目次

2.5.1 製品開発の根拠 4
2.5.1.1 薬理学的分類 4
2.5.1.2 申請効能・効果の臨床的又は病態生理学的側面 5
2.5.1.3 多発性骨髄腫に対する治療の現状と問題点 6
2.5.1.4 申請効能・効果 6
2.5.1.5 臨床開発経緯 6
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 17
2.5.2.1 製剤 17
2.5.2.2 生体試料分析法 17
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 19
2.5.3.1 薬物動態 19
2.5.3.2 母集団薬物動態及び曝露-応答解析 20
2.5.3.3 薬力学 21
2.5.3.4 免疫原性 21
2.5.4 有効性の概括評価 22
2.5.4.1 併用療法の有効性の概括評価 23
2.5.4.2 単剤療法の有効性の概括評価 40
2.5.4.3 有効性と用法・用量の関係 56
2.5.5 安全性の概括評価 60
2.5.5.1 安全性データの収集及び集計・解析方法 61
2.5.5.2 併用療法試験時の曝露状況及び有害事象 62
2.5.5.3 単剤療法試験時の曝露状況及び有害事象 70
2.5.5.4 器官別又は症候群別有害事象（併用療法及び単剤療法） 74
2.5.5.5 臨床検査 85
2.5.5.6 心電図 88
2.5.5.7 部分集団の解析 88
2.5.5.8 特定の有害事象の用量反応性 89
2.5.5.9 関連のある動物毒性 89
2.5.5.10 安全性更新情報 89
2.5.5.11 世界における市販後使用経験 92
2.5.5.12 安全性の結論 92
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 96
2.5.6.1 ベネフィット 96
2.5.6.2 リスク 100
2.5.6.3 ベネフィット及びリスクのまとめ 101
2.5.7 参考文献 103

略号一覧表

略号又は略称	名称及び内容
ADA	anti-daratumumab antibody（抗ダラツムマブ抗体）
ADCC	antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity（抗体依存性細胞傷害）
ALT	alanine aminotransferase（アラニンアミノトランスフェラーゼ）
ASCT	autologous stem cell transplantation（自家造血幹細胞移植）
AST	aspartate aminotransferase（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ）
AUC_{inf}	area under the serum concentration versus time curve from time zero to infinity with extrapolation of the terminal phase（無限大時間までの血清中濃度－時間曲線下面積）
BMI	body mass index（体格指数）
Breg	regulatory B cell（制御性 B 細胞）
CDC	complement dependent cytotoxicity（補体依存性細胞傷害）
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use（欧州医薬品委員会）
CI	confidence interval（信頼区間）
CL	clearance（クリアランス）
C_{max}	maximum observed concentration（最高血清中 daratumumab 濃度）
$C_{post\text{-}infusion,max}$	predicted maximal end-of-infusion concentration（推定最大ピーク値）
CR	complete response
CrCL	creatinine clearance（クレアチニン・クリアランス）
DIRA	daratumumab-specific immunofixation reflex assay（Daratumumab 特異的免疫固定反射測定）
DPd	daratumumab-pomalidomide-dexamethasone（本剤-ポマリドミド-デキサメタゾン）
DRd	daratumumab-lenalidomide-dexamethasone（本剤-レナリドミド-デキサメタゾン）
DVd	daratumumab-bortezomib-dexamethasone（本剤-ボルテゾミブ-デキサメタゾン）
ECLIA	electrochemiluminescent immunoassay（電気化学発光免疫測定）
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
E-R	exposure - response（曝露-応答）
FDA	Food and Drug Administration（米国食品医薬品局）
GGT	γ-glutamyltransferase（γ－グルタミルトランスフェラーゼ）
HR	hazard ratio（ハザード比）
IDSMB	Independent Data Safety Monitoring Board（独立データ安全性モニタリング委員会）
IFE	immunofixation（免疫固定法）
Ig	immunoglobulin
IMiD	immunomodulatory agent（免疫調節薬）
IMWG	International Myeloma Working Group（国際骨髄腫作業部会）
IRC	Independent Review Committee（独立評価委員会）
IRR	infusion related reaction
ISS	International Staging System（国際病期分類）
ITT	intent-to-treat
Kd	carfilzomib-dexamethasone（カルフィルゾミブ-デキサメタゾン）
KRd	carfilzomib-lenalidomide-dexamethasone（カルフィルゾミブ-レナリドミド-デキサメタゾン）
LD-dex	low-dose dexamethasone（低用量デキサメタゾン）
MDSC	myeloid derived suppressor cells（骨髄由来免疫抑制細胞）
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities（医薬品規制用語集）
MM	multiple myeloma（多発性骨髄腫）
MR	minimal response
MRD	minimal residual disease（微小残存病変）
NCCN	National Comprehensive Cancer Network（米国国立総合がんネットワーク）

略号又は略称	名称及び内容
NE	not evaluable/not estimable
NK	natural killer（ナチュラルキラー）
ORR	overall response rate（全奏効率）
OS	overall survival（全生存期間）
Pd	pomalidomide and dexamethasone（ポマリドミド-デキサメタゾン）
PD	progressive disease
PFS	progression free survival（無増悪生存期間）
PFS2	progression free survival on the next line of therapy（次の抗がん剤治療での PD 又は死亡までの期間）
PI	proteasome inhibitor（プロテアソーム阻害剤）
PK	pharmacokinetic（薬物動態）
PK/PD	pharmacokinetic/pharmacodynamics（薬物動態/薬力学）
POM	pomalidomide
PPK	population pharmacokinetics（母集団薬物動態）
PR	partial response
PS	performance status
PT	preferred term（基本語）
QT	QT interval（心電図 QT 間隔）
QTcF	QT interval corrected by Fridericia formula（Fridericia 法で補正した QT 間隔）
Rd	lenalidomide-dexamethasone（レナリドミド-デキサメタゾン）
sCR	stringent complete response
SD	stable disease
SOC	System Organ Class（器官別大分類）
SPEP	serum protein electrophoresis（血清蛋白電気泳動法）
$t_{1/2}$	half-life（消失半減期）
Treg	regulatory T cell（制御性 T 細胞）
TTP	time to progression（無増悪期間）
ULN	upper limit of normal（基準値上限）
Vd	bortezomib-dexamethasone（ボルテゾミブ-デキサメタゾン）
VGPR	very good partial response
VMP	bortezomib -melphalan-prednisone（ボルテゾミブ，メルファラン及び prednisone/プレドニゾロン）
VTd	bortezomib -thalidomide-dexamethasone（ボルテゾミブ-サリドマイド-デキサメタゾン）

2.5.1　製品開発の根拠

2.5.1.1　薬理学的分類

ダラツムマブ（遺伝子組換え）（以下本剤）は，CD38 を特異的に認識する完全ヒト型 IgG1κ モノクローナル抗体である。 CD38 分子は，骨髄腫細胞，リンパ腫，白血病を含む造血器腫瘍において高いレベルで発現しており，その他の細胞や組織においても様々なレベルで発現している。本剤は，多発性骨髄腫（以下 MM）を含む CD38 分子 を発現している腫瘍の治療薬として開発中である。

2.5.1.1.1　本剤の作用機序

本剤は，高い親和性で CD38 に結合し，抗体依存性細胞傷害（ADCC），補体依存性細胞傷害（CDC），抗体依存性細胞貪食（ADCP），及び Fcγ 受容体結合を介するアポトーシス誘導[1)] などの多くの作用機序を有する。また，新たに本剤が免疫調節作用を有することが明らかにされた[2)]（図 2.5.1-1）。

本剤による ADCC 及び CDC の誘導は，骨髄ストローマ細胞の有無にかかわらず腫瘍を維持する骨髄微小環境において MM の腫瘍細胞死を効果的に誘導することが示されている[3)]。また，MM 患者の骨髄単核細胞を用いた *in vitro* 試験により，本剤をレナリドミド又はボルテゾミブのいずれか一方又は両方と併用すると，腫瘍細胞死が増加することが示された[4)]。さらに，ポマリドミド又はレナリドミドの併用による CD38 発現のアップレギュレーションにより，本剤を含む抗 CD38 抗体の活性を増強する可能性がある[5)]。

また，新たに明らかにされた本剤の免疫調節作用について，フローサイトメトリーを用いた循環免疫細胞に関する詳細な解析により，本剤は CD8 陽性及び CD4 陽性 T 細胞数の大幅な増加を誘導することが示された。また，次世代シークエンサーを用いて，T 細胞受容体の塩基配列を評価するクローン性解析から，奏効した被験者における個々の T 細胞毎の有意なクローン性増殖が明らかになり，T 細胞の増殖が骨髄腫細胞の除去に寄与していることが示唆された。T 細胞のクローン性増殖が引き起こされる機序を評価するために，さらに解析を実施したところ，本剤を投与された患者では，制御性 T 細胞（Treg），CD38 陽性の骨髄由来免疫抑制細胞（MDSC）及び制御性 B 細胞（Breg）の速やかかつ持続的な除去が認められた。特定された CD38 陽性 MDSC や Breg は， CD38 陰性 MDSC や Breg よりも免疫抑制作用が高く[2)]，本剤投与によるこれらの細胞除去は，T 細胞のクローン増殖，ヘルパーT 細胞及び細胞障害性 T 細胞の増加，並びに T 細胞の免疫応答と関連しており，免疫調節作用における本剤の新たな機序が示唆された。さらに，本剤は CD38 の酵素活性を調節することが可能で，腫瘍の微小環境において免疫抑制性に働くアデノシンを減少させる可能性も示されている[6)]。

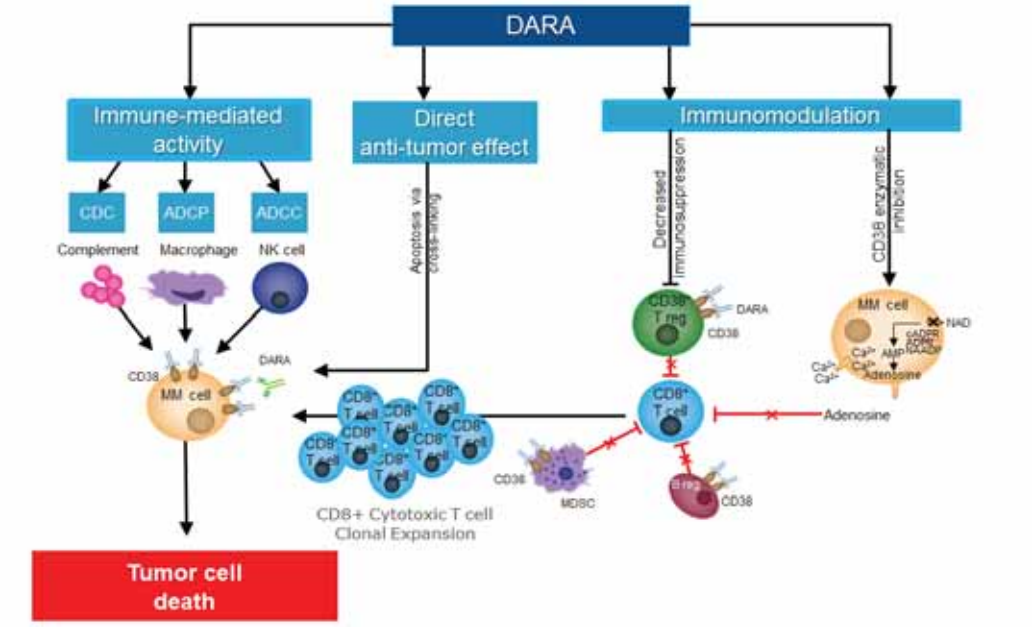


図 2.5.1-1 ダラツムマブの作用機序

2.5.1.2　申請効能・効果の臨床的又は病態生理学的側面

厚生労働省統計表データベース「平成 26 年患者調査」「C 90.0，多発性骨髄腫」によれば，2014 年時点での本邦における MM の総患者数は約 18,000 人と推定されている[7]。また，国立がん研究センターがん情報サービスによるがん罹患データによれば，本邦における MM の年間罹患数は 6,877 人（2012 年），死亡数は 4,185 人（2014 年）と推定され，人口の高齢化に伴い，罹患数，死亡数ともに増加傾向である[8),9)]。同センターのがん統計予測によると，2016 年の罹患数予測は 8,700 人，死亡数予測は 4,200 人である[8)]。

MM は，B リンパ球から分化した形質細胞の腫瘍で，その産物である単クローン性免疫グロブリン（M 蛋白）の産生や，貧血を主とする造血障害，易感染性，腎障害，溶骨性変化などの多彩な臨床症状を呈する疾患である[9)]。発症は比較的緩徐で，骨痛や腰痛を初発症状とすることが多く，日本骨髄腫学会によると，初診時年齢は 66 歳（中央値）である。MM の診断に最も広く用いられている基準は，1）骨髄におけるクローナルな形質細胞の増加（10%以上），または生検で確認された骨もしくは髄外形質細胞腫の存在， かつ，2）骨髄腫診断事象（形質細胞腫瘍に関連した臓器障害及び進行するリスクが高いバイオマーカーからなる）を 1 項目以上満たすもの，である[10)]。

MM は，腫瘍内ゲノムの不均一性に特徴付けられる疾患であり，個々の薬剤に異なる感受性を示す種々のサブクローンの存在が腫瘍の進展と薬剤抵抗性に関与しているとされる[11)]。このため初期治療による効果は一時的であり，多くは寛解と再発を繰り返し[12)]，いずれ難治性の病態へと移行し，最終的には死亡に至る[13)]。

2.5.1.3　多発性骨髄腫に対する治療の現状と問題点

治療対象症例に対しては，一般に自家造血幹細胞移植を伴う大量化学療法の適応症例か非適応症例か，もしくは再発又は難治症例であるかによって異なった治療戦略が選択される[9)]。

移植適応症例では，推奨される導入療法後に末梢血幹細胞採取を行い，自家造血幹細胞移植を併用した大量メルファラン療法を行う。推奨される導入療法としては，高い奏効が期待できるボルテゾミブとデキサメタゾン併用の導入療法があり，3～4 コース施行後に自家末梢血幹細胞採取と保存を行う。

移植非適応症例では，推奨される導入療法を施行し，奏効すれば無治療経過観察または臨床試験による維持療法を行うことが推奨されている。推奨される導入療法としては，メルファラン，プレドニゾロン，及びボルテゾミブ併用療法もしくはメルファラン，プレドニゾロン，及びサリドマイド併用療法などがある（初発例に対するサリドマイドの使用は保険適応外）。ただし，米国国立総合がんネットワーク（以下 NCCN）の最新版のガイドライン（2016 年 11 月時点）では，メルファランは，その血液毒性の高さから推奨薬剤からは除外されており，推奨される導入療法として，ボルテゾミブ/シクロホスファミド/デキサメタゾン併用療法やレナリドミド/低用量デキサメタゾン併用療法などが挙げられている[14)]。

再発又は難治症例に対しては，初回治療の最終投与日から 6 カ月以上経過しての再発・再燃であれば，初回治療に対する感受性が残存する可能性があり，初回治療と同じレジメンで再治療することも選択されるが，基本的にはボルテゾミブ，レナリドミド，又はサリドマイド等の薬剤を中心とした救援療法が主体となっている[9)]。加えて，NCCN ガイドラインでは，本剤を含め，ポマリドミド，パノビノスタット，カルフィルゾミブ，エロツズマブ，及びイキサゾミブ（国内未承認）等の新規薬剤も推奨されている[14)]。

なお，2015 年 3 月 26 日に，免疫調節薬のひとつであるポマリドミドが承認され，2015 年 7 月 3 日には，新規の作用機序としてヒストン脱アセチル化酵素阻害作用を有するパノビノスタットが承認された。さらに，2016 年 7 月 4 日には，新規のプロテアソーム阻害剤であるカルフィルゾミブが承認され，同年 9 月 28 日には，細胞表面糖蛋白である SLAMF7 に対するヒト化モノクローナル抗体であるエロツズマブが承認された。しかしながら，これらの新規薬剤をもっても MM は依然として治癒には至らない。

したがって，MM に対する治療の多様性は重要であり，従来とは異なる作用機序の新規薬剤が強く望まれる。

2.5.1.4　申請効能・効果

本申請の効能・効果（案）は，再発又は難治性の多発性骨髄腫である。

2.5.1.5　臨床開発経緯

2.5.1.5.1　海外の臨床開発

海外では，本剤単剤療法の開発として，2008 年 3 月から 2 レジメン以上の治療歴を有する再発又は難治性の MM 患者を対象とした本剤単剤療法の第 I/II 相試験（GEN501 試験），2013 年 9

月からプロテアソーム阻害剤及び免疫調節薬を含む 3 レジメン以上の前治療歴を有する，又はプロテアソーム阻害剤及び免疫調節薬の両剤に難治性の MM 患者を対象とした本剤単剤療法の第 II 相試験（MMY2002 試験）を実施した。良好なベネフィット・リスクバランスが確認されたこれらの試験結果に基づき，米国では 2015 年 11 月に「プロテアソーム阻害剤及び免疫調節薬を含む 3 レジメン以上の前治療歴を有する，又はプロテアソーム阻害剤及び免疫調節薬の両剤に難治性の MM」を効能・効果として迅速承認（Accelerated approval）を取得し，欧州では 2016 年 5 月に「プロテアソーム阻害剤及び免疫調節薬を含む前治療歴を有し，直近の治療に対して疾患進行を示した再発又は難治性の MM」を効能・効果として条件付き承認（Conditional approval）を取得した。また，本剤と他の抗悪性腫瘍薬との併用療法の開発として，再発又は難治性の MM 患者を対象に，2014 年 6 月からレナリドミドとデキサメタゾン（以下 Rd）への上乗せ効果を検討する第 III 相国際共同試験［54767414MMY3003 試験（以下 MMY3003 試験）］，2014 年 9 月からボルテゾミブとデキサメタゾン（以下 Vd）への上乗せ効果を検討する第 III 相試験［54767414MMY3004 試験（以下 MMY3004 試験）］を実施した。両試験において無増悪生存期間（PFS）を主要評価項目とした中間解析の結果，本剤を含む併用群の優越性が示され，安全性及び忍容性が確認されたことから，米国では 2016 年 11 月，欧州では 2017 年 4 月に「1 回以上の前治療歴を有する MM」を効能・効果として承認を取得した。未治療の MM に対しては，2015 年 1 月から造血幹細胞移植を伴う大量化学療法が非適応の未治療の MM 患者を対象に，ボルテゾミブ，メルファラン及び prednisone/プレドニゾロン（VMP）への上乗せ効果を検討する第 III 相国際共同試験（54767414MMY3007 試験），2015 年 3 月から Rd への上乗せ効果を検討する第 III 相試験（54767414MMY3008 試験）を実施中である。

2.5.1.5.2　国内の臨床開発

国内では 2014 年 4 月から再発又は難治性の MM 患者を対象とした単剤療法の第 I 相試験［54767414MMY1002 試験（以下 MMY1002 試験）］，2015 年 8 月から再発又は難治性の MM 患者を対象に Vd への上乗せ効果を検討した第 Ib 相試験［54767414MMY1005 試験（以下 MMY1005 試験）］を実施した。日本人における本剤単剤療法及び本剤，ボルテゾミブ及びデキサメタゾン（DVd） 療法を検討したこれらの試験では，忍容性及び安全性が確認され，有効性は日本人でも期待できると考えられた。更に，上述の再発又は難治性の MM 患者を対象に Rd への上乗せ効果を検討した第 III 相国際共同試験（MMY3003 試験）に参加し，日本人での有効性及び安全性を確認した。未治療の MM に対しては，上述の造血幹細胞移植を伴う大量化学療法非適応の未治療の MM 患者を対象に VMP への上乗せ効果を検討する第 III 相国際共同試験（54767414MMY3007 試験）に参加するとともに，Rd への上乗せ効果を検討する国内第 Ib 相試験（54767414MMY1006 試験）を実施中である。

2.5.1.5.3　臨床データパッケージ

本申請の臨床データパッケージは，評価資料 6 試験及び参考資料 2 試験で構成した。評価資料 6 試験の内訳は，国内第 I 相試験 1 試験，国内第 Ib 相試験 1 試験，国際共同第 III 相試験 1 試験，

海外第 I／II 相試験 1 試験，海外第 II 相試験 1 試験及び海外第 III 相試験 1 試験である。また，参考資料は，海外第 Ib 相試験 1 試験及び海外第 I/II 相試験 1 試験である（表 2.5.1-1）。

本申請に含めたすべての臨床試験は，ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則に従い，日米 EU 医薬品規制調和国際会議（ICH）の医薬品の臨床試験の実施基準（GCP），適用される規制要件を順守し，それぞれの治験実施計画書に従って実施及び報告された。

表 2.5.1-1 臨床データパッケージに含めた試験の概要

試験番号（資料区分） ／実施地域	試験デザイン 対象患者	被験者数*	用法・用量
本剤単剤療法			
MMY2002（評価資料） 海外	第 II 相，非盲検，多施設共同 PI 及び IMiD を含む 3 レジメン以上の前治療歴を有する，又は PI 及び IMiD の両剤に対して治療抵抗性を示す MM 患者	124 例 本剤 8 mg/kg：18 例 本剤 16 mg/kg：106 例	1 サイクル：28 日間 Part 1（第 I/II 相試験用製剤）： 本剤 8 mg/kg を各サイクルの Day 1 に 4 週間隔で持続静脈内投与。又は本剤 16 mg/kg をサイクル 1 及び 2 の Day 1，8，15 及び 22 に 1 週間隔，サイクル 3～6 は Day 1 及び 15 に 2 週間隔，サイクル 7 以降は Day 1 に 4 週間隔で持続静脈内投与 Part 2（第 III 相試験用製剤）： 本剤 16 mg/kg をサイクル 1 及び 2 の Day 1，8，15 及び 22 に 1 週間隔，サイクル 3～6 は Day 1 及び 15 に 2 週間隔，サイクル 7 以降は Day 1 に 4 週間隔で持続静脈内投与 Part 1 及び 2 疾患進行若しくは許容できない毒性が認められる又は治験薬投与中止基準に合致するまで継続
GEN501（評価資料） 海外	第 I/II 相，非盲検，非ランダム化，多施設共同 2 レジメン以上の前治療歴を有する再発又は難治性の MM 患者	104 例 Part 1 本剤 0.005～24 mg/kg：32 例 Part 2 本剤 8 mg/kg：30 例 本剤 16 mg/kg：42 例	Part 1（第 I/II 相試験用製剤）：本剤 0.005～24 mg/kg を初回投与後 3 週間ウォッシュアウトし，1 週間隔で 6 週間，計 7 回持続静脈内投与 Part 2（本剤 8 mg/kg は第 I/II 相試験用製剤，本剤 16 mg/kg は第 I/II 相試験用製剤又は第 III 相試験用製剤）：本剤 8 mg/kg を 1 週間隔で 8 週間，2 週間隔で 16 週間，それ以降は 4 週間隔で持続静脈内投与。又は，本剤 16 mg/kg を初回投与後 3 週間ウォッシュアウトし，1 週間隔で 7 週間，2 週間隔で 14 週間，それ以降は 4 週間隔で持続静脈内投与 Part 1：8 週間 Part 2：96 週間又は許容できない毒性若しくは疾患進行が認められるまで継続

試験番号（資料区分）／実施地域	試験デザイン 対象患者	被験者数*	用法・用量
MMY1002（評価資料） 国内	第 I 相，非盲検，非ランダム化，用量漸増，多施設共同 2 レジメン以上の前治療歴を有する再発又は難治性の MM の日本人患者	9 例 本剤 8 mg/kg：4 例 本剤 16 mg/kg：5 例	本剤 8 mg/kg 又は 16 mg/kg 第 1 期： 投与頻度の高いレジメンで Week 9 まで持続静脈内投与［初回投与（Week 0）後，3 週間ウォッシュアウトし，続いて 1 週間隔で Week 8 まで 6 回投与（計 7 回投与）］ 第 2 期：1 サイクル：28 日間 第 1 期に比べ投与頻度の低いレジメンで Week 10 以降持続静脈内投与 サイクル 1～4：2 週間隔で投与 サイクル 5 以降：4 週間隔で投与 疾患進行若しくはコントロール不能な有害事象が認められる又は治験薬投与中止規準に合致するまで継続
他の抗悪性腫瘍薬との併用療法			
MMY3003（評価資料） 国際共同	第 III 相，ランダム化，非盲検，実薬対照，多施設共同，並行群間比較 1 レジメン以上の前治療歴を有し，前治療で IMWG の治療効果判定規準に基づく治験担当医師の判定で PR 以上を達成し，直近の前治療以後に PD と評価された再発又は難治性の MM 患者 レナリドミドに対して治療抵抗性を示す患者を除外	569 例（日本人 36 例） DRd 群：286 例（日本人 21 例） Rd 群：283 例（日本人 15 例）	1 サイクル：28 日間 DRd 群： 本剤 16 mg/kg をサイクル 1 及び 2 は Day 1，8，15 及び 22 に 1 週間隔，サイクル 3～6 は Day 1 及び 15 に 2 週間隔，サイクル 7 以降は Day 1 に 4 週間隔で持続静脈内投与 レナリドミド及びデキサメタゾンを Rd 群と同じ用法・用量で投与 Rd 群： レナリドミドを CrCL >60 mL/min の被験者には 25 mg を，CrCL 30～60 mL/min の被験者には 10 mg を各サイクルの Day 1～21 に経口投与 デキサメタゾン総投与量 40 mg/週を静脈内又は経口投与［75 歳を超える又は過少体重（BMI：18.5 未満）の被験者にはデキサメタゾンを 20 mg/週で投与可］ 疾患進行若しくは許容できない毒性が認められる又は治験薬投与中止基準に合致するまで継続

試験番号（資料区分） ／実施地域	試験デザイン 対象患者	被験者数*	用法・用量
MMY3004（評価資料） 海外	第 III 相，ランダム化，非盲検，実薬対照，多施設共同 1 レジメン以上の前治療歴を有し，前治療で IMWG の治療効果判定規準に基づく治験担当医師の判定で PR 以上を達成し，直近の前治療以後に PD と評価された再発又は難治性の MM 患者 ボルテゾミブ又は他の PI に対して治療抵抗性を示す患者を除外	498 例 DVd 群：251 例 Vd 群：247 例	1 サイクル：サイクル 1～8 は 21 日間，サイクル 9 以降は 28 日間 DVd 群： サイクル 1～8（DVd 療法）： 本剤 16 mg/kg をサイクル 1～3 は Day 1，8 及び 15 に 1 週間隔，サイクル 4～8 は Day 1 に 3 週間隔で持続静脈内投与 ボルテゾミブ及びデキサメタゾンを Vd 群と同じ用法・用量で投与 サイクル 9 以降（本剤のみ投与）： 本剤 16 mg/kg を Day 1 に 4 週間隔で持続静脈内投与 DVd 療法は最大 8 サイクル（8 サイクル実施後は本剤投与を疾患進行若しくは許容できない毒性が認められる又は治験薬投与中止基準に合致するまで継続） Vd 群（Vd 療法）： ボルテゾミブ 1.3 mg/m^2 を各サイクルの Day 1，4，8 及び 11 に皮下投与 デキサメタゾン総投与量 80 mg/週を各サイクルの最初の 2 週間に静脈内又は経口投与［75 歳を超える，過少体重（BMI：18.5 未満），コントロール不良の糖尿病又はステロイド療法に忍容性がない若しくは有害事象を発現した被験者には，デキサメタゾンを 20 mg/週で投与可］ Vd 療法は最大 8 サイクル（8 サイクル実施後は疾患進行又は治験薬投与中止基準に合致するまで観察）

試験番号（資料区分） ／実施地域	試験デザイン 対象患者	被験者数*	用法・用量
MMY1005（評価資料） 国内	第 Ib 相，非盲検，非ランダム化，多施設共同 再発又は難治性の MM の日本人患者	8 例	1 サイクル：サイクル 1～8 は 21 日間，サイクル 9 以降は 28 日間 サイクル 1～8（DVd 療法）： 本剤 16 mg/kg をサイクル 1～3 は Day 1，8 及び 15 に 1 週間隔，サイクル 4～8 は Day 1 に 3 週間隔で持続静脈内投与 ボルテゾミブ 1.3 mg/m^2 を各サイクルの Day 1，4，8 及び 11 に皮下投与 デキサメタゾン 20 mg を各サイクルの Day 1，2，4，5，8，9，11 及び 12（サイクル 1～3 は Day 15 も含む）に静脈内又は経口投与［75 歳を超える，過少体重（BMI：18.5 未満），コントロール不良の糖尿病又はステロイド療法に忍容性がない若しくは有害事象を発現した被験者には，デキサメタゾンを 20 mg/週で投与可］ ボルテゾミブ及びデキサメタゾンは最大 8 サイクル サイクル 9 以降（本剤のみ投与）： 本剤 16 mg/kg を Day 1 に 4 週間隔で持続静脈内投与 疾患進行若しくは許容できない毒性が認められる又は治験薬投与中止基準に合致するまで継続

試験番号（資料区分） ／実施地域	試験デザイン 対象患者	被験者数*	用法・用量
GEN503（参考資料） 海外	第 I/II 相，非盲検，多施設共同 第 I 相部分：用量漸増 第 II 相部分：維持用量 第 I 相：2～4 レジメンの前治療後に再発した MM 患者 第 II 相：1 レジメン以上の前治療歴を有し，1 レジメン以上の前治療で IMWG の治療効果判定規準に基づく PR 以上を達成し，直近の前治療以後に PD と評価された MM 患者	45 例 第 I 相 本剤 2～16 mg/kg：計 13 例 第 II 相 本剤 16 mg/kg：32 例	1 サイクル：28 日間 第 I 相部分： 本剤 2，4，8 又は 16 mg/kg をサイクル 1～2 は 1 週間隔（Day 1，8，15 及び 22），サイクル 3～6 は 2 週間隔（Day 1 及び 15），サイクル 7 以降は 4 週間隔（Day 1）で持続静脈内投与。第 I 相部分でのみ，初回投与前日に本剤の前投薬を実施した。レナリドミド 25 mg を各サイクルの Day 1～21 に経口投与し，デキサメタゾンは総投与量 40 mg/週を静脈内又は経口投与（サイクル 1 の最初の週は 20 mg/週を静脈内投与）。治験実施計画書改訂 5 版以降，75 歳を超える又は過少体重（BMI：18.5 未満）の被験者にはデキサメタゾンを 20 mg/週で投与することを可とした。 第 II 相： 本剤 16 mg/kg をサイクル 1 及び 2 は Day 1，8，15 及び 22 に 1 週間隔，サイクル 3～6 は Day 1 及び 15 に 2 週間隔，サイクル 7 以降は Day 1 に 4 週間隔で持続静脈内投与 レナリドミド 25 mg を各サイクルの Day 1～21 に経口投与 デキサメタゾンは総投与量 40 mg/週を静脈内又は経口投与［治験実施計画書改訂 5 版以降，75 歳を超える又は過少体重（BMI：18.5 未満）の被験者にはデキサメタゾンを 20 mg/週で投与可］ 疾患進行又は許容できない毒性のいずれかが認められるまで継続

試験番号（資料区分） ／実施地域	試験デザイン 対象患者	被験者数*	用法・用量
MMY1001（参考資料） 海外	第 Ib 相，非盲検，非ランダム化，多施設共同 DPd 群： レナリドミド及びボルテゾミブを含む 2 レジメン以上の前治療歴を有する再発又は難治性の MM 患者 DVd 及び DVTd 群：多発性骨髄腫と初めて診断された患者（移植の適否は不問） DVMP 群：多発性骨髄腫と初めて診断され，高用量化学療法による造血幹細胞移植の対象でない患者	全体：133 例 DPd 群：103 例 DVd 群：6 例 DVTd 群： 12 例 DVMP 群：12 例	1 サイクル：28 日間 DPd 群： 本剤 16 mg/kg をサイクル 1 及び 2 は Day 1，8，15 及び 22 に 1 週間隔，サイクル 3～6 は Day 1 及び 15 に 2 週間隔，サイクル 7 以降は Day 1 に 4 週間隔で持続静脈内投与 ポマリドミド 4 mg を各サイクルの Day 1～21 に経口投与 デキサメタゾンは総投与量 40 mg/週（≤75 歳）又は 20 mg/週（>75 歳）を静脈内又は経口投与 DPd 群は疾患進行が認められるまで継続 DVd 及び DVTd 群： 21 日間を 1 サイクルとし，本剤 16 mg/kg をサイクル 1～2 は 1 週間隔（Day 1，8 及び 15），サイクル 3 以降は 3 週間隔（Day 1）で持続静脈内投与。ボルテゾミブ 1.3 mg/m^2 をサイクル 1～4 は Day 1，4，8 及び 11 に，サイクル 5 以降は Day 1 及び 8 に皮下投与。デキサメタゾン 20 mg をサイクル 1～2 は Day 1，2，4，5，8，9，15 及び 16 に，サイクル 3～4 は Day 1，2，4，5，8，9，11 及び 12 に，サイクル 5 以降は Day 1，2，8 及び 9 に静脈内又は経口投与。 DVTd 群では上記に加えサリドマイド 100 mg/日を連日投与。 DVd 群及び DVTd 群は最大 18 サイクル又は移植の適応となるまで継続 DVMP 群： 42 日間を 1 サイクルとし，本剤 16 mg/kg をサイクル 1 は 1 週間隔（Day 1，8，15，22，29 及び 36），サイクル 2 以降は 3 週間隔（Day 1 及び 22）で持続静脈内投与。ボルテゾミブ 1.3 mg/m^2 をサイクル 1 は Day 1，4，8，11，22，25，29 及び 32 に，サイクル 2 以降は Day 1，8，22 及び 29 に皮下投与。メルファラン 9 mg/m^2 を Day 1～4 に経口投与。Prednisone 60 mg/m^2 を Day 1～4 に静脈内又は経口投与。 DVMP 群は最大 9 サイクルまで継続

*登録又はランダム割付けされた被験者数

2.5.1.5.4 規制当局によるガイダンス及び助言

2.5.1.5.4.1 海外規制当局との協議

本剤の開発に際し，[redacted]年[redacted]月に米国食品医薬品局（以下 FDA）と，[redacted]年[redacted]月には欧州医薬品委員会（以下 CHMP）との相談を実施し，[redacted]について助言を得た。また，FDA からは，[redacted]を確認した。本助言を踏まえ，[redacted]に着手した。[redacted]に関する相談を，[redacted]年[redacted]月に FDA と，[redacted]年[redacted]月に CHMP と実施した。EU においても，[redacted]を確認した。また，[redacted]と合意した。

2.5.1.5.4.2 医薬品医療機器総合機構との協議

国内における本剤の開発においては，医薬品医療機器総合機構（PMDA）と医薬品[redacted]相談（オーファン以外）を[redacted]年[redacted]月に実施し，[redacted]に関する助言を得た（薬機審長発 第[redacted]号）。[redacted]という助言に基づき，[redacted]を計画した。

参考文献

1） Overdijk MB, et al. The therapeutic CD38 monoclonal antibody daratumumab induces programmed cell death via Fcγ receptor–mediated cross-linking. J Immunol. 2016;197:807-13.

2） Krejcik J, et al. Daratumumab depletes CD38+ immune-regulatory cells, promotes T-cell expansion, and skews T-cell repertoire in multiple myeloma. Blood. 2016; 128:384-94.

3） de Weers M, et al. Daratumumab, a Novel Therapeutic Human CD38 Monoclonal Antibody, Induces Killing of Multiple Myeloma and Other Hematological Tumors. J Immunol. 2011; 186:1840-8

4） van der Veer MS, et al. The therapeutic human CD38 antibody daratumumab improves the anti-myeloma effect of newly emerging multi-drug therapies. Blood Cancer J. 2011; 1:e41.

5） Boxhammer R, et al. Effect of IMiD Compounds on CD38 Expression on Multiple Myeloma Cells: MOR202, a Human CD38 Antibody in Combination with Pomalidomide. J Clin Oncol 33, 2015 (suppl; abstr 8588).

6） Horenstein AL,et al. A CD38/CD203a/CD73 ectoenzymatic pathway independent of CD39 drives a novel adenosinergic loop in human T lymphocytes. Oncoimmunology. 2013;2:e26246.

7） 厚生労働省大臣官房統計情報部. 平成 26 年 患者調査（傷病分類編）. Available from: http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/kanja/10syoubyo/dl/h26syobyo.pdf

8） 国立がん研究センターがん情報サービス『がん登録・統計』. 2016 年のがん統計予測. Available from: http://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/short_pred.html

9） 日本骨髄腫学会, editors. 多発性骨髄腫の診療指針. 第 4 版. 東京: 文光堂; 2016.

10） Rajkumar SV, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. Lancet Oncol. 2014; 15:e538-48.

11） Barlogie B, et al. Curing myeloma at last: defining criteria and providing the evidence. Blood. 2014; 124:3043-51.

12） Kumar SK, et al. Clinical course of patients with relapsed multiple myeloma. Mayo Clin Proc. 2004; 79:867-74.

13） Kumar SK, et al. Risk of progression and survival in multiple myeloma relapsing after therapy with IMiDs and bortezomib: a multicenter international myeloma working group study. Leukemia. 2012; 26:149-57.

14） National Comprehensive Cancer Network.NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Multiple Myeloma. Version 2.2017. October 28, 2016.

