目次

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法 3
2.7.1.1 背景及び概観 3
2.7.1.2 個々の試験結果の要約 12
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析 12

略号一覧表

略号又は略称	名称及び内容
ADA	anti-drug antibody（抗薬物抗体）
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
CV	coefficient of variation（変動係数）
DP	drug product（製剤）
DS	drug substance（原薬）
ECLIA	electrochemiluminescent immunoassay（電気化学発光免疫測定）
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay（酵素免疫吸着測定）
EMA	European Medicines Agency（欧州医薬品庁）
FDA	Food and Drug Administration（米国食品医薬品局）
IgG1κ	immunoglobulin G1 kappa（免疫グロブリン G1 kappa）
JRD	Janssen Research & Development, LLC
K_2EDTA	di-potassium ethylenediaminetetraacetic acid（エチレンジアミン四酢酸二カリウム）
LC-MS/MS	liquid chromatography-tandem mass spectrometry（液体クロマトグラフィー－タンデム質量分析）
[redacted]	[redacted]
NAb	neutralizing antibody（中和抗体）
PK	pharmacokinetic（薬物動態）
TRF	time resolved fluorescent（時間分解蛍光）
USA	United States of America（アメリカ合衆国）

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

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要約を示す。

本剤は静脈用注射剤として投与するため，絶対的及び相対的バイオアベイラビリティ試験をはじめとする生物薬剤学試験は実施していない。

2.7.1.1 背景及び概観

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。

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 2.7.1-1 に示す。

表 2.7.1-1 血清中 daratumumab 及び抗 daratumumab 抗体の生体試料分析法の一覧

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

2.7.1.1.1　Daratumumab の生体試料分析法

[redacted]（[redacted]）社によってヒト血清中 daratumumab 濃度分析のための ELISA 法が開発され，バリデーション後に GEN501 試験，GEN503 試験及び MMY2002 試験に適用した。[redacted]社から Janssen Research & Development, LLC（JRD，Spring House, Pennsylvania, 米国）に技術移管したため，両施設間での再現性を担保するために行ったパーシャルバリデーション後に MMY1002 試験，MMY2002，GEN503 試験に適用した。その後，JRD 社は[redacted]（[redacted]，米国）プラットフォームを基盤とした ECLIA 法を開発し，バリデーション後に MMY1001，MMY1002，MMY1005，MMY3003，MMY3004，GEN503 試験に適用した。ELISA 法と ECLIA 法の 2 種類のプラットフォームで試料を分析した場合の分析法間の信頼性を確保するためのクロスバリデーションを行った。なお，ELISA 法及び ECLIA 法のバリデーションは，生体試料分析法バリデーションに関する米国食品医薬品局（FDA）ガイダンス（2001）[1)] に準じて実施した。

2.7.1.1.1.1　ELISA（[redacted]）法

参考資料【5.3.1.4.1】

本 ELISA（[redacted]）法の詳細は，バリデーション報告書［報告書番号 VAL-0001 及び補遺（A1-A3）］に記載した。同補遺 A1 では分析法の再現性（GEN501 試験で採取した試料の再測定）について，補遺 A2 では-65ºC で 12 カ月の試料の長期保存安定性について，補遺 A3 では，特異性，希釈線形性，安定性について追加報告した。ELISA（[redacted]）法に関するバリデーションの概要を表 2.7.1-2 に示す。

表 2.7.1-2 ELISA（[redacted]）法に関するバリデーションの概要

<table>
<tr><td>報告書番号</td><td>VAL-0001, VAL-0001-A1, VAL-0001-A2, VAL-0001-A3</td></tr>
<tr><td>分析法</td><td>ELISA</td></tr>
<tr><td>被験物質 Batch 番号</td><td>GMP#1.1 DP, Batch: 724152（Genmab 社）</td></tr>
<tr><td>較正曲線</td><td>5 パラメータ対数ロジスティックモデル（5-PL）にてフィッティング</td></tr>
<tr><td>較正曲線範囲</td><td>アンカーポイントを 2 ng/mL 及び 150 ng/mL として，4 ng/mL～100 ng/mL</td></tr>
<tr><td>最小希釈倍率</td><td>1:50</td></tr>
<tr><td>定量下限濃度</td><td>200 ng/mL（LLOQ×MRD）</td></tr>
<tr><td>希釈線形性</td><td>標準曲線範囲</td></tr>
<tr><td>選択性</td><td>6 人中 6 人の個別試料（被験物質未添加）ですべて LLOQ（4 ng/mL）未満</td></tr>
<tr><td>特異性</td><td>検証していない</td></tr>
<tr><td>測定内の真度及び精度</td><td>
<table>
<tr><td>Target (ng/mL)</td><td>QC85
85</td><td>QC60
60</td><td>QC30
30</td><td>QC6
6</td></tr>
<tr><td>Mean</td><td>74.20</td><td>53.63</td><td>27.44</td><td>5.21</td></tr>
<tr><td>SD</td><td>5.47</td><td>2.76</td><td>2.08</td><td>0.59</td></tr>
<tr><td>%CV</td><td>7.4</td><td>5.1</td><td>7.6</td><td>11.2</td></tr>
<tr><td>%Recovery</td><td>87.3</td><td>89.4</td><td>91.5</td><td>86.9</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>測定間の真度及び精度</td><td>
<table>
<tr><td>Target (ng/mL)</td><td>QC85
85</td><td>QC60
60</td><td>QC30
30</td><td>QC6
6</td></tr>
<tr><td>Mean</td><td>73.93</td><td>56.24</td><td>29.19</td><td>5.77</td></tr>
<tr><td>SD</td><td>9.15</td><td>5.50</td><td>2.39</td><td>0.34</td></tr>
<tr><td>%CV</td><td>12.4</td><td>9.8</td><td>8.2</td><td>6.0</td></tr>
<tr><td>%Recovery</td><td>87.0</td><td>93.7</td><td>97.3</td><td>96.2</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>再現性</td><td>GEN501 試験で得られた検体を用いて検証</td></tr>
<tr><td>安定性</td><td>VAL-0001, VAL-0001-A2, VAL-0001-A3 に記載</td></tr>
</table>

CV=変動係数，ELISA=酵素免疫吸着測定法，LLOQ=定量下限，MRD=最小希釈倍率，QC=品質管理，
5-PL=5-パラメータ対数ロジスティック，SD=標準偏差，ULOQ=定量上限

2.7.1.1.1.2　ELISA（JRD）法

参考資料【5.3.1.4.2】

本 ELISA（JRD）法の詳細は，パーシャルバリデーション報告書［報告書番号 CP2014V-026 及び補遺（A1-A4）］に記載した。同補遺 A1 では分析法の再現性（MMY2002 試験で採取した試料の再測定）について，補遺 A2 ではヒト血清試料において最高濃度 12.50 mg/mL の daratumumab の定量を可能とするための，新たな試料希釈（1:125,000）の使用を裏付ける試験について，補遺 A3 では ELISA 法の許容基準の変更について，補遺 A4 では補遺 A1 の誤記訂正について，それぞれ追加報告した。

測定機関の移管に伴い，臨床試験で採取した試料及び daratumumab を添加した対照試料を用いて，両施設で同一 ELISA 法の性能比較（パーシャルバリデーション）を実施した。

GEN501 試験で本剤投与後に採取した試料合計 29 試料を両機関で分析したところ，29 試料中 27 試料（93%）で両施設間の実測値の差異が 3.40%～26.11%であり，事前に定義した基準（全試料の 67%相当の試料で両施設間の実測値の差異が 30%以下である）を満たす結果が得られた。また，被験物質を 15 種類の daratumumab 濃度（500 ng/mL～2 mg/mL）で添加した対照試料 2 セット（合計 30 試料）を両施設で分析したところ，30 試料中 25 試料（83.3%）で両施設間の実測値の差異が 0.14%～28.23%であり，事前に定義した基準（全試料の 67%相当の試料で両施設間の実測値の差異が 30%以下である）を満たす結果が得られた。

以上より，本 ELISA 法の [redacted] 社から JRD 社への測定機関の移管が良好に行われたことが確認された。

2.7.1.1.1.3　ECLIA（JRD）法

評価資料【5.3.1.4.3】

本 ECLIA（JRD）法の詳細は，バリデーション報告書（報告書番号 CP2015V-012）及び補遺（A1-A3）に記載した。同補遺 A1 では ELISA（[redacted]）法と ECLIA（JRD）法のクロスバリデーションについて，補遺 A2 では試料の-70ºC での 12 カ月間の長期保存安定性について，補遺 A3 では，MMY1001 試験で本剤投与後に採取した試料を用いた分析法の再現性について，それぞれ追加報告した。ECLIA（JRD）法に関するバリデーションの概要を表 2.7.1-3 に示す。

表 2.7.1-3 ECLIA（JRD）法に関するバリデーションの概要

<table>
<tr><td>報告書番号</td><td>CP2015V-012, CP2015V-012-A1, CP2015V-012-A2, CP2015V-012-A3</td></tr>
<tr><td>分析法</td><td>ECLIA</td></tr>
<tr><td>較正曲線</td><td>Watson LIMS™で重み $1/y^2$ を用いた 5-PL Marquardt 回帰モデルにてフィッティング</td></tr>
<tr><td>較正曲線範囲</td><td>アンカーポイントを 0.00167 µg/mL として，3.64500 µg/mL～0.00500 µg/mL</td></tr>
<tr><td>最小希釈倍率</td><td>1:40</td></tr>
<tr><td>定量下限濃度</td><td>1:40 希釈で，0.20000 µg/mL</td></tr>
<tr><td>選択性</td><td>健常者：10 人中 10 人の個別試料（被験物質未添加）ですべて LLOQ 未満
多発性骨髄腫患者：10 人中 8 人の個別試料（被験物質未添加）ですべて LLOQ 未満</td></tr>
<tr><td>最大許容希釈度</td><td>1:64,000（被験物質 2,700 µg/mL 添加試料の 1:40 希釈でフック効果なし）</td></tr>
<tr><td>特異性</td><td>• 200 及び 500 ng/mL でのポリクローナル抗 daratumumab 抗体の存在は MQC 濃度での daratumumab の回収率に影響しない。
• 200 及び 500 ng/mL でのポリクローナル抗 daratumumab 抗体の存在は LLOQ 濃度での daratumumab の回収率に影響しない。
• 200 及び 500 ng/mL でのモノクローナル抗ヒト Fc 抗体の存在は MQC 濃度及び LLOQ 濃度での daratumumab の回収率に影響しない。</td></tr>
<tr><td>真度及び精度</td><td>
<table>
<tr><th>Control (µg/mL)</th><th>Diluted Conc. (µg/mL)</th><th>Dilution</th><th>% Bias</th><th>Inter-assay % CV</th><th>% Total Error</th></tr>
<tr><td>ULOQ (145.80000)</td><td>3.64500</td><td>40</td><td>8.46</td><td>8.54</td><td>17.00</td></tr>
<tr><td>HQC (110.00000)</td><td>2.75000</td><td>40</td><td>10.64</td><td>5.64</td><td>16.28</td></tr>
<tr><td>MQC (10.00000)</td><td>0.25000</td><td>40</td><td>6.79</td><td>4.51</td><td>11.30</td></tr>
<tr><td>LQC (0.60000)</td><td>0.01500</td><td>40</td><td>3.33</td><td>5.63</td><td>8.96</td></tr>
<tr><td>LLOQ (0.20000)</td><td>0.00500</td><td>40</td><td>-2.00</td><td>6.47</td><td>8.47</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>バッチサイズ</td><td>6 プレート</td></tr>
<tr><td>堅牢性/頑健性</td><td>単一源のマスターミックス（1.5L）は 4ºC で 24 時間まで安定である。
マスターミックス溶液と QC 試料/標準曲線較正物質を添加後，このインキュベーション時間は最低 30 分から最高 60 分まで安定である。</td></tr>
<tr><td>アッセイ用 QC 試料の安定性</td><td>ヒト血清中の daratumumab：
凍結融解：8 回
室温：24 時間
4˚C：4 週間
-20˚C：3 カ月
-70˚C：1 年，継続中</td></tr>
<tr><td>96 ディープウェル（1mL）内での較正用物質及び QC 試料の安定性</td><td>ヒト血清中の daratumumab：
4˚C ：4 週間
-70°C：凍結融解：2 回</td></tr>
</table>

CV=変動係数，ECLIA= 電気化学発光免疫測定，HQC=高濃度 QC 試料， LQC=低濃度 QC 試料，
LLOQ=定量下限，MQC=中濃度 QC 試料，5-PL=5-パラメータ対数ロジスティック，ULOQ=定量上限

なお，QC 試料及び本剤投与後に採取した試料を用いて，ELISA（[redacted]）法と ECLIA（JRD）法のクロスバリデーションを行った。被験物質を定量下限と上限の範囲内の濃度で添加したヒト血清 30 試料，及び本剤投与後に採取した試料 30 試料をこれら 2 つの方法で分析したところ，ヒト血清中 daratumumab の分析に用いた ELISA（[redacted]）法及び ECLIA（JRD）法は同等と判断された（報告書番号 CP2015V-012-A1）。

2.7.1.1.2　抗 daratumumab 抗体の生体試料分析法

GEN501 試験におけるヒト血清中抗 daratumumab 抗体の分析には，[redacted] 社（[redacted]，英国）によって開発及びバリデートされたブリッジング ECLIA（[redacted]）法を用いた。MMY1001，MMY1002，MMY1005，MMY2002，MMY3003，MMY3004 及び GEN503 試験におけるヒト血清中抗 daratumumab 抗体の分析には，JRD 社で開発及びバリデートした第二のブリッジング ECLIA（JRD）法を用いた。2 種類のブリッジング ECLIA（[redacted] 及び JRD）法に関し，クロスバリデーションを行った。

MMY1001 及び MMY3003 試験におけるヒト血清中抗 daratumumab 中和抗体の分析には，JRD 社で開発及びバリデートした細胞ベースの結合アッセイ法を用いた。

2.7.1.1.2.1　ブリッジング ECLIA（[redacted]）法

参考資料【5.3.1.4.4】

本ブリッジング ECLIA（[redacted]）法の詳細は，バリデーション報告書（報告書番号 33199）に記載した。本法は，抗 daratumumab 抗体陽性の可能性があるヒト血清試料の同定に用いるスクリーニング，及びスクリーニングで抗 daratumumab 抗体陽性の疑いありと判定されたヒト血清試料の特異性評価から成る。

2.7.1.1.2.2　ブリッジング ECLIA（JRD）法

評価資料【5.3.1.4.5】

本ブリッジング ECLIA（JRD）法の詳細は，バリデーション報告書（報告書番号 CP2014V-052）に記載した。本法は，抗 daratumumab 抗体陽性の可能性があるヒト血清試料の同定に用いるスクリーニング，及びスクリーニングで抗 daratumumab 抗体陽性の疑いありと判定されたヒト血清試料の特異性評価から成る。なお，この特異性評価には，血清中可溶性 CD38 の干渉による偽陽性の可能性を除外するために，CD38 に対するブロッキング抗体を組み込むとともに，血清中の抗 daratumumab 抗体の量を推定するため段階的希釈法を用いた。ECLIA（JRD）法に関するバリデーションの概要を表 2.7.1-4 に示す。

表 2.7.1-4 ブリッジング ECLIA（JRD）法に関するバリデーションの概要

報告書番号	CP2014V-052
期間	2014 年 9 月 2 日～2014 年 10 月 6 日
分析法	ECLIA
液体取扱い操作	マニュアル
アッセイ結果の表示形式	ECL 単位
最低希釈度	1/20
繰返し測定	すべての対照及び試料で N=2
CV 基準	≤20.0%（すべての対照及び試料。以下に記載するものを除く）
感度	0.391 ng/mL（最大感度を示したヒト血清中抗 daratumumab 抗体濃度）
特異性	daratumumab は ADA 対照を競合的に阻害した。
選択性（回収率）	ヒト血清中の daratumumab 特異的 ADA に対して 54.8～107.9%
干渉	混在薬物の許容性 • ADA（2 ng/mL）：daratumumab 濃度 ≤ 31.250 µg/mL でも検出可能 • モノクローナル ADA（250 ng/mL）： daratumumab 濃度 ≤ 500 µg/mL でも検出可能 • 精製カニクイザルポリクローナル ADA（250 ng/mL）：daratumumab 濃度 = 250 µg/mL でも検出可能 • 無関係の ADA に対する耐性：無関係の ADA 100,000 ng/mL とのプレインキュベーションによるアッセイへの干渉は生じなかった。
対照試料に対する生体試料分析の許容基準	スクリーニング，抗体価測定，及び特異性評価法の一貫性対照試料（CC） • 希釈液 CC：≤110 ECL（シグナル平均値 < 83 ECL の場合 CV は不適） • 未曝露血清 CC：≤117 ECL（平均シグナル <83 ECL の場合 CV は不適） • 低濃度 ADA CC（nNHS 中抗 daratumumab 2 ng/mL）：ECL 214～503 • 高濃度 ADA CC（nNHS 中抗 daratumumab 20 ng/mL）：≥1,750 ECL 一貫性対照試料の許容基準は試薬及び装置性能の許容性のモニタリングに使用し，ADA の解釈のためのものではなかった。 特異性評価法の追加の対照試料 • 非阻害 ADA 特異性対照試料（nNHS 中抗 daratumumab 20 ng/mL）：≥1,750 ECL • 阻害 ADA 特異性対照試料（nNHS 中抗 daratumumab 20 ng/mL）：daratumumab とのインキュベーション後≥18.2%の阻害（シグナル平均値が<83 ECL の場合 CV は不適当） • 非阻害標的特異性対照試料（nNHS 中 CD38 5 µg/mL）：>117 ECL • 阻害標的特異性対照試料（nNHS 中 CD38 5 µg/mL）：マウス抗ヒト CD38 とのインキュベーション後≤117 ECL（シグナル平均値が<83 ECL の場合 CV は不適当）
カットポイント（正常，骨髄腫）	スクリーニング：≥83 ECL* 抗体価測定：≥136 ECL 特異性評価：試料は，以下の 3 条件をすべて満たした場合に抗 daratumumab 抗体陽性に分類される • 非阻害試料：≥83 ECL （daratumumab 非存在下） • 薬剤阻害試料：シグナルが≥18.2%阻害（daratumumab 存在下） • 標的阻害試料：≥83 ECL（マウス抗ヒト CD38 存在下） 注：試験相の生体試料分析においては，ECL シグナル>100,000 を示す試料を含むセクター内の試料で，シグナル平均値がスクリーニングカットポイント（83 ECL）を超えたものは再評価する必要がある。
希釈性	ADA の 2 倍希釈系列でシグナルが低下し，抗体価測定法の妥当性が認められた。
精度	スクリーニング： • アッセイ内 CV：低濃度 ADA 一貫性対照試料で 6.3% • アッセイ間 CV：低濃度 ADA 一貫性対照試料で 10.7% 特異性評価（%阻害）： • アッセイ間 CV：daratumumab により阻害した ADA 特異性対照試料で 0.9%
頑健性	試料の酸処理：60±20 分 希釈プレート（又は同等品）内でマスターミックスと混合した試料：60±10 分 アッセイウェル内でマスターミックスと混合した試料：120±15 分 プレートのブロッキング：室温で 60±20 分，又は 4°C で最長 7 日間 バッファー中のインキュベーション：0 分～最長 25 分 バッチサイズ：4 プレート以上（最終的に 384 ウェル分） プレートロット：Z0021000，Z0021012

試料安定性	凍結融解： • 4°C で一晩融解した場合は少なくとも凍結融解 5 回 • 37°C，5 分で溶解した場合は少なくとも凍結融解 1 回 保存： • -70°C，-20°C，4°C では少なくとも 28 日 • 25°C では少なくとも 2 日 • 希釈済みの一貫性対照試料又は試料では 4°C で少なくとも 14 日

ADA=抗薬物抗体，CC=一貫性対照試料，CV=変動係数，ECL=電気化学発光，ECLIA=電気化学発光免疫測定法，nNHS=未曝露正常ヒト血清

2.7.1.1.2.3　ブリッジング ECLIA（[redacted] 及び JRD）法の比較

参考資料【5.3.1.4.6】

抗 daratumumab 抗体検出用のブリッジング ECLIA（[redacted]）法（報告書番号 33199）及びブリッジング ECLIA（JRD）法（報告書番号 CP2014V-052）のクロスバリデーション及び精度比較を行った（報告書番号 CP2014V-065）。

クロスバリデーション実験は，ECLIA（JRD）法の薬剤及び標的に対する許容性が，それまでに用いられていた ECLIA（[redacted]）法と比較して優れていることを示すため，干渉し得るレベルの daratumumab，ADA，薬剤標的（CD38）をヒト血清試料中に混合することにより実施した。クロスバリデーション時のイムノアッセイバリデーションに関する勧告［FDA ガイダンス（2001）[1)]，欧州医薬品庁（EMA）ガイドライン（2007）[2)]，FDA ガイダンス（2009）[3)]，Shankar らの論文[4)]］を考慮した。

JRD 社で予め調製した mock 試料（n=18）を，[redacted] 社で ECLIA（[redacted]）法を用いて，また JRD 社で ECLIA（[redacted]）法を用いて評価した。18 試料中 14 試料は抗 daratumumab 抗体を含み，残りの 4 試料は抗 daratumumab 抗体なしに調製した。また，抗 daratumumab 抗体を含む 14 試料中 8 試料，及び抗 daratumumab 抗体を含まない 4 試料中 1 試料には daratumumab（1～100 µg/mL）を混在させるとともに，抗 daratumumab 抗体を含む 14 試料中 1 試料，及び抗 daratumumab 抗体を含まない 4 試料中 1 試料に可溶性 CD38（5 µg/mL）を添加した。2 施設の分析者は試料に対して盲検下で実験を行った。

ECLIA（[redacted]）法では，18 試料中 10 試料についてスクリーニングが行われた結果，7 試料が抗 daratumumab 抗体陽性の疑いあり（残り 3 試料は陰性）に分類され，さらにその 7 試料（実際には，うち 6 試料は抗 daratumumab 抗体を含む）について確認試験を行った結果，うち 4 試料を ADA 陽性と判定（うち 1 試料は誤判定）し，3 試料を ADA 陰性と判定（すべて誤判定）した。抗 daratumumab 抗体と daratumumab（1～100 µg/mL）を混在させた試料は，陽性の疑いありには分類されなかった（確認試験も行わなかった）。抗 daratumumab 抗体を含まず可溶性 CD38（5 µg/mL）を添加した試料は，誤って陽性の疑いありに分類され，確認試験の結果も誤って陽性と判定された。さらに，daratumumab（100 µg/mL），可溶性 CD38（5 µg/mL）及び抗 daratumumab 抗体（20 ng/mL）を含む試料は，確認試験の結果，誤って陰性と判定された。ECLIA（[redacted]）法で正確に判定されたのは 18 試料中 6 試料のみであった。

ECLIA（JRD）法では，スクリーニングの結果，18 試料中 14 試料が抗 daratumumab 抗体陽性の疑いあり（残り 4 試料は陰性）に分類され，さらにその 14 試料について特異性評価法を行った結果，うち 13 試料が抗 daratumumab 抗体陽性（残り 1 試料は陰性）と最終判定された。一方，スクリーニングで抗 daratumumab 抗体陰性に分類された 4 試料のうち，3 試料は正しく陰性に分

類され，残り 1 試料（抗体 0.5 ng/mL と daratumumab 10 μg/mL を含む）は誤って陰性に分類されたものであった。ECLIA（JRD）法で正確に判定されたのは 18 試料中 17 試料であった。

以上の結果から，新しく開発した ECLIA（JRD）法は旧来の ECLIA（[redacted]）法に比べてより正確な ADA 評価法であることが示された。

2.7.1.1.2.4　中和抗体検出のための細胞ベースの結合アッセイ

参考資料【5.3.1.4.7】

ヒト血清中抗 daratumumab 中和抗体（Nab）検出法は，MMY1001，MMY3003 の 2 試験（全試験をとおしてこの 2 試験のみ各 1 例の抗薬物抗体陽性例を認めた【CTD2.7.2.3.3】）でのみ用いた。これらのアッセイに関するガイダンス（FDA ガイダンス（2009）[3]，Gupta らの論文[5]）が制定する基準に従いバリデートした。本結合アッセイ法の詳細は，バリデーション報告書（報告書番号 CP2014V-049）に記載した。本結合アッセイ法に関するバリデーションの概要を表 2.7.1-5 に示す。

表 2.7.1-5 細胞ベースの結合アッセイのバリデーション

報告書番号	CP2014V-049
期間	2014 年 9 月 15 日～2014 年 10 月 28 日
分析法	NAb 検出のための細胞ベースの結合アッセイ法
アッセイ結果の表示形式	標準化対照より算出したアッセイシグナルの阻害率 阻害率（%）＝（1-試料の TRF 平均値 / 標準化対照の TRF 平均値）×100
最小希釈倍率	1:10 希釈
カットポイント	阻害率（%）≥30.26%の場合，試験試料が NAb 陽性であることを示す。
対照試料に対する生体試料分析及び測定間 CV の許容基準	アッセイ対照試料の許容範囲 • 高濃度一貫性陽性対照試料：阻害率（%）72.22%以上 83.65%以下 • 低濃度 一貫性陽性対照試料：阻害率（%）38.71%以上 67.25%以下 • 一貫性陰性対照試料：阻害率（%）-19.40%以上 18.29%以下 • 標準化対照：51,144 以上 131,006 TRF 単位以下 • バックグラウンド対照：96 以上 612 TRF 単位以下 繰り返し測定間 CV カットオフ：TRF 2000 超では 20%以下，TRF 2000 以下では 40%以下
感度	未希釈血清中での抗 daratumumab モノクローナル NAb 対照（Ms-anti-HuMax-CD38 5-3-9-4）の測定で 97.46 ng/mL
特異性	NAb アッセイで，他のモノクローナル抗体治療薬に特異的な 5 種類の ADA により陰性の結果を得た。
選択性	混在物質の許容性の限界：本法のカットポイントと daratumumab 希釈曲線に交差がないことから，本アッセイ法では，血清試料中の過剰な daratumumab によって偽陰性の結果が生じないことを示している。 薬剤干渉の限界：NAb アッセイで偽陽性を生じる遊離 daratumumab の最低濃度は，未希釈血清中で 673.31 ng/mL と推定される。 CD38 耐性の限界：本アッセイは，未希釈ヒト血清中で最高濃度 916.95 ng/mL の CD38 を許容できる。
精度	アッセイ内 CV： • 高濃度一貫性陽性対照試料で CV 平均値＝1.83% • 低濃度一貫性陽性対照試料で CV 平均値＝2.53% アッセイ間 CV: • 高濃度一貫性陽性対照試料で CV＝1.60% • 低濃度一貫性陽性対照試料で CV＝4.89%
頑健性	（1）異なるロットの重要試薬又は異なる Envision プレートリーダーを使用した場合にも本分析法の再現性が確認されている。 （2）許容されるインキュベーション時間の範囲は各ステップ以下のとおり。

	• 試験試料の酸処理（20 分～40 分） • Eu-daratumumab と試験試料の中和反応（50 分～70 分） • 中和した試料と Daudi 細胞の反応（50 分～70 分） • 処理した Daudi 細胞とエンハンスメント溶液の反応（10 分～20 分）
安定性	凍結融解安定性： • 新鮮な標品と比較して，凍結融解を行った一貫性陽性対照試料の回復率は 96.41%～108.79% －70°C での保存安定性（最長 28 日間） • 新鮮な標品と比較して，－70°C で保存した一貫性陽性対照試料の回復率は 97.00%～102.87% 4°C での保存安定性（最長 28 日間） • 新鮮な標品と比較して，4°C で保存した一貫性陽性対照試料の回復率は 96.46%～98.83%

ADA=抗薬物抗体，CV=変動係数，Eu=ユーロピウム標識，NAb=中和抗体，TRF=時間分解蛍光

2.7.1.1.3　併用療法に用いられる薬物の生体試料分析法

MMY1001 試験では，本剤の併用療法に用いられる薬物（サリドマイド，ポマリドミド，ボルテゾミブ）の血漿中 PK 評価を行った。いずれの併用薬も液体クロマトグラフィーータンデム質量分析（LC-MS/MS）法を用いて測定が行われ，複数の委託研究施設において生体試料分析法バリデーションに関する FDA ガイダンス（2001）[1)] 及び EMA ガイドライン（2011）[6)] に準じてバリデーションを実施し，すべての許容基準に適合した。

2.7.1.1.3.1　サリドマイド

参考資料【5.3.1.4.8】

[redacted]（[redacted]，米国）社によって開発及びバリデートされた LC-MS/MS 法を用いて，エチレンジアミン四酢酸二カリウム（K_2EDTA）加ヒト酸性化血漿中サリドマイド濃度を定量した。内部標準にサリドマイド-d4 を使用した。分析法の詳細はバリデーション報告書（報告書番号 [redacted]）に，継続溶液安定性試験，長期試料安定性試験，及び凍結融解安定性試験の結果は補遺 1（報告書番号 [redacted]）に記載した。

2.7.1.1.3.2　ポマリドミド

参考資料【5.3.1.4.9】

[redacted]社によって開発及びバリデートされた LC-MS/MS 法を用いて，K_2EDTA 加ヒト血漿中ポマリドミド濃度を定量した。内部標準にサリドマイド-d4 を使用した。分析法の詳細はバリデーション報告書（報告書番号 [redacted]）に，継続溶液安定性試験，長期試料安定性試験，及び凍結融解安定性試験の結果は補遺 1（報告書番号 [redacted]）に記載した。

2.7.1.1.3.3　ボルテゾミブ

参考資料【5.3.1.4.10】

[redacted]（[redacted], オランダ）社によって開発及びバリデートされた LC-MS/MS 法を用いて，エチレンジアミン四酢酸三カリウム（K_3EDTA）加ヒト血漿中ボルテゾミブ濃度を定量した。内部標準にボルテゾミブ-$^{13}C_9$ を使用した。分析法の詳細はバリデーション報告書（報告書番号[redacted]）に記載した。

2.7.1.2　個々の試験結果の要約

本剤は静脈用注射剤として投与するため，絶対的及び相対的バイオアベイラビリティ試験をはじめとする生物薬剤学試験は実施していない。

2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析

本剤の生物薬剤学試験及び関連する分析法の要約を以下に示す。

- 本剤は原薬のダラツムマブ（遺伝子組換え）を 20.0 mg/mL の濃度で含有する注射剤（5 mL 又は 20 mL）であり，生理食塩液で希釈後に静脈内持続投与する。
- 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質と見なされた【CTD2.3.S.2.6】。
- ヒト血清中 daratumumab 濃度の分析には，パーシャル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。

参考文献

1） Guidance for Industry, Bioanalytical Method Validation, U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research, Center for Veterinary Medicine (May 2001).

2） European Medicines Agency (EMA) guideline on immunogenicity assessment of biotechnology-derived therapeutic proteins.Doc. Ref.: EMEA/CHMP/BMWP/14327/2006 (December 2007).

3） Guidance for Industry, Assay Development for Immunogenicity Testing of Therapeutic Proteins, U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research, Center for Biologics Evaluation and Research (December 2009).

4） Shankar G, et al. Recommendations for the validation of immunoassays used for detection of host antibodies against biotechnology products. J Pharm Biomed Anal. 2008;48:1267-81.

5） Gupta S, et al. Recommendations for the validation of cell-based assays used for the detection of neutralizing antibody immune responses elicited against biological therapeutics, J Pharm Biomed Anal. 2011;55:878-88.

6） European Medicines Agency (EMA) guideline on bioanalytical method validation.Doc. Ref.: EMEA/CHMP/EWP/192217/2009 Rev. 1 Corr. 2**. (July 2011).

目次

2.7.2 臨床薬理試験 4
2.7.2.1 背景及び概観 4
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 6
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 36
2.7.2.4 特別な試験 58
2.7.2.5 全般的結論 58

略号一覧表

略号又は略称	名称及び内容
ADA	anti-drug antibody（抗ダラツムマブ抗体）
AE	adverse event（有害事象）
ALP	alkaline phosphatase（アルカリホスファターゼ）
ALT	alanine aminotransferase（アラニンアミノトランスフェラーゼ）
AST	aspartate aminotransferase（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ）
AUC_{inf}	area under the serum concentration-time curve from time zero to infinite time（0 時間から無限大時間までの血清中濃度－時間曲線下面積）
AUC_{last}	area under the serum concentration-time curve from time zero to the last quantifiable time（0 時間から最終定量可能時間までの血清中濃度－時間曲線下面積）
$AUC_{0\text{-}Xday}$	area under the serum concentration-time curve from day zero to day X（投与後 0 から第 X 日までの血清中濃度－時間曲線下面積）
C_{max}	maximum serum concentration（最高血清中濃度）
$C_{max,1st}$	end-of-infusion concentration after the first infusion（初回投与時の C_{max}）
$C_{pre\text{-}infusion,max}$	maximal pre-infusion concentration（投与前血清中濃度の最大値の推定値＝推定最大トラフ値）
$C_{post\text{-}infusion,max}$	maximal end-of-infusion concentration（投与終了時血清中濃度の最大値の推定値＝推定最大ピーク値）
C_{trough}	pre-dose concentration（投与前の血清中濃度トラフ値）
CI	confidence interval（信頼区間）
CL	Clearance（クリアランス）
CrCL	creatinine clearance（クレアチニン・クリアランス）
CV	coefficient of variation（変動係数）
DOR	duration of response（奏効持続期間）
ECG	electrocardiogram（心電図）
ECLIA	electrochemiluminescent immunoassay（電気化学発光免疫測定）
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group（米国東海岸がん臨床試験グループ）
EOI	end-of-infusion（投与終了時）
EOT	end-of treatment（最終投与）
E_{max}	maximum effect（最大効果）
FcRn	neonatal Fc receptor（胎児性 Fc 受容体）
h	hour(s)（時間）
hERG	human Ether-à-go-go-Related Gene（ヒト EAG 関連遺伝子）
IgG	immunoglobulin G（免疫グロブリン G）
IMiD	immunomodulatory agent（免疫調節薬）
IRR	infusion related reaction（インフュージョン・リアクション）
IV	intravenous（静脈内）
kDa	kiloDalton（キロダルトン）
mAb	monoclonal antibody（モノクローナル抗体）
MM	multiple myeloma（多発性骨髄腫）
MRPP	maximal reduction in paraprotein（M たんぱく最大低下量）
NCI	National Cancer Institute（米国立がん研究所）
NK	natural killer（ナチュラルキラー）
NONMEM®	nonlinear mixed effects modeling（非線形混合効果モデリング）
ORR	overall response rate（全奏効率）
OS	overall survival（全生存期間）
Pd	pomalidomide-dexamethasone（ポマリドミド-デキサメタゾン）

略号又は略称	名称及び内容
PD	pharmacodynamics（薬力学）
PFS	progression-free survival（無増悪生存期間）
PI	proteasome inhibitor（プロテアソーム阻害剤）
PPK	population pharmacokinetics（母集団薬物動態）
PS	performance status（パフォーマンス・ステータス）
Q	inter-compartmental clearance（コンパートメント間クリアランス）
QTcF	QT interval corrected using Fridericia's formula（Fridericia の補正式による補正 QT 間隔）
Rd	lenalidomide-dexamethasone（レナリドミド-デキサメタゾン）
SD	standard deviation（標準偏差）
$t_{1/2}$	terminal half-life（消失半減期）
TPMM	Type of myeloma（骨髄腫の型）
TTP	time to progression（無増悪期間）
TTR	time to response（奏効到達期間）
ULN	upper limit of normal（基準値上限）
V	volume of distribution （分布容積）
V_1	volume of distribution in central compartment（中央コンパートメントの分布容積）
V_2	volume of distribution in peripheral compartment（末梢コンパートメントの分布容積）
Vd	bortezomib-dexamethasone（ボルテゾミブ-デキサメタゾン）
V_{max}	maximum velocity of the saturable target-mediated drug disposition clearance process（可飽和標的介在性の薬物体内動態クリアランスプロセス最大速度）
VMP	bortezomib-melphalan-prednisone（ボルテゾミブ-メルファラン- prednisone）
VTd	bortezomib-thalidomide-dexamethasone（ボルテゾミブ-サリドマイド-デキサメタゾン）

2.7.2 臨床薬理試験

本項では，再発又は難治性の多発性骨髄腫（以下，MM）の成人被験者を対象に実施したダラツムマブ（以下，本剤）の臨床試験における血清中 daratumumab の薬物動態（PK），薬力学，母集団薬物動態（PPK）解析，曝露－応答（E-R）解析及び免疫原性の評価結果の要約を示す。

2.7.2.1 背景及び概観

本剤の原薬であるダラツムマブ（遺伝子組換え）は，CD38 を発現する悪性腫瘍細胞と高い親和性で結合するヒト免疫グロブリン G1 kappa（IgG1κ）モノクローナル抗体（mAb）であり，免疫介在性の各種作用機序（補体依存性細胞傷害，抗体依存性細胞傷害，抗体依存性細胞貪食），アポトーシス誘導，及び CD38 酵素活性の阻害を介して腫瘍細胞死を誘発する。

本剤の臨床試験として，単剤療法 3 試験（GEN501 試験，MMY1002 試験及び MMY2002 試験），他剤との併用療法 5 試験（GEN503 試験，MMY1001 試験，MMY1005 試験，MMY3003 試験，MMY3004 試験）が実施され，全 8 試験で本剤を単回及び反復静脈内投与したときの血清中 daratumumab の PK 及び免疫原性を評価した。測定法の詳細は【CTD 2.7.1.1】に示した。

なお，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）を用い 500～1,000 mL の希釈液として調製し，50～200 mL/h の投与速度（Infusion related reaction［IRR］が認められない場合に 1 時間ごとに 50 mL/h ずつ上昇可）で静脈内持続投与した。

臨床試験の一覧（PK 解析対象被験者数を含む）を表 2.7.2-1 に，臨床試験の概要及び PK 評価結果の要約を付録 1 表 2.7.2-15 に示す。

表 2.7.2-1 ダラツムマブの臨床試験一覧

試験番号及び添付資料番号	相	被験者集団	用量（投与被験者数）	PK 解析対象被験者数/投与被験者数
GEN501 【5.3.5.2.2-1】 【5.3.5.2.2-2】	I/II	再発又は難治性の MM 患者 （単剤療法・外国人）	Part 1： 0.005 mg/kg（1 例） 0.05 mg/kg（1 例） 0.1 mg/kg（6 例） 0.5 mg/kg（3 例） 1 mg/kg（6 例） 2 mg/kg（3 例） 4 mg/kg（3 例） 8 mg/kg（3 例） 16 mg/kg（3 例） 24 mg/kg（3 例） Part 2： 8 mg/kg（30 例） 16 mg/kg（42 例）	100/104 例
MMY1002 【5.3.5.2.3-1】	I	再発又は難治性の MM 患者 （単剤療法・日本人）	8 mg/kg（4 例） 16 mg/kg（5 例）	9/9 例
MMY2002 【5.3.5.2.1-1】 【5.3.5.2.1-2】	II	再発又は難治性の MM 患者 （単剤療法・外国人）	8 mg/kg（18 例） 16 mg/kg（106 例）	123/124 例
GEN503 【5.3.5.4.1-1】	I/II	再発又は難治性の MM 患者 （併用療法・外国人）	第 I 相部分： 2 mg/kg（3 例） 4 mg/kg（3 例） 8 mg/kg（4 例） 16 mg/kg（3 例） 第 II 相部分： 16 mg/kg（32 例）	45/45 例
MMY1001 【5.3.5.4.2-1】	Ib	MM 患者 （併用療法・外国人）	16 mg/kg（133 例）	128/133 例
MMY1005 【5.3.5.2.4-1】	Ib	再発又は難治性の MM 患者 （併用療法・日本人）	16 mg/kg（8 例）	8/8 例
MMY3003 【5.3.5.1.1-1】	III	再発又は難治性の MM 患者 （併用療法・日本人・外国人）	16 mg/kg（283 例）	282/283 例 （日本人 20 例）
MMY3004 【5.3.5.1.2-1】	III	再発又は難治性の MM 患者 （併用療法・外国人）	16 mg/kg（243 例）	225/243 例

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1 単剤療法

2.7.2.2.1.1 GEN501 試験（単剤療法，第 I/II 相試験，外国人）

評価資料【5.3.5.2.2-1】【5.3.5.2.2-2】

試験デザイン

2 レジメン以上の前治療歴を有する外国人 MM 患者 104 例を対象に，本剤を単剤療法にて規定の投与スケジュールで反復投与した際の血清中 daratumumab の PK を評価した。PK 解析対象被験者数は 100 例であった。

本治験は 2 つの Part から構成されており，Part 1 では本剤 0.005～24 mg/kg を用量漸増法により投与したときの PK を，Part 2 では本剤 8 mg/kg 及び 16 mg/kg を投与したときの PK を，それぞれ投与スケジュールの異なる複数のコホートで評価した。

1) GEN501 試験・Part 1

用量・投与スケジュール

Part 1 は本剤 0.005，0.05，0.10，0.50，1，2，4，8，16 及び 24 mg/kg 群の合計 10 段階の用量レベルから成り，各コホートで本剤を単剤療法にて合計 7 回反復静脈内投与した。本剤を初回投与後 3 週間ウォッシュアウトし，Week 3（Day 22）から Week 8（Day 57）までは 1 週間隔で 6 回投与した。合計 32 例が初回投与を，16 例が最終投与を受けた。なお，IRR の低減化を目的として，初回投与前日の Day 0 及び 2 回目投与前日の Day 21 に 本剤の計画投与量の 10 分の 1 の用量（最大 10 mg）を前投与した。Part 1 は全コホートで第 I/II 相試験用製剤（【CTD 2.7.1.1】参照）を使用した。

薬物動態の結果

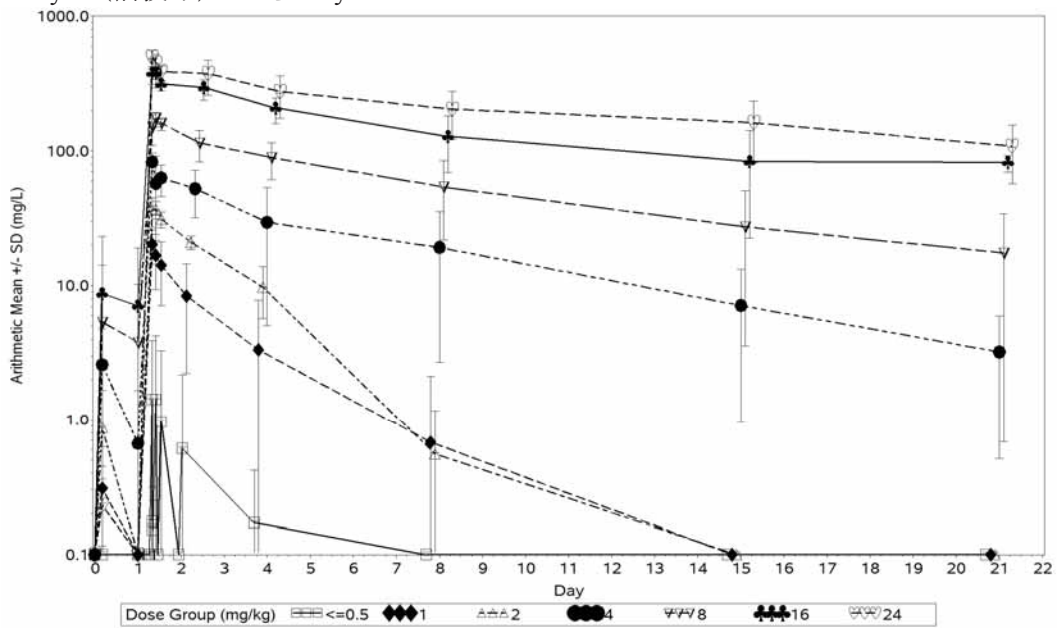
本剤 0.005～24 mg/kg を反復投与したときの血清中 daratumumab 濃度推移を図 2.7.2-1（上図：Day 0 から Day 21，下図：Day 22 から Day 196）に示す。初回投与（Day 1）時の血清中 daratumumab の薬物動態パラメータを表 2.7.2-2 に，1 週間隔最終（7 回目，Day 57）投与時のパラメータを表 2.7.2-3 に示す。

本剤 1 mg/kg 以上の用量で，初回投与時の平均最高血清中濃度（C_{max}）はほぼ用量に比例して増加し，1 週間隔最終投与時の平均 C_{max} は用量比例性を上回る増加を示した。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，初回投与時及び 1 週間隔最終投与時とも用量比を上回る増加を示した。

本剤の推奨用量である 16 mg/kg 群の C_{max}（平均値±SD）は，初回投与時に 405.75 ± 72.50 μg/mL，1 週間隔最終投与時に 993.65 ± 127.04 μg/mL であった。16 mg/kg 群の AUC_{inf}（平均値±SD）は，初回投与時に 56,893.56 ± 22,030.42 μg·h/mL，1 週間隔最終投与時に 371,159.32 μg·h/L（1 例のみ算出）

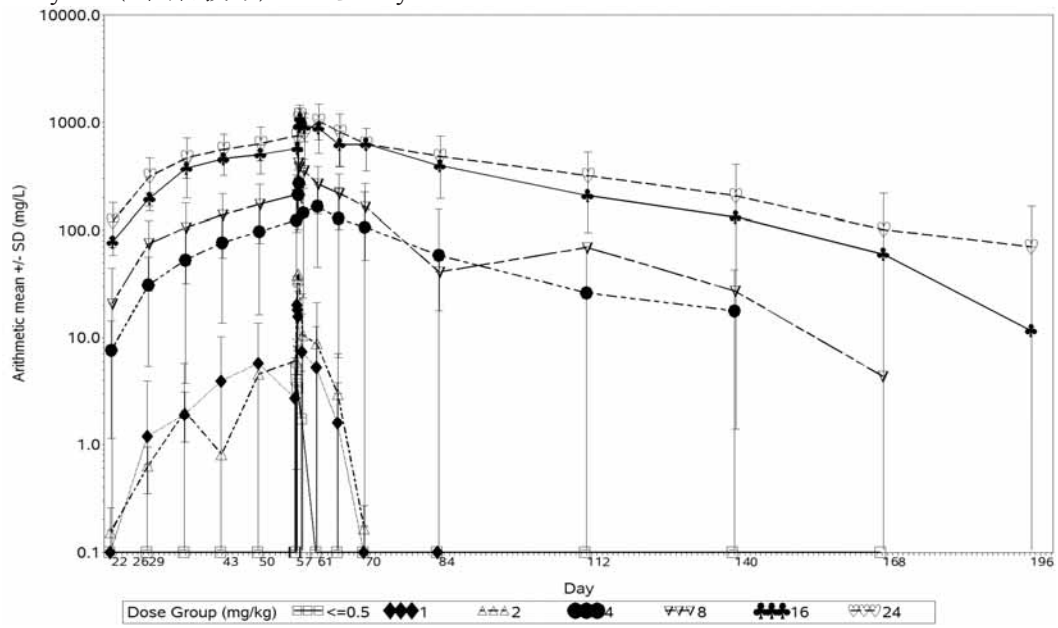
であった。消失半減期（$t_{1/2}$）は用量増加に伴い延長した。16 mg/kg 群の平均 $t_{1/2}$ は，初回投与時に 109.90 時間（4.6 日，3 例），1 週間隔最終投与時に 215.33 時間（9.0 日，1 例）であった。平均クリアランス（CL）は用量増加又は反復投与に伴い低下したことから，daratumumab の消失は非線形性であることが示された。平均分布容積（V）は，初回投与時に 38.24～58.94 mL/kg，1 週間隔最終投与時に 31.90～104.77 mL/kg の範囲であったことから，本薬は主に血液中に分布し，血管外組織への分布は少ないものと考えられた。

上図：Day 0（前投与）*から Day 21 まで



*初回投与前日（Day 0）に IRR の低減化を目的として本剤の計画投与量の 10 分の 1 の用量（最大 10 mg）を前投与した。
注：最小用量グループ（≤0.5 mg/kg）は，0.005，0.05，0.10 及び 0.50 mg/kg 群を併合した。
参照元：添付資料【5.3.5.2.2-1】GEN501/CSR，Figure 6

下図：Day 22（2 回目投与）*から Day 196 まで



*2 回目投与前日の Day 21 に IRR の低減化を目的として本剤の計画投与量の 10 分の 1 の用量（最大 10 mg）を前投与した。
注：最小用量グループ（≤0.5 mg/kg）は，0.005，0.05，0.1 及び 0.5 mg/kg 群を併合した。
参照元：添付資料【5.3.5.2.2-1】GEN501/CSR，Figure 6

図 2.7.2-1 本剤 24 mg/kg までの各用量を反復投与したときの血清中 daratumumab 濃度推移（平均値±SD）上図：Day 0～21，下図：Day 22～Day 196，PK 解析対象集団（GEN501 試験・Part 1）

表 2.7.2-2 本剤 0.1～24 mg/kg 初回投与時の血清中 daratumumab の PK パラメータ：
PK 解析対象集団（GEN501 試験・Part 1）

	0.1 mg/kg N = 6	0.5 mg/kg N = 3	1 mg/kg N = 6	2 mg/kg N = 3	4 mg/kg N = 3	8 mg/kg N = 3	16 mg/kg N = 3	24 mg/kg N = 3
C_{max} (μg/mL)								
n	6	3	6	3	3	3	3	3
Mean	0.297	4.764	20.279	38.139	83.403	153.611	405.754	500.104
SD	0.2721	3.6521	5.8662	7.3573	15.9857	40.8315	72.5004	80.4271
CV (%)	91.7	76.7	28.9	19.3	19.2	26.6	17.9	16.1
$AUC_{(0\text{-}inf)}$ (μg·h/mL)								
n	0	1	5	3	3	3	3	3
Mean		313.276	977.236	1927.138	10062.880	27916.416	56893.559	97175.647
SD			758.0958	373.2869	6886.0158	16155.6804	22030.4204	39899.8745
CV (%)			77.6	19.4	68.4	57.9	38.7	41.1
$AUC_{(0\text{-}7day)}$ (μg·h/mL)								
n	1	3	6	3	3	3	3	3
Mean	6.482	118.694	762.755	1936.018	6354.139	14899.574	35613.298	47678.061
SD		161.1607	656.7838	302.4440	3400.8875	5256.1083	7686.8697	14396.5478
CV (%)		135.8	86.1	15.6	53.5	35.3	21.6	30.2
$t_{1/2}$ (h)								
n	0	1	5	3	3	3	3	3
Mean		20.011	28.273	25.615	91.492	131.776	109.900	154.651
SD			17.8534	5.6050	59.8914	68.1924	42.0480	36.4843
CV (%)			63.1	21.9	65.5	51.7	38.3	23.6
CL (mL/h/kg)								
n	0	1	5	3	3	3	3	3
Mean		1.596	1.500	1.064	0.726	0.404	0.315	0.287
SD			0.9601	0.2034	0.7459	0.3139	0.1336	0.1487
CV (%)			64.0	19.1	102.7	77.7	42.4	51.7
V (mL/kg)								
n	0	1	5	3	3	3	3	3
Mean		46.077	44.659	38.240	54.257	56.827	45.220	58.940
SD			5.7036	1.0545	4.0001	6.2621	5.9543	14.1501
CV (%)			12.8	2.8	7.4	11.0	13.2	24.0

注：0.005 及び 0.05 mg/kg 群（各 n=1）の血清中濃度はすべての時点で定量下限値未満であったため PK パラメータを算出しなかった。
参照元：添付資料【5.3.5.2.2-1】GEN501/CSR，Table 18

表 2.7.2-3 本剤 0.1～24 mg/kg 1 週間隔最終（7 回目，Day 57）投与時の血清中 daratumumab の PK パラメータ：
PK 解析対象集団（GEN501 試験・Part 1）

	0.1 mg/kg N = 6	0.5 mg/kg N = 3	1 mg/kg N = 6	2 mg/kg N = 3	4 mg/kg N = 3	8 mg/kg N = 3	16 mg/kg N = 3	24 mg/kg N = 3
C_{trough} (μg/mL)								
N	1	3	2	1	2	3	2	2
Mean	0.000	0.000	2.679	6.083	123.293	213.853	574.962	753.943
SD		0.0000	3.7880		86.0259	117.2155	94.6109	387.2286
CV (%)			141.4		69.8	54.8	16.5	51.4
C_{max} (μg/mL)								
N	1	3	2	1	2	3	2	2
Mean	0.000	6.759	20.235	39.279	218.496	426.615	993.648	1163.338
SD		3.7585	11.9084		101.2563	176.5507	127.0395	333.9474
CV (%)		55.6	58.9		46.3	41.4	12.8	28.7
$AUC_{(0\text{-}inf)}$ (μg·h/mL)								
N	0	3	2	1	2	2	1	2
Mean		179.660	1345.216	4231.701	138149.094	186611.920	371159.322	1018233.501
SD		220.7550	1620.2447		163369.9648	90617.6371		1029108.3627
CV (%)		122.9	120.4		118.3	48.6		101.1
$AUC_{(0\text{-}8day)}$ (μg·h/mL)*								
N	0	3	2	1	2	2	1	2
Mean		253.782	1226.337	3596.853	30832.564	66765.805	171652.702	185591.882
SD		338.7561	1394.0483		20789.3243	12571.4743		88439.3124
CV (%)		133.5	113.7		67.4	18.8		47.7
$t_{1/2}$ (h)								
N	0	3	2	1	2	2	1	2
Mean		12.682	35.684	72.140	396.487	289.499	215.329	586.564
SD		12.3041	37.5450		408.0819	121.8816		486.8880
CV (%)		97.0	105.2		102.9	42.1		83.0
CL (mL/h/kg)								
N	0	3	2	1	2	3	1	2
Mean		6.715	2.315	0.586	0.183	0.189	0.104	0.162
SD		6.1807	2.6047		0.1182	0.0946		0.0756
CV (%)		92.0	112.5		64.7	50.0		46.5
V (mL/kg)								
N	0	0	1	1	2	2	1	2
Mean			40.814	58.434	67.374	53.592	31.902	104.767
SD					40.1334	12.3612		43.6716
CV (%)					59.6	23.1		41.7

注：0.005 及び 0.05 mg/kg 群（各 n=1）の血清中濃度はすべての時点で定量下限値未満であったため PK パラメータを算出しなかった。
*$AUC_{(0\text{-}8day)}$：投与から 8 日までの AUC（1 週間隔最終投与 8 日後に血液採取した）
参照元：添付資料【5.3.5.2.2-1】GEN501/CSR，Table 19

2) GEN501 試験・Part 2

用量・投与スケジュール

Part 2 は，本剤 8 mg/kg 群の 3 コホート（コホート A，B 及び C）と本剤 16 mg/kg 群の 2 コホート（コホート D 及び E）の合計 5 コホートで構成された。Part 2 はコホート E でのみ第 III 相試験用製剤（【2.7.1.1】参照）を使用し，それ以外のコホートでは Part 1 同様に第 I/II 相試験用製剤を使用した。

コホート A，B，C では，本剤 8 mg/kg を 1 週間隔で 8 週，続いて 2 週間隔で 16 週，それ以降は 4 週間隔で静脈内投与した。合計 30 例（コホート A：16 例，B：8 例，C：6 例）が本剤 8 mg/kg の投与を受け，1 被験者あたりの投与回数（中央値）は 10.5 回（1～26 回）であった。初回投与前日の本剤の前投与（10 mg）の有無（A，B：あり，C：なし），初回投与時に本剤を希釈する生理食塩液量（A，B：500 mL，C：1,000 mL），及び初回投与時の静脈内持続投与時間（A：4 時間，B，C：6 時間）がコホート A，B，C でそれぞれ異なった。

コホート D（第 I/II 相試験用製剤を使用），E（第 III 相試験用製剤を使用）では，本剤 16 mg/kg を初回投与後 3 週間ウォッシュアウトし，2 回目投与（Day 22）から 1 週間隔で 7 週，続いて 2 週間隔で 14 週，それ以降は 4 週間隔で投与した。合計 42 例（コホート D：20 例，E：22 例）が本剤 16 mg/kg の投与を受け，1 被験者あたりの投与回数（中央値）は 13.5 回（1～24 回）であった。コホート D 及び E では，いずれも初回投与前日の前投与はなく，初回投与時に本剤を希釈する生理食塩水量は 1,000 mL，初回投与時の静脈内持続投与時間は 6 時間であった。

薬物動態の結果

本剤 8 mg/kg（コホート A，B 及び C 併合）及び 16 mg/kg（コホート D 及び E 併合）初回投与時の血清中 daratumumab の PK パラメータを表 2.7.2-4 に示す。

16 mg/kg 群（コホート併合）の初回投与時の平均 C_{max} は 8 mg/kg 群（コホート併合）の約 2.0 倍高値を示し，16 mg/kg 群の 1 週間隔最終投与時の平均 C_{max} は初回投与時の平均 C_{max} の約 1.8～3.5 倍高値を示した。16 mg/kg 群において，$t_{1/2}$（平均値±SD）は，初回投与時に 216.06 ± 104.04 h（9.0 ± 4.3 日），最終投与時に 255.29 ± 216.47 h（10.6 ± 9.0 日）であり，CL（平均値±SD）は初回投与時に 0.42 ± 0.42 mL/h/kg，最終投与時に 0.30 ± 0.12 mL/h/kg であった（【5.3.5.2.2-1】GEN501/CSR，Table 53, 54）。

表 2.7.2-4 本剤 8 及び 16 mg/kg 初回投与時の血清中 daratumumab の PK パラメータ：PK 解析対象集団（GEN501 試験・Part 2）

		8 mg/kg (N=30)	16 mg/kg (N=42)
C_{max}, μg/mL			
	N	28	40
	Mean (SD)	133.54 (32.454)	263.41 (91.999)
	CV%	24.3%	34.9%
$AUC_{0\text{-}7day}$, μg·h/mL			
	N	0	20
	Mean (SD)	NA	25123.33 (10851.534)
	CV%		43.2%
$t_{1/2}$, h			
	N	0	19
	Mean (SD)	NA	216.06 (104.036)
	CV%		48.2%
CL, mL/h/kg			
	N	0	19
	Mean (SD)	NA	0.42 (0.424)
	CV%		100.6%
V, mL/kg			
	N	0	19
	Mean (SD)	NA	90.19 (43.397)
	CV%		48.1%

$AUC_{0\text{-}7day}$=0 から 7 日までの濃度－時間曲線下面積，C_{max}=最高血清中濃度，CL=クリアランス，NA=該当なし，$t_{1/2}$=消失半減期，V=分布容積
注：$AUC_{0\text{-}7day}$，$t_{1/2}$，CL 及び V はコホート E（16 mg/kg）のみ算出した。
参照元：添付資料【5.3.5.2.2-1】GEN501/CSR，Table 53

2.7.2.2.1.2 MMY1002 試験（単剤療法，第 I 相試験，日本人）

評価資料【5.3.5.2.3-1】

試験デザイン

日本人の再発又は難治性の MM 患者 9 例を対象に，本剤を単剤療法にて規定の投与スケジュールで反復投与した際の血清中 daratumumab の PK を評価した。PK 解析対象被験者数は 9 例であった。

用量・投与スケジュール

本試験では，本剤 8 mg/kg（4 例）及び 16 mg/kg（5 例）を Week 0（Day 1）に初回投与後 21 日間ウォッシュアウトし，Week 3（Day 22）の 2 回目から Week 8（Day 57）の 7 回目までは 1 週間隔，Week 10 から Week 24（サイクル 1 から 4）までは 2 週間隔（計 8 回），Week 26（サイクル 5）以降は 4 週間隔で投与し，血清中 daratumumab の PK を評価した（1 サイクルは 4 週間）。

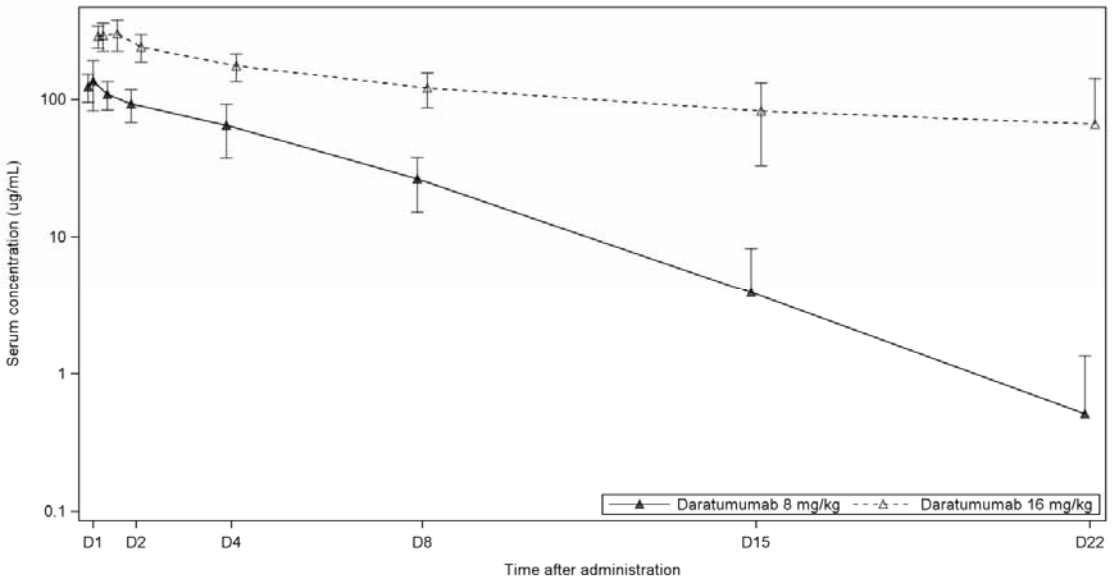
薬物動態の結果

本剤 8 mg/kg 及び 16 mg/kg を反復投与したときの血清中 daratumumab 濃度推移を図 2.7.2-2（上図：Day 0 から Day 22，下図：Day 29 からサイクル 9 Day 1）に示す。初回及び 1 週間隔最終（7 回目，Day 57）投与時の薬物動態パラメータを表 2.7.2-5 に示す。

本剤 16 mg/kg 初回投与時の平均 C_{max} 及び平均 AUC_{last} は，8 mg/kg 投与時に比べてそれぞれ約 2.3 倍及び約 4.2 倍高値を示した。用量増加に伴い平均 $t_{1/2}$ は延長し（8 mg/kg：68 時間，16 mg/kg：407 時間），平均 CL は低下した（8 mg/kg：0.68 mL/h/kg，16 mg/kg：0.25 mL/h/kg）が，平均 V はほぼ同様の値を示した（8 mg/kg：64.9 mL/kg，16 mg/kg：71.7 mL/kg）。

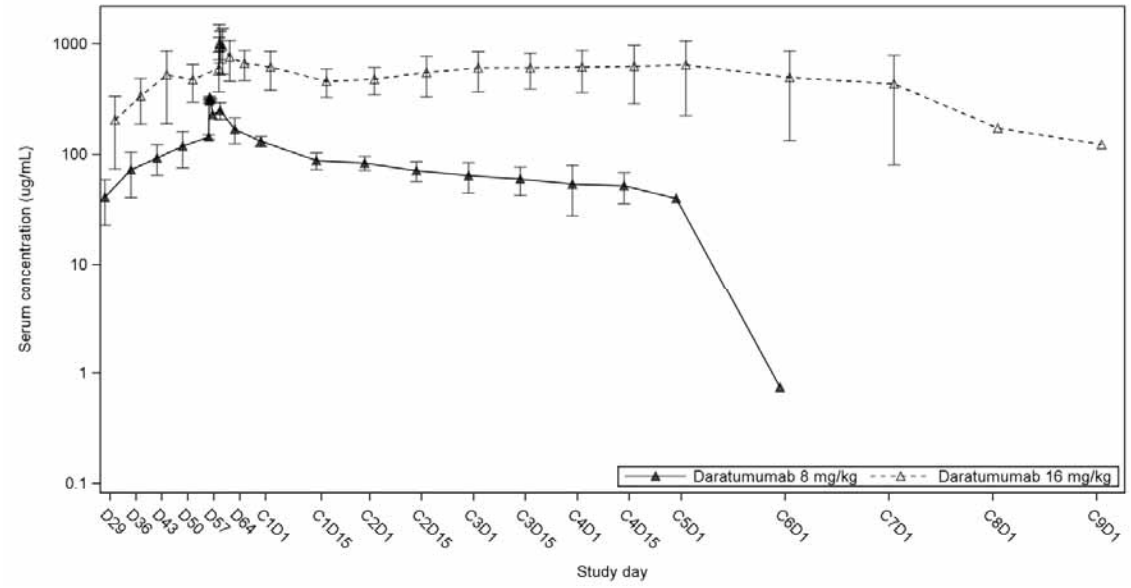
本剤 16 mg/kg 群の初回投与時の平均 C_{max} は 320.833 µg/mL，1 週間隔最終投与前の平均トラフ値（C_{trough}）は 601.366 µg/mL，投与後の平均 C_{max} は 1094.029 µg/mL（初回投与時の C_{max} の約 3.4 倍高値）であり，1 週間隔投与に伴い累積がみられたが，その後，2 週又は 4 週間隔投与への移行に伴い平均トラフ値は全般的に緩やかに下降した。

上図：サイクル 1 Day 1（初回投与）から Day 22（2 回目投与前）まで



参照元：添付資料【5.3.5.2.3-1】MMY1002/CSR，Figure 2

下図：サイクル 1 Day 29（3 回目投与前）からサイクル 9 Day 1 まで



注：本剤 8 及び 16 mg/kg を 1 週間隔（上図に引き続き Day 29，3 回目～Day 57，7 回目），続いて 2 週間隔（サイクル 1 Day 1，1 回目～サイクル 4 Day15，8 回目），それ以降は 4 週間隔（サイクル 5 Day 1，1 回目～サイクル 9 Day 1，5 回目）で投与した。
参照元：添付資料【5.3.5.2.3-1】MMY1002/CSR，Figure 3

図 2.7.2-2 本剤 8 及び 16 mg/kg を反復投与したときの血清中 daratumumab 濃度推移（平均値±SD）上図：サイクル 1 Day 1～22，下図：サイクル 1 Day 29～サイクル 9 Day 1，PK 解析対象集団（MMY1002 試験）

表 2.7.2-5 本剤 8 及び 16 mg/kg の初回及び 1 週間隔最終（7 回目，Day 57）投与時の血清中 daratumumab の PK パラメータ：PK 解析対象集団（MMY1002 試験）

	8 mg/kg	16 mg/kg
Analysis set: PK Analysis Population	4	5
Day 1 (First full infusion)		
Subjects evaluable for daratumumab PK[a]		
AUC_{inf} (h*ug/mL)		
N	4	5
Mean (SD)	13370.185 (4547.1202)	122203.392 (143036.7070)
CV%	34.0	117.0
$AUC_{0\text{-}7\ day}$ (h*ug/mL)		
N	4	5
Mean (SD)	10156.131 (2989.2109)	28896.599 (6903.2039)
CV%	29.4	23.9
AUC_{last} (h*ug/mL)		
N	4	5
Mean (SD)	12689.824 (4899.8756)	53598.251 (24038.1580)
CV%	38.6	44.8
CL (mL/h/kg)		
N	4	5
Mean (SD)	0.678 (0.3129)	0.247 (0.1407)
CV%	46.2	57.0
C_{max} (ug/mL)		
N	4	5
Mean (SD)	140.426 (52.1470)	320.833 (72.6903)
CV%	37.1	22.7
$t_{1/2}$ (h)		
N	4	5
Mean (SD)	68.163 (14.8943)	407.379 (514.7832)
CV%	21.9	126.4
T_{max} (h)		
N	4	5
Mean (SD)	10.608 (1.5183)	9.638 (0.9265)
CV%	14.3	9.6
V (mL/kg)		
N	4	5
Mean (SD)	64.895 (26.0762)	71.739 (18.1397)
CV%	40.2	25.3
Day 57 (7th full infusion)		
Subjects evaluable for daratumumab PK[a]		
$AUC_{0\text{-}7\ day}$ (h*ug/mL)		
N	2	3
Mean (SD)	36752.963 (NC)	125836.367 (37081.6635)
CV%	NC	29.5
C_{max} (ug/mL)		
N	2	3
Mean (SD)	350.324 (NC)	1094.029 (398.6604)
CV%	NC	36.4
C_{trough} (ug/mL)		
N	3	3
Mean (SD)	137.759 (10.5246)	601.366 (235.6718)
CV%	7.6	39.2
T_{max} (h)		
N	2	3
Mean (SD)	14.004 (NC)	6.064 (2.3070)
CV%	NC	38.0

N=被験者数, NC=算出不可
[a] 投与後 1 時点以上で血清中濃度が検出された被験者を評価可能例とした。
参照元：添付資料【5.3.5.2.3-1】MMY1002/CSR，Table 17

2.7.2.2.1.3 MMY2002 試験（単剤療法，第 II 相試験，外国人）

評価資料【5.3.5.2.1-1】【5.3.5.2.1-2】

試験デザイン

3 レジメン以上の前治療歴［プロテアソーム阻害剤（PI）及び免疫調節薬（IMiD）を含む］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外国人 MM 患者 124 例を対象に，本剤を単剤療法にて規定の投与スケジュールで反復投与した際の血清中 daratumumab の PK を評価した。PK 解析対象被験者数は 123 例であった。

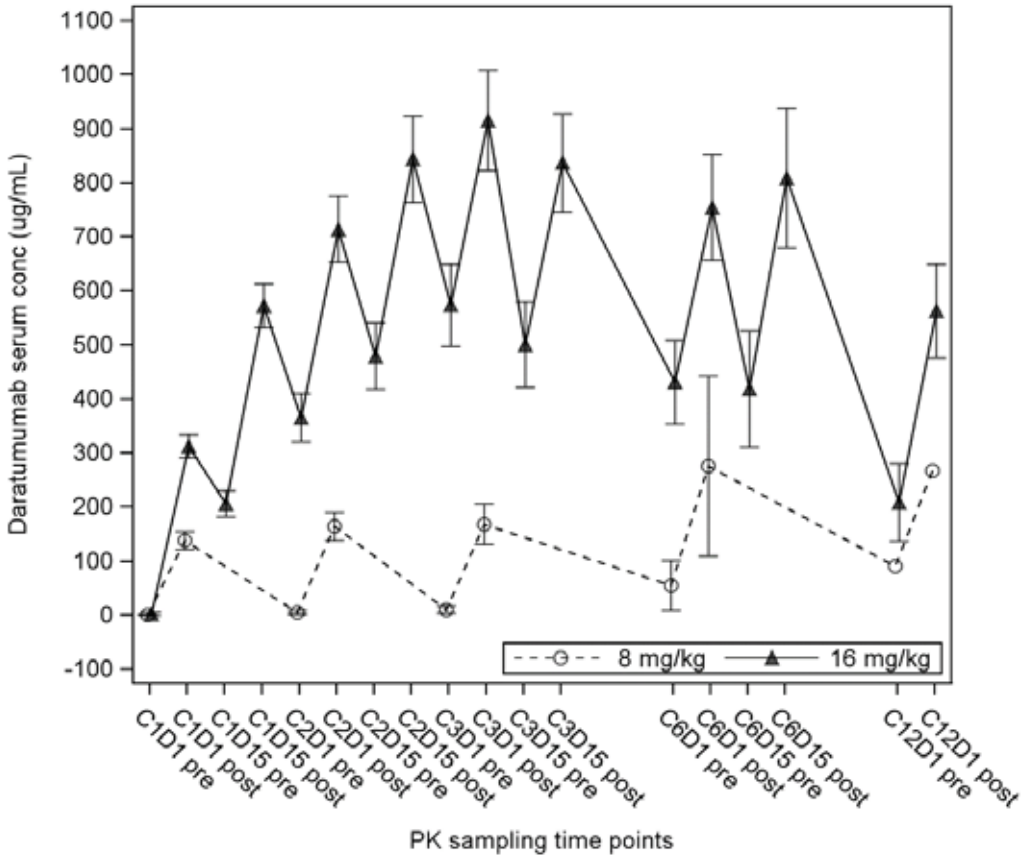
本治験は 2 つの部分から構成されており，第 I 相部分の目的は本剤の投与スケジュールを選定すること，第 II 相部分の目的は第 I 相部分で選定された投与スケジュールでの本剤の PK，薬力学，有効性及び安全性を検討することであった。なお，第 I 相部分では第 I/II 相試験用製剤を使用し，第 II 相部分では第 III 相試験用製剤を使用した。

用量・投与スケジュール

本剤 8 mg/kg 群は第 I 相部分でのみ検討し，初回投与から最終投与まで 4 週間隔で投与した。一方，本剤 16 mg/kg 群は第 I 相及び第 II 相部分の両方で検討し，いずれもサイクル 1～2 は 1 週間隔（各 Day 1，8，15 及び 22），サイクル 3～6 は 2 週間隔（各 Day 1 及び 15），サイクル 7 以降は 4 週間隔（各 Day 1）で静脈内投与した（1 サイクルは 4 週間）。16 mg/kg 群の投与サイクル数の中央値は 4 サイクルであり，6 サイクル以上の投与を受けた被験者の割合は 38%であった。

薬物動態の結果

投与被験者数は 106 例（8 mg/kg 群 18 例及び 16 mg/kg 群）に対し，PK 解析対象被験者数は 123 例（8 mg/kg 群 18 例，16 mg/kg 群 105 例）であった。本剤 8 mg/kg 及び 16 mg/kg を反復投与したときの血清中濃度（投与前及び投与終了時）の推移を図 2.7.2-3 に示す。



C =サイクル，D =日，Pre =投与前，Post =投与終了後
注：16 mg/kg 群：1 週間隔で 8 週，続いて 2 週間隔で 16 週，それ以降は 4 週間隔
8 mg/kg 群：初回投与から最終投与まで 4 週間隔
参照元：添付資料【5.3.5.2.1-1】MMY2002/CSR，Figure 16

図 2.7.2-3 本剤 8 mg/kg 及び 16 mg/kg を反復投与したときの血清中 daratumumab 濃度推移（投与前及び投与終了時，平均値±95%信頼区間）：PK 解析対象集団（MMY2002 試験）

本剤 16 mg/kg 初回投与時の C_{max} は，8 mg/kg 投与時に比べて約 2.3 倍高値（8 mg/kg 群：137.55 µg/mL，16 mg/kg：312.54 µg/mL）であり，ほぼ用量に比例して増加した。また，本剤 16 mg/kg の平均血清中濃度（平均値± SD）は，2 週間隔投与移行日［1 週間隔最終（8 回目）投与から 1 週間後，サイクル 3 Day 1］の投与前に 573.49 ± 331.49 µg/mL，投与終了時に 914.86 ± 410.34 µg/mL（初回投与時の C_{max} の約 2.9 倍高値）であり，1 週間隔での反復投与に伴い累積がみられた。2 週間隔に投与間隔を延長したサイクル 3 以降，血清中濃度は緩やかに下降し始めたが，2 週間隔投与期間中（サイクル 3 ～6），投与前のトラフ値の平均値は 400 µg/mL 以上を維持した。4 週間隔最終投与終了後 8 週時点の血清中濃度は，8 mg/kg 群では定量下限値未満であったのに対して，16 mg/kg 群ではほとんどの被験者で検出可能であった（【5.3.5.2.1-1】MMY2002/CSR）。

2.7.2.2.2 併用療法

2.7.2.2.2.1 GEN503 試験（併用療法，第 I/II 相試験，外国人）

参考資料【5.3.5.4.1-1】

試験デザイン

外国人の再発又は難治性の MM 患者 45 例（第 I 相部分：13 例，第 II 相部分：32 例）を対象に，本剤（8 mg/kg 及び 16 mg/kg）をレナリドミド及びデキサメタゾンと併用下で反復投与した際の血清中 daratumumab の PK を評価した。PK 解析対象被験者数は 45 例（第 I 相部分：13 例，第 II 相部分：32 例）であった。

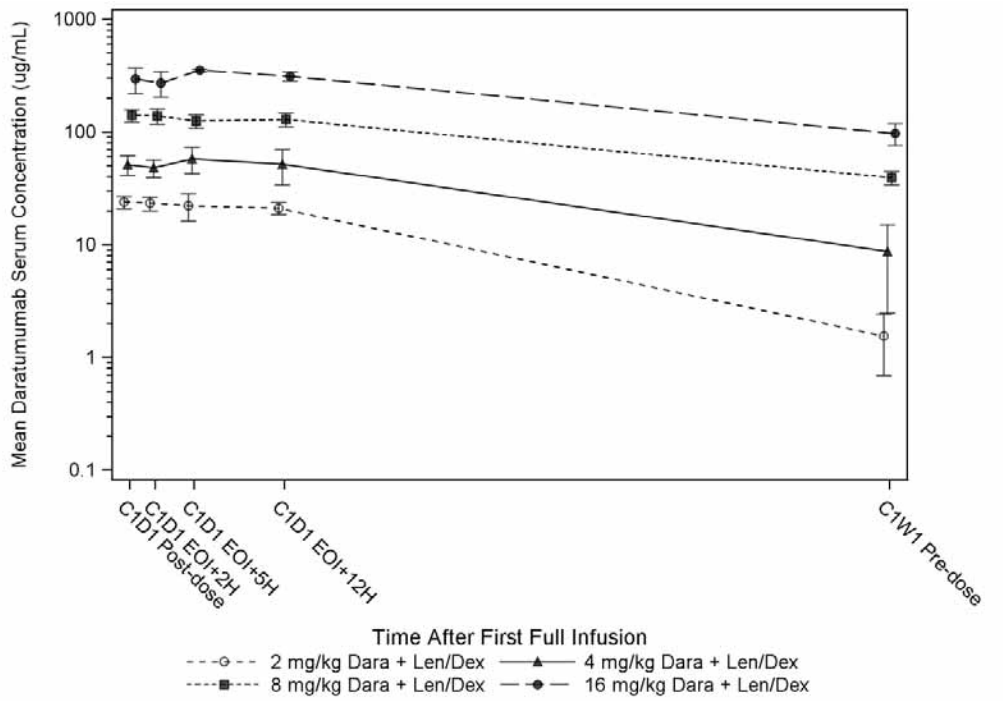
用量・投与スケジュール

本治験は第 I 相部分及び第 II 相部分の 2 つの部分から構成されている。第 I 相部分では，本剤 2，4，8 及び 16 mg/kg を用量漸増法により反復静脈内投与し，第 II 相部分の用量を選択し，第 II 相部分では第 I 相部分で選択された本剤 16 mg/kg を反復静脈内投与した。第 I 及び第 II 相部分とも 28 日（4 週）を 1 サイクルとし，本剤をサイクル 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）で投与した。なお，第 I 相部分のみ，IRR の低減化を目的として，初回投与前日に本剤の計画投与量の 10 分の 1 の用量（最大 10 mg）を前投与した。

併用療法として，各サイクルの Day 1～21 にレナリドミド（25 mg）を経口投与，デキサメタゾン（40 mg/週）を静脈内又は経口投与した。

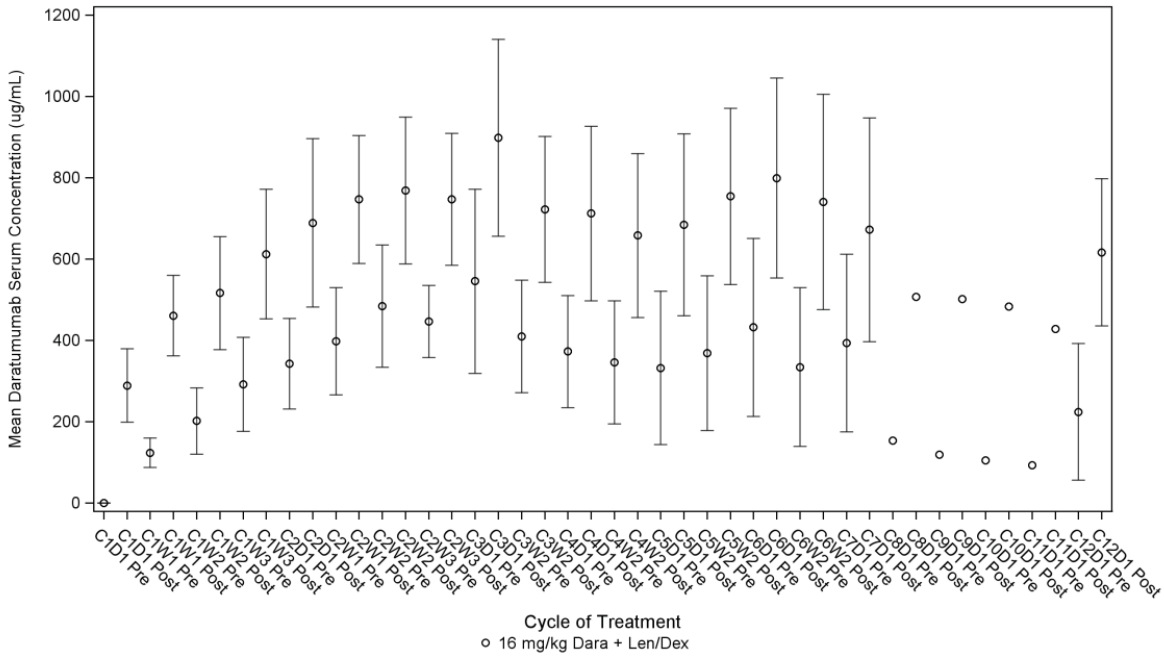
薬物動態の結果

第 I 相部分における本剤（2，4，8 及び 16 mg/kg）初回投与後の血清中 daratumumab 濃度推移（1 週間）を図 2.7.2-4 に，第 II 相部分における本剤（16 mg/kg）初回投与からサイクル 12 Day 1 までの血清中 daratumumab 濃度推移を図 2.7.2-5 に示す。また，第 I 相及び第 II 相部分の初回投与時の PK パラメータを，それぞれ表 2.7.2-6 及び表 2.7.2-7 に示す。



C=サイクル，D=Day，H=時間，W=Week，EOI=投与終了時
Dara=daratumumab，Len=lenalidomide，Dex=dexamethasone
参照元：添付資料【5.3.5.4.1-1】GEN503/CSR，Figure 8

図 2.7.2-4 レナリドミド及びデキサメタゾン併用下，本剤 2～16 mg/kg 初回投与後の血清中 daratumumab 濃度推移（平均値±SD）：PK 解析対象集団（GEN503 試験・第 I 相部分）



C=サイクル，D=Day，H=時間，W=Week，EOI=投与終了時
参照元：添付資料【5.3.5.4.1-1】GEN503/CSR，Figure 11

図 2.7.2-5 レナリドミド及びデキサメタゾン併用下，本剤 16 mg/kg を反復投与したときの血清中 daratumumab 濃度推移（投与前及び投与終了時，平均値±SD）：PK 解析対象集団（GEN503 試験・第 II 相部分）

表 2.7.2-6 レナリドミド及びデキサメタゾン併用下における本剤 2～16 mg/kg 初回投与時の血清中 daratumumab の PK パラメータ：PK 解析対象集団（GEN503 試験・第 I 相部分）

	2 mg/kg Dara + Len/Dex	4 mg/kg Dara + Len/Dex	8 mg/kg Dara + Len/Dex	16 mg/kg Dara + Len/Dex
Subjects evaluable for daratumumab PK[a]	3	3	4	3
AUC_{inf} (h*μg/mL)				
N	1	2	0	0
Mean (SD)	2348.4 (-)	3418.32 (743.650)	-	-
Coefficient of variation	-	21.8%		
AUC_{last} (h*μg/mL)				
N	3	3	4	3
Mean (SD)	1608.40 (1158.861)	4727.04 (2607.017)	11749.86 (3519.982)	68367.76 (73713.068)
Coefficient of variation	72.1%	55.2%	30.0%	107.8%
CL_{wt} (mL/h/kg)				
N	1	2	0	0
Mean (SD)	1.85 (-)	1.30 (0.283)	-	-
Coefficient of variation	-	21.8%		
C_{max} (μg/mL)				
N	3	3	4	3
Mean (SD)	25.71 (5.936)	52.45 (19.172)	144.12 (41.114)	295.13 (127.828)
Coefficient of variation	23.1%	36.6%	28.5%	43.3%
$t_{1/2}$ (h)				
N	1	2	0	0
Mean (SD)	37.92 (-)	46.80 (2.715)	-	-
Coefficient of variation	-	5.8%		
V_{wt} (mL/kg)				
N	1	2	0	0
Mean (SD)	100.83 (-)	88.35 (24.423)	-	-
Coefficient of variation	-	27.6%		

Dara=本剤，Len/Dex=レナリドミド／デキサメタゾン
参照元：添付資料【5.3.5.4.1-1】GEN503/CSR，Table 51

表 2.7.2-7 レナリドミド及びデキサメタゾン併用下における本剤 16 mg/kg 初回投与時の血清中 daratumumab の PK パラメータ：PK 解析対象集団（GEN503 試験・第 II 相部分）

	16 mg/kg Dara + Len/Dex
Subjects evaluable for daratumumab PK[a]	19
AUC_{last} (h·μg/mL)	
N	19
Mean (SD)	25511.99 (12894.618)
Coefficient of variation	50.5%
C_{max} (μg/mL)	
N	19
Mean (SD)	265.15 (74.031)
Coefficient of variation	27.9%

[a] 本剤の投与を受け PK パラメータ算出可能であった被験者数
Dara=本剤，Len/Dex=レナリドミド／デキサメタゾン
参照元：添付資料【5.3.5.4.1-1】GEN503/CSR，Table 52

第 I 相部分において，初回投与時の平均 C_{max} はほぼ用量に比例して増加した。一方，初回投与時の最終定量可能時間までの血清中濃度－時間曲線下面積（AUC_{last}）の平均値は用量比例性を上回る増加を示した。

第 II 相部分において，本剤 16 mg/kg 群の血清中濃度（平均値±SD）は，初回投与終了時に 289.11 ± 90.39 μg/mL，サイクル 3 Day 1（2 週間隔初回投与日）の投与前に 546.65 ± 226.34 μg/mL，投与終了時に 898.53 ± 242.27 μg/mL（初回投与終了時の約 3 倍高値）であり，1 週間隔での反復投与に伴い累積がみられた。2 週間隔に投与間隔を延長したサイクル 3 以降，血清中濃度は緩やかに下降し始めたが，2 週間隔投与期間中，投与前のトラフ値の平均値は 300 μg/mL 以上を維持した。4 週間隔に投与間隔を延長したサイクル 6 以降，血清中濃度（平均値±SD）はさらに低下し，サイクル 12 Day 1 の投与前に 224.44 ± 168.53 μg/mL，投与終了時に 616.68 ± 181.30 μg/mL であった。第 I 相及び第 II 相部分で，血清中 daratumumab の曝露量の被験者間変動（初回投与終了時血清中濃度の CV%）は 23%～43%であった。

第 I 相部分の 2 mg/kg 群と 4 mg/kg 群の間では消失の非線形性が認められ，初回投与時の平均分布容積はそれぞれ 100.83 mL/kg 及び 88.35 mL/kg，みかけの CL はそれぞれ 1.85 mL/h/kg 及び 1.30 mL/h/kg，見かけの平均 $t_{1/2}$ はそれぞれ 37.92 時間及び 46.80 時間であった（表 2.7.2-6）。本剤の初回投与時の平均 C_{max} はほぼ用量に比例して増加したのに対して，平均 AUC_{last} が用量比例性を上回る増加を示したことは，標的介在性クリアランスの寄与によるものと考えられた。

2.7.2.2.2.2 MMY1001 試験（併用療法，第 Ib 相試験，外国人）

参考資料【5.3.5.4.2-1】

試験デザイン

初めて MM と診断された又は前治療歴を有する外国人 MM 患者 133 例を対象に，本剤 16 mg/kg を様々な治療レジメン（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，ポマリドミド-デキサメタゾン：Pd）と併用で反復投与した際の血清中 daratumumab の PK を評価した。また，血漿中ボルテゾミブ，サリドマイド及びポマリドミドの PK も評価した。

PK 解析対象被験者数は計 128 例（DPd 療法：99 例，DVMP 療法：11 例，DVd 療法：6 例，DVTd 療法：12 例）であった。

用量・投与スケジュール

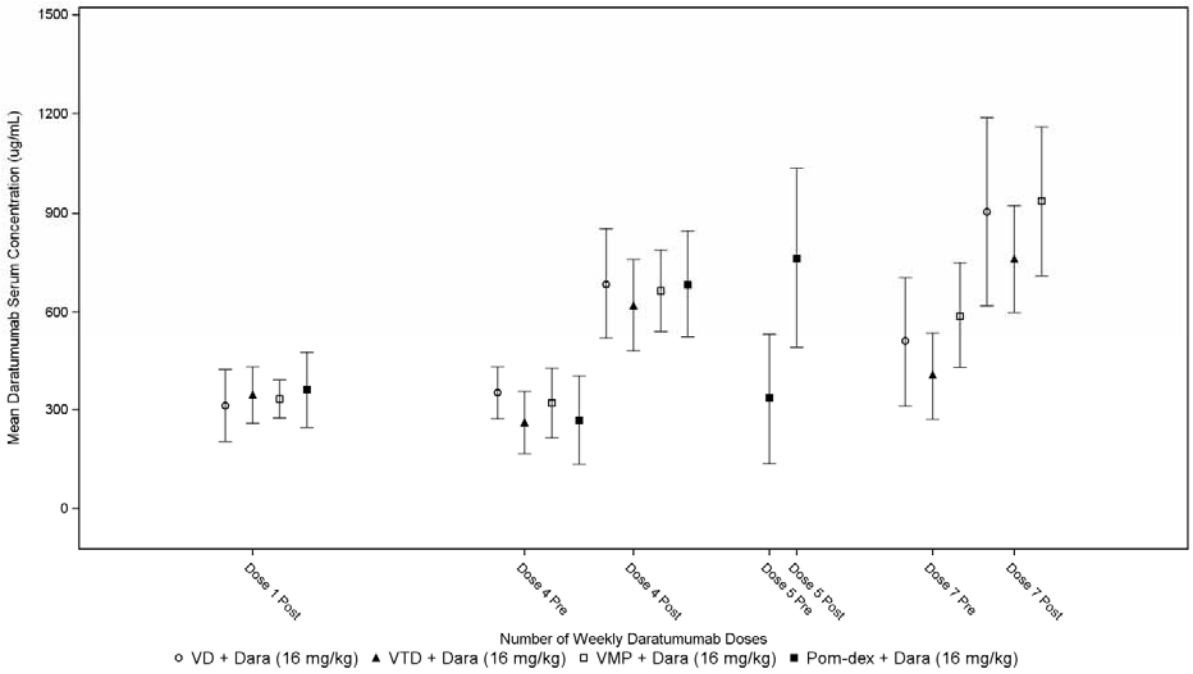
Vd 又は VTd 併用時は 21 日（3 週）を 1 サイクルとし，本剤をサイクル 1～2 は 1 週間隔（各 Day 1，8 及び 15），サイクル 3 以降は 3 週間隔（各 Day 1）で静脈内投与した。併用療法としてボルテゾミブ（1.3 mg/m^2）をサイクル 1～4 は各 Day 1，4，8 及び 11 に，サイクル 5 以降は 1 週間隔（各 Day 1 及び 8）で皮下投与し，デキサメタゾン（40 mg/週）を静脈内又は経口投与し，VTd 併用時のみ更にサリドマイド 100 mg/日を連日経口投与した。

