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
AL	amyloid light chain
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）（以下，ダラツムマブ）はヒト免疫グロブリン G1 kappa モノクローナル抗体であり，ダラツムマブ点滴静注製剤は，国内において「多発性骨髄腫（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。

ダラツムマブ皮下注製剤は，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り，MM の効能・効果で他の抗悪性腫瘍剤との併用療法にて承認申請中である。

「全身性 AL アミロイドーシス」の適応症での本申請にあたり，日本人又は外国人 MM 患者を対象に単剤療法にてダラツムマブ皮下注製剤を投与した第 I 相試験 2 試験（54767414MMY1008 試験及び 54767414MMY1004 試験，以下，MMY1008 試験及び MMY1004 試験），並びに日本人及び外国人全身性免疫グロブリン軽鎖アミロイドーシス（以下，全身性 AL アミロイドーシス）患者を対象に，ダラツムマブ皮下注製剤をシクロホスファミド水和物，ボルテゾミブ及びデキサメタゾンとの併用療法にて投与したときの有効性を検討する第 III 相試験 1 試験（54767414AMY3001 試験，以下 AMY3001 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。なお， AMY3001 試験ではシクロホスファミド水和物，ボルテゾミブ及びデキサメタゾンの薬物動態は評価していない。

本項では，上記 3 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，ダラツムマブ点滴静注製剤の申請時に既提出の承認申請資料から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

ダラツムマブ皮下注製剤は，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。臨床試験で用いたダラツムマブ皮下注製剤は，いずれも市販予定製剤と同一製剤であり，同じ製造工程で生産された。

また，AMY3001 試験では試験に参加する各国で市販されているシクロホスファミド水和物，ボルテゾミブ及びデキサメタゾンの製剤を使用した。

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 3 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】

MMY1004 試験，MMY1008 試験，及び AMY3001 試験（中間解析時点で得られていた一部の試料のみ）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。

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

参考資料【5.3.1.4.3】

AMY3001 試験では，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沈降及び酸解離（Precipitation and acid dissociation，PandA）法を用いて血清中抗ダラツムマブ抗体を測定した。なお，中間解析時点でブリッジング ECLIA 法を用いて測定した試料についても PandA 法を用いて再測定した。

アッセイの詳細はバリデーション報告書（【5.3.1.4.3】CP2019V-041）に記載した。また，バリデーションの概要を表 2.7.1-1 に示す。

表 2.7.1-1 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 における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 試料中ブリッジング 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，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（【5.3.1.4.3】CP2019V-041/Attachment 1）に記載した。

2.7.1.1.2.4　ヒト血清中抗ダラツムマブ中和抗体の検出法　参考資料【5.3.1.4.4】

本申請のために実施した 3 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（【5.3.1.4.4】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。

2.7.1.1.2.5　抗 rHuPH20 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 3 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（【5.3.1.4.5】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

2.7.1.1.2.6 抗 rHuPH20 中和抗体の検出法 参考資料【5.3.1.4.6】

本申請のために実施した 3 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（【5.3.1.4.6】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

2.7.1.2　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

該当なし。

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 10
2.7.2.4 特別な試験 22
2.7.2.5 付録 23

略号一覧表

略号又は略称	名称及び内容
BQL	below quantification limit
CI	confidence interval
CL/F	apparent clearance （みかけのクリアランス）
CR	complete response （完全奏功）
CyBorD	cyclophosphamide-bortezomib-dexamethasone （シクロホスファミド水和物－ボルテゾミブ－デキサメタゾン）
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）
DCyBorD	daratumumab-cyclophosphamide-bortezomib-dexamethasone （ダラツムマブ－シクロホスファミド水和物－ボルテゾミブ－デキサメタゾン）
E_{max}	maximum efficacy （最大効果）
ER	exposure-response （曝露－応答）
Ig	immunoglobulin （免疫グロブリン）
IRR	infusion-related reaction （インフュージョンリアクション）
K_a	1st order absorption rate constant （一次吸収速度定数）
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）
NR	no response
PK	pharmacokinetics （薬物動態）
popPK	population pharmacokinetics （母集団薬物動態）
PR	partial response
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）］
SC	subcutaneous
SD	standard deviation
V/F	apparent volume of distribution （みかけの分布容積）
VGPR	very good partial response
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）（以下，ダラツムマブ）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，ダラツムマブ点滴静注製剤は，国内において「多発性骨髄腫（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。

ダラツムマブ皮下注製剤は，ダラツムマブ 1800 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）（rHuPH20）30,000 U（2000 U/mL）を含有するバイアル入り配合製剤であり，MM の効能・効果で他の抗悪性腫瘍剤との併用療法にて承認申請中である。

「全身性 AL アミロイドーシス」の適応症での本申請にあたり，日本人又は外国人 MM 患者を対象に単剤療法にてダラツムマブを皮下投与した第 I 相試験 2 試験，並びに日本人及び外国人全身性免疫グロブリン軽鎖アミロイドーシス（全身性 AL アミロイドーシス）患者を対象に，ダラツムマブをシクロホスファミド水和物，ボルテゾミブ，及びデキサメタゾン（CyBorD 療法）との併用（DCyBorD 療法）にて反復皮下投与したときの有効性を検討する第 III 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（PK）及び免疫原性，並びに rHuPH20 の免疫原性を評価した。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，全身性 AL アミロイドーシス患者又は MM 患者を対象にダラツムマブを反復皮下投与したときの血清中ダラツムマブの PK，母集団 PK（popPK），曝露―応答（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，他の rHuPH20 含有製剤の臨床試験 [1)] の結果から，皮下投与された rHuPH20 は全身循環にほとんど移行しない，又はわずかに移行しても速やかに消失するため，rHuPH20 の PK は評価していない。また，ダラツムマブとシクロホスファミド，ボルテゾミブ及びデキサメタゾンの消失機序は重複しておらず，ダラツムマブとこれらの薬剤が薬物相互作用を示す可能性は低いと考えられるため，54767414AMY3001 試験（以下，AMY3001 試験）ではシクロホスファミド水和物，ボルテゾミブ及びデキサメタゾンの PK は評価していない。

表 2.7.2-1 臨床薬理評価に用いた臨床試験概要

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	ダラツムマブの用量	投与被験者数/PK 評価例数[b]
国際共同	54767414 AMY3001 試験 【5.3.5.1.1-1】	III	未治療の全身性 AL アミロイドーシス患者（日本人及び外国人）	1800 mg 皮下投与（DCyBorD 療法として）	DCyBorD 群：193 例/186 例 CyBorD 群：188 例/-
日本	54767414 MMY1008 試験 【5.3.5.2.2-1】	I	再発又は難治性の MM 患者（日本人）	1800 mg 皮下投与（単剤療法として）	6 例/6 例
海外	54767414 MMY1004 試験 【5.3.5.2.1-1, 5.3.5.2.1-2】	Ib	再発又は難治性の MM 患者（外国人）	パート 1（用量漸増） 1200 mg 又は 1800 mg 皮下投与（Dara-MD を使用） パート 2 1800 mg 皮下投与（単剤療法として）	78 例/78 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，DCyBorD = ダラツムマブ－シクロホスファミド水和物－ボルテゾミブ－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]ダラツムマブの PK 解析対象集団

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1 54767414AMY3001 試験（国際共同第 III 相試験）

評価資料【5.3.5.1.1-1】

AMY3001 試験は，未治療の全身性 AL アミロイドーシス患者 381 例（うち，日本人 28 例）を対象に，DCyBorD 療法と CyBorD 療法の有効性を比較する第 III 相，ランダム化，非盲検，実薬対照試験であった。

DCyBorD 群では，28 日間を 1 サイクルとし，疾患進行又は全身性 AL アミロイドーシスに対する次治療開始まで，ダラツムマブは最長 24 サイクル（約 2 年），ボルテゾミブ，シクロホスファミド水和物及びデキサメタゾンは最長 6 サイクル投与することとした。ダラツムマブはサイクル 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 1800 mg を皮下投与した。ボルテゾミブは 1 週間隔で 1.3 mg/m^2 を皮下投与した。なお，ボルテゾミブの投与により注射部位反応が発現した被験者では，ボルテゾミブの静脈内投与を可とした。シクロホスファミド水和物は 1 週間隔で 300 mg/m^2（無水物換算）を経口又は静脈内投与した。ただし，週間投与量は，体表面積にかかわらず 500 mg（無水物換算）までとした。デキサメタゾンは 1 週間隔で 40 mg を経口投与した。ダラツムマブ投与日にデキサメタゾンを投与する場合は前投薬として 20 mg を経口又は静脈内投与し，その翌日にも 20 mg を投与した。なお，ダラツムマブ投与日以外（サイクル 3～6 の Day 8，Day 22）にデキサメタゾンを投与する場合でも，40 mg を 20 mg ずつに分割して 2 日間にわたる投与を可とした。また，70 歳超，体格指数（BMI）18.5 未満，血液量増加症，コントロール不良の糖尿病，又はステロイドに対する不耐症／有害事象の既往のある被験者に対しては，1 週間隔で 20 mg のデキサメタゾン投与を可とした。CyBorD 群では，DCyBorD 群で投与した治験薬のうち，ボルテゾミブ，シクロホスファミド水和物及びデキサメタゾンを同一の用法・用量で投与した。

PK 評価対象集団（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 186 例，ダラツムマブ及び rHuPH20 の

免疫原性評価対象集団（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 時点で免疫原性評価用試料が得られた被験者）は，それぞれ 182 例及び 181 例であった。

2.7.2.2.1.1　薬物動態の結果

血清中ダラツムマブ濃度の要約を表 2.7.2-付録-2 に示す。全身性 AL アミロイドーシス患者を対象にダラツムマブ 1800 mg を DCyBorD 療法にて反復皮下投与したとき，血清中ダラツムマブ濃度は 1 週間隔での投与により累積し，その後投与間隔の延長とともに徐々に低下した。サイクル 3 Day 1 の投与前（1 週間隔での最終投与のトラフ濃度）における血清中ダラツムマブ濃度の平均値（SD）は，597 (232) µg/mL であった。

日本人部分集団

日本人部分集団における血清中ダラツムマブ濃度の要約を表 2.7.2-付録-3 に示す。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全体集団と比較して日本人で高値であったが，分布は重なっていた。サイクル 3 Day 1 の投与前（1 週間隔での最終投与のトラフ濃度）における血清中ダラツムマブ濃度の平均値（SD）は，669 (270) µg/mL であった。

2.7.2.2.1.2　免疫原性の結果

抗ダラツムマブ抗体

ダラツムマブの免疫原性の評価が可能であった被験者 182 例（うち，日本人 15 例）は全て抗ダラツムマブ抗体陰性であった。

抗 rHuPH20 抗体

rHuPH20 の免疫原性の評価が可能であった被験者 181 例のうち，11 例（6.1%）において投与後検体で抗 rHuPH20 抗体陽性が認められた。また，24 例（13.3%）において投与前検体で抗 rHuPH20 抗体陽性が認められた。なお，投与前に抗 rHuPH20 抗体陽性が認められた場合は，投与後に，投与前検体からの抗体価の上昇が認められた検体のみを抗 rHuPH20 抗体陽性と判定した。日本人被験者 15 例のうち，投与後検体はいずれの被験者においても抗 rHuPH20 抗体陰性であったが，2 例（13.3%）において投与前検体で抗 rHuPH20 抗体陽性が認められた。

抗 rHuPH20 抗体陽性が認められた検体の抗体価は低く（投与前検体の抗体価は 40 以下, 投与後検体の抗体価は 10 以下），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。

2.7.2.2.2　54767414MMY1008 試験（国内第 I 相試験）　参考資料【5.3.5.2.2-1】

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 患者を対象にダラツムマブ 1800 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 PK 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，ダラツムマブ 1800 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

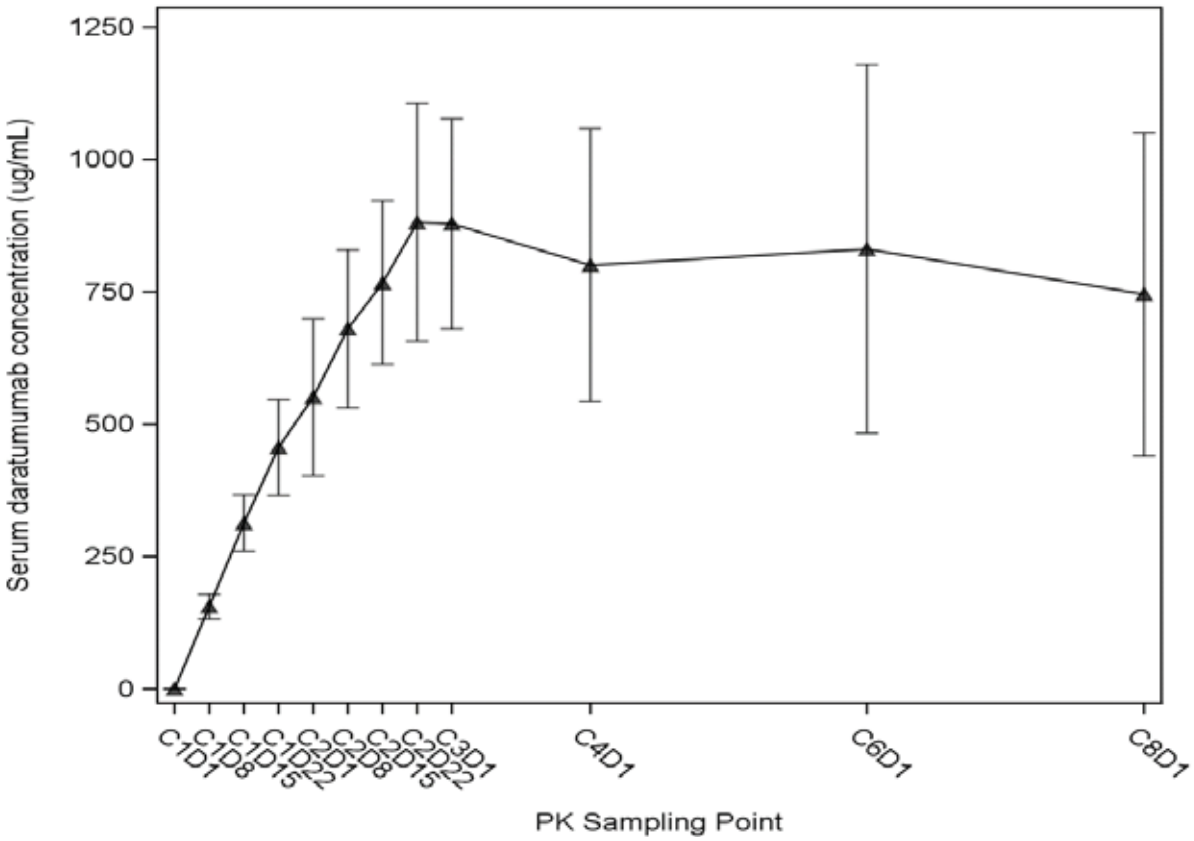
マブ濃度データが得られた被験者）及び免疫原性評価例数（1 回でもダラツムマブの投与を受け，初回投与後に少なくとも 1 時点の免疫原性評価用検体が得られた被験者）は，いずれも 6 例であった。

2.7.2.2.2.1　　薬物動態の結果

ダラツムマブ 1800 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-4 に，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。

初回皮下投与後，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，ダラツムマブを 1 週間隔で反復皮下投与したとき，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トラフ濃度）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 ダラツムマブ 1800 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－時間推移

表 2.7.2-2 ダラツムマブ 1800 mg の初回及び 8 回目皮下投与（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.

2.7.2.2.2.2 免疫原性の結果

免疫原性評価可能であった被験者 6 例は，いずれも抗ダラツムマブ抗体及び抗 rHuPH20 抗体陰性であった。

2.7.2.2.3 54767414MMY1004 試験（海外第 Ib 相試験）

参考資料【5.3.5.2.1-1, 5.3.5.2.1-2】

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 PK 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 1200 又は 1800 mg を，パート 2 ではダラツムマブ 1800 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。

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 1200 mg 群では 60 mL（rHuPH20 30,000 U 含む），Dara-MD 1800 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。市販予定製剤と同一製剤であるダラツムマブ皮下注製剤を用いたパート 2 では 3～5 分間で投与を完了した。

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 時点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 1，1200 mg 群 8 例及び 1800 mg 群 45 例，並びにパート 2，25 例）であった。

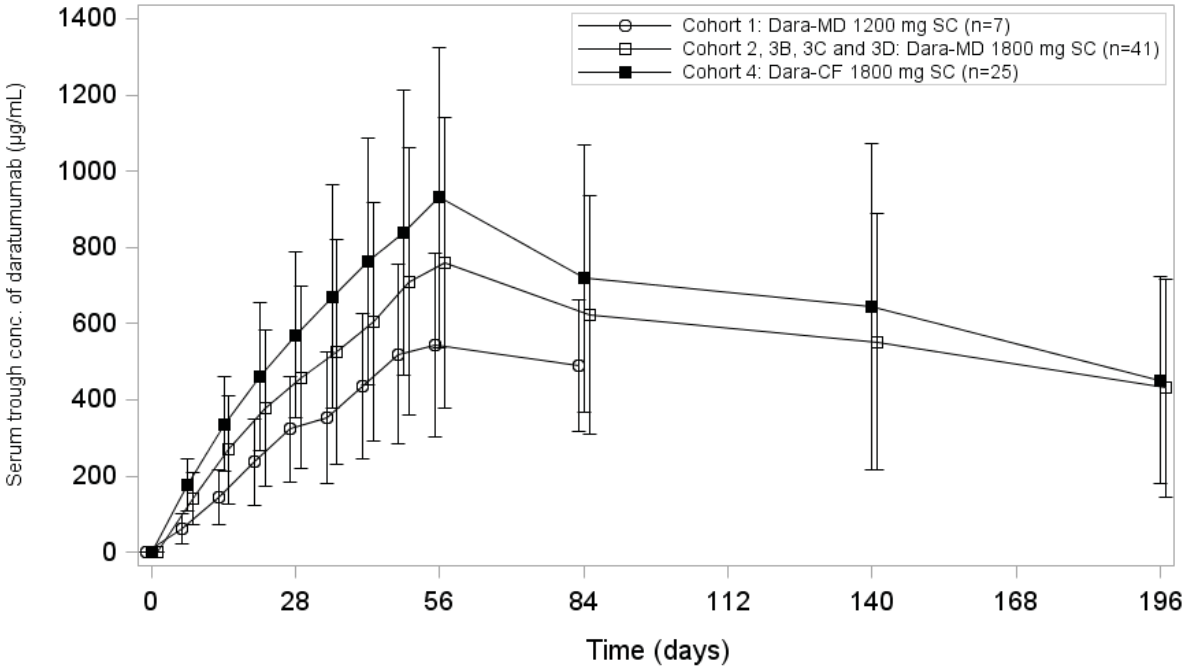
2.7.2.2.3.1 薬物動態の結果

ダラツムマブ 1200-又は 1800-mg を Dara-MD 又はダラツムマブ皮下注製剤（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-5 に示す。また，ダラツムマブ初回投与（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。

初回皮下投与後，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 1800 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 1200 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 1800 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 1200 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，1200 mg 群（パート 1）で 8-10 倍，1800 mg 群（パート 1 又はパート 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 1200-又は 1800-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 1200-又は 1800-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.

2.7.2.2.3.2 免疫原性の結果

抗ダラツムマブ抗体

免疫原性評価可能被験者 78 例中 3 例（3.8%）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。

抗 rHuPH20 抗体

免疫原性評価可能被験者 78 例中 10 例（12.8%）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。

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 薬物相互作用

ダラツムマブとシクロホスファミド，ボルテゾミブ及びデキサメタゾンの消失機序は重複しておらず，ダラツムマブは抗体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。さらに，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。以上から，ダラツムマブとこれらの薬剤が薬物相互作用を示す可能性は低いと考えられる。そのため，AMY3001 試験ではシクロホスファミド水和物，ボルテゾミブ及びデキサメタゾンの PK は評価しなかった。なお，MM 患者を対象とした popPK 解析において，ダラツムマブを単剤療法又は他の抗悪性腫瘍剤（ボルテゾミブ，デキサメタゾンを含む）との併用療法にて反復皮下投与

したとき，血清中ダラツムマブの曝露量は併用療法の有無又は種類によらず同程度であると予測された【CTD 1.13.1 ダラツムマブ皮下注製剤 2020 年 4 月 17 日初回承認申請時 CTD5.3.3.5.1】。

ダラツムマブ皮下注製剤を投与したときの rHuPH20 のバイオアベイラビリティは評価していないが，皮下投与した rHuPH20 のバイオアベイラビリティは低いと考えられることから（2.7.2.1），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。なお，臨床試験においてダラツムマブとボルテゾミブは異なる部位に皮下投与しており，ボルテゾミブの PK が rHuPH20 による吸収促進効果の影響を受けた可能性はないと考える。

2.7.2.3.2　ダラツムマブの薬物動態の国内外差

以下に示す全身性 AL アミロイドーシス患者及び MM 患者におけるダラツムマブの PK の国内外差の検討結果より，ダラツムマブ 1800 mg を皮下投与したときのダラツムマブの PK に，明らかな国内外差はないと考えられた。

全身性 AL アミロイドーシス患者におけるダラツムマブの PK の国内外差

AMY3001 試験の DCyBorD 群から得られた血清中ダラツムマブ濃度について，日本人部分集団と全体集団で比較したとき，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全体集団と比較して日本人部分集団で高値であった（表 2.7.2-付録-2 及び表 2.7.2-付録-3）。popPK 解析において体重はダラツムマブのみかけの分布容積（V/F）及びみかけのクリアランス（CL/F）に対して有意な共変量であり（2.7.2.3.3.1(2)1)），またダラツムマブの投与量は体重によらず一定（1800 mg）としたことから，日本人部分集団で血清中ダラツムマブ濃度が全体集団と比較して高値であった理由は体重差に起因すると考えられる。なお，ダラツムマブが投与された日本人部分集団及び全体集団の体重の中央値（範囲）は，それぞれ 59.60 (41.5 ~ 77.9) kg 及び 73.00 (41.5 ~141.5) kg であった。全体集団において体重に起因する血清中ダラツムマブの曝露量の差は臨床的に意義のある差ではないと popPK 解析で結論づけられたこと（2.7.2.3.3.1(2)1)），また日本人部分集団の血清中ダラツムマブ濃度の分布は全体集団の分布と重なっていたことから（表 2.7.2-付録-2，表 2.7.2-付録-3），全身性 AL アミロイドーシス患者において臨床的に意義のあるダラツムマブの PK の国内外差はないと考えられた。

MM 患者におけるダラツムマブの PK の国内外差

国内第 I 相試験（MMY1008 試験）及び海外第 Ib 相試験（MMY1004 試験）のパート 2 の PK パラメータを表 2.7.2-4 に示す。なお，MMY1008 試験の t_{max} 及び AUC は，報告値に 24 を乗ずることで時間の単位を日（day）から時間（h）に変更した。

初回投与，及び 1 週間隔での最終投与（8 回目の投与）のいずれにおいても，血清中ダラツムマブの PK パラメータの平均値は，1 週間隔での最終投与後の t_{max} を除き，両試験で同程度であった。なお，t_{max} の個別値の分布は両試験で重複していたこと，及び C_{max} の平均値は同程度であったことから，両試験で認められた t_{max} の差は臨床的に意義のある差ではないと考えられる。

以上から，MM 患者においても臨床的に意義のあるダラツムマブの PK の国内外差はないと考えられた。

表 2.7.2-4 日本人又は外国人 MM 患者に本剤 1800 mg を反復投与した時の
血清中ダラツムマブの PK パラメータ（MMY1008 試験及び MMY1004 試験パート 2）

Parameter	Mean (SD); t_{max}: Median (Range)	
	MMY1008 試験（日本人）	MMY1004 試験パート 2（外国人）
Cycle 1-Dose 1		
N	6	24
t_{max}, h	72.0 (70.3-168)[a]	71.7 (46.1-190)
C_{max}, µg/mL	177 (27.8)	209 (77.3)
$AUC_{7days,}$ µg.h/mL	23760 (3480)[a]	29016 (11806)
Cycle 2-Dose 4 (last weekly dose)		
N	6	18
t_{max}, h	21.7 (20.3-74.4)[a]	69.2 (18.5-168)
C_{trough}, µg/mL	881 (281)	838 (375)[b]
C_{max}, µg/mL	1092 (318)	1011 (382)
$AUC_{7days,}$ µg.h/mL	168360 (45480)[a]	156669 (61193)
Cycle 3-Dose 1 (Cycle 3 Day 1)		
N	6	22
C_{trough}, µg/mL	879 (247)	932 (394)

a. 報告値に 24 を乗ずることで時間の単位を日（day）から時間（h）に変更。

b. N=23

2.7.2.3.3 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】

2.7.2.3.3.1 母集団薬物動態解析

第 III 相試験 AMY3001 試験のデータ（解析対象例数：211 例，測定ポイント：1224 ポイント）を用いて popPK 解析を実施した。

(1) 構造モデル

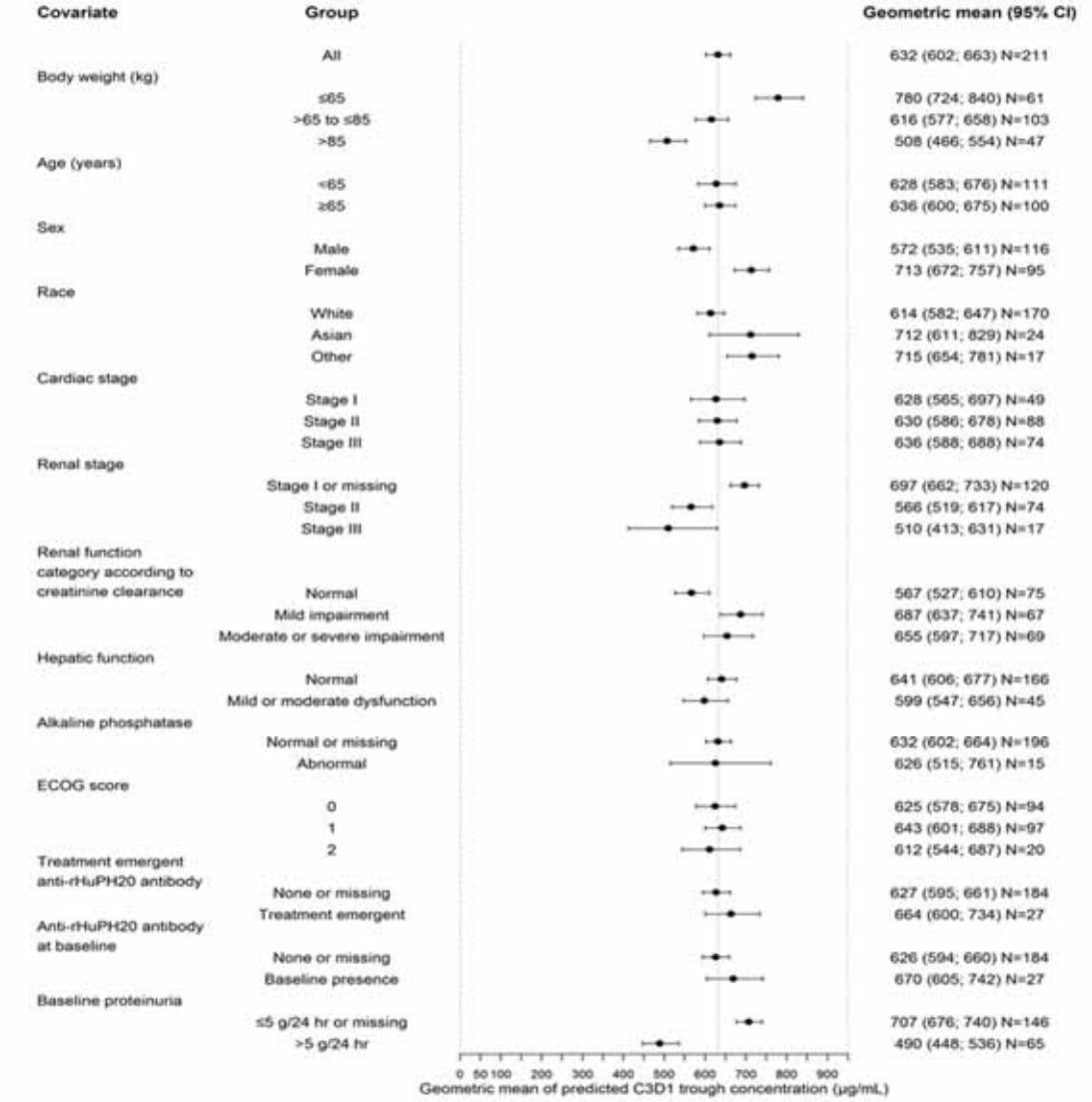
全身性 AL アミロイドーシス患者を対象にダラツムマブ 1800 mg をダラツムマブ皮下注製剤として投与したときの血清中ダラツムマブ濃度－時間推移は，一次吸収過程及び 2 つの消失過程（線形クリアランス及び時間依存的ミカエリス・メンテン型非線形クリアランス）を有する 1 コンパートメントモデルにより記述された。なお，線形クリアランスは IgG の非特異的消失過程を示しており，ミカエリス・メンテン型非線形クリアランスは可飽和型の標的介在性クリアランスを示している。ダラツムマブの治療効果により標的分子（CD38）は時間とともに減少すると仮定し，非線形クリアランスが一次消失速度定数に従って時間依存的に低下するモデルとした。

本モデルでは，ダラツムマブの CL/F，V/F，一次吸収速度定数（K_a），みかけの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，非線形クリアランスが V_{max} の半分となるときのダラツムマブの濃度に該当する）及び非線形クリアランスの時間依存的な変化を表す消失速度定数（K_{DES}）を popPK モデルパラメータとして推定した。

(2) 共変量解析

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。共変量候補として，MM 患者におけるダラツムマブの最終 popPK モデルに組み込まれた共変量（体重及び性別），及び全身性 AL アミロイドーシスの疾患に関連した共変量候補（心臓病期，腎臓病期，アルカリホスファターゼ値及び肝機能）の影響を検討した。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。

各共変量候補について，推定血清中ダラツムマブ曝露量をフォレストプロットにより部分集団間で比較した（図 2.7.2-3）。なお，シミュレーションにより推定したサイクル 3 Day 1 の投与前濃度を曝露量の指標とした。



Abbreviations: C3D1=Cycle 3 Day 1; CI=confidence interval; ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group; rHuPH20=recombinant human hyaluronidase PH20.
Key: Solid black circle represents geometric mean, and error bar represents 95% CI. Solid line represents reference value of the geometric mean of all subjects. Numbers represent geometric mean value, 95% CI, and the number of subjects in the comparison groups.
Note: The proteinuria cutoff point was 5 g/24 hr[2)]

図 2.7.2-3 全身性 AL アミロイドーシス患者を対象にダラツムマブ 1800 mg を反復皮下投与したときのサイクル 3 Day 1 の投与前における血清中ダラツムマブ濃度の部分集団解析（フォレストプロット）

1）体重

最終モデルにおいて，体重は，V/F 及び CL/F のいずれに対しても有意な共変量であった。65 kg 以下の被験者及び 85 kg 超の被験者におけるダラツムマブの曝露量は，体重 65 kg 超かつ 85 kg 以下の被験者と比較して，それぞれ 27%高値及び 18%低値を示した。

AMY3001 試験の CyBorD 群における有効性の部分集団解析の結果，体重 65 kg 以下，65 kg 超かつ 85 kg 以下及び 85 kg 超の各部分集団における完全奏効（Complete Response，以下，CR）率は，それぞれ 54.8%，52.1%及び 54.1%といずれの部分集団においても同程度であった。また，安全性に関する ER 解析において，ダラツムマブの曝露量と有害事象の発現割合に明らかな相関は認められなかった（2.7.2.3.3.2(2)）。以上より，ダラツムマブの曝露量に対する体重の影響は，臨床的に意義のあるものではないと考えられた。

2) 腎臓病期

最終モデルにおいて，腎臓病期は，V/F 及び CL/F のいずれに対しても有意な共変量であった。腎臓病期ステージ II の被験者における血清中ダラツムマブの曝露量は、腎臓病期ステージ I の被験者と比較して 19%低値であった。腎臓病期ステージ III の被験者における血清中ダラツムマブの曝露量は，腎臓病期ステージ I の被験者と比較して 27%低値であったが，腎臓病期ステージ III の被験者は少数（17 例）であったこと，及び腎臓病期ステージ III の被験者の曝露量の分布は，腎臓病期ステージ II の被験者の分布とおおむね重なっていたことから，腎臓病期ステージ III の被験者における血清中ダラツムマブの曝露量について明確な結論は見いだせなかった。AMY3001 試験の CyBorD 群の有効性の部分集団解析の結果，腎臓病期ステージ II の被験者における CR 率（71.4%）は，ステージ I の被験者（51.3%）と比較して高値であった。腎臓病期ステージは PK に影響を与えたが，有効性への明らかな影響は認められず臨床的に意義のあるものではなかった。

ベースラインの蛋白尿値が 5 g/24 時間を超える被験者における血清中ダラツムマブの曝露量は、ベースラインの蛋白尿値が 5 g/24 時間以下の被験者よりも 31%低かった。一方で，ベースラインの蛋白尿値が 5 g/24 時間を超える被験者における CR 率は 63.9%，ベースラインの蛋白尿値が 5 g/24 時間以下の被験者における CR 率は 48.5%であった。ベースラインの蛋白尿値は PK に影響を与えたが，有効性への明らかな影響は認められず臨床的に意義のあるものではなかった。

3) アルカリホスファターゼ

最終モデルにおいて，ベースラインのアルカリホスファターゼ値は V/F に対して有意な共変量であった。アルカリホスファターゼが基準範囲内の被験者と基準範囲を逸脱した被験者の血清中ダラツムマブの曝露量の差は 10%未満と限定的であり，ダラツムマブの PK に対するベースラインのアルカリホスファターゼ値の影響は，臨床的に意義のあるものではないと考えられた。なお，肝機能及び心臓病期は，いずれも CL/F 及び V/F に対して有意な共変量ではなく，ダラツムマブの PK に対するアルカリホスファターゼの影響は，肝機能又は心臓病期とは無関係であると考えられた。

4) その他の共変量候補

肝機能

最終モデルにおいて，肝機能は CL/F 及び V/F に対して有意な共変量ではなかった。

心臓病期

最終モデルにおいて，心臓病期は CL/F 及び V/F に対して有意な共変量ではなかった。

性別

MM 患者における最終 popPK モデルでは性別が中枢コンパートメントの分布容積（V1）に対する有意な共変量であったが，全身性 AL アミロイドーシス患者における popPK 解析では，最終モデルにおいて性別は CL/F 又は V/F のいずれに対しても有意な共変量ではなかった。

免疫原性

AMY3001 試験でダラツムマブの投与を受けた被験者はいずれも抗ダラツムマブ抗体陰性であった。また，抗 rHuPH20 抗体陽性と判定された被験者と，抗 rHuPH20 抗体陰性被験者で血清中ダラツムマブの曝露量に差が認められなかった。そのため，popPK 解析では免疫原性に関する共変量解析は実施していない。

(3) 最終モデル

最終モデルにおいて，体重及び腎臓病期が CL/F に，体重，腎臓病期及びベースラインのアルカリホスファターゼ値が V/F 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 2.7.2-5 に示す。他の抗体薬でも一般的に認められるとおり，モデルより推定したみかけの線形クリアランスは内因性 IgG の非特異的クリアランスに，みかけの分布容積は血漿容積に，それぞれ近い値を示し，いずれも体重と相関した。モデルを用いてベイズ推定により求めた線形クリアランスから推定した消失半減期の幾何平均値［個体間変動（CV%）］は，27.5 日（74.0%）であった。

表 2.7.2-5 全身性 AL アミロイドーシス患者における，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 (%)	RSE (%)
CL/F (L/day)	0.210	4.12	41.8	11.3
Renal Stage II on CL/F	0.518	19.0		
Renal Stage III on CL/F	0.627	27.3		
WT on CL/F	0.926	16.0		
V/F (L)	10.8	3.09	28.1	12.6
Renal Stage II or III on V/F	-0.172	21.8		
WT on V/F	0.747	13.8		
Abnormal ALP on V/F	0.297	38.2		
V_{max} (mg/h)	1.07	11.2	146	Fixed
K_{des} (1/day)	0.0121	15.8	67.4	Fixed
K_m (µg/mL)	2.56	Fixed		
K_a (1/day)	0.773	8.31	61.2	20.4
Additive error (CV%)	17.8	5.56		

Abbreviations: ALP=alkaline phosphatase; CL/F=apparent clearance; CV%=coefficient of variation%; IIV=interindividual variability; K_a=first-order absorption rate constant; K_{des}=first-order rate for decrease in V_{max}; K_m=Michaelis-Menten constant; PK=pharmacokinetic; RSE=relative standard error; TVCL=typical value; V/F=apparent volume of distribution; V_{max}=maximum velocity of the saturable clearance process; WT=body weight.

Note: Objective function value=-1845.558. Conditional number=1.2. Conditional number was calculated as the ratio of the largest to smallest eigenvalue of correlation matrix of estimate. Additive error term was on log scale.

For IIV, RSE% is given for CV% and is an approximate value.

The typical values of PK parameters in Subject j,

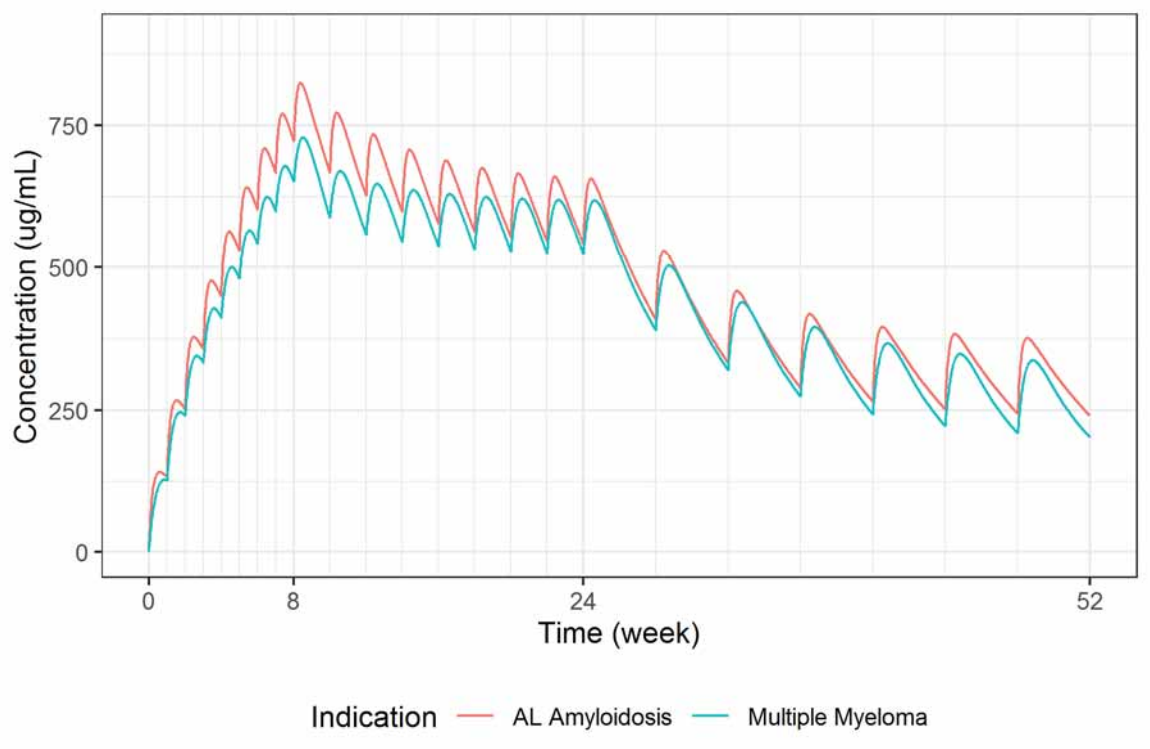
$TVCL/Fj = 0.210 \bullet \left(\frac{BWj}{73.2}\right)^{0.926} \bullet$ (Renal Stage), where Renal Stage is a shift factor of 1 for subjects with renal Stage I, 1+0.518 for subjects with renal Stage II, and 1+0.627 for subjects with renal Stage III.

$TVV/Fj = 10.8 \bullet \left(\frac{BWj}{73.2}\right)^{0.747} \bullet ALPV \bullet$ (Renal Stage), where ALPV is a shift factor of 1 for normal ALP and 1+0.297 for abnormal ALP, and Renal Stage is a shift factor of 1 for subjects with renal Stage I and 1-0.172 for subjects with renal Stage II or Stage III.

(4) MM 患者におけるダラツムマブの PK との比較

モデルを用いて予測した，全身性 AL アミロイドーシス患者を対象にダラツムマブ 1800 mg を反復皮下投与したときの母集団平均に基づく血清中ダラツムマブ濃度－時間推移を，MM 患者にダラツムマブ 1800 mg を同スケジュールで反復皮下投与したときの推定血清中ダラツムマブ濃度－時間推移と比較した（図 2.7.2-4）。なお，MM 患者における血清中ダラツムマブ濃度－時間推移は，MM 患者を対象にダラツムマブ皮下注製剤を投与した試験結果をもとに構築した popPK モデルを用いて推定した【CTD 1.13.1 ダラツムマブ皮下注製剤 2020 年 4 月 17 日初回承認申請時 CTD5.3.3.5.1】。

全身性 AL アミロイドーシス患者を対象にダラツムマブ 1800 mg を反復皮下投与したとき，MM 患者と比較して，血清中ダラツムマブ濃度は投与期間を通じて高値を示すと推定された。しかしながら，全身性 AL アミロイドーシス患者で観察された血清中ダラツムマブ濃度の個別値の分布は、MM 患者で観察された血清中ダラツムマブ濃度とおおむね同じ範囲内であり，全身性アミロイドーシス患者と MM 患者におけるダラツムマブの PK に明らかな差はないと考えられた。



Abbreviations: AL amyloidosis=light chain amyloidosis; SC=subcutaneous.
Note: Approved dose schedule for daratumumab in subjects with multiple myeloma 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).

図 2.7.2-4 全身性 AL アミロイドーシス患者又は MM 患者を対象にダラツムマブ 1800 mg を反復皮下投与したときの血清中ダラツムマブ濃度ー時間推移（母集団平均値に基づくシミュレーション）

2.7.2.3.3.2　曝露ー応答解析

popPK 解析にてベイズ推定した popPK パラメータに基づくシミュレーションにより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。

(1) 有効性に関する曝露ー応答解析

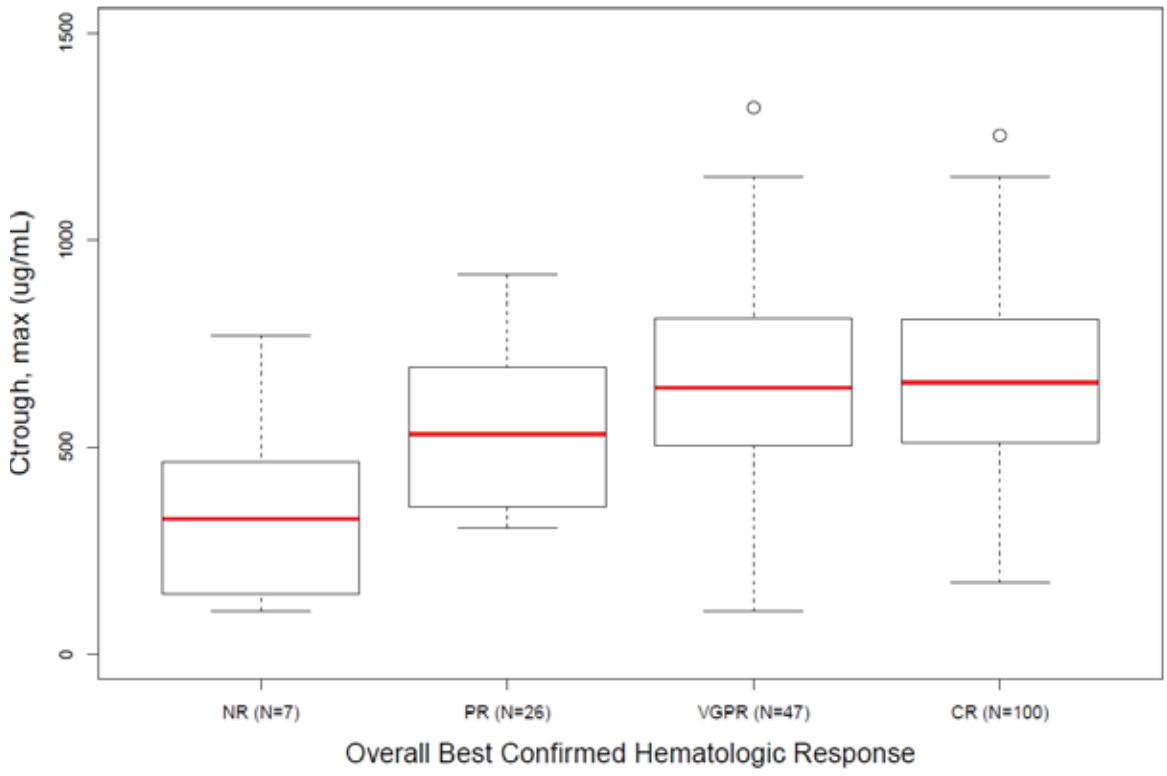
有効性の指標として，最良の血液学的奏効を用いて ER 解析を実施した。血液学的奏効は CR，very good partial response（VGPR），partial response（PR）及び No Response（NR）に分類される。曝露量指標候補として，初回投与後のトラフ濃度（$C_{trough,first}$），初回投与後のピーク濃度（$C_{peak,first}$），最高トラフ濃度（$C_{trough,max}$），最高ピーク濃度（$C_{peak,max}$），最終投与後のトラフ濃度（$C_{trough,last}$）及び最終投与後のピーク濃度（$C_{peak,last}$）を探索的に検討した。赤池情報基準（Akaike Information Criterion, AIC）に基づき有効性との相関の強い曝露量パラメータを検討した結果，$C_{trough,max}$ 及び $C_{peak,max}$ が最も強い相関を示した。$C_{trough,max}$ と $C_{peak,max}$ の間に強い相関（r=0.99）があったことから，$C_{trough,max}$ のみを有効性に関する ER 解析における曝露量指標として決定した（表 2.7.2-6）。

表 2.7.2-6 全身性 AL アミロイドーシス患者を対象に，ダラツムマブ 1800 mg を CyBorD 療法との併用にて反復皮下投与したときの，血液学的奏効と曝露量指標の相関性

Parameter	$C_{trough,first}$	$C_{peak,first}$	$C_{trough,max}$	$C_{peak,max}$	$C_{trough,last}$	$C_{peak,last}$
Slope on exposure (%RSE)	-0.0104 (13)	-0.00977 (13)	-0.00245 (12)	-0.00217 (12)	-0.00216 (24)	-0.00248 (17)
Intercept for HemCR (%RSE)	-1.35 (12)	-1.37 (12)	-1.39 (11)	-1.42 (11)	-0.858 (16)	-1.09 (13)
Intercept for VGPR (%RSE)	0.0477 (287)	0.0344 (398)	0.0204 (669)	0.00250 (5496)	0.393 (33)	0.217 (62)
Intercept for PR (%RSE)	1.45 (12)	1.44 (12)	1.44 (12)	1.42 (12)	1.72 (10)	1.58 (11)
AIC	905	902	897	896	953	934

Abbreviations: AIC=Akaike information criterion; $C_{peak,first}$=peak concentration following the first dose; HemCR=hematologic complete response; $C_{trough,first}$ =trough concentration following the first dose; $C_{peak,max}$=maximal peak concentration; $C_{trough,max}$=maximal trough concentration; $C_{peak,last}$=peak concentration following the last dose; $C_{trough,last}$ =trough concentration following the last dose; PR=partial response; RSE=relative standard error; VGPR=very good partial response.

AMY3001 試験の DCyBorD 群における最良の血液学的奏効により層別した各部分集団における $C_{trough,max}$ を比較したところ，最良の血液学的奏効が CR（100 例），VGPR（47 例）及び PR（26 例）の各部分集団における $C_{trough,max}$ は同程度であった（図 2.7.2-5）。このことから，全身性 AL アミロイドーシス患者を対象にダラツムマブ 1800 mg を CyBorD 療法との併用にて反復皮下投与したとき，大部分の被験者において血液学的奏効を得るのに十分な曝露量が得られており，血液学的奏効が不十分な被験者においてダラツムマブの投与量を増量しても血液学的奏効の改善は期待できないと考えられた。血液学的奏効が認められなかった被験者（NR）における $C_{trough,max}$ は，他の部分集団と比較して低値であったが，当該部分集団の例数が 7 例（4%未満）と少数であり，明確な結論は見いだせなかった。

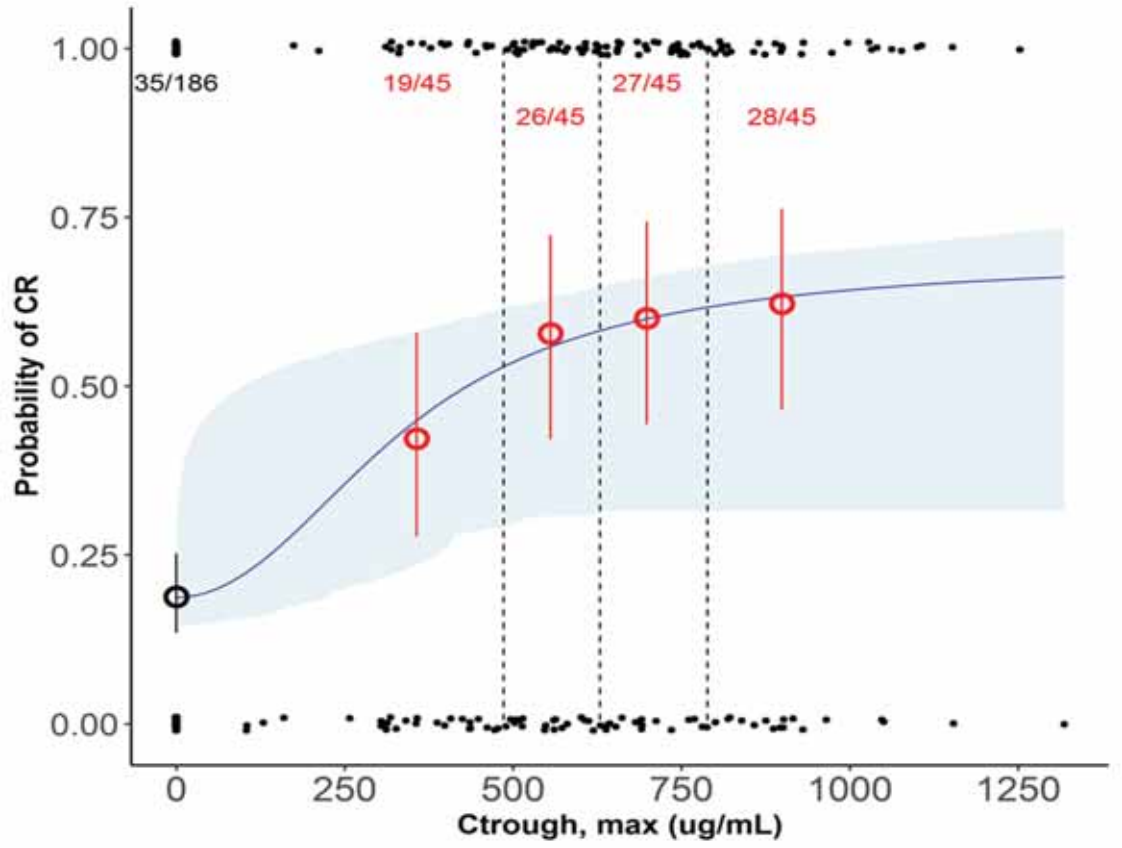


Abbreviations: CR=Complete Response; $C_{trough,max}$=maximum trough concentration; CyBorD=cyclophosphamide, bortezomib and dexamethasone; NR=No Response; PR=Partial Response; SC=subcutaneous; VGPR=Very Good Partial Response.

図 2.7.2-5 全身性 AL アミロイドーシス患者を対象に，ダラツムマブ 1800 mg を CyBorD 療法との併用にて反復皮下投与したときの，最良の血液学的奏効により層別した $C_{trough,\ max}$

ロジスティック回帰分析において，$C_{trough,max}$ と CR の関係は最大効果（E_{max}）モデルにより記述された（図 2.7.2-6）。DCyBorD 群における $C_{trough,max}$ を四分位値により層別した各部分集団の CR 率は，各部分集団で同程度（42%～62%）であり，ダラツムマブ 1800 mg を反復皮下投与することで，大部分の被験者で最大効果に近い有効性が期待できる $C_{trough,max}$ が得られたと考えられた。なお，いずれの部分集団における CR 率も，CyBorD 群における CR 率（19%）を大きく上回っていた。

本結果は，最良の血液学的奏効により層別した部分集団解析から得られた全身性 AL アミロイドーシス患者を対象にダラツムマブ 1800 mg を CyBorD 療法との併用にて反復皮下投与したとき，大部分の被験者において血液学的奏効を得るのに十分な曝露量が得られていたとの結論を支持するものであった。



Abbreviations: CR=Complete Response; CyBorD=cyclophosphamide, bortezomib and dexamethasone; $C_{trough,max}$=maximum trough concentration; E_{max}=maximum efficacy.
Key: The solid blue line is the logistic regression fit using an Emax function. Light blue band represents the 95% confidence interval of the fit. Black dots at probabilities of 0 and 1 represent observed CR responses. Subjects are stratified into exposure quartiles. The black vertical dashed lines separate the quartiles of $C_{trough,max}$. Red points are mean exposure and CR rate per quartile, and the black point is the CR rate from the CyBorD arm. Vertical red or black bars crossing the points are 95% confidence intervals of the CR rate.

図 2.7.2-6 全身性 AL アミロイドーシス患者を対象に，ダラツムマブ 1800 mg を CyBorD 療法との併用にて反復皮下投与したときの，$C_{trough,\ max}$ と CR 率の ER 解析

(2) 安全性に関する曝露－応答解析

特定の有害事象［臓器障害，Infusion-Related Reaction（IRR），感染症及び血球減少症等］の発現割合と血清中ダラツムマブの曝露量［$C_{peak,first}$（IRR）又は $C_{peak,max}$（IRR 以外）］の関連を探索的に検討した（表 2.7.2-7）。検討した曝露量範囲において，ダラツムマブの曝露量と各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。

表 2.7.2-7 全身性 AL アミロイドーシス患者を対象に，ダラツムマブ 1800 mg を CyBorD 療法との併用にて反復皮下投与したときの，血清中ダラツムマブ曝露量の四分位値により層別した，各部分集団における有害事象の発現割合（全 Grade および Grade 3 以上）

Safety Endpoint	CyBorD % (95% CI) (N=188)	Daratumumab SC+CyBorD Exposure Quartiles, % (95% CI)			
		1st (N=46)	2nd (N=46)	3rd (N=45)	4th (N=46)
Infusion Related Reaction	NA (NA-NA)	8.7 (2.4-20.8)	8.7 (2.4-20.8)	0 (0-7.9)	8.7 (2.4-20.8)
Grade ≥3	NA (NA-NA)	0 (0-7.7)	0 (0-7.7)	0 (0-7.9)	0 (0-7.7)
Neutropenia	6.4 (3.3-10.9)	8.7 (2.4-20.8)	10.9 (3.6-23.6)	8.9 (2.5-21.2)	13 (4.9-26.3)
Grade ≥3	2.7 (0.9-6.1)	4.3 (0.5-14.8)	4.3 (0.5-14.8)	4.4 (0.5-15.1)	6.5 (1.4-17.9)
Anemia	23.4 (17.6-30.1)	21.7 (10.9-36.4)	26.1 (14.3-41.1)	20 (9.6-34.6)	26.1 (14.3-41.1)
Grade ≥3	4.8 (2.2-8.9)	6.5 (1.4-17.9)	6.5 (1.4-17.9)	0 (0-7.9)	4.3 (0.5-14.8)
Thrombocytopenia	11.7 (7.5-17.2)	10.9 (3.6-23.6)	26.1 (14.3-41.1)	15.6 (6.5-29.5)	15.2 (6.3-28.9)
Grade ≥3	2.7 (0.9-6.1)	2.2 (0.1-11.5)	6.5 (1.4-17.9)	0 (0-7.9)	2.2 (0.1-11.5)
Lymphopenia	14.9 (10.1-20.8)	10.9 (3.6-23.6)	23.9 (12.6-38.8)	20 (9.6-34.6)	10.9 (3.6-23.6)
Grade ≥3	10.1 (6.2-15.3)	6.5 (1.4-17.9)	15.2 (6.3-28.9)	15.6 (6.5-29.5)	8.7 (2.4-20.8)
Infections and Infestations	53.7 (46.3-61)	58.7 (43.2-73)	71.7 (56.5-84)	66.7 (51-80)	69.6 (54.2-82.3)
Grade ≥3	10.1 (6.2-15.3)	23.9 (12.6-38.8)	23.9 (12.6-38.8)	8.9 (2.5-21.2)	8.7 (2.4-20.8)
Cardiac Disorder	21.8 (16.1-28.4)	34.8 (21.4-50.2)	26.1 (14.3-41.1)	22.2 (11.2-37.1)	37 (23.2-52.5)
Grade ≥3	9.6 (5.8-14.7)	13 (4.9-26.3)	10.9 (3.6-23.6)	6.7 (1.4-18.3)	13 (4.9-26.3)
Renal and Urinary Disorder	18.1 (12.9-24.3)	21.7 (10.9-36.4)	17.4 (7.8-31.4)	24.4 (12.9-39.5)	21.7 (10.9-36.4)
Grade ≥3	6.4 (3.3-10.9)	10.9 (3.6-23.6)	0 (0-7.7)	8.9 (2.5-21.2)	2.2 (0.1-11.5)

Abbreviations: CI=confidence interval; $C_{peak,first}$=peak concentration following the first dose; $C_{peak,max}$=maximal peak concentration; CyBorD=cyclophosphamide, bortezomib and dexamethasone; SC=subcutaneous.
Notes: $C_{peak,first}$ was used as the exposure measure for analyses on infusion-related reactions, while $C_{peak,max}$ was used as the exposure measure for analyses on other adverse events.
The quartiles for $C_{peak,first}$ were: 1st quartile (≤122 µg/mL), 2nd quartile (123 to 153 µg/mL), 3rd quartile (154 to 183 µg/mL), and 4th quartile (184 to 417 µg/mL).
The quartiles for $C_{peak,max}$ were: 1st quartile (≤570 µg/mL), 2nd quartile (571 to 722 µg/mL), 3rd quartile (723 to 898 µg/mL), and 4th quartile (899 to 1450 µg/mL).

2.7.2.3.3.3 母集団薬物動態解析及び曝露－応答解析の結論

以下に要約する popPK 解析及び ER 解析の結果から，推奨用量を 1800 mg とすることが支持された。被験者背景による用量調節は不要と考えられた。

- 全身性 AL アミロイドーシス患者を対象にダラツムマブ 1800 mg をダラツムマブ皮下注製剤として投与したときの血清中ダラツムマブ濃度－時間推移は，一次吸収過程及び 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 1 コンパートメントモデルにより記述された（2.7.2.3.3.1(1)）。
- 最終モデルにおいて，体重は，V/F 及び CL/F のいずれに対しても有意な共変量であった。全身性 AL アミロイドーシス患者を対象に固定用量としてダラツムマブ 1800 mg を反復皮下投与したとき，低体重の被験者では血清中ダラツムマブの曝露量が高値を，高体重の被験者では血清中ダラツムマブの曝露量が低値を示す傾向が認められたが，体重で層別した部分集団解析の結果より，CR 率は体重によらず一定であったこと，及び安全性に関する ER 解析結果より，検討した曝露量範囲においてダラツムマブの曝露量と安全性に明らかな相関が認められなかったことから，体重によるダラツムマブの PK への影響は臨床的に意義のある影響ではないと考えられた（2.7.2.3.3.1(2)1)）。

- 最終モデルにおいて，腎臓病期は，V/F 及び CL/F のいずれに対しても有意な共変量であった。腎臓病期ステージ II の被験者では腎臓病期ステージ I の被験者と比較して血清中ダラツムマブの曝露量は低値を示したが，CR 率は高値であり，有効性への影響は認められなかった。腎臓病期ステージ III の被験者の例数が少数であり，腎臓病期ステージ III の被験者におけるダラツムマブの PK に関して，明確な結論は見いだせなかった。ベースラインの蛋白尿値は PK に影響を与えたが，有効性への影響は認められなかった（2.7.2.3.3.1(2)2)）。
- 最終モデルにおいて，ベースラインのアルカリホスファターゼ値は V/F に対して有意な共変量であった。アルカリホスファターゼが基準範囲内の被験者と基準範囲を逸脱した被験者の血清中ダラツムマブの曝露量の差は 10%未満と限定的であり，ダラツムマブの PK に対するベースラインのアルカリホスファターゼ値の影響は，臨床的に意義のあるものではないと考えられた（2.7.2.3.3.1(2)3)）。
- その他の共変量候補（肝機能，心臓病期及び性別）はいずれもダラツムマブの PK に対して有意な共変量ではなかった。また，免疫原性（抗ダラツムマブ抗体陽性又は抗 rHuPH20 抗体陽性）に関して共変量解析は実施していない。AMY3001 試験でダラツムマブの投与を受けた被験者はいずれも抗ダラツムマブ抗体陰性であり，抗 rHuPH20 抗体陽性と判定された被験者と，抗 rHuPH20 抗体陰性被験者で血清中ダラツムマブの曝露量に差が認められなかった（2.7.2.3.3.1(2)4)）。
- 全身性 AL アミロイドーシス患者を対象にダラツムマブ 1800 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平均値は，MM 患者と比較して高値となると推定された。しかしながら，全身性 AL アミロイドーシス患者で観察された血清中ダラツムマブ濃度の個別値の分布は，MM 患者で観察された血清中ダラツムマブ濃度とおおむね同じ範囲内であり，全身性アミロイドーシス患者と MM 患者におけるダラツムマブの PK に明らかな差はないと考えられた（2.7.2.3.3.1(4)）。
- 有効性に関する ER 解析の結果，全身性 AL アミロイドーシス患者を対象にダラツムマブ 1800 mg を CyBorD 療法との併用にて反復皮下投与したとき，大部分の被験者において血液学的奏効を得るのに十分な曝露量が得られており，血液学的奏効が不十分な被験者においてダラツムマブの投与量を増量しても血液学的奏効の改善は期待できないと考えられた（2.7.2.3.3.2(1)）。
- 安全性に関する ER 解析の結果，検討した曝露量範囲において，ダラツムマブの曝露量と有害事象（臓器障害，IRR，感染症及び血球減少症）の発現割合との間に明らかな関連は認められなかった（2.7.2.3.3.2(2)）。

2.7.2.4　特別な試験

該当なし。

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 [5.3.5.2.1-1, 5.3.5.2.1-2]	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	<u>Doses</u> Part 1 (dose escalation): Dara-MD SC 1200 mg or Dara-MD SC 1800 mg <u>Part 2</u>: daratumumab SC 1800 mg <u>Regimen</u> 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	• 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 [5.3.5.2.2-1]	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	No	• 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_{0-7d} 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)

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
AMY3001 [5.3.5.1.1-1]	To evaluate the efficacy and safety of daratumumab SC+CyBorD compared with CyBorD alone in subjects with AL amyloidosis. To assess the PK and the immunogenicity of daratumumab, to evaluate biomarkers of response following treatment with daratumumab SC+CyBorD, and to explore the PK/PD relationship.	Subjects with AL amyloidosis	Safety Run-in Part: Daratumumab SC+CyBorD (fixed dose of 1800 mg of daratumumab and 30,000 U of rHuPH20)+CyBorD (N=28; 28 subjects provided PK evaluable samples). Randomized Part: Arm A: CyBorD (N=188); Arm B: daratumumab SC+CyBorD: (fixed dose of 1800 mg of daratumumab and 30,000 U of rHuPH20)+CyBorD (N=193; 183 subjects provided PK evaluable samples). Daratumumab was administered weekly for the first 8 weeks (C1-2), every 2 weeks for the next 4 cycles (C3-6), and then every 4 weeks.	Yes	• The observed PK and immunogenicity results following daratumumab SC+CyBorD treatment in AL amyloidosis were consistent with observations in previous monotherapy and combination studies in multiple myeloma. • In randomized subjects, mean (SD) $C_{trough,max}$ of 597 (232) µg/mL occurred on C3D1 following daratumumab SC treatment with weekly dosing, and then decreased with less frequent dosing. • The mean (SD) $C_{peak,first}$ of 149 (58.7) µg/mL following the first daratumumab SC administration occurred on C1D4, and the mean (SD) serum daratumumab $C_{peak,max}$ of 708 (280) µg/mL following weekly daratumumab SC dosing occurred on C3D4 in randomized subjects. • The mean serum daratumumab $C_{peak,max}$ on C3D4 was 4.75-fold that of $C_{peak,first}$ on C1D4. • For the lowest body weight subgroup (≤65 kg), the observed mean $C_{trough,max}$ of daratumumab on C3D1 was approximately 15% higher compared with that of the total PK evaluable analysis set. For the highest body weight subgroup (>85 kg), the observed mean $C_{trough,max}$ of daratumumab on C3D1 was approximately 17% lower compared with that of the total PK evaluable analysis set. • None (0.0%) of the 182 subjects in the daratumumab SC immune response-evaluable analysis set had treatment-emergent anti-daratumumab antibodies, indicating a low risk of immunogenicity to daratumumab SC when combined with CyBorD. • Eleven (6.1%) of the 181 subjects in the rHuPH2 immune response-evaluable analysis set had treatment-emergent anti-rHuPH20 antibodies post the first daratumumab SC administration.

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
					• Daratumumab exposure was comparable between subjects with treatment-emergent anti-rHuPH20 antibodies and those who were negative for anti-rHuPH20 antibodies. • All 11 subjects with treatment-emergent anti-rHuPH20 antibodies tested negative for neutralizing antibodies to rHuPH20. • The immune modulation profile in AL amyloidosis was similar to previously observed profile in multiple myeloma.

表 2.7.2-付録-2 全身性 AL アミロイドーシス患者を対象にダラツムマブ 1800 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［AMY3001 試験，薬物動態解析対象集団］

	Dara SC + CyBorD
Analysis set: pharmacokinetic-evaluable	183
Cycle 1 Day 1 predose	
N	167
Mean (SD)	BQL (-)
Coefficient of variation	-
Geometric mean	BQL
Median	BQL
Range	(BQL; 160)
Cycle 1 Day 4	
N	159
Mean (SD)	149 (58.7)
Coefficient of variation	39.5%
Geometric mean	127
Median	148
Range	(BQL; 325)
Cycle 1 Day 8 predose	
N	163
Mean (SD)	151 (47.3)
Coefficient of variation	31.3%
Geometric mean	139
Median	148
Range	(BQL; 331)
Cycle 2 Day 1 predose	
N	155
Mean (SD)	412 (149)
Coefficient of variation	36.1%
Geometric mean	380
Median	410
Range	(31.3; 883)
Cycle 3 Day 1 predose	
N	150
Mean (SD)	597 (232)
Coefficient of variation	38.9%
Geometric mean	546
Median	581
Range	(44.9; 1416)
Cycle 3 Day 4	
N	129
Mean (SD)	708 (280)
Coefficient of variation	39.5%
Geometric mean	650
Median	682
Range	(140; 1768)
Cycle 7 Day 1 predose	
N	115
Mean (SD)	478 (274)
Coefficient of variation	57.5%
Geometric mean	392
Median	462
Range	(33.7; 1317)
Cycle 12 Day 1 predose	
N	69

Mean (SD)	273 (183)
Coefficient of variation	67.2%
Geometric mean	207
Median	258
Range	(15.7; 754)
End of Treatment	
N	4
Mean (SD)	225 (216)
Coefficient of variation	96.2%
Geometric mean	154
Median	160
Range	(41.9; 537)
Post Treatment Week 8	
N	5
Mean (SD)	118 (123)
Coefficient of variation	104.4%
Geometric mean	62.6
Median	50.0
Range	(7.91; 301)

Keys: CyBorD = cyclophosphamide-bortezomib-dexamethasone; Dara SC = daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
Keys: BQL = below quantifiable limits.
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: Lowest quantifiable concentration in a sample = 0.2 ug/ml.
Note: Pre-dose samples include those collected before (up to 6 hours but not after the start of injection) daratumumab administration. Cycle 1 Day 4 and Cycle 3 Day 4 samples include those collected within 3 days (+/-1 day) of the previous daratumumab administration on Day 1 of that cycle. End of treatment samples include those taken within last daratumumab administration +30 days (+/-3 days). Post-treatment week 8 samples include those taken within last daratumumab administration +8 weeks (+/-1 week). Samples with a collection time out of defined windows are excluded.

[TPKCONC01.RTF] [JNJ-54767414\AMY3001\DBR_CSR\RE_CSR\PROD\TPKCONC01.SAS] 08JUL2020, 14:04

表 2.7.2-付録-3 全身性 AL アミロイドーシス患者を対象にダラツムマブ 1800 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［AMY3001 試験，薬物動態解析対象集団（日本人部分集団）］

	Dara SC+CyBorD
Analysis set: pharmacokinetic-evaluable	15
Cycle 1 Day 1 predose	
N	11
Mean (SD)	BQL (-)
Coefficient of variation	-
Geometric mean	BQL
Median	BQL
Range	(BQL; BQL)
Cycle 1 Day 4	
N	11
Mean (SD)	159 (64.9)
Coefficient of variation	40.8%
Geometric mean	146
Median	161
Range	(65.1; 262)
Cycle 1 Day 8 predose	
N	11
Mean (SD)	163 (47.0)
Coefficient of variation	28.8%
Geometric mean	157
Median	153
Range	(88.7; 244)
Cycle 2 Day 1 predose	
N	11
Mean (SD)	492 (177)
Coefficient of variation	35.9%
Geometric mean	454
Median	486
Range	(142; 756)
Cycle 3 Day 1 predose	
N	10
Mean (SD)	669 (270)
Coefficient of variation	40.4%
Geometric mean	622
Median	602
Range	(384; 1134)
Cycle 3 Day 4	
N	10
Mean (SD)	839 (329)
Coefficient of variation	39.3%
Geometric mean	786
Median	757
Range	(425; 1418)
Cycle 7 Day 1 predose	
N	8
Mean (SD)	530 (366)
Coefficient of variation	69.2%
Geometric mean	439
Median	432
Range	(212; 1275)
Cycle 12 Day 1 predose	
N	3
Mean (SD)	303 (205)
Coefficient of variation	67.5%

	Dara SC+CyBorD
Geometric mean	252
Median	282
Range	(109; 517)

Keys: CyBorD = cyclophosphamide-bortezomib-dexamethasone; Dara SC = daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
Keys: BQL = below quantifiable limits.
Note: Includes subjects who received at least 1 administration of daratumumab and have at least 1 pharmacokinetic sample concentration value after the first infusion. Lowest quantifiable concentration in a sample = 0.2 ug/mL.
Note: Pre-dose samples include those collected before (up to 6 hours but not after the start of injection) daratumumab administration. Cycle 1 Day 4 and Cycle 3 Day 4 samples include those collected within 3 days (+/-1 day) of the previous daratumumab administration on Day 1 of that cycle. End of treatment samples include those taken within last daratumumab administration +30 days (+/-3 days). Post-treatment week 8 samples include those taken within last daratumumab administration +8 weeks (+/-1 week). Samples with a collection time out of defined windows are excluded.

[TPKCONC01_JPN.RTF] [JNJ-54767414\AMY3001\DBR_CSR\RE_JAPAN_SAR\PROD\TPKCONC01_JPN.SAS] 12JUL2020, 14:13

表 2.7.2-付録-4 日本人 MM 患者を対象にダラツムマブ 1800 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-5 外国人 MM 患者を対象にダラツムマブ 1200-又は 1800-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

参考文献

1） Kirschbrown WP, et al. Development of subcutaneous fixed-dose combination of perutuzumab and trastuzumab: results from the phase I/Ib dose-finding study. J Clin Pharmacol. 2019;59(5):702-716.

2） Palladini G, et al. A staging system for renal outcome and early markers of renal response to chemotherapy in AL amyloidosis. Blood. 2014;124(15):2325-2332.

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 有効性評価に用いた臨床試験 3
2.7.3.1.2 試験デザイン 5
2.7.3.1.3 統計解析 9
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 12
2.7.3.2.1 AMY3001 試験（国際共同第 III 相試験） 12
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 34
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 34
2.7.3.5 効果の持続，耐薬性 36
2.7.3.6 付録 38

略号一覧表

略号又は略称	名称及び内容
AL	immunoglobulin light chain（免疫グロブリン軽鎖）
ASCT	autologous stem cell transplantation（自家造血幹細胞移植）
BMI	body mass index（体格指数）
CI	confidence interval（信頼区間）
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel
CR	complete response
CrCl	creatinine clearance（クレアチニン・クリアランス）
CyBorD	cyclophosphamide, bortezomib and dexamethasone（シクロホスファミド水和物，ボルテゾミブ及びデキサメタゾン）
DCyBorD	daratumumab, cyclophosphamide, bortezomib and dexamethasone（ダラツムマブ，シクロホスファミド水和物，ボルテゾミブ及びデキサメタゾン）
dFLC	difference between involved and uninvolved free light chains（involved 及び uninvolved 遊離軽鎖の差）
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
eGFR	estimated glomerular filtration rate（推定糸球体濾過率）
EORTC QLQ	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire
EQ-5D-5L	European Quality of Life Five Dimensions Questionnaire
ER	exposure-response （曝露－応答）
FISH	fluorescence in situ hybridization（蛍光 in situ ハイブリダイゼーション）
FLC	free light chain（遊離軽鎖）
HemPFS	hematologic progression-free survival（血液学的無増悪生存期間）
HR	hazard ratio（ハザード比）
Hs-cTnT	high sensitivity cardiac troponin T（高感度心筋トロポニン T）
iFLC	involved free light chain（involved 遊離軽鎖）
IPCW	inverse probability of censoring weights
IRC	Independent Review Committee（独立評価委員会）
IRR	infusion related reaction
ITT	intent-to-treat
MOD-EFS	major organ deterioration-event-free survival（主要な臓器機能低下－無イベント生存期間）
MOD-PFS	major organ deterioration-progression-free survival（主要な臓器機能低下－無増悪生存期間）
NT-proBNP	N-terminal pro-brain natriuretic peptide（N 末端プロ脳性ナトリウム利尿ペプチド）
NYHA	New York Heart Association（ニューヨーク心臓協会）
OS	overall survival（全生存期間）
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）］
PR	partial response
PS	performance status
SF-36v2	36-Item Short Form Survey version 2
SOC	system organ class（器官別大分類）
VGPR	very good partial response

本項では，ダラツムマブ皮下注製剤，ボルテゾミブ，シクロホスファミド水和物及びデキサメタゾンを治験薬とした。

2.7.3 臨床的有効性

2.7.3.1 背景及び概観

2.7.3.1.1 有効性評価に用いた臨床試験

未治療の全身性免疫グロブリン軽鎖（AL）アミロイドーシスに対してダラツムマブをシクロホスファミド水和物，ボルテゾミブ及びデキサメタゾン（CyBorD）と併用したときの有効性を，国際共同第 III 相試験（54767414AMY3001 試験，以下 AMY3001 試験）で評価した。臨床データパッケージに含めたその他の試験［54767414MMY1004 試験（以下 MMY1004 試験）及び 54767414MMY1008 試験（以下 MMY1008 試験）］については，対象疾患が多発性骨髄腫であるため（詳細は【CTD 2.5.1.3】参照），2.7.3 項には含めずそれぞれ【CTD 2.7.6.2】，【CTD 2.7.6.3】及び【CTD 2.7.6.4】に要約した。なお，AMY3001 試験は継続中であり，2.7.3 項ではクリニカルカットオフ時点（2020 年 2 月 14 日）までのデータを提示する。

有効性評価に用いた AMY3001 試験の概要を表 2.7.3-1 に示す。

表 2.7.3-1 有効性評価に用いた AMY3001 試験概要

試験番号／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
AMY3001 試験 国際共同 2017 年 10 月 10 日～クリニカルカットオフ日：2020 年 2 月 14 日（主要解析） 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 未治療の全身性 AL アミロイドーシス患者 主要評価項目：CR 率 主な副次評価項目：MOD-PFS，OS，6 カ月時点の CR 率，VGPR 以上の奏効が認められた被験者の割合，血液学的奏効までの期間，血液学的奏効の持続期間	Safety run-in パート（治験薬投与例）：28 例（0 例） ランダム化パート（割付け例）： DCyBorD 群 195 例（15 例） CyBorD 群 193 例（13 例）	Safety ruin-in パート： ランダム化パートの DCyBorD 群と同じ用法・用量（下記）で全被験者に DCyBorD を投与。 ランダム化パート： DCyBorD 群： いずれの治験薬投与も 28 日間を 1 サイクルとした。ダラツムマブ皮下注製剤（ダラツムマブ 1800 mg 及び rHuPH20 30,000 U）はサイクル 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。ボルテゾミブは各サイクル 1 週間隔で 1.3 mg/m^2 を皮下投与。シクロホスファミド水和物は各サイクル 1 週間隔で 300 mg/m^2（無水物換算）を経口又は静脈内投与[a]。デキサメタゾンは各サイクル 1 週間隔で 40 mg を経口投与[b]。 CyBorD 群： シクロホスファミド水和物，ボルテゾミブ及びデキサメタゾンを DCyBorD 群と同じ用法・用量で投与。

AL：免疫グロブリン軽鎖，CR：complete response，CyBorD：シクロホスファミド水和物，ボルテゾミブ及びデキサメタゾン，DCyBorD：ダラツムマブ，シクロホスファミド水和物，ボルテゾミブ及びデキサメタゾン，MOD-PFS：主要な臓器機能低下－無増悪生存期間，OS：全生存期間，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 シクロホスファミド水和物の最大絶対週間投与量は，被験者の体表面積にかかわらず 500 mg（無水物換算）とした。
b ダラツムマブ投与日にデキサメタゾンを投与する場合，前投薬として 20 mg を経口又は静脈内投与し，その翌日にも 20 mg を投与した。なお，ダラツムマブ投与日以外にデキサメタゾンを投与する場合でも，40 mg を 20 mg ずつに分割して 2 日間にわたる投与を可とした。

2.7.3.1.2　試験デザイン

2.7.3.1.2.1　AMY3001 試験（国際共同第 III 相試験）

AMY3001 試験はランダム化，非盲検，実薬対照，多施設共同，国際共同第 III 相試験である。未治療の全身性 AL アミロイドーシスを有する 18 歳以上の患者を対象とし，ダラツムマブ，シクロホスファミド水和物，ボルテゾミブ及びデキサメタゾン（DCyBorD）の併用療法と CyBorD 療法の有効性を血液学的完全奏効［国際アミロイドーシス統一治療効果判定基準で complete response（CR）］が認められた被験者の割合により比較した。主な選択除外基準を以下に示す。

主な選択基準

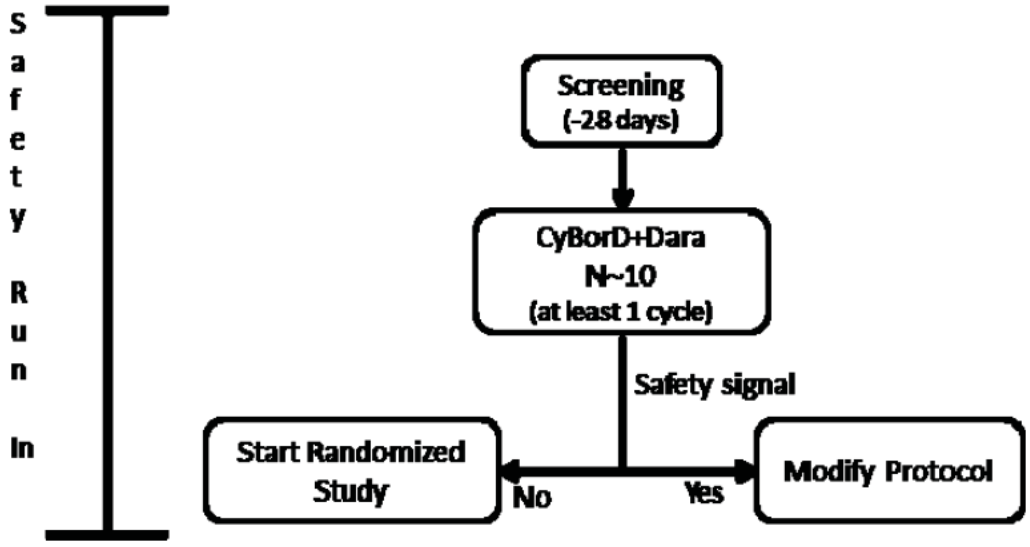
- 組織病理検査又は電子顕微鏡検査よりアミロイドーシスと診断され，AL アミロイドーシスの測定可能病変［血清 M 蛋白≥5 g/L，又は血清遊離軽鎖（FLC）≥50 mg/L であり，κ/λ 比異常若しくは involved 及び uninvolved 遊離軽鎖の差（dFLC）≥50 mg/L］を有する者
- アミロイドーシス統一規準（【CTD 5.3.5.1.1-1】AMY3001/CSR/App 1/Att 2）に合致する臓器病変を 1 つ以上有する者

主な除外基準

- 症候性多発性骨髄腫と診断されている又は治療歴を有する者
- 重大な心血管疾患のエビデンスを有する者；Mayo Clinic Cardiac Staging System に基づく心臓病期 stage IIIb［N 末端プロ脳性ナトリウム利尿ペプチド（NT-proBNP）>8500 ng/L，表 2.7.3-付録-1］，ニューヨーク心臓協会（NYHA）病期分類クラス IIIB 又は IV の心不全（【CTD 5.3.5.1.1-1】AMY3001/CSR/App 1/Att 3）
- 非 AL 型アミロイドーシスを有する者
- 本治験実施計画書に規定の最初の 6 サイクルの治療中に幹細胞移植を予定している者

本治験では，試験開始時点で未治療の全身性 AL アミロイドーシス患者に対する DCyBorD 療法の安全性データがなかったため，ランダム化パートの開始前に DCyBorD 療法の安全性を確認する Safety run-in パートを実施した。Safety run-in パートで DCyBorD 療法の安全性上の懸念が認められなかった場合，ランダム化パートを開始することとした。

Safety run-in パートのデザインの概要を図 2.7.3-1 に示す。Safety run-in パートでは，ランダム化パートの DCyBorD 群と同じ用法・用量（後述）で全被験者に DCyBorD を投与した。また，Safety run-in パートでは，直前に登録した被験者の初回投与後 48 時間以内に次の被験者が初回投与を受けることがないように調節した。安全性評価は，10 例以上が 1 サイクル以上の投与を受けた後に治験依頼者及び外部の専門家が実施することとした。



Key: CyBorD= bortezomib, cyclophosphamide, and dexamethasone; Dara=daratumumab SC

図 2.7.3-1 Safety run-in パートのデザインの概要（AMY3001 試験）

ランダム化パートのデザインの概要を図 2.7.3-2 に示す。ランダム化パートはスクリーニング期，治療期，後観察期及び長期フォローアップ期で構成され，約 360 例を DCyBorD 群又は CyBorD 群に 1：1 の比でランダムに割り付ける計画とした。層別因子は，Mayo Clinic Cardiac Staging System に基づく心臓病期（stage I，II，IIIa）（表 2.7.3-付録-1），全身性 AL アミロイドーシス患者に対する造血幹細胞移植を推奨する国か否か（推奨する国，推奨しない国）（【CTD 5.3.5.1.1-1】AMY3001/CSR/App 9/Att 3）及び腎機能［クレアチニン・クリアランス（CrCl）≥60 mL/分，<60 mL/分］とした。

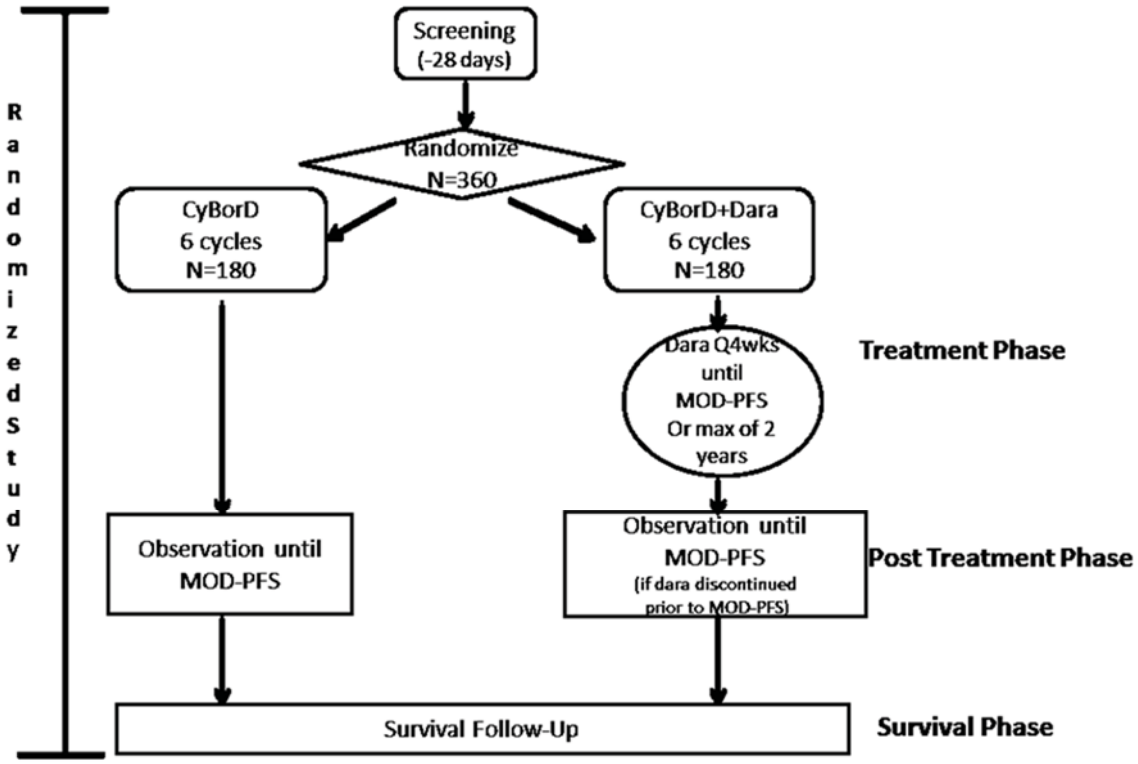
DCyBorD 群では，いずれの治験薬投与も 28 日間を 1 サイクルとし，主要な臓器機能低下－無増悪生存期間（MOD-PFS）の基準（表 2.7.3-付録-2 参照）に基づく疾患進行又は全身性 AL アミロイドーシスに対する次治療開始まで，ダラツムマブは最長 24 サイクル（約 2 年），ボルテゾミブ，シクロホスファミド水和物及びデキサメタゾンは最長 6 サイクル投与することとした。なお，本治験のダラツムマブ投与では，ダラツムマブ皮下注製剤［ダラツムマブ 1800 mg 及びボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）（rHuPH20）30,000 U］を使用し，シクロホスファミド水和物の投与では錠剤又は注射剤を使用した。ダラツムマブはサイクル 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 1800 mg を皮下投与した。ボルテゾミブは 1 週間隔で 1.3 mg/m^2 を皮下投与した。なお，ボルテゾミブの投与により注射部位反応が発現した被験者では，ボルテゾミブの静脈内投与を可とした。シクロホスファミド水和物は 1 週間隔で 300 mg/m^2（無水物換算）を経口又は静脈内投与した。ただし，週間投与量は，体表面積にかかわらず 500 mg（無水物換算）までとした。デキサメタゾンは 1 週間隔で 40 mg を経口投与した。ダラツムマブ投与日にデキサメタゾンを投与する場合は前投薬として 20 mg を経口又は静脈内投与し，その翌日にも 20 mg を投与した。なお，ダラツムマブ投与日以外（サイクル 3～6 の Day 8，Day 22）にデキサメタゾンを投与する場合でも，40 mg を 20 mg ずつに分割して 2 日間にわたる投与を可とした。また，70 歳超，体格指数（BMI）18.5 未満，血液量増加症，コントロール不良の糖尿病，又はステロイドに対する不耐症／有害事象の既往のある被験者に対して

は，1 週間隔で 20 mg のデキサメタゾン投与を可とした。CyBorD 群では，DCyBorD 群で投与した治験薬のうち，ボルテゾミブ，シクロホスファミド水和物及びデキサメタゾンを同一の用法・用量で投与した。

全ての治験薬の投与完了，又は MOD-PFS の基準（表 2.7.3-付録-2 参照）に従って疾患進行が認められる前に治験薬の投与を中止した場合は後観察期に移行し，疾患進行又は死亡が確認されるまで継続的に疾患評価を実施した（次治療開始の有無は問わない）。

MOD-PFS の基準に従って疾患進行が確認された被験者は，長期フォローアップ期に移行した。MOD-PFS の基準で疾患進行が確認された被験者が 200 例に達した時点で，後観察期の全被験者が長期フォローアップ期に移行することとした。長期フォローアップ期を含む試験期間中は，全身性 AL アミロイドーシスに対する次治療，次治療に対する反応及び疾患進行日を記録し，生存状況を 16 週ごとに確認した。

全身性 AL アミロイドーシスに対する次治療は，MOD-PFS の基準（表 2.7.3-付録-2 参照）に従って疾患進行が認められる場合を除き，いずれの群でも 6 サイクル完了前に開始してはならないこととした。ただし，サイクル 4 Day 1 に最良効果として国際アミロイドーシス統一治療効果判定基準（表 2.7.3-付録-3）で partial response（PR）を達成しているが，臓器機能が低下している被験者は，全ての治験薬の投与を中止し，次治療の開始を可とした。6 サイクル完了後は，効果が不十分（例，PR 又は no response），又は心臓若しくは腎臓機能の低下が認められる場合に，いずれの群でも後観察期に移行する時点で，DCyBorD 群ではサイクル 7 の疾患評価完了以降でも次治療を開始できることとした。また，CyBorD 群の被験者が 6 サイクル完了後も CyBorD 療法を継続する場合，その CyBorD 療法は次治療とみなすこととした。



Key: CyBorD= bortezomib, cyclophosphamide, and dexamethasone; Dara=daratumumab SC; MOD-PFS=major organ deterioration-progression-free survival

図 2.7.3-2 ランダム化パートのデザインの概要（AMY3001 試験）

血液学的奏効及び疾患進行は，国際アミロイドーシス統一治療効果判定基準（表 2.7.3-付録-3）に基づき，独立評価委員会（IRC）が盲検下で判断した。治験担当医師も同基準を用いて疾患の奏効及び進行を電子症例報告書に記録したが，主解析は IRC 判定に基づき実施した。

AMY3001 試験の有効性に関する評価項目を以下に示す。

主要評価項目

- CR 率：
  国際アミロイドーシス統一治療効果判定基準で CR が認められた被験者の割合。ただし，Sidana らの報告[1)]に基づき，FLC の条件については involved 遊離軽鎖（iFLC）が基準値上限未満である場合，FLC 比の正常化については不問とした。また，血清の免疫固定法で陽性，及びダラツムマブによる免疫固定法の干渉が疑われた場合でも，その他の CR の基準に合致していれば CR と判断することとした。
  なお，CR の基準として FLC 比の正常化を不問としたことについては，FLC 比が異常であっても iFLC が正常又は低値である被験者の無増悪生存期間及び全生存期間（OS）が良好であったこと[1)]，並びに FLC 比の正常化が OS に影響を及ぼさなかったこと[2)]により裏付けられている。

主な副次評価項目

- MOD-PFS（表 2.7.3-付録-2 参照）
- OS
- 6 カ月時点の CR 率
- very good partial response（VGPR）以上の奏効が認められた被験者の割合
- 血液学的奏効までの期間
- 血液学的奏効の持続期間

その他の副次評価項目

- 血液学的無増悪生存期間（HemPFS）：
  ランダム化の時点から最初の血液学的疾患進行又は死亡までの期間
- 次治療（非交差耐性の抗形質細胞治療）開始までの期間
- FLC に関する反応までの期間：
  FLC に関する反応の定義は，FLC が基準値上限未満，iFLC が 20 mg/dL 以下及び dFLC が 10 mg/dL 未満とした。
- 臓器奏効（心臓，腎臓及び肝臓）（表 2.7.3-付録-4 に基づき IRC が盲検下で判定）
  - 6 カ月時点の臓器奏効率

・ 臓器奏効までの期間

・ 臓器障害の進行（心臓，腎臓及び肝臓）（表 2.7.3-付録-4 に基づき IRC が盲検下で判定）

・ 6 カ月時点の臓器障害の進行率

患者報告アウトカム

・ 患者報告アウトカムは，以下の質問票を用いて評価した。
European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire（EORTC QLQ）-C30，European Quality of Life Five Dimensions Questionnaire（EQ-5D-5L），36-Item Short Form Survey version 2（SF-36v2）

2.7.3.1.3 統計解析

2.7.3.1.3.1 AMY3001 試験（国際共同第 III 相試験）

有効性の解析対象集団

有効性の主要な解析対象集団は，intent-to-treat（ITT）解析対象集団（ランダム化された被験者）とした。主要評価項目，副次評価項目（血液学的奏効までの期間，血液学的奏効の持続期間，臓器奏効及び臓器障害の進行は除く），人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は，ITT 解析対象集団に基づいて解析した。

また，有効性の副次解析対象集団として以下の集団を設定した。

・ 血液学的奏効評価対象集団：ベースライン又はスクリーニング時にアミロイドーシスと確定診断され，測定可能病変を有する被験者のうち，治験薬投与及びベースライン後の疾患評価をいずれも 1 回以上受けた者とした。CR 率及び VGPR 以上の奏効が認められた被験者の割合に関する補足的解析の解析対象集団とした。

・ 心臓奏効評価対象集団：ベースラインの NT-proBNP が 650 ng/L 以上，又はベースラインの NYHA 病期分類がクラス III 若しくは IV の被験者のうち，治験薬の投与を 1 回以上受け，かつベースライン後の NT-proBNP 測定（ベースラインの NT-proBNP が 650 ng/L 以上の場合）又は NYHA 機能評価（ベースラインの NYHA 病期分類がクラス III 若しくは IV の場合）を 1 回以上受けた者とした。

・ 腎臓奏効評価対象集団：ベースラインの尿蛋白が 0.5 g/日超であった被験者のうち，治験薬の投与を 1 回以上受け，かつベースライン後に尿蛋白を 1 回以上測定された者とした。

・ 肝臓奏効評価対象集団：ベースラインのアルカリホスファターゼが異常値（基準値上限の 1.5 倍超）を示した被験者のうち，治験薬の投与を 1 回以上受け，かつベースライン後にアルカリホスファターゼを 1 回以上測定された者とした。

被験者数の設定

本治験の被験者数は，CR 率が 15%改善するとの対立仮説に基づいて設定した。CyBorD 群の CR 率を 25%とすると[3)]，DCyBorD 群の CR 率は 40%となる。被験者を約 360 例（各群 180 例）

とすると，両側有意水準 5%とする尤度比検定を用いて CR 率の 15%改善を 85%超の検出力で検出可能となる。

後観察期は，MOD-PFS の基準で疾患進行が確認された被験者が 200 例に達するまで継続することとした。本治験では，血液学的進行，主要な臓器機能低下又は死亡リスクの 33%低下を約 80%の検出力で log-rank 検定（両側有意水準 5%）により検出可能である［ハザード比（HR）（DCyBorD 群 vs. CyBorD 群）は 0.67］。

有効性の解析

主要評価項目（CR 率）は，試験全体の有意水準 α を 0.05（両側）として検定した。最初の中間解析（各群の最初の 30 例が少なくとも 1 サイクルの治療を完了した時点）は安全性の評価が目的であり，有効性評価項目の解析は行わないため α は消費しなかった。2 回目の中間解析（約 180 例が少なくとも 6 サイクルの治療を完了した時点）で消費する α は 0.0001（両側）であった。2 回目の中間解析の p 値（両側）が 0.0001 未満であった場合，その後のいずれの時点でも CR 率に関する再検定は行わないこととした。0.0001 以上であった場合は，主要解析時（全被験者が少なくとも 6 サイクルの治療を完了した時点）に，CR 率について α を 0.04999（両側）で検定することとした。

主な副次評価項目である MOD-PFS 及び OS は，2 回目の中間解析ではイベント数が非常に限られると予測されたため，正式な仮説検定を行わず，記述的な解析のみを実施することとした。これらの評価項目に関する正式な仮説検定は，主要解析時又は MOD-PFS の基準で疾患進行が確認された被験者が約 200 例に達した時点で実施することとした。

主要評価項目である CR 率が統計学的に有意であった場合，以下に示す主な副次評価項目を順次検定することとした。いずれの解析でも試験全体の α を 0.05（両側）とし，第一種の過誤確率を制御する階層的手順で検定した。α は，実際のイベント数に応じて O’Brien-Fleming の α 消費関数を用いて設定した。

1. MOD-PFS
2. OS

主要評価項目である CR 率及びその 95%信頼区間（CI）は，IRC 判定による評価を用いて，Mayo Clinic Cardiac Staging System に基づく心臓病期（stage I，II，IIIa），AL アミロイドーシス患者に対する造血幹細胞移植を推奨する国か否か（推奨する国，推奨しない国）及び腎機能（CrCl ≥60 mL/分，<60 mL/分）を層別因子とした Cochran-Mantel-Haenszel（CMH）法により検定及び解析した。また，各群の CR 率のオッズ比及び 95% CI も算出した。また，主な副次評価項目である 6 カ月時点の CR 率，及び VGPR 以上の奏効が認められた被験者の割合についても CMH 法により解析した。なお，次治療として非交差耐性の抗形質細胞治療（治験実施計画書で規定され，かつ実際に投与された治験薬ではない抗形質細胞薬による治療）開始後に実施した疾患評価結果は解析に含めないこととした。

本治験では，血液学的奏効が不十分又は臓器機能が悪化した被験者は，血液学的疾患進行又は MOD-PFS の基準に従った疾患進行が認められる前に非交差耐性の抗形質細胞治療に切り替え可能とした。そのため，非交差耐性の抗形質細胞治療開始が MOD-PFS の評価に影響を及ぼす可能

性がある。これを補正するため MOD-PFS の主解析では，MOD-PFS に対して非交差耐性の抗形質細胞治療が交絡することの影響を調整する inverse probability of censoring weights（IPCW）法を用いて治療効果を推定した。主要解析時に認められる MOD-PFS イベント数は少数であると予測されたため，MOD-PFS の群間比較は主要解析では非層別 IPCW log-rank 検定を用いることとし，最終解析では層別 IPCW log-rank 検定を用いることとした。非交差耐性の抗形質細胞療法への切り替えを考慮したものとして用いたベースラインの共変量及び時間依存的な共変量は【CTD 5.3.5.1.1-1】AMY3001/SAP/App 9/Sec5.3.1.3.2 に示す。

OS については，Kaplan-Meier 法を用いて中央値及び 95% CI を推定し，非層別 Log-rank 検定で群間比較を行った。また，HR の推定値及びその 95% CI は，非層別 Cox 回帰モデルにより推定した。各事象までの期間（HemPFS 等）については，Kaplan-Meier 法を用いて中央値及び 95% CI を推定し，CR 率の解析と同様の層別因子を用いた Log-rank 検定で群間比較を行った。また，HR の推定値及びその 95% CI は，層別化した Cox 回帰モデルにより推定した。

臓器奏効及び臓器障害の進行は，いずれも各臓器（心臓，腎臓，肝臓）奏効評価解析対象集団で臓器ごとに解析し，6 カ月時点の臓器奏効率，臓器奏効までの期間及び臓器障害の進行率を記述統計量で示した。なお，臓器奏効については，次治療として非交差耐性の抗形質細胞治療開始で打ち切りとしない場合の解析結果を 2.7.3.項に含めた。また，臓器障害の進行の基準となる指標［NT-proBNP 及びアルカリホスファターゼの増加，並びに推定糸球体濾過率（eGFR）の低下］の持続期間が 6 カ月未満，かつベースライン値以上に改善した場合は，臓器障害の進行とみなさないこととした。

CR 率及び MOD-PFS については，それぞれ感度分析，補足的解析及び部分集団解析を実施した。CR 率の感度分析は，主解析とは異なる判定者（治験担当医師判定，コンピュータ・アルゴリズム判定）による評価を用いて行った。MOD-PFS の感度分析では，IPCW 法による MOD-PFS 推定値に対して，変数選択，重み付け，並びにモデリング手法の頑健性及び影響を評価した。また，MOD-PFS 推定値に対して，異なる判定者（治験担当医師判定），及び次治療としての非交差耐性の抗形質細胞治療開始で打ち切りとしたときの感度分析も実施した（感度分析及び補足的解析の条件は，【CTD 5.3.5.1.1-1】AMY3001/SAP/App 9/Sec5.2.3/Sec5.3.1 参照）。なお，本治験では，サイクル 4 Day 1 に最良効果として国際アミロイドーシス統一治療効果判定基準で PR を達成しているが，臓器機能が低下している被験者は，全ての治験薬の投与を中止し，次治療の開始を可とした（2.7.3.1.2.1 参照）。そこで MOD-PFS の補足的解析として，表 2.7.3-付録-2 の定義に加え，次治療としての非交差耐性の抗形質細胞治療開始をイベントとして含める主要な臓器機能低下－無イベント生存期間（MOD-EFS）を評価した。

部分集団解析は，性別，年齢，人種，ベースラインの体重，ベースラインの心臓病期，全身性 AL アミロイドーシス患者に対する造血幹細胞移植を推奨する国か否か，ベースラインの腎機能（CrCl），ベースラインの心臓障害，ベースラインの腎臓病期，ベースラインのアルカリホスファターゼ，蛍光 in situ ハイブリダイゼーション（FISH）による t(11:14)，細胞遺伝学的リスク及びベースラインの Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）performance status（PS）スコア別に実施した。

また，日本人集団についても解析し，全体集団との一貫性を検討した。

2.7.3.2　個々の試験結果の要約

2.7.3.2.1　AMY3001 試験（国際共同第 III 相試験）

ランダム化パートの開始前に実施した Safety run-in パートでは，最初に投与を受けた 15 例で DCyBorD 療法の良好な安全性及び忍容性が確認された。この結果を受け，AL アミロイドーシスの専門家 4 名で構成される Steering Committee は本治験のランダム化パートの開始を支持した（Safety run-in パートの試験結果は【CTD 2.7.6.1】に示した）。また，ランダム化パートの約 180 例が少なくとも 6 サイクル治療を完了した時点で実施した 2 回目の中間解析の結果，本治験は継続することとなった。以降の項では，ランダム化パートの全被験者が少なくとも 6 サイクルの治療を完了した後に行った主要解析（クリニカルカットオフ日：2020 年 2 月 14 日）の結果を，全体集団と日本人集団それぞれについて示す。

2.7.3.2.1.1　試験対象集団及び曝露状況

(1) 被験者の内訳

全体集団

被験者の内訳を表 2.7.3-2 に示す。

本治験では，388 例を DCyBorD 群（195 例）及び CyBorD 群（193 例）（以下同順）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 7 例（2 例，5 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 193 例，188 例であった。観察期間の中央値は 11.9 カ月，11.1 カ月であった（【CTD 5.3.5.1.1-1】AMY3001/CSR/AttTSIFUP01）。

クリニカルカットオフ時点で治験実施計画書に規定の投与完了前に全ての治験薬を中止していた被験者は DCyBorD 群 52 例（26.9%），CyBorD 群 68 例（36.2%）であった。主な投与中止理由は，死亡（DCyBorD 群 10.4%，CyBorD 群 7.4%，以下同順），全身性 AL アミロイドーシスに対する次治療［自家造血幹細胞移植（ASCT）を除く］開始（2.6%，12.2%），有害事象（4.1%，4.3%）であった。MOD-PFS 基準の疾患進行（死亡を除く）による治験薬の投与中止は，CyBorD 群では 11 例（5.9%）であったのに対し，DCyBorD 群では 2 例（1.0%）であった。また，6 サイクルの投与完了前に全ての治験薬の投与を中止していた被験者は DCyBorD 群 44 例（22.8%），CyBorD 群 68 例（36.2%，CyBorD 群は最大 6 サイクルのためクリニカルカットオフ時点と同じ）であった（【CTD 5.3.5.1.1-1】AMY3001/CSR/AttTSIDS01A）。

表 2.7.3-2 被験者の内訳［AMY3001 試験，ITT 解析対象集団］

	CyBorD n (%)	Dara SC + CyBorD n (%)	Total n (%)
Analysis set: intent-to-treat	193	195	388
Subjects randomized but not treated[a]	5 (2.6%)	2 (1.0%)	7 (1.8%)
Subjects treated[a]	188 (97.4%)	193 (99.0%)	381 (98.2%)
Subjects who discontinued treatment[b]	68 (36.2%)	52 (26.9%)	120 (31.5%)
Reason for discontinuation[b]			
Adverse event	8 (4.3%)	8 (4.1%)	16 (4.2%)
Death	14 (7.4%)	20 (10.4%)	34 (8.9%)
Physician decision	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (0.5%)
Withdrawal by subject	7 (3.7%)	3 (1.6%)	10 (2.6%)
Received AL amyloidosis subsequent therapy	23 (12.2%)	5 (2.6%)	28 (7.3%)
Progression disease MOD-PFS	11 (5.9%)	2 (1.0%)	13 (3.4%)
Received ASCT	3 (1.6%)	12 (6.2%)	15 (3.9%)
Other	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (0.5%)
Subjects who discontinued study[a]	41 (21.2%)	31 (15.9%)	72 (18.6%)
Reason for discontinuation[a]			
Death	27 (14.0%)	27 (13.8%)	54 (13.9%)
Lost to follow-up	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
Withdrawal by subject	13 (6.7%)	4 (2.1%)	17 (4.4%)

Keys: CyBorD = cyclophosphamide-bortezomib-dexamethasone; Dara SC = daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
[a] Percentages are based on number of subjects randomized.
[b] Percentages are based on number of subjects treated.
Note: Progression disease MOD-PFS includes hematologic progression or major organ deterioration.

