 例（60.9%）であった。

NHL の治療歴ありの被験者は 92 例（100.0%）であり全例に RTX を含む治療歴があった。3 レジメンを超える前治療を受けていた被験者は 28 例（30.4%）であった。過去の治療の内訳は手術歴なし 80 例（87.0%）、全身放射線療法歴なし 91 例（98.9%）、局所放射線療法歴なし 70 例（76.1%）であった。幹細胞移植歴ありの被験者は 13 例（14.1%）であった。

前治療レジメン数（中央値）は 2.50 レジメンであった。直近の前治療の最良総合効果で CR の被験者は 92 例中 33 例（35.9%）であった。RTX を含む最後の前治療の最良総合効果で CR の被験者は 92 例中 41 例（44.6%）であった。大半の被験者［92 例中 52 例（56.5%）］は、RTX を含む前治療無効又は奏効期間 6 ヵ月未満と定義されている RTX 抵抗性であった。直近の治療に対する奏効期間の中央値は 6 ヵ月であり、直近の治療に対する奏効期間が 6 ヵ月未満の被験者は 92 例中 35 例（38.0%）であった。

国際予後指標は DLBCL 患者の 10 例（28.6%）で high-intermediate リスク、MCL 患者の 7 例（58.3%）で MCL 国際予後指標の中等度リスクであった。FL 患者の 13 例（38.2%）は、濾胞性

リンパ腫国際予後指標の中間リスク（2 点）であった。DLBCL 患者の 19 例（54.3%）及び MCL 患者の 9 例（75.0%）は高リスクであり、FL 患者の 23 例（67.6%）は低リスクであった。その他の iNHL 患者の予後指標は算出しなかった。

FcγRIIa の遺伝子型は、全体ではヘテロ接合体遺伝子型（範囲：36.4～50.0%）の割合が最も高く、次いで高親和性多型であったが、DLBCL 患者では低親和性多型遺伝子型の割合が最も高かった（34.3%）。FcγRIIIa 多型の解析では、FL 及び MCL 患者ではヘテロ接合体遺伝子型の割合が最も高く（各 35.3%及び 50.0%）、DLBCL 患者は高親和性多型遺伝子型が 48.6%であった。低親和性遺伝子型の患者は少なかった。

曝露状況

ITT 集団の 92 例のうち 75 例は本薬の 2 サイクルの投与を完了し、44 例（47.8%）がサイクル 3 の投与を継続し、16 例（17.4%）が継続（維持）投与に移行した。6 例（6.5%）が本薬の投与を継続しており、1 例が 200 週間の投与を受けて試験を完了した。最初の 2 サイクルの本薬の投与を受け、2 サイクル終了後の評価を完了した患者を完了例とした。

有効性

治験責任（分担）医師の評価：

試験全体の最良総合効果は、CR 又は PR22 例（23.9%）であり、内訳は CR6 例（6.5%）、PR16 例（17.4%）、SD31 例（33.7%）及び PD23 例（25.0%）であった。DLBCL 患者の ORR は 9 例（25.7%）であり、CR は 2 例（5.7%）であった。FL 及びその他の iNHL 患者の ORR は 13 例（28.9%）であり、CR は 4 例（8.9%）であった。

感度分析として行った評価可能集団（ベースライン後に治療効果判定を 1 回以上受けた患者と定義）の ORR は、DLBCL 患者 36.0%、FL 及びその他の iNHL 患者 31.7%であった。

DCR は DLBCL 患者 40.0%、FL 及びその他の iNHL 患者 73.3%であった。

DoR の中央値は全てのサブグループで 24.0 ヵ月であり、DLBCL 患者で 20.1 ヵ月、FL 患者で 24.0 ヵ月であった。iNHL 患者の DoR は中央値に達しなかった。

TTP の中央値は DLBCL 患者で 3.1 ヵ月、FL 及びその他の iNHL 患者で 6.6 ヵ月であった。

12 ヵ月時点の PFS は DLBCL 患者で 34.3%、FL 及びその他の iNHL 患者で 39.7%であり、PFS の中央値は DLBCL 患者で 2.7 ヵ月、FL 及びその他の iNHL 患者で 6.6 ヵ月であった。事後解析によると RTX 抵抗性患者と非抵抗性患者の PFS は同程度であった。ベースライン時の末梢血中 NK 細胞数が 100 cells/μL を上回っていた患者では、NK 細胞数が 100 cells/μL 未満の患者よりも PFS が長かった。

