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 7
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析 7
2.7.1.4 付録 7

略号一覧表

略号又は略称	名称及び内容
Dara-IV	daratumumab for intravenous administration（ダラツムマブ静脈注射用製剤）
Dara-SC	daratumumab for subcutaneous administration（ダラツムマブ皮下注射用製剤）
ECLIA	electrochemiluminescent immunoassay（電気化学発光免疫測定）
MM	multiple myeloma（多発性骨髄腫）
MSD	Meso Scale Discovery®
PandA	precipitation and acid dissociation（沈降及び酸解離）
rHuPH20	recombinant human hyaluronidase PH20［ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）］

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法

2.7.1.1　背景及び概観

ダラツムマブ（遺伝子組換え）はヒト免疫グロブリン G1 kappa モノクローナル抗体であり，ダラツムマブ静脈注射用製剤（以下，Dara-IV）は，国内において「多発性骨髄腫（multiple myeloma，以下，MM）」の効能・効果で他の抗悪性腫瘍剤との併用療法で承認されている。

新たに開発されたダラツムマブ皮下注射用製剤（以下，Dara-SC）は，ダラツムマブ 1,800 mg（120 mg/mL）及びボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）（以下，rHuPH20）30,000 U（2000 U/mL）を含有するバイアル入り配合製剤である。

本申請にあたり，日本人又は外国人 MM 患者を対象に単剤療法にて Dara-SC を投与した第 I 相試験 2 試験，日本人及び外国人 MM 患者を対象に単剤療法にて Dara-SC を投与したときの Dara-IV に対する非劣性を検討する第 III 相試験 1 試験及び日本人及び外国人 MM 患者を対象に併用療法にて Dara-SC を投与した第 II 相試験 1 試験を実施し，全ての試験にて血清中ダラツムマブの薬物動態及び免疫原性，並びに rHuPH20 の免疫原性を評価した。

本項では，本申請のために実施した上記 4 試験において，ダラツムマブの薬物動態及び免疫原性，並びに rHuPH20 の免疫原性を評価するために用いた生体試料分析法の要約を示す。なお，ダラツムマブの薬物動態及び免疫原性を評価するために使用した生体試料分析法については，既提出資料からの追加情報のみを示す（【CTD1.13 2016 年 12 月 20 日承認申請時 CTD 2.7.1】，【CTD1.13 2018 年 12 月 14 日承認申請時 CTD 2.7.1】及び【CTD1.13 2019 年 4 月 5 日承認申請時 CTD 2.7.1】参照）。

2.7.1.1.1　製剤及び細胞株の開発

ダラツムマブの原薬は，市販されている Dara-IV の原薬と同様，遺伝子組換えチャイニーズハムスター卵巣細胞の同一の細胞株を用いて生産された。

rHuPH20 は N 結合型及び O 結合型糖鎖を有するアミノ酸 444～447 個から成る単鎖ペプチドであり，チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて生産された。

Dara-SC は，バイアル入り液剤であり，15 mL 中にダラツムマブ 1,800 mg（120 mg/mL）及び rHuPH20 30,000 U（2,000 U/mL）を含んでいる。臨床試験で用いた Dara-SC は，いずれも市販予定の Dara-SC と同一製剤であり，同じ製造工程で生産された。

外国人 MM 患者を対象とした第 Ib 相試験（54767414MMY1004 試験，【5.3.5.2.2-1】及び【5.3.5.2.2-2】）の Part 1 では，バイアル入り配合製剤である Dara-SC ではなく，開発初期の検討用製剤としてダラツムマブと rHuPH20 の用時混合型製剤（Daratumumab mixed-and-deliver，以下 DARA-MD）を用いた。DARA-MD はダラツムマブ（20 mg/mL）及び rHuPH20（500 U/mL）を含む混合溶液である。

また，日本人及び外国人 MM 患者を対象とした第 III 相試験（54767414MMY3012 試験，【5.3.5.1.1-1】及び【5.3.5.1.1-2】）の Dara-IV 群で投与した Dara-IV は，市販製剤と同一製剤であった。

2.7.1.1.2　生体試料分析法

2.7.1.1.2.1　ヒト血清中ダラツムマブの定量法　　参考資料【5.3.1.4.1】

本申請のために実施した 4 試験では，Meso Scale Discovery®（MSD）プラットフォームを基盤とした電気化学発光免疫測定法（electrochemiluminescent immunoassay 法，以下，ECLIA 法）を用いて，[redacted] 社内に設置した Janssen Satellite Laboratory にて血清中ダラツムマブ濃度を測定した（定量下限：0.20000 µg/mL）。ECLIA 法の詳細はバリデーション報告書（【5.3.1.4.1】CP2015V-012）に記載した。

既提出資料から新たに発行された補遺の情報を以下に示す。

- トリプルネガティブ乳がん，膵臓腺がん及び大腸がん（非転移性，高マイクロサテライト不安定性）患者試料を用いたパーシャルバリデーション（感度分析及び JNJ-64407564 の測定への干渉）の結果を CP2015V-012-A18 に示した。
- 測定済みの肺がん患者試料を用いた再現性及び平行性の検討結果を CP2015V-012-A19 に示した。

2.7.1.1.2.2　ヒト血清中抗ダラツムマブ抗体検出法（ブリッジング ECLIA 法）　　参考資料【5.3.1.4.2】

本申請のために実施した 4 試験では，ブリッジング ECLIA 法を用いて血清中抗ダラツムマブ抗体を測定した。ブリッジング ECLIA 法の詳細はバリデーション報告書（【5.3.1.4.2】CP2014V-052/Version 9.0）に記載した。

既提出資料からのバリデーション報告書に関する変更・追加情報を以下に示す。

- JNJ-63723283 含有試料における測定への干渉についての検討結果を Attachment 08 に追加報告した。
- ニボルマブ含有試料における測定への干渉についての検討結果を Attachment 09 に追加報告した。
- 陰性対照を用いた検討において，偽陽性率がスクリーニング分析では 5%以内，確認分析では 1%以内となるよう，それぞれのカットオフ値をアップデートした。

抗ダラツムマブ抗体測定法は，試料中に存在するダラツムマブの干渉を受け，試料中のダラツムマブ濃度に依存して検出可能な抗ダラツムマブ抗体濃度が変化した。表 2.7.1-1 に，試料中抗ダラツムマブ濃度ごとの，抗ダラツムマブ抗体が検出可能な試料中共存ダラツムマブ濃度の閾値，及び本申請のために実施した 4 試験で得られた抗ダラツムマブ抗体検出用の試料のうち，試料中ダラツムマブ濃度が各閾値を超えた試料の割合を示す。いずれの試験でも得られたほとんどの試料について，適切に抗ダラツムマブ抗体の検出が可能であったと考えられる。

表 2.7.1-1 試料中ダラツムマブ濃度と検出可能な試料中抗ダラツムマブ抗体濃度の関係及びダラツムマブ濃度が各閾値を超えた試料の割合

ADA Concentration (ng/mL)	Drug Tolerance (µg/mL)	Percentage of ADA Samples With Drug Concentrations Greater Than Drug Tolerance (%)				
		MMY1004	MMY1008	MMY2040	MMY3012	
		SC	SC	SC	IV	SC
100	630	21.49	32.14	18.82	9.05	14.90
250	707	18.04	32.14	14.52	5.49	11.92
500	870	10.88	17.86	5.20	1.78	6.13
750	980	7.69	14.29	3.41	0.00	3.64
1000	1089	5.31	10.71	1.61	0.00	1.66
1500	1146	4.24	7.14	1.25	0.00	1.16
2000	1306	1.06	3.57	0.54	0.00	0.33
4000	1634	0.27	0.00	0.00	0.00	0.00

ADA=antidrug antibody; IV=intravenous; SC=subcutaneous.

2.7.1.1.2.3　ヒト血清中抗ダラツムマブ中和抗体の検出法　参考資料【5.3.1.4.3】

本申請のために実施した 4 試験で抗ダラツムマブ抗体陽性であった試料について，細胞ベースの結合アッセイを用いてヒト血清中抗ダラツムマブ中和抗体を検出した。アッセイの詳細はバリデーション報告書（【5.3.1.4.3】CP2014V-049/Version 6.0）に記載した。

既提出資料からのバリデーション報告書に関する変更・追加情報を以下に示す。

・ 文章全体の記載整備及び中和抗体の検出に干渉する可能性のある試料中ダラツムマブ濃度を修正し，報告書の版を version 6.0 とした。

2.7.1.1.2.4　抗 rHuPH20 抗体の検出法　参考資料【5.3.1.4.4】

本申請のために実施した 4 試験では，MSD プラットフォームを基盤とした ECLIA 法で血漿中抗 rHuPH20 抗体を検出した。ECLIA 法の詳細はバリデーション報告書（【5.3.1.4.4】R09099）に記載した。また，バリデーションの概要を表 2.7.1-2 に示す。

表 2.7.1-2 血漿中抗 rHuPH20 抗体検出法（ECLIA 法）のバリデーションの概要

最小希釈度	1/5
感度	2.4 ng/mL（スクリーニング時） 1.4 ng/mL（確認分析時）
選択性（回収率）	84.0～84.4%
rHuPH20 による測定への干渉	低，中又は高抗体価（それぞれ 250,500 及び 1000 ng/mL）のヒト血漿中抗 rHuPH20 抗体は，rHuPH20 1024 ng/mL 存在下においても検出可能であった
精度	アッセイ間 CV：12.4～17.5% アッセイ内 CV：9.7～10.4%
試料安定性	凍結融解 • 凍結融解 8 回まで安定 保管温度条件ごとの安定性 • -70°C：8 週間 • 2-8°C：168 時間 • 20-25°C：24 時間

2.7.1.1.2.5　抗 rHuPH20 中和抗体の検出法　　参考資料【5.3.1.4.5】

本申請のために実施した 4 試験では，発色法を用いてヒアルロニダーゼ活性を測定することにより血漿中抗 rHuPH20 中和抗体を検出した。検出法の詳細はバリデーション報告書（【5.3.1.4.5】15122）に記載した。また，バリデーションの概要を表 2.7.1-3 に示す。

表 2.7.1-3 抗 rHuPH20 中和抗体の検出法のバリデーションの概要

最小希釈度	1/100
感度	53.2 µg/mL （IgG fraction） 52.4 µg/mL（rHuPH20-affinity purified IgG）
選択性（回収率）	25 試料中すべての試料で基準を満たした
精度（CV）	<u>IgG Fraction</u> • 日内変動：1.18～5.20% • 日間変動：9.00～19.6% • 希釈倍率：5.59% <u>rHuPH20-affinity purified IgG</u> • 日間変動：6.68%-9.37% • 希釈倍率：16.8%
試料安定性	保管温度条件ごとの安定性 • -70°C：32 日間 • -20°C：31 日間 • 氷上：4 時間 • 室温：4 時間

2.7.1.1.2.6　ヒト血清中抗ダラツムマブ抗体検出法（PandA 法）

参考資料【5.3.1.4.6】

試料中に存在するダラツムマブによる干渉を受けにくい抗ダラツムマブ抗体検出法として，新たに沈降及び酸解離（Precipitation and acid dissociation，PandA）法を開発した。

本申請のために実施した 4 試験で得られた試料について，PandA 法を用いて血清中抗ダラツムマブ抗体を再測定した。アッセイの詳細はバリデーション報告書（【5.3.1.4.6】CP2019V-041）に記載した。また，バリデーションの概要を表 2.7.1-4 に示す。

PandA 法の概略を以下に示す。

1. 抗ダラツムマブ抗体測定用試料に過剰量のダラツムマブを添加
2. ダラツムマブ及び形成したダラツムマブ－抗ダラツムマブ抗体複合体をポリエチレングリコール溶液にて沈降
3. 酢酸を用いてダラツムマブ－抗ダラツムマブ抗体複合体の結合を解離させ，沈殿物中のダラツムマブ及び抗ダラツムマブ抗体を抽出
4. 抽出液をプレートに添加し，抽出したダラツムマブ及び抗ダラツムマブ抗体をプレートに固定
5. Sulfotag 標識したダラツムマブを添加
6. 抗ダラツムマブ抗体と結合していない Sulfotag 標識したダラツムマブを洗い流した後，Meso Scale Discovery 社のプラットフォームを用いてプレート上の Sulfotag 標識したダラツムマブを検出

ブリッジング ECLIA 法では試料中に Sulfotag 標識したダラツムマブ及びビオチン化したダラツムマブを添加していたが，試料中に存在するダラツムマブとの競合により Sulfotag 標識したダラツムマブ又はビオチン化したダラツムマブが抗ダラツムマブ抗体と結合せず偽陰性を示す可能性があった。PandA 法ではポリエチレングリコール溶液による沈降及び酢酸によるダラツムマブ－抗ダラツムマブ抗体複合体の解離の過程を経ることによりこの問題を解決している。

PandA 法では，ダラツムマブ 4000 µg/mL 存在下においても抗ダラツムマブ抗体を検出可能であった。本申請のために実施した 4 試験で得られた試料について，そのほとんどが試料中のダラツムマブ濃度は 4000 µg/mL 以下であった（表 2.7.1-1）。

表 2.7.1-4 血清中抗ダラツムマブ抗体検出法（PandA 法）のバリデーションの概要

最小希釈度	1/6
感度	24.42 ng/mL
選択性（回収率）	95.3～107.9%
試料中ダラツムマブによる測定への干渉	低，中又は高抗体価（それぞれ 100, 250 及び 500 ng/mL）の血清中抗ダラツムマブ抗体は，いずれもダラツムマブ 4000 μg/mL 存在下においても検出可能であった
精度	スクリーニング時： アッセイ間 CV：21.1% アッセイ内 CV：2.6% 特異性確認時： アッセイ間 CV：1.2% アッセイ内 CV：7.0%
試料安定性	新たな試料安定性試験は実施していない。 （【5.3.1.4.2】CP2014V-052 参照）

異なる濃度でダラツムマブ，抗ダラツムマブ抗体及び／又はダラツムマブの標的分子である CD38 を添加した 12 種類のクロスバリデーション用試料（抗ダラツムマブ抗体陰性試料 4 試料及び抗ダラツムマブ抗体陽性試料 8 試料）を，それぞれの測定法にて測定することによりブリッジング ECLIA 法と PandA 法のクロスバリデーションを実施した。ブリッジング ECLIA 法で抗ダラツムマブ抗体陽性又は陰性の判定精度は 6 試料/12 試料（50%）であった。ブリッジング ECLIA 法は試料中に存在するダラツムマブによる干渉を受け，抗ダラツムマブ抗体を添加した試料 8 試料のうち抗ダラツムマブ抗体陽性と判定された試料は 4 試料であった。一方で，PandA 法における判定精度は 12 試料/12 試料（100%）であった。以上の結果から PandA 法はブリッジング ECLIA 法と比較して，より判定精度の高い測定法であると考えられた。クロスバリデーションの詳細はバリデーション報告書（【5.3.1.4.6】CP2019V-041/Attachment 1）に記載した。

2.7.1.2　個々の試験結果の要約

本申請にあたり，新たな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

母集団薬物動態解析により推定した，Dara-SC 投与時のダラツムマブの絶対的バイオアベイラビリティは 69%であった【2.7.2.3.2.1】。

2.7.1.4　付録

該当なし。

参考文献

該当なし。

目次

2.7.2 臨床薬理試験 3
2.7.2.1 背景及び概観 3
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 4
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 20
2.7.2.4 特別な試験 37
2.7.2.5 付録 40

略号一覧表

略号又は略称	名称及び内容
BQL	below quantification limit（定量下限未満）
CI	confidence interval（信頼区間）
CL	clearance（クリアランス）
Dara-IV	daratumumab for intravenous administration（ダラツムマブ静脈注射用製剤）
DARA-MD	daratumumab mixed and deliver（ダラツムマブと rHuPH20 の用時混合後投与型製剤）
Dara-SC	daratumumab for subcutaneous administration（ダラツムマブ皮下注射用製剤）
D-Kd	daratumumab-carfilzomib-dexamethasone（ダラツムマブ-カルフィルゾミブ-デキサメタゾン）
D-Rd	daratumumab-lenalidomide-dexamethasone（ダラツムマブ-レナリドミド-デキサメタゾン）
D-VMP	daratumumab- bortezomib-melphalan-prednisone（ダラツムマブ-ボルテゾミブ-メルファラン-prednisone/プレドニゾロン）
D-VRd	daratumumab- bortezomib-lenalidomide-dexamethasone（ダラツムマブ-ボルテゾミブ-レナリドミド-デキサメタゾン）
ECLIA	electrochemiluminescent immunoassay（電気化学発光免疫測定）
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ER	exposure-response（曝露－応答）
F	absolute bioavailability（絶対的バイオアベイラビリティ）
Ig	immunoglobulin（免疫グロブリン）
K_a	1st order absorption rate constant（一次吸収過程における吸収速度定数）
K_m	Michaelis-Menten constant（ミカエリス・メンテン定数）
MM	multiple myeloma（多発性骨髄腫）
ORR	overall response rate （全奏効率）
PandA	precipitation and acid dissociation（沈降及び酸解離）
PK	pharmacokinetics（薬物動態）
popPK	population pharmacokinetics（母集団薬物動態）
Q	inter compartmental clearance（コンパートメント間クリアランス）
rHuPH20	recombinant human hyaluronidase PH20［ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）］
SD	standard deviation（標準偏差）
V	volume of distribution（分布容積）
V_{max}	maximum velocity of the saturable clearance process（非線形クリアランスの最大速度）

2.7.2 臨床薬理試験

2.7.2.1 背景及び概観

ダラツムマブ（遺伝子組換え）はヒト免疫グロブリン（Immunoglobulin，以下，Ig）G1 kappa モノクローナル抗体であり，ダラツムマブ静脈注射用製剤（以下，Dara-IV）は，国内において「多発性骨髄腫（multiple myeloma，以下，MM）」の効能・効果で他の抗悪性腫瘍剤との併用療法で承認されている。

新たに開発されたダラツムマブ皮下注射用製剤（以下，Dara-SC）は，ダラツムマブ 1,800 mg（120 mg/mL）及びボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）（以下，rHuPH20）30,000 U（2000 U/mL）を含有するバイアル入り配合製剤である。

本申請にあたり，日本人又は外国人 MM 患者を対象に単剤療法にて Dara-SC を投与した第 I 相試験 2 試験，日本人及び外国人 MM 患者を対象に単剤療法にて Dara-SC を投与したときの Dara-IV に対する非劣性を検討する第 III 相試験 1 試験及び日本人及び外国人 MM 患者を対象に併用療法にて Dara-SC を投与した第 II 相試験 1 試験を実施し，全ての試験にて血清中ダラツムマブの薬物動態（pharmacokinetics，以下，PK）及び免疫原性，並びに rHuPH20 の免疫原性を評価した。なお，皮下投与された rHuPH20 は全身循環にほとんど移行しないと考えられるため，本申請にあたり rHuPH20 の PK は評価していない（2.7.2.3.1.1）。これらの臨床試験の概要を表 2.7.2-1 及び表 2.7.2-付録-1 に示す。

本項では，MM 患者における血清中ダラツムマブの PK，母集団 PK（population pharmacokinetics，以下，popPK），曝露―応答（exposure-response，以下，ER）解析及び免疫原性，並びに rHuPH20 の免疫原性の評価結果の要約を示す。

なお， MM 患者に Dara-IV を単剤療法又は併用療法にて投与したときの PK を検討した結果は，既提出資料（【CTD1.13 2016 年 12 月 20 日承認申請（初回申請）時 CTD 2.7.2】，【CTD1.13 2018 年 12 月 14 日承認申請時 CTD 2.7.2】及び【CTD1.13 2019 年 4 月 5 日承認申請時 CTD 2.7.2】）に記載した。

表 2.7.2-1 MM 患者を対象とした Dara-SC の臨床試験一覧

実施国[a]	試験番号及び添付資料番号	開発の相	被験者集団	ダラツムマブ用量	投与被験者数/PK 評価例数
単剤療法試験					
日本	54767414 MMY1008 試験 【5.3.5.2.3-1】	I	再発又は難治性の MM 患者（日本人）	Dara-SC 1,800 mg	6 例/6 例
海外	54767414 MMY1004 試験 【5.3.5.2.2-1】 【5.3.5.2.2-2】	Ib	再発又は難治性の MM 患者（外国人）	パート 1（用量漸増） DARA-MD 1,200 mg 又は 1,800 mg パート 2 Dara-SC 1,800 mg	78 例/78 例
国際共同	54767414 MMY3012 試験 【5.3.5.1.1-1】 【5.3.5.1.1-2】	III	再発又は難治性の MM 患者 （日本人及び外国人）	Dara-SC 1,800 mg 又は Dara-IV 16 mg/kg	518 例/516 例[c]
併用療法試験					
国際共同	54767414 MMY2040 試験 【5.3.5.2.1-1】	II	未治療若しくは再発又は難治性の MM 患者 （日本人及び外国人）	Dara-SC 1,800 mg （D-Kd[b]，D-Rd，D-VMP 又は D-VRd 療法として）	199 例/199 例

DARA-MD（daratumumab mixed and deliver）=ダラツムマブと rHuPH20 の用時混合後投与型製剤，D-Kd=ダラツムマブ-カルフィルゾミブ-デキサメタゾン，D-Rd=ダラツムマブ-レナリドミド-デキサメタゾン，D-VMP=ダラツムマブ-ボルテゾミブ-メルファラン-prednisone/プレドニゾロン，D-VRd=ダラツムマブ-ボルテゾミブ-レナリドミド-デキサメタゾン

[a]海外：実施国に日本を含まない，国際共同：実施国に日本を含む。

[b]実施中，本申請に当該投与群の結果は含まない。

[c]追加解析時点（2019 年 7 月 8 日カットオフ）における投与被験者数/PK 評価例数

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1 54767414MMY1008 試験（第 I 相試験，日本人） 評価資料【5.3.5.2.3-1】

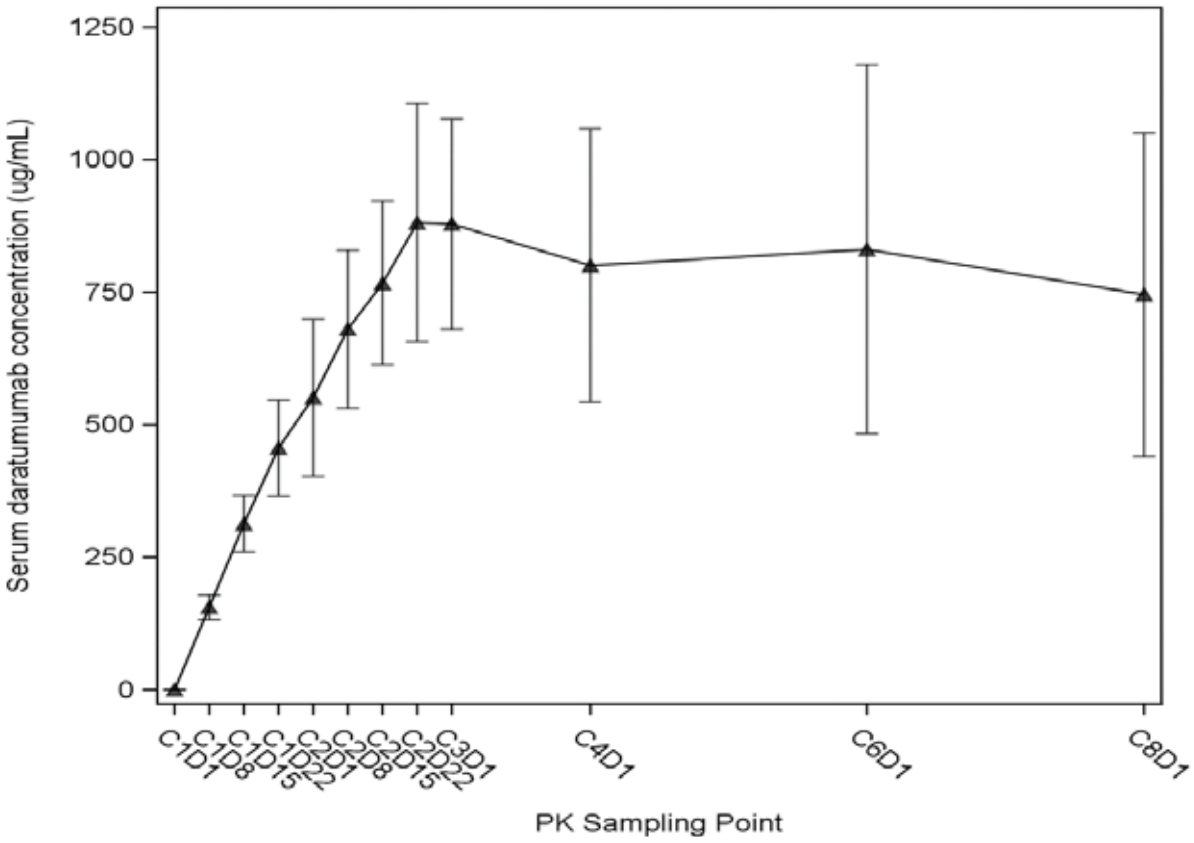
54767414MMY1008 試験（以下，MMY1008 試験）は，再発又は難治性の日本人 MM 患者を対象とした第 I 相，非盲検，非ランダム化，多施設共同試験であり，日本人 MM 患者を対象に Dara-SC 1,800 mg を単剤療法にて反復皮下投与したときの安全性，忍容性，ダラツムマブの薬物動態及び免疫原性，並びに rHuPH20 の免疫原性を評価した。MMY1008 試験では 4 週間を 1 サイクルとし，Dara-SC 1,800 mg を，治療期の最初の 8 週間（サイクル 1 及び 2）は毎週，その後 16 週間（サイクル 3～6）では 2 週間ごと，サイクル 7 以降は 4 週ごとに，疾患進行若しくは許容できない毒性の発現，又は治験中止基準に合致するまで反復皮下投与した。投与例数，PK 評価例数（少なくとも 1 回の Dara-SC の投与を受け，投与後の少なくとも 1 時点で血清中ダラツムマブ濃度データが得られた被験者）及び免疫原性評価例数（1 回でも Dara-SC の投与を受け，初回投与後に少なくとも 1 点以上の免疫原性評価用検体が得られた被験者）は，いずれも 6 例であった。

2.7.2.2.1.1 薬物動態の結果

Dara-SC 1,800 mg を反復皮下投与したときの血清中ダラツムマブ濃度の要約を図 2.7.2-1 及び表 2.7.2-付録-2 に，Dara-SC 初回投与（サイクル 1 Day 1）後及び 1 週間隔での最終投与（8 回目投与，サイクル 2 Day 22）後の血清中ダラツムマブの PK パラメータを表 2.7.2-2 に示す。

初回投与後，ダラツムマブは緩徐に吸収され，t_{max}（中央値）は 3 日であった。また，Dara-SC を 1 週間隔で反復投与したとき，血清中ダラツムマブの濃度の累積が認められ，8 回目投与後の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}7d}$ の平均値は，初回投与後と比較して，それぞれ 6-及び 7-倍高値であった。

血清中ダラツムマブのトラフ濃度の平均値（SD）は，初回投与後（サイクル 1 Day 8 の投与前）に 155 (29.1) µg/mL，1 週間隔での最終投与後（8 回目投与後，サイクル 3 Day 1）に 879 (247) µg/mL であり，その後，投与間隔の延長に伴い血清中ダラツムマブ濃度は緩徐に低下し，4 週間隔投与への移行後の血清中ダラツムマブのトラフ濃度（サイクル 8 Day1，4 週間隔投与での初回投与後）の平均値（SD）は 745 (348) µg/mL であった。



C=cycle; CI=confidence interval; D=day
Note: At each timepoint, concentration values were plotted on linear scale, and the error bars are mean±1.98*standard error (95% CI).

図 2.7.2-1 Dara-SC 1,800 mg を反復皮下投与したときの
血清中ダラツムマブのトラフ濃度ー時間推移

表 2.7.2-2 Dara-SC 1,800 mg の初回投与及び 8 回目投与（1 週間隔投与の最終投与）後の
血清中ダラツムマブの PK パラメータ

Parameter	Mean (SD); t_{max}: Median (Range)	
	Daratumumab SC 1800 mg	
	After the First Administration Cycle 1 Day 1	After the Eighth Administration Cycle 2 Day 22
N	6	6
t_{max}, day	3.0 (2.9-7.0)	0.9 (0.9-3.1)
C_{max}, µg/mL	177 (27.8)	1092 (318)
$AUC_{0\text{-}7d}$, day*µg/mL	990 (145)[a]	7015 (1895)[b]

C_{max}=maximum serum concentration; N=maximum number of subjects with data; PK=pharmacokinetics; SC=subcutaneous; SD=standard deviation; t_{max}=time to reach the maximum serum concentration.
[a] $AUC_{0\text{-}7d}$=area under the serum concentration-time curve from time 0 to Cycle 1 Day 8 predose.
[b] $AUC_{0\text{-}7d}$=area under the serum concentration-time curve from time Cycle 2 Day 22 predose to Cycle 3 Day 1 predose.

2.7.2.2.1.2 免疫原性の結果

従来の抗ダラツムマブ抗体検出法であるブリッジング電気化学発光免疫測定法（electrochemiluminescent immunoassay，ECLIA）法（【2.7.1.1.2.2】）を用いた測定では免疫原性評価可能例 6 例は，いずれも抗ダラツムマブ抗体陰性であった。

MMY1008 試験（クリニカルカットオフ日：2018 年 10 月 31 日）で得られた免疫原性評価用検体について，ブリッジング ECLIA 法及び試料中に存在するダラツムマブによる干渉を受けにくい測定法として新たに開発した沈降及び酸解離（Precipitation and acid dissociation，PandA）法（【2.7.1.1.2.6】）を用いて再測定した。結果は表 2.7.2-付録-9 に示す。再測定の結果，ブリッジング ECLIA 法ではいずれの被験者も抗ダラツムマブ抗体陰性であったが，PandA 法では 6 例中 1 例（16.7%）が抗ダラツムマブ抗体陽性であった。当該被験者で中和抗体の発現が認められた。

また，免疫原性評価可能例 6 例は，いずれも抗 rHuPH20 抗体陰性であった。

2.7.2.2.2 54767414MMY1004 試験（第 Ib 相試験，外国人）

評価資料【5.3.5.2.2-1】【5.3.5.2.2-2】

54767414MMY1004 試験（以下，MMY1004 試験）は再発又は難治性の外国人 MM 患者を対象とした，3 パートからなる非盲検，非ランダム化，第 Ib 相試験であり，外国人 MM 患者にダラツムマブを反復皮下投与したときのダラツムマブの薬物動態及び免疫原性，並びに rHuPH20 の免疫原性を評価した。いずれのパートでも 1 サイクルを 4 週間とし，パート 1 ではダラツムマブと rHuPH20 の用時混合後投与型製剤（以下，DARA-MD）を用いてダラツムマブ 1,200-又は 1,800-mg を，パート 2 では Dara-SC を用いてダラツムマブ 1,800 mg を，それぞれ治療期の最初の 8 週間（サイクル 1 及び 2）は毎週，その後 16 週間（サイクル 3～6）では 2 週間ごと，サイクル 7 以降は 4 週ごとに，疾患進行若しくは許容できない毒性の発現，又は治験中止基準に合致するまで反復皮下投与した。

DARA-MD はダラツムマブ（20 mg/mL）及び rHuPH20（500 U/mL）を含む混合溶液であり，DARA-MD 1,200 mg 群では 60 mL（rHuPH20 30,000 U 含む），DARA-MD 1,800 mg 群では 90 mL（rHuPH20 45,000 U 含む）を，それぞれ約 20-及び 30-分かけて皮下投与した。Dara-SC の皮下投与は 3～5 分間で完了した。

投与例数，PK 評価例数（少なくとも 1 回のダラツムマブの投与を受け，投与後の少なくとも 1 時点で血清中ダラツムマブ濃度データが得られた被験者）及び免疫原性評価例数（1 回でもダラツムマブの投与を受け，初回投与後に少なくとも 1 点以上の免疫原性評価用検体が得られた被験者）は，いずれも合計 78 例（パート 1，1,200 mg 群 8 例及び 1,800 mg 群 45 例，並びにパート 2，25 例）であった。

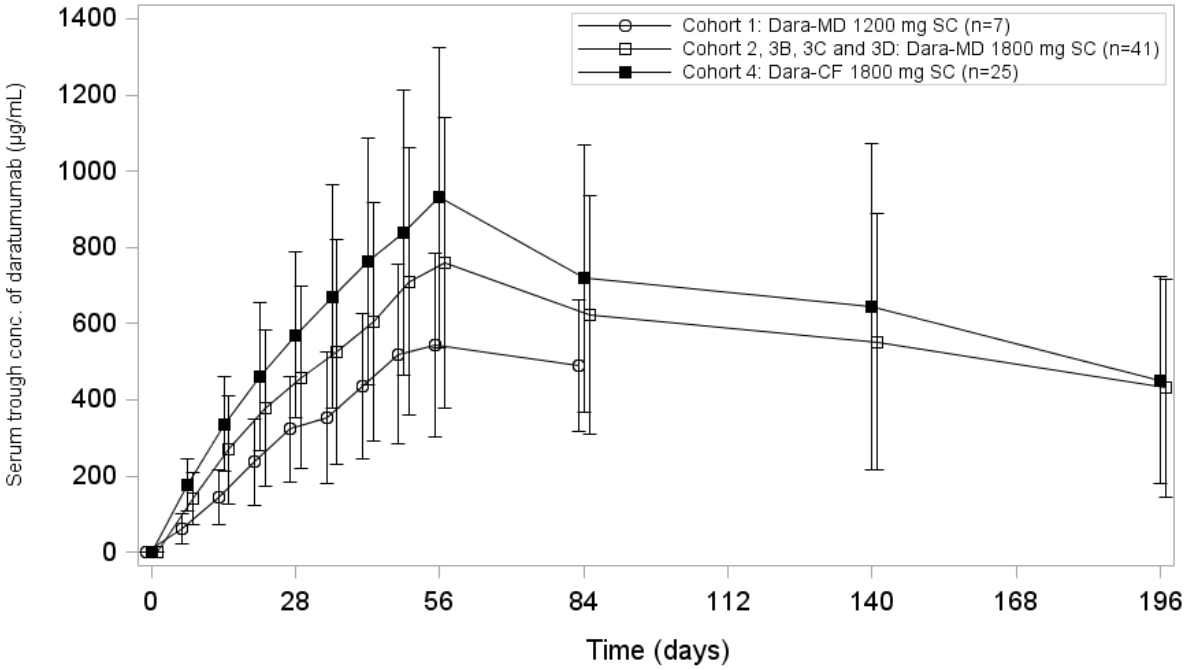
2.7.2.2.2.1 薬物動態の結果

ダラツムマブ 1,200-又は 1,800-mg を DARA-MD 又は Dara-SC（図中では Dara-CF と表記）として反復皮下投与したときの血清中ダラツムマブ濃度の要約を図 2.7.2-2 及び表 2.7.2-付録-3 に示

す。また，Dara-SC 初回投与（サイクル 1 Day 1）後及び 1 週間隔での最終投与（8 回目投与，サイクル 2 Day 22）後の血清中ダラツムマブの PK パラメータを表 2.7.2-3 に示す。

初回投与後，ダラツムマブは緩徐に吸収され，いずれの群においても t_{max}（中央値）はおよそ 3 日であった。DARA-MD 1,800 mg 群（パート 1）の初回投与後の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}7d}$ の平均値は，DARA-MD 1,200 mg 群（パート 1）と比較して，ともに約 2 倍高値であり，用量比（1.5 倍）を上回る曝露量の増加が認められた。一方，DARA-MD 1,800 mg 群の 8 回目投与後の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}7d}$ の平均値は，DARA-MD 1,200 mg 群と比較して，ともに 1.5 倍程度高値であり，曝露量の比は用量比（1.5 倍）と同程度であった。

ダラツムマブを 1 週間隔で反復皮下投与したとき，いずれの群においても血清中ダラツムマブの濃度の累積が認められた。8 回目の投与後のダラツムマブ曝露量（C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}7d}$）の平均値は，初回投与後と比較して，DARA-MD 1,200 mg 群で 8-10 倍，DARA-MD 1,800 mg 群及び Dara-SC 1,800 mg 群（パート 2）で 5-6 倍高値であった。



MD=mixed-and-deliver; CF=co-formulated; Dara=daratumumab; n=maximum number of subjects with data; SC=subcutaneous; SD=standard deviation.
Note: Cycle 1 and 2: weekly dosing, Cycle 3-6: every 2 weeks, Cycle 7 +: every 4 weeks.

図 2.7.2-2 ダラツムマブ 1,200-又は 1,800-mg を皮下投与したときの
血清中ダラツムマブ濃度－時間推移（平均値±SD）

表 2.7.2-3 ダラツムマブ 1,200-又は 1,800-mg を反復皮下投与したときの初回投与及び 8 回目投与（1 週間隔投与の最終投与）後の血清中ダラツムマブの PK パラメータ

Parameter	Mean (SD); t_{max}: Median (Range)		
	Part 1		Part 2
	DARA-MD 1200 mg	DARA-MD 1800 mg	Dara-SC 1800 mg
Cycle 1-Dose 1			
N	5	42[a]	24
t_{max}, h	72.6 (69.2-145)	71.8 (45.8-171)	71.7 (46.1-190)
C_{max}, µg/mL	81.3 (42.1)	161 (72.9)	209 (77.3)
$AUC_{7days,}$ µg.h/mL	10098 (5774)	21636 (10581)	29016 (11806)
Cycle 2-Dose 4 (last weekly dose)			
N	4	33[b]	18[c]
t_{max}, h	70.0 (46.5-168)	69.3 (21.8-73.0)	69.2 (18.5-168)
C_{trough}, µg/mL[d]	520 (237)	710 (351)	838 (375)
C_{max}, µg/mL	633 (366)	883 (431)	1011 (382)
$AUC_{7days,}$ µg.h/mL	96722 (52805)	133040 (67593)	156669 (61193)
Cycle 3-Dose 1 (Cycle 3 Day 1)			
N	4	36	22
C_{trough}, µg/mL[d]	599 (239)	778 (392)	932 (394)

AUC_{7days}=area under the serum concentration-time curve from time 0 to 7 days; C_{max}=maximum serum concentration; C_{trough}=observed serum concentrations immediately prior to the next drug administration; Dara=daratumumab; MD=mixed-and-deliver; N=maximum number of subjects with data; PK=pharmacokinetics; SD=standard deviation; t_{max}=time to reach the maximum serum concentration.

[a] N=41 for AUC_{7days}.

[b] N=41 for C_{trough}.

[c] N=23 for C_{trough}.

[d] C_{trough} reported is the predose concentration, just prior to administration of the indicated dose.

2.7.2.2.2.2 免疫原性の結果

抗ダラツムマブ抗体

抗ダラツムマブ抗体の発現状況（ブリッジング ECLIA 法による測定結果）を表 2.7.2-4 に示す。免疫原性評価可能被験者 78 例中 3 例（4%）の被験者が抗ダラツムマブ抗体陽性であり，うち 2 例が中和抗体陽性であった。

MMY1004 試験（クリニカルカットオフ日：2018 年 12 月 14 日）で得られた免疫原性評価用検体について，ブリッジング ECLIA 法及び PandA 法を用いて再測定した。結果は表 2.7.2-付録-10 に示す。再測定の結果，ブリッジング ECLIA 法では 78 例中 3 例（4%）の被験者が抗ダラツムマブ抗体陽性であったが，PandA 法ではいずれの被験者も抗ダラツムマブ抗体陰性であった。

表 2.7.2-4 抗ダラツムマブ抗体の発現状況（MMY1004 試験）

	Part 1		Part 2	Total
	DARA-MD 1200 mg	DARA-MD 1800 mg	Dara-SC 1800 mg	Part 1 + Part 2
Subjects in immunogenicity analysis set	8	45	25	78
Subjects with appropriate samples[a]	8	45	25	78
Subjects positive for anti-daratumumab antibodies[b,c]	1 (12.5%)	1 (2.2%)	1 (4.0%)	3 (3.8%)
Titer				
1:20	1	1	1	3
Subjects positive for neutralizing antibodies[d]	-	1	1	2
Subjects negative for anti-daratumumab antibodies[b]	7 (87.5%)	44 (97.8%)	24 (96.0%)	75 (96.2%)

MD=Mixed and Deliver; SC=subcutaneous.

[a] Subjects with appropriate samples had 1 or more samples obtained after their first daratumumab administration.

[b] Denominator is subjects with appropriate sample.

[c] Includes all subjects who had at least 1 positive sample at any time after start of treatment and baseline positive subjects who had post-treatment sample titers increase at least 2 fold compared with baseline.

[d] Only samples positive for antibodies to daratumumab were assayed for neutralizing antibodies.

抗 rHuPH20 抗体

抗 rHuPH20 抗体の発現状況を表 2.7.2-5 に示す。免疫原性評価可能被験者 78 例中 10 例の被験者が抗 rHuPH20 抗体陽性であったが，いずれの抗 rHuPH20 抗体陽性被験者においても中和抗体は検出されなかった。

表 2.7.2-5 抗 rHuPH20 抗体の発現状況（MMY1004 試験）

	Part 1		Part 2	Total
	DARA-MD 1200 mg	DARA-MD 1800 mg	Dara-SC 1800 mg	Part 1 + Part 2
Subjects in immunogenicity analysis set	8	45	25	78
Subjects with appropriate samples[a]	8	45	25	78
Subjects with baseline sample positive for anti-rHuPH20 antibodies[b]	1 (12.5%)	4 (8.9%)	1 (4.0%)	6 (7.7%)
Titer				
1:160	0	1	0	1
1:5	1	3	1	5
Baseline samples positive for neutralizing antibodies	0	0	0	0
Subjects positive for anti-rHuPH20 antibodies[b]	0	6 (13.3%)	4 (16.0%)	10 (12.8%)
Peak titer				
1:20	0	0	2	2
1:320	0	1	0	1
1:5	0	5	2	7
Subjects positive for neutralizing antibodies[c]	0	0	0	0
Subjects negative for anti-rHuPH20 antibodies[b]	8 (100.0%)	39 (86.7%)	21 (84.0%)	68 (87.2%)

MD=Mixed and Deliver; rHuPH20=recombinant human hyaluronidase; SC=subcutaneous.
[a] Subjects with appropriate samples had 1 or more samples obtained after their first daratumumab administration.
[b] Denominator is subjects with appropriate sample.
[c] Only samples positive for antibodies to rHuPH20 were assayed for neutralizing antibodies.

2.7.2.2.3 54767414MMY3012 試験（第 III 相，日本人及び外国人）

評価資料【5.3.5.1.1-1】，【5.3.5.1.1-2】

54767414MMY3012 試験（以下，MMY3012 試験）は，再発又は難治性の日本人又は外国人 MM 患者 518 例（うち，日本人 42 例）を対象に，Dara-SC の，Dara-IV に対する非劣性を検証する第 III 相，非盲検，ランダム化試験であった。Dara-IV 群ではダラツムマブ 16 mg/kg を反復静脈内投与し，Dara-SC 群では，ダラツムマブ 1,800 mg を反復皮下投与した。いずれの投与群でも 1 サイクルを 4 週間とし，ダラツムマブを単剤療法にて，治療期の最初の 8 週間（サイクル 1 及び 2）は毎週，その後 16 週間（サイクル 3～6）では 2 週間ごと，サイクル 7 以降は 4 週ごとに，疾患進行若しくは許容できない毒性の発現，又は治験中止基準に合致するまで反復投与した。非劣性検証のための主要評価項目は，全奏効率（Overall Response Rate，以下，ORR）及び最高トラフ濃度（サイクル 3 Day 1 における投与前の血清中濃度，以下，最高 C_{trough}）とした。なお，最高 C_{trough} は Dara-IV を単剤療法にて投与した試験結果を用いた有効性に関する ER 解析の結果，有効性（ORR）との関連が認められた曝露量パラメータである（初回申請時 CTD2.7.2.3.2.2 参照）。

MMY3012 試験ではクリニカルカットオフを 2 回実施した（主要解析及び追加解析）。主要解析では 480 例のランダム化が完了した約 6 カ月後（2019 年 1 月 8 日），追加解析では日本人最終被験者のランダム化後約 6 カ月後（2019 年 7 月 8 日）にクリニカルカットオフを実施した。

本項では主要評価項目である最高 C_{trough} の解析については両時点，その他のデータについては追加解析時点のデータを示す。

2.7.2.2.3.1 薬物動態の結果

(1) 主要解析時点

主要評価項目である最高 C_{trough} の解析対象例数は 295 例（うち日本人 16 例）であった。

最高トラフ濃度の解析

Dara-SC 群における最高 C_{trough} の平均値（593 μg/mL）は Dara-IV 群（522 μg/mL）と比較して高値であった。最高 C_{trough} の幾何平均比（Dara SC 群／Dara- IV 群）（90%信頼区間）は 107.93%（95.74-121.67%）であり，90%信頼区間の下限（95.74%）が事前に規定した非劣性の判定水準である 80%を上回った（表 2.7.2-6）。また，主要解析時点でサイクル 3 Day 1 に到達していた日本人被験者の数は限られるものの，日本人部分集団においても全体集団と同様に Dara-SC 群で Dara-IV 群と比較して，最高 C_{trough} が高値を示す傾向が認められた（表 2.7.2-付録-4）。

表 2.7.2-6 Dara-IV 群と Dara-SC 群の最高 C_{trough} の比較

	Daratumumab IV (N=146)	Daratumumab SC (N=149)
Mean (SD), μg/mL	522 (226)	593 (306)
Geometric mean[a], μg/mL	463	499
Ratio (Daratumumab SC/Daratumumab IV)		107.93%
90% CI		(95.74-121.67)
Coefficient of variation (%)	43.2	51.6
Median (range)	519 (86.1-1109)	532 (9.97-1720)

CI=confidence interval; C_{trough}=observed serum concentrations immediately prior to the next drug administration; IV=intravenous; N=maximum number of subjects with data; PK=pharmacokinetics; SC=subcutaneous; SD=standard deviation.
a Maximum C_{trough} concentrations data were natural log (ln) transformed prior to the calculation of geometric mean, the ratio of geometric mean and its 90% CI, and then transformed back to the linear scale.

(2) 追加解析時点

投与例数は 518 例（うち日本人 42 例），PK 評価例数（少なくとも 1 回のダラツムマブの投与を受け，投与後の少なくとも 1 時点で血清中ダラツムマブ濃度データが得られた被験者）は 516 例（うち日本人 42 例），ダラツムマブの免疫原性評価例数（1 回でもダラツムマブの投与を受け，初回投与後に少なくとも 1 点以上の免疫原性評価用検体が得られた被験者）は 456 例（うち日本人 40 例），rHuPH20 の免疫原性評価例数（1 回でも Dara-SC の投与を受け，初回投与後に少なくとも 1 点以上の免疫原性評価用検体が得られた被験者）は 224 例（うち日本人 17 例）であった。

最高トラフ濃度の解析

追加解析時点においても，主要解析時点と同様，Dara-SC 群で Dara-IV 群と比較して，最高 C_{trough} が高値を示す傾向が認められ，最高 C_{trough} の幾何平均比（90%信頼区間）は 110.30%（98.09-124.05%）であった（表 2.7.2-付録-5）。また，日本人部分集団においても同様に Dara-SC 群で Dara-IV 群と比較して，最高 C_{trough} が高値を示す傾向が認められた（表 2.7.2-付録-6）。

血清中ダラツムマブ濃度

血清中ダラツムマブ濃度の要約を表 2.7.2-7 に，血清中ダラツムマブ濃度の推移を図 2.7.2-3 に示す。

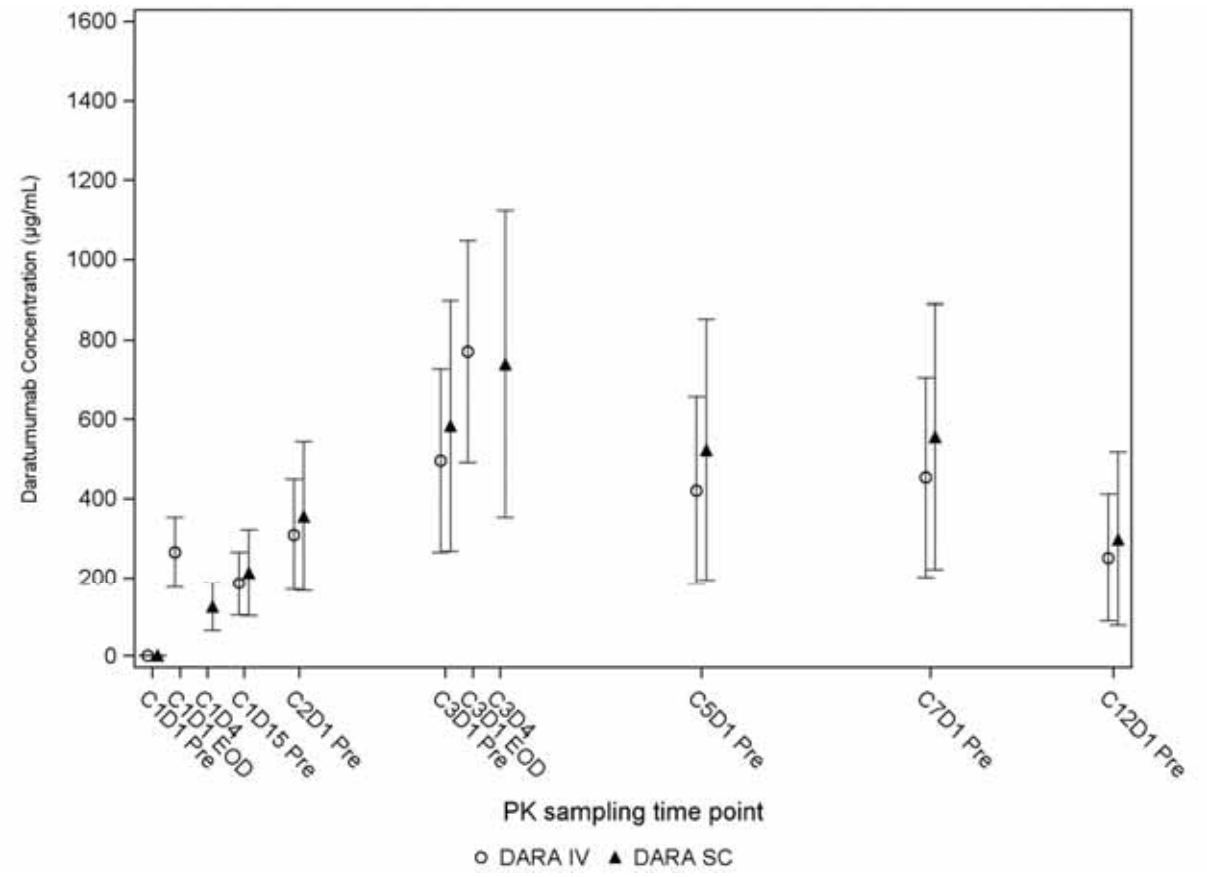
血清中ダラツムマブのトラフ濃度の平均値は，Dara-IV 群と比較して Dara-SC 群で高値であった。一方，最高血清中濃度（Dara-IV 群では投与終了時点，Dara-SC 群では投与 3 日後時点の血清中ダラツムマブ濃度）の平均値は，Dara-IV 群で高値であった。この結果は Dara-SC 群では皮下投与によりダラツムマブが緩徐に全身循環に吸収されたことを示している。

表 2.7.2-7 Dara-IV 16 mg/kg 又は Dara-SC 1,800 mg を反復投与したときの
血清中ダラツムマブ濃度の要約［MMY3012 試験追加解析，薬物動態解析対象集団］

	Dara IV		Dara SC	
	N	Mean(SD)	N	Mean(SD)
Analysis set: pharmacokinetics	257		259	
Cycle 1, Day 1 (C_{trough})	253	BQL (NE)	253	BQL (NE)
Cycle 1, Day 1 (End of dose) (C_{max} for IV)	243	264 (89.6)	NA	NA
Cycle 1, Day 4 (C_{max} for SC)	NA	NA	246	124 (60.4)
Cycle 1, Day 15 (C_{trough})	232	185 (80.4)	238	212 (110)
Cycle 2, Day 1 (C_{trough})	236	309 (140)	230	355 (189)
Cycle 3, Day 1 (C_{trough})	213	496 (231)	205	582 (315)
Cycle 3, Day 1 (End of dose) (C_{max} for IV)	203	770 (278)	NA	NA
Cycle 3, Day 4 (C_{max} for SC)	NA	NA	187	738 (386)
Cycle 5, Day 1 (C_{trough})	169	420 (237)	154	522 (329)
Cycle 7, Day 1 (C_{trough})	135	453 (252)	126	555 (334)
Cycle 12, Day 1 (C_{trough})	75	250 (161)	69	297 (221)
End of Treatment (whenever subject discontinues treatment)	79	204 (194)	87	223 (245)
Follow-up week 8 (after any cycle last dose)	80	151 (197)	73	144 (197)

Note: Dara IV=daratumumab intravenous; Dara SC=daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
Key: BQL = Below Quantification Limit; NE = Not evaluable; NA = Not applicable; Pre-dose = C_{trough}.
Note: Samples with a collection time out of defined windows are excluded.

[TPKCONC02.RTF] [JNJ-54767414\MMY3012\DBR_BLA_2019_4MSU\RE_BLA_2019_4MSU\PROD\TPKCONC02.SAS]
24SEP2019, 17:44



Note: Dara IV=daratumumab intravenous; Dara SC=daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
Key: EOD=End of dose.
Error bars are mean +/- standard deviation.
Note: Samples with a collection time out of defined windows are excluded.
[GPKCONC02.RTF] [JNJ-54767414\MMY3012\DBR_BLA_2019_4MSU\RE_BLA_2019_4MSU\PROD\GPKCONC02.SAS] 24SEP2019, 17:43

図 2.7.2-3 Dara-IV 16 mg/kg 又は Dara-SC 1,800 mg を反復投与したときの
血清中ダラツムマブ濃度推移：PK 解析対象集団（MMY3012 試験，追加解析時点）

日本人部分集団

日本人及び外国人部分集団における血清中ダラツムマブ濃度の要約を，それぞれ表 2.7.2-付録-7 及び表 2.7.2-付録-8 に示す。Dara-SC 群では，いずれの時点においても血清中ダラツムマブ濃度の平均値は外国人と比較して日本人で高値であった。

日本人部分集団において Dara-IV 群と Dara-SC 群で最高 C_{trough} を比較したところ，全体集団と同様に Dara-SC 群における最高 C_{trough} の平均値（886 µg/mL）は Dara-IV 群（592 µg/mL）と比較して高値であり，最高 C_{trough} の幾何平均比（Dara-SC 群／Dara-IV 群）（90%信頼区間）は 148.02%（113.32-193.34）であった（表 2.7.2-8）。

表 2.7.2-8 ダラツムマブ Dara-IV 群と Dara-SC 群の最高 C_{trough} の比較
（日本人被験者，追加解析時点）

	Dara IV	Dara SC
Analysis set: pharmacokinetic-evaluable	14	13
Maximum C_{trough} Concentration (μg/mL, pre-dose on Cycle 3 Day 1)		
N	14	13
Mean (SD)	592 (217)	886 (339)
Geometric Mean[a]	554	820
Ratio (Dara SC/Dara IV)		148.02%
90% CI		(113.32%, 193.34%)
Coefficient of Variation	36.6%	38.3%
Median	592	814
Range	(260; 1036)	(360; 1543)

Note: Dara IV=daratumumab intravenous; Dara SC=daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
[a] Maximum C_{trough} concentration data were natural log (ln) transformed prior to the calculation of geometric mean, the ratio of geometric mean and its 90% confidence interval, and then transformed back to the linear scale.
Note: The ratio of geometric mean was calculated using Dara IV as the reference group.

[TPKCONC01_JPN_4MSU.RTF] [JNJ-54767414\MMY3012\DBR_BLA_2019_4MSU\RE_JAPAN_SAR\PROD\TPKCONC01_JPN_4MSU.SAS] 26SEP2019, 10:54

2.7.2.2.3.2 免疫原性の結果

抗ダラツムマブ抗体

抗ダラツムマブ抗体の発現状況（追加解析時点，ブリッジング ECLIA 法による測定結果）を表 2.7.2-9 に示す。

Dara-SC 群でダラツムマブの免疫原性の評価が可能であった 228 例は，いずれも抗ダラツムマブ抗体陰性であった。Dara-IV 群で免疫原性の評価が可能であった 228 例のうち，1 例が抗ダラツムマブ抗体陽性であった。当該被験者から中和抗体は検出されなかった。日本人で免疫原性の評価が可能であった被験者 40 例（Dara-SC 群 17 例，Dara-IV 群 23 例）は，いずれも抗ダラツムマブ抗体陰性であった。

MMY3012 試験（主要解析時点，クリニカルカットオフ日：2019 年 1 月 8 日）で得られた免疫原性評価用検体について，ブリッジング ECLIA 法及び PandA 法を用いて再測定した。結果は表 2.7.2-付録-11 に示す。ブリッジング ECLIA 法及び PandA 法いずれの測定においても，Dara-SC 群でダラツムマブの免疫原性の評価が可能であった 217 例はいずれも抗ダラツムマブ抗体陰性であった。Dara-IV 群でダラツムマブの免疫原性の評価が可能であった 219 例の内，ブリッジング ECLIA 法では 1 例（0.5%），PandA 法では 3 例（1.4%）が抗ダラツムマブ抗体陽性であった。それぞれの測定法で抗ダラツムマブ抗体陽性であった被験者は重複しておらず，ブリッジング ECLIA 法又は PandA 法のいずれかで抗ダラツムマブ抗体陽性と判定された被験者は，Dara-SC 群では 0 例，Dara-IV 群では 4 例（1.8%）であった。

表 2.7.2-9 抗ダラツムマブ抗体の発現状況（MMY3012 試験，追加解析時点）

	Dara IV	Dara SC
Analysis set: daratumumab immunogenicity-evaluable for subjects with appropriate samples[a]	228	228
Subjects positive for anti-daratumumab antibodies[b,c]	1 (0.4%)	0
Peak Titer		
1:20	1	0
Subjects positive for neutralizing antibodies[d]	0	0
Subjects negative for anti-daratumumab antibodies[b]	227 (99.6%)	228 (100.0%)

Note: Dara IV=daratumumab intravenous; Dara SC=daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
[a] Subjects who received at least one dose of Dara SC or Dara IV and had appropriate serum samples for detection of antibodies to daratumumab (at least 1 sample after the start of the first dose of daratumumab) .
[b] Percentages are calculated with the number of subjects with appropriate samples as the denominators.
[c] Includes all subjects who had at least 1 positive sample at any time after start of treatment, including those who did not have a baseline sample. Baseline positive subjects were included only if post-treatment sample titers increased by at least 2-fold compared to baseline.
[d] Only samples positive for anti-daratumumab antibodies from anti-daratumumab positive subjects were assayed for neutralizing antibodies.
[TPKIR01.RTF] [JNJ-54767414\MMY3012\DBR_BLA_2019_4MSU\RE_BLA_2019_4MSU\PROD\TPKIR01.SAS] 24SEP2019, 17:44

抗 rHuPH20 抗体

Dara-SC 群で rHuPH20 の免疫原性の評価が可能であった 224 例のうち，15 例（6.7%）が抗 rHuPH20 抗体陽性であった。抗 rHuPH20 抗体陽性であった 15 例のうち，投与前検体で抗 rHuPH20 抗体が検出された被験者は 1 例であった。日本人で免疫原性の評価が可能であった被験者 17 例は，投与前，投与後の両時点において，いずれの被験者も抗 rHuPH20 抗体陰性であった。

抗 rHuPH20 抗体陽性と IRR 又は治験薬に関連した有害事象の発現との間に明らかな関連は認められなかった。

また，224 例のうち，9 例（4.0%）において投与前検体で抗 rHuPH20 抗体が検出された。投与前検体で抗 rHuPH20 抗体が検出された被験者については，投与後検体で投与前検体と比較して抗体価が 2 倍以上上昇した場合，抗 rHuPH20 抗体陽性と判定した。投与前検体で抗 rHuPH20 抗体が検出された 9 例のうち 1 例が抗 rHuPH20 抗体陽性と判定された。

2.7.2.2.4 54767414MMY2040 試験（第 II 相，日本人及び外国人）

評価資料【5.3.5.2.1-1】

54767414MMY2040 試験（以下，MMY2040 試験）は非盲検，第 II 相試験であり，未治療若しくは再発又は難治性の MM 患者を対象に， Dara-SC 1,800 mg を併用療法にて反復皮下投与したときのダラツムマブの薬物動態及び免疫原性並びに rHuPH20 の免疫原性を評価した。本申請に含む 3 投与群の詳細を以下に記載する。なお，日本人 MM 患者は D-VMP 群にのみ 4 例組み入れられた。

D-VRd 群

移植適応で未治療の MM 患者 67 例を組み入れた。3 週間を 1 サイクルとし，ボルテゾミブ，レナリドミド及びデキサメタゾンとの併用で，Dara-SC 1,800 mg をサイクル 1～3 は毎週（9 回），サイクル 4 Day 1 に 1 回，合計 10 回反復皮下投与した。

D-VMP 群

移植非適応で未治療の MM 患者 67 例を組み入れた。サイクル 1～9 は 6 週間，以降は 4 週間を 1 サイクルとし，ボルテゾミブ，メルファラン及び predonisone／プレドニゾロンとの併用で，Dara-SC 1,800 mg をサイクル 1 は毎週（6 回），サイクル 2～9 は 3 週間ごと（16 回），以降は 4 週間ごとに，疾患進行若しくは許容できない毒性の発現，又は治験中止基準に合致するまで反復投与した。

D-Rd 群

再発又は難治性の MM 患者 65 例を組み入れた。4 週間を 1 サイクルとし，レナリドミド及びデキサメタゾンとの併用で，サイクル 1 及び 2 は毎週（8 回），サイクル 3～6 は 2 週間ごと（8 回），以降は 4 週間ごとに，疾患進行若しくは許容できない毒性の発現，又は治験中止基準に合致するまで反復投与した。

2.7.2.2.4.1 薬物動態の結果

本試験では Dara-SC の投与直前の血清中ダラツムマブ濃度を C_{trough}，Day 4 に規定される採血時点における血清中ダラツムマブ濃度を C_{max} と定義した。

Dara-SC 1,800 mg を併用療法にて反復投与したときの薬物動態パラメータの要約及び体重による層別結果を表 2.7.2-10，表 2.7.2-11 及び表 2.7.2-12 に示す。

併用薬剤によって Dara-SC の投与レジメンが異なるため，初回投与後の C_{max} を用いて投与群間の血清中ダラツムマブ濃度の比較を行った。初回投与後の C_{max} の平均値（SD）は，D-VRd 群，D-VMP 群及び D-Rd 群で，それぞれ 100 (48.5) µg/mL，98.6 (51.6) µg/mL 及び 108 (49.9) µg/mL であり，投与群間で同程度であった。その他の時点での血清中ダラツムマブ濃度の比較には popPK 解析における推定値を用いた（2.7.2.3.2.2 図 2.7.2-9）。

いずれの投与群においても 1 週間隔投与の最終投与（D-VRd 群では 9 回目，D-VMP 群では 6 回目及び D-Rd 群では 8 回目）後に投与期間中の C_{trough} が最大となった。MMY1004 試験と同じ投与スケジュールで Dara-SC を投与した D-Rd 群では，初回投与後の C_{max} に対する 1 週間隔投与の最終投与後の C_{max} の比は約 6 倍であり，MMY1004 試験と同程度の累積が確認された。また，D-VRd 群及び D-VMP 群では，初回投与後の C_{max} に対する 1 週間隔投与の最終投与後の C_{max} の比は約 7.5-及び 6-倍であった。

血清中ダラツムマブ濃度を体重により層別したとき，いずれの投与群においても低体重の被験者（≤65 kg）では血清中ダラツムマブ濃度が高値であり，高体重（>85 kg）の被験者では血清中ダラツムマブ濃度が低値である傾向が認められた。

表 2.7.2-10 移植適応で未治療の MM 患者を対象に Dara-SC 1,800 mg を D-VRd 療法として反復皮下投与したときの血清中ダラツムマブの薬物動態パラメータ（体重による層別）（単位：μg/mL）

	D-VRd			
	Total	≤ 65 kg	>65 kg to 85 kg	>85 kg
Analysis set: pharmacokinetics	67	13	32	22
Cycle 1 Day 1 (C_{trough})				
N	66	13	32	21
Mean (SD)	BQL (NE)	BQL (NE)	BQL (NE)	BQL (NE)
Cycle 1 Day 4 (C_{max})				
N	60	11	29	20
Mean (SD)	100 (48.5)	138 (75.1)	94.1 (43.0)	88.6 (24.5)
Cycle 3 Day 1 (C_{trough})				
N	62	12	31	19
Mean (SD)	450 (199)	634 (246)	427 (158)	372 (160)
Cycle 4 Day 1 (C_{trough})				
N	61	13	30	18
Mean (SD)	635 (253)	852 (283)	597 (212)	542 (214)
Cycle 4 Day 4 (C_{max})				
N	56	12	28	16
Mean (SD)	746 (275)	973 (332)	700 (207)	655 (257)
Post-treatment (any cycle discontinuation)				
End of Treatment				
N	44	8	20	16
Mean (SD)	414 (215)	620 (266)	385 (183)	348 (169)
Post-treatment Phase Week 8				
N	43	10	19	14
Mean (SD)	263 (190)	355 (278)	226 (153)	246 (149)

Key: Dara-SC = daratumumab and recombinant human hyaluronidase for subcutaneous injection: co-formulated. D-VRd = Dara-SC, bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone.
Key: BQL = Below Quantification Limit.
C_{trough} = Predose concentrations; C_{max} = Day 4 after most recent Dara SC dose.
For scheduled visits, if no subjects reached that visit, “zero” value is reported.
Note: Treatment was in 21-day cycles for a maximum of 4 cycles, with Dara SC weekly dosing for Cycles 1 to 3 and on Day 1 of Cycle 4.
Note: Samples with a collection time out of defined windows are excluded.

[TPKCONC07.RTF] [JNJ-54767414\MMY2040\DBR_CSR\RE_CSR\PROD\TPKCONC07.SAS] 13MAY2019, 15:29

表 2.7.2-11 移植非適応で未治療の MM 患者を対象に Dara-SC 1,800 mg を D-VMP 療法として反復皮下投与したときの血清中ダラツムマブの薬物動態パラメータ（体重による層別）（単位：μg/mL）

	D-VMP			
	Total	≤ 65 kg	>65 kg to 85 kg	>85 kg
Analysis set: pharmacokinetics	67	32	25	10
Cycle 1 Day 1 (C_{trough})				
N	67	32	25	10
Mean (SD)	BQL (NE)	BQL (NE)	BQL (NE)	BQL (NE)
Cycle 1 Day 4 (C_{max})				
N	66	32	24	10
Mean (SD)	98.6 (51.6)	113 (55.9)	94.8 (42.5)	60.7 (38.0)
Cycle 2 Day 1 (C_{trough})				
N	65	31	25	9
Mean (SD)	482 (217)	562 (223)	457 (170)	276 (174)
Cycle 2 Day 4 (C_{max})				
N	55	26	20	9
Mean (SD)	612 (256)	722 (250)	583 (207)	360 (177)
Cycle 3 Day 1 (C_{trough})				
N	60	29	23	8
Mean (SD)	392 (187)	463 (189)	365 (160)	213 (112)
Cycle 6 Day 1 (C_{trough})				
N	0	0	0	0
Mean (SD)				
Cycle 9 Day 1 (C_{trough})				
N	0	0	0	0
Mean (SD)				
Post-treatment (any cycle discontinuation)				
End of Treatment				
N	0	0	0	0
Mean (SD)				
Post-treatment Phase Week 8				
N	1	0	0	1
Mean (SD)	162 (-)			162 (-)

Key: Dara-SC = daratumumab and recombinant human hyaluronidase for subcutaneous injection: co-formulated. D-VMP = Dara-SC, bortezomib, melphalan, and prednisone.
Key: BQL = Below Quantification Limit.
C_{trough} = Predose concentrations; C_{max} = Day 4 after most recent Dara SC dose.
For scheduled visits, if no subjects reached that visit, “zero” value is reported.
Note: Treatment was in 42-day cycles for Cycles 1 to 9, 28-day cycles thereafter, with Dara SC weekly dosing for Cycle 1, every 3 weeks for Cycles 2 to 9 and every 4 weeks thereafter.
Note: Samples with a collection time out of defined windows are excluded.

[TPKCONC08.RTF] [JNJ-54767414\MMY2040\DBR_CSR\RE_CSR\PROD\TPKCONC08.SAS] 13MAY2019, 15:29

表 2.7.2-12 再発又は難治性の MM 患者を対象に Dara-SC 1,800 mg を D-Rd 療法として反復皮下投与したときの血清中ダラツムマブの薬物動態パラメータ（体重による層別）（単位：μg/mL）

	D-Rd			
	Total	≤ 65 kg	>65 kg to 85 kg	>85 kg
Analysis set: pharmacokinetics	65	9	33	23
Cycle 1 Day 1 (C_{trough})				
N	63	9	31	23
Mean (SD)	BQL (NE)	BQL (NE)	BQL (NE)	BQL (NE)
Cycle 1 Day 4 (C_{max})				
N	56	9	28	19
Mean (SD)	108 (49.9)	132 (49.5)	117 (50.3)	83.7 (40.7)
Cycle 3 Day 1 (C_{trough})				
N	56	9	28	19
Mean (SD)	526 (226)	654 (218)	534 (250)	453 (166)
Cycle 3 Day 4 (C_{max})				
N	50	8	27	15
Mean (SD)	648 (238)	755 (183)	678 (250)	540 (212)
Cycle 6 Day 1 (C_{trough})				
N	19	4	7	8
Mean (SD)	495 (148)	599 (114)	444 (197)	487 (94.4)
Cycle 9 Day 1 (C_{trough})				
N	0	0	0	0
Mean (SD)				
Cycle 12 Day 1 (C_{trough})				
N	0	0	0	0
Mean (SD)				
Post-treatment (any cycle discontinuation)				
End of Treatment				
N	0	0	0	0
Mean (SD)				
Post-treatment Phase Week 8				
N	0	0	0	0
Mean (SD)				

Key: Dara-SC = daratumumab and recombinant human hyaluronidase for subcutaneous injection: co-formulated. D-Rd = Dara-SC, lenalidomide, and dexamethasone.
Key: BQL = Below Quantification Limit.
C_{trough} = Predose concentrations; C_{max} = Day 4 after most recent Dara SC dose.
For scheduled visits, if no subjects reached that visit, “zero” value is reported.
Note: Treatment was in 28-day cycles, with Dara SC dosing weekly for Cycles 1 and 2, every 2 weeks for Cycles 3 to 6 and every 4 weeks thereafter.
Note: Samples with a collection time out of defined windows are excluded.
[TPKCONC09.RTF] [JNJ-54767414\MMY2040\DBR_CSR\RE_CSR\PROD\TPKCONC09.SAS] 13MAY2019, 15:29

2.7.2.2.4.2 免疫原性の結果

抗ダラツムマブ抗体

MMY2040 試験で Dara-SC の投与を受け，ダラツムマブの免疫原性の評価が可能であった被験者 190 例（D-VRd 群 65 例，D-VMP 群 64 例，D-Rd 群 61 例）は，ブリッジング ECLIA 法及び PandA 法のいずれにおいても抗ダラツムマブ抗体陰性であった（表 2.7.2-付録-12）。なお，ブリ

ッジング ECLIA 法による測定にて 190 例中 3 例の投与前検体で抗ダラツムマブ抗体陽性が検出された。投与前検体で抗ダラツムマブ抗体が検出された被験者については，投与後検体で投与前検体と比較して抗体価が 2 倍以上上昇した場合，抗ダラツムマブ抗体陽性と判定した。投与前検体で抗ダラツムマブ抗体が検出された 3 例は，いずれも抗ダラツムマブ抗体陰性と判定された。

抗 rHuPH20 抗体

MMY2040 試験で Dara-SC の投与を受け，rHuPH20 の免疫原性の評価が可能であった被験者 187 例（D-VRd 群 66 例，D-VMP 群 61 例，D-Rd 群 60 例）のうち，11 例（D-VRd 群 10/66 例，D-VMP 群 1/61 例，D-Rd 群 0/60 例）が抗 rHuPH20 抗体陽性であった。抗 rHuPH20 抗体陽性であった 10 例のうち，投与前検体で抗 rHuPH20 抗体が検出された被験者は 1 例であった。いずれの被験者においても中和抗体は検出されなかった。

また，187 例中 8 例（D-VRd 群 4/66 例，D-VMP 群 3/61 例，D-Rd 群 1/60 例）で，投与前検体で抗 rHuPH20 抗体が検出された。投与前検体で抗 rHuPH20 抗体が検出された被験者については，投与後検体で投与前検体と比較して抗体価が 2 倍以上上昇した場合，抗 rHuPH20 抗体陽性と判定した。投与前検体で抗 rHuPH20 抗体が検出された 8 例のうち 1 例が抗 rHuPH20 抗体陽性と判定された。

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 薬物動態学的特性

2.7.2.3.1.1 吸収

MMY1008 試験及び MMY1004 試験にて MM 患者を対象に Dara-SC 1.800 mg を投与したとき，ダラツムマブは緩徐に吸収され，初回投与後の t_{max}（中央値）は約 3 日間であった（2.7.2.2.1.1 及び 2.7.2.2.2.1）。また，ダラツムマブの popPK モデルにより推定した吸収速度定数（K_a）及び絶対的バイオアベイラビリティ（F_1）の母集団平均は，それぞれ 0.012 h^{-1} 及び 68.9%であった（2.7.2.3.2.1）。

本申請にあたり，ヒトにおける rHuPH20 の薬物動態は検討していないが，カニクイザルに rHuPH20 を反復 SC 投与したとき，rHuPH20 はほとんど血中に移行しなかったこと，及び他の rHuPH20 製剤（トラスツズマブ SC 製剤）の臨床試験にて，rHuPH20 は全被験者の全採血ポイントにおいて検出限界（0.3 U/mL）未満であったことから [1)]，局所投与された rHuPH20 は全身循環へほとんど移行せず局所で作用すると考えられる。

2.7.2.3.1.2 分布

ダラツムマブの popPK モデルにより推定した中央及び末梢コンパートメントの分布容積の母集団平均は，それぞれ 5.25 L 及び 3.78 L であった（2.7.2.3.2.1）。中央コンパートメントの分布容積は血漿容積に近い値を示し，体重及び性別と相関した。

2.7.2.3.1.3 消失・排泄

popPK 解析においてダラツムマブの消失は，非特異的な線形クリアランス及び時間依存的ミカエリス・メンテン型非線形クリアランスの和で記述された（2.7.2.3.2.1）。なお，線形クリアランスは IgG の非特異的消失過程を示しており，popPK モデルにより推定した母集団平均は 4.96 mL/h（体重 78.6 kg の被験者における値）であった。線形クリアランスは体重，ベースラインの

アルブミン値及び骨髄腫の型と相関した。また，ミカエリス・メンテン型非線形クリアランスは可飽和型の標的介在性クリアランスを示している。

2.7.2.3.1.4 用量及び時間依存性

Dara-SC を投与したとき，ダラツムマブの血清中薬物動態は非線形であり，用量及び時間依存的であった。MMY1004 試験のパート 1 で，1,800 mg 群の初回投与後の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}7d}$ の平均値は，1,200 mg 群と比較して，ともに約 2 倍高値であり，用量比（1.5 倍）を上回る曝露量の増加が認められた。一方，1,800 mg 群の 8 回目投与後の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}7d}$ の平均値は，1,200 mg 群と比較して，ともに 1.5 倍程度高値であり，曝露量の増加は用量比（1.5 倍）と同程度であった（2.7.2.2.2.1）。Dara-IV を投与したとき，同様の用量及び時間依存的な薬物動態が認められている。ダラツムマブの用量増加及び反復投与による腫瘍細胞の減少に伴って，ダラツムマブの標的分子である腫瘍細胞表面上の CD38 が減少し，クリアランスが低下したものと考えられた（初回申請時 CTD2.7.2.3.1.4）。

2.7.2.3.1.5 反復投与

ダラツムマブ 1,800 mg を反復皮下投与することで血清中ダラツムマブ濃度の累積が認められ，MMY1004 試験及び MMY1008 試験で Dara-SC 1,800 mg を週に 1 回投与したとき，8 回目の投与後の曝露量（C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}7d}$）は，初回投与後と比較しておよそ 5～7 倍増加した（2.7.2.2.1.1 及び 2.7.2.2.2.1）。

2.7.2.3.1.6 薬物相互作用

Dara-SC 製剤を単剤療法又は他の抗悪性腫瘍剤との併用療法（D-Rd，D-VMP 又は D-VRd 療法）にて反復投与したときの血清中ダラツムマブのトラフ濃度は，併用薬の有無又は種類によらず同程度であった（2.7.2.3.2.2 図 2.7.2-9）。ダラツムマブは高分子薬であり薬物代謝酵素又はトランスポーターの直接的な阻害，誘導作用は有していないと考えられる。また，ダラツムマブの作用機序から血中サイトカイン量の変動を介して薬物代謝酵素やトランスポーターの発現量を変動させることは想定されない。

また，rHuPH20 は全身循環にほとんど移行しないと考えられることから，rHuPH20 についても薬物代謝酵素又はトランスポーターを介した薬物相互作用を示す可能性は低いと考えられる。

2.7.2.3.2 母集団薬物動態解析及び曝露－応答解析 参考資料【5.3.3.5.1】

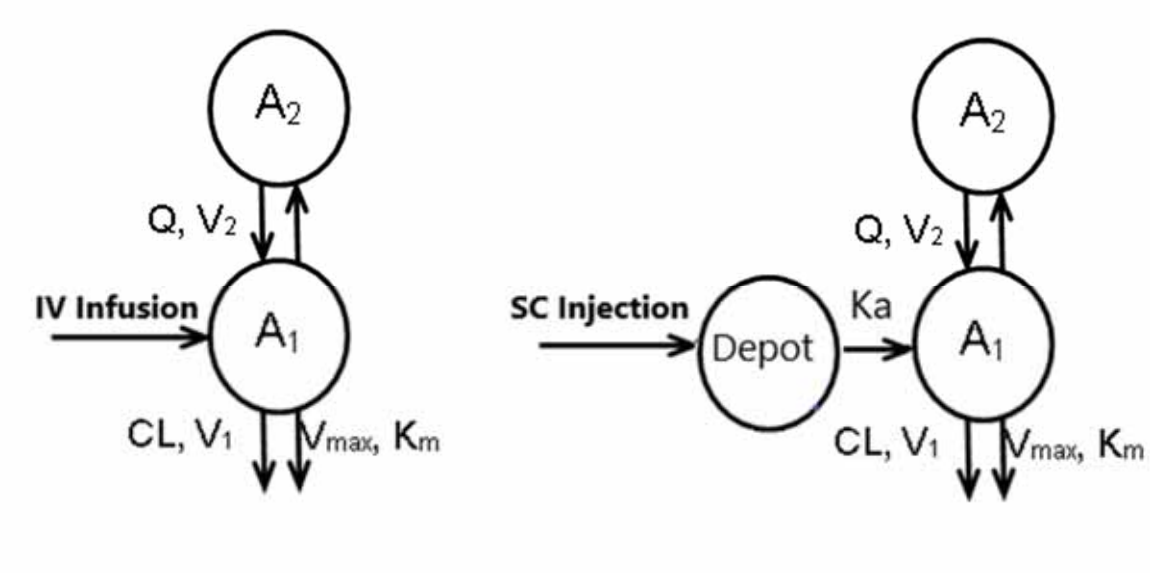
2.7.2.3.2.1 母集団薬物動態解析

Dara-SC 1,800 mg を単剤療法にて投与した 3 試験（MMY1008 試験，MMY1004 試験パート 2 及び MMY3012 試験，MMY3012 試験は Dara-IV 16 mg/kg を投与した被験者を含む）及び併用療法にて投与した 1 試験（MMY2040 試験）のデータを併合したデータセット［解析対象例数：742 例（Dara-IV 単剤療法 255 例，Dara-SC 単剤療法 288 例，Dara-SC 併用療法 199 例），測定ポイント数：5,159 ポイント］を用いて popPK 解析を実施した（【5.3.5.1】popPK 解析報告書 Table 2）。なお，MMY3012 試験については主要解析時点のデータセットを用いた。併用療法で併用された薬剤とダラツムマブの消失機序は重複しておらず，併用薬剤がダラツムマブの PK に影響を及ぼす可能性は低いと考えられたことから，まず Dara-SC を単剤療法にて投与した試験を用いて

popPK パラメータを推定し，Dara-SC を併用療法にて投与したとき（MMY2040 試験）のデータについては popPK パラメータを固定し，ベイズ推定により個別パラメータを求めた。

本 popPK 解析では， Dara-IV を用いた試験成績をもとに構築した構造モデルである，2 つの消失過程（線形クリアランス及び時間依存的ミカエリス・メンテン型非線形クリアランス）を有する 2 コンパートメントモデル（初回申請時 CTD2.7.2.3.2.1）に，皮下投与時の吸収過程として一次吸収過程を組み込んだ構造モデルを用いた（図 2.7.2-4）。

本モデルでは，吸収速度定数（K_a，皮下投与のみ），絶対的バイオアベイラビリティ（F_1，皮下投与のみ），中央及び末梢コンパートメントの分布容積（V_1 及び V_2），線形クリアランス（CL），コンパートメント間クリアランス（Q），非線形クリアランスの最大速度（V_{max}），ミカエリス・メンテン定数（K_m）及び非線形クリアランスの消失速度定数（K_{DES}）を popPK パラメータとして推定した。なお，線形クリアランスは IgG の非特異的消失過程を示しており，ミカエリス・メンテン型非線形クリアランスは可飽和型の標的介在性クリアランスを示している。ダラツムマブの治療効果により標的分子（CD38）は時間とともに減少するため，非線形クリアランスが一次消失速度定数（K_{DES}）に従って時間とともに低下するモデルとした。



A_1=daratumumab amount in the central compartment; A_2=daratumumab amount in the peripheral compartment; CL=linear clearance; IV=intravenous; K_a=absorption rate; K_m=Michaelis-Menten constant; Q=inter-compartmental clearance; PK=pharmacokinetics; SC=subcutaneous; V_1=volume of distribution in the central compartment; V_2=volume of distribution in the peripheral compartment; V_{max}=maximum velocity of the saturable clearance process, which decreases over time through a first-order rate (K_{DES}).

図 2.7.2-4 ダラツムマブの母集団薬物動態モデル

被験者の人口統計学的特性及び他の内因性又は外因性要因（共変量候補）と popPK パラメータの関連性について探索し，ダラツムマブの PK に有意な影響を与える共変量を特定し，最終モデルに組み込んだ。検討した共変量候補は，体重，年齢，性別，人種，クレアチニンクリアランス，アルブミン，アラニンアミノトランスフェラーゼ，アルカリホスファターゼ，肝機能障害の重度（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ及び総ビリルビンに基づく National Cancer Institute の基準による分類）及び骨髄腫の型であった。内因性 IgG の産生がダラツムマブの消失に影響する可能性を考慮し，骨髄腫の型は IgG 型及び非 IgG 型で分類した。なお，いずれの共変量候補についてもベースライン時の値を用いた。

最終モデルにおいて，アルブミン値，体重及び骨髄腫の型が CL に，体重及び性別が V_1 に対して，それぞれ有意な共変量であった。最終モデルにおける popPK パラメータの推定値一覧を表 2.7.2-13 に示す。popPK 解析により推定した Dara-SC の絶対的バイオアベイラビリティ（F_1）は 69%であった。また，他の抗体薬でも一般的に認められるとおり，線形クリアランス（CL）は内因性 IgG の非特異的クリアランスに，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，いずれも体重と相関した。

表 2.7.2-13 ダラツムマブの最終モデルのパラメータ推定値

Parameter, unit	Estimate	RSE (%)	IIV (%CV)	RSE (%)
CL (L/h)	0.00496	8.4	58.7	4.9
ALB on CL	-1.85	12.1	-	-
WT on CL	1.24	10.6	-	-
TPMM on CL	1.26	14.4	-	-
V_1 (L)	5.25	4.1	36.9	3.7
WT on V_1	0.91	11.5	-	-
Sex on V_1	-0.105	45.4	-	-
V_2 (L)	3.78	7.0	-	-
Q (L/h)	0.00955	8.0	-	-
V_{max} (mg/h)	1.15	9.7	67.4	8.4
K_{DES} (1/h)	0.0000783	33.3	145.9	20.8
K_m (µg/mL)	2.56	16.0	-	-
K_a (1/h)	0.0117	5.8	36.1	12.4
F_1	0.689	2.7	-	-
ADD ERR (%CV)	34.8	0.3	-	-

ADD ERR=additive error term on the log-scale; ALB=serum albumin concentration; CL=linear clearance; CV=coefficient of variation; F_1=bioavailability; FORM=Phase 2 prechange/Phase 3 postchange drug product; IgG=immunoglobulin G; IIV=interindividual variability; IV=intravenous; K_a=absorption rate; K_{DES}=first-order rate for decrease of V_{max};K_m=Michaelis-Menten constant; PPK=population pharmacokinetics; Q=inter-compartmental clearance; RSE=relative standard error; SC=subcutaneous; TPMM=type of myeloma, IgG versus non-IgG; TVCL=typical clearance; TVV_1=typical volume of distribution; V_1=volume of distribution in the central compartment; V_2=volume of distribution in the peripheral compartment; V_{max}=maximum velocity of the saturable clearance process; WT=body weight.
Note: The objective function value=-1759.836. Conditional number=42.8. Conditional number was calculated as the ratio of the largest to smallest eigenvalue of correlation matrix of estimate. For IIV, RSE% is given for %CV and is an approximate value. The typical values of pharmacokinetics parameters in Subject j,

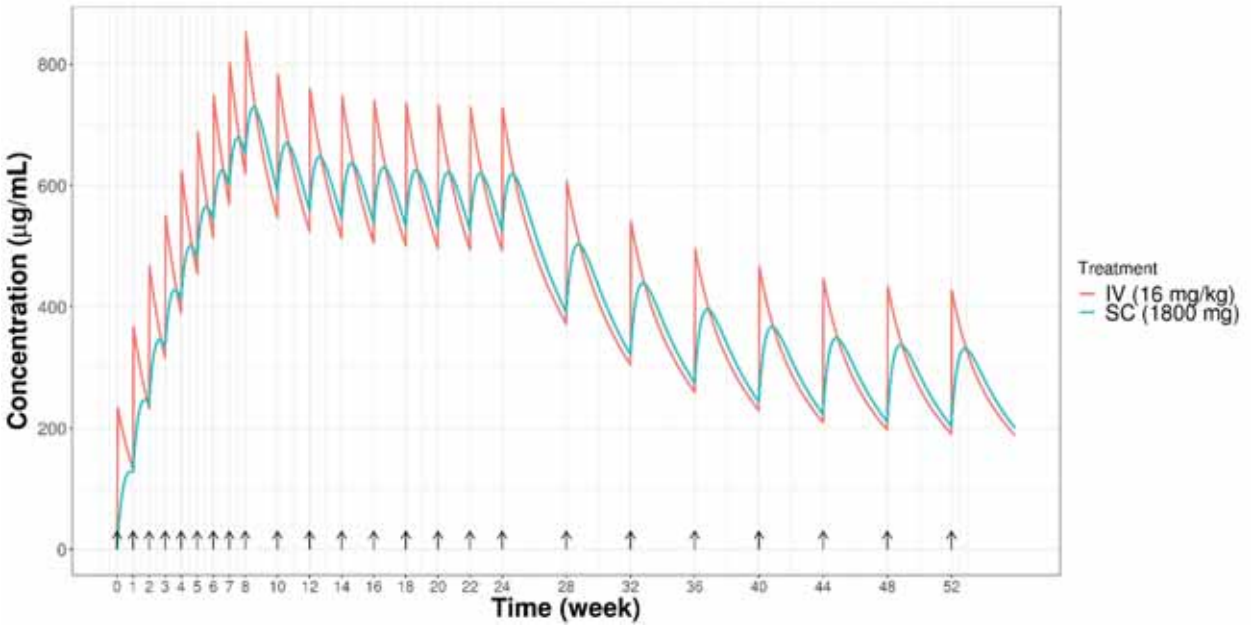
$TVCLj = 0.00496 \bullet \left(\frac{BWj}{78.6}\right)^{1.24} \bullet \left(\frac{ALBj}{37}\right)^{-1.85} \bullet TPMMCL$ where TPMMCL is a shift factor of 1 for IgG subjects with multiple myeloma and 1+1.26 for non-IgG subjects with multiple myeloma.

$TVV_1j = 5.25 \bullet \left(\frac{BWj}{78.6}\right)^{0.91} \bullet SEXV_1$ where $SEXV_1$ is a shift factor of 1 for female and 1-0.105 for male.

Dara-SC 1,800 mg 又は Dara-IV 16 mg/kg を 1 週間隔で 8 回，続いて 2 週間隔で 8 回，以降は 4 週間隔で投与したときの予測血清中ダラツムマブ濃度－時間推移を図 2.7.2-5 に示す。いずれの製剤を投与したときも，予測血清中ダラツムマブ濃度は，1 週間隔での投与期間中に累積し，投与間隔の延長とともに徐々に低下し，4 週間隔投与移行後 5 カ月程度で定常状態に達した。

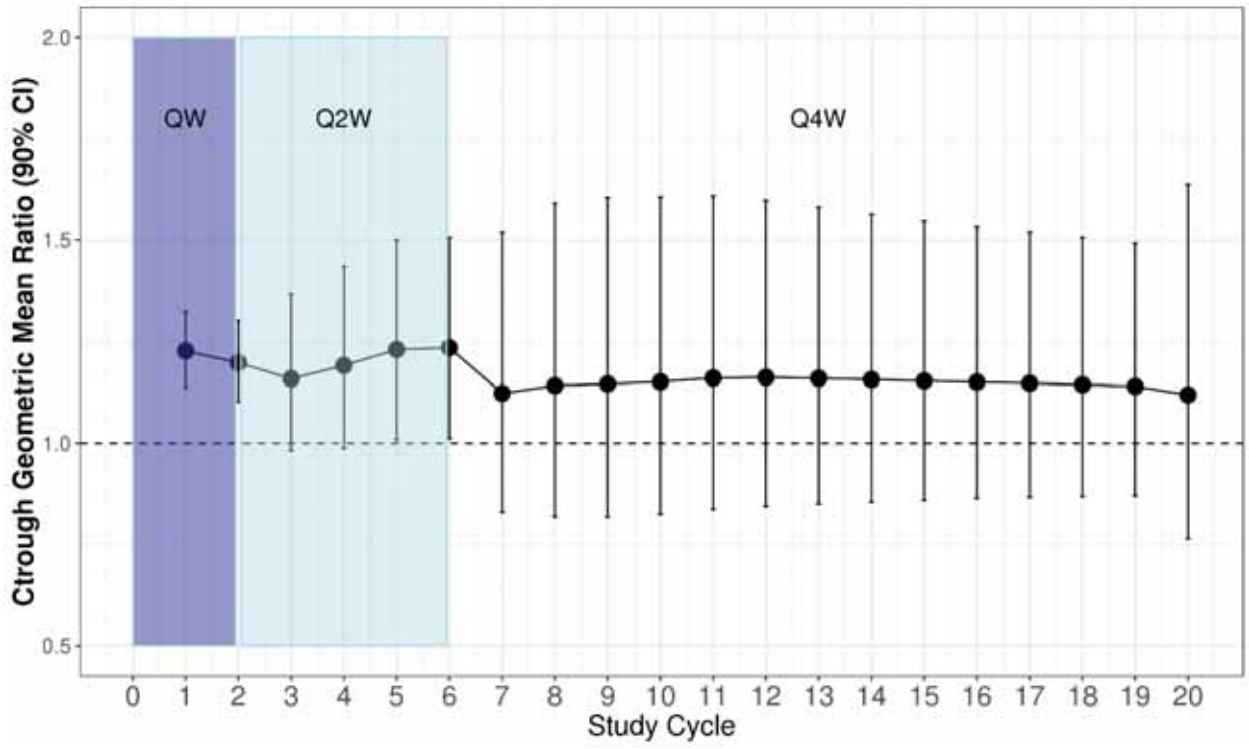
Dara-SC 1,800 mg を投与したとき，Dara-IV 16 mg/kg を投与したときと比較してピーク濃度は低値であった。Dara-SC 1,800 mg を単剤療法にて反復投与したとき，サイクル 3 Day 1 の投与時のピーク濃度／トラフ濃度の比は約 1.2 倍であり，Dara-IV 16 mg/kg を反復投与したときの約 1.7 倍と比較して小さく，Dara-SC では反復投与したときの血清中ダラツムマブ濃度の変動が Dara-IV と比較して小さいと推定された。また，Dara-SC 1,800 mg 又は Dara-IV 16 mg/kg を反復投与したときの血清中ダラツムマブのトラフ濃度について，Dara-IV に対する Dara-SC の幾何平均比の推移を図 2.7.2-6 に示す。Dara-SC 1,800 mg を投与したとき，Dara-IV 16 mg/kg と比較して，投与期間を通じて血清中ダラツムマブのトラフ濃度が高値であると推定された。このことは，

MMY3012 試験の Dara-SC 群で Dara-IV 群と比較して高い最高 C_{trough} が得られた結果と一致していた（2.7.2.2.3）。



IV=intravenous; PK=pharmacokinetics; SC=subcutaneous. Dose schedule consisted of weekly administration for 8 weeks (8 doses), every 2 weeks for 16 weeks (8 doses), and every 4 weeks thereafter (eg, 8 doses).
Note: Black arrows represent dose events.

図 2.7.2-5 Dara-SC 1,800 mg 又は Dara-IV 16 mg/kg を
反復投与したときの，予測血清中ダラツムマブ濃度－時間推移（母集団推定値）



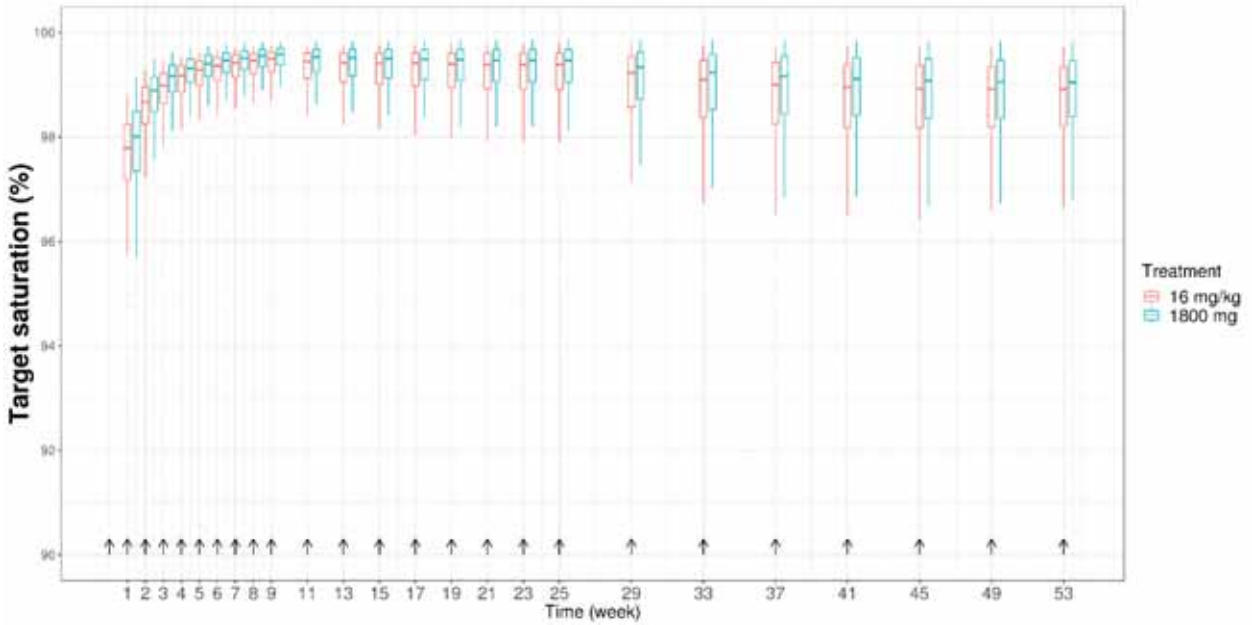
CI=confidence interval; C_{trough}=predicted trough concentration; IV=intravenous; QW=once weekly; Q2W=once every 2 weeks; Q4W=once every 4 weeks; SC=subcutaneous.
Note: Dotted line represents ratio of 1; point and bar represent geometric mean ratio and CI.

図 2.7.2-6 Dara-IV 16 mg/kg に対する Dara-SC 1,800 mg の
血清中ダラツムマブのトラフ濃度推定値の幾何平均比の推移

Dara-SC 1,800 mg 又は Dara-IV 16 mg/kg を反復投与したときの推定標的占有率の推移を図 2.7.2-7 に示す。標的占有率は，popPK モデルより推定したミカエリス・メンテン定数（K_m）及び血清中ダラツムマブ濃度（CONC）から，以下の計算式に基づき推定した。

$$\text{標的占有率（\%）} = \frac{CONC}{CONC + K_m} \times 100$$

Dara-SC 1,800 mg を反復投与したときの標的占有率は Dara-IV 16 mg/kg を反復投与したときと同程度であり，初回投与後に速やかに高い標的占有率を達成し，週 1 回投与での投与期間中に標的占有率は上昇し，その後投与期間を延長しても投与期間を通じて高い標的占有率（中央値＞96%）が維持されると推定された。Dara-SC 1,800 mg を 1 週間隔で 8 回，続いて 2 週間隔で 8 回，以降は 4 週間隔で投与したとき，大部分（80%超）の被験者で，1 週間隔での最終投与（8 回目投与）後の標的占有率 99%超かつ 4 週間隔投与の定常状態時の標的占有率 90%超を達成可能であると推定された。

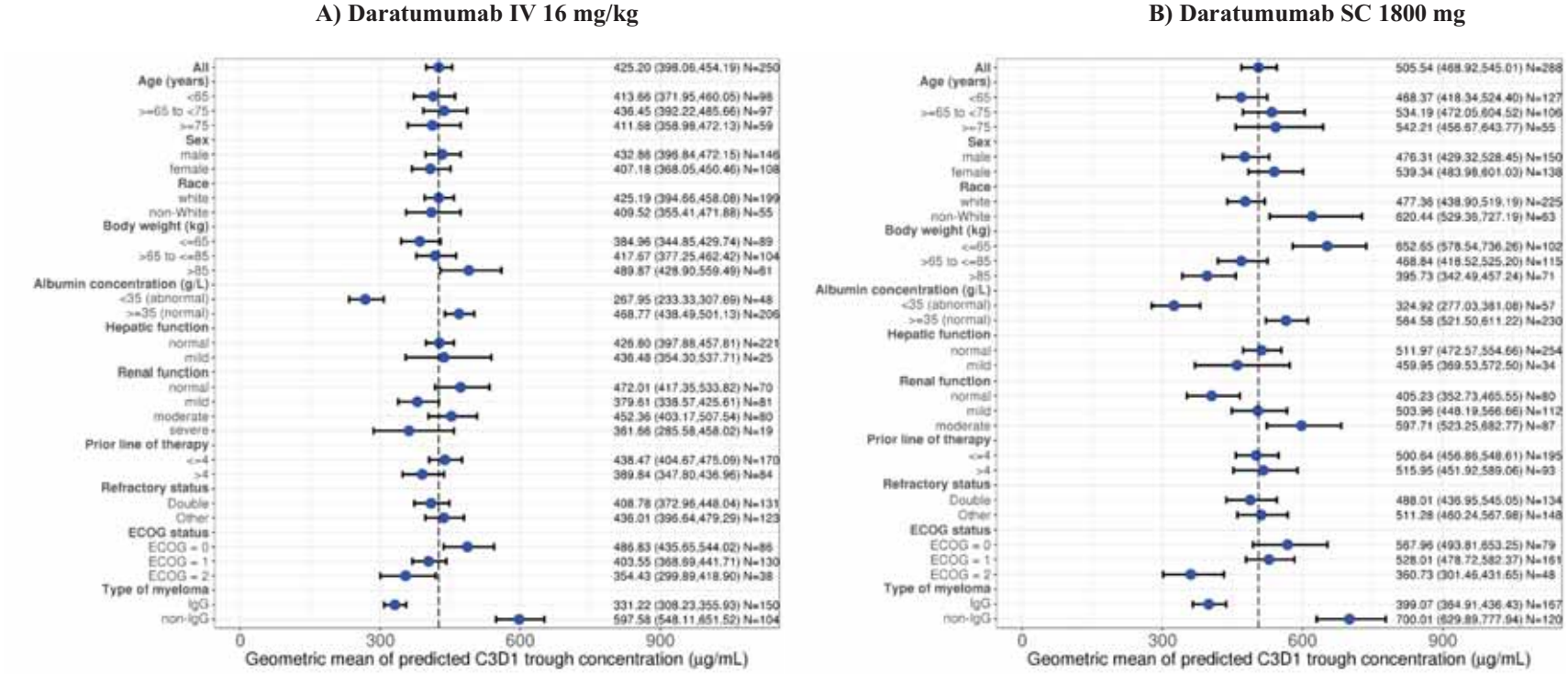


Dara=daratumumab; IV=intravenous; SC=subcutaneous.

図 2.7.2-7 Dara-SC 1,800 mg 又は Dara-IV 16 mg/kg を反復投与したときの推定標的占有率の推移（箱ひげ図）

2.7.2.3.2.2 ダラツムマブの薬物動態への内因性及び外因性要因の影響

PopPK 解析（2.7.2.3.2.1）において，各種共変量候補について，部分集団における血清中ダラツムマブの最高 C_{trough}（サイクル 3 Day 1 の投与前の血清中ダラツムマブ濃度）の推定値を比較したフォレストプロットを図 2.7.2-8 に示す。最高 C_{trough} の推定値は，Dara-IV 16 mg/kg 又は Dara-SC 1,800 mg を単剤療法にて投与した試験（MMY1008 試験，MMY1004 試験パート 2 及び MMY3012 試験）の被験者について，ベイズ推定した個別パラメータを用いたシミュレーションにより求めた。



C3D1=Cycle 3 Day 1; CI=confidence interval; ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group; IgG=immunoglobulin G; IV=intravenous; N=maximum number of subjects with data; SC=subcutaneous.
Note: Solid blue circles represent mean and error bars represent 95% CI. Dashed lines represent a reference value of 1. Numbers represent ratios, CIs, and numbers of subjects in the comparison groups.

図 2.7.2-8 Dara-IV 16 mg/kg（A）又は Dara-SC 1,800 mg（B）を単剤療法にて反復投与したときの血清中ダラツムマブの最高 C_{trough}（サイクル 3 Day 1 の投与前濃度）についての部分集団解析のフォレストプロット

年齢，性別，人種，地域，腎機能，肝機能及び Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）スコアはダラツムマブの PK に臨床的に意義のある影響を及ぼさないと推定された。一方，骨髄腫の型が IgG 型の被験者又はベースラインのアルブミン値が低値の被験者では，その他の被験者と比較して推定血清中ダラツムマブ濃度が低値であった。骨髄腫の型及びアルブミン値のダラツムマブの PK への影響は Dara-IV を用いた過去の試験においても認められており，その影響の程度は臨床的に意義のあるものではないと考えられている（初回申請時 CTD2.7.2.3.2.1）。

MMY3012 試験の Dara-SC 群において， IgG 型の被験者における ORR（40.9%）が非 IgG 型の被験者（41.3%）と同程度であったことから，Dara-IV 群と同様に Dara-SC を投与したときも骨髄腫の型による曝露量の差は臨床的に意義のあるものではなく，骨髄腫の型による Dara-SC の用量調節は不要と考えられた。

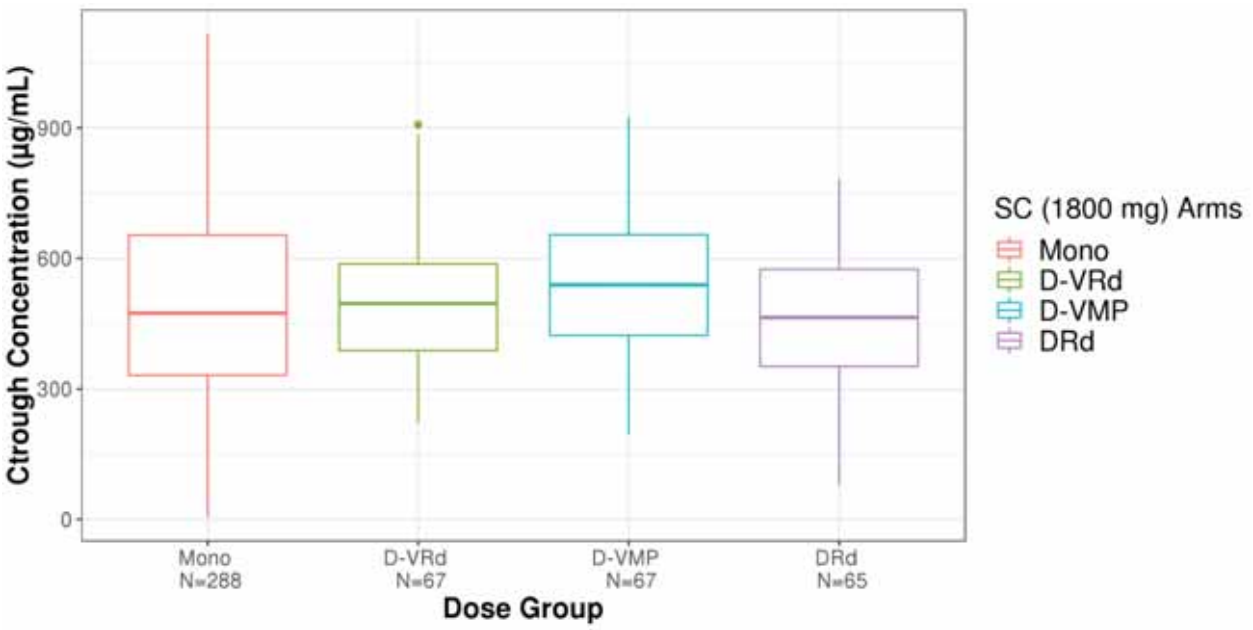
MMY3012 試験の Dara-SC 群において，ベースラインのアルブミン値が低値（<35 g/L）の被験者における ORR（40%）は，アルブミン値が通常値（≥35 g/L）の被験者（42%）と同程度であり，アルブミン値による Dara-SC の用量調節は不要と考えられた。

Dara-IV の用量は体重あたりの用量（16 mg/kg）とした一方で，Dara-SC の用量は被験者の体重によらず一定用量（1,800 mg）としたことから，Dara-SC では体重が軽い被験者で血清中ダラツムマブ濃度が高値となる傾向が認められた [2)] 。後述する通り体重による曝露量の差は臨床的に意義のある差ではないと考えられたことから，被験者の体重による用量調節は不要と考えられた（2.7.2.3.2.4）。

popPK 解析対象集団において抗ダラツムマブ抗体陽性であった被験者は 2 例（0.4%）と少数例であったことから，抗ダラツムマブ抗体のダラツムマブの PK への影響については検討しなかった。

Dara-SC の併用療法試験（MMY2040 試験）から得られたデータを用いた解析においても単剤療法試験と同様に，ダラツムマブの PK に対する骨髄腫の型，体重及びアルブミン値の影響が認められた（図 2.7.2-付録-1）。また，単剤及び併用療法間で血清中ダラツムマブ曝露量は同程度であり，Dara-SC を他の抗悪性腫瘍剤と併用することによるダラツムマブの PK への影響は認められなかった（図 2.7.2-9）。なお，併用療法によって投与スケジュールが異なることから，1 週間隔での投与が最も少ない D-VMP 療法にあわせて，本解析の曝露量指標は 6 回目の投与後のトラフ濃度推定値とした。

Dara-SC を併用療法にて投与したときの，併用薬の PK に対する Dara-SC 併用の影響は検討していない。しかしながら，ダラツムマブは高分子薬であり薬物代謝酵素又はトランスポーターの直接的な阻害，誘導作用は有していないと考えられる。また，ダラツムマブの作用機序から血中サイトカイン量の変動を介して薬物代謝酵素やトランスポーターの発現量を変動させることは想定されない。さらに，Dara-IV を他の低分子抗悪性腫瘍剤との併用療法にて投与したとき，併用薬の PK に対する明らかな薬物相互作用の影響は認められなかった（初回申請時 CTD 2.7.2.3.1.7）。以上から，Dara-SC の投与が，併用薬の PK に対して臨床的に意義のある影響を及ぼす可能性は低いと考えられる。



Abbreviations: C_{trough}=predicted trough concentration; Dara=daratumumab; DRd=daratumumab SC, lenalidomide, and dexamethasone; D-VMP=daratumumab SC, bortezomib, melphalan, and prednisone; D-VRd=daratumumab SC, bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone; Mono=monotherapy; N=maximum number of subjects with data; SC=subcutaneous.

図 2.7.2-9 Dara-SC 1,800 mg を単剤療法又は併用療法にて
1 週間隔で 6 回投与したときの血清中ダラツムマブのトラフ濃度推定値の比較

2.7.2.3.2.3 曝露－応答解析

popPK 解析にて推定した個別の曝露量パラメータ並びに有効性及び安全性に関する臨床データを用いて探索的な ER 解析を実施した。なお，ER 解析は単剤療法と併用療法それぞれについて実施し，単剤療法に関する ER 解析には MMY1008 試験，MMY1004 試験パート 2 及び MMY3012 試験から，併用療法に関する ER 解析には MMY2040 試験から，それぞれ得られたデータを使用した。

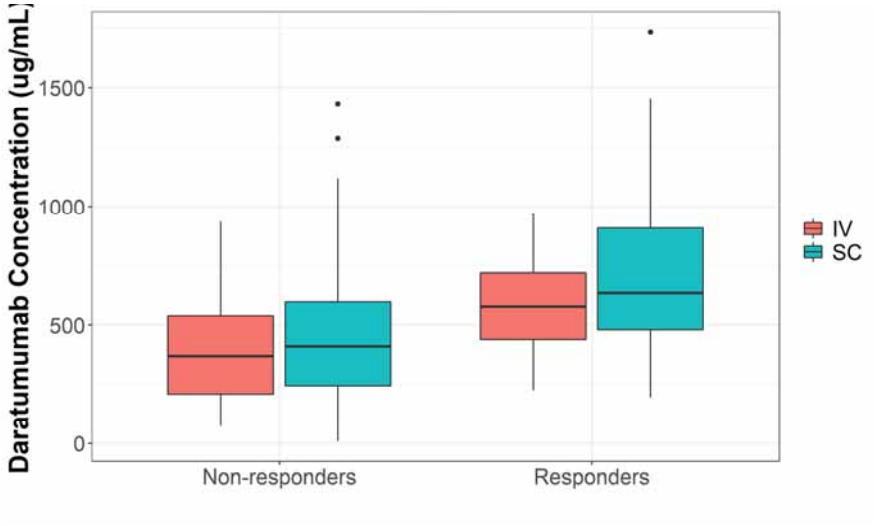
(1) 有効性に関する曝露－応答解析

Dara-SC 1,800 mg 又は Dara-IV 16 mg/kg を単剤療法にて投与したときの最高 C_{trough} の推定値について，response の有無で層別した結果を図 2.7.2-10 に示す。いずれのダラツムマブ製剤を投与した被験者についても，responder における最高 C_{trough} は non-responder と比較して高値であった。また，responder 及び non-responder のいずれの部分集団においても Dara-SC を投与した被験者の最高 C_{trough} は，Dara-IV を投与した被験者と比較して高値であった。

ORR を最高 C_{trough} の四分位値により層別した結果を図 2.7.2-11 に示す。いずれの部分集団における ORR も，Dara-SC を投与した被験者と Dara-IV を投与した被験者で同様であった。

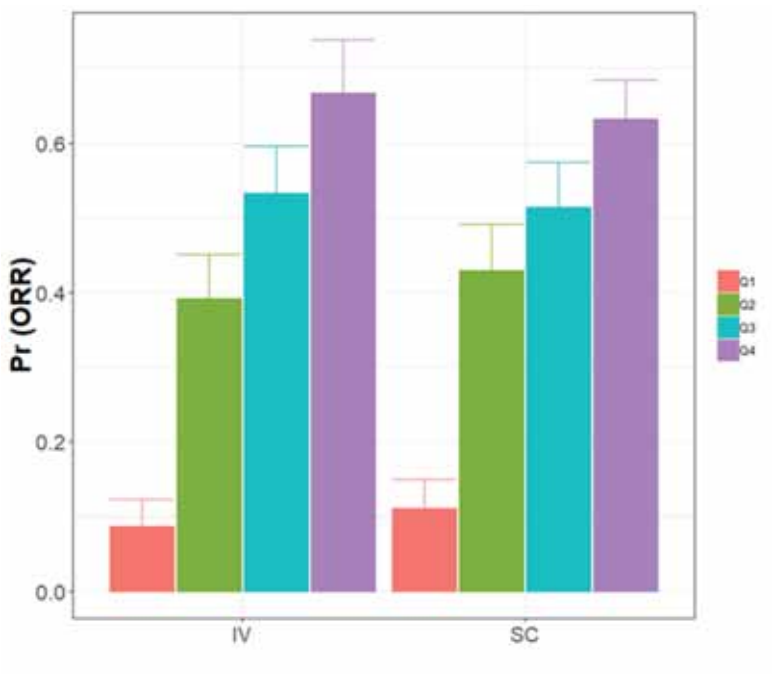
これらの結果から，Dara-SC を投与したときの有効性に関する ER 関係は，Dara-IV を投与したときと同様，ダラツムマブの時間依存的クリアランスとダラツムマブの有効性の交絡の影響を受けている可能性が考えられた。つまり，ダラツムマブに対する有効性が得られた被験者では腫瘍細胞の減少に伴いダラツムマブの標的分子である CD38 が減少し，ダラツムマブの消失への標的介在性クリアランスの寄与が経時的に減少することでダラツムマブの曝露量が上昇し，ER 関係が急峻となった可能性がある。

ダラツムマブの時間依存的クリアランスと有効性の交絡については明確な結論は見いだせないものの，Dara-SC 1800 mg を単剤療法にて投与したとき，Dara-IV 16 mg/kg を単剤療法にて投与したときと同様の ER 関係を示し，Dara-IV 16 mg/kg と同程度の有効性を期待できる曝露量が得られていたと考えられた。



IV=intravenous; SC=subcutaneous.

図 2.7.2-10 Dara-IV 16 mg/kg 又は Dara-SC 1,800 mg を
単剤療法にて投与したときの Responder 又は Non-responder の最高 C_{trough} の比較

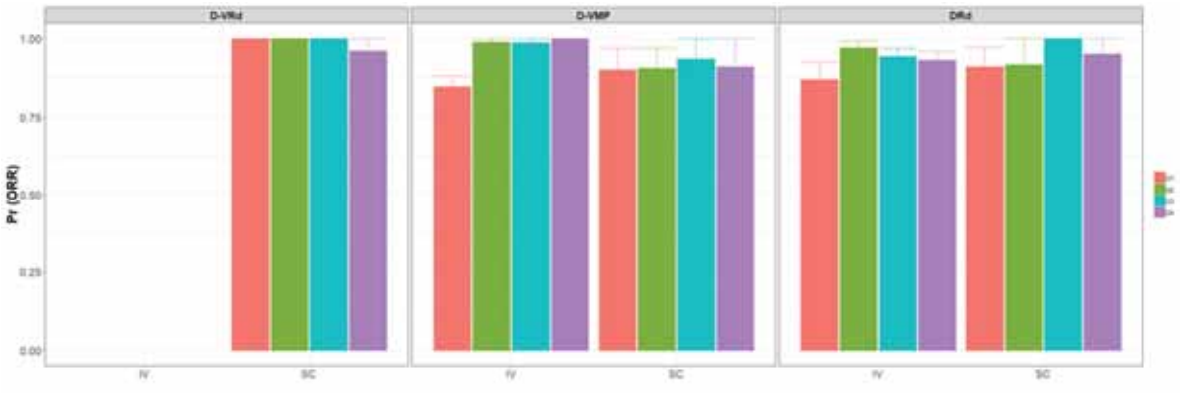


Abbreviations: IV=intravenous; ORR=overall response rate; Pr=probability; Q=quartile; SC=subcutaneous.
The quartiles for maximum trough concentrations are: Q1 (9.25 to 320 µg/mL), Q2 (320 to 493 µg/mL), Q3 (493 to 674 µg/mL), and Q4 (674 to 1,730 µg/mL).

図 2.7.2-11 Dara-IV 16 mg/kg 又は Dara-SC 1,800 mg を
単剤療法にて投与したときの最高 C_{trough} により層別した部分集団における ORR

また，併用療法でも同様に ORR を最高 C_{trough}（1 週間隔での最終投与後の血清中ダラツムマブのトラフ濃度）の四分位により層別した結果を図 2.7.2-12 に示す。参考として，Dara-IV を併用療法にて投与した 54767414MMY3003 試験（D-Rd 療法）及び 54767414MMY3007 試験（D-VMP 療法）のデータを用いた解析結果も示す。

Dara-SC 1,800 mg を併用療法にて投与したとき，Dara-IV 16 mg/kg を投与したときと同様，最高 C_{trough} と ORR の間に明らかな関連は認められず，Dara-SC 1,800 mg を併用療法にて投与したときも，ダラツムマブの有効性発現に十分な曝露量が得られていたと考えられた。



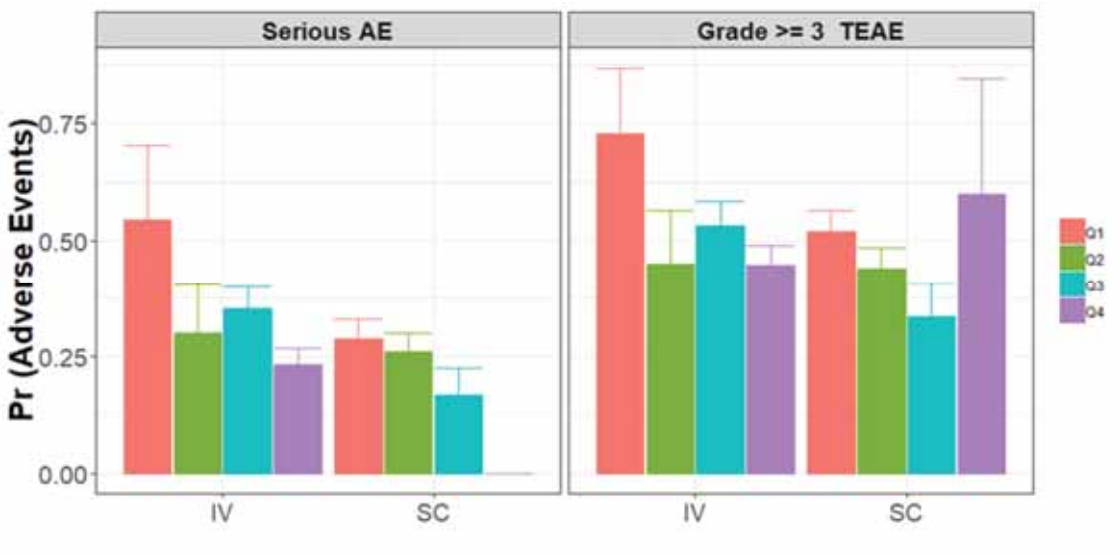
Abbreviations: DRd=daratumumab SC, lenalidomide, and dexamethasone; D-VMP=daratumumab SC, bortezomib, melphalan, and prednisone; D-VRd=daratumumab SC, bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone; IV=intravenous; ORR=overall response rate; Pr=probability; Q=quartile; SC=subcutaneous.
Key: The quartiles for maximum trough concentrations are: Q1 (0.1 to 428 µg/mL), Q2 (428 to 548 µg/mL), Q3 (548 to 662 µg/mL), and Q4 (662 to 1,210 µg/mL).
Note: IV data are from Studies MMY3003 (DRd) and MMY3007 (D-VMP).

図 2.7.2-12 Dara-IV 16 mg/kg 又は Dara-SC 1,800 mg を
併用療法にて投与したときの最高 C_{trough} により層別した部分集団における ORR

(2) 安全性に関する曝露－応答解析

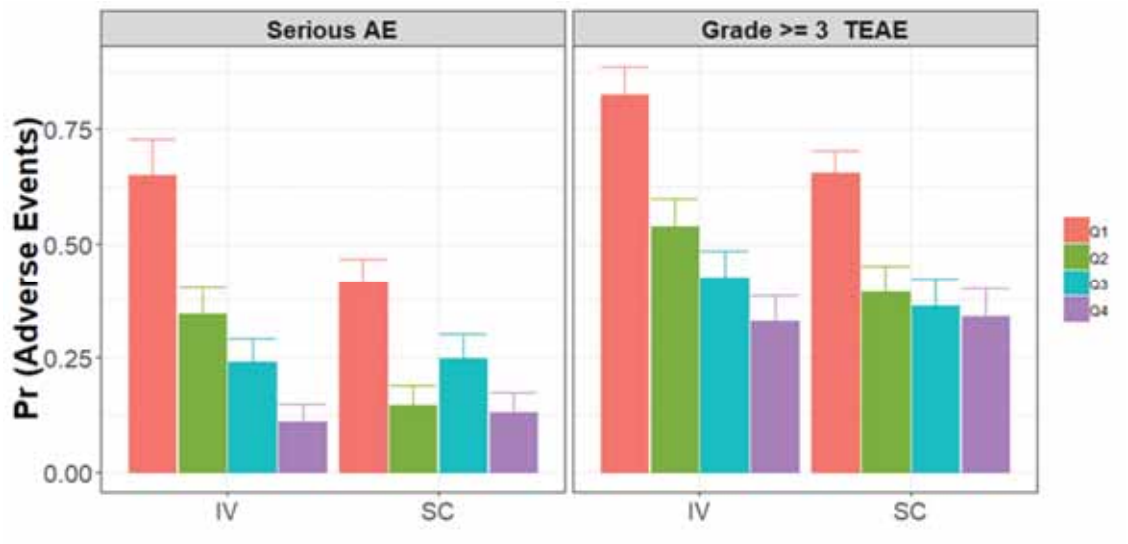
Dara-SC 又は Dara-IV を単剤療法にて投与したときの，重篤な有害事象及びグレード 3 以上の治験薬に関連した有害事象の発現率を初回投与後の最高血清中ダラツムマブ濃度（$C_{max, first\ dose}$）で層別した結果を図 2.7.2-13 に，投与期間中の最高血清中ダラツムマブ濃度（$C_{max, overall}$）で層別した結果を図 2.7.2-14 にそれぞれ示す。

Dara-SC 投与時の $C_{max, first\ dose}$ に関する解析を除き，いずれの解析においても血清中ダラツムマブ曝露量が最も低値の群で有害事象の発現率が最も高かった。有害事象を発現した被験者で投与の中断又は遅延が発生したことが理由として考えられる。有害事象による投与中断又は遅延の影響を受けなかった Dara-SC 投与時の $C_{max, first\ dose}$ に関する解析において，血清中ダラツムマブの曝露量の増加に伴い有害事象の発現率が増加する傾向は認められなかった。



AE=adverse event; C_{max}=maximum serum concentration; IV=intravenous; Pr=probability; Q=quartile; SAE=serious adverse event; SC=subcutaneous; TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The quartiles for peak concentrations after first dose are: Q1 (8.68 to 124 µg/mL), Q2 (124 to 194 µg/mL), Q3 (194 to 254 µg/mL), and Q4 (254 to 807 µg/mL).

図 2.7.2-13 Dara-IV 又は Dara-SC を単剤療法にて投与したときの
$C_{max,first\ dose}$ により層別した部分集団における有害事象の発現率
（左図：重篤な有害事象，右図：グレード 3 以上の有害事象）

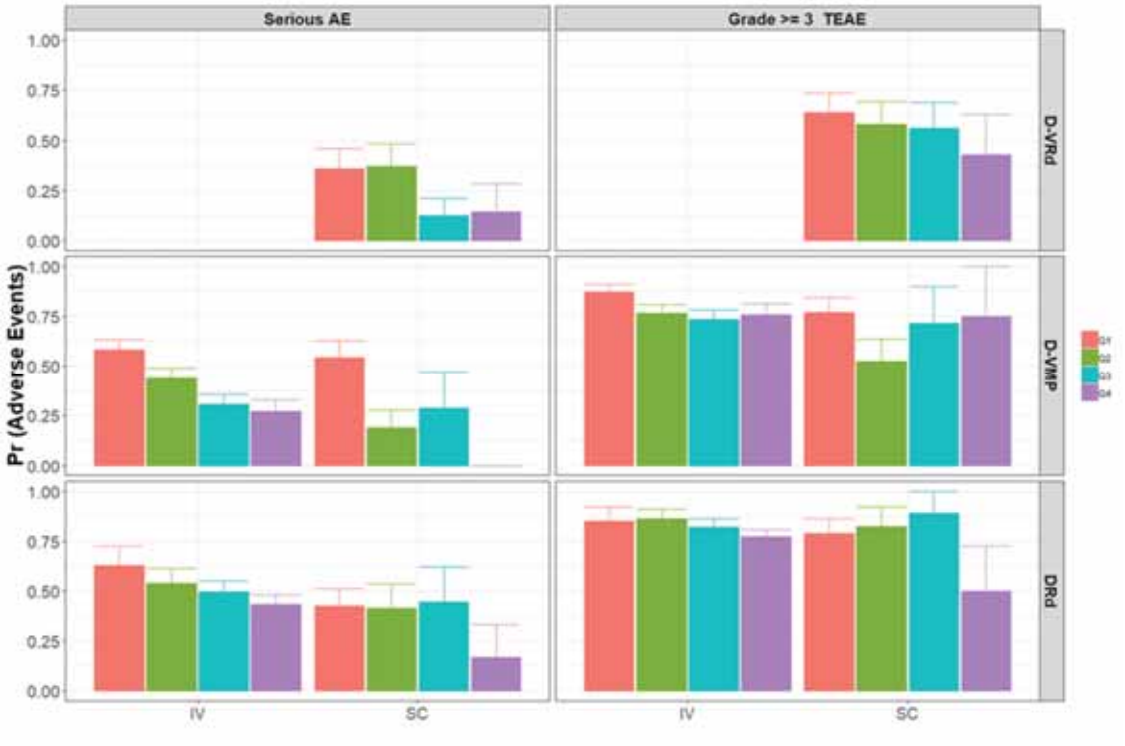


AE=adverse event; C_{max}=maximum serum concentration; IV=intravenous; Pr=probability; Q=quartile; SAE=serious adverse event; SC=subcutaneous; TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The quartiles for overall peak concentrations are: Q1 (≤440 µg/mL), Q2 (440 to 641 µg/mL), Q3 (641 to 860 µg/mL), and Q4 (860 to 1980 µg/mL).

図 2.7.2-14 Dara-IV 又は Dara-SC を単剤療法にて投与したときの
$C_{max,overall}$ により層別した部分集団における有害事象の発現率
（左図：重篤な有害事象，右図：グレード 3 以上の有害事象）

Dara-SC 又は Dara-IV を併用療法にて投与したときの重篤な有害事象及びグレード 3 以上の治験薬に関連した有害事象の発現率を $C_{max,\ overall}$ で層別した結果を図 2.7.2-15 に示す。併用療法試験

においては血清中ダラツムマブの曝露量と有害事象の発現率との間に明らかな関連は認められなかった。



AE=adverse event; DRd=daratumumab SC, lenalidomide, and dexamethasone; D-VMP=daratumumab SC, bortezomib, melphalan, and prednisone; D-VRd=daratumumab SC, bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone; IV=intravenous; Pr=probability; Q=quartile; SAE=serious adverse event; SC=subcutaneous; TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The quartiles for overall peak concentrations are: Q1 (9.66 to 592 µg/mL), Q2 (592 to 768 µg/mL), Q3 (768 to 924 µg/mL), and Q4 (924 to 1480 µg/mL). IV data are from Studies MMY3003 (DRd) and MMY3007 (D-VMP).

図 2.7.2-15 Dara-IV 又は Dara-SC を併用療法にて投与したときの $C_{max,overall}$ により層別した部分集団における有害事象の発現率
（左図：重篤な有害事象，右図：グレード 3 以上の有害事象）

また，Dara-SC を単剤療法又は併用療法にて投与したときのインフュージョン・リアクション（Infusion related reaction，IRR)及び投与部位反応（Injection site reaction，ISR）の発現率について，いずれも血清中ダラツムマブの曝露量との明らかな関連は認められなかった（【5.3.3.5.1】popPK report 6.4.1 参照）。

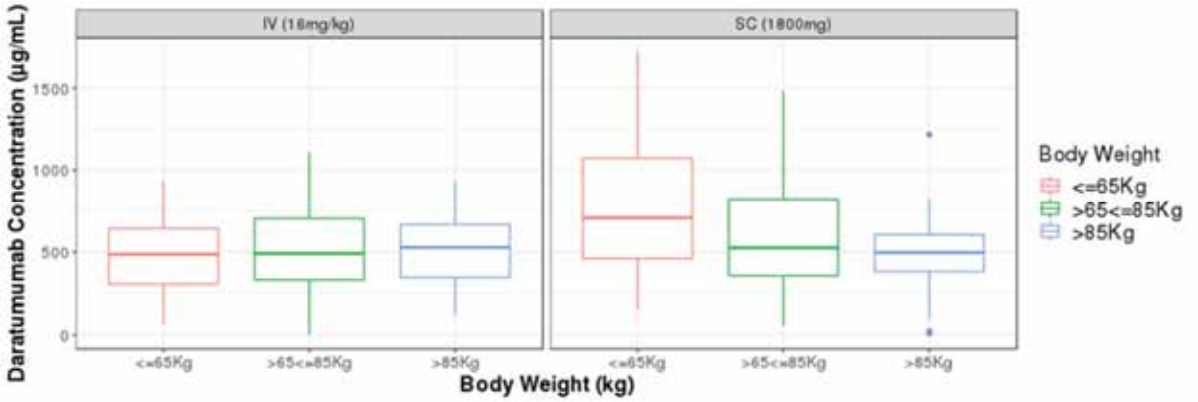
以上より，Dara-SC 1,800 mg を投与したとき，検討した曝露量範囲で安全性に関する明らかな関連は認められなかった。

2.7.2.3.2.4 ダラツムマブの薬物動態，有効性及び安全性に対する体重の影響

(1) 薬物動態

MMY3012 試験において Dara-IV 16 mg/kg 又は Dara-SC 1,800 mg を単剤療法にて投与したときの最高 C_{trough} を被験者の体重で層別した結果を図 2.7.2-16 に示す。低体重の被験者（65 kg 以下）では，Dara-SC 群における最高 C_{trough} の平均値が，Dara-IV 群と比較して約 67%高値であった。低体重の被験者で Dara-SC 群における血清中ダラツムマブ濃度が Dara-IV 群と比較して高値である傾向は，投与間隔延長後の定常状態においても継続して認められた。高体重の被験者（85 kg

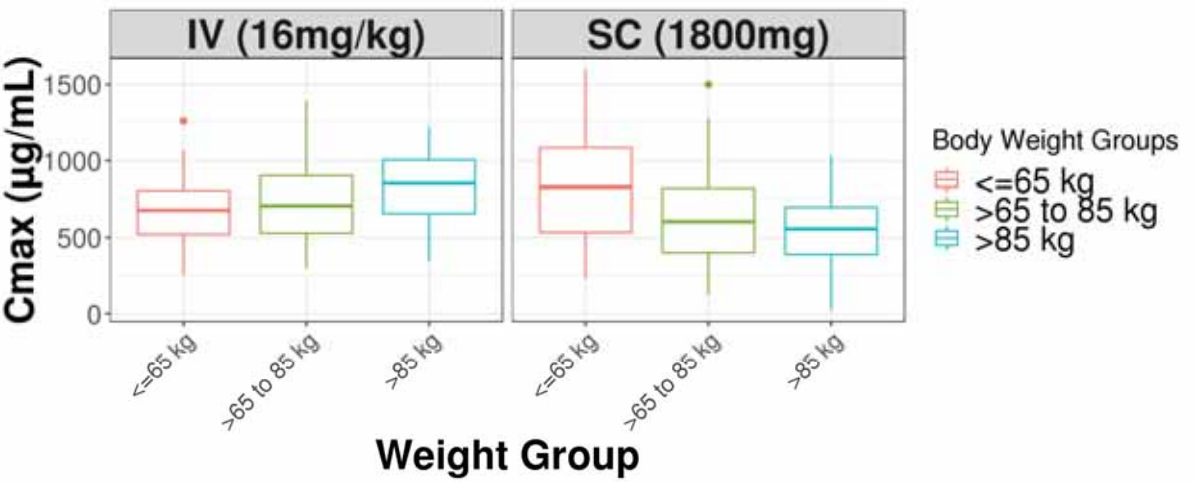
超）では，Dara-SC 群における最高 C_{trough} の平均値は Dara-IV 群と比較して約 14%低値であったが，投与間隔延長後の血清中ダラツムマブ濃度は Dara-SC 群と Dara-IV 群で同程度であった。



IV=intravenous; SC=subcutaneous.

図 2.7.2-16 Dara-IV 16 mg/kg 又は Dara-SC 1,800 mg を単剤療法にて投与したときの体重により層別した部分集団における最高 C_{trough}（popPK モデルによる推定値）

また，popPK モデルを用いたシミュレーションにより推定したサイクル 3 Day 1 の投与後の C_{max}（$C_{max, overall}$）を被験者の体重で層別した結果を図 2.7.2-17 に示す。低体重の被験者に Dara-SC 1,800 mg を投与したときの $C_{max, overall}$ は，Dara-IV 16 mg/kg を投与したときと比較して高値であり，高体重の被験者に Dara-IV 16 mg/kg を投与したときと同程度であった。その他の被験者では，Dara-SC 1,800 mg を投与したときの $C_{max, overall}$ は，おおむね Dara-IV 16 mg/kg を投与したときと比較して低値であった。



C_{max}=maximum serum concentration; IV=intravenous; SC=subcutaneous.

図 2.7.2-17 Dara-IV 16 mg/kg 又は Dara-SC 1,800 mg を単剤療法にて投与したときの体重により層別した部分集団における $C_{max, overall}$（popPK モデルによる推定値）

MMY2040 試験で Dara-SC 1,800 mg を併用療法にて投与したときも，血清中ダラツムマブ濃度と体重は単剤療法と同様の相関を示し，低体重の被験者で，高体重の被験者と比較して血清中ダラツムマブ濃度が高値になる傾向が認められた（2.7.2.2.4.1，表 2.7.2-10，表 2.7.2-11 及び表 2.7.2-12）。

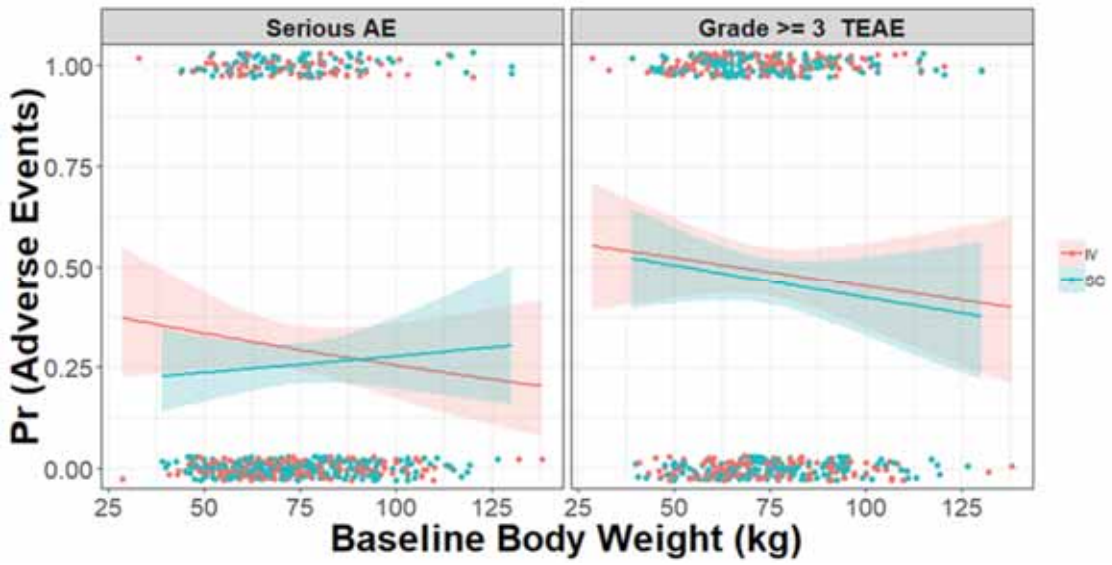
(2) 有効性

MMY3012 試験において，Dara-SC 群の高体重の被験者（85 kg 超）における ORR（95%信頼区間）は 43.9%(31.7-56.7%)であり，体重が 65 kg 超かつ 85 kg 未満の被験者（37.3%，95%信頼区間：27.9-47.4%）及び 65 kg 以下の被験者（43.6%，95%信頼区間：33.4-54.2%）と同程度であり，また Dara-IV 群の同体重カテゴリー（85 kg 超）の被験者（32.8%，95%信頼区間：21.3-46.0%）とも同程度であった。

以上より，体重と Dara-SC の有効性の間に明らかな関連は認められず，高体重の被験者においても Dara-SC 1,800 mg を投与したとき，Dara-IV 16 mg/kg と同程度の有効性が得られると考えられた。

(3) 安全性

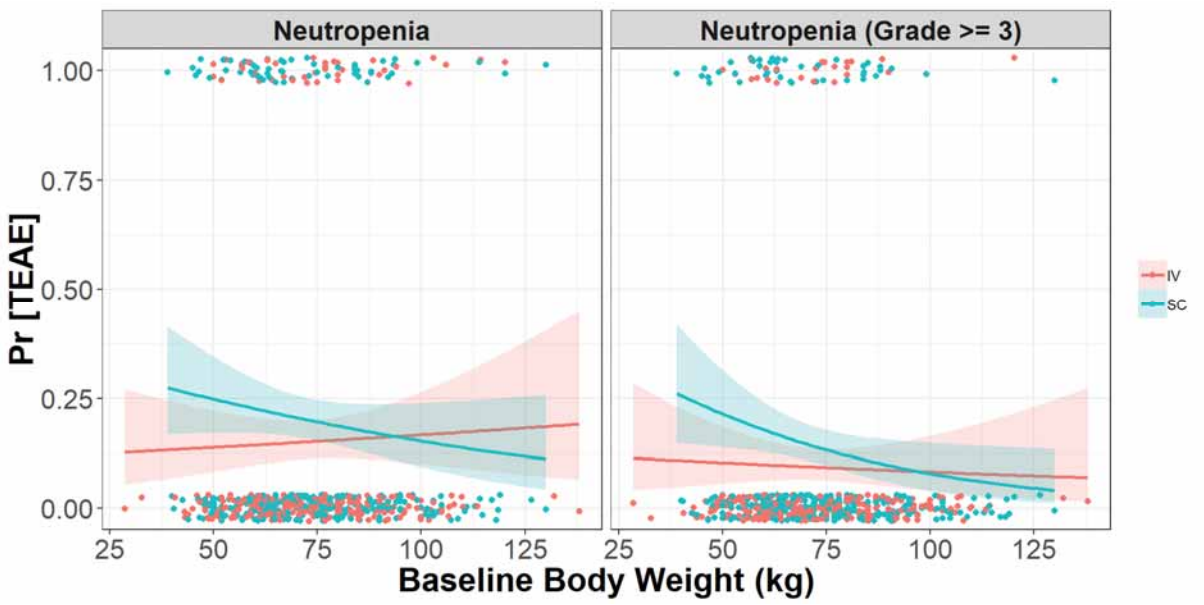
Dara-SC 又は Dara-IV を単剤療法にて投与したときの，重篤な有害事象及びグレード 3 以上の治験薬に関連した有害事象の発現率と体重の関係を探索的に検討した結果を図 2.7.2-18 に示す。いずれの有害事象の発現率についても，体重によらず Dara-SC 群と Dara-IV 群で同程度であった。



AE=adverse event; IV=intravenous; Pr=probability; SAE=serious adverse event; SC=subcutaneous; TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The lines represent the predicted mean curves and the shaded regions are the 95% CIs. Dots represent the observed rate of SAEs and TEAEs.

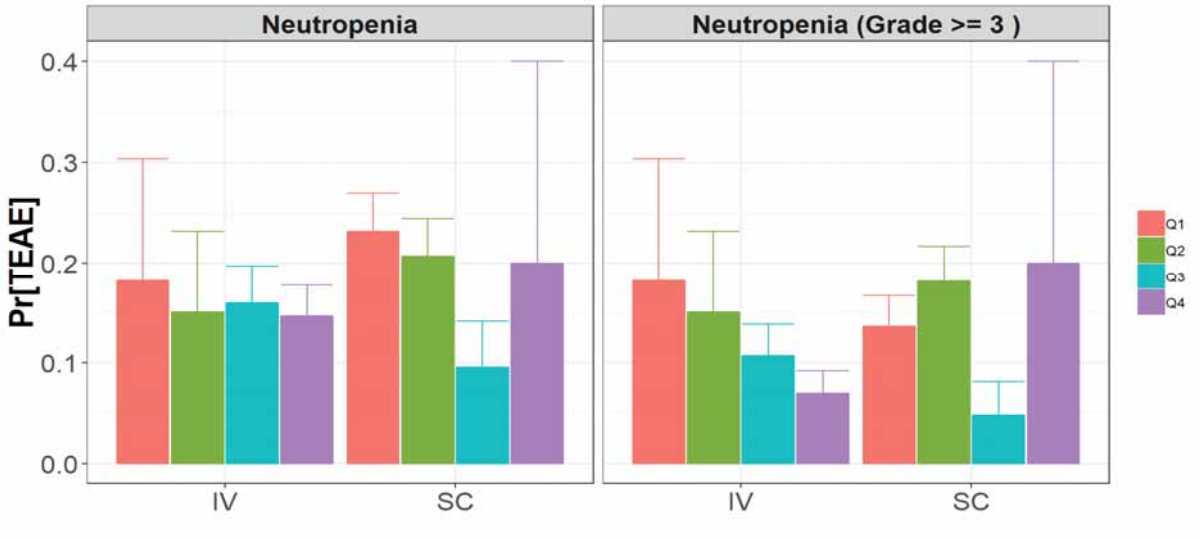
図 2.7.2-18 重篤な有害事象又はグレード 3 以上の有害事象の発現率と体重の関係

MMY3012 試験の Dara-SC 群で，Dara-IV 群より発現率が高かった好中球減少症について，同様に発現率と体重の関連を検討した結果を図 2.7.2-19 に示す。好中球減少症については，全事象及びグレード 3 以上の事象ともに，特に低体重の被験者において Dara-SC 群における好中球減少症の発現率が Dara-IV 群と比較して高い傾向が認められた。一方で，好中球減少症の発現率と初回投与後の C_{max} の四分位値により層別したところ，血清中ダラツムマブの曝露量と好中球減少症の発現率に明らかな関連は認められなかった（図 2.7.2-20）。以上から，Dara-SC 群の低体重の被験者で好中球減少症の発現率が高い傾向が認められた理由は，低体重の被験者における曝露量が高値になっていたことに起因するものではないと考えられた。



IV=intravenous; Pr=probability; SC=subcutaneous; TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The lines represent the predicted mean curves and the shaded regions are the 95% confidence intervals. Dots represent the observed rate of TEAE.

図 2.7.2-19 好中球減少症の発現率と体重の関係
（左図：全事象，右図：グレード 3 以上の事象）



C_{max}=maximum serum concentration; IV=intravenous; Pr=probability; Q=quartile; SC=subcutaneous; TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: The quartiles for peak concentrations after first dose are: Q1 (8.68 to 124 µg/mL), Q2 (124 to 194 µg/mL), Q3 (194 to 254 µg/mL), and Q4 (254 to 807 µg/mL).

図 2.7.2-20 好中球減少症の発現率と初回投与後の C_{max} の関係
（左図：全事象，右図：グレード 3 以上の事象）

(4) ダラツムマブの薬物動態，有効性及び安全性に対する影響のまとめ

Dara-SC 1,800 mg を投与したとき，Dara-IV 16/mg/kg を投与したときと比較して血清中ダラツムマブ濃度と体重の関連が明確であった。低体重の被験者では Dara-SC 1,800 mg を投与したとき，Dara-IV 16 mg/kg を投与したときと比較して血清中ダラツムマブ濃度のトラフ値が高値となり，高体重の被験者では Dara-SC 1,800 mg を投与したとき，Dara-IV 16 mg/kg を投与したときと比較して血清中ダラツムマブ濃度のトラフ値が低値となる傾向が認められた。一方，体重と

Dara-SC の有効性との間には明らかな関連は認められなかった。また，重篤な有害事象及びグレード 3 以上の治験薬に関連した有害事象の発現率は体重によらず Dara-SC 群と Dara-IV 群で同程度であった。好中球減少症の発現率は，特に低体重の被験者において Dara-SC 群で Dara-IV 群と比較して高い傾向が認められたが，体重による曝露量の差に起因するものではないと考えられた。

以上の結果及び ER 解析にてダラツムマブの曝露量と安全性の間に明らかな関連が認められなかったことから，体重による曝露量の変動は臨床的に意義のあるものではないと考えられた。

2.7.2.3.3 ダラツムマブの薬物動態の国内外差

MMY3012 試験（追加解析）の Dara-SC 群から得られた血清中ダラツムマブ濃度について，日本人被験者及び外国人被験者で比較したとき，日本人被験者における血清中ダラツムマブ濃度の平均値は，いずれの時点においても外国人被験者と比較して高値である傾向が認められた（表 2.7.2-付録-7 及び表 2.7.2-付録-8）。Dara-SC の試験結果を用いた popPK 解析でダラツムマブの薬物動態に人種の影響が認められなかった一方で体重の影響が認められたこと（2.7.2.3.2.1），及び Dara-SC の用量は患者の体重によらず一定（1,800 mg）としたことから，日本人被験者で血清中ダラツムマブ濃度が高値であった理由は体重差に起因すると考えられる。

2.7.2.3.4 推奨用法・用量

MM 患者における Dara-SC の推奨用法・用量は，1,800 mg を，既に承認されている Dara-IV 16 mg/kg と同様の投与スケジュールにて投与することとした。

以下に要約する臨床試験，popPK 解析及び ER 解析の結果は，単剤療法又は併用療法における Dara-SC の推奨用法・用量を支持するものであった。

- MMY3012 試験において，主要評価項目であった ORR 及び最高 C_{trough} のいずれについても Dara-SC 1,800 mg の，Dara-IV 16 mg/kg に対する非劣性が示された。
- PopPK 解析の結果，Dara-SC 1,800 mg を 1 週間隔で 8 回，続いて 2 週間隔で 8 回，以降は 4 週間隔で投与したとき，大部分（80%超）の MM 患者で，1 週間隔での最終投与（8 回目投与）後の標的占有率 99%超かつ 4 週間隔投与の定常状態時の標的占有率 90%超を達成可能であると推定された。
- 有効性に関する ER 解析の結果，Dara-SC 1,800 mg を単剤療法にて投与したとき，Dara-IV 16 mg/kg を投与したときと同程度のダラツムマブの有効性発現が期待できる曝露量が得られていたと考えられた。
- 安全性に関する ER 解析の結果，ダラツムマブの曝露量と安全性の間に明らかな関連は認められなかった。
- Dara-SC では固定用量を採用したため，Dara-IV と比較して，ダラツムマブの曝露量に対する体重の影響が顕著であった。しかしながら，体重と有効性及び安全性との間に明らかな関連は認められず，体重による用量調節は不要と考えられた。
- その他，ダラツムマブの PK に臨床的に意義のある影響を及ぼす共変量は見つからなかった。

- 日本人 MM 患者に Dara-SC 1,800 mg を単剤療法にて投与したとき，投与期間を通じて外国人 MM 患者と比較して平均血清中ダラツムマブ濃度が高値となる傾向が認められたが，その差は体重差に起因するものと考えられ，さらに血清中ダラツムマブ濃度の分布はおおむね重なっていたことから，臨床的に意義のある差ではなかったと考えられた。
- Dara-SC を他の抗悪性腫瘍剤との併用療法にて投与したときの血清中ダラツムマブ濃度は，いずれの併用療法においても Dara-SC を単剤療法にて投与したときと同程度であり，併用薬剤によるダラツムマブの薬物動態への明らかな影響は認められなかった。また，有効性及び安全性に関する ER 解析の結果，いずれの併用療法においてもダラツムマブの曝露量と有効性又は安全性に明らかな関連は認められなかった。

2.7.2.4 特別な試験

2.7.2.4.1 免疫原性

2.7.2.4.1.1 抗ダラツムマブ抗体

(1) ブリッジング ECLIA 法による測定結果

本申請に含む 4 試験（単剤療法試験：MMY1008 試験，MMY1004 試験及び MMY3012 試験並びに併用療法試験：MMY2040 試験）で Dara-SC の投与を受け，抗ダラツムマブ抗体の評価が可能であった 449 例（単剤療法試験 259 例，併用療法試験 190 例）のうち，抗ダラツムマブ抗体陽性であった被験者は 1 例（0.2%，単剤療法試験）であった。この一例については中和抗体が検出された。また，MMY3012 試験で Dara-IV の投与を受け，抗ダラツムマブ抗体の評価が可能であった 228 例のうち，抗ダラツムマブ抗体陽性であった被験者は 1 例（0.4%）であった。

Dara-SC を投与したときの免疫原性に関するリスクは低く，これまでに Dara-IV で報告されている免疫原性の結果と一致するものであった。

(2) PandA 法による再測定結果

本申請に含む 4 試験で得られた抗ダラツムマブ抗体測定用試料について，PandA 法を用いて抗ダラツムマブ抗体を再測定した結果を表 2.7.2-14 に示す。MMY1004 試験については Part 2 で Dara-SC の投与を受けた被験者のみを併合した。なお，再測定時にはブリッジング ECLIA 法による再測定もあわせて実施した。

本申請に含む 4 試験で Dara-SC の投与を受け，再測定時に抗ダラツムマブ抗体の評価が可能であった 439 例（単剤療法試験 248 例，併用療法試験 191 例）のうち，PandA 法にて抗ダラツムマブ抗体陽性であった被験者は 1 例（0.2%，単剤療法試験），ブリッジング ECLIA 法にて抗ダラツムマブ抗体陽性と判定された被験者は 1 例（0.2%，単剤療法試験）であった。それぞれの測定法で陽性と判定された被験者は重複しておらず，再測定においてブリッジング ECRIA 法又は PandA 法のいずれかで抗ダラツムマブ抗体陽性と判定された被験者は 2 例（0.5%，いずれも単剤療法試験）であった。

また，MMY3012 試験で Dara-IV の投与を受け，再測定時に抗ダラツムマブ抗体の評価が可能であった 219 例のうち，PandA 法にて抗ダラツムマブ抗体陽性であった被験者は 3 例（1.4%），ブリッジング ECLIA 法にて抗ダラツムマブ抗体陽性であった被験者は 1 例（0.5%）であった。それぞれの測定法で陽性と判定された被験者は重複しておらず，再測定においてブリッジング

ECRIA 法又は PandA 法のいずれかで抗ダラツムマブ抗体陽性と判定された被験者は 4 例（1.8%）であった。

以上の結果は，Dara-SC を投与したときの免疫原性に関するリスクは低いとするこれまでの結論を支持するものであった。

表 2.7.2-14 抗ダラツムマブ抗体発現状況
（MMY1008 試験，MMY1004 試験，MMY3012 試験及び MMY2040 試験の併合解析）

		Dara SC		
	Dara IV MMY3012	Pooled Monotherapy	Pooled Combination	Total
Analysis set: daratumumab immunogenicity-evaluable for subjects with appropriate samples[a]	219	248	191	439
Assay 1: ブリッジング ECLIA 法による測定				
Subjects positive for anti-daratumumab antibodies[b,c]	1 (0.5%)	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
Peak Titer				
1:20	1	1	0	1
Subjects positive for neutralizing antibodies[d]	0	1	0	1
Subjects negative for anti-daratumumab antibodies[b]	218 (99.5%)	247 (99.6%)	191 (100.0%)	438 (99.8%)
Assay 2: PandA 法による測定				
Subjects positive for anti-daratumumab antibodies[b,c]	3 (1.4%)	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
Peak Titer				
1:6	2	1	0	1
1:192	1	0	0	0
Subjects positive for neutralizing antibodies[d]	3	1	0	1
Subjects negative for anti-daratumumab antibodies[b]	216 (98.6%)	247 (99.6%)	191 (100.0%)	438 (99.8%)
Assay 1 and 2 cumulative[e]				
Subjects positive for anti-daratumumab antibodies[b,c]	4 (1.8%)	2 (0.8%)	0	2 (0.5%)
Subjects positive for neutralizing antibodies[d]	3	2	0	2
Subjects negative for anti-daratumumab antibodies[b]	215 (98.2%)	246 (99.2%)	191 (100.0%)	437 (99.5%)

Note: Dara IV = daratumumab intravenous; Dara SC = daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20); the pooled monotherapy column includes subjects from MMY3012 SC group, MMY1004 Part 2, and MMY1008; the pooled combination column includes subjects from all three cohorts in MMY2040; DT = drug tolerance.
[a] Subjects who received at least one dose of Dara SC or Dara IV and had appropriate serum samples for detection of antibodies to daratumumab (at least 1 sample after the start of the first dose of daratumumab) .
[b] Percentages are calculated with the number of subjects with appropriate sample as the denominators.
[c] Includes all subjects who had at least 1 positive sample at any time after start of treatment, including those who did not have a baseline sample. Baseline positive subjects were included only if post-treatment sample titers increased by at least 2-fold compared to baseline.
[d] Only samples positive for anti-daratumumab antibodies from anti-daratumumab positive subjects were assayed for neutralizing antibodies.
[e] Subjects positive for anti-daratumumab antibodies in either Assay 1 or Assay 2 are counted as positive.
[TPKIR01.RTF] [JNJ-54767414\Z_SMPC\DBR_BLA_SUBQ_2019\RE_CSR_IS_REANALYSIS\PROD\TPKIR01.SAS] 20MAR2020, 05:55

2.7.2.4.1.2 抗 rHuPH20 抗体

Dara-SC の投与を受け，抗 rHuPH20 抗体の評価が可能であった 442 例（単剤療法試験 255 例，併用療法試験 187 例）のうち 18 例（4.1%）で，投与前の検体が抗 rHuPH20 抗体陽性であった。

投与前の抗 rHuPH20 抗体陽性率は，内因性の抗ヒアルロニダーゼ抗体の発現率と同程度であった[3),4)]。

追加解析時点で，Dara-SC の投与を受け，抗 rHuPH20 抗体の評価が可能であった 442 例のうち，投与に関連した抗 rHuPH20 抗体発現が認められた被験者は 30 例（6.8%，単剤療法試験 19 例，併用療法試験 11 例）であった。いずれの被験者においても中和抗体は検出されなかった。MMY3012 試験において，抗 rHuPH20 抗体の発現と IRR 又は治験薬に関連した有害事象の間に明らかな関連は認められなかった。

Dara-SC の投与に関連した抗 rHuPH20 抗体発現率は概して低値であり，他のヒアルロニダーゼ配合製剤で報告されている薬剤投与に関連した抗ヒアルロニダーゼ抗体発現率と同程度であった[4)]。

抗 rHuPH20 抗体陽性及び陰性被験者における血清中ダラツムマブ濃度は同程度であった。

2.7.2.5 付録

表 2.7.2-付録-1 臨床薬理試験一覧

Study ID Location of Report	Study Objective(s)	Study Design and Population	Planned Daratumumab Dose(s) and Regimen	Included in Pooled Population PK (Yes/No)	Summary of Key Clinical Pharmacology Results
MMY1004 [5.3.5.2.2-1] [5.3.5.2.2-2]	To evaluate the PK of the Dara-MD SC delivery (daratumumab mixed with rHuPH20) (Part 1) and Dara-CF SC delivery (daratumumab formulated with daratumumab and rHuPH20) of daratumumab (Part 2), and the immunogenicity of daratumumab and rHuPH20	Ongoing, Phase 1b, open-label, nonrandomized study in subjects with relapsed or refractory multiple myeloma	Doses Part 1 (dose escalation): Dara-MD SC 1200 mg or Dara-MD SC 1800 mg Part 2: daratumumab SC 1800 mg Regimen Treatments were administered in 28-day cycles, once weekly in Cycles 1 and 2, every 2 weeks in Cycles 3 to 6, and every 4 weeks in subsequent cycles	No (Part 1 Dara-MD data not included) Yes (Part 2 only)	• Mean serum daratumumab concentrations were higher after SC administration of Dara-MD 1800 mg compared with 1200 mg • In Part 1, C_{trough} on Cycle 3 Day 1 was 778 and 599 μg/mL, for 1800 and 1200 mg Dara-MD, respectively • In Part 2, the 1800 mg dose when administered as daratumumab SC resulted in a mean C_{trough} on Cycle 3 Day 1 (predose) of 932 μg/mL after 8 weekly daratumumab doses The PK data from Study MMY1004 were also compared with PK data from 2 previous Studies GEN501 and MMY2002, where subjects received IV infusion of 16 mg/kg daratumumab • The concentration-time curves following administration of daratumumab SC indicate a t_{max} of approximately 72 hours after infusion, similar to Dara-MD, compared with IV administration when t_{max} occurs at or near the end of infusion • The median C_{trough} values for daratumumab SC were similar to the 1800 mg Dara-MD formulations, and slightly higher than the IV 16 mg/kg median values from Studies MMY2002 and GEN501 • The mean and median observed C_{max} values appear similar between the SC 1800 mg groups compared with IV 16 mg/kg group • The observed C_{max} values from the daratumumab SC group was within the range observed for Dara-MD and daratumumab 16 mg/kg IV

Study ID Location of Report	Study Objective(s)	Study Design and Population	Planned Daratumumab Dose(s) and Regimen	Included in Pooled Population PK (Yes/No)	Summary of Key Clinical Pharmacology Results
MMY1008 [5.3.5.2.3-1]	To evaluate the tolerability, safety, and PK of daratumumab SC, and the immunogenicity of daratumumab and rHuPH20 in Japanese subjects with relapsed or refractory multiple myeloma	Ongoing, Phase 1, open-label, nonrandomized study in subjects with relapsed or refractory multiple myeloma	<u>Doses</u> Daratumumab SC 1800 mg <u>Regimen</u> Weekly for the first 8 weeks of treatment (Cycles 1 and 2), and then every 2 weeks for 16 weeks (Cycles 3 to 6), then every 4 weeks (from Cycle 7 and onwards), until disease progression, unacceptable toxicity, or any other reason for discontinuation	Yes	• The mean C_{trough} during weekly dosage increased from 155 µg/mL measured at the first dose (Cycle 1 Day 8) to 879 µg/mL, measured after the eighth dose administration at the end of weekly dose schedule (Cycle 3 Day 1). Subsequently, the mean C_{trough} decreased to 745 µg/mL (Cycle 8 Day 1), but remained stable thereafter, until the end of treatment • After the first-dose administration, the mean C_{max} and $AUC_{0\text{-}7d}$ for daratumumab were 177 µg/mL and 990 day.µg/mL, which increased approximately 6- to 7-fold after the eighth-dose administration (Cycle 2 Day 22). • The median t_{max} after the first-dose administration was approximately 3 days with individual t_{max} values ranging from 2.93 to 7.00 days. The median t_{max} following the last weekly dose was approximately 1 day (range, 0.85 to 3.10 days)
MMY3012 [5.3.5.1.1-1] [5.3.5.1.1-2]	To show that daratumumab SC is non-inferior to daratumumab IV in terms of ORR, and C_{trough}, to assess the PK and immunogenicity of daratumumab SC and daratumumab IV, and to assess the immunogenicity of rHuPH20 following daratumumab SC administration	Ongoing, Phase 3, open-label, randomized study in subjects with multiple myeloma who had received ≥3 prior lines of therapy including a PI and an IMiD or	<u>Doses</u> Daratumumab SC group 1800 mg and Daratumumab IV 16 mg/kg <u>Regimen</u> The dosing schedule for both treatment groups was weekly for Cycles 1 and 2, every 2 weeks for Cycles 3 to 6, and every 4 weeks	Yes	The PK data from Study MMY3012 demonstrated that daratumumab SC is non-inferior to daratumumab IV in terms of maximum C_{trough} (Cycle 3 Day 1 predose) and ORR. • The mean maximum C_{trough} (Cycle 3 Day 1 predose concentrations of daratumumab) was 593 and 522 µg/mL, respectively, for the daratumumab SC and daratumumab IV groups • The geometric mean ratio for daratumumab SC versus daratumumab IV was 107.93%, with the lower limit of the associated 90% CI (95.74%) exceeding 80%, thereby meeting the predefined non-inferiority criterion

Study ID Location of Report	Study Objective(s)	Study Design and Population	Planned Daratumumab Dose(s) and Regimen	Included in Pooled Population PK (Yes/No)	Summary of Key Clinical Pharmacology Results
		whose disease is refractory to both a PI and an IMiD	thereafter. A cycle is 4 weeks.		
MMY2040 [5.3.5.2.1-1]	To evaluate the clinical benefit, the PK and the immunogenicity of daratumumab SC administered in combination with standard multiple myeloma regimens	Ongoing, Phase 2, open-label study in subjects with newly diagnosed multiple myeloma who were transplant eligible or transplant ineligible, and in subjects with relapsed or refractory multiple myeloma	<u>Doses</u> D-VRd: daratumumab SC 1800 mg, bortezomib, lenalidomide, and low dose dexamethasone <u>Regimen</u> Once weekly for Cycles 1 to 3 followed by a single dose in Cycle 4 on Day 1 (a cycle is 3 weeks) <u>Doses</u> D-VMP: daratumumab SC 1800 mg, bortezomib, melphalan, and prednisone <u>Regimen</u> Once weekly for Cycles 1 followed by every 3 weeks for Cycle 2 to 9, then every 4 weeks thereafter (a cycle is 6 weeks for Cycle 1 to 9 and 4 weeks thereafter) <u>Doses</u> D-Rd: daratumumab SC 1800 mg, lenalidomide,	Yes	• The PK profile of daratumumab SC 1800 mg dosed in combination with standard myeloma treatment regimens, was consistent with historical data for the respective treatments (except for C_{max}, which was lower with SC administration, as expected), and with SC administration of daratumumab 1800 mg in other studies • At the end of weekly dosing (after 6 weekly doses, Cycle 2 Day 1), the peak C_{trough} in D-VMP cohort was 482 (217) µg/mL versus 588 (161) µg/mL for the D-VMP cohort of Study MMY1001 (daratumumab IV 16 mg/kg). Similarly, for the D-Rd treatment cohort, the peak C_{trough} (after 8 weekly doses, Cycle 3 Day 1) were 526 (226) µg/mL versus 500 (85.9) µg/mL in D-Rd treated subjects in GEN503 (daratumumab IV 16 mg/kg) and 608 (232) µg/mL in the D-Rd treated subjects in Study MMY3003 (daratumumab IV 16 mg/kg)

Study ID Location of Report	Study Objective(s)	Study Design and Population	Planned Daratumumab Dose(s) and Regimen	Included in Pooled Population PK (Yes/No)	Summary of Key Clinical Pharmacology Results
			and low dose dexamethasone <u>Regimen</u> Once weekly for Cycles 1 and 2 followed by every 2 weeks for Cycles 3 to 6, then every 4 weeks thereafter (a cycle is 4 weeks)		

$AUC_{0\text{-}7d}$=area under the concentration-time curve from time 0 to Cycle 1 Day 8 predose; CF=co-formulated; CI=confidence interval; C_{max}=maximum serum concentration; C_{trough}=trough concentration; Dara=daratumumab; D-Rd=daratumumab SC, lenalidomide, and dexamethasone; D-VMP=daratumumab SC, bortezomib, melphalan, and prednisone; D-VRd=daratumumab SC, bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone; IMiD=immunomodulatory drug; IV=intravenous; MD=mixed-and-deliver; ORR=overall response rate; PI=proteasome inhibitor; PK=pharmacokinetics; rHuPH20=recombinant human hyaluronidase, PH20; SC=subcutaneous; t_{max}=time to reach the maximum serum concentration.

表 2.7.2-付録-2 日本人 MM 患者を対象に Dara-SC 1,800 mg を反復皮下投与したときの血清中ダラツムマブ濃度（μg/mL）の要約［MMY1008 試験，薬物動態解析対象集団］

	1800 mg SC
Analysis set: PK analysis	6
CYCLE 1 DAY 1 PREDOSE	
N	6
Mean (SD)	BQL (-)
Coefficient of variation	-
Geometric mean	-
Median	BQL
Range	(BQL; BQL)
CYCLE 1 DAY 1 0H	
N	6
Mean (SD)	BQL (-)
Coefficient of variation	-
Geometric mean	-
Median	BQL
Range	(BQL; BQL)
CYCLE 1 DAY 1 2H	
N	6
Mean (SD)	2.25 (2.63)
Coefficient of variation	116.8%
Geometric mean	2.02
Median	1.54
Range	(BQL; 7.42)
CYCLE 1 DAY 1 12H	
N	6
Mean (SD)	37.8 (11.0)
Coefficient of variation	29.0%
Geometric mean	36.4
Median	39.3
Range	(22.4; 49.4)
CYCLE 1 DAY 2 24H	
N	6
Mean (SD)	93.0 (16.9)
Coefficient of variation	18.2%
Geometric mean	91.6
Median	93.7
Range	(67.1; 114)
CYCLE 1 DAY 3 48H	
N	6
Mean (SD)	147 (25.8)
Coefficient of variation	17.6%
Geometric mean	145
Median	152
Range	(115; 181)
CYCLE 1 DAY 4 72H	
N	6
Mean (SD)	177 (28.7)
Coefficient of variation	16.2%
Geometric mean	175
Median	189
Range	(130; 201)
CYCLE 1 DAY 8 PREDOSE	
N	6
Mean (SD)	155 (29.1)
Coefficient of variation	18.8%
Geometric mean	153
Median	150

	1800 mg SC
Range	(124; 188)
CYCLE 1 DAY 15 PREDOSE	
N	6
Mean (SD)	313 (66.6)
Coefficient of variation	21.3%
Geometric mean	307
Median	305
Range	(224; 408)
CYCLE 1 DAY 22 PREDOSE	
N	6
Mean (SD)	456 (113)
Coefficient of variation	24.9%
Geometric mean	443
Median	460
Range	(286; 617)
CYCLE 2 DAY 1 PREDOSE	
N	6
Mean (SD)	551 (185)
Coefficient of variation	33.6%
Geometric mean	525
Median	529
Range	(317; 853)
CYCLE 2 DAY 8 PREDOSE	
N	6
Mean (SD)	680 (187)
Coefficient of variation	27.5%
Geometric mean	658
Median	664
Range	(423; 944)
CYCLE 2 DAY 15 PREDOSE	
N	6
Mean (SD)	767 (193)
Coefficient of variation	25.2%
Geometric mean	744
Median	796
Range	(447; 1008)
CYCLE 2 DAY 22 PREDOSE	
N	6
Mean (SD)	881 (281)
Coefficient of variation	31.8%
Geometric mean	844
Median	858
Range	(493; 1340)
CYCLE 2 DAY 22 0H	
N	6
Mean (SD)	872 (228)
Coefficient of variation	26.1%
Geometric mean	844
Median	883
Range	(518; 1196)
CYCLE 2 DAY 22 2H	
N	6
Mean (SD)	939 (293)
Coefficient of variation	31.2%
Geometric mean	895
Median	981
Range	(477; 1331)
CYCLE 2 DAY 23 24H	

	1800 mg SC
N	6
Mean (SD)	1074 (315)
Coefficient of variation	29.4%
Geometric mean	1032
Median	1061
Range	(603; 1559)
CYCLE 2 DAY 25 72H	
N	5
Mean (SD)	993 (250)
Coefficient of variation	25.1%
Geometric mean	964
Median	1051
Range	(597; 1213)
CYCLE 3 DAY 1 PREDOSE	
N	6
Mean (SD)	879 (247)
Coefficient of variation	28.2%
Geometric mean	847
Median	933
Range	(556; 1135)
CYCLE 3 DAY 1 0H	
N	5
Mean (SD)	840 (241)
Coefficient of variation	28.7%
Geometric mean	810
Median	863
Range	(513; 1090)
CYCLE 4 DAY 1 PREDOSE	
N	6
Mean (SD)	800 (322)
Coefficient of variation	40.3%
Geometric mean	736
Median	813
Range	(336; 1150)
CYCLE 6 DAY 1 PREDOSE	
N	6
Mean (SD)	831 (436)
Coefficient of variation	52.4%
Geometric mean	712
Median	852
Range	(236; 1380)
CYCLE 8 DAY 1 PREDOSE	
N	5
Mean (SD)	745 (348)
Coefficient of variation	46.7%
Geometric mean	667
Median	657
Range	(270; 1185)
FOLLOW-UP WEEK 4	
N	1
Mean (SD)	60.0 (-)
Coefficient of variation	
Geometric mean	NC
Median	NC
Range	NC

Key: SD = standard deviation.
BQL: below quantification limit.
NC: not-calculated.

[TPKCONC01.RTF] [JNJ-54767414\MMY1008\DBR_CSR\RE_CSR\PROD\TPKCONC01.SAS] 13FEB2019, 03:58

表 2.7.2-付録-3 外国人 MM 患者を対象にダラツムマブ 1,200-又は 1,800-mg を反復皮下投与したときの血清中ダラツムマブ濃度（μg/mL）の要約
［MMY1004 試験，薬物動態解析対象集団］

	Part 1		Part 2
	1200 mg MD	1800 mg MD	1800 mg CF
Analysis set: Pk analysis	8	45	25
Cycle 4, day 1 (Predose)[a]			
N	4	32	21
Mean (SD)	489 (173)	621 (313)	718 (352)
Coefficient of variation	35.4%	50.3%	49.0%
Geometric mean	467	478	625
Median	468	657	725
Range	(301; 721)	(11.5; 1260)	(174; 1297)
Cycle 6, day 1 (Predose)[a]			
N	3	24	19
Mean (SD)	182 (312)	540 (334)	644 (429)
Coefficient of variation	171.6%	61.8%	66.6%
Geometric mean	11.6	372	439
Median	1.72	540	580
Range	(1.68; 542)	(9.04; 1417)	(27.5; 1421)
Cycle 8, day 1 (Predose)[a]			
N	2	17	9
Mean (SD)	335 (219)	432 (286)	442 (257)
Coefficient of variation	65.3%	66.3%	58.2%
Geometric mean	297	249	347
Median	335	350	423
Range	(180; 489)	(BQL; 1291)	(48.1; 889)
Follow-up week 4[a]			
N	1	3	3
Mean (SD)	495 (-)	116 (186)	435 (142)
Coefficient of variation		161.0%	32.7%
Geometric mean	495	8.16	419
Median	495	16.4	436
Range	(495; 495)	(BQL; 330)	(293; 577)
Follow-up week 8[a]			
N	0	3	3
Mean (SD)	-	BQL (-)	122 (109)
Coefficient of variation		-	89.5%

	Part 1		Part 2
	1200 mg MD	1800 mg MD	1800 mg CF
Geometric mean		1.09	14.8
Median	-	BQL	156
Range	-	(BQL; 130)	(BQL; 210)

Keys: MD=Mixed and Deliver; CF=Co-Formulated.
Note: Table includes subjects who received at least 1 administration of daratumumab and have at least 1 pharmacokinetic sample concentration value after the first infusion.
Note: [a]Samples with a collection time out of defined windows are excluded.

[TPKCONC01.RTF] [JNJ-54767414\MMY1004\DBR_CSR_ADDENDUM\RE_CSR_ADDENDUM\PROD\TPKCONC01.SAS] 06MAR2019, 15:41

表 2.7.2-付録-4 Dara-SC 群と Dara-IV 群の最高 C_{trough} の比較

［MMY3012 試験主要解析，薬物動態解析対象集団（日本人）］

	Japanese	
	Dara IV	Dara SC
Analysis set: pharmacokinetic-evaluable	11	5
Maximum C_{trough} Concentration (μg/mL, pre-dose on Cycle 3 Day 1)		
N	11	5
Mean (SD)	616 (230)	805 (301)
Geometric Mean[a]	574	754
Ratio (Dara SC/Dara IV)		131.34%
90% CI		(88.96%, 193.91%)
Coefficient of Variation	37.3%	37.3%
Median	644	814
Range	(260; 1036)	(404; 1114)

Note: Dara IV=daratumumab intravenous; Dara SC=daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).

[a] Maximum C_{trough} concentration data were natural log (ln) transformed prior to the calculation of geometric mean, the ratio of geometric mean and its 90% confidence interval, and then transformed back to the linear scale.

Note: The ratio of geometric mean was calculated using Dara IV as the reference group.

[TPKCONC01_JPN.RTF] [JNJ-54767414\MMY3012\DBR_CSR\RE_JAPAN_SAR\PROD\TPKCONC01_JPN.SAS] 18JUN2019, 13:05

表 2.7.2-付録-5 Dara-SC 群と Dara-IV 群の最高 C_{trough} の比較

［MMY3012 試験追加解析，薬物動態解析対象集団］

	Dara IV	Dara SC
Analysis set: pharmacokinetic-evaluable	150	157
Maximum C_{trough} Concentration (μg/mL, pre-dose on Cycle 3 Day 1)		
N	150	157
Mean (SD)	525 (227)	611 (318)
Geometric mean[a]	466	514
Ratio (Dara SC/Dara IV)		110.30%
90% CI		(98.08% - 124.05%)
Coefficient of variation	43.2%	52.0%
Median	522	545
Range	(86.1; 1109)	(9.97; 1720)

Note: Dara IV=daratumumab intravenous; Dara SC=daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).

[a] Maximum C_{trough} concentration data were natural log (ln) transformed prior to the calculation of geometric mean, the ratio of geometric mean and its 90% confidence interval, and then transformed back to the linear scale.

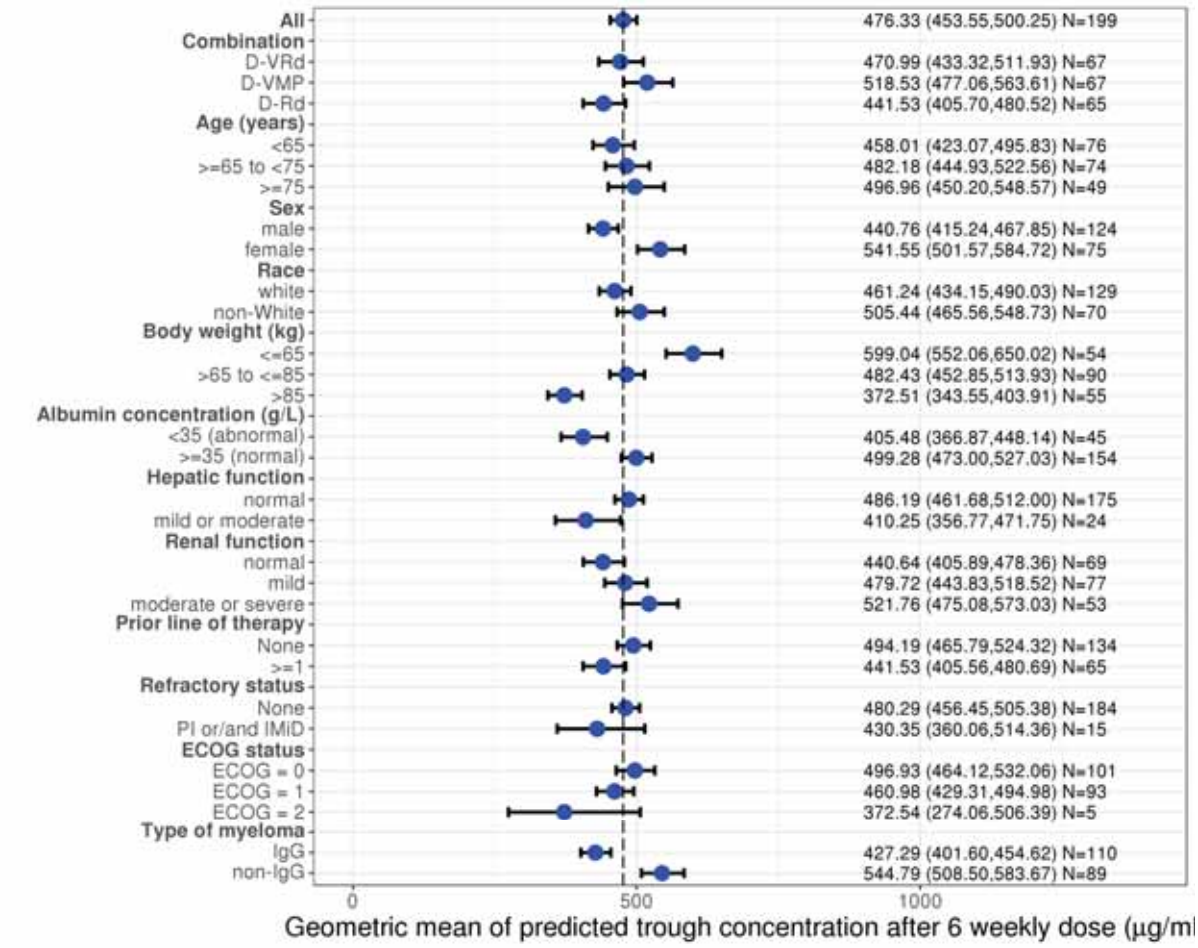
[TPKCONC01.RTF] [JNJ-54767414\MMY3012\DBR_BLA_2019_4MSU\RE_BLA_2019_4MSU\PROD\TPKCONC01.SAS] 24SEP2019, 17:44

表 2.7.2-付録-6 Dara-SC 群と Dara-IV 群の最高 C_{trough} の比較
［MMY3012 試験追加解析，薬物動態解析対象集団（日本人）］

	Japanese	
	Dara IV	Dara SC
Analysis set: pharmacokinetic-evaluable	14	13
Maximum C_{trough} Concentration (μg/mL, pre-dose on Cycle 3 Day 1)		
N	14	13
Mean (SD)	592 (217)	886 (339)
Geometric Mean[a]	554	820
Ratio (Dara SC/Dara IV)		148.02%
90% CI		(113.32%, 193.34%)
Coefficient of Variation	36.6%	38.3%
Median	592	814
Range	(260; 1036)	(360; 1543)

Note: Dara IV=daratumumab intravenous; Dara SC=daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
[a] Maximum C_{trough} concentration data were natural log (ln) transformed prior to the calculation of geometric mean, the ratio of geometric mean and its 90% confidence interval, and then transformed back to the linear scale.
Note: The ratio of geometric mean was calculated using Dara IV as the reference group.

[TPKCONC01_JPN_4MSU.RTF] [JNJ-54767414\MMY3012\DBR_BLA_2019_4MSU\RE_JAPAN_SAR\PROD\TPKCONC01_JPN_4MSU.SAS] 26SEP2019, 10:54



CI=confidence interval; D-Rd=daratumumab SC, lenalidomide, and dexamethasone; D-VMP=daratumumab SC, bortezomib, melphalan, and prednisone; D-VRd=daratumumab SC, bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone; ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group; IgG=immunoglobulin G; IMiD=immunomodulatory drug; N=maximum number of subjects with data; PI=proteasome inhibitor; SC=subcutaneous.
Note: Solid blue circles represent mean and error bars represent 95% CIs. Dashed line represents reference values of the geometric mean of all subjects. Numbers represent geometric mean values, CIs, and numbers of subjects in the comparison groups.

図 2.7.2-付録-1 Dara-SC 1,800 mg を併用療法にて,
1 週間隔で 6 回投与したときのトラフ濃度についての部分集団解析のフォレストプロット

表 2.7.2-付録-7 Dara-IV 16 mg/kg 又は Dara-SC 1,800 mg を反復投与したときの血清中ダラツムマブ濃度の要約
［MMY3012 試験追加解析，薬物動態解析対象集団（日本人）］

	Japanese			
	Dara IV		Dara SC	
	N	Mean(SD)	N	Mean(SD)
Analysis set: pharmacokinetics	24		18	
Cycle 1 Day 1 (Pre-dose) (C_{trough})	24	BQL (NE)	18	BQL (NE)
Cycle 1 Day 1 (End of dose) (C_{max} for IV)	24	268 (62.9)	NA	NA
Cycle 1 Day 4 (C_{max} for SC)	NA	NA	18	163 (69.0)
Cycle 1 Day 15 (Pre-dose) (C_{trough})	21	180 (82.9)	18	291 (119)
Cycle 2 Day 1 (Pre-dose) (C_{trough})	24	315 (146)	17	472 (208)
Cycle 3 Day 1 (Pre-dose) (C_{trough})	21	549 (225)	16	812 (350)
Cycle 3 Day 1 (End of dose) (C_{max} for IV)	21	826 (293)	NA	NA
Cycle 3 Day 4 (C_{max} for SC)	NA	NA	14	998 (417)
Cycle 5 Day 1 (Pre-dose) (C_{trough})	18	440 (229)	14	701 (373)
Cycle 7 Day 1 (Pre-dose) (C_{trough})	13	499 (260)	11	770 (350)
Cycle 12 Day 1 (Pre-dose) (C_{trough})	5	320 (225)	1	425 (-)
End of Treatment (whenever subject discontinues treatment)	7	303 (195)	5	228 (171)
Post-treatment Week 8 (after any cycle last dose)	12	280 (253)	6	57.1 (79.3)

Note: Dara IV=daratumumab intravenous; Dara SC=daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
Key: BQL = Below Quantification Limit.
Note: Samples with a collection time out of defined windows are excluded.

[TPKCONC02_JPN_4MSU.RTF] [JNJ-54767414\MMY3012\DBR_BLA_2019_4MSU\RE_JAPAN_SAR\PROD\TPKCONC02_JPN_4MSU.SAS] 26SEP2019, 10:54

表 2.7.2-付録-8 Dara-IV 16 mg/kg 又は Dara-SC 1,800 mg を反復投与したときの血清中ダラツムマブ濃度の要約

［MMY3012 試験追加解析，薬物動態解析対象集団（外国人）］

	Non-Japanese			
	Dara IV		Dara SC	
	N	Mean(SD)	N	Mean(SD)
Analysis set: pharmacokinetics	233		241	
Cycle 1 Day 1 (Pre-dose) (C_{trough})	229	BQL (NE)	235	BQL (NE)
Cycle 1 Day 1 (End of dose) (C_{max} for IV)	219	264 (92.1)	NA	NA
Cycle 1 Day 4 (C_{max} for SC)	NA	NA	228	121 (58.7)
Cycle 1 Day 15 (Pre-dose) (C_{trough})	211	185 (80.4)	220	206 (107)
Cycle 2 Day 1 (Pre-dose) (C_{trough})	212	308 (140)	213	346 (185)
Cycle 3 Day 1 (Pre-dose) (C_{trough})	192	491 (231)	189	563 (305)
Cycle 3 Day 1 (End of dose) (C_{max} for IV)	182	764 (277)	NA	NA
Cycle 3 Day 4 (C_{max} for SC)	NA	NA	173	717 (376)
Cycle 5 Day 1 (Pre-dose) (C_{trough})	151	418 (238)	140	504 (320)
Cycle 7 Day 1 (Pre-dose) (C_{trough})	122	448 (252)	115	535 (326)
Cycle 12 Day 1 (Pre-dose) (C_{trough})	70	245 (157)	68	295 (222)
End of Treatment (whenever subject discontinues treatment)	72	194 (192)	82	223 (250)
Post-treatment Week 8 (after any cycle last dose)	68	128 (178)	67	152 (202)

Note: Dara IV=daratumumab intravenous; Dara SC=daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
Key: BQL = Below Quantification Limit.
Note: Samples with a collection time out of defined windows are excluded.

[TPKCONC02_J2_JPN_4MSU.RTF] [JNJ-54767414\MMY3012\DBR_BLA_2019_4MSU\RE_JAPAN_SAR\PROD\TPKCONC02_J2_JPN_4MSU.SAS] 26SEP2019, 10:54

表 2.7.2-付録-9 抗ダラツムマブ抗体の発現状況
（MMY1008 試験，ダラツムマブの免疫原性評価対象集団，再測定結果）

	1800 mg SC
Analysis set: daratumumab immunogenicity-evaluable for subjects with appropriate samples[a]	6
Assay 1	
Subjects positive for anti-daratumumab antibodies[b,c]	0
Peak Titer	
No data to report	-
Subjects positive for neutralizing antibodies[d]	-
Subjects negative for anti-daratumumab antibodies[b]	6 (100.0%)
Assay 2	
Subjects positive for anti-daratumumab antibodies[b,c]	1 (16.7%)
Peak Titer	
1:6	1
Subjects positive for neutralizing antibodies[d]	1
Subjects negative for anti-daratumumab antibodies[b]	5 (83.3%)
Assay 1 and 2 cumulative[e]	
Subjects positive for anti-daratumumab antibodies[b,c]	1 (16.7%)
Subjects positive for neutralizing antibodies[d]	1
Subjects negative for anti-daratumumab antibodies[b]	5 (83.3%)

Key: DT=drug tolerance.
[a] Subjects with appropriate samples had 1 or more samples obtained after their first daratumumab administration.
[b] Denominator is subjects with appropriate sample.
[c] Includes all subjects who had at least 1 positive sample at any time after start of treatment.
[d] Only samples positive for anti-daratumumab antibodies from anti-daratumumab positive subjects were assayed for neutralizing antibodies.
[e] Subjects positive for anti-daratumumab antibodies in either Assay 1 or Assay 2 are counted as positive.
Data Cutoff: 31OCT2018

[TPKIR01.RTF] [JNJ-54767414\MMY1008\DBR_CSR_IS_REANALYSIS\RE_CSR_IS_REANALYSIS\PROD\TPKIR01.SAS]
20MAR2020, 05:15

注）Assay 1：ブリッジング ECLIA 法による測定，Assay 2：PandA 法による測定

表 2.7.2-付録-10 抗ダラツムマブ抗体の発現状況
（MMY1004 試験，ダラツムマブの免疫原性評価対象集団，再測定結果）

	Part 1			Part 2		Total
	1200 mg MD	1800 mg MD	Total	1800 mg CF	Total 1800 mg	Part 1 + Part 2
Analysis set: daratumumab immunogenicity-evaluable for subjects with appropriate samples[a]	8	45	53	25	70	78
Assay 1						
Subjects positive for anti-daratumumab antibodies[b,c]	1 (12.5%)	1 (2.2%)	2 (3.8%)	1 (4.0%)	2 (2.9%)	3 (3.8%)
Peak Titer						
1:20	1	1	2	1	2	3
Subjects positive for neutralizing antibodies[d]	0	1	1	1	2	2
Subjects negative for anti-daratumumab antibodies[b]	7 (87.5%)	44 (97.8%)	51 (96.2%)	24 (96.0%)	68 (97.1%)	75 (96.2%)
Assay 2						
Subjects positive for anti-daratumumab antibodies[b,c]	0	0	0	0	0	0
Peak Titer						
No data to report	-	-	-	-	-	-
Subjects positive for neutralizing antibodies[d]	0	0	0	0	0	0
Subjects negative for anti-daratumumab antibodies[b]	8 (100.0%)	45 (100.0%)	53 (100.0%)	25 (100.0%)	70 (100.0%)	78 (100.0%)
Assay 1 and 2 cumulative[e]						
Subjects positive for anti-daratumumab antibodies[b,c]	1 (12.5%)	1 (2.2%)	2 (3.8%)	1 (4.0%)	2 (2.9%)	3 (3.8%)
Subjects positive for neutralizing antibodies[d]	0	1	1	1	2	2
Subjects negative for anti-daratumumab antibodies[b]	7 (87.5%)	44 (97.8%)	51 (96.2%)	24 (96.0%)	68 (97.1%)	75 (96.2%)

Keys: MD=Mixed and Deliver; CF=Co-Formulated; DT=drug tolerance.
[a] Subjects with appropriate samples had 1 or more samples obtained after their first daratumumab administration.
[b] Percentages are calculated with the number of subjects with appropriate samples as the denominators.
[c] Includes all subjects who had at least 1 positive sample at any time after start of treatment and baseline positive subjects who had post-treatment sample titers increase at least 2-fold compared to baseline.
[d] Only samples positive for anti-daratumumab antibodies from anti-daratumumab positive subjects were assayed for neutralizing antibodies.
[e] Subjects positive for anti-daratumumab antibodies in either Assay 1 or Assay 2 are counted as positive.
Data Cutoff: 14DEC2018

[TPKIR01.RTF] [JNJ-54767414\MMY1004\DBR_CSR_IS_REANALYSIS\RE_CSR_IS_REANALYSIS\PROD\TPKIR01.SAS]
18MAR2020, 12:38

注）Assay 1：ブリッジング ECLIA 法による測定，Assay 2：PandA 法による測定

表 2.7.2-付録-11 抗ダラツムマブ抗体の発現状況（MMY3012 試験，ダラツムマブの免疫原性評価対象集団，再測定結果）

	Dara IV	Dara SC
Analysis set: daratumumab immunogenicity-evaluable for subjects with appropriate samples[a]	219	217
Assay 1		
Subjects positive for anti-daratumumab antibodies[b,c]	1 (0.5%)	0
Peak Titer		
1:20	1	-
Subjects positive for neutralizing antibodies[d]	0	0
Subjects negative for anti-daratumumab antibodies[b]	218 (99.5%)	217 (100.0%)
Assay 2		
Subjects positive for anti-daratumumab antibodies[b,c]	3 (1.4%)	0
Peak Titer		
1:6	2	-
1:192	1	-
Subjects positive for neutralizing antibodies[d]	3	0
Subjects negative for anti-daratumumab antibodies[b]	216 (98.6%)	217 (100.0%)
Assay 1 and 2 cumulative[e]		
Subjects positive for anti-daratumumab antibodies[b,c]	4 (1.8%)	0
Subjects positive for neutralizing antibodies[d]	3	0
Subjects negative for anti-daratumumab antibodies[b]	215 (98.2%)	217 (100.0%)

Note: Dara IV=daratumumab intravenous; Dara SC=daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20); DT=drug tolerance.
[a] Subjects who received at least one dose of Dara SC or Dara IV and had appropriate serum samples for detection of antibodies to daratumumab (at least 1 sample after the start of the first dose of daratumumab) .
[b] Percentages are calculated with the number of subjects with appropriate samples as the denominators.
[c] Includes all subjects who had at least 1 positive sample at any time after start of treatment, including those who did not have a baseline sample. Baseline positive subjects were included only if post-treatment sample titers increased by at least 2-fold compared to baseline.
[d] Only samples positive for anti-daratumumab antibodies from anti-daratumumab positive subjects were assayed for neutralizing antibodies.
[e] Subjects positive for anti-daratumumab antibodies in either Assay 1 or Assay 2 are counted as positive.
Data Cutoff: 08Jan2019

[TPKIR01.RTF] [JNJ-54767414\MMY3012\DBR_CSR_IS_REANALYSIS\RE_CSR_IS_REANALYSIS\PROD\TPKIR01.SAS] 20MAR2020, 05:45

注）Assay 1：ブリッジング ECLIA 法による測定，Assay 2：PandA 法による測定

表 2.7.2-付録-12 抗ダラツムマブ抗体の発現状況（MMY2040 試験，ダラツムマブの免疫原性評価対象集団，再測定結果）

	D-VRd	D-VMP	D-Rd
Analysis set: daratumumab immunogenicity-evaluable for subjects with appropriate samples[a]	66	64	61
Assay 1			
Subjects positive for anti-daratumumab antibodies[b,c]	0	0	0
Subjects negative for anti-daratumumab antibodies[b]	66 (100.0%)	64 (100.0%)	61 (100.0%)
Assay 2			
Subjects positive for anti-daratumumab antibodies[b,c]	0	0	0
Subjects negative for anti-daratumumab antibodies[b]	66 (100.0%)	64 (100.0%)	61 (100.0%)
Assay 1 and 2 cumulative[d]			
Subjects positive for anti-daratumumab antibodies[b,c]	0	0	0
Subjects negative for anti-daratumumab antibodies[b]	66 (100.0%)	64 (100.0%)	61 (100.0%)

Key: Dara-SC = daratumumab and recombinant human hyaluronidase for subcutaneous injection: co-formulated. D-VRd = Dara-SC, bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone. D-VMP = Dara-SC, bortezomib, melphalan, and prednisone. D-Rd = Dara-SC, lenalidomide, and dexamethasone. DT = drug tolerance.
[a] Subjects who received at least one dose of Dara-SC and had appropriate serum samples for detection of antibodies to daratumumab (at least 1 sample after the start of the first dose of daratumumab).
[b] Percentages are calculated with the number of subjects with appropriate sample as the denominators.
[c] Includes all subjects who had at least 1 positive sample at any time after start of treatment, including those who do not have a baseline sample. Baseline positive subjects are included only if post-treatment sample titers increased by at least 2-fold compared to baseline.
[d] Subjects positive for anti-daratumumab antibodies in either Assay 1 or Assay 2 are counted as positive.
Data Cutoff: 04MAR2019.

[TPKIR01.RTF] [JNJ-54767414\MMY2040\DBR_CSR_IS_REANALYSIS\RE_CSR_IS_REANALYSIS\PROD\TPKIR01.SAS] 13MAR2020, 14:02

注）Assay 1：ブリッジング ECLIA 法による測定，Assay 2：PandA 法による測定

参考文献

1） CHMP assessment report Herceptin 27 June 2013 EMA/CHMP/751770/2012 available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/herceptin-h-c-278-x-0060-epar-assessment-report-extension_en.pdf, accessed on 19 November 2019.

2） Wang DD, Zhang S, Zhao H, Men AY, Parivar K. Fixed dosing versus body size-based dosing of monoclonal antibodies in adult clinical trials. J Clin Pharmacol. 2009;49(9):1012-1024.

3） Rosengren S, Dychter SS, Printz MA, et al. Clinical immunogenicity of rHuPH20, a hyaluronidase enabling subcutaneous drug administration. AAPS J. 2015;17(5):1144-1156.

4） Rosengren S, Souratha J, Conway D, Muchmore DB, Sugarman BJ. Recombinant Human PH20: baseline analysis of the reactive antibody prevalence in the general population using healthy subjects. BioDrugs. 2018;32(1):83-89.