VMP 併用時は 42 日（6 週）を 1 サイクルとし，本剤をサイクル 1 は 1 週間隔（各 Day 1，8，15，22，29 及び 36），サイクル 2 以降は 3 週間隔（各 Day 1 及び 22）で投与した。併用療法としてボルテゾミブ（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 以降は各 Day 1，8，22 及び 29 に皮下投与，メルファラン（9 mg/m^2）を各 Day 1～4 に経口投与，Prednisone（60 mg/m^2）を各 Day 1～4 に静脈内又は経口投与した。

Pd 併用時は 28 日（4 週）を 1 サイクルとし，本剤をサイクル 1～2 は 1 週間隔（各 Day 1，8，15 及び 22），サイクル 3～6 は 2 週間隔（各 Day 1 及び 15），サイクル 7 以降は 4 週間隔（各 Day 1）で投与した。併用療法としてポマリドミド（4 mg/日）を各 Day 1～21 に経口投与した。デキサメタゾン（40 mg/週）を静脈内又は経口投与した。

薬物動態の結果

各種治療レジメン併用下，本剤 16 mg/kg を反復投与したときの初回から 7 回目投与までの血清中濃度の推移（投与前及び投与終了時）を治療レジメン別に図 2.7.2-6 に示す。



DVd=本剤-ボルテゾミブ-デキサメタゾン，DVTd=本剤-ボルテゾミブ-サリドマイド-デキサメタゾン，
DVMP=本剤-ボルテゾミブ-メルファラン-prednisone，DPd =本剤-ポマリドミド- デキサメタゾン
注：初回投与は併用療法全 4 種類（Vd，VTd，VMP 及び Pd）において C1D1
4 回目投与は VMP 及び Pd において C1D22 であり，Vd，VTd において C2D1
5 回目投与は Pd において C2D1
7 回目投与は VMP において C2D1 であり，Vd 及び VTd において C3D1
参照元：添付資料【5.3.5.4.2-1】MMY1001/CSR，Figure 8

図 2.7.2-6 各種治療レジメン併用下，本剤 16 mg/kg を反復投与したときの血清中 daratumumab 濃度推移（投与前及び投与終了時，平均値±SD）：PK 解析対象集団（MMY1001 試験）

各種治療レジメン併用下において本剤 16 mg/kg を反復投与したとき，1 週間隔投与期間中に累積がみられた。その後 2～3 週間隔，さらには 4 週間隔投与への投与間隔の延長に伴い血清中濃度は緩やかに下降した（【5.3.5.4.2-1】MMY1001/CSR）。

血清中 daratumumab 濃度の推移（投与前及び投与終了時）は，同じ測定時点での比較において各治療レジメン間で同様であったことから，併用する治療レジメン中の各薬物による血清中 daratumumab の PK に対する薬物相互作用はないことが示された。

なお，併用療法薬として用いたボルテゾミブ，サリドマイド及びポマリドミドの PK 評価を行ったところ，限られた時点数及び解析対象被験者数（ボルテゾミブ：n=27，サリドマイド：n=12，ポマリドミド：n=6）であったものの，各薬剤ともそれぞれ文献等で報告されている PK パラメータとほぼ同様の値が得られた（【5.3.5.4.2-1】MMY1001/CSR）。したがって，本剤はこれらの低分子薬の PK にほとんど影響を及ぼさないことが示された。

2.7.2.2.2.3 MMY1005 試験（併用療法，第 Ib 相試験，日本人）

評価資料【5.3.5.2.4-1】

試験デザイン

日本人の再発又は難治性の MM 患者 8 例を対象に，本剤 16 mg/kg をボルテゾミブ（1.3 mg/m^2 皮下投与）及びデキサメタゾン（20 mg，静脈内又は経口投与）と併用で反復投与した際の血清中 daratumumab の PK を評価した。PK 解析対象被験者数は 8 例であった。

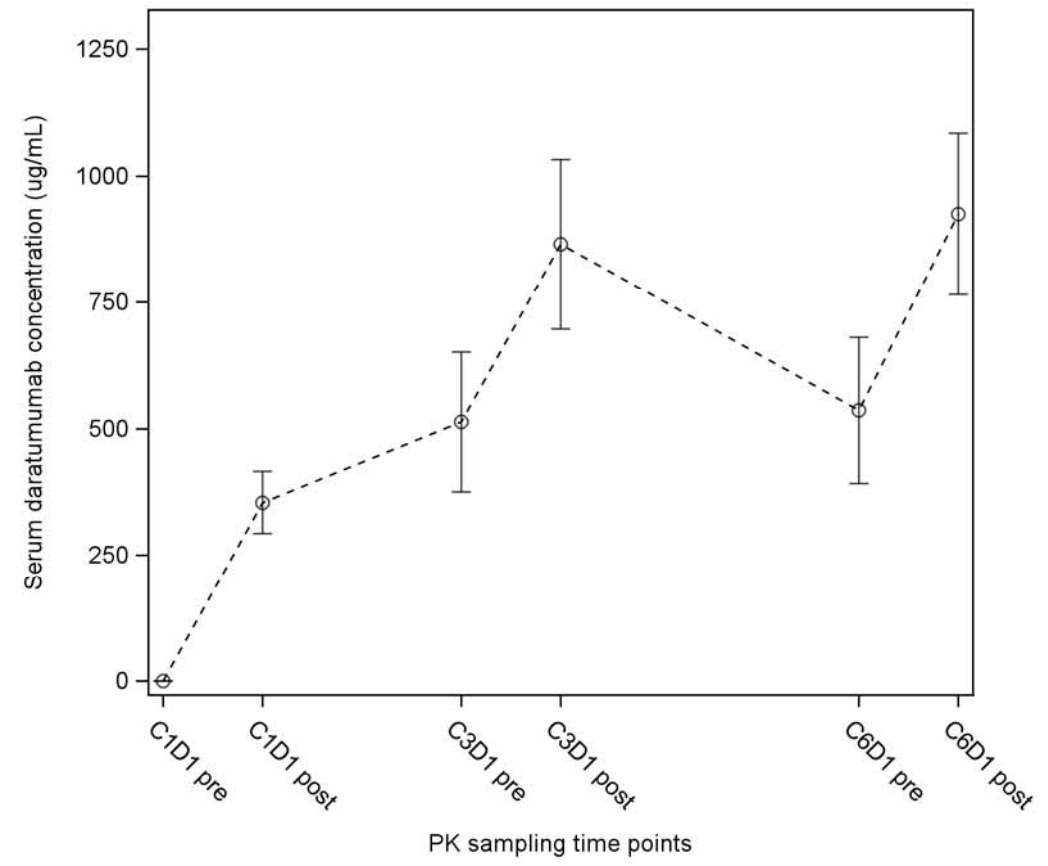
用量・投与スケジュール

本治験では，サイクル 1～8 は 1 サイクルを 21 日間，サイクル 9 以降は 1 サイクルを 28 日間とし，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 以降は本剤のみ 4 週間隔（Day 1）で静脈内投与した。

併用療法としてボルテゾミブ（1.3 mg/m^2） を週 2 回（Day 1，4，8 及び 11）皮下投与，デキサメタゾン（総投与量 80 mg/週）を経口投与した。

薬物動態の結果

ボルテゾミブ及びデキサメタゾン併用下において本剤（16 mg/kg）初回投与（Day 1）前からサイクル 6 Day1 までの血清中 daratumumab 濃度推移（投与前及び投与終了時）を図 2.7.2-7 示した。



参照元：添付資料【5.3.5.2.4-1】MMY1005/CSR，Figure 2

図 2.7.2-7 ボルテゾミブ及びデキサメタゾン併用下，本剤 16 mg/kg を反復投与したときの血清中 daratumumab 濃度推移（投与前及び投与終了時，平均値±SD）：PK 解析対象集団（MMY1005 試験）

ボルテゾミブ及びデキサメタゾン併用下における本剤 16 mg/kg 群の血清中 daratumumab 濃度（平均値±SD）は，初回投与終了時に 354.10 ±61.757 μg/mL，サイクル 3 Day 1（1 週間隔で 7 回目）の投与前に 512.87 ±137.972 μg/mL，投与終了時に 864.98±167.806 μg/mL（初回投与終了時の約 2.4 倍高値）であった。3 週間隔投与期間中のサイクル 6 Day 1 投与前のトラフ値は 536.05 ±144.480 μg/mL であった。全期間（初回投与からサイクル 6 Day 1 まで）を通して観察された最小血清中濃度（C_{min}）及び C_{max} はそれぞれ 350.75 ±63.539 μg/mL 及び 937.25±160.965 μg/mL であった。

2.7.2.2.2.4 MMY3003 試験（併用療法，第 III 相試験，国際共同）

評価資料【5.3.5.1.1-1】

試験デザイン

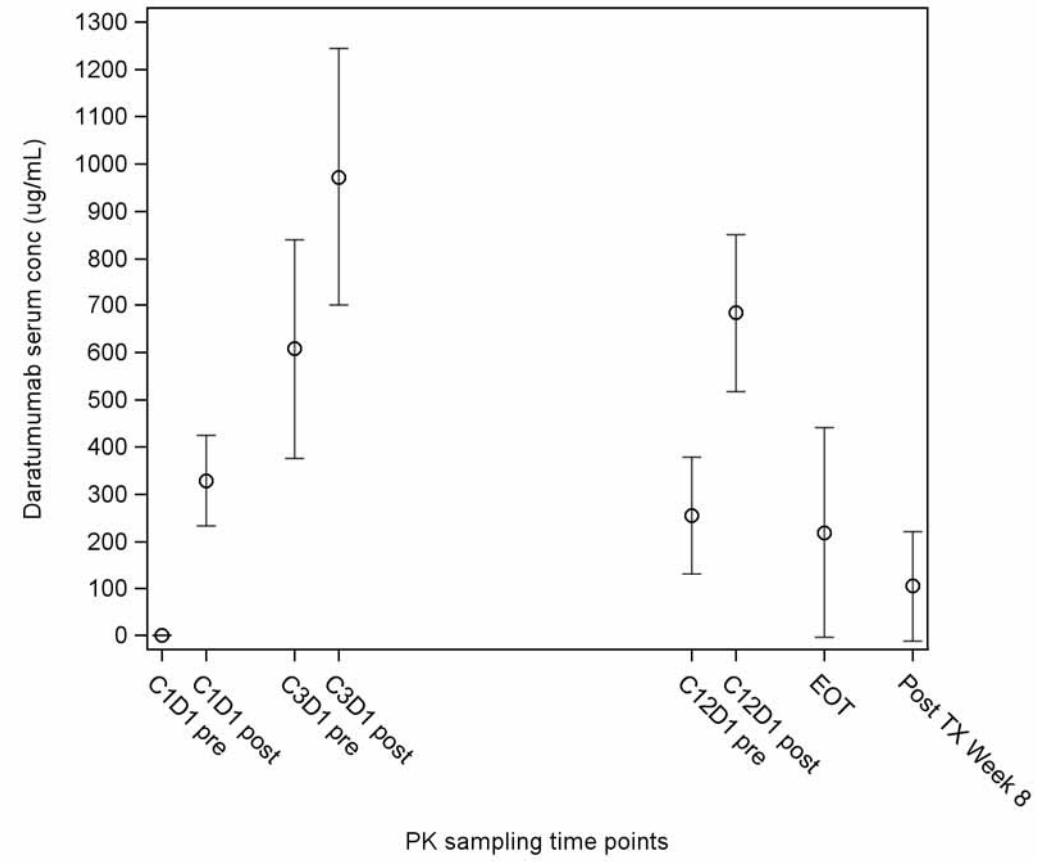
日本人及び外国人の再発又は難治性の MM 患者 569 例を対象に実施した第 III 相試験において，うち 283 例（日本人 20 例）に本剤 16 mg/kg をレナリドミド及びデキサメタゾンと 3 剤併用（DRd 療法）で反復投与した際の血清中 daratumumab の PK を評価した。PK 解析対象被験者数は 282 例（日本人 20 例）であった。

用量・投与スケジュール

本治験では 28 日（4 週）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 1，8，15 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）で静脈内投与した。併用療法としてレナリドミド 25 mg 又は 10 mg［各被験者のクレアチニンクリアランス（CrCL）により調節］を Day 1～21 に経口投与，デキサメタゾン 40 mg/週又は 20 mg/週（年齢及び BMI により調節）を静脈内又は経口投与した。

薬物動態の結果

レナリドミド及びデキサメタゾン併用下において本剤（16 mg/kg）初回投与（Day 1）前から 4 週間隔最終投与（サイクル 12 Day1）までの血清中濃度推移（投与前及び投与終了時），並びに最終投与 4 週後（最終観察）及び 8 週後（後観察期）の血清中濃度推移を図 2.7.2-8 に示す。



EOT：最終投与，Post Tx：最終投与後
参照元：添付資料【5.3.5.1.1-1】MMY3003/CSR，Figure 4

図 2.7.2-8 レナリドミド及びデキサメタゾン併用下，本剤 16 mg/kg を反復投与したときの血清中 daratumumab 濃度推移（平均値±SD）：PK 解析対象集団（MMY3003 試験）

レナリドミド及びデキサメタゾン併用下における本剤 16 mg/kg 群の血清中 daratumumab 濃度（平均値±SD）は，初回投与終了時に 329.07 ± 95.89 μg/mL，サイクル 3 Day 1（2 週間隔初回投与日）の投与前に 607.73 ± 231.98 μg/mL，投与終了時に 972.12 ± 272.35 μg/mL（初回投与終了時の約 2.9 倍高値）であった。4 週間隔期間中のサイクル 12 Day 1 の投与前のトラフ値は 255.35 ± 123.58 μg/mL に低下していた。4 週間隔最終投与から 8 週後の血清中濃度は 104.66 ± 116.59 μg/mL（19 例）であった（【5.3.5.1.1-1】MMY3003/CSR）。

2.7.2.2.2.5 MMY3004 試験（併用療法，第 III 相試験，外国人）

評価資料【5.3.5.1.2-1】

試験デザイン

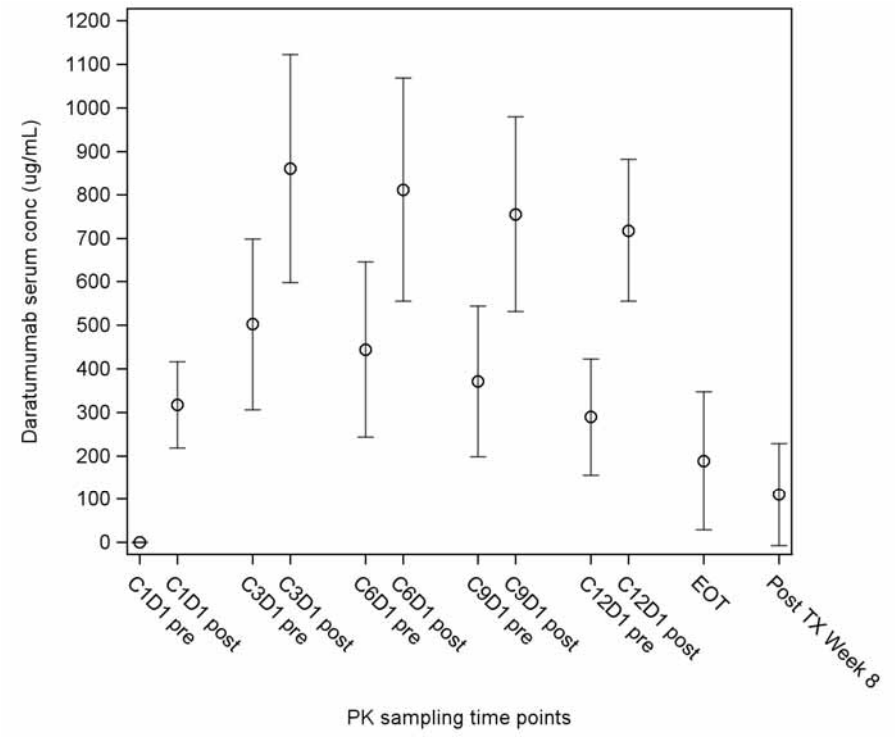
外国人の再発又は難治性の MM 患者 498 例を対象に実施した第 III 相試験において，うち 243 例に本剤 16 mg/kg をボルテゾミブ及びデキサメタゾンと 3 剤併用（DVd 療法）で反復投与した際の血清中 daratumumab の PK を評価した。PK 解析対象被験者数は計 225 例であった。

用量・投与スケジュール

本治験では，サイクル 1～8 は 1 サイクルを 21 日間，サイクル 9 以降は 1 サイクルを 28 日間とし，本剤 16 mg/kg をサイクル 1～3 は 1 週間隔（各 Day 1，8 及び 15），サイクル 4～8 は 3 週間隔（各 Day 1），サイクル 9 以降は本剤のみ 4 週間隔（各 Day 1）で静脈内投与した。併用療法としてボルテゾミブ（1.3 mg/m^2，皮下投与）を週 2 回（各 Day 1，4，8 及び 11）皮下投与，デキサメタゾン（総投与量 80 mg/週）を各サイクルの初めの 2 週間に静脈内又は経口投与した。

薬物動態の結果

ボルテゾミブ及びデキサメタゾン併用下において本剤（16 mg/kg）初回投与（Day 1）前から 4 週間隔最終投与（サイクル 12 Day1）までの血清中濃度推移（投与前及び投与終了時），並びに最終投与 4 週後（最終観察）及び 8 週後（後観察）の血清中濃度推移を図 2.7.2-9 に示す。



参照元：添付資料【5.3.5.1.2-1】MMY3004/CSR，Figure 5

図 2.7.2-9 ボルテゾミブ及びデキサメタゾン併用下，本剤 16 mg/kg を反復投与したときの血清中 daratumumab 濃度推移（平均値±SD）：PK 解析対象集団（MMY3004 試験）

ボルテゾミブ及びデキサメタゾン併用下における本剤 16 mg/kg 群の血清中 daratumumab 濃度（平均値±SD）は，初回投与終了時に 317.68 ± 98.872 μg/mL，サイクル 3 Day 1（1 週間隔で 7 回目）の投与前に 502.43 ± 196.463 μg/mL，投与終了時に 860.19 ± 262.600 μg/mL（初回投与終了時の約 2.7 倍高値）であった。3 週間隔投与終了後（サイクル 9 Day 1）にトラフ値は 370.91 ± 172.400 μg/mL に低下していた。4 週間隔投与への移行後 4 サイクル目（サイクル 12 Day 1）投与前のトラフ値は 289.17 ± 133.015 μg/mL であった。4 週間隔最終投与から 8 週後の血清中濃度は 110.64 ± 117.497 μg/mL（9 例）であった。血清中 daratumumab の曝露量の被験者間変動（初回投与終了時血清中濃度の CV%）は 30%未満であった。

2.7.2.2.3 薬力学

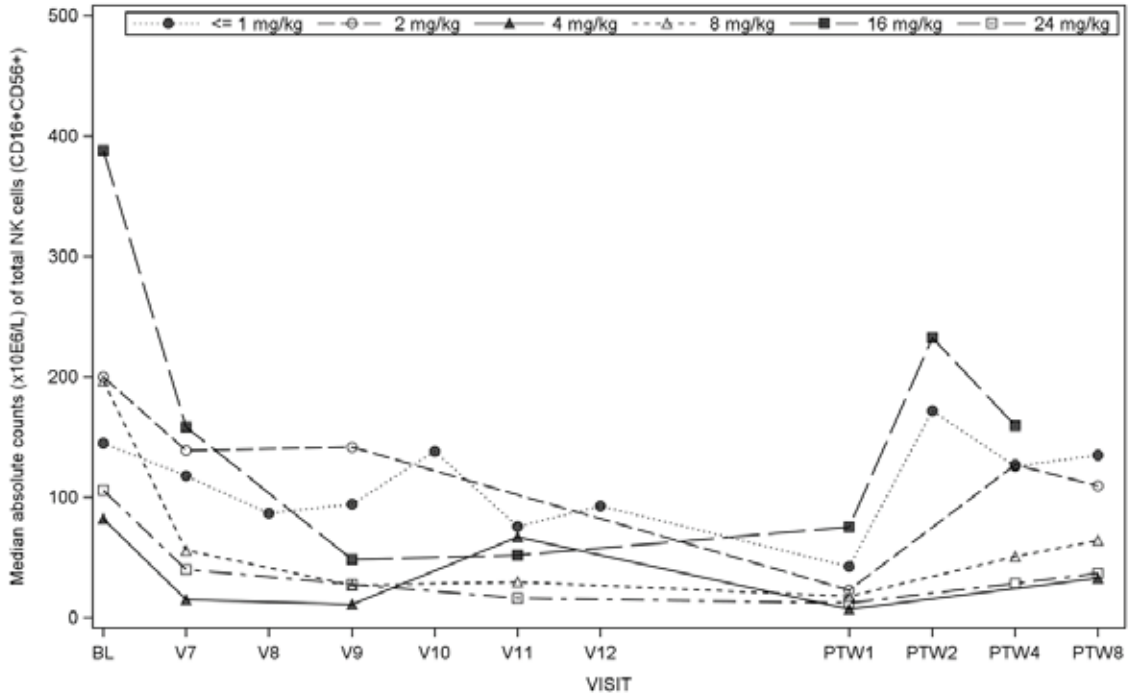
2.7.2.2.3.1 ナチュラルキラー（NK）細胞

NK 細胞は CD38 を細胞表面抗原として発現していることから，本剤の薬理活性をモニタリングし得る有力な薬力学的バイオマーカーのひとつと考えられた。そのため，単剤療法にて本剤を投与した GEN501 試験及び MMY2002 試験では，薬力学評価として，フローサイトメトリーを用いて血液又は骨髄液中の総 NK 細胞及び活性化 NK 細胞の絶対数を測定するとともに，血液又は骨髄液中の全リンパ球に占める NK 細胞の割合を算出した（【5.3.5.4.3】BMR 0103）。

1) GEN501 試験

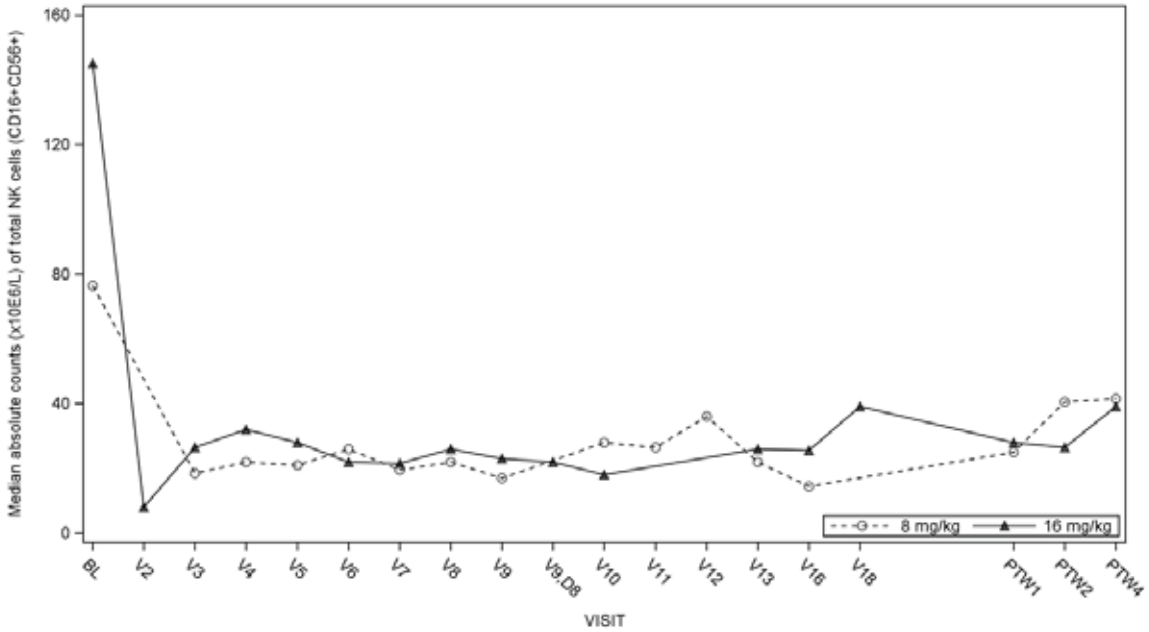
GEN501 試験・Part 1 及び Part 2 における末梢血中総 NK 細胞数の推移をそれぞれ図 2.7.2-10 及び図 2.7.2-11 に示す。本剤の 2 mg/kg 以上の投与によって末梢血中総 NK 細胞数の減少がみられ，本剤 8 mg/kg 群及び 16 mg/kg 群において初回投与後速やかに末梢血中総 NK 細胞数が減少することが示された。同様に，骨髄中総 NK 細胞の全リンパ球に占める割合（中央値）は，本剤 8 mg/kg 投与により 14.50%から 2.80%に，本剤 16 mg/kg 投与により 19.90%から 5.90%にそれぞれ有意に低下した（8 mg/kg 群：p 値<0.05，16 mg/kg 群：p 値<0.0001）（【5.3.5.2.2-1】GEN501/CSR）。

GEN501 試験・Part 2 の 8 mg/kg 群及び 16 mg/kg 群について，奏効例及び非奏効例で NK 細胞数を比較したところ，奏効及び非奏効にかかわらず，末梢血中総 NK 細胞数及び骨髄中総 NK 細胞の全リンパ球に占める割合は減少及び低下しており，NK 細胞数減少と治療効果の間に関連はみられなかった（【5.3.5.2.2-1】GEN501/CSR）。



参照元：添付資料【5.3.5.2.2-1】GEN501/CSR，Figure 7

図 2.7.2-10 本剤 24 mg/kg までの各用量を反復投与したときの末梢血中総 NK 細胞数の推移：全投与解析対象集団（GEN501 試験・Part 1）

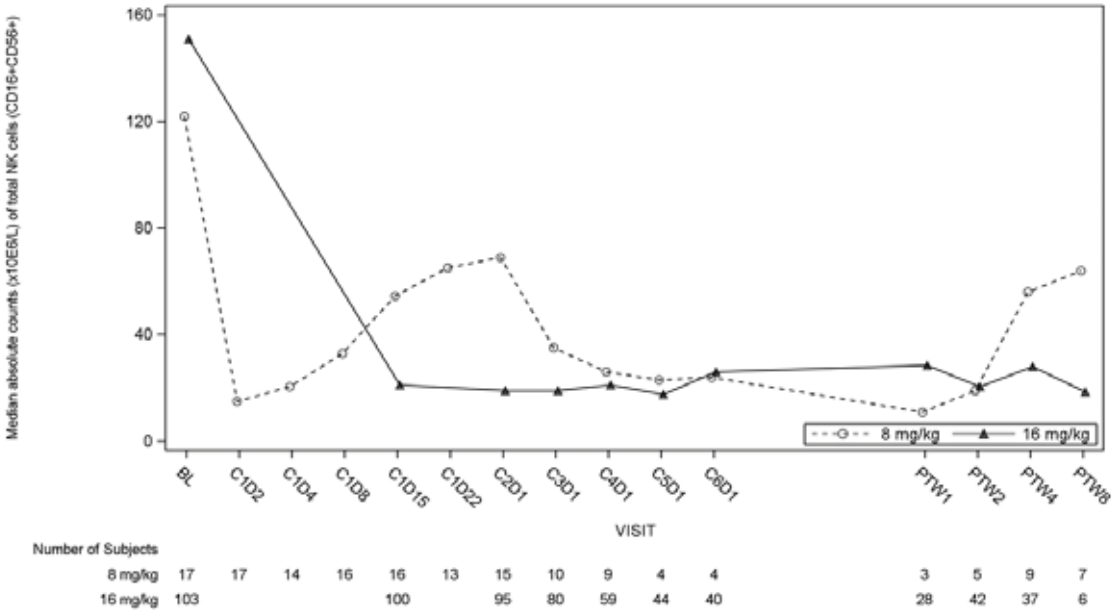


参照元：添付資料【5.3.5.2.2-1】GEN501/CSR，Figure 24

図 2.7.2-11 本剤 8 及び 16 mg/kg を反復投与したときの末梢血中総 NK 細胞数の推移：全投与解析対象集団（GEN501 試験・Part 2）

2) MMY2002 試験

MMY2002 試験における末梢血中総 NK 細胞数の推移を図 2.7.2-11 に示す。8 mg/kg 群及び 16 mg/kg 群の両群で，本剤投与後に末梢血中総 NK 細胞数の減少が認められた。8 mg/kg 群では初回投与後に減少した末梢血中総 NK 細胞数が 2 回目投与までに増加に転じたのに対して，16 mg/kg 群では減少したままであった。末梢血中の活性化 NK 細胞の推移も総 NK 細胞数と同様であった。骨髄中総 NK 細胞の全リンパ球に占める割合（中央値）は本剤 8 mg/kg 投与により 14.80%から 8.00%に，本剤 16 mg/kg 投与により 19.80%から 4.60%にそれぞれ有意に低下した（8 mg/kg 群：p 値 =0.0039，16 mg/kg 群：p 値<0.0001）。なお，8 mg/kg 群及び 16 mg/kg 群について，奏効例及び非奏効例で NK 細胞数を比較したところ，NK 細胞数減少と治療効果の間に関連はみられなかった（【5.3.5.2.1-1】MMY2002/CSR）。



参照元：添付資料【5.3.5.2.1-1】MMY2002 CSR，Figure 18

図 2.7.2-12 本剤 8 及び 16 mg/kg を反復投与したときの末梢血中総 NK 細胞数の推移：全投与解析対象集団（MMY2002 試験）

3) その他の試験

併用療法にて本剤を投与した GEN503 試験及び MMY1001 試験でも同様に血液中の総 NK 細胞の絶対数を測定した。その結果，本剤 16 mg/kg 群において初回投与後速やかに末梢血中総 NK 細胞数が減少，及び，骨髄中総 NK 細胞の全リンパ球中に占める割合が低下することが示された。併用療法で認められた NK 細胞の減少と，単剤療法で認められた NK 細胞の減少は同程度であった（【5.3.5.4.1-1】GEN503/CSR，【5.3.5.4.2-1】MMY1001/CSR）。

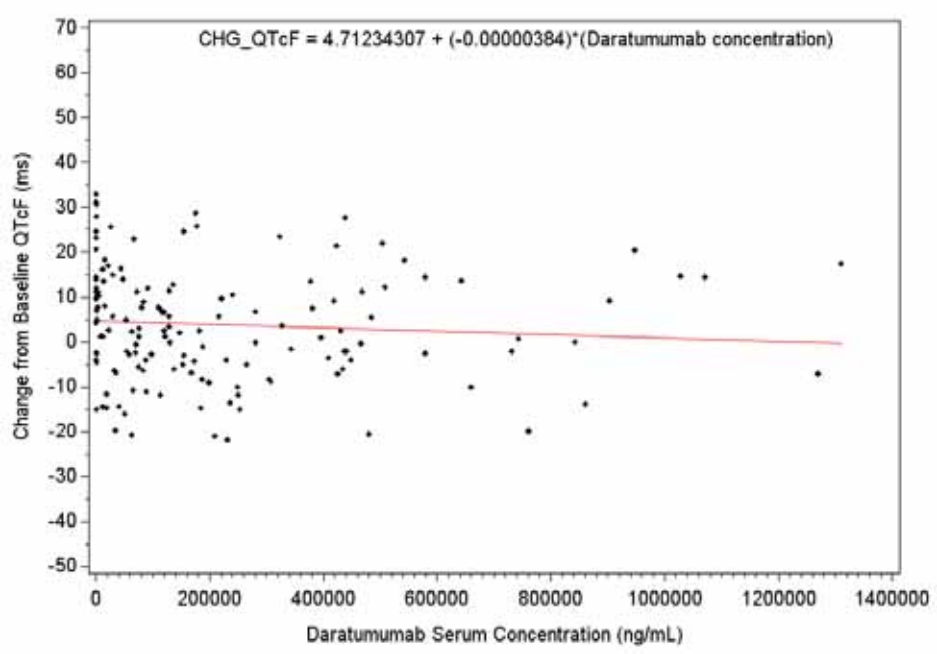
また，日本人 MM 患者に単剤療法にて本剤を投与した MMY1002 試験及び併用療法にて本剤を投与した MMY1005 試験でも同様に，本剤 16 mg/kg 群において初回投与後の速やかな末梢血中総 NK 細胞数の減少がみられた（【5.3.5.2.3-1】MMY1002/CSR，【5.3.5.2.4-1】MMY1005/CSR）。

2.7.2.2.3.2 心電図

本剤のサイトカイン放出作用や CD38 を発現する正常細胞に対する作用あるいは免疫原性の可能性などを考慮すると，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。本剤は分子量の大きいモノクローナル抗体であること，CD38 膜貫通型たん白質の細胞外エピトープに対する特異性が高いことから，hERG チャネルを阻害し，心室再分極に直接影響を及ぼす可能性は低いと考えられた。

GEN501 試験において，1 回測定又は 3 回連続測定した心電図をデジタル記録し，中央心電図検査機関で判読した。ほぼ同時点に得られた Fridericia 補正した QTc（QTcF）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薬物動態/薬力学（PK/PD）解析を実施した。

GEN501 試験・Part 1 で本剤の投与を受けた 11 例の被験者（4 mg/kg：2 例，8 mg/kg：3 例，16 mg/kg：3 例，24 mg/kg：3 例）のほぼ同時点に得られた血清中濃度と ΔQTcF との関係を図 2.7.2-13 に，線形混合効果モデルを用いた解析結果及び推定 C_{max} における ΔQTcF 推定値を表 2.7.2-8 に示す。血清中濃度と ΔQTcF の間に線形性の相関関係はないことが示された（p 値 =0.3588）。また，U 波異常が認められる，又は，QTcF が新たに 500 ミリ秒（ms）を超える，あるいは ΔQTcF が 60 ms を超える被験者はいなかった。



参照元：添付資料【5.3.5.2.2-1】GEN501 CSR，Figure 3

図 2.7.2-13 血清中 daratumumab 濃度と ΔQTcF の関係（GEN501 試験・Part 1）

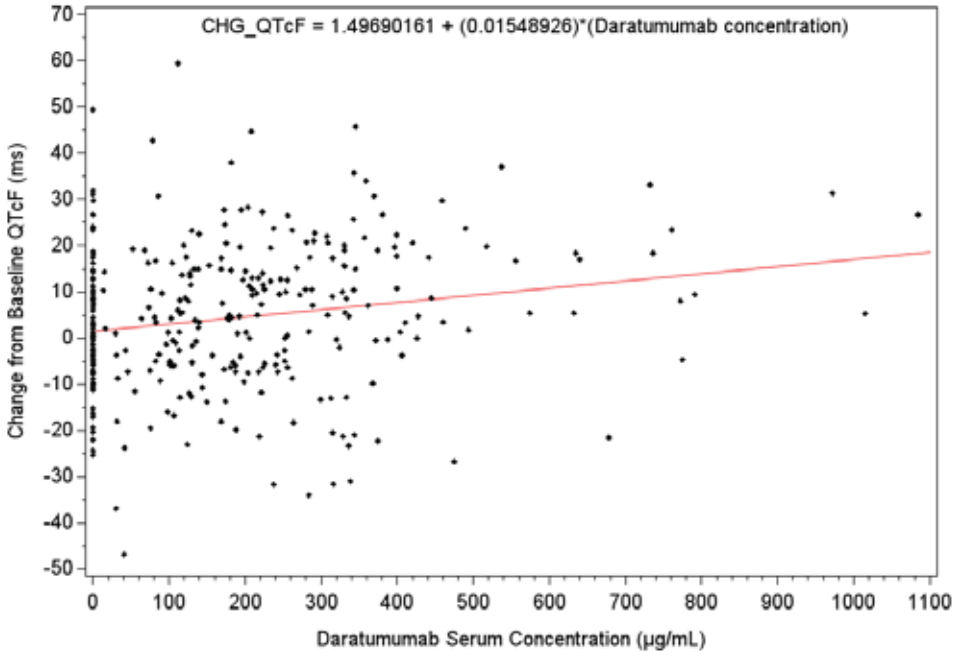
表 2.7.2-8 血清中 daratumumab 濃度と ΔQTcF の関係の統計解析結果及び C_{max} における ΔQTcF 推定値（GEN501 試験・Part 1）

QT パラメータ	ΔQTc に対する血清中濃度の影響の傾き [1]	ΔQTc に対する血清中濃度の影響の傾きの標準誤差 [1]	p 値 [1]	全般的モデル適合度 [1]	平均 C_{max} (227900 ng/mL)での ΔQTc 予測値 (ms)	ΔQTc 予測値(ms)の片側 95%信頼区間上限[2]
QTcF	-0.00000384	0.00000417	0.3588	0.0126	3.84	6.80

[1] ベースラインからの変化量と血清中 daratumumab 濃度に線形混合モデルを適合させた。切片に対する被験者ランダム効果も組み込む。濃度は，ランダム効果に組み込むことができなかった。全般的モデル適合度の p 値は REML 推定法によるヌル尤度比検定に基づく。
[2] 上限=線形混合モデルに基づく片側 95%信頼区間上限
参照元：添付資料【5.3.5.2.2-1】GEN501/CSR，Table 16

GEN501 試験・Part 2 で，本剤の投与を受けた 72 例の被験者（8 mg/kg：30 例，16 mg/kg：42 例）のほぼ同時点に得られた血清中濃度と ΔQTcF の関係を図 2.7.2-14 に，線形混合効果モデルを用いた解析結果及び推定 C_{max} における ΔQTcF 推定値を表 2.7.2-9 に示す。

血清中 daratumumab 濃度に対して ΔQTcF は正の傾き（0.01548926 ms/μg/mL）を示し，血清中 daratumumab 濃度の増加に伴う ΔQTcF の有意な増加が認められた（p 値 < 0.0001）。しかしながら，本剤は分子量の大きいモノクローナル抗体であること，CD38 膜貫通型たん白質の細胞外エピトープに対する特異性が高いことから，hERG チャネルを阻害し，心室再分極に直接影響を及ぼす可能性は低いと考えられたこと，ならびに，実際に U 波異常が認められる，QTcF が新たに 500 ms を超える，あるいは QTcF のベースラインからの変化量が 60 ms を超える被験者がみられなかった結果も考慮すると，本剤の投与により臨床的に意味のある QT 延長は生じる可能性は低いと考えられた。



参照元：添付資料【5.3.5.2.2-1】GEN501 CSR，Figure 14

図 2.7.2-14 血清中 daratumumab 濃度と ΔQTcF の関係（GEN501 試験・Part 2）

表 2.7.2-9 血清中 daratumumab 濃度と ΔQTcF の関係の統計解析結果及び C_{max} における ΔQTcF 推定値（GEN501 試験・Part 2）

QT パラメータ	ΔQTc に対する血清中濃度の影響の傾き [1]	ΔQTc に対する血清中濃度の影響の傾きの標準誤差 [1]	ΔQTc に対する血清中濃度の影響の傾きの p 値 [1]	全般的モデル適合度 [1]	平均 C_{max} (700 μg/mL)での ΔQTc 予測値 (msec)	ΔQTc 予測値(ms)の片側 95%信頼区間上限 [2]
QTcF	0.01548926	0.00381245	<0.0001	<0.0001	12.34	16.37

[1] ベースラインからの変化量と血清中 daratumumab 濃度に線形混合モデルを適合させた。切片に対する被験者ランダム効果も組み込む。濃度は，ランダム効果に組み込むことができなかった。全般的モデル適合度の p 値は REML 推定法によるヌル尤度比検定に基づく。
[2] 上限=線形混合モデルに基づく片側 95%信頼区間上限
参照元：添付資料【5.3.5.2.2-1】GEN501/CSR，Table 43

なお，GEN501 試験・Part 1 及び Part 2 で，血清中 daratumumab 濃度と ΔQTcF の関係についての所見が一致しなかった理由は不明であるが，MM 患者対象試験であるため一定にすることの難しいベースライン値の測定条件（時刻，食事，併用薬など）の影響を受けた可能性，あるいは，Part 1 と Part 2 を構成する用量群の違いにより解析に用いられた血清中濃度の範囲が異なったことの影響を受けた可能性などが考えられた。

また，単剤療法あるいは Vd 又は Rd 併用療法を受けた日本人被験者において QT 延長は認められなかった【CTD 2.7.4】。

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1 薬物動態

2.7.2.3.1.1 吸収

単剤療法の MMY2002 試験において，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 週間隔投与への移行日）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）であり，1 週間隔での反復投与に伴い累積がみられた。日本人 MM 患者における本剤 16 mg/kg 初回投与終了時の血清中濃度は 320.833 μg/mL，1 週間隔最終（7 回目）投与終了時の血清中濃度は 1094.029 μg/mL（初回投与時の C_{max} の約 3.4 倍高値）であった（MMY1002 試験）。

併用療法の GEN503 試験，MMY1001 試験，MMY3003 試験及び MMY3004 試験において，本剤 16 mg/kg 初回投与終了時の平均血清中濃度は 265.15～359.88 μg/mL の範囲であり，DRd，DVd，DVMP，DVTd，DPd などの併用レジメンの違いによらず同様であり，1 週間隔での反復投与に伴い累積がみられた。

2.7.2.3.1.2 分布

単剤療法の GEN501 試験・Part 1 において，本剤 0.005～24 mg/kg の初回投与時及び 1 週間隔で 7 回目投与時の平均 V は，それぞれ 38.24～58.94 mL/kg，及び，31.90～104.77 mL/kg の範囲であった。また，本剤 16 mg/kg の初回投与時の V（平均値±SD）は，外国人で 90.19 ± 43.40 mL/kg（GEN501 試験・Part 2），日本人で 71.74 ± 18.14 mL/kg（MMY1002 試験）であった。

V が血漿容積とほぼ同様の値を示したことから，本剤は臨床応用されている既知の IgG_1 抗体薬（Mascelli et al., 2007[1)]）と同様に，主に血管系に局在し，血管外組織への分布は限られていることが示唆された。

2.7.2.3.1.3 代謝

本剤は IgG1κ モノクローナル抗体であり，内因性 IgG と同様に生体内の非特異的な異化経路を介して小ペプチド，さらにはアミノ酸レベルへと分解されるものと考えられた（Mascelli et al., 2007[1)]，Tabrizi et al., 2006[2)]）。

2.7.2.3.1.4 消失・排泄

単剤療法において，本剤 2 mg/kg 初回投与時及び 1 週間隔で 7 回目投与時の平均 CL は，それぞれ 1.06 mL/h/kg 及び 0.59 mL/h/kg，本剤 24 mg/kg 群で初回投与時及び 1 週間隔で 7 回目投与時の平均 CL は，それぞれ 0.29 mL/h/kg 及び 0.16 mL/h/kg であった（GEN501 試験・Part 1）。

単剤療法において，本剤 16 mg/kg の初回投与時の CL（平均値 ± SD）は，外国人で 0.42 ± 0.42 mL/h/kg（GEN501 試験・Part 2），日本人で 0.25 ± 0.14 mL/h/kg（MMY1002 試験）であった。

用量増加及び反復投与に伴う CL 低下がみられ，反復投与に伴い最終的に内因性 IgG1 の CL とほぼ同様の値にまで低下した。このことは，標的介在性クリアランスの飽和，及び，本剤の薬理作用による CD38 陽性細胞の消失に伴う全身腫瘍細胞量の減少によるものと考えられた。

本剤 16 mg/kg 初回投与時の平均 $t_{1/2}$ は 109.90 h（4.6 日），1 週間隔で 7 回目投与時の平均 $t_{1/2}$ は 215.33 h（9.0 日，1 例）であった（GEN501 試験）。血清中からの daratumumab の消失は非線形性であり，本剤の用量増加及び反復投与に伴って消失半減期（$t_{1/2}$）は延長した。

なお，後述する母集団薬物動態（PPK）解析の結果，本剤 16 mg/kg 投与では 4 週間隔投与への移行後の推定総 CL は 0.00714 L/h であり（2.7.2.3.2.1 項），IgG の非特異的な線形 CL（0.21 L/day, Dirks, et al., 2010[3)]）に近い値を示した。

2.7.2.3.1.5 腎機能及び肝機能

本薬の未変化体が腎又は肝から排泄される可能性は低いことから，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。なお，後述する PPK 解析の結果，腎及び肝機能障害被験者における本剤の推定曝露量はそれぞれ腎及び肝機能正常被験者と同様であった（2.7.2.3.2.1 項）。

2.7.2.3.1.6 用量比例性

単剤療法において，本剤初回投与時の平均 C_{max} は 1 mg/kg 以上の用量でほぼ用量に比例して増加し，1 週間隔で 7 回目投与時の平均 C_{max} は用量比例性を上回る増加を示した。本剤初回投与時及び 1 週間隔で 7 回目投与時の平均 AUC_{inf} はいずれも用量比を上回る増加を示した（GEN501 試験・Part 1）。

併用療法において，本剤 2～16 mg/kg 初回投与時の C_{max} はほぼ用量に比例して増加し，初回投与時の AUC_{last} は用量比例性を上回る増加を示した（GEN503 試験）。

これらの所見には，標的介在性クリアランスの飽和度が関係するものと考えられた。

2.7.2.3.1.7 薬物相互作用

本剤とサリドマイド，ポマリドミド又はボルテゾミブの間に薬物動態学的相互作用はみられなかった。

2.7.2.3.1.8 日本人と外国人の PK 比較

単剤療法（国内 MMY1002 試験，海外 GEN501 試験・Part 1）

本剤 16 mg/kg 初回投与時及び 1 週間隔最終（7 回目）投与時の主要な PK パラメータを表 2.7.2-10 に再掲する。

表 2.7.2-10 単剤療法における本剤 16 mg/kg 反復投与時の PK パラメータ比較（日本人・外国人）

時期	PK パラメータ	MMY1002 試験（日本人，n=5）	GEN501 試験（外国人，n=3）
Day 1（初回投与）	C_{max} (μg/mL)	321 ± 73	406 ± 73
	$AUC_{0\text{-}7\ day}$ (h･μg/mL)	28897 ± 6903	35613 ± 7687
Day 57（7 回目投与）	C_{trough} (μg/mL)	601 ± 236 [a)]	575 ± 95 [b)]
	C_{max} (μg/mL)	1094 ± 399 [a)]	994 ± 127 [b)]
	$AUC_{0\text{-}7\ day}$ (h･μg/mL)	125836 ± 37082 [a)]	171653* [c)]

注：平均値±SD（元データの小数点以下を四捨五入し整数で表記した）
[a)] n=3, [b)] n=2, [c)] n=1
*$AUC_{0\text{-}8\ day}$
参照元：添付資料【5.3.5.2.3-1】MMY1002/CSR Table 17, 【5.3.5.2.2-1】GEN501/CSR Table 18

Vd 併用療法（国内 MMY1005 試験，海外 MMY3004 試験）

本剤 16 mg/kg 反復投与時のサイクル 1，3 及び 6 の各 Day 1 における投与前及び投与終了時の血清中濃度を表 2.7.2-11 に示す。

表 2.7.2-11 Vd 併用療法における本剤 16 mg/kg 反復投与後の血清中濃度推移比較（日本人・外国人）

時期	時点	血清中濃度（μg/mL）	
		MMY1005 試験（日本人，n=8）	MMY3004 試験（外国人）
Cycle 1 Day 1（初回投与）	投与終了時	354 ± 62	318 ± 99（n=217）
Cycle 3 Day 1（7 回目投与）	投与前	513 ± 138	502 ± 196（n=201）
	投与終了時	865 ± 168	860 ± 263（n=202）
Cycle 6 Day 1（12 回目投与）	投与前	536 ± 144	444 ± 201（n=182）
	投与終了時	925 ± 160	811 ± 257（n=180）

注：平均値±SD（元データの小数点以下を四捨五入し整数で表記した）
参照元：添付資料【5.3.5.2.4-1】MMY1005/CSR Attachment TPKCONC01【5.3.5.1.2-1】MMY3004/CSR Attachment TPKCONC01

併用療法（国際共同 MMY3003 試験内の部分集団間での比較）

本剤 16 mg/kg 反復投与時のサイクル 1，3 及び 12 の各 Day 1 における投与前及び投与終了時の血清中濃度を表 2.7.2-12 に示す。

表 2.7.2-12 Rd 併用療法における本剤 16 mg/kg 反復投与後の血清中濃度推移比較（日本人・外国人）

時期	時点	血清中濃度（μg/mL）	
		MMY3003 試験（日本人）	MMY3003 試験（外国人）
Cycle 1 Day 1（初回投与）	投与終了時	290 ± 52（n=19）	332 ± 98（n=238）
Cycle 3 Day 1（9 回目投与）	投与前	563 ± 166（n=19）	611 ± 237（n=229）
	投与終了時	900 ± 202（n=20）	978 ± 277（n=226）
Cycle 12 Day 1（22 回目投与）	投与前	NA	255 ± 124（n=84）
	投与終了時	NA	684 ± 167（n=83）

NA：該当なし
注：平均値±SD（元データの小数点以下を四捨五入し整数で表記した）
参照元：添付資料【5.3.5.3.5】TPKCONC01_3003

以上のとおり，単剤療法，Vd 又は Rd 併用療法における本剤 16 mg/kg 反復投与時の血清中 daratumumab の PK パラメータ及び濃度推移を日本人及び外国人 MM 患者の間で比較した結果，本

剤の単剤及び併用療法のいずれにおいても，日本人及び外国人 MM 患者に本剤 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 プロファイルに明らかな差はないことが示された。

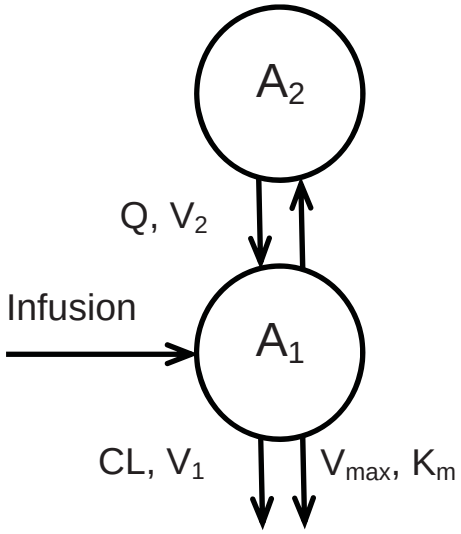
2.7.2.3.2 母集団薬物動態（PPK）解析及び曝露－応答（E-R）解析

2.7.2.3.2.1 単剤療法での PPK 解析

評価資料【5.3.3.5.1】

GEN501 試験及び MMY2002 試験の 2 試験において，再発又は難治性の外国人 MM 患者 223 例（うち 150 例に 16 mg/kg が投与された）から得られた血清中 daratumumab 濃度データ（2,572 ポイント）を用いて，非線形混合効果モデル（NONMEM）により PPK 解析を実施した。

その結果，本剤の濃度-時間データは，線形及びミカエリス-メンテン型の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り記述された（図 2.7.2-15）。



A_1=中央コンパートメントの daratumumab 量，A_2=末梢コンパートメントの daratumumab 量，CL=線形クリアランス，V_1=中央コンパートメントの分布容積，Q=コンパートメント間クリアランス，V_2=末梢コンパートメントの分布容積，V_{max}=一次速度（K_{DES}）で経時的に低下する可飽和クリアランスプロセスの最大速度，K_m=ミカエリス-メンテン定数
参照元：添付資料【5.3.3.5.1】PPK Report-1 Figure 2

図 2.7.2-15 最終 PPK モデル

最終 PPK モデルにおける推定パラメータを表 2.7.2-13 に示す。

CL は文献で報告されている内因性 IgG の非特異的 CL（Mascelli et al., 2007[1)]，Tabrizi et al., 2006[2)]）に，中央コンパートメントの分布容積（V_1）は血漿容積にそれぞれ近い値を示し，抗体薬で一般的に予測されているとおり，これらのパラメータはいずれも体重に相関した。

表 2.7.2-13 最終モデルにおける推定パラメータ

Parameter, unit	Estimate	RSE (%)	IIV (%CV)	RSE (%)	Shrinkage (%)
CL (L/h)	0.00714	12.4	55.6	6.55	24.8
ALB on CL	-1.49	35.0			
WT on CL	0.719	25.7			
FORM on CL	-0.36	26.4			
TPMM on CL	0.862	19.1			
V_1 (L)	4.72	6.23	28.7	11.7	18.7
WT on V_1	0.584	24.2			
Sex on V_1	-0.186	38.7			
V_2 (L)	2.44	7.09			
Q (L/h)	0.0267	19.4			
V_{max} (mg/h)	1.1	13.7	77.4	10.2	20.2
K_{DES} (1/h)	0.000228	32.9	136	12.3	47.6
K_m (μg/mL)	2.38	24.1			
ADD ERR (%CV)	0.327	9.67			9.98

ALB=血清中アルブミン濃度，ADD ERR=対数尺度での加法的誤差項，CL=線形クリアランス，CV=変動係数，FORM=第 III 相試験用製剤，IIV=個人間変動，K_m=ミカエリス-メンテン定数，K_{DES}= V_{max} 低下の一次速度，Q=コンパートメント間クリアランス，RSE=相対的標準誤差，TPMM=骨髄腫の型（IgG 型対非 IgG 型），V_1=中央コンパートメントの分布容積，V_2=末梢コンパートメントの分布容積，V_{max}=可飽和クリアランスプロセスの最大速度，WT=体重

注：目的関数値＝-1775.0。条件数=193.4。条件数は推定値の相関マトリックスの最小固有値に対する最大固有値の比として算出

注：IIV については，概数として%CV の RSE%を算出。

注：被験者 j における PK パラメータの典型値（TV）$TVCL_j = 0.00714 \cdot \left(\frac{WT_j}{78.6}\right)^{0.719} \cdot \left(\frac{ALB_j}{37.0}\right)^{-1.49} \cdot FORM_{CL} \cdot TPMM_{CL}$。ここで $FORM_{CL}$ のシフト係数は，第 I/II 相製剤が 1，第 III 相製剤が 1-0.36。$TPMM_{CL}$ の移動係数は，非 IgG 型 MM 患者が 1，IgG 型 MM 患者が 1+0.862。$TVV1_j = 4.72 \cdot \left(\frac{WT_j}{78.6}\right)^{0.584} \cdot SEX_{V1}$。ここで SEX_{V1} のシフト係数は男性が 1，女性が 1-0.186。

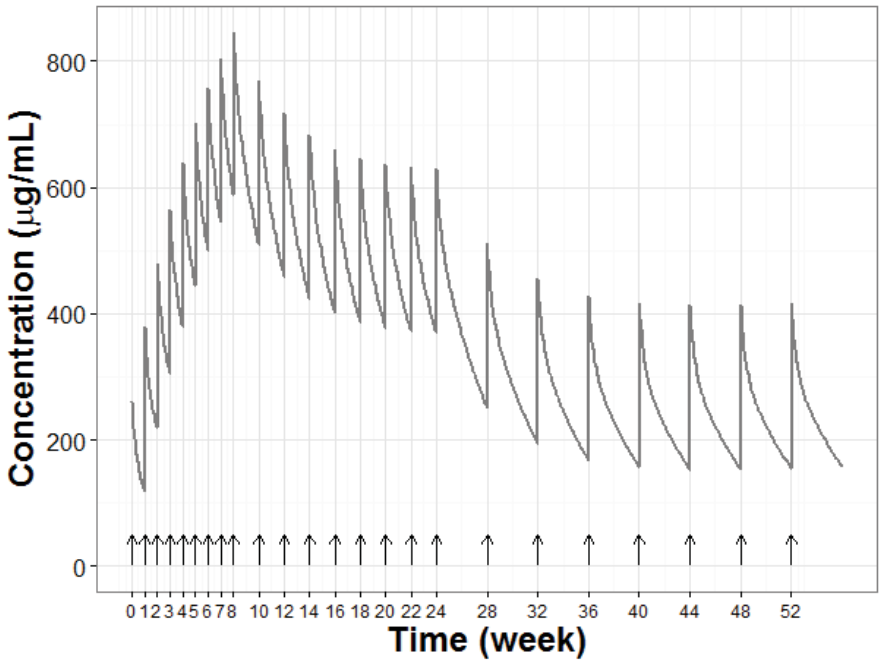
参照元：添付資料【5.3.3.5.1】PPK Report-1 Table 8

非線形 CL の血清中濃度依存性，すなわちミカエリス-メンテン型の非線形の消失過程は，本剤の標的介在性クリアランスにより説明可能と考えられた。モデルから推定されたミカエリス-メンテン定数（K_m）は 2.38 μg/mL であった。この値に基づいて算出した標的占有率 90%の達成に必要な血清中濃度（EC_{90}^{TAR}）及び標的占有率 99%の達成に必要な血清中濃度（EC_{99}^{TAR}）は，それぞれ 21.4 μg/mL 及び 236 μg/mL であった。

非線形 CL の時間依存性，すなわち V_{max} の 1 次過程で表現される時間依存的な低下は，本剤の薬理作用（腫瘍細胞量又は標的が経時的に減少）により説明可能と考えられた。

本剤 16 mg/kg 投与では 4 週間隔投与への移行後の推定総 CL が IgG の非特異的な線形 CL に近い値を示したことから，推奨投与スケジュールで十分な標的占有状態を維持すると考えられた（【5.3.3.5.1】PPK Report-1 Figure 7）。

本剤を推奨用量（16 mg/kg）及び推奨投与スケジュール（1 週間隔で 8 週，続いて 2 週間隔で 16 週，それ以降は 4 週間隔）で投与したときの典型的な血清中 daratumumab 濃度推移を図 2.7.2-16 に示す。この場合，4 週間隔投与移行後約 5 カ月でみかけの定常状態に到達すると考えられ，4 週間隔投与移行後（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 1.6 ± 0.5 倍（平均値±SD）と推定された。モデルから導出した線形の消失過程における半減期は約 18 ± 9 日（平均値±SD）であった。

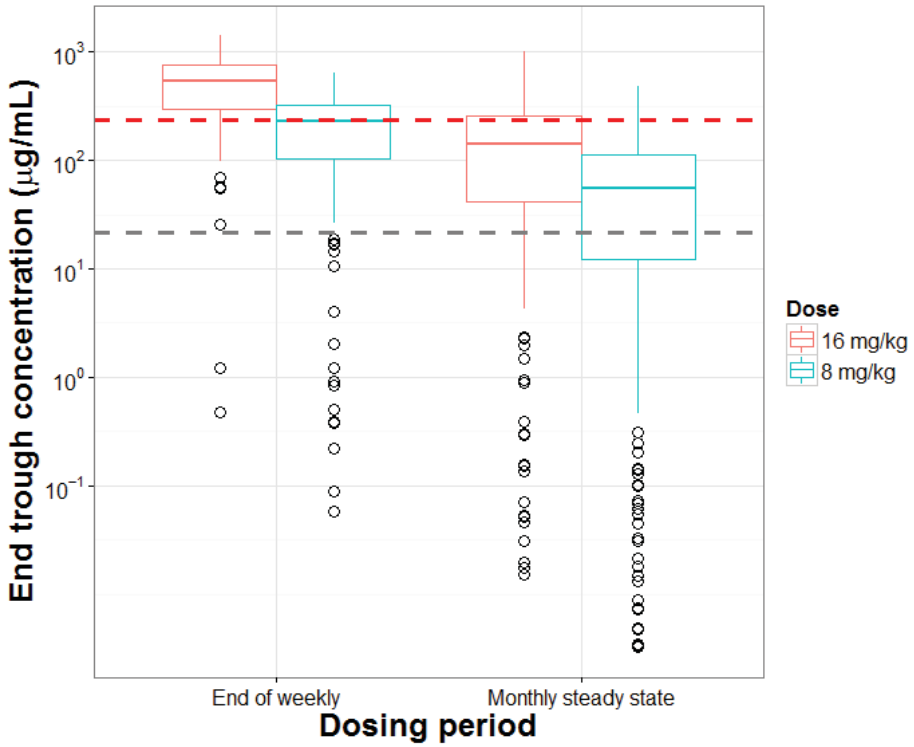


注：黒い矢印は投与を表す。
推奨用量及び推奨投与スケジュール（16 mg/kg，1 週間隔で 8 週，続いて 2 週間隔で 16 週，それ以降は 4 週間隔）
参照元：添付資料【5.3.3.5.1】PPK Report-1 Figure 6

図 2.7.2-16 推奨用量及び推奨投与スケジュールにおける本剤の典型的な血清中濃度推移

本剤 16 mg/kg 群及び 8 mg/kg 群における 1 週間隔投与終了後及び 4 週間隔投与への移行後の定常状態における血清中 daratumumab 濃度トラフ値の推定値を図 2.7.2-17 に示す。

1 週間隔投与終了後に標的占有率 99%ラインを超えた被験者の割合は，16 mg/kg 群で 83%，8 mg/kg 群で 48%であった。4 週間隔投与への移行後に標的占有率 90%ラインを超えた被験者の割合は 16 mg/kg 群で 82%，8 mg/kg 群で 67%であった。したがって，本剤 16 mg/kg の投与を受けた被験者の 8 割超が，1 週間隔投与終了後に標的占有率 99%を，4 週間隔投与への移行後に標的占有率 90%をそれぞれ達成すると考えられた。一方，本剤 8 mg/kg の投与を受けた被験者で 1 週間隔投与終了後に標的占有率 99%を達成する被験者は約 5 割，4 週間隔投与への移行後に標的占有率 90%を達成する被験者は約 7 割と推定された。



注：赤及び灰色の点線は標的占有率 99%（EC_{99}^{TAR}）及び 90%（EC_{90}^{TAR}）を達成する daratumumab 濃度を表す。
1 週間隔で 8 週，続いて 2 週間隔で 16 週，それ以降は 4 週間隔で 32 週投与する投与スケジュールを仮定したシミュレーション。1 週間隔投与終了後のサンプリング時点は 2 週間隔投与への移行日，4 週間隔投与定常状態時のサンプリング時点は 4 週間隔投与への移行後 8 回目投与前であった。
参照元：添付資料【5.3.3.5.1】PPK Report-1 Figure 8

図 2.7.2-17 本剤 8 及び 16 mg/kg の 1 週間隔投与終了後及び 4 週間隔投与への移行後（定常状態）の推定トラフ値（箱ひげ図）

本 PPK モデルに基づき，本剤の単剤療法の推奨用量（16 mg/kg）及び推奨投与スケジュールにおける血清中 daratumumab 濃度の推定最大トラフ値を部分集団ごとにシミュレーションし，各種内因性及び外因性要因の影響について検討した。結果の一覧（フォレストプロット）を付録 2 図 2.7.2-25 に示す。

年齢

65 歳未満の被験者（127 例）と 65 歳以上の被験者（96 例），あるいは，75 歳未満の被験者（205 例）と 75 歳以上の被験者（18 例）における本剤の推定曝露量はそれぞれ同様であった。

性別

性別は中央コンパートメントの分布容積（V_1）に対する有意な共変量であり，女性（91 例）と男性（132 例）の比較において男女間の推定曝露量の差は約 14%（女性の方が高い，95% CI：-9%～32%）であったが，後述する E-R 解析の結果，性別間で臨床的に意味のある差は認められなかった（付録 3 図 2.7.2-30）。

人種

白人（197 例）と非白人（26 例）における本剤の推定曝露量は同様であった。

体重

共変量解析の結果，本剤の線形クリアランス（CL）及び V_1 に対する体重の有意な影響が認められ，体重の 2 倍増加により CL は 65%，V_1 は 50%増加することが示された。しかしながら，体重別の部分集団間で本剤の推定曝露量はほぼ同様であった。

腎機能障害

軽度腎機能障害を有する被験者（CrCL：60 mL/min 以上 90 mL/min 未満，78 例），中等度腎機能障害を有する被験者（CrCL： 30 mL/min 以上 60 mL/min 未満，68 例）又は重度腎機能障害を有する被験者（CrCL：30 mL/min 未満，6 例）における本剤の推定曝露量は，正常腎機能を有する被験者（CrCL：90 mL/min 以上，71 例）と同様であった。また，後述する E-R 解析の結果，腎機能障害の有無で臨床的に意味のある差は認められなかった（付録 3 図 2.7.2-30）。

肝機能障害

軽度肝機能障害を有する被験者［肝機能不全の米国立がん研究所（NCI）基準により，総ビリルビン（TB）：基準値上限（ULN）の 1.0～1.5 倍又は AST：ULN 超，34 例］における本剤の推定曝露量は，正常肝機能を有する被験者（TB 及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）：ULN 以下，189 例）と同様であった。また，後述する E-R 解析の結果，肝機能障害の有無で臨床的に意味のある差は認められなかった（付録 3 図 2.7.2-30）。中等度肝機能障害を有する被験者（TB：ULN の 1.5 倍超～3 倍，AST は規定なし）又は重度肝機能障害を有する被験者（TB：ULN の 3 倍超，AST は規定なし）における本剤の曝露量は不明である。

血中アルブミン濃度

ベースラインにおける血中アルブミン濃度は本剤の線形クリアランスに対する有意な共変量（べき係数：-1.49）であった。このことは，IgG タイプのモノクローナル抗体の線形クリアランスと血中アルブミン濃度の間に負の相関を示した文献（Rajkumar et al., 2014[4)]）の内容と整合する。IgG 又は IgG タイプのモノクローナル抗体は，胎児性 Fc 受容体（FcRn）に結合することにより非特異的な異化経路を介した分解が促進される。一方，FcRn にアルブミンが結合している場合，抗体が FcRn に結合できないため分解されにくくなる。したがって，本剤は血中アルブミン濃度が高いほど非特異的な分解を受けにくくなるものと考えられた。しかしながら，後述する E-R 解析の結果，血中アルブミンは臨床的に意味のある共変量ではないことが確認された（付録 3 図 2.7.2-30）。

製剤

製剤は CL に対する有意な共変量であったが，第 I/II 相及び第 III 相試験用製剤間の比較において製剤間の推定曝露量の差は約 24%（第 I/II 相試験用製剤の方が低い，95% CI：3%～40%）であり，後述する E-R 解析の結果，製剤間で臨床的に意味のある差はみられなかった（付録 3 図 2.7.2-30）。

骨髄腫の型

腫瘍細胞が産生する IgG は，本剤の FcRn への結合に競合するものと考えられた。ベースライン時の調査で IgG 型に分類された MM 患者における本剤の非特異的な線形クリアランスは非 IgG 型に分類された MM 患者に比べて大きかった。IgG 型 MM 患者における本剤の曝露量は非 IgG 型 MM 患者の約 50%（95% CI：38%～60%）であった。しかしながら，後述する E-R 解析の結果，IgG 型及び非 IgG 型で臨床的に意味のある差は認められなかった（付録 3 図 2.7.2-30）。

その他の因子

本 PPK 解析に用いた単剤療法の 2 試験で，抗ダラツムマブ抗体（ADA）産生が認められた被験者はいなかったため，ADA の有無についての解析は行わなかった。ALT 及び ALP，あるいは，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 パフォーマンス・ステータス（ECOG-PS）のスコア］による本剤の曝露量に及ぼす影響はみられなかった。

2.7.2.3.2.2 単剤療法での E-R 解析

評価資料【5.3.3.5.1】

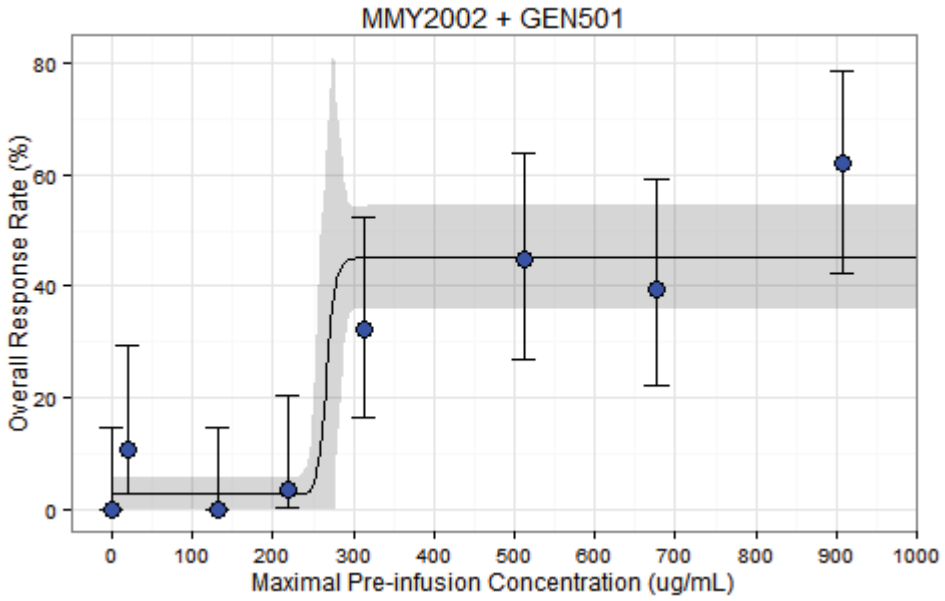
外国人 MM 患者対象 GEN501 試験（104 例）及び MMY2002 試験（124 例）の 2 試験で得られた PK，有効性及び安全性データに基づいて E-R 解析を実施した。

1) 曝露－有効性解析

各種の有効性評価項目［全奏効率（ORR），奏効持続期間（DOR），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）］と曝露量パラメータの関係について検討した。

<u>全奏効率（ORR）</u>

ORR は daratumumab の全身曝露量の増加とともに有意に増加し，daratumumab の曝露量と ORR の間に最大効果（E_{max}）関係がみられた（図 2.7.2-18）。検討した曝露量パラメータのうち ORR との間に最も強い相関がみられたのは推定最大トラフ値（$C_{pre\text{-}infusion,max}$），すなわち 2 週間隔投与への移行後の初回投与前値であり，本剤で期待される ORR に対する最大効果の 50%相当効果をもたらす $C_{pre\text{-}infusion,max}$ 推定値（EC_{50}^{ORR}）は 261 μg/mL，最大効果の 90%相当効果をもたらす $C_{pre\text{-}infusion,max}$ 推定値（EC_{90}^{ORR}）は 274 μg/mL であり，本剤 16 mg/kg を 1 週間隔で 8 回以上投与した被験者の約 8 割で $C_{pre\text{-}infusion,max}$ が EC_{90}^{ORR} を上回ることが示唆された（表 2.7.2-14）。



注：推定最大トラフ値による八分位階層別の QRR の幾何平均値を青丸プロットした（縦棒は 95%信頼区間）。
曲線及び影付きの領域はそれぞれモデルから推定される ORR 及びその 95%信頼区間を表す。
参照元：添付資料【5.3.3.5.1】PPK Report-1 Figure 9

図 2.7.2-18 E_{max} モデルを用いた血清中 daratumumab 濃度の推定最大トラフ値と ORR のロジスティック回帰分析

表 2.7.2-14 E_{max} モデルにおける ORR パラメータ推定値（%相対的標準誤差）

解析	E_0	E_{max}	EC_{50}^{ORR} (μg/mL)	傾き	EC_{90}^{ORR} (μg/mL)
併合	-3.6 (-16.6)	3.4 (18.5)	261 (4.8)	45.3 (191.4)	274
併合（投与 8 回以上）	-3.6 (-28.3)	3.6 (29.3)	261 (4.8)	42.1 (177.4)	275
MMY2002	-3.2 (-23.9)	2.9 (27.6)	260 (14.1)	20.3 (154.5)	289
MMY2002（投与 8 回以上）	-3.1 (-39.4)	3.0 (42.1)	256 (18.2)	14.5 (143)	298

Sigmoid E_{max} モデルを使用した。
注：E_0=濃度=0 の場合のベースライン時の対数オッズ，E_{max}=最大効果，EC_{50}^{ORR}=最大効果の 50%相当の効果をもたらす濃度，傾き=E_{max} モデルの傾き係数，EC_{90}^{ORR}=最大効果の 90%相当の効果をもたらす濃度
推定最大トラフ値（$C_{pre\text{-}infusion,max}$）をモデルに当てはめた。
参照元：添付資料【5.3.3.5.1】PPK Report-1 Table 9

ORR に対する共変量の影響を曝露量調整の前後で検討した。体重の高低（63.9 kg 以下，63.9 kg 超 78.6 kg 以下，78.6 kg 超 88.1 kg 以下，88.1 kg 超），性別，血中アルブミン濃度の高低（35 g/L 未満，35 g/L 以上）及び製剤の種類について 2 つの部分集団間で推定オッズ比を求めたところ，曝露量調整の前後とも 1 と有意差が無いか差はほとんどないことが示された（図 2.7.2-30）【5.3.3.5.1 PPK Report-1 Figure 12】。しかしながら，IgG 型及び非 IgG 型 MM 患者間の推定オッズ比（IgG 型/非 IgG 型）は曝露量調整前に 1 付近であったのに対して曝露量調整後に 1 より大きかった。このことは，IgG 型では非 IgG 型に比べて曝露に伴う応答性が良いものと解釈されるが，前述したとおり

IgG 型では非 IgG 型の 50%程度の曝露量しか得られない（2.7.2.3.2.1 項）ため，効果が相殺されたことにより IgG 型及び非 IgG 型 MM 患者で ORR に差がみられなかったものと推察された。したがって，これらの共変量の影響は臨床的に意味のあるものではなく，これらの共変量に基づく用量調節の必要はないと考えられた。

無増悪期間（TTP）及び奏効持続期間（DOR）

TTP と daratumumab の曝露量の間には強い相関がみられたのに対し， DOR と曝露量の関係は TTP ほど強いものではなかった。全試験対象集団及び奏効例における疾患進行の危険性は曝露量の増加に伴って低下する傾向がみられた。検討した曝露量パラメータのうち推定最大トラフ値（$C_{pre\text{-}infusion,max}$）が TTP と，推定最大ピーク値（$C_{post\text{-}infusion,max}$）が DOR との間にそれぞれ最も強い相関がみられた。$C_{pre\text{-}infusion,max}$ の中央値（270 µg/mL）を境界とする階層間に顕著な差異がみられた。この境界値は PPK 解析で推定されたEC_{90}^{ORR}及びEC_{99}^{TAR}［それぞれ 274 µg/mL（2.7.2.3.2.2 項）及び 236 µg/mL（2.7.2.3.2.1 項）］にほぼ一致するものであった。

2 週又は 4 週間隔投与への移行後の経時的な血清中濃度低下が TTP 及び DOR に及ぼす影響を探索的に調査することを目的として，推定最大トラフ値と最終投与前のトラフ値の差（$C_{pre\text{-}infusion,delta}$）と TTP 及び DOR の間の相関の有無を検討した結果，交絡因子による調整後の TTP 及び DOR と $C_{pre\text{-}infusion,delta}$ との関係は有意ではなかったことから，初期の 1 週間隔投与期間中に急速に有効血中濃度が確立されれば，2 週又は 4 週間隔投与で十分に標的飽和を維持する血清中濃度を達成でき，疾患進行のリスクを抑えることができるものと考えられた。また，2 週さらには 4 週間隔投与への移行とともに血清中濃度が漸減しても，奏効持続期間（DOR）の短縮や増悪リスクの上昇にはつながらないものと推定された（【5.3.3.5.1】PPK Report-1 Figure 16）。

奏効到達期間（TTR）

TTR と daratumumab の曝露量の間に有意な相関（ログランク検定，p 値<0.001）がみられ，検討した曝露量パラメータのうち $C_{pre\text{-}infusion,max}$ との間に最も強い相関がみられた（【5.3.3.5.1】PPK Report-1）。

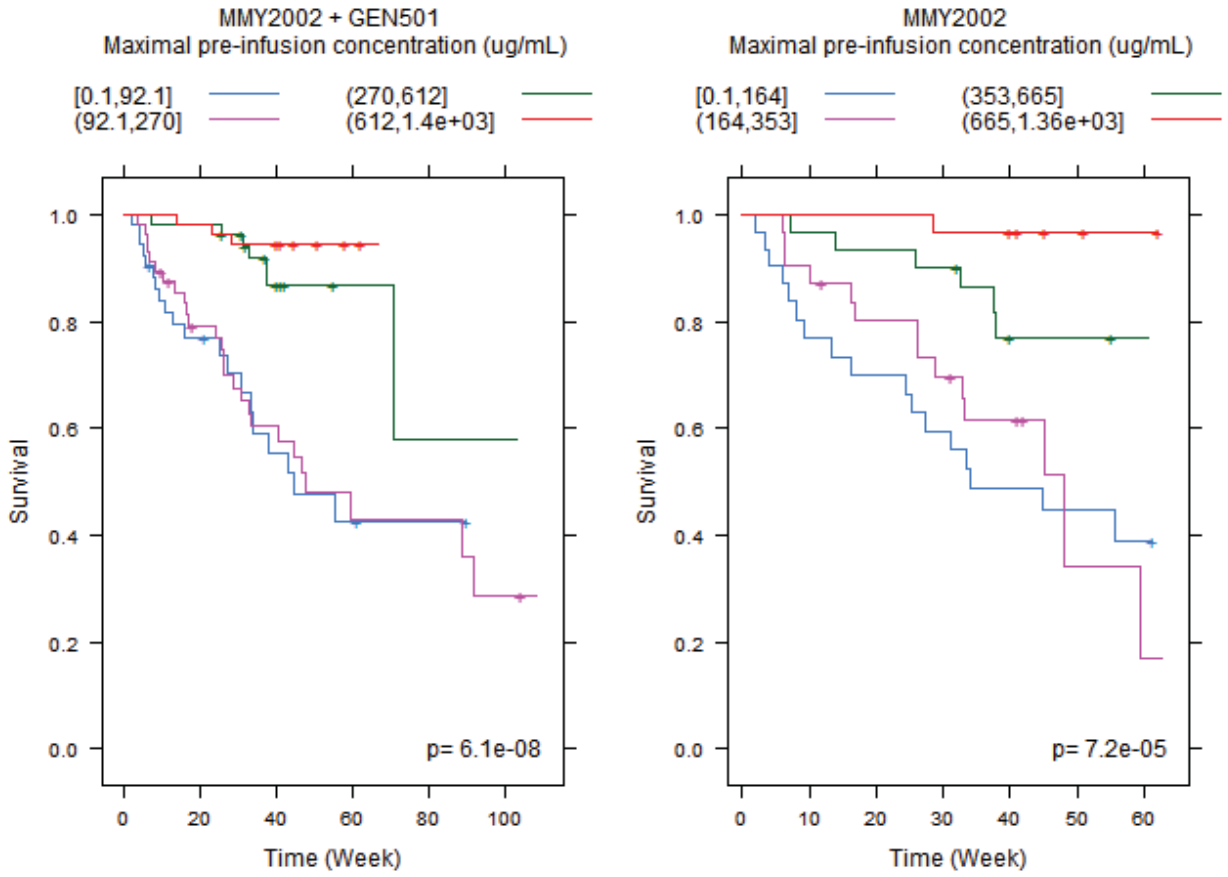
全生存期間（OS）及び無増悪生存期間（PFS）

推定最大トラフ値（$C_{pre\text{-}infusion,max}$）の四分位階層別に OS 及び PFS を検討した。その結果，$C_{pre\text{-}infusion,max}$ の中央値（270 µg/mL）を境界とする階層間に顕著な差異がみられた（OS：図 2.7.2-19，PFS：【5.3.3.5.1】PPK Report-1 Figure 18）。この境界値は PPK 解析で推定されたEC_{90}^{ORR}及びEC_{99}^{TAR}（それぞれ 274 µg/mL 及び 236 µg/mL）にほぼ一致するものであった。

OS 及び PFS との間に最も強い相関がみられたのは $C_{pre\text{-}infusion,max}$ であった。死亡（OS）又は死亡若しくは疾患進行（PFS）のハザードは，$C_{pre\text{-}infusion,max}$ が増加するにつれ低下した。

$C_{pre\text{-}infusion,max}$ 四分位階層別の OS 中央値は，第 1 四分位階層（92.1 µg/mL 以下）で 10.4 カ月，第 2 四分位階層（92.1～270 µg/mL）で 11.2 カ月であった。一方，第 3 四分位階層（270～612 µg/mL）及び第 4 四分位階層（612～1,400 µg/mL）では生存期間中央値に到達しなかった。

$C_{pre\text{-}infusion,max}$ 四分位階層別の PFS 中央値は，第 1 四分位階層（92.1 µg/mL 以下）で 1.9 カ月（95%信頼区間：1～3.8 カ月），第 2 四分位階層（92.1～270 µg/mL）で 2.2 カ月（1.5～2.8 カ月），第 3 四分位階層（270～612 µg/mL）で 5.8 カ月（4～7.6 カ月），第 4 四分位階層（612～1,400 µg/mL）で 7.5 カ月（5.4 カ月～評価不能）であった。



注：P 値：ログランク検定に基づく
参照元：添付資料【5.3.3.5.1】PPK Report-1 Figure 17

図 2.7.2-19 推定最大トラフ値による四分位階層別の OS の Kaplan-Meier 曲線
（左図：MMY2002 試験と GEN501 試験を併合，右図：MMY2002 試験）

M たんぱく最大低下量（MRPP）

Daratumumab の曝露量と MRPP の間に有意な相関がみられ，曝露量と MRPP との間に E_{max} 関係が認められた。MRPP との間に最も強い相関がみられた曝露量パラメータは $C_{pre\text{-}infusion,max}$ であった（【5.3.3.5.1】PPK Report-1）。

2) 曝露－安全性解析

外国人 MM 患者を対象とした GEN501 試験及び MMY2002 試験の 2 試験で認められた有害事象のうち，IRR，血小板減少症，好中球減少症，貧血，リンパ球減少症及び感染症に注目し，発現割合

と曝露量の関係を検討するための E-R 解析（曝露量パラメータの四分位階層別に有害事象発現割合を検討）を実施した。

IRR についてはその多くが初回投与後に発現したため初回投与時の予測 C_{max} との関係を，その他の AE については 1 週間隔投与終了後の推定最大ピーク値（$C_{post\text{-}infusion,max}$）との関係をそれぞれ検討した。

その結果を，付録 3 表 2.7.2-16（単剤療法：GEN501 試験及び MMY2002 試験）に示す。

IRR と初回投与時の予測 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予測 $C_{post\text{-}infusion,max}$ 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予測 $C_{post\text{-}infusion,max}$ 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。

2.7.2.3.2.3 併用療法での PPK 解析

評価資料【5.3.3.5.2】

1 レジメン以上の前治療歴を有する再発又は難治性の MM 患者における各種併用療法下で本剤を静脈内投与したときの血清中 daratumumab の PK 特性を表し，daratumumab の体内動態に対する共変量の影響を評価することを目的として，GEN503 試験，MMY1001 試験，MMY3003 試験及び MMY3004 試験の 4 試験において，694 例（16 mg/kg 群 684 例）の外国人 MM 患者から得られた血清中 daratumumab 濃度データ（4,426 ポイント）を用いて，NONMEM®（ICON plc，バージョン 7.2）により PPK 解析を実施した。

併用療法に用いた薬剤は低分子薬のためクリアランス機序が本剤と重複する可能性が低いと考えられたため，本剤の PK に対し直接的な影響を及ぼさないとの仮定のもと，本剤の単剤療法で構築された基本及び最終 PPK モデル（2.7.2.3.2.1 項）に，他のレジメンと併用した場合の daratumumab の濃度 - 時間データを当てはめることとした。経験的ベイズ推定により個々の PK パラメータを推定し，daratumumab の曝露量に対する共変量の影響を部分集団間で比較した。

CL は文献に報告されている内因性 IgG の非特異的 CL（Mascelli et al., 2007[1)]，Tabrizi et al., 2006[2)]）に近い値を示し，中央コンパートメントの分布容積（V_1）は血漿容積に近似され，モデルから導出した線形の消失過程における半減期は約 23.3 ± 11.8 日（平均値±SD）で，単剤療法のデータから求めた半減期（18 ± 9 日）とほぼ同様であった。本剤を単剤療法で投与した場合と同様に，4 週間隔投与への移行後約 5 カ月でみかけの定常状態に到達すると考えられ，4 週間隔投与への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ものと推定され，定常状態における投与終了時の血清中濃度は 1.85 ± 0.67 倍（平均値±SD）と推定された。

本 PPK モデルに基づき，MMY3003 試験の投与スケジュール（本剤 16 mg/kg を 1 週間隔で 8 週，続いて 2 週間隔で 16 週，それ以降は 4 週間隔）における推定最大トラフ値について部分集団解析を実施し，各種内因性及び外因性要因の影響について検討した。その主要解析結果（フォレストプロット）を付録 2 図 2.7.2-26 に示す。MMY3004 試験の投与スケジュール（本剤 16 mg/kg を 1 週間隔

で 9 週，続いて 3 週間隔で 15 週，それ以降は 4 週間隔）における推定最大トラフ値について行った部分集団解析の結果を付録 2 図 2.7.2-27 に示す。

年齢

65 歳未満の被験者（352 例）と 65 歳以上の被験者（342 例），あるいは，75 歳未満の被験者（630 例）と 75 歳以上の被験者（64 例）における本剤の推定曝露量の差は 6%以内であり，推定曝露量に対する年齢の影響はほとんどみられなかった。

性別

女性（291 例）と男性（403 例）における本剤の推定曝露量の差は約 4%であり，推定曝露量に対する性別の影響はほとんどみられなかった。

人種

白人（558 例）と非白人（136 例）における本剤の推定曝露量の差は約 10%であり，推定曝露量に対する人種の影響はほとんどみられなかった。被験者の大部分（85%）は西欧，米国（US）又はカナダ（CA）人であり，これらの地域に在住する被験者（590 例）とそれ以外の地域に在住する被験者（104 例）における本剤の曝露量の差は約 3%とほぼ同様であった。

なお，本 PPK モデルに基づき，MMY3003 試験で用いられたスケジュール（本剤 16 mg/kg を 1 週間隔で 8 週，続いて 2 週間隔で 16 週，それ以降は 4 週間隔）及び MMY3004 試験で用いられたスケジュール（本剤 16 mg/kg を 1 週間隔で 9 週，続いて 3 週間隔で 15 週，それ以降は 4 週間隔）における推定最大トラフ値について別途実施した部分集団解析において，どちらの投与スケジュールにおいても日本人と外国人 MM 患者の間で推定最大トラフ値は大きく異ならないことが示された（付録 2 図 2.7.2-28，図 2.7.2-29）

体重

体重別の部分集団間でみられた推定曝露量の差は 20%以内であり，臨床的に意味のある差ではないものと考えられた。

腎機能障害

軽度腎機能障害を有する被験者（CrCL：60 mL/min 以上 90 mL/min 未満，264 例），中等度腎機能障害を有する被験者（CrCL： 30 mL/min 以上 60 mL/min 未満，166 例）又は重度腎機能障害を有する被験者（CrCL：30 mL/min 未満，12 例）と，正常腎機能を有する被験者（CrCL：90 mL/min 以上，251 例）における本剤の推定曝露量の差は約 3%以内であり，推定曝露量に対する腎機能障害の影響はほとんどみられなかった。

肝機能障害

軽度肝機能障害［肝機能不全の NCI 基準により，TB：基準値上限（ULN）の 1.0～1.5 倍又は AST：ULN 超，83 例］を有する被験者，中等度（TB：UNL の 1.5～3.0 倍）又は高度（TB：UNL の 3.0 倍超）肝機能障害者を有する被験者（5 例）と，正常肝機能を有する被験者（TB 及び AST：ULN 以下，598 例）における本剤の曝露量の差は 5%以内であり，推定曝露量に対する肝機能障害の影響はほとんどみられなかった。

血中アルブミン濃度

血中アルブミン濃度が低い被験者（35 g/L 未満，181 例）における本剤の推定曝露量は，正常範囲の被験者（35 g/L 以上，513 例）に比べて 21%低かったが，25%以内の差であり，臨床的に意味のある差ではないものと考えられた。

骨髄腫の型

ベースライン時の調査で IgG 型に分類された MM 患者（401 例）における本剤の推定曝露量は非 IgG 型に分類された MM 患者（293 例）に比べて約 23%低かったが，25%以内の差であり，臨床的に意味のある差ではないものと考えられた。

抗ダラツムマブ抗体（ADA）

本 PPK 解析に用いた 4 試験（GEN503 試験，MMY1001 試験，MMY3003 試験及び MMY3004 試験）を通して ADA 陽性の被験者は 2 例（0.7%，MMY1001 試験及び MMY3003 試験の各 1 例）であった。ADA の有無で臨床的に意味のある推定曝露量の差はみられなかった。

その他の因子

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）について検討した。

前治療歴（1，2，3 又は 3 超レジメン）の違いによる本剤の推定曝露量の差はみられなかった。

IMiD のみに治療抵抗性を示す被験者（103 例），PI のみに治療抵抗性を示す被験者（73 例）又はそのどちらにも治療抵抗性を示す被験者（89 例）と治療抵抗性を示さない被験者（42 例）の間でみられた推定曝露量の差は 10%以内であり，臨床的に意味のある差ではないものと考えられた。

ECOG-PS スコア 1（345 例）又は 2（39 例）の被験者と ECOG-PS スコア 0 の被験者（309 例）における本剤の推定曝露量の差は 5%以内であり，臨床的に意味のある差ではないものと考えられた。

以上より，本剤を併用療法で投与した 4 試験（GEN503 試験，MMY1001 試験，MMY3003 試験及び MMY3004 試験）のデータに基づいて推定された共変量の影響は，本剤を単剤療法で投与した 2 試験（GEN501 試験，MMY2002 試験）のデータに基づく推定結果（2.7.2.3.2.1 項）とおおむね同程度又はそれ以下であった。全ての共変量の影響は推定最大トラフ値に対して 25%以内であったこと，単剤療法のモデルと同様に結合親和性の推定値が小さかった（K_m=0.305 μg/mL）ことからも，