FcγRIIA/IIIA 親和性の異なる変異体は ORR に重要な影響を及ぼさないと考えられた。

中央判定：

全サブタイプでの ORR は 18.5%であり、CR は 6.5%であった。ORR の治験責任（分担）医師評価と中央判定の一致を解析した結果、一致した割合は 85.9%であった。

安全性

治験薬投与後に発現した有害事象（TEAE）は 84.8%の被験者に発現した。

TEAE の 547 件のうち、大半の事象は軽度であった。主な TEAE は注入に伴う反応、疾患進行及び好中球減少症で各 13.0%、上気道感染 12.0%及び頭痛 10.9%に発現した。注入に伴う反応は 13.0%（12 例）に発現した。グレード 4 の重篤な注入に伴う反応は 1 例に発現し本薬の投与中止に至った。その他の注入に伴う反応はグレード 1 又は 2 であり、大半が初回の点滴中に認められた。グレード 3 以上の TEAE は 43.5%（40 例）に認められた。グレード別の TEAE は、グレード 5 が 9.8%、グレード 4 が 7.6%、グレード 3 が 26.1%、グレード 2 が 27.2%及びグレード 1 が

14.1%に発現した。グレード 3 以上の主な AE は、疾患進行（10.9%）、好中球減少症（9.8%）、血小板減少症（4.3%）、貧血及び肺炎（各 3.3%）であった。重篤な TEAE は 32.6%（30 例）に認められ、このうち本薬との因果関係ありと判断された重篤な TEAE は発熱性好中球減少症、陰部帯状疱疹、注入に伴う反応（呼吸困難）、骨髄異形成症候群は各 1 例（1.1%）に認められた。本治験中に死亡した被験者は 9 例（9.8%）であった。本薬との関連ありと判断された死亡に至った重篤な TEAE はなかった。本薬投与後に処置が必要となった TEAE は 36 例（39.1%）に発現した。このうち、本薬の 1 回以上の投与中断に至った TEAE が発現した患者は 26 例（28.2%）、本薬の投与中止に至った TEAE は 13 例（14.1%）に発現した。本薬の投与中止に至った主な TEAE は、疾患進行、血小板数減少及び呼吸困難であった。

本薬の投与中に抗タファシタマブ抗体価が上昇した患者は認められなかった。

PK

本薬はモノクローナル抗体で予測される典型的な PK プロファイルを示した。終末相消失半減期は、追跡期間中に十分な時間－濃度データが得られた 12 例の患者のデータを用いて 14.8 日と推定された。

初回投与時の本薬の C_{max} の平均値は 263.1 μg/mL であった。T_{max} の平均値は 5.8 時間であった。この値は、初回投与を中断した被験者の T_{max} 値に強く影響されている。AUC_{0-t} の平均値は 21942.5 h*μg/mL であった。

PD

ベースライン時（サイクル 1 の 1 日目）の B 細胞数は 0～5725×10^6/L、中央値は 59×10^6/L、平均値は 340×10^6/L であった。B 細胞数の中央値はサイクル 1 の 22 日目で 17×10^6/L、サイクル 2 の 28 日目で 14×10^6/L、サイクル 3 の 28 日目に 11×10^6/L に減少した（相対的変化率の中央値は各-56%、-76%及び-80%）。DLBCL 患者の B 細胞数の中央値はサイクル 1 の 1 日目で 29×10^6/L、サイクル 1 の 22 日目で 19×10^6/L、サイクル 2 の 28 日目で 13×10^6/L、サイクル 3 の 28 日目で 29×10^6/L であった（相対的変化率の中央値は各-36%、-59%及び-66%）。FL+iNHL 患者の B 細胞数の中央値はサイクル 1 の 1 日目で 72×10^6/L、サイクル 1 の 22 日目で 13×10^6/L、サイクル 2 の 28 日目で 13×10^6/L、サイクル 3 の 28 日目で 8×10^6/L であった（相対的変化率の中央値は各-68%、-83%及び-90%）。