目次

2.7.3 臨床的有効性 3
2.7.3.1 背景及び概観 3
2.7.3.1.1 試験デザイン 7
2.7.3.1.2 統計解析 11
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 14
2.7.3.2.1 単剤療法 14
2.7.3.2.2 併用療法 41
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 45
2.7.3.3.1 併用療法 45
2.7.3.3.2 部分集団における結果の比較 49
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 52
2.7.3.5 効果の持続，耐薬性 53
2.7.3.6 付録 54

略号一覧表

略号又は略称	名称及び内容
ASCT	autologous stem cell transplantation（自家造血幹細胞移植）
CI	confidence interval（信頼区間）
CR	complete response
CSR	clinical study report（治験総括報告書）
C_{trough}	observed concentration immediately prior to the next drug administration（血清中トラフ濃度）
Dara-IV	intravenous administration of daratumumab（ダラツムマブ点滴静注，ダラツムマブの持続静脈内投与）
Dara-SC	subcutaneous administration of daratumumab（ダラツムマブ皮下注，ダラツムマブの皮下投与）
DKd	daratumumab-carfilzomib-dexamethasone（ダラツムマブ-カルフィルゾミブ-デキサメタゾン）
DRd	daratumumab-lenalidomide-dexamethasone（ダラツムマブ-レナリドミド-デキサメタゾン）
DVMP	daratumumab-bortezomib-melphalan-prednisone（ダラツムマブ-ボルテゾミブ-メルファラン-prednisone/プレドニゾロン）
DVRd	daratumumab-bortezomib-lenalidomide-dexamethasone（ダラツムマブ-ボルテゾミブ-レナリドミド-デキサメタゾン）
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
HR	hazard ratio（ハザード比）
Ig	immunoglobulin（免疫グロブリン）
IMiD	immunomodulatory drug（免疫調節薬）
IMWG	International Myeloma Working Group（国際骨髄腫作業部会）
IRR	Infusion-related reaction
ISS	International Staging System（国際病期分類）
ITT	intent-to-treat
MM	multiple myeloma（多発性骨髄腫）
MR	minimal response
ORR	overall response rate（全奏効率）
OS	overall survival（全生存期間）
PFS	progression-free survival（無増悪生存期間）
PI	proteasome inhibitor（プロテアソーム阻害剤）
PK	pharmacokinetics（薬物動態）
PR	partial response
PS	performance status
rHuPH20	Vorhyaluronidase Alfa (Genetical Recombination)［ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）］
sCR	stringent complete response
VGPR	very good partial response
改変 CTSQ	modified-Cancer Therapy Satisfaction Questionnaire（がん治療満足度質問票改変版）

2.7.3 臨床的有効性

2.7.3.1 背景及び概観

多発性骨髄腫（MM）患者にダラツムマブの皮下投与（Dara-SC）を単独又はMM標準治療レジメン併用下で実施したときの有効性を2.7.3項で示す。Dara-SCでは，ダラツムマブ1800 mg及びボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）（以下rHuPH20）30,000 Uを含むDara-SC製剤を使用した。

有効性評価に用いた臨床試験の概要を表2.7.3-1に示す。

単剤療法の有効性は主に国際共同第III相試験（54767414MMY3012試験，以下MMY3012試験）で評価し，海外第Ib相試験（54767414MMY1004試験，以下MMY1004試験），及び国内第I相試験（54767414MMY1008試験，以下MMY1008試験）の結果も提示した。

併用療法の有効性は，国際共同第II相試験（54767414MMY2040試験，以下MMY2040試験）で評価した。また，Dara-SCとMM標準治療レジメンとの併用療法については，MMY2040試験の結果と，過去の国内承認申請で用いた，ダラツムマブの持続静脈内投与（Dara-IV）とMM標準治療レジメンとの併用療法を検討した2試験［54767414MMY3007試験（以下MMY3007試験），及び54767414MMY3003試験（以下MMY3003試験）］（Dara-IV製剤を使用）の結果を比較した。

表 2.7.3-1 有効性評価に用いた臨床試験概要

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／評価項目	有効性評価対象被験者数（日本人）	用法・用量及び治験薬投与期間
単剤療法試験			
MMY3012 試験 （評価資料） 国際共同 2017 年 10 月 31 日～クリニカルカットオフ日：2019 年 1 月 8 日（主要解析），2019 年 7 月 8 日（追加解析） 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 PI 及び IMiD を含む前治療を 3 ライン以上受けたことがある，又は PI 及び IMiD に治療抵抗性を示す再発又は難治性の MM 患者 主要評価項目： ORR（PR 以上），最高 C_{trough} 副次評価項目： IRR の発現割合，PFS，VGPR 以上の奏効が認められた被験者の割合，OS	割付け例 Dara-SC 群：263 例（18 例） Dara-IV 群：259 例（24 例）	Dara-SC 群： 28 日間を 1 サイクルとし，Dara-SC 製剤（ダラツムマブ 1800 mg 及び rHuPH20 30,000 U）をサイクル 1～2 は 1 週間隔，サイクル 3～6 は 2 週間隔，サイクル 7 以降は 4 週間隔で皮下投与。 Dara-IV 群： 28 日間を 1 サイクルとし，Dara-IV 製剤 16 mg/kg をサイクル 1～2 は 1 週間隔，サイクル 3～6 は 2 週間隔，サイクル 7 以降は 4 週間隔で持続静脈内投与。 いずれの群でも疾患進行，許容できない毒性の発現，又はその他の治験薬投与中止基準に合致するまで継続。
MMY1004 試験 [a] （評価資料） 海外 2015 年 10 月 23 日～クリニカルカットオフ日：2017 年 12 月 13 日（主要解析），2018 年 12 月 14 日（主要解析から 12 カ月後） 試験継続中	第 Ib 相，非盲検，非ランダム化，用量漸増，多施設共同 PI 及び IMiD を含む前治療を 2 ライン以上受けたことがある再発又は難治性の MM 患者 副次評価項目： CR が認められた被験者の割合，ORR（PR 以上），奏効持続期間，奏効到達期間	治験薬投与例 Part 1：53 例 1200 mg 8 例 1800 mg 45 例 Part 2：25 例 1800 mg 25 例	Part 1： 28 日間を 1 サイクルとし，ダラツムマブ（1200 mg 又は 1800 mg）と rHuPH20 を用時混合してサイクル 1～2 は 1 週間隔，サイクル 3～6 は 2 週間隔，サイクル 7 以降は 4 週間隔で皮下投与。Part 2 で Dara-SC 製剤（ダラツムマブ 1800 mg 及び rHuPH20 30,000 U）の PK 及び安全性確認後も治験薬投与を継続している被験者は，Dara-SC 製剤に切替え可とした。 Part 2： 28 日間を 1 サイクルとし，Dara-SC 製剤をサイクル 1～2 は 1 週間隔，サイクル 3～6 は 2 週間隔，サイクル 7 以降は 4 週間隔で皮下投与。 いずれの Part でも疾患進行，許容できない毒性の発現，又はその他の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概要（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／評価項目	有効性評価対象被験者数（日本人）	用法・用量及び治験薬投与期間
MMY1008 試験 （評価資料） 国内 2017 年 8 月 25 日～クリニカルカットオフ日：2018 年 10 月 31 日 試験継続中	第 I 相，単群，非ランダム化，非盲検，多施設共同 PI 及び IMiD を含む前治療を 2 ライン以上受けたことがある再発又は難治性の日本人 MM 患者 副次評価項目： ORR（PR 以上），奏効持続期間，奏効到達期間	治験薬投与例 6 例（いずれも日本人）	28 日間を 1 サイクルとし，Dara-SC 製剤（ダラツムマブ 1800 mg 及び rHuPH20 30,000 U）をサイクル 1～2 は 1 週間隔，サイクル 3～6 は 2 週間隔，サイクル 7 以降は 4 週間隔で皮下投与。 疾患進行，許容できない毒性の発現，又はその他の治験薬投与中止基準に合致するまで継続。
併用療法試験			
MMY2040 試験 [b] （評価資料） 国際共同 2018 年 5 月 2 日～クリニカルカットオフ日：2019 年 3 月 4 日 試験継続中	第 II 相，非ランダム化，非盲検，多施設共同 **DVMP コホート** ASCT を伴う大量化学療法が非適応で未治療の MM 患者 **DRd コホート** 再発又は難治性の MM 患者 **DVRd コホート** ASCT を伴う大量化学療法が適応で未治療の MM 患者 主要評価項目： **DVMP コホート** ORR（PR 以上） **DRd コホート** ORR（PR 以上） **DVRd コホート** VGPR 以上の奏効が認められた被験者の割合	治験薬投与例 **DVMP コホート** 67 例（4 例） **DRd コホート** 65 例（0 例） **DVRd コホート** 67 例（0 例）	**DVMP コホート** サイクル 1 Day 1 から DVMP 療法を開始し，ボルテゾミブ，メルファラン及び prednisone/プレドニゾロンは最大 9 サイクル継続。サイクル 10 以降は Dara-SC 製剤（ダラツムマブ 1800 mg 及び rHuPH20 30,000 U）のみ継続した。サイクル 1～9 は 1 サイクルを 42 日間，サイクル 10 以降は 1 サイクルを 28 日間とした。Dara-SC 製剤は，サイクル 1 では 1 週間隔，サイクル 2～9 では 3 週間隔，サイクル 10 以降は Day 1 に皮下投与。ボルテゾミブは，サイクル 1 では Day 1，4，8，11，22，25，29 及び 32，サイクル 2～9 では Day 1，8，22，及び 29 に 1.3 mg/m^2 を皮下投与。メルファラン及び prednisone/プレドニゾロンは，各サイクル（サイクル 1～9）の Day 1～4 にそれぞれ 9 mg/m^2 及び 60 mg/m^2 を経口投与。

表 2.7.3-1 有効性評価に用いた臨床試験概要（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／評価項目	有効性評価対象被験者数（日本人）	用法・用量及び治験薬投与期間
			DRd コホート サイクル 1 Day 1 から DRd 療法を開始。1 サイクルを 28 日間とし，Dara-SC 製剤（ダラツムマブ 1800 mg 及び rHuPH20 30,000 U）は，サイクル 1 及び 2 では 1 週間隔，サイクル 3～6 では 2 週間隔，サイクル 7 以降は 4 週間隔で皮下投与。レナリドミドは，各サイクルの Day 1～21 に 25 mg を経口投与。デキサメタゾンは，各サイクルの Day 1，8，15 及び 22 に 40 mg を静脈内又は経口投与。なお，ダラツムマブ投与期間中にデキサメタゾンを投与する場合は，ダラツムマブ投与日に半量（20 mg）のデキサメタゾンを投与し，その翌日に残りの半量（20 mg）を投与。 **DVRd コホート** サイクル 1 Day 1 から DVRd 療法を開始し，最大 4 サイクル継続。1 サイクルを 21 日間とし，Dara-SC 製剤（ダラツムマブ 1800 mg 及び rHuPH20 30,000 U）を，サイクル 1～3 では 1 週間隔，サイクル 4 では Day 1 に皮下投与。ボルテゾミブは，各サイクルの Day 1，4，8 及び 11 に 1.3 mg/m^2 を皮下投与。レナリドミドは，各サイクルの Day 1～14 に 25 mg を経口投与。デキサメタゾンは，各サイクルの Day 1，2，8，9，15 及び 16 に 20 mg を静脈内又は経口投与。

ASCT：自家造血幹細胞移植，CR：complete response，C_{trough}：血清中トラフ濃度，Dara-IV：ダラツムマブ点滴静注，Dara-SC：ダラツムマブ皮下注，DKd：ダラツムマブ-カルフィルゾミブ-デキサメタゾン，DRd：ダラツムマブ-レナリドミド-デキサメタゾン，DVMP：ダラツムマブ-ボルテゾミブ-メルファラン-prednisone/プレドニゾロン，DVRd：ダラツムマブ-ボルテゾミブ-レナリドミド-デキサメタゾン，IMiD：免疫調節薬，IRR：infusion-related reaction，MM：多発性骨髄腫，ORR：全奏効率，OS：全生存期間，PFS：無増悪生存期間，PI：プロテアソーム阻害剤，PK：薬物動態，PR：partial response，rHuPH20：ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え），VGPR：very good partial response

a MMY1004 試験では Part 1、Part 2 及び Part 3 を設定したが，本申請では Part 3 の結果は得られておらず省略した。

b MMY2040 試験では DVMP コホート，DRd コホート，DVRd コホート及び DKd コホートを設定したが，本申請では DKd コホートの結果は得られておらず省略した。

2.7.3.1.1 試験デザイン

2.7.3.1.1.1 単剤療法

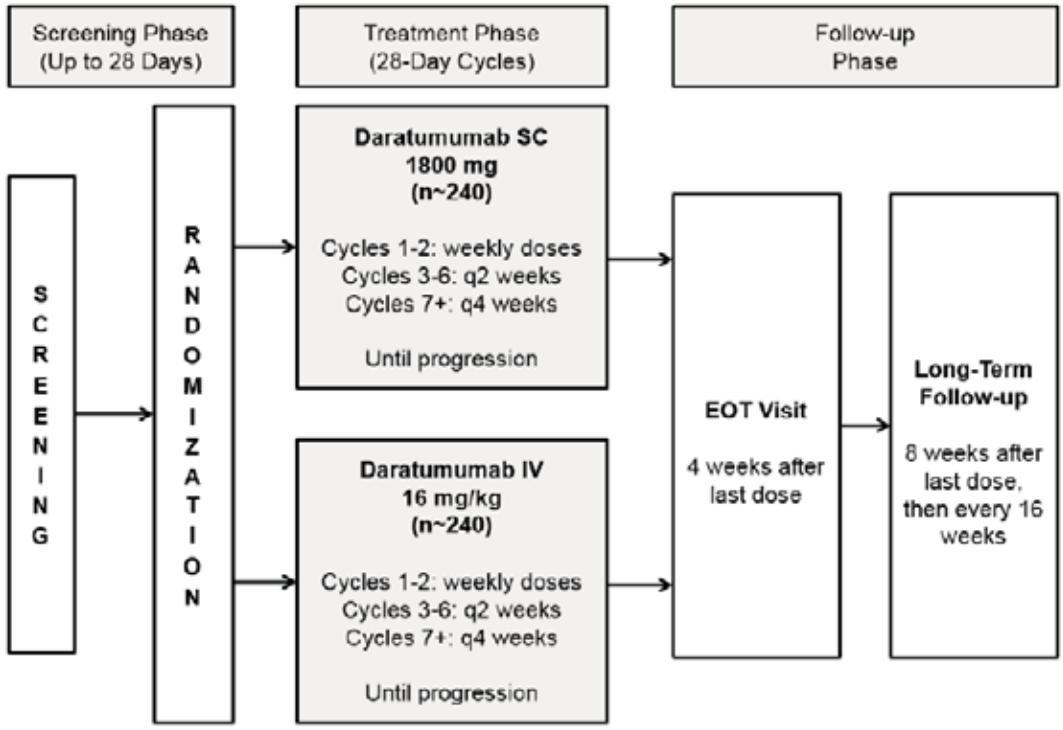
(1) MMY3012 試験（国際共同第 III 相試験）

MMY3012 試験はランダム化，非盲検，実薬対照，多施設共同，並行群間比較，国際共同第 III 相試験である。全奏効率（ORR）及びダラツムマブの血清中トラフ濃度（C_{trough}）の最高値（サイクル 3 Day 1 投与前）を主要評価項目とし，Dara-IV 単剤療法に対する Dara-SC 単剤療法の非劣性を検討した。対象は，プロテアソーム阻害剤（PI）及び免疫調節薬（IMiD）を含む 3 ライン以上の前治療歴を有する，又は PI 及び IMiD の両剤に治療抵抗性を示す再発又は難治性の MM 患者とし，約 480 例を組み入れる計画とした。

MMY3012 試験のデザインの概要を図 2.7.3-1 に示す。本治験は，スクリーニング期，治療期及び後観察期で構成され，スクリーニング期に被験者を Dara-SC 群又は Dara-IV 群に 1：1 の比でランダムに割り付けた。層別因子は，ベースライン時の体重（≤65 kg，66～85 kg，>85 kg），前治療数（4 ライン以下，4 ライン超）及び MM の種類［免疫グロブリン（Ig）G 型，非 IgG 型）］とした。

Dara-SC 群では固定用量の Dara-SC 製剤（ダラツムマブ 1800 mg 及び rHuPH20 30,000 U）を腹部に皮下投与し，Dara-IV 群では被験者の体重に基づいて算出された用量（16 mg/kg）の Dara-IV 製剤を持続静脈内投与した。治験薬の投与は，いずれの群でも 1 サイクルを 28 日間とし，サイクル 1～2 では 1 週間隔，サイクル 3～6 では 2 週間隔，サイクル 7 以降では 4 週間隔で実施し，疾患進行若しくは許容できない毒性が認められる，又はその他の治験薬投与中止基準に合致するまで継続した。治験薬の投与量の増減は行わないこととしたが，ダラツムマブに関連する毒性管理のため投与延期及び休薬は可能とした。Infusion-related reaction（IRR）予防のため，各治験薬投与前にアセトアミノフェン，抗ヒスタミン薬，メチルプレドニゾロン又は同等量の代替ステロイド，及びロイコトリエン拮抗薬（任意でサイクル 1 Day 1 のみ）を投与した。また，遅発性の IRR 予防のため，各治験薬投与の翌日から 2 日間はメチルプレドニゾロン又は同等量の代替ステロイドを投与した。

治験薬の投与を中止した被験者は，投与終了時来院後に後観察期に移行することとした。後観察期は，死亡，追跡不能，治験参加に関する同意の撤回，又は治験終了のいずれか早い時点までとした。



Note: Dara IV=daratumumab intravenous; Dara SC=daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
Key: EOT= End-of-Treatment; q2=every 2; q4=every 4

図 2.7.3-1 MMY3012 試験のデザインの概要

抗腫瘍効果及び疾患進行は，国際骨髄腫作業部会（IMWG）の治療効果判定規準（【CTD 5.3.5.1.1-1】MMY3012/PACSR/App 1）に基づき判断した。抗腫瘍効果及び疾患進行の解析には，バリデートされたコンピュータ・アルゴリズム判定を用いた。疾患評価は中央検査機関による測定結果に基づき実施し，治験薬の投与継続については IMWG の治療効果判定規準に従い治験担当医師が判断した。

MMY3012 試験の主要評価項目は，ORR［partial response（PR）以上の奏効が認められた被験者の割合］及びダラツムマブの最高 C_{trough}（サイクル 3 Day 1 投与前）とした。なお，治験薬投与を終了し，次の抗 MM 治療を開始した後に初めて PR 以上の奏効が認められた被験者は，奏効例として扱わないこととした。主な副次評価項目は，IRR の発現割合，無増悪生存期間（PFS），very good partial response（VGPR）以上の奏効が認められた被験者の割合，及び全生存期間（OS）とした。また，がん治療満足度質問票改変版（改変 CTSQ）を用いて被験者の治療満足度を患者報告アウトカムで評価した。

主要解析及び追加解析の 2 回のクリニカルカットオフ時点の結果をそれぞれ 2.7.3.2.1.1 項及び 2.7.3.2.1.2 項に示した。主要解析では 480 例のランダム化が完了した約 6 カ月後（2019 年 1 月 8 日），追加解析では日本人最終被験者のランダム化から約 6 カ月後（2019 年 7 月 8 日）にクリニカルカットオフを実施した。

(2) MMY1004 試験（海外第 Ib 相試験）

MMY1004 試験は非盲検，用量漸増，非ランダム化，多施設共同，海外第 Ib 相試験であり，ダラツムマブ及び rHuPH20 を皮下投与したときの安全性，薬物動態（PK）及び有効性を評価し

た。対象は，18 歳以上で，PI 及び IMiD を含む 2 ライン以上の前治療歴を有する再発又は難治性の MM 患者とした。

MMY1004 試験は Part 1 及び Part 2 で構成され，Part 1 では，ダラツムマブ（1200 mg 又は 1800 mg）と rHuPH20（30,000 U 又は 45,000 U）を用時混合して皮下投与し，Dara-SC の至適用量を検討した。Part 2 では，Part 1 の結果から選択した用量を含有する Dara-SC 製剤（ダラツムマブ 1800 mg 及び rHuPH20 30,000 U）を皮下投与したときの PK，安全性及び有効性を評価した。2.7.3 項では，Part 2 のデータのみを示す。

治験薬の投与は，サイクル 1 Day 1 の投与開始から疾患進行若しくは許容できない毒性が認められる，又はその他の治験薬投与中止基準に合致するまでとし，投与スケジュールは MMY3012 試験と同一であった。後観察期は，治験薬の最終投与から 8 週後までとした。

IMWG の治療効果判定規準に基づく抗腫瘍効果及び疾患進行の解析には，バリデートされたコンピュータ・アルゴリズム判定を用いた。有効性の評価項目は，complete response（CR）が認められた被験者の割合，ORR，奏効持続期間及び奏効到達期間（いずれも副次評価項目）とした。

MMY1004 試験ではクリニカルカットオフを 2 回実施した。1 回目は最初の被験者の同意取得（2015 年 10 月 23 日）から約 2 年 2 カ月後（2017 年 12 月 13 日），2 回目は 1 回目のクリニカルカットオフから約 1 年後（2018 年 12 月 14 日）であった。2 回目のクリニカルカットオフのデータを 2.7.3.2.1.3 項に提示した。

(3) MMY1008 試験（国内第 I 相試験）

MMY1008 試験は非盲検，非ランダム化，多施設共同，国内第 I 相試験であり，Dara-SC の忍容性，安全性，PK 及び有効性を評価した。対象は，20 歳以上で，PI 及び IMiD を含む 2 ライン以上の前治療歴を有し，確立された治療選択肢がない再発又は難治性の日本人 MM 患者とした。

Dara-SC 製剤（ダラツムマブ 1800 mg 及び rHuPH20 30,000 U）の投与は，サイクル 1 Day 1 の投与開始から疾患進行若しくは許容できない毒性が認められる，又はその他の治験薬投与中止基準に合致するまでとし，投与スケジュールは MMY3012 試験と同一であった。後観察期は，治験薬の最終投与から 8 週後までとした。

IMWG の治療効果判定規準に基づく抗腫瘍効果及び疾患進行の解析には，治験担当医師による評価を用いた。有効性は奏効率［stringent complete response（sCR），CR，VGPR，minimal response（MR）及び PR］について解析し，他の有効性評価項目（奏効到達期間，奏効持続期間）も要約した。

MMY1008 試験では，2018 年 10 月 31 日にクリニカルカットオフを実施し，この時点のデータを 2.7.3.2.1.4 項に提示した。

2.7.3.1.1.2 併用療法

(1) MMY2040 試験（国際共同第 II 相試験）

MMY2040 試験は非盲検，非ランダム化，多施設共同，国際共同第 II 相試験であり，以下の MM 患者を対象に MM 標準治療併用下の Dara-SC の有効性及び安全性を評価した。

- ダラツムマブ-ボルテゾミブ-メルファラン-prednisone/プレドニゾロン（DVMP）コホート：自家造血幹細胞移植（ASCT）を伴う大量化学療法が非適応で未治療の MM 患者
- ダラツムマブ-レナリドミド-デキサメタゾン（DRd）コホート：再発又は難治性の MM 患者
- ダラツムマブ-ボルテゾミブ-レナリドミド-デキサメタゾン（DVRd）コホート：ASCT を伴う大量化学療法が適応で未治療の MM 患者

MMY2040 試験のデザインの概要を図 2.7.3-2 に示す。各コホートの被験者数は約 60 例とした。各コホートの Dara-SC 製剤（ダラツムマブ 1800 mg 及び rHuPH20 30,000 U）を含む治験薬投与スケジュールを以下に示す。

DVMP コホート

サイクル 1 Day 1 から DVMP 療法を開始し，ボルテゾミブ，メルファラン及び prednisone/プレドニゾロンは最大で 9 サイクル継続した。サイクル 10 以降はダラツムマブのみ継続した。いずれの治験薬も，疾患進行若しくは許容できない毒性が認められる，又はその他の治験薬投与中止基準に合致する場合は中止した。サイクル 1～9 は 1 サイクルを 42 日間，サイクル 10 以降は 1 サイクルを 28 日間とした。ダラツムマブは，サイクル 1 では Day 1，8，15，22，29 及び 36，サイクル 2～9 では Day 1 及び 22，サイクル 10 以降は Day 1 に 1800 mg を rHuPH20（30,000 U）とともに皮下投与した。ボルテゾミブは，サイクル 1 では Day 1，4，8，11，22，25，29 及び 32，サイクル 2～9 では Day 1，8，22 及び 29 に 1.3 mg/m^2 を皮下投与した。メルファラン及び prednisone/プレドニゾロンは，各サイクル（サイクル 1～9）の Day 1～4 にそれぞれ 9 mg/m^2 及び 60 mg/m^2 を経口投与した。

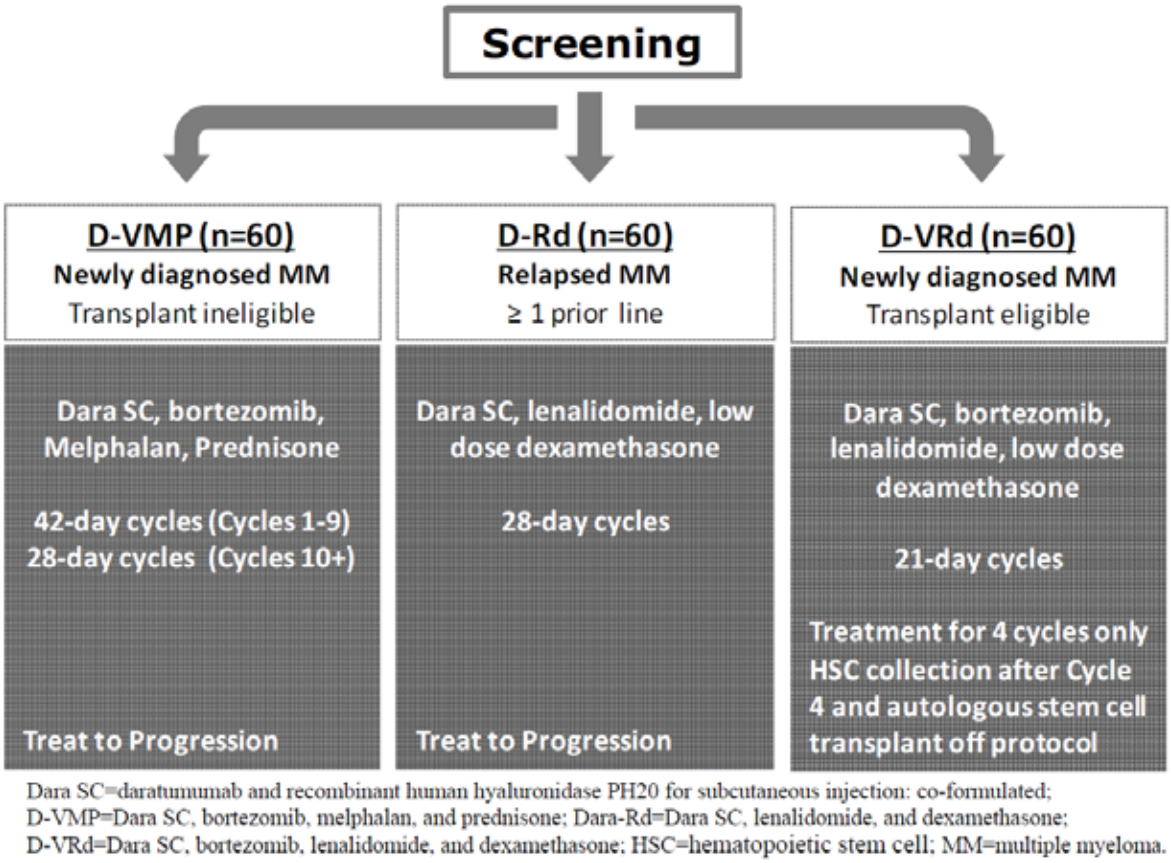
DRd コホート

サイクル 1 Day 1 から，疾患進行若しくは許容できない毒性が認められる，又はその他の治験薬投与中止基準に合致するまで治験薬を投与した。1 サイクルを 28 日間とした。ダラツムマブは，サイクル 1 及び 2 では Day 1，8，15 及び 22，サイクル 3～6 では Day 1 及び 15，サイクル 7 以降は Day 1 に 1800 mg を rHuPH20（30,000 U）とともに皮下投与した。レナリドミドは，各サイクルの Day 1～21 に 25 mg を経口投与した。デキサメタゾンは，各サイクルの Day 1，8，15 及び 22 に 40 mg を静脈内又は経口投与した。なお，ダラツムマブ投与期間中にデキサメタゾンを投与する場合は，ダラツムマブ投与日に半量（20 mg）のデキサメタゾンを投与し，その翌日に残りの半量（20 mg）を投与した。

DVRd コホート

サイクル 1 Day 1 からサイクル 4 完了まで 1 サイクル 21 日間として治験薬を投与した。ただし，疾患進行若しくは許容できない毒性が認められる，又はその他の治験薬投与中止基準に合致した場合は，サイクル 4 完了前に治験薬投与を中止した。ダラツムマブは，サイクル 1～3 では Day 1，8 及び 15，サイクル 4 では Day 1 に 1800 mg を rHuPH20（30,000 U）とともに皮下投与した。ボルテゾミブは，各サイクルの Day 1，4，8 及び 11 に 1.3 mg/m^2 を皮下投与した。レナリド

ミドは，各サイクルの Day 1～14 に 25 mg を経口投与した。デキサメタゾンは，各サイクルの Day 1，2，8，9，15 及び 16 に 20 mg を静脈内又は経口投与した。



Dara SC=daratumumab and recombinant human hyaluronidase PH20 for subcutaneous injection: co-formulated; D-VMP=Dara SC, bortezomib, melphalan, and prednisone; Dara-Rd=Dara SC, lenalidomide, and dexamethasone; D-VRd=Dara SC, bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone; HSC=hematopoietic stem cell; MM=multiple myeloma.

図 2.7.3-2 MMY2040 試験のデザインの概要

IMWG の治療効果判定規準に基づく抗腫瘍効果及び疾患進行の解析には，バリデートされたコンピュータ・アルゴリズム判定を用いた。主要評価項目は，DVMP コホート及び DRd コホートでは ORR（PR 以上の奏効が認められた被験者の割合），DVRd コホートでは VGPR 以上の奏効が認められた被験者の割合とした。

MMY2040 試験では，DVMP，DRd 及び DVRd コホートに各約 60 例の被験者を組入れ後 6 カ月以上経過した時点（2019 年 3 月 4 日）でクリニカルカットオフを実施し，このクリニカルカットオフ時点のデータを 2.7.3.2.2.1 項に提示した。

2.7.3.1.2 統計解析

2.7.3.1.2.1 単剤療法

(1) MMY3012 試験（国際共同第 III 相試験）

有効性の解析対象集団は，intent-to-treat（ITT）解析対象集団（ランダム化された被験者）とした。ORR（コンピュータ・アルゴリズム判定）については，Per Protocol 解析対象集団，奏効評価解析対象集団及び ITT 解析対象集団のうち最初にランダム化された 480 例を対象とした感度分

析を実施した。また，ORR（治験担当医師評価）については，ITT 解析対象集団，Per Protocol 解析対象集団及び奏効評価解析対象集団を対象とした感度分析を実施した。

主要評価項目

MMY3012 試験の主要評価項目は ORR 及びダラツムマブの最高 C_{trough} である。ORR の非劣性は，Dara-IV に対する Dara-SC の相対リスク（ORR の比）の 95%信頼区間（CI）下限値が 60%以上に維持された場合に示されることとした。これは，再発又は難治性の MM 患者を対象に Dara-IV の単剤療法を検討した MMY2002 試験の ORR［29.2%（95% CI：20.8，38.9）］を参考に定義した【CTD1.13 2016 年 12 月 20 日承認申請時 CTD 2.7.3】。また，Dara-IV に対する Dara-SC の非劣性は，有意水準 0.025（片側）の仮説検定で示すこととした。ORR の主解析は Farrington-Manning 検定に基づき実施し，Dara-IV に対する Dara-SC の相対リスク（ORR の比），その 95% CI 及び p 値を示した。もう 1 つの主要評価項目である最高 C_{trough}（サイクル 3 Day 1 投与前）で非劣性が示される条件は【CTD 2.7.2.2.3.1(1)】に示した。

また，ORR の部分集団解析を実施した。各部分集団は，性別，年齢，人種，地域，ベースライン時の体重，ベースライン時の腎機能，国際病期分類（ISS）に基づく病期，前治療のライン数，MM の種類，細胞遺伝学的リスク及び Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）performance status（PS）スコア別に設定した。

主な副次評価項目

両方の主要評価項目（ORR 及び最高 C_{trough}）で Dara-IV に対する Dara-SC の非劣性が示された場合は，主な副次評価項目について試験全体の有意水準を 0.05（両側）として以下に示す順に階層的手順で検定を実施した。

- IRR の発現割合：
  IRR を発現した被験者の割合及びその 95% CI を群ごとに算出した。また，Dara-IV に対する Dara-SC のオッズ比を層別 Cochran-Mantel-Haenszel 検定で算出し，その 95% CI 及び p 値とともに提示することとした。

- PFS：
  PFS の定義は，ランダム化の時点から疾患進行又は死亡（死因は問わない）のいずれか早いイベントまでとした。PFS の四分位数及びその 95% CI を Kaplan-Meier 法で群ごとに推定した。Dara-IV に対する Dara-SC のハザード比（HR）及びその両側 95% CI は，層別 Cox 回帰モデルを用いて算出することとした。

- VGPR 以上の奏効が認められた被験者の割合：
  治験薬投与開始後から MM に対する次治療開始前までに VGPR，CR 又は sCR が認められた被験者の割合，及びその 95% CI を群ごとに算出した。また，Dara-IV に対する Dara-SC のオッズ比を層別 Cochran-Mantel-Haenszel 検定で算出し，その 95% CI とともに提示することとした。

- OS：
  OS の定義は，ランダム化の時点から死亡（死因は問わない）までとし，試験終了後の死亡

も含めることとした。OS の四分位数及びその 95% CI を Kaplan-Meier 法で群ごとに推定した。Dara-IV に対する Dara-SC の HR 及びその両側 95% CI は，層別 Cox 回帰モデルを用いて算出することとした。

また，全体集団との一貫性を示すため，日本人集団を対象とした解析を実施した。

(2) MMY1004 試験（海外第 Ib 相試験）

各評価項目の解析対象集団は，奏効率の評価では全投与解析対象集団（治験薬を 1 回以上投与された被験者），奏効到達期間及び奏効持続期間の評価では奏効評価解析対象集団（治験薬を 1 回以上投与され，かつベースライン以降に 1 回以上疾患評価された被験者）の奏効例とした。

奏効の各カテゴリーに評価された被験者の割合及びその 95% CI を算出した。奏効持続期間は Kaplan-Meier 法で記述的に要約した。

(3) MMY1008 試験（国内第 I 相試験）

各評価項目の解析対象集団は，奏効率の評価では全投与解析対象集団（治験薬を 1 回以上投与された被験者），奏効到達期間及び奏効持続期間の評価では奏効評価解析対象集団（治験薬を 1 回以上投与され，かつベースライン以降に 1 回以上疾患評価された被験者）の奏効例とした。

奏効の各カテゴリーに評価された被験者数及びその割合を算出した。奏効持続期間は Kaplan-Meier 法で記述的に要約した。

2.7.3.1.2.2 併用療法

(1) MMY2040 試験（国際共同第 II 相試験）

各コホートの被験者数を約 60 例と設定した。DVMP コホートの被験者数を 60 例とすると，ORR は最大 70%であるという帰無仮説に対し，ORR は少なくとも 90%であるという対立仮説を有意水準 0.05（片側），98%以上の検出力で検定可能である。DRd コホートの被験者数を 60 例とすると，ORR は最大 75%であるという帰無仮説に対し，ORR は少なくとも 90%であるという対立仮説を有意水準 0.05（片側），90%以上の検出力で検定可能である。DVRd コホートの被験者数を 60 例とすると，VGPR 以上の奏効が認められた被験者の割合は最大 50%であるという帰無仮説に対し，VGPR 以上の奏効が認められた被験者の割合は少なくとも 70%であるという対立仮説を有意水準 0.05（片側），93%以上の検出力で検定可能である。

MMY2040 試験の有効性は，全投与解析対象集団（治験薬を 1 回以上投与された被験者）を対象に評価した。

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について，それぞれの 90% CI とともに算出した。コホート間の統計学的比較は行わないこととした。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

2.7.3.2.1 単剤療法

2.7.3.2.1.1 MMY3012 試験の主要解析結果（国際共同第 III 相試験）

本項では，480 例のランダム化が完了した約 6 カ月後（2019 年 1 月 8 日）に実施したクリニカルカットオフに基づく主要解析の結果を示す。また，国際共同試験である MMY3012 試験には日本も参加したため，本項及び 2.7.3.2.1.2 項では，日本人を含む全体集団及び日本人集団の結果をそれぞれ提示した。

(1) 試験対象集団及び曝露状況

1) 被験者の内訳

全体集団

スクリーニングした 655 例のうち 522 例を Dara-SC 群（263 例）及び Dara-IV 群（259 例）にランダム化した（ITT 解析対象集団）。ITT 解析対象集団のうち 4 例（Dara-SC 群 3 例，Dara-IV 群 1 例）は治験薬を投与されなかったため，安全性解析対象集団（治験薬を投与された被験者）は Dara-SC 群 260 例，Dara-IV 群 258 例（以下同順）であった（【CTD 5.3.5.1.1-1】MMY3012/PACSR/Tab 2/AttLSIDS04）。主要解析のクリニカルカットオフ時点［被験者全体の観察期間の中央値（範囲）：7.458（0.03～13.86）カ月］で治験薬の投与を中止していた被験者は 149 例（57.3%），147 例（57.0%）であり，最も多い投与中止理由はいずれの群でも疾患進行［112 例（43.1%），114 例（44.2%）］であった。有害事象により投与中止した被験者は 18 例（6.9%），21 例（8.1%）であった（表 2.7.3-2）。

表 2.7.3-2 被験者の内訳［MMY3012 試験主要解析，安全性解析対象集団］

	Dara IV	Dara SC	Total
Analysis set: safety	258	260	518
Subjects who are still on treatment	111 (43.0%)	111 (42.7%)	222 (42.9%)
Subjects who discontinued treatment	147 (57.0%)	149 (57.3%)	296 (57.1%)
Reason for discontinuation			
Adverse event	21 (8.1%)	18 (6.9%)	39 (7.5%)
Death	3 (1.2%)	2 (0.8%)	5 (1.0%)
Physician decision	4 (1.6%)	9 (3.5%)	13 (2.5%)
Progressive disease	114 (44.2%)	112 (43.1%)	226 (43.6%)
Withdrawal by subject	5 (1.9%)	7 (2.7%)	12 (2.3%)
Other	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)

Note: Dara IV=daratumumab intravenous; Dara SC=daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
Note: Percentages are calculated with the number of subjects in each treatment group as the denominators.
[TSIDS01.RTF] [JNJ-54767414\MMY3012\DBR_CSR\RE_CSR\PROD\TSIDS01.SAS] 05MAR2019, 16:42

日本人集団

スクリーニングした日本人 52 例のうち 42 例を Dara-SC 群（18 例）及び Dara-IV 群（24 例）にランダムに割り付けた（ITT 解析対象集団）。ITT 解析対象集団の 42 例全例に治験薬を投与した（安全性解析対象集団，表 2.7.3-付録-1）。主要解析のクリニカルカットオフ時点［日本人被験

者全体の観察期間の中央値（範囲）：3.285（0.39～8.80）カ月］で治験薬の投与を中止していた被験者は 5 例（27.8%），9 例（37.5%）であり，最も多い投与中止理由はいずれの群でも疾患進行［3 例（16.7%），8 例（33.3%）］であった。有害事象により投与中止した被験者は認められなかった（表 2.7.3-3）。

表 2.7.3-3 被験者の内訳［MMY3012 試験主要解析，安全性解析対象集団（日本人）］

	Japanese		
	Dara IV	Dara SC	Total
Analysis set: safety	24	18	42
Subjects who are still on treatment	15 (62.5%)	13 (72.2%)	28 (66.7%)
Subjects who discontinued treatment	9 (37.5%)	5 (27.8%)	14 (33.3%)
Reason for discontinuation			
Death	1 (4.2%)	0	1 (2.4%)
Physician decision	0	1 (5.6%)	1 (2.4%)
Progressive disease	8 (33.3%)	3 (16.7%)	11 (26.2%)
Withdrawal by subject	0	1 (5.6%)	1 (2.4%)

Note: Dara IV=daratumumab intravenous; Dara SC=daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
Note: Percentages are calculated with the number of subjects in each treatment group as the denominators.
[TSIDS01 JPN.RTF] [JNJ-54767414\MMY3012\DBR CSR\RE JAPAN SAR\PROD\TSIDS01 JPN.SAS] 14JUN2019, 15:07

2) 人口統計学的特性，ベースラインの疾患特性及び多発性骨髄腫（MM）に対する前治療

全体集団

ITT 解析対象集団の人口統計学的特性は，Dara-SC 群と Dara-IV 群の間でおおむね同様であった。年齢の中央値（範囲）は 67.0（33～92）歳，75 歳以上の被験者の割合は 20.3%であった。男性（54.6%）がやや多く，大部分は白人（78.2%）であった。体重の中央値（範囲）は 72.60（28.6～138.0）kg，体重カテゴリー別の被験者割合は≤65 kg が 35.8%，>65～85 kg が 39.8%，>85 kg が 24.4%であった。ベースライン時の ECOG PS スコアが 0 又は 1 の被験者の割合は Dara-SC 群 82.1%，Dara-IV 群 84.9%（以下同順）であった（表 2.7.3-付録-2）。ベースラインの疾患特性は，高リスク染色体異常［del(17p)，t(4; 14)又は t(14; 16)］を有する被験者の割合［26.3%（52/198 例），17.3%（35/202 例）］を除き，大きな群間差は認められなかった。

MM に対する前治療数の中央値（範囲）は 4.0（1～15）ラインであった（表 2.7.3-付録-3）。前治療の種類に大きな群間差は認められなかった。5%以上の群間差が認められた前治療は，ASCT（Dara-SC 群 54.8%，Dara-IV 群 46.7%，以下同順）及びサリドマイド（53.6%，60.6%）であった。前治療で PI 及び IMiD の両方を投与されていた被験者はいずれの群でも 100%，ボルテゾミブ及びレナリドミドの両方を投与されていた被験者は Dara-SC 群 85.9%，Dara-IV 群 83.8%（以下同順）であった（表 2.7.3-付録-4）。前治療で実施した最終ラインの治療に抵抗性を示した被験者は 79.5%及び 84.9%，PI 及び IMiD に治療抵抗性を示した被験者は 47.5%及び 51.4%であった（表 2.7.3-付録-5）。

日本人集団

ITT 解析対象集団の人口統計学的特性は，Dara-SC 群と Dara-IV 群の間でおおむね同様であった。年齢の中央値（範囲）は 70.5（33～84）歳，75 歳以上の被験者の割合は 28.6%であった。女性（52.4%）がやや多かった。体重の中央値（範囲）は 52.90（32.8～83.2）kg，体重カテゴリー別の被験者割合は≤65 kg が 85.7%，>65～85 kg が 14.3%，>85 kg が 0%であった。ベースラインの ECOG PS スコアが 0 又は 1 の被験者の割合は Dara-SC 群 94.4%，Dara-IV 群 95.8%（以下同順）であった（表 2.7.3-付録-6）。ベースラインの疾患特性は，高リスク染色体異常［del(17p), t(4; 14)又は t(14; 16)］を有する被験者の割合［37.5%（6/16 例），16.7%（4/24 例）］を除き，大きな群間差は認められなかった。

MM に対する前治療数の中央値（範囲）は 4.0（1～15）ラインであった（表 2.7.3-付録-7）。20%以上の群間差が認められた前治療は，カルフィルゾミブ（Dara-SC 群 50.0%，Dara-IV 群 29.2%，以下同順），アントラサイクリン（33.3%，12.5%）及びボルテゾミブ + レナリドミド + カルフィルゾミブ（50.0%，25.0%）であった。前治療で PI 及び IMiD の両方を投与されていた被験者はいずれの群でも 100%，ボルテゾミブ及びレナリドミドの両方を投与されていた被験者は Dara-SC 群 100%，Dara-IV 群 83.3%（以下同順）であった（表 2.7.3-付録-8）。前治療で実施した最終ラインの治療に抵抗性を示した被験者は 61.1%及び 75.0%，PI 及び IMiD に治療抵抗性を示した被験者は 44.4%及び 62.5%であった（表 2.7.3-付録-9）。

体重の中央値は全体集団（72.60 kg）と比較して日本人集団（52.90 kg）で低く，≤65 kg の被験者割合は全体集団（35.8%）と比較して日本人集団［85.7%，Dara-SC 群 94.4%（17/18 例），Dara-IV 群 79.2%（19/24 例）］で高かった。その他の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は，全体集団と日本人集団でおおむね同様であった。

3) 曝露状況

全体集団

治験薬投与期間の中央値（範囲）は Dara-SC 群 4.747（0.03～12.91）カ月，Dara-IV 群 5.355（0.03～12.16）カ月，サイクル数の中央値は各群 6.0 サイクル，相対用量強度の中央値は Dara-SC 群 100.00%，Dara-SC 群 99.92%であった（表 2.7.3-付録-10，【CTD 5.3.5.1.1-1】MMY3012/PACSR/AttTSIEXP01）。投与時間の中央値（範囲）は，Dara-IV 群では初回 421.00（60.0～840.0）分，2 回目 255.00（184.0～630.0）分，3 回目以降 205.00（120.0～460.0）分，Dara-SC 群ではいずれも 5.00（初回 2.0～17.0，2 回目 1.0～10.0，3 回目以降 1.0～18.0）分であった（表 2.7.3-4）。

表 2.7.3-4 ダラツムマブの皮下投与及び持続静脈内投与時間
［MMY3012 試験主要解析，安全性解析対象集団］

	First Infusion/Injection	Second Infusion/Injection	All Subsequent Infusions/Injections
Treatment group: Dara IV			
Duration of infusions (mins)			
N	257	251	3091
Mean (SD)	440.11 (91.896)	291.22 (79.213)	210.18 (23.080)
Median	421.00	255.00	205.00
Range	(60.0; 840.0)	(184.0; 630.0)	(120.0; 460.0)
Treatment group: Dara SC			
Duration of injections (mins)			
N	260	257	3051
Mean (SD)	4.75 (1.337)	4.71 (1.200)	4.61 (1.239)
Median	5.00	5.00	5.00
Range	(2.0; 17.0)	(1.0; 10.0)	(1.0; 18.0)

Note: Dara IV=daratumumab intravenous; Dara SC=daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
Note: Duration of infusion/injections includes both actual infusion time and interruption time, if any.
[TSIEXP07.RTF] [JNJ-54767414\MMY3012\DBR_CSR\RE_CSR\PROD\TSIEXP07.SAS] 05MAR2019, 16:43

日本人集団

治験薬投与期間の中央値（範囲）は Dara-SC 群 1.906（0.30～8.54）カ月，Dara-IV 群 2.366（0.26～7.33）カ月，サイクル数の中央値は各群 3.0 サイクル，相対用量強度の中央値は Dara-SC 群 100.00%，Dara-IV 群 100.22%であった（表 2.7.3-付録-11，【CTD 5.3.5.1.1-1 JP】MMY3012/PACSR/TSIEXP01_JPN）。投与時間の中央値（範囲）は，Dara-IV 群では初回 421.00（396.0～593.0）分，2 回目 260.50（245.0～448.0）分，3 回目以降 210.00（147.0～266.0）分，Dara-SC 群では初回及び 2 回目 4.00（3.0～5.0）分，3 回目以降 3.00（3.0～5.0）分であった（表 2.7.3-付録-12）。

4) 薬物動態（PK）の結果

主要評価項目の 1 つとして設定したダラツムマブの最高 C_{trough}（サイクル 3 Day 1 投与前）の平均値は Dara-IV 群（522 μg/mL）と比較して Dara-SC 群（593 μg/mL）で高く，その幾何平均比（Dara-SC 群／Dara-IV 群）（90% CI）は 107.93（95.74，121.67）%であった。90% CI の下限値が非劣性基準の 80%を超えたため，Dara-IV 群に対する Dara-SC 群の非劣性が示された【CTD 2.7.2.2.3.1(1)】。

(2) 有効性の結果

本項では，有効性の主要評価項目，主な副次評価項目及び患者報告アウトカムの結果を提示した。他の副次評価項目の結果は治験総括報告書（CSR）に示す（【CTD 5.3.5.1.1-1】MMY3012/PACSR/Sec 6.3）。

1) 主要評価項目［全奏効率（ORR）］

全体集団

コンピュータ・アルゴリズム判定に基づく最良効果を表 2.7.3-5 に示す。

ORR は Dara-SC 群 41.1%，Dara-IV 群 37.1%であり，Dara-IV 群に対する Dara-SC 群の ORR の比（95% CI）は 1.11（0.89，1.37）であった。95% CI の下限値が非劣性基準の 60%を超えたため，ORR について Dara-IV 群に対する Dara-SC 群の非劣性が示された。

表 2.7.3-5 最良効果；コンピュータ・アルゴリズム判定［MMY3012 試験主要解析，intent-to-treat（ITT）解析対象集団］

	Dara IV		Dara SC			
	n (%)	95% CI for %[a]	n (%)	95% CI for %[a]	Relative Risk[b] (95% CI)	P-value[c]
Analysis set: intent-to-treat	259		263			
Best overall response						
Stringent complete response (sCR)	2 (0.8%)	(0.1%, 2.8%)	2 (0.8%)	(0.1%, 2.7%)		
Complete response (CR)	5 (1.9%)	(0.6%, 4.4%)	3 (1.1%)	(0.2%, 3.3%)		
Very good partial response (VGPR)	37 (14.3%)	(10.3%, 19.1%)	45 (17.1%)	(12.8%, 22.2%)		
Partial response (PR)	52 (20.1%)	(15.4%, 25.5%)	58 (22.1%)	(17.2%, 27.6%)		
Minimal response (MR)	28 (10.8%)	(7.3%, 15.2%)	25 (9.5%)	(6.2%, 13.7%)		
Stable disease (SD)	94 (36.3%)	(30.4%, 42.5%)	102 (38.8%)	(32.9%, 45.0%)		
Progressive disease (PD)	27 (10.4%)	(7.0%, 14.8%)	19 (7.2%)	(4.4%, 11.1%)		
Not evaluable (NE)	14 (5.4%)	(3.0%, 8.9%)	9 (3.4%)	(1.6%, 6.4%)		
Overall response (sCR+CR+VGPR+PR)	96 (37.1%)	(31.2%, 43.3%)	108 (41.1%)	(35.1%, 47.3%)	1.11 (0.89, 1.37)	<0.0001
CR or better (sCR+CR)	7 (2.7%)	(1.1%, 5.5%)	5 (1.9%)	(0.6%, 4.4%)		
VGPR or better (sCR+CR+VGPR)	44 (17.0%)	(12.6%, 22.1%)	50 (19.0%)	(14.5%, 24.3%)		

Note: Dara IV=daratumumab intravenous; Dara SC=daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
Key: CI=confidence interval.
[a] Clopper-Pearson exact confidence intervals are provided.
[b] Farrington-Manning estimates of the relative risk of Dara SC over Dara IV and associated CI are provided.
[c] P-value is from Farrington-Manning test for the non-inferiority hypothesis that Dara SC retains at least 60% of ORR in Dara IV.
Note: Percentages are calculated with the number of subjects in each group as denominators.

[TEFORR01.RTF] [JNJ-54767414\MMY3012\DBR_CSR\RE_CSR\PROD\TEFORR01.SAS] 05MAR2019, 16:31

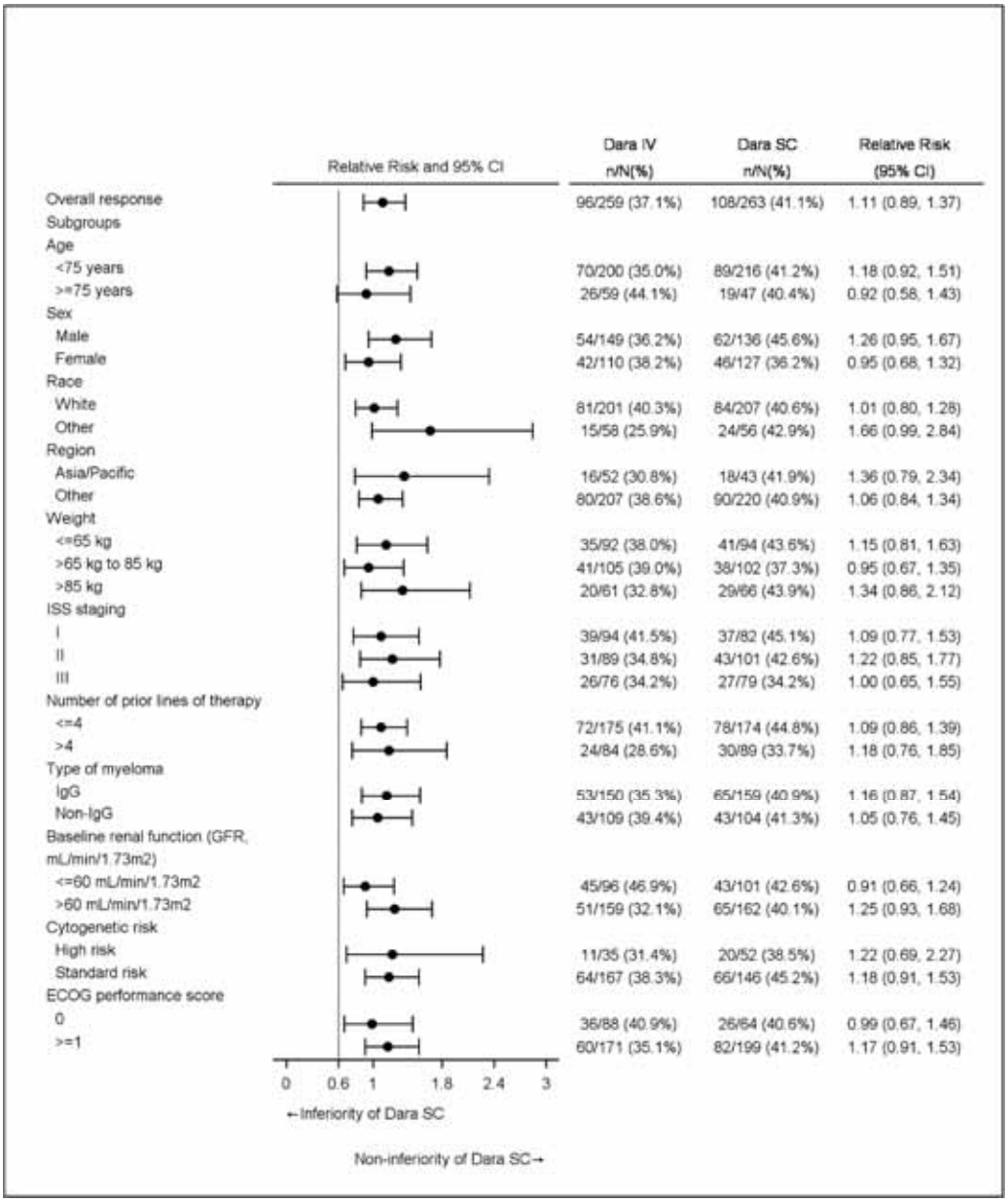
感度分析

ORR の結果は，異なる解析対象集団［Per Protocol 解析対象集団，奏効評価解析対象集団，ITT 解析対象集団のうち最初にランダム化された 480 例（表 2.7.3-付録-13）］及び治験担当医師評価に基づく感度分析でも一貫していた（【CTD 5.3.5.1.1-1】MMY3012/PACSR/AttTEFORR02/AttTEFORR03/AttTEFORR04/AttTEFORR05/AttTEFORR06）。

部分集団解析

コンピュータ・アルゴリズム判定に基づく ORR の部分集団別 Forest plot を図 2.7.3-3 に示す。

ORR は，いずれの部分集団でも Dara-SC 群と Dara-IV 群の間で同程度であり，これは体重別の解析結果（>85 kg の部分集団を含む）でも一貫していた（体重別部分集団の詳細は 2.7.3.3.2.1(1) 参照）。



Note: Dara IV=daratumumab intravenous; Dara SC=daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
Key: CI=confidence interval; GFR=Glomerular filtration rate.
For type of myeloma: Type of myeloma by immunofixation is used.
For cytogenetic risk, the subjects with cytogenetic risk of "Not determined" are not included.
Farrington-Manning estimates of the relative risk of Dara SC over Dara IV and associated CI are provided.
[GEFORR01.RTF] [JNJ-54767414\MMY3012\DBR_CSR\RE_CSR\PROD\GEFORR01.SAS] 05MAR2019, 16:30

図 2.7.3-3 全奏効率（ORR）の部分集団別 Forest plot；コンピュータ・アルゴリズム判定
［MMY3012 試験主要解析，intent-to-treat（ITT）解析対象集団］

日本人集団

コンピュータ・アルゴリズム判定に基づく最良効果を表 2.7.3-6 に示す。

ORR は Dara-SC 群 38.9%，Dara-IV 群 29.2%であり，Dara-IV 群に対する Dara-SC 群の ORR の比（95% CI）は 1.33（0.57，3.10）であった。

表 2.7.3-6 最良効果；コンピュータ・アルゴリズム判定［MMY3012 試験主要解析，intent-to-treat（ITT）解析対象集団（日本人）］

	Japanese					
	Dara IV		Dara SC			
	n (%)	95% CI for %[a]	n (%)	95% CI for %[a]	Relative Risk[b] (95% CI)	P-value[c]
Analysis set: intent-to-treat	24		18			
Best overall response						
Stringent complete response (sCR)	0	(NE, NE)	0	(NE, NE)		
Complete response (CR)	1 (4.2%)	(0.1%, 21.1%)	0	(NE, NE)		
Very good partial response (VGPR)	3 (12.5%)	(2.7%, 32.4%)	2 (11.1%)	(1.4%, 34.7%)		
Partial response (PR)	3 (12.5%)	(2.7%, 32.4%)	5 (27.8%)	(9.7%, 53.5%)		
Minimal response (MR)	5 (20.8%)	(7.1%, 42.2%)	0	(NE, NE)		
Stable disease (SD)	5 (20.8%)	(7.1%, 42.2%)	7 (38.9%)	(17.3%, 64.3%)		
Progressive disease (PD)	4 (16.7%)	(4.7%, 37.4%)	2 (11.1%)	(1.4%, 34.7%)		
Not evaluable (NE)	3 (12.5%)	(2.7%, 32.4%)	2 (11.1%)	(1.4%, 34.7%)		
Overall response (sCR+CR+VGPR+PR)	7 (29.2%)	(12.6%, 51.1%)	7 (38.9%)	(17.3%, 64.3%)	1.33 (0.57, 3.10)	0.0325
CR or better (sCR+CR)	1 (4.2%)	(0.1%, 21.1%)	0	(NE, NE)		
VGPR or better (sCR+CR+VGPR)	4 (16.7%)	(4.7%, 37.4%)	2 (11.1%)	(1.4%, 34.7%)		

Note: Dara IV=daratumumab intravenous; Dara SC=daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
Key: CI=confidence interval.
[a] Clopper-Pearson exact confidence intervals are provided.
[b] Farrington-Manning estimates of the relative risk of Dara SC over Dara IV and associated CI are provided.
[c] P-value is from Farrington-Manning test for the non-inferiority hypothesis that Dara SC retains at least 60% of ORR in Dara IV.
Note: Percentages are calculated with the number of subjects in each group as denominators.

[TEFORR01_JPN.RTF] [JNJ-54767414\MMY3012\DBR_CSR\RE_JAPAN_SAR\PROD\TEFORR01_JPN.SAS] 14JUN2019, 14:54

2) 主な副次評価項目

主な副次評価項目のうち，ダラツムマブ投与に伴う IRR の発現割合は，Dara-IV 群（34.5%）と比較して Dara-SC 群（12.7%）で有意に低かった［オッズ比=0.28（95% CI：0.18，0.44），p<0.0001］（【CTD 2.7.4.2.1.7(1)1)】）。

a) 無増悪生存期間（PFS）

全体集団

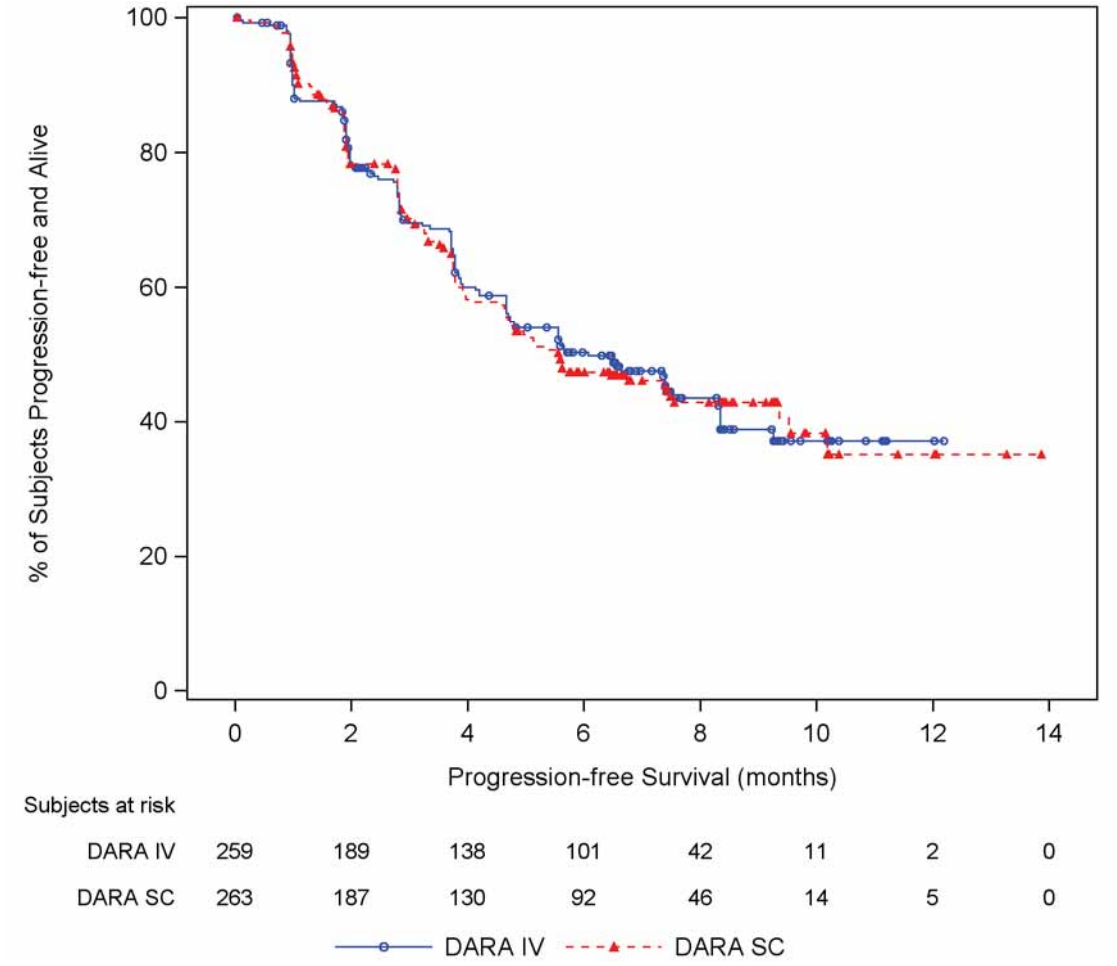
PFS の要約及び PFS の Kaplan-Meier 曲線をそれぞれ表 2.7.3-7 及び図 2.7.3-4 に示す。

観察期間の中央値（範囲）は Dara-SC 群 7.491（0.03～13.86）カ月，Dara-IV 群 7.425［0.03～13.08（最大値は打切り）］カ月であった（【CTD 5.3.5.1.1-1】MMY3012/PACSR/AttTSIFU01）。Kaplan-Meier 法により推定した PFS の中央値（95% CI）は Dara-SC 群 5.59（4.67，7.56）カ月，Dara-IV 群 6.08（4.67，8.31）カ月であり，両群で同程度であった［HR=0.99（95% CI：0.78，1.26）］。PFS イベントの大部分は疾患進行［いずれの群でも 88.7%（118/133 例）］であり，疾患進行の理由の内訳は M 蛋白の上昇が大半を占めた（【CTD 5.3.5.1.1-1】MMY3012/PACSR/AttTEFPFS03）。Dara-SC 群及び Dara-IV 群の Kaplan-Meier 曲線は，観察期間をとおして重複していた。

表 2.7.3-7 無増悪生存期間（PFS）；コンピュータ・アルゴリズム判定
［MMY3012 試験主要解析，intent-to-treat（ITT）解析対象集団］

	Dara IV	Dara SC
Analysis set: intent-to-treat	259	263
Progression-free survival (PFS)		
Number of events (%)	133 (51.4%)	133 (50.6%)
Number of censored (%)	126 (48.6%)	130 (49.4%)
Kaplan-Meier estimate (months)		
25% quantile (95% CI)	2.79 (1.97, 2.96)	2.79 (1.94, 3.06)
Median (95% CI)	6.08 (4.67, 8.31)	5.59 (4.67, 7.56)
75% quantile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
P-value[a]		0.9258
Hazard ratio (95% CI)[b]		0.99 (0.78, 1.26)
6-month PFS rate % (95% CI)	50.3 (43.7, 56.5)	47.3 (40.8, 53.6)

Note: Dara IV=daratumumab intravenous; Dara SC=daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
Key: CI=confidence interval.
[a] P-value is based on the log-rank test stratified with body weight at baseline (≤65 kg, 66 kg to 85 kg, >85 kg), number of prior lines of therapy (≤4 prior lines versus >4 prior lines), and type of myeloma (IgG versus non-IgG).
[b] Hazard ratio and 95% CI from a Cox proportional hazards model with treatment as the sole explanatory variable and stratified with body weight at baseline (≤65 kg, 66 kg to 85 kg, >85 kg), number of prior lines of therapy (≤4 prior lines versus >4 prior lines), and type of myeloma (IgG versus non-IgG).
A hazard ratio<1 indicates an advantage for Dara SC.
[TEFPFS01.RTF] [JNJ-54767414\MMY3012\DBR_CSR\RE_CSR\PROD\TEFPFS01.SAS] 05MAR2019, 16:32



Note: Dara IV=daratumumab intravenous; Dara SC=daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
[GEFPFS01_COLOR.RTF] [JNJ-54767414\MMY3012\DBR_CSR\RE_CSR\PROD\GEFPFS01_COLOR.SAS]
05MAR2019, 16:31

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
［MMY3012 試験主要解析，intent-to-treat（ITT）解析対象集団］

日本人集団

PFS の要約及び PFS の Kaplan-Meier 曲線をそれぞれ表 2.7.3-8 及び図 2.7.3-5 に示す。

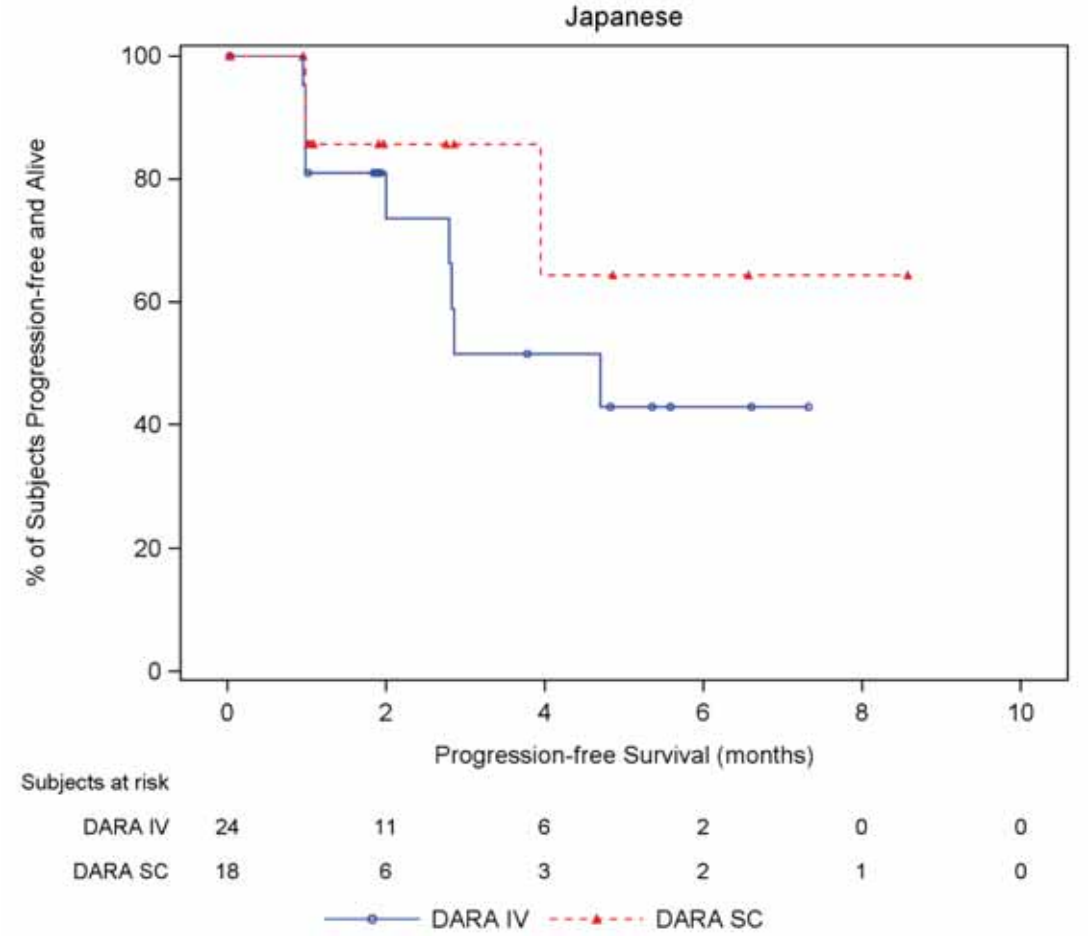
観察期間の中央値（範囲）は Dara-SC 群 2.793（0.39～8.80）カ月，Dara-IV 群 5.191（0.53～7.85）カ月であり（【CTD 5.3.5.1.1-1 JP】MMY3012/PACSR/TSIFU01_JPN），PFS を評価するための期間としては不十分であった。Kaplan-Meier 法により推定した PFS の中央値（95% CI）は Dara-SC 群では推定不能（3.94，推定不能），Dara-IV 群では 4.70（2.00，推定不能）カ月，HR は 0.53（95% CI：0.14，1.94）であった。PFS イベントの発現割合は Dara-SC 群 16.7%，Dara-IV 群 37.5%であった。

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
［MMY3012 試験主要解析，intent-to-treat（ITT）解析対象集団（日本人）］

	Japanese	
	Dara IV	Dara SC
Analysis set: intent-to-treat	24	18
Progression-free survival (PFS)		
Number of events (%)	9 (37.5%)	3 (16.7%)
Number of censored (%)	15 (62.5%)	15 (83.3%)
Kaplan-Meier estimate (months)		
25% quantile (95% CI)	2.00 (0.95, 2.86)	3.94 (0.99, NE)
Median (95% CI)	4.70 (2.00, NE)	NE (3.94, NE)
75% quantile (95% CI)	NE (2.86, NE)	NE (3.94, NE)
P-value[a]		0.3135
Hazard ratio (95% CI)[b]		0.53 (0.14, 1.94)
6-month PFS rate % (95% CI)	42.9 (17.6, 66.3)	64.3 (17.6, 89.4)

Note: Dara IV=daratumumab intravenous; Dara SC=daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
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 Dara SC.

[TEFPFS01_JPN.RTF] [JNJ-54767414\MMY3012\DBR_CSR\RE_JAPAN_SAR\PROD\TEFPFS01_JPN.SAS]
18JUN2019, 07:33



Note: Dara IV=daratumumab intravenous; Dara SC=daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).

[GEFPFS01_COLOR_JPN.RTF] [JNJ-54767414\MMY3012\DBR_CSR\RE_JAPAN_SAR\PROD\GEFPFS01_COLOR_JPN.SAS] 14JUN2019, 14:50

図 2.7.3-5 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
［MMY3012 試験主要解析，intent-to-treat（ITT）解析対象集団（日本人）］

b) VGPR 以上の奏効が認められた被験者の割合

全体集団

VGPR 以上の奏効が認められた被験者の割合は Dara-SC 群 19.0%，Dara-IV 群 17.0%（以下同順），CR 以上の奏効が認められた被験者の割合は 1.9%，2.7%であった（表 2.7.3-5）。

日本人集団

VGPR 以上の奏効が認められた被験者の割合は Dara-SC 群 11.1%（2 例），Dara-IV 群 16.7%（4 例）（以下同順），CR 以上の奏効が認められた被験者の割合は 0%，4.2%（1 例）であった（表 2.7.3-6）。

c) 全生存期間（OS）

全体集団

観察期間の中央値は Dara-SC 群 7.491 カ月，Dara-IV 群 7.425 カ月であり（【CTD 5.3.5.1.1-1】MMY3012/PACSR/AttTSIFU01），OS を評価するための期間としては不十分であった。OS の中央値（95% CI）は Dara-SC 群では推定不能（11.63 カ月～推定不能），Dara-IV 群では 13.08（いずれも推定不能）カ月であり［HR=0.90（95% CI：0.59，1.35）］，6 カ月以上の生存率は両群で同程度（Dara-SC 群 87.5%，Dara-IV 群 83.0%）であった。主要解析のクリニカルカットオフ時点で死亡した被験者の割合は，Dara-SC 群 17.1%，Dara-IV 群 18.5%であった（表 2.7.3-付録-14，図 2.7.3-付録-1）。

日本人集団

観察期間の中央値は Dara-SC 群 2.793 カ月，Dara-IV 群 5.191 カ月であり（【CTD 5.3.5.1.1-1 JP】MMY3012/PACSR/TSIFU01_JPN），OS を評価するための期間としては不十分であった。OS の中央値（95% CI）は Dara-SC 群では推定不能（2.86 カ月～推定不能），Dara-IV 群では推定不能（いずれも推定不能）であった［HR=1.70（95% CI：0.11，27.42）］。主要解析のクリニカルカットオフ時点では，いずれの群でも 1 例が死亡していた（表 2.7.3-付録-15）。

3) 患者報告アウトカム

患者報告アウトカムについては，全体集団の結果のみを以下に提示する。被験者数が限られる日本人のみを対象とした解析は行わなかった。

改変 CTSQ を用いた評価では，がん治療（静脈内投与／皮下投与）に関する被験者満足度及び考えを調査した。具体的な質問項目を以下に示す。なお，各質問項目に対する回答方法は，いずれも 5 段階ある選択肢から被験者が選択する形式とした。

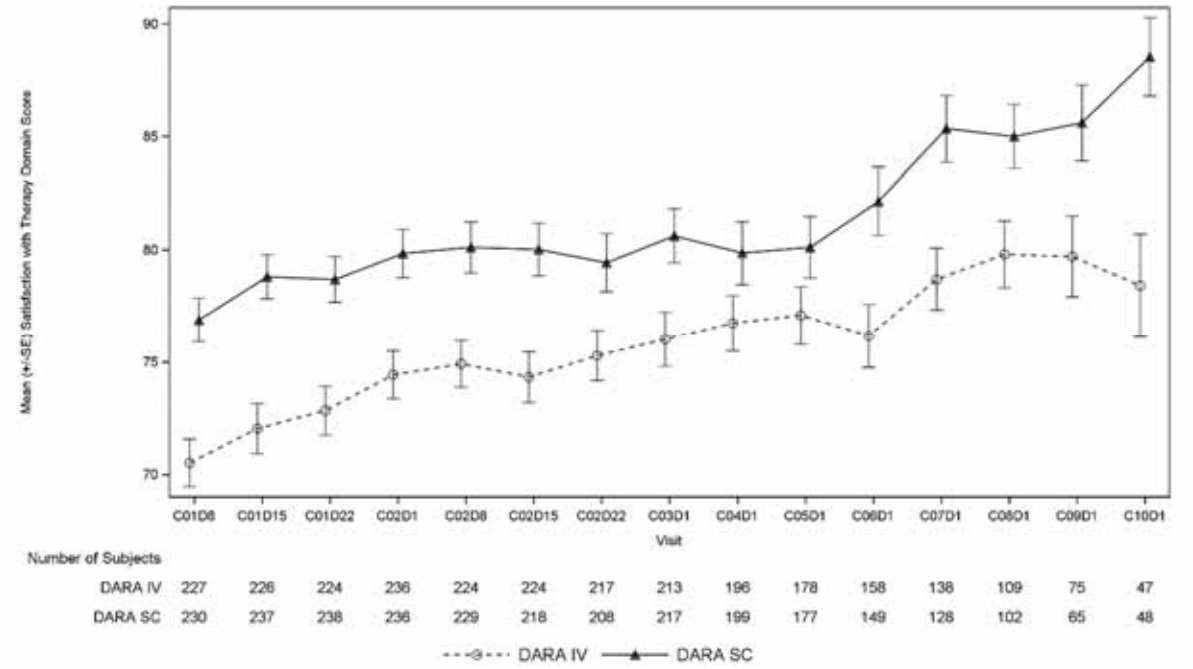
- がん治療の満足度（7 項目）
  - 全体的に，がん治療はどの程度価値のあるものでしたか。
  - 全体的に，がん治療を受けることは，予想どおりに難しいものでしたか。
  - 全体的に，がん治療の効果はどの程度期待を満足させるものでしたか。
  - 全体的に，がん治療の副作用は予想どおりでしたか。
  - ご自分のがん治療の方法に対する満足度をお答えください。
  - 全体的に，直近のがん治療に対する満足度をお答えください。
  - 全てを考慮に入れて，再び選択の機会が与えられたら，このがん治療を受けることを決断しますか。
- がん治療に関する被験者の考え（2 項目）
  - 過去 4 週間に，全体的に次のように感じた頻度をお答えください：そのがん治療は，副作用にもかかわらず，実施する価値がありましたか。

・ 過去 4 週間に，全般的に，ご自分のがん治療を中止したいと考えた頻度をお答えください。

評価時点は，サイクル 1 では Day 8，15 及び 22，サイクル 2 では Day 1，8，15 及び 22，サイクル 3 以降では Day 1，並びに最終投与後来院とした。なお，サイクル 10 までの回答率は，いずれの群でも各評価時点で 88%を上回った。主要解析のクリニカルカットオフ時点でサイクル 11 以降の投与を受けていた被験者はわずかであった（【CTD 5.3.5.1.1-1】MMY3012/PACSR/AttTPROCOMP01）。

がん治療の満足度に関する質問 7 項目の総合的な平均スコアは，サイクル 10 Day 1 までの評価期間をとおして Dara-IV 群と比較して Dara-SC 群で良好であった（図 2.7.3-6，【CTD 5.3.5.1.1-1】MMY3012/PACSR/AttTPROCHG01）。また，がん治療の満足度に関する各質問項目の平均スコアは，質問 7 項目の総合的な平均スコアとおおむね同様の傾向が認められた（図 2.7.3-付録-2～図 2.7.3-付録-8，【CTD 5.3.5.1.1-1】MMY3012/PACSR/AttTPROCHG04/AttTPROCHG05/AttTPROCHG06/AttTPROCHG07/AttTPROCHG08/AttTPROCHG09/AttTPROCHG10）。

がん治療に関する被験者の考えを調査した質問のうち，「過去 4 週間に，全体的に次のように感じた頻度をお答えください：そのがん治療は，副作用にもかかわらず，実施する価値がありましたか。」の回答の平均値は，評価期間をとおして両群で同程度であったが，いずれの群でも全ての評価時点で 5 段階中の 4（ほぼ常に）を上回り良好であった（図 2.7.3-付録-9，【CTD 5.3.5.1.1-1】MMY3012/PACSR/AttTPROCHG02）。「過去 4 週間に，全般的に，ご自分のがん治療を中止したいと考えた頻度をお答えください。」の回答の平均値（高スコアほど中止したいと考えた頻度が低い）は，評価期間をとおして Dara-IV 群と比較して Dara-SC 群でやや高かった（図 2.7.3-付録-10，【CTD 5.3.5.1.1-1】MMY3012/PACSR/AttTPROCHG03）。



Note: Dara IV=daratumumab intravenous; Dara SC=daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
Note: For modified-CTSQ Satisfaction with Therapy domain score that calculated on a scale of 0 to 100, a higher score is a more positive indicator.

[GPROLP01.RTF] [JNJ-54767414\MMY3012\DBR_CSR\RE_CSR\PROD\GPROLP01.SAS] 06MAR2019, 10:45

図 2.7.3-6 改変 CTSQ スコアの平均値推移（サイクル 1～10）：がん治療の満足度（質問 7 項目の総合）［MMY3012 試験主要解析，intent-to-treat（ITT）解析対象集団］

2.7.3.2.1.2 MMY3012 試験の追加解析結果（国際共同第 III 相試験）

本項では，日本人最終被験者のランダム化から約 6 カ月後（2019 年 7 月 8 日）に実施したクリニカルカットオフに基づく追加解析の結果を示す。

(1) 試験対象集団及び曝露状況

1) 被験者の内訳

<u>全体集団</u>

安全性解析対象集団のうち，追加解析のクリニカルカットオフ時点［被験者全体の観察期間の中央値（範囲）：13.733（0.03～19.38）カ月］で治験薬の投与を中止していた被験者は Dara-SC 群 198 例（76.2%），Dara-IV 群 199 例（77.1%）（以下同順）であり，最も多い投与中止理由はいずれの群でも疾患進行［160 例（61.5%），161 例（62.4%）］であった。有害事象により投与中止した被験者は 19 例（7.3%），22 例（8.5%）であった（表 2.7.3-9）。

表 2.7.3-9 被験者の内訳［MMY3012 試験追加解析，安全性解析対象集団］

	Dara IV	Dara SC	Total
Analysis set: safety	258	260	518
Subjects who are still on treatment	59 (22.9%)	62 (23.8%)	121 (23.4%)
Subjects who discontinued treatment	199 (77.1%)	198 (76.2%)	397 (76.6%)
Reason for discontinuation			
Adverse event	22 (8.5%)	19 (7.3%)	41 (7.9%)
Death	4 (1.6%)	2 (0.8%)	6 (1.2%)
Physician decision	5 (1.9%)	9 (3.5%)	14 (2.7%)
Progressive disease	161 (62.4%)	160 (61.5%)	321 (62.0%)
Withdrawal by subject	7 (2.7%)	7 (2.7%)	14 (2.7%)
Other	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)

Note: Dara IV=daratumumab intravenous; Dara SC=daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
Note: Percentages are calculated with the number of subjects in each treatment group as the denominators.

[TSIDS01.RTF] [JNJ-54767414\MMY3012\DBR BLA 2019 4MSU\RE BLA 2019 4MSU\PROD\TSIDS01.SAS] 24SEP2019, 10:43

日本人集団

安全性解析対象集団のうち，追加解析のクリニカルカットオフ時点［日本人被験者全体の観察期間の中央値（範囲）：8.706（2.00～14.09）カ月］で治験薬の投与を中止していた被験者は Dara-SC 群 9 例（50.0%），Dara-IV 群 13 例（54.2%）（以下同順）であり，最も多い投与中止理由はいずれの群でも疾患進行［7 例（38.9%），12 例（50.0%）］であった。有害事象により投与中止した被験者は認められなかった（表 2.7.3-10）。

表 2.7.3-10 被験者の内訳［MMY3012 試験追加解析，安全性解析対象集団（日本人）］

	Japanese		
	Dara IV	Dara SC	Total
Analysis set: safety	24	18	42
Subjects who are still on treatment	11 (45.8%)	9 (50.0%)	20 (47.6%)
Subjects who discontinued treatment	13 (54.2%)	9 (50.0%)	22 (52.4%)
Reason for discontinuation			
Death	1 (4.2%)	0	1 (2.4%)
Physician decision	0	1 (5.6%)	1 (2.4%)
Progressive disease	12 (50.0%)	7 (38.9%)	19 (45.2%)
Withdrawal by subject	0	1 (5.6%)	1 (2.4%)

Note: Dara IV=daratumumab intravenous; Dara SC=daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
Note: Percentages are calculated with the number of subjects in each treatment group as the denominators.

[TSIDS01_JPN_4MSU.RTF] [JNJ-54767414\MMY3012\DBR_BLA_2019_4MSU\RE_JAPAN_SAR\PROD\TSIDS01_JPN_4MSU.SAS] 15AUG2019, 14:13

2) 人口統計学的特性，ベースラインの疾患特性及び多発性骨髄腫（MM）に対する前治療

人口統計学的特性，ベースラインの疾患特性及び MM に対する前治療は，全体集団及び日本人集団のいずれも主要解析と同様であった（【CTD 5.3.5.1.1-2】 MMY3012/AACSR/AttTSIDEM01/AttTSIDEM02/AttTSIPM01/AttTSIPM02，【CTD 5.3.5.1.1-2 JP】

MMY3012/AACSR/TSIDEM01_JPN_4MSU/TSIDEM02_JPN_4MSU/TSIPM01_JPN_4MSU/TSIPM02_JPN_4MSU）。

3) 曝露状況

全体集団

治験薬投与期間の中央値（範囲）はDara-SC群5.536（0.03～19.35）カ月，Dara-IV群6.012（0.03～16.69）カ月（以下同順），サイクル数の中央値は7.0サイクル，7.5サイクル，相対用量強度の中央値は100.00%，99.89%であった（表2.7.3-付録-16，【CTD 5.3.5.1.1-2】MMY3012/AACSR/AttTSIEXP01）。投与時間の中央値（範囲）は主要解析の結果とほぼ同様であり，Dara-IV群では初回421.00（60.0～840.0）分，2回目255.00（184.0～630.0）分，3回目以降205.00（120.0～460.0）分，Dara-SC群ではいずれも5.00（初回2.0～17.0，2回目1.0～10.0，3回目以降1.0～25.0）分であった（表2.7.3-付録-17）。

日本人集団

治験薬投与期間の中央値（範囲）はDara-SC群6.456（0.72～14.06）カ月，Dara-IV群6.423（1.15～11.27）カ月，サイクル数の中央値は各群8.0サイクル，相対用量強度の中央値はDara-SC群100.00%，Dara-IV群99.86%であった（表2.7.3-付録-18，【CTD 5.3.5.1.1-2 JP】MMY3012/AACSR/TSIEXP01_JPN）。投与時間の中央値（範囲）は主要解析の結果と同一であり，Dara-IV群では初回421.00（396.0～593.0）分，2回目260.50（245.0～448.0）分，3回目以降210.00（147.0～266.0）分，Dara-SC群では初回及び2回目4.00（3.0～5.0）分，3回目以降3.00（3.0～5.0）分であった（表2.7.3-付録-19）。

4) 薬物動態（PK）の結果

ダラツムマブの最高C_{trough}（サイクル3 Day 1投与前）の平均値はDara-IV群（525 μg/mL）と比較してDara-SC群（611 μg/mL）で高い傾向が認められ，その幾何平均比（Dara-SC群／Dara-IV群）（90% CI）は110.30（98.08，124.05）%であった【CTD 2.7.2.2.3.1(2)】。

(2) 有効性の結果

本項では，有効性の主要評価項目，主な副次評価項目及び患者報告アウトカムの結果を提示した。主な副次評価項目のうちIRRの発現割合は【CTD 2.7.4.2.1.7(1)2)】，他の副次評価項目の結果はCSRに示す（【CTD 5.3.5.1.1-2】MMY3012/AACSR/Sec 5.3）。

1) 主要評価項目［全奏効率（ORR）］

全体集団

コンピュータ・アルゴリズム判定に基づく最良効果を表2.7.3-11に示す。

ORRはDara-SC群43.3%，Dara-IV群39.4%であり，Dara-IV群に対するDara-SC群のORRの比（95% CI）は1.10（0.90，1.35）であった。

表 2.7.3-11 最良効果；コンピュータ・アルゴリズム判定［MMY3012 試験追加解析，intent-to-treat（ITT）解析対象集団］

	Dara IV		Dara SC			
	n (%)	95% CI for %[a]	n (%)	95% CI for %[a]	Relative Risk[b] (95% CI)	P-value[c]
Analysis set: intent-to-treat	259		263			
Best overall response						
Stringent complete response (sCR)	3 (1.2%)	(0.2%, 3.3%)	2 (0.8%)	(0.1%, 2.7%)		
Complete response (CR)	9 (3.5%)	(1.6%, 6.5%)	6 (2.3%)	(0.8%, 4.9%)		
Very good partial response (VGPR)	42 (16.2%)	(11.9%, 21.3%)	49 (18.6%)	(14.1%, 23.9%)		
Partial response (PR)	48 (18.5%)	(14.0%, 23.8%)	57 (21.7%)	(16.8%, 27.1%)		
Minimal response (MR)	26 (10.0%)	(6.7%, 14.4%)	22 (8.4%)	(5.3%, 12.4%)		
Stable disease (SD)	93 (35.9%)	(30.1%, 42.1%)	101 (38.4%)	(32.5%, 44.6%)		
Progressive disease (PD)	27 (10.4%)	(7.0%, 14.8%)	19 (7.2%)	(4.4%, 11.1%)		
Not evaluable (NE)	11 (4.2%)	(2.1%, 7.5%)	7 (2.7%)	(1.1%, 5.4%)		
Overall response (sCR+CR+VGPR+PR)	102 (39.4%)	(33.4%, 45.6%)	114 (43.3%)	(37.3%, 49.6%)	1.10 (0.90, 1.35)	<0.0001
CR or better (sCR+CR)	12 (4.6%)	(2.4%, 8.0%)	8 (3.0%)	(1.3%, 5.9%)		
VGPR or better (sCR+CR+VGPR)	54 (20.8%)	(16.1%, 26.3%)	57 (21.7%)	(16.8%, 27.1%)		

Note: Dara IV=daratumumab intravenous; Dara SC=daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
Key: CI=confidence interval.
[a] Clopper-Pearson exact confidence intervals are provided.
[b] Farrington-Manning estimates of the relative risk of Dara SC over Dara IV and associated CI are provided.
[c] P-value is from Farrington-Manning test for the non-inferiority hypothesis that Dara SC retains at least 60% of ORR in Dara IV.
Note: Percentages are calculated with the number of subjects in each group as denominators.

[TEFORR01.RTF] [JNJ-54767414\MMY3012\DBR_BLA_2019_4MSU\RE_BLA_2019_4MSU\PROD\TEFORR01.SAS] 24SEP2019, 10:30

日本人集団

コンピュータ・アルゴリズム判定に基づく最良効果を表 2.7.3-12 に示す。

ORR は Dara-SC 群 61.1%，Dara-IV 群 54.2%であり，Dara-IV 群に対する Dara-SC 群の ORR の比（95% CI）は 1.13（0.64，1.93）であった。

表 2.7.3-12 最良効果；コンピュータ・アルゴリズム判定［MMY3012 試験追加解析，intent-to-treat（ITT）解析対象集団（日本人）］

	Japanese					
	Dara IV		Dara SC			
	n (%)	95% CI for %[a]	n (%)	95% CI for %[a]	Relative Risk[b] (95% CI)	P-value[c]
Analysis set: intent-to-treat	24		18			
Best overall response						
Stringent complete response (sCR)	0	(NE, NE)	0	(NE, NE)		
Complete response (CR)	1 (4.2%)	(0.1%, 21.1%)	0	(NE, NE)		
Very good partial response (VGPR)	5 (20.8%)	(7.1%, 42.2%)	7 (38.9%)	(17.3%, 64.3%)		
Partial response (PR)	7 (29.2%)	(12.6%, 51.1%)	4 (22.2%)	(6.4%, 47.6%)		
Minimal response (MR)	3 (12.5%)	(2.7%, 32.4%)	0	(NE, NE)		
Stable disease (SD)	4 (16.7%)	(4.7%, 37.4%)	5 (27.8%)	(9.7%, 53.5%)		
Progressive disease (PD)	4 (16.7%)	(4.7%, 37.4%)	2 (11.1%)	(1.4%, 34.7%)		
Not evaluable (NE)	0	(NE, NE)	0	(NE, NE)		
Overall response (sCR+CR+VGPR+PR)	13 (54.2%)	(32.8%, 74.4%)	11 (61.1%)	(35.7%, 82.7%)	1.13 (0.64, 1.93)	0.0132
CR or better (sCR+CR)	1 (4.2%)	(0.1%, 21.1%)	0	(NE, NE)		
VGPR or better (sCR+CR+VGPR)	6 (25.0%)	(9.8%, 46.7%)	7 (38.9%)	(17.3%, 64.3%)		

Note: Dara IV=daratumumab intravenous; Dara SC=daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
Key: CI=confidence interval.
[a] Clopper-Pearson exact confidence intervals are provided.
[b] Farrington-Manning estimates of the relative risk of Dara SC over Dara IV and associated CI are provided.
[c] P-value is from Farrington-Manning test for the non-inferiority hypothesis that Dara SC retains at least 60% of ORR in Dara IV.
Note: Percentages are calculated with the number of subjects in each group as denominators.

[TEFORR01_JPN_4MSU.RTF] [JNJ-54767414\MMY3012\DBR_BLA_2019_4MSU\RE_JAPAN_SAR\PROD\TEFORR01_JPN_4MSU.SAS] 15AUG2019, 14:06

2) 主な副次評価項目

a) 無増悪生存期間（PFS）

全体集団

PFS の要約及び PFS の Kaplan-Meier 曲線をそれぞれ表 2.7.3-13 及び図 2.7.3-7 に示す。

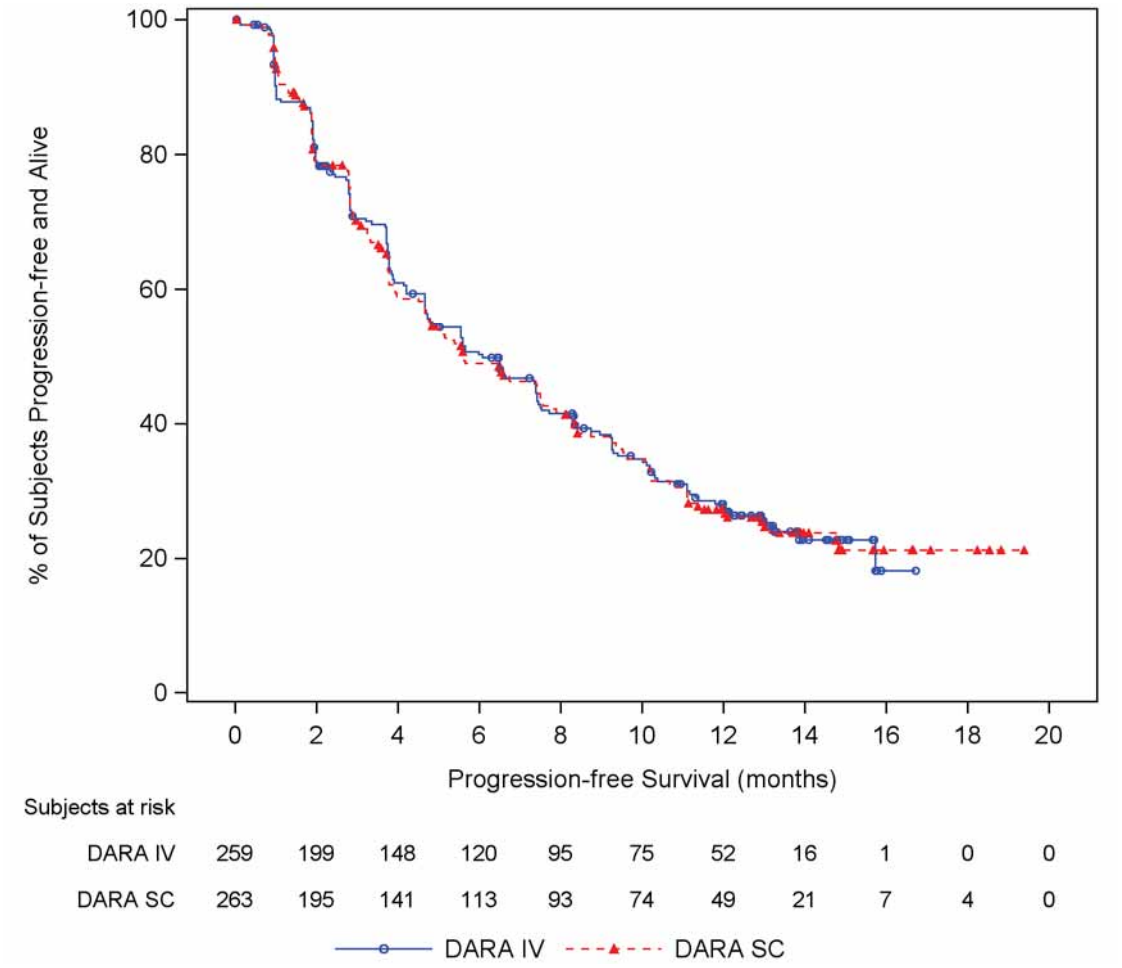
観察期間の中央値（範囲）は Dara-SC 群 13.700（0.03～19.38）カ月，Dara-IV 群 13.799（0.03～17.74）カ月であった（【CTD 5.3.5.1.1-2】MMY3012/AACSR/AttTSIFU01）。Kaplan-Meier 法により推定した PFS の中央値（95% CI）は Dara-SC 群 5.62（4.70，7.49）カ月，Dara-IV 群 6.08（4.73，7.43）カ月であった［HR=1.00（95% CI：0.81，1.23）］。

表 2.7.3-13 無増悪生存期間（PFS）；コンピュータ・アルゴリズム判定
［MMY3012 試験追加解析，intent-to-treat（ITT）解析対象集団］

	Dara IV	Dara SC
Analysis set: intent-to-treat	259	263
Progression-free survival (PFS)		
Number of events (%)	180 (69.5%)	180 (68.4%)
Number of censored (%)	79 (30.5%)	83 (31.6%)
Kaplan-Meier estimate (months)		
25% quantile (95% CI)	2.79 (1.97, 3.35)	2.83 (1.94, 3.06)
Median (95% CI)	6.08 (4.73, 7.43)	5.62 (4.70, 7.49)
75% quantile (95% CI)	13.01 (11.10, NE)	13.01 (10.68, NE)
P-value[a]		0.9710
Hazard ratio (95% CI)[b]		1.00 (0.81, 1.23)
3-month PFS rate % (95% CI)	70.5 (64.4, 75.7)	70.3 (64.2, 75.5)
6-month PFS rate % (95% CI)	50.2 (43.8, 56.3)	48.9 (42.4, 55.0)
12-month PFS rate % (95% CI)	28.0 (22.4, 34.0)	27.2 (21.6, 33.1)

Note: Dara IV=daratumumab intravenous; Dara SC=daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
Key: CI=confidence interval.
[a] P-value is based on the log-rank test stratified with body weight at baseline (≤65 kg, 66 kg to 85 kg, >85 kg), number of prior lines of therapy (≤4 prior lines versus >4 prior lines), and type of myeloma (IgG versus non-IgG).
[b] Hazard ratio and 95% CI from a Cox proportional hazards model with treatment as the sole explanatory variable and stratified with body weight at baseline (≤65 kg, 66 kg to 85 kg, >85 kg), number of prior lines of therapy (≤4 prior lines versus >4 prior lines), and type of myeloma (IgG versus non-IgG).
A hazard ratio<1 indicates an advantage for Dara SC.

[TEFPFS01.RTF] [JNJ-54767414\MMY3012\DBR_BLA_2019_4MSU\RE_BLA_2019_4MSU\PROD\TEFPFS01.SAS]
24SEP2019, 10:31



Note: Dara IV=daratumumab intravenous; Dara SC=daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).

[GEFPFS01_COLOR.RTF] [JNJ-54767414\MMY3012\DBR_BLA_2019_4MSU\RE_BLA_2019_4MSU\PROD\GEFPFS01_COLOR.SAS] 24SEP2019, 10:01

図 2.7.3-7 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［MMY3012 試験追加解析，intent-to-treat（ITT）解析対象集団］

日本人集団

PFS の要約及び PFS の Kaplan-Meier 曲線をそれぞれ表 2.7.3-14 及び図 2.7.3-8 に示す。

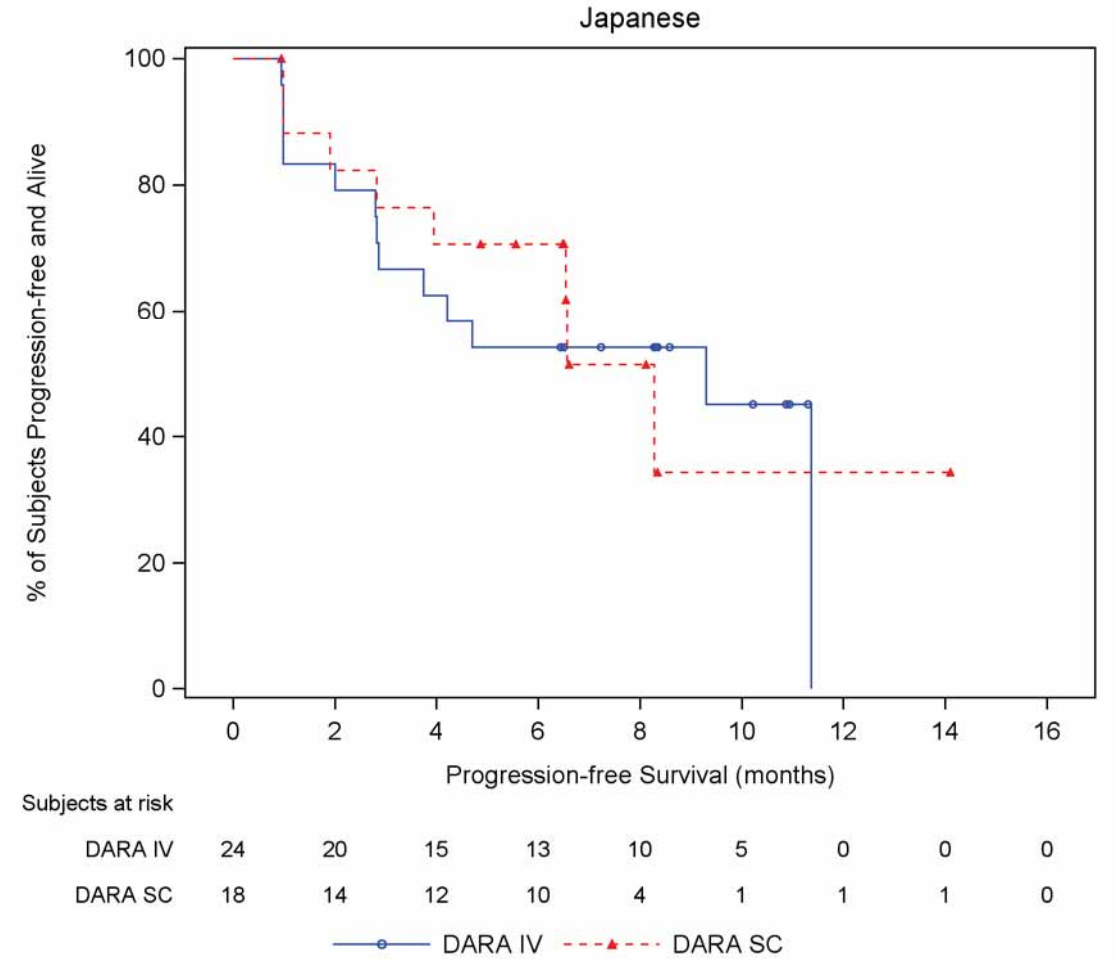
観察期間の中央値（範囲）は Dara-SC 群 8.148（2.86～14.09）カ月，Dara-IV 群 11.138（2.00～13.96）カ月であった（【CTD 5.3.5.1.1-2 JP】MMY3012/AACSR/TSIFU01_JPN_4MSU）。Kaplan-Meier 法により推定した PFS の中央値（95% CI）は Dara-SC 群では 8.28（2.83，推定不能）カ月，Dara-IV 群では 9.30（2.83，11.37）カ月，HR は 0.89（95% CI：0.36，2.16）であった。

表 2.7.3-14 無増悪生存期間（PFS）；コンピュータ・アルゴリズム判定
［MMY3012 試験追加解析，intent-to-treat（ITT）解析対象集団（日本人）］

	Japanese	
	Dara IV	Dara SC
Analysis set: intent-to-treat	24	18
Progression-free survival (PFS)		
Number of events (%)	13 (54.2%)	8 (44.4%)
Number of censored (%)	11 (45.8%)	10 (55.6%)
Kaplan-Meier estimate (months)		
25% quantile (95% CI)	2.81 (0.95, 4.21)	3.94 (0.99, 6.57)
Median (95% CI)	9.30 (2.83, 11.37)	8.28 (2.83, NE)
75% quantile (95% CI)	11.37 (9.30, 11.37)	NE (6.57, NE)
P-value[a]		0.7870
Hazard ratio (95% CI)[b]		0.89 (0.36, 2.16)
3-month PFS rate % (95% CI)	66.7 (44.3, 81.7)	76.5 (48.8, 90.4)
6-month PFS rate % (95% CI)	54.2 (32.7, 71.4)	70.6 (43.1, 86.6)
12-month PFS rate % (95% CI)	0.0 (NE, NE)	34.3 (7.2, 64.8)

Note: Dara IV=daratumumab intravenous; Dara SC=daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
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 Dara SC.

[TEFPFS01 JPN 4MSU.RTF] [JNJ-54767414\MMY3012\DBR_BLA_2019_4MSU\RE_JAPAN_SAR\PROD\TEFPFS01_JPN_4MSU.SAS] 15AUG2019, 14:07



Note: Dara IV=daratumumab intravenous; Dara SC=daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).

[GEFPFS01_COLOR_JPN_4MSU.RTF] [JNJ-54767414\MMY3012\DBR_BLA_2019_4MSU\RE_JAPAN_SAR\PROD\GEFPFS01_COLOR_JPN_4MSU.SAS] 15AUG2019, 14:04

図 2.7.3-8 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［MMY3012 試験追加解析，intent-to-treat（ITT）解析対象集団（日本人）］

b) VGPR 以上の奏効が認められた被験者の割合

全体集団

VGPR 以上の奏効が認められた被験者の割合は Dara-SC 群 21.7%，Dara-IV 群 20.8%（以下同順），CR 以上の奏効が認められた被験者の割合は 3.0%，4.6%であった（表 2.7.3-11）。

日本人集団

VGPR 以上の奏効が認められた被験者の割合は Dara-SC 群 38.9%，Dara-IV 群 25.0%（以下同順），CR 以上の奏効が認められた被験者の割合は 0%，4.2%（1 例）であった（表 2.7.3-12）。

c) 全生存期間（OS）

全体集団

観察期間の中央値は Dara-SC 群 13.700 カ月，Dara-IV 群 13.799 カ月（以下同順）であり（【CTD 5.3.5.1.1-2】MMY3012/AACSR/AttTSIFU01），OS を評価するための期間としては不十分であった。OS の中央値はいずれの群でも推定不能であった［HR=0.91（95% CI：0.66，1.25）］。6 カ月以上の生存率（87.6%，83.0%）及び 12 カ月以上の生存率（73.5%，72.1%）は，両群で同程度であった。追加解析のクリニカルカットオフ時点で死亡していた被験者の割合は，Dara-SC 群 28.1%，Dara-IV 群 29.7%であった（表 2.7.3-付録-20，図 2.7.3-付録-11）。

日本人集団

観察期間の中央値は Dara-SC 群 8.148 カ月，Dara-IV 群 11.138 カ月であり（【CTD 5.3.5.1.1-2 JP】MMY3012/AACSR/TSIFU01_JPN_4MSU），OS を評価するための期間としては不十分であった。OS の中央値はいずれの群でも推定不能であった［HR=1.69（95% CI：0.23，12.57）］。追加解析のクリニカルカットオフ時点では，いずれの群でも 2 例が死亡していた（表 2.7.3-付録-21）。

3) 患者報告アウトカム

がん治療の満足度に関する質問 7 項目の総合的なスコア及び各質問項目のスコア，並びにがん治療に関する被験者の考えを調査した質問 2 項目のスコアの平均値は，いずれも主要解析と同様の傾向で推移した（【CTD 5.3.5.1.1-2】MMY3012/AACSR/AttGPROLP01/AttGPROLP02/AttGPROLP03/AttGPROLP04/AttGPROLP05/AttGPROLP06/AttGPROLP07/AttGPROLP08/AttGPROLP09/AttGPROLP10）。

2.7.3.2.1.3 MMY1004 試験 Part 2（海外第 Ib 相試験）

本項では，主要解析から 12 カ月後に実施したクリニカルカットオフ（2018 年 12 月 14 日）に基づく解析結果のうち，Dara-SC 製剤を使用した Part 2 の結果を記載した。

(1) 試験対象集団及び曝露状況

1) 被験者の内訳

MMY1004 試験の Part 2 では，25 例に治験薬を投与した。クリニカルカットオフ時点では 19 例（76.0%）が治験薬の投与を中止しており，中止理由の内訳は疾患進行 17 例（68.0%），治験担当医師の判断 2 例（8.0%）であった。6 例（24.0%）は投与を継続していた（【CTD 5.3.5.2.2-2】MMY1004/12MUCSR/Tab 2）。観察期間の中央値（範囲）は 14.19（2.4～18.5）カ月であった（【CTD 5.3.5.2.2-2】MMY1004/12MUCSR/Tab 3）。

2) 人口統計学的特性，ベースラインの疾患特性及び多発性骨髄腫（MM）に対する前治療

Part 2 の被験者は年齢の中央値（範囲）が 68.0（51～85）歳，75 歳以上の割合は 24.0%であった。男性（56.0%）がやや多く，大部分は白人（80.0%）であった。体重の中央値（範囲）は

70.90（52.0～104.8）kg であった。ECOG PS スコア別の被験者割合は，0 が 44.0%，1 が 52.0%，2 が 4.0%であった（【CTD 5.3.5.2.2-2】MMY1004/12MUCSR/AttTSIDEM01）。ベースライン時の細胞遺伝学的データが報告された 16 例のうち，高リスク染色体異常［del(17p)，t(4; 14)又は t(14; 16)］を有する被験者は 4 例（25.0%）であった（【CTD 5.3.5.2.2-2】MMY1004/12MUCSR/AttTSIDEM02）。MM に対する前治療数の中央値（範囲）は 3.0（2～9）ラインであった（【CTD 5.3.5.2.2-2】MMY1004/12MUCSR/AttTSIPM01）。前治療で実施した最終ラインの治療に抵抗性を示した被験者は 76.0%，PI 及び IMiD に治療抵抗性を示した被験者は 56.0%であった（【CTD 5.3.5.2.2-2】MMY1004/12MUCSR/AttTSIPM02）。

3) 曝露状況

Part 2 の治験薬投与期間の中央値（範囲）は 11.992（1.18～18.50）カ月，投与時間の中央値は初回，2 回目及び 3 回目以降のいずれも 5.00 分であった（【CTD 5.3.5.2.2-2】MMY1004/12MUCSR/AttTSIEXP01/AttTSIEXP04）。

(2) 有効性の結果

Part 2 の ORR は 52.0%（95% CI：31.3%，72.2%），CR 以上の奏効が認められた被験者の割合は 4.0%，VGPR 以上の奏効が認められた被験者の割合は 32.0%であった（表 2.7.3-付録-22）。奏効到達期間（PR 以上）の中央値（範囲）は 0.95（1.0～4.6）カ月，最良効果到達期間の中央値（範囲）は 1.02（1.0～12.1）カ月，Kaplan-Meier 法により推定した奏効持続期間の中央値は 15.7 カ月であった（【CTD 5.3.5.2.2-2】MMY1004/12MUCSR/Tab 14/AttTEFTTR02）。

2.7.3.2.1.4 MMY1008 試験（国内第 I 相試験）

(1) 試験対象集団及び曝露状況

1) 被験者の内訳

MMY1008 試験では，日本人被験者 6 例に治験薬を投与した。クリニカルカットオフ時点では 3 例（50.0%）が治験薬の投与を中止しており，中止理由はいずれの被験者も疾患進行であった（【CTD 5.3.5.2.3-1】MMY1008/IACSR/Tab 4）。観察期間の中央値（範囲）は 12.90（6.2～12.9）カ月であった（【CTD 5.3.5.2.3-1】MMY1008/IACSR/AttTSIFU01）。

2) 人口統計学的特性，ベースラインの疾患特性及び多発性骨髄腫（MM）に対する前治療

年齢の中央値（範囲）は 73.0（42～81）歳，75 歳以上の割合は 50.0%であった。女性（66.7%）がやや多かった。体重の中央値（範囲）は 55.15（50.0～80.0）kg であった（【CTD 5.3.5.2.3-1】MMY1008/IACSR/Tab 5）。ECOG PS スコア別の被験者割合は，0 が 83.3%，1 が 16.7%であった（【CTD 5.3.5.2.3-1】MMY1008/IACSR/Tab 6）。高リスク染色体異常［t(4; 14), t(14; 16)又は del(17p13)］を有する被験者は 4 例（66.7%）であった（【CTD 5.3.5.2.3-1】MMY1008/IACSR/AttTSICYT01）。MM に対する前治療数の中央値（範囲）は 4.0（2～9）ラインであった（【CTD 5.3.5.2.3-1】MMY1008/IACSR/Tab 7）。

3) 曝露状況

治験薬投与期間の中央値（範囲）は 12.452（4.60～12.94）カ月，治験薬投与回数の中央値（範囲）は 24.5（15～25）回であった（【CTD 5.3.5.2.3-1】MMY1008/IACSR/AttTSIEXP01）。投与時間の中央値は，初回及び 3 回目以降は 3.00 分，2 回目は 4.00 分であった（【CTD 5.3.5.2.3-1】MMY1008/IACSR/AttTSIEXP04）。

(2) 有効性の結果

ORR は 66.7%であった。最良効果別の被験者割合は，CR 及び VGPR が各 16.7%（各 1 例），PR が 33.3%（2 例）であった（表 2.7.3-付録-23）。奏効到達期間（PR 以上）及び最良効果到達期間の中央値（範囲）はそれぞれ 1.00（0.9～1.9）カ月及び 1.92（0.9～7.4）カ月，Kaplan-Meier 法により推定した奏効持続期間の中央値は推定不能であった（【CTD 5.3.5.2.3-1】MMY1008/IACSR/Tab 16/Tab 17）。

2.7.3.2.2 併用療法

2.7.3.2.2.1 MMY2040 試験（国際共同第 II 相試験）

(1) 試験対象集団及び曝露状況

1) 被験者の内訳

MMY2040 試験では，199 例（DVMP コホート 67 例，DRd コホート 65 例，DVRd コホート 67 例）を組み入れ，その全例に治験薬を投与した。なお，DVRd 療法は国内未承認のため，DVRd コホートの結果については言及しないこととした。

クリニカルカットオフ時点で治験薬投与を継続していた被験者は，DVMP コホート 92.5%，DRd コホート 90.8%であった（表 2.7.3-15）。

表 2.7.3-15 被験者の内訳［MMY2040 試験，全投与解析対象集団］

	D-VRd	D-VMP	D-Rd
Analysis set: all treated	67	67	65
Subjects who completed treatment	65 (97.0%)	NA	NA
Subjects who are still on treatment	0	62 (92.5%)	59 (90.8%)
Subjects who discontinued treatment	2 (3.0%)	5 (7.5%)	5 (7.7%)
Reason for discontinuation			
Adverse event	1 (1.5%)	2 (3.0%)	4 (6.2%)
Death	0	1 (1.5%)	0
Progressive disease	1 (1.5%)	2 (3.0%)	1 (1.5%)

Key: Dara-SC = daratumumab and recombinant human hyaluronidase for subcutaneous injection: co-formulated. D-VRd = Dara-SC, bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone. D-VMP = Dara-SC, bortezomib, melphalan, and prednisone. D-Rd = Dara-SC, lenalidomide, and dexamethasone.
Note: Percentages are calculated with the number of subjects in each cohort as denominators.
Note: One subject in D-Rd cohort discontinued treatment due to progressive disease was recorded "completed" on eCRF treatment disposition page.

[TSIDS02.RTF] [JNJ-54767414\MMY2040\DBR_CSR\RE_CSR\PROD\TSIDS02.SAS] 01MAY2019, 15:06

2) 人口統計学的特性，ベースラインの疾患特性及び多発性骨髄腫（MM）に対する前治療

各コホートの人口統計学的特性，ベースラインの疾患特性及び MM に対する前治療を以下に示す（表 2.7.3-付録-24，表 2.7.3-付録-25，表 2.7.3-付録-26，表 2.7.3-付録-27）。なお，前治療については，再発又は難治性の MM 患者を対象とした DRd コホートのみで言及した。

DVMP コホート

年齢の中央値（範囲）は 75.0（66～86）歳，75 歳以上の割合は 50.7%であった。53.7%は女性であり，過半数が白人（68.7%）であった。体重の中央値（範囲）は 66.00（45.0～100.0）kg であった。ベースライン時の ECOG PS スコアは，大部分の被験者（94.0%）が 0 又は 1 であった。ISS の病期別の被験者割合は，I 期 32.8%，II 期 44.8%，III 期 22.4%であった。ベースライン時の細胞遺伝学的データが報告された 41 例のうち，高リスク染色体異常［del(17p)，t(4; 14)又は t(14; 16)］を有する被験者は 8 例（19.5%）であった。

DRd コホート

年齢の中央値（範囲）は 69.0（33～82）歳，75 歳以上の割合は 21.5%であった。男性及び白人の割合はいずれも 69.2%であった。体重の中央値（範囲）は 80.60（53.6～142.9）kg であった。ベースライン時の ECOG PS スコアは，全ての被験者（100%）が 0 又は 1 であった。ISS の病期別の被験者割合は，I 期 42.2%，II 期 29.7%，III 期 28.1%であった。ベースライン時の細胞遺伝学的データが報告された 31 例のうち，高リスク染色体異常［del(17p)，t(4; 14)又は t(14; 16)］を有する被験者は 11 例（35.5%）であった。DRd コホートの対象は再発又は難治性の MM 患者であり，MM と診断されてからベースライン時までの期間の中央値（範囲）は 35.02（3.6～384.5）カ月であった。MM に対する前治療数の中央値（範囲）は 1.00（1.0～5.0）ラインであった。前治療で実施した最終ラインの治療に抵抗性を示した被験者の割合は 30.8%，PI 及び IMiD に治療抵抗性を示した被験者の割合は 1.5%であった。

3) 曝露状況

Dara-SC の投与時間の中央値は，いずれのコホートでも 5.00 分であった（表 2.7.3-付録-28）。治験薬投与期間の中央値（範囲）は，DVMP コホート 6.5（0～9）カ月，DRd コホート 7.0（0～9）カ月であった（表 2.7.3-付録-29，表 2.7.3-付録-30）。

なお，各コホートの観察期間の中央値（範囲）は，DVMP コホート 6.90（0.6～9.4）カ月，DRd コホート 7.13（0.7～9.0）カ月であった（【CTD 5.3.5.2.1-1】MMY2040/CSR/AttTSIFU01）。

(2) 有効性の結果

コンピュータ・アルゴリズム判定に基づく最良効果を表 2.7.3-16 に示す。

MM 標準治療下で Dara-SC を併用したときの治療効果は良好であった。各コホートの主要評価項目の結果は以下のとおりであり，いずれのコホートでも 90% CI の下限値が帰無仮説として設定した ORR の最大値（2.7.3.1.2.2(1)参照）を上回った。

・ DVMP コホート：ORR 88.1%（90% CI：79.5%，93.9%）

・ DRd コホート：ORR 90.8%（90% CI：82.6%，95.9%）

表 2.7.3-16 最良効果；コンピュータ・アルゴリズム判定［MMY2040 試験，全投与解析対象集団］

	D-VRd		D-VMP		D-Rd	
	n (%)	90% CI for %[a]	n (%)	90% CI for %[a]	n (%)	90% CI for %[a]
Analysis set: all treated	67		67		65	
Best overall response						
Stringent complete response (sCR)	6 (9.0%)	(4.0%, 16.9%)	5 (7.5%)	(3.0%, 15.1%)	4 (6.2%)	(2.1%, 13.5%)
Complete response (CR)	5 (7.5%)	(3.0%, 15.1%)	7 (10.4%)	(5.0%, 18.7%)	8 (12.3%)	(6.3%, 21.1%)
Very good partial response (VGPR)	37 (55.2%)	(44.5%, 65.6%)	31 (46.3%)	(35.8%, 57.0%)	30 (46.2%)	(35.5%, 57.1%)
Partial response (PR)	17 (25.4%)	(16.9%, 35.6%)	16 (23.9%)	(15.6%, 34.0%)	17 (26.2%)	(17.4%, 36.6%)
Minimal response (MR)	0	(NE, NE)	0	(NE, NE)	3 (4.6%)	(1.3%, 11.5%)
Stable disease (SD)	1 (1.5%)	(0.1%, 6.9%)	6 (9.0%)	(4.0%, 16.9%)	1 (1.5%)	(0.1%, 7.1%)
Progressive disease (PD)	0	(NE, NE)	0	(NE, NE)	0	(NE, NE)
Not evaluable (NE)	1 (1.5%)	(0.1%, 6.9%)	2 (3.0%)	(0.5%, 9.1%)	2 (3.1%)	(0.5%, 9.4%)
Overall response (sCR+CR+VGPR+PR)	65 (97.0%)	(90.9%, 99.5%)	59 (88.1%)	(79.5%, 93.9%)	59 (90.8%)	(82.6%, 95.9%)
CR or better (sCR + CR)	11 (16.4%)	(9.5%, 25.7%)	12 (17.9%)	(10.7%, 27.4%)	12 (18.5%)	(11.0%, 28.2%)
VGPR or better (sCR + CR + VGPR)	48 (71.6%)	(61.2%, 80.6%)	43 (64.2%)	(53.5%, 73.9%)	42 (64.6%)	(53.7%, 74.5%)

Key: Dara-SC = daratumumab and recombinant human hyaluronidase for subcutaneous injection: co-formulated. D-VRd = Dara-SC, bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone. D-VMP = Dara-SC, bortezomib, melphalan, and prednisone. D-Rd = Dara-SC, lenalidomide, and dexamethasone.

[a] Clopper-Pearson exact confidence intervals are provided.

Note: For previously untreated subjects in D-VRd and D-VMP cohorts, MR category is not assigned/not applicable.

Note: Percentages are calculated with the number of subjects in each cohort as denominators.

[TEFORR01.RTF] [JNJ-54767414\MMY2040\DBR_CSR\RE_CSR\PROD\TEFORR01.SAS] 09APR2019, 13:02

日本人集団

日本人被験者は MMY2040 試験の DVMP コホートにのみ 4 例が参加しており，その全例に治験薬を投与した。クリニカルカットオフ時点では，いずれの被験者も治験薬投与を継続していた。4 例の年齢は 69～77 歳，女性 3 例，男性 1 例であった。体重は 47.3～63 kg であった。ベースライン時の ECOG PS スコアは 0 が 1 例，1 が 3 例であった（【CTD 5.3.5.2.1-1】MMY2040/CSR/AttLSIDEM01/AttLSIEXP02/AttLSIDS03）。治験薬投与期間の中央値（範囲）は 7.6（6～9）カ月，Dara-SC 投与回数の中央値（範囲）は 16.0（14～17）回であった（表 2.7.3-付録-31）。

コンピュータ・アルゴリズム判定に基づく評価の結果，ORR は 100%であり，最良効果は CR が 1 例，VGPR が 3 例であった（表 2.7.3-付録-32）。

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

2.7.3.3.1.1 点滴静注製剤を用いた過去の臨床試験との比較

本項では，MM 標準治療下で Dara-SC を併用した MMY2040 試験の DVMP コホート及び DRd コホートの結果を，同じ MM 標準治療下で Dara-IV を併用した過去の臨床試験（MMY3007 試験 DVMP 群及び MMY3003 試験 DRd 群）の結果と比較した。MMY3007 試験は ASCT を伴う大量化学療法が非適応で未治療の MM 患者を対象に DVMP 療法の有効性を検討した国際共同第 III 相試験，MMY3003 試験は再発又は難治性の MM 患者を対象に DRd 療法の有効性を検討した国際共同第 III 相試験であった【CTD1.13 2018 年 12 月 14 日一部変更承認申請時 CTD 2.7.3】，【CTD1.13 2016 年 12 月 20 日承認申請時 CTD 2.7.3】。

MMY2040 試験と MMY3007 試験及び MMY3003 試験の観察期間が異なるため，ここでは各被験者の治験薬投与開始から 6 カ月までのデータを解析し，有効性を比較した。また，試験間の統一を図るため，治験薬を 1 回以上投与された被験者（安全性解析対象集団）を解析対象とした。MMY3007 試験については，ボルテゾミブのロット情報が特定できなかった日本人被験者 26 例（このうち DVMP 群は 13 例）を除外して解析した。その結果，各試験の安全性解析対象集団は，MMY2040 試験 DVMP コホート 67 例，MMY3007 試験 DVMP 群 333 例，MMY2040 試験 DRd コホート 65 例，MMY3003 試験 DRd 群 283 例であった。

(1) 試験対象集団

1) 人口統計学的特性，ベースラインの疾患特性及び多発性骨髄腫（MM）に対する前治療

DVMP 療法及び DRd 療法を受けた被験者の人口統計学的特性，ベースラインの疾患特性及び MM に対する前治療を以下に示す。なお，前治療については，再発又は難治性の MM 患者を対象とした DRd 療法のみで言及した。

DVMP 療法

年齢の中央値（範囲）は，MMY2040 試験 75.0（66～86）歳，MMY3007 試験 71.0（40～93）歳（以下同順）であり，75 歳以上の割合は 50.7%，29.1%であった。女性の割合は 53.7%，54.4%，白人の割合は 68.7%，88.0%であった。体重の中央値（範囲）は 66.00（45.0～100.0）kg，70.00（38.5～142.0）kg であった。ベースライン時の ECOG PS スコアは，いずれの試験でも大部分の被験者が 0 又は 1 であったが，2 であった被験者の割合は MMY3007 試験（25.2%）と比較して MMY2040 試験（6.0%）で低かった（表 2.7.3-付録-33）。ISS の病期別が III 期であった被験者の割合は MMY3007 試験（40.2%）と比較して MMY2040 試験（22.4%）で低かった。高リスク染色体異常［del(17p)，t(4; 14)又は t(14; 16)］を有する被験者の割合は MMY2040 試験 19.5%（8/41 例），MMY3007 試験 16.4%（49/298 例）であった（表 2.7.3-付録-34）。

DRd 療法

年齢の中央値（範囲）は，MMY2040 試験 69.0（33～82）歳，MMY3003 試験 65.0（34～89）歳（以下同順）であり，75 歳以上の割合は 21.5%，10.2%であった。男性の割合は 69.2%，60.1%，白人の割合は 69.2%，72.4%であった。アジア人の割合は，MMY3003 試験 18.7%に対し，MMY2040 試験 0%であった。体重の中央値（範囲）は MMY2040 試験 80.60（53.6～142.9）kg，MMY3003 試験 73.00（37.0～132.0）kg（以下同順）であった。ベースライン時の ECOG PS スコアはいずれの試験でも大部分の被験者が 0 又は 1 であり，各試験の割合は 100%，96.1%であった（表 2.7.3-付録-35）。ISS の病期別では，いずれの試験でも大部分の被験者が I 期又は II 期であり，III 期の被験者割合は 28.1%，19.1%であった。高リスク染色体異常［del(17p)，t(4; 14)又は t(14; 16)］を有する被験者の割合は，MMY3003 試験（15.4%，35/227 例）と比較して MMY2040 試験（35.5%，11/31 例）で高かった（表 2.7.3-付録-36）。

前治療数の中央値（範囲）は，MMY2040 試験 1.0（1～5）ライン，MMY3003 試験 1.0（1～11）ライン（以下同順）であった。前治療で PI の投与を受けていた被験者の割合は 95.4%，85.9%であり，薬剤別の内訳はボルテゾミブが 92.3%，84.5%，カルフィルゾミブが 6.2%，2.1%であった。IMiD の投与を受けていた被験者の割合は 58.5%，55.1%であり，薬剤別の内訳はサリドマイドが 41.5%，42.4%，レナリドミドが 21.5%，17.7%，ポマリドミドが 1.5%，0.7%であった（表 2.7.3-付録-37）。前治療で実施した最終ラインの治療に抵抗性を示した被験者の割合は 30.8%，27.9%，PI 及び IMiD に治療抵抗性を示した被験者の割合は 1.5%，2.5%であった（表 2.7.3-付録-38）。

(2) 有効性試験の結果の比較検討

DVMP 療法

ORR は，MMY2040 試験 85.1%（90% CI：76.0%，91.7%），MMY3007 試験 86.8%（90% CI：83.3%，89.7%）であった（表 2.7.3-17）。

DRd 療法

ORR は，MMY2040 試験 90.8%（90% CI：82.6%，95.9%），MMY3003 試験 88.7%（90% CI：85.1%，91.7%）であった（表 2.7.3-18）。

表 2.7.3-17 初回投与後 6 カ月までの全奏効率（ORR）：DVMP 療法［MMY3007 試験及び MMY2040 試験，安全性解析対象集団］

	MMY 3007 Dara IV + VMP		MMY 2040 Dara SC + VMP	
	n (%)	90% CI for %[a]	n (%)	90% CI for %[a]
Analysis set: safety	333		67	
Best overall response				
Stringent complete response (sCR)	12 (3.6%)	(2.1%, 5.8%)	2 (3.0%)	(0.5%, 9.1%)
Complete response (CR)	14 (4.2%)	(2.6%, 6.5%)	3 (4.5%)	(1.2%, 11.2%)
Very good partial response (VGPR)	156 (46.8%)	(42.2%, 51.5%)	35 (52.2%)	(41.5%, 62.8%)
Partial response (PR)	107 (32.1%)	(27.9%, 36.6%)	17 (25.4%)	(16.9%, 35.6%)
Stable disease (SD)	36 (10.8%)	(8.1%, 14.0%)	8 (11.9%)	(6.1%, 20.5%)
Progressive disease (PD)	0	(NE, NE)	0	(NE, NE)
Not evaluable (NE)	8 (2.4%)	(1.2%, 4.3%)	2 (3.0%)	(0.5%, 9.1%)
Overall response (sCR+CR+VGPR+PR)	289 (86.8%)	(83.3%, 89.7%)	57 (85.1%)	(76.0%, 91.7%)
CR or better (sCR + CR)	26 (7.8%)	(5.5%, 10.7%)	5 (7.5%)	(3.0%, 15.1%)
VGPR or better (sCR + CR + VGPR)	182 (54.7%)	(50.0%, 59.2%)	40 (59.7%)	(48.9%, 69.8%)

Note: Dara IV = daratumumab intravenous; Dara SC = daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20); VMP = bortezomib/melphalan/prednisone.
[a] Clopper-Pearson exact confidence intervals are provided.
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 denominators.
Note: Both initial response date and confirmation date need to be within Month 6.
Note: 13 subjects at sites in Japan, whose bortezomib lot number records are fully or partially missed, are excluded from the MMY 3007 Dara IV + VMP treatment group.

[TEFORR01A1.RTF] [JNJ-54767414\Z_SCS\DBR_BLA_SUBQ_2019\RE_BLA_SUBQ_COMBI_2019_JPN\PROD\TEFORR01A1.SAS] 12JUL2019, 04:13

表 2.7.3-18 初回投与後 6 カ月までの全奏効率（ORR）：DRd 療法［MMY3003 試験及び MMY2040 試験，安全性解析対象集団］

	MMY 3003 Dara IV + Rd		MMY 2040 Dara SC + Rd	
	n (%)	90% CI for %[a]	n (%)	90% CI for %[a]
Analysis set: safety	283		65	
Best overall response				
Stringent complete response (sCR)	7 (2.5%)	(1.2%, 4.6%)	1 (1.5%)	(0.1%, 7.1%)
Complete response (CR)	27 (9.5%)	(6.8%, 12.9%)	5 (7.7%)	(3.1%, 15.5%)
Very good partial response (VGPR)	135 (47.7%)	(42.7%, 52.8%)	32 (49.2%)	(38.5%, 60.1%)
Partial response (PR)	82 (29.0%)	(24.5%, 33.7%)	21 (32.3%)	(22.8%, 43.1%)
Minimal response (MR)	9 (3.2%)	(1.7%, 5.5%)	3 (4.6%)	(1.3%, 11.5%)
Stable disease (SD)	19 (6.7%)	(4.4%, 9.7%)	1 (1.5%)	(0.1%, 7.1%)
Progressive disease (PD)	0	(NE, NE)	0	(NE, NE)
Not evaluable (NE)	4 (1.4%)	(0.5%, 3.2%)	2 (3.1%)	(0.5%, 9.4%)
Overall response (sCR+CR+VGPR+PR)	251 (88.7%)	(85.1%, 91.7%)	59 (90.8%)	(82.6%, 95.9%)
CR or better (sCR + CR)	34 (12.0%)	(9.0%, 15.7%)	6 (9.2%)	(4.1%, 17.4%)
VGPR or better (sCR + CR + VGPR)	169 (59.7%)	(54.7%, 64.6%)	38 (58.5%)	(47.5%, 68.8%)

Note: Dara IV = daratumumab intravenous; Dara SC = daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20); Rd = lenalidomide/dexamethasone.
[a] Clopper-Pearson exact confidence intervals are provided.
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 denominators.
Note: Both initial response date and confirmation date need to be within Month 6.

[TEFORR01B1.RTF] [JNJ-54767414\Z_SCS\DBR_BLA_SUBQ_2019\RE_BLA_SUBQ_COMBI_2019\PROD\TEFORR01B1.SAS] 26APR2019, 09:56

2.7.3.3.2 部分集団における結果の比較

患者の体重に基づいて用量を決定する Dara-IV（ダラツムマブ 16 mg/kg）とは異なり，Dara-SC は固定用量（ダラツムマブ 1800 mg）である。本項では，ダラツムマブの単剤療法及び併用療法の有効性を体重別部分集団で解析した結果を提示した。なお，他の部分集団については，MMY3012 試験のデータを用いて解析した結果を 2.7.3.2.1.1(2)1)に示した。

2.7.3.3.2.1 体重別部分集団の全奏効率（ORR）

(1) 単剤療法

MMY3012 試験の体重別部分集団解析（主要解析）の結果を表 2.7.3-19 に示す。

Dara-SC 群の ORR は，>85 kg の部分集団（Dara-SC 群 43.9%，Dara-IV 群 32.8%）を含め，いずれの体重別部分集団でも Dara-IV 群と比較して同程度であった。

表 2.7.3-19 体重別部分集団の全奏効率（ORR）；コンピュータ・アルゴリズム判定
［MMY3012 試験主要解析，intent-to-treat（ITT）解析対象集団］

	Dara IV			Dara SC			
	N[a]	n (%)[b]	95% CI for %[c]	N[a]	n (%)[b]	95% CI for %[c]	Relative Risk[d] (95% CI)
Analysis set: intent-to-treat	259			263			
Overall response							
≤65 kg	92	35 (38.0%)	(28.1%, 48.8%)	94	41 (43.6%)	(33.4%, 54.2%)	1.15 (0.81, 1.63)
>65 kg to 85 kg	105	41 (39.0%)	(29.7%, 49.1%)	102	38 (37.3%)	(27.9%, 47.4%)	0.95 (0.67, 1.35)
>85 kg	61	20 (32.8%)	(21.3%, 46.0%)	66	29 (43.9%)	(31.7%, 56.7%)	1.34 (0.86, 2.12)

Note: Dara IV=daratumumab intravenous; Dara SC=daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
Key: CI=confidence interval; GFR=Glomerular filtration rate.
[a] N=number of subjects in the subgroup.
[b] n=number of subjects with overall response in the subgroup.
[c] Clopper-Pearson exact confidence intervals are provided.
[d] Farrington-Manning estimates of the relative risk of Dara SC over Dara IV and associated CI are provided.
Note: Percentages are calculated with the number of subjects in each subgroup as denominators.
Modified from [TEFORR07.RTF] [JNJ-54767414\MMY3012\DBR_CSR\RE_CSR\PROD\TEFORR07.SAS] 05MAR2019, 16:31

(2) 併用療法

MMY2040 試験，MMY3007 試験及び MMY3003 試験の初回投与後 6 カ月までの ORR について，体重別部分集団の解析結果を表 2.7.3-20 及び表 2.7.3-21 に示す。

ORR は，DVMP 療法及び DRd 療法で，いずれの体重別部分集団でも Dara-SC と Dara-IV の間でおおむね同程度であり，その 90% CI は重複していた。一部の体重別部分集団では，Dara-SC と Dara-IV の間の ORR にやや差がみられたが，これは MMY2040 試験の各コホートの被験者数が少ないことに起因すると考えられる。

表 2.7.3-20 体重別部分集団の 6 カ月までの全奏効率（ORR）：DVMP 療法［MMY3007 試験及び MMY2040 試験］

	MMY 3007 Dara IV + VMP						MMY 2040 Dara SC + VMP					
	≤65 kg		>65 kg to 85 kg		>85 kg		≤65 kg		>65 kg to 85 kg		>85 kg	
	n (%)	90% CI for %[a]	n (%)	90% CI for %[a]	n (%)	90% CI for %[a]	n (%)	90% CI for %[a]	n (%)	90% CI for %[a]	n (%)	90% CI for %[a]
Analysis set: safety	119		169		45		32		25		10	
Best overall response												
Overall response (sCR+CR+VGPR+PR)	102 (85.7%)	(79.3%, 90.7%)	149 (88.2%)	(83.3%, 92.0%)	38 (84.4%)	(72.8%, 92.5%)	30 (93.8%)	(81.6%, 98.9%)	20 (80.0%)	(62.5%, 91.8%)	7 (70.0%)	(39.3%, 91.3%)
CR or better (sCR + CR)	9 (7.6%)	(4.0%, 12.8%)	11 (6.5%)	(3.7%, 10.5%)	6 (13.3%)	(6.0%, 24.6%)	3 (9.4%)	(2.6%, 22.5%)	2 (8.0%)	(1.4%, 23.1%)	0	(NE, NE)
VGPR or better (sCR + CR + VGPR)	68 (57.1%)	(49.2%, 64.8%)	86 (50.9%)	(44.3%, 57.5%)	28 (62.2%)	(48.9%, 74.3%)	20 (62.5%)	(46.4%, 76.7%)	14 (56.0%)	(37.9%, 73.0%)	6 (60.0%)	(30.4%, 85.0%)

Note: Dara IV = daratumumab intravenous; Dara SC = daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20); VMP = bortezomib/melphalan/prednisone.
[a] Clopper-Pearson exact confidence intervals are provided.
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 denominators.
Note: Both initial response date and confirmation date need to be within Month 6.
Note: 13 subjects at sites in Japan, whose bortezomib lot number records are fully or partially missed, are excluded from the MMY 3007 Dara IV + VMP treatment group.

Modified from [TEFORR01A2.RTF] [JNJ-54767414\Z_SCS\DBR_BLA_SUBQ_2019\RE_BLA_SUBQ_COMBI_2019_JPN\PROD\TEFORR01A2.SAS] 12JUL2019, 04:13

表 2.7.3-21 体重別部分集団の 6 カ月までの全奏効率（ORR）：DRd 療法［MMY3003 試験及び MMY2040 試験］

	MMY 3003 Dara IV + Rd						MMY 2040 Dara SC + Rd					
	≤65 kg		>65 kg to 85 kg		>85 kg		≤65 kg		>65 kg to 85 kg		>85 kg	
	n (%)	90% CI for %[a]	n (%)	90% CI for %[a]	n (%)	90% CI for %[a]	n (%)	90% CI for %[a]	n (%)	90% CI for %[a]	n (%)	90% CI for %[a]
Analysis set: safety	94		121		65		9		33		23	
Best overall response												
Overall response (sCR+CR+VGPR+PR)	83 (88.3%)	(81.4%, 93.3%)	106 (87.6%)	(81.6%, 92.2%)	59 (90.8%)	(82.6%, 95.9%)	9 (100.0%)	(71.7%, 100.0%)	29 (87.9%)	(74.4%, 95.8%)	21 (91.3%)	(75.1%, 98.4%)
CR or better (sCR + CR)	14 (14.9%)	(9.2%, 22.3%)	14 (11.6%)	(7.1%, 17.5%)	6 (9.2%)	(4.1%, 17.4%)	1 (11.1%)	(0.6%, 42.9%)	3 (9.1%)	(2.5%, 21.9%)	2 (8.7%)	(1.6%, 24.9%)
VGPR or better (sCR + CR + VGPR)	60 (63.8%)	(54.9%, 72.1%)	74 (61.2%)	(53.3%, 68.6%)	34 (52.3%)	(41.4%, 63.0%)	7 (77.8%)	(45.0%, 95.9%)	16 (48.5%)	(33.3%, 63.9%)	15 (65.2%)	(46.0%, 81.4%)

Note: Dara IV = daratumumab intravenous; Dara SC = daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20); Rd = lenalidomide/dexamethasone.
[a] Clopper-Pearson exact confidence intervals are provided.
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 denominators.
Note: Both initial response date and confirmation date need to be within Month 6.
Note: There were 3 subjects in study MMY3003 with missing baseline weight.

Modified from [TEFORR01B2.RTF] [JNJ-54767414\Z_SCS\DBR_BLA_SUBQ_2019\RE_BLA_SUBQ_COMBI_2019\PROD\TEFORR01B2.SAS] 17MAY2019, 08:16

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

Dara-SC は，既に承認されている Dara-IV と PK，有効性及び安全性を比較することで開発を進めている。患者の体重に基づいて用量を決定する Dara-IV（16 mg/kg）に対し，Dara-SC は固定用量（ダラツムマブとして 1800 mg）である。この用量は，Dara-IV（16 mg/kg）と少なくとも同程度の曝露量となるように選択した。再発又は難治性の MM 患者を対象に Dara-IV と Dara-SC の単剤療法を比較した結果を以下に要約する。

- MMY3012 試験の主要評価項目とした ORR 及び最高 C_{trough}（サイクル 3 Day 1 の投与前）について，主要解析で Dara-IV に対する Dara-SC の非劣性が示された。
- 母集団薬物動態解析の結果，Dara-SC 製剤（ダラツムマブとして 1800 mg）を 1 週間隔で 8 回，続いて 2 週間隔で 8 回，以降は 4 週間隔で投与したとき，大部分（80%超）の MM 患者で，1 週間隔での最終投与（8 回目投与）後の標的占有率 99%超かつ 4 週間隔投与の定常状態時の標的占有率 90%超を達成可能であると推定された【CTD 2.7.2.3.2.1】。
- 曝露－応答解析の結果，Dara-SC 群は Dara-IV 群と同様の曝露－応答関係を示し，Dara-SC 製剤（ダラツムマブとして 1800 mg）の単剤療法では Dara-IV 製剤（16 mg/kg）の単剤療法と同程度の有効性を期待できる曝露量が得られていたと考えられた。また，Dara-SC 製剤を単剤療法又は併用療法で投与したときの血清中ダラツムマブの曝露量と有害事象の発現割合との間に明らかな関連は認められなかった【CTD 2.7.2.3.2.3】。
- Dara-SC の IRR の発現割合は Dara-IV と比較して低かった【CTD 2.7.4.2.1.7(1)】。その他の安全性プロファイルは Dara-IV と同様であり，安全性及び忍容性は良好であった。
- Dara-SC では固定用量を採用したため，Dara-IV と比較して，ダラツムマブの曝露量に対する体重の影響が顕著であった【CTD 2.7.2.3.4】。しかし，体重別部分集団の結果，いずれの部分集団でも ORR は Dara-SC 群と Dara-IV 群で同程度であり，Dara-SC 群の安全性プロファイルは Dara-IV 群と比較して臨床的に意義のある差は認められなかった【CTD 2.5.5.5.1(1)】。したがって，体重による用量調節は不要と考えられた。
- Dara-SC 群の日本人集団の平均血清中ダラツムマブ濃度は，Dara-SC 群の外国人集団と比較して投与期間を通じて高値となる傾向が認められた。ただし，その差は体重差に起因するものと考えられ，さらに血清中ダラツムマブ濃度の分布はおおむね重なっていた【CTD 2.7.2.3.4】。日本人集団の ORR は，Dara-IV 群と比較して Dara-SC 群でやや高い値を示し，Dara-SC 群が Dara-IV 群を下回る傾向はみられず，全体集団と同様の結果が認められた。また，日本人集団の安全性について，臨床的に意義のある群間差は認められなかった。なお，上述の曝露－応答解析の結果のとおり，曝露量と有害事象の発現割合との間に明らかな関連は認められなかった。

このように固定用量の Dara-SC の単剤療法を検討した結果，MMY3012 試験主要解析で有効性及び PK について Dara-IV に対する非劣性が示され，被験者の体重にかかわらず同程度の ORR が認められた。安全性プロファイルは，IRR の発現割合が低かったことを除き，Dara-IV と同様であった。また，MMY3012 試験追加解析では，主要解析を支持する結果が得られた。MM 標準治療下で Dara-SC の併用療法を検討した MMY2040 試験では，DVMP 及び DRd のいずれのコホー

トでも MM 標準治療下で Dara-IV を併用した過去の臨床試験と同程度の ORR が認められた。MMY2040 試験の対象は，未治療の MM 患者（DVMP コホート）及び再発又は難治性の MM 患者（DRd コホート）であり，Dara-SC 併用療法の有効性は，併用する MM 標準治療及び MM 患者の背景（未治療／再発又は難治性）を問わず Dara-IV と同程度であることが裏付けられた。したがって，Dara-IV と同様の投与スケジュールで上記結果が得られた Dara-SC は，Dara-IV で承認されている適応及び用法による投与が適切であると考える。

また，固定用量の Dara-SC 単剤療法を検討した MMY3012 試験の日本人集団では，体重の中央値が全体集団と比較して低かったが，主要解析及び追加解析の結果，有効性及び安全性は全体集団とおおむね同様であった。さらに，MMY2040 試験の日本人 4 例（いずれも DVMP コホート）の最良効果は VGPR 以上であり，全体集団の結果と大きく異なる傾向は認められなかったことを踏まえると，Dara-IV で承認されている適応及び用法による Dara-SC の国内申請は妥当であると判断した。

なお，Dara-SC 製剤に含まれる rHuPH20 の濃度は 2000 U/mL であり，これは皮下投与用の抗悪性腫瘍剤として海外で承認されている他のタンパク質性医薬品に含まれる rHuPH20 と同じ濃度である[1),2)]。Dara-SC を評価したいずれの試験でも，rHuPH20 の配合により Dara-IV と比較して投与時間の大幅な短縮及び IRR 発現割合の低下が認められた。

2.7.3.5 効果の持続，耐薬性

ダラツムマブの効果の持続は，Dara-IV の臨床試験で奏効の持続及び PFS の延長により示されている。Dara-SC は，MMY3012 試験で Dara-IV に対する非劣性が検証されており，効果の持続に関しても Dara-IV と同様のレベルが期待できる。

2.7.3.6 付録

表 2.7.3-付録-1 Summary of Subjects per Analysis Set; All Subjects in Japanese (Study 54767414MMY3012 Primary Analysis)

	Japanese		
	Dara IV	Dara SC	Total
Subjects screened			52
Intent-to-treat[a] (ITT)	24 (100.0%)	18 (100.0%)	42 (100.0%)
Safety[b]	24 (100.0%)	18 (100.0%)	42 (100.0%)
Per-protocol[c] (PP)	24 (100.0%)	18 (100.0%)	42 (100.0%)
Response-evaluable[d]	21 (87.5%)	16 (88.9%)	37 (88.1%)
Pharmacokinetics[e]	22 (91.7%)	16 (88.9%)	38 (90.5%)
Pharmacokinetic-evaluable[f]	11 (45.8%)	5 (27.8%)	16 (38.1%)
Immunogenicity-evaluable			
daratumumab[g]	9 (37.5%)	4 (22.2%)	13 (31.0%)
rHuPH20[h]		4 (22.2%)	4 (22.2%)

Note: Dara IV=daratumumab intravenous; Dara SC=daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
[a] Includes all subjects randomized.
[b] Includes all randomized subjects who received at least 1 dose of study drug.
[c] Includes all treated subjects who had measurable disease at baseline and had no major protocol deviations with respect to eligibility.
[d] Includes subjects who had a confirmed diagnosis of multiple myeloma and measurable disease and must have received at least 1 administration of study drug and had at least 1 post baseline disease assessment.
[e] Includes subjects who received at least 1 administration of study drug and had at least 1 pharmacokinetics sample concentration value after the first dose administration.
[f] Includes subjects who received all 8 weekly full doses of Dara IV or Dara SC in Cycle 1 and Cycle 2 within the dosing time window and provided a pre-dose pharmacokinetic sample on Cycle 3 Day 1 within the sampling window of 8 hours prior to the start of dose administration
[g] Includes subjects who received at least 1 dose of Dara SC or Dara IV and had at least 1 sample after the start of dose administration.
[h] Includes subjects who received at least 1 dose of Dara SC and had at least 1 sample after the start of dose administration.
Note: Percentages are calculated with the number of subjects in ITT analysis set as the denominators.

[TSIDS03_JPN.RTF] [JNJ-54767414\MMY3012\DBR_CSR\RE_JAPAN_SAR\PROD\TSIDS03_JPN.SAS] 18JUN2019, 07:33

表 2.7.3-付録-2 Summary of Demographics; Intent-to-treat Analysis Set
(Study 54767414MMY3012 Primary Analysis)

	Dara IV	Dara SC	Total
Analysis set: intent-to-treat	259	263	522
Age (years)			
N	259	263	522
Category, n (%)			
18 -<65	100 (38.6%)	121 (46.0%)	221 (42.3%)
65 -<75	100 (38.6%)	95 (36.1%)	195 (37.4%)
≥ 75	59 (22.8%)	47 (17.9%)	106 (20.3%)
Mean (SD)	66.8 (10.16)	65.3 (9.11)	66.1 (9.66)
Median	68.0	65.0	67.0
Range	(33; 92)	(42; 84)	(33; 92)
Sex, n (%)			
N	259	263	522
Male	149 (57.5%)	136 (51.7%)	285 (54.6%)
Female	110 (42.5%)	127 (48.3%)	237 (45.4%)
Race, n (%)			
N	259	263	522
White	201 (77.6%)	207 (78.7%)	408 (78.2%)
Black or African American	5 (1.9%)	9 (3.4%)	14 (2.7%)
Asian	40 (15.4%)	32 (12.2%)	72 (13.8%)
American Indian or Alaska Native	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)
Native Hawaiian or other Pacific Islander	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
Not Reported	12 (4.6%)	14 (5.3%)	26 (5.0%)
Ethnicity, n (%)			
N	259	263	522
Hispanic or Latino	9 (3.5%)	14 (5.3%)	23 (4.4%)
Not Hispanic or Latino	227 (87.6%)	225 (85.6%)	452 (86.6%)
Not Reported	23 (8.9%)	24 (9.1%)	47 (9.0%)
Weight (kg)			
N	258	262	520
Category, n (%)			
≤65	92 (35.7%)	94 (35.9%)	186 (35.8%)
>65 - 85	105 (40.7%)	102 (38.9%)	207 (39.8%)
>85	61 (23.6%)	66 (25.2%)	127 (24.4%)
Mean (SD)	73.72 (17.864)	74.55 (18.240)	74.14 (18.042)
Median	73.00	72.40	72.60
Range	(28.6; 138.0)	(39.0; 130.0)	(28.6; 138.0)
Height (cm)			
N	259	263	522
Mean (SD)	164.49 (11.173)	164.27 (10.813)	164.38 (10.983)
Median	165.00	165.00	165.00
Range	(125.4; 190.0)	(140.0; 194.0)	(125.4; 194.0)
Baseline ECOG score, n (%)			
N	259	263	522
0	88 (34.0%)	64 (24.3%)	152 (29.1%)
1	132 (51.0%)	152 (57.8%)	284 (54.4%)
2	38 (14.7%)	47 (17.9%)	85 (16.3%)
>2[a]	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)

	Dara IV	Dara SC	Total

Note: Dara IV=daratumumab intravenous; Dara SC=daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
[a] 1 subject who met the eligibility criteria with ECOG score of 1 at screening was assessed with ECOG performance score of 3 at Cycle 1 Day 1 as the baseline.

[TSIDEM01.RTF] [JNJ-54767414\MMY3012\DBR_CSR\RE_CSR\PROD\TSIDEM01.SAS] 05MAR2019, 16:41

表 2.7.3-付録-3 Summary of Baseline Disease Characteristics; Intent-to-treat Analysis Set (Study 54767414MMY3012 Primary Analysis)

	Dara IV	Dara SC	Total
Analysis set: intent-to-treat	259	263	522
Type of myeloma by immunofixation or serum FLC assay, n (%)			
N	259	263	522
IgG	144 (55.6%)	156 (59.3%)	300 (57.5%)
IgA	45 (17.4%)	45 (17.1%)	90 (17.2%)
IgM	0	2 (0.8%)	2 (0.4%)
IgD	2 (0.8%)	4 (1.5%)	6 (1.1%)
IgE	0	0	0
Light chain	62 (23.9%)	53 (20.2%)	115 (22.0%)
Kappa	45 (17.4%)	27 (10.3%)	72 (13.8%)
Lambda	15 (5.8%)	23 (8.7%)	38 (7.3%)
FLC-Kappa[a]	1 (0.4%)	2 (0.8%)	3 (0.6%)
FLC-Lambda[b]	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)
Biclonal	6 (2.3%)	3 (1.1%)	9 (1.7%)
Type of measurable disease[c], n (%)			
N	259	263	522
Serum only	137 (52.9%)	144 (54.8%)	281 (53.8%)
IgG	109 (42.1%)	109 (41.4%)	218 (41.8%)
IgA	25 (9.7%)	31 (11.8%)	56 (10.7%)
Other[d]	3 (1.2%)	4 (1.5%)	7 (1.3%)
Serum and urine	45 (17.4%)	47 (17.9%)	92 (17.6%)
Urine only	45 (17.4%)	44 (16.7%)	89 (17.0%)
Serum FLC only	32 (12.4%)	28 (10.6%)	60 (11.5%)
ISS Staging[e], n (%)			
N	259	262	521
I	94 (36.3%)	82 (31.3%)	176 (33.8%)
II	89 (34.4%)	101 (38.5%)	190 (36.5%)
III	76 (29.3%)	79 (30.2%)	155 (29.8%)
Cytogenetic Risk[f]			
N	202	198	400
Standard risk	167 (82.7%)	146 (73.7%)	313 (78.3%)
High risk	35 (17.3%)	52 (26.3%)	87 (21.8%)
Del(17p)	22 (10.9%)	32 (16.2%)	54 (13.5%)
t(4; 14)	15 (7.4%)	22 (11.1%)	37 (9.3%)
t(14; 16)	4 (2.0%)	7 (3.5%)	11 (2.8%)
Number of lines of prior therapy, n (%)			
N	259	263	522
≤4 Lines	175 (67.6%)	174 (66.2%)	349 (66.9%)
>4 Lines	84 (32.4%)	89 (33.8%)	173 (33.1%)
Mean (SD)	4.3 (1.78)	4.3 (1.72)	4.3 (1.75)
Median	4.0	4.0	4.0
Range	(1; 15)	(2; 12)	(1; 15)
Time since initial diagnosis to randomization (years)			
N	259	263	522
Mean (SD)	6.14 (4.112)	6.64 (3.823)	6.39 (3.973)
Median	5.36	6.01	5.57
Range	(0.6; 39.0)	(0.8; 21.1)	(0.6; 39.0)
Number of lytic bone lesions, n (%)			

	Dara IV	Dara SC	Total
N	259	263	522
None	58 (22.4%)	49 (18.6%)	107 (20.5%)
1-3	27 (10.4%)	29 (11.0%)	56 (10.7%)
4-10	48 (18.5%)	34 (12.9%)	82 (15.7%)
More than 10	126 (48.6%)	151 (57.4%)	277 (53.1%)
Presence of diffuse myeloma-related osteopenia, n (%)			
N	259	263	522
Yes	118 (45.6%)	126 (47.9%)	244 (46.7%)
No	141 (54.4%)	137 (52.1%)	278 (53.3%)
Presence of extramedullary plasmacytomas, n (%)			
N	259	263	522
Yes	18 (6.9%)	17 (6.5%)	35 (6.7%)
No	241 (93.1%)	246 (93.5%)	487 (93.3%)
Bone marrow % plasma cells, n (%)			
N	255	255	510
<10	64 (25.1%)	53 (20.8%)	117 (22.9%)
10-30	112 (43.9%)	107 (42.0%)	219 (42.9%)
>30	79 (31.0%)	95 (37.3%)	174 (34.1%)

Note: Dara IV=daratumumab intravenous; Dara SC=daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
Note: Percentages are calculated with the number of subjects in each group with available data as denominator.
[a] Includes subjects without a positive immunofixation but with evidence of free light chain kappa by FLC testing.
[b] Includes subjects without a positive immunofixation but with evidence of free light chain lambda by FLC testing.
[c] Includes subjects without measurable disease in serum and urine.
[d] Includes IgD, IgM, IgE and biclonal.
[e] ISS staging is derived based on the combination of serum β2-microglobulin and albumin.
[f] Cytogenetic risk is based on FISH or karyotyping.

[TSIDEM02.RTF] [JNJ-54767414\MMY3012\DBR_CSR\RE_CSR\PROD\TSIDEM02.SAS] 01APR2019, 11:40

表 2.7.3-付録-4 Summary of Prior Multiple Myeloma Therapy; Intent-to-treat Analysis Set (Study 54767414MMY3012 Primary Analysis)

	Dara IV	Dara SC	Total
Analysis set: intent-to-treat	259	263	522
Total number of subjects with any prior therapies for multiple myeloma	259 (100.0%)	263 (100.0%)	522 (100.0%)
Prior systemic therapy	259 (100.0%)	263 (100.0%)	522 (100.0%)
Prior autologous stem cell transplant (ASCT)	121 (46.7%)	144 (54.8%)	265 (50.8%)
Prior radiotherapy	66 (25.5%)	71 (27.0%)	137 (26.2%)
Prior cancer-related surgery	52 (20.1%)	49 (18.6%)	101 (19.3%)
Prior PI	259 (100.0%)	263 (100.0%)	522 (100.0%)
Bortezomib	255 (98.5%)	260 (98.9%)	515 (98.7%)
Carfilzomib	54 (20.8%)	63 (24.0%)	117 (22.4%)
Ixazomib	21 (8.1%)	21 (8.0%)	42 (8.0%)
Prior IMiD	259 (100.0%)	263 (100.0%)	522 (100.0%)
Lenalidomide	221 (85.3%)	227 (86.3%)	448 (85.8%)
Pomalidomide	81 (31.3%)	88 (33.5%)	169 (32.4%)
Thalidomide	157 (60.6%)	141 (53.6%)	298 (57.1%)
Prior steroids	259 (100.0%)	262 (99.6%)	521 (99.8%)
Dexamethasone	258 (99.6%)	258 (98.1%)	516 (98.9%)
Prednisone	113 (43.6%)	114 (43.3%)	227 (43.5%)
Prior alkylating agents[a]	252 (97.3%)	257 (97.7%)	509 (97.5%)
Prior anthracyclines	68 (26.3%)	72 (27.4%)	140 (26.8%)
Prior PI+IMiD	259 (100.0%)	263 (100.0%)	522 (100.0%)
Prior PI+IMiD+ALKY	252 (97.3%)	257 (97.7%)	509 (97.5%)
Prior BORT+LEN	217 (83.8%)	226 (85.9%)	443 (84.9%)
Prior CARF+POM	28 (10.8%)	29 (11.0%)	57 (10.9%)
Prior BORT+LEN+CARF	50 (19.3%)	57 (21.7%)	107 (20.5%)
Prior BORT+LEN+POM	81 (31.3%)	88 (33.5%)	169 (32.4%)
Prior BORT+LEN+CARF+POM	28 (10.8%)	29 (11.0%)	57 (10.9%)
Prior BORT+LEN+CARF+POM+THAL	17 (6.6%)	12 (4.6%)	29 (5.6%)

Note: Dara IV=daratumumab intravenous; Dara SC=daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
Key: PI=proteasome inhibitor; IMiD=Immunomodulatory drug; BORT=bortezomib; LEN=lenalidomide; CARF=carfilzomib; IXAZ=ixazomib; POM=pomalidomide; THAL=thalidomide; ALKY=alkylating agents, including autologous stem cell transplant.
[a] Includes either alkylating agents or autologous stem cell transplant.
Note: Percentages are calculated with the number of subjects in each group as denominators.

[TSIPM01.RTF] [JNJ-54767414\MMY3012\DBR_CSR\RE_CSR\PROD\TSIPM01.SAS] 05MAR2019, 16:43

表 2.7.3-付録-5 Summary of Refractory Status to Prior Multiple Myeloma Therapy; Intent-to-treat Analysis Set (Study 54767414MMY3012 Primary Analysis)

	Dara IV	Dara SC	Total
Analysis set: intent-to-treat	259	263	522
Refractory to PI/IMiD			
Both PI and IMiD	133 (51.4%)	125 (47.5%)	258 (49.4%)
PI only	19 (7.3%)	30 (11.4%)	49 (9.4%)
IMiD only	81 (31.3%)	67 (25.5%)	148 (28.4%)
None	26 (10.0%)	41 (15.6%)	67 (12.8%)
Refractory to PI+IMiD+ALKY	82 (31.7%)	73 (27.8%)	155 (29.7%)
Refractory to last line of prior therapy	220 (84.9%)	209 (79.5%)	429 (82.2%)
Refractory to			
BORT	115 (44.4%)	131 (49.8%)	246 (47.1%)
CARF	47 (18.1%)	50 (19.0%)	97 (18.6%)
LEN	185 (71.4%)	177 (67.3%)	362 (69.3%)
POM	74 (28.6%)	74 (28.1%)	148 (28.4%)
THAL	71 (27.4%)	52 (19.8%)	123 (23.6%)
ALKY	133 (51.4%)	127 (48.3%)	260 (49.8%)
IXAZ	18 (6.9%)	19 (7.2%)	37 (7.1%)
Refractory to[a]			
BORT+LEN	88 (34.0%)	91 (34.6%)	179 (34.3%)
CARF+POM	26 (10.0%)	22 (8.4%)	48 (9.2%)
BORT+LEN+CARF	17 (6.6%)	17 (6.5%)	34 (6.5%)
BORT+LEN+POM	34 (13.1%)	35 (13.3%)	69 (13.2%)
BORT+LEN+CARF+POM	9 (3.5%)	9 (3.4%)	18 (3.4%)
BORT+LEN+CARF+POM+THAL	5 (1.9%)	4 (1.5%)	9 (1.7%)

Note: Dara IV=daratumumab intravenous; Dara SC=daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
Key: PI=proteasome inhibitor; IMiD=Immunomodulatory drug; BORT=bortezomib; LEN=lenalidomide; CARF=carfilzomib; POM=pomalidomide; THAL=thalidomide; IXAZ=ixazomib; ALKY=alkylating agents, including autologous stem cell transplant.
a Subject may have received these agents in different treatment regimens.
Note: Percentages are calculated with the number of subjects in each group as denominators.

[TSIPM02.RTF] [JNJ-54767414\MMY3012\DBR_CSR\RE_CSR\PROD\TSIPM02.SAS] 05MAR2019, 16:43

表 2.7.3-付録-6 Summary of Demographics; Intent-to-treat Analysis Set in Japanese (Study 54767414MMY3012 Primary Analysis)

	Japanese		
	Dara IV	Dara SC	Total
Analysis set: intent-to-treat	24	18	42
Age (years)			
N	24	18	42
Category, n (%)			
18 -<65	6 (25.0%)	6 (33.3%)	12 (28.6%)
65 -<75	13 (54.2%)	5 (27.8%)	18 (42.9%)
≥ 75	5 (20.8%)	7 (38.9%)	12 (28.6%)
Mean (SD)	68.5 (10.94)	69.7 (10.12)	69.0 (10.49)
Median	70.5	70.5	70.5
Range	(33; 83)	(48; 84)	(33; 84)
Sex, n (%)			
N	24	18	42
Male	13 (54.2%)	7 (38.9%)	20 (47.6%)
Female	11 (45.8%)	11 (61.1%)	22 (52.4%)
Race, n (%)			
N	24	18	42
White	0	0	0
Black or African American	0	0	0
Asian	24 (100.0%)	18 (100.0%)	42 (100.0%)
American Indian or Alaska Native	0	0	0
Native Hawaiian or other Pacific Islander	0	0	0
Not Reported	0	0	0
Ethnicity, n (%)			
N	24	18	42
Hispanic or Latino	0	0	0
Not Hispanic or Latino	24 (100.0%)	17 (94.4%)	41 (97.6%)
Not Reported	0	1 (5.6%)	1 (2.4%)
Weight (kg)			
N	24	18	42
Category, n (%)			
≤65	19 (79.2%)	17 (94.4%)	36 (85.7%)
>65 - 85	5 (20.8%)	1 (5.6%)	6 (14.3%)
>85	0	0	0
Mean (SD)	55.55 (9.797)	54.36 (9.930)	55.04 (9.751)
Median	54.05	52.60	52.90
Range	(32.8; 77.0)	(40.5; 83.2)	(32.8; 83.2)
Height (cm)			
N	24	18	42
Mean (SD)	156.28 (10.808)	153.52 (8.162)	155.10 (9.750)
Median	156.05	152.85	154.50
Range	(125.4; 176.0)	(141.0; 168.0)	(125.4; 176.0)
Baseline ECOG score, n (%)			
N	24	18	42
0	18 (75.0%)	13 (72.2%)	31 (73.8%)
1	5 (20.8%)	4 (22.2%)	9 (21.4%)
2	1 (4.2%)	1 (5.6%)	2 (4.8%)
>2[a]	0	0	0

	Japanese		
	Dara IV	Dara SC	Total

Note: Dara IV=daratumumab intravenous; Dara SC=daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
[a] 1 subject who met the eligibility criteria with ECOG score of 1 at screening was assessed with ECOG performance score of 3 at Cycle 1 Day 1 as the baseline.

[TSIDEM01_JPN.RTF] [JNJ-54767414\MMY3012\DBR_CSR\RE_JAPAN_SAR\PROD\TSIDEM01_JPN.SAS]
14JUN2019, 15:04

表 2.7.3-付録-7 Summary of Baseline Disease Characteristics; Intent-to-treat Analysis Set in Japanese (Study 54767414MMY3012 Primary Analysis)

	Japanese		
	Dara IV	Dara SC	Total
Analysis set: intent-to-treat	24	18	42
Type of myeloma by immunofixation or serum FLC assay, n (%)			
N	24	18	42
IgG	13 (54.2%)	12 (66.7%)	25 (59.5%)
IgA	1 (4.2%)	2 (11.1%)	3 (7.1%)
IgM	0	0	0
IgD	0	0	0
IgE	0	0	0
Light chain	9 (37.5%)	4 (22.2%)	13 (31.0%)
Kappa	5 (20.8%)	2 (11.1%)	7 (16.7%)
Lambda	4 (16.7%)	1 (5.6%)	5 (11.9%)
FLC-Kappa[a]	0	1 (5.6%)	1 (2.4%)
FLC-Lambda[b]	0	0	0
Biclonal	1 (4.2%)	0	1 (2.4%)
Type of measurable disease[c], n (%)			
N	24	18	42
Serum only	13 (54.2%)	9 (50.0%)	22 (52.4%)
IgG	12 (50.0%)	7 (38.9%)	19 (45.2%)
IgA	0	2 (11.1%)	2 (4.8%)
Other[d]	1 (4.2%)	0	1 (2.4%)
Serum and urine	1 (4.2%)	4 (22.2%)	5 (11.9%)
Urine only	7 (29.2%)	2 (11.1%)	9 (21.4%)
Serum FLC only	3 (12.5%)	3 (16.7%)	6 (14.3%)
ISS Staging[e], n (%)			
N	24	18	42
I	16 (66.7%)	8 (44.4%)	24 (57.1%)
II	5 (20.8%)	6 (33.3%)	11 (26.2%)
III	3 (12.5%)	4 (22.2%)	7 (16.7%)
Cytogenetic Risk[f]			
N	24	16	40
Standard risk	20 (83.3%)	10 (62.5%)	30 (75.0%)
High risk	4 (16.7%)	6 (37.5%)	10 (25.0%)
Del(17p)	2 (8.3%)	3 (18.8%)	5 (12.5%)
t(4; 14)	3 (12.5%)	4 (25.0%)	7 (17.5%)
t(14; 16)	0	1 (6.3%)	1 (2.5%)
Number of lines of prior therapy, n (%)			
N	24	18	42
≤4 Lines	16 (66.7%)	11 (61.1%)	27 (64.3%)
>4 Lines	8 (33.3%)	7 (38.9%)	15 (35.7%)
Mean (SD)	4.9 (3.29)	4.6 (2.25)	4.8 (2.86)
Median	4.0	4.0	4.0
Range	(1; 15)	(2; 12)	(1; 15)
Time since initial diagnosis to randomization (years)			
N	24	18	42
Mean (SD)	6.10 (3.765)	6.46 (4.104)	6.25 (3.869)
Median	5.02	5.46	5.23
Range	(1.4; 17.1)	(0.8; 13.4)	(0.8; 17.1)

	Japanese		
	Dara IV	Dara SC	Total
Number of lytic bone lesions, n (%)			
N	24	18	42
None	7 (29.2%)	7 (38.9%)	14 (33.3%)
1-3	3 (12.5%)	1 (5.6%)	4 (9.5%)
4-10	4 (16.7%)	3 (16.7%)	7 (16.7%)
More than 10	10 (41.7%)	7 (38.9%)	17 (40.5%)
Presence of diffuse myeloma-related osteopenia, n (%)			
N	24	18	42
Yes	13 (54.2%)	9 (50.0%)	22 (52.4%)
No	11 (45.8%)	9 (50.0%)	20 (47.6%)
Presence of extramedullary plasmacytomas, n (%)			
N	24	18	42
Yes	1 (4.2%)	2 (11.1%)	3 (7.1%)
No	23 (95.8%)	16 (88.9%)	39 (92.9%)
Bone marrow % plasma cells, n (%)			
N	24	18	42
<10	10 (41.7%)	8 (44.4%)	18 (42.9%)
10-30	11 (45.8%)	9 (50.0%)	20 (47.6%)
>30	3 (12.5%)	1 (5.6%)	4 (9.5%)

Note: Dara IV=daratumumab intravenous; Dara SC=daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
Note: Percentages are calculated with the number of subjects in each group with available data as denominator.
[a] Includes subjects without a positive immunofixation but with evidence of free light chain kappa by FLC testing.
[b] Includes subjects without a positive immunofixation but with evidence of free light chain lambda by FLC testing.
[c] Includes subjects without measurable disease in serum and urine.
[d] Includes IgD, IgM, IgE and biclonal.
[e] ISS staging is derived based on the combination of serum β2-microglobulin and albumin.
[f] Cytogenetic risk is based on FISH or karyotyping.

[TSIDEM02_JPN.RTF] [JNJ-54767414\MMY3012\DBR_CSR\RE_JAPAN_SAR\PROD\TSIDEM02_JPN.SAS]
14JUN2019, 15:05

表 2.7.3-付録-8 Summary of Prior Multiple Myeloma Therapy; Intent-to-treat Analysis Set in Japanese (Study 54767414MMY3012 Primary Analysis)

	Japanese		
	Dara IV	Dara SC	Total
Analysis set: intent-to-treat	24	18	42
Total number of subjects with any prior therapies for multiple myeloma	24 (100.0%)	18 (100.0%)	42 (100.0%)
Prior systemic therapy	24 (100.0%)	18 (100.0%)	42 (100.0%)
Prior autologous stem cell transplant (ASCT)	10 (41.7%)	9 (50.0%)	19 (45.2%)
Prior radiotherapy	6 (25.0%)	2 (11.1%)	8 (19.0%)
Prior cancer-related surgery	0	0	0
Prior PI	24 (100.0%)	18 (100.0%)	42 (100.0%)
Bortezomib	22 (91.7%)	18 (100.0%)	40 (95.2%)
Carfilzomib	7 (29.2%)	9 (50.0%)	16 (38.1%)
Ixazomib	6 (25.0%)	3 (16.7%)	9 (21.4%)
Prior IMiD	24 (100.0%)	18 (100.0%)	42 (100.0%)
Lenalidomide	22 (91.7%)	18 (100.0%)	40 (95.2%)
Pomalidomide	9 (37.5%)	9 (50.0%)	18 (42.9%)
Thalidomide	7 (29.2%)	4 (22.2%)	11 (26.2%)
Prior steroids	24 (100.0%)	17 (94.4%)	41 (97.6%)
Dexamethasone	24 (100.0%)	17 (94.4%)	41 (97.6%)
Prednisone	9 (37.5%)	6 (33.3%)	15 (35.7%)
Prior alkylating agents[a]	21 (87.5%)	15 (83.3%)	36 (85.7%)
Prior anthracyclines	3 (12.5%)	6 (33.3%)	9 (21.4%)
Prior PI+IMiD	24 (100.0%)	18 (100.0%)	42 (100.0%)
Prior PI+IMiD+ALKY	21 (87.5%)	15 (83.3%)	36 (85.7%)
Prior BORT+LEN	20 (83.3%)	18 (100.0%)	38 (90.5%)
Prior CARF+POM	3 (12.5%)	5 (27.8%)	8 (19.0%)
Prior BORT+LEN+CARF	6 (25.0%)	9 (50.0%)	15 (35.7%)
Prior BORT+LEN+POM	9 (37.5%)	9 (50.0%)	18 (42.9%)
Prior BORT+LEN+CARF+POM	3 (12.5%)	5 (27.8%)	8 (19.0%)
Prior BORT+LEN+CARF+POM+THAL	1 (4.2%)	3 (16.7%)	4 (9.5%)

Note: Dara IV=daratumumab intravenous; Dara SC=daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
Key: PI=proteasome inhibitor; IMiD=Immunomodulatory drug; BORT=bortezomib; LEN=lenalidomide; CARF=carfilzomib; IXAZ=ixazomib; POM=pomalidomide; THAL=thalidomide; ALKY=alkylating agents, including autologous stem cell transplant.
[a] Includes either alkylating agents or autologous stem cell transplant.
Note: Percentages are calculated with the number of subjects in each group as denominators.
[TSIPM01_JPN.RTF] [JNJ-54767414\MMY3012\DBR_CSR\RE_JAPAN_SAR\PROD\TSIPM01_JPN.SAS] 18JUN2019, 07:34

表 2.7.3-付録-9 Summary of Refractory Status to Prior Multiple Myeloma Therapy; Intent-to-treat Analysis Set in Japanese (Study 54767414MMY3012 Primary Analysis)

	Japanese		
	Dara IV	Dara SC	Total
Analysis set: intent-to-treat	24	18	42
Refractory to PI/IMiD			
Both PI and IMiD	15 (62.5%)	8 (44.4%)	23 (54.8%)
PI only	1 (4.2%)	5 (27.8%)	6 (14.3%)
IMiD only	5 (20.8%)	1 (5.6%)	6 (14.3%)
None	3 (12.5%)	4 (22.2%)	7 (16.7%)
Refractory to PI+IMiD+ALKY	3 (12.5%)	0	3 (7.1%)
Refractory to last line of prior therapy	18 (75.0%)	11 (61.1%)	29 (69.0%)
Refractory to			
BORT	11 (45.8%)	13 (72.2%)	24 (57.1%)
CARF	5 (20.8%)	6 (33.3%)	11 (26.2%)
LEN	20 (83.3%)	10 (55.6%)	30 (71.4%)
POM	8 (33.3%)	6 (33.3%)	14 (33.3%)
THAL	4 (16.7%)	1 (5.6%)	5 (11.9%)
ALKY	5 (20.8%)	2 (11.1%)	7 (16.7%)
IXAZ	4 (16.7%)	3 (16.7%)	7 (16.7%)
Refractory to[a]			
BORT+LEN	10 (41.7%)	8 (44.4%)	18 (42.9%)
CARF+POM	2 (8.3%)	3 (16.7%)	5 (11.9%)
BORT+LEN+CARF	2 (8.3%)	2 (11.1%)	4 (9.5%)
BORT+LEN+POM	5 (20.8%)	3 (16.7%)	8 (19.0%)
BORT+LEN+CARF+POM	0	1 (5.6%)	1 (2.4%)

Note: Dara IV=daratumumab intravenous; Dara SC=daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
Key: PI=proteasome inhibitor; IMiD=Immunomodulatory drug; BORT=bortezomib; LEN=lenalidomide; CARF=carfilzomib; POM=pomalidomide; THAL=thalidomide; IXAZ=ixazomib; ALKY=alkylating agents, including autologous stem cell transplant.
[a] Subject may have received these agents in different treatment regimens.
Note: Percentages are calculated with the number of subjects in each group as denominators.

[TSIPM02_JPN.RTF] [JNJ-54767414\MMY3012\DBR_CSR\RE_JAPAN_SAR\PROD\TSIPM02_JPN.SAS] 18JUN2019, 07:34

表 2.7.3-付録-10 Summary of Treatment Duration, Dose Intensity, and Relative Dose Intensity; Safety Analysis Set (Study 54767414MMY3012 Primary Analysis)

	Dara IV	Dara SC
Analysis set: safety	258	260
Duration of treatment (months)		
N	258	260
Mean (SD)	5.015 (2.8839)	4.910 (2.9678)
Median	5.355	4.747
Range	(0.03; 12.16)	(0.03; 12.91)
Total number of daratumumab infusions/injections		
N	258	260
Mean (SD)	14.1 (5.65)	13.9 (5.67)
Median	16.0	15.0
Range	(1; 24)	(1; 25)
Daratumumab dose intensity (mg/cycle)[a]		
N	258	260
Mean (SD)	2880.64 (1021.852)	4496.89 (979.312)
Median	2721.60	4371.43
Range	(12.2; 6848.0)	(1800.0; 7200.0)
Daratumumab dose intensity (mg/kg/cycle)[a]		
N	258	260
Mean (SD)	39.19 (9.377)	64.33 (22.325)
Median	38.70	59.64
Range	(0.2; 64.5)	(24.8; 150.9)
Relative dose intensity of daratumumab (%)[b]		
N	258	260
Mean (SD)	96.56 (11.341)	96.68 (9.639)
Median	99.92	100.00
Range	(1.3; 106.2)	(25.0; 100.0)

Note: Dara IV=daratumumab intravenous; Dara SC=daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
[a] Dose intensity (mg/cycle) is calculated as the sum of total doses (mg) received in all cycles divided by the number of treatment cycles. 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.
[b] Relative dose intensity (%) is defined as the ratio of total dose received and total planned dose.
A subject is considered as treated in a cycle if he/she received any non-zero dose of daratumumab in that cycle.

[TSIEXP02.RTF] [JNJ-54767414\MMY3012\DBR_CSR\RE_CSR\PROD\TSIEXP02.SAS] 05MAR2019, 16:42

表 2.7.3-付録-11 Summary of Treatment Duration, Dose Intensity, and Relative Dose Intensity; Safety Analysis Set in Japanese (Study 54767414MMY3012 Primary Analysis)

	Japanese	
	Dara IV	Dara SC
Analysis set: safety	24	18
Duration of treatment (months)		
N	24	18
Mean (SD)	2.988 (1.9912)	2.559 (2.1777)
Median	2.366	1.906
Range	(0.26; 7.33)	(0.30; 8.54)
Total number of daratumumab infusions/injections		
N	24	18
Mean (SD)	10.3 (4.68)	9.1 (4.95)
Median	10.0	7.5
Range	(2; 19)	(2; 20)
Daratumumab dose intensity (mg/cycle)[a]		
N	24	18
Mean (SD)	2532.97 (649.455)	5148.33 (1068.227)
Median	2507.33	5400.00
Range	(1568.0; 4074.7)	(3600.0; 7200.0)
Daratumumab dose intensity (mg/kg/cycle)[a]		
N	24	18
Mean (SD)	45.48 (7.893)	97.48 (26.045)
Median	44.58	94.92
Range	(32.3; 64.4)	(50.2; 150.9)
Relative dose intensity of daratumumab (%)[b]		
N	24	18
Mean (SD)	97.74 (7.995)	97.72 (5.856)
Median	100.22	100.00
Range	(67.2; 104.1)	(77.8; 100.0)

Note: Dara IV=daratumumab intravenous; Dara SC=daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
[a] Dose intensity (mg/cycle) is calculated as the sum of total doses (mg) received in all cycles divided by the number of treatment cycles. 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.
[b] Relative dose intensity (%) is defined as the ratio of total dose received and total planned dose.
A subject is considered as treated in a cycle if he/she received any non-zero dose of daratumumab in that cycle.

[TSIEXP02_JPN.RTF] [JNJ-54767414\MMY3012\DBR_CSR\RE_JAPAN_SAR\PROD\TSIEXP02_JPN.SAS]
14JUN2019, 15:08

表 2.7.3-付録-12 Summary of Duration of Daratumumab Infusions/Injections; Safety Analysis Set in Japanese (Study 54767414MMY3012 Primary Analysis)

	Japanese		
	First Infusion/Injection	Second Infusion/Injection	All Subsequent Infusions/Injections
Treatment group: Dara IV			
Duration of infusions (mins)			
N	24	24	198
Mean (SD)	445.42 (58.682)	294.17 (69.480)	211.96 (14.215)
Median	421.00	260.50	210.00
Range	(396.0; 593.0)	(245.0; 448.0)	(147.0; 266.0)
Treatment group: Dara SC			
Duration of injections (mins)			
N	18	18	127
Mean (SD)	3.94 (0.873)	3.67 (0.686)	3.34 (0.538)
Median	4.00	4.00	3.00
Range	(3.0; 5.0)	(3.0; 5.0)	(3.0; 5.0)

Note: Dara IV=daratumumab intravenous; Dara SC=daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
Note: Duration of infusion/injections includes both actual infusion time and interruption time, if any.

[TSIEXP07_JPN.RTF] [JNJ-54767414\MMY3012\DBR_CSR\RE_JAPAN_SAR\PROD\TSIEXP07_JPN.SAS]
18JUN2019, 07:34

表 2.7.3-付録-13 Summary of Best Overall Response Based on Computerized Algorithm; First 480 Randomized Subjects in Intent-to-treat Analysis Set (Study 54767414MMY3012 Primary Analysis)

	Dara IV		Dara SC			
	n (%)	95% CI for %[a]	n (%)	95% CI for %[a]	Relative Risk[b] (95% CI)	P-value[c]
Analysis set: first 480 randomized subjects in intent-to-treat analysis set	239		241			
Best overall response						
Stringent complete response (sCR)	2 (0.8%)	(0.1%, 3.0%)	2 (0.8%)	(0.1%, 3.0%)		
Complete response (CR)	5 (2.1%)	(0.7%, 4.8%)	3 (1.2%)	(0.3%, 3.6%)		
Very good partial response (VGPR)	35 (14.6%)	(10.4%, 19.8%)	42 (17.4%)	(12.9%, 22.8%)		
Partial response (PR)	49 (20.5%)	(15.6%, 26.2%)	51 (21.2%)	(16.2%, 26.9%)		
Minimal response (MR)	23 (9.6%)	(6.2%, 14.1%)	24 (10.0%)	(6.5%, 14.5%)		
Stable disease (SD)	88 (36.8%)	(30.7%, 43.3%)	95 (39.4%)	(33.2%, 45.9%)		
Progressive disease (PD)	26 (10.9%)	(7.2%, 15.5%)	18 (7.5%)	(4.5%, 11.5%)		
Not evaluable (NE)	11 (4.6%)	(2.3%, 8.1%)	6 (2.5%)	(0.9%, 5.3%)		
Overall response (sCR+CR+VGPR+PR)	91 (38.1%)	(31.9%, 44.6%)	98 (40.7%)	(34.4%, 47.2%)	1.07 (0.86, 1.33)	<0.0001
CR or better (sCR+CR)	7 (2.9%)	(1.2%, 5.9%)	5 (2.1%)	(0.7%, 4.8%)		
VGPR or better (sCR+CR+VGPR)	42 (17.6%)	(13.0%, 23.0%)	47 (19.5%)	(14.7%, 25.1%)		

Note: Dara IV=daratumumab intravenous; Dara SC=daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
Key: CI=confidence interval.
[a] Clopper-Pearson exact confidence intervals are provided.
[b] Farrington-Manning estimates of the relative risk of Dara SC over Dara IV and associated CI are provided.
[c] P-value is from Farrington-Manning test for the non-inferiority hypothesis that Dara SC retains at least 60% of ORR in Dara IV.
Note: Percentages are calculated with the number of subjects in each group as denominators.

[TEFORR10.RTF] [JNJ-54767414\MMY3012\DBR_CSR\RE_CSR\PROD\TEFORR10.SAS] 05MAR2019, 16:32

表 2.7.3-付録-14 Summary of Overall Survival; Intent-to-treat Analysis Set
(Study 54767414MMY3012 Primary Analysis)

	Dara IV	Dara SC
Analysis set: intent-to-treat	259	263
Overal survival (OS)		
Number of events (%)	48 (18.5%)	45 (17.1%)
Number of censored (%)	211 (81.5%)	218 (82.9%)
Kaplan-Meier estimate (months)		
25% quantile (95% CI)	13.08 (8.15, 13.08)	10.32 (9.53, NE)
Median (95% CI)	13.08 (NE, NE)	NE (11.63, NE)
75% quantile (95% CI)	13.08 (NE, NE)	NE (NE, NE)
P-value[a]		0.6032
Hazard ratio (95% CI)[b]		0.90 (0.59, 1.35)
6-month survival rate % (95% CI)	83.0 (77.6, 87.2)	87.5 (82.7, 91.0)
12-month survival rate % (95% CI)	76.5 (67.7, 83.1)	59.3 (36.3, 76.3)

Note: Dara IV=daratumumab intravenous; Dara SC=daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
Key: CI=confidence interval.
[a] P-value is based on the log-rank test stratified with body weight at baseline (≤65 kg, 66 kg to 85 kg, >85 kg), number of prior lines of therapy (≤4 prior lines versus >4 prior lines), and type of myeloma (IgG versus non-IgG).
[b] Hazard ratio and 95% CI from a Cox proportional hazards model with treatment as the sole explanatory variable and stratified with body weight at baseline (≤65 kg, 66 kg to 85 kg, >85 kg), number of prior lines of therapy (≤4 prior lines versus >4 prior lines), and type of myeloma (IgG versus non-IgG).
A hazard ratio<1 indicates an advantage for Dara SC.

[TEFOS01.RTF] [JNJ-54767414\MMY3012\DBR_CSR\RE_CSR\PROD\TEFOS01.SAS] 05MAR2019, 16:32

表 2.7.3-付録-15 Summary of Overall Survival; Intent-to-treat Analysis Set in Japanese (Study 54767414MMY3012 Primary Analysis)

	Japanese	
	Dara IV	Dara SC
Analysis set: intent-to-treat	24	18
Overal survival (OS)		
Number of events (%)	1 (4.2%)	1 (5.6%)
Number of censored (%)	23 (95.8%)	17 (94.4%)
Kaplan-Meier estimate (months)		
25% quantile (95% CI)	NE (2.00, NE)	NE (2.86, NE)
Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (2.86, NE)
75% quantile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
P-value[a]		0.7053
Hazard ratio (95% CI)[b]		1.70 (0.11, 27.42)
6-month survival rate % (95% CI)	95.0 (69.5, 99.3)	88.9 (43.3, 98.4)
12-month survival rate % (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)

Note: Dara IV=daratumumab intravenous; Dara SC=daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
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 Dara SC.

[TEFOS01_JPN.RTF] [JNJ-54767414\MMY3012\DBR_CSR\RE_JAPAN_SAR\PROD\TEFOS01_JPN.SAS] 18JUN2019, 07:32

表 2.7.3-付録-16 Summary of Treatment Duration, Dose Intensity, and Relative Dose Intensity; Safety Analysis Set (Study 54767414MMY3012 Additional Analysis)

	Dara IV	Dara SC
Analysis set: safety	258	260
Duration of treatment (months)		
N	258	260
Mean (SD)	6.855 (4.6327)	6.706 (4.8097)
Median	6.012	5.536
Range	(0.03; 16.69)	(0.03; 19.35)
Total number of daratumumab infusions/injections		
N	258	260
Mean (SD)	16.3 (7.22)	16.0 (7.35)
Median	17.0	16.5
Range	(1; 29)	(1; 32)
Daratumumab dose intensity (mg/cycle)[a]		
N	258	260
Mean (SD)	2684.52 (1091.358)	4209.55 (1146.960)
Median	2498.00	4320.00
Range	(12.2; 6848.0)	(1800.0; 7200.0)
Daratumumab dose intensity (mg/kg/cycle)[a]		
N	258	260
Mean (SD)	36.38 (10.513)	60.07 (22.564)
Median	35.10	56.22
Range	(0.2; 64.5)	(23.8; 150.9)
Relative dose intensity of daratumumab (%)[b]		
N	258	260
Mean (SD)	96.78 (11.152)	96.78 (9.562)
Median	99.89	100.00
Range	(1.3; 106.4)	(25.0; 100.0)

Note: Dara IV=daratumumab intravenous; Dara SC=daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
[a] Dose intensity (mg/cycle) is calculated as the sum of total doses (mg) received in all cycles divided by the number of treatment cycles. 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.
[b] Relative dose intensity (%) is defined as the ratio of total dose received and total planned dose.
A subject is considered as treated in a cycle if he/she received any non-zero dose of daratumumab in that cycle.

[TSIEXP02.RTF] [JNJ-54767414\MMY3012\DBR_BLA_2019_4MSU\RE_BLA_2019_4MSU\PROD\TSIEXP02.SAS] 24SEP2019, 10:43

表 2.7.3-付録-17 Summary of Duration of Daratumumab Infusions/Injections; Safety Analysis Set (Study 54767414MMY3012 Additional Analysis)

	First Infusion/Injection	Second Infusion/Injection	All Subsequent Infusions/Injections
Treatment group: Dara IV			
Duration of infusions (mins)			
N	257	251	3650
Mean (SD)	440.11 (91.896)	291.22 (79.213)	209.75 (22.036)
Median	421.00	255.00	205.00
Range	(60.0; 840.0)	(184.0; 630.0)	(120.0; 460.0)
Treatment group: Dara SC			
Duration of injections (mins)			
N	260	257	3600
Mean (SD)	4.75 (1.337)	4.71 (1.200)	4.57 (1.252)
Median	5.00	5.00	5.00
Range	(2.0; 17.0)	(1.0; 10.0)	(1.0; 25.0)

Note: Dara IV=daratumumab intravenous; Dara SC=daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
Note: Duration of infusion/injections includes both actual infusion time and interruption time, if any.

[TSIEXP07.RTF] [JNJ-54767414\MMY3012\DBR_BLA_2019_4MSU\RE_BLA_2019_4MSU\PROD\TSIEXP07.SAS] 24SEP2019, 10:44

表 2.7.3-付録-18 Summary of Treatment Duration, Dose Intensity, and Relative Dose Intensity; Safety Analysis Set in Japanese (Study 54767414MMY3012 Additional Analysis)

	Japanese	
	Dara IV	Dara SC
Analysis set: safety	24	18
Duration of treatment (months)		
N	24	18
Mean (SD)	6.216 (3.5004)	5.835 (3.2117)
Median	6.423	6.456
Range	(1.15; 11.27)	(0.72; 14.06)
Total number of daratumumab infusions/injections		
N	24	18
Mean (SD)	15.8 (5.63)	15.6 (5.50)
Median	17.5	17.5
Range	(5; 23)	(4; 26)
Daratumumab dose intensity (mg/cycle)[a]		
N	24	18
Mean (SD)	2070.50 (525.629)	4349.04 (1026.576)
Median	2042.67	4050.00
Range	(1387.1; 2986.7)	(2925.0; 7200.0)
Daratumumab dose intensity (mg/kg/cycle)[a]		
N	24	18
Mean (SD)	37.37 (7.966)	82.74 (25.135)
Median	35.71	83.96
Range	(27.9; 55.5)	(40.5; 150.9)
Relative dose intensity of daratumumab (%)[b]		
N	24	18
Mean (SD)	99.39 (2.625)	98.37 (3.801)
Median	99.86	100.00
Range	(92.9; 104.1)	(88.9; 100.0)

Note: Dara IV=daratumumab intravenous; Dara SC=daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
[a] Dose intensity (mg/cycle) is calculated as the sum of total doses (mg) received in all cycles divided by the number of treatment cycles. 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.
[b] Relative dose intensity (%) is defined as the ratio of total dose received and total planned dose.
A subject is considered as treated in a cycle if he/she received any non-zero dose of daratumumab in that cycle.

[TSIEXP02_JPN_4MSU.RTF] [JNJ-54767414\MMY3012\DBR BLA 2019 4MSU\RE JAPAN SAR\PROD\TSIEXP02 JPN 4MSU.SAS] 15AUG2019, 14:14

表 2.7.3-付録-19 Summary of Duration of Daratumumab Infusions/Injections; Safety Analysis Set in Japanese (Study 54767414MMY3012 Additional Analysis)

	Japanese		
	First Infusion/Injection	Second Infusion/Injection	All Subsequent Infusions/Injections
Treatment group: Dara IV			
Duration of infusions (mins)			
N	24	24	331
Mean (SD)	445.42 (58.682)	294.17 (69.480)	211.98 (12.371)
Median	421.00	260.50	210.00
Range	(396.0; 593.0)	(245.0; 448.0)	(147.0; 266.0)
Treatment group: Dara SC			
Duration of injections (mins)			
N	18	18	245
Mean (SD)	3.94 (0.873)	3.67 (0.686)	3.34 (0.555)
Median	4.00	4.00	3.00
Range	(3.0; 5.0)	(3.0; 5.0)	(3.0; 5.0)

Note: Dara IV=daratumumab intravenous; Dara SC=daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
Note: Duration of infusion/injections includes both actual infusion time and interruption time, if any.

[TSIEXP07_JPN_4MSU.RTF] [JNJ-54767414\MMY3012\DBR_BLA_2019_4MSU\RE_JAPAN_SAR\PROD\TSIEXP07_JPN_4MSU.SAS] 15AUG2019, 14:15

表 2.7.3-付録-20 Summary of Overall Survival; Intent-to-treat Analysis Set (Study 54767414MMY3012 Additional Analysis)

	Dara IV	Dara SC
Analysis set: intent-to-treat	259	263
Overal survival (OS)		
Number of events (%)	77 (29.7%)	74 (28.1%)
Number of censored (%)	182 (70.3%)	189 (71.9%)
Kaplan-Meier estimate (months)		
25% quantile (95% CI)	10.15 (8.02, 14.06)	11.50 (9.63, 16.13)
Median (95% CI)	NE (17.02, NE)	NE (NE, NE)
75% quantile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
P-value[a]		0.5544
Hazard ratio (95% CI)[b]		0.91 (0.66, 1.25)
6-month survival rate % (95% CI)	83.0 (77.8, 87.1)	87.6 (82.9, 91.1)
12-month survival rate % (95% CI)	72.1 (66.0, 77.3)	73.5 (67.5, 78.5)

Note: Dara IV=daratumumab intravenous; Dara SC=daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
Key: CI=confidence interval.
[a] P-value is based on the log-rank test stratified with body weight at baseline (≤65 kg, 66 kg to 85 kg, >85 kg), number of prior lines of therapy (≤4 prior lines versus >4 prior lines), and type of myeloma (IgG versus non-IgG).
[b] Hazard ratio and 95% CI from a Cox proportional hazards model with treatment as the sole explanatory variable and stratified with body weight at baseline (≤65 kg, 66 kg to 85 kg, >85 kg), number of prior lines of therapy (≤4 prior lines versus >4 prior lines), and type of myeloma (IgG versus non-IgG).
A hazard ratio<1 indicates an advantage for Dara SC.

[TEFOS01.RTF] [JNJ-54767414\MMY3012\DBR_BLA_2019_4MSU\RE_BLA_2019_4MSU\PROD\TEFOS01.SAS] 24SEP2019, 10:31

表 2.7.3-付録-21 Summary of Overall Survival; Intent-to-treat Analysis Set in Japanese (Study 54767414MMY3012 Additional Analysis)

	Japanese	
	Dara IV	Dara SC
Analysis set: intent-to-treat	24	18
Overal survival (OS)		
Number of events (%)	2 (8.3%)	2 (11.1%)
Number of censored (%)	22 (91.7%)	16 (88.9%)
Kaplan-Meier estimate (months)		
25% quantile (95% CI)	NE (2.00, NE)	NE (2.86, NE)
Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
75% quantile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
P-value[a]		0.6040
Hazard ratio (95% CI)[b]		1.69 (0.23, 12.57)
6-month survival rate % (95% CI)	95.8 (73.9, 99.4)	88.9 (62.4, 97.1)
12-month survival rate % (95% CI)	87.1 (54.4, 96.9)	88.9 (62.4, 97.1)

Note: Dara IV=daratumumab intravenous; Dara SC=daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
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 Dara SC.

[TEFOS01_JPN_4MSU.RTF] [JNJ-54767414\MMY3012\DBR_BLA_2019_4MSU\RE_JAPAN_SAR\PROD\TEFOS01_JPN_4MSU.SAS] 15AUG2019, 14:07

表 2.7.3-付録-22 Summary of Overall Best Confirmed Response based on Computerized Algorithm; All Treated Analysis Set

(Study 54767414MMY1004)

	Part 1				Part 2	
	1200 mg MD		1800 mg MD		1800 mg CF	
	n (%)	95% CI for %	n (%)	95% CI for %	n (%)	95% CI for %
Analysis set: all treated	8		45		25	
Response category						
Stringent complete response (sCR)	0	(NE, NE)	4 (8.9%)	(2.5%, 21.2%)	0	(NE, NE)
Complete response (CR)	0	(NE, NE)	0	(NE, NE)	1 (4.0%)	(0.1%, 20.4%)
Very good partial response (VGPR)	0	(NE, NE)	6 (13.3%)	(5.1%, 26.8%)	7 (28.0%)	(12.1%, 49.4%)
Partial response (PR)	2 (25.0%)	(3.2%, 65.1%)	9 (20.0%)	(9.6%, 34.6%)	5 (20.0%)	(6.8%, 40.7%)
Minimal response (MR)	1 (12.5%)	(0.3%, 52.7%)	4 (8.9%)	(2.5%, 21.2%)	3 (12.0%)	(2.5%, 31.2%)
Stable disease (SD)	4 (50.0%)	(15.7%, 84.3%)	16 (35.6%)	(21.9%, 51.2%)	8 (32.0%)	(14.9%, 53.5%)
Progressive disease (PD)	1 (12.5%)	(0.3%, 52.7%)	6 (13.3%)	(5.1%, 26.8%)	1 (4.0%)	(0.1%, 20.4%)
Not evaluable (NE)	0	(NE, NE)	0	(NE, NE)	0	(NE, NE)
Overall response (sCR+CR+VGPR+PR)	2 (25.0%)	(3.2%, 65.1%)	19 (42.2%)	(27.7%, 57.8%)	13 (52.0%)	(31.3%, 72.2%)
Clinical benefit (Overall response + MR)	3 (37.5%)	(8.5%, 75.5%)	23 (51.1%)	(35.8%, 66.3%)	16 (64.0%)	(42.5%, 82.0%)
VGPR or better (sCR + CR + VGPR)	0	(NE, NE)	10 (22.2%)	(11.2%, 37.1%)	8 (32.0%)	(14.9%, 53.5%)
CR or better (sCR + CR)	0	(NE, NE)	4 (8.9%)	(2.5%, 21.2%)	1 (4.0%)	(0.1%, 20.4%)

Keys: CI = exact confidence interval; MD=Mixed and Deliver; CF=Co-Formulated.
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.

[TEFRSP01.RTF] [JNJ-54767414\MMY1004\DBR_CSR_ADDENDUM\RE_CSR_ADDENDUM\PROD\TEFRSP01.SAS] 10FEB2019, 23:35

表 2.7.3-付録-23 Summary of Overall Best Confirmed Response Based on Investigator; Response-evaluable Analysis Set (Study 54767414MMY1008)

	1800 mg SC
	n (%)
Analysis set: Response-evaluable	6
Response category	
Stringent complete response (sCR)	0
Complete response (CR)	1 (16.7%)
Very good partial response (VGPR)	1 (16.7%)
Partial response (PR)	2 (33.3%)
Minimal response (MR)	2 (33.3%)
Stable disease	0
Progressive disease (PD)	0
Not evaluable (NE)	0
Overall response (sCR+CR+VGPR+PR)	4 (66.7%)
Clinical benefit (Overall response + MR)	6 (100.0%)
VGPR or better (sCR + CR + VGPR)	2 (33.3%)
CR or better (sCR + CR)	1 (16.7%)

Note: Response was assessed by investigator assessment, based on International Uniform Response Criteria Consensus Recommendations.

[TEFRSP01.RTF] [JNJ-54767414\MMY1008\DBR_CSR\RE_CSR\PROD\TEFRSP01.SAS] 10JAN2019, 21:15

表 2.7.3-付録-24 Summary of Demographics and Baseline Characteristics; All Treated Analysis Set (Study 54767414MMY2040)

	D-VRd	D-VMP	D-Rd
Analysis set: all treated	67	67	65
Age, [years]			
N	67	67	65
Mean (SD)	57.3 (9.47)	74.9 (4.54)	66.8 (9.58)
Median	59.0	75.0	69.0
Range	(33; 76)	(66; 86)	(33; 82)
18 - <65	54 (80.6%)	0	22 (33.8%)
65 - <75	12 (17.9%)	33 (49.3%)	29 (44.6%)
≥75	1 (1.5%)	34 (50.7%)	14 (21.5%)
Sex			
N	67	67	65
Female	19 (28.4%)	36 (53.7%)	20 (30.8%)
Male	48 (71.6%)	31 (46.3%)	45 (69.2%)
Race			
N	67	67	65
Asian	0	5 (7.5%)	0
Black or African American	5 (7.5%)	1 (1.5%)	2 (3.1%)
White	38 (56.7%)	46 (68.7%)	45 (69.2%)
Not reported	24 (35.8%)	15 (22.4%)	18 (27.7%)
Ethnicity			
N	67	67	65
Hispanic or Latino	3 (4.5%)	6 (9.0%)	0
Not Hispanic or Latino	34 (50.7%)	39 (58.2%)	45 (69.2%)
Not reported	30 (44.8%)	22 (32.8%)	20 (30.8%)
Weight, kg			
N	67	67	65
≤65	13 (19.4%)	32 (47.8%)	9 (13.8%)
>65 - 85	32 (47.8%)	25 (37.3%)	33 (50.8%)
>85	22 (32.8%)	10 (14.9%)	23 (35.4%)
Mean (SD)	79.77 (20.112)	68.69 (14.827)	82.16 (17.662)
Median	77.00	66.00	80.60
Range	(43.0; 147.6)	(45.0; 100.0)	(53.6; 142.9)
Height, cm			
N	67	67	65
Mean (SD)	172.60 (9.310)	162.31 (9.675)	168.91 (10.075)
Median	174.00	160.00	170.00
Range	(152.0; 193.0)	(145.0; 185.4)	(148.0; 192.0)
ECOG			
N	67	67	65
0	40 (59.7%)	25 (37.3%)	36 (55.4%)
1	26 (38.8%)	38 (56.7%)	29 (44.6%)
2	1 (1.5%)	4 (6.0%)	0

Key: Dara-SC = daratumumab and recombinant human hyaluronidase for subcutaneous injection: co-formulated. D-VRd = Dara-SC, bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone. D-VMP = Dara-SC, bortezomib, melphalan, and prednisone. D-Rd = Dara-SC, lenalidomide, and dexamethasone.
Note: Percentages are calculated with the number of subjects in each cohort as denominators.