[TSIDS01.RTF] [\\WILBTIA\WILBTIA02\JNJ JJAMY3001_U\DBL\TLF\TSIDS01.SAS] 16JUN2020, 14:48

日本人集団

被験者の内訳を表 2.7.3-3 に示す。

本治験では，28 例を DCyBorD 群（15 例）及び CyBorD 群（13 例）（以下同順）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治験薬を投与されなかった被験者はいなかったため，安全性解析対象集団（治験薬を投与された被験者）は 15 例，13 例であった。観察期間の中央値は 10.3 カ月，12.9 カ月であった（表 2.7.3-付録-5）。

クリニカルカットオフ時点で治験実施計画書に規定の投与完了前に全ての治験薬を中止していた被験者は DCyBorD 群 1 例（6.7%），CyBorD 群 4 例（30.8%）であった。投与中止理由は，DCyBorD 群では有害事象（1 例），CyBorD 群では死亡，同意撤回，MOD-PFS 基準の疾患進行（死亡を除く）及びその他（各 1 例）であった。また，6 サイクルの投与完了前に全ての治験薬の投与を中止していた被験者は，クリニカルカットオフ時点と同様，DCyBorD 群 1 例（6.7%），CyBorD 群 4 例（30.8%）であった（表 2.7.3-付録-6）。

表 2.7.3-3 被験者の内訳［AMY3001 試験，ITT 解析対象集団（日本人）］

	CyBorD n (%)	Dara SC+CyBorD n (%)	Total n (%)
Analysis set: ITT Population	13	15	28
Subjects treated[a]	13 (100.0%)	15 (100.0%)	28 (100.0%)
Subjects who discontinued treatment[b]	4 (30.8%)	1 (6.7%)	5 (17.9%)
Reason for discontinuation[b]			
Received AL amyloidosis subsequent therapy	0	0	0
Adverse event	0	1 (6.7%)	1 (3.6%)
Death	1 (7.7%)	0	1 (3.6%)
Lost to follow-up	0	0	0
Non-compliance with study drug	0	0	0
Initiated prohibited medication	0	0	0
Physician decision	0	0	0
Study terminated by sponsor	0	0	0
Withdrawal by subject	1 (7.7%)	0	1 (3.6%)
Pregnancy	0	0	0
Progression disease MOD-PFS	1 (7.7%)	0	1 (3.6%)
Received ASCT	0	0	0
Experienced non-surgical/non-treated 2nd primary malignancy	0	0	0
Other	1 (7.7%)	0	1 (3.6%)
Subjects who discontinued study[a]	4 (30.8%)	1 (6.7%)	5 (17.9%)
Reason for discontinuation[a]			
Death	3 (23.1%)	1 (6.7%)	4 (14.3%)
Lost to follow-up	0	0	0
Study terminated by sponsor	0	0	0
Withdrawal by subject	1 (7.7%)	0	1 (3.6%)
Screen failure	0	0	0

Keys: CyBorD = cyclophosphamide-bortezomib-dexamethasone; Dara SC=daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
[a] Percentages are based on number of subjects randomized.
[b] Percentages are based on number of subjects treated.
Note: Progression disease MOD-PFS includes hematologic progression or major organ deterioration.
[TSIDS01_JPN.RTF] [JNJ-54767414\AMY3001\DBR_CSR\RE_JAPAN_SAR\PROD\TSIDS01_JPN.SAS] 24JUN2020, 09:50

(2) 人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性

全体集団

ITT 解析対象集団の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は，DCyBorD 群と CyBorD 群の間でおおむね同様であった。年齢の中央値（範囲）は 64.0（34～87）歳，65 歳以上の被験者の割合は 47.2%であった。男性は 58.0%，大部分は白人（75.8%）であった。体重の中央値（範囲）は 72.00（38.0～141.5）kg であった。体重カテゴリー別（65 kg 以下，65 kg 超 85 kg 以下，85 kg 超）の被験者の割合は DCyBorD 群と CyBorD 群の間でおおむね同様であり，65 kg 以下の被験者の割合は 35.1%であった。ただし，65 kg 超 85 kg 以下の被験者は，CyBorD 群（38.3%）と比較して DCyBorD 群（49.2%）で多かった。ECOG PS スコアは，大部分の被験者が 0（41.5%）又は 1（49.5%）であった（表 2.7.3-付録-7）。

全身性 AL アミロイドーシスと診断されてからの期間の中央値（範囲）は 43.0（5～1611）日であった。被験者の大部分（79.1%）はλFLC であった。ベースラインの染色体異常［t(11;14)］の評価結果を有する 202 例のうち，t(11;14)が認められた被験者は 52.5%（106 例）［DCyBorD 群 53.7%（51 例），CyBorD 群 51.4%（55 例）］であった（【CTD 5.3.5.1.1-1】AMY3001/CSR/AttTSICYTO01）。ベースライン時に被験者が有していた臓器病変数の中央値は 2

カ所であり，各臓器病変を有する被験者の割合は心臓病変 71.4%，腎臓病変 59.0%，肝臓病変 8.0%であり，2 カ所以上の臓器病変を有する被験者の割合は 65.5%であった。神経系病変を有する被験者の割合は，末梢神経系では CyBorD 群（12.4%）と比較して DCyBorD 群（16.4%）でやや高かったが，自律神経系では DCyBorD 群（5.6%）と CyBorD 群（5.7%）とで同程度であった。Mayo Clinic Cardiac Staging System に基づく心臓病期別の被験者割合は，stage I が 23.2%，stage II が 40.2%，stage IIIa が 34.5%，stage IIIb が 2.1%（いずれの被験者もスクリーニング時は stage IIIa であったが，サイクル 1 Day 1 で stage IIIb となった）であり，NYHA 病期分類別の被験者割合は，クラス I が 50.3%，クラス II が 42.8%，クラス IIIA が 7.0%であった。CrCl 別の被験者割合は，<60 mL/分が 33.8%，≥60 mL/分が 66.2%であった。eGFR に基づく腎臓病期別の被験者割合は，stage I が 29.6%，stage II が 37.4%，stage III が 23.7%，stage IV が 9.3%，stage V が 0%であり，eGFR 及び蛋白尿に基づく腎臓病期別の被験者割合は，stage I が 53.9%，stage II が 36.5%，stage III が 9.6%であった（表 2.7.3-付録-8）。

dFLC の中央値は DCyBorD 群 200.3 mg/L，CyBorD 群 185.7 mg/L（以下同順），iFLC の中央値は 214.0 mg/L，210.0 mg/L であり，いずれも両群で同程度であった。被験者全体の NT-proBNP の中央値（範囲）は 1604.7（51～12950）ng/L，高感度心筋トロポニン T（Hs-cTnT）の中央値（範囲）は 38.0（13～396）ng/L であった（表 2.7.3-付録-9）。

日本人集団

ITT 解析対象集団の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は，全体集団とおおむね同様であり，大きな群間差は認められなかった。年齢の中央値（範囲）は 67.0（47～78）歳，65 歳以上の被験者の割合は 60.7%であった。男性は 67.9%であった。体重の中央値（範囲）は 61.85（41.5～90.0）kg であり，65 kg 以下の被験者の割合は 75.0%であった。ECOG PS スコアは，大部分の被験者が 0（53.6%）又は 1（42.9%）であった（表 2.7.3-付録-10）。

全身性 AL アミロイドーシスと診断されてからの期間の中央値（範囲）は 49.50（11.0～236.0）日であった。被験者の大部分（75.0%）はλFLC であった。ベースラインの染色体異常［t(11;14)］の評価結果を有する 26 例のうち，t(11;14)が認められた被験者は 42.3%（11 例）［DCyBorD 群 53.8%（7 例），CyBorD 群 30.8%（4 例）］であった（表 2.7.3-付録-11）。ベースライン時に被験者が有していた臓器病変数の中央値は 2 カ所であり，各臓器病変を有する被験者の割合は心臓病変 64.3%，腎臓病変 60.7%，肝臓病変 10.7%であった。2 カ所以上の臓器病変を有する被験者の割合は 60.7%であった。神経系病変については，末梢神経系病変が CyBorD 群 1 例のみで認められ，自律神経系病変を有する被験者はいずれの群でもいなかった。Mayo Clinic Cardiac Staging System に基づく心臓病期別の被験者割合は，stage I が 28.6%，stage II が 28.6%，stage IIIa が 42.9%であり，NYHA 病期分類別の被験者割合は，クラス I が 75.0%，クラス II が 25.0%，クラス IIIA が 0%であった。CrCl 別の被験者割合は，<60 mL/分が 46.4%，≥60 mL/分が 53.6%であった。eGFR に基づく腎臓病期別の被験者割合は，stage I が 17.9%，stage II が 46.4%，stage III が 21.4%，stage IV が 14.3%，stage V が 0%であり，eGFR 及び蛋白尿に基づく腎臓病期別の被験者割合は，stage I が 50.0%，stage II が 39.3%，stage III が 10.7%であった（表 2.7.3-付録-12）。

dFLC 及び iFLC は DCyBorD 群と比較して CyBorD 群でやや高く，dFLC の中央値（範囲）は DCyBorD 群 153.2（26～591）mg/L，CyBorD 群 333.0（23～9983）mg/L（以下同順），iFLC の中央値（範囲）は 160.8（47～634）mg/L，377.9（36～10000）mg/L であった。NT-proBNP 及び Hs-cTnT は大きな群間差はみられず，被験者全体の NT-proBNP の中央値（範囲）は 1582.7（51～7241）ng/L，Hs-cTnT の中央値（範囲）は 33.4（13～250）ng/L であった（表 2.7.3-付録-13）。

(3) 曝露状況

全体集団

安全性解析対象集団でサイクル 3 の治験薬投与を受けた被験者の割合（サイクル 3 の投与完了の有無は問わない）は，DCyBorD 群 91.7%（177 例），CyBorD 群 86.7%（163 例）（以下同順），サイクル 6 の治験薬投与を受けた被験者の割合（サイクル 6 の投与完了の有無は問わない）は 82.4%（159 例），64.4%（121 例）であった。なお，6 サイクル超の治験薬投与を受けた被験者の割合は DCyBorD 群では 77.2%（149 例），CyBorD 群では 6 サイクルで治験薬投与を終了する規定であったため 0%であった。治験薬投与期間の中央値（範囲）は 9.6（0.03～21.16）カ月，5.3（0.03～7.33）カ月であった（表 2.7.3-付録-14）。

各治験薬の相対用量強度の中央値は，ダラツムマブ（DCyBorD 群のみ）100.0%，ボルテゾミブ 96.6%，97.4%，シクロホスファミド水和物 85.8%，86.1%，デキサメタゾン 100.0%，100.0%であった（表 2.7.3-付録-15）。DCyBorD 群で投与されたダラツムマブ皮下注製剤の投与時間の中央値は，いずれの投与回数でも 5.0 分であった（【CTD 5.3.5.1.1-1】AMY3001/CSR/AttTSIEX04）。

日本人集団

安全性解析対象集団でサイクル 3 の治験薬投与を受けた被験者の割合（サイクル 3 の投与完了の有無は問わない）は，DCyBorD 群 100%（15 例），CyBorD 群 92.3%（12 例）（以下同順），サイクル 6 の治験薬投与を受けた被験者の割合（サイクル 6 の投与完了の有無は問わない）は 93.3%（14 例），69.2%（9 例）であった。なお，6 サイクル超の治験薬投与を受けた被験者の割合は DCyBorD 群では 93.3%（14 例），CyBorD 群では 6 サイクルで治験薬投与を終了する規定であったため 0%であった。治験薬投与期間の中央値（範囲）は 10.2（3.06～18.50）カ月，5.3（1.54～5.59）カ月であった（表 2.7.3-付録-16）。

各治験薬の相対用量強度の中央値は，ダラツムマブ（DCyBorD 群のみ）95.45%，ボルテゾミブ 91.34%，91.98%，シクロホスファミド水和物 87.97%，78.98%，デキサメタゾン 95.83%，97.87%であった（表 2.7.3-付録-17）。

(4) 全身性免疫グロブリン軽鎖（AL）アミロイドーシスに対する次治療

全体集団

安全性解析対象集団で全身性 AL アミロイドーシスに対する次治療として抗形質細胞治療（ASCT 含む）を受けた被験者は DCyBorD 群 20 例（10.4%），CyBorD 群 90 例（47.9%）（以下同順）であり，そのうち ASCT を受けた被験者の割合は 65.0%（13/20 例），22.2%（20/90 例）

であった。全身性 AL アミロイドーシスに対する次治療として抗形質細胞治療を受けた CyBorD 群の被験者のうち，53.3%（48/90 例）はダラツムマブ点滴静注製剤（単剤療法又は併用療法）を投与されていた（表 2.7.3-付録-18）。

日本人集団

安全性解析対象集団で全身性 AL アミロイドーシスに対する次治療として抗形質細胞治療（ASCT 含む）を受けた被験者は DCyBorD 群 0 例，CyBorD 群 7 例（53.8%）であり，ASCT を受けた被験者はいずれの群でもいなかった。全身性 AL アミロイドーシスに対する次治療として抗形質細胞治療を受けた CyBorD 群の被験者のうち，ダラツムマブを投与された被験者はいなかった（表 2.7.3-付録-19）。

2.7.3.2.1.2　有効性の結果

(1) 主要評価項目［complete response（CR）率］

全体集団

IRC 判定に基づく血液学的な最良効果を表 2.7.3-4 に示す。

CR 率（95% CI）は DCyBorD 群 53.3（46.1，60.5）%，CyBorD 群 18.1（13.0，24.3）%であり［オッズ比（95% CI）：5.13（3.22，8.16），$p<0.0001$，α：0.04999（両側）］，CyBorD 群と比較して DCyBorD 群で統計学的に有意に良好な CR 率が認められた。なお，DCyBorD 群でダラツムマブによる免疫固定法の干渉が認められた被験者はいなかった。

表 2.7.3-4 血液学的な最良効果；IRC 判定［AMY3001 試験，ITT 解析対象集団］

	CyBorD		Dara SC + CyBorD			
	n (%)	95% CI[a] for %	n (%)	95% CI[a] for %	Odds Ratio (95% CI)[b]	P-value[c]
Analysis set: intent-to-treat	193		195			
Best response category						
Complete response (CR)	35 (18.1%)	(13.0%, 24.3%)	104 (53.3%)	(46.1%, 60.5%)	5.13 (3.22, 8.16)	<0.0001
Very good partial response (VGPR)	60 (31.1%)	(24.6%, 38.1%)	49 (25.1%)	(19.2%, 31.8%)		
Partial response (PR)	53 (27.5%)	(21.3%, 34.3%)	26 (13.3%)	(8.9%, 18.9%)		
No response (NR)	38 (19.7%)	(14.3%, 26.0%)	8 (4.1%)	(1.8%, 7.9%)		
Progressive disease (PD)	0	(NE, NE)	0	(NE, NE)		
Not evaluable (NE)	7 (3.6%)	(1.5%, 7.3%)	8 (4.1%)	(1.8%, 7.9%)		
VGPR or better (CR + VGPR)	95 (49.2%)	(42.0%, 56.5%)	153 (78.5%)	(72.0%, 84.0%)	3.75 (2.40, 5.85)	<0.0001
Overall response (CR + VGPR + PR)	148 (76.7%)	(70.1%, 82.5%)	179 (91.8%)	(87.0%, 95.2%)		

Keys: CyBorD = cyclophosphamide-bortezomib-dexamethasone; Dara SC = daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
Keys: CI = confidence interval; NE = not estimable.
[a] 95% CIs are based on Clopper-Pearson exact test.
[b] Mantel-Haenszel estimate of the common odds ratio for stratified tables is used. The stratification factors from IWRS are: cardiac staging (I, II, IIIa), countries that typically offer or not offer transplant for patients with AL amyloidosis (List A, List B), and baseline renal function (CrCl>=60 mL/min or CrCl <60 mL/min). An odds ratio > 1 indicates an advantage for Dara SC + CyBorD.
[c] P-value from the Cochran Mantel-Haenszel Chi-Squared test.

[TEFRESP01.RTF] [\\WILBTIA\WILBTIA02\JNJ JJAMY3001_U\DBL\TLF\TEFRESP01.SAS] 16JUN2020, 14:42

感度分析及び補足的解析

CR 率の結果は，異なる判定者［治験担当医師判定：DCyBorD 群 53.3%，CyBorD 群 17.1%（以下同順），オッズ比（95% CI）：5.51（3.44，8.83），コンピュータ・アルゴリズム判定：53.3%，16.6%，オッズ比（95% CI）：5.75（3.57，9.25）］に基づく感度分析及び補足的解析でも CyBorD 群と比較して DCyBorD 群で良好な CR 率が認められ，主解析の結果が支持された（【CTD 5.3.5.1.1-1】AMY3001/CSR/TEFRESP01A/TEFRESP01F/AttTEFRESP01C/AttTEFRESP01G/AttTEFRESP01H/AttTEFRESP01I）。

部分集団解析

IRC 判定に基づく CR 率の部分集団別 Forest plot を図 2.7.3-3 に示す。

CR 率は，事前に規定したいずれの部分集団でも CyBorD 群と比較して DCyBorD 群で一貫して高かった。なお，体重別の部分集団解析の結果，DCyBorD 群ではいずれの体重区分でも被験者全体と同程度の CR 率であったが，CyBorD 群では 65 kg 以下の体重区分で CR 率の低下が認められた。

また，予後不良因子［dFLC >180 mg/L，t(11;14)の染色体異常］及び転帰不良の臨床指標（Mayo Clinic Cardiac Staging System に基づく心臓病期 stage III）を有する被験者の部分集団でも，CyBorD 群と比較して DCyBorD 群で一貫して高い CR 率が認められた（図 2.7.3-3，【CTD 5.3.5.1.1-1】AMY3001/CSR/AttTEFFLC03Z/AttTEFRESP01K1/AttTEFRESP01K2）。

また，シクロホスファミド水和物の投与経路別で集計した血液学的な最良効果（事後解析）を表 2.7.3-付録-20 及び表 2.7.3-付録-21 に示す。なお，ボルテゾミブの投与を受けた被験者の大部分は皮下投与のみ，又は皮下及び静脈内投与の重複であり，静脈内投与のみを受けた被験者は極めて少なかったため，血液学的な最良効果に関するボルテゾミブの投与経路別解析は行わなかった。

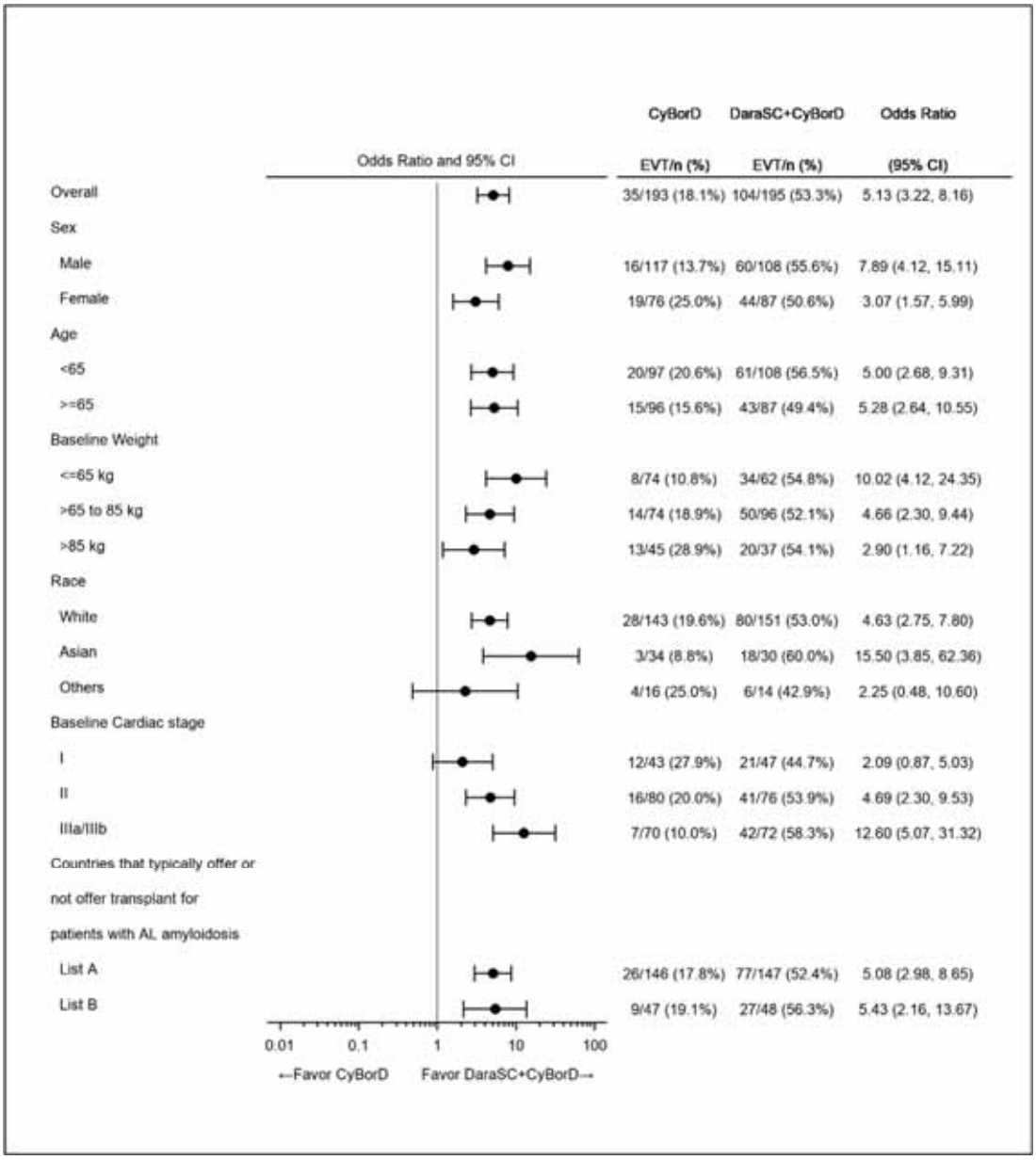
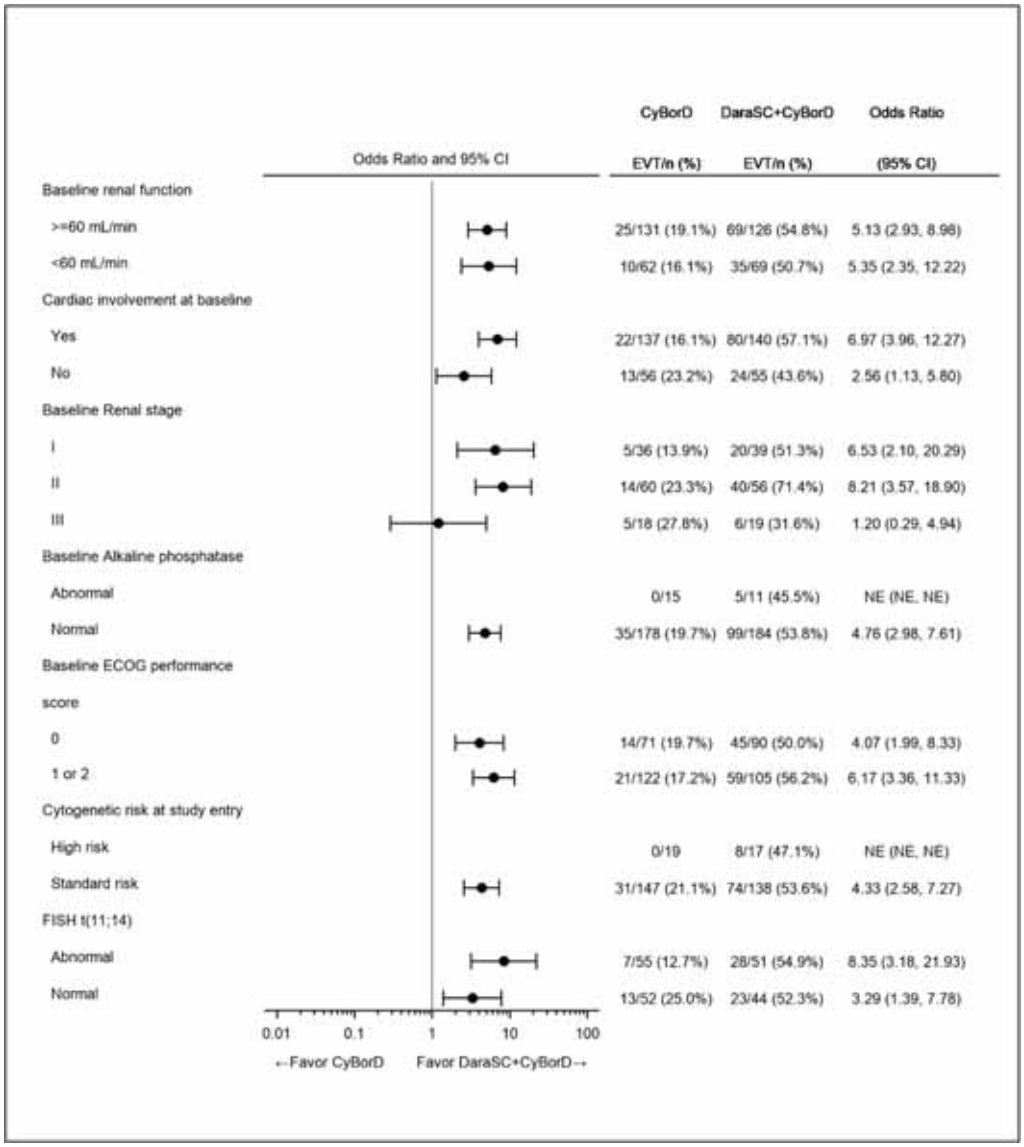


図 2.7.3-3 CR 率の部分集団別 Forest plot；IRC 判定
［AMY3001 試験，ITT 解析対象集団］



Keys: CyBorD = cyclophosphamide-bortezomib-dexamethasone; Dara SC=daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
Keys: CI = confidence interval; NE = not estimable.
Note: Cardiac stage IIIa/IIIb includes both IIIa subjects and subjects that are IIIa at randomization and progressed to IIIb at Cycle 1 Day 1. Details can be found in baseline disease characteristics table.
Note: Baseline renal stage is defined for subjects with baseline renal involvement.
List A - countries that typically offer autologous stem cell transplantation (ASCT); List B - countries that don't typically offer ASCT.
High risk is defined as: 1) by FISH testing: t (4; 14), t (14; 16), and 17p deletion; or 2) by Karyotype testing: t (4; 14), 17p deletion.
Overall: Mantel-Haenszel estimate of the common odds ratio for stratified tables is used. The stratification factors from IWRS are: cardiac staging (I, II, IIIa), countries that typically offer or not offer transplant for patients with AL amyloidosis (List A, List B), and baseline renal function (CrCl>=60 mL/min or CrCl <60 mL/min)
[GEFRESPS01Z.RTF] [JNJ-54767414\AMY3001\DBR_CSR\RE_CSR\PROD\GEFRESPS01Z.SAS] 13JUL2020, 17:56

図 2.7.3-3 CR 率の部分集団別 Forest plot；IRC 判定
［AMY3001 試験，ITT 解析対象集団］

日本人集団

IRC 判定に基づく血液学的な最良効果を表 2.7.3-5 に示す。

CR 率（95% CI）は DCyBorD 群 60.0（32.3，83.7）%，CyBorD 群 0（推定不能，推定不能）%であり，オッズ比及びその 95% CI はいずれも推定不能であった。日本人集団で DCyBorD 群の CR 率が CyBorD 群を上回ったことから，CR 率について全体集団との一貫性が示された。

表 2.7.3-5 血液学的な最良効果；IRC 判定［AMY3001 試験，ITT 解析対象集団（日本人）］

	CyBorD		Dara SC+CyBorD			
	n (%)	95% CI[a] for %	n (%)	95% CI[a] for %	Odds Ratio (95% CI)[b]	P-value[c]
Analysis set: intent-to-treat	13		15			
Best response category						
Complete response (CR)	0	(NE, NE)	9 (60.0%)	(32.3%, 83.7%)	NE (NE, NE)	0.0008
Very good partial response (VGPR)	7 (53.8%)	(25.1%, 80.8%)	6 (40.0%)	(16.3%, 67.7%)		
Partial response (PR)	6 (46.2%)	(19.2%, 74.9%)	0	(NE, NE)		
Not Response (NR)	0	(NE, NE)	0	(NE, NE)		
Progressive disease (PD)	0	(NE, NE)	0	(NE, NE)		
Not evaluable (NE)	0	(NE, NE)	0	(NE, NE)		
VGPR or better (CR+VGPR)	7 (53.8%)	(25.1%, 80.8%)	15 (100.0%)	(78.2%, 100.0%)	NE (NE, NE)	0.0046
Overall response (CR+VGPR+PR)	13 (100.0%)	(75.3%, 100.0%)	15 (100.0%)	(78.2%, 100.0%)		

Keys: CyBorD = cyclophosphamide-bortezomib-dexamethasone; Dara SC=daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
Key: CI = confidence interval.
[a] 95% CIs are based on Clopper-Pearson exact test.
[b] An odds ratio > 1 indicates an advantage for Dara SC + CyBorD.
[c] P-value from Fisher's exact test.

[TEFRESP01_JPN.RTF] [JNJ-54767414\AMY3001\DBR_CSR\RE_JAPAN_SAR\PROD\TEFRESP01_JPN.SAS] 08JUL2020, 07:36

(2) 主な副次評価項目

1) 主要な臓器機能低下－無増悪生存期間（MOD-PFS）

全体集団

IRC 判定に基づく MOD-PFS の要約及び MOD-PFS の Kaplan-Meier 曲線をそれぞれ表 2.7.3-6 及び図 2.7.3-4 に示す。なお，本解析は，次治療として受けた非交差耐性の抗形質細胞治療が交絡することの影響を調整するため，非層別 IPCW Cox 比例ハザードモデルを用いて治療効果を推定した。

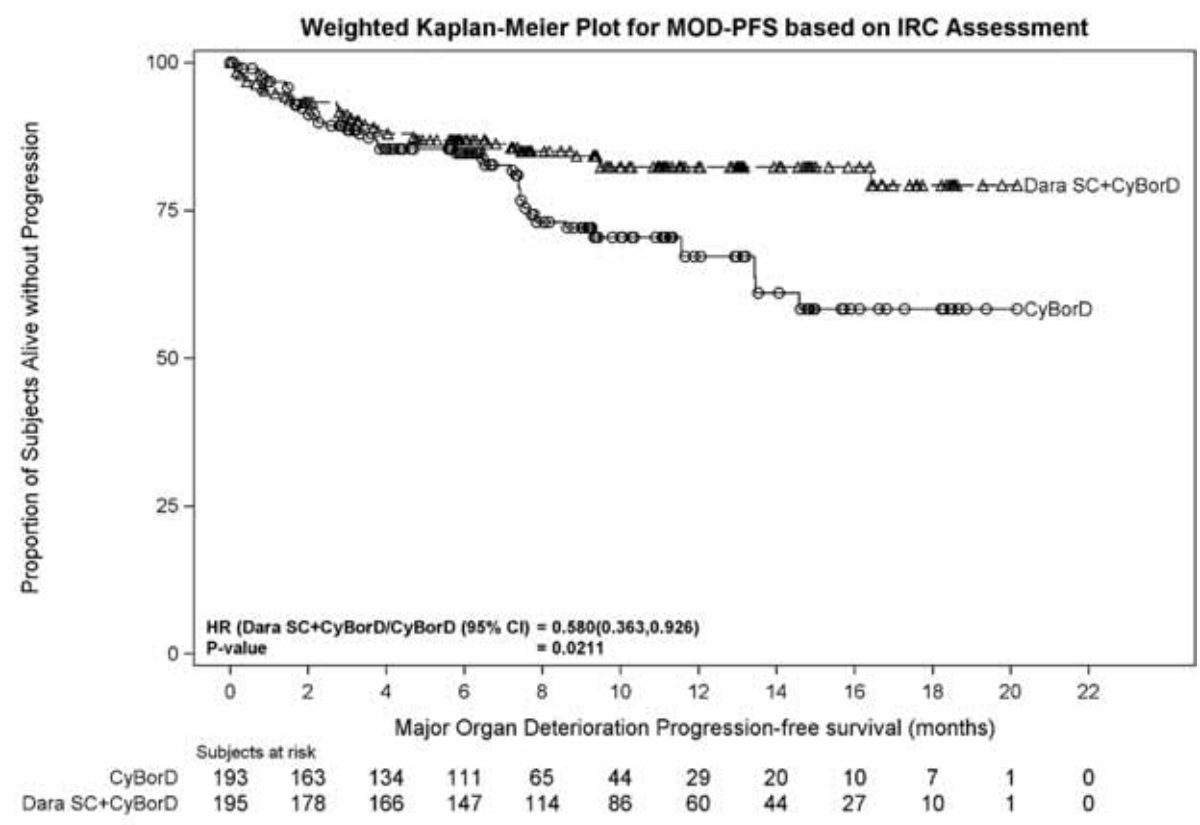
観察期間の中央値は 11.4 カ月［DCyBorD 群 11.9 カ月，CyBorD 群 11.1 カ月（以下同順）］であった（【CTD 5.3.5.1.1-1】AMY3001/CSR/AttTSIFUP01）。MOD-PFS の IPCW HR（95% CI）は 0.580（0.363，0.926）であり，CyBorD 群と比較して DCyBorD 群で MOD-PFS の延長傾向がみられた。ただし，IPCW Log-rank 検定による p 値は 0.0211 であり，事前規定した α（0.00136）を下回らず，統計学的な有意差は認められなかった。IRC 判定に基づく MOD-PFS イベントは 34 例（17.4%），53 例（27.5%）で認められた。MOD-PFS イベントの内訳は，DCyBorD 群では死亡 25 例（12.8%），血液学的疾患進行 8 例（4.1%）及び臓器障害の進行 1 例（0.5%），CyBorD 群では血液学的疾患進行 25 例（13%），死亡 21 例（10.9%）及び臓器障害の進行 7 例（3.6%）であった。

表 2.7.3-6 IPCW 法による MOD-PFS の要約；IRC 判定
［AMY3001 試験，ITT 解析対象集団］

	CyBorD	Dara SC+CyBorD	Dara SC+CyBorD vs CyBorD
Analysis set: intent-to-treat	193	195	
Major organ deterioration progression-Free survival (MOD-PFS)			
Number of event (%)	53 (27.5%)	34 (17.4%)	
Hematologic PD	25 (13%)	8 (4.1%)	
Major organ deterioration	7 (3.6%)	1 (0.5%)	
Death	21 (10.9%)	25 (12.8%)	
Hazard ratio (95% CI)[a]			0.580(0.363,0.926)
p-value[b]			0.0211

Keys: CyBorD = cyclophosphamide-bortezomib-dexamethasone; Dara SC = daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
Keys: CI = confidence interval; NE = not estimable.
[a] Hazard ratio and 95% CI are from unstratified weighted Cox proportional hazards model including treatment group as the sole explanatory variable by using IPCW method. A hazard ratio < 1 favors Dara SC + CyBorD.
[b] p-value is from IPCW log-rank test (i.e. score test from unstratified IPCW weighted cox-proportional hazard model).

[TEFMODPFS_IPCW01.RTF] [\\WILBTIA\WILBTIA02\JNJ JJAMY3001_U\DBL\TLF\TEFMODPFS_IPCW01.SAS.SAS]
04AUG2020, 14:43



Keys: CyBorD = cyclophosphamide-bortezomib-dexamethasone; Dara SC = daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
[GEFMODPFS_IPCW.RTF] [\\WILBTIA\WILBTIA02\JNJ JJAMY3001_U\DBL\TLF\TEFMODPFS_IPCW01.SAS.SAS]
04AUG2020, 14:43

図 2.7.3-4 IPCW 法による MOD-PFS の Kaplan-Meier 曲線；IRC 判定
［AMY3001 試験，ITT 解析対象集団］

感度分析，補足的解析及び部分集団解析

MOD-PFS の結果は，感度分析（表 2.7.3-7）及び補足的解析（【CTD 5.3.5.1.1-1】AMY3001/CSR/AttTEFMPFS01A/AttTEFMPFS04）でも主解析の結果と一貫していた。

また，いずれの部分集団でも CyBorD 群と比較して DCyBorD 群で MOD-PFS の延長傾向が認められた（図 2.7.3-付録-1）。予後不良因子［dFLC >180 mg/L，t(11;14)の染色体異常］及び転帰不良の臨床指標（Mayo Clinic Cardiac Staging System に基づく心臓病期 stage III）を有する被験者の部分集団についても，CyBorD 群と比較して DCyBorD 群で MOD-PFS の延長傾向が認められた（図 2.7.3-付録-1，図 2.7.3-付録-2，【CTD 5.3.5.1.1-1】AMY3001/CSR/AttTEFMPFS01F1/AttTEFMPFS01F2）。

表 2.7.3-7 MOD-PFS の感度分析の要約［AMY3001 試験，ITT 解析対象集団］

	Number of event (%)		Hazard ratio (95% CI)
	CyBorD	Dara SC +CyBorD	Dara SC+CyBorD vs CyBorD
IPCW 法：全てのベースラインの共変量及び時間依存的共変量を含める，IRC 判定	53 (27.5%)	34 (17.4%)	0.549 (0.348, 0.865)
IPCW 法：時間依存的共変量に安定化変換を適用しない，IRC 判定	53 (27.5%)	34 (17.4%)	0.546 (0.350, 0.851)
IPCW 法：次治療としての非交差耐性の抗形質細胞治療開始までの期間のモデル化にロジスティック回帰を使用，IRC 判定	53 (27.5%)	34 (17.4%)	0.556 (0.355, 0.871)
IPCW 法，治験担当医師判定	57 (29.5%)	37 (19%)	0.433 (0.282, 0.665)
次治療としての非交差耐性の抗形質細胞治療開始で打ち切り，層別解析，IRC 判定	43 (22.3%)	32 (16.4%)	0.57 (0.36, 0.91)
次治療としての非交差耐性の抗形質細胞治療開始で打ち切り，非層別解析，IRC 判定	43 (22.3%)	32 (16.4%)	0.58 (0.37, 0.92)

CI：信頼区間，CyBorD：シクロホスファミド水和物，ボルテゾミブ及びデキサメタゾン，Dara SC：ダラツムマブ皮下注製剤，IPCW：inverse probability of censoring weights，IRC：独立評価委員会

Modified from [TEFMODPFS_IPCW02.RTF] [\\WILBTIA\WILBTIA02\JNJ JJAMY3001_U\DBL\TLF\TEFMODPFS_IPCW02.SAS.SAS] 04AUG2020, 13:59
Modified from [TEFMODPFS_IPCW03.RTF] [\\WILBTIA\WILBTIA02\JNJ JJAMY3001_U\DBL\TLF\TEFMODPFS_IPCW03.SAS.SAS] 04AUG2020, 13:59
Modified from [TEFMODPFS_IPCW04.RTF] [\\WILBTIA\WILBTIA02\JNJ JJAMY3001_U\DBL\TLF\TEFMODPFS_IPCW04.SAS.SAS] 04AUG2020, 14:00
Modified from [TEFMODPFS_IPCW05.RTF] [\\WILBTIA\WILBTIA02\JNJ JJAMY3001_U\DBL\TLF\TEFMODPFS_IPCW05.SAS.SAS] 04AUG2020, 14:01
Modified from [TEFMPFS01.RTF] [\\WILBTIA\WILBTIA02\JNJ JJAMY3001_U\DBL\TLF\TEFMPFS01.SAS] 16JUN2020, 15:04
Modified from [TEFMPFS02.RTF] [\\WILBTIA\WILBTIA02\JNJ JJAMY3001_U\DBL\TLF\TEFMPFS02.SAS] 16JUN2020, 14:57

日本人集団

日本人集団は例数が限られているため，IPCW 法ではなく，IRC 判定に基づく非層別 Cox 比例ハザードモデルにより MOD-PFS を推定した。次治療として非交差耐性の抗形質細胞治療を受けた被験者は，当該療法開始時点で打ち切りとした。MOD-PFS の要約及び MOD-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。

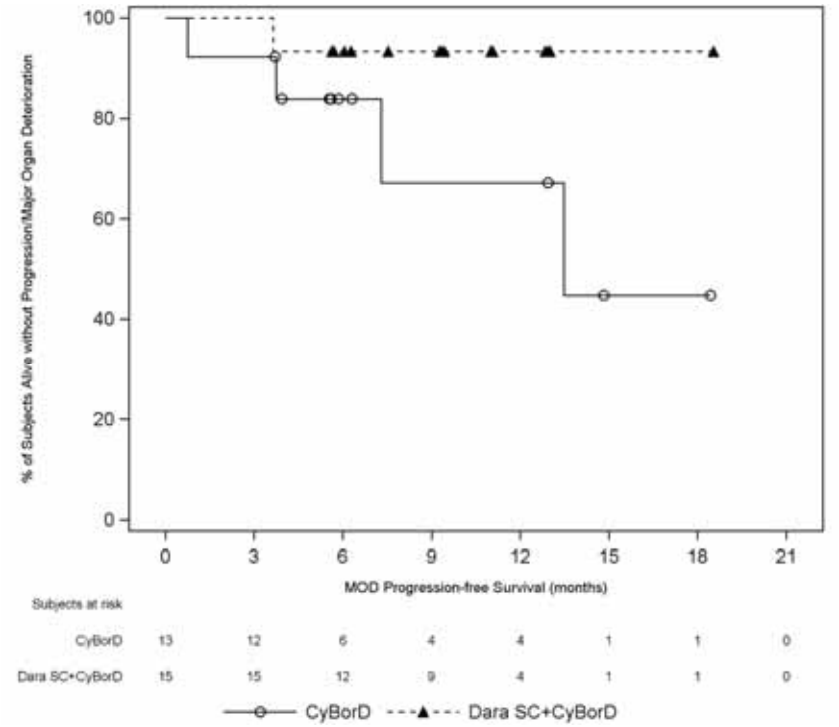
観察期間の中央値は 11.5 カ月［DCyBorD 群 10.3 カ月，CyBorD 群 12.9 カ月（以下同順）］であった（表 2.7.3-付録-5）。非層別 Cox 比例ハザードモデルに基づく MOD-PFS の HR（95% CI）は 0.22（0.02，2.02）であり，全体集団と同様に CyBorD 群と比較して DCyBorD 群で MOD-PFS の延長傾向がみられた。IRC 判定に基づく MOD-PFS イベントは 1 例（6.7%），4 例（30.8%）で認められた。MOD-PFS イベントの内訳は，DCyBorD 群では死亡 1 例，CyBorD 群では血液学的疾患進行 3 例，死亡 1 例であった（表 2.7.3-付録-22）。

表 2.7.3-8 MOD-PFS の要約；IRC 判定［AMY3001 試験，ITT 解析対象集団（日本人）］

	CyBorD	Dara SC+CyBorD
Analysis set: Intent-to-treat	13	15
Major Organ Deterioration Progression-free Survival (MOD-PFS)		
Number of events (%)	4 (30.8%)	1 (6.7%)
Number of censored (%)	9 (69.2%)	14 (93.3%)
Kaplan-Meier estimate (months)		
25% quantile (95% CI)	7.29 (0.76, NE)	NE (3.65, NE)
Median (95% CI)	13.47 (3.75, NE)	NE (NE, NE)
75% quantile (95% CI)	NE (7.29, NE)	NE (NE, NE)
P-value[a]		0.1440
Hazard ratio (95% CI)[b]		0.22 (0.02, 2.02)
6-month MOD-PFS rate % (95% CI)	83.9 (49.4, 95.7)	93.3 (61.3, 99.0)
12-month MOD-PFS rate % (95% CI)	67.1 (24.6, 89.3)	93.3 (61.3, 99.0)
18-month MOD-PFS rate % (95% CI)	44.8 (7.4, 78.0)	93.3 (61.3, 99.0)

Keys: CyBorD = cyclophosphamide-bortezomib-dexamethasone; Dara SC = daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
Keys: CI = confidence interval; NE = not estimable.
[a] p-value is based on the unstratified 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 + CyBorD.

[TEFMPFS02_JPN.RTF] [JNJ-54767414\AMY3001\DBR_CSR\RE_JAPAN_SAR\PROD\TEFMPFS02_JPN.SAS] 24JUN2020, 09:16



Keys: CyBorD = cyclophosphamide-bortezomib-dexamethasone; Dara SC = daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
[GEFMPFS01_JPN.RTF] [JNJ-54767414\AMY3001\DBR_CSR\RE_JAPAN_SAR\PROD\GEFMPFS01_JPN.SAS] 24JUN2020, 09:09

図 2.7.3-5 MOD-PFS の Kaplan-Meier 曲線；IRC 判定
［AMY3001 試験，ITT 解析対象集団（日本人）］

a) 主要な臓器機能低下－無イベント生存期間（MOD-EFS）

全体集団

MOD-PFS の基準（表 2.7.3-付録-2 参照）に加え，非交差耐性の抗形質細胞治療を次治療として開始したと IRC が判定したときを MOD-EFS イベントと定義する場合，Kaplan-Meier 法で推定した MOD-EFS の中央値（95% CI）は DCyBorD 群では推定不能，CyBorD 群 8.80（7.39，14.59）カ月であった［HR=0.39（95% CI：0.27，0.56）］（図 2.7.3-付録-3，【CTD 5.3.5.1.1-1】AMY3001/CSR/AttTEFMEFS02）。また，IRC 判定にかかわらず，非交差耐性の抗形質細胞治療を次治療として開始したときに MOD-EFS イベントとした場合，Kaplan-Meier 法で推定した MOD-EFS の中央値（95% CI）は DCyBorD 群では推定不能，CyBorD 群 7.43（6.97，9.30）カ月であった［HR=0.36（95% CI：0.25，0.50）］（【CTD 5.3.5.1.1-1】AMY3001/CSR/AttTEFMEFS01）。

2) 全生存期間（OS）

全体集団

観察期間の中央値は DCyBorD 群 11.9 カ月，CyBorD 群 11.1 カ月（以下同順），死亡した被験者は 27 例（13.8%），29 例（15.0%）であり，OS を評価するための期間としては不十分であった。Kaplan-Meier 法で推定した OS の中央値（95% CI）は，いずれの群でも推定不能であった［HR=0.91（95% CI：0.54，1.53）］（【CTD 5.3.5.1.1-1】AMY3001/CSR/AttTSIFUP01，表 2.7.3-付録-23，図 2.7.3-付録-4）。

日本人集団

観察期間の中央値は DCyBorD 群 10.3 カ月，CyBorD 群 12.9 カ月（以下同順），死亡した被験者は 1 例（6.7%），3 例（23.1%）であり，OS を評価するための期間としては不十分であった。Kaplan-Meier 法で推定した OS の中央値（95% CI）は，いずれの群でも推定不能であった［HR=0.43（95% CI：0.04，4.32）］（表 2.7.3-付録-5，表 2.7.3-付録-24，図 2.7.3-付録-5）。

3) 6 カ月時点の complete response（CR）率

全体集団

IRC 判定に基づく治験薬投与開始後 6 カ月時点の CR 率（95% CI）は DCyBorD 群 49.7（42.5，57.0）%，CyBorD 群 14.0（9.4，19.7）%であり，オッズ比（95% CI）は 6.09（3.70，10.03）であった（表 2.7.3-付録-25）。

日本人集団

IRC 判定に基づく治験薬投与開始後 6 カ月時点の CR 率（95% CI）は DCyBorD 群 60.0（32.3，83.7）%，CyBorD 群 0（推定不能，推定不能）%であり，オッズ比及びその 95% CI はいずれも推定不能であった（表 2.7.3-付録-26）。

4) Very good partial response（VGPR）以上の奏効が認められた被験者の割合

全体集団

IRC 判定に基づいて VGPR 以上の奏効が認められた被験者の割合は DCyBorD 群 78.5（72.0, 84.0）%，CyBorD 群 49.2（42.0，56.5）%であった（表 2.7.3-4）。

日本人集団

IRC 判定に基づいて VGPR 以上の奏効が認められた被験者の割合は DCyBorD 群 100（78.2, 100.0）%，CyBorD 群 53.8（75.3，100.0）%であった（表 2.7.3-5）。

5) 血液学的奏効までの期間

全体集団

IRC 判定に基づく血液学的奏効までの期間を表 2.7.3-9 に示す。

IRC 判定に基づく CR を達成した被験者は DCyBorD 群 104 例，CyBorD 群 35 例（以下同順）であり，CR までの期間の中央値（範囲）は 60.00（8.0～299.0）日，85.00（14.0～340.0）日であった。VGPR 以上の奏効を達成した被験者は 153 例，95 例であり，VGPR 以上の奏効が認められるまでの期間の中央値（範囲）は 17.00（5.0～336.0）日，25.00（8.0～171.0）日であった。

表 2.7.3-9 血液学的奏効までの期間；IRC 判定
［AMY3001 試験，血液学的奏効評価解析対象集団］

	CyBorD	Dara SC + CyBorD
Analysis set: Responders in Intent-to-treat	148	179
Time to complete hematologic response, days[a]		
N	35	104
Mean (SD)	96.37 (78.666)	82.92 (57.660)
Median	85.00	60.00
Range	(14.0; 340.0)	(8.0; 299.0)
Time to VGPR or better, days[b]		
N	95	153
Mean (SD)	47.13 (42.071)	36.54 (44.499)
Median	25.00	17.00
Range	(8.0; 171.0)	(5.0; 336.0)
Time to PR or better, days[c]		
N	148	179
Mean (SD)	32.52 (29.470)	19.63 (21.080)
Median	23.00	11.00
Range	(7.0; 170.0)	(5.0; 145.0)

Keys: CyBorD = cyclophosphamide-bortezomib-dexamethasone; Dara SC = daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
Note: VGPR or better includes CR and VGPR. PR or better includes CR, VGPR and PR.
Hematologic response-evaluable set includes subjects who have a confirmed diagnosis of amyloidosis and measurable disease at baseline or screening visit. In addition, subjects must have received at least 1 administration of study treatment and have at least 1 post- baseline disease assessment.
[a] Time from randomization date up to the first response of complete hematologic response is summarized.
[b] Time from randomization date up to the first response of VGPR or better, whichever is the earliest, is summarized.
[c] Time from randomization date up to the first response of PR or better, whichever is the earliest, is summarized.
[d] Time from randomization date up to the first response of VGPR is summarized.
[TEFTTHR01Z.RTF] [JNJ-54767414\AMY3001\DBR_CSR\RE_CSR\PROD\TEFTTHR01Z.SAS] 26JUN2020, 18:57

日本人集団

IRC 判定に基づく血液学的奏効までの期間を表 2.7.3-10 に示す。

IRC 判定に基づく CR を達成した被験者は DCyBorD 群 9 例，CyBorD 群 0 例（以下同順）であり，CR までの期間の中央値（範囲）は DCyBorD 群では 31.00（8.0～114.0）日，CyBorD 群では CR を達成した被験者がいなかったため算出できなかった。VGPR 以上の奏効を達成した被験者は DCyBorD 群 15 例，CyBorD 群 7 例（以下同順）であり，VGPR 以上の奏効が認められるまでの期間の中央値（範囲）は 16.00（8.0～89.0）日，58.00（16.0～143.0）日であった。

表 2.7.3-10 血液学的奏効までの期間；IRC 判定
［AMY3001 試験，血液学的奏効評価解析対象集団（日本人）］

	CyBorD	Dara SC+CyBorD
Analysis set: Responders in Intent-to-treat	13	15
Time to complete hematologic response, days[a]		
N	0	9
Mean (SD)	-	43.67 (30.716)
Median	-	31.00
Range	-	(8.0; 114.0)
Time to VGPR or better, days[b]		
N	7	15
Mean (SD)	68.14 (47.984)	22.80 (22.619)
Median	58.00	16.00
Range	(16.0; 143.0)	(8.0; 89.0)
Time to PR or better, days[c]		
N	13	15
Mean (SD)	31.92 (35.476)	13.27 (6.745)
Median	17.00	10.00
Range	(9.0; 143.0)	(8.0; 32.0)

Keys: CyBorD = cyclophosphamide-bortezomib-dexamethasone; Dara SC=daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
Note: VGPR or better includes CR and VGPR. PR or better includes CR, VGPR and PR.
Hematologic response-evaluable set includes subjects who have a confirmed diagnosis of amyloidosis and measurable disease at baseline or screening visit. In addition, subjects must have received at least 1 administration of study treatment and have at least 1 post- baseline disease assessment.
[a] Time from randomization date up to the first response of complete hematologic response is summarized.
[b] Time from randomization date up to the first response of VGPR or better, whichever is the earliest, is summarized.
[c] Time from randomization date up to the first response of PR or better, whichever is the earliest, is summarized.
[d] Time from randomization date up to the first response of VGPR is summarized.
[TEFTTHR01Z_JPN.RTF] [JNJ-54767414\AMY3001\DBR_CSR\RE_JAPAN_SAR\PROD\TEFTTHR01Z_JPN.SAS] 30JUN2020, 12:17

6) 血液学的奏効の持続期間

全体集団

IRC 判定に基づく CR を達成した被験者は DCyBorD 群 104 例，CyBorD 群 35 例（以下同順）であり，このうち主要解析のクリニカルカットオフ時まで CR を維持していた被験者の割合は 100%，94.3%であった。また，VGPR 以上を達成した被験者は 153 例，95 例であり，このうち主要解析のクリニカルカットオフ時まで VGPR 以上を維持していた被験者の割合は 98.7%，91.6%であった。このようにクリニカルカットオフ時点では大部分の被験者で血液学的奏効を維持していたため，その持続期間を評価する期間としては不十分であり，Kaplan-Meier 法で推定した CR

の持続期間，及び VGPR 以上の持続期間の中央値はいずれの群でも推定不能であった（表 2.7.3-付録-27）。

日本人集団

IRC 判定に基づく CR を達成した被験者は DCyBorD 群 9 例，CyBorD 群 0 例であり，CR を達成した DCyBorD 群の 9 例は，いずれも主要解析のクリニカルカットオフ時まで CR を維持していた。また，VGPR 以上を達成した被験者は DCyBorD 群 15 例，CyBorD 群 7 例であり，CyBorD 群の 1 例を除き，いずれの被験者も主要解析のクリニカルカットオフ時まで VGPR 以上を維持していた。このようにクリニカルカットオフ時点では大部分の被験者で血液学的奏効を維持していたため，その持続期間を評価する期間としては不十分であり，Kaplan-Meier 法で推定した CR の持続期間，及び VGPR 以上の持続期間の中央値はいずれの群でも推定不能であった（表 2.7.3-付録-28）。

(3) 血液学的奏効と主要な臓器機能低下ー無増悪生存期間（MOD-PFS）及び全生存期間（OS）との関連性

1) 早期の very good partial response（VGPR）以上の奏効と主要な臓器機能低下ー無増悪生存期間（MOD-PFS）との関連性

治験薬投与開始から早期（1 カ月後及び 3 カ月後）に VGPR 以上の奏効が認められた被験者の割合は，1 カ月後では DCyBorD 群 62.2%，CyBorD 群 32.4%（以下同順），3 カ月後では 78.2%，46.3%であり，いずれも DCyBorD 群で高かった（表 2.7.3-付録-29）。また，早期（1 カ月後及び 3 カ月後）に VGPR 以上の奏効が認められた被験者では，投与群にかかわらず MOD-PFS の延長傾向が認められた（図 2.7.3-付録-6，図 2.7.3-付録-7）。

2) Complete response（CR）と主要な臓器機能低下ー無増悪生存期間（MOD-PFS）との関連性

投与群にかかわらず全被験者で評価した結果，CR が認められなかった被験者と比較して CR が認められた被験者では MOD-PFS の延長傾向が示され［HR=0.11（95% CI：0.05，0.25）］，CR の達成と MOD-PFS との関連性がみられた（表 2.7.3-付録-30，図 2.7.3-付録-8）。

3) Complete response（CR）と全生存期間（OS）との関連性

投与群にかかわらず全被験者で評価した結果，CR が認められなかった被験者と比較して CR が認められた被験者では OS の延長傾向が示唆され［HR=0.18（95% CI：0.08，0.42）］，CR の達成と OS との関連性が示唆された（表 2.7.3-付録-31，図 2.7.3-付録-9）。

(4) その他の副次評価項目

1) 血液学的無増悪生存期間（HemPFS）

全体集団

IRC 判定に基づく HemPFS イベントは DCyBorD 群 34 例（17.4%），CyBorD 群 48 例（24.9%）で認められた。Kaplan-Meier 法で推定した HemPFS の中央値は，いずれの群でも推定不能であった［HR=0.63（95% CI：0.40，0.97）］（表 2.7.3-付録-32）。

日本人集団

IRC 判定に基づく HemPFS イベントは DCyBorD 群 1 例（6.7%），CyBorD 群 4 例（30.8%）で認められた。Kaplan-Meier 法で推定した HemPFS の中央値（95% CI）は，DCyBorD 群ではいずれも推定不能，CyBorD 群では 13.47（3.75，推定不能）カ月であった［HR=0.23（95% CI：0.03，2.14）］（表 2.7.3-付録-33）。

2) 次治療（非交差耐性の抗形質細胞治療）開始までの期間

全体集団

全身性 AL アミロイドーシスに対する次治療として非交差耐性の抗形質細胞治療を受けた被験者は DCyBorD 群 21 例（10.8%），CyBorD 群 83 例（43.0%）であった。Kaplan-Meier 法で推定した次治療（非交差耐性の抗形質細胞治療）開始までの期間の中央値（95% CI）は，DCyBorD 群ではいずれも推定不能，CyBorD 群では 10.38（8.34，推定不能）カ月であった［HR=0.20（95% CI：0.12，0.32）］（表 2.7.3-付録-34）。

日本人集団

全身性 AL アミロイドーシスに対する次治療として非交差耐性の抗形質細胞治療を受けた被験者は DCyBorD 群 0 例，CyBorD 群 5 例（38.5%）であった。Kaplan-Meier 法で推定した次治療（非交差耐性の抗形質細胞治療）開始までの期間の中央値（95% CI）は，DCyBorD 群ではいずれも推定不能，CyBorD 群では 9.36（6.01，推定不能）カ月であった［HR=1.2947E8（95% CI：0.00，推定不能）］（表 2.7.3-付録-35）。

3) 遊離軽鎖に関する反応までの期間

遊離軽鎖に関する反応の定義は，FLC が基準値上限未満，iFLC が 20 mg/dL 以下及び dFLC が 10 mg/dL 未満とした。

全体集団

iFLC が基準値上限未満となった被験者の割合は DCyBorD 群 76.4%（149 例），CyBorD 群 36.3%（70 例）（以下同順），iFLC が 20 mg/dL 以下となった被験者の割合は 70.8%（138 例），20.2%（39 例），dFLC が 10 mg/dL 未満となった被験者の割合は 64.1%（125 例），30.6%（59 例）であった。

iFLC が基準値上限未満になるまでの期間の中央値（範囲）は DCyBorD 群 17.00（5.0～247.0）日，CyBorD 群 30.50（8.0～340.0）日（以下同順），iFLC が 20 mg/dL 以下になるまでの期間の中央値（範囲）は 24.00（5.0～205.0）日，32.00（8.0～150.0）日，dFLC が 10 mg/dL 未満になるまでの期間の中央値（範囲）は 29.00（5.0～343.0）日，56.00（8.0～225.0）日であった（表 2.7.3-付録-36）。

日本人集団

iFLC が基準値上限未満となった被験者の割合は DCyBorD 群 86.7%（13 例），CyBorD 群 38.5%（5 例）（以下同順），iFLC が 20 mg/dL 以下となった被験者の割合は 93.3%（14 例），15.4%（2 例），dFLC が 10 mg/dL 未満となった被験者の割合は 73.3%（11 例），38.5%（5 例）であった。

iFLC が基準値上限未満になるまでの期間の中央値（範囲）は DCyBorD 群 17.00（8.0～89.0）日，CyBorD 群 58.00（9.0～86.0）日（以下同順），iFLC が 20 mg/dL 以下になるまでの期間の中央値（範囲）は 45.00（8.0～114.0）日，85.50（58.0～113.0）日，dFLC が 10 mg/dL 未満になるまでの期間の中央値（範囲）は 26.00（8.0～142.0）日，85.00（16.0～86.0）日であった（表 2.7.3-付録-37）。

4）臓器奏効

臓器奏効に関する解析結果のうち，6 カ月時点の臓器奏効率は全体集団及び日本人集団の結果を提示した。臓器奏効までの期間については日本人集団の臓器奏効例が少ないため，全体集団の結果のみを示した。なお，臓器奏効の基準は表 2.7.3-付録-4 に示す。

a）6 カ月時点の臓器奏効率

全体集団

心臓奏効評価解析対象集団は DCyBorD 群 118 例，CyBorD 群 117 例（以下同順）であった。IRC 判定に基づく治験薬投与開始後 6 カ月時点の心臓奏効率は 41.5%，22.2%［オッズ比（95% CI）：2.44（1.35，4.42）］であった（表 2.7.3-付録-38）。なお，CR と 6 カ月時点の心臓奏効率との関連性について投与群にかかわらず評価した結果を表 2.7.3-付録-39 に示す。なお，NT-proBNP の平均値は，DCyBorD 群ではサイクル 2 から 6 にかけて減少したが，CyBorD 群では減少傾向はみられなかった（【CTD 5.3.5.1.1-1】AMY3001/CSR/Fig16）。

腎臓奏効評価解析対象集団は DCyBorD 群 117 例，CyBorD 群 113 例（以下同順）であった。IRC 判定に基づく治験薬投与開始後 6 カ月時点の腎臓奏効率は 53.8%，27.4%［オッズ比（95% CI）：3.34（1.88，5.94）］であった（表 2.7.3-付録-40）。なお，CR と 6 カ月時点の腎臓奏効率との関連性について投与群にかかわらず評価した結果を表 2.7.3-付録-41 に示す。

肝臓奏効評価解析対象集団は DCyBorD 群 10 例，CyBorD 群 14 例（以下同順）であった。IRC 判定に基づく治験薬投与開始後 6 カ月時点の肝臓奏効率は 40.0%，7.1%［オッズ比（95% CI）：1.75（0.12，25.02）］であった（表 2.7.3-付録-42）。ただし，肝臓奏効評価解析対象集団が少なく（24 例），明確な結論を述べることは困難であった。

日本人集団

心臓奏効評価解析対象集団はDCyBorD群8例，CyBorD群9例（以下同順）であった。IRC判定に基づく治験薬投与開始後6カ月時点の心臓奏効率は50.0%，0%であった［オッズ比（95% CI）：いずれも推定不能］（表2.7.3-付録-43）。

腎臓奏効評価解析対象集団はDCyBorD群9例，CyBorD群9例（以下同順）であった。IRC判定に基づく治験薬投与開始後6カ月時点の腎臓奏効率は55.6%，44.4%であった［オッズ比（95% CI）：1.56（0.24，10.03）］（表2.7.3-付録-44）。

肝臓奏効評価解析対象集団はDCyBorD群2例，CyBorD群1例であり，IRC判定に基づく肝臓奏効はいずれの被験者でも認められなかった（表2.7.3-付録-45）。

b) 臓器奏効までの期間

全体集団

心臓奏効評価解析対象集団のうち，IRC判定に基づき心臓奏効が認められた被験者はDCyBorD群59例，CyBorD群41例（以下同順）であった。これらの被験者では，心臓奏効までの期間の中央値（範囲）は3.02（1.0～10.3）カ月，3.84（0.9～12.9）カ月であった（表2.7.3-付録-46）。

腎臓奏効評価解析対象集団のうち，IRC判定に基づき腎臓奏効が認められた被験者はDCyBorD群83例，CyBorD群45例（以下同順）であった。これらの被験者では，腎臓奏効までの期間の中央値（範囲）は1.22（0.4～9.3）カ月，2.20（0.9～14.8）カ月であった（表2.7.3-付録-47）。

肝臓奏効評価解析対象集団のうち，IRC判定に基づき肝臓奏効が認められた被験者はDCyBorD群5例，CyBorD群2例（以下同順）であった。これらの被験者では，肝臓奏効までの期間の中央値（範囲）は4.67（1.0～9.5）カ月，5.27（2.0～8.5）カ月であった（表2.7.3-付録-48）。

5) 臓器障害の進行（6カ月時点の臓器障害の進行率）

臓器障害の進行については，全体集団の結果のみを提示した。臓器障害の進行の基準は表2.7.3-付録-4に示す。

全体集団

心臓奏効評価解析対象集団はDCyBorD群118例，CyBorD群117例（以下同順）であり，IRC判定に基づく治験薬投与開始後6カ月時点の心臓障害の進行率（95% CI）は13.6（8.0，21.1）%，19.7（12.9，28.0）%であった（【CTD 5.3.5.1.1-1】AMY3001/CSR/AttTEFCPR01）。なお，経胸壁心エコー検査の結果，いずれの群でもベースラインと比較して臨床的に意味のある差は認められなかった（【CTD 5.3.5.1.1-1】AMY3001/CSR/AttTSFTTE01Z）。

腎臓奏効評価解析対象集団はDCyBorD群117例，CyBorD群113例（以下同順）であり，IRC判定に基づく治験薬投与開始後6カ月時点の腎臓障害の進行率（95% CI）は7.7（3.6，14.1）%，15.9（9.7，24.0）%であった（【CTD 5.3.5.1.1-1】AMY3001/CSR/AttTEFRPR01）。

肝臓奏効評価解析対象集団はDCyBorD群10例，CyBorD群14例（以下同順）であり，IRC判定に基づく治験薬投与開始後6カ月時点の肝臓障害の進行率（95% CI）は10.0（0.3，44.5）%（1例），14.3（1.8，42.8）%（2例）であった（【CTD 5.3.5.1.1-1】AMY3001/CSR/AttTEFLPR01）。

(5) 患者報告アウトカム

EORTC QLQ-C30，EQ-5D-5L及びSF-36v2の評価を受けた被験者の割合は，いずれの評価時点でも高く（ベースライン：90%超，ベースライン以降：おおむね80%超），DCyBorD群とCyBorD群とで同程度であった。

EORTC QLQ-C30の質問項目のうち倦怠感及び全般的な健康状態についてDCyBorD群では大きな変化はみられなかったが，CyBorD群ではWeek 16（サイクル5 Day 1）に数値的に悪化したため，Week 16（サイクル5 Day 1）では群間差が認められた。DCyBorD群では，いずれの評価指標でも6サイクル以降に改善傾向がみられた（【CTD 5.3.5.1.1-1】AMY3001/CSR/Sec6.5.7）。

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

全身性ALアミロイドーシスに対するDCyBorD療法の有効性を検討した試験はAMY3001試験のみであるため，試験間の結果を比較する本項の内容は割愛した。

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

未治療の全身性ALアミロイドーシス患者に対するDCyBorD療法の推奨用法･用量は，以下に要約するAMY3001試験の有効性及び安全性の結果，並びに薬物動態の結果に基づき，AMY3001試験の用法･用量（2.7.3.1.2.1参照）に準じて設定した。

なお，AMY3001試験の用法・用量を設定した根拠を以下に示す。

- ダラツムマブ皮下注製剤の用量（ダラツムマブとして1800 mg）は，多発性骨髄腫患者を対象に海外で実施した用量漸増第Ib相試験であるMMY1004試験の結果に基づき設定し，日本人に対する忍容性，安全性及び薬物動態は多発性骨髄腫患者を対象とした国内第I相試験であるMMY1008試験で確認した。また，ダラツムマブ皮下注製剤の用法は，多発性骨髄腫に対して承認されたダラツムマブ点滴静注製剤の投与スケジュールに基づき設定した。
- CyBorD療法の用法及び用量は，海外のガイドライン及びPalladini，Jaccardの報告[3)，4)]を参考に決定した【CTD 2.5.1.3】。なお，全身性ALアミロイドーシス患者は末梢神経系へのアミロイド沈着による末梢神経障害を伴っていることから，ボルテゾミブを週2回の間隔にて投与することは末梢神経障害を増悪させる可能性があるため，ボルテゾミブは1.3 mg/m^{2}の用量を1週間隔で投与することとした。また，全身性ALアミロイドーシス患

者に対するCyBorD療法については国内外で複数の後ろ向き研究が行われており，さらなる検証が必要ではあるもののいずれも一定の有効性が報告されている【CTD 2.5.1.2.2.1】。

有効性

本治験の主要評価項目であるCR率は，CyBorD群（18.1%）と比較してDCyBorD群（53.3%）で統計学的に有意に良好な結果が認められ［オッズ比（95% CI）：5.13（3.22，8.16），p<0.0001］，CyBorD療法に対するダラツムマブの上乗せ効果が示された。主な副次評価項目であるMOD-PFSは，CyBorD群と比較してDCyBorD群で延長傾向がみられた。CR率及びMOD-PFSの結果は，感度分析及び補足的解析でも一貫しており，いずれの部分集団でもCyBorD群と比較してDCyBorD群で改善が認められた。また，CRまでの期間及びVGPR以上までの期間はCyBorD群と比較してDCyBorD群でいずれも短縮傾向がみられ，VGPR以上の奏効が認められた被験者の割合及び臓器奏効（心臓及び腎臓）でもCR率及びMOD-PFSと同様，DCyBorD群で良好な結果であった。

日本人集団に対する有効性については，主要評価項目であるCR率で全体集団との一貫性が示された。主な副次評価項目も全体集団と同様の結果であった。DCyBorD群のMOD-PFSはCyBorD群と比較して延長傾向がみられ，DCyBorD群のCRまでの期間及びVGPR以上までの期間はCyBorD群と比較していずれも短縮傾向が示された。

安全性

DCyBorD群の安全性プロファイルは，原疾患である全身性ALアミロイドーシスの合併症に関連するものが含まれており，その他はダラツムマブ，ボルテゾミブ，シクロホスファミド水和物及びデキサメタゾンの既知の安全性プロファイルと比較したときと大きな差はみられず，忍容性は良好であった。DCyBorD群の日本人集団の安全性プロファイルは，全体集団と同様であった【CTD 2.5.5.8】。

薬物動態

未治療の全身性ALアミロイドーシス患者に対してダラツムマブ1800 mgをCyBorD療法との併用で反復皮下投与した結果，母集団薬物動態解析及び曝露－応答（ER）解析によりダラツムマブの推奨用量を1800 mgとすることが支持された。また，被験者背景による用量調節は不要と考えられた。詳細を以下に示す。

・ 未治療の全身性ALアミロイドーシス患者に対して固定用量としてダラツムマブ1800 mgを反復皮下投与したときの血清中ダラツムマブ曝露量は，低体重の被験者では高値を，高体重の被験者では低値を示す傾向が認められた。しかし，体重別の部分集団解析の結果，CR率は体重区分によらず一定であったこと，及び安全性に関するER解析の結果，検討した曝露量範囲においてダラツムマブの曝露量と安全性に明らかな相関は認められなかったことから，ダラツムマブの曝露量に対する体重の影響は臨床的に意義のあるものではないと考えられた【CTD 2.7.2.3.3.1(2)1)】。

・ 有効性に関する ER 解析の結果，未治療の全身性 AL アミロイドーシス患者に対してダラツムマブ 1800 mg を CyBorD 療法との併用で反復皮下投与した場合，大部分の被験者で血液学的奏効を得るのに十分な曝露量が得られており，血液学的奏効が不十分な被験者でダラツムマブの投与量を増量しても血液学的奏効の改善は期待できないと考えられた【CTD 2.7.2.3.3.2(1)】。

・ 安全性に関する ER 解析の結果，検討したダラツムマブの曝露量範囲では，曝露量と有害事象［infusion related reaction（IRR），血球減少症に関する有害事象（好中球減少症，血小板減少症，リンパ球減少症，貧血），感染症および寄生虫症（器官別大分類，SOC），心臓障害（SOC），腎および尿路障害（SOC）］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 2.7.2.3.3.2(2)】。

血清中ダラツムマブ濃度の平均値は，いずれの時点でも全体集団と比較して日本人集団で高値であった。しかし，日本人集団の血清中ダラツムマブ濃度の分布は全体集団の血清中ダラツムマブ濃度の分布と重なっていた。また，全体集団と日本人集団の血清中ダラツムマブ濃度の平均値の差は体重差に起因すると考えられるが，全体集団ではダラツムマブの薬物動態に及ぼす体重の影響は臨床的に意義のあるものではないと結論づけられた。以上のことから，全身性 AL アミロイドーシス患者に対してダラツムマブ 1800 mg を CyBorD 療法との併用で反復皮下投与したときに，ダラツムマブの薬物動態に臨床的に意義のある国内外差はないと考えられた【CTD 2.7.2.3.2】。

2.7.3.5　効果の持続，耐薬性

DCyBorD 群の CR の持続期間，VGPR 以上の持続期間，及び MOD-PFS の延長傾向により効果の持続が示された。以下にその概要を示す。

・ クリニカルカットオフ時点で治験実施計画書に規定の投与完了前に全ての治験薬を中止していた DCyBorD 群の被験者は 52 例（26.9%）であり，同群の約 73%はサイクル 7 以降のダラツムマブ単独投与を受けていた。CyBorD 群では，68 例（36.2%）が治験実施計画書に規定の投与完了前に全ての治験薬を中止し，6 サイクルで治験薬投与を終了する規定であったためサイクル 7 以降に治験薬の投与を受けていた被験者はいなかった。

・ IRC 判定に基づく CR 率は DCyBorD 群 53.3%，CyBorD 群 18.1%（以下同順）であり［オッズ比（95% CI）：5.13（3.22，8.16），p<0.0001］，CyBorD 群と比較して DCyBorD 群で統計学的に有意な改善が認められた。観察期間の中央値は 11.9 カ月，11.1 カ月であり，クリニカルカットオフ時点では大部分の被験者で CR を維持していた。なお，CR の持続期間の範囲（実測値）は，DCyBorD 群では 0.85～17.5 カ月，CyBorD 群では 0.03～18.4 カ月であり，いずれの群の最小値及び最大値も主要解析のクリニカルカットオフによる打ち切り時点の値であった。

・ DCyBorD 群で CR を達成した 104 例のうち 4 例が CR のまま死亡し，血液学的疾患進行が認められた被験者はいなかった。CyBorD 群で CR を達成した 35 例のうち 2 例が CR のまま

死亡し，2 例で血液学的疾患進行が認められた（【CTD 5.3.5.1.1-1】AMY3001/CSR/AttTEFDOHR01）。

- CR と同様，VGPR 以上の奏効が認められた被験者でも，クリニカルカットオフ時点では大部分の被験者（DCyBorD 群 98.7%，CyBorD 群 91.6%）で VGPR 以上を維持していた。
- IRC 判定に基づく 12 カ月時点の CR 率は，CyBorD 群（7.3%）と比較して DCyBorD 群（28.2%）で高く［オッズ比（95% CI）：5.24（2.77，9.90）］，これは DCyBorD 療法の効果の持続を裏付けるものであった（【CTD 5.3.5.1.1-1】AMY3001/CSR/AttTEFRESP02E）。
- 投与群にかかわらず全被験者で評価した結果，CR が認められなかった被験者と比較して CR が認められた被験者では MOD-PFS の延長傾向が示され，CR の達成と MOD-PFS との関連性がみられた。また，1 カ月後及び 3 カ月後の VGPR 以上の奏効と MOD-PFS との関連性もみられ，早期の奏効が長期的な臨床転帰に良好な影響を与える可能性が示唆された。
- クリニカルカットオフ時点で死亡した被験者は DCyBorD 群 27 例（13.8%），CyBorD 群 29 例（15.0%）であった。Kaplan-Meier 法で推定した OS の中央値（95% CI）は，いずれの群でも推定不能であった。なお，投与群にかかわらず全被験者で評価した結果，CR が認められなかった被験者と比較して CR が認められた被験者では OS の延長傾向が示唆され，CR の達成と OS との関連性がみられた。

2.7.3.6 付録

表 2.7.3-付録-1 Mayo Clinic Cardiac Staging System に基づく心臓病期

危険因子 ・NT-proBNP >332 ng/L ・Hs-cTnT >54 ng/L	
病期分類	定義
stage I	NT-proBNP 及び Hs-cTnT のいずれも危険因子の条件を満たさない
stage II	NT-proBNP 又は Hs-cTnT のいずれかが危険因子の条件を満たす
stage IIIa	NT-proBNP 及び Hs-cTnT のいずれも危険因子の条件を満たし，かつ NT-proBNP ≤8500 ng/L
stage IIIb	NT-proBNP 及び Hs-cTnT のいずれも危険因子の条件を満たし，かつ NT-proBNP >8500 ng/L

Hs-cTnT：高感度心筋トロポニン T，NT-proBNP：N 末端プロ脳性ナトリウム利尿ペプチド
出典：【CTD 5.3.5.1.1-1】AMY3001/CSR/App 1/Att 14，Dispenzieri (2014)[5]，Palladini (2016)[6]

表 2.7.3-付録-2 MOD-PFS の定義

臨床的に観察可能な複数のイベントを複合的に評価する項目であり，ランダム化の時点から以下のいずれかの事象が発現するまでの期間とした。 a) 死亡 b) 主要な臓器機能低下 ・心不全の臨床症状： 心移植，左室補助人工心臓又は動脈内バルーンパンピングが必要になった場合と定義 ・腎不全の臨床症状： 血液透析又は腎移植を必要とする末期腎疾患の発現と定義 c) 国際アミロイドーシス統一治療効果判定基準に基づく血液学的疾患進行（IRC 判定）

IRC：独立評価委員会，MOD-PFS：主要な臓器機能低下－無増悪生存期間

表 2.7.3-付録-3 国際アミロイドーシス統一治療効果判定基準

奏効の分類	基準
CR	FLC 量及び比の正常化，免疫固定法による検査で血清と尿中の M 蛋白がともに消失 [a]
VGPR	ベースライン [b] の dFLC が>50 mg/L：dFLC 値が 40 mg/L 未満に減少 ベースライン [b] の dFLC が<50 mg/L：血清 M 蛋白量が 90%超減少し，かつ，尿中 M 蛋白量が 100 mg/24 時間を下回る
PR	ベースライン [b] の dFLC が>50 mg/L：dFLC 値が 50%以上減少 ベースライン [b] の dFLC が<50 mg/L：血清 M 蛋白量が 50%超減少し，かつ，24 時間尿中 M 蛋白量が 90%超減少する，又は 200 mg/24 時間を下回る
No response	PR 未満
Progression	CR からの進行：異常な FLC 比（iFLC が 2 倍）の出現 CR/VGPR/PR からの進行：血清 M 蛋白が 0.5 g/dL 超，かつ 50%以上増加，又は尿中 M 蛋白が 200 mg/日超，かつ 50%以上増加（視覚的に確認できるピークが存在する） iFLC が 100 mg/L 超，かつ 50%以上増加する

CR：complete response，dFLC：involved 及び uninvolved 遊離軽鎖の差，FLC：遊離軽鎖，iFLC：involved 遊離軽鎖，PR：partial response，VGPR：very good partial response
[a] iFLC が基準値上限未満，及び免疫固定法による血清と尿の検査結果が陰性である場合は，CR の条件として uninvolved 遊離軽鎖及び FLC 比の正常化はいずれも必要ない。
[b] ベースライン値の定義は，治験薬の初回投与日以前に測定した，直近の非欠測値とした。

表 2.7.3-付録-4 臓器奏効及び臓器障害の進行の基準

臓器	臓器奏効 [d]	臓器障害の進行 [d]
心臓 [a]	NT-proBNP の改善（ベースラインの NT-proBNP が 650 ng/L 以上であった被験者で 30%超及び 300 ng/L 超低下）， 又は NYHA 分類で 2 段階の改善（ベースラインの NYHA 分類が III 又は IV の被験者）	NT-proBNP の増悪（30%超及び 300 ng/L 超の増加 [c]）， 又は心筋トロポニンの増悪（33%以上の増加）， 又は駆出率の増悪（10%以上の低下）
腎臓 [b]	蛋白尿が 30%以上低下， 又は蛋白尿が 0.5 g/24 時間未満であり，腎障害の進行がない	eGFR が 25%以上低下
肝臓 [a]	異常なアルカリホスファターゼ値が 50%以上低下	アルカリホスファターゼが最低値から 50%以上増加

eGFR：推定糸球体濾過率，NT-proBNP：N 末端プロ脳性ナトリウム利尿ペプチド，NYHA：ニューヨーク心臓協会
[a] Comenzo (2012) の統一規準 [7] に基づく。
[b] Palladini (2014) の基準 [8] に基づく。
[c] 腎機能が進行性に低下している被験者は NT-proBNP 進行について評価できない。
[d] ベースライン値の定義は，治験薬の初回投与日以前に測定した，直近の非欠測値とした。

表 2.7.3-付録-5 Duration of Follow-up;Intent-to-treat Analysis Set in Japanese (Study 54767414AMY3001)

	CyBorD n (%)	Dara SC+CyBorD n (%)	Total n (%)
Analysis set: intent to treat	13	15	28
Duration of follow-up (months)			
N	13	15	28
Mean (SD)	10.66 (5.088)	9.83 (3.888)	10.22 (4.419)
Median[a]	12.94	10.30	11.45
Range	(1.7+; 18.4)	(3.6+; 18.5)	(1.7+; 18.5)

Keys: CyBorD = cyclophosphamide-bortezomib-dexamethasone; Dara SC=daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
[a] Based on Kaplan-Meier estimate.
Note: Duration of follow-up (months) equals the maximum of follow-up date minus randomization date plus 1, divided by 365.25/12.
[TSIFUP01_JPN.RTF] [JNJ-54767414\AMY3001\DBR_CSR\RE_JAPAN_SAR\PROD\TSIFUP01_JPN.SAS] 24JUN2020, 09:54

表 2.7.3-付録-6 Number of Subjects Who Discontinued Study Treatment by Cycle; Safety Analysis Set in Japanese (Study 54767414AMY3001)

	CyBorD n (%)			Dara SC+CyBorD n (%)		
	Total	Cycle 1-3	Cycle 4-6	Total	Cycle 1-3	Cycle 4-6
Analysis set: Safety	13	13	12	15	15	14
Subjects who discontinued treatment	4 (30.8%)	1 (7.7%)	3 (25.0%)	1 (6.7%)	1 (6.7%)	0
Subjects who discontinued						
Adverse Event	0	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)	0
Death	1 (7.7%)	1 (7.7%)	0	0	0	0
Physician Decision	0	0	0	0	0	0
Withdrawal By Subject	1 (7.7%)	0	1 (8.3%)	0	0	0
Received Al Amyloidosis Subsequent Therapy	0	0	0	0	0	0
Progression Disease Mod-Pfs	1 (7.7%)	0	1 (8.3%)	0	0	0
Received Asct	0	0	0	0	0	0
Other	1 (7.7%)	0	1 (8.3%)	0	0	0

Keys: CyBorD = cyclophosphamide-bortezomib-dexamethasone; Dara SC=daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
Note: Progression disease MOD-PFS includes hematologic progression or major organ deterioration.
[TSIDS01B_JPN.RTF] [JNJ-54767414\AMY3001\DBR_CSR\RE_JAPAN_SAR\PROD\TSIDS01B_JPN.SAS] 30JUN2020, 11:15

表 2.7.3-付録-7 Summary of Demographics and Baseline Characteristics; Intent-to-treat Analysis Set (Study 54767414AMY3001)

	CyBorD	Dara SC + CyBorD	Total
Analysis set: intent-to-treat	193	195	388
Age, years			
N	193	195	388
Mean (SD)	64.0 (9.66)	62.2 (10.16)	63.1 (9.94)
Median	64.0	62.0	64.0
Range	(35; 86)	(34; 87)	(34; 87)
Category, n (%)			
< 65	97 (50.3%)	108 (55.4%)	205 (52.8%)
>= 65	96 (49.7%)	87 (44.6%)	183 (47.2%)
Sex, n (%)			
N	193	195	388
Female	76 (39.4%)	87 (44.6%)	163 (42.0%)
Male	117 (60.6%)	108 (55.4%)	225 (58.0%)
Race, n (%)			
N	193	195	388
American Indian or Alaska Native	2 (1.0%)	1 (0.5%)	3 (0.8%)
Asian	34 (17.6%)	30 (15.4%)	64 (16.5%)
Black or African American	7 (3.6%)	6 (3.1%)	13 (3.4%)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
White	143 (74.1%)	151 (77.4%)	294 (75.8%)
Multiple	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
Unknown	5 (2.6%)	7 (3.6%)	12 (3.1%)
Ethnicity, n (%)			
N	193	195	388
Hispanic or Latino	13 (6.7%)	9 (4.6%)	22 (5.7%)
Not Hispanic or Latino	176 (91.2%)	179 (91.8%)	355 (91.5%)
Unknown	4 (2.1%)	7 (3.6%)	11 (2.8%)
Weight, kg			
N	193	195	388
Mean (SD)	73.41 (17.345)	73.38 (15.896)	73.40 (16.611)
Median	70.00	73.00	72.00
Range	(38.0; 134.6)	(41.5; 141.5)	(38.0; 141.5)
Category,n(%)			
<=65 kg	74 (38.3%)	62 (31.8%)	136 (35.1%)
>65 to 85 kg	74 (38.3%)	96 (49.2%)	170 (43.8%)
>85 kg	45 (23.3%)	37 (19.0%)	82 (21.1%)
Height, cm			
N	193	195	388
Mean (SD)	168.13 (10.231)	167.32 (10.449)	167.72 (10.336)
Median	168.10	167.20	168.00
Range	(139.1; 193.0)	(140.0; 190.5)	(139.1; 193.0)
Body surface area, m^2			
N	193	195	388
Mean (SD)	1.84 (0.255)	1.84 (0.237)	1.84 (0.246)
Median	1.81	1.83	1.81
Range	(1.2; 2.7)	(1.3; 2.5)	(1.2; 2.7)
Baseline ECOG score, n (%)			
N	193	195	388
0	71 (36.8%)	90 (46.2%)	161 (41.5%)
1	106 (54.9%)	86 (44.1%)	192 (49.5%)
2	16 (8.3%)	19 (9.7%)	35 (9.0%)

	CyBorD	Dara SC + CyBorD	Total

Keys: CyBorD = cyclophosphamide-bortezomib-dexamethasone; Dara SC = daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
Key: ECOG = eastern cooperative oncology group.
Note: Percentages are calculated with the number of subjects in each treatment group with available data as denominator.

[TSIDEM01.RTF] [\\WILBTIA\WILBTIA02\JNJ JJAMY3001_U\DBL\TLF\TSIDEM01.SAS] 16JUN2020, 14:45

表 2.7.3-付録-8 Summary of Baseline Disease Characteristics; Intent-to-treat Analysis Set (Study 54767414AMY3001)

	CyBorD	Dara SC + CyBorD	Total
Analysis set: intent-to-treat	193	195	388
Time since initial AL Amyloidosis diagnosis, days			
N	193	195	388
Mean (SD)	62.4 (90.70)	101.5 (220.22)	82.1 (169.63)
Median	43.0	48.0	43.0
Range	(5; 1102)	(8; 1611)	(5; 1611)
Category, n(%)			
<=30	55 (28.5%)	51 (26.2%)	106 (27.3%)
>30-60	83 (43.0%)	74 (37.9%)	157 (40.5%)
>60	55 (28.5%)	70 (35.9%)	125 (32.2%)
Type of measurable disease, n (%)			
N	190	194	384
Serum M-protein only	8 (4.2%)	21 (10.8%)	29 (7.6%)
Serum FLC only	122 (64.2%)	110 (56.7%)	232 (60.4%)
Serum M-protein + FLC	60 (31.6%)	63 (32.5%)	123 (32.0%)
Isotype of AL based on either immunofixation or light chain, n (%)			
N	193	195	388
Lambda	149 (77.2%)	158 (81.0%)	307 (79.1%)
Kappa	44 (22.8%)	37 (19.0%)	81 (20.9%)
Light chain only	70 (36.3%)	72 (36.9%)	142 (36.6%)
Heavy chain	106 (54.9%)	111 (56.9%)	217 (55.9%)
IgA	18 (9.3%)	30 (15.4%)	48 (12.4%)
IgD	9 (4.7%)	3 (1.5%)	12 (3.1%)
IgE	0	0	0
IgG	74 (38.3%)	73 (37.4%)	147 (37.9%)
IgM	2 (1.0%)	4 (2.1%)	6 (1.5%)
Biclonal	3 (1.6%)	1 (0.5%)	4 (1.0%)
Not detected by immunofixation	17 (8.8%)	12 (6.2%)	29 (7.5%)
Organ Involvement, n (%)			
N	193	195	388
Heart	137 (71.0%)	140 (71.8%)	277 (71.4%)
Kidney	114 (59.1%)	115 (59.0%)	229 (59.0%)
Liver	16 (8.3%)	15 (7.7%)	31 (8.0%)
Gastrointestinal tract	29 (15.0%)	30 (15.4%)	59 (15.2%)
Lung	5 (2.6%)	3 (1.5%)	8 (2.1%)
Nerve	33 (17.1%)	42 (21.5%)	75 (19.3%)
PNS	24 (12.4%)	32 (16.4%)	56 (14.4%)
ANS	11 (5.7%)	11 (5.6%)	22 (5.7%)
Soft tissue	55 (28.5%)	51 (26.2%)	106 (27.3%)
Number of organs involved			
N	193	195	388
Mean (SD)	2.0 (1.03)	2.0 (0.97)	2.0 (1.00)
Median	2.0	2.0	2.0
Range	(1; 6)	(1; 5)	(1; 6)
Category, n(%)			
1 organ	68 (35.2%)	66 (33.8%)	134 (34.5%)
2 organs	77 (39.9%)	76 (39.0%)	153 (39.4%)
>=3 organs	48 (24.9%)	53 (27.2%)	101 (26.0%)
Cardiac stage based on Mayo Clinic Cardiac Staging System[a], n (%)			
N	193	195	388
I	43 (22.3%)	47 (24.1%)	90 (23.2%)
II	80 (41.5%)	76 (39.0%)	156 (40.2%)
IIIa	64 (33.2%)	70 (35.9%)	134 (34.5%)
IIIb	6 (3.1%)	2 (1.0%)	8 (2.1%)

	CyBorD	Dara SC + CyBorD	Total
NYHA class, n (%)			
N	193	195	388
I	94 (48.7%)	101 (51.8%)	195 (50.3%)
II	89 (46.1%)	77 (39.5%)	166 (42.8%)
IIIA	10 (5.2%)	17 (8.7%)	27 (7.0%)
Renal function status - creatinine clearance, n (%)			
N	193	195	388
<60 mL/min	62 (32.1%)	69 (35.4%)	131 (33.8%)
>=60 mL/min	131 (67.9%)	126 (64.6%)	257 (66.2%)
Chronic kidney disease stage[b], n (%)			
N	193	195	388
I	55 (28.5%)	60 (30.8%)	115 (29.6%)
II	76 (39.4%)	69 (35.4%)	145 (37.4%)
III	41 (21.2%)	51 (26.2%)	92 (23.7%)
IV	21 (10.9%)	15 (7.7%)	36 (9.3%)
V (End stage renal disease)	0	0	0
Renal stage[c], n (%)			
N	193	193	386
I	101 (52.3%)	107 (55.4%)	208 (53.9%)
II	74 (38.3%)	67 (34.7%)	141 (36.5%)
III	18 (9.3%)	19 (9.8%)	37 (9.6%)
Cytogenetic risk at study entry[d], n (%)			
N	166	155	321
High risk	19 (11.4%)	17 (11.0%)	36 (11.2%)
Standard risk	147 (88.6%)	138 (89.0%)	285 (88.8%)

Keys: CyBorD = cyclophosphamide-bortezomib-dexamethasone; Dara SC = daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
Keys: ANS = autonomic nerve system; dFLC = difference between involved and uninvolved free light chains; iFLC = involved free light chains; PNS = peripheral nerve system.
[a] Cardiac stage is derived based on the combination of NT-proBNP (N-terminal pro b-type natriuretic peptide) and hs-cTnT (high sensitivity cardiac troponin T). Subjects in IIIb category should be excluded from participation of the study per protocol. All subjects were known IIIa at screening, however some turned into IIIb at cycle 1 day 1.
[b] Chronic kidney disease stage is derived based on eGFR (estimated glomerular filtration rate).
[c] Renal stage is derived based on the combination of eGFR (estimated glomerular filtration rate) and proteinuria.
[d] Cytogenetic risk is based on FISH or karyotype testing. High risk is defined as: 1) by FISH testing: t (4; 14), t (14; 16), and 17p deletion; or 2) by Karyotype testing: t (4; 14), 17p deletion.
Note: Percentages are calculated with the number of subjects in each treatment group with available data as denominator.
[TSIDEM02.RTF] [\\WILBTIA\WILBTIA02\JNJ JJAMY3001_U\DBL\TLF\TSIDEM02.SAS] 16JUN2020, 14:46

表 2.7.3-付録-9 Summary of Selected Biomarkers Related to AL Amyloidosis at Baseline; Intent-to-treat Analysis Set (Study 54767414AMY3001)

	CyBorD	Dara SC + CyBorD	Total
Analysis set: intent-to-treat	193	195	388
Abnormal kappa/lambda ratio, n/N (%)	151/193 (78.2%)	147/195 (75.4%)	298/388 (76.8%)
dFLC, mg/L			
N	193	195	388
Mean (SD)	487.9 (1192.63)	337.3 (474.38)	412.2 (907.83)
Median	185.7	200.3	187.1
Range	(1; 9983)	(2; 4749)	(1; 9983)
iFLC, mg/L			
N	193	195	388
Mean (SD)	510.8 (1191.55)	359.6 (471.83)	434.8 (906.49)
Median	210.0	214.0	211.0
Range	(20; 10000)	(11; 4757)	(11; 10000)
Bone marrow plasma cells, %			
N	193	195	388
Mean (SD)	12.0 (9.86)	13.3 (9.96)	12.7 (9.92)
Median	10.0	10.0	10.0
Range	(0; 55)	(1; 50)	(0; 55)
NT-proBNP, ng/L			
N	193	195	388
Mean (SD)	2433.0 (2565.88)	2219.5 (2260.39)	2325.7 (2416.41)
Median	1746.0	1388.6	1604.7
Range	(51; 12950)	(51; 10182)	(51; 12950)
NT-proBNP, ng/L - Cardiac involvement[a]			
N	137	140	277
Mean (SD)	3249.3 (2604.63)	2970.3 (2244.60)	3108.3 (2428.95)
Median	2434.8	2266.9	2307.9
Range	(217; 12950)	(51; 10182)	(51; 12950)
Hs-cTnT, ng/L			
N	193	195	388
Mean (SD)	54.5 (50.53)	55.3 (54.96)	54.9 (52.74)
Median	39.3	35.8	38.0
Range	(13; 291)	(13; 396)	(13; 396)
Hs-cTnT, ng/L - Cardiac involvement[a]			
N	137	140	277
Mean (SD)	66.4 (54.65)	70.3 (58.19)	68.4 (56.40)
Median	50.7	56.7	54.4
Range	(13; 291)	(13; 396)	(13; 396)
LVEF, %			
N	193	193	386
Mean (SD)	59.0 (8.85)	59.7 (10.20)	59.4 (9.54)
Median	60.0	61.0	60.0
Range	(32; 79)	(22; 77)	(22; 79)
Serum creatinine, umol/L			
N	193	195	388
Mean (SD)	100.8 (45.28)	96.9 (42.76)	98.9 (44.02)
Median	88.0	85.0	87.0
Range	(37; 249)	(35; 256)	(35; 256)
eGFR, mL/min/1.73m^2			
N	193	195	388

	CyBorD	Dara SC + CyBorD	Total
Mean (SD)	70.7 (25.70)	72.5 (26.10)	71.6 (25.88)
Median	76.2	77.8	77.7
Range	(20; 121)	(21; 126)	(20; 126)
eGFR, mL/min/1.73m^2 – Renal involvement			
N	114	115	229
Mean (SD)	66.7 (27.17)	69.4 (27.15)	68.1 (27.13)
Median	70.4	76.3	71.1
Range	(20; 115)	(23; 123)	(20; 123)
Proteinuria, g/24hr			
N	193	193	386
Mean (SD)	4.1 (5.15)	3.8 (4.95)	4.0 (5.04)
Median	2.1	1.4	1.7
Range	(0; 21)	(0; 26)	(0; 26)
Proteinuria, g/24hr - Renal involvement			
N	114	114	228
Mean (SD)	6.8 (5.21)	6.3 (5.09)	6.6 (5.14)
Median	5.3	5.4	5.4
Range	(0; 21)	(1; 26)	(0; 26)
Alkaline phosphatase, U/L			
N	193	195	388
Mean (SD)	109.5 (117.14)	104.9 (91.87)	107.2 (105.09)
Median	81.0	80.0	81.0
Range	(23; 1194)	(34; 633)	(23; 1194)
Alkaline phosphatase, U/L - Liver involvement			
N	16	15	31
Mean (SD)	375.1 (283.55)	345.2 (192.61)	360.6 (240.30)
Median	293.5	310.0	304.0
Range	(79; 1194)	(96; 633)	(79; 1194)

Keys: CyBorD = cyclophosphamide-bortezomib-dexamethasone; Dara SC = daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
Keys: dFLC = difference between involved and uninvolved free light chains; eGFR = estimated glomerular filtration rate; Hs-cTnT = high sensitivity cardiac troponin T; LVEF = left ventricular ejection fraction; NT-proBNP = N-terminal pro-brain natriuretic peptide.
[a] Cardiac involvement is defined as echocardiogram: mean wall thickness >12mm, no other cardiac cause or an elevated NT-ProBNP (>332 ng/L) in the absence of renal failure or atrial fibrillation.
Note: Results are based on central lab data only.

[TSIBMK01.RTF] [\\WILBTIA\WILBTIA02\JNJ JJAMY3001_U\DBL\TLF\TSIBMK01.SAS] 16JUN2020, 15:55

表 2.7.3-付録-10 Summary of Demographics and Baseline Characteristics;Intent-to-treat Analysis Set in Japanese (Study 54767414AMY3001)

	CyBorD n (%)	Dara SC+CyBorD n (%)	Total n (%)
Analysis set: intent-to-treat	13	15	28
Age, years			
N	13	15	28
Mean (SD)	68.6 (7.41)	61.7 (8.85)	64.9 (8.80)
Median	69.0	62.0	67.0
Range	(47; 77)	(48; 78)	(47; 78)
Category, n (%)			
<65	2 (15.4%)	9 (60.0%)	11 (39.3%)
≥65	11 (84.6%)	6 (40.0%)	17 (60.7%)
Sex, n (%)			
N	13	15	28
Female	2 (15.4%)	7 (46.7%)	9 (32.1%)
Male	11 (84.6%)	8 (53.3%)	19 (67.9%)
Race, n (%)			
N	13	15	28
American Indian or Alaska Native	0	0	0
Asian	13 (100.0%)	15 (100.0%)	28 (100.0%)
Black or African American	0	0	0
Native Hawaiian or other Pacific Islander	0	0	0
White	0	0	0
Multiple	0	0	0
Not Reported	0	0	0
Unknown	0	0	0
Ethnicity, n (%)			
N	13	15	28
Hispanic or Latino	0	0	0
Not Hispanic or Latino	13 (100.0%)	15 (100.0%)	28 (100.0%)
Unknown	0	0	0
Not Reported	0	0	0
Weight (kg)			
N	13	15	28
Mean (SD)	63.78 (13.566)	57.47 (10.265)	60.40 (12.112)
Median	64.40	59.60	61.85
Range	(42.2; 90.0)	(41.5; 77.9)	(41.5; 90.0)
Category, n (%)			
<=65 kg	9 (69.2%)	12 (80.0%)	21 (75.0%)
>65 to 85kg	3 (23.1%)	3 (20.0%)	6 (21.4%)
>85 kg	1 (7.7%)	0	1 (3.6%)
Height (cm)			
N	13	15	28
Mean (SD)	165.6 (10.86)	160.9 (9.54)	163.1 (10.26)
Median	170.0	163.0	164.3
Range	(139; 180)	(145; 175)	(139; 180)
Body surface area,(m^2)			
N	13	15	28
Mean (SD)	1.706 (0.2154)	1.599 (0.1798)	1.649 (0.2008)
Median	1.689	1.648	1.668
Range	(1.36; 2.09)	(1.33; 1.89)	(1.33; 2.09)
Baseline ECOG score, n (%)			
N	13	15	28
0	6 (46.2%)	9 (60.0%)	15 (53.6%)
1	6 (46.2%)	6 (40.0%)	12 (42.9%)
2	1 (7.7%)	0	1 (3.6%)

	CyBorD n (%)	Dara SC+CyBorD n (%)	Total n (%)

Keys: CyBorD = cyclophosphamide-bortezomib-dexamethasone; Dara SC=daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
Key: ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group.
Note: Percentages are calculated with the number of subjects in each treatment group with available data as denominator.

[TSIDEM01_JPN.RTF] [JNJ-54767414\AMY3001\DBR_CSR\RE_JAPAN_SAR\PROD\TSIDEM01_JPN.SAS] 24JUN2020, 09:49

表 2.7.3-付録-11 Summary of Cytogenetics Results at Baseline;Intent-to-treat Analysis Set in Japanese (Study 54767414AMY3001)

	CyBorD n (%)	Dara SC+CyBorD n (%)	Total n (%)
Analysis set: intent-to-treat	13	15	28
Subjects with FISH/Karyotype test performed	13 (100.0%)	15 (100.0%)	28 (100.0%)
FISH			
N	13	13	26
Chromosome count	3	3	6
t(11;14)	4/13 (30.8%)	7/13 (53.8%)	11/26 (42.3%)
amp1q21	0	1/1 (100%)	1/1 (100%)
Karyotype			
N	11	13	24
Chromosome count	11	13	24
Diploidy	11	13	24

Keys: CyBorD = cyclophosphamide-bortezomib-dexamethasone; Dara SC=daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
Key: FISH = fluorescence in situ hybridization.
Note: Percentages are calculated with the number of subjects in each group if test is performed and results are available. For FISH, numerator = abnormal, denominator = abnormal and normal. For karyotype, numerator = abnormal, denominator = total number of subjects who had whole bone marrow karyotype performed.

[TSICYTO01_JPN.RTF] [JNJ-54767414\AMY3001\DBR_CSR\RE_JAPAN_SAR\PROD\TSICYTO01_JPN.SAS] 24JUN2020, 09:48

表 2.7.3-付録-12 Summary of Baseline Disease Characteristics;Intent-to-treat Analysis Set in Japanese (Study 54767414AMY3001)

	CyBorD	Dara SC+CyBorD	Total
Analysis set: intent-to-treat	13	15	28
Time since initial AL Amyloidosis diagnosis, days			
N	13	15	28
Mean (SD)	50.08 (16.869)	90.67 (74.532)	71.82 (58.581)
Median	44.00	62.00	49.50
Range	(28.0; 76.0)	(11.0; 236.0)	(11.0; 236.0)
Category			
<=30	2 (15.4%)	4 (26.7%)	6 (21.4%)
>30-60	7 (53.8%)	3 (20.0%)	10 (35.7%)
>60	4 (30.8%)	8 (53.3%)	12 (42.9%)
Type of measurable disease, n (%)			
N	12	15	27
Serum M-protein only	0	1 (6.7%)	1 (3.7%)
Serum FLC only	7 (58.3%)	8 (53.3%)	15 (55.6%)
Serum M-protein + FLC	5 (41.7%)	6 (40.0%)	11 (40.7%)
Isotype of AL Amyloidosis based on immunofixation or light chain, n(%)			
N	13	15	28
Kappa	3 (23.1%)	4 (26.7%)	7 (25.0%)
Lambda	10 (76.9%)	11 (73.3%)	21 (75.0%)
Light chain only	2 (15.4%)	5 (33.3%)	7 (25.0%)
Heavy chain	9 (69.2%)	9 (60.0%)	18 (64.3%)
IgA	1 (7.7%)	1 (6.7%)	2 (7.1%)
IgG	7 (53.8%)	6 (40.0%)	13 (46.4%)
IgE	0	0	0
IgD	0	0	0
IgM	1 (7.7%)	2 (13.3%)	3 (10.7%)
Biclonal	0	0	0
Not detected by immunofixation	2 (15.4%)	1 (6.7%)	3 (10.7%)
Organ Involvement, n(%)			
N	13	15	28
Heart	8 (61.5%)	10 (66.7%)	18 (64.3%)
Kidney	9 (69.2%)	8 (53.3%)	17 (60.7%)
Liver	1 (7.7%)	2 (13.3%)	3 (10.7%)
Gastrointestinal tract	4 (30.8%)	5 (33.3%)	9 (32.1%)
Lung	0	0	0
Nerve	1 (7.7%)	0	1 (3.6%)
PNS	1 (7.7%)	0	1 (3.6%)
ANS	0	0	0
Soft tissue	5 (38.5%)	4 (26.7%)	9 (32.1%)
Number of organs involved			
N	13	15	28
Mean (SD)	2.2 (1.46)	1.9 (0.80)	2.0 (1.14)
Median	2.0	2.0	2.0
Range	(1; 5)	(1; 3)	(1; 5)
Category			
1 organ	6 (46.2%)	5 (33.3%)	11 (39.3%)
2 organ	3 (23.1%)	6 (40.0%)	9 (32.1%)
>=3 organ	4 (30.8%)	4 (26.7%)	8 (28.6%)

	CyBorD	Dara SC+CyBorD	Total
Cardiac stage based on Mayo Clinic Cardiac Staging System[a], n(%)			
N	13	15	28
I	2 (15.4%)	6 (40.0%)	8 (28.6%)
II	6 (46.2%)	2 (13.3%)	8 (28.6%)
IIIa	5 (38.5%)	7 (46.7%)	12 (42.9%)
NYHA class, n (%)			
N	13	15	28
I	8 (61.5%)	13 (86.7%)	21 (75.0%)
II	5 (38.5%)	2 (13.3%)	7 (25.0%)
IIIA	0	0	0
Renal function status, creatinine clearance, n (%)			
N	13	15	28
<60 mL/min	4 (30.8%)	9 (60.0%)	13 (46.4%)
>=60 mL/min	9 (69.2%)	6 (40.0%)	15 (53.6%)
Chronic kidney disease stage[b], n (%)			
N	13	15	28
I	2 (15.4%)	3 (20.0%)	5 (17.9%)
II	6 (46.2%)	7 (46.7%)	13 (46.4%)
III	2 (15.4%)	4 (26.7%)	6 (21.4%)
IV	3 (23.1%)	1 (6.7%)	4 (14.3%)
V (End stage renal disease)	0	0	0
Renal stage[c], n (%)			
N	13	15	28
I	6 (46.2%)	8 (53.3%)	14 (50.0%)
II	4 (30.8%)	7 (46.7%)	11 (39.3%)
III	3 (23.1%)	0	3 (10.7%)
Cytogenetic risk at study entry[d], n (%)			
N	13	15	28
High risk	0	0	0
Standard risk	13 (100.0%)	15 (100.0%)	28 (100.0%)

Keys: CyBorD = cyclophosphamide-bortezomib-dexamethasone; Dara SC=daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
Keys: ANS = Autonomic Nerve System; dFLC = difference between involved and uninvolved free light chains; iFLC =involved free light chains; PNS = Peripheral Nerve System.
[a] Cardiac stage is derived based on the combination of NT-proBNP (N-terminal pro b-type natriuretic peptide) and hs-cTnT (high sensitivity cardiac troponin T). Subjects in IIIb category should be excluded from participation of the study per protocol.
[b] Chronic kidney disease stage is derived based on eGFR (estimated glomerular filtration rate).
[c] Renal stage is derived based on the combination of eGFR (estimated glomerular filtration rate) and proteinuria.
[d]Cytogenetic risk is based on FISH or karyotype testing. High risk is defined as: 1) by FISH testing: t (4; 14), t (14; 16), and 17p deletion; or 2) by Karyotype testing: t (4; 14), 17p deletion.
Note: Percentages are calculated with the number of subjects in each treatment group with available data as denominator.

表 2.7.3-付録-13 Summary of Selected Biomarkers Related to AL Amyloidosis at Baseline;Intent-to-treat Analysis Set in Japanese (Study 54767414AMY3001)

	CyBorD n (%)	Dara SC+CyBorD n (%)	Total n (%)
Analysis set: intent-to-treat	13	15	28
Abnormal Kappa/Lambda ratio, %	11 (84.6%)	12 (80.0%)	23 (82.1%)
dFLC, mg/L			
N	13	15	28
Mean (SD)	1159.5 (2674.35)	205.5 (164.73)	648.4 (1851.35)
Median	333.0	153.2	211.2
Range	(23; 9983)	(26; 591)	(23; 9983)
iFLC, mg/L			
N	13	15	28
Mean (SD)	1181.6 (2672.96)	231.0 (169.22)	672.4 (1850.23)
Median	377.9	160.8	248.5
Range	(36; 10000)	(47; 634)	(36; 10000)
Bone marrow plasma cells, %			
N	13	15	28
Mean (SD)	6.8 (6.89)	5.4 (4.56)	6.1 (5.69)
Median	5.3	4.0	4.8
Range	(1; 24)	(1; 14)	(1; 24)
NT-proBNP, ng/L			
N	13	15	28
Mean (SD)	2495.3 (2307.34)	2163.8 (2439.30)	2317.7 (2340.89)
Median	1904.5	1260.9	1582.7
Range	(111; 6643)	(51; 7241)	(51; 7241)
NT-proBNP, ng/L - Cardiac involvement			
N	8	10	18
Mean (SD)	3433.0 (2356.80)	3206.3 (2373.35)	3307.1 (2298.40)
Median	3476.2	2711.7	3066.5
Range	(385; 6643)	(253; 7241)	(253; 7241)
Hs-cTnT, ng/L			
N	13	15	28
Mean (SD)	69.3 (73.71)	64.5 (66.15)	66.7 (68.48)
Median	34.3	19.6	33.4
Range	(14; 250)	(13; 190)	(13; 250)
Hs-cTnT, ng/L - Cardiac involvement			
N	8	10	18
Mean (SD)	96.3 (84.26)	89.7 (68.42)	92.6 (73.57)
Median	74.7	70.7	71.7
Range	(18; 250)	(14; 190)	(14; 250)
Serum creatinine, umol/L			
N	13	15	28
Mean (SD)	120.5 (64.30)	90.8 (30.42)	104.6 (50.45)
Median	95.0	86.0	90.5
Range	(55; 236)	(54; 168)	(54; 236)
eGFR, mL/min/1.73m2			
N	13	15	28
Mean (SD)	62.5 (27.29)	71.8 (22.72)	67.5 (24.91)
Median	68.6	73.1	72.1
Range	(23; 99)	(26; 113)	(23; 113)
eGFR, mL/min/1.73m2 - Renal involvement			
N	9	8	17
Mean (SD)	56.0 (29.65)	68.4 (25.18)	61.8 (27.53)
Median	47.0	79.2	74.7

	CyBorD n (%)	Dara SC+CyBorD n (%)	Total n (%)
Range	(23; 92)	(26; 98)	(23; 98)
Proteinuria, g/24hr			
N	13	15	28
Mean (SD)	5.0 (6.17)	4.2 (5.83)	4.6 (5.89)
Median	1.2	1.3	1.2
Range	(0; 19)	(0; 18)	(0; 19)
Proteinuria, g/24hr - Renal involvement			
N	9	8	17
Mean (SD)	7.1 (6.38)	7.7 (6.18)	7.4 (6.09)
Median	5.7	7.3	7.3
Range	(0; 19)	(1; 18)	(0; 19)
Alkaline phosphatase, U/L			
N	13	15	28
Mean (SD)	90.6 (48.90)	129.1 (125.22)	111.3 (97.86)
Median	69.0	87.0	82.5
Range	(32; 219)	(37; 549)	(32; 549)
Alkaline phosphatase, U/L - Liver involvement			
N	1	2	3
Mean (SD)	219.0 (-)	391.0 (223.45)	333.7 (186.62)
Median	219.0	391.0	233.0
Range	(219; 219)	(233; 549)	(219; 549)
LVEF, %			
N	13	15	28
Mean (SD)	63.8 (11.58)	62.5 (10.34)	63.1 (10.75)
Median	67.0	65.0	66.0
Range	(42; 79)	(39; 74)	(39; 79)

Keys: CyBorD = cyclophosphamide-bortezomib-dexamethasone; Dara SC=daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
Keys: dFLC = difference between involved and uninvolved free light chains; eGFR = estimated glomerular filtration rate; Hs-cTnT = high sensitivity cardiac troponin T; LVEF = left ventricular ejection fraction; NT-proBNP = N-terminal pro b-type natriuretic peptide.
Note: Results are based on central lab data only.