ベースライン時（サイクル 1 の 1 日目）の T 細胞数は 110～3659×10^6/L、中央値は 761×10^6/L、平均値は 982×10^6/L であった。T 細胞数の中央値はサイクル 1 の 22 日目で 785×10^6/L、サイクル 2 の 28 日目で 939×10^6/L、サイクル 3 の 28 日目で 1055×10^6/L に増加した（相対的変化率の中央値は各-2%、10%及び 17%）。DLBCL 患者の T 細胞数の中央値はサイクル 1 の 1 日目で 623×10^6/L、サイクル 1 の 22 日目で 705×10^6/L、サイクル 2 の 28 日目で 890×10^6/L、サイクル 3 の 28 日目で 869×10^6/L であった（相対的変化率の中央値は各+6%、+37%及び+22%）。FL+iNHL 患者の T 細胞数の中央値はサイクル 1 の 1 日目で 955×10^6/L、サイクル 1 の 2 日目で 819×10^6/L、サイクル 2 の 28 日目で 939×10^6/L、サイクル 3 の 28 日目で 1055×10^6/L であった（相対的変化率の中央値は各-3%、8%及び 14%）。

ベースライン時（サイクル 1 の 1 日目）の NK 細胞数は 20～719×10^6/L、中央値は 166×10^6/L、平均値は 186×10^6/L であった。NK 細胞数の中央値はサイクル 1 の 22 日目で 134×10^6/L に減少したが、サイクル 2 の 28 日目には 185×10^6/L に回復し、サイクル 3 の 28 日目で 185×10^6/L のまま変化しなかった（相対的変化率の中央値は各-13%、-2%及び-6%）。DLBCL 患者の NK 細胞数の中央値はサイクル 1 の 1 日目で 139×10^6/L、サイクル 1 の 22 日目で 134×10^6/L、サイクル 2 の 28 日目で 205×10^6/L、サイクル 3 の 28 日目で 191×10^6/L であった（相対的変化率の中央値は各 18%、33%及び 2%）。FL+iNHL 患者の NK 細胞数の中央値はサイクル 1 の 1 日目で 182×10^6/L、サイクル 1 の 22 日目で 166×10^6/L、サイクル 2 の 28 日目で 204×10^6/L、サイクル 3 の 28 日目で 160×10^6/L であった（相対的変化率の中央値は各-15%、-4%及び-5%）。

免疫原性

本薬投与前のベースライン時に抗タファシタマブ抗体が陽性の患者は 92 例中 5 例（5.4%）であったが、本薬の投与開始後に陽性となったのは 1 例の 1 回のみであった。本治験中に発現又は増強された抗タファシタマブ抗体は認められず、ADA 陽性 6 検体で認められた抗体価は 320 以下と低かった。

結論

本薬単剤療法は、RTX 抵抗性患者を含む R/R 高悪性度及び低悪性度 NHL 患者で持続的な奏効を示す有望な ORR を示した。これらのデータ並びに本薬の良好な安全性及び忍容性は、B 細胞性腫瘍患者を対象とした本薬の併用療法の更なる臨床開発を支持している。

7. MOR208C202 試験（参考資料、モジュール 5.3.5.2）

試験の標題：MOR00208（ヒト化 Fc 改変抗 CD19 抗体）の再発及び難治性 B 細胞急性リンパ性白血病（B-ALL）患者を対象とした第 2a 相、単群、非盲検試験

本試験実施時の開発コード MOR00208 は INCMOR 0208 に変更となった。本 2.7.6 は現在の開発コード INCMOR 0208 の医薬品一般的名称（日本名）であるタファシタマブ（遺伝子組換え）（以下、本薬）を用いて記載する。