[TSIDEM01.RTF] [JNJ-54767414\MMY2040\DBR_CSR\RE_CSR\PROD\TSIDEM01.SAS] 29MAR2019, 18:10

表 2.7.3-付録-25 Summary of Baseline Disease Characteristics;
All Treated Analysis Set (Study 54767414MMY2040)

	D-VRd	D-VMP	D-Rd
Analysis set: all treated	67	67	65
Type of myeloma by immunofixation or serum FLC assay, n (%)			
N	67	67	65
IgG	36 (53.7%)	41 (61.2%)	33 (50.8%)
IgA	12 (17.9%)	16 (23.9%)	17 (26.2%)
IgM	0	0	0
IgD	0	0	0
IgE	0	0	0
Light chain	17 (25.4%)	6 (9.0%)	14 (21.5%)
Kappa	12 (17.9%)	2 (3.0%)	8 (12.3%)
Lambda	3 (4.5%)	4 (6.0%)	4 (6.2%)
FLC-Kappa[a]	2 (3.0%)	0	1 (1.5%)
FLC-Lambda[b]	0	0	1 (1.5%)
Biclonal	2 (3.0%)	4 (6.0%)	1 (1.5%)
Negative immunofixation	0	0	0
Type of measurable disease[c], n (%)			
N	67	67	65
Serum only	33 (49.3%)	38 (56.7%)	35 (53.8%)
IgG	26 (38.8%)	28 (41.8%)	25 (38.5%)
IgA	7 (10.4%)	9 (13.4%)	9 (13.8%)
Other[d]	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)
Serum and urine	12 (17.9%)	17 (25.4%)	9 (13.8%)
Urine only	14 (20.9%)	6 (9.0%)	4 (6.2%)
Serum FLC only	8 (11.9%)	6 (9.0%)	17 (26.2%)
ISS Staging[e], n (%)			
N	67	67	64
I	30 (44.8%)	22 (32.8%)	27 (42.2%)
II	23 (34.3%)	30 (44.8%)	19 (29.7%)
III	14 (20.9%)	15 (22.4%)	18 (28.1%)
Cytogenetic risk[f]			
N	53	41	31
Standard risk	40 (75.5%)	33 (80.5%)	20 (64.5%)
High risk	13 (24.5%)	8 (19.5%)	11 (35.5%)
del(17p)	5 (9.4%)	4 (9.8%)	4 (12.9%)
t(4; 14)	9 (17.0%)	2 (4.9%)	6 (19.4%)
t(14; 16)	1 (1.9%)	2 (4.9%)	3 (9.7%)
Time since initial diagnosis (months)			
N	67	67	65
Mean (SD)	1.90 (2.285)	1.55 (1.133)	55.12 (54.419)
Median	1.18	1.18	35.02
Range	(0.3; 14.5)	(0.5; 5.3)	(3.6; 384.5)
Number of lytic bone lesions, n (%)			
N	66	67	64
None	19 (28.8%)	11 (16.4%)	16 (25.0%)
1 - 3	18 (27.3%)	25 (37.3%)	14 (21.9%)
4 - 10	15 (22.7%)	10 (14.9%)	14 (21.9%)
More than 10	14 (21.2%)	21 (31.3%)	20 (31.3%)
Presence of diffuse myeloma-related osteopenia, n (%)			

	D-VRd	D-VMP	D-Rd
N	66	67	64
Yes	17 (25.8%)	25 (37.3%)	18 (28.1%)
No	49 (74.2%)	42 (62.7%)	46 (71.9%)
Presence of extramedullary plasmacytomas, n (%)			
N	67	67	65
Yes	0	4 (6.0%)	2 (3.1%)
No	67 (100.0%)	63 (94.0%)	63 (96.9%)
Bone marrow % plasma cells, n (%)			
N	67	67	65
<10	0	3 (4.5%)	15 (23.1%)
10 - 30	29 (43.3%)	31 (46.3%)	28 (43.1%)
>30	38 (56.7%)	33 (49.3%)	22 (33.8%)

Key: Dara-SC = daratumumab and recombinant human hyaluronidase for subcutaneous injection: co-formulated. D-VRd = Dara-SC, bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone. D-VMP = Dara-SC, bortezomib, melphalan, and prednisone. D-Rd = Dara-SC, lenalidomide, and dexamethasone.

[a] Includes subjects without a positive immunofixation but with evidence of free light chain kappa by FLC testing.

[b] Includes subjects without a positive immunofixation but with evidence of free light chain lambda by FLC testing.

[c] Includes subjects without measurable disease in serum and urine.

[d] Includes IgD, IgM, IgE and biclonal.

[e] ISS staging is derived based on the combination of serum β2-microglobulin and albumin.

[f] Cytogenetic risk is based on FISH or karyotyping.

Note: Percentages are calculated with the number of subjects in each group with available data as denominators.

[TSIDEM02.RTF] [JNJ-54767414\MMY2040\DBR_CSR\RE_CSR\PROD\TSIDEM02.SAS] 29MAR2019, 18:10

表 2.7.3-付録-26 Summary of Prior Multiple Myeloma Therapy for D-Rd Cohort; All Treated Analysis Set (Study 54767414MMY2040)

	D-Rd
Analysis set: all treated	65
Total number of subjects with any prior therapies for multiple myeloma	65 (100.0%)
Prior systemic therapy	65 (100.0%)
Prior autologous stem cell transplant (ASCT)	34 (52.3%)
Prior radiotherapy	17 (26.2%)
Prior cancer-related surgery	6 (9.2%)
Number of prior lines of therapy[a]	
N	65
1	40 (61.5%)
2	17 (26.2%)
3	7 (10.8%)
>3	1 (1.5%)
Mean (SD)	1.54 (0.812)
Median	1.00
Range	(1.0; 5.0)
Prior PI	62 (95.4%)
Bortezomib	60 (92.3%)
Carfilzomib	4 (6.2%)
Oprozomib	0
Ixazomib	2 (3.1%)
Marizomib	0
Prior IMiD	38 (58.5%)
Lenalidomide	14 (21.5%)
Pomalidomide	1 (1.5%)
Thalidomide	27 (41.5%)
Prior steroids	65 (100.0%)
Dexamethasone	53 (81.5%)
Prednisone	17 (26.2%)
Prior alkylating agents[b]	60 (92.3%)
Prior anthracyclines	3 (4.6%)
Prior PI+IMiD	35 (53.8%)
Prior PI+IMiD+ALKY	31 (47.7%)
Prior BORT+LEN	14 (21.5%)
Prior CARF+POM	0
Prior BORT+LEN+CARF	2 (3.1%)
Prior BORT+LEN+POM	1 (1.5%)
Prior BORT+LEN+CARF+POM	0
Prior BORT+LEN+CARF+POM+THAL	0

Key: PI = proteasome inhibitor; IMiD = Immunomodulatory drug; ASCT = autologous stem cell transplant; BORT = bortezomib; LEN = lenalidomide; CARF = carfilzomib; OPRO = oprozomib; IXAZ = ixazomib; MARI = marizomib; POM = pomalidomide; THAL = thalidomide; ALKY = alkylating agents, including autologous stem cell transplant. Dara-SC = daratumumab and recombinant human hyaluronidase for subcutaneous injection: co-formulated. D-Rd = Dara-SC, lenalidomide, and dexamethasone.

[a] Based on data recorded on prior systemic therapy eCRF page.

[b] Includes either alkylating agents or autologous stem cell transplant.

Note: Percentages are calculated with the number of subjects in each cohort as denominators.

[TSIPM01.RTF] [JNJ-54767414\MMY2040\DBR_CSR\RE_CSR\PROD\TSIPM01.SAS] 08APR2019, 16:50

表 2.7.3-付録-27 Summary of Refractory Status to Prior Multiple Myeloma Therapy for D-Rd Cohort; All Treated Analysis Set (Study 54767414MMY2040)

	D-Rd
Analysis set: all treated	65
Refractory status	
Both PI and IMiD	1 (1.5%)
PI only	13 (20.0%)
IMiD only	1 (1.5%)
None	50 (76.9%)
Refractory to PI+IMID+ALKY	0
Refractory to last line of prior therapy	20 (30.8%)
Refractory to	
BORT	12 (18.5%)
CARF	1 (1.5%)
LEN	0
POM	0
THAL	3 (4.6%)
ALKY	9 (13.8%)

Key: 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. Dara-SC = daratumumab and recombinant human hyaluronidase for subcutaneous injection: co-formulated. D-Rd = Dara-SC, lenalidomide, and dexamethasone.
Note: Percentages are calculated with the number of subjects in each cohort as denominators.

[TSIPM02.RTF] [JNJ-54767414\MMY2040\DBR_CSR\RE_CSR\PROD\TSIPM02.SAS] 08APR2019, 16:50

表 2.7.3-付録-28 Summary of Duration of Daratumumab Injections; All Treated Analysis Set (Study 54767414MMY2040)

	First Injection	Second Injection	All Subsequent Injections
Treatment group: D-VRd			
Duration of injections (mins)			
N	60	60	482
Mean (SD)	4.77 (1.370)	4.87 (1.371)	4.78 (1.347)
Median	5.00	5.00	5.00
Range	(3.0; 10.0)	(2.0; 10.0)	(2.0; 14.0)
Treatment group: D-VMP			
Duration of injections (mins)			
N	67	63	739
Mean (SD)	4.93 (1.521)	4.70 (1.488)	4.60 (1.329)
Median	5.00	5.00	5.00
Range	(3.0; 14.0)	(3.0; 12.0)	(1.0; 15.0)
Treatment group: D-Rd			
Duration of injections (mins)			
N	63	58	926
Mean (SD)	4.70 (1.466)	4.48 (0.922)	4.67 (1.118)
Median	5.00	5.00	5.00
Range	(3.0; 12.0)	(3.0; 8.0)	(2.0; 15.0)

Key: Dara-SC = daratumumab and recombinant human hyaluronidase for subcutaneous injection: co-formulated. D-VRd = Dara-SC, bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone. D-VMP = Dara-SC, bortezomib, melphalan, and prednisone. D-Rd = Dara-SC, lenalidomide, and dexamethasone.
Note: Duration of injections includes both actual injection time and interruption time, if any.
Note: Injection with missing start/end time will be included in ordering of injections but excluded in the summary statistic.

[TSIEXP07.RTF] [JNJ-54767414\MMY2040\DBR_CSR\RE_CSR\PROD\TSIEXP07.SAS] 29MAR2019, 18:13

表 2.7.3-付録-29 Summary of Duration of Study Treatment and Dose Intensity: D-VMP Cohort; All Treated Analysis Set (Study 54767414MMY2040)

	D-VMP
Analysis set: all treated	67
Duration of study treatment (months)	
N	67
Mean (SD)	6.6 (1.69)
Median	6.5
Range	(0; 9)
Dara-SC dose intensity (mg/cycle)[a]	
N	67
Mean (SD)	4562.01 (522.804)
Median	4628.57
Range	(2520.0; 6300.0)
Dara-SC dose intensity (Cycle 1, mg/cycle)[a]	
N	67
Mean (SD)	9831.58 (1780.927)
Median	10800.00
Range	(3600.0; 10800.0)
Dara-SC dose intensity (Cycles 2 - 9, mg/cycle)[a]	
N	65
Mean (SD)	3292.41 (340.824)
Median	3240.00
Range	(1800.0; 3616.8)
Dara-SC dose intensity (Cycles ≥10, mg/cycle)[a]	
N	0
Mean (SD)	
Median	
Range	
Number of Dara-SC injections	
N	67
Mean (SD)	13.4 (2.96)
Median	14.0
Range	(2; 18)
Bortezomib dose intensity (mg/m^2/cycle)[b]	
N	67
Mean (SD)	5.40 (0.769)
Median	5.57
Range	(2.5; 7.1)
Bortezomib dose intensity (Cycle 1, mg/m^2/cycle)[b]	
N	67
Mean (SD)	9.59 (1.525)
Median	10.21
Range	(4.5; 10.9)
Bortezomib dose intensity (Cycle 2 - 9, mg/m^2/cycle)[b]	
N	65
Mean (SD)	4.33 (0.734)
Median	4.49
Range	(2.0; 5.3)
Melphalan dose intensity (mg/m^2/cycle)[c]	

	D-VMP
N	67
Mean (SD)	34.76 (2.979)
Median	35.47
Range	(23.4; 43.7)
Prednisone equivalents dose intensity (mg/m^2/cycle)[d]	
N	67
Mean (SD)	251.40 (15.810)
Median	252.66
Range	(211.6; 296.4)

Key: Dara-SC = daratumumab and recombinant human hyaluronidase for subcutaneous injection: co-formulated. D-VMP = Dara-SC, bortezomib, melphalan, and prednisone.
[a] 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 daratumumab.
[b] 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.
[c] 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 melphalan.
[d] 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 prednisone equivalents.
Note: Prednisone equivalents include Dexamethasone, Neofordex, Prednisolone, Methylprednisolone.

[TSIEXP02B.RTF] [JNJ-54767414\MMY2040\DBR_CSR\RE_CSR\PROD\TSIEXP02B.SAS] 29MAR2019, 18:11

表 2.7.3-付録-30 Summary of Duration of Study Treatment and Dose Intensity: D-Rd Cohort; All Treated Analysis Set (Study 54767414MMY2040)

	D-Rd
Analysis set: all treated	65
Duration of study treatment (months)	
N	65
Mean (SD)	6.8 (1.60)
Median	7.0
Range	(0; 9)
Dara-SC dose intensity (Cycles 1 - 2, mg/cycle)[a]	
N	65
Mean (SD)	6812.31 (967.359)
Median	7200.00
Range	(1800.0; 7200.0)
Dara-SC dose intensity (Cycles 3 - 6, mg/cycle)[a]	
N	62
Mean (SD)	3491.13 (225.891)
Median	3600.00
Range	(2700.0; 3600.0)
Dara-SC dose intensity (Cycles ≥7, mg/cycle)[a]	
N	60
Mean (SD)	1800.00 (0.000)
Median	1800.00
Range	(1800.0; 1800.0)
Number of Dara-SC injections	
N	65
Mean (SD)	16.8 (3.42)
Median	18.0
Range	(2; 20)
Lenalidomide dose intensity (mg/cycle)[b]	
N	65
Mean (SD)	364.56 (149.387)
Median	412.50
Range	(88.6; 528.6)
Dexamethasone dose intensity (mg/cycle)[b]	
N	65
Mean (SD)	113.96 (38.268)
Median	121.00
Range	(35.0; 204.4)

Key: Dara-SC = daratumumab and recombinant human hyaluronidase for subcutaneous injection: co-formulated. D-Rd = Dara-SC, lenalidomide, and dexamethasone.
[a] 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 daratumumab.
[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 lenalidomide and dexamethasone, respectively.

[TSIEXP02C.RTF] [JNJ-54767414\MMY2040\DBR_CSR\RE_CSR\PROD\TSIEXP02C.SAS] 29MAR2019, 18:11

表 2.7.3-付録-31 Summary of Duration of Study Treatment and Dose Intensity: D-VMP Cohort; Japanese All Treated Analysis Set (Study 54767414MMY2040)

	D-VMP
Analysis set: Japanese all treated	4
Duration of study treatment (months)	
N	4
Mean (SD)	7.7 (1.25)
Median	7.6
Range	(6; 9)
Dara-SC dose intensity (mg/cycle)[a]	
N	4
Mean (SD)	4752.86 (278.319)
Median	4800.00
Range	(4371.4; 5040.0)
Dara-SC dose intensity (Cycle 1, mg/cycle)[a]	
N	4
Mean (SD)	10800.00 (0.000)
Median	10800.00
Range	(10800.0; 10800.0)
Dara-SC dose intensity (Cycles 2 - 9, mg/cycle)[a]	
N	4
Mean (SD)	3525.00 (150.000)
Median	3600.00
Range	(3300.0; 3600.0)
Dara-SC dose intensity (Cycles ≥10, mg/cycle)[a]	
N	0
Mean (SD)	
Median	
Range	
Number of Dara-SC injections	
N	4
Mean (SD)	15.8 (1.26)
Median	16.0
Range	(14; 17)
Bortezomib dose intensity (mg/m^2/cycle)[b]	
N	4
Mean (SD)	5.44 (0.321)
Median	5.53
Range	(5.0; 5.7)
Bortezomib dose intensity (Cycle 1, mg/m^2/cycle)[b]	
N	4
Mean (SD)	10.28 (0.162)
Median	10.24
Range	(10.1; 10.5)
Bortezomib dose intensity (Cycle 2 - 9, mg/m^2/cycle)[b]	
N	4
Mean (SD)	4.45 (0.394)
Median	4.51
Range	(3.9; 4.8)

	D-VMP
Melphalan dose intensity (mg/m^2/cycle)[c]	
N	4
Mean (SD)	35.71 (1.431)
Median	35.34
Range	(34.4; 37.7)
Prednisone equivalents dose intensity (mg/m^2/cycle)[d]	
N	4
Mean (SD)	264.96 (9.828)
Median	263.68
Range	(256.0; 276.4)

Key: Dara-SC = daratumumab and recombinant human hyaluronidase for subcutaneous injection: co-formulated. D-VMP = Dara-SC, bortezomib, melphalan, and prednisone.
[a] 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 daratumumab.
[b] 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.
[c] 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 melphalan.
[d] 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 prednisone equivalents.
Note: Prednisone equivalents include Dexamethasone, Neofordex, Prednisolone, Methylprednisolone.

[TSIEXP02B_J.RTF] [JNJ-54767414\MMY2040\DBR_CSR\RE_JAPAN\PROD\TSIEXP02B_J.SAS] 17JUL2019, 09:29

表 2.7.3-付録-32 Listing of Efficacy Variables; All Treated Analysis Set (Study 54767414MMY2040)

Cohort	Subject ID	Age (years)/ Sex	Best Overall Response by Computerized Algorithm	Best Overall Response by Investigator Assessment	Duration of Response by Computerized Algorithm (months)	PFS by Computerized Algorithm (months)	PFS by Investigator Assessment (months)	Overall Survival (months)
D-VRd	[redacted]	3 /M	Very Good Partial Response (VGPR)	Very Good Partial Response (VGPR)		2.858 +	2.858 +	5.421 +
		6 /F	Partial Response (PR)	Partial Response (PR)		3.121 +	3.121 +	3.548 +
		6 /M	Partial Response (PR)	Partial Response (PR)		3.121 +	3.121 +	3.548 +
		3 /M	Very Good Partial Response (VGPR)	Very Good Partial Response (VGPR)		3.121 +	3.121 +	3.844 +
		5 /M	Complete Response (CR)	Stringent Complete Response (sCR)		3.548 +	3.548 +	4.041 +
		4 /F	Very Good Partial Response (VGPR)	Very Good Partial Response (VGPR)		3.023 +	2.858 +	5.092 +
		5 /M	Partial Response (PR)	Partial Response (PR)		3.844 +	3.844 +	6.045 +
		5 /F	Complete Response (CR)	Very Good Partial Response (VGPR)		4.337 +	4.337 +	5.257 +
		4 /M	Partial Response (PR)	Very Good Partial Response (VGPR)		4.008 +	4.008 +	4.534 +
		6 /F	Partial Response (PR)	Minimal Response (MR)		3.023 +	2.398	4.205 +
		4 /M	Very Good Partial Response (VGPR)	Very Good Partial Response (VGPR)		3.811 +	3.811 +	4.830 +
		4 /M	Partial Response (PR)	Partial Response (PR)		3.647 +	3.647 +	4.140 +
		6 /F	Very Good Partial Response (VGPR)	Very Good Partial Response (VGPR)		3.055 +	3.055 +	3.811 +
		5 /F	Very Good Partial Response (VGPR)	Complete Response (CR)		4.501 +	4.337 +	4.501 +
		6 /F	Stringent Complete Response (sCR)	Very Good Partial Response (VGPR)		2.793 +	2.793 +	3.351 +
		5 /M	Partial Response (PR)	Partial Response (PR)		2.563 +	2.563 +	3.975 +
		6 /F	Partial Response (PR)	Partial Response (PR)		3.351 +	2.563 +	3.745 +
		4 /M	Very Good Partial Response (VGPR)	Very Good Partial Response (VGPR)		2.990 +	2.990 +	5.717 +
		4 /F	Stable Disease (SD)	Stable Disease (SD)		3.023 +	3.023 +	3.713 +
		4 /M	Very Good Partial Response (VGPR)	Very Good Partial Response (VGPR)		3.253 +	3.253 +	3.943 +
		5 /M	Partial Response (PR)	Partial Response (PR)		3.581 +	3.055 +	4.402 +
		6 /F	Very Good Partial Response (VGPR)	Very Good Partial Response (VGPR)		3.483 +	3.483 +	3.483 +
		5 /F	Very Good Partial Response (VGPR)	Very Good Partial Response (VGPR)		2.760 +	3.088	5.125 +
		6 /M	Very Good Partial Response (VGPR)	Very Good Partial Response (VGPR)		2.793 +	2.793 +	5.552 +
		3 /M	Complete Response (CR)	Very Good Partial Response (VGPR)		2.793 +	2.793 +	3.023 +
		6 /F	Very Good Partial Response (VGPR)	Very Good Partial Response (VGPR)		2.825 +	2.825 +	3.253 +
		5 /M	Very Good Partial Response (VGPR)	Very Good Partial Response (VGPR)		2.825 +	2.825 +	3.943 +
		6 /M	Very Good Partial Response (VGPR)	Very Good Partial Response (VGPR)		2.891 +	2.858 +	3.910 +
		6 /F	Very Good Partial Response (VGPR)	Very Good Partial Response (VGPR)		3.055 +	3.055 +	3.975 +
		4 /M	Complete Response (CR)	Very Good Partial Response (VGPR)		2.793 +	2.793 +	3.121 +
		6 /M	Partial Response (PR)	Partial Response (PR)		3.713 +	3.713 +	3.713 +
		4 /F	Very Good Partial Response (VGPR)	Very Good Partial Response (VGPR)		2.825 +	2.825 +	3.614 +
		6 /M	Very Good Partial Response (VGPR)	Very Good Partial Response (VGPR)		3.253 +	3.253 +	4.041 +
		6 /M	Stringent Complete Response (sCR)	Very Good Partial Response (VGPR)		3.154 +	3.154 +	3.515 +
		6 /M	Very Good Partial Response (VGPR)	Very Good Partial Response (VGPR)		3.220 +	3.220 +	3.548 +
		6 /M	Very Good Partial Response (VGPR)	Very Good Partial Response (VGPR)		2.990 +	2.990 +	3.318 +
		6 /M	Partial Response (PR)	Partial Response (PR)		2.990 +	2.990 +	3.811 +
		5 /M	Very Good Partial Response (VGPR)	Very Good Partial Response (VGPR)		3.450 +	3.450 +	4.501 +
		5 /F	Very Good Partial Response (VGPR)	Very Good Partial Response (VGPR)		3.581 +	3.220 +	4.435 +
		5 /M	Very Good Partial Response (VGPR)	Very Good Partial Response (VGPR)		3.220 +	3.220 +	3.975 +
		4 /M	Complete Response (CR)	Very Good Partial Response (VGPR)		4.402 +	4.402 +	4.402 +
		6 /F	Very Good Partial Response (VGPR)	Very Good Partial Response (VGPR)		3.055 +	3.055 +	4.271 +

Cohort	Subject ID	Age (years)/ Sex	Best Overall Response by Computerized Algorithm	Best Overall Response by Investigator Assessment	Duration of Response by Computerized Algorithm (months)	PFS by Computerized Algorithm (months)	PFS by Investigator Assessment (months)	Overall Survival (months)
	[redacted]	5 /F	Very Good Partial Response (VGPR)	Very Good Partial Response (VGPR)		2.990 +	2.990 +	3.285 +
		5 /F	Stringent Complete Response (sCR)	Very Good Partial Response (VGPR)		3.055 +	3.023 +	3.745 +
		4 M	Partial Response (PR)	Partial Response (PR)		2.990 +	2.990 +	3.515 +
		7 M	Partial Response (PR)	Partial Response (PR)		3.088 +	3.088 +	3.351 +
		6 M	Very Good Partial Response (VGPR)	Very Good Partial Response (VGPR)		4.172 +	4.172 +	4.928 +
		5 M	Very Good Partial Response (VGPR)	Very Good Partial Response (VGPR)		2.793 +	2.793 +	6.111 +
		6 M	Stringent Complete Response (sCR)	Very Good Partial Response (VGPR)		3.187 +	3.121 +	4.862 +
		5 M	Very Good Partial Response (VGPR)	Very Good Partial Response (VGPR)		3.450 +	3.450 +	4.961 +
		5 M	Very Good Partial Response (VGPR)	Very Good Partial Response (VGPR)		3.450 +	3.450 +	4.107 +
		6 M	Very Good Partial Response (VGPR)	Very Good Partial Response (VGPR)		3.844 +	3.844 +	3.844 +
		6 M	Very Good Partial Response (VGPR)	Very Good Partial Response (VGPR)		3.417 +	2.727 +	3.647 +
		6 M	Partial Response (PR)	Partial Response (PR)		3.121 +	3.121 +	3.713 +
		7 M	Very Good Partial Response (VGPR)	Very Good Partial Response (VGPR)		3.023 +	3.023 +	3.647 +
		7 M	Very Good Partial Response (VGPR)	Very Good Partial Response (VGPR)		3.088 +	3.088 +	3.943 +
		5 M	Partial Response (PR)	Partial Response (PR)		3.121 +	3.121 +	3.351 +
		5 M	Partial Response (PR)	Partial Response (PR)		3.088 +	3.088 +	3.285 +
		4 M	Stringent Complete Response (sCR)	Very Good Partial Response (VGPR)		3.384 +	3.384 +	3.975 +
		6 M	Partial Response (PR)	Partial Response (PR)		2.793 +	2.793 +	6.834 +
		6 M	Stringent Complete Response (sCR)	Very Good Partial Response (VGPR)		3.088 +	3.088 +	3.943 +
		6 M	Very Good Partial Response (VGPR)	Very Good Partial Response (VGPR)		3.548 +	3.548 +	3.680 +
		5 M	Very Good Partial Response (VGPR)	Very Good Partial Response (VGPR)		3.121 +	3.121 +	5.815 +
		6 /F	Very Good Partial Response (VGPR)	Very Good Partial Response (VGPR)		2.990 +	2.990 +	3.975 +
		5 M	Very Good Partial Response (VGPR)	Very Good Partial Response (VGPR)		3.253 +	3.253 +	4.205 +
		5 M	Not Evaluable (NE)	Not Evaluable (NE)		0.493	0.493	0.493
		7 M	Very Good Partial Response (VGPR)	Very Good Partial Response (VGPR)		3.253 +	3.253 +	3.351 +
D-VMP		6 /F	Very Good Partial Response (VGPR)	Very Good Partial Response (VGPR)	4.862 +	6.242 +	5.552 +	6.439 +
		8 /F	Stringent Complete Response (sCR)	Complete Response (CR)	4.830 +	6.242 +	5.585 +	6.702 +
		8 /F	Very Good Partial Response (VGPR)	Very Good Partial Response (VGPR)	4.205 +	5.684 +	5.684 +	5.914 +
		7 /F	Very Good Partial Response (VGPR)	Very Good Partial Response (VGPR)	4.172 +	5.585 +	5.585 +	6.012 +
		7 /F	Partial Response (PR)	Partial Response (PR)	4.172 +	5.552 +	5.552 +	5.651 +
		7 /F	Very Good Partial Response (VGPR)	Very Good Partial Response (VGPR)	6.012 +	7.392 +	6.702 +	7.392 +
		7 M	Partial Response (PR)	Partial Response (PR)	6.012 +	7.392 +	7.392 +	7.491 +
		7 /F	Very Good Partial Response (VGPR)	Very Good Partial Response (VGPR)	3.713 +	5.322 +	4.632 +	5.552 +
		8 /F	Very Good Partial Response (VGPR)	Stable Disease (SD)	2.793 +	6.932 +	6.571 +	6.932 +
		7 /F	Very Good Partial Response (VGPR)	Very Good Partial Response (VGPR)	5.651 +	7.031 +	7.031 +	7.951 +
		7 /F	Very Good Partial Response (VGPR)	Very Good Partial Response (VGPR)	4.830 +	6.242 +	5.552 +	6.472 +
		7 M	Very Good Partial Response (VGPR)	Very Good Partial Response (VGPR)	1.413 +	7.688 +	6.998 +	7.918 +
		7 /F	Partial Response (PR)	Partial Response (PR)	4.862 +	6.242 +	5.552 +	6.242 +
		8 /F	Complete Response (CR)	Complete Response (CR)	4.370 +	5.782 +	4.435 +	5.782 +
		7 M	Partial Response (PR)	Partial Response (PR)	5.552 +	6.899 +	6.899 +	7.031 +
		7 /F	Very Good Partial Response (VGPR)	Very Good Partial Response (VGPR)	4.862 +	6.308 +	5.618 +	6.538 +
		6 /F	Partial Response (PR)	Partial Response (PR)	6.932 +	8.312 +	6.998 +	8.312 +
		7 /F	Complete Response (CR)	Complete Response (CR)	4.140 +	5.520 +	5.552 +	5.782 +
		7 /F	Partial Response (PR)	Partial Response (PR)	4.140 +	5.520 +	5.552 +	6.045 +

Cohort	Subject ID	Age (years)/ Sex	Best Overall Response by Computerized Algorithm	Best Overall Response by Investigator Assessment	Duration of Response by Computerized Algorithm (months)	PFS by Computerized Algorithm (months)	PFS by Investigator Assessment (months)	Overall Survival (months)
	[redacted]	7 /F	Partial Response (PR)	Partial Response (PR)	4.862 +	6.242 +	5.552 +	6.472 +
		7 /F	Stable Disease (SD)	Progressive Disease (PD)		1.446	1.413	4.370 +
		6 M	Very Good Partial Response (VGPR)	Very Good Partial Response (VGPR)	4.862 +	6.242 +	5.552 +	6.472 +
		8 /F	Very Good Partial Response (VGPR)	Very Good Partial Response (VGPR)	4.830 +	6.209 +	5.520 +	6.209 +
		6 /F	Complete Response (CR)	Very Good Partial Response (VGPR)	4.172 +	5.552 +	5.520 +	5.782 +
		7 /F	Very Good Partial Response (VGPR)	Very Good Partial Response (VGPR)	4.271 +	5.684 +	5.684 +	5.782 +
		7 M	Complete Response (CR)	Complete Response (CR)	7.852 +	9.199 +	8.509 +	9.199 +
		7 /F	Partial Response (PR)	Partial Response (PR)	4.731 +	6.078 +	5.388 +	6.308 +
		7 /F	Very Good Partial Response (VGPR)	Very Good Partial Response (VGPR)	5.520 +	6.899 +	5.552 +	6.899 +
		6 M	Stable Disease (SD)	Minimal Response (MR)		5.979 +	6.012 +	6.341 +
		8 M	Stable Disease (SD)	Minimal Response (MR)		5.552 +	5.552 +	5.782 +
		7 M	Stringent Complete Response (sCR)	Stringent Complete Response (sCR)	5.552 +	8.312 +	8.312 +	8.411 +
		7 /F	Very Good Partial Response (VGPR)	Very Good Partial Response (VGPR)	6.932 +	8.312 +	8.312 +	8.312 +
		7 /F	Complete Response (CR)	Very Good Partial Response (VGPR)	6.275 +	7.655 +	5.092 +	7.885 +
		8 M	Partial Response (PR)	Partial Response (PR)	5.552 +	6.932 +	6.932 +	7.622 +
		8 /F	Very Good Partial Response (VGPR)	Very Good Partial Response (VGPR)	5.585 +	6.965 +	6.965 +	7.195 +
		7 M	Very Good Partial Response (VGPR)	Very Good Partial Response (VGPR)	5.552 +	6.932 +	6.932 +	7.162 +
		7 /F	Partial Response (PR)	Partial Response (PR)	4.172 +	5.552 +	5.552 +	5.782 +
		7 M	Stable Disease (SD)	Stable Disease (SD)		8.903 +	8.312 +	9.002 +
		7 M	Stable Disease (SD)	Stable Disease (SD)		8.509 +	6.932 +	8.509 +
		7 /F	Very Good Partial Response (VGPR)	Very Good Partial Response (VGPR)	5.552 +	7.064 +	7.064 +	7.294 +
		7 M	Partial Response (PR)	Partial Response (PR)	4.172 +	6.932 +	6.932 +	7.392 +
		7 M	Partial Response (PR)	Partial Response (PR)	4.172 +	5.552 +	5.552 +	5.651 +
		7 /F	Stringent Complete Response (sCR)	Stringent Complete Response (sCR)	6.932 +	8.312 +	8.312 +	8.312 +
		6 M	Partial Response (PR)	Partial Response (PR)	6.242 +	7.622 +	6.932 +	7.852 +
		7 M	Very Good Partial Response (VGPR)	Very Good Partial Response (VGPR)	5.520 +	6.899 +	6.899 +	7.129 +
		7 M	Very Good Partial Response (VGPR)	Very Good Partial Response (VGPR)	5.520 +	6.899 +	5.552 +	6.899 +
		7 M	Very Good Partial Response (VGPR)	Very Good Partial Response (VGPR)	4.172 +	5.552 +	5.552 +	6.505 +
		7 /F	Stable Disease (SD)	Stable Disease (SD)		3.483	5.552 +	6.472 +
		7 M	Very Good Partial Response (VGPR)	Very Good Partial Response (VGPR)	4.830 +	6.209 +	5.552 +	6.505 +
		7 /F	Very Good Partial Response (VGPR)	Very Good Partial Response (VGPR)	6.275 +	7.622 +	6.932 +	7.918 +
		7 M	Stringent Complete Response (sCR)	Stringent Complete Response (sCR)	5.520 +	6.899 +	6.899 +	7.195 +
		7 M	Stringent Complete Response (sCR)	Very Good Partial Response (VGPR)	4.567 +	5.947 +	5.520 +	5.979 +
		7 M	Very Good Partial Response (VGPR)	Very Good Partial Response (VGPR)	6.209 +	7.589 +	6.932 +	7.852 +
		8 M	Very Good Partial Response (VGPR)	Very Good Partial Response (VGPR)	5.552 +	6.932 +	6.932 +	7.031 +
		8 M	Not Evaluable (NE)	Not Evaluable (NE)		0.624	0.624	0.624
		8 M	Not Evaluable (NE)	Not Evaluable (NE)		3.713 +	0.033 +	3.713 +
		8 M	Partial Response (PR)	Partial Response (PR)	1.643 +	8.411 +	6.341 +	8.411 +
		7 M	Very Good Partial Response (VGPR)	Very Good Partial Response (VGPR)	6.932 +	8.411 +	8.411 +	8.444 +
		7 /F	Complete Response (CR)	Stringent Complete Response (sCR)	5.487 +	6.965 +	6.965 +	7.064 +
		8 /F	Very Good Partial Response (VGPR)	Very Good Partial Response (VGPR)	4.238 +	5.585 +	5.585 +	5.815 +
		7 M	Partial Response (PR)	Partial Response (PR)	2.300 +	3.745	3.745	3.745
		7 M	Partial Response (PR)	Partial Response (PR)	5.552 +	6.932 +	6.932 +	7.162 +
		7 M	Very Good Partial Response (VGPR)	Stable Disease (SD)	1.511	4.271	4.172	4.797 +

Cohort	Subject ID	Age (years)/ Sex	Best Overall Response by Computerized Algorithm	Best Overall Response by Investigator Assessment	Duration of Response by Computerized Algorithm (months)	PFS by Computerized Algorithm (months)	PFS by Investigator Assessment (months)	Overall Survival (months)
	[redacted]	7 M	Very Good Partial Response (VGPR)	Very Good Partial Response (VGPR)	6.308 +	7.655 +	6.965 +	7.819 +
		7 /F	Complete Response (CR)	Very Good Partial Response (VGPR)	6.242 +	7.589 +	6.932 +	7.589 +
		6 /F	Very Good Partial Response (VGPR)	Very Good Partial Response (VGPR)	7.688 +	9.035 +	8.345 +	9.429 +
		7 /F	Very Good Partial Response (VGPR)	Very Good Partial Response (VGPR)	4.830 +	6.209 +	5.585 +	6.209 +
D-Rd		7 M	Complete Response (CR)	Very Good Partial Response (VGPR)	6.242 +	7.129 +	7.129 +	7.195 +
		7 M	Very Good Partial Response (VGPR)	Very Good Partial Response (VGPR)	5.092 +	6.012 +	6.012 +	6.669 +
		6 M	Very Good Partial Response (VGPR)	Very Good Partial Response (VGPR)	5.092 +	6.045 +	6.045 +	6.045 +
		6 M	Partial Response (PR)	Partial Response (PR)	5.322 +	7.162 +	7.162 +	7.721 +
		5 M	Complete Response (CR)	Complete Response (CR)	6.702 +	7.622 +	7.622 +	8.016 +
		7 /F	Partial Response (PR)	Partial Response (PR)	6.242 +	7.162 +	7.162 +	7.721 +
		7 M	Partial Response (PR)	Partial Response (PR)	4.632 +	5.520 +	5.520 +	5.881 +
		7 M	Very Good Partial Response (VGPR)	Very Good Partial Response (VGPR)	6.012 +	6.932 +	6.932 +	7.326 +
		6 M	Partial Response (PR)	Partial Response (PR)	4.172 +	6.242 +	6.242 +	6.637 +
		6 /F	Complete Response (CR)	Very Good Partial Response (VGPR)	5.782 +	6.702 +	6.702 +	6.702 +
		7 /F	Very Good Partial Response (VGPR)	Very Good Partial Response (VGPR)	5.060 +	5.979 +	5.979 +	6.439 +
		6 M	Very Good Partial Response (VGPR)	Very Good Partial Response (VGPR)	5.092 +	6.012 +	6.012 +	6.012 +
		6 /F	Very Good Partial Response (VGPR)	Very Good Partial Response (VGPR)	4.632 +	5.552 +	5.552 +	6.012 +
		8 /F	Complete Response (CR)	Very Good Partial Response (VGPR)	4.632 +	5.552 +	5.552 +	5.684 +
		7 M	Stable Disease (SD)	Stable Disease (SD)		1.873 +	0.953 +	2.727 +
		7 M	Very Good Partial Response (VGPR)	Very Good Partial Response (VGPR)	7.392 +	8.312 +	8.312 +	8.542 +
		6 M	Complete Response (CR)	Complete Response (CR)	6.472 +	7.392 +	7.392 +	8.214 +
		7 M	Very Good Partial Response (VGPR)	Very Good Partial Response (VGPR)	4.567 +	7.326 +	6.472 +	7.326 +
		4 /F	Complete Response (CR)	Very Good Partial Response (VGPR)	6.407 +	7.326 +	6.472 +	7.326 +
		6 M	Very Good Partial Response (VGPR)	Very Good Partial Response (VGPR)	6.045 +	6.965 +	6.965 +	6.965 +
		7 M	Minimal Response (MR)	Minimal Response (MR)		4.665	4.665	6.538 +
		7 /F	Very Good Partial Response (VGPR)	Very Good Partial Response (VGPR)	7.129 +	8.049 +	7.655 +	8.246 +
		6 M	Partial Response (PR)	Partial Response (PR)	5.454 +	7.786 +	7.786 +	7.786 +
		7 /F	Very Good Partial Response (VGPR)	Very Good Partial Response (VGPR)	6.472 +	7.392 +	7.392 +	7.622 +
		6 M	Very Good Partial Response (VGPR)	Very Good Partial Response (VGPR)	6.998 +	7.918 +	7.918 +	7.918 +
		7 M	Partial Response (PR)	Partial Response (PR)	5.552 +	7.392 +	7.392 +	8.082 +
		7 M	Partial Response (PR)	Partial Response (PR)	6.472 +	7.392 +	7.392 +	7.951 +
		7 M	Very Good Partial Response (VGPR)	Very Good Partial Response (VGPR)	5.848 +	6.998 +	6.998 +	6.998 +
		6 M	Partial Response (PR)	Partial Response (PR)	5.684 +	6.604 +	6.604 +	7.064 +
		6 M	Stringent Complete Response (sCR)	Stringent Complete Response (sCR)	5.552 +	6.472 +	6.472 +	7.064 +
		5 M	Minimal Response (MR)	Partial Response (PR)		8.312 +	8.312 +	8.542 +
		6 M	Very Good Partial Response (VGPR)	Very Good Partial Response (VGPR)	2.793	3.713	3.713	6.439 +
		7 /F	Not Evaluable (NE)	Not Evaluable (NE)		0.690	0.690	0.690
		7 M	Very Good Partial Response (VGPR)	Very Good Partial Response (VGPR)	4.764 +	6.571 +	6.571 +	6.899 +
		6 /F	Very Good Partial Response (VGPR)	Very Good Partial Response (VGPR)	3.055 +	6.144 +	6.111 +	6.834 +
		6 /F	Stringent Complete Response (sCR)	Complete Response (CR)	6.669 +	7.622 +	6.735 +	7.622 +
		6 /F	Very Good Partial Response (VGPR)	Very Good Partial Response (VGPR)	4.862 +	6.768 +	6.768 +	7.162 +
		6 M	Not Evaluable (NE)	Not Evaluable (NE)		1.840	1.840	1.840
		5 M	Very Good Partial Response (VGPR)	Very Good Partial Response (VGPR)	5.552 +	6.439 +	6.439 +	6.505 +
		5 M	Very Good Partial Response (VGPR)	Very Good Partial Response (VGPR)	7.524 +	8.312 +	8.115 +	8.969 +

Cohort	Subject ID	Age (years)/ Sex	Best Overall Response by Computerized Algorithm	Best Overall Response by Investigator Assessment	Duration of Response by Computerized Algorithm (months)	PFS by Computerized Algorithm (months)	PFS by Investigator Assessment (months)	Overall Survival (months)
	[redacted]	7 M	Stringent Complete Response (sCR)	Stringent Complete Response (sCR)	6.702 +	7.589 +	7.589 +	7.984 +
		5 M	Minimal Response (MR)	Minimal Response (MR)		5.979 +	5.979 +	6.407 +
		6 M	Very Good Partial Response (VGPR)	Very Good Partial Response (VGPR)	6.012 +	6.932 +	6.932 +	6.932 +
		7 M	Very Good Partial Response (VGPR)	Complete Response (CR)	6.472 +	7.392 +	7.392 +	8.082 +
		7 M	Very Good Partial Response (VGPR)	Very Good Partial Response (VGPR)	6.472 +	8.312 +	8.312 +	8.312 +
		6 M	Very Good Partial Response (VGPR)	Very Good Partial Response (VGPR)	7.392 +	8.312 +	8.312 +	8.312 +
		6 /F	Stringent Complete Response (sCR)	Stringent Complete Response (sCR)	6.669 +	7.589 +	7.589 +	7.984 +
		3 M	Very Good Partial Response (VGPR)	Very Good Partial Response (VGPR)	6.472 +	7.392 +	7.392 +	7.392 +
		4 /F	Partial Response (PR)	Partial Response (PR)	5.552 +	6.472 +	5.552 +	6.702 +
		6 /F	Complete Response (CR)	Stringent Complete Response (sCR)	5.585 +	6.538 +	6.538 +	6.538 +
		5 M	Very Good Partial Response (VGPR)	Very Good Partial Response (VGPR)	5.520 +	6.472 +	6.472 +	6.505 +
		5 M	Partial Response (PR)	Partial Response (PR)	3.811	4.731	4.731	5.651 +
		7 M	Very Good Partial Response (VGPR)	Very Good Partial Response (VGPR)	6.045 +	6.998 +	6.998 +	6.998 +
		7 M	Partial Response (PR)	Partial Response (PR)	3.943 +	5.749 +	5.749 +	6.177 +
		6 M	Complete Response (CR)	Complete Response (CR)	7.359 +	8.279 +	7.392 +	8.279 +
		8 M	Partial Response (PR)	Very Good Partial Response (VGPR)	5.717 +	6.637 +	6.637 +	7.294 +
		7 /F	Very Good Partial Response (VGPR)	Very Good Partial Response (VGPR)	4.632 +	6.538 +	6.538 +	7.129 +
		7 /F	Very Good Partial Response (VGPR)	Very Good Partial Response (VGPR)	5.552 +	6.472 +	6.472 +	6.472 +
		6 /F	Partial Response (PR)	Partial Response (PR)	3.713 +	6.702 +	6.702 +	7.589 +
		6 M	Partial Response (PR)	Partial Response (PR)	2.760 +	6.472 +	6.472 +	7.162 +
		5 M	Partial Response (PR)	Partial Response (PR)	5.618 +	6.571 +	6.505 +	6.571 +
		5 M	Very Good Partial Response (VGPR)	Very Good Partial Response (VGPR)	4.632 +	5.552 +	4.632 +	5.552 +
		7 M	Very Good Partial Response (VGPR)	Very Good Partial Response (VGPR)	5.585 +	6.505 +	6.505 +	7.129 +
		6 /F	Partial Response (PR)	Partial Response (PR)	4.731 +	5.651 +	5.552 +	6.341 +
		6 /F	Partial Response (PR)	Partial Response (PR)	4.370 +	7.162 +	7.162 +	7.852 +

Key: Dara-SC = daratumumab and recombinant human hyaluronidase for subcutaneous injection: co-formulated. D-VRd = Dara-SC, bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone. D-VMP = Dara-SC, bortezomib, melphalan, and prednisone. D-Rd = Dara-SC, lenalidomide, and dexamethasone.
Key: '+'=Censored Observation; CR=Complete Response, PR=Partial Response, SD=Stable Disease, PD=Progressive Disease, MR=Minimal Response, NE=Not Evaluable, sCR=Stringent Complete Response, VGPR=Very Good Partial Response.
Key: PFS= Progression-free Survival.

表 2.7.3-付録-33 Demographics: DVMP; Safety Analysis Set
(Combination Therapy Studies: MMY3007 and MMY2040)

	MMY 3007 Dara IV + VMP	MMY 2040 Dara SC + VMP
Analysis set: safety	333	67
Age, [years]		
N	333	67
Mean (SD)	71.2 (6.69)	74.9 (4.54)
Median	71.0	75.0
Range	(40; 93)	(66; 86)
18 - <65	36 (10.8%)	0
65 - <75	200 (60.1%)	33 (49.3%)
≥75	97 (29.1%)	34 (50.7%)
Sex		
N	333	67
Female	181 (54.4%)	36 (53.7%)
Male	152 (45.6%)	31 (46.3%)
Race		
N	333	67
Asian	34 (10.2%)	5 (7.5%)
Black or African American	3 (0.9%)	1 (1.5%)
White	293 (88.0%)	46 (68.7%)
Multiple	1 (0.3%)	0
Unknown	1 (0.3%)	0
Not reported	1 (0.3%)	15 (22.4%)
Ethnicity		
N	333	67
Hispanic or Latino	24 (7.2%)	6 (9.0%)
Not Hispanic or Latino	303 (91.0%)	39 (58.2%)
Not reported	4 (1.2%)	22 (32.8%)
Unknown	2 (0.6%)	0
Weight, kg		
N	333	67
≤65	119 (35.7%)	32 (47.8%)
>65 - 85	169 (50.8%)	25 (37.3%)
>85	45 (13.5%)	10 (14.9%)
Mean (SD)	71.48 (14.588)	68.69 (14.827)
Median	70.00	66.00
Range	(38.5; 142.0)	(45.0; 100.0)
Height, cm		
N	333	67
Mean (SD)	163.07 (9.633)	162.31 (9.675)
Median	163.00	160.00
Range	(137.3; 186.0)	(145.0; 185.4)
ECOG		
N	333	67
0	71 (21.3%)	25 (37.3%)
1	178 (53.5%)	38 (56.7%)
2	84 (25.2%)	4 (6.0%)

Note: Dara IV = daratumumab intravenous; Dara SC = daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20); VMP = bortezomib/melphalan/prednisone.
Percentages are calculated with the number of subjects in each group as the denominators.
Note: 13 subjects at sites in Japan, whose bortezomib lot number records are fully or partially missed, are excluded from the MMY 3007 Dara IV + VMP treatment group.

[TSIDEM01A.RTF] [JNJ-54767414\Z_SCS\DBR_BLA_SUBQ_2019\RE_BLA_SUBQ_COMBI_2019_JPN\PROD\TSIDEM01A.SAS]
12JUL2019, 04:12

表 2.7.3-付録-34 Baseline Disease Characteristics: DVMP; Safety Analysis Set (Combination Therapy Studies: MMY3007 and MMY2040)

	MMY 3007 Dara IV + VMP	MMY 2040 Dara SC + VMP
Analysis set: safety	333	67
Type of myeloma by immunofixation or serum FLC assay, n(%)		
N	333	67
IgG	211 (63.4%)	41 (61.2%)
IgA	71 (21.3%)	16 (23.9%)
IgM	1 (0.3%)	0
IgD	6 (1.8%)	0
IgE	0	0
Light chain	35 (10.5%)	6 (9.0%)
Kappa	22 (6.6%)	2 (3.0%)
Lambda	13 (3.9%)	4 (6.0%)
FLC-Kappa[a]	0	0
FLC-Lambda[b]	0	0
Biclonal	5 (1.5%)	4 (6.0%)
Negative immunofixation	4 (1.2%)	0
Type of measurable disease[c], n(%)		
N	333	67
Serum only	191 (57.4%)	38 (56.7%)
IgG	136 (40.8%)	28 (41.8%)
IgA	49 (14.7%)	9 (13.4%)
Other[d]	6 (1.8%)	1 (1.5%)
Serum and urine	82 (24.6%)	17 (25.4%)
Urine only	42 (12.6%)	6 (9.0%)
Serum FLC only	18 (5.4%)	6 (9.0%)
NE	0	0
ISS Staging[e], n(%)		
N	333	67
I	67 (20.1%)	22 (32.8%)
II	132 (39.6%)	30 (44.8%)
III	134 (40.2%)	15 (22.4%)
Cytogenetic risk[f]		
N	298	41
Standard risk	249 (83.6%)	33 (80.5%)
High risk	49 (16.4%)	8 (19.5%)
del(17p)	26 (8.7%)	4 (9.8%)
t(4; 14)	23 (7.7%)	2 (4.9%)
t(14; 16)	6 (2.0%)	2 (4.9%)
Time since initial diagnosis (months)		
N	333	67
Mean (SD)	1.10 (1.074)	1.55 (1.133)
Median	0.76	1.18
Range	(0.1; 11.4)	(0.5; 5.3)
Number of lytic bone lesions, n(%)		
N	333	67
None	67 (20.1%)	11 (16.4%)
1 - 3	78 (23.4%)	25 (37.3%)
4 - 10	63 (18.9%)	10 (14.9%)
More than 10	125 (37.5%)	21 (31.3%)
Presence of diffuse myeloma-related osteopenia, n(%)		
N	333	67
Yes	166 (49.8%)	25 (37.3%)
No	167 (50.2%)	42 (62.7%)
Presence of extramedullary plasmacytomas, n(%)		

	MMY 3007 Dara IV + VMP	MMY 2040 Dara SC + VMP
N	333	67
Yes	16 (4.8%)	4 (6.0%)
No	317 (95.2%)	63 (94.0%)
Bone marrow % plasma cells, n(%)		
N	333	67
<10	13 (3.9%)	3 (4.5%)
10 - 30	121 (36.3%)	31 (46.3%)
>30	199 (59.8%)	33 (49.3%)

Note: Dara IV = daratumumab intravenous; Dara SC = daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20); VMP = bortezomib/melphalan/prednisone.
Percentages are calculated with the number of subjects in each group with available data as denominator.
[a] Includes subjects without a positive immunofixation but with evidence of free light chain kappa by FLC testing.
[b] Includes subjects without a positive immunofixation but with evidence of free light chain lambda by FLC testing.
[c] Includes subjects without measurable disease in serum and urine.
[d] Includes IgD, IgM, IgE and biclonal.
[e] ISS staging is derived based on the combination of serum β2-microglobulin and albumin.
[f] Cytogenetic risk is based on FISH or karyotyping.
Note: 13 subjects at sites in Japan, whose bortezomib lot number records are fully or partially missed, are excluded from the MMY 3007 Dara IV + VMP treatment group.

[TSIDEM02A.RTF] [JNJ-54767414\Z_SCS\DBR_BLA_SUBQ_2019\RE_BLA_SUBQ_COMBI_2019_JPN\PROD\TSIDEM02A.SAS]
12JUL2019, 04:12

表 2.7.3-付録-35 Demographics: DRd; Safety Analysis Set
(Combination Therapy Studies: MMY3003 and MMY2040)

	MMY 3003 Dara IV + Rd	MMY 2040 Dara SC + Rd
Analysis set: safety	283	65
Age, [years]		
N	283	65
Mean (SD)	64.4 (9.02)	66.8 (9.58)
Median	65.0	69.0
Range	(34; 89)	(33; 82)
18 - <65	131 (46.3%)	22 (33.8%)
65 - <75	123 (43.5%)	29 (44.6%)
≥75	29 (10.2%)	14 (21.5%)
Sex		
N	283	65
Female	113 (39.9%)	20 (30.8%)
Male	170 (60.1%)	45 (69.2%)
Race		
N	283	65
Asian	53 (18.7%)	0
Black or African American	5 (1.8%)	2 (3.1%)
White	205 (72.4%)	45 (69.2%)
Other	1 (0.4%)	0
Unknown	1 (0.4%)	0
Not reported	18 (6.4%)	18 (27.7%)
Ethnicity		
N	283	65
Hispanic or Latino	1 (0.4%)	0
Not Hispanic or Latino	255 (90.1%)	45 (69.2%)
Not reported	25 (8.8%)	20 (30.8%)
Unknown	2 (0.7%)	0
Weight, kg		
N	280	65
≤65	94 (33.6%)	9 (13.8%)
>65 - 85	121 (43.2%)	33 (50.8%)
>85	65 (23.2%)	23 (35.4%)
Mean (SD)	73.69 (16.268)	82.16 (17.662)
Median	73.00	80.60
Range	(37.0; 132.0)	(53.6; 142.9)
Height, cm		
N	279	65
Mean (SD)	165.73 (10.539)	168.91 (10.075)
Median	166.00	170.00
Range	(132.4; 195.0)	(148.0; 192.0)
ECOG		
N	283	65
0	137 (48.4%)	36 (55.4%)
1	135 (47.7%)	29 (44.6%)
2	11 (3.9%)	0

Note: Dara IV = daratumumab intravenous; Dara SC = daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20); Rd = lenalidomide/dexamethasone.
Percentages are calculated with the number of subjects in each group with available data as the denominators.

[TSIDEM01B.RTF] [JNJ-54767414\Z_SCS\DBR_BLA_SUBQ_2019\RE_BLA_SUBQ_COMBI_2019\PROD\TSIDEM01B.SAS]
26APR2019, 09:54

表 2.7.3-付録-36 Baseline Disease Characteristics: DRd; Safety Analysis Set
(Combination Therapy Studies: MMY3003 and MMY2040)

	MMY 3003 Dara IV + Rd	MMY 2040 Dara SC + Rd
Analysis set: safety	283	65
Type of myeloma by immunofixation or serum FLC assay, n(%)		
N	283	65
IgG	162 (57.2%)	33 (50.8%)
IgA	54 (19.1%)	17 (26.2%)
IgM	2 (0.7%)	0
IgD	5 (1.8%)	0
IgE	0	0
Light chain	55 (19.4%)	14 (21.5%)
Kappa	34 (12.0%)	8 (12.3%)
Lambda	21 (7.4%)	4 (6.2%)
FLC-Kappa[a]	0	1 (1.5%)
FLC-Lambda[b]	0	1 (1.5%)
Biclonal	1 (0.4%)	1 (1.5%)
Negative immunofixation	4 (1.4%)	0
Type of measurable disease[c], n(%)		
N	283	65
Serum only	159 (56.2%)	35 (53.8%)
IgG	120 (42.4%)	25 (38.5%)
IgA	36 (12.7%)	9 (13.8%)
Other[d]	3 (1.1%)	1 (1.5%)
Serum and urine	44 (15.5%)	9 (13.8%)
Urine only	41 (14.5%)	4 (6.2%)
Serum FLC only	39 (13.8%)	17 (26.2%)
ISS Staging[e], n(%)		
N	283	64
I	136 (48.1%)	27 (42.2%)
II	93 (32.9%)	19 (29.7%)
III	54 (19.1%)	18 (28.1%)
Cytogenetic risk[f]		
N	227	31
Standard risk	192 (84.6%)	20 (64.5%)
High risk	35 (15.4%)	11 (35.5%)
del(17p)	25 (11.0%)	4 (12.9%)
t(4; 14)	10 (4.4%)	6 (19.4%)
t(14; 16)	2 (0.9%)	3 (9.7%)
Time since initial diagnosis (years)		
N	283	65
Mean (SD)	4.57 (3.622)	4.59 (4.535)
Median	3.50	2.92
Range	(0.4; 27.0)	(0.3; 32.0)
Number of lytic bone lesions, n(%)		
N	275	64
None	67 (24.4%)	16 (25.0%)
1 - 3	54 (19.6%)	14 (21.9%)
4 - 10	71 (25.8%)	14 (21.9%)
More than 10	83 (30.2%)	20 (31.3%)
Presence of diffuse myeloma-related osteopenia, n(%)		
N	280	64
Yes	133 (47.5%)	18 (28.1%)
No	147 (52.5%)	46 (71.9%)
Presence of extramedullary plasmacytomas, n(%)		

	MMY 3003 Dara IV + Rd	MMY 2040 Dara SC + Rd
N	283	65
Yes	9 (3.2%)	2 (3.1%)
No	274 (96.8%)	63 (96.9%)
Bone marrow % plasma cells, n(%)		
N	278	65
<10	61 (21.9%)	15 (23.1%)
10 - 30	119 (42.8%)	28 (43.1%)
>30	98 (35.3%)	22 (33.8%)

Note: Dara IV = daratumumab intravenous; Dara SC = daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20); Rd = lenalidomide/dexamethasone.
Percentages are calculated with the number of subjects in each group with available data as denominator.
[a] Includes subjects without a positive immunofixation but with evidence of free light chain kappa by FLC testing.
[b] Includes subjects without a positive immunofixation but with evidence of free light chain lambda by FLC testing.
[c] Includes subjects without measurable disease in serum and urine.
[d] Includes IgD, IgM, IgE and biclonal.
[e] ISS staging is derived based on the combination of serum β2-microglobulin and albumin.
[f] Cytogenetic risk is based on FISH or karyotyping.

[TSIDEM02B.RTF] [JNJ-54767414\Z_SCS\DBR_BLA_SUBQ_2019\RE_BLA_SUBQ_COMBI_2019\PROD\TSIDEM02B.SAS]
26APR2019, 09:54

表 2.7.3-付録-37 Prior Multiple Myeloma Therapy: DRd; Safety Analysis Set
(Combination Therapy Studies: MMY3003 and MMY2040)

	MMY 3003 Dara IV + Rd	MMY 2040 Dara SC + Rd
Analysis set: safety	283	65
Total number of subjects with any prior therapies for multiple myeloma	283 (100.0%)	65 (100.0%)
Prior systemic therapy	283 (100.0%)	65 (100.0%)
Prior autologous stem cell transplant (ASCT)	178 (62.9%)	34 (52.3%)
Prior radiotherapy	65 (23.0%)	17 (26.2%)
Prior cancer-related surgery	43 (15.2%)	6 (9.2%)
Number of prior lines of therapy[a]		
N	283	65
1	147 (51.9%)	40 (61.5%)
2	85 (30.0%)	17 (26.2%)
3	37 (13.1%)	7 (10.8%)
>3	14 (4.9%)	1 (1.5%)
Mean (SD)	1.8 (1.17)	1.5 (0.81)
Median	1.0	1.0
Range	(1; 11)	(1; 5)
Prior PI	243 (85.9%)	62 (95.4%)
Bortezomib	239 (84.5%)	60 (92.3%)
Carfilzomib	6 (2.1%)	4 (6.2%)
Oprozomib	0	0
Ixazomib	2 (0.7%)	2 (3.1%)
Marizomib	0	0
Prior IMiD	156 (55.1%)	38 (58.5%)
Lenalidomide	50 (17.7%)	14 (21.5%)
Pomalidomide	2 (0.7%)	1 (1.5%)
Thalidomide	120 (42.4%)	27 (41.5%)
Prior steroids	277 (97.9%)	65 (100.0%)
Dexamethasone	246 (86.9%)	53 (81.5%)
Prednisone	80 (28.3%)	17 (26.2%)
Prior alkylating agents[b]	265 (93.6%)	60 (92.3%)
Prior anthracyclines	77 (27.2%)	3 (4.6%)
Prior PI+IMiD	124 (43.8%)	35 (53.8%)
Prior PI+IMiD+ALKY	117 (41.3%)	31 (47.7%)
Prior BORT+LEN	44 (15.5%)	14 (21.5%)
Prior CARF+POM	2 (0.7%)	0
Prior BORT+LEN+CARF	2 (0.7%)	2 (3.1%)
Prior BORT+LEN+POM	2 (0.7%)	1 (1.5%)
Prior BORT+LEN+CARF+POM	2 (0.7%)	0
Prior BORT+LEN+CARF+POM+THAL	2 (0.7%)	0

Note: 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; Dara IV = daratumumab intravenous; Dara SC = daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20); Rd = lenalidomide/dexamethasone.
[a] Based on data recorded on prior systemic therapy eCRF page.
[b] Includes either alkylating agents or autologous stem cell transplant.
Percentages are calculated with the number of subjects in each group as denominators.

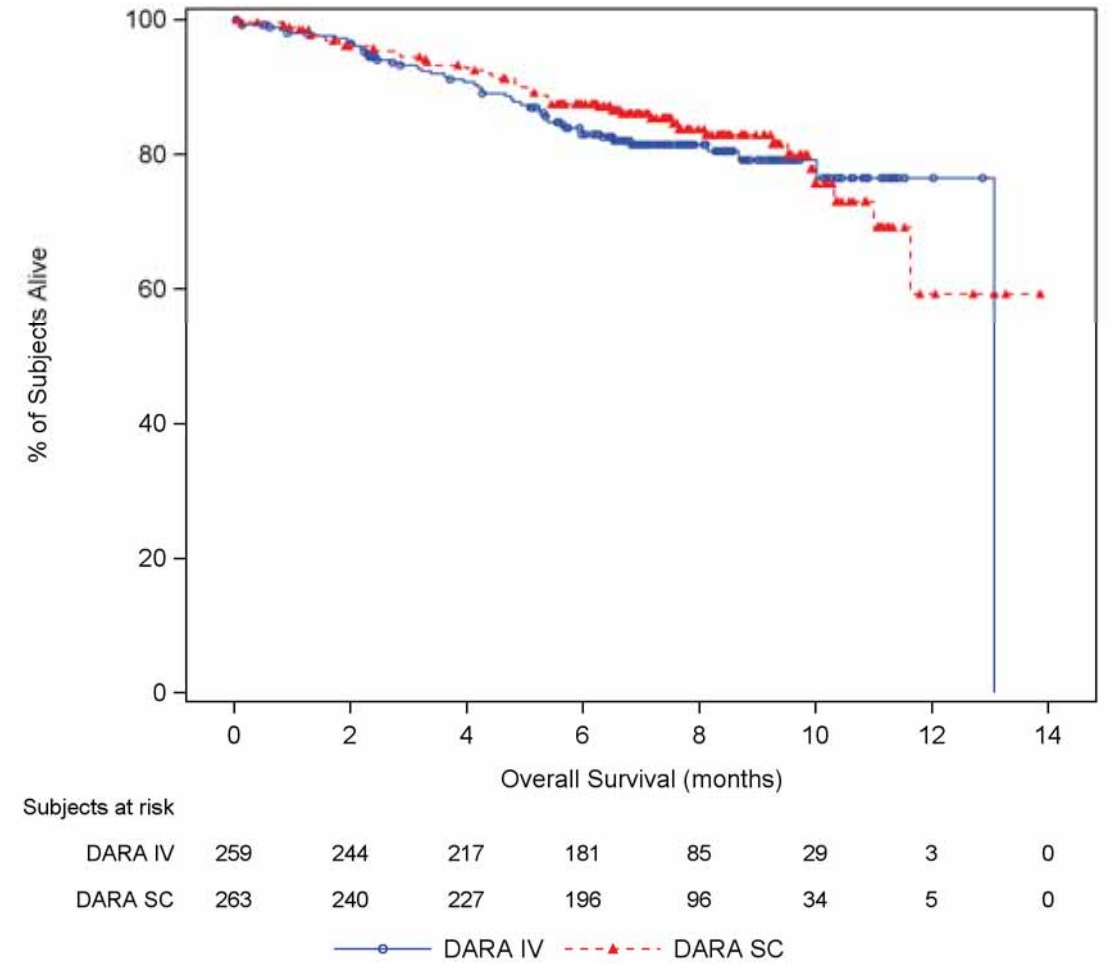
[TSIPM01B.RTF] [JNJ-54767414\Z_SCS\DBR_BLA_SUBQ_2019\RE_BLA_SUBQ_COMBI_2019\PROD\TSIPM01B.SAS]
26APR2019, 09:54

表 2.7.3-付録-38 Refractory Status to Prior Multiple Myeloma Therapy: DRd; Safety Analysis Set (Combination Therapy Studies: MMY3003 and MMY2040)

	MMY 3003 Dara IV + Rd	MMY 2040 Dara SC + Rd
Analysis set: safety	283	65
Refractory to PI/IMiD		
Both PI and IMiD	7 (2.5%)	1 (1.5%)
PI only	56 (19.8%)	13 (20.0%)
IMiD only	10 (3.5%)	1 (1.5%)
None	210 (74.2%)	50 (76.9%)
Refractory to last line of prior therapy	79 (27.9%)	20 (30.8%)
Refractory to		
BORT	58 (20.5%)	12 (18.5%)
CARF	3 (1.1%)	1 (1.5%)
IXAZ	2 (0.7%)	1 (1.5%)
LEN	0	0
POM	2 (0.7%)	0
THAL	17 (6.0%)	3 (4.6%)
ALKY	22 (7.8%)	9 (13.8%)

Note: PI = proteasome inhibitor; IMiD = Immunomodulatory drug; BORT = bortezomib; CARF = carfilzomib; IXAZ = ixazomib; LEN = lenalidomide; POM = pomalidomide; THAL = thalidomide; ALKY = alkylating agents, including autologous stem cell transplant; Dara IV = daratumumab intravenous; Dara SC = daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20); Rd = lenalidomide/dexamethasone.
Percentages are calculated with the number of subjects in each group as denominators.

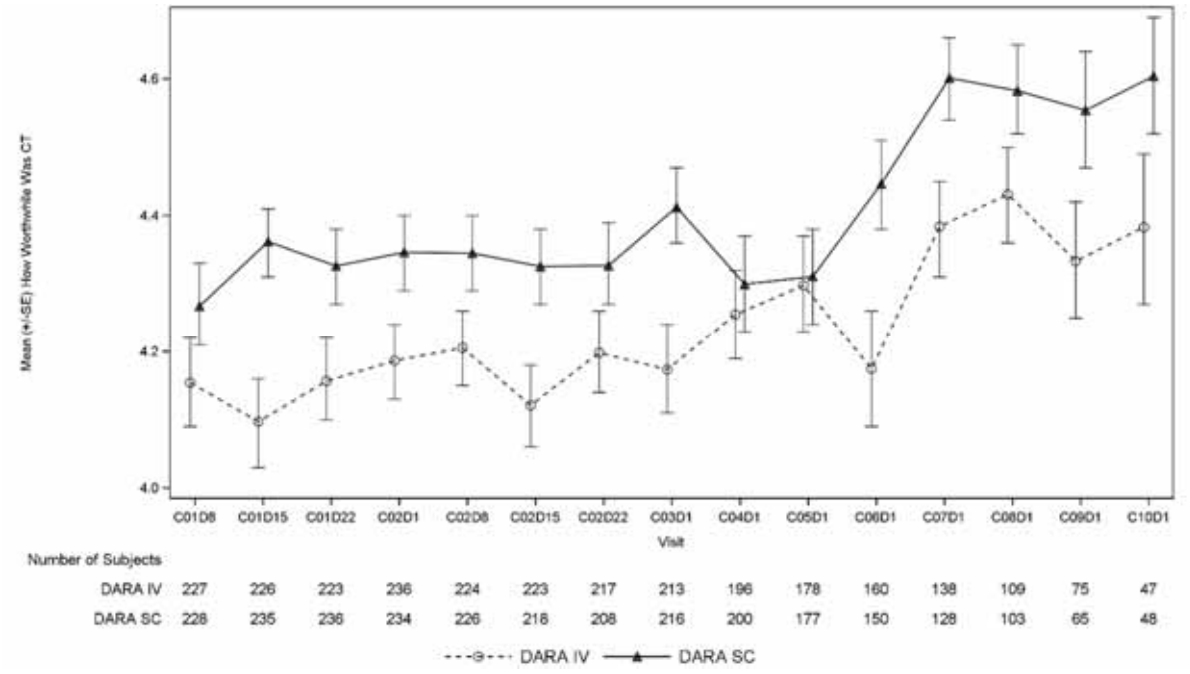
[TSIPM02B.RTF] [JNJ-54767414\Z_SCS\DBR_BLA_SUBQ_2019\RE_BLA_SUBQ_COMBI_2019\PROD\TSIPM02B.SAS]
26APR2019, 09:55



Note: Dara IV=daratumumab intravenous; Dara SC=daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).

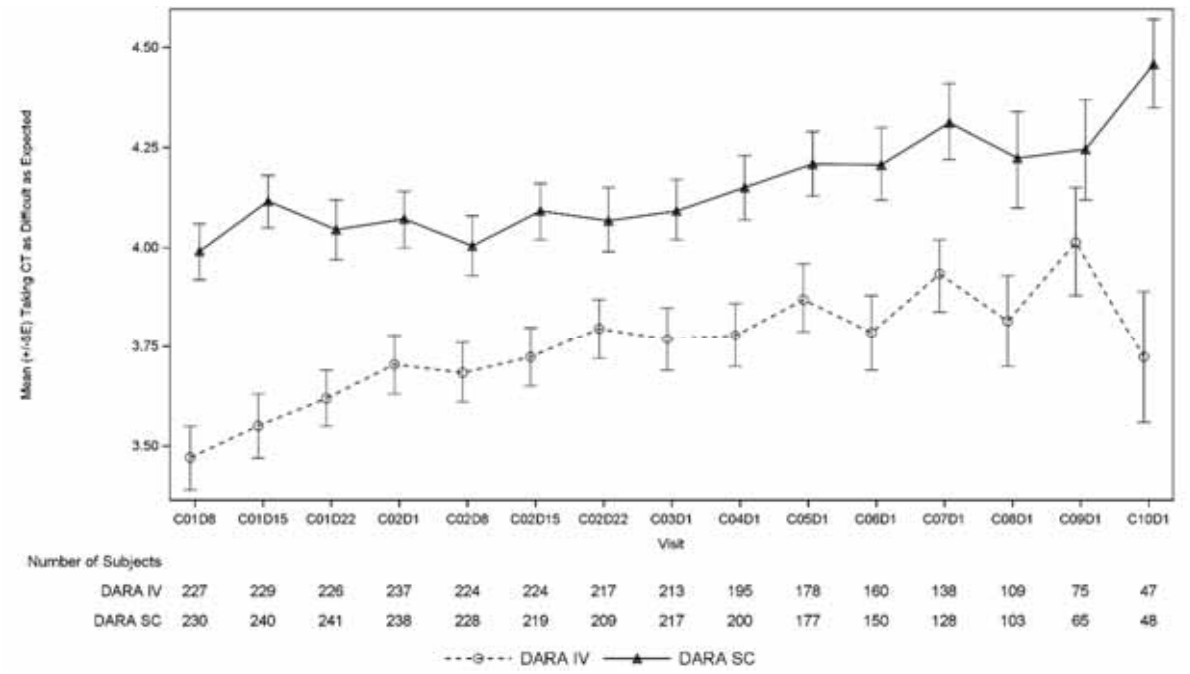
[GEFOS01_COLOR.RTF] [JNJ-54767414\MMY3012\DBR_CSR\RE_CSR\PROD\GEFOS01_COLOR.SAS]
05MAR2019, 16:31

図 2.7.3-付録-1 Kaplan-Meier Plot for Overall Survival; Intent-to-treat Analysis Set
(Study 54767414MMY3012 Primary Analysis)



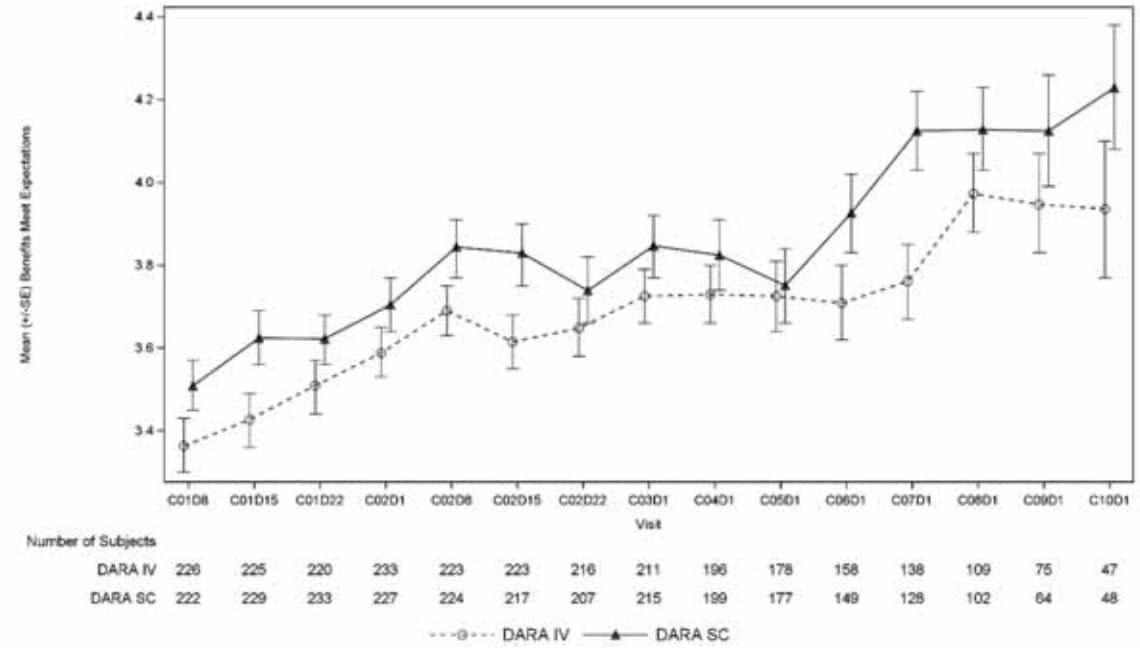
Note: Dara IV=daratumumab intravenous; Dara SC=daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
[GPROLP04.RTF] [JNJ-54767414\MMY3012\DBR_CSR\RE_CSR\PROD\GPROLP04.SAS] 06MAR2019, 10:45

図 2.7.3-付録-2 Line Plot of Mean Modified-CTSQ Scores Over Time (Cycles 1-10): How Worthwhile Was Cancer Therapy (CT); Intent-to-treat Analysis Set (Study 54767414MMY3012 Primary Analysis)



Note: Dara IV=daratumumab intravenous; Dara SC=daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
Note: Reversed score ranges from 1 (much more difficult than thought) to 5 (much easier than thought), a higher coded number indicates a more positive response.
[GPROLP05.RTF] [JNJ-54767414\MMY3012\DBR_CSR\RE_CSR\PROD\GPROLP05.SAS] 06MAR2019, 10:45

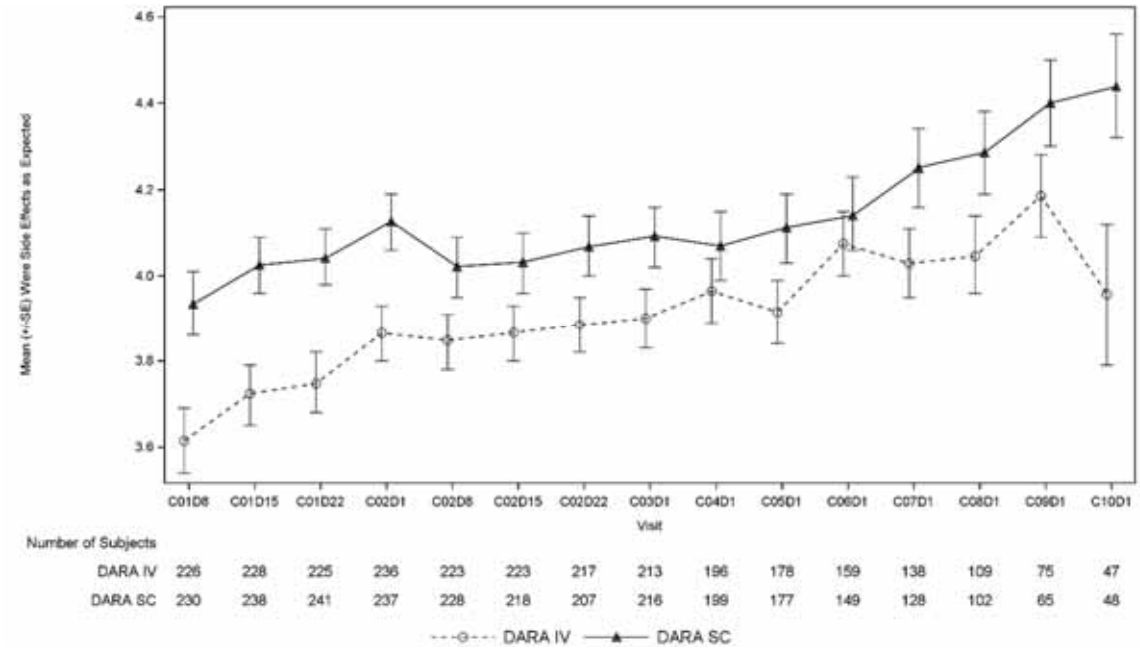
図 2.7.3-付録-3 Line Plot of Mean Modified-CTSQ Scores Over Time (Cycles 1-10): Taking Cancer Therapy (CT) as Difficult as Expected; Intent-to-treat Analysis Set (Study 54767414MMY3012 Primary Analysis)



Note: Dara IV=daratumumab intravenous; Dara SC=daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
Note: Score ranges from 1 (much worse than expectations) to 5 (much better than expectations), a higher coded number indicates a more positive response.

[GPROLP06.RTF] [JNJ-54767414\MMY3012\DBR_CSR\RE_CSR\PROD\GPROLP06.SAS] 06MAR2019, 10:45

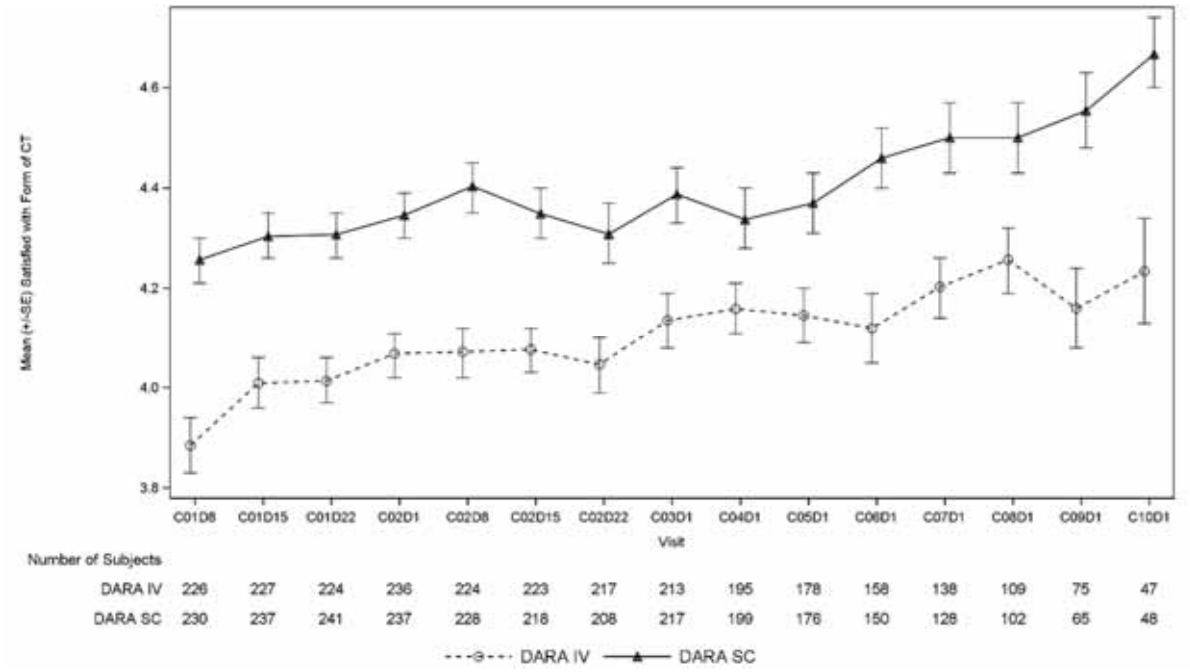
図 2.7.3-付録-4 Line Plot of Mean Modified-CTSQ Scores Over Time (Cycles 1-10): Benefits Meet Expectations; Intent-to-treat Analysis Set (Study 54767414MMY3012 Primary Analysis)



Note: Dara IV=daratumumab intravenous; Dara SC=daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
Note: Score ranges from 1 (much worse than expected) to 5 (much better than expected), a higher coded number indicates a more positive response.

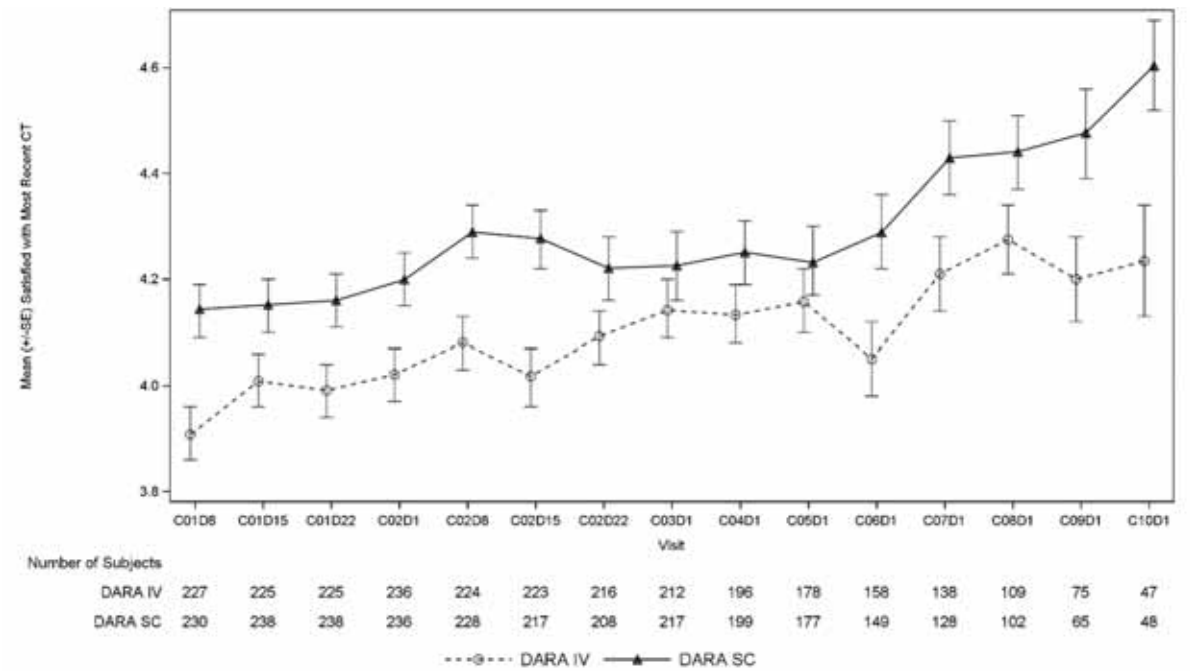
[GPROLP07.RTF] [JNJ-54767414\MMY3012\DBR_CSR\RE_CSR\PROD\GPROLP07.SAS] 06MAR2019, 10:45

図 2.7.3-付録-5 Line Plot of Mean Modified-CTSQ Scores Over Time (Cycles 1-10): Were Side Effects as Expected; Intent-to-treat Analysis Set (Study 54767414MMY3012 Primary Analysis)



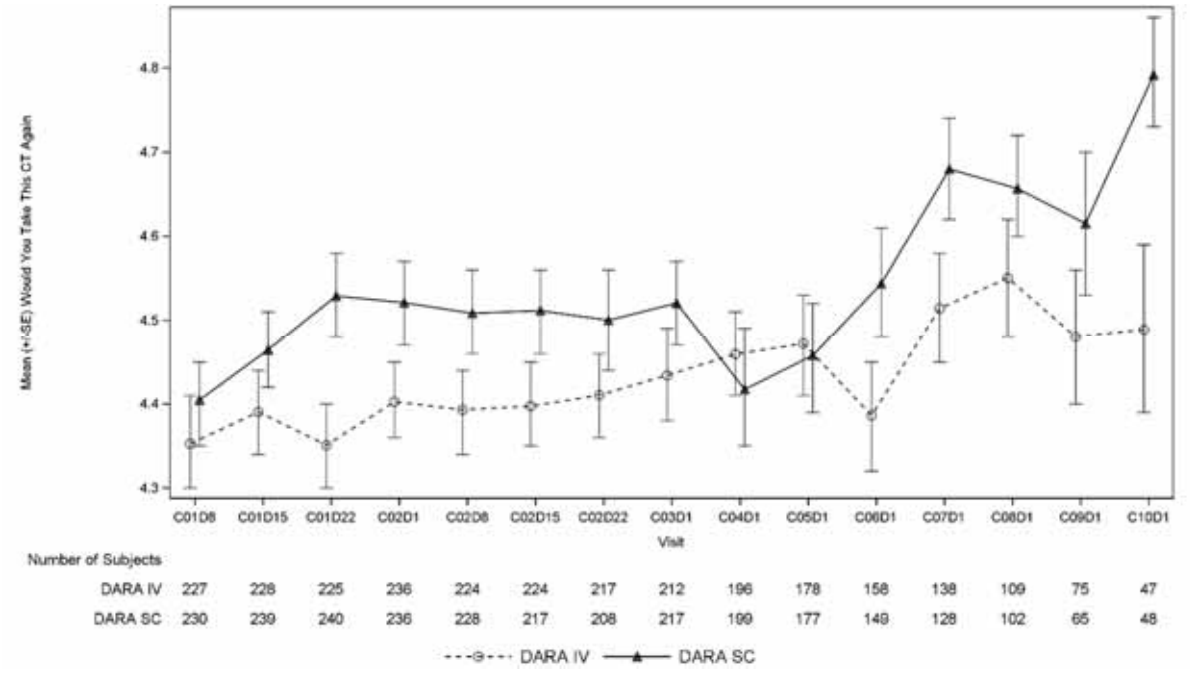
Note: Dara IV=daratumumab intravenous; Dara SC=daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
Note: Score ranges from 1 (very dissatisfied) to 5 (very satisfied), a higher coded number indicates a more positive response.
[GPROLP08.RTF] [JNJ-54767414\MMY3012\DBR_CSR\RE_CSR\PROD\GPROLP08.SAS] 06MAR2019, 10:45

図 2.7.3-付録-6 Line Plot of Mean Modified-CTSQ Scores Over Time (Cycles 1-10): Satisfied with Form of Cancer Therapy (CT); Intent-to-treat Analysis Set (Study 54767414MMY3012 Primary Analysis)



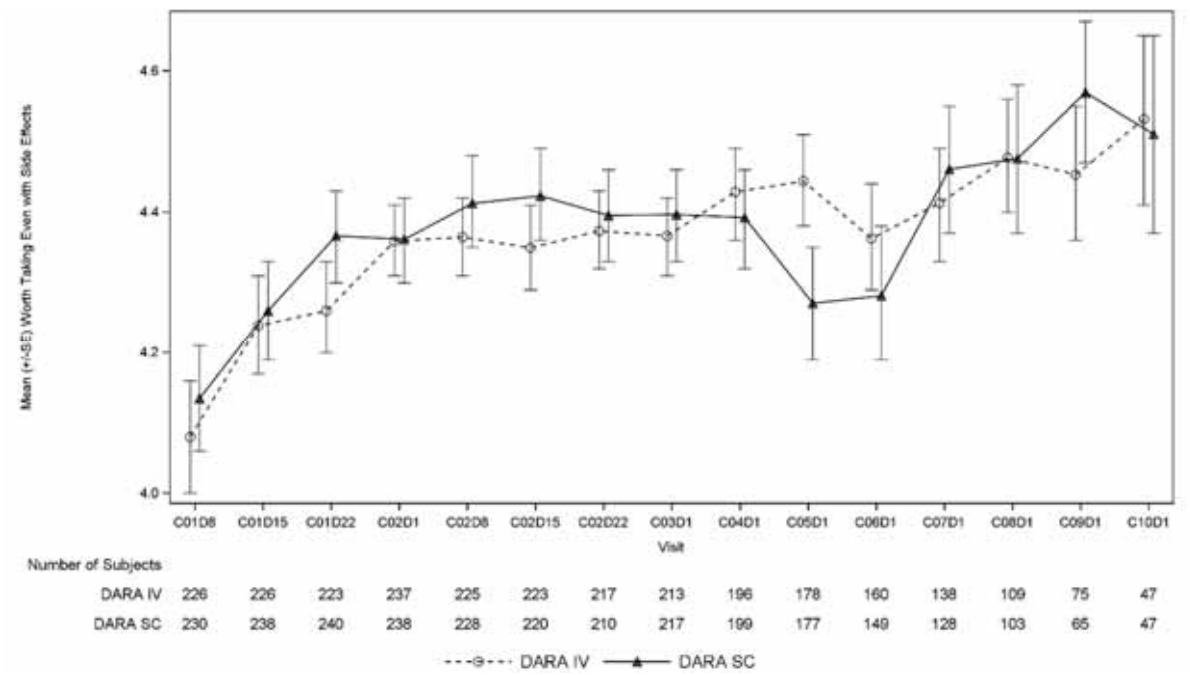
Note: Dara IV=daratumumab intravenous; Dara SC=daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
Note: Score ranges from 1 (very dissatisfied) to 5 (very satisfied), a higher coded number indicates a more positive response.
[GPROLP09.RTF] [JNJ-54767414\MMY3012\DBR_CSR\RE_CSR\PROD\GPROLP09.SAS] 06MAR2019, 10:45

図 2.7.3-付録-7 Line Plot of Mean Modified-CTSQ Scores Over Time (Cycles 1-10): Satisfied with Most Recent Cancer Therapy (CT); Intent-to-treat Analysis Set (Study 54767414MMY3012 Primary Analysis)



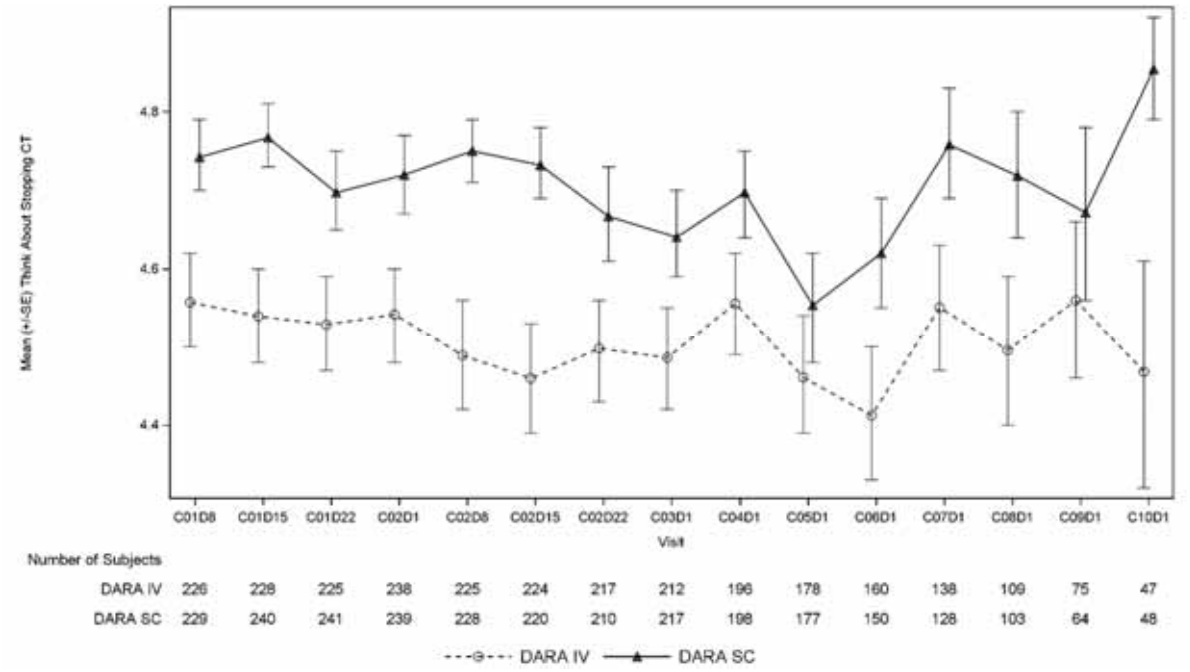
Note: Dara IV=daratumumab intravenous; Dara SC=daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
Note: Score ranges from 1 (definitely not) to 5 (yes, definitely), a higher coded number indicates a more positive response.
[GPROLP10.RTF] [JNJ-54767414\MMY3012\DBR_CSR\RE_CSR\PROD\GPROLP10.SAS] 06MAR2019, 10:45

図 2.7.3-付録-8 Line Plot of Mean Modified-CTSQ Scores Over Time (Cycles 1-10): Would You Take This Cancer Therapy (CT) Again; Intent-to-treat Analysis Set (Study 54767414MMY3012 Primary Analysis)



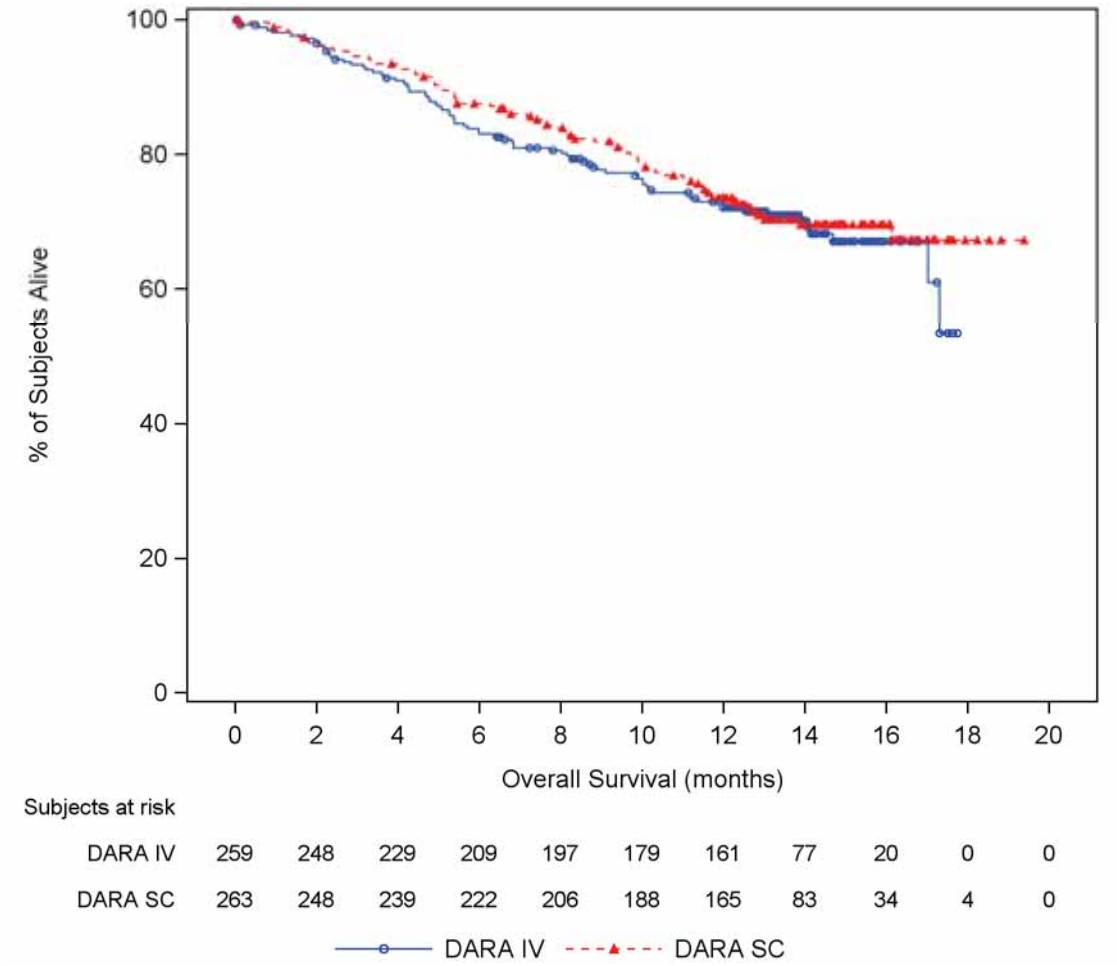
Note: Dara IV=daratumumab intravenous; Dara SC=daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
Note: Score ranges from 1 (never) to 5 (always), a higher coded number indicates a more positive response.
[GPROLP02.RTF] [JNJ-54767414\MMY3012\DBR_CSR\RE_CSR\PROD\GPROLP02.SAS] 06MAR2019, 10:44

図 2.7.3-付録-9 Line Plot of Mean Modified-CTSQ Scores Over Time (Cycles 1-10): Worth Taking Even with Side Effects; Intent-to-treat Analysis Set (Study 54767414MMY3012 Primary Analysis)



Note: Dara IV=daratumumab intravenous; Dara SC=daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
Note: Reversed score ranges from 1 (always) to 5 (never), a higher coded number indicates a more positive response.
[GPROLP03.RTF] [JNJ-54767414\MMY3012\DBR_CSR\RE_CSR\PROD\GPROLP03.SAS] 06MAR2019, 10:45

図 2.7.3-付録-10 Line Plot of Mean Modified-CTSQ Scores Over Time (Cycles 1-10): Think About Stopping Cancer Therapy (CT); Intent-to-treat Analysis Set (Study 54767414MMY3012 Primary Analysis)



Note: Dara IV=daratumumab intravenous; Dara SC=daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).

[GEFOS01_COLOR.RTF] [JNJ-54767414\MMY3012\DBR_BLA_2019_4MSU\RE_BLA_2019_4MSU\PROD\GEFOS01_COLOR.SAS] 24SEP2019, 10:01

図 2.7.3-付録-11 Kaplan-Meier Plot for Overall Survival; Intent-to-treat Analysis Set (Study 54767414MMY3012 Additional Analysis)

参考文献

1） Herceptin Hylecta [package insert]. South San Francisco, CA: Genentech, Inc; 2019.

2） Rituxan Hycela [package insert]. South San Francisco, CA: Genentech, Inc; 2017.

目次

2.7.4 臨床的安全性 4
2.7.4.1 医薬品への曝露 4
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 4
2.7.4.1.1.1 安全性評価に用いた試験 4
2.7.4.1.1.2 安全性の評価項目及び解析方法 9
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況 12
2.7.4.1.2.1 被験者の内訳 12
2.7.4.1.2.2 投与時間及び曝露 15
2.7.4.1.2.3 投与調節 19
2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 20
2.7.4.2 有害事象 20
2.7.4.2.1 有害事象の解析 20
2.7.4.2.1.1 比較的よくみられる有害事象 25
2.7.4.2.1.2 Grade 3 又は 4 の有害事象 31
2.7.4.2.1.3 治験薬と関連性がある有害事象 35
2.7.4.2.1.4 死亡 35
2.7.4.2.1.5 その他の重篤な有害事象 39
2.7.4.2.1.6 その他の重要な有害事象 41
2.7.4.2.1.7 器官別又は症候群別有害事象の解析 43
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明 65
2.7.4.3 臨床検査値等の評価 66
2.7.4.3.1 血液学的検査 66
2.7.4.3.2 血液生化学検査 70
2.7.4.3.3 バイタルサイン，身体所見及び安全性に関する他の観察項目 72
2.7.4.3.4 免疫原性評価 72
2.7.4.4 特別な患者集団及び状況下における安全性 72
2.7.4.4.1 部分集団解析 72
2.7.4.4.1.1 ベースラインの体重別 73
2.7.4.4.1.2 年齢別 79
2.7.4.4.1.3 他の内因性及び外因性要因別 80
2.7.4.4.1.4 曝露―反応関係特性 80
2.7.4.4.2 薬物相互作用 81
2.7.4.4.3 妊娠及び授乳時の使用 81
2.7.4.4.4 過量投与 82
2.7.4.4.5 薬物乱用 82
2.7.4.4.6 離脱症状及び反跳現象 82
2.7.4.4.7 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 82
2.7.4.5 市販後データ 82

2.7.4.5.1 ダラツムマブ点滴静注製剤 82
2.7.4.5.2 rHuPH20 83
2.7.4.6 付録 84

略号一覧表

略号又は略称	名称及び内容
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）
ASCT	autologous stem cell transplantation（自家造血幹細胞移植）
AST	aspartate aminotransferase（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ）
CI	confidence interval（信頼区間）
CSR	clinical study report（治験総括報告書）
C_{trough}	observed concentration immediately prior to the next drug administration（血清中トラフ濃度）
Dara-IV	intravenous administration of daratumumab（ダラツムマブ点滴静注，ダラツムマブの持続静脈内投与）
Dara-SC	subcutaneous administration of daratumumab（ダラツムマブ皮下注，ダラツムマブの皮下投与）
DLT	dose limiting toxicity（用量制限毒性）
DNA	deoxyribonucleic acid（デオキシリボ核酸）
DRd	daratumumab-lenalidomide-dexamethasone（ダラツムマブ-レナリドミド-デキサメタゾン）
DVMP	daratumumab-bortezomib-melphalan-prednisone（ダラツムマブ-ボルテゾミブ-メルファラン-prednisone/プレドニゾロン）
DVRd	daratumumab-bortezomib-lenalidomide-dexamethasone（ダラツムマブ-ボルテゾミブ-レナリドミド-デキサメタゾン）
HBV	hepatitis B virus（B 型肝炎ウイルス）
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use（医薬品規制調和国際会議）
IMiD	immunomodulatory drug（免疫調節薬）
IRR	infusion related reaction
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities（医薬品規制用語集）
MM	multiple myeloma（多発性骨髄腫）
NCI CTCAE	National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events
ORR	overall response rate（全奏効率）
PCR	polymerase chain reaction（ポリメラーゼ連鎖反応）
PI	proteasome inhibitor（プロテアソーム阻害剤）
PK	pharmacokinetics（薬物動態）
PT	prefered term（基本語）
rHuPH20	Vorhyaluronidase Alfa (Genetical Recombination)［ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）］
SOC	system organ class（器官別大分類）
TEAE	treatment-emergent adverse event（治験薬投与後に発現した全ての有害事象）
VGPR	very good partial response

2.7.4 臨床的安全性

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1 安全性評価に用いた試験

多発性骨髄腫（MM）患者にダラツムマブの皮下投与（Dara-SC）を単独又は MM 標準治療レジメン併用下で実施したときの安全性を 2.7.4 項で示す。Dara-SC では，ダラツムマブ 1800 mg 及びボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）（rHuPH20）30,000 U を含む Dara-SC 製剤を使用した。

安全性評価に用いた臨床試験の概要を表 2.7.4-1 に示す。

MM 患者に対する Dara-SC の安全性を，以下に示す各臨床試験のクリニカルカットオフ時点での結果に基づき評価した。

- 国際共同第 III 相試験（54767414MMY3012 試験，以下 MMY3012 試験）：2019 年 1 月 8 日（主要解析），2019 年 7 月 8 日（追加解析）
- 国際共同第 II 相試験（54767414MMY2040 試験，以下 MMY2040 試験）：2019 年 3 月 4 日
- 海外第 Ib 相試験（54767414MMY1004 試験，以下 MMY1004 試験）：2018 年 12 月 14 日
- 国内第 I 相試験（54767414MMY1008 試験，以下 MMY1008 試験）：2018 年 10 月 31 日

単剤療法の安全性は，MMY3012 試験（主要解析及び追加解析）の Dara-SC 群及びダラツムマブの持続静脈内投与（Dara-IV）群（Dara-IV 製剤を使用）の結果を主に記述した。なお，Dara-SC 単剤療法群［MMY3012 試験（主要解析），MMY1004 試験（Part 2）及び MMY1008 試験の併合解析］の結果も表中に示した。MMY1004 試験 Part 1［ダラツムマブ（1200 mg 又は 1800 mg）と rHuPH20 を用時混合して皮下投与した Part］の結果は【CTD 2.7.6.4】に示した。単剤療法の日本人集団での安全性は，MMY3012 試験（主要解析及び追加解析）の日本人被験者及び MMY1008 試験の結果を記述した。

併用療法の安全性は，MMY2040 試験のダラツムマブ-ボルテゾミブ-メルファラン-prednisone/プレドニゾロン（DVMP）及びダラツムマブ-レナリドミド-デキサメタゾン（DRd）コホートの結果を主に記述した。さらに，MMY2040 試験（DVMP 及び DRd コホート）の結果と，Dara-IV と MM 標準治療レジメンとの併用療法を検討した 2 試験［54767414MMY3007 試験（DVMP 群）及び 54767414MMY3003 試験（DRd 群），以下 MMY3007 試験及び MMY3003 試験］の結果を比較した。主要解析時の観察期間（中央値）は MMY2040 試験（DVMP コホート 6.90 カ月，DRd コホート 7.13 カ月）と，MMY3007 試験（DVMP 群 16.89 カ月）及び MMY3003 試験（DRd 群 13.60 カ月）で異なるため，各被験者の治験薬投与開始から 6 カ月までの結果を比較した。MMY2040 試験の日本人集団について，投与期間及び曝露の結果は 2.7.4.1.2.2(3)に，有害事象の結果は 2.7.4.2.1(2)に示した。なお，MMY3007 試験ではボルテゾミブのロット情報が特定できなかった日本人被験者 26 例（このうち DVMP 群は 13 例）の結果を除外して解析した。

ダラツムマブの投与時間，infusion related reaction（IRR），注射部位反応及び免疫原性評価（ダラツムマブ，rHuPH20）については，安全性評価に用いた 4 試験［MMY3012 試験の Dara-

SC 群，MMY1004 試験（Part 2），MMY1008 試験及び MMY2040 試験］の併合解析結果（Dara-SC 併合群）を示した。

表 2.7.4-1 安全性評価に用いた臨床試験概要

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／試験目的	解析対象集団（日本人）	用法・用量及び治験薬投与期間
単剤療法試験			
MMY3012 試験 （評価資料） 国際共同 2017 年 10 月 31 日～クリニカルカットオフ日：2019 年 1 月 8 日（主要解析），2019 年 7 月 8 日（追加解析） 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 PI 及び IMiD を含む前治療を 3 ライン以上受けたことがある，又は PI 及び IMiD に治療抵抗性を示す再発又は難治性の MM 患者 Dara-IV に対する Dara-SC の非劣性を ORR 及び最高 C_{trough} で評価する	治験薬投与例 Dara-SC 群：260 例（18 例） Dara-IV 群：258 例（24 例）	Dara-SC 群： 28 日間を 1 サイクルとし，Dara-SC 製剤（ダラツムマブ 1800 mg 及び rHuPH20 30,000 U）をサイクル 1～2 は 1 週間隔，サイクル 3～6 は 2 週間隔，サイクル 7 以降は 4 週間隔で皮下投与。 Dara-IV 群： 28 日間を 1 サイクルとし，ダラツムマブ 16 mg/kg をサイクル 1～2 は 1 週間隔，サイクル 3～6 は 2 週間隔，サイクル 7 以降は 4 週間隔で持続静脈内投与。 いずれの群でも疾患進行，許容できない毒性の発現，又はその他の治験薬投与中止基準に合致するまで継続。
MMY1004 試験 [a] （評価資料） 海外 2015 年 10 月 23 日～クリニカルカットオフ日：2017 年 12 月 13 日（主要解析），2018 年 12 月 14 日（主要解析から 12 カ月後） 試験継続中	第 Ib 相，非ランダム化，非盲検，用量漸増，多施設共同 PI 及び IMiD を含む前治療を 2 ライン以上受けたことがある再発又は難治性の MM 患者 Part 1：ダラツムマブ（1200 mg 又は 1800 mg）と rHuPH20 を用時混合し皮下投与したときの PK 及び安全性を評価する Part 2：Dara-SC 製剤を皮下投与したときの PK 及び安全性を評価する	治験薬投与例 Part 1：53 例 1200 mg 8 例 1800 mg 45 例 Part 2：25 例 1800 mg 25 例	Part 1： 28 日間を 1 サイクルとし，ダラツムマブ（1200 mg 又は 1800 mg）と rHuPH20 を用時混合してサイクル 1～2 は 1 週間隔，サイクル 3～6 は 2 週間隔，サイクル 7 以降は 4 週間隔で皮下投与。 Part 2 で Dara-SC 製剤（ダラツムマブ 1800 mg 及び rHuPH20 30,000 U）の PK 及び安全性確認後も治験薬投与を継続している被験者は，Dara-SC 製剤に切替え可とした。 Part 2： 28 日間を 1 サイクルとし，Dara-SC 製剤をサイクル 1～2 は 1 週間隔，サイクル 3～6 は 2 週間隔，サイクル 7 以降は 4 週間隔で皮下投与。 いずれの Part でも疾患進行，許容できない毒性の発現，又はその他の治験薬投与中止基準に合致するまで継続。

試験番号（資料区分）／実施地域／実施時期	試験デザイン／対象患者／試験目的	解析対象集団（日本人）	用法・用量及び治験薬投与期間
MMY1008 試験 （評価資料） 国内 2017 年 8 月 25 日～クリニカルカットオフ日：2018 年 10 月 31 日 試験継続中	第 I 相，単群，非ランダム化，非盲検，多施設共同 PI 及び IMiD を含む前治療を 2 ライン以上受けたことがある再発又は難治性の日本人 MM 患者 Dara-SC の忍容性及び安全性を評価する	治験薬投与例 6 例（いずれも日本人）	28 日間を 1 サイクルとし，Dara-SC 製剤（ダラツムマブ 1800 mg 及び rHuPH20 30,000 U）をサイクル 1～2 は 1 週間隔，サイクル 3～6 は 2 週間隔，サイクル 7 以降は 4 週間隔で皮下投与。 疾患進行，許容できない毒性の発現，又はその他の治験薬投与中止基準に合致するまで継続。
併用療法試験			
MMY2040 試験 [b] （評価資料） 国際共同 2018 年 5 月 2 日～クリニカルカットオフ日：2019 年 3 月 4 日 試験継続中	第 II 相，非ランダム化，非盲検，多施設共同 **DVMP コホート** ASCT を伴う大量化学療法が非適応で未治療の MM 患者 **DRd コホート** 再発又は難治性の MM 患者 **DVRd コホート** ASCT を伴う大量化学療法が適応で未治療の MM 患者 MM 標準治療下での Dara-SC の臨床的ベネフィットを ORR，又は VGPR 以上の奏効が認められた被験者の割合で評価する	治験薬投与例 **DVMP コホート** 67 例（4 例） **DRd コホート** 65 例（0 例） **DVRd コホート** 67 例（0 例）	**DVMP コホート** サイクル 1 Day 1 から DVMP 療法を開始し，ボルテゾミブ，メルファラン及び prednisone/プレドニゾロンは最大 9 サイクル継続。サイクル 10 以降は Dara-SC 製剤（ダラツムマブ 1800 mg 及び rHuPH20 30,000 U）のみ継続した。サイクル 1～9 は 1 サイクルを 42 日間，サイクル 10 以降は 1 サイクルを 28 日間とした。Dara-SC 製剤は，サイクル 1 では 1 週間隔，サイクル 2～9 では 3 週間隔，サイクル 10 以降は Day 1 に皮下投与。ボルテゾミブは，サイクル 1 では Day 1，4，8，11，22，25，29 及び 32，サイクル 2～9 では Day 1，8，22，及び 29 に 1.3 mg/m^2 を皮下投与。メルファラン及び prednisone/プレドニゾロンは，各サイクル（サイクル 1～9）の Day 1～4 にそれぞれ 9 mg/m^2 及び 60 mg/m^2 経口投与。

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／試験目的	解析対象集団（日本人）	用法・用量及び治験薬投与期間
			DRd コホート サイクル 1 Day 1 から DRd 療法を開始。1 サイクルを 28 日間とし，Dara-SC 製剤（ダラツムマブ 1800 mg 及び rHuPH20 30,000 U）は，サイクル 1 及び 2 では 1 週間隔，サイクル 3～6 では 2 週間隔，サイクル 7 以降は 4 週間隔で皮下投与。レナリドミドは，いずれのサイクルでも Day 1～21 に 25 mg を経口投与。デキサメタゾンは，各サイクルの Day 1，8，15 及び 22 に 40 mg を静脈内又は経口投与。なお，ダラツムマブ投与期間中にデキサメタゾンを投与する場合は，ダラツムマブ投与日に半量（20 mg）のデキサメタゾンを投与し，その翌日に残りの半量（20 mg）を経口投与。 **DVRd コホート** サイクル 1 Day 1 から DVRd 療法を開始し，最大 4 サイクル継続。1 サイクルを 21 日間とし，Dara-SC 製剤（ダラツムマブ 1800 mg 及び rHuPH20 30,000 U）を，サイクル 1～3 では 1 週間隔，サイクル 4 では Day 1 に皮下投与。ボルテゾミブ 1.3 mg/m^2 を，いずれのサイクルでも Day 1，4，8 及び 11 に皮下投与。レナリドミド 25 mg は，いずれのサイクルでも Day 1～14 に経口投与。デキサメタゾン 20 mg は，各サイクルの Day 1，2，8，9，15 及び 16 に静脈内又は経口投与。

ASCT：自家造血幹細胞移植，C_{trough}：血清中トラフ濃度，Dara-IV：ダラツムマブ点滴静注，Dara-SC：ダラツムマブ皮下注，DKd：ダラツムマブ-カルフィルゾミブ-デキサメタゾン，DRd：ダラツムマブ-レナリドミド-デキサメタゾン，DVMP：ダラツムマブ-ボルテゾミブ-メルファラン-prednisone/プレドニゾロン，DVRd：ダラツムマブ-ボルテゾミブ-レナリドミド-デキサメタゾン，IMiD：免疫調節薬，MM：多発性骨髄腫，ORR：全奏効率，PI：プロテアソーム阻害剤，PK：薬物動態，rHuPH20：ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え），VGPR：very good partial response
a MMY1004 試験では Part 1、Part 2 及び Part 3 を設定したが，本申請では Part 3 の結果は得られておらず省略した。
b MMY2040 試験では DVMP コホート，DRd コホート，DVRd コホート及び DKd コホートを設定したが，本申請では DKd コホートの結果は得られておらず省略した。

2.7.4.1.1.2 安全性の評価項目及び解析方法

MMY3012 試験，MMY1004 試験，MMY1008 試験及び MMY2040 試験の治験薬投与例について，曝露状況，有害事象，臨床検査，バイタルサインの結果を要約した。

(1) 有害事象

有害事象の収集期間を同意取得からダラツムマブの最終投与後 30 日まで，若しくは同意撤回又は MM に対する次の抗がん剤治療開始のいずれか早い方までとした。有害事象の収集期間に MM に対する新たな治療を開始している被験者では，治験薬との因果関係が可能性小，可能性大，ほぼ確実と判断された有害事象のみ収集した。

有害事象の集計対象は，治験薬投与後に発現した全ての有害事象（TEAE）とした。集計項目を，全ての有害事象，Grade 3 又は 4 の有害事象，重篤な有害事象，治験薬と関連性がある有害事象，ダラツムマブの投与調節に至った有害事象，全ての治験薬の投与中止に至った有害事象等とした。なお，疾患進行は有害事象又は重篤な有害事象として収集しなかった。

MMY1004 試験及び MMY1008 試験では，用量制限毒性（DLT）についても検討した［DLT の定義及び評価については，各試験の治験実施計画書を参照（【CTD 5.3.5.2.2-2】MMY1004/12MUCSR/App 1，【CTD 5.3.5.2.3-1】MMY1008/IACSR/App 1）］。

有害事象は医薬品規制用語集（MedDRA）ver.21.1 を用いてコード化し，器官別大分類（SOC）別，基本語（PT）別に集計した。

1) 治験薬との因果関係

有害事象と治験薬との因果関係を，関連なし（Not Related），多分なし（Doubtful），可能性小（Possible），可能性大（Probable）又はほぼ確実（Very Likely）の 5 段階で評価した。関連なし（Not Related）又は多分なし（Doubtful）と判断された事象を「関連性なし」，それ以外を「関連性あり」と分類した。

2) 重症度

有害事象の重症度を National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events（NCI CTCAE）ver.4.03 に基づき Grade で分類した。NCI CTCAE に記載のない有害事象は，以下の標準的な分類を用いて治験担当医師が判断した。

- Grade 1（軽度）：日常活動に支障がない，ごく軽微な苦痛をもたらす，容易に許容できる自覚症状
- Grade 2（中等度）：通常の活動に支障をきたす十分な苦痛
- Grade 3（高度）：通常の日常活動が妨げられ，重大な機能障害又は喪失が引き起こされる極度の肉体的苦痛
- Grade 4：生命を脅かす又は活動不能/動作不能となる有害事象
- Grade 5：有害事象による死亡

(2) 死亡

MMY3012 試験，MMY1004 試験，MMY1008 試験及び MMY2040 試験では，治験期間中及び治験薬の最終投与後 30 日以内に認められた死亡を要約した。また死亡例の一覧を作成した。

MMY2040 試験（DVMP コホート，DRd コホート）と Dara-IV を用いた過去の臨床試験（MMY3007 試験及び MMY3003 試験）との比較では，治験薬の初回投与から 6 カ月以内かつ最終投与後 30 日以内に認められた死亡を要約した。また，いずれの試験でも死亡に至った有害事象を集計した。

(3) 重篤な有害事象

医薬品規制調和国際会議（ICH）及び EU Guidelines on Pharmacovigilance for Medical Products for Human Use の定義に基づき，投与量にかかわらず以下に示すあらゆる好ましくない医療上のできごと（投与量にかかわらない）を重篤な有害事象とした。

- 死亡
- 死亡につながるおそれのあるもの（その事象の発現時点で被験者が死の危険にさらされていることを意味する。発現した事象がより高度であれば死を招いたかもしれないという仮定的な意味ではない。）
- 入院又は入院期間の延長が必要なもの
- 永続的又は顕著な障害／機能不能に陥るもの
- 先天異常・先天性欠損をきたすもの
- 医薬品（治験薬を含む）を介する感染因子伝播の疑いがあるもの
- 医学的に重要なもの*

*：直ちに生命を脅かす，死亡又は入院に至る事象でなくとも，被験者を危険にさらすおそれがある，又は上述した医療上のできごとに至らないよう処置や治療が必要となる重要な医学的事象を重篤と判断した。このような重要な医学的事象について緊急報告が適切か否かの決定は，医学的及び科学的根拠に基づき判断することとした。

(4) 注目すべき有害事象

注目すべき有害事象として，IRR，注射部位反応（Dara-SC のみ），血球減少症に関する有害事象，感染症および寄生虫症（SOC），腫瘍崩壊症候群，間接クームス試験への干渉，二次性悪性腫瘍，並びに溶血をそれぞれ評価した。これらの有害事象は，これまでに実施された臨床試験結果に基づき選択した。MMY3012 試験，MMY1004 試験，MMY1008 試験及び MMY2040 試験の注目すべき有害事象の定義の一覧を表 2.7.4-付録-1 に示す。

Infusion related reaction（IRR）

治験担当医師がダラツムマブの投与に伴う IRR と判定した有害事象を SOC 別，PT 別及び重症度別（全 Grade，Grade 3 又は 4）に集計した。発現時期別（初回，2 回目及び 3 回目以降の投与）での IRR の発現割合，及び治験薬の投与中止に至った IRR も評価した。また，IRR を発現した被験者の一覧表を作成した。

注射部位反応

治験担当医師がダラツムマブの皮下投与に伴う注射部位反応と判定した有害事象を SOC 別，PT 別及び重症度別（全 Grade，Grade 3 又は 4）に集計した。また，注射部位反応を発現した被験者の一覧表を作成した。

血球減少症に関する有害事象

有害事象として報告された好中球減少症，血小板減少症，出血関連事象，リンパ球減少症及び貧血を SOC 別，PT 別及び重症度別（全 Grade，Grade 3 又は 4）に集計した。また，治験薬の投与中止及び投与調節に至った血球減少症に関する有害事象を集計した。

感染症および寄生虫症（SOC）

MM 患者では，低γグロブリン血症及び免疫抑制による感染症のリスク増加が報告されているため[1)]，SOC が「感染症および寄生虫症」に分類される有害事象を評価した。発現した事象を PT 別及び重症度別（全 Grade，Grade 3，4 又は 5）に集計した。さらに，ウイルス感染及び日和見感染に分類される有害事象を示した。感染源が特定されなかった場合は適切な感染症名に分類されない可能性があるため，治験担当医師が感染源のウイルスを特定又は報告できたウイルス感染のみを示した。

腫瘍崩壊症候群

有害事象として報告された腫瘍崩壊症候群について評価した。

間接クームス試験への干渉

ダラツムマブは赤血球表面上で微量に発現する CD38 に結合するため，間接クームス試験が陽性となり赤血球の不規則抗体の検出に干渉する。不規則抗体を適切に検出できない場合，輸血の提供に影響を及ぼす可能性がある。そのため，間接クームス試験への干渉に関する有害事象を評価した。

二次性悪性腫瘍

二次性悪性腫瘍の発現割合は低いものの，MM の治療では考慮すべき重要な事象である。複数のレトロスペクティブ及びプロスペクティブな検証結果から，MM 患者への抗悪性腫瘍剤の曝露が二次性悪性腫瘍のリスク因子の一つである可能性が示唆されている[2)]。そのため，報告された有害事象のうち，二次性悪性腫瘍と判断された事象を要約した。

溶血

ダラツムマブは赤血球表面上に微量に存在する CD38 に結合し，理論的には溶血を引き起こす可能性がある。そのため，報告された有害事象のうち，溶血と判断された事象を評価した。

(5) 臨床検査

臨床検査値（血液学的検査値，血液生化学検査値）の重症度を，NCI CTCAE ver.4.03 に基づき Grade 別に分類し，各検査項目のベースラインからの変化を評価した。臨床的に重要であると治験担当医師が判断した臨床検査結果は有害事象とした。

また，以下の臨床検査項目について要約した。

血液学的検査：ヘモグロビン，血小板数，白血球数（好中球絶対数，リンパ球数）

血液生化学検査：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST），アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT），総ビリルビン，血糖，クレアチニン，ナトリウム，アルカリホスファターゼ（ALP），尿酸，血中尿酸窒素，カルシウム，補正カルシウム，乳酸脱水素酵素，カリウム

MMY1004 試験及び MMY1008 試験では，アルブミン，クロール，重炭酸塩（MMY1004 試験），リン，総蛋白，マグネシウムも測定した。

臨床検査値は，測定値及びベースラインからの変化量の記述統計量（平均値，標準偏差，中央値，最小値及び最大値），試験中に認められた最悪 Grade，ベースラインの Grade から最悪 Grade への推移，経時的な推移図を用いて評価した。

(6) バイタルサイン及び身体所見

ベースライン時のバイタルサイン（収縮期及び拡張期血圧，心拍数，体温）を要約した。MMY1004 試験及び MMY1008 試験では，バイタルサインの一覧を作成した。ベースライン以降に認められた異常所見は，有害事象として収集した。

(7) 心電図

MMY3012 試験，MMY1004 試験及び MMY1008 試験では心電図の一覧表を作成した。

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

2.7.4.1.2.1 被験者の内訳

(1) 単剤療法

1) 主要解析時

<u>全体集団</u>

MMY3012 試験では 522 例を Dara-SC 群（263 例），Dara-IV 群（259 例）（以下同順）にランダムに割り付け，治験薬が投与されなかった 4 例（3 例，1 例）を除いた 518 例（260 例，258 例）を安全性解析対象集団とした（【CTD 5.3.5.1.1-1】MMY3012/PACSR/Tab 2/AttLSIDS04，表 2.7.4-2）。

MMY3012 試験で治験薬の投与を中止した被験者の割合は 57.3%，57.0%であった。最も多い投与中止理由は，いずれの群も疾患進行（43.1%，44.2%）で，有害事象により治験薬の投与を中止した被験者の割合は 6.9%，8.1%であった（表 2.7.4-2）。

なお，Dara-SC 単剤療法群［MMY3012 試験（260 例），MMY1004 試験（Part 2，25 例）及び MMY1008 試験（6 例）］の計 291 例にダラツムマブが 1 回以上皮下投与された（表 2.7.4-2）。

表 2.7.4-2 被験者の内訳［MMY3012 試験主要解析，MMY1004 試験（Part 2），MMY1008 試験，安全性解析対象集団］

	MMY3012		
	Dara IV	Dara SC	Pooled Dara SC
Analysis set: safety	258	260	291
Subjects who are still on treatment	111 (43.0%)	111 (42.7%)	120 (41.2%)
Subjects who discontinued treatment	147 (57.0%)	149 (57.3%)	171 (58.8%)
Reason for discontinuation			
Progressive disease	114 (44.2%)	112 (43.1%)	132 (45.4%)
Adverse event	21 (8.1%)	18 (6.9%)	18 (6.2%)
Physician decision	4 (1.6%)	9 (3.5%)	11 (3.8%)
Withdrawal by subject	5 (1.9%)	7 (2.7%)	7 (2.4%)
Death	3 (1.2%)	2 (0.8%)	2 (0.7%)
Other	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)

Note: Dara IV = daratumumab intravenous; Dara SC = daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20); the pooled Dara SC column includes subjects from MMY3012 SC group, MMY1004 Part 2, and MMY1008.
Note: Percentages are calculated with the number of subjects in each treatment group as the denominators.

[TSIDS01.RTF] [JNJ-54767414\Z_SCS\DBR_BLA_SUBQ_2019\RE_BLA_SUBQ_MONO_2019\PROD\TSIDS01.SAS] 01MAY2019, 20:25

日本人集団

MMY3012 試験の日本人集団 42 例を Dara-SC 群（18 例），Dara-IV 群（24 例）（以下同順）にランダムに割り付け，全例に治験薬を投与した（【CTD 5.3.5.1.1-1 JP】MMY3012/PACSR/TSIDS03_JPN）。治験薬の投与を中止した被験者の割合は 27.8%，37.5%で，最も多い投与中止理由は疾患進行（16.7%，33.3%）であった（表 2.7.4-3）。

表 2.7.4-3 被験者の内訳［MMY3012 試験主要解析，安全性解析対象集団（日本人）］

	Japanese		
	Dara IV	Dara SC	Total
Analysis set: safety	24	18	42
Subjects who are still on treatment	15 (62.5%)	13 (72.2%)	28 (66.7%)
Subjects who discontinued treatment	9 (37.5%)	5 (27.8%)	14 (33.3%)
Reason for discontinuation			
Death	1 (4.2%)	0	1 (2.4%)
Physician decision	0	1 (5.6%)	1 (2.4%)
Progressive disease	8 (33.3%)	3 (16.7%)	11 (26.2%)
Withdrawal by subject	0	1 (5.6%)	1 (2.4%)

Note: Dara IV=daratumumab intravenous; Dara SC=daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
Note: Percentages are calculated with the number of subjects in each treatment group as the denominators.

[TSIDS01_JPN.RTF] [JNJ-54767414\MMY3012\DBR_CSR\RE_JAPAN_SAR\PROD\TSIDS01_JPN.SAS] 14JUN2019, 15:07

MMY1008 試験では 6 例の被験者に治験薬が投与された。6 例中 3 例（50.0%）が治験薬の投与を中止し，投与中止理由はいずれも疾患進行であった。残りの 3 例（50.0%）は治験薬の投与を継続していた（【CTD 5.3.5.2.3-1】MMY1008/IACSR/Tab 4/AttTSIDS02）。

2) 追加解析時

全体集団

MMY3012 試験の安全性解析対象集団 518 例（Dara-SC 群 260 例，Dara-IV 群 258 例，以下同順）のうち，治験薬の投与を中止した被験者の割合は 76.2%，77.1%であった。最も多い投与中止理由は，いずれの群も疾患進行（61.5%，62.4%）であり，有害事象により投与を中止した被験者の割合は 7.3%，8.5%であった（表 2.7.4-4）。

表 2.7.4-4 被験者の内訳［MMY3012 試験追加解析，安全性解析対象集団］

	Dara IV	Dara SC	Total
Analysis set: safety	258	260	518
Subjects who are still on treatment	59 (22.9%)	62 (23.8%)	121 (23.4%)
Subjects who discontinued treatment	199 (77.1%)	198 (76.2%)	397 (76.6%)
Reason for discontinuation			
Adverse event	22 (8.5%)	19 (7.3%)	41 (7.9%)
Death	4 (1.6%)	2 (0.8%)	6 (1.2%)
Physician decision	5 (1.9%)	9 (3.5%)	14 (2.7%)
Progressive disease	161 (62.4%)	160 (61.5%)	321 (62.0%)
Withdrawal by subject	7 (2.7%)	7 (2.7%)	14 (2.7%)
Other	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)

Note: Dara IV=daratumumab intravenous; Dara SC=daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
Note: Percentages are calculated with the number of subjects in each treatment group as the denominators.
[TSIDS01.RTF] [JNJ-54767414\MMY3012\DBR_BLA_2019_4MSU\RE_BLA_2019_4MSU\PROD\TSIDS01.SAS] 24SEP2019, 10:43

日本人集団

MMY3012 試験の日本人集団 42 例（Dara-SC 群 18 例，Dara-IV 群 24 例，以下同順）のうち，治験薬の投与を中止した被験者の割合は 50.0%，54.2%であった。最も多い投与中止理由は，いずれの群も疾患進行（38.9%，50.0%）であった（表 2.7.4-5）。

表 2.7.4-5 被験者の内訳［MMY3012 試験追加解析，安全性解析対象集団（日本人）］

	Japanese		
	Dara IV	Dara SC	Total
Analysis set: safety	24	18	42
Subjects who are still on treatment	11 (45.8%)	9 (50.0%)	20 (47.6%)
Subjects who discontinued treatment	13 (54.2%)	9 (50.0%)	22 (52.4%)
Reason for discontinuation			
Death	1 (4.2%)	0	1 (2.4%)
Physician decision	0	1 (5.6%)	1 (2.4%)
Progressive disease	12 (50.0%)	7 (38.9%)	19 (45.2%)
Withdrawal by subject	0	1 (5.6%)	1 (2.4%)

	Japanese		
	Dara IV	Dara SC	Total

Note: Dara IV=daratumumab intravenous; Dara SC=daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
Note: Percentages are calculated with the number of subjects in each treatment group as the denominators.
[TSIDS01_JPN_4MSU.RTF] [JNJ-54767414\MMY3012\DBR_BLA_2019_4MSU\RE_JAPAN_SAR\PROD\TSIDS01_JPN_4MSU.SAS] 15AUG2019, 14:13

(2) 併用療法

MMY2040 試験では，DVMP コホート 67 例，DRd コホート 65 例，DVRd コホート 67 例に対し治験薬が投与された。なお，MM 患者に対するダラツムマブの持続静脈内投与では，DVRd 療法の適応を取得していないため DVRd コホートの結果は文章中では割愛する。

全ての治験薬投与を中止した被験者の割合は DVMP コホート 7.5%，DRd コホート 7.7%（以下同順）で，最も多い投与中止理由は DVMP コホートで有害事象及び疾患進行（各 3.0%），DRd コホートで有害事象（6.2%）であった（表 2.7.4-6）。

表 2.7.4-6 被験者の内訳［MMY2040 試験，全投与解析対象集団］

	D-VRd	D-VMP	D-Rd
Analysis set: all treated	67	67	65
Subjects who completed treatment	65 (97.0%)	NA	NA
Subjects who are still on treatment	0	62 (92.5%)	59 (90.8%)
Subjects who discontinued treatment	2 (3.0%)	5 (7.5%)	5 (7.7%)
Reason for discontinuation			
Adverse event	1 (1.5%)	2 (3.0%)	4 (6.2%)
Death	0	1 (1.5%)	0
Progressive disease	1 (1.5%)	2 (3.0%)	1 (1.5%)

Key: Dara-SC = daratumumab and recombinant human hyaluronidase for subcutaneous injection: co-formulated. D-VRd = Dara-SC, bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone. D-VMP = Dara-SC, bortezomib, melphalan, and prednisone. D-Rd = Dara-SC, lenalidomide, and dexamethasone.
Note: Percentages are calculated with the number of subjects in each cohort as denominators.
Note: One subject in D-Rd cohort discontinued treatment due to progressive disease was recorded "completed" on eCRF treatment disposition page.
[TSIDS02.RTF] [JNJ-54767414\MMY2040\DBR_CSR\RE_CSR\PROD\TSIDS02.SAS] 01MAY2019, 15:06

2.7.4.1.2.2 投与時間及び曝露

(1) ダラツムマブの投与時間

1) 主要解析時

<u>全体集団</u>

ダラツムマブの投与時間について，Dara-SC は Dara-SC 併合群［MMY3012 試験（Dara-SC 群），MMY1004 試験（Part 2），MMY1008 試験及び MMY2040 試験（DVMP，DRd 及び DVRd コホート）の併合群］の結果を，Dara-IV は MMY3012 試験の Dara-IV 群の結果を示す。

Dara-IV 群の投与時間の中央値は，初回投与時 421.00 分，2 回目投与時 255.00 分及び 3 回目投与以降 205.00 分であったが，Dara-SC 併合群での投与時間の中央値はいずれの投与でも 5.00 分であった。なお，Dara-SC 併合群での投与時間は最長で 18.0 分であった（表 2.7.4-7）。

表 2.7.4-7 ダラツムマブの皮下投与及び持続静脈内投与での投与時間
［MMY3012 試験主要解析，MMY2040 試験，MMY1004 試験（Part 2），
MMY1008 試験，安全性解析対象集団］

	First Infusion/Injection	Second Infusion/Injection	All Subsequent Infusions/Injections
Treatment group: MMY3012 Dara IV			
Duration of infusions (mins)			
N	257	251	3091
Mean (SD)	440.11 (91.896)	291.22 (79.213)	210.18 (23.080)
Median	421.00	255.00	205.00
Range	(60.0; 840.0)	(184.0; 630.0)	(120.0; 460.0)
Treatment group: Pooled Dara SC Total			
Duration of injections (mins)			
N	489	486	5772
Mean (SD)	4.74 (1.369)	4.69 (1.202)	4.60 (1.218)
Median	5.00	5.00	5.00
Range	(2.0; 17.0)	(1.0; 12.0)	(1.0; 18.0)

Note: Dara IV = daratumumab intravenous; Dara SC = daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20); the pooled Dara SC total column includes subjects from MMY3012 SC group, MMY1004 Part 2, MMY1008 and all three cohorts of MMY2040.
Note: Duration of infusion/injections includes both actual infusion time and interruption time, if any.
Injection with missing start/end time was excluded in ordering of injections.

[TSIEXP05.RTF] [JNJ-54767414\Z_SMPC\DBR_BLA_SUBQ_2019\RE_BLA_SUBQ_2019\PROD\TSIEXP05.SAS] 01MAY2019, 23:30

Dara-IV を用いた過去の臨床試験との比較

ダラツムマブと MM 標準治療を併用したときの Dara-SC 及び Dara-IV の投与時間について，MMY2040 試験と MMY3007 試験及び MMY3003 試験の結果を比較した。

DVMP 療法

MMY3007 試験での投与時間の中央値は，初回投与時 405.0 分，2 回目投与時 244.0 分及び 3 回目投与以降 205.0 分であったが，MMY2040 試験の DVMP コホートではいずれの投与でも 5.0 分であった（表 2.7.4-付録-2）。

DRd 療法

MMY3003 試験での投与時間の中央値は，初回投与時 420.0 分，2 回目投与時 258.0 分及び 3 回目投与以降 206.0 分であったが，MMY2040 試験の DRd コホートではいずれの投与でも 5.0 分であった（表 2.7.4-付録-3）。

日本人集団

MMY3012 試験の日本人集団では，投与時間の中央値は Dara-IV 群で初回投与時 421.00 分，2 回目投与時 260.50 分及び 3 回目投与以降 210.00 分であったが，Dara-SC 群では初回投与時及び 2 回目投与時が各 4.00 分で，3 回目投与以降は 3.00 分であった（表 2.7.4-付録-4）。

MMY1008 試験での投与時間の中央値は，初回投与時及び 3 回目投与以降が各 3.00 分，2 回目投与時が 4.00 分であった（【CTD 5.3.5.2.3-1】MMY1008/IACSR/AttTSIEXP04）。

2) 追加解析時

全体集団

MMY3012 試験の各群での投与時間の中央値は，いずれの投与でも主要解析時と同じであった（表 2.7.4-付録-5）。

日本人集団

MMY3012 試験の日本人集団での各群の投与時間の中央値は，いずれの投与でも主要解析時と同じであった（表 2.7.4-付録-6）。

(2) 投与期間及び曝露（単剤療法）

1) 主要解析時

全体集団

MMY3012 試験でのサイクル数の中央値はいずれの群も 6.0 サイクルで，最大サイクル数は Dara-SC 群 15 サイクル，Dara-IV 群 14 サイクル（以下同順）であった。投与期間の中央値（範囲）は 4.747（0.03～12.91）カ月，5.355（0.03～12.16）カ月であった（表 2.7.4-付録-7，表 2.7.4-付録-8）。ダラツムマブの相対用量強度の中央値は 100.00%，99.92%で，用量強度の中央値は 4371.43 mg/サイクル，2721.60 mg/サイクルであった。投与間隔別でのダラツムマブの用量強度は，いずれの投与間隔でも Dara-IV 群と比較して Dara-SC 群で約 1.5～1.7 倍であった（表 2.7.4-付録-8，表 2.7.4-付録-9）。

日本人集団

MMY3012 試験の日本人集団でのサイクル数の中央値はいずれの群でも 3.0 サイクルであった（表 2.7.4-付録-10）。投与期間の中央値（範囲）は Dara-SC 群 1.906（0.30～8.54）カ月，Dara-IV 群 2.366（0.26～7.33）カ月（以下同順）であった。ダラツムマブの相対用量強度の中央値は 100.00%，100.22%で，用量強度の中央値は 5400.00 mg/サイクル，2507.33 mg/サイクルであった（表 2.7.4-付録-11）。投与間隔別でのダラツムマブの用量強度の中央値は，いずれの投与間隔でも Dara-IV 群と比較して Dara-SC 群で約 2.0～2.3 倍であった（表 2.7.4-付録-12）。

MMY1008 試験の投与サイクル数の中央値（範囲）は 14.5（6～15）サイクルで，投与期間の中央値（範囲）は 12.452（4.60～12.94）カ月であった。ダラツムマブの相対用量強度の中央値は 100.00%で，用量強度の中央値は 3042.86 mg/サイクルであった（【CTD 5.3.5.2.3-1】MMY1008/IACSR/AttTSIEXP01）。

2) 追加解析時

全体集団

MMY3012 試験でのサイクル数の中央値は，Dara-SC 群 7.0 サイクル，Dara-IV 群 7.5 サイクル（以下同順）で，最大サイクル数は 22 サイクル，19 サイクルであった（表 2.7.4-付録-13）。投与期間の中央値（範囲）は 5.536（0.03～19.35）カ月，6.012（0.03～16.69）カ月であった（表 2.7.4-付録-14）。ダラツムマブの相対用量強度の中央値は 100.00%，99.89%で，用量強度の中央

値は 4320.00 mg/サイクル，2498.00 mg/サイクルであった。投与間隔別でのダラツムマブの用量強度の中央値は，いずれの投与間隔でも Dara-IV 群と比較して Dara-SC 群で約 1.6～1.7 倍であった（表 2.7.4-付録-14，表 2.7.4-付録-15）。

日本人集団

MMY3012 試験の日本人集団でのサイクル数の中央値は，いずれの群でも 8.0 サイクルであった（表 2.7.4-付録-16）。投与期間の中央値（範囲）は Dara-SC 群 6.456（0.72～14.06）カ月，Dara-IV 群 6.423（1.15～11.27）カ月（以下同順）であった。ダラツムマブの相対用量強度の中央値は 100.00%，99.86%で，用量強度の中央値は 4050.00 mg/サイクル，2042.67 mg/サイクルであった（表 2.7.4-付録-17）。投与間隔別でのダラツムマブの用量強度の中央値は，いずれの投与間隔でも Dara-IV 群と比較して Dara-SC 群で約 2.2～2.3 倍であった（表 2.7.4-付録-18）。

(3) 投与期間及び曝露（併用療法）

MMY2040 試験

全体集団

サイクル数の中央値（範囲）は DVMP コホート 5.0（1～7）サイクル，DRd コホート 8.0（1～10）サイクル（以下同順）であった。投与期間の中央値は 6.5 カ月，7.0 カ月であった。ダラツムマブの相対用量強度の中央値は，いずれのコホートも 100.00%であった（表 2.7.4-付録-19，表 2.7.4-付録-20，表 2.7.4-付録-21，表 2.7.4-付録-22，表 2.7.4-付録-23）。

日本人集団

日本人被験者（4 例，DVMP コホート）での投与期間の中央値（範囲）は 7.6（6～9）カ月，Dara-SC 投与回数の中央値（範囲）は 16.0（14～17）回であった（表 2.7.4-付録-24）。

Dara-IV を用いた過去の臨床試験との比較

本項では初回投与後 6 カ月までの結果を述べるため，投与期間に関する記述は割愛した。

DVMP 療法

初回投与後 6 カ月までのダラツムマブの相対用量強度の中央値は MMY2040 試験 100.00%，MMY3007 試験 99.30%（以下同順）であった。初回投与後 6 カ月までのダラツムマブの総投与量の中央値は 23400.00 mg，13520.00 mg であった。また，初回投与後 6 カ月までのボルテゾミブの相対用量強度の中央値は 95.87%，96.49%であった（表 2.7.4-付録-25）。

DRd 療法

初回投与後 6 カ月までのダラツムマブの相対用量強度の中央値は MMY2040 試験 100.00%，MMY3003 試験 99.60%（以下同順）であった。初回投与後 6 カ月までのダラツムマブの総投与量の中央値は 30600.00 mg，17988.80 mg であった。また，初回投与後 6 カ月までのレナリドミドの相対用量強度の中央値は 89.29%，92.33%であった（表 2.7.4-付録-26）。

2.7.4.1.2.3 投与調節

(1) 単剤療法

1) 主要解析時

全体集団

MMY3012 試験で治験薬投与前に投与調節（サイクル延期，休薬及びサイクル中の投与延期）が行われた被験者の割合は Dara-SC 群 32.3%，Dara-IV 群 31.4%（以下同順）であった。一方，注射中に投与調節（注射中の中止，中断又は減速）が行われた被験者の割合は 0.4%（1 例），36.0%（93 例）であった（表 2.7.4-付録-27，【CTD 5.3.5.1.1-1】MMY3012/PACSR/Sec 4.9.3）。

日本人集団

MMY3012 試験の日本人集団で治験薬投与前に投与調節（サイクル延期，休薬及びサイクル中の投与延期）が行われた被験者の割合は Dara-SC 群 33.3%，Dara-IV 群 25.0%（以下同順）であった。注射中に投与調節（注射中の中止，中断又は減速）が行われた被験者の割合は 0%，20.8%であった（表 2.7.4-付録-28）。

MMY1008 試験で治験薬投与前に投与調節（サイクル延期，休薬及びサイクル中の投与延期）が行われた被験者は 2 例（33.3%）であった。注射中に投与調節（注射中の中止，中断又は投与部位の変更）が行われた被験者は認められなかった（【CTD 5.3.5.2.3-1】MMY1008/IACSR/AttTSIEXP02）。

2) 追加解析時

全体集団

MMY3012 試験で治験薬投与前に投与調節（サイクル延期，休薬及びサイクル中の投与延期）が行われた被験者の割合は Dara-SC 群 35.4%，Dara-IV 群 36.0%（以下同順）であった。注射中に投与調節（注射中の中止，中断又は減速）が行われた被験者の割合は 0.4%，36.0%であった（表 2.7.4-付録-29）。

日本人集団

MMY3012 試験の日本人集団で治験薬投与前に投与調節（サイクル延期，休薬及びサイクル中の投与延期）が行われた被験者の割合は，いずれの群も 33.3%であった。注射中に投与調節（注射中の中止，中断又は減速）が行われたのは Dara-IV 群（20.8%）のみで，Dara-SC 群では行われなかった（表 2.7.4-付録-30）。

(2) 併用療法

MMY2040 試験

ダラツムマブ投与開始前に投与調節（休薬及びサイクル中の投与延期）が行われた被験者の割合は DVMP コホート 41.8%，DRd コホート 36.9%であった。また，DRd コホートの 1 例が注射中に投与を中断したが，投与開始から 10 分以内に投与を完了した（表 2.7.4-付録-31，【CTD 5.3.5.2.1-1】MMY2040/CSR/AttLSIEXP02）。

Dara-IV を用いた過去の臨床試験との比較

DVMP 療法

初回投与後 6 カ月以内でダラツムマブ投与開始前に投与調節（サイクル延期，休薬及びサイクル中の投与延期）が行われた被験者の割合は MMY2040 試験 50.7%，MMY3007 試験 45.0%（以下同順）であった。初回投与後 6 カ月以内でダラツムマブ注射中に投与調節（注射中の中止，中断又は減速）が行われた被験者の割合は 0%，27.6%であった（表 2.7.4-付録-32）。

DRd 療法

初回投与後 6 カ月以内でダラツムマブ投与開始前に投与調節（サイクル延期，休薬及びサイクル中の投与延期）が行われた被験者の割合は MMY2040 試験 60.0%，MMY3003 試験 56.9%（以下同順）であった。初回投与後 6 カ月以内でダラツムマブ注射中に投与調節（注射中の中止，中断又は減速）が行われた被験者の割合は 1.5%，44.5%であった（表 2.7.4-付録-33）。

2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

MMY3012 試験，MMY1004 試験（Part 2），MMY1008 試験，MMY2040 試験及び MMY2040 試験と Dara-IV を用いた過去の臨床試験との比較について，被験者の人口統計学的特性，ベースラインの疾患特性，及び MM に対する前治療の詳細を【CTD 2.7.3.2.1.1(1)2)】，【CTD 2.7.3.2.1.2(1)2)】，【CTD 2.7.3.2.1.3(1)2)】，【CTD 2.7.3.2.1.4(1)2)】，【CTD 2.7.3.2.2.1(1)2)】及び【CTD 2.7.3.3.1.1(1)1)】に示した。

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の解析

(1) 単剤療法

1) 主要解析時

全体集団

MMY3012 試験（Dara-SC 群 260 例，Dara-IV 群 258 例，以下同順）で認められた有害事象の発現割合は 87.7%，89.1%であった。最悪 Grade 3 又は 4 の有害事象の発現割合は 40.4%，42.2%であった。死亡に至った有害事象（Grade 5）の発現割合は 5.4%，6.6%であった。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は 6.9%，8.1%であった（表 2.7.4-8）。

表 2.7.4-8 有害事象の概要［MMY3012 試験主要解析，MMY1004 試験（Part 2），MMY1008 試験，安全性解析対象集団］

	MMY 3012		
	Dara IV	Dara SC	Pooled Dara SC
Analysis set: safety	258	260	291
Any TEAE	230 (89.1%)	228 (87.7%)	259 (89.0%)
Drug-related	149 (57.8%)	132 (50.8%)	152 (52.2%)

	MMY 3012		
	Dara IV	Dara SC	Pooled Dara SC
Any serious TEAE	76 (29.5%)	68 (26.2%)	74 (25.4%)
Drug-related	22 (8.5%)	17 (6.5%)	17 (5.8%)
Maximum toxicity grades of TEAE	230 (89.1%)	228 (87.7%)	259 (89.0%)
Grade 1	23 (8.9%)	19 (7.3%)	22 (7.6%)
Grade 2	81 (31.4%)	90 (34.6%)	102 (35.1%)
Grade 3	81 (31.4%)	83 (31.9%)	97 (33.3%)
Grade 4	28 (10.9%)	22 (8.5%)	24 (8.2%)
Grade 5	17 (6.6%)	14 (5.4%)	14 (4.8%)
TEAE leading to treatment discontinuation	21 (8.1%)	18 (6.9%)	18 (6.2%)
Drug-related	8 (3.1%)	2 (0.8%)	2 (0.7%)

Note: Dara IV = daratumumab intravenous; Dara SC = daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20); the pooled Dara SC column includes subjects from MMY3012 SC group, MMY1004 Part 2, and MMY1008.
Key: TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: Percentages are calculated with the number of subjects in each group as the denominators.
[TSFAE01.RTF] [JNJ-54767414\Z_SCS\DBR_BLA_SUBQ_2019\RE_BLA_SUBQ_MONO_2019\PROD\TSFAE01.SAS] 01MAY2019, 20:29

日本人集団

MMY3012 試験の日本人集団（Dara-SC 群 18 例，Dara-IV 群 24 例，以下同順）で認められた有害事象の発現割合は 94.4%，87.5%であった。最悪 Grade 3 又は 4 の有害事象の発現割合は 44.4%，33.3%であり，死亡に至った有害事象（Grade 5）は各群 1 例認められた（5.6%，4.2%）。治験薬の投与中止に至った有害事象はいずれの群でも認められなかった（表 2.7.4-9）。

表 2.7.4-9 有害事象の概要［MMY3012 試験主要解析，安全性解析対象集団（日本人）］

	Japanese	
	Dara IV	Dara SC
Analysis set: safety	24	18
Any TEAE	21 (87.5%)	17 (94.4%)
Drug-related	12 (50.0%)	13 (72.2%)
Any serious TEAE	4 (16.7%)	2 (11.1%)
Drug-related	1 (4.2%)	1 (5.6%)
Maximum toxicity grades of TEAE	21 (87.5%)	17 (94.4%)
Grade 1	6 (25.0%)	5 (27.8%)
Grade 2	6 (25.0%)	3 (16.7%)
Grade 3	6 (25.0%)	5 (27.8%)
Grade 4	2 (8.3%)	3 (16.7%)
Grade 5	1 (4.2%)	1 (5.6%)
TEAE leading to treatment discontinuation	0	0
Drug-related	0	0

Note: Dara IV=daratumumab intravenous; Dara SC=daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
Key: TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: Percentages are calculated with the number of subjects in each group as denominators.
[TSFAE01_JPN.RTF] [JNJ-54767414\MMY3012\DBR_CSR\RE_JAPAN_SAR\PROD\TSFAE01_JPN.SAS] 18JUN2019, 07:33

MMY1008 試験（6 例）で認められた有害事象の発現割合は 100.0%で，Grade 3 の有害事象の発現割合は 33.3%（2 例）であった。Grade 4 又は 5 の有害事象，治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった（【CTD 5.3.5.2.3-1】MMY1008/IACSR/Tab 10）。

2) 追加解析時

全体集団

MMY3012 試験で認められた有害事象の発現割合は Dara-SC 群 89.6%，Dara-IV 群 91.9%（以下同順）であった。最悪 Grade 3 又は 4 の有害事象の発現割合は 43.1%，45.0%で，死亡に至った有害事象（Grade 5）の発現割合は 6.2%，7.0%であった。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は 7.3%，8.5%であった（表 2.7.4-10）。

表 2.7.4-10 有害事象の概要［MMY3012 試験追加解析，安全性解析対象集団］

	Dara IV	Dara SC
Analysis set: safety	258	260
Any TEAE	237 (91.9%)	233 (89.6%)
Drug-related	153 (59.3%)	134 (51.5%)
Any serious TEAE	88 (34.1%)	76 (29.2%)
Drug-related	22 (8.5%)	18 (6.9%)
Maximum toxicity grades of TEAE	237 (91.9%)	233 (89.6%)
Grade 1	20 (7.8%)	15 (5.8%)
Grade 2	83 (32.2%)	90 (34.6%)
Grade 3	88 (34.1%)	89 (34.2%)
Grade 4	28 (10.9%)	23 (8.8%)
Grade 5	18 (7.0%)	16 (6.2%)
TEAE leading to treatment discontinuation	22 (8.5%)	19 (7.3%)
Drug-related	8 (3.1%)	2 (0.8%)

Note: Dara IV=daratumumab intravenous; Dara SC=daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
Key: TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: Percentages are calculated with the number of subjects in each group as denominators.
[TSFAE01.RTF] [JNJ-54767414\MMY3012\DBR_BLA_2019_4MSU\RE_BLA_2019_4MSU\PROD\TSFAE01.SAS] 24SEP2019, 10:35

日本人集団

MMY3012 試験の日本人集団で認められた有害事象の発現割合は，Dara-SC 群 100.0%，Dara-IV 群 95.8%（以下同順）であった。最悪 Grade 3 又は 4 の有害事象の発現割合は 50.0%，37.5%であり，死亡に至った有害事象（Grade 5）は各群 1 例認められた（5.6%，4.2%）。治験薬の投与中止に至った有害事象はいずれの群でもみられなかった（表 2.7.4-11）。

表 2.7.4-11 有害事象の概要［MMY3012 試験追加解析，安全性解析対象集団（日本人）］

	Japanese	
	Dara IV	Dara SC
Analysis set: safety	24	18
Any TEAE	23 (95.8%)	18 (100.0%)
Drug-related	16 (66.7%)	13 (72.2%)
Any serious TEAE	7 (29.2%)	2 (11.1%)
Drug-related	1 (4.2%)	1 (5.6%)

	Japanese	
	Dara IV	Dara SC
Maximum toxicity grades of TEAE	23 (95.8%)	18 (100.0%)
Grade 1	5 (20.8%)	2 (11.1%)
Grade 2	8 (33.3%)	6 (33.3%)
Grade 3	7 (29.2%)	6 (33.3%)
Grade 4	2 (8.3%)	3 (16.7%)
Grade 5	1 (4.2%)	1 (5.6%)
TEAE leading to treatment discontinuation	0	0
Drug-related	0	0

Note: Dara IV=daratumumab intravenous; Dara SC=daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
Key: TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: Percentages are calculated with the number of subjects in each group as denominators.

[TSFAE01_JPN_4MSU.RTF] [JNJ-54767414\MMY3012\DBR_BLA_2019_4MSU\RE_JAPAN_SAR\PROD\TSFAE01_JPN_4MSU.SAS] 15AUG2019, 14:08

(2) 併用療法

MMY2040 試験

全体集団

MMY2040 試験（DVMP コホート 67 例，DRd コホート 65 例，以下同順）で認められた有害事象の発現割合は，各コホート 100.0%であった。最悪 Grade 3 又は 4 の有害事象の発現割合は 65.7%，76.9%であった。死亡に至った有害事象（Grade 5），及び全ての治験薬投与中止に至った有害事象の発現割合は各コホート 5%未満であった（表 2.7.4-12）。

表 2.7.4-12 有害事象の概要［MMY2040 試験，全投与解析対象集団］

	D-VRd	D-VMP	D-Rd
Analysis set: all treated	67	67	65
Any TEAE	67 (100.0%)	67 (100.0%)	65 (100.0%)
At least 1 related to Dara SC	46 (68.7%)	50 (74.6%)	43 (66.2%)
Serious TEAE	19 (28.4%)	25 (37.3%)	26 (40.0%)
At least 1 related to Dara SC	8 (11.9%)	10 (14.9%)	10 (15.4%)
Maximum toxicity grades of TEAE			
Grade 1	9 (13.4%)	3 (4.5%)	1 (1.5%)
Grade 2	19 (28.4%)	18 (26.9%)	13 (20.0%)
Grade 3	30 (44.8%)	29 (43.3%)	33 (50.8%)
Grade 4	8 (11.9%)	15 (22.4%)	17 (26.2%)
Grade 5	1 (1.5%)	2 (3.0%)	1 (1.5%)
TEAE leading to treatment discontinuation	1 (1.5%)	2 (3.0%)	3 (4.6%)
TEAE leading to treatment discontinuation of daratumumab	2 (3.0%)	3 (4.5%)	3 (4.6%)

Key: TEAE = treatment-emergent adverse event. Dara-SC = daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20). D-VRd = Dara-SC, bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone. D-VMP = Dara-SC, bortezomib, melphalan, and prednisone. D-Rd = Dara-SC, lenalidomide, and dexamethasone.
Note: Percentages are calculated with the number of subjects in each cohort as denominators.

Modified from [TSFAE01A.RTF] [JNJ-54767414\MMY2040\DBR_CSR\RE_CSR\PROD\TSFAE01A.SAS] 29MAR2019, 18:04, [TSFAE01B.RTF] [JNJ-54767414\MMY2040\DBR_CSR\RE_CSR\PROD\TSFAE01B.SAS] 29MAR2019, 18:04

日本人集団

MMY2040 試験の DVMP コホート（67 例）のうち，全ての日本人被験者（4 例）に有害事象，Grade 3 又は 4 の有害事象，及び治験薬と関連性がある有害事象が認められた。重篤な有害事象は 1 例に認められた（ボルテゾミブと関連性がある Grade 1 の発熱により入院期間延長）。死亡及び全ての治験薬投与中止に至った有害事象は認められなかった。有害事象によるダラツムマブ投与前の投与調節が 2 例にみられた【CTD 5.3.7/LSFAE_JST01】。

Dara-IV を用いた過去の臨床試験との比較

MMY2040 試験，並びに MMY3007 試験の DVMP 群（333 例）及び MMY3003 試験の DRd 群（283 例）で初回投与後 6 カ月までに認められた有害事象の概要を表 2.7.4-13 に示す。

DVMP 療法

有害事象の発現割合は MMY2040 試験 100.0%，MMY3007 試験 93.4%（以下同順）であった。Grade 3 又は 4 の有害事象の発現割合は 64.2%，65.2%で，死亡に至った有害事象（Grade 5）の発現割合は 3.0%，3.9%であった。全ての治験薬投与中止に至った有害事象の発現割合は 3.0%，3.3%であった。

DRd 療法

有害事象の発現割合は MMY2040 試験 100.0%，MMY3003 試験 97.9%（以下同順）であった。Grade 3 又は 4 の有害事象の発現割合は 73.8%，69.3%で，死亡に至った有害事象（Grade 5）の発現割合は 1.5%，3.2%であった。全ての治験薬投与中止に至った有害事象の発現割合は 4.6%，5.7%であった。

表 2.7.4-13 有害事象の概要：DVMP 療法及び DRd 療法

［MMY3007 試験，MMY3003 試験，MMY2040 試験，安全性解析対象集団］

	Primary Analysis CSR MMY 3007 Dara IV + VMP	Through Month 6		Primary Analysis CSR MMY 3003 Dara IV + Rd	Through Month 6	
		MMY 3007 Dara IV + VMP	MMY 2040 Dara SC + VMP		MMY 3003 Dara IV + Rd	MMY 2040 Dara SC + Rd
Analysis set: safety	333	333	67	283	283	65
Any TEAE	321 (96.4%)	311 (93.4%)	67 (100.0%)	278 (98.2%)	277 (97.9%)	65 (100.0%)
At least 1 related to Daratumumab	193 (58.0%)	184 (55.3%)	49 (73.1%)	215 (76.0%)	207 (73.1%)	41 (63.1%)
Serious TEAE	138 (41.4%)	109 (32.7%)	24 (35.8%)	138 (48.8%)	99 (35.0%)	23 (35.4%)
Maximum toxicity grades of TEAE						
Grade 1	11 (3.3%)	22 (6.6%)	3 (4.5%)	5 (1.8%)	15 (5.3%)	3 (4.6%)
Grade 2	50 (15.0%)	59 (17.7%)	19 (28.4%)	44 (15.5%)	57 (20.1%)	13 (20.0%)
Grade 3	173 (52.0%)	159 (47.7%)	28 (41.8%)	143 (50.5%)	136 (48.1%)	32 (49.2%)
Grade 4	68 (20.4%)	58 (17.4%)	15 (22.4%)	75 (26.5%)	60 (21.2%)	16 (24.6%)
Grade 5	19 (5.7%)	13 (3.9%)	2 (3.0%)	11 (3.9%)	9 (3.2%)	1 (1.5%)
TEAE leading to treatment discontinuation	17 (5.1%)	11 (3.3%)	2 (3.0%)	19 (6.7%)	16 (5.7%)	3 (4.6%)

TEAE leading to treatment discontinuation of daratumumab	23 (6.9%)	18 (5.4%)	3 (4.5%)	25 (8.8%)	19 (6.7%)	3 (4.6%)

Note: TEAE = treatment-emergent adverse event; Dara IV = daratumumab intravenous; Dara SC = daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20); Rd = lenalidomide/dexamethasone; VMP = bortezomib/melphalan/prednisone.
Note: Percentages are calculated with the number of subjects in each group as denominators.
Note: Primary analysis CSR data column is based on a median treatment duration of 14.6 months for the D-VMP group of MMY3007 and 13.1 months for the D-Rd group of MMY3003.

Modified from [TSFAE01C.RTF] [JNJ-54767414\Z_SCS\DBR_BLA_SUBQ_2019\RE_BLA_SUBQ_COMBI_2019_JPN\PROD\TSFAE01C.SAS] 12JUL2019, 04:13 and [TSFAE01D.RTF] [JNJ-54767414\Z_SCS\DBR_BLA_SUBQ_2019\RE_BLA_SUBQ_COMBI_2019\PROD\TSFAE01D.SAS] 17MAY2019, 08:18

2.7.4.2.1.1 比較的よくみられる有害事象

(1) 単剤療法

1) 主要解析時

全体集団

MMY3012 試験のいずれかの群で発現割合が 10%以上の有害事象は，貧血（Dara-SC 群 26.2%, Dara-IV 群 23.3%，以下同順），好中球減少症（19.2%，13.6%），血小板減少症（18.5%, 18.6%），下痢（15.0%，10.9%），上気道感染（13.5%，9.7%），発熱（13.1%，12.8%），疲労（10.8%，10.5%），背部痛（10.4%，12.4%），咳嗽（8.5%，12.8%），悪心（8.1%，10.9%），悪寒（5.8%，12.4%）及び呼吸困難（5.4%，10.9%）であった。このうち，Dara-IV 群と比較して Dara-SC 群で 5%以上発現割合が高かった有害事象は好中球減少症であり，5%以上発現割合が低かった有害事象は悪寒及び呼吸困難であった（表 2.7.4-14，全有害事象は【CTD 5.3.5.3.1】ISS/TSFAE02）。Dara-SC 群での血球減少症に関する有害事象は 2.7.4.2.1.7(3)に，Grade 3 又は 4 の血液学的検査値異常については 2.7.4.3.1(1)に詳細を記載した。

表 2.7.4-14 いずれかの群で 10%以上に認められた有害事象［MMY3012 試験主要解析，MMY1004 試験（Part 2），MMY1008 試験，安全性解析対象集団］

	MMY 3012		
	Dara IV	Dara SC	Pooled Dara SC
Analysis set: safety	258	260	291
Total number of subjects with TEAE	230 (89.1%)	228 (87.7%)	259 (89.0%)
MedDRA System Organ Class / Preferred Term			
感染症および寄生虫症	117 (45.3%)	119 (45.8%)	142 (48.8%)
上気道感染	25 (9.7%)	35 (13.5%)	41 (14.1%)
血液およびリンパ系障害	104 (40.3%)	110 (42.3%)	127 (43.6%)
貧血	60 (23.3%)	68 (26.2%)	72 (24.7%)
好中球減少症	35 (13.6%)	50 (19.2%)	54 (18.6%)
血小板減少症	48 (18.6%)	48 (18.5%)	54 (18.6%)
リンパ球減少症	17 (6.6%)	19 (7.3%)	29 (10.0%)
一般・全身障害および投与部位の状態	113 (43.8%)	102 (39.2%)	123 (42.3%)
発熱	33 (12.8%)	34 (13.1%)	39 (13.4%)
疲労	27 (10.5%)	28 (10.8%)	33 (11.3%)
悪寒	32 (12.4%)	15 (5.8%)	18 (6.2%)

	MMY 3012		
	Dara IV	Dara SC	Pooled Dara SC
筋骨格系および結合組織障害	86 (33.3%)	96 (36.9%)	114 (39.2%)
背部痛	32 (12.4%)	27 (10.4%)	35 (12.0%)
胃腸障害	91 (35.3%)	81 (31.2%)	97 (33.3%)
下痢	28 (10.9%)	39 (15.0%)	45 (15.5%)
悪心	28 (10.9%)	21 (8.1%)	26 (8.9%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	91 (35.3%)	58 (22.3%)	72 (24.7%)
咳嗽	33 (12.8%)	22 (8.5%)	27 (9.3%)
呼吸困難	28 (10.9%)	14 (5.4%)	17 (5.8%)

Note: Dara IV = daratumumab intravenous; Dara SC = daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20); the pooled Dara SC column includes subjects from MMY3012 SC group, MMY1004 Part 2, and MMY1008.
Key: TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: Percentages are calculated with the number of subjects in each group as the denominators.
Note: Adverse events are reported using MedDRA version 21.1.

[TSFAE02_CUT.RTF] [JNJ-54767414\Z_SCS\DBR_BLA_SUBQ_2019\RE_BLA_SUBQ_MONO_2019\PROD\TSFAE02_CUT.SAS]
01MAY2019, 20:31

日本人集団

MMY3012 試験の日本人集団で認められた，いずれかの群で発現割合が 20%以上の有害事象は好中球減少症（Dara-SC 群 38.9%，Dara-IV 群 0%，以下同順）及び上咽頭炎（11.1%，25.0%）であった。Dara-IV 群と比較して Dara-SC 群で 20%以上発現割合が高かった有害事象は好中球減少症であり，20%以上発現割合が低かった有害事象は認められなかった（表 2.7.4-付録-34，全有害事象は【CTD 5.3.5.1.1-1 JP】MMY3012/PACSR/TSFAE02_JPN）。

MMY1008 試験で発現割合が 20%以上（2 例以上）の有害事象は，注射部位紅斑（4 例，66.7%），上咽頭炎（3 例，50.0%），リンパ球減少症，好中球減少症，不眠症及び紫斑（各 2 例，33.3%）であった（【CTD 5.3.5.2.3-1】MMY1008/IACSR/Tab 11）。

2) 追加解析時

全体集団

MMY3012 試験のいずれかの群で発現割合が 10%以上の有害事象は，貧血（Dara-SC 群 27.3%，Dara-IV 群 24.8%，以下同順），血小板減少症（19.6%，19.0%），好中球減少症（19.6%，13.6%），上気道感染（15.8%，11.2%），下痢（15.4%，12.0%），発熱（14.2%，14.0%），疲労（11.9%，11.2%），背部痛（10.8%，14.0%），関節痛（10.8%，7.0%），咳嗽（9.6%，13.6%），悪心（9.2%，11.6%），悪寒（5.8%，12.4%）及び呼吸困難（5.4%，10.9%）であった。このうち，Dara-IV 群と比較して Dara-SC 群で 5%以上発現割合が高かった有害事象は好中球減少症であり，5%以上発現割合が低かった有害事象は悪寒及び呼吸困難であった（表 2.7.4-付録-35，全有害事象は【CTD 5.3.5.1.1-2】MMY3012/AACSR/TSFAE02）。Dara-SC 群での血球減少症に関する有害事象は 2.7.4.2.1.7(3)に，Grade 3 又は 4 の血液学的検査値異常については 2.7.4.3.1(1)に詳細を記載した。

日本人集団

MMY3012 試験の日本人集団で認められた，いずれかの群で発現割合が 20%以上の有害事象は，好中球減少症（Dara-SC 群 38.9%，Dara-IV 群 0%，以下同順），上咽頭炎（27.8%，33.3%）及び

貧血（27.8%，0%）であった。Dara-IV 群と比較して Dara-SC 群で 20%以上発現割合が高かった有害事象は好中球減少症及び貧血で，20%以上発現割合が低かった有害事象は認められなかった（表 2.7.4-付録-36，全有害事象は【CTD 5.3.5.1.1-2 JP】MMY3012/AACSR/TSFAE02_JPN_4MSU）。

(2) 併用療法

MMY2040 試験

MMY2040 試験の各コホートで発現割合が 30%以上であった有害事象は，DVMP コホートでは血小板減少症（53.7%），好中球減少症（37.3%），貧血（35.8%），悪心（35.8%），便秘（34.3%），末梢性感覚ニューロパチー（34.3%）及び発熱（32.8%）であり，DRd コホートでは好中球減少症（58.5%），下痢（35.4%）及び血小板減少症（32.3%）であった（表 2.7.4-15，全有害事象は【CTD 5.3.5.2.1-1】MMY2040/CSR/AttTSFAE02A）。

表 2.7.4-15 いずれかのコホートで 10%以上に認められた有害事象

［MMY2040 試験，全投与解析対象集団］

	D-VRd	D-VMP	D-Rd
Analysis set: all treated	67	67	65
Total number of subjects with TEAE	67 (100.0%)	67 (100.0%)	65 (100.0%)
MedDRA system organ class/ Preferred term			
一般・全身障害および投与部位の状態	52 (77.6%)	47 (70.1%)	43 (66.2%)
発熱	24 (35.8%)	22 (32.8%)	14 (21.5%)
疲労	19 (28.4%)	9 (13.4%)	16 (24.6%)
末梢性浮腫	13 (19.4%)	8 (11.9%)	5 (7.7%)
無力症	10 (14.9%)	15 (22.4%)	17 (26.2%)
注射部位紅斑	9 (13.4%)	5 (7.5%)	0
悪寒	8 (11.9%)	3 (4.5%)	3 (4.6%)
胃腸障害	50 (74.6%)	46 (68.7%)	35 (53.8%)
便秘	26 (38.8%)	23 (34.3%)	15 (23.1%)
下痢	16 (23.9%)	20 (29.9%)	23 (35.4%)
悪心	12 (17.9%)	24 (35.8%)	7 (10.8%)
嘔吐	8 (11.9%)	14 (20.9%)	5 (7.7%)
血液およびリンパ系障害	41 (61.2%)	49 (73.1%)	46 (70.8%)
血小板減少症	26 (38.8%)	36 (53.7%)	21 (32.3%)
好中球減少症	25 (37.3%)	25 (37.3%)	38 (58.5%)
リンパ球減少症	13 (19.4%)	14 (20.9%)	10 (15.4%)
貧血	12 (17.9%)	24 (35.8%)	17 (26.2%)
白血球減少症	9 (13.4%)	8 (11.9%)	10 (15.4%)
神経系障害	38 (56.7%)	40 (59.7%)	25 (38.5%)
末梢性感覚ニューロパチー	28 (41.8%)	23 (34.3%)	9 (13.8%)
頭痛	7 (10.4%)	4 (6.0%)	4 (6.2%)
皮膚および皮下組織障害	29 (43.3%)	25 (37.3%)	22 (33.8%)
発疹	9 (13.4%)	8 (11.9%)	5 (7.7%)
そう痒症	4 (6.0%)	7 (10.4%)	2 (3.1%)
感染症および寄生虫症	28 (41.8%)	46 (68.7%)	47 (72.3%)
上気道感染	5 (7.5%)	14 (20.9%)	17 (26.2%)
気管支炎	2 (3.0%)	8 (11.9%)	8 (12.3%)
筋骨格系および結合組織障害	19 (28.4%)	33 (49.3%)	33 (50.8%)
背部痛	7 (10.4%)	13 (19.4%)	8 (12.3%)
筋痙縮	4 (6.0%)	1 (1.5%)	18 (27.7%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	19 (28.4%)	21 (31.3%)	21 (32.3%)
呼吸困難	9 (13.4%)	2 (3.0%)	12 (18.5%)

	D-VRd	D-VMP	D-Rd
咳嗽	5 (7.5%)	8 (11.9%)	5 (7.7%)
精神障害	15 (22.4%)	19 (28.4%)	19 (29.2%)
不眠症	12 (17.9%)	13 (19.4%)	10 (15.4%)
臨床検査	12 (17.9%)	15 (22.4%)	17 (26.2%)
血中クレアチニン増加	2 (3.0%)	3 (4.5%)	7 (10.8%)
代謝および栄養障害	12 (17.9%)	33 (49.3%)	23 (35.4%)
食欲減退	2 (3.0%)	10 (14.9%)	4 (6.2%)
高血糖	1 (1.5%)	1 (1.5%)	7 (10.8%)
血管障害	11 (16.4%)	18 (26.9%)	10 (15.4%)
高血圧	1 (1.5%)	9 (13.4%)	1 (1.5%)

Key: TEAE = treatment-emergent adverse event. Dara-SC = daratumumab and recombinant human hyaluronidase for subcutaneous injection: co-formulated. D-VRd = Dara-SC, bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone. D-VMP = Dara-SC, bortezomib, melphalan, and prednisone. D-Rd = Dara-SC, lenalidomide, and dexamethasone.
Note: Percentages are calculated with the number of subjects in each cohort as denominators.
Note: Adverse events are reported using MedDRA version 21.1.
[TSFAE02C.RTF] [JNJ-54767414\MMY2040\DBR_CSR\RE_CSR\PROD\TSFAE02C.SAS] 29MAR2019, 18:05

Dara-IV を用いた過去の臨床試験との比較

MMY2040 試験，MMY3007 試験又は MMY3003 試験で初回投与後 6 カ月までに認められた有害事象をそれぞれ表 2.7.4-16 及び表 2.7.4-17 に示す。なお，各表はいずれかのコホート又は群で 10%以上に発現した有害事象を提示した（全有害事象は【CTD 5.3.5.3.1】ISS/TSFAE02A/TSFAE02B）。

DVMP 療法

MMY2040 試験又は MMY3007 試験で発現割合が 20%以上であった有害事象のうち，MMY3007 試験と比較して MMY2040 試験で 5%以上発現割合が高かった有害事象は，血小板減少症（MMY2040 試験 52.2%，MMY3007 試験 44.4%，以下同順），貧血（35.8%，23.7%），悪心（35.8%，16.5%），末梢性感覚ニューロパチー（34.3%，24.0%），便秘（34.3%，16.5%），発熱（31.3%，19.2%），下痢（28.4%，19.5%），無力症（22.4%，9.6%），嘔吐（20.9%，13.5%）及びリンパ球減少症（20.9%，8.1%）であった。

いずれかの試験で 30%以上に認められた有害事象は，血小板減少症（52.2%，44.4%），好中球減少症（35.8%，43.8%），貧血（35.8%，23.7%），悪心（35.8%，16.5%），末梢性感覚ニューロパチー（34.3%，24.0%），便秘（34.3%，16.5%）及び発熱（31.3%，19.2%）であった。

DRd 療法

MMY2040 試験又は MMY3003 試験で発現割合が 20%以上であった有害事象のうち，MMY3003 試験と比較して MMY2040 試験で 5%以上発現割合が高かった有害事象は，血小板減少症（MMY2040 試験 30.8%，MMY3003 試験 21.6%，以下同順），無力症（23.1%，14.1%）であった。

いずれかの試験で 30%以上に認められた有害事象は，好中球減少症（58.5%，55.1%），下痢（30.8%，32.2%）及び血小板減少症（30.8%，21.6%）であった。

表 2.7.4-16 いずれかのコホート又は群で 10%以上に認められた有害事象：DVMP 療法
［MMY3007 試験，MMY2040 試験，安全性解析対象集団］

	Primary Analysis CSR	Through Month 6	
	MMY 3007 Dara IV + VMP	MMY 3007 Dara IV + VMP	MMY 2040 Dara SC + VMP
Analysis set: safety	333	333	67
Total number of subjects with TEAE	321 (96.4%)	311 (93.4%)	67 (100.0%)
MedDRA system organ class/ Preferred term			
血液およびリンパ系障害	242 (72.7%)	227 (68.2%)	48 (71.6%)
血小板減少症	160 (48.0%)	148 (44.4%)	35 (52.2%)
貧血	95 (28.5%)	79 (23.7%)	24 (35.8%)
好中球減少症	165 (49.5%)	146 (43.8%)	24 (35.8%)
リンパ球減少症	30 (9.0%)	27 (8.1%)	14 (20.9%)
白血球減少症	39 (11.7%)	35 (10.5%)	8 (11.9%)
一般・全身障害および投与部位の状態	185 (55.6%)	167 (50.2%)	47 (70.1%)
発熱	73 (21.9%)	64 (19.2%)	21 (31.3%)
無力症	40 (12.0%)	32 (9.6%)	15 (22.4%)
疲労	48 (14.4%)	39 (11.7%)	9 (13.4%)
末梢性浮腫	61 (18.3%)	53 (15.9%)	8 (11.9%)
胃腸障害	181 (54.4%)	157 (47.1%)	46 (68.7%)
悪心	66 (19.8%)	55 (16.5%)	24 (35.8%)
便秘	60 (18.0%)	55 (16.5%)	23 (34.3%)
下痢	76 (22.8%)	65 (19.5%)	19 (28.4%)
嘔吐	54 (16.2%)	45 (13.5%)	14 (20.9%)
感染症および寄生虫症	222 (66.7%)	157 (47.1%)	43 (64.2%)
上気道感染	89 (26.7%)	49 (14.7%)	13 (19.4%)
肺炎	52 (15.6%)	34 (10.2%)	3 (4.5%)
神経系障害	158 (47.4%)	139 (41.7%)	40 (59.7%)
末梢性感覚ニューロパチー	95 (28.5%)	80 (24.0%)	23 (34.3%)
筋骨格系および結合組織障害	128 (38.4%)	89 (26.7%)	32 (47.8%)
背部痛	47 (14.1%)	32 (9.6%)	10 (14.9%)
代謝および栄養障害	118 (35.4%)	99 (29.7%)	31 (46.3%)
食欲減退	36 (10.8%)	33 (9.9%)	9 (13.4%)
皮膚および皮下組織障害	76 (22.8%)	54 (16.2%)	24 (35.8%)
発疹	25 (7.5%)	19 (5.7%)	8 (11.9%)
精神障害	53 (15.9%)	42 (12.6%)	19 (28.4%)
不眠症	20 (6.0%)	15 (4.5%)	13 (19.4%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	126 (37.8%)	93 (27.9%)	19 (28.4%)
咳嗽	51 (15.3%)	32 (9.6%)	7 (10.4%)
血管障害	75 (22.5%)	59 (17.7%)	18 (26.9%)
高血圧	35 (10.5%)	29 (8.7%)	9 (13.4%)

Note: TEAE = treatment-emergent adverse event; Dara IV = daratumumab intravenous; Dara SC = daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20); VMP = bortezomib/melphalan/prednisone.
Percentages are calculated with the number of subjects in each group as denominators.
Adverse events are reported using MedDRA version 21.1.
Note: Primary analysis CSR data column is based on a median treatment duration of 14.6 months for the D-VMP group of MMY3007.
Note: 13 subjects at sites in Japan, whose bortezomib lot number records are fully or partially missed, are excluded from the MMY 3007 Dara IV + VMP treatment group.

[TSFAE02C.RTF] [JNJ-54767414\Z_SCS\DBR_BLA_SUBQ_2019\RE_BLA_SUBQ_COMBI_2019_JPN\PROD\TSFAE02C.SAS]
12JUL2019, 04:14

表 2.7.4-17 いずれかのコホート又は群で 10%以上に認められた有害事象：DRd 療法
［MMY3003 試験，MMY2040 試験，安全性解析対象集団］

	Primary Analysis CSR	Through Month 6	
	MMY 3003 Dara IV + Rd	MMY 3003 Dara IV + Rd	MMY 2040 Dara SC + Rd
Analysis set: safety	283	283	65
Total number of subjects with TEAE	278 (98.2%)	277 (97.9%)	65 (100.0%)
MedDRA system organ class/ Preferred term			
血液およびリンパ系障害	200 (70.7%)	189 (66.8%)	45 (69.2%)
好中球減少症	168 (59.4%)	156 (55.1%)	38 (58.5%)
血小板減少症	76 (26.9%)	61 (21.6%)	20 (30.8%)
貧血	88 (31.1%)	68 (24.0%)	14 (21.5%)
白血球減少症	21 (7.4%)	19 (6.7%)	10 (15.4%)
リンパ球減少症	17 (6.0%)	17 (6.0%)	10 (15.4%)
感染症および寄生虫症	238 (84.1%)	206 (72.8%)	43 (66.2%)
上気道感染	90 (31.8%)	59 (20.8%)	14 (21.5%)
気管支炎	38 (13.4%)	20 (7.1%)	8 (12.3%)
上咽頭炎	68 (24.0%)	49 (17.3%)	3 (4.6%)
一般・全身障害および投与部位の状態	197 (69.6%)	177 (62.5%)	42 (64.6%)
疲労	100 (35.3%)	83 (29.3%)	16 (24.6%)
無力症	45 (15.9%)	40 (14.1%)	15 (23.1%)
発熱	57 (20.1%)	43 (15.2%)	13 (20.0%)
胃腸障害	216 (76.3%)	194 (68.6%)	32 (49.2%)
下痢	121 (42.8%)	91 (32.2%)	20 (30.8%)
便秘	83 (29.3%)	75 (26.5%)	14 (21.5%)
悪心	68 (24.0%)	60 (21.2%)	7 (10.8%)
嘔吐	47 (16.6%)	40 (14.1%)	5 (7.7%)
筋骨格系および結合組織障害	162 (57.2%)	140 (49.5%)	31 (47.7%)
筋痙縮	73 (25.8%)	68 (24.0%)	18 (27.7%)
背部痛	50 (17.7%)	39 (13.8%)	8 (12.3%)
神経系障害	140 (49.5%)	119 (42.0%)	24 (36.9%)
末梢性感覚ニューロパチー	23 (8.1%)	19 (6.7%)	9 (13.8%)
頭痛	37 (13.1%)	31 (11.0%)	4 (6.2%)
代謝および栄養障害	116 (41.0%)	90 (31.8%)	21 (32.3%)
高血糖	25 (8.8%)	20 (7.1%)	7 (10.8%)
皮膚および皮下組織障害	113 (39.9%)	99 (35.0%)	21 (32.3%)
発疹	35 (12.4%)	30 (10.6%)	4 (6.2%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	170 (60.1%)	156 (55.1%)	20 (30.8%)
呼吸困難	52 (18.4%)	44 (15.5%)	12 (18.5%)
咳嗽	82 (29.0%)	69 (24.4%)	5 (7.7%)
精神障害	96 (33.9%)	83 (29.3%)	17 (26.2%)
不眠症	55 (19.4%)	42 (14.8%)	9 (13.8%)

Note: TEAE = treatment-emergent adverse event; Dara IV = daratumumab intravenous; Dara SC = daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20); Rd = lenalidomide/dexamethasone.
Percentages are calculated with the number of subjects in each group as denominators.
Adverse events are reported using MedDRA version 21.1.
Note: Primary analysis CSR data column is based on a median treatment duration of 13.1 months for the D-Rd group of MMY3003.

[TSFAE02D.RTF] [JNJ-54767414\Z_SCS\DBR_BLA_SUBQ_2019\RE_BLA_SUBQ_COMBI_2019\PROD\TSFAE02D.SAS]
17MAY2019, 08:18

2.7.4.2.1.2 Grade 3 又は 4 の有害事象

(1) 単剤療法

1) 主要解析時

全体集団

MMY3012 試験で認められた Grade 3 又は 4 の有害事象の発現割合は Dara-SC 群 45.4%，Dara-IV 群 48.8%（以下同順）であった。両群で 5%以上に認められた Grade 3 又は 4 の有害事象は，血球減少症に関連する事象であった。Dara-IV 群と比較して Dara-SC 群で 5%以上発現割合が高かった Grade 3 又は 4 の有害事象は好中球減少症（13.1%，7.8%）であり，5%以上発現割合が低かった事象はみられなかった（表 2.7.4-18，Grade 3 又は 4 の全有害事象は【CTD 5.3.5.3.1】ISS/TSFAE07）。血球減少症に関する有害事象は 2.7.4.2.1.7(3)に詳細を記載した。

表 2.7.4-18 いずれかの群で 5%以上に認められた Grade 3 又は 4 の有害事象
［MMY3012 試験主要解析，MMY1004 試験（Part 2），MMY1008 試験，
安全性解析対象集団］

	MMY 3012		
	Dara IV	Dara SC	Pooled Dara SC
Analysis set: safety	258	260	291
Total number of subjects with Grade 3 or 4 TEAE	126 (48.8%)	118 (45.4%)	134 (46.0%)
MedDRA system organ class / preferred term			
血液およびリンパ系障害	72 (27.9%)	77 (29.6%)	86 (29.6%)
血小板減少症	35 (13.6%)	36 (13.8%)	38 (13.1%)
好中球減少症	20 (7.8%)	34 (13.1%)	37 (12.7%)
貧血	36 (14.0%)	34 (13.1%)	35 (12.0%)
リンパ球減少症	16 (6.2%)	13 (5.0%)	19 (6.5%)
血管障害	17 (6.6%)	11 (4.2%)	14 (4.8%)
高血圧	16 (6.2%)	8 (3.1%)	10 (3.4%)

Note: Dara IV = daratumumab intravenous; Dara SC = daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20); the pooled Dara SC column includes subjects from MMY3012 SC group, MMY1004 Part 2, and MMY1008.
Key: TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: Percentages are calculated with the number of subjects in each group as the denominators.
Note: Adverse events are reported using MedDRA version 21.1.
[TSFAE05.RTF] [JNJ-54767414\Z_SCS\DBR_BLA_SUBQ_2019\RE_BLA_SUBQ_MONO_2019\PROD\TSFAE05.SAS] 01MAY2019, 20:32

日本人集団

MMY3012 試験の日本人集団で認められた Grade 3 又は 4 の有害事象の発現割合は Dara-SC 群 50.0%，Dara-IV 群 37.5%（以下同順）であった。いずれかの群で 20%以上に認められた Grade 3 又は 4 の有害事象は好中球減少症であった（27.8%，0%）。Dara-IV 群と比較して Dara-SC 群で 20%以上発現割合が高かった Grade 3 又は 4 の有害事象は好中球減少症であった。Dara-IV 群と比較して Dara-SC 群で 20%以上発現割合が低かった Grade 3 又は 4 の有害事象はみられなかった（表 2.7.4-付録-37）。

MMY1008 試験で Grade 3 の有害事象が認められた被験者は 2 例（33.3%）であり，PT 別の内訳はリンパ球減少症，好中球減少症が各 1 例（16.7%）であった。Grade 4 の事象は認められなかった（【CTD 5.3.5.2.3-1】MMY1008/IACSR/Tab 10/Tab 12）。

2) 追加解析時

全体集団

MMY3012 試験で認められた Grade 3 又は 4 の有害事象の発現割合は Dara-SC 群 48.8%，Dara-IV 群 51.9%（以下同順）であった。両群で 5%以上に認められた Grade 3 又は 4 の有害事象は，血球減少症に関連する事象であった。Dara-IV 群と比較して Dara-SC 群で 5%以上発現割合が高かった Grade 3 又は 4 の有害事象は好中球減少症（13.1%，7.8%）であり，5%以上発現割合が低かった事象はみられなかった（表 2.7.4-付録-38，Grade 3 又は 4 の全有害事象は【CTD 5.3.5.1.1-2】MMY3012/AACSR/AttTSFAE07）。血球減少症に関する有害事象は 2.7.4.2.1.7(3)に詳細を記載した。

日本人集団

MMY3012 試験の日本人集団で認められた Grade 3 又は 4 の有害事象の発現割合は Dara-SC 群 55.6%，Dara-IV 群 41.7%（以下同順）であった。いずれかの群で 20%以上に認められた Grade 3 又は 4 の有害事象は好中球減少症（27.8%，0%）及び貧血（22.2%，0%）であった。Dara-IV 群と比較して Dara-SC 群で 20%以上発現割合が高かった Grade 3 又は 4 の有害事象は好中球減少症及び貧血であり，20%以上発現割合が低かった事象はみられなかった（表 2.7.4-付録-39）。

(2) 併用療法

MMY2040 試験

MMY2040 試験のいずれかのコホートで 5%以上に認められた Grade 3 又は 4 の有害事象を表 2.7.4-19 に示す（Grade 3 又は 4 の全有害事象は【CTD 5.3.5.2.1-1】MMY2040/CSR/AttTSFAE03A）。

Grade 3 又は 4 の有害事象の発現割合は DVMP コホート 68.7%，DRd コホート 78.5%であった。各コホートの発現割合が 10%以上であった Grade 3 又は 4 の有害事象は，DVMP コホートでは血小板減少症（34.3%），好中球減少症（31.3%），リンパ球減少症（20.9%）及び貧血（11.9%）であり，DRd コホートでは好中球減少症（47.7%）及びリンパ球減少症（12.3%）であった。

表 2.7.4-19 いずれかのコホートで 5%以上に認められた Grade 3 又は 4 の有害事象
［MMY2040 試験，全投与解析対象集団］

	D-VRd	D-VMP	D-Rd
Analysis set: all treated	67	67	65
Total number of subjects with Grade 3 or 4 TEAE	39 (58.2%)	46 (68.7%)	51 (78.5%)
MedDRA system organ class/ Preferred term			
血液およびリンパ系障害	31 (46.3%)	38 (56.7%)	34 (52.3%)
好中球減少症	19 (28.4%)	21 (31.3%)	31 (47.7%)
リンパ球減少症	11 (16.4%)	14 (20.9%)	8 (12.3%)

	D-VRd	D-VMP	D-Rd
血小板減少症	10 (14.9%)	23 (34.3%)	4 (6.2%)
白血球減少症	5 (7.5%)	4 (6.0%)	6 (9.2%)
貧血	3 (4.5%)	8 (11.9%)	3 (4.6%)
感染症および寄生虫症	5 (7.5%)	8 (11.9%)	15 (23.1%)
肺炎	2 (3.0%)	3 (4.5%)	4 (6.2%)
代謝および栄養障害	3 (4.5%)	9 (13.4%)	8 (12.3%)
高血糖	1 (1.5%)	1 (1.5%)	4 (6.2%)
血管障害	1 (1.5%)	7 (10.4%)	1 (1.5%)
高血圧	1 (1.5%)	4 (6.0%)	1 (1.5%)

Key: TEAE = treatment-emergent adverse event. Dara-SC = daratumumab and recombinant human hyaluronidase for subcutaneous injection: co-formulated. D-VRd = Dara-SC, bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone. D-VMP = Dara-SC, bortezomib, melphalan, and prednisone. D-Rd = Dara-SC, lenalidomide, and dexamethasone.
Note: Percentages are calculated with the number of subjects in each cohort as denominators.
Note: Adverse events are reported using MedDRA version 21.1.
[TSFAE03C.RTF] [JNJ-54767414\MMY2040\DBR_CSR\RE_CSR\PROD\TSFAE03C.SAS] 29MAR2019, 18:06

Dara-IV を用いた過去の臨床試験との比較

MMY2040 試験，MMY3007 試験又は MMY3003 試験で初回投与後 6 カ月までに認められた Grade 3 又は 4 の有害事象をそれぞれ表 2.7.4-20 及び表 2.7.4-21 に示す。なお，各表はいずれかのコホート又は群で 5%以上に発現した有害事象を提示した（Grade 3 又は 4 の全有害事象は【CTD 5.3.5.3.1】ISS/TSFAE04A/TSFAE04B）。

DVMP 療法

最も多く認められた Grade 3 又は 4 の有害事象（SOC）は血液およびリンパ系障害であった（MMY2040 試験 55.2%，MMY3007 試験 52.0%，以下同順）。いずれかの試験で 10%以上に認められた Grade 3 又は 4 の有害事象は，血小板減少症（32.8%，27.6%），好中球減少症（29.9%，34.2%），リンパ球減少症（20.9%，5.1%）及び貧血（11.9%，13.2%）であった。

DRd 療法

最も多く認められた Grade 3 又は 4 の有害事象（SOC）は血液およびリンパ系障害であった（MMY2004 試験 50.8%，MMY3003 試験 53.4%，以下同順）。いずれかの試験で 10%以上に認められた Grade 3 又は 4 の有害事象は，好中球減少症（46.2%，48.4%）及びリンパ球減少症（10.8%，5.3%）であった。

表 2.7.4-20 いずれかのコホート又は群で 5%以上に認められた
Grade 3 又は 4 の有害事象：DVMP 療法
［MMY3007 試験，MMY2040 試験，安全性解析対象集団］

	Primary Analysis CSR	Through Month 6	
	MMY 3007 Dara IV + VMP	MMY 3007 Dara IV + VMP	MMY 2040 Dara SC + VMP
Analysis set: safety	333	333	67
Total number of subjects with Grade 3 or 4 TEAE	256 (76.9%)	227 (68.2%)	45 (67.2%)
MedDRA system organ class/ Preferred term			
血液およびリンパ系障害	198 (59.5%)	173 (52.0%)	37 (55.2%)
血小板減少症	112 (33.6%)	92 (27.6%)	22 (32.8%)
好中球減少症	131 (39.3%)	114 (34.2%)	20 (29.9%)

	Primary Analysis CSR	Through Month 6	
	MMY 3007 Dara IV + VMP	MMY 3007 Dara IV + VMP	MMY 2040 Dara SC + VMP
リンパ球減少症	19 (5.7%)	17 (5.1%)	14 (20.9%)
貧血	54 (16.2%)	44 (13.2%)	8 (11.9%)
白血球減少症	21 (6.3%)	20 (6.0%)	4 (6.0%)
感染症および寄生虫症	77 (23.1%)	53 (15.9%)	7 (10.4%)
肺炎	38 (11.4%)	27 (8.1%)	2 (3.0%)
血管障害	19 (5.7%)	16 (4.8%)	7 (10.4%)
高血圧	14 (4.2%)	12 (3.6%)	4 (6.0%)

Note: TEAE = treatment-emergent adverse event; Dara IV = daratumumab intravenous; Dara SC = daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20); VMP = bortezomib/melphalan/prednisone.
Note: Percentages are calculated with the number of subjects in each group as denominators.
Adverse events are reported using MedDRA version 21.1.
Note: Primary analysis CSR data column is based on a median treatment duration of 14.6 months for the D-VMP group of MMY3007.
Note: 13 subjects at sites in Japan, whose bortezomib lot number records are fully or partially missed, are excluded from the MMY 3007 Dara IV + VMP treatment group.

[TSFAE03C.RTF] [JNJ-54767414\Z_SCS\DBR_BLA_SUBQ_2019\RE_BLA_SUBQ_COMBI_2019_JPN\PROD\TSFAE03C.SAS]
12JUL2019, 04:14

表 2.7.4-21 いずれかのコホート又は群で 5%以上に認められた Grade 3 又は 4 の有害事象：DRd 療法 ［MMY3003 試験，MMY2040 試験，安全性解析対象集団］

	Primary Analysis CSR	Through Month 6	
	MMY 3003 Dara IV + Rd	MMY 3003 Dara IV + Rd	MMY 2040 Dara SC + Rd
Analysis set: safety	283	283	65
Total number of subjects with Grade 3 or 4 TEAE	229 (80.9%)	205 (72.4%)	49 (75.4%)
MedDRA system organ class/ Preferred term			
血液およびリンパ系障害	162 (57.2%)	151 (53.4%)	33 (50.8%)
好中球減少症	147 (51.9%)	137 (48.4%)	30 (46.2%)
リンパ球減少症	15 (5.3%)	15 (5.3%)	7 (10.8%)
白血球減少症	8 (2.8%)	8 (2.8%)	5 (7.7%)
血小板減少症	36 (12.7%)	27 (9.5%)	4 (6.2%)
貧血	35 (12.4%)	24 (8.5%)	3 (4.6%)
感染症および寄生虫症	80 (28.3%)	52 (18.4%)	12 (18.5%)
肺炎	25 (8.8%)	15 (5.3%)	3 (4.6%)
代謝および栄養障害	43 (15.2%)	26 (9.2%)	8 (12.3%)
高血糖	10 (3.5%)	9 (3.2%)	4 (6.2%)

Note: TEAE = treatment-emergent adverse event; Dara IV = daratumumab intravenous; Dara SC = daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20); Rd = lenalidomide/dexamethasone.
Note: Percentages are calculated with the number of subjects in each group as denominators.
Adverse events are reported using MedDRA version 21.1.
Note: Primary analysis CSR data column is based on a median treatment duration of 13.1 months for the D-Rd group of MMY3003.

[TSFAE03D.RTF] [JNJ-54767414\Z_SCS\DBR_BLA_SUBQ_2019\RE_BLA_SUBQ_COMBI_2019\PROD\TSFAE03D.SAS]
17MAY2019, 08:18

2.7.4.2.1.3 治験薬と関連性がある有害事象

(1) 単剤療法

1) 主要解析時

全体集団

MMY3012 試験で認められた治験薬と関連性がある有害事象の発現割合は Dara-SC 群 50.8%, Dara-IV 群 57.8%であった（【CTD 5.3.5.3.1】ISS/TSFAE06）。

日本人集団

MMY3012 試験の日本人集団で認められた治験薬と関連性がある有害事象の発現割合は Dara-SC 群 72.2%，Dara-IV 群 50.0%であった（【CTD 5.3.5.1.1-1 JP】MMY3012/PACSR/TSFAE03_JPN）。

MMY1008 試験では，全ての被験者（6 例）で治験薬と関連性がある有害事象が認められた（【CTD 5.3.5.2.3-1】MMY1008/IACSR/AttTSFAE02）。

2) 追加解析時

全体集団

MMY3012 試験で認められた治験薬と関連性がある有害事象の発現割合は Dara-SC 群 51.5%, Dara-IV 群 59.3%であった（【CTD 5.3.5.1.1-2】MMY3012/AACSR/AttTSFAE03）。

日本人集団

MMY3012 試験の日本人集団で認められた治験薬と関連性がある有害事象の発現割合は Dara-SC 群 72.2%，Dara-IV 群 66.7%であった（【CTD 5.3.5.1.1-2 JP】MMY3012/AACSR/TSFAE03_JPN_4MSU）。

(2) 併用療法

MMY2040 試験

治験薬と関連性がある有害事象の発現割合は DVMP コホート 95.5%，DRd コホート 92.3%であった（【CTD 5.3.5.2.1-1】MMY2040/CSR/AttTSFAE02B）。

2.7.4.2.1.4 死亡

(1) 単剤療法

1) 主要解析時

全体集団

MMY3012 試験で治験薬最終投与後 30 日以内に死亡した被験者の割合は Dara-SC 群 5.0%（13 例），Dara-IV 群 7.0%（18 例）（以下同順）であった。治験薬最終投与後 30 日以内に死亡した被験者の主な死因は，有害事象［4.6%（12 例），5.8%（15 例）］及び疾患進行［0.4%（1 例），1.2%（3 例）］であった（表 2.7.4-22）。

表 2.7.4-22 死亡及び主な死因の概要［MMY3012 試験主要解析，MMY1004 試験（Part 2），MMY1008 試験，安全性解析対象集団］

	MMY 3012		
	Dara IV	Dara SC	Pooled Dara SC
Analysis set: safety	258	260	291
Deaths within 30 days of last dose	18 (7.0%)	13 (5.0%)	13 (4.5%)
Adverse event	15 (5.8%)	12 (4.6%)	12 (4.1%)
Related	4 (1.6%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
Unrelated	11 (4.3%)	11 (4.2%)	11 (3.8%)
Progressive disease	3 (1.2%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
Other	0	0	0

Note: Dara IV = daratumumab intravenous; Dara SC = daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20); the pooled Dara SC column includes subjects from MMY3012 SC group, MMY1004 Part 2, and MMY1008.
Note: Percentages are calculated with the number of subjects in each group as the denominators.