表 2.7.3-付録-14 Summary of Exposure to Study Treatment; Safety Analysis Set (Study 54767414AMY3001)

	CyBorD	Dara SC + CyBorD
Analysis set: safety	188	193
Duration of study treatment, months		
N	188	193
Mean (SD)	4.361 (1.6604)	9.706 (5.2401)
Median	5.322	9.626
Range	(0.03; 7.33)	(0.03; 21.16)
Number of subjects treated within Cycle, n (%)		
1	188 (100%)	193 (100%)
2	179 (95.2%)	182 (94.3%)
3	163 (86.7%)	177 (91.7%)
4	151 (80.3%)	166 (86.0%)
5	134 (71.3%)	162 (83.9%)
6	121 (64.4%)	159 (82.4%)
>6	0	149 (77.2%)
Maximum number of treatment cycles received		
N	188	193
Mean (SD)	5.0 (1.59)	11.1 (5.76)
Median	6.0	11.0
Range	(1; 6)	(1; 23)
Category, n (%)		
1	9 (4.8%)	11 (5.7%)
2	16 (8.5%)	5 (2.6%)
3	12 (6.4%)	11 (5.7%)
4	17 (9.0%)	4 (2.1%)
5	13 (6.9%)	3 (1.6%)
6	121 (64.4%)	10 (5.2%)
>6	0	149 (77.2%)

Keys: CyBorD = cyclophosphamide-bortezomib-dexamethasone; Dara SC = daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).

[TSIEX01.RTF] [\\WILBTIA\WILBTIA02\JNJ JJAMY3001_U\DBL\TLF\TSIEX01.SAS] 16JUN2020, 14:49

表 2.7.3-付録-15 Summary of Dose Intensity and Relative Dose Intensity; Safety Analysis Set (Study 54767414AMY3001)

	CyBorD	Dara SC + CyBorD
Analysis set: safety	188	193
Dose intensity of cyclophosphamide, mg/m^2/cycle		
N	188	193
Mean (SD)	970.9 (175.26)	951.4 (201.45)
Median	976.7	994.5
Range	(247; 1254)	(259; 1230)
Dose intensity of bortezomib, mg/m^2/cycle		
N	188	193
Mean (SD)	4.6 (0.70)	4.5 (0.89)
Median	4.9	4.9
Range	(1; 5)	(1; 5)
Dose intensity of dexamethasone, mg/cycle		
N	188	193
Mean (SD)	119.6 (40.67)	121.2 (40.93)
Median	133.3	140.0
Range	(29; 160)	(20; 167)
Dose intensity of daratumumab, mg/cycle		
N	0	193
Mean (SD)		3531.4 (946.00)
Median		3272.7
Range		(1800; 7200)
Relative dose intensity of cyclophosphamide, %		
N	188	193
Mean (SD)	85.4 (11.98)	84.7 (12.03)
Median	86.1	85.8
Range	(31; 104)	(30; 116)
Relative dose intensity of bortezomib, %		
N	188	193
Mean (SD)	95.1 (7.45)	92.9 (12.26)
Median	97.4	96.6
Range	(57; 107)	(4; 105)
Relative dose intensity of dexamethasone, %		
N	188	193
Mean (SD)	96.0 (7.33)	94.4 (10.19)
Median	100.0	100.0
Range	(57; 102)	(33; 105)
Relative dose intensity of daratumumab, %		
N	0	193
Mean (SD)		96.9 (7.70)
Median		100.0
Range		(33; 100)

Keys: CyBorD = cyclophosphamide-bortezomib-dexamethasone; Dara SC = daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
Note: Dose intensity is calculated as the sum of total doses received in all cycles divided by the number of treatment cycles. Relative dose intensity (%) is calculated as the ratio of total actually received dose and total planned dose for each study drug.

[TSIEX03.RTF] [\\WILBTIA\WILBTIA02\JNJ JJAMY3001_U\DBL\TLF\TSIEX03.SAS] 16JUN2020, 16:09

表 2.7.3-付録-16 Summary of Exposure to Study Treatment;Safety Analysis Set in Japanese (Study 54767414AMY3001)

	CyBorD	Dara SC+CyBorD
Analysis set: safety	13	15
Duration of study treatment, months		
N	13	15
Mean (SD)	4.640 (1.2408)	9.644 (3.9768)
Median	5.290	10.152
Range	(1.54; 5.59)	(3.06; 18.50)
Number of subjects treated within Cycle, n (%)		
1	13 (100.0%)	15 (100.0%)
2	13 (100.0%)	15 (100.0%)
3	12 (92.3%)	15 (100.0%)
4	12 (92.3%)	14 (93.3%)
5	9 (69.2%)	14 (93.3%)
6	9 (69.2%)	14 (93.3%)
>6	0	14 (93.3%)
Maximum number of treatment cycles received		
N	13	15
Mean (SD)	5.23 (1.301)	11.07 (4.464)
Median	6.00	11.00
Range	(2.0; 6.0)	(3.0; 21.0)
Category, n (%)		
1	0	0
2	1 (7.7%)	0
3	0	1 (6.7%)
4	3 (23.1%)	0
5	0	0
6	9 (69.2%)	0
>6	0	14 (93.3%)

Keys: CyBorD = cyclophosphamide-bortezomib-dexamethasone; Dara SC=daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).

[TSIEX01_JPN.RTF] [JNJ-54767414\AMY3001\DBR_CSR\RE_JAPAN_SAR\PROD\TSIEX01_JPN.SAS] 24JUN2020, 09:51

表 2.7.3-付録-17 Summary of Dose Intensity and Relative Dose Intensity;Safety Analysis Set in Japanese (Study 54767414AMY3001)

	CyBorD	Dara SC+CyBorD
Analysis set: safety	13	15
Dose Intensity of cyclophosphamide, (mg/m^2)/cycle		
N	13	15
Mean (SD)	903.23 (227.266)	1009.96 (96.095)
Median	920.74	1011.87
Range	(445.8; 1180.9)	(770.0; 1128.5)
Dose intensity of bortezomib, (mg/m^2)/cycle		
N	13	15
Mean (SD)	4.35 (0.790)	4.34 (1.173)
Median	4.58	4.75
Range	(2.3; 5.1)	(1.3; 5.3)
Dose intensity of dexamethasone, mg/cycle		
N	13	15
Mean (SD)	108.87 (45.148)	125.38 (33.102)
Median	116.67	140.00
Range	(37.0; 160.0)	(66.7; 160.0)
Dose intensity of daratumumab, mg/cycle		
N	0	15
Mean (SD)	-	3523.52 (826.092)
Median	-	3184.62
Range	-	(2657.1; 6000.0)
Relative dose intensity of cyclophosphamide, (%)		
N	13	15
Mean (SD)	79.32 (15.264)	86.76 (7.781)
Median	78.98	87.97
Range	(43.4; 98.4)	(65.9; 98.1)
Relative dose intensity of bortezomib, (%)		
N	13	15
Mean (SD)	88.46 (11.553)	83.89 (25.238)
Median	91.98	91.34
Range	(57.3; 100.7)	(4.2; 103.1)
Relative dose intensity of dexamethasone, (%)		
N	13	15
Mean (SD)	92.34 (10.442)	91.06 (10.467)
Median	97.87	95.83
Range	(70.0; 100.0)	(60.4; 100.0)
Relative dose intensity of daratumumab, (%)		
N	0	15
Mean (SD)	-	95.20 (4.976)
Median	-	95.45
Range	-	(88.2; 100.0)

Keys: CyBorD = cyclophosphamide-bortezomib-dexamethasone; Dara SC=daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
Note: Dose intensity is calculated as the sum of total doses received in all cycles divided by the number of treatment cycles. Relative dose intensity (%) is calculated as the ratio of total actually received dose and total planned dose for each study drug.

[TSIEX03_JPN.RTF] [JNJ-54767414\AMY3001\DBR_CSR\RE_JAPAN_SAR\PROD\TSIEX03_JPN.SAS] 24JUN2020, 09:53

表 2.7.3-付録-18 Summary of Subsequent Anti-amyloidosis Therapy by Therapeutic Class, Pharmacologic Class, and Preferred Term; Safety Analysis Set (Study 54767414AMY3001)

	CyBorD n (%)	Dara SC + CyBorD n (%)	Total n (%)
Analysis set: safety	188	193	381
Subjects with one or more subsequent anti-plasma cell therapies	90 (47.9%)	20 (10.4%)	110 (28.9%)
Subjects with subsequent autologous stem cell transplant	20 (10.6%)	13 (6.7%)	33 (8.7%)
Therapeutic class Pharmacologic class Drug			
Antineoplastic agents	85 (45.2%)	18 (9.3%)	103 (27.0%)
Other antineoplastic agents	64 (34.0%)	3 (1.6%)	67 (17.6%)
Daratumumab	48 (25.5%)	1 (0.5%)	49 (12.9%)
Bortezomib	26 (13.8%)	1 (0.5%)	27 (7.1%)
Ixazomib	2 (1.1%)	1 (0.5%)	3 (0.8%)
Carfilzomib	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
Isatuximab	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
Venetoclax	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
Alkylating agents	39 (20.7%)	15 (7.8%)	54 (14.2%)
Melphalan	26 (13.8%)	14 (7.3%)	40 (10.5%)
Cyclophosphamide	13 (6.9%)	1 (0.5%)	14 (3.7%)
Corticosteroids for systemic use	53 (28.2%)	4 (2.1%)	57 (15.0%)
Corticosteroids for systemic use, plain	53 (28.2%)	4 (2.1%)	57 (15.0%)
Dexamethasone	53 (28.2%)	4 (2.1%)	57 (15.0%)
Methylprednisolone	0	1 (0.5%)	1 (0.3%)
Prednisone	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
Immunosuppressants	30 (16.0%)	6 (3.1%)	36 (9.4%)
Immunosuppressants	30 (16.0%)	6 (3.1%)	36 (9.4%)
Lenalidomide	23 (12.2%)	4 (2.1%)	27 (7.1%)
Pomalidomide	8 (4.3%)	3 (1.6%)	11 (2.9%)
Antibacterials for systemic use	2 (1.1%)	1 (0.5%)	3 (0.8%)
Tetracyclines	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (0.5%)
Doxycycline	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (0.5%)
Macrolides, lincosamides and streptogramins	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
Clarithromycin	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)

Keys: CyBorD = cyclophosphamide-bortezomib-dexamethasone; Dara SC = daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
Note: WHO drug dictionary, September 2016 version.

[TSISAT01.RTF] [\\WILBTIA\WILBTIA02\JNJ JJAMY3001_U\DBL\TLF\TSISAT01.SAS] 16JUN2020, 16:16

表 2.7.3-付録-19 Summary of Subsequent Anti-amyloidosis Therapy by Therapeutic Class, Pharmacologic Class, and Preferred Term; Safety Analysis Set in Japanese (Study 54767414AMY3001)

	CyBorD n (%)	Dara SC+CyBorD n (%)	Total n (%)
Analysis set: safety	13	15	28
Subjects with one or more subsequent anti-plasma cell therapies	7 (53.8%)	0	7 (25.0%)
Subjects with subsequent autologous stem cell transplant	0	0	0
Corticosteroids For Systemic Use	7 (53.8%)	0	7 (25.0%)
Corticosteroids For Systemic Use, Plain	7 (53.8%)	0	7 (25.0%)
Dexamethasone	7 (53.8%)	0	7 (25.0%)
Antineoplastic Agents	5 (38.5%)	0	5 (17.9%)
Alkylating Agents	4 (30.8%)	0	4 (14.3%)
Cyclophosphamide	2 (15.4%)	0	2 (7.1%)
Melphalan	2 (15.4%)	0	2 (7.1%)
Other Antineoplastic Agents	3 (23.1%)	0	3 (10.7%)
Bortezomib	2 (15.4%)	0	2 (7.1%)
Ixazomib	1 (7.7%)	0	1 (3.6%)
Immunosuppressants	3 (23.1%)	0	3 (10.7%)
Immunosuppressants	3 (23.1%)	0	3 (10.7%)
Lenalidomide	2 (15.4%)	0	2 (7.1%)
Pomalidomide	1 (7.7%)	0	1 (3.6%)

Keys: CyBorD = cyclophosphamide-bortezomib-dexamethasone; Dara SC=daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
Note: WHO drug dictionary, September 2016 version.

[TSISAT01_JPN.RTF] [JNJ-54767414\AMY3001\DBR_CSR\RE_JAPAN_SAR\PROD\TSISAT01_JPN.SAS] 24JUN2020, 09:55

表 2.7.3-付録-20 Summary of Overall Best Confirmed Hematologic Response Based on IRC Assessment by Route of Cyclophosphamide; Intent-to-treat Analysis Set (Study 54767414AMY3001)

	CyBorD Cy PO		Dara SC + CyBorD Cy PO		
	n (%)	95% CI[a] for %	n (%)	95% CI[a] for %	Odds Ratio (95% CI)[b]
Analysis set: intent-to-treat	119		115		
Best response category					
Complete response (CR)	24 (20.2%)	(13.4%, 28.5%)	57 (49.6%)	(40.1%, 59.0%)	4.21 (2.31, 7.70)
Very good partial response (VGPR)	36 (30.3%)	(22.2%, 39.3%)	26 (22.6%)	(15.3%, 31.3%)	
Partial response (PR)	30 (25.2%)	(17.7%, 34.0%)	21 (18.3%)	(11.7%, 26.5%)	
No response (NR)	27 (22.7%)	(15.5%, 31.3%)	5 (4.3%)	(1.4%, 9.9%)	
Progressive disease (PD)	0	(NE, NE)	0	(NE, NE)	
Not evaluable (NE)	2 (1.7%)	(0.2%, 5.9%)	6 (5.2%)	(1.9%, 11.0%)	
VGPR or better (CR + VGPR)	60 (50.4%)	(41.1%, 59.7%)	83 (72.2%)	(63.0%, 80.1%)	2.69 (1.53, 4.72)
Overall response (CR + VGPR + PR)	90 (75.6%)	(66.9%, 83.0%)	104 (90.4%)	(83.5%, 95.1%)	

Keys: CyBorD = cyclophosphamide-bortezomib-dexamethasone; Dara SC = daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20); IV = intravenous; PO = per os; Cy = cyclophosphamide.
Keys: CI = confidence interval; NE = not estimable.
[a]95% CIs are based on Clopper-Pearson exact test.
[b]Mantel-Haenszel estimate of the common odds ratio for stratified tables is used. The stratification factors from IWRS are: cardiac staging (I, II, IIIa), countries that typically offer or not offer transplant for patients with AL amyloidosis (List A, List B), and baseline renal function (CrCl ≥ 60 mL/min or CrCl < 60 mL/min). An odds ratio > 1 indicates an advantage for Dara SC + CyBorD.

[TEFRESP01_JSTPART2OF2.RTF] [JNJ-54767414\AMY3001\DBR_CSR\RE_PMDA_RESPONSE\PROD\TEFRESP01_JST.SAS] 19SEP2020, 16:08

表 2.7.3-付録-21 Summary of Overall Best Confirmed Hematologic Response Based on IRC Assessment by Route of Cyclophosphamide; Intent-to-treat Analysis Set (Study 54767414AMY3001)

	CyBorD Cy IV		Dara SC + CyBorD Cy IV		
	n (%)	95% CI[a] for %	n (%)	95% CI[a] for %	Odds Ratio (95% CI)[b]
Analysis set: intent-to-treat	45		56		
Best response category					
Complete response (CR)	8 (17.8%)	(8.0%, 32.1%)	37 (66.1%)	(52.2%, 78.2%)	8.88 (3.25, 24.29)
Very good partial response (VGPR)	14 (31.1%)	(18.2%, 46.6%)	11 (19.6%)	(10.2%, 32.4%)	
Partial response (PR)	14 (31.1%)	(18.2%, 46.6%)	5 (8.9%)	(3.0%, 19.6%)	
No response (NR)	8 (17.8%)	(8.0%, 32.1%)	2 (3.6%)	(0.4%, 12.3%)	
Progressive disease (PD)	0	(NE, NE)	0	(NE, NE)	
Not evaluable (NE)	1 (2.2%)	(0.1%, 11.8%)	1 (1.8%)	(0.0%, 9.6%)	
VGPR or better (CR + VGPR)	22 (48.9%)	(33.7%, 64.2%)	48 (85.7%)	(73.8%, 93.6%)	4.95 (1.88, 13.03)
Overall response (CR + VGPR + PR)	36 (80.0%)	(65.4%, 90.4%)	53 (94.6%)	(85.1%, 98.9%)	

Keys: CyBorD = cyclophosphamide-bortezomib-dexamethasone; Dara SC = daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20); IV = intravenous; PO = per os; Cy = cyclophosphamide.
Keys: CI = confidence interval; NE = not estimable.
[a]95% CIs are based on Clopper-Pearson exact test.
[b]Mantel-Haenszel estimate of the common odds ratio for stratified tables is used. The stratification factors from IWRS are: cardiac staging (I, II, IIIa), countries that typically offer or not offer transplant for patients with AL amyloidosis (List A, List B), and baseline renal function (CrCl ≥ 60 mL/min or CrCl < 60 mL/min). An odds ratio > 1 indicates an advantage for Dara SC + CyBorD.

[TEFRESP01_JSTPART1OF2.RTF] [JNJ-54767414\AMY3001\DBR_CSR\RE_PMDA_RESPONSE\PROD\TEFRESP01_JST.SAS] 19SEP2020, 16:08

表 2.7.3-付録-22 Summary of Reasons for Event or Censoring for Major Organ Deterioration Progression-free Survival (MOD-PFS) Based on IRC Assessment Without Censoring Subsequent Non-cross Resistant Anti-plasma Cell Therapy; Intent-to-treat Analysis Set in Japanese (Study 54767414AMY3001)

	CyBorD	Dara SC+CyBorD
Analysis set: intent-to-treat	13	15
Subjects censored	9 (69.2%)	14 (93.3%)
Reason for censoring[a]		
Study cut-off	8 (88.9%)	14 (100.0%)
No postbaseline clinical evaluation of MOD-PFS	0	0
Withdrawal of consent to study participation	1 (11.1%)	0
Lost to follow-up	0	0
Randomized but not treated	0	0
Subjects with MOD-PFS event	4 (30.8%)	1 (6.7%)
Subjects with hematologic progressive disease[b, c]	3 (75.0%)	0
Reason for hematologic progressive disease[d]		
From CHR, abnormal serum FLC ratio	0	0
From CHR/VGPR/PR, 50% increase in serum M-protein to >0.5 g/dL	0	0
From CHR/VGPR/PR, 50% increase in urine M-protein to >200 mg/day	0	0
Serum FLC increase of 50% to >100 mg/L	3 (100%)	0
Subjects with major organ deterioration[c]	0	0
Reason for Major organ deterioration[e]		
Clinical manifestation of cardiac failure	0	0
Clinical manifestation of renal failure	0	0
Subject died without hematologic progressive disease or major organ deterioration[c]	1 (25.0%)	1 (100.0%)

Keys: CyBorD = cyclophosphamide-bortezomib-dexamethasone; Dara SC = daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
Keys: CHR = complete hematologic response; FLC = free light chain; PR = partial response; VGPR = very good partial response.
[a] Percentages are based on number of subjects censored in each treatment group.
[b] A subject may show progressive disease based on more than one criterion.
[c] Percentages are based on number of subjects with MOD-PFS event in each treatment group.
[d] Percentages are based on number of subjects with progressive disease in each treatment group.
[e] Percentages are based on number of subjects with major organ deterioration in each treatment group.

[TEFRMPF01_JPN.RTF] [JNJ-54767414\AMY3001\DBR_CSR\RE_JAPAN_SAR\PROD\TEFRMPF01_JPN.SAS] 24JUN2020, 09:19

表 2.7.3-付録-23 Summary of Overall Survival (OS) (Unstratified Analysis); Intent-to-treat Analysis Set (Study 54767414AMY3001)

	CyBorD	Dara SC + CyBorD
Analysis set: intent-to-treat	193	195
Overall survival (OS)		
Number of events (%)	29 (15.0%)	27 (13.8%)
Number of censored (%)	164 (85.0%)	168 (86.2%)
Kaplan-Meier estimate (months)		
25% quantile (95% CI)	NE (15.44, NE)	NE (NE, NE)
Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
75% quantile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
P-value[a]		0.7140
Hazard ratio (95% CI)[b]		0.91 (0.54, 1.53)
6-month survival rate % (95% CI)	88.8 (83.3, 92.5)	87.0 (81.4, 91.0)
12-month survival rate % (95% CI)	85.6 (79.3, 90.2)	85.6 (79.7, 89.9)
18-month survival rate % (95% CI)	76.9 (64.8, 85.3)	85.6 (79.7, 89.9)

Keys: CyBorD = cyclophosphamide-bortezomib-dexamethasone; Dara SC = daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
Keys: CI = confidence interval; NE = not estimable.
[a] p-value is based on the unstratified 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 + CyBorD.

[TEFOS02.RTF] [\\WILBTIA\WILBTIA02\JNJ JJAMY3001_U\DBL\TLF\TEFOS02.SAS] 16JUN2020, 14:57

表 2.7.3-付録-24 Summary of Overall Survival(OS) (Unstratified Analysis);Intent-to-treat Analysis Set in Japanese (Study 54767414AMY3001)

	CyBorD	Dara SC+CyBorD
Analysis set: intent-to-treat	13	15
Overall survival (OS)		
Number of events (%)	3 (23.1%)	1 (6.7%)
Number of censored (%)	10 (76.9%)	14 (93.3%)
Kaplan-Meier estimate (months)		
25% quantile (95% CI)	13.47 (1.71, NE)	NE (3.65, NE)
Median (95% CI)	NE (12.65, NE)	NE (NE, NE)
75% quantile (95% CI)	NE (13.47, NE)	NE (NE, NE)
P-value[a]		0.4594
Hazard ratio (95% CI)[b]		0.43 (0.04, 4.32)
6-month survival rate % (95% CI)	92.3 (56.6, 98.9)	93.3 (61.3, 99.0)
12-month survival rate % (95% CI)	92.3 (56.6, 98.9)	93.3 (61.3, 99.0)
18-month survival rate % (95% CI)	64.6 (22.7, 87.9)	93.3 (61.3, 99.0)

Keys: CyBorD = cyclophosphamide-bortezomib-dexamethasone; Dara SC = daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
Keys: CI = confidence interval; NE = not estimable.
[a] p-value is based on the unstratified 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 + CyBorD

[TEFOS02_JPN.RTF] [JNJ-54767414\AMY3001\DBR_CSR\RE_JAPAN_SAR\PROD\TEFOS02_JPN.SAS] 10DEC2020, 09:20

表 2.7.3-付録-25 Summary of Confirmed Complete Hematologic Response at 6 Months Based on IRC Assessment; Intent-to-treat Analysis Set (Study 54767414AMY3001)

	CyBorD		Dara SC + CyBorD			
	n (%)	95% CI[a] for %	n (%)	95% CI[a] for %	Odds Ratio (95% CI)[b]	P-value[c]
Analysis set: intent-to-treat	193		195			
Best response category						
Complete response (CR)	27 (14.0%)	(9.4%, 19.7%)	97 (49.7%)	(42.5%, 57.0%)	6.09 (3.70, 10.03)	<0.0001

Keys: CyBorD = cyclophosphamide-bortezomib-dexamethasone; Dara SC = daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
Keys: CI = confidence interval; NE = not estimable.
[a] 95% CIs are based on Clopper-Pearson exact test.
[b] Mantel-Haenszel estimate of the common odds ratio for stratified tables is used. The stratification factors from IWRS are: cardiac staging (I, II, IIIa), countries that typically offer or not offer transplant for patients with AL amyloidosis (List A, List B), and baseline renal function (CrCl>=60 mL/min or CrCl <60 mL/min). An odds ratio > 1 indicates an advantage for Dara SC + CyBorD.
[c] P-value from the Cochran Mantel-Haenszel Chi-Squared test.

[TEFRESP02.RTF] [\\WILBTIA\WILBTIA02\JNJ JJAMY3001_U\DBL\TLF\TEFRESP02.SAS] 16JUN2020, 14:58

表 2.7.3-付録-26 Summary of Confirmed Complete Hematologic Response at 6 Months Based on IRC Assessment; Intent-to-treat Analysis Set in Japanese (Study 54767414AMY3001)

	CyBorD		Dara SC+CyBorD			
	n (%)	95% CI[a] for %	n (%)	95% CI[a] for %	Odds Ratio (95% CI)[b]	P-value[c]
Analysis set: intent-to-treat	13		15			
Best response category						
Complete Response (CR)	0	(NE, NE)	9 (60.0%)	(32.3%, 83.7%)	NE (NE, NE)	0.0008

Keys: CyBorD = cyclophosphamide-bortezomib-dexamethasone; Dara SC=daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
Key: CI = confidence interval.
[a] 95% CIs are based on Clopper-Pearson exact test.
[b] An odds ratio > 1 indicates an advantage for Dara SC + CyBorD.
[c] P-value from Fisher's exact test.

[TEFRESP02_JPN.RTF] [JNJ-54767414\AMY3001\DBR_CSR\RE_JAPAN_SAR\PROD\TEFRESP02_JPN.SAS] 08JUL2020, 07:36

表 2.7.3-付録-27 Summary of Duration of Hematologic Response Based on IRC Assessment; Responders in Intent-to-treat Analysis Set (Study 54767414AMY3001)

	CyBorD	Dara SC + CyBorD
Analysis set: responders in intent-to-treat	148	179
Duration of complete hematologic response		
N	35	104
Number of events (%)	2 (5.7%)	0
Number of censored (%)	33 (94.3%)	104 (100%)
Kaplan-Meier estimate (months)		
25% quantile (95% CI)	NE (4.63,NE)	NE (NE,NE)
Median (95% CI)	NE (NE,NE)	NE (NE,NE)
75% quantile (95% CI)	NE (NE,NE)	NE (NE,NE)
Duration of VGPR or better		
N	95	153
Number of events (%)	8 (8.4%)	2 (1.3%)
Number of censored (%)	87 (91.6%)	151 (98.7%)
Kaplan-Meier estimate (months)		
25% quantile (95% CI)	NE (10.84,NE)	NE (NE,NE)
Median (95% CI)	NE (NE,NE)	NE (NE,NE)
75% quantile (95% CI)	NE (NE,NE)	NE (NE,NE)
Duration of PR or better		
N	148	179
Number of events (%)	15 (10.1%)	6 (3.4%)
Number of censored (%)	133 (89.9%)	173 (96.6%)
Kaplan-Meier estimate (months)		
25% quantile (95% CI)	NE (8.57,NE)	NE (NE,NE)
Median (95% CI)	NE (NE,NE)	NE (NE,NE)
75% quantile (95% CI)	NE (NE,NE)	NE (NE,NE)

Keys: CyBorD = cyclophosphamide-bortezomib-dexamethasone; Dara SC = daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
Keys: CI = confidence interval; NE = not estimable; PR = partial response; VGPR = very good partial response.
Note: VGPR or better includes complete hematologic response and VGPR. PR or better includes complete hematologic response, VGPR and PR.
Note: Percentages are calculated with the number of subjects in each treatment group with available data as denominator.

[TEFDOHR01.RTF] [\\WILBTIA\WILBTIA02\JNJ JJAMY3001_U\DBL\TLF\TEFDOHR01.SAS] 16JUN2020, 14:55

表 2.7.3-付録-28 Summary of Duration of Hematologic Response Based on IRC Assessment; Responders in Intent-to-treat Analysis Set in Japanese (Study 54767414AMY3001)

	CyBorD	Dara SC+CyBorD
Analysis set: responders in intent-to-treat	13	15
Duration of complete hematologic response		
N	0	9
Number of events (%)	-	0
Number of censored (%)	-	9 (100.0%)
Kaplan-Meier estimate (months)		
25% quantile (95% CI)		NE (NE, NE)
Median (95% CI)		NE (NE, NE)
75% quantile (95% CI)		NE (NE, NE)
Duration of VGPR or better		
N	7	15
Number of events (%)	1 (14.3%)	0
Number of censored (%)	6 (85.7%)	15 (100.0%)
Kaplan-Meier estimate (months)		
25% quantile (95% CI)	NE (2.63, NE)	NE (NE, NE)
Median (95% CI)	NE (2.63, NE)	NE (NE, NE)
75% quantile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Duration of PR or better		
N	13	15
Number of events (%)	3 (23.1%)	0
Number of censored (%)	10 (76.9%)	15 (100.0%)
Kaplan-Meier estimate (months)		
25% quantile (95% CI)	6.77 (0.23, NE)	NE (NE, NE)
Median (95% CI)	NE (2.96, NE)	NE (NE, NE)
75% quantile (95% CI)	NE (6.77, NE)	NE (NE, NE)

Keys: CyBorD = cyclophosphamide-bortezomib-dexamethasone; Dara SC = daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
Keys: CI = confidence interval; NE = not estimable; PR = partial response; VGPR = very good partial response.
Note: VGPR or better includes complete hematologic response and VGPR. PR or better includes complete hematologic response, VGPR and PR.
Note: Percentages are calculated with the number of subjects in each treatment group with available data as denominator.
[TEFDOHR01_JPN.RTF] [JNJ-54767414\AMY3001\DBR_CSR\RE_JAPAN_SAR\PROD\TEFDOHR01_JPN.SAS] 24JUN2020, 09:13

表 2.7.3-付録-29 Summary of Hematologic Response Based on IRC Assessment by Treatment Group at 1 and 3 Months Landmarks; Intent-to-treat Analysis Set (Study 54767414AMY3001)

	1 month		3 months	
	CyBorD	Dara SC+CyBorD	CyBorD	Dara SC+CyBorD
Hematologic response				
N	176	180	134	156
CR/VGPR	57 (32.4%)	112 (62.2%)	62 (46.3%)	122 (78.2%)
PR	54 (30.7%)	45 (25.0%)	45 (33.6%)	27 (17.3%)
NR/NE	65 (36.9%)	23 (12.8%)	27 (20.1%)	7 (4.5%)

[TEFRESP_LM_TRT.RTF] [JNJ-54767414\AMY3001\DBR_ASH_ABSTRACT_2020\RE_ASH_ABSTRACT_2020\PROD\TEFRESP_LM_TRT.SAS] 20JUL2020, 14:43

表 2.7.3-付録-30 Summary of MOD-PFS Based on IRC Assessment Censoring Subsequent Non-cross Resistant Anti-plasma Cell Therapy by Hematologic Complete Response Status (CR vs Non-CR);Intent-to-treat Analysis Set (Study 54767414AMY3001)

	CR	Non-CR
Analysis set: Intent-to-treat	139	249
Major Organ Deterioration Progression-free Survival (MOD-PFS)		
Number of events (%)	7 (5.0%)	68 (27.3%)
Number of censored (%)	132 (95.0%)	181 (72.7%)
Kaplan-Meier estimate (months)		
25% quantile (95% CI)	NE (NE, NE)	7.39 (3.78, 9.30)
Median (95% CI)	NE (NE, NE)	16.43 (13.47, NE)
75% quantile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
P-value[a]		<0.0001
Hazard ratio (95% CI)[b]		0.11 (0.05, 0.25)
6-month MOD-PFS rate % (95% CI)	97.1 (92.5, 98.9)	79.2 (73.3, 84.0)
12-month MOD-PFS rate % (95% CI)	94.5 (88.8, 97.4)	63.8 (54.9, 71.3)
18-month MOD-PFS rate % (95% CI)	94.5 (88.8, 97.4)	49.8 (34.6, 63.2)

Keys: CR = hematologic complete response subjects; Non-CR=non hematologic complete response subjects
Keys: CI = confidence interval; NE = not estimable.
[a] p-value is based on the unstratified 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 CR

[TEFMPFS01A.RTF] [JNJ-54767414\AMY3001\DBR_ASH_ABSTRACT_2020\RE_ASH_ABSTRACT_2020\PROD\TEFMPFS01A.SAS] 14JUL2020, 11:56

表 2.7.3-付録-31 Summary of Overall Survival by Hematologic Complete Response Status (CR vs Non-CR);Intent-to-treat Analysis Set (Study 54767414AMY3001)

	CR	Non-CR
Analysis set: Intent-to-treat	139	249
Overall Survival (OS)		
Number of events (%)	6 (4.3%)	50 (20.1%)
Number of censored (%)	133 (95.7%)	199 (79.9%)
Kaplan-Meier estimate (months)		
25% quantile (95% CI)	NE (NE, NE)	17.18 (11.56, NE)
Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
75% quantile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
P-value[a]		<0.0001
Hazard ratio (95% CI)[b]		0.18 (0.08, 0.42)
6-month OS rate % (95% CI)	97.1 (92.5, 98.9)	82.5 (77.1, 86.8)
12-month OS rate % (95% CI)	95.5 (90.1, 97.9)	79.9 (73.9, 84.6)
18-month OS rate % (95% CI)	95.5 (90.1, 97.9)	72.1 (61.4, 80.3)

Keys: CR = hematologic complete response subjects; Non-CR=non hematologic complete response subjects
Keys: CI = confidence interval; NE = not estimable.
[a] p-value is based on the unstratified 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 CR

[TEFOS01A.RTF] [JNJ-54767414\AMY3001\DBR_ASH_ABSTRACT_2020\RE_ASH_ABSTRACT_2020\PROD\TEFOS01A.SAS] 17JUL2020, 07:05

表 2.7.3-付録-32 Summary of Hematologic Progression-free Survival (HemPFS) Based on IRC Assessment; Intent-to-treat Analysis Set (Study 54767414AMY3001)

	CyBorD	Dara SC + CyBorD
Analysis set: intent-to-treat	193	195
Hematologic progression-free survival (HemPFS)		
Number of events (%)	48 (24.9%)	34 (17.4%)
Number of censored (%)	145 (75.1%)	161 (82.6%)
Kaplan-Meier estimate (months)		
25% quantile (95% CI)	9.30 (7.39, 14.59)	NE (9.46, NE)
Median (95% CI)	NE (18.66, NE)	NE (NE, NE)
75% quantile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
P-value[a]		0.0366
Hazard ratio (95% CI)[b]		0.63 (0.40,0.97)
6-month HemPFS rate % (95% CI)	85.7 (79.7, 90.0)	86.9 (81.3, 91.0)
12-month HemPFS rate % (95% CI)	73.3 (65.2, 79.8)	81.5 (74.9, 86.6)
18-month HemPFS rate % (95% CI)	62.3 (50.3, 72.2)	78.6 (69.4, 85.3)

Keys: CyBorD = cyclophosphamide-bortezomib-dexamethasone; Dara SC = daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
Keys: CI = confidence interval; NE = not estimable.
[a] p-value is based on a log-rank test stratified with cardiac stage (Stage I, II, and IIIa), countries that typically offer or not offer transplant for patients with AL amyloidosis (List A or List B), and renal function (CrCl >=60 mL/min or CrCl <60 mL/min) as randomized.
[b] Hazard ratio and 95% CI from a Cox proportional hazards model with treatment as the sole explanatory variable and stratified with cardiac stage (Stage I, II, and IIIa), countries that typically offer or not offer transplant for patients with AL amyloidosis (List A or List B), and renal function (CrCl >=60 mL/min or CrCl <60 mL/min) as randomized. A hazard ratio <1 indicates an advantage for Dara SC + CyBorD.

[TEFHPFS01.RTF] [\\WILBTIA\WILBTIA02\JNJ JJAMY3001_U\DBL\TLF\TEFHPFS01.SAS] 16JUN2020, 14:59

表 2.7.3-付録-33 Summary of Hematologic Progression-free Survival (HemPFS) Based on IRC Assessment; Intent-to-treat Analysis Set in Japanese (Study 54767414AMY3001)

	CyBorD	Dara SC+CyBorD
Analysis set: intent-to-treat	13	15
Hematologic progression-free survival (HemPFS)		
Number of events (%)	4 (30.8%)	1 (6.7%)
Number of censored (%)	9 (69.2%)	14 (93.3%)
Kaplan-Meier estimate (months)		
25% quantile (95% CI)	7.29 (0.76, NE)	NE (3.65, NE)
Median (95% CI)	13.47 (3.75, NE)	NE (NE, NE)
75% quantile (95% CI)	NE (13.47, NE)	NE (NE, NE)
P-value[a]		0.1623
Hazard ratio (95% CI)[b]		0.23 (0.03, 2.14)
6-month HemPFS rate % (95% CI)	83.9 (49.4, 95.7)	93.3 (61.3, 99.0)
12-month HemPFS rate % (95% CI)	71.9 (34.2, 90.4)	93.3 (61.3, 99.0)
18-month HemPFS rate % (95% CI)	48.0 (8.5, 80.3)	93.3 (61.3, 99.0)

Keys: CyBorD = cyclophosphamide-bortezomib-dexamethasone; Dara SC=daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
Keys: CI = confidence interval; NE = not estimable.
[a]p-value is based on the unstratified 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 + CyBorD.

[TEFHPFS01_JPN.RTF] [JNJ-54767414\AMY3001\DBR_CSR\RE_JAPAN_SAR\PROD\TEFHPFS01_JPN.SAS] 30JUL2020, 11:32

表 2.7.3-付録-34 Summary of Time to First Subsequent Non-cross Resistant Anti-plasma Cell Therapy; Intent-to-treat Analysis Set (Study 54767414AMY3001)

	CyBorD	Dara SC + CyBorD
Analysis set: intent-to-treat	193	195
Time to first subsequent non-cross resistant anti-plasma cell therapy		
Number of events (%)	83 (43.0%)	21 (10.8%)
Number of censored (%)	110 (57.0%)	174 (89.2%)
Kaplan-Meier estimate (months)		
25% quantile (95% CI)	6.31 (4.67, 6.87)	NE (16.62, NE)
Median (95% CI)	10.38 (8.34, NE)	NE (NE, NE)
75% quantile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
P-value[a]		<0.0001
Hazard ratio (95% CI)[b]		0.20 (0.12,0.32)
6-month subsequent non-cross resistant anti-plasma cell therapy free rate % (95% CI)	78.4 (71.5, 83.9)	96.0 (91.7, 98.1)
12-month subsequent non-cross resistant anti-plasma cell therapy free rate % (95% CI)	46.1 (37.2, 54.4)	87.0 (80.4, 91.4)
18-month subsequent non-cross resistant anti-plasma cell therapy free rate % (95% CI)	40.3 (29.6, 50.7)	83.6 (73.2, 90.2)

Keys: CyBorD = cyclophosphamide-bortezomib-dexamethasone; Dara SC = daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
Keys: CI = confidence interval; NE = not estimable.
[a] p-value is based on a log-rank test stratified with cardiac stage (Stage I, II, and IIIa), countries that typically offer or not offer transplant for patients with AL amyloidosis (List A or List B), and renal function (CrCl>=60 mL/min or CrCl <60 mL/min) as randomized.
[b] Hazard ratio and 95% CI from a Cox proportional hazards model with treatment as the sole explanatory variable and stratified with cardiac stage (Stage I, II, and IIIa), countries that typically offer or not offer transplant for patients with AL amyloidosis (List A or List B), and renal function (CrCl>=60 mL/min or CrCl <60 mL/min) as randomized. A hazard ratio <1 indicates an advantage for Dara SC + CyBorD.

[TEFTNT01.RTF] [\\WILBTIA\WILBTIA02\JNJ JJAMY3001_U\DBL\TLF\TEFTNT01.SAS] 16JUN2020, 15:00

表 2.7.3-付録-35 Summary of Time to First Subsequent Non-Cross Resistant Anti-Plasma Cell Therapy; Intent-to-treat Analysis Set in Japanese (Study 54767414AMY3001)

	CyBorD	Dara SC+CyBorD
Analysis set: intent-to-treat	13	15
Time to first subsequent non-cross resistant anti-plasma cell therapy		
Number of events (%)	5 (38.5%)	0
Number of censored (%)	8 (61.5%)	15 (100.0%)
Kaplan-Meier estimate (months)		
25% quantile (95% CI)	6.31 (4.67, NE)	NE (NE, NE)
Median (95% CI)	9.36 (6.01, NE)	NE (NE, NE)
75% quantile (95% CI)	NE (9.36, NE)	NE (NE, NE)
P-value[a]		0.0058
Hazard ratio (95% CI)[b]		1.2947E8 (0.00, NE)
6-month subsequent non-cross resistant anti-plasma cell therapy free rate % (95% CI)	90.9 (50.8, 98.7)	100.0 (100.0, 100.0)
12-month subsequent non-cross resistant anti-plasma cell therapy free rate % (95% CI)	49.1 (16.7, 75.3)	100.0 (100.0, 100.0)
18-month subsequent non-cross resistant anti-plasma cell therapy free rate % (95% CI)	49.1 (16.7, 75.3)	100.0 (100.0, 100.0)

Keys: CyBorD = cyclophosphamide-bortezomib-dexamethasone; Dara SC=daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
Keys: CI = confidence interval; NE = not estimable.
[a]p-value is based on the unstratified 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 + CyBorD.

[TEFTNT01_JPN.RTF] [JNJ-54767414\AMY3001\DBR_CSR\RE_JAPAN_SAR\PROD\TEFTNT01_JPN.SAS] 24JUN2020, 09:20

表 2.7.3-付録-36 Summary of Time to iFLC<ULN, Time to iFLC <=20mg/L and Time to dFLC<10 mg/L Response; Intent-to-treat Analysis Set (Study 54767414AMY3001)

	CyBorD n (%)	Dara SC + CyBorD n (%)
Analysis set: intent-to-treat	193	195
Number of Subjects Reach to iFLC < ULN response	70 (36.3%)	149 (76.4%)
Number of Subjects Reach to iFLC <= 20 mg/L response	39 (20.2%)	138 (70.8%)
Number of Subjects Reach to dFLC < 10 mg/L response	59 (30.6%)	125 (64.1%)
Time to iFLC < ULN response, days[a]		
N	70	149
Mean (SD)	50.33 (50.027)	35.69 (43.009)
Median	30.50	17.00
Range	(8.0; 340.0)	(5.0; 247.0)
Time to iFLC <= 20 mg/L response, days[b]		
N	39	138
Mean (SD)	53.44 (40.359)	47.87 (44.095)
Median	32.00	24.00
Range	(8.0; 150.0)	(5.0; 205.0)
Time to dFLC < 10 mg/L response , days[c]		
N	59	125
Mean (SD)	56.54 (44.990)	48.40 (53.325)
Median	56.00	29.00
Range	(8.0; 225.0)	(5.0; 343.0)

Keys: CyBorD = cyclophosphamide-bortezomib-dexamethasone; Dara SC = daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
Keys: iFLC = involved free light chain; dFLC = difference between involved and uninvolved free light chains; ULN = upper limit normal.
[a] Time from randomization date up to the first disease evaluation that subject's iFLC level reduction to less than upper limit normal, confirmed by a subsequent assessment is summarized.
[b] Time from randomization date up to the first disease evaluation that subject's iFLC level reduction to less than or equal to 20 mg/L, confirmed by a subsequent assessment is summarized.
[c] Time from randomization date up to the first disease evaluation that subject's dFLC level reduction to less than 10 mg/L, confirmed by a subsequent assessment is summarized.

[TEFTFLC01Z.RTF] [JNJ-54767414\AMY3001\DBR_CSR\RE_CSR\PROD\TEFTFLC01Z.SAS] 30JUN2020, 10:46

表 2.7.3-付録-37 Summary of Time to iFLC<ULN, Time to iFLC <=20mg/L and Time to dFLC<10 mg/L Response; Intent-to-treat Analysis Set in Japanese (Study 54767414AMY3001)

	CyBorD n (%)	Dara SC+CyBorD n (%)
Analysis set: intent-to-treat	13	15
Number of Subjects Reach to iFLC < ULN response	5 (38.5%)	13 (86.7%)
Number of Subjects Reach to iFLC <= 20 mg/L response	2 (15.4%)	14 (93.3%)
Number of Subjects Reach to dFLC < 10 mg/L response	5 (38.5%)	11 (73.3%)
Time to iFLC < ULN response, days[a]		
N	5	13
Mean (SD)	46.80 (30.752)	30.08 (26.371)
Median	58.00	17.00
Range	(9.0; 86.0)	(8.0; 89.0)
Time to iFLC <= 20 mg/L response, days[b]		
N	2	14
Mean (SD)	85.50 (38.891)	50.79 (39.815)
Median	85.50	45.00
Range	(58.0; 113.0)	(8.0; 114.0)
Time to dFLC < 10 mg/L response , days[c]		
N	5	11
Mean (SD)	60.60 (34.283)	45.91 (44.530)
Median	85.00	26.00
Range	(16.0; 86.0)	(8.0; 142.0)

Keys: CyBorD = cyclophosphamide-bortezomib-dexamethasone; Dara SC = daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
Keys: iFLC = involved free light chain; dFLC = difference between involved and uninvolved free light chains; ULN = upper limit normal.
[a] Time from randomization date up to the first disease evaluation that subject's iFLC level reduction to less than upper limit normal, confirmed by a subsequent assessment is summarized.
[b] Time from randomization date up to the first disease evaluation that subject's iFLC level reduction to less than or equal to 20 mg/L, confirmed by a subsequent assessment is summarized.
[c] Time from randomization date up to the first disease evaluation that subject's dFLC level reduction to less than 10 mg/L, confirmed by a subsequent assessment is summarized.

[TEFTFLC01Z_JPN.RTF] [JNJ-54767414\AMY3001\DBR_CSR\RE_JAPAN_SAR\PROD\TEFTFC01Z_JPN.SAS] 21AUG2020, 08:04

表 2.7.3-付録-38 Summary of Cardiac Response Rate (CRR) at 6, 12 and 18 Months Based on IRC Assessment Without Censoring Subsequent Non-cross Resistant Anti-plasma Cell Therapy; Cardiac Response-evaluable Analysis Set (Study 54767414AMY3001)

	CyBorD		Dara SC + CyBorD			
	n (%)	95% CI[a] for %	n (%)	95% CI[a] for %	Odds Ratio (95% CI)[b]	P-value[c]
Analysis set: cardiac response-evaluable	117		118			
Subjects with overall cardiac response during the study, n (%)	41 (35.0%)		59 (50.0%)			
Cardiac response						
Cardiac response at 6 months	26 (22.2%)	(15.1%, 30.8%)	49 (41.5%)	(32.5%, 51.0%)	2.44 (1.35, 4.42)	0.0029
Cardiac response at 12 months	22 (18.8%)	(12.2%, 27.1%)	37 (31.4%)	(23.1%, 40.5%)	1.87 (1.01, 3.48)	0.0481
Cardiac response at 18 months	8 (6.8%)	(3.0%, 13.0%)	9 (7.6%)	(3.5%, 14.0%)	1.08 (0.40, 2.89)	0.8831

Keys: CyBorD = cyclophosphamide-bortezomib-dexamethasone; Dara SC = daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
Keys: CI = confidence interval; NE = not estimable.
[a] 95% CIs are based on Clopper-Pearson exact test.
[b] Mantel-Haenszel estimate of the common odds ratio for stratified tables is used. The stratification factors from IWRS are: cardiac staging (I, II, IIIa), Countries that typically offer or not offer transplant for patients with AL amyloidosis (List A, List B), and baseline renal function (CrCl≥60 mL/min or CrCl <60 mL/min). An odds ratio > 1 indicates an advantage for Dara SC + CyBorD.
[c] P-value from the Cochran Mantel-Haenszel Chi-Squared test.
Note: Cardiac response is determined by evaluation of NYHA and NT-proBNP decrease from baseline

[TEFCRR01Z.RTF] [JNJ-54767414\AMY3001\DBR_CSR\RE_CSR\PROD\TEFCRR01Z.SAS] 26JUN2020, 18:59

表 2.7.3-付録-39 Summary of Cardiac Response Rate (CRR) at 6 Months Based on IRC Assessment Censoring Subsequent Non-cross Resistant Anti-plasma Cell Therapy by Hematologic Complete Response Status (CR vs Non-CR);Cardiac Response-evaluable Analysis Set (Study 54767414AMY3001)

	Non-CR		CR		
	n (%)	95% CI[a] for %	n (%)	95% CI[a] for %	Odds Ratio (95% CI)[b]
Analysis set: cardiac response-evaluable	145		90		
Subjects with overall cardiac response during the study, n (%)	43 (29.7%)		54 (60.0%)		
Cardiac response					
Cardiac response at 6 months	32 (22.1%)	(15.6%, 29.7%)	43 (47.8%)	(37.1%, 58.6%)	3.23 (1.83, 5.71)

Keys: CR = hematologic complete response subjects; Non-CR=non hematologic complete response subjects
Keys: CI = confidence interval; NE = not estimable.
[b]An odds ratio > 1 indicates an advantage for CR.

[TEFCRR01AZA.RTF] [JNJ-54767414\AMY3001\DBR_ASH_ABSTRACT_2020\RE_ASH_ABSTRACT_2020\PROD\TEFCRR01AZA.SAS] 15JUL2020, 23:26

表 2.7.3-付録-40 Summary of Renal Response Rate (RRR) at 6, 12 and 18 Months Based on IRC Assessment Without Censoring Subsequent Non-cross Resistant Anti-plasma Cell Therapy; Renal Response-evaluable Analysis Set (Study 54767414AMY3001)

	CyBorD		Dara SC + CyBorD			
	n (%)	95% CI[a] for %	n (%)	95% CI[a] for %	Odds Ratio (95% CI)[b]	P-value[c]
Analysis set: renal response-evaluable	113		117			
Subjects with overall renal response during the study, n (%)	45 (39.8%)		83 (70.9%)			
Renal response						
Renal response at 6 months	31 (27.4%)	(19.5%, 36.6%)	63 (53.8%)	(44.4%, 63.1%)	3.34 (1.88, 5.94)	<0.0001
Renal response at 12 months	18 (15.9%)	(9.7%, 24.0%)	35 (29.9%)	(21.8%, 39.1%)	2.43 (1.27, 4.64)	0.0067
Renal response at 18 months	5 (4.4%)	(1.5%, 10.0%)	5 (4.3%)	(1.4%, 9.7%)	1.00 (0.27, 3.68)	0.9966

Keys: CyBorD = cyclophosphamide-bortezomib-dexamethasone; Dara SC = daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
Keys: CI = confidence interval; NE = not estimable.
[a] 95% CIs are based on Clopper-Pearson exact test.
[b] Mantel-Haenszel estimate of the common odds ratio for stratified tables is used. The stratification factors from IWRS are: cardiac staging (I, II, IIIa), Countries that typically offer or not offer transplant for patients with AL amyloidosis (List A, List B), and baseline renal function (CrCl≥60 mL/min or CrCl <60 mL/min). An odds ratio > 1 indicates an advantage for Dara SC + CyBorD.
[c] P-value from the Cochran Mantel-Haenszel Chi-Squared test.
Note: Renal response indicates >=30% decrease in proteinuria or drop in proteinuria below 0.5 g/24 hour in the absence or renal progression

[TEFRRR01Z.RTF] [JNJ-54767414\AMY3001\DBR_CSR\RE_CSR\PROD\TEFRRR01Z.SAS] 26JUN2020, 18:57

表 2.7.3-付録-41 Summary of Renal Response Rate (RRR) at 6 Months Based on IRC Assessment Censoring Subsequent Non-cross Resistant Anti-plasma Cell Therapy by Hematologic Complete Response Status (CR vs Non-CR);Renal Response-evaluable Analysis Set (Study 54767414AMY3001)

	Non-CR		CR		
	n (%)	95% CI[a] for %	n (%)	95% CI[a] for %	Odds Ratio (95% CI)[b]
Analysis set: renal response-evaluable	138		92		
Subjects with overall renal response during the study, n (%)	59 (42.8%)		64 (69.6%)		
Renal response					
Renal response at 6 months	36 (26.1%)	(19.0%, 34.2%)	53 (57.6%)	(46.9%, 67.9%)	3.85 (2.20, 6.75)

Keys: CR = hematologic complete response subjects; Non-CR=non hematologic complete response subjects
Keys: CI = confidence interval; NE = not estimable.
[b]An odds ratio > 1 indicates an advantage for CR.

[TEFRRR01AZA.RTF] [JNJ-54767414\AMY3001\DBR_ASH_ABSTRACT_2020\RE_ASH_ABSTRACT_2020\PROD\TEFRRR01AZA.SAS] 15JUL2020, 23:26

表 2.7.3-付録-42 Summary of Liver Response Rate (LRR) at 6, 12 and 18 Months Based on IRC Assessment Without Censoring Subsequent Non-cross Resistant Anti-plasma Cell Therapy; Liver Response-evaluable Analysis Set (Study 54767414AMY3001)

	CyBorD		Dara SC + CyBorD			
	n (%)	95% CI[a] for %	n (%)	95% CI[a] for %	Odds Ratio (95% CI)[b]	P-value[c]
Analysis set: liver response-evaluable	14		10			
Subjects with overall liver response during the study, n (%)	2 (14.3%)		5 (50.0%)			
Liver response						
Liver response at 6 months	1 (7.1%)	(0.2%, 33.9%)	4 (40.0%)	(12.2%, 73.8%)	1.75 (0.12, 25.02)	0.7009
Liver response at 12 months	1 (7.1%)	(0.2%, 33.9%)	4 (40.0%)	(12.2%, 73.8%)	3.63 (0.39, 34.09)	0.2397
Liver response at 18 months	0	(NE, NE)	1 (10.0%)	(0.3%, 44.5%)	NE (NE, NE)	0.3173

Keys: CyBorD = cyclophosphamide-bortezomib-dexamethasone; Dara SC = daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
Keys: CI = confidence interval; NE = not estimable.
[a] 95% CIs are based on Clopper-Pearson exact test.
[b] Mantel-Haenszel estimate of the common odds ratio for stratified tables is used. The stratification factors from IWRS are: cardiac staging (I, II, IIIa), Countries that typically offer or not offer transplant for patients with AL amyloidosis (List A, List B), and baseline renal function (CrCl≥60 mL/min or CrCl <60 mL/min). An odds ratio > 1 indicates an advantage for Dara SC + CyBorD.
[c] P-value from the Cochran Mantel-Haenszel Chi-Squared test.
Note: Liver response indicates 50% decrease in abnormal alkaline phosphatase value.

[TEFLRR01Z.RTF] [JNJ-54767414\AMY3001\DBR_CSR\RE_CSR\PROD\TEFLRR01Z.SAS] 26JUN2020, 18:58

表 2.7.3-付録-43 Summary of Cardiac Response Rate (CRR) at 6 and 12 Months Based on IRC Assessment Without Censoring of Subsequent Non-Cross Resistant Anti-Plasma Cell Therapy; Cardiac Response-evaluable Analysis Set in Japanese (Study 54767414AMY3001)

	CyBorD		Dara SC+CyBorD			
	n (%)	95% CI[a] for %	n (%)	95% CI[a] for %	Odds Ratio (95% CI)[b]	P-value[c]
Analysis set: cardiac response-evaluable	9		8			
Subjects with overall cardiac response during the study, n (%)	1 (11.1%)		4 (50.0%)			
Cardiac response						
Cardiac response at 6 months	0	(NE, NE)	4 (50.0%)	(15.7%, 84.3%)	NE (NE, NE)	0.0294
Cardiac response at 12 months	1 (11.1%)	(0.3%, 48.2%)	1 (12.5%)	(0.3%, 52.7%)	1.14 (0.06, 21.87)	1.0000

Keys: CyBorD = cyclophosphamide-bortezomib-dexamethasone; Dara SC = daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
Keys: CI = confidence interval; NE = not estimable.
[a]95% CIs are based on Clopper-Pearson exact test.
[b] An odds ratio > 1 indicates an advantage for Dara SC + CyBorD.
[c] P-value from Fisher's exact test.

[TEFCRR01Z_JPN.RTF] [JNJ-54767414\AMY3001\DBR_CSR\RE_JAPAN_SAR\PROD\TEFCRR01Z_JPN.SAS] 08JUL2020, 07:36

表 2.7.3-付録-44 Summary of Renal Response Rate (RRR) at 6 and 12 Months Based on IRC Assessment Without Censoring of Subsequent Non-Cross Resistant Anti-Plasma Cell Therapy; Renal Response-evaluable Analysis Set in Japanese (Study 54767414AMY3001)

	CyBorD		Dara SC+CyBorD			
	n (%)	95% CI[a] for %	n (%)	95% CI[a] for %	Odds Ratio (95% CI)[b]	P-value[c]
Analysis set: renal response-evaluable	9		9			
Subjects with overall renal response during the study, n (%)	6 (66.7%)		7 (77.8%)			
Renal response						
Renal response at 6 months	4 (44.4%)	(13.7%, 78.8%)	5 (55.6%)	(21.2%, 86.3%)	1.56 (0.24, 10.03)	1.0000
Renal response at 12 months	3 (33.3%)	(7.5%, 70.1%)	2 (22.2%)	(2.8%, 60.0%)	0.57 (0.07, 4.64)	1.0000

Keys: CyBorD = cyclophosphamide-bortezomib-dexamethasone; Dara SC = daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20); CI = confidence interval; NE = not estimable.
[a] 95% CIs are based on Clopper-Pearson exact test.
[b] An odds ratio > 1 indicates an advantage for Dara SC + CyBorD.
[c] P-value from Fisher's exact test.

[TEFRRR01Z_JPN.RTF] [JNJ-54767414\AMY3001\DBR_CSR\RE_JAPAN_SAR\PROD\TEFRRR01Z_JPN.SAS] 08JUL2020, 07:36

表 2.7.3-付録-45 Summary of Liver Response Rate (LRR) at 6 and 12 Months Based on IRC Assessment Without Censoring of Subsequent Non-Cross Resistant Anti-Plasma Cell Therapy; Liver Response-evaluable Analysis Set in Japanese (Study 54767414AMY3001)

	CyBorD		Dara SC+CyBorD			
	n (%)	95% CI[a] for %	n (%)	95% CI[a] for %	Odds Ratio (95% CI)[b]	P-value[c]
Analysis set: liver response-evaluable	1		2			
Subjects with overall liver response during the study, n (%)	0		0			
Liver response						
Liver response at 6 months	0	(NE, NE)	0	(NE, NE)		
Liver response at 12 months	0	(NE, NE)	0	(NE, NE)		

Keys: CyBorD = cyclophosphamide-bortezomib-dexamethasone; Dara SC = daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20); CI = confidence interval; NE = not estimable.
[a] 95% CIs are based on Clopper-Pearson exact test.
[b] An odds ratio > 1 indicates an advantage for Dara SC + CyBorD.
[c] P-value from Fisher's exact test.

[TEFLRR01Z_JPN.RTF] [JNJ-54767414\AMY3001\DBR_CSR\RE_JAPAN_SAR\PROD\TEFLRR01Z_JPN.SAS] 08JUL2020, 07:36

表 2.7.3-付録-46 Summary of Time to Cardiac Response Based on IRC Assessment Without Censoring Subsequent Non-cross Resistant Anti-plasma Cell Therapy; Responders in Cardiac Response-evaluable Analysis Set (Study 54767414AMY3001)

	CyBorD	Dara SC + CyBorD
Analysis set: responders in cardiac response-evaluable	41	59
Time to cardiac response, months		
N	41	59
Mean (SD)	4.38 (3.177)	3.77 (2.318)
Median	3.84	3.02
Range	(0.9; 12.9)	(1.0; 10.3)

Keys: CyBorD = cyclophosphamide-bortezomib-dexamethasone; Dara SC = daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
Key: NE = not estimable.
Note: Time from randomization date up to the first cardiac response is summarized.
[TEFTTCR01.RTF] [\\WILBTIA\WILBTIA02\JNJ JJAMY3001_U\DBL\TLF\TEFTTCR01.SAS] 16JUN2020, 15:20

表 2.7.3-付録-47 Summary of Time to Renal Response Based on IRC Assessment Without Censoring Subsequent Non-cross Resistant Anti-plasma Cell Therapy; Responders in Renal Response-evaluable Analysis Set (Study 54767414AMY3001)

	CyBorD	Dara SC + CyBorD
Analysis set: responders in renal response-evaluable	45	83
Time to renal response, months		
N	45	83
Mean (SD)	4.13 (4.065)	2.43 (2.126)
Median	2.20	1.22
Range	(0.9; 14.8)	(0.4; 9.3)

Keys: CyBorD = cyclophosphamide-bortezomib-dexamethasone; Dara SC = daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
Key: NE = not estimable.
Note: Time from randomization date up to the first renal response is summarized.
[TEFTTRR01.RTF] [\\WILBTIA\WILBTIA02\JNJ JJAMY3001_U\DBL\TLF\TEFTTRR01.SAS] 16JUN2020, 15:27

表 2.7.3-付録-48 Summary of Time to Liver Response Based on IRC Assessment Without Censoring Subsequent Non-cross Resistant Anti-plasma Cell Therapy; Responders in Liver Response-evaluable Analysis Set (Study 54767414AMY3001)

	CyBorD	Dara SC + CyBorD
Analysis set: responders in liver response-evaluable	2	5
Time to liver response, months		
N	2	5
Mean (SD)	5.27 (4.623)	4.36 (3.310)
Median	5.27	4.67
Range	(2.0; 8.5)	(1.0; 9.5)

Keys: CyBorD = cyclophosphamide-bortezomib-dexamethasone; Dara SC = daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
Key: NE = not estimable.
Note: Time from randomization date up to the first liver response is summarized.
[TEFTTLR01.RTF] [\\WILBTIA\WILBTIA02\JNJ JJAMY3001_U\DBL\TLF\TEFTTLR01.SAS] 16JUN2020, 15:23

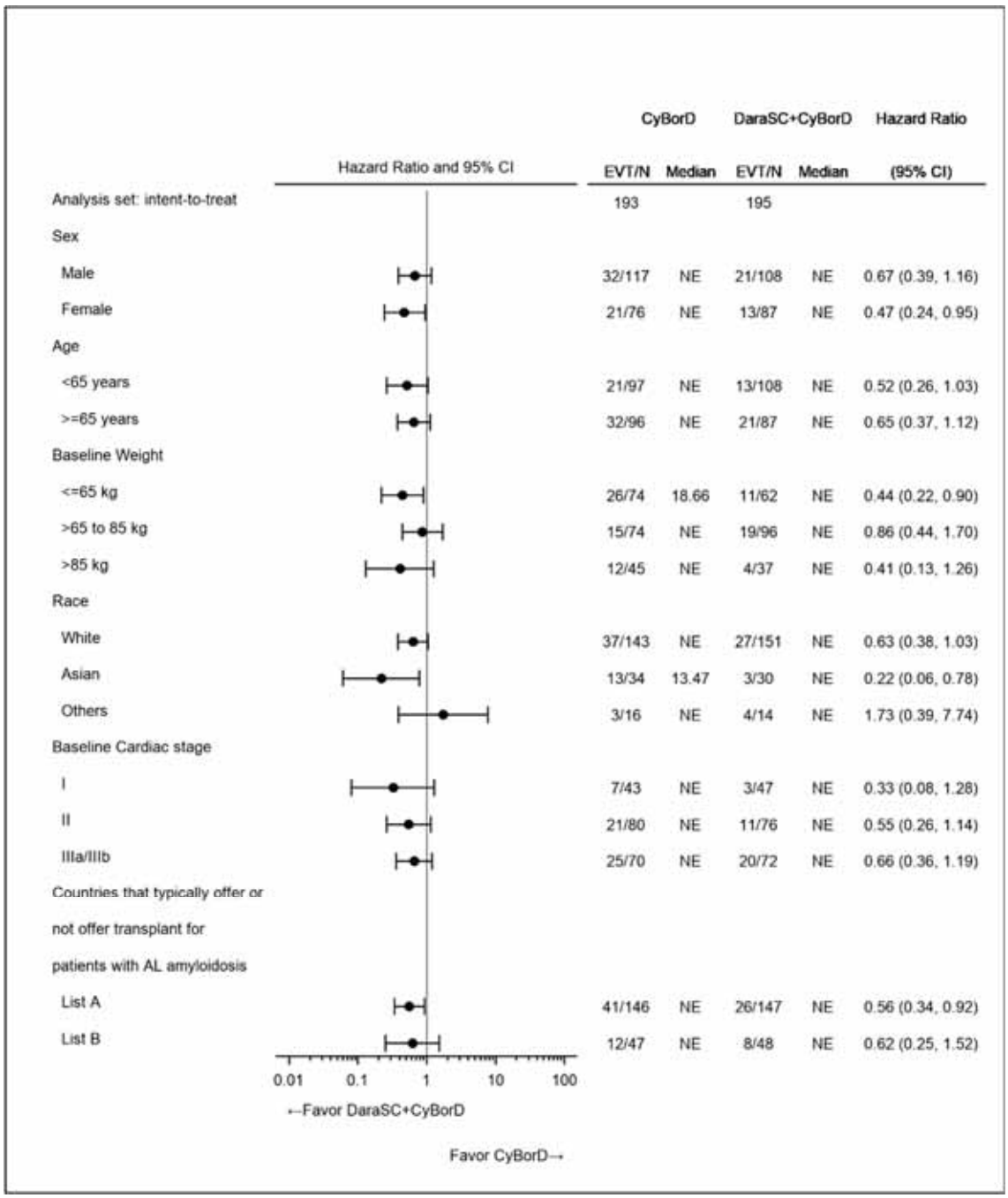
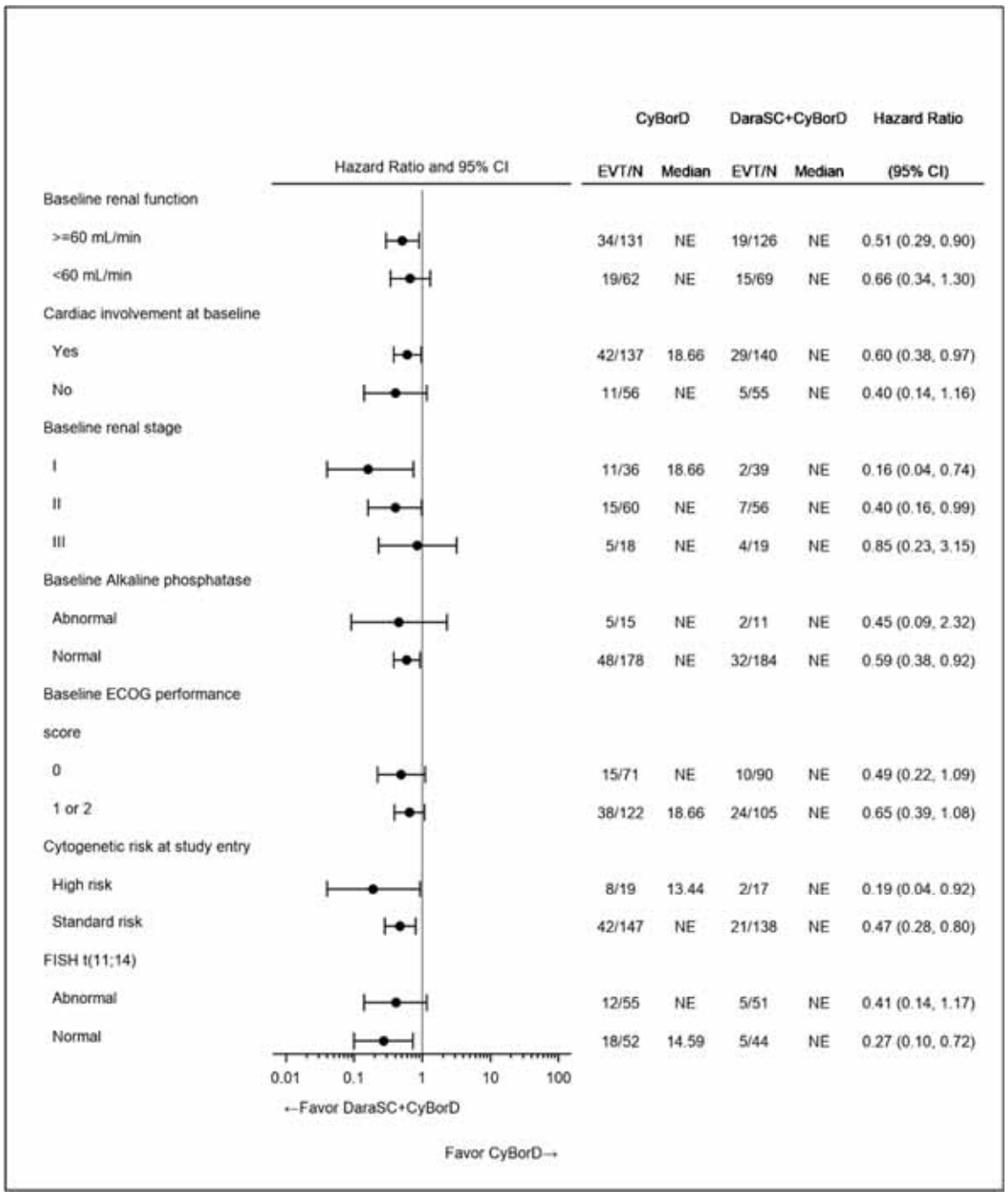
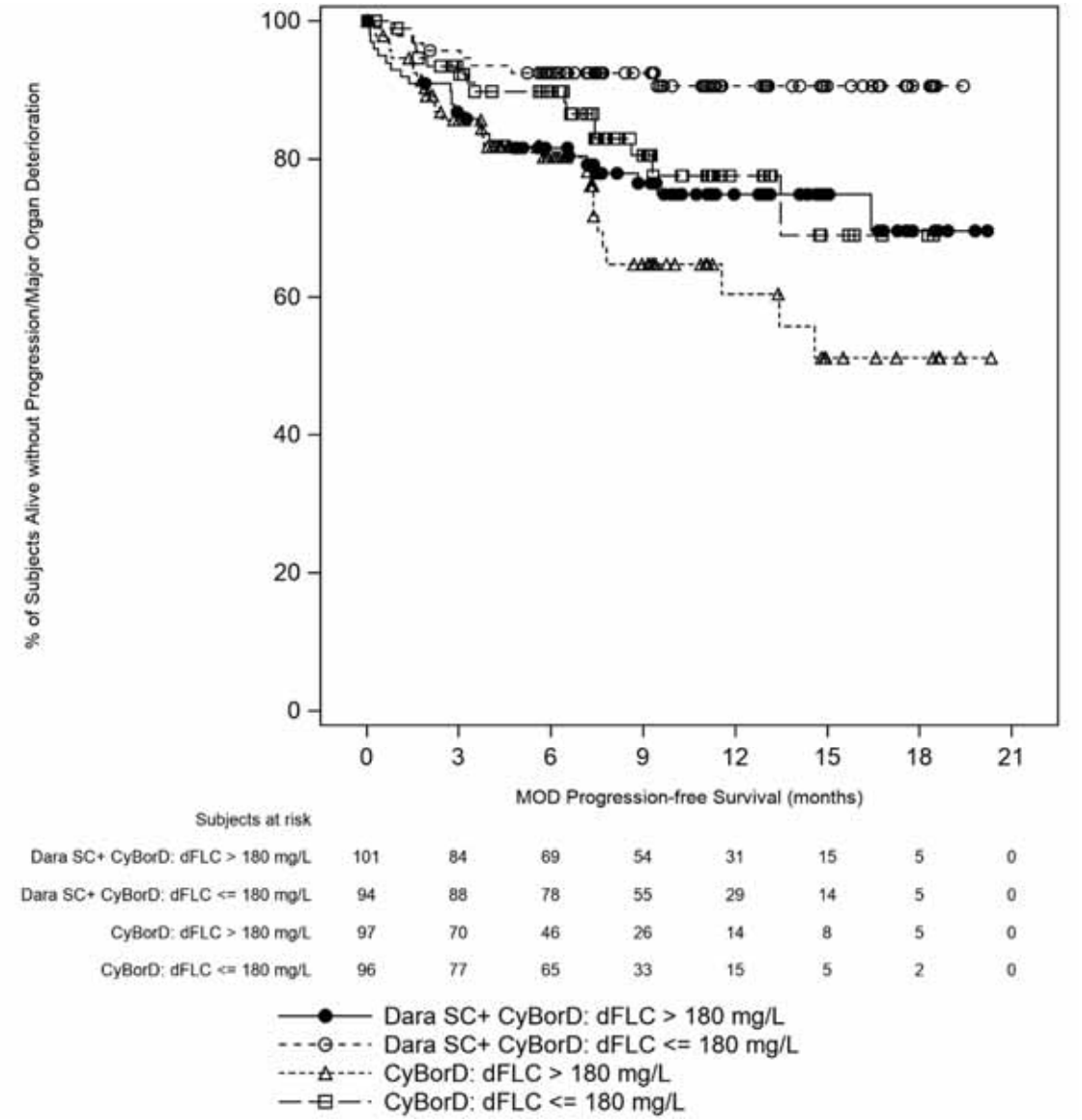


図 2.7.3-付録-1 Forest Plot of Subgroup Analysis of Major Organ Deterioration Progression-free Survival(MOD-PFS) Based on IRC Assessment; Intent-to-treat Analysis Set (Study 54767414AMY3001)



Keys: CyBorD = cyclophosphamide-bortezomib-dexamethasone; Dara SC = daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
Keys: CI = confidence interval; NE = not estimable.
Note: Cardiac stage IIIa/IIIb includes both IIIa subjects and subjects that are IIIa at randomization and progressed to IIIb at Cycle 1 Day 1. Details can be found in baseline disease characteristics table.
Note: Baseline renal stage is defined for subjects with baseline renal involvement.
High risk is defined as: 1) by FISH testing: t (4; 14), t (14; 16), and 17p deletion; or 2) by Karyotype testing: t (4; 14), 17p deletion.
List A - countries that typically offer or not offer autologous stem cell transplantation (ASCT), List B - countries that do not typically offer or not offer ASCT.
[GEFMPFSS01Z.RTF] [JNJ-54767414\AMY3001\DBR_CSR\RE_CSR\PROD\GEFMPFSS01Z.SAS] 13JUL2020, 13:13

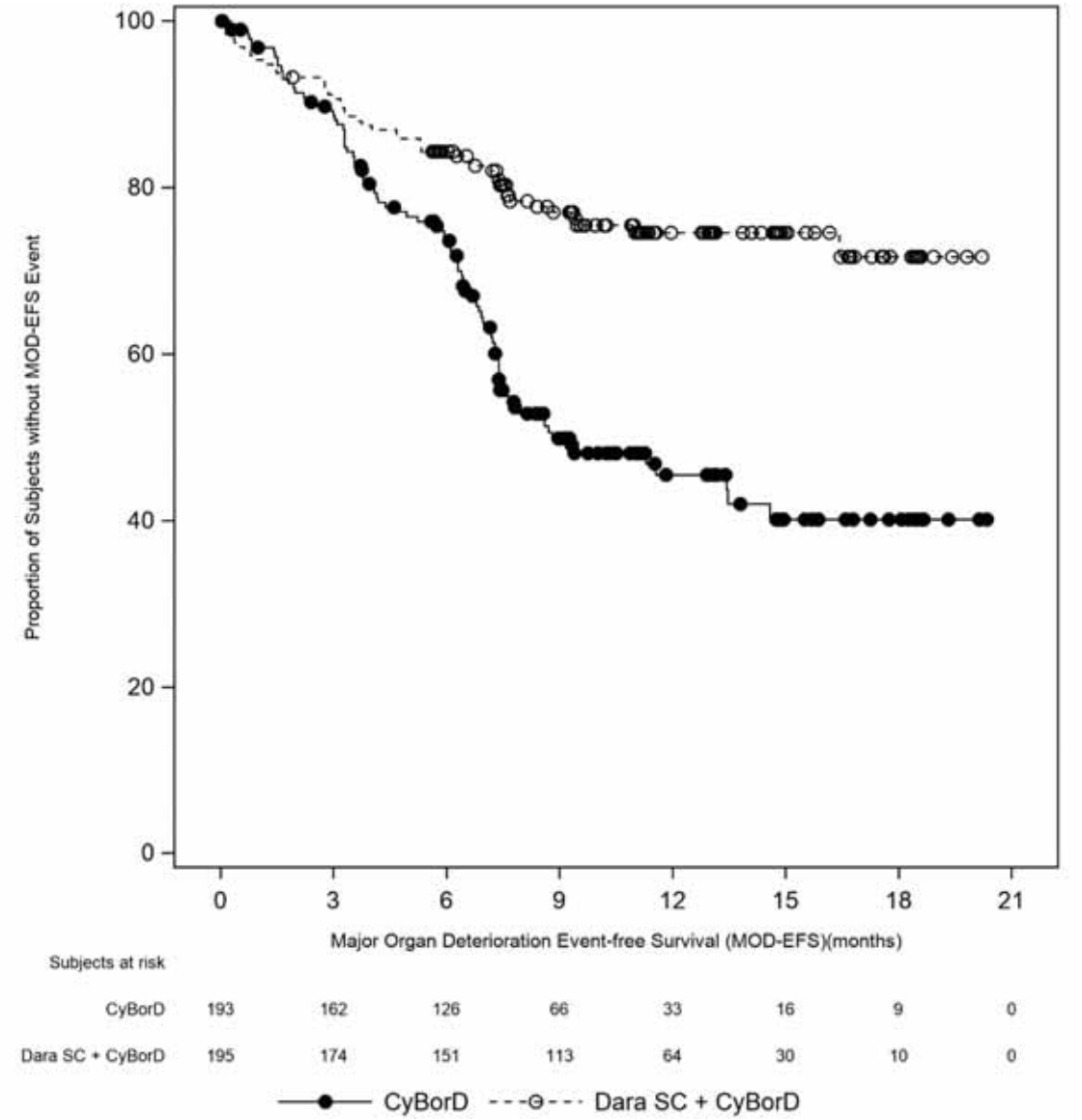
図 2.7.3-付録-1 Forest Plot of Subgroup Analysis of Major Organ Deterioration Progression-free Survival(MOD-PFS) Based on IRC Assessment; Intent-to-treat Analysis Set (Study 54767414AMY3001)



Keys: CyBorD = cyclophosphamide-bortezomib-dexamethasone; Dara SC = daratumumab subcutaneous +recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).

[GEFMPFS01D2.RTF] [JNJ-54767414\AMY3001\DBR_ASH_ABSTRACT_2020\RE_ASH_ABSTRACT_2020\PROD\GEFMPFS01D2.SAS] 27JUL2020, 17:34

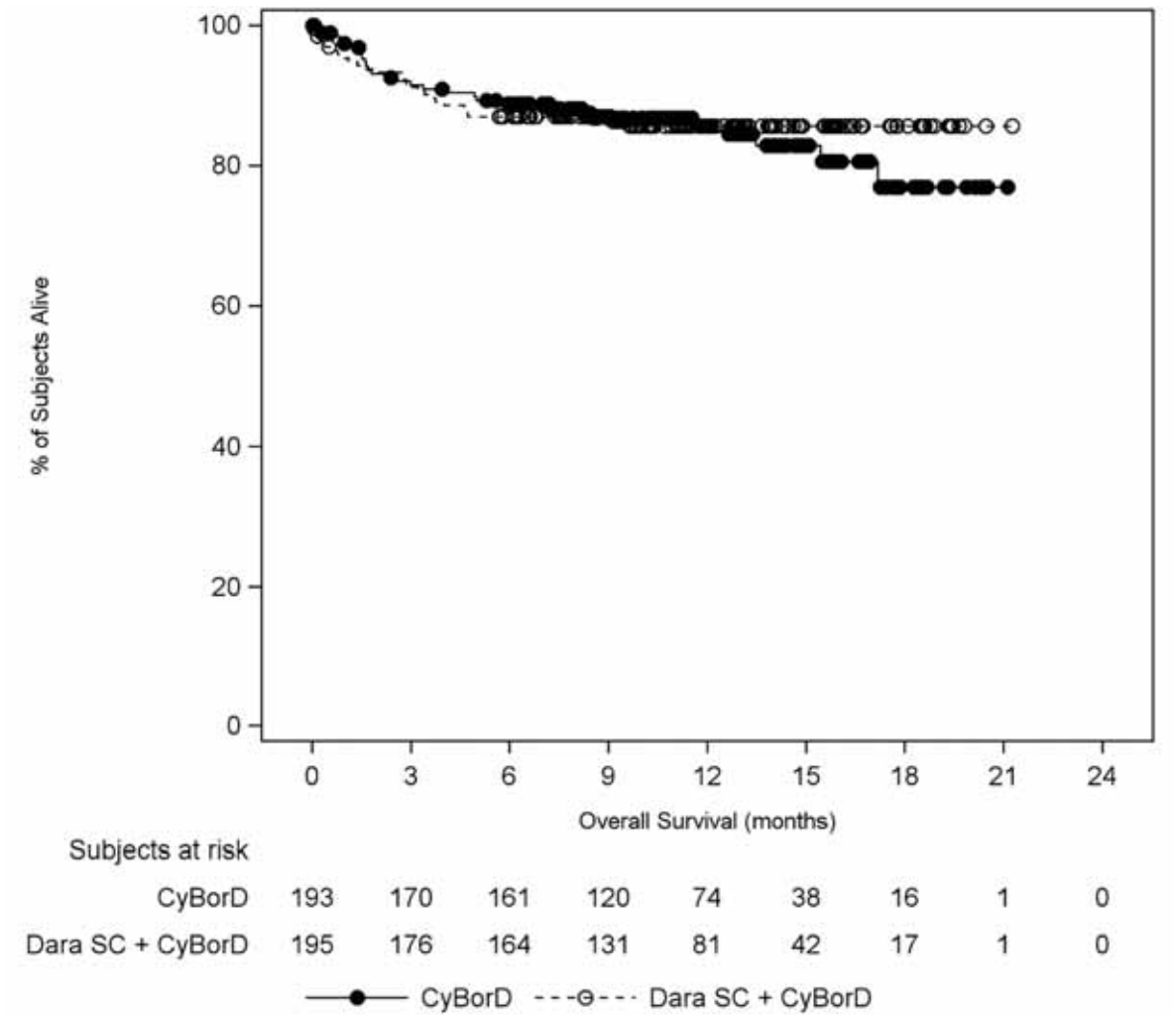
図 2.7.3-付録-2 Kaplan-Meier Plot for Major Organ Deterioration Progression-free Survival (MOD-PFS) Based on IRC Assessment Censoring Subsequent Non-cross Resistant Anti-plasma Cell Therapy by Baseline dFLC and Treatment Group; Intent-to-treat Analysis Set (Study 54767414AMY3001)



Keys: CyBorD = cyclophosphamide-bortezomib-dexamethasone; Dara SC = daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).

[GEFMEFS02Z.RTF] [JNJ-54767414\AMY3001\DBR_CSR\RE_CSR\PROD\GEFMEFS02Z.SAS] 19JUL2020, 22:59

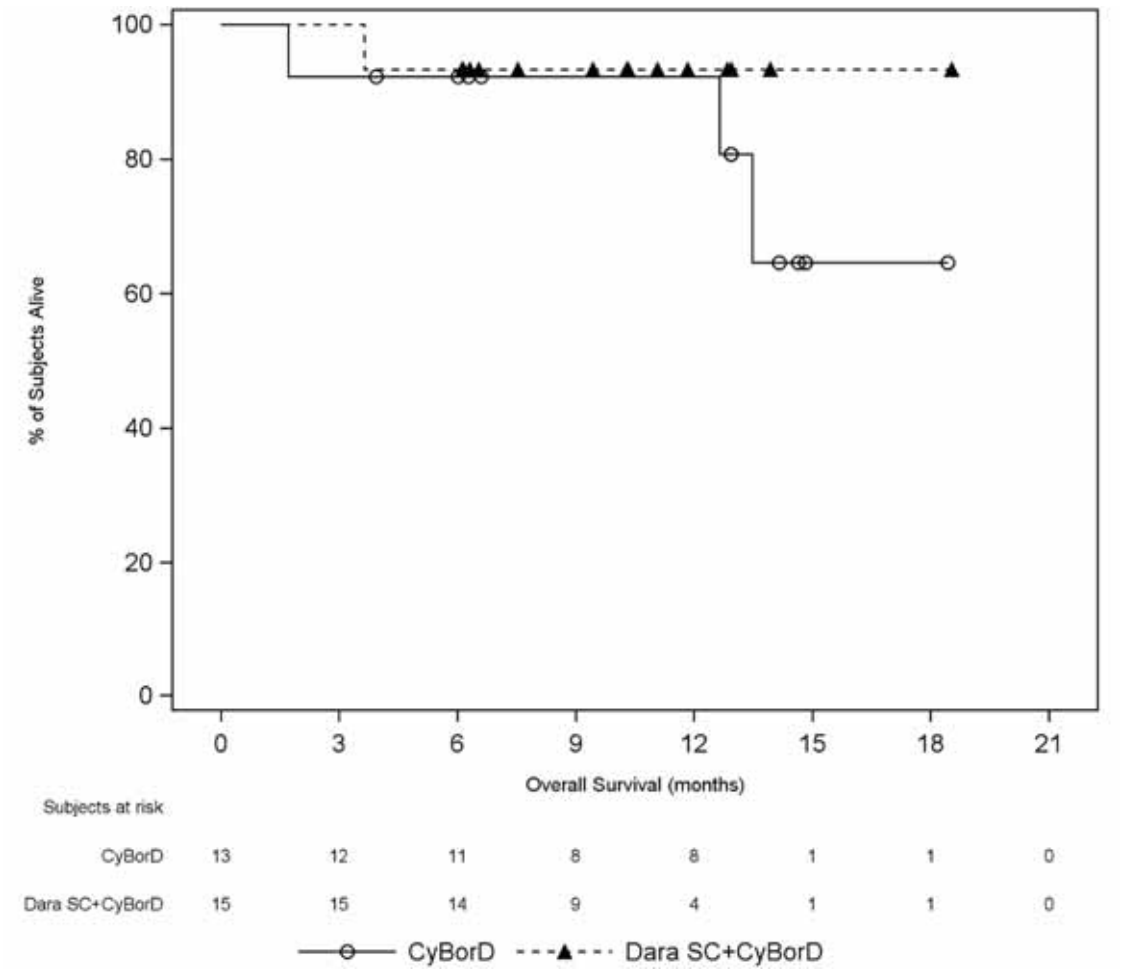
図 2.7.3-付録-3 Kaplan-Meier Plot for Major Organ Deterioration Event-free Survival (MOD-EFS) - Subsequent Non-cross Resistant Anti-Plasma Therapy Determined by IRC; Intent-to-treat Analysis Set (Study 54767414AMY3001)



Keys: CyBorD = cyclophosphamide-bortezomib-dexamethasone; Dara SC = daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).

[GEFOS01.RTF] [\\WILBTIA\WILBTIA02\JNJ JJAMY3001_U\DBL\TLF\GEFOS01.SAS] 01JUL2020, 15:55

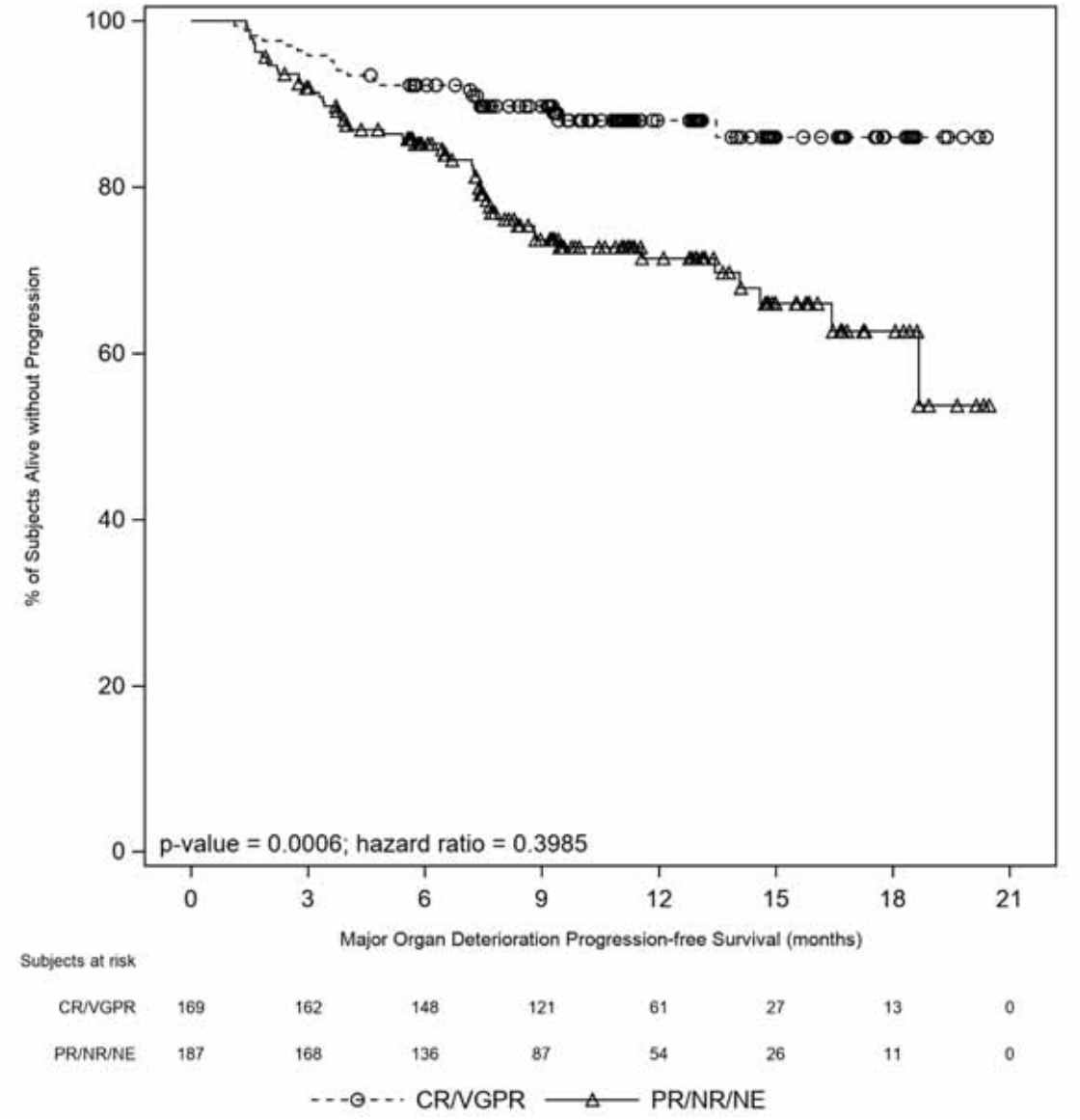
図 2.7.3-付録-4 Kaplan-Meier Plot for Overall Survival (OS); Intent-to-treat Analysis Set (Study 54767414AMY3001)



Keys: CyBorD = cyclophosphamide-bortezomib-dexamethasone; Dara SC=daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).

[GEFOS01_JPN.RTF] [JNJ-54767414\AMY3001\DBR_CSR\RE_JAPAN_SAR\PROD\GEFOS01_JPN.SAS]
24JUN2020, 09:10

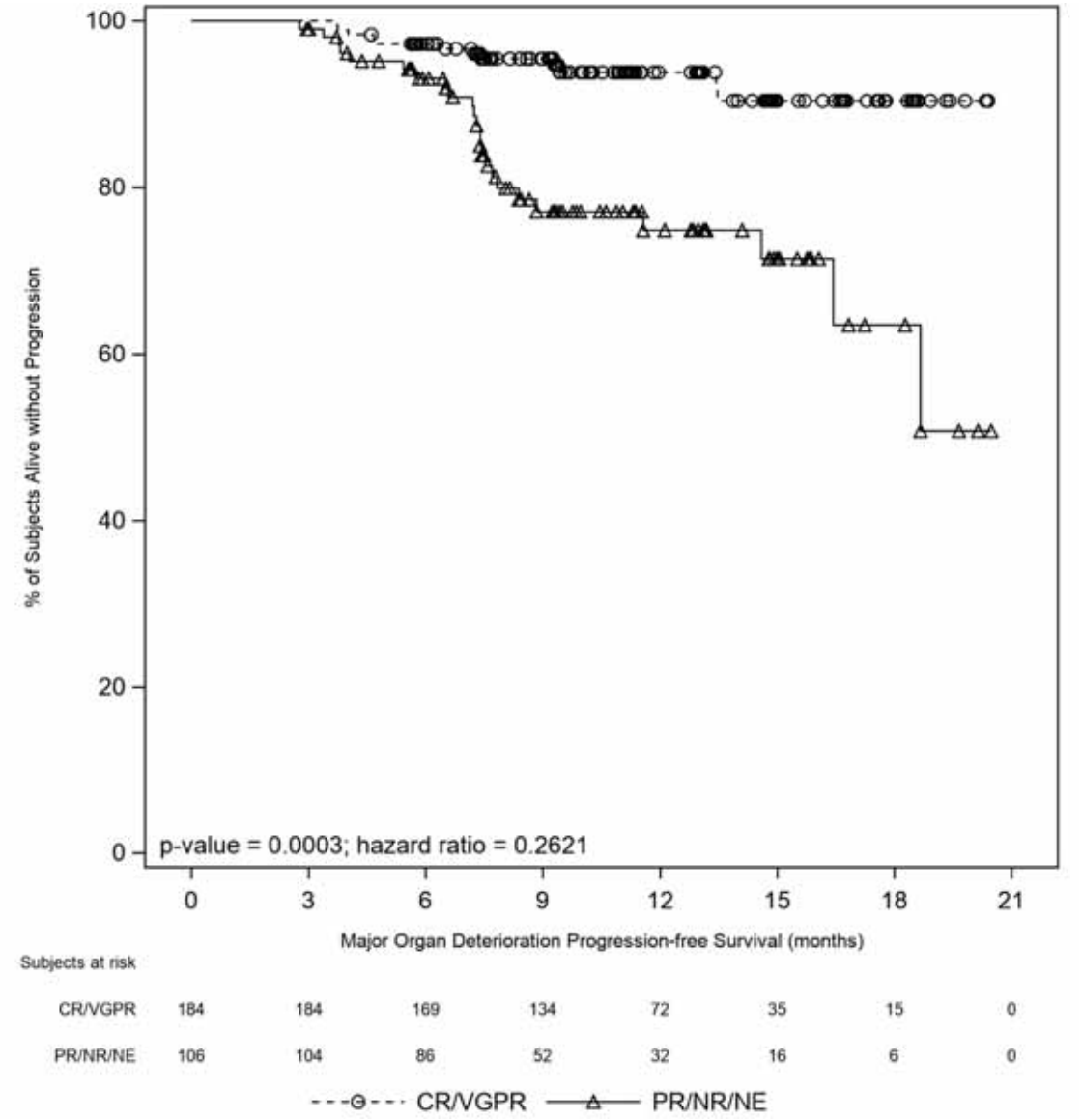
図 2.7.3-付録-5 Kaplan-Meier Plot for Overall Survival(OS); Intent-to-treat Analysis Set in Japanese (Study 54767414AMY3001)



Note: HR and p-value are from multivariate analysis adjusting for baseline dFLC and cardiac stage

[GEFMPFS01_LM_AC.RTF] [JNJ-54767414\AMY3001\DBR_ASH_ABSTRACT_2020\RE_ASH_ABSTRACT_2020\PROD\GEFMPFS01_LM_AC.SAS] 03AUG2020, 23:07

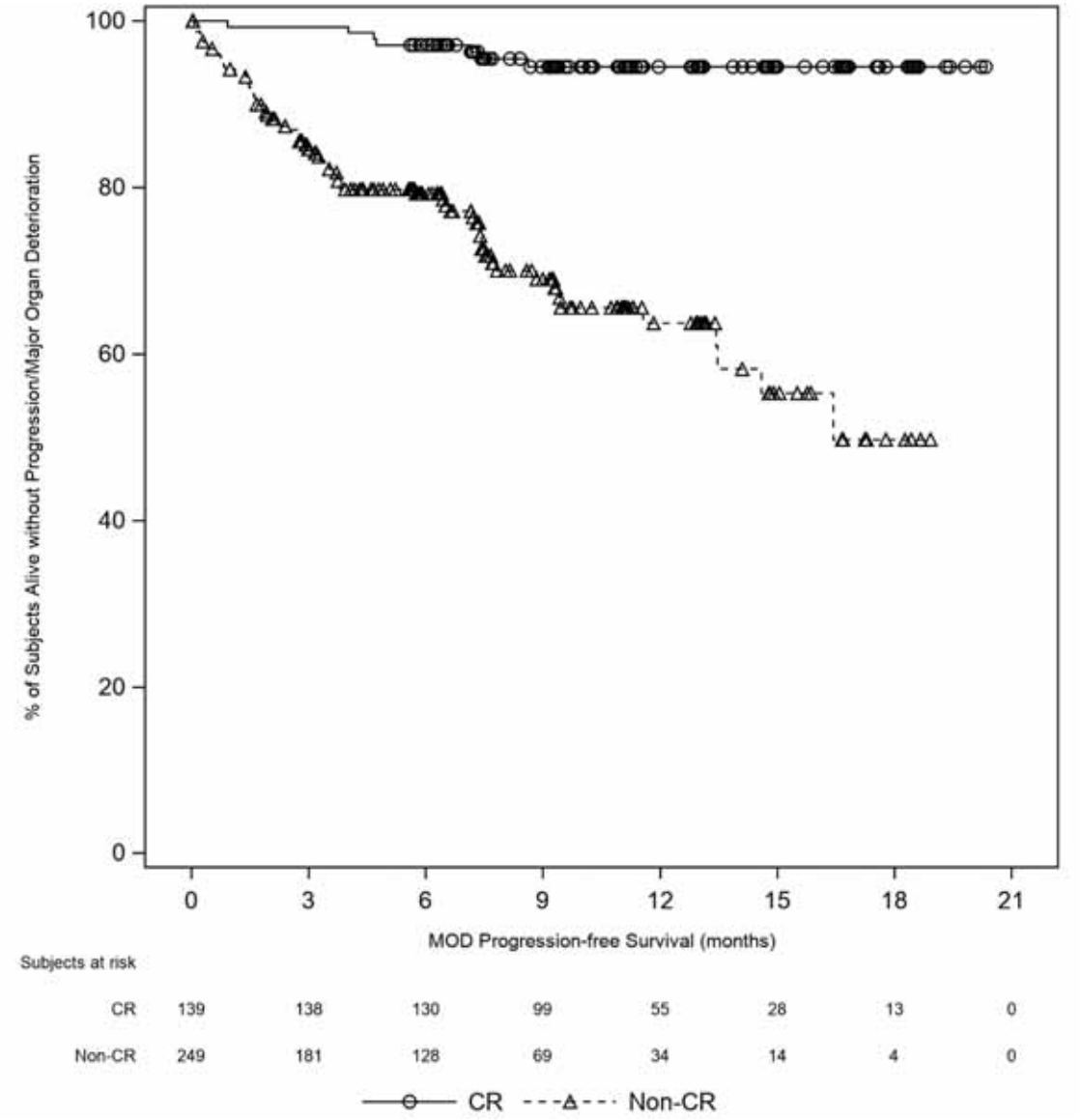
図 2.7.3-付録-6 Kaplan-Meier Plot for MOD-PFS Based on IRC Assessment Without Censoring Subsequent Non-cross Resistant Anti-plasma Cell Therapy according to Hematologic Response at 1 month Landmark; Intent-to-treat Analysis Set (Study 54767414AMY3001)



Note: HR and p-value are from multivariate analysis adjusting for baseline dFLC and cardiac stage

[GEFMPFS01_LM_BC.RTF] [JNJ-54767414\AMY3001\DBR_ASH_ABSTRACT_2020\RE_ASH_ABSTRACT_2020\PROD\GEFMPFS01_LM_BC.SAS] 03AUG2020, 23:07

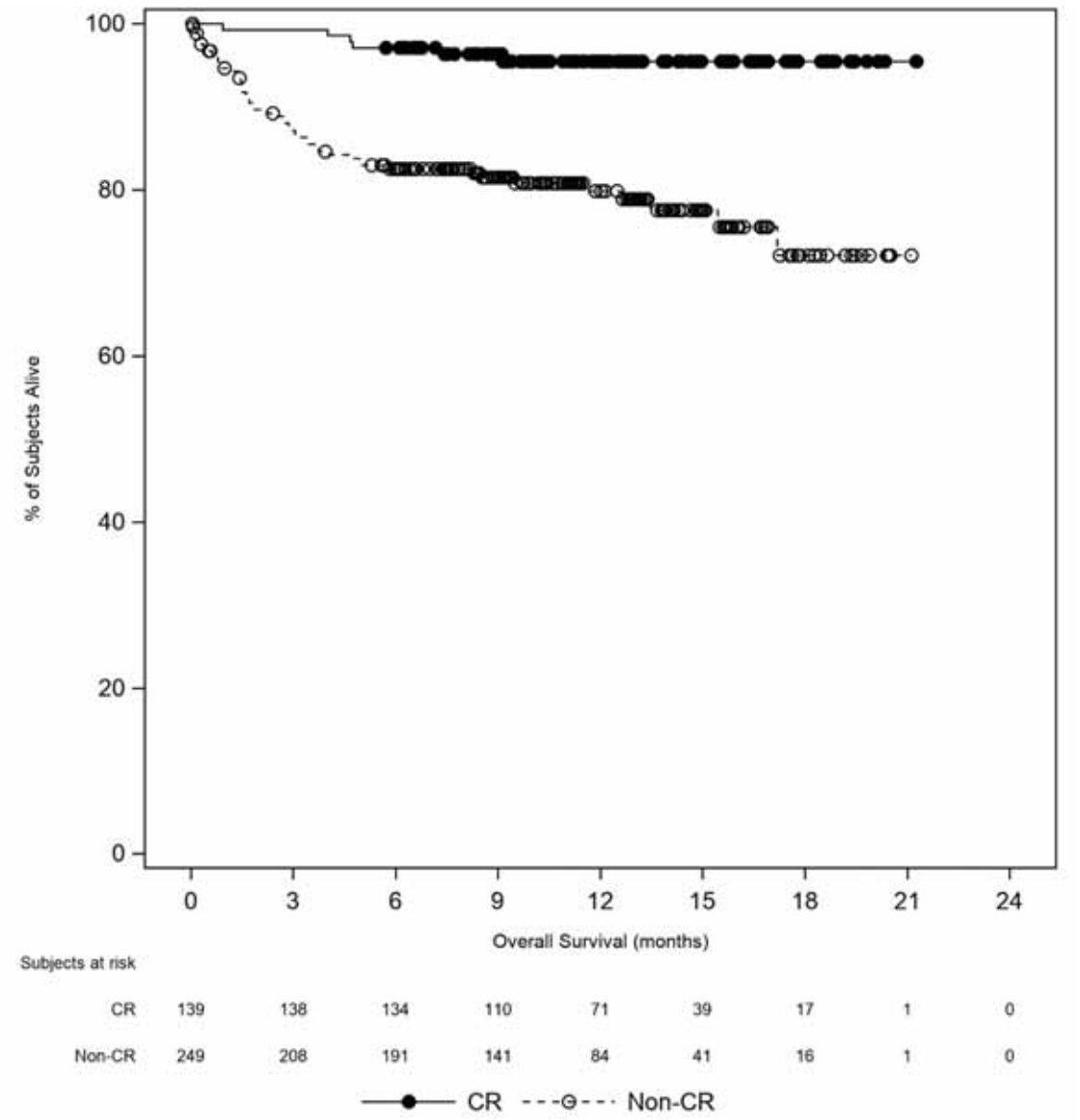
図 2.7.3-付録-7 Kaplan-Meier Plot for MOD-PFS Based on IRC Assessment Without Censoring Subsequent Non-cross Resistant Anti-plasma Cell Therapy according to Hematologic Response at 3 month Landmark; Intent-to-treat Analysis Set (Study 54767414AMY3001)



Keys: CR = hematologic complete response subjects; Non-CR=non hematologic complete response subjects

[GEFMPFS01AC.RTF] [JNJ-54767414\AMY3001\DBR_ASH_ABSTRACT_2020\RE_ASH_ABSTRACT_2020\PROD\GEFMPFS01AC.SAS] 12AUG2020, 10:31

図 2.7.3-付録-8 Kaplan-Meier Plot for MOD-PFS Based on IRC Assessment Censoring Subsequent Non-cross Resistant Anti-plasma Cell Therapy by Hematologic Complete Response Status (CR vs Non-CR);Intent-to-treat Analysis Set (Study 54767414AMY3001)



[GEFOS01A.RTF] [JNJ-54767414\AMY3001\DBR_ASH_ABSTRACT_2020\RE_ASH_ABSTRACT_2020\PROD\GEFOS01A.SAS]
07AUG2020, 13:17

図 2.7.3-付録-9 Kaplan-Meier Plot for Overall Survival (OS) by IRC Hematologic Complete Response Status (CR vs Non-CR);Intent-to-treat Analysis Set (Study 54767414AMY3001)

参考文献

1） Sidana S, Dispenzieri A, Murray DL, et al. Revisiting Complete Response in Light Chain Amyloidosis. Leukemia. 2020;34(5):1472-5.

2） Muchtar E, Dispenzieri A, Leung N, et al. Optimizing deep response assessment for AL amyloidosis using involved free light chain level at end of therapy: failure of the serum free light chain ratio. Leukemia. 2019;33(2):527-31.

3） Palladini G, Sachchithanantham S, Milani P, et al. A European collaborative study of cyclophosphamide, bortezomib, and dexamethasone in upfront treatment of systemic AL amyloidosis. Blood. 2015;126(5):612-5.

4） Jaccard A, Comenzo RL, Hari P, et al. Efficacy of bortezomib, cyclophosphamide and dexamethasone in treatment-naïve patients with high-risk cardiac AL amyloidosis (Mayo Clinic stage III). Haematologica. 2014;99(9):1479-85.

5） Dispenzieri A, Gertz MA, Kumar SK, et al. High sensitivity cardiac troponin T in patients with immunoglobulin light chain amyloidosis. Heart. 2014;100(5):383-8.

6） Palladini G, Merlini G. What is new in diagnosis and management of light chain amyloidosis? Blood. 2016;128(2):159-68.

7） Comenzo RL, Reece D, Palladini G, et al. Consensus guidelines for the conduct and reporting of clinical trials in systemic light-chain amyloidosis. Leukemia 2012;26(11):2317-25.

8） Palladini G, Hegenbart U, Milani P, et al. A staging system for renal outcome and early markers of renal response to chemotherapy in AL amyloidosis. Blood. 2014;124(15):2325-32.