治験実施施設及び地域：3 施設、米国

試験期間：2013 年 4 月 ■ 日～2015 年 3 月 ■ 日（最終の被験者来院日）

試験の相：第 2a 相

目的

主要目的

本薬の単剤静脈内（IV）投与時の抗腫瘍活性を評価する。

副次目的

1. 奏効期間を評価する。
2. 本薬の安全性及び忍容性を検討する。
3. 本薬の薬物動態（PK）、薬力学及び免疫原性の可能性を評価する。

試験デザイン

本試験は再発又は難治性 B-ALL の成人患者を対象として、本薬の有効性及び安全性を評価する多施設共同、単群、非盲検、第 2a 相試験である。再発又は難治性の B-ALL の患者 30 例の登録を計画した。本試験に組み入れた最初の 5 例は、サイクル 1 の 1 日目から 2 日目の手順が完了するまで、治験実施医療機関に一晩入院する必要があった。サイクル 1 及びサイクル 2 の期間中は、各サイクル 1 日目、8 日目、15 日目及び 22 日目及びサイクル 1 の 4 日目の計 9 回投与することとした。各サイクルの終了後に疾患の状態を評価した［必要時、22 日目のコンピュータ断層撮影（CT）を用いて評価した］。継続投与では、4 週ごとに反応を評価した。

本薬の投与後の反応は、完全奏効（CR）、血球数回復が不完全な CR（CRi）、部分奏効（PR）又は進行（PD）に分類した。本薬のサイクル 2 の後に最大効果が PR となった場合、PD が認められない被験者ではさらに 2 サイクル（28 日間の各サイクルの 1 日目、8 日目、15 日目及び 22 日目に投与）、合計で最大 4 サイクルを投与することができた。更なる改善が認められない場合は、4 サイクル後に本薬の投与を中止した。本薬の最良効果が CR 又は CRi（サイクル 2、3 又は 4 後）であった被験者は、PD まで最長 3 ヵ月間又は最大 6 回まで 2 週間ごとに本薬を投与することができることとした。本薬の最終投与から約 1 週間後に全ての被験者が試験終了（EOS）来院を実施した。

被験者数（計画時及び解析時）

計画時の被験者数は 30 例であり、30 例が登録された。本薬を投与した被験者は 22 例であった。本試験を中止した被験者は 16 例、完了した被験者は 6 例であった。Intent-to-treat（ITT）解析対象集団、安全性解析対象集団及び PK 解析対象集団はそれぞれ 22 例であった。本薬の単剤療法で得られた有効性データに基づき、本試験の登録は 22 例で早期の終了となった。

対象集団（選択基準及び除外基準の概要）

主な選択基準

以下の全ての基準を満たす患者を適格とした。

1. フィラデルフィア染色体陰性 B-ALL の前治療歴があり、1 種類以上の前治療後に進行した患者。フィラデルフィア染色体陽性 B-ALL の患者は、1 種類以上のチロシンキナーゼ阻害薬に抵抗性又は不耐容の場合にのみ組み入れることができる。
2. 16 歳以上の男性又は女性の患者。患者が 18 歳未満の場合、親／後見人の文書による同意に加えて、当該患者がアセント文書の内容を理解し署名する能力がなければならない。
3. B-ALL の診断が組織学的に確定している患者。
4. B 細胞免疫表現型を有する混合表現型急性白血病患者。
5. 米国東海岸癌臨床試験グループパフォーマンス・ステータスが 2 以下の患者。
6. 総ビリルビンが 2.0 mg/dL 以下の患者。
7. アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）が基準値上限の 2.5 倍以下の患者。
8. クレアチニンが 2.0 mg/dL 以下の患者。
9. 妊娠可能な女性の場合、登録前の妊娠検査が陰性であり、治験期間中及び最終投与後 3 ヵ月間にわたりダブルバリア避妊法を使用するか、経口避妊薬とバリア避妊薬を併用することが確認されている、又は臨床的に立証された子宮全摘出術、卵巣摘出術又は卵管結紮術を受けていることが確認されている。
10. 男性の場合、妊娠可能な女性と性的活動がある場合は、治験期間中及び最終投与後 3 ヵ月間は有効なバリア避妊法を使用する。
11. 同意説明文書の内容を理解して署名することができ、治験実施計画書を遵守する能力がある患者。