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

本項では，再発又は難治性の多発性骨髄腫の成人患者を対象に実施したダラツムマブ（以下本剤）の臨床試験において daratumumab の薬物動態（PK）及び免疫原性評価，並びに併用薬の PK 評価に用いた生体試料分析法の概括評価を示す。

2.5.2.1 製剤

本剤の原薬であるダラツムマブ（遺伝子組換え）は，アミノ酸 452 個から成る同一の重鎖（各約 51 kDa）2 本と，アミノ酸 214 個から成る同一の kappa 軽鎖（各約 24 kDa）2 本を含む分子量約 148 kDa のヒト IgG1κ モノクローナル抗体である。

臨床試験で使用した各製剤の原薬は，遺伝子組替えチャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞の同一の細胞株を用いて生産された。製剤には 5 mL 及び 20 mL の 2 種類のバイアルがあり，pH5.5 の等張緩衝液中に原薬を 20.0 mg/mL の濃度で，また，添加物として酢酸ナトリウム，塩化ナトリウム，マンニトール及びポリソルベート 20 を含んでいる。本剤は発熱性物質不含滅菌生理食塩水（0.9%塩化ナトリウム）で希釈し，静脈内持続投与する。

初期に実施した臨床試験では第 I/II 相試験用製剤を，後続の臨床試験では第 III 相試験用製剤を使用した。臨床試験で使用した各製剤は，その分子構造，生物学的活性，及び分解プロファイルなどのデータから同等と見なされ，製剤及びその製造工程の変更によっても純度や品質は維持されていたことが確認された。

各製剤及びその製造工程の変更の詳細は【CTD2.3.P.2.2.1 (1)】及び【CTD2.3.S.2.6 (1)】に，各製剤の同等性/同質性については【CTD2.3.S.2.6 (3)】に記載した。

2.5.2.2 生体試料分析法

本剤の臨床試験において血清中 daratumumab の PK 及び免疫原性評価に用いた生体試料分析法の一覧を表 2.5.2-1 に示す。

ヒト血清中 daratumumab 濃度の分析には，部分バリデート又はバリデートした 2 種類の酵素免疫吸着測定（ELISA）法，及び，バリデートした電気化学発光免疫測定（ECLIA）法を用いた。

ヒト血清中抗 daratumumab 抗体の分析には，バリデートした 2 種類のブリッジング ECLIA 法を用いた。ヒト血清中抗 daratumumab 中和抗体の分析には，バリデートした細胞ベースの結合アッセイ法を用いた。

生体試料分析法の詳細は【CTD2.7.1.1.1】に記載した。

表 2.5.2-1 血清中 daratumumab 及び抗 daratumumab 抗体の生体試料分析法

分析法及び開発年	適用した臨床試験	報告書番号及び添付資料番号
血清中 daratumumab 濃度		
ELISA（[redacted]）法	GEN501，MMY2002，GEN503	VAL-0001 及び補遺（A1-A3）【5.3.1.4.1】
ELISA（JRD）法	MMY1002，MMY2002，GEN503	CP2014V-026 及び補遺（A1-A4）【5.3.1.4.2】
ECLIA（JRD）法	MMY1001，MMY1002，MMY1005，MMY3003，MMY3004，GEN503	CP2015V-012 及び補遺（A1-A3）【5.3.1.4.3】
血清中抗 daratumumab 抗体		
ブリッジング ECLIA（[redacted]）法 a)	GEN501	33199【5.3.1.4.4】
ブリッジング ECLIA（JRD）法 a)	MMY1001，MMY1002，MMY1005，MMY2002，MMY3003，MMY3004，GEN503	CP2014V-052【5.3.1.4.5】
血清中抗 daratumumab 中和抗体		
細胞ベースの結合アッセイ	MMY1001，MMY3003	CP2014V-049【5.3.1.4.7】

ELISA=酵素免疫吸着測定，ECLIA=電気化学発光免疫測定，[redacted]，JRD=Janssen Research & Development, LLC，[redacted]

NA=該当せず

a) ブリッジング ECLIA 法：固相用（一次抗体）と検出用（二次抗体）に同じ抗体を使用して目的物質を測定する方法

2.5.3　臨床薬理に関する概括評価

2.5.3.1　薬物動態

GEN501 試験（単剤療法，外国人）において，本剤 1～24 mg/kg 初回投与時の最高血清中 daratumumab 濃度（C_{max}）の平均値はほぼ用量に比例して増加したが，無限大時間までの血清中濃度－時間曲線下面積（AUC_{inf}）の平均値は用量比例性を上回る増加を示した。1 週間隔で 7 回目投与時の平均 C_{max} 及び平均 AUC_{inf} は用量比例性を上回る増加を示した。MMY1002 試験（単剤療法，日本人）においても本剤 8～16 mg/kg の用量範囲で初回投与時及び 1 週間隔で 7 回目投与時に同様の傾向がみられた。また，GEN503 試験［レナリドミド/デキサメタゾン（Rd）併用療法，外国人］においても本剤 2～16 mg/kg の用量範囲で初回投与時に同様の傾向がみられた。

本剤を投与開始初期に 1 週間隔で反復投与することに伴い累積がみられ，MMY2002 試験（単剤療法）における本剤 16 mg/kg 群の平均血清中濃度は，初回投与終了時に 312.54 μg/mL，1 週間隔最終（8 回目）投与から 1 週間後（2 週間隔初回投与日）の投与前に 573.49 μg/mL，投与終了時に 914.86 μg/mL（初回投与終了時の約 2.9 倍高値）であった。その後，2 週又は 4 週間隔投与への移行に伴い血清中濃度は全般的に緩やかに下降した。MMY1002 試験，GEN503 試験，MMY1001 試験［ボルテゾミブ-デキサメタゾン（Vd），ボルテゾミブ-サリドマイド-デキサメタゾン（VTd），ボルテゾミブ-メルファラン- prednisone（VMP）又はポマリドミド-デキサメタゾン（Pd）併用療法，外国人］，MMY3003 試験（Rd 併用療法，日本人及び外国人），MMY3004 試験（Vd 併用療法，外国人）及び MMY1005 試験（Vd 併用療法，日本人）における本剤 16 mg/kg 初回投与終了時の平均血清中濃度はほぼ同様（265.15～359.88 μg/mL）であった。

本剤投与後の分布はほぼ血液中に限られ，血管外組織への分布は少ないものと考えられた。代謝は臨床応用されている既知の免疫グロブリン G_1（IgG_1）抗体薬と同様であるものと推察された。本薬の未変化体が腎又は肝から排泄される可能性は低く，腎及び肝機能の差異が本薬の消失に影響を及ぼす可能性は低いと考えられた。

本剤を反復投与又は用量増加することに伴いクリアランス（CL）の低下及び消失半減期（$t_{1/2}$）の延長がみられた。GEN501 試験の本剤 16 mg/kg 群において，平均 CL は初回投与時に 0.32 mL/h/kg，1 週間隔最終投与時に 0.10 mL/h/kg であり，平均 $t_{1/2}$ は初回投与時に 109.90 h（4.6 日），1 週間隔最終投与時に 215.33 h（9.0 日）であった。これらの薬物動態（PK）特性には，標的介在性クリアランスの飽和，及び，CD38 陽性細胞の消失による全身腫瘍細胞量の減少が関与しているものと考えられた。

4 週間隔投与移行後の定常状態（サイクル 12 Day 1）における血清中濃度のトラフ値（平均値±標準偏差）は，MMY2002 試験では 208.06±73.626 μg/mL（22 回目投与前），MMY3003 試験では 255.35±123.580 μg/mL（22 回目投与前），MMY3004 試験では 289.17±133.015 μg/mL（18 回目投与前）であり，試験間で大きな差はみられなかったことから，第 9 週から第 24 週の投与スケジュールが異なる 2 種類の推奨投与スケジュール並びに単剤又は併用療法で，定常状態の血清中濃度をほぼ同レベルに維持できることが示された。

本剤 16 mg/kg を規定の投与スケジュールで反復投与したときの PK プロファイルは，単剤及び各種併用療法の間で大きく異ならないこと，並びに，日本人及び外国人 MM 患者の間で類似していることが示された。

2.5.3.2 母集団薬物動態及び曝露-応答解析

母集団薬物動態（PPK）解析の結果，単剤療法における血清中 daratumumab 濃度‐時間データは，ミカエリス-メンテン型の線形及び非線形の消失過程を有する 2 コンパートメントモデルによって記述された。モデルに基づくシミュレーションの結果，本剤を推奨投与スケジュールで投与したとき，4 週間隔投与への移行後約 5 カ月で定常状態に到達すること，線形の消失過程における本剤の平均 $t_{1/2}$ は単剤及び併用療法でそれぞれ 18 日及び 23.3 日であること，4 週間隔投与への移行後の定常状態における投与終了時の血清中濃度は，初回投与終了時の平均 1.6 倍（単剤療法）及び 1.85 倍（併用療法）高値になることが推定された。

共変量解析の結果，ベースライン時のアルブミン値，体重，製剤及び骨髄腫の型（IgG 型又は非 IgG 型）が CL に，体重及び性別が中央コンパートメントの分布容積（V_1）に影響を及ぼすことが示されたが，曝露-応答（E-R）解析の結果，これらの因子で層別した各部分集団における全奏効率（ORR）に臨床的に意味のある差はみられなかった。また，年齢，人種，腎機能障害，軽度の肝機能障害，ベースライン時の疾患の状態（前治療歴，治療抵抗性の状態及び ECOG-PS スコア）については，曝露量に及ぼす影響又は治療効果に及ぼす明らかな影響はみられなかった。したがって，各種被験者背景因子によって本剤の用量調節を行う必要はないものと考えられた。

E-R（曝露‐有効性）解析の結果，検討した各種の有効性評価項目［ORR，無増悪期間（TTP），奏効到達期間（TTR），M たんぱく最大低下量（MRPP），全生存期間（OS）及び無増悪生存期間（PFS）］と血清中 daratumumab の曝露量の間に明らかな相関が認められた。このうち，推定最大トラフ値（$C_{pre\text{-}infusion,max}$）と ORR の関係は最大効果（$E_{max}$）モデルで記述され，本剤で期待される最大 ORR の 90%相当の効果を得るのに必要な血清中濃度の最大トラフ値は 274 μg/mL と推定された。この値は，標的受容体の 99%占有に必要な血清中濃度の推定トラフ値（EC_{99}^{TAR}：236 μg/mL）とほぼ同様であったことから，本剤をこのレベルより高濃度に曝露してもベネフィットの向上は限定的と考えられた。シミュレーションの結果，本剤 16 mg/kg を 1 週間隔で 8 回投与することにより，少なくとも 8 割の被験者においてこのレベルの血清中濃度に到達するものと推定された。また，本剤 16 mg/kg の 4 週間隔投与移行後の定常状態における血清中濃度トラフ値は，少なくとも 8 割の被験者において標的占有率 90%の達成に必要な値を維持しているものと推定された。

E-R（曝露‐安全性）解析の結果，infusion related reaction（IRR）と初回投与時の C_{max} の間に明らかな関係はみられなかった。また，血小板減少症，好中球減少症，貧血及びリンパ球減少症の発現割合と推定最大ピーク値（$C_{post\text{-}infusion,max}$）の間に明らかな関係はみられなかった。感染症の発現割合は $C_{post\text{-}infusion,max}$ 増加に伴いわずかに増加する傾向がみられたが，重度（Grade 3）以上の感染症に限定した場合にそのような傾向はみられなかった。

なお，PPK 及び E-R 解析結果は，単剤及び併用療法のモデル間で本質的な差はみられなかった。また，日本人データを用いた追加 PPK 解析の結果，日本人及び外国人における PK の類似性が示された。

2.5.3.3 薬力学

外国人及び日本人の多発性骨髄腫（MM）患者において，本剤 16 mg/kg 初回投与後速やかに末梢血中の総ナチュラルキラー（NK）細胞数は減少し，本剤投与期間中総 NK 細胞数の低値が持続した。

GEN501 試験で本剤の投与を受けた被験者のほぼ同時点に得られた血清中濃度とΔQTcF との関係について薬物動態/薬力学（PK/PD）解析を実施した結果，同 Part 1 を対象とした解析では相関がみられなかった（p 値=0.36）のに対して，同 Part 2 を対象とした解析では血清中濃度増加に伴うΔQTcF の有意な延長（p 値<0.0001）がみられた。しかしながら，U 波異常，500 ms 超の QTcF 及び 60 ms 超のΔQTcF はみられておらず，QT 間隔に対する生物学的機序を持たない本剤の投与により臨床的に意味のある QT 延長を生じる可能性は低いと考えられた。

2.5.3.4 免疫原性

国内外で実施したダラツムマブの臨床試験全 8 試験を通して抗ダラツムマブ抗体（ADA）陽性の被験者は全免疫原性評価可能被験者数 511 例（単剤療法：208 例，併用療法：303 例）中 2 例（併用療法の MMY1001 試験及び MMY3003 試験の各 1 例）であった。抗体価は 2 例とも 1/20 と検出下限付近であり，ともに一過性であった。うち MMY3003 試験の 1 例は中和抗体分析で陽性に分類された。日本人で ADA 陽性の被験者はみられなかった。本剤の免疫原性に関するリスクは低いと考えられた。

2.5.4　有効性の概括評価

本剤の再発又は難治性の MM 患者に対する有効性評価に用いた臨床試験を表 2.5.4-1 に示す。本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の有効性は，再発又は難治性の MM 患者を対象とした 3 試験［日本を含む国際共同第 III 相試験（MMY3003 試験），海外第 III 相試験（MMY3004 試験）及び国内第 Ib 相試験（MMY1005 試験）］の試験結果に基づき評価した。また，本剤の単剤療法の有効性は，再発又は難治性の MM 患者を対象とした 3 試験［海外第 II 相試験（MMY2002 試験），海外第 I/II 相試験（GEN501 試験）及び国内第 I 相試験（MMY1002 試験）］の試験結果に基づき評価した。なお，単剤療法では，本剤 16 mg/kg が投与された被験者の有効性を評価するため，MMY2002 試験及び GEN501 試験 Part 2 で本剤 16 mg/kg が投与された 148 例のデータを併合し検討した。

さらに，海外第 I/II 相試験（GEN503 試験）及び海外第 Ib 相試験［MMY1001 試験の本剤，ポマリドミド及びデキサメタゾンの併用（DPd）群］を本剤及び他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の有効性の参考資料とした。

表 2.5.4-1 有効性評価に用いた臨床試験一覧

試験番号（資料区分）	地域	開発の相	対象	投与群		有効性解析対象被験者数（例）
併用療法						
MMY3003 試験（評価資料）	国際共同	第 III 相	再発又は難治性の MM 患者	DRd 群	全体集団 日本人集団 東アジア人集団 [a]	286 21 52[a]
				Rd 群	全体集団 日本人集団 東アジア人集団 [a]	283 15 44[a]
MMY3004 試験（評価資料）	海外	第 III 相	再発又は難治性の MM 患者	DVd 群		251
				Vd 群		247
MMY1005 試験（評価資料）	国内	第 Ib 相	再発又は難治性の MM 患者	DVd 群		8
GEN503 試験（参考資料）	海外	第 I/II 相	再発又は難治性の MM 患者	DRd 群	第 I 相：2～16 mg/kg 第 II 相 [b]：16 mg/kg	13 32[b]
MMY1001 試験（参考資料）	海外	第 Ib 相	再発又は難治性の MM 患者 [c]	DPd 群 [c]		103[c]
単剤療法						
MMY2002 試験（評価資料）	海外	第 II 相	再発又は難治性の MM 患者	本剤単剤	8 mg/kg 16 mg/kg[d]	18 106[d]
GEN501 試験（評価資料）	海外	第 I/II 相	再発又は難治性の MM 患者	本剤単剤	Part 1：0.005～24 mg/kg Part 2：8 mg/kg Part 2[d]：16 mg/kg	32 30 42[d]
MMY2002 試験及び GEN501 試験 Part 2 の併合データ				本剤単剤	16 mg/kg	148
MMY1002 試験（評価資料）	国内	第 I 相	再発又は難治性の MM 患者	本剤単剤	8 mg/kg 16 mg/kg[d]	4 5[d]

DRd：本剤，レナリドミド及びデキサメタゾン，Rd：レナリドミド及びデキサメタゾン，DVd：本剤，ボルテゾミブ及びデキサメタゾン，Vd：ボルテゾミブ及びデキサメタゾン，DPd：本剤，ポマリドミド及びデキサメタゾン
a: 東アジア人集団：日本，韓国又は台湾で組み入れられた被験者とした。
b: 2.7.3 項には第 II 相のデータのみ含めた。
c: 2.5.4 項には DPd 群のみ含めた。
d: 2.5.4 項には本剤 16mg/kg 群のみ含めた。

本項では，本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の有効性を 2.5.4.1 項に，また本剤の単剤療法の有効性を 2.5.4.2 項に示す。

2.5.4.1　併用療法の有効性の概括評価

MMY3003 試験及び MMY3004 試験は，いずれも再発又は難治性の MM 患者を対象としたランダム化，非盲検，実薬対照，多施設共同，第 III 相試験であり，評価項目は無増悪生存期間（PFS）等で同様である。いずれの試験でも治療効果及び progressive disease（PD）の評価は同様のスケジュールで，国際骨髄腫作業部会（IMWG）の治療効果判定規準[1),2),3)]【表 2.7.3-付録-1】に従い評価された。試験間の主な違いは併用薬剤である。両試験は 2 つの確立された標準治療［MMY3003 試験ではレナリドミド及びデキサメタゾン（Rd 療法），MMY3004 試験ではボルテゾミブ及びデキサメタゾン（Vd 療法）］にそれぞれ本剤 16 mg/kg を併用した。MMY1005 試験は，日本人の再発又は難治性の MM 患者を対象に Vd 療法に本剤 16 mg/kg を併用した試験であり，MMY3004 試験と同じ療法である。また，MMY1005 試験で組み入れられた試験対象集団は MMY3004 試験と同様であった。さらに，MMY1001 試験は，初めて MM と診断された又は前治療歴を有する MM 患者を対象に，様々な標準治療に本剤 16 mg/kg を併用しており，前治療歴を有する患者に本剤と併用する標準治療は，ポマリドミド及びデキサメタゾン（Pd 療法），カルフィルゾミブ及びデキサメタゾン（Kd 療法）であった。本剤と Kd 療法を併用する群は本申請のクリニカルカットオフ時点で組入れ中であったため，本項では前治療歴を有する MM 患者に対して本剤と Pd 療法を併用する療法（DPd 療法）が投与された 103 例の結果のみを示す。

MMY3003 試験及び MMY3004 試験は本剤と併用する薬剤が異なり，有効性のプロファイル（PFS の中央値：MMY3003 試験 Rd 群 18.43 カ月，MMY3004 試験 Vd 群 7.16 カ月）も異なることから，この 2 試験の結果は併合しなかった。試験間での臨床ベネフィットの一貫性を評価することができるよう両試験の結果を併記した。国際共同試験であった MMY3003 試験には 18 カ国が参加し，日本，韓国及び台湾からも被験者が登録されたことから，全体集団の有効性と比較するため，日本人集団（日本で組み入れられた被験者）及び東アジア人集団（日本，韓国又は台湾で組み入れられた被験者）での解析を実施した。本項では主に日本人集団の結果を示し，東アジア人集団の結果は臨床的有効性【CTD2.7.3.3.1.3(1)】に記載した。また，GEN503 試験は再発又は難治性の MM 患者に対し Rd 療法に本剤 16 mg/kg を併用した。GEN503 試験に組み入れられた試験対象集団は MMY3003 試験に組み入れられた試験対象集団と同様であり，第 II 相部分に組み入れられた 32 例の結果は臨床的有効性【CTD2.7.3.2.1.5】に記載した。

2.5.4.1.1　試験デザイン

2.5.4.1.1.1　MMY3003 試験（国際共同第 III 相試験）

【CTD 5.3.5.1.1-1】

MMY3003 試験は，再発又は難治性の MM 患者を対象に，本剤，レナリドミド及びデキサメタゾン（DRd 療法）と Rd 療法の有効性を PFS によって比較する，ランダム化，非盲検，実薬対照，並行群間比較，多施設共同，第 III 相試験である。約 560 例の組入れを計画し，被験者を DRd 群又は Rd 群に 1：1 の割合でランダム化した。本試験には 36 例の日本人被験者が組み入れられた。ランダム化にあたっては，スクリーニング時の国際病期分類（ISS）の病期（I，II 又は III 期）（中央検査機関による判定），前治療数（1 レジメン，2 又は 3 レジメン，4 レジメン以上）及びレナリドミドの前治療歴の有無を層別因子とした。

本試験は，スクリーニング期（サイクル 1 Day 1 前 21 日以内），治療期（サイクル 1 Day 1 から治験薬投与中止まで）及び後観察期から構成された。後観察期は，治験薬の投与中止時来院後から被験者の死亡，追跡不能，同意撤回又は試験終了のいずれか早い時点までとした。

治療期では 1 サイクルを 28 日間とした。DRd 群にランダム化された被験者には本剤 16 mg/kg をサイクル 1 及び 2 では 1 週間隔（Day 1，8，15 及び 22），サイクル 3～6 では 2 週間隔（Day 1 及び 15），サイクル 7 以降では 4 週間隔（Day 1）で持続静脈内投与した。レナリドミド及びデキサメタゾンは Rd 群と同じ用法・用量で投与した。Rd 群にランダム化された被験者にはレナリドミドは，クレアチニン・クリアランス（CrCL）が 60 mL/min を超える被験者には 25 mg を，CrCL が 30～60 mL/min の被験者には 10 mg を各サイクルの Day 1 から Day 21 まで経口投与した。デキサメタゾンは総投与量 40 mg/週を投与した。ただし，75 歳を超える又は過少体重［体格指数（BMI）：18.5 未満］の被験者にはデキサメタゾンを 20 mg/週で投与することを可とした。治験薬の投与は疾患進行若しくは許容できない毒性が認められる又は治験薬投与中止基準に合致するまで継続した。

有効性の主要評価項目は PFS とし，ランダム化された日から IMWG の治療効果判定規準に基づく PD と判定又は死亡のいずれか早い時点までの期間と定義した。治療効果及び PD の評価には，コンピュータ・アルゴリズム*を使用した。主な副次評価項目を無増悪期間（TTP），全奏効率［ORR；partial response（PR）以上］，very good partial response（VGPR）以上の奏効が認められた被験者の割合，奏効到達期間，奏効持続期間，微少残存病変（MRD）陰性率，全生存期間（OS），次の抗がん剤治療開始までの期間及び次の抗がん剤治療での PD 又は死亡までの期間（PFS2）とした。有効性の結果（中間解析）は 2016 年 3 月 7 日のクリニカルカットオフ時点のデータで示した。なお，OS については，2016 年 6 月 30 日のクリニカルカットオフ時点のデータを用いて更新された結果も示した。

2.5.4.1.1.2　MMY3004 試験（海外第 III 相試験）

【CTD 5.3.5.1.2-1】

MMY3004 試験は，再発又は難治性の MM 患者を対象に，本剤，ボルテゾミブ及びデキサメタゾン（DVd 療法）と Vd 療法の有効性を PFS によって比較する，ランダム化，非盲検，実薬対照，多施設共同，第 III 相試験である。約 480 例の組入れを計画し，被験者を DVd 群又は Vd 群に 1：1 の割合でランダム化した。ランダム化にあたっては，スクリーニング時の ISS の病期（I，II 又は III 期），前治療数（1 レジメン，2 又は 3 レジメン，4 レジメン以上）及びボルテゾミブの前治療歴の有無を層別因子とした。

本試験は，スクリーニング期（サイクル 1 Day 1 前 21 日以内），治療期（サイクル 1 Day 1 から治験薬投与中止まで）及び後観察期から構成された。後観察期は，治験薬の投与中止時来院後から被験者の死亡，追跡不能，同意撤回又は試験終了のいずれか早い時点までとした。

治療期では 1 サイクルをサイクル 1～8 までは 21 日間，サイクル 9 以降は 28 日間とした。DVd 群にランダム化された被験者には本剤 16 mg/kg を，サイクル 1～3 は 1 週間隔（Day 1，8 及び 15），サイクル 4～8 は 3 週間隔（Day 1），サイクル 9 以降は 4 週間隔（Day 1）で持続静脈

* 中央検査機関で実施されるM蛋白の測定等と治験実施施設における画像判定等を組み合わせて，IMWG規準に基づき治療効果を判定するアルゴリズム。

内投与した。ボルテゾミブ 1.3 mg/m^2 を，各サイクル（21 日間）の Day 1，4，8 及び 11 に皮下投与した。ボルテゾミブは 8 サイクル投与した。皮下投与で被験者が注射部位反応を発現した場合は，ボルテゾミブを静脈内投与に変更可とした。本剤投与日は，ボルテゾミブを本剤投与終了後に投与した。デキサメタゾン（又は治験実施計画書で推奨する同等量の代替ステロイド）は，総投与量 80 mg/週を各サイクル（21 日間）の最初の 2 週間に投与した。ただし，75 歳を超える，過少体重（BMI：18.5 未満），コントロール不良の糖尿病又はステロイド療法に忍容性がない若しくは有害事象を発現した被験者には，デキサメタゾンを 20 mg/週で投与することを可とした。本剤投与日は，本剤投与前にデキサメタゾン 20 mg を可能な限り静脈内投与した。治験実施計画書改訂第 1 版以降は，本剤投与前 1～3 時間以内にデキサメタゾンを前投薬として経口投与することも可とした。本剤を投与する週では，その後，デキサメタゾン 20 mg を Day 2，4 及び 5 に経口投与した。本剤を投与しない週及び Vd 群では最初の 8 サイクルの Day 1，2，4，5，8，9，11 及び 12 に，デキサメタゾン 20 mg を投与した（80 mg/週）。DVd 群にランダム化された被験者は，DVd 療法を最大 8 サイクル受けた。DVd 療法を 8 サイクル実施後，疾患進行若しくは許容できない毒性が認められる又は治験薬投与中止基準に合致するまで本剤を継続投与した。Vd 群にランダム化された被験者は，Vd 療法を最大 8 サイクル実施後，疾患進行が認められる又は治験薬投与中止基準に合致するまで観察した。

有効性の主要評価項目及び主な副次評価項目は MMY3003 試験と同じであった。治療効果及び PD の評価には，コンピュータ・アルゴリズムを使用した。主要評価項目を PFS（ランダム化された日から IMWG の治療効果判定規準に基づく PD と判定又は死亡のいずれか早い時点までの期間と定義）とし，主な副次評価項目を TTP，ORR（PR 以上），VGPR 以上の奏効が認められた被験者の割合，奏効到達期間，奏効持続期間，MRD 陰性率，OS，次の抗がん剤治療開始までの期間及び PFS2 とした。有効性の結果（中間解析）は 2016 年 1 月 11 日のクリニカルカットオフ時点のデータで示した。なお，OS については，2016 年 6 月 30 日のクリニカルカットオフ時点のデータを用いて更新されたデータも示した。

2.5.4.1.1.3　MMY1005 試験（国内第 Ib 相試験）

【CTD 5.3.5.2.4-1】

MMY1005 試験は，日本人の再発又は難治性の MM 患者を対象に，DVd 療法の安全性及び忍容性を検討する，非盲検，非ランダム化，多施設共同，第 Ib 相試験である。本試験は，スクリーニング期，治療期及び後観察期から構成された。被験者は，疾患進行若しくは許容できない毒性が認められる又は治験薬投与中止基準に合致するまで投与を継続した。後観察期は，治験薬の投与中止から 8 週間，被験者の死亡，追跡不能，同意撤回又は試験終了のいずれか早い時点までとした。本剤の用量の忍容性及び適切な用量を評価するため，過量投与制御を伴う用量漸増原則[11),12)]に基づいたベイズ法によるロジスティック回帰モデルを用いた。

治療期では 1 サイクルをサイクル 1～8 までは 21 日間，サイクル 9 以降は 28 日間とした。本剤 16 mg/kg を，サイクル 1～3 は 1 週間隔（Day 1，8 及び 15），サイクル 4～8 は 3 週間隔（Day 1），サイクル 9 以降は 4 週間隔（Day 1）で持続静脈内投与した。ボルテゾミブは 1.3 mg/m^2 を，各サイクル（21 日間）の Day 1，4，8 及び 11 に皮下投与した（注射部位反応を発現した場合は，静脈内投与を可とした）。デキサメタゾンは，総投与量 80 mg/週を各サイクル

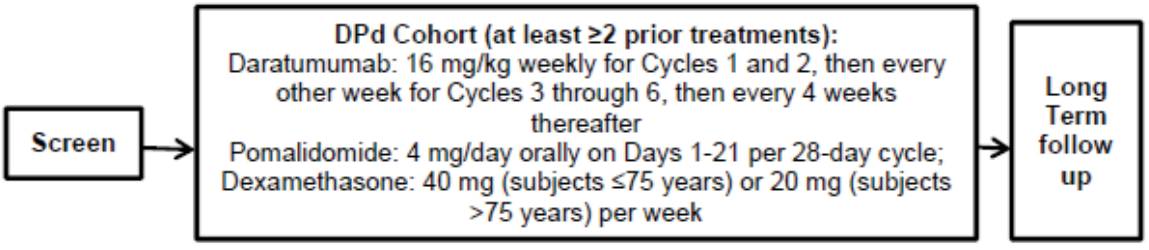
（21 日間）の Day 1，2，4，5，8，9，11 及び 12 に投与した（サイクル 1～3 では Day 15 にも 20 mg を投与した）。ただし，75 歳を超える，過少体重（BMI：18.5 未満），コントロール不良の糖尿病又はステロイド療法に忍容性がない若しくは有害事象を発現した被験者には，デキサメタゾンを 20 mg/週で投与することを可とした。本剤投与日は，本剤投与前にデキサメタゾン 20 mg を静脈内投与（できない場合は経口投与）した。ボルテゾミブ及びデキサメタゾンは，サイクル 8 まで投与した。

有効性評価項目は，IMWG の治療効果判定規準に基づく ORR（PR 以上），奏効到達期間とした。また，奏効持続期間，TTP，PFS 及び M 蛋白のベースラインからの変化も評価した。2.5.4 項では，最後の被験者がサイクル 6 Day 1 を完了した 2016 年 6 月 3 日のクリニカルデータカットオフ時点において，本剤が投与された（サイクル 1～8 は DVd 療法，サイクル 9 以降は本剤のみ）8 例の被験者の結果を示す。

2.5.4.1.1.4　　MMY1001 試験（海外第 Ib 相試験）

【CTD 5.3.5.4.2-1】

MMY1001 試験は，初めて MM と診断された又は標準治療による前治療歴を有する MM 患者を対象に，様々な標準治療に本剤を併用した際の安全性，忍容性及び本剤の投与方法を評価する，非盲検，非ランダム化，多施設共同，第 Ib 相試験である。本試験で本剤と併用する標準治療は，初めて MM と診断された患者には Vd 療法，ボルテゾミブ，メルファラン及び prednisone（VMP 療法），ボルテゾミブ，サリドマイド及びデキサメタゾン（VTd 療法），カルフィルゾミブ，レナリドミド及びデキサメタゾン（KRd 療法），前治療歴を有する患者には Pd 療法，カルフィルゾミブ及びデキサメタゾン（Kd 療法）とした。本剤と KRd 療法及び Kd 療法を併用する群は[redacted]年[redacted]月[redacted]日のクリニカルカットオフ時点で組入れ中である。2.5.4 項では DPd 療法が実施された 103 例の結果のみを示す。その治療スケジュールの概略を図 2.5.4-1 に示す。DPd 群の主要目的は，2 レジメン以上の前治療歴を有する MM 患者を対象として，DPd 療法の安全性，忍容性及び本剤の投与方法を評価することであった。



Note: Other treatment cohorts in Study MMY1001 are not represented in the figure above.
DPd=daratumumab, pomalidomide and dexamethasone

図 2.5.4-1 MMY1001 試験（DPd 群）のスケジュール概略

有効性の主要評価項目を ORR（PR 以上）とし，主な副次評価項目を奏効持続期間，奏効到達期間，TTP，PFS 及び OS とした。治療効果及び PD は IMWG の治療効果判定規準に従い評価した。主要解析は独立データ安全性モニタリング委員会（IDSMB）による判定を基に実施し，治験担当医師による判定及びコンピュータ・アルゴリズムによる判定を用いて感度分析を実施した。

2.5.4.1.2　試験デザインの重要な側面

(1) MMY3003 試験及び MMY3004 試験

MMY3003 試験及び MMY3004 試験の目的は，再発又は難治性の MM 患者を対象に，標準治療とそのレジメンに本剤を併用した場合との有効性を比較し，本剤の併用によって臨床アウトカムが改善するかを評価することであった。ランダム化にあたっては，スクリーニング時の ISS 病期（I，II 又は III 期），前治療数（1 レジメン，2 又は 3 レジメン，4 レジメン以上），MMY3003 試験ではレナリドミドの前治療歴（なし，あり）及び MMY3004 試験ではボルテゾミブの前治療歴（なし，あり）に基づいて層別化した。各階層内で 1：1 の割合となるように被験者をランダムに割り付けた。両試験ともに，独立データモニタリング委員会（IDMC）を設置し，事前に計画した 2 回の中間解析を実施した。1 回目の中間解析は，治験薬の投与を 8 週間以上受けた又は中止した被験者が 80 例に達した時点で実施し，安全性を評価した。2 回目の中間解析は計画した約 177 件の PFS イベント（総イベント件数の 60%）が累積した時点で実施し，その時点までに累積した有効性及び安全性データを評価した。PFS について Rd 群に対する DRd 群の優越性又は Vd 群に対する DVd 群の優越性を検証するための有意水準は Lan-DeMets の α 消費法による O'Brien-Fleming 型の棄却限界値を用いて，中間解析時点で認められた PFS イベント数に基づき決定した。認められた両側 p 値がこの有意水準を下回る場合，PFS に関し Rd 群に対する DRd 群の優越性又は Vd 群に対する DVd 群の優越性が検証されたこととした。

両試験とも，有効性の主要評価項目は PFS とし，治療効果及び PD の評価にはバリデートされたコンピュータ・アルゴリズム判定を用いて IMWG の治療効果判定規準に基づき評価した。MM に関する臨床試験において PFS は有効性の評価項目として推奨されている[2)]。また，PFS は，これと密接に相関した評価項目である TTP と共に，再発 MM の臨床試験における OS の代替評価項目としても広く受け入れられている[4)]。さらに，ボルテゾミブ[5)]，pegylated liposomal doxorubicin[6)] レナリドミド[7),8)] 及びポマリドミド[9)] を含むいくつかの薬剤の米国及び欧州での承認につながった承認申請用の第 III 相臨床試験では，PFS 又は TTP が主要評価項目として用いられていること，欧州規制当局のガイドラインでも検証的臨床試験で PFS を用いることの適切性が支持されていることから設定した[10)]。

MMY3003 試験及び MMY3004 試験の試験デザインの主な概要を表 2.5.4-2 に示す。

表 2.5.4-2 MMY3003 試験及び MMY3004 試験の試験デザインの概要

	MMY3003 試験	MMY3004 試験
患者集団	MM に対する 1 レジメン以上の前治療歴を有し，直近の前治療以後に IMWG の治療効果判定規準に基づく PD と判定された再発又は難治性の MM 患者	
主な除外規準	レナリドミドに対して治療抵抗性又は耐性を示す患者を除外	ボルテゾミブを含む PI に対して治療抵抗性を示す患者を除外
有効性の主要評価項目	PFS	
有効性の主な副次評価項目	TTP，ORR（PR 以上），VGPR 以上の奏効が認められた被験者の割合，奏効到達期間，奏効持続期間，MRD 陰性率，OS，次の抗がん剤治療開始までの期間及び PFS2	
層別因子	スクリーニング時の ISS の病期（I，II，又は III 期） 前治療数（1 レジメン，2 又は 3 レジメン，4 レジメン以上）	
	レナリドミドの前治療歴（有又は無）	ボルテゾミブの前治療歴（有又は無）

表 2.5.4-2 MMY3003 試験及び MMY3004 試験の試験デザインの概要（続き）

	MMY3003 試験	MMY3004 試験
治療期間	Rd 療法： 疾患進行若しくは許容できない毒性が認められる又は治験薬投与中止基準に合致するまで継続 本剤： 疾患進行若しくは許容できない毒性が認められる又は治験薬投与中止基準に合致するまで継続	Vd 療法：最大 8 サイクル（8 サイクル実施後は疾患進行又は治験薬投与中止基準に合致するまで観察） 本剤：疾患進行若しくは許容できない毒性が認められる又は治験薬投与中止基準に合致するまで継続

MM：多発性骨髄腫，IMWG：国際骨髄腫作業部会，PD：progressive disease，PI：プロテアソーム阻害剤，PFS：無増悪生存期間，TTP：無増悪期間，ORR：全奏効率，PR：partial response，VGPR：very good partial response，MRD：微小残存病変，OS：全生存期間，PFS2：次の抗がん剤治療での PD 又は死亡までの期間，ISS：国際病期分類， Rd：レナリドミド-デキサメタゾン，Vd：ボルテゾミブ-デキサメタゾン

(2) MMY1005 試験及び MMY1001 試験

MMY1005 試験及び MMY1001 試験の主な目的は安全性及び忍容性を評価することであった。副次評価項目として有効性の以下の評価項目が含まれた：ORR（PR 以上），VGPR 以上の奏効が認められた被験者の割合，complete response （CR）以上の奏効が認められた被験者の割合，奏効持続期間及び奏効到達期間，TTP 及び PFS（MMY1005 試験及び MMY1001 試験）及び OS（MMY1001 試験）。MMY1005 試験及び MMY1001 試験では，IMWG の治療効果判定規準に基づき治療効果及び PD を評価した。MMY1005 試験では，治験担当医師による判定を基に治療効果及び PD を評価し，MMY1001 試験では， IDSMB による判定，治験担当医師による判定及びコンピュータ・アルゴリズムによる判定を基に治療効果及び PD を評価した。

(3) Daratumumab 特異的免疫固定反射測定（DIRA）

本剤は他の IgG1 モノクローナル抗体と同様に，M 蛋白をモニタリングするための血清中 M 蛋白の血清蛋白電気泳動法（SPEP）及び免疫固定法（IFE）のいずれでも検出される可能性がある。この干渉は，IgG1κ の MM 患者において， CR の評価に影響を及ぼす可能性がある。そこで CR 及び stringent CR（sCR）を正確に確認するため，本剤の干渉が疑われた場合，本剤を内因性 M 蛋白と区別する反射測定（DIRA）を使用した（【CTD 5.3.1.4.1】Report TR2015-V-015）。

2.5.4.1.3　被験者の内訳

(1) MMY3003 試験及び MMY3004 試験

MMY3003 試験及び MMY3004 試験のそれぞれのクリニカルカットオフ（MMY3003 試験は 2016 年 3 月 7 日，MMY3004 試験は 2016 年 1 月 11 日）時点で，観察期間の中央値は MMY3003 試験の両群で 13.54 カ月（範囲：0～20.7 カ月），MMY3004 試験の両群で 7.43 カ月（範囲：0～14.9 カ月）であった（【CTD 5.3.5.1.1-1】MMY3003/CSR/Sec 6.3.7，【CTD 5.3.5.1.2-1】MMY3004/CSR/Sec 6.3.9）。いずれの本剤併用群でも約 70%以上の被験者が本剤投与を継続していた。両試験ともに治験薬投与が中止された主な理由は疾患進行であり，いずれの試験も疾患進行のため投与を中止した被験者は本剤非併用群と比べ本剤併用群で少なかった。また，両試験では有害事象又は死亡により治験薬投与を中止した被験者の割合は低かった（表 2.5.4-3）。

MMY3003 試験の日本人集団

2016 年 3 月 7 日のクリニカルカットオフ時点で，36 例（全体集団の 6.3%）の日本人被験者がランダム化された（DRd 群 21 例，Rd 群 15 例）。そのうち 35 例（DRd 群 20 例，Rd 群 15 例）に治験薬が投与された。13 例（DRd 群 6 例，Rd 群 7 例）の被験者が治験薬投与を中止した。治験薬投与が中止された主な理由は疾患進行［DRd 群 10.0%（2/20 例），Rd 群 46.7%（7/15 例）］であり，次いで有害事象［DRd 群 10.0%（2/20 例），Rd 群（0 例）］であった。DRd 群の残りの 2 例の投与中止理由は，治験薬の投与方法不遵守と治験担当医師の判断が各 1 例であった。治験薬投与継続例は DRd 群で 70.0%（14/20 例），Rd 群で 53.3%（8/15 例）であった【表 2.7.3-付録-2】。