Modified from [TSFDTH01.RTF] [JNJ-54767414\Z_SCS\DBR_BLA_SUBQ_2019\RE_BLA_SUBQ_MONO_2019\PROD\TSFDTH01.SAS] 01MAY2019, 20:34

MMY3012 試験で認められた死亡に至った有害事象の発現割合は Dara-SC 群 5.4%（14 例），Dara-IV 群 6.6%（17 例）（以下同順）であった。MMY3012 試験で 2 例以上に認められた死亡に至った有害事象は，全身健康状態悪化［1.5%（4 例），1.2%（3 例）］，敗血症性ショック［0.8%（2 例），1.2%（3 例）］，呼吸不全［0.8%（2 例），0%］，敗血症［0%，0.8%（2 例）］であった（表 2.7.4-23）。

死亡に至った有害事象の一覧表を表 2.7.4-付録-40 に示す。

表 2.7.4-23 死亡に至った有害事象［MMY3012 試験主要解析，MMY1004 試験（Part 2），MMY1008 試験，安全性解析対象集団］

	MMY 3012		
	Dara IV	Dara SC	Pooled Dara SC
Analysis set: safety	258	260	291
Total number of subjects with TEAE with outcome death	17 (6.6%)	14 (5.4%)	14 (4.8%)
MedDRA Preferred Term			
全身健康状態悪化	3 (1.2%)	4 (1.5%)	4 (1.4%)
敗血症性ショック	3 (1.2%)	2 (0.8%)	2 (0.7%)
呼吸不全	0	2 (0.8%)	2 (0.7%)
心不全	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
慢性心不全	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
心肺不全	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
脳梗塞	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
発熱性好中球減少症	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
リステリア症	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
腎不全	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
敗血症	2 (0.8%)	0	0
脳浮腫	1 (0.4%)	0	0
循環虚脱	1 (0.4%)	0	0
Ｂ型肝炎再活性化	1 (0.4%)	0	0
高カルシウム血症	1 (0.4%)	0	0

	MMY 3012		
	Dara IV	Dara SC	Pooled Dara SC
肺感染	1 (0.4%)	0	0
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	1 (0.4%)	0	0
肺炎	1 (0.4%)	0	0
尿路感染	1 (0.4%)	0	0

Note: Dara IV = daratumumab intravenous; Dara SC = daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20); the pooled Dara SC column includes subjects from MMY3012 SC group, MMY1004 Part 2, and MMY1008.
Key: TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: Percentages are calculated with the number of subjects in each group as the denominators.
Note: Adverse events are reported using MedDRA version 21.1.

Modified from [TSFAE13.RTF] [JNJ-54767414\Z_SCS\DBR_BLA_SUBQ_2019\RE_BLA_SUBQ_MONO_2019\PROD\TSFAE13.SAS] 01MAY2019, 20:33

日本人集団

MMY3012 試験の日本人集団で治験薬最終投与後 30 日以内に死亡した被験者は，Dara-IV 群の 1 例（4.2%，敗血症）のみであり，主な死因は有害事象であった（表 2.7.4-付録-41）。

死亡に至った有害事象は各群 1 例に認められた（Dara-SC 群：全身健康状態悪化，Dara-IV 群：敗血症）（表 2.7.4-付録-42）。Dara-SC 群で認められた全身健康状態悪化は，治験薬最終投与後 30 日以降に死亡し，ダラツムマブとの関連性なしと判断された。また，Dara-IV 群で認められた敗血症は最終投与後 30 日以内に死亡し，ダラツムマブとの関連性ありと判断された。

MMY1008 試験で死亡例は認められなかった（【CTD 5.3.5.2.3-1】MMY1008/IACSR/AttTSFAE01）。

2) 追加解析時

全体集団

MMY3012 試験で治験薬最終投与後 30 日以内に死亡した被験者の割合は Dara-SC 群 5.4%（14 例），Dara-IV 群 7.4%（19 例）（以下同順）であった。治験薬最終投与後 30 日以内に死亡した被験者の主な死因は，有害事象［5.0%（13 例），6.2%（16 例）］及び疾患進行［0.4%（1 例），1.2%（3 例）］であった（表 2.7.4-24）。

表 2.7.4-24 死亡及び主な死因の概要［MMY3012 試験追加解析，安全性解析対象集団］

	Dara IV	Dara SC
Analysis set: safety	258	260
Deaths within 30 days of last dose	19 (7.4%)	14 (5.4%)
Adverse event	16 (6.2%)	13 (5.0%)
Related	4 (1.6%)	1 (0.4%)
Unrelated	12 (4.7%)	12 (4.6%)
Progressive disease	3 (1.2%)	1 (0.4%)
Other	0	0

Note: Dara IV=daratumumab intravenous; Dara SC=daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
Note: Percentages are calculated with the number of subjects in each group as denominators.

Modified from [TSFDTH01.RTF] [JNJ-54767414\MMY3012\DBR_BLA_2019_4MSU\RE_BLA_2019_4MSU\PROD\TSFDTH01.SAS] 24SEP2019, 12:08

MMY3012 試験で認められた死亡に至った有害事象は Dara-SC 群 6.2%（16 例），Dara-IV 群 7.0%（18 例）（以下同順）であった。いずれかの群で 2 例以上に認められた死亡に至った有害事象の発現割合は，全身健康状態悪化［1.5%（4 例），1.2%（3 例）］，敗血症性ショック［0.8%（2 例），1.2%（3 例）］，呼吸不全［0.8%（2 例），0%］，肺炎及び敗血症［各 0%, 0.8%（2 例）］であった（表 2.7.4-25）。

死亡に至った有害事象の一覧表を表 2.7.4-付録-43 に示す。

表 2.7.4-25 死亡に至った有害事象［MMY3012 試験追加解析，安全性解析対象集団］

	Dara IV		Dara SC	
	Total	Related	Total	Related
Analysis set: safety	258		260	
Total number of subjects with TEAE with fatal outcome	18 (7.0%)	4 (1.6%)	16 (6.2%)	1 (0.4%)
MedDRA Preferred Term				
全身健康状態悪化	3 (1.2%)	0	4 (1.5%)	0
呼吸不全	0	0	2 (0.8%)	0
敗血症性ショック	3 (1.2%)	0	2 (0.8%)	0
心不全	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0
慢性心不全	0	0	1 (0.4%)	0
心肺不全	0	0	1 (0.4%)	0
脳梗塞	0	0	1 (0.4%)	0
結腸癌	0	0	1 (0.4%)	0
発熱性好中球減少症	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
リステリア症	0	0	1 (0.4%)	0
多臓器機能不全症候群	0	0	1 (0.4%)	0
腎不全	0	0	1 (0.4%)	0
脳浮腫	1 (0.4%)	0	0	0
循環虚脱	1 (0.4%)	0	0	0
Ｂ型肝炎再活性化	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
高カルシウム血症	1 (0.4%)	0	0	0
肺感染	1 (0.4%)	0	0	0
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
肺炎	2 (0.8%)	0	0	0
敗血症	2 (0.8%)	2 (0.8%)	0	0
尿路感染	1 (0.4%)	0	0	0

Note: Dara IV=daratumumab intravenous; Dara SC=daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
Key: TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: Percentages are calculated with the number of subjects in each group as denominators.
Note: Adverse events are reported using MedDRA version 21.1.
[TSFAE12.RTF] [JNJ-54767414\MMY3012\DBR_BLA_2019_4MSU\RE_BLA_2019_4MSU\PROD\TSFAE12.SAS] 24SEP2019, 10:40

日本人集団

MMY3012 試験の日本人集団では，治験薬最終投与後 30 日以内に死亡した被験者の割合及び主な死因，並びに死亡に至った有害事象の発現割合は主要解析時と同じであった（表 2.7.4-付録-44, 表 2.7.4-付録-45）。

(2) 併用療法

MMY2040 試験

治験薬最終投与後 30 日以内に死亡した被験者の割合は DVMP コホート 3.0%（2 例），DRd コホート 1.5%（1 例）であり，いずれも主な死因は有害事象であった（表 2.7.4-付録-46，表 2.7.4-付録-47）。死亡に至った有害事象は，DVMP コホートの好中球減少性敗血症及び肺臓炎が各 1 例（1.5%），DRd コホートの心筋梗塞 1 例（1.5%）であった（表 2.7.4-付録-48）。

Dara-IV を用いた過去の臨床試験との比較

DVMP 療法

初回投与後 6 カ月以内かつ治験薬最終投与後 30 日以内に死亡した被験者の割合は MMY2040 試験 3.0%（2 例），MMY3007 試験 3.0%（10 例）（以下同順）であり，主な死因は有害事象［3.0%（2 例），2.7%（9 例）］及び疾患進行［0%，0.3%（1 例）］であった（表 2.7.4-付録-49，【CTD 5.3.5.3.1】ISS/LSFDTH01A）。

死亡に至った有害事象（初回投与後 6 カ月以内に発現）は MMY2040 試験 3.0%（2 例），MMY3007 試験 3.9%（13 例）に認められた。MMY2040 試験では好中球減少性敗血症及び肺臓炎が各 1 例（1.5%），MMY3007 試験では死亡が 2 例（0.6%），急性心筋梗塞，急性呼吸窮迫症候群，急性呼吸不全，急性心不全，うつ病，頭蓋内出血，腹膜炎，肺炎，敗血症性ショック，腫瘍崩壊症候群及び上気道感染が各 1 例（0.3%）であった（表 2.7.4-付録-50）。

DRd 療法

初回投与後 6 カ月以内かつ治験薬最終投与後 30 日以内に死亡した被験者の割合は MMY2040 試験 1.5%（1 例），MMY3003 試験 3.2%（9 例）であり，主な死因は有害事象［MMY2040 試験 1.5%（1 例），MMY3003 試験 2.8%（8 例），以下同順］及び疾患進行［0%，0.4%（1 例）］であった（表 2.7.4-付録-51，【CTD 5.3.5.3.1】ISS/LSFDTH01B）。

死亡に至った有害事象（初回投与後 6 カ月以内に発現）は MMY2040 試験 1.5%（1 例），MMY3003 試験 3.2%（9 例）に認められた。MMY2040 試験では心筋梗塞 1 例（1.5%），MMY3003 試験では敗血症性ショックが 3 例（1.1%），急性腎障害，急性単球性白血病，心肺不全，肺炎，細菌性肺炎及び肺水腫が各 1 例（0.4%）であった（表 2.7.4-付録-52）。

2.7.4.2.1.5 その他の重篤な有害事象

(1) 単剤療法

1) 主要解析時

全体集団

MMY3012 試験で認められた重篤な有害事象の発現割合は Dara-SC 群 26.2%，Dara-IV 群 29.5%（以下同順）であり，いずれかの群で 2%以上に認められた重篤な有害事象は肺炎（2.7%，4.3%）であった。治験薬と関連性がある重篤な有害事象の発現割合は 6.5%，8.5%であった（表 2.7.4-付録-53）。

日本人集団

MMY3012 試験の日本人集団で認められた重篤な有害事象の発現割合は Dara-SC 群 11.1%（2 例），Dara-IV 群 16.7%（4 例）（以下同順）であった。重篤な有害事象の各 PT の発現例数は，いずれも各群 1 例であった。治験薬と関連性がある重篤な有害事象の発現割合は 5.6%（1 例），4.2%（1 例）であった（表 2.7.4-付録-54）。

MMY1008 試験では重篤な有害事象は認められなかった（【CTD 5.3.5.2.3-1】MMY1008/IACSR/AttTSFAE01）。

2) 追加解析時

全体集団

MMY3012 試験で認められた重篤な有害事象の発現割合は Dara-SC 群 29.2%，Dara-IV 群 34.1%（以下同順）であり，いずれかの群で 2%以上に認められた重篤な有害事象は肺炎（3.8%，4.7%）及び貧血（2.3%，1.6%）であった。治験薬と関連性がある重篤な有害事象の発現割合は 6.9%，8.5%であった（表 2.7.4-付録-55）。

日本人集団

MMY3012 試験の日本人集団で認められた重篤な有害事象の発現割合は Dara-SC 群 11.1%（2 例），Dara-IV 群 29.2%（7 例）（以下同順）であった。重篤な有害事象の各 PT の発現例数は，Dara-IV 群での鼠径ヘルニア（2 例）を除き，いずれも各群 1 例であった。治験薬と関連性がある重篤な有害事象は各群 1 例（5.6%，4.2%）に認められた（表 2.7.4-付録-56）。

(2) 併用療法

MMY2040 試験

MMY2040 試験で認められた重篤な有害事象の発現割合は DVMP コホート 37.3%，DRd コホート 40.0%であった。3 例以上に認められた重篤な有害事象は，DVMP コホートでは発熱 7.5%（5 例）及び肺炎 4.5%（3 例），DRd コホートでは肺炎 6.2%（4 例），インフルエンザ 4.6%（3 例）及び好中球減少症 4.6%（3 例）であった（表 2.7.4-付録-57）。

Dara-IV を用いた過去の臨床試験との比較

DVMP 療法

重篤な有害事象（初回投与後 6 カ月以内に発現）の発現割合は MMY2040 試験 35.8%，MMY3007 試験 32.7%であった。MMY2040 試験で最も発現割合の高かった事象は発熱（7.5%）であり，感染症および寄生虫症（SOC）の発現割合は 9.0%であった（表 2.7.4-付録-58）。

DRd 療法

重篤な有害事象（初回投与後 6 カ月以内に発現）の発現割合は MMY2040 試験 35.4%，MMY3003 試験 35.0%であった。両試験で最も発現割合の高かった事象は，肺炎（4.6%，4.9%）であった。上記以外に MMY2040 試験で 3 例以上に認められた事象は好中球減少症 3 例（4.6%）であった。なお，発熱性好中球減少症の発現割合は 1.5%，2.8%であった（表 2.7.4-付録-59）。

2.7.4.2.1.6 その他の重要な有害事象

(1) 治験薬投与中止に至った有害事象

1) 単剤療法

a) 主要解析時

全体集団

MMY3012 試験で認められた治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は Dara-SC 群 6.9%, Dara-IV 群 8.1%（以下同順）であった。いずれかの群で 1%以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は，血小板減少症（0.8%，1.9%），貧血（0.8%，1.2%）及び敗血症性ショック（0.8%，1.2%）であった。治験薬の投与中止に至った Grade 3 又は 4 の有害事象の発現割合は 4.2%，5.0%であった（表 2.7.4-付録-60）。

日本人集団

MMY3012 試験の日本人集団及び MMY1008 試験では，治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった（【CTD 5.3.5.1.1-1 JP】MMY3012/PACSR/TSFAE08_JPN,【CTD 5.3.5.2.3-1】MMY1008/IACSR/AttTSFAE01）。

b) 追加解析時

全体集団

MMY3012 試験で認められた治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は Dara-SC 群 7.3%, Dara-IV 群 8.5%（以下同順）であった。いずれかの群で 1%以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は，血小板減少症［0.8%（2 例），1.9%（5 例）］，貧血及び敗血症性ショック［各 0.8%（2 例），1.2%（3 例）］であった。治験薬の投与中止に至った Grade 3 又は 4 の有害事象の発現割合は 4.6%，5.8%であった（表 2.7.4-付録-61）。

日本人集団

MMY3012 試験の日本人集団で治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった（【CTD 5.3.5.1.1-2 JP】MMY3012/AACSR/TSFAE08_JPN_4MSU）。

2) 併用療法

MMY2040 試験

MMY2040 試験で認められた全ての治験薬投与中止に至った有害事象の発現割合は DVMP コホート 3.0%（2 例），DRd コホート 4.6%（3 例）であった。各コホートで認められた事象（PT）は，DVMP コホートでは肺臓炎及び好中球減少性敗血症が各 1.5%（1 例），DRd コホートでは肺炎が 3.1%（2 例）及び心筋梗塞が 1.5%（1 例）であった（表 2.7.4-付録-62）。

なお，上記集計には含まれていないが，DRd コホートの 1 例で治験薬の投与中止に至った好中球減少症，貧血及び血小板減少症（いずれも重篤な有害事象）が認められた。

Dara-IV を用いた過去の臨床試験との比較

DVMP 療法

全ての治験薬投与中止に至った有害事象（初回投与後 6 カ月以内に発現）の発現割合は MMY2040 試験 3.0%，MMY3007 試験 3.3%であった（表 2.7.4-付録-63）。

DRd 療法

全ての治験薬投与中止に至った有害事象（初回投与後 6 カ月以内に発現）の発現割合は MMY2040 試験 4.6%，MMY3003 試験 5.7%であった（表 2.7.4-付録-64）。

(2) ダラツムマブの投与調節に至った有害事象

本項ではダラツムマブの投与調節（サイクル延期，休薬及びサイクル中の投与延期）に至った有害事象について記載した。

1) 単剤療法

a) 主要解析時

全体集団

MMY3012 試験で認められたダラツムマブの投与調節に至った有害事象の発現割合は Dara-SC 群 26.5%，Dara-IV 群 27.1%（以下同順）であった。いずれかの群で 2%以上に認められたダラツムマブの投与調節に至った有害事象は，血小板減少症（7.7%，5.8%），上気道感染（2.7%，2.3%），肺炎（2.7%，1.9%）及び好中球減少症（1.9%，3.5%）であった（表 2.7.4-付録-65）。

日本人集団

MMY3012 試験の日本人集団で認められたダラツムマブの投与調節に至った有害事象の発現割合は Dara-SC 群 27.8%，Dara-IV 群 20.8%（以下同順）であった。いずれかの群で 2 例以上に認められたダラツムマブの投与調節に至った有害事象は，C-反応性蛋白増加［11.1%（2 例），0%］及び上咽頭炎［5.6%（1 例），8.3%（2 例）］であった（表 2.7.4-付録-66）。

MMY1008 試験でダラツムマブの投与調節に至った有害事象は認められなかった（【CTD 5.3.5.2.3-1】MMY1008/IACSR/AttTSFAE01）。

b) 追加解析時

全体集団

MMY3012 試験で認められたダラツムマブの投与調節に至った有害事象の発現割合は Dara-SC 群 29.6%，Dara-IV 群 31.0%（以下同順）であった。いずれかの群で 2%以上に認められたダラツムマブの投与調節に至った有害事象は，血小板減少症（7.7%，5.8%），上気道感染（3.5%，2.7%），肺炎（3.5%，1.9%），気管支炎（2.3%，1.6%）及び好中球減少症（1.9%，3.5%）であった（表 2.7.4-付録-67）。

日本人集団

MMY3012 試験の日本人集団で認められたダラツムマブの投与調節に至った有害事象の発現割合は，Dara-SC 群 27.8%及び Dara-IV 群 29.2%（以下同順）であった。いずれかの群で 2 例以上に認められたダラツムマブの投与調節に至った有害事象は，C-反応性蛋白増加［11.1%（2 例），0%］及び上咽頭炎［5.6%（1 例），12.5%（3 例）］であった（表 2.7.4-付録-68）。

2) 併用療法

MMY2040 試験

MMY2040 試験で認められたダラツムマブの投与調節に至った有害事象の発現割合は DVMP コホート 40.3%，DRd コホート 55.4%であった。各コホートで 5%以上に認められたダラツムマブの投与調節に至った有害事象は，DVMP コホートでは血小板減少症（14.9%）及び好中球減少症（7.5%），DRd コホートでは好中球減少症（15.4%）であった（表 2.7.4-付録-69）。

Dara-IV を用いた過去の臨床試験との比較

DVMP 療法

ダラツムマブの投与調節（休薬又はサイクル中の投与延期）に至った有害事象（初回投与後 6 カ月以内に発現）の発現割合は MMY2040 試験 38.8%，MMY3007 試験 34.2%であった（表 2.7.4-付録-70）。

DRd 療法

ダラツムマブの投与調節（休薬又はサイクル中の投与延期）に至った有害事象（初回投与後 6 カ月以内に発現）の発現割合は MMY2040 試験 36.9%，MMY3003 試験 35.7%であった（表 2.7.4-付録-71）。

2.7.4.2.1.7 器官別又は症候群別有害事象の解析

(1) Infusion related reaction（IRR）

本項の主要解析時では全ての単剤療法と併用療法の試験結果をまとめて示した。また，MMY3012 試験で認められた IRR の発現割合は副次評価項目として設定されていたため，Dara-IV に対する Dara-SC のオッズ比を層別 Cochran-Mantel-Haenszel 検定で算出し，その両側 95%信頼区間（CI）及び p 値とともに示した。なお，追加解析時は MMY3012 試験の結果を示した。

1) 主要解析時

全体集団

MMY3012 試験では，副次評価項目として IRR の発現割合を Dara-SC 群と Dara-IV 群で比較した。その結果を表 2.7.4-26 に示す。ダラツムマブ投与に伴う IRR の発現割合は，Dara-IV 群（34.5%）と比較して Dara-SC 群（12.7%）で有意に低かった［オッズ比=0.28（95% CI：0.18, 0.44），p<0.0001］。

表 2.7.4-26 Infusion related reaction の概要
［MMY3012 試験主要解析，安全性解析対象集団］

	Dara IV		Dara SC			
	n (%)	95% CI for %[a]	n (%)	95% CI for %[a]	Odds Ratio[b] (95% CI)	P-value[c]
Analysis set: safety	258		260			
Subjects who had treatment-emergent infusion-related reactions	89 (34.5%)	(28.7%, 40.6%)	33 (12.7%)	(8.9%, 17.4%)	0.28 (0.18, 0.44)	<0.0001

Note: Dara IV=daratumumab intravenous; Dara SC=daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
Key: CI=confidence interval.
[a] Clopper-Pearson exact confidence intervals are provided.
[b] Stratified Cochran-Mantel-Haenszel estimate of the common odds ratio of Dara SC over Dara IV is used. The stratification factors include body weight at baseline (≤65 kg, 66 kg to 85 kg, >85 kg), number of prior lines of therapy (≤4 prior lines versus >4 prior lines), and type of myeloma (IgG versus non-IgG).
[c] P-value is from Cochran-Mantel-Haenszel Chi-Squared test.
Note: Percentages are calculated with the number of subjects in each group as denominators.
[TSFAEIRR01.RTF] [JNJ-54767414\MMY3012\DBR_CSR\RE_CSR\PROD\TSFAEIRR01.SAS] 05MAR2019, 16:39

全ての試験で認められた IRR の発現割合を以下に示す。なお，本併合解析の各群に含まれる被験者は下記のとおりである。

- Dara-SC 併合群（490 例）：MMY3012 試験の Dara-SC 群，MMY1004 試験（Part 2），MMY1008 試験及び MMY2040 試験（DVMP，DRd 及び DVRd コホート）
- Dara-SC 単剤療法群（291 例）：MMY3012 試験の Dara-SC 群，MMY1004 試験（Part 2）及び MMY1008 試験
- Dara-SC 併用療法群（199 例）：MMY2040 試験（DVMP，DRd 及び DVRd コホート）
- Dara-IV 群（258 例）：MMY3012 試験の Dara-IV 群

IRR の発現割合は Dara-SC 併合群 10.6%，Dara-IV 群 34.5%（以下同順）であった。Dara-SC 併合群で認められた IRR の PT 別の発現割合はいずれも 5%未満であったが，Dara-IV 群では悪寒（11.6%）及び呼吸困難（6.6%）が 5%以上認められた。Dara-SC 併合群及び Dara-IV 群で認められた IRR のほとんどが Grade 1 又は 2 であり，Grade 3 の IRR の発現割合は 1.4%，5.4%であった。いずれかの群で 2 例以上に認められた Grade 3 の IRR は，高血圧［（0.6%（3 例），1.9%（5 例）］，酸素飽和濃度低下［0.4%（2 例），0.4%（1 例）］，悪寒［0.2%（1 例），0.8%（2 例）］，呼吸困難［0.2%（1 例），0.8%（2 例）］及び蕁麻疹［0%，0.8%（2 例）］であった。Grade 4 又は死亡に至った IRR（Grade 5）は，いずれの群でも認められなかった（表 2.7.4-23，表 2.7.4-付録-72）。

発現時期別 infusion related reaction（IRR）

IRR の発現割合は初回投与時で Dara-SC 併合群 10.2%，Dara-IV 群 34.5%（以下同順），2 回目投与時で 0.2%，1.2%，及び 3 回目以降の投与時で 0.8%，0%であった（表 2.7.4-付録-73）。

発現時期別（初回投与，2 回目の投与，3 回目以降の投与）の IRR を表 2.7.4-27 に示す。

IRR 発現直前のダラツムマブ投与開始から IRR 発現までの時間の中央値（範囲）は，224.5（9～4988）分，87.0（0～1467）分であった。ダラツムマブ初回投与開始から IRR 発現までの時間の中央値（範囲）は，Dara-SC 併合群 205.0（14～2866）分，Dara-SC 単剤療法群 190.0（60～2866）分，Dara-SC 併用療法群 230.0（14～534）分，Dara-IV 群 87.0（0～1467）分であった。

Dara-SC 併合群及び Dara-IV 群で認められた IRR は，ほとんどがダラツムマブ投与日に発現していた。遅発性の IRR（ダラツムマブ投与の翌日以降に発現）が Dara-SC 併合群で 4 例（0.8%，MMY3012 試験 2 例，MMY2040 試験 2 例），Dara-IV 群で 3 例（1.2%）に認められた。MMY1004 試験（Part 2）及び MMY1008 試験で遅発性の IRR は認められなかった。（【CTD 5.3.5.1.1-1】MMY3012/PACSR/AttLSFAE02，【CTD 5.3.5.2.1-1】MMY2040/CSR/AttLSFAEIRR，【CTD 5.3.5.2.2-2】MMY1004/12MUCSR/AttLSFAE20，【CTD 5.3.5.2.3-1】MMY1008/IACSR/AttTSFAE01）。

Dara-SC 併合群及び Dara-IV 群で認められた遅発性の IRR を以下に示す。その重症度は，MMY2040 試験の 1 例で認められた酸素飽和度低下（Grade 3）を除き，いずれも Grade 1 又は 2 であった。

- Dara-SC 併合群（以下 4 例）：
  - MMY3012 試験
    - 初回投与の翌日に悪寒（Grade 1）及び発熱（Grade 2）が各 1 件
    - 初回投与開始から約 48 時間後，2 回目投与開始から 52 時間後，3 回目投与開始から約 27 時間後に発熱（Grade 1）が各 1 件
  - MMY2040 試験
    - DRd コホート：初回投与の翌日に鼻炎（Grade 1）が 1 件
    - DVRd コホート：7 回目投与開始から約 77～83 時間後に酸素飽和度低下（Grade 3），発熱，思考散乱及び低血圧（いずれも Grade 2），悪寒及び多汗症（いずれも Grade 1）が各 1 件
- Dara-IV 群（以下 3 例）
  - 投与開始から約 18 時間後に高血圧（Grade 2）が 1 件
  - 投与開始から約 24 時間後にそう痒症及び発疹（いずれも Grade 1）が各 1 件
  - 初回投与の翌日にインフルエンザ様疾患（Grade 1）が 1 件

表 2.7.4-27 発現時期別 infusion related reaction

［MMY3012 試験主要解析，MMY2040 試験，MMY1004 試験（Part 2），MMY1008 試験，安全性解析対象集団］

	Dara IV MMY3012				Dara SC											
					Pooled Monotherapy				Pooled Combination				Total			
		Event Onset				Event Onset				Event Onset				Event Onset		
	Total	1st Dara Administration	2nd Dara Administration	Subsequent Dara Administrations	Total	1st Dara Administration	2nd Dara Administration	Subsequent Dara Administrations	Total	1st Dara Administration	2nd Dara Administration	Subsequent Dara Administrations	Total	1st Dara Administration	2nd Dara Administration	Subsequent Dara Administrations
Analysis set: safety	258				291				199				490			
Total number of subjects with treatment-emergent infusion-related reactions	89	89 (100.0%)	3 (3.4%)	0	37	36 (97.3%)	1 (2.7%)	2 (5.4%)	15	14 (93.3%)	0	2 (13.3%)	52	50 (96.2%)	1 (1.9%)	4 (7.7%)
Total number of treatment-emergent infusion-related reactions	173	169 (97.7%)	4 (2.3%)	0	58	55 (94.8%)	1 (1.7%)	2 (3.4%)	26	19 (73.1%)	0	7 (26.9%)	84	74 (88.1%)	1 (1.2%)	9 (10.7%)
Time to onset of treatment-emergent infusion-related reactions (minutes)																
N[a]	168	165	3	0	54	51	1	2	24	17	0	7	78	68	1	9
Mean (SD)	122.2 (182.07)	121.7 (183.35)	153.0 (98.73)		322.2 (575.85)	247.5 (390.12)	3120.0 (-)	828.0 (1158.24)	1364.1 (1994.19)	228.2 (133.18)		4122.7 (1631.84)	642.8 (1284.66)	242.7 (343.34)	3120.0 (-)	3390.6 (2067.75)
Median	87.0	87.0	210.0		196.0	190.0	3120.0	828.0	296.0	230.0		4660.0	224.5	205.0	3120.0	4600.0
Range	(0; 1467)	(0; 1467)	(39; 210)		(9; 3120)	(60; 2866)	(3120; 3120)	(9; 1647)	(14; 4988)	(14; 534)		(435; 4988)	(9; 4988)	(14; 2866)	(3120; 3120)	(9; 4988)

Note: Dara IV=daratumumab intravenous; Dara SC=daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20); the pooled monotherapy column includes subjects from MMY3012 SC group, MMY1004 Part 2, and MMY1008; the pooled combination column includes subjects from all three cohorts in MMY2040.

[a]Treatment-emergent infusion-related reactions with missing onset time are excluded.

Note: Percentages for each event onset subgroup are calculated with the number of Total column as denominators.

Note: Time to onset of treatment-emergent infusion-related reactions in minutes are calculated as the start of the treatment-emergent infusion-related reactions minus the start of the last daratumumab administration which is prior to this event.

[TSFIRR05.RTF] [JNJ-54767414\Z_SMPC\DBR_BLA_SUBQ_2019\RE_BLA_SUBQ_2019\PROD\TSFIRR05.SAS] 01MAY2019, 23:30

Infusion related reaction（IRR）の管理

Dara-SC 併合群では，ダラツムマブ注射中の投与調節（中止又は中断）に至った IRR は認められなかったが，ダラツムマブの投与中止に至った IRR（Grade 3 の酸素飽和度低下）が 1 例（MMY2040 試験の DVRd コホート）で認められた。Dara-IV 群では，ダラツムマブの投与中止に至った IRR が 2 例（2 件），注射中の中断に至った IRR が 81 例（152 件），注射中の中止に至った IRR が 1 例（1 件），注射中の減速に至った IRR が 27 例（40 件）に認められた（【CTD 5.3.5.1.1-1】MMY3012/PACSR/AttLSFAE02，【CTD 5.3.5.2.1-1】MMY2040/CSR/AttTSFAEIRR03/AttLSFAEIRR/SubjectNarratives，【CTD 5.3.5.2.2-2】MMY1004/12MUCSR/AttLSFAE20，【CTD 5.3.5.2.3-1】MMY1008/IACSR/Tab 10）。

日本人集団

MMY3012 試験の日本人集団で認められた IRR の発現割合は各群 16.7%［（Dara-SC 群 3 例，Dara-IV 群 4 例，オッズ比=1.00（95% CI：0.19, 5.15）］であり，PT 別の IRR の発現例数は各群 1 又は 2 例であった（いずれも Grade 1）（表 2.7.4-付録-74，【CTD 5.3.5.1.1-1 JP】MMY3012/PACSR/TSFAEIRR01_JPN）。発現時期別 IRR の発現割合は，Dara-SC 群では初回投与時 16.7%，2 回目投与時及び 3 回目以降の投与時は各 5.6%であり，Dara-IV 群では初回投与時 16.7%，2 回目投与時及び 3 回目以降の投与時は各 0%であった【CTD 5.3.5.1.1-1 JP】MMY3012/PACSR/TSFAEIRR04_JPN）。遅発性の IRR が各群 1 例（Dara-SC 群：Grade 1 の発熱 3 件，Dara-IV 群：Grade 1 のそう痒症及び発疹が各 1 件）に認められた。Dara-SC 群では，ダラツムマブの投与中止，注射中の中断又は中止に至った IRR は認められなかった。Dara-IV 群では，注射中の中断に至った IRR が 4 例（5 件），注射中の減速に至った IRR が 3 例（3 件）に認められたが，ダラツムマブの投与中止及び注射中の中止に至った IRR は認められなかった（【CTD 5.3.5.1.1-1】MMY3012/PACSR/AttLSFAE02）。

MMY1008 試験で IRR は認められなかった（【CTD 5.3.5.2.3-1】MMY1008/IACSR/Tab 10）。

2) 追加解析時

全体集団

MMY3012 試験のダラツムマブ投与に伴う IRR の発現割合は，主要解析時と同じであった（Dara-SC 群：12.7%及び Dara-IV 群：34.5%，以下同順）［オッズ比=0.28（95% CI：0.18, 0.44）］（表 2.7.4-付録-75）。

Dara-SC 群で認められた PT 別の IRR の発現割合は 5%未満であったが，Dara-IV 群では悪寒（11.6%）及び呼吸困難（6.6%）が 5%以上に認められた。両群で認められた IRR のほとんどは Grade 1 又は 2 であり，Grade 3 の IRR の発現割合は 1.5%及び 5.4%であった。いずれかの群で 2 例以上に認められた Grade 3 の IRR は，高血圧［0.4%（1 例），1.6%（4 例）］，悪寒及び呼吸困難［各 0.4%（1 例），0.8%（2 例）］並びに蕁麻疹［0%，0.8%（2 例）］であった。Grade 4 又は死亡に至った IRR（Grade 5）は，主要解析時と同じくいずれの群でも認められなかった（表 2.7.4-付録-76，表 2.7.4-付録-43）。

発現時期別 infusion related reaction（IRR）

MMY3012 試験で認められた IRR の発現割合は初回投与時で Dara-SC 群 12.7%，Dara-IV 群 34.5%（以下同順），2 回目投与時 0.4%，1.2%，及び 3 回目以降の投与時 0.4%，0%であった（表 2.7.4-付録-77）。

IRR 発現直前のダラツムマブ投与開始から IRR 発現までの時間の中央値（範囲）は，216.0（61～3120）分，87.0（0～1467）分であった。ダラツムマブ初回投与開始から IRR 発現までの時間の中央値（範囲）は 205.0（61～2866）分，87.0（0～1467）分であった（表 2.7.4-付録-77）。

両群で認められた IRR のほとんどがダラツムマブ投与日に発現していた。遅発性の IRR（ダラツムマブ投与の翌日以降に発現）は Dara-SC 群で 2 例（0.77%），Dara-IV 群で 3 例（1.2%）に認められ，重症度はいずれも Grade 1 又は 2 であった（【CTD 5.3.5.1.1-2】MMY3012/AACSR/AttLSFAE02）。

Infusion related reaction（IRR）の管理

MMY3012 試験で認められたダラツムマブ注射中の投与調節及び投与中止に至った IRR の発現例数（件数）はいずれの群も主要解析時と同じであった。Dara-SC 群ではダラツムマブ注射中の投与調節（中止又は中断）に至った IRR は認められなかったが，Dara-IV 群では注射中の中断に至った IRR が 81 例（152 件），注射中の中止に至った IRR が 1 例（1 件），注射中の減速に至った IRR が 27 例（40 件），ダラツムマブの投与中止に至った IRR が 2 例（2 件）認められた（【CTD 5.3.5.1.1-2】MMY3012/AACSR/AttLSFAE02）。

日本人集団

MMY3012 試験の日本人集団で認められた IRR の発現割合，発現時期別 IRR の発現割合，遅発性の IRR の発現例数，及びダラツムマブ注射中の中断又は減速に至った IRR の発現例数は，いずれの群も主要解析時と同じであった。ダラツムマブの投与中止，及びダラツムマブ注射中の中止に至った IRR は主要解析時と同じくいずれの群でも認められなかった（表 2.7.4-付録-78，表 2.7.4-付録-79，【CTD 5.3.5.1.1-2】MMY3012/AACSR/AttLSFAE02）。

(2) 注射部位反応

本項の主要解析時では Dara-SC の注目すべき有害事象である注射部位反応について IRR と同様に全ての単剤療法と併用療法の試験結果をまとめて提示した。なお，追加解析時は MMY3012 試験の Dara-SC 群の結果を示した。

1) 主要解析時

全体集団

Dara-SC 併合群で認められた注射部位反応の発現割合は 8.2%であり，いずれの事象も Grade 1 又は 2 であった（表 2.7.4-28）。ダラツムマブの投与中止（注射中の中止を含む）に至った注射部位反応は認められなかった。ダラツムマブ注射中の中断に至った注射部位反応は 2 例（MMY3012 試験の 1 例，MMY2040 試験 DVRd コホートの 1 例）で認められた（表 2.7.4-付録-60，表 2.7.4-付録-62，【CTD 5.3.5.1.1-1】MMY3012/PACSR/AttLSFAEISR，【CTD 5.3.5.2.1-1】

MMY2040/CSR/AttLSFAEISR，【CTD 5.3.5.2.2-2】
MMY1004/12MUCSR/AttTSFAE02G/AttTSFAE07，表 2.7.4-付録-80，表 2.7.4-付録-81）。

表 2.7.4-28 重症度別の注射部位反応［MMY3012 試験主要解析，MMY2040 試験，MMY1004 試験（Part 2），MMY1008 試験，安全性解析対象集団］

	Dara SC								
	Pooled Monotherapy			Pooled Combination			Total		
	Any Grade	Grade 3	Grade 4	Any Grade	Grade 3	Grade 4	Any Grade	Grade 3	Grade 4
Analysis set: safety	291			199			490		
Total number of subjects with treatment-emergent injection-site reactions	25 (8.6%)	0	0	15 (7.5%)	0	0	40 (8.2%)	0	0
MedDRA System Organ Class / Preferred Term									
一般・全身障害および投与部位の状態	16 (5.5%)	0	0	12 (6.0%)	0	0	28 (5.7%)	0	0
注射部位紅斑	8 (2.7%)	0	0	7 (3.5%)	0	0	15 (3.1%)	0	0
注射部位硬結	2 (0.7%)	0	0	1 (0.5%)	0	0	3 (0.6%)	0	0
注射部位そう痒感	2 (0.7%)	0	0	1 (0.5%)	0	0	3 (0.6%)	0	0
注射部位発疹	0	0	0	2 (1.0%)	0	0	2 (0.4%)	0	0
注射部位出血	1 (0.3%)	0	0	1 (0.5%)	0	0	2 (0.4%)	0	0
注射部位内出血	2 (0.7%)	0	0	0	0	0	2 (0.4%)	0	0
注射部位変色	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0
注射部位血腫	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0
注射部位疼痛	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0
注射部位腫脹	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0
注射部位蕁麻疹	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0
皮膚および皮下組織障害	5 (1.7%)	0	0	5 (2.5%)	0	0	10 (2.0%)	0	0
紅斑	3 (1.0%)	0	0	2 (1.0%)	0	0	5 (1.0%)	0	0
発疹	0	0	0	2 (1.0%)	0	0	2 (0.4%)	0	0
皮下出血	1 (0.3%)	0	0	1 (0.5%)	0	0	2 (0.4%)	0	0
斑状出血	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0
傷害、中毒および処置合併症	3 (1.0%)	0	0	0	0	0	3 (0.6%)	0	0
挫傷	2 (0.7%)	0	0	0	0	0	2 (0.4%)	0	0
皮下血腫	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0
血管障害	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0
血腫	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0

Note: Dara SC = daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20); the pooled monotherapy column includes subjects from MMY3012 SC group, MMY1004 Part 2, and MMY1008; the pooled combination column includes subjects from all three cohorts in MMY2040.
Note: Percentages are calculated with the number of subjects in each treatment group as the denominators.
Note: Adverse events are reported using MedDRA version 21.1.

[TSFINJ01.RTF] [JNJ-54767414\Z_SMPC\DBR_BLA_SUBQ_2019\RE_BLA_SUBQ_2019\PROD\TSFINJ01.SAS] 01MAY2019, 23:30

日本人集団

MMY3012 試験の日本人集団（Dara-SC 群）で認められた注射部位反応の発現割合は 11.1%（2 例）であり，いずれの事象も Grade 1 であった。ダラツムマブの投与中止，注射中の中止又は中断に至った注射部位反応は認められなかった（表 2.7.4-付録-82，【CTD 5.3.5.1.1-1】MMY3012/PACSR/AttLSFAEISR）。

MMY1008 試験で認められた注射部位反応の発現割合は 66.7%（4 例）であり，いずれの事象も Grade 1 であった。ダラツムマブの投与中止，注射中の中止又は中断に至った注射部位反応は認められなかった（【CTD 5.3.5.2.3-1】MMY1008/IACSR/Tab 10，表 2.7.4-付録-81）。

2) 追加解析時

全体集団

MMY3012 試験の Dara-SC 群で認められた注射部位反応の発現割合は 6.9%であり，いずれの事象も Grade 1 又は 2 であった。ダラツムマブの投与中止（注射中の中止を含む）に至った注射部位反応は主要解析時と同じく認められず，ダラツムマブ注射中の中断に至った注射部位反応が主要解析時と同じく 1 例に認められた（表 2.7.4-付録-83，【CTD 5.3.5.1.1-2】MMY3012/AACSR/AttLSFAEISR）。

日本人集団

MMY3012 試験の日本人集団（Dara-SC 群）で認められた注射部位反応の発現割合は，主要解析時と同じであった［11.1%（2 例）］。ダラツムマブの投与中止，注射中の中止又は中断に至った注射部位反応は認められなかった（表 2.7.4-付録-84，【CTD 5.3.5.1.1-2】MMY3012/AACSR/AttLSFAEISR）。

(3) 血球減少症に関する有害事象

1) 好中球減少症

① 単剤療法

主要解析時

全体集団

MMY3012 試験で認められた好中球減少症の発現割合は Dara-SC 群 19.2%，Dara-IV 群 13.6%（以下同順）であった（【CTD 5.3.5.3.1】ISS/TSFAE02）。Grade 3 又は 4 の好中球減少症の発現割合は Dara-IV 群（7.8%）と比較して Dara-SC 群（13.1%）で 5%以上高かった（表 2.7.4-付録-85）。Grade 3 又は 4 の臨床検査値異常（好中球数低値）も同様に Dara-IV 群（12.0%）と比較して Dara-SC 群（20.0%）で 5%以上高かった（表 2.7.4-29）。治験薬の投与調節（サイクル延期，休薬及びサイクル中の投与延期）に至った好中球減少症の発現割合は 1.9%，3.5%であり，治験薬の投与中止に至った好中球減少症は Dara-IV 群の 1 例（0.4%）で認められた（表 2.7.4-付録-60，表 2.7.4-付録-65）。免疫賦活剤（フィルグラスチム，顆粒球コロニー刺激因子を含む）の使用割合は 10.4%，11.2%であった（表 2.7.4-付録-86）。好中球減少症の発現割合は Dara-IV 群（13.6%）と比較して Dara-SC 群（19.2%）で 5%以上高かったが，感染症および寄生虫症（SOC）の発現割

合に群間差は認められなかった（全 Grade：45.8%，45.3%，Grade 3 又は 4：10.4%，11.2%）（【CTD 5.3.5.3.1】ISS/TSFAE02/TSFAE04）。

発熱性好中球減少症の発現割合は 1.2%，2.3%であった（【CTD 5.3.5.3.1】ISS/TSFAE02）。Dara-SC 群の 1 例（0.4%）が発熱性好中球減少症により死亡した（表 2.7.4-23）

日本人集団

MMY3012 試験の日本人集団で認められた好中球減少症は Dara-SC 群の 7 例（38.9%）のみであり，Dara-IV 群ではみられなかった（【CTD 5.3.5.1.1-1 JP】MMY3012/PACSR/TSFAE02_JPN）。このうち，Grade 3 又は 4 の好中球減少症は 5 例（27.8%）に認められた（表 2.7.4-付録-37）。治験薬の投与調節（サイクル延期，休薬及びサイクル中の投与延期）に至った好中球減少症は 1 例（5.6%）に認められ，治験薬の投与中止に至った好中球減少症はみられなかった（表 2.7.4-付録-66，【CTD 5.3.5.1.1-1 JP】MMY3012/PACSR/TSFAE08_JPN）。免疫賦活剤の使用割合は Dara-SC 群 22.2%，Dara-IV 群 0%（以下同順）であった（表 2.7.4-付録-88）。好中球減少症は Dara-SC 群でのみ認められたが，感染症および寄生虫症（SOC）の発現割合の群間差は 5%未満であった［全 Grade：50.0%，45.8%，Grade 3 又は 4：5.6%（1 例），8.3%（2 例）］。MMY3012 試験の日本人集団では，発熱性好中球減少症は認められなかった（表 2.7.4-付録-89）。

MMY1008 試験で認められた Grade 3 の好中球減少症の発現割合は 16.7%（1 例）で，Grade 4 の事象は認められなかった（【CTD 5.3.5.2.3-1】MMY1008/IACSR/TSFAE50）。治験薬の投与調節（サイクル延期，休薬及びサイクル中の投与延期）及び投与中止に至った好中球減少症は認められなかった（【CTD 5.3.5.2.3-1】MMY1008/IACSR/Tab 10）。

追加解析時

全体集団

MMY3012 試験で認められた好中球減少症（全 Grade）の発現割合は Dara-SC 群 19.6%，Dara-IV 群 13.6%であった。Grade 3 又は 4 の好中球減少症，治験薬の投与調節（サイクル延期，休薬及びサイクル中の投与延期）に至った好中球減少症，治験薬の投与中止に至った好中球減少症の発現割合，免疫賦活剤（フィルグラスチム及び顆粒球コロニー刺激因子を含む）の使用割合，及び発熱性好中球減少症の発現割合は，いずれの群も主要解析時と同じであった（【CTD 5.3.5.1.1-2】MMY3012/AACSR/TSFAE02/TSFAE07，表 2.7.4-付録-61，表 2.7.4-付録-67，表 2.7.4-付録-91）。

日本人集団

MMY3012 試験の日本人集団で認められた好中球減少症（全 Grade），Grade 3 又は 4 の好中球減少症，治験薬の投与調節（サイクル延期，休薬及びサイクル中の投与延期）に至った好中球減少症，及び免疫賦活剤の使用割合は主要解析時と同じであった。治験薬の投与中止に至った好中球減少症及び発熱性好中球減少症は主要解析時と同じく認められなかった（【CTD 5.3.5.1.1-2 JP】MMY3012/AACSR/TSFAE02_JPN_4MSU/TSFAE07_JPN_4MSU/TSFAE08_JPN_4MSU，表 2.7.4-付録-68，表 2.7.4-付録-92）。

② 併用療法

MMY2040 試験

好中球減少症の発現割合は DVMP コホート 37.3%，DRd コホート 58.5%（以下同順）であった（【CTD 5.3.5.2.1-1】MMY2040/CSR/AttTSFAE02A）。Grade 3 又は 4 の好中球減少症の発現割合は 31.3%，47.7%であった（【CTD 5.3.5.2.1-1】MMY2040/CSR/AttTSFAE03A）。DRd コホートの 1 例（2.7.4.2.1.6(1)2)参照）で全ての治験薬投与中止に至った好中球減少症，血小板減少症及び貧血が認められた（いずれも重篤な有害事象）（【CTD 5.3.5.2.1-1】MMY2040/CSR/Subject Narratives）。

発熱性好中球減少症の発現割合は 4.5%，3.1%で，全ての治験薬投与中止に至った発熱性好中球減少症は認められなかった（表 2.7.4-付録-62）。

Dara-IV を用いた過去の臨床試験との比較

MMY2040 試験，MMY3007 試験及び MMY3003 試験では，全ての治験薬の投与中止に至った好中球減少症（初回投与後 6 カ月以内に発現）は認められなかった（表 2.7.4-付録-63，表 2.7.4-付録-64）。

DVMP 療法

初回投与後 6 カ月以内に認められた好中球減少症（全 Grade）の発現割合は MMY2040 試験 35.8%，MMY3007 試験 43.8%（以下同順），Grade 3 又は 4 の好中球減少症の発現割合は 29.9%，34.2%であった（【CTD 5.3.5.3.1】ISS/TSFAE02A，表 2.7.4-付録-93）。ダラツムマブの投与調節（サイクル中の投与延期及び休薬）に至った Grade 3 又は 4 の好中球減少症（初回投与後 6 カ月以内に発現）の発現割合は 6.0%，9.0%であった（表 2.7.4-付録-70）。

DRd 療法

初回投与後 6 カ月以内に認められた好中球減少症（全 Grade）の発現割合は MMY2040 試験 58.5%，MMY3003 試験 55.1%（以下同順）で，Grade 3 又は 4 の好中球減少症の発現割合は 46.2%，48.4%であった（【CTD 5.3.5.3.1】ISS/TSFAE02B，表 2.7.4-付録-94）。ダラツムマブの投与調節（サイクル中の投与延期及び休薬）に至った Grade 3 又は 4 の好中球減少症（初回投与後 6 カ月以内に発現）の発現割合は 9.2%，9.5%であった（表 2.7.4-付録-71）。

2) 血小板減少症

① 単剤療法

主要解析時

全体集団

MMY3012 試験で認められた血小板減少症の発現割合は Dara-SC 群 18.5%，Dara-IV 群 18.6%（以下同順）であった（【CTD 5.3.5.3.1】ISS/TSFAE02）。Grade 3 又は 4 の血小板減少症の発現割合は 13.8%，13.6%であった（表 2.7.4-付録-85）。Grade 3 又は 4 の臨床検査値異常（血小板数低値）が認められた被験者の割合は 16.5%，14.0%であった（表 2.7.4-29）。ダラツムマブの投与

調節（サイクル延期，休薬及びサイクル中の投与延期）に至った血小板減少症の発現割合は7.7%，5.8%であった（表 2.7.4-付録-65）。重篤な血小板減少症の発現割合は 1.2%，1.6%であった（表 2.7.4-付録-95）。治験薬の投与中止に至った血小板減少症の発現割合は 0.8%（2 例），1.9%（5 例）であった（表 2.7.4-付録-60）。血小板減少症が認められ輸血を実施した被験者の割合は 7.3%，9.3%であった（表 2.7.4-付録-96）。

日本人集団

MMY3012 試験の日本人集団で認められた血小板減少症の発現割合は Dara-SC 群 5.6%（1 例），Dara-IV 群 12.5%（3 例）であった（【CTD 5.3.5.1.1-1 JP】MMY3012/PACSR/TSFAE02_JPN）。Grade 3 又は 4 の血小板減少症が Dara-SC 群の 1 例（5.6%）に認められた（表 2.7.4-付録-37）。重篤な血小板減少症，ダラツムマブの投与調節（サイクル延期，休薬及びサイクル中の投与延期）に至った血小板減少症，及び治験薬の投与中止に至った血小板減少症は認められなかった（表 2.7.4-付録-54，【CTD 5.3.5.1.1-1 JP】MMY3012PACSR/TSFAE08_JPN，表 2.7.4-付録-66）。

MMY1008 試験で血小板減少症は認められなかった（【CTD 5.3.5.2.3-1】MMY1008/IACSR/TSFAE50）。

追加解析時

全体集団

MMY3012 試験で認められた血小板減少症の発現割合は Dara-SC 群 19.6%，Dara-IV 群 19.0%（以下同順）であった。Grade 3 又は 4 の血小板減少症，ダラツムマブの投与調節（サイクル延期，休薬及びサイクル中の投与延期）に至った血小板減少症，重篤な血小板減少症，治験薬の投与中止に至った血小板減少症の発現割合，及び血小板減少症が認められ輸血を実施した被験者の割合は，主要解析時と同じであった（【CTD 5.3.5.1.1-2】MMY3012/AACSR/AttTSFAE02/AttTSFAE07，表 2.7.4-付録-55，表 2.7.4-付録-61，表 2.7.4-付録-67，表 2.7.4-付録-97）。

日本人集団

MMY3012 試験の日本人集団で認められた血小板減少症（全 Grade）の発現割合は Dara-SC 群 5.6%（1 例），Dara-IV 群 16.7%（4 例）（以下同順）であった。Grade 3 又は 4 の血小板減少症の発現割合は主要解析時と同じであり［5.6%（1 例），0%］，重篤な血小板減少症，ダラツムマブの投与調節（サイクル延期，休薬及びサイクル中の投与延期）に至った血小板減少症，及び治験薬の投与中止に至った血小板減少症の発現割合は主要解析時と同じく認められなかった（【CTD 5.3.5.1.1-2 JP】MMY3012/AACSR/TSFAE02_JPN_4MSU/TSFAE07_JPN_4MSU/TSFAE08_JPN_4MSU，表 2.7.4-付録-56，表 2.7.4-付録-68）。

② 併用療法

MMY2040 試験

血小板減少症の発現割合は DVMP コホート 53.7%，DRd コホート 32.3%（以下同順）であった（【CTD 5.3.5.2.1-1】MMY2040/CSR/AttTSFAE02A）。Grade 3 又は 4 の血小板減少症の発現割合は 34.3%，6.2%であった（【CTD 5.3.5.2.1-1】MMY2040/CSR/AttTSFAE03A）。全ての治験薬投与中止に至った血小板減少症はいずれのコホートでも認められなかった。ダラツムマブの投与調節（サイクル延期，休薬及びサイクル中の投与延期）に至った血小板減少症の発現割合は 14.9%，0%であった（表 2.7.4-付録-62，表 2.7.4-付録-69）。

Dara-IV を用いた過去の臨床試験との比較

全ての治験薬の投与中止に至った血小板減少症（初回投与後 6 カ月以内に発現）は，MMY2040 試験，MMY3007 試験及び MMY3003 試験で認められなかった（表 2.7.4-付録-63，表 2.7.4-付録-64）。

DVMP 療法

初回投与後 6 カ月以内に認められた血小板減少症の発現割合（全 Grade）は MMY2040 試験 52.2%，MMY3007 試験 44.4%（以下同順）で，Grade 3 又は 4 の血小板減少症（初回投与後 6 カ月以内に発現）の発現割合は 32.8%，27.6%であった（【CTD 5.3.5.3.1】ISS/TSFAE02A，表 2.7.4-付録-93）。ダラツムマブの投与調節（サイクル中の投与延期及び休薬）に至った Grade 3 又は 4 の血小板減少症（初回投与後 6 カ月以内に発現）の発現割合は 13.4%，7.8%であった（表 2.7.4-付録-70）。

DRd 療法

初回投与後 6 カ月以内に認められた血小板減少症の発現割合（全 Grade）は MMY2040 試験 30.8%，MMY3003 試験 21.6%（以下同順）で，Grade 3 又は 4 の血小板減少症（初回投与後 6 カ月以内に発現）の発現割合は 6.2%，9.5%であった（【CTD 5.3.5.3.1】ISS/TSFAE02B，表 2.7.4-付録-94）。ダラツムマブの投与調節（サイクル中の投与延期及び休薬）に至った Grade 3 又は 4 の血小板減少症（初回投与後 6 カ月以内に発現）の発現割合は 0%，1.4%であった（表 2.7.4-付録-71）。

3) 出血関連事象

① 単剤療法

主要解析時

全体集団

MMY3012 試験で認められた出血関連事象（注射部位反応を除く）の発現割合は Dara-SC 群 9.6%，Dara-IV 群 8.1%（以下同順）であった。出血関連事象（注射部位反応を除く）の各 PT の発現割合は，いずれの群でも全て 3%未満であった（表 2.7.4-付録-98）。出血関連事象（注射部位反応を含む）が認められた被験者の割合は 12.7%，8.1%であった（表 2.7.4-付録-99）。

単剤療法の併合解析では，最悪 Grade 1 又は 2 の出血関連事象（注射部位反応を除く）の発現割合は Dara-SC 単剤療法群 8.6%，MMY3012 試験 Dara-IV 群 7.4%（以下同順）であった。最悪 Grade 3 又は 4 の出血関連事象の発現割合は 1.7%，0.8%であった。死亡に至った出血関連事象（Grade 5，注射部位反応を除く）はいずれの群でも認められなかった（表 2.7.4-付録-100）。

日本人集団

MMY3012 試験の日本人集団で認められた出血関連事象（注射部位反応を除く）の発現割合は Dara-SC 群 5.6%（1 例），Dara-IV 群 4.2%（1 例）（以下同順）であり，いずれの事象も Grade 1 であった（表 2.7.4-付録-101）。出血関連事象（注射部位反応を含む）の発現割合は 16.7%，4.2%であった（表 2.7.4-付録-102）。

MMY1008 試験で認められた出血関連事象（注射部位反応を除く）の発現割合は 50.0%（3 例）であり，いずれの事象も Grade 1 であった（【CTD 5.3.5.2.3-1】MMY1008/IACSR/TSFAE50）。

追加解析時

全体集団

MMY3012 試験で認められた出血関連事象（注射部位反応を除く）の発現割合は Dara-SC 群 11.5%，Dara-IV 群 9.3%（以下同順）であった。出血関連事象（注射部位反応を除く）の各 PT の発現割合は，いずれの群でも全て 3%未満であった。出血関連事象（注射部位反応を含む）が認められた被験者の割合は 14.6%，9.3%であった。最悪 Grade 1 又は 2 の出血関連事象（注射部位反応を除く）の発現割合は 9.2%，8.1%であり，最悪 Grade 3 又は 4 の事象（注射部位反応を除く）の発現割合は 2.3%，1.2%であった。死亡に至った出血関連事象（Grade 5，注射部位反応を除く）は主要解析時と同じくいずれの群でも認められなかった（表 2.7.4-付録-103，表 2.7.4-付録-104）。

日本人集団

MMY3012 試験の日本人集団で認められた出血関連事象の発現割合は，注射部位反応を含むか否かによらず主要解析時と同じであった（表 2.7.4-付録-105，表 2.7.4-付録-106）。

② 併用療法

MMY2040 試験

出血関連事象（注射部位反応を除く）の発現割合は DVMP コホート 11.9%，DRd コホート 4.6%であった。DVMP コホートの 1 例で認められた Grade 3 の血小板減少性紫斑病を除き，いずれの事象も Grade 1 又は 2 であった（表 2.7.4-付録-107）。

Dara-IV を用いた過去の臨床試験との比較

DVMP 療法

初回投与後 6 カ月以内に認められた出血関連事象（注射部位反応を除く）の発現割合は MMY2040 試験 10.4%，MMY3007 試験 9.6%（以下同順）であり，Grade 3 又は 4 の事象の発現割合は 1.5%，1.2%であった（表 2.7.4-付録-108）。

DRd 療法

初回投与後 6 カ月以内に認められた出血関連事象（注射部位反応を除く）の発現割合は MMY2040 試験 4.6%，MMY3003 試験 11.7%（以下同順）であり，Grade 3 又は 4 の事象の発現割合は 0%，1.4%であった（表 2.7.4-付録-109）。

4) リンパ球減少症

① 単剤療法

主要解析時

全体集団

MMY3012 試験で認められたリンパ球減少症の発現割合は Dara-SC 群 7.3%，Dara-IV 群 6.6%（以下同順）であった（【CTD 5.3.5.3.1】ISS/TSFAE02）。Grade 3 又は 4 のリンパ球減少症の発現割合は 5.0%，6.2%であった（表 2.7.4-付録-85）。重篤なリンパ球減少症，治験薬の投与中止又はダラツムマブの投与調節（サイクル延期，休薬及びサイクル中の投与延期）に至ったリンパ球減少症は両群ともに認められなかった（表 2.7.4-付録-95，表 2.7.4-付録-60，表 2.7.4-付録-65）。

日本人集団

MMY3012 試験の日本人集団で認められたリンパ球減少症の発現割合は Dara-SC 群 16.7%（3 例），Dara-IV 群 8.3%（2 例）（以下同順）であった（【CTD 5.3.5.1.1-1 JP】MMY3012/PACSR/TSFAE02_JPN）。Grade 3 又は 4 のリンパ球減少症の発現割合は 16.7%（3 例），8.3%（2 例）であった（表 2.7.4-付録-37）。重篤なリンパ球減少症，治験薬の投与中止に至ったリンパ球減少症，及びダラツムマブの投与調節（サイクル延期，休薬及びサイクル中の投与延期）に至ったリンパ球減少症は両群ともに認められなかった（表 2.7.4-付録-54，【CTD 5.3.5.1.1-1 JP】MMY3012/PACSR/TSFAE08_JPN，表 2.7.4-付録-66）。

MMY1008 試験で認められたリンパ球減少症の発現割合は 33.3%（2 例）であり，Grade 2 及び 3 の事象が各 1 例（16.7%）にみられた（【CTD 5.3.5.2.3-1】MMY1008/IACSR/TSFAE50）。

追加解析時

全体集団

MMY3012 試験で認められたリンパ球減少症の発現割合は Dara-SC 群 7.7%，Dara-IV 群 6.6%（以下同順）であった。Grade 3 又は 4 のリンパ球減少症の発現割合は 5.4%，6.2%であった。重篤なリンパ球減少症，治験薬の投与中止又はダラツムマブの投与調節（サイクル延期，休薬及びサイクル中の投与延期）に至ったリンパ球減少症は主要解析時と同じく両群ともに認められなかった（【CTD 5.3.5.1.1-2】MMY3012/AACSR/TSFAE02/TSFAE07，表 2.7.4-付録-55，表 2.7.4-付録-61，表 2.7.4-付録-67）。

日本人集団

MMY3012 試験の日本人集団で認められたリンパ球減少症（全 Grade，Grade 3 又は 4）の発現割合は，主要解析時と同じであった。重篤なリンパ球減少症，治験薬の投与中止又はダラツムマ

ブの投与調節（サイクル延期，休薬及びサイクル中の投与延期）に至ったリンパ球減少症は主要解析時と同じく両群ともに認められなかった（【CTD 5.3.5.1.1-2 JP】MMY3012/AACSR/TSFAE02_JPN_4MSU/TSFAE07_JPN_4MSU/TSFAE08_JPN_4MSU，表 2.7.4-付録-56，表 2.7.4-付録-68）。

② 併用療法

MMY2040 試験

リンパ球減少症の発現割合は DVMP コホート 20.9%，DRd コホート 15.4%（以下同順）であった（【CTD 5.3.5.2.1-1】MMY2040/CSR/AttTSFAE02A）。Grade 3 又は 4 のリンパ球減少症の発現割合は 20.9%，12.3%であった（表 2.7.4-19）。全ての治験薬投与中止に至ったリンパ球減少症は認められなかったが，DRd コホートの 1 例でダラツムマブの投与調節（サイクル延期，休薬及びサイクル中の投与延期）に至ったリンパ球減少症が認められた（【CTD 5.3.5.2.1-1】MMY2040/CSR/AttLSFAETD，表 2.7.4-付録-69）。

Dara-IV を用いた過去の臨床試験との比較

全ての治験薬の投与中止に至ったリンパ球減少症（初回投与後 6 カ月以内に発現）は，MMY2040 試験（DVMP コホート及び DRd コホート），MMY3007 試験及び MMY3003 試験で認められなかった（表 2.7.4-付録-63，表 2.7.4-付録-64）。

DVMP 療法

初回投与後 6 カ月以内に認められたリンパ球減少症の発現割合は MMY2040 試験 20.9%，MMY3007 試験 8.1%（以下同順）で，Grade 3 又は 4 のリンパ球減少症（初回投与後 6 カ月以内に発現）の発現割合は 20.9%，5.1%であった（【CTD 5.3.5.3.1】ISS/TSFAE02A，表 2.7.4-付録-93）。ダラツムマブの投与調節（サイクル中の投与延期及び休薬）に至ったリンパ球減少症（初回投与後 6 カ月以内に発現）の発現割合は 0%，0.3%であった（表 2.7.4-付録-70）。

DRd 療法

初回投与後 6 カ月以内に認められたリンパ球減少症の発現割合は MMY2040 試験 15.4%，MMY3003 試験 6.0%（以下同順）で，Grade 3 又は 4 のリンパ球減少症（初回投与後 6 カ月以内に発現）の発現割合は 10.8%，5.3%であった（【CTD 5.3.5.3.1】ISS/TSFAE02B，表 2.7.4-付録-94）。ダラツムマブの投与調節（サイクル中の投与延期及び休薬）に至ったリンパ球減少症（初回投与後 6 カ月以内に発現）の発現割合は 1.5%，0.4%であった（表 2.7.4-付録-71）。

5) 貧血

① 単剤療法

主要解析時

全体集団

MMY3012 試験で認められた貧血の発現割合は Dara-SC 群 26.2%，Dara-IV 群 23.3%（以下同順）であった（【CTD 5.3.5.3.1】ISS/TSFAE02）。Grade 3 又は 4 の貧血の発現割合は 13.1%，14.0%

であった（表 2.7.4-付録-85）。Grade 3 又は 4 の臨床検査値異常（ヘモグロビン低値）の発現割合は 18.1%，19.0%であった（表 2.7.4-29）。重篤な貧血の発現割合は 1.9%，1.6%であった。治験薬の投与中止に至った貧血の発現割合は 0.8%，1.2%で，ダラツムマブの投与調節（サイクル延期，休薬及びサイクル中の投与延期）に至った貧血の発現割合は 0.8%，1.9%であった（表 2.7.4-付録-95，表 2.7.4-付録-60，表 2.7.4-付録-65）。貧血に対して輸血を実施した被験者の割合は 15.4%，15.9%であった（表 2.7.4-付録-96）。

日本人集団

MMY3012 試験の日本人集団で認められた貧血は Dara-SC 群の 3 例（16.7%）のみであり，Dara-IV 群ではみられなかった（【CTD 5.3.5.1.1-1 JP】MMY3012/PACSR/TSFAE02_JPN）。Dara-SC 群の 3 例で認められた貧血は，いずれも Grade 3 又は 4 であった（表 2.7.4-付録-37）。Grade 3 又は 4 の臨床検査値異常（ヘモグロビン低値）の発現割合は Dara-SC 群 22.2%，Dara-IV 群 12.5%であった。重篤な貧血，治験薬の投与中止又はダラツムマブの投与調節（サイクル延期，休薬及びサイクル中の投与延期）に至った貧血はいずれの群でも認められなかった（表 2.7.4-付録-125，表 2.7.4-付録-54，【CTD 5.3.5.1.1-1 JP】MMY3012/PACSR/TSFAE08_JPN，表 2.7.4-付録-66）。

MMY1008 試験で貧血は認められなかった（【CTD 5.3.5.2.3-1】MMY1008/IACSR/Tab 11）。

追加解析時

全体集団

MMY3012 試験で認められた貧血の発現割合は Dara-SC 群 27.3%，Dara-IV 群 24.8%（以下同順）であり，Grade 3 又は 4 の貧血の発現割合は 13.8%，14.7%であった。Grade 3 又は 4 の臨床検査値異常（ヘモグロビン低値）の発現割合は 18.9%，19.9%であった。重篤な貧血の発現割合は 2.3%，1.6%であった。治験薬の投与中止に至った貧血の発現割合は主要解析時と同じで（0.8%，1.2%），ダラツムマブの投与調節（サイクル延期，休薬及びサイクル中の投与延期）に至った貧血の発現割合は 1.2%，1.9%であった。貧血に対して輸血を実施した被験者の割合は 15.8%，15.9%であった（【CTD 5.3.5.1.1-2】MMY3012/AACSR/TSFAE02/TSFAE07，表 2.7.4-付録-126，表 2.7.4-付録-55，表 2.7.4-付録-61，表 2.7.4-付録-67，表 2.7.4-付録-97）。

日本人集団

MMY3012 試験の日本人集団で認められた貧血は，Dara-SC 群の 5 例（27.8%）にみられ，Dara-IV 群では認められなかった。このうち，Grade 3 又は 4 の貧血の発現割合は Dara-SC 群で 4 例（22.2%）であった。Grade 3 又は 4 の臨床検査値異常（ヘモグロビン低値）の発現割合は Dara-SC 群 27.8%，Dara-IV 群 12.5%であった。重篤な貧血，治験薬の投与中止又はダラツムマブの投与調節（サイクル延期，休薬及びサイクル中の投与延期）に至った貧血は主要解析時と同じく両群ともに認められなかった（表 2.7.4-付録-127，【CTD 5.3.5.1.1-2 JP】MMY3012/AACSR/TSFAE02_JPN_4MSU/TSFAE07_JPN_4MSU/TSFAE08_JPN_4MSU，表 2.7.4-付録-68）。

② 併用療法

MMY2040 試験

貧血の発現割合は DVMP コホート 35.8%，DRd コホート 26.2%（以下同順）であった（【CTD 5.3.5.2.1-1】MMY2040/CSR/AttTSFAE02A）。Grade 3 又は 4 の貧血の発現割合は 11.9%，4.6%であった（【CTD 5.3.5.2.1-1】MMY2040/CSR/AttTSFAE03A）。

Dara-IV を用いた過去の臨床試験との比較

全ての治験薬の投与中止に至った貧血（初回投与後 6 カ月以内に発現）は MMY3007 試験でのみ認められ（0.3%），MMY2040 試験（DVMP コホート及び DRd コホート）及び MMY3003 試験では認められなかった（表 2.7.4-付録-63，表 2.7.4-付録-64）。

DVMP 療法

初回投与後 6 カ月以内に認められた貧血の発現割合は MMY2040 試験 35.8%，MMY3007 試験 23.4%（以下同順）で，Grade 3 又は 4 の貧血（初回投与後 6 カ月以内に発現）の発現割合は 11.9%，13.2%であった（【CTD 5.3.5.3.1】ISS/TSFAE02A，表 2.7.4-付録-93）。ダラツムマブの投与調節（サイクル中の投与延期及び休薬）に至った Grade 3 又は 4 の貧血（初回投与後 6 カ月以内に発現）の発現割合は 1.5%，0.6%であった（表 2.7.4-付録-70）。

DRd 療法

初回投与後 6 カ月以内に認められた貧血の発現割合は MMY2040 試験 21.5%，MMY3003 試験 24.0%（以下同順）で，Grade 3 又は 4 の貧血（初回投与後 6 カ月以内に発現）の発現割合は 4.6%，8.5%であった（【CTD 5.3.5.3.1】ISS/TSFAE02B，表 2.7.4-付録-94）。ダラツムマブの投与調節（サイクル中の投与延期及び休薬）に至った Grade 3 又は 4 の貧血（初回投与後 6 カ月以内に発現）の発現割合は 1.5%，0.4%であった（表 2.7.4-付録-71）。

(4) 感染症および寄生虫症

1) 単剤療法

主要解析時

全体集団

MMY3012 試験で認められた感染症および寄生虫症（SOC）の発現割合は Dara-SC 群 45.8%，Dara-IV 群 45.3%（以下同順）であった。サイクル 1～2 での発現割合は 28.5%，24.4%，サイクル 3～6 では 27.4%，23.6%，サイクル 7 以降では 20.3%，17.3%であった（表 2.7.4-付録-110）。

感染症および寄生虫症（SOC）の多くは Grade 1 又は 2 であり，Grade 3 又は 4 の発現割合は 10.4%，11.2%であった。いずれかの群で 2%以上認められた Grade 3 又は 4 の感染症および寄生虫症（SOC）の PT は，肺炎（2.7%，3.9%）であった（表 2.7.4-付録-111，表 2.7.4-付録-112）。死亡に至った感染症および寄生虫症（SOC）の発現割合は 1.2%（3 例），3.9%（10 例）であった（表 2.7.4-付録-111）。治験薬の投与中止に至った感染症および寄生虫症（SOC）の発現割合は 1.2%（3 例），3.5%（9 例）であった（表 2.7.4-付録-60）。

MMY3012 試験のいずれかの群で 2%以上認められたウイルス感染は，インフルエンザ（各群 2.7%）であった（表 2.7.4-付録-111）。Grade 3 又は 4 のウイルス感染は，インフルエンザ［1.2%（3 例），0%］，眼帯状疱疹［0.4%（1 例），0%］，B 型肝炎再活性化［0%，0.4%（1 例）］であった（表 2.7.4-付録-112）。全身性抗ウイルス薬を投与された被験者の割合は 76.5%，76.0%であった（【CTD 5.3.5.1.1-1】MMY3012/PACSR/AttTSICM05）。

MMY3012 試験で認められた B 型肝炎再活性化の発現割合は，各群 0.8%（各 2 例）であった（表 2.7.4-付録-110）。B 型肝炎再活性化が認められた Dara-IV 群の被験者のうち，1 例が投与開始後約 11 週に B 型肝炎再活性化により死亡した（【CTD 5.3.5.1.1-1】MMY3012/PACSR/AttLSFLAB02/Subject Narratives，表 2.7.4-付録-40）。上記 4 例以外に，Dara-IV 群の 1 例でポリメラーゼ連鎖反応（PCR）法を用いた B 型肝炎ウイルス（HBV）デオキシリボ核酸（DNA）量が上昇したが，本事象は有害事象として報告されなかった（【CTD 5.3.5.1.1-1】MMY3012/PACSR/AttLSFAE01/LSFLAB02/Subject Narratives）。MMY1004（Part 2）試験及び MMY1008 試験で B 型肝炎再活性化は認められなかった（【CTD 5.3.5.2.2-2】MMY1004/12MUCSR/AttTSFAE22PART3OF4，【CTD 5.3.5.2.3-1】MMY1008/IACSR/AttTSFAE50）。

MMY3012 試験で認められた日和見感染（各 PT）の各群の発現割合はいずれも 2%未満であった（表 2.7.4-付録-110）。Grade 3 又は 4 の日和見感染（各 PT）は，リステリア症，クリプトコッカス性髄膜炎及び眼帯状疱疹［各 0.4%（各 1 例），0%］，ニューモシスチス・イロベチイ肺炎［0%，0.8%（2 例）］であった（表 2.7.4-付録-112）。Dara-SC 群の 1 例がリステリア症により死亡し，ニューモシスチス・イロベチイ肺炎を発現した Dara-IV 群 2 例のうち，1 例が本事象により死亡した（表 2.7.4-付録-111）。

日本人集団

MMY3012 試験の日本人集団で認められた感染症および寄生虫症（SOC）の発現割合は Dara-SC 群 50.0%，Dara-IV 群 45.8%（以下同順）であった。サイクル 1～2 での発現割合は 22.2%，16.7%，サイクル 3～6 では 60.0%，35.3%，サイクル 7 以降では 50.0%，33.3%であった（表 2.7.4-付録-113）。感染症および寄生虫症（SOC）の多くは Grade 1 又は 2 であり，Grade 3 又は 4 の発現割合は 5.6%（1 例），8.3%（2 例）であった。死亡に至った感染症および寄生虫症（SOC）が Dara-IV 群の 1 例（敗血症）に認められ，治験薬との関連性ありと判断された（表 2.7.4-付録-114，表 2.7.4-付録-40）。治験薬の投与中止に至った感染症および寄生虫症（SOC）は認められなかった（【CTD 5.3.5.1.1-1 JP】MMY3012/PACSR/TSFAE08_JPN）。

MMY3012 試験の日本人集団で認められたウイルス感染は，Dara-SC 群 3 例 4 件（単純ヘルペス，口腔ヘルペス，インフルエンザ及びサイトメガロウイルス感染が各 1 件）及び Dara-IV 群 3 例 3 件（単純ヘルペス，口腔ヘルペス及び帯状疱疹が各 1 件）であり，いずれも Grade 1 又は 2 であった。全身性抗ウイルス薬を投与された被験者の割合は 88.9%，87.5%であった（【CTD 5.3.5.1.1-1 JP】MMY3012/PACSR/TSICM05_JPN）。

MMY3012 試験の日本人集団で B 型肝炎再活性化は認められなかった（表 2.7.4-付録-113）。MMY3012 試験の日本人集団では，インフルエンザを除き上述のウイルス感染以外の日和見感染

は認められなかった。本集団で認められた日和見感染は全て Grade 1 又は 2 であった（表 2.7.4-付録-114）。

MMY1008 試験の感染症および寄生虫症（SOC）の発現割合は 83.3%（5 例）であり，いずれも Grade 1 又は 2 であった。ウイルス感染の発現割合は 16.7%（1 例，帯状疱疹）であり，本事象以外に日和見感染は認められなかった。B 型肝炎再活性化は認められなかった（【CTD 5.3.5.2.3-1】MMY1008/IACSR/AttTSFAE50）。

追加解析時

全体集団

MMY3012 試験で認められた感染症および寄生虫症（SOC）の発現割合は Dara-SC 群 50.4%，Dara-IV 群 50.0%（以下同順）であった。サイクル 1～2 での発現割合は 28.5%，24.8%，サイクル 3～6 では 27.6%，24.5%，サイクル 7 以降では 40.9%，33.1%であった。感染症および寄生虫症（SOC）の多くは Grade 1 又は 2 であり，Grade 3 又は 4 の発現割合は 12.3%，14.3%であった。いずれかの群で 2%以上に認められた Grade 3 又は 4 の感染症および寄生虫症（SOC）の PT は，肺炎（3.8%，4.7%）であった。死亡に至った感染症および寄生虫症（SOC）の発現割合は 1.2%（3 例），4.3%（11 例）であった。治験薬の投与中止に至った感染症および寄生虫症（SOC）の発現割合は主要解析時と同じく 1.2%（3 例），3.5%（9 例）であった（表 2.7.4-付録-115，表 2.7.4-付録-116，表 2.7.4-付録-61）。

MMY3012 試験のいずれかの群で 2%以上認められたウイルス感染はインフルエンザ（2.7%，3.5%）であった。Grade 3 又は 4 のウイルス感染は，インフルエンザ［1.2%（3 例），0%］，眼帯状疱疹［0.4%（1 例），0%］，B 型肝炎再活性化，急性 B 型肝炎及び RS ウイルス気管支炎［各 0%，各 0.4%（1 例）］であった（表 2.7.4-付録-116）。全身性抗ウイルス薬を投与された被験者の割合は 76.9%，77.5%であった（【CTD 5.3.5.1.1-2】MMY3012/AACSR/AttTSICM05）。

MMY3012 試験で認められた B 型肝炎再活性化の発現割合は主要解析時と同じく各群 0.8%（各 2 例）であった。死亡に至った B 型肝炎再活性化は主要解析時と同じく Dara-IV 群の 1 例のみであった。

MMY3012 試験で認められた日和見感染（各 PT）の各群の発現割合は，主要解析時と同じくいずれも 2%未満であった。Grade 3 又は 4 の日和見感染（各 PT）は，リステリア症，クリプトコッカス性髄膜炎及び眼帯状疱疹［各 0.4%（1 例），各 0%）］，ニューモシスチス・イロベチイ肺炎［0%，0.8%（2 例）］であった。死亡に至った日和見感染（PT）は，主要解析時と同じく各群 1 例（Dara-SC 群：リステリア症，Dara-IV 群：ニューモシスチス・イロベチイ肺炎）であった（表 2.7.4-付録-115，表 2.7.4-付録-116）。

日本人集団

MMY3012 試験の日本人集団で認められた感染症および寄生虫症（SOC）の発現割合は Dara-SC 群 61.1%，Dara-IV 群 58.3%（以下同順）であった。サイクル 1～2 での発現割合は 22.2%，20.8%，サイクル 3～6 では 50.0%，42.9%，サイクル 7 以降では 18.2%，38.5%であった（表 2.7.4-付録-117）。

感染症および寄生虫症（SOC）の多くは Grade 1 又は 2 であり，Grade 3 又は 4 の発現割合は主要解析時と同じく 5.6%（1 例），8.3%（2 例）であった。死亡に至った感染症および寄生虫症（SOC）の発現割合は主要解析時と同じであり（Dara-IV 群の 1 例のみ），治験薬の投与中止に至った感染症および寄生虫症（SOC）は主要解析と同じく認められなかった（表 2.7.4-付録-118，【CTD 5.3.5.1.1-2 JP】MMY3012/AACSR/TSFAE08_JPN_4MSU）。

MMY3012 試験の日本人集団で認められたウイルス感染は，主要解析と同じく Dara-SC 群 3 例 4 件（単純ヘルペス，口腔ヘルペス，インフルエンザ及びサイトメガロウイルス感染が各 1 件）及び Dara-IV 群 3 例 3 件（単純ヘルペス，口腔ヘルペス及び帯状疱疹が各 1 件）であり，いずれも Grade 1 又は 2 であった。全身性抗ウイルス薬を投与された被験者の割合は 88.9%，95.8%であった（【CTD 5.3.5.1.1-2 JP】MMY3012/AACSR/TSICM05_JPN_4MSU）。

MMY3012 試験の日本人集団では，主要解析と同じく B 型肝炎再活性化は認められなかった。Dara-IV 群の 1 例に認められた口腔カンジダ症以外の日和見感染（各 PT）の発現割合は，主要解析と同じであった。本集団で認められた日和見感染は全て Grade 1 又は 2 であった（表 2.7.4-付録-117，表 2.7.4-付録-118）。

2) 併用療法

MMY2040 試験

MMY2040 試験の DVMP コホート，DRd コホート（以下同順）で認められた感染症および寄生虫症（SOC）の多くは Grade 1 又は 2 であり，Grade 3 又は 4 の感染症および寄生虫症（SOC）の発現割合は 11.9%，23.1%であった。Grade 3 又は 4 の感染症および寄生虫症（SOC）のうち最も発現割合の多かった事象は，いずれのコホートでも肺炎（4.5%，6.2%）であった（表 2.7.4-付録-119）。全ての治験薬投与中止に至った Grade 3 又は 4 の感染症および寄生虫症（SOC）の発現割合は 1.5%（好中球減少性敗血症 1 例），3.1%（肺炎 2 例）であった（表 2.7.4-付録-62）。好中球減少性敗血症（Grade 4）を発現した DVMP コホートの 1 例が本事象により死亡した（【CTD 5.3.5.2.1-1】MMY2040/CSR/AttLSFAEGRD1）。

各コホートで 2%以上に認められたウイルス感染は，DVMP コホートでは帯状疱疹（7.5%），インフルエンザ及びサイトメガロウイルス感染（各 3.0%），DRd コホートではインフルエンザ（4.6%）であった（【CTD 5.3.5.2.1-1】MMY2040/CSR/AttTSFAE02A）。Grade 3 又は 4 のウイルス感染は，DRd コホートの 2 例（3.1%，いずれもインフルエンザ）に認められた（表 2.7.4-付録-119）。

MMY2040 試験で B 型肝炎再活性化は認められなかった（表 2.7.4-付録-120）。

各コホートで 2%以上に認められた日和見感染（PT）は，DVMP コホートでは帯状疱疹（7.5%），サイトメガロウイルス感染及び口腔カンジダ症（各 3.0%）であり，DRd コホートでは認められなかった（表 2.7.4-付録-120）。DVMP コホート及び DRd コホートで認められた日和見感染（PT）は，全て Grade 1 又は 2 であった。全ての治験薬の投与中止に至った日和見感染（PT）は認められなかった（表 2.7.4-付録-119，表 2.7.4-付録-48，表 2.7.4-付録-62）。

Dara-IV を用いた過去の臨床試験との比較

DVMP 療法

初回投与後 6 カ月以内に認められた Grade 3 又は 4 の感染症および寄生虫症（SOC）の発現割合は MMY2040 試験 10.4%，MMY3007 試験 15.9%（以下同順）であった。いずれの試験でも発現割合の高かった Grade 3 又は 4 の感染症および寄生虫症（SOC）は肺炎（3.0%，8.1%）であった（表 2.7.4-付録-121）。

DRd 療法

初回投与後 6 カ月以内に認められた Grade 3 又は 4 の感染症および寄生虫症（SOC）の発現割合は MMY2040 試験 18.5%，MMY3003 試験 18.4%（以下同順）であった。いずれの試験でも発現割合の高かった Grade 3 又は 4 の感染症および寄生虫症（SOC）は肺炎（4.6%，5.3%）であった（表 2.7.4-付録-122）。

(5) 腫瘍崩壊症候群

MMY3012 試験（主要解析及び追加解析），MMY1004 試験（Part 2），MMY1008 試験及び MMY2040 試験で腫瘍崩壊症候群は認められなかった（【CTD 5.3.5.3.1】ISS/LSFTLS01，【CTD 5.3.5.1.1-2】MMY3012/AACSR/AttLSFAETLS【CTD 5.3.5.2.1-1】MMY2040/CSR/AttLSFAETLS）。

(6) 間接クームス試験への干渉

MMY3012 試験（主要解析及び追加解析），MMY1004 試験（Part 2），MMY1008 試験及び MMY2040 試験で間接クームス試験への干渉は認められなかった（【CTD 5.3.5.1.1-1】MMY3012/PACSR/AttLSFAE04，【CTD 5.3.5.1.1-2】MMY3012/AACSR/AttLSFAE04，【CTD 5.3.5.2.3-1】MMY1008/IACSR/AttTSFAE50，【CTD 5.3.5.2.2-2】MMY1004/12MUCSR/Sec 6.2.2.4.8.，【CTD 5.3.5.2.1-1】MMY2040/CSR/TSFAE02A）。

(7) 二次性悪性腫瘍

a) 単剤療法

① 主要解析時

全体集団

MMY3012 試験では，各群 3 例（各 1.2%）に二次性悪性腫瘍が発現した。造血器の二次性悪性腫瘍は認められず，特定の二次性悪性腫瘍の集積も認められなかった（表 2.7.4-付録-123）。Dara-SC 群の 1 例（Day 190 に盲腸腺がんと診断）を除き，いずれの被験者も治験薬の初回投与後 6 カ月以内に二次性悪性腫瘍と診断された（【CTD 5.3.5.3.1】ISS/LSFSPM01）。

日本人集団

MMY3012 試験の日本人集団及び MMY1008 試験で二次性悪性腫瘍は認められなかった（【CTD 5.3.5.1.1-1】MMY3012/PACSR/TSFAESPM01_JPN，【CTD 5.3.5.2.3-1】MMY1008/IACSR/AttTSFAE50）。

② 追加解析時

全体集団

MMY3012 試験では，二次性悪性腫瘍が Dara-SC 群 5 例（1.9%），Dara-IV 群 6 例（2.3%）に認められた。造血器の二次性悪性腫瘍が Dara-SC 群の 1 例（0.4%，急性骨髄性白血病）にみられたが，主要解析時と同じく特定の二次性悪性腫瘍の集積は認められなかった。Dara-SC 群の 2 例及び Dara-IV 群の 3 例が治験薬の初回投与後 6 カ月以内に，Dara-SC 群の 3 例及び Dara-IV 群の 3 例が治験薬の初回投与後 6 カ月以降に二次性悪性腫瘍と診断された（表 2.7.4-付録-124，【CTD 5.3.5.1.1-2】MMY3012/AACSR/AttLSFAESPM）。

日本人集団

MMY3012 試験の日本人集団では，主要解析時と同じく二次性悪性腫瘍は認められなかった（【CTD 5.3.5.1.1-2】MMY3012/AACSR/AttLSFAESPM）。

b) 併用療法

MMY2040 試験

DRd コホートの 1 例に二次性悪性腫瘍（下顎でのメラノーマ）が認められたが，術後に消失した（【CTD 5.3.5.2.1-1】MMY2040/CSR/AttLSFAESPM）。

(8) 溶血

MMY3012 試験（主要解析及び追加解析），MMY1004 試験（Part 2），MMY1008 試験及び MMY2040 試験で溶血は認められなかった（【CTD 5.3.5.1.1-1】MMY3012/PACSR/AttLSFAE05，【CTD 5.3.5.1.1-2】MMY3012/AACSR/AttLSFAE05，【CTD 5.3.5.2.3-1】MMY1008/IACSR/TSFAE50，【CTD 5.3.5.2.2-2】MMY1004/12MUCSR/Sec 6.2.2.4.7，【CTD 5.3.5.2.1-1】MMY2040/CSR/AttTSFAE02A）。

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

MMY3012 試験（主要解析時及び追加解析時），MMY1004 試験（Part 2）及び MMY2040 試験で認められた治験薬最終投与後 30 日以内の死亡，ダラツムマブ又は全ての治験薬投与中止に至った有害事象，重篤な有害事象に関する叙述，並びに注目すべき有害事象のうち，Grade 3 以上の IRR，出血関連事象，感染症および寄生虫症（SOC）に分類される Grade 3 以上の有害事象，並びに二次性悪性腫瘍の叙述を各治験総括報告書（CSR）に記載した。さらに，抗ダラツムマブ抗体又は抗 rHuPH20 抗体陽性，並びに B 型肝炎再活性化又は HBV への感染に関する叙述を CSR に記載した（【CTD 5.3.5.1.1-1】MMY3012/PACSR/Subject Narratives，【CTD 5.3.5.1.1-2】MMY3012/AACSR/Subject Narratives，【CTD 5.3.5.2.2-1】MMY1004/PACSR/Subject Narratives，【CTD 5.3.5.2.2-2】MMY1004/12MUCSR/Subject Narratives，【CTD 5.3.5.2.1-1】MMY2040/CSR/Subject Narratives）。

なお，MMY1008 試験では，上記に該当する被験者がいなかったため叙述は作成しなかった。

2.7.4.3 臨床検査値等の評価

2.7.4.3.1 血液学的検査

(1) 単剤療法

1) 主要解析時

全体集団

MMY3012 試験で認められた Grade 3 又は 4 の血液学的検査値異常のうち，Dara-IV 群と比較して Dara-SC 群で発現割合が 5%以上高かった検査値異常は好中球数低値であった（Dara-SC 群 20.1%，Dara-IV 群 12.4%）（表 2.7.4-29）。

サイクル 1～6 の血液学的検査項目（ヘモグロビン，好中球数，白血球数，リンパ球数及び血小板数）の平均値は，ヘモグロビンを除き治験薬投与開始後にベースライン値から低下し，その後改善する傾向を示した。ヘモグロビンの平均値は，治験薬投与開始後から改善傾向が認められた（【CTD 5.3.5.1.1-1】MMY3012/PACSR/Fig.14/Fig.15/Fig.16/Fig.17/Fig.18）。

表 2.7.4-29 最悪 Grade 別の血液学的及び血液生化学検査値異常の被験者割合［MMY3012 試験主要解析，安全性解析対象集団］

	Dara IV Toxicity Grade, n (%)						Dara SC Toxicity Grade, n (%)					
	Total	0	1	2	3	4	Total	0	1	2	3	4
Analysis set: safety	258						260					
Hematology												
WBC low (Leukopenia)	252 (97.7%)	38 (15.1%)	101 (40.1%)	74 (29.4%)	33 (13.1%)	6 (2.4%)	259 (99.6%)	33 (12.7%)	96 (37.1%)	78 (30.1%)	50 (19.3%)	2 (0.8%)
Hemoglobin low (Anemia)	252 (97.7%)	19 (7.5%)	100 (39.7%)	85 (33.7%)	48 (19.0%)	0	259 (99.6%)	9 (3.5%)	107 (41.3%)	96 (37.1%)	47 (18.1%)	0
Platelets low (Thrombocytopenia)	252 (97.7%)	83 (32.9%)	114 (45.2%)	19 (7.5%)	19 (7.5%)	17 (6.7%)	259 (99.6%)	89 (34.4%)	107 (41.3%)	20 (7.7%)	33 (12.7%)	10 (3.9%)
Neutrophils low (Neutropenia)	251 (97.3%)	106 (42.2%)	53 (21.1%)	61 (24.3%)	21 (8.4%)	10 (4.0%)	259 (99.6%)	84 (32.4%)	52 (20.1%)	71 (27.4%)	45 (17.4%)	7 (2.7%)
Lymphocytes low (Lymphopenia)	251 (97.3%)	90 (35.9%)	0	59 (23.5%)	77 (30.7%)	25 (10.0%)	259 (99.6%)	89 (34.4%)	0	71 (27.4%)	78 (30.1%)	21 (8.1%)
Biochemistry												
ALT high	246 (95.3%)	202 (82.1%)	40 (16.3%)	1 (0.4%)	3 (1.2%)	0	255 (98.1%)	208 (81.6%)	42 (16.5%)	1 (0.4%)	4 (1.6%)	0
AST high	241 (93.4%)	192 (79.7%)	46 (19.1%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)	0	253 (97.3%)	212 (83.8%)	38 (15.0%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)	0
Creatinine high	246 (95.3%)	142 (57.7%)	62 (25.2%)	34 (13.8%)	5 (2.0%)	3 (1.2%)	256 (98.5%)	140 (54.7%)	80 (31.3%)	28 (10.9%)	7 (2.7%)	1 (0.4%)
Sodium high (Hypernatremia)	246 (95.3%)	230 (93.5%)	14 (5.7%)	2 (0.8%)	0	0	254 (97.7%)	239 (94.1%)	13 (5.1%)	2 (0.8%)	0	0
Sodium low (Hyponatremia)	246 (95.3%)	163 (66.3%)	71 (28.9%)	0	12 (4.9%)	0	254 (97.7%)	185 (72.8%)	51 (20.1%)	0	17 (6.7%)	1 (0.4%)
Potassium high (Hyperkalemia)	246 (95.3%)	215 (87.4%)	21 (8.5%)	8 (3.3%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	256 (98.5%)	227 (88.7%)	22 (8.6%)	3 (1.2%)	4 (1.6%)	0
Potassium low (Hypokalemia)	246 (95.3%)	204 (82.9%)	0	34 (13.8%)	8 (3.3%)	0	256 (98.5%)	210 (82.0%)	0	41 (16.0%)	5 (2.0%)	0
Bilirubin high	246 (95.3%)	224 (91.1%)	13 (5.3%)	7 (2.8%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	256 (98.5%)	240 (93.8%)	15 (5.9%)	1 (0.4%)	0	0
Alkaline phosphatase high	246 (95.3%)	190 (77.2%)	54 (22.0%)	2 (0.8%)	0	0	255 (98.1%)	202 (79.2%)	45 (17.6%)	7 (2.7%)	1 (0.4%)	0
Uric acid high (Hyperuricemia)	243 (94.2%)	164 (67.5%)	71 (29.2%)	0	0	8 (3.3%)	254 (97.7%)	178 (70.1%)	67 (26.4%)	0	0	9 (3.5%)
Corrected calcium high (Hypercalcemia)	252 (97.7%)	200 (79.4%)	39 (15.5%)	6 (2.4%)	5 (2.0%)	2 (0.8%)	256 (98.5%)	194 (75.8%)	40 (15.6%)	9 (3.5%)	10 (3.9%)	3 (1.2%)
Corrected calcium low (Hypocalcemia)	252 (97.7%)	175 (69.4%)	51 (20.2%)	18 (7.1%)	7 (2.8%)	1 (0.4%)	256 (98.5%)	184 (71.9%)	49 (19.1%)	12 (4.7%)	1 (0.4%)	10 (3.9%)
Glucose high (Hyperglycemia)	245 (95.0%)	234 (95.5%)	0	0	9 (3.7%)	2 (0.8%)	254 (97.7%)	241 (94.9%)	0	0	13 (5.1%)	0
Glucose low (Hypoglycemia)	245 (95.0%)	233 (95.1%)	11 (4.5%)	1 (0.4%)	0	0	254 (97.7%)	246 (96.9%)	8 (3.1%)	0	0	0
Albumin low (Hypoalbuminemia)	245 (95.0%)	195 (79.6%)	23 (9.4%)	27 (11.0%)	0	0	251 (96.5%)	205 (81.7%)	18 (7.2%)	27 (10.8%)	1 (0.4%)	0

	Dara IV						Dara SC					
	Toxicity Grade, n (%)						Toxicity Grade, n (%)					
	Total	0	1	2	3	4	Total	0	1	2	3	4

Note: Dara IV=daratumumab intravenous; Dara SC=daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
Key: WBC=White Blood Cell; ALT=Alanine Aminotransferase; AST=Aspartate Aminotransferase.
Note: For each parameter, the total column includes all subjects with available data at both baseline and post-baseline, including those whose toxicity grade did not worsen during treatment; percentages in the total column are calculated with the number of treated subjects in each group as denominators. Percentages for toxicity grade columns are calculated with the number of subjects in the total column as denominators. For each subject and each parameter, the worst toxicity grade is selected.
Note: The laboratory toxicity grades are derived based on the NCI CTCAE Version 4.03.
Note: For glucose high (hyperglycemia), Grade 3 or 4 hyperglycemia were graded regardless of whether subject was fasting or not; Grade 1 or 2 would require that the subject fasted and hence they are missing in the table since there was no fasting status information collected for this study.

[TSFLAB03.RTF] [JNJ-54767414\MMY3012\DBR_CSR\RE_CSR\PROD\TSFLAB03.SAS] 05MAR2019, 16:40

日本人集団

MMY3012 試験の日本人集団で認められた Grade 3 又は 4 の血液学的検査値異常のうち，Dara-IV 群と比較して Dara-SC 群で発現割合が 20%以上高かった検査値異常は，白血球数低値（Dara-SC 群 33.3%，Dara-IV 群 8.3%，以下同順）及び好中球数低値（27.8%，4.2%）であった（表 2.7.4-付録-125）。ヘモグロビン，好中球数，リンパ球数，血小板数及び白血球数の平均値の推移は両群で同様の傾向を示した（【CTD 5.3.5.1.1-1 JP】MMY3012/PACSR/GSFLAB01_JPN/GSFLAB02_JPN/GSFLAB03_JPN/GSFLAB04_JPN/GSFLAB05_JPN）。

2) 追加解析時

全体集団

MMY3012 試験で認められた Grade 3 又は 4 の血液学的検査値異常のうち，Dara-IV 群と比較して Dara-SC 群で発現割合が 5%以上高かった検査値異常は好中球数低値であった（Dara-SC 群 20.8%，Dara-IV 群 12.5%）（表 2.7.4-付録-126）。サイクル 1～6 の血液学的検査項目（ヘモグロビン，好中球数，白血球数，リンパ球数及び血小板数）の平均値の推移は，いずれの群も主要解析時と同様であった（【CTD 5.3.5.1.1-2】MMY3012/AACSR/AttGSFLAB01/GSFLAB02/GSFLAB03/GSFLAB04/GSFLAB05）。

日本人集団

MMY3012 試験の日本人集団で認められた Grade 3 又は 4 の血液学的検査値異常のうち，Dara-IV 群と比較して Dara-SC 群で発現割合が 20%以上高かった検査値異常は，白血球数低値（Dara-SC 群 33.3%，Dara-IV 群 8.3%，以下同順）及び好中球数低値（38.9%，4.2%）であった（表 2.7.4-付録-127）。ヘモグロビン，好中球数，リンパ球数，血小板数及び白血球数の平均値の推移は，主要解析時とおおむね同様であった（【CTD 5.3.5.1.1-2 JP】MMY3012/AACSR/AttGSFLAB01_JPN_4MSU/GSFLAB02_JPN_4MSU/GSFLAB03_JPN_4MSU/GSFLAB04_JPN_4MSU/GSFLAB05_JPN_4MSU）。

(2) 併用療法

MMY2040 試験

DVMP コホートで認められた Grade 3 又は 4 の血液学的検査値異常の発現割合は，リンパ球数低値 82.1%，白血球数低値 46.3%，好中球数低値 41.8%，血小板数低値 37.3%及びヘモグロビン低値 16.4%であった（表 2.7.4-付録-128）。

DRd コホートで認められた Grade 3 又は 4 の血液学的検査値異常の発現割合は，リンパ球数低値 60.0%，好中球数低値 53.8%，白血球数低値 33.8%，血小板数低値 9.2%及びヘモグロビン低値 6.2%であった（表 2.7.4-付録-129）。

Dara-IV を用いた過去の臨床試験との比較

DVMP 療法

MMY2040 試験及び MMY3007 試験で初回投与後 6 カ月以内に認められた最悪 Grade 3 の血液学的検査値異常のうち，リンパ球数を除く各血液学的検査項目低値の発現割合は，いずれの検査項目でも試験間の差は 5%未満であった［好中球数：MMY2040 試験 26.9%（18/67 例），MMY3007 試験 28.6%（95/332 例）（以下同順），ヘモグロビン：16.4%（11/67 例），16.9%（56/332 例），白血球数：28.4%（19/67 例），31.0%（103/332 例），血小板数：23.9%（16/67 例），23.8%（79/332 例）］。一方，最悪 Grade 3 のリンパ球数低値の発現割合は，MMY3007 試験（42.5%，141/332 例）と比較して MMY2040 試験（59.7%，40/67 例）で 5%以上高かった。最悪 Grade 4 の血液学的検査値異常のうち，ヘモグロビン（両試験で該当なし）を除く各検査項目低値の発現割合は MMY3007 試験と比較して MMY2040 試験でそれぞれ 5%以上高かった［好中球数：14.9%（10/67 例），8.7%（29/332 例），リンパ球数：19.4%（13/67 例），9.3%（31/332 例），白血球数：14.9%（10/67 例），4.8%（16/332 例），血小板数：13.4%（9/67 例），7.8%（26/332 例）］（表 2.7.4-付録-130）。

DRd 療法

MMY2040 試験及び MMY3003 試験で初回投与後 6 カ月以内に認められた最悪 Grade 3 の血液学的検査値異常のうち，白血球数を除く各血液学的検査項目低値の発現割合は，いずれの検査項目でも試験間の差は 5%未満であった［好中球数：MMY2040 試験 35.4%（23/65 例），MMY3003 試験 34.0%（96/282 例）（以下同順），リンパ球数：44.6%（29/65 例），41.1%（116/282 例），ヘモグロビン：6.2%（4/65 例），11.0%（31/282 例），血小板数：4.6%（3/65 例），7.8%（22/282 例）］。一方，最悪 Grade 3 の白血球数低値の発現割合は，MMY3003 試験（34.0%，96/282 例）と比較して MMY2040 試験（23.1%，15/65 例）で 5%以上低かった。最悪 Grade 4 の血液学的検査値異常の発現割合は，いずれの検査項目でも試験間の差は 5%未満であった（好中球数：15.4%（10/65 例），16.0%（45/282 例），リンパ球数：12.3%（8/65 例），9.2%（26/282 例），白血球数：9.2%（6/65 例），5.7%（16/282 例），血小板数：1.5%（1/65 例），2.8%（8/282 例），ヘモグロビン：両試験で該当なし）（表 2.7.4-付録-131）。

2.7.4.3.2 血液生化学検査

(1) 単剤療法

1) 主要解析時

全体集団

MMY3012 試験で認められた Grade 3 又は 4 の血液生化学検査値異常のうち，いずれかの群で発現割合が 5%以上であった検査値異常はナトリウム低値（Dara-SC 群 7.1%，Dara-IV 群 4.9%，以下同順）及び血中グルコース高値（5.1%，4.5%），補正カルシウム高値（5.1%，2.8%）であった。最悪 Grade 4 の肝機能検査値異常（ALT，AST，ALP 及び総ビリルビン値高値）は，Dara-IV 群の総ビリルビン値高値 1 例を除きいずれの群でも認められなかった。最悪 Grade 3 の肝機能検査値異常（ALT，AST，ALP 及び総ビリルビン値高値）の発現割合は，いずれの群でも 2%未

満であった［ALT：1.6%，1.2%，AST：各群 0.8%，ALP：0.4%，0%，総ビリルビン値：0%，0.4%］（表 2.7.4-29）。MMY3012 試験，MMY1004 試験（Part 2）で薬物性肝障害の基準を満たした被験者は認められなかった（【CTD 5.3.5.1.1-1】MMY3012/PACSR/Sec 8.2.1.2.1，【CTD 5.3.5.2.2-2】MMY1004/12MUCSR/Sec 6.3.1.2.1）。MMY1008 試験では，いずれの被験者も ALT，AST，ALP 及び総ビリルビン値は正常範囲内であった（【CTD 5.3.5.2.3-1】MMY1008/IACSR/AttTSFLAB02）。

日本人集団

MMY3012 試験の日本人集団で認められた Grade 3 又は 4 の血液生化学検査値異常のうち，Dara-IV 群と比較して Dara-SC 群で 20%以上高かった検査値異常は認められなかった。Grade 3 又は 4 の血液生化学検査値異常のうち，肝機能検査値異常（ALT，AST，ALP 及び総ビリルビン値高値）の発現割合は，いずれの群でも 10%未満であった（表 2.7.4-付録-125）。

MMY1008 試験で認められた最悪 Grade 3 の血液生化学検査値異常はリン酸値低値［16.7%（1 例）］であり，最悪 Grade 4 の検査値異常は認められなかった（【CTD 5.3.5.2.3-1】MMY1008/IACSR/AttTSFLAB02）。

2) 追加解析時

全体集団

MMY3012 試験で認められた Grade 3 又は 4 の血液生化学検査値異常のうち，いずれかの群で発現割合が 5%以上であった検査値異常はナトリウム低値（Dara-SC 群 7.4%，Dara-IV 群 4.7%，以下同順），補正カルシウム高値（5.4%，2.7%）及び血中グルコース高値（5.5%及び 4.4%）であった。最悪 Grade 4 の肝機能検査値異常（ALT，AST，ALP 及び総ビリルビン値高値）の発現割合は主要解析時と同じであり，最悪 Grade 3 の肝機能検査値異常の発現割合は主要解析時と同様であった。薬物性肝障害の基準を満たした被験者は認められなかった（表 2.7.4-付録-126）。

日本人集団

MMY3012 試験の日本人集団で認められた Grade 3 又は 4 の血液生化学検査値異常のうち，Dara-IV 群と比較して Dara-SC 群で 20%以上高かった検査値異常は主要解析時と同じく認められなかった。Grade 3 又は 4 の血液生化学検査値異常のうち，肝機能検査値異常の発現例数は主要解析時と同じであった（表 2.7.4-付録-127）。

(2) 併用療法

MMY2040 試験

MMY2040 試験の DVMP コホート又は DRd コホートで認められた Grade 3 又は 4 の血液生化学検査値異常のうち，いずれかのコホートで発現割合が 5%以上であった検査値異常は DVMP コホートのナトリウム低値（11.9%）及び血清クレアチニン値高値（6.0%）であった（いずれも Grade 3）。

最悪 Grade 3 の肝機能検査値異常（ALT，AST，ALP 及び総ビリルビン値高値，以下同順）が認められた被験者の割合は，DVMP コホートで 1.5%，1.5%，0%及び 0%，DRd コホートで 3.1%，

3.2%，0%及び 0%であった。最悪 Grade 4 の肝機能検査値高値は，DRd コホートの 1 例（1.6%，ALT 値高値）に認められた（表 2.7.4-付録-128，表 2.7.4-付録-129）。薬物性肝障害の基準に該当した被験者は認められなかった（【CTD 5.3.5.2.1-1】MMY2040/CSR/Sec 7.2.1.2.1）。

Dara-IV を用いた過去の臨床試験との比較

Grade 3 又は 4 の血液生化学検査値異常の発現割合が低かったため，MMY2040 試験（DVMP コホート及び DRd コホート）と Dara-IV を用いた過去の臨床試験である MMY3007 試験及び MMY3003 試験との比較は行わなかった。

2.7.4.3.3 バイタルサイン，身体所見及び安全性に関する他の観察項目

MMY3012 試験（主要解析及び追加解析）の全体集団及び日本人集団，並びに MMY2040 試験（DVMP コホート及び DRd コホート）では，バイタルサインに関して臨床的に重要な安全性上の懸念は認められなかった（【CTD 5.3.5.1.1-1】MMY3012/PACSR/AttTSFVIT01，【CTD 5.3.5.1.1-2】MMY3012/AACSR/AttTSFVIT01，【CTD 5.3.5.1.1-1 JP】MMY3012/PACSR/AttTSFVIT01_JPN，【CTD 5.3.5.1.1-2 JP】MMY3012/AACSR/TSFVIT01_JPN_4MSU，【CTD 5.3.5.2.1-1】MMY2040/CSR/AttTSFVIT01）。

2.7.4.3.4 免疫原性評価

MMY3012 試験，MMY2040 試験，MY1004 試験（Part 2）及び MMY1008 試験で検討したダラツムマブ及び rHuPH20 に対する免疫原性の結果は【CTD 2.7.2.2.1.2】，【CTD 2.7.2.2.2.2】，【CTD 2.7.2.2.3.2】,【CTD 2.7.2.2.4.2】，【CTD 2.7.2.4.1】に示した。

2.7.4.4 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.4.1 部分集団解析

本項では，Dara-SC の単剤療法及び併用療法で認められた有害事象の部分集団解析をそれぞれ提示した。単剤療法については，単剤療法 3 試験（主要解析時）を併合して部分集団別（ベースラインの体重，年齢，性別，ベースラインの腎機能，人種，地域，及びベースラインの肝機能）に解析し，Dara-SC 単剤療法群と Dara-IV 群の結果を比較した（Dara-SC 単剤療法群及び Dara-IV 群の定義は 2.7.4.2.1.7(1)1)参照）。

併用療法については，MMY2040 試験（DVMP コホート及び DRd コホート）及び MMY3007 試験又は MMY3003 試験で初回投与後 6 カ月以内に認められた有害事象をベースラインの体重別に解析した。なお，MMY2040 試験の部分集団別（年齢，性別，ベースラインの腎機能及び肝機能）に解析した有害事象の詳細は示していないが，各部分集団のコホート間で有害事象のプロファイルに大きな差はみられなかった（【CTD 5.3.5.2.1-1】MMY2040/CSR/AttTSFAE01S03/AttTSFAE01S04/AttTSFAE01S01/AttTSFAE01S02）。

2.7.4.4.1.1 ベースラインの体重別

(1) 単剤療法

ベースラインの体重別（≤65 kg，>65～85 kg，>85 kg）の被験者の割合は，≤65 kg の集団では Dara-SC 単剤療法群 36.1%及び Dara-IV 群 35.7%（以下同順），>65～85 kg の集団では 39.5%及び 40.7%，>85 kg の集団では 24.4%及び 23.6%であり，いずれの部分集団でも群間で同程度であった（【CTD 5.3.5.3.1】ISS/TSIDEM01）。

≤65 kg の集団で認められた有害事象の発現割合は，Dara-IV 群と比較して Dara-SC 単剤療法群で 5%以上高かった（95.2%，89.1%）。また，最悪 Grade 1 又は 2 の有害事象の発現割合も Dara-IV 群と比較して Dara-SC 単剤療法群で 5%以上高かった（43.8%，38.0%）。

各体重別集団で認められた最悪 Grade 3 又は 4 の有害事象，死亡に至った有害事象（Grade 5），重篤な有害事象，及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合の群間差はいずれも 5%未満，又は Dara-IV 群と比較して Dara-SC 単剤療法群で 5%以上低かった（表 2.7.4-30，【CTD 5.3.5.3.1】ISS/TSFAE01S05/TSFIRR01/TSFIRR02）。

表 2.7.4-30 ベースラインの体重別での有害事象の概要［MMY3012 試験主要解析，MMY1004 試験（Part 2），MMY1008 試験，安全性解析対象集団］

	MMY3012 Dara IV				Pooled Dara SC			
	n (%)				n (%)			
	Total	≤ 65 kg	>65 kg to 85 kg	>85 kg	Total	≤ 65 kg	>65 kg to 85 kg	>85 kg
Analysis set: safety	258	92	105	61	291	105	115	71
Any TEAE	230 (89.1%)	82 (89.1%)	94 (89.5%)	54 (88.5%)	259 (89.0%)	100 (95.2%)	102 (88.7%)	57 (80.3%)
Serious TEAE	76 (29.5%)	28 (30.4%)	33 (31.4%)	15 (24.6%)	74 (25.4%)	25 (23.8%)	31 (27.0%)	18 (25.4%)
Maximum toxicity grades of TEAE								
Grade 1	23 (8.9%)	9 (9.8%)	11 (10.5%)	3 (4.9%)	22 (7.6%)	11 (10.5%)	8 (7.0%)	3 (4.2%)
Grade 2	81 (31.4%)	26 (28.3%)	32 (30.5%)	23 (37.7%)	102 (35.1%)	35 (33.3%)	42 (36.5%)	25 (35.2%)
Grade 3	81 (31.4%)	33 (35.9%)	27 (25.7%)	21 (34.4%)	97 (33.3%)	39 (37.1%)	36 (31.3%)	22 (31.0%)
Grade 4	28 (10.9%)	8 (8.7%)	16 (15.2%)	4 (6.6%)	24 (8.2%)	9 (8.6%)	10 (8.7%)	5 (7.0%)
Grade 5	17 (6.6%)	6 (6.5%)	8 (7.6%)	3 (4.9%)	14 (4.8%)	6 (5.7%)	6 (5.2%)	2 (2.8%)
TEAE leading to treatment discontinuation	21 (8.1%)	6 (6.5%)	9 (8.6%)	6 (9.8%)	18 (6.2%)	8 (7.6%)	8 (7.0%)	2 (2.8%)

	MMY3012 Dara IV				Pooled Dara SC			
	n (%)				n (%)			
	Total	≤ 65 kg	>65 kg to 85 kg	>85 kg	Total	≤ 65 kg	>65 kg to 85 kg	>85 kg

Note: Dara IV = daratumumab intravenous; Dara SC = daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20); the pooled Dara SC column includes subjects from MMY3012 SC group, MMY1004 Part 2, and MMY1008.
Key: TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: Percentages in the total column were calculated with the number of subjects in each group as denominator. Percentages of subgroups were calculated with the number of subjects in each subgroup as denominator.

Modified from [TSFAE01S05.RTF] [JNJ-54767414\Z_SCS\DBR_BLA_SUBQ_2019\RE_BLA_SUBQ_MONO_2019\PROD\TSFAE01S05.SAS] 01MAY2019, 20:30, [TSFIRR01.RTF] [JNJ-54767414\Z_SMPC\DBR_BLA_SUBQ_2019\RE_BLA_SUBQ_2019\PROD\TSFIRR01.SAS] 01MAY2019, 23:30, [TSFIRR02.RTF] [JNJ-54767414\Z_SMPC\DBR_BLA_SUBQ_2019\RE_BLA_SUBQ_2019\PROD\TSFIRR02.SAS] 01MAY2019, 23:30

単剤療法 3 試験を併合して解析した結果，Dara-IV 群と比較して Dara-SC 単剤療法群で発現割合が 5%以上高かった有害事象は好中球減少症であった（Dara-SC 単剤療法群 18.6%及び Dara-IV 群 13.6%，以下同順）（表 2.7.4-14）。Grade 3 又は 4 の好中球減少症も同様の傾向で，その発現割合は 12.7%及び 7.8%であった（表 2.7.4-18）。体重別部分集団解析では，上記の傾向は≤65 kg の集団でみられ，好中球減少症の発現割合（23.8%，14.1%），及び Grade 3 又は 4 の好中球減少症の発現割合（19.0%，8.7%）は，Dara-IV 群と比較して Dara-SC 単剤療法群で 5%以上高かった。ただし，≤65 kg の集団では，治験薬の投与中止に至った好中球減少症，及び重篤な好中球減少症はいずれの群でも認められなかった。発熱性好中球減少症の発現割合は，いずれの体重別部分集団でも 5%未満であったが（≤65 kg：1.9%，2.2%，>65～85 kg：0.9%，3.8%，>85 kg：1.4%，0%）（表 2.7.4-31），MMY3012 試験 Dara-SC 群の 1 例（>65～85 kg の集団）が発熱性好中球減少症（最終投与の約 2 週間後に発現）により死亡した（表 2.7.4-付録-40）。なお，MMY3012 試験で免疫賦活剤（フィラグラスチム及び顆粒球コロニー刺激因子を含む）を投与された被験者の割合は Dara-SC 群 10.4%及び Dara-IV 群 11.2%（以下同順）で，≤65 kg の集団で免疫賦活剤を投与された被験者の割合は 14.0%及び 16.3%であった（表 2.7.4-付録-86，表 2.7.4-付録-132）。≤65 kg の集団で認められた感染症および寄生虫症（SOC）の発現割合は，Dara-IV 群（44.6%）と比較して Dara-SC 単剤療法群（52.4%）で 5%以上高かった。ただし，≤65 kg の集団では，Grade 3 又は 4 の感染症および寄生虫症（SOC）（Dara-SC 単剤療法群 9.5%，Dara-IV 群 12.0%，以下同順），重篤な感染症および寄生虫症（SOC）（9.5%，13.0%），治験薬の投与中止に至った感染症および寄生虫症（SOC）（1.0%，3.3%）の発現割合の群間差は，いずれも 5%未満であった（表 2.7.4-31）。

表 2.7.4-31 ベースラインの体重別での好中球減少症，発熱性好中球減少症，感染症および寄生虫症の概要［MMY3012 試験主要解析，MMY1004 試験（Part 2），MMY1008 試験，安全性解析対象集団］

	MMY3012 Dara IV				Pooled Dara SC			
	n (%)				n (%)			
	Total	≤ 65 kg	>65 kg to 85 kg	>85 kg	Total	≤ 65 kg	>65 kg to 85 kg	>85 kg
Analysis set: safety	258	92	105	61	291	105	115	71
好中球減少症								

	MMY3012 Dara IV n (%)				Pooled Dara SC n (%)			
	Total	≤ 65 kg	>65 kg to 85 kg	>85 kg	Total	≤ 65 kg	>65 kg to 85 kg	>85 kg
Any grade TEAE	35 (13.6%)	13 (14.1%)	13 (12.4%)	9 (14.8%)	54 (18.6%)	25 (23.8%)	17 (14.8%)	12 (16.9%)
Grade 3 or 4 TEAE	20 (7.8%)	8 (8.7%)	9 (8.6%)	3 (4.9%)	37 (12.7%)	20 (19.0%)	11 (9.6%)	6 (8.5%)
Serious TEAE	1 (0.4%)	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	0
TEAE leading to treatment discontinuation	1 (0.4%)	0	0	1 (1.6%)	0	0	0	0
発熱性好中球減少症								
Any grade TEAE	6 (2.3%)	2 (2.2%)	4 (3.8%)	0	4 (1.4%)	2 (1.9%)	1 (0.9%)	1 (1.4%)
Grade 3 or 4 TEAE	6 (2.3%)	2 (2.2%)	4 (3.8%)	0	4 (1.4%)	2 (1.9%)	1 (0.9%)	1 (1.4%)
Serious TEAE	2 (0.8%)	0	2 (1.9%)	0	2 (0.7%)	0	1 (0.9%)	1 (1.4%)
TEAE leading to treatment discontinuation	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.9%)	0
Grade 5 TEAEs related to neutropenia 発熱性好中球減少症	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.9%)	0
感染症および寄生虫症（SOC）								
Any grade TEAE	117 (45.3%)	41 (44.6%)	43 (41.0%)	33 (54.1%)	142 (48.8%)	55 (52.4%)	53 (46.1%)	34 (47.9%)
Grade 3 or 4 TEAE	29 (11.2%)	11 (12.0%)	12 (11.4%)	6 (9.8%)	29 (10.0%)	10 (9.5%)	11 (9.6%)	8 (11.3%)
Serious TEAE	34 (13.2%)	12 (13.0%)	13 (12.4%)	9 (14.8%)	29 (10.0%)	10 (9.5%)	11 (9.6%)	8 (11.3%)
TEAE leading to treatment discontinuation	9 (3.5%)	3 (3.3%)	3 (2.9%)	3 (4.9%)	3 (1.0%)	1 (1.0%)	2 (1.7%)	0

Note: Dara IV = daratumumab intravenous; Dara SC = daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20); the pooled Dara SC column includes subjects from MMY3012 SC group, MMY1004 Part 2, and MMY1008.
Key: TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: Percentages in the total column were calculated with the number of subjects in each group as denominator. Percentages of subgroups were calculated with the number of subjects in each subgroup as denominator.

Modified from [TSFAE02S05.RTF] [JNJ-54767414\Z_SCS\DBR_BLA_SUBQ_2019\RE_BLA_SUBQ_MONO_2019\PROD\TSFAE02S05.SAS] 01MAY2019, 20:31, [TSFAE04S05.RTF] [JNJ-54767414\Z_SCS\DBR_BLA_SUBQ_2019\RE_BLA_SUBQ_MONO_2019\PROD\TSFAE04S05.SAS] 01MAY2019, 20:32, [TSFAE08S05.RTF] [JNJ-54767414\Z_SCS\DBR_BLA_SUBQ_2019\RE_BLA_SUBQ_MONO_2019\PROD\TSFAE08S05.SAS] 01MAY2019, 20:33, [TSFAE11S05.RTF] [JNJ-54767414\Z_SCS\DBR_BLA_SUBQ_2019\RE_BLA_SUBQ_MONO_2019\PROD\TSFAE11S05.SAS] 15MAY2019, 14:42, [TSFAE13S05.RTF] [JNJ-54767414\Z_SCS\DBR_BLA_SUBQ_2019\RE_BLA_SUBQ_MONO_2019\PROD\TSFAE13S05.SAS] 15MAY2019, 14:42

(2) 併用療法

本項では，MMY2040 試験，MMY3007 試験又は MMY3003 試験で初回投与後 6 カ月までに認められた有害事象について，ベースラインの体重別に比較した。

体重別の部分集団のうち，≤65 kg の集団の結果について主に述べる。≤65 kg の集団では，Grade 3 又は 4 の有害事象，重篤な有害事象，及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は，いずれも MMY2040 試験と MMY3007 試験又は MMY3003 試験の間で臨床的に意義のある差はみられなかった。ただし，≤65 kg の集団の被験者数は，MMY3007 試験（119 例）及び MMY3003 試験（94 例）と比較して MMY2040 試験（DVMP コホート 32 例，DRd コホート 9 例）で少ないため，この集団で得られた結果の解釈には限界がある（表 2.7.4-32，表 2.7.4-33）。

表 2.7.4-32 ベースラインの体重別での有害事象の概要（初回投与後 6 カ月まで）：DVMP 療法［MMY3007 試験及び MMY2040 試験，安全性解析対象集団］

	MMY 3007 Dara IV + VMP				MMY 2040 Dara SC + VMP			
	Total	≤65 kg	>65 kg to 85 kg	>85 kg	Total	≤65 kg	>65 kg to 85 kg	>85 kg
Analysis set: safety	333	119	169	45	67	32	25	10
Any TEAE	311 (93.4%)	114 (95.8%)	158 (93.5%)	39 (86.7%)	67 (100.0%)	32 (100.0%)	25 (100.0%)	10 (100.0%)
Serious TEAE	109 (32.7%)	41 (34.5%)	55 (32.5%)	13 (28.9%)	24 (35.8%)	9 (28.1%)	7 (28.0%)	8 (80.0%)
Maximum toxicity grades of TEAE								
Grade 1	22 (6.6%)	8 (6.7%)	9 (5.3%)	5 (11.1%)	3 (4.5%)	1 (3.1%)	2 (8.0%)	0
Grade 2	59 (17.7%)	22 (18.5%)	30 (17.8%)	7 (15.6%)	19 (28.4%)	8 (25.0%)	9 (36.0%)	2 (20.0%)
Grade 3	159 (47.7%)	52 (43.7%)	87 (51.5%)	20 (44.4%)	28 (41.8%)	16 (50.0%)	9 (36.0%)	3 (30.0%)
Grade 4	58 (17.4%)	27 (22.7%)	26 (15.4%)	5 (11.1%)	15 (22.4%)	6 (18.8%)	5 (20.0%)	4 (40.0%)
Grade 5	13 (3.9%)	5 (4.2%)	6 (3.6%)	2 (4.4%)	2 (3.0%)	1 (3.1%)	0	1 (10.0%)
TEAE leading to treatment discontinuation	11 (3.3%)	7 (5.9%)	2 (1.2%)	2 (4.4%)	2 (3.0%)	2 (6.3%)	0	0

Note: TEAE = treatment-emergent adverse event; Dara IV = daratumumab intravenous; Dara SC = daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20); VMP = bortezomib/melphalan/prednisone.
Note: Percentages are calculated with the number of subjects in each group as denominators.
Note: 13 subjects at sites in Japan, whose bortezomib lot number records are fully or partially missed, are excluded from the MMY 3007 Dara IV + VMP treatment group.

Modified from [TSFAE01A1.RTF] [JNJ-54767414\Z_SCS\DBR_BLA_SUBQ_2019\RE_BLA_SUBQ_COMBI_2019_JPN\PROD\TSFAE01A1.SAS] 12JUL2019, 04:13

表 2.7.4-33 ベースラインの体重別での有害事象の概要（初回投与後 6 カ月まで）：DRd 療法［MMY3003 試験及び MMY2040 試験，安全性解析対象集団］

	MMY 3003 Dara IV + Rd				MMY 2040 Dara SC + Rd			
	Total	≤65 kg	>65 kg to 85 kg	>85 kg	Total	≤65 kg	>65 kg to 85 kg	>85 kg
Analysis set: safety	283	94	121	65	65	9	33	23
Any TEAE	277 (97.9%)	93 (98.9%)	117 (96.7%)	64 (98.5%)	65 (100.0%)	9 (100.0%)	33 (100.0%)	23 (100.0%)
Serious TEAE	99 (35.0%)	28 (29.8%)	43 (35.5%)	28 (43.1%)	23 (35.4%)	1 (11.1%)	16 (48.5%)	6 (26.1%)
Maximum toxicity grades of TEAE								
Grade 1	15 (5.3%)	4 (4.3%)	9 (7.4%)	2 (3.1%)	3 (4.6%)	1 (11.1%)	2 (6.1%)	0
Grade 2	57 (20.1%)	20 (21.3%)	24 (19.8%)	13 (20.0%)	13 (20.0%)	3 (33.3%)	4 (12.1%)	6 (26.1%)
Grade 3	136 (48.1%)	48 (51.1%)	49 (40.5%)	36 (55.4%)	32 (49.2%)	4 (44.4%)	18 (54.5%)	10 (43.5%)
Grade 4	60 (21.2%)	19 (20.2%)	30 (24.8%)	11 (16.9%)	16 (24.6%)	1 (11.1%)	8 (24.2%)	7 (30.4%)
Grade 5	9 (3.2%)	2 (2.1%)	5 (4.1%)	2 (3.1%)	1 (1.5%)	0	1 (3.0%)	0
TEAE leading to treatment discontinuation	16 (5.7%)	6 (6.4%)	7 (5.8%)	3 (4.6%)	3 (4.6%)	0	2 (6.1%)	1 (4.3%)

Note: TEAE = treatment-emergent adverse event; Dara IV = daratumumab intravenous; Dara SC = daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20); Rd = lenalidomide/dexamethasone.
Note: Percentages are calculated with the number of subjects in each group as denominators.
Note: There were 3 subjects in study MMY3003 with missing baseline weight.

Modified from [TSFAE01B1.RTF] [JNJ-54767414\Z_SCS\DBR_BLA_SUBQ_2019\RE_BLA_SUBQ_COMBI_2019\PROD\TSFAE01B1.SAS] 17MAY2019, 08:17

MMY2040 試験，MMY3007 試験及び MMY3003 試験で初回投与後 6 カ月以内に認められた発現割合の最も高い有害事象（SOC）は，血液およびリンパ系障害（SOC）であった。このうち，MMY2040 試験（DVMP コホート）及び MMY3007 試験で 10%以上に認められた Grade 3 又は 4 の PT は，血小板減少症，好中球減少症及び貧血であった。MMY2040 試験（DRd コホート）及び MMY3003 試験で 10%以上に認められた Grade 3 又は 4 の PT は，好中球減少症であった（【CTD 5.3.5.3.1】ISS/TSFAE04A1/TSFAE04B1）。

DVMP 療法

≤65 kg の集団で初回投与後 6 カ月以内に認められた血液およびリンパ系障害（SOC）の発現割合は，全 Grade（MMY2040 試験 71.9%，MMY3007 試験 71.4%，以下同順）では試験間の差が 5%未満であったが，Grade 3 又は 4 では 62.5%及び 56.3%であった（【CTD 5.3.5.3.1】ISS/TSFAE02A1_CUT/TSFAE04A1）。

体重区分別の好中球減少症の発現割合は，MMY2040 試験及び MMY3007 試験でも≤65 kg の集団で最も高く，全 Grade が 43.8%及び 48.7%，Grade 3 又は 4 が 37.5%及び 38.7%であった。ただし，≤65 kg の集団では，好中球減少症関連の重篤な有害事象（好中球減少性敗血症，発熱性好中球減少症），及び全ての治験薬投与中止に至った好中球減少症の発現例数は，いずれの試験でも 0 又は 1 例であった（表 2.7.4-34）。

≤65 kg の集団で初回投与後 6 カ月以内に認められた感染症および寄生虫症（SOC）の発現割合は，Grade 3 又は 4 の事象［MMY2040 試験 15.6%，MMY3007 試験 19.3%（以下同順）］で試験間の差が 5%未満であり，重篤な事象では MMY3007 試験（18.5%）と比較して MMY2040 試験（9.4%）で 5%以上低かった（【CTD 5.3.5.3.1】ISS/TSFAE04A1/TSFAE09A1）。

≤65 kg の集団で初回投与後 6 カ月以内に認められた Grade 3 又は 4 の血小板減少症の発現割合（37.5%，31.9%）は試験間の差が 5%以上であり，Grade 3 又は 4 の貧血の発現割合（15.6%，14.3%）は試験間の差が 5%未満であった（【CTD 5.3.5.3.1】ISS/TSFAE04A1）。

表 2.7.4-34 ベースラインの体重別での好中球減少症の概要（初回投与後 6 カ月まで）：DVMP 療法［MMY3007 試験及び MMY2040 試験，安全性解析対象集団］

	MMY 3007 Dara IV + VMP				MMY 2040 Dara SC + VMP			
	Total	≤65 kg	>65 kg to 85 kg	>85 kg	Total	≤65 kg	>65 kg to 85 kg	>85 kg
Analysis set: safety	333	119	169	45	67	32	25	10
好中球減少症								
Any grade TEAE	146 (43.8%)	58 (48.7%)	78 (46.2%)	10 (22.2%)	24 (35.8%)	14 (43.8%)	6 (24.0%)	4 (40.0%)
Grade 3 or 4 TEAE	114 (34.2%)	46 (38.7%)	60 (35.5%)	8 (17.8%)	20 (29.9%)	12 (37.5%)	5 (20.0%)	3 (30.0%)
TEAE leading to treatment discontinuation	0	0	0	0	0	0	0	0
Serious neutropenia-related TEAEs[a]								
発熱性好中球減少症	2 (0.6%)	0	2 (1.2%)	0	2 (3.0%)	0	1 (4.0%)	1 (10.0%)
好中球減少性敗血症	0	0	0	0	2 (3.0%)	1 (3.1%)	0	1 (10.0%)

Note: TEAE = treatment-emergent adverse event; Dara IV = daratumumab intravenous; Dara SC = daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20); VMP = bortezomib/melphalan/prednisone.

[a] No subject in the D-VMP cohort of Study MMY2040 had a serious TEAE of neutropenia, while 3 subjects in the D-VMP cohort of MMY3007 had a serious TEAE of neutropenia.

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

Note: 13 subjects at sites in Japan, whose bortezomib lot number records are fully or partially missed, are excluded from the MMY 3007 Dara IV + VMP treatment group.

Modified from [TSFAE02A1_CUT.RTF] [JNJ-54767414\Z_SCS\DBR_BLA_SUBQ_2019\RE_BLA_SUBQ_COMBI_2019_JPN\PROD\TSFAE02A1_CUT.SAS] 12JUL2019, 04:14, [TSFAE04A1.RTF] [JNJ-54767414\Z_SCS\DBR_BLA_SUBQ_2019\RE_BLA_SUBQ_COMBI_2019_JPN\PROD\TSFAE04A1.SAS] 12JUL2019, 04:14, [TSFAE09A1.RTF] [JNJ-54767414\Z_SCS\DBR_BLA_SUBQ_2019\RE_BLA_SUBQ_COMBI_2019_JPN\PROD\TSFAE09A1.SAS] 12JUL2019, 04:14, [TSFAE11A1.RTF] [JNJ-54767414\Z_SCS\DBR_BLA_SUBQ_2019\RE_BLA_SUBQ_COMBI_2019_JPN\PROD\TSFAE11A1.SAS] 12JUL2019, 04:14

DRd 療法

≤65 kg の集団で初回投与後 6 カ月以内に認められた血液およびリンパ系障害（SOC）の発現割合は，全 Grade［MMY2040 試験 77.8%，MMY3003 試験 73.4%（以下同順）］は試験間の差が 5%未満であり，Grade 3 又は 4 は MMY3003 試験（57.4%）と比較して MMY2040 試験（33.3%）で 5%以上低かった（【CTD 5.3.5.3.1】ISS/TSFAE02B1_CUT/TSFAE04B1）。

≤65 kg の集団で初回投与後 6 カ月以内に最も多く認められた有害事象は，いずれの試験も好中球減少症（66.7%，57.4%）であり，Grade 3 又は 4 の好中球減少症の発現割合は MMY3003 試験（50.0%）と比較して MMY2040 試験（33.3%）で 5%以上低かった。重篤な好中球減少症及び発

熱性好中球減少症，並びに全ての治験薬投与中止に至った好中球減少症の発現例数は，いずれの試験でも 0 又は 1 例であった（表 2.7.4-35）。

≤65 kg の集団で初回投与後 6 カ月以内に認められた Grade 3 又は 4 の感染症および寄生虫症（SOC）の発現割合は 11.1%及び 16.0%，重篤な感染症および寄生虫症（SOC）の発現割合は 11.1%及び 18.1%であった（【CTD 5.3.5.3.1】ISS/TSFAE04B1/TSFAE09B1）。

表 2.7.4-35 ベースラインの体重別での好中球減少症の概要（初回投与後 6 カ月まで）：DRd 療法［MMY3003 試験及び MMY2040 試験，安全性解析対象集団］

	MMY 3003 Dara IV + Rd				MMY 2040 Dara SC + Rd			
	Total	≤65 kg	>65 kg to 85 kg	>85 kg	Total	≤65 kg	>65 kg to 85 kg	>85 kg
Analysis set: safety	283	94	121	65	65	9	33	23
好中球減少症								
Any grade TEAE	156 (55.1%)	54 (57.4%)	66 (54.5%)	34 (52.3%)	38 (58.5%)	6 (66.7%)	20 (60.6%)	12 (52.2%)
Grade 3 or 4 TEAE	137 (48.4%)	47 (50.0%)	58 (47.9%)	30 (46.2%)	30 (46.2%)	3 (33.3%)	17 (51.5%)	10 (43.5%)
TEAE leading to treatment discontinuation	0	0	0	0	0	0	0	0
Serious neutropenia-related TEAEs								
発熱性好中球減少症	8 (2.8%)	1 (1.1%)	6 (5.0%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	1 (3.0%)	0
好中球減少症	2 (0.7%)	1 (1.1%)	1 (0.8%)	0	3 (4.6%)	0	3 (9.1%)	0

Note: TEAE = treatment-emergent adverse event; Dara IV = daratumumab intravenous; Dara SC = daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20); Rd = lenalidomide/dexamethasone.
Note: Percentages are calculated with the number of subjects in each group as denominators.
Note: There were 3 subjects in study MMY3003 with missing baseline weight.

Modified from [TSFAE02B1_CUT.RTF] [JNJ-54767414\Z_SCS\DBR_BLA_SUBQ_2019\RE_BLA_SUBQ_COMBI_2019\PROD\TSFAE02B1_CUT.SAS] 17MAY2019, 08:17, [TSFAE04B1.RTF] [JNJ-54767414\Z_SCS\DBR_BLA_SUBQ_2019\RE_BLA_SUBQ_COMBI_2019\PROD\TSFAE04B1.SAS] 17MAY2019, 08:17, [TSFAE09B1.RTF] [JNJ-54767414\Z_SCS\DBR_BLA_SUBQ_2019\RE_BLA_SUBQ_COMBI_2019\PROD\TSFAE09B1.SAS] 17MAY2019, 08:17, [TSFAE11B1.RTF] [JNJ-54767414\Z_SCS\DBR_BLA_SUBQ_2019\RE_BLA_SUBQ_COMBI_2019\PROD\TSFAE11B1.SAS] 17MAY2019, 08:17

2.7.4.4.1.2 年齢別

年齢区分別の被験者の割合は，18 歳以上 65 歳未満で Dara-SC 単剤療法群 43.6%及び Dara-IV 群 38.4%（以下同順），65 歳以上 75 歳未満で 37.1%及び 38.8%，75 歳以上で 19.2%及び 22.9%であり，明らかな群間差はなかった（【CTD 5.3.5.3.1】ISS/TSIDEM01）。

75 歳以上の集団で認められた有害事象の発現割合は，Dara-IV 群と比較して Dara-SC 単剤療法群で 5%以上高かった（96.4%，86.4%）。ただし，75 歳以上の集団で認められた Grade 3 又は 4 の有害事象（39.3%，57.6%）及び重篤な有害事象（26.8%，32.2%）の発現割合は，いずれも Dara-IV 群と比較して Dara-SC 単剤療法群で 5%以上低かった（【CTD 5.3.5.3.1】ISS/TSFAE01S02/TSFAE04S02）。

18 歳以上 65 歳未満，及び 65 歳以上 75 歳未満の集団で認められた有害事象（全 Grade），Grade 3 又は 4 の有害事象，重篤な有害事象，治験薬の投与中止に至った有害事象，死亡に至っ

た有害事象の発現割合は，いずれも群間差が 5%未満，又は Dara-IV 群と比較して Dara-SC 単剤療法群で 5%以上低かった（【CTD 5.3.5.3.1】ISS/TSFAE01S02/TSFAE04S02/TSFAE08S02）。

2.7.4.4.1.3 他の内因性及び外因性要因別

性別

性別ごとの被験者の割合は，男性が Dara-SC 単剤療法群 51.5%及び Dara-IV 群で 57.4%（以下同順），女性が 48.5%及び 42.6%であり，明らかな群間差はなかった（【CTD 5.3.5.3.1】ISS/TSIDEM01）。

男女別に集計した有害事象，Grade 3 又は 4 の有害事象，重篤な有害事象，治験薬の投与中止に至った有害事象，及び死亡に至った有害事象の発現割合は，いずれも群間差が 5%未満，又は Dara-IV 群と比較して Dara-SC 単剤療法群で 5%以上低かった（【CTD 5.3.5.3.1】ISS/TSFAE01S01/TSFAE04S01）。

ベースラインの腎機能別

ベースラインの腎機能別（正常：≥90 mL/min/1.73 m^2，軽度低下：60～<90 mL/min/1.73 m^2，中等度低下：30～<60 mL/min/1.73 m^2，高度低下：<30 mL/min/1.73 m^2，以下同順）での被験者の割合は，Dara-SC 単剤療法群 20.6%，41.9%，32.6%及び 4.8%，Dara-IV 群 17.4%，43.8%，31.8%及び 5.4%であった。ベースラインの腎機能別での有害事象プロファイルは，両群間でおおむね同様であった（【CTD 5.3.5.3.1】ISS/TSFAE01S06）。ただし，高度の腎機能障害のある被験者数が両群ともに 14 例と少ないため，この集団で得られた結果の解釈には限界がある。

その他

人種，地域，及びベースラインの肝機能別の部分集団解析の結果，これらの集団別の有害事象プロファイルに臨床的に意義のある違いは認められなかった。ただし，これらの部分集団の被験者の割合は，いずれの部分集団でも分布に偏りがあるため［白人の割合：Dara-SC 単剤療法群 77.7%，Dara-IV 群 77.5%（以下同順），アジア太平洋地域以外の割合：83.2%，79.8%，正常な肝機能の割合：88.0%，87.2%］，これらの部分集団解析結果の解釈には限界がある（【CTD 5.3.5.3.1】ISS/TSFAE01S03/TSFAE01S04/TSFAE01S07）。

2.7.4.4.1.4 曝露—反応関係特性

曝露—反応関係は，単剤療法試験［MMY3012 試験（主要解析時），MMY1004 試験（Part 2）及び MMY1008 試験］及び MMY2040 試験で認められた重篤な有害事象，Grade 3 以上の有害事象及び血清中ダラツムマブ濃度との関係性を解析した。Dara-IV を用いた過去の臨床試験と比較するため，MMY2040 試験と MMY3007 試験又は MMY3003 試験の曝露—反応関係も解析した。これらの結果を【CTD 2.7.2.3.2.3 (2)】に示す。

Dara-SC 1800 mg を投与したとき，検討した曝露量範囲で安全性に関する明らかな関連は認められなかった。

2.7.4.4.2 薬物相互作用

ダラツムマブと併用薬との薬物相互作用の検討を目的とした試験は実施していない。ダラツムマブは他の内因性免疫グロブリンと同様に異化経路を介して小ペプチド及びアミノ酸へ分解されると考えられるため，腎排泄及び肝酵素を介する代謝はダラツムマブの主な排泄経路である可能性は低い。したがって，腎機能，肝機能及び薬物代謝酵素の活性の違いはダラツムマブの排泄に影響を及ぼさないと考えられる。また，ダラツムマブは CD38 上のエピトープと特異的に結合するモノクローナル抗体であるため，薬物代謝酵素の活性に影響を及ぼさないと考えられる。

ダラツムマブを持続静脈内投与（16 mg/kg）した MMY1001 試験で，MM の標準治療に使用される低分子薬（ボルテゾミブ，ポマリドミド及びサリドマイド）とダラツムマブの薬物相互作用を評価した【CTD 1.13 2016 年 12 月 20 日承認申請時 CTD 2.7.2】。MMY1001 試験でダラツムマブと併用したときの，これらの低分子薬の薬物動態（PK）は，過去のダラツムマブ非併用時の報告と同様であった。また，ダラツムマブを持続静脈内投与した併用療法試験（MMY1001 試験，MMY3003 試験，MMY3004 試験，MMY3007 試験及び MMY3008 試験）での低分子薬併用時のダラツムマブの PK は，単剤療法試験でのダラツムマブの PK と同様であった。このことから，ダラツムマブとこれらの低分子薬に併用療法時の薬物相互作用はないと考えられる。Dara-SC と併用薬との薬物相互作用を検討した試験は実施していないが，Dara-SC 併用療法試験（MMY2040 試験）でのダラツムマブの PK は Dara-SC 単剤療法と同様であった【CTD 2.7.2.3.2.2】。

なお，Dara-SC に含まれる rHuPH20 は血液循環に移行しないため，rHuPH20 と併用薬の薬物相互作用は検討していない【CTD 2.7.2.3.1.1】。

2.7.4.4.3 妊娠及び授乳時の使用

妊婦にダラツムマブが投与されたという報告はない。ダラツムマブ投与による発達異常のリスク又は胎児及び新生児への毒性を検討する非臨床試験は実施していない。

器官形成期の妊娠マウスに rHuPH20（330,000 U/kg）を 1 日 1 回皮下投与（ヒトへの投与量の 45 倍）した場合，胎児の発達に影響は認められなかった。出生後のマウスに rHuPH20（90,000 U/kg）を 1 日 1 回皮下投与（ヒトへの投与量の 134 倍）した場合，生殖機能の発達（着床から授乳まで）に影響は認められなかった。

ダラツムマブの投与期間中及び最終投与後 3 カ月までは，妊娠可能な女性は有効な避妊方法を用いることとした。女性に対する 3 カ月のウォッシュアウト期間は，ダラツムマブの反復投与により標的介在性クリアランスが完全に飽和されると予測できることから，血清中ダラツムマブ濃度の線形消失過程の半減期（約 18 日間）に基づき設定した。理論上，ダラツムマブは消失半減期の約 5 倍の期間（90 日）で体内から排泄されると予測できるため，妊娠可能な女性に対しダラツムマブの最終投与後 3 カ月までの避妊が推奨される。

ダラツムマブ及び rHuPH20 がヒト又は動物の乳汁中へ分泌されるか，乳汁産生に影響を及ぼすかは不明である。授乳婦にダラツムマブを投与し，母乳による乳児への影響を評価する試験は実施していない。母体の免疫グロブリンは乳汁中へ移行するが，乳汁中の抗体は新生児及び胎児の血液循環に移行しないことが示唆されている [3)]。

2.7.4.4.4 過量投与

Dara-SC 製剤は医療機関で投与される単回投与用のバイアルとして提供されるため，Dara-SC による過量投与のリスクは低いと考えられる。ダラツマブ及び rHuPH20 の過量投与に対する解毒剤はない。過量投与が認められた場合，患者の状態又は有害事象の徴候を観察し，ただちに適切な治療を開始することとした。

2.7.4.4.5 薬物乱用

Dara-SC 製剤は医療従事者の管理下で患者に投与されるため，薬物乱用は起こらないと考えられる。

2.7.4.4.6 離脱症状及び反跳現象

ダラツムマブ投与による離脱症状及び反跳現象を評価する臨床試験は実施していない。ダラツムマブの投与は疾患進行が認められるまで継続することとした。

なお，rHuPH20 は血液循環に移行しないため，離脱症状及び反跳現象を考慮する必要性は少ないと考えられる。

2.7.4.4.7 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

自動車運転及び機械操作，並びに精神機能の障害にダラツムマブが及ぼす影響を検討する臨床試験は実施していない。しかし，ダラツムマブ投与による有害事象（疲労）が自動車運転及び機械操作に影響を及ぼす可能性があるため，国内添付文書（案）では「その他の副作用」に疲労を記載し注意喚起する予定である。

なお，rHuPH20 は血液循環に移行しないため，自動車運転及び機械操作，並びに精神機能の障害に rHuPH20 が影響を及ぼす可能性は低いと考えられる。

2.7.4.5 市販後データ

Dara-SC 製剤に対する市販後データが十分に集積されていないため，Dara-IV 製剤に対する市販後データ及び rHuPH20（Hylenex recombinant）の市販後データを以下に示す。

2.7.4.5.1 ダラツムマブ点滴静注製剤

2019 年 3 月 4 日までに蓄積したダラツムマブに関する全ての自発的に報告された市販後データ及び Global Medical Safety で収集された全有害事象をレビューし，global safety database に蓄積した（【CTD 5.3.6.1】Postmarketing Spontaneous Report）。ダラツムマブの市販後安全性プロファイルは，単剤療法又は併用療法での既知の安全性プロファイルとおおむね同様であった。

ダラツムマブの国際誕生日は 2015 年 11 月 16 日であり，発売から 2018 年 10 月 31 日までに提供された Dara-IV 製剤（915,039,200 mg）に基づく市販後の推定曝露は 34,316 人年であった。

2019 年 3 月 4 日までに Global safety database に蓄積された計 4590 例のうち，医学的に確認できない又は特定不可であった 689 例を解析対象から除外し，残りの 3901 例で安全性の解析を実施した。解析対象となった患者で性別が報告されている 2679 例のうち，過半数が男性［55.7%（1492/2679 例）］であった。年齢は 1 歳 7 カ月～94 歳（平均値：66.2 歳，中央値：68 歳）で，65 歳以上の高齢患者が 60.4%（1218/2018 例）であった。

安全性の解析対象となった 3901 例のうち，2399 例で重篤な有害事象が認められた。報告された全ての重篤な有害事象に占める発現割合が 2%以上の事象は，注入に伴う反応（10.4%），疾患進行（5.1%），死亡（3.8%），呼吸困難（3.1%），好中球減少症（2.8%），肺炎及び血小板減少症（各 2.6%）であった。

死亡に至った有害事象が 416 例に認められた。報告された全ての死亡に至った有害事象に占める発現割合が 2%以上であった事象は，死亡（33.4%），疾患進行（13.5%），形質細胞性骨髄腫（5.0%），敗血症（3.7%）及び肺炎（3.3%）であった。

最新の Periodic Benefit Risk Evaluation Report（調査期間：2018 年 11 月 16 日～2019 年 11 月 15 日）を【CTD 5.3.6.2】に示す。発売から 2019 年 10 月 31 日までに提供された Dara-IV 製剤（1,676,445,500 mg）に基づく推定曝露は 63,675 人年であった。本調査期間中では，B 型肝炎再活性化及び膵炎以外に新たな安全性上の懸念は認められなかった。また，本調査期間外に敗血症を新たな副作用として特定した。なお，B 型肝炎再活性化は国内添付文書の「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項に記載し注意喚起している。膵炎及び敗血症については，国内添付文書の「副作用」の項に追記することを検討している。

また，2015 年 11 月 16 日（国際誕生日）から 2019 年 11 月 15 日までに報告された市販後の重篤な有害事象の一覧を【CTD 5.3.6.3】に示す。

2.7.4.5.2 rHuPH20

rHuPH20 は海外市販製剤である HYLENEX recombinant (hyaluronidase human injection)の有効成分で，2006 年 6 月から米国で販売されているが，日本国内では製造販売承認は取得していない。HYLENEX は輸液の皮下投与時の補助剤，他の注射剤の拡散及び吸収促進のための補助剤，尿路造影時の放射線不透過性物質の吸収を向上させる補助剤として適応を取得している。

米国での承認（2005 年 12 月 2 日）から 2019 年 11 月 15 日までの HYLENEX の累積使用患者数は，流通した総バイアル数からリコール中の返却本数を減じたもの，及び患者当たりの推定単位投与量（150 U）に基づき，約 2,504,064 例と推定された。さらに，HYLENEX の IND 下（IND 66888）で実施された臨床試験又は市販後臨床試験で，約 1592 例の被験者に HYLENEX/rHuPH20 が投与されたことが報告されている。

2018 年 11 月 16 日から 2019 年 11 月 15 日の期間に継続中，計画又は完了した臨床試験はなく，本調査期間中に報告された市販後の安全性情報で，HYLENEX/rHuPH20 に関する安全性上の新たな懸念は認められなかった（【CTD 5.3.6.4】PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT）。

また，2005 年 12 月 2 日から 2019 年 11 月 15 日までに報告された市販後の重篤な有害事象の一覧を【CTD 5.3.6.5】に示す。

参考文献

1） Terpos E, et al. European myeloma network guidelines for the management of multiple myeloma-related complications. Haematologica. 2015;100 (10):1254-66.

2） Areethamsirikul N, et al. The risk of secondary primary malignancies after therapy for multiple myeloma. Leukemia and Lymphoma. 2015;56 (11):3012-21.

3） Van de Perre P. Transfer of antibody via mother's milk (Review). Vaccine. 2003;21 (24):3374-6.

2.7.4.6 付録

表 2.7.4-付録-1 Adverse Event Terms: Preferred Terms Included in the Assessments of Adverse Events of Clinical Interest (Study 54767414MMY3012, Study 54767414MMY1004, Study 54767414MMY1008, and Study 54767414MMY2040)

表 2.7.4-付録-2 TSIEXP05A: Duration of Daratumumab Infusions/Injections Up to Month 6: DVMP; Safety Analysis Set (Combination Therapy Studies: MMY3007 and MMY2040)

表 2.7.4-付録-3 TSIEXP05B: Duration of Daratumumab Infusions/Injections Up to Month 6: DRd; Safety Analysis Set (Combination Therapy Studies: MMY3003 and MMY2040)

表 2.7.4-付録-4 TSIEXP07_JPN: Summary of Duration of Daratumumab Infusions/Injections; Safety Analysis Set (Study 54767414MMY3012 Primary Analysis)

表 2.7.4-付録-5 TSIEXP07: Summary of Duration of Daratumumab Infusions/Injections; Safety Analysis Set (Study 54767414MMY3012 Additional Analysis)

表 2.7.4-付録-6 TSIEXP07_JPN_4MSU: Summary of Duration of Daratumumab Infusions/Injections; Safety Analysis Set (Study 54767414MMY3012 Additional Analysis)

表 2.7.4-付録-7 TSIEXP01: Number of Treatment Cycles; Safety Analysis Set (Monotherapy Studies: MMY3012 Primary Analysis, MMY1004 Part 2, and MMY1008)

表 2.7.4-付録-8 TSIEXP02: Treatment Duration, Dose Intensity, and Relative Dose Intensity; Safety Analysis Set (Monotherapy Studies: MMY3012 Primary Analysis, MMY1004 Part 2, and MMY1008)

表 2.7.4-付録-9 TSIEXP03: Dose Intensity and Relative Dose Intensity by Cycle; Safety Analysis Set (Monotherapy Studies: MMY3012 Primary Analysis, MMY1004 Part 2, and MMY1008)

表 2.7.4-付録-10 TSIEXP01_JPN: Summary of Treatment Cycles; Safety Analysis Set (Study 54767414MMY3012 Primary Analysis)

表 2.7.4-付録-11 TSIEXP02_JPN: Summary of Treatment Duration, Dose Intensity, and Relative Dose Intensity; Safety Analysis Set (Study 54767414MMY3012 Primary Analysis)

表 2.7.4-付録-12 TSIEXP03_JPN: Summary of Dose Intensity and Relative Dose Intensity by Cycle; Safety Analysis Set (Study 54767414MMY3012 Primary Analysis)

表 2.7.4-付録-13 TSIEXP01: Summary of Treatment Cycles; Safety Analysis Set (Study 54767414MMY3012 Additional Analysis)

表 2.7.4-付録-14 TSIEXP02: Summary of Treatment Duration, Dose Intensity, and Relative Dose Intensity; Safety Analysis Set (Study 54767414MMY3012 Additional Analysis)

表 2.7.4-付録-15 TSIEXP03: Summary of Dose Intensity and Relative Dose Intensity by Cycle; Safety Analysis Set (Study 54767414MMY3012 Additional Analysis)

表 2.7.4-付録-16 TSIEXP01_JPN_4MSU: Summary of Treatment Cycles; Safety Analysis Set (Study 54767414MMY3012 Additional Analysis)

表 2.7.4-付録-17 TSIEXP02_JPN_4MSU: Summary of Treatment Duration, Dose Intensity, and Relative Dose Intensity; Safety Analysis Set (Study 54767414MMY3012 Additional Analysis)

表 2.7.4-付録-18 TSIEXP03_JPN_4MSU: Summary of Dose Intensity and Relative Dose Intensity by Cycle; Safety Analysis Set (Study 54767414MMY3012 Additional Analysis)

表 2.7.4-付録-19 TSIEXP01: Summary of Treatment Cycles; All Treated Analysis Set (Study 54767414MMY2040)

表 2.7.4-付録-20 TSIEXP02B: Summary of Duration of Study Treatment and Dose Intensity: D-VMP Cohort; All Treated Analysis Set (Study 54767414MMY2040)

表 2.7.4-付録-21 TSIEXP03B: Summary of Relative Dose Intensity: D-VMP Cohort; All Treated Analysis Set (Study 54767414MMY2040)

表 2.7.4-付録-22 TSIEXP02C: Summary of Duration of Study Treatment and Dose Intensity: D-Rd Cohort; All Treated Analysis Set (Study 54767414MMY2040)

表 2.7.4-付録-23 TSIEXP03C: Summary of Relative Dose Intensity: D-Rd Cohort; All Treated Analysis Set (Study 54767414MMY2040)

表 2.7.4-付録-24 TSIEXP02B_J: Summary of Duration of Study Treatment and Dose Intensity: D-VMP Cohort; Japanese All Treated Analysis Set (Study 54767414MMY2040)

表 2.7.4-付録-25 TSIEXP02A: Total Dose and Relative Dose Intensity Up to Month 6: DVMP; Safety Analysis Set (Combination Therapy Studies: MMY3007 and MMY2040)

表 2.7.4-付録-26 TSIEXP02B: Total Dose and Relative Dose Intensity Up to Month 6: DRd; Safety Analysis Set (Combination Therapy Studies: MMY3003 and MMY2040)

表 2.7.4-付録-27 TSIEXP04: Treatment Modifications and Reasons; Safety Analysis Set (Monotherapy Studies: MMY3012 Primary Analysis, MMY1004 Part 2, and MMY1008)

表 2.7.4-付録-28 TSIEXP04_JPN: Summary of Treatment Modifications and Reasons; Safety Analysis Set (Study 54767414MMY3012 Primary Analysis)

表 2.7.4-付録-29 TSIEXP04: Summary of Treatment Modifications and Reasons; Safety Analysis Set (Study 54767414MMY3012 Additional Analysis)

表 2.7.4-付録-30 TSIEXP04_JPN_4MSU: Summary of Treatment Modifications and Reasons; Safety Analysis Set (Study 54767414MMY3012 Additional Analysis)

表 2.7.4-付録-31 TSIEXP08: Summary of Treatment Modification Prior to Daratumumab Administration; All Treated Analysis Set (Study 54767414MMY2040)

表 2.7.4-付録-32 TSIEXP04A: Daratumumab Treatment Modifications and Reasons Up to Month 6: DVMP; Safety Analysis Set (Combination Therapy Studies: MMY3007 and MMY2040)

表 2.7.4-付録-33 TSIEXP04B: Daratumumab Treatment Modifications and Reasons Up to Month 6: DRd; Safety Analysis Set (Combination Therapy Studies: MMY3003 and MMY2040)

表 2.7.4-付録-34 TSFAE02C_JPN: Summary of Most Common (At Least 10%) Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term; Safety Analysis Set (Study 54767414MMY3012 Primary Analysis)

表 2.7.4-付録-35 TSFAE02C: Summary of Most Common (At Least 10%) Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term; Safety Analysis Set (Study 54767414MMY3012 Additional Analysis)

表 2.7.4-付録-36 TSFAE02C_JPN_4MSU: Summary of Most Common (At Least 10%) Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term; Safety Analysis Set (Study 54767414MMY3012 Additional Analysis)

表 2.7.4-付録-37 TSFAE07_JPN: Summary of Grade 3 or 4 Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Relationship; Safety Analysis Set (Study 54767414MMY3012 Primary Analysis)

表 2.7.4-付録-38 TSFAE03C: Summary of Most Common (At Least 5%) Grade 3 or 4 Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term; Safety Analysis Set (Study 54767414MMY3012 Additional Analysis)

表 2.7.4-付録-39 TSFAE03C_JPN_4MSU: Summary of Most Common (At Least 5%) Grade 3 or 4 Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term; Safety Analysis Set (Study 54767414MMY3012 Additional Analysis)

表 2.7.4-付録-40 LSFAEDTH: Listing of Treatment-emergent Adverse Events with Fatal Outcome; Safety Analysis Set (Study 54767414MMY3012 Primary Analysis)

表 2.7.4-付録-41 TSFDTH01_JPN: Summary of Deaths and Primary Causes of Deaths; Safety Analysis Set (Study 54767414MMY3012 Primary Analysis)

表 2.7.4-付録-42 TSFAE12_JPN: Summary of Treatment-emergent Adverse Events with Fatal Outcome by Preferred Term and Relationship; Safety Analysis Set (Study 54767414MMY3012 Primary Analysis)

表 2.7.4-付録-43 LSFAEDTH: Listing of Treatment-emergent Adverse Events with Fatal Outcome; Safety Analysis Set (Study 54767414MMY3012 Additional Analysis)

表 2.7.4-付録-44 TSFDTH01_JPN_4MSU: Summary of Deaths and Primary Causes of Deaths; Safety Analysis Set (Study 54767414MMY3012 Additional Analysis)

表 2.7.4-付録-45 TSFAE12_JPN_4MSU: Summary of Treatment-emergent Adverse Events with Fatal Outcome by Preferred Term and Relationship; Safety Analysis Set (Study 54767414MMY3012 Additional Analysis)

表 2.7.4-付録-46 TSFDTH01: Summary of Deaths and Primary Causes of Deaths; All Treated Analysis Set (Study 54767414MMY2040)

表 2.7.4-付録-47 LSFDTH01: Listing of Subjects Who Died During the Study; All Treated Analysis Set (Study 54767414MMY2040)

表 2.7.4-付録-48 TSFAE06A: Summary of Treatment-emergent Adverse Events with Fatal Outcome by Preferred Term and Relationship; All Treated Analysis Set (Study 54767414MMY2040)

表 2.7.4-付録-49 TSFDTH01A: Deaths and Cause of Death Up to Month 6: DVMP; Safety Analysis Set (Combination Therapy Studies: MMY3007 and MMY2040)

表 2.7.4-付録-50 TSFAE13A: Treatment-emergent Adverse Events Up to Month 6 with Outcome Death by Preferred Term and Relationship: DVMP; Safety Analysis Set (Combination Therapy Studies: MMY3007 and MMY2040)

表 2.7.4-付録-51 TSFDTH01B: Deaths and Cause of Death Up to Month 6: DRd; Safety Analysis Set (Combination Therapy Studies: MMY3003 and MMY2040)

表 2.7.4-付録-52 TSFAE13B: Treatment-emergent Adverse Events Up to Month 6 with Outcome Death by Preferred Term and Relationship: DRd; Safety Analysis Set (Combination Therapy Studies: MMY3003 and MMY2040)

表 2.7.4-付録-53 TSFAE10: Treatment-emergent Serious Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Relationship; Safety Analysis Set (Monotherapy Studies: MMY3012 Primary Analysis, MMY1004 Part 2, and MMY1008)

表 2.7.4-付録-54 TSFAE06_JPN: Summary of Treatment-emergent Serious Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Relationship; Safety Analysis Set (Study 54767414MMY3012 Primary Analysis)

表 2.7.4-付録-55 TSFAE06: Summary of Treatment-emergent Serious Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Relationship; Safety Analysis Set (Study 54767414MMY3012 Additional Analysis)

表 2.7.4-付録-56 TSFAE06_JPN_4MSU: Summary of Treatment-emergent Serious Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Relationship; Safety Analysis Set (Study 54767414MMY3012 Additional Analysis)

表 2.7.4-付録-57 TSFAE04C: Summary of Most Common (At Least 2%) Treatment-emergent Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term; All Treated Analysis Set (Study 54767414MMY2040)

表 2.7.4-付録-58 TSFAE04C: Treatment-emergent Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term: DVMP; Safety Analysis Set (Combination Therapy Studies: MMY3007 and MMY2040)

表 2.7.4-付録-59 TSFAE04D: Treatment-emergent Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term: DRd; Safety Analysis Set (Combination Therapy Studies: MMY3003 and MMY2040)

表 2.7.4-付録-60 TSFAE11: Treatment-emergent Adverse Events Leading to Treatment Discontinuation by System Organ Class, Preferred Term and Grade 3 or 4; Safety Analysis Set (Monotherapy Studies: MMY3012 Primary Analysis, MMY1004 Part 2, and MMY1008)

表 2.7.4-付録-61 TSFAE08: Summary of Treatment-emergent Adverse Events Leading to Treatment Discontinuation by System Organ Class, Preferred Term, and Grade 3 or higher; Safety Analysis Set (Study 54767414MMY3012 Additional Analysis)

表 2.7.4-付録-62 TSFAE05A: Summary of Treatment-emergent Adverse Events Leading to Treatment Discontinuation by System Organ Class, Preferred Term and Grade 3/4; All Treated Analysis Set (Study 54767414MMY2040)

表 2.7.4-付録-63 TSFAE11A: Treatment-emergent Adverse Events Up to Month 6 Leading to Treatment Discontinuation by System Organ Class, Preferred Term and Grade 3 or 4: DVMP; Safety Analysis Set (Combination Therapy Studies: MMY3007 and MMY2040)

表 2.7.4-付録-64 TSFAE11B: Treatment-emergent Adverse Events Up to Month 6 Leading to Treatment Discontinuation by System Organ Class, Preferred Term and Grade 3 or 4: DRd; Safety Analysis Set (Combination Therapy Studies: MMY3003 and MMY2040)

表 2.7.4-付録-65 TSFAE12: Treatment-emergent Adverse Events Leading to Treatment Modification by System Organ Class, Preferred Term and Grade 3 or 4; Safety Analysis Set (Monotherapy Studies: MMY3012 Primary Analysis, MMY1004 Part 2, and MMY1008)

表 2.7.4-付録-66 TSFAE09_JPN: Summary of Treatment-emergent Adverse Events Leading to Treatment Modifications by System Organ Class, Preferred Term, and Grade 3/4; Safety Analysis Set (Study 54767414MMY3012 Primary Analysis)

表 2.7.4-付録-67 TSFAE09: Summary of Treatment-emergent Adverse Events Leading to Treatment Modifications by System Organ Class, Preferred Term, and Grade 3/4; Safety Analysis Set (Study 54767414MMY3012 Additional Analysis)

表 2.7.4-付録-68 TSFAE09_JPN_4MSU: Summary of Treatment-emergent Adverse Events Leading to Treatment Modifications by System Organ Class, Preferred Term, and Grade 3/4; Safety Analysis Set (Study 54767414MMY3012 Additional Analysis)

表 2.7.4-付録-69 TSFAE05E: Summary of Treatment-emergent Adverse Events Leading to Daratumumab Treatment Modification by System Organ Class, Preferred Term and Grade 3/4; All Treated Analysis Set (Study 54767414MMY2040)

表 2.7.4-付録-70 TSFAE12A: Treatment-emergent Adverse Events Up to Month 6 Leading to Daratumumab Treatment Modification by System Organ Class, Preferred Term and Grade 3 or 4: DVMP; Safety Analysis Set (Combination Therapy Studies: MMY3007 and MMY2040)

表 2.7.4-付録-71 TSFAE12B: Treatment-emergent Adverse Events Up to Month 6 Leading to Daratumumab Treatment Modification by System Organ Class, Preferred Term and Grade 3 or 4: DRd; Safety Analysis Set (Combination Therapy Studies: MMY3003 and MMY2040)

表 2.7.4-付録-72 TSFIRR03: Treatment-emergent Infusion-related Reactions by System Organ Class, Preferred Term and Grade 3 or 4; Safety Analysis Set (Studies: MMY3012 Primary Analysis, MMY2040, MMY1004 Part 2, and MMY1008)

表 2.7.4-付録-73 TSFIRR04: Treatment-emergent Infusion-related Reactions by System Organ Class, Preferred Term and Event Onset Time; Safety Analysis Set (Studies: MMY3012 Primary Analysis, MMY2040, MMY1004 Part 2, and MMY1008)

表 2.7.4-付録-74 TSFAE04_JPN: Summary of Treatment-emergent Infusion-related Reactions by System Organ Class, Preferred Term, and Grade 3 or 4; Safety Analysis Set (Study 54767414MMY3012 Primary Analysis)

表 2.7.4-付録-75 TSFAEIRR01: Summary of Rate of Treatment-emergent Infusion-related Reactions; Safety Analysis Set (Study 54767414MMY3012 Additional Analysis)

表 2.7.4-付録-76 TSFAE04: Summary of Treatment-emergent Infusion-related Reactions by System Organ Class, Preferred Term, and Grade 3 or 4; Safety Analysis Set (Study 54767414MMY3012 Additional Analysis)

表 2.7.4-付録-77 TSFAEIRR04: Time to Onset of Treatment-emergent Infusion-related Reactions; Safety Analysis Set (Study 54767414MMY3012 Additional Analysis)

表 2.7.4-付録-78 TSFAE04_JPN_4MSU: Summary of Treatment-emergent Infusion-related Reactions by System Organ Class, Preferred Term, and Grade 3 or 4; Safety Analysis Set (Study 54767414MMY3012 Additional Analysis)

表 2.7.4-付録-79 TSFAEIRR04_JPN_4MSU: Time to Onset of Treatment-emergent Infusion-related Reactions; Safety Analysis Set (Study 54767414MMY3012 Additional Analysis)

表 2.7.4-付録-80 TSFAE10A: Infusion Interruption Due to Treatment-emergent Adverse Events During Infusion by Preferred Term and Grade 3/4 ; All Treated Analysis Set (Study 54767414MMY1004)

表 2.7.4-付録-81 LSFAE05: Listing of Injection Site Reactions; Safety Analysis Set (Study 54767414MMY1008)

表 2.7.4-付録-82 TSFAE05_JPN: Summary of Treatment-emergent Injection-site Reactions by System Organ Class, Preferred Term, and Grade 3 or 4; Safety Analysis Set (Study 54767414MMY3012 Primary Analysis)

表 2.7.4-付録-83 TSFAE05: Summary of Treatment-emergent Injection-site Reactions by System Organ Class, Preferred Term, and Grade 3 or 4; Safety Analysis Set (Study 54767414MMY3012 Additional Analysis)

表 2.7.4-付録-84 TSFAE05_JPN_4MSU: Summary of Treatment-emergent Injection-site Reactions by System Organ Class, Preferred Term, and Grade 3 or 4; Safety Analysis Set (Study 54767414MMY3012 Additional Analysis)

表 2.7.4-付録-85 TSFAE04: Grade 3 or 4 Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term; Safety Analysis Set (Monotherapy Studies: MMY3012 Primary Analysis, MMY1004 Part 2, and MMY1008)

表 2.7.4-付録-86 TSICM04: Summary of Concomitant Growth Factor Use by Therapeutic Class, Pharmacologic Class, and Preferred Term; Safety Analysis Set (Study 54767414MMY3012 Primary Analysis)

表 2.7.4-付録-87 TSFAE02: Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term; Safety Analysis Set (Monotherapy Studies: MMY3012 Primary Analysis, MMY1004 Part 2, and MMY1008)

表 2.7.4-付録-88 TSICM04_JPN: Summary of Concomitant Growth Factor Use by Therapeutic Class, Pharmacologic Class, and Preferred Term; Safety Analysis Set (Study 54767414MMY3012 Primary Analysis)

表 2.7.4-付録-89 TSFAE02A_JPN: Summary of Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term; Safety Analysis Set (Study 54767414MMY3012 Primary Analysis)

表 2.7.4-付録-90 TSFAE50: Number of Subjects With Special Interest Treatment-emergent Adverse Events by MedDRA System-Organ Class, Preferred Term and Maximum Toxicity Grade; Safety Analysis Set (Study 54767414MMY1008)

表 2.7.4-付録-91 TSICM04: Summary of Concomitant Growth Factor Use by Therapeutic Class, Pharmacologic Class, and Preferred Term; Safety Analysis Set (Study 54767414MMY3012 Additional Analysis)

表 2.7.4-付録-92 TSICM04_JPN_4MSU: Summary of Concomitant Growth Factor Use by Therapeutic Class, Pharmacologic Class, and Preferred Term; Safety Analysis Set (Study 54767414MMY3012 Additional Analysis)

表 2.7.4-付録-93 TSFAE05A: Most Common (At Least 5%) Grade 3 or 4 Treatment-emergent Adverse Events Up to Month 6 by System Organ Class and Preferred Term: DVMP; Safety Analysis Set (Combination Therapy Studies: MMY3007 and MMY2040)

表 2.7.4-付録-94 TSFAE05B: Most Common (At Least 5%) Grade 3 or 4 Treatment-emergent Adverse Events Up to Month 6 by System Organ Class and Preferred Term: DRd; Safety Analysis Set (Combination Therapy Studies: MMY3003 and MMY2040)

表 2.7.4-付録-95 TSFAE08: Treatment-emergent Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term; Safety Analysis Set (Monotherapy Studies: MMY3012 Primary Analysis, MMY1004 Part 2, and MMY1008)

表 2.7.4-付録-96 TSFAETSFU: Summary of Treatment-emergent Adverse Events Leading to Transfusions by System Organ Class, Preferred Term, and Grade 3/4; Safety Analysis Set (Study 54767414MMY3012 Primary Analysis)

表 2.7.4-付録-97 TSFAETSFU: Summary of Treatment-emergent Adverse Events Leading to Transfusions by System Organ Class, Preferred Term, and Grade 3/4; Safety Analysis Set (Study 54767414MMY3012 Additional Analysis)

表 2.7.4-付録-98 TSFHE01: Treatment-emergent Hemorrhage Events (Excluding Injection-site Reactions) by System Organ Class and Preferred Term; Safety Analysis Set (Monotherapy Studies: MMY3012 Primary Analysis, MMY1004 Part 2, and MMY1008)

表 2.7.4-付録-99 TSFAEHE01: Summary of Treatment-emergent Hemorrhage Events by System Organ Class and Preferred Term; Safety Analysis Set (Study 54767414MMY3012 Primary Analysis)

表 2.7.4-付録-100 TSFHE02: Treatment-emergent Hemorrhage Events (Excluding Injection-site Reactions) by System Organ Class, Preferred Term and Maximum Toxicity Grade; Safety

Analysis Set (Monotherapy Studies: MMY3012 Primary Analysis, MMY1004 Part 2, and MMY1008)

表 2.7.4-付録-101 TSFAEHE02A_JPN: Summary of Treatment-emergent Hemorrhage Events (Excluding Injection-site Reactions) by System Organ Class, Preferred Term, and Maximum Toxicity Grade; Safety Analysis Set (Study 54767414MMY3012 Primary Analysis)

表 2.7.4-付録-102 TSFAEHE02_JPN: Summary of Treatment-emergent Hemorrhage Events by System Organ Class, Preferred Term, and Maximum Toxicity Grade; Safety Analysis Set (Study 54767414MMY3012 Primary Analysis)

表 2.7.4-付録-103 TSFAEHE02: Summary of Treatment-emergent Hemorrhage Events by System Organ Class, Preferred Term, and Maximum Toxicity Grade; Safety Analysis Set (Study 54767414MMY3012 Additional Analysis)

表 2.7.4-付録-104 TSFAEHE02A: Summary of Treatment-emergent Hemorrhage Events (Excluding Injection-site Reactions) by System Organ Class, Preferred Term, and Maximum Toxicity Grade; Safety Analysis Set (Study 54767414MMY3012 Additional Analysis)

表 2.7.4-付録-105 TSFAEHE02_JPN_4MSU: Summary of Treatment-emergent Hemorrhage Events by System Organ Class, Preferred Term, and Maximum Toxicity Grade; Safety Analysis Set (Study 54767414MMY3012 Additional Analysis)

表 2.7.4-付録-106 TSFAEHE02A_JPN_4MSU: Summary of Treatment-emergent Hemorrhage Events (Excluding Injection-site Reactions) by System Organ Class, Preferred Term, and Maximum Toxicity Grade; Safety Analysis Set (Study 54767414MMY3012 Additional Analysis)

表 2.7.4-付録-107 TSFAEHE02A: Summary of Treatment-emergent Hemorrhage Events by System Organ Class, Preferred Term and Grade 3/4; All Treated Analysis Set (Study 54767414MMY2040)

表 2.7.4-付録-108 TSFHE01A: Treatment-emergent Hemorrhage Events (Excluding Injection-site Reactions) Up to Month 6 by System Organ Class, Preferred Term and Maximum Toxicity Grade: DVMP; Safety Analysis Set (Combination Therapy Studies: MMY3007 and MMY2040)

表 2.7.4-付録-109 TSFHE01B: Treatment-emergent Hemorrhage Events (Excluding Injection-site Reactions) Up to Month 6 by System Organ Class, Preferred Term and Maximum Toxicity Grade: DRd; Safety Analysis Set (Combination Therapy Studies: MMY3003 and MMY2040)

表 2.7.4-付録-110 TSFINF02: Treatment-emergent Adverse Events of Infections and Infestations (New Onsets) by Preferred Term and Treatment Cycle; Safety Analysis Set (Monotherapy Studies: MMY3012 Primary Analysis, MMY1004 Part 2, and MMY1008)

表 2.7.4-付録-111 TSFAEINF01A: Summary of Treatment-emergent Adverse Events of Infections and Infestations by Preferred Term and Toxicity Grade; Safety Analysis Set (Study 54767414MMY3012 Primary Analysis)

表 2.7.4-付録-112 TSFINF01: Grade 3 or 4 Treatment-emergent Adverse Events of Infections and Infestations by Preferred Term and Relationship; Safety Analysis Set (Monotherapy Studies: MMY3012 Primary Analysis, MMY1004 Part 2, and MMY1008)

表 2.7.4-付録-113 TSFAEINF02_JPN: Summary of Treatment-emergent Adverse Events of Infections and Infestations (New Onsets) by Preferred Term and Treatment Cycle; Safety Analysis Set (Study 54767414MMY3012 Primary Analysis)

表 2.7.4-付録-114 TSFAEINF01A_JPN: Summary of Treatment-emergent Adverse Events of Infections and Infestations by Preferred Term and Toxicity Grade ; Safety Analysis Set (Study 54767414MMY3012 Primary Analysis)

表 2.7.4-付録-115 TSFAEINF02: Summary of Treatment-emergent Adverse Events of Infections and Infestations (New Onsets) by Preferred Term and Treatment Cycle; Safety Analysis Set (Study 54767414MMY3012 Additional Analysis)

表 2.7.4-付録-116 TSFAEINF01A: Summary of Treatment-emergent Adverse Events of Infections and Infestations by Preferred Term and Toxicity Grade; Safety Analysis Set (Study 54767414MMY3012 Additional Analysis)

表 2.7.4-付録-117 TSFAEINF02_JPN_4MSU: Summary of Treatment-emergent Adverse Events of Infections and Infestations (New Onsets) by Preferred Term and Treatment Cycle; Safety Analysis Set (Study 54767414MMY3012 Additional Analysis)

表 2.7.4-付録-118 TSFAEINF01A_JPN_4MSU: Summary of Treatment-emergent Adverse Events of Infections and Infestations by Preferred Term and Toxicity Grade ; Safety Analysis Set (Study 54767414MMY3012 Additional Analysis)

表 2.7.4-付録-119 TSFAEINF01: Summary of Grade 3 or 4 Treatment-emergent Adverse Events of Infections and Infestations by Preferred Term and Relationship; All Treated Analysis Set (Study 54767414MMY2040)

表 2.7.4-付録-120 TSFAEINF02: Summary of Treatment-emergent Adverse Events of Infections and Infestations (New Onsets) by Preferred Term and Treatment Cycle; All Treated Analysis Set (Study 54767414MMY2040)

表 2.7.4-付録-121 TSFINF01A: Grade 3 or 4 Treatment-emergent Adverse Events of Infections and Infestations Up to Month 6 by Preferred Term and Relationship: DVMP; Safety Analysis Set (Combination Therapy Studies: MMY3007 and MMY2040)

表 2.7.4-付録-122 TSFINF01B: Grade 3 or 4 Treatment-emergent Adverse Events of Infections and Infestations Up to Month 6 by Preferred Term and Relationship: DRd; Safety Analysis Set (Combination Therapy Studies: MMY3003 and MMY2040)

表 2.7.4-付録-123 TSFSPM01: Second Primary Malignancies; Safety Analysis Set (Monotherapy Studies: MMY3012 Primary Analysis, MMY1004 Part 2, and MMY1008)

表 2.7.4-付録-124 TSFAESPM01: Summary of Second Primary Malignancies; Safety Analysis Set (Study 54767414MMY3012 Additional Analysis)

表 2.7.4-付録-125 TSFLAB03_JPN: Summary of Worst Toxicity Grade During Treatment in Hematology and Biochemistry; Safety Analysis Set (Study 54767414MMY3012 Primary Analysis)

表 2.7.4-付録-126 TSFLAB03: Summary of Worst Toxicity Grade During Treatment in Hematology and Biochemistry; Safety Analysis Set (Study 54767414MMY3012 Additional Analysis)

表 2.7.4-付録-127 TSFLAB03_JPN_4MSU: Summary of Worst Toxicity Grade During Treatment in Hematology and Biochemistry; Safety Analysis Set (Study 54767414MMY3012 Additional Analysis)

表 2.7.4-付録-128 TSFLAB02APART2OF4: Summary of Worst Toxicity Grade During Treatment in Hematology and Biochemistry; All Treated Analysis Set (Study 54767414MMY2040)

表 2.7.4-付録-129 TSFLAB02APART3OF4: Summary of Worst Toxicity Grade During Treatment in Hematology and Biochemistry; All Treated Analysis Set (Study 54767414MMY2040)

表 2.7.4-付録-130 TSFLAB01A: Worst Toxicity Grade Up to Month 6 in Selected Hematology Parameters: DVMP; Safety Analysis Set (Combination Therapy Studies: MMY3007 and MMY2040)

表 2.7.4-付録-131 TSFLAB01B: Worst Toxicity Grade Up to Month 6 in Selected Hematology Parameters: DRd; Safety Analysis Set (Combination Therapy Studies: MMY3003 and MMY2040)

表 2.7.4-付録-132 TSICM04A: Summary of Concomitant Growth Factor Use by Therapeutic Class, Pharmacologic Class, Preferred Term, and Baseline Weight; Safety Analysis Set (Study 54767414MMY3012 Primary Analysis)

表 2.7.4-付録-133 TSFAE01_JPI: Number of Subjects With 1 or More Treatment-emergent Adverse Events Related to Daratumumab Treatment by MedDRA System-Organ Class and Preferred Term; Safety Population (Study 54767414MMY3012 Additional Analysis)

表 2.7.4-付録-134 TSFAE02_JPI: Number of Subjects With 1 or More Treatment-emergent Infusion Related Reactions (PMDA) Related to Daratumumab Treatment by MedDRA System-Organ Class and Preferred Term; Safety Population (Study 54767414MMY3012)

表 2.7.4-付録-1 Adverse Event Terms: Preferred Terms Included in the Assessments of Adverse Events of Clinical Interest (Study 54767414MMY3012, Study 54767414MMY1004 Study 54767414MMY1008, Study 54767414MMY2040)

The following terms were included in the assessments of adverse events of clinical interest. All adverse events other than second primary malignancies (SPM) included in the analysis were treatment emergent.

Adverse Events of Clinical Interest/ Other Adverse Events	**Definitions**
Infusion related reactions	Treatment-emergent adverse events that are flagged as infusion related reaction on the adverse event CRF page.
Injection-site Reactions	For the Dara SC treatment group, treatment-emergent adverse events that are flagged as injection-site reactions on the adverse event CRF page.
Hemorrhage events	Adverse events defined by Standardized MedDRA Queries (SMQ) with the first subcategory SMQ of hemorrhage terms (exclude laboratory terms).
Infections and Infestations	Infections and infestations are those adverse event records as SOC = "INFECTIONS AND INFESTATIONS"
Tumor lysis syndromes	Narrow SMQ terms: haemorrhagic tumour necrosis, tumour lysis syndrome, tumour necrosis
Interferences for blood typing	Identify the following preferred terms: Coombs indirect test positive, Crossmatch incompatible, Laboratory test interference
Second primary malignancies (SPM)	SPM determined by investigators were reported as "New Malignancies" in CRF.
Intravascular hemolysis	Identify the following preferred terms: Acute haemolytic transfusion reaction, Autoimmune haemolytic anaemia, Cold type haemolytic anaemia, Coombs positive haemolytic anaemia, Delayed haemolytic transfusion reaction, Extravascular haemolysis, Haemolysis, Haemolytic icteroanaemia, Haemolytic anaemia, Haemolytic uraemic syndrome, Haemolytic transfusion reaction, Intravascular haemolysis, Warm type haemolytic anaemia

表 2.7.4-付録-2 TSIEXP05A: Duration of Daratumumab Infusions/Injections Up to Month 6: DVMP; Safety Analysis Set (Combination Therapy Studies: MMY3007 and MMY2040)

	First Infusion/Injection	Second Infusion/Injection	All Subsequent Infusions/Injections
Treatment group: MMY3007 Dara IV + VMP			
Duration of infusions (mins)			
N	332	321	3144
Mean (SD)	440.6 (142.72)	270.7 (76.67)	213.3 (28.24)
Median	405.0	244.0	205.0
Range	(30; 1494)	(120; 890)	(120; 510)
Treatment group: MMY2040 Dara SC + VMP			
Duration of injections (mins)			
N	67	63	637
Mean (SD)	4.9 (1.52)	4.7 (1.49)	4.6 (1.34)
Median	5.0	5.0	5.0
Range	(3; 14)	(3; 12)	(1; 15)

Note: Dara IV = daratumumab intravenous; Dara SC = daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20); VMP = bortezomib/melphalan/prednisone.
Note: Duration of infusion/injections includes both actual infusion time and interruption time, if any.
Note: Injection with missing start/end time will be included in ordering of injections but excluded in the summary statistic.
Note: 13 subjects at sites in Japan, whose bortezomib lot number records are fully or partially missed, are excluded from the MMY 3007 Dara IV + VMP treatment group.

[TSIEXP05A.RTF] [JNJ-54767414\Z_SCS\DBR_BLA_SUBQ_2019\RE_BLA_SUBQ_COMBI_2019_JPN\PROD\TSIEXP05A.SAS]
12JUL2019, 04:13

表 2.7.4-付録-3 TSIEXP05B: Duration of Daratumumab Infusions/Injections Up to Month 6: DRd; Safety Analysis Set (Combination Therapy Studies: MMY3003 and MMY2040)

	First Infusion/Injection	Second Infusion/Injection	All Subsequent Infusions/Injections
Treatment group: MMY 3003 Dara IV + Rd			
Duration of infusions (mins)			
N	283	278	3763
Mean (SD)	466.9 (185.83)	287.6 (72.19)	211.0 (28.99)
Median	420.0	258.0	206.0
Range	(70; 2035)	(180; 566)	(70; 649)
Treatment group: MMY 2040 Dara SC + Rd			
Duration of injections (mins)			
N	63	58	849
Mean (SD)	4.7 (1.47)	4.5 (0.92)	4.6 (1.04)
Median	5.0	5.0	5.0
Range	(3; 12)	(3; 8)	(2; 10)

Note: Dara IV = daratumumab intravenous; Dara SC = daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20); Rd = lenalidomide/dexamethasone.
Note: Duration of infusion/injections includes both actual infusion time and interruption time, if any.
Note: Injection with missing start/end time will be included in ordering of injections but excluded in the summary statistic.

[TSIEXP05B.RTF] [JNJ-54767414\Z_SCS\DBR_BLA_SUBQ_2019\RE_BLA_SUBQ_COMBI_2019\PROD\TSIEXP05B.SAS]
26APR2019, 09:56

表 2.7.4-付録-4 TSIEXP07_JPN: Summary of Duration of Daratumumab Infusions/Injections; Safety Analysis Set (Study 54767414MMY3012 Primary Analysis)

	Japanese		
	First Infusion/Injection	Second Infusion/Injection	All Subsequent Infusions/Injections
Treatment group: Dara IV			
Duration of infusions (mins)			
N	24	24	198
Mean (SD)	445.42 (58.682)	294.17 (69.480)	211.96 (14.215)
Median	421.00	260.50	210.00
Range	(396.0; 593.0)	(245.0; 448.0)	(147.0; 266.0)
Treatment group: Dara SC			
Duration of injections (mins)			
N	18	18	127
Mean (SD)	3.94 (0.873)	3.67 (0.686)	3.34 (0.538)
Median	4.00	4.00	3.00
Range	(3.0; 5.0)	(3.0; 5.0)	(3.0; 5.0)

Note: Dara IV=daratumumab intravenous; Dara SC=daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
Note: Duration of infusion/injections includes both actual infusion time and interruption time, if any.

[TSIEXP07_JPN.RTF] [JNJ-54767414\MMY3012\DBR_CSR\RE_JAPAN_SAR\PROD\TSIEXP07_JPN.SAS] 18JUN2019, 07:34

表 2.7.4-付録-5 TSIEXP07: Summary of Duration of Daratumumab Infusions/Injections; Safety Analysis Set (Study 54767414MMY3012 Additional Analysis)

	First Infusion/Injection	Second Infusion/Injection	All Subsequent Infusions/Injections
Treatment group: Dara IV			
Duration of infusions (mins)			
N	257	251	3650
Mean (SD)	440.11 (91.896)	291.22 (79.213)	209.75 (22.036)
Median	421.00	255.00	205.00
Range	(60.0; 840.0)	(184.0; 630.0)	(120.0; 460.0)
Treatment group: Dara SC			
Duration of injections (mins)			
N	260	257	3600
Mean (SD)	4.75 (1.337)	4.71 (1.200)	4.57 (1.252)
Median	5.00	5.00	5.00
Range	(2.0; 17.0)	(1.0; 10.0)	(1.0; 25.0)

Note: Dara IV=daratumumab intravenous; Dara SC=daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
Note: Duration of infusion/injections includes both actual infusion time and interruption time, if any.

[TSIEXP07.RTF] [JNJ-54767414\MMY3012\DBR_BLA_2019_4MSU\RE_BLA_2019_4MSU\PROD\TSIEXP07.SAS] 24SEP2019, 10:44

表 2.7.4-付録-6 TSIEXP07_JPN_4MSU: Summary of Duration of Daratumumab Infusions/Injections; Safety Analysis Set (Study 54767414MMY3012 Additional Analysis)

	Japanese		
	First Infusion/Injection	Second Infusion/Injection	All Subsequent Infusions/Injections
Treatment group: Dara IV			
Duration of infusions (mins)			
N	24	24	331
Mean (SD)	445.42 (58.682)	294.17 (69.480)	211.98 (12.371)
Median	421.00	260.50	210.00
Range	(396.0; 593.0)	(245.0; 448.0)	(147.0; 266.0)
Treatment group: Dara SC			
Duration of injections (mins)			
N	18	18	245
Mean (SD)	3.94 (0.873)	3.67 (0.686)	3.34 (0.555)
Median	4.00	4.00	3.00
Range	(3.0; 5.0)	(3.0; 5.0)	(3.0; 5.0)

Note: Dara IV=daratumumab intravenous; Dara SC=daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
Note: Duration of infusion/injections includes both actual infusion time and interruption time, if any.

[TSIEXP07_JPN_4MSU.RTF] [JNJ-54767414\MMY3012\DBR_BLA_2019_4MSU\RE_JAPAN_SAR\PROD\TSIEXP07_JPN_4MSU.SAS] 15AUG2019, 14:15

表 2.7.4-付録-7 TSIEXP01:Number of Treatment Cycles; Safety Analysis Set (Monotherapy Studies: MMY3012 Primary Analysis, MMY1004 Part 2, and MMY1008)

	MMY 3012		
	Dara IV	Dara SC	Pooled Dara SC
Analysis set: safety	258	260	291
Distribution of subjects treated in and beyond each cycle			
≥ 1 cycle	258 (100.0%)	260 (100.0%)	291 (100.0%)
≥ 2 cycles	241 (93.4%)	244 (93.8%)	275 (94.5%)
≥ 3 cycles	216 (83.7%)	215 (82.7%)	244 (83.8%)
≥ 4 cycles	187 (72.5%)	190 (73.1%)	217 (74.6%)
≥ 5 cycles	170 (65.9%)	158 (60.8%)	185 (63.6%)
≥ 6 cycles	145 (56.2%)	135 (51.9%)	160 (55.0%)
≥ 7 cycles	127 (49.2%)	123 (47.3%)	145 (49.8%)
Total number of treatment cycles received			
1	17 (6.6%)	16 (6.2%)	16 (5.5%)
2	25 (9.7%)	29 (11.2%)	31 (10.7%)
Cycles 1-2	42 (16.3%)	45 (17.3%)	47 (16.2%)
3	29 (11.2%)	25 (9.6%)	27 (9.3%)
4	17 (6.6%)	32 (12.3%)	32 (11.0%)
5	25 (9.7%)	23 (8.8%)	25 (8.6%)
6	18 (7.0%)	12 (4.6%)	15 (5.2%)
Cycles 3-6	89 (34.5%)	92 (35.4%)	99 (34.0%)
≥7	127 (49.2%)	123 (47.3%)	145 (49.8%)
Mean (SD)	6.2 (3.25)	6.1 (3.34)	6.7 (4.21)
Median	6.0	6.0	6.0
Range	(1; 14)	(1; 15)	(1; 21)

Note: Dara IV = daratumumab intravenous; Dara SC = daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20); the pooled Dara SC column includes subjects from MMY3012 SC group, MMY1004 Part 2, and MMY1008.
Note: Percentages are calculated with the number of subjects in each group as the denominators.

[TSIEXP01.RTF] [JNJ-54767414\Z_SCS\DBR_BLA_SUBQ_2019\RE_BLA_SUBQ_MONO_2019\PROD\TSIEXP01.SAS] 01MAY2019, 20:28

表 2.7.4-付録-8 TSIEXP02: Treatment Duration, Dose Intensity, and Relative Dose Intensity; Safety Analysis Set (Monotherapy Studies: MMY3012 Primary Analysis, MMY1004 Part 2, and MMY1008)

	MMY 3012		
	Dara IV	Dara SC	Pooled Dara SC
Analysis set: safety	258	260	291
Duration of treatment (months)			
N	258	260	291
Mean (SD)	5.015 (2.8839)	4.910 (2.9678)	5.491 (3.7675)
Median	5.355	4.747	5.322
Range	(0.03; 12.16)	(0.03; 12.91)	(0.03; 18.50)
Total number of daratumumab infusions/injections			
N	258	260	291
Mean (SD)	14.1 (5.65)	13.9 (5.67)	14.7 (6.32)
Median	16.0	15.0	16.0
Range	(1; 24)	(1; 25)	(1; 31)
Daratumumab dose intensity (mg/cycle)[a]			
N	258	260	291
Mean (SD)	2880.64 (1021.852)	4496.89 (979.312)	4410.91 (1022.055)
Median	2721.60	4371.43	4371.43
Range	(12.2; 6848.0)	(1800.0; 7200.0)	(1800.0; 7200.0)
Daratumumab dose intensity (mg/kg/cycle)[a]			
N	258	260	291
Mean (SD)	39.19 (9.377)	64.33 (22.325)	63.19 (22.205)
Median	38.70	59.64	59.11
Range	(0.2; 64.5)	(24.8; 150.9)	(24.8; 150.9)
Relative dose intensity of daratumumab (%)[b]			
N	258	260	291
Mean (SD)	96.56 (11.341)	96.68 (9.639)	97.03 (9.167)
Median	99.92	100.00	100.00
Range	(1.3; 106.2)	(25.0; 100.0)	(25.0; 100.0)

Note: Dara IV = daratumumab intravenous; Dara SC = daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20); the pooled Dara SC column includes subjects from MMY3012 SC group, MMY1004 Part 2, and MMY1008.

[a] Dose intensity (mg/cycle) is calculated as the sum of total doses (mg) received in all cycles divided by the number of treatment cycles. 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.

[b] Relative dose intensity (%) is defined as the ratio of total dose received and total planned dose.

A subject is considered as treated in a cycle if he/she received any non-zero dose of daratumumab in that cycle.

[TSIEXP02.RTF] [JNJ-54767414\Z_SCS\DBR_BLA_SUBQ_2019\RE_BLA_SUBQ_MONO_2019\PROD\TSIEXP02.SAS] 01MAY2019, 20:28

表 2.7.4-付録-9 TSIEXP03: Dose Intensity and Relative Dose Intensity by Cycle; Safety Analysis Set (Monotherapy Studies: MMY3012 Primary Analysis, MMY1004 Part 2, and MMY1008)

	MMY 3012		
	Dara IV	Dara SC	Pooled Dara SC
Analysis set: safety	258	260	291
Daratumumab dose intensity (Cycles 1-2, mg/cycle)			
N	258	260	291
Mean (SD)	4383.53 (1346.523)	6717.21 (971.400)	6759.36 (933.197)
Median	4352.00	7200.00	7200.00
Range	(12.2; 8768.0)	(1800.0; 7200.0)	(1800.0; 7200.0)
Daratumumab dose intensity (Cycles 3-6, mg/cycle)			
N	216	215	244
Mean (SD)	2190.94 (622.910)	3342.87 (509.275)	3361.14 (485.707)
Median	2180.00	3600.00	3600.00
Range	(480.0; 4384.0)	(1800.0; 3600.0)	(1800.0; 3600.0)
Daratumumab dose intensity (Cycles ≥7, mg/cycle)			
N	127	123	145
Mean (SD)	1174.55 (278.581)	1800.00 (0.000)	1800.00 (0.000)
Median	1180.00	1800.00	1800.00
Range	(464.0; 2224.2)	(1800.0; 1800.0)	(1800.0; 1800.0)
Daratumumab dose intensity (Cycles 1-2, mg/kg/cycle)			
N	258	260	291
Mean (SD)	59.57 (10.399)	95.27 (26.073)	96.27 (25.990)
Median	64.00	93.36	94.43
Range	(0.2; 68.4)	(24.8; 184.6)	(24.8; 184.6)
Daratumumab dose intensity (Cycles 3-6, mg/kg/cycle)			
N	216	215	244
Mean (SD)	29.88 (4.502)	47.01 (13.129)	47.58 (13.037)
Median	31.93	46.15	46.68
Range	(15.7; 35.3)	(15.2; 95.4)	(15.2; 95.4)
Daratumumab dose intensity (Cycles ≥7, mg/kg/cycle)			
N	127	123	145
Mean (SD)	15.94 (0.555)	24.95 (5.970)	25.25 (6.005)
Median	16.00	24.33	24.66
Range	(13.4; 17.9)	(15.4; 49.6)	(15.4; 49.6)

表 2.7.4-付録-9 TSIEXP03: Dose Intensity and Relative Dose Intensity by Cycle; Safety Analysis Set (Monotherapy Studies: MMY3012 Primary Analysis, MMY1004 Part 2, and MMY1008)

	MMY 3012		
	Dara IV	Dara SC	Pooled Dara SC
Relative dose intensity of daratumumab (Cycles 1-2, %)			
N	258	260	291
Mean (SD)	96.05 (12.029)	96.20 (10.271)	96.60 (9.777)
Median	100.00	100.00	100.00
Range	(1.3; 106.9)	(25.0; 100.0)	(25.0; 100.0)
Relative dose intensity of daratumumab (Cycles 3-6, %)			
N	216	215	244
Mean (SD)	99.44 (5.967)	99.02 (5.110)	99.14 (4.806)
Median	100.00	100.00	100.00
Range	(49.3; 110.4)	(50.0; 100.0)	(50.0; 100.0)
Relative dose intensity of daratumumab (Cycles ≥7, %)			
N	127	123	145
Mean (SD)	99.65 (3.469)	99.86 (1.503)	99.89 (1.384)
Median	100.00	100.00	100.00
Range	(83.5; 111.6)	(83.3; 100.0)	(83.3; 100.0)

Note: Dara IV = daratumumab intravenous; Dara SC = daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20); the pooled Dara SC column includes subjects from MMY3012 SC group, MMY1004 Part 2, and MMY1008.

[TSIEXP03.RTF] [JNJ-54767414\Z_SCS\DBR_BLA_SUBQ_2019\RE_BLA_SUBQ_MONO_2019\PROD\TSIEXP03.SAS] 01MAY2019, 20:28

表 2.7.4-付録-10 TSIEXP01_JPN: Summary of Treatment Cycles; Safety Analysis Set (Study 54767414MMY3012 Primary Analysis)

	Japanese	
	Dara IV	Dara SC
Analysis set: safety	24	18
Distribution of subjects treated in and beyond each cycle		
≥ 1 cycle	24 (100.0%)	18 (100.0%)
≥ 2 cycles	21 (87.5%)	15 (83.3%)
≥ 3 cycles	17 (70.8%)	10 (55.6%)
≥ 4 cycles	10 (41.7%)	6 (33.3%)
≥ 5 cycles	9 (37.5%)	4 (22.2%)
≥ 6 cycles	5 (20.8%)	3 (16.7%)
≥ 7 cycles	3 (12.5%)	2 (11.1%)
Total number of treatment cycles received		
1	3 (12.5%)	3 (16.7%)
2	4 (16.7%)	5 (27.8%)
Cycles 1-2	7 (29.2%)	8 (44.4%)
3	7 (29.2%)	4 (22.2%)
4	1 (4.2%)	2 (11.1%)
5	4 (16.7%)	1 (5.6%)
6	2 (8.3%)	1 (5.6%)
Cycles 3-6	14 (58.3%)	8 (44.4%)
≥7	3 (12.5%)	2 (11.1%)
Mean (SD)	3.8 (2.20)	3.4 (2.45)
Median	3.0	3.0
Range	(1; 9)	(1; 10)

Note: Dara IV=daratumumab intravenous; Dara SC=daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
Note: Percentages are calculated with the number of subjects in each group as denominators.

[TSIEXP01_JPN.RTF] [JNJ-54767414\MMY3012\DBR_CSR\RE_JAPAN_SAR\PROD\TSIEXP01_JPN.SAS] 18JUN2019, 07:33

表 2.7.4-付録-11 TSIEXP02_JPN: Summary of Treatment Duration, Dose Intensity, and Relative Dose Intensity; Safety Analysis Set (Study 54767414MMY3012 Primary Analysis)

	Japanese	
	Dara IV	Dara SC
Analysis set: safety	24	18
Duration of treatment (months)		
N	24	18
Mean (SD)	2.988 (1.9912)	2.559 (2.1777)
Median	2.366	1.906
Range	(0.26; 7.33)	(0.30; 8.54)
Total number of daratumumab infusions/injections		
N	24	18
Mean (SD)	10.3 (4.68)	9.1 (4.95)
Median	10.0	7.5
Range	(2; 19)	(2; 20)
Daratumumab dose intensity (mg/cycle)[a]		
N	24	18
Mean (SD)	2532.97 (649.455)	5148.33 (1068.227)
Median	2507.33	5400.00
Range	(1568.0; 4074.7)	(3600.0; 7200.0)
Daratumumab dose intensity (mg/kg/cycle)[a]		
N	24	18
Mean (SD)	45.48 (7.893)	97.48 (26.045)
Median	44.58	94.92
Range	(32.3; 64.4)	(50.2; 150.9)
Relative dose intensity of daratumumab (%)[b]		
N	24	18
Mean (SD)	97.74 (7.995)	97.72 (5.856)
Median	100.22	100.00
Range	(67.2; 104.1)	(77.8; 100.0)

Note: Dara IV=daratumumab intravenous; Dara SC=daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
[a] Dose intensity (mg/cycle) is calculated as the sum of total doses (mg) received in all cycles divided by the number of treatment cycles. 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.
[b] Relative dose intensity (%) is defined as the ratio of total dose received and total planned dose.
A subject is considered as treated in a cycle if he/she received any non-zero dose of daratumumab in that cycle.