主な除外基準

以下のいずれかの基準に該当する場合、対象から除外することとした。

1. 抗 CD19 抗体又はフラグメントによる治療歴を有する患者。
2. 治験薬の初回投与前 4 週間以内に抗 CD20 療法を受けた患者。
3. 3 ヵ月以内に同種幹細胞移植を受けた患者又は活動性の移植片対宿主病を有する患者。
4. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者。
5. ニューヨーク心臓協会の心機能分類が III 又は IV の患者。
6. 過去 6 ヵ月以内に脳卒中又は心筋梗塞の既往がある患者。
7. 過去にヒト免疫不全ウイルス検査（ELISA 法又はウエスタンブロット法）が陽性であった患者。
8. 肝炎の血清学的検査が陽性の患者。

   B 型肝炎ウイルス（HBV）：B 型肝炎表面抗原（HbsAg）又は抗 B 型肝炎コア抗体（抗 Hbc）陽性と定義される B 型肝炎の血清学的検査陽性を有する患者。抗 Hbc 陽性の患者は、B 型肝炎ウイルス DNA が検出されない場合に組入れ可能とする。

C 型肝炎ウイルス（HCV）：C 型肝炎血清検査陽性の患者［HCV-RNA が陰性であることが確認された場合を除き、抗 C 型肝炎ウイルス抗体（抗 HCV）陽性と定義する］。

9. 積極的な非経口治療を必要とする活動性のウイルス性、細菌性又は全身性真菌感染症を有する患者。
10. 他の原発性悪性腫瘍に対して治療薬の投与／化学療法を受けている、又は過去 5 年以内に手術、放射線、化学療法を含む治療を受けた患者（ただし、非浸潤性乳管癌、非黒色腫皮膚癌、治療を必要としない前立腺癌及び非浸潤性子宮頸癌を除く）。
11. 妊娠中又は授乳中の患者。
12. 治験薬の初回投与前 4 週間以内に大手術又は放射線療法を受けた患者。

治験薬及び投与方法

被験薬（本薬）、用法及び用量、投与期間

本薬は、滅菌水で再溶解する凍結乾燥製剤として提供された。本薬 12 mg/kg は 0.9%塩化ナトリウム注射液を含有する 250 mL 点滴バッグに希釈して点滴静注投与した。

サイクル 1 及びサイクル 2：各サイクル 1 日目、8 日目、15 日目及び 22 日目及びサイクル 1 の 4 日目の計 9 回投与。

サイクル 2 の後に PD が認められない場合：さらに 2 サイクル（28 日間の各サイクルの 1 日目、8 日目、15 日目及び 22 日目に投与）、合計で最大 4 サイクル投与。

最良効果が CR 又は CRi（サイクル 2、3 又は 4 後）の場合：PD までさらに最長 3 ヵ月間又は最大 6 回まで 2 週間ごとに本薬を追加投与することを可能とした。

評価項目

有効性

主要評価項目は奏効率（ORR）とし、本薬の投与期間中に評価された最良効果により形態学的 CR、CRi 又は PR と評価された被験者の割合と定義した。また、副次評価項目として奏効期間、血液学的再発までの期間（CR 又は CRi が最初に認められてから末梢血中に白血病芽球が再出現するまでの期間、又は骨髄中の芽球の割合が 5%超）、微小残存病変（MRD）及び alloSCT を受けた被験者数及び割合、FcγRIIa 及び FcγRIIIa 遺伝子多型により層別化した ORR を評価した。

安全性

有害事象（AE）の発現割合及び重症度、ベースライン時のリンパ芽球上の CD19 発現により層別化した AE を評価した。また、FcγRIIa 及び FcγRIIIa 遺伝子多型により層別化した AE を評価した。

薬物動態

最高血清中濃度（C_{max}）、C_{max} 到達時間（T_{max}）、0 時間から最終定量可能時点までの濃度曲線下面積（$AUC_{0\text{-}last}$）、投与前のみかけのトラフ血清中濃度（C_{pd}）を評価した。