(2) MMY1005 試験及び MMY1001 試験

MMY1005 試験では，2016 年 6 月 3 日のデータカットオフ時点で，治験薬が 1 回以上投与された被験者は 8 例であった。1 例が有害事象（前立腺癌，いずれの治験薬とも関連性なし）のため治験薬投与を中止し，残り 7 例は治験薬投与継続中であった（【CTD 5.3.5.2.4-1】MMY1005/CSR /Sec 4.1）。

MMY1001 試験では，[redacted]年[redacted]月[redacted]日のクリニカルカットオフ時点で，DPd 群に 103 例の被験者が組み入れられ，治験薬が投与された。そのうち，57.3%（59/103 例）の被験者が治験薬投与を中止した。治験薬投与が中止された主な理由は疾患進行（33.0%，34/103 例）であり，次いで有害事象（13.6%，14/103 例）であった。治験薬投与継続例は 42.7%（44/103 例）であった（表 2.5.4-3）。

表 2.5.4-3 被験者の内訳
［MMY3003 試験，MMY3004 試験及び MMY1001 試験］

	MMY3003		MMY3004		MMY1001
	Rd	DRd	Vd	DVd	DPd
Subjects randomized or enrolled	283	286	247	251	103
Subjects treated[a]	281 (99.3%)	283 (99.0%)	237 (96.0%)	243 (96.8%)	103 (100%)
Subjects who had treatment ongoing[b]	149 (53.0%)	217 (76.6%)	20 (8.4%)	169 (69.5%)	44 (42.7%)
Subjects who discontinued treatment[b]	132 (47.0%)	66 (23.3%)	104 (43.9%)	74 (30.5%)	59 (57.3%)
Reason for discontinuation[b]					
Progressive disease	96 (34.2%)	40 (14.1%)	60 (25.3%)	47 (19.3%)	34 (33.0%)
Adverse event	23 (8.2%)	19 (6.7%)	23 (9.7%)	19 (7.8%)	14 (13.6%)
Physician decision	2 (0.7%)	3 (1.1%)	0	0	4 (3.9%)
Death	1 (0.4%)	2 (0.7%)	4 (1.7%)	4 (1.6%)	2 (1.9%)
Non-compliance with study drug[c]	5 (1.8%)	1 (0.4%)	8 (3.4%)	3 (1.2%)	0
Withdrawal by subject	5 (1.8%)	1 (0.4%)	9 (3.8%)	1 (0.4%)	4 (3.9%)
Other (non-compliance)	0	0	0	0	1 (1.0%)

Key: D=Daratumumab, Vd=bortezomib-dexamethasone, Rd=lenalidomide-dexamethasone, Pd=pomalidomide-dexamethasone.
Denominator based on subjects randomized or enrolled.
a. Denominator is based on Subjects Treated
b. Based on reason ‘Subject refused to further study treatment’ on ‘End of Treatment’ CRF page.
Note: MMY3004: Vd arm treated for 8 cycles and DVd arm treated until PD per protocol. Subjects in Vd arm who were treated for 8 cycles are not considered as treatment discontinuation.
参照元：【CTD 5.3.5.1.1-1】MMY3003/CSR/Sec4.1,【CTD 5.3.5.1.2-1】MMY3004/CSR/Sec4.1,
【CTD 5.3.5.4.2-1】MMY1001/CSR/Sec4.2

2.5.4.1.4 試験対象集団の特性

(1) MMY3003 試験及び MMY3004 試験

【CTD 5.3.5.1.1-1】【CTD 5.3.5.1.2-1】

MMY3003 試験及び MMY3004 試験の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性［Intent-to-treat（以下 ITT）解析対象集団］は，投与群間で概して同様であり，試験間でも大きな差はなかった。両試験とも年齢の中央値（64.0～65.0 歳）はほぼ同様で，いずれも男性（54.6%～60.5%）及び白人（65.7%～88.7%）の割合が高かった。Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）の performance status（PS）スコアはいずれの試験も 90%を超える被験者で 0 又は 1 であった【表 2.7.3-19】。MM の初回診断からの期間の中央値（3～4 年）は試験間でほぼ同様で，両試験ともに MM の測定可能病変は IgG 型（49.8%～55.9%）が最も多く，次いで IgA 型（17.1%～22.3%）であった【表 2.7.3-20】。両試験とも，すべての被験者は MM に対する 1 レジメン以上の前治療歴があった。MMY3003 試験では，前治療数の中央値は 1.0 レジメン（範囲：1～11 レジメン）で，Rd 群の 6.7%及び DRd 群の 4.9%の被験者が 4 レジメン以上の前治療歴があった。MMY3004 試験では，前治療数の中央値は 2.0 レジメン（範囲：1～10 レジメン）で，Vd 群の 11.3%及び DVd 群の 8.8%の被験者が 4 レジメン以上の前治療歴があった。MMY3004 試験ではボルテゾミブによる前治療歴を有する被験者は 65.5%で，一方，MMY3003 試験ではレナリドミドによる前治療歴を有する被験者は 17.6%と少数であった【表 2.7.3-21】。MMY3003 試験の 33.9%（193/569 例），MMY3004 試験の 43.6%（217/498 例）の被験者がこれまでの MM の前治療に対し治療抵抗性を示した。直近の前治療に対してはぞれぞれ 27.4%（156/569 例），32.3%（161/498 例）の被験者が治療抵抗性を示した【表 2.7.3-22】。MMY3003 試験では治験実施計画書の規定で，レナリドミドを含む標準治療に対して治療抵抗性を示した被験者は除外されており，20.6%（117/569 例）の被験者がボルテゾミブを含む標準治療に，7.6%（43/569 例）の被験者がサリドマイドを含む標準治療に対して治療抵抗性を示した。一方，MMY3004 試験では治験実施計画書の規定で，ボルテゾミブを含むプロテアソーム阻害剤（PI）に対して治療抵抗性を示した被験者は除外することとしていたが，PI に治療抵抗性を示す被験者が 7 例（1.4%）組み入れられた。当該被験者は治験実施計画書からの逸脱例として取り扱ったが，ITT 解析対象集団には含まれた。28.3%（141/498 例）がレナリドミドを含む標準治療に，2.6%（13/498 例）がポマリドミドを含む標準治療に対して治療抵抗性を示した。

<u>MMY3003 試験の日本人集団</u>

MMY3003 試験の日本人集団では，人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性（ITT 解析対象集団）は両群間で大きな差はなく，全体集団とも概して同様であった。日本人集団の年齢の中央値は 68.0 歳で，65 歳以上は 72.2%（26/36 例）であった。男性は 55.6%（20/36 例）であった。ECOG の PS スコアは両群でほとんどの被験者（97.2%，35/36 例）で 0 又は 1 であった【表 2.7.3-付録-3】。MM の初回診断からの期間の中央値は両群で 3.00 年（Rd 群 2.97 年，DRd 群 3.43 年）であった。MM の測定可能病変は IgG 型が最も多かった（66.7%，24/36 例）【表 2.7.3-付録-4】。すべての被験者は MM に対する 1 レジメン以上の前治療歴があった。前治療数の中央値は 1.0 レジメン（範囲：1～6 レジメン）であり，Rd 群の 6.7%（1/15 例）及び DRd 群の 14.3%（3/21 例）の被験者が 4 レジメン以上の前治療歴があった。レナリドミドによる前治療歴を有する被験者は 13.9%（5/36 例）であった【表 2.7.3-付録-5】。50.0%（18/36 例）の被験者が

これまでの MM の前治療に対し治療抵抗性を示し，44.4%（16/36 例）の被験者が直近の前治療に対して治療抵抗性を示した【表 2.7.3-付録-6】。38.9%（14/36 例）の被験者がボルテゾミブを含む標準治療に，13.9%（5/36 例）の被験者がサリドマイドを含む標準治療に対して治療抵抗性を示した。

(2) MMY1005 試験及び MMY1001 試験

【CTD 5.3.5.2.4-1】【CTD 5.3.5.4.2-1】

MMY1005 試験では，年齢，性別及び人種を除くほとんどの人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は MMY3004 試験と同様であった。MMY1005 試験では，全例（8 例）が日本人で，年齢の中央値は 74.5 歳（範囲：54～82 歳）で，半数（4/8 例）の被験者が 75 歳以上であった［MMY3004 試験 DVd 群：64.0 歳（範囲：30～88 歳）］。男性が 75%（6/8 例）であった。ECOG の PS スコアは 8 例すべてで 0 又は 1 であった。MM の初回診断からの期間の中央値は 3.74 年であった。MM の測定可能病変は，IgG 型が 3/8 例（37.5%）と最も多かった。前治療数の中央値は 2.0 レジメン（範囲：1～2 レジメン）であった。50.0%（4/8 例）の被験者に PI の前治療歴があり，4 例全例にボルテゾミブの前治療歴があった。62.5%（5/8 例）の被験者に免疫調節薬（IMiD）の前治療歴があり，内訳はレナリドミド及びサリドマイドが各 37.5%（3/8 例）であった。MMY1005 試験では MM の前治療に対する治療抵抗性のデータを収集していなかった。

MMY1001 試験の DPd 群（103 例）では，年齢の中央値は 64.0 歳，65 歳以上の被験者は約半数（49.5%）であった。被験者の多くは男性（55.3%）及び白人（76.7%）であった。ほとんどの被験者（88.3%）の ECOG の PS スコアは 0 又は 1 であった。MM の初回診断からの期間の中央値は 5.13 年であった。骨髄腫の種類は IgG 型が 61.2%（63/103 例），IgA 型が 17.5%（18/103 例）であった。測定可能病変が血清 FLC のみは 16.5%（17/103 例），尿のみは 12.6%（13/103 例）であった。51.5%の被験者が 4 レジメン以上の前治療歴があった。前治療数の中央値は 4.0 レジメン（範囲：1～13 レジメン）であった。98.1%の被験者にボルテゾミブの前治療歴があり，全被験者にレナリドミドの前治療歴があった。

2.5.4.1.5　有効性の結果

2.5.4.1.5.1　MMY3003 試験及び MMY3004 試験

【CTD 5.3.5.1.1-1】【CTD 5.3.5.1.2-1】

(1) 主要評価項目

1) 無増悪生存期間（PFS）

本剤を標準治療に上乗せすることによって，MMY3003 試験及び MMY3004 試験のいずれの試験でも PFS が有意に延長し，いずれのレジメンとの併用でも同様の上乗せ効果が示された。Kaplan-Meier 法により推定した結果，PFS の中央値はいずれの試験においても本剤併用群で未到達であった（表 2.5.4-4）。対照群（Rd 群及び Vd 群）の PFS の中央値は，これまでに公表されている各療法の第 III 相試験の結果[5),7)]と概して同様であった。PFS は，両試験でほぼ同様のハザード比（HR）が得られ（MMY3003 試験 0.37，MMY3004 試験 0.39），本剤非併用群に比べ本剤併用群で統計学的に有意で臨床的に意義のある PD 又は死亡リスクの低減を示した（MMY3003 試験 63%低減，MMY3004 試験 61%低減，両試験ともに $p<0.0001$）。治験担当医師

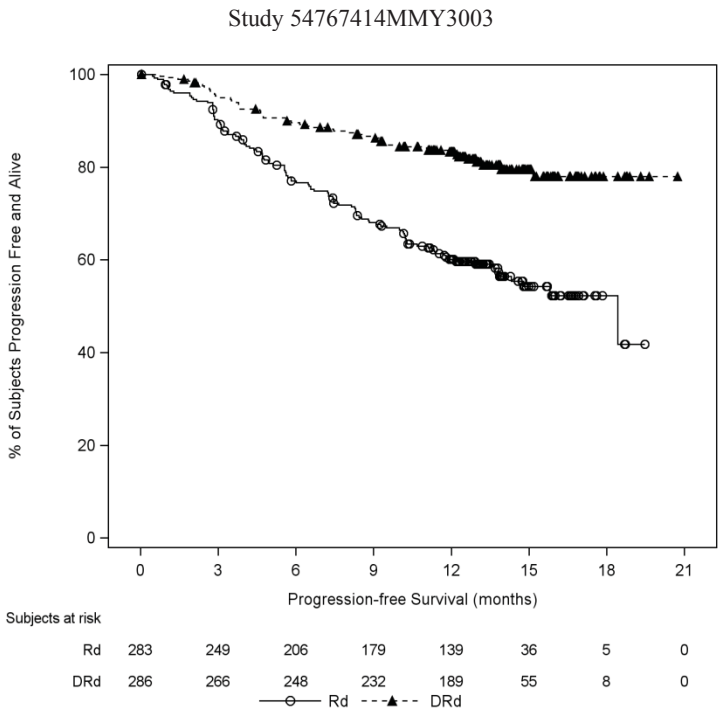
判定を含む感度分析の結果は，両試験ともに主解析結果（コンピュータ・アルゴリズム判定に基づく）と概して同様であった。MMY3003 試験及び MMY3004 試験での PFS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.5.4-2 に示す。両試験での PFS を Kaplan-Meier 法により推定した結果，本剤併用群及び本剤非併用群の Kaplan-Meier 曲線は早期より開き始め，その差は時間経過とともに拡大する傾向がみられた。

表 2.5.4-4 無増悪生存期間（PFS）
［MMY3003 試験及び MMY3004 試験，ITT 解析対象集団］

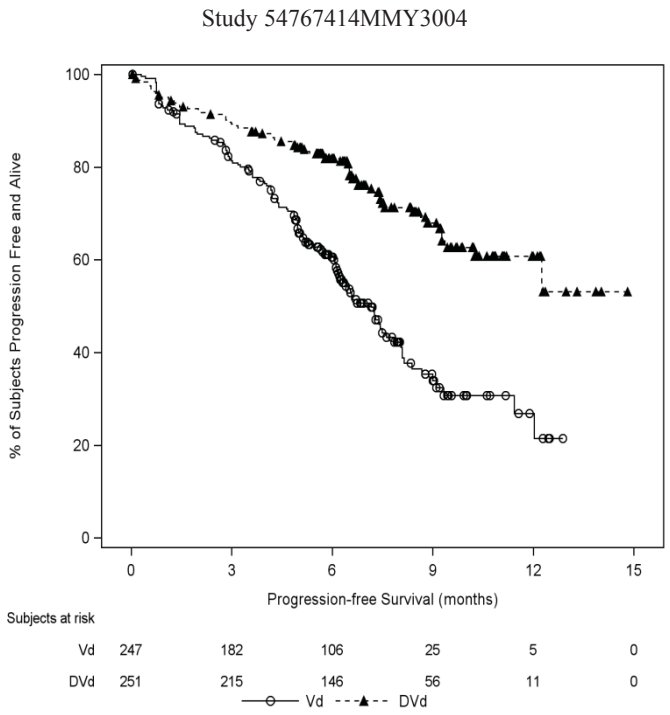
	MMY3003		MMY3004	
	Rd	DRd	Vd	DVd
Primary analysis				
Median (95% CI) (months)	18.43 (13.86, NE)	NE (NE, NE)	7.16 (6.21, 7.85)	NE (12.25, NE)
Hazard ratio (95% CI)		0.37 (0.27, 0.52)		0.39 (0.28, 0.53)
P-value		<0.0001		<0.0001
Sensitivity analysis				
Investigator assessment				
Hazard ratio (95% CI)		0.35 (0.25, 0.49)		0.37 (0.28, 0.51)
P-value		<0.0001		<0.0001
Not censored for subsequent therapy				
Hazard ratio (95% CI)		0.38 (0.28, 0.53)		0.39 (0.28, 0.52)
P-value		<0.0001		<0.0001
Censored for events after more than one missed disease assessment				
Hazard ratio (95% CI)		0.37 (0.27, 0.52)		0.38 (0.28, 0.52)
P-value		<0.0001		<0.0001
Un-stratified analysis				
Hazard ratio (95% CI)		0.39 (0.28, 0.53)		0.40 (0.30, 0.54)
P-value		<0.0001		<0.0001

Keys: Vd = bortezomib-dexamethasone; DVd = daratumumab-bortezomib-dexamethasone; Rd = lenalidomide-dexamethasone; DRd = daratumumab-lenalidomide-dexamethasone.
CI=confidence interval; NE=not estimable.
Note: Progression-free survival endpoints are based on the intent-to-treat analysis set.
The hazard ratio and 95% CI for progression-free survival are based on a stratified Cox proportional hazards model unless otherwise specified; The p-value is based on a stratified log-rank test unless otherwise specified.
A hazard ratio < 1 indicates an advantage for the daratumumab containing arm within a particular study.

[TEFPFS01.RTF] [JNJ-54767414\Z_SCE\DBR_MMY_RR_2016\RE_MMY_RR_2016\PROD\TEFPFS01.SAS] 14JUL2016, 17:14



[GEFPFS01.RTF] [JNJ-54767414\MMY3003\DBR_CSR\RE_CSR\PROD\GEFPFS01.SAS] 13MAY2016, 14:41



[GEFPFS01.RTF] [JNJ-54767414\MMY3004\DBR_CSR\RE_CSR\PROD\GEFPFS01.SAS] 05APR2016, 14:55

図 2.5.4-2 無増悪生存期間（PFS）の Kaplan-Meier 曲線；コンピュータ・アルゴリズムによる判定
［MMY3003 試験及び MMY3004 試験，ITT 解析対象集団］

PFS の部分集団解析

コンピュータ・アルゴリズム判定に基づく PFS の部分集団解析の結果は，事前に規定した部分集団［65 歳以上の被験者，3 又は 4 レジメン以上の前治療数，進行した MM（ISS の病期が III 期），高リスク染色体異常，レナリドミド（MMY3003 試験）又はボルテゾミブ（MMY3004 試験）の前治療歴，直近の前治療に対する治療抵抗性を含む］をとおして一貫していた。本剤非併用群と比べ本剤併用群で良好な結果が示された【表 2.7.3-5】【図 2.7.3-7】。

また，再発又は難治例*別に PFS を検討した結果，再発，難治例のいずれにおいても，本剤非併用群と比べ本剤併用群で一貫して良好な結果が示された（表 2.5.4-5）。

表 2.5.4-5 再発又は難治例別の無増悪生存期間（PFS）；コンピュータ・アルゴリズム判定［MMY3003 試験及び MMY3004 試験，ITT 解析対象集団］

	MMY3003		MMY3004	
	Rd	DRd	Vd	DVd
Analysis set: intent-to-treat	283	286	247	251
Refractory at any point to prior therapy	96	97	113	104
Progression-free survival (PFS)				
Number of events (%)	45 (46.9%)	26 (26.8%)	65 (57.5%)	39 (37.5%)
Number of censored (%)	51 (53.1%)	71 (73.2%)	48 (42.5%)	65 (62.5%)
Kaplan-Meier estimate (months)				
25% quantile (95% CI)	5.55 (3.09, 7.46)	9.40 (6.14, NE)	3.19 (1.45, 4.17)	5.26 (3.48, 7.03)
Median (95% CI)	12.16 (8.54, NE)	NE (NE, NE)	6.11 (4.63, 6.57)	9.26 (7.49, NE)
75% quantile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	8.15 (7.49, NE)	NE (NE, NE)
P-value[a]		0.002		<0.001
Hazard ratio (95% CI)[b]		0.46 (0.28, 0.77)		0.46 (0.30, 0.71)
Relapse[c]	187	189	134	147
Progression-free survival (PFS)				
Number of events (%)	71 (38.0%)	27 (14.3%)	57 (42.5%)	28 (19.0%)
Number of censored (%)	116 (62.0%)	162 (85.7%)	77 (57.5%)	119 (81.0%)
Kaplan-Meier estimate (months)				
25% quantile (95% CI)	8.15 (5.82, 10.22)	NE (15.15, NE)	5.16 (4.17, 6.08)	9.36 (6.74, NE)
Median (95% CI)	18.43 (14.32, NE)	NE (NE, NE)	8.08 (6.74, 11.43)	12.25 (12.25, NE)
75% quantile (95% CI)	NE (18.43, NE)	NE (NE, NE)	NE (11.43, NE)	NE (12.25, NE)
P-value[a]		<0.001		<0.001
Hazard ratio (95% CI)[b]		0.29 (0.18, 0.46)		0.36 (0.22, 0.58)

Keys: Rd=lenalidomide-dexamethasone, DRd=daratumumab-lenalidomide-dexamethasone. Vd = bortezomib-dexamethasone; DVd = daratumumab-bortezomib-dexamethasone
Key: CI = confidence interval.
[a] p-value is based on the log-rank test stratified with ISS (I, II, or III), number of prior lines of therapy (1 vs. 2 or 3 vs. >3), and prior lenalidomide(MMY3003) or bortezomib(MMY3004) treatment (no vs. yes).
[b] Hazard ratio and 95% CI from a Cox proportional hazards model with treatment as the sole explanatory variable and stratified with ISS (I, II, or III), number of prior lines of therapy (1 vs. 2 or 3 vs. >3), and prior lenalidomide(MMY3003) or bortezomib(MMY3004) treatment (no vs. yes). A hazard ratio < 1 indicates an advantage for the daratumumab containing arm within a particular study.
[c] Relapse is defined as the other than “Refractory at any point to prior therapy”

[TEFPFS02_JPN_3003.RTF] [JNJ-54767414\Z_ADHOC_REQ\DBR_MMY_RR_JAPAN\RE_MMY_RR_JAPAN\PROD\TEFPFS02_JPN_3003.SAS] 26APR2017, 15:30
[TEFPFS02_JPN_3004.RTF] [JNJ-54767414\Z_ADHOC_REQ\DBR_MMY_RR_JAPAN\RE_MMY_RR_JAPAN\PROD\TEFPFS02_JPN_3004.SAS] 26APR2017, 15:30

(2) 主な副次評価項目

両試験とも TTP，ORR（PR 以上），VGPR 以上の奏効が認められた被験者の割合及び MRD 陰性率が本剤非併用群と比べ本剤併用群（DRd 群及び DVd 群）で統計学的に有意に改善した【CTD 2.7.3.3.1.1(2)2)】。両試験とも VGPR 以上及び CR 以上の奏効が認められた被験者の割合

* 難治性の多発性骨髄腫は，前治療に対して治療反応性を示さない［minimal response （MR）に到達しない］，又は治療中又は治療後 60 日間以内に PD が認められた多発性骨髄腫と定義した。再発の多発性骨髄腫は，1 レジメン以上の前治療歴を有する患者で，前述に示した難治性多発性骨髄腫の定義に合致せず，PD が認められた多発性骨髄腫として集計した。

がいずれも本剤非併用群と比べ本剤併用群で有意に高く【表 2.7.3-6】【表 2.7.3-9】，再発又は難治性の MM 患者で本剤を使用することにより深い奏効が得られることが示された。MMY3003 試験及び MMY3004 試験における有効性の主な副次評価項目を表 2.5.4-6 に示す。

表 2.5.4-6 主な副次評価項目の概要

［MMY3003 試験及び MMY3004 試験，ITT 解析対象集団］

	MMY3003		MMY3004	
	Rd	DRd	Vd	DVd
Median TTP (months)	18.43	NE	7.29	NE
Hazard ratio (95% CI)		0.34 (0.23, 0.48)		0.30 (0.21, 0.43)
Overall response (sCR+CR+VGPR+PR)	76.4%	92.9%	63.2%	82.9%
Odds Ratio (95% CI)		4.62 (2.62, 8.15)		3.13 (1.97, 4.97)
VGPR or better (sCR+CR+VGPR)	44.2%	75.8%	29.1%	59.2%
Odds Ratio (95% CI)		3.90 (2.72, 5.59)		3.99 (2.64, 6.02)
CR or better(sCR+CR)	19.2%	43.1%	9.0%	19.2%
Odds Ratio (95% CI)		3.17 (2.16, 4.66)		2.53 (1.42, 4.51)
MRD negative rate	7.8%	29.0%	2.8%	13.5%
Odds Ratio (95% CI)		4.851 (2.929, 8.034)		5.372 (2.333, 12.368)
Overall survival				
Median (months)	20.27	NE	NE	NE
Hazard ratio (95% CI)		0.64 (0.40, 1.01)		0.77 (0.47, 1.26)
12-month survival rate % (95% CI)	86.8 (82.2, 90.3)	92.1 (88.2, 94.7)	81.9 (74.7, 87.3)	82.2 (71.8, 89.1)
Median DOR (95% CI) (months)	17.4 (17.4, NE)	NE (NE, NE)	7.9 (6.7, 11.3)	NE (11.5, NE)
Median time to subsequent anti-cancer therapy (95% CI) (months)	NE (16.9, NE)	NE (19.4, NE)	9.8 (8.0, 10.6)	NE (13.1, NE)
Hazard ratio (95% CI)		0.38 (0.26, 0.55)		0.30 (0.20, 0.45)

参照元：【CTD2.7.3】_modified from TEFTTE01, TEFRSP01A_CO, TEFRSP01B_CO, TEFRSP02 ,TEFTTE02

Keys: Vd = bortezomib-dexamethasone; DVd = daratumumab-bortezomib-dexamethasone; Rd = lenalidomide-dexamethasone; DRd = daratumumab-lenalidomide-dexamethasone.
CI=confidence interval, CR=complete response, MRD=minimal residual disease, NE=not estimable, PR=partial response, sCR=stringent complete response, VGPR=very good partial response, DOR=duration of response
Note: Response endpoints are based on the response-evaluable analysis set. MRD analysis based on ITT population and the threshold of 10^{-4}.
Note: Time-to-event endpoints are based on the intent-to-treat analysis set.
Note: Duration of response is based on responders in the response-evaluable analysis set (where response/responder is defined as achieving a partial response or better). Medians are based on a Kaplan-Meier product-limit estimate.
Note: Overall survival is based on the intent-to-treat analysis set.

1) 全奏効率

奏効評価対象集団［MMY3003 試験：DRd 群 281 例，Rd 群 276 例，MMY3004 試験：DVd 群 240 例，Vd 群 234 例］での ORR（PR 以上）は，MMY3003 試験の DRd 群で 92.9%，Rd 群で 76.4%，MMY3004 試験の DVd 群で 82.9%，Vd 群で 63.2%であり，いずれの試験も本剤非併用群と比べ本剤併用群で ORR が有意に高かった（両試験ともに $p<0.0001$）。両試験の VGPR 以上の奏効が認められた被験者の割合はいずれも本剤非併用群と比べ本剤併用群で高く（DRd 群 75.8%，Rd 群 44.2%，DVd 群 59.2%，Vd 群 29.1%），CR 以上の奏効が認められた被験者の割合は本剤併用群で 2 倍以上高かった（DRd 群 43.1%，Rd 群 19.2%，DVd 群 19.2%，Vd 群 9.0%）【表 2.7.3-26】。

2) 微少残存病変(MRD)の陰性率

10^{-4}の閾値での MRD 陰性率は，いずれの試験も本剤非併用群（Rd 群 7.8%，Vd 群 2.8%）と比べて本剤併用群（DRd 群 29.0%，DVd 群 13.5%）で有意に高かった（両試験ともに p<0.0001）。また，より厳格な閾値（10^{-5}及び 10^{-6}）での MRD 陰性率は，閾値及び併用した標準治療にかかわらず，本剤非併用群と比べ本剤併用群で 3 倍以上の改善を認め，事前に規定した 10^{-4}の閾値での結果と同様に，本剤非併用群と比べて本剤併用群で高かった。【表 2.7.3-27】。

3) 奏効到達期間及び奏効持続期間

標準治療に本剤を上乗せすることによって，奏効到達期間が短縮することが示された。初回奏効到達期間は両試験の本剤併用群でほぼ同様であり，いずれの試験も迅速な奏効が認められた（中央値： DRd 群 1.0 カ月，Rd 群 1.3 カ月，DVd 群 0.9 カ月，Vd 群 1.6 カ月）。奏効持続期間の中央値は両試験とも本剤併用群で未到達であった【表 2.7.3-28】。

4) 無増悪期間（TTP）及び次の抗がん剤治療開始までの期間

両試験で本剤併用群の TTP は本剤非併用群と比べ有意な延長が示された（MMY3003 試験：HR=0.34，MMY3004 試験：HR=0.30，両試験ともに p<0.0001）。Kaplan-Meier 法により推定した結果，TTP の中央値は，いずれの試験も本剤併用群で未到達であった。

次の抗がん剤治療開始までの期間は，ランダム化された日から次の抗がん剤治療開始又は次の抗がん剤治療開始前の疾患進行による死亡までの期間と定義し，評価した。両試験の次の抗がん剤治療開始までの期間の中央値は，本剤非併用群と比べ本剤併用群で有意に延長した（両試験ともに p<0.0001）。また，Kaplan-Meier 法により推定した結果，いずれの試験も次の抗がん剤治療開始までの期間の中央値は本剤併用群で未到達であった【表 2.7.3-25】。

5) 次の抗がん剤治療での PD 又は死亡までの期間（PFS2）

ランダム化された日から次の抗がん剤治療で PD と判定又は死亡（死因は問わない）のいずれか早い時点までの期間を PFS2 と定義し，PD の判定は治験担当医師による評価を用いた。
MMY3003 試験では PFS2 の HR は 0.60（95%CI：0.38～0.93，p=0.0211）であり，次の抗がん剤治療での PD 又は死亡のリスクは Rd 群と比べ DRd 群で 40%低減することが示された。
MMY3004 試験では PFS2 の HR は 0.57（95%CI：0.37～0.90，p= 0.0143）であり，次の抗がん剤治療での PD 又は死亡のリスクは Vd 群と比べ DVd 群で 43%低減することが示された【表 2.7.3-29】。

6) 全生存期間（OS）

OS は，1 回目（中間解析：MMY3003 試験は 2016 年 3 月 7 日クリニカルカットオフ，MMY3004 試験は 2016 年 1 月 11 日クリニカルカットオフ）及び 2 回目（生存情報の更新：MMY3003 試験及び MMY3004 試験ともに 2016 年 6 月 30 日クリニカルカットオフ）の解析結果を以下に示す。

a) 1回目の解析結果（中間解析）

観察期間の中央値はMMY3003試験の両群で13.54カ月（範囲：0～20.7カ月），MMY3004試験の両群で7.43カ月（範囲：0～14.9カ月）であった（2.5.4.1.3(1)）。OSの中央値は両試験とも本剤併用群で未到達であったが，OSのHRはMMY3003試験で0.64（95%CI：0.40～1.01），MMY3004試験で0.77（95%CI：0.47～1.26）であり，本剤非併用群（Rd群又はVd群）と比べ本剤併用群（DRd群又はDVd群）でOSが延長する傾向が認められた【表2.7.3-29】。クリニカルカットオフ時点で，OSイベントは両試験ともに相対的に少なく，OSの中央値に到達するまで観察期間の延長が必要であった。

b) 2回目の解析結果（生存情報の更新）

【CTD 5.3.5.3.1】

MMY3003試験では初回投与から11カ月後，MMY3004試験では8カ月後に安全性の更新のためのクリニカルカットオフを行った。観察期間 の中央値はMMY3003試験の両群で17.28カ月（範囲：0.1～24.5カ月），MMY3004試験の両群で13.27カ月（範囲：0.1～21.3カ月）であった（【CTD 5.3.5.3.1】2016年6月30日クリニカルカットオフ時の安全性更新情報/Sec 6）。OSの中央値はいずれの試験の本剤併用群も未到達であったが，OSのHRはMMY3003試験で0.63（95% CI：0.42～0.95），MMY3004試験で0.63（95% CI：0.42～0.96）であり，非併用群（Rd群又はVd群）と比べ本剤併用群（DRd群又はDVd群）でOSが延長する傾向が認められた【表2.7.3-付録-18】【表2.7.3-付録-21】。

(3) MMY3003試験の日本人集団

2016年3月7日クリニカルカットオフ時点におけるMMY3003試験の日本人集団（36例）の有効性の結果を以下に示す。日本人集団でのDRd群の有効性は，全体集団と概して同様であった。

- 観察期間の中央値は両群で9.92カ月（範囲：4.4～12.2カ月）であり，DRd群で14.3%（3/21例），Rd群で40.0%（6/15例）の被験者がIMWGの治療効果判定規準に基づくPDと確認されたか又は死亡に至った。コンピュータ・アルゴリズム判定に基づくPFSのHRは0.28（95%CI：0.07～1.14）であった。Kaplan-Meier法により推定した結果，PFSの中央値は両群ともに未到達であった【表2.7.3-付録-11】【図2.7.3-付録-1】。
- 奏効評価対象集団（DRd群20例，Rd群15例）でのORR（PR以上）はDRd群90.0%（18/20例），Rd群60.0%（9/15例）であった。VGPR以上の奏効が認められた被験者の割合［DRd群75.0%（15/20例），Rd群26.7%（4/15例）］及びCR以上の奏効が認められた被験者の割合［DRd群35.0%（7/20例），Rd群6.7%（1/15例）］はRd群と比べDRd群で高かった【表2.7.3-付録-13】。
- 奏効評価対象集団において，10^{-4}の閾値でのMRD陰性率はRd群［0%（0/15例）］と比べ，DRd群［20.0%（4/20例）］で高かった。また，より厳格な閾値（10^{-5}及び10^{-6}）でのMRD陰性率もRd群と比べDRd群で高かった【表2.7.3-付録-15】。
- 奏効評価対象集団において，Kaplan-Meier法により推定した結果，初回奏効到達期間の中央値はDRd群，Rd群でそれぞれ1.0カ月（範囲：1.0～1.9カ月），1.9カ月（範囲：1.0カ

月～NE）であった【表 2.7.3-付録-16】。奏効評価対象集団の奏効例（DRd 群 18 例，Rd 群 9 例）において，奏効持続期間の中央値は両群ともに未到達であった。奏効例のうち，DRd 群で 88.9%（16/18 例），Rd 群で 77.8%（7/9 例）の被験者が打ち切りであった【表 2.7.3-付録-17】。

- TTP の HR は 0.28（95%CI：0.07～1.14）であった。Kaplan-Meier 法により推定した結果，TTP の中央値は両群ともに未到達であった【表 2.7.3-付録-12】。次の抗がん剤治療を開始した被験者（開始前に疾患進行により死亡した被験者を含む）は DRd 群で 19.0%（4/21 例），Rd 群で 40.0%（6/15 例）であった。次の抗がん剤治療開始までの期間の HR は 0.40（95%CI：0.11～1.43）であった。Kaplan-Meier 法により推定した結果，次の抗がん剤治療開始までの期間の中央値は DRd 群で未到達，Rd 群で 10.3 カ月であった【表 2.7.3-付録-20】。
- 観察期間中の死亡は DRd 群では認められず，Rd 群の 3 例（20.0%）に認められた。Kaplan-Meier 法より推定した結果，OS の中央値は両群ともに未到達であった【表 2.7.3-付録-19】。

2.5.4.1.5.2　MMY1005 試験（国内第 Ib 相試験）

【CTD 5.3.5.2.4-1】

MMY1005 試験の DVd 群（8 例）の有効性の結果を以下に示す。

- 観察期間の中央値は 5.52 カ月（範囲：4.3～8.9 カ月）であった。
- 2016 年 6 月 3 日クリニカルデータカットオフ日までに 1 例が有害事象のため治験薬投与を中止し，残り 7 例は治験薬投与継続中であった【表 2.7.3-30】。
- 治験薬が投与された 8 例全例が奏効評価対象集団に含まれ，ORR（PR 以上）は 100.0%（8/8 例），VGPR 以上の奏効が認められた被験者の割合は 50.0%（4/8 例），CR 以上の奏効が認められた被験者の割合は 25.0%（2/8 例）であった【表 2.7.3-付録-26】。
- 奏効例は 8 例全例であり，Kaplan-Meier 法によって推定した結果，初回奏効到達期間の中央値は 0.9 カ月（95% CI：0.8～1.5）であった【表 2.7.3-付録-27】。
- クリニカルデータカットオフ時点で IMWG の治療効果判定規準に基づく PD と確認された又は死亡に至った被験者はいなかったため，PFS の中央値は推定できなかった【表 2.7.3-付録-30】。
- 奏効例の 8 例全例が打ち切りとなったため，奏効持続期間の中央値は推定できなかった【表 2.7.3-付録-28】。
- 疾患進行に至った被験者はいなかったため，TTP の中央値は推定できなかった【表 2.7.3-付録-29】。

2.5.4.1.5.3　MMY1001 試験（海外第 Ib 相試験）

【CTD 5.3.5.4.2-1】

MMY1001 試験の DPd 群（103 例）の有効性の結果を以下に示す。

- 観察期間の中央値は 9.76 カ月（範囲：0.2～22.3 カ月）であった。奏効評価対象集団の奏効例（61 例）において，奏効持続期間の中央値は 13.6 カ月であった【表 2.7.3-付録-32】。

初回奏効到達期間の中央値は 0.99 カ月（範囲：0.9～2.8 カ月），最良効果到達期間の中央値は 2.10 カ月（範囲：0.9～9.9 カ月）であった【表 2.7.3-付録-33】。

- ORR（PR 以上）は 59.2%（61/103 例，95%CI：49.1～68.8%）であった。CR 以上の奏効が認められた被験者の割合は 13.6%（14/103 例），VGPR 以上の奏効が認められた被験者の割合は 41.7%（43/103 例）で，sCR は 7.8%（8/103 例）に認められた【表 2.7.3-12】。
- [redacted]年[redacted]月[redacted]日クリニカルカットオフ時点で，47.6%（49/103 例）の被験者に PFS イベントが発生した。Kaplan-Meier 法により推定した結果，PFS の中央値は 10.38 カ月（95%CI：4.63 カ月～NE）であった【表 2.7.3-付録-35】。
- 40.8%（42/103 例）の被験者が疾患進行に至った。Kaplan-Meier 法により推定した結果，TTP の中央値は 10.91 カ月（95%CI：6.70 カ月～NE）であった【表 2.7.3-付録-34】。
- 27.2%（28/103 例）の被験者が死亡に至った。Kaplan-Meier 法により推定した結果，OS の中央値は未到達であり，12 カ月生存率は 72.2%であった【表 2.7.3-付録-36】。

2.5.4.1.6　併用療法の有効性の結論

再発又は難治性の MM 患者に対する本剤併用療法の有効性は，1 レジメン以上の前治療歴を有する MM 患者を対象とした MMY3003 試験，MMY3004 試験及び MMY1005 試験の結果から，本剤を Rd や Vd などの標準治療を上乗せして投与することにより，標準療法のみを投与したときと比べて優れた臨床的ベネフィットが示された。