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 6
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況 8
2.7.4.1.2.1 被験者の内訳 8
2.7.4.1.2.2 曝露及び投与時間 10
2.7.4.1.2.3 投与調節 11
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 13
2.7.4.2 有害事象 15
2.7.4.2.1 有害事象の解析 15
2.7.4.2.1.1 比較的よくみられる有害事象 16
2.7.4.2.1.2 Grade 3 又は 4 の有害事象 18
2.7.4.2.1.3 死亡 20
2.7.4.2.1.4 その他の重篤な有害事象 22
2.7.4.2.1.5 その他の重要な有害事象 23
2.7.4.2.1.6 器官別又は症候群別有害事象の解析 26
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明 37
2.7.4.3 臨床検査値等の評価 37
2.7.4.3.1 血液学的検査 37
2.7.4.3.2 血液生化学検査 41
2.7.4.3.3 その他の臨床検査 42
2.7.4.3.4 免疫原性評価 42
2.7.4.3.5 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 42
2.7.4.4 特別な患者集団及び状況下における安全性 42
2.7.4.4.1 部分集団解析 42
2.7.4.4.1.1 ベースラインの体重別 42
2.7.4.4.1.2 ベースラインの心臓障害 46
2.7.4.4.1.3 ベースラインの腎機能（クレアチニン・クリアランス） 51
2.7.4.4.1.4 他の内因性及び外因性要因別 51
2.7.4.4.1.5 曝露―応答関係特性 53
2.7.4.4.2 薬物相互作用 54
2.7.4.4.3 妊娠及び授乳時の使用 54
2.7.4.4.4 過量投与 55
2.7.4.4.5 薬物乱用 55
2.7.4.4.6 離脱症状及び反跳現象 55

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 56
2.7.4.5 市販後データ 56
2.7.4.5.1 ダラツムマブ皮下注製剤 56
2.7.4.5.2 ダラツムマブ点滴静注製剤 56
2.7.4.5.3 rHuPH20 57
2.7.4.5.4 ボルテゾミブ 57
2.7.4.5.5 シクロホスファミド水和物 58
2.7.4.5.6 デキサメタゾン 58
2.7.4.6 付録 59

略号一覧表

略号又は略称	名称及び内容
ADL	activities of daily living（日常生活動作）
AL	immunoglobulin light chain （免疫グロブリン軽鎖）
ALP	alkaline phosphatase（アルカリホスファターゼ）
ALT	alanine aminotransferase（アラニンアミノトランスフェラーゼ）
AST	aspartate aminotransferase（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ）
CrCl	creatinine clearance（クレアチニン・クリアランス）
CyBorD	cyclophosphamide, bortezomib and dexamethasone（シクロホスファミド水和物，ボルテゾミブ及びデキサメタゾン）
DCyBorD	daratumumab, cyclophosphamide, bortezomib and dexamethasone（ダラツムマブ，シクロホスファミド水和物，ボルテゾミブ及びデキサメタゾン）
DVMP	daratumumab, bortezomib, melphalan and prednisone（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）
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
eGFR	estimated glomerular filtration rate（推定糸球体濾過率）
HLT	high level term（高位語）
Ig	immunoglobulin（免疫グロブリン）
IRR	infusion related reaction
ITT	intent-to-treat
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities（医薬品規制用語集）
MOD-PFS	major organ deterioration-progression-free survival（主要な臓器機能低下-無増悪生存期間）
NCI CTCAE	National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events
NT-proBNP	N-terminal pro-brain natriuretic peptide（N 末端プロ脳性ナトリウム利尿ペプチド）
NYHA	New York Heart Association（ニューヨーク心臓協会）
PR	partial response
PS	performance status
PT	preferred 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）
TTE	transthoracic echocardiogram（経胸壁心エコー図）
ULN	upper limit normal

2.7.4 項では，ダラツムマブ皮下注製剤，ボルテゾミブ，シクロホスファミド水和物及びデキサメタゾンを治験薬と表記した。

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

未治療の全身性免疫グロブリン軽鎖（AL）アミロイドーシスに対してダラツムマブをシクロホスファミド水和物，ボルテゾミブ及びデキサメタゾン（CyBorD）と併用したときの安全性を，国際共同第 III 相試験（54767414AMY3001 試験，以下 AMY3001 試験）で評価した。臨床データパッケージに含めたその他の試験［54767414MMY1004 試験（以下 MMY1004 試験）及び 54767414MMY1008 試験（以下 MMY1008 試験）］については，対象疾患が多発性骨髄腫であるため（詳細は【2.5.1.3】参照），2.7.4 項には含めずそれぞれ【CTD 2.7.6.2】，【CTD 2.7.6.3】及び【CTD 2.7.6.4】に要約した。なお，AMY3001 試験は継続中であり，2.7.4 項ではクリニカルカットオフ時点（2020 年 2 月 14 日）までのデータを提示する。

安全性評価に用いた AMY3001 試験の概要を表 2.7.4-1 に示す。

表 2.7.4-1 安全性評価に用いた AMY3001 試験概要

試験番号／実施地域／実施時期	試験デザイン／対象患者／試験目的	安全性評価対象被験者数（日本人）	用法・用量
AMY3001 試験 国際共同 2017 年 10 月 10 日～クリニカルカットオフ日：2020 年 2 月 14 日 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 未治療の全身性 AL アミロイドーシス患者 ダラツムマブ皮下注製剤を CyBorD と併用したときの有効性を CyBorD のみを投与したときと比較する。	Safety run-in パート（治験薬投与例）：28 例（0 例） ランダム化パート（治験薬投与例）： DCyBorD 群 193 例（15 例） CyBorD 群 188 例（13 例）	Safety run-in パート： ランダム化パートの DCyBorD 群と同じ用法・用量（下記）で全被験者に DCyBorD を投与。 ランダム化パート： DCyBorD 群： いずれの治験薬投与も 28 日間を 1 サイクルとした。ダラツムマブ皮下注製剤（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。ボルテゾミブは各サイクル 1 週間隔で 1.3 mg/m^2 を皮下投与。シクロホスファミドは各サイクル 1 週間隔で 300 mg/m^2（無水物換算）を経口又は静脈内投与 [a]。デキサメタゾンは各サイクル 1 週間隔で 40 mg を経口投与 [b]。 CyBorD 群： シクロホスファミド水和物，ボルテゾミブ及びデキサメタゾンを DCyBorD 群と同じ用法・用量で投与。

AL：免疫グロブリン軽鎖，CyBorD：シクロホスファミド水和物，ボルテゾミブ及びデキサメタゾン，DCyBorD：ダラツムマブ，シクロホスファミド水和物，ボルテゾミブ及びデキサメタゾン，rHuPH20：ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）

a シクロホスファミド水和物の最大絶対週間投与量は，被験者の体表面積にかかわらず 500 mg（無水物換算）とした。

b ダラツムマブ投与日にデキサメタゾンを投与する場合，前投薬として 20 mg を経口又は静脈内投与し，その翌日にも 20 mg を投与した。なお，ダラツムマブ投与日以外，又は CyBorD 群でデキサメタゾンを投与する場合でも，40 mg を 20 mg ずつに分割して 2 日間にわたる投与を可とした。

2.7.4.1.1.2　安全性の評価項目及び解析方法

AMY3001 試験の安全性解析対象集団について，曝露状況，有害事象，臨床検査，バイタルサイン及び身体所見の結果を要約した。

(1) 有害事象

有害事象の収集期間は，同意取得日から治験薬最終投与後 30 日，同意撤回又はアミロイドーシスに対する次治療開始の，いずれか早い時点までとした。ただし，治験薬最終投与後 30 日以内にアミロイドーシスに対する次治療を開始した被験者については，治験薬との因果関係が可能性小，可能性大又はほぼ確実と判断された有害事象のみを収集した。

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。TEAE の定義は，治験薬投与開始から最終投与後 30 日，又は次治療開始の前日のいずれか早い方までに発現した全ての有害事象とした。また，有害事象の発現日にかかわらず治験担当医師により治験薬と関連性ありと判断された有害事象，及びベースラインと比較して重症度が悪化した有害事象も TEAE とした。集計項目は，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，いずれかの治験薬の投与調節に至った有害事象，全ての又はいずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象等とした。また，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。

有害事象は医薬品規制用語集（MedDRA）ver.22.1 を用いてコード化し，器官別大分類（SOC），高位語（HLT）及び基本語（PT）別に集計した。AMY3001 試験のダラツムマブ，シクロホスファミド水和物，ボルテゾミブ及びデキサメタゾン（DCyBorD）群では，いずれの治験薬投与も 28 日間を 1 サイクルとし，主要な臓器機能低下-無増悪生存期間（MOD-PFS）の定義（表 2.7.3-付録-2 参照）に基づく疾患進行又は全身性 AL アミロイドーシスに対する次治療開始まで，ダラツムマブを最長 24 サイクル（約 2 年），ボルテゾミブ，シクロホスファミド水和物及びデキサメタゾンを最長 6 サイクル投与することとした。CyBorD 群では DCyBorD 群で投与した治験薬のうち，ボルテゾミブ，シクロホスファミド水和物及びデキサメタゾンを同一の用法・用量で投与することとした。有害事象の収集期間を治験薬最終投与後 30 日，同意撤回又はアミロイドーシスに対する次治療開始のいずれか早い時点までとしたこと，AMY3001 試験の治験薬投与期間は DCyBorD 群と CyBorD 群で異なることから，各群の有害事象の観察期間には差がある。そのため，曝露期間で調整した有害事象の発現頻度を 100 人月あたりの有害事象を発現した被験者数で算出した。

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）：無症状又は軽度，臨床又は診断所見のみ，介入が不要な症状
- Grade 2（中等度）：最小限で局所的又は非侵襲的な介入が必要な症状，年齢に適した手段的な日常生活動作（ADL）*が制限される症状
- Grade 3（高度又は医学的に重大）：直ちに生命を脅かさない，入院又は入院の延長が必要，機能不全，身の回りの ADL**が制限される症状
- Grade 4：生命を脅かす転帰，緊急の介入が必要な有害事象
- Grade 5：有害事象による死亡

*手段的な ADL：食事の支度，日用品又は衣服の買い物，電話の使用，金銭管理等

**身の回りの ADL：入浴，着替え，食事，トイレの使用，服薬，寝たきり状態ではないこと。

自覚症状がない事象（臨床検査値異常等）の重症度の評価については，治験責任医師等が判断した。

(2) 注目すべき有害事象

注目すべき有害事象として，Infusion related reaction（IRR），注射部位反応，血球減少症に関する有害事象（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，貧血及び白血球減少症），感染症および寄生虫症（SOC）［ウイルス感染（帯状疱疹再活性化，B 型肝炎再活性化）及び日和見感染］，間接クームス試験への干渉，二次性悪性腫瘍，腫瘍崩壊症候群，溶血，末梢性ニューロパチー（HLT：末梢性ニューロパチーNEC），心臓障害（SOC），腎および尿路障害（SOC），並びに肝胆道系障害（SOC）をそれぞれ評価した。これら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。

注目すべき有害事象のうち IRR 及び注射部位反応は，それぞれ治験担当医師がダラツムマブ投与に伴う IRR 及び注射部位反応と判断した有害事象を評価した。また，二次性悪性腫瘍は治験担当医師が二次性悪性腫瘍と判断した事象を評価した。

(3) 臨床検査等

- 血液学的検査：ヘモグロビン，白血球数，血小板数，絶対好中球数，リンパ球数，凝固検査（任意，部分トロンボプラスチン時間，プロトロンビン時間）及び第 X 因子濃度（任意，被験者が侵襲的処置を受ける場合，又は臨床的に重大な出血事象を発現した場合）
- 血液生化学検査：ナトリウム，カリウム，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，直接ビリルビン

（ジルベール症候群の既往がある場合），アルカリホスファターゼ（ALP），クレアチニン

- 心臓バイオマーカー：N 末端プロ脳性ナトリウム利尿ペプチド（NT-proBNP），トロポニン及び高感度トロポニン
- バイタルサイン及び身体所見：体温，血圧及び体重
- 心電図
- 経胸壁心エコー図（TTE）又は代替的評価
- Eastern Cooperative Oncology Group performance status（ECOG PS）スコア

2.7.4.1.2　全般的な曝露状況

AMY3001 試験では，Safety run-in パートで DCyBorD 療法の安全性を評価した後，DCyBorD 療法と CyBorD 療法の有効性及び安全性を比較するランダム化パートを開始した。

本項以降では，AMY3001 試験のランダム化パートの結果を示した（Safety run-in パートの結果は【CTD 2.7.6.1】に示した）。

2.7.4.1.2.1　被験者の内訳

全体集団

388 例を DCyBorD 群（195 例），CyBorD 群（193 例）（以下同順）にランダムに割り付け，治験薬が投与された 381 例（193 例，188 例）を安全性解析対象集団とした（【CTD 5.3.5.1.1-1】AMY3001/CSR/AttTSIDS02）。

クリニカルカットオフ時点で治験実施計画書に規定の投与完了前に全ての治験薬投与を中止していた被験者割合は 26.9%，36.2%であった。主な投与中止理由は死亡（10.4%，7.4%），自家造血幹細胞移植の実施（6.2%，1.6%），有害事象（4.1%，4.3%）及び全身性 AL アミロイドーシスに対する次治療の実施（2.6%，12.2%）であった。MOD-PFS 定義の疾患進行（死亡を除く）により全ての治験薬投与を中止した被験者割合は 1.0%，5.9%であった（表 2.7.4-2）。DCyBorD 群で試験期間中に全ての治験薬投与を中止した被験者のうち，84.6%（44/52 例）は 6 サイクルの投与完了前に全ての治験薬投与を中止した（CyBorD 群の治験薬投与期間は 6 サイクルまでであった）。試験期間中の死亡又は同意撤回による全ての治験薬投与を中止は，いずれの被験者でも 6 サイクルまでの中止であった（表 2.7.4-2，【CTD 5.3.5.1.1-1】AMY3001/CSR/AttTSIDS01A）。

表 2.7.4-2 被験者の内訳［AMY3001 試験，ITT 解析対象集団］

	CyBorD n (%)	Dara SC + CyBorD n (%)	Total n (%)
Analysis set: intent-to-treat	193	195	388
Subjects randomized but not treated[a]	5 (2.6%)	2 (1.0%)	7 (1.8%)
Subjects treated[a]	188 (97.4%)	193 (99.0%)	381 (98.2%)
Subjects who discontinued treatment[b]	68 (36.2%)	52 (26.9%)	120 (31.5%)

	CyBorD n (%)	Dara SC + CyBorD n (%)	Total n (%)
Reason for discontinuation[b]			
Adverse event	8 (4.3%)	8 (4.1%)	16 (4.2%)
Death	14 (7.4%)	20 (10.4%)	34 (8.9%)
Physician decision	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (0.5%)
Withdrawal by subject	7 (3.7%)	3 (1.6%)	10 (2.6%)
Received AL amyloidosis subsequent therapy	23 (12.2%)	5 (2.6%)	28 (7.3%)
Progression disease MOD-PFS	11 (5.9%)	2 (1.0%)	13 (3.4%)
Received ASCT	3 (1.6%)	12 (6.2%)	15 (3.9%)
Other	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (0.5%)
Subjects who discontinued study[a]	41 (21.2%)	31 (15.9%)	72 (18.6%)
Reason for discontinuation[a]			
Death	27 (14.0%)	27 (13.8%)	54 (13.9%)
Lost to follow-up	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
Withdrawal by subject	13 (6.7%)	4 (2.1%)	17 (4.4%)

Keys: CyBorD = cyclophosphamide-bortezomib-dexamethasone; Dara SC = daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
[a] Percentages are based on number of subjects randomized.
[b] Percentages are based on number of subjects treated.
Note: Progression disease MOD-PFS includes hematologic progression or major organ deterioration.
[TSIDS01.RTF] [\\WILBTIA\WILBTIA02\JNJ JJAMY3001_U\DBL\TLF\TSIDS01.SAS] 16JUN2020, 14:48

日本人集団

28 例を DCyBorD 群 15 例，CyBorD 群 13 例（以下同順）にランダムに割り付け，全ての被験者を安全性解析対象集団とした（【CTD 5.3.5.1.1-1 JP】AMY3001/CSR/AttTSIDS02_JPN）。クリニカルカットオフ時点で治験実施計画書に規定の投与完了前に全ての治験薬の投与を中止した被験者割合は 6.7%（1 例），30.8%（4 例）であった。有害事象により全ての治験薬の投与を中止した被験者割合は 6.7%（1 例），0%，死亡，同意撤回，MOD-PFS 定義の疾患進行（死亡を除く）及びその他の理由により全ての治験薬投与を中止した被験者割合は各 0%，各 7.7%（1 例）であった（表 2.7.4-3）。試験期間中に全ての治験薬投与を中止した被験者は，いずれの被験者も 6 サイクルの投与完了までに全ての治験薬投与を中止した（表 2.7.4-3，【CTD 5.3.5.1.1-1 JP】AMY3001/CSR/AttTSIDS01B_JPN）。

表 2.7.4-3 被験者の内訳［AMY3001 試験，ITT 解析対象集団（日本人）］

	CyBorD n (%)	Dara SC+CyBorD n (%)	Total n (%)
Analysis set: ITT Population	13	15	28
Subjects treated[a]	13 (100.0%)	15 (100.0%)	28 (100.0%)
Subjects who discontinued treatment[b]	4 (30.8%)	1 (6.7%)	5 (17.9%)
Reason for discontinuation[b]			
Received AL amyloidosis subsequent therapy	0	0	0
Adverse event	0	1 (6.7%)	1 (3.6%)
Death	1 (7.7%)	0	1 (3.6%)
Lost to follow-up	0	0	0
Non-compliance with study drug	0	0	0
Initiated prohibited medication	0	0	0
Physician decision	0	0	0
Study terminated by sponsor	0	0	0
Withdrawal by subject	1 (7.7%)	0	1 (3.6%)
Pregnancy	0	0	0
Progression disease MOD-PFS	1 (7.7%)	0	1 (3.6%)
Received ASCT	0	0	0

	CyBorD n (%)	Dara SC+CyBorD n (%)	Total n (%)
Experienced non-surgical/non-treated 2nd primary malignancy	0	0	0
Other	1 (7.7%)	0	1 (3.6%)
Subjects who discontinued study[a]	4 (30.8%)	1 (6.7%)	5 (17.9%)
Reason for discontinuation[a]			
Death	3 (23.1%)	1 (6.7%)	4 (14.3%)
Lost to follow-up	0	0	0
Study terminated by sponsor	0	0	0
Withdrawal by subject	1 (7.7%)	0	1 (3.6%)
Screen failure	0	0	0

Keys: CyBorD = cyclophosphamide-bortezomib-dexamethasone; Dara SC=daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
[a] Percentages are based on number of subjects randomized.
[b] Percentages are based on number of subjects treated.
Note: Progression disease MOD-PFS includes hematologic progression or major organ deterioration.
[TSIDS01_JPN.RTF] [JNJ-54767414\AMY3001\DBR_CSR\RE_JAPAN_SAR\PROD\TSIDS01_JPN.SAS] 24JUN2020, 09:50

2.7.4.1.2.2 曝露及び投与時間

ダラツムマブの投与時間及び治験薬の曝露状況は【CTD 2.7.3.2.1.1(3)】に示した。

全体集団

治験薬投与期間の中央値はDCyBorD群9.6カ月，CyBorD群5.3カ月（以下同順），最大投与サイクル数の中央値は11.0サイクル，6.0サイクルであった。サイクル1及び2の治験薬投与を受けた被験者割合（各サイクルの投与完了の有無は問わない）は，両群で同程度であった（サイクル1：100%，100%，サイクル2：94.3%，95.2%）。サイクル4 Day 1の疾患評価でpartial response（PR）を達成しているが臓器機能低下が認められた被験者は，治験薬投与を中止し次治療の開始を可としていた。サイクル4，5及び6の治験薬投与を受けた被験者割合（各サイクルの投与完了の有無は問わない）は，サイクル4が86.0%，80.3%，サイクル5が83.9%，71.3%，及びサイクル6が82.4%，64.4%であった。DCyBorD群で6サイクル超の治験薬投与を受けた被験者割合は77.2%であった（表2.7.4-4）。各薬剤の相対用量強度の中央値は，ダラツムマブが100.0%（DCyBorD群のみ），ボルテゾミブが96.6%，97.4%，シクロホスファミド水和物が85.8%，86.1%，デキサメタゾンが100.0%，100.0%であった（【CTD 5.3.5.1.1-1】AMY3001/CSR/AttTSIEX03）。

表 2.7.4-4 被験者の治験薬投与状況［AMY3001試験，安全性解析対象集団］

	CyBorD	Dara SC + CyBorD
Analysis set: safety	188	193
Duration of study treatment, months		
N	188	193
Mean (SD)	4.361 (1.6604)	9.706 (5.2401)
Median	5.322	9.626
Range	(0.03; 7.33)	(0.03; 21.16)
Number of subjects treated within Cycle, n (%)		
1	188 (100%)	193 (100%)
2	179 (95.2%)	182 (94.3%)
3	163 (86.7%)	177 (91.7%)
4	151 (80.3%)	166 (86.0%)
5	134 (71.3%)	162 (83.9%)
6	121 (64.4%)	159 (82.4%)

	CyBorD	Dara SC + CyBorD
>6	0	149 (77.2%)
Maximum number of treatment cycles received		
N	188	193
Mean (SD)	5.0 (1.59)	11.1 (5.76)
Median	6.0	11.0
Range	(1; 6)	(1; 23)
Category, n (%)		
1	9 (4.8%)	11 (5.7%)
2	16 (8.5%)	5 (2.6%)
3	12 (6.4%)	11 (5.7%)
4	17 (9.0%)	4 (2.1%)
5	13 (6.9%)	3 (1.6%)
6	121 (64.4%)	10 (5.2%)
>6	0	149 (77.2%)

Keys: CyBorD = cyclophosphamide-bortezomib-dexamethasone; Dara SC = daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).

[TSIEX01.RTF] [\\WILBTIA\WILBTIA02\JNJ JJAMY3001_U\DBL\TLF\TSIEX01.SAS] 16JUN2020, 14:49

日本人集団

治験薬投与期間の中央値はDCyBorD群10.2カ月，CyBorD群5.3カ月（以下同順），最大投与サイクル数の中央値は11.00サイクル，6.00サイクルであった。サイクル1及び2では，全ての被験者が各サイクルの治験薬投与を受けた（サイクル1及び2：各100%，各100%）（各サイクルの投与完了の有無は問わない）。サイクル4，5及び6の治験薬投与を受けた被験者割合（各サイクルの投与完了の有無は問わない）は，サイクル4が93.3%，92.3%，サイクル5が93.3%，69.2%，サイクル6が93.3%，69.2%であった。DCyBorD群で6サイクル超の治験薬投与を受けた被験者割合は93.3%であった（【CTD 5.3.5.1.1-1 JP】AMY3001/CSR/AttTSIEX01_JPN）。各薬剤の相対用量強度の中央値は，ダラツムマブが95.45%（DCyBorD群のみ），ボルテゾミブが91.34%，91.98%，シクロホスファミド水和物が87.97%，78.98%，デキサメタゾンが95.83%，97.87%であった（【CTD 5.3.5.1.1-1 JP】AMY3001/CSR/AttTSIEX03_JPN）。

2.7.4.1.2.3 投与調節

投与調節の内容はサイクル延期，サイクル中の投与延期，休薬又は減量とした。サイクル中の投与延期，休薬又は減量となった被験者割合を治験薬ごとに示す。なお，ダラツムマブの減量は治験実施計画書で許容されていなかったため，サイクル中の投与延期及び休薬により投与調節を行った。

全体集団

サイクル延期に至った被験者割合はDCyBorD群43.5%，CyBorD群21.8%（以下同順）で，有害事象によりサイクル延期に至った被験者割合は25.4%，16.5%であった。サイクル6までにサイクル延期に至った被験者割合は25.4%，21.8%であった。DCyBorD群で6サイクルの投与完了後に，その他の理由でサイクル延期に至った被験者数は34例（17.6%）であった（【CTD 5.3.5.1.1-1】AMY3001/CSR/AttTSIEX05/TSIEX05HZ）。

ダラツムマブ

DCyBorD 群でサイクル中にダラツムマブ投与を延期した被験者割合は 6.7%，休薬した被験者割合は 25.9%であった。有害事象によりサイクル中にダラツムマブ投与を延期及び休薬した被験者割合は，それぞれ 5.7%及び 21.8%であった（【CTD 5.3.5.1.1-1】AMY3001/CSR/AttTSIEX05）。

ボルテゾミブ

サイクル中にボルテゾミブ投与を延期した被験者割合は DCyBorD 群 5.7%，CyBorD 群 3.2%（以下同順），休薬した被験者割合は 43.0%，35.1%，減量した被験者割合は 25.9%，19.7%であった。有害事象によりサイクル中にボルテゾミブ投与を延期した被験者割合は 4.1%，2.1%，休薬した被験者割合は 37.8%，28.2%，減量した被験者割合は 24.4%，19.7%であった（【CTD 5.3.5.1.1-1】AMY3001/CSR/AttTSIEX05）。

シクロホスファミド水和物

サイクル中にシクロホスファミド水和物の投与を延期した被験者割合は DCyBorD 群 5.7%，CyBorD 群 3.2%（以下同順），休薬した被験者割合は 39.4%，31.9%，減量した被験者割合は 17.6%，13.8%であった。有害事象によりシクロホスファミド水和物の投与を延期した被験者割合は 3.6%，2.1%，休薬した被験者割合は 32.6%，24.5%，減量した被験者割合は 16.6%，11.7%であった（【CTD 5.3.5.1.1-1】AMY3001/CSR/AttTSIEX05）。

デキサメタゾン

サイクル中にデキサメタゾン投与を延期した被験者割合は DCyBorD 群 4.1%，CyBorD 群 4.3%（以下同順），休薬した被験者割合は 43.5%，34.6%，減量した被験者割合は 27.5%，27.7%であった。有害事象によりサイクル中にデキサメタゾン投与を延期した被験者割合は 2.6%，2.1%，休薬した被験者割合は 35.2%，27.7%，減量した被験者割合は 23.3%，25.5%であった（【CTD 5.3.5.1.1-1】AMY3001/CSR/AttTSIEX05）。

日本人集団

サイクル延期に至った被験者割合は DCyBorD 群 53.3%（8 例），CyBorD 群 38.5%（5 例）（以下同順）で，有害事象によりサイクル延期に至った被験者割合は 46.7%（7 例），30.8%（4 例）であった。サイクル 6 までにサイクル延期に至った被験者割合は 46.7%（7 例），38.5%（5 例）であった。DCyBorD 群で 6 サイクルの投与完了後に，その他の理由でサイクル延期に至った被験者は認められなかった（【CTD 5.3.5.1.1-1 JP】AMY3001/CSR/AttTSIEX05_JPN/TSIEX05HZ_JPN）。

ダラツムマブ

DCyBorD 群でサイクル中にダラツムマブ投与を延期した被験者は認められなかった。ダラツムマブを休薬した被験者割合は 46.7%（7 例）で，有害事象によりダラツムマブを休薬した被験者割合は 40.0%（6 例）であった（【CTD 5.3.5.1.1-1 JP】AMY3001/CSR/AttTSIEX05_JPN）。

ボルテゾミブ

サイクル中にボルテゾミブ投与を延期した被験者は認められなかった。ボルテゾミブを休薬した被験者割合は DCyBorD 群 73.3%（11 例），CyBorD 群 69.2%（9 例）（以下同順）で，ボルテゾミブを減量した被験者割合は 20.0%（3 例），38.5%（5 例）であった。有害事象によりボルテゾミブを休薬した被験者割合は 53.3%（8 例），46.2%（6 例），減量した被験者割合は 13.3%（2 例），38.5%（5 例）であった（【CTD 5.3.5.1.1-1 JP】AMY3001/CSR/AttTSIEX05_JPN）。

シクロホスファミド水和物

サイクル中にシクロホスファミド水和物の投与を延期した被験者は認められなかった。シクロホスファミド水和物を休薬した被験者割合は DCyBorD 群 80.0%（12 例），CyBorD 群 69.2%（9 例）（以下同順），減量した被験者割合は 26.7%（4 例），38.5%（5 例）であった。有害事象によりシクロホスファミド水和物を休薬した被験者割合は 53.3%（8 例），30.8%（4 例），減量した被験者割合は 26.7%（4 例），23.1%（3 例）であった（【CTD 5.3.5.1.1-1 JP】AMY3001/CSR/AttTSIEX05_JPN）。

デキサメタゾン

サイクル中にデキサメタゾン投与を延期した被験者は認められなかった。デキサメタゾンを休薬した被験者割合は DCyBorD 群 73.3%（11 例），CyBorD 群 53.8%（7 例）（以下同順），減量した被験者割合は 26.7%（4 例），23.1%（3 例）であった。有害事象によりデキサメタゾンを休薬した被験者割合は 53.3%（8 例），30.8%（4 例），減量した被験者割合は 6.7%（1 例），23.1%（3 例）であった（【CTD 5.3.5.1.1-1 JP】AMY3001/CSR/AttTSIEX05_JPN）。

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

全体集団

Intent to Treat（ITT）解析対象集団での人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は，DCyBorD 群と CyBorD 群の間でおおむね同様であった。被験者の年齢の中央値（範囲）は 64.0（34～87）歳で，65 歳以上の被験者割合は 47.2%であった。男性は 58.0%，白人が 75.8%であった。体重の中央値（範囲）は 72.00（38.0～141.5）kg で，体重カテゴリー別の被験者割合は 65 kg 以下が 35.1%，65 kg 超 85 kg 以下が 43.8%，85 kg 超が 21.1%であった。ベースラインの ECOG PS スコアは 0 が 41.5%，1 が 49.5%，2 が 9.0%であった（表 2.7.4 付録-2）。ベーススライン時に被験者が有していた臓器病変数の中央値は 2 カ所であり，各臓器病変を有する被験者の割合は心臓病変 71.4%，腎臓病変 59.0%，肝臓病変 8.0%であり，2 カ所以上の臓器病変を有する被験者の割合は 65.5%であった。神経系病変を有する被験者の割合は，末梢神経系では CyBorD 群

（12.4%）と比較して DCyBorD 群（16.4%）でやや高かったが，自律神経系では DCyBorD 群（5.6%）と CyBorD 群（5.7%）とで同程度であった。Mayo Clinical Cardiac Staging System に基づく心臓病期別の被験者割合は，stage I が 23.2%，stage II が 40.2%，stage IIIa が 34.5%，stage IIIb が 2.1%（スクリーニング時はいずれの被験者も IIIa であったが，サイクル 1 Day 1 で IIIb となった）であり，ニューヨーク心臓協会（NYHA）病期分類別の被験者割合は，クラス I が 50.3%，クラス II が 42.8%，クラス IIIA が 7.0%であった。クレアチニン・クリアランス（CrCl）別の被験者割合は，60 mL/min 未満が 33.8%，60 mL/min 以上が 66.2%であった。推定糸球体濾過率（eGFR）に基づく腎臓病期別の被験者割合は，stage I が 29.6%，stage II が 37.4%，stage III が 23.7%，stage IV が 9.3%，stage V が 0%であり，eGFR 及び蛋白尿に基づく腎臓病期別の被験者割合は，stage I が 53.9%，stage II が 36.5%，stage III が 9.6%であった（表 2.7.4 付録-3）。その他のベースラインの疾患特性の詳細は【CTD 2.7.3.2.1.1 (2)】に示した。

全身用抗ウイルス薬を使用していた被験者割合は 76.1%，全身用抗菌薬を使用していた被験者割合は 71.1%，胃酸関連疾患用薬を使用していた被験者割合は 52.5%であった。CyBorD 群と比較して DCyBorD 群で 10%以上使用していた被験者割合が多かった併用薬（薬効分類）は，全身用抗菌薬（DCyBorD 群 78.8%，CyBorD 群 63.3%，以下同順），胃酸関連疾患用薬（57.5%，47.3%），鎮痛薬（49.7%，36.7%），全身用副腎皮質ステロイド（21.2%，6.4%）であった（【CTD 5.3.5.1.1-1】AMY3001/CSR/AttTSICM01）。抗ウイルス薬による予防治療を受けていた被験者割合は 85.0%，79.8%であった（【CTD 5.3.5.1.1-1】AMY3001/CSR/AttTSICM05）。

日本人集団

ITT 解析対象集団の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は，体重を除き全体集団とおおむね同様であり，大きな群間差は認められなかった。年齢の中央値（範囲）は 67.0（47～78）歳，65 歳以上の被験者の割合は 60.7%であった。男性は 67.9%であった。体重の中央値（範囲）は 61.85（41.5～90.0）kg であった。体重カテゴリー別の被験者割合は DCyBorD 群と CyBorD 群の間でおおむね同様であり，65 kg 以下の被験者の割合は 75.0%であった。ECOG PS スコアは，大部分の被験者が 0（53.6%）又は 1（42.9%）であった（表 2.7.4 付録-4）。ベースライン時に被験者が有していた臓器病変数の中央値は 2 カ所であり，各臓器病変を有する被験者の割合は心臓病変 64.3%，腎臓病変 60.7%，肝臓病変 10.7%であった。2 カ所以上の臓器病変を有する被験者の割合は 60.7%であった。神経系病変については，末梢神経系病変が CyBorD 群 1 例のみで認められ，自律神経病変を有する被験者はいずれの群でもいなかった。Mayo Clinical Cardiac Staging System に基づく心臓病期別の被験者割合は，stage I が 28.6%，stage II が 28.6%，stage IIIa が 42.9%であり，NYHA 病期分類別の被験者割合は，クラス I が 75.0%，クラス II が 25.0%，クラス IIIA が 0%であった。CrCl 別の被験者割合は，<60 mL/min が 46.4%，≥60 mL/min が 53.6%であった。eGFR に基づく腎臓病期別の被験者割合は，stage I が 17.9%，stage II が 46.4%，stage III が 21.4%，stage IV が 14.3%，stage V が 0%であり，eGFR 及び蛋白尿に基づく腎臓病期別の被験者割合は，stage I が 50.0%，stage II が 39.3%，stage III が 10.7%であった（表 2.7.4 付録-5）。その他のベースラインの疾患特性の詳細は【CTD 2.7.3.2.1.1 (2)】に示した。

全身用抗ウイルス薬を使用していた被験者割合は 96.4%，胃酸関連疾患用薬を使用していた被験者割合は 78.6%，全身用抗菌薬を使用していた被験者割合は 75.0%であった（【CTD 5.3.5.1.1-

1 JP】AMY3001/CSR/AttTSICM01_JPN）。抗ウイルス薬による予防治療を受けていた被験者割合は DCyBorD 群 86.7%，CyBorD 群 92.3%であった（【CTD 5.3.5.1.1-1 JP】AMY3001/CSR/AttTSICM05_JPN）。

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の解析

全体集団

有害事象の発現割合は DCyBorD 群 97.9%，CyBorD 群 98.4%（以下同順）であった。Grade 3 又は 4 の有害事象の発現割合は 58.5%，57.4%であった。死亡に至った有害事象（Grade 5）の発現割合は 11.4%（22 例），8.0%（15 例）であった。重篤な有害事象の発現割合は 43.0%，36.2%であった。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 4.1%，4.3%であった（表 2.7.4-5）。曝露期間で調整した有害事象全体の発現頻度（100 人月あたり）は 154.23，217.92，Grade 3 又は 4 の有害事象の発現頻度（100 人月あたり）は 10.55，18.96，重篤な有害事象の発現頻度（100 人月あたり）は 5.59，9.95，死亡に至った有害事象（Grade 5）の発現頻度（100 人月あたり）は 1.17，1.82 であった（【CTD 5.3.5.1.1-1】AMY3001/CSR/AttT1EAIR01Z/T1EAIR02Z）。

シクロホスファミド水和物の投与経路別（静脈内又は経口投与）の有害事象の発現割合を集計し表 2.7.4 付録-6 及び表 2.7.4 付録-7 に示した。

表 2.7.4-5 有害事象の概要［AMY3001 試験，安全性解析対象集団］

	CyBorD n (%)	Dara SC + CyBorD n (%)
Analysis set: safety	188	193
Any TEAE	185 (98.4%)	189 (97.9%)
Any grade 3 or 4 TEAE	108 (57.4%)	113 (58.5%)
Any serious TEAE	68 (36.2%)	83 (43.0%)
TEAE leading to discontinuation of daratumumab	0	9 (4.7%)
TEAE leading to discontinuation of cyclophosphamide	12 (6.4%)	11 (5.7%)
TEAE leading to discontinuation of bortezomib	14 (7.4%)	12 (6.2%)
TEAE leading to discontinuation of dexamethasone	13 (6.9%)	12 (6.2%)
TEAE leading to discontinuation of study treatment	8 (4.3%)	8 (4.1%)
TEAE leading to death	15 (8.0%)	22 (11.4%)

Keys: CyBorD = cyclophosphamide-bortezomib-dexamethasone; Dara SC = daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
Key: TEAE = treatment-emergent adverse event.
Note: Toxicity grade is defined according to the NCI CTCAE (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events) Version 4.03.

[TSFAE01B.RTF] [\\WILBTIA\WILBTIA02\JNJ JJAMY3001_U\DBL\TLF\TSFAE01B.SAS] 16JUN2020, 15:12

日本人集団

有害事象の発現割合は DCyBorD 群 100.0%（15 例），CyBorD 群 92.3%（12 例）（以下同順）であった。Grade 3 又は 4 の有害事象の発現割合は 60.0%（9 例），84.6%（11 例）であった。死亡に至った有害事象（Grade 5）の発現割合は 6.7%（1 例，心不全），7.7%（1 例，洞結節機能不全）であった。重篤な有害事象の発現割合は 26.7%（4 例），53.8%（7 例）であった。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 6.7%（1 例），0%であった（表 2.7.4-6，表 2.7.4 付録-8）。

表 2.7.4-6 有害事象の概要［AMY3001 試験，安全性解析対象集団（日本人）］

	CyBorD	Dara SC+CyBorD
Analysis set: Safety Analysis Set	13	15
Any TEAE	12 (92.3%)	15 (100.0%)
Any grade 3 or 4 TEAE	11 (84.6%)	9 (60.0%)
Any serious TEAE	7 (53.8%)	4 (26.7%)
TEAE leading to discontinuation of daratumumab	0	1 (6.7%)
TEAE leading to discontinuation of cyclophosphamide	0	2 (13.3%)
TEAE leading to discontinuation of bortezomib	1 (7.7%)	1 (6.7%)
TEAE leading to discontinuation of dexamethasone	0	1 (6.7%)
TEAE leading to discontinuation of study treatment	0	1 (6.7%)
TEAE leading to death	1 (7.7%)	1 (6.7%)

Keys: CyBorD = cyclophosphamide-bortezomib-dexamethasone; Dara SC=daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
Key: TEAE = treatment-emergent adverse event.
Note: Adverse events are reported using MedDRA Version 22.1
Note: Toxicity grade is defined according to the NCI CTCAE (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events) Version 4.03.
[TSFAE01B_JPN.RTF] [JNJ-54767414\AMY3001\DBR_CSR\RE_JAPAN_SAR\PROD\TSFAE01B_JPN.SAS] 24JUN2020, 09:26

2.7.4.2.1.1 比較的よくみられる有害事象

全体集団

有害事象の発現割合は DCyBorD 群 97.9%，CyBorD 群 98.4%（以下同順）であった。いずれかの群で発現割合が 25%以上の有害事象は末梢性浮腫（35.8%，36.2%），下痢（35.8%，30.3%），便秘（34.2%，28.7%），末梢性感覚ニューロパチー（31.1%，19.7%），疲労（26.9%，28.2%），悪心（26.9%，27.7%），上気道感染（25.9%，11.2%）及び不眠症（23.8%，25.0%）であった（表 2.7.4-7）。CyBorD 群と比較して DCyBorD 群で 5%以上発現割合が高かった有害事象は，下痢（35.8%，30.3%），便秘（34.2%，28.7%），末梢性感覚ニューロパチー（31.1%，19.7%），上気道感染（25.9%，11.2%），呼吸困難（22.8%，17.0%），血小板減少症（17.1%，11.7%），咳嗽（16.6%，10.1%），無力症（16.1%，10.6%），背部痛（11.9%，

5.9%），関節痛（10.4%，4.8%），筋肉痛（8.8%，3.7%）及び湿性咳嗽（6.2%，0.5%）で，5%以上発現割合が低かった有害事象は認められなかった（【CTD 5.3.5.1.1-1】AMY3001/CSR/AttTSFAE02）。

いずれかの治験薬と関連性がある有害事象の発現割合は DCyBorD 群 90.2%，CyBorD 群 89.9%（以下同順）であった。ダラツムマブと関連性がある有害事象の発現割合は 57.0%（DCyBorD 群のみ）であった。ボルテゾミブと関連性がある有害事象の発現割合は 80.8%，78.7%であった。シクロホスファミド水和物と関連性がある有害事象の発現割合は 63.2%，69.7%であった。デキサメタゾンと関連性がある有害事象の発現割合は 74.1%，69.1%であった（表 2.7.4 付録-9）。

表 2.7.4-7 いずれかの群で 10%以上に認められた有害事象
［AMY3001 試験，安全性解析対象集団］

	CyBorD n (%)	Dara SC + CyBorD n (%)
Analysis set: safety	188	193
Subjects with 1 or more TEAEs	185 (98.4%)	189 (97.9%)
System organ class Preferred term		
一般・全身障害および投与部位の状態	138 (73.4%)	147 (76.2%)
末梢性浮腫	68 (36.2%)	69 (35.8%)
疲労	53 (28.2%)	52 (26.9%)
無力症	20 (10.6%)	31 (16.1%)
発熱	16 (8.5%)	25 (13.0%)
注射部位紅斑	21 (11.2%)	18 (9.3%)
胃腸障害	134 (71.3%)	142 (73.6%)
下痢	57 (30.3%)	69 (35.8%)
便秘	54 (28.7%)	66 (34.2%)
悪心	52 (27.7%)	52 (26.9%)
嘔吐	21 (11.2%)	26 (13.5%)
感染症および寄生虫症	101 (53.7%)	127 (65.8%)
上気道感染	21 (11.2%)	50 (25.9%)
肺炎	12 (6.4%)	21 (10.9%)
神経系障害	103 (54.8%)	116 (60.1%)
末梢性感覚ニューロパチー	37 (19.7%)	60 (31.1%)
浮動性めまい	26 (13.8%)	29 (15.0%)
頭痛	18 (9.6%)	25 (13.0%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	74 (39.4%)	105 (54.4%)
呼吸困難	32 (17.0%)	44 (22.8%)
咳嗽	19 (10.1%)	32 (16.6%)
代謝および栄養障害	84 (44.7%)	95 (49.2%)
低カリウム血症	28 (14.9%)	24 (12.4%)
食欲減退	23 (12.2%)	19 (9.8%)
血液およびリンパ系障害	77 (41.0%)	86 (44.6%)
貧血	44 (23.4%)	47 (24.4%)
リンパ球減少症	28 (14.9%)	36 (18.7%)
血小板減少症	22 (11.7%)	33 (17.1%)
好中球減少症	12 (6.4%)	21 (10.9%)
筋骨格系および結合組織障害	52 (27.7%)	83 (43.0%)
背部痛	11 (5.9%)	23 (11.9%)
関節痛	9 (4.8%)	20 (10.4%)
精神障害	61 (32.4%)	66 (34.2%)
不眠症	47 (25.0%)	46 (23.8%)
血管障害	43 (22.9%)	53 (27.5%)

	CyBorD n (%)	Dara SC + CyBorD n (%)
低血圧	21 (11.2%)	27 (14.0%)

Keys: CyBorD = cyclophosphamide-bortezomib-dexamethasone; Dara SC = daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
Key: TEAE = treatment-emergent adverse event.
Note: Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. Adverse events are coded using MedDRA Version 22.1.
[TSFAE02B.RTF] [\\WILBTIA\WILBTIA02\JNJ JJAMY3001_U\DBL\TLF\TSFAE02B.SAS] 16JUN2020, 15:19

日本人集団

有害事象の発現割合は DCyBorD 群 100.0%（15 例），CyBorD 群 92.3%（12 例）（以下同順）であった。いずれかの群で発現割合が 25%以上の有害事象は便秘［60.0%（9 例），38.5%（5 例）］，リンパ球減少症［40.0%（6 例），46.2%（6 例）］，下痢［33.3%（5 例），38.5%（5 例）］，発熱及び不眠症［各 33.3%（5 例），各 15.4%（2 例）］，嘔吐［33.3%（5 例），7.7%（1 例）］，上咽頭炎及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加［各 26.7%（4 例），各 7.7%（1 例）］並びに食欲減退［20.0%（3 例），30.8%（4 例）］であった。CyBorD 群と比較して DCyBorD 群で 20%以上発現割合が高かった有害事象は，便秘［60.0%（9 例），38.5%（5 例）］及び嘔吐［33.3%（5 例），7.7%（1 例）］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-11，【CTD 5.3.5.1.1-1 JP】AMY3001/CSR/AttTSFAE02_JPN）。

2.7.4.2.1.2 Grade 3 又は 4 の有害事象

全体集団

Grade 3 又は 4 の有害事象の発現割合は DCyBorD 群 58.5%，CyBorD 群 57.4%（以下同順）であった。いずれかの群で発現割合が 5%以上であった Grade 3 又は 4 の有害事象はリンパ球減少症（13.0%，10.1%），肺炎（7.8%，4.3%），下痢（5.7%，3.7%），失神（5.2%，6.4%），好中球減少症及び心不全（各 5.2%，各 2.7%），末梢性浮腫（3.1%，5.9%）並びに低カリウム血症（1.6%，5.3%）であった。CyBorD 群と比較して DCyBorD 群で 2%以上発現割合が高かった Grade 3 又は 4 の有害事象はリンパ球減少症（13.0%，10.1%），肺炎（7.8%，4.3%），下痢（5.7%，3.7%），好中球減少症及び心不全（各 5.2%，各 2.7%），敗血症（3.1%，0%）並びにアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（2.6%，0.5%）であった（表 2.7.4-8，Grade 3 又は 4 の全有害事象は【CTD 5.3.5.1.1-1】AMY3001/CSR/AttTSFAE03）。

投与サイクル別の Grade 3 又は 4 の有害事象の発現割合はサイクル 1～2（34.2%，31.9%），サイクル 3～6（43.5%，44.2%），サイクル 7 以降 18.1%（DCyBorD 群のみ）であった。サイクル 7 以降，DCyBorD 群で 2%以上認められた有害事象（SOC）の発現割合は，血液およびリンパ系障害（SOC）が 4.7%，感染症および寄生虫症（SOC）が 4.0%，心臓障害（SOC），並びに呼吸器，胸郭および縦隔障害（SOC）が各 2.7%であった（【CTD 5.3.5.1.1-1】AMY3001/CSR/AttTSFAE03A）。

いずれかの治験薬と関連性がある Grade 3 又は 4 の有害事象の発現割合は 41.5%，34.6%であった（表 2.7.4 付録-10）。

表 2.7.4-8 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
［AMY3001 試験，安全性解析対象集団］

	CyBorD n (%)	Dara SC + CyBorD n (%)
Analysis set: safety	188	193
Subjects with 1 or more toxicity grade 3 or 4 TEAEs	108 (57.4%)	113 (58.5%)
System organ class Preferred term		
血液およびリンパ系障害	33 (17.6%)	35 (18.1%)
リンパ球減少症	19 (10.1%)	25 (13.0%)
好中球減少症	5 (2.7%)	10 (5.2%)
感染症および寄生虫症	19 (10.1%)	32 (16.6%)
肺炎	8 (4.3%)	15 (7.8%)
胃腸障害	11 (5.9%)	25 (13.0%)
下痢	7 (3.7%)	11 (5.7%)
一般・全身障害および投与部位の状態	23 (12.2%)	25 (13.0%)
末梢性浮腫	11 (5.9%)	6 (3.1%)
代謝および栄養障害	29 (15.4%)	23 (11.9%)
低カリウム血症	10 (5.3%)	3 (1.6%)
神経系障害	19 (10.1%)	23 (11.9%)
失神	12 (6.4%)	10 (5.2%)
心臓障害	18 (9.6%)	22 (11.4%)
心不全	5 (2.7%)	10 (5.2%)

Keys: CyBorD = cyclophosphamide-bortezomib-dexamethasone; Dara SC = daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
Key: TEAE = treatment-emergent adverse event.
Note: Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. Adverse events are coded using MedDRA Version 22.1.
Note: Toxicity grade is defined according to the NCI CTCAE (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events) Version 4.03.

[TSFAE03B.RTF] [\\WILBTIA\WILBTIA02\JNJ JJAMY3001_U\DBL\TLF\TSFAE03B.SAS] 16JUN2020, 15:25

日本人集団

Grade 3 又は 4 の有害事象の発現割合は DCyBorD 群 60.0%（9 例），CyBorD 群 84.6%（11 例）（以下同順）であった。いずれかの群で発現割合が 10%以上であった Grade 3 又は 4 の有害事象はリンパ球減少症［40.0%（6 例），46.2%（6 例）］，低カリウム血症［13.3%（2 例），7.7%（1 例）］，好中球減少症及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加［各 13.3%（2 例），各 0%］並びに心不全［6.7%（1 例），15.4%（2 例）］であった。CyBorD 群と比較して DCyBorD 群で発現割合が 10%以上高かった Grade 3 又は 4 の有害事象は，好中球減少症及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加［各 13.3%（2 例），各 0%］で，10%以上発現割合が低かった Grade 3 又は 4 の有害事象は認められなかった（表 2.7.4 付録-12）。

投与間隔別の Grade 3 又は 4 の有害事象の発現割合はサイクル 1～2 では 40.0%（6 例），46.2%（6 例），サイクル 3～6 では 46.7%（7 例），66.7%（8 例），サイクル 7 以降では 21.4%（3 例）（DCyBorD 群のみ）であった。サイクル 7 以降，DCyBorD 群で 20%以上認められた有害事象（SOC）の発現割合は，血液およびリンパ系障害（SOC）で 21.4%（3 例）であった（【CTD 5.3.5.1.1-1 JP】AMY3001/CSR/AttTSFAE03A_JPN）。

2.7.4.2.1.3　死亡

全体集団

試験期間中に死亡した被験者割合はDCyBorD群14.0%（27例），CyBorD群14.9%（28例）（以下同順）で，主な死因が有害事象であった被験者割合は11.9%（23例），7.4%（14例），疾患進行であった被験者割合は1.0%（2例），4.8%（9例），その他の理由であった被験者割合は1.0%（2例），2.7%（5例）であった（表2.7.4-9）。その他の理由で死亡したDCyBorD群の2例について，1例は死因未特定，残りの1例の主な死因はアミロイドーシスに関連した巨舌症及び誤嚥のリスク増加であった。その他の理由で死亡したCyBorD群の5例について，1例は死因未特定，残りの4例の主な死因は，それぞれ肺炎，ALアミロイドーシスに関連した心不全の悪化，ALアミロイドーシス（ベースラインのMayo Clinical Cardiac Staging Systemに基づく心臓病期がstage IIIa），及び敗血症性ショックであった。

治験薬初回投与後60日以内に死亡した被験者割合は6.7%（13例），6.9%（13例）で，主な死因が有害事象で死亡した被験者割合は6.2%（12例），6.4%（12例）であった（表2.7.4-9）。

治験薬最終投与後30日以内に死亡した被験者割合は10.9%（21例），9.0%（17例）で，主な死因は有害事象［10.4%（20例），7.4%（14例）］及び疾患進行［0.5%（1例），1.6%（3例）］であった（表2.7.4-9）。

治験薬初回投与後6カ月以内に死亡した被験者割合は，13.0%（25例），10.6%（20例）であった。治験薬初回投与後6カ月以内に死亡した被験者で，最も多かった主な死因は有害事象［11.9%（23例），7.4%（14例）］であり，このうち治験薬と関連性がない有害事象で死亡した被験者割合は8.8%（17例），6.4%（12例）であった（表2.7.4付録-13）。

表2.7.4-9 死亡及び主な死因の概要［AMY3001試験，安全性解析対象集団］

	CyBorD n (%)	Dara SC + CyBorD n (%)	Total n (%)
Analysis set: safety	188	193	381
Total number of subject who died during study	28 (14.9%)	27 (14.0%)	55 (14.4%)
Primary cause of death			
Adverse event	14 (7.4%)	23 (11.9%)	37 (9.7%)
At least one related[a]	2 (1.1%)	6 (3.1%)	8 (2.1%)
AE(s) unrelated	12 (6.4%)	17 (8.8%)	29 (7.6%)
Progressive disease	9 (4.8%)	2 (1.0%)	11 (2.9%)
Other	5 (2.7%)	2 (1.0%)	7 (1.8%)
Total number of subjects who died within 30 days of last study treatment dose	17 (9.0%)	21 (10.9%)	38 (10.0%)
Primary cause of death			
Adverse event	14 (7.4%)	20 (10.4%)	34 (8.9%)
At least one related[a]	2 (1.1%)	6 (3.1%)	8 (2.1%)
AE(s) unrelated	12 (6.4%)	14 (7.3%)	26 (6.8%)
Progressive disease	3 (1.6%)	1 (0.5%)	4 (1.0%)
Other	0	0	0
Total number of subjects who died within 60 days of first study treatment dose	13 (6.9%)	13 (6.7%)	26 (6.8%)
Primary cause of death			
Adverse event	12 (6.4%)	12 (6.2%)	24 (6.3%)
At least one related[a]	2 (1.1%)	5 (2.6%)	7 (1.8%)
AE(s) unrelated	10 (5.3%)	7 (3.6%)	17 (4.5%)

	CyBorD n (%)	Dara SC + CyBorD n (%)	Total n (%)
Progressive disease	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (0.5%)
Other	0	0	0

Keys: CyBorD = cyclophosphamide-bortezomib-dexamethasone; Dara SC = daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
[a] Includes adverse events that were related to at least 1 of the 4 components of study treatment: cyclophosphamide, bortezomib, dexamethasone and daratumumab.

[TSFDTH01.RTF] [\\WILBTIA\WILBTIA02\JNJ JJAMY3001_U\DBL\TLF\TSFDTH01.SAS] 16JUN2020, 15:08

死亡に至った有害事象（Grade 5）の発現割合は DCyBorD 群 11.4%（22/193 例），CyBorD 群 8.0%（15/188 例）（以下同順）であった。いずれかの群で 2%以上に認められた死亡に至った有害事象（Grade 5）は，心停止及び突然死［各 3.1%（6 例），各 1.6%（3 例）］並びに心不全［2.6%（5 例），0.5%（1 例）］であり，いずれの被験者も治験薬初回投与から 6 カ月以内の死亡であった（表 2.7.4-10，表 2.7.4 付録-18）。死亡に至った有害事象（Grade 5）が認められた被験者のうち，ベースラインで心臓病変が認められた被験者数は 21/22 例，15/15 例であった。心臓障害（SOC）で死亡した被験者では，いずれの被験者もベースラインで心臓病変を有していた（14/14 例，7/7 例）（表 2.7.4 付録-15）。ベースラインで心臓病変が認められず，死亡に至った有害事象（Grade 5）が認められた DCyBorD 群の 1 例は，ベースラインに腎機能障害（stage III）を有しておりサイクル 1 完了前に敗血症で死亡した（表 2.7.4 付録-15，表 2.7.4 付録-16，【CTD 5.3.5.1.1-1】AMY3001/CSR/AttSubjectNarratives）。ベースラインの Mayo Clinical Cardiac Staging System に基づく心病期分類別の死亡に至った有害事象（Grade 5）の発現割合は，stage I では各群 0%，stage II では 9.3%，5.1%，stage IIIa/IIIb では 20.8%，16.4%であった（表 2.7.4 付録-17）。

死亡に至った有害事象の一覧表を表 2.7.4 付録-18 に示す。

表 2.7.4-10 死亡に至った有害事象［AMY3001 試験，安全性解析対象集団］

	CyBorD n (%)				Dara SC + CyBorD n (%)				
	Total	Related to Cy	Related to Bor	Related to Dex	Total	Related to Dara	Related to Cy	Related to Bor	Related to Dex
Analysis set: safety	188				193				
Subjects with TEAE with outcome death	15 (8.0%)	1 (0.5%)	2 (1.1%)	2 (1.1%)	22 (11.4%)	4 (2.1%)	2 (1.0%)	5 (2.6%)	3 (1.6%)
Preferred term									
心停止	3 (1.6%)	0	0	0	6 (3.1%)	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
突然死	3 (1.6%)	0	0	0	6 (3.1%)	0	0	0	0
心不全	1 (0.5%)	0	0	0	5 (2.6%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
敗血症	0	0	0	0	2 (1.0%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
徐脈性不整脈	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0
心原性ショック	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0
左室機能不全	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	0
肺出血	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0

	CyBorD n (%)				Dara SC + CyBorD n (%)				
	Total	Related to Cy	Related to Bor	Related to Dex	Total	Related to Dara	Related to Cy	Related to Bor	Related to Dex
急性肺水腫	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
不整脈	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0
虚血性脳卒中	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0
心筋梗塞	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0
敗血症性ショック	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0
洞結節機能不全	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0
てんかん重積状態	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0
心突然死	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	0

Keys: CyBorD = cyclophosphamide-bortezomib-dexamethasone; Dara SC = daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
Keys: TEAE = treatment-emergent adverse event; Dara = daratumumab; Cy = cyclophosphamide; Bor = bortezomib; Dex = dexamethasone.
Note: Adverse events are reported using MedDRA Version 22.1.

[TSFAE09.RTF] [\\WILBTIA\WILBTIA02\JNJ JJAMY3001_U\DBL\TLF\TSFAE09.SAS] 16JUN2020, 15:39

日本人集団

試験期間中に死亡した被験者割合は DCyBorD 群 6.7%（1 例），CyBorD 群 23.1%（3 例）で，主な死因が有害事象であった被験者数は各群 1 例，残りの CyBorD 群 2 例の主な死因はそれぞれ疾患進行とその他であった（表 2.7.4 付録-19）。

治験薬初回投与後 60 日以内に死亡した被験者の割合は DCyBorD 群 0%，CyBorD 群 7.7%（1 例，主な死因は洞結節機能不全）であった（表 2.7.4 付録-14，表 2.7.4 付録-19）。

治験薬最終投与後 30 日以内に死亡した被験者の割合は DCyBorD 群 6.7%（1 例，主な死因は心不全），CyBorD 群 7.7%（1 例，主な死因は洞結節機能不全）であった（表 2.7.4 付録-19，表 2.7.4 付録-14）。

死亡に至った有害事象（Grade 5）の発現割合は DCyBorD 群 6.7%（1 例，心不全，治験薬初回投与後 110 日，いずれの治験薬とも関連性なし），CyBorD 群 7.7%（1 例，洞結節機能不全，治験薬初回投与後 50 日，シクロホスファミド水和物及びボルテゾミブと関連性あり）であった。いずれの被験者もベースラインで心臓病変が認められた（表 2.7.4 付録-8，表 2.7.4 付録-18）。

2.7.4.2.1.4　その他の重篤な有害事象

全体集団

重篤な有害事象の発現割合は DCyBorD 群 43.0%，CyBorD 群 36.2%（以下同順）であった。いずれかの群で 5%以上に認められた重篤な有害事象は，肺炎（7.3%，4.8%）及び心不全（6.2%，4.3%）であった。CyBorD 群と比較して DCyBorD 群で 2%以上発現割合が高かった重篤な有害事象は，肺炎（7.3%，4.8%），心停止（3.6%，1.6%）及び敗血症（3.1%，0%）で，2%以上発現割

合が低かった重篤な有害事象は水分過負荷（0.5%，2.7%）であった（表 2.7.4-11，全ての重篤な有害事象は【CTD 5.3.5.1.1-1】AMY3001/CSR/AttTSFAE05）。

重篤な有害事象を発現した被験者の一覧表を表 2.7.4 付録-20 に示す。

表 2.7.4-11 2%以上に認められた重篤な有害事象［AMY3001 試験，安全性解析対象集団］

	CyBorD n (%)	Dara SC + CyBorD n (%)
Analysis set: safety	188	193
Subjects with 1 or more TEAEs	68 (36.2%)	83 (43.0%)
System organ class Preferred term		
感染症および寄生虫症	16 (8.5%)	31 (16.1%)
肺炎	9 (4.8%)	14 (7.3%)
敗血症	0	6 (3.1%)
心臓障害	25 (13.3%)	30 (15.5%)
心不全	8 (4.3%)	12 (6.2%)
心停止	3 (1.6%)	7 (3.6%)
心房細動	2 (1.1%)	4 (2.1%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	11 (5.9%)	17 (8.8%)
呼吸困難	3 (1.6%)	4 (2.1%)
胸水	1 (0.5%)	4 (2.1%)
一般・全身障害および投与部位の状態	12 (6.4%)	15 (7.8%)
突然死	3 (1.6%)	6 (3.1%)
胃腸障害	6 (3.2%)	8 (4.1%)
下痢	4 (2.1%)	3 (1.6%)
代謝および栄養障害	10 (5.3%)	7 (3.6%)
水分過負荷	5 (2.7%)	1 (0.5%)
神経系障害	9 (4.8%)	7 (3.6%)
失神	6 (3.2%)	3 (1.6%)

Keys: CyBorD = cyclophosphamide-bortezomib-dexamethasone; Dara SC = daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
Key: TEAE = treatment-emergent adverse event.
Note: Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. Adverse events are coded using MedDRA Version 22.1.

[TSFAE05C.RTF] [\\WILBTIA\WILBTIA02\JNJ JJAMY3001_U\DBL\TLF\TSFAE05C.SAS] 16JUN2020, 15:05

日本人集団

重篤な有害事象の発現割合は DCyBorD 群 26.7%（4 例），CyBorD 群 53.8%（7 例）（以下同順）であった。いずれかの群で 10%以上に認められた重篤な有害事象は，心不全［13.3%（2 例），15.4%（2 例）］であった。両群間で発現割合に 10%以上差のあった重篤な有害事象は認められなかった（表 2.7.4 付録-21）。

2.7.4.2.1.5　その他の重要な有害事象

(1) 全ての治験薬の投与中止に至った有害事象

全体集団

全ての治験薬投与中止に至った有害事象の発現割合は DCyBorD 群 4.1%，CyBorD 群 4.3%（以下同順）であり，いずれかの群で発現割合が 1%以上であった全ての治験薬投与中止に至った有

害事象は，心不全及び疲労（各 0%，各 1.1%）であった。全ての治験薬投与中止に至った Grade 3 又は 4 の有害事象の発現割合は 3.1%，2.7%であり，いずれの事象も発現例数は各群 1 例以下であった（表 2.7.4-12）。

表 2.7.4-12 全ての治験薬投与中止に至った有害事象

［AMY3001 試験，安全性解析対象集団］

	CyBorD n (%)		Dara SC + CyBorD n (%)	
	All Grades	Grade 3 or 4	All Grades	Grade 3 or 4
Analysis set: safety	188		193	
Subjects with 1 or more TEAEs leading to discontinuation of study treatment	8 (4.3%)	5 (2.7%)	8 (4.1%)	6 (3.1%)
System organ class Preferred term				
感染症および寄生虫症	1 (0.5%)	1 (0.5%)	3 (1.6%)	2 (1.0%)
肺炎	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
肺敗血症	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
敗血症性ショック	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
心臓障害	2 (1.1%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
心血管不全	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
心不全	2 (1.1%)	1 (0.5%)	0	0
胃腸障害	2 (1.1%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
腹水	0	0	1 (0.5%)	0
胃潰瘍	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
胃腸出血	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0
悪心	1 (0.5%)	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (1.1%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
突然死	0	0	1 (0.5%)	0
疲労	2 (1.1%)	1 (0.5%)	0	0
臨床検査	0	0	1 (0.5%)	0
サイトメガロウイルス検査陽性	0	0	1 (0.5%)	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 (0.5%)	1 (0.5%)
膀胱癌	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
誤嚥性肺炎	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
血液およびリンパ系障害	1 (0.5%)	0	0	0
血小板減少症	1 (0.5%)	0	0	0
眼障害	1 (0.5%)	0	0	0
眼瞼炎	1 (0.5%)	0	0	0
精神障害	2 (1.1%)	1 (0.5%)	0	0
不安	1 (0.5%)	0	0	0
うつ病	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0
易刺激性	1 (0.5%)	0	0	0
気分変化	1 (0.5%)	0	0	0

Keys: CyBorD = cyclophosphamide-bortezomib-dexamethasone; Dara SC = daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
Key: TEAE = treatment-emergent adverse event.
Note: This table includes AEs leading to discontinuation of all study treatment due to an adverse event on the end of treatment CRF page.
Adverse events are reported using MedDRA Version 22.1.
Note: Toxicity grade is defined according to the NCI CTCAE (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events) Version 4.03.

[TSFAE08.RTF] [\\WILBTIA\WILBTIA02\JNJ JJAMY3001_U\DBL\TLF\TSFAE08.SAS] 16JUN2020, 15:06

日本人集団

全ての治験薬投与中止に至った有害事象は，DCyBorD 群の 1 例に腹水（Grade 2），胃潰瘍（Grade 3，重篤な有害事象）及びサイトメガロウイルス検査陽性（Grade 2）が各 1 件認められた。CyBorD 群で全ての治験薬投与中止に至った有害事象を発現した被験者は認められなかった（表 2.7.4 付録-22，【CTD 5.3.5.1.1-1】AMY3001/CSR/AttLSFAE01）。

(2) いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象

全体集団

いずれかの治験薬投与中止に至った有害事象の発現割合は DCyBorD 群 10.4%，CyBorD 群 9.0%（以下同順）であった。いずれかの群で発現割合が 1%以上であったいずれかの治験薬投与中止に至った有害事象は，末梢性感覚ニューロパチー（1.6%，0.5%），筋力低下（1.0%，0%），末梢性浮腫及び心不全（各 0.5%，各 1.6%），疲労，激越及び不安（各 0%，各 1.1%）であった。いずれかの治験薬投与中止に至った Grade 3 又は 4 の有害事象の発現割合は 5.2%，7.4%であった。いずれかの群で発現割合が 1%以上であった Grade 3 又は 4 の有害事象（PT）は，末梢性感覚ニューロパチー（1.0%，0%），心不全（0.5%，1.1%）及び末梢性浮腫（0%，1.1%）であった（表 2.7.4 付録-23）。有害事象でダラツムマブの投与を中止した被験者 9 例のうち，8 例はサイクル 6 までに投与中止し 1 例はサイクル 7 以降に投与中止した（【CTD 5.3.5.1.1-1】AMY3001/CSR/AttTSFAE01A，表 2.7.4 付録-24）。ボルテゾミブの投与を中止した被験者割合は 6.2%，7.4%，シクロホスファミド水和物の投与を中止した被験者割合は 5.7%，6.4%，デキサメタゾンの投与を中止した被験者割合は 6.2%，6.9%であった（【CTD 5.3.5.1.1-1】AMY3001/CSR/AttTSFAE01B）。

日本人集団

いずれかの治験薬投与中止に至った有害事象の発現割合は，DCyBorD 群 13.3%（2 例），CyBorD 群 7.7%（1 例）（以下同順）であった。各群のいずれかの治験薬投与中止に至った有害事象は，いずれの事象も 2 例未満であった。いずれかの治験薬投与中止に至った Grade 3 又は 4 の有害事象の発現割合は 13.3%（2 例），7.7%（1 例）で，認められた PT は下痢及び胃潰瘍［各 6.7%（1 例），各 0%］並びにリンパ球減少症［0%，7.7%（1 例）］であった（表 2.7.4 付録-25）。有害事象でダラツムマブの投与を中止した被験者は 1 例で，サイクル 6 までに投与を中止した（【CTD 5.3.5.1.1-1 JP】AMY3001/CSR/AttTSFAE01A_JPN，表 2.7.4 付録-24）。ボルテゾミブの投与を中止した被験者割合は 6.7%（1 例），7.7%（1 例），シクロホスファミド水和物の投与を中止した被験者割合は 13.3%（2 例），0%，デキサメタゾンの投与を中止した被験者割合は 6.7%（1 例），0%であった（【CTD 5.3.5.1.1-1 JP】AMY3001/CSR/AttTSFAE01B_JPN）。

(3) 治験薬の投与調節に至った有害事象

治験薬の投与調節は，サイクル延期並びにいずれかの治験薬のサイクル中の投与延期，休薬及び減量と定義した。なお，ダラツムマブは治験実施計画書で減量を許容していなかったため，ダラツムマブの投与調節はサイクル中の投与延期及び休薬と定義した。

全体集団

治験薬の投与調節に至った有害事象の発現割合は DCyBorD 群 67.9%，CyBorD 群 60.6%（以下同順）であった。いずれかの群で 5%以上に認められた治験薬の投与調節に至った有害事象は末梢性感覚ニューロパチー（13.5%，9.6%），上気道感染（9.8%，2.1%），血小板減少症（7.3%，4.8%），末梢性浮腫（6.2%，7.4%），疲労（6.2%，3.7%），好中球減少症（5.7%，3.2%）及び下痢（5.2%，3.7%）であった。CyBorD 群に対して DCyBorD 群で発現割合が 5%以上高かった治験薬の投与調節に至った有害事象（PT）は，上気道感染（9.8%，2.1%）であった。治験薬の投与調節に至った Grade 3 又は 4 の有害事象の発現割合は 33.7%，31.4%であった。いずれかの群で 2%以上に認められた治験薬の投与調節に至った Grade 3 又は 4 の有害事象（PT）は，肺炎（4.1%，2.7%），好中球減少症（3.6%，1.6%），心不全（3.1%，1.6%），下痢（2.6%，1.6%），疲労（2.1%，1.1%），末梢性浮腫（1.6%，4.3%），失神（1.6%，2.7%）及び末梢性感覚ニューロパチー（1.6%，2.1%）であった（表 2.7.4 付録-26）。

日本人集団

治験薬の投与調節に至った有害事象の発現割合は DCyBorD 群 86.7%，CyBorD 群 61.5%（以下同順）であった。いずれかの群で 20%以上に認められた治験薬の投与調節に至った有害事象（PT）は，好中球減少症（20.0%，7.7%）であった。CyBorD 群に対して DCyBorD 群で発現割合が 10%以上高かった治験薬の投与調節に至った有害事象（PT）は，好中球減少症［20.0%（3 例），7.7%（1 例）］，帯状疱疹及び倦怠感［各 13.3%（2 例），各 0%］であった。治験薬の投与調節に至った Grade 3 又は 4 の有害事象の発現割合は 46.7%（7 例），46.2%（6 例）であった。いずれかの群で 10%以上に認められた治験薬の投与調節に至った Grade 3 又は 4 の有害事象（PT）は，好中球減少症［13.3%（2 例），0%］及びリンパ球減少症［6.7%（1 例），15.4%（2 例）］であった（表 2.7.4 付録-27）。

2.7.4.2.1.6 器官別又は症候群別有害事象の解析

(1) 注目すべき有害事象

注目すべき有害事象については，AMY3001 試験の全体集団の結果を主に示した。なお IRR，注射部位反応，血球減少症に関する有害事象，感染症および寄生虫症（SOC），末梢性ニューロパチー（HLT：末梢性ニューロパチーNEC），心臓障害（SOC），腎および尿路障害（SOC），並びに肝胆道系障害（SOC）については全体集団に加えて日本人集団の結果も示した。

1) Infusion related reaction（IRR）

治験担当医師がダラツムマブ投与に伴う IRR と判断した有害事象を評価した（DCyBorD 群のみ）。さらに，ダラツムマブの点滴静注製剤及び皮下注製剤で現在までに実施した臨床試験及び AMY3001 試験において，治験担当医師により IRR として報告・集積された PT 及びアナフィラキシー並びにアナフィラキシー様反応（MedDRA HLT）を IRR 関連事象と定義し，ダラツムマブ投与当日及び翌日に発現した IRR 関連事象の集計を表 2.7.4 付録-28，表 2.7.4 付録-29，表 2.7.4 付録-30 に示した。

全体集団

DCyBorD 群でのダラツムマブ投与に伴う IRR 全体の発現割合は 7.3%で，このうち発現割合が 5%以上の個々の事象は認められなかった。Grade 3 以上（死亡に至った IRR を含む）の IRR，ダラツムマブの投与中止に至った IRR は認められなかった（表 2.7.4 付録-31，【CTD 5.3.5.1.1-1】AMY3001/CSR/AttLSFAE05）。

発現時期別の IRR の発現割合は，初回投与時に 6.2%，2 回目投与時に 1.0%，3 回目以降の投与時に 1.6%であった。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，初回投与時 80.0（10～440）分，2 回目投与時 200.0（200～200）分，3 回目以降の投与時 75.0（70～80）分であった（表 2.7.4 付録-32）。

日本人集団

ダラツムマブ投与に伴う IRR の発現割合は 13.3%（2 例，発熱）で，いずれの事象も Grade 1 であった（表 2.7.4 付録-33，【CTD 5.3.5.1.1-1】AMY3001/CSR/AttLSFAE01）。

発現時期別の IRR の発現割合は初回投与時に 13.3%（2 例），2 回目投与時及び 3 回目以降の投与時に各 6.7%（各 1 例）であった（表 2.7.4 付録-34）。

2) 注射部位反応

全体集団

DCyBorD 群で治験担当医師がダラツムマブの皮下注射に伴う注射部位反応と判断した有害事象の発現割合は 10.9%であった。5%以上に認められた注射部位反応は，注射部位紅斑（5.2%）であった。いずれの事象も Grade 1 又は 2 であった（表 2.7.4 付録-35，【CTD 5.3.5.1.1-1】AMY3001/CSR/AttLSFAE01）。重篤な注射部位反応及びダラツムマブの投与中止に至った注射部位反応は認められなかった（【CTD 5.3.5.1.1-1】AMY3001/CSR/AttLSFAE01/LSFAE07）。

発現時期別でのダラツムマブの皮下注射に伴う注射部位反応の発現割合は初回投与時に 4.7%，2 回目投与時に 1.0%，3 回目以降の投与時に 7.3%であった。直前のダラツムマブ投与開始から注射部位反応発現までの時間の中央値（範囲）は，初回投与時 3.5（0～18）分，2 回目投与時 3.0（3～3）分，3 回目以降の投与時 2.0（0～9291）分であった（表 2.7.4 付録-36）。

いずれかの治験薬投与に伴う注射部位反応の発現割合は DCyBorD 群 28.0%，CyBorD 群 23.9%であった（表 2.7.4 付録-37，注射部位反応として集計した PT の定義は表 2.7.4 付録-1 参照）。

日本人集団

DCyBorD 群で治験担当医師がダラツムマブの皮下注射に伴う注射部位反応と判断した有害事象は認められなかった（表 2.7.4 付録-38）。

3) 血球減少症に関する有害事象

好中球減少症

全体集団

好中球減少症の発現割合は DCyBorD 群 10.9%，CyBorD 群 6.4%（以下同順）で，Grade 3 又は 4 の好中球減少症の発現割合は 5.2%，2.7%であった（【CTD 5.3.5.1.1-1】AMY3001/CSR/AttTSFAE02/TSFAE03）。重篤な好中球減少症の発現割合は 0.5%，0%であった（【CTD 5.3.5.1.1-1】AMY3001/CSR/AttTSFAE05）。全ての治験薬の投与中止に至った好中球減少症，死亡に至った好中球減少症（Grade 5）は認められなかった（表 2.7.4-12，表 2.7.4-10）。治験薬の投与調節（サイクル延期，サイクル中の投与延期，休薬又は減量）に至った好中球減少症は 5.7%，3.2%であった（表 2.7.4 付録-26）。発熱性好中球減少症の発現割合は 1.0%，0%で，いずれの事象も Grade 3 であった（【CTD 5.3.5.1.1-1】AMY3001/CSR/AttTSFAE02/LSFAE01）。投与サイクル別の好中球減少症の発現割合は，サイクル 1～2 で 6.7%，2.7%，サイクル 3～6 で 7.9%，6.1%，サイクル 7 以降で 2.7%（DCyBorD 群のみ）であった（【CTD 5.3.5.1.1-1】AMY3001/CSR/AttTSFAE02A）。投与サイクル別での Grade 3 又は 4 の好中球減少症の発現割合は，サイクル 1～2 で 2.6%，0.5%，サイクル 3～6 で 2.3%，2.5%，サイクル 7 以降で 1.3%（DCyBorD 群のみ）であった（【CTD 5.3.5.1.1-1】AMY3001/CSR/AttTSFAE03A）。免疫賦活剤を使用した被験者割合は 5.2%，3.2%であった（【CTD 5.3.5.1.1-1】AMY3001/CSR/AttTSICM01）。

曝露期間で調整した好中球減少症の発現頻度（100 人月あたり）は 1.22，1.54 であった（【CTD 5.3.5.1.1-1】AMY3001/CSR/AttT1EAIR02Z）。

日本人集団

好中球減少症の発現割合は DCyBorD 群 20.0%（3 例），CyBorD 群 7.7%（1 例）（以下同順）で，Grade 3 又は 4 の好中球減少症の発現割合は 13.3%（2 例），0%であった（【CTD 5.3.5.1.1-1 JP】AMY3001/CSR/AttTSFAE02_JPN，表 2.7.4 付録-12）。重篤な好中球減少症の発現割合は 6.7%（1 例），0%であった（表 2.7.4 付録-21）。治験薬の投与調節（サイクル延期，サイクル中の投与延期，休薬又は減量）に至った好中球減少症は 20.0%（3 例），7.7%（1 例）であった（表 2.7.4 付録-27）。発熱性好中球減少症の発現割合は 6.7%（1 例，Grade 3），0%であった（【CTD 5.3.5.1.1-1 JP】AMY3001/CSR/AttTSFAE02_JPN，【CTD 5.3.5.1.1-1】AMY3001/CSR/AttLSFAE01）。投与サイクル別の好中球減少症の発現割合は，サイクル 1～2 で 6.7%（1 例），7.7%（1 例），サイクル 3～6 で 13.3%（2 例），0%，サイクル 7 以降で 14.3%（2 例）（DCyBorD 群のみ）であった（【CTD 5.3.5.1.1-1 JP】AMY3001/CSR/AttTSFAE02A_JPN）。投与サイクル別での Grade 3 又は 4 の好中球減少症の発現割合はサイクル 1～2 で 6.7%（1 例），0%，サイクル 3～6 では認められなかった。サイクル 7 以降での Grade 3 又は 4 の好中球減少症の発現割合は 7.1%（1 例）（DCyBorD 群のみ）であった（【CTD 5.3.5.1.1-1 JP】

AMY3001/CSR/AttTSFAE03A_JPN）。免疫賦活剤を使用した被験者割合は 6.7%（1 例），0%であった（【CTD 5.3.5.1.1-1 JP】AMY3001/CSR/AttTSICM01_JPN）。

血小板減少症

全体集団

血小板減少症の発現割合は DCyBorD 群 17.1%，CyBorD 群 11.7%（以下同順）で，Grade 3 又は 4 の血小板減少症の発現割合は 3.1%，2.7%であった（【CTD 5.3.5.1.1-1】AMY3001/CSR/AttTSFAE02/TSFAE03）。重篤な血小板減少症の発現割合は 0%，0.5%であった（【CTD 5.3.5.1.1-1】AMY3001/CSR/AttTSFAE05）。治験薬の投与調節（サイクル延期，サイクル中の投与延期，休薬又は減量）に至った血小板減少症は 7.3%，4.8%であった（表 2.7.4 付録-26）。全ての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%，0.5%であった（表 2.7.4-12）。死亡に至った血小板減少症（Grade 5）は認められなかった（表 2.7.4-10）。投与サイクル別の血小板減少症の発現割合は，サイクル 1～2 で 10.9%，5.3%，サイクル 3～6 で 13.0%，9.2%，サイクル 7 以降で 2.0%（DCyBorD 群のみ）であった（【CTD 5.3.5.1.1-1】AMY3001/CSR/AttTSFAE02A）。投与サイクル別での Grade 3 又は 4 の血小板減少症の発現割合は，サイクル 1～2 で 0.5%，0.5%，サイクル 3～6 で 2.8%，2.5%で，サイクル 7 以降では Grade 3 又は 4 の血小板減少症は認められなかった（【CTD 5.3.5.1.1-1】AMY3001/CSR/AttTSFAE03A）。

曝露期間で調整した血小板減少症の発現頻度（100 人月あたり）は 1.99，2.82 であった（【CTD 5.3.5.1.1-1】AMY3001/CSR/AttT1EAIR02Z）。試験期間中に血小板を輸血した被験者割合は 0.5%，0.5%であった（【CTD 5.3.5.1.1-1】AMY3001/CSR/AttTSITRSF01Z）。

日本人集団

血小板減少症の発現割合は DCyBorD 群 13.3%（2 例），CyBorD 群 7.7%（1 例）（以下同順）であった（【CTD 5.3.5.1.1-1 JP】AMY3001/CSR/AttTSFAE02_JPN）。Grade 3 又は 4，重篤及び全ての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-12，表 2.7.4 付録-21，表 2.7.4 付録-22）。治験薬の投与調節（サイクル延期，サイクル中の投与延期，休薬又は減量）に至った血小板減少症は 6.7%（1 例），0%であった（表 2.7.4 付録-27）。投与サイクル別の血小板減少症の発現割合は，サイクル 1～2 で 13.3%（2 例），7.7%（1 例），サイクル 3～6 で 13.3%（2 例），0%，サイクル 7 以降（DCyBorD 群のみ）で血小板減少症は認められなかった（表 2.7.4 付録-39）。

出血関連事象

全体集団

出血関連事象の発現割合は DCyBorD 群 29.5%，CyBorD 群 13.8%（以下同順）であった。最悪 Grade 3 の出血関連事象の発現割合は 2.1%，0.5%であった。最悪 Grade 4 の出血関連事象は認められず，死亡に至った出血関連事象（Grade 5）の発現割合は 0.5%（1 例，肺出血，治験薬初回投与前に発現した有害事象に対し抗凝固療法を実施），0%であった。いずれかの群で 5%以上に認められた出血関連事象の事象は，挫傷（6.2%，3.2%）及び鼻出血（5.2%，1.6%）であった

（表 2.7.4 付録-40）。曝露期間で調整した発現頻度（100 人月あたり）は，挫傷が 0.67，0.74，鼻出血が 0.56，0.37 であった（【CTD 5.3.5.1.1-1】AMY3001/CSR/AttT1EAIR02Z）。

DCyBorD 群で認められた出血関連事象のうち，ダラツムマブの皮下注射に伴う注射部位反応と報告された出血関連事象は 1 例（0.5%）のみであった（Grade 1 の注射部位内出血）。本事象により，いずれの治験薬も投与中止及び投与調節には至らなかった（表 2.7.4 付録-40，表 2.7.4 付録-37，【CTD 5.3.5.1.1-1】AMY3001/CSR/AttLSFAE18Z）。

日本人集団

出血関連事象の発現割合は DCyBorD 群 20.0%（3 例），CyBorD 群 7.7%（1 例）で，いずれの事象も Grade 1 又は 2 であった（表 2.7.4 付録-41，表 2.7.4 付録-42）。

リンパ球減少症

全体集団

リンパ球減少症の発現割合は DCyBorD 群 18.7%，CyBorD 群 14.9%（以下同順）で，Grade 3 又は 4 のリンパ球減少症の発現割合は 13.0%，10.1%であった（【CTD 5.3.5.1.1-1】AMY3001/CSR/AttTSFAE02，表 2.7.4-8）。重篤なリンパ球減少症の発現割合は 0.5%，0%であった（【CTD 5.3.5.1.1-1】AMY3001/CSR/AttTSFAE05）。全ての治験薬の投与中止に至ったリンパ球減少症，死亡に至ったリンパ球減少症（Grade 5）は認められなかった（表 2.7.4-12，表 2.7.4-10）。治験薬の投与調節（サイクル延期，サイクル中の投与延期，休薬又は減量）に至ったリンパ球減少症は 1.0%，1.6%であった（表 2.7.4 付録-26）。投与サイクル別のリンパ球減少症の発現割合は，サイクル 1～2 で 12.4%，8.5%，サイクル 3～6 で 15.8%，14.1%，サイクル 7 以降で 10.1%（DCyBorD 群のみ）であった（【CTD 5.3.5.1.1-1】AMY3001/CSR/AttTSFAE02A）。投与サイクル別での Grade 3 又は 4 のリンパ球減少症の発現割合は，サイクル 1～2 で 5.7%，2.7%，サイクル 3～6 で 11.3%，10.4%，サイクル 7 以降で 3.4%（DCyBorD 群のみ）であった（【CTD 5.3.5.1.1-1】AMY3001/CSR/AttTSFAE03A）。

曝露期間で調整したリンパ球減少症の発現頻度（100 人月あたり）は 2.24，3.74 であった（【CTD 5.3.5.1.1-1】AMY3001/CSR/AttT1EAIR02Z）。

日本人集団

リンパ球減少症の発現割合，Grade 3 又は 4 のリンパ球減少症の発現割合は，それぞれ DCyBorD 群 40.0%（6 例），CyBorD 群 46.2%（6 例）（以下同順）であった（【CTD 5.3.5.1.1-1 JP】AMY3001/CSR/AttTSFAE02_JPN，表 2.7.4 付録-12）。重篤なリンパ球減少症は認められなかった（表 2.7.4 付録-21）。治験薬の投与調節（サイクル延期，サイクル中の投与延期，休薬又は減量）に至ったリンパ球減少症は 6.7%（1 例），15.4%（2 例）であった（表 2.7.4 付録-27）。投与サイクル別のリンパ球減少症の発現割合は，サイクル 1～2 で 20.0%（3 例），7.7%（1 例），サイクル 3～6 で 40.0%（6 例），50.0%（6 例），サイクル 7 以降で 21.4%（3 例）（DCyBorD 群のみ）であった（【CTD 5.3.5.1.1-1 JP】AMY3001/CSR/AttTSFAE02A_JPN）。投与サイクル別での Grade 3 又は 4 のリンパ球減少症の発現割合は，サイクル 1～2 で 20.0%（3 例），7.7%（1

例），サイクル 3～6 で 40.0%（6 例），50.0%（6 例），サイクル 7 以降で 14.3%（2 例）（DCyBorD 群のみ）であった（【CTD 5.3.5.1.1-1 JP】AMY3001/CSR/AttTSFAE03A_JPN）。

貧血

全体集団

貧血の発現割合は DCyBorD 群 24.4%，CyBorD 群 23.4%（以下同順）で，Grade 3 又は 4 の貧血の発現割合は 4.1%，4.8%であった（【CTD 5.3.5.1.1-1】AMY3001/CSR/AttTSFAE02，表 2.7.4-8）。重篤な貧血の発現割合は 0%，0.5%であった（【CTD 5.3.5.1.1-1】AMY3001/CSR/AttTSFAE05）。全ての治験薬の投与中止に至った貧血，及び死亡に至った貧血（Grade 5）は認められなかった（表 2.7.4-12，表 2.7.4-10）。治験薬の投与調節（サイクル延期，サイクル中の投与延期，休薬又は減量）に至った貧血の発現割合は 2.1%，1.1%あった（表 2.7.4 付録-26）。

日本人集団

貧血の発現割合は DCyBorD 群 6.7%（1 例），CyBorD 群 15.4%（2 例）（以下同順）で，Grade 3 又は 4 の貧血の発現割合は 0%，7.7%（1 例）であった（【CTD 5.3.5.1.1-1 JP】AMY3001/CSR/AttTSFAE02_JPN，表 2.7.4 付録-12）。重篤，及び治験薬の投与調節（サイクル延期，サイクル中の投与延期，休薬又は減量）に至った貧血は認められなかった（表 2.7.4 付録-21，表 2.7.4 付録-27）。

白血球減少症

全体集団

白血球減少症の発現割合は DCyBorD 群 5.7%，CyBorD 群 3.7%（以下同順）で，Grade 3 又は 4 の白血球減少症の発現割合は 1.0%，1.1%であった（【CTD 5.3.5.1.1-1】AMY3001/CSR/AttTSFAE02/TSFAE03）。重篤，全ての治験薬の投与中止に至った白血球減少症，及び死亡に至った白血球減少症（Grade 5）は認められなかった（【CTD 5.3.5.1.1-1】AMY3001/CSR/AttTSFAE05，表 2.7.4-12，表 2.7.4-10）。治験薬の投与調節（サイクル延期，サイクル中の投与延期，休薬又は減量）に至った白血球減少症は 0%，0.5%であった（表 2.7.4 付録-26）。

日本人集団

白血球減少症の発現割合は DCyBorD 群 13.3%（2 例），CyBorD 群 0%（以下同順）で，Grade 3 又は 4 の白血球減少症の発現割合は 6.7%（1 例），0%であった（【CTD 5.3.5.1.1-1 JP】AMY3001/CSR/AttTSFAE02_JPN，表 2.7.4 付録-12）。治験薬の投与調節（サイクル延期，サイクル中の投与延期，休薬又は減量）に至った白血球減少症は認められなかった（表 2.7.4 付録-27）。

4）感染症および寄生虫症

全体集団

感染症および寄生虫症（SOC）の発現割合は DCyBorD 群 65.8%，CyBorD 群 53.7%（以下同順）で，いずれかの群で 10%以上認められた感染症および寄生虫症（SOC）の事象は，上気道感染（25.9%，11.2%）及び肺炎（10.9%，6.4%）であった（【CTD 5.3.5.1.1-1】AMY3001/CSR/AttTSFAE02）。Grade 3 又は 4 の感染症および寄生虫症（SOC）の発現割合は 16.6%，10.1%で，いずれかの群で 5%以上認められた Grade 3 又は 4 の感染症および寄生虫症（SOC）の事象は，肺炎（7.8%，4.3%）であった（【CTD 5.3.5.1.1-1】AMY3001/CSR/AttTSFAE03）。死亡に至った感染症および寄生虫症（SOC）（Grade 5）の事象は，敗血症［1.0%（2 例），0%］及び敗血症性ショック［0%，0.5%（1 例）］であった（表 2.7.4-10，【CTD 5.3.5.1.1-1】AMY3001/CSR/AttTSFAE02）。DCyBorD 群 2 例に認められた死亡に至った敗血症（Grade 5）のうち，1 例で発現した敗血症（Grade 5）はいずれの治験薬とも関連性ありと判断された（表 2.7.4 付録-18）。死亡に至った敗血症（Grade 5）が認められた DCyBorD 群の 2 例は，いずれもベースラインで心臓病変及び／又は腎機能障害を有していた（表 2.7.4 付録-16）。重篤な感染症および寄生虫症（SOC）の発現割合は 16.1%，8.5%であった（【CTD 5.3.5.1.1-1】AMY3001/CSR/AttTSFAE05）。全ての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 1.6%，0.5%であった（表 2.7.4-12）。

曝露期間で調整した感染症および寄生虫症（SOC）の発現頻度（100 人月あたり）は 14.31，17.92 で，曝露期間で調整した Grade 3 又は 4 の感染症および寄生虫症（SOC）の発現頻度は 1.84，2.40 であった（【CTD 5.3.5.1.1-1】AMY3001/CSR/AttT1EAIR02Z）。

投与サイクル別での感染症および寄生虫症（SOC）の発現割合は，サイクル 1～2 が 29.5%，26.6%，サイクル 3～6 が 50.3%，45.4%，サイクル 7 以降が 39.6%（DCyBorD 群のみ）であった（【CTD 5.3.5.1.1-1】AMY3001/CSR/AttTSFAE02A）。投与サイクル別での Grade 3 又は 4 の感染症および寄生虫症（SOC）の発現割合は，サイクル 1～2 が 4.7%，3.7%，サイクル 3～6 が 11.3%，7.4%，サイクル 7 以降が 4.0%（DCyBorD 群のみ）であった（【CTD 5.3.5.1.1-1】AMY3001/CSR/AttTSFAE12B）。治験薬投与開始から初回の感染症および寄生虫症（SOC）発現までの時間の中央値（範囲）は 9.71（0.1～68.4）週，8.14（0.1～27.3）週であった（【CTD 5.3.5.1.1-1】AMY3001/CSR/AttTSFAE12C）。

COVID-19

COVID-19 に関連した感染症，及び COVID-19 による死亡は認められなかった（【CTD 5.3.5.1.1-1】AMY3001/CSR/AttTSFAE02）。

B 型肝炎再活性化

B 型肝炎再活性化はいずれの投与群でも認められなかった（【CTD 5.3.5.1.1-1】AMY3001/CSR/AttTSFAE02）。

スクリーニング時に，B 型肝炎の予防接種歴がある被験者割合は DCyBorD 群 19.2%，CyBorD 群 19.7%（以下同順）で，B 型肝炎ウイルスの HBs 抗原，HBs 抗体，HBc 抗体のいずれかが陽性の被験者割合は 13.0%，14.4%であった（【CTD 5.3.5.1.1-1】AMY3001/CSR/AttTSFHBV01）。慢

性 B 型肝炎の既往歴がある被験者が各群 1 例に認められた（【CTD 5.3.5.1.1-1】AMY3001/CSR/AttTSIMH01）。

帯状疱疹再活性化

帯状疱疹再活性化の発現割合は DCyBorD 群 5.2%，CyBorD 群 6.4%（以下同順）で，Grade 3 又は 4 の帯状疱疹再活性化の発現割合は 0%，1.1%であった（表 2.7.4 付録-43）。

日和見感染

日和見感染の発現割合は DCyBorD 群 11.9%，CyBorD 群 8.5%（以下同順）で，Grade 3 又は 4 の日和見感染の発現割合は 1.6%，1.1%であった（表 2.7.4 付録-44，【CTD 5.3.5.1.1-1】AMY3001/CSR/AttTSFAE03/LSFAE01）。

日本人集団

感染症および寄生虫症（SOC）の発現割合は DCyBorD 群 66.7%（10 例），CyBorD 群 53.8%（7 例）（以下同順）で，いずれかの群で 25%以上認められた感染症および寄生虫症（SOC）の事象は，上咽頭炎（26.7%，7.7%）であった（【CTD 5.3.5.1.1-1 JP】AMY3001/CSR/AttTSFAE02_JPN）。Grade 3 又は 4 の感染症および寄生虫症（SOC）の発現割合は 26.7%（4 例），7.7%（1 例）で，いずれかの群で発現割合が 10%以上であった Grade 3 又は 4 の感染症および寄生虫症（SOC）は認められなかった（表 2.7.4 付録-12）。重篤な感染症および寄生虫症（SOC）の発現割合は 6.7%（1 例），7.7%（1 例）であった（表 2.7.4 付録-21）。死亡に至った感染症および寄生虫症（SOC），全ての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（表 2.7.4 付録-8，表 2.7.4 付録-22）。

投与サイクル別での感染症および寄生虫症（SOC）の発現割合は，サイクル 1～2 が 33.3%（5 例），30.8%（4 例），サイクル 3～6 が 66.7%（10 例），25.0%（3 例），サイクル 7 以降が 21.4%（3 例）（DCyBorD 群のみ）であった（【CTD 5.3.5.1.1-1 JP】AMY3001/CSR/AttTSFAE02A_JPN）。投与サイクル別での Grade 3 又は 4 の感染症および寄生虫症（SOC）の発現割合は，サイクル 1～2 が 6.7%（1 例），7.7%（1 例），サイクル 3～6 が 20.0%（3 例），0%であり，サイクル 7 以降で DCyBorD 群では Grade 3 又は 4 の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】AMY3001/CSR/AttTSFAE03A_JPN）。治験薬投与開始から初回の感染症および寄生虫症（SOC）発現までの時間の中央値（範囲）は 8.43（1.3～18.7）週，4.71（3.6～21.1）週であった（【CTD 5.3.5.1.1-1 JP】AMY3001/CSR/AttTSFAE12C_JPN）。

帯状疱疹再活性化

帯状疱疹再活性化の発現割合は DCyBorD 群 13.3%（2 例），CyBorD 群 0%で，いずれの事象も Grade 1 又は 2 であった（表 2.7.4 付録-45，【CTD 5.3.5.1.1-1】AMY3001/CSR/AttLSFAE01）。

日和見感染

日和見感染の発現割合は DCyBorD 群 26.7%（4 例），CyBorD 群 0%（以下同順）で，Grade 3 又は 4 の日和見感染の発現割合は 13.3%（2 例），0%であった（表 2.7.4 付録-46，【CTD 5.3.5.1.1-1 JP】AMY3001/CSR/AttTSFAE03_JPN，【CTD 5.3.5.1.1-1】AMY3001/CSR/AttLSFAE01）。

5) 間接クームス試験への干渉

AMY3001 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】AMY3001/CSR/AttTSFAE02）。

6) 二次性悪性腫瘍

AMY3001 試験で二次性悪性腫瘍が DCyBorD 群 2 例，CyBorD 群 3 例（以下同順）に認められた。認められた事象の内訳は，基底細胞癌が 1 例，2 例，膀胱癌が 1 例，0 例，及び乳癌が 0 例，1 例であった（【CTD 5.3.5.1.1-1】AMY3001/CSR/AttLSFSPM01）。

7) 腫瘍崩壊症候群

AMY3001 試験で腫瘍崩壊症候群は CyBorD 群では 1 例（0.5%）のみに認められ，DCyBorD 群では認められなかった（表 2.7.4 付録-47，表 2.7.4 付録-48，表 2.7.4 付録-49）。

8) 溶血

AMY3001 試験で溶血は CyBorD 群では 1 例（0.5%）のみに認められ，DCyBorD 群では認められなかった（表 2.7.4 付録-47，表 2.7.4 付録-48，表 2.7.4 付録-49）。

9) 末梢性ニューロパチー（HLT：末梢性ニューロパチーNEC）

全体集団

末梢性ニューロパチー（HLT：末梢性ニューロパチーNEC）の発現割合は DCyBorD 群 33.7%，CyBorD 群 21.3%（以下同順）で，いずれかの群で 5%以上認められた PT は末梢性感覚ニューロパチー（31.1%，19.7%）であった。Grade 3 又は 4 の末梢性ニューロパチー（HLT：末梢性ニューロパチーNEC）の発現割合は 3.1%，2.7%であった。全ての治験薬投与中止に至った末梢性ニューロパチー（HLT：末梢性ニューロパチーNEC）は認められなかった（表 2.7.4-12，表 2.7.4 付録-50）。

曝露期間で調整した末梢性感覚ニューロパチー（PT）の発現頻度（100 人月あたり）は 4.40，5.14（Grade 3 又は 4：0.27，0.49）であった。

投与サイクル別での末梢性感覚ニューロパチー（PT）の発現割合は，サイクル 1～2 が 10.4%，9.6%，サイクル 3～6 が 22.0%，14.7%，サイクル 7 以降が 8.7%であった（【CTD 5.3.5.1.1-1】AMY3001/CSR/AttTSFAE02A）。

日本人集団

末梢性ニューロパチー（HLT：末梢性ニューロパチーNEC）は，DCyBorD 群の 1 例（6.7%，Grade 1，末梢性感覚ニューロパチー，サイクル 7 以降）にみられ，CyBorD 群では認められなかった（【CTD 5.3.5.1.1-1】AMY3001/CSR/AttLSFAE01，【CTD 5.3.5.1.1-1 JP】AMY3001/CSR/AttTSFAE14_JPN/TSFAE02A_JPN）。

10) 心臓障害（SOC）

全体集団

心臓障害（SOC）の発現割合は DCyBorD 群 32.6%，CyBorD 群 21.8%（以下同順）で，いずれかの群で 5%以上認められた心臓障害（SOC）の事象は，心不全及びうっ血性心不全［8.8%（17/193 例），7.4%（14/188 例），（各 PT を合計し算出）］，動悸（5.7%，3.2%）並びに心房細動（5.7%，2.1%）であった。CyBorD 群と比較して DCyBorD 群で発現割合が 2%以上高かった心臓障害（SOC）の事象は，心不全（8.3%，5.3%），動悸（5.7%，3.2%），心房細動（5.7%，2.1%）及び心停止（3.6%，1.6%）であった（【CTD 5.3.5.1.1-1】AMY3001/CSR/AttTSFAE02）。Grade 3 又は 4 の心臓障害（SOC）の発現割合は 11.4%，9.6%で，いずれかの群で発現割合が 5%以上であった事象は，心不全及びうっ血性心不全［6.2%（12/193 例），4.8%（9/188 例），（各 PT を合計し算出）］であった。CyBorD 群と比較して DCyBorD 群で発現割合が 2%以上高かった Grade 3 又は 4 の心臓障害（SOC）の事象は，心不全（5.2%，2.7%）であった（【CTD 5.3.5.1.1-1】AMY3001/CSR/AttTSFAE03）。死亡に至った心臓障害（SOC）（Grade 5）の発現割合は 7.3%（14 例），3.7%（7 例）であり，認められた事象は心停止［3.1%（6 例），1.6%（3 例）］，心不全［2.6%（5 例），0.5%（1 例）］，徐脈性不整脈，心原性ショック及び左室機能不全［各 0.5%（1 例），各 0%］，並びに不整脈，心筋梗塞及び洞結節機能不全［各 0%，各 0.5%（1 例）］であった（表 2.7.4 付録-15）。心臓障害（SOC）で死亡した被験者では，いずれの被験者もベースラインで心臓病変を有していた（14/14 例，7/7 例）（表 2.7.4 付録-15）。重篤な心臓障害（SOC）の発現割合は 15.5%，13.3%であり，いずれかの群で発現割合が 2%以上であった重篤な心臓障害（SOC）の事象は，心不全及びうっ血性心不全［6.7%（13/193 例），5.3%（10/188 例），（各 PT を合計し算出）］，心停止［3.6%（7 例），1.6%（3 例）］並びに心房細動［2.1%（4 例），1.1%（2 例）］であった。CyBorD 群と比較して DCyBorD 群で発現割合が 2%以上高かった重篤な心臓障害（SOC）の事象は心停止［3.6%（7 例），1.6%（3 例）］であった（【CTD 5.3.5.1.1-1】AMY3001/CSR/AttTSFAE05）。重篤な心臓障害（SOC）が認められた被験者のうち，ベースラインで心臓病変が認められた被験者数は 30/30 例，24/25 例であった（【CTD 5.3.5.1.1-1】AMY3001/CSR/AttTSFAE05H）。全ての治験薬投与中止に至った心臓障害（SOC）の発現割合は 0.5%，1.1%で，いずれかの群で発現割合が 1%以上であった事象は心不全（0%，1.1%）であった（表 2.7.4-12）。

曝露期間で調整した心臓障害（SOC）の発現頻度（100 人月あたり）は 4.07，5.47（Grade 3 又は 4：1.23，2.25）であった。曝露期間で調整した心臓障害（SOC）に含まれる各事象の発現頻度（100 人月あたり）は，心不全 0.88，1.25（Grade 3 又は 4：0.54，0.61），動悸 0.61，0.75（Grade 3 又は 4：発現なし），心房細動 0.61，0.49（Grade 3 又は 4：0.16，0.12），心停止

0.37，0.37（Grade 3 又は 4：0.11，0），及びうっ血性心不全 0.11，0.49（Grade 3 又は 4：0.11，0.49）であった（【CTD 5.3.5.1.1-1】AMY3001/CSR/AttT1EAIR02Z）。

投与サイクル別での心臓障害（SOC）の発現割合は，サイクル 1～2 が 17.1%，12.8%，サイクル 3～6 が 17.5%，14.7%，サイクル 7 以降が 8.1%（DCyBorD 群のみ）であった（【CTD 5.3.5.1.1-1】AMY3001/CSR/AttTSFAE02A）。投与サイクル別での Grade 3 又は 4 の心臓障害（SOC）の発現割合は，サイクル 1～2 が 5.7%，3.7%，サイクル 3～6 が 6.2%，7.4%，サイクル 7 以降が 2.7%（DCyBorD 群のみ）であった（【CTD 5.3.5.1.1-1】AMY3001/CSR/AttTSFAE03A）。

日本人集団

心臓障害（SOC）の発現割合は DCyBorD 群［13.3%（2 例）］，CyBorD 群［23.1%（3 例）］（以下同順）であった。いずれかの群で発現割合が 10%以上であった心臓障害（SOC）の事象は，心不全［13.3%（2 例），15.4%（2 例）］であった（【CTD 5.3.5.1.1-1 JP】AMY3001/CSR/AttTSFAE02_JPN）。Grade 3 又は 4 の心臓障害（SOC）の発現割合は［6.7%（1 例），23.1%（3 例）］であった（表 2.7.4 付録-12）。死亡に至った心臓障害（SOC）（Grade 5）の事象は，心不全［6.7%（1 例），0%］及び洞結節機能不全［0%，7.7%（1 例）］であった（表 2.7.4 付録-8）。重篤な心臓障害（SOC）の発現割合は［13.3%（2 例），23.1%（3 例）］であった（表 2.7.4 付録-21）。全ての治験薬投与中止に至った心臓障害（SOC）は認められなかった（表 2.7.4 付録-22）。

11) 腎および尿路障害（SOC）

全体集団

腎および尿路障害（SOC）の発現割合は DCyBorD 群 21.2%，CyBorD 群 18.1%（以下同順）であった（【CTD 5.3.5.1.1-1】AMY3001/CSR/AttTSFAE02）。Grade 3 又は 4 の腎および尿路障害（SOC）の発現割合は 5.7%，6.4%で，いずれかの群で 2%以上発現した Grade 3 又は 4 の腎および尿路障害（SOC）の事象は急性腎障害（2.1%，1.6%），慢性腎臓病（2.1%，1.1%）及び腎機能障害（0%，2.1%）であった（【CTD 5.3.5.1.1-1】AMY3001/CSR/AttTSFAE03）。重篤な腎および尿路障害（SOC）の発現割合は 3.6%，2.7%であった（【CTD 5.3.5.1.1-1】AMY3001/CSR/AttTSFAE05）。

日本人集団

腎および尿路障害（SOC）の発現割合は DCyBorD 群 20.0%（3 例），CyBorD 群 15.4%（2 例）（以下同順）であった（【CTD 5.3.5.1.1-1 JP】AMY3001/CSR/AttTSFAE02_JPN）。Grade 3 又は 4 の腎および尿路障害（SOC）の発現割合は 6.7%（1 例），7.7%（1 例）であった（表 2.7.4 付録-12）。重篤な腎および尿路障害（SOC）は，DCyBorD 群の 1 例（6.7%，ネフローゼ症候群）にのみ認められた（表 2.7.4 付録-21）。

12) 肝胆道系障害（SOC）

全体集団

肝胆道系障害（SOC）の発現割合は DCyBorD 群 5.2%，CyBorD 群 8.0%（以下同順）であった（【CTD 5.3.5.1.1-1】AMY3001/CSR/AttTSFAE02）。Grade 3 以上の肝胆道系障害（SOC）は，CyBorD 群の 1 例に高ビリルビン血症（Grade 3）が認められたが，DCyBorD 群では認められなかった（表 2.7.4-10，【CTD 5.3.5.1.1-1】AMY3001/CSR/AttTSFAE03/LSFAE01）。重篤な肝胆道系障害（SOC）の発現割合は 0.5%，0%であった（【CTD 5.3.5.1.1-1】AMY3001/CSR/AttTSFAE05）。

日本人集団

肝胆道系障害（SOC）の発現割合は DCyBorD 群 6.7%（1 例），CyBorD 群 0%であった（【CTD 5.3.5.1.1-1 JP】AMY3001/CSR/AttTSFAE02_JPN）。Grade 3 又は 4，及び重篤な肝胆道系障害（SOC）は，いずれの群でも認められなかった（表 2.7.4 付録-12，表 2.7.4 付録-21）。

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

AMY3001 試験で，死亡（治験薬最終投与後 30 日以内），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，Grade 3 以上の感染症および寄生虫症（SOC），出血関連事象（重篤な又は Grade 3 以上），B 型肝炎再活性化又は新たに B 型肝炎ウイルスに感染した被験者，IRR（Grade 3 以上，アナフィラキシー又はアナフィラキシーの疑いを含む），注射部位反応（Grade 3 以上），交差適合試験及び抗赤血球抗体の検出に影響があった被験者，免疫固定法による血清中の免疫グロブリン（Ig）G が陽性のため血液学的完全奏功の基準（血清中 IgG 陰性）に対するダラツムマブによる干渉が認められた被験者，並びに心不全の臨床症状基準（アミロイドーシスによる心臓障害が原因で安静時呼吸困難が連続 3 日以上持続）を満たした被験者のいずれかに該当する被験者の叙述を CSR に記載した（【CTD 5.3.5.1.1-1】AMY3001/CSR/AttSubject Narratives）。

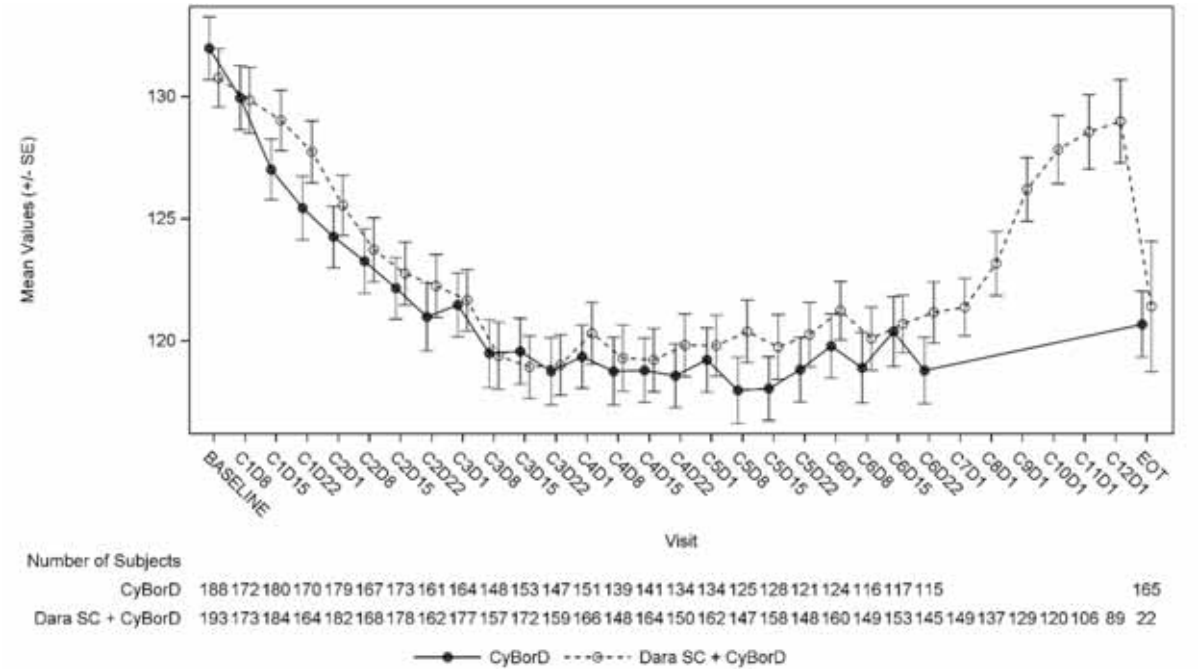
2.7.4.3 臨床検査値等の評価

2.7.4.3.1 血液学的検査

全体集団

Grade 3 以上の血液学的検査値異常（ヘモグロビン値低値，好中球数低値，血小板数低値，白血球数低値）のうち，Grade 4 の好中球数低値が認められた被験者割合は CyBorD 群（0%）と比較して DCyBorD 群（3.2%）で 3%以上高かったが，その他の検査値異常で群間差が 3%以上あった検査項目はなく同程度であった（表 2.7.4 付録-52）。

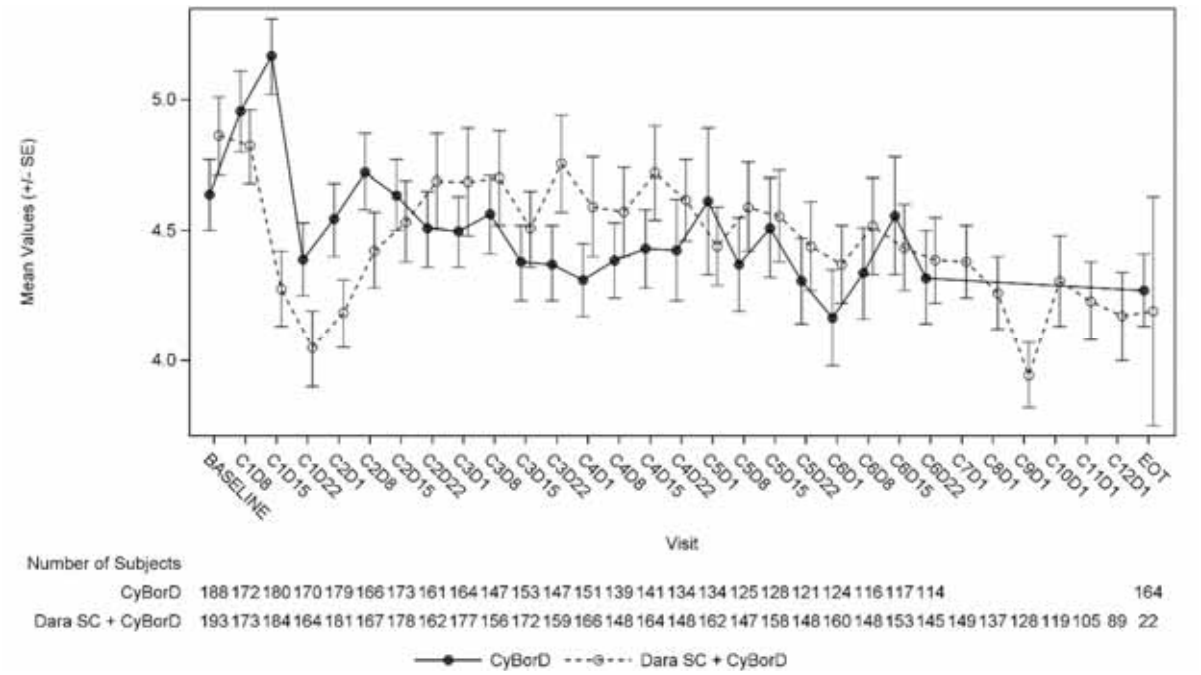
ヘモグロビン値，好中球数，リンパ球数，血小板数及び白血球数の平均値は，サイクル 6 まで投与群間で同様の推移を示した。サイクル 6 以降，DCyBorD 群のヘモグロビン値，リンパ球数及び血小板数の平均値に改善が認められた（図-2.7.4-1，図-2.7.4-2，図-2.7.4-3，図-2.7.4-4，図-2.7.4-5）。



Keys: CyBorD = cyclophosphamide-bortezomib-dexamethasone; Dara SC = daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).