これらの共変量が標的飽和に影響を及ぼす可能性は小さいと考えられた。したがって，これらの共変量の影響は臨床的に意味のあるものではなく，これらの共変量に基づく用量調節の必要はないと考えられた。

2.7.2.3.2.4 併用療法での E-R 解析

評価資料【5.3.3.5.2】

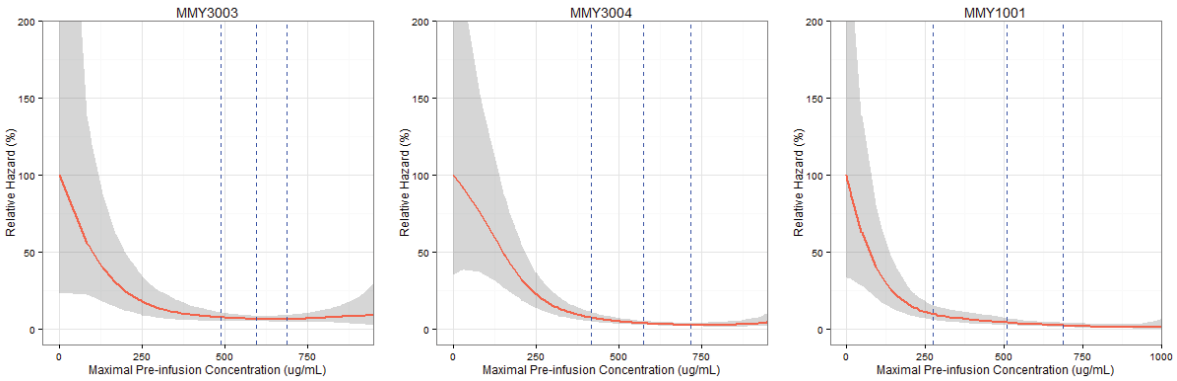
MMY3003 試験［Daratumumab‐レナリドミド‐デキサメタゾン（DRd）群］，MMY3004 試験［Daratumumab‐ボルテゾミブ‐デキサメタゾン（DVd）群］及び MMY1001［Daratumumab‐ポマリドミド‐デキサメタゾン（DPd）群のみ］の 3 試験で本剤 16 mg/kg を投与した MM 患者から得られた PK，有効性及び安全性データに基づいて E-R 解析を実施した。

1) 曝露－有効性解析

各種の有効性評価項目［無増悪生存期間（PFS），奏効持続期間（DOR）及び全奏効率（ORR）］と，曝露量パラメータとして推定最大トラフ値（$C_{pre\text{-}infusion,max}$）の関係についてグラフを用いて検討した。

無増悪生存期間（PFS）

MMY3003，MMY3004 及び MMY1001（DPd 群）の各試験において，PFS の相対ハザードは $C_{pre\text{-}infusion,max}$ の増加に伴って顕著に低下し，$C_{pre\text{-}infusion,max}$ が約 250 µg/mL を超えると，相対ハザードの低下傾向は緩慢となった（図 2.7.2-20）。多くの被験者（MMY3003 及び MMY3004 試験では全体の 9 割超，MMY1001 試験では全体の 8 割超）において推定最大トラフ値は 250 µg/mL を上回っており，この値は単剤療法の PPK 解析で推定されたEC_{90}^{ORR}（274 µg/mL）にほぼ一致するものであった。これより高濃度でのベネフィットの向上は限定的と考えられた。また，これより低濃度での曝露量‐PFS 関係についてはこれら 3 試験における本剤の用量が 16 mg/kg のみであったために不確実性が大きかった。

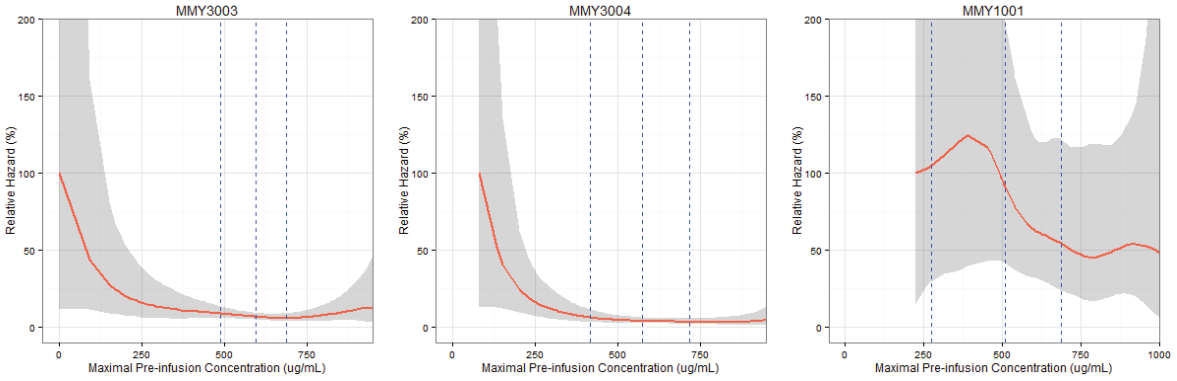


左図：MMY3003 試験，中図：MMY3004 試験，右図：MMY1001 試験
注：赤の実線は点推定値，灰色の影付き部分の領域は 95%信頼区間を表す。青い縦の点線は推定最大トラフ値の四分位を表す。各試験での $C_{pre\text{-}infusion,max}$ の最小値を基準値として用いた。MMY1001 試験（DPd），MMY3003 試験及び MMY3004 試験での 1 週間隔で 8 回目投与終了後の $C_{pre\text{-}infusion,max}$
参照元：添付資料【5.3.3.5.2】PPK Report-2 Figure 15

図 2.7.2-20 推定最大トラフ値と PFS の相対ハザードの E-R 解析

奏効持続期間（DOR）

MMY3003 試験及び MMY3004 試験において，奏効例における疾患進行及び死亡の相対ハザードは，$C_{pre\text{-}infusion,max}$ の増加に伴って顕著に低下し，$C_{pre\text{-}infusion,max}$ が約 250 µg/mL を超えると，相対ハザードの低下傾向は緩慢となった（図 2.7.2-21）。多くの被験者（MMY3003 試験及び MMY3004 試験では全体の 9 割超）において推定最大トラフ値は 250 µg/mL を上回っていた。一方，MMY1001 試験（DPd 群）では信頼区間が大きく，曝露量と DOR の明らかな関係は認められなかった。MMY1001 試験（DPd 群）では全被験者数が少ないうえに奏効被験者数が限られていたこと（103 例中 61 例），奏効例における曝露量の範囲が狭かったことがその原因と考えられた。



左図：MMY3003 試験，中図：MMY3004 試験，右図：MMY1001 試験
注：赤の実線は点推定値，灰色の影付き部分の領域は 95%信頼区間を表す。青い縦の点線は推定最大トラフ値の四分位を表す。各試験における奏効被験者での $C_{pre\text{-}infusion,max}$ の最小値を基準値として用いた。MMY1001 試験（DPd），MMY3003 試験及び MMY3004 試験での 1 週間隔で 8 回目投与終了後の $C_{pre\text{-}infusion,max}$
参照元：添付資料【5.3.3.5.2】PPK Report-2 Figure 16

図 2.7.2-21 推定最大トラフ値と DOR の相対ハザードの E-R 解析

全奏効率（ORR）

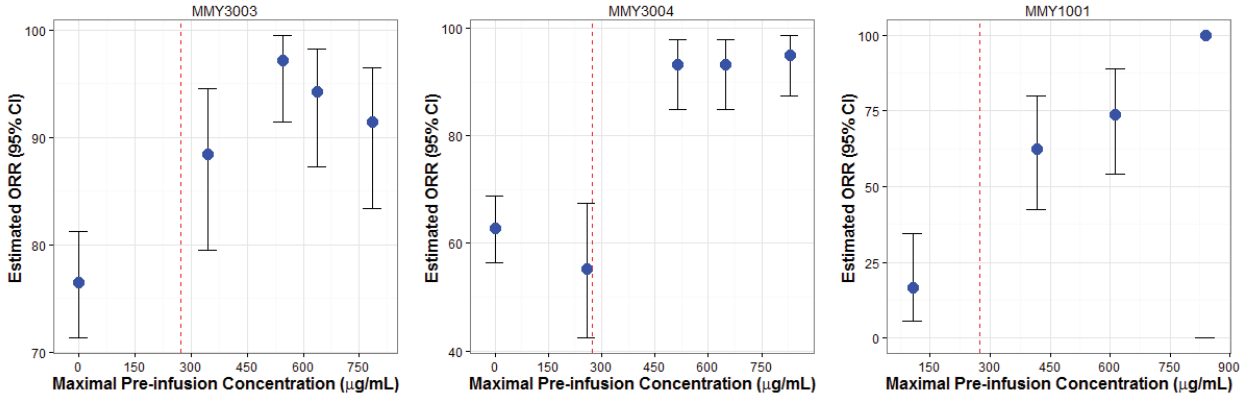
MMY3003 試験，MMY3004 試験及び MMY1001 試験における推定最大トラフ値（$C_{pre\text{-}infusion,max}$）の四分位階層別の ORR を図 2.7.2-22 に示す。

MMY3003 試験において，Rd 併用時の ORR と $C_{pre\text{-}infusion,max}$ の間に明らかな関係はみられなかったが，曝露量パラメータの全四分位階層で DRd 群の ORR は Rd 単独群に比べて高かった。

MMY3004 試験において，Vd 併用時の ORR は，$C_{pre\text{-}infusion,max}$ の第 1 四分位階層では Vd 単独群と差がなかったものの，第 2～第 4 四分位階層では ORR がいずれも 90%超であった。

MMY1001 試験において，Pd 併用時の ORR は $C_{pre\text{-}infusion,max}$ の増加に伴って増加する傾向がみられた。なお，MMY1001 試験における DPd 群の被験者数（103 例）は，MMY3003 試験における DRd 群の被験者数（286 例）及び MMY3004 試験における DVd 群の被験者数（243 例）に比べて少なかった。

これらの 3 試験（MMY3003 試験，MMY3004 試験及び MMY1001 試験）から，併用療法時の ORR は，推定最大トラフ値が単剤療法試験で求められたEC_{90}^{ORR}（274 μg/mL）を上回る場合に，それ以下の場合に比べて顕著に高いことが示された。



左図：MMY3003 試験，中図：MMY3004 試験，右図：MMY1001 試験
横軸は 1 週間隔で 8 回目投与後の推定最大トラフ値（$C_{pre\text{-}infusion,max}$）
注：濃度 0 μg/mL にプロットされた青丸は対照群（MMY3003 試験の Rd 群及び MMY3004 試験の Vd 群）における奏効例の割合を示す。濃度 0 μg/mL 以外の位置にプロットされた青丸は推定最大トラフ値の分位階層で群分けした奏効例の割合を各群の幾何平均値としてプロットしたものであり，バーは階層ごとの 95%信頼区間を表す。赤は単剤療法での E-R 解析で求められたEC_{90}^{ORR}（274 μg/mL）を表す。
参照元：添付資料【5.3.3.5.2】PPK Report-2 Figure 17

図 2.7.2-22 推定最大トラフ値による四分位階層別の ORR

2) 曝露－安全性解析

DRd（GEN503 試験及び MMY3003 試験），DVd（MMY3004 試験）及び DPd（MMY1001 試験）の各種併用療法下で認められた有害事象のうち，IRR，血小板減少症，好中球減少症，リンパ球減少症，貧血及び感染症に注目し，発現割合と曝露量の関係を検討するための E-R 解析（曝露量パラメータの四分位階層別に有害事象発現割合を検討）を実施した。

IRR についてはその多くが初回投与後に発現したため初回投与時の予測 C_{max} との関係を，その他の AE については 1 週間隔投与終了後の推定最大ピーク値（$C_{post\text{-}infusion,max}$）との関係をそれぞれ検討した。

その結果を，付録 3 表 2.7.2-17（DRd 療法：GEN503 試験及び MMY3003 試験），表 2.7.2-18（DVd 療法：MMY3004 試験），表 2.7.2-19（DPd 療法：MMY1001 試験）に示す。

IRR と初回投与時の予測 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，貧血，好中球減少症及びリンパ球減少症と予測 $C_{post\text{-}infusion,max}$ 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予測 $C_{post\text{-}infusion,max}$ 増加に伴い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。

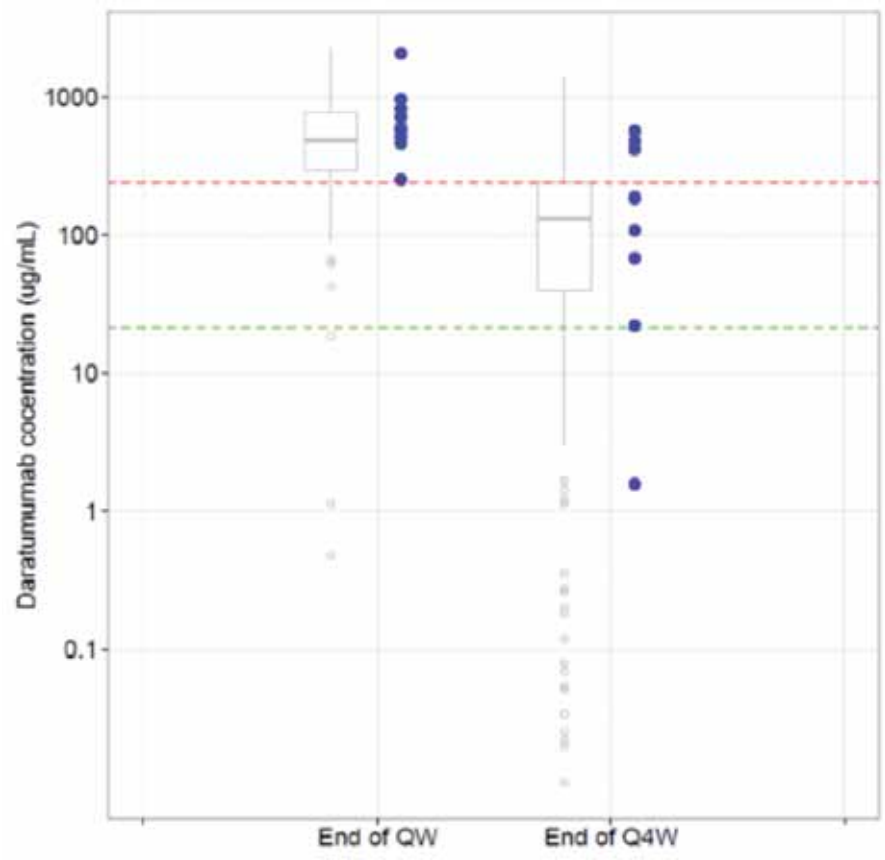
2.7.2.3.2.5 日本人データを用いた追加 PPK 解析

評価資料【5.3.3.5.3】

日本人集団の PK を評価し外国人集団と比較することを目的として，本剤を単剤療法試験で投与した海外臨床試験（GEN501 試験及び MMY2002 試験）のデータに基づき構築した PPK モデル（2.7.2.3.2.1 項）を用いて，日本人 MM 患者対象 MMY1002 試験で得られた PK データ（9 例 210 ポイントの測定データ）を用いて個別パラメータをベイズ推定により求め，さらに日本人 MM 患者に本剤を単剤療法の推奨レジメンで投与したときのトラフ値を予測した。モデルへの適合性は GOF（Goodness of fit）plot により評価した。

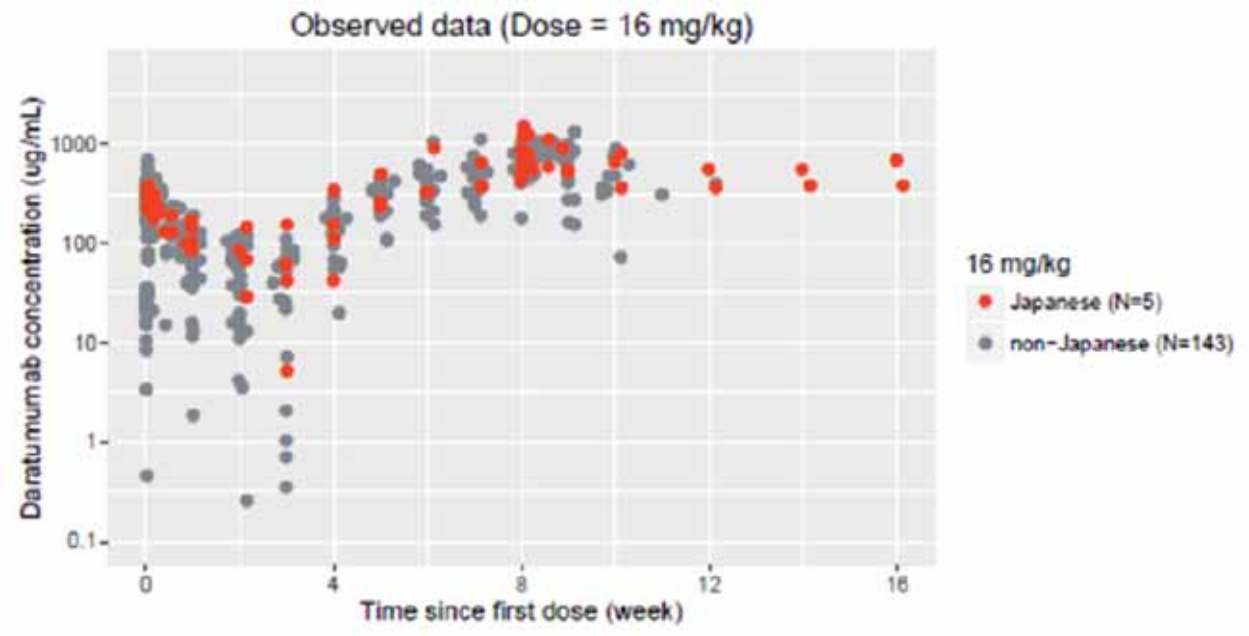
解析の結果，構築した前述の PPK モデルは MMY1002 試験のデータをよく説明することができると判断され，MMY1002 試験に組み入れられた日本人の MM 患者における PK データが，先に実施した海外臨床試験（GEN501 試験及び MMY2002 試験）における外国人 MM 患者における PK データと同様であったことが示された。

また，海外モデルを基にした日本人及び外国人の予測最大トラフ値の範囲が一致したことは，本剤（16 mg/kg）を 1 週間隔で 8 回，続いて 2 週間隔で 8 回，それ以降は 4 週間隔で投与する用法・用量の日本人における適切性を支持する結果であった（図 2.7.2-23）。日本人 MM 患者（MMY1002 試験）及び外国人 MM 患者（GEN501 試験）の実測値の重ね合わせプロットを図 2.7.2-24 に示す。



注：青丸は日本人被験者における本剤 16 mg/kg 反復投与時の推定最大トラフ値を表す。
箱ひげプロットは外国人被験者における本剤 16 mg/kg 反復投与時の推定最大トラフ値を表す。
赤い点線：標的占有率 99%達成する血清中濃度（EC_{99}^{TAR}）：236 μg/mL
緑の点線：標的占有率 90%達成する血清中濃度（EC_{90}^{TAR}）：21.4 μg/mL
参照元：添付資料【5.3.3.5.3】PPK Report-3，Figure 4

図 2.7.2-23 単剤療法の推奨レジメンで本剤 16 mg/kg を日本人及び外国人 MM 患者に投与したときの週 1 回及び 4 週 1 回反復投与期間終了後に得られる予測トラフ値の比較（日本人：MMY1002 試験，外国人：GEN501 試験，MMY2002 試験）



参照元：添付資料【5.3.3.5.3】PPK Report-3，Figure 2

図 2.7.2-24 単剤療法にて本剤 16 mg/kg を日本人及び外国人 MM 患者に反復投与したときの血清中濃度推移の重ね合わせ
（日本人：MMY1002 試験，外国人：GEN501 試験，MMY2002 試験）

2.7.2.3.3 免疫原性

本申請データパッケージに含まれる臨床試験 8 試験において，本剤投与前後で抗 daratumumab 抗体（ADA）の測定を実施した。

なお，ヒト血清試料中 ADA の分析にはバリデートした 2 種類のブリッジング電気化学発光免疫測定（ECLIA）法を，ヒト血清試料中抗 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それぞれ用いた（【CTD2.7.1.1】参照）。

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。

MMY3003 試験の 1 例は，サイクル 1 Day 1 に IRR 発現直後の試料に ADA が検出された。また，当該試料は中和抗体分析の結果，daratumumab の結合を阻害したため中和抗体陽性に分類されたが，サイクル 1 Day 1 の投与前及び最終投与 4 週後（最終観察）に採取した試料はいずれも ADA 陰性であり，免疫反応は一過性と考えられた。当該被験者において，その後の投与（計 11 サイクルで 22 回の投与）で IRR は発現しなかった。また，ADA 陽性例ではあるが，Day 139 に最良効果として

stringent complete response（sCR）を示したことから，ADA は有効性に影響を及ぼさなかったものと考えられた。なお Day 302 に疾患進行により投与を中止した。

MMY1001 試験の 1 例は，ボルテゾミブ-サリドマイド-デキサメタゾン（VTd）併用コホートの最終投与 9 週後（後観察）の試料に ADA が検出された。この抗体は中和抗体ではなく，サイクル 1 Day 1 の投与前及び最終投与 3 週後（後観察）に採取した試料はいずれも ADA 陰性であった（4 サイクルの治療を受けた）。当該被験者は治験実施計画書に従って薬剤反応を評価することができず，自家幹細胞移植により中止した。本被験者には安全性に関する特筆すべき徴候は認められなかった。

2.7.2.3.4 用法用量

通常，成人には，ダラツムマブ（遺伝子組換え）として，以下の A 法又は B 法にて 1 日 1 回 16 mg/kg を点滴静注する。

A 法：

投与期間	投与間隔
1～8 週	1 週間隔で本剤を 8 回投与
9～24 週 [1)]	2 週間隔で本剤を 8 回投与
25 週以降 [2), 3)]	4 週間隔

[1)] 2 週間隔投与の初回投与は第 9 週目に行う
[2)] 4 週間隔投与の初回投与は第 25 週目に行う
[3)] 第 25 週以降の投与は疾患進行が認められるまで継続

B 法：

投与期間	投与間隔
1～9 週	1 週間隔で本剤を 9 回投与
10～24 週 [1)]	3 週間隔で本剤を 5 回投与
25 週以降 [2), 3)]	4 週間隔

[1)] 3 週間隔投与の初回投与は第 10 週目に行う
[2)] 4 週間隔投与の初回投与は第 25 週目に行う
[3)] 第 25 週以降の投与は疾患進行が認められるまで継続

2.7.2.3.4.1 推奨用量

以下に要約する PPK 解析及び E-R 解析の結果，並びに日本人と外国人 MM 患者における PK の類似性が示されたことから，16 mg/kg を本剤の推奨用量とすることは妥当と考えられた。

- 本剤を体重当りの用量（16 mg/kg）として反復投与したときの推定曝露量は，体重別の部分集団間でほぼ同様であった。
- 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 daratumumab 濃度の推定最大トラフ値（$C_{pre\text{-}infusion,max}$）の平均値は 426 μg/mL であった。本剤 16 mg/kg の投与を受けた被験者の 8 割超が，標的占有率 99%の達成に必要な血清中濃度（EC_{99}^{TAR}＝236 μg/mL）及び本剤で期待される ORR への推定最大効果の 90%相当効果の達成に必要な血清中濃度（EC_{90}^{ORR}＝274 μg/mL）に到達するものと推定されたことから，本剤 16 mg/kg で期待される最大効果が得られるものと考えられた。
- 本剤 16 mg/kg の忍容性が確認されているうえ，本薬の曝露量と有害事象の発現割合の間に明らかな関係はみられないこと，また，本剤 8 mg/kg では標的占有率 99%の達成に必要な血清中

濃度に到達する被験者が約 5 割に低下することから，16 mg/kg より低用量ではベネフィット-リスクバランスの向上は期待できないものと考えられた。

2.7.2.3.4.2 推奨投与スケジュール

以下に要約する単剤及び併用療法での PPK 解析及び E-R 解析の結果，並びに日本人と外国人 MM 患者における PK の類似性が示されたことから，1 週間隔で 8 回，続いて 2 週間隔で 8 回，それ以降は 4 週間隔（ボルテゾミブ及びデキサメタゾンと併用する場合は，1 週間隔で 9 回，続いて 3 週間隔で 5 回，それ以降は 4 週間隔）を本剤 16 mg/kg の推奨投与スケジュールとすることは妥当と考えられた。

- 各種の有効性評価項目［全奏功率（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）］とより強い相関がみられた曝露量パラメータは最大トラフ値（$C_{pre\text{-}infusion,max}$）であったことから，本剤を投与開始初期に 1 週間隔で反復投与することは速やかに有効血清中濃度に到達させるために有用と考えられた。実際に MMY2002 試験における最良効果到達期間の中央値（1.9 カ月）は 1 週間隔投与期間（8 週）にほぼ一致した。
- 本剤を投与開始初期に 1 週間隔で反復投与することで早期に本薬の標的分子への結合が飽和し標的介在性クリアランスを克服した後，2 週さらには 4 週間隔投与への移行とともに血清中濃度は漸減するものの，標的の飽和状態から逸脱する被験者は少なく，半減期の長い非特異的な線形クリアランスを維持することが可能であり，奏効持続期間（DOR）の短縮や増悪リスクの上昇にはつながらないものと推定された。
- 併用療法の MMY3003 試験（Rd 併用）及び MMY3004 試験（Vd 併用）において，4 週間隔投与移行後の定常状態（サイクル 12 Day 1）における平均トラフ値は，それぞれ 255.35 µg/mL（22 回目投与前）及び 289.17 µg/mL（18 回目投与前）と，第 9 週から第 24 週の投与スケジュールが異なる（2.7.2.3.4.1 項）にもかかわらず同様であるとともに，単剤療法の MMY2002 試験における同じくサイクル 12 Day 1（22 回目投与前）の平均トラフ値（208.06 µg/mL）とも同レベルであった。

2.7.2.4 特別な試験

本剤の特別な試験は実施していない。

2.7.2.5 全般的結論

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 初回投与時の平均 C_{max} はほぼ用量に比例して増加したが，平均 AUC_{inf} 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（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（Vd，VTd，VMP 又は 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 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 CL の低下及び $t_{1/2}$ 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 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) PPK 及び E-R 解析

- 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 V_1 に影響を及ぼすことが示されたが，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，$C_{pre\text{-}infusion,max}$ 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，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。
- 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。

3) 薬力学

- 外国人及び日本人の 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 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 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。

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。

付録 1

表 2.7.2-15 臨床試験の概要及び PK 評価結果の要約

試験番号 添付資料番号	試験の目的	試験デザイン及び対象集団	予定用量及びレジメン	PPK 解析への組入れ	PK 評価結果の要約
GEN501 【5.3.5.2.2-1】 【5.3.5.2.2-2】	**主要：** 2 種類以上の腫瘍細胞減量治療後に再発又は難治性の MM 患者への単剤療法としての本剤の安全性プロファイルの確立 **副次：** 単回／反復投与後の PK プロファイル，第 I/II 相試験製剤及び第 III 相試験製剤の PK プロファイルの確立，有効性の評価，今後の試験に用いる安全用量レベルの確立，前投薬／投与パラメータの最適化，免疫原性／バイオマーカーの評価	（2 レジメン以上の前治療歴を有する）MM 患者を対象とする第 I/II 相，多施設共同，用量漸増，安全性試験 **Part 1:** 非盲検，用量漸増，ヒトへの最初の投与 **Part 2:** 非盲検，単一群	**用量：** Part 1（投与：32 例） 0.005 mg/kg, 0.05 mg/kg, 0.1 mg/kg, 0.5 mg/kg，1 mg/kg, 2 mg/kg，4 mg/kg, 8 mg/kg，16 mg/kg, 24 mg/kg Part 2（投与：72 例） 8 mg/kg，16 mg/kg **レジメン：** Part 1: 初回投与後 3 週間ウォッシュアウトし，1 週間隔で 6 回投与（計 7 回） Part 2: 1 週間隔で 8 週（コホート D 及び E では初回投与後 3 週間ウォッシュアウト），続いて 2 週間隔で 16 週，それ以降は 4 週間隔	あり	Part 1: • 本剤 1 mg/kg 以上で，C_{max} はほぼ用量比例的な増加を，1 週間隔最終（7 回目）投与時の C_{max} は用量比例性を上回る増加を示した。 • AUC は初回投与時及び 1 週間隔最終（7 回目）投与時ともに用量比例性を上回る増加を示した。 • 1 週間隔での反復投与に伴う血清中 daratumumab の累積がみられた。 • 平均 CL は用量増加（特に 2 mg/kg 以上）及び反復投与により低下した。 Part 2: • 16 mg/kg 群の初回投与時の C_{max} は 8 mg/kg 群の初回投与時の C_{max} の約 2 倍高値であった。 • 反復投与により CL は低下し，半減期は増加した。 • 16 mg/kg 初回投与時の平均 $t_{1/2}$ は 216.06 h（9.0 日），反復投与（投与の回数中央値 13.5 回，範囲 1～24 回）後の $t_{1/2}$ は 255.29 h（10.6 日）であった。 **試験全体：** 抗 daratumumab 抗体が陽性の被験者はなし（Part 1：22 例，Part 2：66 例）

試験番号 添付資料番号	試験の目的	試験デザイン及び対象集団	予定用量及びレジメン	PPK 解析への組入れ	PK 評価結果の要約
MMY1002 【5.3.5.2.3-1】	**主要：** 再発性又は難治性の日本人 MM 患者における忍容性及び安全性の評価 **副次：** PK，免疫原性及び予備的有効性の評価 **探索：** 反応を予測するバイオマーカーの探索	再発性又は難治性の日本人 MM 患者を対象とする非盲検，非ランダム化，多施設共同，第 I 相，用量漸増試験	8 mg/kg 群：4 例 16 mg/kg 群：5 例 第 1 期： 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 7 回投与 第 2 期： Wk 10～EOT：Wk 24 まで 2 週間隔で 8 回，それ以降は 4 週間隔で投与	あり	• 初回投与時の平均 C_{max} はほぼ用量比例的な増加を，Day 57 の平均 C_{max} は用量比例性を上回る増加を示した。 • 8 mg/kg 群における初回投与時の平均 CL は 16 mg/kg 群に比べて大きい傾向がみられた。

試験番号 添付資料番号	試験の目的	試験デザイン及び対象集団	予定用量及びレジメン	PPK 解析への組入れ	PK 評価結果の要約
MMY2002 【5.3.5.2.1-1】 【5.3.5.2.1-2】	**主要：** 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 患者における 2 種類の本剤レジメンの有効性の評価 **副次：** 第 I/II 相試験製剤及び第 III 相試験製剤の安全性，忍容性及び PK，奏効持続期間及び奏効到達期間，臨床的有用率，臨床アウトカム（TTP，PFS，OS），PK／薬力学／免疫原性，予測バイオマーカーの評価	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 患者を対象とする第 II 相，非盲検，多施設共同試験	**用量：** 第 I 相部分（投与：59 例） 8 mg/kg（B 群：18 例） 16 mg/kg（A 群：41 例） 第 II 相部分（投与：65 例） 16 mg/kg **レジメン：** 第 I 相部分（A 群）及び第 II 相部分： サイクル 1 及び 2：Day 1，8，15 及び 22 に 16 mg/kg（1 週間隔） サイクル 3～6：Day 1 及び 15 に 16 mg/kg（2 週間隔） サイクル 7 以降：Day 1 に 16 mg/kg（4 週間隔） 第 I 相部分（B 群）： 4 週間隔で 8 mg/kg	あり	• C_{max} は初回投与終了直後に得られ，その後二相性の消失を示した。 • 初回投与時の平均 C_{max} はほぼ用量比例的な増加を示した。 • 1 週間隔での反復投与に伴う血清中 daratumumab の累積がみられた。 • 4 週間隔最終投与から 8 週後に 16 mg/kg 群のほとんどの被験者で血清中 daratumumab が検出可能であった。 • 評価可能な試料を有する 111 例のうち，抗 daratumumab 抗体が陽性の被験者はなし。

試験番号 添付資料番号	試験の目的	試験デザイン及び対象集団	予定用量及びレジメン	PPK 解析への組入れ	PK 評価結果の要約
GEN503 【5.3.5.4.1-1】	**主要：** 再発又は難治性の MM 患者におけるレナリドミド／デキサメタゾンと併用した本剤の安全性プロファイルの確立 **副次：** レナリドミド／デキサメタゾンと併用した本剤の有効性及び PK 並びに本剤の免疫原性の評価	再発又は難治性の MM 患者を対象とするレナリドミド／デキサメタゾンと併用した本剤の安全性，有効性及び PK を評価する第 I/II 相，非盲検，多施設共同試験	用量： **第 I 相部分** 2 mg/kg 4 mg/kg 8 mg/kg 16 mg/kg **第 II 相部分** 16 mg/kg **レジメン：** **第 I 相部分：** サイクル 1：28 日サイクルの Day 1，8，15 及び 22 サイクル 2：28 日サイクルの Day 1，8，15 及び 22 サイクル 3～6：28 日サイクルの Day 1 及び 15 を 4 サイクル サイクル 7 以降：28 日サイクルの Day 1 から許容できない毒性が認められる又は疾患進行まで **第 II 相部分：** 第 I 相部分の投与レジメンによる投与（ただし，サイクル 1／Day 0 の投与は実施せず）	あり	● 初回投与時の C_{max} は本剤 2 ～16 mg/kg でほぼ用量比例的な増加を示した。 ● 初回投与時の AUC_{last} は用量比例性を上回る増加を示した。このことから標的介在性クリアランスの存在が示唆された。 ● 1 週間隔での反復投与に伴う血清中 daratumumab の累積がみられ，サイクル 3 Day 1 の投与終了時の血清中濃度は初回投与終了時に比べて約 3 倍高値であった。 ● レナリドミド及びデキサメタゾン併用下における本剤投与後の末梢血及び骨髄中の NK 細胞の減少の程度は，本剤を単剤療法で投与したときと同様であった。

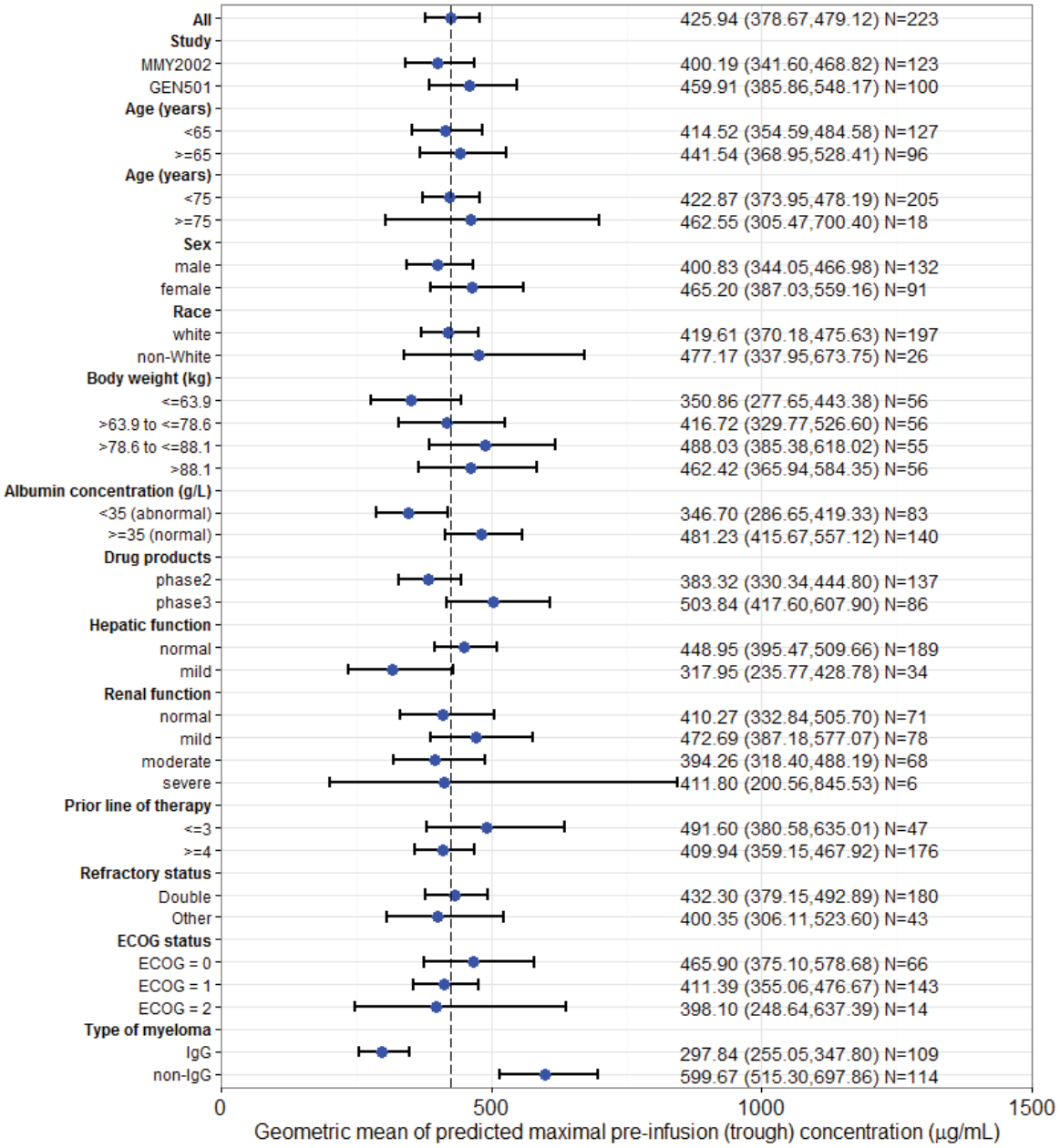
試験番号 添付資料番号	試験の目的	試験デザイン及び対象集団	予定用量及びレジメン	PPK 解析への組入れ	PK 評価結果の要約
MMY1001 【5.3.5.4.2-1】	**主要：** MM 患者における各種投与レジメン（Vd, VMP，Pd,VTd，Kd, KRd）と併用した本剤の安全性，忍容性及び投与レジメンの評価 **副次：** 各種レジメン（ボルテゾミブ，ポマリドミド及びサリドマイド）と併用した本剤の PK，免疫原性，治療効果アウトカム（CR, ORR），奏効持続期間及び奏効到達期間，無治療期間，IRR の頻度の評価 **探索：** 免疫細胞に対する本剤の影響，予測バイオマーカー，MRD	MM 患者を対象とする各種バックグラウンド治療レジメンと併用したときの本剤の安全性，忍容性及び投与レジメンを評価する第 Ib 相，非盲検，非ランダム化，多施設共同試験	**用量：** 16 mg/kg **レジメン：** DVd，DVTd, DVMP：該当するバックグラウンド治療と併用して本剤 16 mg/kg を 1 週間隔で 6 週，その後 3 週間隔で投与 DPd：本剤 16 mg/kg を 1 週間隔で 2 サイクル（サイクル 1 及び 2），続いて 2 週間隔で 4 サイクル（サイクル 3～6），それ以降は 4 週間隔で投与	あり	● 1 週間隔での反復投与に伴う血清中 daratumumab の累積がみられた。その後のサイクルで，本剤の投与頻度が減少すると，血清中濃度もわずかに低下した。 ● レジメンが異なる被験者間で血清中濃度推移（投与前及び投与終了時）は同様であり，レジメンの違いは血清中 daratumumab 濃度に影響を及ぼさないことが明らかになった。

試験番号 添付資料番号	試験の目的	試験デザイン及び対象集団	予定用量及びレジメン	PPK 解析への組入れ	PK 評価結果の要約
MMY1005 【5.3.5.2.4-1】	**主要：** 再発又は難治性の日本人 MM 患者における Vd 併用療法の忍容性及び安全性の評価 **副次：** Vd 併用下での PK，免疫原性，臨床アウトカム（ORR，CR，VGPR）及び奏効到達期間の評価 **探索：** 予測バイオマーカー，奏効持続期間	再発又は難治性の日本人 MM 患者を対象とする Vd 併用療法の安全性及び忍容性を検討する第 Ib 相，非ランダム化，非盲検，多施設共同試験	**用量：** 16 mg/kg **レジメン** 1 週間隔でサイクル 1～3（21 日サイクル），続いて 3 週間隔（21 日サイクル）でサイクル 4～8（各 Day 1），それ以降は 4 週間隔（28 日サイクル）でサイクル 9 以降（各 Day 1）に投与	なし	● 1 週間隔で 7 回目投与（サイクル 3 Day 1）終了時の血清中濃度は初回投与終了時の約 2.4 倍高値であった。 ● 3 週間隔投与期間中のサイクル 6 Day 1 投与前のトラフ値は 536.05 ±144.480 μg/mL であった。

試験番号 添付資料番号	試験の目的	試験デザイン及び対象集団	予定用量及びレジメン	PPK 解析への組入れ	PK 評価結果の要約
MMY3003 【5.3.5.1.1-1】	**主要：** 再発又は難治性の MM 患者における PFS に対する DRd と Rd の有効性の比較 **副次：** 第 III 相試験用製剤の安全性，忍容性及び PK，奏効持続期間及び奏効到達期間，無治療期間，臨床的有用率，臨床アウトカム（TTP，ORR，OS），薬力学／免疫原性の評価 **探索：** 予測バイオマーカー	再発又は難治性の MM 患者を対象とする PFS に対する DRd と Rd の有効性を比較する第 III 相，ランダム化，非盲検，実薬対照，多施設共同試験	**用量：** 16 mg/kg **レジメン** DRd 群：本剤 16 mg/kg の 1 週間隔で 8 週，続いて 2 週間隔で 16 週，それ以降は 4 週間隔で投与	あり	● Daratumumab の累積は 1 週間隔投与期間中継続し，サイクル 3 Day 1 終了時の血清中濃度は初回投与時の 2.9 倍高値であった。 ● 1 週間隔最終（8 回目）投与から 1 週間後のサイクル 3 Day 1 の投与前のトラフ値は 607.73 ± 231.98 μg/mL（平均値±SD）であった。 ● その後の 4 週間隔投与期間中 C_{min} 及び C_{max} はわずかに低下し，サイクル 12 Day 1 の投与前のトラフ値は 255.35±123.58 μg/mL（平均値±SD）であった。
MMY3004 【5.3.5.1.2-1】	**主要：** 再発又は難治性の MM 患者における PFS に対する DVd と Vd の有効性の比較 **副次：** 第 III 相試験用製剤の安全性，忍容性及び PK，奏効持続期間及び奏効到達期間，VGPR 以上の被験者の割合，VGPR 以上の被験者の MRD，臨床アウトカム（TTP，ORR，OS），薬力学／免疫原性の評価 **探索：** 予測バイオマーカー	再発又は難治性の MM 患者を対象とする PFS に対する DVd と Vd の有効性を比較する第 III 相，ランダム化，非盲検，実薬対照，多施設共同試験	**用量：** 16 mg/kg **レジメン** 1 週間隔でサイクル 1～3（21 日サイクル），続いて 3 週間隔（21 日サイクル）でサイクル 4～8（各 Day 1），それ以降は 4 週間隔（28 日サイクル）でサイクル 9 以降（各 Day 1）に投与	あり	● 1 週間隔で 7 回目投与（サイクル 3 Day 1）終了時の血清中濃度は初回投与終了時の約 2.7 倍高値であった。 ● 3 週及び 4 週間隔投与期間中 C_{min} 及び C_{max} はわずかに低下し，サイクル 12 Day 1 の投与前のトラフ値は 289.17±133.02 μg/mL であった。

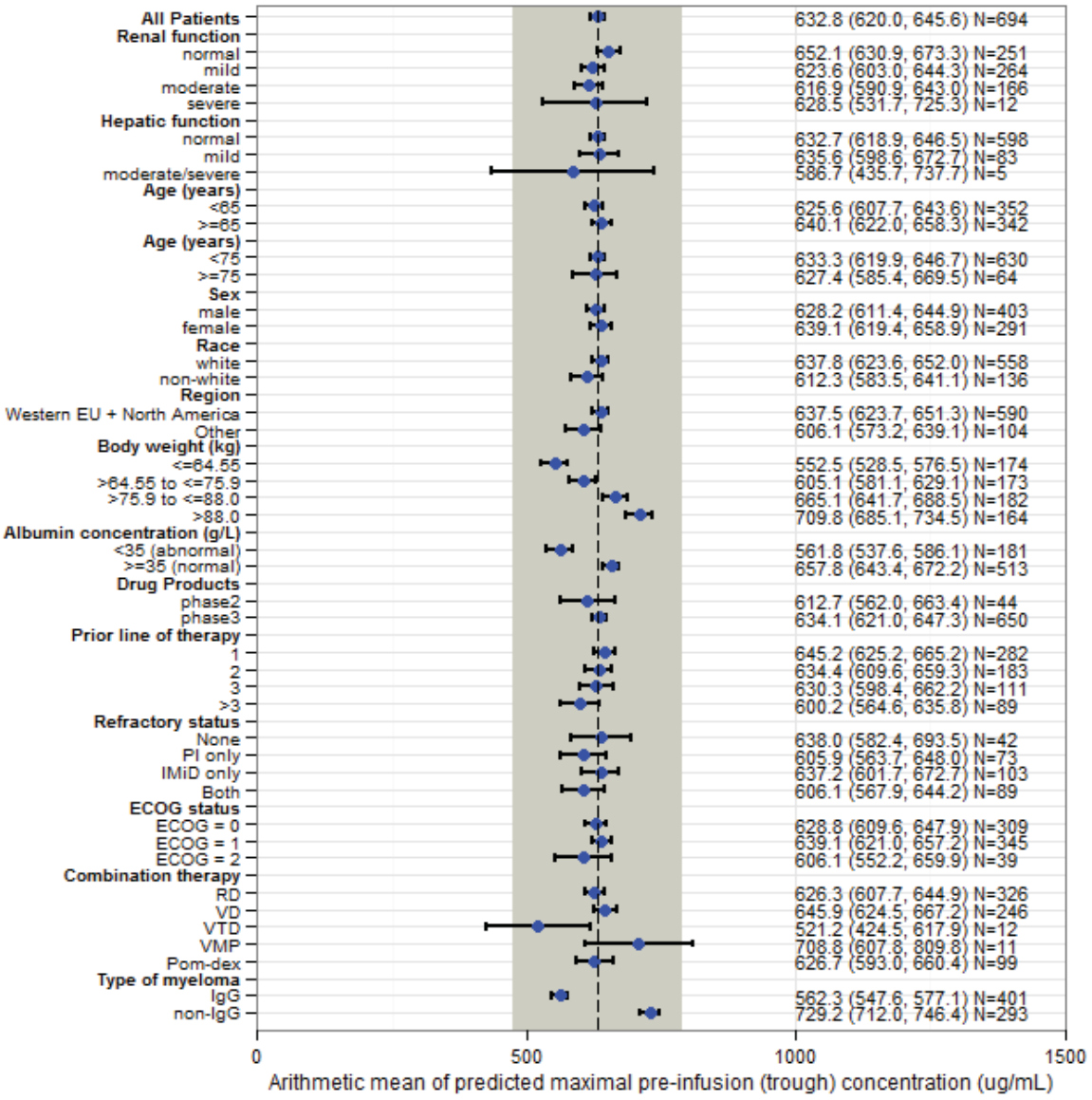
CR=完全奏効，DRd= daratumumab‐レナリドミド‐デキサメタゾン，DVd= daratumumab‐ボルテゾミブ‐デキサメタゾン，IRR=infusion related reaction，Kd=カルフィゾミブ‐デキサメタゾン，KRd=カルフィゾミブ‐レナリドミド‐デキサメタゾン，MRD=微小残存病変，NK=ナチュラルキラー，ORR=全奏効率，OS=全生存期間，PFS=無増悪生存期間，Pd=ポマリドミド‐デキサメタゾン，Rd=レナリドミド‐デキサメタゾン，SD=標準偏差，TTP=無増悪期間，Vd=ボルテゾミブ‐デキサメタゾン，VGPR=very good partial response，VMP=ボルテゾミブ‐メルファラン‐prednisone，VTd=ボルテゾミブ‐サリドマイド‐デキサメタゾン

付録 2



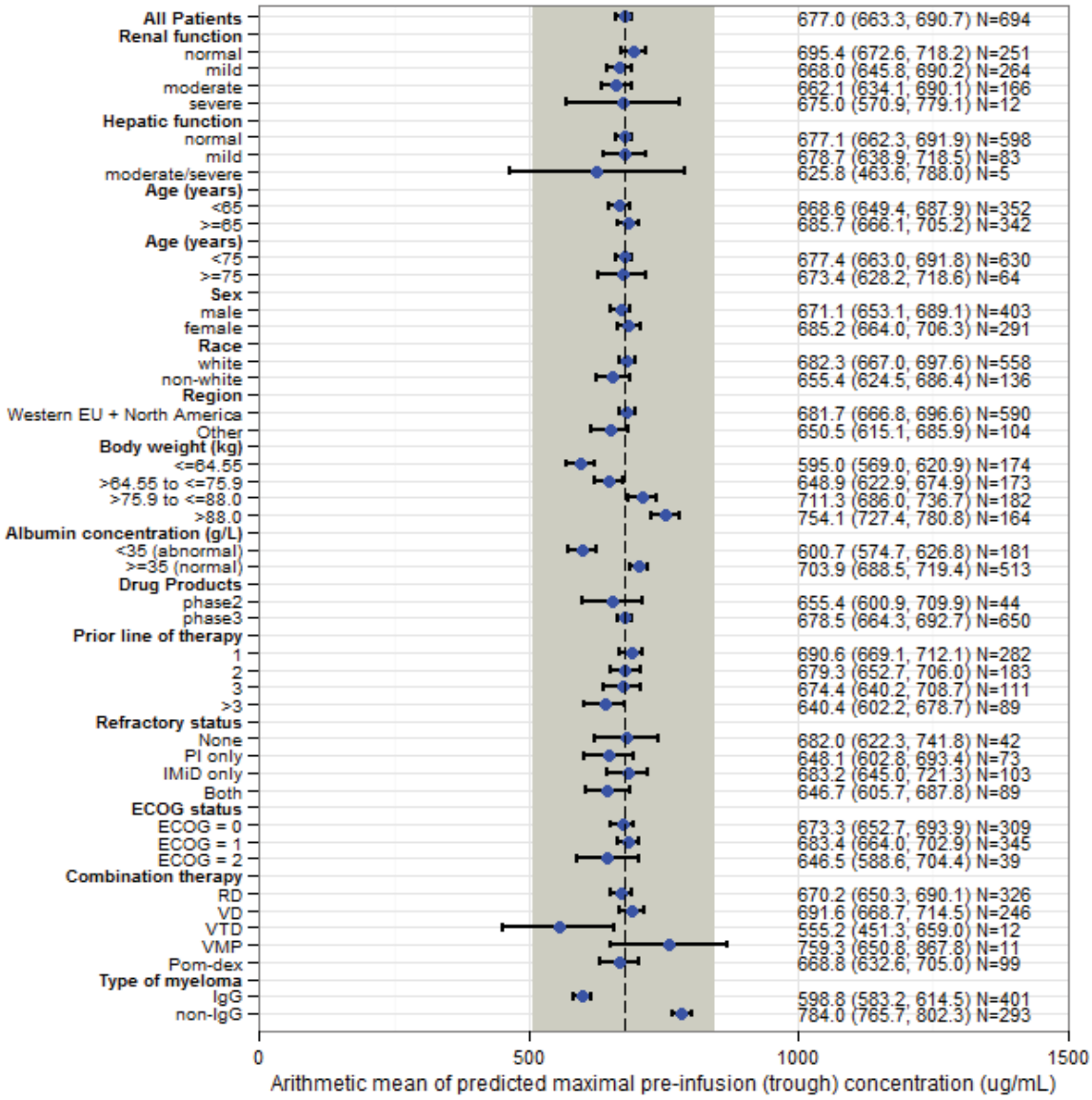
Key: Solid blue circle represents geometric mean and error bar represents 95% confidence interval. Dashed line represents the geometric mean value (ie, 425.94) of all subjects. Numbers represent geometric mean, confidence interval, and number of subjects in each subgroup.
Note: Analyses assumed that all subjects in studies MMY2002 and GEN501 received 16 mg/kg weekly for 8 weeks (8 doses), biweekly for 16 weeks (8 doses), and then monthly thereafter. Maximal pre-infusion (trough) concentration was derived as the pre-infusion concentration of the 1st dose of the biweekly dosing period. Note: Maximal pre-infusion (trough) concentration had the strongest correlation with the efficacy endpoints among the investigated exposure metrics.
参照元：添付資料【5.3.3.5.1】PPK Report-1 Figure 5

図 2.7.2-25 単剤療法における推定最大トラフ値の部分集団解析



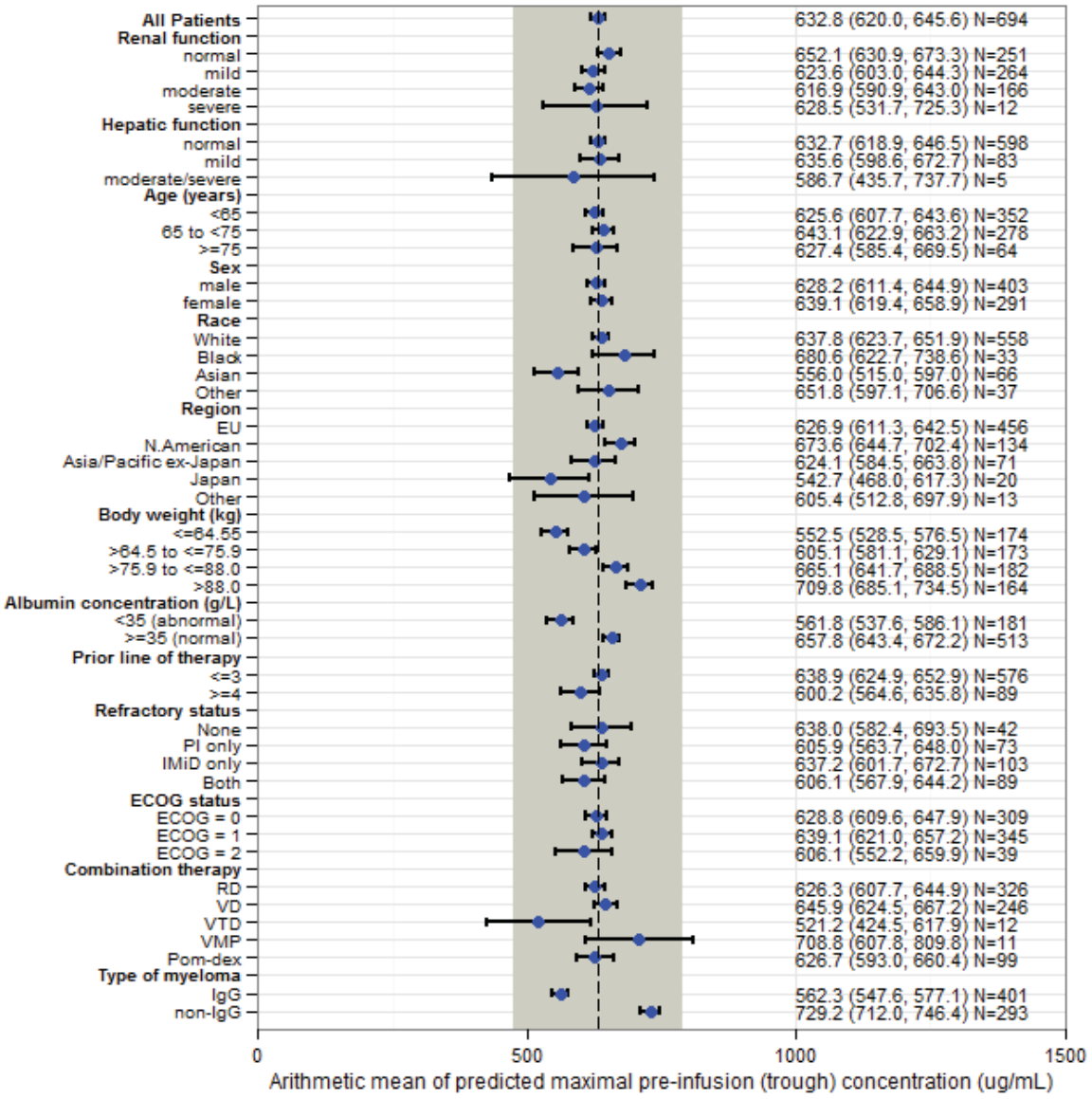
Key: Solid blue circle represents arithmetic mean and error bar represents 95% confidence interval. Dashed line represents the arithmetic mean value (632.8 µg/mL) of all subjects and gray shaded region represents ±25% of arithmetic mean. Numbers represent arithmetic mean, confidence interval, and number of subjects in each subgroup.
Note: Analyses assumed that all subjects in Studies MMY1001, MMY3003, MY3004, and GEN503 received 16 mg/kg weekly for 8 weeks (8 doses), Q2W for 16 weeks (8 doses), and then Q4W (8 doses) thereafter. Maximal pre-infusion (trough) concentration was derived as the pre-infusion concentration of the 1st dose of the Q2W dosing period.
参照元：添付資料【5.3.3.5.2】PPK Report-2 Figure 7

図 2.7.2-26 Rd 併用療法における推定最大トラフ値の部分集団解析（1）



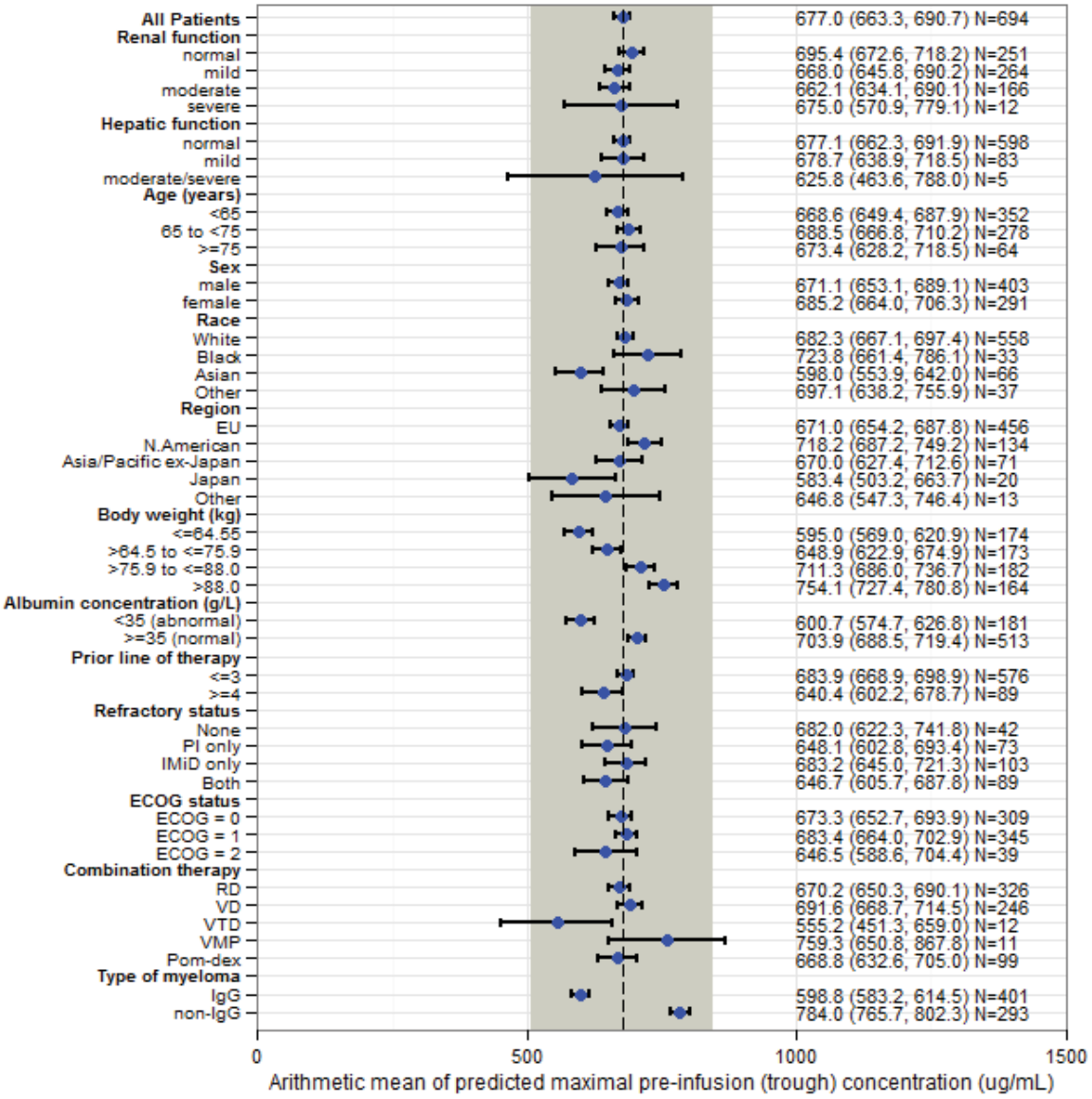
Key: Solid blue circle represents arithmetic mean and error bar represents 95% confidence interval. Dashed line represents the arithmetic mean value (677.0 µg/mL) of all subjects and gray shaded region represents ±25% of arithmetic mean. Numbers represent arithmetic mean, confidence interval, and number of subjects in each subgroup.
Note: Analyses assumed that all subjects in Studies MMY1001, MMY3003, MY3004, and GEN503 received 16 mg/kg weekly for 9 weeks (9 doses), Q3W for 15 weeks (5 doses), and then Q4W thereafter. Maximal pre-infusion (trough) concentration was derived as the pre-infusion concentration of the 1st dose of the Q3W dosing period.
参照元：添付資料【5.3.3.5.2】PPK Report-2 Figure 8

図 2.7.2-27 Vd 併用療法における推定最大トラフ値の部分集団解析（1）



Key: Solid blue circle represents arithmetic mean and error bar represents 95% confidence interval. Dashed line represents the arithmetic mean value (632.8 μg/mL) of all subjects and gray shaded region represents ±25% of arithmetic mean. Numbers represent arithmetic mean, confidence interval, and number of subjects in each subgroup.
Note: Analyses assumed that all subjects in Studies MMY1001, MMY3003, MY3004, and GEN503 received 16 mg/kg weekly for 8 weeks (8 doses), Q2W for 16 weeks (8 doses), and then Q4W thereafter. Maximal pre-infusion (trough) concentration was derived as the pre-infusion concentration of the 1st dose of the Q2W dosing period.
参照元：添付資料【5.3.3.5.2】PPK Report-2 Attachment 24

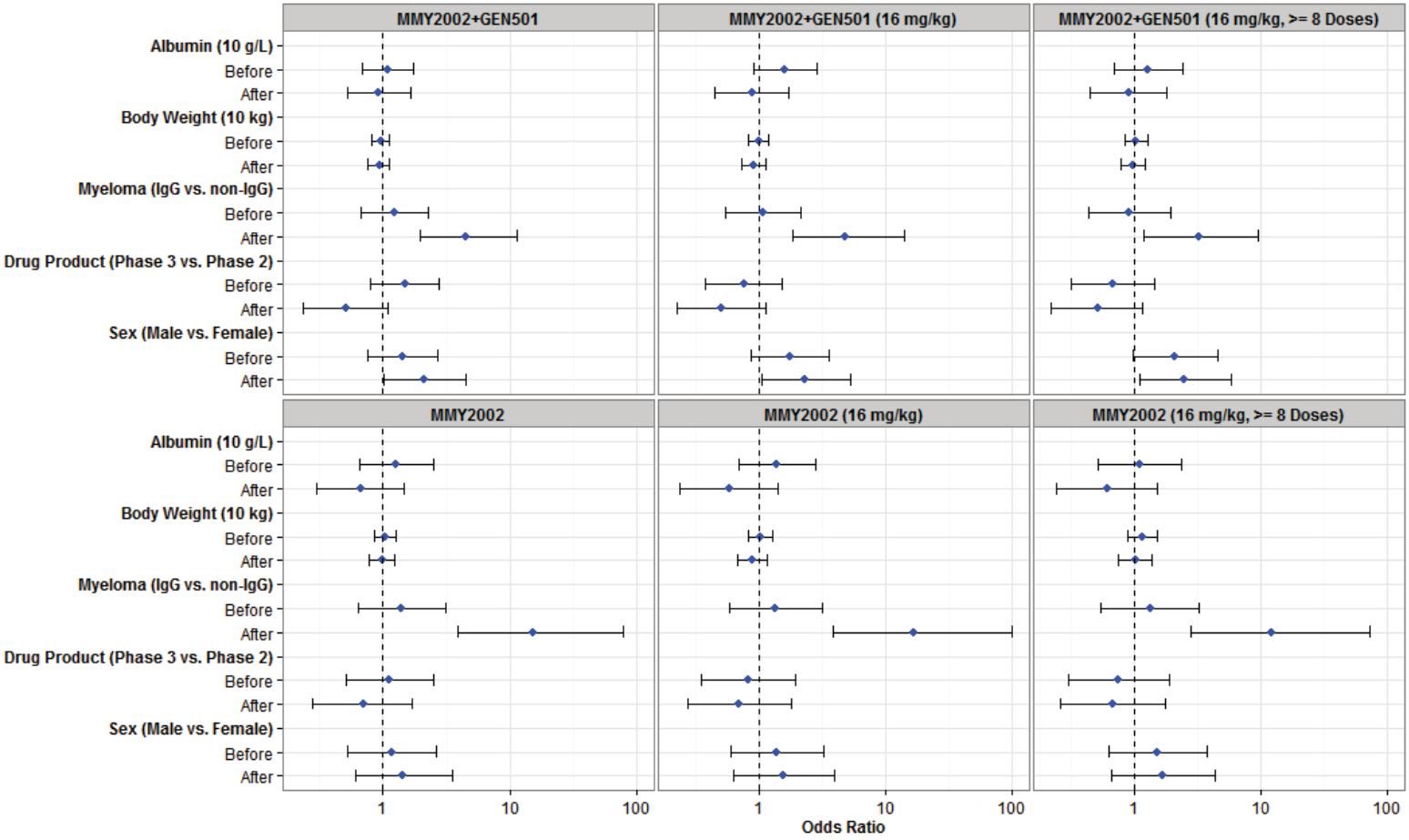
図 2.7.2-28 Rd 併用療法における推定最大トラフ値の部分集団解析（2）



Key: Solid blue circle represents arithmetic mean and error bar represents 95% confidence interval. Dashed line represents the arithmetic mean value (677.0 μg/mL) of all subjects and the gray shaded region represents ±25% of arithmetic mean. Numbers represent arithmetic mean, confidence interval, and number of subjects in each subgroup.
Note: Analyses assumed that all subjects in Studies MMY1001, MMY3003, MY3004, and GEN503 received 16 mg/kg weekly for 9 weeks (9 doses), Q3W for 15 weeks (5 doses), and then Q4W thereafter. Maximal pre-infusion (trough) concentration was derived as the pre-infusion concentration of the 1st dose of the Q3W dosing period.
参照元：添付資料【5.3.3.5.2】PPK Report-2 Attachment 25

図 2.7.2-29 Vd 併用療法における推定最大トラフ値の部分集団解析（2）

付録 3



参照元：添付資料【5.3.3.5.1】PPK Report-1 Figure 12

図 2.7.2-30 各種共変量の推定オッズ比に基づく ORR に対する影響評価（単剤療法：MMY2002 試験，GEN501 試験）

表 2.7.2-16 曝露量パラメータの四分位階層別有害事象発現割合（単剤療法：MMY2002 試験，GEN501 試験）

	Exposure Quartiles			
Adverse Event	Q1	Q2	Q3	Q4
		MMY2002 + GEN501		
Infusion related Reaction	63.2% (50.3%-74.9%)	56.1% (43.2%-68.5%)	50.9% (38.1%-63.6%)	47.4% (34.7%-60.2%)
Thrombocytopenia	19.3% (10.5%-30.8%)	22.8% (13.3%-34.7%)	17.5% (9.2%-28.7%)	14% (6.7%-24.6%)
Neutropenia	7% (2.2%-15.6%)	15.8% (7.9%-26.7%)	19.3% (10.5%-30.8%)	12.3% (5.5%-22.4%)
Anemia	24.6% (14.7%-36.7%)	36.8% (25.1%-49.7%)	15.8% (7.9%-26.7%)	15.8% (7.9%-26.7%)
Lymphopenia	8.8% (3.2%-17.9%)	0% (NE)	3.5% (0.6%-10.4%)	3.5% (0.6%-10.4%)
Infections	40.4% (28.2%-53.3%)	54.4% (41.5%-66.9%)	56.1% (43.2%-68.5%)	61.4% (48.5%-73.3%)
		MMY2002 + GEN501		
Grade 3+ Infusion related Reaction	8.8% (3.2%-17.9%)	3.5% (0.6%-10.4%)	1.8% (0.1%-7.5%)	3.5% (0.6%-10.4%)
Grade 3+ Thrombocytopenia	15.8% (7.9%-26.7%)	14% (6.7%-24.6%)	12.3% (5.5%-22.4%)	10.5% (4.3%-20.2%)
Grade 3+ Neutropenia	7% (2.2%-15.6%)	8.8% (3.2%-17.9%)	10.5% (4.3%-20.2%)	3.5% (0.6%-10.4%)
Grade 3+ Anemia	15.8% (7.9%-26.7%)	24.6% (14.7%-36.7%)	7% (2.2%-15.6%)	8.8% (3.2%-17.9%)
Grade 3+ Lymphopenia	5.3% (1.3%-13.1%)	0% (NE)	3.5% (0.6%-10.4%)	3.5% (0.6%-10.4%)
Grade 3+ Infections	5.3% (1.3%-13.1%)	12.3% (5.5%-22.4%)	12.3% (5.5%-22.4%)	5.3% (1.3%-13.1%)
		MMY2002		
Infusion related Reaction	51.6% (34.4%-68.5%)	35.5% (20.3%-53%)	41.9% (25.7%-59.4%)	41.9% (25.7%-59.4%)
Thrombocytopenia	35.5% (20.3%-53%)	25.8% (12.7%-42.7%)	22.6% (10.4%-39.1%)	22.6% (10.4%-39.1%)
Neutropenia	16.1% (6.1%-31.5%)	25.8% (12.7%-42.7%)	25.8% (12.7%-42.7%)	12.9% (4.2%-27.5%)
Anemia	54.8% (37.5%-71.4%)	41.9% (25.7%-59.4%)	32.3% (17.7%-49.7%)	12.9% (4.2%-27.5%)
Lymphopenia	9.7% (2.5%-23.2%)	3.2% (0.2%-13.4%)	6.5% (1.1%-18.6%)	3.2% (0.2%-13.4%)
Infections	38.7% (23%-56.2%)	58.1% (40.6%-74.3%)	48.4% (31.5%-65.6%)	54.8% (37.5%-71.4%)

Adverse Event	Exposure Quartiles Q1	Q2	Q3	Q4
		MMY2002		
Grade 3+ Infusion related Reaction	12.9% (4.2%-27.5%)	3.2% (0.2%-13.4%)	3.2% (0.2%-13.4%)	3.2% (0.2%-13.4%)
Grade 3+ Thrombocytopenia	25.8% (12.7%-42.7%)	22.6% (10.4%-39.1%)	12.9% (4.2%-27.5%)	16.1% (6.1%-31.5%)
Grade 3+ Neutropenia	16.1% (6.1%-31.5%)	12.9% (4.2%-27.5%)	12.9% (4.2%-27.5%)	3.2% (0.2%-13.4%)
Grade 3+ Anemia	38.7% (23%-56.2%)	29% (15.2%-46.2%)	22.6% (10.4%-39.1%)	3.2% (0.2%-13.4%)
Grade 3+ Lymphopenia	9.7% (2.5%-23.2%)	3.2% (0.2%-13.4%)	6.5% (1.1%-18.6%)	3.2% (0.2%-13.4%)
Grade 3+ Infections	6.5% (1.1%-18.6%)	16.1% (6.1%-31.5%)	9.7% (2.5%-23.2%)	6.5% (1.1%-18.6%)

Key: NE=not evaluable; Q1-4=Quartiles 1-4.
Note: End-of-infusion concentration after the first infusion ($C_{max,1st}$) was used as the exposure measure for analyses on infusion related reactions, while maximal post-infusion concentration ($C_{post\text{-}infusion,max}$) was used as the exposure measure for analyses on other adverse events.
The quartiles for $C_{max,1st}$ are: Q1 (≤134 µg/mL), Q2 (134–245 µg/mL), Q3 (245–310 µg/mL), and Q4 (310–470 µg/mL).
The quartiles for $C_{post\text{-}infusion,max}$ are: Q1 (≤270 µg/mL), Q2 (270–511 µg/mL), Q3 (511–907 µg/mL), and Q4 (907–1840 µg/mL).
The quartiles for $C_{max,1st}$ from MMY2002 are: Q1 (≤225 µg/mL), Q2 (225–277 µg/mL), Q3 (277–335 µg/mL), and Q4 (335–470 µg/mL).
The quartiles for $C_{post\text{-}infusion,max}$ from MMY2002 are: Q1 (≤418 µg/mL), Q2 (418–652 µg/mL), Q3 (652–993 µg/mL), and Q4 (993–1840 µg/mL).
参照元：添付資料【5.3.3.5.1】PPK Report-1， Table 10

表 2.7.2-17 曝露量パラメータの四分位階層別有害事象発現割合（Rd 併用療法：MMY3003 試験，GEN503)

TEAE	Rd % (95% CI) (N =281)	DRd: Exposure quartiles, % (95% CI) 1st (N =82)	2nd (N =81)	3rd (N =81)	4th (N =82)
IRRs[a]	NA	69.5 (59.1 - 78.8)	45.7 (35.1 - 56.5)	38.3 (28.2 - 49.1)	39 (28.9 - 49.8)
Grade ≥3	NA	9.8 (4.6 - 17.4)	1.2 (0.1 - 5.3)	7.4 (3 - 14.4)	1.2 (0.1 - 5.3)
Thrombocytopenia	27.4 (22.4 - 32.8)	31.7 (22.3 - 42.2)	28.4 (19.4 - 38.8)	25.9 (17.2 - 36.1)	25.6 (17 - 35.7)
Grade ≥3	13.5 (9.9 - 17.8)	15.9 (9.1 - 24.8)	13.6 (7.3 - 22.1)	12.3 (6.4 - 20.6)	9.8 (4.6 - 17.4)
Neutropenia	43.1 (37.4 - 48.9)	70.7 (60.3 - 79.8)	65.4 (54.7 - 75.2)	54.3 (43.5 - 64.9)	59.8 (49 - 69.9)
Grade ≥3	37 (31.5 - 42.8)	63.4 (52.7 - 73.3)	59.3 (48.4 - 69.5)	46.9 (36.3 - 57.8)	51.2 (40.5 - 61.9)
Anemia	34.9 (29.5 - 40.6)	31.7 (22.3 - 42.2)	30.9 (21.5 - 41.4)	29.6 (20.4 - 40.1)	28 (19.1 - 38.3)
Grade ≥3	19.6 (15.2 - 24.5)	19.5 (11.9 - 29)	14.8 (8.2 - 23.6)	4.9 (1.6 - 11.1)	8.5 (3.8 - 15.9)
Lymphopenia	5.3 (3.1 - 8.4)	4.9 (1.5 - 11)	6.2 (2.3 - 12.8)	4.9 (1.6 - 11.1)	9.8 (4.6 - 17.4)
Grade ≥3	3.6 (1.8 - 6.2)	4.9 (1.5 - 11)	6.2 (2.3 - 12.8)	3.7 (0.9 - 9.3)	8.5 (3.8 - 15.9)
Infections	72.6 (67.2 - 77.6)	81.7 (72.4 - 89)	84 (75 - 90.8)	85.2 (76.4 - 91.8)	85.4 (76.7 - 91.9)
Grade ≥3	22.8 (18.1 - 27.9)	31.7 (22.3 - 42.2)	27.2 (18.3 - 37.5)	29.6 (20.4 - 40.1)	23.2 (15 - 33)

CI=confidence interval; D=daratumumab; IRRs= infusion related reactions; NA=not applicable; Rd=lenalidomide-dexamethasone; TEAE=treatment emergent adverse event

[a] End-of-infusion concentration after $C_{max,1st}$ was used as the exposure measure for analyses on IRRs.

$C_{post\text{-}infusion,max}$ was used as the exposure measure for analyses on other AEs.

The quartiles for $C_{max,1st}$ were: 1st quartile (≤247 µg/mL), 2nd quartile (247–303 µg/mL), 3rd quartile (303–347 µg/mL), and 4th quartile (347–464 µg/mL).

The quartiles for $C_{post\text{-}infusion,max}$ are: 1st quartile (≤740 µg/mL), 2nd quartile (740–870 µg/mL), 3rd quartile (870–1008 µg/mL), and 4th quartile (1008–1470 µg/mL).

参照元：添付資料【5.3.3.5.2】PPK Report-2，Table 7

表 2.7.2-18 曝露量パラメータの四分位階層別有害事象発現割合（Vd 併用療法： MMY3004 試験）

TEAE	Vd % (95% CI) (N = 237)	Dvd: Exposure quartiles, % (95% CI) 1st (N = 60)	2nd (N = 60)	3rd (N = 60)	4th (N = 60)
IRRs[a]	NA	75 (63.1 - 84.8)	38.3 (26.7 - 50.9)	40 (28.2 - 52.6)	28.3 (18 - 40.5)
Grade ≥3	NA	16.7 (8.7 - 27.4)	5 (1.3 - 12.5)	8.3 (3.1 - 17.1)	5 (1.3 - 12.5)
Thrombocytopenia	43.9 (37.7 - 50.2)	61.7 (49.1 - 73.3)	61.7 (49.1 - 73.3)	53.3 (40.8 - 65.6)	58.3 (45.7 - 70.3)
Grade ≥3	32.9 (27.1 - 39.1)	55 (42.4 - 67.2)	50 (37.5 - 62.5)	36.7 (25.2 - 49.2)	40 (28.2 - 52.6)
Neutropenia	9.3 (6 - 13.4)	23.3 (13.9 - 35)	13.3 (6.3 - 23.4)	15 (7.5 - 25.4)	20 (11.3 - 31.3)
Grade ≥3	4.2 (2.1 - 7.3)	16.7 (8.7 - 27.4)	10 (4.1 - 19.2)	10 (4.1 - 19.2)	15 (7.5 - 25.4)
Anemia	31.2 (25.5 - 37.3)	38.3 (26.7 - 50.9)	21.7 (12.6 - 33.1)	21.7 (12.6 - 33.1)	21.7 (12.6 - 33.1)
Grade ≥3	16 (11.7 - 21.1)	25 (15.2 - 36.9)	16.7 (8.7 - 27.4)	8.3 (3.1 - 17.1)	5 (1.3 - 12.5)
Lymphopenia	3.8 (1.8 - 6.7)	10 (4.1 - 19.2)	10 (4.1 - 19.2)	16.7 (8.7 - 27.4)	15 (7.5 - 25.4)
Grade ≥3	2.5 (1 - 5.1)	10 (4.1 - 19.2)	5 (1.3 - 12.5)	11.7 (5.2 - 21.3)	10 (4.1 - 19.2)
Infections	53.2 (46.8 - 59.5)	63.3 (50.8 - 74.8)	63.3 (50.8 - 74.8)	68.3 (56 - 79.2)	75 (63.1 - 84.8)
Grade ≥3	19.4 (14.7 - 24.8)	33.3 (22.3 - 45.8)	20 (11.3 - 31.3)	11.7 (5.2 - 21.3)	18.3 (10 - 29.3)

CI=confidence interval; D=daratumumab; IRRs= infusion related reactions; NA = not applicable; TEAE=treatment emergent adverse event Vd=bortezomib-dexamethasone

[a] End-of-infusion concentration after $C_{max,1st}$ was used as the exposure measure for analyses on IRRs.

$C_{post\text{-}infusion,max}$ was used as the exposure measure for analyses on other AEs.

The quartiles for $C_{max,1st}$ were: 1st quartile (≤240 µg/mL), 2nd quartile (240–291 µg/mL), 3rd quartile (291–341 µg/mL), and 4th quartile (341–735 µg/mL).

The quartiles for $C_{post\text{-}infusion,max}$ are: 1st quartile (≤769 µg/mL), 2nd quartile (769–932 µg/mL), 3rd quartile (932–1111 µg/mL), and 4th quartile (1111–1708 µg/mL).

参照元：添付資料【5.3.3.5.2】PPK Report-2, Table 8

表 2.7.2-19 曝露量パラメータの四分位階層別有害事象発現割合（併用療法：MMY1001 試験）

TEAE	Exposure quartiles, % (95% CI) 1st (N = 25)	2nd (N = 24)	3rd (N = 25)	4th (N = 25)
IRRs[a]	72 (52.8 - 86.9)	41.7 (23.5 - 61.5)	48 (29.3 - 67.1)	36 (19.2 - 55.5)
Grade ≥3	8 (1.4 - 22.7)	0 (NE – NE)	0 (NE - NE)	8 (1.4 - 22.7)
Thrombocytopenia	60 (40.5 - 77.5)	41.7 (23.5 - 61.5)	44 (25.8 - 63.3)	16 (5.3 - 33.3)
Grade ≥3	28 (13.1 - 47.2)	16.7 (5.5 - 34.6)	20 (7.7 - 38.2)	4 (0.2 - 16.5)
Neutropenia	72 (52.8 - 86.9)	87.5 (70.7 - 96.7)	76 (57.2 - 89.7)	76 (57.2 - 89.7)
Grade ≥3	68 (48.6 - 83.9)	83.3 (65.4 - 94.5)	76 (57.2 - 89.7)	76 (57.2 - 89.7)
Anemia	68 (48.6 - 83.9)	58.3 (38.5 - 76.5)	48 (29.3 - 67.1)	36 (19.2 - 55.5)
Grade ≥3	44 (25.8 - 63.3)	45.8 (27.1 - 65.4)	16 (5.3 - 33.3)	4 (0.2 - 16.5)
Lymphopenia	16 (5.3 - 33.3)	25 (10.8 - 44.3)	20 (7.7 - 38.2)	20 (7.7 - 38.2)
Grade ≥3	12 (3.1 - 28.2)	12.5 (3.3 - 29.3)	8 (1.4 - 22.7)	16 (5.3 - 33.3)
Infections	48 (29.3 - 67.1)	62.5 (42.6 - 79.9)	76 (57.2 - 89.7)	100 (NE – NE)
Grade ≥3	32 (16.1 - 51.4)	25 (10.8 - 44.3)	28 (13.1 - 47.2)	32 (16.1 - 51.4)

CI=confidence interval; D=daratumumab; IRRs= infusion related reactions; NE=not evaluable; Pd=pomalidomide-dexamethasone; TEAE=treatment emergent adverse event

[a] End-of-infusion concentration after $C_{max,1st}$ was used as the exposure measure for analyses on IRRs.
$C_{post\text{-}infusion,max}$ was used as the exposure measure for analyses on other AEs.
The quartiles for $C_{max,1st}$ were: 1st quartile (≤266 µg/mL), 2nd quartile (266–319 µg/mL), 3rd quartile (319–372 µg/mL), and 4th quartile (372–907 µg/mL).
The quartiles for $C_{post\text{-}infusion,max}$ are: 1st quartile (≤574 µg/mL), 2nd quartile (574–836 µg/mL), 3rd quartile (836–1036 µg/mL), and 4th quartile (1036–1844 µg/mL).
参照元：添付資料【5.3.3.5.2】PPK Report-2, Table 9

参考文献

1） Mascelli MA, et al. Molecular, biologic, and pharmacokinetic properties of monoclonal antibodies: impact of these parameters on early clinical development. J Clin Pharmacol. 2007;47:553-65.

2） Tabrizi MA, et al. Elimination mechanisms of therapeutic monoclonal antibodies. Drug Discov Today. 2006;11:81-8.

3） Dirks NL, et al. Population pharmacokinetics of therapeutic monoclonal antibodies. Clin Pharmacokinet. 2010;49:633-59.