- MMY3003 試験及び MMY3004 試験において，本剤非併用群（Rd 群又は Vd 群）と比べ本剤併用群（DRd 群又は DVd 群）で主要評価項目である PFS を有意に延長した（MMY3003 試験：HR=0.37，MMY3004 試験：HR=0.39，両試験ともに $p<0.0001$）。
- さらに有効性を裏付ける結果として，本剤非併用群と比べ本剤併用群で ORR（PR 以上），VGPR 以上及び CR 以上の奏効が認められた被験者の割合は高く，かつ深い奏効が得られた。また，TTP 及び奏効持続期間も本剤非併用群と比べ本剤併用群で良好な結果が得られた。
  - 10^{-4} を閾値とする MRD 陰性率は，本剤非併用群と比べて本剤併用群で有意に高かった。また，より厳格な閾値（10^{-5} 及び 10^{-6}）での MRD 陰性率も，本剤非併用群と比べ本剤併用群で高く，3 倍以上の改善が認められた。
  - PFS の結果は事前に規定したすべての部分集団間及び様々な感度分析間で一貫していた。
  - OS の結果から，本剤非併用群と比べ本剤併用群で OS が延長する傾向が認められた。
- MMY3003 試験の日本人集団においても全体集団の結果と同様に，PFS は Rd 群と比べ DRd 群で良好であった（HR=0.28，95%CI： 0.07～1.14）。MMY3003 試験の日本人集団においても，Rd 群と比べ DRd 群で ORR，VGPR 以上及び CR 以上の奏効が認められた被験者の割合は高く，全体集団の結果と同様に Rd 群と比べ DRd 群で良好であった。このように，日本人集団の有効性は全体集団の結果と一貫していた。
- MMY1005 試験で組み入れられた被験者は少数例であり観察期間も短いため，有効性に関する情報は非常に限られている。しかしながら，ORR（100%，8/8 例），VGPR 以上及び CR 以上の奏効が認められた被験者の割合は高く［それぞれ 50.0%（4/8 例），25.0%（2/8 例）］，深い奏効が得られた。日本人の再発又は難治性の MM 患者に本剤を Vd 療法に上

乗せして投与する場合，MMY3004 試験の DVd 群の結果と同様に臨床的に意義のある有効性が期待できると考えられた。

- MMY1001 試験の DPd 群において，多くの前治療歴を有する被験者に本剤を Pd 療法に上乗せして投与した場合の ORR は 59.2%（95%CI：49.1～68.8%）であり，PFS の中央値は 10.38 カ月（95%CI：4.63 カ月～NE）であった。これらの結果は，これまでに公表されている Pd 療法を検討した第 III 相試験で報告された ORR（31%）と比べて良好な結果が示された[9)]。

2.5.4.2　単剤療法の有効性の概括評価

本剤の単剤療法の有効性は，2015 年 1 月 9 日のクリニカルカットオフ時点において，MMY2002 試験及び GEN501 試験 Part 2 で本剤 16 mg/kg が投与された被験者の有効性データを用いて評価した。OS については 2015 年 6 月 30 日，2015 年 12 月 31 日及び [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日のクリニカルカットオフ時点での更新された生存情報も評価した。さらに，日本人における本剤の単剤療法の有効性は，MMY1002 試験で本剤 16 mg/kg が投与された被験者の有効性データ（2015 年 9 月 25 日データカットオフの最終解析結果）を用いて評価した。

MMY2002 試験及び GEN501 試験 Part 2 はいずれも再発又は難治性の MM 患者を対象に本剤 16 mg/kg を投与した非盲検試験である（MMY2002 試験：106 例，GEN501 試験 Part 2：42 例）。いずれの試験でも治療効果及び PD の評価は同様のスケジュールで，IMWG の治療効果判定規準に従い評価された。以上のように試験デザインが類似していることから，MMY2002 試験及び GEN501 試験 Part 2 の本剤 16 mg/kg を投与された被験者のデータを併合した（合計 148 例）。なお，GEN501 試験 Part 1 で本剤 16 mg/kg が投与された被験者 3 例の投与期間は 8 週間しかなかったため，この併合解析に含めなかった。MMY2002 試験及び GEN501 試験 Part 2 の併合データ及び試験間の比較（試験デザイン，試験対象集団，本剤の投与方法及び治療効果を含む）については，臨床的有効性【CTD 2.7.3.3.2.1】に記載した。

2.5.4.2.1　試験デザイン

2.5.4.2.1.1　MMY2002 試験（海外第 II 相試験）

【CTD 5.3.5.2.1-1】【CTD 5.3.5.2.1-2】【CTD 5.3.5.2.1-3】

MMY2002 試験は，PI 及び IMiD を含む 3 レジメン以上の前治療歴を有する，又は PI 及び IMiD の両剤に対して治療抵抗性を示す MM 患者を対象とした 2 つの Part から構成される非盲検，多施設共同，第 II 相試験である。Part 1 の目的は，第 I/II 相試験用製剤を用いて，より高い ORR （PR 以上）を示す至適用法用量を選定することであった。Part 2 の目的は，第 III 相試験用製剤を用いて，Part 1 で選定された用法用量の有効性，安全性及び薬物動態を，被験者数を増やして評価することであった。なお，治療抵抗性の定義は，治療に対する反応性がない又は minimal response （MR）以上の奏効が認められた患者での治療中止後 60 日以内の疾患進行とした。

Part 1 では，ランダム化された各投与群で効果が認められない場合に早期中止できるよう 2 段階のデザイン（第 1 期及び第 2 期）とした。治療期では 1 サイクルを 28 日間とした。Part 1 の第

1 期では，1）本剤 8 mg/kg を 4 週間隔（Day 1）で持続静脈内投与する群，又は 2）16 mg/kg を最初の 8 週間（サイクル 1 及び 2）は 1 週間隔（Day 1，8，15 及び 22），次の 16 週間（サイクル 3～6）は 2 週間隔（Day 1 及び 15），以降は 4 週間隔（Day 1）で持続静脈内投与する群，のいずれかに被験者をランダムに割り付けた。Part 1 の第 1 期では，8 mg/kg 群の ORR は治験実施計画書に規定した投与継続基準を満たさなかった（ORR が 15%以下であるという帰無仮説を棄却できなかった）。有効性，安全性及び薬物動態結果から総合的に判断し，8 mg/kg 群を中止した。したがって，16 mg/kg 群を Part 1 の第 2 期及び Part 2 で評価し，被験者に疾患進行若しくは許容できない毒性が認められる，又は投与中止基準に合致するまで投与を継続した。

有効性の主要評価項目は，IMWG の治療効果判定規準に基づく ORR（PR 以上）とした。独立評価委員会（IRC）は主要データを経時的に確認し，治療効果及び PD を判定した。さらに，治療効果及び PD をプログラムで判定するため，IMWG の治療効果判定規準を適用したコンピュータ・アルゴリズムを開発した。有効性の副次評価項目は臨床的有用率（sCR + CR + VGPR + PR + MR），TTP，奏効持続期間， PFS，奏効到達期間，OS，血清／尿中 M 蛋白及び骨髄中形質細胞のベースラインからの変化とした。有効性の結果（主解析）は 2015 年 1 月 9 日のクリニカルカットオフ時点のデータで示した。なお，OS については，2015 年 6 月 30 日，2015 年 12 月 31 日及び [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日のクリニカルカットオフ時点のデータを用いて更新された結果も示した。

2.5.4.2.1.2　GEN501 試験（海外第 I/II 相試験）

【CTD 5.3.5.2.2-1】【CTD 5.3.5.2.2-2】【CTD 5.3.5.2.2-3】

GEN501 試験は、2 レジメン以上の前治療歴を有する他の治療選択肢のない再発又は難治性の MM 患者を対象とした，非盲検，非ランダム化，多施設共同，第 I/II 相試験である。本試験はヒトに初めて本剤を投与する試験であり，2 つの Part から構成された。本試験の主要目的は本剤の安全性プロファイルを確立することであり，副次目的は有効性を評価することであった。なお，再発の定義は，前治療に対する初回奏効（MR 以上）以降の疾患進行が，治療中止後 60 日を超えて認められたものとし，治療抵抗性の定義は，M 蛋白の減少が 25%未満であった又は治療期間中若しくは治療中止から 60 日以内に疾患進行が認められたものとした。

Part 1 の用量漸増期では， 32 例の被験者を各用量コホート（本剤 0.005，0.05，0.10，0.50，1，2，4，8，16 及び 24 mg/kg）に順次組み入れ，評価した。各用量で本剤を初回投与後ウォッシュアウト期間として 3 週間観察し，その後 1 週間隔で 6 回投与した（計 7 回持続静脈内投与）。Part 2 の用量維持期（Part 1 の結果に基づき用量を決定）では，本剤投与の様々な方法［全量投与前の本剤の前投薬（全量の 10%の用量で最大 10 mg）の要否，持続静脈内投与速度，投与時間及び希釈濃度］を評価した。被験者は本剤 8 mg/kg を 1 週間隔で 8 週間投与後に 2 週間隔で 16 週間投与し，それ以降は 4 週間隔で投与する方法（30 例），又は本剤 16 mg/kg を初回投与後 3 週間ウォッシュアウトし，1 週間隔で 7 週間，その後 2 週間隔で 14 週間，それ以降は 4 週間隔で投与する方法（42 例）のいずれかで持続静脈内投与した。最長 96 週間又は被験者に疾患進行若しくはコントロール不能な毒性が認められるまで投与を継続した。

有効性の主要評価項目は，IMWG の治療効果判定規準に基づく ORR（PR 以上）とした。治療効果及び PD を評価するための主要データの判定には，MMY2002 試験で使用されたものと同じ

コンピュータ・アルゴリズムを使用した。有効性の副次評価項目は，臨床的有用率（sCR + CR + VGPR + PR + MR），奏効持続期間，奏効到達期間，PFS，TTP，OS，血清／尿中 M 蛋白又は遊離軽鎖（FLC）及び骨髄中形質細胞のベースラインからの変化とした。有効性の結果（主解析）は 2015 年 1 月 9 日のクリニカルカットオフ時点のデータで示した。なお，OS については，2015 年 6 月 30 日，2015 年 12 月 31 日及び[redacted]年[redacted]月[redacted]日のクリニカルカットオフ時点のデータを用いて更新された結果も示した。

2.5.4.2.1.3　MMY1002 試験（国内第 I 相試験）

【CTD 5.3.5.2.3-1】

MMY1002 試験は，2 レジメン以上の前治療歴を有し，他の治療選択肢のない日本人の再発又は難治性の MM 患者における本剤の忍容性及び安全性を検討することを目的とした，非盲検，非ランダム化，多施設共同，第 I 相試験である。MMY1002 試験の主要目的は本剤の忍容性及び安全性を評価することとし，副次目的は予備的な有効性を評価することとした。なお，再発の定義は，過去に MR 以上の奏効があり，疾患進行が治療中止後 60 日を超えて認められ，サルベージ治療の開始が必要となったものとした。治療抵抗性の定義は，初回治療若しくはサルベージ治療に対して反応性がない又は治療中止後 60 日以内に疾患進行したものとした。

治療期は 2 つの投与期（第 1 期：投与頻度の高いレジメンで Week 9 まで，第 2 期：第 1 期に比べ投与頻度の低いレジメンで Week 10 から投与終了まで本剤を持続静脈内投与）で構成された。第 1 期では，本剤初回投与後，3 週間ウォッシュアウトし，続いて 1 週間隔で Week 8 まで 6 回投与した（計 7 回投与）。第 2 期では，本剤を Week 24 まで 2 週間隔で投与し（計 8 回投与），それ以降は 4 週間隔で投与した。用量漸増は，過量投与制御を伴う用量漸増原則[11),12)]をベイズ法によるロジスティック回帰モデルに基づいて決定した。GEN501 試験の予備的なデータに基づき，本剤 8 mg/kg 及び 16 mg/kg の 2 用量を検討した。

有効性の評価項目は，臨床的有用率（sCR + CR + VGPR + PR + MR），ORR（PR 以上），奏効到達期間とした。また，PFS，TTP，奏効持続期間及び M 蛋白のベースラインからの変化も評価した。

2.5.4.2.2　試験デザインの重要な側面

2.5.4.2.2.1　試験デザイン

MMY2002 試験の試験デザインに関して CHMP 及び FDA による助言を受けた【2.5.1.5.4】。MMY2002 試験及び GEN501 試験は実薬対照群を設置しない非盲検試験である。MMY2002 試験及び GEN501 試験の対象集団は，アルキル化剤，自家造血幹細胞移植（ASCT），ボルテゾミブ，及びレナリドミドなどの標準治療で既に多くの前治療歴を有し，多くはカルフィルゾミブ及びポマリドミドなど新たに利用可能となった薬剤に対しても治療抵抗性を示した。このような患者集団に対して広く受入れられている標準レジメンがないため，実薬対照群を設置したランダム化試験は実施が不可能であり，治療効果が得られない対照薬を使用することは非倫理的であると考えた。また，当該対照薬に抵抗性を示す被験者は試験の適格例とはならないため，実薬対照の使用は被験者選択に影響を及ぼし，結果として治療抵抗性の程度が低い集団となる。

以上より，MMY2002 試験では対照薬を設定することは困難と判断し，本剤単剤療法での非盲検試験を実施することとした。

(1) 全奏効率（ORR）

MMY2002 試験の有効性の主要評価項目は，IMWG の治療効果判定規準に基づく ORR（PR 以上）とした。ORR は，奏効持続期間とともに，再発又は難治性の MM における適切な評価項目として推奨されている[4]。ORR が中程度の場合は，治療効果が認められる被験者での効果の持続性に特に注目すべきである。ORR が高い場合は，深い奏効［CR + sCR］が OS の延長に重要であるという報告[14),15)]がある。このように，治療抵抗性を示す患者の多くで ORR は奏効持続期間とともに，臨床的ベネフィットの重要な指標となり得る。

(2) IRC 判定とコンピュータ・アルゴリズム判定

MMY2002 試験及び GEN501 試験では，治療効果及び PD の評価は IMWG の治療効果判定規準[2]に基づき評価した。また，品質及び一貫性を保証するため，M 蛋白測定及びカルシウム測定は中央検査機関で分析した。

MMY2002 試験では，IRC は本試験の実施に関与しない 3 名の血液腫瘍学の専門家から構成され，有効性の主要データを確認した。さらに，MMY2002 試験では，治療効果及び PD をプログラムで判定するため IMWG の治療効果判定規準を適用したコンピュータ・アルゴリズムを開発し，コンピュータ・アルゴリズムと IRC 判定は同様であることが確認された［κ係数＝0.98（95% CI：0.94～1.00）］[16)]。治療効果及び PD は，MMY2002 試験では治験実施計画書に従い IRC 判定に基づき評価し，GEN501 試験では MMY2002 試験で信頼性が検証されたコンピュータ・アルゴリズム判定に基づき評価した。

(3) Daratumumab 特異的免疫固定反射測定（DIRA）

本剤は他の IgG1 モノクローナル抗体と同様に，M 蛋白をモニタリングするための血清中 M 蛋白の SPEP 及び IFE のいずれでも検出される可能性がある。この干渉は，IgG1κ の MM 患者において，CR の評価に影響を及ぼす可能性がある。そこで CR 及び sCR を正確に確認するため，本剤を内因性 M 蛋白と区別する DIRA を使用した（【CTD 5.3.1.4.1】Report TR2015-V-015）。

2.5.4.2.3　被験者の内訳

MMY2002 試験では，2015 年 1 月 9 日のクリニカルカットオフ時点で，本剤 16 mg/kg が投与された被験者（106 例）の投与期間の中央値は 2.825 カ月（範囲：0.03～14.19 カ月）であった。投与サイクル数の中央値は 4 サイクル（範囲：1～16 サイクル）であり，本剤 16 mg/kg が 6 サイクル以上投与された被験者は 40 例（37.7%）であった。本剤 16 mg/kg が投与された 84.9%（90/106 例）の被験者で本剤投与が中止された。本剤投与が中止された主な理由は疾患進行（77.4%，82/106 例）であった。本剤投与継続例は 16 例で，そのうち 11 例が 2015 年 6 月 30 日のクリニカルカットオフ時点で継続していた。

GEN501 試験 Part2 では，2015 年 1 月 9 日のクリニカルカットオフ時点で，本剤 16 mg/kg が投与された被験者（42 例）の投与期間の中央値は 5.36 カ月（範囲：0～13.8 カ月）であった。3～9 カ月間投与された被験者は 21 例（50.0%）であり，12 カ月間以上投与された被験者は 3 例（7.1%）であった。16 mg/kg が投与された 66.7%（28/42 例）の被験者で本剤投与が中止された。本剤投与が中止された主な理由は疾患進行（54.8%，23/42 例）であった。Part 2 での本剤投与継続例は 14 例で，そのうち 11 例が 2015 年 6 月 30 日のクリニカルカットオフ時点で継続していた。

MMY1002 試験では，2015 年 9 月 25 日データカットオフの最終解析時点で，本剤 16 mg/kg が投与された 5 例の投与期間の中央値は 2.37 カ月（範囲：0.0～9.5 カ月）であった。投与回数の中央値は 8.0 回（範囲：1～20 回）であった。本剤 16 mg/kg が投与された被験者全例で本剤投与が中止された。本剤投与が中止された主な理由は疾患進行（60.0%，3/5 例）であった。残り 2 例の中止理由は治験実施計画書からの逸脱（除外基準に抵触，本剤の投与方法不遵守）であった。

2.5.4.2.4 試験対象集団の特性

MMY2002 試験では，年齢の中央値は 63.5 歳（範囲：31～84 歳）であり，多くの被験者は白人 79.2%（84/106 例）で，黒人又はアフリカ系アメリカ人が 14.2%（15/106 例），男性が 49.1%（52/106 例）であった。GEN501 試験 Part 2 の年齢の中央値は 64.0 歳（範囲：44～76 歳）であり，多くの被験者は白人 76.2%（32/42 例）で，男性が 64.3%（27/42 例）であった。併合データの対象集団では，年齢の中央値は 64.0 歳（範囲：31～84 歳）であり，多くの被験者は白人 78.4%（116/148 例）で，黒人又はアフリカ系アメリカ人が 10.8%（16/148 例），男性が 53.4%（79/148 例）であった。MMY2002 試験では，北米から 91.5%（97/106 例），欧州連合から 8.5%（9/106 例）の被験者が組み入れられた。一方，GEN501 試験 Part 2 では，欧州連合から 66.7%（28/42 例），北米から 33.3%（14/42 例）の被験者が組み入れられた（表 2.5.4-7）。

表 2.5.4-7 人口統計学的特性

［MMY2002 試験及び GEN501 試験 Part 2 の併合データ，全投与解析対象集団］

	16 mg/kg		
	MMY2002	GEN501 Part 2	Total
Analysis set: all treated	106	42	148
Age (years)			
Mean (SD)	62.9 (10.00)	63.8 (8.27)	63.2 (9.52)
Median	63.5	64.0	64.0
Range	(31; 84)	(44; 76)	(31; 84)
Sex, n (%)			
Male	52 (49.1%)	27 (64.3%)	79 (53.4%)
Female	54 (50.9%)	15 (35.7%)	69 (46.6%)
Race, n (%)			
White	84 (79.2%)	32 (76.2%)	116 (78.4%)
Black or African American	15 (14.2%)	1 (2.4%)	16 (10.8%)
Asian	4 (3.8%)	0	4 (2.7%)
Other	1 (0.9%)	1 (2.4%)	2 (1.4%)
Not reported	2 (1.9%)	8 (19.0%)	10 (6.8%)
Geographic region, n (%)			
European Union	9 (8.5%)	28 (66.7%)	37 (25.0%)
North America	97 (91.5%)	14 (33.3%)	111 (75.0%)

Percentages are calculated with the number of subjects in each group as denominator.

Modified from [TSIDEM01.rtf] [JNJ-54767414\Z_SCE\DBR_SCE_2014\RE_SCE_2014\tsidem01.sas] 09MAR2015, 17:16

MMY1002 試験で本剤 16 mg/kg が投与された被験者では，全例（5 例）が日本人で，60.0%（3/5 例）が女性であった。年齢の中央値は 61.0 歳（範囲：47～72 歳）であった（【CTD 5.3.5.2.3-1】MMY1002/CSR/Table 9）。

2.5.4.2.4.1　診断からの期間及び前治療

MMY2002 試験では，初回診断からの期間の中央値は 4.76 年（範囲：1.1～23.8 年），前治療数の中央値は 5 レジメン（範囲：2～14 レジメン）で，82.1%の被験者に 4 レジメン以上の前治療歴があった。GEN501 試験 Part 2 では，初回診断からの期間の中央値は 5.75 年（範囲：0.8～23.7 年），前治療数の中央値は 4 レジメン（範囲：2～12 レジメン）で，61.9%の被験者に 4 レジメン以上の前治療歴があり，ベースラインの疾患特性について MMY2002 試験と概して同様であった【表 2.7.3-36】。

併合データの対象集団では，1 例を除く全例で試験組入れ前にボルテゾミブの前治療歴があり，ボルテゾミブ前治療歴のなかった 1 例は治験薬である ixazomib の投与歴があった。

併合データの対象集団全体で 3 例（MMY2002 試験：1 例，GEN501 試験 Part 2：2 例）を除く全例にレナリドミドの前治療歴があった。MMY2002 試験の 63.2%の被験者にポマリドミドの前治療歴があり，50.0%にカルフィルゾミブの前治療歴があった。GEN501 試験 Part 2 でのポマリドミドの前治療歴は 35.7%であり，19.0%にカルフィルゾミブの前治療歴があった。MMY2002 試験では 80.2%の被験者に ASCT の前治療歴があり，GEN501 試験 Part 2 では 73.8%の被験者に ASCT の前治療歴があった【表 2.7.3-37】。

MMY1002 試験で本剤 16 mg/kg が投与された被験者では，初回診断からの期間の中央値は 5.83 年（69.91 カ月，範囲：47.8～138.5 カ月）【表 2.7.3-53】，前治療での薬剤数の範囲は 5～11 であった。全例（5 例）にレナリドミド及びデキサメタゾンの前治療歴があり，80.0%（4/5 例）にボルテゾミブ，サリドマイド，シクロホスファミド，メルファラン及びビンクリスチンの前治療歴

があった。カルフィルゾミブの前治療歴は 40.0%（2/5 例）にあったが，ポマリドミドの治療歴はなかった【表 2.7.3-付録-46】。

2.5.4.2.4.2　治療抵抗性の状況

MMY2002 試験では，試験開始前の直近の治療に対して治療抵抗性を示した被験者が 97.2%と多かった。MMY2002 試験の 95.3%の被験者は PI 及び IMiD の両剤に対して治療抵抗性を示した。同様に，GEN501 試験 Part 2 では直近の治療に対して 76.2%の被験者が，PI 及び IMiD の両剤に対して 64.3%の被験者が治療抵抗性を示した。併合データの対象集団では，直近の治療に対して 91.2%の被験者が，PI 及び IMiD の両剤に対して 86.5%の被験者が治療抵抗性を示した。また，併合データの対象集団の 72.3%の被験者がアルキル化剤に，39.2%がカルフィルゾミブに，55.4%がポマリドミドに対して治療抵抗性を示した【表 2.7.3-38】。

MMY1002 試験では，試験開始前の直近の治療に対する治療抵抗性に関するデータは収集していなかった

2.5.4.2.5　有効性の結果

2.5.4.2.5.1　MMY2002 試験及び GEN501 試験 Part 2 の併合データ

【CTD 2.7.3.3.2.1】

(1) 主要評価項目

1) 全奏効率（ORR）

MMY2002 試験及び GEN501 試験において有効性の主要評価項目は ORR（PR 以上）であった。MMY2002 試験で 16 mg/kg が投与された被験者の ORR は 29.2%（31/106 例）であり， GEN501 試験 Part 2 の ORR は 35.7%（15/42 例）で，MMY2002 試験の結果と概して同様であった。併合データの対象集団では，ORR は 31.1%（46/148 例）であった（表 2.5.4-8）。

表 2.5.4-8 最良総合効果

［MMY2002 試験及び GEN501 試験 Part 2 の併合データ，全投与解析対象集団］

	16 mg/kg		
	MMY2002	GEN501 Part 2	Total
	n (%)	n (%)	n (%)
Analysis set: all treated	106	42	148
Best response			
Stringent complete response (sCR)	3 (2.8%)	0	3 (2.0%)
Complete response (CR)	0	2 (4.8%)	2 (1.4%)
Very good partial response (VGPR)	10 (9.4%)	2 (4.8%)	12 (8.1%)
Partial response (PR)	18 (17.0%)	11 (26.2%)	29 (19.6%)
Minimal response (MR)	5 (4.7%)	4 (9.5%)	9 (6.1%)
Stable disease (SD)	46 (43.4%)	22 (52.4%)	68 (45.9%)
Progressive disease (PD)	18 (17.0%)	0	18 (12.2%)
Not evaluable (NE)	6 (5.7%)	1 (2.4%)	7 (4.7%)
Overall response (sCR+CR+VGPR+PR)	31 (29.2%)	15 (35.7%)	46 (31.1%)

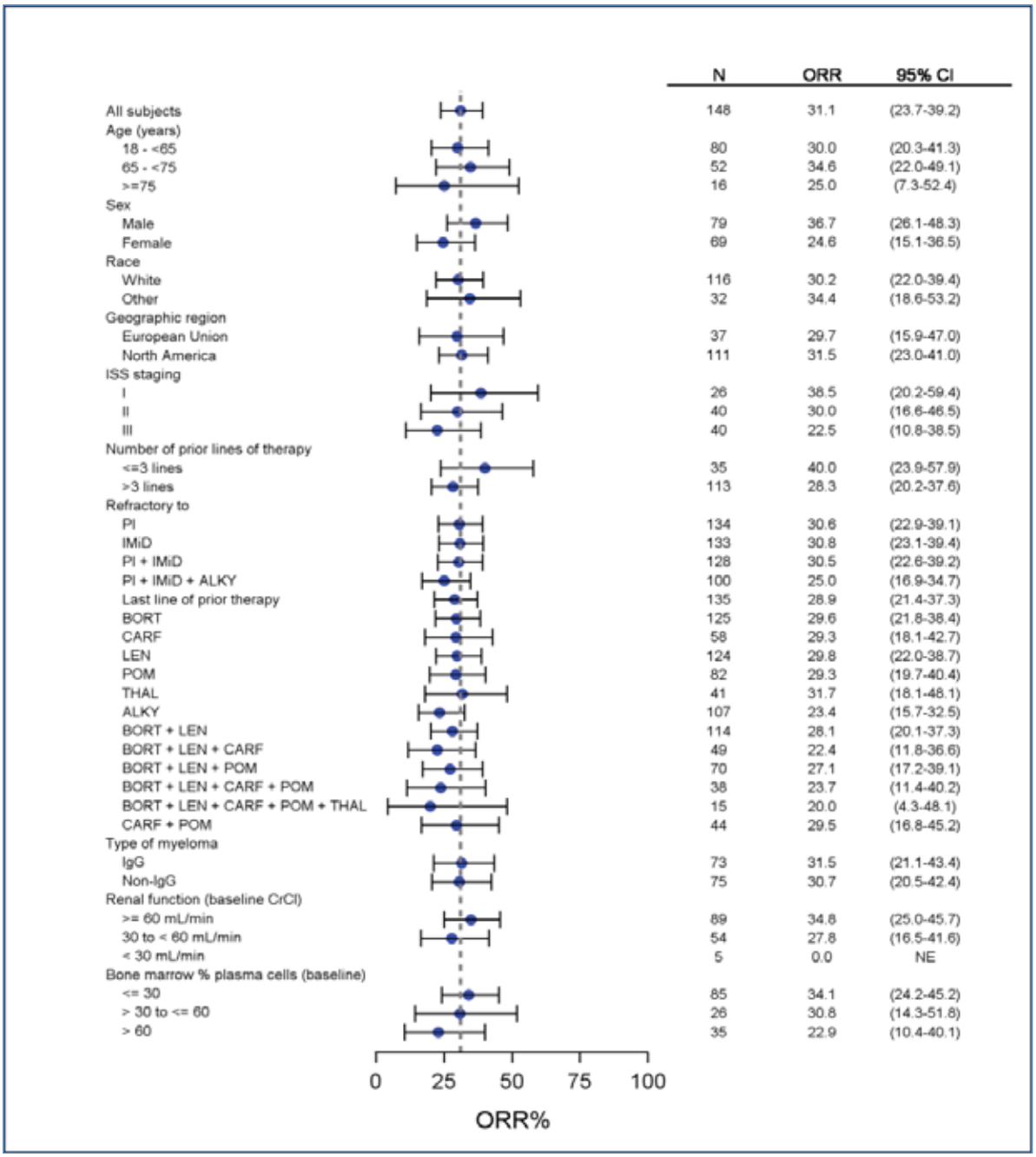
Note: Percentages are calculated with the number of subjects in each group as denominator.

modified from [TEFRSP01.rtf] [JNJ-54767414\Z_SCE\DBR_SCE_2014\RE_SCE_2014\tefrsp01.sas] 09MAR2015, 17:15

併合データの対象集団では，CR 以上が 5 例（sCR が 3 例，CR が 2 例），VGPR の奏効が認められた被験者は 12 例であった。本剤の投与継続により深い奏効が得られ，CR 又は sCR の到達期間の中央値は約 6 カ月であった。CR 以上に到達した 5 例は，2015 年 1 月 9 日のクリニカルカットオフ時点でも CR を維持しており，効果は持続的（9～14 カ月）であった【図 2.7.3-9】。

部分集団における有効性

全般的に ORR は事前に規定した部分集団（年齢，性別，人種，地域，ISS の病期，ベースラインの腎機能，骨髄腫の種類，ベースライン時の骨髄中形質細胞の割合，前治療数，及び PI 又は IMiD に対する治療抵抗性の状況別）を通して一貫していた。ORR は特定の PI 若しくは IMiD の前治療歴又は両剤の前治療歴にかかわらずほぼ同様であり，MM の既存治療（PI/IMiD）と本剤に交差抵抗性はないと考えられた。併合データの対象集団で，PI 及び IMiD の両剤に対して治療抵抗性を示した 128 例の ORR は 30.5%であった（図 2.5.4-3）。



Keys: CI = confidence interval; PI = proteasome inhibitor; IMiD = Immunomodulatory drug; BORT= bortezomib; LEN = lenalidomide; CARF = carfilzomib; POM = pomalidomide; THAL = thalidomide; ALKY = alkylating agents, including autologous stem cell transplant; CrCL = creatinine clearance.
Note: Exact 95% confidence intervals are provided.
ISS staging data is not available in GEN501 Part 2.
'+' indicates that subject may have received these agents in different treatment regimens.

[GEFRSP02.rtf] [JNJ-54767414\Z_SCE\DBR_SCE_2014\RE_SCE_2014\gefrsp02.sas] 30MAR2015, 16:37

図 2.5.4-3 部分集団別の最良総合効果の Forest plot

［MMY2002 試験及び GEN501 試験 Part 2 の併合データ，全投与解析対象集団］

(2) 主な副次評価項目

1) 奏効到達期間及び奏効持続期間

本剤 16 mg/kg が投与された被験者に迅速な奏効が認められた。初回奏効到達期間の中央値は，MMY2002 試験で 0.99 カ月（範囲：0.9～5.6 カ月），GEN501 試験 Part 2 で 0.92 カ月（範囲：0.5～3.2 カ月）であり，試験間で概して同様であった。併合データの対象集団での初回奏効到達期間の中央値は 0.95 カ月（範囲：0.5～5.6 カ月）であった。最良総合効果の到達期間の中央値も MMY2002 試験で 1.87 カ月（範囲：0.9～7.4 カ月），GEN501 試験 Part 2 で 1.84 カ月（範囲：0.5～9.0 カ月）であり，試験間で同様であった（表 2.5.4-9）。

本剤 16 mg/kg が投与された被験者の奏効持続期間の中央値は MMY2002 試験で 7.39 カ月（95% CI：5.52 カ月～NE），GEN501 試験 Part 2 では到達しなかった。併合データの対象集団での奏効持続期間の中央値は 7.59 カ月（95% CI：5.59 カ月～NE）であった（表 2.5.4-9）。併合データの対象集団での観察期間の中央値は 9.30 カ月（範囲：0.5～16.0 カ月）であり， 6 カ月，12 カ月時点の無増悪生存率はそれぞれ 65.0%，45.5%であった。

表 2.5.4-9 奏効到達期間及び奏効持続期間

［MMY2002 試験及び GEN501 試験 Part 2 の併合データ，全投与解析対象集団の奏効例］

	16 mg/kg		
	MMY2002	GEN501 Part 2	Total
Analysis set: responders in all treated	31	15	46
Median Time to First Response (months) Range	0.99 (0.9; 5.6)	0.92 (0.5; 3.2)	0.95 (0.5; 5.6)
Median Time to Best Response (months) Range	1.87 (0.9; 7.4)	1.84 (0.5; 9.0)	1.87 (0.5; 9.0)
Median Duration of Response (months)	7.39	NE	7.59
3-month progression free rate % (95% CI)	87.1 (69.2, 95.0)	86.2 (55.0, 96.4)	86.9 (73.0, 93.9)
6-month progression free rate % (95% CI)	59.2 (39.3, 74.5)	77.5 (44.8, 92.3)	65.0 (48.6, 77.3)
12-month progression free rate % (95% CI)	37.8 (19.6, 55.9)	64.6 (28.4, 85.9)	45.5 (28.6, 60.9)

[TEFTTR01.rtf] [JNJ-54767414\Z_SCE\DBR_SCE_2014\RE_SCE_2014\tefttr01.sas] 30MAR2015, 16:38
[TEFDOR01.rtf] [JNJ-54767414\Z_SCE\DBR_SCE_2014\RE_SCE_2014\tefdor01.sas] 09MAR2015, 17:14

初回奏効の多くが初回投与後約 1 カ月（ベースライン以降の最初の疾患評価来院日）に認められた。12 カ月間を超え投与を受けていた 7 例の奏効例（PR 以上の奏効が認められた被験者）のうち 5 例は VGPR 以上の奏効が認められた【図 2.7.3-9】。

2) 無増悪期間（TTP）

2015 年 1 月 9 日のクリニカルカットオフ時点で疾患進行に至ったのは MMY2002 試験で 68.9%，GEN501 試験 Part 2 で 52.4%，併合データの対象集団で 64.2%であった。TTP の中央値は MMY2002 試験で 3.71 カ月（95%CI：2.79～5.39 カ月），GEN501 試験 Part 2 で 5.55 カ月（95%CI：4.70 カ月～NE）であり，試験間で大きな差異はなかった。併合データの対象集団での TTP の中央値は 4.37 カ月（95%CI：3.19～5.55 カ月）であった【表 2.7.3-44】。

3) 全生存期間（OS）

OS は，1 回目（主解析：2015 年 1 月 9 日クリニカルカットオフ），2 回目（生存情報の更新：2015 年 6 月 30 日クリニカルカットオフ），3 回目（生存情報の更新：2015 年 12 月 31 日クリニカルカットオフ）及び 4 回目（生存情報の更新：[redacted]年[redacted]月[redacted]日クリニカルカットオフ）の結果を以下に示す。

a) 1 回目の解析結果（主解析：2015 年 1 月 9 日クリニカルカットオフ）

観察期間の中央値は，MMY2002 試験で 9.26 カ月（範囲：0.5～14.4 カ月），GEN501 試験 Part2 で 10.15 カ月（範囲：1.2～16.0 カ月），併合データの対象集団で 9.30 カ月（範囲：0.5～16.0 カ月）であった。MMY2002 試験，GEN501 試験 Part2 及び併合データのいずれの対象集団でも OS の中央値は未到達であった。12 カ月生存率は，MMY2002 試験で 64.8%，GEN501 試験 Part 2 で 77.0%，併合データの対象集団で 68.5%と推定された（表 2.5.4-10）。2015 年 1 月 9 日のクリニカルカットオフ時点で，併合データの対象集団の奏効例 46 例のうち 44 例が生存していた。全生存期間の Kaplan-Meier 曲線を【図 2.7.3-12】に示す。

表 2.5.4-10 全生存期間（OS）；2015 年 1 月 9 日のクリニカルカットオフ時点
［MMY2002 試験及び GEN501 試験 Part 2 の併合データ，全投与解析対象集団］

	16 mg/kg		
	MMY2002	GEN501 Part 2	Total
Analysis set: all treated	106	42	148
Overall survival [a]			
Number of events (%)	31 (29.2%)	8 (19.0%)	39 (26.4%)
Number of censored (%)	75 (70.8%)	34 (81.0%)	109 (73.6%)
Kaplan-Meier estimate (months)			
25% quantile (95% CI)	7.66 (5.95, 13.67)	NE (5.95, NE)	8.71 (6.54, 13.67)
Median (95% CI)	NE (13.67, NE)	NE (NE, NE)	NE (13.67, NE)
75% quantile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
6-month overall survival rate % (95% CI)	82.8 (74.0, 88.8)	88.1 (73.7, 94.9)	84.3 (77.3, 89.3)
12-month overall survival rate % (95% CI)	64.8 (51.2, 75.5)	77.0 (58.0, 88.2)	68.5 (58.1, 76.9)

a. MMY2002/Sec5.4.6 and MMY2002/Errata
Keys: CI = confidence interval; NE = not evaluable.
Percentages are calculated with the number of subjects in each group as denominator.

[TEFOS01.rtf] [JNJ-54767414\Z_SCE\DBR_SCE_2014\RE_SCE_2014\tefos01.sas] 09MAR2015, 17:14

b) 2 回目の解析結果（生存情報の更新：2015 年 6 月 30 日クリニカルカットオフ）

MMY2002 試験では，観察期間の中央値は 14.69 カ月（範囲：0.5～20.0 カ月），OS の中央値は 17.48 カ月（95% CI：13.67 カ月～NE）であった。GEN501 試験 Part 2 では，観察期間の中央値は 15.21 カ月（範囲：1.2～21.4 カ月），OS の中央値は未到達（95% CI：19.91 カ月～NE）であった。併合データの対象集団では，観察期間の中央値は 14.8 カ月，OS の中央値は 19.91 カ月（95% CI：15.11 カ月～NE）であった（表 2.5.4-11）。Kaplan-Meier 曲線を【図 2.7.3-13】に示す。

表 2.5.4-11 全生存期間（OS）；2015 年 6 月 30 日のクリニカルカットオフ時点［MMY2002 試験及び GEN501 試験 Part 2 の併合データ，全投与解析対象集団］

	16 mg/kg		
	MMY2002	GEN501 Part 2	Total
Analysis set: all treated	106	42	148
Overall survival			
Number of events (%)	47 (44.3%)	11 (26.2%)	58 (39.2%)
Number of censored (%)	59 (55.7%)	31 (73.8%)	90 (60.8%)
Kaplan-Meier estimate (months)			
25% quantile (95% CI)	7.59 (5.62, 10.58)	15.93 (5.95, NE)	8.71 (6.05, 12.09)
Median (95% CI)	17.48 (13.67, NE)	NE (19.91, NE)	19.91 (15.11, NE)
75% quantile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (19.91, NE)	NE (19.91, NE)
6-month overall survival rate % (95% CI)	81.8 (73.0, 88.0)	88.1 (73.7, 94.9)	83.6 (76.5, 88.7)
12-month overall survival rate % (95% CI)	64.7 (54.5, 73.1)	78.6 (62.9, 88.2)	68.7 (60.4, 75.6)

Keys: CI = confidence interval; NE = not evaluable.
Percentages are calculated with the number of subjects in each group as denominator.