[GSFLAB01.RTF] [\\WILBTIA\WILBTIA02\JNJ JJAMY3001_U\DBL\TLF\GSFLAB01.SAS] 16JUN2020, 14:49

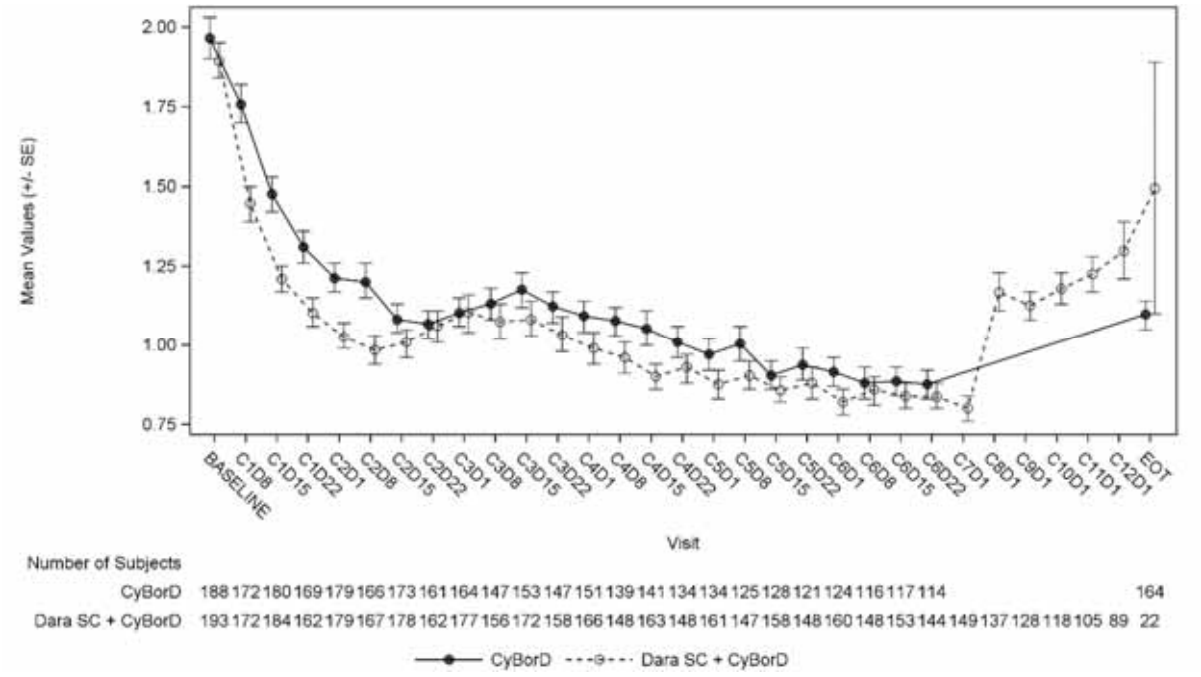
図-2.7.4-1 ヘモグロビン値のベースラインからの変化［AMY3001 試験，安全性解析対象集団］



Keys: CyBorD = cyclophosphamide-bortezomib-dexamethasone; Dara SC = daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).

[GSFLAB02.RTF] [\\WILBTIA\WILBTIA02\JNJ JJAMY3001_U\DBL\TLF\GSFLAB02.SAS] 16JUN2020, 14:50

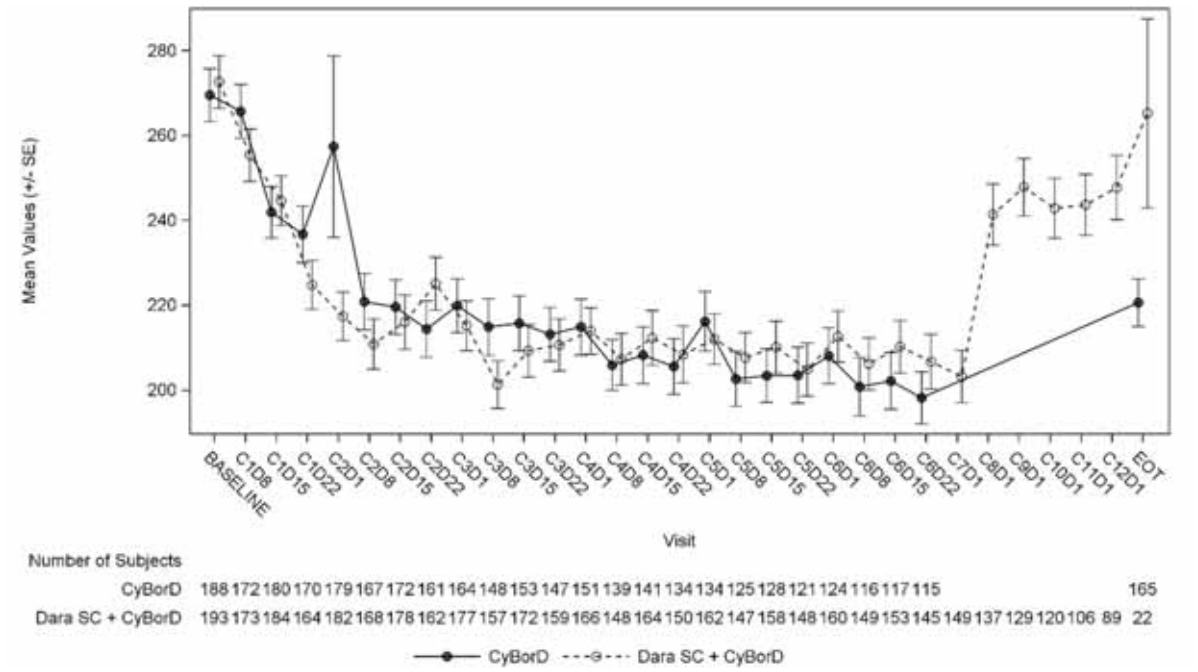
図-2.7.4-2 好中球数のベースラインからの変化［AMY3001 試験，安全性解析対象集団］



Keys: CyBorD = cyclophosphamide-bortezomib-dexamethasone; Dara SC = daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).

[GSFLAB03.RTF] [\\WILBTIA\WILBTIA02\JNJ JJAMY3001_U\DBL\TLF\GSFLAB03.SAS] 16JUN2020, 14:51

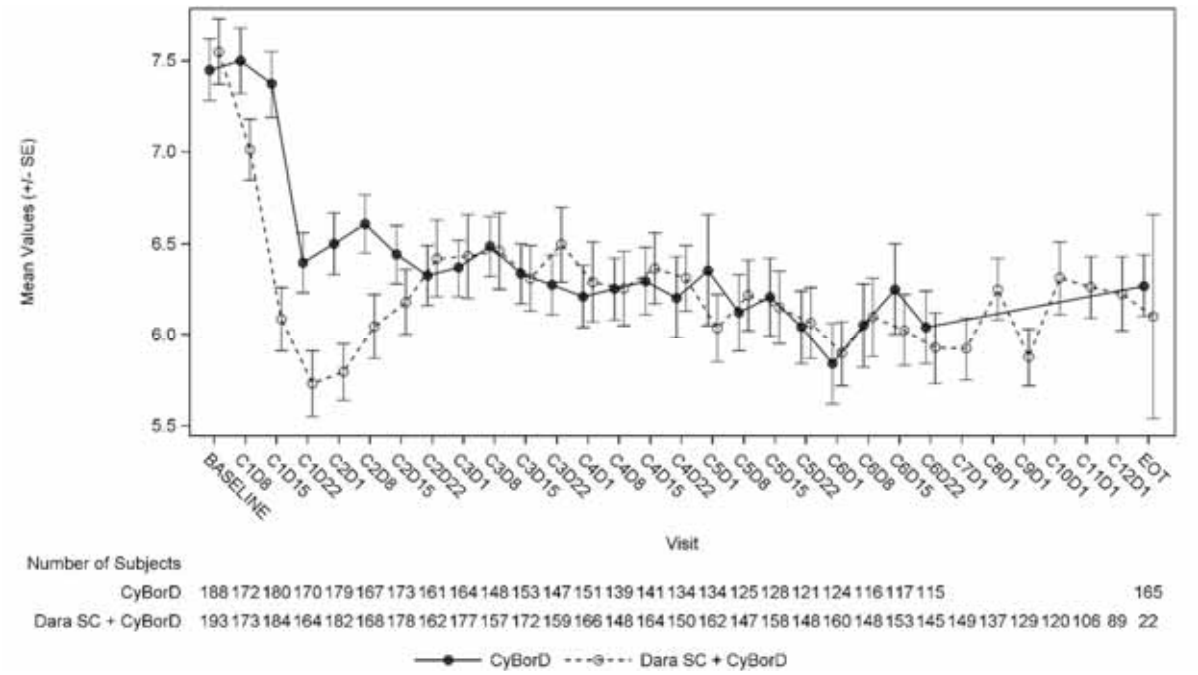
図-2.7.4-3 リンパ球数のベースラインからの変化［AMY3001 試験，安全性解析対象集団］



Keys: CyBorD = cyclophosphamide-bortezomib-dexamethasone; Dara SC = daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).

[GSFLAB04.RTF] [\\WILBTIA\WILBTIA02\JNJ JJAMY3001_U\DBL\TLF\GSFLAB04.SAS] 16JUN2020, 14:51

図-2.7.4-4 血小板数のベースラインからの変化［AMY3001 試験，安全性解析対象集団］



Keys: CyBorD = cyclophosphamide-bortezomib-dexamethasone; Dara SC = daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
Key: WBC = white blood cell.

[GSFLAB05.RTF] [\\WILBTIA\WILBTIA02\JNJ JJAMY3001_U\DBL\TLF\GSFLAB05.SAS] 16JUN2020, 14:52

図-2.7.4-5 白血球数のベースラインからの変化［AMY3001 試験，安全性解析対象集団］

日本人集団

最悪 Grade 3 の血液学的検査値異常は，白血球数低値（DCyBorD 群 13.3%，CyBorD 群 15.4%，以下同順），ヘモグロビン値低値（6.7%，15.4%），好中球数低値及び血小板数低値（各 0%，各 7.7%）であった。最悪 Grade 4 の血液学的検査値異常は，好中球数低値（13.3%，0%）であった（表 2.7.4 付録-53）。

2.7.4.3.2 血液生化学検査

全体集団

最悪 Grade 3 の血液生化学検査値異常は，ALP 高値（DCyBorD 群 3.7%，CyBorD 群 2.7%，以下同順），クレアチニン高値（3.2%，4.3%），ALT 高値（2.7%，0%），AST 高値（1.6%，0.5%）及びビリルビン値高値（0.5%，0.5%）であった。最悪 Grade 4 の血液生化学検査値異常は，クレアチニン高値（1.1%，1.1%），ALT 高値及び AST 高値（各 0.5%，各 0%）であった（表 2.7.4 付録-52）。

ALP，ALT，AST，ビリルビン，クレアチニン，ナトリウム及びカリウムの平均値は各群で同様の推移を示した（【CTD 5.3.5.1.1-1】AMY3001/CSR/AttGSFLAB06/GSFLAB07/GSFLAB08/GSFLAB09/GSFLAB10/GSFLAB11/GSFLAB12）。薬物性肝障害の基準（ALT 又は AST 値 >3×ULN，総ビリルビン値 ≥2×ULN 及び ALP 値 <2×ULN）を満たした被験者は認められなかった。

日本人集団

最悪 Grade 3 の血液生化学検査値異常は，ALT 高値及び ALP 高値（DCyBorD 群：各 13.3%，CyBorD 群：各 0%，以下同順），AST 高値（6.7%，7.7%）並びにクレアチニン高値（0%，7.7%）で，最悪 Grade 4 の血液生化学検査値異常は認められなかった（表 2.7.4 付録-53）。

2.7.4.3.3　その他の臨床検査

全体集団

各投与群の eGFR 値の平均値は同様の推移を示した（【CTD 5.3.5.1.1-1】AMY3001/CSR/AttGSFLAB16）。

2.7.4.3.4　免疫原性評価

AMY3001 試験で検討した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）に対する免疫原性の結果は【CTD 2.7.2.2.1.2，2.7.2.3.3.1(2)4)】に示した。

2.7.4.3.5　バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

DCyBorD 群ではサイクル 6 以降に血圧が徐々にベースライン値付近まで回復した。その他のバイタルサイン及び 12 誘導心電図に関して臨床的に重要な群間差は認められなかった（【CTD 5.3.5.1.1-1】AMY3001/CSR/AttTSFVIT01/TSFECG01）。

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

AMY3001 試験について，各部分集団（ベースラインの体重，ベースラインの心臓障害，ベースラインの腎機能，性，年齢，人種，ベースラインの肝機能）での解析結果を以下に示した。

2.7.4.4.1.1　ベースラインの体重別

ベースラインの各体重カテゴリーの被験者数は，65 kg 以下が DCyBorD 群 62 例（32.1%），CyBorD 群 72 例（38.3%）（以下同順），65 kg 超 85 kg 以下が 95 例（49.2%），71 例（37.8%），85 kg 超が 36 例（18.7%），45 例（23.9%）であった（【CTD 5.3.5.1.1-1】AMY3001/CSR/AttTSIEX05IZ）。

サイクル延期，休薬，減量

ベースラインの各体重カテゴリーでのサイクル延期に至った被験者割合は，65 kg 以下が DCyBorD 群 48.4%，CyBorD 群 26.4%（以下同順），65 kg 超 85 kg 以下が 46.3%，16.9%，85 kg

超が 27.8%，22.2%であり，各体重カテゴリーの被験者割合は CyBorD 群と比較して DCyBorD 群で高かった（【CTD 5.3.5.1.1-1】AMY3001/CSR/AttTSIEX05IZ）。

ベースラインの各体重カテゴリーでのダラツムマブの休薬に至った被験者割合は，65 kg 以下で 25.8%，65 kg 超 85 kg 以下で 28.4%，85 kg 超で 19.4%であった。ベースラインの各体重カテゴリーでの各薬剤の休薬に至った被験者割合は，ボルテゾミブが 65 kg 以下で DCyBorD 群 45.2%，CyBorD 群 43.1%（以下同順），65 kg 超 85 kg 以下で 43.2%，29.6%，85 kg 超で 38.9%，31.1%，シクロホスファミド水和物が 65 kg 以下で 43.5%，40.3%，65 kg 超 85 kg 以下で 41.1%，26.8%，85 kg 超で 27.8%，26.7%，デキサメタゾンが 65 kg 以下で 46.8%，44.4%，65 kg 超 85 kg 以下で 43.2%，26.8%，85 kg 超で 38.9%，31.1%であった（【CTD 5.3.5.1.1-1】AMY3001/CSR/AttTSIEX05IZ）。

ベースラインの各体重カテゴリーでの各薬剤の減量に至った被験者割合は，ボルテゾミブが 65 kg 以下で 27.4%，22.2%，65 kg 超 85 kg 以下で 23.2%，19.7%，85 kg 超で 30.6%，15.6%，シクロホスファミド水和物が 65 kg 以下で 27.4%，19.4%，65 kg 超 85 kg 以下で 16.8%，11.3%，85 kg 超で 2.8%，8.9%，デキサメタゾンが 65 kg 以下で 25.8%，31.9%，65 kg 超 85 kg 以下で 25.3%，23.9%，85 kg 超で 36.1%，26.7%であった（【CTD 5.3.5.1.1-1】AMY3001/CSR/AttTSIEX05IZ）。

有害事象（全 Grade）

ベースラインの各体重カテゴリーでの有害事象全体の発現割合は，65 kg 以下が DCyBorD 群 98.4%，CyBorD 群 100%（以下同順），65 kg 超 85 kg 以下が 97.9%，97.2%，85 kg 超が 97.2%，97.8%であり，明らかな傾向は認められなかった。好中球減少症の発現割合は，65 kg 以下が 19.4%，8.3%，65 kg 超 85 kg 以下が 9.5%，2.8%，85 kg 超が 0%，8.9%であった。DCyBorD 群では他の体重カテゴリーと比較して 65 kg 以下の被験者で好中球減少症の発現割合が 5%以上高かったが，CyBorD 群で同様の傾向は認められなかった。血小板減少症の発現割合は，65 kg 以下が 21.0%，9.7%，65 kg 超 85 kg 以下が 15.8%，11.3%，85 kg 超が 13.9%，15.6%であった。DCyBorD 群では他の体重カテゴリーと比較して 65 kg 以下の被験者で血小板減少症の発現割合が 5%以上高かったが，CyBorD 群で同様の傾向は認められなかった。リンパ球減少症の発現割合は，65 kg 以下が 24.2%，15.3%，65 kg 超 85 kg 以下が 16.8%，11.3%，85 kg 超が 13.9%，20.0%であった。DCyBorD 群では他の体重カテゴリーと比較して 65 kg 以下の被験者でリンパ球減少症の発現割合が 5%以上高かったが，CyBorD 群では同様の傾向は認められなかった。感染症および寄生虫症（SOC）の発現割合は，65 kg 以下が 64.5%，69.4%，65 kg 超 85 kg 以下が 70.5%，39.4%，85 kg 超が 55.6%，51.1%であった（【CTD 5.3.5.1.1-1】AMY3001/CSR/AttTSFAE02I）。

Grade 3 又は 4 の有害事象

ベースラインの各体重カテゴリーでの Grade 3 又は 4 の有害事象全体の発現割合は，65 kg 以下が DCyBorD 群 50.0%，CyBorD 群 59.7%（以下同順），65 kg 超 85 kg 以下が 61.1%，54.9%，85 kg 超が 66.7%，57.8%であり，明らかな傾向は認められなかった。Grade 3 又は 4 の好中球減少症の発現割合は，65 kg 以下が 9.7%，2.8%，65 kg 超 85 kg 以下が 4.2%，1.4%，85 kg 超が 0%，4.4%であった。DCyBorD 群では他の体重カテゴリーと比較して 65 kg 以下の被験者で

Grade 3 又は 4 の好中球減少症の発現割合が 2%以上高かったが，CyBorD 群で同様の傾向は認められなかった。Grade 3 又は 4 の血小板減少症の発現割合は，65 kg 以下が 6.5%，4.2%，65 kg 超 85 kg 以下が 2.1%，1.4%，85 kg 超が 0%，2.2%で，いずれの投与群でも他の体重カテゴリーと比較して 65 kg 以下の被験者で発現割合が 2%以上高かった。Grade 3 又は 4 のリンパ球減少症の発現割合は，65 kg 以下が 21.0%，12.5%，65 kg 超 85 kg 以下が 9.5%，8.5%，85 kg 超が 8.3%，8.9%であり，いずれの投与群でも他の体重カテゴリーと比較して 65 kg 以下の被験者で Grade 3 又は 4 のリンパ球減少症の発現割合が 2%以上高かった。Grade 3 又は 4 の感染症および寄生虫症（SOC）の発現割合は，65 kg 以下が 12.9%，11.1%，65 kg 超 85 kg 以下が 21.1%，8.5%，85 kg 超が 11.1%，11.1%で，DCyBorD 群の被験者では体重カテゴリー別の Grade 3 又は 4 の感染症および寄生虫症（SOC）の発現割合に明らかな傾向は認められなかった（【CTD 5.3.5.1.1-1】AMY3001/CSR/AttTSFAE03I）。

重篤な有害事象

ベースラインの各体重カテゴリーでの重篤な有害事象全体の発現割合は，65 kg 以下が DCyBorD 群 40.3%，CyBorD 群 43.1%（以下同順），65 kg 超 85 kg 以下が 46.3%，31.0%，85 kg 超が 38.9%，33.3%であり，明らかな傾向は認められなかった。重篤な好中球減少症は 65 kg 以下（50 kg 以下）の DCyBorD 群 1 例のみで認められ，CyBorD 群では認められなかった。重篤な血小板減少症は，DCyBorD 群では認められず，CyBorD 群では 65 kg 以下（50 kg 超 65 kg 以下）の 1 例のみで認められた。重篤なリンパ球減少症は，DCyBorD 群では 65 kg 超 85 kg 以下の 1 例のみで認められ，CyBorD 群では認められなかった。重篤な感染症および寄生虫症（SOC）の発現割合は，65 kg 以下が 11.3%，6.9%，65 kg 超 85 kg 以下が 20.0%，8.5%，85 kg 超が 13.9%，11.1%で，いずれの投与群でも他の体重カテゴリーと比較して 65 kg 以下の被験者で高い傾向は認められなかった（【CTD 5.3.5.1.1-1】AMY3001/CSR/AttTSFAE05I/TSFAE05I_WT）。

死亡に至った有害事象

ベースラインの各体重カテゴリーでの死亡に至った有害事象（Grade 5）全体の発現割合は，65 kg 以下が DCyBorD 群 14.5%（9 例），CyBorD 群 11.1%（8 例）（以下同順），65 kg 超 85 kg 以下が 9.5%（9 例），5.6%（4 例），85 kg 超が 11.1%（4 例），6.7%（3 例）で，明らかな傾向は認められなかった（表 2.7.4-13）。死亡に至った感染症および寄生虫症（SOC）（Grade 5）は，DCyBorD 群では 65 kg 以下（50 kg 超 65 kg 以下）及び 65 kg 超 85 kg 以下に各 1 例（敗血症），CyBorD 群では 65 kg 以下（50 kg 超 65 kg 以下）に 1 例（敗血症性ショック）認められた（【CTD 5.3.5.1.1-1】AMY3001/CSR/AttTSFAE09I_WT）。

全ての治験薬投与中止に至った有害事象

ベースラインの各体重カテゴリーでの全ての治験薬投与中止に至った有害事象の発現割合は，65 kg 以下が DCyBorD 群 1.6%，CyBorD 群 4.2%（以下同順），65 kg 超 85 kg 以下が 6.3%，2.8%，85 kg 超が 2.8%，6.7%であり，明らかな傾向は認められなかった（表 2.7.4-13）。全ての治験薬投与中止に至った血小板減少症は，DCyBorD 群では認められず，CyBorD 群では 85 kg 超の 1 例のみで認められた。全ての治験薬投与中止に至った感染症および寄生虫症（SOC）が，

65 kg 超 85 kg 以下の DCyBorD 群 3 例，85 kg 超の CyBorD 群 1 例に認められた（【CTD 5.3.5.1.1-1】AMY3001/CSR/AttTSFAE08I）。

体重 50 kg 以下と 50 kg 超 65 kg 以下の被験者での比較

ベースラインの体重が 65 kg 以下の被験者のうち，50 kg 以下の被験者数は DCyBorD 群 9/62 例，CyBorD 群 11/72 例（以下同順），50 kg 超 65 kg 以下の被験者数は 53/62 例，61/72 例であり，50 kg 以下の被験者数はいずれの群でも少なかった（【CTD 5.3.5.1.1-1】AMY3001/CSR/AttTSFAE01I_WT）。ベースラインの体重が 65 kg 以下の被験者での有害事象の発現割合は 50 kg 以下が 100.0%，100.0%，50 kg 超 65 kg 以下が 98.1%，100.0%であり，ベースラインの体重にかかわらず，ほとんどの被験者に有害事象が認められた（【CTD 5.3.5.1.1-1】AMY3001/CSR/AttTSFAE02I_WT）。Grade 3 又は 4 の有害事象の発現割合は 50 kg 以下が 66.7%，81.8%，50 kg 超 65 kg 以下が 47.2%，55.7%であった（【CTD 5.3.5.1.1-1】AMY3001/CSR/AttTSFAE03I_WT）。重篤な有害事象の発現割合は 50 kg 以下が 33.3%，45.5%，50 kg 超 65 kg 以下が 41.5%，42.6%で，DCyBorD 群の 1 例（50 kg 以下）に重篤な好中球減少症が，CyBorD 群の 1 例（50 kg 超 65 kg 以下）に重篤な血小板減少症が認められた（【CTD 5.3.5.1.1-1】AMY3001/CSR/AttTSFAE05I_WT）。死亡に至った有害事象（Grade 5）の発現割合は 50 kg 以下が 22.2%（2 例），18.2%（2 例），50 kg 超 65 kg 以下が 13.2%（7 例），9.8%（6 例）であった（【CTD 5.3.5.1.1-1】AMY3001/CSR/AttTSFAE09I_WT）。全ての治験薬投与中止に至った有害事象の発現割合は 50 kg 以下が 11.1%，0%，50 kg 超 65 kg 以下が 0%，4.9%であった（表 2.7.4 付録-54）。有害事象（全 Grade），Grade 3 又は 4，重篤な有害事象，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に明らかな傾向はみられなかった。

表 2.7.4-13 ベースラインの体重カテゴリー別での有害事象の概要［AMY3001 試験，安全性解析対象集団］

	CyBorD n (%)				Dara SC + CyBorD n (%)			
	<=65 kg	>65 to 85 kg	>85 kg	Total	<=65 kg	>65 to 85 kg	>85 kg	Total
Analysis set: safety	72	71	45	188	62	95	36	193
Any TEAE	72 (100%)	69 (97.2%)	44 (97.8%)	185 (98.4%)	61 (98.4%)	93 (97.9%)	35 (97.2%)	189 (97.9%)
At least one related[a]	64 (88.9%)	62 (87.3%)	43 (95.6%)	169 (89.9%)	61 (98.4%)	81 (85.3%)	32 (88.9%)	174 (90.2%)
At least one related to daratumumab	0	1 (1.4%)	0	1 (0.5%)	39 (62.9%)	50 (52.6%)	21 (58.3%)	110 (57.0%)
At least one related to cyclophosphamide	51 (70.8%)	46 (64.8%)	34 (75.6%)	131 (69.7%)	41 (66.1%)	58 (61.1%)	23 (63.9%)	122 (63.2%)
At least one related to bortezomib	56 (77.8%)	51 (71.8%)	41 (91.1%)	148 (78.7%)	54 (87.1%)	73 (76.8%)	29 (80.6%)	156 (80.8%)
At least one related to dexamethasone	43 (59.7%)	51 (71.8%)	36 (80.0%)	130 (69.1%)	46 (74.2%)	68 (71.6%)	29 (80.6%)	143 (74.1%)
Maximum toxicity grade								
Grade 1	1 (1.4%)	7 (9.9%)	2 (4.4%)	10 (5.3%)	2 (3.2%)	5 (5.3%)	1 (2.8%)	8 (4.1%)
Grade 2	26 (36.1%)	20 (28.2%)	15 (33.3%)	61 (32.4%)	27 (43.5%)	26 (27.4%)	9 (25.0%)	62 (32.1%)

	CyBorD n (%)				Dara SC + CyBorD n (%)			
	<=65 kg	>65 to 85 kg	>85 kg	Total	<=65 kg	>65 to 85 kg	>85 kg	Total
Grade 3	28 (38.9%)	32 (45.1%)	23 (51.1%)	83 (44.1%)	16 (25.8%)	46 (48.4%)	17 (47.2%)	79 (40.9%)
Grade 4	9 (12.5%)	6 (8.5%)	1 (2.2%)	16 (8.5%)	7 (11.3%)	7 (7.4%)	4 (11.1%)	18 (9.3%)
Grade 5	8 (11.1%)	4 (5.6%)	3 (6.7%)	15 (8.0%)	9 (14.5%)	9 (9.5%)	4 (11.1%)	22 (11.4%)
Any serious TEAE	31 (43.1%)	22 (31.0%)	15 (33.3%)	68 (36.2%)	25 (40.3%)	44 (46.3%)	14 (38.9%)	83 (43.0%)
At least one related[a]	16 (22.2%)	4 (5.6%)	8 (17.8%)	28 (14.9%)	15 (24.2%)	20 (21.1%)	5 (13.9%)	40 (20.7%)
At least one related to daratumumab	0	0	0	0	11 (17.7%)	12 (12.6%)	1 (2.8%)	24 (12.4%)
At least one related to cyclophosphamide	8 (11.1%)	3 (4.2%)	3 (6.7%)	14 (7.4%)	8 (12.9%)	12 (12.6%)	3 (8.3%)	23 (11.9%)
At least one related to bortezomib	8 (11.1%)	3 (4.2%)	3 (6.7%)	14 (7.4%)	12 (19.4%)	16 (16.8%)	2 (5.6%)	30 (15.5%)
At least one related to dexamethasone	11 (15.3%)	4 (5.6%)	8 (17.8%)	23 (12.2%)	9 (14.5%)	15 (15.8%)	4 (11.1%)	28 (14.5%)
TEAE leading to discontinuation of daratumumab	0	0	0	0	1 (1.6%)	7 (7.4%)	1 (2.8%)	9 (4.7%)
Related to daratumumab	0	0	0	0	1 (1.6%)	3 (3.2%)	0	4 (2.1%)
TEAE leading to discontinuation of cyclophosphamide	5 (6.9%)	4 (5.6%)	3 (6.7%)	12 (6.4%)	2 (3.2%)	7 (7.4%)	2 (5.6%)	11 (5.7%)
Related to cyclophosphamide	1 (1.4%)	1 (1.4%)	2 (4.4%)	4 (2.1%)	1 (1.6%)	4 (4.2%)	1 (2.8%)	6 (3.1%)
TEAE leading to discontinuation of bortezomib	5 (6.9%)	6 (8.5%)	3 (6.7%)	14 (7.4%)	2 (3.2%)	8 (8.4%)	2 (5.6%)	12 (6.2%)
Related to bortezomib	1 (1.4%)	2 (2.8%)	2 (4.4%)	5 (2.7%)	2 (3.2%)	5 (5.3%)	1 (2.8%)	8 (4.1%)
TEAE leading to discontinuation of dexamethasone	4 (5.6%)	5 (7.0%)	4 (8.9%)	13 (6.9%)	4 (6.5%)	6 (6.3%)	2 (5.6%)	12 (6.2%)
Related to dexamethasone	2 (2.8%)	2 (2.8%)	3 (6.7%)	7 (3.7%)	3 (4.8%)	3 (3.2%)	0	6 (3.1%)
TEAE leading to discontinuation of study treatment[b]	3 (4.2%)	2 (2.8%)	3 (6.7%)	8 (4.3%)	1 (1.6%)	6 (6.3%)	1 (2.8%)	8 (4.1%)

Keys: CyBorD = cyclophosphamide-bortezomib-dexamethasone; Dara SC = daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
Key: TEAE = treatment-emergent adverse event.
[a] TEAEs related to at least 1 of the 4 components of study treatment: cyclophosphamide, bortezomib, dexamethasone and daratumumab.
[b] This table includes AEs leading to discontinuation of all study treatment due to an adverse event on the end of treatment CRF page.
Note: Toxicity grade is defined according to the NCI CTCAE (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events) Version 4.03.

[TSFAE01I.RTF] [\\WILBTIA\WILBTIA02\JNJ JJAMY3001_U\DBL\TLF\TSFAE01I.SAS] 16JUN2020, 15:18

2.7.4.4.1.2 ベースラインの心臓障害

サイクル延期，休薬，減量（ベースラインの Mayo Clinical Cardiac Staging System に基づく心臓病期別）

ベースラインの Mayo Clinical Cardiac Staging System に基づく各心臓病期の被験者数は，stage I が DCyBorD 群 46 例（23.8%），CyBorD 群 42 例（22.3%）（以下同順），stage II が 75 例

（38.9%），79 例（42.0%），stage IIIa/IIIb が 72 例（37.3%），67 例（35.6%）であった。ベースラインの Mayo Clinical Cardiac Staging System に基づく心臓病期別でのサイクル延期に至った被験者割合は，stage I が 39.1%，19.0%，stage II が 48.0%，27.8%，stage IIIa/IIIb が 41.7%，16.4%であった（【CTD 5.3.5.1.1-1】AMY3001/CSR/AttTSIEX05JZ）。

ベースラインの Mayo Clinical Cardiac Staging System に基づく心臓病期別での休薬に至った被験者割合は，ダラツムマブ（DCyBorD 群のみ）が stage I で 15.2%，stage II で 25.3%，stage IIIA/IIIB で 33.3%，ボルテゾミブが stage I で DCyBorD 群 28.3%，CyBorD 群 35.7%（以下同順），stage II で 42.7%，31.6%，stage IIIa/IIIb で 52.8%，38.8%，シクロホスファミド水和物が stage I で 26.1%，28.6%，stage II で 36.0%，30.4%，stage IIIa/IIIb で 51.4%，35.8%，デキサメタゾンが stage I で 23.9%，28.6%，stage II で 42.7%，34.2%，stage IIIa/IIIb で 56.9%，38.8%であった（【CTD 5.3.5.1.1-1】AMY3001/CSR/AttTSIEX05JZ）。

ベースラインの Mayo Clinical Cardiac Staging System に基づく心臓病期別での減量に至った被験者割合は，ボルテゾミブが stage I で 32.6%，21.4%，stage II で 25.3%，11.4%，stage IIIa/IIIb で 22.2%，28.4%であった。シクロホスファミド水和物の減量に至った被験者割合は stage I で 10.9%，7.1%，stage II で 16.0%，12.7%，stage IIIa/IIIb で 23.6%，19.4%であった。デキサメタゾンの減量に至った被験者割合は stage I で 19.6%，26.2%，stage II で 29.3%，26.6%，stage IIIa/IIIb で 30.6%，29.9%であった（【CTD 5.3.5.1.1-1】AMY3001/CSR/AttTSIEX05JZ）。

全 Grade，Grade 3 又は 4 の心臓障害（SOC）（ベースラインの Mayo Clinical Cardiac Staging System に基づく心臓病期別）

ベースラインの Mayo Clinical Cardiac Staging System に基づく心臓病期別での心臓障害（SOC）の発現割合（全 Grade）は，stage I が DCyBorD 群 6.5%，CyBorD 群 4.8%（以下同順），stage II が 37.3%，17.7%及び stage IIIa/IIIb が 44.4%，37.3%であった。心臓病期別での Grade 3 又は 4 の心臓障害（SOC）の発現割合は，stage I が 0%，2.4%，stage II が 12.0%，6.3%及び stage IIIa/IIIb が 18.1%，17.9%であった。心臓病期別での心臓障害（SOC）の発現割合（全 Grade，Grade 3 又は 4）は，心臓病期の進行に伴い各群の発現割合は増加傾向を示した（表 2.7.4 付録-55，表 2.7.4 付録-56，表 2.7.4 付録-57）。

有害事象（全 Grade），Grade 3 又は 4 の有害事象，重篤な有害事象，死亡に至った有害事象（Grade 5）

ベースラインの心臓病変有無別での被験者数は，ありが DCyBorD 群 140 例（72.5%），CyBorD 群 133 例（70.7%）（以下同順），なしが 53 例（27.5%），55 例（29.3%）であった（【CTD 5.3.5.1.1-1】AMY3001/CSR/AttTSFAE03H）。

ベースラインの心臓病変有無別での有害事象の発現割合は，ありが 98.6%，99.2%，なしが 96.2%，96.4%で，ベースラインの心臓病変有無にかかわらず大きな群間差は認められなかった（表 2.7.4-14）。ベースラインの心臓病変有無別での Grade 3 又は 4 の有害事象の発現割合（あり：62.1%，60.9%，なし：49.1%，49.1%），重篤な有害事象の発現割合（あり：50.0%，42.9%，なし：24.5%，20.0%），死亡に至った有害事象（Grade 5）の発現割合［あり：15.0%（21 例），11.3%（15 例），なし：1.9%（1 例），0%］は，いずれの投与群でもベースラインの

心臓病変がなしの被験者と比較し，ベースラインに心臓病変を有していた被験者で発現割合が高かった（【CTD 5.3.5.1.1-1】AMY3001/CSR/AttTSFAE03H/TSFAE05H，表 2.7.4 付録-15）。

ベースラインの心臓病変有無別での血管障害（SOC）全体の発現割合（あり：32.9%，24.8%，なし：13.2%，18.2%），Grade 3 又は 4 の血管障害（SOC）の発現割合（あり：6.4%，4.5%，なし：1.9%，3.6%）は，いずれの投与群でもベースラインの心臓病変がなかった被験者と比較し，ベースラインに心臓病変を有していた被験者で発現割合が高い傾向を示した（【CTD 5.3.5.1.1-1】AMY3001/CSR/AttTSFAE02H/TSFAE03H）。

表 2.7.4-14 ベースラインの心臓障害有無別の有害事象の概要［AMY3001 試験，安全性解析対象集団］

	CyBorD n (%)			Dara SC + CyBorD n (%)		
	Yes	No	Total	Yes	No	Total
Analysis set: safety	133	55	188	140	53	193
Any TEAE	132 (99.2%)	53 (96.4%)	185 (98.4%)	138 (98.6%)	51 (96.2%)	189 (97.9%)
At least one related[a]	119 (89.5%)	50 (90.9%)	169 (89.9%)	130 (92.9%)	44 (83.0%)	174 (90.2%)
At least one related to daratumumab	1 (0.8%)	0	1 (0.5%)	85 (60.7%)	25 (47.2%)	110 (57.0%)
At least one related to cyclophosphamide	92 (69.2%)	39 (70.9%)	131 (69.7%)	89 (63.6%)	33 (62.3%)	122 (63.2%)
At least one related to bortezomib	106 (79.7%)	42 (76.4%)	148 (78.7%)	116 (82.9%)	40 (75.5%)	156 (80.8%)
At least one related to dexamethasone	93 (69.9%)	37 (67.3%)	130 (69.1%)	108 (77.1%)	35 (66.0%)	143 (74.1%)
Maximum toxicity grade						
Grade 1	5 (3.8%)	5 (9.1%)	10 (5.3%)	4 (2.9%)	4 (7.5%)	8 (4.1%)
Grade 2	40 (30.1%)	21 (38.2%)	61 (32.4%)	41 (29.3%)	21 (39.6%)	62 (32.1%)
Grade 3	60 (45.1%)	23 (41.8%)	83 (44.1%)	58 (41.4%)	21 (39.6%)	79 (40.9%)
Grade 4	12 (9.0%)	4 (7.3%)	16 (8.5%)	14 (10.0%)	4 (7.5%)	18 (9.3%)
Grade 5	15 (11.3%)	0	15 (8.0%)	21 (15.0%)	1 (1.9%)	22 (11.4%)
Any serious TEAE	57 (42.9%)	11 (20.0%)	68 (36.2%)	70 (50.0%)	13 (24.5%)	83 (43.0%)
At least one related[a]	23 (17.3%)	5 (9.1%)	28 (14.9%)	34 (24.3%)	6 (11.3%)	40 (20.7%)
At least one related to daratumumab	0	0	0	20 (14.3%)	4 (7.5%)	24 (12.4%)
At least one related to cyclophosphamide	11 (8.3%)	3 (5.5%)	14 (7.4%)	19 (13.6%)	4 (7.5%)	23 (11.9%)
At least one related to bortezomib	12 (9.0%)	2 (3.6%)	14 (7.4%)	24 (17.1%)	6 (11.3%)	30 (15.5%)
At least one related to dexamethasone	18 (13.5%)	5 (9.1%)	23 (12.2%)	23 (16.4%)	5 (9.4%)	28 (14.5%)
TEAE leading to discontinuation of daratumumab	0	0	0	7 (5.0%)	2 (3.8%)	9 (4.7%)
Related to daratumumab	0	0	0	3 (2.1%)	1 (1.9%)	4 (2.1%)
TEAE leading to discontinuation of cyclophosphamide	7 (5.3%)	5 (9.1%)	12 (6.4%)	10 (7.1%)	1 (1.9%)	11 (5.7%)
Related to cyclophosphamide	3 (2.3%)	1 (1.8%)	4 (2.1%)	5 (3.6%)	1 (1.9%)	6 (3.1%)
TEAE leading to discontinuation of bortezomib	8 (6.0%)	6 (10.9%)	14 (7.4%)	11 (7.9%)	1 (1.9%)	12 (6.2%)
Related to bortezomib	3 (2.3%)	2 (3.6%)	5 (2.7%)	7 (5.0%)	1 (1.9%)	8 (4.1%)
TEAE leading to discontinuation of dexamethasone	8 (6.0%)	5 (9.1%)	13 (6.9%)	9 (6.4%)	3 (5.7%)	12 (6.2%)
Related to dexamethasone	4 (3.0%)	3 (5.5%)	7 (3.7%)	5 (3.6%)	1 (1.9%)	6 (3.1%)
TEAE leading to discontinuation of study treatment[b]	3 (2.3%)	5 (9.1%)	8 (4.3%)	6 (4.3%)	2 (3.8%)	8 (4.1%)

	CyBorD n (%)			Dara SC + CyBorD n (%)		
	Yes	No	Total	Yes	No	Total

Keys: CyBorD = cyclophosphamide-bortezomib-dexamethasone; Dara SC = daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
Key: TEAE = treatment-emergent adverse event.
[a] TEAEs related to at least 1 of the 4 components of study treatment: cyclophosphamide, bortezomib, dexamethasone and daratumumab.
[b] This table includes AEs leading to discontinuation of all study treatment due to an adverse event on the end of treatment CRF page.
Note: Toxicity grade is defined according to the NCI CTCAE (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events) Version 4.03.

[TSFAE01H.RTF] [\\WILBTIA\WILBTIA02\JNJ JJAMY3001_U\DBL\TLF\TSFAE01H.SAS] 16JUN2020, 15:17

2.7.4.4.1.3　ベースラインの腎機能（クレアチニン・クリアランス）

ベースラインの腎機能（CrCl）別での被験者数は，60 mL/min 未満が DCyBorD 群 67 例（34.7%），CyBorD 群 61 例（32.4%）（以下同順），60 mL/min 以上が 126 例（65.3%），127 例（67.6%）であった（【CTD 5.3.5.1.1-1】AMY3001/CSR/AttTSFAE01G）。

ベースラインの腎機能別での有害事象の発現割合は，60 mL/min 未満が 98.5%，98.4%，60 mL/min 以上が 97.6%，98.4%で，ベースラインの腎機能別の発現割合は，群内及び群間のいずれも同程度であった（【CTD 5.3.5.1.1-1】AMY3001/CSR/AttTSFAE02G）。ベースラインの腎機能別での Grade 3 又は 4 の有害事象の発現割合（60 mL/min 未満：64.2%，65.6%，60 mL/min 以上：55.6%，53.5%），重篤な有害事象の発現割合（60 mL/min 未満：53.7%，47.5%，60 mL/min 以上：37.3%，30.7%）は，いずれの投与群でもベースラインの腎機能が 60 mL/min 以上の被験者と比較して 60 mL/min 未満の被験者で発現割合が高かった（【CTD 5.3.5.1.1-1】AMY3001/CSR/AttTSFAE03G/TSFAE05G）。死亡に至った有害事象（Grade 5）の発現割合は，60 mL/min 未満が 17.9%，8.2%，60 mL/min 以上が 7.9%，7.9%で，DCyBorD 群ではベースラインの腎機能が 60 mL/min 以上の被験者と比較して 60 mL/min 未満の被験者で発現割合が高かった（【CTD 5.3.5.1.1-1】AMY3001/CSR/AttTSFAE01G）。ベースラインの腎機能が 60 mL/min 未満で，死亡に至った有害事象（Grade 5）が認められた DCyBorD 群 12 例のうち，11 例はベースラインに心臓病変があり，8 例は心臓障害（SOC）に含まれる有害事象（PT）で死亡した（表 2.7.4 付録-16）。

2.7.4.4.1.4　他の内因性及び外因性要因別

性別

性別の被験者数は，男性が DCyBorD 群 106 例（54.9%），CyBorD 群 115 例（61.2%）（以下同順），女性が 87 例（45.1%），73 例（38.8%）であった（【CTD 5.3.5.1.1-1】AMY3001/CSR/AttTSFAE01D）。

性別の有害事象（男性：97.2%，98.3%，女性：98.9%，98.6%），及び死亡に至った有害事象（Grade 5）（男性：11.3%，7.8%，女性：11.5%，8.2%）の発現割合は，いずれの群も性別間で同程度であった（【CTD 5.3.5.1.1-1】AMY3001/CSR/AttTSFAE01D）。

Grade 3 又は 4 の有害事象の発現割合（男性：64.2%，54.8%，女性：51.7%，61.6%）は，DCyBorD 群では女性と比較して男性の発現割合が高かったが，CyBorD 群では女性と比較して男性の発現割合が低かった（【CTD 5.3.5.1.1-1】AMY3001/CSR/AttTSFAE03D）。

重篤な有害事象（男性：44.3%，33.9%，女性：41.4%，39.7%）の発現割合は，DCyBorD 群では性別間で同程度であったが，CyBorD 群では女性と比較して男性が低かった（【CTD 5.3.5.1.1-1】AMY3001/CSR/AttTSFAE01D）。

性別の感染症および寄生虫症（SOC）の発現割合は，女性（67.8%，69.9%）では群間で同程度であったが，男性（64.2%，43.5%）では CyBorD 群と比較して DCyBorD 群で発現割合が高かった（【CTD 5.3.5.1.1-1】AMY3001/CSR/AttTSFAE02D）。性別の Grade 3 又は 4 の感染症および寄生虫症（SOC）の発現割合（男性：16.0%，9.6%，女性：17.2%，11.0%）は，男女ともに

CyBorD 群と比較して DCyBorD 群で高かった（【CTD 5.3.5.1.1-1】AMY3001/CSR/AttTSFAE03D）。

年齢別

年齢区分別の被験者数は，65 歳未満が DCyBorD 群 106 例（54.9%），CyBorD 群 92 例（48.9%）（以下同順），65 歳以上が 87 例（45.1%），96 例（51.1%）であった（【CTD 5.3.5.1.1-1】AMY3001/CSR/AttTSFAE01E）。

年齢区分別の有害事象の発現割合は，65 歳未満が 98.1%，98.9%，65 歳以上が 97.7%，97.9%は，群内及び群間で同程度であった（【CTD 5.3.5.1.1-1】AMY3001/CSR/AttTSFAE01E）。年齢区分別の Grade 3 又は 4 の有害事象の発現割合（65 歳未満：50.9%，50.0%，65 歳以上：67.8%，64.6%），年齢区分別の重篤な有害事象の発現割合（65 歳未満：36.8%，23.9%，65 歳以上：50.6%，47.9%）は，いずれの投与群でも 65 歳以上の被験者で高かった（【CTD 5.3.5.1.1-1】AMY3001/CSR/AttTSFAE03E/TSFAE05E）。死亡に至った有害事象（Grade 5）の発現割合は，65 歳未満が 9.4%，3.3%，65 歳以上が 13.8%，12.5%であった（【CTD 5.3.5.1.1-1】AMY3001/CSR/AttTSFAE01E）。

年齢区分別の心臓障害（SOC）の発現割合は，65 歳未満が 33.0%，20.7%，65 歳以上が 32.2%，22.9%であった。重篤な心臓障害（SOC）の発現割合は，65 歳未満が 15.1%，9.8%，65 歳以上が 16.1%，16.7%で，CyBorD 群では 65 歳以上の被験者で発現割合が高かった（【CTD 5.3.5.1.1-1】AMY3001/CSR/AttTSFAE02E/TSFAE05E）。

年齢区分別の血液およびリンパ系障害（SOC）の発現割合（65 歳未満：33.0%，30.4%，65 歳以上：58.6%，51.0%），年齢区分別の Grade 3 又は 4 の血液およびリンパ系障害（SOC）の発現割合（65 歳未満：11.3%，8.7%，65 歳以上：26.4%，26.0%）は，いずれの投与群も 65 歳以上の被験者で発現割合が高かった（【CTD 5.3.5.1.1-1】AMY3001/CSR/AttTSFAE02E/TSFAE03E）。

年齢区分別の感染症および寄生虫症（SOC）の発現割合は，65 歳未満が 67.9%，53.3%，65 歳以上が 63.2%，54.2%で，各群の年齢区分別の発現割合は同程度であった（【CTD 5.3.5.1.1-1】AMY3001/CSR/AttTSFAE02E）。年齢区分別の Grade 3 又は 4 の感染症および寄生虫症（SOC）の発現割合は，65 歳未満が 13.2%，8.7%，65 歳以上が 20.7%，11.5%であり，DCyBorD 群では 65 歳以上の被験者で発現割合が高かった。DCyBorD 群の 65 歳未満の被験者と比較して 65 歳以上の被験者で発現割合が 2%以上高かった Grade 3 又は 4 の感染症および寄生虫症（SOC）の事象は，肺炎（65 歳未満：5.7%，65 歳以上：10.3%），下気道感染（65 歳未満：0%，65 歳以上：2.3%）であった（【CTD 5.3.5.1.1-1】AMY3001/CSR/AttTSFAE03E）。年齢区分別の重篤な感染症および寄生虫症（SOC）の発現割合は，65 歳未満が 15.1%，7.6%，65 歳以上が 17.2%，9.4%であった。DCyBorD 群の 65 歳未満の被験者と比較して 65 歳以上の被験者で発現割合が 2%以上高かった重篤な感染症および寄生虫症（SOC）の事象は，肺炎（10.3%，4.7%）であった（【CTD 5.3.5.1.1-1】AMY3001/CSR/AttTSFAE05E）。

人種別

人種別の被験者数は，白人が DCyBorD 群 149 例（77.2%），CyBorD 群 139 例（73.9%）（以下同順），アジア人が 30 例（15.5%），34 例（18.1%），その他が 14 例（7.3%），15 例（8.0%）であった（【CTD 5.3.5.1.1-1】AMY3001/CSR/AttTSFAE01F）。

人種別の有害事象の発現割合は群間で同程度であった（白人：97.3%，98.6%，アジア人：100%，97.1%，その他：100%，100%）（【CTD 5.3.5.1.1-1】AMY3001/CSR/AttTSFAE01F）。人種別の有害事象の発現割合に 10%以上群間差のあった有害事象（SOC）が認められたが，各事象の発現割合に大きな群間差は認められなかった。人種別の Grade 3 又は 4 の有害事象の発現割合は，白人が 55.7%，53.2%，アジア人が 66.7%，76.5%，その他が 71.4%，53.3%で，DCyBorD 群ではその他の人種での発現割合が最も高く，CyBorD 群ではアジア人での発現割合が最も高かった。人種別の Grade 3 又は 4 の有害事象では，血液およびリンパ系障害（SOC）の発現割合が最も高く，各人種での血液およびリンパ系障害（SOC）の発現割合は白人が 12.8%，10.8%，アジア人が 40.0%，38.2%，その他 28.6%，33.3%であり，いずれの投与群もアジア人での発現割合が高かった。人種別の重篤な有害事象の発現割合は，白人が 43.0%，34.5%，アジア人が 36.7%，44.1%，その他が 57.1%，33.3%で，DCyBorD 群ではその他の人種での発現割合が最も高く，CyBorD 群ではアジア人での発現割合が最も高かった（【CTD 5.3.5.1.1-1】AMY3001/CSR/AttTSFAE02F/TSFAE03F/TSFAE05F）。

ベースラインの肝機能別

ベースラインの肝機能別の被験者数は，正常が DCyBorD 群 154 例（79.8%），CyBorD 群 149 例（79.3%）（以下同順），異常が 39 例（20.2%），39 例（20.7%）であった（【CTD 5.3.5.1.1-1】AMY3001/CSR/AttTSFAE01KZ）。

ベースラインの肝機能別での有害事象の発現割合は，正常が 97.4%，99.3%，異常が 100.0%，94.9%で，ベースラインの肝機能にかかわらず有害事象の発現割合は群間で同程度であった（【CTD 5.3.5.1.1-1】AMY3001/CSR/AttTSFAE01KZ）。ベースラインの肝機能別での Grade 3 又は 4 の有害事象の発現割合（正常：56.5%，57.0%，異常：66.7%，59.0%），ベースラインの肝機能別での重篤な有害事象の発現割合（正常：40.3%，36.2%，異常：53.8%，35.9%）は，DCyBorD 群では肝機能異常を有していた被験者で発現割合が高かったが，CyBorD 群ではベースラインの肝機能別の発現割合は同程度であった。ベースラインの肝機能別での死亡に至った有害事象（Grade 5）の発現割合［正常：9.1%（14 例），6.7%（10 例），異常：20.5%（8 例），12.8%（5 例）］は，いずれの投与群も肝機能異常を有していた被験者で発現割合が高かった（【CTD 5.3.5.1.1-1】AMY3001/CSR/AttTSFAE01KZ/TSFAE03KZ/TSFAE05KZ）。

2.7.4.4.1.5　曝露—応答関係特性

安全性に関する曝露—応答解析の結果，AMY3001 試験で認められた有害事象［IRR，血球減少症に関する有害事象（好中球減少症含む），感染症および寄生虫症（SOC），心臓障害（SOC），腎および尿路障害（SOC）］とダラツムマブの曝露量との間に明らかな関連は認められなかった【CTD 2.7.2.3.3.2 (2)】。

2.7.4.4.2　薬物相互作用

ダラツムマブ，ボルテゾミブ，シクロホスファミド水和物及びデキサメタゾンの薬物相互作用に関する安全性データの解析は AMY3001 試験では実施しなかった。

ダラツムマブとシクロホスファミド，ボルテゾミブ及びデキサメタゾンの消失機序は重複しておらず，ダラツムマブは抗体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。さらに，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。以上から，ダラツムマブとこれらの薬剤が薬物相互作用を示す可能性は低いと考えられる【CTD 2.7.2.3.1】。

なお，ダラツムマブ皮下注製剤に含まれる rHuPH20 のバイオアベイラビリティは低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【CTD 2.7.2.3.1】。

ボルテゾミブの薬物相互作用を検討した臨床薬理試験の結果は，ボルテゾミブの 2010 年 11 月 29 日一部変更承認申請時 CTD2.7.2 参照のこと。MMY1001 試験で，ダラツムマブとボルテゾミブを含む低分子薬の薬物動態プロファイルを評価した結果，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）療法におけるボルテゾミブの薬物動態について明らかな薬物相互作用は認められなかった（ダラツムマブの 2018 年 12 月 14 日一部変更承認申請時 CTD 2.7.2.2.1 参照）。

2.7.4.4.3　妊娠及び授乳時の使用

妊娠中のダラツムマブ投与について，ヒト又は動物を対象にリスクを評価した試験データはない。IgG モノクローナル抗体は妊娠第 1 三半期以降に胎盤へ移行することが知られているため，ダラツムマブによる治療のベネフィットがリスクを上回ると考えられる場合を除き，妊娠期間中にダラツムマブを投与しないこととした。ダラツムマブ投与期間中に妊娠した場合，被験者は胎児への潜在的なリスクについて情報提供されることとした。胎児への曝露を避けるため，ダラツムマブの投与期間中及び投与中止後 3 カ月まで，妊娠可能な女性は有効な避妊方法を用いることとした。

ダラツムマブ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 IgG は乳汁中へ移行し新生児及び乳児の消化管で分解されるが吸収はされないため，乳汁中の IgG は新生児及び乳児の血液循環に移行しないことが示唆されている [1)]。乳汁中に含まれるダラツムマブの乳児に対するリスクは明らかでないため，授乳の中止又はダラツムマブの投与を中止するかについては，母乳による乳児への授乳とダラツムマブによる母体への治療の各ベネフィットを考慮し判断することとした。

ボルテゾミブ 0.05 mg/kg（0.6 mg/m^2）を器官形成期の妊娠ウサギに投与した場合，有意な着床後死亡の増加とそれに伴う生存胎児数の減少が認められ，生存胎児の体重は有意に減少した。添付文書では，授乳中の婦人に投与しないことが望ましいが，やむを得ず投与する場合には授乳を中止させ，妊娠可能年齢にある婦人では避妊するよう注意喚起している。

シクロホスファミド水和物は，催奇形性の疑いが報告されている。シクロホスファミド水和物 2.5 mg/kg を投与した雌ラットで，胚・胎児の死亡及び催奇形性が報告されている。シクロホスファミド水和物 5.1 mg/kg を投与した雄ラットを，シクロホスファミド水和物を投与しない雌ラットと交配させた場合，胎児の死亡増加及び奇形が認められている。添付文書では，授乳婦に投与する場合には，授乳を中止するよう注意喚起している。

デキサメタゾンは，動物実験で催奇形作用が報告されている。また，新生児に副腎不全を起こすことがある。デキサメタゾン 0.8 mg をマウスの妊娠 8～14 日までの期間に 1 日 1 回投与した試験，及びデキサメタゾン 0.08 mg を妊娠 9～13 日までの期間に各日を投与初日としそれぞれ 4 日間連続投与した試験で，口蓋裂の発生が認められている。添付文書では，デキサメタゾンは母乳中へ移行することがあるため，投与中は授乳を中止するよう注意喚起している。

2.7.4.4.4　過量投与

ダラツムマブの過量投与に対する解毒剤はないため，過量投与が認められた場合は，患者に有害作用の徴候又は症状がないかをモニタリングするとともに，適切な対症療法を直ちに開始することとした。

ボルテゾミブの過量投与に対する解毒剤は存在しない。添付文書では過量投与が起きた場合は，患者のバイタルサインを観察し，血圧（輸液，昇圧薬又は強心薬等により）及び体温を維持するために，適切な支持療法を行うよう注意喚起している。

シクロホスファミド水和物は特有の解毒剤を有していないが，血液透析により除去されるとの報告がある。なお，シクロホスファミド水和物（原末，※今回の申請対象外製剤）のインタビューフォームでは，過量投与が疑われた場合は投与を中止し，中毒症状の出現等，患者の状態により血液透析を考慮するとともに，輸血，血液造血因子の投与等の対症療法を行うよう注意喚起している。

デキサメタゾンのインタビューフォームでは，過量投与したときの治療は支持療法，対症療法とされている。患者の状態による，急性の過量投与の場合，対症療法には胃洗浄，催吐が含まれるとされている。

2.7.4.4.5　薬物乱用

全身性 AL アミロイドーシス患者に対する DCyBorD 療法において，ダラツムマブ皮下注製剤，ボルテゾミブ，シクロホスファミド水和物及びデキサメタゾンは，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又は新規治療を開始するまで継続することとした。

なお，rHuPH20 は血液循環にほとんど移行しないため，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。

全身性 AL アミロイドーシス患者を対象としたボルテゾミブ，シクロホスファミド水和物及びデキサメタゾンの離脱症状，反跳現象を評価するための試験は行われていない。

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

自動車の運転及び機械操作，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）が自動車の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」欄に疲労を記載し注意喚起する予定である。

ボルテゾミブを投与された患者で疲労，浮動性めまい，失神，起立性低血圧，霧視が認められることがあるため，添付文書ではボルテゾミブ投与中の患者に自動車運転等の危険を伴う機械操作に従事させないよう注意喚起している。

全身性 AL アミロイドーシス患者を対象にシクロホスファミド水和物及びデキサメタゾンの自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能を評価するための試験は行われていない。

2.7.4.5　市販後データ

2.7.4.5.1　ダラツムマブ皮下注製剤

本申請時点で，海外及び国内のいずれにおいても，ダラツムマブ皮下注製剤は全身性 AL アミロイドーシスを適応症とした承認を取得していない。ダラツムマブ皮下注製剤は欧米で 2020 年 5 月及び 6 月に承認されているが，市販後データは十分に集積されていないため，ダラツムマブ点滴静注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。

2.7.4.5.2　ダラツムマブ点滴静注製剤

2020 年 3 月 31 日までに蓄積したダラツムマブ点滴静注製剤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 2020 年 3 月 31 日までに提供されたダラツムマブ点滴静注製剤（2,122,655,000 mg）に基づく市販後の推定曝露は 81,059 人年であった。2020 年 3 月 31 日までに Global safety database に蓄積された計 6,820 例のうち，医学的に確認できない又は特定不可であった 621 例を解析対象から除外し，残りの 6,199 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 3,893 例のうち，過半数が男性［55.4%（2,158/3,893 例）］であった。年齢又は年齢区分が報告されている 3,145 例のうち，過半数が高齢患者［62.0%（1,949/3,145 例）］であった。平均年齢は 66.5 歳で，年齢の中央値は 69 歳（範囲：1.7 歳～100 歳）であった。安全性の解析対象となった 6,199 例のうち，3,539 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（9.3%），疾患進行（4.4%），死亡（3.6%），好中球減少症（3.2%），肺炎（3.0%），形質細胞性骨髄腫及び血小板減少症（各 2.8%），並びに呼吸困難

（2.7%）であった。死亡に至った有害事象が 621 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（29.7%），疾患進行（10.4%），形質細胞性骨髄腫（7.2%），肺炎及び敗血症（各 3.5%），敗血性ショック（2.4%）並びに感染（2.1%）であった。本調査期間中（2015 年 11 月 16 日～2020 年 3 月 31 日）では，新たな安全性上の懸念は認められなかった。

また，2015 年 11 月 16 日（国際誕生日）から 2020 年 3 月 31 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 5.3.6.2】に示す。

2.7.4.5.3　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（IND66888）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，この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 5.3.6.3】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 5.3.6.4】に示す。

2.7.4.5.4　ボルテゾミブ

ボルテゾミブは 110 カ国以上で販売されている。Global safety database に蓄積されたボルテゾミブの市販後安全性データを Periodic Benefit Risk Evaluation Report（調査期間：2018 年 4 月 26 日～2019 年 4 月 25 日，2019 年 4 月 26 日～2020 年 4 月 25 日）に示す（【CTD 5.3.6.5】参照）。企業による介入試験での累積投与例数は約 7,537 例であった。発売から 2020 年 4 月 30 日までの投与例数は 1,174,969 例と推定された。調査期間中にギラン・バレー症候群が重要な潜在的リスクとなったが，Company Core Data Sheet には掲載されなかった。ボルテゾミブは既承認の適応症に対し，引き続き良好なベネフィット・リスクプロファイルを示すと評価された。

2003 年 5 月 13 日（国際誕生日）から 2020 年 4 月 25 日までに，市販後に自発報告された重篤な有害事象の一覧を【CTD 5.3.6.6】に示す。

2.7.4.5.5　シクロホスファミド水和物

国内では，注射用エンドキサン 100 mg（旧販売名：注射用エンドキサン）は 1962 年から，及び同 500 mg は 1966 年から販売開始している。さらに，エンドキサン錠 50 mg（旧販売名：エンドキサン P 錠）は 1992 年から販売開始している。両剤は多発性骨髄腫等を含む複数悪性腫瘍の自覚的並びに他覚的症状の緩解等の複数の効能・効果で製造販売承認を取得しており，注射用エンドキサン 100 mg 及び同 500 mg の再評価結果が 1982 年に，エンドキサン錠 50 mg の再評価結果が 1986 年に公表されている。なお，いずれも再審査は実施されていない。

2.7.4.5.6　デキサメタゾン

国内では，デカドロン錠 0.5 mg［旧販売名：デカドロン錠］は 1959 年から，デカドロン錠 4 mg は 2014 年から販売開始している。悪性腫瘍，抗悪性腫瘍剤（シスプラチン等）投与に伴う消化器症状（悪心・嘔吐）等の複数の効能・効果で製造販売承認を取得しており，1984 年及び 1990 年に再評価結果が公表されている。なお，再審査には該当しない。

参考文献

1） 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: The Assessments of Adverse Events of Clinical Interest (Study 54767414AMY3001)

表 2.7.4 付録-2 TSIDEM01:Summary of Demographics and Baseline Characteristics; Intent-to-treat Analysis Set (Study 54767414AMY3001)

表 2.7.4 付録-3 TSIDEM02:Summary of Baseline Disease Characteristics; Intent-to-treat Analysis Set (Study 54767414AMY3001)

表 2.7.4 付録-4 TSIDEM01_JPN:Summary of Demographics and Baseline Characteristics;Intent-to-treat Analysis Set (Study 54767414AMY3001)

表 2.7.4 付録-5 TSIDEM02_JPN:Summary of Baseline Disease Characteristics;Intent-to-treat Analysis Set (Study 54767414AMY3001)

表 2.7.4 付録-6 TSFAE01B_JST:Overall Summary of Treatment-emergent Adverse Events by Route of Cyclophosphamide; Safety Analysis Set (Study 54767414AMY3001)

表 2.7.4 付録-7 TSFAE02_JST:Number of Subjects with Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term by Route of Cyclophosphamide; Safety Analysis Set (Study 54767414AMY3001)

表 2.7.4 付録-8 TSFAE09_JPN:Number of Subjects with a Treatment-emergent Adverse Event with Outcome Death by Preferred Term and Relationship;Safety Analysis Set (Study 54767414AMY3001)

表 2.7.4 付録-9 TSFAE04:Number of Subjects With Treatment-emergent Adverse Events Related to Study Treatment by System Organ Class, Preferred Term and Relationship; Safety Analysis Set (Study 54767414AMY3001)

表 2.7.4 付録-10 TSFAE04A:Number of Subjects With Toxicity Grade 3 or 4 Treatment-emergent Adverse Events Related to Study Treatment by System Organ Class, Preferred Term and Relationship; Safety Analysis Set (Study 54767414AMY3001)

表 2.7.4 付録-11 TSFAE02B_JPN:Most Commonly Reported(>10%) Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term;Safety Analysis Set (Study 54767414AMY3001)

表 2.7.4 付録-12 TSFAE03_JPN:Number of Subjects With Toxicity Grade 3 or 4 Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term;Safety Analysis Set (Study 54767414AMY3001)

表 2.7.4 付録-13 TSFDTH02Z:Summary of Death and Cause of Death Within 6 Months of First Study Treatment Dose; Safety Analysis Set (Study 54767414AMY3001)

表 2.7.4 付録-14 LSFDTH01: Listing of Deaths During the Treatment Phase; Safety Analysis Set (Study 54767414AMY3001)

表 2.7.4 付録-15 TSFAE09HZ: Number of Subjects with a Treatment-emergent Adverse Event with Outcome Death by Cardiac Involvement at Baseline, System Organ Class and Preferred Term;Safety Analysis Set (Study 54767414AMY3001)

表 2.7.4 付録-16 LSFDTH03AZ: Listing of Treatment-emergent Adverse Events Leading to Death with Baseline Renal Function; Safety Analysis Set (Study54767414AMY3001)

表 2.7.4 付録-17 TSFAE09BZ:Number of Subjects with a Treatment-emergent Adverse Event with Outcome Death by System Organ Class, Preferred Term and Baseline Cardiac Stage; Safety Analysis Set (Study 54767414AMY3001)

表 2.7.4 付録-18 LSFDTH03: Listing of Treatment-emergent Adverse Events Leading to Death; Safety Analysis Set (Study 54767414AMY3001)

表 2.7.4 付録-19 TSFDTH01_JPN: Summary of Death and Cause of Death; Safety Analysis Set (Study 54767414AMY3001)

表 2.7.4 付録-20 LSFAE03: List of Subjects With Any Treatment-emergent Serious Adverse Events; Safety Analysis Set (Study 54767414AMY3001)

表 2.7.4 付録-21 TSFAE05_JPN Number of Subjects With Treatment-emergent Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term; Safety Analysis Set (Study 54767414AMY3001)

表 2.7.4 付録-22 TSFAE08_JPN:Number of Subjects With Treatment-emergent Adverse Events Leading to Discontinuation of Study Treatment by System Organ Class and Preferred Term;Safety Analysis Set (Study 54767414AMY3001)

表 2.7.4 付録-23 TSFAE07:Number of Subjects With Treatment-emergent Adverse Events Leading to Discontinuation of Any Study Treatment by System Organ Class and Preferred Term; Safety Analysis Set (Study 54767414AMY3001)

表 2.7.4 付録-24 LSFAE08:List of Subjects with Any Treatment-emergent Adverse Events Leading to Discontinuation of Any Study Treatment; Safety Analysis Set (Study 54767414AMY3001)

表 2.7.4 付録-25 TSFAE07_JPN:Number of Subjects With Treatment-emergent Adverse Events Leading to Discontinuation of Any Study Treatment by System Organ Class and Preferred Term;Safety Analysis Set (Study 54767414AMY3001)

表 2.7.4 付録-26 TSFAE06: Number of Subjects With Treatment-emergent Adverse Events Leading to Treatment Cycle Delays or Dose Modifications by System Organ Class and Preferred Term; Safety Analysis Set (Study 54767414AMY3001)

表 2.7.4 付録-27 TSFAE06_JPN:Number of Subjects With Treatment-emergent Adverse Events Leading to Treatment Cycle Delays or Dose Modifications by System Organ Class and Preferred Term;Safety Analysis Set (Study 54767414AMY3001)

表 2.7.4 付録-28 TSFAE01_JRMP_PART1OF3:Number of Subjects With 1 or More Daratumumab IRR Treatment-emergent Adverse Events by MedDRA System-Organ Class, Preferred Term and Maximum Toxicity Grade; Safety Population (Study 54767414AMY3001)

表 2.7.4 付録-29 TSFAE01_JRMP_PART2OF3:Number of Subjects With 1 or More Daratumumab IRR Treatment-emergent Adverse Events by MedDRA System-Organ Class, Preferred Term and Maximum Toxicity Grade; Safety Population (Study 54767414AMY3001)

表 2.7.4 付録-30 TSFAE01_JRMP_PART3OF3:Number of Subjects With 1 or More Daratumumab IRR Treatment-emergent Adverse Events by MedDRA System-Organ Class, Preferred Term and Maximum Toxicity Grade; Safety Population (Study 54767414AMY3001)

表 2.7.4 付録-31 TSFAE10:Number of Subjects with Treatment-emergent Infusion-related Reactions by System Organ Class, Preferred Term and Maximum Toxicity Grade; Safety Analysis Set (Study 54767414AMY3001)

表 2.7.4 付録-32 TSFAE10A:Time to Onset of Infusion-related Reaction; Safety Analysis Set (Study 54767414AMY3001)

表 2.7.4 付録-33 TSFAE10_JPN:Number of Subjects with Treatment-emergent Infusion-Related Reactions by System Organ Class, Preferred Term and Maximum Toxicity Grade;Safety Analysis Set (Study 54767414AMY3001)

表 2.7.4 付録-34 TSFAE10A_JPN:Time to Onset of Infusion-Related Reaction;Safety Analysis Set (Study 54767414AMY3001)

表 2.7.4 付録-35 TSFAE11:Number of Subjects with Treatment-emergent Local Injection Site Reactions by System Organ Class, Preferred Term and Maximum Toxicity Grade; Safety Analysis Set (Study 54767414AMY3001)

表 2.7.4 付録-36 TSFAE11A:Time to Onset of Local Injection Site Reactions; Safety Analysis Set (Study 54767414AMY3001)

表 2.7.4 付録-37 TSFAE11Z: Number of Subjects with Treatment-emergent Administration Related Reactions by System Organ Class, Preferred Term and Maximum Toxicity Grade;Safety Analysis Set (Study 54767414AMY3001)

表 2.7.4 付録-38 TSFAE11_JPN:Number of Subjects with Treatment-emergent Local Injection Site Reactions by System Organ Class, Preferred Term and Maximum Toxicity Grade;Safety Analysis Set (Study 54767414AMY3001)

表 2.7.4 付録-39 TSFAE02A_JPN:Number of Subjects With Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Cycle;Safety Analysis Set (Study 54767414AMY3001)

表 2.7.4 付録-40 TSFAE18: Number of Subjects with Treatment-emergent Hemorrhage Events by System Organ Class, Preferred Term and Maximum Toxicity Grade; Safety Analysis Set (Study 54767414AMY3001)

表 2.7.4 付録-41 TSFAE18P1_JPN: Number of Subjects with Treatment-emergent Hemorrhage Events by MedDRA System Organ Class, Preferred Term and Maximum Toxicity Grade;Safety Analysis Set (Study 54767414AMY3001)

表 2.7.4 付録-42 TSFAE18P2_JPN: Number of Subjects with Treatment-emergent Hemorrhage Events by MedDRA System Organ Class, Preferred Term and Maximum Toxicity Grade;Safety Analysis Set (Study 54767414AMY3001)

表 2.7.4 付録-43 TSFAE13: Number of Subjects with Treatment-emergent Herpes Zoster Reactivation Events by High Level Term and Preferred Term; Safety Analysis Set (Study 54767414AMY3001)

表 2.7.4 付録-44 TSFAE19: Number of Subjects With Treatment-emergent Opportunistic Infections by System Organ Class and Preferred Term; Safety Analysis Set (Study 54767414AMY3001)

表 2.7.4 付録-45 TSFAE13_JPN:Number of Subjects with Treatment-emergent Herpes Zoster Reactivation Events by Higher Level Term and Preferred Term;Safety Analysis Set (Study 54767414AMY3001)

表 2.7.4 付録-46 TSFAE19_JPN:Number of Subjects with Opportunistic Infections by System Organ Class and Preferred Term;Safety Analysis Set (Study 54767414AMY3001)

表 2.7.4 付録-47 TSFAE02_JRMP_PART1OF3: Number of Subjects With 1 or More Daratumumab Special Interest Treatment-emergent Adverse Events by MedDRA System-Organ Class, Preferred Term and Maximum Toxicity Grade; Safety Population (Study 54767414AMY3001)

表 2.7.4 付録-48 TSFAE02_JRMP_PART2OF3: Number of Subjects With 1 or More Daratumumab Special Interest Treatment-emergent Adverse Events by MedDRA System-Organ Class, Preferred Term and Maximum Toxicity Grade; Safety Population (Study 54767414AMY3001)

表 2.7.4 付録-49 TSFAE02_JRMP_PART3OF3: Number of Subjects With 1 or More Daratumumab Special Interest Treatment-emergent Adverse Events by MedDRA System-Organ Class, Preferred Term and Maximum Toxicity Grade; Safety Population (Study 54767414AMY3001)

表 2.7.4 付録-50 TSFAE14: Number of Subjects with Treatment-emergent Peripheral Neuropathies by High Level Term and Preferred Term; Safety Analysis Set (Study 54767414AMY3001)

表 2.7.4 付録-51 TSFAE15: Number of Subjects with Treatment-emergent Cardiac Disorders by High Level Term and Preferred Term; Safety Analysis Set (Study 54767414AMY3001)

表 2.7.4 付録-52 TSFLAB04: Summary of Worst Toxicity Grade During Treatment in Hematology and Chemistry; Safety Analysis Set (Study 54767414AMY3001)

表 2.7.4 付録-53 TSFLAB04_JPN:Summary of Worst Toxicity Grade During Treatment in Hematology and Chemistry;Safety Analysis Set (Study 54767414AMY3001)

表 2.7.4 付録-54 TSFAE08I_WT:Number of Subjects With Treatment-emergent Adverse Events Leading to Discontinuation of Study Treatment by Baseline Weight, System Organ Class and Preferred Term;Safety Analysis Set (Study 54767414AMY3001)

表 2.7.4 付録-55 TSFAE15A1Z:Number of Subjects with Treatment-emergent Cardiac Disorders by System Organ Class, Preferred Term and Baseline Cardiac Stage I; Safety Analysis Set (Study 54767414AMY3001)

表 2.7.4 付録-56 TSFAE15A2Z:Number of Subjects with Treatment-emergent Cardiac Disorders by System Organ Class, Preferred Term and Baseline Cardiac Stage II; Safety Analysis Set (Study 54767414AMY3001)

表 2.7.4 付録-57 TSFAE15A3Z:Number of Subjects with Treatment-emergent Cardiac Disorders by System Organ Class, Preferred Term and Baseline Cardiac Stage IIIa/IIIb; Safety Analysis Set (Study 54767414AMY3001)

表 2.7.4 付録-58 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 (Studies 54767414MMY3012 SC 4MSU and 54767414AMY3001 D-CyBorD)

表 2.7.4 付録-59 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 (Studies 54767414MMY3012 SC 4MSU and 54767414AMY3001 D-CyBorD)

表 2.7.4 付録-60 TSFAE03_JPI:Number of Subjects With 1 or More Treatment-emergent Adverse Events Related to Velcade Treatment by MedDRA System-Organ Class and Preferred Term;Safety Population (Study 54767414AMY3001)

表 2.7.4-付録-1 Adverse Event Terms: The Assessments of Adverse Events of Clinical Interest (Study 54767414AMY3001)

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 reactions on the adverse event CRF page.
Local injection-site reactions associated with daratumumab	Treatment-emergent adverse events that are flagged as injection-site reactions on the adverse event CRF page.
Local injection-site reactions associated with any component of study treatment	Searched by AEDECOD terms: Injection site erythema, Injection site pain, Infusion site pain, Injection site bruising, Injection site discolouration, Injection site pruritus, Injection site swelling, Erythema, Pruritus, Rash, Skin discolouration, Skin hyperpigmentation, Skin irritation.
Hemorrhage events	Adverse events defined by Standardized MedDRA Queries (SMQ) with the first subcategory SMQ of hemorrhage terms (exclude laboratory terms).
Infections and infestations	Adverse events with System Organ Class of infections and infestations.
Herpes zoster reactivation	Identify the following preferred terms: Herpes zoster
Opportunistic infections	Oral Candidiasis, Oral fungal infection, Oro-pharyngeal aspergillosis, Oropharyngitis fungal, Osteomyelitis blastomyces, Osteomyelitis fungal, Osteomyelitis salmonella, Pancreatitis fungal, Pantoea agglomerans infection, Paracoccidioides infection, Parapox virus infection, Parasitic encephalitis, Parechovirus infection, Penicillium infection, Pericarditis fungal, Pericarditis histoplasma, Peritoneal candidiasis, Pneumocystis jirovecii pneumonia, Pneumocystis jirovecii infection, Pneumonia blastomyces, Pneumonia cryptococcal, Pneumonia cytomegaloviral, Pneumonia fungal, Pneumonia herpes viral, Pneumonia salmonella, Pneumonia toxoplasmal, Polyomavirus-associated nephropathy
Interferences for blood typing	Includes all subjects who had one or more occurrences of an adverse event that coded to the following MedDRA terms: Coombs indirect test positive, Crossmatch incompatible, Laboratory test interference; the subject is counted only once regardless of the number of events or the number of occurrences.
Second primary malignancies (SPM)	SPM determined by investigators were reported as "New Malignancies" in CRF.
Tumour lysis syndromes	SMQ (narrow): Tumour lysis syndrome, Tumour necrosis, Haemorrhagic tumour necrosis
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
Peripheral neuropathies	Adverse events with High Level Term (HLT) of peripheral neuropathies NEC.
Cardiac disorders	Adverse events with System Organ Class of cardiac disorders.
Renal and urinary disorders	Adverse events with System Organ Class of renal and urinary disorders.
Hepatobiliary disorders	Adverse events with System Organ Class of hepatobiliary disorders.

表 2.7.4-付録-2 TSIDEM01:Summary of Demographics and Baseline Characteristics; Intent-to-treat Analysis Set (Study 54767414AMY3001)

	CyBorD	Dara SC + CyBorD	Total
Analysis set: intent-to-treat	193	195	388
Age, years			
N	193	195	388
Mean (SD)	64.0 (9.66)	62.2 (10.16)	63.1 (9.94)
Median	64.0	62.0	64.0
Range	(35; 86)	(34; 87)	(34; 87)
Category, n (%)			
< 65	97 (50.3%)	108 (55.4%)	205 (52.8%)
>= 65	96 (49.7%)	87 (44.6%)	183 (47.2%)
Sex, n (%)			
N	193	195	388
Female	76 (39.4%)	87 (44.6%)	163 (42.0%)
Male	117 (60.6%)	108 (55.4%)	225 (58.0%)
Race, n (%)			
N	193	195	388
American Indian or Alaska Native	2 (1.0%)	1 (0.5%)	3 (0.8%)
Asian	34 (17.6%)	30 (15.4%)	64 (16.5%)
Black or African American	7 (3.6%)	6 (3.1%)	13 (3.4%)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
White	143 (74.1%)	151 (77.4%)	294 (75.8%)
Multiple	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
Unknown	5 (2.6%)	7 (3.6%)	12 (3.1%)
Ethnicity, n (%)			
N	193	195	388
Hispanic or Latino	13 (6.7%)	9 (4.6%)	22 (5.7%)
Not Hispanic or Latino	176 (91.2%)	179 (91.8%)	355 (91.5%)
Unknown	4 (2.1%)	7 (3.6%)	11 (2.8%)
Weight, kg			
N	193	195	388
Mean (SD)	73.41 (17.345)	73.38 (15.896)	73.40 (16.611)
Median	70.00	73.00	72.00
Range	(38.0; 134.6)	(41.5; 141.5)	(38.0; 141.5)
Category,n(%)			
<=65 kg	74 (38.3%)	62 (31.8%)	136 (35.1%)
>65 to 85 kg	74 (38.3%)	96 (49.2%)	170 (43.8%)
>85 kg	45 (23.3%)	37 (19.0%)	82 (21.1%)
Height, cm			
N	193	195	388
Mean (SD)	168.13 (10.231)	167.32 (10.449)	167.72 (10.336)
Median	168.10	167.20	168.00
Range	(139.1; 193.0)	(140.0; 190.5)	(139.1; 193.0)
Body surface area, m^2			
N	193	195	388
Mean (SD)	1.84 (0.255)	1.84 (0.237)	1.84 (0.246)
Median	1.81	1.83	1.81
Range	(1.2; 2.7)	(1.3; 2.5)	(1.2; 2.7)
Baseline ECOG score, n (%)			
N	193	195	388
0	71 (36.8%)	90 (46.2%)	161 (41.5%)
1	106 (54.9%)	86 (44.1%)	192 (49.5%)
2	16 (8.3%)	19 (9.7%)	35 (9.0%)

表 2.7.4-付録-2 TSIDEM01:Summary of Demographics and Baseline Characteristics; Intent-to-treat Analysis Set (Study 54767414AMY3001)

	CyBorD	Dara SC + CyBorD	Total

Keys: CyBorD = cyclophosphamide-bortezomib-dexamethasone; Dara SC = daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
Key: ECOG = eastern cooperative oncology group.
Note: Percentages are calculated with the number of subjects in each treatment group with available data as denominator.

[TSIDEM01.RTF] [\\WILBTIA\WILBTIA02\JNJ JJAMY3001_U\DBL\TLF\TSIDEM01.SAS] 16JUN2020, 14:45

表 2.7.4-付録-3 TSIDEM02:Summary of Baseline Disease Characteristics; Intent-to-treat Analysis Set (Study 54767414AMY3001)

	CyBorD	Dara SC + CyBorD	Total
Analysis set: intent-to-treat	193	195	388
Time since initial AL Amyloidosis diagnosis, days			
N	193	195	388
Mean (SD)	62.4 (90.70)	101.5 (220.22)	82.1 (169.63)
Median	43.0	48.0	43.0
Range	(5; 1102)	(8; 1611)	(5; 1611)
Category, n(%)			
<=30	55 (28.5%)	51 (26.2%)	106 (27.3%)
>30-60	83 (43.0%)	74 (37.9%)	157 (40.5%)
>60	55 (28.5%)	70 (35.9%)	125 (32.2%)
Type of measurable disease, n (%)			
N	190	194	384
Serum M-protein only	8 (4.2%)	21 (10.8%)	29 (7.6%)
Serum FLC only	122 (64.2%)	110 (56.7%)	232 (60.4%)
Serum M-protein + FLC	60 (31.6%)	63 (32.5%)	123 (32.0%)
Isotype of AL based on either immunofixation or light chain, n (%)			
N	193	195	388
Lambda	149 (77.2%)	158 (81.0%)	307 (79.1%)
Kappa	44 (22.8%)	37 (19.0%)	81 (20.9%)
Light chain only	70 (36.3%)	72 (36.9%)	142 (36.6%)
Heavy chain	106 (54.9%)	111 (56.9%)	217 (55.9%)
IgA	18 (9.3%)	30 (15.4%)	48 (12.4%)
IgD	9 (4.7%)	3 (1.5%)	12 (3.1%)
IgE	0	0	0
IgG	74 (38.3%)	73 (37.4%)	147 (37.9%)
IgM	2 (1.0%)	4 (2.1%)	6 (1.5%)
Biclonal	3 (1.6%)	1 (0.5%)	4 (1.0%)
Not detected by immunofixation	17 (8.8%)	12 (6.2%)	29 (7.5%)
Organ Involvement, n (%)			
N	193	195	388
Heart	137 (71.0%)	140 (71.8%)	277 (71.4%)
Kidney	114 (59.1%)	115 (59.0%)	229 (59.0%)
Liver	16 (8.3%)	15 (7.7%)	31 (8.0%)
Gastrointestinal tract	29 (15.0%)	30 (15.4%)	59 (15.2%)
Lung	5 (2.6%)	3 (1.5%)	8 (2.1%)
Nerve	33 (17.1%)	42 (21.5%)	75 (19.3%)
PNS	24 (12.4%)	32 (16.4%)	56 (14.4%)
ANS	11 (5.7%)	11 (5.6%)	22 (5.7%)
Soft tissue	55 (28.5%)	51 (26.2%)	106 (27.3%)
Number of organs involved			
N	193	195	388
Mean (SD)	2.0 (1.03)	2.0 (0.97)	2.0 (1.00)
Median	2.0	2.0	2.0
Range	(1; 6)	(1; 5)	(1; 6)
Category, n(%)			
1 organ	68 (35.2%)	66 (33.8%)	134 (34.5%)
2 organs	77 (39.9%)	76 (39.0%)	153 (39.4%)
>=3 organs	48 (24.9%)	53 (27.2%)	101 (26.0%)
Cardiac stage based on Mayo Clinic Cardiac Staging System[a], n (%)			
N	193	195	388
I	43 (22.3%)	47 (24.1%)	90 (23.2%)
II	80 (41.5%)	76 (39.0%)	156 (40.2%)
IIIa	64 (33.2%)	70 (35.9%)	134 (34.5%)
IIIb	6 (3.1%)	2 (1.0%)	8 (2.1%)
NYHA class, n (%)			

表 2.7.4-付録-3 TSIDEM02:Summary of Baseline Disease Characteristics; Intent-to-treat Analysis Set (Study 54767414AMY3001)

	CyBorD	Dara SC + CyBorD	Total
N	193	195	388
I	94 (48.7%)	101 (51.8%)	195 (50.3%)
II	89 (46.1%)	77 (39.5%)	166 (42.8%)
IIIA	10 (5.2%)	17 (8.7%)	27 (7.0%)
Renal function status - creatinine clearance, n (%)			
N	193	195	388
<60 mL/min	62 (32.1%)	69 (35.4%)	131 (33.8%)
>=60 mL/min	131 (67.9%)	126 (64.6%)	257 (66.2%)
Chronic kidney disease stage[b], n (%)			
N	193	195	388
I	55 (28.5%)	60 (30.8%)	115 (29.6%)
II	76 (39.4%)	69 (35.4%)	145 (37.4%)
III	41 (21.2%)	51 (26.2%)	92 (23.7%)
IV	21 (10.9%)	15 (7.7%)	36 (9.3%)
V (End stage renal disease)	0	0	0
Renal stage[c], n (%)			
N	193	193	386
I	101 (52.3%)	107 (55.4%)	208 (53.9%)
II	74 (38.3%)	67 (34.7%)	141 (36.5%)
III	18 (9.3%)	19 (9.8%)	37 (9.6%)
Cytogenetic risk at study entry[d], n (%)			
N	166	155	321
High risk	19 (11.4%)	17 (11.0%)	36 (11.2%)
Standard risk	147 (88.6%)	138 (89.0%)	285 (88.8%)

Keys: CyBorD = cyclophosphamide-bortezomib-dexamethasone; Dara SC = daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
Keys: ANS = autonomic nerve system; dFLC = difference between involved and uninvolved free light chains; iFLC = involved free light chains; PNS = peripheral nerve system.
[a] Cardiac stage is derived based on the combination of NT-proBNP (N-terminal pro b-type natriuretic peptide) and hs-cTnT (high sensitivity cardiac troponin T). Subjects in IIIb category should be excluded from participation of the study per protocol. All subjects were known IIIa at screening, however some turned into IIIb at cycle 1 day 1.
[b] Chronic kidney disease stage is derived based on eGFR (estimated glomerular filtration rate).
[c] Renal stage is derived based on the combination of eGFR (estimated glomerular filtration rate) and proteinuria.
[d] Cytogenetic risk is based on FISH or karyotype testing. High risk is defined as: 1) by FISH testing: t (4; 14), t (14; 16), and 17p deletion; or 2) by Karyotype testing: t (4; 14), 17p deletion.
Note: Percentages are calculated with the number of subjects in each treatment group with available data as denominator.

[TSIDEM02.RTF] [\\WILBTIA\WILBTIA02\JNJ JJAMY3001_U\DBL\TLF\TSIDEM02.SAS] 16JUN2020, 14:46

表 2.7.4-付録-4 TSIDEM01_JPN:Summary of Demographics and Baseline Characteristics; Intent-to-treat Analysis Set (Study 54767414AMY3001)

	CyBorD n (%)	Dara SC+CyBorD n (%)	Total n (%)
Analysis set: intent-to-treat	13	15	28
Age, years			
N	13	15	28
Mean (SD)	68.6 (7.41)	61.7 (8.85)	64.9 (8.80)
Median	69.0	62.0	67.0
Range	(47; 77)	(48; 78)	(47; 78)
Category, n (%)			
<65	2 (15.4%)	9 (60.0%)	11 (39.3%)
≥65	11 (84.6%)	6 (40.0%)	17 (60.7%)
Sex, n (%)			
N	13	15	28
Female	2 (15.4%)	7 (46.7%)	9 (32.1%)
Male	11 (84.6%)	8 (53.3%)	19 (67.9%)
Race, n (%)			
N	13	15	28
American Indian or Alaska Native	0	0	0
Asian	13 (100.0%)	15 (100.0%)	28 (100.0%)
Black or African American	0	0	0
Native Hawaiian or other Pacific Islander	0	0	0
White	0	0	0
Multiple	0	0	0
Not Reported	0	0	0
Unknown	0	0	0
Ethnicity, n (%)			
N	13	15	28
Hispanic or Latino	0	0	0
Not Hispanic or Latino	13 (100.0%)	15 (100.0%)	28 (100.0%)
Unknown	0	0	0
Not Reported	0	0	0
Weight (kg)			
N	13	15	28
Mean (SD)	63.78 (13.566)	57.47 (10.265)	60.40 (12.112)
Median	64.40	59.60	61.85
Range	(42.2; 90.0)	(41.5; 77.9)	(41.5; 90.0)
Category, n (%)			
<=65 kg	9 (69.2%)	12 (80.0%)	21 (75.0%)
>65 to 85kg	3 (23.1%)	3 (20.0%)	6 (21.4%)
>85 kg	1 (7.7%)	0	1 (3.6%)

表 2.7.4-付録-4 TSIDEM01_JPN:Summary of Demographics and Baseline Characteristics; Intent-to-treat Analysis Set (Study 54767414AMY3001)

	CyBorD n (%)	Dara SC+CyBorD n (%)	Total n (%)
Height (cm)			
N	13	15	28
Mean (SD)	165.6 (10.86)	160.9 (9.54)	163.1 (10.26)
Median	170.0	163.0	164.3
Range	(139; 180)	(145; 175)	(139; 180)
Body surface area,(m^2)			
N	13	15	28
Mean (SD)	1.706 (0.2154)	1.599 (0.1798)	1.649 (0.2008)
Median	1.689	1.648	1.668
Range	(1.36; 2.09)	(1.33; 1.89)	(1.33; 2.09)
Baseline ECOG score, n (%)			
N	13	15	28
0	6 (46.2%)	9 (60.0%)	15 (53.6%)
1	6 (46.2%)	6 (40.0%)	12 (42.9%)
2	1 (7.7%)	0	1 (3.6%)

Keys: CyBorD = cyclophosphamide-bortezomib-dexamethasone; Dara SC=daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
Key: ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group.
Note: Percentages are calculated with the number of subjects in each treatment group with available data as denominator.
[TSIDEM01_JPN.RTF] [JNJ-54767414\AMY3001\DBR_CSR\RE_JAPAN_SAR\PROD\TSIDEM01_JPN.SAS] 24JUN2020, 09:49

表 2.7.4-付録-5 TSIDEM02_JPN:Summary of Baseline Disease Characteristics; Intent-to-treat Analysis Set (Study 54767414AMY3001)

	CyBorD	Dara SC+CyBorD	Total
Analysis set: intent-to-treat	13	15	28
Time since initial AL Amyloidosis diagnosis, days			
N	13	15	28
Mean (SD)	50.08 (16.869)	90.67 (74.532)	71.82 (58.581)
Median	44.00	62.00	49.50
Range	(28.0; 76.0)	(11.0; 236.0)	(11.0; 236.0)
Category			
<=30	2 (15.4%)	4 (26.7%)	6 (21.4%)
>30-60	7 (53.8%)	3 (20.0%)	10 (35.7%)
>60	4 (30.8%)	8 (53.3%)	12 (42.9%)
Type of measurable disease, n (%)			
N	12	15	27
Serum M-protein only	0	1 (6.7%)	1 (3.7%)
Serum FLC only	7 (58.3%)	8 (53.3%)	15 (55.6%)
Serum M-protein + FLC	5 (41.7%)	6 (40.0%)	11 (40.7%)
Isotype of AL Amyloidosis based on immunofixation or light chain, n(%)			
N	13	15	28
Kappa	3 (23.1%)	4 (26.7%)	7 (25.0%)
Lambda	10 (76.9%)	11 (73.3%)	21 (75.0%)
Light chain only	2 (15.4%)	5 (33.3%)	7 (25.0%)
Heavy chain	9 (69.2%)	9 (60.0%)	18 (64.3%)
IgA	1 (7.7%)	1 (6.7%)	2 (7.1%)
IgG	7 (53.8%)	6 (40.0%)	13 (46.4%)
IgE	0	0	0
IgD	0	0	0
IgM	1 (7.7%)	2 (13.3%)	3 (10.7%)
Biclonal	0	0	0
Not detected by immunofixation	2 (15.4%)	1 (6.7%)	3 (10.7%)
Organ Involvement, n(%)			
N	13	15	28
Heart	8 (61.5%)	10 (66.7%)	18 (64.3%)
Kidney	9 (69.2%)	8 (53.3%)	17 (60.7%)
Liver	1 (7.7%)	2 (13.3%)	3 (10.7%)
Gastrointestinal tract	4 (30.8%)	5 (33.3%)	9 (32.1%)
Lung	0	0	0
Nerve	1 (7.7%)	0	1 (3.6%)
PNS	1 (7.7%)	0	1 (3.6%)
ANS	0	0	0
Soft tissue	5 (38.5%)	4 (26.7%)	9 (32.1%)
Number of organs involved			
N	13	15	28
Mean (SD)	2.2 (1.46)	1.9 (0.80)	2.0 (1.14)
Median	2.0	2.0	2.0
Range	(1; 5)	(1; 3)	(1; 5)
Category			
1 organ	6 (46.2%)	5 (33.3%)	11 (39.3%)
2 organ	3 (23.1%)	6 (40.0%)	9 (32.1%)
>=3 organ	4 (30.8%)	4 (26.7%)	8 (28.6%)

表 2.7.4-付録-5 TSIDEM02_JPN:Summary of Baseline Disease Characteristics; Intent-to-treat Analysis Set (Study 54767414AMY3001)

	CyBorD	Dara SC+CyBorD	Total
Cardiac stage based on Mayo Clinic Cardiac Staging System[a], n(%)			
N	13	15	28
I	2 (15.4%)	6 (40.0%)	8 (28.6%)
II	6 (46.2%)	2 (13.3%)	8 (28.6%)
IIIa	5 (38.5%)	7 (46.7%)	12 (42.9%)
NYHA class, n (%)			
N	13	15	28
I	8 (61.5%)	13 (86.7%)	21 (75.0%)
II	5 (38.5%)	2 (13.3%)	7 (25.0%)
IIIA	0	0	0
Renal function status, creatinine clearance, n (%)			
N	13	15	28
<60 mL/min	4 (30.8%)	9 (60.0%)	13 (46.4%)
>=60 mL/min	9 (69.2%)	6 (40.0%)	15 (53.6%)
Chronic kidney disease stage[b], n (%)			
N	13	15	28
I	2 (15.4%)	3 (20.0%)	5 (17.9%)
II	6 (46.2%)	7 (46.7%)	13 (46.4%)
III	2 (15.4%)	4 (26.7%)	6 (21.4%)
IV	3 (23.1%)	1 (6.7%)	4 (14.3%)
V (End stage renal disease)	0	0	0
Renal stage[c], n (%)			
N	13	15	28
I	6 (46.2%)	8 (53.3%)	14 (50.0%)
II	4 (30.8%)	7 (46.7%)	11 (39.3%)
III	3 (23.1%)	0	3 (10.7%)
Cytogenetic risk at study entry[d], n (%)			
N	13	15	28
High risk	0	0	0
Standard risk	13 (100.0%)	15 (100.0%)	28 (100.0%)

Keys: CyBorD = cyclophosphamide-bortezomib-dexamethasone; Dara SC=daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
Keys: ANS = Autonomic Nerve System; dFLC = difference between involved and uninvolved free light chains; iFLC =involved free light chains; PNS = Peripheral Nerve System.
[a] Cardiac stage is derived based on the combination of NT-proBNP (N-terminal pro b-type natriuretic peptide) and hs-cTnT (high sensitivity cardiac troponin T). Subjects in IIIb category should be excluded from participation of the study per protocol.
[b] Chronic kidney disease stage is derived based on eGFR (estimated glomerular filtration rate).
[c] Renal stage is derived based on the combination of eGFR (estimated glomerular filtration rate) and proteinuria.
[d]Cytogenetic risk is based on FISH or karyotype testing. High risk is defined as: 1) by FISH testing: t (4; 14), t (14; 16), and 17p deletion; or 2) by Karyotype testing: t (4; 14), 17p deletion.
Note: Percentages are calculated with the number of subjects in each treatment group with available data as denominator.

[TSIDEM02_JPN.RTF] [JNJ-54767414\AMY3001\DBR_CSR\RE_JAPAN_SAR\PROD\TSIDEM02_JPN.SAS] 22JUL2020, 21:10

表 2.7.4-付録-6 TSFAE01B_JST:Overall Summary of Treatment-emergent Adverse Events by Route of Cyclophosphamide; Safety Analysis Set (Study 54767414AMY3001)

	CyBorD n (%)			Dara SC + CyBorD n (%)		
	Cy IV	Cy PO	Total	Cy IV	Cy PO	Total
Analysis set: Safety	45	119	188	56	115	193
Any TEAE	45 (100.0%)	117 (98.3%)	185 (98.4%)	53 (94.6%)	114 (99.1%)	189 (97.9%)
Any grade 3 or 4 TEAE	26 (57.8%)	69 (58.0%)	108 (57.4%)	28 (50.0%)	70 (60.9%)	113 (58.5%)
Any serious TEAE	18 (40.0%)	43 (36.1%)	68 (36.2%)	20 (35.7%)	55 (47.8%)	83 (43.0%)
TEAE leading to discontinuation of daratumumab	0	0	0	1 (1.8%)	7 (6.1%)	9 (4.7%)
TEAE leading to discontinuation of cyclophosphamide	3 (6.7%)	9 (7.6%)	12 (6.4%)	1 (1.8%)	9 (7.8%)	11 (5.7%)
TEAE leading to discontinuation of bortezomib	4 (8.9%)	9 (7.6%)	14 (7.4%)	1 (1.8%)	10 (8.7%)	12 (6.2%)
TEAE leading to discontinuation of dexamethasone	4 (8.9%)	9 (7.6%)	13 (6.9%)	4 (7.1%)	7 (6.1%)	12 (6.2%)
TEAE leading to discontinuation of study treatment	2 (4.4%)	6 (5.0%)	8 (4.3%)	1 (1.8%)	6 (5.2%)	8 (4.1%)
TEAE leading to death	3 (6.7%)	11 (9.2%)	15 (8.0%)	3 (5.4%)	16 (13.9%)	22 (11.4%)

Keys: CyBorD = cyclophosphamide-bortezomib-dexamethasone; Dara SC = daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20); IV = intravenous; PO = per os; Cy = cyclophosphamide.
Key: TEAE = treatment-emergent adverse event.
Note: Toxicity grade is defined according to the NCI CTCAE (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events) Version 4.03.