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

目次

2.7.3 臨床的有効性 4
2.7.3.1 背景及び概観 4
2.7.3.1.1 有効性評価に用いた臨床試験 4
2.7.3.1.2 試験デザイン 9
2.7.3.1.3 統計解析 16
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 20
2.7.3.2.1 併用療法 20
2.7.3.2.2 単剤療法 49
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 55
2.7.3.3.1 併用療法 55
2.7.3.3.2 単剤療法 74
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 107
2.7.3.5 効果の持続 109
2.7.3.6 付録 111

略号一覧表

略号又は略称	名称及び内容
ALKY	alkylating agent（アルキル化剤）
ASCT	autologous stem cell transplantation（自家造血幹細胞移植）
BMI	body mass index（体格指数）
BM IHC	bone marrow immunohistochemistry
BMPC	bone marrow plasma cells
BORT	bortezomib
BTM	betamethasone
CARF	carfilzomib
CI	confidence interval（信頼区間）
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel
CR	complete response
CrCL	creatinine clearance（クレアチニン・クリアランス）
CSR	clinical study report（治験総括報告書）
CTD	common technical document
DEX	dexamethasone
DIRA	daratumumab-specific immunofixation reflex assay
DLT	dose-limiting toxicity（用量制限毒性）
DOX	doxorubicin
DPd	daratumumabpomalidomide-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）
DT-PACE	dexamethasone-thalidomide-cisplatin or platinol-doxorubicin-cyclophosphamide-etoposide
DVd	daratumumab-bortezomib-dexamethasone（本剤-ボルテゾミブ-デキサメタゾン）
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EMD	extramedullary disease
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer（欧州がん研究治療機関）
EQ-5D-5L	European quality of life 5 dimension 5 level scale
ETOP	etopside
FLC	free light chain（遊離軽鎖）
HR	hazard ratio（ハザード比）
IDMC	Independent Data Monitoring Committee（独立データモニタリング委員会）
IDSMB	Independent Data Safety Monitoring Board（独立データ安全性モニタリング委員会）
Ig	immunoglobulin
IMiD	immunomodulatory drug（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）
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）
KLC	kappa light chains
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）
LEN	lenalidomide
LLC	lambda light chains
MM	multiple myeloma（多発性骨髄腫）
MR	minimal response

略号又は略称	名称及び内容
MRD	minimal residual disease（微小残存病変）
NE	not evaluable
NE	not estimable
OR	odds ratio（オッズ比）
ORR	overall response rate（全奏効率）
OS	overall survival（全生存期間）
PD	progressive disease
Pd	pomalidomide-dexamethasone（ポマリドミド-デキサメタゾン）
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）
POM	pomalidomide
PR	partial response
PRED	prednisone/prednisolone
PS	performance status
QLQ-C30	quality of life questionnaire-core 30
Rd	lenalidomide-dexamethasone（レナリドミド-デキサメタゾン）
sCR	stringent complete response
SD	stable disease
SIFE	serum immunofixation electrophoresis
SPEP	serum protein electrophoresis
THAL	thalidomide
TTP	time to progression（無増悪期間）
UIFE	urine immunofixation
UPEP	urine protein electrophoresis
VAS	visual analog scale
Vd	bortezomib-dexamethasone（ボルテゾミブ-デキサメタゾン）
VGPR	very good partial response
VIN	vincristine

2.7.3 臨床的有効性

2.7.3.1 背景及び概観

2.7.3.1.1 有効性評価に用いた臨床試験

ダラツムマブ（以下本剤）の再発又は難治性の多発性骨髄腫（以下 MM）患者に対する有効性評価に用いた臨床試験を表 2.7.3-1 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（54767414MMY3003 試験，以下 MMY3003 試験），海外第 III 相試験（54767414MMY3004 試験，以下 MMY3004 試験）及び国内第 Ib 相試験（54767414MMY1005 試験，以下 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（54767414MMY2002 試験，以下 MMY2002 試験），海外第 I/II 相試験（GEN501 試験）及び国内第 I 相試験（54767414MMY1002 試験，以下 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。

更に，海外第 I/II 相試験（GEN503 試験）及び海外第 Ib 相試験［54767414MMY1001 試験（以下 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］を本剤と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 2.7.3-1 有効性評価に用いた臨床試験一覧

試験番号（資料区分） ／実施地域／実施時期	試験デザイン／対象患者／有効性評価項目	有効性解析対象被験者数 （日本人）	用法・用量及び治験薬投与期間
併用療法試験			
MMY3003 （評価資料） 国際共同 2014 年 6 月 16 日～クリニカルカットオフ日：2016 年 3 月 7 日（中間解析），2016 年 6 月 30 日（生存情報の更新 [a]） 試験継続中	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 PFS，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	割付け例 569 例 DRd 群：286 例（21 例） Rd 群：283 例（15 例） 治験薬投与例 564 例 DRd 群：283 例（20 例） Rd 群：281 例（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
MMY3004 （評価資料） 海外 2014 年 9 月 24 日～クリニカルカットオフ日：2016 年 1 月 11 日（中間解析），2016 年 6 月 30 日（生存情報の更新 [a]） 試験継続中	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 ボルテゾミブを含む PI に対して治療抵抗性を示す患者を除外 PFS，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	割付け例 498 例 DVd 群：251 例 Vd 群：247 例 治験薬投与例 480 例 DVd 群：243 例 Vd 群：237 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）

表 2.7.3-1 有効性評価に用いた臨床試験一覧（続き）

試験番号（資料区分） ／実施地域／実施時期	試験デザイン／対象患者／有効性評価項目	有効性解析対象被験者数 （日本人）	用法・用量及び治験薬投与期間
併用療法試験（続き）			
MMY1005 （評価資料） 国内 2015 年 8 月 5 日～データカットオフ日：2016 年 6 月 3 日 試験継続中	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 臨床的有用率（sCR + CR + VGPR + PR + MR），ORR（PR 以上），奏効到達期間，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	治験薬投与例（8 例） 奏効評価対象集団（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
MMY1001 （参考資料） 海外 2014 年 3 月 10 日～クリニカルカットオフ日：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（DPd 群を含む中間解析） 試験継続中	第 Ib 相，非盲検，非ランダム化，多施設共同 DPd 群[b]： 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 ORR（PR 以上），TTP，奏効持続期間，PFS，奏効到達期間，OS	治験薬投与例 全体：133 例 DPd 群[b]：103 例	1 サイクル：28 日間 DPd 群[b]： 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 疾患進行又は治験薬投与中止基準に合致するまで継続

表 2.7.3-1 有効性評価に用いた臨床試験一覧（続き）

試験番号（資料区分） ／実施地域／実施時期	試験デザイン／対象患者／有効性評価項目	有効性解析対象被験者数 （日本人）	用法・用量及び治験薬投与期間
併用療法試験（続き）			
GEN503 （参考資料） 海外 2012 年 6 月 12 日～クリニカルカットオフ日：2015 年 10 月 2 日（主解析） 試験継続中	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[c]：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 PR 以上を達成し，直近の前治療以後に IMWG の治療効果判定規準に基づく PD と評価された MM 患者 ORR（PR 以上），TTP，奏効持続期間，PFS，奏効到達期間，OS	治験薬投与例 第 I 相 本剤 2～16 mg/kg：計 13 例 第 II 相[c] 本剤 16 mg/kg：32 例	1 サイクル：28 日間 第 II 相[c]： 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が認められるまで継続
単剤療法試験			
MMY2002 （評価資料） 海外 2013 年 9 月 30 日～クリニカルカットオフ日：2015 年 1 月 9 日（主解析），2015 年 6 月 30 日（生存情報の更新[d]），2015 年 12 月 31 日（生存情報の更新[e]），[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（生存情報の更新[f]） 試験継続中	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 IRC 判定に基づく ORR（PR 以上），奏効持続期間，OS，臨床的有用率（sCR + CR + VGPR + PR + MR），奏効到達期間，PFS，TTP，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	治験薬投与例 全体：124 例 本剤 8 mg/kg：18 例 本剤 16 mg/kg[g]：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 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投与中止基準に合致するまで継続

表 2.7.3-1 有効性評価に用いた臨床試験一覧（続き）

試験番号（資料区分） ／実施地域／実施時期	試験デザイン／対象患者／有効性評価項目	有効性解析対象被験者数 （日本人）	用法・用量及び治験薬投与期間
単剤療法試験（続き）			
GEN501 （評価資料） 海外 2008 年 3 月 26 日～クリニカルカットオフ日：2015 年 1 月 9 日（主解析），2015 年 6 月 30 日（生存情報の更新[h]），2015 年 12 月 31 日（生存情報の更新[e]），[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（生存情報の更新[f]） 試験継続中	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 Part 1 及び 2：コンピュータ・アルゴリズム判定に基づく ORR（PR 以上），臨床的有用率（sCR + CR + VGPR + PR + MR），奏効持続期間，奏効到達期間，血清／尿中 M 蛋白又は FLC 及び骨髄中形質細胞のベースラインからの変化 Part 2：コンピュータ・アルゴリズム判定に基づく TTP，PFS，OS	治験薬投与例 全体：104 例 Part 1 本剤 0.005～24 mg/kg：32 例 Part 2[i] 本剤 8 mg/kg：30 例 本剤 16 mg/kg[g]：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
MMY1002 （評価資料） 国内 2014 年 4 月 28 日～2015 年 9 月 25 日 完了	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 臨床的有用率（sCR + CR + VGPR + PR + MR），ORR（PR 以上），奏効到達期間，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	治験薬投与例 （全体：9 例 本剤 8 mg/kg：4 例， 本剤 16 mg/kg：5 例） 奏効評価対象集団 （全体：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投与中止基準に合致するまで継続

IMWG：国際骨髄腫作業部会，PR：partial response，PD：progressive disease，MM：多発性骨髄腫，PFS：無増悪生存期間，TTP：無増悪期間，ORR：全奏効率，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，DRd：本剤-レナリドミド-デキサメタゾン，Rd：レナリドミド-デキサメタゾン，CrCL：クレアチニン・クリアランス，BMI：体格指数，PI：プロテアソーム阻害剤，DVd：本剤-ボルテゾミブ-デキサメタゾン，Vd：ボルテゾミブ-デキサメタゾン， sCR：stringent complete response，CR：complete response，MR：minimal response，DPd：本剤-ポマリドミド-デキサメタゾン，IMiD：免疫調節薬，IRC：独立評価委員会，FLC：遊離軽鎖

a: 最後の被験者の初回投与から MMY3003 試験では約 11 カ月後を，MMY3004 試験では約 8 カ月後をクリニカルカットオフ日として，すべての被験者の生存情報を更新した。

b: 2.7.3 項には DPd 群のみ含めた。

c: 2.7.3 項には第 II 相のデータのみ含めた。

d: 最後の被験者の初回投与から約 13 カ月後をクリニカルカットオフ日として，本剤 16 mg/kg の投与を受けたすべての被験者の生存情報を更新した。

e: 2015 年 12 月 31 日時点の生存情報の更新データは MMY2002 試験及び GEN501 試験 Part 2 で本剤 16 mg/kg の投与を受けたすべての被験者の併合データのみである。

f: [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点の生存情報の更新データは MMY2002 試験及び GEN501 試験 Part 2 で本剤 16 mg/kg の投与を受けたすべての被験者の併合データのみである。

g: 2.7.3 項には Part 1 及び 2 で本剤 16 mg/kg が投与された被験者のデータのみ含めた。

h: 最後の被験者の初回投与から約 12 カ月後をクリニカルカットオフ日として，Part 2 で本剤 16 mg/kg の投与を受けたすべての被験者の生存情報を更新した。

i: 2.7.3 項には Part 2 で本剤 16 mg/kg が投与された被験者のデータのみ含めた。

2.7.3.1.2 試験デザイン

2.7.3.1.2.1 併用療法

(1) 国際共同第 III 相試験（MMY3003 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，レナリドミド及び低用量デキサメタゾン（DRd 療法）とレナリドミド及び低用量デキサメタゾン（Rd 療法）の有効性を無増悪生存期間（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 の比でランダム化した。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 若しくは 3 レジメン又は 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。

独立データモニタリング委員会（IDMC）は，主要評価項目の最終解析に先立ち，事前に規定した 2 回の中間解析時にデータをレビューした。主要評価項目である PFS の解析は，295 件の PFS イベント発生後に実施することとした。PFS の主要解析後，本試験終了（330 件の死亡が発生した時点と定義）まで，治験実施計画書の規定に従い，本試験継続中の被験者を引き続き観察することとした。

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国際骨髄腫作業部会（IMWG）の治療効果判定規準（表 2.7.3-付録-1）[1),2),3)] に基づく progressive disease（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[1]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

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

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) 海外第 III 相試験（MMY3004 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）とボルテゾミブ及びデキサメタゾン（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 の比でランダム化した。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 若しくは 3 レジメン又は 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。

IDMC は，主要評価項目の最終解析に先立ち，事前に規定した 2 回の中間解析時にデータをレビューした。主要評価項目である PFS の解析は，295 件の PFS イベント発生後に実施することとした。PFS の主要解析後，本試験終了（320 件の死亡が発生した時点と定義）まで，治験実施計画書の規定に従い，本試験継続中の被験者を引き続き観察することとした。

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 試験と同様であった。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結果を用いて更新された結果も示した。

(3) 国内第 Ib 相試験（MMY1005 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。

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。

用量制限毒性（DLT）評価期間は，本剤の初回の投与開始後からサイクル 1 の終了時点（サイクル 2 Day 1 での本剤投与前の安全性評価を含む）までとした。DVd 療法の忍容性は，治験評価委員会が判定した。6 例以上の被験者を組み入れ，本剤 16 mg/kg の安全性及び忍容性を評価した。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[4),5)]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。

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。

(4) 海外第 Ib 相試験（MMY1001 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，ボルテゾミブ，サリドマイド及びデキサメタゾン，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）とした。本剤と KRd 療法及び 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る。2.7.3 項では本剤と Pd 療法を併用する療法（DPd 療法）が実施された 103 例の結果のみを示す。その治験スケジュールの概略を図 2.7.3-1 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。

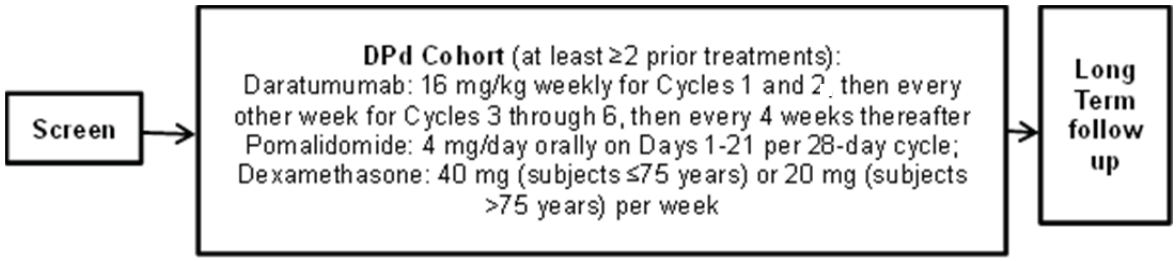


図 2.7.3-1 MMY1001 試験［本剤-ポマリドミド-デキサメタゾン（DPd）群］のスケジュール概略

有効性の主要評価項目を ORR（PR 以上）とし，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。

(5) 海外第 I/II 相試験（GEN503 試験）

【CTD 5.3.5.4.1-1】

GEN503 試験は，再発又は難治性の MM 患者を対象に，DRd 療法の安全性を評価する，非盲検，多施設共同，第 I/II 相試験である。第 I 相部分は用量漸増期であり，本剤 4 用量（2，4，8 及び 16 mg/kg）の DRd 療法を標準的な 3＋3 デザインを用いて評価し，第 II 相部分の推奨用量として 16 mg/kg を選択した。第 II 相部分は維持用量期であり，推奨用量の安全性及び有効性を更に探索するデザインとした。本試験に組み入れられた被験者集団は MMY3003 試験に組み入れられた被験者と同様であった。2.7.3 項では第 II 相部分に組み入れられた 32 例の結果のみを示す。その治験スケジュールの概略を図 2.7.3-2 に示す。

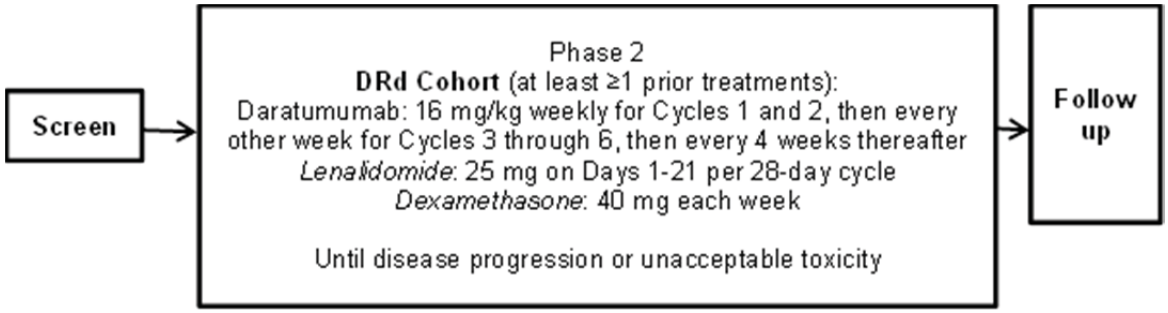


図 2.7.3-2 GEN503 試験（第 II 相部分）のスケジュール概略

本試験では有効性評価は副次目的であった。有効性の主要評価項目を IMWG の治療効果判定規準に基づく ORR（PR 以上）とし，副次評価項目を奏効到達期間，奏効持続期間，TTP，PFS 及び OS とした。治療効果及び PD の評価にはコンピュータ・アルゴリズムを用いた。

2.7.3.1.2.2 単剤療法

(1) 海外第 II 相試験（MMY2002 試験）

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

MMY2002 試験は，プロテアソーム阻害剤（PI）及び免疫調節薬（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 1 では，ランダム化し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。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。

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，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 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化した。ランダム化にあたり，被験者を均等に割り付けるため置換ブロック法を用いて，ISS の病期（I，II 又は III 期）及び治療抵抗性を示す治療歴の有無（なし，PI 若しくは IMiD のいずれか，又は PI 及び IMiD の両剤）を層別因子とした。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の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 で評価した。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）は治療効果及び PD を評価するために主要データを確認し，経時的に疾患を判定した。更に，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［stringent complete response（sCR） + complete response（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) 海外第 I/II 相試験（GEN501 試験）

【CTD 5.3.5.2.2-1，5.3.5.2.2-2 及び 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。IDMC が設置され，治験依頼者に試験の継続，変更及び終了に関する助言を行った。本試験の主要目的は本剤の安全性を評価することであり，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 は，本剤の最大耐量を決定するため，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，用量漸増するデザインとした。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 では，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許容できない毒性が認められるまで投与を継続した。また，本剤投与における本剤の前投与の要否，投与速度，投与時間及び希釈濃度を評価した。なお，Part 2 の本剤 16 mg/kg は第 I/II 相試験用製剤及び第 III 相試験用製剤を使用し，それ以外の用量は第 I/II 相試験用製剤を使用した。2.7.3 項では，Part 2 で本剤 16 mg/kg が投与された被験者（42 例）の結果のみを示す。

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。

(3) 国内第 I 相試験（MMY1002 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する日本人の再発又は難治性の MM 患者を対象に，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。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。

本試験はスクリーニング期，治療期及び後観察期の 3 つのフェーズから構成された。被験者は，治療期において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，又は投与中止基準に合致するまで本剤投与を継続した。後観察期は，本剤の投与中止から最終投与後 8 週，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，本剤を初回投与後，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）。DLT 評価期間は，第 1 期における本剤の初回投与開始後から 4 回目の投与開始前までとした（約 5 週間）。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），引き続き，前述の理由により中止するまで 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を用いた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。最初に 8 mg/kg 群を開始し，治験評価委員会による被験者の忍容性及び安全性（必要に応じて有効性）の確認後に 16 mg/kg 群を開始した。DLT 評価期間に発現した毒性のみを DLT として，ロジスティック回帰モデルに含めた。各群には，DLT 評価可能な少なくとも 3 例の被験者を組み入れた。

有効性の評価項目は，IMWG の治療効果判定規準に基づく臨床的有用率（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。

2.7.3.1.3 統計解析

併用療法，単剤療法別に各試験での主たる有効性解析対象集団を表 2.7.3-2 に示す。

表 2.7.3-2 各試験での主たる有効性解析対象集団

併用／単剤療法	試験番号	主たる有効性解析対象集団	定義
併用	MMY3003	ITT 解析対象集団	DRd 群又は Rd 群にランダム化された被験者
	MMY3004	ITT 解析対象集団	DVd 群又は Vd 群にランダム化された被験者
	MMY1005	全投与解析対象集団	本剤の投与を 1 回以上受けた被験者
		奏効評価対象集団	本剤の投与を 1 回以上受け，かつ治療期中にベースラインとの比較が可能な疾患評価を受けた被験者
	MMY1001	DPd 療法を受けた被験者	DPd 療法のいずれかの治験薬投与を 1 回以上受けた被験者
	GEN503	ITT 解析対象集団	第 II 相部分で同意取得した被験者
単剤	MMY2002	全投与解析対象集団	本剤の投与を 1 回以上受けた被験者
	GEN501	全投与解析対象集団	本剤の投与を 1 回以上受けた被験者（Part 1 で本剤 4 mg/kg 以上を投与された被験者を含めた）
	MMY1002	全投与解析対象集団	本剤の投与を 1 回以上受けた被験者
		奏効評価対象集団	本剤の投与を 1 回以上受け，かつ治療期中にベースラインとの比較が可能な疾患評価を受けた被験者

ITT：intent-to-treat，DRd：本剤-レナリドミド-デキサメタゾン，Rd：レナリドミド-デキサメタゾン，DVd：本剤-ボルテゾミブ-デキサメタゾン，Vd：ボルテゾミブ-デキサメタゾン，DPd：本剤-ポマリドミド-デキサメタゾン

2.7.3.1.3.1 併用療法

(1) 国際共同第 III 相試験（MMY3003 試験）

【CTD 5.3.5.1.1-1】

有効性評価項目は intent-to-treat（ITT）解析対象集団（PFS，TTP，MRD 陰性率，OS，次の抗がん剤治療開始までの期間及び PFS2）又は奏効評価対象集団（ORR，VGPR 以上の奏効が認められた被験者の割合及び CR 以上の奏効が認められた被験者の割合）を対象に解析した（【CTD 5.3.5.1.1-1】MMY3003/CSR/Sec 3.11.1）。有効性の主要評価項目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た IMWG の治療効果判定規準に基づく PFS であった。PFS について，年齢，性別，人種，地域等の部分集団解析も実施した。主な有効性評価項目及び用いた解析方法を表 2.7.3-3 に要約する。詳細を解析計画書（【CTD 5.3.5.1.1-1】MMY3003/CSR/App 9）に示す。

表 2.7.3-3 主な有効性評価項目の解析方法［MMY3003 試験］

評価項目	解析方法
主要評価項目	
PFS	Kaplan-Meier 法，層別 log-rank 検定，層別 Cox 回帰モデル
主解析の層別因子	ISS の病期（I，II，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），レナリドミド前治療歴の有無
副次評価項目	
TTP	Kaplan-Meier 法，層別 log-rank 検定，層別 Cox 回帰モデル
ORR（PR 以上）	3 つの層別因子で調整した CMH のカイ二乗検定
VGPR 以上の奏効が認められた被験者の割合	3 つの層別因子で調整した CMH のカイ二乗検定
奏効到達期間	Kaplan-Meier 法，層別 log-rank 検定
奏効持続期間	Kaplan-Meier 法
MRD 陰性率	Fisher の正確検定（Mantel-Haenszel のオッズ比），尤度比（カイ二乗のオッズ比）
OS	Kaplan-Meier 法，非層別 Cox 回帰モデル
次の抗がん剤治療開始までの期間	Kaplan-Meier 法，層別 Cox 回帰モデル
PFS2	Kaplan-Meier 法

PFS：無増悪生存期間，ISS：国際病期分類，TTP：無増悪期間，ORR：全奏効率，PR：partial response，CMH：Cochran-Mantel-Haenszel，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

参照元:MMY3003 CSR_appendix 9_section 5.2 and section 5.3

中間解析を 2 回実施した。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投与を中止した被験者が 80 例に達した時点で実施し，包括的な安全性データを評価した。2 回目の中間解析は計画した総イベント件数の 60%にあたる約 177 件の PFS イベントが累積した時点で実施し，その時点までに累積した安全性及び有効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 境界を用い，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。

本試験には 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）の部分集団解析も実施した。

(2) 海外第 III 相試験（MMY3004 試験）

【CTD 5.3.5.1.2-1】

有効性評価項目は ITT 解析対象集団又は奏効評価対象集団を対象に解析した（【CTD 5.3.5.1.2-1】MMY3004/CSR/Sec 3.11.1）。治療効果の評価は MMY3003 試験と同様であり，すべての有効性の主な評価項目及び用いる解析方法を表 2.7.3-3 に要約し，詳細を解析計画書（【CTD 5.3.5.1.2-1】MMY3004/CSR/App 9）に示す。

MMY3003 試験と同様に，本試験でも 2 回の中間解析を計画した。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投与を中止した被験者が 80 例に達した時点で実施し，包括的な安全性データを評価した。2 回目の中間解析は計画した総イベント件数の 60%にあたる約 177 件の PFS イベントが累積した時点で実施し，その時点までに累積した安全性及び有効性データを評価した。PFS について 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 境界を用い，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。

(3) 国内第 Ib 相試験（MMY1005 試験）

【CTD 5.3.5.2.4-1】

有効性評価項目は全投与解析対象集団又は奏効評価対象集団を対象に解析した（【CTD 5.3.5.2.4-1】MMY1005/CSR/Sec 3.13.4）。

IMWG の治療効果判定規準に基づく ORR（PR 以上）及び臨床的有用率（sCR + CR + VGPR + PR + MR）を要約した。PFS，奏効到達期間，奏効持続期間及び TTP は Kaplan-Meier 法を用いて記述的に要約することとした。奏効到達期間及び奏効持続期間は奏効例（PR 以上を達成した被験者）を対象に要約統計量を示した。TTP 及び PFS は全投与解析対象集団を対象に，その他の評価項目は奏効評価対象集団を対象に解析した。M 蛋白が測定された被験者を対象に，検査法（血清及び尿中蛋白電気泳動）別に M 蛋白のベースラインからの変化率を示した。有効性の詳細な解析方法は解析計画書（【CTD 5.3.5.2.4-1】MMY1005/CSR/App 9）に示す。

(4) 海外第 Ib 相試験（MMY1001 試験）

【CTD 5.3.5.4.2-1】

有効性評価項目は DPd 療法を受けた被験者（DPd 療法のいずれかの治験薬投与を 1 回以上受けた被験者）を対象に解析した（【CTD 5.3.5.4.2-1】MMY1001/CSR/Sec 5.1）。

有効性の主要評価項目を ORR（PR 以上）とし，PFS，TTP 及び OS 等は Kaplan-Meier 法を用いて記述的に要約した。主要解析は 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。2.7.3 項では IDSMB による評価判定を基にした解析に焦点をおいた。有効性の解析に関するその他の情報は【CTD 5.3.5.4.2-1】MMY1001/CSR/Sec 3.11.3.6 に示す。

(5) 海外第 I/II 相試験（GEN503 試験）

【CTD 5.3.5.4.1-1】

有効性評価項目は ITT 解析対象集団（第 II 相部分で同意取得した被験者）を対象に解析した（【CTD 5.3.5.4.1-1】GEN503/CSR/Sec 3.11.1）。有効性の主要評価項目を ORR（PR 以上）とし，副次評価項目を奏効到達期間，奏効持続期間，TTP，PFS 及び OS とした。治療効果及び PD の評価は IMWG の治療効果判定規準に基づき，コンピュータ・アルゴリズムを用いて判定した。有効性の解析に関するその他の情報は【CTD 5.3.5.4.1-1】GEN503/CSR/Sec 3.11.3.4 に示す。

2.7.3.1.3.2 単剤療法

(1) 海外第 II 相試験（MMY2002 試験）

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

有効性評価項目は，全投与解析対象集団を対象に解析した（【CTD 5.3.5.2.1-1】MMY2002/CSR/Sec 3.12.1.2）。有効性の主要評価項目の解析には IMWG の治療効果判定規準に基づく IRC 判定を用いた。更に，治療効果及び PD を評価するため，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，その結果を感度分析に使用した。

有効性の主要評価項目を ORR（PR 以上）とし，その正確な両側 95%信頼区間（CI）を表示した。また，治療効果カテゴリーごとに被験者数及びその割合を表示した。ORR を評価する際に，奏効評価できなかった被験者を非奏効例（non-responder）とした。臨床的有用率は，MR 以上の治療効果（sCR + CR + VGPR + PR + MR）が確認された被験者の割合と定義し，主要評価項目と同様の方法で解析した。イベントまでの期間を示す評価項目（奏効持続期間，PFS，TTP 及び OS）は，Kaplan-Meier 法を用いて記述的に要約した。ベースライン時に測定された血清／尿中 M 蛋白又は FLC のいずれかの蛋白についてベースラインからの最大変化率を Waterfall plot で示した。部分集団解析結果は要約統計量及び Forest plot で示した。

ORR，奏効持続期間，奏効到達期間，TTP，PFS 及び OS の部分集団解析は，年齢，性別，人種，ISS の病期，前治療数，前治療に対する治療抵抗性，直近の前治療に対する治療抵抗性，骨髄腫の種類，腎機能，ベースラインの骨髄中形質細胞の割合及び製剤別に実施した（【CTD 5.3.5.2.1-1】MMY2002/CSR/App 9）。

生化学，生物物理学及び in vitro での生物学的特性データから，第 I/II 相試験用製剤と第 III 相試験用製剤に顕著な差異はなかった。したがって，2 つの製剤でのデータをまとめてすべての有効性の解析結果とした。

中間解析を 2 回実施した。1 回目の中間解析（投与継続を判断するための解析）は Part 1 の第 1 期終了時に，第 I/II 相試験用製剤を使用して 8 mg/kg 群及び 16 mg/kg 群のうちより高い ORR を示す投与群を選定するために実施した。2 回目の中間解析は Part 1 の第 2 期終了時に，Part 1 の 2 つの投与群での有効性及び忍容性を Part 2 開始前に評価し，そこで選定した用法用量を用いて Part 2 で更に多くの被験者に投与するために実施した。

(2) 海外第 I/II 相試験（GEN501 試験）

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

有効性評価項目は，全投与解析対象集団を対象に解析した（【CTD 5.3.5.2.2-1】GEN501/CSR/Sec 3.15.1）。

有効性の主要評価項目を ORR（PR 以上）とし，その正確な両側 95%CI を表示した。また，治療効果カテゴリーごとに被験者数及びその割合を表示した。ORR を評価する際に，奏効評価ができなかった被験者を非奏効例（non-responder）とした。臨床的有用率（sCR + CR + VGPR + PR + MR）は，主要評価項目と同様の方法で解析した。イベントまでの期間を示す評価項目（奏効持続期間，PFS，TTP 及び OS）は，Kaplan-Meier 法を用いて記述的に要約した。ベースライン時に測定された血清／尿中 M 蛋白又は FLC のいずれかの蛋白についてベースラインからの最大変化率を Waterfall plot で示した。部分集団解析結果は，要約統計量及び Forest plot で示した。

ORR，奏効到達期間，TTP，PFS 及び OS の部分集団解析は，年齢，性別，人種，ISS の病期，前治療数，前治療に対する治療抵抗性，直近の前治療に対する治療抵抗性，骨髄腫の種類，腎機能及びベースラインの骨髄中形質細胞の割合別に実施した（【CTD 5.3.5.2.2-1】GEN501/CSR/App 9）。

(3) 国内第 I 相試験（MMY1002 試験）

【CTD 5.3.5.2.3-1】

有効性評価項目は全投与解析対象集団又は奏効評価対象集団を対象に解析した（【CTD 5.3.5.2.3-1】MMY1002/CSR/Sec 3.13.3.1）。

IMWG の治療効果判定規準に基づく臨床的有用率（sCR + CR + VGPR + PR + MR）及び ORR（PR 以上）を用量別に要約した。PFS，奏効持続期間及び TTP は Kaplan-Meier 法を用いて記述的に要約した。奏効到達期間及び奏効持続期間は奏効例（PR 以上を達成した被験者）を対象に用量別に要約した。TTP 及び PFS は全投与解析対象集団を対象に，その他の評価項目は奏効評価対象集団を対象に解析した。M 蛋白が測定された被験者を対象に，検査法（血清及び尿中蛋白電気泳動）別に M 蛋白のベースラインからの変化率を示した（【CTD 5.3.5.2.3-1】MMY1002/CSR/App 9）。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

2.7.3.2.1 併用療法

2.7.3.2.1.1 国際共同第 III 相試験（MMY3003 試験）

【CTD 5.3.5.1.1-1】

本項では，最後の被験者の初回投与から約 7 カ月後である 2016 年 3 月 7 日のクリニカルカットオフ時点における試験対象集団，曝露状況及び有効性について，DRd 群又は Rd 群にランダム化された全被験者（569 例）及び日本人被験者（36 例）の結果を示す。日本人集団での DRd 療法の有効性は，全体集団と概して同様であった。東アジア人集団（96 例）の有効性の結果は 2.7.3.3.1.3(1)項に示す。全被験者の詳細情報を【CTD 5.3.5.1.1-1】MMY3003/CSR に示す。また，

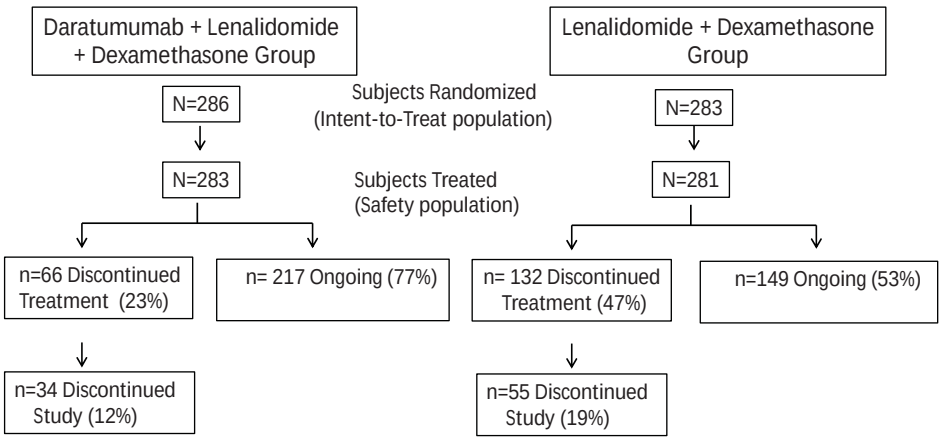
最後の被験者の初回投与から約 11 カ月後である 2016 年 6 月 30 日をクリニカルカットオフ日として，全被験者の生存情報を更新した結果を【CTD 5.3.5.3.1】2016 年 6 月 30 日クリニカルカットオフ時の安全性更新情報に示す。

(1) 試験対象集団及び曝露状況

1) 被験者の内訳

a) 全体集団

2016 年 3 月 7 日のクリニカルカットオフ時点で，569 例の被験者がランダム化された（DRd 群 286 例，Rd 群 283 例）。そのうち 564 例に治験薬が投与された（DRd 群 283 例，Rd 群 281 例）。治験薬投与継続例は DRd 群で 76.7%（217/283 例），Rd 群で 53.0%（149/281 例）であった（図 2.7.3-3）。治験薬投与が中止された主な理由は疾患進行であり，Rd 群（34.2%，96/281 例）と比べ DRd 群（14.1%，40/283 例）で少なかった（【CTD 5.3.5.1.1-1】MMY3003/CSR/Sec 4.1）。



参照元:MMY3003 CSR_Figure 3

図 2.7.3-3 被験者の内訳［MMY3003 試験，ランダム化された被験者］

b) 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 例に治験薬が投与された（DRd 群 20 例，Rd 群 15 例）。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。治験薬投与が中止された主な理由は疾患進行であり，Rd 群（7/15 例，46.7%）と比べ DRd 群（2/20 例，10.0%）で少なかった（表 2.7.3-付録-2）。

2) 人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性

a) 全体集団

人口統計学的特性は両群間で大きな差はなかった。両群の年齢の中央値は 65.0 歳で，65 歳以上は 52.0%（296/569 例），男性は 59.2%（337/569 例）であった。白人が 69.1%（393/569 例），アジア人が 17.6%（100/569 例），黒人又はアフリカ系アメリカ人が 2.8%（16/569 例）であった。

Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）の performance status（PS）スコアはほとんどの被験者（95.4%，543/569 例）が 0 又は 1 であった（表 2.7.3-19，表 2.7.3-付録-3；【CTD 5.3.5.1.1-1】MMY3003/CSR/Sec 4.2.1）。

疾患特性は両群で同様であった。MM の初回診断からの期間の中央値は両群で 3.64 年（DRd 群 3.48 年，Rd 群 3.95 年）であった。測定可能病変について，両群で 73.1%（416/569 例）の被験者は血清で測定可能であり，IgG 型が最も多く（54.3%，309/569 例），次いで IgA 型（17.6%，100/569 例）であった。測定可能病変が尿（13.7%，78/569 例）又は血清 FLC（12.7%，72/569 例）のみの被験者は少なかった。ベースラインの細胞遺伝学的データが得られた 439 例のうち，1 種類以上の高リスク染色体異常［del17p，t(4;14)又は t(14;16)］を有した被験者は 15.9%（70/439 例）で，両群の被験者の割合は同様であった［DRd 群 15.4%（35/228 例），Rd 群 16.6%（35/211 例）］。スクリーニング時の ISS の病期はほとんどの被験者（80.1%，456/569 例）で I 又は II 期であった（表 2.7.3-20，表 2.7.3-付録-4；【CTD 5.3.5.1.1-1】MMY3003/CSR/Sec 4.2.2.1）。

b) 日本人集団

人口統計学的特性は両群間で大きな差はなかった。日本人集団の両群の年齢の中央値は 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）。

疾患特性は両群で同様であった。MM の初回診断からの期間の中央値は両群で 3.00 年（DRd 群 3.43 年，Rd 群 2.97 年）であった。測定可能病変について，80.6%（29/36 例）の被験者は血清で測定可能であり，IgG 型が最も多かった（66.7%，24/36 例）。測定可能病変が尿（11.1%，4/36 例）又は血清 FLC（8.3%，3/36 例）のみの被験者は少なかった。ベースラインの細胞遺伝学的データが得られた 35 例のうち，1 種類以上の高リスク染色体異常［del17p，t(4;14)，t(14;16)］を有した被験者は 22.9%（8/36 例）で，DRd 群 15.0%（3/20 例），Rd 群 33.3%（5/15 例）であった。スクリーニング時の ISS の病期はほとんどの被験者（86.1%，31/36 例）で I 又は II 期であった（表 2.7.3-付録-4）。

3) 多発性骨髄腫（MM）に対する前治療

a) 全体集団

前治療歴は両群間で大きな差はなかった。両群の前治療数の中央値は 1.0 レジメン（範囲：1～11 レジメン）であり，5.8%（33/569 例）の被験者に 4 レジメン以上の前治療歴があった。ほとんどの被験者（94.6%，538/569 例）にアルキル化剤，63.3%（360/569 例）の被験者に自家造血幹細胞移植（ASCT）の前治療歴があった。85.6%（487/569 例）の被験者に PI の前治療歴があり，84.2%（479/569 例）にボルテゾミブ，2.1%（12/569 例）にカルフィルゾミブの前治療歴があった。また，55.2%（314/569 例）の被験者に IMiD の前治療歴があり，43.4%（247/569 例）にサリドマイド，17.6%（100/569 例）にレナリドミド，0.4%（2/569 例）にポマリドミドの前治療歴があった。43.9%（250/569 例）の被験者に PI 及び IMiD の両剤の前治療歴があった（表 2.7.3-21，表 2.7.3-付録-5；【CTD 5.3.5.1.1-1】MMY3003/CSR/Sec 4.4.1）。

b) 日本人集団

前治療歴は両群間で大きな差はなかった。両群の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，11.1%（4/36 例）の被験者に 4 レジメン以上の前治療歴があった。ほとんどの被験者（91.7%，33/36 例）にアルキル化剤，50.0%（18/36 例）の被験者に ASCT の前治療歴があった。83.3%（30/36 例）の被験者に PI の前治療歴があり，その全例（83.3%，30/36 例）にボルテゾミブの前治療歴，1/36 例に ixazomib の投与歴があった（カルフィルゾミブの前治療歴はなかった）。また，44.4%（16/36 例）の被験者に IMiD の前治療歴があり，41.7%（15/36 例）にサリドマイド，13.9%（5/36 例）にレナリドミドの前治療歴があった（ポマリドミドの前治療歴はなかった）。33.3%（12/36 例）の被験者に PI 及び IMiD の両剤の前治療歴があった（表 2.7.3.付録-5）。

4) 多発性骨髄腫（MM）の前治療に対する治療抵抗性の状況

a) 全体集団

両群で 33.9%（193/569 例）の被験者がこれまでの MM の前治療に対して治療抵抗性を示し，IMiD に対して治療抵抗性を示した被験者は 3.7%（21/569 例）であった。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。27.4%（156/569 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。なお，治験実施計画書の規定で，レナリドミドに対して治療抵抗性を示した被験者は本試験から除外された（表 2.7.3-22，表 2.7.3-付録-6；【CTD 5.3.5.1.1-1】MMY3003/CSR/Sec 4.4.2）。

b) 日本人集団

両群で 50.0%（18/36 例）の被験者がこれまでの MM の前治療に対して治療抵抗性を示し，IMiD に対して治療抵抗性を示した被験者は 2.8%（1/36 例）であった。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。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）。

5) 曝露状況

a) 全体集団

クリニカルカットオフ時点で，治験薬投与サイクルの中央値は DRd 群で 14.0 サイクル，Rd 群で 13.0 サイクルであった。治験薬投与期間の中央値は DRd 群で 13.14 カ月，Rd 群で 12.29 カ月であった。

本剤の相対用量強度の中央値は 99%を上回った。レナリドミドの相対用量強度の中央値は DRd 群で 85.21%，Rd 群で 95.77%であった。これはレナリドミドの用量調整を行った被験者の割合が Rd 群と比べ DRd 群で高かったためと考えられる。デキサメタゾンの相対用量強度の中央値は両群ともに 100.00%であった（表 2.7.3-23；【CTD 5.3.5.1.1-1】MMY3003/CSR/Sec 4.8.1）。

b) 日本人集団

クリニカルカットオフ時点で，治験薬投与サイクルの中央値は DRd 群で 11.0 サイクル，Rd 群で 10.0 サイクルであった（表 2.7.3-付録-7）。治験薬投与期間の中央値は DRd 群で 9.89 カ月，Rd 群で 8.77 カ月であった（表 2.7.3-付録-8）。

本剤の相対用量強度の中央値は 98.44%であった。レナリドミドの相対用量強度の中央値は DRd 群で 61.37%，Rd 群で 95.71%であった。これは日本人集団においてもレナリドミドの用量調整を行った被験者の割合が Rd 群と比べ DRd 群で高かったためと考えられる。デキサメタゾンの相対用量強度の中央値は両群ともに 99%を上回った（表 2.7.3-付録-9）。

(2) 有効性の結果

IDMC は事前に計画された 2 回目の中間解析結果を非盲検下で評価し，主要評価項目の PFS に関する検定結果が事前に規定した中止境界を下回っていることを治験依頼者に通知した。再発又は難治性の MM を有する被験者に対し，DRd 療法は Rd 療法に比べ PFS を有意に延長することが示され，本試験は主要目的を達成した。DRd 群のリスクベネフィットが良好であったことから，IDMC により早期のデータ開示が推奨された。

1) 主要評価項目

a) 全体集団

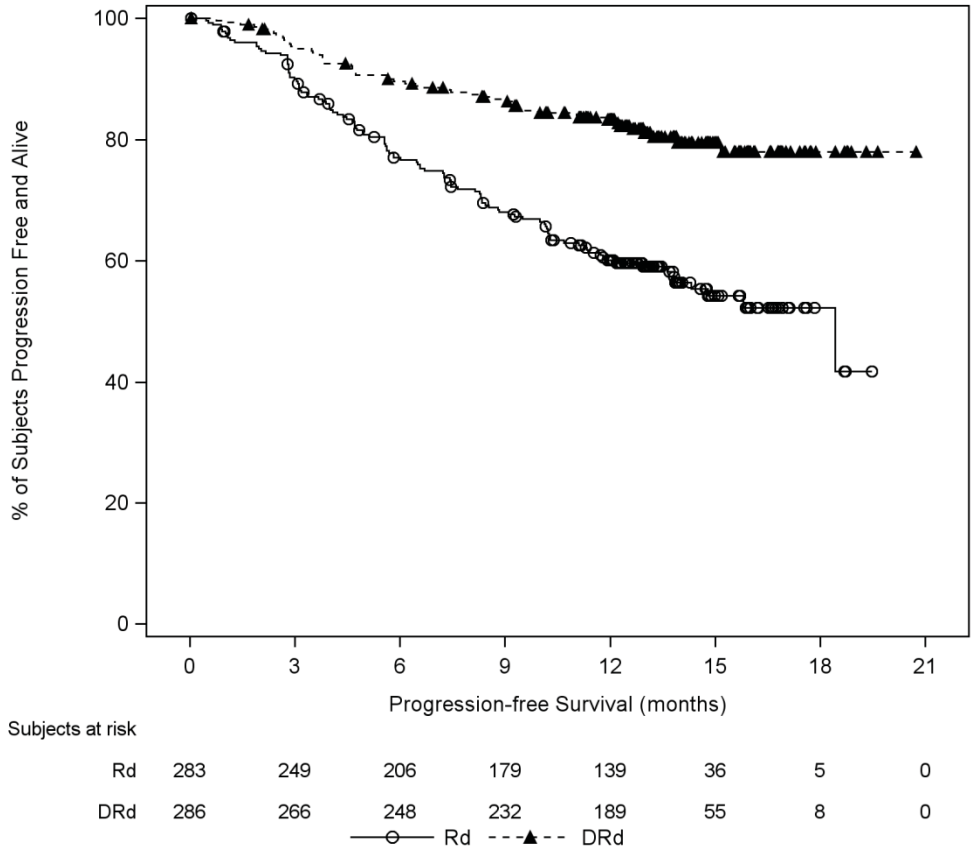
観察期間の中央値は両群で 13.54 カ月（範囲：0～20.7 カ月）であり，DRd 群で 18.5%（53/286 例），Rd 群で 41.0%（116/283 例）の被験者が IMWG の治療効果判定規準に基づく PD と確認された又は死亡に至った。コンピュータ・アルゴリズム判定に基づく主要評価項目の PFS は Rd 群に比べ DRd 群で有意な延長を示した［ハザード比（HR）=0.37，95%CI：0.27～0.52，p<0.0001］。PD 又は死亡のリスクは Rd 群に比べ DRd 群で 63%低減した。2 回目の中間解析で全 169 件の PFS イベントから算出した PFS の p 値は O’Brien-Fleming 中止境界の p=0.00612 を下回った。PFS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3-4 に示す。DRd 群と Rd 群の Kaplan-Meier 曲線はランダム化直後から開き始め，その差は時間経過とともに拡大する傾向がみられた。Kaplan-Meier 法により推定した結果，PFS の中央値は DRd 群で未到達，Rd 群で 18.43 カ月（95%CI：13.86 カ月～NE）であった。18 カ月無増悪生存率は DRd 群で 77.9%，Rd 群で 52.2%であった（表 2.7.3-4；【CTD 5.3.5.1.1.1】MMY3003/CSR/Sec 6.2）。

表 2.7.3-4 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，intent-to-treat（ITT）解析対象集団］

	Rd	DRd
Analysis set: intent-to-treat	283	286
Progression-free survival (PFS)		
Number of events (%)	116 (41.0%)	53 (18.5%)
Number of censored (%)	167 (59.0%)	233 (81.5%)
Kaplan-Meier estimate (months)		
25% quantile (95% CI)	6.70 (5.55, 8.34)	NE (13.17, NE)
Median (95% CI)	18.43 (13.86, NE)	NE (NE, NE)
75% quantile (95% CI)	NE (18.43, NE)	NE (NE, NE)
P-value[a]		<0.0001
Hazard ratio (95% CI)[b]		0.37 (0.27, 0.52)
6-month PFS rate % (95% CI)	77.1 (71.6, 81.6)	89.6 (85.4, 92.7)
12-month PFS rate % (95% CI)	60.1 (54.0, 65.7)	83.2 (78.3, 87.2)
18-month PFS rate % (95% CI)	52.2 (44.3, 59.5)	77.9 (71.3, 83.2)

Keys: Rd = lenalidomide-dexamethasone; DRd = daratumumab-lenalidomide-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 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 treatment (no vs. yes). A hazard ratio < 1 indicates an advantage for DRd.

参照元:MMY3003 CSR_[TEFPFS01.RTF] [JNJ-54767414\MMY3003\DBR_CSR\RE_CSR\PROD\TEFPFS01.SAS] 13MAY2016, 14:37



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

図 2.7.3-4 無増悪生存期間（PFS）の Kaplan-Meier 曲線；
コンピュータ・アルゴリズム判定［MMY3003 試験，intent-to-treat（ITT）解析対象集団］

PFS の感度分析

治験担当医師が評価した PD を用いた感度分析結果は，主解析（コンピュータ・アルゴリズム判定に基づく）の結果と同様であった。治験担当医師による評価では，DRd 群で 18.2%（52/286 例），Rd 群で 42.8%（121/283 例）の被験者が IMWG の治療効果判定規準に基づく PD と確認された又は死亡に至った。HR は 0.35（95%CI：0.25～0.49，p<0.0001）であり，PD 又は死亡のリスクは Rd 群と比べ DRd 群で 65%低減した。Kaplan-Meier 法により推定した結果，PFS の中央値は，DRd 群で未到達，Rd 群で 17.08 カ月であった（【CTD 5.3.5.1.1-1】MMY3003/CSR/Sec 6.2.1.1）。治験総括報告書（CSR）に示した他のすべての感度分析結果は，主解析の結果と同様であった。

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［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，レナリドミドの前治療歴，直近の前治療に対する治療抵抗性及び腎機能障害を有する等の予後不良な被験者並びに 65 歳以上の被験者を含む］を通して一貫しており，Rd 群と比べ DRd 群で良好な結果が示された（表 2.7.3-5）。

表 2.7.3-5 部分集団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，intent-to-treat（ITT）解析対象集団］

	Rd		DRd		Hazard Ratio (95% CI)[a]
	EVT/N	Median (95% CI)	EVT/N	Median (95% CI)	
Analysis set: intent-to-treat	283		286		
Age					
<65 years	55/140	18.4 (13.9, NE)	24/133	NE (NE, NE)	0.40 (0.24, 0.65)
≥65 years	61/143	15.8 (11.9, NE)	29/153	NE (NE, NE)	0.36 (0.23, 0.57)
Sex					
Male	64/164	18.4 (14.3, NE)	35/173	NE (NE, NE)	0.41 (0.27, 0.64)
Female	52/119	NE (10.3, NE)	18/113	NE (NE, NE)	0.28 (0.16, 0.48)
Race					
White	74/186	18.4 (14.3, NE)	36/207	NE (NE, NE)	0.36 (0.24, 0.54)
Asian	21/46	13.9 (8.3, NE)	13/54	NE (15.1, NE)	0.48 (0.23, 1.00)
Other	21/51	NE (10.3, NE)	4/25	NE (NE, NE)	0.28 (0.09, 0.87)
ISS staging					
I	40/140	18.4 (18.4, NE)	18/137	NE (NE, NE)	0.40 (0.23, 0.72)
II	45/86	11.7 (8.8, NE)	21/93	NE (NE, NE)	0.29 (0.17, 0.50)
III	31/57	8.8 (5.6, NE)	14/56	NE (NE, NE)	0.40 (0.21, 0.76)
Cytogenetic risk at study entry					
High risk	22/35	8.3 (4.0, 18.4)	10/35	NE (13.0, NE)	0.31 (0.12, 0.79)
Standard risk	66/176	NE (14.3, NE)	33/193	NE (NE, NE)	0.38 (0.25, 0.58)
Number of prior lines of therapy					
1	55/146	18.4 (14.8, NE)	27/149	NE (NE, NE)	0.41 (0.26, 0.66)
2	39/80	11.9 (8.8, NE)	16/85	NE (NE, NE)	0.29 (0.16, 0.53)
3	14/38	NE (8.8, NE)	7/38	NE (NE, NE)	0.36 (0.13, 1.03)
>3	8/19	NE (5.6, NE)	3/14	NE (13.2, NE)	0.53 (0.10, 2.87)
Prior lenalidomide treatment					
Yes	20/50	NE (9.1, NE)	10/50	NE (NE, NE)	0.42 (0.19, 0.90)
No	96/233	18.4 (13.9, NE)	43/236	NE (NE, NE)	0.36 (0.25, 0.52)
Prior PI					
Yes	103/242	18.4 (12.9, NE)	48/245	NE (NE, NE)	0.37 (0.26, 0.52)
No	13/41	NE (13.8, NE)	5/41	NE (NE, NE)	0.35 (0.12, 1.00)

表 2.7.3-5 部分集団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，intent-to-treat（ITT）解析対象集団］（続き）

	Rd		DRd		Hazard Ratio (95% CI)[a]
	EVT/N	Median (95% CI)	EVT/N	Median (95% CI)	
Refractory to PI					
Yes	28/60	12.2 (8.3, NE)	19/64	NE (NE, NE)	0.50 (0.27, 0.93)
No	75/182	18.4 (13.6, NE)	29/181	NE (NE, NE)	0.27 (0.17, 0.43)
Refractory to last line of prior therapy					
Yes	40/76	10.3 (7.5, NE)	23/80	NE (NE, NE)	0.47 (0.27, 0.80)
No	76/207	18.4 (14.3, NE)	30/206	NE (NE, NE)	0.32 (0.20, 0.49)
Type of measurable MM					
IgG	50/158	18.4 (15.8, NE)	16/151	NE (NE, NE)	0.30 (0.17, 0.52)
Non-IgG	27/53	11.8 (6.6, NE)	14/54	NE (NE, NE)	0.38 (0.19, 0.76)
Baseline renal function (CrCl)					
>60 mL/min	81/216	18.4 (15.8, NE)	34/199	NE (NE, NE)	0.37 (0.25, 0.56)
≤60 mL/min	35/65	11.3 (6.7, NE)	19/80	NE (NE, NE)	0.35 (0.20, 0.63)
Baseline hepatic function					
Normal	100/244	18.4 (13.9, NE)	51/257	NE (NE, NE)	0.39 (0.27, 0.54)
Impaired[b]	14/31	NE (6.5, NE)	2/21	NE (NE, NE)	0.26 (0.06, 1.22)
Region					
Western EU + US + CA	76/187	18.4 (13.8, NE)	35/192	NE (NE, NE)	0.37 (0.24, 0.55)
Asian/Pacific	24/53	14.3 (10.3, NE)	13/61	NE (15.1, NE)	0.46 (0.22, 0.94)
Other	16/43	NE (9.5, NE)	5/33	NE (NE, NE)	0.44 (0.15, 1.28)
ECOG performance score					
0	57/150	NE (14.3, NE)	21/139	NE (NE, NE)	0.33 (0.20, 0.56)
≥1	59/133	18.4 (10.3, NE)	32/147	NE (NE, NE)	0.38 (0.24, 0.60)

Key: CI = confidence interval.
Keys: Rd = lenalidomide-dexamethasone; DRd = daratumumab-lenalidomide-dexamethasone.
[a] 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), prior lenalidomide treatment (no vs. yes). A hazard ratio < 1 indicates an advantage for DRd.
[b] Includes mild, moderate and severe.
Note: Type of MM subgroup analysis is based on subjects with measurable disease in serum.
Note: Refractory to PI subgroup analysis is based on subjects who received prior PI therapy.

参照元:[TEFPFSSA01C.RTF] [JNJ-54767414\MMY3003\DBR_CSR\RE_CSR\PROD\TEFPFSSA01C.SAS] 20AUG2016, 16:00

b) 日本人集団

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（表 2.7.3-付録-10），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 と確認された又は死亡に至った。PFS の非層別解析での HR は 0.28（95%CI：0.07～1.14）であった（表 2.7.3-付録-11）。PFS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3-付録-1 に示す。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。

2) 主な副次評価項目

a) 無増悪期間（TTP）

① 全体集団

クリニカルカットオフ時点で，DRd 群で 15.4%（44/286 例），Rd 群で 36.7%（104/283 例）の被験者が IMWG の治療効果判定規準に基づく PD と確認された又は疾患進行による死亡に至った。TTP の層別解析では，DRd 群は Rd 群に比べ有意に延長した（HR=0.34，95%CI：0.23～0.48，p<0.0001）。疾患進行のリスクは Rd 群に比べ DRd 群で 66%低減することが示された。Kaplan-Meier 法により推定した結果，TTP の中央値は DRd 群で未到達，Rd 群で 18.43 カ月であった（表

2.7.3-25，表 2.7.3-付録-12）。TTP の Kaplan-Meier 曲線を【CTD 5.3.5.1.1-1】MMY3003/CSR/Sec 6.3.1/Fig 8 に示す。

② 日本人集団

クリニカルカットオフ時点で，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 と確認された又は疾患進行による死亡に至った。TTP の非層別解析での 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）。

b) 奏効率

奏効評価対象集団を対象としたコンピュータ・アルゴリズム判定による結果を示す。

① 全体集団

奏効評価対象集団は DRd 群で 281 例（ITT 解析対象集団より 5 例少ない），Rd 群で 276 例（ITT 解析対象集団より 7 例少ない）であった。最良総合効果を表 2.7.3-6 に示す。

ORR

ORR（PR 以上）は Rd 群（76.4%）と比べ DRd 群（92.9%）で有意に高かった［オッズ比（OR）=4.62，95%CI：2.62～8.15，p<0.0001］（表 2.7.3-6）。

治験担当医師による治療効果の判定はコンピュータ・アルゴリズムによる判定と同様であった（【CTD 5.3.5.1.1-1】MMY3003/CSR/Sec 6.3.2）。

VGPR 以上の奏効が認められた被験者の割合

VGPR 以上の奏効が認められた被験者の割合は，Rd 群（44.2%，122/276 例）と比べ DRd 群（75.8%，213/281 例）で有意に高かった（OR=3.90，95%CI：2.72～5.59，p<0.0001）。Rd 群と比べ DRd 群で sCR 及び CR の被験者が多かった。その結果として，CR 以上（sCR 及び CR）の奏効が認められた被験者の割合は，Rd 群（19.2%，53/276 例）と比べ DRd 群（43.1%，121/281 例）で有意に高かった（OR=3.17，95%CI：2.16～4.66，p<0.0001）（表 2.7.3-6；【CTD 5.3.5.1.1.1】MMY3003/CSR/Sec 6.3.2）。

奏効に関する有効性評価項目の部分集団解析

ORR（PR 以上）は，事前に規定したすべての部分集団において Rd 群に比べ DRd 群で高い改善を示した。特に，2 又は 3 レジメンの前治療数，進行した MM（ISS の病期が III 期），PI 又はレナリドミドの前治療歴及び直近の前治療に対して治療抵抗性を有する等の予後不良な被験者並びに 65 歳以上の被験者の部分集団では，DRd 群は Rd 群と比べ PR 以上の奏効を 3 倍以上得られる可能性があることが示された（【CTD 5.3.5.1.1-1】MMY3003/CSR/Sec 6.3.3.1）。

VGPR 以上の奏効が認められた被験者の割合は，事前に規定したすべての部分集団において Rd 群に比べ DRd 群で高い改善を示した。特に，2 又は 3 レジメンの前治療数，レナリドミドの

前治療歴及び直近の前治療に対して治療抵抗性を有する等の予後不良な被験者並びに 65 歳以上の被験者の部分集団では，DRd 群は Rd 群と比べ VGPR 以上の奏効を 4 倍以上得られる可能性があることが示された（【CTD 5.3.5.1.1-1】MMY3003/CSR/Sec 6.3.3.2）。

表 2.7.3-6 最良総合効果；コンピュータ・アルゴリズム判定
［MMY3003 試験，奏効評価対象集団］

	Rd		DRd		Odds Ratio (95% CI)[a]	P-value[b]
	n (%)	95% CI for %	n (%)	95% CI for %		
Analysis set: response-evaluable	276		281			
Response category						
Stringent complete response (sCR)	20 (7.2%)	(4.5%, 11.0%)	51 (18.1%)	(13.8%, 23.2%)		
Complete response (CR)	33 (12.0%)	(8.4%, 16.4%)	70 (24.9%)	(20.0%, 30.4%)		
Very good partial response (VGPR)	69 (25.0%)	(20.0%, 30.5%)	92 (32.7%)	(27.3%, 38.6%)		
Partial response (PR)	89 (32.2%)	(26.8%, 38.1%)	48 (17.1%)	(12.9%, 22.0%)		
Minimal response (MR)	26 (9.4%)	(6.2%, 13.5%)	5 (1.8%)	(0.6%, 4.1%)		
Stable disease (SD)	33 (12.0%)	(8.4%, 16.4%)	13 (4.6%)	(2.5%, 7.8%)		
Progressive disease (PD)	4 (1.4%)	(0.4%, 3.7%)	0	(NE, NE)		
Not evaluable (NE)	2 (0.7%)	(0.1%, 2.6%)	2 (0.7%)	(0.1%, 2.5%)		
Overall response (sCR+CR+VGPR+PR)	211 (76.4%)	(71.0%, 81.3%)	261 (92.9%)	(89.2%, 95.6%)	4.62 (2.62, 8.15)	<0.0001
Clinical benefit (Overall response + MR)	237 (85.9%)	(81.2%, 89.8%)	266 (94.7%)	(91.3%, 97.0%)		
VGPR or better (sCR + CR + VGPR)	122 (44.2%)	(38.3%, 50.3%)	213 (75.8%)	(70.4%, 80.7%)	3.90 (2.72, 5.59)	<0.0001
CR or better (sCR + CR)	53 (19.2%)	(14.7%, 24.4%)	121 (43.1%)	(37.2%, 49.1%)	3.17 (2.16, 4.66)	<0.0001

Keys: Rd = lenalidomide-dexamethasone; DRd = daratumumab-lenalidomide-dexamethasone.
Key: CI = exact confidence interval.
[a] Mantel-Haenszel estimate of the common odds ratio for stratified tables is used. The stratification factors are: ISS (I, II, or III), number of prior lines of therapy (1 vs. 2 or 3 vs. >3), and prior lenalidomide treatment (no vs. yes). An odds ratio > 1 indicates an advantage for DRd.
[b] P-value from the Cochran Mantel-Haenszel Chi-Squared test.
Note: Response-evaluable is defined as subjects who have a confirmed diagnosis of multiple myeloma and measurable disease at baseline or screening visit. In addition, subjects must have received at least 1 administration of study treatment and have at least 1 post baseline disease assessment.
Note: Response was assessed by computerized algorithm, based on International Uniform Response Criteria Consensus Recommendations.
Note: Percentages are calculated with the number of subjects in each group as denominator.
参照元:MMY3003 CSR_[TEFRESP01.RTF] [JNJ-54767414\MMY3003\DBR_CSR\RE_CSR\PROD\TEFRESP01.SAS] 13MAY2016, 17:41

② 日本人集団

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（OR=6.00，95%CI：1.00～35.91）。VGPR 以上の奏効が認められた被験者の割合は，DRd 群 75.0%（15/20 例），Rd 群 26.7%（4/15 例）であった（OR=8.25，95%CI：1.79～38.01）。CR 以上（sCR 及び CR）の奏効が認められた被験者の割合は，DRd 群 35.0%（7/20 例），Rd 群 6.7%（1/15 例）であった（OR=7.54，95%CI：0.81～69.91）（表 2.7.3-付録-13）。

Rd 群に比べ DRd 群で高い ORR は事前に規定したすべての部分集団で一貫して認められた。特に，2 レジメンの前治療数，PI の前治療歴，PI に対して治療抵抗性及び直近の前治療に対して治療抵抗性を有する予後不良な被験者並びに 65 歳以上の被験者の部分集団では，Rd 群と比べ DRd 群で高い改善傾向が示された（表 2.7.3-付録-14）。

c) 微少残存病変（MRD）陰性率

① 全体集団

MRD 陰性率は Rd 群と比べ DRd 群で高いことが示された。尤度比検定を使用した 10^{-4} の閾値での MRD 陰性率は Rd 群（7.8%，22/283 例）と比べ DRd 群（29.0%，83/286 例）で有意に高かった（カイ二乗の OR=4.851，95%CI：2.929～8.034，P<0.0001）。また，より厳格な閾値（10^{-5} 及び 10^{-6}）での MRD 陰性率を解析したところ，いずれの閾値においても Rd 群と比べ DRd 群で 3 倍以上の高い改善を示した（表 2.7.3-27）。

② 日本人集団

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%）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）。

d) 奏効到達期間

① 全体集団

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，1.3 カ月，VGPR 以上の奏効到達期間の中央値はそれぞれ 3.7 カ月，9.3 カ月，CR 以上の奏効到達期間の中央値はそれぞれ 13.2 カ月，未到達であり，いずれの期間も Rd 群と比べ DRd 群で短かった（表 2.7.3-付録-16，【CTD 5.3.5.1.1-1】MMY3003/CSR/Sec 6.3.4）。

② 日本人集団

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，1.9 カ月，VGPR 以上の奏効到達期間の中央値はそれぞれ 3.6 カ月，未到達であった（表 2.7.3-付録-16）。

e) 奏効持続期間

① 全体集団

奏効評価対象集団の奏効例（DRd 群 261 例，Rd 群 211 例）において，Kaplan-Meier 法により推定した結果，奏効持続期間の中央値は，DRd 群で未到達，Rd 群で 17.4 カ月であった。奏効例のうち，DRd 群で 87.0%（227/261 例），Rd 群で 72.5%（153/211 例）の被験者が打ち切りであった（表 2.7.3-28，表 2.7.3-付録-17；【CTD 5.3.5.1.1-1】MMY3003/CSR/Sec 6.3.5）。

② 日本人集団

奏効評価対象集団の奏効例（DRd 群 18 例，Rd 群 9 例）において，Kaplan-Meier 法により推定した結果，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）。

f) 全生存期間（OS）

① 全体集団

OS は，1 回目（中間解析：2016 年 3 月 7 日クリニカルカットオフ）及び 2 回目（生存情報の更新：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。

(i) 1 回目の解析結果（中間解析：2016 年 3 月 7 日クリニカルカットオフ）

観察期間の中央値は 13.54 カ月（範囲：0～20.7 カ月）（表 2.7.3-付録-10）で，75 例（DRd 群 30 例，Rd 群 45 例）の被験者が死亡に至った。死亡の非層別解析での HR は 0.64 であった（95%CI：0.40～1.01，p=0.0534）。Kaplan-Meier 法により推定した結果，OS の中央値は DRd 群では未到達であった。一方，Rd 群では解析上は中央値に到達したが（20.27 カ月），これは観察期間の長い少数の被験者（18 カ月時点の at risk 数 10 例）によるものであり，信頼性に乏しい数値である。18 カ月生存率は DRd 群で 86.1%，Rd 群で 75.6%であった（表 2.7.3-7；【CTD 5.3.5.1.1-1】MMY3003/CSR/Sec 6.3.7）。

表 2.7.3-7 全生存期間（OS）；2016 年 3 月 7 日のクリニカルカットオフ時点，非層別解析［MMY3003 試験，intent-to-treat（ITT）解析対象集団］

	Rd	DRd
Analysis set: intent-to-treat	283	286
Overall survival		
Number of events (%)	45 (15.9%)	30 (10.5%)
Number of censored (%)	238 (84.1%)	256 (89.5%)
Kaplan-Meier estimate (months)		
25% quantile (95% CI)	20.27 (17.74, NE)	NE (NE, NE)
Median (95% CI)	20.27 (20.27, NE)	NE (NE, NE)
75% quantile (95% CI)	NE (20.27, NE)	NE (NE, NE)
P-value[a]		0.0534
Hazard ratio (95% CI)[b]		0.64 (0.40, 1.01)
12-month survival rate % (95% CI)	86.8 (82.2, 90.3)	92.1 (88.2, 94.7)
18-month survival rate % (95% CI)	75.6 (59.8, 85.9)	86.1 (79.9, 90.5)

Keys: Rd = lenalidomide-dexamethasone; DRd = daratumumab-lenalidomide-dexamethasone.
Key: CI = confidence interval.
[a] p-value is based on the log-rank test.
[b] Hazard ratio and 95% CI from a Cox proportional hazards model with treatment as the sole explanatory variable.
参照元:MMY3003 CSR_[TEFOS02.RTF] [JNJ-54767414\MMY3003\DBR_CSR\RE_CSR\PROD\TEFOS02.SAS] 13MAY2016, 14:40

(ii) 2 回目の解析結果（生存情報の更新：2016 年 6 月 30 日クリニカルカットオフ）

【CTD 5.3.5.3.1】

観察期間の中央値は 17.28 カ月（範囲：0.1～24.5 カ月）で，96 例（DRd 群 40 例，Rd 群 56 例）の被験者が死亡に至った。死亡の層別解析での HR は 0.63 であった（95%CI：0.42～0.95，p=0.027）。OS の中央値は両群ともに未到達であったが，DRd 群で延長傾向が認められた。18 カ月生存率は DRd 群で 85.1%，Rd 群で 78.9%であった（表 2.7.3-付録-18；【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）。Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3-付録-2 に示す。

② 日本人集団

観察期間の中央値は 9.92 カ月（範囲：4.4～12.2 カ月）（表 2.7.3-付録-10）で，Rd 群の 3 例（20.0%）が死亡に至った。DRd 群で死亡例はなかった。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）。

g) 次の抗がん剤治療開始までの期間

① 全体集団

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。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 14.0%（40/286 例），Rd 群で 31.4%（89/283 例）であった。そのうち両群のほとんどの被験者［DRd 群 87.5%（35/40 例），Rd 群 92.1%（82/89 例）］が次の抗がん剤治療開始前に疾患進行に至った。次の抗がん剤治療開始までの期間は Rd 群と比べ DRd 群で有意に延長した（HR=0.38，95%CI：0.26～0.55，p<0.0001）。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両群ともに未到達であった（表 2.7.3-付録-20，【CTD 5.3.5.1.1-1】MMY3003/CSR/Sec 6.4.1）。

② 日本人集団

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）。

h) 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。Rd 群と比べ DRd 群で PFS2 が延長することが示された。DRd 群の 11.2%（32/286 例）及び Rd 群の 18.0%（51/283 例）の被験者に PFS2 イベントが発生した。PFS2 の非層別解析での 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。Kaplan-Meier 法により推定した結果，PFS2 の中央値は両群ともに未到達であった（表 2.7.3-29；【CTD 5.3.5.1.1-1】MMY3003/CSR/Sec 6.4.3）。

i) 患者報告アウトカム

機能状態及び満足できる生活状態は 2 種類の患者報告アウトカム［欧州がん研究治療機関（EORTC）の quality of life questionnaire-core 30（QLQ-C30）サブスケール及び European quality of life 5 dimension 5 level scale（EQ-5D-5L）スコア］を使用して評価した。EORTC-QLQ-C30 サブスケール（食欲不振，認知，便秘，下痢，呼吸困難，情緒，疲労感，経済的困難，嘔気／嘔吐，疼痛，身体，役割，不眠，社会生活）及び Global Health Status スコアのベースラインからの変化量

において，DRd 群と Rd 群に明白な改善及び悪化の傾向はみられなかった。サブスケール（身体，役割，情緒，認知，社会生活，疲労感，疼痛，嘔気／嘔吐）及び Global Health Status スコアを用いた混合モデルにおける解析でも同様の結果が示された。Global Health Status スコアの改善までの期間の中央値は DRd 群 6.57 カ月，Rd 群 6.47 カ月，悪化までの期間の中央値は DRd 群 4.70 カ月，Rd 群 4.67 カ月であり，いずれも log-rank 検定で統計学的な有意差はなかった。EQ-5D-5L では，効用値又は visual analog scale（VAS）のベースラインからの変化量について，DRd 群と Rd 群に明白な改善及び悪化の傾向はみられなかった。これらの評価項目を用いた混合モデルにおける解析でも同様の結果が示された。また，効用値の改善までの期間の中央値は DRd 群 6.57 カ月，Rd 群 10.15 カ月，悪化までの期間の中央値は DRd 群 12.09 カ月，Rd 群 9.03 カ月であり，いずれも log-rank 検定で統計学的な有意差はなかったが，DRd 群で良好な傾向が示された。VAS の改善までの期間の中央値は DRd 群 6.87 カ月，Rd 群 9.30 カ月，悪化までの期間の中央値は DRd 群 4.86 カ月，Rd 群 4.73 カ月であり，いずれも log-rank 検定で統計学的な有意差はなかったが，特に，改善までの期間において DRd 群で良好な傾向が示された（【CTD 5.3.5.1.1-1】MMY3003/CSR/Sec 6.4.4）。

2.7.3.2.1.2 海外第 III 相試験（MMY3004 試験）

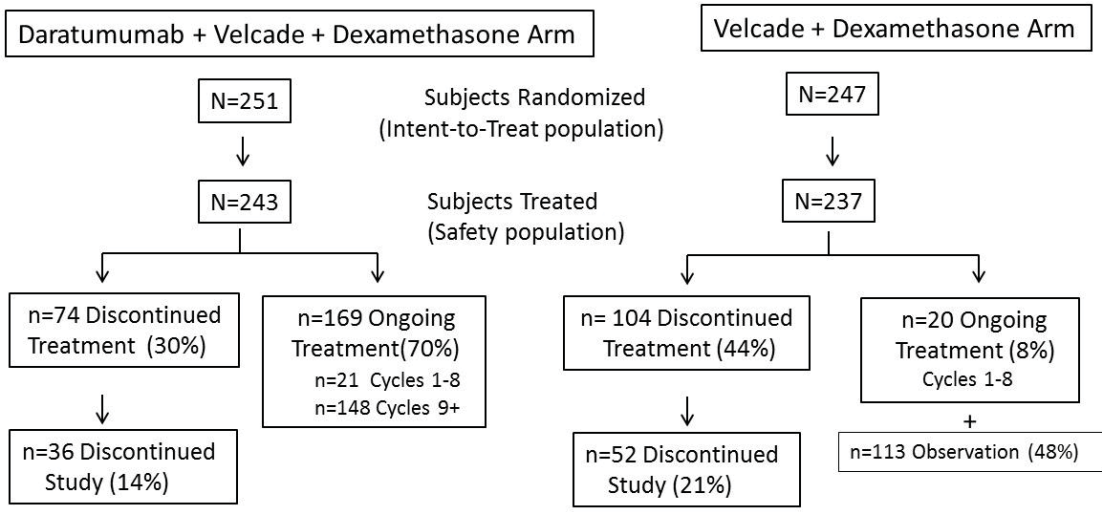
【CTD 5.3.5.1.2-1】

本項では，最後の被験者の初回投与から約 3 カ月後である 2016 年 1 月 11 日のクリニカルカットオフ時点における試験対象集団，曝露状況及び有効性について，DVd 群又は Vd 群にランダム化された全被験者の結果を示す。全被験者の詳細情報は【CTD 5.3.5.1.2-1】MMY3004/CSR に示す。また，最後の被験者の初回投与から約 8 カ月後である 2016 年 6 月 30 日をクリニカルカットオフ日として，全被験者の生存情報を更新した結果を【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に示す。

(1) 試験対象集団及び曝露状況

1) 被験者の内訳

2016 年 1 月 11 日のクリニカルカットオフ時点で，498 例の被験者がランダム化された（DVd 群 251 例，Vd 群 247 例）。そのうち 480 例に治験薬が投与された（DVd 群 243 例，Vd 群 237 例）。治験薬投与継続例は DVd 群で 69.5%（169/243 例），Vd 群で 56.1%［133/237 例，そのうち 8.4%（20/237 例）がサイクル 1～8 での治験薬投与継続例，47.7%（113/237 例）がサイクル 8 終了後の観察例］であった（図 2.7.3-5）。治験薬投与が中止された主な理由は疾患進行であり，Vd 群（25.3%，60/237 例）と比べ DVd 群（19.3%，47/243 例）で少なかった（表 2.7.3-18；【CTD 5.3.5.1.2-1】MMY3004/CSR/Sec 4.1）。



参照元:MMY3004 CSR_Figure 4

図 2.7.3-5 被験者の内訳［MMY3004 試験，ランダム化された被験者］

2) 人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性

人口統計学的特性は両群間で大きな差はなかった。両群の年齢の中央値は 64.0 歳で，65 歳以上は 48.4%（241/498 例）であり，男性は 57.0%（284/498 例）であった。白人が 87.3%（435/498 例）でほとんどを占め，アジア人は 4.6%（23/498 例），黒人又はアフリカ系アメリカ人は 4.0%（20/498 例）であった。ECOG の PS スコアはほとんどの被験者（93.6%，465/497 例）で 0 又は 1 であった（表 2.7.3-19；【CTD 5.3.5.1.2-1】MMY3004/CSR/Sec 4.2.1）。

疾患特性は両群で同様であった。MM の初回診断からの期間の中央値は両群で 3.77 年（DVd 群 3.87 年，Vd 群 3.72 年）であった。測定可能病変について，両群で 76.7%（382/498 例）の被験者は血清で測定可能であり，IgG 型が最も多く（52.8%，263/498 例），次いで IgA 型（22.1%，110/498 例）であった。測定可能病変が尿（15.3%，76/498 例）又は血清 FLC（7.8%，39/498 例）のみの被験者は少なかった。ベースラインの細胞遺伝学的データが得られた 355 例のうち，1 種類以上の高リスク染色体異常［del17p，t(4;14)又は t(14;16)］を有した被験者は 22.0%（78/355 例）で，両群の被験者の割合は同様であった（DVd 群 22.7%，Vd 群 21.3%）。スクリーニング時の ISS の病期は 77.9%の被験者で I 又は II 期であった（表 2.7.3-20；【CTD 5.3.5.1.2-1】MMY3004/CSR/Sec 4.2.2.1）。

3) 多発性骨髄腫（MM）に対する前治療

全被験者に全身療法の前治療歴があった。両群の前治療数の中央値は 2.0 レジメン（範囲：1～10 レジメン）であった。93.2%（464/498 例）の被験者にアルキル化剤，61.2%（305/498 例）の被験者に ASCT の前治療歴があった。68.5%（341/498 例）の被験者に PI の前治療歴があり，65.5%（326/498 例）にボルテゾミブ，4.4%（22/498 例）にカルフィルゾミブの前治療歴があった。また，75.7%（377/498 例）の被験者に IMiD の前治療歴があり，49.4%（246/498 例）にサリドマイド，42.0%（209/498 例）にレナリドミド，2.8%（14/498 例）にポマリドミドの前治療歴があっ

た。48.4%（241/498 例）の被験者に PI 及び IMiD の両剤の前治療歴があった（表 2.7.3-21；【CTD 5.3.5.1.2-1】MMY3004/CSR/Sec 4.4.1）。

4) 多発性骨髄腫（MM）の前治療に対する治療抵抗性の状況

両群で 43.6%（217/498 例）の被験者がこれまでの MM の前治療期間中に治療抵抗性を示し，IMiD に対して治療抵抗性を示した被験者は 32.9%（164/498 例）であった。28.3%（141/498 例）の被験者が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。32.3%（161/498 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 2.7.3-22；【CTD 5.3.5.1.2-1】MMY3004/CSR/Sec 4.4.2）。なお，治験実施計画書の規定で，ボルテゾミブを含む 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。

5) 曝露状況

クリニカルカットオフ時点で，治験薬投与サイクルの中央値は DVd 群で 10.0 サイクル，Vd 群で 8.0 サイクルであった。治験薬投与期間の中央値は DVd 群で 6.47 カ月，Vd 群で 5.22 カ月であった。

本剤の相対用量強度の中央値は治療期のいずれの投与間隔の期間でも 99%を上回った。ボルテゾミブの相対用量強度の中央値は DVd 群で 86.54%，Vd 群で 93.48%，デキサメタゾンの相対用量強度の中央値は DVd 群で 98.18%，Vd 群で 100.00%であり，いずれも両群で同様であった（表 2.7.3-23；【CTD 5.3.5.1.2-1】MMY3004/CSR/Sec 4.8.1）。

(2) 有効性の結果

IDMC は事前に計画された 2 回目の中間解析結果を非盲検下で評価し，主要評価項目の PFS に関する検定結果が事前に規定した中止境界を下回っていることを治験依頼者に通知した。再発又は難治性の MM を有する被験者に対し，DVd 療法は Vd 療法に比べ PFS を有意に延長することが示され，本試験は主要目的を達成した。DVd 群のリスクベネフィットが良好であったことから，IDMC により早期のデータ開示が推奨された。

1) 主要評価項目

観察期間の中央値は両群で 7.43 カ月（範囲：0～14.9 カ月）であり，DVd 群で 26.7%（67/251 例），Vd 群で 49.4%（122/247 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主要評価項目の PFS は Vd 群に比べ DVd 群で有意な延長を示した（HR=0.39，95%CI：0.28～0.53，p<0.0001）。PD 又は死亡のリスクは Vd 群に比べ DVd 群で 61%低減した。2 回目の中間解析で全 189 件の PFS イベントから算出した PFS の p 値は O’Brien-Fleming 中止境界の p=0.0102 を下回った。PFS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3-6 に示す。DVd 群と Vd 群の Kaplan-Meier 曲線は 6 カ月に満たない時点から開き始め，その差は時間経過とともに拡大する傾向がみられた。Kaplan-Meier 法により推定した結果，

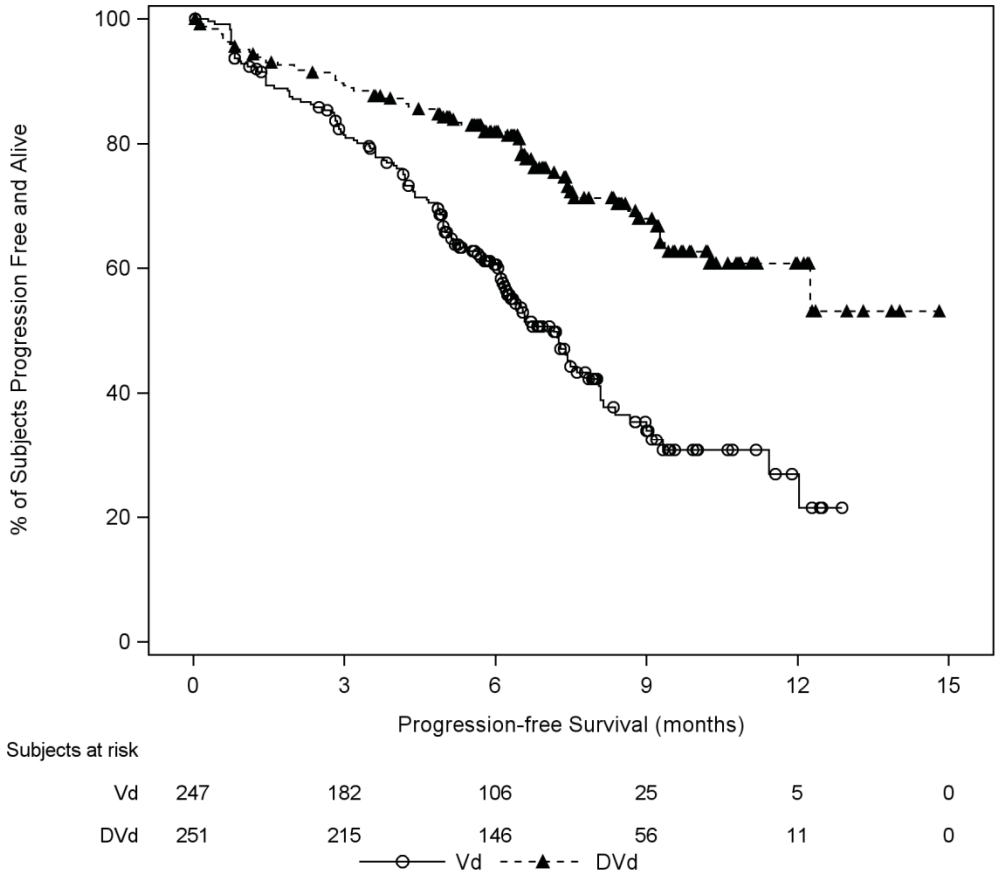
PFS の中央値は DVd 群で未到達，Vd 群で 7.16 カ月（95%CI：6.21～7.85 カ月）であった。6 カ月無増悪生存率は DVd 群で 81.9%，Vd 群で 60.6%，12 カ月無増悪生存率は DVd 群で 60.7%，Vd 群で 26.9%であった（表 2.7.3-8；【CTD 5.3.5.1.2-1】MMY3004/CSR/Sec 6.2）。

表 2.7.3-8 無増悪生存期間（PFS）；コンピュータ・アルゴリズム判定
［MMY3004 試験，intent-to-treat（ITT）解析対象集団］

	Vd	DVd
Analysis set: intent-to-treat	247	251
Progression-free survival (PFS)		
Number of events (%)	122 (49.4%)	67 (26.7%)
Number of censored (%)	125 (50.6%)	184 (73.3%)
Kaplan-Meier estimate (months)		
25% quantile (95% CI)	4.21 (3.19, 4.90)	7.20 (6.47, 8.84)
Median (95% CI)	7.16 (6.21, 7.85)	NE (12.25, NE)
75% quantile (95% CI)	12.02 (9.10, NE)	NE (NE, NE)
P-value[a]		<0.0001
Hazard ratio (95% CI)[b]		0.39 (0.28, 0.53)
6-month PFS rate % (95% CI)	60.6 (53.8, 66.8)	81.9 (76.3, 86.2)
12-month PFS rate % (95% CI)	26.9 (17.1, 37.5)	60.7 (51.2, 69.0)
18-month PFS rate % (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)

Keys: 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 bortezomib 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 bortezomib treatment (no vs. yes). A hazard ratio < 1 indicates an advantage for DVd.

参照元:MMY3004 CSR_[TEFPFS01.RTF] [JNJ-54767414\MMY3004\DBR_CSR\RE_CSR\PROD\TEFPFS01.SAS] 05APR2016, 14:55



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

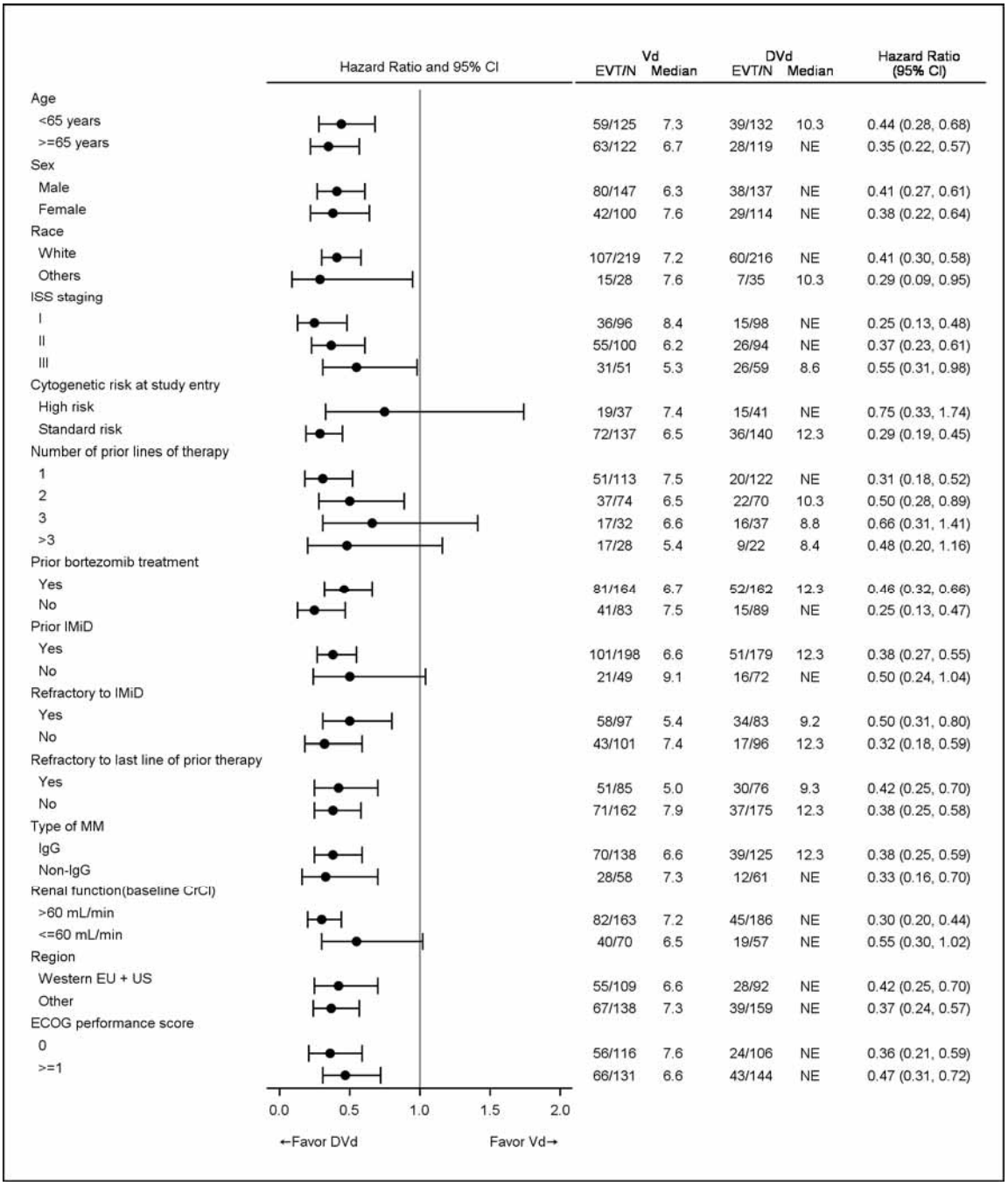
図 2.7.3-6 無増悪生存期間（PFS）の Kaplan-Meier 曲線；
コンピュータ・アルゴリズム判定［MMY3004 試験，intent-to-treat（ITT）解析対象集団］

PFS の感度分析

治験担当医師が評価した PD を使用した感度分析は，主解析（コンピュータ・アルゴリズム判定に基づく）の結果と同様であった。治験担当医師による評価では，DVd 群で 29.1%（73/251 例），Vd 群で 53.8%（133/247 例）の被験者が IMWG の治療効果判定規準に基づく PD と確認された又は死亡に至った。HR は 0.37（95%CI：0.28～0.51，p<0.0001）であり，PD 又は死亡のリスクは Vd 群と比べ DVd 群で 63%低減した。Kaplan-Meier 法により推定した結果，PFS の中央値は，DVd 群で 11.96 カ月，Vd 群で 6.57 カ月であった（【CTD 5.3.5.1.2-1】MMY3004/CSR/Sec 6.2.1.1）。事前に規定した他のすべての感度分析は主解析の結果と同様であった。

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［3 又は 4 レジメン以上の前治療歴，進行した MM（ISS の病期が III 期），高リスク染色体異常，ボルテゾミブの前治療歴及び直近の前治療に対して治療抵抗性を有する等の予後不良な被験者並びに 65 歳以上の被験者を含む］を通して一貫しており，Vd 群と比べ DVd 群で良好な結果が示された（図 2.7.3-7）。



Note: Type of MM subgroup analysis is based on subjects with measurable disease in serum.
Note: Refractory to IMiD subgroup analysis is based on subjects who received prior IMiD therapy.