[TEFOS01M.rtf] [JNJ-54767414\Z_SCE\DBR_BLA_2015_4MSU\RE_BLA_2015_4MSU\tefos01m.sas] 24JUL2015, 12:24

最良総合効果に基づく OS を表 2.5.4-12 に示す。併合データの対象集団での OS の中央値は，PR 以上に到達した被験者では未到達（95% CI：19.91～NE），MR 又は Stable disease（SD）に到達した被験者では 17.48 カ月（95% CI：15.08～NE），PD 又は評価不能であった被験者では 3.71 カ月（95% CI：1.68～7.59）であった。奏効が得られなかった MR 又は SD の被験者においても，PD 又は評価不能であった被験者と比べ本剤投与により生存期間の延長が認められた。

表 2.5.4-12 最良総合効果別の全生存期間（OS）；2015 年 6 月 30 日のクリニカルカットオフ時点［MMY2002 試験及び GEN501 試験 Part 2 の併合データ，全投与解析対象集団］

	16 mg/kg		
	Responders	MR or SD	PD or NE
Analysis set: all treated	46	77	25
Overall survival			
Number of events (%)	6 (13.0%)	31 (40.3%)	21 (84.0%)
Number of censored (%)	40 (87.0%)	46 (59.7%)	4 (16.0%)
Kaplan-Meier estimate (months)			
25% quantile (95% CI)	19.91 (14.69, NE)	9.92 (6.05, 13.67)	1.48 (0.46, 3.09)
Median (95% CI)	NE (19.91, NE)	17.48 (15.08, NE)	3.71 (1.68, 7.59)
75% quantile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (17.48, NE)	10.28 (5.62, NE)
6-month overall survival rate % (95% CI)	100.0 (100.0, 100.0)	86.6 (76.5, 92.6)	44.0 (24.5, 61.9)
12-month overall survival rate % (95% CI)	95.6 (83.4, 98.9)	68.4 (56.3, 77.8)	20.0 (7.3, 37.2)

CI = confidence interval, Responders = partial response or better, MR = minimum response, SD = stable disease, PD = progressive disease, NE = not evaluable
Percentages are calculated with the number of subjects in each group as denominator.

[TEFOS01MA.rtf] [JNJ-54767414\Z_SCE\DBR_BLA_2015_4MSU\RE_BLA_2015_4MSU\tefos01ma.sas] 11AUG2015, 11:13

c) 3 回目の解析結果（生存情報の更新：2015 年 12 月 31 日クリニカルカットオフ）[13)]

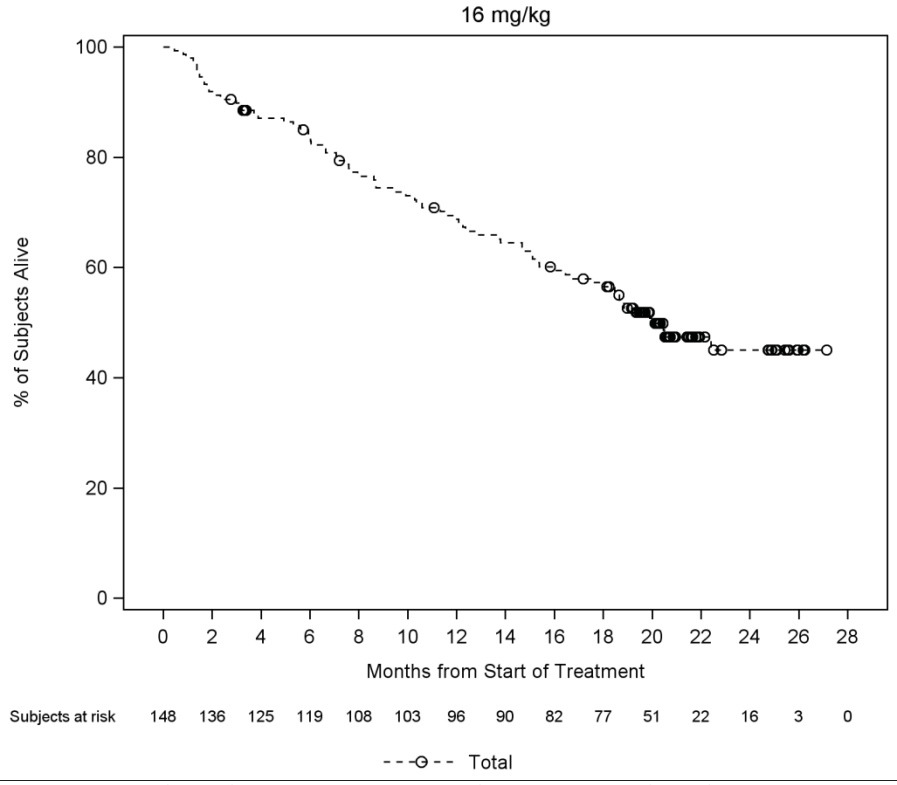
併合データの対象集団では，観察期間の中央値は 20.7 カ月（範囲：0.5～27.1 カ月），OS の中央値は 20.07 カ月（95% CI：16.62 カ月～NE）であった（表 2.5.4-13）。Kaplan-Meier 曲線を図 2.5.4-4 に示す。

表 2.5.4-13 全生存期間（OS）；2015 年 12 月 31 日のクリニカルカットオフ時点［MMY2002 試験及び GEN501 試験 Part 2 の併合データ，全投与解析対象集団］

	16 mg/kg		
	MMY2002	GEN501 Part 2	Total
Analysis set: all treated	106	42	148
Overall survival			
Number of events (%)	57 (53.8%)	16 (38.1%)	73 (49.3%)
Number of censored (%)	49 (46.2%)	26 (61.9%)	75 (50.7%)
Kaplan-Meier estimate (months)			
25% quantile (95% CI)	7.59 (5.62, 10.58)	15.93 (5.95, 22.41)	8.71 (6.05, 12.09)
Median (95% CI)	18.60 (13.67, NE)	NE (18.66, NE)	20.07 (16.62, NE)
75% quantile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
6-month overall survival rate % (95% CI)	81.8 (73.0, 88.0)	88.1 (73.7, 94.9)	83.6 (76.5, 88.7)
12-month overall survival rate % (95% CI)	64.7 (54.5, 73.1)	78.6 (62.9, 88.2)	68.7 (60.5, 75.6)
18-month overall survival rate % (95% CI)	51.3 (41.1, 60.6)	69.0 (52.7, 80.7)	56.5 (47.9, 64.2)
24-month overall survival rate % (95% CI)	41.3 (31.0, 51.2)	57.4 (38.7, 72.3)	45.0 (35.5, 54.1)

Keys: CI = confidence interval; NE = not evaluable.
Percentages are calculated with the number of subjects in each group as denominator.

[TEFOS01M.RTF] [JNJ-54767414\Z_SCE\DBR_BLA_2015_18MSURV\RE_MANUSCRIPT\PROD\TEFOS01M.SAS] 17FEB2016, 14:22



[GEFOS01M.RTF] [JNJ-54767414\Z_SCE\DBR_BLA_2015_18MSURV\RE_MANUSCRIPT\PROD\GEFOS01M.SAS] 17FEB2016, 14:20

図 2.5.4-4 全生存期間（OS）の Kaplan-Meier 曲線；2015 年 12 月 31 日のクリニカルカットオフ時点［MMY2002 試験及び GEN501 試験 Part 2 の併合データ，全投与解析対象集団］

d) 4 回目の解析結果（生存情報の更新：[redacted]年[redacted]月[redacted]日クリニカルカットオフ）

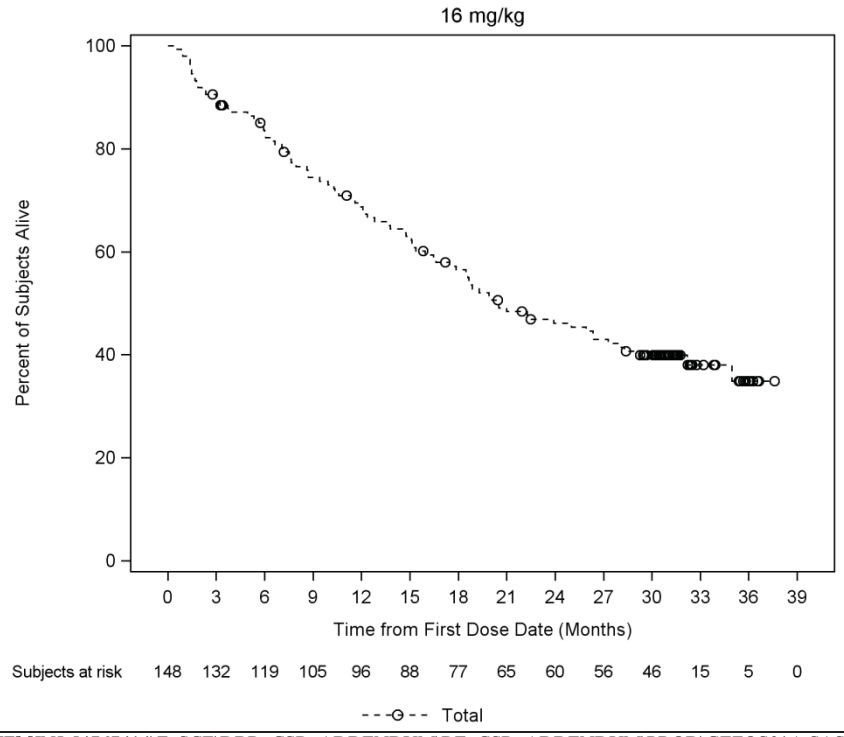
併合データの対象集団では，観察期間の中央値は 31.31 カ月（範囲：0.5～37.6 カ月），OS の中央値は 20.47 カ月（95%CI：16.62～28.06 カ月）であった（表 2.5.4-14 ）。Kaplan-Meier 曲線を図 2.5.4-5 に示す。

表 2.5.4-14 全生存期間（OS）；[redacted]年[redacted]月[redacted]日のクリニカルカットオフ時点
［MMY2002 試験及び GEN501 試験 Part 2 の併合データ，全投与解析対象集団］

	16 mg/kg		
	MMY2002	GEN501 Part 2	Total
Analysis set: all treated	106	42	148
Overall survival			
Number of events (%)	67 (63.2%)	19 (45.2%)	86 (58.1%)
Number of censored (%)	39 (36.8%)	23 (54.8%)	62 (41.9%)
Kaplan-Meier estimate (months)			
25% quantile (95% CI)	7.59 (5.62, 10.58)	15.93 (5.95, 20.99)	8.71 (6.05, 12.09)
Median (95% CI)	18.60 (13.67, 25.00)	NE (19.91, NE)	20.47 (16.62, 28.06)
75% quantile (95% CI)	NE (28.06, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
6-month overall survival rate % (95% CI)	81.8 (73.0, 88.0)	88.1 (73.7, 94.9)	83.6 (76.5, 88.7)
12-month overall survival rate % (95% CI)	64.7 (54.5, 73.1)	78.6 (62.9, 88.2)	68.7 (60.5, 75.6)
18-month overall survival rate % (95% CI)	51.3 (41.1, 60.6)	69.0 (52.7, 80.7)	56.5 (47.9, 64.2)
24-month overall survival rate % (95% CI)	40.5 (30.7, 50.1)	59.3 (43.0, 72.4)	46.1 (37.7, 54.1)
30-month overall survival rate % (95% CI)	32.9 (23.7, 42.3)	56.6 (40.3, 70.1)	40.0 (31.7, 48.0)
36-month overall survival rate % (95% CI)	26.3 (13.8, 40.6)	51.5 (33.8, 66.6)	34.9 (25.2, 44.7)

Keys: CI = confidence interval; NE = not evaluable
Percentages are calculated with the number of subjects in each group as denominator.

[TEFOS01M.RTF] [JNJ-54767414\Z_SCE\DBR_CSR_ADDENDUM\RE_CSR_ADDENDUM\PROD\TEFOS01M.SAS] 21MAR2017, 16:41



[GEFOS01A.RTF] [JNJ-54767414\Z_SCE\DBR_CSR_ADDENDUM\RE_CSR_ADDENDUM\PROD\GEFOS01A.SAS] 22MAR2017, 14:50

図 2.5.4-5 全生存期間（OS）の Kaplan-Meier 曲線；[redacted]年[redacted]月[redacted]日のクリニカルカットオフ時点［MMY2002 試験及び GEN501 試験 Part 2 の併合データ，全投与解析対象集団］

2.5.4.2.5.2　MMY1002 試験

【CTD 5.3.5.2.3-1】

MY1002 試験で本剤 16 mg/kg が投与された 5 例の被験者の有効性の結果を以下に示す。

- ORR（PR 以上）は 60.0%（3/5 例）であり，最良効果は PR が 3 例，SD が 2 例であった。
- 初回奏効到達期間の中央値は，1.84 カ月（範囲：1.2～1.9 カ月），最良総合効果の到達期間の中央値も 1.84 カ月（範囲：1.2～1.9 カ月）であった。
- PFS の中央値は，9.5 カ月（95%CI：1.84 カ月～NE）であり，Kaplan-Meier 法によって推定した結果，6 カ月，12 カ月時点の無増悪生存率は，それぞれ 80.0%，20.0%であった。観察期間の中央値は 9.92 カ月（範囲：1.7～13.2 カ月）であった。
- 奏効持続期間の中央値は 7.7 カ月（95%CI：6.11 カ月～NE）であった。
- 疾患進行に至った被験者は 60.0%（3/5 例）であり，TTP の中央値は 9.5 カ月（95%CI：1.84 カ月～NE）であった。

2.5.4.2.6　特別な集団における有効性

最近，再発又は難治性の MM 患者に対する治療薬剤として承認された新規薬剤であるポマリドミド（2013 年に米国及び欧州で，2015 年に国内で承認）及びカルフィルゾミブ（2012 年に米国で，2015 年に欧州で，2016 年に国内で承認）に対して治療抵抗性を示した被験者での有効性を検討した。

ポマリドミドに対して治療抵抗性を示した被験者（82/148 例）の部分集団解析結果では，ORR（PR 以上）は 29.3%，奏効持続期間は 7.46 カ月で，併合データの対象集団の結果と同様であった（表 2.5.4-15）。ポマリドミドに対して治療抵抗性を示した被験者のうち 1 例に本剤投与後 sCR が認められた。

表 2.5.4-15 ポマリドミド治療抵抗性被験者の有効性の要約［MMY2002 試験及び GEN501 試験 Part 2 の併合データ，全投与解析対象集団のポマリドミド治療抵抗性被験者］

	16 mg/kg		
	MMY2002	GEN501 Part 2	Total
Analysis set: pomalidomide refractory in all treated	67	15	82
Response rate and 95% CI[a]			
Overall response (sCR+CR+VGPR+PR)	19 (28.4%) [18.0%, 40.7%]	5 (33.3%) [11.8%, 61.6%]	24 (29.3%) [19.7%, 40.4%]
Stringent complete response (sCR)	1 (1.5%) [0.0%, 8.0%]	0	1 (1.2%) [0.0%, 6.6%]
Complete response (CR)	0	0	0
Very good partial response (VGPR)	8 (11.9%) [5.3%, 22.2%]	0	8 (9.8%) [4.3%, 18.3%]
Partial response (PR)	10 (14.9%) [7.4%, 25.7%]	5 (33.3%) [11.8%, 61.6%]	15 (18.3%) [10.6%, 28.4%]
Median and 95% CI[b]			
Duration of response (months)	7.39 [3.98, NE]	NE [NE, NE]	7.46 [4.57, NE]
Progression-free survival (months)	2.96 [2.76, 5.49]	7.10 [3.19, NE]	3.71 [2.79, 5.55]
Overall survival (months)	NE [10.28, NE]	NE [8.71, NE]	NE [10.28, NE]

[a]Exact confidence interval is provided.
[b]Based on Kaplan-Meier product limit estimate.

[TEFPOM01.rtf] [JNJ-54767414\Z_SCE\DBR_SCE_2014\RE_SCE_2014\tefpom01.sas] 09MAR2015, 17:15

カルフィルゾミブに対して治療抵抗性を示した被験者（58/148 例）の部分集団解析結果では，ORR は 29.3%，奏効持続期間は 6.47 カ月で，併合データの対象集団の結果と同様であった（表 2.5.4-16）。

表 2.5.4-16 カルフィルゾミブ治療抵抗性被験者の有効性の要約［MMY2002 試験及び GEN501 試験 Part 2 の併合データ，全投与解析対象集団のカルフィルゾミブ治療抵抗性被験者］

	16 mg/kg		
	MMY2002	GEN501 Part 2	Total
Analysis set: carfilzomib refractory in all treated	51	7	58
Response rate and 95% CI[a]			
Overall response (sCR+CR+VGPR+PR)	15 (29.4%) [17.5%, 43.8%]	2 (28.6%) [3.7%, 71.0%]	17 (29.3%) [18.1%, 42.7%]
Stringent complete response (sCR)	0	0	0
Complete response (CR)	0	0	0
Very good partial response (VGPR)	6 (11.8%) [4.4%, 23.9%]	0	6 (10.3%) [3.9%, 21.2%]
Partial response (PR)	9 (17.6%) [8.4%, 30.9%]	2 (28.6%) [3.7%, 71.0%]	11 (19.0%) [9.9%, 31.4%]
Median and 95% CI[b]			
Duration of response (months)	5.55 [1.87, 7.46]	NE [NE, NE]	6.47 [3.55, NE]
Progression-free survival (months)	3.71 [2.79, 6.41]	NE [3.19, NE]	3.71 [2.79, 6.47]
Overall survival (months)	NE [10.28, NE]	NE [8.71, NE]	NE [10.28, NE]

[a]Exact confidence interval is provided.
[b]Based on Kaplan-Meier product limit estimate.

[TEFCARF01.rtf] [JNJ-54767414\Z_SCE\DBR_SCE_2014\RE_SCE_2014\tefcarf01.sas] 27APR2015, 09:36

2.5.4.2.7　単剤療法の有効性の結論

再発又は難治性の MM 患者を対象とした MMY2002 試験で本剤 16 mg/kg が投与された被験者は，多くの前治療歴を有する患者集団（初回診断からの期間の中央値が 4.76 年，前治療数の中央値は 5 レジメン，80.2%の被験者に ASCT の前治療歴があり，97.2%が直近の治療に対して治療抵抗性を示し，95.3%が PI 及び IMiD の両剤に対して治療抵抗性を示した）であり，ORR（PR 以上）は 29.2%であった。MMY2002 試験の結果を裏付ける結果が GEN501 試験 Part 2 で示された。GEN501 試験 Part2 での患者集団（初回診断からの期間の中央値は 5.75 年，前治療数の中央値は 4 レジメン，73.8%の被験者に ASCT の前治療歴があり，76.2%が直近の治療に対して治療抵抗性を示し，64.3%が PI 及び IMiD の両剤に対して治療抵抗性を示した）での ORR は 35.7%であり，MMY2002 試験の結果と同様であった。

MMY2002 試験では，sCR が 3 例（2.8%），VGPR が 10 例（9.4%）に認められ，深い奏効が得られた。深い奏効は，GEN501 試験 Part 2 で CR が 2 例（4.8%），VGPR が 2 例（4.8%）であったことからも裏付けられた。併合データの対象集団で VGPR 以上の奏効が認められた被験者の割合は 11.5%（17/148 例）であった。深い奏効［CR + sCR］が OS の延長に重要であるという報告[14),15)]があり，VGPR 以上の奏効が認められた被験者では OS の延長に寄与すると考えられている。なお，[redacted]年[redacted]月[redacted]日のクリニカルカットオフ時点では，併合データの対象集団の観察期間の中央値は 31.31 カ月（範囲：0.5～37.6 カ月）であり，Kaplan-Meier 法により推定した結果，OS の中央値は 20.47 カ月（95%CI：16.62～28.06 カ月），24 カ月生存率は 46.1%（MMY2002 試験：40.5%，GEN501 試験の Part 2：59.3%），36 カ月生存率は 34.9%（MMY2002 試験：26.3%，GEN501 試験の Part 2：51.5%）であった。

日本人の再発又は難治性の MM 患者を対象とした MMY1002 試験で本剤 16mg/kg が投与された患者集団（初回診断からの期間の中央値は 5.83 年，前治療での薬剤数の範囲は 5～11）での ORR は 60.0%（3/5 例）であり，PR が 3 例，SD が 2 例に認められた（併合データの対象集団での ORR：31.1%）。また，観察期間の中央値は 9.92 カ月，PFS の中央値は 9.5 カ月（MMY2002 試験：観察期間の中央値 9.26 カ月，PFS の中央値 3.65 カ月，GEN501 試験 Part2：観察期間の中央値 10.15 カ月，PFS の中央値 5.55 カ月）であった。このように，本剤単剤療法の有効性は日本人でも期待できると考えられた。

2.5.4.3 有効性と用法・用量の関係

再発又は難治性の MM 患者における本剤単剤療法の海外での推奨用法・用量は「本剤 16 mg/kg を 1 週間隔で 8 週間，その後 2 週間隔で 16 週間，以降 4 週間隔で疾患進行又は許容できない毒性が認められるまで持続静脈内投与」である。GEN501 試験の結果から，本剤 4 mg/kg を超える用量で用量依存性の毒性パターンは認められなかった。また，本剤 16 mg/kg を単剤投与したときの忍容性は良好で，有害事象は臨床的に管理可能であった【CTD 2.7.6.4】。MMY2002 試験及び GEN501 試験の結果から，許容可能な安全性プロファイル，良好な有効性結果，標的分子を飽和させる血中濃度に到達可能な薬物動態が確認された。

- 有効性：本剤 16 mg/kg を投与した被験者での ORR（PR 以上） は MMY2002 試験で 29.2%, GEN501 試験で 35.7%であり，本剤の効果が認められた。8 mg/kg の用量での様々な投与スケジュールと比べ， 16 mg/kg の用量での効果が一貫して高く，かつ深い奏効を示した【CTD 2.7.3】。
- 薬物動態：母集団薬物動態解析及び曝露－応答解析の結果，本剤 16 mg/kg を 1 週間隔で 8 回反復投与したときの血清中濃度トラフ値は，8 割超の被験者において，標的占有率 99%を達成するのに必要な値，本剤で期待される ORR への推定最大効果の 90%相当効果を達成するのに必要な値をともに上回ることが推定された【CTD 2.7.2】。

GEN503 試験の結果から，本剤 16 mg/kg を Rd 療法に上乗せした際の本剤の薬物動態特性及び許容可能な忍容性は単剤療法と同様であることが示された。

標準治療に本剤を上乗せする際の本剤の海外での推奨用法・用量は単剤療法と同様に，「本剤 16 mg/kg を 1 週間隔で 8 週間，その後 2 週間隔で 16 週間，以降 4 週間隔での投与」とした。ただし，本剤を Vd 療法に上乗せする際の推奨用法は「1 週間隔で 9 週間，その後 3 週間隔で 15 週間，以降 4 週間隔での投与」とし，Vd 療法の投与方法に基づき調整可能とした。いずれの用法でも本剤を疾患進行又は許容できない毒性が認められるまで持続静脈内投与することとした。単剤療法と同様に，本剤 16 mg/kg を併用投与したときの忍容性は良好で，有害事象は臨床的に管理可能であった【CTD 2.7.6.1】【CTD 2.7.6.2】。 MMY3003 試験及び MMY3004 試験結果から許容可能な安全性プロファイル，良好な有効性結果，標的分子を飽和させる血中濃度に到達可能な薬物動態が確認された。

- 有効性：本剤非併用群（Rd 療法又は Vd 療法）と比べ PFS，TTP，ORR（PR 以上），VGPR 以上の奏効が認められた被験者の割合，MRD 陰性率，奏効持続期間及び奏効到達期間で臨

床的に意義のある改善が示されたことから，本剤 16 mg/kg の標準治療への上乗せ効果が認められた【CTD 2.7.3】。

- 薬物動態：母集団薬物動態解析及び曝露－応答解析の結果，本剤 16 mg/kg の 4 週間隔投与移行後の定常状態における血清中濃度トラフ値は，9 割超の被験者において標的占有率 99%の達成に必要な値を維持していることが推定された【CTD 2.7.2】。

母集団薬物動態解析における共変量解析の結果から，年齢，性別などの要因に基づく用量調整は不要と判断した。薬物動態解析の詳細は 2.7.2 項（臨床薬理試験）に示した。

日本人の再発又は難治性の MM 患者を対象に，MMY1002 試験で本剤単剤療法，MMY3003 試験及び MMY1005 試験で本剤と標準治療（Rd 療法及び Vd 療法）との併用療法について，忍容性，安全性及び有効性を検討した。いずれの試験でも本剤 16 mg/kg を日本人患者に投与した場合に臨床的に意義のある有効性が確認された。また，本剤 16 mg/kg を投与したときの忍容性は良好で，日本人患者のみで特筆すべき有害事象は認められず，本剤単剤療法及び併用療法ともに日本人患者と外国人患者で安全性プロファイルに大きな差異はないと考えられた。また，薬物動態の結果から，日本人患者と外国人患者の間で血清中濃度トラフ値の推移に明らかな差異は認められなかった。

以上より，国内外の臨床成績結果を踏まえ，本剤単剤療法又は併用療法の海外での推奨用法・用量を日本人の再発又は難治性の MM 患者に適応することは可能と考える。

参考文献

1） Durie BG,et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. Leukemia. 2006;20(9):1467-73. Corrigenda/Erratum in: Leukemia. 2007;21(5):1134.

2） Rajkumar SV, et al. Consensus recommendations for the uniform reporting of clinical trials: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 1. Blood. 2011;117(18):4691-5.

3） Bladé J, et al. Criteria for evaluating disease response and progression in patients with multiple myeloma treated by high-dose therapy and haemopoietic stem cell transplantation. Myeloma Subcommittee of the EBMT. European Group for Blood and Marrow Transplant. Br J Haematol. 1998;102(5):1115-23.

4） Anderson KC, et al. Clinically relevant end points and new drug approvals for myeloma. Leukemia; 2008; 22(2):231-9.

5） Richardson PG, et al. Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. N Engl J Med. 2005;352(24):2487-98.

6） Orlowski RZ, et al. Randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin plus bortezomib compared with bortezomib alone in relapsed or refractory multiple myeloma: combination therapy improves time to progression. J Clin Oncol. 2007; 25(25):3892-901.

7） Dimopoulos M, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. N Engl J Med. 2007;357(21):2123-32.

8） Weber DM, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North America. N Engl J Med. 2007; 357(21): 2133–42.

9） San Miguel J, et al. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2013;14(11):1055-66.

10） European Medicines Agency (EMA). Guideline on the evaluation of anti-cancer medicinal products in man. EMA/CHMP/205/95/Rev.4, 13 December 2012. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/01/WC500137128.pdf. Accessed Oct 27, 2016.

11） Babb J, et al. Cancer phase I clinical trials: efficient dose escalation with overdose control. Stat Med. 1998;17(10):1103-20.

12） Neuenschwander B, et al. Critical aspects of the Bayesian approach to phase I cancer trials. Stat Med. 2008;27(13):2420-39.

13） Usmani SZ, et al. Clinical efficacy of daratumumab monotherapy in patients with heavily pretreated relapsed or refractory multiple myeloma. Blood. 2016 Jul;128(1):37-44.

14） Richardson PG, et al. A Phase 2 Study of Bortezomib in Relapsed, Refractory Myeloma. N Eng J Med. 2003;348(26):2609-17.

15） Kapoor P, et al. Importance of Achieving Stringent Complete Response After Autologous Stem-Cell Transplantation in Multiple Myeloma. J Clin Oncol. 2013;31(36): 4529-35.

16） Landis JR, et al. The measurement of observer agreement for categorical data. Biometrics. 1977; 33(1):159-74.

2.5.5　安全性の概括評価

再発又は難治性の MM 患者に対する本剤と既存の抗悪性腫瘍剤との併用療法の安全性は，国内及び海外で再発又は難治性の MM 患者を対象に実施した 5 試験［日本を含む国際共同第 III 相試験（MMY3003 試験），海外第 III 相試験（MMY3004 試験），国内第 Ib 相試験（MMY1005 試験），海外第 I/II 相試験（GEN503 試験）及び海外第 Ib 相試験（MMY1001 試験）］に基づき検討した。本剤とレナリドミド及びデキサメタゾンとの併用（DRd）療法については MMY3003 試験の中間解析（クリニカルカットオフ日：2016 年 3 月 7 日）及び GEN503 試験（クリニカルカットオフ日：2015 年 10 月 2 日）の併合解析結果，本剤とボルテゾミブ及びデキサメタゾンとの併用（DVd）療法については MMY3004 試験の中間解析結果（クリニカルカットオフ日：2016 年 1 月 11 日）に基づいて評価した。MMY1001 試験に関しては，本剤とポマリドミド及びデキサメタゾンとの併用（DPd）療法の中間解析結果（クリニカルカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）を提示した。また，日本人の安全性プロファイルを検討するため，DRd 療法については MMY3003 試験の日本人集団の結果，DVd 療法については MMY1005 試験の解析結果（クリニカルカットオフ日：2016 年 6 月 3 日）を用いて評価した。

再発又は難治性の MM 患者に対する本剤単剤療法の安全性は，国内及び海外で実施した 3 試験［2015 年 1 月 9 日をクリニカルカットオフ日とした海外第 II 相試験（MMY2002 試験）及び海外第 I/II 相試験（GEN501 試験），並びに 2015 年 2 月 6 日をクリニカルカットオフ日とした国内第 I 相試験（MMY1002 試験）］の併合解析結果に基づき評価した。また，日本人の安全性プロファイルを評価するため，日本人を対象とした MMY1002 試験の最終解析結果を評価した。本項では，本申請の臨床用量であり，併合解析で全投与解析対象集団と同様の結果を示した 16 mg/kg 群（156 例）の結果及び MMY1002 試験の 16 mg/kg 群（5 例）の最終解析結果を主に記載した。

また，併用療法では 2016 年 6 月 30 日をクリニカルカットオフ日，単剤療法では 2015 年 6 月 30 日をクリニカルカットオフ日とした安全性更新情報をそれぞれ提示した。更に，単剤療法のうち GEN501 試験 Part 2 及び MMY2002 試験の 16 mg/kg 群に関しては，2015 年 12 月 31 日及び[redacted]年[redacted]月[redacted]日をクリニカルカットオフ日とした安全性更新情報をそれぞれ記載した。

再発又は難治性の MM 患者に対する本剤の安全性評価に用いた臨床試験の一覧を表 2.5.5-1 に示す。

表 2.5.5-1 安全性評価に用いた臨床試験一覧

試験	地域	開発の相	対象	投与群		安全性解析対象集団（例）
併用療法試験（本剤 16 mg/kg）						
MMY3004 試験	海外	第 III 相	再発又は難治性の MM 患者	DVd 群		243
				Vd 群		237
MMY3003 試験	国際共同	第 III 相	再発又は難治性の MM 患者	DRd 群	全体	283
					日本人	20
				Rd 群	全体	281
					日本人	15
GEN503 試験	海外	第 I/II 相	再発又は難治性の MM 患者	DRd 群		35
MMY1001 試験	海外	第 Ib 相	再発又は難治性の MM 患者	DPd 群		103

表 2.5.5-1 安全性評価に用いた臨床試験一覧（続き）

試験	地域	開発の相	対象	投与群	安全性解析対象集団（例）
MMY1005 試験	国内	第 Ib 相	再発又は難治性の MM 患者	DVd 療法	8
単剤療法試験					
MMY2002 試験	海外	第 II 相	再発又は難治性の MM 患者	本剤 8 mg/kg 本剤 16 mg/kg	18 106
GEN501 試験	海外	第 I/II 相	再発又は難治性の MM 患者	本剤≤4 mg/kg 本剤 8 mg/kg 本剤 16 mg/kg 本剤 24 mg/kg	23 33 45 3
MMY1002 試験	国内	第 I 相	再発又は難治性の MM 患者	本剤 8 mg/kg 本剤 16 mg/kg	4 5

DRd：本剤-レナリドミド-デキサメタゾン，DVd：本剤-ボルテゾミブ-デキサメタゾン，MM：多発性骨髄腫，DPd：本剤-ポマリドミド-デキサメタゾン，Rd：レナリドミド-デキサメタゾン，Vd：ボルテゾミブ-デキサメタゾン

2.5.5.1　安全性データの収集及び集計・解析方法

併用療法試験（MMY3004 試験，MMY3003 試験，GEN503 試験，MMY1001 試験及び MMY1005 試験）及び単剤療法試験（MMY2002 試験，GEN501 試験及び MMY1002 試験）のいずれも，全投与解析対象集団（治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者）を安全性解析対象集団とした。解析対象となった被験者は，併用療法試験では MMY3004 試験，MMY3003 試験，GEN503 試験及び MMY1001 試験の 1182 例（本剤併用群 664 例，本剤非併用群 518 例），単剤療法試験の併合解析では 237 例（うち 16 mg/kg 群 156 例），日本人に関しては，併用療法試験では MMY3003 試験の日本人集団 35 例（Rd 群 15 例，DRd 群 20 例）及び MMY1005 試験の 8 例（DVd 療法），単剤療法試験では MMY1002 試験の 9 例（うち 16 mg/kg 群 5 例）であった。

有害事象の集計対象はすべて治験薬投与後に発現した有害事象（TEAE）とした。

本剤単剤療法試験の併合解析の有害事象は医薬品規制用語集（MedDRA）ver. 17.0（[redacted]年[redacted]月[redacted]日をクリニカルカットオフとした安全性更新情報の解析では ver. 18.0），MMY1002 試験の最終解析及び併用療法試験の有害事象は MedDRA ver. 18.0 を用いてコード化し，それぞれ同バージョンの MedDRA/J を用いて和訳した。いずれの解析でも，National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events（ver. 4.03）に基づき有害事象の Grade を判定した。また，有害事象と治験薬の因果関係は関連なし（not related），多分なし（doubtful），可能性小（possible），可能性大（probable）及びほぼ確実（very likely）の 5 段階で評価され，関連なし（not related）又は多分なし（doubtful）と判断された事象を「関連性なし」，それ以外を「関連性あり」とした。

併用療法試験では，本剤の投与に関する処置が投与延期又は休薬とされた有害事象を本剤の投与調節に至った有害事象として集計した。その他の治験薬に関しては，各試験で使用された治験薬に応じて，投与に関する処置が投与延期，休薬，投与スケジュールの変更，減量又は再増量に至った有害事象を投与調節に至った有害事象として集計した。なお，すべての治験薬を休薬した場合は投与サイクルの遅延に至った有害事象とした。治験薬の投与中止に至った有害事象は，症例報告書の「治験薬投与中止」ページの主な中止理由に入力された有害事象を集計した。また，治験担当医師が infusion related reaction（IRR）と報告した事象を IRR として集計した。

単剤療法試験では，本剤の投与に関する処置が延期，サイクル内の投与延期又はサイクル開始の延期と報告された有害事象を投与延期に至った有害事象，本剤静脈内投与に対する処置が中断，投与の一時中断又は投与の中断と報告された有害事象を投与中断に至った有害事象として集計した。また，GEN501 試験では，本剤の投与から 48 時間以内に発現した事象，それ以外の試験では治験担当医師が IRR と報告した事象を IRR として集計した。

2.5.5.2 併用療法試験時の曝露状況及び有害事象

本剤 16 mg/kg との併用療法の安全性は，DRd 療法については MMY3003 試験及び GEN503 試験の併合解析結果，DVd 療法については MMY3004 試験の中間解析結果に基づいて評価した。MMY1001 試験については，DPd 療法の中間解析結果を提示した。

日本人における併用療法の安全性は，DRd 療法については MMY3003 試験の日本人集団の結果，DVd 療法については国内で実施した MMY1005 試験の解析結果を用いて評価した。

2.5.5.2.1 試験対象集団の特徴及び曝露の程度

2.5.5.2.1.1 試験対象集団の特徴

各投与群（MMY3004 試験の DVd 群及び Vd 群，MMY3003 試験及び GEN503 試験を併合した DRd 群及び Rd 群並びに MMY1001 試験の DPd 群）の人口統計学的特性はおおむね同様であった。年齢の中央値は 63.0～65.0 歳（本剤併用群の 40.5%が 65～75 歳未満，8.9%が 75 歳以上）であった。性別では男性が 54.3～60.7%，人種では白人が 65.5～88.2%と多かった。ベースライン時の ECOG スコアは，ほとんどの被験者が 0 又は 1 であった。90%を超える被験者がベースライン時に正常な腎機能（CrCL ≥ 90 mL/min）又は軽度～中等度の腎機能障害（CrCL 30～< 90 mL/min）を有していた。また，90%を超える被験者はベースライン時に正常な肝機能［総ビリルビン及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）ともに≤ 基準値上限（ULN）］又は軽度の肝機能障害（総ビリルビン≤ ULN かつ AST> ULN，又は ULN<総ビリルビン≤ 1.5×ULN）を有していた【表 2.7.4-7】。

日本人

MMY1005 試験（DVd 療法，8 例）の年齢の中央値は 74.5 歳（範囲：54～82 歳），性別では男性が 75.0%（6/8 例）と多かった。ベースライン時の ECOG スコアは，すべての被験者が 0 又は 1 であった【表 2.7.4-付録-14】。MMY3003 試験の日本人集団では，Rd 群と DRd 群（ITT 集団：Rd 群 15 例，DRd 群 21 例）の人口統計学的特性は同様であり，年齢の中央値は 67.0～68.0 歳，性別では男性が 52.4～60.0%であった。ベースライン時の ECOG スコアは，Rd 群の 1 例を除く被験者が 0 又は 1 であった【表 2.7.4-付録-16】。

2.5.5.2.1.2 治験薬の投与期間及び曝露状況

各試験（MMY3004 試験，MMY3003 試験及び GEN503 試験）のクリニカルカットオフ時点での治験薬投与期間の中央値は，本剤非併用群（Vd 群 5.224 カ月，Rd 群 12.287 カ月）と比較して

本剤併用群で約 1 カ月長かった（DVd 群 6.472 カ月，DRd 群 13.306 カ月）【表 2.7.4-5】。また，DVd 群では 69.5%，DRd 群では 75.8%の被験者がクリニカルカットオフ時点で投与継続中であった【表 2.7.4-3】。

MMY1001 試験のクリニカルカットオフ時点での DPd 群の治験薬投与期間の中央値は 6.012 カ月であり，42.7%の被験者が投与継続中であった【表 2.7.4-3】【表 2.7.4-5】。