[TSFAE01B_JST.RTF] [JNJ-54767414\AMY3001\DBR_CSR\RE_PMDA_RESPONSE\PROD\TSFAE01B_JST.SAS] 19SEP2020, 16:08

表 2.7.4-付録-7 TSFAE02_JST: Number of Subjects with Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term by Route of Cyclophosphamide; Safety Analysis Set (Study 54767414AMY3001)

	CyBorD n (%)			Dara SC + CyBorD n (%)		
	Cy IV	Cy PO	Total	Cy IV	Cy PO	Total
Analysis set: Safety	45	119	188	56	115	193
Subjects with 1 or more TEAEs	45 (100.0%)	117 (98.3%)	185 (98.4%)	53 (94.6%)	114 (99.1%)	189 (97.9%)
System organ class Preferred term						
一般・全身障害および投与部位の状態	35 (77.8%)	88 (73.9%)	138 (73.4%)	40 (71.4%)	91 (79.1%)	147 (76.2%)
末梢性浮腫	17 (37.8%)	45 (37.8%)	68 (36.2%)	22 (39.3%)	41 (35.7%)	69 (35.8%)
疲労	10 (22.2%)	37 (31.1%)	53 (28.2%)	8 (14.3%)	43 (37.4%)	52 (26.9%)
無力症	3 (6.7%)	15 (12.6%)	20 (10.6%)	11 (19.6%)	18 (15.7%)	31 (16.1%)
発熱	3 (6.7%)	11 (9.2%)	16 (8.5%)	6 (10.7%)	14 (12.2%)	25 (13.0%)
注射部位紅斑	6 (13.3%)	10 (8.4%)	21 (11.2%)	2 (3.6%)	13 (11.3%)	18 (9.3%)
悪寒	1 (2.2%)	3 (2.5%)	4 (2.1%)	3 (5.4%)	6 (5.2%)	10 (5.2%)
注射部位疼痛	0	2 (1.7%)	2 (1.1%)	0	7 (6.1%)	7 (3.6%)
倦怠感	2 (4.4%)	3 (2.5%)	5 (2.7%)	3 (5.4%)	2 (1.7%)	7 (3.6%)
疼痛	1 (2.2%)	2 (1.7%)	3 (1.6%)	2 (3.6%)	5 (4.3%)	7 (3.6%)
インフルエンザ様疾患	1 (2.2%)	2 (1.7%)	3 (1.6%)	2 (3.6%)	4 (3.5%)	6 (3.1%)
限局性浮腫	1 (2.2%)	5 (4.2%)	6 (3.2%)	1 (1.8%)	5 (4.3%)	6 (3.1%)
突然死	1 (2.2%)	2 (1.7%)	3 (1.6%)	1 (1.8%)	5 (4.3%)	6 (3.1%)
全身性浮腫	1 (2.2%)	5 (4.2%)	6 (3.2%)	1 (1.8%)	4 (3.5%)	5 (2.6%)
胸部不快感	0	3 (2.5%)	3 (1.6%)	0	4 (3.5%)	4 (2.1%)
注射部位内出血	0	0	0	0	3 (2.6%)	4 (2.1%)
非心臓性胸痛	2 (4.4%)	7 (5.9%)	9 (4.8%)	1 (1.8%)	2 (1.7%)	4 (2.1%)
顔面浮腫	0	3 (2.5%)	3 (1.6%)	0	2 (1.7%)	3 (1.6%)
顔面腫脹	0	1 (0.8%)	1 (0.5%)	2 (3.6%)	1 (0.9%)	3 (1.6%)
歩行障害	0	0	0	1 (1.8%)	1 (0.9%)	2 (1.0%)
注入部位疼痛	0	1 (0.8%)	1 (0.5%)	1 (1.8%)	0	2 (1.0%)
注射部位変色	0	1 (0.8%)	1 (0.5%)	0	2 (1.7%)	2 (1.0%)
注射部位血腫	0	0	0	1 (1.8%)	1 (0.9%)	2 (1.0%)
浮腫	1 (2.2%)	1 (0.8%)	2 (1.1%)	2 (3.6%)	0	2 (1.0%)
末梢腫脹	0	1 (0.8%)	1 (0.5%)	0	2 (1.7%)	2 (1.0%)
適用部位紅斑	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
カテーテル留置部位紅斑	0	0	0	0	0	1 (0.5%)
カテーテル留置部位疼痛	0	1 (0.8%)	1 (0.5%)	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
胸痛	1 (2.2%)	3 (2.5%)	4 (2.1%)	0	0	1 (0.5%)

表 2.7.4-付録-7 TSFAE02_JST: Number of Subjects with Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term by Route of Cyclophosphamide; Safety Analysis Set (Study 54767414AMY3001)

	CyBorD n (%)			Dara SC + CyBorD n (%)		
	Cy IV	Cy PO	Total	Cy IV	Cy PO	Total
嚢胞	0	0	0	1 (1.8%)	0	1 (0.5%)
不快感	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
薬物不耐性	0	0	0	0	0	1 (0.5%)
運動耐性低下	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
冷感	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
全身健康状態悪化	0	2 (1.7%)	2 (1.1%)	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
重力性浮腫	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
異常高熱	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
低体温	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
注射部位乾燥	0	0	0	0	0	1 (0.5%)
注射部位そう痒感	1 (2.2%)	0	1 (0.5%)	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
注射部位反応	1 (2.2%)	0	1 (0.5%)	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
注射部位腫脹	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
粘膜乾燥	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
粘膜の炎症	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
心疾患による浮腫	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
温度変化不耐症	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
潰瘍性出血	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
投与部位紅斑	0	1 (0.8%)	1 (0.5%)	0	0	0
投与部位刺激感	0	1 (0.8%)	1 (0.5%)	0	0	0
顔面痛	0	1 (0.8%)	1 (0.5%)	0	0	0
異常感	0	1 (0.8%)	1 (0.5%)	0	0	0
注入部位血管外漏出	1 (2.2%)	0	1 (0.5%)	0	0	0
注射部位不快感	0	2 (1.7%)	2 (1.1%)	0	0	0
注射部位皮膚剥脱	0	1 (0.8%)	1 (0.5%)	0	0	0
注射部位硬結	0	0	1 (0.5%)	0	0	0
注射部位炎症	0	1 (0.8%)	1 (0.5%)	0	0	0
注射部位発疹	2 (4.4%)	2 (1.7%)	4 (2.1%)	0	0	0
心突然死	0	0	1 (0.5%)	0	0	0
乾燥症	0	1 (0.8%)	1 (0.5%)	0	0	0
胃腸障害	32 (71.1%)	84 (70.6%)	134 (71.3%)	31 (55.4%)	92 (80.0%)	142 (73.6%)
下痢	15 (33.3%)	34 (28.6%)	57 (30.3%)	16 (28.6%)	44 (38.3%)	69 (35.8%)
便秘	15 (33.3%)	30 (25.2%)	54 (28.7%)	14 (25.0%)	40 (34.8%)	66 (34.2%)

表 2.7.4-付録-7 TSFAE02_JST: Number of Subjects with Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term by Route of Cyclophosphamide; Safety Analysis Set (Study 54767414AMY3001)

	CyBorD n (%)			Dara SC + CyBorD n (%)		
	Cy IV	Cy PO	Total	Cy IV	Cy PO	Total
悪心	7 (15.6%)	38 (31.9%)	52 (27.7%)	11 (19.6%)	35 (30.4%)	52 (26.9%)
嘔吐	3 (6.7%)	17 (14.3%)	21 (11.2%)	7 (12.5%)	13 (11.3%)	26 (13.5%)
腹痛	4 (8.9%)	9 (7.6%)	18 (9.6%)	5 (8.9%)	12 (10.4%)	18 (9.3%)
上腹部痛	2 (4.4%)	7 (5.9%)	13 (6.9%)	6 (10.7%)	10 (8.7%)	16 (8.3%)
腹部膨満	4 (8.9%)	6 (5.0%)	12 (6.4%)	4 (7.1%)	9 (7.8%)	13 (6.7%)
鼓腸	0	0	0	1 (1.8%)	6 (5.2%)	7 (3.6%)
消化不良	4 (8.9%)	7 (5.9%)	12 (6.4%)	0	6 (5.2%)	6 (3.1%)
嚥下障害	0	2 (1.7%)	2 (1.1%)	1 (1.8%)	5 (4.3%)	6 (3.1%)
痔核	2 (4.4%)	1 (0.8%)	3 (1.6%)	1 (1.8%)	5 (4.3%)	6 (3.1%)
口内乾燥	0	5 (4.2%)	6 (3.2%)	0	5 (4.3%)	5 (2.6%)
胃食道逆流性疾患	0	1 (0.8%)	1 (0.5%)	3 (5.4%)	2 (1.7%)	5 (2.6%)
腹部不快感	0	2 (1.7%)	2 (1.1%)	0	3 (2.6%)	4 (2.1%)
腹水	1 (2.2%)	1 (0.8%)	2 (1.1%)	0	3 (2.6%)	4 (2.1%)
血便排泄	0	0	0	1 (1.8%)	3 (2.6%)	4 (2.1%)
口腔内出血	0	1 (0.8%)	1 (0.5%)	3 (5.4%)	1 (0.9%)	4 (2.1%)
口内炎	1 (2.2%)	3 (2.5%)	5 (2.7%)	0	4 (3.5%)	4 (2.1%)
嚥下痛	0	0	0	1 (1.8%)	2 (1.7%)	3 (1.6%)
アフタ性潰瘍	0	1 (0.8%)	1 (0.5%)	0	1 (0.9%)	2 (1.0%)
齲歯	0	0	0	0	2 (1.7%)	2 (1.0%)
胃潰瘍	0	0	0	0	0	2 (1.0%)
歯肉痛	0	0	0	1 (1.8%)	1 (0.9%)	2 (1.0%)
鼠径ヘルニア	0	1 (0.8%)	1 (0.5%)	0	2 (1.7%)	2 (1.0%)
口腔内潰瘍形成	0	3 (2.5%)	3 (1.6%)	0	2 (1.7%)	2 (1.0%)
腹部ヘルニア	0	0	0	1 (1.8%)	0	1 (0.5%)
下腹部痛	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
腹壁浮腫	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
裂肛	1 (2.2%)	1 (0.8%)	2 (1.1%)	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
口角口唇炎	0	0	0	1 (1.8%)	0	1 (0.5%)
口唇炎	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
慢性胃炎	0	0	0	0	0	1 (0.5%)
虚血性大腸炎	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
心窩部不快感	0	0	0	0	0	1 (0.5%)
食中毒	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)

表 2.7.4-付録-7 TSFAE02_JST: Number of Subjects with Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term by Route of Cyclophosphamide; Safety Analysis Set (Study 54767414AMY3001)

	CyBorD n (%)			Dara SC + CyBorD n (%)		
	Cy IV	Cy PO	Total	Cy IV	Cy PO	Total
胃炎	0	2 (1.7%)	2 (1.1%)	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
胃腸障害	0	0	0	1 (1.8%)	0	1 (0.5%)
胃腸出血	1 (2.2%)	0	1 (0.5%)	1 (1.8%)	0	1 (0.5%)
胃腸毒性	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
舌炎	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
胃排出不全	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
口唇血腫	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
メレナ	0	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)
口腔粘膜水疱形成	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
口腔内痛	0	1 (0.8%)	1 (0.5%)	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
膵炎	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
口の錯感覚	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
直腸出血	1 (2.2%)	1 (0.8%)	2 (1.1%)	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
流涎過多	0	0	0	1 (1.8%)	0	1 (0.5%)
舌変色	0	0	0	1 (1.8%)	0	1 (0.5%)
舌潰瘍	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
歯の脱落	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
歯痛	0	1 (0.8%)	1 (0.5%)	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
毛舌症	0	0	0	0	0	1 (0.5%)
上部消化管出血	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
後天性巨舌症	1 (2.2%)	0	1 (0.5%)	0	0	0
血性下痢	1 (2.2%)	0	1 (0.5%)	0	0	0
胃前庭部毛細血管拡張症	0	1 (0.8%)	1 (0.5%)	0	0	0
消化管運動障害	1 (2.2%)	1 (0.8%)	2 (1.1%)	0	0	0
消化器痛	0	1 (0.8%)	1 (0.5%)	0	0	0
消化管壁肥厚	0	1 (0.8%)	1 (0.5%)	0	0	0
痔出血	0	2 (1.7%)	2 (1.1%)	0	0	0
口の感覚鈍麻	0	1 (0.8%)	1 (0.5%)	0	0	0
イレウス	1 (2.2%)	0	1 (0.5%)	0	0	0
食道浮腫	0	1 (0.8%)	1 (0.5%)	0	0	0
食道痙攣	1 (2.2%)	0	1 (0.5%)	0	0	0
口腔障害	0	1 (0.8%)	1 (0.5%)	0	0	0
唾液腺腫大	0	1 (0.8%)	1 (0.5%)	0	0	0

表 2.7.4-付録-7 TSFAE02_JST: Number of Subjects with Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term by Route of Cyclophosphamide; Safety Analysis Set (Study 54767414AMY3001)

	CyBorD n (%)			Dara SC + CyBorD n (%)		
	Cy IV	Cy PO	Total	Cy IV	Cy PO	Total
感染症および寄生虫症	22 (48.9%)	63 (52.9%)	101 (53.7%)	27 (48.2%)	82 (71.3%)	127 (65.8%)
上気道感染	5 (11.1%)	13 (10.9%)	21 (11.2%)	16 (28.6%)	31 (27.0%)	50 (25.9%)
肺炎	4 (8.9%)	6 (5.0%)	12 (6.4%)	7 (12.5%)	11 (9.6%)	21 (10.9%)
上咽頭炎	1 (2.2%)	8 (6.7%)	11 (5.9%)	3 (5.4%)	12 (10.4%)	19 (9.8%)
結膜炎	1 (2.2%)	3 (2.5%)	5 (2.7%)	3 (5.4%)	5 (4.3%)	12 (6.2%)
帯状疱疹	6 (13.3%)	6 (5.0%)	12 (6.4%)	0	8 (7.0%)	10 (5.2%)
気管支炎	1 (2.2%)	4 (3.4%)	5 (2.7%)	2 (3.6%)	6 (5.2%)	9 (4.7%)
口腔カンジダ症	0	2 (1.7%)	2 (1.1%)	1 (1.8%)	8 (7.0%)	9 (4.7%)
麦粒腫	2 (4.4%)	5 (4.2%)	11 (5.9%)	1 (1.8%)	4 (3.5%)	8 (4.1%)
鼻炎	0	2 (1.7%)	2 (1.1%)	1 (1.8%)	6 (5.2%)	8 (4.1%)
敗血症	0	0	0	0	5 (4.3%)	7 (3.6%)
尿路感染	1 (2.2%)	4 (3.4%)	6 (3.2%)	3 (5.4%)	4 (3.5%)	7 (3.6%)
胃腸炎	0	2 (1.7%)	3 (1.6%)	2 (3.6%)	3 (2.6%)	6 (3.1%)
下気道感染	2 (4.4%)	2 (1.7%)	4 (2.1%)	4 (7.1%)	2 (1.7%)	6 (3.1%)
副鼻腔炎	0	2 (1.7%)	2 (1.1%)	2 (3.6%)	1 (0.9%)	5 (2.6%)
インフルエンザ	1 (2.2%)	8 (6.7%)	9 (4.8%)	0	3 (2.6%)	4 (2.1%)
中耳炎	0	0	0	0	3 (2.6%)	4 (2.1%)
咽頭炎	0	1 (0.8%)	1 (0.5%)	0	4 (3.5%)	4 (2.1%)
気道感染	1 (2.2%)	0	2 (1.1%)	2 (3.6%)	1 (0.9%)	4 (2.1%)
耳感染	0	0	0	0	3 (2.6%)	3 (1.6%)
歯感染	0	1 (0.8%)	1 (0.5%)	0	3 (2.6%)	3 (1.6%)
蜂巣炎	2 (4.4%)	2 (1.7%)	5 (2.7%)	0	1 (0.9%)	2 (1.0%)
歯肉炎	0	1 (0.8%)	1 (0.5%)	0	2 (1.7%)	2 (1.0%)
感染	0	0	0	1 (1.8%)	0	2 (1.0%)
食道カンジダ症	0	0	0	0	1 (0.9%)	2 (1.0%)
ＲＳウイルス感染	0	0	0	0	2 (1.7%)	2 (1.0%)
敗血症性ショック	1 (2.2%)	0	1 (0.5%)	0	2 (1.7%)	2 (1.0%)
歯膿瘍	0	0	0	1 (1.8%)	1 (0.9%)	2 (1.0%)
外陰部腟カンジダ症	0	0	0	0	1 (0.9%)	2 (1.0%)
外耳道膿瘍	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
アデノウイルス感染	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
細菌感染	0	0	0	1 (1.8%)	0	1 (0.5%)
体部白癬	1 (2.2%)	1 (0.8%)	2 (1.1%)	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)

表 2.7.4-付録-7 TSFAE02_JST: Number of Subjects with Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term by Route of Cyclophosphamide; Safety Analysis Set (Study 54767414AMY3001)

	CyBorD n (%)			Dara SC + CyBorD n (%)		
	Cy IV	Cy PO	Total	Cy IV	Cy PO	Total
カンピロバクター胃腸炎	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
カンピロバクター感染	0	0	0	1 (1.8%)	0	1 (0.5%)
カンジダ性敗血症	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
慢性副鼻腔炎	0	0	0	1 (1.8%)	0	1 (0.5%)
クロストリジウム・ディフィシレ感染	2 (4.4%)	0	2 (1.1%)	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
細菌性結膜炎	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
サイトメガロウイルス性腸炎	0	0	0	0	0	1 (0.5%)
憩室炎	1 (2.2%)	0	1 (0.5%)	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
感染性腸炎	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
精巣上体炎	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
丹毒	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
大腸菌性菌血症	0	0	0	0	0	1 (0.5%)
眼感染	1 (2.2%)	1 (0.8%)	2 (1.1%)	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
細菌性眼感染	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
毛包炎	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
皮膚真菌感染	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
ウイルス性胃腸炎	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
消化器カンジダ症	0	0	0	0	0	1 (0.5%)
消化管感染	1 (2.2%)	0	1 (0.5%)	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
ヘリコバクター性胃炎	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
ヘルペスウイルス感染	0	1 (0.8%)	1 (0.5%)	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
喉頭炎	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
限局性感染	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
ウイルス性下気道感染	0	0	0	1 (1.8%)	0	1 (0.5%)
リンパ管炎	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
好中球減少性敗血症	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
爪真菌症	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
口腔真菌感染	0	1 (0.8%)	1 (0.5%)	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
骨髄炎	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
ウイルス性中耳炎	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
パラインフルエンザウイルス感染	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
腹膜炎	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
百日咳	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)

表 2.7.4-付録-7 TSFAE02_JST: Number of Subjects with Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term by Route of Cyclophosphamide; Safety Analysis Set (Study 54767414AMY3001)

	CyBorD n (%)			Dara SC + CyBorD n (%)		
	Cy IV	Cy PO	Total	Cy IV	Cy PO	Total
肺炎球菌性肺炎	0	1 (0.8%)	1 (0.5%)	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
肺敗血症	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
急性腎盂腎炎	0	0	0	1 (1.8%)	0	1 (0.5%)
膿疱性皮疹	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
ウイルス性気道感染	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
ライノウイルス感染	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
細菌性副鼻腔炎	0	0	0	0	0	1 (0.5%)
皮膚感染	0	2 (1.7%)	2 (1.1%)	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
白癬感染	0	1 (0.8%)	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)
癜風	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
扁桃炎	0	0	0	0	0	1 (0.5%)
膣感染	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
ウイルス性上気道感染	0	2 (1.7%)	2 (1.1%)	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
創傷感染	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
無症候性細菌尿	0	1 (0.8%)	1 (0.5%)	0	0	0
カンジダ感染	1 (2.2%)	1 (0.8%)	2 (1.1%)	0	0	0
クロストリジウム性菌血症	1 (2.2%)	0	1 (0.5%)	0	0	0
膀胱炎	1 (2.2%)	1 (0.8%)	2 (1.1%)	0	0	0
感染性下痢	0	1 (0.8%)	1 (0.5%)	0	0	0
大腸菌性尿路感染	0	1 (0.8%)	1 (0.5%)	0	0	0
ヘルペス性皮膚炎	0	1 (0.8%)	1 (0.5%)	0	0	0
単純ヘルペス	0	1 (0.8%)	1 (0.5%)	0	0	0
爪囲炎	1 (2.2%)	0	1 (0.5%)	0	0	0
術後創感染	0	0	1 (0.5%)	0	0	0
歯髄炎	0	1 (0.8%)	1 (0.5%)	0	0	0
セラチア感染	1 (2.2%)	0	1 (0.5%)	0	0	0
足部白癬	0	0	1 (0.5%)	0	0	0
気管炎	0	1 (0.8%)	1 (0.5%)	0	0	0
細菌性上気道感染	0	1 (0.8%)	1 (0.5%)	0	0	0
ウイルス感染	0	1 (0.8%)	1 (0.5%)	0	0	0
外陰膣真菌感染	0	1 (0.8%)	1 (0.5%)	0	0	0
神経系障害	21 (46.7%)	71 (59.7%)	103 (54.8%)	34 (60.7%)	71 (61.7%)	116 (60.1%)
末梢性感覚ニューロパチー	9 (20.0%)	25 (21.0%)	37 (19.7%)	19 (33.9%)	37 (32.2%)	60 (31.1%)

表 2.7.4-付録-7 TSFAE02_JST: Number of Subjects with Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term by Route of Cyclophosphamide; Safety Analysis Set (Study 54767414AMY3001)

	CyBorD n (%)			Dara SC + CyBorD n (%)		
	Cy IV	Cy PO	Total	Cy IV	Cy PO	Total
浮動性めまい	8 (17.8%)	17 (14.3%)	26 (13.8%)	8 (14.3%)	20 (17.4%)	29 (15.0%)
頭痛	1 (2.2%)	16 (13.4%)	18 (9.6%)	10 (17.9%)	13 (11.3%)	25 (13.0%)
味覚不全	3 (6.7%)	5 (4.2%)	11 (5.9%)	3 (5.4%)	9 (7.8%)	15 (7.8%)
錯感覚	2 (4.4%)	9 (7.6%)	12 (6.4%)	2 (3.6%)	13 (11.3%)	15 (7.8%)
失神	1 (2.2%)	8 (6.7%)	12 (6.4%)	3 (5.4%)	10 (8.7%)	14 (7.3%)
神経痛	0	3 (2.5%)	4 (2.1%)	7 (12.5%)	3 (2.6%)	11 (5.7%)
振戦	0	2 (1.7%)	2 (1.1%)	4 (7.1%)	6 (5.2%)	10 (5.2%)
失神寸前の状態	0	2 (1.7%)	3 (1.6%)	2 (3.6%)	4 (3.5%)	7 (3.6%)
感覚鈍麻	0	3 (2.5%)	3 (1.6%)	0	6 (5.2%)	6 (3.1%)
末梢性ニューロパチー	0	1 (0.8%)	1 (0.5%)	0	3 (2.6%)	4 (2.1%)
下肢静止不能症候群	0	2 (1.7%)	2 (1.1%)	0	2 (1.7%)	3 (1.6%)
傾眠	0	2 (1.7%)	2 (1.1%)	0	3 (2.6%)	3 (1.6%)
味覚障害	0	5 (4.2%)	6 (3.2%)	1 (1.8%)	2 (1.7%)	3 (1.6%)
脳梗塞	0	1 (0.8%)	1 (0.5%)	0	1 (0.9%)	2 (1.0%)
体位性めまい	0	1 (0.8%)	1 (0.5%)	1 (1.8%)	1 (0.9%)	2 (1.0%)
異常感覚	0	0	0	1 (1.8%)	1 (0.9%)	2 (1.0%)
顔面麻痺	0	0	0	0	2 (1.7%)	2 (1.0%)
嗜眠	0	1 (0.8%)	1 (0.5%)	0	2 (1.7%)	2 (1.0%)
ヘルペス後神経痛	0	1 (0.8%)	1 (0.5%)	0	1 (0.9%)	2 (1.0%)
反射消失	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
自律神経失調	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
自律神経ニューロパチー	0	3 (2.5%)	3 (1.6%)	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
平衡障害	0	1 (0.8%)	1 (0.5%)	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
手根管症候群	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
脳血管発作	0	1 (0.8%)	1 (0.5%)	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
頚腕症候群	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
錐体外路障害	0	0	0	0	0	1 (0.5%)
不全片麻痺	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
ラクナ梗塞	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
意識消失	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
片頭痛	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
前兆を伴う片頭痛	0	0	0	1 (1.8%)	0	1 (0.5%)
末梢性運動ニューロパチー	1 (2.2%)	1 (0.8%)	3 (1.6%)	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)

表 2.7.4-付録-7 TSFAE02_JST: Number of Subjects with Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term by Route of Cyclophosphamide; Safety Analysis Set (Study 54767414AMY3001)

	CyBorD n (%)			Dara SC + CyBorD n (%)		
	Cy IV	Cy PO	Total	Cy IV	Cy PO	Total
末梢性感覚運動ニューロパチー	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
睡眠の質低下	1 (2.2%)	0	1 (0.5%)	1 (1.8%)	0	1 (0.5%)
神経根障害	0	0	0	0	0	1 (0.5%)
運動感覚消失	0	1 (0.8%)	1 (0.5%)	0	0	0
意識変容状態	0	1 (0.8%)	1 (0.5%)	0	0	0
健忘	0	2 (1.7%)	2 (1.1%)	0	0	0
灼熱感	1 (2.2%)	2 (1.7%)	3 (1.6%)	0	0	0
脳血栓症	1 (2.2%)	0	1 (0.5%)	0	0	0
認知障害	0	1 (0.8%)	1 (0.5%)	0	0	0
意識レベルの低下	1 (2.2%)	0	1 (0.5%)	0	0	0
注意力障害	0	3 (2.5%)	4 (2.1%)	0	0	0
認知障害発作	0	1 (0.8%)	1 (0.5%)	0	0	0
味覚減退	0	1 (0.8%)	1 (0.5%)	0	0	0
虚血性脳卒中	0	1 (0.8%)	1 (0.5%)	0	0	0
記憶障害	0	2 (1.7%)	2 (1.1%)	0	0	0
神経学的代償不全	0	1 (0.8%)	1 (0.5%)	0	0	0
精神運動亢進	0	1 (0.8%)	1 (0.5%)	0	0	0
痙攣発作	0	1 (0.8%)	1 (0.5%)	0	0	0
てんかん重積状態	0	1 (0.8%)	1 (0.5%)	0	0	0
第６脳神経障害	0	0	1 (0.5%)	0	0	0
迷走神経障害	0	0	1 (0.5%)	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	17 (37.8%)	50 (42.0%)	74 (39.4%)	24 (42.9%)	72 (62.6%)	105 (54.4%)
呼吸困難	5 (11.1%)	24 (20.2%)	32 (17.0%)	13 (23.2%)	29 (25.2%)	44 (22.8%)
咳嗽	3 (6.7%)	14 (11.8%)	19 (10.1%)	9 (16.1%)	21 (18.3%)	32 (16.6%)
口腔咽頭痛	1 (2.2%)	4 (3.4%)	5 (2.7%)	1 (1.8%)	10 (8.7%)	12 (6.2%)
湿性咳嗽	0	1 (0.8%)	1 (0.5%)	2 (3.6%)	8 (7.0%)	12 (6.2%)
鼻出血	1 (2.2%)	2 (1.7%)	3 (1.6%)	2 (3.6%)	7 (6.1%)	10 (5.2%)
胸水	3 (6.7%)	7 (5.9%)	10 (5.3%)	1 (1.8%)	8 (7.0%)	10 (5.2%)
鼻閉	0	2 (1.7%)	2 (1.1%)	2 (3.6%)	5 (4.3%)	9 (4.7%)
発声障害	1 (2.2%)	3 (2.5%)	4 (2.1%)	1 (1.8%)	5 (4.3%)	7 (3.6%)
労作性呼吸困難	0	6 (5.0%)	6 (3.2%)	0	7 (6.1%)	7 (3.6%)
しゃっくり	1 (2.2%)	1 (0.8%)	2 (1.1%)	0	4 (3.5%)	7 (3.6%)
ラ音	1 (2.2%)	0	1 (0.5%)	2 (3.6%)	4 (3.5%)	6 (3.1%)

表 2.7.4-付録-7 TSFAE02_JST: Number of Subjects with Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term by Route of Cyclophosphamide; Safety Analysis Set (Study 54767414AMY3001)

	CyBorD n (%)			Dara SC + CyBorD n (%)		
	Cy IV	Cy PO	Total	Cy IV	Cy PO	Total
鼻漏	0	2 (1.7%)	2 (1.1%)	2 (3.6%)	3 (2.6%)	5 (2.6%)
低酸素症	1 (2.2%)	0	1 (0.5%)	1 (1.8%)	2 (1.7%)	3 (1.6%)
気胸	1 (2.2%)	0	1 (0.5%)	0	3 (2.6%)	3 (1.6%)
睡眠時無呼吸症候群	0	0	1 (0.5%)	0	3 (2.6%)	3 (1.6%)
喘息	0	1 (0.8%)	1 (0.5%)	0	2 (1.7%)	2 (1.0%)
慢性閉塞性肺疾患	0	0	0	0	2 (1.7%)	2 (1.0%)
起坐呼吸	1 (2.2%)	3 (2.5%)	4 (2.1%)	1 (1.8%)	1 (0.9%)	2 (1.0%)
肺水腫	3 (6.7%)	4 (3.4%)	8 (4.3%)	0	2 (1.7%)	2 (1.0%)
上気道咳症候群	1 (2.2%)	0	1 (0.5%)	0	2 (1.7%)	2 (1.0%)
無呼吸	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
喘息／慢性閉塞性肺疾患オーバーラップ症候群	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
気管支反応性亢進	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
気管支瘻孿	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
胸水症	0	0	0	1 (1.8%)	0	1 (0.5%)
喉頭の炎症	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
肺障害	0	0	0	1 (1.8%)	0	1 (0.5%)
誤嚥性肺炎	0	1 (0.8%)	1 (0.5%)	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
肺臓炎	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
肺塞栓症	0	2 (1.7%)	2 (1.1%)	1 (1.8%)	0	1 (0.5%)
肺出血	0	0	0	1 (1.8%)	0	1 (0.5%)
呼吸器症状	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
アレルギー性鼻炎	0	0	0	1 (1.8%)	0	1 (0.5%)
副鼻腔痛	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
咽喉絞扼感	0	0	0	1 (1.8%)	0	1 (0.5%)
喘鳴	0	1 (0.8%)	1 (0.5%)	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
急性肺水腫	0	2 (1.7%)	2 (1.1%)	0	0	0
急性呼吸窮迫症候群	0	0	1 (0.5%)	0	0	0
無気肺	0	3 (2.5%)	3 (1.6%)	0	0	0
咽喉乾燥	0	1 (0.8%)	1 (0.5%)	0	0	0
発作性夜間呼吸困難	1 (2.2%)	0	1 (0.5%)	0	0	0
喀血	0	2 (1.7%)	2 (1.1%)	0	0	0
喉頭痛	1 (2.2%)	0	1 (0.5%)	0	0	0
鼻浮腫	0	1 (0.8%)	1 (0.5%)	0	0	0

表 2.7.4-付録-7 TSFAE02_JST: Number of Subjects with Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term by Route of Cyclophosphamide; Safety Analysis Set (Study 54767414AMY3001)

	CyBorD n (%)			Dara SC + CyBorD n (%)		
	Cy IV	Cy PO	Total	Cy IV	Cy PO	Total
呼吸不全	0	0	1 (0.5%)	0	0	0
頻呼吸	0	1 (0.8%)	1 (0.5%)	0	0	0
咽喉刺激感	0	1 (0.8%)	1 (0.5%)	0	0	0
代謝および栄養障害	26 (57.8%)	47 (39.5%)	84 (44.7%)	24 (42.9%)	58 (50.4%)	95 (49.2%)
低カリウム血症	11 (24.4%)	15 (12.6%)	28 (14.9%)	5 (8.9%)	15 (13.0%)	24 (12.4%)
食欲減退	5 (11.1%)	13 (10.9%)	23 (12.2%)	2 (3.6%)	16 (13.9%)	19 (9.8%)
低ナトリウム血症	2 (4.4%)	5 (4.2%)	7 (3.7%)	3 (5.4%)	11 (9.6%)	16 (8.3%)
高血糖	3 (6.7%)	4 (3.4%)	7 (3.7%)	4 (7.1%)	8 (7.0%)	12 (6.2%)
高カリウム血症	1 (2.2%)	6 (5.0%)	7 (3.7%)	4 (7.1%)	5 (4.3%)	12 (6.2%)
低カルシウム血症	6 (13.3%)	3 (2.5%)	9 (4.8%)	7 (12.5%)	4 (3.5%)	11 (5.7%)
高尿酸血症	4 (8.9%)	3 (2.5%)	8 (4.3%)	6 (10.7%)	4 (3.5%)	10 (5.2%)
高トリグリセリド血症	4 (8.9%)	0	4 (2.1%)	5 (8.9%)	2 (1.7%)	9 (4.7%)
低アルブミン血症	6 (13.3%)	4 (3.4%)	11 (5.9%)	4 (7.1%)	3 (2.6%)	9 (4.7%)
体液貯留	0	4 (3.4%)	5 (2.7%)	1 (1.8%)	7 (6.1%)	8 (4.1%)
低血糖	1 (2.2%)	1 (0.8%)	3 (1.6%)	3 (5.4%)	4 (3.5%)	7 (3.6%)
高コレステロール血症	3 (6.7%)	2 (1.7%)	5 (2.7%)	3 (5.4%)	2 (1.7%)	6 (3.1%)
低マグネシウム血症	2 (4.4%)	1 (0.8%)	3 (1.6%)	1 (1.8%)	4 (3.5%)	6 (3.1%)
脱水	1 (2.2%)	3 (2.5%)	4 (2.1%)	0	4 (3.5%)	4 (2.1%)
水分過負荷	2 (4.4%)	5 (4.2%)	7 (3.7%)	0	3 (2.6%)	3 (1.6%)
葉酸欠乏	0	0	0	1 (1.8%)	0	2 (1.0%)
高アミラーゼ血症	0	0	0	0	0	2 (1.0%)
高ナトリウム血症	0	0	0	1 (1.8%)	0	2 (1.0%)
低リン酸血症	0	0	0	0	2 (1.7%)	2 (1.0%)
鉄欠乏	0	1 (0.8%)	1 (0.5%)	0	2 (1.7%)	2 (1.0%)
アシドーシス	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
低クロール血性アルカローシス	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
糖尿病	0	0	0	0	0	1 (0.5%)
糖尿病性代謝代償不全	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
高カルシウム血症	0	2 (1.7%)	2 (1.1%)	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
高クロール血症	0	0	0	1 (1.8%)	0	1 (0.5%)
食欲亢進	0	3 (2.5%)	3 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
栄養障害	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
代謝性アルカローシス	0	1 (0.8%)	1 (0.5%)	1 (1.8%)	0	1 (0.5%)

表 2.7.4-付録-7 TSFAE02_JST: Number of Subjects with Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term by Route of Cyclophosphamide; Safety Analysis Set (Study 54767414AMY3001)

	CyBorD n (%)			Dara SC + CyBorD n (%)		
	Cy IV	Cy PO	Total	Cy IV	Cy PO	Total
飢餓性衰弱	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
テタニー	0	0	0	0	0	1 (0.5%)
２型糖尿病	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
ビタミンＢ１２欠乏	0	1 (0.8%)	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)
ビタミンＤ欠乏	0	1 (0.8%)	1 (0.5%)	1 (1.8%)	0	1 (0.5%)
亜鉛欠乏	0	0	0	0	0	1 (0.5%)
痛風	0	1 (0.8%)	1 (0.5%)	0	0	0
高リン酸塩血症	0	2 (1.7%)	2 (1.1%)	0	0	0
代謝性アシドーシス	0	1 (0.8%)	1 (0.5%)	0	0	0
ステロイド糖尿病	0	0	1 (0.5%)	0	0	0
腫瘍崩壊症候群	0	0	1 (0.5%)	0	0	0
血液およびリンパ系障害	21 (46.7%)	48 (40.3%)	77 (41.0%)	27 (48.2%)	45 (39.1%)	86 (44.6%)
貧血	13 (28.9%)	28 (23.5%)	44 (23.4%)	14 (25.0%)	26 (22.6%)	47 (24.4%)
リンパ球減少症	7 (15.6%)	15 (12.6%)	28 (14.9%)	10 (17.9%)	18 (15.7%)	36 (18.7%)
血小板減少症	10 (22.2%)	11 (9.2%)	22 (11.7%)	8 (14.3%)	20 (17.4%)	33 (17.1%)
好中球減少症	3 (6.7%)	8 (6.7%)	12 (6.4%)	11 (19.6%)	5 (4.3%)	21 (10.9%)
白血球減少症	5 (11.1%)	2 (1.7%)	7 (3.7%)	3 (5.4%)	3 (2.6%)	11 (5.7%)
発熱性好中球減少症	0	0	0	0	1 (0.9%)	2 (1.0%)
播種性血管内凝固	0	0	0	1 (1.8%)	0	1 (0.5%)
出血性素因	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
白血球増加症	1 (2.2%)	0	1 (0.5%)	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
リンパ節症	0	1 (0.8%)	1 (0.5%)	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
リンパ球増加症	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
小球性貧血	0	0	0	1 (1.8%)	0	1 (0.5%)
正球性貧血	0	0	0	1 (1.8%)	0	1 (0.5%)
失血性貧血	1 (2.2%)	0	1 (0.5%)	0	0	0
溶血	0	1 (0.8%)	1 (0.5%)	0	0	0
鉄欠乏性貧血	0	1 (0.8%)	1 (0.5%)	0	0	0
特発性血腫	1 (2.2%)	0	1 (0.5%)	0	0	0
血小板増加症	0	0	1 (0.5%)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	12 (26.7%)	24 (20.2%)	42 (22.3%)	15 (26.8%)	62 (53.9%)	86 (44.6%)
発疹	2 (4.4%)	10 (8.4%)	13 (6.9%)	5 (8.9%)	10 (8.7%)	17 (8.8%)
紅斑	0	3 (2.5%)	3 (1.6%)	2 (3.6%)	8 (7.0%)	11 (5.7%)

表 2.7.4-付録-7 TSFAE02_JST: Number of Subjects with Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term by Route of Cyclophosphamide; Safety Analysis Set (Study 54767414AMY3001)

	CyBorD n (%)			Dara SC + CyBorD n (%)		
	Cy IV	Cy PO	Total	Cy IV	Cy PO	Total
そう痒症	2 (4.4%)	6 (5.0%)	8 (4.3%)	4 (7.1%)	6 (5.2%)	10 (5.2%)
皮膚乾燥	0	2 (1.7%)	2 (1.1%)	2 (3.6%)	5 (4.3%)	9 (4.7%)
斑状丘疹状皮疹	1 (2.2%)	0	2 (1.1%)	2 (3.6%)	6 (5.2%)	8 (4.1%)
脱毛症	1 (2.2%)	3 (2.5%)	5 (2.7%)	1 (1.8%)	6 (5.2%)	7 (3.6%)
多汗症	0	1 (0.8%)	1 (0.5%)	0	4 (3.5%)	5 (2.6%)
褥瘡性潰瘍	0	0	0	0	2 (1.7%)	4 (2.1%)
皮膚疼痛	0	0	0	0	4 (3.5%)	4 (2.1%)
光線角化症	0	0	0	0	3 (2.6%)	3 (1.6%)
皮膚病変	0	1 (0.8%)	2 (1.1%)	0	3 (2.6%)	3 (1.6%)
蕁麻疹	1 (2.2%)	1 (0.8%)	2 (1.1%)	0	3 (2.6%)	3 (1.6%)
水疱	0	0	0	0	2 (1.7%)	2 (1.0%)
アレルギー性皮膚炎	0	0	0	1 (1.8%)	0	2 (1.0%)
水疱性皮膚炎	0	0	0	0	1 (0.9%)	2 (1.0%)
爪変色	0	0	0	0	1 (0.9%)	2 (1.0%)
爪の障害	0	0	0	2 (3.6%)	0	2 (1.0%)
寝汗	2 (4.4%)	2 (1.7%)	4 (2.1%)	0	2 (1.7%)	2 (1.0%)
丘疹	0	0	0	0	1 (0.9%)	2 (1.0%)
点状出血	1 (2.2%)	0	1 (0.5%)	0	2 (1.7%)	2 (1.0%)
そう痒性皮疹	1 (2.2%)	0	1 (0.5%)	0	1 (0.9%)	2 (1.0%)
敏感肌	0	0	0	1 (1.8%)	0	2 (1.0%)
皮膚びらん	0	0	0	0	1 (0.9%)	2 (1.0%)
ざ瘡様皮膚炎	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
斑状出血	1 (2.2%)	1 (0.8%)	2 (1.1%)	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
湿疹	0	1 (0.8%)	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)
多形紅斑	1 (2.2%)	0	1 (0.5%)	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
皮下出血	0	0	0	0	0	1 (0.5%)
間擦疹	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
光線過敏性反応	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
紫斑	0	2 (1.7%)	2 (1.1%)	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
紅斑性皮疹	0	2 (1.7%)	2 (1.1%)	0	0	1 (0.5%)
斑状皮疹	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
丘疹性皮疹	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
脂漏性皮膚炎	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)

表 2.7.4-付録-7 TSFAE02_JST: Number of Subjects with Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term by Route of Cyclophosphamide; Safety Analysis Set (Study 54767414AMY3001)

	CyBorD n (%)			Dara SC + CyBorD n (%)		
	Cy IV	Cy PO	Total	Cy IV	Cy PO	Total
皮膚萎縮	0	1 (0.8%)	1 (0.5%)	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
皮膚灼熱感	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
皮膚変色	0	1 (0.8%)	1 (0.5%)	1 (1.8%)	0	1 (0.5%)
皮膚色素過剰	1 (2.2%)	1 (0.8%)	3 (1.6%)	1 (1.8%)	0	1 (0.5%)
皮膚刺激	0	1 (0.8%)	1 (0.5%)	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
毛細血管拡張症	0	0	0	0	0	1 (0.5%)
皮脂欠乏症	0	0	1 (0.5%)	0	0	0
全身性剥脱性皮膚炎	0	1 (0.8%)	1 (0.5%)	0	0	0
薬疹	0	1 (0.8%)	1 (0.5%)	0	0	0
表皮融解	0	0	1 (0.5%)	0	0	0
青藍色状態	1 (2.2%)	0	1 (0.5%)	0	0	0
掌蹠角皮症	0	1 (0.8%)	1 (0.5%)	0	0	0
アレルギー性そう痒症	1 (2.2%)	0	1 (0.5%)	0	0	0
皮膚剥脱	0	1 (0.8%)	1 (0.5%)	0	0	0
皮膚亀裂	0	1 (0.8%)	1 (0.5%)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	9 (20.0%)	37 (31.1%)	52 (27.7%)	18 (32.1%)	58 (50.4%)	83 (43.0%)
背部痛	1 (2.2%)	10 (8.4%)	11 (5.9%)	6 (10.7%)	15 (13.0%)	23 (11.9%)
関節痛	1 (2.2%)	7 (5.9%)	9 (4.8%)	6 (10.7%)	13 (11.3%)	20 (10.4%)
筋痙縮	1 (2.2%)	7 (5.9%)	10 (5.3%)	4 (7.1%)	14 (12.2%)	19 (9.8%)
筋肉痛	1 (2.2%)	6 (5.0%)	7 (3.7%)	3 (5.4%)	11 (9.6%)	17 (8.8%)
筋力低下	4 (8.9%)	6 (5.0%)	11 (5.9%)	4 (7.1%)	10 (8.7%)	16 (8.3%)
四肢痛	1 (2.2%)	6 (5.0%)	9 (4.8%)	1 (1.8%)	15 (13.0%)	16 (8.3%)
筋骨格系胸痛	0	3 (2.5%)	3 (1.6%)	0	5 (4.3%)	5 (2.6%)
筋骨格痛	0	2 (1.7%)	2 (1.1%)	0	4 (3.5%)	5 (2.6%)
顎痛	0	0	0	1 (1.8%)	2 (1.7%)	3 (1.6%)
脊椎痛	0	0	0	1 (1.8%)	2 (1.7%)	3 (1.6%)
骨痛	0	1 (0.8%)	1 (0.5%)	0	2 (1.7%)	2 (1.0%)
側腹部痛	0	1 (0.8%)	1 (0.5%)	0	2 (1.7%)	2 (1.0%)
椎間板突出	0	0	0	0	2 (1.7%)	2 (1.0%)
顎骨嚢胞	0	0	0	0	2 (1.7%)	2 (1.0%)
関節腫脹	0	0	0	0	2 (1.7%)	2 (1.0%)
関節炎	0	0	0	1 (1.8%)	0	1 (0.5%)
滑液包炎	0	1 (0.8%)	1 (0.5%)	1 (1.8%)	0	1 (0.5%)

表 2.7.4-付録-7 TSFAE02_JST: Number of Subjects with Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term by Route of Cyclophosphamide; Safety Analysis Set (Study 54767414AMY3001)

	CyBorD n (%)			Dara SC + CyBorD n (%)		
	Cy IV	Cy PO	Total	Cy IV	Cy PO	Total
尾骨痛	0	1 (0.8%)	1 (0.5%)	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
結合組織の炎症	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
椎間関節症候群	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
鼠径部痛	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
筋萎縮	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
筋拘縮	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
筋緊張	0	1 (0.8%)	1 (0.5%)	1 (1.8%)	0	1 (0.5%)
筋骨格硬直	0	2 (1.7%)	2 (1.1%)	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
肋間筋肉痛	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
ミオキミア	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
筋炎	0	0	0	0	0	1 (0.5%)
頚部痛	0	1 (0.8%)	1 (0.5%)	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
足底筋膜炎	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
リウマチ性多発筋痛	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
腱炎	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
筋萎縮症	0	2 (1.7%)	2 (1.1%)	0	0	0
高クレアチン血症	0	1 (0.8%)	1 (0.5%)	0	0	0
腰部脊柱管狭窄症	0	0	1 (0.5%)	0	0	0
筋骨格不快感	0	1 (0.8%)	1 (0.5%)	0	0	0
ミオパチー	0	1 (0.8%)	1 (0.5%)	0	0	0
変形性関節症	0	1 (0.8%)	1 (0.5%)	0	0	0
骨粗鬆症	0	1 (0.8%)	1 (0.5%)	0	0	0
リウマチ性障害	0	1 (0.8%)	1 (0.5%)	0	0	0
肩回旋筋腱板症候群	0	1 (0.8%)	1 (0.5%)	0	0	0
腱障害	1 (2.2%)	0	1 (0.5%)	0	0	0
臨床検査	17 (37.8%)	38 (31.9%)	60 (31.9%)	20 (35.7%)	41 (35.7%)	74 (38.3%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4 (8.9%)	5 (4.2%)	10 (5.3%)	4 (7.1%)	10 (8.7%)	18 (9.3%)
血中クレアチニン増加	3 (6.7%)	11 (9.2%)	16 (8.5%)	5 (8.9%)	10 (8.7%)	17 (8.8%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4 (8.9%)	3 (2.5%)	8 (4.3%)	3 (5.4%)	9 (7.8%)	16 (8.3%)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	5 (11.1%)	6 (5.0%)	11 (5.9%)	5 (8.9%)	3 (2.6%)	12 (6.2%)
体重減少	1 (2.2%)	5 (4.2%)	6 (3.2%)	3 (5.4%)	4 (3.5%)	11 (5.7%)
血中アルカリホスファターゼ増加	6 (13.3%)	5 (4.2%)	11 (5.9%)	3 (5.4%)	3 (2.6%)	9 (4.7%)
体重増加	0	6 (5.0%)	6 (3.2%)	3 (5.4%)	5 (4.3%)	8 (4.1%)

表 2.7.4-付録-7 TSFAE02_JST: Number of Subjects with Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term by Route of Cyclophosphamide; Safety Analysis Set (Study 54767414AMY3001)

	CyBorD n (%)			Dara SC + CyBorD n (%)		
	Cy IV	Cy PO	Total	Cy IV	Cy PO	Total
αヒドロキシ酪酸脱水素酵素増加	2 (4.4%)	0	2 (1.1%)	4 (7.1%)	0	4 (2.1%)
血中乳酸脱水素酵素増加	4 (8.9%)	0	4 (2.1%)	4 (7.1%)	0	4 (2.1%)
トロポニンＩ増加	0	0	0	0	3 (2.6%)	4 (2.1%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (2.2%)	0	1 (0.5%)	2 (3.6%)	1 (0.9%)	3 (1.6%)
リパーゼ増加	0	0	0	1 (1.8%)	1 (0.9%)	3 (1.6%)
Ｃ－反応性蛋白増加	1 (2.2%)	1 (0.8%)	3 (1.6%)	0	1 (0.9%)	2 (1.0%)
心電図ＱＴ延長	0	1 (0.8%)	1 (0.5%)	0	1 (0.9%)	2 (1.0%)
高比重リポ蛋白増加	1 (2.2%)	0	1 (0.5%)	2 (3.6%)	0	2 (1.0%)
便潜血	1 (2.2%)	0	1 (0.5%)	1 (1.8%)	0	2 (1.0%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
抗リン脂質抗体陽性	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
血中成長ホルモン増加	0	0	0	1 (1.8%)	0	1 (0.5%)
血中インスリン減少	0	0	0	1 (1.8%)	0	1 (0.5%)
血中甲状腺刺激ホルモン減少	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
尿中血陽性	0	0	0	0	0	1 (0.5%)
体温上昇	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
Ｃ－反応性蛋白減少	0	0	0	0	0	1 (0.5%)
コルチゾール増加	0	0	0	1 (1.8%)	0	1 (0.5%)
腎クレアチニン・クリアランス増加	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
サイトメガロウイルス検査陽性	0	0	0	0	0	1 (0.5%)
フィブリンＤダイマー増加	0	1 (0.8%)	1 (0.5%)	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
糸球体濾過率減少	0	0	0	1 (1.8%)	0	1 (0.5%)
尿中ブドウ糖陽性	0	0	0	1 (1.8%)	0	1 (0.5%)
免疫グロブリン減少	1 (2.2%)	0	2 (1.1%)	1 (1.8%)	0	1 (0.5%)
Ａ型インフルエンザウイルス検査陽性	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
低比重リポ蛋白増加	1 (2.2%)	0	1 (0.5%)	1 (1.8%)	0	1 (0.5%)
心筋壊死マーカー上昇	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体Ｎ端フラグメント増加	1 (2.2%)	2 (1.7%)	3 (1.6%)	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
好中球数増加	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
便潜血陽性	1 (2.2%)	0	1 (0.5%)	1 (1.8%)	0	1 (0.5%)
便寄生虫検査陽性	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
プロカルシトニン増加	1 (2.2%)	0	1 (0.5%)	1 (1.8%)	0	1 (0.5%)

表 2.7.4-付録-7 TSFAE02_JST: Number of Subjects with Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term by Route of Cyclophosphamide; Safety Analysis Set (Study 54767414AMY3001)

	CyBorD n (%)			Dara SC + CyBorD n (%)		
	Cy IV	Cy PO	Total	Cy IV	Cy PO	Total
総蛋白減少	0	0	0	1 (1.8%)	0	1 (0.5%)
尿比重増加	0	0	0	1 (1.8%)	0	1 (0.5%)
トロポニンT増加	0	1 (0.8%)	1 (0.5%)	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
頚静脈圧上昇	0	1 (0.8%)	1 (0.5%)	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
尿中白血球陽性	0	0	0	0	0	1 (0.5%)
起立血圧低下	1 (2.2%)	0	1 (0.5%)	0	0	0
血中尿素増加	1 (2.2%)	0	1 (0.5%)	0	0	0
駆出率減少	0	0	1 (0.5%)	0	0	0
グロブリン減少	1 (2.2%)	0	1 (0.5%)	0	0	0
深吸気量減少	0	1 (0.8%)	1 (0.5%)	0	0	0
心筋ストレイン	1 (2.2%)	0	1 (0.5%)	0	0	0
プロトロンビン時間延長	1 (2.2%)	0	1 (0.5%)	0	0	0
レスピロウイルス検査陽性	0	1 (0.8%)	1 (0.5%)	0	0	0
尿比重減少	1 (2.2%)	0	1 (0.5%)	0	0	0
頚静脈圧	0	1 (0.8%)	1 (0.5%)	0	0	0
ビタミンD減少	0	2 (1.7%)	2 (1.1%)	0	0	0
精神障害	13 (28.9%)	41 (34.5%)	61 (32.4%)	19 (33.9%)	37 (32.2%)	66 (34.2%)
不眠症	8 (17.8%)	34 (28.6%)	47 (25.0%)	13 (23.2%)	26 (22.6%)	46 (23.8%)
不安	3 (6.7%)	8 (6.7%)	12 (6.4%)	3 (5.4%)	5 (4.3%)	9 (4.7%)
激越	0	6 (5.0%)	6 (3.2%)	1 (1.8%)	2 (1.7%)	4 (2.1%)
うつ病	1 (2.2%)	5 (4.2%)	6 (3.2%)	2 (3.6%)	1 (0.9%)	4 (2.1%)
神経過敏	0	0	0	2 (3.6%)	1 (0.9%)	3 (1.6%)
錯乱状態	0	1 (0.8%)	1 (0.5%)	0	2 (1.7%)	2 (1.0%)
抑うつ症状	0	0	0	0	2 (1.7%)	2 (1.0%)
易刺激性	1 (2.2%)	2 (1.7%)	5 (2.7%)	1 (1.8%)	1 (0.9%)	2 (1.0%)
気分動揺	0	0	0	0	2 (1.7%)	2 (1.0%)
落ち着きのなさ	0	3 (2.5%)	3 (1.6%)	0	2 (1.7%)	2 (1.0%)
譫妄	0	0	0	0	0	1 (0.5%)
幻覚	0	0	0	0	0	1 (0.5%)
頭を激しくぶっつける	0	0	0	0	0	1 (0.5%)
躁病	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
気分変化	0	4 (3.4%)	4 (2.1%)	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
感情不安定	0	2 (1.7%)	2 (1.1%)	0	0	0

表 2.7.4-付録-7 TSFAE02_JST: Number of Subjects with Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term by Route of Cyclophosphamide; Safety Analysis Set (Study 54767414AMY3001)

	CyBorD n (%)			Dara SC + CyBorD n (%)		
	Cy IV	Cy PO	Total	Cy IV	Cy PO	Total
攻撃性	1 (2.2%)	0	1 (0.5%)	0	0	0
不安障害	1 (2.2%)	0	1 (0.5%)	0	0	0
無感情	0	1 (0.8%)	1 (0.5%)	0	0	0
抑うつ気分	0	1 (0.8%)	1 (0.5%)	0	0	0
人格変化	1 (2.2%)	0	1 (0.5%)	0	0	0
ストレス	0	1 (0.8%)	1 (0.5%)	0	0	0
物質誘発性精神病性障害	0	0	1 (0.5%)	0	0	0
自殺念慮	0	1 (0.8%)	1 (0.5%)	0	0	0
心臓障害	12 (26.7%)	26 (21.8%)	41 (21.8%)	16 (28.6%)	41 (35.7%)	63 (32.6%)
心不全	3 (6.7%)	6 (5.0%)	10 (5.3%)	5 (8.9%)	8 (7.0%)	16 (8.3%)
心房細動	2 (4.4%)	2 (1.7%)	4 (2.1%)	3 (5.4%)	6 (5.2%)	11 (5.7%)
動悸	3 (6.7%)	3 (2.5%)	6 (3.2%)	1 (1.8%)	9 (7.8%)	11 (5.7%)
心停止	0	3 (2.5%)	3 (1.6%)	1 (1.8%)	6 (5.2%)	7 (3.6%)
狭心症	2 (4.4%)	3 (2.5%)	5 (2.7%)	0	4 (3.5%)	4 (2.1%)
洞性頻脈	1 (2.2%)	1 (0.8%)	2 (1.1%)	2 (3.6%)	2 (1.7%)	4 (2.1%)
心嚢液貯留	0	1 (0.8%)	1 (0.5%)	2 (3.6%)	1 (0.9%)	3 (1.6%)
心房粗動	0	1 (0.8%)	1 (0.5%)	2 (3.6%)	0	2 (1.0%)
徐脈	0	0	0	0	2 (1.7%)	2 (1.0%)
うっ血性心不全	1 (2.2%)	1 (0.8%)	4 (2.1%)	0	2 (1.7%)	2 (1.0%)
拡張機能障害	0	0	0	2 (3.6%)	0	2 (1.0%)
上室性頻脈	1 (2.2%)	0	1 (0.5%)	0	2 (1.7%)	2 (1.0%)
頻脈	0	2 (1.7%)	2 (1.1%)	0	2 (1.7%)	2 (1.0%)
冠動脈攣縮	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
徐脈性不整脈	0	0	0	0	0	1 (0.5%)
左脚ブロック	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
心不快感	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
心障害	0	0	0	1 (1.8%)	0	1 (0.5%)
心機能障害	0	0	1 (0.5%)	1 (1.8%)	0	1 (0.5%)
心粗動	0	0	0	1 (1.8%)	0	1 (0.5%)
心原性ショック	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
心血管不全	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
期外収縮	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
肝頚静脈逆流	0	1 (0.8%)	1 (0.5%)	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)

表 2.7.4-付録-7 TSFAE02_JST: Number of Subjects with Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term by Route of Cyclophosphamide; Safety Analysis Set (Study 54767414AMY3001)

	CyBorD n (%)			Dara SC + CyBorD n (%)		
	Cy IV	Cy PO	Total	Cy IV	Cy PO	Total
左室機能不全	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
心膜炎	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
洞性徐脈	1 (2.2%)	1 (0.8%)	2 (1.1%)	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
洞結節機能不全	0	1 (0.8%)	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)
上室性期外収縮	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
心室性不整脈	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
心室性期外収縮	0	0	0	1 (1.8%)	0	1 (0.5%)
心室肥大	0	0	0	0	0	1 (0.5%)
急性冠動脈症候群	0	1 (0.8%)	1 (0.5%)	0	0	0
急性左室不全	1 (2.2%)	0	1 (0.5%)	0	0	0
急性心筋梗塞	0	1 (0.8%)	1 (0.5%)	0	0	0
不整脈	0	3 (2.5%)	3 (1.6%)	0	0	0
心房頻脈	0	1 (0.8%)	1 (0.5%)	0	0	0
心房血栓症	1 (2.2%)	0	1 (0.5%)	0	0	0
心アミロイドーシス	0	1 (0.8%)	1 (0.5%)	0	0	0
心拡大	0	1 (0.8%)	1 (0.5%)	0	0	0
心筋症	0	1 (0.8%)	1 (0.5%)	0	0	0
心室内伝導障害	0	1 (0.8%)	1 (0.5%)	0	0	0
僧帽弁閉鎖不全症	1 (2.2%)	0	1 (0.5%)	0	0	0
心筋梗塞	1 (2.2%)	1 (0.8%)	2 (1.1%)	0	0	0
心室性頻脈	1 (2.2%)	0	1 (0.5%)	0	0	0
血管障害	14 (31.1%)	26 (21.8%)	43 (22.9%)	14 (25.0%)	32 (27.8%)	53 (27.5%)
低血圧	9 (20.0%)	12 (10.1%)	21 (11.2%)	8 (14.3%)	17 (14.8%)	27 (14.0%)
高血圧	1 (2.2%)	2 (1.7%)	3 (1.6%)	2 (3.6%)	6 (5.2%)	9 (4.7%)
起立性低血圧	2 (4.4%)	8 (6.7%)	11 (5.9%)	3 (5.4%)	3 (2.6%)	8 (4.1%)
ほてり	0	1 (0.8%)	1 (0.5%)	1 (1.8%)	1 (0.9%)	2 (1.0%)
大動脈硬化症	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
循環虚脱	0	1 (0.8%)	1 (0.5%)	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
深部静脈血栓症	0	1 (0.8%)	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)
塞栓症	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
潮紅	1 (2.2%)	2 (1.7%)	3 (1.6%)	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
充血	0	0	0	0	0	1 (0.5%)
起立性高血圧	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)

表 2.7.4-付録-7 TSFAE02_JST: Number of Subjects with Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term by Route of Cyclophosphamide; Safety Analysis Set (Study 54767414AMY3001)

	CyBorD n (%)			Dara SC + CyBorD n (%)		
	Cy IV	Cy PO	Total	Cy IV	Cy PO	Total
表在性血栓性静脈炎	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
血栓症	0	1 (0.8%)	2 (1.1%)	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
静脈瘤性静脈炎	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
静脈瘤	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
動静脈瘻	1 (2.2%)	0	1 (0.5%)	0	0	0
血腫	0	1 (0.8%)	2 (1.1%)	0	0	0
微小血管症	0	1 (0.8%)	1 (0.5%)	0	0	0
末梢血管障害	1 (2.2%)	0	1 (0.5%)	0	0	0
出血性ショック	1 (2.2%)	0	1 (0.5%)	0	0	0
くも状静脈	0	1 (0.8%)	1 (0.5%)	0	0	0
眼障害	6 (13.3%)	25 (21.0%)	35 (18.6%)	10 (17.9%)	34 (29.6%)	50 (25.9%)
霧視	5 (11.1%)	3 (2.5%)	8 (4.3%)	3 (5.4%)	7 (6.1%)	10 (5.2%)
眼瞼炎	0	5 (4.2%)	5 (2.7%)	0	8 (7.0%)	9 (4.7%)
結膜出血	1 (2.2%)	2 (1.7%)	3 (1.6%)	2 (3.6%)	3 (2.6%)	6 (3.1%)
ドライアイ	0	2 (1.7%)	2 (1.1%)	0	3 (2.6%)	5 (2.6%)
白内障	0	2 (1.7%)	2 (1.1%)	2 (3.6%)	2 (1.7%)	4 (2.1%)
眼刺激	0	1 (0.8%)	1 (0.5%)	2 (3.6%)	2 (1.7%)	4 (2.1%)
流涙増加	0	1 (0.8%)	1 (0.5%)	1 (1.8%)	2 (1.7%)	3 (1.6%)
視力障害	0	3 (2.5%)	3 (1.6%)	0	3 (2.6%)	3 (1.6%)
眼瞼血腫	0	0	0	0	2 (1.7%)	2 (1.0%)
眼充血	0	2 (1.7%)	2 (1.1%)	0	2 (1.7%)	2 (1.0%)
硝子体浮遊物	0	0	0	1 (1.8%)	1 (0.9%)	2 (1.0%)
調節障害	0	0	0	1 (1.8%)	0	1 (0.5%)
一過性黒内障	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
眼瞼痙攣	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
霰粒腫	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
結膜充血	0	0	0	1 (1.8%)	0	1 (0.5%)
眼脂	0	1 (0.8%)	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)
眼出血	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
眼そう痒症	0	2 (1.7%)	2 (1.1%)	1 (1.8%)	0	1 (0.5%)
眼部腫脹	0	1 (0.8%)	2 (1.1%)	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
眼部不快感	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
眼窩筋炎	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)

表 2.7.4-付録-7 TSFAE02_JST: Number of Subjects with Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term by Route of Cyclophosphamide; Safety Analysis Set (Study 54767414AMY3001)

	CyBorD n (%)			Dara SC + CyBorD n (%)		
	Cy IV	Cy PO	Total	Cy IV	Cy PO	Total
眼窩周囲浮腫	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
羞明	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
網膜症	0	0	0	0	0	1 (0.5%)
強膜出血	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
視力低下	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
片側失明	0	1 (0.8%)	1 (0.5%)	0	0	0
眼血腫	0	1 (0.8%)	1 (0.5%)	0	0	0
眼痛	0	1 (0.8%)	1 (0.5%)	0	0	0
近視	0	1 (0.8%)	1 (0.5%)	0	0	0
眼瞼腫脹	0	0	1 (0.5%)	0	0	0
涙管腫脹	0	1 (0.8%)	1 (0.5%)	0	0	0
眼球乾燥症	0	1 (0.8%)	1 (0.5%)	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	3 (6.7%)	18 (15.1%)	25 (13.3%)	11 (19.6%)	28 (24.3%)	42 (21.8%)
転倒	2 (4.4%)	4 (3.4%)	8 (4.3%)	3 (5.4%)	9 (7.8%)	13 (6.7%)
挫傷	1 (2.2%)	3 (2.5%)	6 (3.2%)	2 (3.6%)	10 (8.7%)	12 (6.2%)
皮膚裂傷	0	3 (2.5%)	3 (1.6%)	0	4 (3.5%)	4 (2.1%)
頭部損傷	0	0	0	1 (1.8%)	1 (0.9%)	3 (1.6%)
皮下血腫	0	0	0	0	3 (2.6%)	3 (1.6%)
眼挫傷	1 (2.2%)	1 (0.8%)	2 (1.1%)	1 (1.8%)	1 (0.9%)	2 (1.0%)
顔面骨骨折	0	0	0	0	0	2 (1.0%)
股関節部骨折	0	0	0	1 (1.8%)	1 (0.9%)	2 (1.0%)
眼窩周囲出血	0	1 (0.8%)	1 (0.5%)	1 (1.8%)	1 (0.9%)	2 (1.0%)
肋骨骨折	0	1 (0.8%)	1 (0.5%)	0	2 (1.7%)	2 (1.0%)
皮膚擦過傷	0	2 (1.7%)	2 (1.1%)	0	1 (0.9%)	2 (1.0%)
骨挫傷	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
生着遅延	0	0	0	1 (1.8%)	0	1 (0.5%)
手骨折	0	0	0	1 (1.8%)	0	1 (0.5%)
肉離れ	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
眼窩周囲血腫	1 (2.2%)	0	1 (0.5%)	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
外傷後頚部症候群	0	0	0	0	0	1 (0.5%)
処置による疼痛	0	1 (0.8%)	1 (0.5%)	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
脊椎圧迫骨折	0	2 (1.7%)	2 (1.1%)	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
サンバーン	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)

表 2.7.4-付録-7 TSFAE02_JST: Number of Subjects with Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term by Route of Cyclophosphamide; Safety Analysis Set (Study 54767414AMY3001)

	CyBorD n (%)			Dara SC + CyBorD n (%)		
	Cy IV	Cy PO	Total	Cy IV	Cy PO	Total
熱傷	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
歯牙破折	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
外傷性骨折	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
上肢骨折	0	0	0	1 (1.8%)	0	1 (0.5%)
創傷	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
眼外傷	1 (2.2%)	1 (0.8%)	2 (1.1%)	0	0	0
顔面損傷	1 (2.2%)	0	1 (0.5%)	0	0	0
消化管ストーマ合併症	0	1 (0.8%)	1 (0.5%)	0	0	0
切開部位浮腫	1 (2.2%)	0	1 (0.5%)	0	0	0
関節脱臼	0	1 (0.8%)	1 (0.5%)	0	0	0
鼻部損傷	0	1 (0.8%)	1 (0.5%)	0	0	0
外傷性血腫	0	0	1 (0.5%)	0	0	0
外傷性肝損傷	0	1 (0.8%)	1 (0.5%)	0	0	0
外傷性潰瘍	0	1 (0.8%)	1 (0.5%)	0	0	0
腎および尿路障害	9 (20.0%)	20 (16.8%)	34 (18.1%)	7 (12.5%)	29 (25.2%)	41 (21.2%)
腎機能障害	4 (8.9%)	5 (4.2%)	11 (5.9%)	2 (3.6%)	6 (5.2%)	9 (4.7%)
急性腎障害	1 (2.2%)	5 (4.2%)	7 (3.7%)	2 (3.6%)	5 (4.3%)	7 (3.6%)
血尿	0	0	0	1 (1.8%)	5 (4.3%)	6 (3.1%)
排尿困難	1 (2.2%)	3 (2.5%)	4 (2.1%)	0	5 (4.3%)	5 (2.6%)
尿閉	0	0	0	0	5 (4.3%)	5 (2.6%)
慢性腎臓病	1 (2.2%)	1 (0.8%)	2 (1.1%)	0	3 (2.6%)	4 (2.1%)
腎不全	0	3 (2.5%)	3 (1.6%)	2 (3.6%)	1 (0.9%)	3 (1.6%)
排尿異常	0	0	0	0	1 (0.9%)	2 (1.0%)
頻尿	0	4 (3.4%)	4 (2.1%)	0	2 (1.7%)	2 (1.0%)
蛋白尿	1 (2.2%)	0	1 (0.5%)	1 (1.8%)	0	2 (1.0%)
着色尿	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
出血性膀胱炎	0	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)
糖尿	0	0	0	1 (1.8%)	0	1 (0.5%)
尿意切迫	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
腎結石症	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
腎症	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
ネフローゼ症候群	0	0	0	0	0	1 (0.5%)
腎臓痛	0	1 (0.8%)	1 (0.5%)	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)

表 2.7.4-付録-7 TSFAE02_JST: Number of Subjects with Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term by Route of Cyclophosphamide; Safety Analysis Set (Study 54767414AMY3001)

	CyBorD n (%)			Dara SC + CyBorD n (%)		
	Cy IV	Cy PO	Total	Cy IV	Cy PO	Total
切迫性尿失禁	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
尿失禁	0	0	0	1 (1.8%)	0	1 (0.5%)
夜間頻尿	1 (2.2%)	0	1 (0.5%)	0	0	0
多尿	0	0	1 (0.5%)	0	0	0
腎嚢胞	0	1 (0.8%)	1 (0.5%)	0	0	0
腎損傷	0	1 (0.8%)	1 (0.5%)	0	0	0
尿流量減少	0	0	1 (0.5%)	0	0	0
生殖系および乳房障害	1 (2.2%)	8 (6.7%)	10 (5.3%)	2 (3.6%)	12 (10.4%)	16 (8.3%)
無月経	0	0	0	0	2 (1.7%)	2 (1.0%)
乳房痛	0	1 (0.8%)	1 (0.5%)	0	2 (1.7%)	2 (1.0%)
勃起不全	1 (2.2%)	3 (2.5%)	4 (2.1%)	0	1 (0.9%)	2 (1.0%)
陰嚢浮腫	0	1 (0.8%)	1 (0.5%)	0	2 (1.7%)	2 (1.0%)
精巣上体嚢胞	0	0	0	0	0	1 (0.5%)
女性化乳房	0	1 (0.8%)	1 (0.5%)	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
骨盤底筋力低下	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
陰茎浮腫	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
前立腺障害	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
前立腺腫大	0	0	0	1 (1.8%)	0	1 (0.5%)
精巣微石症	0	0	0	0	0	1 (0.5%)
腟分泌物	0	0	0	1 (1.8%)	0	1 (0.5%)
外陰部障害	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
外陰腟乾燥	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
乳房腫脹	0	1 (0.8%)	1 (0.5%)	0	0	0
精巣痛	0	2 (1.7%)	3 (1.6%)	0	0	0
耳および迷路障害	0	5 (4.2%)	5 (2.7%)	2 (3.6%)	12 (10.4%)	15 (7.8%)
聴力低下	0	0	0	1 (1.8%)	3 (2.6%)	4 (2.1%)
耳鳴	0	0	0	1 (1.8%)	3 (2.6%)	4 (2.1%)
回転性めまい	0	3 (2.5%)	3 (1.6%)	0	4 (3.5%)	4 (2.1%)
難聴	0	0	0	0	3 (2.6%)	3 (1.6%)
耳痛	0	0	0	0	2 (1.7%)	2 (1.0%)
耳管機能障害	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
中耳滲出液	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
中耳の炎症	0	0	0	0	0	1 (0.5%)

表 2.7.4-付録-7 TSFAE02_JST: Number of Subjects with Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term by Route of Cyclophosphamide; Safety Analysis Set (Study 54767414AMY3001)

	CyBorD n (%)			Dara SC + CyBorD n (%)		
	Cy IV	Cy PO	Total	Cy IV	Cy PO	Total
耳不快感	0	1 (0.8%)	1 (0.5%)	0	0	0
外耳痛	0	1 (0.8%)	1 (0.5%)	0	0	0
肝胆道系障害	9 (20.0%)	5 (4.2%)	15 (8.0%)	1 (1.8%)	7 (6.1%)	10 (5.2%)
肝腫大	0	0	0	0	4 (3.5%)	4 (2.1%)
高ビリルビン血症	7 (15.6%)	1 (0.8%)	9 (4.8%)	1 (1.8%)	1 (0.9%)	4 (2.1%)
胆石症	1 (2.2%)	0	1 (0.5%)	0	2 (1.7%)	2 (1.0%)
肝機能異常	1 (2.2%)	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)
肝損傷	1 (2.2%)	0	1 (0.5%)	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
胆汁うっ滞	0	1 (0.8%)	1 (0.5%)	0	0	0
糖尿病性肝障害	0	1 (0.8%)	1 (0.5%)	0	0	0
脂肪肝	0	1 (0.8%)	1 (0.5%)	0	0	0
肝細胞損傷	0	1 (0.8%)	1 (0.5%)	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 (2.2%)	2 (1.7%)	3 (1.6%)	1 (1.8%)	5 (4.3%)	7 (3.6%)
基底細胞癌	0	1 (0.8%)	1 (0.5%)	0	2 (1.7%)	2 (1.0%)
膀胱癌	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
脂肪腫	0	0	0	0	0	1 (0.5%)
メラノサイト性母斑	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
脂漏性角化症	0	0	0	1 (1.8%)	0	1 (0.5%)
皮膚癌	0	1 (0.8%)	1 (0.5%)	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
皮膚血管腫	1 (2.2%)	0	1 (0.5%)	0	0	0
膵管内乳頭粘液性腫瘍	0	1 (0.8%)	1 (0.5%)	0	0	0
内分泌障害	0	2 (1.7%)	4 (2.1%)	1 (1.8%)	5 (4.3%)	6 (3.1%)
甲状腺機能低下症	0	1 (0.8%)	3 (1.6%)	0	2 (1.7%)	2 (1.0%)
急性副腎皮質機能不全	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
甲状腺機能亢進症	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
ステロイド離脱症候群	0	0	0	1 (1.8%)	0	1 (0.5%)
甲状腺腫瘤	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
副腎血腫	0	1 (0.8%)	1 (0.5%)	0	0	0
免疫系障害	0	2 (1.7%)	2 (1.1%)	1 (1.8%)	3 (2.6%)	5 (2.6%)
低γグロブリン血症	0	1 (0.8%)	1 (0.5%)	1 (1.8%)	1 (0.9%)	3 (1.6%)
季節性アレルギー	0	1 (0.8%)	1 (0.5%)	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
続発性免疫不全症	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)

表 2.7.4-付録-7 TSFAE02_JST: Number of Subjects with Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term by Route of Cyclophosphamide; Safety Analysis Set (Study 54767414AMY3001)

	CyBorD n (%)			Dara SC + CyBorD n (%)		
	Cy IV	Cy PO	Total	Cy IV	Cy PO	Total
先天性、家族性および遺伝性障害	0	1 (0.8%)	1 (0.5%)	0	2 (1.7%)	2 (1.0%)
遺伝性出血性毛細血管拡張症	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
陰嚢水瘤	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
巨舌症	0	1 (0.8%)	1 (0.5%)	0	0	0
社会環境	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
職場でのストレス	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
外科および内科処置	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)
心臓アブレーション	0	0	0	0	1 (0.9%)	1 (0.5%)

Keys: CyBorD = cyclophosphamide-bortezomib-dexamethasone; Dara SC = daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20); IV = intravenous; PO = per os; Cy = cyclophosphamide.
Key: TEAE = treatment-emergent adverse event.
Note: Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. Adverse events are coded using MedDRA Version 22.1.

[TSFAE02_JST.RTF] [JNJ-54767414\AMY3001\DBR_CSR\RE_PMDA_RESPONSE\PROD\TSFAE02_JST.SAS] 19SEP2020, 16:09

表 2.7.4-付録-8 TSFAE09_JPN: Number of Subjects with a Treatment-emergent Adverse Event with Outcome Death by Preferred Term and Relationship; Safety Analysis Set (Study 54767414AMY3001)

	CyBorD n (%)				Dara SC+CyBorD n (%)				
	Total	Related to Cyc	Related to Bor	Related to Dex	Total	Related to Dara	Related to Cyc	Related to Bor	Related to Dex
Analysis set: safety	13				15				
Subjects with TEAE with outcome death	1 (7.7%)	1 (7.7%)	1 (7.7%)	0	1 (6.7%)	0	0	0	0
MedDRA preferred term									
心不全	0	0	0	0	1 (6.7%)	0	0	0	0
洞結節機能不全	1 (7.7%)	1 (7.7%)	1 (7.7%)	0	0	0	0	0	0

Keys: CyBorD = cyclophosphamide-bortezomib-dexamethasone; Dara SC=daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
Keys: TEAE = treatment-emergent adverse event; Cy = cyclophosphamide; Bor = bortezomib; Dex = dexamethasone.
Note: Adverse events are reported using MedDRA Version 22.1

[TSFAE09_JPN.RTF] [JNJ-54767414\AMY3001\DBR_CSR\RE_JAPAN_SAR\PROD\TSFAE09_JPN.SAS] 24JUN2020, 09:30

表 2.7.4-付録-9 TSFAE04:Number of Subjects With Treatment-emergent Adverse Events Related to Study Treatment by System Organ Class, Preferred Term and Relationship; Safety Analysis Set (Study 54767414AMY3001)

	CyBorD n (%)				Dara SC + CyBorD n (%)				
	Related to Treatment	Related to Cy	Related to Bor	Related to Dex	Related to Treatment	Related to Dara	Related to Cy	Related to Bor	Related to Dex
Analysis set: safety	188				193				
Subjects with 1 or more TEAEs related to study treatment	169 (89.9%)	131 (69.7%)	148 (78.7%)	130 (69.1%)	174 (90.2%)	110 (57.0%)	122 (63.2%)	156 (80.8%)	143 (74.1%)
System organ class Preferred term									
一般・全身障害および投与部位の状態	92 (48.9%)	37 (19.7%)	63 (33.5%)	68 (36.2%)	100 (51.8%)	54 (28.0%)	39 (20.2%)	53 (27.5%)	64 (33.2%)
疲労	37 (19.7%)	26 (13.8%)	24 (12.8%)	18 (9.6%)	39 (20.2%)	18 (9.3%)	21 (10.9%)	21 (10.9%)	19 (9.8%)
末梢性浮腫	38 (20.2%)	0	3 (1.6%)	37 (19.7%)	28 (14.5%)	2 (1.0%)	1 (0.5%)	2 (1.0%)	26 (13.5%)
注射部位紅斑	21 (11.2%)	0	20 (10.6%)	2 (1.1%)	18 (9.3%)	10 (5.2%)	1 (0.5%)	14 (7.3%)	1 (0.5%)
無力症	9 (4.8%)	8 (4.3%)	8 (4.3%)	7 (3.7%)	15 (7.8%)	7 (3.6%)	13 (6.7%)	12 (6.2%)	12 (6.2%)
発熱	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	11 (5.7%)	9 (4.7%)	1 (0.5%)	3 (1.6%)	3 (1.6%)
悪寒	0	0	0	0	6 (3.1%)	6 (3.1%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (1.0%)
注射部位疼痛	2 (1.1%)	0	2 (1.1%)	0	6 (3.1%)	6 (3.1%)	0	2 (1.0%)	0
全身性浮腫	0	0	0	0	4 (2.1%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	4 (2.1%)
注射部位内出血	0	0	0	0	4 (2.1%)	3 (1.6%)	0	3 (1.6%)	0
顔面浮腫	3 (1.6%)	0	0	3 (1.6%)	3 (1.6%)	0	0	0	3 (1.6%)
限局性浮腫	3 (1.6%)	0	0	3 (1.6%)	3 (1.6%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	3 (1.6%)
顔面腫脹	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	3 (1.6%)	2 (1.0%)	0	0	2 (1.0%)
注入部位疼痛	0	0	0	0	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0	1 (0.5%)	0
注射部位変色	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	2 (1.0%)	1 (0.5%)	0	2 (1.0%)	0
疼痛	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	2 (1.0%)	0	0	0	2 (1.0%)
適用部位紅斑	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	0
薬物不耐性	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
歩行障害	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	0
全身健康状態悪化	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
注射部位乾燥	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	0
注射部位そう痒感	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
注射部位反応	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	0
注射部位腫脹	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
倦怠感	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)

表 2.7.4-付録-9 TSFAE04:Number of Subjects With Treatment-emergent Adverse Events Related to Study Treatment by System Organ Class, Preferred Term and Relationship; Safety Analysis Set (Study 54767414AMY3001)

	CyBorD n (%)				Dara SC + CyBorD n (%)				
	Related to Treatment	Related to Cy	Related to Bor	Related to Dex	Related to Treatment	Related to Dara	Related to Cy	Related to Bor	Related to Dex
粘膜乾燥	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
粘膜の炎症	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0
浮腫	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
心疾患による浮腫	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
末梢腫脹	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
温度変化不耐症	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
投与部位紅斑	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0
投与部位刺激感	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0
胸部不快感	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
異常感	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
注入部位血管外漏出	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0
注射部位不快感	2 (1.1%)	1 (0.5%)	2 (1.1%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
注射部位皮膚剥脱	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0
注射部位硬結	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0
注射部位炎症	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0
注射部位発疹	4 (2.1%)	0	4 (2.1%)	0	0	0	0	0	0
非心臓性胸痛	3 (1.6%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	3 (1.6%)	0	0	0	0	0
心突然死	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
胃腸障害	99 (52.7%)	55 (29.3%)	71 (37.8%)	29 (15.4%)	93 (48.2%)	27 (14.0%)	51 (26.4%)	74 (38.3%)	45 (23.3%)
便秘	27 (14.4%)	8 (4.3%)	21 (11.2%)	7 (3.7%)	40 (20.7%)	7 (3.6%)	6 (3.1%)	37 (19.2%)	8 (4.1%)
下痢	36 (19.1%)	13 (6.9%)	35 (18.6%)	6 (3.2%)	38 (19.7%)	15 (7.8%)	19 (9.8%)	34 (17.6%)	11 (5.7%)
悪心	39 (20.7%)	30 (16.0%)	26 (13.8%)	4 (2.1%)	29 (15.0%)	6 (3.1%)	27 (14.0%)	16 (8.3%)	3 (1.6%)
嘔吐	13 (6.9%)	11 (5.9%)	5 (2.7%)	1 (0.5%)	14 (7.3%)	2 (1.0%)	14 (7.3%)	6 (3.1%)	2 (1.0%)
腹部膨満	9 (4.8%)	2 (1.1%)	7 (3.7%)	5 (2.7%)	8 (4.1%)	0	0	5 (2.6%)	5 (2.6%)
上腹部痛	9 (4.8%)	5 (2.7%)	1 (0.5%)	5 (2.7%)	7 (3.6%)	1 (0.5%)	4 (2.1%)	3 (1.6%)	3 (1.6%)
腹痛	5 (2.7%)	0	4 (2.1%)	1 (0.5%)	5 (2.6%)	2 (1.0%)	0	4 (2.1%)	0
腹水	0	0	0	0	3 (1.6%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	3 (1.6%)
消化不良	6 (3.2%)	3 (1.6%)	1 (0.5%)	5 (2.7%)	3 (1.6%)	0	0	0	3 (1.6%)
嚥下障害	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	3 (1.6%)	0	1 (0.5%)	0	2 (1.0%)
口内炎	4 (2.1%)	3 (1.6%)	1 (0.5%)	0	3 (1.6%)	1 (0.5%)	2 (1.0%)	1 (0.5%)	2 (1.0%)
腹部不快感	2 (1.1%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (1.0%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
口内乾燥	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	2 (1.0%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (1.0%)

表 2.7.4-付録-9 TSFAE04:Number of Subjects With Treatment-emergent Adverse Events Related to Study Treatment by System Organ Class, Preferred Term and Relationship; Safety Analysis Set (Study 54767414AMY3001)

	CyBorD n (%)				Dara SC + CyBorD n (%)				
	Related to Treatment	Related to Cy	Related to Bor	Related to Dex	Related to Treatment	Related to Dara	Related to Cy	Related to Bor	Related to Dex
鼓腸	0	0	0	0	2 (1.0%)	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
胃食道逆流性疾患	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	2 (1.0%)	0	0	0	2 (1.0%)
口角口唇炎	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0
アフタ性潰瘍	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0
虚血性大腸炎	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
齲歯	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
胃潰瘍	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
血便排泄	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
痔核	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	0
口腔内出血	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
口腔内潰瘍形成	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
嚥下痛	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
口腔内痛	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0
膵炎	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0
口の錯感覚	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
舌変色	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
舌潰瘍	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)
毛舌症	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
上部消化管出血	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
胃炎	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0
消化器痛	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0
唾液腺腫大	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
神経系障害	57 (30.3%)	12 (6.4%)	51 (27.1%)	19 (10.1%)	84 (43.5%)	16 (8.3%)	18 (9.3%)	78 (40.4%)	24 (12.4%)
末梢性感覚ニューロパチー	34 (18.1%)	2 (1.1%)	34 (18.1%)	1 (0.5%)	53 (27.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	52 (26.9%)	4 (2.1%)
神経痛	4 (2.1%)	0	4 (2.1%)	0	11 (5.7%)	0	0	11 (5.7%)	1 (0.5%)
浮動性めまい	10 (5.3%)	2 (1.1%)	10 (5.3%)	2 (1.1%)	10 (5.2%)	4 (2.1%)	2 (1.0%)	9 (4.7%)	3 (1.6%)
味覚不全	8 (4.3%)	3 (1.6%)	3 (1.6%)	6 (3.2%)	8 (4.1%)	2 (1.0%)	6 (3.1%)	5 (2.6%)	4 (2.1%)
錯感覚	6 (3.2%)	0	6 (3.2%)	1 (0.5%)	7 (3.6%)	1 (0.5%)	4 (2.1%)	4 (2.1%)	4 (2.1%)
頭痛	5 (2.7%)	3 (1.6%)	3 (1.6%)	3 (1.6%)	6 (3.1%)	6 (3.1%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	4 (2.1%)
失神	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	5 (2.6%)	1 (0.5%)	2 (1.0%)	5 (2.6%)	1 (0.5%)
振戦	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	5 (2.6%)	1 (0.5%)	0	0	4 (2.1%)
末梢性ニューロパチー	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	4 (2.1%)	0	0	4 (2.1%)	0

表 2.7.4-付録-9 TSFAE04:Number of Subjects With Treatment-emergent Adverse Events Related to Study Treatment by System Organ Class, Preferred Term and Relationship; Safety Analysis Set (Study 54767414AMY3001)

	CyBorD n (%)				Dara SC + CyBorD n (%)				
	Related to Treatment	Related to Cy	Related to Bor	Related to Dex	Related to Treatment	Related to Dara	Related to Cy	Related to Bor	Related to Dex
感覚鈍麻	0	0	0	0	3 (1.6%)	0	1 (0.5%)	3 (1.6%)	1 (0.5%)
反射消失	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	0
自律神経ニューロパチー	3 (1.6%)	2 (1.1%)	3 (1.6%)	2 (1.1%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
平衡障害	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	0
異常感覚	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	0
末梢性感覚運動ニューロパチー	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	0
睡眠の質低下	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
ヘルペス後神経痛	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
失神寸前の状態	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
傾眠	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
味覚障害	5 (2.7%)	5 (2.7%)	4 (2.1%)	4 (2.1%)	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)
灼熱感	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0
注意力障害	2 (1.1%)	2 (1.1%)	2 (1.1%)	2 (1.1%)	0	0	0	0	0
体位性めまい	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0
記憶障害	2 (1.1%)	0	0	2 (1.1%)	0	0	0	0	0
末梢性運動ニューロパチー	3 (1.6%)	0	3 (1.6%)	0	0	0	0	0	0
精神運動亢進	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
血液およびリンパ系障害	65 (34.6%)	57 (30.3%)	41 (21.8%)	24 (12.8%)	75 (38.9%)	47 (24.4%)	66 (34.2%)	54 (28.0%)	27 (14.0%)
貧血	31 (16.5%)	28 (14.9%)	20 (10.6%)	5 (2.7%)	32 (16.6%)	21 (10.9%)	31 (16.1%)	21 (10.9%)	10 (5.2%)
リンパ球減少症	25 (13.3%)	22 (11.7%)	19 (10.1%)	12 (6.4%)	31 (16.1%)	26 (13.5%)	25 (13.0%)	22 (11.4%)	16 (8.3%)
血小板減少症	20 (10.6%)	20 (10.6%)	14 (7.4%)	2 (1.1%)	30 (15.5%)	16 (8.3%)	24 (12.4%)	26 (13.5%)	4 (2.1%)
好中球減少症	10 (5.3%)	10 (5.3%)	6 (3.2%)	2 (1.1%)	20 (10.4%)	7 (3.6%)	19 (9.8%)	7 (3.6%)	3 (1.6%)
白血球減少症	6 (3.2%)	5 (2.7%)	5 (2.7%)	2 (1.1%)	9 (4.7%)	6 (3.1%)	8 (4.1%)	5 (2.6%)	2 (1.0%)
発熱性好中球減少症	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0
白血球増加症	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
正球性貧血	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0
特発性血腫	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
血小板増加症	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	43 (22.9%)	27 (14.4%)	34 (18.1%)	26 (13.8%)	64 (33.2%)	42 (21.8%)	37 (19.2%)	45 (23.3%)	43 (22.3%)
上気道感染	4 (2.1%)	3 (1.6%)	4 (2.1%)	3 (1.6%)	18 (9.3%)	16 (8.3%)	10 (5.2%)	11 (5.7%)	10 (5.2%)
肺炎	5 (2.7%)	5 (2.7%)	4 (2.1%)	5 (2.7%)	10 (5.2%)	9 (4.7%)	7 (3.6%)	7 (3.6%)	6 (3.1%)
帯状疱疹	11 (5.9%)	4 (2.1%)	11 (5.9%)	3 (1.6%)	8 (4.1%)	3 (1.6%)	1 (0.5%)	7 (3.6%)	2 (1.0%)

表 2.7.4-付録-9 TSFAE04:Number of Subjects With Treatment-emergent Adverse Events Related to Study Treatment by System Organ Class, Preferred Term and Relationship; Safety Analysis Set (Study 54767414AMY3001)

	CyBorD n (%)				Dara SC + CyBorD n (%)				
	Related to Treatment	Related to Cy	Related to Bor	Related to Dex	Related to Treatment	Related to Dara	Related to Cy	Related to Bor	Related to Dex
上咽頭炎	4 (2.1%)	4 (2.1%)	3 (1.6%)	4 (2.1%)	6 (3.1%)	5 (2.6%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	3 (1.6%)
口腔カンジダ症	2 (1.1%)	2 (1.1%)	0	2 (1.1%)	6 (3.1%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	6 (3.1%)
麦粒腫	5 (2.7%)	1 (0.5%)	4 (2.1%)	2 (1.1%)	5 (2.6%)	0	0	5 (2.6%)	0
結膜炎	0	0	0	0	3 (1.6%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)
鼻炎	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	3 (1.6%)	1 (0.5%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	3 (1.6%)
敗血症	0	0	0	0	3 (1.6%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	3 (1.6%)	1 (0.5%)
気管支炎	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (1.0%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	2 (1.0%)
下気道感染	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
中耳炎	0	0	0	0	2 (1.0%)	2 (1.0%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
敗血症性ショック	0	0	0	0	2 (1.0%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)
細菌感染	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
体部白癬	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)
カンピロバクター胃腸炎	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
蜂巣炎	3 (1.6%)	2 (1.1%)	2 (1.1%)	2 (1.1%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)
耳感染	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
大腸菌性菌血症	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
消化器カンジダ症	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
歯肉炎	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
感染	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
インフルエンザ	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
喉頭炎	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
リンパ管炎	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	0
爪真菌症	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
口腔真菌感染	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
咽頭炎	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0
肺敗血症	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
急性腎盂腎炎	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
膿疱性皮疹	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
気道感染	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
白癬感染	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
歯膿瘍	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
尿路感染	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0

表 2.7.4-付録-9 TSFAE04:Number of Subjects With Treatment-emergent Adverse Events Related to Study Treatment by System Organ Class, Preferred Term and Relationship; Safety Analysis Set (Study 54767414AMY3001)

	CyBorD n (%)				Dara SC + CyBorD n (%)				
	Related to Treatment	Related to Cy	Related to Bor	Related to Dex	Related to Treatment	Related to Dara	Related to Cy	Related to Bor	Related to Dex
外陰部腟カンジダ症	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
カンジダ感染	2 (1.1%)	2 (1.1%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
膀胱炎	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
眼感染	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0
消化管感染	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0
ヘルペスウイルス感染	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
爪囲炎	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0
肺炎球菌性肺炎	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
皮膚感染	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0
歯感染	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0
ウイルス性上気道感染	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0
精神障害	46 (24.5%)	2 (1.1%)	2 (1.1%)	46 (24.5%)	45 (23.3%)	0	0	0	45 (23.3%)
不眠症	37 (19.7%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	37 (19.7%)	35 (18.1%)	0	0	0	35 (18.1%)
激越	5 (2.7%)	0	0	5 (2.7%)	3 (1.6%)	0	0	0	3 (1.6%)
不安	7 (3.7%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	7 (3.7%)	2 (1.0%)	0	0	0	2 (1.0%)
錯乱状態	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	2 (1.0%)	0	0	0	2 (1.0%)
易刺激性	5 (2.7%)	0	0	5 (2.7%)	2 (1.0%)	0	0	0	2 (1.0%)
気分動揺	0	0	0	0	2 (1.0%)	0	0	0	2 (1.0%)
神経過敏	0	0	0	0	2 (1.0%)	0	0	0	2 (1.0%)
落ち着きのなさ	3 (1.6%)	0	0	3 (1.6%)	2 (1.0%)	0	0	0	2 (1.0%)
抑うつ症状	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
躁病	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
気分変化	4 (2.1%)	0	0	4 (2.1%)	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
感情不安定	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
攻撃性	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
抑うつ気分	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
うつ病	3 (1.6%)	0	0	3 (1.6%)	0	0	0	0	0
人格変化	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
物質誘発性精神病性障害	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
自殺念慮	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	15 (8.0%)	8 (4.3%)	10 (5.3%)	6 (3.2%)	41 (21.2%)	22 (11.4%)	14 (7.3%)	22 (11.4%)	10 (5.2%)
発疹	5 (2.7%)	3 (1.6%)	3 (1.6%)	3 (1.6%)	9 (4.7%)	6 (3.1%)	2 (1.0%)	4 (2.1%)	1 (0.5%)

表 2.7.4-付録-9 TSFAE04:Number of Subjects With Treatment-emergent Adverse Events Related to Study Treatment by System Organ Class, Preferred Term and Relationship; Safety Analysis Set (Study 54767414AMY3001)

	CyBorD n (%)				Dara SC + CyBorD n (%)				
	Related to Treatment	Related to Cy	Related to Bor	Related to Dex	Related to Treatment	Related to Dara	Related to Cy	Related to Bor	Related to Dex
紅斑	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	8 (4.1%)	2 (1.0%)	1 (0.5%)	7 (3.6%)	2 (1.0%)
脱毛症	3 (1.6%)	3 (1.6%)	2 (1.1%)	2 (1.1%)	6 (3.1%)	0	6 (3.1%)	2 (1.0%)	0
皮膚乾燥	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	4 (2.1%)	2 (1.0%)	0	3 (1.6%)	1 (0.5%)
そう痒症	2 (1.1%)	2 (1.1%)	1 (0.5%)	0	3 (1.6%)	3 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
爪変色	0	0	0	0	2 (1.0%)	1 (0.5%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	1 (0.5%)
爪の障害	0	0	0	0	2 (1.0%)	2 (1.0%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
斑状丘疹状皮疹	0	0	0	0	2 (1.0%)	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0
敏感肌	0	0	0	0	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0	1 (0.5%)	0
褥瘡性潰瘍	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
ざ瘡様皮膚炎	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	0
多汗症	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
間擦疹	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
皮膚疼痛	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	0
点状出血	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
斑状皮疹	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
丘疹性皮疹	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
そう痒性皮疹	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
皮膚変色	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0
皮膚びらん	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	0
皮膚色素過剰	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
皮膚刺激	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0
青藍色状態	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0
寝汗	2 (1.1%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (1.1%)	0	0	0	0	0
アレルギー性そう痒症	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0
蕁麻疹	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害	45 (23.9%)	19 (10.1%)	16 (8.5%)	32 (17.0%)	38 (19.7%)	12 (6.2%)	18 (9.3%)	18 (9.3%)	33 (17.1%)
高血糖	5 (2.7%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	5 (2.7%)	10 (5.2%)	1 (0.5%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	10 (5.2%)
食欲減退	16 (8.5%)	14 (7.4%)	8 (4.3%)	5 (2.7%)	8 (4.1%)	4 (2.1%)	7 (3.6%)	6 (3.1%)	4 (2.1%)
低ナトリウム血症	4 (2.1%)	2 (1.1%)	1 (0.5%)	4 (2.1%)	7 (3.6%)	4 (2.1%)	6 (3.1%)	5 (2.6%)	5 (2.6%)
体液貯留	4 (2.1%)	0	0	4 (2.1%)	6 (3.1%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	5 (2.6%)
低カルシウム血症	4 (2.1%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	4 (2.1%)	6 (3.1%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	6 (3.1%)
低アルブミン血症	3 (1.6%)	0	2 (1.1%)	1 (0.5%)	4 (2.1%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	4 (2.1%)	2 (1.0%)

表 2.7.4-付録-9 TSFAE04:Number of Subjects With Treatment-emergent Adverse Events Related to Study Treatment by System Organ Class, Preferred Term and Relationship; Safety Analysis Set (Study 54767414AMY3001)

	CyBorD n (%)				Dara SC + CyBorD n (%)				
	Related to Treatment	Related to Cy	Related to Bor	Related to Dex	Related to Treatment	Related to Dara	Related to Cy	Related to Bor	Related to Dex
低カリウム血症	4 (2.1%)	1 (0.5%)	2 (1.1%)	4 (2.1%)	4 (2.1%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	3 (1.6%)
高カリウム血症	0	0	0	0	3 (1.6%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	3 (1.6%)	1 (0.5%)
脱水	3 (1.6%)	2 (1.1%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
糖尿病	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
高アミラーゼ血症	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0
高尿酸血症	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
低マグネシウム血症	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
食欲亢進	3 (1.6%)	0	0	3 (1.6%)	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
２型糖尿病	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
ビタミンＤ欠乏	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
水分過負荷	7 (3.7%)	0	0	7 (3.7%)	0	0	0	0	0
代謝性アルカローシス	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
ステロイド糖尿病	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
腫瘍崩壊症候群	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	22 (11.7%)	4 (2.1%)	6 (3.2%)	21 (11.2%)	36 (18.7%)	15 (7.8%)	10 (5.2%)	10 (5.2%)	29 (15.0%)
呼吸困難	9 (4.8%)	0	2 (1.1%)	9 (4.8%)	14 (7.3%)	4 (2.1%)	2 (1.0%)	3 (1.6%)	11 (5.7%)
しゃっくり	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	5 (2.6%)	1 (0.5%)	0	0	4 (2.1%)
発声障害	2 (1.1%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (1.1%)	4 (2.1%)	1 (0.5%)	0	0	3 (1.6%)
鼻閉	0	0	0	0	3 (1.6%)	3 (1.6%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)
胸水	4 (2.1%)	0	0	4 (2.1%)	3 (1.6%)	0	0	0	3 (1.6%)
ラ音	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	3 (1.6%)	0	0	0	3 (1.6%)
労作性呼吸困難	2 (1.1%)	2 (1.1%)	2 (1.1%)	1 (0.5%)	2 (1.0%)	0	0	0	2 (1.0%)
鼻漏	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)
喘息	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
気管支反応性亢進	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
咳嗽	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
鼻出血	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
胸水症	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
低酸素症	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)
肺障害	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)
口腔咽頭痛	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
肺臓炎	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	0

表 2.7.4-付録-9 TSFAE04:Number of Subjects With Treatment-emergent Adverse Events Related to Study Treatment by System Organ Class, Preferred Term and Relationship; Safety Analysis Set (Study 54767414AMY3001)

	CyBorD n (%)				Dara SC + CyBorD n (%)				
	Related to Treatment	Related to Cy	Related to Bor	Related to Dex	Related to Treatment	Related to Dara	Related to Cy	Related to Bor	Related to Dex
湿性咳嗽	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
咽喉絞扼感	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
急性肺水腫	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
急性呼吸窮迫症候群	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
咽喉乾燥	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
起坐呼吸	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
肺水腫	4 (2.1%)	0	0	4 (2.1%)	0	0	0	0	0
呼吸不全	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
臨床検査	26 (13.8%)	16 (8.5%)	15 (8.0%)	15 (8.0%)	32 (16.6%)	19 (9.8%)	21 (10.9%)	18 (9.3%)	21 (10.9%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4 (2.1%)	3 (1.6%)	3 (1.6%)	1 (0.5%)	10 (5.2%)	3 (1.6%)	9 (4.7%)	4 (2.1%)	3 (1.6%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4 (2.1%)	3 (1.6%)	3 (1.6%)	1 (0.5%)	6 (3.1%)	3 (1.6%)	5 (2.6%)	3 (1.6%)	2 (1.0%)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	5 (2.7%)	5 (2.7%)	4 (2.1%)	1 (0.5%)	6 (3.1%)	4 (2.1%)	4 (2.1%)	3 (1.6%)	2 (1.0%)
体重減少	2 (1.1%)	2 (1.1%)	2 (1.1%)	2 (1.1%)	6 (3.1%)	4 (2.1%)	5 (2.6%)	5 (2.6%)	5 (2.6%)
体重増加	5 (2.7%)	0	0	5 (2.7%)	5 (2.6%)	1 (0.5%)	2 (1.0%)	1 (0.5%)	5 (2.6%)
αヒドロキシ酪酸脱水素酵素増加	2 (1.1%)	2 (1.1%)	2 (1.1%)	0	4 (2.1%)	4 (2.1%)	4 (2.1%)	4 (2.1%)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	5 (2.7%)	5 (2.7%)	5 (2.7%)	0	4 (2.1%)	3 (1.6%)	4 (2.1%)	3 (1.6%)	1 (0.5%)
血中乳酸脱水素酵素増加	3 (1.6%)	3 (1.6%)	3 (1.6%)	0	4 (2.1%)	4 (2.1%)	4 (2.1%)	4 (2.1%)	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	2 (1.0%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0
血中クレアチニン増加	3 (1.6%)	3 (1.6%)	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
Ｃ－反応性蛋白減少	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
Ｃ－反応性蛋白増加	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
サイトメガロウイルス検査陽性	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
フィブリンＤダイマー増加	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
尿中ブドウ糖陽性	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
Ａ型インフルエンザウイルス検査陽性	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
リパーゼ増加	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0
心筋壊死マーカー上昇	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
好中球数増加	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
免疫グロブリン減少	2 (1.1%)	2 (1.1%)	2 (1.1%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	0

表 2.7.4-付録-9 TSFAE04:Number of Subjects With Treatment-emergent Adverse Events Related to Study Treatment by System Organ Class, Preferred Term and Relationship; Safety Analysis Set (Study 54767414AMY3001)

	CyBorD n (%)				Dara SC + CyBorD n (%)				
	Related to Treatment	Related to Cy	Related to Bor	Related to Dex	Related to Treatment	Related to Dara	Related to Cy	Related to Bor	Related to Dex
脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体N端フラグメント増加	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
便潜血	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
便潜血陽性	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
レスピロウイルス検査陽性	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
トロポニンT増加	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	22 (11.7%)	8 (4.3%)	13 (6.9%)	16 (8.5%)	28 (14.5%)	11 (5.7%)	7 (3.6%)	14 (7.3%)	23 (11.9%)
筋痙縮	3 (1.6%)	1 (0.5%)	3 (1.6%)	1 (0.5%)	7 (3.6%)	4 (2.1%)	1 (0.5%)	5 (2.6%)	6 (3.1%)
筋力低下	8 (4.3%)	2 (1.1%)	2 (1.1%)	7 (3.7%)	7 (3.6%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	3 (1.6%)	7 (3.6%)
筋肉痛	4 (2.1%)	2 (1.1%)	3 (1.6%)	1 (0.5%)	7 (3.6%)	4 (2.1%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	5 (2.6%)
背部痛	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	4 (2.1%)	3 (1.6%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (1.0%)
四肢痛	2 (1.1%)	0	2 (1.1%)	0	3 (1.6%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	3 (1.6%)	2 (1.0%)
関節痛	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
結合組織の炎症	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
関節腫脹	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
筋萎縮	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
筋骨格系胸痛	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)
筋骨格痛	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
筋炎	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	0
筋萎縮症	2 (1.1%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (1.1%)	0	0	0	0	0
筋骨格不快感	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
筋骨格硬直	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
ミオパチー	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
骨粗鬆症	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
眼障害	17 (9.0%)	4 (2.1%)	5 (2.7%)	13 (6.9%)	21 (10.9%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	9 (4.7%)	15 (7.8%)
霧視	6 (3.2%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	6 (3.2%)	8 (4.1%)	0	0	1 (0.5%)	8 (4.1%)
眼瞼炎	5 (2.7%)	3 (1.6%)	3 (1.6%)	2 (1.1%)	7 (3.6%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	6 (3.1%)	2 (1.0%)
白内障	2 (1.1%)	0	0	2 (1.1%)	2 (1.0%)	0	0	0	2 (1.0%)
眼刺激	0	0	0	0	2 (1.0%)	0	0	1 (0.5%)	2 (1.0%)
調節障害	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
眼瞼痙攣	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
霰粒腫	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)

表 2.7.4-付録-9 TSFAE04:Number of Subjects With Treatment-emergent Adverse Events Related to Study Treatment by System Organ Class, Preferred Term and Relationship; Safety Analysis Set (Study 54767414AMY3001)

	CyBorD n (%)				Dara SC + CyBorD n (%)				
	Related to Treatment	Related to Cy	Related to Bor	Related to Dex	Related to Treatment	Related to Dara	Related to Cy	Related to Bor	Related to Dex
結膜出血	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	0
流涙増加	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
視力低下	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
硝子体浮遊物	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
眼部腫脹	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0
近視	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
眼充血	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0
涙管腫脹	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
視力障害	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
心臓障害	15 (8.0%)	3 (1.6%)	6 (3.2%)	14 (7.4%)	19 (9.8%)	8 (4.1%)	5 (2.6%)	8 (4.1%)	13 (6.7%)
心不全	4 (2.1%)	0	1 (0.5%)	4 (2.1%)	5 (2.6%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	5 (2.6%)
心停止	0	0	0	0	2 (1.0%)	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
動悸	2 (1.1%)	0	0	2 (1.1%)	2 (1.0%)	0	0	0	2 (1.0%)
狭心症	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
心房細動	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
心房粗動	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
徐脈	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	0
心原性ショック	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0
心血管不全	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)
期外収縮	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
肝頚静脈逆流	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
左室機能不全	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	0
頻脈	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
心室性期外収縮	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
急性心筋梗塞	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
うっ血性心不全	3 (1.6%)	1 (0.5%)	2 (1.1%)	3 (1.6%)	0	0	0	0	0
心拡大	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
心室内伝導障害	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
心嚢液貯留	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
洞性徐脈	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0
洞結節機能不全	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0
洞性頻脈	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0

表 2.7.4-付録-9 TSFAE04:Number of Subjects With Treatment-emergent Adverse Events Related to Study Treatment by System Organ Class, Preferred Term and Relationship; Safety Analysis Set (Study 54767414AMY3001)

	CyBorD n (%)				Dara SC + CyBorD n (%)				
	Related to Treatment	Related to Cy	Related to Bor	Related to Dex	Related to Treatment	Related to Dara	Related to Cy	Related to Bor	Related to Dex
心室性頻脈	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
血管障害	12 (6.4%)	2 (1.1%)	8 (4.3%)	6 (3.2%)	12 (6.2%)	4 (2.1%)	4 (2.1%)	8 (4.1%)	4 (2.1%)
低血圧	5 (2.7%)	1 (0.5%)	5 (2.7%)	1 (0.5%)	5 (2.6%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	4 (2.1%)	0
高血圧	0	0	0	0	4 (2.1%)	2 (1.0%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	3 (1.6%)
循環虚脱	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
深部静脈血栓症	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
潮紅	3 (1.6%)	0	0	3 (1.6%)	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	0
起立性低血圧	3 (1.6%)	0	3 (1.6%)	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	0
血栓症	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	5 (2.7%)	1 (0.5%)	2 (1.1%)	4 (2.1%)	10 (5.2%)	2 (1.0%)	3 (1.6%)	4 (2.1%)	8 (4.1%)
挫傷	2 (1.1%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (1.1%)	3 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)	2 (1.0%)
転倒	2 (1.1%)	1 (0.5%)	2 (1.1%)	1 (0.5%)	3 (1.6%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	3 (1.6%)	1 (0.5%)
眼窩周囲出血	0	0	0	0	2 (1.0%)	0	0	0	2 (1.0%)
生着遅延	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
皮膚裂傷	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
脊椎圧迫骨折	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
皮下血腫	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
サンバーン	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0
眼挫傷	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
消化管ストーマ合併症	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
切開部位浮腫	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
腎および尿路障害	10 (5.3%)	7 (3.7%)	3 (1.6%)	7 (3.7%)	7 (3.6%)	3 (1.6%)	4 (2.1%)	1 (0.5%)	2 (1.0%)
腎機能障害	5 (2.7%)	4 (2.1%)	3 (1.6%)	4 (2.1%)	4 (2.1%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0	0
出血性膀胱炎	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0
排尿異常	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
頻尿	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
急性腎障害	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
排尿困難	2 (1.1%)	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
免疫系障害	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	5 (2.6%)	4 (2.1%)	2 (1.0%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
低γグロブリン血症	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	3 (1.6%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
季節性アレルギー	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
続発性免疫不全症	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0

表 2.7.4-付録-9 TSFAE04:Number of Subjects With Treatment-emergent Adverse Events Related to Study Treatment by System Organ Class, Preferred Term and Relationship; Safety Analysis Set (Study 54767414AMY3001)

	CyBorD n (%)				Dara SC + CyBorD n (%)				
	Related to Treatment	Related to Cy	Related to Bor	Related to Dex	Related to Treatment	Related to Dara	Related to Cy	Related to Bor	Related to Dex
耳および迷路障害	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	4 (2.1%)	1 (0.5%)	3 (1.6%)	4 (2.1%)	2 (1.0%)
耳鳴	0	0	0	0	3 (1.6%)	1 (0.5%)	2 (1.0%)	3 (1.6%)	2 (1.0%)
回転性めまい	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (1.0%)	1 (0.5%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	1 (0.5%)
耳管機能障害	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	0
肝胆道系障害	8 (4.3%)	7 (3.7%)	7 (3.7%)	2 (1.1%)	4 (2.1%)	2 (1.0%)	3 (1.6%)	3 (1.6%)	1 (0.5%)
高ビリルビン血症	6 (3.2%)	5 (2.7%)	6 (3.2%)	1 (0.5%)	3 (1.6%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	3 (1.6%)	1 (0.5%)
肝腫大	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	0
肝損傷	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0
肝機能異常	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0
肝細胞損傷	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
内分泌障害	0	0	0	0	2 (1.0%)	0	0	0	2 (1.0%)
急性副腎皮質機能不全	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
ステロイド離脱症候群	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
生殖系および乳房障害	2 (1.1%)	1 (0.5%)	0	2 (1.1%)	2 (1.0%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (1.0%)
無月経	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
陰茎浮腫	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
陰嚢浮腫	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
乳房腫脹	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
勃起不全	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
先天性、家族性および遺伝性障害	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
陰嚢水瘤	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
巨舌症	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	0

Keys: CyBorD = cyclophosphamide-bortezomib-dexamethasone; Dara SC = daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
Keys: TEAE = treatment-emergent adverse event; Dara = daratumumab; Cy = cyclophosphamide; Bor = bortezomib; Dex = dexamethasone.
Note: Adverse events are reported using MedDRA Version 22.1.

[TSFAE04.RTF] [\\WILBTIA\WILBTIA02\JNJ JJAMY3001_U\DBL\TLF\TSFAE04.SAS] 16JUN2020, 15:29

表 2.7.4-付録-10 TSFAE04A:Number of Subjects With Toxicity Grade 3 or 4 Treatment-emergent Adverse Events Related to Study Treatment by System Organ Class, Preferred Term and Relationship; Safety Analysis Set (Study 54767414AMY3001)

	CyBorD n (%)				Dara SC + CyBorD n (%)				
	Related to Treatment	Related to Cy	Related to Bor	Related to Dex	Related to Treatment	Related to Dara	Related to Cy	Related to Bor	Related to Dex
Analysis set: safety	188				193				
Subjects with 1 or more toxicity grade 3 or 4 TEAEs related to study treatment	65 (34.6%)	46 (24.5%)	46 (24.5%)	36 (19.1%)	80 (41.5%)	44 (22.8%)	48 (24.9%)	60 (31.1%)	57 (29.5%)
System organ class Preferred term									
血液およびリンパ系障害	28 (14.9%)	24 (12.8%)	20 (10.6%)	11 (5.9%)	33 (17.1%)	24 (12.4%)	28 (14.5%)	21 (10.9%)	12 (6.2%)
リンパ球減少症	16 (8.5%)	15 (8.0%)	13 (6.9%)	6 (3.2%)	21 (10.9%)	18 (9.3%)	17 (8.8%)	14 (7.3%)	11 (5.7%)
好中球減少症	4 (2.1%)	4 (2.1%)	2 (1.1%)	2 (1.1%)	9 (4.7%)	6 (3.1%)	8 (4.1%)	4 (2.1%)	1 (0.5%)
貧血	7 (3.7%)	5 (2.7%)	5 (2.7%)	2 (1.1%)	6 (3.1%)	4 (2.1%)	6 (3.1%)	5 (2.6%)	1 (0.5%)
血小板減少症	4 (2.1%)	3 (1.6%)	3 (1.6%)	1 (0.5%)	4 (2.1%)	1 (0.5%)	4 (2.1%)	3 (1.6%)	0
白血球減少症	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	2 (1.0%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0
発熱性好中球減少症	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	15 (8.0%)	5 (2.7%)	7 (3.7%)	9 (4.8%)	18 (9.3%)	2 (1.0%)	3 (1.6%)	6 (3.1%)	16 (8.3%)
疲労	4 (2.1%)	2 (1.1%)	4 (2.1%)	0	7 (3.6%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	5 (2.6%)	5 (2.6%)
末梢性浮腫	8 (4.3%)	0	1 (0.5%)	8 (4.3%)	5 (2.6%)	0	0	0	5 (2.6%)
全身性浮腫	0	0	0	0	2 (1.0%)	0	0	0	2 (1.0%)
無力症	2 (1.1%)	2 (1.1%)	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
限局性浮腫	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
浮腫	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
心疾患による浮腫	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
疼痛	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
全身健康状態悪化	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	8 (4.3%)	7 (3.7%)	5 (2.7%)	7 (3.7%)	16 (8.3%)	15 (7.8%)	11 (5.7%)	12 (6.2%)	11 (5.7%)
肺炎	4 (2.1%)	4 (2.1%)	3 (1.6%)	4 (2.1%)	7 (3.6%)	6 (3.1%)	4 (2.1%)	4 (2.1%)	4 (2.1%)
敗血症	0	0	0	0	3 (1.6%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	3 (1.6%)	1 (0.5%)
敗血症性ショック	0	0	0	0	2 (1.0%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)
細菌感染	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
蜂巣炎	2 (1.1%)	2 (1.1%)	1 (0.5%)	2 (1.1%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)
耳感染	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
大腸菌性菌血症	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)

表 2.7.4-付録-10 TSFAE04A:Number of Subjects With Toxicity Grade 3 or 4 Treatment-emergent Adverse Events Related to Study Treatment by System Organ Class, Preferred Term and Relationship; Safety Analysis Set (Study 54767414AMY3001)

	CyBorD n (%)				Dara SC + CyBorD n (%)				
	Related to Treatment	Related to Cy	Related to Bor	Related to Dex	Related to Treatment	Related to Dara	Related to Cy	Related to Bor	Related to Dex
下気道感染	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
肺敗血症	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
急性腎盂腎炎	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
気管支炎	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
消化管感染	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0
帯状疱疹	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0
肺炎球菌性肺炎	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
胃腸障害	7 (3.7%)	2 (1.1%)	7 (3.7%)	1 (0.5%)	15 (7.8%)	3 (1.6%)	4 (2.1%)	13 (6.7%)	5 (2.6%)
下痢	7 (3.7%)	2 (1.1%)	7 (3.7%)	1 (0.5%)	8 (4.1%)	2 (1.0%)	0	8 (4.1%)	0
便秘	0	0	0	0	2 (1.0%)	0	1 (0.5%)	2 (1.0%)	1 (0.5%)
嚥下障害	0	0	0	0	2 (1.0%)	0	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)
悪心	0	0	0	0	2 (1.0%)	1 (0.5%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	1 (0.5%)
上腹部痛	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
虚血性大腸炎	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
胃潰瘍	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
神経系障害	6 (3.2%)	0	6 (3.2%)	1 (0.5%)	11 (5.7%)	2 (1.0%)	3 (1.6%)	11 (5.7%)	3 (1.6%)
末梢性感覚ニューロパチー	4 (2.1%)	0	4 (2.1%)	0	5 (2.6%)	0	0	5 (2.6%)	0
失神	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	4 (2.1%)	1 (0.5%)	2 (1.0%)	4 (2.1%)	1 (0.5%)
自律神経ニューロパチー	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
神経痛	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
末梢性感覚運動ニューロパチー	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	0
末梢性運動ニューロパチー	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害	10 (5.3%)	3 (1.6%)	5 (2.7%)	8 (4.3%)	10 (5.2%)	2 (1.0%)	5 (2.6%)	3 (1.6%)	9 (4.7%)
高血糖	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	4 (2.1%)	0	0	0	4 (2.1%)
低ナトリウム血症	3 (1.6%)	1 (0.5%)	0	3 (1.6%)	3 (1.6%)	2 (1.0%)	3 (1.6%)	2 (1.0%)	3 (1.6%)
脱水	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
高アミラーゼ血症	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0
２型糖尿病	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
水分過負荷	5 (2.7%)	0	0	5 (2.7%)	0	0	0	0	0
低アルブミン血症	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0
低カリウム血症	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
代謝性アルカローシス	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	0

表 2.7.4-付録-10 TSFAE04A:Number of Subjects With Toxicity Grade 3 or 4 Treatment-emergent Adverse Events Related to Study Treatment by System Organ Class, Preferred Term and Relationship; Safety Analysis Set (Study 54767414AMY3001)

	CyBorD n (%)				Dara SC + CyBorD n (%)				
	Related to Treatment	Related to Cy	Related to Bor	Related to Dex	Related to Treatment	Related to Dara	Related to Cy	Related to Bor	Related to Dex
腫瘍崩壊症候群	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
心臓障害	8 (4.3%)	2 (1.1%)	4 (2.1%)	7 (3.7%)	7 (3.6%)	4 (2.1%)	3 (1.6%)	3 (1.6%)	5 (2.6%)
心不全	2 (1.1%)	0	1 (0.5%)	2 (1.1%)	4 (2.1%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	4 (2.1%)
心房粗動	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
心原性ショック	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0
心血管不全	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)
急性心筋梗塞	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
狭心症	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
うっ血性心不全	2 (1.1%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (1.1%)	0	0	0	0	0
洞性徐脈	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0
洞結節機能不全	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0
洞性頻脈	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
臨床検査	5 (2.7%)	3 (1.6%)	2 (1.1%)	3 (1.6%)	6 (3.1%)	4 (2.1%)	4 (2.1%)	4 (2.1%)	2 (1.0%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	2 (1.0%)	1 (0.5%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	1 (0.5%)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (1.1%)	2 (1.1%)	2 (1.1%)	1 (0.5%)	2 (1.0%)	1 (0.5%)	2 (1.0%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0
A型インフルエンザウイルス検査陽性	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
リパーゼ増加	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0
血中クレアチニン増加	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0
脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体N端フラグメント増加	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
トロポニンT増加	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
血管障害	2 (1.1%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	5 (2.6%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	3 (1.6%)	3 (1.6%)
高血圧	0	0	0	0	3 (1.6%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	3 (1.6%)
低血圧	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	0
起立性低血圧	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	0
循環虚脱	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	2 (1.1%)	0	0	2 (1.1%)	4 (2.1%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	4 (2.1%)
背部痛	0	0	0	0	2 (1.0%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (1.0%)
筋痙縮	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)

表 2.7.4-付録-10 TSFAE04A:Number of Subjects With Toxicity Grade 3 or 4 Treatment-emergent Adverse Events Related to Study Treatment by System Organ Class, Preferred Term and Relationship; Safety Analysis Set (Study 54767414AMY3001)

	CyBorD n (%)				Dara SC + CyBorD n (%)				
	Related to Treatment	Related to Cy	Related to Bor	Related to Dex	Related to Treatment	Related to Dara	Related to Cy	Related to Bor	Related to Dex
筋力低下	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
骨粗鬆症	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
眼障害	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	2 (1.0%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (1.0%)	1 (0.5%)
眼瞼炎	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	2 (1.0%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (1.0%)	1 (0.5%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (2.1%)	1 (0.5%)	2 (1.1%)	4 (2.1%)	2 (1.0%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (1.0%)	1 (0.5%)
呼吸困難	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	0
鼻閉	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
急性肺水腫	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
急性呼吸窮迫症候群	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
呼吸不全	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
生着遅延	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
肝胆道系障害	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0
高ビリルビン血症	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0
精神障害	4 (2.1%)	0	0	4 (2.1%)	0	0	0	0	0
激越	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
不安	2 (1.1%)	0	0	2 (1.1%)	0	0	0	0	0
うつ病	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
不眠症	2 (1.1%)	0	0	2 (1.1%)	0	0	0	0	0
気分変化	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
腎および尿路障害	3 (1.6%)	3 (1.6%)	1 (0.5%)	3 (1.6%)	0	0	0	0	0
急性腎障害	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
腎機能障害	2 (1.1%)	2 (1.1%)	1 (0.5%)	2 (1.1%)	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	2 (1.1%)	2 (1.1%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0
そう痒症	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0
アレルギー性そう痒症	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0

Keys: CyBorD = cyclophosphamide-bortezomib-dexamethasone; Dara SC = daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
Keys: TEAE = treatment-emergent adverse event; Dara = daratumumab; Cy = cyclophosphamide; Bor = bortezomib; Dex = dexamethasone.
Note: Adverse events are reported using MedDRA Version 22.1.
Note: Toxicity grade is defined according to the NCI CTCAE (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events) Version 4.03.