参照元:MMY3004 CSR_[GEFPFSFP01.RTF] [JNJ-54767414\MMY3004\DBR_CSR\RE_CSR\PROD\GEFPFSFP01.SAS] 20MAY2016, 08:50

図 2.7.3-7 部分集団別の無増悪生存期間（PFS）の Forest plot；
コンピュータ・アルゴリズム判定［MMY3004 試験，intent-to-treat（ITT）解析対象集団］

2) 主な副次評価項目

a) 無増悪期間（TTP）

クリニカルカットオフ時点で，DVd 群で 20.3%（51/251 例），Vd 群で 45.3%（112/247 例）の被験者が IMWG の治療効果判定規準に基づく PD と確認された又は疾患進行による死亡に至った。

TTP の層別解析では，DVd 群は Vd 群に比べ有意に延長した（HR=0.30，95%CI：0.21～0.43，p<0.0001）。疾患進行のリスクは Vd 群に比べ DVd 群で 70%低減することが示された。Kaplan-Meier 法により推定した結果，TTP の中央値は DVd 群で未到達，Vd 群で 7.29 カ月であった（表 2.7.3-25）。TTP の Kaplan-Meier 曲線を【CTD 5.3.5.1.2-1】MMY3004/CSR/Sec 6.3.1/Fig 9 に示す。

b) 奏効率

奏効評価対象集団を対象としたコンピュータ・アルゴリズム判定による結果を示す。奏効評価対象集団は DVd 群で 240 例（ITT 解析対象集団より 11 例少ない），Vd 群で 234 例（ITT 解析対象集団より 13 例少ない）であった。最良総合効果を表 2.7.3-9 に示す。

ORR

ORR（PR 以上）は Vd 群（63.2%，148/234 例）と比べ DVd 群（82.9%，199/240 例）で有意に高かった（OR=3.13，95%CI：1.97～4.97，p<0.0001）（【CTD 5.3.5.1.2-1】MMY3004/CSR/Sec 6.3.2）。

治験担当医師による治療効果の判定はコンピュータ・アルゴリズムによる判定と同様であった（【CTD 5.3.5.1.2-1】MMY3004/CSR/Sec 6.3.4）。

VGPR 以上の奏効が認められた被験者の割合

VGPR 以上の奏効が認められた被験者の割合は，Vd 群（29.1%，68/234 例）と比べ DVd 群（59.2%，142/240 例）で有意に高かった（OR=3.99，95%CI：2.64～6.02，p<0.0001）。CR 以上（sCR 及び CR）の奏効が認められた被験者の割合は，Vd 群（9.0%，21/234 例）と比べ DVd 群（19.2%，46/240 例）で有意に高かった（OR=2.53，95%CI：1.42～4.51，p=0.0012）（【CTD 5.3.5.1.2-1】MMY3004/CSR/Sec 6.3.3）。

奏効に関する有効性評価項目の部分集団解析

ORR（PR 以上）は，事前に規定したすべての部分集団において Vd 群に比べ DVd 群で高い改善を示した（OR >1.0）。特に，4 レジメン以上の前治療数を有する，ボルテゾミブの前治療歴を有する及び直近の前治療に対して治療抵抗性を示す被験者の部分集団では，DVd 群は Vd 群と比べ PR 以上の奏効を 2.3 倍以上得られる可能性があることが示された（【CTD 5.3.5.1.2-1】MMY3004/CSR/Sec 6.3.5.1）。

VGPR 以上の奏効が認められた被験者の割合は，事前に規定したすべての部分集団において Vd 群に比べ DVd 群で高い改善を示した（OR >1.0）（【CTD 5.3.5.1.2-1】MMY3004/CSR/Sec 6.3.5.2）。

表 2.7.3-9 最良総合効果；コンピュータ・アルゴリズム判定
［MMY3004 試験，奏効評価対象集団］

	Vd		DVd		Odds Ratio (95% CI)[a]	P-value[b]
	n (%)	95% CI for %	n (%)	95% CI for %		
Analysis set: response-evaluable	234		240			
Response category						
Stringent complete response (sCR)	5 (2.1%)	(0.7%, 4.9%)	11 (4.6%)	(2.3%, 8.1%)		
Complete response (CR)	16 (6.8%)	(4.0%, 10.9%)	35 (14.6%)	(10.4%, 19.7%)		
Very good partial response (VGPR)	47 (20.1%)	(15.1%, 25.8%)	96 (40.0%)	(33.8%, 46.5%)		
Partial response (PR)	80 (34.2%)	(28.1%, 40.7%)	57 (23.8%)	(18.5%, 29.6%)		
Minimal response (MR)	20 (8.5%)	(5.3%, 12.9%)	10 (4.2%)	(2.0%, 7.5%)		
Stable disease (SD)	47 (20.1%)	(15.1%, 25.8%)	24 (10.0%)	(6.5%, 14.5%)		
Progressive disease (PD)	16 (6.8%)	(4.0%, 10.9%)	5 (2.1%)	(0.7%, 4.8%)		
Not evaluable (NE)	3 (1.3%)	(0.3%, 3.7%)	2 (0.8%)	(0.1%, 3.0%)		
Overall response (sCR+CR+VGPR+PR)	148 (63.2%)	(56.7%, 69.4%)	199 (82.9%)	(77.5%, 87.5%)	3.13 (1.97, 4.97)	<0.0001
Clinical benefit (Overall response + MR)	168 (71.8%)	(65.6%, 77.5%)	209 (87.1%)	(82.2%, 91.1%)		
VGPR or better (sCR + CR + VGPR)	68 (29.1%)	(23.3%, 35.3%)	142 (59.2%)	(52.7%, 65.4%)	3.99 (2.64, 6.02)	<0.0001
CR or better (sCR + CR)	21 (9.0%)	(5.6%, 13.4%)	46 (19.2%)	(14.4%, 24.7%)	2.53 (1.42, 4.51)	0.0012

Keys: Vd = bortezomib-dexamethasone; DVd = daratumumab-bortezomib-dexamethasone.
Key: CI = exact confidence interval.
[a] Mantel-Haenszel estimate of the common odds ratio for stratified tables is used. The stratification factors are: ISS (I, II, or III), number of prior lines of therapy (1 vs. 2 or 3 vs. >3), and prior bortezomib treatment (no vs. yes). An odds ratio > 1 indicates an advantage for DVd.
[b] P-value from the Cochran Mantel-Haenszel Chi-Squared test.
Note: Response was assessed by computerized algorithm, based on International Uniform Response Criteria Consensus Recommendations.
Note: Percentages are calculated with the number of subjects in each group as denominator.
Note: Response-evaluable set includes subjects who have a confirmed diagnosis of multiple myeloma and measurable disease at baseline or screening. In addition, subjects must have received at least 1 administration of study treatment and have at least 1 post baseline disease assessment.
参照元:MMY3004 CSR_[TEFRESP01.RTF] [JNJ-54767414\MMY3004\DBR_CSR\RE_CSR\PROD\TEFRESP01.SAS] 06APR2016, 10:28

c) 微少残存病変（MRD）陰性率

MRD 陰性率は Vd 群と比べ DVd 群で高いことが示された。尤度比検定を使用した 10^{-4} の閾値での MRD 陰性率は Vd 群（2.8%，7/247 例）と比べ DVd 群（13.5%，34/251 例）で有意に高かった（カイ二乗の OR=5.372，95%CI：2.333～12.368，p<0.0001）。また，より厳格な閾値（10^{-5} 及び 10^{-6}）での MRD 陰性率を解析したところ，いずれの閾値においても Vd 群と比べ DVd 群で 3 倍以上の高い改善を示した（表 2.7.3-27）。

d) 奏効到達期間

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 DVd 群，Vd 群でそれぞれ 0.9 カ月，1.6 カ月，VGPR 以上の奏効到達期間の中央値はそれぞれ 3.5 カ月，未到達であり，いずれの期間も Vd 群と比べ DVd 群で統計学的に有意に短かった（p<0.0001）。6 カ月間（8 サイクル）の治験薬投与終了までに，DVd 群の 80%を超える被験者に PR 以上の奏効が認められた（【CTD 5.3.5.1.2-1】MMY3004/CSR/Sec 6.3.6）。

e) 奏効持続期間

奏効評価対象集団の奏効例（DVd 群 199 例，Vd 群 148 例）において，DVd 群ではほとんどの奏効例（PR 以上を達成した 84.9%，169/199 例）が打ち切りとなったため，Kaplan-Meier 法による奏効持続期間の中央値は推定できなかった（95%CI の下限は 11.5 カ月）。Vd 群では 35.1%（52/148 例）の奏効例が疾患進行又は死亡に至ったため，Kaplan-Meier 法により推定した結果，奏効持続期間の中央値は 7.9 カ月（95%CI：6.7～11.3 カ月）であった（表 2.7.3-28；【CTD 5.3.5.1.2-1】MMY3004/CSR/Sec 6.3.7）。

f) 全生存期間（OS）

OS は，1 回目（中間解析：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：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。

① 1 回目の解析結果（中間解析：2016 年 1 月 11 日クリニカルカットオフ）

観察期間の中央値は 7.43 カ月（範囲：0～14.9 カ月）で，65 例（DVd 群 29 例，Vd 群 36 例）が死亡に至った。死亡の非層別解析での HR は 0.77 であった（95%CI：0.47～1.26，p=0.2975）。Kaplan-Meier 法により推定した結果，OS の中央値は両群ともに未到達であった。12 カ月生存率は両群ともに約 82%であった（表 2.7.3-10，【CTD 5.3.5.1.2-1】MMY3004/CSR/Sec 6.3.9）。

表 2.7.3-10 全生存期間（OS）；2016 年 1 月 11 日のクリニカルカットオフ時点，非層別解析［MMY3004 試験，intent-to-treat（ITT）解析対象集団］

	Vd	DVd
Analysis set: intent-to-treat	247	251
Overall survival		
Number of events (%)	36 (14.6%)	29 (11.6%)
Number of censored (%)	211 (85.4%)	222 (88.4%)
Kaplan-Meier estimate (months)		
25% quantile (95% CI)	12.19 (9.69, NE)	NE (11.60, NE)
Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
75% quantile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
P-value[a]		0.2975
Hazard ratio (95% CI)[b]		0.77 (0.47, 1.26)
12-month survival rate % (95% CI)	81.9 (74.7, 87.3)	82.2 (71.8, 89.1)
18-month survival rate % (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)

Keys: Vd = bortezomib-dexamethasone; DVd = daratumumab-bortezomib-dexamethasone.
Key: CI = confidence interval.
[a] p-value is based on the log-rank test.
[b] Hazard ratio and 95% CI from a Cox proportional hazards model with treatment as the sole explanatory variable. A hazard ratio < 1 indicates an advantage for DVd.
参照元:MMY3004 CSR_[TEFOS02.RTF] [JNJ-54767414\MMY3004\DBR_CSR\RE_CSR\PROD\TEFOS02.SAS] 05APR2016, 15:01

② 2 回目の解析結果（中間解析：2016 年 6 月 30 日クリニカルカットオフ）

【CTD 5.3.5.3.1】

観察期間の中央値は 13.27 カ月（範囲：0.1～21.3 カ月）で，95 例（DVd 群 37 例，Vd 群 58 例）が死亡に至った。死亡の層別解析での HR は 0.63 であった（95%CI：0.42～0.96，p=0.029）。

OS の中央値は両群ともに未到達であった。18 カ月生存率は DVd 群で 83.9%，Vd 群で 68.8%であった（表 2.7.3-付録-21，【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）。Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3-付録-3 に示す。

g) 次の抗がん剤治療開始までの期間

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 DVd 群で 14.3%（36/251 例），Vd 群で 37.2%（92/247 例）であった。次の抗がん剤治療開始までの期間は Vd 群と比べ DVd 群で有意に延長した（HR=0.30，95%CI：0.20～0.45，p<0.0001）。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，DVd 群で未到達，Vd 群で 9.8 カ月であった（【CTD 5.3.5.1.2-1】MMY3004/CSR/Sec 6.4.1）。

h) 次の抗がん剤治療での PD 又は死亡までの期間（PFS2）

非層別解析では，Vd 群と比べ DVd 群で PFS2 が延長することが示された。DVd 群の 12.4%（31/251 例）及び Vd 群の 19.8%（49/247 例）の被験者に PFS2 イベントが発生した。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。Kaplan-Meier 法により推定した結果，PFS2 の中央値は両群ともに未到達であった（表 2.7.3-29；【CTD 5.3.5.1.2-1】MMY3004/CSR/Sec 6.4.3）。

i) 患者報告アウトカム

機能状態及び満足できる生活状態は 2 種類の患者報告アウトカム（EORTC-QLQ-C30 サブスケール及び EQ-5D-5L スコア）を使用して評価した。EORTC-QLQ-C30 サブスケール（食欲不振，認知，便秘，下痢，呼吸困難，情緒，疲労感，経済的困難，嘔気／嘔吐，疼痛，身体，役割，不眠，社会生活）及び Global Health Status スコアのベースラインからの変化量において DVd 群と Vd 群に明白な改善及び悪化の傾向はみられなかった。サブスケール（身体，役割，情緒，認知，社会生活，疲労感，疼痛，嘔気／嘔吐）及び Global Health Status スコアを用いた混合モデルにおける解析でも同様の結果が示された。Global Health Status スコアの改善までの期間の中央値は DVd 群 5.45 カ月，Vd 群 5.06 カ月，悪化までの期間の中央値は DVd 群 3.52 カ月，Vd 群 3.71 カ月であり，いずれも log-rank 検定で統計学的な有意差はなかった。EQ-5D-5L では，効用値又は VAS のベースラインからの変化量について，DVd 群と Vd 群に明白な改善及び悪化の傾向はみられなかった。これらの評価項目を用いた混合モデルにおける解析でも同様の結果が示された。また，効用値の改善までの期間の中央値は DVd 群 5.91 カ月，Vd 群 3.52 カ月，悪化までの期間の中央値は DVd 群 5.52 カ月，Vd 群 5.32 カ月であり，いずれも log-rank 検定で統計学的な有意差はなかった。VAS の改善までの期間の中央値は DVd 群 4.99 カ月，Vd 群 4.96 カ月，悪化までの期間の中央値は DVd 群 3.52 カ月，Vd 群 3.52 カ月であり，log-rank 検定で統計学的な有意差はなかった（【CTD 5.3.5.1.2-1】MMY3004/CSR/Sec 6.4.4）。

2.7.3.2.1.3 国内第 Ib 相試験（MMY1005 試験）

【CTD 5.3.5.2.4-1】

本項では，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）被験者の試験対象集団，曝露状況及び有効性の結果を示す。詳細情報は【CTD 5.3.5.2.4_1】MMY1005/CSR に示す。

(1) 試験対象集団及び曝露状況

本剤が 1 回以上投与された被験者は 8 例であった。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）。

年齢の中央値は 74.5 歳で，半数（4/8 例）の被験者が 75 歳以上であった。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（表 2.7.3-31）。ISS の病期は I 期が 7 例，II 期が 1 例であった。測定可能病変は IgG 型が 3/8 例（37.5%），IgA 型が 2/8 例（25.0%）であった。ベースラインで 1 種類以上の高リスク染色体異常［del17p，t(4;14)又は t(14;16)］を有した被験者は 3/8 例（37.5%）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（表 2.7.3-32）。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。4/8 例（50.0%）に PI の前治療歴があり，4 例すべてがボルテゾミブの前治療歴であった。5/8 例（62.5%）に IMiD の前治療歴があり，その内訳はレナリドミド及びサリドマイドが各 3/8 例（37.5%）であった。1/8 例（12.5%）に PI 及び IMiD の両剤の前治療歴があった。2/8 例（25.0%）に ASCT の前治療歴があった（表 2.7.3-付録-22）。

治験薬投与サイクルの中央値は 8.0 サイクル（範囲：6～12 サイクル）（表 2.7.3-付録-23），治験薬投与期間の中央値は 5.34 カ月（範囲：4.3～8.9 カ月）であった（表 2.7.3-付録-24）。本剤の相対用量強度の中央値は 97.12%，ボルテゾミブの相対用量強度の中央値は 72.19%，デキサメタゾンの相対用量強度の中央値は 48.16%であった（表 2.7.3-付録-25）。

(2) 有効性の結果

有効性の結果を以下に示し，有効性の評価項目を表 2.7.3-11 に要約した。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（【CTD 5.3.5.2.4-1】MMY1005/CSR/Sec 4.7）。

- 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 法による初回奏効到達期間の中央値は 0.9 カ月であった（表 2.7.3-付録-27）。8 例全例が打ち切りとなったため，Kaplan-Meier 法による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）。
- 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がいなかったため，PFS の中央値は推定できなかった（表 2.7.3-付録-30）。

・ 血清 M 蛋白が測定された 5 例全例で M 蛋白のベースラインから 50%以上の減少が認められ，そのうち 3 例は 90%以上減少した（【CTD 5.3.5.2.4-1】MMY1005/CSR/Sec 6.4.2）。

表 2.7.3-11 有効性の要約［MMY1005 試験，奏効評価対象集団］

	Result
Analysis set: Response Evaluable Analysis Population	8
Stringent complete response (sCR), n (%)	1 (12.5%)
Complete response (CR), n (%)	1 (12.5%)
Very good partial response (VGPR), n (%)	2 (25.0%)
Partial response (PR), n (%)	4 (50.0%)
Overall response (sCR + CR + VGPR + PR), n (%)	8 (100.0%)
Clinical benefit (Overall response + MR), n (%)	8 (100.0%)
VGPR or better (sCR + CR + VGPR), n (%)	4 (50.0%)
Median (95%CI) [a] time to first response, Kaplan-Meier estimate (months)	0.9 (0.8, 1.5)
Median (95%CI) [a] duration of response, Kaplan-Meier estimate (months)	NE (NE, NE)
Median (95% CI) [b] time to disease progression (months), Kaplan-Meier estimate (months)	NE (NE, NE)
Median (95% CI) [b] progression-free survival, Kaplan-meier estimate (months)	NE (NE, NE)

[a]: responders in the response-evaluable analysis set, n=8
[b]: all treated analysis set, n=8
CI=confidence interval; NE = not evaluable
参照元:modified from 2.7.3-付録-26～30

2.7.3.2.1.4 海外第 Ib 相試験（MMY1001 試験）

【CTD 5.3.5.4.2-1】

本項では，[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日のクリニカルカットオフ時点での DPd 群（103 例）の試験対象集団，曝露状況及び有効性の結果を示す。詳細情報は【CTD 5.3.5.4.2-1】MMY1001/CSR に示す。

(1) 試験対象集団及び曝露状況

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）の被験者がデータカットオフまでに治験薬投与を中止した。主な中止理由は疾患進行（33.0%，34/103 例），有害事象（13.6%，14/103 例）であった（【CTD 5.3.5.4.2-1】MMY1001/CSR/Sec 4.2）。

年齢の中央値は 64.0 歳，65 歳以上の被験者は約半数（49.5%，51/103 例）で，男性は 55.3%（57/103 例）であった。ほとんどの被験者（88.3%，91/103 例）の ECOG の PS スコアは 0 又は 1 であった（【CTD 5.3.5.4.2-1】MMY1001/CSR/Sec 4.3.1）。

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。MM の初回診断からの期間の中央値は 5.13 年であった。ベースライン時に 1 種類以上の高リスク染色体異常を有した被験者は 25.3%であった（【CTD 5.3.5.4.2-1】MMY1001/CSR/Sec 4.3.2）。

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%（101/103 例）の被験者にボルテゾミブの前治療歴があり，全例にレナリドミド，33.0%（34/103 例）の被験者にカルフィルゾミブの前治療歴があった。治験実施計画書の規定で直近の前治療に対して治療抵抗性を示す被験者を選択した。70.9%（73/103 例）の被験者が PI 及び IMiD の両剤に対して治療抵抗性を示した（【CTD 5.3.5.4.2-1】MMY1001/CSR/Sec 4.3.7）。

DPd 群の投与期間の中央値は 6.01 カ月であった。相対用量強度の中央値は本剤で 96.82%，ポマリドミドで 77.50%，デキサメタゾンで 90.00%であった（【CTD 5.3.5.4.2-1】MMY1001/CSR/Sec 4.6）。

(2) 有効性の結果

DPd 群の有効性の結果を以下に示し，主要評価項目及び主な副次評価項目を表 2.7.3-12 に要約した。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（【CTD 5.3.5.4.2-1】MMY1001/CSR/Sec 5.3.5）。治療効果及び PD の評価は IDSMB による判定を行った。

- 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）の被験者に認められた。
- 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。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）。
- 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）。
- 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）。PFS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3-付録-4 に示す。
- 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）。

表 2.7.3-12 有効性の要約

［MMY1001 試験，本剤-ポマリドミド-デキサメタゾン（DPd）療法を受けた被験者］

	Result	95% CI
Analysis set: Dara + Pom/Dex treated	103	-
Overall response (sCR+CR+VGPR+PR), n (%)	61 (59.2%)	(49.1%, 68.8%)
Stringent complete response (sCR), n (%)	8 (7.8%)	(3.4%, 14.7%)
Complete response (CR), n (%)	6 (5.8%)	(2.2%, 12.2%)
VGPR, n (%)	29 (28.2%)	(19.7%, 37.9%)
PR, n (%)	18 (17.5%)	(10.7%, 26.2%)
CR or better (sCR + CR), n (%)	14 (13.6%)	(7.6%, 21.8%)
VGPR or better (sCR + CR + VGPR), n (%)	43 (41.7%)	(32.1%, 51.9%)
Clinical benefit (Overall response + MR), n (%)	64 (62.1%)	(52.0%, 71.5%)
Median[a] duration of response (months) among responders	13.6	(10.0, NE)
Median[b] time to first response (months) among responders (range)	0.99	(0.9; 2.8)
Median[c] time to disease progression (months)	10.91	(6.70, NE)
Median[c] progression-free survival (months)	10.38	(4.63, NE)
Median[c] overall survival (months)	NE	(13.34, NE)
12-month survival rate[c] %	72.2	(60.8, 80.9)

[a]: based on Kaplan-Meier estimate, n=61
[b]: descriptive summary, n=61
[c]: based on Kaplan-Meier estimate, n=103
CI = confidence interval; CR = complete response; MR = minimal response; NE = not evaluable; PR = partial response; sCR = stringent complete response; VGPR = very good partial response

参照元:modified from 2.7.3-付録-31～36

2.7.3.2.1.5 海外第 I/II 相試験（GEN503 試験）

【CTD 5.3.5.4.1-1】

本項では，2015 年 10 月 2 日のクリニカルカットオフ時点での第 II 相部分での試験対象集団，曝露状況及び有効性の結果を示す。第 I 相部分を含む詳細な試験結果は【CTD 5.3.5.4.1-1】GEN503/CSR に示す。

(1) 試験対象集団及び曝露状況

本試験の第 II 相部分で，DRd 療法（本剤 16 mg/kg）を 32 例の被験者が受けた（ITT 解析対象集団：32 例）。そのうち，31.3%（10/32 例）の被験者がクリニカルカットオフまでに治験薬投与を中止した。主な中止理由は疾患進行（15.6%，5/32 例），有害事象（9.4%，3/32 例）であった（【CTD 5.3.5.4.1-1】GEN503/CSR/Sec 6.1.1）。

年齢の中央値は 59.5 歳であった。男性が 68.8%（22/32 例）で，白人が 96.9%（31/32 例）を占めた。ベースラインの ECOG の PS スコアはほとんどの被験者（96.9%，31/32 例）で 0 又は 1 であった（【CTD 5.3.5.4.1-1】GEN503/CSR/Sec 6.1.2.1）。

MM の初回診断からの期間の中央値は 3.20 年であった。骨髄腫の種類は約半数の被験者が IgG 型（56.3%，18/32 例）で，残りの被験者は IgA 型（18.8%，6/32 例），FLC 型（15.6%，5/32 例），2 クローン型（9.4%，3/32 例）であった。スクリーニング時点の ISS の病期は 90.6%（29/32 例）の被験者で I 又は II 期であった（【CTD 5.3.5.4.1-1】GEN503/CSR/Sec 6.1.2.3）。

前治療数の中央値は 2.0 レジメン（範囲：1～3 レジメン）であった。65.6%（21/32 例）の被験者に PI 及び IMiD の両剤の前治療歴があった（ただし，異なる投与レジメンの一部としてこれらの薬剤を投与された場合が含まれた）。34.4%（11/32 例）の被験者にレナリドミドの前治療歴があった。21.9%（7/32 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（【CTD 5.3.5.4.1-1】GEN503/CSR/Sec 6.1.3.1）。

第 II 相部分の DRd 療法の投与期間の中央値は 14.768 カ月であった。相対用量強度の中央値は本剤で 96.50%，レナリドミドで 96.61%であった（【CTD 5.3.5.4.1-1】GEN503/CSR/Sec 6.1.6）。

(2) 有効性の結果

DRd 群の有効性の結果を以下に示し，主要評価項目及び主な副次評価項目を表 2.7.3-13 に示す。観察期間の中央値は 15.64 カ月（範囲：5.1～18.5 カ月）であった（【CTD 5.3.5.4.1-1】GEN503/CSR/Sec 6.1.7）。

- ORR（PR 以上）は 81.3%（26/32 例）であった。sCR が 8 例に，CR が 3 例に，VGPR が 9 例に認められた（【CTD 5.3.5.4.1-1】GEN503/CSR/Sec 6.3.2.1）。
- 奏効例 26 例での初回奏効到達期間の中央値は 0.99 カ月（範囲：0.5～5.6 カ月），Kaplan-Meier 法により推定した結果，奏効持続期間の中央値は未到達であった。
- クリニカルカットオフ時点で，疾患進行は 7/32 例（21.9%）に認められた（【CTD 5.3.5.4.1.1】GEN503/CSR/Sec 6.3.3.3）。Kaplan-Meier 法による TTP 及び PFS の中央値はいずれも推定できなかった。18 カ月無増悪生存率は 72.1%であった。
- Kaplan-Meier 法による OS の中央値は未到達であり，18 カ月生存率は 90.4%であった。
- ベースライン時及びベースライン後の評価時の 2 時点で骨髄中形質細胞が測定された被験者（20 例）のうち，ベースライン時に 5%未満であった 12 例は治験薬投与後増加が認められず，5%以上であった 8 例は 5%未満に減少した（【CTD 5.3.5.4.1-1】GEN503/CSR/Sec 6.3.4.2）。

表 2.7.3-13 有効性の要約［GEN503 試験の第 II 相，intent-to-treat（ITT）解析対象集団］

	Result	95% CI
Analysis set: ITT	32	-
Overall response (sCR+CR+VGPR+PR), n (%)	26 (81.3%)	(63.6%, 92.8%)
VGPR or better (sCR + CR + VGPR)	20 (62.5%)	(43.7%, 78.9%)
CR or better (sCR + CR)	11 (34.4%)	(18.6%, 53.2%)
Median[a] duration of response (months) among responders[c]	NE	(NE, NE)
Median[b] time to first response (months) among responders (range)[c]	0.99	(0.5; 5.6)
Median[a] time to disease progression (months)	NE	(NE, NE)
Median[a] progression-free survival (months)	NE	(NE, NE)
18-month PFS rate %[a]	72.1	(51.7, 85.0)
Median[a] overall survival (months)	NE	(NE, NE)
18-month overall survival rate %[a]	90.4	(73.1, 96.8)

[a]: based on Kaplan-Meier estimate
[b]: descriptive summary
[c]: n=26
ITT = intent-to-treat; CI = confidence interval; sCR = stringent complete response; CR = complete response; VGPR = very good partial response; PR = partial response; PFS = progression free survival; NE=not evaluable
参照元:GEN503 CSR_modified from TEFRSP01P2A, TEFDOR01P2A, TEFTTR01AP2, TEFTTP01P2A, TEFPFS01P2A, TEFOS01P2

2.7.3.2.2 単剤療法

2.7.3.2.2.1 海外第 II 相試験（MMY2002 試験）

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

本項では，最後の被験者の初回投与から約 8 カ月後である 2015 年 1 月 9 日のクリニカルカットオフ時点において，Part 1 及び Part 2 で本剤 16 mg/kg が投与された被験者の試験対象集団，曝露状況及び有効性の結果を示す。本剤 8 mg/kg が投与された被験者の有効性データを含む試験結果は【CTD 5.3.5.2.1-1】MMY2002/CSR/Sec 5 に示す。また，本剤の投与を受けたすべての被験者の生存情報について，最後の被験者の初回投与から約 13 カ月後である 2015 年 6 月 30 日のクリニカルカットオフ日時点の結果を【CTD 5.3.5.2.1-2】MMY2002/CSR ADD/Sec 3 に，約 30 カ月後である [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日のクリニカルカットオフ日時点の結果を【CTD 5.3.5.2.1-3】MMY2002/CSR ADD/Sec 3 に示す。

(1) 試験対象集団及び曝露状況

2015 年 1 月 9 日のクリニカルカットオフ時点で，本剤が 1 回以上投与された被験者は 124 例であった（8 mg/kg が投与された被験者：18 例，16 mg/kg が投与された被験者：106 例）。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（表 2.7.3-34）。本剤投与継続例は 16 例で，そのうち 2015 年 6 月 30 日のクリニカルカットオフ時点では 11 例，[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日のクリニカルカットオフ時点では 2 例が継続していた（【CTD 5.3.5.3.3】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/Sec 1.2.1.1，【CTD 5.3.5.2.1-3】MMY2002/CSR ADD/Sec 3）。

16 mg/kg が投与された被験者では，年齢の中央値は 63.5 歳で，女性が 50.9%（54/106 例）を占め，白人が 79.2%（84/106 例），黒人又はアフリカ系アメリカ人が 14.2%（15/106 例）であった。ECOG の PS スコアは 1 の被験者が 65.1%（69/106 例），2 の被験者が 7.5%（8/106 例）であった（表 2.7.3-35）。ISS の病期では 75.5%（80/106 例）の被験者が II 又は III 期であった。初回診断からの期間の中央値は 4.76 年，前治療数の中央値は 5.0 レジメン（範囲：2～14 レジメン）で，82.1%（87/106 例）の被験者に 4 レジメン以上の前治療歴があった（表 2.7.3-36）。80.2%（85/106 例）の被験者に ASCT の前治療歴があった。16 mg/kg が投与された被験者全例（106 例）に PI 及び IMiD の前治療歴があり（表 2.7.3-37），95.3%（101/106 例）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［ポマリドミドを含む標準治療に対する治療抵抗性 63.2%（67/106 例），カルフィルゾミブを含む標準治療に対する治療抵抗性 48.1%（51/106 例）］。また，アルキル化剤を含む標準治療に対して 77.4%（82/106 例）の被験者が治療抵抗性を示し，試験開始前の直近の前治療に対してほとんどの被験者（97.2%，103/106 例）が治療抵抗性を示した（表 2.7.3-38）。

本剤 16 mg/kg が投与された被験者の投与期間の中央値は 2.825 カ月であった（表 2.7.3-39）。

(2) 有効性の結果

1) 主要評価項目及び主な副次評価項目

16 mg/kg が投与された被験者の有効性の結果を以下に示し，主要評価項目及び主な副次評価項目を表 2.7.3-14 に要約した。部分集団解析結果は 2.7.3.3.2.2 項に示す。初回のクリニカルカットオフ時点（2015 年 1 月 9 日）の観察期間の中央値は 9.26 カ月（範囲：0.5～14.4 カ月）であった（表 2.7.3-付録-43）。

- Part 1 の第 1 期の結果から，16 mg/kg は治験実施計画書で規定された継続基準に合致したが，8 mg/kg は合致しなかったため，第 2 期での組入れを中止した（【CTD 5.3.5.2.1-1】MMY2002/CSR/Sec 5.3.1）。
- ORR（PR 以上）は 29.2%（31/106 例，95%CI：20.8～38.9%）であった。12.3%（13/106 例）の被験者に VGPR 以上の奏効が認められた。そのうち sCR は 2.8%（3/106 例）であった。
- ORR は前治療数及び治療抵抗性の状態に関係なく，全般的に事前に規定した部分集団を通して一貫していた。特に，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 67 例の ORR は 28.4%（19/106 例），カルフィルゾミブを含む標準治療に対して治療抵抗性を示した 51 例の ORR は 29.4%（15/106 例）であった（図 2.7.3-付録-5；【CTD 5.3.5.2.1-1】MMY2002/CSR/Sec 5.3.1.2）。
- 迅速かつ持続的な奏効が認められた。奏効例 31 例での初回奏効到達期間の中央値は 0.99 カ月（範囲：0.9～5.6 カ月），奏効持続期間の中央値は 7.4 カ月であった。
- ベースラインの骨髄中形質細胞の割合が 30%を超えていた 12 例の奏効例のうち 5 例（41.7%）はベースライン後の骨髄中形質細胞の割合が 5%未満に正常化した（図 2.7.3-17；【CTD 5.3.5.2.1-1】MMY2002/CSR/Sec 5.5.2）。
- Kaplan-Meier 法により推定した結果，PFS の中央値は 3.65 カ月（95%CI：2.76～4.63 カ月），OS の中央値は未到達であり，12 カ月生存率は 64.8%（95%CI：51.2～75.5%）であった。2015 年 6 月 30 日のクリニカルカットオフ時点では，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（【CTD 5.3.5.2.1-2】MMY2002/CSR ADD/Sec 3）。[redacted]年[redacted]月[redacted]日のクリニカルカットオフ時点では，観察期間の中央値は 31.31 カ月（範囲：0.5～36.5 カ月），OS の中央値は 18.60 カ月（95%CI：13.67～25.00 カ月）であった（【CTD 5.3.5.2.1-3】MMY2002/CSR ADD/Sec 3）。
- 本剤 16 mg/kg の投与を Part 1 で受けた 41 例（ORR：31.7%），Part 2 で受けた 65 例（ORR：27.7%）のそれぞれの ORR の結果から，第 I/II 相試験用製剤と第 III 相試験用製剤は同様の有効性が得られると考えられた（【CTD 5.3.5.2.1-1】MMY2002/CSR/Sec 5.3.1.1）。

表 2.7.3-14 有効性の要約；独立評価委員会（IRC）判定，主解析
［MMY2002 試験，全投与解析対象集団］

	16 mg/kg	
	Result	95% CI
Analysis set: all treated	106	-
Stringent complete response (sCR), n (%)	3 (2.8%)	(0.6%, 8.0%)
Overall response (sCR+CR+VGPR+PR), n (%)	31 (29.2%)	(20.8%, 38.9%)
Clinical benefit (Overall response + MR), n (%)	36 (34.0%)	(25.0%, 43.8%)
VGPR or better (sCR + CR + VGPR), n (%)	13 (12.3%)	(6.7%, 20.1%)
Median [a] duration of response (months) among responders [c]	7.4	(5.5, NE)
Median [b] time to response (months) among responders (range) [c]	0.99 (0.9, 5.6)	-
Median [a] progression-free survival (months)	3.65	(2.76, 4.63)
Median [a] overall survival (months)	NE	(13.7, NE)
12-month overall survival rate (%)	64.8	(51.2, 75.5)

[a]: based on Kaplan-Meier estimate
[b]: descriptive summary
[c]: n=31
IRC = Independent Review Committee; CI = confidence interval; CR = complete response; VGPR = very good partial response; PR = partial response; MR = minimal response; NE = not evaluable

参照元:MMY2002 CSR_modified from TEFRSP01A, TEFDOR01A, TEFTTR02A, TEFPFS01A, TEFOS01

2) 独立評価委員会（IRC）判定とコンピュータ・アルゴリズム判定の結果の比較

最終の IRC 判定とコンピュータ・アルゴリズムに基づく判定を比較解析したところ，結果は同様であった（κ 係数：ORR 0.98，疾患進行 0.93）[6)]。本剤 8 mg/kg が投与された被験者の有効性データを含むすべての有効性の結果及び両方の用量でのコンピュータ・アルゴリズム判定結果を【CTD 5.3.5.2.1-1】MMY2002/CSR/Sec 5 に示す。

2.7.3.2.2.2　海外第 I/II 相試験（GEN501 試験 Part 2）

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

本項では，最後の被験者の初回投与から約 7 カ月後である 2015 年 1 月 9 日のクリニカルカットオフ時点において，本試験の Part 2 で本剤 16 mg/kg が投与された被験者の試験対象集団，曝露状況及び有効性の結果を示す。なお，Part 1 で 3 例に本剤 16 mg/kg が投与されたが，8 週間しか投与されなかったため併合データの解析には含めなかった。Part 1 の有効性の結果及び Part 2 の 8 mg/kg 群のデータを含む試験結果は【CTD 5.3.5.2.2-1】GEN501/CSR/Sec 4 及び 5 に示す。また，本試験の Part 2 で本剤 16 mg/kg の投与を受けたすべての被験者の生存情報について，最後の被験者の初回投与から約 12 カ月後である 2015 年 6 月 30 日のクリニカルカットオフ日時点の結果を【CTD 5.3.5.2.2-2】GEN501/CSR ADD/Sec 3 に，約 29 カ月後である [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日のクリニカルカットオフ日時点の結果を【CTD 5.3.5.2.2-3】GEN501/CSR ADD/Sec 3 に示す。

(1) 試験対象集団及び曝露状況

Part 2 では 72 例の被験者が組み入れられ，そのうち 42 例に本剤 16 mg/kg が投与された。2015 年 1 月 9 日のクリニカルカットオフ日までに，16 mg/kg 群の 66.7%（28/42 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（54.8%，23/42 例）であった（表 2.7.3-34）。Part 2 で本剤投与継続例は 14 例で，そのうち 2015 年 6 月 30 日のクリニカルカットオフ時点で 11 例，[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日のクリニカルカットオフ時点で 5 例が継続していた（【CTD

5.3.5.3.3】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/Sec 1.2.1.1，【CTD 5.3.5.2.2-3】GEN501/CSR ADD/Sec 3）。

Part 2 の 16 mg/kg 群では，年齢の中央値は 64.0 歳で，白人が 76.2%（32/42 例）を占め，男性が 64.3%（27/42 例）であった。ECOG の PS スコアはほとんどの被験者（95.2%，40/42 例）が 0 又は 1 であった（表 2.7.3-35）。初回診断からの期間の中央値は 69.04 カ月（5.75 年），前治療数の中央値は 4.0 レジメン（範囲：2～12 レジメン）で，61.9%（26/42 例）の被験者に 4 レジメン以上の前治療歴があった（表 2.7.3-36）。73.8%（31/42 例）の被験者に ASCT の前治療歴があった。全例（42 例）に PI の前治療歴があり，2 例を除く全例（40 例）に IMiD の前治療歴があった（表 2.7.3-37）。64.3%（27/42 例）の被験者が PI 及び IMiD の両剤に対して治療抵抗性を示した［ポマリドミドを含む標準治療に対する治療抵抗性 35.7%（15/42 例），カルフィルゾミブを含む標準治療に対する治療抵抗性 16.7%（7/42 例）］。また，アルキル化剤を含む標準治療に対して 59.5%（25/42 例）の被験者が治療抵抗性を示し，試験開始前の直近の前治療に対して 76.2%（32/42 例）の被験者が治療抵抗性を示した（表 2.7.3-38）。

16 mg/kg 群の投与期間の中央値は 5.355 カ月であった（表 2.7.3-39）。

(2) 有効性の結果

Part 2 での 16 mg/kg 群の有効性の結果を以下に示し，主要評価項目及び主な副次評価項目を表 2.7.3-15 に要約した。部分集団解析結果は 2.7.3.3.2.2 項に示す。初回のクリニカルカットオフ時点（2015 年 1 月 9 日）の観察期間の中央値は 10.15 カ月（範囲：1.2～16.0 カ月）であった（表 2.7.3-付録-43）。

本試験の Part 2 における本剤 16 mg/kg 群の有効性評価の結果は MMY2002 試験の 16 mg/kg 群の有効性評価の結果と概して同様であった。

- ORR（PR 以上）は 35.7%（15/42 例，95%CI：21.6～52.0%）であった（CR：2 例，VGPR：2 例，PR：11 例）（表 2.7.3-40）。
- ORR は前治療数及び治療抵抗性の状態に関係なく，全般的に事前に規定した部分集団を通して一貫していた。特に，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 15 例の ORR は 33.3%（5/15 例）であった（【CTD 5.3.5.2.2-1】GEN501/CSR/Sec 5.3.2.2）。
- 奏効例でベースライン後の骨髄中形質細胞のデータが利用できた 13 例のうち，8 例では形質細胞の割合がベースラインから減少し，5 例ではベースラインと変わらず 5%未満であった。ベースラインの骨髄中形質細胞の割合が 10%を超えていた 5 例の奏効例のうち 4 例がベースライン後に 5%未満に正常化した（図 2.7.3-17；【CTD 5.3.5.2.2-1】GEN501/CSR/Sec 5.3.3.8）。
- 奏効例 15 例での初回奏効到達期間の中央値は 0.92 カ月（範囲：0.5～3.2 カ月）で，最良効果到達期間の中央値は 1.84 カ月（範囲：0.5～9.0 カ月）であった（表 2.7.3-41）。Kaplan-Meier 法による奏効持続期間の中央値は未到達であり，12 カ月時点で奏効例の 64.6%が無増悪であった（表 2.7.3-42）。

・ Kaplan-Meier 法により推定した結果，PFS の中央値は 5.6 カ月（95%CI：4.2～8.1 カ月），OS の中央値は未到達であり，12 カ月生存率は 77.0%（95%CI：58.0～88.2%）であった。2015 年 6 月 30 日のクリニカルカットオフ時点では，観察期間の中央値は 15.21 カ月（範囲：1.2～21.4 カ月），OS の中央値は未到達であった（95%CI：19.9 カ月～NE）（【CTD 5.3.5.2.2-2】GEN501/CSR ADD/Sec 3）。[redacted]年[redacted]月[redacted]日のクリニカルカットオフ時点では，観察期間の中央値は 31.77 カ月（範囲：1.2～37.6 カ月），OS の中央値は未到達であった（95%CI：19.91 カ月～NE）（【CTD 5.3.5.2.2-3】GEN501/CSR ADD/Sec 3）。

・ 第 I/II 相試験用製剤で投与した場合（20 例，ORR：40.0%）と第 III 相試験用製剤で投与した場合（22 例，ORR：31.8%）で同様の有効性が得られると考えられた（【CTD 5.3.5.2.2.1】GEN501/CSR/Sec 5.3.4）。

表 2.7.3-15 有効性の要約；コンピュータ・アルゴリズム判定，主解析
［GEN501 試験 Part 2，全投与解析対象集団］

	16 mg/kg	
	Result	95% CI
Analysis set: all treated	42	-
Complete response (CR), n (%)	2 (4.8%)	(0.6%, 16.2%)
Overall response (sCR+CR+VGPR+PR), n (%)	15 (35.7%)	(21.6%, 52.0%)
Clinical benefit (Overall response + MR), n (%)	19 (45.2%)	(29.8%, 61.3%)
VGPR or better (sCR + CR + VGPR), n (%)	4 (9.5%)	(2.7%, 22.6%)
Median [a] duration of response (months) among responders [c]	NE	(5.6, NE)
Median [b] time to response (months) among responders (range) [c]	0.92 (0.5, 3.2)	-
Median [a] progression-free survival (months)	5.6	(4.2, 8.1)
Median [a] overall survival (months)	NE	(NE, NE)
12-month survival rate (%)	77.0%	(58.0%, 88.2%)

[a]: based on Kaplan-Meier estimate
[b]: descriptive summary
[c]: n=15
CI = confidence interval; sCR = stringent complete response; VGPR = very good partial response; PR = partial response; MR = minimal response; NE = not evaluable

参照元:GEN501 CSR_modified from TEFRSP01, TEFTTR01B, TEFDOR01, TEFPFS01, TEFOS01

2.7.3.2.2.3 国内第 I 相試験（MMY1002 試験）

【CTD 5.3.5.2.3-1】

データカットオフは 2015 年 9 月 25 日に実施した。本項では，本剤 16 mg/kg が投与された被験者の試験対象集団，曝露状況及び有効性の結果を示す。本剤 8 mg/kg が投与された被験者の有効性データを含む試験結果は【CTD 5.3.5.2.3-1】MMY1002/CSR/Sec 6 に示す。

(1) 試験対象集団及び曝露状況

本剤が 1 回以上投与された被験者は 9 例であった。本剤 8 mg/kg が投与された 4 例で本剤の忍容性が確認された後に，本剤 16 mg/kg が 5 例に投与された。データカットオフ日までに，本剤が投与された 9 例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（77.8%，7/9 例）であった（表 2.7.3-51）。残り 2 例（いずれも 16 mg/kg 群）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（【CTD 5.3.5.2.3-1】MMY1002/CSR/Sec 4.4）。

16 mg/kg 群では，5 例のうち 3 例が女性で，年齢の中央値は 61.0 歳であった（表 2.7.3-52）。ECOG の PS スコアは 4 例が 0 で，残り 1 例は 1 であった。ISS の病期は I 及び II 期が各 2 例，III 期が 1 例，初回診断からの期間の中央値は 69.91 カ月（5.83 年）であった（表 2.7.3-53）。前治療での薬剤数の範囲は 5～11 であった。4/5 例（80.0%）に PI の前治療歴があり，その内訳はボルテゾミブが 4 例，カルフィルゾミブが 2 例であった。全例（5 例）に IMiD の前治療歴があり，その内訳はレナリドミド 5 例，サリドマイドが 4 例であった。4/5 例（80.0%）に PI 及び IMiD の両剤の前治療歴があった（表 2.7.3-付録-47）。

16 mg/kg 群（5 例）の投与期間の中央値は 2.37 カ月（表 2.7.3-付録-48），投与回数の中央値は 8.0 回であった。本剤の相対用量強度は 96.78%であった（表 2.7.3-付録-49）。

(2) 有効性の結果

16 mg/kg 群（5 例）の有効性の結果を以下に示し，評価項目を表 2.7.3-16 に要約した。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（【CTD 5.3.5.2.3-1】MMY1002/CSR/Sec 6.3.3）。

- 本剤が投与された 5 例全例が奏効評価対象集団に含まれ，ORR（PR 以上）は 60.0%（3/5 例）で，すべて PR であった。
- Kaplan-Meier 法により推定した結果，PFS の中央値は 9.5 カ月（95%CI：1.84 カ月～NE）であった。
- 奏効例 3 例での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），奏効持続期間の中央値は 7.7 カ月であった。
- M 蛋白のベースラインからの減少は血清 M 蛋白が測定された 3 例全例で認められ，そのうち 2 例は 50%を上回る減少率であった（【CTD 5.3.5.2.3-1】MMY1002/CSR/Sec 6.4.4）。

表 2.7.3-16 有効性の要約［MMY1002 試験，奏効評価対象集団］

	16 mg/kg
Analysis set: Response Evaluable Analysis Population	5
Partial response (PR), n (%)	3 (60.0%)
Stable disease (SD), n (%)	2 (40.0%)
Overall response (sCR + CR + VGPR + PR), n (%)	3 (60.0%)
Clinical benefit (Overall response + MR), n (%)	3 (60.0%)
Median (95% CI) [a] progression-free survival, Kaplan-Meier estimate (months)	9.5 (1.84, NE)
Median (Range) [b] time to response, descriptive summary (months)	1.84 (1.2; 1.9)
Median (95% CI) [b] duration of response, Kaplan-Meier estimate (months)	7.7 (6.11, NE)

[a]: all treated analysis set, n=5
[b]: responders in all treated analysis set, n=3
sCR = stringent complete response; CR = complete response; VGPR = very good partial response; MR = minimal response; CI = confidence interval; NE = not evaluable

参照元:modified from 2.7.3-付録-50～53

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.3.3.1 併用療法

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が異なることから，この 2 試験の結果は併合しなかったが，2.7.3.3.1.1 項で両試験の結果を併記した。MMY3004 試験では日本人被験者を含まなかったため，同じ投与レジメンである DVd 療法を日本人で検討した MMY1005 試験の結果を MMY3004 試験の DVd 群と比較し，2.7.3.3.1.2 項に示した。また，部分集団解析として，MMY3003 試験の東アジア人集団の結果を 2.7.3.3.1.3(1)項に示した。

2.7.3.3.1.1 MMY3003 試験及び MMY3004 試験

2 つの第 III 相試験（MMY3003 試験及び MMY3004 試験）の試験デザインはいずれもランダム化，非盲検，実薬対照，多施設共同試験であり，評価項目は PFS 等で同様であった。両試験の治療効果及び 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実施された。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。MMY3004 試験ではボルテゾミブの添付文書に従い，両群のボルテゾミブ及びデキサメタゾンの投与は最大 8 サイクルとし，8 サイクル終了後は DVd 群でのみ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継続投与した。両試験の目的は，再発又は難治性の MM 患者を対象に，標準治療とその標準治療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。この目的のために，両試験の主要評価項目を IMWG の治療効果判定規準に基づく PFS 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，CR 以上の奏効が認められた被験者の割合，MRD 陰性率，奏効到達期間，奏効持続期間及び OS とした。

両試験の患者集団は 1 レジメン以上の前治療歴を有する再発又は難治性の MM 患者で構成された。両試験ともに IDMC を利用し，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。2 つの第 III 相試験の試験デザインの主な概要を表 2.7.3-17 に示す。全般的に，2 試験の試験デザインは同様であった。

表 2.7.3-17 MMY3003 試験及び MMY3004 試験の試験デザインの概要

	MMY3003 試験	MMY3004 試験
開発のフェーズ	3	
割付け，治験実施医療機関	ランダム化，実薬対照，多施設共同	
患者集団	1 レジメン以上の MM に対する前治療歴を有する再発又は難治性の MM 患者	
主な除外基準	レナリドミドに対して治療抵抗性又は耐性を示す患者	ボルテゾミブを含む PI に対して治療抵抗性を示す患者
有効性の主要評価項目	PFS	
有効性の副次評価項目	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）	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） ボルテゾミブの前治療歴（有又は無）
治験薬投与方法	1 サイクル：28 日間 DRd 群（DRd 療法）： 本剤 16 mg/kg を最初のサイクル 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（Rd 療法）： 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	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/週を各サイクルの初めの 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）
治療効果の判定	IMWG の治療効果判定規準に基づきバリデートされたコンピュータ・アルゴリズムによる判定	

MM：多発性骨髄腫，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，CrCL：クレアチニン・クリアランス，BMI：体格指数，DRd：本剤-レナリドミド-デキサメタゾン，Rd：レナリドミド-デキサメタゾン，DVd：本剤-ボルテゾミブ-デキサメタゾン，Vd：ボルテゾミブ-デキサメタゾン，IMWG：国際骨髄腫作業部会

参照元:MMY3003 CSR_section 3，MMY3004 CSR_section 3

(1) 試験対象集団及び曝露状況

1) 被験者の内訳

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，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 2.7.3-18）。

表 2.7.3-18 被験者の内訳

［MMY3003 試験及び MMY3004 試験，intent-to-treat（ITT）解析対象集団］

	MMY3003		MMY3004	
	Rd	DRd	Vd	DVd
Analysis set: intent-to-treat	283	286	247	251
Subjects randomized but not treated[a]	2 (0.7%)	3 (1.0%)	10 (4.0%)	8 (3.2%)
Subjects treated[a]	281 (99.3%)	283 (99.0%)	237 (96.0%)	243 (96.8%)
Subjects who discontinued treatment[b]	132 (47.0%)	66 (23.3%)	104 (43.9%)	74 (30.5%)
Reason for discontinuation				
Progressive disease	96 (34.2%)	40 (14.1%)	60 (25.3%)	47 (19.3%)
Adverse event	23 (8.2%)	19 (6.7%)	23 (9.7%)	19 (7.8%)
Withdrawal by subject	5 (1.8%)	1 (0.4%)	9 (3.8%)	1 (0.4%)
Non-compliance with study drug[c]	5 (1.8%)	1 (0.4%)	8 (3.4%)	3 (1.2%)
Death	1 (0.4%)	2 (0.7%)	4 (1.7%)	4 (1.6%)
Physician decision	2 (0.7%)	3 (1.1%)	0	0
Subjects who discontinued study[a]	55 (19.4%)	34 (11.9%)	52 (21.1%)	36 (14.3%)
Reason for discontinuation				
Death	44 (15.5%)	30 (10.5%)	35 (14.2%)	29 (11.6%)
Withdrawal by subject	9 (3.2%)	3 (1.0%)	14 (5.7%)	4 (1.6%)
Other	0	0	3 (1.2%)	3 (1.2%)
Lost to follow-up	1 (0.4%)	1 (0.3%)	0	0
Progressive disease	1 (0.4%)	0	0	0

Key: D=Daratumumab, Vd=bortezomib-dexamethasone, Rd=lenalidomide-dexamethasone
[a] Percentages are based on number of subjects randomized.
[b] Percentages are based on number of subjects treated.
[c] Based on reason ‘Subject refused to further study treatment’ on ‘End of Treatment’ CRF page.
参照元:[TSIDS01.RTF] [JNJ-54767414\Z_SCE\DBR_MMY_RR_2016\RE_MMY_RR_2016\PROD\TSIDS01.SAS] 14JUL2016, 17:18

2) 人口統計学的特性

ベースラインの人口統計学的特性は，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はほぼ同様で，いずれも男性及び白人の割合が高かった。ECOG の 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）。

表 2.7.3-19 人口統計学的特性

［MMY3003 試験及び MMY3004 試験，intent-to-treat（ITT）解析対象集団］

	MMY3003		MMY3004	
	Rd	DRd	Vd	DVd
Analysis set: intent-to-treat	283	286	247	251
Age, years				
N	283	286	247	251
Category, n (%)				
< 65	140 (49.5%)	133 (46.5%)	125 (50.6%)	132 (52.6%)
65 - 74	108 (38.2%)	124 (43.4%)	87 (35.2%)	96 (38.2%)
≥75	35 (12.4%)	29 (10.1%)	35 (14.2%)	23 (9.2%)
Mean (SD)	64.3 (8.84)	64.4 (9.03)	63.9 (9.81)	62.8 (9.66)
Median	65.0	65.0	64.0	64.0
Range	(42; 87)	(34; 89)	(33; 85)	(30; 88)
Sex, n (%)				
N	283	286	247	251
Male	164 (58.0%)	173 (60.5%)	147 (59.5%)	137 (54.6%)
Female	119 (42.0%)	113 (39.5%)	100 (40.5%)	114 (45.4%)
Race, n (%)				
N	283	286	247	251
White	186 (65.7%)	207 (72.4%)	219 (88.7%)	216 (86.1%)
Black or African American	11 (3.9%)	5 (1.7%)	6 (2.4%)	14 (5.6%)
Asian	46 (16.3%)	54 (18.9%)	11 (4.5%)	12 (4.8%)
Other	40 (14.1%)	20 (7.0%)	11 (4.5%)	9 (3.6%)
Baseline ECOG score, n (%)				
N	283	286	247	250
0	150 (53.0%)	139 (48.6%)	116 (47.0%)	106 (42.4%)
1	118 (41.7%)	136 (47.6%)	112 (45.3%)	131 (52.4%)
2	15 (5.3%)	11 (3.8%)	19 (7.7%)	13 (5.2%)
>2	0	0	0	0

Key: D=Daratumumab, Vd=bortezomib-dexamethasone, Rd=lenalidomide-dexamethasone.
Note: Percentages calculated with the number of subjects in each treatment group with available data as denominator.

参照元:[TSIDEM01.RTF] [JNJ-54767414\Z_SCE\DBR_MMY_RR_2016\RE_MMY_RR_2016\PROD\TSIDEM01.SAS] 14JUL2016, 17:17

3) ベースラインの疾患特性

ベースラインの疾患特性は，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。MM の初回診断からの期間の中央値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 型が最も多く，次いで IgA 型であった（表 2.7.3-20）。測定可能病変が血清 FLC のみの被験者は両試験で 15%を下回った。1 種類以上の高リスク染色体異常を有する被験者は MMY3003 試験で 15.9%，MMY3004 試験で 22.0%であった。ISS の病期が I 期の被験者は MMY3003 試験で 48.7%，MMY3004 試験で 39.0%であった（2.7.3.2.1.1(1)2)項及び 2.7.3.2.1.2(1)2)項）。

表 2.7.3-20 ベースラインの疾患特性

［MMY3003 試験及び MMY3004 試験，intent-to-treat（ITT）解析対象集団］

	MMY3003		MMY3004	
	Rd	DRd	Vd	DVd
Analysis set: intent-to-treat	283	286	247	251
Type of measurable disease[a], n (%)				
N	283	286	247	251
IgG	158 (55.8%)	151 (52.8%)	138 (55.9%)	125 (49.8%)
IgA	51 (18.0%)	49 (17.1%)	54 (21.9%)	56 (22.3%)
Other[b]	2 (0.7%)	5 (1.7%)	4 (1.6%)	5 (2.0%)
Urine only	37 (13.1%)	41 (14.3%)	36 (14.6%)	40 (15.9%)
Serum FLC only	33 (11.7%)	39 (13.6%)	14 (5.7%)	25 (10.0%)
NE	0	1 (0.3%)	1 (0.4%)	0
ISS staging[c], n (%)				
N	283	286	247	251
I	140 (49.5%)	137 (47.9%)	96 (38.9%)	98 (39.0%)
II	86 (30.4%)	93 (32.5%)	100 (40.5%)	94 (37.5%)
III	57 (20.1%)	56 (19.6%)	51 (20.6%)	59 (23.5%)
Time from MM diagnosis to randomization(years)				
N	283	286	247	251
Mean (SD)	4.82 (3.607)	4.56 (3.607)	4.77 (3.284)	4.71 (3.228)
Median	3.95	3.48	3.72	3.87
Range	(0.4; 21.7)	(0.4; 27.0)	(0.6; 18.6)	(0.7; 20.7)
% Plasma cells, bone marrow biopsy/aspirate				
N	281	281	245	249
<10	58 (20.6%)	61 (21.7%)	42 (17.1%)	42 (16.9%)
10-30	122 (43.4%)	119 (42.3%)	108 (44.1%)	106 (42.6%)
>30	101 (35.9%)	101 (35.9%)	95 (38.8%)	101 (40.6%)
Any cytogenetic abnormality[d]				
N	211	228	174	181
Standard risk	176 (83.4%)	193 (84.6%)	137 (78.7%)	140 (77.3%)
High risk	35 (16.6%)	35 (15.4%)	37 (21.3%)	41 (22.7%)
Del17p	20 (9.5%)	25 (11.0%)	21 (12.1%)	28 (15.5%)
t(4;14)	15 (7.1%)	10 (4.4%)	15 (8.6%)	14 (7.7%)
t(14;16)	6 (2.8%)	2 (0.9%)	5 (2.9%)	4 (2.2%)

Key: D=Daratumumab, Vd=bortezomib-dexamethasone, Rd=lenalidomide-dexamethasone.
Key: FLC = serum free light chain; ISS = International staging system.
[a]Includes subjects without measurable disease in serum and urine.
[b] Includes IgD, IgM, IgE and biclonal.
[c] ISS staging is derived based on the combination of serum β2-microglobulin and albumin.
[d] Cytogenetic abnormalities are based on FISH or karyotype testing.

参照元:[TSIDEM02.RTF] [JNJ-54767414\Z_SCE\DBR_MMY_RR_2016\RE_MMY_RR_2016\PROD\TSIDEM02.SAS] 14JUL2016, 17:17

4) 多発性骨髄腫（MM）に対する前治療

両試験のすべての被験者は MM に対して 1 レジメン以上の前治療歴を有し，前治療数の中央値は MMY3003 試験で 1 レジメン，MMY3004 試験で 2 レジメンであった（表 2.7.3-21）。両試験で ASCT（MMY3003 試験 63.3%，MMY3004 試験 61.2%，以下同順）及びアルキル化剤（94.6%，93.2%）の前治療歴を有した被験者の割合は概して同様であった。MMY3004 試験でボルテゾミブの前治療歴を有する被験者は 65.5%で（2.7.3.2.1.2(1)3)項），一方，MMY3003 試験でレナリドミドの前治療歴を有する被験者は 17.6%と少数であった（2.7.3.2.1.1(1)3)項）。

表 2.7.3-21 多発性骨髄腫（MM）に対する前治療の概要

［MMY3003 試験及び MMY3004 試験，intent-to-treat（ITT）解析対象集団］

	MMY3003		MMY3004	
	Rd	DRd	Vd	DVd
Analysis set: intent-to-treat	283	286	247	251
Total number of subjects with any prior therapies for multiple myeloma	283 (100.0%)	286 (100.0%)	247 (100.0%)	251 (100.0%)
Prior autologous stem cell transplant(ASCT)	180 (63.6%)	180 (62.9%)	149 (60.3%)	156 (62.2%)
Number of prior lines of therapy[a]				
N	283	286	247	251
Category, n (%)				
1	146 (51.6%)	149 (52.1%)	113 (45.7%)	122 (48.6%)
2	80 (28.3%)	85 (29.7%)	74 (30.0%)	70 (27.9%)
3	38 (13.4%)	38 (13.3%)	32 (13.0%)	37 (14.7%)
>3	19 (6.7%)	14 (4.9%)	28 (11.3%)	22 (8.8%)
Mean (SD)	1.8 (1.14)	1.8 (1.17)	2.0 (1.38)	1.9 (1.21)
Median	1.0	1.0	2.0	2.0
Range	(1; 8)	(1; 11)	(1; 10)	(1; 9)
Prior PI	242 (85.5%)	245 (85.7%)	172 (69.6%)	169 (67.3%)
Bortezomib	238 (84.1%)	241 (84.3%)	164 (66.4%)	162 (64.5%)
Carfilzomib	6 (2.1%)	6 (2.1%)	10 (4.0%)	12 (4.8%)
Ixazomib	2 (0.7%)	2 (0.7%)	7 (2.8%)	12 (4.8%)
Prior IMiD	156 (55.1%)	158 (55.2%)	198 (80.2%)	179 (71.3%)
Lenalidomide	50 (17.7%)	50 (17.5%)	120 (48.6%)	89 (35.5%)
Pomalidomide	0	2 (0.7%)	7 (2.8%)	7 (2.8%)
Thalidomide	125 (44.2%)	122 (42.7%)	121 (49.0%)	125 (49.8%)
Prior alkylating agents	270 (95.4%)	268 (93.7%)	224 (90.7%)	240 (95.6%)
Prior PI+IMiD	125 (44.2%)	125 (43.7%)	129 (52.2%)	112 (44.6%)
Prior BORT+LEN	43 (15.2%)	44 (15.4%)	89 (36.0%)	75 (29.9%)

Key: D=Daratumumab, Vd=bortezomib-dexamethasone, Rd=lenalidomide-dexamethasone.
Keys: PI = proteasome inhibitor; IMiD = Immunomodulatory agent; BORT= bortezomib; LEN=lenalidomide.
[a]Based on data recorded on prior systemic therapy eCRF page.
Note: Percentages calculated with the number of subjects in each treatment group as denominator.
参照元:[TSIPM01.RTF] [JNJ-54767414\Z_SCE\DBR_MMY_RR_2016\RE_MMY_RR_2016\PROD\TSIPM01.SAS] 14JUL2016, 17:19

5) 多発性骨髄腫（MM）の前治療に対する治療抵抗性の状況

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）。治験実施計画書の除外基準で規定したとおり，MMY3003 試験では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いなかった。一方，MMY3004 試験では 28.3%（141/498 例）の被験者が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。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 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，

該当被験者が 7 例（1.4%）組み入れられられた。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。一方，MMY3003 試験では 20.6%（117/569 例）の被験者がボルテゾミブを含む標準治療に対して治療抵抗性を示した（2.7.3.2.1.1(1)4)項及び 2.7.3.2.1.2(1)4)項）。

表 2.7.3-22 多発性骨髄腫（MM）の前治療に対する治療抵抗性の被験者
［MMY3003 試験及び MMY3004 試験，intent-to-treat（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 (33.9%)	97 (33.9%)	113 (45.7%)	104 (41.4%)
Refractory Status				
PI only	46 (16.3%)	57 (19.9%)	4 (1.6%)	3 (1.2%)
IMiD only	11 (3.9%)	10 (3.5%)	90 (36.4%)	74 (29.5%)
Both PI and IMiD	14 (4.9%)	7 (2.4%)	7 (2.8%)	9 (3.6%)
Refractory to last line of prior therapy	76 (26.9%)	80 (28.0%)	85 (34.4%)	76 (30.3%)
Refractory to				
Bortezomib	58 (20.5%)	59 (20.6%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)
Carfilzomib	3 (1.1%)	3 (1.0%)	4 (1.6%)	5 (2.0%)
Ixazomib	0	2 (0.7%)	5 (2.0%)	6 (2.4%)
Lenalidomide	0	0	81 (32.8%)	60 (23.9%)
Pomalidomide	0	2 (0.7%)	6 (2.4%)	7 (2.8%)
Thalidomide	26 (9.2%)	17 (5.9%)	27 (10.9%)	29 (11.6%)

Key: D=Daratumumab, Vd=bortezomib-dexamethasone, Rd=lenalidomide-dexamethasone
Keys: PI = proteasome inhibitor; IMiD = Immunomodulatory agent.
Note: Refractory to each medication refers to refractory to their most recent medication-containing line.
Note: Percentages calculated with the number of subjects in each treatment group as denominator.
参照元:[TSIPM02.RTF] [JNJ-54767414\Z_SCE\DBR_MMY_RR_2016\RE_MMY_RR_2016\PROD\TSIPM02.SAS] 14JUL2016, 17:20

6) 曝露状況

本剤の相対用量強度の中央値は両試験でほぼ 100%であった。本剤と併用した薬剤（ボルテゾミブ，レナリドミド及びデキサメタゾン）の相対用量強度の中央値は両試験で 85%を上回った（表 2.7.3-23）。

表 2.7.3-23 曝露状況［MMY3003 試験及び MMY3004 試験，安全性解析対象集団］

	MMY3003		MMY3004	
	Rd	DRd	Vd	DVd
Analysis set: safety	281	283	237	243
Duration of study treatment (months)				
N	281	283	237	243
Mean (SD)	10.59 (4.921)	12.31 (4.263)	4.19 (1.691)	6.71 (3.015)
Median	12.29	13.14	5.22	6.47
Range	(0.2; 20.1)	(0.0; 20.7)	(0.2; 8.0)	(0.0; 14.8)
Number of daratumumab infusions				
N	0	283	0	243
Mean (SD)	-	22.3 (6.00)	-	14.8 (4.88)
Median	-	24.0	-	16.0
Range	-	(1; 32)	-	(1; 24)
Daratumumab (mg/kg) relative dose intensity (%)				
N	0	283	0	243
Mean (SD)	-	96.28 (10.584)	-	93.36 (14.340)
Median	-	99.65	-	99.16
Range	-	(1.7; 104.9)	-	(0.8; 105.3)
Lenalidomide (mg) relative dose intensity (%)				
N	280	282	0	0
Mean (SD)	85.90 (18.417)	77.67 (22.944)	-	-
Median	95.77	85.21	-	-
Range	(16.8; 100.0)	(13.2; 100.0)	-	-
Bortezomib (mg/m^2) relative dose intensity (%)				
N	0	0	237	242
Mean (SD)	-	-	87.11 (15.237)	81.75 (19.128)
Median	-	-	93.48	86.54
Range	-	-	(32.7; 112.2)	(25.2; 103.6)
Dexamethasone (mg) relative dose intensity (%)				
N	281	283	237	243
Mean (SD)	99.38 (4.253)	99.00 (4.290)	91.00 (15.833)	87.35 (18.848)
Median	100.00	100.00	100.00	98.18
Range	(50.0; 104.2)	(63.9; 111.3)	(20.6; 104.7)	(20.3; 103.1)

Key: D=Daratumumab, Vd=bortezomib-dexamethasone, Rd=lenalidomide-dexamethasone.
参照元:[TSIEXP01.RTF] [JNJ-54767414\Z_SCE\DBR_MMY_RR_2016\RE_MMY_RR_2016\PROD\TSIEXP01.SAS] 14JUL2016, 15:09

(2) 有効性の結果の比較

1) 主要評価項目

対照群である本剤非併用群（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[7)，8)]と概して同様であった。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の本剤併用群においても未到達であった。両試験でほぼ同様の 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%，MMY3004 試験 61%）。治験担当医師判定に基づく解析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（表 2.7.3-24）。また，事前に規定した他の感度分析結果も概して同様であった。

表 2.7.3-24 無増悪生存期間（PFS）

［MMY3003 試験及び MMY3004 試験，intent-to-treat（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.
参照元:[TEFPFS01.RTF] [JNJ-54767414\Z_SCE\DBR_MMY_RR_2016\RE_MMY_RR_2016\PROD\TEFPFS01.SAS] 14JUL2016, 17:14

2) 主な副次評価項目

a) 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，p<0.0001，MMY3004 試験：HR=0.30，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。

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（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）。

表 2.7.3-25 無増悪期間（TTP）及び次の抗がん剤治療開始までの期間
［MMY3003 試験及び MMY3004 試験，intent-to-treat（ITT）解析対象集団］

	MMY3003		MMY3004	
	Rd	DRd	Vd	DVd
Time to disease progression				
Median (95% CI) (months)	18.43 (14.78, NE)	NE (NE, NE)	7.29 (6.41, 8.08)	NE (12.25, NE)
Hazard ratio (95% CI)		0.34 (0.23, 0.48)		0.30 (0.21, 0.43)
P-value		<0.0001		<0.0001
Time to subsequent anti-cancer therapy				
Median (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)
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: Time-to-event endpoints are based on the intent-to-treat analysis set.
The hazard ratio and 95% CI are based on a stratified Cox proportional hazards model; The p-value is based on a stratified log-rank test.
A hazard ratio < 1 indicates an advantage for the daratumumab containing arm within a particular study.
参照元:[TEFTTE01.RTF] [JNJ-54767414\Z_SCE\DBR_MMY_RR_2016\RE_MMY_RR_2016\PROD\TEFTTE01.SAS] 14JUL2016, 17:16

b) 奏効率及び微少残存病変（MRD）の陰性率

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高い ORR が認められた。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）。

10^{-4} の閾値での MRD 陰性率は，いずれの試験においても本剤非併用群（Rd 群 7.8%，Vd 群 2.8%）と比べ本剤併用群（DRd 群 29.0%，DVd 群 13.5%）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本剤併用群で高かった（表 2.7.3-27）。

表 2.7.3-26 奏効に関する有効性評価項目

［MMY3003 試験及び MMY3004 試験，奏効評価対象集団］

	MMY3003		MMY3004	
	Rd	DRd	Vd	DVd
Overall response (sCR+CR+VGPR+PR)				
n(%); (95% CI)	211 (76.4%); (71.0%, 81.3%)	261 (92.9%); (89.2%, 95.6%)	148 (63.2%); (56.7%, 69.4%)	199 (82.9%); (77.5%, 87.5%)
Odds Ratio (95% CI)		4.62 (2.62, 8.15)		3.13 (1.97, 4.97)
P-value		<0.0001		<0.0001
VGPR or better (sCR+CR+VGPR)				
n(%); (95% CI)	122 (44.2%); (38.3%, 50.3%)	213 (75.8%); (70.4%, 80.7%)	68 (29.1%); (23.3%, 35.3%)	142 (59.2%); (52.7%, 65.4%)
Odds Ratio (95% CI)		3.90 (2.72, 5.59)		3.99 (2.64, 6.02)
P-value		<0.0001		<0.0001
CR or better(sCR+CR)				
n(%); (95% CI)	53 (19.2%); (14.7%, 24.4%)	121 (43.1%); (37.2%, 49.1%)	21 (9.0%); (5.6%, 13.4%)	46 (19.2%); (14.4%, 24.7%)
Odds Ratio (95% CI)		3.17 (2.16, 4.66)		2.53 (1.42, 4.51)
P-value		<0.0001		0.0012

Keys: Vd = bortezomib-dexamethasone; DVd = daratumumab-bortezomib-dexamethasone; Rd = lenalidomide-dexamethasone; DRd = daratumumab-lenalidomide-dexamethasone.
CI=confidence interval, CR=complete response, NE=not estimable, PR=partial response, sCR=stringent complete response, VGPR=very good partial response
Note: Response endpoints are based on the response-evaluable analysis set.
The odds ratio is based on a Mantel-Haenszel estimate for stratified tables; The p-value is based on a Cochran Mantel-Haenszel chi-squared test.
An odds ratio > 1 indicates an advantage for the daratumumab containing arm within a particular study.

参照元:[TEFRSP01A_CO.RTF] [JNJ-54767414\Z_SCE\DBR_MMY_RR_2016\RE_MMY_RR_2016\PROD\TEFRSP01A_CO.SAS] 14JUL2016, 17:16

表 2.7.3-27 微小残存病変（MRD）陰性率

［MMY3003 試験及び MMY3004 試験，intent-to-treat（ITT）解析対象集団］

	MMY3003		MMY3004	
	Rd	DRd	Vd	DVd
MRD negative rate (10^{-4})				
MRD negative rate (10^{-4})	22 (7.8%); (4.9%, 11.5%)	83 (29.0%); (23.8%, 34.7%)	7 (2.8%); (1.1%, 5.8%)	34 (13.5%); (9.6%, 18.4%)
Odds ratio with 95% CI		4.851 (2.929, 8.034)		5.372 (2.333, 12.368)
P-value		<0.000001		0.000006
MRD negative rate (10^{-5})				
MRD negative rate (10^{-5})	13 (4.6%); (2.5%, 7.7%)	64 (22.4%); (17.7%, 27.7%)	4 (1.6%); (0.4%, 4.1%)	18 (7.2%); (4.3%, 11.1%)
Odds ratio with 95% CI		5.988 (3.214, 11.154)		4.693 (1.565, 14.074)
P-value		<0.000001		0.001732
MRD negative rate (10^{-6})				
MRD negative rate (10^{-6})	6 (2.1%); (0.8%, 4.6%)	28 (9.8%); (6.6%, 13.8%)	2 (0.8%); (0.1%, 2.9%)	9 (3.6%); (1.7%, 6.7%)
Odds ratio with 95% CI		5.010 (2.041, 12.297)		4.556 (0.974, 21.303)
P-value		0.000060		0.028385

Keys: Vd = bortezomib-dexamethasone; DVd = daratumumab-bortezomib-dexamethasone; Rd = lenalidomide-dexamethasone; DRd = daratumumab-lenalidomide-dexamethasone.
CI=confidence interval, MRD=minimal residual disease
A Chi-squared estimate of the common odds ratio is used. P-value is from a likelihood-ratio chi-squared test.
An odds ratio > 1 indicates an advantage for the daratumumab containing arm within a particular study.

参照元:[TEFRSP01B_CO.RTF] [JNJ-54767414\Z_SCE\DBR_MMY_RR_2016\RE_MMY_RR_2016\PROD\TEFRSP01B_CO.SAS] 14JUL2016, 17:16

c) 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。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（中央値は MMY3003 試験 DRd 群 1.0 カ月，MMY3004 試験 DVd 群 0.9 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）。

表 2.7.3-28 奏効到達期間及び奏効持続期間

［MMY3003 試験及び MMY3004 試験］

	MMY3003		MMY3004	
	Rd	DRd	Vd	DVd
Time to Response				
Median (95% CI) (months)	1.3 (1.1, 1.9)	1.0 (1.0, 1.1)	1.6 (1.5, 2.1)	0.9 (0.8, 1.4)
Hazard ratio (95% CI)		1.61 (1.33, 1.94)		1.88 (1.51, 2.35)
P-value		<0.0001		<0.0001
Duration of Response				
Median (95% CI) (months)	17.4 (17.4, NE)	NE (NE, NE)	7.9 (6.7, 11.3)	NE (11.5, NE)

Keys: Vd = bortezomib-dexamethasone; DVd = daratumumab-bortezomib-dexamethasone; Rd = lenalidomide-dexamethasone; DRd = daratumumab-lenalidomide-dexamethasone.
CI=confidence interval; NE=not estimable.
Note: Time to response is based on the response-evaluable analysis set while 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.
The hazard ratio and 95% CI are based on a stratified Cox proportional hazards model; The p-value is based on a stratified log-rank test.
A hazard ratio > 1 indicates an advantage for the daratumumab containing arm within a particular study.
参照元:[TEFRSP02.RTF] [JNJ-54767414\Z_SCE\DBR_MMY_RR_2016\RE_MMY_RR_2016\PROD\TEFRSP02.SAS] 14JUL2016, 17:16

d) 全生存期間（OS）及び次の抗がん剤治療での PD 又は死亡までの期間（PFS2）

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）の解析結果では OS 及び PFS2 の結果を，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）の解析結果では OS の結果を以下に示す。

① 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（【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）。OS 及び PFS2 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 の非層別解析での 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。

表 2.7.3-29 全生存期間（OS）及び
次の抗がん剤治療での PD 又は死亡までの期間（PFS2）；中間解析，非層別解析
［MMY3003 試験及び MMY3004 試験，intent-to-treat（ITT）解析対象集団］

	MMY3003		MMY3004	
	Rd	DRd	Vd	DVd
Overall survival				
Median (95% CI) (months)	20.27 (20.27, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Hazard ratio (95% CI)		0.64 (0.40, 1.01)		0.77 (0.47, 1.26)
P-value		0.0534		0.2975
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)
PFS2				
Median (95% CI) (months)	20.27 (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (12.55, NE)	NE (NE, NE)
Hazard ratio (95% CI)		0.60 (0.38, 0.93)		0.57 (0.37, 0.90)
P-value		0.0211		0.0143

Keys: Vd = bortezomib-dexamethasone; DVd = daratumumab-bortezomib-dexamethasone; Rd = lenalidomide-dexamethasone; DRd = daratumumab-lenalidomide-dexamethasone.
CI=confidence interval; NE=not estimable.
Note: PFS2 is defined as time to progression/relapse on next line of therapy as reported by the investigator or death (prior to start of 2nd line of subsequent therapy). Overall survival and PFS2 are based on the intent-to-treat analysis set.
The hazard ratio and 95% CI for overall survival and PFS2 is based on un-stratified Cox proportional hazards model; The p-value is based on un-stratified log-rank test.
A hazard ratio < 1 indicates an advantage for the daratumumab containing arm within a particular study.
参照元:[TEFTTE02.RTF] [JNJ-54767414\Z_SCE\DBR_MMY_RR_2016\RE_MMY_RR_2016\PROD\TEFTTE02.SAS] 14JUL2016, 17:16

② 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 の層別解析での 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，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-付録-18，表 2.7.3-付録-21）。

2.7.3.3.1.2 海外で実施された MMY3004 試験と国内で実施された MMY1005 試験結果の比較

海外第 III 相試験の MMY3004 試験と国内第 Ib 相試験の MMY1005 試験はいずれも再発又は難治性の MM 患者を対象に DVd 療法について検討した試験であり，いずれの試験も IMWG の治療効果判定規準に従い治療効果及び PD を評価した。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。以上から，MMY1005 試験の結果を MMY3004 試験の DVd 群の結果と比較した。

(1) 試験対象集団及び曝露状況

1) 被験者の内訳

DVd 療法の治験薬が 1 回以上投与された被験者は MMY1005 試験で 8 例（表 2.7.3-30），MMY3004 試験（DVd 群）で 243 例であった（表 2.7.3-18）。それぞれのクリニカルカットオフ日までに MMY1005 試験で 12.5%（1/8 例），MMY3004 試験（DVd 群）で 30.5%（74/251 例）の被験者で治験薬投与が中止された。主な治験薬投与の中止理由は MMY3004 試験（DVd 群）では疾患進行であったが（19.3%，47/251 例），MMY1005 試験の 1 例は有害事象による中止であり，疾患進行の被験者は認められなかった。

表 2.7.3-30 被験者の内訳［MMY1005 試験，全投与解析対象集団］

	Vd + Daratumumab (16 mg/kg) n (%)
Analysis set: All-treated	8
Subjects ongoing	8 (100.0%)
Subjects ongoing treatment	7 (87.5%)
Subjects who discontinued treatment	1 (12.5%)
Reason for discontinuation	
Adverse event	1 (12.5%)
Death	0
Completed study participation	0

Key: Vd = bortezomib-dexamethasone.
Note: Percentages calculated with the number of subjects in all-treated population as denominator.
Cutoff date: 03JUN2016.

参照元:MMY1005 CSR_modified from [TSIDS01.RTF] [JNJ-54767414\MMY1005\DBR_CSR\RE_CSR\PROD\TSIDS01.SAS] 28SEP2016, 04:35

2) 人口統計学的特性

年齢の中央値は MMY1005 試験で 74.5 歳（表 2.7.3-31），MMY3004 試験（DVd 群）で 64.0 歳であった（表 2.7.3-19）。性別では男性が MMY1005 試験で 75.0%（6/8 例），MMY3004 試験（DVd 群）で 54.6%（137/251 例）であった。ECOG の PS スコアは MMY1005 試験では全例（8 例）が，MMY3004 試験（DVd 群）で 94.8%（237/250 例）の被験者が 0 又は 1 であった。MMY1005 試験はすべて日本人であり，MMY3004 試験（DVd 群）ではほとんどの被験者が白人（86.1%，216/251 例）で日本人は含まれなかった。

表 2.7.3-31 人口統計学的特性［MMY1005 試験，全投与解析対象集団］

	Vd + Daratumumab (16 mg/kg)
Analysis set: All-treated	8
Age (years)	
N	8
Mean (SD)	73.4 (8.65)
Median	74.5
Range	(54; 82)
< 65	1 (12.5%)
65 - 74	3 (37.5%)
≥75	4 (50.0%)
Sex	
N	8
Male	6 (75.0%)
Female	2 (25.0%)
Ethnicity	
N	8
Not Hispanic or Latino	8 (100.0%)
Race	
N	8
Asian	8 (100.0%)
Weight (kg)	
N	8
Mean (SD)	57.40 (10.281)
Median	57.15
Range	(45.0; 71.7)
Height (cm)	
N	8
Mean (SD)	157.8 (9.57)
Median	159.9
Range	(145; 169)
BMI (kg/m^2)	
N	8
Mean (SD)	22.896 (2.0575)
Median	22.786
Range	(19.87; 26.19)
BSA (m^2)	
N	8
Mean (SD)	1.583 (0.1859)
Median	1.596
Range	(1.36; 1.83)
Baseline ECOG score	
N	8
0	6 (75.0%)
1	2 (25.0%)
≥2	0

Keys: Vd = bortezomib-dexamethasone; kg = kilogram, m = meter, BMI = body mass index, BSA = body surface area.
Note: Percentages calculated with the number of subjects in all-treated population as denominator.

参照元:MMY1005 CSR_modified from [TSIDEM01.RTF] [JNJ-54767414\MMY1005\DBR_CSR\RE_CSR\PROD\TSIDEM01.SAS] 28SEP2016, 04:31

3) ベースラインの疾患特性

測定可能病変について，MMY1005 試験では IgG 型が 37.5%（3/8 例），IgA 型が 25.0%（2/8 例）（表 2.7.3-32），MMY3004 試験（DVd 群）では，IgG 型が 49.8%（125/251 例），IgA 型が

22.3%（56/251 例）であった（表 2.7.3-20）。初回診断からの期間の中央値は，MMY1005 試験で 3.74 年，MMY3004 試験（DVd 群）で 3.87 年であった。1 種類以上の高リスク染色体異常を有した被験者は，MMY1005 試験で 37.5%（3/8 例），MMY3004 試験（DVd 群）で 22.7%（41/181 例）であった。

表 2.7.3-32 ベースラインの疾患特性［MMY1005 試験，全投与解析対象集団］

	Vd + Daratumumab (16 mg/kg)
Analysis set: All-treated	8
Type of myeloma by immunofixation	
N	8
IgG	4 (50.0%)
IgA	2 (25.0%)
Light chain	2 (25.0%)
Kappa	2 (25.0%)
Type of measurable disease[a]	
N	8
IgG	3 (37.5%)
IgA	2 (25.0%)
Urine only	1 (12.5%)
Serum FLC only	2 (25.0%)
Stage for multiple myeloma[b]	
N	8
I	7 (87.5%)
II	1 (12.5%)
III	0
Number of prior lines of therapy, n (%)	
N	8
1	2 (25.0%)
2	6 (75.0%)
Prior bortezomib treatment, n (%)	
N	8
No	4 (50.0%)
Yes	4 (50.0%)
Time from MM diagnosis (years)	
N	8
Mean (SD)	4.60 (2.924)
Median	3.74
Range	(2.3; 11.5)
Number of lytic bone lesions	
N	8
None	1 (12.5%)
1-3	4 (50.0%)
4-10	2 (25.0%)
More than 10	1 (12.5%)
Presence of diffuse myeloma-related osteopenia	
N	8
Yes	4 (50.0%)
No	4 (50.0%)
Number of extramedullary plasmacytomas	
N	8
0	8 (100.0%)
≥ 1	0

表 2.7.3-32 人口統計学的特性［MMY1005 試験，全投与解析対象集団］（続き）

	Vd + Daratumumab (16 mg/kg)
Presence of evaluable bone marrow assessment	
N	8
Yes	8 (100.0%)
No	0
% Plasma cells, bone marrow aspirate	
N	8
<10	3 (37.5%)
10-30	3 (37.5%)
>30	2 (25.0%)
% Plasma cells, bone marrow biopsy/aspirate	
N	8
<10	3 (37.5%)
10-30	3 (37.5%)
>30	2 (25.0%)
Any cytogenetic abnormality[c]	
N	8
Standard risk	5 (62.5%)
High risk	3 (37.5%)
Del17p	2 (25.0%)
t(4;14)	3 (37.5%)
t(14;16)	1 (12.5%)

Keys: Vd = bortezomib-dexamethasone; FLC = serum free light chain; ISS = International staging system.
[a] Includes subjects without measurable disease in serum and urine.
[b] ISS staging is derived based on the combination of serum ß2-microglobulin and albumin.
[c] Cytogenetic abnormalities are based on FISH or karyotype testing.
Note: Percentages calculated with the number of subjects in all-treated population as denominator.