いずれの投与群も本剤の相対用量強度の中央値は 95%を超えていた（DVd 群 99.16%，DRd 群 99.42%，DPd 群 96.82%）。ボルテゾミブの相対用量強度の中央値は Vd 群 93.48%，DVd 群 86.54%，レナリドミドの相対用量強度の中央値は Rd 群 95.77%，DRd 群 90.87%であり，DPd 群のポマリドミドの相対用量強度の中央値は 77.50%であった。デキサメタゾンの相対用量強度の中央値は 90.00～100.00%であった【表 2.7.4-5】。

日本人

MMY1005 試験（DVd 療法）のクリニカルカットオフ時点での治験薬投与期間の中央値は，5.34 カ月であった【表 2.7.4-付録-6】。MMY3003 試験の日本人集団のクリニカルカットオフ時点での治験薬投与期間の中央値は，Rd 群では 8.77 カ月，DRd 群では 9.89 カ月で本剤併用群の方が約 1 カ月長かった【表 2.7.4-付録-9】。

各クリニカルカットオフ時点で，DVd 療法では 87.5%（7/8 例）の被験者が，Rd 群では 53.3%（8/15 例），DRd 群では 70.0%（14/20 例）の被験者が投与継続中であった【表 2.7.4-付録-2】【表 2.7.4-付録-3】。

日本人集団においても，本剤の相対用量強度の中央値は 95%を超えていた（DVd 療法 97.12%，DRd 群 98.44%）。DVd 療法でのボルテゾミブの相対用量強度の中央値は 72.19%，レナリドミドの相対用量強度の中央値は Rd 群 95.71%，DRd 群 61.37%であり，デキサメタゾンの相対用量強度の中央値は DVd 療法 48.16%，Rd 群 100.00%，DRd 群 99.74%であった【表 2.7.4-付録-8】【表 2.7.4-付録-11】。

2.5.5.2.2　有害事象

2.5.5.2.2.1　比較的よく見られる有害事象

<u>Vd 療法 vs DVd 療法</u>

MMY3004 試験で，DVd 群及び Vd 群のいずれかで 30%以上の被験者に発現した有害事象は，血小板減少症（Vd 群 43.9%，DVd 群 58.8%，以下同順），末梢性感覚ニューロパチー（37.6%，47.3%），下痢（22.4%，31.7%）及び貧血（31.2%，26.3%）であった【表 2.7.4-14】。

<u>Rd 療法 vs DRd 療法</u>

MMY3003 試験及び GEN503 試験の併合解析で，DRd 群及び Rd 群のいずれかで 30%以上の被験者に発現した有害事象は，好中球減少症（Rd 群 43.1%，DRd 群 61.9%，以下同順），下痢（24.6%，42.8%），疲労（27.8%，35.2%），咳嗽（12.5%，31.1%），上気道感染（20.6%，30.8%）及び貧血（34.9%，30.5%）であった【表 2.7.4-14】。

DPd 療法

MMY1001 試験の DPd 群で 30%以上の被験者に発現した有害事象は，好中球減少症（78.6%），貧血（52.4%），疲労（49.5%），血小板減少症（40.8%），下痢（37.9%），白血球減少症（36.9%），咳嗽（35.9%），便秘（33.0%），呼吸困難及び悪心（各 30.1%）であった【表 2.7.4-14】。

日本人

DVd 療法

MMY1005 試験（DVd 療法，8 例）で 30%以上に発現した有害事象は，血小板減少症が 87.5%（7/8 例），リンパ球減少症が 62.5%（5/8 例），貧血，白血球減少症，好中球減少症，疲労，高血糖，異常感覚，血中乳酸脱水素酵素増加及び体重減少が各 37.5%（3/8 例）であった【表 2.7.4-付録-27】。

Rd 療法 vs DRd 療法

MMY3003 試験の Rd 群（15 例）又は DRd 群（20 例）のいずれかで 30%以上の日本人被験者に発現した有害事象は，好中球減少症（Rd 群 40.0%，DRd 群 60.0%，以下同順），鼻咽頭炎（26.7%，45.0%），リンパ球減少症（53.3%，40.0%），便秘（33.3%，40.0%）及び血小板減少症（40.0%，15.0%）であった【表 2.7.4-付録-28】。

2.5.5.2.2.2 Grade 3 又は 4 の有害事象

Vd 療法 vs DVd 療法

Grade 3 又は 4 の有害事象の発現割合は，Vd 群では 62.4%，DVd 群では 76.1%であった。DVd 群及び Vd 群のいずれかで 10%以上の被験者に発現した Grade 3 又は 4 の有害事象は，血小板減少症（Vd 群 32.9%，DVd 群 45.3%，以下同順），貧血（16.0%，14.4%）及び好中球減少症（4.2%，12.8%）であった【表 2.7.4-付録-29】。

Rd 療法 vs DRd 療法

Grade 3 又は 4 の有害事象の発現割合は，Rd 群では 73.3%，DRd 群では 81.8%であった。DRd 群及び Rd 群のいずれかで 10%以上の被験者に発現した Grade 3 又は 4 の有害事象は，好中球減少症（Rd 群 37.0%，DRd 群 54.7%，以下同順），血小板減少症（13.5%，12.6%）及び貧血（19.6%，12.3%）であった【表 2.7.4-付録-29】。

DPd 療法

DPd 群では，99.0%の被験者が Grade 3 又は 4 の有害事象を発現した。DPd 群で 10%以上の被験者に発現した Grade 3 又は 4 の有害事象は，好中球減少症（76.7%），貧血（27.2%），白血球減少症（24.3%），血小板減少症（17.5%）及びリンパ球減少症（13.6%）であった【表 2.7.4-付録-29】。

日本人

DVd 療法

MMY1005 試験（DVd 療法，8 例）ではすべての被験者が Grade 3 又は 4 の有害事象を発現した。25%（2/8 例）以上の被験者に発現した Grade 3 又は 4 の有害事象は，血小板減少症（75.0%，6/8 例），リンパ球減少症（62.5%，5/8 例），白血球減少症，好中球減少症，高血糖及び低カリウム血症（各 25.0%，2/8 例）であった【表 2.7.4-付録-30】。

Rd 療法 vs DRd 療法

MMY3003 試験では，Rd 群の 80.0%（12/15 例），DRd 群の 95.0%（19/20 例）の日本人被験者が Grade 3 又は 4 の有害事象を発現した。Rd 群（15 例）及び DRd 群（20 例）のいずれかで 10%以上の日本人被験者に発現した Grade 3 又は 4 の有害事象は，好中球減少症（Rd 群 26.7%，DRd 群 55.0%，以下同順），リンパ球減少症（46.7%，40.0%），アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）増加（0%，15.0%），肺炎（13.3%，10.0%），高血糖及びγ－グルタミルトランスフェラーゼ（GGT）増加（各 0%，10.0%），血小板減少症及び貧血（各 13.3%，5.0%）であった【表 2.7.4-付録-31】。DRd 群の日本人被験者で報告された Grade 3 又は 4 の ALT 増加又は GGT 増加のうち，重篤な有害事象として報告されたものはなく，治験薬の投与調節等により，いずれも回復した。

2.5.5.2.2.3　死亡及びその他の重篤な有害事象

(1) 死亡

Vd 療法 vs DVd 療法

治験薬の最終投与後 30 日以内に死亡した被験者の割合は Vd 群 5.5%，DVd 群 5.3%であり，投与群間で同様であった。また，治験薬の最終投与後 30 日以内に有害事象により死亡した被験者の割合も投与群間で同様であった（Vd 群 4.2%，DVd 群 4.5%）（表 2.5.5-2）。

死亡に至った有害事象の発現割合は，Vd 群 5.9%，DVd 群 5.3%であり，投与群間で同様であった。いずれかの投与群で 2 例以上に認められた死亡に至った有害事象は，Vd 群では全身健康状態低下（3 例）及び肺炎（2 例），DVd 群では呼吸不全及び虚血性脳卒中（各 2 例）であった【表 2.7.4-付録-45】。

Rd 療法 vs DRd 療法

治験薬の最終投与後 30 日以内に死亡した被験者の割合は Rd 群 5.7%，DRd 群 4.1%であり，投与群間で同様であった。また，治験薬の最終投与後 30 日以内に有害事象により死亡した被験者の割合も投与群間で同様であった（Rd 群 4.3%，DRd 群 3.8%）（表 2.5.5-2）。

死亡に至った有害事象の発現割合は，Rd 群 5.3%，DRd 群 3.8%であり，投与群間で同様であった。いずれかの投与群で 2 例以上に認められた死亡に至った有害事象は，Rd 群では急性腎不全（3 例）及び肺炎（2 例），DRd 群では敗血症性ショック（3 例）及び肺炎（2 例）であった【表 2.7.4-付録-45】。

DPd 療法

DPd 群で治験薬の最終投与後 30 日以内に死亡した被験者の割合は 6.8%であり，4.9%の被験者が治験薬の最終投与後 30 日以内に有害事象により死亡した（表 2.5.5-2）。

DPd 群で死亡に至った有害事象を発現した被験者の割合は 6.8%であり，2 例以上に認められた事象はなかった【表 2.7.4-付録-45】。

表 2.5.5-2 死亡例及び主な死因の概要

［MMY3004 試験，MMY3003 試験及び GEN503 試験併合，MMY1001 試験，安全性解析対象集団］

	MMY3004		MMY3003+GEN503		MMY1001
	Vd	DVd	Rd	DRd	DPd
Analysis set: safety	237	243	281	318	103
Total number of subjects who died within 30 days of last study treatment dose	13 (5.5%)	13 (5.3%)	16 (5.7%)	13 (4.1%)	7 (6.8%)
Adverse events	10 (4.2%)	11 (4.5%)	12 (4.3%)	12 (3.8%)	5 (4.9%)
Disease progression	3 (1.3%)	2 (0.8%)	4 (1.4%)	1 (0.3%)	2 (1.9%)
Other	0	0	0	0	0
Total number of subjects who died within 60 days of first study treatment dose	9 (3.8%)	7 (2.9%)	7 (2.5%)	3 (0.9%)	7 (6.8%)
Adverse events	5 (2.1%)	7 (2.9%)	6 (2.1%)	3 (0.9%)	5 (4.9%)
Disease progression	4 (1.7%)	0	1 (0.4%)	0	2 (1.9%)
Other	0	0	0	0	0

Key: D=Daratumumab, Vd=bortezomib-dexamethasone, Rd=lenalidomide-dexamethasone, Pd=pomalidomide-dexamethasone.
Rd is only from MMY3003.
Note: Percentages are calculated with the number of subjects in each group as denominator.

[TSFDTH01.RTF] [JNJ-54767414\Z_SCS\DBR_MMY_RR_2016\RE_MMY_RR_2016\PROD\TSFDTH01.SAS] 21JUL2016, 12:14

日本人

DVd 療法

MMY1005 試験では，死亡した被験者はいなかった。

Rd 療法 vs DRd 療法

MMY3003 試験で治験薬の最終投与後 30 日以内に死亡した日本人被験者は Rd 群 1 例のみであり，主な死因は疾患進行であった【表 2.7.4-付録-48】。

上記 1 例に急性腎不全が認められたことを除き，MMY3003 試験の日本人被験者で死亡に至った有害事象は認められなかった【表 2.7.4-付録-49】。

(2) 重篤な有害事象

Vd 療法 vs DVd 療法

重篤な有害事象の発現割合は，Vd 群で 33.8%，DVd 群で 42.0%であった。いずれの投与群も，器官別大分類（SOC）が感染症及び寄生虫症の事象の発現割合が最も高く，基本語（PT）では肺炎が最も多く報告された（Vd 群 9.3%，DVd 群 7.8%）。各投与群間で発現した重篤な有害事象の発現割合に大きな違いは認められなかった【表 2.7.4-付録-53】。

Rd 療法 vs DRd 療法

重篤な有害事象の発現割合は，Rd 群で 42.0%，DRd 群で 49.1%であった。いずれの投与群も，SOC が感染症及び寄生虫症の事象の発現割合が最も高く，PT では肺炎が最も多く報告された（Rd 群 8.5%，DRd 群 7.5%）。各投与群間で発現した重篤な有害事象の発現割合に大きな違いは認められなかった【表 2.7.4-付録-53】。

DPd 療法

DPd 群では，48.5%の被験者が重篤な有害事象を発現した。SOC が感染症及び寄生虫症の事象の発現割合が最も高く，PT では肺炎が最も多く報告された（6.8%）【表 2.7.4-付録-53】。

日本人

DVd 療法

MMY1005 試験では 37.5%（3/8 例）の被験者が重篤な有害事象（帯状疱疹，鼻咽頭炎及び前立腺癌，各 1 例）を発現した【表 2.7.4-付録-55】。

Rd 療法 vs DRd 療法

MMY3003 試験の日本人集団では，Rd 群で 20.0%（3/15 例），DRd 群で 35.0%（7/20 例）の被験者が重篤な有害事象を発現した。DRd 群で肺炎が 2 例に認められた以外は，2 例以上に発現した事象はなかった【表 2.7.4-付録-57】。

(3) その他の重要な有害事象

1) 投与調節に至った有害事象

併用療法試験の治験実施計画書では，本剤の用量調節は許容されなかったことから，本剤投与前に本剤に対する処置が投与延期又は休薬となった有害事象を本剤の投与調節に至った有害事象として集計した。その他の治験薬に関しては，各試験で使用された治験薬に応じて，投与に関する処置が投与延期，休薬，投与スケジュールの変更，減量又は再増量に至った有害事象を投与調節に至った有害事象として集計した。なお，GEN503 試験では投与調節に関するデータを収集しなかったため，DRd 群の集計から除外した。

a) 本剤の投与調節に至った有害事象

DVd 療法

MMY3004 試験の DVd 群では，35.8%の被験者が本剤の投与調節に至った有害事象を発現した。発現割合が高かった事象は，血小板減少症（11.5%）及び肺炎（4.5%）であった【表 2.7.4-付録-62】。

DRd 療法

MMY3003 試験の DRd 群では，37.1%の被験者が本剤の投与調節に至った有害事象を発現した。発現割合が高かった事象は，好中球減少症（10.2%）及び肺炎（3.5%）であった【表 2.7.4-付録-62】。

DPd 療法

MMY1001 試験の DPd 群では，48.5%の被験者が本剤の投与調節に至った有害事象を発現した。発現割合が高かった事象は，好中球減少症（23.3%）及び血小板減少症（8.7%）であった【表 2.7.4-付録-62】。

日本人

DVd 療法

MMY1005 試験では 50.0%（4/8 例）の被験者が本剤の投与調節に至った有害事象を発現した。2 例以上に認められた事象は，血小板減少症（25.0%，2/8 例）であった【表 2.7.4-付録-64】。

DRd 療法

MMY3003 試験の日本人集団では，DRd 群の 45.0%（9/20 例）の被験者が本剤の投与調節に至った有害事象を発現した。2 例以上に認められた事象は，好中球減少症（10.0%，2/20 例）であった【表 2.7.4-付録-66】。

b) その他の治験薬の投与調節に至った有害事象

Vd 療法 vs DVd 療法

MMY3004 試験では，ボルテゾミブの投与調節（投与延期，休薬，投与スケジュールの変更又は減量）に至った有害事象は，Vd 群 54.4%，DVd 群 63.8%の被験者に発現した。最も発現割合が高かった事象は末梢性感覚ニューロパチーであった（Vd 群 23.2%，DVd 群 31.7%）【表 2.7.4-付録-68】。デキサメタゾンの投与調節（投与延期，休薬又は減量）に至った有害事象は，Vd 群 39.2%，DVd 群 45.7%の被験者に発現した。発現割合が高かった事象は上気道感染であった（Vd 群 4.6%，DVd 群 3.3%）【表 2.7.4-付録-69】。

Rd 療法 vs DRd 療法

MMY3003 試験では，レナリドミドの投与調節（投与延期，休薬又は減量）に至った有害事象は，Rd 群 54.4%，DRd 群 70.7%の被験者に発現した。最も発現割合が高かった事象は好中球減少症であった（Rd 群 22.4%，DRd 群 34.3%）【表 2.7.4-付録-70】。デキサメタゾンの投与調節（投

与延期，休薬又は減量）に至った有害事象は，Rd 群の 44.5%，DRd 群の 58.3%の被験者に発現した。発現割合が高かった事象は好中球減少症であった（Rd 群 4.3%，DRd 群 7.1%）【表 2.7.4-付録-71】。

DPd 療法

MMY1001 試験の DPd 群では，72.8%の被験者がポマリドミドの投与調節（投与延期，休薬，再増量又は減量）に至った有害事象を発現した。最も発現割合が高かった事象は，好中球減少症（47.6%）であった【表 2.7.4-付録-72】。

日本人

DVd 療法

MMY1005 試験で治験薬を投与されたすべての被験者（8 例）にボルテゾミブの投与調節に至った有害事象が発現した。2 例以上に認められた事象は，血小板減少症（50.0%，4/8 例）及び疲労（25.0%，2/8 例）であった【表 2.7.4-付録-73】。デキサメタゾンの投与調節に至った有害事象は，87.5%（7/8 例）の被験者に発現した。2 例以上に認められた事象は，高血糖（25.0%，2/8 例）であった【表 2.7.4-付録-74】。

Rd 療法 vs DRd 療法

MMY3003 試験の日本人集団では，レナリドミドの投与調節に至った有害事象は，Rd 群 60.0%（9/15 例），DRd 群 90.0%（18/20 例）の被験者に発現した。発現割合が高かった事象は好中球減少症であった（Rd 群 26.7%，4/15 例，DRd 群 35.0%，7/20 例）。その他の事象では，Rd 群で貧血が 13.3%（2 例），DRd 群で ALT 増加が 15.0%（3 例），リンパ球減少症及び腎機能障害が各 10.0%（2 例）に認められた以外は，すべて 1 例のみに認められた【表 2.7.4-付録-75】。デキサメタゾンの投与調節に至った有害事象は，Rd 群 46.7%（7/15 例），DRd 群 40.0%（8/20 例）の被験者に発現した。高血糖が DRd 群の 10.0%（2/20 例）に認められ，その他の事象はすべて 1 例のみに認められた【表 2.7.4-付録-76】。

2) 治験薬の投与中止に至った有害事象

Vd 療法 vs DVd 療法

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は，Vd 群で 9.3%，DVd 群で 7.4%であった。いずれかの投与群で 2 例以上に認められた事象は，Vd 群では末梢性感覚ニューロパチー（2.5%，6 例）及び起立性低血圧（0.8%，2 例），DVd 群では肺炎（1.2%，3 例）及びうっ血性心不全（0.8%，2 例）であった【表 2.7.4-21】。

DVd 群で本剤の投与中止に至った有害事象の発現割合は 9.5%であったが【表 2.7.4-付録-77】，本剤のみ投与中止（その他の治験薬の投与は継続）となった有害事象で 2 例以上に認められた事象はなかった【表 2.7.4-付録-78】。

Rd 療法 vs DRd 療法

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は，Rd 群で 7.8%，DRd 群で 6.9%であった。いずれかの投与群で 2 例以上に認められた事象は，Rd 群では肺塞栓症（1.1%，3 例），肺炎及び腎不全（各 0.7%，2 例），DRd 群では肺炎及び全身健康状態低下（各 0.9%，3 例）並びに敗血症性ショック（0.6%，2 例）であった【表 2.7.4-21】。

DRd 群で本剤の投与中止に至った有害事象の発現割合は 9.1%であったが【表 2.7.4-付録-77】，本剤のみ投与中止（その他の治験薬の投与は継続）となった有害事象で 2 例以上に認められた事象はなかった【表 2.7.4-付録-78】。

DPd 療法

DPd 群では 12.6%の被験者に治験薬の投与中止に至った有害事象が認められたが，2 例以上に認められた事象はなかった【表 2.7.4-21】。

また，本剤の投与中止に至った有害事象の発現割合は 15.5%であったが【表 2.7.4-付録-77】，本剤のみ投与中止（その他の治験薬の投与は継続）となった有害事象で 2 例以上に認められた事象はなかった【表 2.7.4-付録-78】。

日本人

DVd 療法

MMY1005 試験で治験薬の投与中止に至った有害事象を発現した被験者は 12.5%（1/8 例，前立腺癌）であり，本剤の投与中止に至った有害事象を発現した被験者も 12.5%（1/8 例，前立腺癌）であった【表 2.7.4-付録-79】【表 2.7.4-付録-80】。

Rd 療法 vs DRd 療法

MMY3003 試験の日本人集団では，Rd 群で治験薬の投与中止に至った有害事象を発現した被験者はいなかった。DRd 群で治験薬の投与中止に至った有害事象を発現した被験者の割合は 10.0%（2/20 例，エプスタイン・バーウイルス関連リンパ増殖性障害及び脳梗塞，各 1 例）であり，本剤の投与中止に至った有害事象を発現した被験者の割合は 15.0%（3/20 例，肺炎，エプスタイン・バーウイルス関連リンパ増殖性障害及び脳梗塞，各 1 例）であった【表 2.7.4-付録-81】【表 2.7.4-付録-82】。

2.5.5.3　単剤療法試験時の曝露状況及び有害事象

本剤単剤療法では，被験者は 0.005～24 mg/kg の用量範囲で本剤を投与された。16 mg/kg 群では，他用量群と比較して，Grade 3 又は 4 の好中球減少症の発現割合が高く（12.2%），1 例が重篤な有害事象として報告されたが，本剤に対する処置は実施せず，臨床的に対処することで回復した。その他の有害事象に関しては，用量依存的な明らかな安全性所見は認められなかった【表 2.7.4-付録-41】。

2.5.5.3.1 試験対象集団の特徴及び曝露の程度

2.5.5.3.1.1 試験対象集団の特徴

MMY2002 試験，GEN501 試験及び MMY1002 試験の併合解析（以下，単剤療法併合解析）では，16 mg/kg 群の年齢の中央値は 63.0 歳（範囲：31～84 歳）であった。性別では男性が 53.8%，人種では白人が 76.3%と多かった。また，ベースライン時の ECOG スコアは，ほとんどの被験者が 0 又は 1 であった。90%を超える被験者がベースライン時に正常な腎機能（CrCL ≥ 90 mL/min）又は軽度～中等度の腎機能障害（CrCL 30～< 90mL/min）を有していた。また，すべての被験者がベースライン時に正常な肝機能（総ビリルビン及び AST ともに≤ ULN）又は軽度の肝機能障害（総ビリルビン≤ ULN かつ AST> ULN，又は ULN<総ビリルビン ≤ 1.5×ULN）を有していた【表 2.7.4-8】。

日本人

MMY1002 試験の 16 mg/kg 群（5 例）の年齢の中央値は 61.0 歳（範囲：47～72 歳），性別では女性が 60.0%（3 例），男性が 40.0%（2 例）であった。ベースライン時の ECOG スコアは，すべての被験者が 0 又は 1 であった【表 2.7.4-付録-19】【表 2.7.4-付録-20】。

2.5.5.3.1.2 治験薬の投与期間及び曝露状況

単剤療法併合解析

2015 年 1 月 9 日（MMY1002 試験は 2015 年 2 月 6 日）のクリニカルカットオフ時点では，16 mg/kg 群の投与期間の中央値は 3.253 カ月（範囲：0.03～14.19 カ月）であった。当該クリニカルカットオフ時点で 16 mg/kg 群の 33.3%の被験者が本剤を 6 カ月以上（4.5%の被験者が 12 カ月以上）投与されており，78.8%が本剤の投与を中止していた。最も多かった中止理由は疾患進行（69.2%）であった。3.8%の被験者が有害事象により本剤の投与を中止した【表 2.7.4-4】【表 2.7.4-6】。

16 mg/kg 群の 92.9%の被験者は相対用量強度が 95%以上であった【表 2.7.4-6】。

日本人

2015 年 9 月 25 日の最終解析時点で，16 mg/kg 群（5 例）の投与期間の中央値は 2.37 カ月（範囲：0.0～9.5 カ月）であった【表 2.7.4-付録-12】。最終解析時点で 16 mg/kg 群の 40.0%（2/5 例）が本剤を 183 日以上投与されており，全例が本剤の投与を中止していた。最も多かった中止理由は疾患進行（60.0%，3/5 例）であり，有害事象により本剤の投与を中止した被験者はいなかった【表 2.7.4-付録-5】【表 2.7.4-付録-12】。

16 mg/kg 群の 80.0%（4/5 例）の被験者は相対用量強度が 95%以上であった【表 2.7.4-付録-13】。

2.5.5.3.2 有害事象

2.5.5.3.2.1 比較的よく見られる有害事象

単剤療法併合解析

16 mg/kg 群で発現割合が高かった有害事象は疲労（37.8%），悪心（25.6%），貧血（25.0%），好中球減少症（21.8%），背部痛（21.2%），血小板減少症（19.9%）及び咳嗽（19.9%）であった【表 2.7.4-16】。

日本人

16 mg/kg 群（5 例）で 2 例以上に発現した有害事象は，リンパ球減少症，好中球減少症（各 100.0%，5/5 例），発熱及び白血球減少症（各 60.0%，3/5 例）であり，その他の有害事象の発現例数は 1 例のみであった【表 2.7.4-付録-38】。

2.5.5.3.2.2 Grade 3 又は 4 の有害事象

単剤療法併合解析

16 mg/kg 群の Grade 3 又は 4 の有害事象の発現割合は 55.8%であり，10%以上の被験者に発現した事象は貧血（17.3%），血小板減少症（14.1%），好中球減少症（12.2%）であった【表 2.7.4-16】。

日本人

16 mg/kg 群（5 例）で 2 例以上に発現した Grade 3 又は 4 の有害事象は，リンパ球減少症（100.0%，5/5 例），好中球減少症（80.0%，4/5 例）及び白血球減少症（60.0%，3/5 例）であった【表 2.7.4-付録-38】。

2.5.5.3.2.3 死亡，重篤及びその他の重要な有害事象

(1) 死亡

単剤療法併合解析

16 mg/kg 群で本剤の最終投与後 30 日以内に死亡した被験者の割合は 9.0%，有害事象により死亡した被験者の割合は 1.9%であった（表 2.5.5-3）。

16 mg/kg 群で死亡に至った有害事象の発現割合は 6.4%（10 例）であった。2 例以上に認められた死亡に至った有害事象は全身健康状態低下（5 例）であり，その他の事象はすべて 1 例のみに認められた【表 2.7.4-付録-51】。

表 2.5.5-3 死亡例及び主な死因の概要

［MMY2002 試験，GEN501 試験及び MMY1002 試験併合，全投与解析対象集団］

	<=4 mg/kg	8 mg/kg	16 mg/kg	24 mg/kg	Total
Analysis set: all treated	23	55	156	3	237
Total number of subjects died	1 (4.3%)	15 (27.3%)	40 (25.6%)	0	56 (23.6%)
Adverse event	0	0	3 (1.9%)	0	3 (1.3%)
Progressive disease	1 (4.3%)	10 (18.2%)	35 (22.4%)	0	46 (19.4%)
Other	0	5 (9.1%)	2 (1.3%)	0	7 (3.0%)
Death within 30 days of last dose	0	1 (1.8%)	14 (9.0%)	0	15 (6.3%)
Adverse event	0	0	3 (1.9%)	0	3 (1.3%)
Progressive disease	0	1 (1.8%)	11 (7.1%)	0	12 (5.1%)
Other	0	0	0	0	0

Percentages are calculated with the number of subjects in each group as denominator.

[TSFDTH01.rtf] [JNJ-54767414\Z_SCS\DBR_SCS_2014\RE_SCS_2014\tsfdth01.sas] 16MAR2015, 12:05

日本人

MMY1002 試験では，治験期間中に死亡した被験者はいなかった。

(2) 重篤な有害事象

単剤療法併合解析

16 mg/kg 群の重篤な有害事象の発現割合は 32.1%であり，発現割合が高かった重篤な有害事象は肺炎が 5.8%，発熱及び全身健康状態低下が各 3.2%並びに高カルシウム血症が 2.6%であった【表 2.7.4-付録-58】。

日本人

16 mg/kg 群では，40.0%（2/5 例）に重篤な有害事象が発現した。認められた重篤な有害事象は頭痛，発熱及び肺炎（各 1 例）であり，このうち Grade 3 又は 4 であった事象は肺炎（Grade 3）であった【表 2.7.4-付録-60】。

(3) その他の重要な有害事象

1) 本剤の投与延期に至った有害事象

単剤療法併合解析

16 mg/kg 群では 15.4%の被験者が投与延期に至った有害事象を発現した。最も発現割合が高かった事象は，上気道感染及び肺炎（各 1.9%）であった【表 2.7.4-付録-83】。

日本人

8 mg/kg 群（4 例）では，1 例に投与延期に至った有害事象（上気道感染）が認められたが，16 mg/kg 群（5 例）では投与延期に至った有害事象は認められなかった【表 2.7.4-付録-84】。

2) 本剤の投与中断に至った有害事象

単剤療法併合解析

16 mg/kg 群では 39.7%の被験者が本剤持続静脈内投与中に投与中断に至った有害事象を発現した。発現割合が高かった投与中断に至った有害事象は，鼻閉が 7.7%，悪寒が 7.1%，アレルギー性鼻炎が 6.4%，咳嗽が 5.8%及び呼吸困難が 5.1%であった【表 2.7.4-付録-85】。投与中断に至った有害事象のほとんど（62 例中 59 例）の事象が IRR であった【表 2.7.4-付録-113】。

日本人

16 mg/kg 群（5 例）では，1 例が本剤持続静脈内投与中に有害事象により投与を 1 回中断した【表 2.7.4-付録-86】。当該事象は発熱，悪寒，頭痛，低酸素症及び口腔咽頭痛であり，いずれの事象も IRR であった【表 2.7.4-付録-110】。

3) 本剤の投与中止に至った有害事象

単剤療法併合解析

16 mg/kg 群では 3.8%の被験者が投与中止に至った有害事象を発現した。2 例以上に認められた事象は，全身健康状態低下（2 例）であった【表 2.7.4-22】。投与中止に至った有害事象を発現した 6 例のうち 2 例（全身健康状態低下及び高カルシウム血症の各 1 例）は，有害事象による投与中止と同時に疾患進行も報告された（【CTD 5.3.5.2.1-1】MMY2002/CSR/Subject Narratives）。

日本人

MMY1002 試験では，投与中止に至った有害事象を発現した被験者はいなかった。

2.5.5.4 器官別又は症候群別有害事象（併用療法及び単剤療法）

2.5.5.4.1 特に注目すべき有害事象

特に注目すべき有害事象として，IRR，好中球減少症，感染症及び寄生虫症，血小板減少症及び出血関連事象，溶血，間接クームス試験への干渉及び輸血への影響，心イベント，肝胆道系障害及び二次性悪性腫瘍を評価した【表 2.7.4-付録-1】。

2.5.5.4.1.1 Infusion related reaction

(1) 併用療法

併用療法試験では，IRR の管理のため，副腎皮質ステロイド，解熱鎮痛剤及び抗ヒスタミン剤を含む前投薬に加えて，呼吸器系合併症のリスクが高い被験者に対しては後投薬の検討（抗ヒスタミン剤，短時間作用型 β_2アドレナリン受容体作用薬，肺疾患のコントロールを目的とする薬剤）が規定されていた。

DVd 療法，DRd 療法及び DPd 療法

本剤併用群全体（DVd 群，DRd 群及び DPd 群，664 例）では，47.4%（315 例）の被験者が IRR を発現した。IRR の多くは SOC が「呼吸器，胸郭及び縦隔障害」の有害事象であった【表 2.7.4-23】。IRR を発現した被験者のうち，97.5%（307/315 例）が初回投与時，2.9%（9/315 例）が 2 回目の投与時，6.7%（21/315 例）が 3 回目以降の投与時に IRR を発現した【表 2.7.4-付録-91】。複数の投与時に IRR を発現した被験者の割合は 3.2%（21/664 例）であった。Grade 3 の IRR の発現割合は 6.3%であり，Grade 4 の IRR は認められなかった【表 2.7.4-23】。

投与開始から IRR 発現までの時間の中央値は，本剤併用群全体で 85.0 分であった【表 2.7.4-付録-91】。投与開始から 24 時間以降に発現した遅発性の IRR が認められた被験者は 2 例であり，DVd 群の 1 例に発熱，DRd 群の 1 例にそう痒症が認められたが，いずれも Grade 1 又は 2 であった。IRR により本剤の投与を中止した被験者は 5 例（DVd 群 2 例，DRd 群 2 例，DPd 群 1 例）であった。本剤の投与中止に至った IRR は，DVd 群では気管支痙攣，喉頭浮腫及び発疹，DRd 群では喉頭浮腫，発声障害，呼吸困難，喘鳴及び消化不良，DPd 群では低酸素症であった【CTD2.7.4.2.1.5(1)1)a)】。

日本人

DVd 療法及び DRd 療法

DVd 療法では 62.5%（5/8 例）の被験者が IRR を発現した。IRR の多くは SOC が「呼吸器，胸郭及び縦隔障害」の有害事象であった。すべての IRR は初回投与時のみに発現した。Grade 3 又は 4 の IRR は認められなかった【表 2.7.4-付録-88】【表 2.7.4-付録-92】。投与開始から IRR 発現までの時間の中央値は 85.0 分であり，遅発性の IRR は認められなかった【表 2.7.4-付録-93】。本剤の投与中止に至った IRR は認められなかった。

DRd 群では 40.0%（8/20 例）の被験者が IRR を発現した。IRR の多くは SOC が「呼吸器，胸郭及び縦隔障害」の有害事象であった。IRR を発現した被験者のうち，75.0%（6/8 例）が初回投与時，12.5%（1/8 例）が 2 回目の投与時，37.5%（3/8 例）が 3 回目以降の投与時に IRR を発現した。複数の投与時に IRR を発現した被験者は 1 例のみであった。Grade 3 の IRR を発現したのは 1 例のみであり，Grade 4 の IRR は認められなかった【表 2.7.4-付録-89】【表 2.7.4-付録-94】。投与開始から IRR 発現までの時間の中央値は 86.5 分であり，遅発性の IRR は認められなかった【表 2.7.4-付録-95】。本剤の投与中止に至った IRR は認められなかった。

(2) 単剤療法

単剤療法試験では，IRR の管理のため，副腎皮質ステロイド，解熱鎮痛剤及び抗ヒスタミン剤を含む前投薬並びに副腎皮質ステロイドを含む後投薬を実施した。本剤開発初期の GEN501 試験 Part 1 開始当初は後投薬を規定していなかったが，遅発性の気管支痙攣が認められたため，治験実施計画書を改訂し，予防のためのステロイドの後投薬を必須とした。

単剤療法併合解析

16 mg/kg 群（156 例）では IRR が 51.3%（80 例）の被験者に認められた。16 mg/kg 群で認められた IRR の多くは，SOC が「呼吸器，胸郭及び縦隔障害」の事象であった【表 2.7.4-付録-108】。

16 mg/kg 群で IRR を発現した被験者のうち 91.3%（73/80 例）が初回投与時，11.3%（9/80 例）が 2 回目の投与時，12.5%（10/80 例）が 3 回目以降の投与時に IRR を発現した【表 2.7.4-付録-112】。16 mg/kg 群で報告された Grade 3 の IRR の発現割合は 3.8%であった。Grade 4 の IRR は報告されなかった【表 2.7.4-付録-108】。

GEN501 試験 Part 1 では，2 例が遅発性の気管支痙攣を発現した（2 mg 群の 1 例が Grade 3 を 1 件，24 mg 群の 1 例が Grade 2 を 2 件）（【CTD2.7.4.2.1.5(1)1)b)】①）。

投与開始から IRR 発現までの時間の中央値は，90.0 分であった【表 2.7.4-付録-111】。16 mg/kg 群では，初回投与時に急性の気管支痙攣が 4 例に認められたが，いずれの被験者も回復し，以降の投与では再発しなかった（【CTD2.7.4.2.1.5(1)1)b)】①）。16 mg/kg 群（156 例）では，投与中止に至った IRR を発現した被験者はいなかった。

日本人

16 mg/kg 群では，60.0%（3/5 例）の被験者に IRR が認められた。16 mg/kg 群で認められた IRR はすべて Grade 2 であった。16 mg/kg 群で発現割合が高かった IRR は発熱であり，IRR を発現したすべての被験者に認められた【表 2.7.4-付録-110】。16 mg/kg 群で IRR が発現した 3 例のうち 2 例が初回投与時に IRR を発現し，このうち 1 例は IRR により投与を中断した【表 2.7.4-付録-86】。投与中止に至った IRR を発現した被験者はいなかった。

MMY1002 試験で気管支痙攣を発現した被験者はいなかった。

2.5.5.4.1.2 好中球減少症

(1) 併用療法

Vd 療法 vs DVd 療法，Rd 療法 vs DRd 療法，及び DPd 療法

好中球減少症の発現割合は，Vd 群 9.3%，DVd 群 17.7%，Rd 群 43.1%，DRd 群 61.9%，DPd 群 78.6%であり，本剤非併用群と比較して本剤併用群で発現割合が高い傾向が認められた【表 2.7.4-付録-26】。好中球減少症はレナリドミド及びポマリドミドの既知の有害事象であり，DRd 群及び DPd 群では本剤の上乗せによる影響が認められた。MMY3003 試験（Rd 療法 vs DRd 療法）の好中球減少症の発現割合はサイクル初期で高く，サイクル 1～2 では Rd 群 25.6%，DRd 群 48.4%であったが，サイクル 3 以降の発現割合はサイクル 3～6 で Rd 群 29.3%，DRd 群 29.4%，サイクル 7 以降で Rd 群 27.2%，DRd 群 29.9%と投与群間で同様であった（【CTD5.3.5.1.1-1】MMY3003/CSR/TSFAE02B）。また，MMY3004 試験（Vd 療法 vs DVd 療法）では，本剤のみを投与したサイクル 9 以降の DVd 群の好中球減少症の発現割合は 1.8%と低かった（【CTD5.3.5.1.2-1】MMY3004/CSR/TSFAE02B）。

発熱性好中球減少症の発現割合は Vd 群 0.4%，DVd 群 1.6%，Rd 群 2.5%，DRd 群 5.3%，DPd 群 6.8%であった【表 2.7.4-付録-26】。

好中球減少症を発現した一部の被験者には免疫賦活薬（主にフィルグラスチム）の投与又は／及び投与サイクルの遅延若しくは治験薬の投与調節が実施された。好中球減少症によりいずれかの治験薬の投与を中止した被験者は 3 例（DVd 群，Rd 群及び DRd 群各 1 例）と少なく，本剤の投与を中止した被験者はいなかったことから，臨床的に管理可能であることが示された

（【CTD5.3.5.1.2-1】MMY3004/CSR/Sec 7.2.2.4.2，【CTD5.3.5.1.1-1】MMY3003/CSR/Sec 7.2.2.4.2，【CTD5.3.5.4.2-1】MMY1001/CSR/Sec 6.2.2.4.2）。