免疫原性

抗タファシタマブ抗体を発現した被験者の数及び割合、並びに陽性が確認された検体の抗タファシタマブ抗体価を評価した。

薬力学

B 細胞、T 細胞及びナチュラルキラー（NK）細胞の測定値の絶対値及びベースラインからの変化率を評価した。

統計手法

被験者数の設定

本試験の主要目的は臨床的に意味のある ORR を推定することである。本薬の再発／難治性 ALL での臨床開発を進めるためには、単剤療法の ORR が 20%以上であることを示す必要があり、ORR が 20%の場合の 95%信頼区間（CI）は 5%～35%であり、真の ORR は 0 より大きいことが示される。

解析対象集団

本薬の投与を 1 回以上受けた全ての被験者を ITT 解析対象集団に含めた。ベースライン後の効果判定がない被験者は PD と定義して ITT 解析対象集団に含めた。

本薬の投与を 1 回以上受け、ベースライン後の安全性評価を 1 回以上受けた全ての被験者を安全性解析対象集団に含めた。本薬の投与を 1 回以上受けたが、投与後の安全性データが得られなかった被験者は安全性解析対象集団から除外した。

定量可能な血清中濃度が 1 回以上測定された全ての被験者を PK 解析対象集団に含めた。

解析方法

有効性

ITT 集団を対象として、試験期間中のいずれかの時点で得られた最良効果に基づいて本薬の ORR を推定した。さらに、ORR に対する正確な 95%CI を求めた。副次評価項目では、連続データは要約統計量、カテゴリカルデータは頻度表を用いて記述的に解析し、必要に応じて平均値又は割合の 95%CI を示した。連続量の定量的変数の要約では、被験者数（欠測値のない値）、平均値、標準偏差（SD）、中央値、最小値、最大値、第 1 四分位値及び第 3 四分位値を含めた。カテゴリカル変数、定性的変数の要約には、特定のカテゴリーに属する被験者の頻度及び割合を含めた。

安全性

安全性の解析の解析には、安全性解析対象集団を用いた。安全性データは、AE が認められた被験者の割合、臨床検査値異常の割合、並びに心電図、臨床検査値及びバイタルサインのベースラインからの変化量として要約した。

薬物動態

PK 解析対象集団の PK の要約を示した。PK パラメータは、平均値、SD、中央値、最小値及び最大値を用いて要約した。

免疫原性

免疫原性の解析には、安全性解析対象集団を用いた。

薬力学

薬力学的評価項目の解析には ITT 解析対象集団を用いた。

結果

被験者の内訳、ベースライン及び人口統計学的特性

被験者の年齢（中央値）は 52 歳（範囲：1[redacted]～7[redacted]歳）、性別は男性 12 例（54.5%）、女性 10 例（45.5%）であった。ALL の診断からの期間の平均値は 37.7 ヵ月（SD：69.77 ヵ月）、中央値は 13.0 ヵ月（範囲：1.7～322.5 ヵ月）であった。被験者の大半（68.2%）は前駆 B 細胞急性リンパ芽球性白血病であった。

曝露状況

全 22 例は少なくとも 1 回の本薬の投与を受け、ITT 解析対象集団、安全性解析集団、PK 解析対象集団に含まれた。

有効性

本薬単剤療法による客観的奏効は 22 例中 2 例（CR1 例、CRi1 例）に認められ、ORR は 9.1%（95%CI：1.1～29.2%）であった。本薬の投与開始後 1 週間以内には、末梢血中の B 細胞数及び芽球数が急速に減少した（評価可能例 13 例中 12 例）ことから、再発／難治性 B-ALL 患者の本薬単剤療法の臨床効果での初期徴候が認められた。しかし、末梢血中の B 細胞数及び芽球数減少は測定可能な臨床的ベネフィットには至らなかった。被験者の大部分が PD によりサイクル 1 中に投与を中止した。本試験では ORR が低かったため、奏効期間及び血液学的再発までの期間に関して意義のある結論を導き出すことはできなかった。奏効した被験者のうち 1 例は試験期間中の最終評価時に MRD 陰性と判定された。さらに 1 例は本薬単剤療法に奏効した後に同種骨髄移植を受けることができた。