参照元:MMY1005 CSR_modified from [TSIDEM02.RTF] [JNJ-54767414\MMY1005\DBR_CSR\RE_CSR\PROD\TSIDEM02.SAS] 28SEP2016, 04:32

4) 多発性骨髄腫（MM）に対する前治療

MMY1005 試験では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 例全例がボルテゾミブの前治療歴であった（カルフィルゾミブの前治療歴を有する被験者はいなかった）。62.5%（5/8 例）の被験者に IMiD の前治療歴があり，その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（ポマリドミドの前治療歴を有する被験者はいなかった）。12.5%（1/8 例）の被験者に PI 及び IMiD の両剤の前治療歴があった。25.0%（2/8 例）の被験者に ASCT の前治療歴があった（表 2.7.3-付録.22）。MMY3004 試験（DVd 群）では前治療数の中央値は 2.0 レジメン（範囲：1～9 レジメン）であった。67.3%（169/251 例）の被験者に PI の前治療歴があり，64.5%（162/251 例）にボルテゾミブ，4.8%（12/251 例）にカルフィルゾミブの前治療歴があった。また，71.3%（179/251 例）の被験者に IMiD の前治療歴があり，49.8%（125/251 例）にサリドマイド，35.5%（89/251 例）にレナリドミド，2.8%（7/251 例）にポマリドミドの前治療歴があった。44.6%（112/251 例）の被験者に PI 及び IMiD の両剤の前治療歴があった。62.2%（156/251 例）の被験者に ASCT の前治療歴があった（表 2.7.3-21）。

5) 曝露状況

MMY1005 試験では，治験薬投与サイクルの中央値は 8.0 サイクル（表 2.7.3-付録-23），治験薬投与期間の中央値は 5.34 カ月であった（表 2.7.3-付録-24）。MMY3004 試験（DVd 群）では，

治験薬投与サイクルの中央値は 10.0 サイクル，治験薬投与期間の中央値は 6.47 カ月であった（2.7.3.2.1.2(1)5)項）。

MMY1005 試験では，本剤の相対用量強度の中央値は 97.12%，ボルテゾミブの相対用量強度の中央値は 72.19%，デキサメタゾンの相対用量強度の中央値は 48.16%であった（表 2.7.3-付録 25）。MMY3004 試験（DVd 群）では，本剤の相対用量強度の中央値は 99.16%，ボルテゾミブの相対用量強度の中央値は 86.54%，デキサメタゾンの相対用量強度の中央値は 98.18%であった（表 2.7.3-23）。

(2) 有効性の結果の比較

MMY1005 試験は IMWG による治療効果判定規準に基づく治験担当医師による判定で，MMY3004 試験の主解析は IMWG による治療効果判定規準に基づくコンピュータ・アルゴリズムによる判定を用いた。観察期間の中央値は，MMY1005 試験で 5.52 カ月（範囲：4.3～8.9 カ月）（CTD 5.3.5.2.4-1】MMY1005/CSR/Sec 4.7），MMY3004 試験（DVd 群）で 7.49 カ月（範囲：0.1～14.9 カ月）であった（【CTD 5.3.5.1.2-1】MMY3004/CSR/Sec 6.2）。

1) 主な有効性評価項目

a) 全奏効率（ORR）

MMY1005 試験の奏効評価対象集団は治験薬が投与された 8 例全例で，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）。MMY3004 試験（DVd 群）の奏効評価対象集団は 240 例で，ORR（PR 以上）は 82.9%（199/240 例），VGPR 以上の奏効が認められた被験者の割合は 59.2%（142/240 例），CR 以上の奏効が認められた被験者の割合は 19.2%（46/240 例）であった（表 2.7.3-9）。

b) 奏効到達期間

MMY1005 試験の奏効例は 8 例全例であり，Kaplan-Meier 法による初回奏効到達期間の中央値は 0.9 カ月と推定された（表 2.7.3-付録-27）。MMY3004 試験（DVd 群）の奏効例は 199/240 例（82.9%）であり（2.7.3.2.1.2(2)2)e)項），初回奏効到達期間の中央値は 0.9 カ月と推定された（2.7.3.3.1.1(2)2)c)項）。

2) その他の有効性評価項目

a) 奏効持続期間

MMY1005 試験は奏効例の 8 例全例が打ち切りとなったため，Kaplan-Meier 法による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）。MMY3004 試験（DVd 群）でもほとんどの奏効例（PR 以上を達成した 84.9%，169/199 例）が打ち切りとなったため，Kaplan-Meier 法による奏効持続期間の中央値は推定できなかった（2.7.3.2.1.2(2)2)e)項）。

b) 無増悪期間（TTP）

MMY1005 試験では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）。MMY3004 試験（DVd 群）ではクリニカルカットオフ時点で，20.3%（51/251 例）が IMWG の治療効果判定規準に基づく PD と確認された又は疾患進行により死亡した。Kaplan-Meier 法により推定した結果，TTP の中央値は DVd 群で未到達であった（2.7.3.2.1.2(2)2)a)項）。

c) 無増悪生存期間（PFS）

MMY1005 試験ではデータカットオフ日時点で 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）。MMY3004 試験（DVd 群）では 26.7%（67/251 例）が 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。Kaplan-Meier 法により推定した結果，PFS の中央値は未到達で，6 カ月及び 12 カ月無増悪生存率はそれぞれ 81.9%及び 60.7%であった（2.7.3.2.1.2(2)1)項）。

2.7.3.3.1.3 部分集団における結果の比較

(1) 東アジア人集団での有効性（MMY3003 試験）

MMY3003 試験における東アジア人集団の有効性の結果を以下に示す。クリニカルカットオフ時点で，96 例（全体の 16.9%）の東アジア人の被験者がランダム化された（DRd 群 52 例，Rd 群 44 例）。そのうち 95 例に治験薬が投与された（DRd 群 51 例，Rd 群 44 例）。観察期間の中央値は両群で 13.14 カ月（範囲：0.7～18.6 カ月）であった（表 2.7.3-付録-10）。東アジア人集団での DRd 療法の有効性は，全体集団と概して同様であった。

- DRd 群で 25.0%（13/52 例），Rd 群で 45.5%（20/44 例）が 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。主要評価項目の PFS は Rd 群に比べ DRd 群で延長が認められた（非層別化 HR=0.46，95%CI：0.23～0.93；表 2.7.3-付録-11）。Kaplan-Meier 法により推定した結果，PFS の中央値は DRd 群で未到達，Rd 群で 13.86 カ月（95%CI：8.34 カ月～NE）であった。18 カ月無増悪生存率は DRd 群で 64.9%，Rd 群で推定できなかった。
- クリニカルカットオフ時点で，DRd 群で 21.2%（11/52 例），Rd 群で 43.2%（19/44 例）が IMWG の治療効果判定規準に基づく PD と確認された又は疾患進行により死亡した。TTP の非層別解析では，DRd 群は Rd 群に比べ延長した（HR=0.41，95%CI：0.19～0.86）（表 2.7.3-付録-12）。
- 奏効評価対象集団（DRd 群 51 例，Rd 群 43 例）での ORR（PR 以上）は DRd 群 90.2%（46/51 例），Rd 群 72.1%（31/43 例）であった（OR=3.56，95%CI：1.14～11.12）（表 2.7.3-付録-13）。ORR の改善は事前に規定したすべての部分集団で一貫して認められた（表 2.7.3-付録-14）。VGPR 以上の奏効が認められた被験者の割合は DRd 群 74.5%（38/51

例），Rd 群 37.2%（16/43 例）で，CR 以上の奏効が認められた被験者の割合は，DRd 群 39.2%（20/51 例），Rd 群 18.6%（8/43 例）であった（表 2.7.3-付録-13）。

- 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 1.0 カ月，Rd 群 1.8 カ月であった（表 2.7.3-付録-16）。奏効持続期間の中央値は両群とも未到達であった（表 2.7.3-付録-17）。
- 14 例（DRd 群 6 例，Rd 群 8 例）が死亡に至った。OS の中央値は両群とも未到達であった。18 カ月生存率は DRd 群で 76.5%，Rd 群で推定できなかった（表 2.7.3-付録-19）。

2.7.3.3.2 単剤療法

MMY2002 試験及び GEN501 試験の Part 2 で本剤 16 mg/kg が投与された被験者のデータを併合し，評価した。また，その併合データと MMY1002 試験の本剤 16 mg/kg が投与された被験者の結果を比較した。

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

(1) データの併合及び解析方法の概要

MMY2002 試験及び GEN501 試験の 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 試験の 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。以上から，MMY2002 試験及び GEN501 試験の 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 試験の 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。

併合データに用いた臨床試験の試験デザインの概要を表 2.7.3-33 に示す。

表 2.7.3-33 併合データに用いた臨床試験の試験デザインの概要

	MMY2002 試験	GEN501 試験
投与群	Part 1：本剤 8 mg/kg を 4 週間隔で持続静脈内投与又は本剤 16 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 Part 2：本剤 16 mg/kg（Part 1 と同様の投与方法）	Part 1：本剤 0.005～24 mg/kg（初回投与後 3 週間ウォッシュアウトし，その後 1 週間隔で 6 週間持続静脈内投与） Part 2：本剤 8 又は 16 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
主な選択基準	・ 年齢：18 歳以上 ・ MM と診断を受けている ・ 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 ・ ECOG の PS が 0，1 又は 2 ・ 血小板数 ≥50 × 10^9/L（臨床検査前 7 日間以内に輸血を受けた場合は除外） ・ CrCL >20 mL/min/1.73 m^2 ・ 好中球数 >1.0 × 10^9/L ・ ヘモグロビン濃度 >7.5 g/dL（5 mmol/L）	・ 年齢：18 歳以上 ・ MM と診断を受けている ・ 2 レジメン以上の異なる前治療で再発又は難治性である ・ ECOG の PS が 0，1 又は 2 ・ 血小板数 ≥75 × 10^9/L ・ 血清クレアチニンは基準値上限の 2 倍以下（水分摂取制限のない患者） ・ 好中球数 ≥1000/mm^3（ただし，好中球数 <1000/mm^3 の場合でも，骨髄中形質細胞の割合が 80%を超える形質細胞の過剰な増加に続発する骨髄抑制は選択可能） ・ ヘモグロビン濃度 ≥7.5 g/dL（4.7 mmol/L）
有効性の評価項目	ORR（PR 以上），奏効持続期間，OS，臨床的有用率（sCR + CR + VGPR + PR + MR），奏効到達期間，PFS，TTP，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	Parts 1 及び 2：コンピュータ・アルゴリズムに基づく ORR（PR 以上），臨床的有用率（sCR + CR + VGPR + PR + MR），奏効持続期間，奏効到達期間，血清／尿中 M 蛋白又は FLC 及び骨髄中形質細胞のベースラインからの変化 Part 2 のみ：コンピュータ・アルゴリズムに基づく TTP，PFS 及び OS
治療効果判定	IMWG の治療効果判定規準に基づく IRC 判定	MMY2002 試験でバリデートされたコンピュータ・アルゴリズム（IMWG の治療効果判定規準を適用）

コンピュータ・アルゴリズムは治療効果及び PD を評価するために開発した。MMY2002 試験でコンピュータ・アルゴリズム判定と IRC 判定はほぼ同様であることが確認された（κ=0.98）。
MM：多発性骨髄腫，PI：プロテアソーム阻害剤，IMiD：免疫調節薬，ECOG：Eastern Cooperative Oncology Group，PS：performance status，CrCL：クレアチニン・クリアランス，ORR：全奏効率，PR：partial response，OS：全生存期間， sCR：stringent complete response，CR：complete response，VGPR：very good partial response，MR：minimal response，PFS：無増悪生存期間，TTP：無増悪期間，FLC：遊離軽鎖，IMWG：国際骨髄腫作業部会，IRC：独立評価委員会

参照元:MMY2002 CSR_section 3，GEN501 CSR_section 3

併合データの対象集団（148 例）の有効性の解析は全投与解析対象集団で実施した。

治療効果カテゴリー別［sCR，CR，sCR + CR，VGPR，PR，ORR（PR 以上），MR，ORR + MR，stable disease（SD），PD 及び NE］の被験者数及びその割合を試験ごと及び全体で表示した。上記のカテゴリー別に正確な両側 95%CI を表示した。イベントまでの期間に関する評価項目（奏効持続期間，奏効到達期間，PFS 及び OS）は，Kaplan-Meier 法を用いて記述的に要約した。ベースライン時に測定された血清／尿中 M 蛋白又は FLC のいずれかの蛋白についてベースラインからの最大変化率を Waterfall plot で示した。更に OS は奏効例と奏効評価不能例（non-responder）別に示した。

ORR 及び PFS での部分集団解析は，年齢（65 歳未満，65 歳以上 75 歳未満，75 歳以上），性別（男性，女性），人種（白人，その他），地域（欧州連合，北米），ISS の病期（I，II 又は III 期），前治療数（3 レジメン以下，4 レジメン以上），前治療に対する治療抵抗性［ある場合は

PI，IMiD，PI + IMiD 又は PI + IMiD + アルキル化剤に対する治療抵抗性（有，無），直近の前治療に対する治療抵抗性（有，無）及びポマリドミド，ボルテゾミブ又はレナリドミドに対する治療抵抗性（有，無）］，骨髄腫の種類（IgG 型，IgG 型以外），腎機能（CrCL：30 mL/min 未満，30 以上 60 mL/min 未満，60 mL/min 以上）及びベースラインの骨髄中形質細胞の割合（30%以下，30%超 60%以下，60%超）別に実施した。

なお，MMY2002 試験及び GEN501 試験の Part 2 における有効性の併合データを示す際は，2015 年 1 月 9 日のクリニカルカットオフ時点の情報を示した。更に OS 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情報も追加した。

(2) 試験対象集団及び曝露状況

1) 被験者の内訳

本剤 16 mg/kg が 1 回以上投与された被験者は MMY2002 試験で 106 例及び GEN501 試験の Part 2 で 42 例であった（併合データの対象集団：148 例）（表 2.7.3-34 及び図 2.7.3-8）。2015 年 1 月 9 日のクリニカルカットオフ日までに MMY2002 試験で 84.9%（90/106 例），GEN501 試験の Part 2 で 66.7%（28/42 例）の被験者に対する本剤投与が中止された（併合データの対象集団：79.7%，118/148 例）。両試験ともに本剤投与が中止された主な理由は疾患進行（70.9%，105/148 例）であった。有害事象による中止は，MMY2002 試験で 4.7%（5/106 例），GEN501 試験の Part 2 で 2.4%（1/42 例）の被験者にみられた。本剤投与継続例は 30 例（MMY2002 試験：16 例，GEN501 試験の Part 2：14 例）で，そのうち 2015 年 6 月 30 日のクリニカルカットオフ時点では 22 例（MMY2002 試験：11 例，GEN501 試験の Part 2：11 例），[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日のクリニカルカットオフ時点では 7 例が継続していた（MMY2002 試験：2 例，GEN501 試験の Part 2：5 例）。

表 2.7.3-34 被験者の内訳

［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
Discontinued from treatment	90 (84.9%)	28 (66.7%)	118 (79.7%)
Progressive disease	82 (77.4%)	23 (54.8%)	105 (70.9%)
Adverse event	5 (4.7%)	1 (2.4%)	6 (4.1%)
Physician decision	0	4 (9.5%)	4 (2.7%)
Withdrawal of consent	3 (2.8%)	0	3 (2.0%)
Death	0	0	0

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

参照元:modified from [TSIDS01.rtf] [JNJ-54767414\Z_SCE\DBR_SCE_2014\RE_SCE_2014\tsids01.sas] 09MAR2015, 17:16

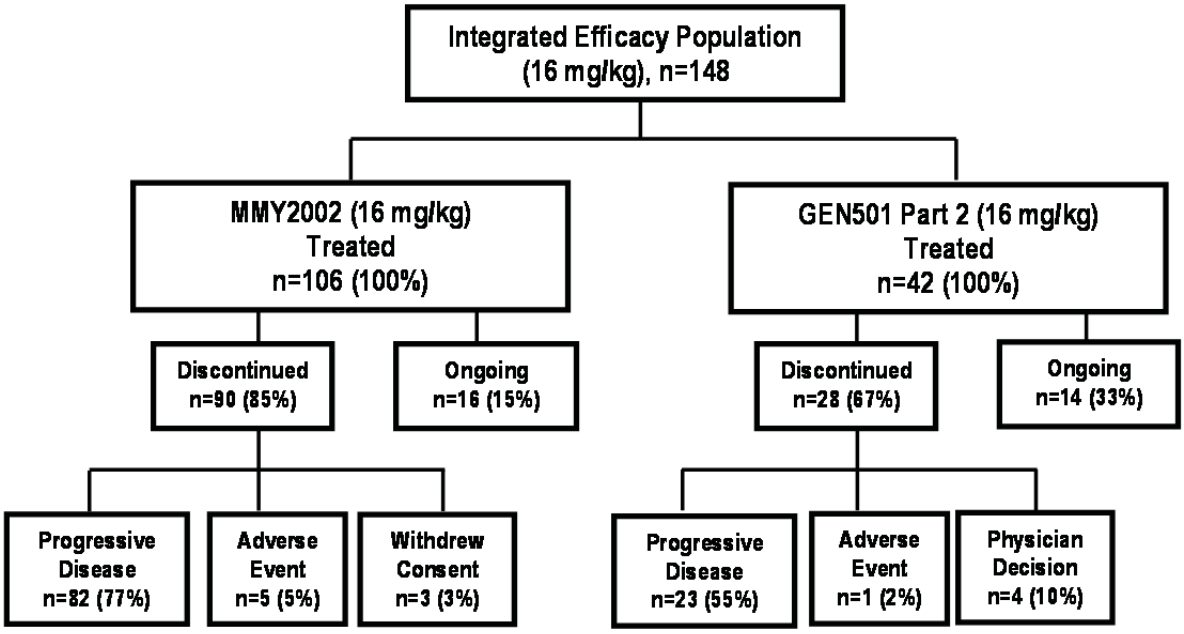


図 2.7.3-8 被験者の内訳

［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) 人口統計学的特性

年齢の中央値は MMY2002 試験で 63.5 歳，GEN501 試験の Part 2 で 64.0 歳であった（表 2.7.3-35）。MMY2002 試験では，白人が 79.2%（84/106 例），黒人又はアフリカ系アメリカ人が 14.2%（15/106 例）であり，男性が 49.1%（52/106 例）であった。MMY2002 試験で ECOG の PS スコアは 92.5%（98/106 例）の被験者で 0 又は 1 であった。GEN501 試験の Part 2 では，白人が 76.2%（32/42 例），男性が 64.3%（27/42 例），ECOG の PS スコアは 95.2%（40/42 例）の被験者で 0 又は 1 であり，MMY2002 試験と概して同様であった。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 試験の 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 2.7.3-35 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)			
N	106	42	148
Category, n (%)			
18 - < 65	58 (54.7%)	22 (52.4%)	80 (54.1%)
65 - < 75	36 (34.0%)	16 (38.1%)	52 (35.1%)
≥ 75	12 (11.3%)	4 (9.5%)	16 (10.8%)
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 (%)			
N	106	42	148
Male	52 (49.1%)	27 (64.3%)	79 (53.4%)
Female	54 (50.9%)	15 (35.7%)	69 (46.6%)
Race, n (%)			
N	106	42	148
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%)
American Indian or Alaska Native	0	0	0
Native Hawaiian or other Pacific Islander	0	0	0
Other	1 (0.9%)	1 (2.4%)	2 (1.4%)
Not reported	2 (1.9%)	8 (19.0%)	10 (6.8%)
Geographic region, n (%)			
N	106	42	148
European Union	9 (8.5%)	28 (66.7%)	37 (25.0%)
North America	97 (91.5%)	14 (33.3%)	111 (75.0%)
Height (cm)			
N	104	42	146
Mean (SD)	167.64 (10.584)	169.47 (9.910)	168.17 (10.394)
Median	167.60	170.50	168.00
Range	(139.0; 196.0)	(142.0; 189.5)	(139.0; 196.0)
Weight (kg)			
N	106	42	148
Mean (SD)	75.77 (18.935)	77.94 (21.510)	76.38 (19.650)
Median	75.50	78.50	76.00
Range	(38.4; 140.0)	(43.0; 141.8)	(38.4; 141.8)
Baseline ECOG score, n (%)			
N	106	42	148
0	29 (27.4%)	12 (28.6%)	41 (27.7%)
1	69 (65.1%)	28 (66.7%)	97 (65.5%)
2	8 (7.5%)	2 (4.8%)	10 (6.8%)

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

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

3) ベースラインの疾患特性

MMY2002 試験での骨髄腫の種類は IgG 型が 46.2%（49/106 例），IgA 型が 20.8%（22/106 例），FLC 型が 28.3%（30/106 例）であった（表 2.7.3-36）。ISS の病期では 75.5%（80/106 例）の被験者が II 又は III 期であった。初回診断からの期間の中央値は 4.76 年，前治療数の中央値は 5.0 レジメン（範囲：2～14 レジメン）で，82.1%（87/106 例）の被験者に 4 レジメン以上の前治療歴があった。GEN501 試験の Part 2 では，IgG 型が 57.1%（24/42 例）で，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 4.0 レジメン（範囲：2～12 レジメン）で，61.9%（26/42 例）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。

MMY2002 試験の CrCL 及び輸血依存に関する制限の組入れ基準は GEN501 試験と比較し緩かった（表 2.7.3-33）。

表 2.7.3-36 ベースラインの疾患特性

［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
Type of myeloma by immunofixation, n (%)			
N	106	42	148
IgG	49 (46.2%)	24 (57.1%)	73 (49.3%)
IgA	22 (20.8%)	4 (9.5%)	26 (17.6%)
IgM	0	1 (2.4%)	1 (0.7%)
IgD	3 (2.8%)	1 (2.4%)	4 (2.7%)
IgE	0	0	0
Light chain	30 (28.3%)	9 (21.4%)	39 (26.4%)
Kappa	17 (16.0%)	5 (11.9%)	22 (14.9%)
Lambda	13 (12.3%)	4 (9.5%)	17 (11.5%)
Biclonal	0	3 (7.1%)	3 (2.0%)
Serum free light chain only[a]	2 (1.9%)	0	2 (1.4%)
ISS Staging, n (%)			
N	106	NA	106
I	26 (24.5%)	-	26 (24.5%)
II	40 (37.7%)	-	40 (37.7%)
III	40 (37.7%)	-	40 (37.7%)
Number of lines of prior therapy, n (%)			
N	106	42	148
≤ 3 Lines	19 (17.9%)	16 (38.1%)	35 (23.6%)
> 3 Lines	87 (82.1%)	26 (61.9%)	113 (76.4%)
Mean (SD)	5.6 (2.35)	4.9 (2.61)	5.4 (2.44)
Median	5.0	4.0	5.0
Range	(2; 14)	(2; 12)	(2; 14)
Time since initial diagnosis (years)			
N	106	42	148
Mean (SD)	6.06 (4.057)	7.05 (4.457)	6.34 (4.183)
Median	4.76	5.75	5.12
Range	(1.1; 23.8)	(0.8; 23.7)	(0.8; 23.8)
Number of lytic bone lesions, n (%)			
N	105	42	147
None	31 (29.5%)	6 (14.3%)	37 (25.2%)
1-3	17 (16.2%)	1 (2.4%)	18 (12.2%)
4-10	20 (19.0%)	13 (31.0%)	33 (22.4%)
More than 10	37 (35.2%)	22 (52.4%)	59 (40.1%)
Number of extramedullary plasmacytomas, n (%)			
N	106	42	148
0	92 (86.8%)	38 (90.5%)	130 (87.8%)
≥ 1	14 (13.2%)	4 (9.5%)	18 (12.2%)
Bone marrow % plasma cells, n (%)			
N	104	42	146
< 5	9 (8.7%)	21 (50.0%)	30 (20.5%)
≥ 5 - ≤ 10	15 (14.4%)	9 (21.4%)	24 (16.4%)
> 10 - ≤ 30	24 (23.1%)	7 (16.7%)	31 (21.2%)
> 30	56 (53.8%)	5 (11.9%)	61 (41.8%)
Renal function (baseline Creatinine Clearance), n (%)			
N	106	42	148
Stage 1 (≥90 mL/min)	28 (26.4%)	13 (31.0%)	41 (27.7%)
Stage 2 (60 – <90 mL/min)	32 (30.2%)	16 (38.1%)	48 (32.4%)
Stage 3 (30 – <60 mL/min)	42 (39.6%)	12 (28.6%)	54 (36.5%)
Stage 4 (15 – <30 mL/min)	3 (2.8%)	1 (2.4%)	4 (2.7%)
Stage 5 (< 15 mL/min)	1 (0.9%)	0	1 (0.7%)

Percentages are calculated with the number of subjects in each group as denominator.
[a] Not detected by immunofixation, serum free light chain only.
Note: For bone marrow % plasma cells, the maximum value from either biopsy or aspirate at baseline is summarized.
ISS staging data is not available in GEN501 Part 2.

参照元:[TSIDEM02.rtf] [JNJ-54767414\Z_SCE\DBR_SCE_2014\RE_SCE_2014\tsidem02.sas] 09MAR2015, 17:16

4) 多発性骨髄腫（MM）に対する前治療

MMY2002 試験では前治療数の中央値が 5.0 レジメン（範囲：2～14 レジメン）で，80.2%（85/106 例）の被験者に ASCT の前治療歴があった。GEN501 試験の Part 2 では前治療数の中央値が 4.0 レジメン（範囲：2～12 レジメン）で，73.8%（31/42 例）の被験者に ASCT の前治療歴があり，MMY2002 試験と概して同様であった（表 2.7.3-37）。

治験実施計画書で規定したとおり，MMY2002 試験の全例（106 例）に PI 及び IMiD の前治療歴があった。GEN501 試験では試験組入れ前に PI 又は IMiD の前治療歴を必須としなかったが，GEN501 試験の Part 2 の全例（42 例）に PI の前治療歴があり，2 例を除く全例（40 例）に IMiD の前治療歴があった。

併合データの対象集団全体で 3 例（MMY2002 試験：1 例，GEN501 試験の Part 2：2 例）を除く全例（145 例）にレナリドミドの前治療歴があった。MMY2002 試験の 63.2%（67/106 例）の被験者にポマリドミドの前治療歴がある一方で，GEN501 試験の Part 2 では 35.7%（15/42 例）と MMY2002 試験に比べ少なかった。サリドマイドの前治療歴は両試験で同程度であった。

表 2.7.3-37 多発性骨髄腫（MM）に対する前治療の概要
［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
Number of lines of prior therapy, n (%)			
≤ 3	19 (17.9%)	16 (38.1%)	35 (23.6%)
> 3	87 (82.1%)	26 (61.9%)	113 (76.4%)
Mean (SD)	5.6 (2.35)	4.9 (2.61)	5.4 (2.44)
Median	5.0	4.0	5.0
Range	(2; 14)	(2; 12)	(2; 14)
Prior PI	106 (100.0%)	42 (100.0%)	148 (100.0%)
Bortezomib	105 (99.1%)	42 (100.0%)	147 (99.3%)
Carfilzomib	53 (50.0%)	8 (19.0%)	61 (41.2%)
Prior IMiD	106 (100.0%)	40 (95.2%)	146 (98.6%)
Lenalidomide	105 (99.1%)	40 (95.2%)	145 (98.0%)
Pomalidomide	67 (63.2%)	15 (35.7%)	82 (55.4%)
Thalidomide	47 (44.3%)	19 (45.2%)	66 (44.6%)
Prior PI+IMiD	106 (100.0%)	40 (95.2%)	146 (98.6%)
Prior PI+IMiD+ALKY	106 (100.0%)	37 (88.1%)	143 (96.6%)
Prior BORT+LEN	104 (98.1%)	40 (95.2%)	144 (97.3%)
Prior CARF+POM	39 (36.8%)	6 (14.3%)	45 (30.4%)
Prior BORT+LEN+CARF	52 (49.1%)	8 (19.0%)	60 (40.5%)
Prior BORT+LEN+POM	67 (63.2%)	15 (35.7%)	82 (55.4%)
Prior BORT+LEN+CARF+POM	39 (36.8%)	6 (14.3%)	45 (30.4%)
Prior BORT+LEN+CARF+POM+THAL	18 (17.0%)	5 (11.9%)	23 (15.5%)
Prior steroids	106 (100.0%)	42 (100.0%)	148 (100.0%)
Prior chemotherapy	106 (100.0%)	37 (88.1%)	143 (96.6%)
Alkylating agents[a]	106 (100.0%)	39 (92.9%)	145 (98.0%)
Anthracyclines	55 (51.9%)	19 (45.2%)	74 (50.0%)
Prior ASCT	85 (80.2%)	31 (73.8%)	116 (78.4%)
Prior radiotherapy	37 (34.9%)	7 (16.7%)	44 (29.7%)

Keys: PI = proteasome inhibitor; IMiD = Immunomodulatory drug; ASCT = autologous stem cell transplant; BORT = bortezomib; LEN = lenalidomide; CARF = carfilzomib; POM = pomalidomide; THAL = thalidomide; ALKY = alkylating agents, including autologous stem cell transplant.
[a]Includes either alkylating agents or autologous stem cell transplant.
Note: PI includes bortezomib, carfilzomib, MLN9708, marizomib, and oprozomib; IMiD includes thalidomide, lenalidomide, and pomalidomide.
Percentages are calculated with the number of subjects in each group as denominator.
'+' indicates that subject may have received these agents in different treatment regimens.

参照元:[TSIPM01.rtf] [JNJ-54767414\Z_SCE\DBR_SCE_2014\RE_SCE_2014\tsipm01.sas] 30MAR2015, 16:39

5) 多発性骨髄腫（MM）に対する前治療の治療抵抗性の状況

MMY2002 試験では，試験開始前の直近の前治療に対して治療抵抗性を示した被験者が 97.2%（103/106 例）と多かった（表 2.7.3-38）。MMY2002 試験の 95.3%（101/106 例）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。GEN501 試験の Part 2 では直近の前治療に対して 76.2%（32/42 例）の被験者が，PI 及び IMiD の両剤に対して 64.3%（27/42 例）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，72.3%（107/148 例）の被験者がアルキル化剤を含む標準治療に，39.2%（58/148 例）がカルフィルゾミブを含む標準治療に，55.4%（82/148 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。

表 2.7.3-38 多発性骨髄腫（MM）に対する前治療に治療抵抗性の被験者
［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
Refractory to PI/IMiD			
Both PI and IMiD	101 (95.3%)	27 (64.3%)	128 (86.5%)
PI only	3 (2.8%)	3 (7.1%)	6 (4.1%)
IMiD only	1 (0.9%)	4 (9.5%)	5 (3.4%)
None	1 (0.9%)	8 (19.0%)	9 (6.1%)
Refractory to PI+IMiD+ALKY	79 (74.5%)	21 (50.0%)	100 (67.6%)
Refractory to last line of prior therapy	103 (97.2%)	32 (76.2%)	135 (91.2%)
Refractory to			
BORT	95 (89.6%)	30 (71.4%)	125 (84.5%)
CARF	51 (48.1%)	7 (16.7%)	58 (39.2%)
LEN	93 (87.7%)	31 (73.8%)	124 (83.8%)
POM	67 (63.2%)	15 (35.7%)	82 (55.4%)
THAL	29 (27.4%)	12 (28.6%)	41 (27.7%)
ALKY	82 (77.4%)	25 (59.5%)	107 (72.3%)
Refractory to			
BORT+LEN	87 (82.1%)	27 (64.3%)	114 (77.0%)
CARF+POM	39 (36.8%)	5 (11.9%)	44 (29.7%)
BORT+LEN+CARF	42 (39.6%)	7 (16.7%)	49 (33.1%)
BORT+LEN+POM	57 (53.8%)	13 (31.0%)	70 (47.3%)
BORT+LEN+CARF+POM	33 (31.1%)	5 (11.9%)	38 (25.7%)
BORT+LEN+CARF+POM+THAL	12 (11.3%)	3 (7.1%)	15 (10.1%)

Keys: PI = proteasome inhibitor; IMiD = Immunomodulatory drug; BORT= bortezomib; LEN = lenalidomide; CARF = carfilzomib; POM = pomalidomide; THAL = thalidomide; ALKY = alkylating agents, including autologous stem cell transplant.
Refractory to each medication refers to refractory to their most recent medication-containing line.
Note: PI includes bortezomib, carfilzomib, MLN9708, marizomib, and oprozomib; IMiD includes thalidomide, lenalidomide, and pomalidomide.
Percentages are calculated with the number of subjects in each group as denominator.
'+' indicates that subject may have received these agents in different treatment regimens.

参照元:[TSIPM02.rtf] [JNJ-54767414\Z_SCE\DBR_SCE_2014\RE_SCE_2014\tsipm02.sas] 30MAR2015, 16:38

6) 曝露状況

MMY2002 試験における本剤の投与期間の中央値は 2.825 カ月であった（表 2.7.3-39）。2015 年 1 月 9 日のクリニカルカットオフ時点での最長投与期間は 14.19 カ月で，本剤の投与は 30.2%（32/106 例）の被験者で 6 カ月以上，3.8%（4/106 例）の被験者で 12 カ月以上継続した。GEN501 試験の Part 2 における本剤の投与期間の中央値は 5.355 カ月で（最長投与期間：13.77 カ月），47.6%（20/42 例）の被験者で 6 カ月以上，7.1%（3/42 例）の被験者で 12 カ月以上継続投与されており，本剤の曝露量は MMY2002 試験と概して同様であった。併合データの対象集団の相対用量強度の中央値は目標の 100.00%であった。

表 2.7.3-39 本剤の曝露状況

［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
Duration of treatment (months)			
N	106	42	148
Mean (SD)	4.252 (3.3556)	5.509 (3.7173)	4.608 (3.4957)
Median	2.825	5.355	3.351
Range	(0.03; 14.19)	(0.03; 13.77)	(0.03; 14.19)
<1 month	14 (13.2%)	5 (11.9%)	19 (12.8%)
>=1 - <3 months	41 (38.7%)	9 (21.4%)	50 (33.8%)
>=3 - < 6 months	19 (17.9%)	8 (19.0%)	27 (18.2%)
>=6 - < 9 months	22 (20.8%)	13 (31.0%)	35 (23.6%)
>=9 - < 12 months	6 (5.7%)	4 (9.5%)	10 (6.8%)
>=12 months	4 (3.8%)	3 (7.1%)	7 (4.7%)
Total dose received (mg/kg)			
N	106	42	148
Mean (SD)	198.63 (97.009)	195.88 (102.989)	197.85 (98.396)
Median	176.01	208.23	178.60
Range	(1.9; 416.8)	(15.3; 379.5)	(1.9; 416.8)
Total number of Daratumumab infusions			
N	106	42	148
Mean (SD)	12.4 (6.06)	12.9 (6.57)	12.6 (6.18)
Median	11.0	13.5	12.0
Range	(1; 26)	(1; 24)	(1; 26)
Relative dose intensity (%)			
N	106	42	148
Mean (SD)	99.15 (8.669)	95.13 (9.943)	98.01 (9.195)
Median	100.02	98.32	100.00
Range	(11.7; 103.5)	(52.3; 102.3)	(11.7; 103.5)

Percentages are calculated with the number of subjects in each group as denominator.
A subject is considered as treated in a cycle if he/she received any nonzero dose of Daratumumab in that cycle.

参照元:[TSIEXP01.rtf] [JNJ-54767414\Z_SCE\DBR_SCE_2014\RE_SCE_2014\tsiexp01.sas] 09MAR2015, 17:16

(3) 有効性の結果の比較

1) 全奏効率（ORR）

MMY2002 試験での ORR（PR 以上）は 29.2%（31/106 例）であり，sCR が 3 例，VGPR が 10 例に認められた。GEN501 試験の Part 2 での ORR は 35.7%（15/42 例）で，MMY2002 試験の結果とほぼ同様であり，CR が 2 例，VGPR が 2 例に認められた。

併合データの対象集団では，ORR（PR 以上）は 31.1%（46/148 例）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（表 2.7.3-40）。

表 2.7.3-40 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 (%)	95% CI for %	n (%)	95% CI for %	n (%)	95% CI for %
Analysis set: all treated	106	-	42	-	148	-
Best response						
Stringent complete response (sCR)	3 (2.8%)	(0.6%, 8.0%)	0	-	3 (2.0%)	(0.4%, 5.8%)
Complete response (CR)	0	-	2 (4.8%)	(0.6%, 16.2%)	2 (1.4%)	(0.2%, 4.8%)
Very good partial response (VGPR)	10 (9.4%)	(4.6%, 16.7%)	2 (4.8%)	(0.6%, 16.2%)	12 (8.1%)	(4.3%, 13.7%)
Partial response (PR)	18 (17.0%)	(10.4%, 25.5%)	11 (26.2%)	(13.9%, 42.0%)	29 (19.6%)	(13.5%, 26.9%)
Minimal response (MR)	5 (4.7%)	(1.5%, 10.7%)	4 (9.5%)	(2.7%, 22.6%)	9 (6.1%)	(2.8%, 11.2%)
Stable disease (SD)	46 (43.4%)	(33.8%, 53.4%)	22 (52.4%)	(36.4%, 68.0%)	68 (45.9%)	(37.7%, 54.3%)
Progressive disease (PD)	18 (17.0%)	(10.4%, 25.5%)	0	-	18 (12.2%)	(7.4%, 18.5%)
Not evaluable (NE)	6 (5.7%)	(2.1%, 11.9%)	1 (2.4%)	(0.1%, 12.6%)	7 (4.7%)	(1.9%, 9.5%)
Overall response (sCR+CR+VGPR+PR)	31 (29.2%)	(20.8%, 38.9%)	15 (35.7%)	(21.6%, 52.0%)	46 (31.1%)	(23.7%, 39.2%)
Clinical benefit (Overall response + MR)	36 (34.0%)	(25.0%, 43.8%)	19 (45.2%)	(29.8%, 61.3%)	55 (37.2%)	(29.4%, 45.5%)
VGPR or better (sCR + CR + VGPR)	13 (12.3%)	(6.7%, 20.1%)	4 (9.5%)	(2.7%, 22.6%)	17 (11.5%)	(6.8%, 17.8%)
CR or better (sCR + CR)	3 (2.8%)	(0.6%, 8.0%)	2 (4.8%)	(0.6%, 16.2%)	5 (3.4%)	(1.1%, 7.7%)

Keys: CI = confidence interval.
Note: Percentages are calculated with the number of subjects in each group as denominator.
Note: Exact 95% confidence intervals are provided.

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

ベースラインの好中球数，血小板数，ヘモグロビン濃度及び CrCL について，GEN501 試験で規定したより厳しい除外基準を MMY2002 試験の被験者に適用した場合の最良総合効果を表 2.7.3-付録-37 に示す。

a) Stringent Complete Response（sCR）又は Complete Response（CR）と判定された被験者

MMY2002 試験では sCR が 3 例，GEN501 試験の Part 2 では CR が 2 例に認められた。sCR 及び CR と評価された被験者は 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らず，本

剤投与を継続していた。各被験者の年齢，性別，MM の初回診断日，本剤の初回投与日，前治療歴，ベースラインの疾患状況及び有効性の結果を表 2.7.3-付録-38～42 に示す。

2) 主な副次評価項目

a) 奏効到達期間

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（表 2.7.3-41）。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 試験の Part 2 で 0.92 カ月（範囲：0.5～3.2 カ月）であり，試験間でほぼ同様であった。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。最良効果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 試験の Part 2 で 1.84 カ月（範囲：0.5～9.0 カ月）であり，試験間でほぼ同様であった。

表 2.7.3-41 奏効到達期間

［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
Time to first response (months)			
N	31	15	46
Mean (SD)	1.67 (1.162)	1.33 (0.955)	1.56 (1.100)
Median	0.99	0.92	0.95
Range	(0.9; 5.6)	(0.5; 3.2)	(0.5; 5.6)
Time to best response (months)			
N	31	15	46
Mean (SD)	2.48 (1.875)	2.46 (2.800)	2.47 (2.187)
Median	1.87	1.84	1.87
Range	(0.9; 7.4)	(0.5; 9.0)	(0.5; 9.0)
Time to VGPR or better (months)			
N	13	4	17
Mean (SD)	2.49 (2.109)	0.49 (0.000)	2.02 (2.025)
Median	1.84	0.49	1.15
Range	(0.9; 7.4)	(0.5; 0.5)	(0.5; 7.4)

Keys: VGPR = very good partial response.

参照元:[TEFTTR01.rtf] [JNJ-54767414\Z_SCE\DBR_SCE_2014\RE_SCE_2014\tefttr01.sas] 30MAR2015, 16:38

b) 奏効持続期間

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 試験の Part 2 では未到達であった。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 2.7.3-42 及び図 2.7.3-9）。

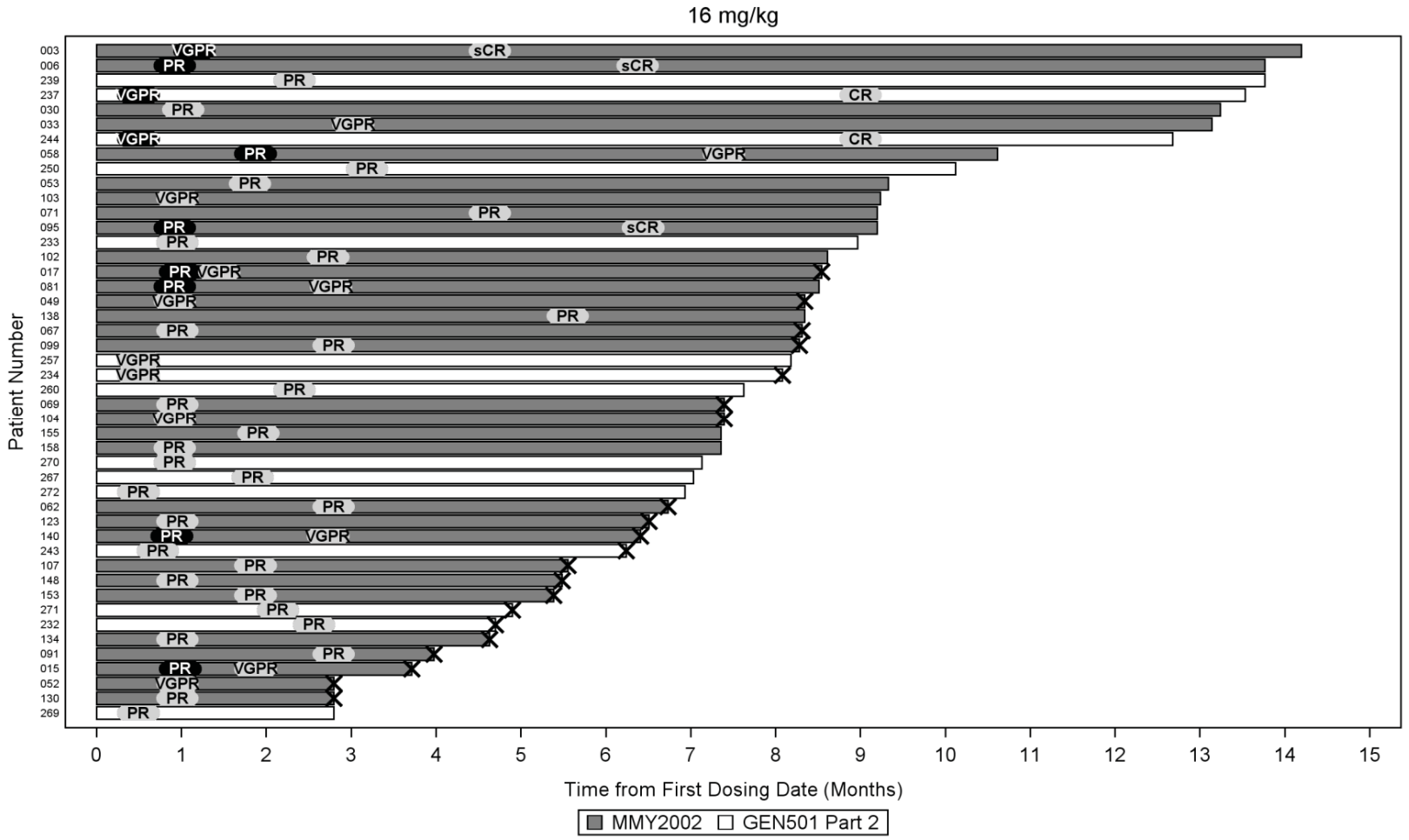
表 2.7.3-42 奏効持続期間

［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
Duration of response			
Number of events (%)	17 (54.8%)	4 (26.7%)	21 (45.7%)
Number of censored (%)	14 (45.2%)	11 (73.3%)	25 (54.3%)
Kaplan-Meier estimate (months)			
25% quantile (95% CI)	3.98 (1.87, 5.59)	7.62 (2.17, NE)	5.52 (2.79, 6.51)
Median (95% CI)	7.39 (5.52, NE)	NE (5.55, NE)	7.59 (5.59, NE)
75% quantile (95% CI)	NE (7.46, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
3-month duration of response rate % (95% CI)	87.1 (69.2, 95.0)	86.2 (55.0, 96.4)	86.9 (73.0, 93.9)
6-month duration of response rate % (95% CI)	59.2 (39.3, 74.5)	77.5 (44.8, 92.3)	65.0 (48.6, 77.3)
12-month duration of response rate % (95% CI)	37.8 (19.6, 55.9)	64.6 (28.4, 85.9)	45.5 (28.6, 60.9)

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

参照元:[TEFDOR01.rtf] [JNJ-54767414\Z_SCE\DBR_SCE_2014\RE_SCE_2014\tefdor01.sas] 09MAR2015, 17:14



Note: black oval indicates first response; gray oval indicates best response; X indicates disease progression

参照元:[GEFDOR01.rtf] [JNJ-54767414\Z_SCE\DBR_SCE_2014\RE_SCE_2014\gefdor01.sas] 09MAR2015, 17:12

図 2.7.3-9 奏効例ごとの奏効持続期間［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］

c) 無増悪生存期間（PFS）

PFS の中央値は，MMY2002 試験で 3.65 カ月，GEN501 試験の Part 2 で 5.55 カ月であった（表 2.7.3-43 及び図 2.7.3-10）。Kaplan-Meier 法によって推定した結果，6 カ月，12 カ月無増悪生存率は，併合データの対象集団でそれぞれ 40.0%，21.8%であった。

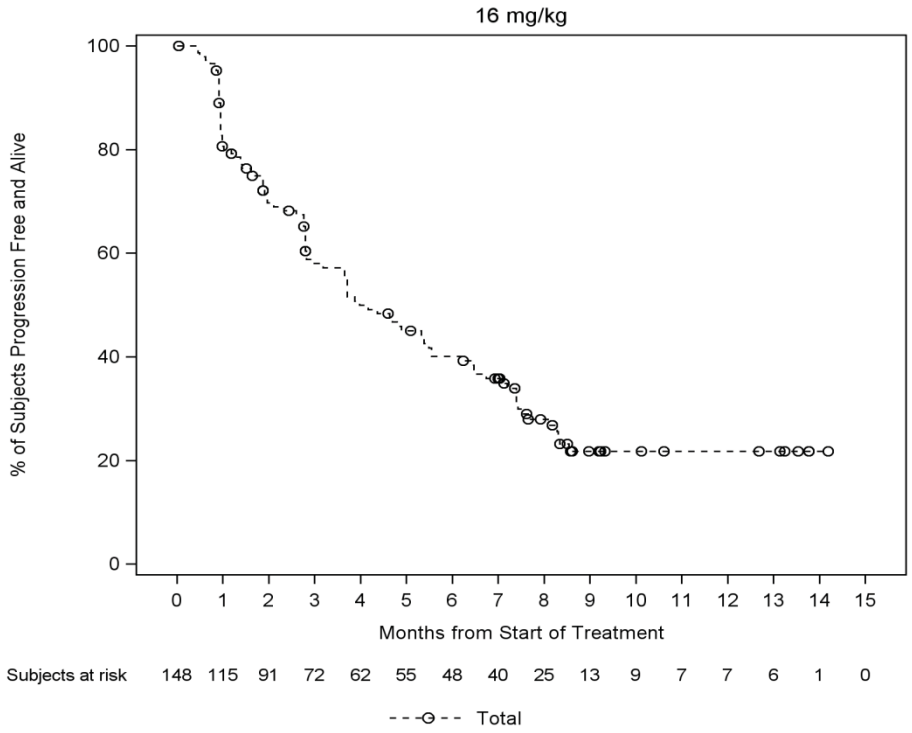
表 2.7.3-43 無増悪生存期間（PFS）

［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
Progression-free survival			
Number of events (%)	75 (70.8%)	23 (54.8%)	98 (66.2%)
Number of censored (%)	31 (29.2%)	19 (45.2%)	50 (33.8%)
Kaplan-Meier estimate (months)			
25% quantile (95% CI)	1.61 (0.95, 1.97)	3.65 (0.95, 4.80)	1.64 (0.99, 2.60)
Median (95% CI)	3.65 (2.76, 4.63)	5.55 (4.17, 8.08)	3.98 (2.96, 5.55)
75% quantile (95% CI)	7.66 (6.47, NE)	NE (7.20, NE)	8.31 (7.39, NE)
3-month progression free survival rate % (95% CI)	50.2 (39.8, 59.6)	78.3 (62.4, 88.1)	58.0 (49.2, 65.8)
6-month progression free survival rate % (95% CI)	36.7 (27.0, 46.4)	48.5 (31.4, 63.6)	40.0 (31.5, 48.4)
12-month progression free survival rate % (95% CI)	18.3 (10.7, 27.5)	32.8 (16.9, 49.8)	21.8 (14.4, 30.1)

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

参照元:[TEFPFS01.rtf] [JNJ-54767414\Z_SCE\DBR_SCE_2014\RE_SCE_2014\tefpfs01.sas] 09MAR2015, 17:14



参照元:[GEFPFS01.rtf] [JNJ-54767414\Z_SCE\DBR_SCE_2014\RE_SCE_2014\gefpfs01.sas] 09MAR2015, 17:13

図 2.7.3-10 無増悪生存期間（PFS）の Kaplan-Meier 曲線

［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) 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までに疾患進行に至った被験者の割合は MMY2002 試験で 68.9%（73/106 例），GEN501 試験の Part 2 で 52.4%（22/42 例）であった。TTP の中央値は MMY2002 試験で 3.71 カ月，GEN501 試験の Part 2 で 5.55 カ月であり，試験間で大きな差異はなかった（表 2.7.3-44 及び図 2.7.3-11）。

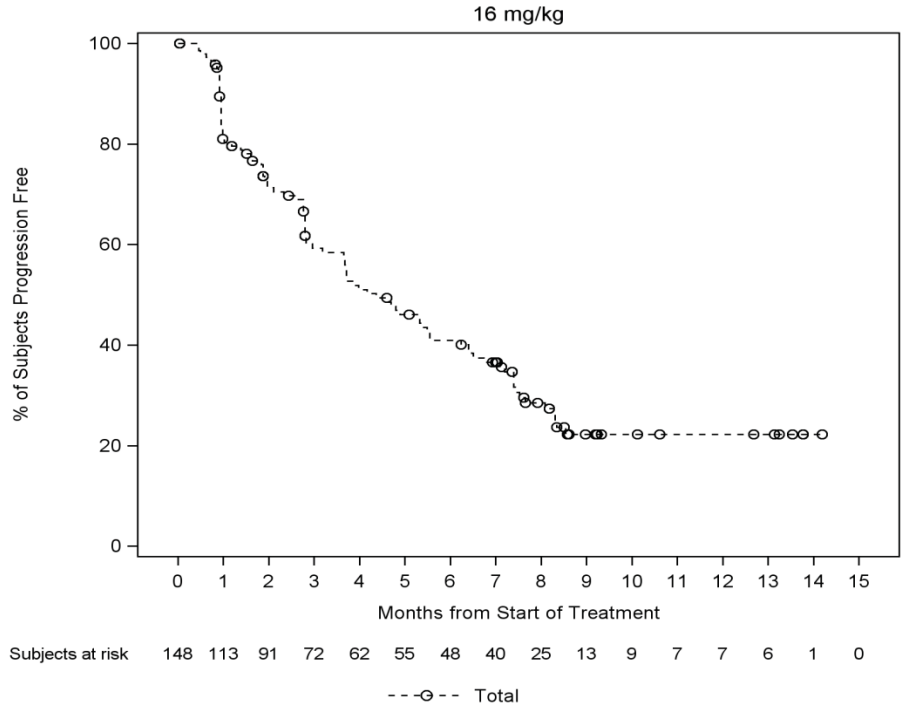
表 2.7.3-44 無増悪期間（TTP）

［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
Time to disease progression			
Number of events (%)	73 (68.9%)	22 (52.4%)	95 (64.2%)
Number of censored (%)	33 (31.1%)	20 (47.6%)	53 (35.8%)
Kaplan-Meier estimate (months)			
25% quantile (95% CI)	1.84 (0.95, 2.33)	3.65 (0.95, 4.90)	1.87 (0.99, 2.76)
Median (95% CI)	3.71 (2.79, 5.39)	5.55 (4.70, NE)	4.37 (3.19, 5.55)
75% quantile (95% CI)	7.66 (6.51, NE)	NE (7.20, NE)	8.31 (7.39, NE)
3-month disease progression free rate % (95% CI)	51.2 (40.7, 60.7)	80.4 (64.6, 89.7)	59.3 (50.4, 67.1)
6-month disease progression free rate % (95% CI)	37.4 (27.6, 47.2)	49.8 (32.3, 65.0)	40.9 (32.3, 49.4)
12-month disease progression free rate % (95% CI)	18.7 (11.0, 28.0)	33.7 (17.3, 50.9)	22.3 (14.8, 30.7)

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

参照元:[TEFTTP01.rtf] [JNJ-54767414\Z_SCE\DBR_SCE_2014\RE_SCE_2014\tefttp01.sas] 09MAR2015, 17:16



参照元:[GEFTTP01.rtf] [JNJ-54767414\Z_SCE\DBR_SCE_2014\RE_SCE_2014\gefttp01.sas] 09MAR2015, 17:14

図 2.7.3-11 無増悪期間（TTP）の Kaplan-Meier 曲線

［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］

e) 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）の解析結果を以下に示す。

① 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）

併合データの対象集団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（表 2.7.3-付録-43），併合データ，各試験のいずれの対象集団も OS の中央値は未到達であった。

MMY2002 試験の 6 カ月生存率は 82.8%，12 カ月生存率は 64.8%と推定され，GEN501 試験の Part 2 の 6 カ月生存率及び 12 カ月生存率とほぼ同様であった（表 2.7.3-45 及び図 2.7.3-12）。

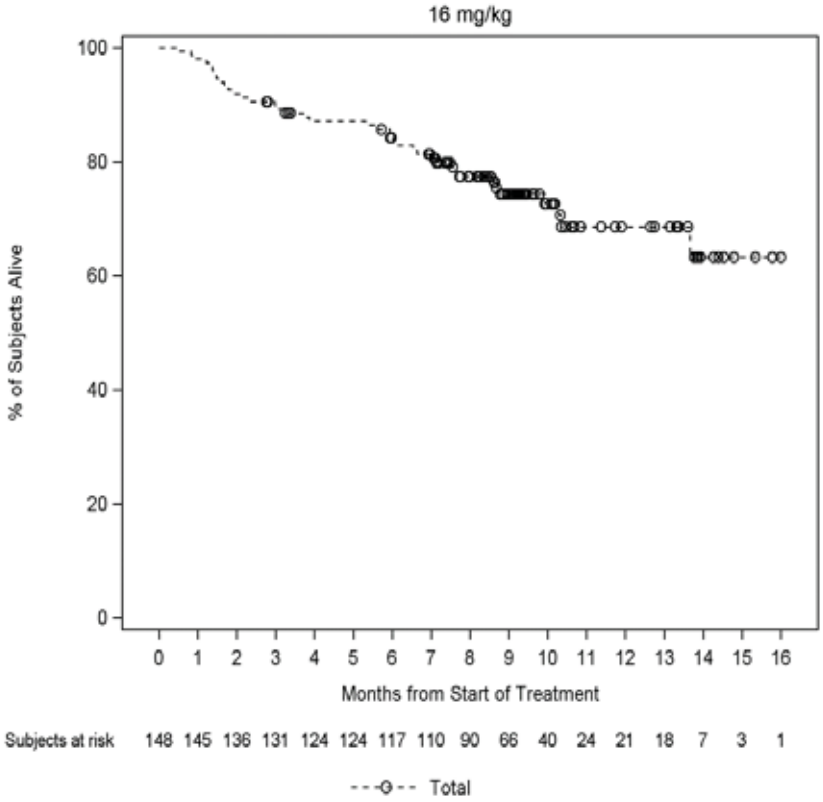
併合データの対象集団の奏効例 46 例のうち 44 例が生存していた（【CTD 5.3.5.2.1-1】MMY2002/CSR/Sec 5.4.6，MMY2002/CSR/errata）。

表 2.7.3-45 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)

Keys: CI = confidence interval; NE = not evaluable.
Percentages are calculated with the number of subjects in each group as denominator.
a: MMY2002 CSR_TEFOS01，MMY2002 CSR errata

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



参照元:[GEFOS01.rtf] [JNJ-54767414\Z_SCE\DBR_SCE_2014\RE_SCE_2014\gefos01.sas] 09MAR2015, 17:12

図 2.7.3-12 全生存期間（OS）の Kaplan-Meier 曲線；
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］

② 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）

【CTD 5.3.5.3.3】

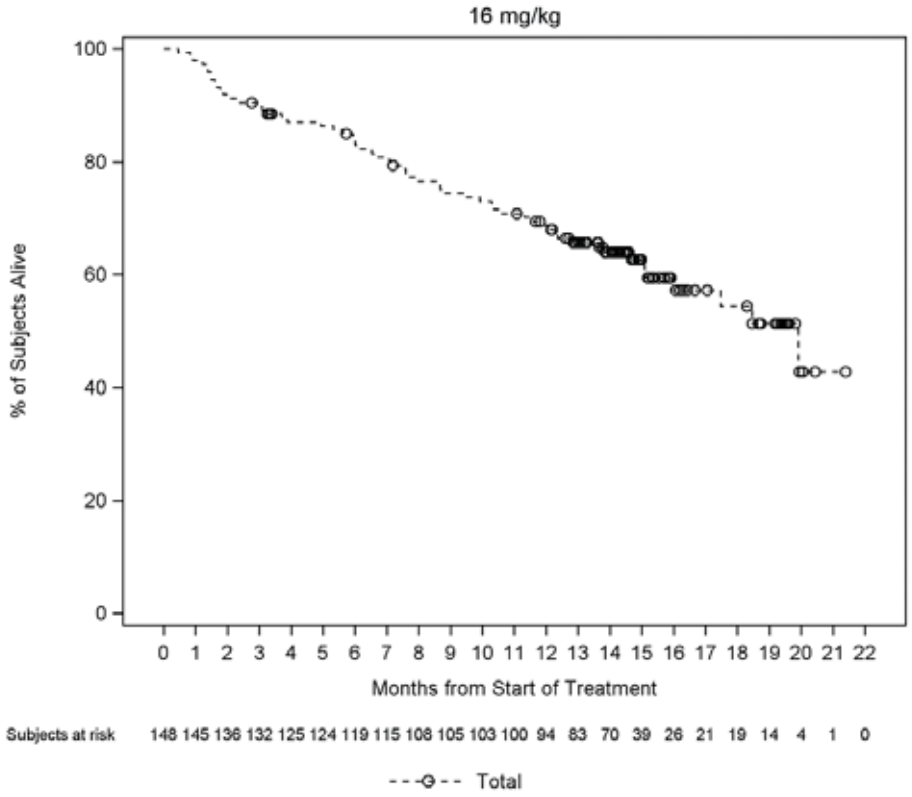
併合データの対象集団では，観察期間の中央値は 14.8 カ月，OS の中央値は 19.91 カ月（95%CI：15.11 カ月～NE）であった（【CTD 5.3.5.3.3】2015 年 6 月 30 日クリニカルカットオフ時の安全性更新情報/Sec 6）。Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3-13 に示す。MMY2002 試験では，観察期間の中央値は 14.69 カ月（範囲：0.5～20.0 カ月），OS の中央値は 17.48 カ月（95%CI：13.67 カ月～NE）であった。GEN501 試験の Part 2 では，観察期間の中央値は 15.21 カ月（範囲：1.2～21.4 カ月），OS の中央値は未到達であった（95%CI：19.91 カ月～NE）（表 2.7.3-46）。

表 2.7.3-46 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.

参照元:[TEFOS01M.rtf] [JNJ-54767414\Z_SCE\DBR_BLA_2015_4MSU\RE_BLA_2015_4MSU\tefos01m.sas] 11AUG2015, 11:13



参照元:[GEFOS01M.rtf] [JNJ-54767414\Z_SCE\DBR_BLA_2015_4MSU\RE_BLA_2015_4MSU\gefos01m.sas] 11AUG2015, 11:13

図 2.7.3-13 全生存期間（OS）の Kaplan-Meier 曲線；
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］

③ 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）[9)]

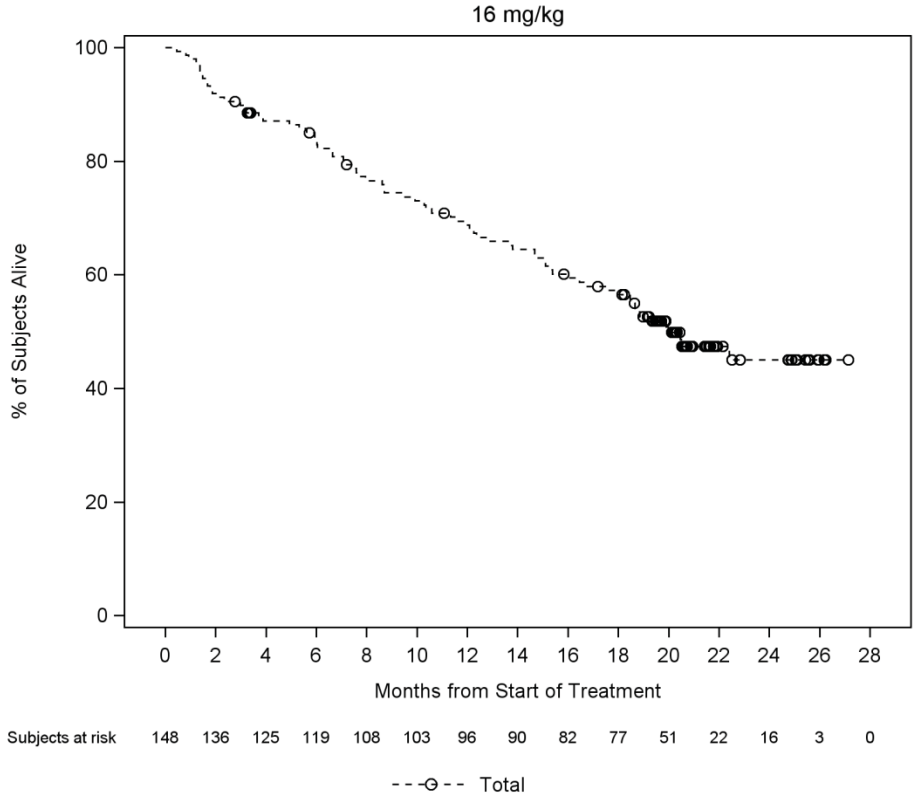
併合データの対象集団では，観察期間の中央値は 20.7 カ月（範囲：0.5～27.1 カ月），OS の中央値は 20.07 カ月（95%CI：16.62 カ月～NE）であった（表 2.7.3-47）。Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3-14 に示す。

表 2.7.3-47 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.

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



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

図 2.7.3-14 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］

④ 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）

【CTD 5.3.5.3.6】

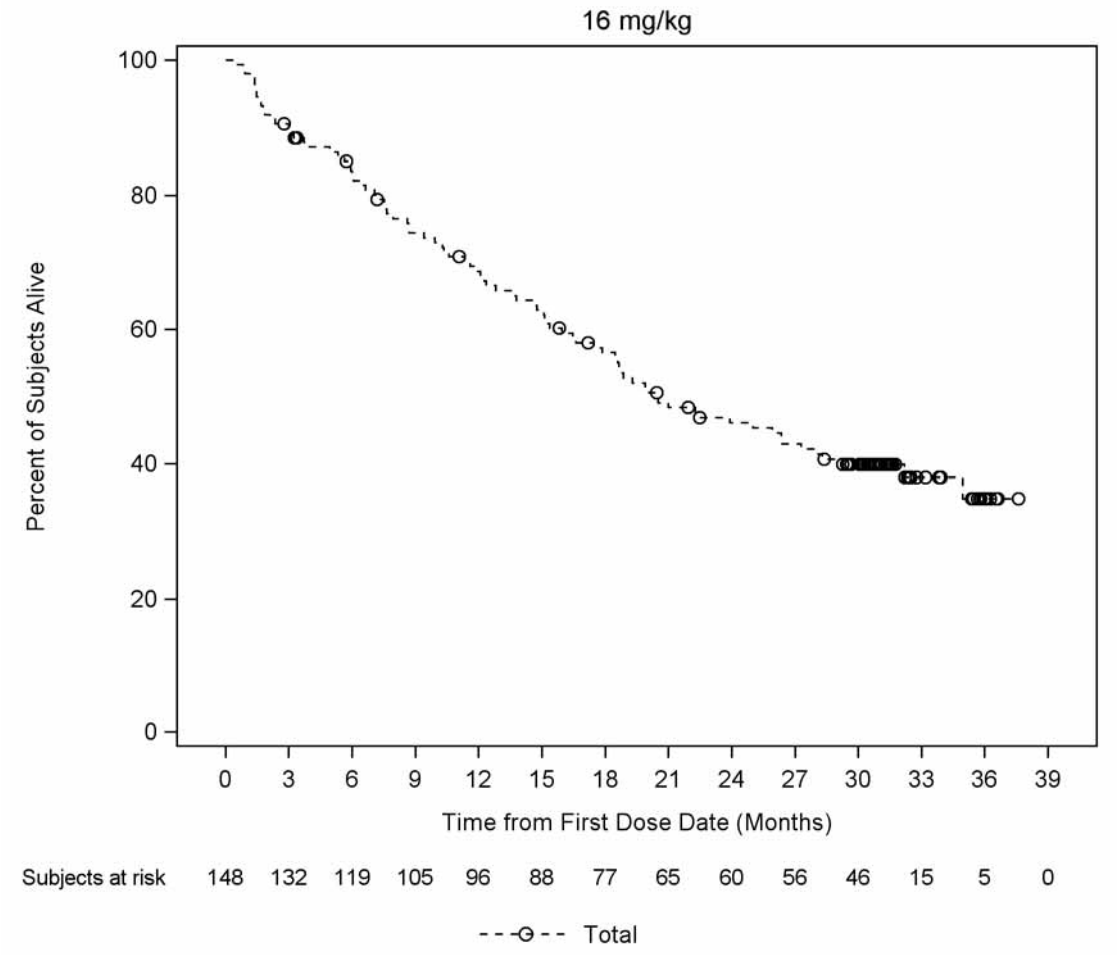
併合データの対象集団では，観察期間の中央値は 31.31 カ月（範囲：0.5～37.6 カ月）（【CTD 5.3.5.3.6】TSIFUP01），OS の中央値は 20.47 カ月（95%CI：16.62～28.06 カ月）であった（表 2.7.3-48）。Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3-15 に示す。

表 2.7.3-48 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.

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

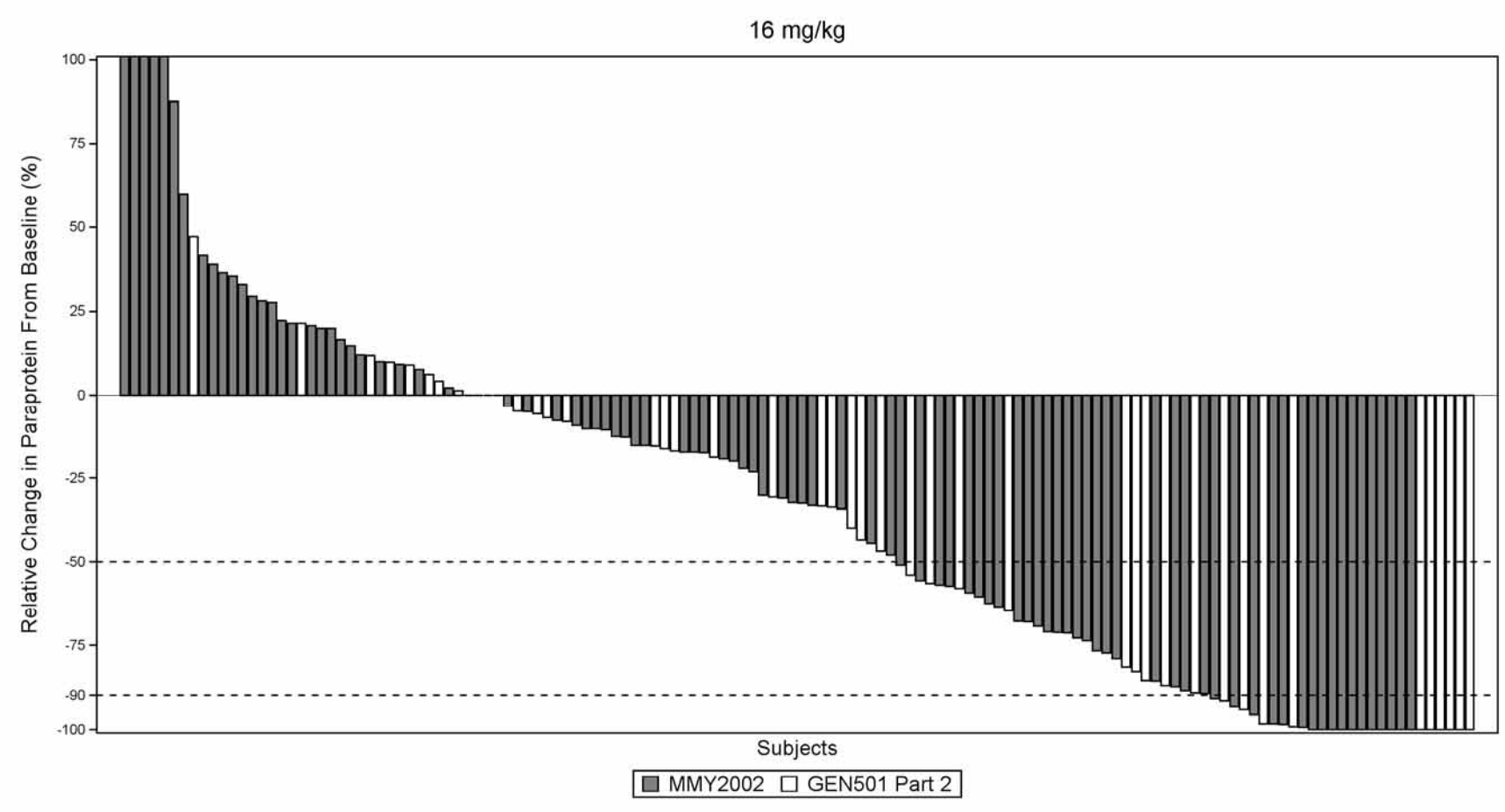


参照元:[GEFOS01A.RTF] [JNJ-54767414\Z_SCE\DBR_CSR_ADDENDUM\RE_CSR_ADDENDUM\PROD\GEFOS01A.SAS] 22MAR2017, 14:50

図 2.7.3-15 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］

f) M 蛋白の変化

併合データの対象集団での血清／尿中 M 蛋白又は FLC のベースラインからの最大変化率（ベースライン時に測定された蛋白の種類に基づく）を図 2.7.3-16 に示す。MMY2002 試験及び GEN501 試験の Part 2 で本剤 16 mg/kg が投与された 138 例の M 蛋白の減少率は 59 例で 50%を上回り，27 例で 90%を上回った。



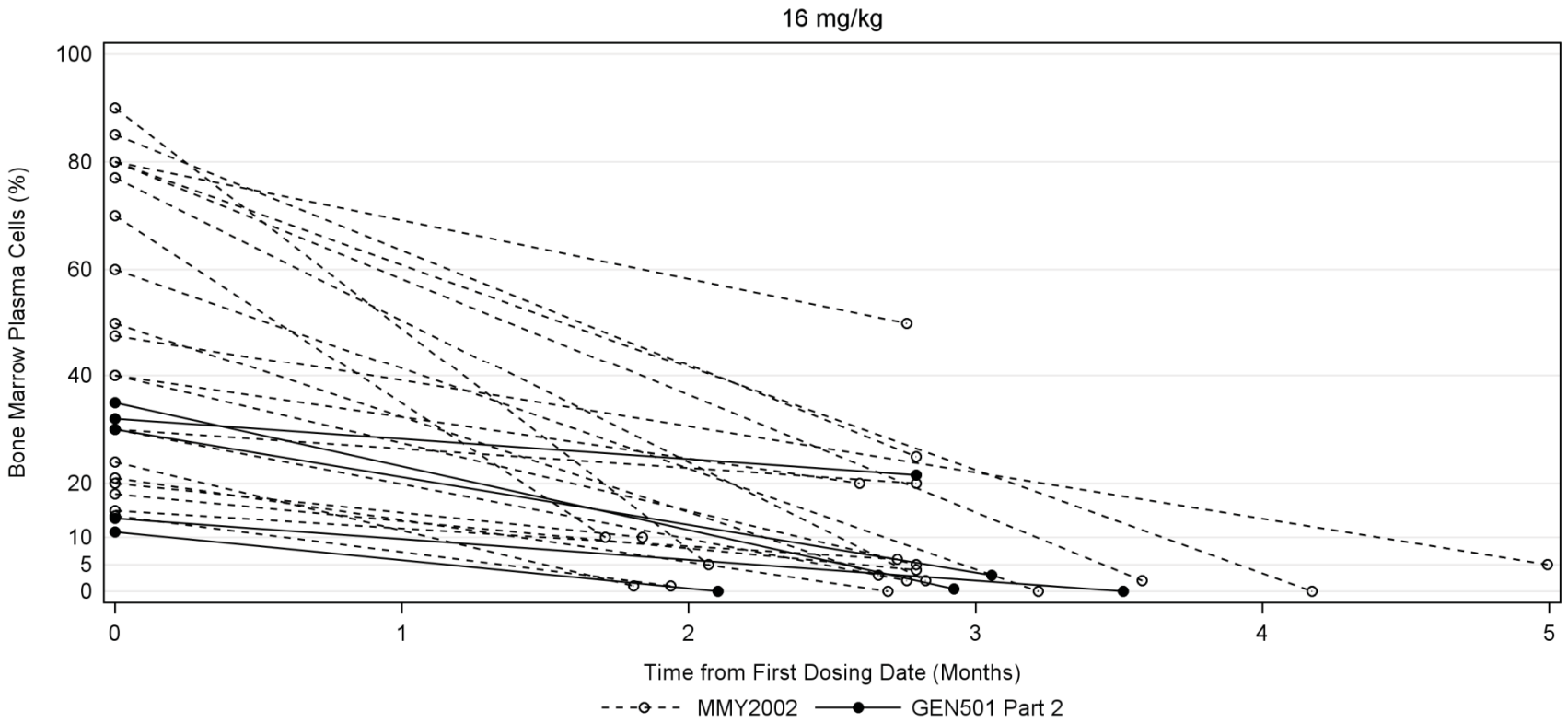
Note: subjects with relative change of greater than 100% are truncated at 100% in the figure.

参照元:[GEFRSP01.rtf] [JNJ-54767414\Z_SCE\DBR_SCE_2014\RE_SCE_2014\gefrsp01.sas] 09MAR2015, 17:13

図 2.7.3-16 M 蛋白のベースラインからの最大変化率［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］

g) 骨髄中の形質細胞浸潤の変化

奏効例のうち，ベースライン時及びベースライン後の初回評価時の 2 時点で骨髄中形質細胞が測定された被験者（37/46 例）の形質細胞の割合を表 2.7.3-付録-44 に，そのうちベースラインの骨髄中形質細胞の割合が 10%を超えていた被験者（25 例）での骨髄中形質細胞の割合の変化を図 2.7.3-17 に示す。ベースラインの骨髄中形質細胞の割合が 30%を超えていた 14 例のうち 6 例（42.9%）は 5%未満に正常化し，4 例（28.6%）は 5%以上 10%以下に改善した。



Note: This graph only includes two measurements per subject. A subject is included if both baseline and post-baseline values are available.
Note: Only subjects with baseline value more than 10% are included.
Note: For MMY2002, for baseline, the maximum value from either biopsy or aspirate is selected.
Note: For MMY2002, for post-baseline, the first value with same source material (biopsy or aspirate) as baseline is selected. If no value with same source material as baseline is available in post-baseline, the first value with different source material as baseline is selected. If baseline values are the same from biopsy and aspirate, the first post-baseline value from biopsy is selected.

参照元:[GEFPC01.rtf] [JNJ-54767414\Z_SCE\DBR_SCE_2014\RE_SCE_2014\gefpc01.sas] 09MAR2015, 17:13

図 2.7.3-17 ベースライン時及びベースライン後の初回評価時の骨髄中形質細胞の割合

［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］

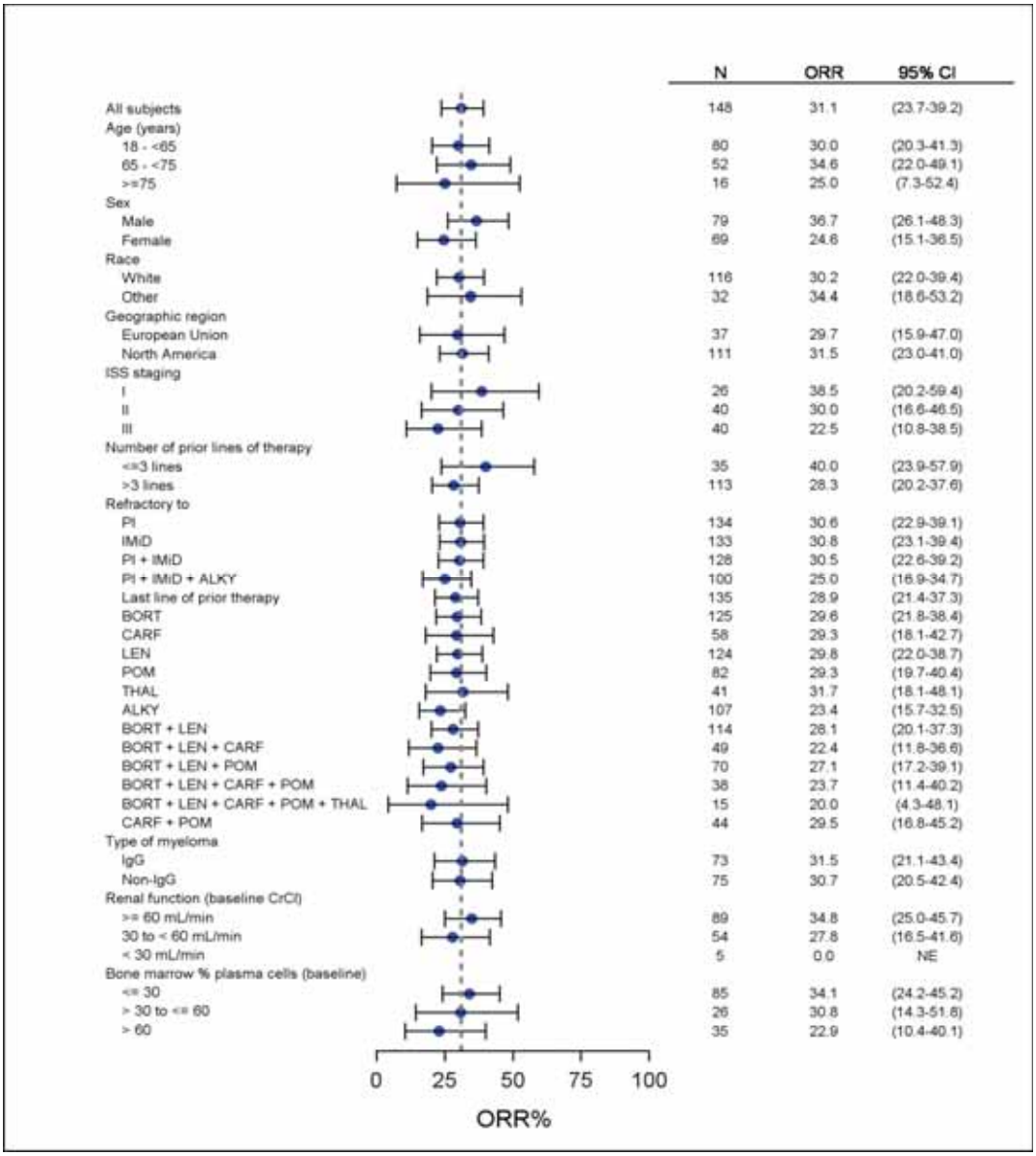
2.7.3.3.2.2 部分集団における結果の比較

全般的に ORR（PR 以上）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（図 2.7.3-18）。

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。ポマリドミドに対して治療抵抗性を示した 82 例の ORR は 29.3%であった。同様に，カルフィルゾミブに対して治療抵抗性を示した 58 例の ORR は 29.3%であった（図 2.7.3-18）。

MMY2002 試験の Forest plot を図 2.7.3-付録-5 に示す。

全般的に，事前に規定した部分集団を通して，PFS は一貫していた（表 2.7.3-付録-45）。



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.

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

図 2.7.3-18 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］

(1) ポマリドミド治療抵抗性の被験者

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被験者（82/148 例）の部分集団解析結果では，ORR（PR 以上）は 29.3%（24/82 例），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概して同様であった（表 2.7.3-49）。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被験者のうち 1 例に本剤投与後 sCR が認められた。MMY2002 試験及び GEN501 試験の Part 2 では OS の中央値はいずれも未到達であり，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被験者の OS の中央値は推定できなかった。

表 2.7.3-49 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.
参照元:[TEFPOM01.rtf] [JNJ-54767414\Z_SCE\DBR_SCE_2014\RE_SCE_2014\tefpom01.sas] 09MAR2015, 17:15

(2) カルフィルゾミブ治療抵抗性の被験者

カルフィルゾミブを含む標準治療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（PR 以上）は 29.3%（17/58 例），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概して同様であった（表 2.7.3-50）。MMY2002 試験及び GEN501 試験の Part 2 では OS の中央値はいずれも未到達であり，カルフィルゾミブを含む標準治療に対して治療抵抗性を示した被験者の OS の中央値は推定できなかった。

表 2.7.3-50 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.
参照元:[TEFCARF01.rtf] [JNJ-54767414\Z_SCE\DBR_SCE_2014\RE_SCE_2014\tefcarf01.sas] 27APR2015, 09:36

2.7.3.3.2.3 海外で実施された MMY2002 試験及び GEN501 試験 Part 2 の併合データと国内で実施された MMY1002 試験結果の比較

MMY1002 試験では再発又は難治性の MM の日本人患者を対象に，海外で実施した臨床試験（MMY2002 試験及び GEN501 試験）で用いた本剤の用量（8 mg/kg 及び 16 mg/kg）を検討した。MMY2002 試験，GEN501 試験の Part 2 及び MMY1002 試験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り（MMY2002 試験：106 例，GEN501 試験の Part 2：42 例，MMY1002 試験：5 例），いずれの試験も IMWG の治療効果判定規準に従い治療効果及び PD を評価した。以上から，MMY1002 試験の 16 mg/kg 群（5 例）の結果を MMY2002 試験及び GEN501 試験の Part 2 の 16 mg/kg の併合データ（合計 148 例）と比較した。なお，MMY2002 試験及び GEN501 試験の Part 2 の 16 mg/kg の併合データは 2015 年 1 月 9 日のクリニカルカットオフ時点のデータを使用した。

(1) 試験対象集団及び曝露状況

1) 被験者の内訳

本剤 16 mg/kg が 1 回以上投与された被験者は MMY1002 試験で 5 例（表 2.7.3-51），併合データの対象集団で 148 例であった（表 2.7.3-34）。データカットオフ日までに MMY1002 試験では全例（5 例）で，併合データの対象集団では 79.7%（118/148 例）の被験者で本剤投与が中止された。本剤の投与中止理由が疾患進行であった被験者の割合は MMY1002 試験で 60.0%（3/5 例），併合データの対象集団で 70.9%（105/148 例）であった。

表 2.7.3-51 被験者の内訳［MMY1002 試験，試験に組み入れられた被験者］

	Daratumumab		
	8 mg/kg	16 mg/kg	All groups
Number of subjects			
Screened			13
Treated	4 (100.0%)	5 (100.0%)	9 (100.0%)
Ongoing at the date of cutoff	0	0	0
Discontinuation for study drug	4 (100.0%)	5 (100.0%)	9 (100.0%)
NON-COMPLIANCE WITH STUDY DRUG	0	1 (20.0%)	1 (11.1%)
PROGRESSIVE DISEASE	4 (100.0%)	3 (60.0%)	7 (77.8%)
PROTOCOL VIOLATION	0	1 (20.0%)	1 (11.1%)

Cutoff date: 25SEP2015

参照元:MMY1002 CSR_[TSIDS01.rtf] [JNJ-54767414\54767414MMY1002\DBR_CSR\RE_CSR\tsids01.sas] 18FEB2016, 15:22

2) 人口統計学的特性

年齢の中央値は MMY1002 試験で 61.0 歳（表 2.7.3-52），併合データの対象集団で 64.0 歳であった（表 2.7.3-35）。性別では女性が MMY1002 試験で 60.0%（3/5 例），併合データの対象集団で 46.6%（69/148 例）であった。MMY1002 試験はすべてアジア人であり，併合データの対象集団では白人が 78.4%（116/148 例）を占めた。

表 2.7.3-52 人口統計学的特性［MMY1002 試験，全投与解析対象集団］

	Daratumumab		
	8 mg/kg	16 mg/kg	All groups
Analysis set: All Treated Analysis Population	4	5	9
Sex			
N	4	5	9
Male	2 (50.0%)	2 (40.0%)	4 (44.4%)
Female	2 (50.0%)	3 (60.0%)	5 (55.6%)
Race			
N	4	5	9
White	0	0	0
Black or African American	0	0	0
Asian	4 (100.0%)	5 (100.0%)	9 (100.0%)
American Indian or Alaska Native	0	0	0
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0
Not Reported	0	0	0
Unknown	0	0	0
Multiple	0	0	0
Other	0	0	0
Age (years)			
N	4	5	9
Mean (SD)	67.3 (3.95)	60.8 (9.18)	63.7 (7.71)
Median	66.0	61.0	65.0
Range	(64; 73)	(47; 72)	(47; 73)
< 65	1 (25.0%)	3 (60.0%)	4 (44.4%)
>= 65	3 (75.0%)	2 (40.0%)	5 (55.6%)
Screening Weight (kg)			
N	4	5	9
Mean (SD)	54.30 (4.681)	59.10 (9.974)	56.97 (8.023)
Median	54.65	59.60	58.20
Range	(48.4; 59.5)	(43.9; 71.6)	(43.9; 71.6)
Screening Height (cm)			
N	4	5	9
Mean (SD)	160.35 (2.575)	159.20 (8.635)	159.71 (6.335)
Median	160.15	162.70	162.20
Range	(157.5; 163.6)	(143.8; 164.0)	(143.8; 164.0)
Screening BSA (m^2)			
N	4	5	9
Mean (SD)	1.556 (0.0717)	1.604 (0.1724)	1.583 (0.1320)
Median	1.553	1.647	1.617
Range	(1.48; 1.64)	(1.31; 1.77)	(1.31; 1.77)

参照元:MMY1002 CSR_[TSIDEM01.rtf] [JNJ-54767414\54767414MMY1002\DBR_CSR\RE_CSR\tsidem01.sas] 18FEB2016, 15:23

3) ベースラインの疾患特性

ECOG の PS スコアは MMY1002 試験では全例（5 例）が，併合データの対象集団では 93.2%（138/148 例）の被験者が 0 又は 1 であった。MMY1002 試験の骨髄腫の種類は IgG 型が 40.0%（2/5 例），IgA 型が 20.0%（1/5 例），FLC 型が 40.0%（2/5 例）であった（表 2.7.3-53）。ほとんどの被験者（80.0%，4/5 例）の ISS の病期は I 又は II 期であった。初回診断からの期間の中央値は 69.91 カ月（5.83 年）であった。併合データの対象集団では，IgG 型が 49.3%（73/148 例），IgA 型が 17.6%（26/148 例），FLC 型が 26.4%（39/148 例）で，初回診断からの期間の中央値は 5.12 年であった（表 2.7.3-36）。また，MMY2002 試験の ISS の病期は I 又は II 期が 62.3%（66/106 例）であった（GEN501 試験では収集せず）。

表 2.7.3-53 ベースラインの疾患特性［MMY1002 試験，全投与解析対象集団］

	Daratumumab		
	8 mg/kg	16 mg/kg	All groups
Analysis set: All Treated Analysis Population	4	5	9
ECOG			
N	4	5	9
0	3 (75.0%)	4 (80.0%)	7 (77.8%)
1	1 (25.0%)	1 (20.0%)	2 (22.2%)
2	0	0	0
3	0	0	0
4	0	0	0
5	0	0	0
Stage for MM			
N	4	5	9
I	2 (50.0%)	2 (40.0%)	4 (44.4%)
II	2 (50.0%)	2 (40.0%)	4 (44.4%)
III	0	1 (20.0%)	1 (11.1%)
Involved types of myeloma			
N	4	5	9
IgG	3 (75.0%)	2 (40.0%)	5 (55.6%)
IgA	0	1 (20.0%)	1 (11.1%)
IgM	0	0	0
IgD	0	0	0
IgE	0	0	0
Light Chain, Free (only)	1 (25.0%)	2 (40.0%)	3 (33.3%)
Kappa	1 (25.0%)	1 (20.0%)	2 (22.2%)
Lambda	0	1 (20.0%)	1 (11.1%)
Serum calcium (corrected; mg/dL)			
N	4	5	9
<11.5	4 (100.0%)	5 (100.0%)	9 (100.0%)
≥11.5	0	0	0
Serum creatinine (mg/dL)			
N	4	5	9
<2	4 (100.0%)	5 (100.0%)	9 (100.0%)
≥2	0	0	0
Hemoglobin (g/dL)			
N	4	5	9
<10	0	1 (20.0%)	1 (11.1%)
≥10	4 (100.0%)	4 (80.0%)	8 (88.9%)
Presence of Lytic Bone Lesions			
N	4	5	9
Present	4 (100.0%)	5 (100.0%)	9 (100.0%)
Not present	0	0	0
Presence of Osteopenia			
N	4	5	9
Present	0	5 (100.0%)	5 (55.6%)
Not present	4 (100.0%)	0	4 (44.4%)
Presence of Lytic Bone Lesions or Osteopenia			
N	4	5	9
Present	4 (100.0%)	5 (100.0%)	9 (100.0%)
Not present	0	0	0
Bone marrow cytogenetic			
N	4	5	9
t(4;14)(p16;q32)	2 (50.0%)	1 (20.0%)	3 (33.3%)
t(14;16)(q32;q23)	0	0	0
del(17p13)	0	2 (40.0%)	2 (22.2%)
Normal	2 (50.0%)	2 (40.0%)	4 (44.4%)
Time since initial diagnosis (months)			
N	4	5	9
Mean (SD)	37.79 (36.511)	77.98 (35.077)	60.12 (39.545)
Median	27.84	69.91	62.85
Range	(7.5; 88.0)	(47.8; 138.5)	(7.5; 138.5)
Time since last progression or relapse (months)			
N	3	5	8
Mean (SD)	0.78 (0.083)	2.06 (1.595)	1.58 (1.376)
Median	0.79	1.84	0.94
Range	(0.7; 0.9)	(0.2; 4.1)	(0.2; 4.1)

表 2.7.3-53 ベースラインの疾患特性［MMY1002 試験，全投与解析対象集団］（続き）

	Daratumumab		
	8 mg/kg	16 mg/kg	All groups
Screening IgG (g/L)			
N	4	5	9
Mean (SD)	32.490 (21.8117)	16.712 (21.2067)	23.724 (21.7353)
Median	36.845	3.790	23.380
Range	(3.51; 52.76)	(1.52; 51.17)	(1.52; 52.76)
Screening IgA (g/L)			
N	4	5	9
Mean (SD)	0.225 (0.2484)	3.882 (8.4459)	2.257 (6.2773)
Median	0.130	0.090	0.090
Range	(0.05; 0.59)	(0.05; 18.99)	(0.05; 18.99)

参照元:MMY1002 CSR_[TSIDEM02.rtf] [JNJ-54767414\54767414MMY1002\DBR_CSR\RE_CSR\tsidem02.sas] 07MAR2016, 10:34

4) 多発性骨髄腫（MM）に対する前治療

MMY1002 試験では前治療での薬剤数の範囲は 5～11 であった（表 2.7.3-付録-46）。80.0%（4/5 例）の被験者に PI の前治療歴があり，その全例（80.0%，4/5 例）にボルテゾミブ，40.0%（2/5 例）にカルフィルゾミブの前治療歴があった。全例（5 例）に IMiD の前治療歴があり，その全例にレナリドミドの前治療歴があった（ポマリドミドの前治療歴を有する被験者はいなかった）（表 2.7.3-付録-47）。併合データの対象集団では前治療数の中央値は 5.0 レジメン（範囲：2～14 レジメン）であった。全例（148 例）に PI の前治療歴があり，ほぼ全例（147 例）にボルテゾミブの前治療歴があった。一方，カルフィルゾミブは MMY2002 試験で 50.0%（53/106 例），GEN501 試験の Part 2 で 19.0%（8/42 例）の被験者に前治療歴があった。2 例を除く全例（146 例）に IMiD の前治療歴があった。いずれの試験も 95%を超える被験者にレナリドミドの前治療歴があった。一方，ポマリドミドは MMY2002 試験で 63.2%（67/106 例），GEN501 試験の Part 2 で 35.7%（15/42 例）の被験者に前治療歴があった（表 2.7.3-37）。

5) 曝露状況

MMY1002 試験での本剤の投与期間の中央値は 2.37 カ月，最長投与期間は 9.5 カ月，総投与量の中央値は 122.68 mg/kg であった。（表 2.7.3-付録-48，49）。併合データの対象集団での本剤の投与期間の中央値は 3.351 カ月，最長投与期間は 14.19 カ月，総投与量の中央値は 178.60 mg/kg であった（表 2.7.3-39）。本剤の相対用量強度の中央値は併合データでは 100.00%であったが（表 2.7.3-39），MMY1002 試験では 96.78%であり，治験実施計画書からの逸脱例である 1 例が 95%以下であった（表 2.7.3-付録-49）。

(2) 有効性の結果

1) 主な有効性評価項目

a) 全奏効率（ORR）

MMY1002 試験の 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（表 2.7.3-付録-50）。併合データの対象集団では，ORR（PR 以上）は 31.1%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（表 2.7.3-40）。

b) 奏効到達期間

初回奏効到達期間の中央値は，MMY1002 試験で 1.84 カ月（範囲：1.2～1.9 カ月）（表 2.7.3-付録-51），併合データの対象集団で 0.95 カ月（範囲：0.5～5.6 カ月）（表 2.7.3-41）であった。最良効果到達期間の中央値は，MMY1002 試験で 1.84 カ月（範囲：1.2～1.9 カ月），併合データの対象集団で 1.87 カ月（範囲：0.5～9.0 カ月）であった。

2) その他の有効性評価項目

a) 無増悪生存期間（PFS）

観察期間の中央値は MMY1002 試験で 9.92 カ月（範囲：1.7～13.2 カ月）（【CTD 5.3.5.2.3-1】MMY1002/CSR/Sec 6.3.3），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（表 2.7.3-付録-43）。

MMY1002 試験の 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 カ月無増悪生存率はそれぞれ 80.0%，20.0%であった（表 2.7.3-付録-52）。一方，併合データの対象集団の PFS の中央値は 3.98 カ月（95%CI：2.96～5.55 カ月）であり，Kaplan-Meier 法によって推定した結果，6 カ月，12 カ月無増悪生存率はそれぞれ 40.0%，21.8%であった（表 2.7.3-43）。

b) 奏効持続期間

奏効持続期間の中央値は MMY1002 試験で 7.7 カ月（95%CI：6.11 カ月～NE）（表 2.7.3-付録.53），併合データの対象集団で 7.59 カ月（95%CI：5.59 カ月～NE）であった（表 2.7.3-42）。

c) 無増悪期間（TTP）

疾患進行に至った被験者の割合は MMY1002 試験で 60.0%（3/5 例）（表 2.7.3-付録-54），併合データの対象集団で 64.2%（95/148 例）であった（表 2.7.3-44）。TTP の中央値は MMY1002 試験で 9.5 カ月，併合データの対象集団で 4.37 カ月であった。

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

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「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 参照】。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：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。

・ 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%の達成に必要な値，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 参照】）。

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，「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】参照）。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。

・ 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】参照）。

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【CTD 2.7.2（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（【CTD 2.7.6.5】，【CTD 2.7.6.6】参照）。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（【CTD 2.7.2】参照）。

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。

2.7.3.5 効果の持続

奏効持続期間，PFS 及び OS を指標として効果の持続性を評価した。

本剤併用療法において，MMY3003 試験及び MMY3004 試験結果から，高い ORR，持続的な奏効が示された。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。PFS の中央値は DVd 群，DRd 群いずれの本剤併用群も未到達であった。

本剤単剤療法（MMY2002 試験及び GEN501 試験 Part 2 の併合データ）において， 2016 年 11 月 18 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，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。2015 年 1 月 9 日のクリニカルカットオフ時点での奏効持続期間の中央値は 7.59 カ月（95%CI：5.59 カ月～NE），PFS の中央値は 3.98 カ月（MMY2002 試験：3.65 カ月，GEN501 試験の Part 2：5.55 カ月）で，12 カ月無増悪生存率は 21.8%であった。一方，実臨床に基づく多くの臨床研究結果から，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[10)，11)]。また，3 レジメン以上の一般的な PI や 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）に対して治療抵抗性を示す患者の OS の中央値は 5 カ月と報告されている[11)]。試験間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 の併合データは観察期間の中央値が 31.31 カ月，OS の中央値は 20.47 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 OS の良好な結果が示された。

以上より，本剤を標準治療に上乗せして投与する場合及び本剤を単剤で投与する場合のいずれにおいても，本剤を継続投与することによって効果の持続が期待できることが示唆された。

参考文献

1） Durie BG, et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. Leukemia. 2006 Sep;20(9):1467-73. Corrigenda/Erratum in: Leukemia. 2007 May;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 May;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. Br J Haematol. 1998 Sep;102(5):1115-23.

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

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

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

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

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

9） 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.

10） 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 Jan; 26(1):149-57. Corrigenda/Erratum in: Leukemia. 2012 May;26(5):1153

11） Usmani S, et al. Analysis of Real-World Data on Overall Survival in Multiple Myeloma Patients With ≥3 Prior Lines of Therapy Including a Proteasome Inhibitor (PI) and an Immunomodulatory Drug (IMiD), or Double Refractory to a PI and an IMiD. Oncologist. 2016 Aug 2.