[TSFAE04A.RTF] [\\WILBTIA\WILBTIA02\JNJ JJAMY3001_U\DBL\TLF\TSFAE04A.SAS] 16JUN2020, 15:29

表 2.7.4-付録-11 TSFAE02B_JPN: Most Commonly Reported(>10%) Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term; Safety Analysis Set (Study 54767414AMY3001)

	CyBorD n (%)	Dara SC+CyBorD n (%)
Analysis set: Safety Analysis Set	13	15
Subjects with 1 or more TEAEs	12 (92.3%)	15 (100.0%)
胃腸障害	10 (76.9%)	13 (86.7%)
便秘	5 (38.5%)	9 (60.0%)
下痢	5 (38.5%)	5 (33.3%)
嘔吐	1 (7.7%)	5 (33.3%)
悪心	3 (23.1%)	3 (20.0%)
胃潰瘍	0	2 (13.3%)
感染症および寄生虫症	7 (53.8%)	10 (66.7%)
上咽頭炎	1 (7.7%)	4 (26.7%)
結膜炎	2 (15.4%)	2 (13.3%)
帯状疱疹	0	2 (13.3%)
一般・全身障害および投与部位の状態	8 (61.5%)	9 (60.0%)
発熱	2 (15.4%)	5 (33.3%)
注射部位紅斑	3 (23.1%)	3 (20.0%)
倦怠感	1 (7.7%)	2 (13.3%)
末梢性浮腫	2 (15.4%)	2 (13.3%)
疲労	2 (15.4%)	0
血液およびリンパ系障害	7 (53.8%)	8 (53.3%)
リンパ球減少症	6 (46.2%)	6 (40.0%)
好中球減少症	1 (7.7%)	3 (20.0%)
白血球減少症	0	2 (13.3%)
血小板減少症	1 (7.7%)	2 (13.3%)
貧血	2 (15.4%)	1 (6.7%)
代謝および栄養障害	6 (46.2%)	8 (53.3%)
食欲減退	4 (30.8%)	3 (20.0%)
低カリウム血症	1 (7.7%)	2 (13.3%)
臨床検査	3 (23.1%)	6 (40.0%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (7.7%)	4 (26.7%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (7.7%)	2 (13.3%)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	2 (13.3%)
体重減少	0	2 (13.3%)
血中クレアチニン増加	2 (15.4%)	1 (6.7%)
精神障害	3 (23.1%)	6 (40.0%)
不眠症	2 (15.4%)	5 (33.3%)
皮膚および皮下組織障害	3 (23.1%)	6 (40.0%)
発疹	1 (7.7%)	3 (20.0%)
神経系障害	4 (30.8%)	4 (26.7%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (15.4%)	4 (26.7%)
しゃっくり	0	2 (13.3%)

表 2.7.4-付録-11 TSFAE02B_JPN: Most Commonly Reported(>10%) Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term; Safety Analysis Set (Study 54767414AMY3001)

	CyBorD n (%)	Dara SC+CyBorD n (%)
眼障害	1 (7.7%)	3 (20.0%)
筋骨格系および結合組織障害	2 (15.4%)	3 (20.0%)
関節痛	0	2 (13.3%)
腎および尿路障害	2 (15.4%)	3 (20.0%)
血管障害	2 (15.4%)	3 (20.0%)
起立性低血圧	1 (7.7%)	2 (13.3%)
心臓障害	3 (23.1%)	2 (13.3%)
心不全	2 (15.4%)	2 (13.3%)
傷害、中毒および処置合併症	3 (23.1%)	2 (13.3%)
顔面骨骨折	0	2 (13.3%)

Keys: CyBorD = cyclophosphamide-bortezomib-dexamethasone; Dara SC=daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
Key: TEAE = treatment-emergent adverse event.
Note: Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event.Adverse events are reported using MedDRA Version 22.1

[TSFAE02B_JPN.RTF] [JNJ-54767414\AMY3001\DBR_CSR\RE_JAPAN_SAR\PROD\TSFAE02B_JPN.SAS] 24JUN2020, 09:27

表 2.7.4-付録-12 TSFAE03_JPN:Number of Subjects With Toxicity Grade 3 or 4 Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term; Safety Analysis Set (Study 54767414AMY3001)

	CyBorD n (%)	Dara SC+CyBorD n (%)
Analysis set: safety	13	15
Subjects with 1 or more toxicity grade 3 or 4 TEAEs	11 (84.6%)	9 (60.0%)
System organ class /Preferred term		
血液およびリンパ系障害	7 (53.8%)	7 (46.7%)
リンパ球減少症	6 (46.2%)	6 (40.0%)
好中球減少症	0	2 (13.3%)
発熱性好中球減少症	0	1 (6.7%)
白血球減少症	0	1 (6.7%)
貧血	1 (7.7%)	0
感染症および寄生虫症	1 (7.7%)	4 (26.7%)
蜂巣炎	0	1 (6.7%)
サイトメガロウイルス性腸炎	0	1 (6.7%)
大腸菌性菌血症	0	1 (6.7%)
肺炎	1 (7.7%)	1 (6.7%)
上気道感染	0	1 (6.7%)
胃腸障害	1 (7.7%)	3 (20.0%)
齲歯	0	1 (6.7%)
下痢	1 (7.7%)	1 (6.7%)
胃潰瘍	0	1 (6.7%)
臨床検査	2 (15.4%)	3 (20.0%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	2 (13.3%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (7.7%)	1 (6.7%)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	1 (6.7%)
心電図ＱＴ延長	0	1 (6.7%)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	1 (6.7%)
体重減少	0	1 (6.7%)
血中クレアチニン増加	1 (7.7%)	0
代謝および栄養障害	3 (23.1%)	3 (20.0%)
低カリウム血症	1 (7.7%)	2 (13.3%)
高アミラーゼ血症	0	1 (6.7%)
低アルブミン血症	1 (7.7%)	1 (6.7%)
低ナトリウム血症	0	1 (6.7%)
高カリウム血症	1 (7.7%)	0
神経系障害	1 (7.7%)	2 (13.3%)
ヘルペス後神経痛	0	1 (6.7%)
失神寸前の状態	0	1 (6.7%)
失神	1 (7.7%)	1 (6.7%)
心臓障害	3 (23.1%)	1 (6.7%)
心不全	2 (15.4%)	1 (6.7%)
洞結節機能不全	1 (7.7%)	0
精神障害	0	1 (6.7%)
譫妄	0	1 (6.7%)
腎および尿路障害	1 (7.7%)	1 (6.7%)
ネフローゼ症候群	0	1 (6.7%)
急性腎障害	1 (7.7%)	0
血管障害	0	1 (6.7%)
起立性低血圧	0	1 (6.7%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (7.7%)	0
急性呼吸窮迫症候群	1 (7.7%)	0

表 2.7.4-付録-12 TSFAE03_JPN:Number of Subjects With Toxicity Grade 3 or 4 Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term; Safety Analysis Set (Study 54767414AMY3001)

	CyBorD n (%)	Dara SC+CyBorD n (%)

Keys: CyBorD = cyclophosphamide-bortezomib-dexamethasone; Dara SC=daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
Key: TEAE = treatment-emergent adverse event.
Note: Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. Adverse events are coded using MedDRA Version 22.1
Note: Toxicity grade is defined according to the NCI CTCAE (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events) Version 4.03.

[TSFAE03_JPN.RTF] [JNJ-54767414\AMY3001\DBR_CSR\RE_JAPAN_SAR\PROD\TSFAE03_JPN.SAS] 24JUN2020, 09:27

表 2.7.4-付録-13 TSFDTH02Z:Summary of Death and Cause of Death Within 6 Months of First Study Treatment Dose; Safety Analysis Set (Study 54767414AMY3001)

	CyBorD n (%)	Dara SC + CyBorD n (%)	Total n (%)
Analysis set: safety	188	193	381
Total number of subjects who died within 6 months of first study treatment dose	20 (10.6%)	25 (13.0%)	45 (11.8%)
Primary cause of death			
Adverse event	14 (7.4%)	23 (11.9%)	37 (9.7%)
At least one related[a]	2 (1.1%)	6 (3.1%)	8 (2.1%)
AE(s) unrelated	12 (6.4%)	17 (8.8%)	29 (7.6%)
Disease progression	4 (2.1%)	1 (0.5%)	5 (1.3%)
Other	2 (1.1%)	1 (0.5%)	3 (0.8%)

Keys: CyBorD = cyclophosphamide-bortezomib-dexamethasone; Dara SC = daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).

[TSFDTH02Z.RTF] [JNJ-54767414\AMY3001\DBR_CSR\RE_CSR\PROD\TSFDTH02Z.SAS] 26JUN2020, 18:59

表 2.7.4-付録-14 LSFDTH01: Listing of Deaths During the Treatment Phase; Safety Analysis Set (Study 54767414AMY3001)

Treatment Group	Subject ID	Death Date (Study Day of Death[a])	Total No. of Dara[b] Injections	Study Day[c] of Last Dara[b] Injection	Total Cy[b] Dose (mg)	Study Day[c] of Last Cy[b] Dose	Total No. of Bor[b] Injections	Study Day[c] of Last Bor[b] Injection	Total Dex[b] Dose (mg)	Study Day[c] of Last Dex[b] Dose	Cause of Death	Adverse Event (MedDRA Preferred Term [Verbatim])
Dara SC + CyBorD	[redacted]	[redacted] (17)	3	15	1400	15	3	15	100	15	ADVERSE EVENT	突然死 [SUDDEN DEATH - CAUSE UNKNOWN]
	[redacted]	[redacted] (2)	1	1	500	1	1	1	20	1	ADVERSE EVENT	左室機能不全 [LEFT VENTRICULAR SYSTOLIC DYSFUNCTION]
	[redacted]	[redacted] (82)	9	71	3000	36	10	71	168	71	ADVERSE EVENT	突然死 [SUDDEN DEATH, NOS]
	[redacted]	[redacted] (5)	1	1	500	1	1	1	20	1	ADVERSE EVENT	心原性ショック [CARDIOGENIC SHOCK]
	[redacted]	[redacted] (112)	11	106	4200	78	13	106	156	106	ADVERSE EVENT	心不全 [HEART FAILURE]
	[redacted]	[redacted] (40)	3	29	1480	29	3	29	120	30	ADVERSE EVENT	心不全 [WORSENING HEART FAILURE]
	[redacted]	[redacted] (119)	12	113	6750	113	16	113	640	114	ADVERSE EVENT	敗血症 [SEPSIS]
	[redacted]	[redacted] (33)	5	29	2500	29	5	29	180	29	ADVERSE EVENT	突然死 [SUDDEN DEATH]
	[redacted]	[redacted] (86)	10	78	6000	85	12	85	480	85	ADVERSE EVENT	突然死 [SUDDEN DEATH]
	[redacted]	[redacted] (82)	10	69	3644	76	12	76	280	76	ADVERSE EVENT	徐脈性不整脈 [BRADY ARRHYTHMIA]
	[redacted]	[redacted] (110)	10	92	4285	92	11	92	440	93	ADVERSE EVENT	心不全 [HEART FAILURE]
	[redacted]	[redacted] (55)	7	48	3150	48	6	48	280	49	PROGRESSIVE DISEASE	
	[redacted]	[redacted] (23)	3	15	1500	15	3	15	120	16	ADVERSE EVENT	敗血症 [SEPSIS]
	[redacted]	[redacted] (3)	1	1	500	1	1	1	40	2	ADVERSE EVENT	心停止 [CARDIAC ARREST]
	[redacted]	[redacted] (141)	11	91	7000	112	14	112	560	112	ADVERSE EVENT	心停止 [CARDIAC ARREST]
	[redacted]	[redacted] (104)	8	70	5000	93	10	93	420	93	ADVERSE EVENT	心停止 [CARDIAC ARREST]
	[redacted]	[redacted] (10)	2	8	1000	8	2	8	40	8	ADVERSE EVENT	心不全 [WORSENING HEART FAILURE]

表 2.7.4-付録-14 LSFDTH01: Listing of Deaths During the Treatment Phase; Safety Analysis Set (Study 54767414AMY3001)

Treatment Group	Subject ID	Death Date (Study Day of Death[a])	Total No. of Dara[b] Injections	Study Day[c] of Last Dara[b] Injection	Total Cy[b] Dose (mg)	Study Day[c] of Last Cy[b] Dose	Total No. of Bor[b] Injections	Study Day[c] of Last Bor[b] Injection	Total Dex[b] Dose (mg)	Study Day[c] of Last Dex[b] Dose	Cause of Death	Adverse Event (MedDRA Preferred Term [Verbatim])
CyBorD	[redacted]	[redacted] (11)	2	8	1000	8	2	8	40	8	ADVERSE EVENT	心停止, 肺出血 [ASYSTOLE, BRONCHOPULMONARY HEMORRHAGE]
	[redacted]	[redacted] (22)	4	21	2000	21	4	21	80	21	ADVERSE EVENT	心停止 [CARDIAC ARREST SECONDARY TO AL AMYLOIDOSIS]
	[redacted]	[redacted] (43)	7	42	3500	42	7	42	132	42	ADVERSE EVENT	意識消失 [LOSS OF CONSCIOUSNESS]
	[redacted]	[redacted] (3)	1	1	500	1	1	1	40	2	ADVERSE EVENT	心停止 [CARDIAC ARREST]
	[redacted]	[redacted] (74)			4500	57	9	57	160	57	ADVERSE EVENT	てんかん重積状態 [STATUS EPILEPTICUS SECONDARY TO HYPONATRAEMIA]
	[redacted]	[redacted] (65)			4500	57	9	57	280	57	PROGRESSIVE DISEASE	
	[redacted]	[redacted] (28)			2000	21	4	21	160	21	ADVERSE EVENT	不整脈 [ARRYTHMIA]
	[redacted]	[redacted] (54)			3750	52	8	52	160	52	ADVERSE EVENT	突然死 [SUDDEN DEATH, NOS]
	[redacted]	[redacted] (20)			1170	15	3	15	120	16	ADVERSE EVENT	心筋梗塞 [MYOCARDIAL INFARCTION]
	[redacted]	[redacted] (42)			2500	36	5	36	200	37	ADVERSE EVENT	心突然死 [SUDDEN CARDIAC DEATH]
	[redacted]	[redacted] (45)			3500	44	7	44	280	44	ADVERSE EVENT	心停止 [HEART ARREST]
	[redacted]	[redacted] (48)			2400	30	5	30	200	30	ADVERSE EVENT	敗血症性ショック [SEPSIS SHOCK]
	[redacted]	[redacted] (122)			4696	97	12	83	520	97	ADVERSE EVENT	心不全 [EXACERBATION HEART FAILURE]
	[redacted]	[redacted] (50)			1750	47	5	47	140	47	ADVERSE EVENT	洞結節機能不全 [SICK SINUS SYNDROME]
	[redacted]	[redacted] (5)			500	1	1	1	40	1	ADVERSE EVENT	虚血性脳卒中 [ACUTE ISCHEMIC STROKE]
	[redacted]	[redacted] (42)			2200	32	5	32	100	32	PROGRESSIVE DISEASE	

表 2.7.4-付録-14 LSFDTH01: Listing of Deaths During the Treatment Phase; Safety Analysis Set (Study 54767414AMY3001)

Treatment Group	Subject ID	Death Date (Study Day of Death[a])	Total No. of Dara[b] Injections	Study Day[c] of Last Dara[b] Injection	Total Cy[b] Dose (mg)	Study Day[c] of Last Cy[b] Dose	Total No. of Bor[b] Injections	Study Day[c] of Last Bor[b] Injection	Total Dex[b] Dose (mg)	Study Day[c] of Last Dex[b] Dose	Cause of Death	Adverse Event (MedDRA Preferred Term [Verbatim])
	[redacted]	[redacted] (42)			3000	37	6	37	240	37	ADVERSE EVENT	心停止 [CARDIAC ARREST]
	[redacted]	[redacted] (44)			3500	43	7	43	140	43	ADVERSE EVENT	突然死 [SUDDEN DEATH (UNKNOWN)]
	[redacted]	[redacted] (8)			500	1	1	1	40	1	ADVERSE EVENT	心停止 [CARDIAC ARREST]
	[redacted]	[redacted] (24)			2000	22	4	22	80	22	ADVERSE EVENT	突然死 [SUDDEN DEATH (AMYLOIDOSIS)]
	[redacted]	[redacted] (101)			6500	85	13	85	185	64	PROGRESSIVE DISEASE	

Keys: CyBorD = cyclophosphamide-bortezomib-dexamethasone; Dara SC = daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20). [a] Study day of death is defined as: date of death - date of first dose of study treatment +1. [b] Keys: Dara = daratumumab, Cy = cyclophosphamide, Bor = bortezomib, Dex = dexamethasone. [c] Study day of last dose /injection is defined as: date of last dose /injection - date of first dose of study treatment +1. Note: This listing includes deaths within 30 days after last dose. Note: Adverse events are coded using MedDRA Version 22.1.

[LSFDTH01.RTF]
[\\WILBTIA\WILBTIA02\JNJ JJAMY3001_U\DBL\TLF\LSFDTH01.SAS] 16JUN2020, 15:05

表 2.7.4-付録-15 TSFAE09HZ:Number of Subjects with a Treatment-emergent Adverse Event with Outcome Death by Cardiac Involvement at Baseline, System Organ Class and Preferred Term; Safety Analysis Set (Study 54767414AMY3001)

	CyBorD n (%)			Dara SC + CyBorD n (%)		
	Yes	No	Total	Yes	No	Total
Analysis set: Safety Analysis Set	133	55	188	140	53	193
Subjects with TEAE with outcome death	15 (11.3%)	0	15 (8.0%)	21 (15.0%)	1 (1.9%)	22 (11.4%)
心臓障害	7 (5.3%)	0	7 (3.7%)	14 (10.0%)	0	14 (7.3%)
心停止	3 (2.3%)	0	3 (1.6%)	6 (4.3%)	0	6 (3.1%)
心不全	1 (0.8%)	0	1 (0.5%)	5 (3.6%)	0	5 (2.6%)
徐脈性不整脈	0	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.5%)
心原性ショック	0	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.5%)
左室機能不全	0	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.5%)
不整脈	1 (0.8%)	0	1 (0.5%)	0	0	0
心筋梗塞	1 (0.8%)	0	1 (0.5%)	0	0	0
洞結節機能不全	1 (0.8%)	0	1 (0.5%)	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (3.0%)	0	4 (2.1%)	6 (4.3%)	0	6 (3.1%)
突然死	3 (2.3%)	0	3 (1.6%)	6 (4.3%)	0	6 (3.1%)
心突然死	1 (0.8%)	0	1 (0.5%)	0	0	0
感染症および寄生虫症	1 (0.8%)	0	1 (0.5%)	1 (0.7%)	1 (1.9%)	2 (1.0%)
敗血症	0	0	0	1 (0.7%)	1 (1.9%)	2 (1.0%)
敗血症性ショック	1 (0.8%)	0	1 (0.5%)	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.8%)	0	1 (0.5%)	1 (0.7%)	0	1 (0.5%)
肺出血	0	0	0	1 (0.7%)	0	1 (0.5%)
急性肺水腫	1 (0.8%)	0	1 (0.5%)	0	0	0
神経系障害	2 (1.5%)	0	2 (1.1%)	0	0	0
虚血性脳卒中	1 (0.8%)	0	1 (0.5%)	0	0	0
てんかん重積状態	1 (0.8%)	0	1 (0.5%)	0	0	0

Keys: CyBorD = cyclophosphamide-bortezomib-dexamethasone; Dara SC = daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
Key: TEAE = treatment-emergent adverse event.
Note: This table includes AEs leading to discontinuation of all study treatment due to an adverse event on the end of treatment CRF page. Adverse events are reported using MedDRA Version 22.1
Note: Toxicity grade is defined according to the NCI CTCAE (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events) Version 4.03.

[TSFAE09HZ.RTF] [JNJ-54767414\AMY3001\DBR_CSR\RE_CSR\PROD\TSFAE09HZ.SAS] 26JUN2020, 18:59

表 2.7.4-付録-16 LSFDTH03AZ:Listing of Treatment-emergent Adverse Events Leading to Death with Baseline Renal Function; Safety Analysis Set (Study 54767414AMY3001)

Treatment Group	Baseline Renal Function	Subject ID	Baseline Cardiac Involvement	Day of Last Dose[a]	Adverse Event (MedDRA Preferred Term [Verbatim])	Day of AE Onset[b]	Start Date	Death Date	Relationship to[c]/ Action Taken with[d]				Toxicity Grade	Serious
									Dara	Cy	Bor	Dex		
Dara SC + CyBorD	<60 mL/min	[redacted]	Yes	15	突然死 [SUDDEN DEATH - CAUSE UNKNOWN]	17	[redacted]	[redacted]	NR /DNC	NR /DNC	NR /DNC	NR /DNC	5	Yes
		[redacted]	Yes	106	心不全 [HEART FAILURE]	112	[redacted]	[redacted]	NR /DNC	NR /DNC	NR /DNC	NR /DNC	5	Yes
		[redacted]	Yes	114	敗血症 [SEPSIS]	119	[redacted]	[redacted]	VL /DNC	VL /DNC	VL /DNC	VL /DNC	5	Yes
		[redacted]	Yes	76	徐脈性不整脈 [BRADY ARRHYTHMIA]	82	[redacted]	[redacted]	NR /DNC	NR /DNC	NR /DNC	NR /DNC	5	Yes
		[redacted]	Yes	93	心不全 [HEART FAILURE]	110	[redacted]	[redacted]	DO /NA	DO /NA	DO /NA	DO /NA	5	Yes
		[redacted]	Yes	49	突然死 [SUDDEN DEATH]	55	[redacted]	[redacted]	NR /NA	NR /NA	NR /NA	NR /NA	5	Yes
		[redacted]	No	16	敗血症 [SEPSIS]	23	[redacted]	[redacted]	NR /NA	NR /NA	NR /NA	NR /NA	5	Yes
		[redacted]	Yes	2	心停止 [CARDIAC ARREST]	3	[redacted]	[redacted]	NR /NA	NR /NA	NR /NA	NR /NA	5	Yes
		[redacted]	Yes	93	心停止 [CARDIAC ARREST]	104	[redacted]	[redacted]	NR /DNC	NR /DNC	NR /DNC	NR /DNC	5	Yes
		[redacted]	Yes	8	心不全 [WORSENING HEART FAILURE]	10	[redacted]	[redacted]	NR /DNC	NR /DNC	NR /DNC	NR /DNC	5	Yes
		[redacted]	Yes	21	心停止 [CARDIAC ARREST SECONDARY TO AL AMYLOIDOSIS]	22	[redacted]	[redacted]	DO /NA	DO /NA	Poss. /NA	Poss. /NA	5	Yes
		[redacted]	Yes	2	心停止 [CARDIAC ARREST]	3	[redacted]	[redacted]	Poss. /NA	NR /NA	NR /NA	NR /NA	5	Yes
	>=60 mL/min	[redacted]	Yes	1	左室機能不全 [LEFT VENTRICULAR SYSTOLIC DYSFUNCTION]	2	[redacted]	[redacted]	DO /DNC	DO /DNC	Poss. /DNC	NR /DNC	5	Yes
		[redacted]	Yes	71	突然死 [SUDDEN DEATH, NOS]	82	[redacted]	[redacted]	NR /NA	NR /NA	NR /NA	NR /NA	5	Yes
		[redacted]	Yes	1	心原性ショック [CARDIOGENIC SHOCK]	5	[redacted]	[redacted]	Poss. /DW	NR /DW	Poss. /DW	NR /DW	5	Yes
		[redacted]	Yes	30	心不全 [WORSENING HEART FAILURE]	40	[redacted]	[redacted]	Poss. /NA	Poss. /NA	Poss. /NA	Poss. /NA	5	Yes
		[redacted]	Yes	29	突然死 [SUDDEN DEATH]	33	[redacted]	[redacted]	NR /DNC	NR /DNC	NR /DNC	NR /DNC	5	Yes
		[redacted]	Yes	85	突然死 [SUDDEN DEATH]	86	[redacted]	[redacted]	NR /DW	NR /DW	NR /DW	NR /DW	5	Yes

表 2.7.4-付録-16 LSFDTH03AZ:Listing of Treatment-emergent Adverse Events Leading to Death with Baseline Renal Function; Safety Analysis Set (Study 54767414AMY3001)

Treatment Group	Baseline Renal Function	Subject ID	Baseline Cardiac Involvement	Day of Last Dose[a]	Adverse Event (MedDRA Preferred Term [Verbatim])	Day of AE Onset[b]	Start Date	Death Date	Relationship to[c]/ Action Taken with[d] Dara	Cy	Bor	Dex	Toxicity Grade	Serious
			Yes	56	心不全 [HEART FAILURE]	92			NR /NA	NR /NA	NR /NA	NR /NA	5	Yes
			Yes	112	心停止 [CARDIAC ARREST]	141			NR /DNC	NR /DNC	NR /DNC	NR /DNC	5	Yes
			Yes	8	心停止 [ASYSTOLE]	11			NR /DNC	NR /DNC	NR /DNC	NR /DNC	5	Yes
			Yes	8	肺出血 [BRONCHOPULMONARY HEMORRHAGE]	11			DO /DNC	DO /DNC	DO /DNC	DO /DNC	5	Yes
			Yes	42	突然死 [SUDDEN DEATH, CAUSE UNKNOWN]	43			NR /DNC	NR /DNC	NR /DNC	NR /DNC	5	Yes
CyBorD	<60 mL/min		Yes	21	不整脈 [ARRYTHMIA]	28			NR /NA	NR /DNC	NR /DNC	NR /DNC	5	Yes
			Yes	47	洞結節機能不全 [SICK SINUS SYNDROME]	50			NR /NA	Poss. /NA	Poss. /NA	DO /NA	5	Yes
			Yes	1	虚血性脳卒中 [ACUTE ISCHEMIC STROKE]	5			NR /NA	NR /NA	NR /NA	NR /NA	5	Yes
			Yes	32	心不全 [WORSENING HEART FAILURE]	42			NR /NA	NR /DNC	NR /DNC	NR /DNC	5	Yes
			Yes	22	突然死 [SUDDEN DEATH (AMYLOIDOSIS)]	24			NR /NA	NR /DNC	NR /DNC	NR /DNC	5	Yes
	>=60 mL/min		Yes	57	てんかん重積状態 [STATUS EPILEPTICUS SECONDARY TO HYPONATRAEMIA]	74			NR /NA	DO /DNC	DO /DNC	DO /DNC	5	Yes
			Yes	57	急性肺水腫 [ACUTE PULMONARY OEDEMA - RECURRENT]	65			NR /NA	NR /DNC	NR /DNC	VL /DNC	5	Yes
			Yes	52	突然死 [SUDDEN DEATH, NOS]	54			NR /NA	NR /DNC	NR /DNC	NR /DNC	5	Yes
			Yes	16	心筋梗塞 [MYOCARDIAL INFARCTION]	20			NR /NA	NR /DNC	NR /DNC	NR /DNC	5	Yes
			Yes	37	心突然死 [SUDDEN CARDIAC DEATH]	42			NR /NA	DO /NA	Poss. /NA	Poss. /NA	5	Yes
			Yes	44	心停止 [HEART ARREST]	45			NR /NA	NR /DNC	NR /DNC	NR /DNC	5	Yes

表 2.7.4-付録-16 LSFDTH03AZ:Listing of Treatment-emergent Adverse Events Leading to Death with Baseline Renal Function; Safety Analysis Set (Study 54767414AMY3001)

Treatment Group	Baseline Renal Function	Subject ID	Baseline Cardiac Involvement	Day of Last Dose[a]	Adverse Event (MedDRA Preferred Term [Verbatim])	Day of AE Onset[b]	Start Date	Death Date	Relationship to[c]/ Action Taken with[d]				Toxicity Grade	Serious
									Dara	Cy	Bor	Dex		
		[redacted]	Yes	30	下気道感染 [LOWER RESPIRATORY INFECTION]	46	[redacted]	[redacted]	NR /NA	NR /DI	NR /DI	NR /DI	4	Yes
			Yes	30	敗血症性ショック [SEPSIS SHOCK]	48	[redacted]	[redacted]	NR /NA	NR /DI	NR /DI	NR /DI	5	Yes
		[redacted]	Yes	37	心停止 [CARDIAC ARREST]	42	[redacted]	[redacted]	NR /NA	NR /NA	NR /NA	NR /NA	5	Yes
		[redacted]	Yes	43	突然死 [SUDDEN DEATH (UNKNOWN)]	44	[redacted]	[redacted]	NR /NA	NR /DNC	NR /DNC	NR /DNC	5	Yes
		[redacted]	Yes	1	心停止 [CARDIAC ARREST]	8	[redacted]	[redacted]	NR /NA	NR /NA	NR /NA	NR /NA	5	Yes

Keys: CyBorD = cyclophosphamide-bortezomib-dexamethasone; Dara SC = daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
Keys: AE = adverse event, Dara = daratumumab, Cy = cyclophosphamide, Bor = bortezomib, Dex = dexamethasone.
[a] Day of last administration of study treatment prior to AE onset are in reference to first treatment date.
[b] Day of AE Onset are in reference to first treatment date.
[c] Keys: NR = Not Related, DO = Doubtful, Poss. = Possible, Prob. = Probable, VL = Very Likely.
[d] Keys: DI = Drug Interrupted, DNC = Dose Not Changed, DR = Dose Reduced, DW = Drug Withdrawn, NA = Not Applicable, UN = Unknown.
Note: Adverse events are coded using MedDRA Version 22.1.
Note: Toxicity grade is defined according to the NCI CTCAE (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events) Version 4.03.

[LSFDTH03AZ.RTF] [JNJ-54767414\AMY3001\DBR_CSR\RE_CSR\PROD\LSFDTH03AZ.SAS] 03AUG2020, 16:03

表 2.7.4-付録-17 TSFAE09BZ:Number of Subjects with a Treatment-emergent Adverse Event with Outcome Death by System Organ Class, Preferred Term and Baseline Cardiac Stage; Safety Analysis Set (Study 54767414AMY3001)

	CyBorD n (%)				Dara SC + CyBorD n (%)			
	Total	Cardiac Stage 1	Cardiac Stage II	Cardiac Stage IIIa/IIIb	Total	Cardiac Stage I	Cardiac Stage II	Cardiac Stage IIIa/IIIb
Analysis set: Safety Analysis Set	188	42	79	67	193	46	75	72
Subjects with TEAE with outcome death	15 (8.0%)	0	4 (5.1%)	11 (16.4%)	22 (11.4%)	0	7 (9.3%)	15 (20.8%)
System organ class/Preferred term								
心臓障害	7 (3.7%)	0	3 (3.8%)	4 (6.0%)	14 (7.3%)	0	4 (5.3%)	10 (13.9%)
心停止	3 (1.6%)	0	2 (2.5%)	1 (1.5%)	6 (3.1%)	0	1 (1.3%)	5 (6.9%)
心不全	1 (0.5%)	0	0	1 (1.5%)	5 (2.6%)	0	1 (1.3%)	4 (5.6%)
徐脈性不整脈	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	1 (1.4%)
心原性ショック	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	1 (1.3%)	0
左室機能不全	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	1 (1.3%)	0
不整脈	1 (0.5%)	0	1 (1.3%)	0	0	0	0	0
心筋梗塞	1 (0.5%)	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	0
洞結節機能不全	1 (0.5%)	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (2.1%)	0	1 (1.3%)	3 (4.5%)	6 (3.1%)	0	2 (2.7%)	4 (5.6%)
突然死	3 (1.6%)	0	0	3 (4.5%)	6 (3.1%)	0	2 (2.7%)	4 (5.6%)
心突然死	1 (0.5%)	0	1 (1.3%)	0	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	1 (0.5%)	0	0	1 (1.5%)	2 (1.0%)	0	1 (1.3%)	1 (1.4%)
敗血症	0	0	0	0	2 (1.0%)	0	1 (1.3%)	1 (1.4%)
敗血症性ショック	1 (0.5%)	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.5%)	0	0	1 (1.5%)	1 (0.5%)	0	0	1 (1.4%)
肺出血	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	1 (1.4%)
急性肺水腫	1 (0.5%)	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	0
神経系障害	2 (1.1%)	0	0	2 (3.0%)	0	0	0	0
虚血性脳卒中	1 (0.5%)	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	0
てんかん重積状態	1 (0.5%)	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	0

Keys: CyBorD = cyclophosphamide-bortezomib-dexamethasone; Dara SC = daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
Keys: TEAE = treatment-emergent adverse event; Dara = daratumumab; Cy = cyclophosphamide; Bor = bortezomib; Dex = dexamethasone.
Note: Adverse events are reported using MedDRA Version 22.1

[TSFAE09BZ.RTF] [JNJ-54767414\AMY3001\DBR_CSR\RE_CSR\PROD\TSFAE09BZ.SAS] 30JUL2020, 14:32

表 2.7.4-付録-18 LSFDTH03: Listing of Treatment-emergent Adverse Events Leading to Death; Safety Analysis Set (Study 54767414AMY3001)

Treatment Group	Subject ID	Day of Last Dose[a]	Adverse Event (MedDRA Preferred Term [Verbatim])	Day of AE Onset[b]	Start Date	Death Date	Relationship to[c]/ Action Taken with[d]				Toxicity Grade	Serious
							Dara	Cy	Bor	Dex		
Dara SC + CyBorD	[redacted]	15	突然死 [SUDDEN DEATH - CAUSE UNKNOWN]	17	[redacted]	[redacted]	NR /DNC	NR /DNC	NR /DNC	NR /DNC	5	Yes
	[redacted]	1	左室機能不全 [LEFT VENTRICULAR SYSTOLIC DYSFUNCTION]	2	[redacted]	[redacted]	DO /DNC	DO /DNC	Poss. /DNC	NR /DNC	5	Yes
	[redacted]	71	突然死 [SUDDEN DEATH, NOS]	82	[redacted]	[redacted]	NR /NA	NR /NA	NR /NA	NR /NA	5	Yes
	[redacted]	1	心原性ショック [CARDIOGENIC SHOCK]	5	[redacted]	[redacted]	Poss. /DW	NR /DW	Poss. /DW	NR /DW	5	Yes
	[redacted]	106	心不全 [HEART FAILURE]	112	[redacted]	[redacted]	NR /DNC	NR /DNC	NR /DNC	NR /DNC	5	Yes
	[redacted]	30	心不全 [WORSENING HEART FAILURE]	40	[redacted]	[redacted]	Poss. /NA	Poss. /NA	Poss. /NA	Poss. /NA	5	Yes
	[redacted]	114	敗血症 [SEPSIS]	119	[redacted]	[redacted]	VL /DNC	VL /DNC	VL /DNC	VL /DNC	5	Yes
	[redacted]	29	突然死 [SUDDEN DEATH]	33	[redacted]	[redacted]	NR /DNC	NR /DNC	NR /DNC	NR /DNC	5	Yes
	[redacted]	85	突然死 [SUDDEN DEATH]	86	[redacted]	[redacted]	NR /DW	NR /DW	NR /DW	NR /DW	5	Yes
	[redacted]	76	徐脈性不整脈 [BRADY ARRHYTHMIA]	82	[redacted]	[redacted]	NR /DNC	NR /DNC	NR /DNC	NR /DNC	5	Yes
	[redacted]	93	心不全 [HEART FAILURE]	110	[redacted]	[redacted]	DO /NA	DO /NA	DO /NA	DO /NA	5	Yes
	[redacted]	49	突然死 [SUDDEN DEATH]	55	[redacted]	[redacted]	NR /NA	NR /NA	NR /NA	NR /NA	5	Yes
	[redacted]	16	敗血症 [SEPSIS]	23	[redacted]	[redacted]	NR /NA	NR /NA	NR /NA	NR /NA	5	Yes
	[redacted]	56	心不全 [HEART FAILURE]	92	[redacted]	[redacted]	NR /NA	NR /NA	NR /NA	NR /NA	5	Yes
	[redacted]	2	心停止 [CARDIAC ARREST]	3	[redacted]	[redacted]	NR /NA	NR /NA	NR /NA	NR /NA	5	Yes
	[redacted]	112	心停止 [CARDIAC ARREST]	141	[redacted]	[redacted]	NR /DNC	NR /DNC	NR /DNC	NR /DNC	5	Yes
	[redacted]	93	心停止 [CARDIAC ARREST]	104	[redacted]	[redacted]	NR /DNC	NR /DNC	NR /DNC	NR /DNC	5	Yes
	[redacted]	8	心不全 [WORSENING HEART FAILURE]	10	[redacted]	[redacted]	NR /DNC	NR /DNC	NR /DNC	NR /DNC	5	Yes

表 2.7.4-付録-18 LSFDTH03: Listing of Treatment-emergent Adverse Events Leading to Death; Safety Analysis Set (Study 54767414AMY3001)

Treatment Group	Subject ID	Day of Last Dose[a]	Adverse Event (MedDRA Preferred Term [Verbatim])	Day of AE Onset[b]	Start Date	Death Date	Relationship to[c]/ Action Taken with[d]				Toxicity Grade	Serious
							Dara	Cy	Bor	Dex		
		8	心停止 [ASYSTOLE]	11			NR /DNC	NR /DNC	NR /DNC	NR /DNC	5	Yes
		8	肺出血 [BRONCHOPULMONARY HEMORRHAGE]	11			DO /DNC	DO /DNC	DO /DNC	DO /DNC	5	Yes
		21	心停止 [CARDIAC ARREST SECONDARY TO AL AMYLOIDOSIS]	22			DO /NA	DO /NA	Poss. /NA	Poss. /NA	5	Yes
		42	突然死 [SUDDEN DEATH, CAUSE UNKNOWN]	43			NR /DNC	NR /DNC	NR /DNC	NR /DNC	5	Yes
		2	心停止 [CARDIAC ARREST]	3			Poss. /NA	NR /NA	NR /NA	NR /NA	5	Yes
CyBorD		57	てんかん重積状態 [STATUS EPILEPTICUS SECONDARY TO HYPONATRAEMIA]	74			NR /NA	DO /DNC	DO /DNC	DO /DNC	5	Yes
		57	急性肺水腫 [ACUTE PULMONARY OEDEMA - RECURRENT]	65			NR /NA	NR /DNC	NR /DNC	VL /DNC	5	Yes
		21	不整脈 [ARRYTHMIA]	28			NR /NA	NR /DNC	NR /DNC	NR /DNC	5	Yes
		52	突然死 [SUDDEN DEATH, NOS]	54			NR /NA	NR /DNC	NR /DNC	NR /DNC	5	Yes
		16	心筋梗塞 [MYOCARDIAL INFARCTION]	20			NR /NA	NR /DNC	NR /DNC	NR /DNC	5	Yes
		37	心突然死 [SUDDEN CARDIAC DEATH]	42			NR /NA	DO /NA	Poss. /NA	Poss. /NA	5	Yes
		44	心停止 [HEART ARREST]	45			NR /NA	NR /DNC	NR /DNC	NR /DNC	5	Yes
		30	下気道感染 [LOWER RESPIRATORY INFECTION]	46			NR /NA	NR /DI	NR /DI	NR /DI	4	Yes
		30	敗血症性ショック [SEPSIS SHOCK]	48			NR /NA	NR /DI	NR /DI	NR /DI	5	Yes
		47	洞結節機能不全 [SICK SINUS SYNDROME]	50			NR /NA	Poss. /NA	Poss. /NA	DO /NA	5	Yes
		1	虚血性脳卒中 [ACUTE ISCHEMIC STROKE]	5			NR /NA	NR /NA	NR /NA	NR /NA	5	Yes

表 2.7.4-付録-18 LSFDTH03: Listing of Treatment-emergent Adverse Events Leading to Death; Safety Analysis Set (Study 54767414AMY3001)

Treatment Group	Subject ID	Day of Last Dose[a]	Adverse Event (MedDRA Preferred Term [Verbatim])	Day of AE Onset[b]	Start Date	Death Date	Relationship to[c]/ Action Taken with[d]				Toxicity Grade	Serious
							Dara	Cy	Bor	Dex		
	[redacted]	32	心不全 [WORSENING HEART FAILURE]	42	[redacted]	[redacted]	NR /NA	NR /DNC	NR /DNC	NR /DNC	5	Yes
	[redacted]	37	心停止 [CARDIAC ARREST]	42	[redacted]	[redacted]	NR /NA	NR /NA	NR /NA	NR /NA	5	Yes
	[redacted]	43	突然死 [SUDDEN DEATH (UNKNOWN)]	44	[redacted]	[redacted]	NR /NA	NR /DNC	NR /DNC	NR /DNC	5	Yes
	[redacted]	1	心停止 [CARDIAC ARREST]	8	[redacted]	[redacted]	NR /NA	NR /NA	NR /NA	NR /NA	5	Yes
	[redacted]	22	突然死 [SUDDEN DEATH (AMYLOIDOSIS)]	24	[redacted]	[redacted]	NR /NA	NR /DNC	NR /DNC	NR /DNC	5	Yes

Keys: CyBorD = cyclophosphamide-bortezomib-dexamethasone; Dara SC = daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20). Keys: AE = adverse event, Dara = daratumumab, Cy = cyclophosphamide, Bor = bortezomib, Dex = dexamethasone. [a] Day of last administration of study treatment prior to AE onset are in reference to first treatment date. [b] Day of AE Onset are in reference to first treatment date. [c] Keys: NR = Not Related, DO = Doubtful, Poss. = Possible, Prob. = Probable, VL = Very Likely. [d] Keys: DI = Drug Interrupted, DNC = Dose Not Changed, DR = Dose Reduced, DW = Drug Withdrawn, NA = Not Applicable, UN = Unknown. Note: Adverse events are coded using MedDRA Version 22.1. Note: Toxicity grade is defined according to the NCI CTCAE (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events) Version 4.03.

[LSFDTH03.RTF]
[\\WILBTIA\WILBTIA02\JNJ JJAMY3001_U\DBL\TLF\LSFDTH03.SAS] 16JUN2020, 15:05

表 2.7.4-付録-19 TSFDTH01_JPN:Summary of Death and Cause of Death; Safety Analysis Set (Study 54767414AMY3001)

	CyBorD n (%)	Dara SC+CyBorD n (%)	Total n (%)
Analysis set: safety	13	15	28
Total number of subject who died during study	3 (23.1%)	1 (6.7%)	4 (14.3%)
Primary cause of death			
Adverse event	1 (7.7%)	1 (6.7%)	2 (7.1%)
At least one related[a]	1 (7.7%)	0	1 (3.6%)
AE(s) unrelated	0	1 (6.7%)	1 (3.6%)
Disease progression	1 (7.7%)	0	1 (3.6%)
Other	1 (7.7%)	0	1 (3.6%)
Total number of subjects who died within 30 days of last study treatment dose	1 (7.7%)	1 (6.7%)	2 (7.1%)
Primary cause of death			
Adverse event	1 (7.7%)	1 (6.7%)	2 (7.1%)
At least one related[a]	1 (7.7%)	0	1 (3.6%)
AE(s) unrelated	0	1 (6.7%)	1 (3.6%)
Disease progression	0	0	0
Other	0	0	0
Total number of subjects who died within 60 days of first study treatment dose	1 (7.7%)	0	1 (3.6%)
Primary cause of death			
Adverse event	1 (7.7%)	0	1 (3.6%)
At least one related[a]	1 (7.7%)	0	1 (3.6%)
AE(s) unrelated	0	0	0
Disease progression	0	0	0
Other	0	0	0

Keys: CyBorD = cyclophosphamide-bortezomib-dexamethasone; Dara SC=daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
[a]Includes adverse events that were related to at least 1 of the 4 components of study treatment: cyclophosphamide bortezomib, dexamethasone and daratumumab.

[TSFDTH01_JPN.RTF] [JNJ-54767414\AMY3001\DBR_CSR\RE_JAPAN_SAR\PROD\TSFDTH01_JPN.SAS] 24JUN2020, 09:36

表 2.7.4-付録-20 LSFAE03: List of Subjects With Any Treatment-emergent Serious Adverse Events; Safety Analysis Set (Study 54767414AMY3001)

Treatment Group	Subject ID	Adverse Event (MedDRA Preferred Term [Verbatim])	Study Day of AE Onset /AE Duration (days)	SAE?	Toxi- city Grade	Relationship to[a]				Action Taken with[b]				Outcome	Was This an IRR/LISR Associated with Dara[d]?
						Dara[c]	Cy[c]	Bor[c]	Dex[c]	Dara[c]	Cy[c]	Bor[c]	Dex[c]		
Dara SC + CyBorD	[redacted]	突然死 [SUDDEN DEATH - CAUSE UNKNOWN]	17/1	Yes	5	NR	NR	NR	NR	DNC	DNC	DNC	DNC	FATAL	
	[redacted]	一過性黒内障 [AMAUROSIS FUGAX]	91/1	Yes	3	DO	DO	DO	NR	DNC	DNC	DNC	DNC	RECOVERED/ RESOLVED	
	[redacted]	好中球減少性敗血症 [NEUTROPENIC SEPSIS]	181/7	Yes	4	NR	NR	NR	NR	NA	NA	NA	NA	RECOVERED/ RESOLVED	
	[redacted]	血尿 [HAEMATURIA]	2/2	Yes	1	DO	DO	DO	DO	DNC	DNC	DNC	DNC	RECOVERED/ RESOLVED	
		脱水 [DEHYDRATION]	20/8	Yes	2	NR	NR	NR	NR	DNC	DNC	DNC	DNC	RECOVERED/ RESOLVED	
		誤嚥性肺炎 [ASPIRATION PNUEMONIA]	77/27	Yes	3	NR	NR	NR	NR	DW	DW	DW	DW	RECOVERED/ RESOLVED WITH SEQUELAE	
	[redacted]	左室機能不全 [LEFT VENTRICULAR SYSTOLIC DYSFUNCTION]	2/1	Yes	5	DO	DO	Poss.	NR	DNC	DNC	DNC	DNC	FATAL	
	[redacted]	心不全 [WORSENED HEART FAILURE]	30/11	Yes	3	NR	NR	NR	Prob.	DI	DI	DI	DI	RECOVERED/ RESOLVED	
		創傷感染 [INFECTED RIGHT ANTERIOR SHIN WOUND]	80/12	Yes	2	NR	NR	NR	NR	DI	DI	DI	DI	RECOVERED/ RESOLVED	
		末梢性浮腫 [GRADE 3 WORSENING PERIPHERAL OEDEMA - BILATERAL PITTING OEDEMA BOTH LEGS]	123/5	Yes	3	NR	NR	NR	VL	DNC	DNC	DNC	DNC	RECOVERED/ RESOLVED	
		心不全 [EXACERBATION OF PRE-EXISTING HEART FAILURE]	144/6	Yes	3	NR	NR	NR	Poss.	DNC	DNC	DNC	DNC	RECOVERED/ RESOLVED	
		失神 [MICTURITION SYNCOPE]	153/4	Yes	3	NR	NR	NR	NR	DNC	DNC	DNC	DNC	RECOVERED/ RESOLVED	
	[redacted]	アデノウイルス感染 [ADENOVIRUS INFECTION]	13/16	Yes	3	NR	NR	NR	NR	DI	DI	DI	DI	RECOVERED/ RESOLVED	
	[redacted]	心房細動 [INTERMITTENT ATRIAL FIBRILLATION]	13/3	Yes	3	NR	NR	NR	NR	DNC	DNC	DNC	DNC	RECOVERED/ RESOLVED	

表 2.7.4-付録-20 LSFAE03: List of Subjects With Any Treatment-emergent Serious Adverse Events; Safety Analysis Set (Study 54767414AMY3001)

Treatment Group	Subject ID	Adverse Event (MedDRA Preferred Term [Verbatim])	Study Day of AE Onset /AE Duration (days)	SAE?	Toxi- city Grade	Relationship to[a]				Action Taken with[b]				Outcome	Was This an IRR/LISR Associated with Dara[d]?
						Dara[c]	Cy[c]	Bor[c]	Dex[c]	Dara[c]	Cy[c]	Bor[c]	Dex[c]		
		心膜炎 [POST PROCEDURE PERICARDITIS]	53/17	Yes	2	NR	NR	NR	NR	DI	DI	DI	DI	RECOVERED/ RESOLVED	
		非心臓性胸痛 [BILATERAL LOWER NON-CARDIAC CHEST PAIN]	61/9	Yes	2	NR	NR	NR	NR	DNC	DNC	DNC	DNC	RECOVERED/ RESOLVED	
		非心臓性胸痛 [NON CARDIAC CHEST PAIN]	102/5	Yes	3	NR	NR	NR	NR	DNC	DNC	DNC	DNC	RECOVERED/ RESOLVED	
		非心臓性胸痛 [CHEST PAIN-NON CARDIAC]	122/13	Yes	3	NR	NR	NR	NR	DNC	DNC	DNC	DNC	RECOVERED/ RESOLVED	
		不全片麻痺 [LEFT SIDED HEMIPARESIS]	182/3	Yes	2	NR	NR	NR	NR	DNC	NA	NA	NA	RECOVERED/ RESOLVED	
		冠動脈攣縮 [CHEST PAIN FROM CORONARY VASOSPASM]	187/5	Yes	3	NR	NR	NR	NR	DNC	NA	NA	NA	RECOVERED/ RESOLVED	
		血栓症 [THROMBOSIS RIGHT LEG]	192/5	Yes	2	NR	NR	NR	NR	DNC	DNC	DNC	DNC	RECOVERED/ RESOLVED	
		狭心症 [ACUTE ON CHRONIC CARDIAC CHEST PAIN]	298/10	Yes	3	NR	NR	NR	NR	DNC	NA	NA	NA	RECOVERED/ RESOLVED	
[redacted]		尿路感染 [URINARY TRACT INFECTION]	41/7	Yes	3	NR	NR	NR	NR	DI	DI	DI	DI	RECOVERED/ RESOLVED	
		無力症 [ASTHENIA]	36/5	Yes	3	NR	Poss.	Poss.	Poss.	DI	DI	DI	DI	RECOVERED/ RESOLVED	
		突然死 [SUDDEN DEATH, NOS]	82/1	Yes	5	NR	NR	NR	NR	NA	NA	NA	NA	FATAL	
		心原性ショック [CARDIOGENIC SHOCK]	3/2	Yes	4	Poss.	DO	Poss.	DO	DNC	DNC	DNC	DNC	RECOVERED/ RESOLVED WITH SEQUELAE	
		心原性ショック [CARDIOGENIC SHOCK]	5/1	Yes	5	Poss.	NR	Poss.	NR	DW	DW	DW	DW	FATAL	
[redacted]		敗血症 [SEPSIS]	63/9	Yes	4	Poss.	DO	Poss.	NR	DI	DI	DI	DI	RECOVERED/ RESOLVED	
		心不全 [HEART FAILURE]	112/1	Yes	5	NR	NR	NR	NR	DNC	DNC	DNC	DNC	FATAL	
[redacted]		基底細胞癌 [BASAL CELL CARCINOMA]	44/187	Yes	2	NR	NR	NR	NR	DNC	DNC	DNC	DNC	RECOVERED/ RESOLVED	
		高カリウム血症 [HYPERKALEMIA]	42/3	Yes	4	NR	NR	NR	NR	DI	DI	DI	DI	RECOVERED/ RESOLVED	

表 2.7.4-付録-20 LSFAE03: List of Subjects With Any Treatment-emergent Serious Adverse Events; Safety Analysis Set (Study 54767414AMY3001)

Treatment Group	Subject ID	Adverse Event (MedDRA Preferred Term [Verbatim])	Study Day of AE Onset /AE Duration (days)	SAE?	Toxi- city Grade	Relationship to[a]				Action Taken with[b]				Outcome	Was This an IRR/LISR Associated with Dara[d]?
						Dara[c]	Cy[c]	Bor[c]	Dex[c]	Dara[c]	Cy[c]	Bor[c]	Dex[c]		
	[redacted]	心不全 [WORSENING HEART FAILURE]	12/18	Yes	3	Poss.	Poss.	Poss.	Poss.	DI	DI	DI	DI	RECOVERED/ RESOLVED	
		下痢 [DIARRHEA]	31/3	Yes	2	DO	NR	Poss.	NR	DNC	DNC	DNC	DNC	RECOVERED/ RESOLVED	
		下痢 [DIARRHEA]	33/2	Yes	1	DO	NR	Poss.	NR	DNC	DNC	DNC	DNC	RECOVERED/ RESOLVED	
		心不全 [WORSENING HEART FAILURE]	34/7	Yes	4	Poss.	Poss.	Poss.	Poss.	DI	DI	DI	DI	RECOVERED/ RESOLVED	
		心不全 [WORSENING HEART FAILURE]	40/1	Yes	5	Poss.	Poss.	Poss.	Poss.	NA	NA	NA	NA	FATAL	
		下痢 [DIARRHEA]	16/4	Yes	3	Poss.	DO	Poss.	DO	DNC	DNC	DNC	DNC	RECOVERED/ RESOLVED	
		急性腎盂腎炎 [ACUTE PYELONEPHRITIS]	21/17	Yes	3	Prob.	Prob.	Prob.	Prob.	DI	DI	DI	DI	RECOVERED/ RESOLVED	
		心房細動 [ATRIAL FIBRILLATION]	42/5	Yes	2	DO	DO	DO	DO	DI	DI	DI	DI	RECOVERED/ RESOLVED	
		肺炎 [PNEUMONIA]	415/3	Yes	3	NR	NR	NR	NR	DNC	DNC	DNC	DNC	RECOVERED/ RESOLVED	
		肺炎 [PNEUMONIA]	275/5	Yes	2	NR	NR	NR	NR	DNC	DNC	DNC	DNC	RECOVERED/ RESOLVED	
		心不全 [HEART FAILURE]	148/	Yes	3	NR	NR	NR	NR	DI	DI	DI	DI	RECOVERING/ RESOLVING	
		生着遅延 [DELAYED NEUTROPHIL RECOVERY AFTER AUTOLOGOUS TRANSPLANT]	207/11	Yes	3	Poss.	Poss.	Poss.	Poss.	NA	NA	NA	NA	RECOVERED/ RESOLVED	
		心房粗動 [ATRIAL FLUTTER]	115/5	Yes	3	NR	NR	NR	NR	DNC	DNC	DNC	DNC	RECOVERED/ RESOLVED	
		肺炎 [LEFT BASAL COMMUNITY-ACQUIRE D PNEUMONIA]	154/8	Yes	3	NR	NR	NR	NR	DI	DI	DI	DI	RECOVERED/ RESOLVED	
		腎不全 [RENAL INSUFFICIENCY WORSENING]	60/63	Yes	3	NR	NR	NR	NR	DI	DI	DI	DI	RECOVERED/ RESOLVED	
		肺炎 [LEFT NEUMONIA]	134/12	Yes	3	Poss.	Poss.	Poss.	Poss.	DI	DI	DI	DI	RECOVERED/ RESOLVED	

表 2.7.4-付録-20 LSFAE03: List of Subjects With Any Treatment-emergent Serious Adverse Events; Safety Analysis Set (Study 54767414AMY3001)

Treatment Group	Subject ID	Adverse Event (MedDRA Preferred Term [Verbatim])	Study Day of AE Onset /AE Duration (days)	SAE?	Toxi- city Grade	Relationship to[a]				Action Taken with[b]				Outcome	Was This an IRR/LISR Associated with Dara[d]?
						Dara[c]	Cy[c]	Bor[c]	Dex[c]	Dara[c]	Cy[c]	Bor[c]	Dex[c]		
		肺炎 [RIGHT PNEUMONIA]	170/14	Yes	3	Poss.	Poss.	Poss.	Poss.	DI	DI	DI	DI	RECOVERED/ RESOLVED	
		腹膜炎 [PERITONITIS]	224/8	Yes	3	NR	NR	NR	NR	DNC	DNC	DNC	DNC	RECOVERED/ RESOLVED	
	[redacted]	肺炎球菌性肺炎 [PNEUMOCOCCAL PNEUMONIA]	22/3	Yes	3	NR	NR	NR	NR	DI	DI	DI	DI	RECOVERED/ RESOLVED	
		心不全 [HEART FAILURE]	74/2	Yes	3	NR	NR	NR	NR	DNC	DNC	DNC	DNC	RECOVERED/ RESOLVED	
		気管支痙攣 [BRONCHOSPASM]	92/10	Yes	3	NR	NR	NR	NR	DI	DI	DI	DI	RECOVERED/ RESOLVED	
		発熱性好中球減少症 [NEUTROPENIC FEVER]	112/25	Yes	3	NR	NR	NR	NR	DI	DI	DI	DI	RECOVERED/ RESOLVED	
		気道感染 [RESPIRATORY INFECTION]	112/	Yes	3	NR	NR	NR	NR	DI	DI	DI	DI	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	
	[redacted]	腹痛 [WORSENING OF ABDOMINAL PAIN]	3/5	Yes	2	NR	NR	NR	NR	DNC	DNC	DNC	DNC	RECOVERED/ RESOLVED	
		呼吸困難 [WORSENING OF DYSPNEA]	16/	Yes	2	NR	NR	NR	Prob.	DNC	DNC	DNC	DNC	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	
		心不全 [GLOBAL CARDIAC FAILURE]	37/	Yes	2	NR	NR	NR	Poss.	DNC	DNC	DNC	DNC	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	
		心房細動 [ATRIAL FIBRILLATION]	40/7	Yes	3	NR	NR	NR	DO	DNC	DNC	DNC	DNC	RECOVERED/ RESOLVED	
		ウイルス性下気道感染 [LOWER RESPIRATORY VIROSIS]	313/3	Yes	2	NR	NR	NR	NR	DNC	NA	NA	NA	RECOVERED/ RESOLVED	
	[redacted]	肺障害 [PNEUMOPATHY]	96/7	Yes	2	NR	Poss.	DO	Poss.	DI	DI	DI	DI	RECOVERED/ RESOLVED	
		心房細動 [ATRIAL FIBRILLATION]	3/9	Yes	3	NR	NR	DO	NR	DNC	DNC	DNC	DNC	RECOVERED/ RESOLVED	
		頭部損傷 [CRANIAL TRAUMATISM]	250/16	Yes	2	NR	NR	NR	NR	DNC	NA	NA	NA	RECOVERED/ RESOLVED	
		嘔吐 [VOMITING]	267/41	Yes	1	NR	NR	NR	DO	DNC	NA	NA	NA	RECOVERED/ RESOLVED	

表 2.7.4-付録-20 LSFAE03: List of Subjects With Any Treatment-emergent Serious Adverse Events; Safety Analysis Set (Study 54767414AMY3001)

Treatment Group	Subject ID	Adverse Event (MedDRA Preferred Term [Verbatim])	Study Day of AE Onset /AE Duration (days)	SAE?	Toxi- city Grade	Relationship to[a]				Action Taken with[b]				Outcome	Was This an IRR/LISR Associated with Dara[d]?
						Dara[c]	Cy[c]	Bor[c]	Dex[c]	Dara[c]	Cy[c]	Bor[c]	Dex[c]		
	[redacted]	リンパ球減少症 [LYMPHOPENIA]	2/5	Yes	3	VL	VL	VL	VL	DNC	DNC	DNC	DNC	RECOVERED/ RESOLVED	
		リンパ球減少症 [LYMPHOPENIA]	118/22	Yes	3	VL	VL	VL	VL	DNC	DNC	DNC	DNC	RECOVERED/ RESOLVED	
		リンパ球減少症 [LYMPHOPENIA]	161/8	Yes	3	VL	VL	VL	VL	DNC	DNC	DNC	DNC	RECOVERED/ RESOLVED	
	[redacted]	メレナ [MELENA]	45/3	Yes	3	NR	NR	NR	NR	DNC	DNC	DNC	DNC	RECOVERED/ RESOLVED	
		心不全 [CARDIAC DECOMPENSATION]	54/6	Yes	2	NR	NR	NR	Poss.	DNC	DNC	DNC	DNC	RECOVERED/ RESOLVED	
		心不全 [CARDIAC DECOMPENSATION]	104/8	Yes	3	NR	NR	NR	Poss.	DNC	DNC	DNC	DNC	RECOVERED/ RESOLVED	
		敗血症 [SEPSIS]	115/4	Yes	4	VL	VL	VL	VL	DNC	DNC	DNC	DNC	RECOVERED/ RESOLVED	
		敗血症 [SEPSIS]	119/1	Yes	5	VL	VL	VL	VL	DNC	DNC	DNC	DNC	FATAL	
	[redacted]	突然死 [SUDDEN DEATH]	33/1	Yes	5	NR	NR	NR	NR	DNC	DNC	DNC	DNC	FATAL	
		鼻出血 [EPISTAXIS]	115/3	Yes	2	NR	NR	NR	NR	DNC	DNC	DNC	DNC	RECOVERED/ RESOLVED	
		虚血性大腸炎 [ACUTE ISCHEMIC COLITIS]	150/9	Yes	3	DO	DO	Poss.	Poss.	DI	DI	DI	DR	RECOVERED/ RESOLVED	
	[redacted]	顔面麻痺 [BELL'S PALSY]	7/	Yes	2	NR	NR	NR	NR	DI	DI	DI	DI	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	
	[redacted]	呼吸困難 [SHORTNESS OF BREATH]	147/5	Yes	3	NR	NR	Prob.	NR	DI	DI	DI	DI	RECOVERED/ RESOLVED	
		起立性低血圧 [POSTURAL HYPOTENSION]	147/5	Yes	3	NR	NR	VL	NR	DI	DI	DR	DI	RECOVERED/ RESOLVED	
		狭心症 [CHEST PAIN-CARDIAC]	268/6	Yes	3	NR	NR	NR	NR	DNC	NA	DNC	DNC	RECOVERED/ RESOLVED	
	[redacted]	急性腎障害 [ACUTE KIDNEY INJURY]	18/14	Yes	3	NR	NR	NR	NR	DI	DI	DI	DI	RECOVERED/ RESOLVED	
		失神 [SYNCOPE]	18/1	Yes	3	NR	NR	NR	NR	DNC	DNC	DNC	DNC	RECOVERED/ RESOLVED WITH SEQUELAE	

表 2.7.4-付録-20 LSFAE03: List of Subjects With Any Treatment-emergent Serious Adverse Events; Safety Analysis Set (Study 54767414AMY3001)

Treatment Group	Subject ID	Adverse Event (MedDRA Preferred Term [Verbatim])	Study Day of AE Onset /AE Duration (days)	SAE?	Toxi- city Grade	Relationship to[a]				Action Taken with[b]				Outcome	Was This an IRR/LISR Associated with Dara[d]?
						Dara[c]	Cy[c]	Bor[c]	Dex[c]	Dara[c]	Cy[c]	Bor[c]	Dex[c]		
	[redacted]	下気道感染 [LOWER RESPIRATORY TRACT INFECTION]	26/4	Yes	3	Poss.	Poss.	Poss.	Poss.	DI	DI	DI	DI	RECOVERED/ RESOLVED	
	[redacted]	突然死 [SUDDEN DEATH]	86/	Yes	5	NR	NR	NR	NR	DW	DW	DW	DW	FATAL	
	[redacted]	うっ血性心不全 [WORSENING CONGESTIVE HEART FAILURE]	150/10	Yes	3	NR	NR	NR	NR	DNC	DNC	DNC	DNC	RECOVERED/ RESOLVED	
	[redacted]	肺炎 [BILATERAL PNEUMONIA]	80/	Yes	3	Poss.	Poss.	Poss.	Poss.	DNC	DNC	DNC	DNC	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	
		徐脈性不整脈 [BRADY ARRHYTHMIA]	82/	Yes	5	NR	NR	NR	NR	DNC	DNC	DNC	DNC	FATAL	
	[redacted]	胸水 [BILATERAL PLEURAL EFFUSION]	11/10	Yes	2	NR	NR	NR	NR	DI	DI	DI	DI	RECOVERED/ RESOLVED	
		敗血症性ショック [SEPTIC SHOCK DUE TO E. COLI]	77/57	Yes	4	Prob.	Prob.	Prob.	Prob.	DW	DW	DW	DW	RECOVERED/ RESOLVED WITH SEQUELAE	
	[redacted]	肺炎 [PNEUMONIA]	43/14	Yes	2	Prob.	Prob.	Prob.	Prob.	DW	DW	DW	DW	RECOVERED/ RESOLVED	
	[redacted]	胃潰瘍 [GASTRIC ULCER]	99/	Yes	3	DO	DO	DO	Prob.	DW	DW	DW	DW	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	
		譫妄 [DELIRIUM]	108/	Yes	4	DO	DO	DO	DO	NA	NA	NA	NA	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	
		心不全 [HEART FAILURE]	110/1	Yes	5	DO	DO	DO	DO	NA	NA	NA	NA	FATAL	
	[redacted]	失神 [SYNCOPE]	2/4	Yes	3	DO	DO	Prob.	DO	DNC	DNC	DNC	DNC	RECOVERED/ RESOLVED	
		心不全 [WORSENING OF HEART FAILURE]	56/22	Yes	3	DO	DO	NR	DO	DI	DI	NA	DI	RECOVERED/ RESOLVED	
		倦怠感 [MALAISE]	182/108	Yes	2	NR	DO	NR	DO	DI	DI	NA	DI	RECOVERED/ RESOLVED	
		心不全 [WORSENING OF HEART FAILURE]	308/17	Yes	3	DO	NR	NR	NR	DI	NA	NA	NA	RECOVERED/ RESOLVED	

表 2.7.4-付録-20 LSFAE03: List of Subjects With Any Treatment-emergent Serious Adverse Events; Safety Analysis Set (Study 54767414AMY3001)

Treatment Group	Subject ID	Adverse Event (MedDRA Preferred Term [Verbatim])	Study Day of AE Onset /AE Duration (days)	SAE?	Toxi- city Grade	Relationship to[a]				Action Taken with[b]				Outcome	Was This an IRR/LISR Associated with Dara[d]?
						Dara[c]	Cy[c]	Bor[c]	Dex[c]	Dara[c]	Cy[c]	Bor[c]	Dex[c]		
	[redacted]	糖尿病 [AGGRAVATED OF DIABETES MELLITUS]	29/32	Yes	2	NR	NR	NR	Poss.	DNC	DNC	DNC	DNC	RECOVERED/ RESOLVED	
		好中球減少症 [NEUTROPENIA]	36/4	Yes	4	Poss.	VL	NR	NR	DI	DI	DI	DI	RECOVERED/ RESOLVED	
		好中球減少症 [NEUTROPENIA]	43/5	Yes	4	Poss.	VL	NR	NR	DI	DI	DI	DI	RECOVERED/ RESOLVED	
	[redacted]	ネフローゼ症候群 [AGGRAVATED OF NEPHROTIC SYNDROME]	36/18	Yes	3	DO	DO	DO	DO	DI	DI	DI	DI	RECOVERED/ RESOLVED	
		大腸菌性菌血症 [ESCHERICHIA COLI BACTERAEMIA]	60/37	Yes	3	Poss.	Poss.	Poss.	Poss.	DI	DI	DI	DI	RECOVERED/ RESOLVED	
		蜂巣炎 [CELLULITIS(LEFT LOWER LIMB)]	101/13	Yes	3	Prob.	DO	DO	Prob.	DI	DI	DI	DI	RECOVERED/ RESOLVED	
	[redacted]	無力症 [GENERAL WEAKNESS]	35/4	Yes	2	DO	Poss.	Poss.	DO	DNC	DNC	DNC	DNC	RECOVERED/ RESOLVED	
	[redacted]	突然死 [SUDDEN DEATH]	55/	Yes	5	NR	NR	NR	NR	NA	NA	NA	NA	FATAL	
	[redacted]	胸水 [WORSENING OF RIGHT PLEURAL EFFUSSION]	8/8	Yes	3	NR	NR	NR	NR	DNC	DNC	DNC	DNC	RECOVERED/ RESOLVED	
		肺炎 [PNEUMONIA]	8/	Yes	4	NR	NR	NR	NR	DI	DI	DI	DI	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	
		慢性腎臓病 [CHRONIC RENAL FAILURE EXACERBATED]	20/	Yes	3	NR	NR	NR	NR	DI	DI	DI	DI	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	
		低血糖 [HYPOGLYCEMIA]	20/1	Yes	3	NR	NR	NR	NR	DNC	DNC	DNC	DNC	RECOVERED/ RESOLVED	
		敗血症 [SEPSIS]	23/1	Yes	5	NR	NR	NR	NR	NA	NA	NA	NA	FATAL	
	[redacted]	肺炎 [LUNG INFECTION]	364/5	Yes	3	Poss.	NR	NR	NR	DI	NA	NA	NA	RECOVERED/ RESOLVED	
		肺敗血症 [PNEUMOSEPSIS]	57/5	Yes	4	Poss.	Poss.	Poss.	Poss.	DI	DI	DI	DI	RECOVERED/ RESOLVED WITH SEQUELAE	

表 2.7.4-付録-20 LSFAE03: List of Subjects With Any Treatment-emergent Serious Adverse Events; Safety Analysis Set (Study 54767414AMY3001)

Treatment Group	Subject ID	Adverse Event (MedDRA Preferred Term [Verbatim])	Study Day of AE Onset /AE Duration (days)	SAE?	Toxi- city Grade	Relationship to[a]				Action Taken with[b]				Outcome	Was This an IRR/LISR Associated with Dara[d]?
						Dara[c]	Cy[c]	Bor[c]	Dex[c]	Dara[c]	Cy[c]	Bor[c]	Dex[c]		
		カンジダ性敗血症 [SEPSIS BY CANDIDA ALBICANS]	61/18	Yes	4	NR	NR	NR	NR	DI	DI	DI	DI	RECOVERED/ RESOLVED WITH SEQUELAE	
		心不全 [HEART FAILURE]	78/14	Yes	4	NR	NR	NR	NR	DW	DW	DW	DW	RECOVERED/ RESOLVED WITH SEQUELAE	
		心不全 [HEART FAILURE]	92/1	Yes	5	NR	NR	NR	NR	NA	NA	NA	NA	FATAL	
	[redacted]	腎症 [KIDNEY FAILURE DUE TO CONTRAST NEPHROPATHY]	29/	Yes	4	DO	DO	DO	DO	DNC	DNC	DNC	DNC	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	
		胸水 [INCREASE LONGER LASTING PLEURAL FLUID DUE TO AMYLOIDOSIS (KIDNEY FAILURE: ALREADY KNOWN)]	174/6	Yes	3	DO	NR	NR	NR	DNC	NA	NA	DNC	RECOVERED/ RESOLVED	
	[redacted]	結合組織の炎症 [CONNECTIVE TISSUE INFLAMMATION]	4/9	Yes	2	Poss.	Poss.	Poss.	Poss.	DI	DI	DI	DI	RECOVERED/ RESOLVED	
		出血性素因 [BLEEDING DIATHESIS]	84/6	Yes	2	NR	NR	NR	NR	DNC	DNC	DNC	DNC	RECOVERED/ RESOLVED	
		末梢性浮腫 [EDEMA OF THE LOWER LIMBS]	124/1	Yes	2	NR	NR	NR	Poss.	DNC	DNC	DNC	DNC	RECOVERED/ RESOLVED	
	[redacted]	心血管不全 [CIRCULATORY INSUFFICIENCY]	8/	Yes	3	NR	Poss.	NR	VL	DW	DW	DW	DW	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	
	[redacted]	心停止 [CARDIAC ARREST]	99/1	Yes	4	NR	NR	NR	NR	DI	DI	DI	DI	RECOVERED/ RESOLVED	
		肺水腫 [PULMONARY EDEMA]	99/7	Yes	4	NR	NR	NR	NR	DI	DI	DI	DI	RECOVERED/ RESOLVED	
		肺水腫 [PULMONARY EDEMA]	106/3	Yes	2	NR	NR	NR	NR	DI	DI	DI	DI	RECOVERED/ RESOLVED	
		肺炎 [NOSOCOMIAL PNEUMONIA]	118/16	Yes	3	NR	NR	NR	NR	DI	DI	DI	DI	RECOVERED/ RESOLVED	
	[redacted]	心停止 [CARDIAC ARREST]	3/1	Yes	5	NR	NR	NR	NR	NA	NA	NA	NA	FATAL	
	[redacted]	無力症 [WHOLE BODY WEAKNESS]	54/8	Yes	3	NR	NR	NR	NR	DNC	DNC	DNC	DNC	RECOVERED/ RESOLVED	

表 2.7.4-付録-20 LSFAE03: List of Subjects With Any Treatment-emergent Serious Adverse Events; Safety Analysis Set (Study 54767414AMY3001)

Treatment Group	Subject ID	Adverse Event (MedDRA Preferred Term [Verbatim])	Study Day of AE Onset /AE Duration (days)	SAE?	Toxi- city Grade	Relationship to[a]				Action Taken with[b]				Outcome	Was This an IRR/LISR Associated with Dara[d]?
						Dara[c]	Cy[c]	Bor[c]	Dex[c]	Dara[c]	Cy[c]	Bor[c]	Dex[c]		
		呼吸困難 [WORSENING LABOURED BREATHING]	105/15	Yes	2	NR	NR	NR	NR	DI	DI	DI	DI	RECOVERED/ RESOLVED	
		呼吸困難 [WORSENING LABOURED BREATHING]	119/8	Yes	3	NR	NR	NR	NR	DNC	DNC	DNC	DNC	RECOVERED/ RESOLVED	
		敗血症 [SEPSIS]	119/	Yes	3	NR	NR	NR	NR	DNC	DNC	DNC	DNC	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	
		呼吸困難 [WORSENING LABOURED BREATHING]	126/	Yes	4	NR	NR	NR	NR	DNC	DNC	DNC	DNC	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	
		肺炎 [PNEUMONIA]	126/	Yes	4	NR	NR	NR	NR	DNC	DNC	DNC	DNC	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	
		気胸 [PNEUMOTHORAX]	126/	Yes	4	NR	NR	NR	NR	DNC	DNC	DNC	DNC	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	
		急性腎障害 [ACUTE RENAL FAILURE]	132/	Yes	2	NR	NR	NR	NR	DNC	DNC	DNC	DNC	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	
		心停止 [CARDIAC ARREST]	141/1	Yes	5	NR	NR	NR	NR	DNC	DNC	DNC	DNC	FATAL	
[redacted]		下痢 [DIARRHEA]	58/13	Yes	3	Poss.	NR	Poss.	NR	DI	DI	DI	DI	RECOVERED/ RESOLVED	
		末梢性感覚運動ニューロパチー [AXONAL SENSORY AND MOTOR POLYNEUROPATHY]	99/	Yes	3	NR	NR	VL	NR	DI	DI	DI	DI	RECOVERING/ RESOLVING	
		点状出血 [DIFFUSE PETECHIAL PURPURIC LESSIONS]	99/	Yes	3	NR	NR	NR	NR	DNC	DNC	DNC	DNC	RECOVERING/ RESOLVING	
		心停止 [CARDIAC ARREST]	103/1	Yes	4	NR	NR	NR	NR	DNC	DNC	DNC	DNC	RECOVERED/ RESOLVED	
		心停止 [CARDIAC ARREST]	104/1	Yes	5	NR	NR	NR	NR	DNC	DNC	DNC	DNC	FATAL	
[redacted]		慢性閉塞性肺疾患 [COPD FLARE UP]	192/3	Yes	3	NR	NR	NR	NR	DI	NA	NA	NA	RECOVERED/ RESOLVED	
		発熱 [FEVER]	127/7	Yes	2	DO	DO	Prob.	DO	DI	DI	DW	DI	RECOVERED/ RESOLVED	

表 2.7.4-付録-20 LSFAE03: List of Subjects With Any Treatment-emergent Serious Adverse Events; Safety Analysis Set (Study 54767414AMY3001)

Treatment Group	Subject ID	Adverse Event (MedDRA Preferred Term [Verbatim])	Study Day of AE Onset /AE Duration (days)	SAE?	Toxi- city Grade	Relationship to[a]				Action Taken with[b]				Outcome	Was This an IRR/LISR Associated with Dara[d]?
						Dara[c]	Cy[c]	Bor[c]	Dex[c]	Dara[c]	Cy[c]	Bor[c]	Dex[c]		
	[redacted]	心不全 [WORSENING HEART FAILURE]	9/2	Yes	4	NR	NR	NR	NR	DNC	DNC	DNC	DNC	RECOVERED/ RESOLVED	
		低血圧 [HYPOTENSION]	9/2	Yes	4	NR	NR	NR	NR	DNC	DNC	DNC	DNC	RECOVERED/ RESOLVED	
		心不全 [WORSENING HEART FAILURE]	10/	Yes	5	NR	NR	NR	NR	DNC	DNC	DNC	DNC	FATAL	
	[redacted]	肝腫大 [HEPATOMEGALY]	22/4	Yes	2	DO	DO	Poss.	DO	DI	DI	DI	DI	RECOVERED/ RESOLVED	
		高ビリルビン血症 [HYPERBILIRUBINEMI A]	22/8	Yes	2	DO	DO	Poss.	DO	DI	DI	DI	DI	RECOVERED/ RESOLVED	
		胸水 [PLEURAL EFFUSIONS]	22/9	Yes	2	NR	NR	NR	DO	DI	DI	DI	DI	RECOVERED/ RESOLVED	
		ライノウイルス感染 [RHINOVIRUS]	155/3	Yes	2	NR	NR	NR	NR	DI	DI	DI	DI	RECOVERED/ RESOLVED	
	[redacted]	末梢性浮腫 [WORSENING LOWER EXTREMITY EDEMA]	64/4	Yes	2	NR	NR	NR	Poss.	DNC	DNC	DNC	DI	RECOVERED/ RESOLVED	
		肺炎 [PNEUMONIA]	205/8	Yes	3	NR	NR	NR	NR	DNC	NA	NA	NA	RECOVERED/ RESOLVED	
	[redacted]	敗血症 [SEPSIS]	63/11	Yes	4	DO	DO	DO	DO	DI	DI	DI	DI	RECOVERED/ RESOLVED	
		心臓アブレーション [ELECTIVE CATHETER ABLATION/ATRIAL FIBRILLATION]	173/2	Yes	2	NR	NR	NR	NR	DNC	DNC	DNC	DNC	RECOVERED/ RESOLVED	
	[redacted]	肺炎 [LUNG INFECTION]	73/10	Yes	4	NR	NR	NR	NR	DI	DI	DI	DI	RECOVERED/ RESOLVED	
		心停止 [ASYSTOLE]	11/1	Yes	5	NR	NR	NR	NR	DNC	DNC	DNC	DNC	FATAL	
		呼吸困難 [WORSENING DYSPNEA]	11/1	Yes	4	DO	DO	DO	DO	DNC	DNC	DNC	DNC	RECOVERED/ RESOLVED WITH SEQUELAE	
		高カリウム血症 [HYPERKALEMIA]	11/1	Yes	3	DO	DO	DO	DO	DNC	DNC	DNC	DNC	RECOVERED/ RESOLVED WITH SEQUELAE	

表 2.7.4-付録-20 LSFAE03: List of Subjects With Any Treatment-emergent Serious Adverse Events; Safety Analysis Set (Study 54767414AMY3001)

Treatment Group	Subject ID	Adverse Event (MedDRA Preferred Term [Verbatim])	Study Day of AE Onset /AE Duration (days)	SAE?	Toxi- city Grade	Relationship to[a]				Action Taken with[b]				Outcome	Was This an IRR/LISR Associated with Dara[d]?
						Dara[c]	Cy[c]	Bor[c]	Dex[c]	Dara[c]	Cy[c]	Bor[c]	Dex[c]		
		肺出血 [BRONCHOPULMONARY HEMORRHAGE]	11/1	Yes	5	DO	DO	DO	DO	DNC	DNC	DNC	DNC	FATAL	
	[redacted]	心不全 [WORSENING HEART FAILURE]	113/15	Yes	3	Poss.	Poss.	Poss.	Poss.	DI	DI	DI	DI	RECOVERED/ RESOLVED WITH SEQUELAE	
	[redacted]	膀胱癌 [BLADDER CANCER]	297/	Yes	3	NR	DO	DO	NR	DW	NA	NA	NA	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	
	[redacted]	遺伝性出血性毛細血管拡張症 [HEREDITARY HEMORRHAGIC TELANGIECTASIA]	156/2	Yes	3	NR	NR	NR	NR	DI	DI	DI	DI	RECOVERED/ RESOLVED	
	[redacted]	水分過負荷 [INVESTIGATIONS- OTHER FLUID VOLUME OVERLOAD]	36/8	Yes	3	NR	NR	NR	NR	DNC	DNC	DNC	DNC	RECOVERED/ RESOLVED	
		低ナトリウム血症 [WORSENING HYPONATREMIA]	36/2	Yes	4	NR	Poss.	NR	Poss.	DI	DI	DI	DI	RECOVERED/ RESOLVED	
	[redacted]	心房粗動 [ATRIAL FLUTTER]	3/3	Yes	3	Poss.	NR	NR	NR	DNC	DNC	DNC	DNC	RECOVERED/ RESOLVED	
		肺炎 [PNEUMONIA]	141/4	Yes	3	Poss.	Poss.	Poss.	Poss.	DI	DI	DI	DI	RECOVERED/ RESOLVED	
		心房粗動 [ATRIAL FLUTTER]	507/3	Yes	3	NR	NR	NR	NR	DNC	DNC	DNC	DNC	RECOVERED/ RESOLVED	
	[redacted]	心停止 [CARDIAC ARREST SECONDARY TO AL AMYLOIDOSIS]	22/1	Yes	5	DO	DO	Poss.	Poss.	NA	NA	NA	NA	FATAL	
	[redacted]	突然死 [SUDDEN DEATH, CAUSE UNKNOWN]	43/1	Yes	5	NR	NR	NR	NR	DNC	DNC	DNC	DNC	FATAL	
	[redacted]	心停止 [CARDIAC ARREST]	3/1	Yes	5	Poss.	NR	NR	NR	NA	NA	NA	NA	FATAL	
	[redacted]	股関節部骨折 [HIP FRACTURE]	434/5	Yes	3	NR	NR	NR	NR	DI	NA	NA	NA	RECOVERED/ RESOLVED	
	[redacted]	敗血症性ショック [SEPTIC SHOCK]	167/17	Yes	4	Poss.	Poss.	Poss.	Poss.	DI	NA	NA	DNC	RECOVERED/ RESOLVED	
		インフルエンザ [INFLUENZA A]	327/10	Yes	3	NR	NR	NR	NR	DNC	NA	NA	DNC	RECOVERED/ RESOLVED	

表 2.7.4-付録-20 LSFAE03: List of Subjects With Any Treatment-emergent Serious Adverse Events; Safety Analysis Set (Study 54767414AMY3001)

Treatment Group	Subject ID	Adverse Event (MedDRA Preferred Term [Verbatim])	Study Day of AE Onset /AE Duration (days)	SAE?	Toxi- city Grade	Relationship to[a]				Action Taken with[b]				Outcome	Was This an IRR/LISR Associated with Dara[d]?
						Dara[c]	Cy[c]	Bor[c]	Dex[c]	Dara[c]	Cy[c]	Bor[c]	Dex[c]		
		敗血症 [SEPSIS]	327/10	Yes	4	NR	NR	NR	NR	DNC	NA	NA	DNC	RECOVERED/ RESOLVED	
	[redacted]	気胸 [PNEUMOTHORAX]	259/9	Yes	3	NR	NR	NR	NR	DNC	NA	NA	NA	RECOVERED/ RESOLVED	
		肺塞栓症 [PULMONARY EMBOLISM]	118/7	Yes	3	DO	DO	DO	DO	DNC	DNC	DNC	DNC	RECOVERED/ RESOLVED	
		ＲＳウイルス感染 [LUNG INFECTION: LOWER RESPIRATORY TRACT INFECTION: RESPIRATORY SYNCTIAL VIRUS]	376/4	Yes	2	NR	NR	NR	NR	DNC	NA	NA	NA	RECOVERED/ RESOLVED	
	[redacted]	低酸素症 [HYPOXIA]	32/7	Yes	2	NR	NR	NR	NR	DI	DI	DI	DI	RECOVERED/ RESOLVED	
		Ａ型インフルエンザウイルス検査陽性 ["INFECTIONS AND INFESTATIONS - OTHER, SPECIFY: POSITIVE INFLUENZA A "]	32/7	Yes	3	Poss.	NR	DO	DO	DI	DI	DI	DI	RECOVERED/ RESOLVED	
		肺炎 [LUNG INFECTION]	32/7	Yes	3	Poss.	NR	DO	DO	DI	DI	DI	DI	RECOVERED/ RESOLVED	
		脱水 [DEHYDRATION]	153/4	Yes	3	DO	Poss.	Poss.	Poss.	DI	DI	DI	DI	RECOVERED/ RESOLVED	
		体重減少 [WEIGHT LOSS]	153/4	Yes	2	DO	Poss.	Poss.	Poss.	DI	DI	DI	DI	RECOVERED/ RESOLVED	
		脳血管発作 [STROKE]	348/32	Yes	4	NR	NR	NR	NR	DI	NA	NA	NA	RECOVERED/ RESOLVED WITH SEQUELAE	
CyBorD	[redacted]	不安 [ANXIETY EXACERBATED]	3/8	Yes	2	NR	NR	NR	VL	NA	DNC	DNC	DNC	RECOVERED/ RESOLVED	
		水分過負荷 [FLUID OVERLOAD]	22/15	Yes	3	NR	DO	DO	Poss.	NA	DNC	DNC	DR	RECOVERED/ RESOLVED	
		低ナトリウム血症 [HYPONATRAEMIA]	22/14	Yes	3	NR	NR	DO	Poss.	NA	DNC	DNC	DNC	RECOVERED/ RESOLVED	
		下気道感染 [CHEST INFECTION]	22/18	Yes	3	NR	Poss.	DO	Poss.	NA	DNC	DNC	DNC	RECOVERED/ RESOLVED	
		急性腎障害 [ACUTE ON CHRONIC KIDNEY INJURY]	28/9	Yes	2	NR	Poss.	NR	Poss.	NA	DR	DNC	DNC	RECOVERED/ RESOLVED	

表 2.7.4-付録-20 LSFAE03: List of Subjects With Any Treatment-emergent Serious Adverse Events; Safety Analysis Set (Study 54767414AMY3001)

Treatment Group	Subject ID	Adverse Event (MedDRA Preferred Term [Verbatim])	Study Day of AE Onset /AE Duration (days)	SAE?	Toxi- city Grade	Relationship to[a]				Action Taken with[b]				Outcome	Was This an IRR/LISR Associated with Dara[d]?
						Dara[c]	Cy[c]	Bor[c]	Dex[c]	Dara[c]	Cy[c]	Bor[c]	Dex[c]		
		急性腎障害 [ACUTE ON CHRONIC KIDNEY INJURY]	37/3	Yes	3	NR	Poss.	NR	Poss.	NA	DNC	DNC	DNC	RECOVERED/ RESOLVED	
		急性腎障害 [ACUTE ON CHRONIC KIDNEY INJURY]	40/14	Yes	4	NR	Poss.	NR	Poss.	NA	DNC	DNC	DNC	RECOVERED/ RESOLVED	
	[redacted]	不安 [ANXIETY - INCREASED]	6/4	Yes	3	NR	NR	NR	VL	NA	DNC	DNC	DR	RECOVERED/ RESOLVED	
		水分過負荷 [FLUID OVERLOAD]	41/7	Yes	3	NR	NR	NR	VL	NA	DNC	DNC	DNC	RECOVERED/ RESOLVED	
		低ナトリウム血症 [HYPONATRAEMIA - INCREASED (PREVIOUSLY RECORDED AS "FALL")]	60/2	Yes	4	NR	Poss.	DO	DO	NA	DI	DI	DI	RECOVERED/ RESOLVED WITH SEQUELAE	
		てんかん重積状態 [STATUS EPILEPTICUS SECONDARY TO HYPONATRAEMIA]	62/12	Yes	4	NR	DO	DO	DO	NA	DW	DW	DW	RECOVERED/ RESOLVED	
		てんかん重積状態 [STATUS EPILEPTICUS SECONDARY TO HYPONATRAEMIA]	74/1	Yes	5	NR	DO	DO	DO	NA	DNC	DNC	DNC	FATAL	
	[redacted]	急性心筋梗塞 [ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION]	44/9	Yes	3	NR	DO	DO	VL	NA	DNC	DNC	DI	RECOVERED/ RESOLVED	
		急性肺水腫 [ACUTE PULMONARY OEDEMA - RECURRENT]	58/7	Yes	3	NR	NR	NR	VL	NA	DNC	DNC	DNC	RECOVERED/ RESOLVED WITH SEQUELAE	
		急性肺水腫 [ACUTE PULMONARY OEDEMA - RECURRENT]	65/1	Yes	5	NR	NR	NR	VL	NA	DNC	DNC	DNC	FATAL	
	[redacted]	貧血 [ANAEMIA]	40/2	Yes	3	NR	DO	NR	NR	NA	DNC	DNC	DNC	RECOVERED/ RESOLVED	
		貧血 [ANAEMIA RELATED TO GAVE (GASTRIC ANTRAL VASCULAR ECTASIA)]	48/2	Yes	3	NR	DO	NR	Prob.	NA	DI	DI	DI	RECOVERED/ RESOLVED	
		蜂巣炎 [CELLULITIS - LEFT ELBOW]	80/18	Yes	3	NR	Prob.	DO	Prob.	NA	DI	DI	DI	RECOVERED/ RESOLVED	

表 2.7.4-付録-20 LSFAE03: List of Subjects With Any Treatment-emergent Serious Adverse Events; Safety Analysis Set (Study 54767414AMY3001)

Treatment Group	Subject ID	Adverse Event (MedDRA Preferred Term [Verbatim])	Study Day of AE Onset /AE Duration (days)	SAE?	Toxi- city Grade	Relationship to[a]				Action Taken with[b]				Outcome	Was This an IRR/LISR Associated with Dara[d]?
						Dara[c]	Cy[c]	Bor[c]	Dex[c]	Dara[c]	Cy[c]	Bor[c]	Dex[c]		
		腎不全 [RENAL FAILURE - MULTIFACTORIAL]	103/12	Yes	3	NR	DO	NR	DO	NA	DI	DI	DI	RECOVERED/ RESOLVED	
	[redacted]	下気道感染 [LRTI]	76/1	Yes	2	NR	DO	DO	DO	NA	DI	DI	DI	RECOVERED/ RESOLVED	
		末梢性浮腫 [WORSENED PERIPHERAL OEDEMA]	22/15	Yes	3	NR	NR	NR	VL	NA	DNC	DNC	DI	RECOVERED/ RESOLVED WITH SEQUELAE	
		低カリウム血症 [HYPOKALEMIA]	85/2	Yes	3	NR	NR	Prob.	Poss.	NA	DI	DI	DI	RECOVERED/ RESOLVED WITH SEQUELAE	
	[redacted]	失神 [SYNCOPE]	25/3	Yes	3	NR	NR	NR	NR	NA	DI	DI	DI	RECOVERED/ RESOLVED WITH SEQUELAE	
		不整脈 [ARRYTHMIA]	28/1	Yes	5	NR	NR	NR	NR	NA	DNC	DNC	DNC	FATAL	
	[redacted]	低ナトリウム血症 [HYPONATREMIA]	3/3	Yes	3	NR	NR	NR	Prob.	NA	DNC	DNC	DNC	RECOVERED/ RESOLVED	
		肋骨骨折 [FRACTURE RIBS -RIGHT SIDE]	30/71	Yes	3	NR	NR	NR	NR	NA	DI	DI	DI	RECOVERED/ RESOLVED	
		外傷性肝損傷 [LIVER LACERATION]	30/71	Yes	3	NR	NR	NR	NR	NA	DI	DI	DI	RECOVERED/ RESOLVED	
		うつ病 [DEPRESSION]	146/	Yes	3	NR	NR	NR	Poss.	NA	DW	DW	DW	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	
	[redacted]	突然死 [SUDDEN DEATH, NOS]	54/1	Yes	5	NR	NR	NR	NR	NA	DNC	DNC	DNC	FATAL	
		消化管感染 [INTESTINAL INFECTION]	59/4	Yes	3	NR	NR	Poss.	NR	NA	DI	DI	DI	RECOVERED/ RESOLVED	
		肺炎 [PULMONARY INFECTION]	60/22	Yes	3	NR	NR	DO	NR	NA	DI	DI	DI	RECOVERED/ RESOLVED	
		消化管感染 [INTESTINAL INFECTION]	62/5	Yes	2	NR	NR	DO	NR	NA	DI	DI	DI	RECOVERED/ RESOLVED	
		下痢 [DIARRHEA]	97/3	Yes	3	NR	NR	Poss.	NR	NA	DNC	DR	DNC	RECOVERED/ RESOLVED	
		下痢 [DIARRHEA]	99/1	Yes	2	NR	NR	Poss.	NR	NA	DNC	DR	DNC	RECOVERED/ RESOLVED	
		帯状疱疹 [HERPES ZOSTER]	109/7	Yes	3	NR	NR	Poss.	NR	NA	DI	DI	DI	RECOVERED/ RESOLVED	

表 2.7.4-付録-20 LSFAE03: List of Subjects With Any Treatment-emergent Serious Adverse Events; Safety Analysis Set (Study 54767414AMY3001)

Treatment Group	Subject ID	Adverse Event (MedDRA Preferred Term [Verbatim])	Study Day of AE Onset /AE Duration (days)	SAE?	Toxi- city Grade	Relationship to[a]				Action Taken with[b]				Outcome	Was This an IRR/LISR Associated with Dara[d]?
						Dara[c]	Cy[c]	Bor[c]	Dex[c]	Dara[c]	Cy[c]	Bor[c]	Dex[c]		
	[redacted]	心筋梗塞 [MYOCARDIAL INFARCTION]	20/1	Yes	5	NR	NR	NR	NR	NA	DNC	DNC	DNC	FATAL	
		肺炎 [PNEUMONIA]	13/6	Yes	2	NR	Poss.	Poss.	Poss.	NA	DI	DI	DI	RECOVERED/ RESOLVED	
		心突然死 [SUDDEN CARDIAC DEATH]	42/1	Yes	5	NR	DO	Poss.	Poss.	NA	NA	NA	NA	FATAL	
	[redacted]	インフルエンザ [INFLUENZA INFECTION]	27/9	Yes	3	NR	NR	NR	NR	NA	DI	DI	DI	RECOVERED/ RESOLVED	
		失神 [SYNCOPE]	77/8	Yes	3	NR	NR	NR	NR	NA	DI	DI	DI	RECOVERED/ RESOLVED	
		皮膚裂傷 [LACERATION HEAD OCCIPITAL]	114/10	Yes	3	NR	NR	NR	NR	NA	DNC	DNC	DNC	RECOVERED/ RESOLVED	
		失神 [SYNCOPE]	144/19	Yes	3	NR	NR	NR	NR	NA	DNC	DNC	DNC	RECOVERED/ RESOLVED	
	[redacted]	肺炎 [PNEUMONIA]	104/8	Yes	2	NR	NR	NR	NR	NA	DI	DI	DI	RECOVERED/ RESOLVED	
		失神 [SYNCOPE]	41/6	Yes	3	NR	NR	NR	NR	NA	DI	DI	DI	RECOVERED/ RESOLVED	
		肺塞栓症 [PULMONARY THROMBOEMBOLISM]	13/8	Yes	3	NR	NR	NR	NR	NA	DI	DI	DI	RECOVERED/ RESOLVED	
		腎不全 [RENAL INSUFFICIENCY]	64/8	Yes	2	NR	NR	NR	NR	NA	DNC	DNC	DNC	RECOVERED/ RESOLVED	
	[redacted]	心不全 [HEART FAILURE]	50/11	Yes	4	NR	NR	VL	VL	NA	DI	DI	DI	RECOVERED/ RESOLVED	
		肺炎 [LEFT LUNG INFECTION]	127/8	Yes	3	NR	NR	NR	NR	NA	DI	DI	DI	RECOVERED/ RESOLVED	
		心房細動 [ATRIAL FIBRILLATION]	92/40	Yes	1	NR	NR	NR	DO	NA	DNC	DNC	DR	RECOVERED/ RESOLVED	
	[redacted]	肺水腫 [SUB-ACUTE PULMONARY EDEMA]	70/3	Yes	1	NR	NR	NR	Poss.	NA	DNC	DNC	DNC	RECOVERED/ RESOLVED	
		肺水腫 [SUB-ACUTE PULMONARY EDEMA]	82/6	Yes	2	NR	NR	NR	Prob.	NA	DNC	DNC	DR	RECOVERED/ RESOLVED	
	[redacted]	肺炎球菌性肺炎 [BACTERIAL PNEUMOCOCCAL PNEUMONIA]	91/15	Yes	3	NR	Prob.	Prob.	Prob.	NA	DI	DI	DI	RECOVERED/ RESOLVED	

表 2.7.4-付録-20 LSFAE03: List of Subjects With Any Treatment-emergent Serious Adverse Events; Safety Analysis Set (Study 54767414AMY3001)

Treatment Group	Subject ID	Adverse Event (MedDRA Preferred Term [Verbatim])	Study Day of AE Onset /AE Duration (days)	SAE?	Toxi- city Grade	Relationship to[a]				Action Taken with[b]				Outcome	Was This an IRR/LISR Associated with Dara[d]?
						Dara[c]	Cy[c]	Bor[c]	Dex[c]	Dara[c]	Cy[c]	Bor[c]	Dex[c]		
		肺炎 [INFECTIOUS PNEUMOPATHY]	189/6	Yes	3	NR	Prob.	Prob.	Prob.	NA	NA	NA	NA	RECOVERED/ RESOLVED	
		骨粗鬆症 [OSTEOPOROSIS]	244/76	Yes	3	NR	NR	NR	VL	NA	DNC	DNC	DNC	RECOVERED/ RESOLVED WITH SEQUELAE	
		気管支炎 [BRONCHITIS]	385/14	Yes	3	NR	Poss.	Poss.	Poss.	NA	NA	NA	NA	RECOVERED/ RESOLVED	
	[redacted]	失神 [SYNCOPE]	61/29	Yes	3	NR	NR	NR	NR	NA	DI	DI	DI	RECOVERED/ RESOLVED	
		全身健康状態悪化 [GENERAL HEALTH DETERIORATION]	89/49	Yes	2	NR	NR	NR	NR	NA	DNC	DNC	DNC	RECOVERED/ RESOLVED	
	[redacted]	心房頻脈 [ATRIAL TACHYCARDIA]	175/3	Yes	3	NR	NR	NR	NR	NA	NA	NA	NA	RECOVERED/ RESOLVED	
		倦怠感 [MALAISE]	31/2	Yes	2	NR	NR	NR	NR	NA	DNC	DNC	DNC	RECOVERED/ RESOLVED	
		心停止 [HEART ARREST]	45/1	Yes	5	NR	NR	NR	NR	NA	DNC	DNC	DNC	FATAL	
	[redacted]	発熱 [FEVER]	11/12	Yes	3	NR	NR	NR	NR	NA	DI	DI	DI	RECOVERED/ RESOLVED	
		脳血管発作 [STROKE]	16/34	Yes	2	NR	NR	NR	NR	NA	DI	DI	DI	RECOVERED/ RESOLVED WITH SEQUELAE	
	[redacted]	肺炎 [PNEUMONIA]	164/10	Yes	3	NR	NR	NR	NR	NA	DW	DW	DW	RECOVERED/ RESOLVED	
		下痢 [DIARRHEA]	30/4	Yes	3	NR	NR	Poss.	NR	NA	DI	DI	DI	RECOVERED/ RESOLVED	
		血小板減少症 [THROMBOCYTOPENIA]	37/7	Yes	4	NR	DO	DO	DO	NA	DI	DI	DI	RECOVERED/ RESOLVED	
		下気道感染 [LOWER RESPIRATORY INFECTION]	46/	Yes	4	NR	NR	NR	NR	NA	DI	DI	DI	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	
		敗血症性ショック [SEPTIC SHOCK]	47/	Yes	4	NR	NR	NR	NR	NA	DI	DI	DI	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	
		敗血症性ショック [SEPSIS SHOCK]	48/1	Yes	5	NR	NR	NR	NR	NA	DI	DI	DI	FATAL	
	[redacted]	胸痛 [PRECORDIAL PAIN]	115/6	Yes	2	NR	NR	NR	NR	NA	DI	DI	DI	RECOVERED/ RESOLVED	

表 2.7.4-付録-20 LSFAE03: List of Subjects With Any Treatment-emergent Serious Adverse Events; Safety Analysis Set (Study 54767414AMY3001)

Treatment Group	Subject ID	Adverse Event (MedDRA Preferred Term [Verbatim])	Study Day of AE Onset /AE Duration (days)	SAE?	Toxi- city Grade	Relationship to[a]				Action Taken with[b]				Outcome	Was This an IRR/LISR Associated with Dara[d]?
						Dara[c]	Cy[c]	Bor[c]	Dex[c]	Dara[c]	Cy[c]	Bor[c]	Dex[c]		
	[redacted]	肺炎 [PNEUMONIA]	146/4	Yes	3	NR	NR	NR	NR	NA	DNC	DNC	DNC	RECOVERED/ RESOLVED	
		気胸 [PNEUMOTHORAX]	35/14	Yes	2	NR	NR	NR	NR	NA	DI	DI	DI	RECOVERED/ RESOLVED	
		水分過負荷 [FLUID OVERLOAD]	37/6	Yes	3	NR	NR	NR	Poss.	NA	DR	DR	DNC	RECOVERED/ RESOLVED	
		心不全 [EXACERBATION HEART FAILURE]	90/8	Yes	3	NR	NR	NR	Poss.	NA	DNC	DW	DR	RECOVERED/ RESOLVED	
	[redacted]	心房細動 [ATRIAL FIBRILLATION]	16/1	Yes	2	NR	DO	DO	DO	NA	DNC	DNC	DNC	RECOVERED/ RESOLVED	
		下痢 [DIARRHEA]	10/16	Yes	1	NR	NR	Poss.	NR	NA	DNC	DNC	DNC	RECOVERED/ RESOLVED	
		悪心 [NAUSEA]	10/16	Yes	1	NR	Poss.	Poss.	NR	NA	DNC	DNC	DNC	RECOVERED/ RESOLVED	
	[redacted]	呼吸困難 [DYSPNEA]	5/1	Yes	1	NR	NR	NR	NR	NA	DNC	DNC	DNC	RECOVERED/ RESOLVED	
		心不全 [WORSENING OF HEART FAILURE]	42/14	Yes	3	NR	DO	DO	DO	NA	DI	DI	DI	RECOVERED/ RESOLVED	
	[redacted]	食欲減退 [ANOREXIA]	71/5	Yes	2	NR	NR	NR	NR	NA	DNC	DNC	DNC	RECOVERED/ RESOLVED	
		洞結節機能不全 [SICK SINUS SYNDROME]	9/25	Yes	4	NR	Poss.	Poss.	DO	NA	DI	DI	DI	RECOVERED/ RESOLVED	
		洞結節機能不全 [SICK SINUS SYNDROME]	33/17	Yes	2	NR	Poss.	Poss.	DO	NA	DR	DR	DR	RECOVERED/ RESOLVED	
		洞結節機能不全 [SICK SINUS SYNDROME]	50/1	Yes	5	NR	Poss.	Poss.	DO	NA	NA	NA	NA	FATAL	
	[redacted]	肺炎 [PNEUMONIA]	28/29	Yes	3	NR	Poss.	Poss.	Poss.	NA	DI	DR	DR	RECOVERED/ RESOLVED	
		急性呼吸窮迫症候群 [ARDS]	32/25	Yes	4	NR	Poss.	Poss.	Poss.	NA	DI	DR	DR	RECOVERED/ RESOLVED	
		急性呼吸窮迫症候群 [ARDS]	56/43	Yes	2	NR	Poss.	Poss.	Poss.	NA	DNC	DNC	DNC	RECOVERED/ RESOLVED	
	[redacted]	心不全 [HEART FAILURE]	8/26	Yes	2	NR	DO	DO	DO	NA	DI	DI	DI	RECOVERED/ RESOLVED	
		心不全 [HEART FAILURE]	115/24	Yes	2	NR	DO	DO	DO	NA	DI	DI	DI	RECOVERED/ RESOLVED	

表 2.7.4-付録-20 LSFAE03: List of Subjects With Any Treatment-emergent Serious Adverse Events; Safety Analysis Set (Study 54767414AMY3001)

Treatment Group	Subject ID	Adverse Event (MedDRA Preferred Term [Verbatim])	Study Day of AE Onset /AE Duration (days)	SAE?	Toxi- city Grade	Relationship to[a]				Action Taken with[b]				Outcome	Was This an IRR/LISR Associated with Dara[d]?
						Dara[c]	Cy[c]	Bor[c]	Dex[c]	Dara[c]	Cy[c]	Bor[c]	Dex[c]		
		心不全 [HEART FAILURE]	165/46	Yes	3	NR	DO	DO	DO	NA	NA	NA	NA	RECOVERED/ RESOLVED	
	[redacted]	虚血性脳卒中 [ACUTE ISCHEMIC STROKE]	5/1	Yes	5	NR	NR	NR	NR	NA	NA	NA	NA	FATAL	
		失神 [SYNCOPE]	38/12	Yes	3	NR	NR	NR	NR	NA	DI	DI	DI	RECOVERED/ RESOLVED	
		末梢性浮腫 [AGGRAVATION OF PRETIBIAL PITTING EDEMA]	191/13	Yes	3	NR	NR	NR	NR	NA	NA	NA	NA	RECOVERED/ RESOLVED	
	[redacted]	肺水腫 [PULMONARY EDEMA]	10/6	Yes	2	NR	NR	NR	NR	NA	DNC	DNC	DNC	RECOVERED/ RESOLVED WITH SEQUELAE	
		心不全 [WORSENING HEART FAILURE]	22/	Yes	3	NR	NR	NR	NR	NA	DW	DW	DW	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	
	[redacted]	肺炎 [PNEUMONIA]	136/14	Yes	3	NR	Poss.	Poss.	Poss.	NA	DNC	DNC	DI	RECOVERED/ RESOLVED	
		心不全 [WORSENING HEART FAILURE]	42/1	Yes	5	NR	NR	NR	NR	NA	DNC	DNC	DNC	FATAL	
	[redacted]	心筋症 [CADIOMYOPATHY]	153/3	Yes	3	NR	NR	NR	NR	NA	DNC	DNC	DNC	RECOVERED/ RESOLVED	
		循環虚脱 [EXACERBATION OF CIRCULATORY FAILURE]	26/	Yes	3	NR	Poss.	NR	Poss.	NA	DI	DI	DI	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	
	[redacted]	心不全 [HEART FAILURE]	58/	Yes	2	NR	NR	NR	NR	NA	DW	DW	DW	RECOVERING/ RESOLVING	
		不整脈 [CARDIAC ARRHYTMIA]	121/5	Yes	2	NR	NR	NR	NR	NA	DNC	DNC	DNC	RECOVERED/ RESOLVED	
		心筋梗塞 [MYOCARDIAL INFARCTION]	144/5	Yes	3	NR	NR	NR	NR	NA	DI	DI	DI	RECOVERED/ RESOLVED	
	[redacted]	下痢 [DIARRHEA]	17/4	Yes	4	NR	NR	Poss.	Poss.	NA	DNC	DNC	DNC	RECOVERED/ RESOLVED	
		腎機能障害 [RENAL FUNCTION IMPAIRMENT]	106/8	Yes	3	NR	Poss.	NR	Poss.	NA	DI	DNC	DI	RECOVERED/ RESOLVED	
		腎機能障害 [RENAL FUNCTION IMPAIRMENT]	114/2	Yes	4	NR	Poss.	NR	Poss.	NA	DI	DNC	DI	RECOVERED/ RESOLVED	

表 2.7.4-付録-20 LSFAE03: List of Subjects With Any Treatment-emergent Serious Adverse Events; Safety Analysis Set (Study 54767414AMY3001)

Treatment Group	Subject ID	Adverse Event (MedDRA Preferred Term [Verbatim])	Study Day of AE Onset /AE Duration (days)	SAE?	Toxi- city Grade	Relationship to[a]				Action Taken with[b]				Outcome	Was This an IRR/LISR Associated with Dara[d]?
						Dara[c]	Cy[c]	Bor[c]	Dex[c]	Dara[c]	Cy[c]	Bor[c]	Dex[c]		
	[redacted]	心停止 [CARDIAC ARREST]	42/1	Yes	5	NR	NR	NR	NR	NA	NA	NA	NA	FATAL	
		腹痛 [ABDOMINAL PAIN]	102/5	Yes	2	NR	NR	NR	DO	NA	DNC	DNC	DNC	RECOVERED/ RESOLVED	
		疲労 [FATIGUE]	102/5	Yes	2	NR	Poss.	DO	Poss.	NA	DW	DW	DW	RECOVERED/ RESOLVED	
		悪心 [NAUSEA]	102/5	Yes	2	NR	NR	NR	NR	NA	DW	DW	DW	RECOVERED/ RESOLVED	
		脱水 [DEHYDRATION]	103/4	Yes	2	NR	Poss.	NR	NR	NA	DNC	DNC	DNC	RECOVERED/ RESOLVED	
	[redacted]	失神 [SYNCOPE]	3/2	Yes	3	NR	NR	NR	NR	NA	DNC	DNC	DNC	RECOVERED/ RESOLVED	
		狭心症 [CHEST PAIN- CARDIAC]	2/5	Yes	3	NR	NR	NR	Poss.	NA	DNC	DNC	DNC	RECOVERED/ RESOLVED	
		洞性徐脈 [SINUS BRADYCARDIA]	113/3	Yes	3	NR	NR	Prob.	NR	NA	DI	DI	DI	RECOVERED/ RESOLVED	
		呼吸困難 [DYSPNEA]	122/3	Yes	3	NR	NR	Poss.	Poss.	NA	DNC	DNC	DNC	RECOVERED/ RESOLVED	
	[redacted]	突然死 [SUDDEN DEATH (UNKNOWN)]	44/1	Yes	5	NR	NR	NR	NR	NA	DNC	DNC	DNC	FATAL	
		急性左室不全 [ACUTE DIASTOLIC HEART FAILURE]	19/2	Yes	2	NR	NR	NR	NR	NA	DNC	DNC	DNC	RECOVERED/ RESOLVED	
		心不全 [DECOMPENSATED HEART FAILURE]	32/7	Yes	2	NR	NR	NR	NR	NA	DNC	DNC	DNC	RECOVERED/ RESOLVED	
		心房血栓症 [BLOOD CLOT IN LEFT ATRIAL APPENDAGE]	149/24	Yes	2	NR	NR	NR	NR	NA	DNC	DNC	DNC	RECOVERED/ RESOLVED	
		僧帽弁閉鎖不全症 [MITRAL REGURGITATION WITH DILATED LEFT ATRIUM]	149/4	Yes	4	NR	DO	DO	DO	NA	DI	DI	DI	RECOVERED/ RESOLVED	
	[redacted]	上気道感染 [UPPER RESPIRATORY INFECTION]	63/12	Yes	3	NR	NR	NR	NR	NA	DI	DI	DI	RECOVERED/ RESOLVED	
		呼吸困難 [DYSPNEA]	113/9	Yes	3	NR	NR	NR	NR	NA	DI	DI	DI	RECOVERED/ RESOLVED	
		非心臓性胸痛 [NON-CARDIAC CHEST PAIN]	113/3	Yes	3	NR	NR	NR	NR	NA	DI	DI	DI	RECOVERED/ RESOLVED	

表 2.7.4-付録-20 LSFAE03: List of Subjects With Any Treatment-emergent Serious Adverse Events; Safety Analysis Set (Study 54767414AMY3001)

Treatment Group	Subject ID	Adverse Event (MedDRA Preferred Term [Verbatim])	Study Day of AE Onset /AE Duration (days)	SAE?	Toxi- city Grade	Relationship to[a]				Action Taken with[b]				Outcome	Was This an IRR/LISR Associated with Dara[d]?
						Dara[c]	Cy[c]	Bor[c]	Dex[c]	Dara[c]	Cy[c]	Bor[c]	Dex[c]		
		呼吸困難 [DYSPNEA]	168/4	Yes	2	NR	NR	NR	NR	NA	DI	DI	DI	RECOVERED/ RESOLVED	
		胸水 [PLEURAL EFFUSION]	168/4	Yes	3	NR	NR	NR	NR	NA	DI	DI	DI	RECOVERED/ RESOLVED	
		呼吸困難 [WORSENING DYSPNEA]	189/6	Yes	3	NR	NR	NR	NR	NA	DNC	DNC	DNC	RECOVERED/ RESOLVED	
	[redacted]	水分過負荷 [VOLUME OVERLOAD]	57/4	Yes	3	NR	DO	DO	DO	NA	DNC	DNC	DNC	RECOVERED/ RESOLVED	
		水分過負荷 [VOLUME OVERLOAD]	90/17	Yes	3	NR	NR	NR	Poss.	NA	DI	DI	DI	RECOVERED/ RESOLVED	
		インフルエンザ [INFLUENZA A]	90/17	Yes	3	NR	NR	NR	NR	NA	DI	DI	DI	RECOVERED/ RESOLVED	
	[redacted]	水分過負荷 [VOLUME OVERLOAD]	4/3	Yes	2	NR	NR	NR	VL	NA	DNC	DNC	DR	RECOVERED/ RESOLVED	
	[redacted]	呼吸不全 [ACUTE HYPOXIC RESPIRATORY FAILURE]	57/7	Yes	4	NR	NR	DO	Poss.	NA	DI	DI	DI	RECOVERED/ RESOLVED	
		うっ血性心不全 [CONGESTIVE HEART FAILURE EXACERBATION]	60/4	Yes	3	NR	DO	Poss.	Poss.	NA	DI	DI	DI	RECOVERED/ RESOLVED	
	[redacted]	心停止 [CARDIAC ARREST]	8/1	Yes	5	NR	NR	NR	NR	NA	NA	NA	NA	FATAL	
	[redacted]	突然死 [SUDDEN DEATH (AMYLOIDOSIS)]	24/1	Yes	5	NR	NR	NR	NR	NA	DNC	DNC	DNC	FATAL	
	[redacted]	うっ血性心不全 [CONGESTIVE HEART FAILURE]	23/	Yes	3	NR	Poss.	NR	Poss.	NA	DNC	DNC	DNC	RECOVERING/ RESOLVING	
		慢性腎臓病 [ACUTE ON CHRONIC KIDNEY DISEASE]	23/5	Yes	3	NR	NR	NR	NR	NA	DNC	DNC	DNC	RECOVERED/ RESOLVED	
	[redacted]	胃腸出血 [GASTROINTESTINAL BLEEDING]	86/7	Yes	3	NR	NR	NR	NR	NA	DI	DI	DI	RECOVERED/ RESOLVED	
		胃腸出血 [GASTROINTESTINAL BLEEDING]	93/30	Yes	3	NR	NR	NR	NR	NA	DW	DW	DW	RECOVERED/ RESOLVED	
	[redacted]	低酸素症 [HYPOXIA]	170/3	Yes	3	NR	NR	NR	NR	NA	NA	NA	NA	RECOVERED/ RESOLVED	

表 2.7.4-付録-20 LSFAE03: List of Subjects With Any Treatment-emergent Serious Adverse Events; Safety Analysis Set (Study 54767414AMY3001)

Treatment Group	Subject ID	Adverse Event (MedDRA Preferred Term [Verbatim])	Study Day of AE Onset /AE Duration (days)	SAE?	Toxi- city Grade	Relationship to[a]				Action Taken with[b]				Outcome	Was This an IRR/LISR Associated with Dara[d]?
						Dara[c]	Cy[c]	Bor[c]	Dex[c]	Dara[c]	Cy[c]	Bor[c]	Dex[c]		
		低血圧 [HYPOTENSION]	171/2	Yes	3	NR	NR	NR	NR	NA	NA	NA	NA	RECOVERED/ RESOLVED	
		洞性頻脈 [SINUS TACHYCARDIA]	171/2	Yes	3	NR	NR	NR	Poss.	NA	DNC	DNC	DNC	RECOVERED/ RESOLVED	
	[redacted]	脱水 [DEHYDRATION]	22/18	Yes	3	NR	Poss.	Poss.	NR	NA	DI	DI	DI	RECOVERED/ RESOLVED	

Keys: CyBorD = cyclophosphamide-bortezomib-dexamethasone; Dara SC = daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20). Key: SAE = Serious adverse event. [a] Keys: NR = Not Related, DO = Doubtful, Poss. = Possible, Prob. = Probable, VL = Very Likely. [b] Keys: DI = Drug Interrupted, DNC = Dose Not Changed, DR = Dose Reduced, DW = Drug Withdrawn, NA = Not Applicable, UN = Unknown. [c] Keys: Dara = daratumumab, Cy = cyclophosphamide, Bor = bortezomib, Dex = dexamethasone. [d] Keys: IRR = Infusion-related Reactions; LISR = Local Injection Site Reactions. Note: Adverse events are reported using MedDRA Version 22.1. Note: Toxicity grade is defined according to the NCI CTCAE (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events) Version 4.03. Outcome of recovered/resolved could mean the toxicity grade changed.