日本人

DVd 療法及び Rd 療法 vs DRd 療法

好中球減少症の発現割合は，DVd 療法で 37.5%（3/8 例），Rd 群で 40.0%（6/15 例），DRd 群で 60.0%（12/20 例）であり，発熱性好中球減少症は認められなかった【表 2.7.4-付録-27】【表 2.7.4-付録-28】。DVd 群では，好中球減少症により投与サイクルの遅延又は投与調節に至った被験者はおらず，治験薬の投与中止に至った被験者もいなかった。Rd 群では 26.7%（4/15 例），DRd 群では 35.0%（7/20 例）の被験者が投与サイクルの遅延又は投与調節に至った好中球減少症を発現した【表 2.7.4-付録-124】。好中球減少症により治験薬の投与中止に至った被験者はいなかった。

(2) 単剤療法

単剤療法併合解析

16 mg/kg 群の好中球減少症の発現割合は 21.8%であり，1 例が重篤な有害事象として報告された【表 2.7.4-付録-42】【表 2.7.4-付録-58】。免疫賦活薬が使用された被験者は 16 mg/kg 群で 15.4%であった【表 2.7.4-付録-126】。投与延期，投与中断又は投与中止に至った好中球減少症は認められなかった。また，発熱性好中球減少症も認められなかった。

日本人

16 mg/kg 群の 5 例全例に好中球減少症が報告された【表 2.7.4-付録-38】。16 mg/kg 群では 1 例に免疫賦活薬（フィルグラスチム）が投与された【表 2.7.4-付録-127】。投与延期，投与中断又は投与中止に至った好中球減少症は認められなかった。また，発熱性好中球減少症も報告されなかった。

2.5.5.4.1.3　感染症及び寄生虫症

(1) 併用療法

Vd 療法 vs DVd 療法，Rd 療法 vs DRd 療法，及び DPd 療法

SOC が感染症及び寄生虫症であった有害事象の発現割合は，Vd 群 53.2%，DVd 群 67.5%，Rd 群 72.6%，DRd 群 83.3%及び DPd 群 69.9%であり，本剤非併用群と比較して本剤併用群で発現割合が高い傾向が認められた。PT では上気道感染の発現割合が最も高く（Vd 群 18.1%，DVd 群 24.7%，Rd 群 20.6%，DRd 群 30.8%，DPd 群 25.2%），次いで鼻咽頭炎，気管支炎及び肺炎の発現割合が高かった【表 2.7.4-付録-26】。Grade 3 又は 4 の感染症及び寄生虫症の発現割合は，Vd 群 19.0%，DVd 群 21.4%，Rd 群 22.8%，DRd 群 27.0%，DPd 群 28.2%であり，最も多く認められた肺炎の発現割合は各投与群間で同程度であった（Vd 群 9.7%，DVd 群 8.2%，Rd 群 8.2%，DRd 群 7.2%，DPd 群 7.8%）【表 2.7.4-付録-29】。

重篤な感染症及び寄生虫症の発現割合は，Vd 群 18.1%，DVd 群 19.8%，Rd 群 22.8%，DRd 群 29.6%及び DPd 群 20.4%であり，最も多く発現した肺炎の発現割合は各投与群間で同程度であった（Vd 群 9.3%，DVd 群 7.8%，Rd 群 8.5%，DRd 群 7.5%，DPd 群 6.8%）【表 2.7.4-付録-53】。治験薬の投与中止に至った感染症及び寄生虫症の発現割合は，Vd 群 2.1%，DVd 群 2.5%，Rd 群 1.8%，DRd 群 2.5%及び DPd 群 4.9%であり，主な事象は肺炎及び敗血症であった【表 2.7.4-21】。死亡に至った感染症及び寄生虫症の発現割合は，Vd 群 1.7%，DVd 群 0.8%，Rd 群 1.4%，DRd 群 2.2%及び DPd 群 1.9%であり，主な事象は肺炎及び敗血症であった【表 2.7.4-付録-45】。

肺炎は，いずれの投与群でも最も多く報告された重篤な有害事象であった（Vd 群 9.3%，DVd 群 7.8%，Rd 群 8.5%，DRd 群 7.5%，DPd 群 6.8%）【表 2.7.4-付録-53】。肺炎により死亡した被験者の割合は 0～0.8%（計 7 例：Vd 群 2 例，DVd 群 1 例，Rd 群 2 例，DRd 群 2 例），治験薬の投与中止に至った被験者の割合は 0.4～1.2%（計 10 例：Vd 群 1 例，DVd 群 3 例，Rd 群 2 例，DRd 群 3 例，DPd 群 1 例）と低かった【表 2.7.4-21】【表 2.7.4-付録-45】。

いずれの投与群も，主に認められた日和見感染は帯状疱疹であり，各投与群の発現割合は Vd 群 3.0%，DVd 群 5.3%，Rd 群 1.8%，DRd 群 2.8%，DPd 群 1.9%であった。Grade 3 又は 4 の帯状疱疹の発現割合は 2%未満であった（Vd 群 0.4%，DVd 群 1.6%，Rd 群 0.4%，DRd 群 0%，DPd 群 1.9%）。その他の日和見感染の発現割合は 0～2.5%であった【表 2.7.4-付録-1】【表 2.7.4-付録-128】。

日本人

DVd 療法及び Rd 療法 vs DRd 療法

SOC が感染症及び寄生虫症であった有害事象の発現割合は，DVd 療法で 62.5%（5/8 例），Rd 群で 86.7%（13/15 例），DRd 群で 85.0%（17/20 例）であり，2 例以上に認められた事象は DVd 療法では鼻咽頭炎（2 例），レナリドミド併用群（Rd 群又は DRd 群）では鼻咽頭炎（Rd 群 4 例，DRd 群 9 例），上気道感染（各群 3 例），及び肺炎（Rd 群 3 例，DRd 群 2 例）であった【表 2.7.4-付録-27】【表 2.7.4-付録-28】。Grade 3 又は 4 の感染症及び寄生虫症の発現割合は，DVd 療法で 25.0%（2/8 例），Rd 群で 13.3%（2/15 例），DRd 群で 25.0%（5/20 例）であった。DVd 療法では帯状疱疹及び鼻咽頭炎（いずれも Grade 3）が各 1 例に認められ，レナリドミド併用群（Rd 群又は DRd 群）で 2 例以上に認められた Grade 3 又は 4 の事象は肺炎（各群 2 例）であった【表 2.7.4-付録-30】【表 2.7.4-付録-31】。

重篤な感染症及び寄生虫症の発現割合は，DVd 療法で 25.0%（2/8 例），Rd 群で 6.7%（1/15 例），DRd 群で 20.0%（4/20 例）であり，2 例以上に認められた事象は DRd 群の肺炎（10.0%，2/20 例）のみであった【表 2.7.4-付録-55】【表 2.7.4-付録-57】。日本人被験者で，治験薬の投与中止又は死亡に至った感染症及び寄生虫症は認められなかった。

肺炎の発現割合は Rd 群で 20.0%（3/15 例），DRd 群 10.0%（2/20 例）であり，このうち Rd 群の 1 例及び DRd 群の 2 例が重篤な有害事象として報告された【表 2.7.4-付録-28】【表 2.7.4-付録-57】。DVd 療法では肺炎は認められなかった。肺炎により死亡又は治験薬の投与中止に至った日本人被験者はいなかった。

DVd 療法では，1 例が帯状疱疹を発現した。本事象は Grade 3 であり，重篤な有害事象として報告された（【CTD5.3.5.2.4-1】MMY1005/CSR/Subject Narratives）。レナリドミド併用群では，Rd 群の 1 例のみに帯状疱疹が発現し，Grade 3 又は 4 の帯状疱疹は認められなかった。

(2) 単剤療法

単剤療法併合解析

SOC が感染症及び寄生虫症であった有害事象の発現割合は，16 mg/kg 群で 54.5%であった。発現割合が高かった事象は，上気道感染 17.3%（27 例），鼻咽頭炎 11.5%（18 例）であった。Grade 3 又は 4 の感染症及び寄生虫症の有害事象の発現割合は 9.6%であり，最も発現割合が高かった事象は肺炎（5.1%）であった【表 2.7.4-付録-41】。肺炎は最も多く報告された重篤な有害事象（5.8%）であり，肺炎により 1 例が死亡した【表 2.7.4-付録-51】【表 2.7.4-付録-58】。死亡した 1 例を除き，肺炎により投与を中止した被験者はいなかった。日和見感染の発現割合は 2%未満であった【表 2.7.4-付録-1】【表 2.7.4-付録-41】。

日本人

16 mg/kg 群で SOC が感染症及び寄生虫症であった有害事象の発現割合は 60.0%（3/5 例）であった。このうち，Grade 3 又は 4 であった感染症及び寄生虫症の有害事象は，1 例に発現した肺炎（Grade 3）のみであった【表 2.7.4-付録-38】。重篤な有害事象としても報告された本事象は，関連所見を過去に遡って確認した際に本剤投与開始前に発現していたことが判明し，当該被験者は治験実施計画書からの逸脱により治験を中止した。感染症及び寄生虫症で 2 例以上に発現した事象はなく，日和見感染を発現した被験者もいなかった。

2.5.5.4.1.4　血小板減少症及び出血関連事象

(1) 併用療法

Vd 療法 vs DVd 療法，Rd 療法 vs DRd 療法，及び DPd 療法

DVd 群では，Vd 群と比較して血小板減少症が多く認められた（Vd 群 43.9%，DVd 群 58.8%）【表 2.7.4-付録-26】。両群とも，発現した血小板減少症の多くは Grade 3 又は 4 であった（Vd 群 32.9%，DVd 群 45.3%）【表 2.7.4-付録-29】。DVd 群の血小板減少症の発現割合は，本剤を 1 週間隔で投与するサイクル 1～3 で Vd 群より 5%以上高かったが，本剤のみを投与したサイクル 9 以降の発現割合は 1.8%と低かった（【CTD5.3.5.1.2-1】MMY3004/CSR/TSFAE02B）。血小板減少症によりいずれかの治験薬の投与を中止した被験者は，Vd 群に 1 例，DVd 群に 2 例認められたが，本剤の投与を中止した被験者はいなかった。投与サイクルの遅延又は投与調節に至った血小板減少症の発現割合は，Vd 群 11.8%，DVd 群 16.9%であった（【CTD5.3.5.1.2-1】MMY3004/CSR/TSFAE08）。

Rd 群と DRd 群の血小板減少症の発現割合は同程度（Rd 群 27.4%，DRd 群 27.0%）であり，Grade 3 又は 4 の血小板減少症の発現割合は Rd 群が 13.5%，DRd 群が 12.6%であった【表 2.7.4-付録-26】【表 2.7.4-付録-29】。Rd 群では，血小板減少症によりいずれかの治験薬の投与を中止した被験者が 2 例，治験薬の投与中止に至った被験者が 1 例認められたが，DRd 群では血小板減

少症により治験薬の投与を中止した被験者はいなかった。MMY3003 試験で投与サイクルの遅延又は投与調節に至った血小板減少症の発現割合は，Rd 群と DRd 群で同様（いずれも 7.8%）であった（【CTD5.3.5.1.1-1】MMY3003/CSR/TSFAE08）。

DPd 群では，40.8%の被験者が血小板減少症を発現した【表 2.7.4-付録-26】。Grade 3 又は 4 の血小板減少症の発現割合は 17.5%であった【表 2.7.4-付録-29】。DPd 群で血小板減少症により本剤の投与を中止した被験者は 1 例であった。

血小板輸血を受けた被験者の割合は，Vd 群 9.7%，DVd 群 15.2%，Rd 群 8.2%，DRd 群 7.1%であった（【CTD5.3.5.1.2-1】MMY3004/CSR/TSITRSF01，【CTD5.3.5.1.1-1】MMY3003/CSR/TSITRSF01）。

出血関連事象の発現割合は Vd 群 3.8%，DVd 群 7.0%，Rd 群 3.9%，DRd 群 4.7%，DPd 群 6.8%であった。なお，主解析のクリニカルカットオフ時点の解析では 13 事象を集計対象としていたが，発現した事象を再度レビューした結果，以降の解析（新集計方法）では 26 事象が集計対象となった【表 2.7.4-付録-1】。新集計方法での出血関連事象の発現割合（2016 年 6 月 30 日クリニカルカットオフ時の安全性更新情報）は，Vd 群 8.9%，DVd 群 11.1%，Rd 群 9.6%，DRd 群 11.9%，DPd 群 15.5%であり，Grade 3 又は 4 の出血関連事象の発現割合は 0.4～1.6%と低かった【表 2.7.4-付録-139】【表 2.7.4-付録-140】。

日本人

<u>DVd 療法及び Rd 療法 vs DRd 療法</u>

血小板減少症の発現割合は，DVd 療法で 87.5%（7/8 例），Rd 群で 40.0%（6/15 例），DRd 群で 15.0%（3/20 例）であった【表 2.7.4-付録-27】【表 2.7.4-付録-28】。Grade 3 又は 4 の血小板減少症の発現割合は DVd 療法で 75.0%（6/8 例），Rd 群で 13.3%（2/15 例），DRd 群で 5.0%（1/20 例）であった【表 2.7.4-付録-30】【表 2.7.4-付録-31】。いずれの投与群も，血小板減少症により治験薬の投与を中止した被験者はいなかった。投与サイクルの遅延又は投与調節に至った血小板減少症の発現割合は，DVd 療法 50.0%（4/8 例），Rd 群 6.7%（1/15 例），DRd 群 5.0%（1/20 例）であった【表 2.7.4-付録-122】【表 2.7.4-付録-124】。

血小板輸血を受けた日本人被験者の割合は，DVd 療法 12.5%（1/8 例），Rd 群で 6.7%（1/15 例）であり，DRd 群で血小板輸血を受けた日本人被験者はいなかった【表 2.7.4-付録-141】。【表 2.7.4-付録-144】。

出血関連事象（新集計方法）として，DVd 療法では Grade 1 の皮下出血が 1 例に発現した【表 2.7.4-付録-1】【表 2.7.4-付録-142】。また，出血を伴う Grade 3 の非重篤な血小板減少症（thrombocytopenia with bleeding）が 1 例に発現し，用量制限毒性（DLT）として報告された（【CTD5.3.5.2.4-1】MMY1005/CSR/Sec 7.2.5.2）。本事象は治験薬の投与調節（本剤の投与中断及びボルテゾミブの減量）並びに血小板輸血を含む処置を実施した後に回復した（【CTD5.3.5.2.4-1】MMY1005/CSR/Sec 7.2.6）。Rd 群及び DRd 群では，主解析のクリニカルカットオフ時点及び 2016 年 6 月 30 日クリニカルカットオフ時点（新集計方法）のいずれにおいても，日本人に出血関連事象は認められなかった。

(2) 単剤療法

単剤療法併合解析

16 mg/kg 群では，血小板減少症の発現割合は 19.9%であり，Grade 3 又は 4 の血小板減少症の発現割合は 14.1%であった【表 2.7.4-付録-41】。16 mg/kg 群では，血小板減少症により投与延期，投与中断又は投与中止に至った被験者はいなかった。

16 mg/kg 群の出血関連事象（新集計方法）の発現割合は 11.5%であり，Grade 3 又は 4 の事象の発現割合は 1.3%と低かった【表 2.7.4-付録-1】【表 2.7.4-付録-147】。

日本人

16 mg/kg 群（5 例）では，1 例に Grade 4 の血小板減少症が発現したが，本剤に対する処置を実施することなく回復した【表 2.7.4-付録-38】。

MMY1002 試験では，出血関連事象は認められなかった。

2.5.5.4.1.5 溶血

(1) 併用療法

有害事象として溶血が報告された被験者は MMY1001 試験の DPd 群 1 例のみ（Grade 1）であり，その他の投与群では溶血は報告されなかった。当該被験者は，赤血球輸血後 13 日目（Day 70）に末梢血塗抹検査で分裂赤血球が認められ，Grade 1 の非重篤な溶血と診断されたが，貧血の進行は認められなかった【CTD2.7.4.2.1.5(1)5)】。

(2) 単剤療法

GEN501 試験 Part 1 の 3 例に有害事象として溶血が報告されたが，いずれも 1 mg/kg 以下の投与群であった。16 mg/kg 群では MMY2002 試験の 1 例に有害事象で赤血球凝集が報告されたものの，有害事象として溶血が報告された被験者はいなかった。

また，日本人でも有害事象として溶血が報告された被験者はいなかった。

2.5.5.4.1.6 間接クームス試験への干渉及び輸血への影響

赤血球の表面に微量に発現している CD38 に daratumumab が結合すると，間接クームス試験結果が陽性となり，不規則抗体の検出に影響を及ぼす。この間接クームス試験結果への影響は，本剤の最終投与から 6 カ月後まで続く可能性がある [1)]。

(1) 併用療法

併用療法試験の治験実施計画書では，緊急の輸血が必要になった場合に備えて，本剤初回投与前の血液型検査（ABO，Rh 及び間接クームス試験）を規定していた。いずれの投与群でも，輸血の判断への影響は報告されなかった。

(2) 単剤療法

単剤療法併合解析

16 mg/kg 群では，28.8%の被験者が赤血球を輸血された【表 2.7.4-付録-146】。GEN501 試験 Part 2 の 3 例に交差適合試験不適合が認められたが，本剤投与開始前に被験者の血液型等を確認していたため，予定通り輸血が実施され，溶血等の有害事象は報告されなかった。なお，MMY2002 試験では，貧血に対して濃厚赤血球を投与された 1 例において，Grade 1 の非重篤な赤血球凝集が認められたが，本事象発現後も本剤の処置（投与延期，投与中断）を実施することなく，本剤の投与継続が可能であった。

日本人

16 mg/kg 群（5 例）の 1 例に赤血球輸血が実施された【表 2.7.4-付録-148】。当該試験では，本剤投与開始前に被験者の血液型を評価し，かつ本剤各投与前に直接／間接クームス試験を実施していたため，クームス試験の結果が輸血の判断に影響することはなかった。また，輸血の実施に関連した有害事象も報告されなかった【表 2.7.4-付録-38】。

2.5.5.4.1.7 心イベント

(1) 併用療法

1) 心房細動

Vd 療法 vs DVd 療法，Rd 療法 vs DRd 療法，及び DPd 療法

心房細動の発現割合は，Vd 群 1.7%，DVd 群 4.5%，Rd 群 2.5%，DRd 群 3.1%，DPd 群 6.8%であった【表 2.7.4-付録-26】。心房細動を発現した DVd 群 11 例，DPd 群 7 例のうち，DVd 群では 4 例，DPd 群では 2 例が既往歴として心房細動を有していた（【CTD5.3.5.1.2-1】MMY3004/CSR/Sec 7.2.2.4.6，【CTD5.3.5.4.2-1】MMY1001/CSR/Sec 6.2.2.4.6）。DVd 群の 1 例が心房細動により治験薬の投与を中止した【表 2.7.4-21】。

日本人

DVd 療法及び Rd 療法 vs DRd 療法

DRd 群の 1 例に非重篤な心房細動（Grade 1）が認められた【表 2.7.4-付録-28】。当該被験者は既往歴として，不整脈及び高血圧を有していた。その他の投与群では心房細動は報告されなかった。

2) QT 延長

Vd 療法 vs DVd 療法，Rd 療法 vs DRd 療法，及び DPd 療法

心電図 QT 延長の発現割合は，Rd 群 0.4%（1 例），DRd 群 1.9%（6 例）であり，Vd 群，DVd 群及び DPd 群では心電図 QT 延長は認められなかった【表 2.7.4-付録-150】。Grade 3 又は 4 の心電図 QT 延長を発現した被験者はいなかった。QTcF 間隔が 500 ms を超えた被験者は DRd 群の 1 例のみであった。当該被験者は心不全の既往歴を有しており，Day 50 に QTcF の実測値が 532 ms となり心電図 QT 延長と報告された。ベースラインの心電図は正常であった。本事象発現後も治

験薬の投与は継続された。本事象は 7 日後に回復し，その後再発しなかった（【CTD5.3.5.1.1-1】MMY3003/CSR/Sec 7.2.2.4.6）。

日本人

DVd 療法及び Rd 療法 vs DRd 療法

日本人に心電図 QT 延長は報告されなかった。

(2) 単剤療法

1) 心房細動

単剤療法併合解析

16 mg/kg 群では，心房細動は認められなかった。

日本人

MMY1002 試験では，心房細動は認められなかった。

2) QT 延長

単剤療法併合解析

16 mg/kg 群の 1 例に Grade 1 の心電図 QT 延長が認められた【表 2.7.4-付録-152】。本事象は発現日の翌日に回復した。Grade 3 又は 4 の心電図 QT 延長は報告されなかった。

日本人

MMY1002 試験では，QT 延長を発現した被験者はいなかった。また，QTcF 間隔が 500 ms を超えた被験者もいなかった。

2.5.5.4.1.8 肝胆道系障害

(1) 併用療法

Vd 療法 vs DVd 療法，Rd 療法 vs DRd 療法，及び DPd 療法

SOC で肝胆道系障害に分類される有害事象を発現した被験者の割合は Vd 群 2.1%，DVd 群 3.7%，Rd 群 2.5%，DRd 群 3.5%，DPd 群 5.8%であった。主な事象は，Rd 群以外の投与群では高ビリルビン血症（Vd 群 0.8%，DVd 群 2.1%，DRd 群 1.3%，DPd 群 4.9%），Rd 群では肝障害（1.1%）であった【表 2.7.4-付録-26】。

日本人

DVd 療法及び Rd 療法 vs DRd 療法

SOC で肝胆道系障害に分類される有害事象として，DVd 療法（8 例）では，1 例が非重篤な薬物性肝障害を発現した【表 2.7.4-付録-27】。当該被験者は薬物性肝障害の既往を有しており，本事象により本剤の投与を中断したが，その後回復した。DRd 群（20 例）では，SOC で肝胆道系障害に分類される有害事象が 2 例（10.0%）に認められた。いずれも肝機能異常（PT）であり，

日本人のみに認められた事象であった【表 2.7.4-付録-28】。いずれも非重篤であり，投与調節により管理可能であった。Rd 群では，SOC で肝胆道系障害に分類される有害事象を発現した被験者はいなかった。

(2) 単剤療法

単剤療法併合解析

16 mg/kg 群では，SOC で肝胆道系障害に分類される有害事象の発現割合は 5.1%（8 例）であった。主な事象は肝機能異常（3.8%，6 例）であり，その他の事象はすべて 1 例のみに認められた【表 2.7.4-付録-41】。

日本人

MMY1002 試験では，SOC で肝胆道系障害に分類される有害事象は認められなかった。

2.5.5.4.1.9 二次性悪性腫瘍

(1) 併用療法

Vd 療法 vs DVd 療法，Rd 療法 vs DRd 療法，及び DPd 療法

MMY3004 試験では，二次性悪性腫瘍の発現割合は Vd 群 0.4%（1 例），DVd 群 2.5%（6 例）であった。DVd 群の 1 例が皮膚有棘細胞癌を発現した以外は，すべて皮膚以外の浸潤性の悪性腫瘍であり，造血器悪性腫瘍は認められなかった【表 2.7.4-付録-154】。治験薬投与中止後に乳管内増殖性病変を発現した 1 例を除き，いずれの被験者も二次性悪性腫瘍と診断された後も治験薬投与が継続され，その後，移行上皮癌（膀胱）を発現した DVd 群の 1 例が投与中止となった。

MMY3003 試験及び GEN503 試験の併合解析結果では，二次性悪性腫瘍の発現割合は Rd 群 3.6%（10 例），DRd 群 3.1%（10 例）であり，約半数（Rd 群 5/10 例，DRd 群 6/10 例）が非浸潤性の皮膚癌を発現し，DRd 群の 3 例（皮膚有棘細胞癌，基底細胞癌及びボーエン病）は既往の悪性腫瘍が再発したものであった（【CTD5.3.5.1.1-1】MMY3003/CSR/Sec 7.2.2.4.8）。皮膚以外の浸潤性の二次性悪性腫瘍は，Rd 群の 4 例，DRd 群の 2 例に発現した【表 2.7.4-付録-154】。DRd 群では，2 例に造血器悪性腫瘍（急性単球性白血病，エプスタイン・バーウイルス関連リンパ増殖性障害）が発現した【表 2.7.4-付録-154】。急性単球性白血病を発現した 1 例は異形成変化（dysplastic change）の既往を有していた（【CTD5.3.5.1.1-1】MMY3003/CSR/Sec 7.2.2.4.8）。Rd 群では，造血器悪性腫瘍として 1 例に鉄芽球性貧血が発現した【表 2.7.4-付録-154】。

MMY1001 試験の DPd 群で二次性悪性腫瘍を発現した被験者はいなかった。

日本人

DVd 療法及び Rd 療法 vs DRd 療法

DVd 療法では，二次性悪性腫瘍として 1 例に前立腺癌が報告された【表 2.7.4-付録-27】。当該被験者は Day 103 の核磁気共鳴画像法（MRI）により前立腺癌が疑われ，Day 167 の前立腺生検の結果，Grade 3 の前立腺癌と報告された。当該被験者は，治験組入れのスクリーニング前にフ

ルオロデキシグルコース・ポジトロン断層撮影（FDG-PET）にて前立腺の異常所見を指摘されていた（【CTD5.3.5.2.4-1】MMY1005/CSR/Subject Narratives）。

Rd 群では二次性悪性腫瘍は認められず，DRd 群の 2 例にボーエン病及びエプスタイン・バーウイルス関連リンパ増殖性障害が報告された。ボーエン病が報告された 1 例は，Day 74 の皮膚生検の結果，ボーエン病と診断された。本事象は，既往の悪性腫瘍が再発したものであった。治験薬の投与は継続され，その後本事象は回復した（【CTD5.3.5.1.1-1】MMY3003/CSR/Subject Narratives）。もう 1 例は肝内腫瘍及びリンパ節腫脹を有しており，リンパ節生検の結果，Day 91 に重篤なエプスタイン・バーウイルス関連リンパ増殖性障害と報告された。当該被験者は Day 113 に本事象により投与中止となった。（【CTD5.3.5.1.1-1】MMY3003/CSR/Subject Narratives）。

(2) 単剤療法

単剤療法併合解析

16 mg/kg 群では，GEN501 試験 Part 2 の 1 例に二次性悪性腫瘍が発現した。当該被験者は Day 22 に疾患進行により投与中止となった 7 日後（Day 29）に基底細胞癌を発現した（【CTD5.3.5.2.2-1】GEN501/CSR/Subject Narratives）。その他の被験者では，二次性悪性腫瘍は認められなかった。

日本人

MMY1002 試験では，二次性悪性腫瘍を発現した被験者はいなかった。

2.5.5.5 臨床検査

2.5.5.5.1 血液学的検査

(1) 併用療法

Vd 療法 vs DVd 療法，Rd 療法 vs DRd 療法，及び DPd 療法

MMY3004 試験（Vd 群及び DVd 群）で発現割合が高かった Grade 3 又は 4 の血液学的検査値異常は，リンパ球数低値（Vd 群 29.8%，DVd 群 50.8%）及び血小板数低値（Vd 群 35.9%，DVd 群 48.3%）であった。血小板数低値は，ボルテゾミブを投与した被験者で多く報告される臨床検査値異常である。Grade 3 又は 4 の好中球数低値が報告された被験者の割合は，Vd 群 5.9%，DVd 群 16.2%であった。Grade 3 のヘモグロビン低値が報告された被験者の割合は，Vd 群と DVd 群で同様であった（Vd 群 15.6%，DVd 群 16.6%）。Grade 4 のヘモグロビン低値は報告されなかった【表 2.7.4-付録-157】。

MMY3003 試験及び GEN503 試験の併合解析（Rd 群，DRd 群）及び MMY1001 試験の DPd 群で発現割合が高かった Grade 3 又は 4 の血液学的検査値異常は，好中球数低値（Rd 群 40.7%，DRd 群 54.9%，DPd 群 82.4%）及びリンパ球数低値（Rd 群 40.1%，DRd 群 53.3%，DPd 群 72.5%）であり，Rd 群と比較して DRd 群の発現割合が高かった。Grade 3 又は 4 の血小板数低値の発現割合は，Rd 群 15.7%，DRd 群 13.6%，DPd 群 19.6%であった。Grade 3 のヘモグロビン低

値の発現割合は，Rd 群 20.6%，DRd 群 13.6%，DPd 群 32.4%であり，Grade 4 のヘモグロビン低値は報告されなかった【表 2.7.4-付録-157】。

日本人

DVd 療法及び Rd 療法 vs DRd 療法

DVd 群療法で発現割合が高かった Grade 3 又は 4 の血液学的検査値異常は，リンパ球数低値及び血小板数低値（各 75.0%，各 6/8 例）であった。また，好中球数低値及び白血球数低値が 25.0%（2/8 例）に認められた【表 2.7.4-付録-161】。

Rd 群（15 例）及び DRd 群（20 例）で発現割合が高かった Grade 3 又は 4 の血液学的検査値異常は，リンパ球数低値（Rd 群 53.3%，DRd 群 60.0%）及び好中球数低値（Rd 群 26.7%，DRd 群 55.0%）であった。Grade 3 又は 4 の血小板数低値の発現割合は Rd 群が 13.3%，DRd 群が 5.0%であった。Grade 3 のヘモグロビン低値の発現割合は Rd 群 13.3%，DRd 群 5.0%であり，Grade 4 のヘモグロビン低値は報告されなかった【表 2.7.4-付録-159】。

(2) 単剤療法

単剤療法併合解析

16 mg/kg 群で認められた Grade 3 又は 4 の主な血液学的検査値異常は，リンパ球数低値 39.1%，好中球数低値 20.5%であった。Grade 3 のヘモグロビン低値の発現割合は 19.2%であり，Grade 4 のヘモグロビン低値は報告されなかった。Grade 3 又は 4 の白血球数低値の発現割合は 18.6%，Grade 3 又は 4 の血小板数低値の発現割合は 18.1%であった【表 2.7.4-付録-165】。

日本人

16 mg/kg 群（5 例）では，Grade 3 又は 4 のリンパ球数低値の発現割合が 100.0%（5 例）であった。その他で 2 例以上に認められた Grade 3 又は 4 の臨床検査値異常は，好中球数低値 80.0%（4 例），白血球数低値 80.0%（4 例）であり，いずれも Grade 3 であった【表 2.7.4-付録-166】。

2.5.5.5.2 血液生化学検査

(1) 併用療法

Vd 療法 vs DVd 療法及び Rd 療法 vs DRd 療法，及び DPd 療法

Vd 群，DVd 群，Rd 群及び DRd 群では，ベースライン時に Grade 0～2 であった血液生化学検査値の結果が Grade 4 に悪化した被験者は 0～9 例であった【表 2.7.4-付録-163】。Grade 3 の血液生化学検査値異常の発現割合は，ナトリウム低値（Vd 群 5.6%，DVd 群 5.0%），リン酸低値（Vd 群 5.2%，DVd 群 9.4%，Rd 群 10.9%，DRd 群 11.7%）及びカリウム低値（Rd 群 3.3%，DRd 群 5.4%）を除き，5%を超えるものはなかった【表 2.7.4-付録-157】。

Grade 4 の ALT 高値及び AST 高値が，Vd 群及び DVd 群の各 1 例に認められた。Rd 群及び DRd 群では，Grade 4 の ALT 高値及び AST 高値は認められなかった。Grade 3 の ALT 高値は，Vd 群 0.4%（1 例），DVd 群 2.1%（5 例），Rd 群 1.8%（5 例）及び DRd 群 2.5%（8 例）の被験者に認められた。Grade 3 の AST 高値は，本剤非併用群（Vd 群及び Rd 群）では認められず，

DVd 群の 0.8%（2 例），DRd 群 1.0%（3 例）に認められた。Grade 3 のビリルビン高値は，DVd 群には認められず，Vd 群の 0.4%（1 例），Rd 群の 0.4%（1 例）及び DRd 群の 0.6%（2 例）に認められた【表 2.7.4-付録-157】。

DPd 群で 5%を超える被験者に認められた Grade 4 の血液生化学検査値異常は，高カルシウム血症（9.2%）のみであった。DPd 群で発現割合が高かった Grade 3 の血液生化学検査値異常は，ナトリウム低値（11.2%）及びリン酸低値（10.3%）であった【表 2.7.4-付録-157】。

日本人

DVd 療法及び Rd 療法 vs DRd 療法

DVd 療法で認められた血液生化学検査値異常はいずれも Grade 3 であり，カリウム低値が 25.0%（2/8 例）に認められた以外では，AST 高値及び ALT 高値が各 12.5%（1/8 例）に認められた【表 2.7.4-付録-158】。

Rd 群及び DRd 群では，Grade 4 の補正カルシウム高値が Rd 群 6.7%（1/15 例），DRd 群 5.0%（1/20 例）及び Grade 4 のクレアチニン高値が Rd 群 6.7%（1/15 例）に認められた以外は，Grade 4 の血液生化学検査値異常の発現割合が 5%を超えるものはなかった。Grade 3 の血液生化学検査値異常は，ALT 高値が DRd 群の 15.0%（3/20 例），リン酸低値が Rd 群の 13.3%（2/15 例），DRd 群 10.0%（2/20 例），AST 高値が DRd 群の 5.0%（1/20 例）に認められた【表 2.7.4-付録-159】。

(2) 単剤療法

単剤療法併合解析

16 mg/kg 群で，ベースライン時に Grade 0～2 であった血液生化学検査値の結果が Grade 4 に悪化した被験者は 0～6 例であった【表 2.7.4-付録-169】。16 mg/kg 群の Grade 3 の血液生化学検査値異常の発現割合はリン酸低値（5.9%）を除き，5%を超えるものはなかった【表 2.7.4-付録-168】。

16 mg/kg 群では，Grade 3 の AST 高値が 1.3%（2 例）に認められたが，Grade 4 の AST 高値は認められず，Grade 3 又は 4 の ALT 高値も認められなかった【表 2.7.4-付録-168】。

日本人

MMY1002 試験では，Grade 3 又は 4 の血液生化学検査値異常は認められなかった【表 2.7.4-付録-166】。

2.5.5.5.2.1 腫瘍崩壊症候群

(1) 併用療法

有害事象として DVd 群の 1 例に重篤な腫瘍崩壊症候群が報告された【表 2.7.4-付録-26】。本事象に対する治験薬の投与調節は実施しなかった。日本人では腫瘍崩壊症候群が報告された被験者はいなかった。

(2) 単剤療法

16 mg/kg 群で有害事象として腫瘍崩壊症候群が報告された被験者はいなかった。また，日本人でも，有害事象として腫瘍崩壊症候群が報告された被験者はいなかった。

2.5.5.6 心電図

健康被験者への本剤の曝露は適切でないと考えられたため，綿密な QT 試験は実施しなかった。

QT 間隔の PK/PD 解析（GEN501 試験）

GEN501 試験では，QTcF 間隔のベースライン値からの変化量（ΔQTcF）と血清中 daratumumab 濃度の関係について，線形混合効果モデルを用いて PK/PD 解析を実施した。

GEN501 試験 Part 1 では，血清中 daratumumab 濃度と ΔQTcF に相関は認められなかった【CTD 2.7.2.2.3.2】。

GEN501 試験 Part 2 では，血清中 daratumumab の濃度増加に伴い，QTcF がわずかに延長する傾向が認められた。しかしながら，実際に U 波異常，500 ms を超える QTcF 又は ΔQTcF の 60 ms を超える延長が認められた被験者はみられなかった結果を考慮すると，QT 間隔に対する生物学的機序を持たない本剤の投与により臨床的に意味のある QT 延長が生じる可能性は低いと考えられた【CTD 2.7.2】。

2.5.5.7 部分集団の解析

(1) 併用療法

本剤併用群（DVd 群，DRd 群及び DPd 群併合）の部分集団解析の結果，年齢，性別，人種，ベースラインの肝機能及び地域別の部分集団の有害事象の発現割合は同程度であった【表 2.7.4-25】。ベースライン時に中等度（CrCL が 30～< 60 mL/min）の腎機能障害を有していた被験者では，重篤な有害事象の発現割合（58.5%）が全体集団（46.4%）と比較して高く，SOC が感染症及び寄生虫症である事象が多かった（31.4%，24.4%）（【CTD5.3.5.3.2】TSFAE05G1）。高度の腎機能障害を有していた被験者は 12 例と少なかったため，意味のある比較はできなかった。

(2) 単剤療法

16 mg/kg 群の部分集団解析の結果，年齢，性別，人種，ベースラインの腎機能，地域及び製剤別の部分集団の有害事象の発現割合は同程度であった。ベースライン時に肝機能障害を有していた被験者（21 例）では，重篤な有害事象の発現割合（43%），Grade 3 以上の有害事象の発現割合（71%）及び投与中止に至った有害事象の発現割合（19%）が 16 mg/kg 群全体と比較して高かったが，有害事象の発現割合に明らかな傾向は認められなかった。75 歳以上の被験者は 16 例，ベースライン時に高度（CrCL が< 30 mL/min）の腎機能障害を有していた被験者は 5 例と少なく，意味のある比較はできなかった【表 2.7.4-付録-171】。

2.5.5.8　特定の有害事象の用量反応性

併用療法の MMY3004 試験，MMY3003 試験及び GEN503 試験併合並びに MMY1001 試験のデータ，単剤療法の MMY2002 試験及び GEN501 試験の併合データ及び MMY2002 試験単独のデータを用いて，本剤の曝露量と特定の有害事象（IRR，血小板減少症，貧血，好中球減少症，リンパ球減少症及び感染症）の発現の関係を検討するための曝露－応答解析を実施した。

いずれにおいても，本剤の曝露量と IRR，血小板減少症，貧血，好中球減少症及びリンパ球減少症に明らかな関連は認められなかった。感染症の発現割合は曝露量の増加に伴いわずかに増加する傾向が認められたが，Grade 3 以上の感染症ではそのような傾向は認められなかった【CTD 2.7.2.3.2.2】【CTD 2.7.2.3.2.4】。

2.5.5.9　関連のある動物毒性

チンパンジーは，薬理学的に本剤の非臨床毒性試験に適切な唯一の動物種であるため，in vivo 毒性試験としてチンパンジーを用いた 6 週間の反復投与毒性試験のみを実施した。チンパンジーで認められた主な毒性は，サイトカイン放出反応（IRR に相当）及び可逆性の血小板減少症であった。Daratumumab のチンパンジー血小板に対する結合親和性（EC_{50} 値）は，約 1 μg/mL 付近であったが，ヒトの血小板に対する EC_{50} 値は検討した濃度範囲では結合が飽和しなかったことから算出できなかった【CTD 2.4.5.4】。

別の CD38 抗体（HuMab-CD38）を投与したカニクイザルでは，可逆性の貧血が認められた。この CD38 抗体はカニクイザルの赤血球に強く結合するが，daratumumab のヒト赤血球への結合性は弱い。ヒトの赤血球に対する daratumumab の結合性とカニクイザルの赤血球に対する HuMab-CD38 抗体の結合性が異なることから，カニクイザルで観察された貧血の臨床的意義は低いと考えられる【CTD 2.4.4.3】。遺伝毒性試験，がん原性試験及び生殖発生毒性試験は実施しなかった。