2.7.3.6 付録

表

表 2.7.3-付録-1 国際骨髄腫作業部会（IMWG）の治療効果判定国際統一規準の修正版..... 115
表 2.7.3-付録-2 被験者の内訳［MMY3003 試験，intent-to-treat（ITT）解析対象集団（日本人，東アジア人，全体）］ 117
表 2.7.3-付録-3 人口統計学的特性［MMY3003 試験，intent-to-treat（ITT）解析対象集団（日本人，東アジア人，全体）］ 118
表 2.7.3-付録-4 ベースラインの疾患特性［MMY3003 試験，intent-to-treat（ITT）解析対象集団（日本人，東アジア人，全体）］ 120
表 2.7.3-付録-5 多発性骨髄腫（MM）に対する前治療の概要 ［MMY3003 試験，intent-to-treat（ITT）解析対象集団（日本人，東アジア人，全体）］ 123
表 2.7.3-付録-6 多発性骨髄腫（MM）の前治療に対する治療抵抗性の概要 ［MMY3003 試験，intent-to-treat（ITT）解析対象集団（日本人，東アジア人，全体）］ 125
表 2.7.3-付録-7 治験薬の投与サイクル［MMY3003 試験，安全性解析対象集団（日本人，東アジア人，全体）］ 126
表 2.7.3-付録-8 治験薬の総投与期間及び用量強度［MMY3003 試験，安全性解析対象集団（日本人，東アジア人，全体）］ 128
表 2.7.3-付録-9 治験薬の相対用量強度［MMY3003 試験，安全性解析対象集団（日本人，東アジア人，全体）］ 130
表 2.7.3-付録-10 観察期間［MMY3003 試験，安全性解析対象集団（日本人，東アジア人，全体）］ 132
表 2.7.3-付録-11 無増悪生存期間（PFS）；コンピュータ・アルゴリズムによる判定［MMY3003 試験，intent-to-treat（ITT）解析対象集団（日本人，東アジア人，全体）］ 133
表 2.7.3-付録-12 無増悪期間（TTP）；コンピュータ・アルゴリズムによる判定［MMY3003 試験，intent-to-treat（ITT）解析対象集団（日本人，東アジア人，全体）］ 135
表 2.7.3-付録-13 最良総合効果；コンピュータ・アルゴリズムによる判定［MMY3003 試験，奏効評価対象集団（日本人，東アジア人，全体）］ 136
表 2.7.3-付録-14 全奏効率（ORR）の部分集団解析；コンピュータ・アルゴリズムによる判定 ［MMY3003 試験，奏効評価対象集団（日本人，東アジア人，全体）］ 138
表 2.7.3-付録-15 骨髄中の微小残存病変（MRD）陰性率［MMY3003 試験，奏効評価対象集団（日本人，東アジア人，全体）］ 143
表 2.7.3-付録-16 奏効到達期間；コンピュータ・アルゴリズムによる判定［MMY3003 試験，奏効評価対象集団（日本人，東アジア人，全体）］ 144
表 2.7.3-付録-17 奏効持続期間；コンピュータ・アルゴリズムによる判定 ［MMY3003 試験，奏効評価対象集団の奏効例（日本人，東アジア人，全体）］ 146

表 2.7.3-付録-18 全生存期間（OS）；2016 年 6 月 30 日のクリニカルカットオフ時点，層別解析［MMY3003 試験，intent-to-treat（ITT）解析対象集団］ 147
表 2.7.3-付録-19 全生存期間（OS）；2016 年 3 月 7 日のクリニカルカットオフ時点，非層別解析［MMY3003 試験，intent-to-treat（ITT）解析対象集団（日本人，東アジア人，全体）］ 148
表 2.7.3-付録-20 次の抗がん剤治療開始までの期間［MMY3003 試験，intent-to-treat（ITT）解析対象集団（日本人，東アジア人，全体）］ 149
表 2.7.3-付録-21 全生存期間（OS）；2016 年 6 月 30 日のクリニカルカットオフ時点，層別解析［MMY3004 試験，intent-to-treat（ITT）解析対象集団］ 150
表 2.7.3-付録-22 多発性骨髄腫（MM）に対する前治療の概要［MMY1005 試験，全投与解析対象集団］ 151
表 2.7.3-付録-23 治験薬の投与サイクル［MMY1005 試験，全投与解析対象集団］ 152
表 2.7.3-付録-24 治験薬の総投与期間及び用量強度［MMY1005 試験，全投与解析対象集団］ 153
表 2.7.3-付録-25 治験薬の相対用量強度［MMY1005 試験，全投与解析対象集団］ 154
表 2.7.3-付録-26 最良総合効果［MMY1005 試験，奏効評価対象集団］ 155
表 2.7.3-付録-27 奏効到達期間［MMY1005 試験，奏効評価対象集団］ 156
表 2.7.3-付録-28 奏効持続期間［MMY1005 試験，奏効評価対象集団の奏効例］ 156
表 2.7.3-付録-29 無増悪期間（TTP）［MMY1005 試験，全投与解析対象集団］ 157
表 2.7.3-付録-30 無増悪生存期間（PFS）［MMY1005 試験，全投与解析対象集団］ 157
表 2.7.3-付録-31 最良総合効果；独立データ安全性モニタリング委員会（IDSMB）による判定［MMY1001 試験，本剤-ポマリドミド-デキサメタゾン（DPd）療法を受けた被験者］ 158
表 2.7.3-付録-32 奏効持続期間；独立データ安全性モニタリング委員会（IDSMB）による判定［MMY1001 試験，本剤-ポマリドミド-デキサメタゾン（DPd）療法の奏効評価対象集団の奏効例］ 158
表 2.7.3-付録-33 奏効到達期間；独立データ安全性モニタリング委員会（IDSMB）による判定［MMY1001 試験，本剤-ポマリドミド-デキサメタゾン（DPd）療法の奏効評価対象集団の奏効例］ 159
表 2.7.3-付録-34 無増悪期間（TTP）；独立データ安全性モニタリング委員会（IDSMB）による判定［MMY1001 試験，本剤-ポマリドミド-デキサメタゾン（DPd）療法を受けた被験者］ 159
表 2.7.3-付録-35 無増悪生存期間（PFS）；独立データ安全性モニタリング委員会（IDSMB）による判定［MMY1001 試験，本剤-ポマリドミド-デキサメタゾン（DPd）療法を受けた被験者］ 160
表 2.7.3-付録-36 全生存期間（OS）［MMY1001 試験，本剤-ポマリドミド-デキサメタゾン（DPd）療法を受けた被験者］ 161
表 2.7.3-付録-37 MMY2002 試験の被験者から GEN501 試験で定義した除外基準（ベースラインの好中球数，血小板数，ヘモグロビン濃度及び クレアチニン・クリアラン

ス）に抵触する被験者を除いた最良総合効果［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］ 162
表 2.7.3-付録-38 Stringent Complete Response（sCR）と判定された被験者 1［MMY2002 試験，被験者識別番号 100003］ 163
表 2.7.3-付録-39 Stringent Complete Response（sCR）と判定された被験者 2［MMY2002 試験，被験者識別番号 100006］ 164
表 2.7.3-付録-40 Stringent Complete Response（sCR）と判定された被験者 3［MMY2002 試験，被験者識別番号 100095］ 165
表 2.7.3-付録-41 Complete Response（CR）と判定された被験者 1［GEN501 試験 Part 2，被験者識別番号 501237］ 166
表 2.7.3-付録-42 Complete Response（CR）と判定された被験者 2［GEN501 試験 Part 2，被験者識別番号 501244］ 167
表 2.7.3-付録-43 観察期間；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］ 168
表 2.7.3-付録-44 骨髄中形質細胞；ベースラインから初回ベースライン後のシフトテーブル［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］ 168
表 2.7.3-付録-45 部分集団別の無増悪生存期間（PFS）［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］ 170
表 2.7.3-付録-46 多発性骨髄腫（MM）に対する前治療薬剤［MMY1002 試験，全投与解析対象集団］ 171
表 2.7.3-付録-47 多発性骨髄腫（MM）に対する前治療の概要［MMY1002 試験，全投与解析対象集団］ 172
表 2.7.3-付録-48 本剤の総投与期間［MMY1002 試験，全投与解析対象集団］ 172
表 2.7.3-付録-49 本剤の総投与量［MMY1002 試験，全投与解析対象集団］ 173
表 2.7.3-付録-50 最良総合効果［MMY1002 試験，奏効評価対象集団］ 173
表 2.7.3-付録-51 奏効到達期間［MMY1002 試験，全投与解析対象集団の奏効例］ 174
表 2.7.3-付録-52 無増悪生存期間（PFS）［MMY1002 試験，全投与解析対象集団］ 174
表 2.7.3-付録-53 奏効持続期間［MMY1002 試験，全投与解析対象集団の奏効例］ 174
表 2.7.3-付録-54 無増悪期間（TTP）［MMY1002 試験，全投与解析対象集団］ 175

図

図 2.7.3-付録-1 日本人集団の無増悪生存期間（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，intent-to-treat（ITT）解析対象集団］ 134
図 2.7.3-付録-2 全生存期間（OS）の Kaplan-Meier 曲線；2016 年 6 月 30 日のクリニカルカットオフ時点，層別解析［MMY3003 試験，intent-to-treat（ITT）解析対象集団］ 147
図 2.7.3-付録-3 全生存期間（OS）の Kaplan-Meier 曲線；2016 年 6 月 30 日のクリニカルカットオフ時点，層別解析［MMY3004 試験，intent-to-treat（ITT）解析対象集団］ 150

図 2.7.3-付録-4 無増悪生存期間（PFS）の Kaplan-Meier 曲線； 独立データ安全性モニタリング委員会（IDSMB）による判定 ［MMY1001 試験，本剤-ポマリドミド-デキサメタゾン（DPd）療法を受けた被験者］ 160
図 2.7.3-付録-5 部分集団別の最良総合効果の Forest plot；独立評価委員会（IRC）判定 ［MMY2002 試験，16 mg/kg が投与された全投与解析対象集団］ 169

表 2.7.3-付録-1 国際骨髄腫作業部会（IMWG）の治療効果判定国際統一規準の修正版

効果	効果判定規準
Stringent complete Response (sCR)	・ CR 規準を満たすとともに下記の条件を満たす。 ・ FLC 比が正常で，なおかつ ・ 免疫組織化学，蛍光抗体法，又は 2～4 カラーフローサイトメトリーにて骨髄中に clonal PC[a] を証明しない。
Complete response (CR)*	・ 免疫固定法にて血清と尿中の M 蛋白がともに陰性化，なおかつ ・ 軟部形質細胞腫の消失，なおかつ ・ 骨髄中 PC が 5%未満まで減少。
Very good partial Response (VGPR)*	・ 血清と尿中 M 蛋白が免疫固定法では検出されるが，蛋白電気泳動では検出されないか，又は ・ 90%以上に M 蛋白が減少し，尿中 M 蛋白も 100 mg/24 時間未満まで減少。
Partial response (PR)	・ 血清 M 蛋白が 50%以上減少し，なおかつ 24 時間尿中 M 蛋白が 90%以上減少するか，200 mg/24 時間未満まで減少。 ・ 血清と尿中 M 蛋白が測定可能病変でない場合（血清 M 蛋白 <1g/dL，尿中 M 蛋白 <200 mg/24 時間）には，M 蛋白規準の代わりに血清 FLC 値の involved/uninvolved FLC 比が 50%以上減少する必要がある。 ・ 血清と尿中 M 蛋白が測定可能病変でなく，なおかつ血清 FLC 値も測定可能病変でない場合（FLC <10 mg/dL）には，M 蛋白規準の代わりに骨髄中 PC が 50%以上減少していることを必要とする（ただし治療前の骨髄中 PC ≥30%の場合のみ）。 ・ 上記の規準に加えて，治療前に軟部形質細胞腫が存在した場合には測定可能病変の長径と短径の積和が 50%以上減少していることも必要条件とする。
Minimal response (MR)	再発難治性骨髄腫患者では，EBMT の規準 [3] を採用する： ・ 血清 M 蛋白が 25%～49%で減少し，なおかつ 24 時間尿中 M 蛋白が 50%～89%減少している場合 ・ 上記の規準に加えて，ベースライン時に軟部形質細胞腫がある場合は，その大きさが 25%～49%減少していること ・ 溶骨性病変の大きさ及び数に増加のないこと（圧迫骨折はあってもよい）
Stable disease (SD)	CR，VGPR，PR，PD のいずれの規準も満たさない場合。
Progressive disease (PD)†	以下の項目の 1 つ又はそれ以上を満たす場合。 ・ ベースラインを含む経過中の最小値に比して下記の 25%以上の増加 　・ 血清 M 蛋白値（ただし絶対値にして 0.5 g/dL 以上であること） 　・ 尿中 M 蛋白量（ただし絶対値にして 200 mg/24 時間以上） 　・ 血清又は尿中 M 蛋白が測定可能病変でない場合は involved/uninvolved FLC 比（ただし絶対値で 10 mg/dL 以上であること） 　・ 骨髄中 PC%（ただし絶対値で 10%以上であること） ・ 明らかな新規の骨病変出現若しくは軟部形質細胞腫の出現，又は既存の骨病変や軟部形質細胞腫の明らかな増大 ・ 高カルシウム血症の出現（補正血清 Ca 値 ≥11.5 mg/dL で純粋に骨髄腫に起因すると判断される場合）

表 2.7.3-付録-1 国際骨髄腫作業部会（IMWG）の治療効果判定国際統一規準の修正版（続き）

EBMT = European Group for Blood and Marrow Transplantation; FLC = free light chain; PC = plasma cell
すべての効果判定（CR，sCR，VGPR，PR 及び PD）とも，連続した 2 回の評価で判定規準を満たす必要がある。CR，sCR，VGPR，PR 及び SD の効果判定について，効果判定時に X 線検査が実施された場合は，進行性又は新しい溶骨性病変が認められないことも条件となる。VGPR 及び CR の効果判定では，ベースライン時に血清，尿又はその両方で測定可能病変が存在したかどうかにかかわらず，血清及び尿，両方の検査が必要である。X 線検査は，効果判定のために必須の検査ではない。骨髄検査についても確認の必要はない。PD の評価の場合，ベースラインにおける血清 M 蛋白が 5 g/dL 以上であった場合，血清 M 蛋白が 1 g/dL 以上増加していることを確認すれば再発を定義するのに十分である。

* 血清 FLC 値が唯一の測定可能病変である被験者において CR 及び VGPR 判定のための IMWG の治療効果判定規準の明確化：該当被験者における CR 判定において，上述の CR 規準に加え，FLC 比が 0.26～1.65 の正常範囲内である必要がある。また該当被験者における VGPR 判定では，involved FLC と uninvolved FLC の差が 90%を超えて減少することが必要となる。

† PD 判定のための IMWG の治療効果判定規準の明確化：PD の骨髄中 PC に関する規準は，M 蛋白及び FLC による測定可能病変がない被験者においてのみ使用する。「25%以上の増加」に関する規準判定には M 蛋白，FLC 及び骨髄中 PC の測定結果のみ考慮し，骨病変，軟部形質細胞腫及び高カルシウム血症は検討対象外である。また，「lowest response value」は中央判定で測定された値である必要はない。

[a] PC は κ/λ 比を基に判定する。免疫組織化学検査又は免疫蛍光検査による κ/λ 比の異常の確認には，100 個以上の形質細胞のカウントが必要である。κ/λ 比が >4:1，又は <1:2 の場合，異常な比率と判断する。

臨床的再発

臨床的再発は，IMWG の治療効果判定規準の臨床的再発の定義 [1),2)] を用いて定義する。IMWG の治療効果判定規準では，病勢の増悪又は臓器障害に関する以下の指標（形質細胞の増殖性障害に関連があると考えられる）を 1 つ又はそれ以上満たす場合，臨床的再発と定義している。

1. 新しい軟部形質細胞腫又は溶骨性病変の出現［全身骨 X 線検査，核磁気共鳴画像法（MRI）又はその他の画像診断に基づく］
2. 既存の軟部形質細胞腫又は骨病変サイズの明らかな増加（病変の長径が絶対値で 1 cm 以上増大し，かつ長径と短径の積和が 50%以上増大）
3. 高カルシウム血症の出現（>11.5 mg/dL；>2.875 mM/L）
4. ヘモグロビン値の >2 g/dL（1.25 mM）の減少，又はヘモグロビン値 <10 g/dL の場合
5. 血清クレアチニンが 2 mg/dL（177 mM/L）以上に増加
6. 過粘稠症候群

被験者によっては，再発の兆候として骨痛のみ現れる場合がある（その他上記のいずれの兆候も見られない）。しかし，画像診断による裏付けのない骨痛は本治験において臨床的再発の規準をみたすものとはならない。

参照元:MMY1002 protocol_section 9.2.1.1

表 2.7.3-付録-2 被験者の内訳［MMY3003 試験，intent-to-treat（ITT）解析対象集団（日本人，東アジア人，全体）］

	Rd n (%)			DRd n (%)			Total n (%)		
	Japanese	East Asian[a]	Total[b]	Japanese	East Asian[a]	Total[b]	Japanese	East Asian[a]	Total[b]
Analysis set: intent-to-treat	15	44	283	21	52	286	36	96	569
Subjects randomized but not treated[c]	0	0	2 (0.7%)	1 (4.8%)	1 (1.9%)	3 (1.0%)	1 (2.8%)	1 (1.0%)	5 (0.9%)
Subjects treated[c]	15 (100.0%)	44 (100.0%)	281 (99.3%)	20 (95.2%)	51 (98.1%)	283 (99.0%)	35 (97.2%)	95 (99.0%)	564 (99.1%)
Subjects who discontinued treatment[d]	7 (46.7%)	22 (50.0%)	132 (47.0%)	6 (30.0%)	16 (31.4%)	66 (23.3%)	13 (37.1%)	38 (40.0%)	198 (35.1%)
Reason for discontinuation									
Progressive disease	7 (46.7%)	21 (47.7%)	96 (34.2%)	2 (10.0%)	10 (19.6%)	40 (14.1%)	9 (25.7%)	31 (32.6%)	136 (24.1%)
Adverse event	0	1 (2.3%)	23 (8.2%)	2 (10.0%)	3 (5.9%)	19 (6.7%)	2 (5.7%)	4 (4.2%)	42 (7.4%)
Non-compliance with study drug[e]	0	0	5 (1.8%)	1 (5.0%)	1 (2.0%)	1 (0.4%)	1 (2.9%)	1 (1.1%)	6 (1.1%)
Withdrawal by subject	0	0	5 (1.8%)	0	0	1 (0.4%)	0	0	6 (1.1%)
Physician decision	0	0	2 (0.7%)	1 (5.0%)	1 (2.0%)	3 (1.1%)	1 (2.9%)	1 (1.1%)	5 (0.9%)
Death	0	0	1 (0.4%)	0	1 (2.0%)	2 (0.7%)	0	1 (1.1%)	3 (0.5%)
Subjects who discontinued study[c]	4 (26.7%)	10 (22.7%)	55 (19.4%)	1 (4.8%)	7 (13.5%)	34 (11.9%)	5 (13.9%)	17 (17.7%)	89 (15.6%)
Reason for discontinuation									
Death	3 (20.0%)	8 (18.2%)	44 (15.5%)	0	6 (11.5%)	30 (10.5%)	3 (8.3%)	14 (14.6%)	74 (13.0%)
Withdrawal by subject	1 (6.7%)	2 (4.5%)	9 (3.2%)	0	0	3 (1.0%)	1 (2.8%)	2 (2.1%)	12 (2.1%)
Lost to follow-up	0	0	1 (0.4%)	1 (4.8%)	1 (1.9%)	1 (0.3%)	1 (2.8%)	1 (1.0%)	2 (0.4%)
Progressive disease	0	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	1 (0.2%)

Keys: Rd = lenalidomide-dexamethasone; DRd = daratumumab-lenalidomide-dexamethasone.
[a] East Asian: Japan, Korea and Taiwan.
[b] Total column include all subjects of the group.
[c] Percentages are based on number of subjects randomized.
[d] Percentages are based on number of subjects treated.
[e] Based on reason ‘ Subject refused to further study treatment′ on ‘End of Treatment′ CRF page.

参照元: [TSIDS01_3003.RTF] [JNJ-54767414\MMY3003\DBR_CSR\RE_JAPAN_SAR_2016\PROD\TSIDS01_3003.SAS] 30JUN2016, 22:46

表 2.7.3-付録-3 人口統計学的特性［MMY3003 試験，intent-to-treat（ITT）解析対象集団（日本人，東アジア人，全体）］

	Rd n (%)			DRd n (%)			Total n (%)		
	Japanese	East Asian[a]	Total[b]	Japanese	East Asian[a]	Total[b]	Japanese	East Asian[a]	Total[b]
Analysis set: intent-to-treat	15	44	283	21	52	286	36	96	569
Age, years									
N	15	44	283	21	52	286	36	96	569
Category, n (%)									
< 65	4 (26.7%)	21 (47.7%)	140 (49.5%)	6 (28.6%)	28 (53.8%)	133 (46.5%)	10 (27.8%)	49 (51.0%)	273 (48.0%)
65 - 74	9 (60.0%)	19 (43.2%)	108 (38.2%)	12 (57.1%)	18 (34.6%)	124 (43.4%)	21 (58.3%)	37 (38.5%)	232 (40.8%)
≥75	2 (13.3%)	4 (9.1%)	35 (12.4%)	3 (14.3%)	6 (11.5%)	29 (10.1%)	5 (13.9%)	10 (10.4%)	64 (11.2%)
Mean (SD)	67.1 (7.93)	64.3 (8.08)	64.3 (8.84)	66.6 (9.94)	63.7 (9.59)	64.4 (9.03)	66.8 (9.03)	64.0 (8.89)	64.4 (8.93)
Median	67.0	65.0	65.0	68.0	64.0	65.0	68.0	64.0	65.0
Range	(50; 81)	(44; 85)	(42; 87)	(45; 80)	(34; 80)	(34; 89)	(45; 81)	(34; 85)	(34; 89)
Sex, n (%)									
N	15	44	283	21	52	286	36	96	569
Male	9 (60.0%)	27 (61.4%)	164 (58.0%)	11 (52.4%)	26 (50.0%)	173 (60.5%)	20 (55.6%)	53 (55.2%)	337 (59.2%)
Female	6 (40.0%)	17 (38.6%)	119 (42.0%)	10 (47.6%)	26 (50.0%)	113 (39.5%)	16 (44.4%)	43 (44.8%)	232 (40.8%)
Ethnicity, n (%)									
N	15	44	283	21	52	286	36	96	569
Hispanic or Latino	0	0	3 (1.1%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	4 (0.7%)
Not Hispanic or Latino	15 (100.0%)	44 (100.0%)	238 (84.1%)	21 (100.0%)	52 (100.0%)	258 (90.2%)	36 (100.0%)	96 (100.0%)	496 (87.2%)
Unknown	0	0	1 (0.4%)	0	0	2 (0.7%)	0	0	3 (0.5%)
Not Reported	0	0	41 (14.5%)	0	0	25 (8.7%)	0	0	66 (11.6%)
Race, n (%)									
N	15	44	283	21	52	286	36	96	569
White	0	0	186 (65.7%)	0	0	207 (72.4%)	0	0	393 (69.1%)
Black or African American	0	0	11 (3.9%)	0	0	5 (1.7%)	0	0	16 (2.8%)
Asian	15 (100.0%)	44 (100.0%)	46 (16.3%)	21 (100.0%)	52 (100.0%)	54 (18.9%)	36 (100.0%)	96 (100.0%)	100 (17.6%)
American Indian or Alaska Native	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Native Hawaiian or other Pacific Islander	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Other	0	0	2 (0.7%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	3 (0.5%)
Unknown	0	0	2 (0.7%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	3 (0.5%)
Not Reported	0	0	36 (12.7%)	0	0	18 (6.3%)	0	0	54 (9.5%)

表 2.7.3-付録-3 人口統計学的特性［MMY3003 試験，intent-to-treat（ITT）解析対象集団（日本人，東アジア人，全体）］（続き）

	Rd n (%)			DRd n (%)			Total n (%)		
	Japanese	East Asian[a]	Total[b]	Japanese	East Asian[a]	Total[b]	Japanese	East Asian[a]	Total[b]
Weight (kg)									
N	0	0	2	20	50	280	20	50	282
Mean (SD)					57.46	73.69		57.46	73.62
	-	-	64.00 (5.657)	54.52 (9.874)	(12.923)	(16.268)	54.52 (9.874)	(12.923)	(16.234)
Median	-	-	64.00	57.15	57.15	73.00	57.15	57.15	73.00
Range	-	-	(60.0; 68.0)	(37.6; 73.0)	(37.0; 123.0)	(37.0; 132.0)	(37.6; 73.0)	(37.0; 123.0)	(37.0; 132.0)
Height (cm)									
N	15	44	279	21	52	282	36	96	561
Mean (SD)	158.2 (9.88)	160.8 (8.03)	166.0 (10.59)	156.8 (9.74)	157.4 (9.32)	165.8 (10.54)	157.4 (9.68)	159.0 (8.87)	165.9 (10.56)
Median	156.0	162.0	166.0	156.7	158.5	165.8	156.6	159.6	166.0
Range	(137; 178)	(137; 178)	(137; 201)	(132; 175)	(132; 183)	(132; 195)	(132; 178)	(132; 183)	(132; 201)
Baseline ECOG score, n (%)									
N	15	44	283	21	52	286	36	96	569
0	10 (66.7%)	21 (47.7%)	150 (53.0%)	14 (66.7%)	25 (48.1%)	139 (48.6%)	24 (66.7%)	46 (47.9%)	289 (50.8%)
1	4 (26.7%)	22 (50.0%)	118 (41.7%)	7 (33.3%)	25 (48.1%)	136 (47.6%)	11 (30.6%)	47 (49.0%)	254 (44.6%)
2	1 (6.7%)	1 (2.3%)	15 (5.3%)	0	2 (3.8%)	11 (3.8%)	1 (2.8%)	3 (3.1%)	26 (4.6%)
>2	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Keys: Rd = lenalidomide-dexamethasone; DRd = daratumumab-lenalidomide-dexamethasone.
[a] East Asian: Japan, Korea and Taiwan.
[b] Total column include all subjects of the group.

参照元: [TSIDEM02_3003.RTF] [JNJ-54767414\MMY3003\DBR_CSR\RE_JAPAN_SAR_2016\PROD\TSIDEM02_3003.SAS] 30JUN2016, 22:20

表 2.7.3-付録-4 ベースラインの疾患特性［MMY3003 試験，intent-to-treat（ITT）解析対象集団（日本人，東アジア人，全体）］

	Rd n (%)			DRd n (%)			Total n (%)		
	Japanese	East Asian[a]	Total[b]	Japanese	East Asian[a]	Total[b]	Japanese	East Asian[a]	Total[b]
Analysis set: intent-to-treat	15	44	283	21	52	286	36	96	569
Type of myeloma by immunofixation, n (%)									
N	15	44	283	21	52	286	36	96	569
IgG	8 (53.3%)	23 (52.3%)	167 (59.0%)	16 (76.2%)	31 (59.6%)	164 (57.3%)	24 (66.7%)	54 (56.3%)	331 (58.2%)
IgA	4 (26.7%)	13 (29.5%)	56 (19.8%)	0	9 (17.3%)	55 (19.2%)	4 (11.1%)	22 (22.9%)	111 (19.5%)
IgM	0	0	0	1 (4.8%)	1 (1.9%)	2 (0.7%)	1 (2.8%)	1 (1.0%)	2 (0.4%)
IgD	1 (6.7%)	2 (4.5%)	6 (2.1%)	0	2 (3.8%)	5 (1.7%)	1 (2.8%)	4 (4.2%)	11 (1.9%)
IgE	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Light chain	1 (6.7%)	5 (11.4%)	46 (16.3%)	3 (14.3%)	7 (13.5%)	55 (19.2%)	4 (11.1%)	12 (12.5%)	101 (17.8%)
Kappa	1 (6.7%)	3 (6.8%)	32 (11.3%)	1 (4.8%)	4 (7.7%)	34 (11.9%)	2 (5.6%)	7 (7.3%)	66 (11.6%)
Lambda	0	2 (4.5%)	14 (4.9%)	2 (9.5%)	3 (5.8%)	21 (7.3%)	2 (5.6%)	5 (5.2%)	35 (6.2%)
Biclonal	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.2%)
Negative immunofixation	1 (6.7%)	1 (2.3%)	8 (2.8%)	1 (4.8%)	2 (3.8%)	4 (1.4%)	2 (5.6%)	3 (3.1%)	12 (2.1%)
Type of measurable disease[c], n (%)									
N	15	44	283	21	52	286	36	96	569
IgG	8 (53.3%)	23 (52.3%)	158 (55.8%)	16 (76.2%)	31 (59.6%)	151 (52.8%)	24 (66.7%)	54 (56.3%)	309 (54.3%)
IgA	4 (26.7%)	12 (27.3%)	51 (18.0%)	0	9 (17.3%)	49 (17.1%)	4 (11.1%)	21 (21.9%)	100 (17.6%)
Other[d]	0	1 (2.3%)	2 (0.7%)	1 (4.8%)	2 (3.8%)	5 (1.7%)	1 (2.8%)	3 (3.1%)	7 (1.2%)
Urine only	2 (13.3%)	5 (11.4%)	37 (13.1%)	2 (9.5%)	5 (9.6%)	41 (14.3%)	4 (11.1%)	10 (10.4%)	78 (13.7%)
Serum FLC only	1 (6.7%)	2 (4.5%)	33 (11.7%)	2 (9.5%)	5 (9.6%)	39 (13.6%)	3 (8.3%)	7 (7.3%)	72 (12.7%)
NE	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.2%)
ISS staging[e], n (%)									
N	15	44	283	21	52	286	36	96	569
I	11 (73.3%)	24 (54.5%)	140 (49.5%)	13 (61.9%)	31 (59.6%)	137 (47.9%)	24 (66.7%)	55 (57.3%)	277 (48.7%)
II	2 (13.3%)	10 (22.7%)	86 (30.4%)	5 (23.8%)	15 (28.8%)	93 (32.5%)	7 (19.4%)	25 (26.0%)	179 (31.5%)
III	2 (13.3%)	10 (22.7%)	57 (20.1%)	3 (14.3%)	6 (11.5%)	56 (19.6%)	5 (13.9%)	16 (16.7%)	113 (19.9%)
Time from MM diagnosis to randomization(years)									
N	15	44	283	21	52	286	36	96	569
Mean (SD)	4.01 (3.922)	3.87 (3.303)	4.82 (3.607)	5.35 (5.654)	4.53 (3.869)	4.56 (3.607)	4.79 (4.987)	4.23 (3.617)	4.69 (3.606)
Median	2.97	2.58	3.95	3.43	3.91	3.48	3.00	3.32	3.64
Range	(0.9; 13.5)	(0.9; 13.5)	(0.4; 21.7)	(0.9; 27.0)	(0.8; 27.0)	(0.4; 27.0)	(0.9; 27.0)	(0.8; 27.0)	(0.4; 27.0)

表 2.7.3-付録-4 ベースラインの疾患特性［MMY3003 試験，intent-to-treat（ITT）解析対象集団（日本人，東アジア人，全体）］（続き）

	Rd n (%)			DRd n (%)			Total n (%)		
	Japanese	East Asian[a]	Total[b]	Japanese	East Asian[a]	Total[b]	Japanese	East Asian[a]	Total[b]
Number of lytic bone lesions, n (%)									
N	15	44	280	21	52	278	36	96	558
None	3 (20.0%)	12 (27.3%)	74 (26.4%)	8 (38.1%)	13 (25.0%)	68 (24.5%)	11 (30.6%)	25 (26.0%)	142 (25.4%)
1-3	4 (26.7%)	9 (20.5%)	58 (20.7%)	6 (28.6%)	13 (25.0%)	55 (19.8%)	10 (27.8%)	22 (22.9%)	113 (20.3%)
4-10	2 (13.3%)	9 (20.5%)	51 (18.2%)	5 (23.8%)	13 (25.0%)	71 (25.5%)	7 (19.4%)	22 (22.9%)	122 (21.9%)
More than 10	6 (40.0%)	14 (31.8%)	97 (34.6%)	2 (9.5%)	13 (25.0%)	84 (30.2%)	8 (22.2%)	27 (28.1%)	181 (32.4%)
Presence of diffuse myeloma-related osteopenia, n (%)									
N	15	44	283	21	52	283	36	96	566
Yes	11 (73.3%)	21 (47.7%)	127 (44.9%)	11 (52.4%)	27 (51.9%)	134 (47.3%)	22 (61.1%)	48 (50.0%)	261 (46.1%)
No	4 (26.7%)	23 (52.3%)	156 (55.1%)	10 (47.6%)	25 (48.1%)	149 (52.7%)	14 (38.9%)	48 (50.0%)	305 (53.9%)
Number of extramedullary plasmacytomas, n (%)									
N	15	44	283	21	52	286	36	96	569
0	15 (100.0%)	43 (97.7%)	278 (98.2%)	21 (100.0%)	47 (90.4%)	277 (96.9%)	36 (100.0%)	90 (93.8%)	555 (97.5%)
≥ 1	0	1 (2.3%)	5 (1.8%)	0	5 (9.6%)	9 (3.1%)	0	6 (6.3%)	14 (2.5%)
Presence of evaluable bone marrow assessment									
N	15	44	283	21	52	286	36	96	569
Yes	15 (100.0%)	44 (100.0%)	281 (99.3%)	21 (100.0%)	52 (100.0%)	281 (98.3%)	36 (100.0%)	96 (100.0%)	562 (98.8%)
No	0	0	2 (0.7%)	0	0	5 (1.7%)	0	0	7 (1.2%)
% Plasma cells, bone marrow biopsy									
N	0	17	119	1	18	130	1	35	249
<10	0	1 (5.9%)	16 (13.4%)	0	4 (22.2%)	24 (18.5%)	0	5 (14.3%)	40 (16.1%)
10-30	0	7 (41.2%)	49 (41.2%)	1 (100.0%)	7 (38.9%)	58 (44.6%)	1 (100.0%)	14 (40.0%)	107 (43.0%)
>30	0	9 (52.9%)	54 (45.4%)	0	7 (38.9%)	48 (36.9%)	0	16 (45.7%)	102 (41.0%)
% Plasma cells, bone marrow aspirate									
N	15	43	259	20	51	253	35	94	512
<10	4 (26.7%)	9 (20.9%)	67 (25.9%)	9 (45.0%)	22 (43.1%)	77 (30.4%)	13 (37.1%)	31 (33.0%)	144 (28.1%)
10-30	8 (53.3%)	16 (37.2%)	115 (44.4%)	3 (15.0%)	13 (25.5%)	103 (40.7%)	11 (31.4%)	29 (30.9%)	218 (42.6%)
>30	3 (20.0%)	18 (41.9%)	77 (29.7%)	8 (40.0%)	16 (31.4%)	73 (28.9%)	11 (31.4%)	34 (36.2%)	150 (29.3%)

表 2.7.3-付録-4 ベースラインの疾患特性［MMY3003 試験，intent-to-treat（ITT）解析対象集団（日本人，東アジア人，全体）］（続き）

	Rd n (%)			DRd n (%)			Total n (%)		
	Japanese	East Asian[a]	Total[b]	Japanese	East Asian[a]	Total[b]	Japanese	East Asian[a]	Total[b]
% Plasma cells, bone marrow biopsy/aspirate									
N	15	44	281	21	52	281	36	96	562
<10	4 (26.7%)	8 (18.2%)	58 (20.6%)	9 (42.9%)	17 (32.7%)	61 (21.7%)	13 (36.1%)	25 (26.0%)	119 (21.2%)
10-30	8 (53.3%)	16 (36.4%)	122 (43.4%)	4 (19.0%)	16 (30.8%)	119 (42.3%)	12 (33.3%)	32 (33.3%)	241 (42.9%)
>30	3 (20.0%)	20 (45.5%)	101 (35.9%)	8 (38.1%)	19 (36.5%)	101 (35.9%)	11 (30.6%)	39 (40.6%)	202 (35.9%)
Any cytogenetic abnormality[f]									
N	15	42	211	20	50	228	35	92	439
Standard risk	10 (66.7%)	35 (83.3%)	176 (83.4%)	17 (85.0%)	46 (92.0%)	193 (84.6%)	27 (77.1%)	81 (88.0%)	369 (84.1%)
High risk	5 (33.3%)	7 (16.7%)	35 (16.6%)	3 (15.0%)	4 (8.0%)	35 (15.4%)	8 (22.9%)	11 (12.0%)	70 (15.9%)
del(17p)	3 (20.0%)	3 (7.1%)	20 (9.5%)	3 (15.0%)	3 (6.0%)	25 (11.0%)	6 (17.1%)	6 (6.5%)	45 (10.3%)
t(4;14)	4 (26.7%)	6 (14.3%)	15 (7.1%)	0	1 (2.0%)	10 (4.4%)	4 (11.4%)	7 (7.6%)	25 (5.7%)
t(14;16)	1 (6.7%)	1 (2.4%)	6 (2.8%)	0	0	2 (0.9%)	1 (2.9%)	1 (1.1%)	8 (1.8%)

Keys: Rd = lenalidomide-dexamethasone; DRd = daratumumab-lenalidomide-dexamethasone.
Key: FLC = serum free light chain; ISS = International staging system.
[a] East Asian: Japan, Korea and Taiwan.
[b] Total column include all subjects of the group.
[c] Includes subjects without measurable disease in serum and urine.
[d] Includes IgD, IgM, IgE and bioclonal.
[e] ISS staging is derived based on the combination of serum β2-microglobulin and albumin.
[f] Cytogenetic abnormalities are based on FISH or karyotype testing. Percentages calculated with the number of subjects in each treatment group as denominator.

参照元: [TSIDEM03_3003.RTF] [JNJ-54767414\MMY3003\DBR_CSR\RE_JAPAN_SAR_2016\PROD\TSIDEM03_3003.SAS] 30JUN2016, 22:35

表 2.7.3-付録-5 多発性骨髄腫（MM）に対する前治療の概要

［MMY3003 試験，intent-to-treat（ITT）解析対象集団（日本人，東アジア人，全体）］

	Rd n (%)			DRd n (%)			Total n (%)		
	Japanese	East Asian[a]	Total[b]	Japanese	East Asian[a]	Total[b]	Japanese	East Asian[a]	Total[b]
Analysis set: intent-to-treat	15	44	283	21	52	286	36	96	569
Total number of subjects with any prior therapies for multiple myeloma	15 (100.0%)	44 (100.0%)	283 (100.0%)	21 (100.0%)	52 (100.0%)	286 (100.0%)	36 (100.0%)	96 (100.0%)	569 (100.0%)
Prior systemic therapy	15 (100.0%)	44 (100.0%)	283 (100.0%)	21 (100.0%)	52 (100.0%)	286 (100.0%)	36 (100.0%)	96 (100.0%)	569 (100.0%)
Prior autologous stem cell transplant (ASCT)	6 (40.0%)	24 (54.5%)	180 (63.6%)	12 (57.1%)	36 (69.2%)	180 (62.9%)	18 (50.0%)	60 (62.5%)	360 (63.3%)
Prior radiotherapy	2 (13.3%)	7 (15.9%)	57 (20.1%)	0	8 (15.4%)	65 (22.7%)	2 (5.6%)	15 (15.6%)	122 (21.4%)
Prior cancer-related surgery	0	5 (11.4%)	42 (14.8%)	0	8 (15.4%)	43 (15.0%)	0	13 (13.5%)	85 (14.9%)
Number of prior lines of therapy[c]									
N	15	44	283	21	52	286	36	96	569
Category, n (%)									
1	8 (53.3%)	22 (50.0%)	146 (51.6%)	13 (61.9%)	25 (48.1%)	149 (52.1%)	21 (58.3%)	47 (49.0%)	295 (51.8%)
2	6 (40.0%)	11 (25.0%)	80 (28.3%)	2 (9.5%)	17 (32.7%)	85 (29.7%)	8 (22.2%)	28 (29.2%)	165 (29.0%)
3	0	8 (18.2%)	38 (13.4%)	3 (14.3%)	6 (11.5%)	38 (13.3%)	3 (8.3%)	14 (14.6%)	76 (13.4%)
≥3	1 (6.7%)	3 (6.8%)	19 (6.7%)	3 (14.3%)	4 (7.7%)	14 (4.9%)	4 (11.1%)	7 (7.3%)	33 (5.8%)
Mean (SD)	1.7 (1.28)	1.9 (1.11)	1.8 (1.14)	2.0 (1.61)	1.9 (1.17)	1.8 (1.17)	1.9 (1.47)	1.9 (1.14)	1.8 (1.15)
Median	1.0	1.5	1.0	1.0	2.0	1.0	1.0	2.0	1.0
Range	(1; 6)	(1; 6)	(1; 8)	(1; 6)	(1; 6)	(1; 11)	(1; 6)	(1; 6)	(1; 11)
Prior PI	13 (86.7%)	33 (75.0%)	242 (85.5%)	17 (81.0%)	43 (82.7%)	245 (85.7%)	30 (83.3%)	76 (79.2%)	487 (85.6%)
Bortezomib	13 (86.7%)	33 (75.0%)	238 (84.1%)	17 (81.0%)	43 (82.7%)	241 (84.3%)	30 (83.3%)	76 (79.2%)	479 (84.2%)
Carfilzomib	0	0	6 (2.1%)	0	0	6 (2.1%)	0	0	12 (2.1%)
Ixazomib	1 (6.7%)	1 (2.3%)	2 (0.7%)	0	0	2 (0.7%)	1 (2.8%)	1 (1.0%)	4 (0.7%)
Prior IMiD	9 (60.0%)	29 (65.9%)	156 (55.1%)	7 (33.3%)	28 (53.8%)	158 (55.2%)	16 (44.4%)	57 (59.4%)	314 (55.2%)
Lenalidomide	2 (13.3%)	2 (4.5%)	50 (17.7%)	3 (14.3%)	3 (5.8%)	50 (17.5%)	5 (13.9%)	5 (5.2%)	100 (17.6%)
Pomalidomide	0	0	0	0	0	2 (0.7%)	0	0	2 (0.4%)
Thalidomide	8 (53.3%)	28 (63.6%)	125 (44.2%)	7 (33.3%)	28 (53.8%)	122 (42.7%)	15 (41.7%)	56 (58.3%)	247 (43.4%)
Prior corticosteroids	15 (100.0%)	44 (100.0%)	281 (99.3%)	21 (100.0%)	52 (100.0%)	280 (97.9%)	36 (100.0%)	96 (100.0%)	561 (98.6%)
Dexamethasone	13 (86.7%)	37 (84.1%)	240 (84.8%)	16 (76.2%)	46 (88.5%)	249 (87.1%)	29 (80.6%)	83 (86.5%)	489 (85.9%)
Prednisone	7 (46.7%)	18 (40.9%)	83 (29.3%)	8 (38.1%)	19 (36.5%)	81 (28.3%)	15 (41.7%)	37 (38.5%)	164 (28.8%)
Prior alkylating agents	14 (93.3%)	39 (88.6%)	270 (95.4%)	19 (90.5%)	50 (96.2%)	268 (93.7%)	33 (91.7%)	89 (92.7%)	538 (94.6%)
Prior anthracyclines	1 (6.7%)	8 (18.2%)	79 (27.9%)	7 (33.3%)	13 (25.0%)	77 (26.9%)	8 (22.2%)	21 (21.9%)	156 (27.4%)
Prior PI+IMiD	7 (46.7%)	20 (45.5%)	125 (44.2%)	5 (23.8%)	22 (42.3%)	125 (43.7%)	12 (33.3%)	42 (43.8%)	250 (43.9%)
Prior PI+IMiD+ALKY	7 (46.7%)	17 (38.6%)	121 (42.8%)	5 (23.8%)	22 (42.3%)	118 (41.3%)	12 (33.3%)	39 (40.6%)	239 (42.0%)
Prior BORT+LEN	1 (6.7%)	1 (2.3%)	43 (15.2%)	3 (14.3%)	3 (5.8%)	44 (15.4%)	4 (11.1%)	4 (4.2%)	87 (15.3%)
Prior CARF+POM	0	0	0	0	0	2 (0.7%)	0	0	2 (0.4%)

表 2.7.3-付録-5 多発性骨髄腫（MM）に対する前治療の概要

［MMY3003 試験，intent-to-treat（ITT）解析対象集団（日本人，東アジア人，全体）］（続き）

Keys: Rd = lenalidomide-dexamethasone; DRd = daratumumab-lenalidomide-dexamethasone.
Keys: PI = proteasome inhibitor; IMiD = Immunomodulatory agent; ALKY = alkylating agents; BORT = bortezomib; LEN = lenalidomide; CARF = carfilzomib; POM = pomalidomide.
[a] East Asian: Japan, Korea and Taiwan.
[b] Total column include all subjects of the group.
[c] Based on data recorded on prior systemic therapy CRF page.
Note: Percentages calculated with the number of subjects in each treatment group as denominator.

参照元: [TSIPM01_3003.RTF] [JNJ-54767414\MMY3003\DBR_CSR\RE_JAPAN_SAR_2016\PROD\TSIPM01_3003.SAS] 01JUL2016, 00:01

表 2.7.3-付録-6 多発性骨髄腫（MM）の前治療に対する治療抵抗性の概要

［MMY3003 試験，intent-to-treat（ITT）解析対象集団（日本人，東アジア人，全体）］

	Rd n (%)			DRd n (%)			Total n (%)		
	Japanese	East Asian[a]	Total[b]	Japanese	East Asian[a]	Total[b]	Japanese	East Asian[a]	Total[b]
Analysis set: intent-to-treat	15	44	283	21	52	286	36	96	569
Refractory at any point to prior therapy	8 (53.3%)	26 (59.1%)	96 (33.9%)	10 (47.6%)	25 (48.1%)	97 (33.9%)	18 (50.0%)	51 (53.1%)	193 (33.9%)
Refractory Status									
PI only	4 (26.7%)	10 (22.7%)	46 (16.3%)	6 (28.6%)	12 (23.1%)	57 (19.9%)	10 (27.8%)	22 (22.9%)	103 (18.1%)
IMiD only	1 (6.7%)	5 (11.4%)	11 (3.9%)	0	5 (9.6%)	10 (3.5%)	1 (2.8%)	10 (10.4%)	21 (3.7%)
Both PI and IMiD	2 (13.3%)	5 (11.4%)	14 (4.9%)	1 (4.8%)	2 (3.8%)	7 (2.4%)	3 (8.3%)	7 (7.3%)	21 (3.7%)
Refractory to last line of prior therapy	8 (53.3%)	24 (54.5%)	76 (26.9%)	8 (38.1%)	19 (36.5%)	80 (28.0%)	16 (44.4%)	43 (44.8%)	156 (27.4%)
Refractory to									
Bortezomib	7 (46.7%)	16 (36.4%)	58 (20.5%)	7 (33.3%)	14 (26.9%)	59 (20.6%)	14 (38.9%)	30 (31.3%)	117 (20.6%)
Carfilzomib	0	0	3 (1.1%)	0	0	3 (1.0%)	0	0	6 (1.1%)
Ixazomib	0	0	0	0	0	2 (0.7%)	0	0	2 (0.4%)
Lenalidomide	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Pomalidomide	0	0	0	0	0	2 (0.7%)	0	0	2 (0.4%)
Thalidomide	3 (20.0%)	10 (22.7%)	26 (9.2%)	2 (9.5%)	8 (15.4%)	17 (5.9%)	5 (13.9%)	18 (18.8%)	43 (7.6%)

Keys: Rd = lenalidomide-dexamethasone; DRd = daratumumab-lenalidomide-dexamethasone.
Keys: PI = proteasome inhibitor; IMiD = Immunomodulatory agent.
[a] East Asian: Japan, Korea and Taiwan.
[b] Total column include all subjects of the group.
Note: Refractory to each medication refers to refractory to their most recent medication-containing line.
Note: Percentages calculated with the number of subjects in each treatment group as denominator.

参照元: [TSIPM02_3003.RTF] [JNJ-54767414\MMY3003\DBR_CSR\RE_JAPAN_SAR_2016\PROD\TSIPM02_3003.SAS] 30JUN2016, 23:54

表 2.7.3-付録-7 治験薬の投与サイクル［MMY3003 試験，安全性解析対象集団（日本人，東アジア人，全体）］

	Rd			DRd		
	Japanese	East Asian[a]	Total[b]	Japanese	East Asian[a]	Total[b]
Analysis set: safety	15	44	281	20	51	283
Distribution of subjects treated in & beyond each cycle						
≥1 cycle	15 (100.0%)	44 (100.0%)	281 (100.0%)	20 (100.0%)	51 (100.0%)	283 (100.0%)
≥2 cycles	15 (100.0%)	43 (97.7%)	268 (95.4%)	20 (100.0%)	51 (100.0%)	277 (97.9%)
≥3 cycles	15 (100.0%)	43 (97.7%)	266 (94.7%)	20 (100.0%)	50 (98.0%)	272 (96.1%)
≥4 cycles	14 (93.3%)	42 (95.5%)	257 (91.5%)	18 (90.0%)	48 (94.1%)	265 (93.6%)
≥5 cycles	13 (86.7%)	36 (81.8%)	239 (85.1%)	17 (85.0%)	47 (92.2%)	261 (92.2%)
≥6 cycles	13 (86.7%)	35 (79.5%)	228 (81.1%)	17 (85.0%)	47 (92.2%)	256 (90.5%)
≥7 cycles	11 (73.3%)	32 (72.7%)	217 (77.2%)	16 (80.0%)	46 (90.2%)	254 (89.8%)
≥8 cycles	11 (73.3%)	31 (70.5%)	207 (73.7%)	15 (75.0%)	43 (84.3%)	248 (87.6%)
≥9 cycles	11 (73.3%)	31 (70.5%)	199 (70.8%)	15 (75.0%)	40 (78.4%)	240 (84.8%)
≥10 cycles	8 (53.3%)	27 (61.4%)	191 (68.0%)	15 (75.0%)	40 (78.4%)	238 (84.1%)
≥11 cycles	4 (26.7%)	23 (52.3%)	180 (64.1%)	11 (55.0%)	35 (68.6%)	231 (81.6%)
≥12 cycles	2 (13.3%)	19 (43.2%)	172 (61.2%)	7 (35.0%)	30 (58.8%)	215 (76.0%)
≥13 cycles	1 (6.7%)	18 (40.9%)	157 (55.9%)	2 (10.0%)	24 (47.1%)	208 (73.5%)
≥14 cycles	0	16 (36.4%)	135 (48.0%)	1 (5.0%)	23 (45.1%)	183 (64.7%)
≥15 cycles	0	11 (25.0%)	92 (32.7%)	0	19 (37.3%)	138 (48.8%)
Total number of treatment cycles received						
1	0	1 (2.3%)	13 (4.6%)	0	0	6 (2.1%)
2	0	0	2 (0.7%)	0	1 (2.0%)	5 (1.8%)
Cycles 1-2	0	1 (2.3%)	15 (5.3%)	0	1 (2.0%)	11 (3.9%)
3	1 (6.7%)	1 (2.3%)	9 (3.2%)	2 (10.0%)	2 (3.9%)	7 (2.5%)
4	1 (6.7%)	6 (13.6%)	18 (6.4%)	1 (5.0%)	1 (2.0%)	4 (1.4%)
5	0	1 (2.3%)	11 (3.9%)	0	0	5 (1.8%)
6	2 (13.3%)	3 (6.8%)	11 (3.9%)	1 (5.0%)	1 (2.0%)	2 (0.7%)
Cycles 3-6	4 (26.7%)	11 (25.0%)	49 (17.4%)	4 (20.0%)	4 (7.8%)	18 (6.4%)
Cycles ≥7	11 (73.3%)	32 (72.7%)	217 (77.2%)	16 (80.0%)	46 (90.2%)	254 (89.8%)
Summary of total number of treatment cycles received						
N	15	44	281	20	51	283
Mean (SD)	8.9 (2.88)	10.7 (4.97)	11.6 (5.22)	9.7 (3.29)	12.4 (4.51)	13.4 (4.51)
Median	10.0	11.0	13.0	11.0	12.0	14.0
Range	(3; 13)	(1; 19)	(1; 22)	(3; 14)	(2; 21)	(1; 23)

表 2.7.3-付録-7 治験薬の投与サイクル［MMY3003 試験，安全性解析対象集団（日本人，東アジア人，全体）］（続き）

Keys: Rd = lenalidomide-dexamethasone; DRd = daratumumab-lenalidomide-dexamethasone.
[a] East Asian: Japan, Korea and Taiwan.
[b] Total column include all subjects of the group.

参照元: [TSIEXP01_3003.RTF] [JNJ-54767414\MMY3003\DBR_CSR\RE_JAPAN_SAR_2016\PROD\TSIEXP01_3003.SAS] 30JUN2016, 22:50

表 2.7.3-付録-8 治験薬の総投与期間及び用量強度［MMY3003 試験，安全性解析対象集団（日本人，東アジア人，全体）］

	Rd n (%)			DRd n (%)			Total n (%)		
	Japanese	East Asian[a]	Total[b]	Japanese	East Asian[a]	Total[b]	Japanese	East Asian[a]	Total[b]
Analysis set: safety	15	44	281	20	51	283	35	95	564
Duration of study treatment (months)									
N	15	44	281	20	51	283	35	95	564
Mean (SD)	7.87 (2.579)	9.71 (4.696)	10.59 (4.921)	8.77 (3.073)	11.16 (4.203)	12.31 (4.263)	8.38 (2.866)	10.49 (4.473)	11.45 (4.679)
Median	8.77	9.68	12.29	9.89	11.27	13.14	9.00	10.48	12.75
Range	(2.5; 11.1)	(0.2; 17.3)	(0.2; 20.1)	(2.6; 12.6)	(1.5; 19.1)	(0.0; 20.7)	(2.5; 12.6)	(0.2; 19.1)	(0.0; 20.7)
Lenalidomide dose intensity (mg/cycle)[c]									
N	15	44	280	20	51	282	35	95	562
Mean (SD)	363.75 (163.476)	388.14 (148.032)	414.71 (127.758)	279.62 (144.314)	326.58 (145.404)	373.81 (134.059)	315.68 (156.291)	355.09 (149.071)	394.19 (132.432)
Median	475.00	478.58	479.83	302.71	322.31	381.61	311.00	344.00	439.32
Range	(85.0; 525.0)	(70.0; 526.8)	(65.0; 537.5)	(50.0; 527.3)	(50.0; 527.3)	(50.0; 528.3)	(50.0; 527.3)	(50.0; 527.3)	(50.0; 537.5)
Dexamethasone dose intensity (mg/cycle)[c]									
N	15	44	281	20	51	283	35	95	564
Mean (SD)	138.86 (25.230)	142.51 (29.865)	132.73 (33.017)	129.06 (37.753)	136.01 (31.686)	129.47 (32.437)	133.26 (32.906)	139.02 (30.865)	131.10 (32.739)
Median	149.09	152.57	149.33	149.06	151.25	144.00	149.09	152.00	146.67
Range	(80.0; 160.0)	(20.0; 160.0)	(20.0; 165.7)	(58.3; 160.0)	(58.3; 160.0)	(20.0; 178.1)	(58.3; 160.0)	(20.0; 160.0)	(20.0; 178.1)
Daratumumab dose intensity (Cycles 1- 2, mg/kg/cycle)[d]									
N	0	0	0	20	51	283	20	51	283
Mean (SD)				60.30 (7.053)	61.67 (5.650)	60.18 (8.719)	60.30 (7.053)	61.67 (5.650)	60.18 (8.719)
Median				64.17	64.00	63.92	64.17	64.00	63.92
Range				(41.0; 66.1)	(41.0; 66.1)	(1.4; 66.5)	(41.0; 66.1)	(41.0; 66.1)	(1.4; 66.5)
Daratumumab dose intensity (Cycles 3 - 6, mg/kg/cycle)[d]									
N	0	0	0	20	50	270	20	50	270

表 2.7.3-付録-8 治験薬の総投与期間及び用量強度［MMY3003 試験，安全性解析対象集団（日本人，東アジア人，全体）］（続き）

	Rd n (%)			DRd n (%)			Total n (%)		
	Japanese	East Asian[a]	Total[b]	Japanese	East Asian[a]	Total[b]	Japanese	East Asian[a]	Total[b]
Mean (SD)				31.41 (2.542)	31.56 (2.330)	31.12 (2.629)	31.41 (2.542)	31.56 (2.330)	31.12 (2.629)
Median				32.32	32.20	32.00	32.32	32.20	32.00
Range				(24.9; 34.9)	(24.0; 34.9)	(15.8; 34.9)	(24.9; 34.9)	(24.0; 34.9)	(15.8; 34.9)
Daratumumab dose intensity (Cycle ≥7, mg/kg/cycle)[d]									
N	0	0	0	16	46	252	16	46	252
Mean (SD)				15.88 (0.599)	15.94 (0.548)	16.01 (0.383)	15.88 (0.599)	15.94 (0.548)	16.01 (0.383)
Median				15.69	15.98	16.00	15.69	15.98	16.00
Range				(15.1; 16.9)	(14.9; 17.2)	(14.9; 17.2)	(15.1; 16.9)	(14.9; 17.2)	(14.9; 17.2)
Number of daratumumab infusions									
N	0	0	0	20	51	283	20	51	283
Mean (SD)				18.5 (4.24)	21.5 (5.31)	22.3 (6.00)	18.5 (4.24)	21.5 (5.31)	22.3 (6.00)
Median				20.0	21.0	24.0	20.0	21.0	24.0
Range				(10; 24)	(7; 30)	(1; 32)	(10; 24)	(7; 30)	(1; 32)

Keys: Rd = lenalidomide-dexamethasone; DRd = daratumumab-lenalidomide-dexamethasone.
[a] East Asian: Japan, Korea and Taiwan.
[b] Total column include all subjects of the group.
[c] Dose intensity (mg/cycle) is calculated as the sum of total doses (mg) received in all cycles divided by the number of treatment cycles on lenalidomide and dexamethasone, respectively.
[d] Dose intensity (mg/kg/cycle) is calculated as the sum of total doses (mg/kg) received in all cycles divided by the number of treatment cycles on daratumumab.

参照元: [TSIEXP02_3003.RTF] [JNJ-54767414\MMY3003\DBR_CSR\RE_JAPAN_SAR_2016\PROD\TSIEXP02_3003.SAS] 30JUN2016, 23:00

表 2.7.3-付録-9 治験薬の相対用量強度［MMY3003 試験，安全性解析対象集団（日本人，東アジア人，全体）］

	Rd n (%)			DRd n (%)			Total n (%)		
	Japanese	East Asian[a]	Total[b]	Japanese	East Asian[a]	Total[b]	Japanese	East Asian[a]	Total[b]
Analysis set: safety	15	44	281	20	51	283	35	95	564
Lenalidomide (mg) relative dose intensity (%)									
N	15	44	280	20	51	282	35	95	562
Mean (SD)	81.14 (29.027)	82.16 (23.055)	85.90 (18.417)	64.19 (25.451)	70.76 (26.641)	77.67 (22.944)	71.46 (27.953)	76.04 (25.560)	81.77 (21.198)
Median	95.71	94.35	95.77	61.37	69.88	85.21	80.31	84.29	92.77
Range	(16.8; 100.0)	(16.8; 100.0)	(16.8; 100.0)	(13.2; 100.0)	(13.2; 100.0)	(13.2; 100.0)	(13.2; 100.0)	(13.2; 100.0)	(13.2; 100.0)
Dexamethasone (mg) relative dose intensity (%)									
N	15	44	281	20	51	283	35	95	564
Mean (SD)	99.69 (0.949)	99.90 (0.567)	99.38 (4.253)	99.18 (1.638)	99.16 (3.493)	99.00 (4.290)	99.40 (1.391)	99.50 (2.603)	99.19 (4.272)
Median	100.00	100.00	100.00	99.74	100.00	100.00	99.99	100.00	100.00
Range	(96.4; 100.0)	(96.4; 100.4)	(50.0; 104.2)	(92.7; 100.0)	(75.9; 100.0)	(63.9; 111.3)	(92.7; 100.0)	(75.9; 100.4)	(50.0; 111.3)
Daratumumab (mg/kg) relative dose intensity (%)									
N	0	0	0	20	51	283	20	51	283
Mean (SD)	-	-	-	97.41 (5.516)	98.07 (5.275)	96.28 (10.584)	97.41 (5.516)	98.07 (5.275)	96.28 (10.584)
Median	-	-	-	98.44	99.53	99.65	98.44	99.53	99.65
Range	-	-	-	(80.4; 103.9)	(80.4; 104.3)	(1.7; 104.9)	(80.4; 103.9)	(80.4; 104.3)	(1.7; 104.9)
Daratumumab (mg/kg) relative dose intensity (Cycles 1 - 2, %)									
N	0	0	0	20	51	283	20	51	283
Mean (SD)	-	-	-	94.22 (11.020)	96.36 (8.828)	94.49 (12.793)	94.22 (11.020)	96.36 (8.828)	94.49 (12.793)
Median	-	-	-	100.27	100.00	99.93	100.27	100.00	99.93
Range	-	-	-	(64.1; 103.3)	(64.1; 103.3)	(1.7; 103.9)	(64.1; 103.3)	(64.1; 103.3)	(1.7; 103.9)
Daratumumab (mg/kg) relative dose intensity (Cycles 3 - 6, %)									
N	0	0	0	20	50	270	20	50	270

表 2.7.3-付録-9 治験薬の相対用量強度［MMY3003 試験，安全性解析対象集団（日本人，東アジア人，全体）］（続き）

	Rd n (%)			DRd n (%)			Total n (%)		
	Japanese	East Asian[a]	Total[b]	Japanese	East Asian[a]	Total[b]	Japanese	East Asian[a]	Total[b]
Mean (SD)	-	-	-	100.09 (5.773)	99.40 (6.455)	97.52 (8.115)	100.09 (5.773)	99.40 (6.455)	97.52 (8.115)
Median	-	-	-	101.98	100.90	100.00	101.98	100.90	100.00
Range	-	-	-	(88.6; 109.0)	(75.0; 109.0)	(49.4; 109.0)	(88.6; 109.0)	(75.0; 109.0)	(49.4; 109.0)
Daratumumab (mg/kg) relative dose intensity (Cycles ≥7, %)									
N	0	0	0	16	46	252	16	46	252
Mean (SD)	-	-	-	99.24 (3.741)	99.43 (3.787)	99.73 (3.422)	99.24 (3.741)	99.43 (3.787)	99.73 (3.422)
Median	-	-	-	98.04	99.85	100.00	98.04	99.85	100.00
Range	-	-	-	(94.2; 105.4)	(88.5; 107.4)	(71.4; 107.4)	(94.2; 105.4)	(88.5; 107.4)	(71.4; 107.4)

Keys: Rd = lenalidomide-dexamethasone; DRd = daratumumab-lenalidomide-dexamethasone.
[a] East Asian: Japan, Korea and Taiwan.
[b] Total column include all subjects of the group.

参照元: [TSIEXP05_3003.RTF] [JNJ-54767414\MMY3003\DBR_CSR\RE_JAPAN_SAR_2016\PROD\TSIEXP05_3003.SAS] 12JUL2016, 18:36

表 2.7.3-付録-10 観察期間［MMY3003 試験，安全性解析対象集団（日本人，東アジア人，全体）］

	Rd n (%)			DRd n (%)			Total n (%)		
	Japanese	East Asian[a]	Total[b]	Japanese	East Asian[a]	Total[b]	Japanese	East Asian[a]	Total[b]
Analysis set: intent-to-treat	15	44	283	21	52	286	36	96	569
Duration of follow-up (months)									
N	15	44	283	21	52	286	36	96	569
Mean (SD)	8.97 (1.941)	11.82 (3.976)	12.74 (3.956)	9.94 (1.612)	12.31 (3.175)	13.24 (3.490)	9.54 (1.796)	12.09 (3.554)	12.99 (3.734)
Median[c]	9.46	13.27	13.54	10.22	13.11	13.60	9.92	13.14	13.54
Range	(4.4+; 11.3)	(0.7+; 17.1)	(0.1; 20.3)	(4.9; 12.2)	(4.1+; 18.6)	(0.0; 20.7)	(4.4+; 12.2)	(0.7+; 18.6)	(0.0; 20.7)

Keys: Rd = lenalidomide-dexamethasone; DRd = daratumumab-lenalidomide-dexamethasone.
[a] East Asian: Japan, Korea and Taiwan.
[b] Total column include all subjects of the group.
[c] Based on Kaplan-Meier product limit estimate.
Note: Duration of follow-up is relative to the date of randomization.
Note: + indicates censoring based on death in the Kaplan-Meier product limit estimate.

参照元: [TSIFU01_3003.RTF] [JNJ-54767414\MMY3003\DBR_CSR\RE_JAPAN_SAR_2016\PROD\TSIFU01_3003.SAS] 05JUL2016, 09:17

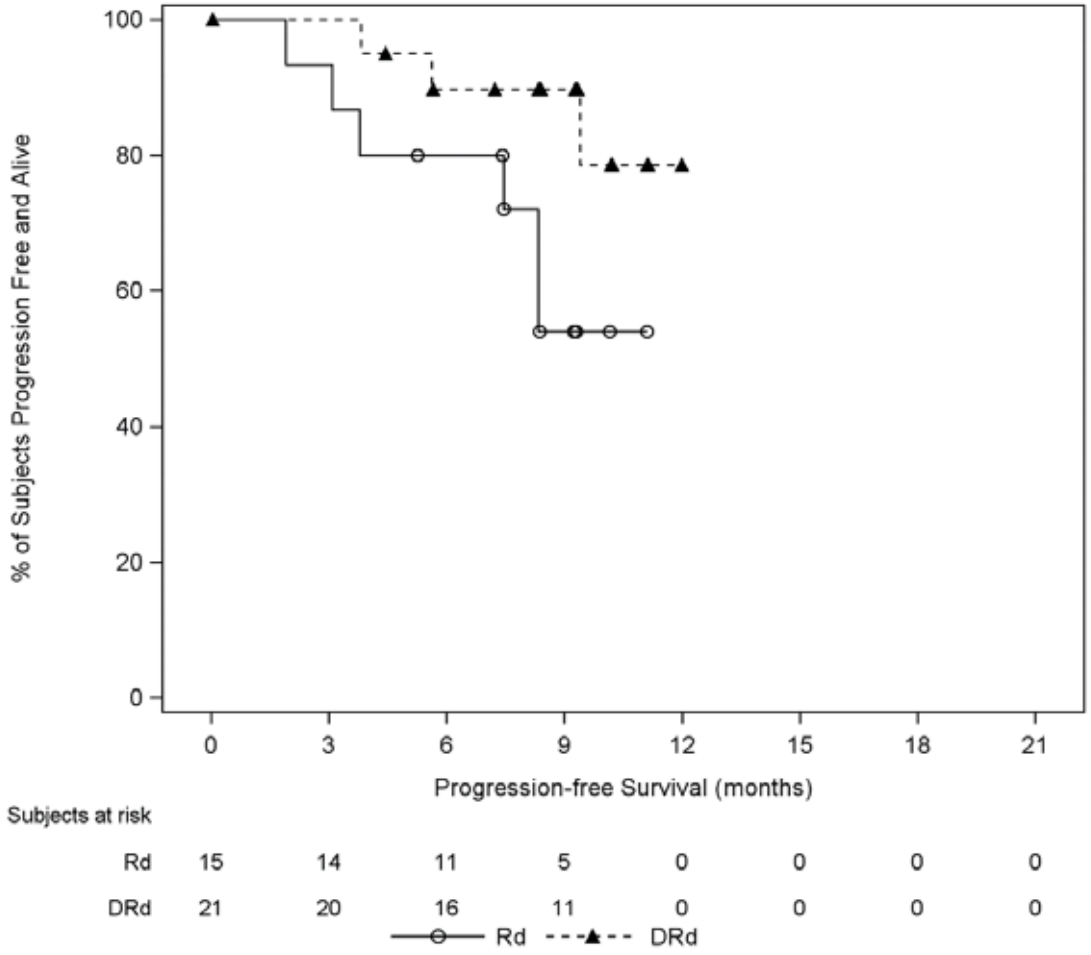
表 2.7.3-付録-11 無増悪生存期間（PFS）；コンピュータ・アルゴリズムによる判定

［MMY3003 試験，intent-to-treat（ITT）解析対象集団（日本人，東アジア人，全体）］

	Rd n (%)			DRd n (%)		
	Japanese	East Asian[a]	Total[b]	Japanese	East Asian[a]	Total[b]
Analysis set: intent-to-treat	15	44	283	21	52	286
Progression-free survival (PFS)						
Number of events (%)	6 (40.0%)	20 (45.5%)	116 (41.0%)	3 (14.3%)	13 (25.0%)	53 (18.5%)
Number of censored (%)	9 (60.0%)	24 (54.5%)	167 (59.0%)	18 (85.7%)	39 (75.0%)	233 (81.5%)
Kaplan-Meier estimate (months)						
25% quantile (95% CI)	7.46 (1.91, NE)	5.19 (2.04, 8.54)	6.70 (5.55, 8.34)	NE (3.81, NE)	9.40 (6.14, NE)	NE (13.17, NE)
Median (95% CI)	NE (3.78, NE)	13.86 (8.34, NE)	18.43 (13.86, NE)	NE (9.40, NE)	NE (15.15, NE)	NE (NE, NE)
75% quantile (95% CI)	NE (8.34, NE)	NE (NE, NE)	NE (18.43, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
P-value[c]						<0.0001
Hazard ratio (95% CI)[d]				0.28 (0.07, 1.14)	0.46 (0.23, 0.93)	0.37 (0.27, 0.52)
6-month PFS rate % (95% CI)	80.0 (50.0, 93.1)	72.6 (56.8, 83.4)	77.1 (71.6, 81.6)	89.7 (64.8, 97.3)	88.1 (75.4, 94.5)	89.6 (85.4, 92.7)
12-month PFS rate % (95% CI)	NE (NE, NE)	53.1 (36.2, 67.4)	60.1 (54.0, 65.7)	NE (NE, NE)	74.2 (58.8, 84.5)	83.2 (78.3, 87.2)
18-month PFS rate % (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	52.2 (44.3, 59.5)	NE (NE, NE)	64.9 (41.0, 81.1)	77.9 (71.3, 83.2)

Keys: Rd = lenalidomide-dexamethasone; DRd = daratumumab-lenalidomide-dexamethasone.
Key: CI = confidence interval.
[a] East Asian: Japan, Korea and Taiwan.
[b] Total column include all subjects of the group.
[c] 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 treatment (no vs. yes).
[d] 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 treatment (no vs. yes). A hazard ratio < 1 indicates an advantage for DRd.
Note: An unstratified analysis is used for the Japanese and East Asian subgroups.

参照元: [TEFPFS01_3003.RTF] [JNJ-54767414\MMY3003\DBR_CSR\RE_JAPAN_SAR_2016\PROD\TEFPFS01_3003.SAS] 05JUL2016, 07:58



参照元: [GEFPFS01_3003_J.RTF] [JNJ-54767414\MMY3003\DBR_CSR\RE_JAPAN_SAR_2016\PROD\GEFPFS01_3003_J.SAS] 01JUL2016, 00:20

図 2.7.3-付録-1 日本人集団の無増悪生存期間（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，intent-to-treat（ITT）解析対象集団］

表 2.7.3-付録-12 無増悪期間（TTP）；コンピュータ・アルゴリズムによる判定

［MMY3003 試験，intent-to-treat（ITT）解析対象集団（日本人，東アジア人，全体）］

	Rd n (%)			DRd n (%)		
	Japanese	East Asian[a]	Total[b]	Japanese	East Asian[a]	Total[b]
Analysis set: intent-to-treat	15	44	283	21	52	286
Time to disease progression						
Number of events (%)	6 (40.0%)	19 (43.2%)	104 (36.7%)	3 (14.3%)	11 (21.2%)	44 (15.4%)
Number of censored (%)	9 (60.0%)	25 (56.8%)	179 (63.3%)	18 (85.7%)	41 (78.8%)	242 (84.6%)
Kaplan-Meier estimate (months)						
25% quantile (95% CI)	7.46 (1.91, NE)	5.68 (2.86, 8.54)	7.66 (5.82, 10.12)	NE (3.81, NE)	NE (6.44, NE)	NE (NE, NE)
Median (95% CI)	NE (3.78, NE)	13.86 (8.34, NE)	18.43 (14.78, NE)	NE (9.40, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
75% quantile (95% CI)	NE (8.34, NE)	NE (NE, NE)	NE (18.43, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
P-value[c]						<0.0001
Hazard ratio (95% CI)[d]				0.28 (0.07, 1.14)	0.41 (0.19, 0.86)	0.34 (0.23, 0.48)

Keys: Rd = lenalidomide-dexamethasone; DRd = daratumumab-lenalidomide-dexamethasone.
Key: CI = confidence interval.
[a] East Asian: Japan, Korea and Taiwan.
[b] Total column include all subjects of the group.
[c] 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 treatment (no vs. yes).
[d] 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 treatment (no vs. yes). A hazard ratio < 1 indicates an advantage for DRd.
Note: An unstratified analysis is used for the Japanese and East Asian subgroups.

参照元: [TEFTTP01_3003.RTF] [JNJ-54767414\MMY3003\DBR_CSR\RE_JAPAN_SAR_2016\PROD\TEFTTP01_3003.SAS] 30JUN2016, 20:33

表 2.7.3-付録-13 最良総合効果；コンピュータ・アルゴリズムによる判定［MMY3003 試験，奏効評価対象集団（日本人，東アジア人，全体）］

	Rd		DRd		Odds Ratio (95% CI)[a]	P-value[b]
	n (%)	95% CI for %	n (%)	95% CI for %		
Total[c]						
Analysis set: response-evaluable	276		281			
Response category						
Stringent complete response (sCR)	20 (7.2%)	(4.5%, 11.0%)	51 (18.1%)	(13.8%, 23.2%)		
Complete response (CR)	33 (12.0%)	(8.4%, 16.4%)	70 (24.9%)	(20.0%, 30.4%)		
Very good partial response (VGPR)	69 (25.0%)	(20.0%, 30.5%)	92 (32.7%)	(27.3%, 38.6%)		
Partial response (PR)	89 (32.2%)	(26.8%, 38.1%)	48 (17.1%)	(12.9%, 22.0%)		
Minimal response (MR)	26 (9.4%)	(6.2%, 13.5%)	5 (1.8%)	(0.6%, 4.1%)		
Stable disease (SD)	33 (12.0%)	(8.4%, 16.4%)	13 (4.6%)	(2.5%, 7.8%)		
Progressive disease (PD)	4 (1.4%)	(0.4%, 3.7%)	0	(NE, NE)		
Not evaluable (NE)	2 (0.7%)	(0.1%, 2.6%)	2 (0.7%)	(0.1%, 2.5%)		
Overall response (sCR+CR+VGPR+PR)	211 (76.4%)	(71.0%, 81.3%)	261 (92.9%)	(89.2%, 95.6%)	4.62 (2.62, 8.15)	<0.0001
Clinical benefit (Overall response + MR)	237 (85.9%)	(81.2%, 89.8%)	266 (94.7%)	(91.3%, 97.0%)		
VGPR or better (sCR + CR + VGPR)	122 (44.2%)	(38.3%, 50.3%)	213 (75.8%)	(70.4%, 80.7%)	3.90 (2.72, 5.59)	<0.0001
CR or better (sCR + CR)	53 (19.2%)	(14.7%, 24.4%)	121 (43.1%)	(37.2%, 49.1%)	3.17 (2.16, 4.66)	<0.0001
Japanese						
Analysis set: response-evaluable	15		20			
Response category						
Stringent complete response (sCR)	0	(NE, NE)	5 (25.0%)	(8.7%, 49.1%)		
Complete response (CR)	1 (6.7%)	(0.2%, 31.9%)	2 (10.0%)	(1.2%, 31.7%)		
Very good partial response (VGPR)	3 (20.0%)	(4.3%, 48.1%)	8 (40.0%)	(19.1%, 63.9%)		
Partial response (PR)	5 (33.3%)	(11.8%, 61.6%)	3 (15.0%)	(3.2%, 37.9%)		
Minimal response (MR)	3 (20.0%)	(4.3%, 48.1%)	1 (5.0%)	(0.1%, 24.9%)		
Stable disease (SD)	3 (20.0%)	(4.3%, 48.1%)	1 (5.0%)	(0.1%, 24.9%)		
Progressive disease (PD)	0	(NE, NE)	0	(NE, NE)		
Not evaluable (NE)	0	(NE, NE)	0	(NE, NE)		
Overall response (sCR+CR+VGPR+PR)	9 (60.0%)	(32.3%, 83.7%)	18 (90.0%)	(68.3%, 98.8%)	6.00 (1.00, 35.91)	
Clinical benefit (Overall response + MR)	12 (80.0%)	(51.9%, 95.7%)	19 (95.0%)	(75.1%, 99.9%)		
VGPR or better (sCR + CR + VGPR)	4 (26.7%)	(7.8%, 55.1%)	15 (75.0%)	(50.9%, 91.3%)	8.25 (1.79, 38.01)	
CR or better (sCR + CR)	1 (6.7%)	(0.2%, 31.9%)	7 (35.0%)	(15.4%, 59.2%)	7.54 (0.81, 69.91)	

表 2.7.3-付録-13 最良総合効果；コンピュータ・アルゴリズムによる判定［MMY3003 試験，奏効評価対象集団（日本人，東アジア人，全体）］

（続き）

	Rd		DRd		Odds Ratio (95% CI)[a]	P-value[b]
	n (%)	95% CI for %	n (%)	95% CI for %		
East Asian[d]						
Analysis set: response-evaluable	43		51			
Response category						
Stringent complete response (sCR)	2 (4.7%)	(0.6%, 15.8%)	10 (19.6%)	(9.8%, 33.1%)		
Complete response (CR)	6 (14.0%)	(5.3%, 27.9%)	10 (19.6%)	(9.8%, 33.1%)		
Very good partial response (VGPR)	8 (18.6%)	(8.4%, 33.4%)	18 (35.3%)	(22.4%, 49.9%)		
Partial response (PR)	15 (34.9%)	(21.0%, 50.9%)	8 (15.7%)	(7.0%, 28.6%)		
Minimal response (MR)	3 (7.0%)	(1.5%, 19.1%)	2 (3.9%)	(0.5%, 13.5%)		
Stable disease (SD)	8 (18.6%)	(8.4%, 33.4%)	3 (5.9%)	(1.2%, 16.2%)		
Progressive disease (PD)	1 (2.3%)	(0.1%, 12.3%)	0	(NE, NE)		
Not evaluable (NE)	0	(NE, NE)	0	(NE, NE)		
Overall response (sCR+CR+VGPR+PR)	31 (72.1%)	(56.3%, 84.7%)	46 (90.2%)	(78.6%, 96.7%)	3.56 (1.14, 11.12)	
Clinical benefit (Overall response + MR)	34 (79.1%)	(64.0%, 90.0%)	48 (94.1%)	(83.8%, 98.8%)		
VGPR or better (sCR + CR + VGPR)	16 (37.2%)	(23.0%, 53.3%)	38 (74.5%)	(60.4%, 85.7%)	4.93 (2.04, 11.92)	
CR or better (sCR + CR)	8 (18.6%)	(8.4%, 33.4%)	20 (39.2%)	(25.8%, 53.9%)	2.82 (1.09, 7.31)	

Keys: Rd = lenalidomide-dexamethasone; DRd = daratumumab-lenalidomide-dexamethasone.
Key: CI = exact confidence interval.
[a] Total summary include all subjects of the group.
[b] East Asian: Japan, Korea and Taiwan.
[c] Mantel-Haenszel estimate of the common odds ratio for stratified tables is used. The stratification factors are: ISS (I, II, or III), number of prior lines of therapy (1 vs. 2 or 3 vs. >3), and prior lenalidomide treatment (no vs. yes). An odds ratio > 1 indicates an advantage for DRd.
[d] P-value from the Cochran Mantel-Haenszel Chi-Squared test.
Note: An unstratified analysis is used for the Japanese and East Asian subgroups.
Note: Response-evaluable is defined as subjects who have a confirmed diagnosis of multiple myeloma and measurable disease at baseline or screening visit. In addition, subjects must have received at least 1 administration of study treatment and have at least 1 post baseline disease assessment.
Note: Response was assessed by computerized algorithm, based on International Uniform Response Criteria Consensus Recommendations.
Note: Percentages are calculated with the number of subjects in each group as denominator.

参照元: [TEFRESP01_3003.RTF] [JNJ-54767414\MMY3003\DBR_CSR\RE_JAPAN_SAR_2016\PROD\TEFRESP01_3003.SAS] 30JUN2016, 20:29

表 2.7.3-付録-14 全奏効率（ORR）の部分集団解析；コンピュータ・アルゴリズムによる判定

［MMY3003 試験，奏効評価対象集団（日本人，東アジア人，全体）］

	Rd			DRd		
	N[a]	n (%)[b]	95% CI for %	N[a]	n (%)[b]	95% CI for %
Total[c]						
Analysis set: response-evaluable	276			281		
Age						
<65 years	136	100 (73.5%)	(65.3%, 80.7%)	130	121 (93.1%)	(87.3%, 96.8%)
≥65 years	140	111 (79.3%)	(71.6%, 85.7%)	151	140 (92.7%)	(87.3%, 96.3%)
Sex						
Male	160	121 (75.6%)	(68.2%, 82.1%)	170	155 (91.2%)	(85.9%, 95.0%)
Female	116	90 (77.6%)	(68.9%, 84.8%)	111	106 (95.5%)	(89.8%, 98.5%)
Race						
White	180	139 (77.2%)	(70.4%, 83.1%)	203	189 (93.1%)	(88.7%, 96.2%)
Asian	45	33 (73.3%)	(58.1%, 85.4%)	53	48 (90.6%)	(79.3%, 96.9%)
Other	51	39 (76.5%)	(62.5%, 87.2%)	25	24 (96.0%)	(79.6%, 99.9%)
ISS staging						
I	139	112 (80.6%)	(73.0%, 86.8%)	135	127 (94.1%)	(88.7%, 97.4%)
II	85	61 (71.8%)	(61.0%, 81.0%)	93	87 (93.5%)	(86.5%, 97.6%)
III	52	38 (73.1%)	(59.0%, 84.4%)	53	47 (88.7%)	(77.0%, 95.7%)
Cytogenetic risk at study entry						
High risk	18	11 (61.1%)	(35.7%, 82.7%)	21	19 (90.5%)	(69.6%, 98.8%)
Standard risk	163	126 (77.3%)	(70.1%, 83.5%)	180	169 (93.9%)	(89.3%, 96.9%)
Number of prior lines of therapy						
1	142	114 (80.3%)	(72.8%, 86.5%)	147	137 (93.2%)	(87.8%, 96.7%)
2	79	58 (73.4%)	(62.3%, 82.7%)	84	80 (95.2%)	(88.3%, 98.7%)
3	36	27 (75.0%)	(57.8%, 87.9%)	36	34 (94.4%)	(81.3%, 99.3%)
>3	19	12 (63.2%)	(38.4%, 83.7%)	14	10 (71.4%)	(41.9%, 91.6%)
Prior lenalidomide treatment						
Yes	47	32 (68.1%)	(52.9%, 80.9%)	50	42 (84.0%)	(70.9%, 92.8%)
No	229	179 (78.2%)	(72.2%, 83.3%)	231	219 (94.8%)	(91.1%, 97.3%)
Prior PI						
Yes	236	175 (74.2%)	(68.1%, 79.6%)	241	222 (92.1%)	(88.0%, 95.2%)
No	40	36 (90.0%)	(76.3%, 97.2%)	40	39 (97.5%)	(86.8%, 99.9%)
Refractory to PI						
Yes	58	40 (69.0%)	(55.5%, 80.5%)	62	54 (87.1%)	(76.1%, 94.3%)
No	178	135 (75.8%)	(68.9%, 81.9%)	179	168 (93.9%)	(89.3%, 96.9%)
Refractory to last line of prior therapy						
Yes	73	47 (64.4%)	(52.3%, 75.3%)	78	68 (87.2%)	(77.7%, 93.7%)
No	203	164 (80.8%)	(74.7%, 86.0%)	203	193 (95.1%)	(91.1%, 97.6%)

表 2.7.3-付録-14 全奏効率（ORR）の部分集団解析；コンピュータ・アルゴリズムによる判定
［MMY3003 試験，奏効評価対象集団（日本人，東アジア人，全体）］（続き）

	Rd			DRd		
	N[a]	n (%)[b]	95% CI for %	N[a]	n (%)[b]	95% CI for %
Type of measurable MM						
IgG	153	124 (81.0%)	(73.9%, 86.9%)	149	141 (94.6%)	(89.7%, 97.7%)
Non-IgG	52	33 (63.5%)	(49.0%, 76.4%)	54	51 (94.4%)	(84.6%, 98.8%)
Baseline renal function (CrCl)						
>60 mL/min	213	168 (78.9%)	(72.8%, 84.2%)	197	184 (93.4%)	(89.0%, 96.4%)
≤60 mL/min	63	43 (68.3%)	(55.3%, 79.4%)	80	73 (91.3%)	(82.8%, 96.4%)
Baseline hepatic function						
Normal	238	184 (77.3%)	(71.5%, 82.5%)	253	234 (92.5%)	(88.5%, 95.4%)
Impaired[e]	30	21 (70.0%)	(50.6%, 85.3%)	21	20 (95.2%)	(76.2%, 99.9%)
Region						
Western EU + US + CA	182	140 (76.9%)	(70.1%, 82.8%)	190	177 (93.2%)	(88.6%, 96.3%)
Asian/Pacific	52	39 (75.0%)	(61.1%, 86.0%)	60	55 (91.7%)	(81.6%, 97.2%)
Other	42	32 (76.2%)	(60.5%, 87.9%)	31	29 (93.5%)	(78.6%, 99.2%)
ECOG performance score						
0	149	117 (78.5%)	(71.1%, 84.8%)	135	126 (93.3%)	(87.7%, 96.9%)
≥1	127	94 (74.0%)	(65.5%, 81.4%)	146	135 (92.5%)	(86.9%, 96.2%)
Japanese						
Analysis set: response-evaluable	15			20		
Age						
<65 years	4	3 (75.0%)	(19.4%, 99.4%)	6	6 (100.0%)	(54.1%, 100.0%)
≥65 years	11	6 (54.5%)	(23.4%, 83.3%)	14	12 (85.7%)	(57.2%, 98.2%)
Sex						
Male	9	6 (66.7%)	(29.9%, 92.5%)	10	8 (80.0%)	(44.4%, 97.5%)
Female	6	3 (50.0%)	(11.8%, 88.2%)	10	10 (100.0%)	(69.2%, 100.0%)
Race						
White	0			0		
Asian	15	9 (60.0%)	(32.3%, 83.7%)	20	18 (90.0%)	(68.3%, 98.8%)
Other	0			0		
ISS staging						
I	11	7 (63.6%)	(30.8%, 89.1%)	13	12 (92.3%)	(64.0%, 99.8%)
II	2	2 (100.0%)	(15.8%, 100.0%)	5	4 (80.0%)	(28.4%, 99.5%)
III	2	0	(NE, NE)	2	2 (100.0%)	(15.8%, 100.0%)
Cytogenetic risk at study entry						
High risk	2	1 (50.0%)	(1.3%, 98.7%)	1	1 (100.0%)	(2.5%, 100.0%)
Standard risk	12	7 (58.3%)	(27.7%, 84.8%)	15	13 (86.7%)	(59.5%, 98.3%)
Number of prior lines of therapy						

表 2.7.3-付録-14 全奏効率（ORR）の部分集団解析；コンピュータ・アルゴリズムによる判定
［MMY3003 試験，奏効評価対象集団（日本人，東アジア人，全体）］（続き）

	Rd			DRd		
	N[a]	n (%)[b]	95% CI for %	N[a]	n (%)[b]	95% CI for %
1	8	5 (62.5%)	(24.5%, 91.5%)	13	12 (92.3%)	(64.0%, 99.8%)
2	6	4 (66.7%)	(22.3%, 95.7%)	2	2 (100.0%)	(15.8%, 100.0%)
3	0			2	2 (100.0%)	(15.8%, 100.0%)
>3	1	0	(NE, NE)	3	2 (66.7%)	(9.4%, 99.2%)
Prior lenalidomide treatment						
Yes	2	1 (50.0%)	(1.3%, 98.7%)	3	2 (66.7%)	(9.4%, 99.2%)
No	13	8 (61.5%)	(31.6%, 86.1%)	17	16 (94.1%)	(71.3%, 99.9%)
Prior PI						
Yes	13	8 (61.5%)	(31.6%, 86.1%)	16	14 (87.5%)	(61.7%, 98.4%)
No	2	1 (50.0%)	(1.3%, 98.7%)	4	4 (100.0%)	(39.8%, 100.0%)
Refractory to PI						
Yes	6	3 (50.0%)	(11.8%, 88.2%)	6	5 (83.3%)	(35.9%, 99.6%)
No	7	5 (71.4%)	(29.0%, 96.3%)	10	9 (90.0%)	(55.5%, 99.7%)
Refractory to last line of prior therapy						
Yes	8	3 (37.5%)	(8.5%, 75.5%)	7	6 (85.7%)	(42.1%, 99.6%)
No	7	6 (85.7%)	(42.1%, 99.6%)	13	12 (92.3%)	(64.0%, 99.8%)
Type of measurable MM						
IgG	8	6 (75.0%)	(34.9%, 96.8%)	15	15 (100.0%)	(78.2%, 100.0%)
Non-IgG	4	2 (50.0%)	(6.8%, 93.2%)	1	0	(NE, NE)
Baseline renal function (CrCl)						
>60 mL/min	11	8 (72.7%)	(39.0%, 94.0%)	12	11 (91.7%)	(61.5%, 99.8%)
≤60 mL/min	4	1 (25.0%)	(0.6%, 80.6%)	8	7 (87.5%)	(47.3%, 99.7%)
Baseline hepatic function						
Normal	13	8 (61.5%)	(31.6%, 86.1%)	19	17 (89.5%)	(66.9%, 98.7%)
Impaired[e]	2	1 (50.0%)	(1.3%, 98.7%)	1	1 (100.0%)	(2.5%, 100.0%)
Region						
Western EU + US + CA	0			0		
Asian/Pacific	15	9 (60.0%)	(32.3%, 83.7%)	20	18 (90.0%)	(68.3%, 98.8%)
Other	0			0		
ECOG performance score						
0	10	8 (80.0%)	(44.4%, 97.5%)	13	12 (92.3%)	(64.0%, 99.8%)
≥1	5	1 (20.0%)	(0.5%, 71.6%)	7	6 (85.7%)	(42.1%, 99.6%)
East Asian[d]						
Analysis set: response-evaluable	43			51		
Age						

表 2.7.3-付録-14 全奏効率（ORR）の部分集団解析；コンピュータ・アルゴリズムによる判定
［MMY3003 試験，奏効評価対象集団（日本人，東アジア人，全体）］（続き）

	Rd			DRd		
	N[a]	n (%)[b]	95% CI for %	N[a]	n (%)[b]	95% CI for %
<65 years	21	16 (76.2%)	(52.8%, 91.8%)	28	26 (92.9%)	(76.5%, 99.1%)
≥65 years	22	15 (68.2%)	(45.1%, 86.1%)	23	20 (87.0%)	(66.4%, 97.2%)
Sex						
Male	26	21 (80.8%)	(60.6%, 93.4%)	25	21 (84.0%)	(63.9%, 95.5%)
Female	17	10 (58.8%)	(32.9%, 81.6%)	26	25 (96.2%)	(80.4%, 99.9%)
Race						
White	0			0		
Asian	43	31 (72.1%)	(56.3%, 84.7%)	51	46 (90.2%)	(78.6%, 96.7%)
Other	0			0		
ISS staging						
I	24	17 (70.8%)	(48.9%, 87.4%)	31	29 (93.5%)	(78.6%, 99.2%)
II	10	9 (90.0%)	(55.5%, 99.7%)	15	13 (86.7%)	(59.5%, 98.3%)
III	9	5 (55.6%)	(21.2%, 86.3%)	5	4 (80.0%)	(28.4%, 99.5%)
Cytogenetic risk at study entry						
High risk	3	2 (66.7%)	(9.4%, 99.2%)	2	2 (100.0%)	(15.8%, 100.0%)
Standard risk	35	25 (71.4%)	(53.7%, 85.4%)	41	38 (92.7%)	(80.1%, 98.5%)
Number of prior lines of therapy						
1	22	16 (72.7%)	(49.8%, 89.3%)	25	24 (96.0%)	(79.6%, 99.9%)
2	11	8 (72.7%)	(39.0%, 94.0%)	17	14 (82.4%)	(56.6%, 96.2%)
3	7	6 (85.7%)	(42.1%, 99.6%)	5	5 (100.0%)	(47.8%, 100.0%)
>3	3	1 (33.3%)	(0.8%, 90.6%)	4	3 (75.0%)	(19.4%, 99.4%)
Prior lenalidomide treatment						
Yes	2	1 (50.0%)	(1.3%, 98.7%)	3	2 (66.7%)	(9.4%, 99.2%)
No	41	30 (73.2%)	(57.1%, 85.8%)	48	44 (91.7%)	(80.0%, 97.7%)
Prior PI						
Yes	32	22 (68.8%)	(50.0%, 83.9%)	42	37 (88.1%)	(74.4%, 96.0%)
No	11	9 (81.8%)	(48.2%, 97.7%)	9	9 (100.0%)	(66.4%, 100.0%)
Refractory to PI						
Yes	15	10 (66.7%)	(38.4%, 88.2%)	13	11 (84.6%)	(54.6%, 98.1%)
No	17	12 (70.6%)	(44.0%, 89.7%)	29	26 (89.7%)	(72.6%, 97.8%)
Refractory to last line of prior therapy						
Yes	23	14 (60.9%)	(38.5%, 80.3%)	18	16 (88.9%)	(65.3%, 98.6%)
No	20	17 (85.0%)	(62.1%, 96.8%)	33	30 (90.9%)	(75.7%, 98.1%)
Type of measurable MM						
IgG	23	19 (82.6%)	(61.2%, 95.0%)	30	29 (96.7%)	(82.8%, 99.9%)
Non-IgG	12	7 (58.3%)	(27.7%, 84.8%)	11	10 (90.9%)	(58.7%, 99.8%)
Baseline renal function (CrCl)						

表 2.7.3-付録-14 全奏効率（ORR）の部分集団解析；コンピュータ・アルゴリズムによる判定
［MMY3003 試験，奏効評価対象集団（日本人，東アジア人，全体）］（続き）

	Rd			DRd		
	N[a]	n (%)[b]	95% CI for %	N[a]	n (%)[b]	95% CI for %
>60 mL/min	32	25 (78.1%)	(60.0%, 90.7%)	33	29 (87.9%)	(71.8%, 96.6%)
≤60 mL/min	11	6 (54.5%)	(23.4%, 83.3%)	18	17 (94.4%)	(72.7%, 99.9%)
Baseline hepatic function						
Normal	36	29 (80.6%)	(64.0%, 91.8%)	48	43 (89.6%)	(77.3%, 96.5%)
Impaired[e]	7	2 (28.6%)	(3.7%, 71.0%)	3	3 (100.0%)	(29.2%, 100.0%)
Region						
Western EU + US + CA	0			0		
Asian/Pacific	43	31 (72.1%)	(56.3%, 84.7%)	51	46 (90.2%)	(78.6%, 96.7%)
Other	0			0		
ECOG performance score						
0	21	16 (76.2%)	(52.8%, 91.8%)	24	22 (91.7%)	(73.0%, 99.0%)
≥1	22	15 (68.2%)	(45.1%, 86.1%)	27	24 (88.9%)	(70.8%, 97.6%)

Keys: Rd = lenalidomide-dexamethasone; DRd = daratumumab-lenalidomide-dexamethasone.
Key: CI = exact confidence interval.
[a] N = number of subjects.
[b] n = number of subjects with response.
[c] Total summary include all subjects of the group.
[d] East Asian: Japan, Korea and Taiwan.
[e] Includes mild, moderate and severe.
Note: overall response refers to PR or better response.
Note: Response-evaluable is defined as subjects who have a confirmed diagnosis of multiple myeloma and measurable disease at baseline or screening visit. In addition, subjects must have received at least 1 administration of study treatment and have at least 1 post baseline disease assessment.
Note: Percentages are calculated with the number of subjects in each group as denominator.
Note: Type of MM subgroup analysis is based on subjects with measurable disease in serum.
Note: Refractory to PI subgroup analysis is based on subjects who received prior PI therapy.