安全性

本薬単剤療法は、再発／難治性の ALL 患者集団でおおむね安全であり、忍容性は良好と考えられた。本薬の安全性プロファイルは、過去の試験及び治験薬概要書に記載されている情報と一致していた。

注入に伴う反応は 22 例中 13 例（59%）及び疲労 22 例中 9 例（41%）に発現した。注入に伴う反応（大半がグレード 1 又は 2）は全て初回投与期間中に発現し、同日中に回復した。主な血液学的 AE は発熱性好中球減少症及び血小板減少症 22 例中 5 例（それぞれ 23%）であった。グレード 3 以上の主な TEAE は発熱性好中球減少症 22 例中 5 例（22.7%）であった。本薬との因果関係は大半で否定された。

本薬との関連ありと判定された重篤な副作用は 4 例（18%）に 5 件発現し、内訳は硬化性胆管炎、真菌感染、肺臓炎及び 2 件の腫瘍崩壊症候群であった。治験薬との関連ありの死亡は硬化性胆管炎の SAE の 1 件であり、当該症例は劇症肝不全により死亡した。本薬との因果関係は否定できないが、当該被験者は急性 A 型肝炎を発症し、以前に急性 GVHD が疑われていたことから肝不全に至る可能性があった。

バイタルサインの軽微な変化のみが認められた。臨床的に意義があると判定された ECG の結果はなかった。

薬物動態

本薬の 7 回目及び 9 回目投与前の推定定常状態における平均血清中トラフ濃度は、各約 177 μg/mL 及び約 198 μg/mL であった。定常状態での C_{max} の平均濃度は、7 回目及び 9 回目投与後で各約 457 μg/mL 及び約 443 μg/mL と推定された。

本薬の初回投与後における T_{max} の平均値は 4.46 時間であり、これは注入に伴う反応などにより初回投与を中断した被験者の T_{max} 値に強く影響を受けたと考えられた。本薬の初回投与時の C_{max} の平均濃度は約 306 μg/mL であった。

本試験ではノンコンパートメント解析を用いた終末相消失半減期、クリアランス及び $AUC_{0-\infty}$ の算出は計画せず、実施しなかった。

免疫原性

抗タファシタマブ抗体が検出された被験者はいなかった。

薬力学

末梢血中の B 細胞系細胞数は、B 細胞数及び未成熟 B リンパ芽球数の合計とした。B 細胞数は 97.5%（> 660 細胞/μL）の基準範囲を超えており、末梢性疾患を示唆していた。末梢血中 B 細胞

数／リンパ芽球数の経時的な個別変化を比較するために、全ての評価時点の細胞はベースライン値（サイクル 1 の 1 日目）に対して標準化し、対象は 13 例であった。奏効した 1 例を含む 5 例ではサイクル 1 の 1 日目の測定値がなく、3 例ではサイクル 1 の 1 日目に測定可能な B 細胞数／リンパ芽球数が得られず、また、1 例ではサイクル 1 の 1 日目のみ B 細胞数／リンパ芽球数が得られた。

1 例を除く全ての被験者では、サイクル 1 の 1 日目からサイクル 1 の 15 日目までに末梢 B 細胞／リンパ芽球数の顕著な減少が認められ、これには末梢性疾患を有する 5 例が含まれた。相対的 B 細胞／リンパ芽球枯渇の中央値は、サイクル 1 の 8 日目に 91.8%に達した。奏効した 1 例の相対的 B 細胞／リンパ芽球枯渇の中央値はサイクル 1 の 1 日目で 715 細胞/μL、サイクル 1 の 8 日目で 27 細胞/μL であり、他の被験者と比較して顕著に急速かつ持続的な枯渇が認められた。奏効した 1 例では、サイクル 1 の 1 日目の値が欠測であったが、サイクル 1 の 8 日目で 9 細胞/μL 未満であり、その後の全ての評価でごくわずかな細胞数が認められた。

結論

本薬の忍容性はおおむね良好であり、安全性プロファイルは管理可能であった。再発／難治性 B-ALL の成人患者での臨床的有効性の初期徴候が認められた。本薬は当該患者集団を対象とした細胞毒性薬との併用療法の選択肢の一つとして継続して検討する必要がある。