[TSIEXP02_JPN.RTF] [JNJ-54767414\MMY3012\DBR_CSR\RE_JAPAN_SAR\PROD\TSIEXP02_JPN.SAS] 14JUN2019, 15:08

表 2.7.4-付録-12 TSIEXP03_JPN: Summary of Dose Intensity and Relative Dose Intensity by Cycle; Safety Analysis Set (Study 54767414MMY3012 Primary Analysis)

	Japanese	
	Dara IV	Dara SC
Analysis set: safety	24	18
Daratumumab dose intensity (Cycles 1-2, mg/cycle)		
N	24	18
Mean (SD)	3227.20 (823.131)	6350.00 (1133.059)
Median	3152.00	7200.00
Range	(1568.0; 4896.0)	(3600.0; 7200.0)
Daratumumab dose intensity (Cycles 3-6, mg/cycle)		
N	17	10
Mean (SD)	1668.85 (444.513)	2895.00 (842.763)
Median	1680.00	3375.00
Range	(480.0; 2432.0)	(1800.0; 3600.0)
Daratumumab dose intensity (Cycles ≥7, mg/cycle)		
N	3	2
Mean (SD)	839.11 (58.989)	1800.00 (0.000)
Median	832.00	1800.00
Range	(784.0; 901.3)	(1800.0; 1800.0)
Daratumumab dose intensity (Cycles 1-2, mg/kg/cycle)		
N	24	18
Mean (SD)	58.13 (9.636)	119.34 (25.718)
Median	64.00	118.15
Range	(32.3; 66.1)	(64.5; 156.2)
Daratumumab dose intensity (Cycles 3-6, mg/kg/cycle)		
N	17	10
Mean (SD)	29.59 (4.751)	51.63 (18.865)
Median	31.58	56.45
Range	(15.8; 34.4)	(21.6; 78.9)
Daratumumab dose intensity (Cycles ≥7, mg/kg/cycle)		
N	3	2
Mean (SD)	15.98 (0.458)	33.78 (7.996)
Median	16.23	33.78
Range	(15.5; 16.3)	(28.1; 39.4)

表 2.7.4-付録-12 TSIEXP03_JPN: Summary of Dose Intensity and Relative Dose Intensity by Cycle; Safety Analysis Set (Study 54767414MMY3012 Primary Analysis)

	Japanese	
	Dara IV	Dara SC
Relative dose intensity of daratumumab (Cycles 1-2, %)		
N	24	18
Mean (SD)	97.27 (8.963)	97.92 (6.431)
Median	100.45	100.00
Range	(67.2; 103.3)	(75.0; 100.0)
Relative dose intensity of daratumumab (Cycles 3-6, %)		
N	17	10
Mean (SD)	100.47 (3.103)	98.00 (6.325)
Median	100.00	100.00
Range	(96.3; 107.4)	(80.0; 100.0)
Relative dose intensity of daratumumab (Cycles ≥7, %)		
N	3	2
Mean (SD)	99.90 (2.863)	100.00 (0.000)
Median	101.45	100.00
Range	(96.6; 101.7)	(100.0; 100.0)

Note: Dara IV=daratumumab intravenous; Dara SC=daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).

[TSIEXP03_JPN.RTF] [JNJ-54767414\MMY3012\DBR_CSR\RE_JAPAN_SAR\PROD\TSIEXP03_JPN.SAS] 14JUN2019, 15:08

表 2.7.4-付録-13 TSIEXP01: Summary of Treatment Cycles; Safety Analysis Set (Study 54767414MMY3012 Additional Analysis)

	Dara IV	Dara SC
Analysis set: safety	258	260
Distribution of subjects treated in and beyond each cycle		
≥ 1 cycle	258 (100.0%)	260 (100.0%)
≥ 2 cycles	244 (94.6%)	246 (94.6%)
≥ 3 cycles	220 (85.3%)	221 (85.0%)
≥ 4 cycles	196 (76.0%)	199 (76.5%)
≥ 5 cycles	179 (69.4%)	168 (64.6%)
≥ 6 cycles	155 (60.1%)	144 (55.4%)
≥ 7 cycles	139 (53.9%)	132 (50.8%)
Total number of treatment cycles received		
1	14 (5.4%)	14 (5.4%)
2	24 (9.3%)	25 (9.6%)
Cycles 1-2	38 (14.7%)	39 (15.0%)
3	24 (9.3%)	22 (8.5%)
4	17 (6.6%)	31 (11.9%)
5	24 (9.3%)	24 (9.2%)
6	16 (6.2%)	12 (4.6%)
Cycles 3-6	81 (31.4%)	89 (34.2%)
≥7	139 (53.9%)	132 (50.8%)
Mean (SD)	8.2 (5.10)	8.0 (5.30)
Median	7.5	7.0
Range	(1; 19)	(1; 22)

Note: Dara IV=daratumumab intravenous; Dara SC=daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
Note: Percentages are calculated with the number of subjects in each group as denominators.

[TSIEXP01.RTF] [JNJ-54767414\MMY3012\DBR_BLA_2019_4MSU\RE_BLA_2019_4MSU\PROD\TSIEXP01.SAS] 24SEP2019, 10:43

表 2.7.4-付録-14 TSIEXP02: Summary of Treatment Duration, Dose Intensity, and Relative Dose Intensity; Safety Analysis Set (Study 54767414MMY3012 Additional Analysis)

	Dara IV	Dara SC
Analysis set: safety	258	260
Duration of treatment (months)		
N	258	260
Mean (SD)	6.855 (4.6327)	6.706 (4.8097)
Median	6.012	5.536
Range	(0.03; 16.69)	(0.03; 19.35)
Total number of daratumumab infusions/injections		
N	258	260
Mean (SD)	16.3 (7.22)	16.0 (7.35)
Median	17.0	16.5
Range	(1; 29)	(1; 32)
Daratumumab dose intensity (mg/cycle)[a]		
N	258	260
Mean (SD)	2684.52 (1091.358)	4209.55 (1146.960)
Median	2498.00	4320.00
Range	(12.2; 6848.0)	(1800.0; 7200.0)
Daratumumab dose intensity (mg/kg/cycle)[a]		
N	258	260
Mean (SD)	36.38 (10.513)	60.07 (22.564)
Median	35.10	56.22
Range	(0.2; 64.5)	(23.8; 150.9)
Relative dose intensity of daratumumab (%)[b]		
N	258	260
Mean (SD)	96.78 (11.152)	96.78 (9.562)
Median	99.89	100.00
Range	(1.3; 106.4)	(25.0; 100.0)

Note: Dara IV=daratumumab intravenous; Dara SC=daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
[a] Dose intensity (mg/cycle) is calculated as the sum of total doses (mg) received in all cycles divided by the number of treatment cycles. 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.
[b] Relative dose intensity (%) is defined as the ratio of total dose received and total planned dose.
A subject is considered as treated in a cycle if he/she received any non-zero dose of daratumumab in that cycle.

[TSIEXP02.RTF] [JNJ-54767414\MMY3012\DBR_BLA_2019_4MSU\RE_BLA_2019_4MSU\PROD\TSIEXP02.SAS] 24SEP2019, 10:43

表 2.7.4-付録-15 TSIEXP03: Summary of Dose Intensity and Relative Dose Intensity by Cycle; Safety Analysis Set (Study 54767414MMY3012 Additional Analysis)

	Dara IV	Dara SC
Analysis set: safety	258	260
Daratumumab dose intensity (Cycles 1-2, mg/cycle)		
N	258	260
Mean (SD)	4395.22 (1333.022)	6762.21 (932.464)
Median	4352.00	7200.00
Range	(12.2; 8768.0)	(1800.0; 7200.0)
Daratumumab dose intensity (Cycles 3-6, mg/cycle)		
N	220	221
Mean (SD)	2183.44 (621.066)	3359.36 (484.345)
Median	2176.00	3600.00
Range	(480.0; 4384.0)	(1800.0; 3600.0)
Daratumumab dose intensity (Cycles ≥7, mg/cycle)		
N	139	132
Mean (SD)	1155.41 (281.959)	1800.17 (1.943)
Median	1136.00	1800.00
Range	(464.0; 2281.4)	(1800.0; 1822.3)
Daratumumab dose intensity (Cycles 1-2, mg/kg/cycle)		
N	258	260
Mean (SD)	59.79 (10.215)	96.24 (27.200)
Median	64.00	93.77
Range	(0.2; 68.4)	(24.8; 184.6)
Daratumumab dose intensity (Cycles 3-6, mg/kg/cycle)		
N	220	221
Mean (SD)	29.93 (4.473)	47.88 (13.562)
Median	31.92	46.67
Range	(15.7; 35.3)	(15.2; 95.4)
Daratumumab dose intensity (Cycles ≥7, mg/kg/cycle)		
N	139	132
Mean (SD)	15.99 (0.562)	25.53 (6.380)
Median	16.00	24.51
Range	(13.4; 18.6)	(15.3; 48.7)

表 2.7.4-付録-15 TSIEXP03: Summary of Dose Intensity and Relative Dose Intensity by Cycle; Safety Analysis Set (Study 54767414MMY3012 Additional Analysis)

	Dara IV	Dara SC
Relative dose intensity of daratumumab (Cycles 1-2, %)		
N	258	260
Mean (SD)	96.14 (11.902)	96.20 (10.271)
Median	100.00	100.00
Range	(1.3; 106.9)	(25.0; 100.0)
Relative dose intensity of daratumumab (Cycles 3-6, %)		
N	220	221
Mean (SD)	99.42 (5.909)	99.05 (5.043)
Median	100.00	100.00
Range	(49.3; 110.4)	(50.0; 100.0)
Relative dose intensity of daratumumab (Cycles ≥7, %)		
N	139	132
Mean (SD)	99.96 (3.513)	99.93 (0.974)
Median	100.00	100.00
Range	(83.5; 116.1)	(88.9; 101.2)

Note: Dara IV=daratumumab intravenous; Dara SC=daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).

[TSIEXP03.RTF] [JNJ-54767414\MMY3012\DBR_BLA_2019_4MSU\RE_BLA_2019_4MSU\PROD\TSIEXP03.SAS] 24SEP2019, 10:43

表 2.7.4-付録-16 TSIEXP01_JPN_4MSU: Summary of Treatment Cycles; Safety Analysis Set (Study 54767414MMY3012 Additional Analysis)

	Japanese	
	Dara IV	Dara SC
Analysis set: safety	24	18
Distribution of subjects treated in and beyond each cycle		
≥ 1 cycle	24 (100.0%)	18 (100.0%)
≥ 2 cycles	24 (100.0%)	17 (94.4%)
≥ 3 cycles	21 (87.5%)	16 (88.9%)
≥ 4 cycles	19 (79.2%)	15 (83.3%)
≥ 5 cycles	18 (75.0%)	14 (77.8%)
≥ 6 cycles	15 (62.5%)	12 (66.7%)
≥ 7 cycles	13 (54.2%)	11 (61.1%)
Total number of treatment cycles received		
1	0	1 (5.6%)
2	3 (12.5%)	1 (5.6%)
Cycles 1-2	3 (12.5%)	2 (11.1%)
3	2 (8.3%)	1 (5.6%)
4	1 (4.2%)	1 (5.6%)
5	3 (12.5%)	2 (11.1%)
6	2 (8.3%)	1 (5.6%)
Cycles 3-6	8 (33.3%)	5 (27.8%)
≥7	13 (54.2%)	11 (61.1%)
Mean (SD)	7.5 (3.76)	7.2 (3.57)
Median	8.0	8.0
Range	(2; 13)	(1; 16)

Note: Dara IV=daratumumab intravenous; Dara SC=daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
Note: Percentages are calculated with the number of subjects in each group as denominators.

[TSIEXP01_JPN_4MSU.RTF] [JNJ-54767414\MMY3012\DBR_BLA_2019_4MSU\RE_JAPAN_SAR\PROD\TSIEXP01_JPN_4MSU.SAS] 15AUG2019, 14:14

表 2.7.4-付録-17 TSIEXP02_JPN_4MSU: Summary of Treatment Duration, Dose Intensity, and Relative Dose Intensity; Safety Analysis Set (Study 54767414MMY3012 Additional Analysis)

	Japanese	
	Dara IV	Dara SC
Analysis set: safety	24	18
Duration of treatment (months)		
N	24	18
Mean (SD)	6.216 (3.5004)	5.835 (3.2117)
Median	6.423	6.456
Range	(1.15; 11.27)	(0.72; 14.06)
Total number of daratumumab infusions/injections		
N	24	18
Mean (SD)	15.8 (5.63)	15.6 (5.50)
Median	17.5	17.5
Range	(5; 23)	(4; 26)
Daratumumab dose intensity (mg/cycle)[a]		
N	24	18
Mean (SD)	2070.50 (525.629)	4349.04 (1026.576)
Median	2042.67	4050.00
Range	(1387.1; 2986.7)	(2925.0; 7200.0)
Daratumumab dose intensity (mg/kg/cycle)[a]		
N	24	18
Mean (SD)	37.37 (7.966)	82.74 (25.135)
Median	35.71	83.96
Range	(27.9; 55.5)	(40.5; 150.9)
Relative dose intensity of daratumumab (%)[b]		
N	24	18
Mean (SD)	99.39 (2.625)	98.37 (3.801)
Median	99.86	100.00
Range	(92.9; 104.1)	(88.9; 100.0)

Note: Dara IV=daratumumab intravenous; Dara SC=daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
[a] Dose intensity (mg/cycle) is calculated as the sum of total doses (mg) received in all cycles divided by the number of treatment cycles. 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.
[b] Relative dose intensity (%) is defined as the ratio of total dose received and total planned dose.
A subject is considered as treated in a cycle if he/she received any non-zero dose of daratumumab in that cycle.

[TSIEXP02_JPN_4MSU.RTF] [JNJ-54767414\MMY3012\DBR_BLA_2019_4MSU\RE_JAPAN_SAR\PROD\TSIEXP02_JPN_4MSU.SAS] 15AUG2019, 14:14

表 2.7.4-付録-18 TSIEXP03_JPN_4MSU: Summary of Dose Intensity and Relative Dose Intensity by Cycle; Safety Analysis Set (Study 54767414MMY3012 Additional Analysis)

	Japanese	
	Dara IV	Dara SC
Analysis set: safety	24	18
Daratumumab dose intensity (Cycles 1-2, mg/cycle)		
N	24	18
Mean (SD)	3352.87 (749.420)	7000.00 (493.487)
Median	3168.00	7200.00
Range	(2112.0; 4896.0)	(5400.0; 7200.0)
Daratumumab dose intensity (Cycles 3-6, mg/cycle)		
N	21	16
Mean (SD)	1676.94 (402.574)	3290.63 (549.005)
Median	1664.00	3600.00
Range	(480.0; 2480.0)	(1800.0; 3600.0)
Daratumumab dose intensity (Cycles ≥7, mg/cycle)		
N	13	11
Mean (SD)	893.89 (133.421)	1800.00 (0.000)
Median	832.00	1800.00
Range	(752.0; 1136.0)	(1800.0; 1800.0)
Daratumumab dose intensity (Cycles 1-2, mg/kg/cycle)		
N	24	18
Mean (SD)	60.48 (7.233)	133.35 (25.858)
Median	64.10	139.13
Range	(40.1; 66.1)	(64.5; 175.0)
Daratumumab dose intensity (Cycles 3-6, mg/kg/cycle)		
N	21	16
Mean (SD)	29.97 (4.259)	61.96 (15.461)
Median	31.56	58.77
Range	(15.8; 34.4)	(33.6; 86.9)
Daratumumab dose intensity (Cycles ≥7, mg/kg/cycle)		
N	13	11
Mean (SD)	16.03 (0.500)	33.93 (6.696)
Median	16.00	36.18
Range	(15.3; 17.2)	(21.0; 41.9)

表 2.7.4-付録-18 TSIEXP03_JPN_4MSU: Summary of Dose Intensity and Relative Dose Intensity by Cycle; Safety Analysis Set (Study 54767414MMY3012 Additional Analysis)

	Japanese	
	Dara IV	Dara SC
Relative dose intensity of daratumumab (Cycles 1-2, %)		
N	24	18
Mean (SD)	98.16 (6.590)	97.92 (6.431)
Median	100.37	100.00
Range	(74.0; 103.3)	(75.0; 100.0)
Relative dose intensity of daratumumab (Cycles 3-6, %)		
N	21	16
Mean (SD)	100.16 (2.998)	98.75 (5.000)
Median	99.95	100.00
Range	(96.3; 107.4)	(80.0; 100.0)
Relative dose intensity of daratumumab (Cycles ≥7, %)		
N	13	11
Mean (SD)	100.21 (3.125)	100.00 (0.000)
Median	100.00	100.00
Range	(95.8; 107.6)	(100.0; 100.0)

Note: Dara IV=daratumumab intravenous; Dara SC=daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).

[TSIEXP03_JPN_4MSU.RTF] [JNJ-54767414\MMY3012\DBR_BLA_2019_4MSU\RE_JAPAN_SAR\PROD\TSIEXP03_JPN_4MSU.SAS] 15AUG2019, 14:14

表 2.7.4-付録-19 TSIEXP01: Summary of Treatment Cycles; All Treated Analysis (Study 54767414MMY2040)

	D-VRd	D-VMP	D-Rd
Analysis set: all treated	67	67	65
Distribution of subjects treated in and beyond each cycle			
≥1 cycle	67 (100.0%)	67 (100.0%)	65 (100.0%)
≥2 cycles	66 (98.5%)	65 (97.0%)	63 (96.9%)
≥3 cycles	66 (98.5%)	64 (95.5%)	62 (95.4%)
≥4 cycles	66 (98.5%)	63 (94.0%)	62 (95.4%)
≥5 cycles		60 (89.6%)	62 (95.4%)
≥6 cycles		30 (44.8%)	61 (93.8%)
≥7 cycles		7 (10.4%)	60 (92.3%)
≥8 cycles		0	44 (67.7%)
≥9 cycles		0	17 (26.2%)
≥10 cycles		0	5 (7.7%)
Total number of treatment cycles received			
1	1 (1.5%)	2 (3.0%)	2 (3.1%)
2	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)
3	0	1 (1.5%)	0
4	66 (98.5%)	3 (4.5%)	0
5		30 (44.8%)	1 (1.5%)
6		23 (34.3%)	1 (1.5%)
7		7 (10.4%)	16 (24.6%)
8		0	27 (41.5%)
9		0	12 (18.5%)
≥10		0	5 (7.7%)
Mean (SD)	4.0 (0.37)	5.3 (1.18)	7.7 (1.72)
Median	4.0	5.0	8.0
Range	(1; 4)	(1; 7)	(1; 10)

Key: Dara-SC = daratumumab and recombinant human hyaluronidase for subcutaneous injection: co-formulated. D-VRd = Dara-SC, bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone. D-VMP = Dara-SC, bortezomib, melphalan, and prednisone. D-Rd = Dara-SC, lenalidomide, and dexamethasone.

[TSIEXP01.RTF] [JNJ-54767414\MMY2040\DBR_CSR\RE_CSR\PROD\TSIEXP01.SAS] 29MAR2019, 18:11

表 2.7.4-付録-20 TSIEXP02B: Summary of Duration of Study Treatment and Dose Intensity: D-VMP Cohort; All Treated Analysis Set (Study 54767414MMY2040)

	D-VMP
Analysis set: all treated	67
Duration of study treatment (months)	
N	67
Mean (SD)	6.6 (1.69)
Median	6.5
Range	(0; 9)
Dara-SC dose intensity (mg/cycle)[a]	
N	67
Mean (SD)	4562.01 (522.804)
Median	4628.57
Range	(2520.0; 6300.0)
Dara-SC dose intensity (Cycle 1, mg/cycle)[a]	
N	67
Mean (SD)	9831.58 (1780.927)
Median	10800.00
Range	(3600.0; 10800.0)
Dara-SC dose intensity (Cycles 2 - 9, mg/cycle)[a]	
N	65
Mean (SD)	3292.41 (340.824)
Median	3240.00
Range	(1800.0; 3616.8)
Dara-SC dose intensity (Cycles ≥10, mg/cycle)[a]	
N	0
Mean (SD)	
Median	
Range	
Number of Dara-SC injections	
N	67
Mean (SD)	13.4 (2.96)
Median	14.0
Range	(2; 18)
Bortezomib dose intensity (mg/m^2/cycle)[b]	
N	67
Mean (SD)	5.40 (0.769)
Median	5.57
Range	(2.5; 7.1)
Bortezomib dose intensity (Cycle 1, mg/m^2/cycle)[b]	
N	67
Mean (SD)	9.59 (1.525)
Median	10.21
Range	(4.5; 10.9)
Bortezomib dose intensity (Cycle 2 - 9, mg/m^2/cycle)[b]	
N	65
Mean (SD)	4.33 (0.734)
Median	4.49
Range	(2.0; 5.3)
Melphalan dose intensity (mg/m^2/cycle)[c]	
N	67
Mean (SD)	34.76 (2.979)
Median	35.47
Range	(23.4; 43.7)
Prednisone equivalents dose intensity (mg/m^2/cycle)[d]	
N	67
Mean (SD)	251.40 (15.810)

表 2.7.4-付録-20 TSIEXP02B: Summary of Duration of Study Treatment and Dose Intensity: D-VMP Cohort; All Treated Analysis Set (Study 54767414MMY2040)

	D-VMP
Median	252.66
Range	(211.6; 296.4)

Key: Dara-SC = daratumumab and recombinant human hyaluronidase for subcutaneous injection: co-formulated. D-VMP = Dara-SC, bortezomib, melphalan, and prednisone.
[a] 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 daratumumab.
[b] 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.
[c] 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 melphalan.
[d] 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 prednisone equivalents.
Note: Prednisone equivalents include Dexamethasone, Neofordex, Prednisolone, Methylprednisolone.

[TSIEXP02B.RTF] [JNJ-54767414\MMY2040\DBR_CSR\RE_CSR\PROD\TSIEXP02B.SAS] 29MAR2019, 18:11

表 2.7.4-付録-21 TSIEXP03B: Summary of Relative Dose Intensity: D-VMP Cohort; All Treated Analysis Set (Study 54767414MMY2040)

	D-VMP
Analysis set: all treated	67
Dara-SC (mg) relative dose intensity (%)	
N	67
Mean (SD)	94.80 (10.776)
Median	100.00
Range	(33.3; 100.0)
Dara-SC (mg) relative dose intensity (Cycle 1, %)	
N	67
Mean (SD)	92.03 (14.889)
Median	100.00
Range	(33.3; 100.0)
Dara-SC (mg) relative dose intensity (Cycles 2 - 9, %)	
N	65
Mean (SD)	97.80 (6.111)
Median	100.00
Range	(71.4; 100.5)
Dara-SC (mg) relative dose intensity (Cycles ≥10, %)	
N	0
Mean (SD)	
Median	
Range	
Bortezomib (mg/m^2) relative dose intensity (%)	
N	67
Mean (SD)	89.73 (14.538)
Median	95.25
Range	(44.2; 102.9)
Bortezomib (mg/m^2) relative dose intensity (Cycle 1, %)	
N	67
Mean (SD)	92.94 (13.601)
Median	98.15
Range	(43.2; 104.4)
Bortezomib (mg/m^2) relative dose intensity (Cycles 2 - 9, %)	
N	65
Mean (SD)	88.69 (16.631)
Median	95.86
Range	(27.2; 103.6)
Melphalan (mg/m^2) relative dose intensity (%)	
N	67
Mean (SD)	92.75 (17.000)
Median	98.49
Range	(26.5; 121.3)

表 2.7.4-付録-21 TSIEXP03B: Summary of Relative Dose Intensity: D-VMP Cohort; All Treated Analysis Set (Study 54767414MMY2040)

	D-VMP
Prednisone equivalents (mg/m^2) relative dose intensity (%)	
N	67
Mean (SD)	96.68 (6.448)
Median	98.35
Range	(71.2; 108.0)

Key: Dara-SC = daratumumab and recombinant human hyaluronidase for subcutaneous injection: co-formulated. D-VMP = Dara-SC, bortezomib, melphalan, and prednisone.
Note: Prednisone equivalents include Dexamethasone, Neofordex, Prednisolone, Methylprednisolone.

[TSIEXP03B.RTF] [JNJ-54767414\MMY2040\DBR_CSR\RE_CSR\PROD\TSIEXP03B.SAS] 29MAR2019, 18:11

表 2.7.4-付録-22 TSIEXP02C: Summary of Duration of Study Treatment and Dose Intensity: D-Rd Cohort; All Treated Analysis Set (Study 54767414MMY2040)

	D-Rd
Analysis set: all treated	65
Duration of study treatment (months)	
N	65
Mean (SD)	6.8 (1.60)
Median	7.0
Range	(0; 9)
Dara-SC dose intensity (Cycles 1 - 2, mg/cycle)[a]	
N	65
Mean (SD)	6812.31 (967.359)
Median	7200.00
Range	(1800.0; 7200.0)
Dara-SC dose intensity (Cycles 3 - 6, mg/cycle)[a]	
N	62
Mean (SD)	3491.13 (225.891)
Median	3600.00
Range	(2700.0; 3600.0)
Dara-SC dose intensity (Cycles ≥7, mg/cycle)[a]	
N	60
Mean (SD)	1800.00 (0.000)
Median	1800.00
Range	(1800.0; 1800.0)
Number of Dara-SC injections	
N	65
Mean (SD)	16.8 (3.42)
Median	18.0
Range	(2; 20)
Lenalidomide dose intensity (mg/cycle)[b]	
N	65
Mean (SD)	364.56 (149.387)
Median	412.50
Range	(88.6; 528.6)
Dexamethasone dose intensity (mg/cycle)[b]	
N	65
Mean (SD)	113.96 (38.268)
Median	121.00
Range	(35.0; 204.4)

Key: Dara-SC = daratumumab and recombinant human hyaluronidase for subcutaneous injection: co-formulated. D-Rd = Dara-SC, lenalidomide, and dexamethasone.

[a] 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 daratumumab.

[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 lenalidomide and dexamethasone, respectively.

[TSIEXP02C.RTF] [JNJ-54767414\MMY2040\DBR_CSR\RE_CSR\PROD\TSIEXP02C.SAS] 29MAR2019, 18:11

表 2.7.4-付録-23 TSIEXP03C: Summary of Relative Dose Intensity: D-Rd Cohort; All Treated Analysis Set (Study 54767414MMY2040)

	D-Rd
Analysis set: all treated	65
Dara-SC (mg) relative dose intensity (%)	
N	65
Mean (SD)	95.78 (9.719)
Median	100.00
Range	(47.1; 100.0)
Dara-SC (mg) relative dose intensity (Cycles 1 - 2, %)	
N	65
Mean (SD)	94.81 (14.302)
Median	100.00
Range	(12.5; 100.0)
Dara-SC (mg) relative dose intensity (Cycles 3 - 6, %)	
N	62
Mean (SD)	96.98 (6.275)
Median	100.00
Range	(75.0; 100.0)
Dara-SC (mg) relative dose intensity (Cycles ≥7, %)	
N	60
Mean (SD)	100.00 (0.000)
Median	100.00
Range	(100.0; 100.0)
Lenalidomide (mg) relative dose intensity (%)	
N	65
Mean (SD)	81.84 (20.024)
Median	88.58
Range	(30.1; 100.0)
Dexamethasone (mg) relative dose intensity (%)	
N	65
Mean (SD)	75.25 (25.207)
Median	83.33
Range	(23.3; 135.3)

Key: Dara-SC = daratumumab and recombinant human hyaluronidase for subcutaneous injection: co-formulated. D-Rd = Dara-SC, lenalidomide, and dexamethasone.

[TSIEXP03C.RTF] [JNJ-54767414\MMY2040\DBR_CSR\RE_CSR\PROD\TSIEXP03C.SAS] 29MAR2019, 18:11

表 2.7.4-付録-24 TSIEXP02B_J: Summary of Duration of Study Treatment and Dose Intensity: D-VMP Cohort; Japanese All Treated Analysis Set (Study 54767414MMY2040)

	D-VMP
Analysis set: Japanese all treated	4
Duration of study treatment (months)	
N	4
Mean (SD)	7.7 (1.25)
Median	7.6
Range	(6; 9)
Dara-SC dose intensity (mg/cycle)[a]	
N	4
Mean (SD)	4752.86 (278.319)
Median	4800.00
Range	(4371.4; 5040.0)
Dara-SC dose intensity (Cycle 1, mg/cycle)[a]	
N	4
Mean (SD)	10800.00 (0.000)
Median	10800.00
Range	(10800.0; 10800.0)
Dara-SC dose intensity (Cycles 2 - 9, mg/cycle)[a]	
N	4
Mean (SD)	3525.00 (150.000)
Median	3600.00
Range	(3300.0; 3600.0)
Dara-SC dose intensity (Cycles ≥10, mg/cycle)[a]	
N	0
Mean (SD)	
Median	
Range	
Number of Dara-SC injections	
N	4
Mean (SD)	15.8 (1.26)
Median	16.0
Range	(14; 17)
Bortezomib dose intensity (mg/m^2/cycle)[b]	
N	4
Mean (SD)	5.44 (0.321)
Median	5.53
Range	(5.0; 5.7)
Bortezomib dose intensity (Cycle 1, mg/m^2/cycle)[b]	
N	4
Mean (SD)	10.28 (0.162)
Median	10.24
Range	(10.1; 10.5)
Bortezomib dose intensity (Cycle 2 - 9, mg/m^2/cycle)[b]	
N	4
Mean (SD)	4.45 (0.394)
Median	4.51
Range	(3.9; 4.8)

表 2.7.4-付録-24 TSIEXP02B_J: Summary of Duration of Study Treatment and Dose Intensity: D-VMP Cohort; Japanese All Treated Analysis Set (Study 54767414MMY2040)

	D-VMP
Melphalan dose intensity (mg/m^2/cycle)[c]	
N	4
Mean (SD)	35.71 (1.431)
Median	35.34
Range	(34.4; 37.7)
Prednisone equivalents dose intensity (mg/m^2/cycle)[d]	
N	4
Mean (SD)	264.96 (9.828)
Median	263.68
Range	(256.0; 276.4)

Key: Dara-SC = daratumumab and recombinant human hyaluronidase for subcutaneous injection: co-formulated. D-VMP = Dara-SC, bortezomib, melphalan, and prednisone.
[a] 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 daratumumab.
[b] 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.
[c] 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 melphalan.
[d] 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 prednisone equivalents.
Note: Prednisone equivalents include Dexamethasone, Neofordex, Prednisolone, Methylprednisolone.

[TSIEXP02B_J.RTF] [JNJ-54767414\MMY2040\DBR_CSR\RE_JAPAN\PROD\TSIEXP02B_J.SAS] 17JUL2019, 09:29

表 2.7.4-付録-25 TSIEXP02A: Total Dose and Relative Dose Intensity Up to Month 6: DVMP; Safety Analysis Set (Combination Therapy Studies: MMY3007 and MMY2040)

	MMY 3007 Dara IV + VMP	MMY 2040 Dara SC + VMP
Analysis set: safety	333	67
Total daratumumab dose received (mg)		
N	333	67
Mean (SD)	13187.83 (4314.487)	21331.34 (3928.168)
Median	13520.00	23400.00
Range	(25.2; 25792.0)	(3600.0; 23400.0)
Total daratumumab dose received (mg/kg)		
N	333	67
Mean (SD)	184.63 (45.608)	328.16 (94.872)
Median	204.33	330.71
Range	(0.4; 221.2)	(38.1; 500.7)
Daratumumab relative dose intensity (%)		
N	333	67
Mean (SD)	92.70 (16.623)	94.51 (11.052)
Median	99.30	100.00
Range	(2.2; 106.3)	(33.3; 100.0)
Total bortezomib dose received (mg/m^2)		
N	332	67
Mean (SD)	24.24 (5.935)	24.70 (5.541)
Median	26.65	27.14
Range	(1.3; 30.4)	(5.0; 29.5)
Bortezomib relative dose intensity (%)		
N	332	67
Mean (SD)	90.02 (14.135)	90.34 (14.427)
Median	96.49	95.87
Range	(12.1; 106.3)	(40.2; 103.0)
Total melphalan dose received (mg/m^2)		
N	331	67
Mean (SD)	158.28 (35.829)	162.93 (35.119)
Median	172.16	175.15
Range	(9.4; 198.1)	(35.6; 218.3)
Melphalan relative dose intensity (%)		
N	331	67
Mean (SD)	94.50 (11.360)	93.18 (16.596)
Median	97.49	98.55
Range	(26.0; 142.5)	(26.5; 121.3)
Total prednisone equivalents dose received (mg/m^2)		
N	333	67
Mean (SD)	1160.16 (262.935)	1189.40 (228.982)
Median	1238.67	1253.25
Range	(69.4; 1597.3)	(237.1; 1495.9)

表 2.7.4-付録-25 TSIEXP02A: Total Dose and Relative Dose Intensity Up to Month 6: DVMP; Safety Analysis Set (Combination Therapy Studies: MMY3007 and MMY2040)

	MMY 3007 Dara IV + VMP	MMY 2040 Dara SC + VMP
Prednisone equivalents relative dose intensity (%)		
N	333	67
Mean (SD)	97.68 (9.263)	96.79 (7.003)
Median	99.10	98.40
Range	(24.4; 129.8)	(68.7; 108.9)

Note: Dara IV = daratumumab intravenous; Dara SC = daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20); VMP = bortezomib/melphalan/prednisone.
Note: Prednisone equivalents include dexamethasone, prednisolone and methylprednisolone.
Note: 13 subjects at sites in Japan, whose bortezomib lot number records are fully or partially missed, are excluded from the MMY 3007 Dara IV + VMP treatment group.

[TSIEXP02A.RTF] [JNJ-54767414\Z_SCS\DBR_BLA_SUBQ_2019\RE_BLA_SUBQ_COMBI_2019_JPN\PROD\TSIEXP02A.SAS]
12JUL2019, 04:12

表 2.7.4-付録-26 TSIEXP02B: Total Dose and Relative Dose Intensity Up to Month 6: DRd; Safety Analysis Set (Combination Therapy Studies: MMY3003 and MMY2040)

	MMY 3003 Dara IV + Rd	MMY 2040 Dara SC + Rd
Analysis set: safety	283	65
Total daratumumab dose received (mg)		
N	283	65
Mean (SD)	17883.76 (5434.479)	28052.31 (5427.048)
Median	17988.80	30600.00
Range	(76.4; 35336.3)	(3600.0; 30600.0)
Total daratumumab dose received (mg/kg)		
N	283	65
Mean (SD)	246.57 (50.851)	364.22 (105.508)
Median	267.01	356.53
Range	(1.4; 284.7)	(29.6; 545.7)
Daratumumab relative dose intensity (%)		
N	283	65
Mean (SD)	95.53 (11.051)	95.60 (10.055)
Median	99.60	100.00
Range	(1.7; 104.7)	(43.8; 100.0)
Total lenalidomide dose received (mg)		
N	282	65
Mean (SD)	2419.33 (985.302)	2355.92 (1080.817)
Median	2572.50	2680.00
Range	(90.0; 3600.0)	(170.0; 3500.0)
Lenalidomide relative dose intensity (%)		
N	282	65
Mean (SD)	82.65 (20.649)	83.64 (18.983)
Median	92.33	89.29
Range	(13.2; 100.0)	(34.2; 100.7)
Total dexamethasone equivalents dose received (mg)		
N	283	65
Mean (SD)	850.92 (247.621)	748.22 (283.389)
Median	960.00	800.00
Range	(20.0; 1180.0)	(80.0; 1280.0)
Dexamethasone equivalents relative dose intensity (%)		
N	283	65
Mean (SD)	98.81 (4.358)	76.97 (24.787)
Median	100.00	83.33
Range	(67.6; 104.0)	(25.0; 125.5)

Note: Dara IV = daratumumab intravenous; Dara SC = daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20); Rd = lenalidomide/dexamethasone.
Note: Dexamethasone equivalents include prednisolone and methylprednisolone.

[TSIEXP02B.RTF] [JNJ-54767414\Z_SCS\DBR_BLA_SUBQ_2019\RE_BLA_SUBQ_COMBI_2019\PROD\TSIEXP02B.SAS] 26APR2019, 09:55

表 2.7.4-付録-27 TSIEXP04: Treatment Modifications and Reasons; Safety Analysis Set (Monotherapy Studies: MMY3012 Primary Analysis, MMY1004 Part 2, and MMY1008)

	MMY 3012		
	Dara IV	Dara SC	Pooled Dara SC
Analysis set: safety	258	260	291
Action planned prior to infusion/injection start	81 (31.4%)	84 (32.3%)	93 (32.0%)
Cycle delay	39 (15.1%)	48 (18.5%)	57 (19.6%)
Adverse event	28 (10.9%)	37 (14.2%)	43 (14.8%)
Other	14 (5.4%)	14 (5.4%)	18 (6.2%)
Infusion/injection skipped	49 (19.0%)	51 (19.6%)	51 (17.5%)
Adverse event	48 (18.6%)	44 (16.9%)	44 (15.1%)
Other	3 (1.2%)	7 (2.7%)	7 (2.4%)
Infusion/injection delayed within a cycle	10 (3.9%)	9 (3.5%)	10 (3.4%)
Adverse event	9 (3.5%)	9 (3.5%)	10 (3.4%)
Other	1 (0.4%)	0	0
Action taken during infusion/injection	93 (36.0%)	2 (0.8%)	3 (1.0%)
Infusion/injection interrupted/rate descreased	92 (35.7%)	1 (0.4%)	2 (0.7%)
Adverse event	87 (33.7%)	1 (0.4%)	2 (0.7%)
Other	9 (3.5%)	0	0
Unknown	1 (0.4%)	0	0
Infusion/injection aborted	5 (1.9%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
Adverse event	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
Other	4 (1.6%)	0	0

Note: Dara IV = daratumumab intravenous; Dara SC = daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20); the pooled Dara SC column includes subjects from MMY3012 SC group, MMY1004 Part 2, and MMY1008.
Note: Percentages are calculated with the number of subjects in each treatment group as the denominators.

[TSIEXP04.RTF] [JNJ-54767414\Z_SCS\DBR_BLA_SUBQ_2019\RE_BLA_SUBQ_MONO_2019\PROD\TSIEXP04.SAS] 01MAY2019, 20:29

表 2.7.4-付録-28 TSIEXP04_JPN: Summary of Treatment Modifications and Reasons; Safety Analysis Set (Study 54767414MMY3012 Primary Analysis)

	Japanese	
	Dara IV	Dara SC
Analysis set: safety	24	18
Action planned prior to infusion/injection start	6 (25.0%)	6 (33.3%)
Cycle delay	3 (12.5%)	4 (22.2%)
Adverse event	3 (12.5%)	3 (16.7%)
Other	0	1 (5.6%)
Infusion/injection skipped	4 (16.7%)	3 (16.7%)
Adverse event	3 (12.5%)	3 (16.7%)
Other	1 (4.2%)	0
Infusion/injection delayed within a cycle	0	0
Adverse event	0	0
Other	0	0
Action taken during infusion/injection	5 (20.8%)	0
Infusion/injection interrupted/rate decreased	5 (20.8%)	0
Adverse event	4 (16.7%)	0
Other	2 (8.3%)	0
Infusion/injection aborted	0	0
Adverse event	0	0
Other	0	0

Note: Dara IV=daratumumab intravenous; Dara SC=daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
Note: Percentages are calculated with the number of subjects in each treatment group as denominators.

[TSIEXP04_JPN.RTF] [JNJ-54767414\MMY3012\DBR_CSR\RE_JAPAN_SAR\PROD\TSIEXP04_JPN.SAS] 14JUN2019, 15:08

表 2.7.4-付録-29 TSIEXP04: Summary of Treatment Modifications and Reasons; Safety Analysis Set (Study 54767414MMY3012 Additional Analysis)

	Dara IV	Dara SC
Analysis set: safety	258	260
Action planned prior to infusion/injection start	93 (36.0%)	92 (35.4%)
Cycle delay	55 (21.3%)	59 (22.7%)
Adverse event	39 (15.1%)	45 (17.3%)
Other	21 (8.1%)	20 (7.7%)
Infusion/injection skipped	50 (19.4%)	51 (19.6%)
Adverse event	49 (19.0%)	44 (16.9%)
Other	3 (1.2%)	7 (2.7%)
Infusion/injection delayed within a cycle	10 (3.9%)	9 (3.5%)
Adverse event	9 (3.5%)	9 (3.5%)
Other	1 (0.4%)	0
Action taken during infusion/injection	93 (36.0%)	1 (0.4%)
Infusion/injection interrupted/rate decreased	92 (35.7%)	1 (0.4%)
Adverse event	87 (33.7%)	1 (0.4%)
Other	9 (3.5%)	0
Unknown	1 (0.4%)	0
Infusion/injection aborted	5 (1.9%)	0
Adverse event	1 (0.4%)	0
Other	4 (1.6%)	0

Note: Dara IV=daratumumab intravenous; Dara SC=daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
Note: Percentages are calculated with the number of subjects in each treatment group as denominators.

[TSIEXP04.RTF] [JNJ-54767414\MMY3012\DBR_BLA_2019_4MSU\RE_BLA_2019_4MSU\PROD\TSIEXP04.SAS] 24SEP2019, 10:43

表 2.7.4-付録-30 TSIEXP04_JPN_4MSU: Summary of Treatment Modifications and Reasons; Safety Analysis Set (Study 54767414MMY3012 Additional Analysis)

	Japanese	
	Dara IV	Dara SC
Analysis set: safety	24	18
Action planned prior to infusion/injection start	8 (33.3%)	6 (33.3%)
Cycle delay	6 (25.0%)	5 (27.8%)
Adverse event	5 (20.8%)	3 (16.7%)
Other	1 (4.2%)	2 (11.1%)
Infusion/injection skipped	4 (16.7%)	3 (16.7%)
Adverse event	3 (12.5%)	3 (16.7%)
Other	1 (4.2%)	0
Infusion/injection delayed within a cycle	0	0
Adverse event	0	0
Other	0	0
Action taken during infusion/injection	5 (20.8%)	0
Infusion/injection interrupted/rate decreased	5 (20.8%)	0
Adverse event	4 (16.7%)	0
Other	2 (8.3%)	0
Infusion/injection aborted	0	0
Adverse event	0	0
Other	0	0

Note: Dara IV=daratumumab intravenous; Dara SC=daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
Note: Percentages are calculated with the number of subjects in each treatment group as denominators.

[TSIEXP04_JPN_4MSU.RTF] [JNJ-54767414\MMY3012\DBR_BLA_2019_4MSU\RE_JAPAN_SAR\PROD\TSIEXP04_JPN_4MSU.SAS] 15AUG2019, 14:14

表 2.7.4-付録-31 TSIEXP08: Summary of Treatment Modification Prior to Daratumumab Administration; All Treated Analysis Set (Study 54767414MMY2040)

	D-VRd	D-VMP	D-Rd
Analysis set: all treated	67	67	65
Number of subjects who have treatment modification prior to Daratumumab administration	12 (17.9%)	28 (41.8%)	24 (36.9%)

Key: Dara-SC = daratumumab and recombinant human hyaluronidase for subcutaneous injection: co-formulated. D-VRd = Dara-SC, bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone. D-VMP = Dara-SC, bortezomib, melphalan, and prednisone. D-Rd = Dara-SC, lenalidomide, and dexamethasone.
Note: treatment modification includes injection delayed within the cycle or injection skipped (and not made up) from the exposure eCRF page.
Note: Percentages calculated with the number of subjects in each cohort as denominator.

[TSIEXP08.RTF] [JNJ-54767414\MMY2040\DBR_CSR\RE_CSR\PROD\TSIEXP08.SAS] 15MAY2019, 10:37

表 2.7.4-付録-32 TSIEXP04A: Daratumumab Treatment Modifications and Reasons Up to Month 6: DVMP; Safety Analysis Set (Combination Therapy Studies: MMY3007 and MMY2040)

	MMY 3007 Dara IV + VMP	MMY 2040 Dara SC + VMP
Analysis set: safety	333	67
Action planned prior to infusion/injection start	150 (45.0%)	34 (50.7%)
Infusion/injection skipped	112 (33.6%)	24 (35.8%)
Adverse event	105 (31.5%)	23 (34.3%)
Other	8 (2.4%)	2 (3.0%)
Cycle delay	66 (19.8%)	16 (23.9%)
Adverse event	45 (13.5%)	8 (11.9%)
Other	22 (6.6%)	9 (13.4%)
Infusion/injection delayed within a cycle	21 (6.3%)	5 (7.5%)
Adverse event	16 (4.8%)	5 (7.5%)
Other	7 (2.1%)	0
Action taken during infusion/injection	92 (27.6%)	0
Infusion/injection interrupted/rate decreased	85 (25.5%)	0
Adverse event	84 (25.2%)	0
Other	4 (1.2%)	0
Unknown	3 (0.9%)	0
Infusion/injection aborted	9 (2.7%)	0
Adverse event	7 (2.1%)	0
Other	2 (0.6%)	0

Note: Dara IV = daratumumab intravenous; Dara SC = daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20); VMP = bortezomib/melphalan/prednisone.
Note: Percentages are calculated with the number of subjects in each group as denominators.
Note: 13 subjects at sites in Japan, whose bortezomib lot number records are fully or partially missed, are excluded from the MMY 3007 Dara IV + VMP treatment group.

[TSIEXP04A.RTF] [JNJ-54767414\Z_SCS\DBR_BLA_SUBQ_2019\RE_BLA_SUBQ_COMBI_2019_JPN\PROD\TSIEXP04A.SAS] 12JUL2019, 04:12

表 2.7.4-付録-33 TSIEXP04B: Daratumumab Treatment Modifications and Reasons Up to Month 6: DRd; Safety Analysis Set (Combination Therapy Studies: MMY3003 and MMY2040)

	MMY 3003 Dara IV + Rd	MMY 2040 Dara SC + Rd
Analysis set: safety	283	65
Action planned prior to infusion/injection start	161 (56.9%)	39 (60.0%)
Cycle delay	93 (32.9%)	27 (41.5%)
Adverse event	71 (25.1%)	21 (32.3%)
Other	30 (10.6%)	8 (12.3%)
Infusion/injection skipped	92 (32.5%)	19 (29.2%)
Adverse event	85 (30.0%)	19 (29.2%)
Other	14 (4.9%)	1 (1.5%)
Infusion/injection delayed within a cycle	26 (9.2%)	5 (7.7%)
Adverse event	21 (7.4%)	5 (7.7%)
Other	5 (1.8%)	0
Action taken during infusion/injection	126 (44.5%)	1 (1.5%)
Infusion/injection interrupted/rate decreased	123 (43.5%)	1 (1.5%)
Adverse event	119 (42.0%)	0
Other	6 (2.1%)	1 (1.5%)
Infusion/injection aborted	11 (3.9%)	0
Adverse event	9 (3.2%)	0
Other	2 (0.7%)	0

Note: Dara IV = daratumumab intravenous; Dara SC = daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20); Rd = lenalidomide/dexamethasone.
Note: Percentages are calculated with the number of subjects in each group as denominators.

[TSIEXP04B.RTF] [JNJ-54767414\Z_SCS\DBR_BLA_SUBQ_2019\RE_BLA_SUBQ_COMBI_2019\PROD\TSIEXP04B.SAS] 26APR2019, 09:55

表 2.7.4-付録-34 TSFAE02C_JPN: Summary of Most Common (At Least 10%) Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term; Safety Analysis Set (Study 54767414MMY3012 Primary Analysis)

	Japanese	
	Dara IV	Dara SC
Analysis set: safety	24	18
Total number of subjects with TEAE	21 (87.5%)	17 (94.4%)
MedDRA system organ class / preferred term		
血液およびリンパ系障害	4 (16.7%)	9 (50.0%)
好中球減少症	0	7 (38.9%)
貧血	0	3 (16.7%)
リンパ球減少症	2 (8.3%)	3 (16.7%)
白血球減少症	2 (8.3%)	2 (11.1%)
血小板減少症	3 (12.5%)	1 (5.6%)
感染症および寄生虫症	11 (45.8%)	9 (50.0%)
上咽頭炎	6 (25.0%)	2 (11.1%)
上気道感染	0	2 (11.1%)
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (16.7%)	8 (44.4%)
発熱	1 (4.2%)	3 (16.7%)
倦怠感	3 (12.5%)	2 (11.1%)
胃腸障害	13 (54.2%)	3 (16.7%)
便秘	3 (12.5%)	1 (5.6%)
悪心	4 (16.7%)	0
嘔吐	3 (12.5%)	0
臨床検査	3 (12.5%)	3 (16.7%)
Ｃ－反応性蛋白増加	0	2 (11.1%)
フィブリンＤダイマー増加	3 (12.5%)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (12.5%)	3 (16.7%)
しゃっくり	0	2 (11.1%)

Note: Dara IV=daratumumab intravenous; Dara SC=daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
Key: TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: Percentages are calculated with the number of subjects in each group as denominators.
Note: Adverse events are reported using MedDRA version 21.1.

[TSFAE02C_JPN.RTF] [JNJ-54767414\MMY3012\DBR_CSR\RE_JAPAN_SAR\PROD\TSFAE02C_JPN.SAS] 18JUN2019, 13:07

表 2.7.4-付録-35 TSFAE02C: Summary of Most Common (At Least 10%) Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term; Safety Analysis Set (Study 54767414MMY3012 Additional Analysis)

	Dara IV	Dara SC
Analysis set: safety	258	260
Total number of subjects with TEAE	237 (91.9%)	233 (89.6%)
MedDRA system organ class / preferred term		
感染症および寄生虫症	129 (50.0%)	131 (50.4%)
上気道感染	29 (11.2%)	41 (15.8%)
血液およびリンパ系障害	110 (42.6%)	114 (43.8%)
貧血	64 (24.8%)	71 (27.3%)
好中球減少症	35 (13.6%)	51 (19.6%)
血小板減少症	49 (19.0%)	51 (19.6%)
一般・全身障害および投与部位の状態	122 (47.3%)	107 (41.2%)
発熱	36 (14.0%)	37 (14.2%)
疲労	29 (11.2%)	31 (11.9%)
悪寒	32 (12.4%)	15 (5.8%)
筋骨格系および結合組織障害	94 (36.4%)	107 (41.2%)
関節痛	18 (7.0%)	28 (10.8%)
背部痛	36 (14.0%)	28 (10.8%)
胃腸障害	95 (36.8%)	89 (34.2%)
下痢	31 (12.0%)	40 (15.4%)
悪心	30 (11.6%)	24 (9.2%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	93 (36.0%)	65 (25.0%)
咳嗽	35 (13.6%)	25 (9.6%)
呼吸困難	28 (10.9%)	14 (5.4%)

Note: Dara IV=daratumumab intravenous; Dara SC=daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
Key: TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: Percentages are calculated with the number of subjects in each group as denominators.
Note: Adverse events are reported using MedDRA version 21.1.

[TSFAE02C.RTF] [JNJ-54767414\MMY3012\DBR_BLA_2019_4MSU\RE_BLA_2019_4MSU\PROD\TSFAE02C.SAS] 24SEP2019, 10:37

表 2.7.4-付録-36 TSFAE02C_JPN_4MSU: Summary of Most Common (At Least 10%) Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term; Safety Analysis Set (Study 54767414MMY3012 Additional Analysis)

	Japanese	
	Dara IV	Dara SC
Analysis set: safety	24	18
Total number of subjects with TEAE	23 (95.8%)	18 (100.0%)
MedDRA system organ class / preferred term		
血液およびリンパ系障害	5 (20.8%)	11 (61.1%)
好中球減少症	0	7 (38.9%)
貧血	0	5 (27.8%)
リンパ球減少症	2 (8.3%)	3 (16.7%)
白血球減少症	2 (8.3%)	2 (11.1%)
血小板減少症	4 (16.7%)	1 (5.6%)
感染症および寄生虫症	14 (58.3%)	11 (61.1%)
上咽頭炎	8 (33.3%)	5 (27.8%)
上気道感染	1 (4.2%)	2 (11.1%)
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (16.7%)	10 (55.6%)
倦怠感	3 (12.5%)	3 (16.7%)
発熱	1 (4.2%)	3 (16.7%)
胃腸障害	15 (62.5%)	4 (22.2%)
便秘	3 (12.5%)	1 (5.6%)
下痢	3 (12.5%)	1 (5.6%)
悪心	4 (16.7%)	0
嘔吐	3 (12.5%)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (12.5%)	4 (22.2%)
しゃっくり	0	2 (11.1%)
上気道の炎症	0	2 (11.1%)
臨床検査	3 (12.5%)	3 (16.7%)
Ｃ－反応性蛋白増加	0	2 (11.1%)
フィブリンＤダイマー増加	3 (12.5%)	0
皮膚および皮下組織障害	2 (8.3%)	3 (16.7%)
皮膚乾燥	0	2 (11.1%)

Note: Dara IV=daratumumab intravenous; Dara SC=daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
Key: TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: Percentages are calculated with the number of subjects in each group as denominators.
Note: Adverse events are reported using MedDRA version 21.1.

[TSFAE02C_JPN_4MSU.RTF] [JNJ-54767414\MMY3012\DBR_BLA_2019_4MSU\RE_JAPAN_SAR\PROD\TSFAE02C_JPN_4MSU.SAS] 15AUG2019, 14:08

表 2.7.4-付録-37 TSFAE07_JPN: Summary of Grade 3 or 4 Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Relationship; Safety Analysis Set (Study 54767414MMY3012 Primary Analysis)

	Japanese			
	Dara IV		Dara SC	
	Total	Related	Total	Related
Analysis set: safety	24		18	
Total number of subjects with Grade 3 or 4 TEAE	9 (37.5%)	2 (8.3%)	9 (50.0%)	7 (38.9%)
MedDRA System Organ Class / Preferred Term				
血液およびリンパ系障害	2 (8.3%)	1 (4.2%)	8 (44.4%)	7 (38.9%)
好中球減少症	0	0	5 (27.8%)	4 (22.2%)
貧血	0	0	3 (16.7%)	2 (11.1%)
リンパ球減少症	2 (8.3%)	1 (4.2%)	3 (16.7%)	3 (16.7%)
白血球減少症	1 (4.2%)	1 (4.2%)	2 (11.1%)	2 (11.1%)
血小板減少症	0	0	1 (5.6%)	1 (5.6%)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	1 (5.6%)	0
全身健康状態悪化	0	0	1 (5.6%)	0
感染症および寄生虫症	2 (8.3%)	1 (4.2%)	1 (5.6%)	1 (5.6%)
敗血症	1 (4.2%)	1 (4.2%)	1 (5.6%)	1 (5.6%)
乳様突起炎	1 (4.2%)	0	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0	1 (5.6%)	0
癌疼痛	0	0	1 (5.6%)	0
胃腸障害	2 (8.3%)	0	0	0
イレウス	1 (4.2%)	0	0	0
鼠径ヘルニア	1 (4.2%)	0	0	0
代謝および栄養障害	1 (4.2%)	0	0	0
高血糖	1 (4.2%)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (4.2%)	0	0	0
背部痛	1 (4.2%)	0	0	0
血管障害	1 (4.2%)	0	0	0
高血圧	1 (4.2%)	0	0	0

表 2.7.4-付録-37 TSFAE07_JPN: Summary of Grade 3 or 4 Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Relationship; Safety Analysis Set (Study 54767414MMY3012 Primary Analysis)

	Japanese			
	Dara IV		Dara SC	
	Total	Related	Total	Related

Note: Dara IV=daratumumab intravenous; Dara SC=daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
Key: TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: Percentages are calculated with the number of subjects in each group as denominators.
Note: Adverse events are reported using MedDRA version 21.1.

[TSFAE07_JPN.RTF] [JNJ-54767414\MMY3012\DBR_CSR\RE_JAPAN_SAR\PROD\TSFAE07_JPN.SAS] 14JUN2019, 14:59

表 2.7.4-付録-38 TSFAE03C: Summary of Most Common (At Least 5%) Grade 3 or 4 Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term; Safety Analysis Set (Study 54767414MMY3012 Additional Analysis)

	Dara IV	Dara SC
Analysis set: safety	258	260
Total number of subjects with Grade 3 or 4 TEAE	134 (51.9%)	127 (48.8%)
MedDRA system organ class / preferred term		
血液およびリンパ系障害	73 (28.3%)	79 (30.4%)
貧血	38 (14.7%)	36 (13.8%)
血小板減少症	35 (13.6%)	36 (13.8%)
好中球減少症	20 (7.8%)	34 (13.1%)
リンパ球減少症	16 (6.2%)	14 (5.4%)
血管障害	16 (6.2%)	14 (5.4%)
高血圧	15 (5.8%)	11 (4.2%)

Note: Dara IV=daratumumab intravenous; Dara SC=daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
Key: TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: Percentages are calculated with the number of subjects in each group as denominators.
Note: Adverse events are reported using MedDRA version 21.1.

[TSFAE03C.RTF] [JNJ-54767414\MMY3012\DBR_BLA_2019_4MSU\RE_BLA_2019_4MSU\PROD\TSFAE03C.SAS] 24SEP2019, 10:38

表 2.7.4-付録-39 TSFAE03C_JPN_4MSU: Summary of Most Common (At Least 5%) Grade 3 or 4 Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term; Safety Analysis Set (Study 54767414MMY3012 Additional Analysis)

	Japanese	
	Dara IV	Dara SC
Analysis set: safety	24	18
Total number of subjects with Grade 3 or 4 TEAE	10 (41.7%)	10 (55.6%)
MedDRA system organ class / preferred term		
血液およびリンパ系障害	2 (8.3%)	9 (50.0%)
好中球減少症	0	5 (27.8%)
貧血	0	4 (22.2%)
リンパ球減少症	2 (8.3%)	3 (16.7%)
白血球減少症	1 (4.2%)	2 (11.1%)
血小板減少症	0	1 (5.6%)
眼障害	0	1 (5.6%)
白内障	0	1 (5.6%)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (5.6%)
全身健康状態悪化	0	1 (5.6%)
感染症および寄生虫症	2 (8.3%)	1 (5.6%)
敗血症	1 (4.2%)	1 (5.6%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	1 (5.6%)
癌疼痛	0	1 (5.6%)
胃腸障害	3 (12.5%)	0
単径ヘルニア	2 (8.3%)	0

Note: Dara IV=daratumumab intravenous; Dara SC=daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
Key: TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: Percentages are calculated with the number of subjects in each group as denominators.
Note: Adverse events are reported using MedDRA version 21.1.

[TSFAE03C_JPN_4MSU.RTF] [JNJ-54767414\MMY3012\DBR_BLA_2019_4MSU\RE_JAPAN_SAR\PROD\TSFAE03C_JPN_4MSU.SAS] 15AUG2019, 14:09

表 2.7.4-付録-40 LSFAEDTH: Listing of Treatment-emergent Adverse Events with Fatal Outcome; Safety Analysis Set (Study 54767414MMY3012 Primary Analysis)

Treatment Group	Subject ID	Preferred Term/Verbatim	Onset Date (Study Day)/End Date (Study Day)	No. of Dara Administrations Before AE Onset	Days Since Last Dara Administration	Toxicity Grade	Action Taken	Relationship	Outcome	Serious	Infusion Related Reaction	Injection Site Reaction
DARA IV	[redacted]	ニューモシスチス・イロベチイ肺炎/LUNG INFECTION (PNEUMOCYSTIS JIROVECI PNEUMONIA)	[redacted](67) / [redacted](67)	9	11	5	NOT APPLICABLE	POSSIBLE	FATAL	Y	N	NA
	[redacted]	全身健康状態悪化/GENERAL HEALTH DETERIORATION	[redacted](96) / [redacted](96)	11	14	5	NOT APPLICABLE	NOT RELATED	FATAL	Y	N	NA
	[redacted]	肺炎/INFECTION - BRONCHOPNEUMONIA	[redacted](27)	2	20	5	DRUG WITHDRAWN	NOT RELATED	FATAL	Y	N	NA
	[redacted]	敗血症性ショック/SEPTIC SHOCK	[redacted](63)	7	21	5	DRUG WITHDRAWN	NOT RELATED	FATAL	Y	N	NA
	[redacted]	敗血症/SEPSIS	[redacted](60)	9	4	5	DRUG WITHDRAWN	POSSIBLE	FATAL	Y	N	NA
	[redacted]	Ｂ型肝炎再活性化/HEPATITIS B VIRUS REACTIVATION	[redacted](74)	6	31	5	NOT APPLICABLE	PROBABLE	FATAL	Y	N	NA
	[redacted]	高カルシウム血症/INCREASED HYPERCALCEMIA	[redacted](130) / [redacted](130)	11	18	5	DRUG WITHDRAWN	NOT RELATED	FATAL	Y	N	NA
	[redacted]	敗血症性ショック/SEPTIC SHOCK	[redacted](17) / [redacted](17)	3	3	5	NOT APPLICABLE	NOT RELATED	FATAL	Y	N	NA
	[redacted]	循環虚脱/CIRCULATORY FAILURE	[redacted](2) / [redacted](2)	1	2	5	DRUG WITHDRAWN	NOT RELATED	FATAL	Y	N	NA
	[redacted]	敗血症/SEPSIS	[redacted](87) / [redacted](87)	8	23	5	DRUG WITHDRAWN	POSSIBLE	FATAL	Y	N	NA
	[redacted]	敗血症性ショック/SEPTIC SHOCK	[redacted](53)	7	11	5	DRUG WITHDRAWN	NOT RELATED	FATAL	Y	N	NA
	[redacted]	全身健康状態悪化/GENERAL WORSENING CONDITION	[redacted](4)	1	4	5	DRUG WITHDRAWN	NOT RELATED	FATAL	Y	N	NA

表 2.7.4-付録-40 LSFAEDTH: Listing of Treatment-emergent Adverse Events with Fatal Outcome; Safety Analysis Set (Study 54767414MMY3012 Primary Analysis)

Treatment Group	Subject ID	Preferred Term/Verbatim	Onset Date (Study Day)/End Date (Study Day)	No. of Dara Administrations Before AE Onset	Days Since Last Dara Administration	Toxicity Grade	Action Taken	Relationship	Outcome	Serious	Infusion Related Reaction	Injection Site Reaction
DARA SC	[redacted]	脳浮腫/BRAIN EDEMA	[redacted](127)	13	15	5	DRUG WITHDRAWN	NOT RELATED	FATAL	Y	N	NA
	[redacted]	心不全/WORSENING OF HEART DECOMPENSATION	[redacted](124) / [redacted](124)	7	69	5	NOT APPLICABLE	NOT RELATED	FATAL	Y	N	NA
	[redacted]	尿路感染/URINARY TRACT INFECTION ESCALATION	[redacted](70) / [redacted](70)	8	14	5	NOT APPLICABLE	NOT RELATED	FATAL	Y	N	NA
	[redacted]	全身健康状態悪化/WORSENING OF GENERAL CONDITION	[redacted](78) / [redacted](78)	10	8	5	NOT APPLICABLE	NOT RELATED	FATAL	Y	N	NA
	[redacted]	肺感染/LUNG INFECTION	[redacted](58)	6	16	5	NOT APPLICABLE	NOT RELATED	FATAL	Y	N	NA
	[redacted]	全身健康状態悪化/GENERAL HEALTH DETERIORATION	[redacted](147) / [redacted](147)	13	35	5	DRUG WITHDRAWN	NOT RELATED	FATAL	Y	N	N
	[redacted]	腎不全/RENAL FAILURE	[redacted](54)	5	25	5	DRUG WITHDRAWN	NOT RELATED	FATAL	Y	N	N
	[redacted]	発熱性好中球減少症/WORSENED NEUTROPENIC FEVER	[redacted](44)	3	15	5	DRUG WITHDRAWN	POSSIBLE	FATAL	Y	N	N
	[redacted]	敗血症性ショック/SEPTIC SHOCK	[redacted](39)	5	11	5	DRUG WITHDRAWN	NOT RELATED	FATAL	Y	N	N
	[redacted]	敗血症性ショック/SEPTIC SHOCK	[redacted](100)	10	16	5	DRUG WITHDRAWN	NOT RELATED	FATAL	Y	N	N
	[redacted]	全身健康状態悪化/WORSENING OF GENERAL CLINICAL CONDITIONS	[redacted](56) / [redacted](56)	5	27	5	NOT APPLICABLE	NOT RELATED	FATAL	Y	N	N
	[redacted]	全身健康状態悪化/WORSENING OF GENERAL CONDITION	[redacted](86)	7	44	5	NOT APPLICABLE	NOT RELATED	FATAL	Y	N	N

表 2.7.4-付録-40 LSFAEDTH: Listing of Treatment-emergent Adverse Events with Fatal Outcome; Safety Analysis Set (Study 54767414MMY3012 Primary Analysis)

Treatment Group	Subject ID	Preferred Term/Verbatim	Onset Date (Study Day)/End Date (Study Day)	No. of Dara Administrations Before AE Onset	Days Since Last Dara Administration	Toxicity Grade	Action Taken	Relationship	Outcome	Serious	Infusion Related Reaction	Injection Site Reaction
	[redacted]	脳梗塞/CEREBRAL INFARCTION DUE TO CIRCULATION INFARCT.	[redacted](47)	7	6	5	DRUG WITHDRAWN	DOUBTFUL	FATAL	Y	N	N
	[redacted]	心肺不全/CARDIO-RESPIRATORY FAILURE	[redacted](22)	3	7	5	NOT APPLICABLE	NOT RELATED	FATAL	Y	N	N
	[redacted]	慢性心不全/CHRONIC HEART FAILURE	[redacted](164) / [redacted](164)	15	24	5	NOT APPLICABLE	NOT RELATED	FATAL	Y	N	NA
	[redacted]	リステリア症/DISSEMINATED LISTERIOSIS	[redacted](98) / [redacted](98)	11	14	5	DRUG WITHDRAWN	NOT RELATED	FATAL	Y	N	NA
	[redacted]	全身健康状態悪化/WORSENING OF GENERAL CONDITION	[redacted](33)	2	27	5	NOT APPLICABLE	NOT RELATED	FATAL	Y	N	NA
	[redacted]	心不全/HEART FAILURE	[redacted](26)	3	12	5	DRUG WITHDRAWN	DOUBTFUL	FATAL	Y	N	N
		呼吸不全/RESPIRATORY FAILURE	[redacted](26)	3	12	5	DRUG WITHDRAWN	DOUBTFUL	FATAL	Y	N	N
	[redacted]	呼吸不全/RESPIRATORY FAILURE	[redacted](288) / [redacted](288)	20	30	5	DOSE NOT CHANGED	NOT RELATED	FATAL	Y	N	N

Note: Dara IV=daratumumab intravenous; Dara SC=daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).

[LSFAEDTH.RTF] [JNJ-54767414\MMY3012\DBR_CSR\RE_CSR\PROD\LSFAEDTH.SAS] 06MAR2019, 12:18

表 2.7.4-付録-41 TSFDTH01_JPN: Summary of Deaths and Primary Causes of Deaths; Safety Analysis Set (Study 54767414MMY3012 Primary Analysis)

	Japanese	
	Dara IV	Dara SC
Analysis set: safety	24	18
Deaths during study	1 (4.2%)	1 (5.6%)
Adverse event	1 (4.2%)	0
Related	1 (4.2%)	0
Unrelated	0	0
Progressive disease	0	1 (5.6%)
Other	0	0
Deaths within 30 days of last dose	1 (4.2%)	0
Adverse event	1 (4.2%)	0
Related	1 (4.2%)	0
Unrelated	0	0
Progressive disease	0	0
Other	0	0
Deaths within 60 days of first dose	1 (4.2%)	0
Adverse event	1 (4.2%)	0
Related	1 (4.2%)	0
Unrelated	0	0
Progressive disease	0	0
Other	0	0

Note: Dara IV=daratumumab intravenous; Dara SC=daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
Note: Percentages are calculated with the number of subjects in each group as denominators.

[TSFDTH01_JPN.RTF] [JNJ-54767414\MMY3012\DBR_CSR\RE_JAPAN_SAR\PROD\TSFDTH01_JPN.SAS] 18JUN2019, 07:33

表 2.7.4-付録-42 TSFAE12_JPN: Summary of Treatment-emergent Adverse Events with Fatal Outcome by Preferred Term and Relationship; Safety Analysis Set (Study 54767414MMY3012 Primary Analysis)

	Japanese			
	Dara IV		Dara SC	
	Total	Related	Total	Related
Analysis set: safety	24		18	
Total number of subjects with TEAE with fatal outcome	1 (4.2%)	1 (4.2%)	1 (5.6%)	0
MedDRA Preferred Term				
全身健康状態悪化	0	0	1 (5.6%)	0
敗血症	1 (4.2%)	1 (4.2%)	0	0

Note: Dara IV=daratumumab intravenous; Dara SC=daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
Key: TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: Percentages are calculated with the number of subjects in each group as denominators.
Note: Adverse events are reported using MedDRA version 21.1.

[TSFAE12_JPN.RTF] [JNJ-54767414\MMY3012\DBR_CSR\RE_JAPAN_SAR\PROD\TSFAE12_JPN.SAS] 14JUN2019, 14:59

表 2.7.4-付録-43 LSFAEDTH: Listing of Treatment-emergent Adverse Events with Fatal Outcome; Safety Analysis Set (Study 54767414MMY3012 Additional Analysis)

Treatment Group	Subject ID	Preferred Term/Verbatim	Onset Date (Study Day)/End Date (Study Day)	No. of Dara Administrations Before AE Onset	Days Since Last Dara Administration	Toxicity Grade	Action Taken	Relationship	Outcome	Serious	Infusion Related Reaction	Injection Site Reaction
DARA IV	[redacted]	ニューモシスチス・イロベチイ肺炎/LUNG INFECTION (PNEUMOCYSTIS JIROVECI PNEUMONIA)	[redacted](67) / [redacted](67)	9	11	5	NOT APPLICABLE	POSSIBLE	FATAL	Y	N	NA
	[redacted]	肺炎/PNEUMONIAE	[redacted](305) / [redacted](305)	21	25	5	DOSE NOT CHANGED	NOT RELATED	FATAL	Y	N	NA
	[redacted]	全身健康状態悪化/GENERAL HEALTH DETERIORATION	[redacted](96) / [redacted](96)	11	14	5	NOT APPLICABLE	NOT RELATED	FATAL	Y	N	NA
	[redacted]	肺炎/INFECTION - BRONCHOPNEUMONIA	[redacted](27)	2	20	5	DRUG WITHDRAWN	NOT RELATED	FATAL	Y	N	NA
	[redacted]	敗血症性ショック/SEPTIC SHOCK	[redacted](63)	7	21	5	DRUG WITHDRAWN	NOT RELATED	FATAL	Y	N	NA
	[redacted]	敗血症/SEPSIS	[redacted](60)	9	4	5	DRUG WITHDRAWN	POSSIBLE	FATAL	Y	N	NA
	[redacted]	Ｂ型肝炎再活性化/HEPATITIS B VIRUS REACTIVATION	[redacted](74)	6	31	5	NOT APPLICABLE	PROBABLE	FATAL	Y	N	NA
	[redacted]	高カルシウム血症/INCREASED HYPERCALCEMIA	[redacted](130) / [redacted](130)	11	18	5	DRUG WITHDRAWN	NOT RELATED	FATAL	Y	N	NA
	[redacted]	敗血症性ショック/SEPTIC SHOCK	[redacted](17) / [redacted](17)	3	3	5	NOT APPLICABLE	NOT RELATED	FATAL	Y	N	NA
	[redacted]	循環虚脱/CIRCULATORY FAILURE	[redacted](2) / [redacted](2)	1	2	5	DRUG WITHDRAWN	NOT RELATED	FATAL	Y	N	NA
	[redacted]	敗血症/SEPSIS	[redacted](87) / [redacted](87)	8	23	5	DRUG WITHDRAWN	POSSIBLE	FATAL	Y	N	NA
	[redacted]	敗血症性ショック/SEPTIC SHOCK	[redacted](53)	7	11	5	DRUG WITHDRAWN	NOT RELATED	FATAL	Y	N	NA

表 2.7.4-付録-43 LSFAEDTH: Listing of Treatment-emergent Adverse Events with Fatal Outcome; Safety Analysis Set (Study 54767414MMY3012 Additional Analysis)

Treatment Group	Subject ID	Preferred Term/Verbatim	Onset Date (Study Day)/End Date (Study Day)	No. of Dara Administrations Before AE Onset	Days Since Last Dara Administration	Toxicity Grade	Action Taken	Relationship	Outcome	Serious	Infusion Related Reaction	Injection Site Reaction
	[redacted]	全身健康状態悪化/GENERAL WORSENING CONDITION	[redacted](4)	1	4	5	DRUG WITHDRAWN	NOT RELATED	FATAL	Y	N	NA
	[redacted]	脳浮腫/BRAIN EDEMA	[redacted](127)	13	15	5	DRUG WITHDRAWN	NOT RELATED	FATAL	Y	N	NA
	[redacted]	心不全/WORSENING OF HEART DECOMPENSATION	[redacted](124) / [redacted](124)	7	69	5	NOT APPLICABLE	NOT RELATED	FATAL	Y	N	NA
	[redacted]	尿路感染/URINARY TRACT INFECTION ESCALATION	[redacted](70) / [redacted](70)	8	14	5	NOT APPLICABLE	NOT RELATED	FATAL	Y	N	NA
	[redacted]	全身健康状態悪化/WORSENING OF GENERAL CONDITION	[redacted](78) / [redacted](78)	10	8	5	NOT APPLICABLE	NOT RELATED	FATAL	Y	N	NA
	[redacted]	肺感染/LUNG INFECTION	[redacted](58)	6	16	5	NOT APPLICABLE	NOT RELATED	FATAL	Y	N	NA
DARA SC	[redacted]	結腸癌/COLON CANCER	[redacted](395) / [redacted](395)	21	59	5	NOT APPLICABLE	NOT RELATED	FATAL	Y	N	N
	[redacted]	全身健康状態悪化/GENERAL HEALTH DETERIORATION	[redacted](147) / [redacted](147)	13	35	5	DRUG WITHDRAWN	NOT RELATED	FATAL	Y	N	N
	[redacted]	腎不全/RENAL FAILURE	[redacted](54)	5	25	5	DRUG WITHDRAWN	NOT RELATED	FATAL	Y	N	N
	[redacted]	発熱性好中球減少症/WORSENED NEUTROPENIC FEVER	[redacted](44)	3	15	5	DRUG WITHDRAWN	POSSIBLE	FATAL	Y	N	N
	[redacted]	敗血症性ショック/SEPTIC SHOCK	[redacted](39)	5	11	5	DRUG WITHDRAWN	NOT RELATED	FATAL	Y	N	N
	[redacted]	敗血症性ショック/SEPTIC SHOCK	[redacted](100)	10	16	5	DRUG WITHDRAWN	NOT RELATED	FATAL	Y	N	N

表 2.7.4-付録-43 LSFAEDTH: Listing of Treatment-emergent Adverse Events with Fatal Outcome; Safety Analysis Set (Study 54767414MMY3012 Additional Analysis)

Treatment Group	Subject ID	Preferred Term/Verbatim	Onset Date (Study Day)/End Date (Study Day)	No. of Dara Administrations Before AE Onset	Days Since Last Dara Administration	Toxicity Grade	Action Taken	Relationship	Outcome	Serious	Infusion Related Reaction	Injection Site Reaction
	[redacted]	全身健康状態悪化/WORSENING OF GENERAL CLINICAL CONDITIONS	[redacted](56)/[redacted](56)	5	27	5	NOT APPLICABLE	NOT RELATED	FATAL	Y	N	N
	[redacted]	全身健康状態悪化/WORSENING OF GENERAL CONDITION	[redacted](86)	7	44	5	NOT APPLICABLE	NOT RELATED	FATAL	Y	N	N
	[redacted]	脳梗塞/CEREBRAL INFARCTION DUE TO CIRCULATION INFARCT.	[redacted](47)	7	6	5	DRUG WITHDRAWN	DOUBTFUL	FATAL	Y	N	N
	[redacted]	心肺不全/CARDIO-RESPIRATORY FAILURE	[redacted](22)	3	7	5	NOT APPLICABLE	NOT RELATED	FATAL	Y	N	N
	[redacted]	慢性心不全/CHRONIC HEART FAILURE	[redacted](164)/[redacted](164)	15	24	5	NOT APPLICABLE	NOT RELATED	FATAL	Y	N	NA
	[redacted]	リステリア症/DISSEMINATED LISTERIOSIS	[redacted](98)/[redacted](98)	11	14	5	DRUG WITHDRAWN	NOT RELATED	FATAL	Y	N	NA
	[redacted]	全身健康状態悪化/WORSENING OF GENERAL CONDITION	[redacted](33)	2	27	5	NOT APPLICABLE	NOT RELATED	FATAL	Y	N	NA
	[redacted]	心不全/HEART FAILURE	[redacted](26)	3	12	5	DRUG WITHDRAWN	DOUBTFUL	FATAL	Y	N	N
		呼吸不全/RESPIRATORY FAILURE	[redacted](26)	3	12	5	DRUG WITHDRAWN	DOUBTFUL	FATAL	Y	N	N
	[redacted]	多臓器機能不全症候群/MULTIPLE ORGAN FAILURE	[redacted](282)	20	30	5	NOT APPLICABLE	NOT RELATED	FATAL	Y	N	N
	[redacted]	呼吸不全/RESPIRATORY FAILURE	[redacted](288)/[redacted](288)	20	30	5	DOSE NOT CHANGED	NOT RELATED	FATAL	Y	N	N

Note: Dara IV=daratumumab intravenous; Dara SC=daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).

[LSFAEDTH.RTF] [JNJ-54767414\MMY3012\DBR_BLA_2019_4MSU\RE_BLA_2019_4MSU\PROD\LSFAEDTH.SAS] 24SEP2019, 10:05

表 2.7.4-付録-44 TSFDTH01_JPN_4MSU: Summary of Deaths and Primary Causes of Deaths; Safety Analysis Set (Study 54767414MMY3012 Additional Analysis)

	Japanese	
	Dara IV	Dara SC
Analysis set: safety	24	18
Deaths during study	2 (8.3%)	2 (11.1%)
Adverse event	1 (4.2%)	0
Related	1 (4.2%)	0
Unrelated	0	0
Progressive disease	1 (4.2%)	2 (11.1%)
Other	0	0
Deaths within 30 days of last dose	1 (4.2%)	0
Adverse event	1 (4.2%)	0
Related	1 (4.2%)	0
Unrelated	0	0
Progressive disease	0	0
Other	0	0
Deaths within 60 days of first dose	1 (4.2%)	0
Adverse event	1 (4.2%)	0
Related	1 (4.2%)	0
Unrelated	0	0
Progressive disease	0	0
Other	0	0

Note: Dara IV=daratumumab intravenous; Dara SC=daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
Note: Percentages are calculated with the number of subjects in each group as denominators.

[TSFDTH01_JPN_4MSU.RTF] [JNJ-54767414\MMY3012\DBR_BLA_2019_4MSU\RE_JAPAN_SAR\PROD\TSFDTH01_JPN_4MSU.SAS] 15AUG2019, 14:10

表 2.7.4-付録-45 TSFAE12_JPN_4MSU: Summary of Treatment-emergent Adverse Events with Fatal Outcome by Preferred Term and Relationship; Safety Analysis Set (Study 54767414MMY3012 Additional Analysis)

	Japanese			
	Dara IV		Dara SC	
	Total	Related	Total	Related
Analysis set: safety	24		18	
Total number of subjects with TEAE with fatal outcome	1 (4.2%)	1 (4.2%)	1 (5.6%)	0
MedDRA Preferred Term				
全身健康状態悪化	0	0	1 (5.6%)	0
敗血症	1 (4.2%)	1 (4.2%)	0	0

Note: Dara IV=daratumumab intravenous; Dara SC=daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
Key: TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: Percentages are calculated with the number of subjects in each group as denominators.
Note: Adverse events are reported using MedDRA version 21.1.

[TSFAE12_JPN_4MSU.RTF] [JNJ-54767414\MMY3012\DBR_BLA_2019_4MSU\RE_JAPAN_SAR\PROD\TSFAE12_JPN_4MSU.SAS] 15AUG2019, 14:10

表 2.7.4-付録-46 TSFDTH01: Summary of Deaths and Primary Causes of Deaths; All Treated Analysis Set (Study 54767414MMY2040)

	D-VRd	D-VMP	D-Rd
Analysis set: all treated	67	67	65
Total number of subject who died during study	1 (1.5%)	2 (3.0%)	2 (3.1%)
Primary cause of death			
Adverse event	1 (1.5%)	2 (3.0%)	2 (3.1%)
At least one related[a]	0	2 (3.0%)	0
AE(s) unrelated	1 (1.5%)	0	2 (3.1%)
Disease progressive	0	0	0
Treatment Failure/Relapse	0	0	0
Unknown	0	0	0
Other	0	0	0
Total number of subjects who died within 30 days of last study treatment dose	1 (1.5%)	2 (3.0%)	1 (1.5%)
Primary cause of death			
Adverse event	1 (1.5%)	2 (3.0%)	1 (1.5%)
At least one related[a]	0	2 (3.0%)	0
AE(s) unrelated	1 (1.5%)	0	1 (1.5%)
Disease progressive	0	0	0
Treatment Failure/Relapse	0	0	0
Unknown	0	0	0
Other	0	0	0
Total number of subjects who died within 60 days of first study treatment dose	1 (1.5%)	1 (1.5%)	2 (3.1%)
Primary cause of death			
Adverse event	1 (1.5%)	1 (1.5%)	2 (3.1%)
At least one related[a]	0	1 (1.5%)	0
AE(s) unrelated	1 (1.5%)	0	2 (3.1%)
Disease progressive	0	0	0
Treatment Failure/Relapse	0	0	0
Unknown	0	0	0
Other	0	0	0

Key: Dara-SC = daratumumab and recombinant human hyaluronidase for subcutaneous injection: co-formulated. D-VRd = Dara-SC, bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone. D-VMP = Dara-SC, bortezomib, melphalan, and prednisone. D-Rd = Dara-SC, lenalidomide, and dexamethasone.

[a] Includes adverse events related to at least 1 of the 6 components of study treatment: bortezomib, lenalidomide, melphalan, corticosteroids, dexamethasone, daratumunab.

Note: Percentages are calculated with the number of subjects in each cohort as denominators.

[TSFDTH01.RTF] [JNJ-54767414\MMY2040\DBR_CSR\RE_CSR\PROD\TSFDTH01.SAS] 08APR2019, 16:50

表 2.7.4-付録-47 LSFDTH01: Listing of Subjects Who Died During the Study; All Treated Analysis Set (Study 54767414MMY2040)

Cohort	Subject ID	Date of First Dose	Date of Last Dose (Study Day)	Total No. of Infusions	Date of Death (Study Day)	Cause of Death	Adverse Event Preferred Term/ Verbatim	Treatment[a]	Relationship to Treatment[b]	Death Within 30 Days of Last Dose	Death Within 60 Days of First Dose
D-VRd	[redacted]	[redacted]	[redacted] (14)	2	[redacted] (15)	ADVERSE EVENT	呼吸不全/HYPOXIC RESPIRATORY FAILURE	Bortezomib	DO	Y	Y
								Dara-SC	DO		
								Dexamethasone	DO		
								Lenalidomide	DO		
D-VMP	[redacted]	[redacted]	[redacted] (11)	2	[redacted] (19)	ADVERSE EVENT	好中球減少性敗血症 /NEUTRAPENIC SEPSIS	Bortezomib	VL	Y	Y
								Corticosteroids	NR		
								Dara-SC	VL		
								Dexamethasone	NR		
								Melphalan	VL		
	[redacted]	[redacted]	[redacted] (92)	9	[redacted] (114)	ADVERSE EVENT	肺臓炎 /PNEUMONITIS	Bortezomib	VL	Y	N
								Corticosteroids	NR		
								Dara-SC	VL		
								Dexamethasone	NR		
								Melphalan	VL		
D-Rd	[redacted]	[redacted]	[redacted] (17)	3	[redacted] (21)	ADVERSE EVENT	心筋梗塞 /MYOCARDIAL INFARCTION	Dara-SC	NR	Y	Y
								Dexamethasone	NR		
								Lenalidomide	DO		
	[redacted]	[redacted]	[redacted] (15)	2	[redacted] (56)	ADVERSE EVENT	中枢神経系感染 /INFECTION (CENTRAL NERVOUS SYSTEM)	Dara-SC	DO	N	Y
								Dexamethasone	DO		
								Lenalidomide	DO		

Key: Dara-SC = daratumumab and recombinant human hyaluronidase for subcutaneous injection: co-formulated. D-VRd = Dara-SC, bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone. D-VMP = Dara-SC, bortezomib, melphalan, and prednisone. D-Rd = Dara-SC, lenalidomide, and dexamethasone.

[a] Corticosteroids include Dexamethasone, Neofordex, Prednisone, Prednisolone, Methylprednisolone.

[b] NR = Not Related. DO = Doubtful, Poss. = Possible, Prob. = Probable, VL = Very Likely.

Note: Adverse events are reported using MedDRA version 21.1.

[LSFDTH01.RTF] [JNJ-54767414\MMY2040\DBR_CSR\RE_CSR\PROD\LSFDTH01.SAS] 08APR2019, 17:32

表 2.7.4-付録-48 TSFAE06A: Summary of Treatment-emergent Adverse Events with Fatal Outcome by Preferred Term and Relationship; All Treated Analysis Set (Study 54767414MMY2040)

	D-VRd		D-VMP		D-Rd	
	Total	Related	Total	Related	Total	Related
Analysis set: all treated	67		67		65	
Total number of subjects with TEAE with fatal outcome	1 (1.5%)	0	2 (3.0%)	2 (3.0%)	1 (1.5%)	0
MedDRA preferred term						
呼吸不全	1 (1.5%)	0	0	0	0	0
心筋梗塞	0	0	0	0	1 (1.5%)	0
好中球減少性敗血症	0	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0
肺臓炎	0	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0

Key: TEAE = treatment-emergent adverse event. Dara-SC = daratumumab and recombinant human hyaluronidase for subcutaneous injection: co-formulated. D-VRd = Dara-SC, bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone. D-VMP = Dara-SC, bortezomib, melphalan, and prednisone. D-Rd = Dara-SC, lenalidomide, and dexamethasone.
Note: Percentages are calculated with the number of subjects in each cohort as denominators.
Note: Adverse events are reported using MedDRA version 21.1.

[TSFAE06A.RTF] [JNJ-54767414\MMY2040\DBR_CSR\RE_CSR\PROD\TSFAE06A.SAS] 29MAR2019, 18:07

表 2.7.4-付録-49 TSFDTH01A: Deaths and Cause of Death Up to Month 6: DVMP; Safety Analysis Set (Combination Therapy Studies: MMY3007 and MMY2040)

	MMY 3007 Dara IV + VMP	MMY 2040 Dara SC + VMP
Analysis set: safety	333	67
Total number of subject who died within 6 months of first study treatment dose	16 (4.8%)	2 (3.0%)
Primary cause of death		
Adverse event	13 (3.9%)	2 (3.0%)
At least one related[a]	4 (1.2%)	2 (3.0%)
AE(s) unrelated	9 (2.7%)	0
Progressive disease	1 (0.3%)	0
Treatment Failure/Relapse	0	0
Unknown	0	0
Other	2 (0.6%)	0
Total number of subjects who died within 30 days of last study treatment dose	10 (3.0%)	2 (3.0%)
Primary cause of death		
Adverse event	9 (2.7%)	2 (3.0%)
At least one related[a]	3 (0.9%)	2 (3.0%)
AE(s) unrelated	6 (1.8%)	0
Progressive disease	1 (0.3%)	0
Treatment Failure/Relapse	0	0
Unknown	0	0
Other	0	0
Total number of subjects who died within 60 days of first study treatment dose	9 (2.7%)	1 (1.5%)
Primary cause of death		
Adverse event	8 (2.4%)	1 (1.5%)
At least one related[a]	3 (0.9%)	1 (1.5%)
AE(s) unrelated	5 (1.5%)	0
Progressive disease	0	0
Treatment Failure/Relapse	0	0
Unknown	0	0
Other	1 (0.3%)	0

Note: Dara IV = daratumumab intravenous; Dara SC = daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20); VMP = bortezomib/melphalan/corticosteroids.
[a] Includes adverse events related to at least 1 of the 4 components of study treatment: bortezomib, melphalan, corticosteroids, daratumumab.
Note: Percentages are calculated with the number of subjects in each group as denominators.
Note: 13 subjects at sites in Japan, whose bortezomib lot number records are fully or partially missed, are excluded from the MMY 3007 Dara IV + VMP treatment group.

[TSFDTH01A.RTF] [JNJ-54767414\Z_SCS\DBR_BLA_SUBQ_2019\RE_BLA_SUBQ_COMBI_2019_JPN\PROD\TSFDTH01A.SAS] 12JUL2019, 04:15

表 2.7.4-付録-50 TSFAE13A: Treatment-emergent Adverse Events Up to Month 6 with Outcome Death by Preferred Term and Relationship: DVMP; Safety Analysis Set (Combination Therapy Studies: MMY3007 and MMY2040)

	MMY 3007 Dara IV + VMP				MMY 2040 Dara SC + VMP			
	Total	Related to Dara	Related to Bor	Related to Mel	Total	Related to Dara	Related to Bor	Related to Mel
Analysis set: safety	333				67			
Total number of subjects with TEAE up to month 6 with fatal outcome	13 (3.9%)	1 (0.3%)	2 (0.6%)	3 (0.9%)	2 (3.0%)	2 (3.0%)	2 (3.0%)	2 (3.0%)
MedDRA preferred term								
好中球減少性敗血症	0	0	0	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)
肺臓炎	0	0	0	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)
急性心筋梗塞	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
急性呼吸窮迫症候群	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
急性呼吸不全	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0
急性心不全	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
死亡	2 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0
うつ病	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
頭蓋内出血	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
腹膜炎	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
肺炎	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
敗血症性ショック	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
腫瘍崩壊症候群	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
上気道感染	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0

Note: TEAE = treatment-emergent adverse event; Dara IV = daratumumab intravenous; Dara SC = daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20); VMP = bortezomib/melphalan/prednisone; Bor = bortezomib; Mel = melphalan.
Percentages are calculated with the number of subjects in each group as denominators.
The date of fatal outcome could occur on or after Month 6.
Adverse events are reported using MedDRA version 21.1.
Note: 13 subjects at sites in Japan, whose bortezomib lot number records are fully or partially missed, are excluded from the MMY 3007 Dara IV + VMP treatment group.

[TSFAE13A.RTF] [JNJ-54767414\Z_SCS\DBR_BLA_SUBQ_2019\RE_BLA_SUBQ_COMBI_2019_JPN\PROD\TSFAE13A.SAS] 12JUL2019, 04:14

表 2.7.4-付録-51 TSFDTH01B: Deaths and Cause of Death Up to Month 6: DRd; Safety Analysis Set (Combination Therapy Studies: MMY3003 and MMY2040)

	MMY 3003 Dara IV + Rd	MMY 2040 Dara SC + Rd
Analysis set: safety	283	65
Total number of subject who died within 6 months of first study treatment dose	11 (3.9%)	2 (3.1%)
Primary cause of death		
Adverse event	8 (2.8%)	2 (3.1%)
At least one related[a]	4 (1.4%)	0
AE(s) unrelated	4 (1.4%)	2 (3.1%)
Progressive disease	2 (0.7%)	0
Treatment Failure/Relapse	0	0
Unknown	0	0
Other	1 (0.4%)	0
Total number of subjects who died within 30 days of last study treatment dose	9 (3.2%)	1 (1.5%)
Primary cause of death		
Adverse event	8 (2.8%)	1 (1.5%)
At least one related[a]	4 (1.4%)	0
AE(s) unrelated	4 (1.4%)	1 (1.5%)
Progressive disease	1 (0.4%)	0
Treatment Failure/Relapse	0	0
Unknown	0	0
Other	0	0
Total number of subjects who died within 60 days of first study treatment dose	3 (1.1%)	2 (3.1%)
Primary cause of death		
Adverse event	3 (1.1%)	2 (3.1%)
At least one related[a]	0	0
AE(s) unrelated	3 (1.1%)	2 (3.1%)
Progressive disease	0	0
Treatment Failure/Relapse	0	0
Unknown	0	0
Other	0	0

Note: Dara IV = daratumumab intravenous; Dara SC = daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20); Rd = lenalidomide/dexamethasone.
[a] Includes adverse events related to at least 1 of the 3 components of study treatment: lenalidomide, dexamethasone, daratumumab.
Note: Percentages are calculated with the number of subjects in each group as denominators.

[TSFDTH01B.RTF] [JNJ-54767414\Z_SCS\DBR_BLA_SUBQ_2019\RE_BLA_SUBQ_COMBI_2019\PROD\TSFDTH01B.SAS]
26APR2019, 09:58

表 2.7.4-付録-52 TSFAE13B: Treatment-emergent Adverse Events Up to Month 6 with Outcome Death by Preferred Term and Relationship: DRd; Safety Analysis Set (Combination Therapy Studies: MMY3003 and MMY2040)

	MMY 3003 Dara IV + Rd			MMY 2040 Dara SC + Rd		
	Total	Related to Dara	Related to Len	Total	Related to Dara	Related to Len
Analysis set: safety	283			65		
Total number of subjects with TEAE up to month 6 with fatal outcome	9 (3.2%)	1 (0.4%)	2 (0.7%)	1 (1.5%)	0	0
MedDRA preferred term						
心筋梗塞	0	0	0	1 (1.5%)	0	0
急性腎障害	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
急性単球性白血病	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0	0
心肺不全	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
肺炎	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
細菌性肺炎	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
肺水腫	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
敗血症性ショック	3 (1.1%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0

Note: TEAE = treatment-emergent adverse event; Dara IV = daratumumab intravenous; Dara SC = daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20); Rd = lenalidomide/dexamethasone; Len = lenalidomide.
Percentages are calculated with the number of subjects in each group as denominators.
The date of fatal outcome could occur on or after Month 6.
Adverse events are reported using MedDRA version 21.1.

[TSFAE13B.RTF] [JNJ-54767414\Z_SCS\DBR_BLA_SUBQ_2019\RE_BLA_SUBQ_COMBI_2019\PROD\TSFAE13B.SAS] 26APR2019, 09:57

表 2.7.4-付録-53 TSFAE10: Treatment-emergent Serious Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Relationship; Safety Analysis Set (Monotherapy Studies: MMY3012 Primary Analysis, MMY1004 Part 2, and MMY1008)

	MMY 3012					
	Dara IV		Dara SC		Pooled Dara SC	
	Total	Related	Total	Related	Total	Related
Analysis Set: safety	258		260		291	
Total number of subjects with serious TEAE	76 (29.5%)	22 (8.5%)	68 (26.2%)	17 (6.5%)	74 (25.4%)	17 (5.8%)
MedDRA System Organ Class / Preferred Term						
感染症および寄生虫症	34 (13.2%)	12 (4.7%)	27 (10.4%)	10 (3.8%)	29 (10.0%)	10 (3.4%)
肺炎	11 (4.3%)	4 (1.6%)	7 (2.7%)	3 (1.2%)	7 (2.4%)	3 (1.0%)
肺感染	2 (0.8%)	0	5 (1.9%)	4 (1.5%)	6 (2.1%)	4 (1.4%)
敗血症	4 (1.6%)	3 (1.2%)	3 (1.2%)	1 (0.4%)	3 (1.0%)	1 (0.3%)
敗血症性ショック	4 (1.6%)	0	3 (1.2%)	0	3 (1.0%)	0
下気道感染	3 (1.2%)	0	3 (1.2%)	1 (0.4%)	3 (1.0%)	1 (0.3%)
インフルエンザ	2 (0.8%)	0	3 (1.2%)	1 (0.4%)	3 (1.0%)	1 (0.3%)
気道感染	1 (0.4%)	0	2 (0.8%)	0	2 (0.7%)	0
気管支炎	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	1 (0.3%)	0
せつ	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)
リステリア症	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.3%)	0
クリプトコッカス性髄膜炎	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.3%)	0
好中球減少性敗血症	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)
虫垂炎	0	0	0	0	1 (0.3%)	0
尿路感染	3 (1.2%)	1 (0.4%)	0	0	0	0
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	2 (0.8%)	1 (0.4%)	0	0	0	0
菌血症	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
カンピロバクター胃腸炎	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
Ｂ型肝炎再活性化	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0
感染	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
乳様突起炎	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
肺炎球菌性髄膜炎	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0
ブドウ球菌性敗血症	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
上気道感染	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	12 (4.7%)	1 (0.4%)	13 (5.0%)	4 (1.5%)	15 (5.2%)	4 (1.4%)

表 2.7.4-付録-53 TSFAE10: Treatment-emergent Serious Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Relationship; Safety Analysis Set (Monotherapy Studies: MMY3012 Primary Analysis, MMY1004 Part 2, and MMY1008)

	MMY 3012					
	Dara IV		Dara SC		Pooled Dara SC	
	Total	Related	Total	Related	Total	Related
発熱	4 (1.6%)	0	4 (1.5%)	3 (1.2%)	5 (1.7%)	3 (1.0%)
全身健康状態悪化	5 (1.9%)	0	4 (1.5%)	0	4 (1.4%)	0
無力症	0	0	2 (0.8%)	0	3 (1.0%)	0
疲労	2 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0	2 (0.7%)	0
胸痛	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)
活動状態低下	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.3%)	0
胸部不快感	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	5 (1.9%)	0	11 (4.2%)	0	11 (3.8%)	0
骨痛	2 (0.8%)	0	5 (1.9%)	0	5 (1.7%)	0
背部痛	1 (0.4%)	0	2 (0.8%)	0	2 (0.7%)	0
四肢痛	0	0	2 (0.8%)	0	2 (0.7%)	0
関節痛	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.3%)	0
頚部痛	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.3%)	0
病的骨折	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.3%)	0
筋力低下	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
脊椎痛	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
血液およびリンパ系障害	10 (3.9%)	4 (1.6%)	8 (3.1%)	2 (0.8%)	9 (3.1%)	2 (0.7%)
貧血	4 (1.6%)	2 (0.8%)	5 (1.9%)	0	5 (1.7%)	0
血小板減少症	4 (1.6%)	2 (0.8%)	3 (1.2%)	1 (0.4%)	3 (1.0%)	1 (0.3%)
発熱性好中球減少症	2 (0.8%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.7%)	1 (0.3%)
過粘稠度症候群	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.3%)	0
播種性血管内凝固	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
好中球減少症	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0
腎および尿路障害	5 (1.9%)	1 (0.4%)	9 (3.5%)	0	9 (3.1%)	0
急性腎障害	4 (1.6%)	1 (0.4%)	4 (1.5%)	0	4 (1.4%)	0
腎不全	1 (0.4%)	0	2 (0.8%)	0	2 (0.7%)	0
血尿	0	0	2 (0.8%)	0	2 (0.7%)	0
骨髄腫円柱腎症	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.3%)	0
心臓障害	4 (1.6%)	2 (0.8%)	5 (1.9%)	1 (0.4%)	6 (2.1%)	1 (0.3%)
心不全	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	1 (0.3%)	0
心房細動	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.3%)	0
慢性心不全	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.3%)	0
心肺不全	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.3%)	0

表 2.7.4-付録-53 TSFAE10: Treatment-emergent Serious Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Relationship; Safety Analysis Set (Monotherapy Studies: MMY3012 Primary Analysis, MMY1004 Part 2, and MMY1008)

	MMY 3012					
	Dara IV		Dara SC		Pooled Dara SC	
	Total	Related	Total	Related	Total	Related
頻脈	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)
急性冠動脈症候群	1 (0.4%)	0	0	0	1 (0.3%)	0
心筋梗塞	2 (0.8%)	1 (0.4%)	0	0	0	0
狭心症	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0
完全房室ブロック	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0
神経系障害	4 (1.6%)	0	6 (2.3%)	0	6 (2.1%)	0
一過性脳虚血発作	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	1 (0.3%)	0
脳梗塞	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.3%)	0
脳血管発作	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.3%)	0
脳血管不全	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.3%)	0
脊髄圧迫	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.3%)	0
失神	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.3%)	0
脳浮腫	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
不全単麻痺	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
末梢性感覚ニューロパチー	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
胃腸障害	7 (2.7%)	1 (0.4%)	4 (1.5%)	0	4 (1.4%)	0
悪心	2 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0	1 (0.3%)	0
下痢	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	1 (0.3%)	0
歯肉出血	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.3%)	0
食道静脈瘤出血	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.3%)	0
小腸閉塞	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.3%)	0
嘔吐	2 (0.8%)	1 (0.4%)	0	0	0	0
胃腸出血	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
イレウス	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
鼠径ヘルニア	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
亜イレウス	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	2 (0.8%)	0	4 (1.5%)	0	4 (1.4%)	0
上腕骨骨折	0	0	2 (0.8%)	0	2 (0.7%)	0
大腿骨骨折	2 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0	1 (0.3%)	0
大腿骨頚部骨折	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.3%)	0
上肢骨折	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.3%)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (1.6%)	1 (0.4%)	4 (1.5%)	1 (0.4%)	4 (1.4%)	1 (0.3%)
呼吸不全	0	0	2 (0.8%)	0	2 (0.7%)	0

表 2.7.4-付録-53 TSFAE10: Treatment-emergent Serious Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Relationship; Safety Analysis Set (Monotherapy Studies: MMY3012 Primary Analysis, MMY1004 Part 2, and MMY1008)

	MMY 3012					
	Dara IV		Dara SC		Pooled Dara SC	
	Total	Related	Total	Related	Total	Related
咳嗽	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)
鼻出血	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.3%)	0
呼吸窮迫	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.3%)	0
気管支痙攣	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0
低酸素症	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
肺塞栓症	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
肺血栓症	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害	7 (2.7%)	0	2 (0.8%)	0	3 (1.0%)	0
高カルシウム血症	4 (1.6%)	0	2 (0.8%)	0	2 (0.7%)	0
低ナトリウム血症	0	0	0	0	1 (0.3%)	0
高血糖	2 (0.8%)	0	0	0	0	0
高ナトリウム血症	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (0.8%)	0	3 (1.2%)	0	3 (1.0%)	0
腸管腺癌	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.3%)	0
再発前立腺癌	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.3%)	0
腫瘍熱	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.3%)	0
結腸腺癌	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
形質細胞腫	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
血管障害	3 (1.2%)	2 (0.8%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)	3 (1.0%)	1 (0.3%)
高血圧	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)
深部静脈血栓症	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.3%)	0
末梢性虚血	0	0	0	0	1 (0.3%)	0
循環虚脱	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
低血圧	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0
臨床検査	0	0	2 (0.8%)	1 (0.4%)	2 (0.7%)	1 (0.3%)
全身健康状態異常	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.3%)	0
酸素飽和度低下	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)
肝胆道系障害	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0
高ビリルビン血症	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0
精神障害	2 (0.8%)	0	0	0	0	0
錯乱状態	2 (0.8%)	0	0	0	0	0
生殖系および乳房障害	1 (0.4%)	0	0	0	0	0

表 2.7.4-付録-53 TSFAE10: Treatment-emergent Serious Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Relationship; Safety Analysis Set (Monotherapy Studies: MMY3012 Primary Analysis, MMY1004 Part 2, and MMY1008)

	MMY 3012					
	Dara IV		Dara SC		Pooled Dara SC	
	Total	Related	Total	Related	Total	Related
骨盤痛	1 (0.4%)	0	0	0	0	0

Note: Dara IV = daratumumab intravenous; Dara SC = daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20); the pooled Dara SC column includes subjects from MMY3012 SC group, MMY1004 Part 2, and MMY1008.
Key: TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: Percentages are calculated with the number of subjects in each group as denominators.
Note: Adverse events are reported using MedDRA version 21.1.

[TSFAE10.RTF] [JNJ-54767414\Z_SCS\DBR_BLA_SUBQ_2019\RE_BLA_SUBQ_MONO_2019\PROD\TSFAE10.SAS] 01MAY2019, 20:33

表 2.7.4-付録-54 TSFAE06_JPN: Summary of Treatment-emergent Serious Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Relationship; Safety Analysis Set (Study 54767414MMY3012 Primary Analysis)

	Japanese			
	Dara IV		Dara SC	
	Total	Related	Total	Related
Analysis set: safety	24		18	
Total number of subjects with serious TEAE	4 (16.7%)	1 (4.2%)	2 (11.1%)	1 (5.6%)
MedDRA System Organ Class / Preferred Term				
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	1 (5.6%)	0
全身健康状態悪化	0	0	1 (5.6%)	0
感染症および寄生虫症	2 (8.3%)	1 (4.2%)	1 (5.6%)	1 (5.6%)
敗血症	1 (4.2%)	1 (4.2%)	1 (5.6%)	1 (5.6%)
乳様突起炎	1 (4.2%)	0	0	0
胃腸障害	2 (8.3%)	0	0	0
イレウス	1 (4.2%)	0	0	0
鼠径ヘルニア	1 (4.2%)	0	0	0

Note: Dara IV=daratumumab intravenous; Dara SC=daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
Key: TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: Percentages are calculated with the number of subjects in each group as denominators.
Note: Adverse events are reported using MedDRA version 21.1.

[TSFAE06_JPN.RTF] [JNJ-54767414\MMY3012\DBR_CSR\RE_JAPAN_SAR\PROD\TSFAE06_JPN.SAS] 14JUN2019, 14:59

表 2.7.4-付録-55 TSFAE06: Summary of Treatment-emergent Serious Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Relationship; Safety Analysis Set (Study 54767414MMY3012 Additional Analysis)

	Dara IV		Dara SC	
	Total	Related	Total	Related
Analysis set: safety	258		260	
Total number of subjects with serious TEAE	88 (34.1%)	22 (8.5%)	76 (29.2%)	18 (6.9%)
MedDRA System Organ Class / Preferred Term				
感染症および寄生虫症	40 (15.5%)	13 (5.0%)	32 (12.3%)	11 (4.2%)
肺炎	12 (4.7%)	4 (1.6%)	10 (3.8%)	4 (1.5%)
肺感染	2 (0.8%)	0	5 (1.9%)	4 (1.5%)
敗血症	4 (1.6%)	3 (1.2%)	4 (1.5%)	1 (0.4%)
インフルエンザ	2 (0.8%)	0	3 (1.2%)	1 (0.4%)
下気道感染	4 (1.6%)	0	3 (1.2%)	1 (0.4%)
敗血症性ショック	4 (1.6%)	0	3 (1.2%)	0
気道感染	2 (0.8%)	0	2 (0.8%)	0
細気管支炎	0	0	1 (0.4%)	0
気管支炎	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0
せつ	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
リステリア症	0	0	1 (0.4%)	0
クリプトコッカス性髄膜炎	0	0	1 (0.4%)	0
好中球減少性敗血症	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
急性Ｂ型肝炎	1 (0.4%)	0	0	0
菌血症	1 (0.4%)	0	0	0
カンピロバクター胃腸炎	1 (0.4%)	0	0	0
医療機器関連感染	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
Ｂ型肝炎再活性化	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
感染	1 (0.4%)	0	0	0
乳様突起炎	1 (0.4%)	0	0	0
肺炎球菌性髄膜炎	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	2 (0.8%)	1 (0.4%)	0	0
ＲＳウイルス気管支炎	1 (0.4%)	0	0	0
ブドウ球菌性敗血症	1 (0.4%)	0	0	0
上気道感染	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
尿路感染	3 (1.2%)	1 (0.4%)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	12 (4.7%)	0	14 (5.4%)	4 (1.5%)
全身健康状態悪化	5 (1.9%)	0	4 (1.5%)	0
発熱	4 (1.6%)	0	4 (1.5%)	3 (1.2%)

表 2.7.4-付録-55 TSFAE06: Summary of Treatment-emergent Serious Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Relationship; Safety Analysis Set (Study 54767414MMY3012 Additional Analysis)

	Dara IV		Dara SC	
	Total	Related	Total	Related
無力症	0	0	2 (0.8%)	0
胸痛	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
疲労	2 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0
多臓器機能不全症候群	0	0	1 (0.4%)	0
活動状態低下	0	0	1 (0.4%)	0
胸部不快感	1 (0.4%)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	8 (3.1%)	0	13 (5.0%)	0
骨痛	3 (1.2%)	0	5 (1.9%)	0
背部痛	2 (0.8%)	0	3 (1.2%)	0
四肢痛	1 (0.4%)	0	2 (0.8%)	0
関節痛	0	0	1 (0.4%)	0
頚部痛	0	0	1 (0.4%)	0
病的骨折	0	0	1 (0.4%)	0
脊椎痛	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0
筋力低下	1 (0.4%)	0	0	0
血液およびリンパ系障害	10 (3.9%)	4 (1.6%)	9 (3.5%)	2 (0.8%)
貧血	4 (1.6%)	2 (0.8%)	6 (2.3%)	0
血小板減少症	4 (1.6%)	2 (0.8%)	3 (1.2%)	1 (0.4%)
発熱性好中球減少症	2 (0.8%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
過粘稠度症候群	0	0	1 (0.4%)	0
播種性血管内凝固	1 (0.4%)	0	0	0
好中球減少症	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
腎および尿路障害	5 (1.9%)	1 (0.4%)	9 (3.5%)	0
急性腎障害	4 (1.6%)	1 (0.4%)	4 (1.5%)	0
血尿	0	0	2 (0.8%)	0
腎不全	1 (0.4%)	0	2 (0.8%)	0
骨髄腫円柱腎症	0	0	1 (0.4%)	0
心臓障害	4 (1.6%)	2 (0.8%)	7 (2.7%)	1 (0.4%)
心房細動	0	0	1 (0.4%)	0
房室ブロック	0	0	1 (0.4%)	0
心不全	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0
慢性心不全	0	0	1 (0.4%)	0
心肺不全	0	0	1 (0.4%)	0
心筋虚血	0	0	1 (0.4%)	0

表 2.7.4-付録-55 TSFAE06: Summary of Treatment-emergent Serious Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Relationship; Safety Analysis Set (Study 54767414MMY3012 Additional Analysis)

	Dara IV		Dara SC	
	Total	Related	Total	Related
頻脈	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
急性冠動脈症候群	1 (0.4%)	0	0	0
狭心症	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
完全房室ブロック	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
心筋梗塞	2 (0.8%)	1 (0.4%)	0	0
神経系障害	5 (1.9%)	0	7 (2.7%)	0
脳浮腫	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0
脳梗塞	0	0	1 (0.4%)	0
脳血管発作	0	0	1 (0.4%)	0
脳血管不全	0	0	1 (0.4%)	0
脊髄圧迫	0	0	1 (0.4%)	0
失神	0	0	1 (0.4%)	0
一過性脳虚血発作	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0
第３脳神経麻痺	1 (0.4%)	0	0	0
不全単麻痺	1 (0.4%)	0	0	0
末梢性感覚ニューロパチー	1 (0.4%)	0	0	0
胃腸障害	10 (3.9%)	1 (0.4%)	5 (1.9%)	0
下痢	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0
消化不良	0	0	1 (0.4%)	0
胃腸出血	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0
歯肉出血	0	0	1 (0.4%)	0
食道静脈瘤出血	0	0	1 (0.4%)	0
小腸閉塞	0	0	1 (0.4%)	0
嚥下障害	1 (0.4%)	0	0	0
イレウス	1 (0.4%)	0	0	0
鼠径ヘルニア	2 (0.8%)	0	0	0
悪心	3 (1.2%)	0	0	0
亜イレウス	1 (0.4%)	0	0	0
嘔吐	2 (0.8%)	1 (0.4%)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (1.9%)	2 (0.8%)	5 (1.9%)	1 (0.4%)
呼吸不全	0	0	2 (0.8%)	0
咳嗽	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
鼻出血	0	0	1 (0.4%)	0
肺水腫	0	0	1 (0.4%)	0

表 2.7.4-付録-55 TSFAE06: Summary of Treatment-emergent Serious Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Relationship; Safety Analysis Set (Study 54767414MMY3012 Additional Analysis)

	Dara IV		Dara SC	
	Total	Related	Total	Related
呼吸窮迫	0	0	1 (0.4%)	0
気管支痙攣	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
低酸素症	1 (0.4%)	0	0	0
肺障害	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
肺塞栓症	1 (0.4%)	0	0	0
肺血栓症	1 (0.4%)	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	4 (1.6%)	0	4 (1.5%)	0
上腕骨骨折	0	0	2 (0.8%)	0
大腿骨頚部骨折	0	0	1 (0.4%)	0
大腿骨骨折	2 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0
上肢骨折	0	0	1 (0.4%)	0
転倒	1 (0.4%)	0	0	0
硬膜下血腫	1 (0.4%)	0	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	4 (1.6%)	0	4 (1.5%)	0
結腸腺癌	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0
結腸癌	0	0	1 (0.4%)	0
再発前立腺癌	0	0	1 (0.4%)	0
腫瘍熱	0	0	1 (0.4%)	0
肝転移	1 (0.4%)	0	0	0
食道扁平上皮癌	1 (0.4%)	0	0	0
形質細胞腫	1 (0.4%)	0	0	0
臨床検査	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)
全身健康状態異常	0	0	1 (0.4%)	0
酸素飽和度低下	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
血圧上昇	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
代謝および栄養障害	7 (2.7%)	0	2 (0.8%)	0
高カルシウム血症	4 (1.6%)	0	2 (0.8%)	0
高血糖	2 (0.8%)	0	0	0
高ナトリウム血症	1 (0.4%)	0	0	0
血管障害	2 (0.8%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)
深部静脈血栓症	0	0	1 (0.4%)	0
高血圧	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
循環虚脱	1 (0.4%)	0	0	0

表 2.7.4-付録-55 TSFAE06: Summary of Treatment-emergent Serious Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Relationship; Safety Analysis Set (Study 54767414MMY3012 Additional Analysis)

	Dara IV		Dara SC	
	Total	Related	Total	Related
低血圧	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
耳および迷路障害	2 (0.8%)	0	0	0
感音性難聴	1 (0.4%)	0	0	0
聴力低下	1 (0.4%)	0	0	0
肝胆道系障害	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
高ビリルビン血症	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
精神障害	2 (0.8%)	0	0	0
錯乱状態	2 (0.8%)	0	0	0
生殖系および乳房障害	1 (0.4%)	0	0	0
骨盤痛	1 (0.4%)	0	0	0

Note: Dara IV=daratumumab intravenous; Dara SC=daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
Key: TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: Percentages are calculated with the number of subjects in each group as denominators.
Note: Adverse events are reported using MedDRA version 21.1.

[TSFAE06.RTF] [JNJ-54767414\MMY3012\DBR_BLA_2019_4MSU\RE_BLA_2019_4MSU\PROD\TSFAE06.SAS] 24SEP2019, 10:40

表 2.7.4-付録-56 TSFAE06_JPN_4MSU: Summary of Treatment-emergent Serious Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Relationship; Safety Analysis Set (Study 54767414MMY3012 Additional Analysis)

	Japanese			
	Dara IV		Dara SC	
	Total	Related	Total	Related
Analysis set: safety	24		18	
Total number of subjects with serious TEAE	7 (29.2%)	1 (4.2%)	2 (11.1%)	1 (5.6%)
MedDRA System Organ Class / Preferred Term				
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	1 (5.6%)	0
全身健康状態悪化	0	0	1 (5.6%)	0
感染症および寄生虫症	2 (8.3%)	1 (4.2%)	1 (5.6%)	1 (5.6%)
敗血症	1 (4.2%)	1 (4.2%)	1 (5.6%)	1 (5.6%)
乳様突起炎	1 (4.2%)	0	0	0
耳および迷路障害	1 (4.2%)	0	0	0
感音性難聴	1 (4.2%)	0	0	0
胃腸障害	3 (12.5%)	0	0	0
イレウス	1 (4.2%)	0	0	0
鼠径ヘルニア	2 (8.3%)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	2 (8.3%)	0	0	0
骨痛	1 (4.2%)	0	0	0
四肢痛	1 (4.2%)	0	0	0

Note: Dara IV=daratumumab intravenous; Dara SC=daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
Key: TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: Percentages are calculated with the number of subjects in each group as denominators.
Note: Adverse events are reported using MedDRA version 21.1.

[TSFAE06_JPN_4MSU.RTF] [JNJ-54767414\MMY3012\DBR_BLA_2019_4MSU\RE_JAPAN_SAR\PROD\TSFAE06_JPN_4MSU.SAS] 15AUG2019, 14:09

表 2.7.4-付録-57 TSFAE04C: Summary of Most Common (At Least 2%) Treatment-emergent Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term; All Treated Analysis Set (Study 54767414MMY2040)

	D-VRd	D-VMP	D-Rd
Analysis set: all treated	67	67	65
Total number of subjects with serious TEAE	19 (28.4%)	25 (37.3%)	26 (40.0%)
MedDRA system organ class/ Preferred term			
一般・全身障害および投与部位の状態	6 (9.0%)	6 (9.0%)	5 (7.7%)
発熱	4 (6.0%)	5 (7.5%)	2 (3.1%)
疲労	2 (3.0%)	0	1 (1.5%)
感染症および寄生虫症	5 (7.5%)	8 (11.9%)	14 (21.5%)
肺炎	1 (1.5%)	3 (4.5%)	4 (6.2%)
インフルエンザ	0	1 (1.5%)	3 (4.6%)
好中球減少性敗血症	0	2 (3.0%)	0
上気道感染	0	0	2 (3.1%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (6.0%)	2 (3.0%)	2 (3.1%)
肺塞栓症	2 (3.0%)	0	1 (1.5%)
胃腸障害	3 (4.5%)	3 (4.5%)	2 (3.1%)
嘔吐	2 (3.0%)	0	0
下痢	0	1 (1.5%)	2 (3.1%)
血液およびリンパ系障害	2 (3.0%)	4 (6.0%)	4 (6.2%)
発熱性好中球減少症	1 (1.5%)	2 (3.0%)	1 (1.5%)
血小板減少症	1 (1.5%)	2 (3.0%)	1 (1.5%)
好中球減少症	0	0	3 (4.6%)
心臓障害	1 (1.5%)	2 (3.0%)	4 (6.2%)
心不全	0	1 (1.5%)	2 (3.1%)
血管障害	1 (1.5%)	2 (3.0%)	0
低血圧	1 (1.5%)	2 (3.0%)	0
腎および尿路障害	0	1 (1.5%)	4 (6.2%)
急性腎障害	0	1 (1.5%)	2 (3.1%)

Key: TEAE = treatment-emergent adverse event. Dara-SC = daratumumab and recombinant human hyaluronidase for subcutaneous injection: co-formulated. D-VRd = Dara-SC, bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone. D-VMP = Dara-SC, bortezomib, melphalan, and prednisone. D-Rd = Dara-SC, lenalidomide, and dexamethasone.
Note: Percentages are calculated with the number of subjects in each cohort as denominators.
Note: Adverse events are reported using MedDRA version 21.1.

[TSFAE04C.RTF] [JNJ-54767414\MMY2040\DBR_CSR\RE_CSR\PROD\TSFAE04C.SAS] 29MAR2019, 18:06

表 2.7.4-付録-58 TSFAE04C: Treatment-emergent Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term: DVMP; Safety Analysis Set (Combination Therapy Studies: MMY3007 and MMY2040)

	Primary Analysis CSR	Through Month 6	
	MMY 3007 Dara IV + VMP	MMY 3007 Dara IV + VMP	MMY 2040 Dara SC + VMP
Analysis set: safety	333	333	67
Total number of subjects with serious TEAE	138 (41.4%)	109 (32.7%)	24 (35.8%)
MedDRA system organ class/ Preferred term			
一般・全身障害および投与部位の状態	13 (3.9%)	12 (3.6%)	6 (9.0%)
発熱	4 (1.2%)	4 (1.2%)	5 (7.5%)
非心臓性胸痛	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (1.5%)
無力症	2 (0.6%)	2 (0.6%)	0
胸痛	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
死亡	2 (0.6%)	2 (0.6%)	0
疲労	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
高熱	1 (0.3%)	0	0
疼痛	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
感染症および寄生虫症	77 (23.1%)	58 (17.4%)	6 (9.0%)
好中球減少性敗血症	0	0	2 (3.0%)
肺炎	34 (10.2%)	23 (6.9%)	2 (3.0%)
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	0	0	1 (1.5%)
尿路感染	4 (1.2%)	4 (1.2%)	1 (1.5%)
ウイルス性咽頭炎	0	0	1 (1.5%)
菌血症	1 (0.3%)	0	0
気管支炎	8 (2.4%)	6 (1.8%)	0
クロストリジウム性大腸炎	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
サイトメガロウイルス感染	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
憩室炎	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
喉頭蓋炎	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
胃腸炎	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Ｈ１Ｎ１インフルエンザ	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
播種性帯状疱疹	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
感染	3 (0.9%)	2 (0.6%)	0
感染性筋炎	1 (0.3%)	0	0
インフルエンザ	3 (0.9%)	2 (0.6%)	0
下気道感染	8 (2.4%)	4 (1.2%)	0
細菌性下気道感染	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
肺炎球菌性髄膜炎	1 (0.3%)	0	0
好中球減少性感染	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
腹膜炎	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
咽頭炎	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
肺炎球菌性敗血症	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
肺炎球菌性肺炎	2 (0.6%)	2 (0.6%)	0
ウイルス性肺炎	1 (0.3%)	0	0
偽膜性大腸炎	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
ＲＳウイルス感染	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
気道感染	2 (0.6%)	2 (0.6%)	0
敗血症	4 (1.2%)	4 (1.2%)	0
敗血症性ショック	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
結核	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
上気道感染	7 (2.1%)	5 (1.5%)	0
細菌性尿路感染	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
尿路性敗血症	1 (0.3%)	0	0
創傷感染	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
血液およびリンパ系障害	15 (4.5%)	14 (4.2%)	4 (6.0%)
発熱性好中球減少症	2 (0.6%)	2 (0.6%)	2 (3.0%)
血小板減少症	5 (1.5%)	4 (1.2%)	2 (3.0%)
貧血	6 (1.8%)	6 (1.8%)	0

表 2.7.4-付録-58 TSFAE04C: Treatment-emergent Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term: DVMP; Safety Analysis Set (Combination Therapy Studies: MMY3007 and MMY2040)

	Primary Analysis CSR	Through Month 6	
	MMY 3007 Dara IV + VMP	MMY 3007 Dara IV + VMP	MMY 2040 Dara SC + VMP
好中球減少症	3 (0.9%)	3 (0.9%)	0
胃腸障害	14 (4.2%)	10 (3.0%)	3 (4.5%)
下痢	2 (0.6%)	1 (0.3%)	1 (1.5%)
腸炎	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (1.5%)
悪心	0	0	1 (1.5%)
腹部癒着	1 (0.3%)	0	0
腹痛	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
肛門出血	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
胃腸出血	2 (0.6%)	1 (0.3%)	0
痔出血	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
麻痺性イレウス	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
鼠径ヘルニア	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
大腸穿孔	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
直腸出血	1 (0.3%)	0	0
嘔吐	2 (0.6%)	2 (0.6%)	0
心臓障害	17 (5.1%)	10 (3.0%)	2 (3.0%)
心房粗動	0	0	1 (1.5%)
心不全	1 (0.3%)	0	1 (1.5%)
急性冠動脈症候群	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
急性心筋梗塞	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
心房細動	6 (1.8%)	4 (1.2%)	0
心停止	1 (0.3%)	0	0
急性心不全	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
慢性心不全	1 (0.3%)	0	0
心血管不全	1 (0.3%)	0	0
左室不全	1 (0.3%)	0	0
洞性徐脈	2 (0.6%)	2 (0.6%)	0
ストレス心筋症	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
上室性頻脈	1 (0.3%)	0	0
頻脈	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
代謝および栄養障害	3 (0.9%)	2 (0.6%)	2 (3.0%)
高クレアチニン血症	0	0	1 (1.5%)
低ナトリウム血症	0	0	1 (1.5%)
脱水	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
過小食	1 (0.3%)	0	0
腫瘍崩壊症候群	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
筋骨格系および結合組織障害	12 (3.6%)	8 (2.4%)	2 (3.0%)
背部痛	6 (1.8%)	4 (1.2%)	1 (1.5%)
脊椎痛	0	0	1 (1.5%)
関節痛	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
骨痛	2 (0.6%)	1 (0.3%)	0
指炎	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
頚部痛	1 (0.3%)	0	0
脊柱管狭窄症	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
神経系障害	17 (5.1%)	12 (3.6%)	2 (3.0%)
意識消失	0	0	1 (1.5%)
失神	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (1.5%)
脳血管発作	1 (0.3%)	0	0
てんかん	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
頭蓋内出血	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
虚血性脳卒中	2 (0.6%)	0	0
神経痛	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
錯感覚	1 (0.3%)	0	0
不全対麻痺	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
パーキンソン病	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0

表 2.7.4-付録-58 TSFAE04C: Treatment-emergent Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term: DVMP; Safety Analysis Set (Combination Therapy Studies: MMY3007 and MMY2040)

	Primary Analysis CSR	Through Month 6	
	MMY 3007 Dara IV + VMP	MMY 3007 Dara IV + VMP	MMY 2040 Dara SC + VMP
末梢性運動ニューロパチー	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
末梢性感覚運動ニューロパチー	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
末梢性感覚ニューロパチー	2 (0.6%)	2 (0.6%)	0
坐骨神経痛	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
傾眠	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
脊髄圧迫	1 (0.3%)	0	0
くも膜下出血	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	20 (6.0%)	16 (4.8%)	2 (3.0%)
慢性閉塞性肺疾患	1 (0.3%)	0	1 (1.5%)
肺臓炎	1 (0.3%)	0	1 (1.5%)
急性呼吸窮迫症候群	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
急性呼吸不全	2 (0.6%)	2 (0.6%)	0
気管支拡張症	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
気管支痙攣	2 (0.6%)	2 (0.6%)	0
咳嗽	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
呼吸困難	6 (1.8%)	5 (1.5%)	0
低酸素症	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
間質性肺疾患	1 (0.3%)	0	0
肺水腫	6 (1.8%)	6 (1.8%)	0
頻呼吸	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
喘鳴	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
血管障害	5 (1.5%)	5 (1.5%)	2 (3.0%)
低血圧	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (3.0%)
高血圧	2 (0.6%)	2 (0.6%)	0
血液量減少性ショック	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
起立性低血圧	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
傷害、中毒および処置合併症	11 (3.3%)	6 (1.8%)	1 (1.5%)
転倒	0	0	1 (1.5%)
胸部損傷	1 (0.3%)	0	0
大腿骨骨折	4 (1.2%)	1 (0.3%)	0
注入に伴う反応	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
脊椎圧迫骨折	4 (1.2%)	3 (0.9%)	0
上肢骨折	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
腎および尿路障害	5 (1.5%)	4 (1.2%)	1 (1.5%)
急性腎障害	3 (0.9%)	3 (0.9%)	1 (1.5%)
血尿	1 (0.3%)	0	0
腎不全	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
皮膚および皮下組織障害	2 (0.6%)	1 (0.3%)	1 (1.5%)
斑状丘疹状皮疹	0	0	1 (1.5%)
褥瘡性潰瘍	1 (0.3%)	0	0
紅斑性皮疹	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
眼障害	2 (0.6%)	1 (0.3%)	0
結膜出血	1 (0.3%)	0	0
網膜剥離	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
臨床検査	4 (1.2%)	3 (0.9%)	0
血中クレアチニン増加	1 (0.3%)	0	0
Ｃ－反応性蛋白増加	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
酸素飽和度低下	2 (0.6%)	2 (0.6%)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	4 (1.2%)	2 (0.6%)	0
胆管癌	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
食道腺癌	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
形質細胞腫	1 (0.3%)	0	0
腎細胞癌	1 (0.3%)	0	0
精神障害	2 (0.6%)	2 (0.6%)	0

表 2.7.4-付録-58 TSFAE04C: Treatment-emergent Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term: DVMP; Safety Analysis Set (Combination Therapy Studies: MMY3007 and MMY2040)

	Primary Analysis CSR	Through Month 6	
	MMY 3007 Dara IV + VMP	MMY 3007 Dara IV + VMP	MMY 2040 Dara SC + VMP
激越	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
うつ病	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0

Note: TEAE = treatment-emergent adverse event; Dara IV = daratumumab intravenous; Dara SC = daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20); VMP = bortezomib/melphalan/prednisone.
Note: Percentages are calculated with the number of subjects in each group as denominators.
Adverse events are reported using MedDRA version 21.1.
Note: Primary analysis CSR data column is based on a median treatment duration of 14.6 months for the D-VMP group of MMY3007.
Note: 13 subjects at sites in Japan, whose bortezomib lot number records are fully or partially missed, are excluded from the MMY 3007 Dara IV + VMP treatment group.

[TSFAE04C.RTF] [JNJ-54767414\Z_SCS\DBR_BLA_SUBQ_2019\RE_BLA_SUBQ_COMBI_2019_JPN\PROD\TSFAE04C.SAS]
12JUL2019, 04:14

表 2.7.4-付録-59 TSFAE04D: Treatment-emergent Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term: DRd; Safety Analysis Set (Combination Therapy Studies: MMY3003 and MMY2040)

	Primary Analysis CSR	Through Month 6	
	MMY 3003 Dara IV + Rd	MMY 3003 Dara IV + Rd	MMY 2040 Dara SC + Rd
Analysis set: safety	283	283	65
Total number of subjects with serious TEAE	138 (48.8%)	99 (35.0%)	23 (35.4%)
MedDRA system organ class/ Preferred term			
感染症および寄生虫症	85 (30.0%)	56 (19.8%)	9 (13.8%)
肺炎	26 (9.2%)	14 (4.9%)	3 (4.6%)
インフルエンザ	8 (2.8%)	5 (1.8%)	2 (3.1%)
気管支炎	5 (1.8%)	2 (0.7%)	1 (1.5%)
中枢神経系感染	0	0	1 (1.5%)
胃腸炎	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (1.5%)
肺感染	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (1.5%)
敗血症	2 (0.7%)	1 (0.4%)	1 (1.5%)
急性副鼻腔炎	1 (0.4%)	0	0
虫垂炎	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0
細菌感染	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0
細気管支炎	1 (0.4%)	0	0
細菌性気管支炎	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0
カンジダ感染	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0
蜂巣炎	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0
サイトメガロウイルス感染	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0
喉頭蓋炎	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0
大腸菌性菌血症	1 (0.4%)	0	0
硬膜外膿瘍	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0
ウイルス性胃腸炎	2 (0.7%)	0	0
歯肉炎	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0
Ｈ１Ｎ１インフルエンザ	1 (0.4%)	0	0
感染	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0
感染性脊椎炎	1 (0.4%)	0	0
リステリア性敗血症	1 (0.4%)	0	0
下気道感染	7 (2.5%)	5 (1.8%)	0
鼻膿瘍	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0
好中球減少性敗血症	1 (0.4%)	0	0
口腔真菌感染	1 (0.4%)	0	0
パラインフルエンザウイルス感染	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0
耳下腺炎	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0
眼窩周囲蜂巣炎	1 (0.4%)	0	0
細菌性肺炎	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0
ヘモフィルス性肺炎	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0
インフルエンザ性肺炎	3 (1.1%)	3 (1.1%)	0
クレブシエラ菌性肺炎	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0
レジオネラ菌性肺炎	1 (0.4%)	0	0
レンサ球菌性肺炎	1 (0.4%)	0	0
ＲＳウイルス感染	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0
気道感染	5 (1.8%)	2 (0.7%)	0
ウイルス性気道感染	1 (0.4%)	0	0
サルモネラ性菌血症	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0
敗血症性ショック	3 (1.1%)	3 (1.1%)	0
皮膚感染	1 (0.4%)	0	0
軟部組織感染	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0
扁桃炎	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0
上気道感染	1 (0.4%)	0	0
細菌性上気道感染	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0
尿路感染	3 (1.1%)	2 (0.7%)	0
子宮膿瘍	1 (0.4%)	0	0

表 2.7.4-付録-59 TSFAE04D: Treatment-emergent Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term: DRd; Safety Analysis Set (Combination Therapy Studies: MMY3003 and MMY2040)

	Primary Analysis CSR	Through Month 6	
	MMY 3003 Dara IV + Rd	MMY 3003 Dara IV + Rd	MMY 2040 Dara SC + Rd
血液およびリンパ系障害	17 (6.0%)	11 (3.9%)	4 (6.2%)
好中球減少症	2 (0.7%)	2 (0.7%)	3 (4.6%)
貧血	2 (0.7%)	1 (0.4%)	1 (1.5%)
発熱性好中球減少症	12 (4.2%)	8 (2.8%)	1 (1.5%)
血小板減少症	1 (0.4%)	0	1 (1.5%)
心臓障害	9 (3.2%)	6 (2.1%)	4 (6.2%)
心不全	0	0	2 (3.1%)
心房細動	2 (0.7%)	2 (0.7%)	1 (1.5%)
心筋梗塞	1 (0.4%)	0	1 (1.5%)
急性冠動脈症候群	1 (0.4%)	0	0
狭心症	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0
心房粗動	1 (0.4%)	0	0
心アミロイドーシス	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0
うっ血性心不全	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0
心肺不全	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0
洞性不整脈	1 (0.4%)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	14 (4.9%)	6 (2.1%)	4 (6.2%)
発熱	8 (2.8%)	3 (1.1%)	2 (3.1%)
疲労	0	0	1 (1.5%)
非心臓性胸痛	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (1.5%)
無力症	1 (0.4%)	0	0
胸部不快感	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0
歩行障害	1 (0.4%)	0	0
全身健康状態悪化	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0
多臓器機能不全症候群	1 (0.4%)	0	0
疼痛	1 (0.4%)	0	0
全身性炎症反応症候群	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0
腎および尿路障害	6 (2.1%)	3 (1.1%)	4 (6.2%)
急性腎障害	3 (1.1%)	2 (0.7%)	2 (3.1%)
腎不全	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (1.5%)
腎機能障害	0	0	1 (1.5%)
高窒素血症	1 (0.4%)	0	0
尿道出血	1 (0.4%)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	15 (5.3%)	12 (4.2%)	2 (3.1%)
肺塞栓症	7 (2.5%)	5 (1.8%)	1 (1.5%)
肺高血圧症	0	0	1 (1.5%)
急性肺水腫	1 (0.4%)	0	0
呼吸困難	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0
低酸素症	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0
肺臓炎	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0
肺石灰化	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0
肺水腫	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0
呼吸不全	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0
胃腸障害	12 (4.2%)	7 (2.5%)	1 (1.5%)
下痢	5 (1.8%)	2 (0.7%)	1 (1.5%)
大腸炎	1 (0.4%)	0	0
便秘	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0
憩室穿孔	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0
胃腸障害	1 (0.4%)	0	0
胃腸血管奇形出血	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0
鼠径ヘルニア	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0
悪心	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0
嘔吐	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0
臨床検査	2 (0.7%)	1 (0.4%)	1 (1.5%)

表 2.7.4-付録-59 TSFAE04D: Treatment-emergent Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term: DRd; Safety Analysis Set (Combination Therapy Studies: MMY3003 and MMY2040)

	Primary Analysis CSR	Through Month 6	
	MMY 3003 Dara IV + Rd	MMY 3003 Dara IV + Rd	MMY 2040 Dara SC + Rd
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (1.5%)
国際標準比増加	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0
トロポニン増加	1 (0.4%)	0	0
代謝および栄養障害	6 (2.1%)	2 (0.7%)	1 (1.5%)
糖尿病性代謝代償不全	0	0	1 (1.5%)
脱水	1 (0.4%)	0	0
電解質失調	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0
高カルシウム血症	2 (0.7%)	0	0
高血糖	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0
低カルシウム血症	1 (0.4%)	0	0
眼障害	1 (0.4%)	0	0
白内障	1 (0.4%)	0	0
傷害、中毒および処置合併症	8 (2.8%)	4 (1.4%)	0
圧迫骨折	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0
足骨折	1 (0.4%)	0	0
手骨折	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0
股関節部骨折	1 (0.4%)	0	0
腓骨神経損傷	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0
後嚢破裂	1 (0.4%)	0	0
肋骨骨折	1 (0.4%)	0	0
脊椎圧迫骨折	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0
筋骨格系および結合組織障害	8 (2.8%)	7 (2.5%)	0
背部痛	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0
骨痛	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0
側腹部痛	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0
椎間板突出	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0
筋骨格痛	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0
四肢痛	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	4 (1.4%)	4 (1.4%)	0
急性単球性白血病	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0
ボーエン病	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0
エプスタイン・バーウイルス関連リンパ増殖性障害	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0
形質細胞性白血病	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0
神経系障害	8 (2.8%)	5 (1.8%)	0
脳梗塞	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0
認知障害	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0
失神寸前の状態	1 (0.4%)	0	0
痙攣発作	1 (0.4%)	0	0
失神	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0
一過性脳虚血発作	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0
三叉神経障害	1 (0.4%)	0	0
精神障害	1 (0.4%)	0	0
うつ病	1 (0.4%)	0	0
生殖系および乳房障害	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0
前立腺腫大	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0
皮膚および皮下組織障害	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0
全身性皮疹	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0
丘疹性皮疹	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0
血管障害	6 (2.1%)	5 (1.8%)	0
塞栓症	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0
出血性梗塞	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0
高血圧	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0

表 2.7.4-付録-59 TSFAE04D: Treatment-emergent Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term: DRd; Safety Analysis Set (Combination Therapy Studies: MMY3003 and MMY2040)

	Primary Analysis CSR	Through Month 6	
	MMY 3003 Dara IV + Rd	MMY 3003 Dara IV + Rd	MMY 2040 Dara SC + Rd
低血圧	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0
起立性低血圧	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0
末梢動脈狭窄	1 (0.4%)	0	0

Note: TEAE = treatment-emergent adverse event; Dara IV = daratumumab intravenous; Dara SC = daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20); Rd = lenalidomide/dexamethasone.
Note: Percentages are calculated with the number of subjects in each group as denominators.
Adverse events are reported using MedDRA version 21.1.
Note: Primary analysis CSR data column is based on a median treatment duration of 13.1 months for the D-Rd group of MMY3003.

[TSFAE04D.RTF] [JNJ-54767414\Z_SCS\DBR_BLA_SUBQ_2019\RE_BLA_SUBQ_COMBI_2019\PROD\TSFAE04D.SAS]
17MAY2019, 08:18

表 2.7.4-付録-60 TSFAE11: Treatment-emergent Adverse Events Leading to Treatment Discontinuation by System Organ Class, Preferred Term and Grade 3 or 4; Safety Analysis Set (Monotherapy Studies: MMY3012 Primary Analysis, MMY1004 Part 2, and MMY1008)

	MMY 3012					
	Dara IV		Dara SC		Pooled Dara SC	
	Any Grade	Grade 3 or 4	Any Grade	Grade 3 or 4	Any Grade	Grade 3 or 4
Analysis set: safety	258		260		291	
Total number of subjects with treatment discontinuation due to TEAE	21 (8.1%)	13 (5.0%)	18 (6.9%)	11 (4.2%)	18 (6.2%)	11 (3.8%)
MedDRA System Organ Class / Preferred Term						
血液およびリンパ系障害	6 (2.3%)	5 (1.9%)	4 (1.5%)	3 (1.2%)	4 (1.4%)	3 (1.0%)
血小板減少症	5 (1.9%)	5 (1.9%)	2 (0.8%)	2 (0.8%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)
貧血	3 (1.2%)	2 (0.8%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)	2 (0.7%)	1 (0.3%)
発熱性好中球減少症	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.3%)	0
白血球減少症	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.3%)	0
好中球減少症	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0
腎および尿路障害	1 (0.4%)	1 (0.4%)	4 (1.5%)	4 (1.5%)	4 (1.4%)	4 (1.4%)
急性腎障害	0	0	2 (0.8%)	2 (0.8%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)
腎不全	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)
腎機能障害	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)
感染症および寄生虫症	9 (3.5%)	2 (0.8%)	3 (1.2%)	1 (0.4%)	3 (1.0%)	1 (0.3%)
敗血症性ショック	3 (1.2%)	0	2 (0.8%)	0	2 (0.7%)	0
肺感染	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)
敗血症	2 (0.8%)	1 (0.4%)	0	0	0	0
Ｂ型肝炎再活性化	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0
肺炎	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
尿路感染	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)	0	2 (0.7%)	0
全身健康状態悪化	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.3%)	0
活動状態低下	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.3%)	0
疲労	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0
臨床検査	0	0	2 (0.8%)	2 (0.8%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)
全身健康状態異常	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)
心臓障害	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	1 (0.3%)	0
心不全	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.3%)	0
心筋梗塞	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0

表 2.7.4-付録-60 TSFAE11: Treatment-emergent Adverse Events Leading to Treatment Discontinuation by System Organ Class, Preferred Term and Grade 3 or 4; Safety Analysis Set (Monotherapy Studies: MMY3012 Primary Analysis, MMY1004 Part 2, and MMY1008)

	MMY 3012					
	Dara IV		Dara SC		Pooled Dara SC	
	Any Grade	Grade 3 or 4	Any Grade	Grade 3 or 4	Any Grade	Grade 3 or 4
胃腸障害	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)
食道静脈瘤出血	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)
代謝および栄養障害	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.3%)	0
高カルシウム血症	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.3%)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)
再発前立腺癌	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)
神経系障害	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.3%)	0
脳梗塞	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.3%)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (0.8%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)	0	1 (0.3%)	0
呼吸不全	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.3%)	0
気管支痙攣	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0
呼吸困難	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0
肝胆道系障害	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0
高ビリルビン血症	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0
血管障害	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
循環虚脱	1 (0.4%)	0	0	0	0	0

Note: Dara IV = daratumumab intravenous; Dara SC = daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20); the pooled Dara SC column includes subjects from MMY3012 SC group, MMY1004 Part 2, and MMY1008.
Key: TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: Percentages are calculated with the number of subjects in each group as the denominators.
Note: Adverse events are reported using MedDRA version 21.1.

[TSFAE11.RTF] [JNJ-54767414\Z_SCS\DBR_BLA_SUBQ_2019\RE_BLA_SUBQ_MONO_2019\PROD\TSFAE11.SAS] 01MAY2019, 20:33

表 2.7.4-付録-61 TSFAE08: Summary of Treatment-emergent Adverse Events Leading to Treatment Discontinuation by System Organ Class, Preferred Term, and Grade 3 or higher; Safety Analysis Set (Study 54767414MMY3012 Additional Analysis)

	Dara IV			Dara SC		
	Any Grade	Grade 3 or 4	Grade 5	Any Grade	Grade 3 or 4	Grade 5
Analysis set: safety	258			260		
Total number of subjects with treatment discontinuation due to TEAE	22 (8.5%)	15 (5.8%)	7 (2.7%)	19 (7.3%)	12 (4.6%)	6 (2.3%)
MedDRA System Organ Class / Preferred Term						
血液およびリンパ系障害	6 (2.3%)	5 (1.9%)	0	4 (1.5%)	3 (1.2%)	1 (0.4%)
貧血	3 (1.2%)	2 (0.8%)	0	2 (0.8%)	1 (0.4%)	0
血小板減少症	5 (1.9%)	5 (1.9%)	0	2 (0.8%)	2 (0.8%)	0
発熱性好中球減少症	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)
白血球減少症	0	0	0	1 (0.4%)	0	0
好中球減少症	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0
腎および尿路障害	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	4 (1.5%)	4 (1.5%)	0
急性腎障害	0	0	0	2 (0.8%)	2 (0.8%)	0
腎不全	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0
腎機能障害	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0
感染症および寄生虫症	9 (3.5%)	3 (1.2%)	6 (2.3%)	3 (1.2%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)
敗血症性ショック	3 (1.2%)	0	3 (1.2%)	2 (0.8%)	0	2 (0.8%)
肺感染	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0
急性Ｂ型肝炎	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0
Ｂ型肝炎再活性化	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0
肺炎	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0	0
敗血症	2 (0.8%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0
尿路感染	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	2 (0.8%)	0	1 (0.4%)
全身健康状態悪化	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)
活動状態低下	0	0	0	1 (0.4%)	0	0
疲労	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0
臨床検査	0	0	0	2 (0.8%)	2 (0.8%)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0
全身健康状態異常	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	2 (0.8%)	2 (0.8%)	0
結腸癌	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0

表 2.7.4-付録-61 TSFAE08: Summary of Treatment-emergent Adverse Events Leading to Treatment Discontinuation by System Organ Class, Preferred Term, and Grade 3 or higher; Safety Analysis Set (Study 54767414MMY3012 Additional Analysis)

	Dara IV			Dara SC		
	Any Grade	Grade 3 or 4	Grade 5	Any Grade	Grade 3 or 4	Grade 5
再発前立腺癌	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0
食道扁平上皮癌	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0
心臓障害	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)
心不全	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)
心筋梗塞	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0
胃腸障害	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0
食道静脈瘤出血	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0
代謝および栄養障害	0	0	0	1 (0.4%)	0	0
高カルシウム血症	0	0	0	1 (0.4%)	0	0
神経系障害	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)
脳梗塞	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (0.8%)	2 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)
呼吸不全	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)
気管支痙攣	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0
呼吸困難	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0
肝胆道系障害	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0
高ビリルビン血症	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0
血管障害	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0	0
循環虚脱	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0	0

Note: Dara IV=daratumumab intravenous; Dara SC=daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
Key: TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: Percentages are calculated with the number of subjects in each group as denominators.
Note: Adverse events are reported using MedDRA version 21.1.

[TSFAE08.RTF] [JNJ-54767414\MMY3012\DBR_BLA_2019_4MSU\RE_BLA_2019_4MSU\PROD\TSFAE08.SAS] 24SEP2019, 10:40

表 2.7.4-付録-62 TSFAE05A: Summary of Treatment-emergent Adverse Events Leading to Treatment Discontinuation by System Organ Class, Preferred Term and Grade 3/4; All Treated Analysis Set (Study 54767414MMY2040)

	D-VRd		D-VMP		D-Rd	
	Any Grade	Grade 3 or 4	Any Grade	Grade 3 or 4	Any Grade	Grade 3 or 4
Analysis set: all treated	67		67		65	
Total number of subjects with TEAE leading to treatment discontinuation	1 (1.5%)	0	2 (3.0%)	2 (3.0%)	3 (4.6%)	2 (3.1%)
MedDRA system organ class / Preferred term						
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1.5%)	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0
呼吸不全	1 (1.5%)	0	0	0	0	0
肺臓炎	0	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0
心臓障害	0	0	0	0	1 (1.5%)	0
心筋梗塞	0	0	0	0	1 (1.5%)	0
感染症および寄生虫症	0	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)	2 (3.1%)	2 (3.1%)
好中球減少性敗血症	0	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0
肺炎	0	0	0	0	2 (3.1%)	2 (3.1%)

Key: TEAE = treatment-emergent adverse event. Dara-SC = daratumumab and recombinant human hyaluronidase for subcutaneous injection: co-formulated. D-VRd = Dara-SC, bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone. D-VMP = Dara-SC, bortezomib, melphalan, and prednisone. D-Rd = Dara-SC, lenalidomide, and dexamethasone.
Note: Percentages are calculated with the number of subjects in each cohort as denominators.
Note: Adverse events are reported using MedDRA version 21.1.

[TSFAE05A.RTF] [JNJ-54767414\MMY2040\DBR_CSR\RE_CSR\PROD\TSFAE05A.SAS] 29MAR2019, 18:07

表 2.7.4-付録-63 TSFAE11A: Treatment-emergent Adverse Events Up to Month 6 Leading to Treatment Discontinuation by System Organ Class, Preferred Term and Grade 3 or 4: DVMP; Safety Analysis Set (Combination Therapy Studies: MMY3007 and MMY2040)

	MMY 3007 Dara IV + VMP		MMY 2040 Dara SC + VMP	
	Any Grade	Grade 3 or 4	Any Grade	Grade 3 or 4
Analysis set: safety	333		67	
Total number of subjects with TEAE up to month 6 leading to treatment discontinuation[a]	11 (3.3%)	11 (3.3%)	2 (3.0%)	2 (3.0%)
MedDRA system organ class / Preferred term				
感染症および寄生虫症	3 (0.9%)	3 (0.9%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)
好中球減少性敗血症	0	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)
肺炎	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0
上気道感染	2 (0.6%)	2 (0.6%)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (0.6%)	2 (0.6%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)
肺臓炎	0	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)
急性呼吸不全	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0
呼吸困難	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0
頻呼吸	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0
喘鳴	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0
血液およびリンパ系障害	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0
貧血	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0
心臓障害	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0
急性心不全	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0
疲労	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0
臨床検査	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0
酸素飽和度低下	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0
食道腺癌	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0
神経系障害	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0
パーキンソン病	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0
精神障害	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0
激越	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0
血管障害	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0
血液量減少性ショック	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0

表 2.7.4-付録-63 TSFAE11A: Treatment-emergent Adverse Events Up to Month 6 Leading to Treatment Discontinuation by System Organ Class, Preferred Term and Grade 3 or 4: DVMP; Safety Analysis Set (Combination Therapy Studies: MMY3007 and MMY2040)

	MMY 3007 Dara IV + VMP		MMY 2040 Dara SC + VMP	
	Any Grade	Grade 3 or 4	Any Grade	Grade 3 or 4

Note: TEAE = treatment-emergent adverse event; Dara IV = daratumumab intravenous; Dara SC = daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20); VMP = bortezomib/melphalan/prednisone.
Note: The date of treatment discontinuation could occur after Month 6.
[a] Includes those subjects indicated as having discontinued treatment due to an adverse event on the end of treatment CRF page.
Percentages are calculated with the number of subjects in each group as denominators.
Adverse events are reported using MedDRA version 21.1.
Note: 13 subjects at sites in Japan, whose bortezomib lot number records are fully or partially missed, are excluded from the MMY 3007 Dara IV + VMP treatment group.

[TSFAE11A.RTF] [JNJ-54767414\Z_SCS\DBR_BLA_SUBQ_2019\RE_BLA_SUBQ_COMBI_2019_JPN\PROD\TSFAE11A.SAS] 12JUL2019, 04:14

表 2.7.4-付録-64 TSFAE11B: Treatment-emergent Adverse Events Up to Month 6 Leading to Treatment Discontinuation by System Organ Class, Preferred Term and Grade 3 or 4: DRd; Safety Analysis Set (Combination Therapy Studies: MMY3003 and MMY2040)

	MMY 3003 Dara IV + Rd		MMY 2040 Dara SC + Rd	
	Any Grade	Grade 3 or 4	Any Grade	Grade 3 or 4
Analysis set: safety	283		65	
Total number of subjects with TEAE up to month 6 leading to treatment discontinuation[a]	16 (5.7%)	12 (4.2%)	3 (4.6%)	2 (3.1%)
MedDRA system organ class / Preferred term				
感染症および寄生虫症	7 (2.5%)	5 (1.8%)	2 (3.1%)	2 (3.1%)
肺炎	3 (1.1%)	3 (1.1%)	2 (3.1%)	2 (3.1%)
細菌性気管支炎	1 (0.4%)	0	0	0
細菌性肺炎	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
敗血症性ショック	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0	0
心臓障害	1 (0.4%)	0	1 (1.5%)	0
心筋梗塞	0	0	1 (1.5%)	0
心肺不全	1 (0.4%)	0	0	0
胃腸障害	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
憩室穿孔	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0	0
全身健康状態悪化	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	0
急性単球性白血病	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
エプスタイン・バーウイルス関連リンパ増殖性障害	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
神経系障害	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	0
脳梗塞	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
認知障害	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
腎および尿路障害	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
腎不全	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
皮膚および皮下組織障害	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
全身性皮疹	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0

Note: TEAE = treatment-emergent adverse event; Dara IV = daratumumab intravenous; Dara SC = daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20); Rd = lenalidomide/dexamethasone.
Note: The date of treatment discontinuation could occur after Month 6.
[a] Includes those subjects indicated as having discontinued treatment due to an adverse event on the end of treatment CRF page.
Percentages are calculated with the number of subjects in each group as denominators.
Adverse events are reported using MedDRA version 21.1.

[TSFAE11B.RTF] [JNJ-54767414\Z_SCS\DBR_BLA_SUBQ_2019\RE_BLA_SUBQ_COMBI_2019\PROD\TSFAE11B.SAS] 26APR2019, 09:57

表 2.7.4-付録-65 TSFAE12: Treatment-emergent Adverse Events Leading to Treatment Modification by System Organ Class, Preferred Term and Grade 3 or 4; Safety Analysis Set (Monotherapy Studies: MMY3012 Primary Analysis, MMY1004 Part 2, and MMY1008)

	MMY 3012					
	Dara IV		Dara SC		Pooled Dara SC	
	Any Grade	Grade 3 or 4	Any Grade	Grade 3 or 4	Any Grade	Grade 3 or 4
Analysis set: safety	258		260		291	
Total number of subjects with treatment modifications due to TEAE	70 (27.1%)	42 (16.3%)	69 (26.5%)	41 (15.8%)	75 (25.8%)	44 (15.1%)
MedDRA System Organ Class / Preferred Term						
感染症および寄生虫症	38 (14.7%)	14 (5.4%)	38 (14.6%)	13 (5.0%)	40 (13.7%)	14 (4.8%)
上気道感染	6 (2.3%)	1 (0.4%)	7 (2.7%)	0	8 (2.7%)	0
肺炎	5 (1.9%)	4 (1.6%)	7 (2.7%)	5 (1.9%)	7 (2.4%)	5 (1.7%)
気管支炎	4 (1.6%)	0	5 (1.9%)	2 (0.8%)	5 (1.7%)	2 (0.7%)
肺感染	0	0	4 (1.5%)	3 (1.2%)	4 (1.4%)	3 (1.0%)
気道感染	0	0	4 (1.5%)	0	4 (1.4%)	0
尿路感染	3 (1.2%)	1 (0.4%)	3 (1.2%)	0	3 (1.0%)	0
上咽頭炎	2 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0	2 (0.7%)	0
インフルエンザ	4 (1.6%)	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)
下気道感染	3 (1.2%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)
Ｂ型肝炎再活性化	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	1 (0.3%)	0
細菌感染	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.3%)	0
蜂巣炎	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.3%)	0
慢性副鼻腔炎	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.3%)	0
サイトメガロウイルス感染	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.3%)	0
大腸菌性尿路感染	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.3%)	0
クリプトコッカス性髄膜炎	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)
好中球減少性敗血症	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)
眼帯状疱疹	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)
副鼻腔炎	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.3%)	0
ウイルス感染	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.3%)	0
虫垂炎	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)
胃腸炎	0	0	0	0	1 (0.3%)	0
急性副鼻腔炎	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
菌血症	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0
カンピロバクター胃腸炎	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0
結膜炎	1 (0.4%)	0	0	0	0	0

表 2.7.4-付録-65 TSFAE12: Treatment-emergent Adverse Events Leading to Treatment Modification by System Organ Class, Preferred Term and Grade 3 or 4; Safety Analysis Set (Monotherapy Studies: MMY3012 Primary Analysis, MMY1004 Part 2, and MMY1008)

	MMY 3012					
	Dara IV		Dara SC		Pooled Dara SC	
	Any Grade	Grade 3 or 4	Any Grade	Grade 3 or 4	Any Grade	Grade 3 or 4
ヘモフィルス感染	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
感染	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0
乳様突起炎	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0
肺炎球菌性髄膜炎	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0
咽頭炎	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
ＲＳウイルス感染	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
ライノウイルス感染	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
敗血症性ショック	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0
ブドウ球菌性敗血症	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0
血液およびリンパ系障害	21 (8.1%)	20 (7.8%)	25 (9.6%)	25 (9.6%)	26 (8.9%)	26 (8.9%)
血小板減少症	15 (5.8%)	15 (5.8%)	20 (7.7%)	20 (7.7%)	20 (6.9%)	20 (6.9%)
好中球減少症	9 (3.5%)	8 (3.1%)	5 (1.9%)	5 (1.9%)	6 (2.1%)	6 (2.1%)
貧血	5 (1.9%)	3 (1.2%)	2 (0.8%)	2 (0.8%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)
発熱性好中球減少症	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (1.6%)	1 (0.4%)	7 (2.7%)	3 (1.2%)	9 (3.1%)	4 (1.4%)
疲労	0	0	3 (1.2%)	2 (0.8%)	4 (1.4%)	3 (1.0%)
発熱	3 (1.2%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)	0	3 (1.0%)	0
無力症	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)
全身健康状態悪化	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)
インフルエンザ様疾患	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.3%)	0
倦怠感	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
疼痛	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
胃腸障害	3 (1.2%)	3 (1.2%)	3 (1.2%)	1 (0.4%)	3 (1.0%)	1 (0.3%)
下痢	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	1 (0.3%)	0
悪心	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)
口内炎	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.3%)	0
イレウス	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0
亜イレウス	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0
代謝および栄養障害	3 (1.2%)	2 (0.8%)	3 (1.2%)	3 (1.2%)	3 (1.0%)	3 (1.0%)
高カルシウム血症	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)
高尿酸血症	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)
低リン酸血症	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)

表 2.7.4-付録-65 TSFAE12: Treatment-emergent Adverse Events Leading to Treatment Modification by System Organ Class, Preferred Term and Grade 3 or 4; Safety Analysis Set (Monotherapy Studies: MMY3012 Primary Analysis, MMY1004 Part 2, and MMY1008)

	MMY 3012					
	Dara IV		Dara SC		Pooled Dara SC	
	Any Grade	Grade 3 or 4	Any Grade	Grade 3 or 4	Any Grade	Grade 3 or 4
高ナトリウム血症	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0
低カリウム血症	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.4%)	0	2 (0.8%)	1 (0.4%)	3 (1.0%)	1 (0.3%)
背部痛	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)
筋肉痛	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.3%)	0
四肢痛	0	0	0	0	1 (0.3%)	0
骨痛	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
神経系障害	3 (1.2%)	2 (0.8%)	3 (1.2%)	2 (0.8%)	3 (1.0%)	2 (0.7%)
脳血管発作	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.3%)	0
脳血管不全	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)
失神	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)
筋緊張低下	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0
末梢性感覚ニューロパチー	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
一過性脳虚血発作	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0
腎および尿路障害	4 (1.6%)	3 (1.2%)	3 (1.2%)	1 (0.4%)	3 (1.0%)	1 (0.3%)
急性腎障害	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	1 (0.3%)	0
腎機能障害	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	1 (0.3%)	0
骨髄腫円柱腎症	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)
腎症	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)
乏尿	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0
腎不全	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
臨床検査	2 (0.8%)	2 (0.8%)	2 (0.8%)	0	2 (0.7%)	0
Ｃ－反応性蛋白増加	0	0	2 (0.8%)	0	2 (0.7%)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.8%)	2 (0.8%)	0	0	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (0.4%)	0	2 (0.8%)	1 (0.4%)	2 (0.7%)	1 (0.3%)
形質細胞性白血病	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.3%)	0
再発前立腺癌	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)
眼部新生物	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	9 (3.5%)	3 (1.2%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.7%)	1 (0.3%)
呼吸窮迫	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)
気管支痙攣	1 (0.4%)	0	0	0	1 (0.3%)	0

表 2.7.4-付録-65 TSFAE12: Treatment-emergent Adverse Events Leading to Treatment Modification by System Organ Class, Preferred Term and Grade 3 or 4; Safety Analysis Set (Monotherapy Studies: MMY3012 Primary Analysis, MMY1004 Part 2, and MMY1008)

	MMY 3012					
	Dara IV		Dara SC		Pooled Dara SC	
	Any Grade	Grade 3 or 4	Any Grade	Grade 3 or 4	Any Grade	Grade 3 or 4
カタル	2 (0.8%)	0	0	0	0	0
呼吸障害	2 (0.8%)	0	0	0	0	0
咳嗽	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
低酸素症	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0
肺塞栓症	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0
肺血栓症	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0
心臓障害	2 (0.8%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)
心房細動	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)
狭心症	2 (0.8%)	1 (0.4%)	0	0	0	0
完全房室ブロック	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0
心筋梗塞	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0
耳および迷路障害	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	1 (0.3%)	0
外耳の炎症	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.3%)	0
回転性めまい	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0
肝胆道系障害	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)
中毒性肝炎	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)
血管障害	2 (0.8%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)
深部静脈血栓症	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)
低血圧	2 (0.8%)	1 (0.4%)	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0
大腿骨骨折	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0

Note: Dara IV = daratumumab intravenous; Dara SC = daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20); the pooled Dara SC column includes subjects from MMY3012 SC group, MMY1004 Part 2, and MMY1008.
Key: TEAE=treatment-emergent adverse event.
Adverse events reported as the reason for action of 'infusion delayed within the cycle', 'injection delayed within the cycle', 'infusion skipped', or 'injection skipped' on the daratumumab infusion CRF page, or for cycle delay on the cycle delay CRF page are summarized.
Note: Percentages are calculated with the number of subjects in each group as the denominators.
Note: Adverse events are reported using MedDRA version 21.1.

[TSFAE12.RTF] [JNJ-54767414\Z_SCS\DBR_BLA_SUBQ_2019\RE_BLA_SUBQ_MONO_2019\PROD\TSFAE12.SAS] 01MAY2019, 20:33

表 2.7.4-付録-66 TSFAE09_JPN: Summary of Treatment-emergent Adverse Events Leading to Treatment Modifications by System Organ Class, Preferred Term, and Grade 3/4; Safety Analysis Set (Study 54767414MMY3012 Primary Analysis)

	Japanese			
	Dara IV		Dara SC	
	Any Grade	Grade 3 or 4	Any Grade	Grade 3 or 4
Analysis set: safety	24		18	
Total number of subjects with treatment modifications due to TEAE	5 (20.8%)	2 (8.3%)	5 (27.8%)	1 (5.6%)
MedDRA System Organ Class / Preferred Term				
感染症および寄生虫症	3 (12.5%)	1 (4.2%)	4 (22.2%)	0
気管支炎	0	0	1 (5.6%)	0
サイトメガロウイルス感染	0	0	1 (5.6%)	0
上咽頭炎	2 (8.3%)	0	1 (5.6%)	0
上気道感染	0	0	1 (5.6%)	0
乳様突起炎	1 (4.2%)	1 (4.2%)	0	0
臨床検査	0	0	2 (11.1%)	0
Ｃ－反応性蛋白増加	0	0	2 (11.1%)	0
血液およびリンパ系障害	0	0	1 (5.6%)	1 (5.6%)
好中球減少症	0	0	1 (5.6%)	1 (5.6%)
胃腸障害	1 (4.2%)	1 (4.2%)	0	0
イレウス	1 (4.2%)	1 (4.2%)	0	0
血管障害	1 (4.2%)	0	0	0
低血圧	1 (4.2%)	0	0	0

Note: Dara IV=daratumumab intravenous; Dara SC=daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
Key: TEAE=treatment-emergent adverse event.
Adverse events reported as the reason for action of ‘infusion delayed within the cycle’, ‘injection delayed within the cycle’, ‘infusion skipped’, or ‘injection skipped’ on the daratumumab infusion CRF page, or for cycle delay on the cycle delay CRF page are summarized.
Note: Percentages are calculated with the number of subjects in each group as denominators.
Note: Adverse events are reported using MedDRA version 21.1.

[TSFAE09_JPN.RTF] [JNJ-54767414\MMY3012\DBR_CSR\RE_JAPAN_SAR\PROD\TSFAE09_JPN.SAS] 14JUN2019, 14:59

表 2.7.4-付録-67 TSFAE09: Summary of Treatment-emergent Adverse Events Leading to Treatment Modifications by System Organ Class, Preferred Term, and Grade 3/4; Safety Analysis Set (Study 54767414MMY3012 Additional Analysis)

	Dara IV		Dara SC	
	Any Grade	Grade 3 or 4	Any Grade	Grade 3 or 4
Analysis set: safety	258		260	
Total number of subjects with treatment modifications due to TEAE	80 (31.0%)	47 (18.2%)	77 (29.6%)	48 (18.5%)
MedDRA System Organ Class / Preferred Term				
感染症および寄生虫症	47 (18.2%)	18 (7.0%)	45 (17.3%)	17 (6.5%)
肺炎	5 (1.9%)	4 (1.6%)	9 (3.5%)	7 (2.7%)
上気道感染	7 (2.7%)	1 (0.4%)	9 (3.5%)	0
気管支炎	4 (1.6%)	0	6 (2.3%)	2 (0.8%)
肺感染	0	0	4 (1.5%)	3 (1.2%)
気道感染	2 (0.8%)	1 (0.4%)	4 (1.5%)	0
尿路感染	3 (1.2%)	1 (0.4%)	3 (1.2%)	0
細菌感染	0	0	1 (0.4%)	0
細気管支炎	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
蜂巣炎	0	0	1 (0.4%)	0
慢性副鼻腔炎	0	0	1 (0.4%)	0
サイトメガロウイルス感染	0	0	1 (0.4%)	0
大腸菌性尿路感染	0	0	1 (0.4%)	0
胃腸炎	0	0	1 (0.4%)	0
Ｂ型肝炎再活性化	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0
インフルエンザ	5 (1.9%)	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
肝膿瘍	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
下気道感染	3 (1.2%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
クリプトコッカス性髄膜炎	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
上咽頭炎	3 (1.2%)	0	1 (0.4%)	0
好中球減少性敗血症	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
眼帯状疱疹	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
マイコプラズマ性肺炎	0	0	1 (0.4%)	0
敗血症	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
副鼻腔炎	0	0	1 (0.4%)	0
ウイルス感染	0	0	1 (0.4%)	0
急性Ｂ型肝炎	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
急性副鼻腔炎	1 (0.4%)	0	0	0
菌血症	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0

表 2.7.4-付録-67 TSFAE09: Summary of Treatment-emergent Adverse Events Leading to Treatment Modifications by System Organ Class, Preferred Term, and Grade 3/4; Safety Analysis Set (Study 54767414MMY3012 Additional Analysis)

	Dara IV		Dara SC	
	Any Grade	Grade 3 or 4	Any Grade	Grade 3 or 4
カンピロバクター胃腸炎	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
結膜炎	1 (0.4%)	0	0	0
ヘモフィルス感染	1 (0.4%)	0	0	0
帯状疱疹	1 (0.4%)	0	0	0
感染	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
乳様突起炎	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
肺炎球菌性髄膜炎	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
咽頭炎	1 (0.4%)	0	0	0
ピコルナウイルス感染	1 (0.4%)	0	0	0
腎盂腎炎	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
ＲＳウイルス気管支炎	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
ＲＳウイルス感染	1 (0.4%)	0	0	0
鼻炎	1 (0.4%)	0	0	0
ライノウイルス感染	1 (0.4%)	0	0	0
敗血症性ショック	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
ブドウ球菌性敗血症	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
血液およびリンパ系障害	21 (8.1%)	20 (7.8%)	26 (10.0%)	26 (10.0%)
血小板減少症	15 (5.8%)	15 (5.8%)	20 (7.7%)	20 (7.7%)
好中球減少症	9 (3.5%)	8 (3.1%)	5 (1.9%)	5 (1.9%)
貧血	5 (1.9%)	3 (1.2%)	3 (1.2%)	3 (1.2%)
発熱性好中球減少症	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
一般・全身障害および投与部位の状態	6 (2.3%)	2 (0.8%)	7 (2.7%)	3 (1.2%)
疲労	1 (0.4%)	1 (0.4%)	3 (1.2%)	2 (0.8%)
発熱	3 (1.2%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)	0
無力症	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
全身健康状態悪化	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
インフルエンザ様疾患	0	0	1 (0.4%)	0
倦怠感	1 (0.4%)	0	0	0
疼痛	1 (0.4%)	0	0	0
胃腸障害	5 (1.9%)	4 (1.6%)	4 (1.5%)	1 (0.4%)
下痢	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)	0
消化不良	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
口内炎	0	0	1 (0.4%)	0
嘔吐	0	0	1 (0.4%)	0

表 2.7.4-付録-67 TSFAE09: Summary of Treatment-emergent Adverse Events Leading to Treatment Modifications by System Organ Class, Preferred Term, and Grade 3/4; Safety Analysis Set (Study 54767414MMY3012 Additional Analysis)

	Dara IV		Dara SC	
	Any Grade	Grade 3 or 4	Any Grade	Grade 3 or 4
嚥下障害	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
イレウス	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
悪心	1 (0.4%)	0	0	0
亜イレウス	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
代謝および栄養障害	3 (1.2%)	2 (0.8%)	3 (1.2%)	3 (1.2%)
高カルシウム血症	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
高尿酸血症	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
低リン酸血症	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
高ナトリウム血症	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
低カリウム血症	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	2 (0.8%)	1 (0.4%)	3 (1.2%)	2 (0.8%)
背部痛	0	0	2 (0.8%)	2 (0.8%)
筋肉痛	0	0	1 (0.4%)	0
骨痛	1 (0.4%)	0	0	0
顎骨壊死	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (0.4%)	0	3 (1.2%)	2 (0.8%)
結腸癌	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
形質細胞性白血病	0	0	1 (0.4%)	0
再発前立腺癌	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
眼部新生物	1 (0.4%)	0	0	0
神経系障害	3 (1.2%)	2 (0.8%)	3 (1.2%)	2 (0.8%)
脳血管発作	0	0	1 (0.4%)	0
脳血管不全	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
失神	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
筋緊張低下	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
末梢性感覚ニューロパチー	1 (0.4%)	0	0	0
一過性脳虚血発作	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
腎および尿路障害	5 (1.9%)	4 (1.6%)	3 (1.2%)	1 (0.4%)
急性腎障害	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0
骨髄腫円柱腎症	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
腎症	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
腎機能障害	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0
腎結石症	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0

表 2.7.4-付録-67 TSFAE09: Summary of Treatment-emergent Adverse Events Leading to Treatment Modifications by System Organ Class, Preferred Term, and Grade 3/4; Safety Analysis Set (Study 54767414MMY3012 Additional Analysis)

	Dara IV		Dara SC	
	Any Grade	Grade 3 or 4	Any Grade	Grade 3 or 4
乏尿	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
腎仙痛	1 (0.4%)	0	0	0
腎不全	1 (0.4%)	0	0	0
心臓障害	2 (0.8%)	2 (0.8%)	2 (0.8%)	2 (0.8%)
心房細動	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
房室ブロック	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
狭心症	2 (0.8%)	1 (0.4%)	0	0
完全房室ブロック	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
心筋梗塞	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
肝胆道系障害	0	0	2 (0.8%)	2 (0.8%)
中毒性肝炎	0	0	2 (0.8%)	2 (0.8%)
臨床検査	3 (1.2%)	2 (0.8%)	2 (0.8%)	0
Ｃ－反応性蛋白増加	1 (0.4%)	0	2 (0.8%)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.8%)	2 (0.8%)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	9 (3.5%)	3 (1.2%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)
肺臓炎	0	0	1 (0.4%)	0
呼吸窮迫	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
気管支痙攣	1 (0.4%)	0	0	0
カタル	2 (0.8%)	0	0	0
咳嗽	1 (0.4%)	0	0	0
低酸素症	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
肺塞栓症	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
肺血栓症	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
呼吸障害	2 (0.8%)	0	0	0
耳および迷路障害	3 (1.2%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0
外耳の炎症	0	0	1 (0.4%)	0
感音性難聴	1 (0.4%)	0	0	0
中耳の炎症	1 (0.4%)	0	0	0
回転性めまい	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
血管障害	2 (0.8%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
深部静脈血栓症	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
低血圧	2 (0.8%)	1 (0.4%)	0	0
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
大腿骨骨折	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0

表 2.7.4-付録-67 TSFAE09: Summary of Treatment-emergent Adverse Events Leading to Treatment Modifications by System Organ Class, Preferred Term, and Grade 3/4; Safety Analysis Set (Study 54767414MMY3012 Additional Analysis)

	Dara IV		Dara SC	
	Any Grade	Grade 3 or 4	Any Grade	Grade 3 or 4

Note: Dara IV=daratumumab intravenous; Dara SC=daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
Key: TEAE=treatment-emergent adverse event.
Adverse events reported as the reason for action of 'infusion delayed within the cycle', 'injection delayed within the cycle', 'infusion skipped', or 'injection skipped' on the daratumumab infusion CRF page, or for cycle delay on the cycle delay CRF page are summarized.
Note: Percentages are calculated with the number of subjects in each group as denominators.
Note: Adverse events are reported using MedDRA version 21.1.

[TSFAE09.RTF] [JNJ-54767414\MMY3012\DBR_BLA_2019_4MSU\RE_BLA_2019_4MSU\PROD\TSFAE09.SAS] 24SEP2019, 10:40

表 2.7.4-付録-68 TSFAE09_JPN_4MSU: Summary of Treatment-emergent Adverse Events Leading to Treatment Modifications by System Organ Class, Preferred Term, and Grade 3/4; Safety Analysis Set (Study 54767414MMY3012 Additional Analysis)

	Japanese			
	Dara IV		Dara SC	
	Any Grade	Grade 3 or 4	Any Grade	Grade 3 or 4
Analysis set: safety	24		18	
Total number of subjects with treatment modifications due to TEAE	7 (29.2%)	2 (8.3%)	5 (27.8%)	1 (5.6%)
MedDRA System Organ Class / Preferred Term				
感染症および寄生虫症	5 (20.8%)	1 (4.2%)	4 (22.2%)	0
気管支炎	0	0	1 (5.6%)	0
サイトメガロウイルス感染	0	0	1 (5.6%)	0
上咽頭炎	3 (12.5%)	0	1 (5.6%)	0
上気道感染	1 (4.2%)	0	1 (5.6%)	0
乳様突起炎	1 (4.2%)	1 (4.2%)	0	0
臨床検査	0	0	2 (11.1%)	0
Ｃ－反応性蛋白増加	0	0	2 (11.1%)	0
血液およびリンパ系障害	0	0	1 (5.6%)	1 (5.6%)
好中球減少症	0	0	1 (5.6%)	1 (5.6%)
耳および迷路障害	1 (4.2%)	0	0	0
感音性難聴	1 (4.2%)	0	0	0
胃腸障害	1 (4.2%)	1 (4.2%)	0	0
イレウス	1 (4.2%)	1 (4.2%)	0	0
血管障害	1 (4.2%)	0	0	0
低血圧	1 (4.2%)	0	0	0

Note: Dara IV=daratumumab intravenous; Dara SC=daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
Key: TEAE=treatment-emergent adverse event.
Adverse events reported as the reason for action of ‘infusion delayed within the cycle’, ‘injection delayed within the cycle’, ‘infusion skipped’, or ‘injection skipped’ on the daratumumab infusion CRF page, or for cycle delay on the cycle delay CRF page are summarized.
Note: Percentages are calculated with the number of subjects in each group as denominators.
Note: Adverse events are reported using MedDRA version 21.1.

[TSFAE09_JPN_4MSU.RTF] [JNJ-54767414\MMY3012\DBR_BLA_2019_4MSU\RE_JAPAN_SAR\PROD\TSFAE09_JPN_4MSU.SAS] 15AUG2019, 14:09

表 2.7.4-付録-69 TSFAE05E: Summary of Treatment-emergent Adverse Events Leading to Daratumumab Treatment Modification by System Organ Class, Preferred Term and Grade 3/4; All Treated Analysis Set (Study 54767414MMY2040)

	D-VRd		D-VMP		D-Rd	
	Any Grade	Grade 3 or 4	Any Grade	Grade 3 or 4	Any Grade	Grade 3 or 4
Analysis set: all treated	67		67		65	
Total number of subjects with TEAE leading to treatment Modification	16 (23.9%)	8 (11.9%)	27 (40.3%)	22 (32.8%)	36 (55.4%)	22 (33.8%)
MedDRA system organ class / Preferred term						
感染症および寄生虫症	8 (11.9%)	3 (4.5%)	6 (9.0%)	2 (3.0%)	14 (21.5%)	3 (4.6%)
肺炎	2 (3.0%)	1 (1.5%)	2 (3.0%)	1 (1.5%)	2 (3.1%)	1 (1.5%)
蜂巣炎	1 (1.5%)	0	0	0	2 (3.1%)	0
下気道感染	1 (1.5%)	0	0	0	0	0
上咽頭炎	1 (1.5%)	0	0	0	1 (1.5%)	0
肺炎球菌性敗血症	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	0
気道感染	1 (1.5%)	0	0	0	0	0
尿路感染	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0
ウイルス感染	1 (1.5%)	0	0	0	0	0
細菌感染	0	0	0	0	1 (1.5%)	0
気管支炎	0	0	0	0	2 (3.1%)	1 (1.5%)
クロストリジウム性大腸炎	0	0	1 (1.5%)	0	0	0
胃腸炎	0	0	0	0	1 (1.5%)	0
インフルエンザ	0	0	0	0	2 (3.1%)	1 (1.5%)
爪囲炎	0	0	1 (1.5%)	0	0	0
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	0	0	1 (1.5%)	0	0	0
ＲＳウイルス感染	0	0	1 (1.5%)	0	0	0
歯膿瘍	0	0	0	0	1 (1.5%)	0
上気道感染	0	0	0	0	3 (4.6%)	0
血液およびリンパ系障害	4 (6.0%)	4 (6.0%)	14 (20.9%)	14 (20.9%)	13 (20.0%)	10 (15.4%)
好中球減少症	2 (3.0%)	2 (3.0%)	5 (7.5%)	5 (7.5%)	10 (15.4%)	8 (12.3%)
血小板減少症	2 (3.0%)	2 (3.0%)	10 (14.9%)	9 (13.4%)	0	0
貧血	0	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)
発熱性好中球減少症	0	0	3 (4.5%)	3 (4.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)
白血球減少症	0	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0
リンパ球減少症	0	0	0	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)
血小板減少性紫斑病	0	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0
胃腸障害	2 (3.0%)	1 (1.5%)	3 (4.5%)	2 (3.0%)	3 (4.6%)	1 (1.5%)
直腸出血	1 (1.5%)	0	0	0	0	0

表 2.7.4-付録-69 TSFAE05E: Summary of Treatment-emergent Adverse Events Leading to Daratumumab Treatment Modification by System Organ Class, Preferred Term and Grade 3/4; All Treated Analysis Set (Study 54767414MMY2040)

	D-VRd		D-VMP		D-Rd	
	Any Grade	Grade 3 or 4	Any Grade	Grade 3 or 4	Any Grade	Grade 3 or 4
嘔吐	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	0
腹痛	0	0	0	0	1 (1.5%)	0
下痢	0	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)	2 (3.1%)	1 (1.5%)
腸炎	0	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0
消化管運動障害	0	0	1 (1.5%)	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (3.0%)	0	3 (4.5%)	0	9 (13.8%)	3 (4.6%)
発熱	2 (3.0%)	0	2 (3.0%)	0	2 (3.1%)	0
無力症	0	0	1 (1.5%)	0	1 (1.5%)	0
疲労	0	0	0	0	2 (3.1%)	1 (1.5%)
全身健康状態悪化	0	0	0	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)
インフルエンザ様疾患	0	0	0	0	1 (1.5%)	0
非心臓性胸痛	0	0	0	0	2 (3.1%)	1 (1.5%)
神経系障害	2 (3.0%)	0	3 (4.5%)	1 (1.5%)	0	0
意識レベルの低下	1 (1.5%)	0	0	0	0	0
視床梗塞	1 (1.5%)	0	0	0	0	0
頚腕症候群	0	0	1 (1.5%)	0	0	0
末梢性感覚ニューロパチー	0	0	1 (1.5%)	0	0	0
失神	0	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0
肝胆道系障害	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	1 (1.5%)	0
肝細胞損傷	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	0
肝機能異常	0	0	0	0	1 (1.5%)	0
臨床検査	1 (1.5%)	0	0	0	3 (4.6%)	1 (1.5%)
レスピロウイルス検査陽性	1 (1.5%)	0	0	0	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	2 (3.1%)	1 (1.5%)
血中クレアチニン増加	0	0	0	0	1 (1.5%)	0
代謝および栄養障害	1 (1.5%)	0	2 (3.0%)	2 (3.0%)	2 (3.1%)	1 (1.5%)
低血糖	1 (1.5%)	0	0	0	0	0
食欲減退	0	0	0	0	1 (1.5%)	0
低カリウム血症	0	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0
低ナトリウム血症	0	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0
低リン酸血症	0	0	0	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	3 (4.6%)	1 (1.5%)
肺臓炎	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	0
呼吸困難	0	0	0	0	2 (3.1%)	0

表 2.7.4-付録-69 TSFAE05E: Summary of Treatment-emergent Adverse Events Leading to Daratumumab Treatment Modification by System Organ Class, Preferred Term and Grade 3/4; All Treated Analysis Set (Study 54767414MMY2040)

	D-VRd		D-VMP		D-Rd	
	Any Grade	Grade 3 or 4	Any Grade	Grade 3 or 4	Any Grade	Grade 3 or 4
湿性咳嗽	0	0	0	0	1 (1.5%)	0
肺高血圧症	0	0	0	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)
血管障害	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	1 (1.5%)	0
高血圧	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	0
深部静脈血栓症	0	0	0	0	1 (1.5%)	0
心臓障害	0	0	2 (3.0%)	1 (1.5%)	3 (4.6%)	3 (4.6%)
心房細動	0	0	0	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)
心房粗動	0	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0
心不全	0	0	0	0	2 (3.1%)	2 (3.1%)
洞性頻脈	0	0	1 (1.5%)	0	0	0
眼障害	0	0	1 (1.5%)	0	0	0
霰粒腫	0	0	1 (1.5%)	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	0	0	1 (1.5%)	0	0	0
処置後合併症	0	0	1 (1.5%)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	0	2 (3.1%)	1 (1.5%)
椎間板障害	0	0	0	0	1 (1.5%)	0
筋痙縮	0	0	0	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)
腎および尿路障害	0	0	2 (3.0%)	1 (1.5%)	3 (4.6%)	2 (3.1%)
急性腎障害	0	0	2 (3.0%)	1 (1.5%)	2 (3.1%)	1 (1.5%)
腎不全	0	0	0	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)
皮膚および皮下組織障害	0	0	2 (3.0%)	0	0	0
発疹	0	0	1 (1.5%)	0	0	0
斑状丘疹状皮疹	0	0	1 (1.5%)	0	0	0

Key: TEAE = treatment-emergent adverse event. Dara-SC = daratumumab and recombinant human hyaluronidase for subcutaneous injection: co-formulated. D-VRd = Dara-SC, bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone. D-VMP = Dara-SC, bortezomib, melphalan, and prednisone. D-Rd = Dara-SC, lenalidomide, and dexamethasone.
Note: Adverse events reported as the reason for action of 'injection delayed', 'injection skipped' on the daratumumab injection CRF page, or for cycle delay on the cycle delay CRF page are summarized.
Note: Percentages are calculated with the number of subjects in each cohort as denominators.
Note: Adverse events are reported using MedDRA version 21.1.

[TSFAE05E.RTF] [JNJ-54767414\MMY2040\DBR_CSR\RE_CSR\PROD\TSFAE05E.SAS] 01APR2019, 13:55

表 2.7.4-付録-70 TSFAE12A: Treatment-emergent Adverse Events Up to Month 6 Leading to Daratumumab Treatment Modification by System Organ Class, Preferred Term and Grade 3 or 4: DVMP; Safety Analysis Set (Combination Therapy Studies: MMY3007 and MMY2040)

	MMY 3007 Dara IV + VMP		MMY 2040 Dara SC + VMP	
	Any Grade	Grade 3 or 4	Any Grade	Grade 3 or 4
Analysis set: safety	333		67	
Total number of subjects with TEAE up to month 6 leading to daratumumab treatment modification	114 (34.2%)	85 (25.5%)	26 (38.8%)	20 (29.9%)
MedDRA system organ class / Preferred term				
血液およびリンパ系障害	48 (14.4%)	46 (13.8%)	13 (19.4%)	13 (19.4%)
血小板減少症	29 (8.7%)	26 (7.8%)	10 (14.9%)	9 (13.4%)
好中球減少症	30 (9.0%)	30 (9.0%)	4 (6.0%)	4 (6.0%)
発熱性好中球減少症	3 (0.9%)	2 (0.6%)	3 (4.5%)	3 (4.5%)
貧血	5 (1.5%)	2 (0.6%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)
白血球減少症	0	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)
血小板減少性紫斑病	0	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)
リンパ球減少症	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0
感染症および寄生虫症	58 (17.4%)	31 (9.3%)	3 (4.5%)	2 (3.0%)
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	0	0	1 (1.5%)	0
肺炎	20 (6.0%)	16 (4.8%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)
尿路感染	3 (0.9%)	1 (0.3%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)
気管支炎	6 (1.8%)	0	0	0
サイトメガロウイルス感染	2 (0.6%)	2 (0.6%)	0	0
憩室炎	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0
胃腸炎	3 (0.9%)	1 (0.3%)	0	0
Ｈ１Ｎ１インフルエンザ	1 (0.3%)	0	0	0
感染	2 (0.6%)	2 (0.6%)	0	0
喉頭炎	2 (0.6%)	0	0	0
下気道感染	3 (0.9%)	2 (0.6%)	0	0
細菌性下気道感染	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0
メタニューモウイルス感染	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0
鼻ヘルペス	1 (0.3%)	0	0	0
上咽頭炎	1 (0.3%)	0	0	0
口腔ヘルペス	1 (0.3%)	0	0	0
肺炎球菌性敗血症	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0
肺炎球菌性肺炎	2 (0.6%)	2 (0.6%)	0	0
ＲＳウイルス感染	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0
気道感染	1 (0.3%)	0	0	0

表 2.7.4-付録-70 TSFAE12A: Treatment-emergent Adverse Events Up to Month 6 Leading to Daratumumab Treatment Modification by System Organ Class, Preferred Term and Grade 3 or 4: DVMP; Safety Analysis Set (Combination Therapy Studies: MMY3007 and MMY2040)

	MMY 3007 Dara IV + VMP		MMY 2040 Dara SC + VMP	
	Any Grade	Grade 3 or 4	Any Grade	Grade 3 or 4
ロタウイルス感染	1 (0.3%)	0	0	0
敗血症	3 (0.9%)	2 (0.6%)	0	0
気管炎	1 (0.3%)	0	0	0
上気道感染	10 (3.0%)	1 (0.3%)	0	0
神経系障害	3 (0.9%)	1 (0.3%)	3 (4.5%)	1 (1.5%)
頚腕症候群	0	0	1 (1.5%)	0
末梢性感覚ニューロパチー	0	0	1 (1.5%)	0
失神	0	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)
軸索型ニューロパチー	1 (0.3%)	0	0	0
神経痛	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0
不全対麻痺	1 (0.3%)	0	0	0
末梢性感覚運動ニューロパチー	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0
失神寸前の状態	1 (0.3%)	0	0	0
代謝および栄養障害	3 (0.9%)	1 (0.3%)	2 (3.0%)	2 (3.0%)
低カリウム血症	0	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)
低ナトリウム血症	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)
脱水	2 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0
高アミラーゼ血症	1 (0.3%)	0	0	0
腎および尿路障害	1 (0.3%)	0	2 (3.0%)	1 (1.5%)
急性腎障害	0	0	2 (3.0%)	1 (1.5%)
排尿困難	1 (0.3%)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	4 (1.2%)	1 (0.3%)	2 (3.0%)	0
発疹	2 (0.6%)	0	1 (1.5%)	0
斑状丘疹状皮疹	0	0	1 (1.5%)	0
点状出血	1 (0.3%)	0	0	0
蕁麻疹	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0
心臓障害	7 (2.1%)	4 (1.2%)	1 (1.5%)	0
洞性頻脈	1 (0.3%)	0	1 (1.5%)	0
急性冠動脈症候群	1 (0.3%)	0	0	0
心房細動	3 (0.9%)	2 (0.6%)	0	0
洞性徐脈	2 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0
ストレス心筋症	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0
眼障害	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (1.5%)	0
霰粒腫	0	0	1 (1.5%)	0

表 2.7.4-付録-70 TSFAE12A: Treatment-emergent Adverse Events Up to Month 6 Leading to Daratumumab Treatment Modification by System Organ Class, Preferred Term and Grade 3 or 4: DVMP; Safety Analysis Set (Combination Therapy Studies: MMY3007 and MMY2040)

	MMY 3007 Dara IV + VMP		MMY 2040 Dara SC + VMP	
	Any Grade	Grade 3 or 4	Any Grade	Grade 3 or 4
網膜剥離	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0
胃腸障害	6 (1.8%)	3 (0.9%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)
下痢	2 (0.6%)	1 (0.3%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)
腹水	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0
痔出血	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0
麻痺性イレウス	1 (0.3%)	0	0	0
嘔吐	1 (0.3%)	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	13 (3.9%)	6 (1.8%)	1 (1.5%)	0
発熱	5 (1.5%)	1 (0.3%)	1 (1.5%)	0
無力症	1 (0.3%)	0	0	0
胸痛	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0
不快感	1 (0.3%)	0	0	0
疲労	5 (1.5%)	4 (1.2%)	0	0
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (1.5%)	0
処置後合併症	0	0	1 (1.5%)	0
大腿骨骨折	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0
免疫系障害	1 (0.3%)	0	0	0
季節性アレルギー	1 (0.3%)	0	0	0
臨床検査	5 (1.5%)	5 (1.5%)	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0
血中クレアチニン増加	1 (0.3%)	0	0	0
Ｃ－反応性蛋白増加	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0
国際標準比増加	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.3%)	0	0	0
椎間板障害	1 (0.3%)	0	0	0
精神障害	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0
うつ病	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	10 (3.0%)	5 (1.5%)	0	0
急性呼吸窮迫症候群	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0
急性呼吸不全	2 (0.6%)	2 (0.6%)	0	0
気管支拡張症	1 (0.3%)	0	0	0
カタル	1 (0.3%)	0	0	0

表 2.7.4-付録-70 TSFAE12A: Treatment-emergent Adverse Events Up to Month 6 Leading to Daratumumab Treatment Modification by System Organ Class, Preferred Term and Grade 3 or 4: DVMP; Safety Analysis Set (Combination Therapy Studies: MMY3007 and MMY2040)

	MMY 3007 Dara IV + VMP		MMY 2040 Dara SC + VMP	
	Any Grade	Grade 3 or 4	Any Grade	Grade 3 or 4
咳嗽	1 (0.3%)	0	0	0
鼻出血	1 (0.3%)	0	0	0
胸膜炎	1 (0.3%)	0	0	0
肺塞栓症	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0
肺水腫	2 (0.6%)	2 (0.6%)	0	0
血管障害	2 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0
低血圧	1 (0.3%)	0	0	0
起立性低血圧	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0

Note: TEAE = treatment-emergent adverse event; Dara IV = daratumumab intravenous; Dara SC = daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20); VMP = bortezomib/melphalan/prednisone.
Note: The date of treatment modification could occur after Month 6.
Note: Adverse events reported as the reason for action of 'injection delayed', 'injection skipped', 'infusion delayed' and 'infusion skipped' on the daratumumab CRF page are summarized.
Percentages are calculated with the number of subjects in each group as denominators.
Adverse events are reported using MedDRA version 21.1.
Note: 13 subjects at sites in Japan, whose bortezomib lot number records are fully or partially missed, are excluded from the MMY 3007 Dara IV + VMP treatment group.

[TSFAE12A.RTF] [JNJ-54767414\Z_SCS\DBR_BLA_SUBQ_2019\RE_BLA_SUBQ_COMBI_2019_JPN\PROD\TSFAE12A.SAS] 12JUL2019, 04:14

表 2.7.4-付録-71 TSFAE12B: Treatment-emergent Adverse Events Up to Month 6 Leading to Daratumumab Treatment Modification by System Organ Class, Preferred Term and Grade 3 or 4: DRd; Safety Analysis Set (Combination Therapy Studies: MMY3003 and MMY2040)

	MMY 3003 Dara IV + Rd		MMY 2040 Dara SC + Rd	
	Any Grade	Grade 3 or 4	Any Grade	Grade 3 or 4
Analysis set: safety	283		65	
Total number of subjects with TEAE up to month 6 leading to daratumumab treatment modification	101 (35.7%)	71 (25.1%)	24 (36.9%)	15 (23.1%)
MedDRA system organ class / Preferred term				
血液およびリンパ系障害	33 (11.7%)	30 (10.6%)	10 (15.4%)	8 (12.3%)
好中球減少症	29 (10.2%)	27 (9.5%)	7 (10.8%)	6 (9.2%)
貧血	2 (0.7%)	1 (0.4%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)
発熱性好中球減少症	3 (1.1%)	3 (1.1%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)
白血球減少症	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (1.5%)	0
リンパ球減少症	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)
リンパ節症	1 (0.4%)	0	0	0
血小板減少症	5 (1.8%)	4 (1.4%)	0	0
感染症および寄生虫症	56 (19.8%)	30 (10.6%)	7 (10.8%)	2 (3.1%)
気管支炎	5 (1.8%)	1 (0.4%)	2 (3.1%)	1 (1.5%)
蜂巣炎	0	0	2 (3.1%)	0
肺炎	10 (3.5%)	8 (2.8%)	2 (3.1%)	1 (1.5%)
歯膿瘍	0	0	1 (1.5%)	0
上気道感染	6 (2.1%)	1 (0.4%)	1 (1.5%)	0
細菌感染	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
細気管支炎	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
細菌性気管支炎	1 (0.4%)	0	0	0
喉頭蓋炎	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
胃腸炎	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
歯肉炎	1 (0.4%)	0	0	0
インフルエンザ	5 (1.8%)	4 (1.4%)	0	0
下気道感染	5 (1.8%)	2 (0.7%)	0	0
肺感染	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0	0
鼻膿瘍	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
上咽頭炎	4 (1.4%)	0	0	0
好中球減少性敗血症	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
パラインフルエンザウイルス感染	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
細菌性肺炎	1 (0.4%)	0	0	0
ヘモフィルス性肺炎	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0

表 2.7.4-付録-71 TSFAE12B: Treatment-emergent Adverse Events Up to Month 6 Leading to Daratumumab Treatment Modification by System Organ Class, Preferred Term and Grade 3 or 4: DRd; Safety Analysis Set (Combination Therapy Studies: MMY3003 and MMY2040)

	MMY 3003 Dara IV + Rd		MMY 2040 Dara SC + Rd	
	Any Grade	Grade 3 or 4	Any Grade	Grade 3 or 4
インフルエンザ性肺炎	3 (1.1%)	2 (0.7%)	0	0
クレブシエラ菌性肺炎	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
ＲＳウイルス感染	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
気道感染	2 (0.7%)	0	0	0
鼻炎	1 (0.4%)	0	0	0
サルモネラ性菌血症	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
敗血症	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
細菌性上気道感染	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
尿路感染	4 (1.4%)	2 (0.7%)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	13 (4.6%)	6 (2.1%)	5 (7.7%)	0
発熱	7 (2.5%)	1 (0.4%)	2 (3.1%)	0
無力症	3 (1.1%)	3 (1.1%)	1 (1.5%)	0
疲労	2 (0.7%)	2 (0.7%)	1 (1.5%)	0
非心臓性胸痛	0	0	1 (1.5%)	0
全身健康状態悪化	1 (0.4%)	0	0	0
インフルエンザ様疾患	1 (0.4%)	0	0	0
心臓障害	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (3.1%)	2 (3.1%)
心不全	0	0	2 (3.1%)	2 (3.1%)
狭心症	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
胃腸障害	12 (4.2%)	5 (1.8%)	2 (3.1%)	1 (1.5%)
腹痛	0	0	1 (1.5%)	0
下痢	7 (2.5%)	3 (1.1%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)
便秘	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
胃腸血管奇形出血	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
鼠径ヘルニア	1 (0.4%)	0	0	0
口腔内潰瘍形成	1 (0.4%)	0	0	0
悪心	2 (0.7%)	0	0	0
嘔吐	2 (0.7%)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (3.1%)	1 (1.5%)
椎間板障害	0	0	1 (1.5%)	0
筋痙縮	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (0.7%)	1 (0.4%)	2 (3.1%)	1 (1.5%)
呼吸困難	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (1.5%)	0
肺高血圧症	0	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)

表 2.7.4-付録-71 TSFAE12B: Treatment-emergent Adverse Events Up to Month 6 Leading to Daratumumab Treatment Modification by System Organ Class, Preferred Term and Grade 3 or 4: DRd; Safety Analysis Set (Combination Therapy Studies: MMY3003 and MMY2040)

	MMY 3003 Dara IV + Rd		MMY 2040 Dara SC + Rd	
	Any Grade	Grade 3 or 4	Any Grade	Grade 3 or 4
咳嗽	1 (0.4%)	0	0	0
腎および尿路障害	2 (0.7%)	1 (0.4%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)
腎不全	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)
急性腎障害	1 (0.4%)	0	0	0
肝胆道系障害	1 (0.4%)	0	0	0
肝機能異常	1 (0.4%)	0	0	0
臨床検査	3 (1.1%)	2 (0.7%)	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.4%)	0	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.4%)	0	0	0
血圧低下	1 (0.4%)	0	0	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
代謝および栄養障害	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	0
電解質失調	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
高血糖	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
神経系障害	3 (1.1%)	2 (0.7%)	0	0
嗜眠	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
失神	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
一過性脳虚血発作	1 (0.4%)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	4 (1.4%)	3 (1.1%)	0	0
薬疹	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
発疹	1 (0.4%)	0	0	0
全身性皮疹	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
斑状丘疹状皮疹	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
蕁麻疹	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
血管障害	2 (0.7%)	0	0	0
塞栓症	1 (0.4%)	0	0	0
低血圧	1 (0.4%)	0	0	0
血栓性静脈炎	1 (0.4%)	0	0	0

表 2.7.4-付録-71 TSFAE12B: Treatment-emergent Adverse Events Up to Month 6 Leading to Daratumumab Treatment Modification by System Organ Class, Preferred Term and Grade 3 or 4: DRd; Safety Analysis Set (Combination Therapy Studies: MMY3003 and MMY2040)

	MMY 3003 Dara IV + Rd		MMY 2040 Dara SC + Rd	
	Any Grade	Grade 3 or 4	Any Grade	Grade 3 or 4

Note: TEAE = treatment-emergent adverse event; Dara IV = daratumumab intravenous; Dara SC = daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20); Rd = lenalidomide/dexamethasone.
Note: The date of treatment modification could occur after Month 6.
Note: Adverse events reported as the reason for action of 'injection delayed', 'injection skipped', 'infusion delayed' and 'infusion skipped' on the daratumumab CRF page are summarized.
Percentages are calculated with the number of subjects in each group as denominators.
Adverse events are reported using MedDRA version 21.1.