参照元: [TEFRESPS01_3003.RTF] [JNJ-54767414\MMY3003\DBR_CSR\RE_JAPAN_SAR_2016\PROD\TEFRESPS01_3003.SAS] 05JUL2016, 09:28

表 2.7.3-付録-15 骨髄中の微小残存病変（MRD）陰性率［MMY3003 試験，奏効評価対象集団（日本人，東アジア人，全体）］

	Rd n (%)			DRd n (%)		
	Japanese	East Asian[a]	Total[b]	Japanese	East Asian[a]	Total[b]
Analysis set: response evaluable	15	43	276	20	51	281
MRD negative rate ($<10^{-4}$)	0	3 (7.0%)	22 (8.0%)	4 (20.0%)	12 (23.5%)	83 (29.5%)
95% CI[c] of MRD negative rate	(NE, NE)	(1.5%, 19.1%)	(5.1%, 11.8%)	(5.7%, 43.7%)	(12.8%, 37.5%)	(24.3%, 35.2%)
Odds ratio with 95% CI[d]				NE (NE, NE)	6.19 (1.36, 28.06)	4.92 (2.96, 8.17)
P-value[e]						<0.0001
MRD negative rate ($<10^{-5}$)	0	1 (2.3%)	13 (4.7%)	4 (20.0%)	10 (19.6%)	64 (22.8%)
95% CI[c] of MRD negative rate	(NE, NE)	(0.1%, 12.3%)	(2.5%, 7.9%)	(5.7%, 43.7%)	(9.8%, 33.1%)	(18.0%, 28.1%)
Odds ratio with 95% CI[d]				NE (NE, NE)	9.18 (1.19, 71.07)	6.03 (3.22, 11.28)
P-value[e]						<0.0001
MRD negative rate ($<10^{-6}$)	0	1 (2.3%)	6 (2.2%)	2 (10.0%)	5 (9.8%)	28 (10.0%)
95% CI[c] of MRD negative rate	(NE, NE)	(0.1%, 12.3%)	(0.8%, 4.7%)	(1.2%, 31.7%)	(3.3%, 21.4%)	(6.7%, 14.1%)
Odds ratio with 95% CI[d]				NE (NE, NE)	3.86 (0.49, 30.24)	5.15 (2.07, 12.81)
P-value[e]						0.0001

Keys: Rd = lenalidomide-dexamethasone; DRd = daratumumab-lenalidomide-dexamethasone.
Key: CI = confidence interval.
[a] East Asian: Japan, Korea and Taiwan.
[b] Total summary include all subjects of the group.
[c] Exact 95% confidence interval.
[d] Mantel-Haenszel estimate of the common odds ratio for stratified tables is used. The stratification factors are: ISS (I, II, or III), number of prior lines of therapy (1 vs. 2 or 3 vs. >3), and prior lenalidomide treatment (no vs. yes). An odds ratio > 1 indicates an advantage for DRd.
[e] P-value from the Fisher's exact test.

参照元: [TBMKMRD01_3003.RTF] [JNJ-54767414\MMY3003\DBR_CSR\RE_JAPAN_SAR_2016\PROD\TBMKMRD01_3003.SAS] 13JUL2016, 09:11

表 2.7.3-付録-16 奏効到達期間；コンピュータ・アルゴリズムによる判定［MMY3003 試験，奏効評価対象集団（日本人，東アジア人，全体）］

	Rd			DRd		
	Japanese	East Asian[a]	Total[b]	Japanese	East Asian[a]	Total[b]
Analysis set: response-evaluable set	15	43	276	20	51	281
Time to first response[c]						
Number of events (%)	9 (60.0%)	31 (72.1%)	211 (76.4%)	18 (90.0%)	46 (90.2%)	261 (92.9%)
Number of censored (%)	6 (40.0%)	12 (27.9%)	65 (23.6%)	2 (10.0%)	5 (9.8%)	20 (7.1%)
Kaplan-Meier estimate (months)						
25% quantile (95% CI)	1.0 (1.0, 1.9)	1.0 (1.0, 1.1)	1.0 (1.0, 1.0)	1.0 (1.0, 1.0)	1.0 (1.0, 1.0)	1.0 (NE, NE)
Median (95% CI)	1.9 (1.0, NE)	1.8 (1.1, 2.8)	1.3 (1.1, 1.9)	1.0 (1.0, 1.9)	1.0 (1.0, 1.1)	1.0 (1.0, 1.1)
75% quantile (95% CI)	NE (1.9, NE)	6.5 (2.1, NE)	3.7 (2.9, 6.5)	1.9 (1.0, NE)	1.9 (1.1, 5.6)	1.9 (1.2, 1.9)
P-value[d]						<0.0001
Hazard ratio (95% CI)[e]				2.26 (1.00, 5.10)	1.65 (1.04, 2.62)	1.61 (1.33, 1.94)
Time to VGPR or better						
Number of events (%)	4 (26.7%)	16 (37.2%)	122 (44.2%)	15 (75.0%)	38 (74.5%)	213 (75.8%)
Number of censored (%)	11 (73.3%)	27 (62.8%)	154 (55.8%)	5 (25.0%)	13 (25.5%)	68 (24.2%)
Kaplan-Meier estimate (months)						
25% quantile (95% CI)	5.6 (2.8, NE)	3.8 (1.0, 9.3)	3.6 (2.8, 3.8)	1.9 (1.0, 2.8)	1.9 (1.1, 2.8)	1.8 (1.1, 1.9)
Median (95% CI)	NE (3.8, NE)	11.1 (5.6, NE)	9.3 (6.5, NE)	3.6 (1.9, 5.6)	3.7 (2.8, 4.7)	3.7 (3.0, 3.8)
75% quantile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (11.1, NE)	NE (NE, NE)	6.6 (3.7, NE)	6.6 (4.7, NE)	6.7 (5.7, 8.4)
P-value[d]						<0.0001
Hazard ratio (95% CI)[e]				4.11 (1.36, 12.48)	2.54 (1.41, 4.58)	2.20 (1.75, 2.75)
Time to CR or better						
Number of events (%)	1 (6.7%)	8 (18.6%)	53 (19.2%)	7 (35.0%)	20 (39.2%)	121 (43.1%)
Number of censored (%)	14 (93.3%)	35 (81.4%)	223 (80.8%)	13 (65.0%)	31 (60.8%)	160 (56.9%)
Kaplan-Meier estimate (months)						
25% quantile (95% CI)	NE (2.8, NE)	14.0 (5.2, 14.9)	12.0 (9.3, NE)	6.8 (3.8, NE)	6.7 (4.3, 10.2)	6.9 (6.5, 7.6)
Median (95% CI)	NE (NE, NE)	14.9 (14.0, NE)	NE (NE, NE)	NE (6.7, NE)	11.1 (7.5, NE)	13.2 (10.6, NE)
75% quantile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (14.0, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (18.8, NE)
P-value[d]						<0.0001
Hazard ratio (95% CI)[e]				5.04 (0.62, 41.09)	1.90 (0.84, 4.33)	2.15 (1.55, 2.98)

表 2.7.3-付録-16 奏効到達期間；コンピュータ・アルゴリズムによる判定［MMY3003 試験，奏効評価対象集団（日本人，東アジア人，全体）］
（続き）

Keys: Rd = lenalidomide-dexamethasone; DRd = daratumumab-lenalidomide-dexamethasone.
Key: CI = confidence interval.
[a] East Asian: Japan, Korea and Taiwan.
[b] Total column include all subjects of the group.
[c] First response PR or better.
[d] 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 treatment (no vs. yes).
[e] 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 treatment (no vs. yes). A hazard ratio < 1 indicates an advantage for DRd.
Note: An unstratified analysis is used for the Japanese and East Asian subgroups.
Note: Response-evaluable is defined as subjects who have a confirmed diagnosis of multiple myeloma and measurable disease at baseline or screening visit. In addition, subjects must have received at least 1 administration of study treatment and have at least 1 post baseline disease assessment.
Note: Number of events refers to number of subjects who had a response.

参照元: [TEFTTR01_3003.RTF] [JNJ-54767414\MMY3003\DBR_CSR\RE_JAPAN_SAR_2016\PROD\TEFTTR01_3003.SAS] 30JUN2016, 20:34

表 2.7.3-付録-17 奏効持続期間；コンピュータ・アルゴリズムによる判定

［MMY3003 試験，奏効評価対象集団の奏効例（日本人，東アジア人，全体）］

	Rd n (%)			DRd n (%)		
	Japanese	East Asian[a]	Total[b]	Japanese	East Asian[a]	Total[b]
Analysis set: responders (PR or better) in the response-evaluable set	9	31	211	18	46	261
Duration of response[c]						
Number of events (%)	2 (22.2%)	9 (29.0%)	58 (27.5%)	2 (11.1%)	8 (17.4%)	34 (13.0%)
Number of censored (%)	7 (77.8%)	22 (71.0%)	153 (72.5%)	16 (88.9%)	38 (82.6%)	227 (87.0%)
Kaplan-Meier estimate (months)						
25% quantile (95% CI)	6.5 (2.1, NE)	7.6 (4.6, NE)	10.8 (9.0, 12.9)	NE (4.7, NE)	NE (5.5, NE)	NE (NE, NE)
Median (95% CI)	NE (2.1, NE)	NE (9.2, NE)	17.4 (17.4, NE)	NE (8.3, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
75% quantile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (17.4, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)

Keys: Rd = lenalidomide-dexamethasone; DRd = daratumumab-lenalidomide-dexamethasone.
Key: CI = confidence interval; PR = Partial response; NE = Not estimable.
[a] East Asian: Japan, Korea and Taiwan.
[b] Total column include all subjects of the group.
[c] First response PR or better.
Note: Number of events refers to number of responders (PR or better) who developed disease progression or died due to disease progression.

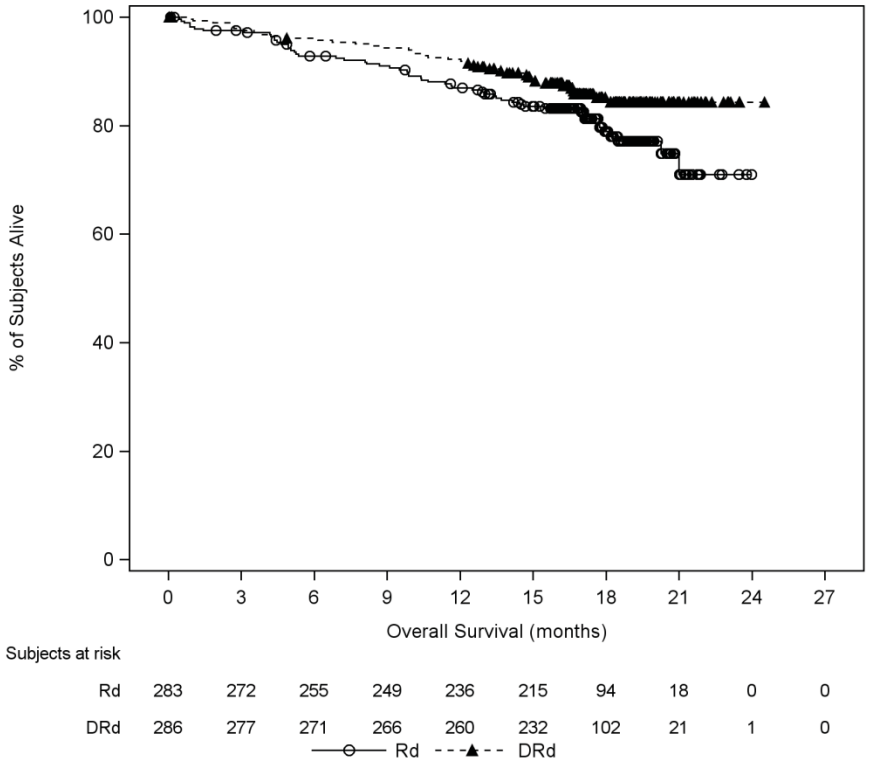
参照元: [TEFDOR01_3003.RTF] [JNJ-54767414\MMY3003\DBR_CSR\RE_JAPAN_SAR_2016\PROD\TEFDOR01_3003.SAS] 30JUN2016, 20:25

表 2.7.3-付録-18 全生存期間（OS）；2016 年 6 月 30 日のクリニカルカットオフ時点，層別解析［MMY3003 試験，intent-to-treat（ITT）解析対象集団］

	Rd	DRd
Analysis set: intent-to-treat	283	286
Overall survival		
Number of events (%)	56 (19.8%)	40 (14.0%)
Number of censored (%)	227 (80.2%)	246 (86.0%)
Kaplan-Meier estimate (months)		
25% quantile (95% CI)	20.27 (17.71, NE)	NE (NE, NE)
Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
75% quantile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
P-value[a]		0.027
Hazard ratio (95% CI)[b]		0.63 (0.42, 0.95)
12-month survival rate % (95% CI)	87.0 (82.4, 90.4)	92.2 (88.4, 94.8)
18-month survival rate % (95% CI)	78.9 (72.9, 83.7)	85.1 (80.1, 89.0)

Keys: Rd = lenalidomide-dexamethasone; DRd = daratumumab-lenalidomide-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 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 treatment (no vs. yes). A hazard ratio < 1 indicates an advantage for DRd.

参照元: [TEFOS01_3003.RTF] [JNJ-54767414\Z_SCE\DBR_MMY_RR_2016_4MSU\RE_MMY_RR_2016_4MSU\PROD\TEFOS01_3003.SAS] 25AUG2016, 22:33



参照元: [GEFOS01_3003.RTF] [JNJ-54767414\Z_SCE\DBR_MMY_RR_2016_4MSU\RE_MMY_RR_2016_4MSU\PROD\GEFOS01_3003.SAS] 25AUG2016, 22:32

図 2.7.3-付録-2 全生存期間（OS）の Kaplan-Meier 曲線；2016 年 6 月 30 日のクリニカルカットオフ時点，層別解析［MMY3003 試験，intent-to-treat（ITT）解析対象集団］

表 2.7.3-付録-19 全生存期間（OS）；2016 年 3 月 7 日のクリニカルカットオフ時点，非層別解析

［MMY3003 試験，intent-to-treat（ITT）解析対象集団（日本人，東アジア人，全体）］

	Rd n (%)			DRd n (%)		
	Japanese	East Asian[a]	Total[b]	Japanese	East Asian[a]	Total[b]
Analysis set: intent-to-treat	15	44	283	21	52	286
Overall survival						
Number of events (%)	3 (20.0%)	8 (18.2%)	45 (15.9%)	0	6 (11.5%)	30 (10.5%)
Number of censored (%)	12 (80.0%)	36 (81.8%)	238 (84.1%)	21 (100.0%)	46 (88.5%)	256 (89.5%)
Kaplan-Meier estimate (months)						
25% quantile (95% CI)	9.86 (4.37, NE)	NE (8.08, NE)	20.27 (17.74, NE)	NE (NE, NE)	NE (15.05, NE)	NE (NE, NE)
Median (95% CI)	NE (9.86, NE)	NE (NE, NE)	20.27 (20.27, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
75% quantile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (20.27, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
P-value[c]						0.0534
Hazard ratio (95% CI)[d]				0.00 (0.00, NE)	0.62 (0.22, 1.79)	0.64 (0.40, 1.01)
12-month survival rate % (95% CI)	NE (NE, NE)	82.6 (66.7, 91.4)	86.8 (82.2, 90.3)	100.0 (100.0, 100.0)	94.1 (82.7, 98.0)	92.1 (88.2, 94.7)
18-month survival rate % (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	75.6 (59.8, 85.9)	NE (NE, NE)	76.5 (50.1, 90.2)	86.1 (79.9, 90.5)

Keys: Rd = lenalidomide-dexamethasone; DRd = daratumumab-lenalidomide-dexamethasone.
Key: CI = confidence interval.
[a] East Asian: Japan, Korea and Taiwan.
[b] Total column include all subjects of the group.
[c] p-value is based on the log-rank test.
[d] Hazard ratio and 95% CI from a Cox proportional hazards model with treatment as the sole explanatory variable.A hazard ratio < 1 indicates an advantage for DRd.

参照元: [TEFOS02_3003.RTF] [JNJ-54767414\MMY3003\DBR_CSR\RE_JAPAN_SAR_2016\PROD\TEFOS02_3003.SAS] 05JUL2016, 07:58

表 2.7.3-付録-20 次の抗がん剤治療開始までの期間［MMY3003 試験，intent-to-treat（ITT）解析対象集団（日本人，東アジア人，全体）］

	Rd			DRd		
	Japanese	East Asian[a]	Total[b]	Japanese	East Asian[a]	Total[b]
Analysis set: intent-to-treat	15	44	283	21	52	286
Time to subsequent anticancer therapy						
Number of events (%)	6 (40.0%)	18 (40.9%)	89 (31.4%)	4 (19.0%)	11 (21.2%)	40 (14.0%)
Number of censored (%)	9 (60.0%)	26 (59.1%)	194 (68.6%)	17 (81.0%)	41 (78.8%)	246 (86.0%)
Kaplan-Meier estimate (months)						
25% quantile (95% CI)	6.2 (2.8, NE)	8.1 (4.5, 12.1)	10.4 (7.9, 12.5)	10.5 (0.6, NE)	NE (7.8, NE)	19.4 (19.4, NE)
Median (95% CI)	10.3 (5.9, NE)	14.4 (10.3, NE)	NE (16.9, NE)	NE (10.5, NE)	NE (NE, NE)	NE (19.4, NE)
75% quantile (95% CI)	NE (10.3, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
P-value[c]						<0.0001
Hazard ratio (95% CI)[d]				0.40 (0.11, 1.43)	0.45 (0.21, 0.95)	0.38 (0.26, 0.55)

Keys: Rd = lenalidomide-dexamethasone; DRd = daratumumab-lenalidomide-dexamethasone.
Key: CI = confidence interval.
[a] East Asian: Japan, Korea and Taiwan.
[b] Total column include all subjects of the group.
[c] 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 treatment (no vs. yes).
[d] 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 treatment (no vs. yes). A hazard ratio < 1 indicates an advantage for DRd.
Note: An unstratified analysis is used for the Japanese and East Asian subgroups.
Note: Number of events refers to number of subjects who started subsequent anticancer therapy or died due to progressive disease, whichever occurs first.

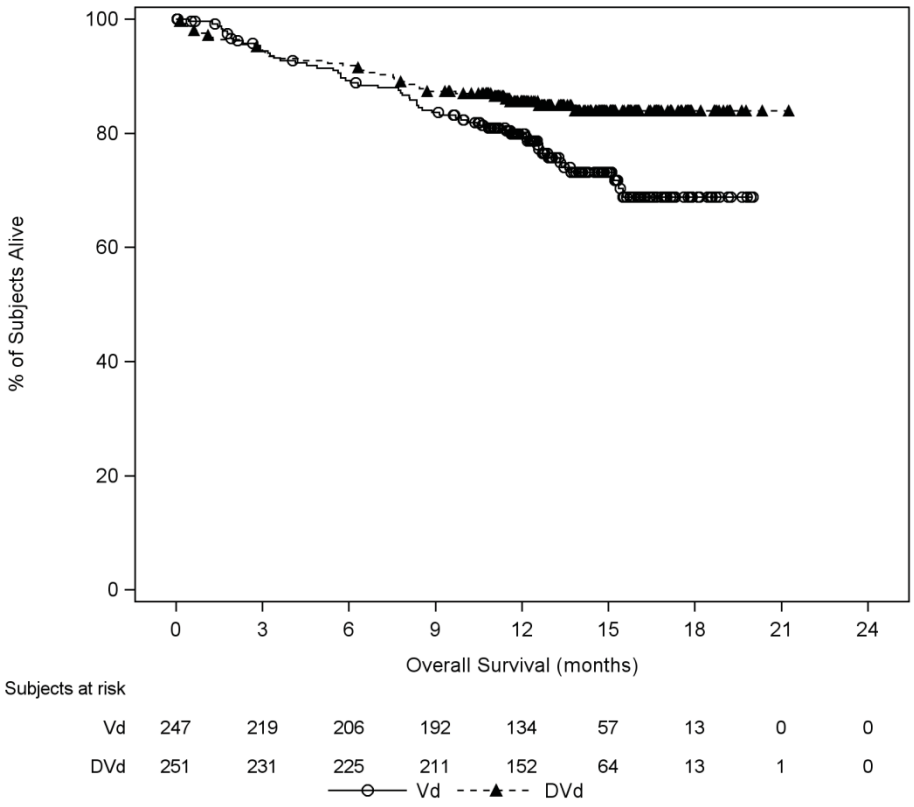
参照元: [TEFTTSAT01_3003.RTF] [JNJ-54767414\MMY3003\DBR_CSR\RE_JAPAN_SAR_2016\PROD\TEFTTSAT01_3003.SAS] 30JUN2016, 20:37

表 2.7.3-付録-21 全生存期間（OS）；2016 年 6 月 30 日のクリニカルカットオフ時点，層別解析［MMY3004 試験，intent-to-treat（ITT）解析対象集団］

	Vd	DVd
Analysis set: intent-to-treat	247	251
Overall survival		
Number of events (%)	58 (23.5%)	37 (14.7%)
Number of censored (%)	189 (76.5%)	214 (85.3%)
Kaplan-Meier estimate (months)		
25% quantile (95% CI)	13.31 (11.47, NE)	NE (NE, NE)
Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
75% quantile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
P-value[a]		0.029
Hazard ratio (95% CI)[b]		0.63 (0.42, 0.96)
12-month survival rate % (95% CI)	79.9 (74.1, 84.5)	85.5 (80.4, 89.4)
18-month survival rate % (95% CI)	68.8 (60.4, 75.8)	83.9 (78.3, 88.2)

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 bortezomib 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 bortezomib treatment (no vs. yes). A hazard ratio < 1 indicates an advantage for DVd.

参照元: [TEFOS01_3004.RTF]
[JNJ-54767414\Z_SCE\DBR_MMY_RR_2016_4MSU\RE_MMY_RR_2016_4MSU\PROD\TEFOS01_3004.SAS]
25AUG2016, 22:32



参照元: [GEFOS01_3004.RTF] [JNJ-54767414\Z_SCE\DBR_MMY_RR_2016_4MSU\RE_MMY_RR_2016_4MSU\PROD\GEFOS01_3004.SAS] 25AUG2016, 22:33

図 2.7.3-付録-3 全生存期間（OS）の Kaplan-Meier 曲線；2016 年 6 月 30 日のクリニカルカットオフ時点，層別解析［MMY3004 試験，intent-to-treat（ITT）解析対象集団］

表 2.7.3-付録-22 多発性骨髄腫（MM）に対する前治療の概要

［MMY1005 試験，全投与解析対象集団］

	Vd + Daratumumab (16 mg/kg) n (%)
Analysis set: All-treated	8
Total number of subjects with any prior therapies for multiple myeloma	8 (100.0%)
Prior systemic therapy	8 (100.0%)
Prior autologous stem cell transplant(ASCT)	2 (25.0%)
Prior radiotherapy	0
Prior cancer-related surgery	0
Number of prior lines of therapy[a]	
N	8
Mean (SD)	1.8 (0.46)
Median	2.0
Range	(1; 2)
1	2 (25.0%)
2	6 (75.0%)
3	0
>3	0
Prior PI	4 (50.0%)
Bortezomib	4 (50.0%)
Carfilzomib	0
Ixazomib	0
Prior IMiD	5 (62.5%)
Lenalidomide	3 (37.5%)
Pomalidomide	0
Thalidomide	3 (37.5%)
Prior corticosteroids	8 (100.0%)
Dexamethasone	7 (87.5%)
Prednisolone	4 (50.0%)
Prior alkylating agents	7 (87.5%)
Prior anthracyclines	0
Prior PI+IMiD	1 (12.5%)
Prior PI+IMiD+ALKY	1 (12.5%)
Prior BORT+LEN	1 (12.5%)
Prior CARF+POM	0

Keys: Vd = bortezomib-dexamethasone; PI = proteasome inhibitor; IMiD = immunomodulatory agent; ALKY=alkylating agents; BORT= bortezomib; LEN=lenalidomide; CARF=carfilzomib; POM=pomalidomide.
[a] Based on data recorded on prior systemic therapy eCRF page.
Note: Percentages calculated with the number of subjects in all-treated population as denominator.

参照元:MMY1005 CSR_ [TSIPM01.RTF] [JNJ-54767414\MMY1005\DBR_CSR\RE_CSR\PROD\TSIPM01.SAS] 28SEP2016, 04:42

表 2.7.3-付録-23 治験薬の投与サイクル［MMY1005 試験，全投与解析対象集団］

	Vd + Daratumumab (16 mg/kg) n (%)
Analysis set: All-treated	8
Distribution of subjects treated in & beyond each cycle	
≥1 cycle	8 (100.0%)
≥2 cycles	8 (100.0%)
≥3 cycles	8 (100.0%)
≥4 cycles	8 (100.0%)
≥5 cycles	8 (100.0%)
≥6 cycles	8 (100.0%)
≥7 cycles	7 (87.5%)
≥8 cycles	6 (75.0%)
≥9 cycles	3 (37.5%)
≥10 cycles	2 (25.0%)
≥11 cycles	1 (12.5%)
≥12 cycles	1 (12.5%)
≥13 cycles	0
≥14 cycles	0
≥15 cycles	0
Total number of treatment cycles received	
1	0
2	0
3	0
Cycles 1-3	0
4	0
5	0
6	1 (12.5%)
7	1 (12.5%)
8	3 (37.5%)
Cycles 4-8	5 (62.5%)
9+	3 (37.5%)
Summary of total number of treatment cycles received	
N	8
Mean (SD)	8.5 (1.85)
Median	8.0
Range	(6; 12)

Key: Vd = bortezomib-dexamethasone.
Note: Percentages calculated with the number of subjects in all-treated population as denominator.

参照元:MMY1005 CSR_ [TSIEXP01.RTF] [JNJ-54767414\MMY1005\DBR_CSR\RE_CSR\PROD\TSIEXP01.SAS] 28SEP2016, 04:36

表 2.7.3-付録-24 治験薬の総投与期間及び用量強度

［MMY1005 試験，全投与解析対象集団］

	Vd + Daratumumab (16 mg/kg)
Analysis set: All-treated	8
Duration of study treatment (months)	
N	8
Mean (SD)	5.73 (1.458)
Median	5.34
Range	(4.3; 8.9)
Bortezomib dose intensity (mg/m^2/cycle)[a]	
N	8
Mean (SD)	3.61 (0.597)
Median	3.72
Range	(2.9; 4.4)
Dexamethasone dose intensity (mg/cycle)[b]	
N	8
Mean (SD)	74.53 (43.852)
Median	71.72
Range	(17.2; 160.0)
Daratumumab dose intensity (Cycles 1- 3, mg/kg/cycle)[c]	
N	8
Mean (SD)	43.74 (6.103)
Median	45.10
Range	(32.5; 50.3)
Daratumumab dose intensity (Cycles 4 - 8, mg/kg/cycle)[c]	
N	8
Mean (SD)	16.53 (0.548)
Median	16.61
Range	(15.3; 17.0)
Daratumumab dose intensity (Cycle ≥9, mg/kg/cycle)[c]	
N	3
Mean (SD)	16.33 (1.035)
Median	16.64
Range	(15.2; 17.2)
Number of daratumumab infusions	
N	8
Mean (SD)	13.6 (1.69)
Median	13.0
Range	(12; 17)

Key: Vd = bortezomib-dexamethasone.

[a] Dose intensity (mg/m^2/cycle) is calculated as the sum of total doses (mg/m^2) received in all cycles divided by the number of treatment cycles on bortezomib.

[b] Dose intensity (mg/cycle) is calculated as the sum of total doses (mg) received in all cycles divided by the number of treatment cycles on dexamethasone.

[c] Dose intensity (mg/kg/cycle) is calculated as the sum of total doses (mg/kg) received in all cycles divided by the number of treatment cycles on daratumumab.

参照元:MMY1005 CSR_ [TSIEXP02.RTF] [JNJ-54767414\MMY1005\DBR_CSR\RE_CSR\PROD\TSIEXP02.SAS] 28SEP2016, 04:37

表 2.7.3-付録-25 治験薬の相対用量強度［MMY1005 試験，全投与解析対象集団］

	Vd + Daratumumab (16 mg/kg)
Analysis set: All-treated	8
Bortezomib (mg/m^2) relative dose intensity (%)	
N	8
Mean (SD)	71.55 (14.245)
Median	72.19
Range	(55.9; 95.2)
Dexamethasone (mg) relative dose intensity (%)	
N	8
Mean (SD)	61.13 (25.317)
Median	48.16
Range	(34.2; 100.0)
Daratumumab (mg/kg) relative dose intensity (%)	
N	8
Mean (SD)	95.91 (8.008)
Median	97.12
Range	(83.4; 105.4)
Daratumumab (mg/kg) relative dose intensity (Cycles 1 - 3, %)	
N	8
Mean (SD)	91.13 (12.715)
Median	93.97
Range	(67.8; 104.9)
Daratumumab (mg/kg) relative dose intensity (Cycles 4 - 8, %)	
N	8
Mean (SD)	103.29 (3.424)
Median	103.81
Range	(95.6; 106.3)
Daratumumab (mg/kg) relative dose intensity (Cycle ≥9, %)	
N	3
Mean (SD)	102.07 (6.467)
Median	104.01
Range	(94.9; 107.3)

Key: Vd = bortezomib-dexamethasone.

参照元:MMY1005 CSR_ [TSIEXP03.RTF] [JNJ-54767414\MMY1005\DBR_CSR\RE_CSR\PROD\TSIEXP03.SAS] 28SEP2016, 04:37

表 2.7.3-付録-26 最良総合効果［MMY1005 試験，奏効評価対象集団］

	Vd + Daratumumab (16 mg/kg)	
	n (%)	95% CI for %
Analysis set: Response-evaluable	8	
Response category		
Stringent complete response (sCR)	1 (12.5%)	(0.3%, 52.7%)
Complete response (CR)	1 (12.5%)	(0.3%, 52.7%)
Very good partial response (VGPR)	2 (25.0%)	(3.2%, 65.1%)
Partial response (PR)	4 (50.0%)	(15.7%, 84.3%)
Minimal response (MR)	0	(NE, NE)
Stable disease (SD)	0	(NE, NE)
Progressive disease (PD)	0	(NE, NE)
Not evaluable (NE)	0	(NE, NE)
Overall response (sCR+CR+VGPR+PR)	8 (100.0%)	(63.1%, 100.0%)
Clinical benefit (Overall response + MR)	8 (100.0%)	(63.1%, 100.0%)
VGPR or better (sCR + CR + VGPR)	4 (50.0%)	(15.7%, 84.3%)
CR or better (sCR + CR)	2 (25.0%)	(3.2%, 65.1%)

Keys: Vd = bortezomib-dexamethasone; CI = confidence interval.
Note: Response was assessed by investigators, based on International Uniform Response Criteria Consensus Recommendations.
Note: Percentages are calculated with the number of subjects in response-evaluable as denominator.
Note: Response-evaluable set includes subjects who have a confirmed diagnosis of multiple myeloma and measurable disease at baseline or screening. In addition, subjects must have received at least 1 administration of study treatment and have at least 1 post baseline disease assessment.

参照元:MMY1005 CSR_ [TEFRES01.RTF] [JNJ-54767414\MMY1005\DBR_CSR\RE_CSR\PROD\TEFRES01.SAS] 28SEP2016, 04:08

表 2.7.3-付録-27 奏効到達期間［MMY1005 試験，奏効評価対象集団］

	Vd + Daratumumab (16 mg/kg)
Analysis set: Response-evaluable	8
Time to first response[a]	
Number of events (%)	8 (100.0%)
Number of censored (%)	0
Kaplan-Meier estimate (months)	
25% quantile (95% CI)	0.8 (0.8, 0.9)
Median (95% CI)	0.9 (0.8, 1.5)
75% quantile (95% CI)	1.2 (0.8, 2.2)
Time to VGPR or better	
Number of events (%)	4 (50.0%)
Number of censored (%)	4 (50.0%)
Kaplan-Meier estimate (months)	
25% quantile (95% CI)	0.9 (0.8, NE)
Median (95% CI)	NE (0.8, NE)
75% quantile (95% CI)	NE (0.9, NE)
Time to CR or better	
Number of events (%)	2 (25.0%)
Number of censored (%)	6 (75.0%)
Kaplan-Meier estimate (months)	
25% quantile (95% CI)	NE (2.5, NE)
Median (95% CI)	NE (2.5, NE)
75% quantile (95% CI)	NE (NE, NE)
Time to best response[a]	
Number of events (%)	8 (100.0%)
Number of censored (%)	0
Kaplan-Meier estimate (months)	
25% quantile (95% CI)	0.8 (0.8, 1.5)
Median (95% CI)	1.2 (0.8, 2.5)
75% quantile (95% CI)	2.3 (0.9, 2.7)

Keys: Vd = bortezomib-dexamethasone; CI = confidence interval.
[a] First response PR or better.
Note: Number of events refers to number of subjects who had a response.
Note: Response-evaluable set includes subjects who have a confirmed diagnosis of multiple myeloma and measurable disease at baseline or screening. In addition, subjects must have received at least 1 administration of study treatment and have at least 1 post baseline disease assessment.

参照元:MMY1005 CSR_ [TEFTTR01.RTF] [JNJ-54767414\MMY1005\DBR_CSR\RE_CSR\PROD\TEFTTR01.SAS] 28SEP2016, 04:10

表 2.7.3-付録-28 奏効持続期間［MMY1005 試験，奏効評価対象集団の奏効例］

	Vd + Daratumumab (16 mg/kg)
Analysis set: Responders (PR or better) in the response-evaluable	8
Duration of response[a]	
Number of events (%)	0
Number of censored (%)	8 (100.0%)
Kaplan-Meier estimate (months)	
25% quantile (95% CI)	NE (NE, NE)
Median (95% CI)	NE (NE, NE)
75% quantile (95% CI)	NE (NE, NE)

Keys: Vd = bortezomib-dexamethasone; CI = confidence interval; PR = partial response; NE = not evaluable.
[a] First response PR or better.
Note: Number of events refers to number of responders (PR or better) who developed disease progression or died due to disease progression.

参照元:MMY1005 CSR_ [TEFDOR01.RTF] [JNJ-54767414\MMY1005\DBR_CSR\RE_CSR\PROD\TEFDOR01.SAS] 28SEP2016, 04:07

表 2.7.3-付録-29 無増悪期間（TTP）［MMY1005 試験，全投与解析対象集団］

	Vd + Daratumumab (16 mg/kg)
Analysis set: All-treated	8
Time to disease progression	
Number of events (%)	0
Number of censored (%)	8 (100.0%)
Kaplan-Meier estimate (months)	
25% quantile (95% CI)	NE (NE, NE)
Median (95% CI)	NE (NE, NE)
75% quantile (95% CI)	NE (NE, NE)

Keys: Vd = bortezomib-dexamethasone; CI = confidence interval.

参照元:MMY1005 CSR_ [TEFTTP01.RTF] [JNJ-54767414\MMY1005\DBR_CSR\RE_CSR\PROD\TEFTTP01.SAS] 28SEP2016, 04:10

表 2.7.3-付録-30 無増悪生存期間（PFS）［MMY1005 試験，全投与解析対象集団］

	Vd + Daratumumab (16 mg/kg)
Analysis set: All-treated	8
Progression-free survival (PFS)	
Number of events (%)	0
Number of censored (%)	8 (100.0%)
Kaplan-Meier estimate (months)	
25% quantile (95% CI)	NE (NE, NE)
Median (95% CI)	NE (NE, NE)
75% quantile (95% CI)	NE (NE, NE)
3-month PFS rate % (95% CI)	100.0 (100.0, 100.0)
6-month PFS rate % (95% CI)	100.0 (100.0, 100.0)
12-month PFS rate % (95% CI)	NE (NE, NE)
18-month PFS rate % (95% CI)	NE (NE, NE)
24-month PFS rate % (95% CI)	NE (NE, NE)

Keys: Vd = bortezomib-dexamethasone; CI = confidence interval.
Note: Percentages calculated with the number of subjects in all-treated population as denominator.

参照元:MMY1005 CSR_ [TEFPFS01.RTF] [JNJ-54767414\MMY1005\DBR_CSR\RE_CSR\PROD\TEFPFS01.SAS] 28SEP2016, 04:08

表 2.7.3-付録-31 最良総合効果；
独立データ安全性モニタリング委員会（IDSMB）による判定
［MMY1001 試験，本剤-ポマリドミド-デキサメタゾン（DPd）療法を受けた被験者］

	D-Pom-dex	
	n (%)	95% CI for %
Analysis set: Dara + Pom/Dex treated	103	
Best response		
Stringent complete response (sCR)	8 (7.8%)	(3.4%, 14.7%)
Complete response (CR)	6 (5.8%)	(2.2%, 12.2%)
Very good partial response (VGPR)	29 (28.2%)	(19.7%, 37.9%)
Partial response (PR)	18 (17.5%)	(10.7%, 26.2%)
Minimal response (MR)	3 (2.9%)	(0.6%, 8.3%)
Stable disease (SD)	26 (25.2%)	(17.2%, 34.8%)
Progressive disease (PD)	3 (2.9%)	(0.6%, 8.3%)
Not evaluable (NE)	10 (9.7%)	(4.8%, 17.1%)
Overall response (sCR+CR+VGPR+PR)	61 (59.2%)	(49.1%, 68.8%)
Clinical benefit (Overall response + MR)	64 (62.1%)	(52.0%, 71.5%)
VGPR or better (sCR + CR + VGPR)	43 (41.7%)	(32.1%, 51.9%)
CR or better (sCR + CR)	14 (13.6%)	(7.6%, 21.8%)

Keys: CI = exact confidence interval; D-Pom-dex = daratumumab-pomalidomide-dexamethasone.
Note: Response was assessed by IDSMB, based on International Uniform Response Criteria Consensus Recommendations.
Note: Percentages are calculated with the number of subjects in each group as denominator.

参照元:MMY1001 CSR_ [TEFRSP01.RTF] [JNJ-54767414\MMY1001\DBR_SBLA_2016\RE_SBLA_2016\PROD\TEFRSP01.SAS] 05MAY2016, 09:26

表 2.7.3-付録-32 奏効持続期間；
独立データ安全性モニタリング委員会（IDSMB）による判定［MMY1001 試験，
本剤-ポマリドミド-デキサメタゾン（DPd）療法の奏効評価対象集団の奏効例］

	D-Pom-dex
Analysis set: Responders- Dara + Pom/Dex response evaluable	61
Duration of response	
Number of events (%)	15 (24.6%)
Number of censored (%)	46 (75.4%)
Kaplan-Meier estimate (months)	
25% quantile (95% CI)	9.5 (4.6, 13.6)
Median (95% CI)	13.6 (10.0, NE)
75% quantile (95% CI)	NE (13.6, NE)
6-month disease progression free rate % (95% CI)	84.2 (71.7, 91.5)
12-month disease progression free rate % (95% CI)	67.2 (48.1, 80.6)

Keys: CI = exact confidence interval; NE=Not estimable; D-Pom-dex = daratumumab-pomalidomide-dexamethasone.
Note: Response evaluable analysis set includes all Dara + Pom/Dex treated subjects who have a confirmed diagnosis of multiple myeloma and measurable disease at baseline or screening visit. In addition, subjects must have received at least 1 administration of study treatment and have at least 1 post baseline disease assessment or who discontinued treatment (or died within 30 days of last study treatment) due to progressive disease.
Note: Percentages are calculated with the number of subjects in treatment group as denominator.

参照元:MMY1001 CSR_ [TEFDOR01.RTF] [JNJ-54767414\MMY1001\DBR_SBLA_2016\RE_SBLA_2016\PROD\TEFDOR01.SAS] 05MAY2016, 09:25

表 2.7.3-付録-33 奏効到達期間；
独立データ安全性モニタリング委員会（IDSMB）による判定［MMY1001 試験，
本剤-ポマリドミド-デキサメタゾン（DPd）療法の奏効評価対象集団の奏効例］

	D-Pom-dex
Analysis set: Responders- Dara + Pom/Dex response evaluable	61
Time to first response[a] (months)	
N	61
Mean (SD)	1.27 (0.471)
Median	0.99
Range	(0.9; 2.8)
Time to best response[a] (months)	
N	61
Mean (SD)	3.09 (2.356)
Median	2.10
Range	(0.9; 9.9)
Time to VGPR or better response (months)	
N	43
Mean (SD)	2.66 (1.948)
Median	1.94
Range	(0.9; 8.8)
Time to CR or better response (months)	
N	14
Mean (SD)	5.54 (2.066)
Median	5.40
Range	(2.8; 9.9)

Keys: VGPR=Very good partial response; CR= complete response; D-Pom-dex = daratumumab-pomalidomide-dexamethasone.
[a]First response of PR or better.
Note: Response evaluable analysis set includes all Dara + Pom/Dex treated subjects who have a confirmed diagnosis of multiple myeloma and measurable disease at baseline or screening visit. In addition, subjects must have received at least 1 administration of study treatment and have at least 1 post baseline disease assessment or who discontinued treatment (or died within 30 days of last study treatment) due to progressive disease.

参照元:MMY1001 CSR_ [TEFTTR01A.RTF] [JNJ-54767414\MMY1001\DBR_SBLA_2016\RE_SBLA_2016\PROD\TEFTTR01A.SAS] 16JUN2016, 14:13

表 2.7.3-付録-34 無増悪期間（TTP）；
独立データ安全性モニタリング委員会（IDSMB）による判定
［MMY1001 試験，本剤-ポマリドミド-デキサメタゾン（DPd）療法を受けた被験者］

	D-Pom-dex
Analysis set: Dara + Pom/Dex treated	103
Time to progression	
Number of events (%)	42 (40.8%)
Number of censored (%)	61 (59.2%)
Kaplan-Meier estimate (months)	
25% quantile (95% CI)	3.71 (2.30, 4.63)
Median (95% CI)	10.91 (6.70, NE)
75% quantile (95% CI)	15.41 (15.41, NE)
3-month disease progression free rate % (95% CI)	78.4 (68.5, 85.5)
6-month disease progression free rate % (95% CI)	61.8 (50.8, 71.0)
12-month disease progression free rate % (95% CI)	48.2 (35.2, 59.9)

Keys: CI = exact confidence interval; NE=Not estimable; D-Pom-dex = daratumumab-pomalidomide-dexamethasone.
Note: Percentages are calculated with the number of subjects in treatment group as denominator.

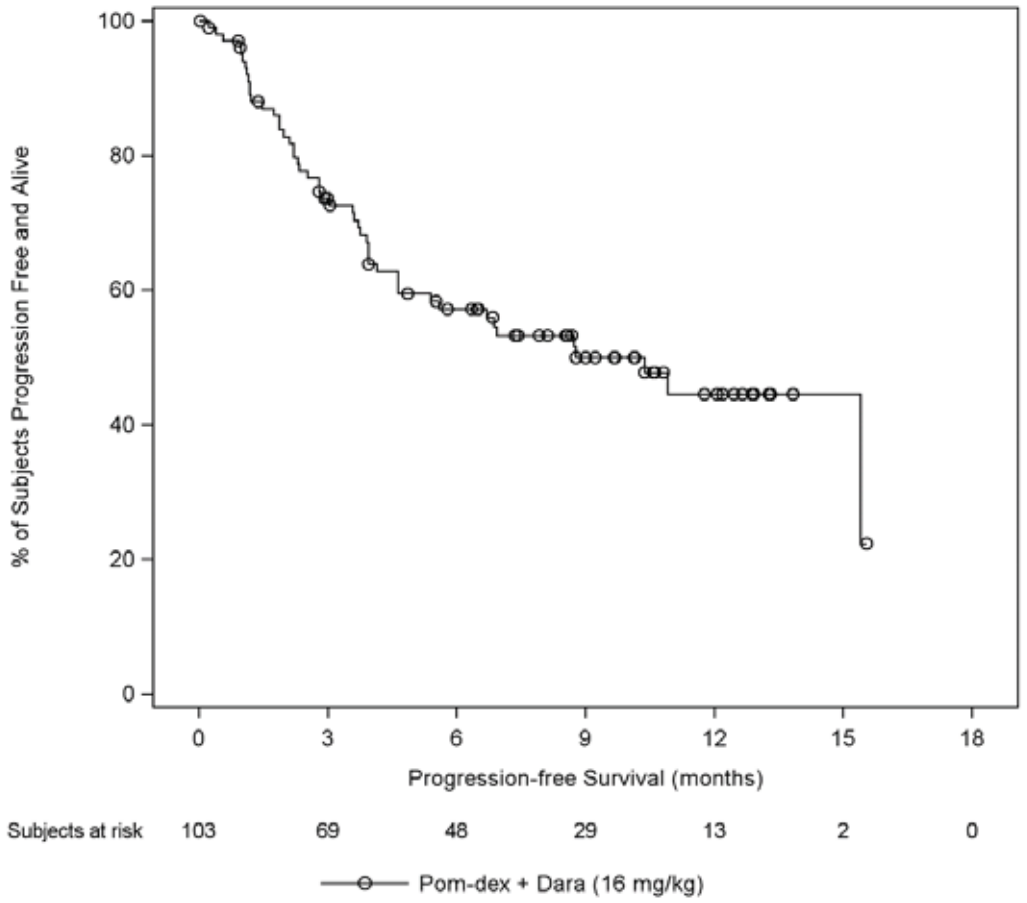
参照元:MMY1001 CSR_ [TEFTTP01.RTF] [JNJ-54767414\MMY1001\DBR_SBLA_2016\RE_SBLA_2016\PROD\TEFTTP01.SAS] 05MAY2016, 09:28

表 2.7.3-付録-35 無増悪生存期間（PFS）；
独立データ安全性モニタリング委員会（IDSMB）による判定
［MMY1001 試験，本剤-ポマリドミド-デキサメタゾン（DPd）療法を受けた被験者］

	D-Pom-dex
Analysis set: Dara + Pom/Dex treated	103
Progression-free survival (PFS)	
Number of events (%)	49 (47.6%)
Number of censored (%)	54 (52.4%)
Kaplan-Meier estimate (months)	
25% quantile (95% CI)	2.79 (1.97, 3.94)
Median (95% CI)	10.38 (4.63, NE)
75% quantile (95% CI)	15.41 (15.41, NE)
3-month PFS rate % (95% CI)	73.6 (63.7, 81.2)
6-month PFS rate % (95% CI)	57.2 (46.6, 66.4)
12-month PFS rate % (95% CI)	44.6 (32.5, 55.9)

Keys: CI = exact confidence interval; NE=Not estimable; D-Pom-dex = daratumumab-pomalidomide-dexamethasone.
Note: Percentages are calculated with the number of subjects in treatment group as denominator.

参照元:MMY1001 CSR_ [TEFPFS01.RTF] [JNJ-54767414\MMY1001\DBR_SBLA_2016\RE_SBLA_2016\PROD\TEFPFS01.SAS] 05MAY2016, 09:26



参照元:MMY1001 CSR_ [GEFPFS01.RTF] [JNJ-54767414\MMY1001\DBR_SBLA_2016\RE_SBLA_2016\PROD\GEFPFS01.SAS] 05MAY2016, 09:46

図 2.7.3-付録-4 無増悪生存期間（PFS）の Kaplan-Meier 曲線；
独立データ安全性モニタリング委員会（IDSMB）による判定
［MMY1001 試験，本剤-ポマリドミド-デキサメタゾン（DPd）療法を受けた被験者］

表 2.7.3-付録-36 全生存期間（OS）

［MMY1001 試験，本剤-ポマリドミド-デキサメタゾン（DPd）療法を受けた被験者］

	D-Pom-dex
Analysis set: Dara + Pom/Dex treated	103
Overall survival	
Number of events (%)	28 (27.2%)
Number of censored (%)	75 (72.8%)
Kaplan-Meier estimate (months)	
25% quantile (95% CI)	9.95 (4.37, 13.34)
Median (95% CI)	NE (13.34, NE)
75% quantile (95% CI)	NE (NE, NE)
3-month survival rate % (95% CI)	89.1 (81.2, 93.8)
6-month survival rate % (95% CI)	79.2 (69.7, 86.1)
12-month survival rate % (95% CI)	72.2 (60.8, 80.9)

Keys: CI = exact confidence interval; NE=Not estimable; D-Pom-dex = daratumumab-pomalidomide-dexamethasone.
Note: Percentages are calculated with the number of subjects in each group as denominator.

参照元:MMY1001 CSR_ [TEFOS01.RTF] [JNJ-54767414\MMY1001\DBR_SBLA_2016\RE_SBLA_2016\PROD\TEFOS01.SAS] 05MAY2016, 09:26

表 2.7.3-付録-37 MMY2002 試験の被験者から GEN501 試験で定義した除外基準（ベースラインの好中球数，血小板数，ヘモグロビン濃度及びクレアチニン・クリアランス）に抵触する被験者を除いた最良総合効果
［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 (%)	95% CI for %	n (%)	95% CI for %	n (%)	95% CI for %
Analysis set: all treated	96	-	42	-	138	-
Best response						
Stringent complete response (sCR)	3 (3.1%)	(0.6%, 8.9%)	0	-	3 (2.2%)	(0.5%, 6.2%)
Complete response (CR)	0	-	2 (4.8%)	(0.6%, 16.2%)	2 (1.4%)	(0.2%, 5.1%)
Very good partial response (VGPR)	10 (10.4%)	(5.1%, 18.3%)	2 (4.8%)	(0.6%, 16.2%)	12 (8.7%)	(4.6%, 14.7%)
Partial response (PR)	18 (18.8%)	(11.5%, 28.0%)	11 (26.2%)	(13.9%, 42.0%)	29 (21.0%)	(14.5%, 28.8%)
Minimal response (MR)	5 (5.2%)	(1.7%, 11.7%)	4 (9.5%)	(2.7%, 22.6%)	9 (6.5%)	(3.0%, 12.0%)
Stable disease (SD)	42 (43.8%)	(33.6%, 54.3%)	22 (52.4%)	(36.4%, 68.0%)	64 (46.4%)	(37.9%, 55.1%)
Progressive disease (PD)	15 (15.6%)	(9.0%, 24.5%)	0	-	15 (10.9%)	(6.2%, 17.3%)
Not evaluable (NE)	3 (3.1%)	(0.6%, 8.9%)	1 (2.4%)	(0.1%, 12.6%)	4 (2.9%)	(0.8%, 7.3%)
Overall response (sCR+CR+VGPR+PR)	31 (32.3%)	(23.1%, 42.6%)	15 (35.7%)	(21.6%, 52.0%)	46 (33.3%)	(25.5%, 41.9%)
Clinical benefit (Overall response + MR)	36 (37.5%)	(27.8%, 48.0%)	19 (45.2%)	(29.8%, 61.3%)	55 (39.9%)	(31.6%, 48.5%)
VGPR or better (sCR + CR + VGPR)	13 (13.5%)	(7.4%, 22.0%)	4 (9.5%)	(2.7%, 22.6%)	17 (12.3%)	(7.3%, 19.0%)
CR or better (sCR + CR)	3 (3.1%)	(0.6%, 8.9%)	2 (4.8%)	(0.6%, 16.2%)	5 (3.6%)	(1.2%, 8.3%)

Keys: CI = confidence interval.
Note: Percentages are calculated with the number of subjects in each group as denominator.
Note: Exact 95% confidence intervals are provided.
Note: Subjects who met 1 of following criteria at baseline are excluded: neutrophil counts < 10^9/L; platelet count < $75x10^9$/L; hemoglobin < 7.5 g/dL; creatinine > 2xULN.

参照元: [TEFRSP01A.rtf] [JNJ-54767414\Z_SCE\DBR_SCE_2014\RE_SCE_2014\tefrsp01a.sas] 30MAR2015, 16:38

表 2.7.3-付録-38 Stringent Complete Response（sCR）と判定された被験者 1

［MMY2002 試験，被験者識別番号 100003］

Age (yrs)	54	Sex	Male
Date of initial MM Diagnosis	2000-08-15	Start Date of Study Medication	2013-10-24
Prior Therapy Lines and Refractory Status	1: BORT, DOX, DEX 2: DT-PACE, ASCT, melphalan 3: THAL 4: BORT, DOX 5: LEN, DEX 6: LEN, BORT, DEX, melphalan 7: ASCT, melphalan 8: THAL 9: Filanesib, DEX Refractory to BORT and LEN in line 6 and THAL in line 8	Baseline Disease	SPEP: 0g/dL SIFE: IgA/L UPEP: 1256 mg/24hrs UIFE: FLC/L BMPC: 80% EMD: No history/ evidence Lytic lesions: None
First Response (Study Day)	VGPR (35)	Best Confirmed Response (Study Day)	sCR (127)
Study Day of VGPR	35	Status (Study Day)	Ongoing (432)
On Study Disease (Study Day)	SIFE: neg (35) UIFE: neg (35) FLC ratio: normal (35) BMPC: 1% (127) BM IHC: normal (127)		

BMPC: bone marrow plasma cells; DT-PACE: dexamethasone, thalidomide, cisplatin or platinol, doxorubicin, cyclophosphamide, and etoposide; EMD: extramedullary disease (i.e. plasmacytoma); SPEP: serum protein electrophoresis; SIFE: serum immunofixation electrophoresis; UPEP: urine protein electrophoresis; UIFE: urine immunofixation; sCR: stringent Complete Response; VGPR: Very Good Partial Response; BORT: bortezomib; DEX: dexamethasone; LEN: lenalidomide; DOX: doxorubicin; THAL: thalidomide; ASCT: autologous stem cell transplantation; BM IHC: Bone Marrow Immunohistochemistry MM: multiple myeloma; FLC: free light chain

表 2.7.3-付録-39 Stringent Complete Response（sCR）と判定された被験者 2

［MMY2002 試験，被験者識別番号 100006］

Age (yrs)	73	Sex	Male
Date of initial MM Diagnosis	2011-11-15	Start Date of Study Medication	2013-10-24
Prior Therapy Lines and Refractory Status	1: LEN, BORT, DEX 2: BORT, LEN, carmustine, melphalan, Cytarabine, ETOP, ASCT 3: POM, BORT, DEX Refractory to LEN and ALKY in line 2 and POM and BORT in line 3	Baseline Disease	SPEP: 1.5g/dL SIFE: IgA/K UPEP: 0 mg/24hrs UIFE: neg BMPC: 48% EMD: No history/ evidence Lytic lesions: none
First Response (Study Day)	PR (28)	Best Confirmed Response (Study Day)	IRC sCR (194)
Study Day of VGPR	56	Status (Study Day)	Ongoing (419)
On Study Disease (Study Day)	SIFE: neg (194) UIFE: neg (-8) FLC ratio: normal (84) BMPC: 1% (56) BM IHC: normal (278)		

BMPC: bone marrow plasma cells; EMD: extramedullary disease (i.e. plasmacytoma); ETOP: etopside; SPEP: serum protein electrophoresis; SIFE: serum immunofixation electrophoresis; UPEP: urine protein electrophoresis; UIFE: urine immunofixation; sCR: stringent Complete Response; PR: Partial Response; BORT: bortezomib; LEN: lenalidomide; DEX: dexamethasone; ASCT: autologous stem cell transplantation; ALKY: alkylator agent; POM: pomalidomide; BM IHC: Bone Marrow Immunohistochemistry; MM: multiple myeloma; VGPR: very good partial response; FLC: free light chain; IRC: Independent Review Committee

表 2.7.3-付録-40 Stringent Complete Response（sCR）と判定された被験者 3

［MMY2002 試験，被験者識別番号 100095］

Age (yrs)	61	Sex	Female
Date of initial MM Diagnosis	2002-02-15	Start Date of Study Medication	2014-04-03
Prior Therapy Lines and Refractory Status	1: DOX, DEX, VIN, ASCT, cyclophosamide, melphalan 2: THAL, DEX 3: BORT, DEX 4: LEN, DEX 5: LEN, BORT, DEX Refractory to THAL in line 2, LEN in line 4 and BORT and ALKY in line 5	Baseline Disease	SPEP: 0g/dL SIFE: neg UPEP: 1645 mg/24hrs UIFE: K FLC (K-L): 372.5mg/dL BMPC: 4% EMD: No history/ evidence Lytic lesions: 4-10
First Response (Study Day)	PR (28)	Best Confirmed Response (Study Day)	IRC: sCR (196)
Study Day of VGPR On Study Disease (Study Day)	28 SIFE: neg (-1) UIFE: neg (15) FLC: 1.1mg/dL (28) FLC ratio: normal (196) BMPC: 0% (84) BM IHC: Other - CD138: staining of <5% of plasma cells, KLC positive in total of 42 and LLC positive in a total of 18 plasma cells in the biopsy	Status (Study Day)	Ongoing (280)

BMPC: bone marrow plasma cells; EMD: extramedullary disease (i.e. plasmacytoma); SPEP: serum protein electrophoresis; SIFE: serum immunofixation electrophoresis; UPEP: urine protein electrophoresis; UIFE: urine immunofixation; PR: Partial Response; sCR: stringent Complete Response; BORT: bortezomib; LEN: lenalidomide; DEX: dexamethasone; DOX: doxorubicin; THAL: thalidomide; ASCT: autologous stem cell transplantation; ALKY: alkylator agent; VIN: vincristine; BM IHC: Bone Marrow Immunohistochemistry; MM: multiple myeloma; FLC: free light chain; IRC: Independent Review Committee; KLC: kappa light chains; LLC: lambda light chains

表 2.7.3-付録-41 Complete Response（CR）と判定された被験者 1

［GEN501 試験 Part 2，被験者識別番号 501237］

Age (yrs)	52	Sex	Male
Date of initial MM Diagnosis	2000-06-30	Start Date of Study Medication	2013-11-07
Prior Therapy Lines and Refractory Status	1: BORT, DOX, melphalon, DEX, THAL, ASCT 2: LEN, BORT, DEX 3: LEN, cyclophosamide, PRED Refractory to BORT in Line 2	Baseline Disease	SPEP: 0g/dL SIFE: FLC/L & IgG/L UPEP: 516 mg/24hrs UIFE: FLC/L BMPC: 1% EMD: None Lytic lesions: None
First Response (Study Day)	VGPR (15)	Best Confirmed Response (Study Day)	CR (274)* *CR achieved day 64 but DIRA testing not until 274
Study Day of VGPR	15	Status (Study Day)	Ongoing (412)
On Study Disease (Study Day)	SIFE: IgG/K (43) UIFE: neg (64) BMPC: 0% (91) DIRA: neg (274)		

BMPC: bone marrow plasma cells; EMD: extramedullary disease (i.e. plasmacytoma); DIRA: daratumumab-specific immunofixation reflex assay; SPEP: serum protein electrophoresis; SIFE: serum immunofixation electrophoresis; UPEP: urine protein electrophoresis; UIFE: urine immunofixation; CR: Complete Response; VGPR: Very Good Partial Response; BORT: bortezomib; LEN: lenalidomide; DEX: dexamethasone; DOX: doxorubicin; THAL: thalidomide; ASCT: autologous stem cell transplantation; PRED: prednisone/prednisolone; MM: multiple myeloma; FLC: free light chain

表 2.7.3-付録-42 Complete Response（CR）と判定された被験者 2

［GEN501 試験 Part 2，被験者識別番号 501244］

Age (yrs)	67	Sex	Male
Date of initial MM Diagnosis	2006-02-22	Start Date of Study Medication	2013-11-26
Prior Therapy Lines and Refractory Status	1: BORT, BTM, melphan, cylophosamide, ASCT x2 2: LEN, BORT, DEX 3: LEN, betamethasone, PRED Not refractory	Baseline Disease	SPEP: 0g/dL SIFE: Neg UPEP: 1449 mg/24hrs UIFE: FLC/K BMPC: 11% EMD: None Lytic lesions: 4-10
First Response (Study Day)	VGPR (15)	Best Confirmed Response (Study Day)	CR (274)* *CR achieved day 64 but DIRA testing not until 274
Study Day of VGPR	15	Status (Study Day)	Ongoing (386)
On Study Disease (Study Day)	SIFE: IgG/K (64) UIFE: neg (15) BMPC: 0% (64) DIRA: neg (274)		

BMPC: bone marrow plasma cells; EMD: extramedullary disease (i.e. plasmacytoma); DIRA: daratumumab-specific immunofixation reflex assay; SPEP: serum protein electrophoresis; SIFE: serum immunofixation electrophoresis; UPEP: urine protein electrophoresis; UIFE: urine immunofixation; CR: Complete Response; VGPR: Very Good Partial Response; BORT: bortezomib; LEN: lenalidomide; DEX: dexamethasone; THAL: thalidomide; BTM: betamethasone; ASCT: autologous stem cell transplantation; PRED: prednisone/prednisolone; MM: multiple myeloma

表 2.7.3-付録-43 観察期間；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
Duration of follow-up (months)			
N	106	42	148
Mean (SD)	7.88 (3.381)	9.46 (3.663)	8.33 (3.523)
Median[a]	9.26	10.15	9.30
Range	(0.5*, 14.4)	(1.2*, 16.0)	(0.5*, 16.0)

[a]Based on Kaplan-Meier product limit estimate.
*Denotes died subjects.
Duration of follow-up (months) equals the maximum of follow-up date minus the first dosing date plus 1, divided by 365.25/12.

参照元: [TSIFUP01.rtf] [JNJ-54767414\Z_SCE\DBR_SCE_2014\RE_SCE_2014\tsifup01.sas] 09MAR2015, 17:16

表 2.7.3-付録-44 骨髄中形質細胞；

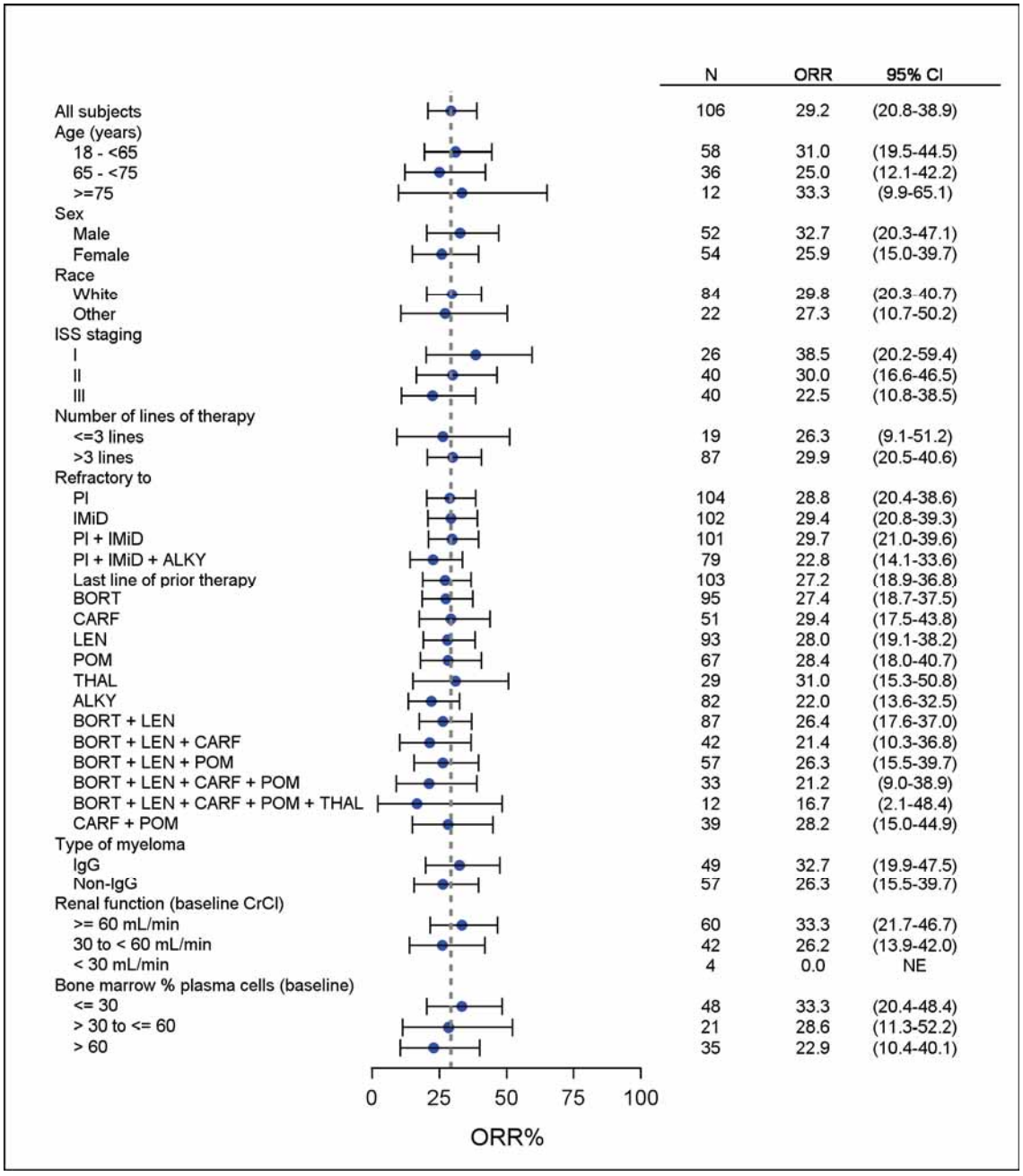
ベースラインから初回ベースライン後のシフトテーブル

［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］

	MMY2002					GEN501 Part 2					Total				
	Bone marrow % plasma cells at baseline					Bone marrow % plasma cells at baseline					Bone marrow % plasma cells at baseline				
	<5	≥5 - ≤10	>10 - ≤30	>30	Total	<5	≥5 - ≤10	>10 - ≤30	>30	Total	<5	≥5 - ≤10	>10 - ≤30	>30	Total
Analysis set: responders in all treated					31					15					46
First Post-baseline bone marrow % plasma cells during study															
<5	2	0	5	5	12	5	3	3	1	12	7	3	8	6	24
≥5 - ≤10	0	1	2	4	7	0	0	0	0	0	0	1	2	4	7
>10 - ≤30	0	1	1	2	4	0	0	0	1	1	0	1	1	3	5
>30	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
Total	2	2	8	12	24	5	3	3	2	13	7	5	11	14	37

Note: This table only includes two measurements per subject. A subject is included if both baseline and post-baseline values are available.
Note: For MMY2002, for baseline, the maximum value from either biopsy or aspirate is selected.
Note: For MMY2002, for post-baseline, the first value with same source material (biopsy or aspirate) as baseline is selected. If no value with same source material as baseline is available in post-baseline, the first value with different source material as baseline is selected. If baseline values are the same from biopsy and aspirate, the first post-baseline value from biopsy is selected.

参照元: [TEFPC01.rtf] [JNJ-54767414\Z_SCE\DBR_SCE_2014\RE_SCE_2014\tefpc01.sas] 09MAR2015, 17:14



Keys: IRC = independent review committee; 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.
'+' indicates that subject may have received these agents in different treatment regimens.

参照元: [GEFRSP03A.rtf] [JNJ-54767414\MMY2002\DBR_CSR\RE_CSR\gefrsp03a.sas] 24MAR2015, 09:18

図 2.7.3-付録-5 部分集団別の最良総合効果の Forest plot；独立評価委員会（IRC）判定

［MMY2002 試験，16 mg/kg が投与された全投与解析対象集団］

表 2.7.3-付録-45 部分集団別の無増悪生存期間（PFS）

［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		
		N	Number of Events (%)	Median (months) (95% CI) (a)
Analysis set:	All treated	148	98 (66.2%)	3.98 (2.96, 5.55)
Age:	18 - < 65 years	80	55 (68.8%)	3.71 (2.76, 4.80)
	65 - < 75 years	52	30 (57.7%)	5.55 (3.88, 7.43)
	≥ 75 years	16	13 (81.3%)	2.76 (0.99, 6.51)
Sex:	Male	79	46 (58.2%)	4.80 (3.19, 7.39)
	Female	69	52 (75.4%)	3.71 (2.76, 5.49)
Race:	White	116	77 (66.4%)	3.98 (2.83, 5.55)
	Other	32	21 (65.6%)	4.90 (2.79, 8.08)
Geographic region	European Union	37	24 (64.9%)	4.90 (2.33, 7.20)
	North America	111	74 (66.7%)	3.71 (2.79, 5.55)
ISS staging:	I	26	13 (50.0%)	7.43 (2.83, NE)
	II	40	27 (67.5%)	2.79 (1.87, 4.63)
	III	40	35 (87.5%)	2.76 (1.87, 3.98)
Number of prior lines of therapy:	≤ 3 lines	35	19 (54.3%)	4.63 (2.10, NE)
	> 3 lines	113	79 (69.9%)	3.98 (2.79, 5.49)
Refractory to	PI	134	89 (66.4%)	3.88 (2.83, 5.55)
	IMiD	133	88 (66.2%)	3.98 (2.83, 5.55)
	PI+IMiD	128	85 (66.4%)	3.98 (2.83, 5.55)
	PI+IMiD+ALKY	100	67 (67.0%)	3.71 (2.76, 5.55)
	Last line of prior therapy	135	90 (66.7%)	3.88 (2.83, 5.49)
	BORT	125	85 (68.0%)	3.71 (2.79, 5.49)
	CARF	58	37 (63.8%)	3.71 (2.79, 6.47)
	LEN	124	82 (66.1%)	3.88 (2.79, 5.55)
	POM	82	56 (68.3%)	3.71 (2.79, 5.55)
	THAL	41	28 (68.3%)	4.37 (1.97, 6.47)
	ALKY	107	72 (67.3%)	3.65 (2.76, 5.39)
	BORT+LEN	114	77 (67.5%)	3.71 (2.79, 5.55)
	BORT+LEN+CARF	49	32 (65.3%)	3.19 (2.79, 6.47)
	BORT+LEN+POM	70	49 (70.0%)	3.71 (2.79, 5.55)
	BORT+LEN+CARF+POM	38	26 (68.4%)	2.83 (1.97, 3.71)
	BORT+LEN+CARF+POM+THAL	15	12 (80.0%)	2.83 (0.95, 5.49)
	CARF+POM	44	29 (65.9%)	2.96 (2.76, 5.49)
Type of myeloma:	IgG	73	52 (71.2%)	4.80 (3.65, 6.24)
	Non-IgG	75	46 (61.3%)	3.19 (2.79, 6.51)
Renal function (baseline CrCl)	>= 60 mL/min	89	55 (61.8%)	4.70 (3.65, 7.39)
	30 to < 60 mL/min	54	39 (72.2%)	3.71 (1.91, 5.49)
	< 30 mL/min	5	4 (80.0%)	2.76 (1.97, 7.52)
Bone marrow % plasma cells (baseline):	≤ 30	85	53 (62.4%)	4.80 (3.19, 6.47)
	> 30 to ≤ 60	26	18 (69.2%)	6.41 (2.79, 7.39)
	> 60	35	26 (74.3%)	2.76 (1.61, 4.37)

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: (a) based on Kaplan-Meier estimate.
Note: Percentages are calculated with the number of subjects in each subgroup as denominator.

参照元: [TEFPFS02.rtf] [JNJ-54767414\Z_SCE\DBR_SCE_2014\RE_SCE_2014\tefpfs02.sas] 30MAR2015, 16:39

表 2.7.3-付録-46 多発性骨髄腫（MM）に対する前治療薬剤

［MMY1002 試験，全投与解析対象集団］

	Daratumumab		
	8 mg/kg	16 mg/kg	All groups
Analysis set: All Treated Analysis Population	4	5	9
Regimen name			
DEXAMETHASONE	4 (100.0%)	5 (100.0%)	9 (100.0%)
BORTEZOMIB	4 (100.0%)	4 (80.0%)	8 (88.9%)
CYCLOPHOSPHAMIDE	4 (100.0%)	4 (80.0%)	8 (88.9%)
LENALIDOMIDE	2 (50.0%)	5 (100.0%)	7 (77.8%)
MELPHALAN	3 (75.0%)	4 (80.0%)	7 (77.8%)
THALIDOMIDE	2 (50.0%)	4 (80.0%)	6 (66.7%)
VINCRISTINE	1 (25.0%)	4 (80.0%)	5 (55.6%)
DOXORUBICIN	1 (25.0%)	3 (60.0%)	4 (44.4%)
PREDNISOLONE	2 (50.0%)	2 (40.0%)	4 (44.4%)
RANIMUSTINE	2 (50.0%)	2 (40.0%)	4 (44.4%)
VINCRISTINE SULFATE	2 (50.0%)	2 (40.0%)	4 (44.4%)
CARFILZOMIB	0	2 (40.0%)	2 (22.2%)
DOXORUBICIN HYDROCHLORIDE	1 (25.0%)	1 (20.0%)	2 (22.2%)
BENDAMUSTINE	1 (25.0%)	0	1 (11.1%)
CLARITHROMYCIN	0	1 (20.0%)	1 (11.1%)
DEXAMETHASONE SODIUM PHOSPHATE	0	1 (20.0%)	1 (11.1%)
ETOPOSIDE	1 (25.0%)	0	1 (11.1%)
HYDROCORTISONE SODIUM SUCCINATE	1 (25.0%)	0	1 (11.1%)
Best response of prior systemic therapy			
Stringent Complete Response	1 (25.0%)	0	1 (11.1%)
Complete Response	1 (25.0%)	1 (20.0%)	2 (22.2%)
Very Good Partial Response	0	0	0
Partial Response	0	3 (60.0%)	3 (33.3%)
Minimal Response	0	0	0
Stable Disease	2 (50.0%)	0	2 (22.2%)
Progressive Disease	0	0	0
Not Applicable	0	0	0
Unknown	0	1 (20.0%)	1 (11.1%)
Number of regimens			
4	1 (25.0%)	0	1 (11.1%)
5	0	1 (20.0%)	1 (11.1%)
7	2 (50.0%)	0	2 (22.2%)
9	0	2 (40.0%)	2 (22.2%)
10	0	1 (20.0%)	1 (11.1%)
11	0	1 (20.0%)	1 (11.1%)
13	1 (25.0%)	0	1 (11.1%)

参照元:MMY1002 CSR_ [TSICM04.rtf] [JNJ-54767414\54767414MMY1002\DBR_CSR\RE_CSR\tsicm04.sas] 22FEB2016, 11:04

表 2.7.3-付録-47 多発性骨髄腫（MM）に対する前治療の概要
［MMY1002 試験，全投与解析対象集団］

	Daratumumab		
	8 mg/kg	16 mg/kg	All groups
Analysis set: All Treated Analysis Population	4	5	9
Prior PI	4 (100.0%)	4 (80.0%)	8 (88.9%)
Bortezomib	4 (100.0%)	4 (80.0%)	8 (88.9%)
Carfilzomib	0	2 (40.0%)	2 (22.2%)
Ixazomib	0	0	0
Prior IMiD	3 (75.0%)	5 (100.0%)	8 (88.9%)
Lenalidomide	2 (50.0%)	5 (100.0%)	7 (77.8%)
Pomalidomide	0	0	0
Thalidomide	2 (50.0%)	4 (80.0%)	6 (66.7%)
Prior corticosteroids	4 (100.0%)	5 (100.0%)	9 (100.0%)
Dexamethasone	4 (100.0%)	5 (100.0%)	9 (100.0%)
Prednisolone	2 (50.0%)	2 (40.0%)	4 (44.4%)
Prior alkylating agents	4 (100.0%)	5 (100.0%)	9 (100.0%)
Prior anthracyclines	2 (50.0%)	4 (80.0%)	6 (66.7%)
Prior PI+IMiD	3 (75.0%)	4 (80.0%)	7 (77.8%)
Prior PI+IMiD+ALKY	3 (75.0%)	4 (80.0%)	7 (77.8%)
Prior BORT+LEN	2 (50.0%)	4 (80.0%)	6 (66.7%)
Prior CARF+POM	0	0	0

Keys: PI = proteasome inhibitor; IMiD = Immunomodulatory agent; ALKY=alkylating agents; BORT=Bortezomib; LEN=Lenalidomide; CARF=Carfilzomib; POM=Pomalidomide;
Note: Percentages are calculated with the number of subjects in all-treated population as denominator.

参照元: [TSIPM01_J.rtf] [JNJ-54767414\54767414MMY1002\DBR_CSR\RE_SCS\tsipm01.sas] 03AUG2016, 11:48

表 2.7.3-付録-48 本剤の総投与期間［MMY1002 試験，全投与解析対象集団］

	Daratumumab		
	8 mg/kg	16 mg/kg	All groups
Analysis set: All Treated Analysis Population	4	5	9
Duration of study drug treatment (days)			
N	4	5	9
Mean (SD)	181.8 (124.94)	121.0 (136.08)	148.0 (127.03)
Median	190.5	72.0	169.0
Range	(22; 324)	(1; 289)	(1; 324)
Categories of study drug treatment (days)			
1-35	1 (25.0%)	2 (40.0%)	3 (33.3%)
36-56	0	0	0
57-182	1 (25.0%)	1 (20.0%)	2 (22.2%)
≥183	2 (50.0%)	2 (40.0%)	4 (44.4%)
Duration of study drug treatment (months)			
N	4	5	9
Mean (SD)	5.97 (4.105)	3.98 (4.471)	4.86 (4.174)
Median	6.26	2.37	5.55
Range	(0.7; 10.6)	(0.0; 9.5)	(0.0; 10.6)

Note: Duration of study drug treatment (days) is derived as the date of the last study drug administration minus the date of the first study drug administration plus 1.

参照元:MMY1002 CSR_ [TSIEXP01.rtf] [JNJ-54767414\54767414MMY1002\DBR_CSR\RE_CSR\tsiexp01.sas] 18FEB2016, 15:25

表 2.7.3-付録-49 本剤の総投与量［MMY1002 試験，全投与解析対象集団］

	Daratumumab		
	8 mg/kg	16 mg/kg	All groups
Analysis set: All Treated Analysis Population	4	5	9
Cumulative dose of Daratumumab (mg/kg)			
N	4	5	9
Mean (SD)	113.14 (69.860)	147.60 (138.664)	132.28 (108.507)
Median	127.10	122.68	122.68
Range	(16.3; 182.1)	(16.2; 309.7)	(16.2; 309.7)
Total number of Daratumumab infusion			
N	4	5	9
Mean (SD)	13.5 (7.94)	9.6 (9.07)	11.3 (8.31)
Median	16.0	8.0	15.0
Range	(2; 20)	(1; 20)	(1; 20)
Relative dose intensity (%)			
N	4	5	9
Mean (SD)	103.55 (6.930)	98.68 (4.239)	100.84 (5.793)
Median	100.62	96.78	99.45
Range	(99.2; 113.8)	(94.7; 104.7)	(94.7; 113.8)
<95	0	1 (20.0%)	1 (11.1%)
≥95	4 (100.0%)	4 (80.0%)	8 (88.9%)

Note: Interrupted and/or incomplete infusions are also included.
Note: Total cumulative dose is the sum of received doses (mg/kg).
Note: Relative dose intensity (%) is calculated as 100 x Total cumulative dose/Planned total cumulative dose.

参照元:MMY1002 CSR_ [TSIEXP02.rtf] [JNJ-54767414\54767414MMY1002\DBR_CSR\RE_CSR\tsiexp02.sas] 18FEB2016, 15:26

表 2.7.3-付録-50 最良総合効果［MMY1002 試験，奏効評価対象集団］

	Daratumumab		
	8 mg/kg	16 mg/kg	All groups
Analysis set: Response Evaluable Analysis Population	4	5	9
Number of subjects with each response			
Stringent Complete Response (sCR)	0	0	0
Complete Response (CR)	0	0	0
Very Good Partial Response (VGPR)	0	0	0
Partial Response (PR)	1 (25.0%)	3 (60.0%)	4 (44.4%)
Minimal Response (MR)	0	0	0
Stable Disease (SD)	2 (50.0%)	2 (40.0%)	4 (44.4%)
Progressive Disease (PD)	1 (25.0%)	0	1 (11.1%)
Overall response rate (ORR)	1 (25.0%)	3 (60.0%)	4 (44.4%)
Number of subjects with objective response	1 (25.0%)	3 (60.0%)	4 (44.4%)

Note: Overall response rate (ORR) is defined as the proportion of subjects who achieve a best response of Stringent Complete Response (sCR), Complete Response (CR), Very Good Partial Response (VGPR) and Partial Response (PR).
Objective response is defined as disease response of Stringent Complete Response (sCR), Complete Response (CR), Very Good Partial Response (VGPR), Partial Response (PR) and Minimal Response (MR).

参照元:MMY1002 CSR_ [TEFORR01.rtf] [JNJ-54767414\54767414MMY1002\DBR_CSR\RE_CSR\teforr01.sas] 18FEB2016, 15:26

表 2.7.3-付録-51 奏効到達期間［MMY1002 試験，全投与解析対象集団の奏効例］

	8 mg/kg	16 mg/kg
Analysis set: Responders in All Treated (PR or better)	1	3
Time to first response (months)		
N	1	3
Mean (SD)	2.33 (-)	1.65 (0.351)
Median	2.33	1.84
Range	(2.3; 2.3)	(1.2; 1.9)
Time to best response (months)		
N	1	3
Mean (SD)	2.33 (-)	1.65 (0.351)
Median	2.33	1.84
Range	(2.3; 2.3)	(1.2; 1.9)
Time to VGPR or better (months)		
N	0	0
Mean (SD)	-	-
Median	-	-
Range	-	-

Keys: VGPR = very good partial response

参照元:MMY1002 CSR_ [TEFTTR01.rtf] [JNJ-54767414\54767414MMY1002\DBR_CSR\RE_CSR\tefttr01.sas] 22FEB2016, 11:05

表 2.7.3-付録-52 無増悪生存期間（PFS）［MMY1002 試験，全投与解析対象集団］

	8 mg/kg	16 mg/kg
Analysis set: All Treated Analysis Population	4	5
Progression-free Survival		
Number of events (%)	4 (100.0%)	3 (60.0%)
Number of censored (%)	0	2 (40.0%)
Kaplan-Meier estimate (months)		
25% quantile (95% CI)	2.9 (0.72, 6.97)	8.0 (1.84, NE)
Median (95% CI)	6.0 (0.72, 10.64)	9.5 (1.84, NE)
75% quantile (95% CI)	8.8 (0.72, 10.64)	- (1.84, NE)
3-month progression-free survival rate % (95% CI)	75.0 (19.41, 99.37)	80.0 (28.36, 99.49)
6-month progression-free survival rate % (95% CI)	50.0 (6.76, 93.24)	80.0 (28.36, 99.49)
12-month progression-free survival rate % (95% CI)	0.0 (0.00, 60.24)	20.0 (0.51, 71.64)

Keys: CI = confidence interval; NE = not estimable

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

参照元:MMY1002 CSR_ [TEFPFS01.rtf] [JNJ-54767414\54767414MMY1002\DBR_CSR\RE_CSR\tefpfs01.sas] 19FEB2016, 13:20

表 2.7.3-付録-53 奏効持続期間［MMY1002 試験，全投与解析対象集団の奏効例］

	8 mg/kg	16 mg/kg
Analysis set: Responders in All Treated (PR or better)	1	3
Duration of response		
Number of events (%)	1 (100.0%)	2 (66.7%)
Number of censored (%)	0	1 (33.3%)
Kaplan-Meier estimate (months)		
25% quantile (95% CI)	2.8 (NE, NE)	6.1 (6.11, NE)
Median (95% CI)	2.8 (NE, NE)	7.7 (6.11, NE)
75% quantile (95% CI)	2.8 (NE, NE)	- (6.11, NE)
3-month duration of response rate % (95% CI)	0.0 (0.00, 97.50)	100.0 (29.24, 100.00)
6-month duration of response rate % (95% CI)	0.0 (0.00, 97.50)	100.0 (29.24, 100.00)
12-month duration of response rate % (95% CI)	0.0 (0.00, 97.50)	0.0 (0.00, 70.76)

Keys: CI = confidence interval; NE = not estimable.

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

参照元:MMY1002 CSR_ [TEFDOR01.rtf] [JNJ-54767414\54767414MMY1002\DBR_CSR\RE_CSR\tefdor01.sas] 22FEB2016, 13:20

表 2.7.3-付録-54 無増悪期間（TTP）［MMY1002 試験，全投与解析対象集団］

	8 mg/kg	16 mg/kg
Analysis set: All Treated Analysis Population	4	5
Time to disease progression		
Number of events (%)	4 (100.0%)	3 (60.0%)
Number of censored (%)	0	2 (40.0%)
Kaplan-Meier estimate (months)		
25% quantile (95% CI)	2.9 (0.72, 6.97)	8.0 (1.84, NE)
Median (95% CI)	6.0 (0.72, 10.64)	9.5 (1.84, NE)
75% quantile (95% CI)	8.8 (0.72, 10.64)	- (1.84, NE)
3-month disease progression free rate % (95% CI)	75.0 (19.41, 99.37)	80.0 (28.36, 99.49)
6-month disease progression free rate % (95% CI)	50.0 (6.76, 93.24)	80.0 (28.36, 99.49)
12-month disease progression free rate % (95% CI)	0.0 (0.00, 60.24)	20.0 (0.51, 71.64)

Keys: CI = confidence interval; NE = not estimable.
Percentages are calculated with the number of subjects in each group as the denominator.
参照元:MMY1002 CSR_ [TEFTTP01.rtf] [JNJ-54767414\54767414MMY1002\DBR_CSR\RE_CSR\tefttp01.sas] 22FEB2016, 12:24