ヒトでの組織交差反応性試験では，免疫組織化学染色法による daratumumab の結合が脾臓，扁桃，リンパ節及び胸腺のリンパ系細胞に認められた。複数の組織の細胞質にも結合が認められたが，モノクローナル抗体は細胞内に移行しないことから，細胞質に認められたモノクローナル抗体の結合に毒性学的及び臨床的意義はないと考えられる【CTD 2.6.6.8.7】。

2.5.5.10　安全性更新情報

(1) 併用療法試験

1) 2016 年 6 月 30 日クリニカルカットオフ時の安全性更新情報

上記の併用療法 4 試験（MMY3004 試験，MMY3003 試験，GEN503 試験及び MMY1001 試験）と同じ被験者集団（本剤併用群 664 例，本剤非併用群 518 例）を対象に，2016 年 6 月 30 日をクリニカルカットオフ日とした安全性データの解析結果が安全性更新情報として報告された【CTD5.3.5.3.1】。

当該安全性更新情報の主な結果を以下に記載する。

- 前回のクリニカルカットオフ以降，新たに 65 例が疾患進行により治験薬の投与を中止した。有害事象により治験薬の投与を中止した被験者は 13 例であった。当該クリニカルカットオフ時点で治験薬の投与を継続していた被験者の割合は，Vd 群 0%，DVd 群 52.7%，Rd 群 45.9%，DRd 群 69.8%，DPd 群 33.3%であった。
- 前回のクリニカルカットオフ時と同様，最も発現割合が高かった有害事象は，ボルテゾミブ併用群では血小板減少症（Vd 群 44.3%，DVd 群 59.7%），レナリドミド又はポマリドミド併用群では好中球減少症（Rd 群 44.1%，DRd 群 62.6%，DPd 群 79.6%）であった。
- Grade 3 又は 4 の有害事象及び重篤な有害事象を含め，有害事象の発現プロファイルに特筆すべき新たな懸念は認められなかった。
- 死亡に至った有害事象の発現割合は，Vd 群 5.9%，DVd 群 5.8%，Rd 群 5.7%，DRd 群 5.3%，DPd 群 8.7%であり，前回のクリニカルカットオフ時と同程度であった。また，治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合も，前回のクリニカルカットオフ時と同程度であった（Vd 群 9.3%，DVd 群 9.1%，Rd 群 8.5%，DRd 群 8.5%，DPd 群 14.6%）。
- IRR の発現割合は DVd 群 45.3%，DRd 群 49.1%，DPd 群 49.5%であり，前回クリニカルカットオフ時と同様であった。
- 感染症及び寄生虫症（SOC）に分類される有害事象の発現割合は，Vd 群 54.4%，DVd 群 72.8%，Rd 群 73.7%，DRd 群 86.8%，DPd 群 71.8%であったが，感染症により治験薬の投与中止に至った被験者の割合は，Vd 群 2.1%，DVd 群 2.9%，Rd 群 1.8%，DRd 群 3.5%及び DPd 群 4.9%であり，各投与群で同程度であった。死亡に至った感染症を発現した被験者の割合は 1.2～2.8%であった。
- 前回のクリニカルカットオフ以降，DVd 群で新たに 4 例に二次性悪性腫瘍が発現した。Vd 群では，新たな二次性悪性腫瘍は報告されなかったが，DVd 群は Vd 群と比較して投与期間が長い（DVd 群 11.1 カ月，Vd 群 5.2 カ月）ことが要因と考えられる。当該被験者は，いずれも IMiD 及びアルキル化剤の投与歴を有していた。その他の投与群では，Rd 群の 2 例，DRd 群の 4 例に新たな二次性悪性腫瘍が発現した。DPd 群では，新たに二次性悪性腫瘍を発現した被験者はいなかった。各投与群間で，発現した腫瘍の種類に一定の傾向は認められなかった（皮膚悪性腫瘍 15 例，皮膚以外の浸潤性腫瘍 18 例，造血器悪性腫瘍 4 例）。

(2) 単剤療法試験

1) 2015 年 6 月 30 日クリニカルカットオフ時の安全性更新情報

安全性情報及び OS の更新情報を提供するため，上記併合解析と同じ被験者集団（全投与解析対象集団 237 例，16 mg/kg 群 156 例）を対象に，2015 年 6 月 30 日をクリニカルカットオフ日とした単剤療法 3 試験の併合解析の結果が安全性更新情報として報告された【CTD5.3.5.3.3】。

当該安全性更新情報の主な結果を以下に記載する。

- 16 mg/kg 群（156 例）では新たに 10 例が疾患進行により投与を中止したが，有害事象により投与を中止した被験者はいなかった。当該クリニカルカットオフ時点では，16 mg/kg 群の 23 例が本剤の投与を継続していた。
- Grade 3 又は 4 の有害事象及び重篤な有害事象を含め，有害事象の発現プロファイルに特筆すべき新たな懸念は認められなかった。
- 前回のクリニカルカットオフ以降，新たに投与後 30 日以内の死亡及び有害事象による死亡は認められなかった。
- 16 mg/kg 群で新たに投与延期，投与中断又は投与中止に至った有害事象は認められなかった。
- 新たに IRR を発現した被験者はいなかった。
- 感染症及び寄生虫症（SOC）に分類される有害事象の発現割合は，16 mg/kg 群で 59.0%であり，前回のクリニカルカットオフ時（54.5%）よりわずかに増加した。
- 新たに二次性悪性腫瘍を発現した被験者はいなかった。

2) 2015 年 12 月 31 日クリニカルカットオフ時の安全性更新情報

GEN501 試験 Part 2 及び MMY2002 試験の本剤 16 mg/kg 群の 148 例（GEN501 試験 Part 2：42 例，MMY2002 試験：106 例）を対象に，2015 年 12 月 31 日をクリニカルカットオフ日とした併合解析の結果が報告された [2)] 。

当該安全性更新情報の主な結果を以下に記載する。

- 本剤 16 mg/kg を投与された被験者（148 例）のうち，123 例が疾患進行により投与を中止した。有害事象により投与を中止した被験者は 6 例であった。当該クリニカルカットオフ時点では，12 例が本剤の投与を継続していた。
- 有害事象の発現プロファイルに特筆すべき新たな懸念は認められなかった。
- 新たに 3 例が有害事象（H1N1 インフルエンザ，肺炎及び誤嚥性肺炎）により死亡した。
- IRR の発現割合は 48%であり，前回クリニカルカットオフ時と同様であった。本剤の投与中止に至った IRR は認められなかった。
- 前回のクリニカルカットオフ時から，感染症及び寄生虫症（SOC）に分類される有害事象の発現プロファイルに顕著な変化は認められなかった。

3) [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日クリニカルカットオフ時の安全性更新情報

GEN501 試験 Part 2 及び MMY2002 試験の本剤 16 mg/kg 群の 148 例（GEN501 試験 Part 2：42 例，MMY2002 試験：106 例）を対象に，[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日をクリニカルカットオフ日とした併合解析の結果が報告された【CTD5.3.5.3.6】。

当該安全性更新情報の主な結果を以下に記載する。

- 本剤 16 mg/kg を投与された被験者（148 例）のうち，128 例が疾患進行により投与を中止した。有害事象により投与を中止した被験者は 6 例であった。当該クリニカルカットオフ時点では，7 例が本剤の投与を継続していた。
- 前回のクリニカルカットオフ以降，新たに有害事象による死亡は認められなかった。
- 発現割合が高かった有害事象及び Grade 3 又は 4 の有害事象に関して，前回の 2 試験併合解析時から発現割合が明らかに変化した事象はなく，特筆すべき安全性上の懸念は認められなかった。

2.5.5.11 世界における市販後使用経験

市販後の安全性プロファイルから，安全性に関する新たな懸念は認められなかった【CTD2.7.4.7】。

2.5.5.12 安全性の結論

(1) 併用療法試験

再発又は難治性の MM 患者に対する併用療法 4 試験（MMY3004 試験，MMY3003 試験，GEN503 試験及び MMY1001 試験）並びに国内で実施された MMY1005 試験の解析結果より，以下のことが示された。

- 死亡に至った有害事象の発現割合は 3.8～6.8%であった。
- いずれの投与群でも，重篤な有害事象として肺炎が最も多く報告されたが，発現割合は本剤併用群と本剤非併用群で同程度であった（Vd 群 9.3%，DVd 群 7.8%，Rd 群 8.5%，DRd 群 7.5%，DPd 群 6.8%）。
- 投与中止に至った有害事象の発現割合は 6.9～12.6%であった。
- 本剤併用群（DVd 群，DRd 群及び DPd 群）の約半数の被験者に IRR が認められたが，ほとんどの IRR は Grade 1 又は 2 であった。IRR の大半は初回投与時に発現した。IRR により本剤の投与を中止した被験者は 1.6%（5/315 例）と少なかった。
- ボルテゾミブの既知の有害事象として血小板減少症があり，ボルテゾミブ併用群では血小板減少症の発現割合が最も高かった（Vd 群 43.9%，DVd 群 58.8%）。同様に，Grade 3 又は 4 で最も発現割合が高かった事象も，血小板減少症（Vd 群 32.9%，DVd 群 45.3%）であった。当該事象に関して，DVd 群では本剤の上乗せによる発現割合の増加が認められたが，本剤のみを投与したサイクル 9 以降の発現割合は 1.8%と低く，血小板減少症により本剤の投与中止に至った被験者はいなかった。Grade 3 又は 4 の出血関連事象（新集計）の発現割合は 0.4～1.6%と低かった。

- レナリドミド及びポマリドミドの既知の有害事象として好中球減少症があり，レナリドミド併用群及びポマリドミド併用群では好中球減少症の発現割合が最も高かった（Rd 群 43.1%，DRd 群 61.9%，DPd 群 78.6%）。同様に，Grade 3 又は 4 で最も発現割合が高かった事象も，好中球減少症（Rd 群 37.0%，DRd 群 54.7%，DPd 群 76.7%）であった。当該事象に関して，DRd 群及び DPd 群では本剤の上乗せによる発現割合の増加が認められたが，免疫賦活薬の投与や治験薬の投与調節により臨床的に管理可能であった。
- 感染症及び寄生虫症の発現割合は本剤非併用群と比較して本剤併用群で高かった。Grade 3 又は 4 の感染症及び寄生虫症の発現割合は各投与群で 19.0～28.2%であった。Grade 3 又は 4 及び重篤な感染症及び寄生虫症で最も多く発現した事象は肺炎であり，当該事象の発現割合は，本剤併用群と本剤非併用群で同程度であった。投与中止及び死亡に至った感染症及び寄生虫症の発現割合は，それぞれ 1.8～4.9%及び 0.8～2.2%であった（主な事象：肺炎及び敗血症）。
- 本剤併用群で心イベント，肝胆道系障害，溶血及び二次性悪性腫瘍の発現割合が増加する傾向は認められなかった。
- 併用療法の全体集団と日本人の安全性プロファイルに大きな差はなかった。
    - 日本人では全体集団と比較して血液毒性関連事象（リンパ球減少症，血小板減少症，好中球減少症）の発現割合が高い傾向が認められたが，重篤な有害事象として報告された事象はなく，臨床的に管理可能であった。

また，更新された安全性情報からも，新たな懸念は認められなかった。

(2) 単剤療法試験

2015 年 1 月 9 日（MMY1002 試験は 2015 年 2 月 6 日）をクリニカルカットオフ日とした本剤単剤療法 3 試験（MMY2002 試験，GEN501 試験及び MMY1002 試験）の併合解析結果及び MMY1002 試験の最終解析結果より，以下のことが示された。

- 本申請の用量である 16 mg/kg 群で死亡に至った有害事象の発現割合は 6.4%であった。
- 16 mg/kg 群では，重篤な有害事象として肺炎が最も多く報告されたが（5.8%，9 例），肺炎により投与を中止した被験者は 1 例であった。
- 16 mg/kg 群で投与中止に至った有害事象の発現割合は 3.8%であった。
- IRR は約半数の被験者に認められたが，ほとんどの IRR は Grade 1 又は 2 であった。また，IRR の大半は初回投与時に発現した。16 mg/kg 群で IRR により投与を中止した被験者はいなかった。
- 16 mg/kg 群の好中球減少症の発現割合は 21.8%（Grade 3 又は 4 の好中球減少症の発現割合は 12.2%）であった。16 mg/kg 群では好中球減少症により投与を中止した被験者はおらず，本剤に対する処置なく投与が継続された。

- 16 mg/kg 群の血小板減少症の発現割合は 19.9%（Grade 3 又は 4 の血小板減少症の発現割合は 14.1%）であった。16 mg/kg 群では血小板減少症により投与を中止した被験者はおらず，本剤に対する処置なく投与が継続された。
- Grade 3 又は 4 の感染症及び寄生虫症の発現割合は 9.6%であった。重篤な感染症及び寄生虫症の発現割合は 12.2%であり，主な事象は肺炎であった。感染症及び寄生虫症により投与を中止した被験者は 2 例（肺炎及び H1N1 インフルエンザ）であり，感染症及び寄生虫症により死亡した被験者は 1 例（肺炎）であった。
- 約 30%の被験者に赤血球輸血が実施されたが，本剤投与開始前に被験者の血液型（ABO, Rh 及び直接／間接クームス試験）を確認していたため，クームス試験結果に影響されることなく輸血が実施された。
- 本剤単剤療法 3 試験の併合解析結果と日本人を対象とした MMY1002 試験の最終解析結果の安全性プロファイルに大きな差はなかった。
    - 日本人では全体集団と比較して血液毒性関連事象（リンパ球減少症，好中球減少症，白血球減少症）の発現割合が高い傾向が認められたが，このうち重篤な有害事象として報告された事象はなく，臨床的に管理可能であった。

また，更新された安全性情報からも，新たな懸念は認められなかった。

(3) 併用療法試験及び単剤療法試験における総括

併用療法試験及び単剤療法試験に共通した安全性のリスクとして，IRR，間接クームス試験への干渉，並びに血液毒性が認められた。更に，併用療法においては，併用薬剤での既知の有害事象である血小板減少症（ボルテゾミブ）や好中球減少症（レナリドミド及びポマリドミド）等の発現割合の増加が認められたが，臨床的に管理可能であった。また，日本人において，全体集団と比較して，安全性プロファイルに明らかな違いはなく，併用療法，単剤療法ともに忍容性は良好であった。

以上より，日本人を含め，再発又は難治性の MM 患者に対する本剤の併用療法並びに単剤療法の安全性プロファイルは良好であり，臨床的に管理可能であることが示された。

参考文献

1） Oostendorp M, et al. When blood transfusion medicine becomes complicated due to interference by monoclonal antibody therapy. Transfusion. 2015;55:1555-62.

2） Usmani SZ, et al. Clinical efficacy of daratumumab monotherapy in patients with heavily pretreated relapsed or refractory multiple myeloma. Blood. 2016;128:37-44.

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

再発又は難治性の MM に対する治療は，ボルテゾミブ，サリドマイド，レナリドミド等を含む多剤併用化学療法が中心であるが[1),2)]，いずれの治療法によっても根治に至らず，予後不良である[3)]。最近の研究により，従来考えられていた以上に，患者個人における腫瘍ゲノム変異の不均一性があることが判明してきた[4),5),6)]。この腫瘍細胞の不均一性が，患者個々での薬剤感受性の違いを生み出し，また治療抵抗性に繋がることが明らかになってきた[7)]。したがって，MM に対する治療の多様性は重要であり，従来とは異なる新たな作用機序の薬剤の登場が強く望まれている。本剤の単剤療法及び併用療法は，この医療ニーズが満たされていない再発又は難治性の MM に対する有用な治療選択肢になり得ると考える。

2.5.6.1 ベネフィット

2.5.6.1.1 併用療法でのベネフィット

再発又は難治性の MM 患者に対する本剤併用療法の有効性は，1 レジメン以上の前治療歴を有する MM 患者に対して標準治療に本剤を上乗せして投与した併用療法 3 試験［第 III 相試験 2 試験［MMY3003 試験（日本人を含む）及び MMY3004 試験］，国内第 Ib 相試験 1 試験（MMY1005 試験）］の結果から示された【CTD2.5.4.1】。

- MMY3003 試験及び MMY3004 試験において，本剤非併用群（Rd 群又は Vd 群）と比べ本剤併用群（DRd 群又は DVd 群）で主要評価項目である PFS を有意に改善した（MMY3003 試験：HR=0.37，p<0.0001，MMY3004 試験：HR=0.39，p<0.0001）。
  - 有効性を裏付ける結果として，本剤非併用群と比べ本剤併用群で ORR（PR 以上），VGPR 以上及び CR 以上の奏効が認められた被験者の割合は高く，かつ深い奏効が得られた。また，TTP 及び奏効持続期間も本剤非併用群と比べ本剤併用群で良好な結果が得られた。
  - PFS の改善は，事前に規定したすべての部分集団間及び様々な感度分析間で一貫しており，主解析結果が頑健であることが確認された。
  - OS は，本剤非併用群と比べ本剤併用群で延長する傾向が認められた。
- MMY3003 試験の日本人集団においても全体集団の結果と同様に，PFS は Rd 群と比べ DRd 群で良好であった（HR=0.28，95%CI：0.07～1.14）。また，その他の有効性評価指標においても，Rd 群と比べ DRd 群で ORR，VGPR 以上及び CR 以上の奏効が認められた被験者の割合は高く，全体集団の結果と同様に Rd 群と比べ DRd 群で良好であった。
- 日本人の再発又は難治性の MM 患者を対象とした MMY1005 試験では，被験者数や観察期間が限られていたものの，ORR は 100%（8/8 例）と奏効が認められた被験者の割合は高かった。また，VGPR 以上及び CR 以上の奏効が認められた被験者の割合も，それぞれ 50.0%（4/8 例）及び 25.0%（2/8 例）であり，深い奏効が得られた。日本人の再発又は難治性の MM 患者に本剤を Vd 療法に上乗せして投与した場合，MMY3004 試験の DVd 群の結果と同様に臨床的に意義のある有効性が期待できると考えられた。

以上より，再発又は難治性の MM 患者に対し本剤を Rd 又は Vd などの標準治療に上乗せして投与することにより，標準治療のみのときと比べて臨床的に意義のあるベネフィットをもたらすことが示された。

2.5.6.1.2 単剤療法でのベネフィット

再発又は難治性の MM 患者に対する本剤単剤療法の有効性は，2 又は 3 レジメン以上の前治療歴を有する MM 患者に対して本剤単剤療法を検討した 3 試験［海外第 II 相試験 1 試験（MMY2002 試験），海外第 I/II 相試験 1 試験（GEN501 試験），国内第 I 相試験 1 試験（MMY1002 試験）］の結果から示された【CTD2.5.4.2】。

- MMY2002 試験及び GEN501 試験 Part 2 で本剤 16mg/kg が投与された被験者は，多くの前治療歴（前治療数の中央値：5.0 レジメン）を有する患者集団であった。前治療歴の内訳は現在の治療の主体となっている既存の PI 及び IMiD であるボルテゾミブ及びレナリドミド，サリドマイドのみでなく，新規の PI 及び IMiD であるポマリドミド及びカルフィルゾミブの治療歴のある被験者も登録された。2015 年 1 月 9 日のクリニカルカットオフ時点（主解析）での ORR は，MMY2002 試験で 29.2%（31/106 例），GEN501 試験 Part 2 で 35.7%（15/42 例）であり，新規薬剤のポマリドミド及びカルフィルゾミブの治療歴のある被験者においても奏効が認められた。
- MMY2002 試験及び GEN501 試験 Part 2 の併合データの対象集団において，2015 年 1 月 9 日のクリニカルカットオフ時点（主解析）での ORR は 31.1%（46/148 例），奏効持続期間の中央値は 7.59 カ月（95% CI：5.59 カ月～NE），OS の中央値は未到達であった。[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日のクリニカルカットオフ時点での観察期間の中央値は 31.31 カ月（範囲： 0.5～37.6 カ月）であり，OS の中央値は 20.47 カ月（95%CI：16.62～28.06 カ月）であった。
- 日本人の再発又は難治性の MM 患者を対象とした MMY1002 試験では，被験者数が限られていたものの，本剤 16mg/kg が投与された患者集団での ORR は 60.0%（3/5 例），奏効持続期間の中央値は 7.7 カ月（95%CI：6.11 カ月～NE）であった。本剤単剤療法は，MMY2002 試験及び GEN501 試験 Part 2 の併合データの対象集団での結果と同様に，日本人の再発又は難治性の MM 患者に対しても臨床的に意義のある有効性が期待できると考えられた。

本剤単剤療法（MMY2002 試験，GEN501 試験 Part2 の本剤 16mg/kg のデータ）の試験結果を，2 レジメン以上の前治療歴（PI 及び IMiD を含む）を有する再発又は難治性の MM 患者に対する治療薬剤の Historical Data と比較した。本剤は既存の治療薬とは異なる作用機序を持つ新規薬剤で，既存の MM 治療に抵抗性を示す患者に対しても単剤療法で効果を発揮することが期待でき，新たな治療選択肢になり得ると考える。

<u>Historical Data との比較</u>

MMY2002 試験及び GEN501 試験の本剤のデータを，2 レジメン以上の前治療歴（PI 及び IMiD を含む）を有する再発又は難治性の MM 患者を対象とした，ポマリドミド 2 試験（MM-002 試験及び MM-003 試験），カルフィルゾミブ 2 試験（PX-171-003-A1 試験及び FOCUS 試験）の結果と比較した。

MM-002 試験[8)]は，非盲検，ランダム化，第 I/II 相試験である。第 II 相では，被験者がポマリドミド単剤療法（以下 Pom 群）及びポマリドミドと低用量デキサメタゾンとの併用療法（以下 Pom+LD-dex 群）にランダムに割り付けられ，221 例が投与された。MM-003 試験[9)]は，非盲検，ランダム化，第 III 相試験である。被験者はポマリドミドと低用量デキサメタゾンとの併用療法（以下 Pom+LD-dex 群）及び高用量デキサメタゾン単独療法（以下 HD-dex 単独群）にランダムに割り付けられ，455 例（うち 302 例は Pom+LD-dex 群）が投与された。PX-171-003-A1 試験[10)]は，非盲検，単群，第 II 相試験である。カルフィルゾミブが 266 例に投与された。FOCUS 試験[11)]は，非盲検，ランダム化，第 III 相試験である。315 例の被験者がカルフィルゾミブ単剤療法（以下カルフィルゾミブ群）と Best Supportive Care にランダムに割り付けられ， 157 例でカルフィルゾミブが投与された。

対象患者

MMY2002 試験，GEN501 試験，MM-002 試験，MM-003 試験，PX-171-003-A1 試験及び FOCUS 試験の被験者背景を表 2.5.6-1 に示す。MMY2002 試験及び GEN501 試験では，既存の MM 治療に治療抵抗性を示す被験者の割合が高く，これらの治療抵抗性を示す被験者にはポマリドミド及びカルフィルゾミブに対して治療抵抗性を示す被験者が多く含まれていた。

表 2.5.6-1 被験者背景［本剤，ポマリドミド及びカルフィルゾミブの臨床試験］

	Dara (n=106) (16 mg/kg) Phase 2 MMY2002[a]	**Dara** (n=42) (16 mg/kg) Phase 1/2 GEN501[b]	**POM alone** (n=108) Phase 2 MM-002[c]	**POM+ LD-dex** (n=113) Phase 2 MM-002[c]	**POM+ LD-dex (n=302)** Phase 3 MM-003[d]	**Carfilzomib** (n=266) Phase 2 PX171-003-A1[e]	**Carfilzomib** (n=157) Phase 3 FOCUS[f]
Eligibility criteria							
Median age (yrs)	64	64	61	64	64	63	63
Creatinine	CrCl> 20mL/min /1.73m^2	serum creatinine ≤2xULN	serum creatinine ≤3.0mg/dL	serum creatinine ≤3.0mg/dL	CrCl> 45mL/min	CrCl> 30mL/min	CrCl≥ 15mL/min
Hemoglobin	>7.5g/dL	>7.5g/dL	NR	NR	≥8.0 g/dL	≥8.0 g/dL	NR
Platelet count	>50x10^9/L	>75x10^9/L	>75x10^9/L	>75x10^9/L	>75x10^9/L	≥50x10^9/L	≥30x10^9/L
ANC	>1.0x10^9/L	≥1.0x10^9/L	>1.0x10^9/L	>1.0x10^9/L	>1.0x10^9/L	≥1.0x10^9/L	NR
Prior Therapy							
Prior lines of therapy, median	5	4	5	5	5	5	5
Prior ASCT (%)	80%	74%	76%	74%	71%	74%	68%
Refractory Status (%)							
Refractory to last line of therapy	97%	76%	NR	NR	82% [g]	95%	NR
Refractory to:							
PI + IMiD	95%	64%	61%[h]	62%[h]	75%[h]	80%[h]	62%[h]
BORT+LEN	82%	64%	61%	62%	75%	80%[d]	62%
POM	63%	36%	0	0	0	NR	NR
CARF	48%	17%	NR	NR	NR	0	0
ALKY	77%	60%	NR	NR	NR	NR	NR

Abbreviations: ALKY = alkylating agents; ANC=absolute neutrophil count; ASCT=autologous stem cell transplant; BORT=bortezomib; CARF=carfilzomib; CrCl=creatinine clearance; IMiD=immunomodulatory agent; LEN=lenalidomide; NR=not reported; PI=proteasome inhibitor; POM=pomalidomide; POM+LD-dex= pomalidomide+low-dose dexamethasone; SCT=stem cell transplant

[a] MMY2002/CSR/App1; Sec4.2.1; Sec4.2.3.

[b] GEN501/CSR/Sec3.2.3; Sec5.1.2; Sec5.1.4.

[c] Richardson 2014[8)]

[d] San Miguel 2013[9)]

[e] Siegel 2012 [10)]

[f] Ludwig 2014[11)]

[g] Taken from San Miguel 2013[9)] , Table 1: “Refractory Multiple Myeloma” line

[h] refractory or intolerant to BORT and LEN

有効性

ORR（PR 以上）は MMY2002 試験で 29%，GEN501 試験で 36%であり，MMY2002 試験及び GEN501 試験でポマリドミド又はカルフィルゾミブ 治療に治療抵抗性を示す患者の ORR（PR 以上）と同程度であった（28～33%）。sCR 又は CR に到達した被験者の割合は，MMY2002 試験で 3%，GEN501 試験で 5%， Pom 群で 0%，Pom+LD-dex 群で 0.9%及び 1%，カルフィルゾミブ群で 0.4%であった（表 2.5.6-2）。

表 2.5.6-2 最良効果［本剤，ポマリドミド及びカルフィルゾミブの臨床試験］

	Dara (n=106) (16 mg/kg) Phase 2 MMY2002[a]	**Dara** (n=42) (16 mg/kg) Phase 1/2 GEN501[a]	**POM alone** (n=108) Phase 2 MM-002[b]	**POM+ LD-dex** (n=113) Phase 2 MM-002[b]	**POM+ LD-dex (n=302)** Phase 3 MM-003[c]	**Carfilzomib** (n=257) Phase 2 PX171-003-A1[d]	**Carfilzomib** (n=157) Phase 3 FOCUS[e]
Response Rate (%)							
ORR	29%	36%	7%	29%	31%	24%	19%
sCR/CR	3%	5%	0	0.9%	1%	0.4%	NR
VGPR or better	12%	10%	NR	NR	6%	5%	4%
ORR in Subgroups (%)							
Refractory to PI/IMiD	30%	33%	6%[f]	28%[g]	28%[h]	15%[i]	NR
Refractory to POM	28%	33%	No patient with prior POM	No patient with prior POM	No patient with prior POM	NR	NR
Refractory to CARF	29%	29%	NR	NR	NR	No patient with prior CARF	No patient with prior CARF

Abbreviations: BORT=bortezomib; CARF=carfilzomib; CR=complete response; LD-dex=low-dose dexamethasone; LEN=lenalidomide; NR=not reported; ORR=overall response rate; POM=pomalidomide; sCR=stringent complete response; VGPR=very good partial response
[a] MMY2002/CSR/Sec5.3.1, GEN501/CSR/Sec5.3.2
[b] FDA Medical Review [12)]
[c] San Miguel 2013[9)]
[d] Siegel 2012[10)] , response evaluable population
[e] Ludwig 2014[11)]
[f] Based on n=64 subjects who were refractory to BORT and LEN
[g] Based on n=69 subjects who were refractory to BORT and LEN
[h] Based on n=225 subjects who were refractory to BORT and LEN
[i] Based on n=169 subjects who were refractory to BORT and LEN

臨床研究結果から，PI 又は IMiD を含む前治療歴を有する再発又は難治性の MM 患者の OS の中央値は 8～9 カ月であることが示されている[13),14)]。また，3 レジメン以上の PI 及び IMiD の前治療歴を有する，又は PI 及び IMiD（ボルテゾミブ，レナリドミド，カルフィルゾミブ又はポマリドミドを含む）の両剤に対して治療抵抗性を示す MM 患者の OS の中央値は 8 カ月と報告されている[15)]。Historical Data との比較であることに留意する必要があるものの，MMY2002 試験及び GEN501 試験 Part 2 の併合データは OS の中央値は 20.5 カ月であり，他の抗 MM 治療薬で公表されているデータと比べて OS の良好な結果が示された［OS の中央値：ポマリドミド；MM-002 試験 13.6 カ月（Pom 群）及び 16.5 カ月（Pom+LD-dex 群），MM-003 試験 11.9 カ月（Pom+LD-dex 群），カルフィルゾミブ；PX-171-003-A1 試験 15.6 カ月，FOCUS 試験 10.2 カ月（カルフィルゾミブ群）］[8),9),10),11)]。

2.5.6.2 リスク

本剤の単剤療法，標準治療（Rd 又は Vd）に本剤を上乗せ投与した併用療法での安全性プロファイルを評価した。

- その結果，発現割合が高かった有害事象は，単剤療法で疲労，悪心，貧血，好中球減少症，背部痛，血小板減少症及び咳嗽であり，併用療法の DVd 群で血小板減少症，末梢性感覚ニューロパチー及び下痢，DRd 群で好中球減少症，下痢，疲労，咳嗽，上気道感染及び貧血であった。
- Grade 3 又は 4 で最も発現割合が高かった有害事象は，単剤療法及び併用療法ともに血液毒性（主な事象：血小板減少症，好中球減少症及び貧血）であった。単剤療法及び併用療法のいずれの群でも投与中止に至った血液毒性は少なく，血液毒性の多くは管理可能であった。
  - ボルテゾミブでは既知の有害事象として血小板減少症があり，DVd 群では Grade 3 又は 4 の血小板減少症の発現割合が Vd 群と比べ高かった。血小板減少症と関連する出血関連事象の Grade 3 又は 4 の発現割合は，Vd 群と DVd 群でともに低く，同程度であった。
  - レナリドミドの既知の有害事象として好中球減少症があり，Grade 3 又は 4 の好中球減少症の発現割合が，Rd 群と比べ DRd 群で高かった。
  - 感染症及び寄生虫症の発現割合は本剤非併用群と比較して本剤併用群で高かったものの，Grade 3 又は 4 の感染症及び寄生虫症の発現割合は各投与群でおおむね同程度であった。最も多く発現した Grade 3 又は 4 及び重篤な事象は肺炎であり，当該事象の発現割合は，本剤併用群と本剤非併用群で同程度であった。投与中止及び死亡に至った感染症及び寄生虫症の発現割合は，本剤併用群と本剤非併用群ともに 3%未満と低かった（本剤併用群の主な事象：肺炎及び敗血症）。
- IRR は約半数の被験者に認められたが，ほとんどの IRR は Grade 1 又は 2 であり，IRR により本剤の投与を中止した被験者は少なかった。IRR の大半は初回投与時に発現し，2 回目投与以降に発現することは少なかった。
  - IRR は，本剤投与前に副腎皮質ステロイド，解熱鎮痛剤及び抗ヒスタミン剤を前投薬すること，本剤の投与速度を調整すること，並びに IRR 発現時に投与を一時中断，もしくは減速し，Grade 1 以下に回復した後に再開することにより管理可能であった。
- 本剤に曝露した被験者では間接クームス試験の結果が偽陽性となる可能性が高い。赤血球の表面に微量に発現している CD38 に daratumumab が結合すると，間接クームス試験結果が陽性となり，本剤最終投与より 6 ヵ月間は不規則抗体の検出に影響を及ぼす可能性がある。
  - 本剤投与前の不規則抗体のスクリーニングを含めた一般的な輸血前検査の実施が望ましい。また，輸血が必要な場合は，被験者が本剤で治療を受けていることを輸血検査の専門機関や輸血検査部門に対して事前に伝える必要がある。
  - ABO 型又は Rh 型の判定には本剤の間接クームス試験への影響は認められない。
  - MMY3003 試験，MMY3004 試験，MMY1005 試験及び MMY1002 試験で有害事象として溶血が報告された被験者はいなかった。
- 単剤療法及び併用療法ともに，心イベント，肝胆道系障害及び二次性悪性腫瘍の発現割合が増加する傾向は認められなかった。

- 死亡に至った有害事象の発現割合は，単剤療法では 6.4%，本剤併用群及び本剤非併用群でともに 3.8～5.9%であった。
- 投与中止に至った有害事象の発現割合は，単剤療法では 3.8%，本剤併用群及び本剤非併用群でともに 6.9～9.3%であった。
- 本剤の単剤療法及び併用療法いずれにおいても，年齢，性別，人種，ベースラインの腎機能，ベースラインの肝機能及び地域別の部分集団解析の結果から，臨床的に意義のある安全性プロファイルの違いは特定されなかった。
- 日本人の再発又は難治性の MM 患者を対象に本剤単剤療法を検討した MMY1002 試験，本剤併用療法を検討した MMY3003 試験及び MMY1005 試験の結果より，全体集団と日本人の安全性プロファイルに大きな差異はみられなかった。日本人では全体集団と比較して血液毒性（主な事象：リンパ球減少症，血小板減少症，好中球減少症及び白血球減少症）の発現割合が高い傾向が認められたが，このうち重篤な有害事象として報告された事象はなく，臨床的に管理可能であった。

以上より，本剤単剤療法では，血液毒性，IRR 及び間接クームス試験への干渉がリスクと考えられた。本剤併用療法では，これに加え，単剤療法と比べ好中球減少症及び血小板減少症の発現割合が増加する傾向がみられ，本剤非併用群と比べても本剤併用群で発現割合が高かった。好中球減少症及び血小板減少症は，併用薬剤であるボルテゾミブ及びレナリドミドで既知の有害事象（それぞれ感染症リスクの増大や易出血性とも関連）であった。これらの事象はいずれも臨床的に管理可能であったが，特に注意を要することからリスクと考えられた。これらを踏まえ，本剤の単剤療法及び併用療法に共通する重要なリスクとして血小板減少症，好中球減少症，IRR 及び間接クームス試験への干渉とした。

これらのリスクを本剤の添付文書に記載し，適切に情報を提供することで，リスクを軽減できると考える。

2.5.6.3 ベネフィット及びリスクのまとめ

本剤の併用療法は，再発又は難治性の MM 患者に対し標準治療と比べ高い治療効果を示し，良好な安全性が認められたことから，良好なベネフィット・リスクバランスを示した。また，本剤の単剤療法では臨床試験において対照群との比較結果はないものの，2 又は 3 レジメン以上の前治療歴（PI 及び IMiD を含む）を有する再発又は難治性の MM 患者に対しても深い奏効が示され，忍容性は良好で，安全性に大きな問題はみられなかった。さらに Historical Data との比較ではあるものの他の治療法に比べ良好な OS が示されたことから，治癒困難な MM 治療で既存の治療法に抵抗性を示す患者に対しても単剤療法でも治療効果を発揮することが期待できる。

以上より，再発又は難治性の MM に対し本剤の単剤療法及び併用療法は新たな治療選択肢となり得ると考える。

参考文献

1） 日本骨髄腫学会, editors. 多発性骨髄腫の診療指針. 第 4 版. 東京: 文光堂; 2016.

2） National Comprehensive Cancer Network.NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Multiple Myeloma. Version 2.2017. October 28, 2016.

3） Lonial S, et al. Daratumumab monotherapy in patients with treatment-refractory multiple myeloma (SIRIUS): an open-label, randomised, phase 2 trial. Lancet. 2016;387(10027):1551-60.

4） Chapman MA, et al. Initial genome sequencing and analysis of multiple myeloma. Nature. 2011; 471(7339): 467-72.

5） Weinhold N, et al. The CCND1 c.870G>A polymorphism is a risk factor for t(11;14)(q13;q32) multiple myeloma. Nat Genet. 2013; 45(5):522-5.

6） Bolli N, et al. Heterogeneity of genomic evolution and mutational profiles in multiple myeloma. Nat Commun. 2014; 5:2997

7） Barlogie B, et al. Curing myeloma at last: defining criteria and providing the evidence. Blood. 2014; 124(20):3043-51.

8） Richardson PG, et al. Pomalidomide alone or in combination with low-dose dexamethasone in relapsed and refractory multiple myeloma: a randomized phase 2 study. Blood. 2014;123(12):1826-32.

9） San Miguel J, et al. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2013;14(11):1055-66.

10） Siegel DS, et al. A Phase 2 study of single-agent carfilzomib (PX-171-003-A1) in patients with relapsed and refractory multiple myeloma. Blood. 2012:120(14);2817-25.

11） Ludwig H, et al. Carfilzomib vs low-dose corticosteroids and optional cyclophosphamide in patients with relapsed and refractory multiple myeloma: A phase 3 study (FOCUS). ESMO 2014 Congress. Abstract LBA28. Presented September 29, 2014.

12） Center for Drug Evaluation and Research. Application Number: 204026Orig1s000. Medical Review for Pomalidomide. April 2012.

13） Kumar SK, et al. Risk of progression and survival in multiple myeloma relapsing after therapy with IMiDs and bortezomib: a multicenter international myeloma working group study. Leukemia. 2012;26(1):149-57.

14） Usmani S, et al. Analysis of overall survival in multiple myeloma patients with ≥3 lines of therapy including a PI and an IMiD, or double refractory to a PI and an IMiD using real-world data. European Hematology Association 20th Congress, 2015.

15） Usmani SZ, et al. Clinical efficacy of daratumumab monotherapy in patients with heavily pretreated relapsed or refractory multiple myeloma. Blood. 2016;128(1):37-44.

2.5.7 参考文献

2.5 臨床に関する概括評価の参考文献の掲載先を以下に示す。

2.5.1 製品開発の根拠：「参考文献」の項
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価：該当なし
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価：該当なし
2.5.4 有効性の概括評価：「参考文献」の項
2.5.5 安全性の概括評価：「参考文献」の項
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論：「参考文献」の項