[TSFAE12B.RTF] [JNJ-54767414\Z_SCS\DBR_BLA_SUBQ_2019\RE_BLA_SUBQ_COMBI_2019\PROD\TSFAE12B.SAS] 26APR2019, 09:57

表 2.7.4-付録-72 TSFIRR03: Treatment-emergent Infusion-related Reactions by System Organ Class, Preferred Term and Grade 3 or 4; Safety Analysis Set (Studies: MMY3012 Primary Analysis, MMY2040, MMY1004 Part 2, and MMY1008)

	Dara IV MMY3012			Dara SC								
				Pooled Monotherapy			Pooled Combination			Total		
	Any Grade	Grade 3	Grade 4	Any Grade	Grade 3	Grade 4	Any Grade	Grade 3	Grade 4	Any Grade	Grade 3	Grade 4
Analysis set: safety	258			291			199			490		
Total number of subjects with treatment-emergent infusion-related reactions	89 (34.5%)	14 (5.4%)	0	37 (12.7%)	6 (2.1%)	0	15 (7.5%)	1 (0.5%)	0	52 (10.6%)	7 (1.4%)	0
Total number of subjects with treatment-emergent infusion-related reactions in more than 1 infusions	3 (1.2%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	2 (0.4%)	1 (0.2%)	0
MedDRA System Organ Class / Preferred Term												
一般・全身障害および投与部位の状態	38 (14.7%)	2 (0.8%)	0	24 (8.2%)	1 (0.3%)	0	11 (5.5%)	0	0	35 (7.1%)	1 (0.2%)	0
発熱	7 (2.7%)	1 (0.4%)	0	12 (4.1%)	0	0	10 (5.0%)	0	0	22 (4.5%)	0	0
悪寒	30 (11.6%)	2 (0.8%)	0	13 (4.5%)	1 (0.3%)	0	4 (2.0%)	0	0	17 (3.5%)	1 (0.2%)	0
低体温	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.2%)	0	0
インフルエンザ様疾患	1 (0.4%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0
胸痛	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0
胸部不快感	3 (1.2%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
冷感	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
体温変動感	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	43 (16.7%)	4 (1.6%)	0	13 (4.5%)	2 (0.7%)	0	2 (1.0%)	0	0	15 (3.1%)	2 (0.4%)	0
呼吸困難	17 (6.6%)	2 (0.8%)	0	4 (1.4%)	1 (0.3%)	0	1 (0.5%)	0	0	5 (1.0%)	1 (0.2%)	0
咳嗽	9 (3.5%)	0	0	2 (0.7%)	1 (0.3%)	0	1 (0.5%)	0	0	3 (0.6%)	1 (0.2%)	0
鼻閉	11 (4.3%)	1 (0.4%)	0	3 (1.0%)	0	0	0	0	0	3 (0.6%)	0	0
喘鳴	3 (1.2%)	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.2%)	0	0
咽喉刺激感	5 (1.9%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0
アレルギー性鼻炎	2 (0.8%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0
鼻漏	1 (0.4%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0
くしゃみ	1 (0.4%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0
口腔咽頭不快感	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0
気管支痙攣	7 (2.7%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4-付録-72 TSFIRR03: Treatment-emergent Infusion-related Reactions by System Organ Class, Preferred Term and Grade 3 or 4; Safety Analysis Set (Studies: MMY3012 Primary Analysis, MMY2040, MMY1004 Part 2, and MMY1008)

	Dara IV MMY3012			Dara SC								
				Pooled Monotherapy			Pooled Combination			Total		
	Any Grade	Grade 3	Grade 4	Any Grade	Grade 3	Grade 4	Any Grade	Grade 3	Grade 4	Any Grade	Grade 3	Grade 4
鼻浮腫	3 (1.2%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
湿性咳嗽	2 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
頻呼吸	2 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
喉頭浮腫	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
鼻そう痒症	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
口腔咽頭痛	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
咽頭異常感覚	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ラ音	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
咽喉絞扼感	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血管障害	16 (6.2%)	6 (2.3%)	0	5 (1.7%)	4 (1.4%)	0	1 (0.5%)	0	0	6 (1.2%)	4 (0.8%)	0
高血圧	9 (3.5%)	5 (1.9%)	0	4 (1.4%)	3 (1.0%)	0	0	0	0	4 (0.8%)	3 (0.6%)	0
潮紅	3 (1.2%)	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.2%)	0	0
低血圧	3 (1.2%)	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.2%)	0	0
高血圧クリーゼ	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0
臨床検査	3 (1.2%)	1 (0.4%)	0	2 (0.7%)	1 (0.3%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	3 (0.6%)	2 (0.4%)	0
酸素飽和度低下	2 (0.8%)	1 (0.4%)	0	2 (0.7%)	1 (0.3%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	3 (0.6%)	2 (0.4%)	0
血圧上昇	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
心臓障害	2 (0.8%)	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	1 (0.5%)	0	0	2 (0.4%)	1 (0.2%)	0
洞性頻脈	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.2%)	0	0
頻脈	1 (0.4%)	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0
感染症および寄生虫症	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	2 (1.0%)	0	0	2 (0.4%)	0	0
鼻炎	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	2 (1.0%)	0	0	2 (0.4%)	0	0
神経系障害	6 (2.3%)	1 (0.4%)	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.5%)	0	0	2 (0.4%)	0	0
思考散乱	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.2%)	0	0
振戦	1 (0.4%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0
頭痛	5 (1.9%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
眼障害	2 (0.8%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0
眼瞼浮腫	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0
流涙増加	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0
結膜充血	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
霧視	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胃腸障害	13 (5.0%)	1 (0.4%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0

表 2.7.4-付録-72 TSFIRR03: Treatment-emergent Infusion-related Reactions by System Organ Class, Preferred Term and Grade 3 or 4; Safety Analysis Set (Studies: MMY3012 Primary Analysis, MMY2040, MMY1004 Part 2, and MMY1008)

	Dara IV MMY3012			Dara SC								
				Pooled Monotherapy			Pooled Combination			Total		
	Any Grade	Grade 3	Grade 4	Any Grade	Grade 3	Grade 4	Any Grade	Grade 3	Grade 4	Any Grade	Grade 3	Grade 4
悪心	5 (1.9%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0
嘔吐	5 (1.9%)	1 (0.4%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0
腹部不快感	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腹痛	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
上腹部痛	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
口蓋垂腫大	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
流涎過多	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	2 (0.8%)	1 (0.4%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0
関節痛	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	0	0
背部痛	2 (0.8%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	9 (3.5%)	2 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.2%)	0	0
多汗症	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.2%)	0	0
そう痒症	4 (1.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
蕁麻疹	2 (0.8%)	2 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
紅斑	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
発疹	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚病変	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
免疫系障害	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
サイトカイン放出症候群	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Note: Dara IV=daratumumab intravenous; Dara SC=daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20); the pooled monotherapy column includes subjects from MMY3012 SC group, MMY1004 Part 2, and MMY1008; the pooled combination column includes subjects from all three cohorts in MMY2040.
Note: Percentages are calculated with the number of subjects in each group as denominators.
Note: Adverse events are reported using MedDRA version 21.1.

[TSFIRR03.RTF] [JNJ-54767414\Z_SMPC\DBR_BLA_SUBQ_2019\RE_BLA_SUBQ_2019\PROD\TSFIRR03.SAS] 01MAY2019, 23:30

表 2.7.4-付録-73 TSFIRR04: Treatment-emergent Infusion-related Reactions by System Organ Class, Preferred Term and Event Onset Time; Safety Analysis Set (Studies: MMY3012 Primary Analysis, MMY2040, MMY1004 Part 2, and MMY1008)

	Dara IV MMY3012				Dara SC											
					Pooled Monotherapy				Pooled Combination				Total			
		Event Onset				Event Onset				Event Onset				Event Onset		
	Total	1st Dara Administration	2nd Dara Administration	Subsequent Dara Administrations	Total	1st Dara Administration	2nd Dara Administration	Subsequent Dara Administrations	Total	1st Dara Administration	2nd Dara Administration	Subsequent Dara Administrations	Total	1st Dara Administration	2nd Dara Administration	Subsequent Dara Administrations
Analysis set: safety	258				291				199				490			
Total number of subjects treated within window	258	258	252	249	291	291	288	286	199	199	199	195	490	490	487	481
Total number of subjects with treatment-emergent infusion-related reactions	89 (34.5%)	89 (34.5%)	3 (1.2%)	0	37 (12.7%)	36 (12.4%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	15 (7.5%)	14 (7.0%)	0	2 (1.0%)	52 (10.6%)	50 (10.2%)	1 (0.2%)	4 (0.8%)
MedDRA System Organ Class / Preferred Term																
一般・全身障害および投与部位の状態	38 (14.7%)	38 (14.7%)	0	0	24 (8.2%)	24 (8.2%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	11 (5.5%)	9 (4.5%)	0	2 (1.0%)	35 (7.1%)	33 (6.7%)	1 (0.2%)	3 (0.6%)
発熱	7 (2.7%)	7 (2.7%)	0	0	12 (4.1%)	12 (4.1%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	10 (5.0%)	9 (4.5%)	0	1 (0.5%)	22 (4.5%)	21 (4.3%)	1 (0.2%)	2 (0.4%)
悪寒	30 (11.6%)	30 (11.6%)	0	0	13 (4.5%)	13 (4.5%)	0	0	4 (2.0%)	3 (1.5%)	0	1 (0.5%)	17 (3.5%)	16 (3.3%)	0	1 (0.2%)
低体温	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
インフルエンザ様疾患	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
胸痛	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
胸部不快感	3 (1.2%)	3 (1.2%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
冷感	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
体温変動感	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	43 (16.7%)	43 (16.7%)	3 (1.2%)	0	13 (4.5%)	13 (4.5%)	0	0	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0	0	15 (3.1%)	15 (3.1%)	0	0
呼吸困難	17 (6.6%)	16 (6.2%)	2 (0.8%)	0	4 (1.4%)	4 (1.4%)	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	5 (1.0%)	5 (1.0%)	0	0
咳嗽	9 (3.5%)	9 (3.5%)	0	0	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	3 (0.6%)	3 (0.6%)	0	0
鼻閉	11 (4.3%)	11 (4.3%)	0	0	3 (1.0%)	3 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	3 (0.6%)	3 (0.6%)	0	0
喘鳴	3 (1.2%)	3 (1.2%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
咽喉刺激感	5 (1.9%)	5 (1.9%)	1 (0.4%)	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
アレルギー性鼻炎	2 (0.8%)	2 (0.8%)	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
鼻漏	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
くしゃみ	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
口腔咽頭不快感	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0

表 2.7.4-付録-73 TSFIRR04: Treatment-emergent Infusion-related Reactions by System Organ Class, Preferred Term and Event Onset Time; Safety Analysis Set (Studies: MMY3012 Primary Analysis, MMY2040, MMY1004 Part 2, and MMY1008)

	Dara IV MMY3012				Dara SC											
					Pooled Monotherapy				Pooled Combination				Total			
		Event Onset				Event Onset				Event Onset				Event Onset		
	Total	1st Dara Administration	2nd Dara Administration	Subsequent Dara Administrations	Total	1st Dara Administration	2nd Dara Administration	Subsequent Dara Administrations	Total	1st Dara Administration	2nd Dara Administration	Subsequent Dara Administrations	Total	1st Dara Administration	2nd Dara Administration	Subsequent Dara Administrations
気管支痙攣	7 (2.7%)	7 (2.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
鼻浮腫	3 (1.2%)	3 (1.2%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
湿性咳嗽	2 (0.8%)	2 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
頻呼吸	2 (0.8%)	2 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
喉頭浮腫	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
鼻そう痒症	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
口腔咽頭痛	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
咽頭異常感覚	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ラ音	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
咽喉絞扼感	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血管障害	16 (6.2%)	16 (6.2%)	0	0	5 (1.7%)	4 (1.4%)	0	1 (0.3%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	6 (1.2%)	5 (1.0%)	0	2 (0.4%)
高血圧	9 (3.5%)	9 (3.5%)	0	0	4 (1.4%)	3 (1.0%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	4 (0.8%)	3 (0.6%)	0	1 (0.2%)
潮紅	3 (1.2%)	3 (1.2%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
低血圧	3 (1.2%)	3 (1.2%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
高血圧クリーゼ	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
臨床検査	3 (1.2%)	3 (1.2%)	0	0	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	3 (0.6%)	2 (0.4%)	0	1 (0.2%)
酸素飽和度低下	2 (0.8%)	2 (0.8%)	0	0	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	3 (0.6%)	2 (0.4%)	0	1 (0.2%)
血圧上昇	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
心臓障害	2 (0.8%)	2 (0.8%)	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	2 (0.4%)	2 (0.4%)	0	0
洞性頻脈	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
頻脈	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
感染症および寄生虫症	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0	0	2 (0.4%)	2 (0.4%)	0	0
鼻炎	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0	0	2 (0.4%)	2 (0.4%)	0	0
神経系障害	6 (2.3%)	6 (2.3%)	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	2 (0.4%)	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)
思考散乱	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
振戦	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
頭痛	5 (1.9%)	5 (1.9%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
眼障害	2 (0.8%)	2 (0.8%)	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
眼瞼浮腫	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
流涙増加	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
結膜充血	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
霧視	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4-付録-73 TSFIRR04: Treatment-emergent Infusion-related Reactions by System Organ Class, Preferred Term and Event Onset Time; Safety Analysis Set (Studies: MMY3012 Primary Analysis, MMY2040, MMY1004 Part 2, and MMY1008)

	Dara IV MMY3012				Dara SC											
					Pooled Monotherapy				Pooled Combination				Total			
		Event Onset				Event Onset				Event Onset				Event Onset		
	Total	1st Dara Administration	2nd Dara Administration	Subsequent Dara Administrations	Total	1st Dara Administration	2nd Dara Administration	Subsequent Dara Administrations	Total	1st Dara Administration	2nd Dara Administration	Subsequent Dara Administrations	Total	1st Dara Administration	2nd Dara Administration	Subsequent Dara Administrations
胃腸障害	13 (5.0%)	13 (5.0%)	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
悪心	5 (1.9%)	5 (1.9%)	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
嘔吐	5 (1.9%)	5 (1.9%)	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
腹部不快感	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腹痛	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
上腹部痛	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
口蓋垂腫大	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
流涎過多	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	2 (0.8%)	2 (0.8%)	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
関節痛	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
背部痛	2 (0.8%)	2 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	9 (3.5%)	8 (3.1%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
多汗症	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)	0	0	1 (0.2%)
そう痒症	4 (1.6%)	4 (1.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
蕁麻疹	2 (0.8%)	2 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
紅斑	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
発疹	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚病変	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
免疫系障害	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
サイトカイン放出症候群	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Note: Dara IV=daratumumab intravenous; Dara SC=daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20); the pooled monotherapy column includes subjects from MMY3012 SC group, MMY1004 Part 2, and MMY1008; the pooled combination column includes subjects from all three cohorts in MMY2040.
Note: Percentages are calculated with the number of subjects treated within each window as denominators.
Note: Adverse events are reported using MedDRA version 21.1.

[TSFIRR04.RTF] [JNJ-54767414\Z_SMPC\DBR_BLA_SUBQ_2019\RE_BLA_SUBQ_2019\PROD\TSFIRR04.SAS] 01MAY2019, 23:30

表 2.7.4-付録-74 TSFAE04_JPN: Summary of Treatment-emergent Infusion-related Reactions by System Organ Class, Preferred Term, and Grade 3 or 4; Safety Analysis Set (Study 54767414MMY3012 Primary Analysis)

	Japanese					
	Dara IV			Dara SC		
	Any Grade	Grade 3	Grade 4	Any Grade	Grade 3	Grade 4
Analysis set: safety	24			18		
Total number of subjects with treatment-emergent infusion-related reactions	4 (16.7%)	0	0	3 (16.7%)	0	0
Total number of subjects with treatment-emergent infusion-related reactions in more than 1 infusions	0	0	0	1 (5.6%)	0	0
MedDRA System Organ Class / Preferred Term						
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (8.3%)	0	0	2 (11.1%)	0	0
発熱	1 (4.2%)	0	0	2 (11.1%)	0	0
悪寒	1 (4.2%)	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (4.2%)	0	0	1 (5.6%)	0	0
鼻閉	0	0	0	1 (5.6%)	0	0
口腔咽頭不快感	0	0	0	1 (5.6%)	0	0
咳嗽	1 (4.2%)	0	0	0	0	0
胃腸障害	1 (4.2%)	0	0	0	0	0
腹部不快感	1 (4.2%)	0	0	0	0	0
嘔吐	1 (4.2%)	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	1 (4.2%)	0	0	0	0	0
そう痒症	1 (4.2%)	0	0	0	0	0
発疹	1 (4.2%)	0	0	0	0	0

Note: Dara IV=daratumumab intravenous; Dara SC=daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
Note: Percentages are calculated with the number of subjects in each group as denominators.
Note: Adverse events are reported using MedDRA version 21.1.

[TSFAE04_JPN.RTF] [JNJ-54767414\MMY3012\DBR_CSR\RE_JAPAN_SAR\PROD\TSFAE04_JPN.SAS] 14JUN2019, 14:58

表 2.7.4-付録-75 TSFAEIRR01: Summary of Rate of Treatment-emergent Infusion-related Reactions; Safety Analysis Set (Study 54767414MMY3012 Additional Analysis)

	Dara IV		Dara SC			
	n (%)	95% CI for %[a]	n (%)	95% CI for %[a]	Odds Ratio[b] (95% CI)	P-value[c]
Analysis set: safety	258		260			
Subjects who had treatment-emergent infusion-related reactions	89 (34.5%)	(28.7%, 40.6%)	33 (12.7%)	(8.9%, 17.4%)	0.28 (0.18, 0.44)	<0.0001

Note: Dara IV=daratumumab intravenous; Dara SC=daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
Key: CI=confidence interval.
[a] Clopper-Pearson exact confidence intervals are provided.
[b] Stratified Cochran-Mantel-Haenszel estimate of the common odds ratio of Dara SC over Dara IV is used. The stratification factors include body weight at baseline (≤65 kg, 66 kg to 85 kg, >85 kg), number of prior lines of therapy (≤4 prior lines versus >4 prior lines), and type of myeloma (IgG versus non-IgG).
[c] P-value is from Cochran-Mantel-Haenszel Chi-Squared test.
Note: Percentages are calculated with the number of subjects in each group as denominators.

[TSFAEIRR01.RTF] [JNJ-54767414\MMY3012\DBR_BLA_2019_4MSU\RE_BLA_2019_4MSU\PROD\TSFAEIRR01.SAS] 24SEP2019, 12:08

表 2.7.4-付録-76 TSFAE04: Summary of Treatment-emergent Infusion-related Reactions by System Organ Class, Preferred Term, and Grade 3 or 4; Safety Analysis Set (Study 54767414MMY3012 Additional Analysis)

	Dara IV			Dara SC		
	Any Grade	Grade 3	Grade 4	Any Grade	Grade 3	Grade 4
Analysis set: safety	258			260		
Total number of subjects with treatment-emergent infusion-related reactions	89 (34.5%)	14 (5.4%)	0	33 (12.7%)	4 (1.5%)	0
Total number of subjects with treatment-emergent infusion-related reactions in more than 1 infusions	3 (1.2%)	0	0	1 (0.4%)	0	0
MedDRA System Organ Class / Preferred Term						
一般・全身障害および投与部位の状態	38 (14.7%)	2 (0.8%)	0	23 (8.8%)	1 (0.4%)	0
悪寒	30 (11.6%)	2 (0.8%)	0	12 (4.6%)	1 (0.4%)	0
発熱	7 (2.7%)	1 (0.4%)	0	12 (4.6%)	0	0
胸痛	0	0	0	1 (0.4%)	0	0
インフルエンザ様疾患	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	0	0
胸部不快感	3 (1.2%)	0	0	0	0	0
冷感	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
体温変動感	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	43 (16.7%)	4 (1.6%)	0	10 (3.8%)	2 (0.8%)	0
呼吸困難	17 (6.6%)	2 (0.8%)	0	3 (1.2%)	1 (0.4%)	0
鼻閉	11 (4.3%)	1 (0.4%)	0	3 (1.2%)	0	0
咳嗽	9 (3.5%)	0	0	2 (0.8%)	1 (0.4%)	0
口腔咽頭不快感	0	0	0	1 (0.4%)	0	0
鼻漏	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	0	0
咽喉刺激感	5 (1.9%)	0	0	1 (0.4%)	0	0
気管支痙攣	7 (2.7%)	1 (0.4%)	0	0	0	0
喉頭浮腫	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
鼻浮腫	3 (1.2%)	0	0	0	0	0
鼻そう痒症	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
口腔咽頭痛	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
咽頭異常感覚	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
湿性咳嗽	2 (0.8%)	0	0	0	0	0
ラ音	1 (0.4%)	0	0	0	0	0

表 2.7.4-付録-76 TSFAE04: Summary of Treatment-emergent Infusion-related Reactions by System Organ Class, Preferred Term, and Grade 3 or 4; Safety Analysis Set (Study 54767414MMY3012 Additional Analysis)

	Dara IV			Dara SC		
	Any Grade	Grade 3	Grade 4	Any Grade	Grade 3	Grade 4
アレルギー性鼻炎	2 (0.8%)	0	0	0	0	0
くしゃみ	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
頻呼吸	2 (0.8%)	0	0	0	0	0
咽喉絞扼感	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
喘鳴	3 (1.2%)	0	0	0	0	0
血管障害	15 (5.8%)	5 (1.9%)	0	3 (1.2%)	2 (0.8%)	0
高血圧	8 (3.1%)	4 (1.6%)	0	2 (0.8%)	1 (0.4%)	0
高血圧クリーゼ	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0
潮紅	3 (1.2%)	0	0	0	0	0
低血圧	3 (1.2%)	0	0	0	0	0
臨床検査	4 (1.6%)	2 (0.8%)	0	2 (0.8%)	1 (0.4%)	0
酸素飽和度低下	2 (0.8%)	1 (0.4%)	0	2 (0.8%)	1 (0.4%)	0
血圧上昇	2 (0.8%)	1 (0.4%)	0	0	0	0
心臓障害	2 (0.8%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0
頻脈	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0
洞性頻脈	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
眼障害	2 (0.8%)	0	0	1 (0.4%)	0	0
眼瞼浮腫	0	0	0	1 (0.4%)	0	0
流涙増加	0	0	0	1 (0.4%)	0	0
結膜充血	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
霧視	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
胃腸障害	13 (5.0%)	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0
悪心	5 (1.9%)	0	0	1 (0.4%)	0	0
嘔吐	5 (1.9%)	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0
腹部不快感	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
腹痛	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
上腹部痛	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
口蓋垂腫大	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
流涎過多	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	2 (0.8%)	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0
関節痛	0	0	0	1 (0.4%)	0	0
背部痛	2 (0.8%)	1 (0.4%)	0	0	0	0
神経系障害	6 (2.3%)	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0
振戦	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	0	0

表 2.7.4-付録-76 TSFAE04: Summary of Treatment-emergent Infusion-related Reactions by System Organ Class, Preferred Term, and Grade 3 or 4; Safety Analysis Set (Study 54767414MMY3012 Additional Analysis)

	Dara IV			Dara SC		
	Any Grade	Grade 3	Grade 4	Any Grade	Grade 3	Grade 4
頭痛	5 (1.9%)	1 (0.4%)	0	0	0	0
免疫系障害	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
サイトカイン放出症候群	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
鼻炎	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	9 (3.5%)	2 (0.8%)	0	0	0	0
紅斑	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
多汗症	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
そう痒症	4 (1.6%)	0	0	0	0	0
発疹	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
皮膚病変	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
蕁麻疹	2 (0.8%)	2 (0.8%)	0	0	0	0

Note: Dara IV=daratumumab intravenous; Dara SC=daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
Note: Percentages are calculated with the number of subjects in each group as denominators.
Note: Adverse events are reported using MedDRA version 21.1.

[TSFAE04.RTF] [JNJ-54767414\MMY3012\DBR_BLA_2019_4MSU\RE_BLA_2019_4MSU\PROD\TSFAE04.SAS] 24SEP2019, 10:39

表 2.7.4-付録-77 TSFAEIRR04: Time to Onset of Treatment-emergent Infusion-related Reactions; Safety Analysis Set (Study 54767414MMY3012 Additional Analysis)

	Dara IV				Dara SC			
		Event Onset Time				Event Onset Time		
	Total	1st Dara Administration	2nd Dara Administration	Subsequent Dara Administrations	Total	1st Dara Administration	2nd Dara Administration	Subsequent Dara Administrations
Analysis set: safety	258				260			
Total number of subjects with treatment-emergent infusion-related reactions	89	89 (100.0%)	3 (3.4%)	0	33	33 (100.0%)	1 (3.0%)	1 (3.0%)
Total number of treatment-emergent infusion-related reactions	173	169 (97.7%)	4 (2.3%)	0	52	50 (96.2%)	1 (1.9%)	1 (1.9%)
Time to onset of treatment-emergent infusion-related reactions (minutes)								
N[a]	168	165	3	0	50	48	1	1
Mean (SD)	122.2 (182.07)	121.7 (183.35)	153.0 (98.73)		343.4 (593.65)	258.4 (399.81)	3120.0 (-)	1647.0 (-)
Median	87.0	87.0	210.0		216.0	205.0	3120.0	1647.0
Range	(0; 1467)	(0; 1467)	(39; 210)		(61; 3120)	(61; 2866)	(3120; 3120)	(1647; 1647)

Note: Dara IV=daratumumab intravenous; Dara SC=daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
[a] Treatment-emergent infusion-related reactions with missing onset time are excluded.
Note: Percentages for each event onset subgroup are calculated with the number of Total column as denominators.
Note: Time to onset of treatment-emergent infusion-related reactions in minutes are calculated as the start of the treatment-emergent infusion-related reactions minus the start of the last daratumumab administration which is prior to this event.

[TSFAEIRR04.RTF] [JNJ-54767414\MMY3012\DBR_BLA_2019_4MSU\RE_BLA_2019_4MSU\PROD\TSFAEIRR04.SAS] 24SEP2019, 12:08

表 2.7.4-付録-78 TSFAE04_JPN_4MSU: Summary of Treatment-emergent Infusion-related Reactions by System Organ Class, Preferred Term, and Grade 3 or 4; Safety Analysis Set (Study 54767414MMY3012 Additional Analysis)

	Japanese					
	Dara IV			Dara SC		
	Any Grade	Grade 3	Grade 4	Any Grade	Grade 3	Grade 4
Analysis set: safety	24			18		
Total number of subjects with treatment-emergent infusion-related reactions	4 (16.7%)	0	0	3 (16.7%)	0	0
Total number of subjects with treatment-emergent infusion-related reactions in more than 1 infusions	0	0	0	1 (5.6%)	0	0
MedDRA System Organ Class / Preferred Term						
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (8.3%)	0	0	2 (11.1%)	0	0
発熱	1 (4.2%)	0	0	2 (11.1%)	0	0
悪寒	1 (4.2%)	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (4.2%)	0	0	1 (5.6%)	0	0
鼻閉	0	0	0	1 (5.6%)	0	0
口腔咽頭不快感	0	0	0	1 (5.6%)	0	0
咳嗽	1 (4.2%)	0	0	0	0	0
胃腸障害	1 (4.2%)	0	0	0	0	0
腹部不快感	1 (4.2%)	0	0	0	0	0
嘔吐	1 (4.2%)	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	1 (4.2%)	0	0	0	0	0
そう痒症	1 (4.2%)	0	0	0	0	0
発疹	1 (4.2%)	0	0	0	0	0

Note: Dara IV=daratumumab intravenous; Dara SC=daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
Note: Percentages are calculated with the number of subjects in each group as denominators.
Note: Adverse events are reported using MedDRA version 21.1.

[TSFAE04_JPN_4MSU.RTF] [JNJ-54767414\MMY3012\DBR_BLA_2019_4MSU\RE_JAPAN_SAR\PROD\TSFAE04_JPN_4MSU.SAS] 15AUG2019, 14:09

表 2.7.4-付録-79 TSFAEIRR04_JPN_4MSU: Time to Onset of Treatment-emergent Infusion-related Reactions; Safety Analysis Set (Study 54767414MMY3012 Additional Analysis)

	Japanese							
	Dara IV				Dara SC			
		Event Onset Time				Event Onset Time		
	Total	1st Dara Administration	2nd Dara Administration	Subsequent Dara Administrations	Total	1st Dara Administration	2nd Dara Administration	Subsequent Dara Administrations
Analysis set: safety	24				18			
Total number of subjects with treatment-emergent infusion-related reactions	4	4 (100.0%)	0	0	3	3 (100.0%)	1 (33.3%)	1 (33.3%)
Total number of treatment-emergent infusion-related reactions	7	7 (100.0%)	0	0	6	4 (66.7%)	1 (16.7%)	1 (16.7%)
Time to onset of treatment-emergent infusion-related reactions (minutes)								
N[a]	7	7	0	0	5	3	1	1
Mean (SD)	477.4 (676.09)	477.4 (676.09)			1602.6 (1404.59)	1082.0 (1544.99)	3120.0 (-)	1647.0 (-)
Median	87.0	87.0			1647.0	190.0	3120.0	1647.0
Range	(60; 1467)	(60; 1467)			(190; 3120)	(190; 2866)	(3120; 3120)	(1647; 1647)

Note: Dara IV=daratumumab intravenous; Dara SC=daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
[a] Treatment-emergent infusion-related reactions with missing onset time are excluded.
Note: Percentages for each event onset subgroup are calculated with the number of Total column as denominators.
Note: Time to onset of treatment-emergent infusion-related reactions in minutes are calculated as the start of the treatment-emergent infusion-related reactions minus the start of the last daratumumab administration which is prior to this event.

[TSFAEIRR04_JPN_4MSU.RTF] [JNJ-54767414\MMY3012\DBR_BLA_2019_4MSU\RE_JAPAN_SAR\PROD\TSFAEIRR04_JPN_4MSU.SAS] 15AUG2019, 14:10

表 2.7.4-付録-80 TSFAE10A: Infusion Interruption Due to Treatment-emergent Adverse Events During Infusion by Preferred Term and Grade 3/4 ; All Treated Analysis Set (Study 54767414MMY1004)

	Part 1						Part 2				Total	
	1200 mg MD		1800 mg MD		Total		1800 mg CF		Total 1800 mg		Part 1 + Part 2	
	Any Grade	Grade 3 or 4	Any Grade	Grade 3 or 4	Any Grade	Grade 3 or 4	Any Grade	Grade 3 or 4	Any Grade	Grade 3 or 4	Any Grade	Grade 3 or 4
Analysis set: all treated	8		45		53		25		70		78	
Total number of subjects with infusion interruption due to TEAEs	0	0	4 (8.9%)	0	4 (7.5%)	0	1 (4.0%)	0	5 (7.1%)	0	5 (6.4%)	0
MedDRA preferred term												
低血圧	0	0	2 (4.4%)	0	2 (3.8%)	0	0	0	2 (2.9%)	0	2 (2.6%)	0
冷汗	0	0	1 (2.2%)	0	1 (1.9%)	0	0	0	1 (1.4%)	0	1 (1.3%)	0
潮紅	0	0	0	0	0	0	1 (4.0%)	0	1 (1.4%)	0	1 (1.3%)	0
多汗症	0	0	1 (2.2%)	0	1 (1.9%)	0	0	0	1 (1.4%)	0	1 (1.3%)	0
注入部位疼痛	0	0	1 (2.2%)	0	1 (1.9%)	0	0	0	1 (1.4%)	0	1 (1.3%)	0
錯感覚	0	0	1 (2.2%)	0	1 (1.9%)	0	0	0	1 (1.4%)	0	1 (1.3%)	0
咽喉刺激感	0	0	1 (2.2%)	0	1 (1.9%)	0	0	0	1 (1.4%)	0	1 (1.3%)	0
舌浮腫	0	0	1 (2.2%)	0	1 (1.9%)	0	0	0	1 (1.4%)	0	1 (1.3%)	0

Keys: TEAE = treatment-emergent adverse event; MD=Mixed and Deliver; CF=Co-Formulated.
Adverse events reported as the reason for action ‘infusion interrupted’, ‘infusion rate decreased’, ‘infusion aborted’ on the Daratumumab infusion CRF page are summarized.
Adverse events are reported using MedDRA version 21.1.
Percentages are calculated with the number of subjects in each group as denominator.

[TSFAE10A.RTF] [JNJ-54767414\MMY1004\DBR_CSR_ADDENDUM\RE_CSR_ADDENDUM\PROD\TSFAE10A.SAS] 12FEB2019, 12:05

表 2.7.4-付録-81 LSFAE05: Listing of Injection Site Reactions; Safety Analysis Set (Study 54767414MMY1008)

Actual Treatment Group	Subject ID	Age(years)/Sex/Race	AE Onset Date(Study Day)	Number of DARA Injections Before AE Onset	Days Since Last DARA Injection	AE End Date(Study Day)/Duration	Onset Dose[a](unit)/Day of Last Dose[b]	Preferred Term/Reported Term	NCI CTCAE Grade	Action Taken	Relation	Outcome	Serious	Infusion Related Reaction	Injection Site Reaction
DARA 1800 mg SC	[redacted]	[redacted]/M/ASIAN	[redacted] (1)	1	1	[redacted] (1) /1	1800(mg) /1	注射部位紅斑/INJECTION SITE ERYTHEMA	1	DOSE NOT CHANGED	POSSIBLE	RECOVERED/RESOLVED	N	N	Y
			[redacted] (10)	2	1	[redacted] (10) /1	1800(mg) /10	注射部位紅斑/INJECTION SITE ERYTHEMA	1	DOSE NOT CHANGED	POSSIBLE	RECOVERED/RESOLVED	N	N	Y
			[redacted] (17)	3	1	[redacted] (17) /1	1800(mg) /17	注射部位紅斑/INJECTION SITE ERYTHEMA	1	DOSE NOT CHANGED	POSSIBLE	RECOVERED/RESOLVED	N	N	Y
	[redacted]	[redacted]/F/ASIAN	[redacted] (1)	1	1	[redacted] (1) /1	1800(mg) /1	注射部位紅斑/INJECTION SITE ERYTHEMA	1	DOSE NOT CHANGED	PROBABLE	RECOVERED/RESOLVED	N	N	Y
	[redacted]	[redacted]/M/ASIAN	[redacted] (1)	1	1	[redacted] (1) /1	1800(mg) /1	注射部位紅斑/INJECTION SITE ERYTHEMA	1	DOSE NOT CHANGED	VERY LIKELY	RECOVERED/RESOLVED	N	N	Y
				1	1	[redacted] (1) /1	1800(mg) /1	注射部位硬結/INJECTION SITE INDURATION	1	DOSE NOT CHANGED	VERY LIKELY	RECOVERED/RESOLVED	N	N	Y
			[redacted] (9)	2	1	[redacted] (9) /1	1800(mg) /9	注射部位紅斑/INJECTION SITE ERYTHEMA	1	DOSE NOT CHANGED	VERY LIKELY	RECOVERED/RESOLVED	N	N	Y
			[redacted] (15)	3	1	[redacted] (15) /1	1800(mg) /15	注射部位紅斑/INJECTION SITE ERYTHEMA	1	DOSE NOT CHANGED	VERY LIKELY	RECOVERED/RESOLVED	N	N	Y
			[redacted] (22)	4	1	[redacted] (22) /1	1800(mg) /22	注射部位紅斑/INJECTION SITE ERYTHEMA	1	DOSE NOT CHANGED	VERY LIKELY	RECOVERED/RESOLVED	N	N	Y

表 2.7.4-付録-81 LSFAE05: Listing of Injection Site Reactions; Safety Analysis Set (Study 54767414MMY1008)

Actual Treatment Group	Subject ID	Age(years)/Sex/Race	AE Onset Date(Study Day)	Number of DARA Injections Before AE Onset	Days Since Last DARA Injection	AE End Date(Study Day)/Duration	Onset Dose[a](unit)/Day of Last Dose[b]	Preferred Term/Reported Term	NCI CTCAE Grade	Action Taken	Relation	Outcome	Serious	Infusion Related Reaction	Injection Site Reaction
			[redacted] (31)	5	1	[redacted] (31) /1	1800(mg) /31	注射部位紅斑 /INJECTION SITE ERYTHEMA	1	DOSE NOT CHANGED	VERY LIKELY	RECOVERED/RESOLVED	N	N	Y
	[redacted]	[redacted]/F/ASIAN	[redacted] (1)	1	1	[redacted] (1) /1	1800(mg) /1	注射部位紅斑 /INJECTION SITE REDNESS	1	DOSE NOT CHANGED	VERY LIKELY	RECOVERED/RESOLVED	N	N	Y

Note: Adverse events are reported using MedDRA version 21.1 and toxicity grade is based on CTCAE(Common Terminology Criteria for Adverse Events) version 4.03.
[a]Dose of last administration of study agent prior to AE onset.
[b]Day of last administration of study agent (prior to the AE) is in reference to the first administration of study agent.

[LSFAE05.RTF] [JNJ-54767414\MMY1008\DBR_CSR\RE_CSR\PROD\LSFAE05.SAS] 10JAN2019, 21:14

表 2.7.4-付録-82 TSFAE05_JPN: Summary of Treatment-emergent Injection-site Reactions by System Organ Class, Preferred Term, and Grade 3 or 4; Safety Analysis Set (Study 54767414MMY3012 Primary Analysis)

	Japanese		
	Dara SC		
	Any Grade	Grade 3	Grade 4
Analysis set: safety	18		
Total number of subjects with treatment-emergent injection-site reactions	2 (11.1%)	0	0
MedDRA System Organ Class / Preferred Term			
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (5.6%)	0	0
注射部位内出血	1 (5.6%)	0	0
皮膚および皮下組織障害	1 (5.6%)	0	0
皮下出血	1 (5.6%)	0	0

Note: Dara IV=daratumumab intravenous; Dara SC=daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
Note: Percentages are calculated with the number of subjects in Dara SC group as denominators.
Note: Adverse events are reported using MedDRA version 21.1.

[TSFAE05_JPN.RTF] [JNJ-54767414\MMY3012\DBR_CSR\RE_JAPAN_SAR\PROD\TSFAE05_JPN.SAS] 14JUN2019, 14:58

表 2.7.4-付録-83 TSFAE05: Summary of Treatment-emergent Injection-site Reactions by System Organ Class, Preferred Term, and Grade 3 or 4; Safety Analysis Set (Study 54767414MMY3012 Additional Analysis)

	Dara SC		
	Any Grade	Grade 3	Grade 4
Analysis set: safety	260		
Total number of subjects with treatment-emergent injection-site reactions	18 (6.9%)	0	0
MedDRA System Organ Class / Preferred Term			
一般・全身障害および投与部位の状態	11 (4.2%)	0	0
注射部位紅斑	4 (1.5%)	0	0
注射部位内出血	2 (0.8%)	0	0
注射部位そう痒感	2 (0.8%)	0	0
注射部位血腫	1 (0.4%)	0	0
注射部位出血	1 (0.4%)	0	0
注射部位疼痛	1 (0.4%)	0	0
注射部位腫脹	1 (0.4%)	0	0
注射部位蕁麻疹	1 (0.4%)	0	0
皮膚および皮下組織障害	4 (1.5%)	0	0
紅斑	2 (0.8%)	0	0
斑状出血	1 (0.4%)	0	0
皮下出血	1 (0.4%)	0	0
傷害、中毒および処置合併症	3 (1.2%)	0	0
挫傷	2 (0.8%)	0	0
皮下血腫	1 (0.4%)	0	0

Note: Dara IV=daratumumab intravenous; Dara SC=daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
Note: Percentages are calculated with the number of subjects in Dara SC group as denominators.
Note: Adverse events are reported using MedDRA version 21.1.

[TSFAE05.RTF] [JNJ-54767414\MMY3012\DBR_BLA_2019_4MSU\RE_BLA_2019_4MSU\PROD\TSFAE05.SAS] 24SEP2019, 10:40

表 2.7.4-付録-84 TSFAE05_JPN_4MSU: Summary of Treatment-emergent Injection-site Reactions by System Organ Class, Preferred Term, and Grade 3 or 4; Safety Analysis Set (Study 54767414MMY3012 Additional Analysis)

	Japanese		
	Dara SC		
	Any Grade	Grade 3	Grade 4
Analysis set: safety	18		
Total number of subjects with treatment-emergent injection-site reactions	2 (11.1%)	0	0
MedDRA System Organ Class / Preferred Term			
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (5.6%)	0	0
注射部位内出血	1 (5.6%)	0	0
皮膚および皮下組織障害	1 (5.6%)	0	0
皮下出血	1 (5.6%)	0	0

Note: Dara IV=daratumumab intravenous; Dara SC=daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
Note: Percentages are calculated with the number of subjects in Dara SC group as denominators.
Note: Adverse events are reported using MedDRA version 21.1.

[TSFAE05_JPN_4MSU.RTF] [JNJ-54767414\MMY3012\DBR_BLA_2019_4MSU\RE_JAPAN_SAR\PROD\TSFAE05_JPN_4MSU.SAS] 15AUG2019, 14:09

表 2.7.4-付録-85 TSFAE04: Grade 3 or 4 Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term; Safety Analysis Set (Monotherapy Studies: MMY3012 Primary Analysis, MMY1004 Part 2, and MMY1008)

	MMY 3012		
	Dara IV	Dara SC	Pooled Dara SC
Analysis set: safety	258	260	291
Total number of subjects with Grade 3 or 4 TEAE	126 (48.8%)	118 (45.4%)	134 (46.0%)
MedDRA System Organ Class / Preferred Term			
血液およびリンパ系障害	72 (27.9%)	77 (29.6%)	86 (29.6%)
血小板減少症	35 (13.6%)	36 (13.8%)	38 (13.1%)
好中球減少症	20 (7.8%)	34 (13.1%)	37 (12.7%)
貧血	36 (14.0%)	34 (13.1%)	35 (12.0%)
リンパ球減少症	16 (6.2%)	13 (5.0%)	19 (6.5%)
白血球減少症	2 (0.8%)	10 (3.8%)	11 (3.8%)
発熱性好中球減少症	6 (2.3%)	3 (1.2%)	4 (1.4%)
免疫性血小板減少性紫斑病	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
播種性血管内凝固	1 (0.4%)	0	0
感染症および寄生虫症	29 (11.2%)	27 (10.4%)	29 (10.0%)
肺炎	10 (3.9%)	7 (2.7%)	7 (2.4%)
肺感染	2 (0.8%)	4 (1.5%)	5 (1.7%)
下気道感染	2 (0.8%)	4 (1.5%)	4 (1.4%)
敗血症	4 (1.6%)	3 (1.2%)	3 (1.0%)
インフルエンザ	0	3 (1.2%)	3 (1.0%)
気道感染	1 (0.4%)	2 (0.8%)	2 (0.7%)
気管支炎	0	2 (0.8%)	2 (0.7%)
敗血症性ショック	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
せつ	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
リステリア症	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
クリプトコッカス性髄膜炎	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
好中球減少性敗血症	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
眼帯状疱疹	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
虫垂炎	0	0	1 (0.3%)
尿路感染	3 (1.2%)	0	0
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	2 (0.8%)	0	0
上気道感染	2 (0.8%)	0	0
菌血症	1 (0.4%)	0	0
カンピロバクター胃腸炎	1 (0.4%)	0	0
Ｂ型肝炎再活性化	1 (0.4%)	0	0

表 2.7.4-付録-85 TSFAE04: Grade 3 or 4 Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term; Safety Analysis Set (Monotherapy Studies: MMY3012 Primary Analysis, MMY1004 Part 2, and MMY1008)

	MMY 3012		
	Dara IV	Dara SC	Pooled Dara SC
感染	1 (0.4%)	0	0
乳様突起炎	1 (0.4%)	0	0
肺炎球菌性髄膜炎	1 (0.4%)	0	0
壊死性筋膜炎	1 (0.4%)	0	0
ブドウ球菌性敗血症	1 (0.4%)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	13 (5.0%)	17 (6.5%)	18 (6.2%)
骨痛	2 (0.8%)	5 (1.9%)	6 (2.1%)
背部痛	7 (2.7%)	4 (1.5%)	4 (1.4%)
筋骨格系胸痛	1 (0.4%)	3 (1.2%)	3 (1.0%)
四肢痛	0	3 (1.2%)	3 (1.0%)
脊椎痛	2 (0.8%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
筋骨格痛	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
関節痛	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
椎間板突出	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
頚部痛	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
病的骨折	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
四肢腫瘤	1 (0.4%)	0	0
筋力低下	1 (0.4%)	0	0
顎痛	1 (0.4%)	0	0
代謝および栄養障害	18 (7.0%)	14 (5.4%)	15 (5.2%)
低ナトリウム血症	2 (0.8%)	6 (2.3%)	7 (2.4%)
高カルシウム血症	6 (2.3%)	4 (1.5%)	4 (1.4%)
高カリウム血症	1 (0.4%)	2 (0.8%)	2 (0.7%)
高血糖	4 (1.6%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
低カリウム血症	4 (1.6%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
高尿酸血症	2 (0.8%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
低リン酸血症	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
脱水	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
体液平衡失調	1 (0.4%)	0	0
高ナトリウム血症	1 (0.4%)	0	0
低カルシウム血症	1 (0.4%)	0	0
血管障害	17 (6.6%)	11 (4.2%)	14 (4.8%)
高血圧	16 (6.2%)	8 (3.1%)	10 (3.4%)
高血圧クリーゼ	1 (0.4%)	2 (0.8%)	2 (0.7%)

表 2.7.4-付録-85 TSFAE04: Grade 3 or 4 Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term; Safety Analysis Set (Monotherapy Studies: MMY3012 Primary Analysis, MMY1004 Part 2, and MMY1008)

	MMY 3012		
	Dara IV	Dara SC	Pooled Dara SC
低血圧	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
深部静脈血栓症	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
末梢性虚血	0	0	1 (0.3%)
腎および尿路障害	7 (2.7%)	12 (4.6%)	12 (4.1%)
急性腎障害	4 (1.6%)	4 (1.5%)	4 (1.4%)
腎機能障害	3 (1.2%)	2 (0.8%)	2 (0.7%)
腎不全	1 (0.4%)	2 (0.8%)	2 (0.7%)
血尿	0	2 (0.8%)	2 (0.7%)
慢性腎臓病	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
骨髄腫円柱腎症	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
腎症	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
乏尿	1 (0.4%)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	13 (5.0%)	9 (3.5%)	10 (3.4%)
全身健康状態悪化	5 (1.9%)	5 (1.9%)	5 (1.7%)
無力症	2 (0.8%)	2 (0.8%)	3 (1.0%)
疲労	2 (0.8%)	2 (0.8%)	3 (1.0%)
悪寒	2 (0.8%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
発熱	2 (0.8%)	0	0
胸部不快感	1 (0.4%)	0	0
胃腸障害	8 (3.1%)	5 (1.9%)	7 (2.4%)
下痢	1 (0.4%)	2 (0.8%)	3 (1.0%)
嘔吐	2 (0.8%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
悪心	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
歯肉出血	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
食道静脈瘤出血	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
小腸閉塞	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
大腸ポリープ	0	0	1 (0.3%)
胃腸出血	1 (0.4%)	0	0
イレウス	1 (0.4%)	0	0
鼠径ヘルニア	1 (0.4%)	0	0
亜イレウス	1 (0.4%)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	7 (2.7%)	5 (1.9%)	6 (2.1%)
呼吸困難	2 (0.8%)	2 (0.8%)	2 (0.7%)
咳嗽	0	2 (0.8%)	2 (0.7%)

表 2.7.4-付録-85 TSFAE04: Grade 3 or 4 Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term; Safety Analysis Set (Monotherapy Studies: MMY3012 Primary Analysis, MMY1004 Part 2, and MMY1008)

	MMY 3012		
	Dara IV	Dara SC	Pooled Dara SC
低酸素症	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
鼻出血	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
肺高血圧症	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
肺水腫	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
呼吸性アシドーシス	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
呼吸窮迫	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
労作性呼吸困難	0	0	1 (0.3%)
気管支痙攣	1 (0.4%)	0	0
鼻閉	1 (0.4%)	0	0
肺塞栓症	1 (0.4%)	0	0
肺血栓症	1 (0.4%)	0	0
臨床検査	5 (1.9%)	5 (1.9%)	5 (1.7%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.8%)	2 (0.8%)	2 (0.7%)
酸素飽和度低下	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
全身健康状態異常	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
体重増加	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
腎クレアチニン・クリアランス減少	1 (0.4%)	0	0
尿量減少	1 (0.4%)	0	0
神経系障害	6 (2.3%)	4 (1.5%)	5 (1.7%)
失神	0	1 (0.4%)	2 (0.7%)
一過性脳虚血発作	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
脳血管不全	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
脊髄圧迫	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
脳浮腫	1 (0.4%)	0	0
頭痛	1 (0.4%)	0	0
筋緊張低下	1 (0.4%)	0	0
不全単麻痺	1 (0.4%)	0	0
坐骨神経痛	1 (0.4%)	0	0
心臓障害	5 (1.9%)	3 (1.2%)	4 (1.4%)
心房細動	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
心不全	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
頻脈	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
急性冠動脈症候群	1 (0.4%)	0	1 (0.3%)

表 2.7.4-付録-85 TSFAE04: Grade 3 or 4 Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term; Safety Analysis Set (Monotherapy Studies: MMY3012 Primary Analysis, MMY1004 Part 2, and MMY1008)

	MMY 3012		
	Dara IV	Dara SC	Pooled Dara SC
心筋梗塞	2 (0.8%)	0	0
狭心症	1 (0.4%)	0	0
完全房室ブロック	1 (0.4%)	0	0
左室機能不全	1 (0.4%)	0	0
傷害、中毒および処置合併症	4 (1.6%)	2 (0.8%)	3 (1.0%)
大腿骨骨折	2 (0.8%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
上肢骨折	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
脊椎圧迫骨折	0	0	1 (0.3%)
上腕骨骨折	1 (0.4%)	0	0
胸椎骨折	1 (0.4%)	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	3 (1.2%)	3 (1.2%)	3 (1.0%)
癌疼痛	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
腸管腺癌	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
再発前立腺癌	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
結腸腺癌	1 (0.4%)	0	0
形質細胞腫	1 (0.4%)	0	0
扁平上皮癌	1 (0.4%)	0	0
眼障害	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
白内障	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
肝胆道系障害	2 (0.8%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
中毒性肝炎	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
肝細胞損傷	1 (0.4%)	0	0
高ビリルビン血症	1 (0.4%)	0	0
精神障害	2 (0.8%)	0	1 (0.3%)
不眠症	0	0	1 (0.3%)
錯乱状態	2 (0.8%)	0	0
耳および迷路障害	1 (0.4%)	0	0
回転性めまい	1 (0.4%)	0	0
内分泌障害	1 (0.4%)	0	0
甲状腺機能低下症	1 (0.4%)	0	0
生殖系および乳房障害	1 (0.4%)	0	0
骨盤痛	1 (0.4%)	0	0
皮膚および皮下組織障害	2 (0.8%)	0	0

表 2.7.4-付録-85 TSFAE04: Grade 3 or 4 Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term; Safety Analysis Set (Monotherapy Studies: MMY3012 Primary Analysis, MMY1004 Part 2, and MMY1008)

	MMY 3012		
	Dara IV	Dara SC	Pooled Dara SC
蕁麻疹	2 (0.8%)	0	0

Note: Dara IV = daratumumab intravenous; Dara SC = daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20); the pooled Dara SC column includes subjects from MMY3012 SC group, MMY1004 Part 2, and MMY1008.
Key: TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: Percentages are calculated with the number of subjects in each group as the denominators.
Note: Adverse events are reported using MedDRA version 21.1.

[TSFAE04.RTF] [JNJ-54767414\Z_SCS\DBR_BLA_SUBQ_2019\RE_BLA_SUBQ_MONO_2019\PROD\TSFAE04.SAS] 01MAY2019, 20:31

表 2.7.4-付録-86 TSICM04: Summary of Concomitant Growth Factor Use by Therapeutic Class, Pharmacologic Class, and Preferred Term; Safety Analysis Set (Study 54767414MMY3012 Primary Analysis)

	Dara IV	Dara SC	Total
Analysis set: safety	258	260	518
Total number of subjects who received concomitant growth factor medications	29 (11.2%)	27 (10.4%)	56 (10.8%)
Therapeutic class/Pharmacologic class/Preferred term			
Immunostimulants	29 (11.2%)	27 (10.4%)	56 (10.8%)
Immunostimulants	29 (11.2%)	27 (10.4%)	56 (10.8%)
Filgrastim	16 (6.2%)	19 (7.3%)	35 (6.8%)
Granulocyte colony stimulating factor	12 (4.7%)	8 (3.1%)	20 (3.9%)
Lenograstim	1 (0.4%)	2 (0.8%)	3 (0.6%)
Pegfilgrastim	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)

Note: Dara IV=daratumumab intravenous; Dara SC=daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
Note: Percentages are calculated with the number of subjects in each group as denominators.
Note: Medications were coded using WHO Drug version September 2016.

[TSICM04.RTF] [JNJ-54767414\MMY3012\DBR_CSR\RE_CSR\PROD\TSICM04.SAS] 05MAR2019, 16:40

表 2.7.4-付録-87 TSFAE02: Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term; Safety Analysis Set (Monotherapy Studies: MMY3012 Primary Analysis, MMY1004 Part 2, and MMY1008)

	MMY 3012		
	Dara IV	Dara SC	Pooled Dara SC
Analysis set: safety	258	260	291
Total number of subjects with TEAE	230 (89.1%)	228 (87.7%)	259 (89.0%)
MedDRA System Organ Class / Preferred Term			
感染症および寄生虫症	117 (45.3%)	119 (45.8%)	142 (48.8%)
上気道感染	25 (9.7%)	35 (13.5%)	41 (14.1%)
上咽頭炎	16 (6.2%)	18 (6.9%)	27 (9.3%)
副鼻腔炎	4 (1.6%)	10 (3.8%)	11 (3.8%)
肺炎	16 (6.2%)	9 (3.5%)	10 (3.4%)
尿路感染	9 (3.5%)	9 (3.5%)	10 (3.4%)
気管支炎	8 (3.1%)	9 (3.5%)	10 (3.4%)
気道感染	2 (0.8%)	8 (3.1%)	9 (3.1%)
インフルエンザ	7 (2.7%)	7 (2.7%)	9 (3.1%)
下気道感染	5 (1.9%)	8 (3.1%)	8 (2.7%)
肺感染	4 (1.6%)	5 (1.9%)	6 (2.1%)
口腔ヘルペス	2 (0.8%)	4 (1.5%)	4 (1.4%)
ウイルス感染	1 (0.4%)	4 (1.5%)	4 (1.4%)
鼻炎	4 (1.6%)	3 (1.2%)	4 (1.4%)
帯状疱疹	3 (1.2%)	3 (1.2%)	4 (1.4%)
敗血症	4 (1.6%)	3 (1.2%)	3 (1.0%)
敗血症性ショック	4 (1.6%)	3 (1.2%)	3 (1.0%)
咽頭炎	3 (1.2%)	2 (0.8%)	2 (0.7%)
Ｂ型肝炎再活性化	2 (0.8%)	2 (0.8%)	2 (0.7%)
四肢膿瘍	0	2 (0.8%)	2 (0.7%)
蜂巣炎	0	2 (0.8%)	2 (0.7%)
真菌感染	0	2 (0.8%)	2 (0.7%)
サルモネラ症	0	2 (0.8%)	2 (0.7%)
急性副鼻腔炎	2 (0.8%)	1 (0.4%)	2 (0.7%)
眼感染	0	1 (0.4%)	2 (0.7%)
口腔真菌感染	0	1 (0.4%)	2 (0.7%)
胃腸炎	3 (1.2%)	0	2 (0.7%)
歯感染	0	0	2 (0.7%)
感染	4 (1.6%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
歯肉炎	2 (0.8%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)

表 2.7.4-付録-87 TSFAE02: Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term; Safety Analysis Set (Monotherapy Studies: MMY3012 Primary Analysis, MMY1004 Part 2, and MMY1008)

	MMY 3012		
	Dara IV	Dara SC	Pooled Dara SC
爪囲炎	2 (0.8%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
カンジダ感染	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
大腸菌性尿路感染	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
毛包炎	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
ヘモフィルス感染	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
単純ヘルペス	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
口腔カンジダ症	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
細菌感染	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
慢性副鼻腔炎	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
クロストリジウム・ディフィシレ感染	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
コロナウイルス感染	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
膀胱炎	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
サイトメガロウイルス感染	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
せつ	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
麦粒腫	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
迷路炎	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
リステリア症	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
クリプトコッカス性髄膜炎	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
爪感染	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
好中球減少性敗血症	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
爪真菌症	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
眼帯状疱疹	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
外耳炎	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
中耳炎	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
急性中耳炎	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
歯周炎	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
股部白癬	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
皮膚感染	1 (0.4%)	0	1 (0.3%)
虫垂炎	0	0	1 (0.3%)
ウイルス性気管支炎	0	0	1 (0.3%)
ヘリコバクター感染	0	0	1 (0.3%)
限局性感染	0	0	1 (0.3%)
膿疱性皮疹	0	0	1 (0.3%)
ライノウイルス感染	3 (1.2%)	0	0

表 2.7.4-付録-87 TSFAE02: Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term; Safety Analysis Set (Monotherapy Studies: MMY3012 Primary Analysis, MMY1004 Part 2, and MMY1008)

	MMY 3012		
	Dara IV	Dara SC	Pooled Dara SC
結膜炎	2 (0.8%)	0	0
乳様突起炎	2 (0.8%)	0	0
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	2 (0.8%)	0	0
ＲＳウイルス感染	2 (0.8%)	0	0
菌血症	1 (0.4%)	0	0
カンピロバクター胃腸炎	1 (0.4%)	0	0
慢性扁桃炎	1 (0.4%)	0	0
感染性下痢	1 (0.4%)	0	0
耳感染	1 (0.4%)	0	0
陰部ヘルペス	1 (0.4%)	0	0
肺炎球菌性髄膜炎	1 (0.4%)	0	0
粘膜感染	1 (0.4%)	0	0
壊死性筋膜炎	1 (0.4%)	0	0
ブドウ球菌感染	1 (0.4%)	0	0
ブドウ球菌性敗血症	1 (0.4%)	0	0
足部白癬	1 (0.4%)	0	0
外陰腟炎	1 (0.4%)	0	0
血液およびリンパ系障害	104 (40.3%)	110 (42.3%)	127 (43.6%)
貧血	60 (23.3%)	68 (26.2%)	72 (24.7%)
好中球減少症	35 (13.6%)	50 (19.2%)	54 (18.6%)
血小板減少症	48 (18.6%)	48 (18.5%)	54 (18.6%)
リンパ球減少症	17 (6.6%)	19 (7.3%)	29 (10.0%)
白血球減少症	10 (3.9%)	18 (6.9%)	22 (7.6%)
発熱性好中球減少症	6 (2.3%)	3 (1.2%)	4 (1.4%)
過粘稠度症候群	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
免疫性血小板減少性紫斑病	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
播種性血管内凝固	1 (0.4%)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	113 (43.8%)	102 (39.2%)	123 (42.3%)
発熱	33 (12.8%)	34 (13.1%)	39 (13.4%)
疲労	27 (10.5%)	28 (10.8%)	33 (11.3%)
無力症	13 (5.0%)	14 (5.4%)	19 (6.5%)
悪寒	32 (12.4%)	15 (5.8%)	18 (6.2%)
末梢性浮腫	13 (5.0%)	9 (3.5%)	12 (4.1%)
注射部位紅斑	0	4 (1.5%)	8 (2.7%)

表 2.7.4-付録-87 TSFAE02: Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term; Safety Analysis Set (Monotherapy Studies: MMY3012 Primary Analysis, MMY1004 Part 2, and MMY1008)

	MMY 3012		
	Dara IV	Dara SC	Pooled Dara SC
全身健康状態悪化	7 (2.7%)	5 (1.9%)	5 (1.7%)
非心臓性胸痛	4 (1.6%)	4 (1.5%)	5 (1.7%)
インフルエンザ様疾患	7 (2.7%)	4 (1.5%)	4 (1.4%)
疼痛	3 (1.2%)	3 (1.2%)	4 (1.4%)
胸痛	1 (0.4%)	3 (1.2%)	3 (1.0%)
注射部位そう痒感	0	3 (1.2%)	3 (1.0%)
倦怠感	4 (1.6%)	2 (0.8%)	3 (1.0%)
注射部位内出血	0	2 (0.8%)	3 (1.0%)
胸部不快感	7 (2.7%)	2 (0.8%)	2 (0.7%)
末梢腫脹	3 (1.2%)	2 (0.8%)	2 (0.7%)
注射部位硬結	0	0	2 (0.7%)
高熱	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
顔面浮腫	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
顔面痛	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
熱感	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
注射部位血腫	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
注射部位出血	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
注射部位疼痛	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
注射部位腫脹	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
注射部位蕁麻疹	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
活動状態低下	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
温度変化不耐症	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
注射部位変色	0	0	1 (0.3%)
限局性浮腫	0	0	1 (0.3%)
腫瘤	0	0	1 (0.3%)
潰瘍	0	0	1 (0.3%)
不快感	2 (0.8%)	0	0
注入部位血管外漏出	2 (0.8%)	0	0
腋窩痛	1 (0.4%)	0	0
カテーテル留置部位紅斑	1 (0.4%)	0	0
冷感	1 (0.4%)	0	0
体温変動感	1 (0.4%)	0	0
歩行障害	1 (0.4%)	0	0
炎症	1 (0.4%)	0	0

表 2.7.4-付録-87 TSFAE02: Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term; Safety Analysis Set (Monotherapy Studies: MMY3012 Primary Analysis, MMY1004 Part 2, and MMY1008)

	MMY 3012		
	Dara IV	Dara SC	Pooled Dara SC
浮腫	1 (0.4%)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	86 (33.3%)	96 (36.9%)	114 (39.2%)
背部痛	32 (12.4%)	27 (10.4%)	35 (12.0%)
関節痛	15 (5.8%)	19 (7.3%)	26 (8.9%)
骨痛	9 (3.5%)	18 (6.9%)	21 (7.2%)
筋骨格系胸痛	14 (5.4%)	16 (6.2%)	19 (6.5%)
四肢痛	11 (4.3%)	16 (6.2%)	17 (5.8%)
筋骨格痛	8 (3.1%)	9 (3.5%)	13 (4.5%)
頚部痛	6 (2.3%)	7 (2.7%)	8 (2.7%)
筋痙縮	6 (2.3%)	5 (1.9%)	7 (2.4%)
筋肉痛	5 (1.9%)	5 (1.9%)	7 (2.4%)
脊椎痛	3 (1.2%)	3 (1.2%)	4 (1.4%)
筋骨格不快感	1 (0.4%)	1 (0.4%)	4 (1.4%)
筋力低下	3 (1.2%)	3 (1.2%)	3 (1.0%)
顎痛	2 (0.8%)	2 (0.8%)	3 (1.0%)
側腹部痛	2 (0.8%)	2 (0.8%)	2 (0.7%)
病的骨折	1 (0.4%)	2 (0.8%)	2 (0.7%)
滑液包炎	0	2 (0.8%)	2 (0.7%)
顎骨壊死	0	2 (0.8%)	2 (0.7%)
腱炎	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.7%)
関節腫脹	5 (1.9%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
変形性関節症	3 (1.2%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
四肢腫瘤	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
椎間板突出	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
関節硬直	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
筋緊張	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
筋骨格硬直	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
関節周囲炎	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
変形性脊椎症	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
弾発指	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
鼡径部痛	1 (0.4%)	0	1 (0.3%)
肋骨の変形	0	0	1 (0.3%)
四肢不快感	2 (0.8%)	0	0
関節炎	1 (0.4%)	0	0

表 2.7.4-付録-87 TSFAE02: Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term; Safety Analysis Set (Monotherapy Studies: MMY3012 Primary Analysis, MMY1004 Part 2, and MMY1008)

	MMY 3012		
	Dara IV	Dara SC	Pooled Dara SC
骨折痛	1 (0.4%)	0	0
骨炎	1 (0.4%)	0	0
骨壊死	1 (0.4%)	0	0
軟部組織腫瘤	1 (0.4%)	0	0
胃腸障害	91 (35.3%)	81 (31.2%)	97 (33.3%)
下痢	28 (10.9%)	39 (15.0%)	45 (15.5%)
悪心	28 (10.9%)	21 (8.1%)	26 (8.9%)
便秘	20 (7.8%)	14 (5.4%)	19 (6.5%)
嘔吐	20 (7.8%)	14 (5.4%)	18 (6.2%)
上腹部痛	9 (3.5%)	4 (1.5%)	5 (1.7%)
腹痛	7 (2.7%)	4 (1.5%)	4 (1.4%)
消化不良	3 (1.2%)	4 (1.5%)	4 (1.4%)
胃食道逆流性疾患	1 (0.4%)	2 (0.8%)	4 (1.4%)
口内炎	4 (1.6%)	2 (0.8%)	3 (1.0%)
腹部膨満	1 (0.4%)	2 (0.8%)	3 (1.0%)
歯痛	5 (1.9%)	1 (0.4%)	2 (0.7%)
腹部不快感	3 (1.2%)	1 (0.4%)	2 (0.7%)
歯肉痛	0	1 (0.4%)	2 (0.7%)
口の感覚鈍麻	2 (0.8%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
メレナ	2 (0.8%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
胃炎	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
消化器痛	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
舌痛	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
痔核	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
直腸出血	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
下腹部痛	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
裂肛	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
大腸炎	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
齲歯	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
歯肉出血	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
血便排泄	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
腸出血	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
過敏性腸症候群	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
口唇潰瘍	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)

表 2.7.4-付録-87 TSFAE02: Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term; Safety Analysis Set (Monotherapy Studies: MMY3012 Primary Analysis, MMY1004 Part 2, and MMY1008)

	MMY 3012		
	Dara IV	Dara SC	Pooled Dara SC
口腔内潰瘍形成	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
食道静脈瘤出血	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
口腔内痛	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
耳下腺腫大	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
直腸ポリープ	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
小腸閉塞	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
舌変色	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
口内乾燥	1 (0.4%)	0	1 (0.3%)
腹部圧痛	0	0	1 (0.3%)
大腸ポリープ	0	0	1 (0.3%)
肛門失禁	1 (0.4%)	0	0
口蓋垂腫大	1 (0.4%)	0	0
鼓腸	1 (0.4%)	0	0
胃腸出血	1 (0.4%)	0	0
痔出血	1 (0.4%)	0	0
イレウス	1 (0.4%)	0	0
鼠径ヘルニア	1 (0.4%)	0	0
腸管腫瘤	1 (0.4%)	0	0
嚥下痛	1 (0.4%)	0	0
流涎過多	1 (0.4%)	0	0
亜イレウス	1 (0.4%)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	91 (35.3%)	58 (22.3%)	72 (24.7%)
咳嗽	33 (12.8%)	22 (8.5%)	27 (9.3%)
呼吸困難	28 (10.9%)	14 (5.4%)	17 (5.8%)
鼻閉	13 (5.0%)	10 (3.8%)	12 (4.1%)
アレルギー性鼻炎	4 (1.6%)	4 (1.5%)	6 (2.1%)
口腔咽頭痛	6 (2.3%)	2 (0.8%)	6 (2.1%)
鼻出血	5 (1.9%)	5 (1.9%)	5 (1.7%)
湿性咳嗽	9 (3.5%)	2 (0.8%)	4 (1.4%)
労作性呼吸困難	0	1 (0.4%)	3 (1.0%)
カタル	4 (1.6%)	2 (0.8%)	2 (0.7%)
鼻漏	2 (0.8%)	2 (0.8%)	2 (0.7%)
低酸素症	1 (0.4%)	2 (0.8%)	2 (0.7%)
しゃっくり	0	2 (0.8%)	2 (0.7%)

表 2.7.4-付録-87 TSFAE02: Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term; Safety Analysis Set (Monotherapy Studies: MMY3012 Primary Analysis, MMY1004 Part 2, and MMY1008)

	MMY 3012		
	Dara IV	Dara SC	Pooled Dara SC
呼吸不全	0	2 (0.8%)	2 (0.7%)
咽喉刺激感	5 (1.9%)	1 (0.4%)	2 (0.7%)
くしゃみ	1 (0.4%)	0	2 (0.7%)
頻呼吸	3 (1.2%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
喘鳴	3 (1.2%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
胸水	2 (0.8%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
慢性閉塞性肺疾患	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
咽喉絞扼感	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
気管支拡張症	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
口腔咽頭不快感	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
肺高血圧症	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
肺水腫	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
呼吸性アシドーシス	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
呼吸窮迫	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
気道うっ血	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
上気道の炎症	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
血管運動性鼻炎	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
気管支痙攣	8 (3.1%)	0	1 (0.3%)
発声障害	3 (1.2%)	0	1 (0.3%)
上気道咳症候群	0	0	1 (0.3%)
呼吸障害	4 (1.6%)	0	0
鼻浮腫	3 (1.2%)	0	0
咽頭異常感覚	2 (0.8%)	0	0
無気肺	1 (0.4%)	0	0
喉頭浮腫	1 (0.4%)	0	0
喉頭狭窄	1 (0.4%)	0	0
肺障害	1 (0.4%)	0	0
鼻そう痒症	1 (0.4%)	0	0
肺塞栓症	1 (0.4%)	0	0
肺腫瘤	1 (0.4%)	0	0
肺血栓症	1 (0.4%)	0	0
ラ音	1 (0.4%)	0	0
副鼻腔痛	1 (0.4%)	0	0
代謝および栄養障害	58 (22.5%)	58 (22.3%)	65 (22.3%)

表 2.7.4-付録-87 TSFAE02: Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term; Safety Analysis Set (Monotherapy Studies: MMY3012 Primary Analysis, MMY1004 Part 2, and MMY1008)

	MMY 3012		
	Dara IV	Dara SC	Pooled Dara SC
高カルシウム血症	11 (4.3%)	13 (5.0%)	14 (4.8%)
食欲減退	11 (4.3%)	12 (4.6%)	14 (4.8%)
低カリウム血症	15 (5.8%)	11 (4.2%)	12 (4.1%)
高血糖	7 (2.7%)	9 (3.5%)	9 (3.1%)
低ナトリウム血症	2 (0.8%)	8 (3.1%)	9 (3.1%)
低カルシウム血症	6 (2.3%)	6 (2.3%)	6 (2.1%)
低アルブミン血症	2 (0.8%)	6 (2.3%)	6 (2.1%)
高カリウム血症	6 (2.3%)	5 (1.9%)	6 (2.1%)
高尿酸血症	8 (3.1%)	4 (1.5%)	6 (2.1%)
低マグネシウム血症	5 (1.9%)	4 (1.5%)	4 (1.4%)
脱水	0	3 (1.2%)	3 (1.0%)
低リン酸血症	2 (0.8%)	2 (0.8%)	2 (0.7%)
糖尿病	2 (0.8%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
ビタミンＢ１２欠乏	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
脂質異常症	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
電解質失調	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
体液貯留	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
高トリグリセリド血症	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
鉄欠乏	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
低血糖	0	0	1 (0.3%)
体液平衡失調	1 (0.4%)	0	0
高クレアチニン血症	1 (0.4%)	0	0
高ナトリウム血症	1 (0.4%)	0	0
高リン酸塩血症	1 (0.4%)	0	0
ビタミンD欠乏	1 (0.4%)	0	0
神経系障害	59 (22.9%)	48 (18.5%)	59 (20.3%)
頭痛	22 (8.5%)	13 (5.0%)	18 (6.2%)
浮動性めまい	10 (3.9%)	11 (4.2%)	13 (4.5%)
末梢性感覚ニューロパチー	8 (3.1%)	8 (3.1%)	9 (3.1%)
錯感覚	5 (1.9%)	4 (1.5%)	4 (1.4%)
振戦	2 (0.8%)	4 (1.5%)	4 (1.4%)
傾眠	2 (0.8%)	3 (1.2%)	3 (1.0%)
失神	1 (0.4%)	1 (0.4%)	3 (1.0%)
感覚鈍麻	3 (1.2%)	2 (0.8%)	2 (0.7%)

表 2.7.4-付録-87 TSFAE02: Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term; Safety Analysis Set (Monotherapy Studies: MMY3012 Primary Analysis, MMY1004 Part 2, and MMY1008)

	MMY 3012		
	Dara IV	Dara SC	Pooled Dara SC
認知障害	1 (0.4%)	2 (0.8%)	2 (0.7%)
味覚異常	1 (0.4%)	2 (0.8%)	2 (0.7%)
失語症	0	2 (0.8%)	2 (0.7%)
神経痛	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.7%)
嗜眠	2 (0.8%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
注意力障害	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
一過性脳虚血発作	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
無嗅覚	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
灼熱感	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
脳梗塞	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
脳血管発作	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
脳血管不全	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
顔面不全麻痺	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
片頭痛	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
末梢性ニューロパチー	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
脳神経不全麻痺	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
失神寸前の状態	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
脊髄圧迫	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
三叉神経痛	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
アカシジア	0	0	1 (0.3%)
健忘	0	0	1 (0.3%)
小発作てんかん	0	0	1 (0.3%)
坐骨神経ニューロパチー	0	0	1 (0.3%)
坐骨神経痛	3 (1.2%)	0	0
脳浮腫	2 (0.8%)	0	0
平衡障害	1 (0.4%)	0	0
意識レベルの低下	1 (0.4%)	0	0
異常感覚	1 (0.4%)	0	0
顔面麻痺	1 (0.4%)	0	0
知覚過敏	1 (0.4%)	0	0
筋緊張低下	1 (0.4%)	0	0
意識消失	1 (0.4%)	0	0
不全単麻痺	1 (0.4%)	0	0
下肢静止不能症候群	1 (0.4%)	0	0

表 2.7.4-付録-87 TSFAE02: Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term; Safety Analysis Set (Monotherapy Studies: MMY3012 Primary Analysis, MMY1004 Part 2, and MMY1008)

	MMY 3012		
	Dara IV	Dara SC	Pooled Dara SC
皮膚および皮下組織障害	32 (12.4%)	31 (11.9%)	41 (14.1%)
紅斑	6 (2.3%)	4 (1.5%)	6 (2.1%)
そう痒症	10 (3.9%)	4 (1.5%)	5 (1.7%)
発疹	4 (1.6%)	4 (1.5%)	5 (1.7%)
多汗症	4 (1.6%)	3 (1.2%)	4 (1.4%)
蕁麻疹	3 (1.2%)	3 (1.2%)	3 (1.0%)
皮膚病変	1 (0.4%)	2 (0.8%)	3 (1.0%)
皮膚疼痛	0	2 (0.8%)	3 (1.0%)
斑状丘疹状皮疹	2 (0.8%)	2 (0.8%)	2 (0.7%)
斑状出血	1 (0.4%)	2 (0.8%)	2 (0.7%)
皮膚乾燥	2 (0.8%)	1 (0.4%)	2 (0.7%)
脱毛症	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.7%)
紫斑	0	0	2 (0.7%)
点状出血	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
全身性そう痒症	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
紅斑性皮疹	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
褥瘡性潰瘍	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
皮下出血	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
汗腺炎	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
過角化	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
斑状皮疹	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
丘疹性皮疹	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
皮膚腫瘤	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
顔面腫脹	1 (0.4%)	0	1 (0.3%)
皮膚潰瘍	0	0	1 (0.3%)
水疱	1 (0.4%)	0	0
冷汗	1 (0.4%)	0	0
アレルギー性皮膚炎	1 (0.4%)	0	0
爪甲剥離症	1 (0.4%)	0	0
酒さ	1 (0.4%)	0	0
皮膚反応	1 (0.4%)	0	0
血管障害	41 (15.9%)	24 (9.2%)	35 (12.0%)
高血圧	22 (8.5%)	13 (5.0%)	18 (6.2%)
低血圧	10 (3.9%)	5 (1.9%)	6 (2.1%)

表 2.7.4-付録-87 TSFAE02: Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term; Safety Analysis Set (Monotherapy Studies: MMY3012 Primary Analysis, MMY1004 Part 2, and MMY1008)

	MMY 3012		
	Dara IV	Dara SC	Pooled Dara SC
ほてり	1 (0.4%)	2 (0.8%)	3 (1.0%)
潮紅	4 (1.6%)	1 (0.4%)	3 (1.0%)
高血圧クリーゼ	1 (0.4%)	2 (0.8%)	2 (0.7%)
血腫	0	1 (0.4%)	2 (0.7%)
深部静脈血栓症	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
本態性高血圧症	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
静脈瘤破裂	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
末梢性虚血	0	0	1 (0.3%)
高血圧前症	0	0	1 (0.3%)
循環虚脱	1 (0.4%)	0	0
表在性静脈炎	1 (0.4%)	0	0
静脈穿刺不良	1 (0.4%)	0	0
四肢静脈血栓症	1 (0.4%)	0	0
傷害、中毒および処置合併症	30 (11.6%)	25 (9.6%)	32 (11.0%)
挫傷	3 (1.2%)	6 (2.3%)	8 (2.7%)
転倒	3 (1.2%)	5 (1.9%)	7 (2.4%)
四肢損傷	1 (0.4%)	3 (1.2%)	3 (1.0%)
上腕骨骨折	1 (0.4%)	2 (0.8%)	2 (0.7%)
皮膚裂傷	3 (1.2%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
大腿骨骨折	2 (0.8%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
動物咬傷	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
皮下血腫	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
節足動物咬傷	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
大腿骨頚部骨折	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
股関節部骨折	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
靭帯捻挫	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
四肢外傷性切断	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
腰椎骨折	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
筋断裂	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
処置後出血	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
皮膚擦過傷	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
胸骨骨折	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
上肢骨折	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
脊椎圧迫骨折	2 (0.8%)	0	1 (0.3%)

表 2.7.4-付録-87 TSFAE02: Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term; Safety Analysis Set (Monotherapy Studies: MMY3012 Primary Analysis, MMY1004 Part 2, and MMY1008)

	MMY 3012		
	Dara IV	Dara SC	Pooled Dara SC
上顎炎	0	0	1 (0.3%)
橈骨神経損傷	0	0	1 (0.3%)
熱傷	0	0	1 (0.3%)
肋骨骨折	3 (1.2%)	0	0
鎖骨骨折	2 (0.8%)	0	0
処置による疼痛	2 (0.8%)	0	0
胸椎骨折	2 (0.8%)	0	0
骨挫傷	1 (0.4%)	0	0
眼挫傷	1 (0.4%)	0	0
眼瞼損傷	1 (0.4%)	0	0
足骨折	1 (0.4%)	0	0
頭部損傷	1 (0.4%)	0	0
関節損傷	1 (0.4%)	0	0
外傷後疼痛	1 (0.4%)	0	0
恥骨骨折	1 (0.4%)	0	0
橈骨骨折	1 (0.4%)	0	0
腱損傷	1 (0.4%)	0	0
輸血反応	1 (0.4%)	0	0
血管確保部位出血	1 (0.4%)	0	0
臨床検査	35 (13.6%)	24 (9.2%)	32 (11.0%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	6 (2.3%)	5 (1.9%)	6 (2.1%)
血中クレアチニン増加	5 (1.9%)	5 (1.9%)	6 (2.1%)
体重減少	4 (1.6%)	3 (1.2%)	6 (2.1%)
Ｃ－反応性蛋白増加	2 (0.8%)	4 (1.5%)	4 (1.4%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (1.2%)	2 (0.8%)	3 (1.0%)
酸素飽和度低下	3 (1.2%)	2 (0.8%)	2 (0.7%)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.4%)	2 (0.8%)	2 (0.7%)
体重増加	2 (0.8%)	1 (0.4%)	2 (0.7%)
血中アルカリホスファターゼ増加	5 (1.9%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
血中葉酸減少	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
クロストリジウム検査陽性	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
全身健康状態異常	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
トロポニン増加	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
心電図異常Ｔ波	0	0	1 (0.3%)

表 2.7.4-付録-87 TSFAE02: Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term; Safety Analysis Set (Monotherapy Studies: MMY3012 Primary Analysis, MMY1004 Part 2, and MMY1008)

	MMY 3012		
	Dara IV	Dara SC	Pooled Dara SC
脳波異常	0	0	1 (0.3%)
血清フェリチン減少	0	0	1 (0.3%)
フィブリンDダイマー増加	3 (1.2%)	0	0
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1 (0.4%)	0	0
血圧上昇	1 (0.4%)	0	0
腎クレアチニン・クリアランス減少	1 (0.4%)	0	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.4%)	0	0
免疫グロブリン減少	1 (0.4%)	0	0
国際標準比増加	1 (0.4%)	0	0
尿量減少	1 (0.4%)	0	0
ビタミンD減少	1 (0.4%)	0	0
精神障害	25 (9.7%)	21 (8.1%)	31 (10.7%)
不眠症	13 (5.0%)	14 (5.4%)	21 (7.2%)
不安	5 (1.9%)	3 (1.2%)	5 (1.7%)
うつ病	2 (0.8%)	2 (0.8%)	3 (1.0%)
抑うつ気分を伴う適応障害	0	2 (0.8%)	2 (0.7%)
失見当識	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
攻撃性	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
大うつ病	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
躁病	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
パニック発作	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
錯乱状態	6 (2.3%)	0	1 (0.3%)
感情障害	0	0	1 (0.3%)
神経過敏	0	0	1 (0.3%)
易刺激性	1 (0.4%)	0	0
気分変化	1 (0.4%)	0	0
睡眠障害	1 (0.4%)	0	0
腎および尿路障害	24 (9.3%)	26 (10.0%)	28 (9.6%)
急性腎障害	7 (2.7%)	7 (2.7%)	7 (2.4%)
腎機能障害	6 (2.3%)	6 (2.3%)	6 (2.1%)
排尿困難	4 (1.6%)	4 (1.5%)	4 (1.4%)
腎不全	3 (1.2%)	3 (1.2%)	3 (1.0%)
尿意切迫	0	2 (0.8%)	3 (1.0%)
血尿	3 (1.2%)	2 (0.8%)	2 (0.7%)

表 2.7.4-付録-87 TSFAE02: Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term; Safety Analysis Set (Monotherapy Studies: MMY3012 Primary Analysis, MMY1004 Part 2, and MMY1008)

	MMY 3012		
	Dara IV	Dara SC	Pooled Dara SC
頻尿	0	1 (0.4%)	2 (0.7%)
慢性腎臓病	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
尿失禁	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
尿閉	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
骨髄腫円柱腎症	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
腎症	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
膀胱容量減少	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
腎仙痛	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
腎障害	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
夜間頻尿	0	0	1 (0.3%)
腎嚢胞	2 (0.8%)	0	0
無尿	1 (0.4%)	0	0
乏尿	1 (0.4%)	0	0
多尿	1 (0.4%)	0	0
心臓障害	17 (6.6%)	19 (7.3%)	23 (7.9%)
頻脈	3 (1.2%)	5 (1.9%)	6 (2.1%)
心不全	1 (0.4%)	4 (1.5%)	4 (1.4%)
心房細動	3 (1.2%)	3 (1.2%)	3 (1.0%)
洞性頻脈	3 (1.2%)	2 (0.8%)	2 (0.7%)
狭心症	2 (0.8%)	2 (0.8%)	2 (0.7%)
徐脈	2 (0.8%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
心機能障害	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
慢性心不全	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
心肺不全	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
心筋虚血	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
急性冠動脈症候群	1 (0.4%)	0	1 (0.3%)
不整脈	0	0	1 (0.3%)
心粗動	0	0	1 (0.3%)
僧帽弁疾患	0	0	1 (0.3%)
心筋梗塞	2 (0.8%)	0	0
完全房室ブロック	1 (0.4%)	0	0
第一度房室ブロック	1 (0.4%)	0	0
左室機能不全	1 (0.4%)	0	0
僧帽弁逸脱	1 (0.4%)	0	0

表 2.7.4-付録-87 TSFAE02: Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term; Safety Analysis Set (Monotherapy Studies: MMY3012 Primary Analysis, MMY1004 Part 2, and MMY1008)

	MMY 3012		
	Dara IV	Dara SC	Pooled Dara SC
上室性期外収縮	1 (0.4%)	0	0
眼障害	14 (5.4%)	14 (5.4%)	16 (5.5%)
白内障	2 (0.8%)	3 (1.2%)	3 (1.0%)
霧視	5 (1.9%)	2 (0.8%)	2 (0.7%)
流涙増加	1 (0.4%)	2 (0.8%)	2 (0.7%)
結膜出血	0	2 (0.8%)	2 (0.7%)
ドライアイ	2 (0.8%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
眼そう痒症	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
眼瞼炎	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
糖尿病性網膜浮腫	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
眼瞼浮腫	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
遠視	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
虹彩炎	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
眼充血	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
高眼圧症	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
網膜出血	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
視力障害	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
硝子体浮遊物	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
眼の障害	0	0	1 (0.3%)
緑内障	0	0	1 (0.3%)
弱視	1 (0.4%)	0	0
結膜充血	1 (0.4%)	0	0
眼刺激	1 (0.4%)	0	0
眼痛	1 (0.4%)	0	0
眼瞼腫脹	1 (0.4%)	0	0
視力低下	1 (0.4%)	0	0
硝子体癒着	1 (0.4%)	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	8 (3.1%)	10 (3.8%)	12 (4.1%)
癌疼痛	1 (0.4%)	2 (0.8%)	2 (0.7%)
線維性組織球腫	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
腸管腺癌	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
髄膜転移	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
形質細胞性白血病	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)

表 2.7.4-付録-87 TSFAE02: Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term; Safety Analysis Set (Monotherapy Studies: MMY3012 Primary Analysis, MMY1004 Part 2, and MMY1008)

	MMY 3012		
	Dara IV	Dara SC	Pooled Dara SC
再発前立腺癌	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
直腸腺癌	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
皮膚乳頭腫	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
腫瘍熱	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
脂肪腫	2 (0.8%)	0	1 (0.3%)
遠隔転移を伴う前立腺癌	0	0	1 (0.3%)
扁平上皮癌	2 (0.8%)	0	0
結腸腺癌	1 (0.4%)	0	0
眼部新生物	1 (0.4%)	0	0
形質細胞腫	1 (0.4%)	0	0
生殖系および乳房障害	4 (1.6%)	7 (2.7%)	8 (2.7%)
骨盤痛	2 (0.8%)	3 (1.2%)	4 (1.4%)
精巣痛	0	2 (0.8%)	2 (0.7%)
外陰腟そう痒症	0	2 (0.8%)	2 (0.7%)
萎縮性外陰腟炎	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
良性前立腺肥大症	1 (0.4%)	0	0
血精液症	1 (0.4%)	0	0
耳および迷路障害	6 (2.3%)	3 (1.2%)	5 (1.7%)
外耳の炎症	0	1 (0.4%)	2 (0.7%)
耳垢分泌過多	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
耳鳴	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
耳不快感	0	0	1 (0.3%)
耳痛	3 (1.2%)	0	0
聴力低下	1 (0.4%)	0	0
中耳の炎症	1 (0.4%)	0	0
回転性めまい	1 (0.4%)	0	0
肝胆道系障害	3 (1.2%)	4 (1.5%)	5 (1.7%)
中毒性肝炎	0	2 (0.8%)	2 (0.7%)
高ビリルビン血症	2 (0.8%)	1 (0.4%)	2 (0.7%)
肝嚢胞	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
肝細胞損傷	1 (0.4%)	0	0
内分泌障害	2 (0.8%)	2 (0.8%)	2 (0.7%)
副腎機能不全	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
続発性副甲状腺機能亢進症	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)

表 2.7.4-付録-87 TSFAE02: Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term; Safety Analysis Set (Monotherapy Studies: MMY3012 Primary Analysis, MMY1004 Part 2, and MMY1008)

	MMY 3012		
	Dara IV	Dara SC	Pooled Dara SC
副甲状腺過形成	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
甲状腺機能低下症	2 (0.8%)	0	0
免疫系障害	2 (0.8%)	1 (0.4%)	2 (0.7%)
節足動物咬傷アレルギー	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
過敏症	0	0	1 (0.3%)
季節性アレルギー	0	0	1 (0.3%)
サイトカイン放出症候群	1 (0.4%)	0	0
低γグロブリン血症	1 (0.4%)	0	0
先天性、家族性および遺伝性障害	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
陰嚢水瘤	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)

Note: Dara IV = daratumumab intravenous; Dara SC = daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20); the pooled Dara SC column includes subjects from MMY3012 SC group, MMY1004 Part 2, and MMY1008.
Key: TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: Percentages are calculated with the number of subjects in each group as the denominators.
Note: Adverse events are reported using MedDRA version 21.1.

[TSFAE02.RTF] [JNJ-54767414\Z_SCS\DBR_BLA_SUBQ_2019\RE_BLA_SUBQ_MONO_2019\PROD\TSFAE02.SAS] 01MAY2019, 20:31

表 2.7.4-付録-88 TSICM04_JPN: Summary of Concomitant Growth Factor Use by Therapeutic Class, Pharmacologic Class, and Preferred Term; Safety Analysis Set (Study 54767414MMY3012 Primary Analysis)

	Japanese		
	Dara IV	Dara SC	Total
Analysis set: safety	24	18	42
Total number of subjects who received concomitant growth factor medications	0	4 (22.2%)	4 (9.5%)
Therapeutic class/Pharmacologic class/Preferred term			
Immunostimulants	0	4 (22.2%)	4 (9.5%)
Immunostimulants	0	4 (22.2%)	4 (9.5%)
Filgrastim	0	4 (22.2%)	4 (9.5%)
Lenograstim	0	1 (5.6%)	1 (2.4%)

Note: Dara IV=daratumumab intravenous; Dara SC=daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
Note: Percentages are calculated with the number of subjects in each group as denominators.
Note: Medications were coded using WHO Drug version September 2016.

[TSICM04_JPN.RTF] [JNJ-54767414\MMY3012\DBR_CSR\RE_JAPAN_SAR\PROD\TSICM04_JPN.SAS] 14JUN2019, 15:04

表 2.7.4-付録-89 TSFAE02A_JPN: Summary of Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term; Safety Analysis Set (Study 54767414MMY3012 Primary Analysis)

	Japanese	
	Dara IV	Dara SC
Analysis set: safety	24	18
Total number of subjects with TEAE	21 (87.5%)	17 (94.4%)
MedDRA System Organ Class / Preferred Term		
血液およびリンパ系障害	4 (16.7%)	9 (50.0%)
好中球減少症	0	7 (38.9%)
貧血	0	3 (16.7%)
リンパ球減少症	2 (8.3%)	3 (16.7%)
白血球減少症	2 (8.3%)	2 (11.1%)
血小板減少症	3 (12.5%)	1 (5.6%)
感染症および寄生虫症	11 (45.8%)	9 (50.0%)
上咽頭炎	6 (25.0%)	2 (11.1%)
上気道感染	0	2 (11.1%)
気管支炎	0	1 (5.6%)
サイトメガロウイルス感染	0	1 (5.6%)
毛包炎	0	1 (5.6%)
単純ヘルペス	1 (4.2%)	1 (5.6%)
インフルエンザ	0	1 (5.6%)
口腔ヘルペス	1 (4.2%)	1 (5.6%)
中耳炎	0	1 (5.6%)
敗血症	1 (4.2%)	1 (5.6%)
副鼻腔炎	0	1 (5.6%)
帯状疱疹	1 (4.2%)	0
乳様突起炎	1 (4.2%)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (16.7%)	8 (44.4%)
発熱	1 (4.2%)	3 (16.7%)
倦怠感	3 (12.5%)	2 (11.1%)
疲労	0	1 (5.6%)
全身健康状態悪化	0	1 (5.6%)
注射部位内出血	0	1 (5.6%)
悪寒	1 (4.2%)	0
代謝および栄養障害	5 (20.8%)	4 (22.2%)
食欲減退	1 (4.2%)	1 (5.6%)
糖尿病	1 (4.2%)	1 (5.6%)
高カリウム血症	0	1 (5.6%)
低カルシウム血症	0	1 (5.6%)
低ナトリウム血症	0	1 (5.6%)
高血糖	2 (8.3%)	0
高リン酸塩血症	1 (4.2%)	0
高尿酸血症	1 (4.2%)	0
胃腸障害	13 (54.2%)	3 (16.7%)
便秘	3 (12.5%)	1 (5.6%)
下痢	2 (8.3%)	1 (5.6%)
舌痛	0	1 (5.6%)
腹部不快感	2 (8.3%)	0
痔核	1 (4.2%)	0
イレウス	1 (4.2%)	0
鼡径ヘルニア	1 (4.2%)	0
悪心	4 (16.7%)	0
口内炎	1 (4.2%)	0
嘔吐	3 (12.5%)	0
臨床検査	3 (12.5%)	3 (16.7%)
Ｃ－反応性蛋白増加	0	2 (11.1%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (5.6%)

表 2.7.4-付録-89 TSFAE02A_JPN: Summary of Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term; Safety Analysis Set (Study 54767414MMY3012 Primary Analysis)

	Japanese	
	Dara IV	Dara SC
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (5.6%)
フィブリンDダイマー増加	3 (12.5%)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (12.5%)	3 (16.7%)
しゃっくり	0	2 (11.1%)
鼻閉	0	1 (5.6%)
口腔咽頭不快感	0	1 (5.6%)
上気道の炎症	0	1 (5.6%)
咳嗽	1 (4.2%)	0
口腔咽頭痛	1 (4.2%)	0
咽頭異常感覚	1 (4.2%)	0
筋骨格系および結合組織障害	2 (8.3%)	2 (11.1%)
背部痛	1 (4.2%)	1 (5.6%)
筋痙縮	0	1 (5.6%)
筋骨格痛	0	1 (5.6%)
関節周囲炎	0	1 (5.6%)
関節痛	1 (4.2%)	0
皮膚および皮下組織障害	1 (4.2%)	2 (11.1%)
皮膚乾燥	0	1 (5.6%)
皮下出血	0	1 (5.6%)
そう痒症	1 (4.2%)	0
発疹	1 (4.2%)	0
先天性、家族性および遺伝性障害	0	1 (5.6%)
陰嚢水瘤	0	1 (5.6%)
眼障害	1 (4.2%)	1 (5.6%)
結膜出血	0	1 (5.6%)
ドライアイ	1 (4.2%)	0
傷害、中毒および処置合併症	3 (12.5%)	1 (5.6%)
皮膚擦過傷	0	1 (5.6%)
鎖骨骨折	1 (4.2%)	0
挫傷	1 (4.2%)	0
皮膚裂傷	1 (4.2%)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (4.2%)	1 (5.6%)
癌疼痛	1 (4.2%)	1 (5.6%)
神経系障害	2 (8.3%)	1 (5.6%)
浮動性めまい	1 (4.2%)	1 (5.6%)
傾眠	0	1 (5.6%)
異常感覚	1 (4.2%)	0
頭痛	1 (4.2%)	0
精神障害	1 (4.2%)	1 (5.6%)
不眠症	1 (4.2%)	1 (5.6%)
腎および尿路障害	0	1 (5.6%)
腎障害	0	1 (5.6%)
血管障害	2 (8.3%)	0
高血圧	1 (4.2%)	0
低血圧	1 (4.2%)	0

Note: Dara IV=daratumumab intravenous; Dara SC=daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
Key: TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: Percentages are calculated with the number of subjects in each group as denominators.
Note: Adverse events are reported using MedDRA version 21.1.

TSFAE02A_JPN.RTF] [JNJ-54767414\MMY3012\DBR_CSR\RE_JAPAN_SAR\PROD\TSFAE02A_JPN.SAS] 18JUN2019, 07:33

表 2.7.4-付録-90 TSFAE50: Number of Subjects With Special Interest Treatment-emergent Adverse Events by MedDRA System-Organ Class, Preferred Term and Maximum Toxicity Grade; Safety Analysis Set (Study 54767414MMY1008)

		1800 mg SC Toxicity Grade, n (%)					
	Total	1	2	3	4	5	≥ 3
Analysis set: Safety	6						
Total number of subjects with TEAE	6 (100.0%)	1 (16.7%)	3 (50.0%)	2 (33.3%)	0	0	2 (33.3%)
Risk Category / MedDRA preferred term							
Neutropenia events	2 (33.3%)	0	1 (16.7%)	1 (16.7%)	0	0	1 (16.7%)
好中球減少症	2 (33.3%)	0	1 (16.7%)	1 (16.7%)	0	0	1 (16.7%)
Thrombocytopenia events	0	0	0	0	0	0	0
Lymphopenia	2 (33.3%)	0	1 (16.7%)	1 (16.7%)	0	0	1 (16.7%)
リンパ球減少症	2 (33.3%)	0	1 (16.7%)	1 (16.7%)	0	0	1 (16.7%)
Hemorrhage events	3 (50.0%)	3 (50.0%)	0	0	0	0	0
紫斑	2 (33.3%)	2 (33.3%)	0	0	0	0	0
注射部位内出血	1 (16.7%)	1 (16.7%)	0	0	0	0	0
Infections and Infestations	5 (83.3%)	4 (66.7%)	2 (33.3%)	0	0	0	0
上咽頭炎	3 (50.0%)	3 (50.0%)	0	0	0	0	0
急性副鼻腔炎	1 (16.7%)	0	1 (16.7%)	0	0	0	0
帯状疱疹	1 (16.7%)	1 (16.7%)	0	0	0	0	0
上気道感染	1 (16.7%)	0	1 (16.7%)	0	0	0	0
Opportunistic infections	1 (16.7%)	1 (16.7%)	0	0	0	0	0
帯状疱疹	1 (16.7%)	1 (16.7%)	0	0	0	0	0
Intravascular hemolysis	0	0	0	0	0	0	0
Interferences for blood typing	0	0	0	0	0	0	0
Tumor lysis syndromes	0	0	0	0	0	0	0
Second Primary Malignancy	0	0	0	0	0	0	0

Keys: TEAE = treatment-emergent adverse event.
Adverse events are reported using MedDRA version 21.1 and toxicity grade is based on CTCAE(Common Terminology Criteria for Adverse Events) version 4.03.

[TSFAE50.RTF] [JNJ-54767414\MMY1008\DBR_CSR\RE_CSR\PROD\TSFAE50.SAS] 24JAN2019, 00:54

表 2.7.4-付録-91 TSICM04: Summary of Concomitant Growth Factor Use by Therapeutic Class, Pharmacologic Class, and Preferred Term; Safety Analysis Set (Study 54767414MMY3012 Additional Analysis)

	Dara IV	Dara SC	Total
Analysis set: safety	258	260	518
Total number of subjects who received concomitant growth factor medications	29 (11.2%)	27 (10.4%)	56 (10.8%)
Therapeutic class/Pharmacologic class/Preferred term			
Immunostimulants	29 (11.2%)	27 (10.4%)	56 (10.8%)
Immunostimulants	29 (11.2%)	27 (10.4%)	56 (10.8%)
Filgrastim	16 (6.2%)	19 (7.3%)	35 (6.8%)
Granulocyte colony stimulating factor	12 (4.7%)	8 (3.1%)	20 (3.9%)
Lenograstim	1 (0.4%)	2 (0.8%)	3 (0.6%)
Pegfilgrastim	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)

Note: Dara IV=daratumumab intravenous; Dara SC=daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
Note: Percentages are calculated with the number of subjects in each group as denominators.
Note: Medications were coded using WHO Drug version September 2016.

[TSICM04.RTF] [JNJ-54767414\MMY3012\DBR_BLA_2019_4MSU\RE_BLA_2019_4MSU\PROD\TSICM04.SAS] 24SEP2019, 10:41

表 2.7.4-付録-92 TSICM04_JPN_4MSU: Summary of Concomitant Growth Factor Use by Therapeutic Class, Pharmacologic Class, and Preferred Term; Safety Analysis Set (Study 54767414MMY3012 Additional Analysis)

	Japanese		
	Dara IV	Dara SC	Total
Analysis set: safety	24	18	42
Total number of subjects who received concomitant growth factor medications	0	4 (22.2%)	4 (9.5%)
Therapeutic class/Pharmacologic class/Preferred term			
Immunostimulants	0	4 (22.2%)	4 (9.5%)
Immunostimulants	0	4 (22.2%)	4 (9.5%)
Filgrastim	0	4 (22.2%)	4 (9.5%)
Lenograstim	0	1 (5.6%)	1 (2.4%)

Note: Dara IV=daratumumab intravenous; Dara SC=daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
Note: Percentages are calculated with the number of subjects in each group as denominators.
Note: Medications were coded using WHO Drug version September 2016.

[TSICM04_JPN_4MSU.RTF] [JNJ-54767414\MMY3012\DBR_BLA_2019_4MSU\RE_JAPAN_SAR\PROD\TSICM04_JPN_4MSU.SAS] 15AUG2019, 14:12

表 2.7.4-付録-93 TSFAE05A: Most Common (At Least 5%) Grade 3 or 4 Treatment-emergent Adverse Events Up to Month 6 by System Organ Class and Preferred Term: DVMP; Safety Analysis Set (Combination Therapy Studies: MMY3007 and MMY2040)

	MMY 3007 Dara IV + VMP	MMY 2040 Dara SC + VMP
Analysis set: safety	333	67
Total number of subjects with Grade 3 or 4 TEAE up to month 6	227 (68.2%)	45 (67.2%)
MedDRA system organ class/ Preferred term		
血液およびリンパ系障害	173 (52.0%)	37 (55.2%)
血小板減少症	92 (27.6%)	22 (32.8%)
好中球減少症	114 (34.2%)	20 (29.9%)
リンパ球減少症	17 (5.1%)	14 (20.9%)
貧血	44 (13.2%)	8 (11.9%)
白血球減少症	20 (6.0%)	4 (6.0%)
感染症および寄生虫症	53 (15.9%)	7 (10.4%)
肺炎	27 (8.1%)	2 (3.0%)
血管障害	16 (4.8%)	7 (10.4%)
高血圧	12 (3.6%)	4 (6.0%)

Note: TEAE = treatment-emergent adverse event; Dara IV = daratumumab intravenous; Dara SC = daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20); VMP = bortezomib/melphalan/prednisone.
Note: Percentages are calculated with the number of subjects in each group as denominators.
Adverse events are reported using MedDRA version 21.1.
Note: 13 subjects at sites in Japan, whose bortezomib lot number records are fully or partially missed, are excluded from the MMY 3007 Dara IV + VMP treatment group.

[TSFAE05A.RTF] [JNJ-54767414\Z_SCS\DBR_BLA_SUBQ_2019\RE_BLA_SUBQ_COMBI_2019_JPN\PROD\TSFAE05A.SAS] 12JUL2019, 04:14

表 2.7.4-付録-94 TSFAE05B: Most Common (At Least 5%) Grade 3 or 4 Treatment-emergent Adverse Events Up to Month 6 by System Organ Class and Preferred Term: DRd; Safety Analysis Set (Combination Therapy Studies: MMY3003 and MMY2040)

	MMY 3003 Dara IV + Rd	MMY 2040 Dara SC + Rd
Analysis set: safety	283	65
Total number of subjects with Grade 3 or 4 TEAE up to month 6	205 (72.4%)	49 (75.4%)
MedDRA system organ class/ Preferred term		
血液およびリンパ系障害	151 (53.4%)	33 (50.8%)
好中球減少症	137 (48.4%)	30 (46.2%)
リンパ球減少症	15 (5.3%)	7 (10.8%)
白血球減少症	8 (2.8%)	5 (7.7%)
血小板減少症	27 (9.5%)	4 (6.2%)
貧血	24 (8.5%)	3 (4.6%)
感染症および寄生虫症	52 (18.4%)	12 (18.5%)
肺炎	15 (5.3%)	3 (4.6%)
代謝および栄養障害	26 (9.2%)	8 (12.3%)
高血糖	9 (3.2%)	4 (6.2%)

Note: TEAE = treatment-emergent adverse event; Dara IV = daratumumab intravenous; Dara SC = daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20); Rd = lenalidomide/dexamethasone.
Note: Percentages are calculated with the number of subjects in each group as denominators.
Adverse events are reported using MedDRA version 21.1.

[TSFAE05B.RTF] [JNJ-54767414\Z_SCS\DBR_BLA_SUBQ_2019\RE_BLA_SUBQ_COMBI_2019\PROD\TSFAE05B.SAS]
26APR2019, 09:57

表 2.7.4-付録-95 TSFAE08: Treatment-emergent Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term; Safety Analysis Set (Monotherapy Studies: MMY3012 Primary Analysis, MMY1004 Part 2, and MMY1008)

	MMY 3012		
	Dara IV	Dara SC	Pooled Dara SC
Analysis set: safety	258	260	291
Total number of subjects with serious TEAE	76 (29.5%)	68 (26.2%)	74 (25.4%)
MedDRA System Organ Class / Preferred Term			
感染症および寄生虫症	34 (13.2%)	27 (10.4%)	29 (10.0%)
肺炎	11 (4.3%)	7 (2.7%)	7 (2.4%)
肺感染	2 (0.8%)	5 (1.9%)	6 (2.1%)
敗血症	4 (1.6%)	3 (1.2%)	3 (1.0%)
敗血症性ショック	4 (1.6%)	3 (1.2%)	3 (1.0%)
下気道感染	3 (1.2%)	3 (1.2%)	3 (1.0%)
インフルエンザ	2 (0.8%)	3 (1.2%)	3 (1.0%)
気道感染	1 (0.4%)	2 (0.8%)	2 (0.7%)
気管支炎	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
せつ	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
リステリア症	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
クリプトコッカス性髄膜炎	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
好中球減少性敗血症	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
虫垂炎	0	0	1 (0.3%)
尿路感染	3 (1.2%)	0	0
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	2 (0.8%)	0	0
菌血症	1 (0.4%)	0	0
カンピロバクター胃腸炎	1 (0.4%)	0	0
Ｂ型肝炎再活性化	1 (0.4%)	0	0
感染	1 (0.4%)	0	0
乳様突起炎	1 (0.4%)	0	0
肺炎球菌性髄膜炎	1 (0.4%)	0	0
ブドウ球菌性敗血症	1 (0.4%)	0	0
上気道感染	1 (0.4%)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	12 (4.7%)	13 (5.0%)	15 (5.2%)
発熱	4 (1.6%)	4 (1.5%)	5 (1.7%)
全身健康状態悪化	5 (1.9%)	4 (1.5%)	4 (1.4%)
無力症	0	2 (0.8%)	3 (1.0%)
疲労	2 (0.8%)	1 (0.4%)	2 (0.7%)
胸痛	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)

表 2.7.4-付録-95 TSFAE08: Treatment-emergent Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term; Safety Analysis Set (Monotherapy Studies: MMY3012 Primary Analysis, MMY1004 Part 2, and MMY1008)

	MMY 3012		
	Dara IV	Dara SC	Pooled Dara SC
活動状態低下	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
胸部不快感	1 (0.4%)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	5 (1.9%)	11 (4.2%)	11 (3.8%)
骨痛	2 (0.8%)	5 (1.9%)	5 (1.7%)
背部痛	1 (0.4%)	2 (0.8%)	2 (0.7%)
四肢痛	0	2 (0.8%)	2 (0.7%)
関節痛	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
頚部痛	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
病的骨折	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
筋力低下	1 (0.4%)	0	0
脊椎痛	1 (0.4%)	0	0
血液およびリンパ系障害	10 (3.9%)	8 (3.1%)	9 (3.1%)
貧血	4 (1.6%)	5 (1.9%)	5 (1.7%)
血小板減少症	4 (1.6%)	3 (1.2%)	3 (1.0%)
発熱性好中球減少症	2 (0.8%)	1 (0.4%)	2 (0.7%)
過粘稠度症候群	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
播種性血管内凝固	1 (0.4%)	0	0
好中球減少症	1 (0.4%)	0	0
腎および尿路障害	5 (1.9%)	9 (3.5%)	9 (3.1%)
急性腎障害	4 (1.6%)	4 (1.5%)	4 (1.4%)
腎不全	1 (0.4%)	2 (0.8%)	2 (0.7%)
血尿	0	2 (0.8%)	2 (0.7%)
骨髄腫円柱腎症	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
心臓障害	4 (1.6%)	5 (1.9%)	6 (2.1%)
心不全	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
心房細動	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
慢性心不全	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
心肺不全	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
頻脈	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
急性冠動脈症候群	1 (0.4%)	0	1 (0.3%)
心筋梗塞	2 (0.8%)	0	0
狭心症	1 (0.4%)	0	0
完全房室ブロック	1 (0.4%)	0	0
神経系障害	4 (1.6%)	6 (2.3%)	6 (2.1%)

表 2.7.4-付録-95 TSFAE08: Treatment-emergent Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term; Safety Analysis Set (Monotherapy Studies: MMY3012 Primary Analysis, MMY1004 Part 2, and MMY1008)

	MMY 3012		
	Dara IV	Dara SC	Pooled Dara SC
一過性脳虚血発作	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
脳梗塞	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
脳血管発作	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
脳血管不全	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
脊髄圧迫	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
失神	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
脳浮腫	1 (0.4%)	0	0
不全単麻痺	1 (0.4%)	0	0
末梢性感覚ニューロパチー	1 (0.4%)	0	0
胃腸障害	7 (2.7%)	4 (1.5%)	4 (1.4%)
悪心	2 (0.8%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
下痢	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
歯肉出血	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
食道静脈瘤出血	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
小腸閉塞	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
嘔吐	2 (0.8%)	0	0
胃腸出血	1 (0.4%)	0	0
イレウス	1 (0.4%)	0	0
鼠径ヘルニア	1 (0.4%)	0	0
亜イレウス	1 (0.4%)	0	0
傷害、中毒および処置合併症	2 (0.8%)	4 (1.5%)	4 (1.4%)
上腕骨骨折	0	2 (0.8%)	2 (0.7%)
大腿骨骨折	2 (0.8%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
大腿骨頚部骨折	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
上肢骨折	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (1.6%)	4 (1.5%)	4 (1.4%)
呼吸不全	0	2 (0.8%)	2 (0.7%)
咳嗽	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
鼻出血	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
呼吸窮迫	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
気管支痙攣	1 (0.4%)	0	0
低酸素症	1 (0.4%)	0	0
肺塞栓症	1 (0.4%)	0	0
肺血栓症	1 (0.4%)	0	0

表 2.7.4-付録-95 TSFAE08: Treatment-emergent Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term; Safety Analysis Set (Monotherapy Studies: MMY3012 Primary Analysis, MMY1004 Part 2, and MMY1008)

	MMY 3012		
	Dara IV	Dara SC	Pooled Dara SC
代謝および栄養障害	7 (2.7%)	2 (0.8%)	3 (1.0%)
高カルシウム血症	4 (1.6%)	2 (0.8%)	2 (0.7%)
低ナトリウム血症	0	0	1 (0.3%)
高血糖	2 (0.8%)	0	0
高ナトリウム血症	1 (0.4%)	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (0.8%)	3 (1.2%)	3 (1.0%)
腸管腺癌	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
再発前立腺癌	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
腫瘍熱	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
結腸腺癌	1 (0.4%)	0	0
形質細胞腫	1 (0.4%)	0	0
血管障害	3 (1.2%)	2 (0.8%)	3 (1.0%)
高血圧	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
深部静脈血栓症	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
末梢性虚血	0	0	1 (0.3%)
循環虚脱	1 (0.4%)	0	0
低血圧	1 (0.4%)	0	0
臨床検査	0	2 (0.8%)	2 (0.7%)
全身健康状態異常	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
酸素飽和度低下	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
肝胆道系障害	1 (0.4%)	0	0
高ビリルビン血症	1 (0.4%)	0	0
精神障害	2 (0.8%)	0	0
錯乱状態	2 (0.8%)	0	0
生殖系および乳房障害	1 (0.4%)	0	0
骨盤痛	1 (0.4%)	0	0

Note: Dara IV = daratumumab intravenous; Dara SC = daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20); the pooled Dara SC column includes subjects from MMY3012 SC group, MMY1004 Part 2, and MMY1008.
Key: TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: Percentages are calculated with the number of subjects in each group as the denominators.
Note: Adverse events are reported using MedDRA version 21.1.

[TSFAE08.RTF] [JNJ-54767414\Z_SCS\DBR_BLA_SUBQ_2019\RE_BLA_SUBQ_MONO_2019\PROD\TSFAE08.SAS] 01MAY2019, 20:32

表 2.7.4-付録-96 TSFAETSFU: Summary of Treatment-emergent Adverse Events Leading to Transfusions by System Organ Class, Preferred Term, and Grade 3/4; Safety Analysis Set (Study 54767414MMY3012 Primary Analysis)

	Dara IV		Dara SC	
	Any Grade	Grade 3 or 4	Any Grade	Grade 3 or 4
Analysis set: safety	258		260	
Total number of subjects with transfusions due to TEAE	54 (20.9%)	45 (17.4%)	48 (18.5%)	38 (14.6%)
MedDRA System Organ Class / Preferred Term				
血液およびリンパ系障害	51 (19.8%)	43 (16.7%)	43 (16.5%)	35 (13.5%)
貧血	41 (15.9%)	31 (12.0%)	40 (15.4%)	29 (11.2%)
血小板減少症	24 (9.3%)	23 (8.9%)	19 (7.3%)	19 (7.3%)
播種性血管内凝固	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
好中球減少症	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.4%)	0	3 (1.2%)	2 (0.8%)
全身健康状態悪化	0	0	2 (0.8%)	2 (0.8%)
無力症	0	0	1 (0.4%)	0
疲労	1 (0.4%)	0	0	0
腎および尿路障害	2 (0.8%)	2 (0.8%)	2 (0.8%)	2 (0.8%)
血尿	0	0	2 (0.8%)	2 (0.8%)
急性腎障害	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
腎機能障害	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	2 (0.8%)	1 (0.4%)
鼻出血	0	0	2 (0.8%)	1 (0.4%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
再発前立腺癌	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
神経系障害	0	0	1 (0.4%)	0
浮動性めまい	0	0	1 (0.4%)	0
血管障害	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
高血圧	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
循環虚脱	1 (0.4%)	0	0	0
胃腸障害	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
胃腸出血	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
感染症および寄生虫症	2 (0.8%)	2 (0.8%)	0	0
敗血症	2 (0.8%)	2 (0.8%)	0	0
臨床検査	1 (0.4%)	0	0	0
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1 (0.4%)	0	0	0

表 2.7.4-付録-96 TSFAETSFU: Summary of Treatment-emergent Adverse Events Leading to Transfusions by System Organ Class, Preferred Term, and Grade 3/4; Safety Analysis Set (Study 54767414MMY3012 Primary Analysis)

	Dara IV		Dara SC	
	Any Grade	Grade 3 or 4	Any Grade	Grade 3 or 4

Note: Dara IV=daratumumab intravenous; Dara SC=daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
Key: TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: Percentages are calculated with the number of subjects in each group as denominators.
Note: Adverse events are reported using MedDRA version 21.1.

[TSFAETSFU.RTF] [JNJ-54767414\MMY3012\DBR_CSR\RE_CSR\PROD\TSFAETSFU.SAS] 05MAR2019, 16:39

表 2.7.4-付録-97 TSFAETSFU: Summary of Treatment-emergent Adverse Events Leading to Transfusions by System Organ Class, Preferred Term, and Grade 3/4; Safety Analysis Set (Study 54767414MMY3012 Additional Analysis)

	Dara IV		Dara SC	
	Any Grade	Grade 3 or 4	Any Grade	Grade 3 or 4
Analysis set: safety	258		260	
Total number of subjects with transfusions due to TEAE	54 (20.9%)	45 (17.4%)	49 (18.8%)	39 (15.0%)
MedDRA System Organ Class / Preferred Term				
血液およびリンパ系障害	51 (19.8%)	43 (16.7%)	44 (16.9%)	36 (13.8%)
貧血	41 (15.9%)	31 (12.0%)	41 (15.8%)	30 (11.5%)
血小板減少症	24 (9.3%)	23 (8.9%)	19 (7.3%)	19 (7.3%)
播種性血管内凝固	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
好中球減少症	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.4%)	0	3 (1.2%)	2 (0.8%)
全身健康状態悪化	0	0	2 (0.8%)	2 (0.8%)
無力症	0	0	1 (0.4%)	0
疲労	1 (0.4%)	0	0	0
腎および尿路障害	2 (0.8%)	2 (0.8%)	2 (0.8%)	2 (0.8%)
血尿	0	0	2 (0.8%)	2 (0.8%)
急性腎障害	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
腎機能障害	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	2 (0.8%)	1 (0.4%)
鼻出血	0	0	2 (0.8%)	1 (0.4%)
胃腸障害	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
胃腸出血	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
再発前立腺癌	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
神経系障害	0	0	1 (0.4%)	0
浮動性めまい	0	0	1 (0.4%)	0
血管障害	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
高血圧	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
循環虚脱	1 (0.4%)	0	0	0
感染症および寄生虫症	2 (0.8%)	2 (0.8%)	0	0
敗血症	2 (0.8%)	2 (0.8%)	0	0
臨床検査	1 (0.4%)	0	0	0
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1 (0.4%)	0	0	0

表 2.7.4-付録-97 TSFAETSFU: Summary of Treatment-emergent Adverse Events Leading to Transfusions by System Organ Class, Preferred Term, and Grade 3/4; Safety Analysis Set (Study 54767414MMY3012 Additional Analysis)

	Dara IV		Dara SC	
	Any Grade	Grade 3 or 4	Any Grade	Grade 3 or 4

Note: Dara IV=daratumumab intravenous; Dara SC=daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
Key: TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: Percentages are calculated with the number of subjects in each group as denominators.
Note: Adverse events are reported using MedDRA version 21.1.

[TSFAETSFU.RTF] [JNJ-54767414\MMY3012\DBR_BLA_2019_4MSU\RE_BLA_2019_4MSU\PROD\TSFAETSFU.SAS] 24SEP2019, 12:08

表 2.7.4-付録-98 TSFHE01: Treatment-emergent Hemorrhage Events (Excluding Injection-site Reactions) by System Organ Class and Preferred Term; Safety Analysis Set (Monotherapy Studies: MMY3012 Primary Analysis, MMY1004 Part 2, and MMY1008)

	MMY 3012		
	Dara IV	Dara SC	Pooled Dara SC
Analysis set: safety	258	260	291
Total number of subjects with treatment-emergent hemorrhage events excluding injection-site reactions	21 (8.1%)	25 (9.6%)	30 (10.3%)
MedDRA System Organ Class / Preferred Term			
傷害、中毒および処置合併症	5 (1.9%)	6 (2.3%)	8 (2.7%)
挫傷	3 (1.2%)	5 (1.9%)	7 (2.4%)
処置後出血	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
骨挫傷	1 (0.4%)	0	0
眼挫傷	1 (0.4%)	0	0
皮下血腫	1 (0.4%)	0	0
血管確保部位出血	1 (0.4%)	0	0
胃腸障害	5 (1.9%)	6 (2.3%)	6 (2.1%)
メレナ	2 (0.8%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
直腸出血	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
歯肉出血	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
血便排泄	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
腸出血	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
食道静脈瘤出血	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
胃腸出血	1 (0.4%)	0	0
痔出血	1 (0.4%)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (1.9%)	5 (1.9%)	5 (1.7%)
鼻出血	5 (1.9%)	5 (1.9%)	5 (1.7%)
皮膚および皮下組織障害	2 (0.8%)	2 (0.8%)	4 (1.4%)
紫斑	0	0	2 (0.7%)
斑状出血	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
点状出血	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
眼障害	0	3 (1.2%)	3 (1.0%)
結膜出血	0	2 (0.8%)	2 (0.7%)
網膜出血	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
腎および尿路障害	3 (1.2%)	2 (0.8%)	2 (0.7%)
血尿	3 (1.2%)	2 (0.8%)	2 (0.7%)
血管障害	0	2 (0.8%)	2 (0.7%)
血腫	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)

表 2.7.4-付録-98 TSFHE01: Treatment-emergent Hemorrhage Events (Excluding Injection-site Reactions) by System Organ Class and Preferred Term; Safety Analysis Set (Monotherapy Studies: MMY3012 Primary Analysis, MMY1004 Part 2, and MMY1008)

	MMY 3012		
	Dara IV	Dara SC	Pooled Dara SC
静脈瘤破裂	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
血液およびリンパ系障害	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
免疫性血小板減少性紫斑病	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
播種性血管内凝固	1 (0.4%)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	1 (0.3%)
注射部位内出血	0	0	1 (0.3%)
生殖系および乳房障害	1 (0.4%)	0	0
血精液症	1 (0.4%)	0	0

Note: Dara IV = daratumumab intravenous; Dara SC = daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20); the pooled Dara SC column includes subjects from MMY3012 SC group, MMY1004 Part 2, and MMY1008.
Note: Percentages are calculated with the number of subjects in each group as the denominators.
Note: Adverse events are reported using MedDRA version 21.1.

[TSFHE01.RTF] [JNJ-54767414\Z_SCS\DBR_BLA_SUBQ_2019\RE_BLA_SUBQ_MONO_2019\PROD\TSFHE01.SAS] 01MAY2019, 20:33

表 2.7.4-付録-99 TSFAEHE01: Summary of Treatment-emergent Hemorrhage Events by System Organ Class and Preferred Term; Safety Analysis Set (Study 54767414MMY3012 Primary Analysis)

	Dara IV	Dara SC
Analysis set: safety	258	260
Total number of subjects with treatment-emergent hemorrhage events	21 (8.1%)	33 (12.7%)
MedDRA System Organ Class / Preferred Term		
傷害、中毒および処置合併症	5 (1.9%)	8 (3.1%)
挫傷	3 (1.2%)	6 (2.3%)
処置後出血	0	1 (0.4%)
皮下血腫	1 (0.4%)	1 (0.4%)
骨挫傷	1 (0.4%)	0
眼挫傷	1 (0.4%)	0
血管確保部位出血	1 (0.4%)	0
胃腸障害	5 (1.9%)	6 (2.3%)
歯肉出血	0	1 (0.4%)
血便排泄	0	1 (0.4%)
腸出血	0	1 (0.4%)
メレナ	2 (0.8%)	1 (0.4%)
食道静脈瘤出血	0	1 (0.4%)
直腸出血	1 (0.4%)	1 (0.4%)
胃腸出血	1 (0.4%)	0
痔出血	1 (0.4%)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (1.9%)	5 (1.9%)
鼻出血	5 (1.9%)	5 (1.9%)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	4 (1.5%)
注射部位内出血	0	2 (0.8%)
注射部位血腫	0	1 (0.4%)
注射部位出血	0	1 (0.4%)
皮膚および皮下組織障害	2 (0.8%)	4 (1.5%)
斑状出血	1 (0.4%)	2 (0.8%)
皮下出血	0	1 (0.4%)
点状出血	1 (0.4%)	1 (0.4%)
眼障害	0	3 (1.2%)
結膜出血	0	2 (0.8%)
網膜出血	0	1 (0.4%)
腎および尿路障害	3 (1.2%)	2 (0.8%)
血尿	3 (1.2%)	2 (0.8%)
血管障害	0	2 (0.8%)
血腫	0	1 (0.4%)
静脈瘤破裂	0	1 (0.4%)
血液およびリンパ系障害	1 (0.4%)	1 (0.4%)
免疫性血小板減少性紫斑病	0	1 (0.4%)
播種性血管内凝固	1 (0.4%)	0
生殖系および乳房障害	1 (0.4%)	0
血精液症	1 (0.4%)	0

Note: Dara IV=daratumumab intravenous; Dara SC=daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
Note: Percentages are calculated with the number of subjects in each group as denominators.
Note: Adverse events are reported using MedDRA version 21.1.

[TSFAEHE01.RTF] [JNJ-54767414\MMY3012\DBR_CSR\RE_CSR\PROD\TSFAEHE01.SAS] 05MAR2019, 16:38

表 2.7.4-付録-100 TSFHE02: Treatment-emergent Hemorrhage Events (Excluding Injection-site Reactions) by System Organ Class, Preferred Term and Maximum Toxicity Grade; Safety Analysis Set (Monotherapy Studies: MMY3012 Primary Analysis, MMY1004 Part 2, and MMY1008)

	MMY3012 Dara IV Maximum Toxicity Grade						Pooled Dara SC Maximum Toxicity Grade					
	Total	1	2	3	4	5	Total	1	2	3	4	5
Analysis set: safety	258						291					
Total number of subjects with treatment-emergent hemorrhage events excluding injection-site reactions	21 (8.1%)	13 (5.0%)	6 (2.3%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	30 (10.3%)	19 (6.5%)	6 (2.1%)	4 (1.4%)	1 (0.3%)	0
MedDRA System Organ Class / Preferred Term												
傷害、中毒および処置合併症	5 (1.9%)	4 (1.6%)	1 (0.4%)	0	0	0	8 (2.7%)	6 (2.1%)	2 (0.7%)	0	0	0
挫傷	3 (1.2%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)	0	0	0	7 (2.4%)	5 (1.7%)	2 (0.7%)	0	0	0
処置後出血	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0
骨挫傷	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
眼挫傷	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮下血腫	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血管確保部位出血	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胃腸障害	5 (1.9%)	3 (1.2%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	6 (2.1%)	4 (1.4%)	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
メレナ	2 (0.8%)	2 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0
直腸出血	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0
歯肉出血	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0	0
血便排泄	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0
腸出血	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0
食道静脈瘤出血	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	1 (0.3%)	0
胃腸出血	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0	0
痔出血	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (1.9%)	2 (0.8%)	3 (1.2%)	0	0	0	5 (1.7%)	3 (1.0%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0
鼻出血	5 (1.9%)	2 (0.8%)	3 (1.2%)	0	0	0	5 (1.7%)	3 (1.0%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0
皮膚および皮下組織障害	2 (0.8%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	4 (1.4%)	3 (1.0%)	1 (0.3%)	0	0	0
紫斑	0	0	0	0	0	0	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	0	0	0
斑状出血	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0
点状出血	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	0
眼障害	0	0	0	0	0	0	3 (1.0%)	2 (0.7%)	1 (0.3%)	0	0	0
結膜出血	0	0	0	0	0	0	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	0	0	0
網膜出血	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	0
腎および尿路障害	3 (1.2%)	3 (1.2%)	0	0	0	0	2 (0.7%)	0	0	2 (0.7%)	0	0

表 2.7.4-付録-100 TSFHE02: Treatment-emergent Hemorrhage Events (Excluding Injection-site Reactions) by System Organ Class, Preferred Term and Maximum Toxicity Grade; Safety Analysis Set (Monotherapy Studies: MMY3012 Primary Analysis, MMY1004 Part 2, and MMY1008)

	MMY3012 Dara IV Maximum Toxicity Grade						Pooled Dara SC Maximum Toxicity Grade					
	Total	1	2	3	4	5	Total	1	2	3	4	5
血尿	3 (1.2%)	3 (1.2%)	0	0	0	0	2 (0.7%)	0	0	2 (0.7%)	0	0
血管障害	0	0	0	0	0	0	2 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0
血腫	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0
静脈瘤破裂	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	0
血液およびリンパ系障害	1 (0.4%)	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0	0
免疫性血小板減少性紫斑病	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0	0
播種性血管内凝固	1 (0.4%)	0	0	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0
注射部位内出血	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0
生殖系および乳房障害	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血精液症	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Note: Dara IV = daratumumab intravenous; Dara SC = daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20); the pooled Dara SC column includes subjects from MMY3012 SC group, MMY1004 Part 2, and MMY1008.
Note: Percentages in the total column and toxicity grade columns are calculated with the number of subjects treated in each group as denominator.
Note: Adverse events are reported using MedDRA version 21.1.

[TSFHE02.RTF] [JNJ-54767414\Z_SCS\DBR_BLA_SUBQ_2019\RE_BLA_SUBQ_MONO_2019\PROD\TSFHE02.SAS] 01MAY2019, 20:33

表 2.7.4-付録-101 TSFAEHE02A_JPN: Summary of Treatment-emergent Hemorrhage Events (Excluding Injection-site Reactions) by System Organ Class, Preferred Term, and Maximum Toxicity Grade; Safety Analysis Set (Study 54767414MMY3012 Primary Analysis)

	Japanese											
		Dara IV Maximum Toxicity Grade						Dara SC Maximum Toxicity Grade				
	Total	1	2	3	4	5	Total	1	2	3	4	5
Analysis set: safety	24						18					
Total number of subjects with treatment-emergent hemorrhage events (excluding injection-site reactions)	1 (4.2%)	1 (4.2%)	0	0	0	0	1 (5.6%)	1 (5.6%)	0	0	0	0
MedDRA System Organ Class / Preferred Term												
眼障害	0	0	0	0	0	0	1 (5.6%)	1 (5.6%)	0	0	0	0
結膜出血	0	0	0	0	0	0	1 (5.6%)	1 (5.6%)	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	1 (4.2%)	1 (4.2%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
挫傷	1 (4.2%)	1 (4.2%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Note: Dara IV=daratumumab intravenous; Dara SC=daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
Note: Percentages in the total column and toxicity grade columns are calculated with the number of subjects treated in each group as denominator.
Note: Adverse events are reported using MedDRA version 21.1.

[TSFAEHE02A_JPN.RTF] [JNJ-54767414\MMY3012\DBR_CSR\RE_JAPAN_SAR\PROD\TSFAEHE02A_JPN.SAS] 14JUN2019, 15:00

表 2.7.4-付録-102 TSFAEHE02_JPN: Summary of Treatment-emergent Hemorrhage Events by System Organ Class, Preferred Term, and Maximum Toxicity Grade; Safety Analysis Set (Study 54767414MMY3012 Primary Analysis)

	Japanese											
	Dara IV Maximum Toxicity Grade						Dara SC Maximum Toxicity Grade					
	Total	1	2	3	4	5	Total	1	2	3	4	5
Analysis set: safety	24						18					
Total number of subjects with treatment-emergent hemorrhage events	1 (4.2%)	1 (4.2%)	0	0	0	0	3 (16.7%)	3 (16.7%)	0	0	0	0
MedDRA System Organ Class / Preferred Term												
眼障害	0	0	0	0	0	0	1 (5.6%)	1 (5.6%)	0	0	0	0
結膜出血	0	0	0	0	0	0	1 (5.6%)	1 (5.6%)	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	0	0	0	0	1 (5.6%)	1 (5.6%)	0	0	0	0
注射部位内出血	0	0	0	0	0	0	1 (5.6%)	1 (5.6%)	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	0	0	0	0	0	0	1 (5.6%)	1 (5.6%)	0	0	0	0
皮下出血	0	0	0	0	0	0	1 (5.6%)	1 (5.6%)	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	1 (4.2%)	1 (4.2%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
挫傷	1 (4.2%)	1 (4.2%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Note: Dara IV=daratumumab intravenous; Dara SC=daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
Note: Percentages in the total column and toxicity grade columns are calculated with the number of subjects treated in each group as denominator.
Note: Adverse events are reported using MedDRA version 21.1.

[TSFAEHE02_JPN.RTF] [JNJ-54767414\MMY3012\DBR_CSR\RE_JAPAN_SAR\PROD\TSFAEHE02_JPN.SAS] 14JUN2019, 15:00

表 2.7.4-付録-103 TSFAEHE02: Summary of Treatment-emergent Hemorrhage Events by System Organ Class, Preferred Term, and Maximum Toxicity Grade; Safety Analysis Set (Study 54767414MMY3012 Additional Analysis)

	Dara IV Maximum Toxicity Grade						Dara SC Maximum Toxicity Grade					
	Total	1	2	3	4	5	Total	1	2	3	4	5
Analysis set: safety	258						260					
Total number of subjects with treatment-emergent hemorrhage events	24 (9.3%)	14 (5.4%)	7 (2.7%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)	0	38 (14.6%)	25 (9.6%)	7 (2.7%)	5 (1.9%)	1 (0.4%)	0
MedDRA System Organ Class / Preferred Term												
傷害、中毒および処置合併症	6 (2.3%)	4 (1.6%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	10 (3.8%)	7 (2.7%)	3 (1.2%)	0	0	0
挫傷	3 (1.2%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)	0	0	0	8 (3.1%)	5 (1.9%)	3 (1.2%)	0	0	0
処置後出血	0	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0
皮下血腫	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0
骨挫傷	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
眼挫傷	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
硬膜下血腫	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0	0
血管確保部位出血	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胃腸障害	5 (1.9%)	3 (1.2%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	7 (2.7%)	4 (1.5%)	0	2 (0.8%)	1 (0.4%)	0
胃腸出血	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	0	0
歯肉出血	0	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	0	0
血便排泄	0	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0
腸出血	0	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0
メレナ	2 (0.8%)	2 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0
食道静脈瘤出血	0	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
直腸出血	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0
痔出血	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (1.9%)	2 (0.8%)	3 (1.2%)	0	0	0	7 (2.7%)	5 (1.9%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
鼻出血	5 (1.9%)	2 (0.8%)	3 (1.2%)	0	0	0	6 (2.3%)	4 (1.5%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
喀血	0	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	0	0	0	0	4 (1.5%)	4 (1.5%)	0	0	0	0
注射部位内出血	0	0	0	0	0	0	2 (0.8%)	2 (0.8%)	0	0	0	0
注射部位血腫	0	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0
注射部位出血	0	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	3 (1.2%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)	0	0	0	4 (1.5%)	3 (1.2%)	1 (0.4%)	0	0	0
斑状出血	2 (0.8%)	2 (0.8%)	0	0	0	0	2 (0.8%)	2 (0.8%)	0	0	0	0

表 2.7.4-付録-103 TSFAEHE02: Summary of Treatment-emergent Hemorrhage Events by System Organ Class, Preferred Term, and Maximum Toxicity Grade; Safety Analysis Set (Study 54767414MMY3012 Additional Analysis)

	Dara IV Maximum Toxicity Grade						Dara SC Maximum Toxicity Grade					
	Total	1	2	3	4	5	Total	1	2	3	4	5
皮下出血	0	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0
点状出血	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0	0
眼障害	0	0	0	0	0	0	3 (1.2%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)	0	0	0
結膜出血	0	0	0	0	0	0	2 (0.8%)	2 (0.8%)	0	0	0	0
網膜出血	0	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0	0
腎および尿路障害	4 (1.6%)	3 (1.2%)	1 (0.4%)	0	0	0	2 (0.8%)	0	0	2 (0.8%)	0	0
血尿	4 (1.6%)	3 (1.2%)	1 (0.4%)	0	0	0	2 (0.8%)	0	0	2 (0.8%)	0	0
血管障害	0	0	0	0	0	0	2 (0.8%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0
血腫	0	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0
静脈瘤破裂	0	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0	0
血液およびリンパ系障害	1 (0.4%)	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	0	0
免疫性血小板減少性紫斑病	0	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	0	0
播種性血管内凝固	1 (0.4%)	0	0	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0
生殖系および乳房障害	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0
腟出血	0	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0
血精液症	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Note: Dara IV=daratumumab intravenous; Dara SC=daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
Note: Percentages in the total column and toxicity grade columns are calculated with the number of subjects treated in each group as denominator.
Note: Adverse events are reported using MedDRA version 21.1.

[TSFAEHE02.RTF] [JNJ-54767414\MMY3012\DBR_BLA_2019_4MSU\RE_BLA_2019_4MSU\PROD\TSFAEHE02.SAS] 24SEP2019, 12:07

表 2.7.4-付録-104 TSFAEHE02A: Summary of Treatment-emergent Hemorrhage Events (Excluding Injection-site Reactions) by System Organ Class, Preferred Term, and Maximum Toxicity Grade; Safety Analysis Set (Study 54767414MMY3012 Additional Analysis)

	Dara IV						Dara SC					
		Maximum Toxicity Grade						Maximum Toxicity Grade				
	Total	1	2	3	4	5	Total	1	2	3	4	5
Analysis set: safety	258						260					
Total number of subjects with treatment-emergent hemorrhage events (excluding injection-site reactions)	24 (9.3%)	14 (5.4%)	7 (2.7%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)	0	30 (11.5%)	17 (6.5%)	7 (2.7%)	5 (1.9%)	1 (0.4%)	0
MedDRA System Organ Class / Preferred Term												
傷害、中毒および処置合併症	6 (2.3%)	4 (1.6%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	8 (3.1%)	5 (1.9%)	3 (1.2%)	0	0	0
挫傷	3 (1.2%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)	0	0	0	7 (2.7%)	4 (1.5%)	3 (1.2%)	0	0	0
処置後出血	0	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0
骨挫傷	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
眼挫傷	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮下血腫	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
硬膜下血腫	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0	0
血管確保部位出血	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胃腸障害	5 (1.9%)	3 (1.2%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	7 (2.7%)	4 (1.5%)	0	2 (0.8%)	1 (0.4%)	0
胃腸出血	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	0	0
歯肉出血	0	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	0	0
血便排泄	0	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0
腸出血	0	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0
メレナ	2 (0.8%)	2 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0
食道静脈瘤出血	0	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
直腸出血	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0
痔出血	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (1.9%)	2 (0.8%)	3 (1.2%)	0	0	0	7 (2.7%)	5 (1.9%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
鼻出血	5 (1.9%)	2 (0.8%)	3 (1.2%)	0	0	0	6 (2.3%)	4 (1.5%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
喀血	0	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0
眼障害	0	0	0	0	0	0	3 (1.2%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)	0	0	0
結膜出血	0	0	0	0	0	0	2 (0.8%)	2 (0.8%)	0	0	0	0
網膜出血	0	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0	0
腎および尿路障害	4 (1.6%)	3 (1.2%)	1 (0.4%)	0	0	0	2 (0.8%)	0	0	2 (0.8%)	0	0
血尿	4 (1.6%)	3 (1.2%)	1 (0.4%)	0	0	0	2 (0.8%)	0	0	2 (0.8%)	0	0
皮膚および皮下組織障害	3 (1.2%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)	0	0	0	2 (0.8%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0

表 2.7.4-付録-104 TSFAEHE02A: Summary of Treatment-emergent Hemorrhage Events (Excluding Injection-site Reactions) by System Organ Class, Preferred Term, and Maximum Toxicity Grade; Safety Analysis Set (Study 54767414MMY3012 Additional Analysis)

	Dara IV						Dara SC					
		Maximum Toxicity Grade						Maximum Toxicity Grade				
	Total	1	2	3	4	5	Total	1	2	3	4	5
斑状出血	2 (0.8%)	2 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0
点状出血	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0	0
血管障害	0	0	0	0	0	0	2 (0.8%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0
血腫	0	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0
静脈瘤破裂	0	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0	0
血液およびリンパ系障害	1 (0.4%)	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	0	0
免疫性血小板減少性紫斑病	0	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	0	0
播種性血管内凝固	1 (0.4%)	0	0	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0
生殖系および乳房障害	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0
腟出血	0	0	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0
血精液症	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Note: Dara IV=daratumumab intravenous; Dara SC=daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
Note: Percentages in the total column and toxicity grade columns are calculated with the number of subjects treated in each group as denominator.
Note: Adverse events are reported using MedDRA version 21.1.

[TSFAEHE02A.RTF] [JNJ-54767414\MMY3012\DBR_BLA_2019_4MSU\RE_BLA_2019_4MSU\PROD\TSFAEHE02A.SAS] 24SEP2019, 12:07

表 2.7.4-付録-105 TSFAEHE02_JPN_4MSU: Summary of Treatment-emergent Hemorrhage Events by System Organ Class, Preferred Term, and Maximum Toxicity Grade; Safety Analysis Set (Study 54767414MMY3012 Additional Analysis)

	Japanese											
		Dara IV Maximum Toxicity Grade						Dara SC Maximum Toxicity Grade				
	Total	1	2	3	4	5	Total	1	2	3	4	5
Analysis set: safety	24						18					
Total number of subjects with treatment-emergent hemorrhage events	1 (4.2%)	1 (4.2%)	0	0	0	0	3 (16.7%)	3 (16.7%)	0	0	0	0
MedDRA System Organ Class / Preferred Term												
眼障害	0	0	0	0	0	0	1 (5.6%)	1 (5.6%)	0	0	0	0
結膜出血	0	0	0	0	0	0	1 (5.6%)	1 (5.6%)	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	0	0	0	0	1 (5.6%)	1 (5.6%)	0	0	0	0
注射部位内出血	0	0	0	0	0	0	1 (5.6%)	1 (5.6%)	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	0	0	0	0	0	0	1 (5.6%)	1 (5.6%)	0	0	0	0
皮下出血	0	0	0	0	0	0	1 (5.6%)	1 (5.6%)	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	1 (4.2%)	1 (4.2%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
挫傷	1 (4.2%)	1 (4.2%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Note: Dara IV=daratumumab intravenous; Dara SC=daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
Note: Percentages in the total column and toxicity grade columns are calculated with the number of subjects treated in each group as denominator.
Note: Adverse events are reported using MedDRA version 21.1.

[TSFAEHE02_JPN_4MSU.RTF] [JNJ-54767414\MMY3012\DBR_BLA_2019_4MSU\RE_JAPAN_SAR\PROD\TSFAEHE02_JPN_4MSU.SAS] 15AUG2019, 14:10

表 2.7.4-付録-106 TSFAEHE02A_JPN_4MSU: Summary of Treatment-emergent Hemorrhage Events (Excluding Injection-site Reactions) by System Organ Class, Preferred Term, and Maximum Toxicity Grade; Safety Analysis Set (Study 54767414MMY3012 Additional Analysis)

	Japanese											
	Dara IV Maximum Toxicity Grade						Dara SC Maximum Toxicity Grade					
	Total	1	2	3	4	5	Total	1	2	3	4	5
Analysis set: safety	24						18					
Total number of subjects with treatment-emergent hemorrhage events (excluding injection-site reactions)	1 (4.2%)	1 (4.2%)	0	0	0	0	1 (5.6%)	1 (5.6%)	0	0	0	0
MedDRA System Organ Class / Preferred Term												
眼障害	0	0	0	0	0	0	1 (5.6%)	1 (5.6%)	0	0	0	0
結膜出血	0	0	0	0	0	0	1 (5.6%)	1 (5.6%)	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	1 (4.2%)	1 (4.2%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
挫傷	1 (4.2%)	1 (4.2%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Note: Dara IV=daratumumab intravenous; Dara SC=daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
Note: Percentages in the total column and toxicity grade columns are calculated with the number of subjects treated in each group as denominator.
Note: Adverse events are reported using MedDRA version 21.1.

[TSFAEHE02A_JPN_4MSU.RTF] [JNJ-54767414\MMY3012\DBR_BLA_2019_4MSU\RE_JAPAN_SAR\PROD\TSFAEHE02A_JPN_4MSU.SAS] 15AUG2019, 15:13

表 2.7.4-付録-107 TSFAEHE02A: Summary of Treatment-emergent Hemorrhage Events by System Organ Class, Preferred Term and Grade 3/4; All Treated Analysis Set (Study 54767414MMY2040)

	D-VRd		D-VMP		D-Rd	
	Any Grade	Grade 3 or 4	Any Grade	Grade 3 or 4	Any Grade	Grade 3 or 4
Analysis set: all treated	67		67		65	
Total number of subjects with treatment-emergent hemorrhage events	6 (9.0%)	0	8 (11.9%)	1 (1.5%)	3 (4.6%)	0
MedDRA System organ class/ Preferred term						
胃腸障害	3 (4.5%)	0	3 (4.5%)	0	1 (1.5%)	0
血便排泄	1 (1.5%)	0	0	0	0	0
口腔内出血	1 (1.5%)	0	0	0	0	0
直腸出血	1 (1.5%)	0	0	0	0	0
血性下痢	0	0	1 (1.5%)	0	0	0
痔出血	0	0	1 (1.5%)	0	0	0
メレナ	0	0	0	0	1 (1.5%)	0
上部消化管出血	0	0	1 (1.5%)	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (3.0%)	0	0	0	0	0
鼻出血	1 (1.5%)	0	0	0	0	0
喀血	1 (1.5%)	0	0	0	0	0
血液およびリンパ系障害	1 (1.5%)	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0
内出血発生の増加傾向	1 (1.5%)	0	0	0	1 (1.5%)	0
血小板減少性紫斑病	0	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0
皮膚および皮下組織障害	1 (1.5%)	0	1 (1.5%)	0	0	0
点状出血	1 (1.5%)	0	0	0	0	0
皮下出血	0	0	1 (1.5%)	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	0	0	1 (1.5%)	0
注射部位内出血	0	0	0	0	1 (1.5%)	0
筋骨格系および結合組織障害	0	0	1 (1.5%)	0	1 (1.5%)	0
筋肉内出血	0	0	1 (1.5%)	0	1 (1.5%)	0
腎および尿路障害	0	0	2 (3.0%)	0	0	0
血尿	0	0	2 (3.0%)	0	0	0

Key: Dara-SC = daratumumab and recombinant human hyaluronidase for subcutaneous injection: co-formulated. D-VRd = Dara-SC, bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone. D-VMP = Dara-SC, bortezomib, melphalan, and prednisone. D-Rd = Dara-SC, lenalidomide, and dexamethasone.
Note: Excludes injection site reactions.
Note: Percentages in the total column and toxicity grade columns are calculated with the number of subjects treated in each cohort as denominator.
Note: Adverse events are reported using MedDRA version 21.0.

[TSFAEHE02A.RTF] [JNJ-54767414\MMY2040\DBR_CSR\RE_CSR\PROD\TSFAEHE02A.SAS] 06MAY2019, 11:42

表 2.7.4-付録-108 TSFHE01A: Treatment-emergent Hemorrhage Events (Excluding Injection-site Reactions) Up to Month 6 by System Organ Class, Preferred Term and Maximum Toxicity Grade: DVMP; Safety Analysis Set (Combination Therapy Studies: MMY3007 and MMY2040)

	MMY 3007 Dara IV + VMP						MMY 2040 Dara SC + VMP					
		Maximum Toxicity Grade						Maximum Toxicity Grade				
	Total	1	2	3	4	5	Total	1	2	3	4	5
Analysis set: safety	333						67					
Total number of subjects with treatment-emergent hemorrhage events up to month 6	32 (9.6%)	19 (5.7%)	8 (2.4%)	4 (1.2%)	0	1 (0.3%)	7 (10.4%)	5 (7.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0
MedDRA system organ class/ Preferred term												
胃腸障害	10 (3.0%)	6 (1.8%)	2 (0.6%)	2 (0.6%)	0	0	3 (4.5%)	2 (3.0%)	1 (1.5%)	0	0	0
血性下痢	0	0	0	0	0	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	0
痔出血	2 (0.6%)	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	0
上部消化管出血	0	0	0	0	0	0	1 (1.5%)	0	1 (1.5%)	0	0	0
肛門出血	2 (0.6%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胃腸出血	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0
歯肉出血	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血便排泄	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
メレナ	2 (0.6%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
直腸出血	2 (0.6%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血液およびリンパ系障害	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	1 (1.5%)	0	0	1 (1.5%)	0	0
血小板減少性紫斑病	0	0	0	0	0	0	1 (1.5%)	0	0	1 (1.5%)	0	0
播種性血管内凝固	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	0
筋肉内出血	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	0
腎および尿路障害	2 (0.6%)	2 (0.6%)	0	0	0	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	0
血尿	2 (0.6%)	2 (0.6%)	0	0	0	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	4 (1.2%)	2 (0.6%)	2 (0.6%)	0	0	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	0
皮下出血	0	0	0	0	0	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	0
斑状出血	2 (0.6%)	2 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
点状出血	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚出血	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
眼障害	4 (1.2%)	4 (1.2%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
結膜出血	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
眼出血	2 (0.6%)	2 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
眼瞼血腫	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
注射部位内出血	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	6 (1.8%)	2 (0.6%)	2 (0.6%)	2 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0
挫傷	2 (0.6%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
眼窩周囲血腫	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
処置後出血	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0
外傷性出血	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4-付録-108 TSFHE01A: Treatment-emergent Hemorrhage Events (Excluding Injection-site Reactions) Up to Month 6 by System Organ Class, Preferred Term and Maximum Toxicity Grade: DVMP; Safety Analysis Set (Combination Therapy Studies: MMY3007 and MMY2040)

	MMY 3007 Dara IV + VMP						MMY 2040 Dara SC + VMP					
		Maximum Toxicity Grade						Maximum Toxicity Grade				
	Total	1	2	3	4	5	Total	1	2	3	4	5
創傷出血	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
神経系障害	2 (0.6%)	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0
頭蓋内出血	1 (0.3%)	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0
くも膜下出血	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (0.9%)	3 (0.9%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
鼻出血	3 (0.9%)	3 (0.9%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血管障害	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血腫	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Note: Dara IV = daratumumab intravenous; Dara SC = daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20); VMP = bortezomib/melphalan/prednisone.
Note: Percentages in the total column and toxicity grade columns are calculated with the number of subjects treated in each group as denominator.
Note: Hemorrhage events are the adverse events defined by Standardized MedDRA Queries (SMQ) with the first subcategory SMQ of hemorrhage terms (exclude laboratory terms).
Adverse events are reported using MedDRA version 21.1.
Note: 13 subjects at sites in Japan, whose bortezomib lot number records are fully or partially missed, are excluded from the MMY 3007 Dara IV + VMP treatment group.

[TSFHE01A.RTF] [JNJ-54767414\Z_SCS\DBR_BLA_SUBQ_2019\RE_BLA_SUBQ_COMBI_2019_JPN\PROD\TSFHE01A.SAS] 12JUL2019, 04:15

表 2.7.4-付録-109 TSFHE01B: Treatment-emergent Hemorrhage Events (Excluding Injection-site Reactions) Up to Month 6 by System Organ Class, Preferred Term and Maximum Toxicity Grade: DRd; Safety Analysis Set (Combination Therapy Studies: MMY3003 and MMY2040)

	MMY 3003 Dara IV + Rd						MMY 2040 Dara SC + Rd					
		Maximum Toxicity Grade						Maximum Toxicity Grade				
	Total	1	2	3	4	5	Total	1	2	3	4	5
Analysis set: safety	283						65					
Total number of subjects with treatment-emergent hemorrhage events up to month 6	33 (11.7%)	27 (9.5%)	2 (0.7%)	4 (1.4%)	0	0	3 (4.6%)	3 (4.6%)	0	0	0	0
MedDRA system organ class/ Preferred term												
血液およびリンパ系障害	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	0
内出血発生の増加傾向	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	0
胃腸障害	9 (3.2%)	5 (1.8%)	1 (0.4%)	3 (1.1%)	0	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	0
メレナ	0	0	0	0	0	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	0
腹壁血腫	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肛門出血	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0	0
胃出血	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0	0
胃腸血管奇形出血	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0	0
吐血	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血便排泄	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
直腸出血	3 (1.1%)	3 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	0	0	0	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	0
注射部位内出血	0	0	0	0	0	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	0
筋肉内出血	0	0	0	0	0	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	0
出血性関節症	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
眼障害	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
眼出血	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	7 (2.5%)	6 (2.1%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
挫傷	5 (1.8%)	5 (1.8%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
眼挫傷	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
創傷出血	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腎および尿路障害	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血尿	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
生殖系および乳房障害	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
骨盤血腫	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6 (2.1%)	6 (2.1%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
鼻出血	5 (1.8%)	5 (1.8%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
喀血	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
斑状出血	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
点状出血	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血管障害	4 (1.4%)	3 (1.1%)	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4-付録-109 TSFHE01B: Treatment-emergent Hemorrhage Events (Excluding Injection-site Reactions) Up to Month 6 by System Organ Class, Preferred Term and Maximum Toxicity Grade: DRd; Safety Analysis Set (Combination Therapy Studies: MMY3003 and MMY2040)

	MMY 3003 Dara IV + Rd						MMY 2040 Dara SC + Rd					
	Maximum Toxicity Grade						Maximum Toxicity Grade					
	Total	1	2	3	4	5	Total	1	2	3	4	5
血腫	3 (1.1%)	3 (1.1%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
出血性梗塞	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0	0

Note: Dara IV = daratumumab intravenous; Dara SC = daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20); Rd = lenalidomide/dexamethasone.
Note: Percentages in the total column and toxicity grade columns are calculated with the number of subjects treated in each group as denominator.
Note: Hemorrhage events are the adverse events defined by Standardized MedDRA Queries (SMQ) with the first subcategory SMQ of hemorrhage terms (exclude laboratory terms).
Adverse events are reported using MedDRA version 21.1.

[TSFHE01B.RTF] [JNJ-54767414\Z_SCS\DBR_BLA_SUBQ_2019\RE_BLA_SUBQ_COMBI_2019\PROD\TSFHE01B.SAS] 26APR2019, 09:57

表 2.7.4-付録-110 TSFINF02: Treatment-emergent Adverse Events of Infections and Infestations (New Onsets) by Preferred Term and Treatment Cycle; Safety Analysis Set (Monotherapy Studies: MMY3012 Primary Analysis, MMY1004 Part 2, and MMY1008)

	MMY 3012											
	Dara IV				Dara SC				Pooled Dara SC			
	n (%)				n (%)				n (%)			
	Total	Cycles 1-2	Cycles 3-6	Cycles 7+	Total	Cycles 1-2	Cycles 3-6	Cycles 7+	Total	Cycles 1-2	Cycles 3-6	Cycles 7+
Analysis set: safety	258				260				291			
Total number of subjects treated within window	258	258	216	127	260	260	215	123	291	291	244	145
Total number of subjects with treatment-emergent infections and infestations	117 (45.3%)	63 (24.4%)	51 (23.6%)	22 (17.3%)	119 (45.8%)	74 (28.5%)	59 (27.4%)	25 (20.3%)	142 (48.8%)	81 (27.8%)	68 (27.9%)	39 (26.9%)
MedDRA Preferred Term												
上気道感染	25 (9.7%)	12 (4.7%)	11 (5.1%)	7 (5.5%)	35 (13.5%)	20 (7.7%)	16 (7.4%)	6 (4.9%)	41 (14.1%)	22 (7.6%)	17 (7.0%)	9 (6.2%)
上咽頭炎	16 (6.2%)	5 (1.9%)	8 (3.7%)	3 (2.4%)	18 (6.9%)	6 (2.3%)	10 (4.7%)	4 (3.3%)	27 (9.3%)	9 (3.1%)	14 (5.7%)	8 (5.5%)
副鼻腔炎	4 (1.6%)	0	2 (0.9%)	2 (1.6%)	10 (3.8%)	2 (0.8%)	7 (3.3%)	2 (1.6%)	11 (3.8%)	3 (1.0%)	7 (2.9%)	2 (1.4%)
肺炎	16 (6.2%)	8 (3.1%)	5 (2.3%)	3 (2.4%)	9 (3.5%)	7 (2.7%)	0	2 (1.6%)	10 (3.4%)	8 (2.7%)	0	2 (1.4%)
尿路感染	9 (3.5%)	5 (1.9%)	3 (1.4%)	2 (1.6%)	9 (3.5%)	3 (1.2%)	6 (2.8%)	3 (2.4%)	10 (3.4%)	3 (1.0%)	7 (2.9%)	3 (2.1%)
気管支炎	8 (3.1%)	4 (1.6%)	3 (1.4%)	1 (0.8%)	9 (3.5%)	4 (1.5%)	3 (1.4%)	2 (1.6%)	10 (3.4%)	5 (1.7%)	3 (1.2%)	3 (2.1%)
気道感染	2 (0.8%)	2 (0.8%)	0	0	8 (3.1%)	6 (2.3%)	2 (0.9%)	0	9 (3.1%)	6 (2.1%)	2 (0.8%)	1 (0.7%)
インフルエンザ	7 (2.7%)	6 (2.3%)	1 (0.5%)	0	7 (2.7%)	5 (1.9%)	2 (0.9%)	1 (0.8%)	9 (3.1%)	5 (1.7%)	2 (0.8%)	3 (2.1%)
下気道感染	5 (1.9%)	3 (1.2%)	2 (0.9%)	0	8 (3.1%)	5 (1.9%)	2 (0.9%)	1 (0.8%)	8 (2.7%)	5 (1.7%)	2 (0.8%)	1 (0.7%)
肺感染	4 (1.6%)	4 (1.6%)	0	0	5 (1.9%)	4 (1.5%)	1 (0.5%)	1 (0.8%)	6 (2.1%)	4 (1.4%)	1 (0.4%)	2 (1.4%)
口腔ヘルペス	2 (0.8%)	2 (0.8%)	0	0	4 (1.5%)	2 (0.8%)	2 (0.9%)	0	4 (1.4%)	2 (0.7%)	2 (0.8%)	0
ウイルス感染	1 (0.4%)	0	0	1 (0.8%)	4 (1.5%)	1 (0.4%)	2 (0.9%)	1 (0.8%)	4 (1.4%)	1 (0.3%)	2 (0.8%)	1 (0.7%)
鼻炎	4 (1.6%)	2 (0.8%)	3 (1.4%)	1 (0.8%)	3 (1.2%)	3 (1.2%)	0	0	4 (1.4%)	3 (1.0%)	1 (0.4%)	0
帯状疱疹	3 (1.2%)	0	3 (1.4%)	0	3 (1.2%)	0	1 (0.5%)	2 (1.6%)	4 (1.4%)	0	1 (0.4%)	3 (2.1%)
敗血症	4 (1.6%)	2 (0.8%)	2 (0.9%)	0	3 (1.2%)	1 (0.4%)	2 (0.9%)	0	3 (1.0%)	1 (0.3%)	2 (0.8%)	0
敗血症性ショック	4 (1.6%)	3 (1.2%)	1 (0.5%)	0	3 (1.2%)	1 (0.4%)	1 (0.5%)	1 (0.8%)	3 (1.0%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)	1 (0.7%)
咽頭炎	3 (1.2%)	1 (0.4%)	2 (0.9%)	0	2 (0.8%)	1 (0.4%)	1 (0.5%)	0	2 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)	0
Ｂ型肝炎再活性化	2 (0.8%)	1 (0.4%)	1 (0.5%)	0	2 (0.8%)	0	2 (0.9%)	0	2 (0.7%)	0	2 (0.8%)	0
四肢膿瘍	0	0	0	0	2 (0.8%)	2 (0.8%)	0	0	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	0
蜂巣炎	0	0	0	0	2 (0.8%)	1 (0.4%)	1 (0.5%)	0	2 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)	0
真菌感染	0	0	0	0	2 (0.8%)	1 (0.4%)	1 (0.5%)	0	2 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)	0
サルモネラ症	0	0	0	0	2 (0.8%)	2 (0.8%)	0	0	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	0
急性副鼻腔炎	2 (0.8%)	0	0	2 (1.6%)	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	0	2 (0.7%)	0	1 (0.4%)	1 (0.7%)

表 2.7.4-付録-110 TSFINF02: Treatment-emergent Adverse Events of Infections and Infestations (New Onsets) by Preferred Term and Treatment Cycle; Safety Analysis Set (Monotherapy Studies: MMY3012 Primary Analysis, MMY1004 Part 2, and MMY1008)

	MMY 3012											
	Dara IV				Dara SC				Pooled Dara SC			
	n (%)				n (%)				n (%)			
	Total	Cycles 1-2	Cycles 3-6	Cycles 7+	Total	Cycles 1-2	Cycles 3-6	Cycles 7+	Total	Cycles 1-2	Cycles 3-6	Cycles 7+
眼感染	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	2 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)	0
口腔真菌感染	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	0
胃腸炎	3 (1.2%)	3 (1.2%)	0	0	0	0	0	0	2 (0.7%)	0	0	2 (1.4%)
歯感染	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)	0
感染	4 (1.6%)	2 (0.8%)	1 (0.5%)	1 (0.8%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0
歯肉炎	2 (0.8%)	1 (0.4%)	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0
爪囲炎	2 (0.8%)	0	2 (0.9%)	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0
カンジダ感染	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.8%)	1 (0.3%)	0	0	1 (0.7%)
大腸菌性尿路感染	1 (0.4%)	0	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)	0	1 (0.4%)	0
毛包炎	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0
ヘモフィルス感染	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.8%)	1 (0.3%)	0	0	1 (0.7%)
単純ヘルペス	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)	0	1 (0.4%)	0
口腔カンジダ症	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.8%)	1 (0.3%)	0	0	1 (0.7%)
細菌感染	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0
慢性副鼻腔炎	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0
クロストリジウム・ディフィシレ感染	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0
コロナウイルス感染	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0
膀胱炎	0	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)	0	1 (0.4%)	0
サイトメガロウイルス感染	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0
せつ	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0
麦粒腫	0	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)	0	1 (0.4%)	0
迷路炎	0	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)	0	1 (0.4%)	0
リステリア症	0	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)	0	1 (0.4%)	0
クリプトコッカス性髄膜炎	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0
爪感染	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0
好中球減少性敗血症	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0
爪真菌症	0	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)	0	1 (0.4%)	0
眼帯状疱疹	0	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)	0	1 (0.4%)	0
外耳炎	0	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)	0	1 (0.4%)	0
中耳炎	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0
急性中耳炎	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0

表 2.7.4-付録-110 TSFINF02: Treatment-emergent Adverse Events of Infections and Infestations (New Onsets) by Preferred Term and Treatment Cycle; Safety Analysis Set (Monotherapy Studies: MMY3012 Primary Analysis, MMY1004 Part 2, and MMY1008)

	MMY 3012											
	Dara IV				Dara SC				Pooled Dara SC			
	n (%)				n (%)				n (%)			
	Total	Cycles 1-2	Cycles 3-6	Cycles 7+	Total	Cycles 1-2	Cycles 3-6	Cycles 7+	Total	Cycles 1-2	Cycles 3-6	Cycles 7+
歯周炎	0	0	0	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.8%)	1 (0.3%)	0	0	1 (0.7%)
股部白癬	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0
皮膚感染	1 (0.4%)	0	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.4%)	0
虫垂炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.7%)
ウイルス性気管支炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	1 (0.7%)
ヘリコバクター感染	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.4%)	0
限局性感染	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.4%)	0
膿疱性皮疹	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.4%)	0
ライノウイルス感染	3 (1.2%)	2 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	0	0
結膜炎	2 (0.8%)	1 (0.4%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
乳様突起炎	2 (0.8%)	1 (0.4%)	0	1 (0.8%)	0	0	0	0	0	0	0	0
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	2 (0.8%)	1 (0.4%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ＲＳウイルス感染	2 (0.8%)	1 (0.4%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
菌血症	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
カンピロバクター胃腸炎	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
慢性扁桃炎	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
感染性下痢	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
耳感染	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
陰部ヘルペス	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肺炎球菌性髄膜炎	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
粘膜感染	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
壊死性筋膜炎	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ブドウ球菌感染	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ブドウ球菌性敗血症	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
足部白癬	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
外陰腟炎	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4-付録-110 TSFINF02: Treatment-emergent Adverse Events of Infections and Infestations (New Onsets) by Preferred Term and Treatment Cycle; Safety Analysis Set (Monotherapy Studies: MMY3012 Primary Analysis, MMY1004 Part 2, and MMY1008)

	MMY 3012											
	Dara IV				Dara SC				Pooled Dara SC			
	n (%)				n (%)				n (%)			
	Total	Cycles 1-2	Cycles 3-6	Cycles 7+	Total	Cycles 1-2	Cycles 3-6	Cycles 7+	Total	Cycles 1-2	Cycles 3-6	Cycles 7+

Note: Dara IV = daratumumab intravenous; Dara SC = daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20); the pooled Dara SC column includes subjects from MMY3012 SC group, MMY1004 Part 2, and MMY1008.
Key: TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: Percentages in the total column are calculated with the number of treated subjects in each group as denominator. Percentages for cycle columns are calculated with the number of treated subjects in the cycles as denominator.
Note: Adverse events are reported using MedDRA version 21.1.

[TSFINF02.RTF] [JNJ-54767414\Z_SCS\DBR_BLA_SUBQ_2019\RE_BLA_SUBQ_MONO_2019\PROD\TSFINF02.SAS] 01MAY2019, 20:33

表 2.7.4-付録-111 TSFAEINF01A: Summary of Treatment-emergent Adverse Events of Infections and Infestations by Preferred Term and Toxicity Grade; Safety Analysis Set (Study 54767414MMY3012 Primary Analysis)

	Dara IV			Dara SC		
	Any Grade	Grade 3 or 4	Grade 5	Any Grade	Grade 3 or 4	Grade 5
Analysis set: safety	258			260		
Total number of subjects with TEAE of Infections and Infestations	117 (45.3%)	29 (11.2%)	10 (3.9%)	119 (45.8%)	27 (10.4%)	3 (1.2%)
MedDRA Preferred Term						
上気道感染	25 (9.7%)	2 (0.8%)	0	35 (13.5%)	0	0
上咽頭炎	16 (6.2%)	0	0	18 (6.9%)	0	0
副鼻腔炎	4 (1.6%)	0	0	10 (3.8%)	0	0
気管支炎	8 (3.1%)	0	0	9 (3.5%)	2 (0.8%)	0
肺炎	16 (6.2%)	10 (3.9%)	1 (0.4%)	9 (3.5%)	7 (2.7%)	0
尿路感染	9 (3.5%)	3 (1.2%)	1 (0.4%)	9 (3.5%)	0	0
下気道感染	5 (1.9%)	2 (0.8%)	0	8 (3.1%)	4 (1.5%)	0
気道感染	2 (0.8%)	1 (0.4%)	0	8 (3.1%)	2 (0.8%)	0
インフルエンザ	7 (2.7%)	0	0	7 (2.7%)	3 (1.2%)	0
肺感染	4 (1.6%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)	5 (1.9%)	4 (1.5%)	0
口腔ヘルペス	2 (0.8%)	0	0	4 (1.5%)	0	0
ウイルス感染	1 (0.4%)	0	0	4 (1.5%)	0	0
帯状疱疹	3 (1.2%)	0	0	3 (1.2%)	0	0
鼻炎	4 (1.6%)	0	0	3 (1.2%)	0	0
敗血症	4 (1.6%)	4 (1.6%)	2 (0.8%)	3 (1.2%)	3 (1.2%)	0
敗血症性ショック	4 (1.6%)	1 (0.4%)	3 (1.2%)	3 (1.2%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)
四肢膿瘍	0	0	0	2 (0.8%)	0	0
蜂巣炎	0	0	0	2 (0.8%)	0	0
真菌感染	0	0	0	2 (0.8%)	0	0
Ｂ型肝炎再活性化	2 (0.8%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)	0	0
咽頭炎	3 (1.2%)	0	0	2 (0.8%)	0	0
サルモネラ症	0	0	0	2 (0.8%)	0	0
急性副鼻腔炎	2 (0.8%)	0	0	1 (0.4%)	0	0
細菌感染	0	0	0	1 (0.4%)	0	0
カンジダ感染	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	0	0
慢性副鼻腔炎	0	0	0	1 (0.4%)	0	0
クロストリジウム・ディフィシレ感染	0	0	0	1 (0.4%)	0	0
コロナウイルス感染	0	0	0	1 (0.4%)	0	0
膀胱炎	0	0	0	1 (0.4%)	0	0

表 2.7.4-付録-111 TSFAEINF01A: Summary of Treatment-emergent Adverse Events of Infections and Infestations by Preferred Term and Toxicity Grade; Safety Analysis Set (Study 54767414MMY3012 Primary Analysis)

	Dara IV			Dara SC		
	Any Grade	Grade 3 or 4	Grade 5	Any Grade	Grade 3 or 4	Grade 5
サイトメガロウイルス感染	0	0	0	1 (0.4%)	0	0
大腸菌性尿路感染	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	0	0
眼感染	0	0	0	1 (0.4%)	0	0
毛包炎	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	0	0
せつ	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0
歯肉炎	2 (0.8%)	0	0	1 (0.4%)	0	0
ヘモフィルス感染	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	0	0
単純ヘルペス	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	0	0
麦粒腫	0	0	0	1 (0.4%)	0	0
感染	4 (1.6%)	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0
迷路炎	0	0	0	1 (0.4%)	0	0
リステリア症	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
クリプトコッカス性髄膜炎	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0
爪感染	0	0	0	1 (0.4%)	0	0
好中球減少性敗血症	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0
爪真菌症	0	0	0	1 (0.4%)	0	0
眼帯状疱疹	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0
口腔カンジダ症	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	0	0
口腔真菌感染	0	0	0	1 (0.4%)	0	0
外耳炎	0	0	0	1 (0.4%)	0	0
中耳炎	0	0	0	1 (0.4%)	0	0
急性中耳炎	0	0	0	1 (0.4%)	0	0
爪囲炎	2 (0.8%)	0	0	1 (0.4%)	0	0
歯周炎	0	0	0	1 (0.4%)	0	0
股部白癬	0	0	0	1 (0.4%)	0	0
菌血症	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0
カンピロバクター胃腸炎	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0
慢性扁桃炎	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
結膜炎	2 (0.8%)	0	0	0	0	0
感染性下痢	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
耳感染	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
胃腸炎	3 (1.2%)	0	0	0	0	0
陰部ヘルペス	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
乳様突起炎	2 (0.8%)	1 (0.4%)	0	0	0	0

表 2.7.4-付録-111 TSFAEINF01A: Summary of Treatment-emergent Adverse Events of Infections and Infestations by Preferred Term and Toxicity Grade; Safety Analysis Set (Study 54767414MMY3012 Primary Analysis)

	Dara IV			Dara SC		
	Any Grade	Grade 3 or 4	Grade 5	Any Grade	Grade 3 or 4	Grade 5
肺炎球菌性髄膜炎	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0
粘膜感染	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
壊死性筋膜炎	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	2 (0.8%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)	0	0	0
ＲＳウイルス感染	2 (0.8%)	0	0	0	0	0
ライノウイルス感染	3 (1.2%)	0	0	0	0	0
皮膚感染	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
ブドウ球菌感染	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
ブドウ球菌性敗血症	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0
足部白癬	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
外陰腟炎	1 (0.4%)	0	0	0	0	0

Note: Dara IV=daratumumab intravenous; Dara SC=daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
Key: TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: Percentages are calculated with the number of subjects in each group as denominators.
Note: Adverse events are reported using MedDRA version 21.1.

[TSFAEINF01A.RTF] [JNJ-54767414\MMY3012\DBR_CSR\RE_CSR\PROD\TSFAEINF01A.SAS] 01APR2019, 12:41

表 2.7.4-付録-112 TSFINF01: Grade 3 or 4 Treatment-emergent Adverse Events of Infections and Infestations by Preferred Term and Relationship; Safety Analysis Set (Monotherapy Studies: MMY3012 Primary Analysis, MMY1004 Part 2, and MMY1008)

	MMY 3012					
	Dara IV		Dara SC		Pooled Dara SC	
	Total	Related	Total	Related	Total	Related
Analysis set: safety	258		260		291	
Total number of subjects with grade 3 or 4 TEAE of infections and infestations	29 (11.2%)	13 (5.0%)	27 (10.4%)	10 (3.8%)	29 (10.0%)	10 (3.4%)
MedDRA Preferred Term						
肺炎	10 (3.9%)	4 (1.6%)	7 (2.7%)	3 (1.2%)	7 (2.4%)	3 (1.0%)
肺感染	2 (0.8%)	0	4 (1.5%)	3 (1.2%)	5 (1.7%)	3 (1.0%)
下気道感染	2 (0.8%)	0	4 (1.5%)	1 (0.4%)	4 (1.4%)	1 (0.3%)
敗血症	4 (1.6%)	3 (1.2%)	3 (1.2%)	1 (0.4%)	3 (1.0%)	1 (0.3%)
インフルエンザ	0	0	3 (1.2%)	1 (0.4%)	3 (1.0%)	1 (0.3%)
気道感染	1 (0.4%)	0	2 (0.8%)	0	2 (0.7%)	0
気管支炎	0	0	2 (0.8%)	0	2 (0.7%)	0
敗血症性ショック	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	1 (0.3%)	0
せつ	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)
リステリア症	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.3%)	0
クリプトコッカス性髄膜炎	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.3%)	0
好中球減少性敗血症	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)
眼帯状疱疹	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)
虫垂炎	0	0	0	0	1 (0.3%)	0
尿路感染	3 (1.2%)	1 (0.4%)	0	0	0	0
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	2 (0.8%)	1 (0.4%)	0	0	0	0
上気道感染	2 (0.8%)	2 (0.8%)	0	0	0	0
菌血症	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
カンピロバクター胃腸炎	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
Ｂ型肝炎再活性化	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0
感染	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0
乳様突起炎	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
肺炎球菌性髄膜炎	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0
壊死性筋膜炎	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
ブドウ球菌性敗血症	1 (0.4%)	0	0	0	0	0

表 2.7.4-付録-112 TSFINF01: Grade 3 or 4 Treatment-emergent Adverse Events of Infections and Infestations by Preferred Term and Relationship; Safety Analysis Set (Monotherapy Studies: MMY3012 Primary Analysis, MMY1004 Part 2, and MMY1008)

	MMY 3012					
	Dara IV		Dara SC		Pooled Dara SC	
	Total	Related	Total	Related	Total	Related

Note: Dara IV = daratumumab intravenous; Dara SC = daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20); the pooled Dara SC column includes subjects from MMY3012 SC group, MMY1004 Part 2, and MMY1008.
Key: TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: Percentages are calculated with the number of subjects in each group as the denominators.
Note: Adverse events are reported using MedDRA version 21.1.

[TSFINF01.RTF] [JNJ-54767414\Z_SCS\DBR_BLA_SUBQ_2019\RE_BLA_SUBQ_MONO_2019\PROD\TSFINF01.SAS] 01MAY2019, 20:33

表 2.7.4-付録-113 TSFAEINF02_JPN: Summary of Treatment-emergent Adverse Events of Infections and Infestations (New Onsets) by Preferred Term and Treatment Cycle; Safety Analysis Set (Study 54767414MMY3012 Primary Analysis)

	Japanese							
	Dara IV				Dara SC			
	n (%)				n (%)			
	Total	Cycles 1-2	Cycles 3-6	Cycles 7+	Total	Cycles 1-2	Cycles 3-6	Cycles 7+
Analysis set: safety	24				18			
Total number of subjects treated within window	24	24	17	3	18	18	10	2
Total number of subjects with treatment-emergent infections and infestations	11 (45.8%)	4 (16.7%)	6 (35.3%)	1 (33.3%)	9 (50.0%)	4 (22.2%)	6 (60.0%)	1 (50.0%)
MedDRA Preferred Term								
上咽頭炎	6 (25.0%)	1 (4.2%)	4 (23.5%)	1 (33.3%)	2 (11.1%)	1 (5.6%)	1 (10.0%)	0
上気道感染	0	0	0	0	2 (11.1%)	1 (5.6%)	1 (10.0%)	0
気管支炎	0	0	0	0	1 (5.6%)	0	1 (10.0%)	0
サイトメガロウイルス感染	0	0	0	0	1 (5.6%)	1 (5.6%)	0	0
毛包炎	0	0	0	0	1 (5.6%)	1 (5.6%)	0	0
単純ヘルペス	1 (4.2%)	1 (4.2%)	0	0	1 (5.6%)	0	1 (10.0%)	0
インフルエンザ	0	0	0	0	1 (5.6%)	0	0	1 (50.0%)
口腔ヘルペス	1 (4.2%)	1 (4.2%)	0	0	1 (5.6%)	0	1 (10.0%)	0
中耳炎	0	0	0	0	1 (5.6%)	1 (5.6%)	0	0
敗血症	1 (4.2%)	0	1 (5.9%)	0	1 (5.6%)	0	1 (10.0%)	0
副鼻腔炎	0	0	0	0	1 (5.6%)	0	1 (10.0%)	0
帯状疱疹	1 (4.2%)	0	1 (5.9%)	0	0	0	0	0
乳様突起炎	1 (4.2%)	1 (4.2%)	0	0	0	0	0	0

Note: Dara IV=daratumumab intravenous; Dara SC=daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
Note: Percentages in the total column are calculated with the number of treated subjects in each group as denominator. Percentages for cycle columns are calculated with the number of treated subjects in the cycles as denominator.
Note: Adverse events are reported using MedDRA version 21.1.

[TSFAEINF02_JPN.RTF] [JNJ-54767414\MMY3012\DBR_CSR\RE_JAPAN_SAR\PROD\TSFAEINF02_JPN.SAS] 14JUN2019, 15:00

表 2.7.4-付録-114 TSFAEINF01A_JPN: Summary of Treatment-emergent Adverse Events of Infections and Infestations by Preferred Term and Toxicity Grade ; Safety Analysis Set (Study 54767414MMY3012 Primary Analysis)

	Japanese					
	Dara IV			Dara SC		
	Any Grade	Grade 3 or 4	Grade 5	Any Grade	Grade 3 or 4	Grade 5
Analysis set: safety	24			18		
Total number of subjects with TEAE of Infections and Infestations	11 (45.8%)	2 (8.3%)	1 (4.2%)	9 (50.0%)	1 (5.6%)	0
MedDRA Preferred Term						
上咽頭炎	6 (25.0%)	0	0	2 (11.1%)	0	0
上気道感染	0	0	0	2 (11.1%)	0	0
気管支炎	0	0	0	1 (5.6%)	0	0
サイトメガロウイルス感染	0	0	0	1 (5.6%)	0	0
毛包炎	0	0	0	1 (5.6%)	0	0
単純ヘルペス	1 (4.2%)	0	0	1 (5.6%)	0	0
インフルエンザ	0	0	0	1 (5.6%)	0	0
口腔ヘルペス	1 (4.2%)	0	0	1 (5.6%)	0	0
中耳炎	0	0	0	1 (5.6%)	0	0
敗血症	1 (4.2%)	1 (4.2%)	1 (4.2%)	1 (5.6%)	1 (5.6%)	0
副鼻腔炎	0	0	0	1 (5.6%)	0	0
帯状疱疹	1 (4.2%)	0	0	0	0	0
乳様突起炎	1 (4.2%)	1 (4.2%)	0	0	0	0

Note: Dara IV=daratumumab intravenous; Dara SC=daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
Key: TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: Percentages are calculated with the number of subjects in each group as denominators.
Note: Adverse events are reported using MedDRA version 21.1.

[TSFAEINF01A_JPN.RTF] [JNJ-54767414\MMY3012\DBR_CSR\RE_JAPAN_SAR\PROD\TSFAEINF01A_JPN.SAS] 14JUN2019, 15:00

表 2.7.4-付録-115 TSFAEINF02: Summary of Treatment-emergent Adverse Events of Infections and Infestations (New Onsets) by Preferred Term and Treatment Cycle; Safety Analysis Set (Study 54767414MMY3012 Additional Analysis)

	Dara IV				Dara SC			
	n (%)				n (%)			
	Total	Cycles 1-2	Cycles 3-6	Cycles 7+	Total	Cycles 1-2	Cycles 3-6	Cycles 7+
Analysis set: safety	258				260			
Total number of subjects treated within window	258	258	220	139	260	260	221	132
Total number of subjects with treatment-emergent infections and infestations	129 (50.0%)	64 (24.8%)	54 (24.5%)	46 (33.1%)	131 (50.4%)	74 (28.5%)	61 (27.6%)	54 (40.9%)
MedDRA Preferred Term								
上気道感染	29 (11.2%)	12 (4.7%)	11 (5.0%)	13 (9.4%)	41 (15.8%)	20 (7.7%)	16 (7.2%)	19 (14.4%)
上咽頭炎	19 (7.4%)	6 (2.3%)	11 (5.0%)	6 (4.3%)	25 (9.6%)	6 (2.3%)	12 (5.4%)	9 (6.8%)
気管支炎	8 (3.1%)	4 (1.6%)	3 (1.4%)	1 (0.7%)	13 (5.0%)	4 (1.5%)	3 (1.4%)	6 (4.5%)
肺炎	17 (6.6%)	8 (3.1%)	5 (2.3%)	4 (2.9%)	12 (4.6%)	7 (2.7%)	0	5 (3.8%)
副鼻腔炎	6 (2.3%)	0	2 (0.9%)	4 (2.9%)	11 (4.2%)	2 (0.8%)	7 (3.2%)	3 (2.3%)
尿路感染	9 (3.5%)	5 (1.9%)	3 (1.4%)	2 (1.4%)	11 (4.2%)	3 (1.2%)	6 (2.7%)	5 (3.8%)
下気道感染	5 (1.9%)	3 (1.2%)	2 (0.9%)	1 (0.7%)	9 (3.5%)	5 (1.9%)	2 (0.9%)	2 (1.5%)
気道感染	6 (2.3%)	2 (0.8%)	0	4 (2.9%)	8 (3.1%)	6 (2.3%)	2 (0.9%)	0
インフルエンザ	9 (3.5%)	6 (2.3%)	1 (0.5%)	2 (1.4%)	7 (2.7%)	5 (1.9%)	2 (0.9%)	1 (0.8%)
肺感染	4 (1.6%)	4 (1.6%)	0	0	5 (1.9%)	4 (1.5%)	1 (0.5%)	1 (0.8%)
鼻炎	4 (1.6%)	2 (0.8%)	3 (1.4%)	2 (1.4%)	5 (1.9%)	3 (1.2%)	0	2 (1.5%)
口腔ヘルペス	2 (0.8%)	2 (0.8%)	0	0	4 (1.5%)	2 (0.8%)	2 (0.9%)	0
敗血症	4 (1.6%)	2 (0.8%)	2 (0.9%)	0	4 (1.5%)	1 (0.4%)	2 (0.9%)	1 (0.8%)
ウイルス感染	1 (0.4%)	0	0	1 (0.7%)	4 (1.5%)	1 (0.4%)	2 (0.9%)	1 (0.8%)
帯状疱疹	4 (1.6%)	0	3 (1.4%)	1 (0.7%)	3 (1.2%)	0	1 (0.5%)	2 (1.5%)
咽頭炎	5 (1.9%)	1 (0.4%)	2 (0.9%)	2 (1.4%)	3 (1.2%)	1 (0.4%)	1 (0.5%)	1 (0.8%)
敗血症性ショック	4 (1.6%)	3 (1.2%)	1 (0.5%)	0	3 (1.2%)	1 (0.4%)	1 (0.5%)	1 (0.8%)
四肢膿瘍	0	0	0	0	2 (0.8%)	2 (0.8%)	0	0
カンジダ感染	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	0	2 (0.8%)	0	0	2 (1.5%)
蜂巣炎	0	0	0	0	2 (0.8%)	1 (0.4%)	1 (0.5%)	0
膀胱炎	0	0	0	0	2 (0.8%)	0	1 (0.5%)	1 (0.8%)
真菌感染	0	0	0	0	2 (0.8%)	1 (0.4%)	1 (0.5%)	0
胃腸炎	4 (1.6%)	3 (1.2%)	0	1 (0.7%)	2 (0.8%)	0	0	2 (1.5%)
Ｂ型肝炎再活性化	2 (0.8%)	1 (0.4%)	1 (0.5%)	0	2 (0.8%)	0	2 (0.9%)	0
爪感染	0	0	0	0	2 (0.8%)	1 (0.4%)	0	1 (0.8%)

表 2.7.4-付録-115 TSFAEINF02: Summary of Treatment-emergent Adverse Events of Infections and Infestations (New Onsets) by Preferred Term and Treatment Cycle; Safety Analysis Set (Study 54767414MMY3012 Additional Analysis)

	Dara IV				Dara SC			
	n (%)				n (%)			
	Total	Cycles 1-2	Cycles 3-6	Cycles 7+	Total	Cycles 1-2	Cycles 3-6	Cycles 7+
サルモネラ症	0	0	0	0	2 (0.8%)	2 (0.8%)	0	0
急性副鼻腔炎	2 (0.8%)	0	0	2 (1.4%)	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	0
細菌感染	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
細気管支炎	0	0	0	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.8%)
慢性副鼻腔炎	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
クロストリジウム・ディフィシレ感染	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
結膜炎	2 (0.8%)	1 (0.4%)	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.8%)
コロナウイルス感染	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
サイトメガロウイルス感染	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
大腸菌性尿路感染	1 (0.4%)	0	0	1 (0.7%)	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	0
眼感染	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
毛包炎	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
せつ	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
歯肉炎	2 (0.8%)	1 (0.4%)	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
ヘモフィルス感染	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.8%)
単純ヘルペス	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	0
麦粒腫	0	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	0
感染	4 (1.6%)	2 (0.8%)	1 (0.5%)	1 (0.7%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
迷路炎	0	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	0
リステリア症	0	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	0
肝膿瘍	0	0	0	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.8%)
クリプトコッカス性髄膜炎	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
好中球減少性敗血症	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
爪真菌症	0	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	0
眼帯状疱疹	0	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	0
口腔カンジダ症	2 (0.8%)	1 (0.4%)	0	1 (0.7%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.8%)
口腔真菌感染	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
外耳炎	0	0	0	0	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	0
中耳炎	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
急性中耳炎	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
爪囲炎	2 (0.8%)	0	2 (0.9%)	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
歯周炎	0	0	0	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.8%)

表 2.7.4-付録-115 TSFAEINF02: Summary of Treatment-emergent Adverse Events of Infections and Infestations (New Onsets) by Preferred Term and Treatment Cycle; Safety Analysis Set (Study 54767414MMY3012 Additional Analysis)

	Dara IV				Dara SC			
	n (%)				n (%)			
	Total	Cycles 1-2	Cycles 3-6	Cycles 7+	Total	Cycles 1-2	Cycles 3-6	Cycles 7+
レンサ球菌性咽頭炎	0	0	0	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.8%)
マイコプラズマ性肺炎	0	0	0	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.8%)
術後創感染	0	0	0	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.8%)
細菌性副鼻腔炎	0	0	0	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.8%)
股部白癬	0	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
白癬感染	0	0	0	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.8%)
扁桃炎	0	0	0	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.8%)
歯感染	0	0	0	0	1 (0.4%)	0	0	1 (0.8%)
急性Ｂ型肝炎	1 (0.4%)	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0
菌血症	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
カンピロバクター胃腸炎	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
慢性扁桃炎	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0
医療機器関連感染	1 (0.4%)	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0
感染性下痢	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0
耳感染	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
丹毒	1 (0.4%)	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0
陰部ヘルペス	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
注射部位感染	1 (0.4%)	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0
乳様突起炎	2 (0.8%)	1 (0.4%)	0	1 (0.7%)	0	0	0	0
肺炎球菌性髄膜炎	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
粘膜感染	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0
壊死性筋膜炎	1 (0.4%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
ピコルナウイルス感染	1 (0.4%)	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	2 (0.8%)	1 (0.4%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
腎盂腎炎	1 (0.4%)	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0
ＲＳウイルス気管支炎	1 (0.4%)	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0
ＲＳウイルス感染	2 (0.8%)	1 (0.4%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
ライノウイルス感染	3 (1.2%)	2 (0.8%)	0	1 (0.7%)	0	0	0	0
ロタウイルス感染	1 (0.4%)	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0
皮膚感染	1 (0.4%)	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0
ブドウ球菌感染	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0
ブドウ球菌性敗血症	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0
足部白癬	2 (0.8%)	0	1 (0.5%)	1 (0.7%)	0	0	0	0

表 2.7.4-付録-115 TSFAEINF02: Summary of Treatment-emergent Adverse Events of Infections and Infestations (New Onsets) by Preferred Term and Treatment Cycle; Safety Analysis Set (Study 54767414MMY3012 Additional Analysis)

	Dara IV				Dara SC			
	n (%)				n (%)			
	Total	Cycles 1-2	Cycles 3-6	Cycles 7+	Total	Cycles 1-2	Cycles 3-6	Cycles 7+
気管気管支炎	1 (0.4%)	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0
細菌性尿路感染	1 (0.4%)	0	0	1 (0.7%)	0	0	0	0
外陰腟炎	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0	0

Note: Dara IV=daratumumab intravenous; Dara SC=daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
Note: Percentages in the total column are calculated with the number of treated subjects in each group as denominator. Percentages for cycle columns are calculated with the number of treated subjects in the cycles as denominator.
Note: Adverse events are reported using MedDRA version 21.1.

[TSFAEINF02.RTF] [JNJ-54767414\MMY3012\DBR_BLA_2019_4MSU\RE_BLA_2019_4MSU\PROD\TSFAEINF02.SAS] 24SEP2019, 12:08

表 2.7.4-付録-116 TSFAEINF01A: Summary of Treatment-emergent Adverse Events of Infections and Infestations by Preferred Term and Toxicity Grade; Safety Analysis Set (Study 54767414MMY3012 Additional Analysis)

	Dara IV			Dara SC		
	Any Grade	Grade 3 or 4	Grade 5	Any Grade	Grade 3 or 4	Grade 5
Analysis set: safety	258			260		
Total number of subjects with TEAE of Infections and Infestations	129 (50.0%)	37 (14.3%)	11 (4.3%)	131 (50.4%)	32 (12.3%)	3 (1.2%)
MedDRA Preferred Term						
上気道感染	29 (11.2%)	2 (0.8%)	0	41 (15.8%)	0	0
上咽頭炎	19 (7.4%)	0	0	25 (9.6%)	0	0
気管支炎	8 (3.1%)	0	0	13 (5.0%)	2 (0.8%)	0
肺炎	17 (6.6%)	12 (4.7%)	2 (0.8%)	12 (4.6%)	10 (3.8%)	0
副鼻腔炎	6 (2.3%)	0	0	11 (4.2%)	0	0
尿路感染	9 (3.5%)	3 (1.2%)	1 (0.4%)	11 (4.2%)	0	0
下気道感染	5 (1.9%)	3 (1.2%)	0	9 (3.5%)	4 (1.5%)	0
気道感染	6 (2.3%)	2 (0.8%)	0	8 (3.1%)	2 (0.8%)	0
インフルエンザ	9 (3.5%)	0	0	7 (2.7%)	3 (1.2%)	0
肺感染	4 (1.6%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)	5 (1.9%)	4 (1.5%)	0
鼻炎	4 (1.6%)	0	0	5 (1.9%)	0	0
口腔ヘルペス	2 (0.8%)	0	0	4 (1.5%)	0	0
敗血症	4 (1.6%)	4 (1.6%)	2 (0.8%)	4 (1.5%)	4 (1.5%)	0
ウイルス感染	1 (0.4%)	0	0	4 (1.5%)	0	0
帯状疱疹	4 (1.6%)	0	0	3 (1.2%)	0	0
咽頭炎	5 (1.9%)	0	0	3 (1.2%)	0	0
敗血症性ショック	4 (1.6%)	1 (0.4%)	3 (1.2%)	3 (1.2%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)
四肢膿瘍	0	0	0	2 (0.8%)	0	0
カンジダ感染	1 (0.4%)	0	0	2 (0.8%)	0	0
蜂巣炎	0	0	0	2 (0.8%)	0	0
膀胱炎	0	0	0	2 (0.8%)	0	0
真菌感染	0	0	0	2 (0.8%)	0	0
胃腸炎	4 (1.6%)	0	0	2 (0.8%)	0	0
Ｂ型肝炎再活性化	2 (0.8%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)	0	0
爪感染	0	0	0	2 (0.8%)	0	0
サルモネラ症	0	0	0	2 (0.8%)	0	0
急性副鼻腔炎	2 (0.8%)	0	0	1 (0.4%)	0	0
細菌感染	0	0	0	1 (0.4%)	0	0
細気管支炎	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0

表 2.7.4-付録-116 TSFAEINF01A: Summary of Treatment-emergent Adverse Events of Infections and Infestations by Preferred Term and Toxicity Grade; Safety Analysis Set (Study 54767414MMY3012 Additional Analysis)

	Dara IV			Dara SC		
	Any Grade	Grade 3 or 4	Grade 5	Any Grade	Grade 3 or 4	Grade 5
慢性副鼻腔炎	0	0	0	1 (0.4%)	0	0
クロストリジウム・ディフィシレ感染	0	0	0	1 (0.4%)	0	0
結膜炎	2 (0.8%)	0	0	1 (0.4%)	0	0
コロナウイルス感染	0	0	0	1 (0.4%)	0	0
サイトメガロウイルス感染	0	0	0	1 (0.4%)	0	0
大腸菌性尿路感染	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	0	0
眼感染	0	0	0	1 (0.4%)	0	0
毛包炎	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	0	0
せつ	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0
歯肉炎	2 (0.8%)	0	0	1 (0.4%)	0	0
ヘモフィルス感染	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	0	0
単純ヘルペス	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	0	0
麦粒腫	0	0	0	1 (0.4%)	0	0
感染	4 (1.6%)	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0
迷路炎	0	0	0	1 (0.4%)	0	0
リステリア症	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
肝膿瘍	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0
クリプトコッカス性髄膜炎	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0
好中球減少性敗血症	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0
爪真菌症	0	0	0	1 (0.4%)	0	0
眼帯状疱疹	0	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0
口腔カンジダ症	2 (0.8%)	0	0	1 (0.4%)	0	0
口腔真菌感染	0	0	0	1 (0.4%)	0	0
外耳炎	0	0	0	1 (0.4%)	0	0
中耳炎	0	0	0	1 (0.4%)	0	0
急性中耳炎	0	0	0	1 (0.4%)	0	0
爪囲炎	2 (0.8%)	0	0	1 (0.4%)	0	0
歯周炎	0	0	0	1 (0.4%)	0	0
レンサ球菌性咽頭炎	0	0	0	1 (0.4%)	0	0
マイコプラズマ性肺炎	0	0	0	1 (0.4%)	0	0
術後創感染	0	0	0	1 (0.4%)	0	0
細菌性副鼻腔炎	0	0	0	1 (0.4%)	0	0
股部白癬	0	0	0	1 (0.4%)	0	0
白癬感染	0	0	0	1 (0.4%)	0	0

表 2.7.4-付録-116 TSFAEINF01A: Summary of Treatment-emergent Adverse Events of Infections and Infestations by Preferred Term and Toxicity Grade; Safety Analysis Set (Study 54767414MMY3012 Additional Analysis)

	Dara IV			Dara SC		
	Any Grade	Grade 3 or 4	Grade 5	Any Grade	Grade 3 or 4	Grade 5
扁桃炎	0	0	0	1 (0.4%)	0	0
歯感染	0	0	0	1 (0.4%)	0	0
急性Ｂ型肝炎	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0
菌血症	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0
カンピロバクター胃腸炎	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0
慢性扁桃炎	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
医療機器関連感染	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0
感染性下痢	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
耳感染	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
丹毒	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
陰部ヘルペス	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
注射部位感染	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
乳様突起炎	2 (0.8%)	1 (0.4%)	0	0	0	0
肺炎球菌性髄膜炎	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0
粘膜感染	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
壊死性筋膜炎	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0
ピコルナウイルス感染	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	2 (0.8%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)	0	0	0
腎盂腎炎	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0
ＲＳウイルス気管支炎	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0
ＲＳウイルス感染	2 (0.8%)	0	0	0	0	0
ライノウイルス感染	3 (1.2%)	0	0	0	0	0
ロタウイルス感染	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
皮膚感染	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
ブドウ球菌感染	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
ブドウ球菌性敗血症	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0
足部白癬	2 (0.8%)	0	0	0	0	0
気管気管支炎	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
細菌性尿路感染	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
外陰腟炎	1 (0.4%)	0	0	0	0	0

表 2.7.4-付録-116 TSFAEINF01A: Summary of Treatment-emergent Adverse Events of Infections and Infestations by Preferred Term and Toxicity Grade; Safety Analysis Set (Study 54767414MMY3012 Additional Analysis)

	Dara IV			Dara SC		
	Any Grade	Grade 3 or 4	Grade 5	Any Grade	Grade 3 or 4	Grade 5

Note: Dara IV=daratumumab intravenous; Dara SC=daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
Key: TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: Percentages are calculated with the number of subjects in each group as denominators.
Note: Adverse events are reported using MedDRA version 21.1.

[TSFAEINF01A.RTF] [JNJ-54767414\MMY3012\DBR_BLA_2019_4MSU\RE_BLA_2019_4MSU\PROD\TSFAEINF01A.SAS] 24SEP2019, 12:07

表 2.7.4-付録-117 TSFAEINF02_JPN_4MSU: Summary of Treatment-emergent Adverse Events of Infections and Infestations (New Onsets) by Preferred Term and Treatment Cycle; Safety Analysis Set (Study 54767414MMY3012 Additional Analysis)

	Japanese							
	Dara IV				Dara SC			
	n (%)				n (%)			
	Total	Cycles 1-2	Cycles 3-6	Cycles 7+	Total	Cycles 1-2	Cycles 3-6	Cycles 7+
Analysis set: safety	24				18			
Total number of subjects treated within window	24	24	21	13	18	18	16	11
Total number of subjects with treatment-emergent infections and infestations	14 (58.3%)	5 (20.8%)	9 (42.9%)	5 (38.5%)	11 (61.1%)	4 (22.2%)	8 (50.0%)	2 (18.2%)
MedDRA Preferred Term								
上咽頭炎	8 (33.3%)	2 (8.3%)	7 (33.3%)	2 (15.4%)	5 (27.8%)	1 (5.6%)	3 (18.8%)	1 (9.1%)
上気道感染	1 (4.2%)	0	0	1 (7.7%)	2 (11.1%)	1 (5.6%)	1 (6.3%)	0
気管支炎	0	0	0	0	1 (5.6%)	0	1 (6.3%)	0
サイトメガロウイルス感染	0	0	0	0	1 (5.6%)	1 (5.6%)	0	0
毛包炎	0	0	0	0	1 (5.6%)	1 (5.6%)	0	0
単純ヘルペス	1 (4.2%)	1 (4.2%)	0	0	1 (5.6%)	0	1 (6.3%)	0
インフルエンザ	0	0	0	0	1 (5.6%)	0	0	1 (9.1%)
口腔ヘルペス	1 (4.2%)	1 (4.2%)	0	0	1 (5.6%)	0	1 (6.3%)	0
中耳炎	0	0	0	0	1 (5.6%)	1 (5.6%)	0	0
敗血症	1 (4.2%)	0	1 (4.8%)	0	1 (5.6%)	0	1 (6.3%)	0
副鼻腔炎	0	0	0	0	1 (5.6%)	0	1 (6.3%)	0
帯状疱疹	1 (4.2%)	0	1 (4.8%)	0	0	0	0	0
乳様突起炎	1 (4.2%)	1 (4.2%)	0	0	0	0	0	0
口腔カンジダ症	1 (4.2%)	0	0	1 (7.7%)	0	0	0	0
咽頭炎	1 (4.2%)	0	0	1 (7.7%)	0	0	0	0

Note: Dara IV=daratumumab intravenous; Dara SC=daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
Note: Percentages in the total column are calculated with the number of treated subjects in each group as denominator. Percentages for cycle columns are calculated with the number of treated subjects in the cycles as denominator.
Note: Adverse events are reported using MedDRA version 21.1.

[TSFAEINF02_JPN_4MSU.RTF] [JNJ-54767414\MMY3012\DBR_BLA_2019_4MSU\RE_JAPAN_SAR\PROD\TSFAEINF02_JPN_4MSU.SAS] 15AUG2019, 14:10

表 2.7.4-付録-118 TSFAEINF01A_JPN_4MSU: Summary of Treatment-emergent Adverse Events of Infections and Infestations by Preferred Term and Toxicity Grade ; Safety Analysis Set (Study 54767414MMY3012 Additional Analysis)

	Japanese					
	Dara IV			Dara SC		
	Any Grade	Grade 3 or 4	Grade 5	Any Grade	Grade 3 or 4	Grade 5
Analysis set: safety	24			18		
Total number of subjects with TEAE of Infections and Infestations	14 (58.3%)	2 (8.3%)	1 (4.2%)	11 (61.1%)	1 (5.6%)	0
MedDRA Preferred Term						
上咽頭炎	8 (33.3%)	0	0	5 (27.8%)	0	0
上気道感染	1 (4.2%)	0	0	2 (11.1%)	0	0
気管支炎	0	0	0	1 (5.6%)	0	0
サイトメガロウイルス感染	0	0	0	1 (5.6%)	0	0
毛包炎	0	0	0	1 (5.6%)	0	0
単純ヘルペス	1 (4.2%)	0	0	1 (5.6%)	0	0
インフルエンザ	0	0	0	1 (5.6%)	0	0
口腔ヘルペス	1 (4.2%)	0	0	1 (5.6%)	0	0
中耳炎	0	0	0	1 (5.6%)	0	0
敗血症	1 (4.2%)	1 (4.2%)	1 (4.2%)	1 (5.6%)	1 (5.6%)	0
副鼻腔炎	0	0	0	1 (5.6%)	0	0
帯状疱疹	1 (4.2%)	0	0	0	0	0
乳様突起炎	1 (4.2%)	1 (4.2%)	0	0	0	0
口腔カンジダ症	1 (4.2%)	0	0	0	0	0
咽頭炎	1 (4.2%)	0	0	0	0	0

Note: Dara IV=daratumumab intravenous; Dara SC=daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
Key: TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: Percentages are calculated with the number of subjects in each group as denominators.
Note: Adverse events are reported using MedDRA version 21.1.

[TSFAEINF01A_JPN_4MSU.RTF] [JNJ-54767414\MMY3012\DBR_BLA_2019_4MSU\RE_JAPAN_SAR\PROD\TSFAEINF01A_JPN_4MSU.SAS] 15AUG2019, 15:08

表 2.7.4-付録-119 TSFAEINF01: Summary of Grade 3 or 4 Treatment-emergent Adverse Events of Infections and Infestations by Preferred Term and Relationship; All Treated Analysis Set (Study 54767414MMY2040)

	D-VRd		D-VMP		D-Rd	
	Total	Related	Total	Related	Total	Related
Analysis set: all treated	67		67		65	
Total number of subjects with Grade 3 or 4 TEAE of Infections and Infestations	5 (7.5%)	3 (4.5%)	8 (11.9%)	3 (4.5%)	15 (23.1%)	8 (12.3%)
MedDRA preferred term						
肺炎	2 (3.0%)	1 (1.5%)	3 (4.5%)	1 (1.5%)	4 (6.2%)	2 (3.1%)
感染	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)
肺炎球菌性敗血症	1 (1.5%)	0	0	0	0	0
尿路感染	1 (1.5%)	0	1 (1.5%)	0	0	0
尿路性敗血症	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	0
気管支炎	0	0	0	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)
中枢神経系感染	0	0	0	0	1 (1.5%)	0
大腸菌性腎盂腎炎	0	0	1 (1.5%)	0	0	0
胃腸炎	0	0	0	0	1 (1.5%)	0
寄生虫感染	0	0	1 (1.5%)	0	0	0
インフルエンザ	0	0	0	0	2 (3.1%)	2 (3.1%)
下気道感染	0	0	0	0	2 (3.1%)	1 (1.5%)
肺感染	0	0	0	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)
好中球減少性敗血症	0	0	2 (3.0%)	2 (3.0%)	0	0
咽頭炎	0	0	0	0	1 (1.5%)	0
敗血症	0	0	0	0	2 (3.1%)	1 (1.5%)
上気道感染	0	0	0	0	1 (1.5%)	0

Key: TEAE = treatment-emergent adverse event. Dara-SC = daratumumab and recombinant human hyaluronidase for subcutaneous injection: co-formulated. D-VRd = Dara-SC, bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone. D-VMP = Dara-SC, bortezomib, melphalan, and prednisone. D-Rd = Dara-SC, lenalidomide, and dexamethasone.
Note: Percentages are calculated with the number of subjects in each cohort as denominators.
Note: Adverse events are reported using MedDRA version 21.1.

[TSFAEINF01.RTF] [JNJ-54767414\MMY2040\DBR_CSR\RE_CSR\PROD\TSFAEINF01.SAS] 29MAR2019, 18:07

表 2.7.4-付録-120 TSFAEINF02: Summary of Treatment-emergent Adverse Events of Infections and Infestations (New Onsets) by Preferred Term and Treatment Cycle; All Treated Analysis Set (Study 54767414MMY2040)

	D-VRd			D-VMP				D-Rd			
	Total	Cycles 1-3	Cycle 4	Total	Cycle 1	Cycles 2-9	Cycles ≥10	Total	Cycles 1-2	Cycles 3-6	Cycles ≥7
Analysis set: all treated	67			67				65			
Total number of subjects treated within window	67	67	66	67	67	65	0	65	65	62	60
Total number of subjects with treatment-emergent infections and infestations	28 (41.8%)	24 (35.8%)	7 (10.6%)	46 (68.7%)	20 (29.9%)	37 (56.9%)	0	47 (72.3%)	24 (36.9%)	28 (45.2%)	14 (23.3%)
MedDRA Preferred Term											
上気道感染	5 (7.5%)	4 (6.0%)	1 (1.5%)	14 (20.9%)	3 (4.5%)	13 (20.0%)	0	17 (26.2%)	6 (9.2%)	7 (11.3%)	8 (13.3%)
下気道感染	4 (6.0%)	3 (4.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	0	3 (4.6%)	1 (1.5%)	1 (1.6%)	2 (3.3%)
肺炎	4 (6.0%)	3 (4.5%)	1 (1.5%)	4 (6.0%)	0	4 (6.2%)	0	6 (9.2%)	2 (3.1%)	2 (3.2%)	2 (3.3%)
ウイルス感染	3 (4.5%)	1 (1.5%)	2 (3.0%)	0	0	0	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0
気管支炎	2 (3.0%)	1 (1.5%)	0	8 (11.9%)	1 (1.5%)	7 (10.8%)	0	8 (12.3%)	4 (6.2%)	4 (6.5%)	0
結膜炎	2 (3.0%)	2 (3.0%)	0	2 (3.0%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	3 (4.6%)	0	3 (4.8%)	0
麦粒腫	2 (3.0%)	2 (3.0%)	1 (1.5%)	3 (4.5%)	0	3 (4.6%)	0	0	0	0	0
上咽頭炎	2 (3.0%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	3 (4.5%)	0	3 (4.6%)	0	3 (4.6%)	0	3 (4.8%)	0
ダニ皮膚炎	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
カンピロバクター胃腸炎	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
蜂巣炎	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	0	0	2 (3.1%)	1 (1.5%)	1 (1.6%)	0
眼感染	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胃腸炎	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	3 (4.5%)	0	3 (4.6%)	0	2 (3.1%)	2 (3.1%)	0	0
感染	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	0	0	2 (3.1%)	1 (1.5%)	1 (1.6%)	0
インフルエンザ	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	2 (3.0%)	0	2 (3.1%)	0	3 (4.6%)	0	2 (3.2%)	1 (1.7%)
肺炎球菌性敗血症	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
気道感染	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	1 (1.5%)	0	1 (1.5%)	0	0	0	0	0
ライノウイルス感染	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
尿路感染	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	5 (7.5%)	2 (3.0%)	3 (4.6%)	0	4 (6.2%)	2 (3.1%)	2 (3.2%)	0
尿路性敗血症	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ウイルス性発疹	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
細菌感染	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0
ウイルス性気管支炎	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.5%)	0	1 (1.6%)	0
カンピロバクター感染	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.5%)	0	1 (1.6%)	0
カンジダ感染	0	0	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4-付録-120 TSFAEINF02: Summary of Treatment-emergent Adverse Events of Infections and Infestations (New Onsets) by Preferred Term and Treatment Cycle; All Treated Analysis Set (Study 54767414MMY2040)

	D-VRd			D-VMP				D-Rd			
	Total	Cycles 1-3	Cycle 4	Total	Cycle 1	Cycles 2-9	Cycles ≥10	Total	Cycles 1-2	Cycles 3-6	Cycles ≥7
中枢神経系感染	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0
クロストリジウム性大腸炎	0	0	0	1 (1.5%)	0	1 (1.5%)	0	0	0	0	0
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	0	0	0	1 (1.5%)	0	1 (1.5%)	0	1 (1.5%)	0	0	1 (1.7%)
クロストリジウム・ディフィシレ感染	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0
膀胱炎	0	0	0	1 (1.5%)	0	1 (1.5%)	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.6%)	0
サイトメガロウイルス感染	0	0	0	2 (3.0%)	2 (3.0%)	0	0	0	0	0	0
丹毒	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.5%)	0	1 (1.6%)	0
大腸菌性腎盂腎炎	0	0	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	0	0	0
大腸菌性尿路感染	0	0	0	1 (1.5%)	0	1 (1.5%)	0	0	0	0	0
毛包炎	0	0	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	0	0	0
ウイルス性胃炎	0	0	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	0	0	0
消化管感染	0	0	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	0	0	0
ヘルペスウイルス感染	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.5%)	0	1 (1.6%)	0
帯状疱疹	0	0	0	5 (7.5%)	3 (4.5%)	2 (3.1%)	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0
寄生虫感染	0	0	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	0	0	0
感染による慢性閉塞性気道疾患の増悪	0	0	0	1 (1.5%)	0	1 (1.5%)	0	0	0	0	0
肺感染	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.5%)	0	1 (1.6%)	0
好中球減少性敗血症	0	0	0	2 (3.0%)	2 (3.0%)	0	0	0	0	0	0
口腔カンジダ症	0	0	0	2 (3.0%)	2 (3.0%)	0	0	1 (1.5%)	0	1 (1.6%)	0
口腔ヘルペス	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.5%)	0	0	1 (1.7%)
爪囲炎	0	0	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	0	0	0
歯周炎	0	0	0	1 (1.5%)	0	1 (1.5%)	0	0	0	0	0
咽頭炎	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	0	0	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	0	0	0
細菌性肺炎	0	0	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	0	0	0
術後創感染	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.5%)	0	0	1 (1.7%)
ＲＳウイルス感染	0	0	0	1 (1.5%)	0	1 (1.5%)	0	0	0	0	0
ウイルス性気道感染	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0
鼻炎	0	0	0	2 (3.0%)	1 (1.5%)	2 (3.1%)	0	2 (3.1%)	2 (3.1%)	0	0
敗血症	0	0	0	0	0	0	0	2 (3.1%)	1 (1.5%)	1 (1.6%)	0

表 2.7.4-付録-120 TSFAEINF02: Summary of Treatment-emergent Adverse Events of Infections and Infestations (New Onsets) by Preferred Term and Treatment Cycle; All Treated Analysis Set (Study 54767414MMY2040)

	D-VRd			D-VMP				D-Rd			
	Total	Cycles 1-3	Cycle 4	Total	Cycle 1	Cycles 2-9	Cycles ≥10	Total	Cycles 1-2	Cycles 3-6	Cycles ≥7
副鼻腔炎	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.5%)	0	1 (1.6%)	0
扁桃炎	0	0	0	1 (1.5%)	0	1 (1.5%)	0	0	0	0	0
歯膿瘍	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0
歯感染	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.5%)	0	1 (1.6%)	0
細菌性上気道感染	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0
細菌性尿路感染	0	0	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	0	0	0
ウイルス性咽頭炎	0	0	0	1 (1.5%)	0	1 (1.5%)	0	0	0	0	0

Key: TEAE = treatment-emergent adverse event. Dara-SC = daratumumab and recombinant human hyaluronidase for subcutaneous injection: co-formulated. D-VRd = Dara-SC, bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone. D-VMP = Dara-SC, bortezomib, melphalan, and prednisone. D-Rd = Dara-SC, lenalidomide, and dexamethasone.
Note: Percentages in the total column are calculated with the number of treated subjects in each cohort as denominator. Percentages for cycle columns are calculated with the number of treated subjects in the cycles as denominator.
Note: Adverse events are reported using MedDRA version 21.1.

[TSFAEINF02.RTF] [JNJ-54767414\MMY2040\DBR_CSR\RE_CSR\PROD\TSFAEINF02.SAS] 29MAR2019, 18:07

表 2.7.4-付録-121 TSFINF01A: Grade 3 or 4 Treatment-emergent Adverse Events of Infections and Infestations Up to Month 6 by Preferred Term and Relationship: DVMP; Safety Analysis Set (Combination Therapy Studies: MMY3007 and MMY2040)

	MMY 3007 Dara IV + VMP				MMY 2040 Dara SC + VMP			
	Total	Related to Dara	Related to Bor	Related to Mel	Total	Related to Dara	Related to Bor	Related to Mel
Analysis set: safety	333				67			
Total number of subjects with Grade 3 or 4 TEAE up to month 6 of Infections and Infestations	53 (15.9%)	15 (4.5%)	18 (5.4%)	10 (3.0%)	7 (10.4%)	2 (3.0%)	3 (4.5%)	1 (1.5%)
MedDRA preferred term								
好中球減少性敗血症	0	0	0	0	2 (3.0%)	2 (3.0%)	2 (3.0%)	1 (1.5%)
肺炎	27 (8.1%)	7 (2.1%)	10 (3.0%)	6 (1.8%)	2 (3.0%)	0	1 (1.5%)	0
大腸菌性腎盂腎炎	0	0	0	0	1 (1.5%)	0	0	0
寄生虫感染	0	0	0	0	1 (1.5%)	0	0	0
尿路感染	4 (1.2%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (1.5%)	0	0	0
顎膿瘍	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
気管支炎	4 (1.2%)	0	0	0	0	0	0	0
クロストリジウム性大腸炎	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
膀胱炎	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
サイトメガロウイルス感染	2 (0.6%)	2 (0.6%)	2 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0	0	0
憩室炎	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
喉頭蓋炎	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
胃腸炎	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
帯状疱疹	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
播種性帯状疱疹	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0
感染	2 (0.6%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0
インフルエンザ	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
下気道感染	2 (0.6%)	1 (0.3%)	2 (0.6%)	1 (0.3%)	0	0	0	0
細菌性下気道感染	2 (0.6%)	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0	0	0	0
メタニューモウイルス感染	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0
好中球減少性感染	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
口腔カンジダ症	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
口腔ヘルペス	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
腹膜炎	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
咽頭炎	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
肺炎球菌性敗血症	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
肺炎球菌性肺炎	2 (0.6%)	0	0	0	0	0	0	0
偽膜性大腸炎	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4-付録-121 TSFINF01A: Grade 3 or 4 Treatment-emergent Adverse Events of Infections and Infestations Up to Month 6 by Preferred Term and Relationship: DVMP; Safety Analysis Set (Combination Therapy Studies: MMY3007 and MMY2040)

	MMY 3007 Dara IV + VMP				MMY 2040 Dara SC + VMP			
	Total	Related to Dara	Related to Bor	Related to Mel	Total	Related to Dara	Related to Bor	Related to Mel
ＲＳウイルス感染	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
気道感染	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
敗血症	3 (0.9%)	2 (0.6%)	3 (0.9%)	0	0	0	0	0
敗血症性ショック	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
レンサ球菌性敗血症	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0
気管気管支炎	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0
上気道感染	4 (1.2%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0	0	0
創傷感染	1 (0.3%)	0	0	0	0	0	0	0

Note: TEAE = treatment-emergent adverse event; Dara IV = daratumumab intravenous; Dara SC = daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20); VMP = bortezomib/melphalan/prednisone; Bor = bortezomib; Mel = melphalan.
Percentages are calculated with the number of subjects in each group as denominators.
Adverse events are reported using MedDRA version 21.1.
Note: 13 subjects at sites in Japan, whose bortezomib lot number records are fully or partially missed, are excluded from the MMY 3007 Dara IV + VMP treatment group.

[TSFINF01A.RTF] [JNJ-54767414\Z_SCS\DBR_BLA_SUBQ_2019\RE_BLA_SUBQ_COMBI_2019_JPN\PROD\TSFINF01A.SAS] 12JUL2019, 04:15

表 2.7.4-付録-122 TSFINF01B: Grade 3 or 4 Treatment-emergent Adverse Events of Infections and Infestations Up to Month 6 by Preferred Term and Relationship: DRd; Safety Analysis Set (Combination Therapy Studies: MMY3003 and MMY2040)

	MMY 3003 Dara IV + Rd			MMY 2040 Dara SC + Rd		
	Total	Related to Dara	Related to Len	Total	Related to Dara	Related to Len
Analysis set: safety	283			65		
Total number of subjects with Grade 3 or 4 TEAE up to month 6 of Infections and Infestations	52 (18.4%)	17 (6.0%)	23 (8.1%)	12 (18.5%)	6 (9.2%)	7 (10.8%)
MedDRA preferred term						
肺炎	15 (5.3%)	5 (1.8%)	9 (3.2%)	3 (4.6%)	2 (3.1%)	2 (3.1%)
インフルエンザ	6 (2.1%)	3 (1.1%)	3 (1.1%)	2 (3.1%)	2 (3.1%)	2 (3.1%)
敗血症	1 (0.4%)	0	0	2 (3.1%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)
気管支炎	2 (0.7%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (1.5%)	0	1 (1.5%)
中枢神経系感染	0	0	0	1 (1.5%)	0	0
胃腸炎	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	1 (1.5%)	0	0
感染	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)
肺感染	1 (0.4%)	0	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)
咽頭炎	0	0	0	1 (1.5%)	0	0
虫垂炎	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
細菌感染	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0
細気管支炎	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0
気管カンジダ症	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
蜂巣炎	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
サイトメガロウイルス感染	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0
喉頭蓋炎	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
硬膜外膿瘍	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
Ｈ１Ｎ１インフルエンザ	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
下気道感染	4 (1.4%)	0	0	0	0	0
鼻膿瘍	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
好中球減少性敗血症	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
パラインフルエンザウイルス感染	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
細菌性肺炎	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0
ヘモフィルス性肺炎	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0	0
インフルエンザ性肺炎	2 (0.7%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0
クレブシエラ菌性肺炎	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
ＲＳウイルス感染	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
気道感染	2 (0.7%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0

表 2.7.4-付録-122 TSFINF01B: Grade 3 or 4 Treatment-emergent Adverse Events of Infections and Infestations Up to Month 6 by Preferred Term and Relationship: DRd; Safety Analysis Set (Combination Therapy Studies: MMY3003 and MMY2040)

	MMY 3003 Dara IV + Rd			MMY 2040 Dara SC + Rd		
	Total	Related to Dara	Related to Len	Total	Related to Dara	Related to Len
サルモネラ性菌血症	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
敗血症性ショック	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
軟部組織感染	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
扁桃炎	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0	0
上気道感染	2 (0.7%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0
細菌性上気道感染	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
尿路感染	3 (1.1%)	0	0	0	0	0

Note: TEAE = treatment-emergent adverse event; Dara IV = daratumumab intravenous; Dara SC = daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20); Rd = lenalidomide/dexamethasone; Len = lenalidomide.
Percentages are calculated with the number of subjects in each group as denominators.
Adverse events are reported using MedDRA version 21.1.

[TSFINF01B.RTF] [JNJ-54767414\Z_SCS\DBR_BLA_SUBQ_2019\RE_BLA_SUBQ_COMBI_2019\PROD\TSFINF01B.SAS] 26APR2019, 09:57

表 2.7.4-付録-123 TSFSPM01: Second Primary Malignancies; Safety Analysis Set (Monotherapy Studies: MMY3012 Primary Analysis, MMY1004 Part 2, and MMY1008)

	MMY 3012		
	Dara IV	Dara SC	Pooled Dara SC
Analysis set: safety	258	260	291
Total number of subjects with second primary malignancies during study	3 (1.2%)	3 (1.2%)	4 (1.4%)
Cancer Type/Preferred Term			
Cutaneous/non-invasive	2 (0.8%)	0	0
基底細胞癌	1 (0.4%)	0	0
扁平上皮癌	2 (0.8%)	0	0
Non-cutaneous/invasive	1 (0.4%)	3 (1.2%)	4 (1.4%)
結腸腺癌	1 (0.4%)	0	0
腸管腺癌	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
遠隔転移を伴う前立腺癌	0	0	1 (0.3%)
再発前立腺癌	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)
直腸癌	0	1 (0.4%)	1 (0.3%)

Note: Dara IV = daratumumab intravenous; Dara SC = daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20); the pooled Dara SC column includes subjects from MMY3012 SC group, MMY1004 Part 2, and MMY1008.
Note: Percentages are calculated with the number of subjects in each group as the denominators.

[TSFSPM01.RTF] [JNJ-54767414\Z_SCS\DBR_BLA_SUBQ_2019\RE_BLA_SUBQ_MONO_2019\PROD\TSFSPM01.SAS] 01MAY2019, 20:34

表 2.7.4-付録-124 TSFAESPM01: Summary of Second Primary Malignancies; Safety Analysis Set (Study 54767414MMY3012 Additional Analysis)

	Dara IV	Dara SC
Analysis set: safety	258	260
Total number of subjects with second primary malignancies during study	6 (2.3%)	5 (1.9%)
Cancer Type/Preferred Term		
Cutaneous/non-invasive	2 (0.8%)	0
基底細胞癌	1 (0.4%)	0
扁平上皮癌	2 (0.8%)	0
Non-cutaneous/invasive	2 (0.8%)	3 (1.2%)
結腸腺癌	1 (0.4%)	0
腸管腺癌	0	1 (0.4%)
前立腺癌	1 (0.4%)	0
再発前立腺癌	0	1 (0.4%)
直腸癌	0	1 (0.4%)
Other	2 (0.8%)	2 (0.8%)
急性骨髄性白血病	0	1 (0.4%)
結腸癌	0	1 (0.4%)
肝転移	1 (0.4%)	0
食道扁平上皮癌	1 (0.4%)	0

Note: Dara IV=daratumumab intravenous; Dara SC=daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
Note: Percentages are calculated with the number of subjects in each group as denominators.

[TSFAESPM01.RTF] [JNJ-54767414\MMY3012\DBR_BLA_2019_4MSU\RE_BLA_2019_4MSU\PROD\TSFAESPM01.SAS] 24SEP2019, 12:08

表 2.7.4-付録-125 TSFLAB03_JPN: Summary of Worst Toxicity Grade During Treatment in Hematology and Biochemistry; Safety Analysis Set (Study 54767414MMY3012 Primary Analysis)

	Japanese											
	Dara IV Toxicity Grade, n (%)						Dara SC Toxicity Grade, n (%)					
	Total	0	1	2	3	4	Total	0	1	2	3	4
Analysis set: safety	24						18					
Hematology												
WBC low (Leukopenia)	24 (100.0%)	4 (16.7%)	9 (37.5%)	9 (37.5%)	2 (8.3%)	0	18 (100.0%)	2 (11.1%)	3 (16.7%)	7 (38.9%)	6 (33.3%)	0
Hemoglobin low (Anemia)	24 (100.0%)	3 (12.5%)	12 (50.0%)	6 (25.0%)	3 (12.5%)	0	18 (100.0%)	1 (5.6%)	6 (33.3%)	7 (38.9%)	4 (22.2%)	0
Platelets low (Thrombocytopenia)	24 (100.0%)	9 (37.5%)	14 (58.3%)	0	0	1 (4.2%)	18 (100.0%)	4 (22.2%)	9 (50.0%)	4 (22.2%)	1 (5.6%)	0
Neutrophils low (Neutropenia)	24 (100.0%)	13 (54.2%)	6 (25.0%)	4 (16.7%)	1 (4.2%)	0	18 (100.0%)	4 (22.2%)	2 (11.1%)	7 (38.9%)	3 (16.7%)	2 (11.1%)
Lymphocytes low (Lymphopenia)	24 (100.0%)	6 (25.0%)	0	7 (29.2%)	9 (37.5%)	2 (8.3%)	18 (100.0%)	3 (16.7%)	0	4 (22.2%)	9 (50.0%)	2 (11.1%)
Biochemistry												
ALT high	21 (87.5%)	17 (81.0%)	3 (14.3%)	0	1 (4.8%)	0	16 (88.9%)	12 (75.0%)	4 (25.0%)	0	0	0
AST high	21 (87.5%)	18 (85.7%)	2 (9.5%)	0	1 (4.8%)	0	16 (88.9%)	12 (75.0%)	4 (25.0%)	0	0	0
Creatinine high	21 (87.5%)	13 (61.9%)	6 (28.6%)	1 (4.8%)	1 (4.8%)	0	16 (88.9%)	9 (56.3%)	6 (37.5%)	1 (6.3%)	0	0
Sodium high (Hypernatremia)	21 (87.5%)	20 (95.2%)	1 (4.8%)	0	0	0	16 (88.9%)	15 (93.8%)	1 (6.3%)	0	0	0
Sodium low (Hyponatremia)	21 (87.5%)	13 (61.9%)	8 (38.1%)	0	0	0	16 (88.9%)	11 (68.8%)	5 (31.3%)	0	0	0
Potassium high (Hyperkalemia)	21 (87.5%)	17 (81.0%)	4 (19.0%)	0	0	0	16 (88.9%)	14 (87.5%)	1 (6.3%)	1 (6.3%)	0	0
Potassium low (Hypokalemia)	21 (87.5%)	17 (81.0%)	0	4 (19.0%)	0	0	16 (88.9%)	13 (81.3%)	0	3 (18.8%)	0	0
Bilirubin high	21 (87.5%)	21 (100.0%)	0	0	0	0	16 (88.9%)	16 (100.0%)	0	0	0	0
Alkaline phosphatase high	21 (87.5%)	13 (61.9%)	8 (38.1%)	0	0	0	16 (88.9%)	16 (100.0%)	0	0	0	0
Uric acid high (Hyperuricemia)	21 (87.5%)	16 (76.2%)	5 (23.8%)	0	0	0	16 (88.9%)	14 (87.5%)	1 (6.3%)	0	0	1 (6.3%)
Corrected calcium high (Hypercalcemia)	21 (87.5%)	21 (100.0%)	0	0	0	0	16 (88.9%)	15 (93.8%)	1 (6.3%)	0	0	0
Corrected calcium low (Hypocalcemia)	21 (87.5%)	16 (76.2%)	4 (19.0%)	1 (4.8%)	0	0	16 (88.9%)	11 (68.8%)	4 (25.0%)	1 (6.3%)	0	0
Glucose high (Hyperglycemia)	21 (87.5%)	19 (90.5%)			1 (4.8%)	1 (4.8%)	16 (88.9%)	16 (100.0%)			0	0
Glucose low (Hypoglycemia)	21 (87.5%)	20 (95.2%)	1 (4.8%)	0	0	0	16 (88.9%)	16 (100.0%)	0	0	0	0
Albumin low (Hypoalbuminemia)	21 (87.5%)	16 (76.2%)	2 (9.5%)	3 (14.3%)	0	0	16 (88.9%)	15 (93.8%)	0	1 (6.3%)	0	0

表 2.7.4-付録-125 TSFLAB03_JPN: Summary of Worst Toxicity Grade During Treatment in Hematology and Biochemistry; Safety Analysis Set (Study 54767414MMY3012 Primary Analysis)

	Japanese											
	Dara IV Toxicity Grade, n (%)						Dara SC Toxicity Grade, n (%)					
	Total	0	1	2	3	4	Total	0	1	2	3	4

Note: Dara IV=daratumumab intravenous; Dara SC=daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
Key: WBC=White Blood Cell; ALT=Alanine Aminotransferase; AST=Aspartate Aminotransferase.
Note: For each parameter, the total column includes all subjects with available data at both baseline and post-baseline, including those whose toxicity grade did not worsen during treatment; percentages in the total column are calculated with the number of treated subjects in each group as denominators. Percentages for toxicity grade columns are calculated with the number of subjects in the total column as denominators. For each subject and each parameter, the worst toxicity grade is selected.
Note: The laboratory toxicity grades are derived based on the NCI CTCAE Version 4.03.
Note: For glucose high (hyperglycemia), Grade 3 or 4 hyperglycemia were graded regardless of whether subject was fasting or not; Grade 1 or 2 would require that the subject fasted and hence they are missing in the table since there was no fasting status information collected for this study.

[TSFLAB03_JPN.RTF] [JNJ-54767414\MMY3012\DBR_CSR\RE_JAPAN_SAR\PROD\TSFLAB03_JPN.SAS] 14JUN2019, 15:02

表 2.7.4-付録-126 TSFLAB03: Summary of Worst Toxicity Grade During Treatment in Hematology and Biochemistry; Safety Analysis Set (Study 54767414MMY3012 Additional Analysis)

	Dara IV Toxicity Grade, n (%)						Dara SC Toxicity Grade, n (%)					
	Total	0	1	2	3	4	Total	0	1	2	3	4
Analysis set: safety	258						260					
Hematology												
WBC low (Leukopenia)	256 (99.2%)	35 (13.7%)	105 (41.0%)	77 (30.1%)	33 (12.9%)	6 (2.3%)	259 (99.6%)	31 (12.0%)	97 (37.5%)	79 (30.5%)	50 (19.3%)	2 (0.8%)
Hemoglobin low (Anemia)	256 (99.2%)	15 (5.9%)	102 (39.8%)	88 (34.4%)	51 (19.9%)	0	259 (99.6%)	9 (3.5%)	104 (40.2%)	97 (37.5%)	49 (18.9%)	0
Platelets low (Thrombocytopenia)	256 (99.2%)	82 (32.0%)	118 (46.1%)	19 (7.4%)	20 (7.8%)	17 (6.6%)	259 (99.6%)	84 (32.4%)	110 (42.5%)	22 (8.5%)	33 (12.7%)	10 (3.9%)
Neutrophils low (Neutropenia)	255 (98.8%)	101 (39.6%)	56 (22.0%)	66 (25.9%)	22 (8.6%)	10 (3.9%)	259 (99.6%)	82 (31.7%)	51 (19.7%)	72 (27.8%)	47 (18.1%)	7 (2.7%)
Lymphocytes low (Lymphopenia)	255 (98.8%)	92 (36.1%)	0	61 (23.9%)	77 (30.2%)	25 (9.8%)	259 (99.6%)	86 (33.2%)	0	74 (28.6%)	78 (30.1%)	21 (8.1%)
Biochemistry												
ALT high	253 (98.1%)	199 (78.7%)	50 (19.8%)	1 (0.4%)	3 (1.2%)	0	257 (98.8%)	203 (79.0%)	48 (18.7%)	1 (0.4%)	5 (1.9%)	0
AST high	249 (96.5%)	191 (76.7%)	55 (22.1%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)	0	256 (98.5%)	205 (80.1%)	48 (18.8%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)	0
Creatinine high	253 (98.1%)	136 (53.8%)	72 (28.5%)	37 (14.6%)	5 (2.0%)	3 (1.2%)	258 (99.2%)	131 (50.8%)	84 (32.6%)	35 (13.6%)	7 (2.7%)	1 (0.4%)
Sodium high (Hypernatremia)	253 (98.1%)	232 (91.7%)	16 (6.3%)	4 (1.6%)	0	1 (0.4%)	258 (99.2%)	235 (91.1%)	19 (7.4%)	4 (1.6%)	0	0
Sodium low (Hyponatremia)	253 (98.1%)	170 (67.2%)	71 (28.1%)	0	12 (4.7%)	0	258 (99.2%)	184 (71.3%)	55 (21.3%)	0	18 (7.0%)	1 (0.4%)
Potassium high (Hyperkalemia)	253 (98.1%)	216 (85.4%)	26 (10.3%)	9 (3.6%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	258 (99.2%)	221 (85.7%)	28 (10.9%)	4 (1.6%)	5 (1.9%)	0
Potassium low (Hypokalemia)	253 (98.1%)	206 (81.4%)	0	39 (15.4%)	8 (3.2%)	0	258 (99.2%)	206 (79.8%)	0	47 (18.2%)	5 (1.9%)	0
Bilirubin high	253 (98.1%)	231 (91.3%)	12 (4.7%)	8 (3.2%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	258 (99.2%)	239 (92.6%)	17 (6.6%)	2 (0.8%)	0	0
Alkaline phosphatase high	253 (98.1%)	191 (75.5%)	59 (23.3%)	3 (1.2%)	0	0	257 (98.8%)	201 (78.2%)	47 (18.3%)	8 (3.1%)	1 (0.4%)	0
Uric acid high (Hyperuricemia)	250 (96.9%)	158 (63.2%)	82 (32.8%)	0	0	10 (4.0%)	256 (98.5%)	171 (66.8%)	76 (29.7%)	0	0	9 (3.5%)
Corrected calcium high (Hypercalcemia)	255 (98.8%)	191 (74.9%)	49 (19.2%)	8 (3.1%)	5 (2.0%)	2 (0.8%)	258 (99.2%)	188 (72.9%)	47 (18.2%)	9 (3.5%)	10 (3.9%)	4 (1.6%)
Corrected calcium low (Hypocalcemia)	255 (98.8%)	169 (66.3%)	55 (21.6%)	23 (9.0%)	7 (2.7%)	1 (0.4%)	258 (99.2%)	175 (67.8%)	57 (22.1%)	15 (5.8%)	2 (0.8%)	9 (3.5%)
Glucose high (Hyperglycemia)	252 (97.7%)	241 (95.6%)	0	0	9 (3.6%)	2 (0.8%)	256 (98.5%)	242 (94.5%)	0	0	14 (5.5%)	0
Glucose low (Hypoglycemia)	252 (97.7%)	237 (94.0%)	14 (5.6%)	1 (0.4%)	0	0	256 (98.5%)	243 (94.9%)	13 (5.1%)	0	0	0
Albumin low (Hypoalbuminemia)	248 (96.1%)	196 (79.0%)	22 (8.9%)	30 (12.1%)	0	0	253 (97.3%)	207 (81.8%)	18 (7.1%)	27 (10.7%)	1 (0.4%)	0

表 2.7.4-付録-126 TSFLAB03: Summary of Worst Toxicity Grade During Treatment in Hematology and Biochemistry; Safety Analysis Set (Study 54767414MMY3012 Additional Analysis)

	Dara IV Toxicity Grade, n (%)						Dara SC Toxicity Grade, n (%)					
	Total	0	1	2	3	4	Total	0	1	2	3	4

Note: Dara IV=daratumumab intravenous; Dara SC=daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
Key: WBC=White Blood Cell; ALT=Alanine Aminotransferase; AST=Aspartate Aminotransferase.
Note: For each parameter, the total column includes all subjects with available data at both baseline and post-baseline, including those whose toxicity grade did not worsen during treatment; percentages in the total column are calculated with the number of treated subjects in each group as denominators. Percentages for toxicity grade columns are calculated with the number of subjects in the total column as denominators. For each subject and each parameter, the worst toxicity grade is selected.
Note: The laboratory toxicity grades are derived based on the NCI CTCAE Version 4.03.
Note: For glucose high (hyperglycemia), Grade 3 or 4 hyperglycemia were graded regardless of whether subject was fasting or not; Grade 1 or 2 would require that the subject fasted and hence they are missing in the table since there was no fasting status information collected for this study.

[TSFLAB03.RTF] [JNJ-54767414\MMY3012\DBR_BLA_2019_4MSU\RE_BLA_2019_4MSU\PROD\TSFLAB03.SAS] 24SEP2019, 12:09

表 2.7.4-付録-127 TSFLAB03_JPN_4MSU: Summary of Worst Toxicity Grade During Treatment in Hematology and Biochemistry; Safety Analysis Set (Study 54767414MMY3012 Additional Analysis)

	Japanese											
	Dara IV Toxicity Grade, n (%)						Dara SC Toxicity Grade, n (%)					
	Total	0	1	2	3	4	Total	0	1	2	3	4
Analysis set: safety	24						18					
Hematology												
WBC low (Leukopenia)	24 (100.0%)	2 (8.3%)	10 (41.7%)	10 (41.7%)	2 (8.3%)	0	18 (100.0%)	1 (5.6%)	4 (22.2%)	7 (38.9%)	6 (33.3%)	0
Hemoglobin low (Anemia)	24 (100.0%)	0	15 (62.5%)	6 (25.0%)	3 (12.5%)	0	18 (100.0%)	1 (5.6%)	5 (27.8%)	7 (38.9%)	5 (27.8%)	0
Platelets low (Thrombocytopenia)	24 (100.0%)	9 (37.5%)	14 (58.3%)	0	0	1 (4.2%)	18 (100.0%)	3 (16.7%)	9 (50.0%)	5 (27.8%)	1 (5.6%)	0
Neutrophils low (Neutropenia)	24 (100.0%)	11 (45.8%)	6 (25.0%)	6 (25.0%)	1 (4.2%)	0	18 (100.0%)	3 (16.7%)	1 (5.6%)	7 (38.9%)	5 (27.8%)	2 (11.1%)
Lymphocytes low (Lymphopenia)	24 (100.0%)	6 (25.0%)	0	7 (29.2%)	9 (37.5%)	2 (8.3%)	18 (100.0%)	3 (16.7%)	0	4 (22.2%)	9 (50.0%)	2 (11.1%)
Biochemistry												
ALT high	24 (100.0%)	17 (70.8%)	6 (25.0%)	0	1 (4.2%)	0	18 (100.0%)	14 (77.8%)	4 (22.2%)	0	0	0
AST high	24 (100.0%)	19 (79.2%)	4 (16.7%)	0	1 (4.2%)	0	18 (100.0%)	10 (55.6%)	8 (44.4%)	0	0	0
Creatinine high	24 (100.0%)	14 (58.3%)	7 (29.2%)	2 (8.3%)	1 (4.2%)	0	18 (100.0%)	7 (38.9%)	7 (38.9%)	4 (22.2%)	0	0
Sodium high (Hypernatremia)	24 (100.0%)	22 (91.7%)	2 (8.3%)	0	0	0	18 (100.0%)	17 (94.4%)	1 (5.6%)	0	0	0
Sodium low (Hyponatremia)	24 (100.0%)	16 (66.7%)	8 (33.3%)	0	0	0	18 (100.0%)	12 (66.7%)	6 (33.3%)	0	0	0
Potassium high (Hyperkalemia)	24 (100.0%)	19 (79.2%)	5 (20.8%)	0	0	0	18 (100.0%)	16 (88.9%)	1 (5.6%)	1 (5.6%)	0	0
Potassium low (Hypokalemia)	24 (100.0%)	20 (83.3%)	0	4 (16.7%)	0	0	18 (100.0%)	11 (61.1%)	0	7 (38.9%)	0	0
Bilirubin high	24 (100.0%)	24 (100.0%)	0	0	0	0	18 (100.0%)	18 (100.0%)	0	0	0	0
Alkaline phosphatase high	24 (100.0%)	14 (58.3%)	9 (37.5%)	1 (4.2%)	0	0	18 (100.0%)	17 (94.4%)	1 (5.6%)	0	0	0
Uric acid high (Hyperuricemia)	24 (100.0%)	17 (70.8%)	7 (29.2%)	0	0	0	18 (100.0%)	14 (77.8%)	3 (16.7%)	0	0	1 (5.6%)
Corrected calcium high (Hypercalcemia)	24 (100.0%)	23 (95.8%)	1 (4.2%)	0	0	0	18 (100.0%)	16 (88.9%)	1 (5.6%)	1 (5.6%)	0	0
Corrected calcium low (Hypocalcemia)	24 (100.0%)	19 (79.2%)	3 (12.5%)	2 (8.3%)	0	0	18 (100.0%)	11 (61.1%)	6 (33.3%)	1 (5.6%)	0	0
Glucose high (Hyperglycemia)	24 (100.0%)	22 (91.7%)			1 (4.2%)	1 (4.2%)	18 (100.0%)	18 (100.0%)			0	0
Glucose low (Hypoglycemia)	24 (100.0%)	23 (95.8%)	1 (4.2%)	0	0	0	18 (100.0%)	17 (94.4%)	1 (5.6%)	0	0	0
Albumin low (Hypoalbuminemia)	24 (100.0%)	19 (79.2%)	2 (8.3%)	3 (12.5%)	0	0	18 (100.0%)	17 (94.4%)	0	1 (5.6%)	0	0

表 2.7.4-付録-127 TSFLAB03_JPN_4MSU: Summary of Worst Toxicity Grade During Treatment in Hematology and Biochemistry; Safety Analysis Set (Study 54767414MMY3012 Additional Analysis)

	Japanese											
	Dara IV Toxicity Grade, n (%)						Dara SC Toxicity Grade, n (%)					
	Total	0	1	2	3	4	Total	0	1	2	3	4

Note: Dara IV=daratumumab intravenous; Dara SC=daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
Key: WBC=White Blood Cell; ALT=Alanine Aminotransferase; AST=Aspartate Aminotransferase.
Note: For each parameter, the total column includes all subjects with available data at both baseline and post-baseline, including those whose toxicity grade did not worsen during treatment; percentages in the total column are calculated with the number of treated subjects in each group as denominators. Percentages for toxicity grade columns are calculated with the number of subjects in the total column as denominators. For each subject and each parameter, the worst toxicity grade is selected.
Note: The laboratory toxicity grades are derived based on the NCI CTCAE Version 4.03.
Note: For glucose high (hyperglycemia), Grade 3 or 4 hyperglycemia were graded regardless of whether subject was fasting or not; Grade 1 or 2 would require that the subject fasted and hence they are missing in the table since there was no fasting status information collected for this study.

[TSFLAB03_JPN_4MSU.RTF] [JNJ-54767414\MMY3012\DBR_BLA_2019_4MSU\RE_JAPAN_SAR\PROD\TSFLAB03_JPN_4MSU.SAS] 15AUG2019, 14:11

表 2.7.4-付録-128 TSFLAB02APART2OF4: Summary of Worst Toxicity Grade During Treatment in Hematology and Biochemistry; All Treated Analysis Set (Study 54767414MMY2040)

	D-VMP					
		Toxicity Grade, n (%)				
	Total	0	1	2	3	4
Analysis set: all treated	67					
Hematology						
WBC low (Leukopenia)	67 (100.0%)	3 (4.5%)	7 (10.4%)	26 (38.8%)	21 (31.3%)	10 (14.9%)
Hemoglobin low (Anemia)	67 (100.0%)	4 (6.0%)	25 (37.3%)	27 (40.3%)	11 (16.4%)	0
Platelets low (Thrombocytopenia)	67 (100.0%)	4 (6.0%)	24 (35.8%)	14 (20.9%)	16 (23.9%)	9 (13.4%)
Neutrophils low (Neutropenia)	67 (100.0%)	10 (14.9%)	6 (9.0%)	23 (34.3%)	18 (26.9%)	10 (14.9%)
Lymphocytes low (Lymphopenia)	67 (100.0%)	6 (9.0%)	0	6 (9.0%)	42 (62.7%)	13 (19.4%)
Biochemistry						
ALT high	67 (100.0%)	46 (68.7%)	18 (26.9%)	2 (3.0%)	1 (1.5%)	0
AST high	66 (98.5%)	48 (72.7%)	16 (24.2%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0
Creatinine high	67 (100.0%)	41 (61.2%)	15 (22.4%)	7 (10.4%)	4 (6.0%)	0
Sodium high (Hypernatremia)	67 (100.0%)	64 (95.5%)	3 (4.5%)	0	0	0
Sodium low (Hyponatremia)	67 (100.0%)	39 (58.2%)	20 (29.9%)	0	8 (11.9%)	0
Potassium high (Hyperkalemia)	67 (100.0%)	49 (73.1%)	13 (19.4%)	3 (4.5%)	2 (3.0%)	0
Potassium low (Hypokalemia)	67 (100.0%)	56 (83.6%)	0	9 (13.4%)	2 (3.0%)	0
Bilirubin high	67 (100.0%)	65 (97.0%)	0	2 (3.0%)	0	0
Alkaline phosphatase high	67 (100.0%)	37 (55.2%)	25 (37.3%)	5 (7.5%)	0	0
Uric acid high (Hyperuricemia)	64 (95.5%)	47 (73.4%)	14 (21.9%)	0	0	3 (4.7%)
Corrected calcium high (Hypercalcemia)	67 (100.0%)	58 (86.6%)	6 (9.0%)	1 (1.5%)	0	2 (3.0%)
Corrected calcium low (Hypocalcemia)	67 (100.0%)	40 (59.7%)	23 (34.3%)	4 (6.0%)	0	0
Glucose high (Hyperglycemia)	22 (32.8%)	12 (54.5%)	10 (45.5%)	0	0	0
Glucose low (Hypoglycemia)	66 (98.5%)	57 (86.4%)	9 (13.6%)	0	0	0
Albumin low (Hypoalbuminemia)	67 (100.0%)	35 (52.2%)	21 (31.3%)	9 (13.4%)	2 (3.0%)	0

Key: WBC = White Blood Cell. Dara-SC = daratumumab and recombinant human hyaluronidase for subcutaneous injection: co-formulated. D-VRd = Dara-SC, bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone. D-VMP = Dara-SC, bortezomib, melphalan, and prednisone. D-Rd = Dara-SC, lenalidomide, and dexamethasone.
Note: For each parameter, the total column includes all subjects with available data at both baseline and post-baseline, including those whose toxicity grade did not worsen during treatment; percentages in the total column are calculated with the number of treated subjects in each cohort as denominators. Percentages for toxicity grade columns are calculated with the number of subjects in the total column as denominators. For each subject and each parameter, the worst toxicity grade is selected.
Note: The laboratory toxicity grades are derived based on the NCI CTCAE Version 4.03.

[TSFLAB02APART2OF4.RTF] [JNJ-54767414\MMY2040\DBR_CSR\RE_CSR\PROD\TSFLAB02A.SAS] 29MAR2019, 18:09

表 2.7.4-付録-129 TSFLAB02APART3OF4: Summary of Worst Toxicity Grade During Treatment in Hematology and Biochemistry; All Treated Analysis Set (Study 54767414MMY2040)

	D-Rd					
		Toxicity Grade, n (%)				
	Total	0	1	2	3	4
Analysis set: all treated	65					
Hematology						
WBC low (Leukopenia)	65 (100.0%)	2 (3.1%)	12 (18.5%)	29 (44.6%)	15 (23.1%)	7 (10.8%)
Hemoglobin low (Anemia)	65 (100.0%)	3 (4.6%)	37 (56.9%)	21 (32.3%)	4 (6.2%)	0
Platelets low (Thrombocytopenia)	65 (100.0%)	7 (10.8%)	38 (58.5%)	14 (21.5%)	4 (6.2%)	2 (3.1%)
Neutrophils low (Neutropenia)	65 (100.0%)	5 (7.7%)	4 (6.2%)	21 (32.3%)	24 (36.9%)	11 (16.9%)
Lymphocytes low (Lymphopenia)	65 (100.0%)	12 (18.5%)	0	14 (21.5%)	30 (46.2%)	9 (13.8%)
Biochemistry						
ALT high	64 (98.5%)	38 (59.4%)	22 (34.4%)	1 (1.6%)	2 (3.1%)	1 (1.6%)
AST high	63 (96.9%)	48 (76.2%)	11 (17.5%)	2 (3.2%)	2 (3.2%)	0
Creatinine high	64 (98.5%)	37 (57.8%)	17 (26.6%)	8 (12.5%)	1 (1.6%)	1 (1.6%)
Sodium high (Hypernatremia)	64 (98.5%)	63 (98.4%)	1 (1.6%)	0	0	0
Sodium low (Hyponatremia)	64 (98.5%)	50 (78.1%)	14 (21.9%)	0	0	0
Potassium high (Hyperkalemia)	63 (96.9%)	52 (82.5%)	11 (17.5%)	0	0	0
Potassium low (Hypokalemia)	63 (96.9%)	55 (87.3%)	0	6 (9.5%)	2 (3.2%)	0
Bilirubin high	64 (98.5%)	55 (85.9%)	5 (7.8%)	4 (6.3%)	0	0
Alkaline phosphatase high	64 (98.5%)	42 (65.6%)	19 (29.7%)	3 (4.7%)	0	0
Uric acid high (Hyperuricemia)	62 (95.4%)	54 (87.1%)	7 (11.3%)	0	0	1 (1.6%)
Corrected calcium high (Hypercalcemia)	63 (96.9%)	55 (87.3%)	8 (12.7%)	0	0	0
Corrected calcium low (Hypocalcemia)	63 (96.9%)	42 (66.7%)	15 (23.8%)	6 (9.5%)	0	0
Glucose high (Hyperglycemia)	17 (26.2%)	8 (47.1%)	7 (41.2%)	2 (11.8%)	0	0
Glucose low (Hypoglycemia)	63 (96.9%)	52 (82.5%)	9 (14.3%)	2 (3.2%)	0	0
Albumin low (Hypoalbuminemia)	64 (98.5%)	29 (45.3%)	26 (40.6%)	8 (12.5%)	1 (1.6%)	0

Key: WBC = White Blood Cell. Dara-SC = daratumumab and recombinant human hyaluronidase for subcutaneous injection: co-formulated. D-VRd = Dara-SC, bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone. D-VMP = Dara-SC, bortezomib, melphalan, and prednisone. D-Rd = Dara-SC, lenalidomide, and dexamethasone.
Note: For each parameter, the total column includes all subjects with available data at both baseline and post-baseline, including those whose toxicity grade did not worsen during treatment; percentages in the total column are calculated with the number of treated subjects in each cohort as denominators. Percentages for toxicity grade columns are calculated with the number of subjects in the total column as denominators. For each subject and each parameter, the worst toxicity grade is selected.
Note: The laboratory toxicity grades are derived based on the NCI CTCAE Version 4.03.

[TSFLAB02APART3OF4.RTF] [JNJ-54767414\MMY2040\DBR_CSR\RE_CSR\PROD\TSFLAB02A.SAS] 29MAR2019, 18:09

表 2.7.4-付録-130 TSFLAB01A: Worst Toxicity Grade Up to Month 6 in Selected Hematology Parameters: DVMP; Safety Analysis Set (Combination Therapy Studies: MMY3007 and MMY2040)

	MMY 3007 Dara IV + VMP						MMY 2040 Dara SC + VMP					
		Toxicity Grade, n (%)						Toxicity Grade, n (%)				
	Total	0	1	2	3	4	Total	0	1	2	3	4
Analysis set: safety	333						67					
Hematology												
WBC low (Leukopenia)	332 (99.7%)	11 (3.3%)	82 (24.7%)	120 (36.1%)	103 (31.0%)	16 (4.8%)	67 (100.0%)	3 (4.5%)	10 (14.9%)	25 (37.3%)	19 (28.4%)	10 (14.9%)
Hemoglobin low (Anemia)	332 (99.7%)	12 (3.6%)	113 (34.0%)	151 (45.5%)	56 (16.9%)	0	67 (100.0%)	4 (6.0%)	25 (37.3%)	27 (40.3%)	11 (16.4%)	0
Platelets low (Thrombocytopenia)	332 (99.7%)	35 (10.5%)	119 (35.8%)	73 (22.0%)	79 (23.8%)	26 (7.8%)	67 (100.0%)	4 (6.0%)	24 (35.8%)	14 (20.9%)	16 (23.9%)	9 (13.4%)
Neutrophils low (Neutropenia)	332 (99.7%)	56 (16.9%)	50 (15.1%)	102 (30.7%)	95 (28.6%)	29 (8.7%)	67 (100.0%)	11 (16.4%)	7 (10.4%)	21 (31.3%)	18 (26.9%)	10 (14.9%)
Lymphocytes low (Lymphopenia)	332 (99.7%)	66 (19.9%)	0	94 (28.3%)	141 (42.5%)	31 (9.3%)	67 (100.0%)	7 (10.4%)	0	7 (10.4%)	40 (59.7%)	13 (19.4%)

Note: WBC = White Blood Cell; Dara IV = daratumumab intravenous; Dara SC = daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20); VMP = bortezomib/melphalan/prednisone.
Note: For each parameter, the total column includes all subjects with available data at both baseline and post-baseline, including those whose toxicity grade did not worsen during treatment; percentages in the total column are calculated with the number of treated subjects in each group as denominators. Percentages for toxicity grade columns are calculated with the number of subjects in the total column as denominators. For each subject and each parameter, the worst toxicity grade is selected.
The laboratory toxicity grades are derived based on NCI CTCAE Version 4.03. Grade 0 means normal.
Note: 13 subjects at sites in Japan, whose bortezomib lot number records are fully or partially missed, are excluded from the MMY 3007 Dara IV + VMP treatment group.

[TSFLAB01A.RTF] [JNJ-54767414\Z_SCS\DBR_BLA_SUBQ_2019\RE_BLA_SUBQ_COMBI_2019_JPN\PROD\TSFLAB01A.SAS] 12JUL2019, 04:15

表 2.7.4-付録-131 TSFLAB01B: Worst Toxicity Grade Up to Month 6 in Selected Hematology Parameters: DRd; Safety Analysis Set (Combination Therapy Studies: MMY3003 and MMY2040)

	MMY 3003 Dara IV + Rd						MMY 2040 Dara SC + Rd					
		Toxicity Grade, n (%)						Toxicity Grade, n (%)				
	Total	0	1	2	3	4	Total	0	1	2	3	4
Analysis set: safety	283						65					
Hematology												
WBC low (Leukopenia)	282 (99.6%)	10 (3.5%)	59 (20.9%)	101 (35.8%)	96 (34.0%)	16 (5.7%)	65 (100.0%)	2 (3.1%)	13 (20.0%)	29 (44.6%)	15 (23.1%)	6 (9.2%)
Hemoglobin low (Anemia)	282 (99.6%)	15 (5.3%)	140 (49.6%)	96 (34.0%)	31 (11.0%)	0	65 (100.0%)	3 (4.6%)	39 (60.0%)	19 (29.2%)	4 (6.2%)	0
Platelets low (Thrombocytopenia)	282 (99.6%)	48 (17.0%)	162 (57.4%)	42 (14.9%)	22 (7.8%)	8 (2.8%)	65 (100.0%)	7 (10.8%)	41 (63.1%)	13 (20.0%)	3 (4.6%)	1 (1.5%)
Neutrophils low (Neutropenia)	282 (99.6%)	8 (2.8%)	47 (16.7%)	86 (30.5%)	96 (34.0%)	45 (16.0%)	65 (100.0%)	6 (9.2%)	4 (6.2%)	22 (33.8%)	23 (35.4%)	10 (15.4%)
Lymphocytes low (Lymphopenia)	282 (99.6%)	4 (1.4%)	51 (18.1%)	85 (30.1%)	116 (41.1%)	26 (9.2%)	65 (100.0%)	12 (18.5%)	0	16 (24.6%)	29 (44.6%)	8 (12.3%)

Note: WBC = White Blood Cell; Dara IV = daratumumab intravenous; Dara SC = daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20); Rd = lenalidomide/dexamethasone.
Note: For each parameter, the total column includes all subjects with available data at both baseline and post-baseline, including those whose toxicity grade did not worsen during treatment; percentages in the total column are calculated with the number of treated subjects in each group as denominators. Percentages for toxicity grade columns are calculated with the number of subjects in the total column as denominators. For each subject and each parameter, the worst toxicity grade is selected.
The laboratory toxicity grades are derived based on NCI CTCAE Version 4.03. Grade 0 means normal.

[TSFLAB01B.RTF] [JNJ-54767414\Z_SCS\DBR_BLA_SUBQ_2019\RE_BLA_SUBQ_COMBI_2019\PROD\TSFLAB01B.SAS] 26APR2019, 09:58

表 2.7.4-付録-132 TSICM04A: Summary of Concomitant Growth Factor Use by Therapeutic Class, Pharmacologic Class, Preferred Term, and Baseline Weight; Safety Analysis Set (Study 54767414MMY3012 Primary Analysis)

	Dara IV				Dara SC			
	n (%)				n (%)			
	Total	≤ 65 kg	>65 kg to 85 kg	>85 kg	Total	≤ 65 kg	>65 kg to 85 kg	>85 kg
Analysis set: safety	258	92	105	61	260	93	102	65
Total number of subjects who received concomitant growth factor medications	29 (11.2%)	15 (16.3%)	11 (10.5%)	3 (4.9%)	27 (10.4%)	13 (14.0%)	8 (7.8%)	6 (9.2%)
Therapeutic class/Pharmacologic class/Preferred term								
Immunostimulants	29 (11.2%)	15 (16.3%)	11 (10.5%)	3 (4.9%)	27 (10.4%)	13 (14.0%)	8 (7.8%)	6 (9.2%)
Immunostimulants	29 (11.2%)	15 (16.3%)	11 (10.5%)	3 (4.9%)	27 (10.4%)	13 (14.0%)	8 (7.8%)	6 (9.2%)
Filgrastim	16 (6.2%)	11 (12.0%)	4 (3.8%)	1 (1.6%)	19 (7.3%)	11 (11.8%)	5 (4.9%)	3 (4.6%)
Granulocyte colony stimulating factor	12 (4.7%)	4 (4.3%)	6 (5.7%)	2 (3.3%)	8 (3.1%)	1 (1.1%)	4 (3.9%)	3 (4.6%)
Lenograstim	1 (0.4%)	0	1 (1.0%)	0	2 (0.8%)	2 (2.2%)	0	0
Pegfilgrastim	0	0	0	0	1 (0.4%)	0	0	1 (1.5%)

Note: Dara IV=daratumumab intravenous; Dara SC=daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
Note: Percentages are calculated with the number of subjects in each group as denominators.
Note: Medications were coded using WHO Drug version September 2016.

[TSICM04A.RTF] [JNJ-54767414\MMY3012\DBR_CSR\RE_CSR\PROD\TSICM04A.SAS] 17MAY2019, 16:14

表 2.7.4-付録-133 TSFAE01_JPI: Number of Subjects With 1 or More Treatment-emergent Adverse Events Related to Daratumumab Treatment by MedDRA System-Organ Class and Preferred Term; Safety Population (Study 54767414MMY3012 Additional Analysis)

	MMY3012
	Dara SC
Analysis set: safety	260
Total number of subjects with TEAE related to daratumumab treatment	134 (51.5%)
MedDRA system organ class/preferred term	
血液およびリンパ系障害	62 (23.8%)
好中球減少症	32 (12.3%)
血小板減少症	24 (9.2%)
貧血	21 (8.1%)
リンパ球減少症	12 (4.6%)
白血球減少症	8 (3.1%)
発熱性好中球減少症	1 (0.4%)
一般・全身障害および投与部位の状態	53 (20.4%)
発熱	15 (5.8%)
悪寒	14 (5.4%)
疲労	14 (5.4%)
注射部位紅斑	4 (1.5%)
インフルエンザ様疾患	3 (1.2%)
無力症	2 (0.8%)
注射部位そう痒感	2 (0.8%)
非心臓性胸痛	2 (0.8%)
胸痛	1 (0.4%)
注射部位血腫	1 (0.4%)
注射部位出血	1 (0.4%)
注射部位疼痛	1 (0.4%)
注射部位腫脹	1 (0.4%)
注射部位蕁麻疹	1 (0.4%)
倦怠感	1 (0.4%)
末梢性浮腫	1 (0.4%)
感染症および寄生虫症	34 (13.1%)
上気道感染	9 (3.5%)
肺感染	4 (1.5%)
上咽頭炎	4 (1.5%)
肺炎	4 (1.5%)
尿路感染	3 (1.2%)
Ｂ型肝炎再活性化	2 (0.8%)
下気道感染	2 (0.8%)
口腔ヘルペス	2 (0.8%)
急性副鼻腔炎	1 (0.4%)
細菌感染	1 (0.4%)
気管支炎	1 (0.4%)
サイトメガロウイルス感染	1 (0.4%)
真菌感染	1 (0.4%)
せつ	1 (0.4%)
帯状疱疹	1 (0.4%)
インフルエンザ	1 (0.4%)
好中球減少性敗血症	1 (0.4%)
眼帯状疱疹	1 (0.4%)
気道感染	1 (0.4%)
鼻炎	1 (0.4%)
敗血症	1 (0.4%)
副鼻腔炎	1 (0.4%)
歯感染	1 (0.4%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	23 (8.8%)

表 2.7.4-付録-133 TSFAE01_JPI: Number of Subjects With 1 or More Treatment-emergent Adverse Events Related to Daratumumab Treatment by MedDRA System-Organ Class and Preferred Term; Safety Population (Study 54767414MMY3012 Additional Analysis)

	MMY3012
	Dara SC
呼吸困難	7 (2.7%)
咳嗽	6 (2.3%)
鼻閉	6 (2.3%)
気管支拡張症	1 (0.4%)
鼻出血	1 (0.4%)
しゃっくり	1 (0.4%)
喉頭の炎症	1 (0.4%)
口腔咽頭不快感	1 (0.4%)
口腔咽頭痛	1 (0.4%)
肺臓炎	1 (0.4%)
湿性咳嗽	1 (0.4%)
アレルギー性鼻炎	1 (0.4%)
鼻漏	1 (0.4%)
咽喉刺激感	1 (0.4%)
胃腸障害	18 (6.9%)
下痢	11 (4.2%)
悪心	8 (3.1%)
嘔吐	4 (1.5%)
便秘	2 (0.8%)
口内炎	1 (0.4%)
神経系障害	12 (4.6%)
浮動性めまい	4 (1.5%)
頭痛	3 (1.2%)
末梢性感覚ニューロパチー	2 (0.8%)
振戦	2 (0.8%)
注意力障害	1 (0.4%)
嗜眠	1 (0.4%)
三叉神経痛	1 (0.4%)
代謝および栄養障害	9 (3.5%)
食欲減退	2 (0.8%)
低カルシウム血症	2 (0.8%)
電解質失調	1 (0.4%)
高尿酸血症	1 (0.4%)
低アルブミン血症	1 (0.4%)
低カリウム血症	1 (0.4%)
低ナトリウム血症	1 (0.4%)
低リン酸血症	1 (0.4%)
皮膚および皮下組織障害	9 (3.5%)
紅斑	2 (0.8%)
そう痒症	2 (0.8%)
斑状出血	1 (0.4%)
多汗症	1 (0.4%)
皮膚疼痛	1 (0.4%)
全身性そう痒症	1 (0.4%)
斑状丘疹状皮疹	1 (0.4%)
丘疹性皮疹	1 (0.4%)
血管障害	8 (3.1%)
高血圧	6 (2.3%)
高血圧クリーゼ	1 (0.4%)
低血圧	1 (0.4%)
臨床検査	6 (2.3%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.8%)
酸素飽和度低下	2 (0.8%)

表 2.7.4-付録-133 TSFAE01_JPI: Number of Subjects With 1 or More Treatment-emergent Adverse Events Related to Daratumumab Treatment by MedDRA System-Organ Class and Preferred Term; Safety Population (Study 54767414MMY3012 Additional Analysis)

	MMY3012
	Dara SC
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.4%)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.4%)
Ｃ－反応性蛋白増加	1 (0.4%)
筋骨格系および結合組織障害	6 (2.3%)
関節痛	2 (0.8%)
筋痙縮	2 (0.8%)
筋力低下	1 (0.4%)
筋骨格系胸痛	1 (0.4%)
筋肉痛	1 (0.4%)
傷害、中毒および処置合併症	3 (1.2%)
挫傷	2 (0.8%)
皮下血腫	1 (0.4%)
心臓障害	2 (0.8%)
心不全	1 (0.4%)
頻脈	1 (0.4%)
生殖系および乳房障害	2 (0.8%)
外陰腟そう痒症	2 (0.8%)
眼障害	1 (0.4%)
眼瞼浮腫	1 (0.4%)
流涙増加	1 (0.4%)
免疫系障害	1 (0.4%)
節足動物咬傷アレルギー	1 (0.4%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (0.4%)
皮膚乳頭腫	1 (0.4%)

Key: TEAE = treatment-emergent adverse event. Dara-SC = daratumumab and recombinant human hyaluronidase for subcutaneous injection: co-formulated.
Note: Adverse events are reported using MedDRA version 21.1.
Note: The denominators are total number of subjects in each group.

[TSFAE01_JPI.RTF] [JNJ-54767414\Z_RMP\DBR_MMY_JAPAN_2019\RE_SUBQ_2019\PROD\TSFAE01_JPI.SAS] 06DEC2019, 12:45

表 2.7.4-付録-134 TSFAE02_JPI: Number of Subjects With 1 or More Treatment-emergent Infusion Related Reactions (PMDA) Related to Daratumumab Treatment by MedDRA System-Organ Class and Preferred Term; Safety Population (Study 54767414MMY3012)

	MMY3012
	Dara SC
Analysis set: safety	260
Total number of subjects with event of TEAE infusion related reactions related to daratumumab treatment	68 (26.2%)
MedDRA system organ class/preferred term	
一般・全身障害および投与部位の状態	37 (14.2%)
悪寒	13 (5.0%)
発熱	13 (5.0%)
疲労	8 (3.1%)
注射部位紅斑	4 (1.5%)
胸痛	1 (0.4%)
インフルエンザ様疾患	1 (0.4%)
非心臓性胸痛	1 (0.4%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	18 (6.9%)
呼吸困難	7 (2.7%)
鼻閉	4 (1.5%)
咳嗽	3 (1.2%)
口腔咽頭不快感	1 (0.4%)
湿性咳嗽	1 (0.4%)
アレルギー性鼻炎	1 (0.4%)
鼻漏	1 (0.4%)
咽喉刺激感	1 (0.4%)
胃腸障害	10 (3.8%)
下痢	6 (2.3%)
悪心	3 (1.2%)
嘔吐	3 (1.2%)
神経系障害	7 (2.7%)
浮動性めまい	4 (1.5%)
振戦	2 (0.8%)
頭痛	1 (0.4%)
皮膚および皮下組織障害	5 (1.9%)
紅斑	2 (0.8%)
多汗症	1 (0.4%)
そう痒症	1 (0.4%)
全身性そう痒症	1 (0.4%)
血管障害	5 (1.9%)
高血圧	4 (1.5%)
高血圧クリーゼ	1 (0.4%)
筋骨格系および結合組織障害	4 (1.5%)
筋痙縮	2 (0.8%)
関節痛	1 (0.4%)
筋骨格系胸痛	1 (0.4%)
臨床検査	2 (0.8%)
酸素飽和度低下	2 (0.8%)
心臓障害	1 (0.4%)
頻脈	1 (0.4%)
眼障害	1 (0.4%)
眼瞼浮腫	1 (0.4%)
流涙増加	1 (0.4%)

Key: TEAE = treatment-emergent adverse event. Dara-SC = daratumumab and recombinant human hyaluronidase for subcutaneous injection: co-formulated.
Note: Adverse events are reported using MedDRA version 21.1.
Note: The denominators are total number of subjects in each group.

[TSFAE02_JPI.RTF] [JNJ-54767414\Z_RMP\DBR_MMY_JAPAN_2019\RE_SUBQ_2019\PROD\TSFAE02_JPI.SAS] 06DEC2019, 12:45

2.7.5 参考文献

2.7 臨床概要の参考文献の掲載先を以下に示す。

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法：「参考文献」の項

2.7.2 臨床薬理試験：「参考文献」の項

2.7.3 臨床的有効性：「参考文献」の項

2.7.4 臨床的安全性：「参考文献」の項

目次

2.7.6 個々の試験のまとめ 2
全臨床試験一覧表 2
2.7.6.1 国際共同臨床第 III 相試験（MMY3012 試験，評価資料：5.3.5.1.1-1） 5
2.7.6.2 国際共同臨床第 III 相試験（MMY3012 試験，評価資料：5.3.5.1.1-2） 30
2.7.6.3 国際共同臨床第 II 相試験（MMY2040 試験，評価資料：5.3.5.2.1-1） 55
2.7.6.4 海外臨床第 Ib 相試験（MMY1004 試験，評価資料：5.3.5.2.2-1） 73
2.7.6.5 海外臨床第 Ib 相試験（MMY1004 試験，評価資料：5.3.5.2.2-2） 92
2.7.6.6 国内臨床第 I 相試験（MMY1008 試験，評価資料：5.3.5.2.3-1） 112

2.7.6　個々の試験のまとめ

全臨床試験一覧表

試験番号 （試験の相）	試験報告書 添付場所	試験の目的	試験デザイン 及び 対照の種類	被験薬及び対照薬 投与方法，投与経路	被験者数	対象患者	投与期間	試験の進行 状況， 報告書の種類
54767414 MMY3012 （第 III 相）	5.3.5.1.1-1 5.3.5.1.1-2	主要目的： Dara-IV に対する Dara-SC の非劣性を ORR 及び最高 C_{trough} で示す。	ランダム化，非盲検，実薬対照，多施設共同，並行群間比較	Dara-SC 群： 28 日間を 1 サイクルとし，Dara-SC 製剤（ダラツムマブ 1800 mg 及び rHuPH20 30,000 U）をサイクル 1〜2 は 1 週間隔，サイクル 3〜6 は 2 週間隔，サイクル 7 以降は 4 週間隔で皮下投与。 Dara-IV 群： 28 日間を 1 サイクルとし，Dara-IV 製剤 16 mg/kg をサイクル 1〜2 は 1 週間隔，サイクル 3〜6 は 2 週間隔，サイクル 7 以降は 4 週間隔で持続静脈内投与。	Dara-SC 群： 263 例 Dara-IV 群： 259 例	PI 及び IMiD を含む前治療を 3 ライン以上受けたことがある，又は PI 及び IMiD に治療抵抗性を示す再発又は難治性の MM 患者	いずれの群でも疾患進行，許容できない毒性の発現，又は治験薬投与中止基準に合致するまで継続。	実施中 中間報告書
54767414 MMY2040[a] （第 II 相）	5.3.5.2.1-1	主要目的： MM 標準治療を併用したときの Dara-SC の臨床的ベネフィットを ORR，又は VGPR 以上の奏効が認められた被験者の割合で評価する。	非ランダム化，非盲検，多施設共同	DVMP コホート： サイクル 1 Day 1 から DVMP 療法を開始し，VMP 療法は最大 9 サイクル継続。サイクル 10 以降は Dara-SC 製剤（ダラツムマブ 1800 mg 及び rHuPH20 30,000 U）のみ継続した。サイクル 1〜9 は 1 サイクルを 42 日間，サイクル 10 以降は 1 サイクルを 28 日間とした。Dara-SC 製剤は，サイクル 1 では 1 週間隔，サイクル 2〜9 では 3 週間隔，サイクル 10 以降は Day 1 に皮下投与。ボルテゾミブは，サイクル 1 では Day 1，4，8，11，22，25，29 及び 32，サイクル 2〜9 では Day 1，8，22，及び 29 に 1.3 mg/m^2 を皮下投与。メルファラン及び prednisone/プレドニゾロンは，各サイクル（サイクル 1〜9）の Day 1〜4 にそれぞれ 9 mg/m^2 及び 60 mg/m^2 を経口投与。	DVMP コホート： 67 例 DRd コホート： 65 例 DVRd コホート： 67 例	DVMP コホート： ASCT を伴う大量化学療法が非適応で未治療の MM 患者 DRd コホート： 再発又は難治性の MM 患者 DVRd コホート： ASCT を伴う大量化学療法が適応で未治療の MM 患者	DVMP コホート： いずれの治験薬も，疾患進行，許容できない毒性が発現，又は治験薬投与中止基準に合致した場合は中止。 DRd コホート： いずれの治験薬も，疾患進行，許容できない毒性が発現，又は治験薬投与中止基準に合致した場合は中止。	実施中 中間報告書

試験番号 （試験の相）	試験報告書 添付場所	試験の目的	試験デザイン 及び 対照の種類	被験薬及び対照薬 投与方法，投与経路	被験者数	対象患者	投与期間	試験の進行 状況， 報告書の種類
				DRd コホート： サイクル 1 Day 1 から DRd 療法を開始。1 サイクルを 28 日間とし，Dara-SC 製剤（ダラツムマブ 1800 mg 及び rHuPH20 30,000 U）は，サイクル 1 及び 2 では 1 週間隔，サイクル 3～6 では 2 週間隔，サイクル 7 以降は 4 週間隔で皮下投与。レナリドミドは，各サイクルの Day 1～21 に 25 mg を経口投与。デキサメタゾンは，各サイクルの Day 1，8，15 及び 22 に 40 mg を静脈内又は経口投与。なお，ダラツムマブ投与期間中にデキサメタゾンを投与する場合は，ダラツムマブ投与日に半量（20 mg）のデキサメタゾンを投与し，その翌日に残りの半量（20 mg）を投与。 DVRd コホート： サイクル 1 Day 1 から DVRd 療法を開始し，最大 4 サイクル継続。1 サイクルを 21 日間とし，Dara-SC 製剤（ダラツムマブ 1800 mg 及び rHuPH20 30,000 U）を，サイクル 1～3 では 1 週間隔，サイクル 4 では Day 1 に皮下投与。ボルテゾミブは，各サイクルの Day 1，4，8 及び 11 に 1.3 mg/m^2 を皮下投与。レナリドミドは，各サイクルの Day 1～14 に 25 mg を経口投与。デキサメタゾンは，Day 1，2，8，9，15 及び 16 に 20 mg を静脈内又は経口投与。			DVRd コホート： 最大 4 サイクル。いずれの治験薬も，疾患進行，許容できない毒性が発現，又は治験薬投与中止基準に合致した場合は中止。	
54767414 MMY1004[b] （第 Ib 相）	5.3.5.2.2-1 5.3.5.2.2-2	主要目的： ダラツムマブと rHuPH20 を用時混合して皮下投与したとき，及び Dara-SC 製剤を皮下投与したときの薬物動態及び安全性を評価する。	非ランダム化，非盲検，用量漸増，多施設共同	Part 1： 28 日間を 1 サイクルとし，ダラツムマブ（1200 mg 又は 1800 mg）と rHuPH20 を用時混合してサイクル 1～2 は 1 週間隔，サイクル 3～6 は 2 週間隔，サイクル 7 以降は 4 週間隔で皮下投与。 Part 2 で Dara-SC 製剤（ダラツムマブ 1800 mg 及び rHuPH20 30,000 U）の PK 及び安全性確認後も治験薬投与を継続している被験者は，Dara-SC 製剤に切替え可とした。 Part 2： 28 日間を 1 サイクルとし，Dara-SC 製剤をサイクル 1～2 は 1 週間隔，サイクル 3～6 は 2 週間隔，サイクル 7 以降は 4 週間隔で皮下投与。	Part 1：53 例 1200 mg 8 例 1800 mg 45 例 Part 2：25 例 1800 mg 25 例	PI 及び IMiD を含む前治療を 2 ライン以上受けたことがある再発又は難治性の MM 患者	いずれの Part でも疾患進行，許容できない毒性の発現，又は治験薬投与中止基準に合致するまで継続。	実施中 中間報告書

試験番号 （試験の相）	試験報告書 添付場所	試験の目的	試験デザイン 及び 対照の種類	被験薬及び対照薬 投与方法，投与経路	被験者数	対象患者	投与期間	試験の進行 状況， 報告書の種類
54767414 MMY1008 （第 I 相）	5.3.5.2.3-1	主要目的： Dara-SC 製剤を日本人に皮下投与したときの忍容性及び安全性を評価する。	単群，非ランダム化，非盲検，多施設共同	28 日間を 1 サイクルとし，Dara-SC 製剤（ダラツムマブ 1800 mg 及び rHuPH20 30,000 U）をサイクル 1～2 は 1 週間隔，サイクル 3～6 は 2 週間隔，サイクル 7 以降は 4 週間隔で皮下投与。	6 例	PI 及び IMiD を含む前治療を 2 ライン以上受けたことがある再発又は難治性の日本人 MM 患者	疾患進行，許容できない毒性の発現，又は治験薬投与中止基準に合致するまで継続。	実施中 中間報告書

ASCT：自家造血幹細胞移植，C_{trough}：血清中トラフ濃度，Dara-IV：ダラツムマブ点滴静注，ダラツムマブの持続静脈内投与，Dara-SC：ダラツムマブ皮下注，ダラツムマブの皮下投与，DRd：ダラツムマブ-レナリドミド-デキサメタゾン，DVMP：ダラツムマブ-ボルテゾミブ-メルファラン-prednisone/プレドニゾロン，DVRd：ダラツムマブ-ボルテゾミブ-レナリドミド-デキサメタゾン，IMiD：免疫調節薬，MM：多発性骨髄腫，ORR：全奏効率，PI：プロテアソーム阻害剤，PK：薬物動態，rHuPH20：ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え），VGPR：very good partial response

a MMY2040 試験では DVMP コホート，DRd コホート，DVRd コホート及び DKd コホートを設定したが，本申請では DKd コホートの試験計画及び結果は省略した。

b MMY1004 試験では Part 1，Part 2 及び Part 3 を設定したが，Part 3 については本申請では省略した。

2.7.6.1　国際共同臨床第 III 相試験（MMY3012 試験，評価資料：5.3.5.1.1-1）

2.7.6.1.1　概要

2.7.6.1.1.1　計画

(1) 治験の標題

再発又は難治性の多発性骨髄腫（MM）患者を対象にダラツムマブの皮下投与（Dara-SC）と静脈内投与を比較する第 III 相，ランダム化，多施設共同試験

(2) 治験実施医療機関

北米，欧州及びアジア太平洋地域の 18 の国又は地域（日本を含む），147 施設

(3) 公表文献（引用文献）

該当なし

(4) 治験実施期間

2017 年 10 月 31 日（最初の被験者の同意取得日）～2019 年 1 月 8 日（主要解析のクリニカルカットオフ日）

(5) 開発の相

第 III 相

(6) 目的

主要目的は，全奏効率（ORR）及び血清中トラフ濃度（C_{trough}）の最高値（サイクル 3 Day 1 投与前）での，ダラツムマブの持続静脈内投与（Dara-IV）に対するダラツムマブ及びボルヒアルロニダーゼアルファ（遺伝子組換え）（rHuPH20）を含む製剤を皮下投与したときの非劣性を示すことである。

副次目的は，Dara-SC 及び Dara-IV の薬物動態（PK），免疫原性，安全性，臨床的有用性及び患者報告アウトカム，並びに Dara-SC 後の rHuPH20 の免疫原性を評価することである。

(7) 治験方法

本治験は，ランダム化，非盲検，実薬対照，多施設共同の国際共同第 III 相試験であり，再発又は難治性の MM 患者を対象に Dara-IV に対する Dara-SC の非劣性を検討した。対象をプロテアソーム阻害剤（PI）及び免疫調節薬（IMiD）を含む 3 ライン以上の前治療歴を有する，又は PI 及び IMiD の両剤に対する治療抵抗性がある MM 患者とした。

適格な被験者を，Dara-SC 群又は Dara-IV 群に 1：1 の比でランダムに割り付けた。ランダム化は置換ブロック法を用い，ベースラインの体重（≤65 kg，66～85 kg，>85 kg），前治療数（4 ライン以下，4 ライン超）及び MM の種類［免疫グロブリン（Ig）G 型，非 IgG 型］で層別化した上で実施した。

独立データモニタリング委員会（IDMC）が定期的に安全性を評価した。初回の IDMC は，組み入れた被験者の最初の 50 例が 1 サイクル以上治療を受けた後又は投与中止後に実施され，その後は 4 カ月ごとに安全性を評価した。

480 例のランダム化が完了した約 6 カ月後に，主要解析のためのクリニカルカットオフを行った。最終被験者のランダム化が完了した約 18 カ月後に本治験を終了することとした。

(8) 被験者数（計画時及び解析時）

計画時：約 480 例（Dara-SC 群，Dara-IV 群で各 240 例）

解析時：522 例がランダム化され（Intention to treat 解析対象集団：Dara-SC 群 263 例，Dara-IV 群 259 例），518 例が治験薬を投与された（安全性解析対象集団：Dara-SC 群 260 例，Dara-IV 群 258 例）。

(9) 診断及び主な組入れ基準

18 歳以上の再発又は難治性の MM 患者を対象とした。主な組入れ基準を以下に示す。

- 国際骨髄腫作業部会（IMWG）の診断規準に基づき MM と診断される
- 以下のいずれかの定義に合致する測定可能病変を有する
  - 血清 M 蛋白量≥1.0 g/dL，又は尿中 M 蛋白量≥200 mg/24 時間
  - 血清又は尿中に測定可能病変を有さない軽鎖型 MM：血清中 Ig 遊離軽鎖（FLC）≥10 mg/dL，及び血清中 Igκ/λ FLC 比の異常
- 1 レジメン以上の前治療に対する奏効歴［partial response（PR）以上］を有する
- PI 及び IMiD を含む 3 ライン以上の前治療歴を有する，又は PI 及び IMiD の両剤に対する治療抵抗性がある
- Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）performance status（PS）スコアが 0，1 又は 2

(10) 被験薬，用量及び投与方法，ロット番号

Dara-SC 群では，ダラツムマブ（120 mg/mL）及び rHuPH20（2000 U/mL）を 1 バイアル中に含有する固定用量製剤 15 mL（ダラツムマブ 1800 mg を含む）を用手的に 3～5 分かけて左右の腹部に皮下投与した。投与部位は投与ごとに変えることとした。

- ロット番号：4374854，4375803，4375802，4375836，4376325，4376279，4376732，4376892

(11) 対照薬，用量及び投与方法，ロット番号

Dara-IV 群では，無菌のパイロジェンフリー0.9% NaCl で希釈したダラツムマブを持続静脈内投与した。ダラツムマブの濃度は各被験者の体重に基づき算出し（16 mg/kg），初回投与では 1000 mL を約 7 時間，2 回目以降の投与では 500 mL を約 4 時間かけて投与した。

・ ロット番号：4375282，4375425，4375920，4376520，4376323，4376322，4377431

(12) 投与スケジュール

1 サイクルを 28 日間とし，治験薬をサイクル 1～2 は 1 週間隔，サイクル 3～6 は 2 週間隔，サイクル 7 以降は 4 週間隔で，疾患進行若しくは許容できない毒性が認められる又はその他の治験薬投与中止基準に合致するまで投与した。治験薬の投与量調節（増量又は減量）は行わないこととしたが，ダラツムマブに関連する毒性管理のため投与延期及び休薬は可能とした。Infusion related reaction（IRR）予防のため，各治験薬投与前にアセトアミノフェン，抗ヒスタミン薬，メチルプレドニゾロン又は同等量の代替ステロイド（静脈内投与又は経口投与），及びロイコトリエン拮抗薬（任意でサイクル 1 Day 1 のみ）を投与した。また，遅発性の IRR 予防のため，各治験薬投与の翌日から 2 日間はメチルプレドニゾロン又は同等量の代替ステロイドを静脈内又は経口投与した。

後観察期は，死亡，追跡不能，同意撤回又は治験終了のいずれか早い時点まで継続した。

(13) 評価基準／評価項目

抗腫瘍効果及び疾患進行は IMWG の治療効果判定規準に従い評価した。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 ORR（PR 以上の奏効が認められた被験者の割合）及びダラツムマブの最高 C_{trough} とした。主要な副次評価項目は IRR の発現割合，無増悪生存期間（PFS），very good partial response（VGPR）以上の奏効が認められた被験者の割合，及び全生存期間（OS）とした。他の副次評価項目は，ベースラインからの最大 M 蛋白変化率，CR 以上の奏効が認められた被験者の割合，次治療までの期間，奏効到達期間，奏効持続期間，及び次の抗がん剤治療での疾患進行又は死亡までの期間とした。患者報告アウトカムは，がん治療満足度質問票改変版（改変 CTSQ）を用いて治療満足度を評価した。安全性は，有害事象，身体所見，心電図，注射部位反応，臨床検査値（血液学的検査及び血液生化学検査），バイタルサイン，及び ECOG PS スコアに基づき評価した。有害事象の Grade は，National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events（NCI CTCAE）4.03 版に基づき評価した。注目すべき有害事象として IRR（ダラツムマブ投与に関連した全身性反応），注射部位反応（ダラツムマブ皮下投与部位での局所反応，Dara-SC 群のみ），好中球減少症，貧血，血小板減少症，リンパ球減少症，白血球減少症，出血関連事象，感染症および寄生虫症（SOC），二次性悪性腫瘍，腫瘍崩壊症候群，溶血，及び間接クームス試験への干渉を評価した。さらに免疫原性，バイオマーカー，及び医療資源の利用状況を評価した。

(14) 統計手法

両主要評価項目（ORR 及び最高 C_{trough}）で Dara-IV に対する Dara-SC の非劣性が示された後，IRR の発現割合，PFS，VGPR 以上の奏効が認められた被験者の割合及び OS について，試験全体の有意水準を 0.05（両側）とするよう，階層的手順を用いて検定を実施した。

ORR の非劣性は，Dara-IV に対する Dara-SC の ORR の比（相対リスク）の 95%信頼区間（CI）下限値が 60%以上に維持されたとき示されることとした。MMY2002 試験の ORR［29.2%（95% CI：20.8%～38.9%）］の結果を参考に定義した。両群で真の ORR が同一と仮定し，検出力 80%及び片側 α=0.025 で非劣性を示すためには，ランダム化の比が 1：1 の場合 480 例が必要であった。ORR の主要解析は Farrington-Manning 検定に基づき実施した。Farrington-Manning 法で推定した ORR の比，95% CI 及び p 値を算出した。ORR での非劣性が検証され相対リスクの 95% CI 下限値が 100%以上の場合，ORR での優越性が検証されることとした。

最高 C_{trough} の幾何平均比の 90% CI 下限値が 80%以上となった場合，Dara-IV に対する Dara-SC の非劣性が検証されることとした。最高 C_{trough} の真の比を 1，変動係数を 0.6 と仮定すると，被験者数 480 例で片側 α=0.05 のとき検出力は 95%超となる。

2.7.6.1.1.2　結果

(1) 対象集団

ランダム化された 522 例のうち 518 例（Dara-SC 群 260 例，Dara-IV 群 258 例，以下同順）に治験薬が投与された。クリニカルカットオフ時点で，治験薬投与を中止した被験者の割合は両群で同程度であった（57.3%，57.0%）。最も多く認められた投与中止理由は，両群で疾患進行であった（43.1%，44.2%）。有害事象により投与中止した被験者は，両群で少なかった（6.9%，8.1%）。

人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は，高リスク染色体異常を除き両群でおおむね類似していた。年齢の中央値は 67.0 歳，54.6%が男性で，78.2%が白人であった。体重の中央値は，72.60 kg であった［Dara-SC 群 72.40 kg（範囲 39.0～130.0 kg），Dara-IV 群 73.00 kg（範囲 28.6～138.0 kg）］。ベースラインの ECOG PS スコアはほとんどが 0 又は 1 であり，スコアが 2 以上であった被験者の割合は Dara-SC 群 17.9%及び Dara-IV 群 15.1%であった。MM の種類は IgG 型が 57.5%で，53.8%の被験者に血清中の測定可能病変が認められた。ISS の各病期の被験者割合は，I 期 33.8%，II 期 36.5%，III 期 29.8%であった。被験者の 21.8%が高リスク染色体異常［Del(17p)，t(4; 14)，t(14; 16)］を有していた（Dara-SC 群 26.3%，Dara-IV 群 17.3%）。前治療数の中央値は 4.0 ラインで，全ての被験者に PI 及び IMiD が，84.9%の被験者にボルテゾミブ及びレナリドミドが投与された。

治療期間の中央値（Dara-SC 群 4.747 カ月，Dara-IV 群 5.355 カ月，以下同順），相対用量強度の中央値（100.00%，99.92%），及びサイクル数の中央値（各群 6.0 サイクル）は両群で同程度であった。

投与にかかる時間の中央値は，Dara-IV 群（初回：421.00 分，2 回目：255.00 分，3 回目以降：205.00 分）と比較して，Dara-SC 群（いずれも 5.00 分）で大幅に短かった。

(2) 薬物動態及び免疫原性

PK 解析対象集団は，治験薬を 1 回以上投与され，かつ PK 評価用検体が 1 検体以上ある被験者であった。PK 解析対象集団（Dara-SC 群：257 例，Dara-IV 群：255 例）で，C_{trough} は Dara-IV 群と比較して Dara-SC 群で同程度以上であった。一方で，最高血清中濃度は Dara-IV 群と比較して Dara-SC 群で低かった。なお，最高血清中濃度は Dara-IV 群ではサイクル 1 及びサイクル 3 Day 1 の投与終了時点，Dara-SC 群ではサイクル 1 及びサイクル 3 Day 4（投与 3 日後）の血清中ダラツムマブ濃度とした。

PK 評価解析対象集団は，サイクル 1～2 で投与予定の治験薬を全て投与され，かつサイクル 3 Day 1 投与の 8 時間前までに PK 評価用検体を採取された被験者であった。PK 評価解析対象集団（Dara-SC 群：149 例，Dara-IV 群：146 例）で，最高 C_{trough} の平均値（標準偏差）は Dara-IV 群と比較して Dara-SC 群で高かった［Dara-SC 群 593（306） μg/mL，Dara-IV 群 522（226） μg/mL］。Dara-IV 群に対する Dara-SC 群の最高 C_{trough} の幾何平均比は 107.93%（90% CI：95.74%～121.67%）であり，PK での非劣性が示された。

治験薬投与開始後に抗ダラツムマブ抗体陽性であった被験者は Dara-SC 群で認められず，Dara-IV 群で 1 例（0.5%）認められた。抗ダラツムマブ抗体陽性であった Dara-IV 群の 1 例では，後観察来院時（最終投与後 8 週）の抗体価は 20 であり，中和抗体の発現は認められなかった。また，Dara-SC 群で治験薬投与開始後に抗 rHuPH20 抗体陽性であった被験者の割合は低く（5.9%，いずれの被験者でも中和抗体なし），抗 rHuPH20 抗体陽性の被験者で PK 及び安全性への影響は認められなかった。

NK 細胞及び制御性 T 細胞の減少率は両群で同程度であった。$CD38^+$骨髄由来抑制細胞は両群で減少傾向を示したが，ベースラインと比較してばらつきに大きな変化は認められなかった。$CD8^+$T 細胞は両群で同様に増加した。したがって，投与経路によらず同様の作用メカニズムを介してダラツムマブが作用することが示唆された。

(3) 有効性

ORR は Dara-SC 群 41.1%，Dara-IV 群 37.1%であり，Dara-IV 群に対する Dara-SC 群の ORR の比（95% CI）は 1.11（0.89%～1.37%）であった。95% CI の下限値は 89%であり，60%を超えたため ORR での非劣性基準を満たしていた。主要解析の結果は，感度分析（Per Protocol 解析対象集団及び奏効評価解析対象集団を含む）及び事前に規定した部分集団解析結果（体重別を含む）で一貫していた。

IRR の発現割合は Dara-SC 群で有意に低かった［Dara-SC 群 12.7%，Dara-IV 群 34.5%，オッズ比＝0.28（95% CI：0.18%～0.44%），p<0.0001］。PFS の中央値［Dara-SC 群 5.59 カ月，Dara-IV 群 6.08 カ月，ハザード比（HR）＝0.99（95% CI：0.78%～1.26%）］，及び VGPR 以上の奏効が認められた被験者の割合［Dara-SC 群 19.0%，Dara-IV 群 17.0%，オッズ比＝1.16（95% CI：0.73%～1.85%）］は，両群で同程度であった。クリニカルカットオフ時点で OS の観察期間は十分ではなかったが，両群で同様の傾向を示した［HR=0.90（95% CI：0.59%～1.35%）］。

(4) 患者報告アウトカム

改変 CTSQ では，Dara-IV 群と比較して Dara-SC 群で抗がん治療に対する前向きな意見が多く，治療満足度の平均値も高かった（範囲：Dara-SC 群 76.9～88.5，Dara-IV 群 70.5～79.8）。治療満足度に関する質問 7 項目のうち，皮下投与と持続静脈内投与の投与経路の比較に特に関連のある 3 項目（「がん治療（IV/SC）の方法に対する満足度」，「がん治療（IV/SC）を受けることは予想どおりに難しいものでしたか」，「がん治療（IV/SC）の副作用は予想どおりでしたか」）は，いずれの評価時点でも Dara-IV 群と比較して Dara-SC 群で良好であった。

(5) 安全性

有害事象の発現割合は，Dara-IV 群 89.1%，Dara-SC 群 87.7%であった。Dara-IV 群と比較して Dara-SC 群で発現割合が 5%以上高かった有害事象は好中球減少症（Dara-SC 群 19.2%，Dara-IV 群 13.6%，以下同順），5%以上低かった有害事象は悪寒（5.8%，12.4%）及び呼吸困難（5.4%，10.9%）であり，その他の有害事象の発現割合は両群で同程度であった。

治験薬の最終投与後 30 日以内に死亡した被験者の割合（5.0%，7.0%）は両群で同程度であった。治験薬の最終投与後 30 日以内に認められた死亡の主な原因は有害事象（4.6%，5.8%），疾患進行（0.4%，1.2%）であった。死亡に至った有害事象の発現割合（5.4%，6.6%）及び投与中止に至った有害事象の発現割合（6.9%，8.1%）は低く両群間で同程度であった。死亡に至った有害事象のほとんどが両群で 1 例の発現であり，投与中止に至った基本語（PT）の発現割合は各群 2%未満であった。

IRR の発現割合は，Dara-IV 群（34.5%）と比較して Dara-SC 群（12.7%）で統計学的に有意に低かった（$p<0.0001$）。Dara-SC 群の IRR はほとんどが Grade 1 又は 2 であり，初回投与後に発現していた。Grade 3 の IRR の発現割合は Dara-IV 群（5.4%）と比較して Dara-SC 群（1.5%）で低く，Grade 4 又は 5 の IRR は認められなかった。治験薬の投与中止，注射中の中断又は中止に至った IRR は，Dara-SC 群で認められなかった。注射開始から IRR 発現までの時間の中央値は，Dara-IV 群と比較して Dara-SC 群が大幅に遅かった（初回投与時：Dara-SC 群 205.0 分，Dara-IV 群 87.0 分）。投与日以外に発現した IRR は，Dara-SC 群で 1 例（3 件），Dara-IV 群で 2 例（3 件）に認められ，いずれも Grade 1 又は 2 であった。

Dara-SC 群でのみ評価した注射部位反応の発現割合は 6.9%と低く，全ての注射部位反応は Grade 1 又は 2 であり，投与中止に至った注射部位反応は認められなかった。

好中球減少症の発現割合は，全 Grade（Dara-SC 群 19.2%，Dara-IV 群 13.6%，以下同順），Grade 3 又は 4（13.1%，7.8%）で，いずれも Dara-IV 群と比較して Dara-SC 群で 5%以上高かった。重篤な好中球減少症，投与中止又は投与調節に至った好中球減少症は，両群で少なく発現割合は類似していた。好中球減少症の発現割合は Dara-IV 群と比較して Dara-SC 群で高かったが，感染症および寄生虫症（SOC）の発現割合は両群で同程度であった（45.8%，45.3%）。発熱性好中球減少症の発現割合は両群で類似していたが，Dara-SC 群で治験薬と関連性がある Grade 5 の発熱性好中球減少症が 1 例に認められた。その他の血球減少症である貧血（Dara-SC 群 26.2%，Dara-IV 群 23.3%，以下同順），血小板減少症（18.5%，18.6%），リンパ球減少症（7.3%，6.6%），白血球減少症（6.9%，3.9%），及び出血関連事象（12.7%，8.1%）の発現割合に，両群間で大きな差は認められなかった。出血関連事象のほとんどが Grade 1 又は 2 であり，Grade 3 の発現割合

は低かった。Grade 4 の出血関連事象は各群 1 例（Dara-SC 群：食道静脈瘤出血，Dara-IV 群：播種性血管内凝固）に認められた。

感染症および寄生虫症（SOC）の Grade 別の発現割合は，Grade 3 又は 4（10.4%，11.2%）で同程度であり，Grade 5（1.2%，3.9%）では両群で低かった。B 型肝炎再活性化が各群 2 例に認められた。Dara-IV 群の死亡例（1 例）を除き，全ての事象は Grade 1 又は 2 であった。Dara -IV 群の 1 例が B 型肝炎再活性化により投与を中止し，Dara-SC 群の 1 例が B 型肝炎再活性化による肝機能値異常（Grade 3 のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加）で投与を中止した。

二次性悪性腫瘍の発現割合（各群 1.2%）は両群で同程度であった。

腫瘍崩壊症候群，溶血，間接クームス試験への干渉は両群で認められなかった。

(6) 体重別の集団解析

ベースラインの体重別の集団（≤65 kg，>65 kg～85 kg，>85 kg）で，両群の PK，ORR 及び安全性を評価した。

ダラツムマブの最高 C_{trough} は，いずれの体重区分でも Dara-IV 群と比較して Dara-SC 群で同程度又は高かった。≤65 kg の集団では，最高 C_{trough} の平均値（算術平均）は Dara-IV 群と比較して Dara-SC 群で約 60%高かった。>65 kg～85 kg の集団では，最高 C_{trough} の平均値は両群で同程度であった。>85 kg の集団では，最高 C_{trough} の平均値は Dara-IV 群と比較して Dara-SC 群で約 12%低かった。固定用量と体重別用量間での曝露量のばらつきは，薬力学，有効性及び安全性の結果に大きな影響を及ぼさないことが報告されている [1)]。多くのモノクローナル抗体の治療濃度域は広いため，体重別用量と比較して固定用量は有用と考えられる。

>85 kg の集団での ORR は両群で同程度であった（Dara-SC 群 43.9%，Dara-IV 群 32.8%）。

≤65 kg の集団での有害事象の発現割合は，Dara-IV 群（89.1%）と比較して Dara-SC 群（94.6%）で高かったが，有害事象の最悪の重症度が Grade 3 又は 4 であった被験者の割合（Dara-SC 群 43.0%，Dara-IV 群 44.6%），及び Grade 5 であった被験者の割合（各群 6.5%）はいずれも両群間で同程度であった。重篤な有害事象の発現割合は，Dara-IV 群（30.4%）と比較して Dara-SC 群（23.7%）で低かった。

≤65 kg の集団での好中球減少症の発現割合は，全 Grade（Dara-SC 群 25.8%，Dara-IV 群 14.1%，以下同順），Grade 3 又は 4（20.4%，8.7%）で，Dara-IV 群と比較して Dara-SC 群で高かった。しかし，≤65 kg の集団での，感染症および寄生虫症（SOC）の全 Grade の発現割合（48.4%，44.6%）並びに Grade 3 又は 4 の発現割合（9.7%，12.0%），投与中止に至った感染症および寄生虫症（SOC）の発現割合（1.1%，3.3%），重篤な感染症および寄生虫症（SOC）（9.7%，13.0%）の発現割合に両群間で大きな差異は認められなかった。≤65 kg の集団で，重篤な又は投与中止に至った好中球減少症，発熱性好中球減少症及び好中球減少性敗血症は両群で認められなかった。

(7) 医療資源の利用

治験薬と関連性がある有害事象により医療資源を利用した被験者の割合は，両群間で大きな差は認められなかった（Dara-SC 群 13.5%，Dara-IV 群 14.3%，以下同順）。また，医療資源の利用

回数も両群間で大きな差は認められなかった（62 回，58 回）。IRR に伴い医療資源を利用した被験者の割合は両群で少なかった（1.9%，1.2%）。

2.7.6.1.1.3　結論

ORR 及び最高 C_{trough} での Dara-IV 群に対する Dara-SC 群の非劣性が検証された。Dara-IV 群と比較して Dara-SC 群の IRR 発現割合は有意に低く，そのほかに両群間で臨床的意義のある安全性プロファイルの差異は認められなかった（体重別の集団解析を含む）。Dara-SC（1800 mg）のベネフィットリスクプロファイルは Dara-IV（16 mg/kg）と同等であったが，Dara-SC（1800 mg）での投与時間短縮による被験者の負担軽減が認められた。また，Dara-IV 群と比較して Dara-SC 群で抗がん治療に対する前向きな意見が多く，治療満足度も良好であった。

2.7.6.1.2　有害事象

2019 年 1 月 8 日のクリニカルカットオフ時点までに認められた全ての有害事象及び治験薬と関連性がある有害事象を表 2.7.6.1-1 に示す。

表 2.7.6.1-1 全ての有害事象及び治験薬と関連性がある有害事象［MMY3012 試験主要解析，安全性解析対象集団］

	Dara IV		Dara SC	
	Total	Related	Total	Related
Analysis Set: safety	258		260	
Total number of subjects with TEAE	230 (89.1%)	149 (57.8%)	228 (87.7%)	132 (50.8%)
MedDRA System Organ Class / Preferred Term				
感染症および寄生虫症	117 (45.3%)	32 (12.4%)	119 (45.8%)	32 (12.3%)
上気道感染	25 (9.7%)	6 (2.3%)	35 (13.5%)	8 (3.1%)
上咽頭炎	16 (6.2%)	2 (0.8%)	18 (6.9%)	2 (0.8%)
副鼻腔炎	4 (1.6%)	1 (0.4%)	10 (3.8%)	1 (0.4%)
気管支炎	8 (3.1%)	1 (0.4%)	9 (3.5%)	1 (0.4%)
肺炎	16 (6.2%)	4 (1.6%)	9 (3.5%)	3 (1.2%)
尿路感染	9 (3.5%)	1 (0.4%)	9 (3.5%)	3 (1.2%)
下気道感染	5 (1.9%)	0	8 (3.1%)	2 (0.8%)
気道感染	2 (0.8%)	1 (0.4%)	8 (3.1%)	1 (0.4%)
インフルエンザ	7 (2.7%)	0	7 (2.7%)	1 (0.4%)
肺感染	4 (1.6%)	1 (0.4%)	5 (1.9%)	4 (1.5%)
口腔ヘルペス	2 (0.8%)	2 (0.8%)	4 (1.5%)	2 (0.8%)
ウイルス感染	1 (0.4%)	0	4 (1.5%)	0
帯状疱疹	3 (1.2%)	2 (0.8%)	3 (1.2%)	1 (0.4%)
鼻炎	4 (1.6%)	3 (1.2%)	3 (1.2%)	1 (0.4%)
敗血症	4 (1.6%)	3 (1.2%)	3 (1.2%)	1 (0.4%)
敗血症性ショック	4 (1.6%)	0	3 (1.2%)	0
四肢膿瘍	0	0	2 (0.8%)	0
蜂巣炎	0	0	2 (0.8%)	0
真菌感染	0	0	2 (0.8%)	1 (0.4%)
Ｂ型肝炎再活性化	2 (0.8%)	2 (0.8%)	2 (0.8%)	2 (0.8%)
咽頭炎	3 (1.2%)	0	2 (0.8%)	0
サルモネラ症	0	0	2 (0.8%)	0
急性副鼻腔炎	2 (0.8%)	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
細菌感染	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
カンジダ感染	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0
慢性副鼻腔炎	0	0	1 (0.4%)	0
クロストリジウム・ディフィシレ感染	0	0	1 (0.4%)	0
コロナウイルス感染	0	0	1 (0.4%)	0
膀胱炎	0	0	1 (0.4%)	0

	Dara IV		Dara SC	
	Total	Related	Total	Related
サイトメガロウイルス感染	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
大腸菌性尿路感染	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0
眼感染	0	0	1 (0.4%)	0
毛包炎	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0
せつ	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
歯肉炎	2 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0
ヘモフィルス感染	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0
単純ヘルペス	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0
麦粒腫	0	0	1 (0.4%)	0
感染	4 (1.6%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0
迷路炎	0	0	1 (0.4%)	0
リステリア症	0	0	1 (0.4%)	0
クリプトコッカス性髄膜炎	0	0	1 (0.4%)	0
爪感染	0	0	1 (0.4%)	0
好中球減少性敗血症	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
爪真菌症	0	0	1 (0.4%)	0
眼帯状疱疹	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
口腔カンジダ症	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0
口腔真菌感染	0	0	1 (0.4%)	0
外耳炎	0	0	1 (0.4%)	0
中耳炎	0	0	1 (0.4%)	0
急性中耳炎	0	0	1 (0.4%)	0
爪囲炎	2 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0
歯周炎	0	0	1 (0.4%)	0
股部白癬	0	0	1 (0.4%)	0
菌血症	1 (0.4%)	0	0	0
カンピロバクター胃腸炎	1 (0.4%)	0	0	0
慢性扁桃炎	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
結膜炎	2 (0.8%)	0	0	0
感染性下痢	1 (0.4%)	0	0	0
耳感染	1 (0.4%)	0	0	0
胃腸炎	3 (1.2%)	1 (0.4%)	0	0
陰部ヘルペス	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
乳様突起炎	2 (0.8%)	0	0	0
肺炎球菌性髄膜炎	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
粘膜感染	1 (0.4%)	0	0	0

	Dara IV		Dara SC	
	Total	Related	Total	Related
壊死性筋膜炎	1 (0.4%)	0	0	0
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	2 (0.8%)	1 (0.4%)	0	0
ＲＳウイルス感染	2 (0.8%)	0	0	0
ライノウイルス感染	3 (1.2%)	1 (0.4%)	0	0
皮膚感染	1 (0.4%)	0	0	0
ブドウ球菌感染	1 (0.4%)	0	0	0
ブドウ球菌性敗血症	1 (0.4%)	0	0	0
足部白癬	1 (0.4%)	0	0	0
外陰腟炎	1 (0.4%)	0	0	0
血液およびリンパ系障害	104 (40.3%)	47 (18.2%)	110 (42.3%)	61 (23.5%)
貧血	60 (23.3%)	17 (6.6%)	68 (26.2%)	21 (8.1%)
好中球減少症	35 (13.6%)	16 (6.2%)	50 (19.2%)	32 (12.3%)
血小板減少症	48 (18.6%)	20 (7.8%)	48 (18.5%)	21 (8.1%)
リンパ球減少症	17 (6.6%)	7 (2.7%)	19 (7.3%)	12 (4.6%)
白血球減少症	10 (3.9%)	5 (1.9%)	18 (6.9%)	8 (3.1%)
発熱性好中球減少症	6 (2.3%)	1 (0.4%)	3 (1.2%)	1 (0.4%)
過粘稠度症候群	0	0	1 (0.4%)	0
免疫性血小板減少性紫斑病	0	0	1 (0.4%)	0
播種性血管内凝固	1 (0.4%)	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	113 (43.8%)	57 (22.1%)	102 (39.2%)	53 (20.4%)
発熱	33 (12.8%)	14 (5.4%)	34 (13.1%)	15 (5.8%)
疲労	27 (10.5%)	10 (3.9%)	28 (10.8%)	14 (5.4%)
悪寒	32 (12.4%)	30 (11.6%)	15 (5.8%)	14 (5.4%)
無力症	13 (5.0%)	4 (1.6%)	14 (5.4%)	2 (0.8%)
末梢性浮腫	13 (5.0%)	1 (0.4%)	9 (3.5%)	1 (0.4%)
全身健康状態悪化	7 (2.7%)	0	5 (1.9%)	0
インフルエンザ様疾患	7 (2.7%)	1 (0.4%)	4 (1.5%)	3 (1.2%)
注射部位紅斑	0	0	4 (1.5%)	4 (1.5%)
非心臓性胸痛	4 (1.6%)	1 (0.4%)	4 (1.5%)	2 (0.8%)
胸痛	1 (0.4%)	0	3 (1.2%)	1 (0.4%)
注射部位そう痒感	0	0	3 (1.2%)	2 (0.8%)
疼痛	3 (1.2%)	0	3 (1.2%)	0
胸部不快感	7 (2.7%)	6 (2.3%)	2 (0.8%)	0
注射部位内出血	0	0	2 (0.8%)	0
倦怠感	4 (1.6%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)
末梢腫脹	3 (1.2%)	0	2 (0.8%)	0

	Dara IV		Dara SC	
	Total	Related	Total	Related
顔面浮腫	0	0	1 (0.4%)	0
顔面痛	0	0	1 (0.4%)	0
熱感	0	0	1 (0.4%)	0
高熱	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0
注射部位血腫	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
注射部位出血	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
注射部位疼痛	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
注射部位腫脹	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
注射部位蕁麻疹	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
活動状態低下	0	0	1 (0.4%)	0
温度変化不耐症	0	0	1 (0.4%)	0
腋窩痛	1 (0.4%)	0	0	0
カテーテル留置部位紅斑	1 (0.4%)	0	0	0
不快感	2 (0.8%)	0	0	0
冷感	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
体温変動感	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
歩行障害	1 (0.4%)	0	0	0
炎症	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
注入部位血管外漏出	2 (0.8%)	0	0	0
浮腫	1 (0.4%)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	86 (33.3%)	8 (3.1%)	96 (36.9%)	6 (2.3%)
背部痛	32 (12.4%)	2 (0.8%)	27 (10.4%)	0
関節痛	15 (5.8%)	0	19 (7.3%)	2 (0.8%)
骨痛	9 (3.5%)	0	18 (6.9%)	0
筋骨格系胸痛	14 (5.4%)	0	16 (6.2%)	1 (0.4%)
四肢痛	11 (4.3%)	0	16 (6.2%)	0
筋骨格痛	8 (3.1%)	0	9 (3.5%)	0
頚部痛	6 (2.3%)	0	7 (2.7%)	0
筋痙縮	6 (2.3%)	1 (0.4%)	5 (1.9%)	2 (0.8%)
筋肉痛	5 (1.9%)	2 (0.8%)	5 (1.9%)	1 (0.4%)
筋力低下	3 (1.2%)	0	3 (1.2%)	1 (0.4%)
脊椎痛	3 (1.2%)	0	3 (1.2%)	0
滑液包炎	0	0	2 (0.8%)	0
側腹部痛	2 (0.8%)	0	2 (0.8%)	0
顎骨壊死	0	0	2 (0.8%)	0
顎痛	2 (0.8%)	0	2 (0.8%)	0

	Dara IV		Dara SC	
	Total	Related	Total	Related
病的骨折	1 (0.4%)	0	2 (0.8%)	0
椎間板突出	0	0	1 (0.4%)	0
関節硬直	0	0	1 (0.4%)	0
関節腫脹	5 (1.9%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)	0
四肢腫瘤	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0
筋緊張	0	0	1 (0.4%)	0
筋骨格不快感	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0
筋骨格硬直	0	0	1 (0.4%)	0
変形性関節症	3 (1.2%)	0	1 (0.4%)	0
関節周囲炎	0	0	1 (0.4%)	0
変形性脊椎症	0	0	1 (0.4%)	0
腱炎	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0
弾発指	0	0	1 (0.4%)	0
関節炎	1 (0.4%)	0	0	0
骨折痛	1 (0.4%)	0	0	0
尺骨部痛	1 (0.4%)	0	0	0
四肢不快感	2 (0.8%)	0	0	0
骨炎	1 (0.4%)	0	0	0
骨壊死	1 (0.4%)	0	0	0
軟部組織腫瘤	1 (0.4%)	0	0	0
胃腸障害	91 (35.3%)	29 (11.2%)	81 (31.2%)	18 (6.9%)
下痢	28 (10.9%)	8 (3.1%)	39 (15.0%)	11 (4.2%)
悪心	28 (10.9%)	11 (4.3%)	21 (8.1%)	8 (3.1%)
便秘	20 (7.8%)	1 (0.4%)	14 (5.4%)	2 (0.8%)
嘔吐	20 (7.8%)	8 (3.1%)	14 (5.4%)	4 (1.5%)
腹痛	7 (2.7%)	2 (0.8%)	4 (1.5%)	0
上腹部痛	9 (3.5%)	2 (0.8%)	4 (1.5%)	0
消化不良	3 (1.2%)	0	4 (1.5%)	0
腹部膨満	1 (0.4%)	0	2 (0.8%)	0
胃食道逆流性疾患	1 (0.4%)	0	2 (0.8%)	0
口内炎	4 (1.6%)	0	2 (0.8%)	1 (0.4%)
腹部不快感	3 (1.2%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)	0
下腹部痛	0	0	1 (0.4%)	0
裂肛	0	0	1 (0.4%)	0
大腸炎	0	0	1 (0.4%)	0
齲歯	0	0	1 (0.4%)	0

	Dara IV		Dara SC	
	Total	Related	Total	Related
胃炎	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0
消化器痛	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0
歯肉出血	0	0	1 (0.4%)	0
歯肉痛	0	0	1 (0.4%)	0
舌痛	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0
血便排泄	0	0	1 (0.4%)	0
痔核	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0
口の感覚鈍麻	2 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0
腸出血	0	0	1 (0.4%)	0
過敏性腸症候群	0	0	1 (0.4%)	0
口唇潰瘍	0	0	1 (0.4%)	0
メレナ	2 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0
口腔内潰瘍形成	0	0	1 (0.4%)	0
食道静脈瘤出血	0	0	1 (0.4%)	0
口腔内痛	0	0	1 (0.4%)	0
耳下腺腫大	0	0	1 (0.4%)	0
直腸出血	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0
直腸ポリープ	0	0	1 (0.4%)	0
小腸閉塞	0	0	1 (0.4%)	0
舌変色	0	0	1 (0.4%)	0
歯痛	5 (1.9%)	0	1 (0.4%)	0
肛門失禁	1 (0.4%)	0	0	0
口内乾燥	1 (0.4%)	0	0	0
口蓋垂腫大	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
鼓腸	1 (0.4%)	0	0	0
胃腸出血	1 (0.4%)	0	0	0
痔出血	1 (0.4%)	0	0	0
イレウス	1 (0.4%)	0	0	0
鼠径ヘルニア	1 (0.4%)	0	0	0
腸管腫瘤	1 (0.4%)	0	0	0
嚥下痛	1 (0.4%)	0	0	0
流涎過多	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
亜イレウス	1 (0.4%)	0	0	0
代謝および栄養障害	58 (22.5%)	4 (1.6%)	58 (22.3%)	9 (3.5%)
高カルシウム血症	11 (4.3%)	0	13 (5.0%)	0
食欲減退	11 (4.3%)	2 (0.8%)	12 (4.6%)	2 (0.8%)

	Dara IV		Dara SC	
	Total	Related	Total	Related
低カリウム血症	15 (5.8%)	0	11 (4.2%)	1 (0.4%)
高血糖	7 (2.7%)	0	9 (3.5%)	0
低ナトリウム血症	2 (0.8%)	0	8 (3.1%)	1 (0.4%)
低アルブミン血症	2 (0.8%)	0	6 (2.3%)	1 (0.4%)
低カルシウム血症	6 (2.3%)	0	6 (2.3%)	2 (0.8%)
高カリウム血症	6 (2.3%)	0	5 (1.9%)	0
高尿酸血症	8 (3.1%)	2 (0.8%)	4 (1.5%)	1 (0.4%)
低マグネシウム血症	5 (1.9%)	0	4 (1.5%)	0
脱水	0	0	3 (1.2%)	0
低リン酸血症	2 (0.8%)	0	2 (0.8%)	1 (0.4%)
糖尿病	2 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0
脂質異常症	0	0	1 (0.4%)	0
電解質失調	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
体液貯留	0	0	1 (0.4%)	0
高トリグリセリド血症	0	0	1 (0.4%)	0
鉄欠乏	0	0	1 (0.4%)	0
ビタミンＢ１２欠乏	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0
体液平衡失調	1 (0.4%)	0	0	0
高クレアチニン血症	1 (0.4%)	0	0	0
高ナトリウム血症	1 (0.4%)	0	0	0
高リン酸塩血症	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
ビタミンＤ欠乏	1 (0.4%)	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	91 (35.3%)	50 (19.4%)	58 (22.3%)	22 (8.5%)
咳嗽	33 (12.8%)	15 (5.8%)	22 (8.5%)	6 (2.3%)
呼吸困難	28 (10.9%)	18 (7.0%)	14 (5.4%)	7 (2.7%)
鼻閉	13 (5.0%)	11 (4.3%)	10 (3.8%)	6 (2.3%)
鼻出血	5 (1.9%)	0	5 (1.9%)	1 (0.4%)
アレルギー性鼻炎	4 (1.6%)	2 (0.8%)	4 (1.5%)	1 (0.4%)
カタル	4 (1.6%)	0	2 (0.8%)	0
しゃっくり	0	0	2 (0.8%)	1 (0.4%)
低酸素症	1 (0.4%)	0	2 (0.8%)	0
口腔咽頭痛	6 (2.3%)	2 (0.8%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)
湿性咳嗽	9 (3.5%)	3 (1.2%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)
呼吸不全	0	0	2 (0.8%)	0
鼻漏	2 (0.8%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)
気管支拡張症	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)

	Dara IV		Dara SC	
	Total	Related	Total	Related
慢性閉塞性肺疾患	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0
労作性呼吸困難	0	0	1 (0.4%)	0
口腔咽頭不快感	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
胸水	2 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0
肺高血圧症	0	0	1 (0.4%)	0
肺水腫	0	0	1 (0.4%)	0
呼吸性アシドーシス	0	0	1 (0.4%)	0
呼吸窮迫	0	0	1 (0.4%)	0
気道うっ血	0	0	1 (0.4%)	0
頻呼吸	3 (1.2%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)	0
咽喉刺激感	5 (1.9%)	5 (1.9%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
咽喉絞扼感	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0
上気道の炎症	0	0	1 (0.4%)	0
血管運動性鼻炎	0	0	1 (0.4%)	0
喘鳴	3 (1.2%)	3 (1.2%)	1 (0.4%)	0
無気肺	1 (0.4%)	0	0	0
気管支痙攣	8 (3.1%)	7 (2.7%)	0	0
発声障害	3 (1.2%)	1 (0.4%)	0	0
喉頭浮腫	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
喉頭狭窄	1 (0.4%)	0	0	0
肺障害	1 (0.4%)	0	0	0
鼻浮腫	3 (1.2%)	3 (1.2%)	0	0
鼻そう痒症	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
咽頭異常感覚	2 (0.8%)	1 (0.4%)	0	0
肺塞栓症	1 (0.4%)	0	0	0
肺腫瘤	1 (0.4%)	0	0	0
肺血栓症	1 (0.4%)	0	0	0
ラ音	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
呼吸障害	4 (1.6%)	0	0	0
副鼻腔痛	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
くしゃみ	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
神経系障害	59 (22.9%)	17 (6.6%)	48 (18.5%)	11 (4.2%)
頭痛	22 (8.5%)	8 (3.1%)	13 (5.0%)	3 (1.2%)
浮動性めまい	10 (3.9%)	2 (0.8%)	11 (4.2%)	4 (1.5%)
末梢性感覚ニューロパチー	8 (3.1%)	3 (1.2%)	8 (3.1%)	2 (0.8%)
錯感覚	5 (1.9%)	1 (0.4%)	4 (1.5%)	0

	Dara IV		Dara SC	
	Total	Related	Total	Related
振戦	2 (0.8%)	1 (0.4%)	4 (1.5%)	1 (0.4%)
傾眠	2 (0.8%)	0	3 (1.2%)	0
失語症	0	0	2 (0.8%)	0
認知障害	1 (0.4%)	0	2 (0.8%)	0
味覚異常	1 (0.4%)	0	2 (0.8%)	0
感覚鈍麻	3 (1.2%)	0	2 (0.8%)	0
無嗅覚	0	0	1 (0.4%)	0
灼熱感	0	0	1 (0.4%)	0
脳梗塞	0	0	1 (0.4%)	0
脳血管発作	0	0	1 (0.4%)	0
脳血管不全	0	0	1 (0.4%)	0
注意力障害	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
顔面不全麻痺	0	0	1 (0.4%)	0
嗜眠	2 (0.8%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
片頭痛	0	0	1 (0.4%)	0
神経痛	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0
末梢性ニューロパチー	0	0	1 (0.4%)	0
脳神経不全麻痺	0	0	1 (0.4%)	0
失神寸前の状態	0	0	1 (0.4%)	0
脊髄圧迫	0	0	1 (0.4%)	0
失神	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0
一過性脳虚血発作	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0
三叉神経痛	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
平衡障害	1 (0.4%)	0	0	0
脳浮腫	2 (0.8%)	1 (0.4%)	0	0
意識レベルの低下	1 (0.4%)	0	0	0
異常感覚	1 (0.4%)	0	0	0
顔面麻痺	1 (0.4%)	0	0	0
知覚過敏	1 (0.4%)	0	0	0
筋緊張低下	1 (0.4%)	0	0	0
意識消失	1 (0.4%)	0	0	0
不全単麻痺	1 (0.4%)	0	0	0
下肢静止不能症候群	1 (0.4%)	0	0	0
坐骨神経痛	3 (1.2%)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	32 (12.4%)	14 (5.4%)	31 (11.9%)	8 (3.1%)
紅斑	6 (2.3%)	2 (0.8%)	4 (1.5%)	2 (0.8%)

	Dara IV		Dara SC	
	Total	Related	Total	Related
そう痒症	10 (3.9%)	5 (1.9%)	4 (1.5%)	2 (0.8%)
発疹	4 (1.6%)	2 (0.8%)	4 (1.5%)	0
多汗症	4 (1.6%)	1 (0.4%)	3 (1.2%)	1 (0.4%)
蕁麻疹	3 (1.2%)	2 (0.8%)	3 (1.2%)	0
斑状出血	1 (0.4%)	0	2 (0.8%)	1 (0.4%)
皮膚疼痛	0	0	2 (0.8%)	1 (0.4%)
斑状丘疹状皮疹	2 (0.8%)	2 (0.8%)	2 (0.8%)	0
皮膚病変	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)	0
脱毛症	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0
褥瘡性潰瘍	0	0	1 (0.4%)	0
皮膚乾燥	2 (0.8%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0
皮下出血	0	0	1 (0.4%)	0
汗腺炎	0	0	1 (0.4%)	0
過角化	0	0	1 (0.4%)	0
点状出血	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0
全身性そう痒症	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
紅斑性皮疹	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0
斑状皮疹	0	0	1 (0.4%)	0
丘疹性皮疹	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
皮膚腫瘤	0	0	1 (0.4%)	0
水疱	1 (0.4%)	0	0	0
冷汗	1 (0.4%)	0	0	0
アレルギー性皮膚炎	1 (0.4%)	0	0	0
爪甲剥離症	1 (0.4%)	0	0	0
酒さ	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
皮膚反応	1 (0.4%)	0	0	0
顔面腫脹	1 (0.4%)	0	0	0
腎および尿路障害	24 (9.3%)	1 (0.4%)	26 (10.0%)	0
急性腎障害	7 (2.7%)	1 (0.4%)	7 (2.7%)	0
腎機能障害	6 (2.3%)	0	6 (2.3%)	0
排尿困難	4 (1.6%)	0	4 (1.5%)	0
腎不全	3 (1.2%)	0	3 (1.2%)	0
血尿	3 (1.2%)	0	2 (0.8%)	0
尿意切迫	0	0	2 (0.8%)	0
慢性腎臓病	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0
骨髄腫円柱腎症	0	0	1 (0.4%)	0

	Dara IV		Dara SC	
	Total	Related	Total	Related
腎症	0	0	1 (0.4%)	0
頻尿	0	0	1 (0.4%)	0
膀胱容量減少	0	0	1 (0.4%)	0
腎仙痛	0	0	1 (0.4%)	0
腎障害	0	0	1 (0.4%)	0
尿失禁	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0
尿閉	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0
無尿	1 (0.4%)	0	0	0
乏尿	1 (0.4%)	0	0	0
多尿	1 (0.4%)	0	0	0
腎嚢胞	2 (0.8%)	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	30 (11.6%)	0	25 (9.6%)	3 (1.2%)
挫傷	3 (1.2%)	0	6 (2.3%)	2 (0.8%)
転倒	3 (1.2%)	0	5 (1.9%)	0
四肢損傷	1 (0.4%)	0	3 (1.2%)	0
上腕骨骨折	1 (0.4%)	0	2 (0.8%)	0
動物咬傷	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0
節足動物咬傷	0	0	1 (0.4%)	0
大腿骨頚部骨折	0	0	1 (0.4%)	0
大腿骨骨折	2 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0
股関節部骨折	0	0	1 (0.4%)	0
靭帯捻挫	0	0	1 (0.4%)	0
四肢外傷性切断	0	0	1 (0.4%)	0
腰椎骨折	0	0	1 (0.4%)	0
筋断裂	0	0	1 (0.4%)	0
処置後出血	0	0	1 (0.4%)	0
皮膚擦過傷	0	0	1 (0.4%)	0
皮膚裂傷	3 (1.2%)	0	1 (0.4%)	0
胸骨骨折	0	0	1 (0.4%)	0
皮下血腫	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
上肢骨折	0	0	1 (0.4%)	0
骨挫傷	1 (0.4%)	0	0	0
鎖骨骨折	2 (0.8%)	0	0	0
眼挫傷	1 (0.4%)	0	0	0
眼瞼損傷	1 (0.4%)	0	0	0
足骨折	1 (0.4%)	0	0	0

	Dara IV		Dara SC	
	Total	Related	Total	Related
頭部損傷	1 (0.4%)	0	0	0
関節損傷	1 (0.4%)	0	0	0
外傷後疼痛	1 (0.4%)	0	0	0
処置による疼痛	2 (0.8%)	0	0	0
恥骨骨折	1 (0.4%)	0	0	0
橈骨骨折	1 (0.4%)	0	0	0
肋骨骨折	3 (1.2%)	0	0	0
脊椎圧迫骨折	2 (0.8%)	0	0	0
腱損傷	1 (0.4%)	0	0	0
胸椎骨折	2 (0.8%)	0	0	0
輸血反応	1 (0.4%)	0	0	0
血管確保部位出血	1 (0.4%)	0	0	0
臨床検査	35 (13.6%)	12 (4.7%)	24 (9.2%)	6 (2.3%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	6 (2.3%)	1 (0.4%)	5 (1.9%)	2 (0.8%)
血中クレアチニン増加	5 (1.9%)	1 (0.4%)	5 (1.9%)	0
Ｃ－反応性蛋白増加	2 (0.8%)	0	4 (1.5%)	1 (0.4%)
体重減少	4 (1.6%)	2 (0.8%)	3 (1.2%)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (1.2%)	0	2 (0.8%)	1 (0.4%)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)	0
酸素飽和度低下	3 (1.2%)	2 (0.8%)	2 (0.8%)	2 (0.8%)
血中アルカリホスファターゼ増加	5 (1.9%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
血中葉酸減少	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0
クロストリジウム検査陽性	0	0	1 (0.4%)	0
全身健康状態異常	0	0	1 (0.4%)	0
トロポニン増加	0	0	1 (0.4%)	0
体重増加	2 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1 (0.4%)	0	0	0
血圧上昇	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
腎クレアチニン・クリアランス減少	1 (0.4%)	0	0	0
フィブリンＤダイマー増加	3 (1.2%)	3 (1.2%)	0	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.4%)	0	0	0
免疫グロブリン減少	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
国際標準比増加	1 (0.4%)	0	0	0
尿量減少	1 (0.4%)	0	0	0
ビタミンＤ減少	1 (0.4%)	0	0	0

	Dara IV		Dara SC	
	Total	Related	Total	Related
血管障害	41 (15.9%)	20 (7.8%)	24 (9.2%)	8 (3.1%)
高血圧	22 (8.5%)	10 (3.9%)	13 (5.0%)	6 (2.3%)
低血圧	10 (3.9%)	5 (1.9%)	5 (1.9%)	1 (0.4%)
ほてり	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)	0
高血圧クリーゼ	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)
深部静脈血栓症	0	0	1 (0.4%)	0
本態性高血圧症	0	0	1 (0.4%)	0
潮紅	4 (1.6%)	3 (1.2%)	1 (0.4%)	0
血腫	0	0	1 (0.4%)	0
静脈瘤破裂	0	0	1 (0.4%)	0
循環虚脱	1 (0.4%)	0	0	0
表在性静脈炎	1 (0.4%)	0	0	0
静脈穿刺不良	1 (0.4%)	0	0	0
四肢静脈血栓症	1 (0.4%)	0	0	0
精神障害	25 (9.7%)	3 (1.2%)	21 (8.1%)	0
不眠症	13 (5.0%)	1 (0.4%)	14 (5.4%)	0
不安	5 (1.9%)	0	3 (1.2%)	0
抑うつ気分を伴う適応障害	0	0	2 (0.8%)	0
うつ病	2 (0.8%)	0	2 (0.8%)	0
攻撃性	0	0	1 (0.4%)	0
失見当識	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0
大うつ病	0	0	1 (0.4%)	0
躁病	0	0	1 (0.4%)	0
パニック発作	0	0	1 (0.4%)	0
錯乱状態	6 (2.3%)	1 (0.4%)	0	0
易刺激性	1 (0.4%)	0	0	0
気分変化	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
睡眠障害	1 (0.4%)	0	0	0
心臓障害	17 (6.6%)	7 (2.7%)	19 (7.3%)	2 (0.8%)
頻脈	3 (1.2%)	2 (0.8%)	5 (1.9%)	1 (0.4%)
心不全	1 (0.4%)	0	4 (1.5%)	1 (0.4%)
心房細動	3 (1.2%)	1 (0.4%)	3 (1.2%)	0
狭心症	2 (0.8%)	2 (0.8%)	2 (0.8%)	0
洞性頻脈	3 (1.2%)	2 (0.8%)	2 (0.8%)	0
徐脈	2 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0
心機能障害	0	0	1 (0.4%)	0

	Dara IV		Dara SC	
	Total	Related	Total	Related
慢性心不全	0	0	1 (0.4%)	0
心肺不全	0	0	1 (0.4%)	0
心筋虚血	0	0	1 (0.4%)	0
急性冠動脈症候群	1 (0.4%)	0	0	0
完全房室ブロック	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
第一度房室ブロック	1 (0.4%)	0	0	0
左室機能不全	1 (0.4%)	0	0	0
僧帽弁逸脱	1 (0.4%)	0	0	0
心筋梗塞	2 (0.8%)	1 (0.4%)	0	0
上室性期外収縮	1 (0.4%)	0	0	0
眼障害	14 (5.4%)	4 (1.6%)	14 (5.4%)	1 (0.4%)
白内障	2 (0.8%)	0	3 (1.2%)	0
結膜出血	0	0	2 (0.8%)	0
流涙増加	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)
霧視	5 (1.9%)	2 (0.8%)	2 (0.8%)	0
眼瞼炎	0	0	1 (0.4%)	0
糖尿病性網膜浮腫	0	0	1 (0.4%)	0
ドライアイ	2 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0
眼そう痒症	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0
眼瞼浮腫	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
遠視	0	0	1 (0.4%)	0
虹彩炎	0	0	1 (0.4%)	0
眼充血	0	0	1 (0.4%)	0
高眼圧症	0	0	1 (0.4%)	0
網膜出血	0	0	1 (0.4%)	0
視力障害	0	0	1 (0.4%)	0
硝子体浮遊物	0	0	1 (0.4%)	0
弱視	1 (0.4%)	0	0	0
結膜充血	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
眼刺激	1 (0.4%)	0	0	0
眼痛	1 (0.4%)	0	0	0
眼瞼腫脹	1 (0.4%)	0	0	0
視力低下	1 (0.4%)	0	0	0
硝子体癒着	1 (0.4%)	0	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	8 (3.1%)	0	10 (3.8%)	0

	Dara IV		Dara SC	
	Total	Related	Total	Related
癌疼痛	1 (0.4%)	0	2 (0.8%)	0
線維性組織球腫	0	0	1 (0.4%)	0
腸管腺癌	0	0	1 (0.4%)	0
髄膜転移	0	0	1 (0.4%)	0
形質細胞性白血病	0	0	1 (0.4%)	0
再発前立腺癌	0	0	1 (0.4%)	0
直腸腺癌	0	0	1 (0.4%)	0
皮膚乳頭腫	0	0	1 (0.4%)	0
腫瘍熱	0	0	1 (0.4%)	0
結腸腺癌	1 (0.4%)	0	0	0
脂肪腫	2 (0.8%)	0	0	0
眼部新生物	1 (0.4%)	0	0	0
形質細胞腫	1 (0.4%)	0	0	0
扁平上皮癌	2 (0.8%)	0	0	0
生殖系および乳房障害	4 (1.6%)	0	7 (2.7%)	2 (0.8%)
骨盤痛	2 (0.8%)	0	3 (1.2%)	0
精巣痛	0	0	2 (0.8%)	0
外陰腟そう痒症	0	0	2 (0.8%)	2 (0.8%)
萎縮性外陰腟炎	0	0	1 (0.4%)	0
良性前立腺肥大症	1 (0.4%)	0	0	0
血精液症	1 (0.4%)	0	0	0
肝胆道系障害	3 (1.2%)	2 (0.8%)	4 (1.5%)	0
中毒性肝炎	0	0	2 (0.8%)	0
肝嚢胞	0	0	1 (0.4%)	0
高ビリルビン血症	2 (0.8%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0
肝細胞損傷	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
耳および迷路障害	6 (2.3%)	0	3 (1.2%)	0
耳垢分泌過多	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0
外耳の炎症	0	0	1 (0.4%)	0
耳鳴	0	0	1 (0.4%)	0
耳痛	3 (1.2%)	0	0	0
聴力低下	1 (0.4%)	0	0	0
中耳の炎症	1 (0.4%)	0	0	0
回転性めまい	1 (0.4%)	0	0	0
内分泌障害	2 (0.8%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)	0
副腎機能不全	0	0	1 (0.4%)	0

	Dara IV		Dara SC	
	Total	Related	Total	Related
続発性副甲状腺機能亢進症	0	0	1 (0.4%)	0
副甲状腺過形成	0	0	1 (0.4%)	0
甲状腺機能低下症	2 (0.8%)	1 (0.4%)	0	0
先天性、家族性および遺伝性障害	0	0	1 (0.4%)	0
陰嚢水瘤	0	0	1 (0.4%)	0
免疫系障害	2 (0.8%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
節足動物咬傷アレルギー	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
サイトカイン放出症候群	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
低γグロブリン血症	1 (0.4%)	0	0	0

Note: Dara IV=daratumumab intravenous; Dara SC=daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
Key: TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: Percentages are calculated with the number of subjects in each group as denominators.
Note: Adverse events are reported using MedDRA version 21.1.

[TSFAE03.RTF] [JNJ-54767414\MMY3012\DBR_CSR\RE_CSR\PROD\TSFAE03.SAS] 05MAR2019, 16:37

参考文献

1） Bai S. et al. A guide to rational dosing of monoclonal antibodies. Clin Pharmacokinet. 2012;51(2):119-35.

2.7.6.2 国際共同臨床第 III 相試験（MMY3012 試験，評価資料：5.3.5.1.1-2）

2.7.6.2.1 概要

2.7.6.2.1.1 計画

(1) 治験の標題

再発又は難治性の多発性骨髄腫（MM）患者を対象にダラツムマブの皮下投与（Dara-SC）と静脈内投与を比較する第 III 相，ランダム化，多施設共同試験

(2) 治験実施医療機関

北米，欧州及びアジア太平洋地域の 18 の国又は地域（日本を含む），147 施設

(3) 公表文献（引用文献）

該当なし

(4) 治験実施期間

2017 年 10 月 31 日（最初の被験者の同意取得日）～2019 年 7 月 8 日［追加解析のクリニカルカットオフ日（日本人最終被験者のランダム化から約 6 カ月後）］

(5) 開発の相

第 III 相

(6) 目的

主要目的は，全奏効率（ORR）及び血清中トラフ濃度（C_{trough}）の最高値（サイクル 3 Day 1 投与前）での，ダラツムマブの持続静脈内投与（Dara-IV）に対するダラツムマブ及びボルヒアルロニダーゼアルファ（遺伝子組換え）（rHuPH20）を含む製剤を皮下投与したときの非劣性を示すことである。

副次目的は，Dara-SC 及び Dara-IV の薬物動態（PK），免疫原性，安全性，臨床的有用性及び患者報告アウトカム，並びに Dara-SC 後の rHuPH20 の免疫原性を評価することである。

(7) 治験方法

本治験は，ランダム化，非盲検，実薬対照，多施設共同の国際共同第 III 相試験であり，再発又は難治性の MM 患者を対象に Dara-IV に対する Dara-SC の非劣性を検討した。対象をプロテアソーム阻害剤（PI）及び免疫調節薬（IMiD）を含む 3 ライン以上の前治療歴を有する，又は PI 及び IMiD の両剤に対する治療抵抗性がある MM 患者とした。

適格な被験者を，Dara-SC 群又は Dara-IV 群に 1：1 の比でランダムに割り付けた。ランダム化は置換ブロック法を用い，ベースラインの体重（≤65 kg，66～85 kg，>85 kg），前治療数（4 ライン以下，4 ライン超）及び MM の種類［免疫グロブリン（Ig）G 型，非 IgG 型］で層別化した上で実施した。

独立データモニタリング委員会（IDMC）が定期的に安全性を評価した。初回の IDMC は，組み入れた被験者の最初の 50 例が 1 サイクル以上治療を受けた後又は投与中止後に実施され，その後は 4 カ月ごとに安全性を評価した。

試験全体の目標被験者数（480 例）の組入れ完了後，日本人の目標被験者数を確保するため国内の組入れを継続した。そのため，主要解析（クリニカルカットオフ：2019 年 1 月 8 日，480 例のランダム化完了から約 6 カ月後）に加え，追加解析（クリニカルカットオフ：2019 年 7 月 8 日，日本人最終被験者のランダム化から約 6 カ月後）を実施した。最終被験者のランダム化が完了した約 18 カ月後に本治験を終了することとした。

(8) 被験者数（計画時及び解析時）

計画時：約 480 例（Dara-SC 群，Dara-IV 群で各 240 例）

解析時：522 例がランダム化され（Intention-to-treat 解析対象集団：Dara-SC 群 263 例，Dara-IV 群 259 例，以下同順），518 例が治験薬を投与された（安全性解析対象集団：260 例，258 例）。

(9) 診断及び主な組入れ基準

18 歳以上の再発又は難治性の MM 患者を対象とした。主な組入れ基準を以下に示す。

- 国際骨髄腫作業部会（IMWG）の診断規準に基づき MM と診断される
- 以下のいずれかの定義に合致する測定可能病変を有する
  - 血清 M 蛋白量≥1.0 g/dL，又は尿中 M 蛋白量≥200 mg/24 時間
  - 血清又は尿中に測定可能病変を有さない軽鎖型 MM：血清中 Ig 遊離軽鎖（FLC）≥10 mg/dL，及び血清中 Igκ/λ FLC 比の異常
- 1 レジメン以上の前治療に対する奏効歴［partial response（PR）以上］を有する
- PI 及び IMiD を含む 3 ライン以上の前治療歴を有する，又は PI 及び IMiD の両剤に対する治療抵抗性がある
- Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）performance status（PS）スコアが 0，1 又は 2

(10) 被験薬，用量及び投与方法，ロット番号

Dara-SC 群では，ダラツムマブ（120 mg/mL）及び rHuPH20（2000 U/mL）を 1 バイアル中に含有する固定用量製剤 15 mL（ダラツムマブ 1800 mg を含む）を用手的に 3～5 分かけて左右の腹部に皮下投与した。投与部位は投与ごとに変えることとした。

- ロット番号：4374854，4375803，4375802，4375836，4376325，4376279，4376732，4376892，4377683，4377980

(11) 対照薬，用量及び投与方法，ロット番号

Dara-IV 群では，無菌のパイロジェンフリー0.9% NaCl で希釈したダラツムマブを持続静脈内投与した。ダラツムマブの濃度は各被験者の体重に基づき算出し（16 mg/kg），初回投与では 1000 mL を約 7 時間，2 回目以降の投与では 500 mL を約 4 時間かけて投与した。

・ ロット番号：4375282，4375425，4375920，4376520，4376323，4376322，4377431，4376643

(12) 投与スケジュール

1 サイクルを 28 日間とし，治験薬をサイクル 1～2 は 1 週間隔，サイクル 3～6 は 2 週間隔，サイクル 7 以降は 4 週間隔で，疾患進行若しくは許容できない毒性が認められる又はその他の治験薬投与中止基準に合致するまで投与した。治験薬の投与量調節（増量又は減量）は行わないこととしたが，ダラツムマブに関連する毒性管理のため投与延期及び休薬は可能とした。Infusion related reaction（IRR）予防のため，各治験薬投与前にアセトアミノフェン，抗ヒスタミン薬，メチルプレドニゾロン又は同等量の代替ステロイド（静脈内投与又は経口投与），及びロイコトリエン拮抗薬（任意でサイクル 1 Day 1 のみ）を投与した。また，遅発性の IRR 予防のため，各治験薬投与の翌日から 2 日間はメチルプレドニゾロン又は同等量の代替ステロイドを静脈内又は経口投与した。

後観察期は，死亡，追跡不能，同意撤回又は治験終了のいずれか早い時点まで継続した。

(13) 評価基準／評価項目

抗腫瘍効果及び疾患進行は IMWG の治療効果判定規準に従い評価した。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 ORR（PR 以上の奏効が認められた被験者の割合）及びダラツムマブの最高 C_{trough} とした。主要な副次評価項目は IRR の発現割合，無増悪生存期間（PFS），very good partial response（VGPR）以上の奏効が認められた被験者の割合，及び全生存期間（OS）とした。他の副次評価項目は，ベースラインからの最大 M 蛋白変化率，CR 以上の奏効が認められた被験者の割合，次治療までの期間，奏効到達期間，奏効持続期間，及び次の抗がん剤治療での疾患進行又は死亡までの期間とした。患者報告アウトカムは，がん治療満足度質問票改変版（改変 CTSQ）を用いて治療満足度を評価した。安全性は，有害事象，身体所見，心電図，注射部位反応，臨床検査値（血液学的検査及び血液生化学検査），バイタルサイン，及び ECOG PS スコアに基づき評価した。有害事象の Grade は，National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events（NCI CTCAE）4.03 版に基づき評価した。注目すべき有害事象として IRR（ダラツムマブ投与に関連した全身性反応），注射部位反応（ダラツムマブ皮下投与部位での局所反応，Dara-SC 群のみ），好中球減少症，貧血，血小板減少症，リンパ球減少症，白血球減少症，出血関連事象，感染症および寄生虫症（SOC），二次性悪性腫瘍，腫瘍崩壊症候群，溶血，及び間接クームス試験への干渉を評価した。さらに免疫原性，バイオマーカー，及び医療資源の利用状況を評価した。

(14) 統計手法

両主要評価項目（ORR 及び最高 C_{trough}）で Dara-IV に対する Dara-SC の非劣性が示された後，IRR の発現割合，PFS，VGPR 以上の奏効が認められた被験者の割合及び OS について，試験全体の有意水準を 0.05（両側）とするよう，階層的手順を用いて検定を実施した。

ORR の非劣性は，Dara-IV に対する Dara-SC の ORR の比（相対リスク）の 95%信頼区間（CI）下限値が 60%以上に維持されたとき示されることとした。MMY2002 試験の ORR［29.2%（95% CI：20.8%～38.9%）］の結果を参考に定義した。両群で真の ORR が同一と仮定し，検出力 80%及び片側 α=0.025 で非劣性を示すためには，ランダム化の比が 1：1 の場合 480 例が必要であった。ORR の主要解析は Farrington-Manning 検定に基づき実施した。Farrington-Manning 法で推定した ORR の比，95% CI 及び p 値を算出した。ORR での非劣性が検証され相対リスクの 95% CI 下限値が 100%以上の場合，ORR での優越性が検証されることとした。

最高 C_{trough} の幾何平均比の 90% CI 下限値が 80%以上となった場合，Dara-IV に対する Dara-SC の非劣性が検証されることとした。最高 C_{trough} の真の比を 1，変動係数を 0.6 と仮定すると，被験者数 480 例で片側 α=0.05 のとき検出力は 95%超となる。

2.7.6.2.1.2　結果

(1) 対象集団

追加解析のクリニカルカットオフ時点で，治験薬が投与された 518 例（Dara-SC 群 260 例，Dara-IV 群 258 例，以下同順）のうち，治験薬の投与を中止した被験者の割合は両群で同程度であった（76.2%，77.1%）。最も多い投与中止理由は，いずれの群も疾患進行であった（61.5%，62.4%）。有害事象により投与中止した被験者は両群で少なかった（7.3%，8.5%）。

被験者の人口統計学的特性，ベースラインの疾患特性及び MM に対する前治療の詳細は，いずれも主要解析と同様であった【CTD 2.7.6.1.1.2 (1)】。

投与期間の中央値（5.536 カ月，6.012 カ月），相対用量強度の中央値（100.00%，99.89%），及びサイクル数の中央値（7.0 サイクル，7.5 サイクル）は両群で同程度であった。

投与時間の中央値は，いずれの投与時点でも主要解析時と同じであり，Dara-IV 群と比較して Dara-SC 群で大幅に短かった【CTD 2.7.6.1.1.2 (1)】。

(2) 薬物動態及び免疫原性

PK 解析対象集団は，治験薬を 1 回以上投与され，かつ PK 評価用検体が 1 検体以上ある被験者であった。PK 解析対象集団（Dara-SC 群 259 例，Dara-IV 群 257 例，以下同順）での C_{trough} の平均値は，いずれの測定時点でも Dara-IV 群と比較して Dara-SC 群で同程度以上であった。一方で，最高血清中濃度（標準偏差）は Dara-IV 群［サイクル 3 Day 1 投与終了時点，770（278） μg/mL］と比較して Dara-SC 群［サイクル 3 Day 4，738（386） μg/mL］で低かった。なお，最高血清中濃度は Dara-IV 群ではサイクル 1 及びサイクル 3 Day 1 の投与終了時点，Dara-SC 群ではサイクル 1 及びサイクル 3 Day 4（投与 3 日後）の血清中ダラツムマブ濃度とした。

PK 評価解析対象集団は，サイクル 1～2 で投与予定の治験薬を全て投与され，かつサイクル 3 Day 1 投与の 8 時間前までに PK 評価用検体を採取された被験者であった。PK 評価解析対象集団

（157 例，150 例）で，最高 C_{trough} の平均値（標準偏差）は Dara-IV 群と比較して Dara-SC 群で高く［611（318） μg/mL，525（227） μg/mL］，Dara-IV 群に対する Dara-SC 群の最高 C_{trough} の幾何平均比は 110.30%（90% CI：98.08%～124.05%）であった。

ダラツムマブの免疫原性評価解析対象集団は，治験薬を 1 回以上投与された後，抗ダラツムマブ抗体評価用の血清検体を採取された被験者とした。ダラツムマブの免疫原性評価解析対象集団（各群 228 例）で，治験薬投与開始後に抗ダラツムマブ抗体陽性であった被験者は Dara-SC 群で認められず，Dara-IV 群の 1 例（0.4%）に認められた。この抗ダラツムマブ抗体陽性被験者の抗体価は 20［後観察来院時（最終投与後 8 週）］であり，中和抗体の発現は認められなかった。

rHuPH20 の免疫原性評価解析対象集団は，治験薬を 1 回以上投与された後，抗 rHuPH20 抗体評価用の血漿検体を採取された Dara-SC 群の被験者とした。rHuPH20 の免疫原性評価解析対象集団（Dara-SC 群 224 例）で，治験薬投与開始後に抗 rHuPH20 抗体陽性であった被験者の割合は 6.7%であり，中和抗体の発現は認められなかった。抗 rHuPH20 抗体陽性被験者の安全性に特別な影響は認められなかった。

(3) 有効性

ORR は Dara-SC 群 43.3%，Dara-IV 群 39.4%（以下同順）であり，Dara-IV 群に対する Dara-SC 群の ORR の比（95% CI）は 1.10（0.90～1.35）であった。ORR の結果は，感度分析（Per Protocol 解析対象集団，奏効評価解析対象集団を含む）及び事前に規定した部分集団解析（体重別を含む）でも同様であった。

IRR の発現割合は Dara-IV 群（34.5%）と比較して Dara-SC 群（12.7%）で低かった［オッズ比=0.28（95% CI：0.18～0.44）］。PFS の中央値［5.62 カ月，6.08 カ月，ハザード比（HR）=1.00（95% CI：0.81～1.23）］，及び VGPR 以上の奏効が認められた被験者の割合［21.7%，20.8%，オッズ比=1.06（95% CI：0.69～1.63）］は両群で同程度であった。追加解析のクリニカルカットオフ時点でも OS の観察期間は十分ではなかったが，両群で同様の傾向を示した［HR=0.91（95% CI：0.66～1.25）］。

(4) 患者報告アウトカム

改変 CTSQ では，Dara-IV 群と比較して Dara-SC 群で抗がん治療に対する前向きな意見が多く，治療満足度の平均値も高かった（範囲：Dara-SC 群 76.9～85.8，Dara-IV 群 70.5～79.8）。治療満足度に関する質問 7 項目のうち，投与経路の比較に特に関連のある 3 項目（「がん治療（IV/SC）の方法に対する満足度」，「がん治療（IV/SC）を受けることは予想どおりに難しいものでしたか」，「がん治療（IV/SC）の副作用は予想どおりでしたか」）は，ほとんどの評価時点で Dara-IV 群と比較して Dara-SC 群で良好であった。

(5) 安全性

有害事象の発現割合は Dara-SC 群 89.6%，Dara-IV 群 91.9%（以下同順）であった。Dara-IV 群と比較して Dara-SC 群で発現割合が 5%以上高かった有害事象は好中球減少症（19.6%，13.6%）

で，5%以上低かった有害事象は悪寒（5.8%，12.4%）及び呼吸困難（5.4%，10.9%）であった。その他の有害事象の発現割合は両群で同程度であった。

治験薬の最終投与後 30 日以内に死亡した被験者の割合（5.4%，7.4%）は両群で同程度であった。治験薬の最終投与後 30 日以内に有害事象で死亡した被験者の割合は 5.0%，6.2%であった。死亡に至った有害事象の発現割合（6.2%，7.0%）及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合（7.3%，8.5%）は両群で同程度であった。死亡に至った有害事象［基本語（PT）］のほとんどは両群で 1 例の発現であり，治験薬の投与中止に至った有害事象（PT）の発現割合は各群 2%未満であった。

IRR の発現割合は Dara-SC 群 12.7%，Dara-IV 群 34.5%（以下同順）であった。Dara-SC 群の IRR はほとんどが Grade 1 又は 2 であり，初回投与後に発現していた。Grade 3 の IRR の発現割合は Dara-IV 群（5.4%）と比較して Dara-SC 群（1.5%）で低く，Grade 4 又は 5 の IRR は認められなかった。治験薬の投与中止，注射中の中止又は中断に至った IRR は Dara-SC 群で認められなかった。IRR 発現直前のダラツムマブ投与開始から IRR 発現までの時間の中央値は，Dara-IV 群と比較して Dara-SC 群で大幅に遅かった（初回投与時：205.0 分，87.0 分）。遅発性の IRR（ダラツムマブ投与の翌日以降に発現）が 2 例（5 件），3 例（4 件）に認められ，いずれも Grade 1 又は 2 であった。

Dara-SC 群でのみ評価した注射部位反応の発現割合は 6.9%と低く，いずれの事象も Grade 1 又は 2 であった。治験薬の投与中止に至った注射部位反応は認められなかった。

好中球減少症の発現割合は全 Grade（19.6%，13.6%），Grade 3 又は 4（13.1%，7.8%）で，いずれも Dara-IV 群と比較して Dara-SC 群で 5%以上高かった。重篤な好中球減少症，治験薬の投与中止又は投与調節（サイクル延期，休薬及びサイクル中の投与延期）に至った好中球減少症の発現割合は，両群で同程度であった。好中球減少症の発現割合は Dara-IV 群と比較して Dara-SC 群で高かったが，感染症および寄生虫症（SOC）の発現割合に群間差は認められなかった（50.4%，50.0%）。発熱性好中球減少症の発現割合に群間差は認められなかったが（1.2%，2.3%），死亡に至った発熱性好中球減少症（Grade 5）が Dara-SC 群の 1 例に認められた。その他の血球減少症である貧血（27.3%，24.8%），血小板減少症（19.6%，19.0%），リンパ球減少症（7.7%，6.6%）及び白血球減少症（6.9%，3.9%）の発現割合に群間差は認められなかった。出血関連事象の発現割合は 14.6%，9.3%で，そのほとんどが Grade 1 又は 2 であった。Grade 3 の出血関連事象の発現割合（1.9%，0.8%）は低く，群間差はみられなかった。Grade 4 の出血関連事象が各群 1 例（0.4%）（Dara-SC 群：食道静脈瘤出血，Dara-IV 群：播種性血管内凝固）に認められた。死亡に至った出血関連事象は，いずれの群でもみられなかった。

Grade 3 又は 4 の感染症および寄生虫症（SOC）の発現割合は両群で同程度であり（12.3%，14.3%），Grade 5 の発現割合は両群で低かった（1.2%，4.3%）。B 型肝炎再活性化の発現割合は各群 0.8%（2 例）であった。Dara-IV 群の死亡例（1 例）を除き，各群で認められた B 型肝炎再活性化の全ての事象は Grade 1 又は 2 であった。治験薬の投与中止に至った B 型肝炎再活性化は各群 1 例に認められ，Dara-IV 群の 1 例は B 型肝炎再活性化により死亡した。Dara-SC 群の 1 例が B 型肝炎再活性化による肝機能値異常（Grade 3 のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加）で投与を中止した。

二次性悪性腫瘍の発現割合は 1.9%，2.3%であった。

腫瘍崩壊症候群，溶血，間接クームス試験への干渉はいずれの群でも認められなかった。

(6) 体重別の集団解析

ベースラインの体重別（≤65 kg，>65 kg～85 kg，>85 kg）に，各群の PK，ORR 及び安全性を評価した。

ダラツムマブの最高 C_{trough}（サイクル 3 Day 1 投与前）の平均値は，≤65 kg の集団では，Dara-IV 群と比較して Dara-SC 群で約 60%高かった。>65 kg～85 kg の集団では，最高 C_{trough} の平均値は両群で同程度であった。>85 kg の集団での最高 C_{trough} の平均値は，Dara-IV 群と比較して Dara-SC 群で約 8%低かった。

>85 kg の集団での ORR は，Dara-IV 群（32.8%）と比較して Dara-SC 群（47.0%）で高かった。

≤65 kg の集団での有害事象の発現割合は両群で同程度であり（95.7%，94.6%），最悪 Grade 3 又は 4（46.2%，47.8%），及び Grade 5（6.5%，7.6%）の事象に群間差は認められなかった。重篤な有害事象の発現割合は，Dara-IV 群（40.2%）と比較して Dara-SC 群（25.8%）で低かった。

≤65 kg の集団で認められた好中球減少症の全 Grade の発現割合（25.8%，14.1%），Grade 3 又は 4 の発現割合（20.4%，8.7%）は，いずれも Dara-IV 群と比較して Dara-SC 群で高かった。≤65 kg の集団で認められた感染症および寄生虫症（SOC）の全 Grade の発現割合（55.9%，54.3%）並びに Grade 3 又は 4 の発現割合（10.8%，15.2%），治験薬の投与中止に至った感染症および寄生虫症（SOC）の発現割合（1.1%，4.3%），重篤な感染症および寄生虫症（SOC）（10.8%，16.3%）の発現割合に大きな群間差は認められなかった。≤65 kg の集団では，重篤な又は治験薬の投与中止に至った好中球減少症，発熱性好中球減少症及び好中球減少性敗血症は，いずれの群でも認められなかった。

2.7.6.2.1.3　結論

追加解析時の ORR 及び最高 C_{trough}（サイクル 3 Day 1 投与前）は，主要解析の結果と同程度であった。主要な副次評価項目についても，主要解析と追加解析の結果に大きな差はみられなかった。追加解析でも Dara-SC に対する忍容性が認められ，IRR 及び注射部位反応の発現割合は主要解析と同じであった。体重別の集団での Dara-SC の安全性プロファイルは，主要解析時と同様であった。Dara-SC（1800 mg）と Dara-IV（16 mg/kg）の安全性プロファイルは，主要解析と同じくおおむね同様であった。

2.7.6.2.2　有害事象

2019 年 7 月 8 日のクリニカルカットオフ時点までに認められた全ての有害事象及び治験薬と関連性がある有害事象を表 2.7.6.2-1 に示す。

表 2.7.6.2-1 全ての有害事象及び治験薬と関連性がある有害事象［MMY3012 試験追加解析，安全性解析対象集団］

	Dara IV		Dara SC	
	Total	Related	Total	Related
Analysis Set: safety	258		260	
Total number of subjects with TEAE	237 (91.9%)	153 (59.3%)	233 (89.6%)	134 (51.5%)
MedDRA System Organ Class / Preferred Term				
感染症および寄生虫症	129 (50.0%)	35 (13.6%)	131 (50.4%)	34 (13.1%)
上気道感染	29 (11.2%)	7 (2.7%)	41 (15.8%)	9 (3.5%)
上咽頭炎	19 (7.4%)	2 (0.8%)	25 (9.6%)	4 (1.5%)
気管支炎	8 (3.1%)	1 (0.4%)	13 (5.0%)	1 (0.4%)
肺炎	17 (6.6%)	4 (1.6%)	12 (4.6%)	4 (1.5%)
副鼻腔炎	6 (2.3%)	1 (0.4%)	11 (4.2%)	1 (0.4%)
尿路感染	9 (3.5%)	1 (0.4%)	11 (4.2%)	3 (1.2%)
下気道感染	5 (1.9%)	0	9 (3.5%)	2 (0.8%)
気道感染	6 (2.3%)	1 (0.4%)	8 (3.1%)	1 (0.4%)
インフルエンザ	9 (3.5%)	0	7 (2.7%)	1 (0.4%)
肺感染	4 (1.6%)	1 (0.4%)	5 (1.9%)	4 (1.5%)
鼻炎	4 (1.6%)	3 (1.2%)	5 (1.9%)	1 (0.4%)
口腔ヘルペス	2 (0.8%)	2 (0.8%)	4 (1.5%)	2 (0.8%)
敗血症	4 (1.6%)	3 (1.2%)	4 (1.5%)	1 (0.4%)
ウイルス感染	1 (0.4%)	0	4 (1.5%)	0
帯状疱疹	4 (1.6%)	3 (1.2%)	3 (1.2%)	1 (0.4%)
咽頭炎	5 (1.9%)	1 (0.4%)	3 (1.2%)	0
敗血症性ショック	4 (1.6%)	0	3 (1.2%)	0
四肢膿瘍	0	0	2 (0.8%)	0
カンジダ感染	1 (0.4%)	0	2 (0.8%)	0
蜂巣炎	0	0	2 (0.8%)	0
膀胱炎	0	0	2 (0.8%)	0
真菌感染	0	0	2 (0.8%)	1 (0.4%)
胃腸炎	4 (1.6%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)	0
Ｂ型肝炎再活性化	2 (0.8%)	2 (0.8%)	2 (0.8%)	2 (0.8%)
爪感染	0	0	2 (0.8%)	0
サルモネラ症	0	0	2 (0.8%)	0
急性副鼻腔炎	2 (0.8%)	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
細菌感染	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
細気管支炎	0	0	1 (0.4%)	0

	Dara IV		Dara SC	
	Total	Related	Total	Related
慢性副鼻腔炎	0	0	1 (0.4%)	0
クロストリジウム・ディフィシレ感染	0	0	1 (0.4%)	0
結膜炎	2 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0
コロナウイルス感染	0	0	1 (0.4%)	0
サイトメガロウイルス感染	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
大腸菌性尿路感染	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0
眼感染	0	0	1 (0.4%)	0
毛包炎	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0
せつ	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
歯肉炎	2 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0
ヘモフィルス感染	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0
単純ヘルペス	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0
麦粒腫	0	0	1 (0.4%)	0
感染	4 (1.6%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0
迷路炎	0	0	1 (0.4%)	0
リステリア症	0	0	1 (0.4%)	0
肝膿瘍	0	0	1 (0.4%)	0
クリプトコッカス性髄膜炎	0	0	1 (0.4%)	0
好中球減少性敗血症	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
爪真菌症	0	0	1 (0.4%)	0
眼帯状疱疹	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
口腔カンジダ症	2 (0.8%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0
口腔真菌感染	0	0	1 (0.4%)	0
外耳炎	0	0	1 (0.4%)	0
中耳炎	0	0	1 (0.4%)	0
急性中耳炎	0	0	1 (0.4%)	0
爪囲炎	2 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0
歯周炎	0	0	1 (0.4%)	0
レンサ球菌性咽頭炎	0	0	1 (0.4%)	0
マイコプラズマ性肺炎	0	0	1 (0.4%)	0
術後創感染	0	0	1 (0.4%)	0
細菌性副鼻腔炎	0	0	1 (0.4%)	0
股部白癬	0	0	1 (0.4%)	0
白癬感染	0	0	1 (0.4%)	0
扁桃炎	0	0	1 (0.4%)	0

	Dara IV		Dara SC	
	Total	Related	Total	Related
歯感染	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
急性Ｂ型肝炎	1 (0.4%)	0	0	0
菌血症	1 (0.4%)	0	0	0
カンピロバクター胃腸炎	1 (0.4%)	0	0	0
慢性扁桃炎	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
医療機器関連感染	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
感染性下痢	1 (0.4%)	0	0	0
耳感染	1 (0.4%)	0	0	0
丹毒	1 (0.4%)	0	0	0
陰部ヘルペス	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
注射部位感染	1 (0.4%)	0	0	0
乳様突起炎	2 (0.8%)	0	0	0
肺炎球菌性髄膜炎	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
粘膜感染	1 (0.4%)	0	0	0
壊死性筋膜炎	1 (0.4%)	0	0	0
ピコルナウイルス感染	1 (0.4%)	0	0	0
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	2 (0.8%)	1 (0.4%)	0	0
腎盂腎炎	1 (0.4%)	0	0	0
ＲＳウイルス気管支炎	1 (0.4%)	0	0	0
ＲＳウイルス感染	2 (0.8%)	0	0	0
ライノウイルス感染	3 (1.2%)	1 (0.4%)	0	0
ロタウイルス感染	1 (0.4%)	0	0	0
皮膚感染	1 (0.4%)	0	0	0
ブドウ球菌感染	1 (0.4%)	0	0	0
ブドウ球菌性敗血症	1 (0.4%)	0	0	0
足部白癬	2 (0.8%)	0	0	0
気管気管支炎	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
細菌性尿路感染	1 (0.4%)	0	0	0
外陰腟炎	1 (0.4%)	0	0	0
血液およびリンパ系障害	110 (42.6%)	48 (18.6%)	114 (43.8%)	62 (23.8%)
貧血	64 (24.8%)	17 (6.6%)	71 (27.3%)	21 (8.1%)
好中球減少症	35 (13.6%)	16 (6.2%)	51 (19.6%)	32 (12.3%)
血小板減少症	49 (19.0%)	21 (8.1%)	51 (19.6%)	24 (9.2%)
リンパ球減少症	17 (6.6%)	7 (2.7%)	20 (7.7%)	12 (4.6%)
白血球減少症	10 (3.9%)	5 (1.9%)	18 (6.9%)	8 (3.1%)

	Dara IV		Dara SC	
	Total	Related	Total	Related
発熱性好中球減少症	6 (2.3%)	1 (0.4%)	3 (1.2%)	1 (0.4%)
過粘稠度症候群	0	0	1 (0.4%)	0
免疫性血小板減少性紫斑病	0	0	1 (0.4%)	0
播種性血管内凝固	1 (0.4%)	0	0	0
リンパ節症	1 (0.4%)	0	0	0
リンパ球増加症	1 (0.4%)	0	0	0
後腹膜リンパ節腫脹	1 (0.4%)	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	122 (47.3%)	57 (22.1%)	107 (41.2%)	53 (20.4%)
発熱	36 (14.0%)	14 (5.4%)	37 (14.2%)	15 (5.8%)
疲労	29 (11.2%)	10 (3.9%)	31 (11.9%)	14 (5.4%)
無力症	16 (6.2%)	4 (1.6%)	15 (5.8%)	2 (0.8%)
悪寒	32 (12.4%)	30 (11.6%)	15 (5.8%)	14 (5.4%)
末梢性浮腫	13 (5.0%)	1 (0.4%)	9 (3.5%)	1 (0.4%)
全身健康状態悪化	7 (2.7%)	0	5 (1.9%)	0
インフルエンザ様疾患	9 (3.5%)	1 (0.4%)	5 (1.9%)	3 (1.2%)
注射部位紅斑	0	0	4 (1.5%)	4 (1.5%)
非心臓性胸痛	5 (1.9%)	1 (0.4%)	4 (1.5%)	2 (0.8%)
胸痛	1 (0.4%)	0	3 (1.2%)	1 (0.4%)
注射部位そう痒感	0	0	3 (1.2%)	2 (0.8%)
倦怠感	4 (1.6%)	1 (0.4%)	3 (1.2%)	1 (0.4%)
疼痛	4 (1.6%)	0	3 (1.2%)	0
末梢腫脹	3 (1.2%)	0	3 (1.2%)	0
胸部不快感	7 (2.7%)	5 (1.9%)	2 (0.8%)	0
顔面浮腫	0	0	2 (0.8%)	0
顔面痛	0	0	2 (0.8%)	0
熱感	0	0	2 (0.8%)	0
注射部位内出血	0	0	2 (0.8%)	0
高熱	2 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0
注射部位血腫	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
注射部位出血	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
注射部位疼痛	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
注射部位腫脹	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
注射部位蕁麻疹	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
多臓器機能不全症候群	0	0	1 (0.4%)	0
活動状態低下	0	0	1 (0.4%)	0

	Dara IV		Dara SC	
	Total	Related	Total	Related
温度変化不耐症	0	0	1 (0.4%)	0
腋窩痛	1 (0.4%)	0	0	0
カテーテル留置部位紅斑	1 (0.4%)	0	0	0
不快感	2 (0.8%)	0	0	0
医療機器関連眼合併症	1 (0.4%)	0	0	0
冷感	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
体温変動感	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
歩行障害	1 (0.4%)	0	0	0
炎症	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
注入部位血管外漏出	2 (0.8%)	0	0	0
浮腫	1 (0.4%)	0	0	0
全身性炎症反応症候群	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	94 (36.4%)	8 (3.1%)	107 (41.2%)	6 (2.3%)
関節痛	18 (7.0%)	0	28 (10.8%)	2 (0.8%)
背部痛	36 (14.0%)	2 (0.8%)	28 (10.8%)	0
骨痛	10 (3.9%)	0	19 (7.3%)	0
四肢痛	12 (4.7%)	0	18 (6.9%)	0
筋骨格系胸痛	16 (6.2%)	0	17 (6.5%)	1 (0.4%)
筋骨格痛	12 (4.7%)	0	13 (5.0%)	0
筋肉痛	5 (1.9%)	2 (0.8%)	7 (2.7%)	1 (0.4%)
頚部痛	6 (2.3%)	0	7 (2.7%)	0
筋痙縮	6 (2.3%)	1 (0.4%)	5 (1.9%)	2 (0.8%)
脊椎痛	4 (1.6%)	0	5 (1.9%)	0
筋力低下	3 (1.2%)	0	3 (1.2%)	1 (0.4%)
顎骨壊死	1 (0.4%)	0	3 (1.2%)	0
滑液包炎	0	0	2 (0.8%)	0
側腹部痛	2 (0.8%)	0	2 (0.8%)	0
変形性関節症	4 (1.6%)	0	2 (0.8%)	0
顎痛	2 (0.8%)	0	2 (0.8%)	0
病的骨折	1 (0.4%)	0	2 (0.8%)	0
椎間板突出	0	0	1 (0.4%)	0
関節硬直	0	0	1 (0.4%)	0
関節腫脹	4 (1.6%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)	0
四肢腫瘤	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0
筋緊張	0	0	1 (0.4%)	0
筋骨格不快感	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0

	Dara IV		Dara SC	
	Total	Related	Total	Related
筋骨格硬直	0	0	1 (0.4%)	0
関節周囲炎	0	0	1 (0.4%)	0
シェーグレン症候群	0	0	1 (0.4%)	0
変形性脊椎症	0	0	1 (0.4%)	0
腱炎	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0
弾発指	0	0	1 (0.4%)	0
関節炎	1 (0.4%)	0	0	0
骨病変	1 (0.4%)	0	0	0
足変形	1 (0.4%)	0	0	0
骨折痛	1 (0.4%)	0	0	0
尺骨部痛	1 (0.4%)	0	0	0
四肢不快感	2 (0.8%)	0	0	0
骨炎	1 (0.4%)	0	0	0
骨壊死	1 (0.4%)	0	0	0
軟部組織腫瘤	1 (0.4%)	0	0	0
胃腸障害	95 (36.8%)	29 (11.2%)	89 (34.2%)	18 (6.9%)
下痢	31 (12.0%)	8 (3.1%)	40 (15.4%)	11 (4.2%)
悪心	30 (11.6%)	11 (4.3%)	24 (9.2%)	8 (3.1%)
嘔吐	21 (8.1%)	8 (3.1%)	16 (6.2%)	4 (1.5%)
便秘	22 (8.5%)	1 (0.4%)	15 (5.8%)	2 (0.8%)
上腹部痛	9 (3.5%)	2 (0.8%)	5 (1.9%)	0
消化不良	3 (1.2%)	0	5 (1.9%)	0
腹痛	8 (3.1%)	2 (0.8%)	4 (1.5%)	0
腹部膨満	1 (0.4%)	0	2 (0.8%)	0
裂肛	0	0	2 (0.8%)	0
胃食道逆流性疾患	2 (0.8%)	0	2 (0.8%)	0
歯肉痛	0	0	2 (0.8%)	0
過敏性腸症候群	0	0	2 (0.8%)	0
口内炎	4 (1.6%)	0	2 (0.8%)	1 (0.4%)
歯痛	7 (2.7%)	0	2 (0.8%)	0
腹部不快感	3 (1.2%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)	0
腹部ヘルニア	0	0	1 (0.4%)	0
下腹部痛	0	0	1 (0.4%)	0
空気嚥下	0	0	1 (0.4%)	0
大腸炎	0	0	1 (0.4%)	0
齲歯	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0

	Dara IV		Dara SC	
	Total	Related	Total	Related
口内乾燥	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0
鼓腸	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0
胃炎	2 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0
胃腸出血	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0
消化器痛	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0
歯肉出血	0	0	1 (0.4%)	0
舌痛	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0
血便排泄	0	0	1 (0.4%)	0
痔核	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0
口の感覚鈍麻	2 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0
腸出血	0	0	1 (0.4%)	0
口唇潰瘍	0	0	1 (0.4%)	0
メレナ	2 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0
口腔内潰瘍形成	0	0	1 (0.4%)	0
非感染性歯肉炎	0	0	1 (0.4%)	0
食道静脈瘤出血	0	0	1 (0.4%)	0
口腔内痛	0	0	1 (0.4%)	0
耳下腺腫大	0	0	1 (0.4%)	0
歯周病	0	0	1 (0.4%)	0
直腸出血	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0
直腸ポリープ	0	0	1 (0.4%)	0
小腸閉塞	0	0	1 (0.4%)	0
舌変色	0	0	1 (0.4%)	0
肛門失禁	1 (0.4%)	0	0	0
慢性胃炎	1 (0.4%)	0	0	0
嚥下障害	1 (0.4%)	0	0	0
口蓋垂腫大	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
排便回数増加	1 (0.4%)	0	0	0
胃障害	1 (0.4%)	0	0	0
びらん性胃炎	1 (0.4%)	0	0	0
痔出血	1 (0.4%)	0	0	0
イレウス	1 (0.4%)	0	0	0
鼠径ヘルニア	2 (0.8%)	0	0	0
腸管腫瘤	1 (0.4%)	0	0	0
嚥下痛	2 (0.8%)	0	0	0
食道痛	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0

	Dara IV		Dara SC	
	Total	Related	Total	Related
流涎過多	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
亜イレウス	1 (0.4%)	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	93 (36.0%)	52 (20.2%)	65 (25.0%)	23 (8.8%)
咳嗽	35 (13.6%)	15 (5.8%)	25 (9.6%)	6 (2.3%)
呼吸困難	28 (10.9%)	19 (7.4%)	14 (5.4%)	7 (2.7%)
鼻閉	13 (5.0%)	11 (4.3%)	10 (3.8%)	6 (2.3%)
鼻出血	5 (1.9%)	0	6 (2.3%)	1 (0.4%)
アレルギー性鼻炎	4 (1.6%)	2 (0.8%)	4 (1.5%)	1 (0.4%)
鼻漏	2 (0.8%)	1 (0.4%)	3 (1.2%)	1 (0.4%)
カタル	4 (1.6%)	0	2 (0.8%)	0
しゃっくり	0	0	2 (0.8%)	1 (0.4%)
低酸素症	1 (0.4%)	0	2 (0.8%)	0
口腔咽頭痛	7 (2.7%)	2 (0.8%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)
湿性咳嗽	11 (4.3%)	3 (1.2%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)
肺水腫	0	0	2 (0.8%)	0
呼吸不全	0	0	2 (0.8%)	0
咽喉刺激感	5 (1.9%)	5 (1.9%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)
上気道の炎症	0	0	2 (0.8%)	0
喘息	0	0	1 (0.4%)	0
気管支拡張症	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
慢性閉塞性肺疾患	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0
労作性呼吸困難	0	0	1 (0.4%)	0
喀血	0	0	1 (0.4%)	0
喉頭の炎症	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
口腔咽頭不快感	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
胸水	2 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0
肺臓炎	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
肺高血圧症	0	0	1 (0.4%)	0
呼吸性アシドーシス	0	0	1 (0.4%)	0
呼吸窮迫	0	0	1 (0.4%)	0
気道うっ血	0	0	1 (0.4%)	0
頻呼吸	3 (1.2%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)	0
咽喉絞扼感	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0
血管運動性鼻炎	0	0	1 (0.4%)	0
喘鳴	3 (1.2%)	3 (1.2%)	1 (0.4%)	0
無気肺	1 (0.4%)	0	0	0

	Dara IV		Dara SC	
	Total	Related	Total	Related
気管支痙攣	8 (3.1%)	7 (2.7%)	0	0
発声障害	3 (1.2%)	1 (0.4%)	0	0
喉頭浮腫	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
喉頭狭窄	1 (0.4%)	0	0	0
肺障害	2 (0.8%)	1 (0.4%)	0	0
鼻浮腫	3 (1.2%)	3 (1.2%)	0	0
鼻そう痒症	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
咽頭異常感覚	2 (0.8%)	1 (0.4%)	0	0
肺塞栓症	1 (0.4%)	0	0	0
肺腫瘤	1 (0.4%)	0	0	0
肺血栓症	1 (0.4%)	0	0	0
ラ音	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
呼吸障害	4 (1.6%)	0	0	0
副鼻腔痛	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
くしゃみ	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
代謝および栄養障害	66 (25.6%)	4 (1.6%)	60 (23.1%)	9 (3.5%)
高カルシウム血症	12 (4.7%)	0	13 (5.0%)	0
低カリウム血症	15 (5.8%)	0	13 (5.0%)	1 (0.4%)
食欲減退	11 (4.3%)	2 (0.8%)	12 (4.6%)	2 (0.8%)
高血糖	9 (3.5%)	0	9 (3.5%)	0
低カルシウム血症	7 (2.7%)	0	8 (3.1%)	2 (0.8%)
低ナトリウム血症	2 (0.8%)	0	8 (3.1%)	1 (0.4%)
低アルブミン血症	2 (0.8%)	0	6 (2.3%)	1 (0.4%)
高カリウム血症	6 (2.3%)	0	5 (1.9%)	0
高尿酸血症	10 (3.9%)	2 (0.8%)	4 (1.5%)	1 (0.4%)
低マグネシウム血症	5 (1.9%)	0	4 (1.5%)	0
脱水	0	0	3 (1.2%)	0
鉄欠乏	2 (0.8%)	0	3 (1.2%)	0
低リン酸血症	4 (1.6%)	0	2 (0.8%)	1 (0.4%)
糖尿病	2 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0
脂質異常症	0	0	1 (0.4%)	0
電解質失調	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
体液貯留	0	0	1 (0.4%)	0
高トリグリセリド血症	0	0	1 (0.4%)	0
ビタミンＢ１２欠乏	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0
体液平衡失調	1 (0.4%)	0	0	0

	Dara IV		Dara SC	
	Total	Related	Total	Related
高クレアチニン血症	1 (0.4%)	0	0	0
高ナトリウム血症	1 (0.4%)	0	0	0
高リン酸塩血症	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
ビタミンD欠乏	1 (0.4%)	0	0	0
神経系障害	62 (24.0%)	18 (7.0%)	55 (21.2%)	12 (4.6%)
頭痛	25 (9.7%)	8 (3.1%)	14 (5.4%)	3 (1.2%)
浮動性めまい	11 (4.3%)	2 (0.8%)	13 (5.0%)	4 (1.5%)
末梢性感覚ニューロパチー	8 (3.1%)	3 (1.2%)	9 (3.5%)	2 (0.8%)
錯感覚	6 (2.3%)	2 (0.8%)	5 (1.9%)	0
振戦	2 (0.8%)	1 (0.4%)	5 (1.9%)	2 (0.8%)
感覚鈍麻	3 (1.2%)	0	4 (1.5%)	0
味覚異常	1 (0.4%)	0	3 (1.2%)	0
傾眠	2 (0.8%)	0	3 (1.2%)	0
失語症	0	0	2 (0.8%)	0
認知障害	1 (0.4%)	0	2 (0.8%)	0
無嗅覚	0	0	1 (0.4%)	0
脳浮腫	2 (0.8%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0
灼熱感	0	0	1 (0.4%)	0
脳梗塞	0	0	1 (0.4%)	0
脳血管発作	0	0	1 (0.4%)	0
脳血管不全	0	0	1 (0.4%)	0
注意力障害	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
顔面不全麻痺	0	0	1 (0.4%)	0
嗜眠	2 (0.8%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
片頭痛	0	0	1 (0.4%)	0
神経痛	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0
末梢性ニューロパチー	0	0	1 (0.4%)	0
脳神経不全麻痺	0	0	1 (0.4%)	0
失神寸前の状態	0	0	1 (0.4%)	0
坐骨神経痛	3 (1.2%)	0	1 (0.4%)	0
脊髄圧迫	0	0	1 (0.4%)	0
失神	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0
一過性脳虚血発作	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0
三叉神経痛	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
平衡障害	1 (0.4%)	0	0	0
意識レベルの低下	1 (0.4%)	0	0	0

	Dara IV		Dara SC	
	Total	Related	Total	Related
体位性めまい	1 (0.4%)	0	0	0
異常感覚	1 (0.4%)	0	0	0
顔面麻痺	1 (0.4%)	0	0	0
知覚過敏	1 (0.4%)	0	0	0
筋緊張低下	1 (0.4%)	0	0	0
第３脳神経麻痺	1 (0.4%)	0	0	0
意識消失	1 (0.4%)	0	0	0
記憶障害	1 (0.4%)	0	0	0
不全単麻痺	1 (0.4%)	0	0	0
下肢静止不能症候群	1 (0.4%)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	37 (14.3%)	16 (6.2%)	36 (13.8%)	9 (3.5%)
紅斑	7 (2.7%)	2 (0.8%)	4 (1.5%)	2 (0.8%)
そう痒症	10 (3.9%)	5 (1.9%)	4 (1.5%)	2 (0.8%)
発疹	6 (2.3%)	3 (1.2%)	4 (1.5%)	0
多汗症	4 (1.6%)	1 (0.4%)	3 (1.2%)	1 (0.4%)
斑状丘疹状皮疹	2 (0.8%)	2 (0.8%)	3 (1.2%)	1 (0.4%)
蕁麻疹	4 (1.6%)	3 (1.2%)	3 (1.2%)	0
皮膚乾燥	2 (0.8%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)	0
斑状出血	2 (0.8%)	0	2 (0.8%)	1 (0.4%)
皮膚疼痛	0	0	2 (0.8%)	1 (0.4%)
全身性そう痒症	1 (0.4%)	0	2 (0.8%)	1 (0.4%)
皮膚病変	2 (0.8%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)	0
光線角化症	0	0	1 (0.4%)	0
脱毛症	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0
褥瘡性潰瘍	0	0	1 (0.4%)	0
皮膚嚢腫	0	0	1 (0.4%)	0
皮下出血	0	0	1 (0.4%)	0
汗腺炎	0	0	1 (0.4%)	0
過角化	0	0	1 (0.4%)	0
爪線状隆起	0	0	1 (0.4%)	0
点状出血	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0
紅斑性皮疹	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0
斑状皮疹	0	0	1 (0.4%)	0
丘疹性皮疹	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
皮膚腫瘤	0	0	1 (0.4%)	0
顔面腫脹	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0

	Dara IV		Dara SC	
	Total	Related	Total	Related
水疱	1 (0.4%)	0	0	0
冷汗	1 (0.4%)	0	0	0
アレルギー性皮膚炎	1 (0.4%)	0	0	0
爪甲剥離症	1 (0.4%)	0	0	0
酒さ	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
皮膚反応	1 (0.4%)	0	0	0
皮膚潰瘍	1 (0.4%)	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	35 (13.6%)	0	28 (10.8%)	3 (1.2%)
挫傷	3 (1.2%)	0	8 (3.1%)	2 (0.8%)
転倒	5 (1.9%)	0	6 (2.3%)	0
四肢損傷	1 (0.4%)	0	3 (1.2%)	0
上腕骨骨折	1 (0.4%)	0	2 (0.8%)	0
動物咬傷	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0
節足動物咬傷	0	0	1 (0.4%)	0
大腿骨頚部骨折	0	0	1 (0.4%)	0
大腿骨骨折	2 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0
股関節部骨折	0	0	1 (0.4%)	0
靭帯捻挫	0	0	1 (0.4%)	0
四肢外傷性切断	0	0	1 (0.4%)	0
腰椎骨折	0	0	1 (0.4%)	0
筋断裂	0	0	1 (0.4%)	0
処置後出血	0	0	1 (0.4%)	0
皮膚擦過傷	0	0	1 (0.4%)	0
皮膚裂傷	3 (1.2%)	0	1 (0.4%)	0
胸骨骨折	0	0	1 (0.4%)	0
ストレス骨折	0	0	1 (0.4%)	0
皮下血腫	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
歯牙破折	0	0	1 (0.4%)	0
上肢骨折	0	0	1 (0.4%)	0
骨挫傷	1 (0.4%)	0	0	0
胸部損傷	1 (0.4%)	0	0	0
鎖骨骨折	3 (1.2%)	0	0	0
眼挫傷	1 (0.4%)	0	0	0
眼瞼損傷	1 (0.4%)	0	0	0
腓骨骨折	1 (0.4%)	0	0	0
足骨折	1 (0.4%)	0	0	0

	Dara IV		Dara SC	
	Total	Related	Total	Related
頭部損傷	2 (0.8%)	0	0	0
関節損傷	1 (0.4%)	0	0	0
外傷後疼痛	1 (0.4%)	0	0	0
処置による疼痛	2 (0.8%)	0	0	0
恥骨骨折	1 (0.4%)	0	0	0
橈骨骨折	1 (0.4%)	0	0	0
肋骨骨折	4 (1.6%)	0	0	0
脊椎圧迫骨折	2 (0.8%)	0	0	0
硬膜下血腫	1 (0.4%)	0	0	0
腱損傷	1 (0.4%)	0	0	0
熱傷	1 (0.4%)	0	0	0
胸椎骨折	2 (0.8%)	0	0	0
輸血反応	1 (0.4%)	0	0	0
血管確保部位出血	1 (0.4%)	0	0	0
臨床検査	41 (15.9%)	13 (5.0%)	27 (10.4%)	6 (2.3%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	6 (2.3%)	1 (0.4%)	7 (2.7%)	2 (0.8%)
血中クレアチニン増加	7 (2.7%)	1 (0.4%)	6 (2.3%)	0
Ｃ－反応性蛋白増加	3 (1.2%)	0	4 (1.5%)	1 (0.4%)
体重減少	4 (1.6%)	2 (0.8%)	3 (1.2%)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (1.2%)	0	2 (0.8%)	1 (0.4%)
血中乳酸脱水素酵素増加	2 (0.8%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)	0
酸素飽和度低下	3 (1.2%)	2 (0.8%)	2 (0.8%)	2 (0.8%)
血中アルカリホスファターゼ増加	5 (1.9%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
血中葉酸減少	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0
クロストリジウム検査陽性	0	0	1 (0.4%)	0
全身健康状態異常	0	0	1 (0.4%)	0
免疫グロブリン減少	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0
トロポニン増加	0	0	1 (0.4%)	0
体重増加	2 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	2 (0.8%)	0	0	0
血圧上昇	3 (1.2%)	2 (0.8%)	0	0
血中尿素増加	1 (0.4%)	0	0	0

	Dara IV		Dara SC	
	Total	Related	Total	Related
腎クレアチニン・クリアランス減少	1 (0.4%)	0	0	0
フィブリンDダイマー増加	3 (1.2%)	3 (1.2%)	0	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.4%)	0	0	0
国際標準比増加	2 (0.8%)	0	0	0
前立腺特異性抗原増加	1 (0.4%)	0	0	0
直腸検査異常	1 (0.4%)	0	0	0
尿中赤血球陽性	1 (0.4%)	0	0	0
尿量減少	1 (0.4%)	0	0	0
ビタミンD減少	1 (0.4%)	0	0	0
腎および尿路障害	30 (11.6%)	1 (0.4%)	27 (10.4%)	0
急性腎障害	7 (2.7%)	1 (0.4%)	7 (2.7%)	0
腎機能障害	6 (2.3%)	0	6 (2.3%)	0
排尿困難	8 (3.1%)	0	4 (1.5%)	0
腎不全	3 (1.2%)	0	3 (1.2%)	0
血尿	4 (1.6%)	0	2 (0.8%)	0
尿意切迫	0	0	2 (0.8%)	0
慢性腎臓病	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0
骨髄腫円柱腎症	0	0	1 (0.4%)	0
腎症	0	0	1 (0.4%)	0
頻尿	0	0	1 (0.4%)	0
腎盂腎杯拡張症	0	0	1 (0.4%)	0
膀胱容量減少	0	0	1 (0.4%)	0
腎仙痛	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0
腎障害	0	0	1 (0.4%)	0
尿失禁	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0
尿閉	3 (1.2%)	0	1 (0.4%)	0
無尿	1 (0.4%)	0	0	0
腎結石症	1 (0.4%)	0	0	0
乏尿	1 (0.4%)	0	0	0
多尿	1 (0.4%)	0	0	0
腎嚢胞	2 (0.8%)	0	0	0
血管障害	43 (16.7%)	20 (7.8%)	26 (10.0%)	8 (3.1%)
高血圧	23 (8.9%)	10 (3.9%)	15 (5.8%)	6 (2.3%)
低血圧	11 (4.3%)	5 (1.9%)	5 (1.9%)	1 (0.4%)

	Dara IV		Dara SC	
	Total	Related	Total	Related
ほてり	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)	0
高血圧クリーゼ	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)
深部静脈血栓症	0	0	1 (0.4%)	0
本態性高血圧症	0	0	1 (0.4%)	0
潮紅	4 (1.6%)	3 (1.2%)	1 (0.4%)	0
血腫	0	0	1 (0.4%)	0
静脈瘤破裂	0	0	1 (0.4%)	0
循環虚脱	1 (0.4%)	0	0	0
表在性静脈炎	1 (0.4%)	0	0	0
静脈穿刺不良	1 (0.4%)	0	0	0
四肢静脈血栓症	1 (0.4%)	0	0	0
心臓障害	19 (7.4%)	7 (2.7%)	22 (8.5%)	2 (0.8%)
頻脈	3 (1.2%)	2 (0.8%)	5 (1.9%)	1 (0.4%)
心不全	1 (0.4%)	0	4 (1.5%)	1 (0.4%)
心房細動	4 (1.6%)	1 (0.4%)	3 (1.2%)	0
洞性頻脈	3 (1.2%)	2 (0.8%)	3 (1.2%)	0
狭心症	4 (1.6%)	2 (0.8%)	2 (0.8%)	0
心筋虚血	0	0	2 (0.8%)	0
房室ブロック	0	0	1 (0.4%)	0
徐脈	2 (0.8%)	0	1 (0.4%)	0
心機能障害	0	0	1 (0.4%)	0
慢性心不全	0	0	1 (0.4%)	0
心肺不全	0	0	1 (0.4%)	0
急性冠動脈症候群	1 (0.4%)	0	0	0
完全房室ブロック	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
第一度房室ブロック	1 (0.4%)	0	0	0
冠動脈疾患	1 (0.4%)	0	0	0
冠動脈狭窄	1 (0.4%)	0	0	0
左室機能不全	1 (0.4%)	0	0	0
僧帽弁逸脱	1 (0.4%)	0	0	0
心筋梗塞	2 (0.8%)	1 (0.4%)	0	0
上室性期外収縮	1 (0.4%)	0	0	0
精神障害	28 (10.9%)	3 (1.2%)	22 (8.5%)	0
不眠症	14 (5.4%)	1 (0.4%)	14 (5.4%)	0
不安	7 (2.7%)	0	5 (1.9%)	0
抑うつ気分を伴う適応障害	0	0	2 (0.8%)	0

	Dara IV		Dara SC	
	Total	Related	Total	Related
うつ病	4 (1.6%)	0	2 (0.8%)	0
攻撃性	0	0	1 (0.4%)	0
錯乱状態	7 (2.7%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0
失見当識	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0
大うつ病	0	0	1 (0.4%)	0
躁病	0	0	1 (0.4%)	0
パニック発作	0	0	1 (0.4%)	0
易刺激性	1 (0.4%)	0	0	0
気分変化	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
睡眠障害	1 (0.4%)	0	0	0
眼障害	16 (6.2%)	4 (1.6%)	18 (6.9%)	1 (0.4%)
白内障	2 (0.8%)	0	4 (1.5%)	0
霧視	5 (1.9%)	2 (0.8%)	3 (1.2%)	0
結膜出血	0	0	2 (0.8%)	0
ドライアイ	2 (0.8%)	0	2 (0.8%)	0
流涙増加	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)
高眼圧症	0	0	2 (0.8%)	0
加齢黄斑変性	0	0	1 (0.4%)	0
眼瞼炎	0	0	1 (0.4%)	0
結膜沈着物	0	0	1 (0.4%)	0
糖尿病性網膜浮腫	0	0	1 (0.4%)	0
眼そう痒症	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0
眼瞼浮腫	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
遠視	0	0	1 (0.4%)	0
虹彩炎	0	0	1 (0.4%)	0
黄斑線維症	0	0	1 (0.4%)	0
眼充血	0	0	1 (0.4%)	0
羞明	0	0	1 (0.4%)	0
網膜出血	0	0	1 (0.4%)	0
ぶどう膜炎	0	0	1 (0.4%)	0
視力障害	0	0	1 (0.4%)	0
硝子体浮遊物	0	0	1 (0.4%)	0
弱視	1 (0.4%)	0	0	0
結膜充血	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
複視	1 (0.4%)	0	0	0
眼血腫	1 (0.4%)	0	0	0

	Dara IV		Dara SC	
	Total	Related	Total	Related
眼刺激	1 (0.4%)	0	0	0
眼痛	1 (0.4%)	0	0	0
眼瞼腫脹	1 (0.4%)	0	0	0
視力低下	1 (0.4%)	0	0	0
硝子体癒着	1 (0.4%)	0	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	11 (4.3%)	0	13 (5.0%)	1 (0.4%)
癌疼痛	1 (0.4%)	0	2 (0.8%)	0
皮膚乳頭腫	0	0	2 (0.8%)	1 (0.4%)
結腸腺癌	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0
結腸癌	0	0	1 (0.4%)	0
線維性組織球腫	0	0	1 (0.4%)	0
髄膜転移	0	0	1 (0.4%)	0
形質細胞性白血病	0	0	1 (0.4%)	0
再発前立腺癌	0	0	1 (0.4%)	0
直腸腺癌	0	0	1 (0.4%)	0
脂漏性角化症	0	0	1 (0.4%)	0
腫瘍熱	0	0	1 (0.4%)	0
脂肪腫	2 (0.8%)	0	0	0
肝転移	1 (0.4%)	0	0	0
眼部新生物	1 (0.4%)	0	0	0
食道扁平上皮癌	1 (0.4%)	0	0	0
形質細胞腫	1 (0.4%)	0	0	0
前立腺癌	1 (0.4%)	0	0	0
扁平上皮癌	2 (0.8%)	0	0	0
生殖系および乳房障害	7 (2.7%)	0	10 (3.8%)	2 (0.8%)
骨盤痛	2 (0.8%)	0	3 (1.2%)	0
精巣痛	0	0	2 (0.8%)	0
外陰腟そう痒症	0	0	2 (0.8%)	2 (0.8%)
萎縮性外陰腟炎	0	0	1 (0.4%)	0
精巣上体嚢胞	0	0	1 (0.4%)	0
勃起不全	0	0	1 (0.4%)	0
腟出血	0	0	1 (0.4%)	0
腟脱	0	0	1 (0.4%)	0
良性前立腺肥大症	3 (1.2%)	0	0	0
血精液症	1 (0.4%)	0	0	0

	Dara IV		Dara SC	
	Total	Related	Total	Related
前立腺腫大	1 (0.4%)	0	0	0
肝胆道系障害	3 (1.2%)	2 (0.8%)	4 (1.5%)	0
中毒性肝炎	0	0	2 (0.8%)	0
肝嚢胞	0	0	1 (0.4%)	0
高ビリルビン血症	2 (0.8%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0
胆道ジスキネジア	1 (0.4%)	0	0	0
慢性胆嚢炎	1 (0.4%)	0	0	0
肝細胞損傷	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
耳および迷路障害	8 (3.1%)	0	3 (1.2%)	0
耳垢分泌過多	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0
外耳の炎症	0	0	1 (0.4%)	0
耳鳴	0	0	1 (0.4%)	0
感音性難聴	1 (0.4%)	0	0	0
耳痛	3 (1.2%)	0	0	0
聴力低下	2 (0.8%)	0	0	0
中耳の炎症	1 (0.4%)	0	0	0
回転性めまい	1 (0.4%)	0	0	0
内分泌障害	3 (1.2%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)	0
副腎機能不全	0	0	1 (0.4%)	0
続発性副甲状腺機能亢進症	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0
副甲状腺過形成	0	0	1 (0.4%)	0
自己免疫性甲状腺炎	1 (0.4%)	0	0	0
甲状腺機能低下症	2 (0.8%)	1 (0.4%)	0	0
先天性、家族性および遺伝性障害	0	0	1 (0.4%)	0
陰嚢水瘤	0	0	1 (0.4%)	0
免疫系障害	3 (1.2%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
節足動物咬傷アレルギー	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
サイトカイン放出症候群	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
低γグロブリン血症	2 (0.8%)	1 (0.4%)	0	0

Note: Dara IV=daratumumab intravenous; Dara SC=daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
Key: TEAE=treatment-emergent adverse event.
Note: Percentages are calculated with the number of subjects in each group as denominators.
Note: Adverse events are reported using MedDRA version 21.1.

[TSFAE03.RTF] [JNJ-54767414\MMY3012\DBR_BLA_2019_4MSU\RE_BLA_2019_4MSU\PROD\TSFAE03.SAS] 24SEP2019, 10:38

2.7.6.3　国際共同臨床第 II 相試験（MMY2040 試験，評価資料：5.3.5.2.1-1）

2.7.6.3.1　概要

2.7.6.3.1.1　計画

(1) 治験の標題

多発性骨髄腫（MM）標準治療レジメン併用下のダラツムマブ皮下投与を評価する多施設共同第 II 相試験

(2) 治験実施医療機関

ブラジル[redacted]施設，チェコ共和国[redacted]施設，米国[redacted]施設，フランス[redacted]施設，イスラエル[redacted]施設，スペイン[redacted]施設，英国[redacted]施設，日本[redacted]施設

(3) 公表文献（引用文献）

なし

(4) 治験実施期間

2018 年 5 月 2 日（最初の被験者の同意取得日）～2019 年 3 月 4 日（DVMP コホート，DRd コホート及び DVRd コホートの主要解析のクリニカルカットオフ日）

(5) 開発の相

第 II 相

(6) 目的

主要目的：

- MM 患者を対象に，MM 標準治療併用下でダラツムマブを皮下投与したときの臨床的ベネフィットを全奏効率（ORR），又は very good partial response（VGPR）以上の奏効が認められた被験者の割合で評価する。

副次目的：

- MM 標準治療併用下でダラツムマブを皮下投与したときの安全性及び薬物動態（PK）を評価する。
- MM 標準治療併用下でダラツムマブを皮下投与したときのその他の臨床的ベネフィットを評価する。
- ダラツムマブを皮下投与したときのダラツムマブ及びボルヒアルロニダーゼアルファ（遺伝子組換え）（rHuPH20）の免疫原性を検討する。

・ ダラツムマブ，ボルテゾミブ，メルファラン及び prednisone/プレドニゾロン（DVMP）コホート，並びにダラツムマブ，レナリドミド及びデキサメタゾン（DRd）コホートの微小残存病変陰性率を評価する。なお，prednisone が未承認の国又は地域では，プレドニゾロンの使用を可とした。

仮説：

MM 標準治療にダラツムマブ皮下投与を上乗せしたときの奏効は，過去の臨床第 III 相試験での MM 標準治療（ダラツムマブの投与なし）の奏効と比較して改善する。

(7) 治験方法

本治験は，非盲検，多施設共同第 II 相試験であり，以下の MM 患者を対象に MM 標準治療併用下でダラツムマブを皮下投与したときの有効性及び安全性を評価した。

・ DVMP コホート：造血幹細胞移植を伴う大量化学療法が非適応で未治療の MM 患者

・ DRd コホート：再発又は難治性の MM 患者

・ ダラツムマブ，ボルテゾミブ，レナリドミド及びデキサメタゾン（DVRd）コホート：造血幹細胞移植を伴う大量化学療法が適応で未治療の MM 患者

各コホートの被験者数は約 60 例とした。DVMP コホート及び DRd コホートでは ORR を主要評価項目とし，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治験薬を投与することとした。DVRd コホートでは，VGPR 以上の奏効が認められた被験者の割合を主要評価項目とした。治験薬の投与は，21 日間のサイクルを最大 4 サイクル継続し，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した場合は，4 サイクル完了前に治験薬の投与を中止することとした。DVRd コホートでは，安全性評価のため造血幹細胞の動員及び採取に関する情報を収集したが，造血幹細胞の採取及び自家移植は治験実施計画書外で実施した。

(8) 被験者数（計画時及び解析時）

計画時：約 180 例（DVMP，DRd，DVRd の各コホート 60 例）

解析時：

全投与解析対象集団：DVMP コホート 67 例，DRd コホート 65 例，DVRd コホート 67 例

(9) 診断及び主な組入れ基準

18 歳以上（治験実施地域の規定で同意が有効とされる法定年齢が 18 歳より高い場合はその年齢以上）の MM 患者を組入れ可とした。主な組入れ基準を以下に示す。

・ 国際骨髄腫作業部会（IMWG）の診断規準に基づき MM と診断された者

・ DVMP コホートへの組入れ基準：

　・ 下記の理由で自家造血幹細胞移植を伴う大量化学療法が非適応で未治療の MM 患者

　　・ 65 歳以上の者

・ 65 歳未満の者：造血幹細胞移植を伴う大量化学療法の忍容性に影響を及ぼす重要な合併症が存在し，治験薬投与開始前に治験依頼者による確認・承認が得られた者

・ DRd コホートへの組入れ基準：
  ・ 再発又は難治性の MM 患者
  ・ 少なくとも 1 レジメン以上の前治療で，IMWG の治療効果判定規準に基づく医師の評価により PR 以上の奏効が認められた者
  ・ 1 ライン以上の前治療歴を有する者
  ・ 直近の前治療から疾患進行した者，又は直近の前治療に対して難治性の者
・ DVRd コホートへの組入れ基準：
  ・ 自家造血幹細胞移植を伴う大量化学療法の適応である，又は予定されている未治療の MM 患者
・ Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）performance status（PS）スコアが 0，1 又は 2 の者

(10) 被験薬，用量及び投与方法，ロット番号

ダラツムマブ（120 mg/mL）及び rHuPH20（2000 U/mL）を 1 バイアルに含有する固定用量の製剤 15 mL（ダラツムマブ 1800 mg を含む）を，シリンジを用いて用手的に 3〜5 分間かけて腹部に皮下投与した。腹部の投与部位は投与ごとに変えることとした。以下にロット番号を示す。

HHS1Y，IGS46，IAS1M，IES2A

(11) 対照薬，用量及び投与方法，ロット番号

治験依頼者が治験実施医療機関に提供したボルテゾミブのロット番号を以下に示す。

GJZT300，GKZSW00，HFZTC00

(12) 投与スケジュール

・ DVMP コホート：

治療期は，サイクル 1 Day 1 の治験薬投与から，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とした。

サイクル 1〜9 は 1 サイクルを 42 日間とした。ダラツムマブ 1800 mg は，サイクル 1 では Day 1，8，15，22，29，及び 36，サイクル 2〜9 では Day 1 及び 22 に皮下投与した。ボルテゾミブ 1.3 mg/m^2 は，サイクル 1 では Day 1，4，8，11，22，25，29，及び 32，サイクル 2〜9 では Day 1，8，22，及び 29 に皮下投与した。メルファラン 9 mg/m^2 及び prednisone/プレドニゾロン 60 mg/m^2 は，サイクル 1〜9 ではいずれも Day 1〜4 に経口投与した。サイクル 10 以降は 1 サイクルを 28 日間とし，ダラツムマブ 1800 mg のみを Day 1 に皮下投与した。

・ DRd コホート：
治療期は，サイクル 1 Day 1 の治験薬投与から，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とした。
1 サイクルを 28 日間とした。ダラツムマブ 1800 mg は，サイクル 1 及び 2 では Day 1，8，15，及び 22，サイクル 3～6 では Day 1 及び 15，サイクル 7 以降は Day 1 に皮下投与した。レナリドミド 25 mg は，いずれのサイクルでも Day 1～21 に経口投与した。デキサメタゾン 40 mg は，いずれのサイクルでも Day 1，8，15，及び 22 に静脈内又は経口投与した。なお，ダラツムマブ投与期間中にデキサメタゾンを投与する場合は，ダラツムマブ投与日に半量（20 mg）のデキサメタゾンを投与し，その翌日に残りの半量（20 mg）を経口投与した。

・ DVRd コホート：
治療期は，サイクル 1 Day 1 の治験薬投与からサイクル 4 完了までとした（1 サイクルは 21 日間）。ただし，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した場合は，サイクル 4 完了前に治験薬投与を中止した。
ダラツムマブ 1800 mg は，サイクル 1～3 では Day 1，8，及び 15，サイクル 4 では Day 1 に皮下投与した。ボルテゾミブ 1.3 mg/m^2 は，いずれのサイクルでも Day 1，4，8，及び 11 に皮下投与した。レナリドミド 25 mg は，いずれのサイクルでも Day 1～14 に経口投与した。デキサメタゾン 20 mg は，いずれのサイクルでも Day 1，2，8，9，15，及び 16 に静脈内又は経口投与した。

(13) 評価基準／評価項目

抗腫瘍効果及び疾患進行は，IMWG の治療効果判定規準に従って評価した。各コホートの主要評価項目は，DVMP コホート及び DRd コホートでは ORR（PR 以上の奏効が認められた被験者の割合），DVRd コホートでは VGPR 以上の奏効が認められた被験者の割合とした。主な副次評価項目は，DVMP コホート及び DRd コホートでは VGPR 以上の奏効が認められた被験者の割合，DVRd コホートでは ORR とした。また，いずれのコホートでも，complete response（CR）以上の奏効が認められた被験者の割合をその他の副次評価項目として評価した。安全性は，有害事象，身体所見，心電図，皮下投与部位の評価，臨床検査（血液学的検査，血液生化学検査），バイタルサイン，及び ECOG PS スコアに基づき評価した。有害事象及び臨床検査異常値の重症度は，National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events（NCI CTCAE）version 4.03 に基づき評価した。注目すべき有害事象は，Infusion related reactions（IRR），注射部位反応，好中球減少症，貧血，血小板減少症，出血関連事象，リンパ球減少症，感染症および寄生虫症［器官別大分類（SOC）］，二次性悪性腫瘍，腫瘍崩壊症候群，溶血，及び間接クームス試験への干渉とした。PK 及びバイオマーカーを評価するため血液検体を採取した。

(14) 統計手法

DVMP コホートの被験者数を 60 例とすると，ORR は最大 70%であるという帰無仮説に対し，ORR は少なくとも 90%であるという対立仮説を片側 α 0.05，98%以上の検出力で検定可能である。

DRd コホートの被験者数を 60 例とすると，ORR が最大 75%であるという帰無仮説に対し，ORR は少なくとも 90%であるという対立仮説を片側 α 0.05，90%以上の検出力で検定可能である。DVRd コホートの被験者数を 60 例とすると，VGPR 以上の奏効が認められた被験者の割合は最大 50%であるという帰無仮説に対し，VGPR 以上の奏効が認められた被験者の割合は少なくとも 70%であるという対立仮説を片側 α 0.05，検出力 93%以上で検定可能である。

主要評価項目の解析は，IMWG の治療効果判定規準に基づきコンピュータ・アルゴリズム判定を用いて実施した。主要解析は，DVMP，DRd，及び DVRd コホートに各約 60 例の被験者を組入れ完了後 6 カ月以上経過した後に実施した。コホート間の統計学的比較は行わないこととした。

主要評価項目：

ORR（DVMP コホート，DRd コホート）は，その 90%信頼区間（CI）とともに算出した。VGPR 以上の奏効が認められた被験者の割合（DVRd コホート）は，その 90% CI とともに算出した。

副次評価項目：

VGPR 以上の奏効が認められた被験者の割合（DVMP コホート，DRd コホート），ORR（DVRd コホート），及び CR 以上の奏効が認められた被験者の割合は，それぞれその 90% CI とともに算出した。

2.7.6.3.1.2　結果

(1) 対象集団

本治験には 199 例（DVMP コホート 67 例，DRd コホート 65 例，DVRd コホート 67 例）を組み入れ，その全ての被験者に治験薬を投与した。

・ DVMP コホート：

クリニカルカットオフ時点では，治験薬投与期間の中央値は 6.5 カ月（範囲：0～9 カ月）であった。DVMP コホート 67 例のうち大部分の被験者（92.5%）が治験薬投与を継続していた。5 例（7.5%）が治験薬投与を中止し，投与中止理由の内訳は，有害事象 2 例，疾患進行 2 例，死亡 1 例であった。年齢の中央値は 75.0 歳（範囲：66～86 歳），性別に偏りはみられなかった（女性 53.7%）。過半数が白人（68.7%）であり，体重の中央値は 66.00 kg（範囲：45.0～100.0 kg）であった。ベースライン時の ECOG PS スコアは，大部分の被験者（94.0%）が 0 又は 1 であった。国際病期分類（ISS）の病期別の被験者割合は，I 期 32.8%，II 期 44.8%，III 期 22.4%であった。ベースライン時の細胞遺伝学的データが報告された 41 例のうち，高リスクの染色体異常［del(17p)，t(4;14)，t(14;16)］を有する被験者は 8 例（19.5%）であった。ダラツムマブの皮下投与にかかる時間の中央値は 5.00 分（範囲：1.0～15.0 分）であった。

・ DRd コホート

クリニカルカットオフ時点では，治験薬投与期間の中央値は 7.0 カ月（範囲：0～9 カ月）であった。DRd コホート 65 例のうち大部分の被験者（90.8%）が治験薬投与を継続していた。5 例（7.7%）が治験薬投与を中止し，投与中止理由の内訳は，有害事象 4 例，疾患進行 1 例であった。このほか，投与状況が完了とデータ入力されているため上記集計に含ま

れていないが，1 例が治験薬投与を中止した。年齢の中央値は 69.0 歳（範囲：33～82 歳），男性及び白人の割合はいずれも 69.2%であった。体重の中央値は 80.60 kg（範囲：53.6～142.9 kg）であった。ベースライン時の ECOG PS スコアは，全ての被験者（100.0%）が 0 又は 1 であった。ISS の病期別の被験者割合は，I 期 42.2%，II 期 29.7%，III 期 28.1%であった。ベースライン時の細胞遺伝学的データが報告された 31 例のうち，高リスクの染色体異常［del(17p)，t(4;14)，t(14;16)］を有する被験者は 11 例（35.5%）であった。DRd コホートの対象は再発又は難治性の MM 患者であり，MM と診断されてからベースライン時までの期間の中央値は 35.02 カ月（範囲：3.6～384.5 カ月）であった。前治療数の中央値は 1.00 ライン（範囲：1.0～5.0 ライン）であった。ダラツムマブの皮下投与にかかる時間の中央値は 5.00 分（範囲：2.0～15.0 分）であった。

・ DVRd コホート：
クリニカルカットオフ時点では，4 サイクルの治験薬投与を受けた被験者は DVRd コホート 67 例のうち 98.5%，投与期間の中央値は 2.6 カ月（範囲：0～4 カ月）であった。治験薬投与を完了していた被験者は 97.0%であった。治験薬投与を中止した被験者は 2 例（3.0%）であり，投与の中止理由の内訳は，有害事象及び疾患進行が各 1 例であった。治験薬投与を継続していた被験者はいなかった。年齢の中央値は 59.0 歳（範囲：33～76 歳）であり，大部分の被験者（80.6%）は 18 歳以上 65 歳未満であった。男性及び白人の割合はそれぞれ 71.6%及び 56.7%，体重の中央値は 77.00 kg（範囲：43.0～147.6 kg）であった。ベースライン時の ECOG PS スコアは，大部分の被験者（98.5%）が 0 又は 1 であった。ISS の病期別の被験者割合は，I 期 44.8%，II 期 34.3%，III 期 20.9%であった。ベースライン時の細胞遺伝学的データが報告された 53 例のうち，高リスクの染色体異常［del(17p)，t(4;14)，t(14;16)］を有する被験者は 13 例（24.5%）であった。ダラツムマブの皮下投与にかかる時間の中央値は 5.00 分（範囲：2.0～14.0 分）であった。

(2) 有効性

MM 標準治療併用下でダラツムマブを皮下投与したときの治療効果は良好であった。なお，有効性の解析対象は，全投与解析対象集団（DVMP コホート 67 例，DRd コホート 65 例，DVRd コホート 67 例）とした。

主要評価項目：

・ DVMP コホート：ORR 88.1%（90% CI：79.5%～93.9%）

・ DRd コホート：ORR 90.8%（90% CI：82.6%～95.9%）

・ DVRd コホート：VGPR 以上の奏効が認められた被験者の割合 71.6%（90% CI：61.2%～80.6%）

副次評価項目：

・ DVMP コホート：
VGPR 以上の奏効が認められた被験者の割合 64.2%（90% CI：53.5%～73.9%）
CR 以上の奏効が認められた被験者の割合 17.9%（90% CI：10.7%～27.4%）

・ DRd コホート：
VGPR 以上の奏効が認められた被験者の割合 64.6%（90% CI：53.7%～74.5%）
CR 以上の奏効が認められた被験者の割合 18.5%（90% CI：11.0%～28.2%）

・ DVRd コホート：
ORR 97.0%（90% CI：90.9%～99.5%）
CR 以上の奏効が認められた被験者の割合 16.4%（90% CI：9.5%～25.7%）

(3) 薬物動態及び免疫原性

薬物動態：

ダラツムマブの血清中濃度及び PK の解析対象は，PK 解析対象集団（DVMP コホート 67 例，DRd コホート 65 例，DVRd コホート 67 例）とした。

PK 解析用血液検体の採取時点は各コホートで異なる。また，1 サイクルの期間も各コホートで異なるため，本治験ではサイクル 1 Day 4［初回投与後の最高血清中濃度（C_{max}）］を除き，ダラツムマブの PK をコホート間で比較することは困難である。初回投与後の C_{max} の平均値［標準偏差（SD）］は，DVMP コホートでは 98.6（51.6） μg/mL，DRd コホートでは 108（49.9） μg/mL，DVRd コホートでは 100（48.5） μg/mL であった。血清中トラフ濃度（C_{trough}）の最高値は，いずれのコホートでも 1 週間隔投与終了時［DVMP コホート：サイクル 2 Day 1 の投与前（1 週間間隔投与 6 回後），DRd コホート：サイクル 3 Day 1 の投与前（同 8 回後），DVRd コホート：サイクル 4 Day 1 の投与前（同 9 回後）］に認められた。ダラツムマブの半減期が長いため，最終投与 8 週後でも血清中ダラツムマブ濃度は検出可能であった。

免疫原性：

ダラツムマブの免疫原性解析対象集団は，DVMP コホート 64 例，DRd コホート 61 例，DVRd コホート 65 例であった。ベースラインでは，3 例（各コホート 1 例）が抗ダラツムマブ抗体陽性であった。これらの被験者で中和抗体は検出されなかった。治験薬投与開始後に抗ダラツムマブ抗体陽性であった被験者は認められなかった。

rHuPH20 の免疫原性解析対象集団は，DVMP コホート 61 例，DRd コホート 60 例，DVRd コホート 66 例であった。ベースラインでは，8 例（DVMP コホート 3 例，DRd コホート 1 例，DVRd コホート 4 例）が抗 rHuPH20 抗体陽性であった。抗 rHuPH20 抗体の発現割合は低く，治験薬投与開始後に抗 rHuPH20 抗体陽性であった被験者は 11 例（DVMP コホート 1 例，DVRd コホート 10 例）であった。このうち，DVRd コホートの 2 例はベースラインで抗 rHuPH20 抗体陽性であった。rHuPH20 の中和抗体が検出された被験者は認められなかった。

(4) 安全性

MM 標準治療併用下でダラツムマブを皮下投与したときの忍容性は良好であり，安全性に関する新たな懸念は認められなかった。なお，安全性の解析対象は，全投与解析対象集団（DVMP コホート 67 例，DRd コホート 65 例，DVRd コホート 67 例）とした。

・ 全ての被験者に有害事象が発現した。

・ 各コホートで発現割合が 20%以上であった有害事象を以下に示す。

  ・ DVMP コホート：血小板減少症（53.7%），好中球減少症（37.3%），貧血，悪心（各 35.8%），便秘，末梢性感覚ニューロパチー（各 34.3%），発熱（32.8%），下痢（29.9%），無力症（22.4%），嘔吐，リンパ球減少症及び上気道感染（各 20.9%）

  ・ DRd コホート：好中球減少症（58.5%），下痢（35.4%），血小板減少症（32.3%），筋痙縮（27.7%），貧血，無力症，上気道感染（各 26.2%），疲労（24.6%），便秘（23.1%）及び発熱（21.5%）

  ・ DVRd コホート：末梢性感覚ニューロパチー（41.8%），血小板減少症，便秘（各 38.8%），好中球減少症（37.3%），発熱（35.8%），疲労（28.4%）及び下痢（23.9%）

・ Grade 3 又は 4 の有害事象の発現割合は，DVMP コホート 68.7%，DRd コホート 78.5%，DVRd コホート 58.2%であった。各コホートで発現割合が 10%以上であった Grade 3 又は 4 の有害事象は，以下に示すとおりいずれも血球減少症関連の有害事象であった。

  ・ DVMP コホート：血小板減少症（34.3%），好中球減少症（31.3%），リンパ球減少症（20.9%）及び貧血（11.9%）

  ・ DRd コホート：好中球減少症（47.7%）及びリンパ球減少症（12.3%）

  ・ DVRd コホート：好中球減少症（28.4%），リンパ球減少症（16.4%）及び血小板減少症（14.9%）

・ クリニカルカットオフ時点までに 5 例（DVMP コホート 2 例，DRd コホート 2 例，DVRd コホート 1 例，以下同順）が死亡した。このうち治験薬の最終投与から 30 日以内の死亡は 4 例（2 例，1 例，1 例）であり，いずれの死亡理由も有害事象であった。DVMP コホートの 2 例は肺臓炎又は好中球減少性敗血症により死亡し，いずれの事象もダラツムマブ，ボルテゾミブ及びメルファランと関連性があると判断された。DRd コホート及び DVRd コホートの各 1 例は，ダラツムマブと関連性がない有害事象で死亡した。

・ 重篤な有害事象の発現割合は，DVMP コホート 37.3%，DRd コホート 40.0%，DVRd コホート 28.4%であった。各コホートで発現割合が 5%以上であった重篤な有害事象を以下に示す。

  ・ DVMP コホート：発熱（7.5%）

  ・ DRd コホート：肺炎（6.2%）

  ・ DVRd コホート：発熱（6.0%）

・ 全ての治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は，DVMP コホート 3.0%，DRd コホート 4.6%，DVRd コホート 1.5%であり，いずれのコホートでも低かった。

・ 全被験者の IRR の発現割合は 7.5%（15/199 例）であった。コホート別の内訳は，DVMP コホート 9.0%（6/67 例），DRd コホート 4.6%（3/65 例），DVRd コホート 9.0%（6/67 例）であり，いずれのコホートでも同程度であった。大部分の IRR は Grade 1 又は 2 であった。

  ・ ダラツムマブ皮下投与中の中断又は中止に至った IRR は認められなかった。

- DVRd コホートの 1 例でダラツムマブ皮下投与の投与中止に至った Grade 3 の遅発性 IRR（酸素飽和度低下）が発現した。
- 初回のダラツムマブ皮下投与開始から IRR 発現までの時間の中央値は，DVMP コホート及び DRd コホートでは約 5 時間，DVRd コホートでは約 3 時間であった。

- 全被験者の注射部位反応の発現割合は 7.5%（15/199 例）であり，コホート別の内訳は，DVMP コホート 6.0%（4/67 例），DRd コホート 3.1%（2/65 例），DVRd コホート 13.4%（9/67 例）であった。全ての注射部位反応は Grade 1 又は 2 であった。
- 感染症および寄生虫症（SOC）の発現割合は，DVMP コホート 68.7%，DRd コホート 72.3%，DVRd コホート 41.8%（以下同順）であった。いずれのコホートでも上気道感染の発現割合が最も高かった。感染症および寄生虫症（SOC）のうち，Grade 3 又は 4 の事象の発現割合は 11.9%，23.1%，7.5%，重篤な有害事象の発現割合は 11.9%，21.5%，7.5%であった。感染症および寄生虫症（SOC）の有害事象による治験薬の最終投与から 30 日以内の死亡は，DVMP コホートの 1 例（好中球減少症敗血症）で認められた。また，DRd コホートの 1 例（中枢神経系感染）が治験薬の最終投与から 41 日後に死亡した。
- 好中球減少症の発現割合は DVMP コホート 37.3%，DRd コホート 58.5%，DVRd コホート 37.3%（以下同順），発熱性好中球減少症の発現割合は 4.5%，3.1%，3.0%，貧血の発現割合は 35.8%，26.2%，17.9%，血小板減少症の発現割合は 53.7%，32.3%，38.8%，出血関連事象の発現割合は 11.9%，4.6%，9.0%，リンパ球減少症の発現割合は 20.9%，15.4%，19.4%であった。
- DRd コホートの 1 例で二次性悪性腫瘍（悪性黒色腫）が試験開始 72 日後に認められた。当該被験者は手術を受け，本事象は消失した。試験開始から間もない発現であったため，いずれの治験薬との関連性もないと判断された。
- クリニカルカットオフ時点までに腫瘍崩壊症候群，溶血及び間接クームス試験への干渉は認められなかった。
- 年齢，性別，並びにベースライン時の腎機能及び肝機能に基づく部分集団解析の結果，コホート間の安全性プロファイルはおおむね同様であった。

2.7.6.3.1.3　結論

ボルテゾミブ，メルファラン及び prednisone/プレドニゾロン，レナリドミド及びデキサメタゾン，又はボルテゾミブ，レナリドミド及びデキサメタゾンと併用でダラツムマブを皮下投与したときの有効性，安全性及び忍容性は良好であり，安全性に関する新たな懸念は認められなかった。ダラツムマブを皮下投与したときの IRR の発現割合は，ダラツムマブを持続静脈内投与したときと比較して低かった。PK 及び免疫原性プロファイルは，過去の試験で各標準治療レジメンに加えてダラツムマブを持続静脈内投与したときと同様であった。このように，ダラツムマブの皮下投与は良好なリスクベネフィットプロファイルを示した。また，ダラツムマブの持続静脈内投与

と比較して投与時間の短いダラツムマブの皮下投与は，患者及び医療従事者の負担軽減に資することが期待される。

2.7.6.3.2 有害事象

2019 年 3 月 4 日のクリニカルカットオフ時点までに認められた全ての有害事象，及び治験薬と関連性がある有害事象を表 2.7.6.3-1 に示す。

表 2.7.6.3-1 全ての有害事象及び治験薬と関連性がある有害事象［MMY2040 試験，全投与解析対象集団］

	D-VRd		D-VMP		D-Rd	
	Total	Related	Total	Related	Total	Related
Analysis set: all treated	67		67		65	
Total number of subjects with TEAE	67 (100.0%)	64 (95.5%)	67 (100.0%)	64 (95.5%)	65 (100.0%)	60 (92.3%)
MedDRA system organ class/ Preferred term						
一般・全身障害および投与部位の状態	52 (77.6%)	37 (55.2%)	47 (70.1%)	32 (47.8%)	43 (66.2%)	33 (50.8%)
発熱	24 (35.8%)	14 (20.9%)	22 (32.8%)	15 (22.4%)	14 (21.5%)	11 (16.9%)
疲労	19 (28.4%)	15 (22.4%)	9 (13.4%)	8 (11.9%)	16 (24.6%)	14 (21.5%)
末梢性浮腫	13 (19.4%)	8 (11.9%)	8 (11.9%)	5 (7.5%)	5 (7.7%)	5 (7.7%)
無力症	10 (14.9%)	6 (9.0%)	15 (22.4%)	7 (10.4%)	17 (26.2%)	11 (16.9%)
注射部位紅斑	9 (13.4%)	8 (11.9%)	5 (7.5%)	5 (7.5%)	0	0
悪寒	8 (11.9%)	6 (9.0%)	3 (4.5%)	1 (1.5%)	3 (4.6%)	2 (3.1%)
胸部不快感	1 (1.5%)	0	0	0	0	0
全身健康状態悪化	1 (1.5%)	0	0	0	1 (1.5%)	0
注射部位硬結	1 (1.5%)	0	0	0	0	0
注射部位発疹	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0
粘膜の炎症	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0
非心臓性胸痛	1 (1.5%)	0	1 (1.5%)	0	2 (3.1%)	0
胸痛	0	0	0	0	2 (3.1%)	0
不快感	0	0	1 (1.5%)	0	0	0
冷感	0	0	1 (1.5%)	0	0	0
低体温	0	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0
炎症	0	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0
インフルエンザ様疾患	0	0	2 (3.0%)	1 (1.5%)	2 (3.1%)	1 (1.5%)
注射部位内出血	0	0	0	0	1 (1.5%)	0
注射部位出血	0	0	0	0	1 (1.5%)	0
注射部位そう痒感	0	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0
注射部位反応	0	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0
倦怠感	0	0	4 (6.0%)	3 (4.5%)	1 (1.5%)	0
多臓器機能不全症候群	0	0	1 (1.5%)	0	0	0
浮腫	0	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0
疼痛	0	0	0	0	1 (1.5%)	0
末梢腫脹	0	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0
分泌物分泌	0	0	1 (1.5%)	0	0	0
胃腸障害	50 (74.6%)	34 (50.7%)	46 (68.7%)	33 (49.3%)	35 (53.8%)	29 (44.6%)
便秘	26 (38.8%)	22 (32.8%)	23 (34.3%)	18 (26.9%)	15 (23.1%)	13 (20.0%)
下痢	16 (23.9%)	7 (10.4%)	20 (29.9%)	11 (16.4%)	23 (35.4%)	15 (23.1%)
悪心	12 (17.9%)	7 (10.4%)	24 (35.8%)	18 (26.9%)	7 (10.8%)	4 (6.2%)
嘔吐	8 (11.9%)	5 (7.5%)	14 (20.9%)	10 (14.9%)	5 (7.7%)	2 (3.1%)
腹痛	3 (4.5%)	0	4 (6.0%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)
嚥下痛	3 (4.5%)	0	2 (3.0%)	0	1 (1.5%)	0
上腹部痛	2 (3.0%)	1 (1.5%)	2 (3.0%)	1 (1.5%)	3 (4.6%)	2 (3.1%)
消化不良	2 (3.0%)	0	2 (3.0%)	2 (3.0%)	1 (1.5%)	0
口腔内痛	2 (3.0%)	2 (3.0%)	0	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)
口内炎	2 (3.0%)	1 (1.5%)	3 (4.5%)	1 (1.5%)	2 (3.1%)	2 (3.1%)
歯痛	2 (3.0%)	0	0	0	1 (1.5%)	0
腹部不快感	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0

	D-VRd		D-VMP		D-Rd	
	Total	Related	Total	Related	Total	Related
裂肛	1 (1.5%)	0	0	0	0	0
嚥下障害	1 (1.5%)	0	1 (1.5%)	0	0	0
変色便	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	0
鼓腸	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0
食中毒	1 (1.5%)	0	0	0	0	0
胃障害	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	0
血便排泄	1 (1.5%)	0	0	0	0	0
歯の感覚鈍麻	1 (1.5%)	0	0	0	0	0
口腔内出血	1 (1.5%)	0	0	0	0	0
口腔内潰瘍形成	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0
口腔知覚不全	1 (1.5%)	0	0	0	0	0
直腸出血	1 (1.5%)	0	0	0	0	0
舌腫脹	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	0
腹部膨満	0	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)
アフタ性潰瘍	0	0	1 (1.5%)	0	0	0
慢性胃炎	0	0	1 (1.5%)	0	0	0
齲歯	0	0	2 (3.0%)	0	0	0
血性下痢	0	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0
口内乾燥	0	0	2 (3.0%)	1 (1.5%)	2 (3.1%)	1 (1.5%)
腸炎	0	0	1 (1.5%)	0	0	0
吐糞症	0	0	1 (1.5%)	0	0	0
胃炎	0	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0
消化管運動障害	0	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0
歯肉痛	0	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0
痔出血	0	0	1 (1.5%)	0	0	0
痔核	0	0	0	0	2 (3.1%)	0
排便回数減少	0	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0
腸閉塞	0	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0
メレナ	0	0	0	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)
肛門周囲痛	0	0	1 (1.5%)	0	0	0
上部消化管出血	0	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0
血液およびリンパ系障害	41 (61.2%)	39 (58.2%)	49 (73.1%)	43 (64.2%)	46 (70.8%)	44 (67.7%)
血小板減少症	26 (38.8%)	24 (35.8%)	36 (53.7%)	31 (46.3%)	21 (32.3%)	21 (32.3%)
好中球減少症	25 (37.3%)	22 (32.8%)	25 (37.3%)	24 (35.8%)	38 (58.5%)	38 (58.5%)
リンパ球減少症	13 (19.4%)	13 (19.4%)	14 (20.9%)	14 (20.9%)	10 (15.4%)	9 (13.8%)
貧血	12 (17.9%)	8 (11.9%)	24 (35.8%)	18 (26.9%)	17 (26.2%)	13 (20.0%)
白血球減少症	9 (13.4%)	8 (11.9%)	8 (11.9%)	8 (11.9%)	10 (15.4%)	10 (15.4%)
発熱性好中球減少症	2 (3.0%)	0	3 (4.5%)	3 (4.5%)	2 (3.1%)	2 (3.1%)
内出血発生の増加傾向	1 (1.5%)	0	0	0	1 (1.5%)	0
骨髄機能不全	0	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0
血小板減少性紫斑病	0	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0
神経系障害	38 (56.7%)	36 (53.7%)	40 (59.7%)	32 (47.8%)	25 (38.5%)	17 (26.2%)
末梢性感覚ニューロパチー	28 (41.8%)	27 (40.3%)	23 (34.3%)	22 (32.8%)	9 (13.8%)	7 (10.8%)
頭痛	7 (10.4%)	3 (4.5%)	4 (6.0%)	1 (1.5%)	4 (6.2%)	2 (3.1%)
浮動性めまい	6 (9.0%)	3 (4.5%)	6 (9.0%)	5 (7.5%)	5 (7.7%)	1 (1.5%)
振戦	4 (6.0%)	4 (6.0%)	3 (4.5%)	1 (1.5%)	4 (6.2%)	3 (4.6%)
味覚異常	3 (4.5%)	3 (4.5%)	2 (3.0%)	2 (3.0%)	4 (6.2%)	3 (4.6%)
異常感覚	2 (3.0%)	2 (3.0%)	0	0	0	0
知覚過敏	2 (3.0%)	1 (1.5%)	0	0	0	0
神経痛	2 (3.0%)	2 (3.0%)	2 (3.0%)	2 (3.0%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)
錯感覚	2 (3.0%)	2 (3.0%)	6 (9.0%)	4 (6.0%)	3 (4.6%)	2 (3.1%)
坐骨神経痛	2 (3.0%)	0	1 (1.5%)	0	0	0
味覚消失	1 (1.5%)	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0
意識レベルの低下	1 (1.5%)	0	0	0	0	0
味覚減退	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	0
思考散乱	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	0
末梢性ニューロパチー	1 (1.5%)	1 (1.5%)	2 (3.0%)	2 (3.0%)	1 (1.5%)	0
末梢性運動ニューロパチー	1 (1.5%)	1 (1.5%)	3 (4.5%)	3 (4.5%)	0	0
安静時振戦	1 (1.5%)	0	0	0	0	0

	D-VRd		D-VMP		D-Rd	
	Total	Related	Total	Related	Total	Related
視床梗塞	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	0
健忘	0	0	0	0	1 (1.5%)	0
平衡障害	0	0	0	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)
頚腕症候群	0	0	1 (1.5%)	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)
嗜眠	0	0	0	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)
意識消失	0	0	1 (1.5%)	0	0	0
記憶障害	0	0	1 (1.5%)	0	0	0
ニューロミオパチー	0	0	0	0	1 (1.5%)	0
多発ニューロパチー	0	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0
下肢静止不能症候群	0	0	1 (1.5%)	0	0	0
失神	0	0	2 (3.0%)	1 (1.5%)	2 (3.1%)	1 (1.5%)
皮膚および皮下組織障害	29 (43.3%)	18 (26.9%)	25 (37.3%)	16 (23.9%)	22 (33.8%)	9 (13.8%)
発疹	9 (13.4%)	5 (7.5%)	8 (11.9%)	4 (6.0%)	5 (7.7%)	2 (3.1%)
紅斑	4 (6.0%)	4 (6.0%)	5 (7.5%)	4 (6.0%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)
そう痒症	4 (6.0%)	4 (6.0%)	7 (10.4%)	3 (4.5%)	2 (3.1%)	0
全身性皮疹	4 (6.0%)	0	2 (3.0%)	0	3 (4.6%)	1 (1.5%)
そう痒性皮疹	4 (6.0%)	3 (4.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0
斑状丘疹状皮疹	3 (4.5%)	2 (3.0%)	3 (4.5%)	2 (3.0%)	4 (6.2%)	4 (6.2%)
多汗症	2 (3.0%)	1 (1.5%)	0	0	2 (3.1%)	1 (1.5%)
紅斑性皮疹	2 (3.0%)	1 (1.5%)	0	0	1 (1.5%)	0
脱毛症	1 (1.5%)	1 (1.5%)	3 (4.5%)	3 (4.5%)	0	0
おむつ皮膚炎	1 (1.5%)	0	0	0	0	0
皮膚疼痛	1 (1.5%)	0	0	0	0	0
点状出血	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	0
皮膚反応	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	0
蕁麻疹	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	1 (1.5%)	0
アレルギー性皮膚炎	0	0	0	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)
全身性剥脱性皮膚炎	0	0	0	0	1 (1.5%)	0
薬疹	0	0	1 (1.5%)	0	0	0
皮下出血	0	0	2 (3.0%)	1 (1.5%)	0	0
男性型多毛症	0	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0
全身性そう痒症	0	0	0	0	1 (1.5%)	0
乾癬	0	0	1 (1.5%)	0	0	0
分節ヒアリン血管炎	0	0	1 (1.5%)	0	0	0
敏感肌	0	0	0	0	1 (1.5%)	0
皮膚病変	0	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0
皮膚潰瘍	0	0	0	0	1 (1.5%)	0
顔面腫脹	0	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)
中毒性皮疹	0	0	1 (1.5%)	0	0	0
感染症および寄生虫症	28 (41.8%)	14 (20.9%)	46 (68.7%)	21 (31.3%)	47 (72.3%)	25 (38.5%)
上気道感染	5 (7.5%)	0	14 (20.9%)	3 (4.5%)	17 (26.2%)	7 (10.8%)
下気道感染	4 (6.0%)	2 (3.0%)	0	0	3 (4.6%)	2 (3.1%)
肺炎	4 (6.0%)	2 (3.0%)	4 (6.0%)	2 (3.0%)	6 (9.2%)	3 (4.6%)
ウイルス感染	3 (4.5%)	2 (3.0%)	0	0	1 (1.5%)	0
気管支炎	2 (3.0%)	2 (3.0%)	8 (11.9%)	3 (4.5%)	8 (12.3%)	4 (6.2%)
結膜炎	2 (3.0%)	0	2 (3.0%)	1 (1.5%)	3 (4.6%)	0
麦粒腫	2 (3.0%)	1 (1.5%)	3 (4.5%)	1 (1.5%)	0	0
上咽頭炎	2 (3.0%)	0	3 (4.5%)	1 (1.5%)	3 (4.6%)	1 (1.5%)
ダニ皮膚炎	1 (1.5%)	0	0	0	0	0
カンピロバクター胃腸炎	1 (1.5%)	0	0	0	0	0
蜂巣炎	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	2 (3.1%)	1 (1.5%)
眼感染	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	0
胃腸炎	1 (1.5%)	0	3 (4.5%)	0	2 (3.1%)	0
感染	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	2 (3.1%)	1 (1.5%)
インフルエンザ	1 (1.5%)	0	2 (3.0%)	0	3 (4.6%)	2 (3.1%)
肺炎球菌性敗血症	1 (1.5%)	0	0	0	0	0
気道感染	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0
ライノウイルス感染	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	0
尿路感染	1 (1.5%)	0	5 (7.5%)	1 (1.5%)	4 (6.2%)	1 (1.5%)

	D-VRd		D-VMP		D-Rd	
	Total	Related	Total	Related	Total	Related
尿路性敗血症	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	0
ウイルス性発疹	1 (1.5%)	0	0	0	0	0
細菌感染	0	0	0	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)
ウイルス性気管支炎	0	0	0	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)
カンピロバクター感染	0	0	0	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)
カンジダ感染	0	0	1 (1.5%)	0	0	0
中枢神経系感染	0	0	0	0	1 (1.5%)	0
クロストリジウム性大腸炎	0	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	0	0	1 (1.5%)	0	1 (1.5%)	0
クロストリジウム・ディフィシレ感染	0	0	0	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)
膀胱炎	0	0	1 (1.5%)	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)
サイトメガロウイルス感染	0	0	2 (3.0%)	1 (1.5%)	0	0
丹毒	0	0	0	0	1 (1.5%)	0
大腸菌性腎盂腎炎	0	0	1 (1.5%)	0	0	0
大腸菌性尿路感染	0	0	1 (1.5%)	0	0	0
毛包炎	0	0	1 (1.5%)	0	0	0
ウイルス性胃炎	0	0	1 (1.5%)	0	0	0
消化管感染	0	0	1 (1.5%)	0	0	0
ヘルペスウイルス感染	0	0	0	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)
帯状疱疹	0	0	5 (7.5%)	4 (6.0%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)
寄生虫感染	0	0	1 (1.5%)	0	0	0
感染による慢性閉塞性気道疾患の増悪	0	0	1 (1.5%)	0	0	0
肺感染	0	0	0	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)
好中球減少性敗血症	0	0	2 (3.0%)	2 (3.0%)	0	0
口腔カンジダ症	0	0	2 (3.0%)	2 (3.0%)	1 (1.5%)	0
口腔ヘルペス	0	0	0	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)
爪囲炎	0	0	1 (1.5%)	0	0	0
歯周炎	0	0	1 (1.5%)	0	0	0
咽頭炎	0	0	0	0	1 (1.5%)	0
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	0	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0
細菌性肺炎	0	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0
術後創感染	0	0	0	0	1 (1.5%)	0
ＲＳウイルス感染	0	0	1 (1.5%)	0	0	0
ウイルス性気道感染	0	0	0	0	1 (1.5%)	0
鼻炎	0	0	2 (3.0%)	1 (1.5%)	2 (3.1%)	1 (1.5%)
敗血症	0	0	0	0	2 (3.1%)	1 (1.5%)
副鼻腔炎	0	0	0	0	1 (1.5%)	0
扁桃炎	0	0	1 (1.5%)	0	0	0
歯膿瘍	0	0	0	0	1 (1.5%)	0
歯感染	0	0	0	0	1 (1.5%)	0
細菌性上気道感染	0	0	0	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)
細菌性尿路感染	0	0	1 (1.5%)	0	0	0
ウイルス性咽頭炎	0	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	19 (28.4%)	7 (10.4%)	33 (49.3%)	7 (10.4%)	33 (50.8%)	21 (32.3%)
背部痛	7 (10.4%)	0	13 (19.4%)	1 (1.5%)	8 (12.3%)	1 (1.5%)
四肢痛	6 (9.0%)	1 (1.5%)	3 (4.5%)	1 (1.5%)	2 (3.1%)	1 (1.5%)
筋痙縮	4 (6.0%)	4 (6.0%)	1 (1.5%)	0	18 (27.7%)	14 (21.5%)
筋力低下	3 (4.5%)	2 (3.0%)	2 (3.0%)	2 (3.0%)	2 (3.1%)	1 (1.5%)
関節痛	2 (3.0%)	0	6 (9.0%)	0	4 (6.2%)	1 (1.5%)
筋骨格系胸痛	2 (3.0%)	0	6 (9.0%)	0	3 (4.6%)	1 (1.5%)
頚部痛	2 (3.0%)	0	1 (1.5%)	0	0	0
肩径部痛	1 (1.5%)	0	1 (1.5%)	0	0	0
筋骨格痛	1 (1.5%)	0	2 (3.0%)	0	2 (3.1%)	1 (1.5%)
筋骨格硬直	1 (1.5%)	0	0	0	0	0
ミオパチー	1 (1.5%)	0	0	0	0	0

	D-VRd		D-VMP		D-Rd	
	Total	Related	Total	Related	Total	Related
脊椎痛	1 (1.5%)	0	1 (1.5%)	0	1 (1.5%)	0
関節障害	0	0	0	0	1 (1.5%)	0
骨痛	0	0	4 (6.0%)	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)
側腹部痛	0	0	1 (1.5%)	0	0	0
椎間板障害	0	0	0	0	1 (1.5%)	0
関節可動域低下	0	0	1 (1.5%)	0	0	0
筋萎縮	0	0	0	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)
筋拘縮	0	0	1 (1.5%)	0	0	0
筋肉内出血	0	0	1 (1.5%)	0	1 (1.5%)	0
筋緊張	0	0	0	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)
筋肉痛	0	0	2 (3.0%)	2 (3.0%)	4 (6.2%)	3 (4.6%)
変形性関節症	0	0	0	0	1 (1.5%)	0
骨壊死	0	0	0	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)
肩回旋筋腱板症候群	0	0	0	0	1 (1.5%)	0
滑液嚢腫	0	0	0	0	1 (1.5%)	0
腱炎	0	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0
開口障害	0	0	0	0	1 (1.5%)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	19 (28.4%)	11 (16.4%)	21 (31.3%)	5 (7.5%)	21 (32.3%)	13 (20.0%)
呼吸困難	9 (13.4%)	6 (9.0%)	2 (3.0%)	1 (1.5%)	12 (18.5%)	6 (9.2%)
咳嗽	5 (7.5%)	2 (3.0%)	8 (11.9%)	1 (1.5%)	5 (7.7%)	0
労作性呼吸困難	3 (4.5%)	2 (3.0%)	1 (1.5%)	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)
口腔咽頭痛	2 (3.0%)	1 (1.5%)	0	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)
肺塞栓症	2 (3.0%)	2 (3.0%)	0	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)
無気肺	1 (1.5%)	0	0	0	0	0
鼻出血	1 (1.5%)	0	0	0	0	0
喀血	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	0
低酸素症	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0
咽頭紅斑	1 (1.5%)	0	0	0	0	0
胸水	1 (1.5%)	0	1 (1.5%)	0	0	0
肺臓炎	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0
呼吸不全	1 (1.5%)	0	1 (1.5%)	0	0	0
上気道うっ血	1 (1.5%)	0	0	0	0	0
気管支肺症	0	0	0	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)
慢性閉塞性肺疾患	0	0	1 (1.5%)	0	0	0
発声障害	0	0	1 (1.5%)	0	3 (4.6%)	3 (4.6%)
しゃっくり	0	0	0	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)
起坐呼吸	0	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0
湿性咳嗽	0	0	5 (7.5%)	1 (1.5%)	2 (3.1%)	2 (3.1%)
肺うっ血	0	0	1 (1.5%)	0	0	0
肺高血圧症	0	0	0	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)
アレルギー性鼻炎	0	0	0	0	1 (1.5%)	0
鼻漏	0	0	2 (3.0%)	0	0	0
喘鳴	0	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0
精神障害	15 (22.4%)	8 (11.9%)	19 (28.4%)	8 (11.9%)	19 (29.2%)	15 (23.1%)
不眠症	12 (17.9%)	8 (11.9%)	13 (19.4%)	8 (11.9%)	10 (15.4%)	9 (13.8%)
不安	2 (3.0%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	3 (4.6%)	2 (3.1%)
錯乱状態	1 (1.5%)	0	0	0	2 (3.1%)	1 (1.5%)
幻覚	1 (1.5%)	0	1 (1.5%)	0	0	0
易刺激性	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)
神経過敏	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	0
抑うつ気分	0	0	0	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)
うつ病	0	0	3 (4.5%)	0	2 (3.1%)	0
情動障害	0	0	0	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)
感情的苦悩	0	0	1 (1.5%)	0	0	0
リビドー減退	0	0	0	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)
気分動揺	0	0	0	0	2 (3.1%)	2 (3.1%)
落ち着きのなさ	0	0	0	0	2 (3.1%)	2 (3.1%)
睡眠障害	0	0	1 (1.5%)	0	0	0
臨床検査	12 (17.9%)	6 (9.0%)	15 (22.4%)	7 (10.4%)	17 (26.2%)	7 (10.8%)

	D-VRd		D-VMP		D-Rd	
	Total	Related	Total	Related	Total	Related
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (4.5%)	2 (3.0%)	2 (3.0%)	2 (3.0%)	3 (4.6%)	3 (4.6%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (3.0%)	1 (1.5%)	2 (3.0%)	2 (3.0%)	3 (4.6%)	2 (3.1%)
血中クレアチニン増加	2 (3.0%)	0	3 (4.5%)	1 (1.5%)	7 (10.8%)	1 (1.5%)
体重減少	2 (3.0%)	1 (1.5%)	5 (7.5%)	2 (3.0%)	6 (9.2%)	0
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1 (1.5%)	0	0	0	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (1.5%)	1 (1.5%)	4 (6.0%)	3 (4.5%)	2 (3.1%)	1 (1.5%)
体温上昇	1 (1.5%)	0	0	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)
Ｃ－反応性蛋白増加	1 (1.5%)	0	0	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (1.5%)	0	4 (6.0%)	2 (3.0%)	0	0
酸素飽和度低下	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	0
レスピロウイルス検査陽性	1 (1.5%)	0	0	0	0	0
トロポニンＩ増加	1 (1.5%)	0	0	0	0	0
体重増加	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ減少	0	0	0	0	1 (1.5%)	0
アスペルギルス検査陽性	0	0	1 (1.5%)	0	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	1 (1.5%)	0	0	0
血中リン減少	0	0	1 (1.5%)	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)
血中尿素増加	0	0	1 (1.5%)	0	0	0
国際標準比増加	0	0	1 (1.5%)	0	0	0
血中ミオグロビン増加	0	0	0	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)
痛覚閾値低下	0	0	1 (1.5%)	0	0	0
呼吸数増加	0	0	0	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)
代謝および栄養障害	12 (17.9%)	5 (7.5%)	33 (49.3%)	8 (11.9%)	23 (35.4%)	13 (20.0%)
低カルシウム血症	5 (7.5%)	0	4 (6.0%)	1 (1.5%)	6 (9.2%)	0
食欲減退	2 (3.0%)	0	10 (14.9%)	5 (7.5%)	4 (6.2%)	3 (4.6%)
低アルブミン血症	2 (3.0%)	0	0	0	2 (3.1%)	1 (1.5%)
低血糖	2 (3.0%)	0	0	0	1 (1.5%)	0
低カリウム血症	2 (3.0%)	0	5 (7.5%)	0	5 (7.7%)	1 (1.5%)
低マグネシウム血症	2 (3.0%)	1 (1.5%)	0	0	2 (3.1%)	0
糖尿病	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	0
水分過負荷	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	0
高血糖	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	7 (10.8%)	6 (9.2%)
高カリウム血症	1 (1.5%)	1 (1.5%)	2 (3.0%)	0	0	0
高ナトリウム血症	1 (1.5%)	0	0	0	0	0
低ナトリウム血症	1 (1.5%)	1 (1.5%)	4 (6.0%)	1 (1.5%)	0	0
低リン酸血症	1 (1.5%)	0	2 (3.0%)	0	2 (3.1%)	0
栄養障害	1 (1.5%)	0	0	0	0	0
悪液質	0	0	1 (1.5%)	0	0	0
糖尿病性代謝代償不全	0	0	0	0	2 (3.1%)	2 (3.1%)
体液貯留	0	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)
痛風	0	0	2 (3.0%)	0	0	0
高カルシウム血症	0	0	2 (3.0%)	0	0	0
高コレステロール血症	0	0	1 (1.5%)	0	0	0
高クレアチニン血症	0	0	1 (1.5%)	0	0	0
高尿酸血症	0	0	1 (1.5%)	0	0	0
鉄欠乏	0	0	0	0	1 (1.5%)	0
ステロイド糖尿病	0	0	0	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)
ビタミンＢ１２欠乏	0	0	2 (3.0%)	0	0	0
血管障害	11 (16.4%)	6 (9.0%)	18 (26.9%)	6 (9.0%)	10 (15.4%)	5 (7.7%)
低血圧	4 (6.0%)	2 (3.0%)	6 (9.0%)	2 (3.0%)	4 (6.2%)	1 (1.5%)
深部静脈血栓症	3 (4.5%)	2 (3.0%)	1 (1.5%)	0	3 (4.6%)	2 (3.1%)
表在性血栓性静脈炎	2 (3.0%)	1 (1.5%)	0	0	0	0

	D-VRd		D-VMP		D-Rd	
	Total	Related	Total	Related	Total	Related
潮紅	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	0
高血圧	1 (1.5%)	1 (1.5%)	9 (13.4%)	2 (3.0%)	1 (1.5%)	0
起立性低血圧	1 (1.5%)	0	3 (4.5%)	3 (4.5%)	0	0
末梢冷感	0	0	0	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)
静脈瘤	0	0	0	0	1 (1.5%)	0
血管痛	0	0	1 (1.5%)	0	0	0
四肢静脈血栓症	0	0	0	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)
心臓障害	7 (10.4%)	3 (4.5%)	5 (7.5%)	2 (3.0%)	11 (16.9%)	6 (9.2%)
洞性頻脈	2 (3.0%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)
心房細動	1 (1.5%)	0	1 (1.5%)	0	2 (3.1%)	1 (1.5%)
心房粗動	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0
心不全	1 (1.5%)	1 (1.5%)	3 (4.5%)	1 (1.5%)	3 (4.6%)	1 (1.5%)
動悸	1 (1.5%)	0	0	0	0	0
洞性徐脈	1 (1.5%)	0	0	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)
上室性頻脈	1 (1.5%)	0	0	0	0	0
狭心症	0	0	1 (1.5%)	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)
右脚ブロック	0	0	0	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)
チアノーゼ	0	0	1 (1.5%)	0	0	0
心筋梗塞	0	0	0	0	1 (1.5%)	0
頻脈	0	0	0	0	2 (3.1%)	1 (1.5%)
心室早期興奮	0	0	1 (1.5%)	0	0	0
眼障害	4 (6.0%)	1 (1.5%)	7 (10.4%)	3 (4.5%)	4 (6.2%)	2 (3.1%)
眼瞼炎	1 (1.5%)	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0
結膜刺激	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	0
網膜静脈閉塞	1 (1.5%)	0	0	0	0	0
霧視	1 (1.5%)	0	0	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)
霰粒腫	0	0	2 (3.0%)	2 (3.0%)	0	0
結膜充血	0	0	1 (1.5%)	0	0	0
角膜障害	0	0	1 (1.5%)	0	0	0
角膜浮腫	0	0	0	0	1 (1.5%)	0
ドライアイ	0	0	1 (1.5%)	0	0	0
眼脂	0	0	1 (1.5%)	0	0	0
眼痛	0	0	0	0	1 (1.5%)	0
眼の異物感	0	0	1 (1.5%)	0	0	0
眼静脈血栓症	0	0	1 (1.5%)	0	0	0
眼窩周囲腫脹	0	0	0	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)
硝子体癒着	0	0	1 (1.5%)	0	0	0
腎および尿路障害	4 (6.0%)	3 (4.5%)	13 (19.4%)	4 (6.0%)	11 (16.9%)	2 (3.1%)
急性腎障害	1 (1.5%)	1 (1.5%)	4 (6.0%)	2 (3.0%)	5 (7.7%)	1 (1.5%)
膀胱痛	1 (1.5%)	0	0	0	0	0
頻尿	1 (1.5%)	1 (1.5%)	2 (3.0%)	0	0	0
腎機能障害	1 (1.5%)	1 (1.5%)	2 (3.0%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0
非感染性膀胱炎	0	0	0	0	1 (1.5%)	0
排尿困難	0	0	3 (4.5%)	1 (1.5%)	0	0
血尿	0	0	2 (3.0%)	1 (1.5%)	0	0
ケトン尿	0	0	0	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)
夜間頻尿	0	0	1 (1.5%)	0	0	0
腎不全	0	0	2 (3.0%)	0	2 (3.1%)	0
尿閉	0	0	2 (3.0%)	0	1 (1.5%)	0
耳および迷路障害	3 (4.5%)	0	5 (7.5%)	1 (1.5%)	2 (3.1%)	1 (1.5%)
耳痛	1 (1.5%)	0	2 (3.0%)	0	0	0
耳鳴	1 (1.5%)	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)
回転性めまい	1 (1.5%)	0	2 (3.0%)	0	0	0
メニエール病	0	0	0	0	1 (1.5%)	0
肝胆道系障害	2 (3.0%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	4 (6.2%)	2 (3.1%)
肝細胞損傷	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	0
高ビリルビン血症	1 (1.5%)	0	0	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)
肝機能異常	0	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)
肝障害	0	0	0	0	2 (3.1%)	0

	D-VRd		D-VMP		D-Rd	
	Total	Related	Total	Related	Total	Related
先天性、家族性および遺伝性障害	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	0
魚鱗癬	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	1 (1.5%)	0	4 (6.0%)	1 (1.5%)	5 (7.7%)	0
脊椎圧迫骨折	1 (1.5%)	0	0	0	0	0
鎖骨骨折	0	0	0	0	1 (1.5%)	0
異常温度曝露	0	0	0	0	1 (1.5%)	0
転倒	0	0	3 (4.5%)	1 (1.5%)	2 (3.1%)	0
頭部損傷	0	0	0	0	1 (1.5%)	0
処置後合併症	0	0	1 (1.5%)	0	0	0
肋骨骨折	0	0	1 (1.5%)	0	0	0
皮膚裂傷	0	0	1 (1.5%)	0	0	0
腱断裂	0	0	0	0	1 (1.5%)	0
生殖系および乳房障害	1 (1.5%)	0	1 (1.5%)	0	1 (1.5%)	0
良性前立腺肥大症	1 (1.5%)	0	0	0	0	0
性器発疹	0	0	0	0	1 (1.5%)	0
陰嚢紅斑	0	0	1 (1.5%)	0	0	0
免疫系障害	0	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0
薬物過敏症	0	0	0	0	1 (1.5%)	0
低ヶグロブリン血症	0	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0	2 (3.0%)	0	1 (1.5%)	0
胃腸管腺腫	0	0	1 (1.5%)	0	0	0
悪性黒色腫	0	0	0	0	1 (1.5%)	0
脂漏性角化症	0	0	1 (1.5%)	0	0	0

Key: TEAE = treatment-emergent adverse event. Dara-SC = daratumumab and recombinant human hyaluronidase for subcutaneous injection: co-formulated. D-VRd = Dara-SC, bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone. D-VMP = Dara-SC, bortezomib, melphalan, and prednisone. D-Rd = Dara-SC, lenalidomide, and dexamethasone.
Note: Percentages are calculated with the number of subjects in each cohort as denominators.
Note: Adverse events are reported using MedDRA version 21.1.

[TSFAE02B.RTF] [JNJ-54767414\MMY2040\DBR_CSR\RE_CSR\PROD\TSFAE02B.SAS] 29MAR2019, 18:05

2.7.6.4　海外臨床第 Ib 相試験（MMY1004 試験，評価資料：5.3.5.2.2-1）

2.7.6.4.1　概要

2.7.6.4.1.1　計画

(1) 治験の標題

再発又は難治性の多発性骨髄腫（MM）患者にボルヒアルロニダーゼアルファ（遺伝子組換え）（rHuPH20）添加のダラツムマブを皮下投与したときの安全性及び薬物動態（PK）を検討する非盲検，多施設共同，用量漸増第 Ib 相試験

(2) 治験実施医療機関

デンマーク 1 施設，フランス 2 施設，スペイン 3 施設，スウェーデン 1 施設，オランダ 1 施設，米国 3 施設

(3) 公表文献（引用文献）

Chari A, et al. Subcutaneous Daratumumab in Patients with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: Part 2 Safety and Efficacy Update of the Open-Label, Multicenter, Phase 1b Study (PAVO). Blood. 2018;132:1995

(4) 治験実施期間

2015 年 10 月 23 日（最初の被験者の同意取得日）～2017 年 12 月 13 日（主要解析のクリニカルカットオフ日）

(5) 開発の相

第 Ib 相

(6) 目的

主要目的は，ダラツムマブと rHuPH20 を用時混合後に投与する製剤（DARA-MD）を皮下投与したときの PK 及び安全性（Part 1），並びにダラツムマブに rHuPH20 を添加した製剤（DARA-CF）を皮下投与したときの PK 及び安全性（Part 2）を評価することとした。

副次目的は，ダラツムマブ及び rHuPH20 の免疫原性，並びに有効性評価項目として complete response（CR）以上の奏効が認められた被験者の割合，全奏効率（ORR），奏効持続期間，及び奏効到達期間を評価することとした。

(7) 治験方法

本治験は，非盲検，用量漸増，非ランダム化，多施設共同第 Ib 相試験であり，プロテアソーム阻害剤（PI）及び免疫調節薬（IMiD）を含む前治療を 2 ライン以上受けたことがある再発又は

難治性の MM 患者にダラツムマブを皮下投与したときの PK，安全性，及び抗腫瘍効果を評価した。本治験は Part 1 及び Part 2 で構成され，Part 1 では DARA-MD，Part 2 では DARA-CF を投与した。

Part 1 の目的は，DARA-MD 皮下投与時の適切な用量を安全性及び PK の結果に基づいて選択することとした。各コホートで検討する用量は，コホート 1 では 1200 mg，コホート 2 では 1800 mg とした。また，必要に応じてコホート（3a，3b，3c 及び 3d）の追加を可とし，コホート 3a の用量はコホート 1 の PK プロファイル［サイクル 3 Day 1 の血清中トラフ濃度（C_{trough}）］に基づき 1200～1800 mg 又は 1800 mg 超に設定できることとした。コホート 3b，3c 及び 3d では，ダラツムマブのその他の用量，投与スケジュール，前投薬／後投薬，投与速度，及び異なる rHuPH20 濃度を評価できることとした。ただし，投与速度，投与スケジュール，及び異なる rHuPH20 濃度の評価は，検討するダラツムマブ用量の忍容性が認められた後に実施可能とした。

Part 2 の目的は，PK，安全性，及び抗腫瘍効果の結果に基づいて DARA-CF の皮下投与を評価することとした。コホート 4 では，Part 1 で選択された用量（1800 mg）を DARA-CF の初回用量として評価し，適切な PK 及び安全性が認められなかった場合はコホート 5～7 でその他の用法・用量を検討することとした。

(8) 被験者数（計画時及び解析時）

Part 1（DARA-MD）

計画時：各コホート約 8 例［1200 mg（コホート 1），1800 mg（コホート 2），その他の用法・用量（追加コホート 3a，3b，3c 及び 3d）］。

解析時（治験薬を投与された被験者）：1200 mg 投与 8 例，1800 mg 投与 45 例（コホート 2：10 例，3b：12 例，3c：12 例，3d：11 例の合計）。

Part 2（DARA-CF）

計画時：各コホート約 20 例［1800 mg（コホート 4），その他の用法・用量（追加コホート 5～7）］

解析時（治験薬を投与された被験者）：1800 mg 投与 25 例（いずれもコホート 4）。

(9) 診断及び主な組入れ基準

18 歳以上の再発又は難治性の MM 患者を組入れ可とした。主な組入れ基準を以下に示す。

- 国際骨髄腫作業部会（IMWG）の診断規準に基づき MM と診断された者
- 下記のいずれかの定義に合致する測定可能病変が認められる者
  - 免疫グロブリン（Ig）G 型 MM：血清中 M 蛋白量≥1.0 g/dL，又は尿中 M 蛋白量≥200 mg/24 時間
  - IgA，IgD，IgE 型 MM：血清中 M 蛋白量≥0.5 g/dL，又は尿中 M 蛋白量≥200 mg/24 時間
  - 血清中又は尿中に測定可能病変がない軽鎖型 MM：血清中 Ig 遊離軽鎖（FLC）≥10 mg/dL，及び血清中 Igκ/λFLC 比の異常

・ PI（ボルテゾミブ，カルフィルゾミブ等）及び IMiD（サリドマイド，レナリドミド，ポマリドミド等）を含む前治療を 2 ライン以上受けている者

・ Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）performance status（PS）スコアが 0，1 又は 2 の者

(10) 被験薬，用量及び投与方法，ロット番号

DARA-MD：

ダラツムマブ及び rHuPH20 は別のバイアルで提供した。これらを治験実施医療機関で投与日に混合し，ダラツムマブ濃度が約 20 mg/mL の DARA-MD を調製した。DARA-MD の用量は，1200 mg 投与では 60 mL（ダラツムマブ 1200 mg を含む），1800 mg 投与では 90 mL（ダラツムマブ 1800 mg を含む）とし，シリンジポンプを用いて 3 mL/分の投与速度で腹部に皮下投与した。投与部位は，投与ごとに臍周囲で交互に変えることとした。なお，Part 2 で DARA-CF の PK 及び安全性が確認された時点で Part 1 の被験者が治験薬投与を継続していた場合，当該被験者に投与する治験薬を DARA-MD から DARA-CF に切替え可とした。以下にロット番号を示す。

・ ダラツムマブ：4371750，4373073，4373450

・ rHuPH20：B214496，4371764，B242259，B242605

DARA-CF：

ダラツムマブ（120 mg/mL）及び rHuPH20（2000 U/mL）を 1 バイアルに含有する固定用量の製剤（DARA-CF）として提供した。1800 mg 投与では，DARA-CF 15 mL（ダラツムマブ 1800 mg を含む）を，シリンジを用いて用手的に 3〜5 分間かけて腹部に皮下投与した。投与部位は，投与ごとに臍周囲で交互に変えることとした。以下にロット番号を示す。

・ DARA-CF：4374293，4374316，4375281，4375804

(11) 対照薬，用量及び投与方法，ロット番号

該当なし

(12) 投与スケジュール

治験薬の投与期間（治療期）は，サイクル 1 Day 1 の治験薬投与から，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とした。1 サイクルを 28 日間とし，治験薬をサイクル 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 以降では 4 週間隔（Day 1）で皮下投与した。また，治験薬の最終投与から 8 週後までを後観察期とした。

Infusion related reactions（IRR）予防のため，治験薬の各投与前にメチルプレドニゾロン又は同等量の代替ステロイド（静脈内投与又は経口投与），アセトアミノフェン，抗ヒスタミン薬，及びロイコトリエン拮抗薬を投与した。また，遅発性の IRR 予防のため，治験薬投与後 2 日間（投与の翌日から開始）はメチルプレドニゾロン又は同等量の代替ステロイドを経口投与した。

(13) 評価基準／評価項目

抗腫瘍効果及び疾患進行は，IMWG の治療効果判定規準に従って評価した。安全性は，有害事象，臨床検査（血液学的検査，血液生化学検査），心電図，バイタルサイン，身体所見，皮下投与部位の評価，及び ECOG PS スコアに基づき評価した。また，PK 及び免疫原性を評価するため，血液検体を採取した。

(14) 統計手法

有効性，PK，免疫原性，及び安全性データは記述統計量で要約した。連続変数は，必要に応じて観察数，平均値，標準偏差，幾何平均値，変動係数，中央値，及び範囲で要約し，カテゴリー変数は，観察数及びその割合で要約した。

有効性の解析では，IMWG の治療効果判定規準の各カテゴリーに評価された被験者の数及び割合を算出した。なお，各カテゴリーは以下のとおりである：stringent complete response（sCR），CR，very good partial response（VGPR），partial response（PR），minimal response（MR），stable disease（SD），progressive disease（PD），not evaluable（NE）。また，ORR（PR 以上），臨床的有用率（ORR＋MR），VGPR 以上の奏効が認められた被験者割合，及び CR 以上の奏効が認められた被験者割合についても評価した。これらのカテゴリーに評価された被験者割合の 95%信頼区間（CI）を算出した。奏効例の奏効持続期間は Kaplan-Meier 法で推定し，第 1 四分位，中央値，及び第 3 四分位，並びにこれらの 95% CI も推定した。また，3，6，12 カ月以上奏効を持続していた被験者の割合及びその 95% CI をそれぞれ算出した。

各評価項目の解析対象集団は，IMWG の治療効果判定規準の評価では全投与解析対象集団（治験薬を 1 回以上投与された被験者），奏効到達期間及び奏効持続期間の評価では奏効評価解析対象集団（スクリーニング又はベースライン時に MM と確定診断された被験者のうち，治験薬を 1 回以上投与され，かつベースライン以降に 1 回以上疾患評価された被験者）の奏効例とした。

2.7.6.4.1.2　結果

(1) 対象集団

治験薬を投与された被験者（全投与解析対象集団）は 78 例（DARA-MD 1200 mg 投与 8 例，DARA-MD 1800 mg 投与 45 例，DARA-CF 1800 mg 投与 25 例）であり，年齢の中央値は 65.0 歳，56.4%が女性であった。大部分が白人（82.1%）であり，黒人又はアフリカ系米国人は 10.3%であった。ベースライン時の ECOG PS スコア別の被験者割合は，0 が 30.8%，1 が 65.4%，2 が 3.8%であった（【CTD5.3.5.2.2-1】MMY1004/PACSR/Tab3）。被験者の 59.7%が IgG 型 MM であった。MM と診断されてからベースライン時までの期間の中央値は 5.94 年であった。治験組入れ時に 11 以上の溶骨性病変が認められた被験者は 35.1%であった。また，1 例で 1 つ以上の髄外性形質細胞腫が認められた。ベースライン時の細胞遺伝学的リスクデータが報告された 61 例のうち，高リスクの染色体異常［del17p，t(14;16)，t(4;14)］を有する被験者は 24.6%であった（【CTD5.3.5.2.2-1】MMY1004/PACSR/Tab4）。前治療のライン数の中央値は 4.0 であり，4 ライン以上の前治療を受けていた被験者は 53.8%であった（【CTD5.3.5.2.2-1】MMY1004/PACSR/Tab5）。

全投与解析対象集団 78 例のうち，67.9%がクリニカルカットオフ時点までに治験薬の投与を中止した。主な投与中止理由は疾患進行（52.6%）であり，有害事象（誤嚥性肺炎）による投与中止は 1 例で認められた。被験者の 32.1%は，クリニカルカットオフ時点で治験薬投与を継続していた。

治験薬投与にかかる時間（1 回目，2 回目，3 回目以降）の中央値は，おおむね DARA-MD 1200 mg 投与では 20 分，DARA-MD 1800 mg 投与では 30 分，DARA-CF 1800 mg 投与では 5 分であった（【CTD5.3.5.2.2-1】MMY1004/PACSR/AttTSIEXP04）。

(2) 薬物動態及び免疫原性

Part 1 のサイクル 3 Day 1（投与前）では，血清中ダラツムマブの C_{trough} の平均値は，DARA-MD 1200 mg 投与では 599 μg/mL，DARA-MD 1800 mg 投与では 778 μg/mL であった。DARA-CF 1800 mg を投与した Part 2 のサイクル 3 Day 1 では，ダラツムマブの血清中 C_{trough} の平均値は 932 μg/mL であった。いずれの値も，ダラツムマブを持続静脈内投与し，サイクル 3 Day 1 に評価したときの C_{trough} の平均値と比較して同程度以上であった。

血清中ダラツムマブ濃度は，いずれの皮下投与製剤でも投与後 48 時間から 168 時間まで比較的安定して維持されていた。最高血清中濃度到達時間（t_{max}）の中央値は，1 週間隔投与期間の最終投与ではいずれの皮下投与製剤でも約 69 時間であった。

抗ダラツムマブ抗体陽性の被験者は，治験薬投与開始後に DARA-MD 1800 mg 投与で 1 例認められた。この 1 例では，ダラツムマブ中和抗体の一過性の陽性反応が認められたが，PK に対する影響はみられなかった。治験薬投与開始後に抗 rHuPH20 抗体陽性であった被験者の割合は 12.8%であり，いずれも DARA-MD 1800 mg 投与又は DARA-CF 1800 mg 投与を受けた被験者であった。rHuPH20 の中和抗体は，いずれの被験者でも陰性であった。

(3) 安全性

DARA-MD 1200 mg，1800 mg 及び DARA-CF 1800 mg を皮下投与したときの忍容性は良好であり，ダラツムマブを持続静脈内投与したときと同様の安全性プロファイルを示した。ただし，IRR の発現割合は，持続静脈内投与と比較して皮下投与で低かった。

全体（78 例）の 25%以上に認められた有害事象は貧血（26.9%，DARA-MD 1200 mg 投与 25.0%，DARA-MD 1800 mg 投与 33.3%，DARA-CF 1800 mg 投与 16.0%）であった。全体の 10%以上に認められた血液学的有害事象は，貧血（26.9%），血小板減少症（21.8%），リンパ球減少症（20.5%），好中球減少症（12.8%），及び白血球減少症（10.3%）であった。一方，全体の 10%以上に認められた非血液学的有害事象は，下痢（24.4%），上気道感染（23.1%），発熱（23.1%），疲労（21.8%），無力症（20.5%），頭痛（19.2%），ウイルス性上気道感染（16.7%），悪心（16.7%），背部痛（15.4%），不眠症（15.4%），嘔吐（15.4%），咳嗽（15.4%），悪寒（14.1%），関節痛（14.1%），骨格筋痛（11.5%），筋骨格系胸痛（11.5%），呼吸困難（11.5%），高血圧（10.3%），及び食欲減退（10.3%）であった（表 2.7.6.4-1）。全体の 10%以上に認められた Grade 3 又は 4 の有害事象は，リンパ球減少症（12.8%，DARA-MD 1200 mg 投与 0%，DARA-MD 1800 mg 投与 11.1%，DARA-CF 1800 mg 投与 20.0%，以下同順），貧血（11.5%，12.5%，15.6%，4.0%），及び高血圧（10.3%，25.0%，8.9%，8.0%）であった。重

篤な有害事象を器官別大分類（SOC）別に集計した結果，感染症および寄生虫症（SOC）の発現割合が最も高かった（12.8%，DARA-MD 1200 mg 投与 37.5%，DARA-MD 1800 mg 投与 15.6%，DARA-CF 1800 mg 投与 0%）。

クリニカルカットオフ時までに 4 例（DARA-MD 1200 mg 投与 1 例，DARA-CF 1800 mg 投与 3 例）が死亡した。DARA-MD 1200 mg 投与では，1 例が有害事象（誤嚥性肺炎）により治験薬の最終投与から 32 日後に死亡した。DARA-MD 1800 mg 投与では 3 例が疾患進行のため死亡し，うち 1 例は治験薬の最終投与から 30 日以内の死亡であった。治験薬の投与中止に至った有害事象は，DARA-MD 1200 mg 投与の 1 例（誤嚥性肺炎）で認められた。この 1 例は，上述の有害事象による死亡例と同一被験者であった。

IRR の定義は，皮下投与の方法にかかわらずダラツムマブと関連性があると治験責任医師により判断された全身性の過敏症反応とした。IRR の発現割合は全体で 20.5%であった（DARA-MD 1200 mg 投与 12.5%，DARA-MD 1800 mg 投与 24.4%，DARA-CF 1800 mg 投与 16.0%）。全体の 5%以上に認められた IRR は悪寒（7.7%）であった。大部分の IRR は重症度が Grade 1 又は 2 であり，ダラツムマブの初回投与時に発現した。2 回目以降の投与時に IRR を発現した被験者は，DARA-MD 1800 mg 投与 2 例，DARA-CF 1800 mg 投与 1 例であった。Grade 3 の IRR は 4 例に認められた［DARA-MD 1200 mg 投与 1 例（呼吸困難），DARA-MD 1800 mg 投与 1 例（高血圧），DARA-CF 1800 mg 投与 2 例（いずれも高血圧）］。Grade 4 の IRR，及び死亡に至った IRR は認められなかった。

全体で認められた注射部位反応の発現割合は 11.5%であり，投与別の内訳は DARA-MD 1200 mg 投与 0%，DARA-MD 1800 mg 投与 13.3%，DARA-CF 1800 mg 投与 12.0%（以下同順）であった。好中球減少症の発現割合は 12.8%（12.5%，15.6%，8.0%），血小板減少症の発現割合は 21.8%（37.5%，17.8%，24.0%），出血関連事象の発現割合は 11.5%（37.5%，11.1%，4.0%）であった。

感染症および寄生虫症（SOC）の発現割合は，全体で 66.7%であった。このうち全体の 10%以上に認められた有害事象は，上気道感染（23.1%），及びウイルス性上気道感染（16.7%）であった（表 2.7.6.4-1）。また，二次性悪性腫瘍は DARA-MD 1800 mg 投与 1 例で 2 件認められた。本被験者は基底細胞癌及びボーエン病の合併症を有しており，二次性悪性腫瘍はいずれも皮膚癌（右耳甲介と頭皮）であった。腫瘍崩壊症候群は DARA-MD 1200 mg 投与 1 例に認められた（Grade 3）。

(4) 有効性

全投与解析対象集団 78 例を対象に解析した結果，CR 以上の奏効は DARA-MD 1800 mg 投与の 4 例（8.9%）で認められ，いずれの被験者の最良効果も sCR であった。ORR は，DARA-MD 1200 mg 投与 25.0%，DARA-MD 1800 mg 投与 42.2%，DARA-CF 1800 mg 投与 52.0%であり，DARA-MD 1800 mg 投与と DARA-CF 1800 mg 投与で同程度であった。奏効評価解析対象集団のうち奏効例 34 例を対象に解析した結果，奏効持続期間の中央値は，DARA-MD 1200 mg 投与 6.4 カ月，DARA-MD 1800 mg 投与 14.2 カ月（以下同順）であった。Kaplan-Meier 法で推定した 6 カ月以上奏効を持続していた被験者の割合は 50.0%，88.9%であった。クリニカルカットオフ時点では，DARA-CF 1800 mg 投与を受けた被験者の奏効持続期間の中央値は推定できなかった。最

良効果到達期間の中央値は，DARA-MD 1800 mg 投与（1.91 カ月）及び DARA-CF 1800 mg 投与（1.02 カ月）と比較して DARA-MD 1200 mg 投与（3.35 カ月）で長かった。

2.7.6.4.1.3　結論

DARA-CF は，既存の持続静脈内投与と比較して投与時間が 5 分と短く，患者及び医療従事者にとって利便性が高いと考えられる。また，持続静脈内投与と比較して皮下投与は，IRR の発現割合は低く，安全性に関する新たな懸念は認められず，忍容性が良好であった。DARA-MD 1800 mg 又は DARA-CF 1800 mg を投与したときの C_{trough} の最大値は，承認用量（16 mg/kg）のダラツムマブを本治験と同じ投与スケジュールで持続静脈内投与したときの C_{trough} の最大値と比較して同程度以上であった。DARA-MD 1800 mg 投与及び DARA-CF 1800 mg 投与の ORR はそれぞれ 42.2%及び 52.0%であり，良好な結果が認められた。抗ダラツムマブ抗体の発現割合は低く，皮下投与時の免疫原性リスクは低いと考えられた。抗 rHuPH20 抗体の発現割合は，治験薬投与開始後及びベースライン時のいずれも rHuPH20 を含む他剤の治療レジメンの皮下投与で過去に報告された値と同程度であった。

本治験では，ダラツムマブの持続静脈内投与と比較して投与時間が短い皮下投与製剤を再発又は難治性の MM 患者に投与した。その結果，皮下投与では持続静脈内投与と比較して IRR の発現割合が低いことが示され，良好なリスクベネフィットプロファイルが認められた。

2.7.6.4.2　有害事象

2017 年 12 月 13 日のクリニカルカットオフ時点までに認められた全ての有害事象，及び治験薬と関連性がある有害事象をそれぞれ表 2.7.6.4-1 及び表 2.7.6.4-2 に示す。

表 2.7.6.4-1 全ての有害事象［MMY1004 試験，全投与解析対象集団］

	Part 1			Part 2		Total
	1200 mg MD	1800 mg MD	Total	1800 mg CF	Total 1800 mg	Part 1 + Part 2
Analysis set: all treated	8	45	53	25	70	78
Total number of subjects with TEAE	8 (100.0%)	44 (97.8%)	52 (98.1%)	24 (96.0%)	68 (97.1%)	76 (97.4%)
MedDRA system organ class / Preferred term						
感染症および寄生虫症	7 (87.5%)	31 (68.9%)	38 (71.7%)	14 (56.0%)	45 (64.3%)	52 (66.7%)
上気道感染	3 (37.5%)	12 (26.7%)	15 (28.3%)	3 (12.0%)	15 (21.4%)	18 (23.1%)
ウイルス性上気道感染	2 (25.0%)	6 (13.3%)	8 (15.1%)	5 (20.0%)	11 (15.7%)	13 (16.7%)
肺炎	1 (12.5%)	4 (8.9%)	5 (9.4%)	1 (4.0%)	5 (7.1%)	6 (7.7%)
副鼻腔炎	0	4 (8.9%)	4 (7.5%)	1 (4.0%)	5 (7.1%)	5 (6.4%)
気道感染	0	4 (8.9%)	4 (7.5%)	0	4 (5.7%)	4 (5.1%)
尿路感染	1 (12.5%)	2 (4.4%)	3 (5.7%)	1 (4.0%)	3 (4.3%)	4 (5.1%)
気管支炎	0	2 (4.4%)	2 (3.8%)	1 (4.0%)	3 (4.3%)	3 (3.8%)
単純ヘルペス	0	3 (6.7%)	3 (5.7%)	0	3 (4.3%)	3 (3.8%)
インフルエンザ	1 (12.5%)	2 (4.4%)	3 (5.7%)	0	2 (2.9%)	3 (3.8%)
医療機器関連感染	0	2 (4.4%)	2 (3.8%)	0	2 (2.9%)	2 (2.6%)
胃腸炎	0	2 (4.4%)	2 (3.8%)	0	2 (2.9%)	2 (2.6%)
ヘリコバクター感染	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	1 (4.0%)	2 (2.9%)	2 (2.6%)
肺感染	0	2 (4.4%)	2 (3.8%)	0	2 (2.9%)	2 (2.6%)
鼻咽頭炎	0	2 (4.4%)	2 (3.8%)	0	2 (2.9%)	2 (2.6%)
ＲＳウイルス感染	0	2 (4.4%)	2 (3.8%)	0	2 (2.9%)	2 (2.6%)
鼻炎	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	1 (4.0%)	2 (2.9%)	2 (2.6%)
皮膚感染	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	1 (4.0%)	2 (2.9%)	2 (2.6%)
歯感染	0	0	0	2 (8.0%)	2 (2.9%)	2 (2.6%)
創傷感染	1 (12.5%)	1 (2.2%)	2 (3.8%)	0	1 (1.4%)	2 (2.6%)
口角口唇炎	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	0	1 (1.4%)	1 (1.3%)
ウイルス性気管支炎	0	0	0	1 (4.0%)	1 (1.4%)	1 (1.3%)
結膜炎	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	0	1 (1.4%)	1 (1.3%)
膀胱炎	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	0	1 (1.4%)	1 (1.3%)
耳感染	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	0	1 (1.4%)	1 (1.3%)
眼感染	0	0	0	1 (4.0%)	1 (1.4%)	1 (1.3%)
アデノウイルス性胃腸炎	1 (12.5%)	0	1 (1.9%)	0	0	1 (1.3%)
Ｂ型肝炎	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	0	1 (1.4%)	1 (1.3%)
帯状疱疹	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	0	1 (1.4%)	1 (1.3%)

	Part 1			Part 2		Total
	1200 mg MD	1800 mg MD	Total	1800 mg CF	Total 1800 mg	Part 1 + Part 2
麦粒腫	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	0	1 (1.4%)	1 (1.3%)
感染	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	0	1 (1.4%)	1 (1.3%)
限局性感染	0	0	0	1 (4.0%)	1 (1.4%)	1 (1.3%)
食道カンジダ症	1 (12.5%)	0	1 (1.9%)	0	0	1 (1.3%)
口腔カンジダ症	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	0	1 (1.4%)	1 (1.3%)
口腔真菌感染	0	0	0	1 (4.0%)	1 (1.4%)	1 (1.3%)
外耳炎	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	0	1 (1.4%)	1 (1.3%)
咽頭炎	1 (12.5%)	0	1 (1.9%)	0	0	1 (1.3%)
膿疱性皮疹	0	0	0	1 (4.0%)	1 (1.4%)	1 (1.3%)
敗血症	1 (12.5%)	0	1 (1.9%)	0	0	1 (1.3%)
ブドウ球菌感染	1 (12.5%)	0	1 (1.9%)	0	0	1 (1.3%)
水痘帯状疱疹ウイルス感染	1 (12.5%)	0	1 (1.9%)	0	0	1 (1.3%)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (37.5%)	31 (68.9%)	34 (64.2%)	14 (56.0%)	45 (64.3%)	48 (61.5%)
発熱	2 (25.0%)	12 (26.7%)	14 (26.4%)	4 (16.0%)	16 (22.9%)	18 (23.1%)
疲労	2 (25.0%)	10 (22.2%)	12 (22.6%)	5 (20.0%)	15 (21.4%)	17 (21.8%)
無力症	1 (12.5%)	10 (22.2%)	11 (20.8%)	5 (20.0%)	15 (21.4%)	16 (20.5%)
悪寒	1 (12.5%)	7 (15.6%)	8 (15.1%)	3 (12.0%)	10 (14.3%)	11 (14.1%)
末梢性浮腫	1 (12.5%)	2 (4.4%)	3 (5.7%)	3 (12.0%)	5 (7.1%)	6 (7.7%)
倦怠感	0	4 (8.9%)	4 (7.5%)	1 (4.0%)	5 (7.1%)	5 (6.4%)
疼痛	0	3 (6.7%)	3 (5.7%)	1 (4.0%)	4 (5.7%)	4 (5.1%)
注入部位紅斑	0	2 (4.4%)	2 (3.8%)	0	2 (2.9%)	2 (2.6%)
注射部位疼痛	0	2 (4.4%)	2 (3.8%)	0	2 (2.9%)	2 (2.6%)
非心臓性胸痛	1 (12.5%)	1 (2.2%)	2 (3.8%)	0	1 (1.4%)	2 (2.6%)
胸痛	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	0	1 (1.4%)	1 (1.3%)
早期満腹	1 (12.5%)	0	1 (1.9%)	0	0	1 (1.3%)
全身健康状態低下	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	0	1 (1.4%)	1 (1.3%)
硬結	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	0	1 (1.4%)	1 (1.3%)
インフルエンザ様疾患	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	0	1 (1.4%)	1 (1.3%)
注入部位疼痛	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	0	1 (1.4%)	1 (1.3%)
注射部位変色	0	0	0	1 (4.0%)	1 (1.4%)	1 (1.3%)
注射部位紅斑	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	0	1 (1.4%)	1 (1.3%)
注射部位硬結	0	0	0	1 (4.0%)	1 (1.4%)	1 (1.3%)
注射部位知覚異常	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	0	1 (1.4%)	1 (1.3%)
腫瘤	0	0	0	1 (4.0%)	1 (1.4%)	1 (1.3%)
浮腫	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	0	1 (1.4%)	1 (1.3%)
温度変化不耐症	1 (12.5%)	0	1 (1.9%)	0	0	1 (1.3%)

	Part 1			Part 2		Total
	1200 mg MD	1800 mg MD	Total	1800 mg CF	Total 1800 mg	Part 1 + Part 2
潰瘍	0	0	0	1 (4.0%)	1 (1.4%)	1 (1.3%)
筋骨格系および結合組織障害	3 (37.5%)	30 (66.7%)	33 (62.3%)	14 (56.0%)	44 (62.9%)	47 (60.3%)
背部痛	1 (12.5%)	6 (13.3%)	7 (13.2%)	5 (20.0%)	11 (15.7%)	12 (15.4%)
関節痛	1 (12.5%)	7 (15.6%)	8 (15.1%)	3 (12.0%)	10 (14.3%)	11 (14.1%)
筋骨格系胸痛	1 (12.5%)	6 (13.3%)	7 (13.2%)	2 (8.0%)	8 (11.4%)	9 (11.5%)
筋骨格痛	1 (12.5%)	5 (11.1%)	6 (11.3%)	3 (12.0%)	8 (11.4%)	9 (11.5%)
骨痛	1 (12.5%)	4 (8.9%)	5 (9.4%)	2 (8.0%)	6 (8.6%)	7 (9.0%)
筋痙縮	0	5 (11.1%)	5 (9.4%)	1 (4.0%)	6 (8.6%)	6 (7.7%)
四肢痛	0	5 (11.1%)	5 (9.4%)	1 (4.0%)	6 (8.6%)	6 (7.7%)
筋肉痛	0	2 (4.4%)	2 (3.8%)	2 (8.0%)	4 (5.7%)	4 (5.1%)
顎痛	0	4 (8.9%)	4 (7.5%)	0	4 (5.7%)	4 (5.1%)
筋力低下	0	3 (6.7%)	3 (5.7%)	0	3 (4.3%)	3 (3.8%)
胂径部痛	0	2 (4.4%)	2 (3.8%)	0	2 (2.9%)	2 (2.6%)
筋骨格不快感	0	0	0	2 (8.0%)	2 (2.9%)	2 (2.6%)
頚部痛	0	2 (4.4%)	2 (3.8%)	0	2 (2.9%)	2 (2.6%)
脊椎痛	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	1 (4.0%)	2 (2.9%)	2 (2.6%)
側腹部痛	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	0	1 (1.4%)	1 (1.3%)
ミオパチー	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	0	1 (1.4%)	1 (1.3%)
骨減少症	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	0	1 (1.4%)	1 (1.3%)
肋骨の変形	0	0	0	1 (4.0%)	1 (1.4%)	1 (1.3%)
胃腸障害	4 (50.0%)	25 (55.6%)	29 (54.7%)	14 (56.0%)	39 (55.7%)	43 (55.1%)
下痢	2 (25.0%)	12 (26.7%)	14 (26.4%)	5 (20.0%)	17 (24.3%)	19 (24.4%)
悪心	1 (12.5%)	7 (15.6%)	8 (15.1%)	5 (20.0%)	12 (17.1%)	13 (16.7%)
嘔吐	2 (25.0%)	6 (13.3%)	8 (15.1%)	4 (16.0%)	10 (14.3%)	12 (15.4%)
胃食道逆流性疾患	1 (12.5%)	2 (4.4%)	3 (5.7%)	2 (8.0%)	4 (5.7%)	5 (6.4%)
腹部膨満	1 (12.5%)	2 (4.4%)	3 (5.7%)	1 (4.0%)	3 (4.3%)	4 (5.1%)
便秘	0	2 (4.4%)	2 (3.8%)	2 (8.0%)	4 (5.7%)	4 (5.1%)
上腹部痛	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	1 (4.0%)	2 (2.9%)	2 (2.6%)
口内乾燥	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	1 (4.0%)	2 (2.9%)	2 (2.6%)
鼓腸	1 (12.5%)	1 (2.2%)	2 (3.8%)	0	1 (1.4%)	2 (2.6%)
直腸出血	2 (25.0%)	0	2 (3.8%)	0	0	2 (2.6%)
歯痛	0	2 (4.4%)	2 (3.8%)	0	2 (2.9%)	2 (2.6%)
腹部不快感	0	0	0	1 (4.0%)	1 (1.4%)	1 (1.3%)
腹痛	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	0	1 (1.4%)	1 (1.3%)
腹部圧痛	0	0	0	1 (4.0%)	1 (1.4%)	1 (1.3%)
肛門失禁	1 (12.5%)	0	1 (1.9%)	0	0	1 (1.3%)

	Part 1			Part 2		Total
	1200 mg MD	1800 mg MD	Total	1800 mg CF	Total 1800 mg	Part 1 + Part 2
胃炎	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	0	1 (1.4%)	1 (1.3%)
胃腸障害	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	0	1 (1.4%)	1 (1.3%)
歯肉痛	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	0	1 (1.4%)	1 (1.3%)
腹腔内血腫	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	0	1 (1.4%)	1 (1.3%)
大腸ポリープ	0	0	0	1 (4.0%)	1 (1.4%)	1 (1.3%)
口腔内出血	1 (12.5%)	0	1 (1.9%)	0	0	1 (1.3%)
唾液腺結石	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	0	1 (1.4%)	1 (1.3%)
口内炎	0	0	0	1 (4.0%)	1 (1.4%)	1 (1.3%)
顎下腺腫大	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	0	1 (1.4%)	1 (1.3%)
舌浮腫	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	0	1 (1.4%)	1 (1.3%)
血液およびリンパ系障害	4 (50.0%)	25 (55.6%)	29 (54.7%)	13 (52.0%)	38 (54.3%)	42 (53.8%)
貧血	2 (25.0%)	15 (33.3%)	17 (32.1%)	4 (16.0%)	19 (27.1%)	21 (26.9%)
血小板減少症	3 (37.5%)	8 (17.8%)	11 (20.8%)	6 (24.0%)	14 (20.0%)	17 (21.8%)
リンパ球減少症	0	8 (17.8%)	8 (15.1%)	8 (32.0%)	16 (22.9%)	16 (20.5%)
好中球減少症	1 (12.5%)	7 (15.6%)	8 (15.1%)	2 (8.0%)	9 (12.9%)	10 (12.8%)
白血球減少症	0	5 (11.1%)	5 (9.4%)	3 (12.0%)	8 (11.4%)	8 (10.3%)
発熱性好中球減少症	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	1 (4.0%)	2 (2.9%)	2 (2.6%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (62.5%)	20 (44.4%)	25 (47.2%)	11 (44.0%)	31 (44.3%)	36 (46.2%)
咳嗽	2 (25.0%)	6 (13.3%)	8 (15.1%)	4 (16.0%)	10 (14.3%)	12 (15.4%)
呼吸困難	1 (12.5%)	6 (13.3%)	7 (13.2%)	2 (8.0%)	8 (11.4%)	9 (11.5%)
口腔咽頭痛	1 (12.5%)	3 (6.7%)	4 (7.5%)	2 (8.0%)	5 (7.1%)	6 (7.7%)
鼻出血	2 (25.0%)	3 (6.7%)	5 (9.4%)	0	3 (4.3%)	5 (6.4%)
鼻閉	2 (25.0%)	2 (4.4%)	4 (7.5%)	1 (4.0%)	3 (4.3%)	5 (6.4%)
アレルギー性鼻炎	2 (25.0%)	2 (4.4%)	4 (7.5%)	1 (4.0%)	3 (4.3%)	5 (6.4%)
湿性咳嗽	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	2 (8.0%)	3 (4.3%)	3 (3.8%)
くしゃみ	1 (12.5%)	0	1 (1.9%)	2 (8.0%)	2 (2.9%)	3 (3.8%)
発声障害	0	2 (4.4%)	2 (3.8%)	0	2 (2.9%)	2 (2.6%)
労作性呼吸困難	0	0	0	2 (8.0%)	2 (2.9%)	2 (2.6%)
咽喉刺激感	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	1 (4.0%)	2 (2.9%)	2 (2.6%)
上気道咳症候群	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	1 (4.0%)	2 (2.9%)	2 (2.6%)
喘息	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	0	1 (1.4%)	1 (1.3%)
慢性気管支炎	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	0	1 (1.4%)	1 (1.3%)
気管支痙攣	0	0	0	1 (4.0%)	1 (1.4%)	1 (1.3%)
カタル	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	0	1 (1.4%)	1 (1.3%)
低酸素症	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	0	1 (1.4%)	1 (1.3%)
咽頭異常感覚	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	0	1 (1.4%)	1 (1.3%)

	Part 1			Part 2		Total
	1200 mg MD	1800 mg MD	Total	1800 mg CF	Total 1800 mg	Part 1 + Part 2
誤嚥性肺炎	1 (12.5%)	0	1 (1.9%)	0	0	1 (1.3%)
肺毒性	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	0	1 (1.4%)	1 (1.3%)
鼻漏	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	0	1 (1.4%)	1 (1.3%)
副鼻腔うっ血	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	0	1 (1.4%)	1 (1.3%)
副鼻腔痛	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	0	1 (1.4%)	1 (1.3%)
喘鳴	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	0	1 (1.4%)	1 (1.3%)
神経系障害	4 (50.0%)	21 (46.7%)	25 (47.2%)	8 (32.0%)	29 (41.4%)	33 (42.3%)
頭痛	2 (25.0%)	8 (17.8%)	10 (18.9%)	5 (20.0%)	13 (18.6%)	15 (19.2%)
浮動性めまい	0	5 (11.1%)	5 (9.4%)	2 (8.0%)	7 (10.0%)	7 (9.0%)
錯感覚	1 (12.5%)	2 (4.4%)	3 (5.7%)	0	2 (2.9%)	3 (3.8%)
失神	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	2 (8.0%)	3 (4.3%)	3 (3.8%)
末梢性ニューロパチー	0	2 (4.4%)	2 (3.8%)	0	2 (2.9%)	2 (2.6%)
末梢性感覚ニューロパチー	0	2 (4.4%)	2 (3.8%)	0	2 (2.9%)	2 (2.6%)
アカシジア	0	0	0	1 (4.0%)	1 (1.4%)	1 (1.3%)
認知症	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	0	1 (1.4%)	1 (1.3%)
意識レベルの低下	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	0	1 (1.4%)	1 (1.3%)
味覚異常	1 (12.5%)	0	1 (1.9%)	0	0	1 (1.3%)
精神的機能障害	1 (12.5%)	0	1 (1.9%)	0	0	1 (1.3%)
ヘルペス後神経痛	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	0	1 (1.4%)	1 (1.3%)
傾眠	1 (12.5%)	0	1 (1.9%)	0	0	1 (1.3%)
脊髄圧迫	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	0	1 (1.4%)	1 (1.3%)
振戦	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	0	1 (1.4%)	1 (1.3%)
血管障害	4 (50.0%)	12 (26.7%)	16 (30.2%)	7 (28.0%)	19 (27.1%)	23 (29.5%)
高血圧	2 (25.0%)	4 (8.9%)	6 (11.3%)	2 (8.0%)	6 (8.6%)	8 (10.3%)
低血圧	1 (12.5%)	5 (11.1%)	6 (11.3%)	0	5 (7.1%)	6 (7.7%)
潮紅	1 (12.5%)	1 (2.2%)	2 (3.8%)	2 (8.0%)	3 (4.3%)	4 (5.1%)
ほてり	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	1 (4.0%)	2 (2.9%)	2 (2.6%)
深部静脈血栓症	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	0	1 (1.4%)	1 (1.3%)
血腫	0	0	0	1 (4.0%)	1 (1.4%)	1 (1.3%)
末梢性虚血	0	0	0	1 (4.0%)	1 (1.4%)	1 (1.3%)
静脈炎	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	0	1 (1.4%)	1 (1.3%)
代謝および栄養障害	4 (50.0%)	11 (24.4%)	15 (28.3%)	6 (24.0%)	17 (24.3%)	21 (26.9%)
食欲減退	3 (37.5%)	3 (6.7%)	6 (11.3%)	2 (8.0%)	5 (7.1%)	8 (10.3%)
高尿酸血症	2 (25.0%)	1 (2.2%)	3 (5.7%)	2 (8.0%)	3 (4.3%)	5 (6.4%)
低カリウム血症	2 (25.0%)	2 (4.4%)	4 (7.5%)	1 (4.0%)	3 (4.3%)	5 (6.4%)
高血糖	0	3 (6.7%)	3 (5.7%)	0	3 (4.3%)	3 (3.8%)

	Part 1			Part 2		Total
	1200 mg MD	1800 mg MD	Total	1800 mg CF	Total 1800 mg	Part 1 + Part 2
低ナトリウム血症	0	2 (4.4%)	2 (3.8%)	1 (4.0%)	3 (4.3%)	3 (3.8%)
高カルシウム血症	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	0	1 (1.4%)	1 (1.3%)
高カリウム血症	0	0	0	1 (4.0%)	1 (1.4%)	1 (1.3%)
低カルシウム血症	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	0	1 (1.4%)	1 (1.3%)
低血糖	0	0	0	1 (4.0%)	1 (1.4%)	1 (1.3%)
低マグネシウム血症	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	0	1 (1.4%)	1 (1.3%)
低リン酸血症	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	0	1 (1.4%)	1 (1.3%)
腫瘍崩壊症候群	1 (12.5%)	0	1 (1.9%)	0	0	1 (1.3%)
２型糖尿病	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	0	1 (1.4%)	1 (1.3%)
精神障害	4 (50.0%)	10 (22.2%)	14 (26.4%)	7 (28.0%)	17 (24.3%)	21 (26.9%)
不眠症	3 (37.5%)	5 (11.1%)	8 (15.1%)	4 (16.0%)	9 (12.9%)	12 (15.4%)
錯乱状態	1 (12.5%)	1 (2.2%)	2 (3.8%)	1 (4.0%)	2 (2.9%)	3 (3.8%)
不安	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	1 (4.0%)	2 (2.9%)	2 (2.6%)
うつ病	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	1 (4.0%)	2 (2.9%)	2 (2.6%)
攻撃性	1 (12.5%)	0	1 (1.9%)	0	0	1 (1.3%)
激越	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	0	1 (1.4%)	1 (1.3%)
幻覚	1 (12.5%)	0	1 (1.9%)	0	0	1 (1.3%)
易刺激性	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	0	1 (1.4%)	1 (1.3%)
神経過敏	0	0	0	1 (4.0%)	1 (1.4%)	1 (1.3%)
落ち着きのなさ	1 (12.5%)	0	1 (1.9%)	0	0	1 (1.3%)
緊張	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	0	1 (1.4%)	1 (1.3%)
皮膚および皮下組織障害	2 (25.0%)	11 (24.4%)	13 (24.5%)	6 (24.0%)	17 (24.3%)	19 (24.4%)
多汗症	1 (12.5%)	3 (6.7%)	4 (7.5%)	1 (4.0%)	4 (5.7%)	5 (6.4%)
紅斑	0	2 (4.4%)	2 (3.8%)	2 (8.0%)	4 (5.7%)	4 (5.1%)
発疹	0	3 (6.7%)	3 (5.7%)	1 (4.0%)	4 (5.7%)	4 (5.1%)
そう痒症	0	2 (4.4%)	2 (3.8%)	1 (4.0%)	3 (4.3%)	3 (3.8%)
脱毛症	0	0	0	1 (4.0%)	1 (1.4%)	1 (1.3%)
冷汗	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	0	1 (1.4%)	1 (1.3%)
嵌入爪	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	0	1 (1.4%)	1 (1.3%)
脂肪肥大症	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	0	1 (1.4%)	1 (1.3%)
寝汗	1 (12.5%)	0	1 (1.9%)	0	0	1 (1.3%)
皮膚疼痛	0	0	0	1 (4.0%)	1 (1.4%)	1 (1.3%)
皮膚色素過剰	1 (12.5%)	0	1 (1.9%)	0	0	1 (1.3%)
皮膚腫瘤	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	0	1 (1.4%)	1 (1.3%)
皮膚潰瘍	0	0	0	1 (4.0%)	1 (1.4%)	1 (1.3%)
顔面腫脹	0	0	0	1 (4.0%)	1 (1.4%)	1 (1.3%)

	Part 1			Part 2		Total
	1200 mg MD	1800 mg MD	Total	1800 mg CF	Total 1800 mg	Part 1 + Part 2
臨床検査	3 (37.5%)	8 (17.8%)	11 (20.8%)	5 (20.0%)	13 (18.6%)	16 (20.5%)
血中クレアチニン増加	2 (25.0%)	2 (4.4%)	4 (7.5%)	1 (4.0%)	3 (4.3%)	5 (6.4%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (12.5%)	2 (4.4%)	3 (5.7%)	1 (4.0%)	3 (4.3%)	4 (5.1%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (12.5%)	1 (2.2%)	2 (3.8%)	1 (4.0%)	2 (2.9%)	3 (3.8%)
体重減少	0	2 (4.4%)	2 (3.8%)	1 (4.0%)	3 (4.3%)	3 (3.8%)
体重増加	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	1 (4.0%)	2 (2.9%)	2 (2.6%)
Ｃ－反応性蛋白増加	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	0	1 (1.4%)	1 (1.3%)
心電図異常Ｔ波	0	0	0	1 (4.0%)	1 (1.4%)	1 (1.3%)
糸球体濾過率減少	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	0	1 (1.4%)	1 (1.3%)
ビタミンＢ１２減少	1 (12.5%)	0	1 (1.9%)	0	0	1 (1.3%)
心臓障害	1 (12.5%)	6 (13.3%)	7 (13.2%)	4 (16.0%)	10 (14.3%)	11 (14.1%)
狭心症	0	2 (4.4%)	2 (3.8%)	0	2 (2.9%)	2 (2.6%)
心房細動	1 (12.5%)	1 (2.2%)	2 (3.8%)	0	1 (1.4%)	2 (2.6%)
僧帽弁疾患	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	1 (4.0%)	2 (2.9%)	2 (2.6%)
動悸	0	2 (4.4%)	2 (3.8%)	0	2 (2.9%)	2 (2.6%)
頻脈	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	1 (4.0%)	2 (2.9%)	2 (2.6%)
不整脈	0	0	0	1 (4.0%)	1 (1.4%)	1 (1.3%)
徐脈	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	0	1 (1.4%)	1 (1.3%)
心不全	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	0	1 (1.4%)	1 (1.3%)
心粗動	0	0	0	1 (4.0%)	1 (1.4%)	1 (1.3%)
腎および尿路障害	3 (37.5%)	5 (11.1%)	8 (15.1%)	2 (8.0%)	7 (10.0%)	10 (12.8%)
急性腎障害	1 (12.5%)	1 (2.2%)	2 (3.8%)	0	1 (1.4%)	2 (2.6%)
頻尿	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	1 (4.0%)	2 (2.9%)	2 (2.6%)
排尿困難	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	0	1 (1.4%)	1 (1.3%)
血尿	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	0	1 (1.4%)	1 (1.3%)
失禁	1 (12.5%)	0	1 (1.9%)	0	0	1 (1.3%)
尿意切迫	0	0	0	1 (4.0%)	1 (1.4%)	1 (1.3%)
夜間頻尿	0	0	0	1 (4.0%)	1 (1.4%)	1 (1.3%)
腎不全	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	0	1 (1.4%)	1 (1.3%)
腎機能障害	1 (12.5%)	0	1 (1.9%)	0	0	1 (1.3%)
尿閉	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	0	1 (1.4%)	1 (1.3%)
傷害、中毒および処置合併症	2 (25.0%)	2 (4.4%)	4 (7.5%)	3 (12.0%)	5 (7.1%)	7 (9.0%)
挫傷	1 (12.5%)	0	1 (1.9%)	1 (4.0%)	1 (1.4%)	2 (2.6%)
転倒	0	0	0	2 (8.0%)	2 (2.9%)	2 (2.6%)
裂傷	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	0	1 (1.4%)	1 (1.3%)

	Part 1			Part 2		Total
	1200 mg MD	1800 mg MD	Total	1800 mg CF	Total 1800 mg	Part 1 + Part 2
各種物質毒性	1 (12.5%)	0	1 (1.9%)	0	0	1 (1.3%)
創傷	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	0	1 (1.4%)	1 (1.3%)
眼障害	0	3 (6.7%)	3 (5.7%)	2 (8.0%)	5 (7.1%)	5 (6.4%)
白内障	0	2 (4.4%)	2 (3.8%)	0	2 (2.9%)	2 (2.6%)
眼乾燥	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	0	1 (1.4%)	1 (1.3%)
眼の障害	0	0	0	1 (4.0%)	1 (1.4%)	1 (1.3%)
緑内障	0	0	0	1 (4.0%)	1 (1.4%)	1 (1.3%)
耳および迷路障害	0	2 (4.4%)	2 (3.8%)	2 (8.0%)	4 (5.7%)	4 (5.1%)
難聴	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	0	1 (1.4%)	1 (1.3%)
耳閉	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	0	1 (1.4%)	1 (1.3%)
耳不快感	0	0	0	1 (4.0%)	1 (1.4%)	1 (1.3%)
外耳の炎症	0	0	0	1 (4.0%)	1 (1.4%)	1 (1.3%)
生殖系および乳房障害	0	3 (6.7%)	3 (5.7%)	1 (4.0%)	4 (5.7%)	4 (5.1%)
骨盤痛	0	2 (4.4%)	2 (3.8%)	1 (4.0%)	3 (4.3%)	3 (3.8%)
外陰腟不快感	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	0	1 (1.4%)	1 (1.3%)
肝胆道系障害	1 (12.5%)	1 (2.2%)	2 (3.8%)	1 (4.0%)	2 (2.9%)	3 (3.8%)
高ビリルビン血症	1 (12.5%)	1 (2.2%)	2 (3.8%)	1 (4.0%)	2 (2.9%)	3 (3.8%)
内分泌障害	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	0	1 (1.4%)	1 (1.3%)
続発性副腎皮質機能不全	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	0	1 (1.4%)	1 (1.3%)
免疫系障害	0	0	0	1 (4.0%)	1 (1.4%)	1 (1.3%)
過敏症	0	0	0	1 (4.0%)	1 (1.4%)	1 (1.3%)
季節性アレルギー	0	0	0	1 (4.0%)	1 (1.4%)	1 (1.3%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	0	1 (1.4%)	1 (1.3%)
皮膚癌	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	0	1 (1.4%)	1 (1.3%)

Keys: TEAE = treatment-emergent adverse event; MD=Mixed and Deliver; CF=Co-Formulated.
Adverse events are reported using MedDRA version 20.0.
Percentages are calculated with the number of subjects in each group as denominator.

[TSFAE02.RTF] [JNJ-54767414\MMY1004\DBR_CSR\RE_CSR\PROD\TSFAE02.SAS] 27FEB2018, 09:35

表 2.7.6.4-2 治験薬と関連性がある有害事象［MMY1004 試験，全投与解析対象集団］

	Part 1			Part 2		Total
	1200 mg MD	1800 mg MD	Total	1800 mg CF	Total 1800 mg	Part 1 + Part 2
Analysis set: all treated	8	45	53	25	70	78
Total number of subjects with related TEAE	5 (62.5%)	31 (68.9%)	36 (67.9%)	13 (52.0%)	44 (62.9%)	49 (62.8%)
MedDRA system organ class / Preferred term						
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (25.0%)	22 (48.9%)	24 (45.3%)	7 (28.0%)	29 (41.4%)	31 (39.7%)
疲労	2 (25.0%)	6 (13.3%)	8 (15.1%)	4 (16.0%)	10 (14.3%)	12 (15.4%)
悪寒	1 (12.5%)	5 (11.1%)	6 (11.3%)	2 (8.0%)	7 (10.0%)	8 (10.3%)
発熱	1 (12.5%)	4 (8.9%)	5 (9.4%)	2 (8.0%)	6 (8.6%)	7 (9.0%)
無力症	0	4 (8.9%)	4 (7.5%)	1 (4.0%)	5 (7.1%)	5 (6.4%)
疼痛	0	3 (6.7%)	3 (5.7%)	0	3 (4.3%)	3 (3.8%)
注入部位紅斑	0	2 (4.4%)	2 (3.8%)	0	2 (2.9%)	2 (2.6%)
注射部位疼痛	0	2 (4.4%)	2 (3.8%)	0	2 (2.9%)	2 (2.6%)
倦怠感	0	2 (4.4%)	2 (3.8%)	0	2 (2.9%)	2 (2.6%)
硬結	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	0	1 (1.4%)	1 (1.3%)
注射部位変色	0	0	0	1 (4.0%)	1 (1.4%)	1 (1.3%)
注射部位紅斑	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	0	1 (1.4%)	1 (1.3%)
注射部位硬結	0	0	0	1 (4.0%)	1 (1.4%)	1 (1.3%)
注射部位知覚異常	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	0	1 (1.4%)	1 (1.3%)
非心臓性胸痛	1 (12.5%)	0	1 (1.9%)	0	0	1 (1.3%)
血液およびリンパ系障害	0	13 (28.9%)	13 (24.5%)	8 (32.0%)	21 (30.0%)	21 (26.9%)
リンパ球減少症	0	4 (8.9%)	4 (7.5%)	6 (24.0%)	10 (14.3%)	10 (12.8%)
血小板減少症	0	6 (13.3%)	6 (11.3%)	3 (12.0%)	9 (12.9%)	9 (11.5%)
貧血	0	3 (6.7%)	3 (5.7%)	2 (8.0%)	5 (7.1%)	5 (6.4%)
白血球減少症	0	3 (6.7%)	3 (5.7%)	1 (4.0%)	4 (5.7%)	4 (5.1%)
好中球減少症	0	4 (8.9%)	4 (7.5%)	0	4 (5.7%)	4 (5.1%)
発熱性好中球減少症	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	0	1 (1.4%)	1 (1.3%)
神経系障害	2 (25.0%)	8 (17.8%)	10 (18.9%)	3 (12.0%)	11 (15.7%)	13 (16.7%)
頭痛	1 (12.5%)	4 (8.9%)	5 (9.4%)	3 (12.0%)	7 (10.0%)	8 (10.3%)
浮動性めまい	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	1 (4.0%)	2 (2.9%)	2 (2.6%)
錯感覚	0	2 (4.4%)	2 (3.8%)	0	2 (2.9%)	2 (2.6%)
末梢性感覚ニューロパチー	0	2 (4.4%)	2 (3.8%)	0	2 (2.9%)	2 (2.6%)
味覚異常	1 (12.5%)	0	1 (1.9%)	0	0	1 (1.3%)
失神	0	0	0	1 (4.0%)	1 (1.4%)	1 (1.3%)
胃腸障害	0	8 (17.8%)	8 (15.1%)	4 (16.0%)	12 (17.1%)	12 (15.4%)

	Part 1			Part 2		Total
	1200 mg MD	1800 mg MD	Total	1800 mg CF	Total 1800 mg	Part 1 + Part 2
下痢	0	3 (6.7%)	3 (5.7%)	3 (12.0%)	6 (8.6%)	6 (7.7%)
悪心	0	2 (4.4%)	2 (3.8%)	1 (4.0%)	3 (4.3%)	3 (3.8%)
嘔吐	0	2 (4.4%)	2 (3.8%)	0	2 (2.9%)	2 (2.6%)
腹部膨満	0	0	0	1 (4.0%)	1 (1.4%)	1 (1.3%)
腹部圧痛	0	0	0	1 (4.0%)	1 (1.4%)	1 (1.3%)
便秘	0	0	0	1 (4.0%)	1 (1.4%)	1 (1.3%)
口内乾燥	0	0	0	1 (4.0%)	1 (1.4%)	1 (1.3%)
舌浮腫	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	0	1 (1.4%)	1 (1.3%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (12.5%)	6 (13.3%)	7 (13.2%)	5 (20.0%)	11 (15.7%)	12 (15.4%)
呼吸困難	1 (12.5%)	1 (2.2%)	2 (3.8%)	1 (4.0%)	2 (2.9%)	3 (3.8%)
発声障害	0	2 (4.4%)	2 (3.8%)	0	2 (2.9%)	2 (2.6%)
労作性呼吸困難	0	0	0	2 (8.0%)	2 (2.9%)	2 (2.6%)
くしゃみ	0	0	0	2 (8.0%)	2 (2.9%)	2 (2.6%)
咽喉刺激感	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	1 (4.0%)	2 (2.9%)	2 (2.6%)
咳嗽	0	0	0	1 (4.0%)	1 (1.4%)	1 (1.3%)
口腔咽頭痛	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	0	1 (1.4%)	1 (1.3%)
咽頭異常感覚	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	0	1 (1.4%)	1 (1.3%)
湿性咳嗽	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	0	1 (1.4%)	1 (1.3%)
アレルギー性鼻炎	0	0	0	1 (4.0%)	1 (1.4%)	1 (1.3%)
副鼻腔痛	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	0	1 (1.4%)	1 (1.3%)
上気道咳症候群	0	0	0	1 (4.0%)	1 (1.4%)	1 (1.3%)
喘鳴	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	0	1 (1.4%)	1 (1.3%)
感染症および寄生虫症	1 (12.5%)	6 (13.3%)	7 (13.2%)	4 (16.0%)	10 (14.3%)	11 (14.1%)
上気道感染	0	3 (6.7%)	3 (5.7%)	3 (12.0%)	6 (8.6%)	6 (7.7%)
インフルエンザ	1 (12.5%)	1 (2.2%)	2 (3.8%)	0	1 (1.4%)	2 (2.6%)
肺炎	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	1 (4.0%)	2 (2.9%)	2 (2.6%)
気管支炎	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	0	1 (1.4%)	1 (1.3%)
ウイルス性気管支炎	0	0	0	1 (4.0%)	1 (1.4%)	1 (1.3%)
ヘリコバクター感染	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	0	1 (1.4%)	1 (1.3%)
Ｂ型肝炎	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	0	1 (1.4%)	1 (1.3%)
感染	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	0	1 (1.4%)	1 (1.3%)
肺感染	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	0	1 (1.4%)	1 (1.3%)
副鼻腔炎	0	0	0	1 (4.0%)	1 (1.4%)	1 (1.3%)
水痘帯状疱疹ウイルス感染	1 (12.5%)	0	1 (1.9%)	0	0	1 (1.3%)
ウイルス性上気道感染	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	0	1 (1.4%)	1 (1.3%)
筋骨格系および結合組織障害	1 (12.5%)	7 (15.6%)	8 (15.1%)	2 (8.0%)	9 (12.9%)	10 (12.8%)

	Part 1			Part 2		Total
	1200 mg MD	1800 mg MD	Total	1800 mg CF	Total 1800 mg	Part 1 + Part 2
背部痛	1 (12.5%)	1 (2.2%)	2 (3.8%)	1 (4.0%)	2 (2.9%)	3 (3.8%)
筋痙縮	0	2 (4.4%)	2 (3.8%)	1 (4.0%)	3 (4.3%)	3 (3.8%)
四肢痛	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	1 (4.0%)	2 (2.9%)	2 (2.6%)
関節痛	1 (12.5%)	0	1 (1.9%)	0	0	1 (1.3%)
筋骨格系胸痛	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	0	1 (1.4%)	1 (1.3%)
筋骨格痛	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	0	1 (1.4%)	1 (1.3%)
筋肉痛	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	0	1 (1.4%)	1 (1.3%)
頚部痛	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	0	1 (1.4%)	1 (1.3%)
皮膚および皮下組織障害	2 (25.0%)	5 (11.1%)	7 (13.2%)	1 (4.0%)	6 (8.6%)	8 (10.3%)
多汗症	1 (12.5%)	2 (4.4%)	3 (5.7%)	0	2 (2.9%)	3 (3.8%)
そう痒症	0	2 (4.4%)	2 (3.8%)	1 (4.0%)	3 (4.3%)	3 (3.8%)
冷汗	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	0	1 (1.4%)	1 (1.3%)
紅斑	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	0	1 (1.4%)	1 (1.3%)
脂肪肥大症	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	0	1 (1.4%)	1 (1.3%)
皮膚疼痛	0	0	0	1 (4.0%)	1 (1.4%)	1 (1.3%)
発疹	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	0	1 (1.4%)	1 (1.3%)
皮膚色素過剰	1 (12.5%)	0	1 (1.9%)	0	0	1 (1.3%)
血管障害	1 (12.5%)	4 (8.9%)	5 (9.4%)	3 (12.0%)	7 (10.0%)	8 (10.3%)
高血圧	1 (12.5%)	1 (2.2%)	2 (3.8%)	2 (8.0%)	3 (4.3%)	4 (5.1%)
低血圧	0	3 (6.7%)	3 (5.7%)	0	3 (4.3%)	3 (3.8%)
潮紅	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	0	1 (1.4%)	1 (1.3%)
血腫	0	0	0	1 (4.0%)	1 (1.4%)	1 (1.3%)
代謝および栄養障害	3 (37.5%)	2 (4.4%)	5 (9.4%)	2 (8.0%)	4 (5.7%)	7 (9.0%)
食欲減退	2 (25.0%)	1 (2.2%)	3 (5.7%)	2 (8.0%)	3 (4.3%)	5 (6.4%)
高尿酸血症	1 (12.5%)	0	1 (1.9%)	0	0	1 (1.3%)
低ナトリウム血症	0	0	0	1 (4.0%)	1 (1.4%)	1 (1.3%)
低リン酸血症	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	0	1 (1.4%)	1 (1.3%)
腫瘍崩壊症候群	1 (12.5%)	0	1 (1.9%)	0	0	1 (1.3%)
心臓障害	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	1 (4.0%)	2 (2.9%)	2 (2.6%)
動悸	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	0	1 (1.4%)	1 (1.3%)
頻脈	0	0	0	1 (4.0%)	1 (1.4%)	1 (1.3%)
臨床検査	0	0	0	2 (8.0%)	2 (2.9%)	2 (2.6%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	1 (4.0%)	1 (1.4%)	1 (1.3%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	1 (4.0%)	1 (1.4%)	1 (1.3%)
体重減少	0	0	0	1 (4.0%)	1 (1.4%)	1 (1.3%)

	Part 1			Part 2		Total
	1200 mg MD	1800 mg MD	Total	1800 mg CF	Total 1800 mg	Part 1 + Part 2
精神障害	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	1 (4.0%)	2 (2.9%)	2 (2.6%)
錯乱状態	0	0	0	1 (4.0%)	1 (1.4%)	1 (1.3%)
不眠症	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	0	1 (1.4%)	1 (1.3%)
肝胆道系障害	0	0	0	1 (4.0%)	1 (1.4%)	1 (1.3%)
高ビリルビン血症	0	0	0	1 (4.0%)	1 (1.4%)	1 (1.3%)
傷害、中毒および処置合併症	0	0	0	1 (4.0%)	1 (1.4%)	1 (1.3%)
挫傷	0	0	0	1 (4.0%)	1 (1.4%)	1 (1.3%)
腎および尿路障害	1 (12.5%)	0	1 (1.9%)	0	0	1 (1.3%)
腎機能障害	1 (12.5%)	0	1 (1.9%)	0	0	1 (1.3%)

Keys: TEAE = treatment-emergent adverse event; MD=Mixed and Deliver; CF=Co-Formulated.
Adverse events are reported using MedDRA version 20.0.
Percentages are calculated with the number of subjects in each group as denominator.

[TSFAE02B.RTF] [JNJ-54767414\MMY1004\DBR_CSR\RE_CSR\PROD\TSFAE02B.SAS] 27FEB2018, 09:35

2.7.6.5　海外臨床第 Ib 相試験（MMY1004 試験，評価資料：5.3.5.2.2-2）

2.7.6.5.1　概要

2.7.6.5.1.1　計画

(1) 治験の標題

再発又は難治性の多発性骨髄腫（MM）患者を対象にボルヒアルロニダーゼアルファ（遺伝子組換え）（rHuPH20）添加のダラツムマブを皮下投与したときの安全性及び薬物動態（PK）を検討する非盲検，多施設共同，用量漸増第 Ib 相試験

(2) 治験実施医療機関

デンマーク 1 施設，フランス 2 施設，スペイン 3 施設，スウェーデン 1 施設，オランダ 1 施設，米国 3 施設

(3) 公表文献（引用文献）

なし

(4) 治験実施期間

2015 年 10 月 23 日（最初の被験者の同意取得日）～2018 年 12 月 14 日（主要解析から 12 カ月後のクリニカルカットオフ日）

(5) 開発の相

第 Ib 相

(6) 目的

主要目的は，ダラツムマブと rHuPH20 を用時混合後に投与する製剤（DARA-MD）を皮下投与したときの PK 及び安全性（Part 1），ダラツムマブに rHuPH20 を添加した製剤（DARA-CF）を皮下投与したときの PK 及び安全性（Part 2），並びに Infusion related reactions（IRR）予防を目的としたステロイド薬の前投薬及び後投薬なしで DARA-CF を皮下投与したときの安全性（Part 3）を評価することとした。

副次目的は，ダラツムマブ及び rHuPH20 の免疫原性，並びに有効性評価項目として complete response（CR）以上の奏効が認められた被験者の割合，全奏効率（ORR），奏効持続期間，及び奏効到達期間を評価することとした。

(7) 治験方法

本治験は，非盲検，用量漸増，非ランダム化，多施設共同第 Ib 相試験であり，プロテアソーム阻害剤（PI）及び免疫調節薬（IMiD）を含む前治療を 2 ライン以上受けたことがある再発又は

難治性の MM 患者にダラツムマブを皮下投与したときの PK，安全性，及び抗腫瘍効果を評価した。本治験は Part 1～3 で構成されている。Part 1 では DARA-MD，Part 2 及び 3 では DARA-CF を腹部に皮下投与することとした。

Part 1 の目的は，DARA-MD 皮下投与時の適切な用量を安全性及び PK の結果に基づいて選択することとした。各コホートで検討する用量は，コホート 1 では 1200 mg，コホート 2 では 1800 mg とした。また，必要に応じてコホート（3a，3b，3c 及び 3d）の追加を可とし，コホート 3a の用量はコホート 1 の PK プロファイル［サイクル 3 Day 1 の血清中トラフ濃度（C_{trough}）］に基づき 1200～1800 mg 又は 1800 mg 超に設定できることとした。コホート 3b，3c 及び 3d では，ダラツムマブのその他の用量，投与スケジュール，前投薬／後投薬，投与速度，及び異なる rHuPH20 濃度を評価できることとした。ただし，投与速度，投与スケジュール，及び異なる rHuPH20 濃度の評価は，検討するダラツムマブ用量の忍容性が認められた後に実施可能とした。

Part 2 の目的は，PK，安全性，及び抗腫瘍効果の結果に基づいて DARA-CF の皮下投与を評価することとした。コホート 4 では，Part 1 で選択された用量（1800 mg）を DARA-CF の初回用量として評価し，適切な PK 及び安全性が認められなかった場合はコホート 5～7 でその他の用法・用量を検討することとした。

治験実施計画書の改訂により追加された Part 3 では，IRR 予防を目的としたステロイド薬の前投薬及び後投薬を漸減しながら DARA-CF を皮下投与したときの安全性を評価することとした。

本項では，前回の中間解析（主要解析）のクリニカルカットオフ後 12 カ月時点（2018 年 12 月 14 日）のデータのうち，主に Part 2 の結果を提示した。

(8) 被験者数（計画時及び解析時）

Part 1（DARA-MD）

計画時：各コホート約 8 例［1200 mg（コホート 1），1800 mg（コホート 2），その他の用法・用量（追加コホート 3a，3b，3c 及び 3d）］

解析時（治験薬を投与された被験者）：1200 mg 投与 8 例，1800 mg 投与 45 例（コホート 2：10 例，3b：12 例，3c：12 例，3d：11 例の合計）

Part 2（DARA-CF）

計画時：各コホート約 20 例［1800 mg（コホート 4），その他の用法・用量（追加コホート 5～7）］

解析時（治験薬を投与された被験者）：1800 mg 投与 25 例（いずれもコホート 4）

Part 3（DARA-CF 1800 mg，ステロイド薬の前投薬及び後投薬を漸減）

計画時：3 又は 4 例。用量制限毒性（DLT）の発現例数が 1 例以下の場合，2 又は 3 例の追加可能とした（最大で合計 6 例）。さらに，この 6 例で DLT の発現例数が 1 例以下の場合，合計で約 15 例まで被験者を追加可能とした。

解析時：0 例

(9) 診断及び主な組入れ基準

18 歳以上の再発又は難治性の MM 患者を組入れ可とした。主な組入れ基準を以下に示す。

・ 国際骨髄腫作業部会（IMWG）の診断規準に基づき MM と診断された者

・ 下記のいずれかの定義に合致する測定可能病変が認められる者

　・ 免疫グロブリン（Ig）G 型 MM：血清中 M 蛋白量≥1.0 g/dL，又は尿中 M 蛋白量≥200 mg/24 時間

　・ IgA，IgD，IgE 型 MM：血清中 M 蛋白量≥0.5 g/dL，又は尿中 M 蛋白量≥200 mg/24 時間

　・ 血清中又は尿中に測定可能病変がない軽鎖型 MM：血清中 Ig 遊離軽鎖（FLC）≥10 mg/dL，及び血清中 Igκ/λFLC 比の異常

・ PI（ボルテゾミブ，カルフィルゾミブ等）及び IMiD（サリドマイド，レナリドミド，ポマリドミド等）を含む前治療を 2 ライン以上受けている者

・ Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）performance status（PS）スコアが 0，1 又は 2 の者

(10) 被験薬，用量及び投与方法，ロット番号

DARA-MD：

ダラツムマブ及び rHuPH20 は別のバイアルで提供した。これらを治験実施医療機関で投与日に混合し，ダラツムマブ濃度が約 20 mg/mL の DARA-MD を調製した。DARA-MD の用量は，1200 mg 投与では 60 mL（ダラツムマブ 1200 mg を含む），1800 mg 投与では 90 mL（ダラツムマブ 1800 mg を含む）とし，シリンジポンプを用いて 3 mL/分の投与速度で腹部に皮下投与した。投与部位は，投与ごとに臍周囲で交互に変えることとした。なお，Part 2 で DARA-CF の PK 及び安全性が確認された時点で Part 1 の被験者が治験薬投与を継続していた場合，当該被験者に投与する治験薬を DARA-MD から DARA-CF に切替え可とした。以下にロット番号を示す。

・ ダラツムマブ：4371750，4373073，4373450

・ rHuPH20：B214496，4371764，B242259，B242605

DARA-CF：

ダラツムマブ（120 mg/mL）及び rHuPH20（2000 U/mL）を 1 バイアルに含有する固定用量の製剤（DARA-CF）として提供した。1800 mg 投与では，DARA-CF 15 mL（ダラツムマブ 1800 mg を含む）を，シリンジを用いて用手的に 3～5 分間かけて腹部に皮下投与した。投与部位は，投与ごとに臍周囲で交互に変えることとした。以下にロット番号を示す。

・ DARA-CF：4374293，4374316，4375281，4375804，4377095，4377534

(11) 対照薬，用量及び投与方法，ロット番号

該当なし

(12) 投与スケジュール

治験薬の投与期間（治療期）は，サイクル 1 Day 1 の治験薬投与から，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とした。1 サイクルを 28 日間とし，治験薬をサイクル 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 以降では 4 週間隔（Day 1）で皮下投与した。また，治験薬の最終投与から 8 週後までを後観察期とした。

Part 1 及び Part 2 では，IRR 予防のため，治験薬の各投与前にメチルプレドニゾロン又は同等量の代替ステロイド（静脈内投与又は経口投与），アセトアミノフェン，抗ヒスタミン薬，及びロイコトリエン拮抗薬を投与した。また，遅発性の IRR 予防のため，治験薬投与後 2 日間（投与の翌日から開始）はメチルプレドニゾロン又は同等量の代替ステロイドを経口投与した。Part 3 では，ステロイド薬の前投薬及び後投薬を漸減し，2～3 週間かけて中止することとした。

(13) 評価基準／評価項目

抗腫瘍効果及び疾患進行は，IMWG の治療効果判定規準に従って評価した。安全性は，有害事象，臨床検査（血液学的検査，血液生化学検査），心電図，バイタルサイン，身体所見，皮下投与部位の評価，及び ECOG PS スコアに基づき評価した。また，PK 及び免疫原性を評価するため，血液検体を採取した。

(14) 統計手法

有効性，PK，免疫原性，バイオマーカー及び安全性データは記述統計量で要約した。連続変数は，必要に応じて観察数，平均値，標準偏差，幾何平均値，変動係数，中央値及び範囲で要約し，カテゴリー変数は，観察数及びその割合で要約した。

有効性の解析では，IMWG の治療効果判定規準の各カテゴリーに評価された被験者の数及び割合を算出した。なお，各カテゴリーは以下のとおりである：stringent complete response（sCR），CR，very good partial response（VGPR），partial response（PR），minimal response（MR），stable disease（SD），progressive disease（PD），not evaluable（NE）。また，ORR（PR 以上），臨床的有用率（ORR＋MR），VGPR 以上の奏効が認められた被験者割合，及び CR 以上の奏効が認められた被験者割合についても評価した。これらのカテゴリーに評価された被験者割合の 95%信頼区間（CI）を算出した。また，奏効例の奏効持続期間を Kaplan-Meier 法で推定した。

各評価項目の解析対象集団は，IMWG の治療効果判定規準の評価では全投与解析対象集団（治験薬を 1 回以上投与された被験者），奏効到達期間及び奏効持続期間の評価では奏効評価解析対象集団（スクリーニング又はベースライン時に MM と確定診断された被験者のうち，治験薬を 1 回以上投与され，かつベースライン以降に 1 回以上疾患評価された被験者）の奏効例とした。

2.7.6.5.1.2 結果

(1) 対象集団

治験薬を投与された被験者（全投与解析対象集団）78 例の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は【2.7.6.4.1.2 (1)】を参照。今回のクリニカルカットオフ時点では，本治験に組み入

れられた 78 例中 11 例（14.1%）が治験薬投与を継続していた。この 11 例の内訳は，DARA-MD 1800 mg 投与の 45 例中 5 例（11.1%），DARA-CF 1800 mg 投与の 25 例中 6 例（24.0%）であった。なお，DARA-MD 1800 mg 投与に組み入れられた投与継続中の 5 例は，いずれも今回のクリニカルカットオフ時点までに DARA-CF に切り替えており，切替え後 13～14 カ月経過していた。主要解析時から今回のクリニカルカットオフ時点までに治験薬投与を中止した被験者は 14 例であり，投与別の内訳は DARA-MD 1800 mg 投与 3 例（いずれの被験者も DARA-CF に切り替え後に中止），DARA-CF 1800 mg 投与 11 例であった。投与中止理由は，いずれの被験者も疾患進行であった。

(2) 薬物動態及び免疫原性

PK，免疫原性及びバイオマーカーの結果は主要解析時と同様であった（【2.7.6.4.1.2 (2)】）。DARA-MD 1800 mg 及び DARA-CF 1800 mg を投与したときの血清中ダラツムマブの最高 C_{trough}（サイクル 3 Day 1）は，本治験と同じ投与スケジュールでダラツムマブ 16 mg/kg を持続静脈内投与したときと同程度以上であった。DARA-CF 1800 mg 投与の 25 例のうち，抗ダラツムマブ抗体陽性は 1 例，抗 rHuPH20 抗体陽性は 4 例であり，主要解析時と大きな差は認められなかった。抗ダラツムマブ抗体の発現割合は低く，皮下投与時の免疫原性リスクは低いと考えられた。抗 rHuPH20 抗体の発現割合は，ベースライン時及び治験薬投与開始後のいずれも rHuPH20 を含む他剤の皮下投与で過去に報告された値と同程度であった。

(3) 安全性

安全性の結果は主要解析時とおおむね同様であり，異なる傾向はみられなかった。DARA-CF 1800 mg を皮下投与したときの忍容性は良好であり，持続静脈内投与と比較して安全性に関する新たな懸念は認められなかった。

今回のクリニカルカットオフ時点で認められた DARA-CF 1800 mg 投与（Part 2 の 25 例）の安全性データの要約を以下に示す。

- 25 例全例（100%）に有害事象が発現した。有害事象を器官別大分類（SOC）別に集計した結果，感染症および寄生虫症（72.0%）の発現割合が最も高く，次いで一般・全身障害および投与部位の状態，並びに筋骨格系および結合組織障害（各 68.0%）であった。25%以上に認められた基本語（PT）別の有害事象は，リンパ球減少症（32.0%），関節痛及び背部痛（各 28.0%）であった。
- Grade 3 又は 4 の有害事象の発現割合は，観察期間の延長に伴い 56.0%となった（主要解析時 48.0%）。10%以上に認められた有害事象はリンパ球減少症（20.0%，主要解析時と同じ発現割合）であった。
- 重篤な有害事象の発現割合は 24.0%（主要解析時 12.0%）であった。主要解析後に重篤な有害事象を新たに発現した被験者は 3 例（虫垂炎，肺感染及び急性冠動脈症候群，各 1 例）であった。

・ 主要解析後に新たに 1 例が DARA-CF 1800 mg の最終投与から 194 日後，AL アミロイドーシスにより死亡した。治験薬の最終投与から 30 日以内の死亡は認められなかった。

・ IRR の発現割合は 16.0%（主要解析時と同じ発現割合）であり，その大部分は治験薬の初回投与時に発現した。

・ 注射部位反応の発現割合は 12.0%（主要解析時と同じ発現割合）であった。

・ 好中球減少症（8.0%）及び血小板減少症（24.0%）の発現割合は主要解析時と同じ発現割合であった。出血関連事象の発現割合は 8.0%（主要解析時 4.0%）であり，主要解析後に出血関連事象を新たに発現した被験者は 1 例（Grade 1 の挫傷）であった。

・ 感染症および寄生虫症（SOC）の発現割合は 72.0%（主要解析時 56.0%）であり，当該 SOC のうち 10%以上に認められた PT 別の有害事象は，上咽頭炎（24.0%），上気道感染（20.0%）であった。Grade 3 又は 4 の感染症および寄生虫症（SOC）の発現割合は 8.0%（主要解析時 0%）であった。

・ 主要解析後に新たに 1 例で二次性悪性腫瘍（遠隔転移を伴う前立腺癌）が認められた。

・ 今回のクリニカルカットオフ時点までに，腫瘍崩壊症候群，溶血及び間接クームス試験への干渉は認められなかった。

(4) 有効性

有効性の結果は主要解析時とおおむね同様であり，異なる傾向はみられなかった。

今回のクリニカルカットオフ時点で DARA-CF 1800 mg 投与（Part 2 の 25 例）により得られた有効性データの要約を以下に示す。

・ ORR は 52.0%であり，主要解析時の結果から変化はみられなかった。

・ 主要解析後に新たに 1 例が PR から CR に改善した。その結果，VGPR 以上の奏効が認められた被験者割合は 28.0%から 32.0%に，CR 以上の奏効が認められた被験者割合は 0%から 4.0%に上昇した。

・ 最良効果到達期間の中央値は 1.02 カ月（範囲：1.0～12.1 カ月）であり，主要解析時の中央値から変化はみられなかった。

・ Kaplan-Meier 法で推定した奏効持続期間の中央値は 15.7 カ月（95% CI：4.6 カ月～推定不能）であった（主要解析時の中央値は推定不能）。また，奏効例 13 例のうち 15 カ月以上奏効を維持していた被験者の割合は 52.7%であった。

・ 今回のクリニカルカットオフ時点で観察期間の中央値は 14.19 カ月（範囲：2.4～18.5 カ月）であり，疾患進行と確認された又は死亡に至った被験者の割合は 68.0%（17/25 例，いずれも疾患進行と確認された被験者）であった（主要解析時 24.0%）。無増悪生存期間（PFS）の中央値は 12.0 カ月（95% CI：5.6～16.6 カ月），15 カ月時点の PFS 率は 34.9%であった。

2.7.6.5.1.3　結論

DARA-CF 1800 mg 投与の PK データは，DARA-MD 1800 mg 投与と同様であった。DARA-CF 1800 mg 投与の 25 例のうち，抗ダラツムマブ抗体陽性は 1 例，及び抗 rHuPH20 抗体陽性は 4 例であり，主要解析時の結果と大きく異なる傾向は認められなかった。抗ダラツムマブ抗体の発現割合は低く，皮下投与時の免疫原性リスクは低いと考えられた。抗 rHuPH20 抗体の発現割合は，ベースライン時及び治験薬投与開始後のいずれも rHuPH20 を含む他剤の皮下投与で過去に報告された値と同程度であった。

DARA-CF 1800 mg を皮下投与したときの忍容性は良好であった。安全性プロファイルは，IRR の発現割合が比較的低かったことを除き，ダラツムマブを持続静脈内投与したときと同様であった。主要解析から 12 カ月後のクリニカルカットオフ時点でもダラツムマブを皮下投与したときの忍容性は引き続き良好であり，単剤療法の有用性が示唆された。

2.7.6.5.2　有害事象

2018 年 12 月 14 日のクリニカルカットオフ時点までに認められた全ての有害事象，及び治験薬と関連性がある有害事象をそれぞれ表 2.7.6.5-1 及び表 2.7.6.5-2 に示す。

表 2.7.6.5-1 全ての有害事象［MMY1004 試験，全投与解析対象集団］

	Part 1			Part 2		Total
	1200 mg MD	1800 mg MD	Total	1800 mg CF	Total 1800 mg	Part 1 + Part 2
Analysis set: all treated	8	45	53	25	70	78
Total number of subjects with TEAE	8 (100.0%)	44 (97.8%)	52 (98.1%)	25 (100.0%)	69 (98.6%)	77 (98.7%)
MedDRA system organ class / Preferred term						
感染症および寄生虫症	7 (87.5%)	32 (71.1%)	39 (73.6%)	18 (72.0%)	50 (71.4%)	57 (73.1%)
上気道感染	3 (37.5%)	12 (26.7%)	15 (28.3%)	5 (20.0%)	17 (24.3%)	20 (25.6%)
上咽頭炎	2 (25.0%)	10 (22.2%)	12 (22.6%)	6 (24.0%)	16 (22.9%)	18 (23.1%)
肺炎	1 (12.5%)	5 (11.1%)	6 (11.3%)	1 (4.0%)	6 (8.6%)	7 (9.0%)
インフルエンザ	1 (12.5%)	3 (6.7%)	4 (7.5%)	2 (8.0%)	5 (7.1%)	6 (7.7%)
気道感染	0	5 (11.1%)	5 (9.4%)	1 (4.0%)	6 (8.6%)	6 (7.7%)
副鼻腔炎	0	5 (11.1%)	5 (9.4%)	1 (4.0%)	6 (8.6%)	6 (7.7%)
尿路感染	1 (12.5%)	3 (6.7%)	4 (7.5%)	1 (4.0%)	4 (5.7%)	5 (6.4%)
膀胱炎	0	4 (8.9%)	4 (7.5%)	0	4 (5.7%)	4 (5.1%)
胃腸炎	0	2 (4.4%)	2 (3.8%)	2 (8.0%)	4 (5.7%)	4 (5.1%)
気管支炎	0	2 (4.4%)	2 (3.8%)	1 (4.0%)	3 (4.3%)	3 (3.8%)
単純ヘルペス	0	3 (6.7%)	3 (5.7%)	0	3 (4.3%)	3 (3.8%)
肺感染	0	2 (4.4%)	2 (3.8%)	1 (4.0%)	3 (4.3%)	3 (3.8%)
医療機器関連感染	0	2 (4.4%)	2 (3.8%)	0	2 (2.9%)	2 (2.6%)
ヘリコバクター感染	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	1 (4.0%)	2 (2.9%)	2 (2.6%)
口腔カンジダ症	0	2 (4.4%)	2 (3.8%)	0	2 (2.9%)	2 (2.6%)
ＲＳウイルス感染	0	2 (4.4%)	2 (3.8%)	0	2 (2.9%)	2 (2.6%)
鼻炎	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	1 (4.0%)	2 (2.9%)	2 (2.6%)
皮膚感染	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	1 (4.0%)	2 (2.9%)	2 (2.6%)
歯感染	0	0	0	2 (8.0%)	2 (2.9%)	2 (2.6%)
創傷感染	1 (12.5%)	1 (2.2%)	2 (3.8%)	0	1 (1.4%)	2 (2.6%)
口角口唇炎	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	0	1 (1.4%)	1 (1.3%)
虫垂炎	0	0	0	1 (4.0%)	1 (1.4%)	1 (1.3%)
ウイルス性気管支炎	0	0	0	1 (4.0%)	1 (1.4%)	1 (1.3%)
結膜炎	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	0	1 (1.4%)	1 (1.3%)
耳感染	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	0	1 (1.4%)	1 (1.3%)
眼感染	0	0	0	1 (4.0%)	1 (1.4%)	1 (1.3%)
アデノウイルス性胃腸炎	1 (12.5%)	0	1 (1.9%)	0	0	1 (1.3%)
Ｂ型肝炎	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	0	1 (1.4%)	1 (1.3%)
帯状疱疹	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	0	1 (1.4%)	1 (1.3%)

	Part 1			Part 2		Total
	1200 mg MD	1800 mg MD	Total	1800 mg CF	Total 1800 mg	Part 1 + Part 2
麦粒腫	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	0	1 (1.4%)	1 (1.3%)
感染	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	0	1 (1.4%)	1 (1.3%)
限局性感染	0	0	0	1 (4.0%)	1 (1.4%)	1 (1.3%)
食道カンジダ症	1 (12.5%)	0	1 (1.9%)	0	0	1 (1.3%)
口腔真菌感染	0	0	0	1 (4.0%)	1 (1.4%)	1 (1.3%)
外耳炎	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	0	1 (1.4%)	1 (1.3%)
中耳炎	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	0	1 (1.4%)	1 (1.3%)
咽頭炎	1 (12.5%)	0	1 (1.9%)	0	0	1 (1.3%)
膿疱性皮疹	0	0	0	1 (4.0%)	1 (1.4%)	1 (1.3%)
ウイルス性気道感染	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	0	1 (1.4%)	1 (1.3%)
敗血症	1 (12.5%)	0	1 (1.9%)	0	0	1 (1.3%)
ブドウ球菌感染	1 (12.5%)	0	1 (1.9%)	0	0	1 (1.3%)
水痘帯状疱疹ウイルス感染	1 (12.5%)	0	1 (1.9%)	0	0	1 (1.3%)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (37.5%)	31 (68.9%)	34 (64.2%)	17 (68.0%)	48 (68.6%)	51 (65.4%)
発熱	2 (25.0%)	12 (26.7%)	14 (26.4%)	5 (20.0%)	17 (24.3%)	19 (24.4%)
疲労	2 (25.0%)	10 (22.2%)	12 (22.6%)	5 (20.0%)	15 (21.4%)	17 (21.8%)
無力症	1 (12.5%)	10 (22.2%)	11 (20.8%)	5 (20.0%)	15 (21.4%)	16 (20.5%)
悪寒	1 (12.5%)	7 (15.6%)	8 (15.1%)	3 (12.0%)	10 (14.3%)	11 (14.1%)
末梢性浮腫	1 (12.5%)	3 (6.7%)	4 (7.5%)	3 (12.0%)	6 (8.6%)	7 (9.0%)
倦怠感	0	4 (8.9%)	4 (7.5%)	1 (4.0%)	5 (7.1%)	5 (6.4%)
疼痛	0	3 (6.7%)	3 (5.7%)	1 (4.0%)	4 (5.7%)	4 (5.1%)
非心臓性胸痛	1 (12.5%)	1 (2.2%)	2 (3.8%)	1 (4.0%)	2 (2.9%)	3 (3.8%)
注入部位紅斑	0	2 (4.4%)	2 (3.8%)	0	2 (2.9%)	2 (2.6%)
注射部位疼痛	0	2 (4.4%)	2 (3.8%)	0	2 (2.9%)	2 (2.6%)
胸部不快感	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	0	1 (1.4%)	1 (1.3%)
胸痛	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	0	1 (1.4%)	1 (1.3%)
早期満腹	1 (12.5%)	0	1 (1.9%)	0	0	1 (1.3%)
全身健康状態悪化	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	0	1 (1.4%)	1 (1.3%)
硬結	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	0	1 (1.4%)	1 (1.3%)
インフルエンザ様疾患	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	0	1 (1.4%)	1 (1.3%)
注入部位疼痛	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	0	1 (1.4%)	1 (1.3%)
注射部位変色	0	0	0	1 (4.0%)	1 (1.4%)	1 (1.3%)
注射部位紅斑	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	0	1 (1.4%)	1 (1.3%)
注射部位硬結	0	0	0	1 (4.0%)	1 (1.4%)	1 (1.3%)
注射部位知覚異常	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	0	1 (1.4%)	1 (1.3%)
注射部位発疹	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	0	1 (1.4%)	1 (1.3%)

	Part 1			Part 2		Total
	1200 mg MD	1800 mg MD	Total	1800 mg CF	Total 1800 mg	Part 1 + Part 2
限局性浮腫	0	0	0	1 (4.0%)	1 (1.4%)	1 (1.3%)
腫瘤	0	0	0	1 (4.0%)	1 (1.4%)	1 (1.3%)
浮腫	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	0	1 (1.4%)	1 (1.3%)
温度変化不耐症	1 (12.5%)	0	1 (1.9%)	0	0	1 (1.3%)
潰瘍	0	0	0	1 (4.0%)	1 (1.4%)	1 (1.3%)
筋骨格系および結合組織障害	3 (37.5%)	31 (68.9%)	34 (64.2%)	17 (68.0%)	48 (68.6%)	51 (65.4%)
関節痛	1 (12.5%)	8 (17.8%)	9 (17.0%)	7 (28.0%)	15 (21.4%)	16 (20.5%)
背部痛	1 (12.5%)	8 (17.8%)	9 (17.0%)	7 (28.0%)	15 (21.4%)	16 (20.5%)
筋骨格系胸痛	1 (12.5%)	6 (13.3%)	7 (13.2%)	3 (12.0%)	9 (12.9%)	10 (12.8%)
筋骨格痛	1 (12.5%)	5 (11.1%)	6 (11.3%)	4 (16.0%)	9 (12.9%)	10 (12.8%)
骨痛	1 (12.5%)	4 (8.9%)	5 (9.4%)	3 (12.0%)	7 (10.0%)	8 (10.3%)
筋痙縮	0	5 (11.1%)	5 (9.4%)	2 (8.0%)	7 (10.0%)	7 (9.0%)
四肢痛	0	5 (11.1%)	5 (9.4%)	1 (4.0%)	6 (8.6%)	6 (7.7%)
顎痛	0	4 (8.9%)	4 (7.5%)	1 (4.0%)	5 (7.1%)	5 (6.4%)
筋肉痛	0	2 (4.4%)	2 (3.8%)	2 (8.0%)	4 (5.7%)	4 (5.1%)
肢径部痛	0	2 (4.4%)	2 (3.8%)	1 (4.0%)	3 (4.3%)	3 (3.8%)
筋力低下	0	3 (6.7%)	3 (5.7%)	0	3 (4.3%)	3 (3.8%)
筋骨格不快感	0	0	0	3 (12.0%)	3 (4.3%)	3 (3.8%)
頚部痛	0	2 (4.4%)	2 (3.8%)	1 (4.0%)	3 (4.3%)	3 (3.8%)
脊椎痛	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	1 (4.0%)	2 (2.9%)	2 (2.6%)
側腹部痛	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	0	1 (1.4%)	1 (1.3%)
ミオパチー	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	0	1 (1.4%)	1 (1.3%)
骨減少症	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	0	1 (1.4%)	1 (1.3%)
肋骨の変形	0	0	0	1 (4.0%)	1 (1.4%)	1 (1.3%)
滑液嚢腫	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	0	1 (1.4%)	1 (1.3%)
腱炎	0	0	0	1 (4.0%)	1 (1.4%)	1 (1.3%)
胃腸障害	4 (50.0%)	27 (60.0%)	31 (58.5%)	14 (56.0%)	41 (58.6%)	45 (57.7%)
下痢	2 (25.0%)	12 (26.7%)	14 (26.4%)	6 (24.0%)	18 (25.7%)	20 (25.6%)
悪心	1 (12.5%)	7 (15.6%)	8 (15.1%)	5 (20.0%)	12 (17.1%)	13 (16.7%)
嘔吐	2 (25.0%)	6 (13.3%)	8 (15.1%)	4 (16.0%)	10 (14.3%)	12 (15.4%)
便秘	0	2 (4.4%)	2 (3.8%)	4 (16.0%)	6 (8.6%)	6 (7.7%)
胃食道逆流性疾患	1 (12.5%)	2 (4.4%)	3 (5.7%)	2 (8.0%)	4 (5.7%)	5 (6.4%)
腹部膨満	1 (12.5%)	2 (4.4%)	3 (5.7%)	1 (4.0%)	3 (4.3%)	4 (5.1%)
上腹部痛	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	1 (4.0%)	2 (2.9%)	2 (2.6%)
口内乾燥	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	1 (4.0%)	2 (2.9%)	2 (2.6%)
鼓腸	1 (12.5%)	1 (2.2%)	2 (3.8%)	0	1 (1.4%)	2 (2.6%)

	Part 1			Part 2		Total
	1200 mg MD	1800 mg MD	Total	1800 mg CF	Total 1800 mg	Part 1 + Part 2
歯肉痛	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	1 (4.0%)	2 (2.9%)	2 (2.6%)
大腸ポリープ	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	1 (4.0%)	2 (2.9%)	2 (2.6%)
直腸出血	2 (25.0%)	0	2 (3.8%)	0	0	2 (2.6%)
歯痛	0	2 (4.4%)	2 (3.8%)	0	2 (2.9%)	2 (2.6%)
腹部不快感	0	0	0	1 (4.0%)	1 (1.4%)	1 (1.3%)
腹痛	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	0	1 (1.4%)	1 (1.3%)
腹部圧痛	0	0	0	1 (4.0%)	1 (1.4%)	1 (1.3%)
肛門失禁	1 (12.5%)	0	1 (1.9%)	0	0	1 (1.3%)
消化不良	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	0	1 (1.4%)	1 (1.3%)
おくび	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	0	1 (1.4%)	1 (1.3%)
胃炎	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	0	1 (1.4%)	1 (1.3%)
胃腸障害	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	0	1 (1.4%)	1 (1.3%)
消化器痛	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	0	1 (1.4%)	1 (1.3%)
腹腔内血腫	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	0	1 (1.4%)	1 (1.3%)
口腔内出血	1 (12.5%)	0	1 (1.9%)	0	0	1 (1.3%)
唾液腺結石	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	0	1 (1.4%)	1 (1.3%)
口内炎	0	0	0	1 (4.0%)	1 (1.4%)	1 (1.3%)
顎下腺腫大	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	0	1 (1.4%)	1 (1.3%)
舌浮腫	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	0	1 (1.4%)	1 (1.3%)
血液およびリンパ系障害	4 (50.0%)	25 (55.6%)	29 (54.7%)	13 (52.0%)	38 (54.3%)	42 (53.8%)
貧血	2 (25.0%)	15 (33.3%)	17 (32.1%)	4 (16.0%)	19 (27.1%)	21 (26.9%)
血小板減少症	3 (37.5%)	8 (17.8%)	11 (20.8%)	6 (24.0%)	14 (20.0%)	17 (21.8%)
リンパ球減少症	0	8 (17.8%)	8 (15.1%)	8 (32.0%)	16 (22.9%)	16 (20.5%)
好中球減少症	1 (12.5%)	7 (15.6%)	8 (15.1%)	2 (8.0%)	9 (12.9%)	10 (12.8%)
白血球減少症	0	5 (11.1%)	5 (9.4%)	3 (12.0%)	8 (11.4%)	8 (10.3%)
発熱性好中球減少症	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	1 (4.0%)	2 (2.9%)	2 (2.6%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (62.5%)	20 (44.4%)	25 (47.2%)	14 (56.0%)	34 (48.6%)	39 (50.0%)
咳嗽	2 (25.0%)	7 (15.6%)	9 (17.0%)	5 (20.0%)	12 (17.1%)	14 (17.9%)
呼吸困難	1 (12.5%)	6 (13.3%)	7 (13.2%)	3 (12.0%)	9 (12.9%)	10 (12.8%)
口腔咽頭痛	1 (12.5%)	3 (6.7%)	4 (7.5%)	4 (16.0%)	7 (10.0%)	8 (10.3%)
鼻閉	2 (25.0%)	2 (4.4%)	4 (7.5%)	2 (8.0%)	4 (5.7%)	6 (7.7%)
アレルギー性鼻炎	2 (25.0%)	2 (4.4%)	4 (7.5%)	2 (8.0%)	4 (5.7%)	6 (7.7%)
鼻出血	2 (25.0%)	3 (6.7%)	5 (9.4%)	0	3 (4.3%)	5 (6.4%)
発声障害	0	2 (4.4%)	2 (3.8%)	1 (4.0%)	3 (4.3%)	3 (3.8%)
湿性咳嗽	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	2 (8.0%)	3 (4.3%)	3 (3.8%)
くしゃみ	1 (12.5%)	0	1 (1.9%)	2 (8.0%)	2 (2.9%)	3 (3.8%)

	Part 1			Part 2		Total
	1200 mg MD	1800 mg MD	Total	1800 mg CF	Total 1800 mg	Part 1 + Part 2
労作性呼吸困難	0	0	0	2 (8.0%)	2 (2.9%)	2 (2.6%)
副鼻腔うっ血	0	2 (4.4%)	2 (3.8%)	0	2 (2.9%)	2 (2.6%)
咽喉刺激感	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	1 (4.0%)	2 (2.9%)	2 (2.6%)
上気道咳症候群	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	1 (4.0%)	2 (2.9%)	2 (2.6%)
喘息	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	0	1 (1.4%)	1 (1.3%)
慢性気管支炎	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	0	1 (1.4%)	1 (1.3%)
気管支痙攣	0	0	0	1 (4.0%)	1 (1.4%)	1 (1.3%)
カタル	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	0	1 (1.4%)	1 (1.3%)
低酸素症	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	0	1 (1.4%)	1 (1.3%)
咽頭異常感覚	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	0	1 (1.4%)	1 (1.3%)
誤嚥性肺炎	1 (12.5%)	0	1 (1.9%)	0	0	1 (1.3%)
肺毒性	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	0	1 (1.4%)	1 (1.3%)
鼻漏	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	0	1 (1.4%)	1 (1.3%)
副鼻腔痛	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	0	1 (1.4%)	1 (1.3%)
喘鳴	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	0	1 (1.4%)	1 (1.3%)
神経系障害	4 (50.0%)	22 (48.9%)	26 (49.1%)	11 (44.0%)	33 (47.1%)	37 (47.4%)
頭痛	2 (25.0%)	8 (17.8%)	10 (18.9%)	5 (20.0%)	13 (18.6%)	15 (19.2%)
浮動性めまい	0	6 (13.3%)	6 (11.3%)	2 (8.0%)	8 (11.4%)	8 (10.3%)
末梢性感覚ニューロパチー	0	3 (6.7%)	3 (5.7%)	1 (4.0%)	4 (5.7%)	4 (5.1%)
錯感覚	1 (12.5%)	2 (4.4%)	3 (5.7%)	0	2 (2.9%)	3 (3.8%)
失神	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	2 (8.0%)	3 (4.3%)	3 (3.8%)
末梢性ニューロパチー	0	2 (4.4%)	2 (3.8%)	0	2 (2.9%)	2 (2.6%)
アカシジア	0	0	0	1 (4.0%)	1 (1.4%)	1 (1.3%)
健忘	0	0	0	1 (4.0%)	1 (1.4%)	1 (1.3%)
認知症	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	0	1 (1.4%)	1 (1.3%)
意識レベルの低下	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	0	1 (1.4%)	1 (1.3%)
味覚異常	1 (12.5%)	0	1 (1.9%)	0	0	1 (1.3%)
精神的機能障害	1 (12.5%)	0	1 (1.9%)	0	0	1 (1.3%)
神経痛	0	0	0	1 (4.0%)	1 (1.4%)	1 (1.3%)
小発作てんかん	0	0	0	1 (4.0%)	1 (1.4%)	1 (1.3%)
ヘルペス後神経痛	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	0	1 (1.4%)	1 (1.3%)
坐骨神経ニューロパチー	0	0	0	1 (4.0%)	1 (1.4%)	1 (1.3%)
傾眠	1 (12.5%)	0	1 (1.9%)	0	0	1 (1.3%)
脊髄圧迫	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	0	1 (1.4%)	1 (1.3%)
振戦	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	0	1 (1.4%)	1 (1.3%)
血管障害	4 (50.0%)	12 (26.7%)	16 (30.2%)	11 (44.0%)	23 (32.9%)	27 (34.6%)

	Part 1			Part 2		Total
	1200 mg MD	1800 mg MD	Total	1800 mg CF	Total 1800 mg	Part 1 + Part 2
高血圧	2 (25.0%)	5 (11.1%)	7 (13.2%)	5 (20.0%)	10 (14.3%)	12 (15.4%)
低血圧	1 (12.5%)	5 (11.1%)	6 (11.3%)	1 (4.0%)	6 (8.6%)	7 (9.0%)
潮紅	1 (12.5%)	1 (2.2%)	2 (3.8%)	2 (8.0%)	3 (4.3%)	4 (5.1%)
ほてり	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	1 (4.0%)	2 (2.9%)	2 (2.6%)
深部静脈血栓症	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	0	1 (1.4%)	1 (1.3%)
血腫	0	0	0	1 (4.0%)	1 (1.4%)	1 (1.3%)
末梢性虚血	0	0	0	1 (4.0%)	1 (1.4%)	1 (1.3%)
静脈炎	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	0	1 (1.4%)	1 (1.3%)
高血圧前症	0	0	0	1 (4.0%)	1 (1.4%)	1 (1.3%)
代謝および栄養障害	4 (50.0%)	13 (28.9%)	17 (32.1%)	6 (24.0%)	19 (27.1%)	23 (29.5%)
食欲減退	3 (37.5%)	3 (6.7%)	6 (11.3%)	2 (8.0%)	5 (7.1%)	8 (10.3%)
低カリウム血症	2 (25.0%)	3 (6.7%)	5 (9.4%)	1 (4.0%)	4 (5.7%)	6 (7.7%)
高尿酸血症	2 (25.0%)	1 (2.2%)	3 (5.7%)	2 (8.0%)	3 (4.3%)	5 (6.4%)
高血糖	0	4 (8.9%)	4 (7.5%)	0	4 (5.7%)	4 (5.1%)
低ナトリウム血症	0	2 (4.4%)	2 (3.8%)	1 (4.0%)	3 (4.3%)	3 (3.8%)
高カルシウム血症	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	0	1 (1.4%)	1 (1.3%)
高コレステロール血症	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	0	1 (1.4%)	1 (1.3%)
高カリウム血症	0	0	0	1 (4.0%)	1 (1.4%)	1 (1.3%)
低カルシウム血症	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	0	1 (1.4%)	1 (1.3%)
低血糖	0	0	0	1 (4.0%)	1 (1.4%)	1 (1.3%)
低マグネシウム血症	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	0	1 (1.4%)	1 (1.3%)
低リン酸血症	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	0	1 (1.4%)	1 (1.3%)
腫瘍崩壊症候群	1 (12.5%)	0	1 (1.9%)	0	0	1 (1.3%)
２型糖尿病	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	0	1 (1.4%)	1 (1.3%)
精神障害	4 (50.0%)	10 (22.2%)	14 (26.4%)	8 (32.0%)	18 (25.7%)	22 (28.2%)
不眠症	3 (37.5%)	5 (11.1%)	8 (15.1%)	5 (20.0%)	10 (14.3%)	13 (16.7%)
不安	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	2 (8.0%)	3 (4.3%)	3 (3.8%)
錯乱状態	1 (12.5%)	1 (2.2%)	2 (3.8%)	1 (4.0%)	2 (2.9%)	3 (3.8%)
うつ病	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	1 (4.0%)	2 (2.9%)	2 (2.6%)
感情障害	0	0	0	1 (4.0%)	1 (1.4%)	1 (1.3%)
攻撃性	1 (12.5%)	0	1 (1.9%)	0	0	1 (1.3%)
激越	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	0	1 (1.4%)	1 (1.3%)
幻覚	1 (12.5%)	0	1 (1.9%)	0	0	1 (1.3%)
易刺激性	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	0	1 (1.4%)	1 (1.3%)
神経過敏	0	0	0	1 (4.0%)	1 (1.4%)	1 (1.3%)
落ち着きのなさ	1 (12.5%)	0	1 (1.9%)	0	0	1 (1.3%)

	Part 1			Part 2		Total
	1200 mg MD	1800 mg MD	Total	1800 mg CF	Total 1800 mg	Part 1 + Part 2
緊張	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	0	1 (1.4%)	1 (1.3%)
臨床検査	3 (37.5%)	11 (24.4%)	14 (26.4%)	7 (28.0%)	18 (25.7%)	21 (26.9%)
血中クレアチニン増加	2 (25.0%)	3 (6.7%)	5 (9.4%)	1 (4.0%)	4 (5.7%)	6 (7.7%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (12.5%)	2 (4.4%)	3 (5.7%)	1 (4.0%)	3 (4.3%)	4 (5.1%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (12.5%)	2 (4.4%)	3 (5.7%)	1 (4.0%)	3 (4.3%)	4 (5.1%)
体重減少	0	2 (4.4%)	2 (3.8%)	2 (8.0%)	4 (5.7%)	4 (5.1%)
体重増加	0	2 (4.4%)	2 (3.8%)	1 (4.0%)	3 (4.3%)	3 (3.8%)
Ｃ－反応性蛋白増加	0	2 (4.4%)	2 (3.8%)	0	2 (2.9%)	2 (2.6%)
ＣＤ４リンパ球減少	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	0	1 (1.4%)	1 (1.3%)
心電図異常Ｔ波	0	0	0	1 (4.0%)	1 (1.4%)	1 (1.3%)
脳波異常	0	0	0	1 (4.0%)	1 (1.4%)	1 (1.3%)
糸球体濾過率減少	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	0	1 (1.4%)	1 (1.3%)
血清フェリチン減少	0	0	0	1 (4.0%)	1 (1.4%)	1 (1.3%)
ビタミンＢ１２減少	1 (12.5%)	0	1 (1.9%)	0	0	1 (1.3%)
皮膚および皮下組織障害	2 (25.0%)	11 (24.4%)	13 (24.5%)	8 (32.0%)	19 (27.1%)	21 (26.9%)
多汗症	1 (12.5%)	3 (6.7%)	4 (7.5%)	1 (4.0%)	4 (5.7%)	5 (6.4%)
紅斑	0	2 (4.4%)	2 (3.8%)	2 (8.0%)	4 (5.7%)	4 (5.1%)
発疹	0	3 (6.7%)	3 (5.7%)	1 (4.0%)	4 (5.7%)	4 (5.1%)
そう痒症	0	2 (4.4%)	2 (3.8%)	1 (4.0%)	3 (4.3%)	3 (3.8%)
脱毛症	0	0	0	1 (4.0%)	1 (1.4%)	1 (1.3%)
冷汗	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	0	1 (1.4%)	1 (1.3%)
皮膚乾燥	0	0	0	1 (4.0%)	1 (1.4%)	1 (1.3%)
湿疹	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	0	1 (1.4%)	1 (1.3%)
嵌入爪	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	0	1 (1.4%)	1 (1.3%)
脂肪肥大症	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	0	1 (1.4%)	1 (1.3%)
寝汗	1 (12.5%)	0	1 (1.9%)	0	0	1 (1.3%)
皮膚疼痛	0	0	0	1 (4.0%)	1 (1.4%)	1 (1.3%)
皮膚色素過剰	1 (12.5%)	0	1 (1.9%)	0	0	1 (1.3%)
皮膚病変	0	0	0	1 (4.0%)	1 (1.4%)	1 (1.3%)
皮膚腫瘤	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	0	1 (1.4%)	1 (1.3%)
皮膚潰瘍	0	0	0	1 (4.0%)	1 (1.4%)	1 (1.3%)
顔面腫脹	0	0	0	1 (4.0%)	1 (1.4%)	1 (1.3%)
心臓障害	1 (12.5%)	6 (13.3%)	7 (13.2%)	4 (16.0%)	10 (14.3%)	11 (14.1%)
狭心症	0	2 (4.4%)	2 (3.8%)	0	2 (2.9%)	2 (2.6%)
心房細動	1 (12.5%)	1 (2.2%)	2 (3.8%)	0	1 (1.4%)	2 (2.6%)

	Part 1			Part 2		Total
	1200 mg MD	1800 mg MD	Total	1800 mg CF	Total 1800 mg	Part 1 + Part 2
僧帽弁疾患	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	1 (4.0%)	2 (2.9%)	2 (2.6%)
動悸	0	2 (4.4%)	2 (3.8%)	0	2 (2.9%)	2 (2.6%)
頻脈	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	1 (4.0%)	2 (2.9%)	2 (2.6%)
急性冠動脈症候群	0	0	0	1 (4.0%)	1 (1.4%)	1 (1.3%)
不整脈	0	0	0	1 (4.0%)	1 (1.4%)	1 (1.3%)
徐脈	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	0	1 (1.4%)	1 (1.3%)
心不全	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	0	1 (1.4%)	1 (1.3%)
心粗動	0	0	0	1 (4.0%)	1 (1.4%)	1 (1.3%)
腎および尿路障害	3 (37.5%)	6 (13.3%)	9 (17.0%)	2 (8.0%)	8 (11.4%)	11 (14.1%)
急性腎障害	1 (12.5%)	1 (2.2%)	2 (3.8%)	0	1 (1.4%)	2 (2.6%)
失禁	1 (12.5%)	1 (2.2%)	2 (3.8%)	0	1 (1.4%)	2 (2.6%)
頻尿	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	1 (4.0%)	2 (2.9%)	2 (2.6%)
排尿困難	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	0	1 (1.4%)	1 (1.3%)
血尿	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	0	1 (1.4%)	1 (1.3%)
尿意切迫	0	0	0	1 (4.0%)	1 (1.4%)	1 (1.3%)
夜間頻尿	0	0	0	1 (4.0%)	1 (1.4%)	1 (1.3%)
腎不全	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	0	1 (1.4%)	1 (1.3%)
腎機能障害	1 (12.5%)	0	1 (1.9%)	0	0	1 (1.3%)
尿閉	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	0	1 (1.4%)	1 (1.3%)
尿路痛	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	0	1 (1.4%)	1 (1.3%)
傷害、中毒および処置合併症	2 (25.0%)	3 (6.7%)	5 (9.4%)	5 (20.0%)	8 (11.4%)	10 (12.8%)
挫傷	1 (12.5%)	0	1 (1.9%)	2 (8.0%)	2 (2.9%)	3 (3.8%)
転倒	0	0	0	2 (8.0%)	2 (2.9%)	2 (2.6%)
皮膚裂傷	0	2 (4.4%)	2 (3.8%)	0	2 (2.9%)	2 (2.6%)
上顆炎	0	0	0	1 (4.0%)	1 (1.4%)	1 (1.3%)
脊椎圧迫骨折	0	0	0	1 (4.0%)	1 (1.4%)	1 (1.3%)
各種物質毒性	1 (12.5%)	0	1 (1.9%)	0	0	1 (1.3%)
創傷	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	0	1 (1.4%)	1 (1.3%)
耳および迷路障害	0	2 (4.4%)	2 (3.8%)	2 (8.0%)	4 (5.7%)	4 (5.1%)
難聴	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	0	1 (1.4%)	1 (1.3%)
耳閉	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	0	1 (1.4%)	1 (1.3%)
耳不快感	0	0	0	1 (4.0%)	1 (1.4%)	1 (1.3%)
外耳の炎症	0	0	0	1 (4.0%)	1 (1.4%)	1 (1.3%)
眼障害	0	2 (4.4%)	2 (3.8%)	2 (8.0%)	4 (5.7%)	4 (5.1%)
白内障	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	0	1 (1.4%)	1 (1.3%)
ドライアイ	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	0	1 (1.4%)	1 (1.3%)

	Part 1			Part 2		Total
	1200 mg MD	1800 mg MD	Total	1800 mg CF	Total 1800 mg	Part 1 + Part 2
眼の障害	0	0	0	1 (4.0%)	1 (1.4%)	1 (1.3%)
緑内障	0	0	0	1 (4.0%)	1 (1.4%)	1 (1.3%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	2 (4.4%)	2 (3.8%)	2 (8.0%)	4 (5.7%)	4 (5.1%)
脂肪腫	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	1 (4.0%)	2 (2.9%)	2 (2.6%)
遠隔転移を伴う前立腺癌	0	0	0	1 (4.0%)	1 (1.4%)	1 (1.3%)
皮膚癌	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	0	1 (1.4%)	1 (1.3%)
生殖系および乳房障害	0	3 (6.7%)	3 (5.7%)	1 (4.0%)	4 (5.7%)	4 (5.1%)
骨盤痛	0	2 (4.4%)	2 (3.8%)	1 (4.0%)	3 (4.3%)	3 (3.8%)
外陰腟不快感	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	0	1 (1.4%)	1 (1.3%)
肝胆道系障害	1 (12.5%)	1 (2.2%)	2 (3.8%)	1 (4.0%)	2 (2.9%)	3 (3.8%)
高ビリルビン血症	1 (12.5%)	1 (2.2%)	2 (3.8%)	1 (4.0%)	2 (2.9%)	3 (3.8%)
内分泌障害	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	0	1 (1.4%)	1 (1.3%)
続発性副腎皮質機能不全	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	0	1 (1.4%)	1 (1.3%)
免疫系障害	0	0	0	1 (4.0%)	1 (1.4%)	1 (1.3%)
過敏症	0	0	0	1 (4.0%)	1 (1.4%)	1 (1.3%)
季節性アレルギー	0	0	0	1 (4.0%)	1 (1.4%)	1 (1.3%)

Keys: TEAE = treatment-emergent adverse event; MD=Mixed and Deliver; CF=Co-Formulated.
Adverse events are reported using MedDRA version 21.1.
Percentages are calculated with the number of subjects in each group as denominator.

[TSFAE02.RTF] [JNJ-54767414\MMY1004\DBR_CSR_ADDENDUM\RE_CSR_ADDENDUM\PROD\TSFAE02.SAS] 12FEB2019, 12:04

表 2.7.6.5-2 治験薬と関連性がある有害事象［MMY1004 試験，全投与解析対象集団］

	Part 1			Part 2		Total
	1200 mg MD	1800 mg MD	Total	1800 mg CF	Total 1800 mg	Part 1 + Part 2
Analysis set: all treated	8	45	53	25	70	78
Total number of subjects with related TEAE	5 (62.5%)	32 (71.1%)	37 (69.8%)	14 (56.0%)	46 (65.7%)	51 (65.4%)
MedDRA system organ class / Preferred term						
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (25.0%)	22 (48.9%)	24 (45.3%)	7 (28.0%)	29 (41.4%)	31 (39.7%)
疲労	2 (25.0%)	6 (13.3%)	8 (15.1%)	4 (16.0%)	10 (14.3%)	12 (15.4%)
悪寒	1 (12.5%)	5 (11.1%)	6 (11.3%)	2 (8.0%)	7 (10.0%)	8 (10.3%)
発熱	1 (12.5%)	4 (8.9%)	5 (9.4%)	2 (8.0%)	6 (8.6%)	7 (9.0%)
無力症	0	4 (8.9%)	4 (7.5%)	1 (4.0%)	5 (7.1%)	5 (6.4%)
疼痛	0	3 (6.7%)	3 (5.7%)	0	3 (4.3%)	3 (3.8%)
注入部位紅斑	0	2 (4.4%)	2 (3.8%)	0	2 (2.9%)	2 (2.6%)
注射部位疼痛	0	2 (4.4%)	2 (3.8%)	0	2 (2.9%)	2 (2.6%)
倦怠感	0	2 (4.4%)	2 (3.8%)	0	2 (2.9%)	2 (2.6%)
硬結	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	0	1 (1.4%)	1 (1.3%)
注射部位変色	0	0	0	1 (4.0%)	1 (1.4%)	1 (1.3%)
注射部位紅斑	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	0	1 (1.4%)	1 (1.3%)
注射部位硬結	0	0	0	1 (4.0%)	1 (1.4%)	1 (1.3%)
注射部位知覚異常	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	0	1 (1.4%)	1 (1.3%)
非心臓性胸痛	1 (12.5%)	0	1 (1.9%)	0	0	1 (1.3%)
血液およびリンパ系障害	0	13 (28.9%)	13 (24.5%)	8 (32.0%)	21 (30.0%)	21 (26.9%)
リンパ球減少症	0	4 (8.9%)	4 (7.5%)	6 (24.0%)	10 (14.3%)	10 (12.8%)
血小板減少症	0	6 (13.3%)	6 (11.3%)	3 (12.0%)	9 (12.9%)	9 (11.5%)
貧血	0	3 (6.7%)	3 (5.7%)	2 (8.0%)	5 (7.1%)	5 (6.4%)
白血球減少症	0	3 (6.7%)	3 (5.7%)	1 (4.0%)	4 (5.7%)	4 (5.1%)
好中球減少症	0	4 (8.9%)	4 (7.5%)	0	4 (5.7%)	4 (5.1%)
発熱性好中球減少症	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	0	1 (1.4%)	1 (1.3%)
感染症および寄生虫症	1 (12.5%)	8 (17.8%)	9 (17.0%)	5 (20.0%)	13 (18.6%)	14 (17.9%)
上気道感染	0	3 (6.7%)	3 (5.7%)	3 (12.0%)	6 (8.6%)	6 (7.7%)
肺炎	0	2 (4.4%)	2 (3.8%)	1 (4.0%)	3 (4.3%)	3 (3.8%)
インフルエンザ	1 (12.5%)	1 (2.2%)	2 (3.8%)	0	1 (1.4%)	2 (2.6%)
上咽頭炎	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	1 (4.0%)	2 (2.9%)	2 (2.6%)
副鼻腔炎	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	1 (4.0%)	2 (2.9%)	2 (2.6%)
気管支炎	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	0	1 (1.4%)	1 (1.3%)
ウイルス性気管支炎	0	0	0	1 (4.0%)	1 (1.4%)	1 (1.3%)

	Part 1			Part 2		Total
	1200 mg MD	1800 mg MD	Total	1800 mg CF	Total 1800 mg	Part 1 + Part 2
ヘリコバクター感染	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	0	1 (1.4%)	1 (1.3%)
Ｂ型肝炎	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	0	1 (1.4%)	1 (1.3%)
感染	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	0	1 (1.4%)	1 (1.3%)
肺感染	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	0	1 (1.4%)	1 (1.3%)
口腔カンジダ症	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	0	1 (1.4%)	1 (1.3%)
気道感染	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	0	1 (1.4%)	1 (1.3%)
水痘帯状疱疹ウイルス感染	1 (12.5%)	0	1 (1.9%)	0	0	1 (1.3%)
神経系障害	2 (25.0%)	9 (20.0%)	11 (20.8%)	3 (12.0%)	12 (17.1%)	14 (17.9%)
頭痛	1 (12.5%)	4 (8.9%)	5 (9.4%)	3 (12.0%)	7 (10.0%)	8 (10.3%)
末梢性感覚ニューロパチー	0	3 (6.7%)	3 (5.7%)	0	3 (4.3%)	3 (3.8%)
浮動性めまい	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	1 (4.0%)	2 (2.9%)	2 (2.6%)
錯感覚	0	2 (4.4%)	2 (3.8%)	0	2 (2.9%)	2 (2.6%)
味覚異常	1 (12.5%)	0	1 (1.9%)	0	0	1 (1.3%)
失神	0	0	0	1 (4.0%)	1 (1.4%)	1 (1.3%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (12.5%)	7 (15.6%)	8 (15.1%)	5 (20.0%)	12 (17.1%)	13 (16.7%)
呼吸困難	1 (12.5%)	2 (4.4%)	3 (5.7%)	1 (4.0%)	3 (4.3%)	4 (5.1%)
発声障害	0	2 (4.4%)	2 (3.8%)	0	2 (2.9%)	2 (2.6%)
労作性呼吸困難	0	0	0	2 (8.0%)	2 (2.9%)	2 (2.6%)
くしゃみ	0	0	0	2 (8.0%)	2 (2.9%)	2 (2.6%)
咽喉刺激感	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	1 (4.0%)	2 (2.9%)	2 (2.6%)
咳嗽	0	0	0	1 (4.0%)	1 (1.4%)	1 (1.3%)
口腔咽頭痛	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	0	1 (1.4%)	1 (1.3%)
咽頭異常感覚	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	0	1 (1.4%)	1 (1.3%)
湿性咳嗽	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	0	1 (1.4%)	1 (1.3%)
アレルギー性鼻炎	0	0	0	1 (4.0%)	1 (1.4%)	1 (1.3%)
副鼻腔痛	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	0	1 (1.4%)	1 (1.3%)
上気道咳症候群	0	0	0	1 (4.0%)	1 (1.4%)	1 (1.3%)
喘鳴	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	0	1 (1.4%)	1 (1.3%)
胃腸障害	0	8 (17.8%)	8 (15.1%)	4 (16.0%)	12 (17.1%)	12 (15.4%)
下痢	0	3 (6.7%)	3 (5.7%)	3 (12.0%)	6 (8.6%)	6 (7.7%)
悪心	0	2 (4.4%)	2 (3.8%)	1 (4.0%)	3 (4.3%)	3 (3.8%)
嘔吐	0	2 (4.4%)	2 (3.8%)	0	2 (2.9%)	2 (2.6%)
腹部膨満	0	0	0	1 (4.0%)	1 (1.4%)	1 (1.3%)
腹部圧痛	0	0	0	1 (4.0%)	1 (1.4%)	1 (1.3%)
便秘	0	0	0	1 (4.0%)	1 (1.4%)	1 (1.3%)
口内乾燥	0	0	0	1 (4.0%)	1 (1.4%)	1 (1.3%)

	Part 1			Part 2		Total
	1200 mg MD	1800 mg MD	Total	1800 mg CF	Total 1800 mg	Part 1 + Part 2
舌浮腫	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	0	1 (1.4%)	1 (1.3%)
筋骨格系および結合組織障害	1 (12.5%)	7 (15.6%)	8 (15.1%)	2 (8.0%)	9 (12.9%)	10 (12.8%)
背部痛	1 (12.5%)	1 (2.2%)	2 (3.8%)	1 (4.0%)	2 (2.9%)	3 (3.8%)
筋痙縮	0	2 (4.4%)	2 (3.8%)	1 (4.0%)	3 (4.3%)	3 (3.8%)
四肢痛	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	1 (4.0%)	2 (2.9%)	2 (2.6%)
関節痛	1 (12.5%)	0	1 (1.9%)	0	0	1 (1.3%)
筋骨格系胸痛	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	0	1 (1.4%)	1 (1.3%)
筋骨格痛	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	0	1 (1.4%)	1 (1.3%)
筋肉痛	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	0	1 (1.4%)	1 (1.3%)
頚部痛	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	0	1 (1.4%)	1 (1.3%)
皮膚および皮下組織障害	2 (25.0%)	5 (11.1%)	7 (13.2%)	1 (4.0%)	6 (8.6%)	8 (10.3%)
多汗症	1 (12.5%)	2 (4.4%)	3 (5.7%)	0	2 (2.9%)	3 (3.8%)
そう痒症	0	2 (4.4%)	2 (3.8%)	1 (4.0%)	3 (4.3%)	3 (3.8%)
冷汗	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	0	1 (1.4%)	1 (1.3%)
紅斑	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	0	1 (1.4%)	1 (1.3%)
脂肪肥大症	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	0	1 (1.4%)	1 (1.3%)
皮膚疼痛	0	0	0	1 (4.0%)	1 (1.4%)	1 (1.3%)
発疹	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	0	1 (1.4%)	1 (1.3%)
皮膚色素過剰	1 (12.5%)	0	1 (1.9%)	0	0	1 (1.3%)
血管障害	1 (12.5%)	4 (8.9%)	5 (9.4%)	3 (12.0%)	7 (10.0%)	8 (10.3%)
高血圧	1 (12.5%)	1 (2.2%)	2 (3.8%)	2 (8.0%)	3 (4.3%)	4 (5.1%)
低血圧	0	3 (6.7%)	3 (5.7%)	0	3 (4.3%)	3 (3.8%)
潮紅	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	0	1 (1.4%)	1 (1.3%)
血腫	0	0	0	1 (4.0%)	1 (1.4%)	1 (1.3%)
代謝および栄養障害	3 (37.5%)	2 (4.4%)	5 (9.4%)	2 (8.0%)	4 (5.7%)	7 (9.0%)
食欲減退	2 (25.0%)	1 (2.2%)	3 (5.7%)	2 (8.0%)	3 (4.3%)	5 (6.4%)
高尿酸血症	1 (12.5%)	0	1 (1.9%)	0	0	1 (1.3%)
低ナトリウム血症	0	0	0	1 (4.0%)	1 (1.4%)	1 (1.3%)
低リン酸血症	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	0	1 (1.4%)	1 (1.3%)
腫瘍崩壊症候群	1 (12.5%)	0	1 (1.9%)	0	0	1 (1.3%)
臨床検査	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	2 (8.0%)	3 (4.3%)	3 (3.8%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	1 (4.0%)	1 (1.4%)	1 (1.3%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	1 (4.0%)	1 (1.4%)	1 (1.3%)
Ｃ－反応性蛋白増加	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	0	1 (1.4%)	1 (1.3%)
体重減少	0	0	0	1 (4.0%)	1 (1.4%)	1 (1.3%)

	Part 1			Part 2		Total
	1200 mg MD	1800 mg MD	Total	1800 mg CF	Total 1800 mg	Part 1 + Part 2
心臓障害	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	1 (4.0%)	2 (2.9%)	2 (2.6%)
動悸	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	0	1 (1.4%)	1 (1.3%)
頻脈	0	0	0	1 (4.0%)	1 (1.4%)	1 (1.3%)
精神障害	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	1 (4.0%)	2 (2.9%)	2 (2.6%)
錯乱状態	0	0	0	1 (4.0%)	1 (1.4%)	1 (1.3%)
不眠症	0	1 (2.2%)	1 (1.9%)	0	1 (1.4%)	1 (1.3%)
肝胆道系障害	0	0	0	1 (4.0%)	1 (1.4%)	1 (1.3%)
高ビリルビン血症	0	0	0	1 (4.0%)	1 (1.4%)	1 (1.3%)
傷害、中毒および処置合併症	0	0	0	1 (4.0%)	1 (1.4%)	1 (1.3%)
挫傷	0	0	0	1 (4.0%)	1 (1.4%)	1 (1.3%)
腎および尿路障害	1 (12.5%)	0	1 (1.9%)	0	0	1 (1.3%)
腎機能障害	1 (12.5%)	0	1 (1.9%)	0	0	1 (1.3%)

Keys: TEAE = treatment-emergent adverse event; MD=Mixed and Deliver; CF=Co-Formulated.
Adverse events are reported using MedDRA version 21.1.
Percentages are calculated with the number of subjects in each group as denominator.

[TSFAE02B.RTF] [JNJ-54767414\MMY1004\DBR_CSR_ADDENDUM\RE_CSR_ADDENDUM\PROD\TSFAE02B.SAS] 12FEB2019, 12:04

2.7.6.6　国内臨床第 I 相試験（MMY1008 試験，評価資料：5.3.5.2.3-1）

2.7.6.6.1　概要

2.7.6.6.1.1　計画

(1) 治験の標題

再発又は難治性の日本人多発性骨髄腫（MM）患者を対象にダラツムマブ皮下投与を検討する第 I 相試験

(2) 治験実施医療機関

国内 4 施設

(3) 公表文献（引用文献）

なし

(4) 治験実施期間

2017 年 8 月 25 日（最初の被験者の同意取得日）～2018 年 10 月 31 日（中間解析のクリニカルカットオフ日）

(5) 開発の相

第 I 相

(6) 目的

主要目的は，再発又は難治性の日本人 MM 患者に DARA-CF［ダラツムマブにボルヒアルロニダーゼアルファ（遺伝子組換え）（rHuPH20）を添加した製剤］を皮下投与したときの忍容性及び安全性を評価することとした。

副次目的は，ダラツムマブの薬物動態（PK），ダラツムマブ及び rHuPH20 の免疫原性，臨床的有効性，奏効持続期間，並びに奏効到達期間を評価することとした。

(7) 治験方法

本治験は，非盲検，非ランダム化，多施設共同，第 I 相試験であり，再発又は難治性の日本人 MM 患者に DARA-CF を皮下投与したときの忍容性及び安全性を評価した。

本治験のダラツムマブの初回用量は，海外第 Ib 相試験（MMY1004 試験）の安全性，PK 及び有効性データに基づき 1800 mg を選択した。忍容性のある用量を選択するため，過量投与制限を伴う用量漸増原則を用いたベイズ流ロジスティクス回帰モデルを使用することとした。本治験では最大耐量を検討しなかった。

本治験の全ての治験データに基づいた用量制限毒性（DLT）の決定，用量の忍容性評価，初回用量コホートへの被験者追加，初回用量以外の用量検討，投与の中断又は治験中止の最終的な判断を治験評価委員会（SET）に委任した。初回用量以外の用量を検討する場合［本治験で1800 mg 皮下投与に忍容性が認められなかった，又は MMY1004 試験の結果により第 II 相試験推奨用量が 1800 mg から変更された等］，コホートを追加し他の用量を評価することとした。コホートが追加された場合，SET は当該コホートで DARA-CF の安全性及び忍容性を評価することとした。

初回用量コホートの被験者は 6 例以上とし，初回用量コホートに被験者を追加する場合又は他の用量を検討する場合は 1 コホートにつき 3 例以上を組み入れることとした。MMY1004 試験の結果により第 II 相試験推奨用量が 1800 mg から変更された場合，コホートを追加し新たな推奨用量を 6 例以上で評価することとした。DARA-CF 投与後に DLT 評価基準を満たさなかった被験者がいた場合，被験者を補充することとした。したがって，DARA-CF を投与する総被験者数は，初回用量コホートに組み入れられた被験者数，及び追加したコホート数に依存した。本治験で組み入れられる最大被験者数は 17 例と推定した。

有害事象の詳細なモニタリングを実施するため，全ての被験者をサイクル 1 の Day 1〜4 まで入院させた。

(8) 被験者数（計画時及び解析時）

計画時：約 6 例

解析時（治験薬を投与された被験者）：6 例

(9) 診断及び主な組入れ基準

20 歳以上の再発又は難治性の日本人 MM 患者を組入れ可とした。主な組入れ基準を以下に示す。

- 国際骨髄腫作業部会（IMWG）の診断規準に基づき MM と診断された者
- 下記のいずれかの定義に合致する測定可能病変が認められる者
  - 免疫グロブリン（Ig）G 型 MM：血清中 M 蛋白量≥1.0 g/dL，又は尿中 M 蛋白量≥200 mg/24 時間
  - IgA，IgD，IgE 型 MM：血清中 M 蛋白量≥0.5 g/dL，又は尿中 M 蛋白量≥200 mg/24 時間
  - 血清中又は尿中に測定可能病変がない軽鎖型 MM：血清中 Ig 遊離軽鎖（FLC）≥10 mg/dL，及び血清中 Igκ/λFLC 比の異常
- プロテアソーム阻害剤（ボルテゾミブ，カルフィルゾミブ等）及び免疫調節薬（サリドマイド，レナリドミド，ポマリドミド等）を含む前治療を 2 ライン以上受け，確立された治療選択肢がない者
- Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）performance status（PS）スコアが 0 又は 1

(10) 被験薬，用量及び投与方法，ロット番号

DARA-CF は，ダラツムマブ（120 mg/mL）及び rHuPH20（2000 U/mL）を 1 バイアル（表示量 15 mL）に含有する固定用量の製剤として提供された。初回用量（1800 mg）では，DARA-CF 15 mL（ダラツムマブ 1800 mg を含む）を，シリンジを用いて用手的に 3〜5 分間かけて腹部に皮下投与した。投与部位は臍周囲で投与ごとに交互に変えることとした。

ロット番号は，HAS76，HHS1Y，及び IAS2F であった。

(11) 対照薬，用量及び投与方法，ロット番号

該当なし

(12) 投与スケジュール

DARA-CF の投与期間（治療期）はサイクル 1 の Day 1 から疾患進行若しくは許容できない毒性が認められる又はその他の治験薬投与中止基準に合致するまでとした。1 サイクルを 28 日間とし，DARA-CF 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 以降では 4 週間隔（各 Day 1）で皮下投与した。また，DARA-CF の最終投与から 8 週後までを後観察期とした。

Infusion related reactions（IRR）予防のため，各 DARA-CF 投与前にメチルプレドニゾロン又は同等量の代替ステロイド（静脈内投与又は経口投与），アセトアミノフェン，抗ヒスタミン薬，及びロイコトリエン拮抗薬（任意でサイクル 1 Day 1 のみ）を投与した。また，遅発性の IRR 予防のため，DARA-CF 投与後 2 日間（投与の翌日から開始）はメチルプレドニゾロン又は同等量の代替ステロイドを経口投与した。

(13) 評価基準／評価項目

- 薬物動態：ノンコンパートメント解析法により，最高血清中濃度（C_{max}），血清中トラフ濃度（C_{trough}），血清中濃度-時間曲線下面積（AUC）及び最高血清中濃度到達時間（t_{max}）を算出した。主要な PK パラメータは 1 週間隔投与終了時の C_{trough}（サイクル 3 の Day 1 の投与前濃度）とした。
- 免疫原性：抗ダラツムマブ抗体及び抗 rHuPH20 抗体の有無，並びに各抗体陽性の検体で抗体価及び中和抗体の有無を評価した。
- 安全性：有害事象，臨床検査値，心電図，バイタルサイン，注射部位の評価，及び ECOG PS スコアを評価した。重症度は National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events（NCI-CTCAE）4.03 版に従って分類した。
- 有効性：IMWG の治療効果判定規準に従い以下評価項目を評価した。complete response（CR）以上［CR＋stringent CR（sCR）］の奏効が認められた被験者の割合，very good partial response（VGPR）以上（sCR＋CR＋VGPR）の奏効が認められた被験者の割合，全奏効率［ORR：sCR＋CR＋VGPR＋partial response（PR）］，minimal response（MR），臨床的有用率（ORR＋MR），PR，stable disease，及び progressive disease（PD）。また，奏効

持続期間，奏効到達期間（サイクル 1 の Day 1 から PR 以上が認められた最初の有効性判定日までの期間）を評価した。

(14) 統計手法

全投与解析対象集団（DARA-CF を 1 回以上投与された全ての被験者）で安全性及び有効性を解析した。DLT 評価解析対象集団（サイクル 1 で投与予定の DARA-CF を 75%以上投与されサイクル 1 を完了した被験者，及び投与量に関係なくサイクル 1 で DLT が発現した被験者）で DLT を評価した。なお，DLT 評価解析対象集団に含まれる被験者は SET が特定した。奏効到達期間及び奏効持続期間は，奏効評価解析対象集団（DARA-CF を 1 回以上投与され，かつベースライン以降に 1 回以上疾患評価を受けた被験者）の奏効例で解析した。

解析計画

- 薬物動態：ダラツムマブの血清中濃度（各血液検体採取時点）及び PK パラメータ（サイクル 1 の Day 1 及びサイクル 2 の Day 22）を要約した。
- 免疫原性：DARA-CF を 1 回以上投与され，抗ダラツムマブ抗体及び抗 rHuPH20 抗体評価用の検体がある全ての被験者について，両抗体の発現割合を要約した。抗体陽性と判断された場合は各中和抗体の抗体価及び有無を要約した。
- 安全性：報告された全ての有害事象，死亡，重篤な有害事象，その他の重要な有害事象，及び注目すべき有害事象（IRR，注射部位反応，好中球減少症，血小板減少症，リンパ球減少症，出血関連事象，感染症および寄生虫症，日和見感染，溶血，間接クームス試験への干渉，腫瘍崩壊症候群，及び二次性悪性腫瘍）の記述統計量及び発現割合を提示した。臨床検査値の記述統計量及びベースラインからの変化量を規定来院時ごとに要約した。ヘモグロビン，好中球，血小板，白血球，リンパ球，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ，アラニンアミノトランスフェラーゼ，及びクレアチニンについて各規定来院時の検査値（平均値）をグラフで示した。各臨床検査値及びその他の安全性データ（心電図，バイタルサイン，及び身体所見）を一覧表又は集計表で示した。
- 有効性：奏効率及びその他の有効性評価項目（奏効到達期間，奏効持続期間，及び M 蛋白変化量）を要約した。

2.7.6.6.1.2 結果

(1) 対象集団

本治験に組み入れられた 6 例のうち，3 例（50.0%）がクリニカルカットオフ時点までに投与中止となり，投与中止理由はいずれも疾患進行であった。

人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性

全投与解析対象集団（6 例）の年齢の中央値は 73 歳［範囲：42～81 歳，1 例（16.7%）が 65～75 歳未満，3 例（50.0%）が 75 歳以上］で，4 例（66.7%）が女性であった。

MM の初回診断時から DARA-CF 初回投与までの期間の中央値は 7.55 年（範囲：1.2～15.4 年）であった。5 例（83.3%）では血清中にのみ測定可能病変が認められ，IgG 型が 3 例（50.0%），IgA 型が 2 例（33.3%）であり，1 例（16.7%）では尿中にのみ測定可能病変が認められた。国際病期分類（ISS）の病期は II 期が 2 例（33.3%），I 期が 4 例（66.7%）であった。組み入れ時の溶骨性病変は全ての被験者で 4 領域未満であった。MM に関連するびまん性骨減少症が 1 例（16.7%）に認められた。髄外性形質細胞腫が認められた被験者はいなかった。ECOG PS スコアは 0 が 5 例（83.3%），1 が 1 例（16.7%）であった。蛍光 in situ ハイブリダイゼーション法を用いて 6 例（100.0%）のベースラインの細胞遺伝学的データを確認した結果，高リスク染色体異常が 4 例（66.7%）に認められた［t(4;14)：3 例（50.0%），del(17p13)：1 例（16.7%）］。

病歴（既往歴及び合併症）

ベースライン時に多く認められた病歴は，白内障及び高血圧［各 3 例（50.0%）］，背部痛，単純ヘルペス，及び不眠症［各 2 例（33.3%）］であった。ベースライン時の臨床検査では，Grade 3 の異常値が 2 例（33.3%）に認められた［ヘモグロビン低値（貧血），リン酸低値（低リン酸血症）が各 1 例（16.7%）］。

前治療及び併用療法

MM に対する前治療数の中央値は 4.0（範囲：2～9）であった。1 例（16.7%）は自家造血幹細胞移植歴のある被験者であった。使用頻度の多かった併用薬は酸関連疾患治療薬［6 例（100.0%）］で，次いで全身性抗ウイルス薬［5 例（83.3%）］，全身性抗菌薬［4 例（66.7%）］，並びに解熱鎮痛薬及び去痰薬［各 3 例（50.0%）］であった。IRR 予防のため，DARA-CF 投与前に解熱鎮痛薬，全身性抗ヒスタミン薬，及び全身性コルチコステロイドが全ての被験者に投与され，閉塞性気道疾患に対する薬剤が 2 例（33.3%）に投与された。さらに DARA-CF 投与後に全身性コルチコステロイドが全ての被験者に投与された。

曝露状況

投与期間の中央値は 12.452 カ月（範囲：4.60～12.94 カ月），投与回数の中央値は 24.5 回（範囲：15～25 回）であった。DARA-CF 投与時間の中央値は，初回，サイクル 1 の Day 8，及びそれ以降で，それぞれ 3.00 分，4.00 分，及び 3.00 分であった。有害事象以外の理由によるサイクルの延期が 2 例（33.3%）に認められた。投与延期（サイクル内）及び休薬に至った被験者はいなかった。注射中の中断，中止及び注射部位変更に至った被験者はいなかった。

(2) 薬物動態及び免疫原性

薬物動態

PK 解析対象集団（6 例）で，初回投与後のダラツムマブの C_{max} 平均値（標準偏差）は 177 (27.8) μg/mL，初回投与からサイクル 1 Day 8 投与前の AUC（$AUC_{0\text{-}7d}$）の平均値（標準偏差）は 990 (145) day*μg/mL であった。いずれのパラメータもサイクル 2 の Day 22（1 週間隔投与の最終投与日）投与後に，約 6～7 倍に増加した。初回投与後の t_{max} の中央値は約 3 日（範囲：2.93～7.00 日）であった。サイクル 2 の Day 22 投与後の t_{max} の中央値は約 1 日（範囲：0.847～3.10 日）であった。1 週間隔投与期間中の C_{trough} の平均値（標準偏差）は，初回投与後（サイクル 1 の Day 8 投与前）の 155 (29.1) μg/mL からサイクル 2 の Day 22 投与後（サイクル 3 の Day 1

投与前）の 879 (247) μg/mL まで増加した。投与間隔の延長に伴い C_{trough} は緩徐に減少し，サイクル 8 Day 1 投与前の C_{trough} の平均値（標準偏差）は 745 (348) μg/mL であった。

免疫原性

免疫原性評価解析集団（6 例）で，クリニカルカットオフ時点までに抗ダラツムマブ抗体及び抗 rHuPH20 抗体が陽性の被験者は認められなかった。

(3) 安全性

有害事象

治験薬を投与された全ての被験者（6 例）に有害事象が発現した。2 例以上に認められた有害事象は投与部位紅斑［4 例（66.7%）］，上咽頭炎［3 例（50.0%）］，リンパ球減少症，好中球減少症，不眠症及び紫斑［各 2 例（33.3%）］であった。

Grade 3 又は 4 の有害事象

クリニカルカットオフ時点までに認められた Grade 3 の有害事象はリンパ球減少症及び好中球減少症［各 1 例（16.7%）］であり，いずれも DARA-CF と関連性があると判断された。クリニカルカットオフ時点で Grade 4 の有害事象は認められなかった。

死亡，重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象

クリニカルカットオフ時点までに，死亡，重篤な有害事象，投与中止及び投与調節［サイクル延期，休薬及びサイクル中の投与延期］，並びに注射中の中断，中止及び注射部位変更に至った有害事象は認められなかった。

注目すべき有害事象

クリニカルカットオフ時点までに IRR は認められなかった。注射部位反応は 4 例（66.7%）に認められ，いずれも Grade 1 であった［投与部位紅斑 4 例（66.7%），投与部位硬結 1 例（16.7%）］。

好中球減少症及びリンパ球減少症は各 2 例（33.3%）に認められ，いずれも Grade 2 及び 3 の事象が各 1 例に発現した。発熱性好中球減少症及び血小板減少症は認められなかった。出血関連事象が 3 例（50.0%）に認められた［Grade 1 の紫斑 2 例（33.3%）及び注射部位内出血 1 例（16.7%）］。これらの出血関連事象は DARA-CF と関連性がなく注射部位反応と判断されなかった。

器官別大分類の感染症および寄生虫症に分類される有害事象が 5 例（83.3%）に認められ，いずれも Grade 1 又は 2 であった［上咽頭炎 3 例（50.0%），急性副鼻腔炎，帯状疱疹，及び上気道感染各 1 例（16.7%）］。B 型肝炎ウイルスの再活性化は認められなかった。日和見感染が 1 例に認められた（Grade 1 の帯状疱疹）。二次性悪性腫瘍，腫瘍崩壊症候群，溶血，及び間接クームス試験への干渉は認められなかった。

用量制限毒性

DLT 評価解析対象集団（6 例）で DLT は認められなかった。再発又は難治性の日本人 MM 患者に対し DARA-CF 1800 mg を皮下投与したときの忍容性及び安全性は良好であった。

(4) 有効性

奏効率

全投与解析対象集団（6 例）での ORR（PR 以上）は 66.7%（4 例）であり，CR 及び VGPR が各 1 例（16.7%），PR 及び MR が各 2 例（33.3%）であった。臨床的有用率（ORR＋MR）は 100%であった。

奏効到達期間

PR 以上の奏効が認められた 4 例の初回奏効到達期間の中央値は 1.00 カ月（範囲：0.9～1.9 カ月），最良効果到達期間の中央値は 1.92 カ月（範囲：0.9～7.4 カ月）であった。

奏効持続期間

PR 以上の奏効が認められた 4 例のうち，1 例（25.0%）は PD が確認されたが，3 例（75.0%）はクリニカルカットオフ時点で PD が認められず打ち切りとなった。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 Kaplan-Meier 法で推定できなかった。

2.7.6.6.1.3 結論

再発又は難治性の日本人 MM 患者に DARA-CF 1800 mg を皮下投与したときの安全性及び忍容性は良好であり，新たな安全性の懸念は認められなかった。また，当該患者集団に対する DARA-CF 1800 mg 皮下投与の有効性プロファイルは良好であった。

2.7.6.6.2 有害事象

2018 年 10 月 31 日のクリニカルカットオフ時点までに認められた全ての有害事象及び治験薬と関連性がある有害事象を表 2.7.6.6-1 に示す。

表 2.7.6.6-1 全ての有害事象及び治験薬と関連性がある有害事象［MMY1008 試験，安全性解析対象集団］

	TEAEs							Related TEAEs						
	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade5	≥ Grade 3	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade5	≥ Grade 3
Analysis set: Safety	6							6						
Total no. of subjects with a treatment-emergent adverse event	6 (100.0%)	1 (16.7%)	3 (50.0%)	2 (33.3%)	-	-	2 (33.3%)	6 (100.0%)	1 (16.7%)	3 (50.0%)	2 (33.3%)	-	-	2 (33.3%)
System-organ class/preferred term														
感染症および寄生虫症	5 (83.3%)	4 (66.7%)	2 (33.3%)	0	-	-	0	2 (33.3%)	1 (16.7%)	1 (16.7%)	0	-	-	0
上咽頭炎	3 (50.0%)	3 (50.0%)	0	0	-	-	0	0	0	0	0	-	-	0
急性副鼻腔炎	1 (16.7%)	0	1 (16.7%)	0	-	-	0	1 (16.7%)	0	1 (16.7%)	0	-	-	0
帯状疱疹	1 (16.7%)	1 (16.7%)	0	0	-	-	0	1 (16.7%)	1 (16.7%)	0	0	-	-	0
上気道感染	1 (16.7%)	0	1 (16.7%)	0	-	-	0	0	0	0	0	-	-	0
血液およびリンパ系障害	4 (66.7%)	0	2 (33.3%)	2 (33.3%)	-	-	2 (33.3%)	4 (66.7%)	0	2 (33.3%)	2 (33.3%)	-	-	2 (33.3%)
リンパ球減少症	2 (33.3%)	0	1 (16.7%)	1 (16.7%)	-	-	1 (16.7%)	2 (33.3%)	0	1 (16.7%)	1 (16.7%)	-	-	1 (16.7%)
好中球減少症	2 (33.3%)	0	1 (16.7%)	1 (16.7%)	-	-	1 (16.7%)	2 (33.3%)	0	1 (16.7%)	1 (16.7%)	-	-	1 (16.7%)
白血球減少症	1 (16.7%)	0	1 (16.7%)	0	-	-	0	1 (16.7%)	0	1 (16.7%)	0	-	-	0
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (66.7%)	4 (66.7%)	0	0	-	-	0	4 (66.7%)	4 (66.7%)	0	0	-	-	0
注射部位紅斑	4 (66.7%)	4 (66.7%)	0	0	-	-	0	4 (66.7%)	4 (66.7%)	0	0	-	-	0
注射部位内出血	1 (16.7%)	1 (16.7%)	0	0	-	-	0	0	0	0	0	-	-	0
注射部位硬結	1 (16.7%)	1 (16.7%)	0	0	-	-	0	1 (16.7%)	1 (16.7%)	0	0	-	-	0
胃腸障害	2 (33.3%)	2 (33.3%)	0	0	-	-	0	0	0	0	0	-	-	0
便秘	1 (16.7%)	1 (16.7%)	0	0	-	-	0	0	0	0	0	-	-	0
歯痛	1 (16.7%)	1 (16.7%)	0	0	-	-	0	0	0	0	0	-	-	0
傷害、中毒および処置合併症	2 (33.3%)	2 (33.3%)	0	0	-	-	0	0	0	0	0	-	-	0
橈骨神経損傷	1 (16.7%)	1 (16.7%)	0	0	-	-	0	0	0	0	0	-	-	0
熱傷	1 (16.7%)	1 (16.7%)	0	0	-	-	0	0	0	0	0	-	-	0
精神障害	2 (33.3%)	1 (16.7%)	1 (16.7%)	0	-	-	0	0	0	0	0	-	-	0
不眠症	2 (33.3%)	1 (16.7%)	1 (16.7%)	0	-	-	0	0	0	0	0	-	-	0
皮膚および皮下組織障害	2 (33.3%)	2 (33.3%)	0	0	-	-	0	0	0	0	0	-	-	0
紫斑	2 (33.3%)	2 (33.3%)	0	0	-	-	0	0	0	0	0	-	-	0
臨床検査	1 (16.7%)	0	1 (16.7%)	0	-	-	0	0	0	0	0	-	-	0
体重減少	1 (16.7%)	0	1 (16.7%)	0	-	-	0	0	0	0	0	-	-	0
代謝および栄養障害	1 (16.7%)	1 (16.7%)	0	0	-	-	0	0	0	0	0	-	-	0
高カルシウム血症	1 (16.7%)	1 (16.7%)	0	0	-	-	0	0	0	0	0	-	-	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (16.7%)	1 (16.7%)	0	0	-	-	0	0	0	0	0	-	-	0
背部痛	1 (16.7%)	1 (16.7%)	0	0	-	-	0	0	0	0	0	-	-	0

Adverse events are reported using MedDRA version 21.1 and toxicity grade is based on CTCAE(Common Terminology Criteria for Adverse Events) version 4.03.
Worst toxicity is reported for recurring events of different non-missing toxicity grades for each subject.
An event with a missing toxicity grade is counted in the total column but not reported in the toxicity grade columns.
An AE is categorized as related if assessed by the investigator as possibly, probably, or very likely related to study treatment.

[TSFAE02.RTF] [JNJ-54767414\MMY1008\DBR_CSR\RE_CSR\PROD\TSFAE02.SAS] 10JAN2019, 21:15