[LSFAE03.RTF]
[\\WILBTIA\WILBTIA02\JNJ JJAMY3001_U\DBL\TLF\LSFAE03.SAS] 16JUN2020, 15:02

表 2.7.4-付録-21 TSFAE05_JPN: Number of Subjects With Treatment-emergent Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term; Safety Analysis Set (Study 54767414AMY3001)

	CyBorD n (%)	Dara SC+CyBorD n (%)
Analysis set: safety	13	15
Subjects with 1 or more serious TEAEs	7 (53.8%)	4 (26.7%)
System organ class /Preferred term		
心臓障害	3 (23.1%)	2 (13.3%)
心不全	2 (15.4%)	2 (13.3%)
洞結節機能不全	1 (7.7%)	0
血液およびリンパ系障害	0	1 (6.7%)
好中球減少症	0	1 (6.7%)
胃腸障害	1 (7.7%)	1 (6.7%)
胃潰瘍	0	1 (6.7%)
下痢	1 (7.7%)	0
悪心	1 (7.7%)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (6.7%)
倦怠感	0	1 (6.7%)
感染症および寄生虫症	1 (7.7%)	1 (6.7%)
蜂巣炎	0	1 (6.7%)
大腸菌性菌血症	0	1 (6.7%)
肺炎	1 (7.7%)	0
代謝および栄養障害	1 (7.7%)	1 (6.7%)
糖尿病	0	1 (6.7%)
食欲減退	1 (7.7%)	0
神経系障害	0	1 (6.7%)
失神	0	1 (6.7%)
精神障害	0	1 (6.7%)
譫妄	0	1 (6.7%)
腎および尿路障害	0	1 (6.7%)
ネフローゼ症候群	0	1 (6.7%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (15.4%)	0
急性呼吸窮迫症候群	1 (7.7%)	0
呼吸困難	1 (7.7%)	0

Keys: CyBorD = cyclophosphamide-bortezomib-dexamethasone; Dara SC=daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
Key: TEAE = treatment-emergent adverse event.
Note: Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. Adverse events are coded using MedDRA Version 22.1

[TSFAE05_JPN.RTF] [JNJ-54767414\AMY3001\DBR_CSR\RE_JAPAN_SAR\PROD\TSFAE05_JPN.SAS] 24JUN2020, 09:29

表 2.7.4-付録-22 TSFAE08_JPN:Number of Subjects With Treatment-emergent Adverse Events Leading to Discontinuation of Study Treatment by System Organ Class and Preferred Term; Safety Analysis Set (Study 54767414AMY3001)

	CyBorD		Dara SC+CyBorD	
	All Grades n (%)	Grade 3 or 4 n (%)	All Grades n (%)	Grade 3 or 4 n (%)
Analysis set: Safety Analysis Set	13		15	
Subjects with 1 or more TEAEs leading to discontinuation of study treatment	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)
MedDRA system organ class/ Preferred term				
胃腸障害	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)
腹水	0	0	1 (6.7%)	0
胃潰瘍	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)
臨床検査	0	0	1 (6.7%)	0
サイトメガロウイルス検査陽性	0	0	1 (6.7%)	0

Keys: CyBorD = cyclophosphamide-bortezomib-dexamethasone; Dara SC=daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
Key: TEAE = treatment-emergent adverse event.
[b]This table includes AEs leading to discontinuation of all study treatment due to an adverse event on the end of treatment CRF page.
Note: Adverse events are reported using MedDRA Version 22.1
Note: Toxicity grade is defined according to the NCI CTCAE (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events) Version 4.03.

[TSFAE08_JPN.RTF] [JNJ-54767414\AMY3001\DBR_CSR\RE_JAPAN_SAR\PROD\TSFAE08_JPN.SAS] 24JUN2020, 09:30

表 2.7.4-付録-23 TSFAE07: Number of Subjects With Treatment-emergent Adverse Events Leading to Discontinuation of Any Study Treatment by System Organ Class and Preferred Term; Safety Analysis Set (Study 54767414AMY3001)

	CyBorD n (%)		Dara SC + CyBorD n (%)	
	All Grades	Grade 3 or 4	All Grades	Grade 3 or 4
Analysis set: safety	188		193	
Subjects with 1 or more TEAEs leading to discontinuation of any study treatment	17 (9.0%)	14 (7.4%)	20 (10.4%)	10 (5.2%)
System organ class Preferred term				
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (2.7%)	4 (2.1%)	4 (2.1%)	0
顔面浮腫	0	0	1 (0.5%)	0
浮腫	0	0	1 (0.5%)	0
末梢性浮腫	3 (1.6%)	2 (1.1%)	1 (0.5%)	0
発熱	0	0	1 (0.5%)	0
突然死	0	0	1 (0.5%)	0
疲労	2 (1.1%)	1 (0.5%)	0	0
全身健康状態悪化	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0
心臓障害	3 (1.6%)	2 (1.1%)	3 (1.6%)	2 (1.0%)
心不全	3 (1.6%)	2 (1.1%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
心原性ショック	0	0	1 (0.5%)	0
心血管不全	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
神経系障害	2 (1.1%)	1 (0.5%)	3 (1.6%)	2 (1.0%)
末梢性感覚ニューロパチー	1 (0.5%)	0	3 (1.6%)	2 (1.0%)
神経痛	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
てんかん重積状態	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0
胃腸障害	2 (1.1%)	1 (0.5%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)
腹水	0	0	1 (0.5%)	0
下痢	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
胃潰瘍	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
胃腸出血	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0
悪心	1 (0.5%)	0	0	0
感染症および寄生虫症	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (1.0%)	1 (0.5%)
肺炎	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
敗血症性ショック	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
臨床検査	0	0	2 (1.0%)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (0.5%)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (0.5%)	0
サイトメガロウイルス検査陽性	0	0	1 (0.5%)	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.5%)	0	2 (1.0%)	1 (0.5%)
筋力低下	0	0	2 (1.0%)	1 (0.5%)
四肢痛	1 (0.5%)	0	0	0
代謝および栄養障害	0	0	1 (0.5%)	0
食欲減退	0	0	1 (0.5%)	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 (0.5%)	1 (0.5%)
膀胱癌	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
誤嚥性肺炎	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
呼吸困難	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0
皮膚および皮下組織障害	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0
脱毛症	0	0	1 (0.5%)	0
そう痒症	1 (0.5%)	0	0	0
血液およびリンパ系障害	2 (1.1%)	2 (1.1%)	0	0
リンパ球減少症	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0
血小板減少症	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0

表 2.7.4-付録-23 TSFAE07: Number of Subjects With Treatment-emergent Adverse Events Leading to Discontinuation of Any Study Treatment by System Organ Class and Preferred Term; Safety Analysis Set (Study 54767414AMY3001)

	CyBorD n (%)		Dara SC + CyBorD n (%)	
	All Grades	Grade 3 or 4	All Grades	Grade 3 or 4
眼障害	1 (0.5%)	0	0	0
眼瞼炎	1 (0.5%)	0	0	0
精神障害	3 (1.6%)	1 (0.5%)	0	0
激越	2 (1.1%)	1 (0.5%)	0	0
不安	2 (1.1%)	1 (0.5%)	0	0
うつ病	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0
不眠症	1 (0.5%)	0	0	0
易刺激性	1 (0.5%)	0	0	0
気分変化	1 (0.5%)	0	0	0
自殺念慮	1 (0.5%)	0	0	0
腎および尿路障害	2 (1.1%)	2 (1.1%)	0	0
腎不全	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0
腎機能障害	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0

Keys: CyBorD = cyclophosphamide-bortezomib-dexamethasone; Dara SC = daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
Key: TEAE = treatment-emergent adverse event.
Note: Adverse events are reported using MedDRA Version 22.1.
Note: Toxicity grade is defined according to the NCI CTCAE (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events) Version 4.03.

[TSFAE07.RTF] [\\WILBTIA\WILBTIA02\JNJ JJAMY3001_U\DBL\TLF\TSFAE07.SAS] 16JUN2020, 15:05

表 2.7.4-付録-24 LSFAE08: List of Subjects with Any Treatment-emergent Adverse Events Leading to Discontinuation of Any Study Treatment; Safety Analysis Set
(Study 54767414AMY3001)

						Relationship to[a]				Action Taken with[b]					
Treatment Group	Subject ID	Adverse Event (MedDRA Preferred Term [Verbatim])	Study Day of AE Onset /AE Duration (days)	SAE?	Toxicity Grade	Dara[c]	Cy[c]	Bor[c]	Dex[c]	Dara[c]	Cy[c]	Bor[c]	Dex[c]	Outcome	Was This an IRR/LISR Associated with Dara[d]?
Dara SC + CyBorD	[redacted]	誤嚥性肺炎 [ASPIRATION PNUEMONIA]	77/27	Yes	3	NR	NR	NR	NR	DW	DW	DW	DW	RECOVERED/ RESOLVED WITH SEQUELAE	
		神経痛 [PAINFUL NEUROPATHY IN UPPER LIMBS]	153/85	No	3	NR	NR	NR	VL	DNC	DNC	DW	DNC	RECOVERED/ RESOLVED	
		神経痛 [PAINFUL NEUROPATHY LOWER LIMBS]	153/85	No	3	NR	NR	VL	NR	DNC	DNC	DW	DNC	RECOVERED/ RESOLVED	
		末梢性感覚ニューロパチー [SENSORY NEUROPATHY UPPER LIMBS]	153/85	No	3	NR	NR	Prob.	NR	DNC	DNC	DW	DNC	RECOVERED/ RESOLVED	
	[redacted]	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 [ELEVATED ALT]	41/15	No	2	NR	Poss.	NR	NR	DNC	DW	DNC	DNC	RECOVERED/ RESOLVED	
		アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 [ELEVATED AST]	41/15	No	2	NR	Poss.	NR	NR	DNC	DW	DNC	DNC	RECOVERED/ RESOLVED	
	[redacted]	心原性ショック [CARDIOGENIC SHOCK]	5/1	Yes	5	Poss.	NR	Poss.	NR	DW	DW	DW	DW	FATAL	
	[redacted]	顔面浮腫 [FACIAL EDEMA]	29/233	No	1	NR	NR	NR	VL	DNC	DNC	DNC	DW	RECOVERED/ RESOLVED	
		末梢性浮腫 [BILATERAL LEG EDEMA]	29/199	No	1	NR	NR	NR	VL	DNC	DNC	DNC	DW	RECOVERED/ RESOLVED	
	[redacted]	浮腫 [WORSENING EDEMAS (NOT AVAILABLE)]	141/	No	2	NR	NR	NR	NR	DNC	DNC	DNC	DW	RECOVERING/ RESOLVING	
	[redacted]	末梢性感覚ニューロパチー [SENSORY NEUROPATHY]	124/56	No	2	NR	NR	VL	NR	DNC	DNC	DW	DNC	RECOVERED/ RESOLVED	
	[redacted]	突然死 [SUDDEN DEATH]	86/	Yes	5	NR	NR	NR	NR	DW	DW	DW	DW	FATAL	
	[redacted]	末梢性感覚ニューロパチー [PERIPHERAL NEUROPATHY RIGHT LEG SENSORY]	127/105	No	3	NR	NR	Prob.	NR	DNC	DNC	DW	DNC	RECOVERED/ RESOLVED	
	[redacted]	脱毛症 [HAIR LOSS]	106/	No	2	NR	VL	NR	NR	DNC	DW	DNC	DNC	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	

表 2.7.4-付録-24 LSFAE08: List of Subjects with Any Treatment-emergent Adverse Events Leading to Discontinuation of Any Study Treatment; Safety Analysis Set
(Study 54767414AMY3001)

Treatment Group	Subject ID	Adverse Event (MedDRA Preferred Term [Verbatim])	Study Day of AE Onset /AE Duration (days)	SAE?	Toxicity Grade	Relationship to[a]				Action Taken with[b]				Outcome	Was This an IRR/LISR Associated with Dara[d]?
						Dara[c]	Cy[c]	Bor[c]	Dex[c]	Dara[c]	Cy[c]	Bor[c]	Dex[c]		
	[redacted]	敗血症性ショック [SEPTIC SHOCK DUE TO E. COLI]	77/57	Yes	4	Prob.	Prob.	Prob.	Prob.	DW	DW	DW	DW	RECOVERED/ RESOLVED WITH SEQUELAE	
	[redacted]	肺炎 [PNEUMONIA]	43/14	Yes	2	Prob.	Prob.	Prob.	Prob.	DW	DW	DW	DW	RECOVERED/ RESOLVED	
	[redacted]	腹水 [ASCITES]	64/	No	2	Poss.	Poss.	Poss.	Poss.	DW	DW	DW	DW	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	
		胃潰瘍 [GASTRIC ULCER]	99/	Yes	3	DO	DO	DO	Prob.	DW	DW	DW	DW	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	
		サイトメガロウイルス検査陽性 [CYTOMEGALOVIRAL ANTIGENEMIA]	101/	No	2	Poss.	Poss.	Poss.	Poss.	DW	DW	DW	DW	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	
	[redacted]	下痢 [DIARRHEA]	24/118	No	3	NR	NR	Prob.	NR	DNC	DW	DR	DI	RECOVERED/ RESOLVED	
		食欲減退 [ANOREXIA]	60/	No	1	NR	NR	NR	NR	DNC	DW	DR	DI	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	
	[redacted]	心不全 [HEART FAILURE]	78/14	Yes	4	NR	NR	NR	NR	DW	DW	DW	DW	RECOVERED/ RESOLVED WITH SEQUELAE	
	[redacted]	心血管不全 [CIRCULATORY INSUFFICIENCY]	8/	Yes	3	NR	Poss.	NR	VL	DW	DW	DW	DW	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	
	[redacted]	発熱 [FEVER]	127/7	Yes	2	DO	DO	Prob.	DO	DI	DI	DW	DI	RECOVERED/ RESOLVED	
	[redacted]	筋力低下 [GENERALIZED MUSCLE WEAKNESS]	57/18	No	3	NR	DO	NR	Prob.	DNC	DNC	DNC	DW	RECOVERED/ RESOLVED	
	[redacted]	筋力低下 [GENERALIZED MUSCLE WEAKNESS]	36/29	No	2	NR	DO	NR	DO	DNC	DNC	DNC	DW	RECOVERED/ RESOLVED	
	[redacted]	膀胱癌 [BLADDER CANCER]	297/	Yes	3	NR	DO	DO	NR	DW	NA	NA	NA	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	

表 2.7.4-付録-24 LSFAE08: List of Subjects with Any Treatment-emergent Adverse Events Leading to Discontinuation of Any Study Treatment; Safety Analysis Set
(Study 54767414AMY3001)

						Relationship to[a]				Action Taken with[b]					
Treatment Group	Subject ID	Adverse Event (MedDRA Preferred Term [Verbatim])	Study Day of AE Onset /AE Duration (days)	SAE?	Toxicity Grade	Dara[c]	Cy[c]	Bor[c]	Dex[c]	Dara[c]	Cy[c]	Bor[c]	Dex[c]	Outcome	Was This an IRR/LISR Associated with Dara[d]?
CyBorD	[redacted]	てんかん重積状態 [STATUS EPILEPTICUS SECONDARY TO HYPONATRAEMIA]	62/12	Yes	4	NR	DO	DO	DO	NA	DW	DW	DW	RECOVERED/ RESOLVED	
	[redacted]	激越 [AGITATION - INTERMITTENT]	143/21	No	3	NR	NR	NR	Poss.	NA	DNC	DNC	DW	RECOVERED/ RESOLVED	
		不安 [WORSENING ANXIETY]	146/18	No	3	NR	NR	NR	Poss.	NA	DNC	DNC	DW	RECOVERED/ RESOLVED	
		うつ病 [DEPRESSION]	146/	Yes	3	NR	NR	NR	Poss.	NA	DW	DW	DW	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	
		自殺念慮 [SUICIDAL IDEATION]	146/2	No	2	NR	NR	NR	Poss.	NA	DW	DW	DW	RECOVERED/ RESOLVED	
	[redacted]	眼瞼炎 [BLEPHARITIS, LEFT EYE]	38/	No	1	NR	NR	VL	DO	NA	DW	DW	DNC	RECOVERING/ RESOLVING	
		易刺激性 [IRRITABILITY]	84/173	No	1	NR	NR	NR	VL	NA	DW	DW	DW	RECOVERED/ RESOLVED	
		気分変化 [MOOD DISTURBANCE]	84/173	No	1	NR	NR	NR	VL	NA	DW	DW	DW	RECOVERED/ RESOLVED	
		眼瞼炎 [BLEPHARITIS, RIGHT EYE]	94/	No	1	NR	DO	VL	DO	NA	DW	DW	DNC	RECOVERING/ RESOLVING	
		不安 [ANXIETY]	133/	No	2	NR	NR	Prob.	VL	NA	DW	DW	DNC	RECOVERING/ RESOLVING	
		四肢痛 [HAND PAIN, BILATERAL]	133/	No	2	NR	NR	VL	NR	NA	DW	DW	DNC	RECOVERING/ RESOLVING	
	[redacted]	全身健康状態悪化 [POOR GENERAL CONDITION]	43/138	No	3	Poss.	Poss.	Poss.	Poss.	NA	DW	DW	DW	RECOVERED/ RESOLVED	
		腎機能障害 [REDUCED KIDNEY ACTIVITY]	43/8	No	3	Poss.	Poss.	Poss.	Poss.	NA	DW	DW	DW	RECOVERED/ RESOLVED	
	[redacted]	そう痒症 [ITCHING]	106/1	No	2	NR	VL	NR	NR	NA	DW	DNC	DNC	RECOVERED/ RESOLVED	
	[redacted]	腎不全 [RENAL INSUFFICIENCY]	78/	No	3	NR	NR	NR	NR	NA	DW	DW	DW	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	

表 2.7.4-付録-24 LSFAE08: List of Subjects with Any Treatment-emergent Adverse Events Leading to Discontinuation of Any Study Treatment; Safety Analysis Set
(Study 54767414AMY3001)

Treatment Group	Subject ID	Adverse Event (MedDRA Preferred Term [Verbatim])	Study Day of AE Onset /AE Duration (days)	SAE?	Toxicity Grade	Relationship to[a]				Action Taken with[b]				Outcome	Was This an IRR/LISR Associated with Dara[d]?
						Dara[c]	Cy[c]	Bor[c]	Dex[c]	Dara[c]	Cy[c]	Bor[c]	Dex[c]		
	[redacted]	激越 [PSYCHIC HYPEREXCITABILITY]	39/61	No	2	NR	NR	NR	VL	NA	DNC	DNC	DW	RECOVERED/ RESOLVED	
		不眠症 [INSOMNIA]	39/61	No	2	NR	NR	NR	VL	NA	DNC	DNC	DW	RECOVERED/ RESOLVED	
		末梢性浮腫 [WORSENING LOWER LIMB OEDEMA]	39/25	No	2	NR	NR	NR	VL	NA	DNC	DNC	DW	RECOVERED/ RESOLVED	
		疲労 [FATIGUE]	119/29	No	3	NR	VL	VL	NR	NA	DW	DW	NA	RECOVERED/ RESOLVED	
	[redacted]	肺炎 [PNEUMONIA]	164/10	Yes	3	NR	NR	NR	NR	NA	DW	DW	DW	RECOVERED/ RESOLVED	
	[redacted]	心不全 [EXACERBATION HEART FAILURE]	90/8	Yes	3	NR	NR	NR	Poss.	NA	DNC	DW	DR	RECOVERED/ RESOLVED	
	[redacted]	リンパ球減少症 [LYMPHOPENIA]	140/22	No	4	NR	Poss.	NR	Poss.	NA	DNC	DW	DNC	RECOVERED/ RESOLVED	
	[redacted]	心不全 [WORSENING HEART FAILURE]	22/	Yes	3	NR	NR	NR	NR	NA	DW	DW	DW	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	
	[redacted]	末梢性感覚ニューロパチー [SENSORY PERIPHERAL NEUROPATHY WORSENING]	86/	No	2	NR	NR	VL	NR	NA	DNC	DW	DR	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	
	[redacted]	呼吸困難 [DYSPNEA]	48/86	No	3	NR	NR	NR	NR	NA	DW	DW	DW	RECOVERED/ RESOLVED	
		心不全 [HEART FAILURE]	58/	Yes	2	NR	NR	NR	NR	NA	DW	DW	DW	RECOVERING/ RESOLVING	
	[redacted]	疲労 [FATIGUE]	102/5	Yes	2	NR	Poss.	DO	Poss.	NA	DW	DW	DW	RECOVERED/ RESOLVED	
		悪心 [NAUSEA]	102/5	Yes	2	NR	NR	NR	NR	NA	DW	DW	DW	RECOVERED/ RESOLVED	
		血小板減少症 [THROMBOCYTOPENIA]	103/2	No	3	NR	NR	Prob.	NR	NA	DW	DW	DW	RECOVERED/ RESOLVED	
	[redacted]	末梢性浮腫 [WORSENING BLE EDEMA]	113/171	No	3	NR	NR	NR	VL	NA	DNC	DNC	DW	RECOVERED/ RESOLVED	

表 2.7.4-付録-24 LSFAE08: List of Subjects with Any Treatment-emergent Adverse Events Leading to Discontinuation of Any Study Treatment; Safety Analysis Set
(Study 54767414AMY3001)

Treatment Group	Subject ID	Adverse Event (MedDRA Preferred Term [Verbatim])	Study Day of AE Onset /AE Duration (days)	SAE?	Toxicity Grade	Relationship to[a]				Action Taken with[b]				Outcome	Was This an IRR/LISR Associated with Dara[d]?
						Dara[c]	Cy[c]	Bor[c]	Dex[c]	Dara[c]	Cy[c]	Bor[c]	Dex[c]		
	[redacted]	末梢性浮腫 [BLE EDEMA]	23/	No	3	NR	NR	NR	Poss.	NA	DNC	DNC	DW	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	
	[redacted]	胃腸出血 [GASTROINTESTINAL BLEEDING]	93/30	Yes	3	NR	NR	NR	NR	NA	DW	DW	DW	RECOVERED/ RESOLVED	

Keys: CyBorD = cyclophosphamide-bortezomib-dexamethasone; Dara SC = daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20). Key: SAE = Serious adverse event. [a] Keys: NR = Not Related, DO = Doubtful, Poss. = Possible, Prob. = Probable, VL = Very Likely. [b] Keys: DI = Drug Interrupted, DNC = Dose Not Changed, DR = Dose Reduced, DW = Drug Withdrawn, NA = Not Applicable, UN = Unknown. [c] Keys: Dara = daratumumab, Cy = cyclophosphamide, Bor = bortezomib, Dex = dexamethasone. [d] Keys: IRR = Infusion-related Reactions; LISR = Local Injection Site Reactions. Note: Adverse events are reported using MedDRA Version 22.1. Note: Toxicity grade is defined according to the NCI CTCAE (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events) Version 4.03. Outcome of recovered/resolved could mean the toxicity grade changed.

[LSFAE08.RTF]
[\\WILBTIA\WILBTIA02\JNJ JJAMY3001_U\DBL\TLF\LSFAE08.SAS] 16JUN2020, 15:04

表 2.7.4-付録-25 TSFAE07_JPN: Number of Subjects With Treatment-emergent Adverse Events Leading to Discontinuation of Any Study Treatment by System Organ Class and Preferred Term; Safety Analysis Set (Study 54767414AMY3001)

	CyBorD		Dara SC+CyBorD	
	All Grades n (%)	Grade 3 or 4 n (%)	All Grades n (%)	Grade 3 or 4 n (%)
Analysis set: Safety Analysis Set	13		15	
Subjects with 1 or more TEAEs	1 (7.7%)	1 (7.7%)	2 (13.3%)	2 (13.3%)
胃腸障害	0	0	2 (13.3%)	2 (13.3%)
腹水	0	0	1 (6.7%)	0
下痢	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)
胃潰瘍	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)
臨床検査	0	0	1 (6.7%)	0
サイトメガロウイルス検査陽性	0	0	1 (6.7%)	0
代謝および栄養障害	0	0	1 (6.7%)	0
食欲減退	0	0	1 (6.7%)	0
血液およびリンパ系障害	1 (7.7%)	1 (7.7%)	0	0
リンパ球減少症	1 (7.7%)	1 (7.7%)	0	0

Keys: CyBorD = cyclophosphamide-bortezomib-dexamethasone; Dara SC=daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
Key: TEAE = treatment-emergent adverse event.
Note: Adverse events are reported using MedDRA Version 22.11.
Note: Toxicity grade is defined according to the NCI CTCAE (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events) Version 4.03.

[TSFAE07_JPN.RTF] [JNJ-54767414\AMY3001\DBR_CSR\RE_JAPAN_SAR\PROD\TSFAE07_JPN.SAS] 24JUN2020, 09:30

表 2.7.4-付録-26 TSFAE06:Number of Subjects With Treatment-emergent Adverse Events Leading to Treatment Cycle Delays or Dose Modifications by System Organ Class and Preferred Term; Safety Analysis Set (Study 54767414AMY3001)

	CyBorD		Dara SC + CyBorD	
	All Grades n (%)	Grade 3 or 4 n (%)	All Grades n (%)	Grade 3 or 4 n (%)
Analysis set: safety	188		193	
Subjects with 1 or more TEAEs leading to treatment cycle delays or dose modifications[a]	114 (60.6%)	59 (31.4%)	131 (67.9%)	65 (33.7%)
System organ class Preferred term				
感染症および寄生虫症	29 (15.4%)	12 (6.4%)	54 (28.0%)	21 (10.9%)
上気道感染	4 (2.1%)	1 (0.5%)	19 (9.8%)	1 (0.5%)
肺炎	8 (4.3%)	5 (2.7%)	9 (4.7%)	8 (4.1%)
帯状疱疹	5 (2.7%)	1 (0.5%)	6 (3.1%)	0
下気道感染	2 (1.1%)	0	5 (2.6%)	1 (0.5%)
敗血症	0	0	3 (1.6%)	2 (1.0%)
気管支炎	1 (0.5%)	0	2 (1.0%)	0
胃腸炎	1 (0.5%)	0	2 (1.0%)	0
麦粒腫	0	0	2 (1.0%)	0
上咽頭炎	2 (1.1%)	0	2 (1.0%)	0
気道感染	0	0	2 (1.0%)	1 (0.5%)
尿路感染	0	0	2 (1.0%)	1 (0.5%)
アデノウイルス感染	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
カンジダ性敗血症	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
蜂巣炎	3 (1.6%)	2 (1.1%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
クロストリジウム・ディフィシレ感染	0	0	1 (0.5%)	0
結膜炎	0	0	1 (0.5%)	0
サイトメガロウイルス性腸炎	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
耳感染	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
感染性腸炎	0	0	1 (0.5%)	0
精巣上体炎	0	0	1 (0.5%)	0
大腸菌性菌血症	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
ヘリコバクター性胃炎	0	0	1 (0.5%)	0
インフルエンザ	5 (2.7%)	3 (1.6%)	1 (0.5%)	0
肺炎球菌性肺炎	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
急性腎盂腎炎	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
ライノウイルス感染	0	0	1 (0.5%)	0
敗血症性ショック	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
創傷感染	0	0	1 (0.5%)	0
消化管感染	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0
ウイルス感染	1 (0.5%)	0	0	0
神経系障害	29 (15.4%)	9 (4.8%)	40 (20.7%)	8 (4.1%)
末梢性感覚ニューロパチー	18 (9.6%)	4 (2.1%)	26 (13.5%)	3 (1.6%)
神経痛	3 (1.6%)	0	6 (3.1%)	0
浮動性めまい	0	0	4 (2.1%)	0
失神	5 (2.7%)	5 (2.7%)	3 (1.6%)	3 (1.6%)
失神寸前の状態	0	0	2 (1.0%)	1 (0.5%)
振戦	0	0	2 (1.0%)	0
自律神経ニューロパチー	2 (1.1%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
味覚不全	0	0	1 (0.5%)	0
顔面麻痺	0	0	1 (0.5%)	0
末梢性ニューロパチー	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0
錯感覚	0	0	1 (0.5%)	0
傾眠	0	0	1 (0.5%)	0
運動感覚消失	1 (0.5%)	0	0	0
脳血管発作	1 (0.5%)	0	0	0
体位性めまい	1 (0.5%)	0	0	0

表 2.7.4-付録-26 TSFAE06:Number of Subjects With Treatment-emergent Adverse Events Leading to Treatment Cycle Delays or Dose Modifications by System Organ Class and Preferred Term; Safety Analysis Set (Study 54767414AMY3001)

	CyBorD		Dara SC + CyBorD	
	All Grades n (%)	Grade 3 or 4 n (%)	All Grades n (%)	Grade 3 or 4 n (%)
記憶障害	1 (0.5%)	0	0	0
末梢性運動ニューロパチー	2 (1.1%)	0	0	0
精神運動亢進	1 (0.5%)	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	30 (16.0%)	15 (8.0%)	39 (20.2%)	15 (7.8%)
疲労	7 (3.7%)	2 (1.1%)	12 (6.2%)	4 (2.1%)
末梢性浮腫	14 (7.4%)	8 (4.3%)	12 (6.2%)	3 (1.6%)
発熱	2 (1.1%)	1 (0.5%)	5 (2.6%)	0
無力症	1 (0.5%)	1 (0.5%)	3 (1.6%)	2 (1.0%)
全身性浮腫	1 (0.5%)	0	3 (1.6%)	2 (1.0%)
倦怠感	0	0	3 (1.6%)	0
悪寒	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
注射部位疼痛	0	0	1 (0.5%)	0
限局性浮腫	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
非心臓性胸痛	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
浮腫	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
心疾患による浮腫	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
胸痛	1 (0.5%)	0	0	0
顔面浮腫	2 (1.1%)	0	0	0
全身健康状態悪化	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0
注射部位紅斑	1 (0.5%)	0	0	0
末梢腫脹	1 (0.5%)	0	0	0
血液およびリンパ系障害	20 (10.6%)	9 (4.8%)	28 (14.5%)	11 (5.7%)
血小板減少症	9 (4.8%)	2 (1.1%)	14 (7.3%)	2 (1.0%)
好中球減少症	6 (3.2%)	3 (1.6%)	11 (5.7%)	7 (3.6%)
貧血	2 (1.1%)	1 (0.5%)	4 (2.1%)	1 (0.5%)
リンパ球減少症	3 (1.6%)	3 (1.6%)	2 (1.0%)	1 (0.5%)
発熱性好中球減少症	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
白血球減少症	1 (0.5%)	0	0	0
胃腸障害	14 (7.4%)	4 (2.1%)	20 (10.4%)	11 (5.7%)
下痢	7 (3.7%)	3 (1.6%)	10 (5.2%)	5 (2.6%)
腹痛	0	0	2 (1.0%)	1 (0.5%)
上腹部痛	0	0	2 (1.0%)	1 (0.5%)
便秘	1 (0.5%)	0	2 (1.0%)	2 (1.0%)
嚥下障害	0	0	2 (1.0%)	2 (1.0%)
悪心	5 (2.7%)	0	2 (1.0%)	0
嘔吐	2 (1.1%)	0	2 (1.0%)	0
腹部膨満	0	0	1 (0.5%)	0
虚血性大腸炎	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
食中毒	0	0	1 (0.5%)	0
胃潰瘍	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
メレナ	0	0	1 (0.5%)	0
胃腸出血	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	11 (5.9%)	6 (3.2%)	16 (8.3%)	3 (1.6%)
呼吸困難	2 (1.1%)	1 (0.5%)	8 (4.1%)	2 (1.0%)
胸水	2 (1.1%)	1 (0.5%)	4 (2.1%)	0
低酸素症	0	0	2 (1.0%)	0
喘息	0	0	1 (0.5%)	0
気管支痙攣	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
咳嗽	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0
鼻出血	0	0	1 (0.5%)	0
肺障害	0	0	1 (0.5%)	0
肺水腫	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0
急性肺水腫	2 (1.1%)	2 (1.1%)	0	0
急性呼吸窮迫症候群	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0

表 2.7.4-付録-26 TSFAE06:Number of Subjects With Treatment-emergent Adverse Events Leading to Treatment Cycle Delays or Dose Modifications by System Organ Class and Preferred Term; Safety Analysis Set (Study 54767414AMY3001)

	CyBorD		Dara SC + CyBorD	
	All Grades n (%)	Grade 3 or 4 n (%)	All Grades n (%)	Grade 3 or 4 n (%)
鼻閉	1 (0.5%)	0	0	0
気胸	1 (0.5%)	0	0	0
肺塞栓症	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0
呼吸不全	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0
心臓障害	14 (7.4%)	9 (4.8%)	14 (7.3%)	9 (4.7%)
心不全	4 (2.1%)	3 (1.6%)	7 (3.6%)	6 (3.1%)
心房細動	2 (1.1%)	0	2 (1.0%)	0
心停止	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
心機能障害	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
心粗動	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
動悸	0	0	1 (0.5%)	0
心膜炎	0	0	1 (0.5%)	0
急性心筋梗塞	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0
うっ血性心不全	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0
心室内伝導障害	1 (0.5%)	0	0	0
僧帽弁閉鎖不全症	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0
心筋梗塞	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0
洞性徐脈	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0
洞結節機能不全	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0
心室性頻脈	1 (0.5%)	0	0	0
代謝および栄養障害	13 (6.9%)	6 (3.2%)	14 (7.3%)	8 (4.1%)
高血糖	1 (0.5%)	0	4 (2.1%)	3 (1.6%)
体液貯留	1 (0.5%)	0	3 (1.6%)	0
食欲減退	1 (0.5%)	0	2 (1.0%)	0
高カリウム血症	0	0	2 (1.0%)	2 (1.0%)
脱水	2 (1.1%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
高アミラーゼ血症	0	0	1 (0.5%)	0
低ナトリウム血症	2 (1.1%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
２型糖尿病	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
水分過負荷	5 (2.7%)	3 (1.6%)	0	0
低カリウム血症	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0
臨床検査	10 (5.3%)	3 (1.6%)	9 (4.7%)	2 (1.0%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (1.1%)	0	2 (1.0%)	0
体重増加	0	0	2 (1.0%)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (1.1%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
フィブリンＤダイマー増加	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (1.1%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
Ａ型インフルエンザウイルス検査陽性	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体Ｎ端フラグメント増加	0	0	1 (0.5%)	0
便潜血	0	0	1 (0.5%)	0
体重減少	0	0	1 (0.5%)	0
血中クレアチニン増加	2 (1.1%)	1 (0.5%)	0	0
Ｃ－反応性蛋白増加	2 (1.1%)	0	0	0
レスピロウイルス検査陽性	1 (0.5%)	0	0	0
精神障害	12 (6.4%)	2 (1.1%)	9 (4.7%)	0
不眠症	5 (2.7%)	0	5 (2.6%)	0
激越	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0
易刺激性	2 (1.1%)	0	1 (0.5%)	0
躁病	0	0	1 (0.5%)	0
気分変化	3 (1.6%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
気分動揺	0	0	1 (0.5%)	0

表 2.7.4-付録-26 TSFAE06:Number of Subjects With Treatment-emergent Adverse Events Leading to Treatment Cycle Delays or Dose Modifications by System Organ Class and Preferred Term; Safety Analysis Set (Study 54767414AMY3001)

	CyBorD		Dara SC + CyBorD	
	All Grades n (%)	Grade 3 or 4 n (%)	All Grades n (%)	Grade 3 or 4 n (%)
落ち着きのなさ	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0
不安	2 (1.1%)	1 (0.5%)	0	0
抑うつ気分	1 (0.5%)	0	0	0
物質誘発性精神病性障害	1 (0.5%)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	8 (4.3%)	1 (0.5%)	8 (4.1%)	2 (1.0%)
筋力低下	3 (1.6%)	1 (0.5%)	3 (1.6%)	1 (0.5%)
結合組織の炎症	0	0	1 (0.5%)	0
側腹部痛	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
筋萎縮	0	0	1 (0.5%)	0
筋痙縮	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0
四肢痛	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0
筋萎縮症	1 (0.5%)	0	0	0
筋肉痛	1 (0.5%)	0	0	0
ミオパチー	1 (0.5%)	0	0	0
腎および尿路障害	6 (3.2%)	3 (1.6%)	8 (4.1%)	5 (2.6%)
慢性腎臓病	1 (0.5%)	1 (0.5%)	3 (1.6%)	2 (1.0%)
腎機能障害	3 (1.6%)	2 (1.1%)	2 (1.0%)	0
急性腎障害	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
ネフローゼ症候群	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
腎不全	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
出血性膀胱炎	1 (0.5%)	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.5%)	1 (0.5%)	4 (2.1%)	1 (0.5%)
転倒	0	0	2 (1.0%)	0
股関節部骨折	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
皮下血腫	0	0	1 (0.5%)	0
肋骨骨折	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0
外傷性肝損傷	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0
皮膚および皮下組織障害	3 (1.6%)	2 (1.1%)	4 (2.1%)	0
紅斑	0	0	1 (0.5%)	0
発疹	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0
斑状丘疹状皮疹	0	0	1 (0.5%)	0
皮膚びらん	0	0	1 (0.5%)	0
そう痒症	2 (1.1%)	1 (0.5%)	0	0
アレルギー性そう痒症	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0
血管障害	2 (1.1%)	0	4 (2.1%)	2 (1.0%)
低血圧	1 (0.5%)	0	2 (1.0%)	0
高血圧	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
起立性低血圧	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
眼障害	2 (1.1%)	1 (0.5%)	3 (1.6%)	1 (0.5%)
眼瞼炎	2 (1.1%)	1 (0.5%)	2 (1.0%)	1 (0.5%)
眼刺激	0	0	1 (0.5%)	0
霧視	0	0	1 (0.5%)	0
耳および迷路障害	1 (0.5%)	0	2 (1.0%)	0
耳鳴	0	0	1 (0.5%)	0
回転性めまい	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0
肝胆道系障害	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (1.0%)	0
肝腫大	0	0	1 (0.5%)	0
高ビリルビン血症	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
肝損傷	0	0	1 (0.5%)	0
先天性、家族性および遺伝性障害	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
遺伝性出血性毛細血管拡張症	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
内分泌障害	0	0	1 (0.5%)	0
急性副腎皮質機能不全	0	0	1 (0.5%)	0

表 2.7.4-付録-26 TSFAE06:Number of Subjects With Treatment-emergent Adverse Events Leading to Treatment Cycle Delays or Dose Modifications by System Organ Class and Preferred Term; Safety Analysis Set (Study 54767414AMY3001)

	CyBorD		Dara SC + CyBorD	
	All Grades n (%)	Grade 3 or 4 n (%)	All Grades n (%)	Grade 3 or 4 n (%)
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 (0.5%)	0	0	0
皮膚癌	1 (0.5%)	0	0	0

Keys: CyBorD = cyclophosphamide-bortezomib-dexamethasone; Dara SC = daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
Key: TEAE = treatment-emergent adverse event.
[a] Includes adverse events leading to cycle delays or any component of study treatment dose modifications, i.e., dose delays and dose skipping for cyclophosphamide, bortezomib, dexamethasone and daratumumab; or dose reduction for cyclophosphamide, bortezomib and dexamethasone.
Note: Adverse events are reported using MedDRA Version 22.1.
Note: Toxicity grade is defined according to the NCI CTCAE (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events) Version 4.03.

[TSFAE06.RTF] [\\WILBTIA\WILBTIA02\JNJ JJAMY3001_U\DBL\TLF\TSFAE06.SAS] 16JUN2020, 15:34

表 2.7.4-付録-27 TSFAE06_JPN:Number of Subjects With Treatment-emergent Adverse Events Leading to Treatment Cycle Delays or Dose Modifications by System Organ Class and Preferred Term; Safety Analysis Set (Study 54767414AMY3001)

	CyBorD n (%)		Dara SC+CyBorD n (%)	
	All Grades	Grade 3 or 4	All Grades	Grade 3 or 4
Analysis set: Safety	13		15	
Subjects with 1 or more TEAEs with Treatment Cycle Delays or dose modifications[a]	8 (61.5%)	6 (46.2%)	13 (86.7%)	7 (46.7%)
感染症および寄生虫症	2 (15.4%)	1 (7.7%)	7 (46.7%)	3 (20.0%)
帯状疱疹	0	0	2 (13.3%)	0
蜂巣炎	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)
サイトメガロウイルス性腸炎	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)
感染性腸炎	0	0	1 (6.7%)	0
大腸菌性菌血症	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)
上咽頭炎	1 (7.7%)	0	1 (6.7%)	0
上気道感染	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)
肺炎	1 (7.7%)	1 (7.7%)	0	0
血液およびリンパ系障害	3 (23.1%)	2 (15.4%)	5 (33.3%)	3 (20.0%)
好中球減少症	1 (7.7%)	0	3 (20.0%)	2 (13.3%)
リンパ球減少症	2 (15.4%)	2 (15.4%)	1 (6.7%)	1 (6.7%)
血小板減少症	0	0	1 (6.7%)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (15.4%)	0	4 (26.7%)	0
倦怠感	0	0	2 (13.3%)	0
末梢性浮腫	0	0	1 (6.7%)	0
発熱	0	0	1 (6.7%)	0
疲労	1 (7.7%)	0	0	0
全身性浮腫	1 (7.7%)	0	0	0
胃腸障害	2 (15.4%)	1 (7.7%)	2 (13.3%)	2 (13.3%)
下痢	2 (15.4%)	1 (7.7%)	1 (6.7%)	1 (6.7%)
胃潰瘍	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)
臨床検査	1 (7.7%)	1 (7.7%)	2 (13.3%)	1 (6.7%)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)
便潜血	0	0	1 (6.7%)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (7.7%)	0	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (7.7%)	1 (7.7%)	0	0
Ｃ－反応性蛋白増加	1 (7.7%)	0	0	0
腎および尿路障害	1 (7.7%)	0	2 (13.3%)	1 (6.7%)
ネフローゼ症候群	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)
腎機能障害	0	0	1 (6.7%)	0
出血性膀胱炎	1 (7.7%)	0	0	0
心臓障害	3 (23.1%)	2 (15.4%)	1 (6.7%)	1 (6.7%)
心不全	2 (15.4%)	1 (7.7%)	1 (6.7%)	1 (6.7%)
洞結節機能不全	1 (7.7%)	1 (7.7%)	0	0

表 2.7.4-付録-27 TSFAE06_JPN:Number of Subjects With Treatment-emergent Adverse Events Leading to Treatment Cycle Delays or Dose Modifications by System Organ Class and Preferred Term; Safety Analysis Set (Study 54767414AMY3001)

	CyBorD n (%)		Dara SC+CyBorD n (%)	
	All Grades	Grade 3 or 4	All Grades	Grade 3 or 4
代謝および栄養障害	0	0	1 (6.7%)	0
食欲減退	0	0	1 (6.7%)	0
精神障害	1 (7.7%)	0	0	0
物質誘発性精神病性障害	1 (7.7%)	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (7.7%)	1 (7.7%)	0	0
急性呼吸窮迫症候群	1 (7.7%)	1 (7.7%)	0	0

Keys: CyBorD = cyclophosphamide-bortezomib-dexamethasone; Dara SC=daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
Key: TEAE = treatment-emergent adverse event.
[a] Includes adverse events leading to cycle delays or any component of study treatment dose modifications, i.e., dose delays and dose skipping for cyclophosphamide, dose skipping for cyclophosphamide, bortezomib, dexamethasone and daratumumab; or dose reduction for cyclophosphamide, bortezomib and dexamethasone.
Note: Adverse events are reported using MedDRA Version 22.11.
Note: Toxicity grade is defined according to the NCI CTCAE (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events) Version 4.03.

[TSFAE06_JPN.RTF] [JNJ-54767414\AMY3001\DBR_CSR\RE_JAPAN_SAR\PROD\TSFAE06_JPN.SAS] 24JUN2020, 09:29

表 2.7.4-付録-28 TSFAE01_JRMP_PART1OF3: Number of Subjects With 1 or More Daratumumab IRR Treatment-emergent Adverse Events by MedDRA System-Organ Class, Preferred Term and Maximum Toxicity Grade; Safety Population (Study 54767414AMY3001)

	AMY3001 D-CyBorD				
	Toxicity Grade, n (%)				
	Total	Grade 3 or Higher	Grade 5	Serious	Discon
Analysis set: safety	193				
Total number of subjects with TEAE	144 (74.6%)	13 (6.7%)	0	5 (2.6%)	0
MedDRA system organ class/preferred term					
胃腸障害	69 (35.8%)	4 (2.1%)	0	1 (0.5%)	0
下痢	32 (16.6%)	4 (2.1%)	0	1 (0.5%)	0
悪心	27 (14.0%)	0	0	0	0
上腹部痛	11 (5.7%)	0	0	0	0
嘔吐	8 (4.1%)	0	0	0	0
腹痛	7 (3.6%)	0	0	0	0
嚥下障害	4 (2.1%)	1 (0.5%)	0	0	0
消化不良	3 (1.6%)	0	0	0	0
腹部不快感	1 (0.5%)	0	0	0	0
口の錯感覚	1 (0.5%)	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	63 (32.6%)	3 (1.6%)	0	1 (0.5%)	0
疲労	22 (11.4%)	1 (0.5%)	0	0	0
無力症	19 (9.8%)	2 (1.0%)	0	1 (0.5%)	0
注射部位紅斑	13 (6.7%)	0	0	0	0
悪寒	3 (1.6%)	0	0	0	0
発熱	3 (1.6%)	0	0	0	0
インフルエンザ様疾患	2 (1.0%)	0	0	0	0
疼痛	2 (1.0%)	0	0	0	0
胸部不快感	1 (0.5%)	0	0	0	0
胸痛	1 (0.5%)	0	0	0	0
冷感	1 (0.5%)	0	0	0	0
低体温	1 (0.5%)	0	0	0	0
倦怠感	1 (0.5%)	0	0	0	0
顔面腫脹	1 (0.5%)	0	0	0	0
神経系障害	54 (28.0%)	2 (1.0%)	0	1 (0.5%)	0
浮動性めまい	18 (9.3%)	0	0	0	0
頭痛	15 (7.8%)	0	0	0	0
振戦	9 (4.7%)	0	0	0	0
味覚不全	8 (4.1%)	0	0	0	0
錯感覚	8 (4.1%)	0	0	0	0
味覚障害	2 (1.0%)	0	0	0	0
体位性めまい	1 (0.5%)	0	0	0	0
異常感覚	1 (0.5%)	0	0	0	0
意識消失	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
失神	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	41 (21.2%)	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0
呼吸困難	19 (9.8%)	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0
咳嗽	12 (6.2%)	0	0	0	0
口腔咽頭痛	5 (2.6%)	0	0	0	0
発声障害	4 (2.1%)	0	0	0	0
鼻閉	4 (2.1%)	0	0	0	0
ラ音	4 (2.1%)	0	0	0	0
湿性咳嗽	3 (1.6%)	0	0	0	0
鼻漏	2 (1.0%)	0	0	0	0
低酸素症	1 (0.5%)	0	0	0	0
アレルギー性鼻炎	1 (0.5%)	0	0	0	0
咽喉絞扼感	1 (0.5%)	0	0	0	0
上気道咳症候群	1 (0.5%)	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	40 (20.7%)	0	0	0	0
関節痛	13 (6.7%)	0	0	0	0

表 2.7.4-付録-28 TSFAE01_JRMP_PART1OF3: Number of Subjects With 1 or More Daratumumab IRR Treatment-emergent Adverse Events by MedDRA System-Organ Class, Preferred Term and Maximum Toxicity Grade; Safety Population (Study 54767414AMY3001)

	AMY3001 D-CyBorD				
	Toxicity Grade, n (%)				
	Total	Grade 3 or Higher	Grade 5	Serious	Discon
背部痛	11 (5.7%)	0	0	0	0
筋痙縮	11 (5.7%)	0	0	0	0
筋肉痛	9 (4.7%)	0	0	0	0
筋骨格痛	3 (1.6%)	0	0	0	0
筋骨格系胸痛	2 (1.0%)	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	27 (14.0%)	0	0	0	0
紅斑	7 (3.6%)	0	0	0	0
そう痒症	7 (3.6%)	0	0	0	0
発疹	7 (3.6%)	0	0	0	0
斑状丘疹状皮疹	3 (1.6%)	0	0	0	0
多汗症	2 (1.0%)	0	0	0	0
皮膚病変	2 (1.0%)	0	0	0	0
そう痒性皮疹	1 (0.5%)	0	0	0	0
蕁麻疹	1 (0.5%)	0	0	0	0
血液およびリンパ系障害	24 (12.4%)	0	0	0	0
貧血	18 (9.3%)	0	0	0	0
血小板減少症	10 (5.2%)	0	0	0	0
血管障害	23 (11.9%)	2 (1.0%)	0	1 (0.5%)	0
低血圧	17 (8.8%)	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0
高血圧	4 (2.1%)	1 (0.5%)	0	0	0
ほてり	2 (1.0%)	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	14 (7.3%)	0	0	0	0
上咽頭炎	6 (3.1%)	0	0	0	0
上気道感染	5 (2.6%)	0	0	0	0
結膜炎	2 (1.0%)	0	0	0	0
鼻炎	1 (0.5%)	0	0	0	0
精神障害	11 (5.7%)	1 (0.5%)	0	0	0
不安	4 (2.1%)	0	0	0	0
うつ病	3 (1.6%)	1 (0.5%)	0	0	0
激越	2 (1.0%)	0	0	0	0
神経過敏	2 (1.0%)	0	0	0	0
心臓障害	10 (5.2%)	1 (0.5%)	0	0	0
動悸	3 (1.6%)	0	0	0	0
狭心症	2 (1.0%)	0	0	0	0
洞性頻脈	2 (1.0%)	0	0	0	0
洞性徐脈	1 (0.5%)	0	0	0	0
上室性頻脈	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
頻脈	1 (0.5%)	0	0	0	0
眼障害	7 (3.6%)	0	0	0	0
霧視	4 (2.1%)	0	0	0	0
眼瞼痙攣	1 (0.5%)	0	0	0	0
白内障	1 (0.5%)	0	0	0	0
結膜充血	1 (0.5%)	0	0	0	0
眼刺激	1 (0.5%)	0	0	0	0
耳および迷路障害	3 (1.6%)	0	0	0	0
回転性めまい	3 (1.6%)	0	0	0	0
代謝および栄養障害	2 (1.0%)	0	0	0	0
低血糖	2 (1.0%)	0	0	0	0
免疫系障害	1 (0.5%)	0	0	0	0
季節性アレルギー	1 (0.5%)	0	0	0	0

Key: CyBorD = cyclophosphamide-bortezomib-dexamethasone; D-CyBorD = daratumumab-cyclophosphamide-bortezomib-dexamethasone.
Key: TEAE = treatment-emergent adverse event.
Note: Adverse events are reported using MedDRA version 23.0.
Note: Percentages in the total column are calculated with the number of treated subjects in each group as denominator.

[TSFAE01_JRMP_PART1OF3.RTF] [JNJ-54767414\Z_RMP\DBR_MMY_AMY_2020\RE_MMY_AMY_2020\PROD\TSFAE01_JRMP.SAS] 18AUG2020, 16:53

表 2.7.4-付録-29 TSFAE01_JRMP_PART2OF3: Number of Subjects With 1 or More Daratumumab IRR Treatment-emergent Adverse Events by MedDRA System-Organ Class, Preferred Term and Maximum Toxicity Grade; Safety Population (Study 54767414AMY3001)

	AMY3001 CyBorD				
	Toxicity Grade, n (%)				
	Total	Grade 3 or Higher	Grade 5	Serious	Discon
Analysis set: safety	188				
Total number of subjects with TEAE	0	0	0	0	0
MedDRA system organ class/preferred term					
胃腸障害	0	0	0	0	0
下痢	0	0	0	0	0
悪心	0	0	0	0	0
上腹部痛	0	0	0	0	0
嘔吐	0	0	0	0	0
腹痛	0	0	0	0	0
嚥下障害	0	0	0	0	0
消化不良	0	0	0	0	0
腹部不快感	0	0	0	0	0
口の錯感覚	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
疲労	0	0	0	0	0
無力症	0	0	0	0	0
注射部位紅斑	0	0	0	0	0
悪寒	0	0	0	0	0
発熱	0	0	0	0	0
インフルエンザ様疾患	0	0	0	0	0
疼痛	0	0	0	0	0
胸部不快感	0	0	0	0	0
胸痛	0	0	0	0	0
冷感	0	0	0	0	0
低体温	0	0	0	0	0
倦怠感	0	0	0	0	0
顔面腫脹	0	0	0	0	0
神経系障害	0	0	0	0	0
浮動性めまい	0	0	0	0	0
頭痛	0	0	0	0	0
振戦	0	0	0	0	0
味覚不全	0	0	0	0	0
錯感覚	0	0	0	0	0
味覚障害	0	0	0	0	0
体位性めまい	0	0	0	0	0
異常感覚	0	0	0	0	0
意識消失	0	0	0	0	0
失神	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0	0	0
呼吸困難	0	0	0	0	0
咳嗽	0	0	0	0	0
口腔咽頭痛	0	0	0	0	0
発声障害	0	0	0	0	0
鼻閉	0	0	0	0	0
ラ音	0	0	0	0	0
湿性咳嗽	0	0	0	0	0
鼻漏	0	0	0	0	0
低酸素症	0	0	0	0	0
アレルギー性鼻炎	0	0	0	0	0
咽喉絞扼感	0	0	0	0	0
上気道咳症候群	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	0	0
関節痛	0	0	0	0	0

表 2.7.4-付録-29 TSFAE01_JRMP_PART2OF3: Number of Subjects With 1 or More Daratumumab IRR Treatment-emergent Adverse Events by MedDRA System-Organ Class, Preferred Term and Maximum Toxicity Grade; Safety Population (Study 54767414AMY3001)

	AMY3001 CyBorD				
	Toxicity Grade, n (%)				
	Total	Grade 3 or Higher	Grade 5	Serious	Discon
背部痛	0	0	0	0	0
筋痙縮	0	0	0	0	0
筋肉痛	0	0	0	0	0
筋骨格痛	0	0	0	0	0
筋骨格系胸痛	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	0	0	0	0	0
紅斑	0	0	0	0	0
そう痒症	0	0	0	0	0
発疹	0	0	0	0	0
斑状丘疹状皮疹	0	0	0	0	0
多汗症	0	0	0	0	0
皮膚病変	0	0	0	0	0
そう痒性皮疹	0	0	0	0	0
蕁麻疹	0	0	0	0	0
血液およびリンパ系障害	0	0	0	0	0
貧血	0	0	0	0	0
血小板減少症	0	0	0	0	0
血管障害	0	0	0	0	0
低血圧	0	0	0	0	0
高血圧	0	0	0	0	0
ほてり	0	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	0	0	0	0	0
上咽頭炎	0	0	0	0	0
上気道感染	0	0	0	0	0
結膜炎	0	0	0	0	0
鼻炎	0	0	0	0	0
精神障害	0	0	0	0	0
不安	0	0	0	0	0
うつ病	0	0	0	0	0
激越	0	0	0	0	0
神経過敏	0	0	0	0	0
心臓障害	0	0	0	0	0
動悸	0	0	0	0	0
狭心症	0	0	0	0	0
洞性頻脈	0	0	0	0	0
洞性徐脈	0	0	0	0	0
上室性頻脈	0	0	0	0	0
頻脈	0	0	0	0	0
眼障害	0	0	0	0	0
霧視	0	0	0	0	0
眼瞼痙攣	0	0	0	0	0
白内障	0	0	0	0	0
結膜充血	0	0	0	0	0
眼刺激	0	0	0	0	0
耳および迷路障害	0	0	0	0	0
回転性めまい	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害	0	0	0	0	0
低血糖	0	0	0	0	0
免疫系障害	0	0	0	0	0
季節性アレルギー	0	0	0	0	0

Key: CyBorD = cyclophosphamide-bortezomib-dexamethasone; D-CyBorD = daratumumab-cyclophosphamide-bortezomib-dexamethasone.
Key: TEAE = treatment-emergent adverse event.
Note: Adverse events are reported using MedDRA version 23.0.
Note: Percentages in the total column are calculated with the number of treated subjects in each group as denominator.

[TSFAE01_JRMP_PART2OF3.RTF] [JNJ-54767414\Z_RMP\DBR_MMY_AMY_2020\RE_MMY_AMY_2020\PROD\TSFAE01_JRMP.SAS] 18AUG2020, 16:53

表 2.7.4-付録-30 TSFAE01_JRMP_PART3OF3: Number of Subjects With 1 or More Daratumumab IRR Treatment-emergent Adverse Events by MedDRA System-Organ Class, Preferred Term and Maximum Toxicity Grade; Safety Population (Study 54767414AMY3001)

	Total				
	Toxicity Grade, n (%)				
	Total	Grade 3 or Higher	Grade 5	Serious	Discon
Analysis set: safety	381				
Total number of subjects with TEAE	144 (37.8%)	13 (3.4%)	0	5 (1.3%)	0
MedDRA system organ class/preferred term					
胃腸障害	69 (18.1%)	4 (1.0%)	0	1 (0.3%)	0
下痢	32 (8.4%)	4 (1.0%)	0	1 (0.3%)	0
悪心	27 (7.1%)	0	0	0	0
上腹部痛	11 (2.9%)	0	0	0	0
嘔吐	8 (2.1%)	0	0	0	0
腹痛	7 (1.8%)	0	0	0	0
嚥下障害	4 (1.0%)	1 (0.3%)	0	0	0
消化不良	3 (0.8%)	0	0	0	0
腹部不快感	1 (0.3%)	0	0	0	0
口の錯感覚	1 (0.3%)	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	63 (16.5%)	3 (0.8%)	0	1 (0.3%)	0
疲労	22 (5.8%)	1 (0.3%)	0	0	0
無力症	19 (5.0%)	2 (0.5%)	0	1 (0.3%)	0
注射部位紅斑	13 (3.4%)	0	0	0	0
悪寒	3 (0.8%)	0	0	0	0
発熱	3 (0.8%)	0	0	0	0
インフルエンザ様疾患	2 (0.5%)	0	0	0	0
疼痛	2 (0.5%)	0	0	0	0
胸部不快感	1 (0.3%)	0	0	0	0
胸痛	1 (0.3%)	0	0	0	0
冷感	1 (0.3%)	0	0	0	0
低体温	1 (0.3%)	0	0	0	0
倦怠感	1 (0.3%)	0	0	0	0
顔面腫脹	1 (0.3%)	0	0	0	0
神経系障害	54 (14.2%)	2 (0.5%)	0	1 (0.3%)	0
浮動性めまい	18 (4.7%)	0	0	0	0
頭痛	15 (3.9%)	0	0	0	0
振戦	9 (2.4%)	0	0	0	0
味覚不全	8 (2.1%)	0	0	0	0
錯感覚	8 (2.1%)	0	0	0	0
味覚障害	2 (0.5%)	0	0	0	0
体位性めまい	1 (0.3%)	0	0	0	0
異常感覚	1 (0.3%)	0	0	0	0
意識消失	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0
失神	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	41 (10.8%)	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0
呼吸困難	19 (5.0%)	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0
咳嗽	12 (3.1%)	0	0	0	0
口腔咽頭痛	5 (1.3%)	0	0	0	0
発声障害	4 (1.0%)	0	0	0	0
鼻閉	4 (1.0%)	0	0	0	0
ラ音	4 (1.0%)	0	0	0	0
湿性咳嗽	3 (0.8%)	0	0	0	0
鼻漏	2 (0.5%)	0	0	0	0
低酸素症	1 (0.3%)	0	0	0	0
アレルギー性鼻炎	1 (0.3%)	0	0	0	0
咽喉絞扼感	1 (0.3%)	0	0	0	0
上気道咳症候群	1 (0.3%)	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	40 (10.5%)	0	0	0	0
関節痛	13 (3.4%)	0	0	0	0

表 2.7.4-付録-30 TSFAE01_JRMP_PART3OF3: Number of Subjects With 1 or More Daratumumab IRR Treatment-emergent Adverse Events by MedDRA System-Organ Class, Preferred Term and Maximum Toxicity Grade; Safety Population (Study 54767414AMY3001)

	Total				
	Toxicity Grade, n (%)				
	Total	Grade 3 or Higher	Grade 5	Serious	Discon
背部痛	11 (2.9%)	0	0	0	0
筋痙縮	11 (2.9%)	0	0	0	0
筋肉痛	9 (2.4%)	0	0	0	0
筋骨格痛	3 (0.8%)	0	0	0	0
筋骨格系胸痛	2 (0.5%)	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	27 (7.1%)	0	0	0	0
紅斑	7 (1.8%)	0	0	0	0
そう痒症	7 (1.8%)	0	0	0	0
発疹	7 (1.8%)	0	0	0	0
斑状丘疹状皮疹	3 (0.8%)	0	0	0	0
多汗症	2 (0.5%)	0	0	0	0
皮膚病変	2 (0.5%)	0	0	0	0
そう痒性皮疹	1 (0.3%)	0	0	0	0
蕁麻疹	1 (0.3%)	0	0	0	0
血液およびリンパ系障害	24 (6.3%)	0	0	0	0
貧血	18 (4.7%)	0	0	0	0
血小板減少症	10 (2.6%)	0	0	0	0
血管障害	23 (6.0%)	2 (0.5%)	0	1 (0.3%)	0
低血圧	17 (4.5%)	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0
高血圧	4 (1.0%)	1 (0.3%)	0	0	0
ほてり	2 (0.5%)	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	14 (3.7%)	0	0	0	0
上咽頭炎	6 (1.6%)	0	0	0	0
上気道感染	5 (1.3%)	0	0	0	0
結膜炎	2 (0.5%)	0	0	0	0
鼻炎	1 (0.3%)	0	0	0	0
精神障害	11 (2.9%)	1 (0.3%)	0	0	0
不安	4 (1.0%)	0	0	0	0
うつ病	3 (0.8%)	1 (0.3%)	0	0	0
激越	2 (0.5%)	0	0	0	0
神経過敏	2 (0.5%)	0	0	0	0
心臓障害	10 (2.6%)	1 (0.3%)	0	0	0
動悸	3 (0.8%)	0	0	0	0
狭心症	2 (0.5%)	0	0	0	0
洞性頻脈	2 (0.5%)	0	0	0	0
洞性徐脈	1 (0.3%)	0	0	0	0
上室性頻脈	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0
頻脈	1 (0.3%)	0	0	0	0
眼障害	7 (1.8%)	0	0	0	0
霧視	4 (1.0%)	0	0	0	0
眼瞼痙攣	1 (0.3%)	0	0	0	0
白内障	1 (0.3%)	0	0	0	0
結膜充血	1 (0.3%)	0	0	0	0
眼刺激	1 (0.3%)	0	0	0	0
耳および迷路障害	3 (0.8%)	0	0	0	0
回転性めまい	3 (0.8%)	0	0	0	0
代謝および栄養障害	2 (0.5%)	0	0	0	0
低血糖	2 (0.5%)	0	0	0	0
免疫系障害	1 (0.3%)	0	0	0	0
季節性アレルギー	1 (0.3%)	0	0	0	0

Key: CyBorD = cyclophosphamide-bortezomib-dexamethasone; D-CyBorD = daratumumab-cyclophosphamide-bortezomib-dexamethasone.
Key: TEAE = treatment-emergent adverse event.
Note: Adverse events are reported using MedDRA version 23.0.
Note: Percentages in the total column are calculated with the number of treated subjects in each group as denominator.

[TSFAE01_JRMP_PART3OF3.RTF] [JNJ-54767414\Z_RMP\DBR_MMY_AMY_2020\RE_MMY_AMY_2020\PROD\TSFAE01_JRMP.SAS] 18AUG2020, 16:53

表 2.7.4-付録-31 TSFAE10:Number of Subjects with Treatment-emergent Infusion-related Reactions by System Organ Class, Preferred Term and Maximum Toxicity Grade; Safety Analysis Set (Study 54767414AMY3001)

	Dara SC + CyBorD			
	All Grades n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)
Analysis set: safety	193			
Subjects with infusion-related reactions associated with daratumumab	14 (7.3%)	0	0	0
Subjects with infusion-related reactions associated with daratumumab in more than 1 infusion	3 (1.6%)	0	0	0
System organ class Preferred term				
一般・全身障害および投与部位の状態	7 (3.6%)	0	0	0
悪寒	3 (1.6%)	0	0	0
発熱	3 (1.6%)	0	0	0
無力症	1 (0.5%)	0	0	0
顔面腫脹	1 (0.5%)	0	0	0
神経系障害	4 (2.1%)	0	0	0
浮動性めまい	2 (1.0%)	0	0	0
頭痛	1 (0.5%)	0	0	0
錯感覚	1 (0.5%)	0	0	0
振戦	1 (0.5%)	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (2.1%)	0	0	0
発声障害	1 (0.5%)	0	0	0
呼吸困難	1 (0.5%)	0	0	0
口腔咽頭痛	1 (0.5%)	0	0	0
咽喉絞扼感	1 (0.5%)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	3 (1.6%)	0	0	0
紅斑	1 (0.5%)	0	0	0
多汗症	1 (0.5%)	0	0	0
そう痒性皮疹	1 (0.5%)	0	0	0
胃腸障害	2 (1.0%)	0	0	0
悪心	2 (1.0%)	0	0	0
腹痛	1 (0.5%)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	2 (1.0%)	0	0	0
背部痛	1 (0.5%)	0	0	0
筋肉痛	1 (0.5%)	0	0	0
心臓障害	1 (0.5%)	0	0	0
頻脈	1 (0.5%)	0	0	0
耳および迷路障害	1 (0.5%)	0	0	0
回転性めまい	1 (0.5%)	0	0	0
眼障害	1 (0.5%)	0	0	0
眼瞼痙攣	1 (0.5%)	0	0	0
血管障害	1 (0.5%)	0	0	0
高血圧	1 (0.5%)	0	0	0

Keys: CyBorD = cyclophosphamide-bortezomib-dexamethasone; Dara SC = daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
Note: Adverse events are reported using MedDRA Version 22.1.
Note: Toxicity grade is defined according to the NCI CTCAE (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events) Version 4.03.

[TSFAE10.RTF] [\\WILBTIA\WILBTIA02\JNJ JJAMY3001_U\DBL\TLF\TSFAE10.SAS] 16JUN2020, 15:07

表 2.7.4-付録-32 TSFAE10A:Time to Onset of Infusion-related Reaction; Safety Analysis Set (Study 54767414AMY3001)

	Dara SC + CyBorD Event Onset Time			
	Total	1st Infusion n (%)	2nd Infusion n (%)	Subsequent Infusion n (%)
Analysis set: safety	193			
Subjects with 1 or more infusion-related reactions	14 (7.3%)	12 (6.2%)	2 (1.0%)	3 (1.6%)
Time to onset of infusion-related reactions (minutes)				
N[a]	12	9	1	2
Mean (SD)	143.6 (133.32)	152.6 (150.90)	200.0 (NE)	75.0 (7.07)
Median	80.0	80.0	200.0	75.0
Range	(10; 440)	(10; 440)	(200; 200)	(70; 80)

Keys: CyBorD = cyclophosphamide-bortezomib-dexamethasone; Dara SC = daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
Key: NE = not estimable.
[a] Infusion-related reactions with missing onset time are excluded. N represents number of infusion-related reactions. Time to onset of infusion-related reactions in minutes are calculated as the start of the infusion-related reaction minus the start of the last infusion which is on or prior to this event.

[TSFAE10A.RTF] [\\WILBTIA\WILBTIA02\JNJ JJAMY3001_U\DBL\TLF\TSFAE10A.SAS] 16JUN2020, 15:40

表 2.7.4-付録-33 TSFAE10_JPN:Number of Subjects with Treatment-emergent Infusion-Related Reactions by System Organ Class, Preferred Term and Maximum Toxicity Grade; Safety Analysis Set (Study 54767414AMY3001)

	Dara SC+CyBorD			
	All Grades	Grade 3	Grade 4	Grade 5
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Analysis set: safety	15			
Subjects with infusion-related reactions associated with daratumumab	2 (13.3%)	0	0	0
Subjects with infusion-related reactions associated with daratumumab in more than 1 infusion	1 (6.7%)	0	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 (13.3%)	0	0	0
発熱	2 (13.3%)	0	0	0

Keys: CyBorD = cyclophosphamide-bortezomib-dexamethasone; Dara SC=daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
Note: Adverse events are reported using MedDRA Version 22.1
Note: Toxicity grade is defined according to the NCI CTCAE (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events) Version 4.03.
Note: Percentages are calculated with the number of subjects in each group as denominator.

[TSFAE10_JPN.RTF] [JNJ-54767414\AMY3001\DBR_CSR\RE_JAPAN_SAR\PROD\TSFAE10_JPN.SAS] 24JUN2020, 09:31

表 2.7.4-付録-34 TSFAE10A_JPN:Time to Onset of Infusion-Related Reaction; Safety Analysis Set (Study 54767414AMY3001)

	Dara SC+CyBorD n (%)			
	Total	1st Infusion	2nd infusion	Subsequent Infusion
Analysis set: Safety	15			
Subjects with 1 or more infusion-related reactions	2 (13.3%)	2 (13.3%)	1 (6.7%)	1 (6.7%)
Time to onset of infusion-related reactions (minutes)				
N[a]	1	1	0	0
Mean (SD)	63.00 (-)	63.00 (-)	-	-
Median	63.00	63.00	-	-
Range	(63.0; 63.0)	(63.0; 63.0)	-	-

Keys: CyBorD = cyclophosphamide-bortezomib-dexamethasone; Dara SC=daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
[a]Infusion-related reactions with missing onset time are excluded. N represents number of infusion-related reactions. Time to onset of infusion-related reactions in minutes are calculated as the start of the infusion-related reaction minus the start of the last infusion which is prior to this event.

[TSFAE10A_JPN.RTF] [JNJ-54767414\AMY3001\DBR_CSR\RE_JAPAN_SAR\PROD\TSFAE10A_JPN.SAS] 24JUN2020, 09:31

表 2.7.4-付録-35 TSFAE11:Number of Subjects with Treatment-emergent Local Injection Site Reactions by System Organ Class, Preferred Term and Maximum Toxicity Grade; Safety Analysis Set (Study 54767414AMY3001)

	Dara SC + CyBorD			
	All Grades n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)
Analysis set: safety	193			
Subjects with local injection site reactions associated with daratumumab	21 (10.9%)	0	0	0
Subjects with local injection site reactions associated with daratumumab in more than 1 infusion	6 (3.1%)	0	0	0
System organ class Preferred term				
一般・全身障害および投与部位の状態	17 (8.8%)	0	0	0
注射部位紅斑	10 (5.2%)	0	0	0
注射部位疼痛	6 (3.1%)	0	0	0
注入部位疼痛	2 (1.0%)	0	0	0
注射部位内出血	1 (0.5%)	0	0	0
注射部位変色	1 (0.5%)	0	0	0
注射部位そう痒感	1 (0.5%)	0	0	0
注射部位腫脹	1 (0.5%)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	5 (2.6%)	0	0	0
紅斑	1 (0.5%)	0	0	0
そう痒症	1 (0.5%)	0	0	0
発疹	1 (0.5%)	0	0	0
皮膚変色	1 (0.5%)	0	0	0
皮膚色素過剰	1 (0.5%)	0	0	0
皮膚刺激	1 (0.5%)	0	0	0

Keys: CyBorD = cyclophosphamide-bortezomib-dexamethasone; Dara SC = daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
Note: Adverse events are reported using MedDRA Version 22.1
Note: Toxicity grade is defined according to the NCI CTCAE (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events) Version 4.03.

[TSFAE11.RTF] [\\WILBTIA\WILBTIA02\JNJ JJAMY3001_U\DBL\TLF\TSFAE11.SAS] 16JUN2020, 15:07

表 2.7.4-付録-36 TSFAE11A:Time to Onset of Local Injection Site Reactions; Safety Analysis Set (Study 54767414AMY3001)

	Dara SC + CyBorD Event Onset Time			
	Total	1st Injection n (%)	2nd Injection n (%)	Subsequent Injection n (%)
Analysis set: safety	193			
Subjects with 1 or more local injection site reactions	21 (10.9%)	9 (4.7%)	2 (1.0%)	14 (7.3%)
Time to onset of local injection site reactions (minutes)				
N[a]	14	6	1	7
Mean (SD)	669.6 (2481.43)	5.0 (6.75)	3.0 (NE)	1334.6 (3508.49)
Median	2.0	3.5	3.0	2.0
Range	(0; 9291)	(0; 18)	(3; 3)	(0; 9291)

Keys: CyBorD = cyclophosphamide-bortezomib-dexamethasone; Dara SC = daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
Key: NE = not estimable.
[a] Local injection site reactions with missing onset time are excluded. N represents number of local injection site reactions. Time to onset of local injection site reactions in minutes are calculated as the start of the local injection site reaction minus the start of the last injection which is on or prior to this event.

[TSFAE11A.RTF] [\\WILBTIA\WILBTIA02\JNJ JJAMY3001_U\DBL\TLF\TSFAE11A.SAS] 16JUN2020, 15:41

表 2.7.4-付録-37 TSFAE11Z:Number of Subjects with Treatment-emergent Administration Related Reactions by System Organ Class, Preferred Term and Maximum Toxicity Grade; Safety Analysis Set (Study 54767414AMY3001)

	CyBorD		Dara SC + CyBorD	
	All Grades n (%)	Grade 3 or 4 n (%)	All Grades n (%)	Grade 3 or 4 n (%)
Analysis set: Safety Analysis Set	188		193	
Subjects with 1 or more TEAEs	45 (23.9%)	1 (0.5%)	54 (28.0%)	0
皮膚および皮下組織障害	24 (12.8%)	1 (0.5%)	35 (18.1%)	0
発疹	13 (6.9%)	0	17 (8.8%)	0
紅斑	3 (1.6%)	0	11 (5.7%)	0
そう痒症	8 (4.3%)	1 (0.5%)	10 (5.2%)	0
皮膚変色	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0
皮膚色素過剰	3 (1.6%)	0	1 (0.5%)	0
皮膚刺激	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	26 (13.8%)	0	26 (13.5%)	0
注射部位紅斑	21 (11.2%)	0	18 (9.3%)	0
注射部位疼痛	2 (1.1%)	0	7 (3.6%)	0
注射部位内出血	0	0	4 (2.1%)	0
注入部位疼痛	1 (0.5%)	0	2 (1.0%)	0
注射部位変色	1 (0.5%)	0	2 (1.0%)	0
注射部位そう痒感	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0
注射部位腫脹	0	0	1 (0.5%)	0

Keys: CyBorD = cyclophosphamide-bortezomib-dexamethasone; Dara SC = daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
Note: Searched by AEDECOD terms: 注射部位紅斑, 注射部位疼痛, 注入部位疼痛, 注射部位内出血, 注射部位変色, 注射部位そう痒感, 注射部位腫脹, 紅斑, そう痒症, 発疹, 皮膚変色, 皮膚色素過剰, 皮膚刺激.

[TSFAE11Z.RTF] [JNJ-54767414\AMY3001\DBR_CSR\RE_CSR\PROD\TSFAE11Z.SAS] 01JUL2020, 07:43

表 2.7.4-付録-38 TSFAE11_JPN:Number of Subjects with Treatment-emergent Local Injection Site Reactions by System Organ Class, Preferred Term and Maximum Toxicity Grade; Safety Analysis Set (Study 54767414AMY3001)

	Dara SC+CyBorD			
	All Grades	Grade 3	Grade 4	Grade 5
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Analysis set: safety	15			
Subjects with local injection site reactions associated with daratumumab	0	0	0	0
Subjects with local injection site reactions associated with daratumumab in more than 1 infusion	0			
No data to report	0	0	0	0
MedDRA system organ class / preferred term				
No data to report	0	0	0	0

Keys: CyBorD = cyclophosphamide-bortezomib-dexamethasone; Dara SC=daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
Note: Adverse events are reported using MedDRA Version 22.1
Note: Toxicity grade is defined according to the NCI CTCAE (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events) Version 4.03.
Note: Percentages are calculated with the number of subjects in each group as denominator.

[TSFAE11_JPN.RTF] [JNJ-54767414\AMY3001\DBR_CSR\RE_JAPAN_SAR\PROD\TSFAE11_JPN.SAS] 24JUN2020, 09:31

表 2.7.4-付録-39 TSFAE02A_JPN:Number of Subjects With Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Cycle; Safety Analysis Set (Study 54767414AMY3001)

	CyBorD n (%)			Dara SC+CyBorD n (%)			
	Total	Cycles 1-2	Cycles 3-6	Total	Cycles 1-2	Cycles 3-6	Cycles 7+
Analysis set: Safety Analysis Set	13	13	12	15	15	15	14
Subjects with 1 or more TEAEs	12 (92.3%)	12 (92.3%)	10 (83.3%)	15 (100.0%)	14 (93.3%)	12 (80.0%)	8 (57.1%)
胃腸障害	10 (76.9%)	8 (61.5%)	4 (33.3%)	13 (86.7%)	13 (86.7%)	7 (46.7%)	3 (21.4%)
便秘	5 (38.5%)	5 (38.5%)	0	9 (60.0%)	8 (53.3%)	1 (6.7%)	0
下痢	5 (38.5%)	3 (23.1%)	2 (16.7%)	5 (33.3%)	3 (20.0%)	2 (13.3%)	2 (14.3%)
嘔吐	1 (7.7%)	1 (7.7%)	0	5 (33.3%)	4 (26.7%)	0	2 (14.3%)
悪心	3 (23.1%)	2 (15.4%)	1 (8.3%)	3 (20.0%)	1 (6.7%)	2 (13.3%)	0
胃潰瘍	0	0	0	2 (13.3%)	1 (6.7%)	2 (13.3%)	0
上腹部痛	0	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)	0	0
腹水	0	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)	0	0
慢性胃炎	0	0	0	1 (6.7%)	0	1 (6.7%)	0
齲歯	0	0	0	1 (6.7%)	0	1 (6.7%)	0
舌炎	0	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)	0	0
口内炎	1 (7.7%)	1 (7.7%)	1 (8.3%)	1 (6.7%)	1 (6.7%)	0	0
毛舌症	0	0	0	1 (6.7%)	0	1 (6.7%)	0
上部消化管出血	0	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)	0	0
腹痛	1 (7.7%)	1 (7.7%)	0	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	7 (53.8%)	4 (30.8%)	3 (25.0%)	10 (66.7%)	5 (33.3%)	10 (66.7%)	3 (21.4%)
上咽頭炎	1 (7.7%)	1 (7.7%)	0	4 (26.7%)	2 (13.3%)	4 (26.7%)	2 (14.3%)
結膜炎	2 (15.4%)	0	2 (16.7%)	2 (13.3%)	0	2 (13.3%)	1 (7.1%)
帯状疱疹	0	0	0	2 (13.3%)	1 (6.7%)	1 (6.7%)	0
蜂巣炎	0	0	0	1 (6.7%)	0	1 (6.7%)	0
サイトメガロウイルス性腸炎	0	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)	0	0
感染性腸炎	0	0	0	1 (6.7%)	0	1 (6.7%)	0
大腸菌性菌血症	0	0	0	1 (6.7%)	0	1 (6.7%)	0
消化器カンジダ症	0	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)	0	0
感染	0	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)	0	1 (7.1%)
食道カンジダ症	0	0	0	1 (6.7%)	0	1 (6.7%)	0
中耳炎	0	0	0	1 (6.7%)	0	0	1 (7.1%)
肺炎	1 (7.7%)	1 (7.7%)	0	1 (6.7%)	0	1 (6.7%)	0
副鼻腔炎	0	0	0	1 (6.7%)	0	0	1 (7.1%)
白癬感染	0	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)	0	0
上気道感染	0	0	0	1 (6.7%)	0	1 (6.7%)	0
胃腸炎	1 (7.7%)	0	1 (8.3%)	0	0	0	0
ヘルペス性皮膚炎	1 (7.7%)	1 (7.7%)	0	0	0	0	0
麦粒腫	1 (7.7%)	1 (7.7%)	0	0	0	0	0
足部白癬	1 (7.7%)	0	1 (8.3%)	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	8 (61.5%)	6 (46.2%)	5 (41.7%)	9 (60.0%)	7 (46.7%)	3 (20.0%)	2 (14.3%)
発熱	2 (15.4%)	1 (7.7%)	1 (8.3%)	5 (33.3%)	5 (33.3%)	0	1 (7.1%)
注射部位紅斑	3 (23.1%)	3 (23.1%)	0	3 (20.0%)	3 (20.0%)	0	0
倦怠感	1 (7.7%)	1 (7.7%)	0	2 (13.3%)	1 (6.7%)	2 (13.3%)	0
末梢性浮腫	2 (15.4%)	2 (15.4%)	0	2 (13.3%)	2 (13.3%)	0	0
顔面浮腫	0	0	0	1 (6.7%)	0	1 (6.7%)	0
非心臓性胸痛	1 (7.7%)	1 (7.7%)	0	1 (6.7%)	0	0	1 (7.1%)
顔面痛	1 (7.7%)	0	1 (8.3%)	0	0	0	0
疲労	2 (15.4%)	0	2 (16.7%)	0	0	0	0
全身性浮腫	1 (7.7%)	0	1 (8.3%)	0	0	0	0

表 2.7.4-付録-39 TSFAE02A_JPN:Number of Subjects With Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Cycle; Safety Analysis Set (Study 54767414AMY3001)

	CyBorD n (%)			Dara SC+CyBorD n (%)			
	Total	Cycles 1-2	Cycles 3-6	Total	Cycles 1-2	Cycles 3-6	Cycles 7+
血液およびリンパ系障害	7 (53.8%)	3 (23.1%)	6 (50.0%)	8 (53.3%)	3 (20.0%)	7 (46.7%)	4 (28.6%)
リンパ球減少症	6 (46.2%)	1 (7.7%)	6 (50.0%)	6 (40.0%)	3 (20.0%)	6 (40.0%)	3 (21.4%)
好中球減少症	1 (7.7%)	1 (7.7%)	0	3 (20.0%)	1 (6.7%)	2 (13.3%)	2 (14.3%)
白血球減少症	0	0	0	2 (13.3%)	1 (6.7%)	2 (13.3%)	1 (7.1%)
血小板減少症	1 (7.7%)	1 (7.7%)	0	2 (13.3%)	2 (13.3%)	2 (13.3%)	0
貧血	2 (15.4%)	2 (15.4%)	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)	1 (6.7%)	0
発熱性好中球減少症	0	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)	0	0
代謝および栄養障害	6 (46.2%)	4 (30.8%)	3 (25.0%)	8 (53.3%)	6 (40.0%)	6 (40.0%)	0
食欲減退	4 (30.8%)	3 (23.1%)	1 (8.3%)	3 (20.0%)	1 (6.7%)	2 (13.3%)	0
低カリウム血症	1 (7.7%)	0	1 (8.3%)	2 (13.3%)	1 (6.7%)	2 (13.3%)	0
糖尿病	0	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)	0	0
葉酸欠乏	0	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)	0	0
高アミラーゼ血症	0	0	0	1 (6.7%)	0	1 (6.7%)	0
高尿酸血症	0	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)	0	0
低アルブミン血症	1 (7.7%)	0	1 (8.3%)	1 (6.7%)	1 (6.7%)	1 (6.7%)	0
低ナトリウム血症	0	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)	0	0
テタニー	0	0	0	1 (6.7%)	0	1 (6.7%)	0
ビタミンＢ１２欠乏	0	0	0	1 (6.7%)	0	1 (6.7%)	0
亜鉛欠乏	0	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)	0	0
脱水	1 (7.7%)	1 (7.7%)	0	0	0	0	0
高カリウム血症	1 (7.7%)	1 (7.7%)	0	0	0	0	0
ステロイド糖尿病	1 (7.7%)	1 (7.7%)	0	0	0	0	0
臨床検査	3 (23.1%)	2 (15.4%)	2 (16.7%)	6 (40.0%)	5 (33.3%)	4 (26.7%)	1 (7.1%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (7.7%)	1 (7.7%)	0	4 (26.7%)	2 (13.3%)	1 (6.7%)	1 (7.1%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (7.7%)	1 (7.7%)	0	2 (13.3%)	1 (6.7%)	0	1 (7.1%)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	0	2 (13.3%)	2 (13.3%)	1 (6.7%)	0
体重減少	0	0	0	2 (13.3%)	1 (6.7%)	1 (6.7%)	1 (7.1%)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)	1 (6.7%)	0
血中クレアチニン増加	2 (15.4%)	1 (7.7%)	1 (8.3%)	1 (6.7%)	1 (6.7%)	0	0
サイトメガロウイルス検査陽性	0	0	0	1 (6.7%)	0	1 (6.7%)	0
心電図ＱＴ延長	0	0	0	1 (6.7%)	0	0	1 (7.1%)
便潜血	0	0	0	1 (6.7%)	0	1 (6.7%)	0
Ｃ－反応性蛋白増加	1 (7.7%)	0	1 (8.3%)	0	0	0	0
精神障害	3 (23.1%)	3 (23.1%)	1 (8.3%)	6 (40.0%)	5 (33.3%)	3 (20.0%)	0
不眠症	2 (15.4%)	2 (15.4%)	0	5 (33.3%)	4 (26.7%)	1 (6.7%)	0
譫妄	0	0	0	1 (6.7%)	0	1 (6.7%)	0
幻覚	0	0	0	1 (6.7%)	0	1 (6.7%)	0
頭を激しくぶつける	0	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)	0	0
不安	1 (7.7%)	1 (7.7%)	0	0	0	0	0

表 2.7.4-付録-39 TSFAE02A_JPN:Number of Subjects With Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Cycle; Safety Analysis Set (Study 54767414AMY3001)

	CyBorD n (%)			Dara SC+CyBorD n (%)			
	Total	Cycles 1-2	Cycles 3-6	Total	Cycles 1-2	Cycles 3-6	Cycles 7+
物質誘発性精神病性障害	1 (7.7%)	0	1 (8.3%)	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	3 (23.1%)	3 (23.1%)	0	6 (40.0%)	4 (26.7%)	4 (26.7%)	1 (7.1%)
発疹	1 (7.7%)	1 (7.7%)	0	3 (20.0%)	3 (20.0%)	0	0
褥瘡性潰瘍	0	0	0	1 (6.7%)	0	1 (6.7%)	0
アレルギー性皮膚炎	0	0	0	1 (6.7%)	0	1 (6.7%)	0
水疱性皮膚炎	0	0	0	1 (6.7%)	0	1 (6.7%)	0
皮膚乾燥	0	0	0	1 (6.7%)	0	1 (6.7%)	0
湿疹	0	0	0	1 (6.7%)	0	0	1 (7.1%)
紅斑	0	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)	0	0
皮下出血	0	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)	0	0
爪変色	0	0	0	1 (6.7%)	0	1 (6.7%)	0
皮膚びらん	0	0	0	1 (6.7%)	0	1 (6.7%)	0
毛細血管拡張症	0	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)	0	0
皮脂欠乏症	1 (7.7%)	1 (7.7%)	0	0	0	0	0
表皮融解	1 (7.7%)	1 (7.7%)	0	0	0	0	0
神経系障害	4 (30.8%)	2 (15.4%)	3 (25.0%)	4 (26.7%)	3 (20.0%)	1 (6.7%)	1 (7.1%)
脳梗塞	0	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)	0	0
味覚不全	1 (7.7%)	1 (7.7%)	0	1 (6.7%)	0	1 (6.7%)	0
末梢性感覚ニューロパチー	0	0	0	1 (6.7%)	0	0	1 (7.1%)
ヘルペス後神経痛	0	0	0	1 (6.7%)	0	1 (6.7%)	0
失神寸前の状態	0	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)	0	0
失神	1 (7.7%)	0	1 (8.3%)	1 (6.7%)	1 (6.7%)	0	0
味覚障害	1 (7.7%)	0	1 (8.3%)	0	0	0	0
第６脳神経障害	1 (7.7%)	1 (7.7%)	0	0	0	0	0
迷走神経障害	1 (7.7%)	0	1 (8.3%)	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (15.4%)	2 (15.4%)	1 (8.3%)	4 (26.7%)	2 (13.3%)	1 (6.7%)	1 (7.1%)
しゃっくり	0	0	0	2 (13.3%)	2 (13.3%)	0	0
喘息／慢性閉塞性肺疾患オーバーラップ症候群	0	0	0	1 (6.7%)	0	1 (6.7%)	0
鼻出血	0	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)	0	0
口腔咽頭痛	0	0	0	1 (6.7%)	0	0	1 (7.1%)
急性呼吸窮迫症候群	1 (7.7%)	1 (7.7%)	0	0	0	0	0
咳嗽	1 (7.7%)	0	1 (8.3%)	0	0	0	0
呼吸困難	1 (7.7%)	1 (7.7%)	0	0	0	0	0
眼障害	1 (7.7%)	0	1 (8.3%)	3 (20.0%)	2 (13.3%)	1 (6.7%)	2 (14.3%)
結膜出血	0	0	0	1 (6.7%)	0	0	1 (7.1%)
眼脂	1 (7.7%)	0	1 (8.3%)	1 (6.7%)	1 (6.7%)	1 (6.7%)	1 (7.1%)
網膜症	0	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	2 (15.4%)	1 (7.7%)	1 (8.3%)	3 (20.0%)	3 (20.0%)	1 (6.7%)	0
関節痛	0	0	0	2 (13.3%)	2 (13.3%)	0	0
背部痛	0	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)	1 (6.7%)	0
筋炎	0	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)	0	0
四肢痛	0	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)	0	0
腰部脊柱管狭窄症	1 (7.7%)	0	1 (8.3%)	0	0	0	0
筋痙縮	1 (7.7%)	1 (7.7%)	0	0	0	0	0
腎および尿路障害	2 (15.4%)	2 (15.4%)	1 (8.3%)	3 (20.0%)	1 (6.7%)	2 (13.3%)	0

表 2.7.4-付録-39 TSFAE02A_JPN:Number of Subjects With Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Cycle; Safety Analysis Set (Study 54767414AMY3001)

	CyBorD n (%)			Dara SC+CyBorD n (%)			
	Total	Cycles 1-2	Cycles 3-6	Total	Cycles 1-2	Cycles 3-6	Cycles 7+
出血性膀胱炎	1 (7.7%)	1 (7.7%)	1 (8.3%)	1 (6.7%)	0	1 (6.7%)	0
ネフローゼ症候群	0	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)	0	0
腎機能障害	1 (7.7%)	0	1 (8.3%)	1 (6.7%)	0	1 (6.7%)	0
急性腎障害	1 (7.7%)	1 (7.7%)	0	0	0	0	0
血管障害	2 (15.4%)	2 (15.4%)	0	3 (20.0%)	1 (6.7%)	2 (13.3%)	0
起立性低血圧	1 (7.7%)	1 (7.7%)	0	2 (13.3%)	1 (6.7%)	1 (6.7%)	0
深部静脈血栓症	0	0	0	1 (6.7%)	0	1 (6.7%)	0
血栓症	1 (7.7%)	1 (7.7%)	0	0	0	0	0
心臓障害	3 (23.1%)	3 (23.1%)	1 (8.3%)	2 (13.3%)	1 (6.7%)	1 (6.7%)	1 (7.1%)
心不全	2 (15.4%)	2 (15.4%)	1 (8.3%)	2 (13.3%)	1 (6.7%)	1 (6.7%)	1 (7.1%)
洞結節機能不全	1 (7.7%)	1 (7.7%)	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)	0	1 (7.1%)
狭心症	1 (7.7%)	1 (7.7%)	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	3 (23.1%)	1 (7.7%)	2 (16.7%)	2 (13.3%)	2 (13.3%)	0	1 (7.1%)
顔面骨骨折	0	0	0	2 (13.3%)	2 (13.3%)	0	0
頭部損傷	0	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)	0	0
外傷後頚部症候群	0	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)	0	0
皮膚擦過傷	1 (7.7%)	0	1 (8.3%)	1 (6.7%)	0	0	1 (7.1%)
転倒	1 (7.7%)	0	1 (8.3%)	0	0	0	0
鼻部損傷	1 (7.7%)	1 (7.7%)	0	0	0	0	0
肝胆道系障害	0	0	0	1 (6.7%)	0	1 (6.7%)	1 (7.1%)
肝機能異常	0	0	0	1 (6.7%)	0	0	1 (7.1%)
高ビリルビン血症	0	0	0	1 (6.7%)	0	1 (6.7%)	0
免疫系障害	0	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)	0	0
低γグロブリン血症	0	0	0	1 (6.7%)	1 (6.7%)	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	0	1 (6.7%)	0	0	1 (7.1%)
脂肪腫	0	0	0	1 (6.7%)	0	0	1 (7.1%)
内分泌障害	1 (7.7%)	0	1 (8.3%)	0	0	0	0
甲状腺機能低下症	1 (7.7%)	0	1 (8.3%)	0	0	0	0
生殖系および乳房障害	1 (7.7%)	1 (7.7%)	0	0	0	0	0
精巣痛	1 (7.7%)	1 (7.7%)	0	0	0	0	0

Keys: CyBorD = cyclophosphamide-bortezomib-dexamethasone; Dara SC=daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
Key: TEAE = treatment-emergent adverse event.
Note: Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event.Adverse events are reported using MedDRA Version 22.1

[TSFAE02A_JPN.RTF] [JNJ-54767414\AMY3001\DBR_CSR\RE_JAPAN_SAR\PROD\TSFAE02A_JPN.SAS] 24JUN2020, 09:27

表 2.7.4-付録-40 TSFAE18:Number of Subjects with Treatment-emergent Hemorrhage Events by System Organ Class, Preferred Term and Maximum Toxicity Grade; Safety Analysis Set (Study 54767414AMY3001)

	CyBorD n (%)					
	All Grades	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Analysis set: safety	188					
Total number of subjects with treatment-emergent hemorrhage events	26 (13.8%)	20 (10.6%)	5 (2.7%)	1 (0.5%)	0	0
System organ class Preferred term						
傷害、中毒および処置合併症	10 (5.3%)	9 (4.8%)	1 (0.5%)	0	0	0
挫傷	6 (3.2%)	6 (3.2%)	0	0	0	0
皮下血腫	0	0	0	0	0	0
眼挫傷	2 (1.1%)	2 (1.1%)	0	0	0	0
眼窩周囲出血	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0
骨挫傷	0	0	0	0	0	0
眼窩周囲血腫	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0
外傷性血腫	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0
胃腸障害	8 (4.3%)	5 (2.7%)	2 (1.1%)	1 (0.5%)	0	0
血便排泄	0	0	0	0	0	0
口腔内出血	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0
胃腸出血	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	0	0
口唇血腫	0	0	0	0	0	0
メレナ	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0
直腸出血	2 (1.1%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
上部消化管出血	0	0	0	0	0	0
血性下痢	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0
痔出血	2 (1.1%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (2.1%)	4 (2.1%)	0	0	0	0
鼻出血	3 (1.6%)	3 (1.6%)	0	0	0	0
肺出血	0	0	0	0	0	0
喀血	2 (1.1%)	2 (1.1%)	0	0	0	0
眼障害	4 (2.1%)	3 (1.6%)	1 (0.5%)	0	0	0
結膜出血	3 (1.6%)	2 (1.1%)	1 (0.5%)	0	0	0
眼瞼血腫	0	0	0	0	0	0
眼出血	0	0	0	0	0	0
強膜出血	0	0	0	0	0	0
眼血腫	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0
腎および尿路障害	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0
血尿	0	0	0	0	0	0
出血性膀胱炎	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	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
注射部位内出血	0	0	0	0	0	0
注射部位血腫	0	0	0	0	0	0
潰瘍性出血	0	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	5 (2.7%)	5 (2.7%)	0	0	0	0
点状出血	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0
斑状出血	2 (1.1%)	2 (1.1%)	0	0	0	0
皮下出血	0	0	0	0	0	0
紫斑	2 (1.1%)	2 (1.1%)	0	0	0	0
血液およびリンパ系障害	2 (1.1%)	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0
播種性血管内凝固	0	0	0	0	0	0
出血性素因	0	0	0	0	0	0
失血性貧血	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	0	0
特発性血腫	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0

表 2.7.4-付録-40 TSFAE18:Number of Subjects with Treatment-emergent Hemorrhage Events by System Organ Class, Preferred Term and Maximum Toxicity Grade; Safety Analysis Set (Study 54767414AMY3001)

	CyBorD n (%)					
	All Grades	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
先天性、家族性および遺伝性障害	0	0	0	0	0	0
遺伝性出血性毛細血管拡張症	0	0	0	0	0	0
臨床検査	0	0	0	0	0	0
尿中血陽性	0	0	0	0	0	0
内分泌障害	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0
副腎血腫	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0
血管障害	3 (1.6%)	2 (1.1%)	0	1 (0.5%)	0	0
血腫	2 (1.1%)	2 (1.1%)	0	0	0	0
出血性ショック	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	0	0

Keys: CyBorD = cyclophosphamide-bortezomib-dexamethasone; Dara SC = daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
Note: Adverse events are reported using MedDRA Version 22.1.
Note: Toxicity grade is defined according to the NCI CTCAE (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events) Version 4.03.
Note: Percentages in All grades 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).

[TSFAE18.RTF] [\\WILBTIA\WILBTIA02\JNJ JJAMY3001_U\DBL\TLF\TSFAE18.SAS] 16JUN2020, 15:47

表 2.7.4-付録-41 TSFAE18P1_JPN:Number of Subjects with Treatment-emergent Hemorrhage Events by MedDRA System Organ Class, Preferred Term and Maximum Toxicity Grade;
Safety Analysis Set (Study 54767414AMY3001)

	CyBorD n (%)					
	All Grades	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Analysis set: Safety Analysis Set	13					
Total number of subjects with treatment-emergent hemorrhage events	1 (7.7%)	0	1 (7.7%)	0	0	0
System organ class/ Preferred term						
腎および尿路障害	1 (7.7%)	0	1 (7.7%)	0	0	0
出血性膀胱炎	1 (7.7%)	0	1 (7.7%)	0	0	0

Keys: CyBorD = cyclophosphamide-bortezomib-dexamethasone; Dara SC=daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
Key: TEAE = treatment-emergent adverse event.
Note: Adverse events are reported using MedDRA Version 22.1
Note: Percentages in All grades 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).

[TSFAE18P1_JPN.RTF] [JNJ-54767414\AMY3001\DBR_CSR\RE_JAPAN_SAR\PROD\TSFAE18_JPN.SAS] 24JUN2020, 09:35

表 2.7.4-付録-42 TSFAE18P2_JPN:Number of Subjects with Treatment-emergent Hemorrhage Events by MedDRA System Organ Class, Preferred Term and Maximum Toxicity Grade;
Safety Analysis Set (Study 54767414AMY3001)

	Dara SC+CyBorD n (%)					
	All Grades	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Analysis set: Safety Analysis Set	15					
Total number of subjects with treatment-emergent hemorrhage events	3 (20.0%)	3 (20.0%)	0	0	0	0
System organ class/ Preferred term						
眼障害	1 (6.7%)	1 (6.7%)	0	0	0	0
結膜出血	1 (6.7%)	1 (6.7%)	0	0	0	0
胃腸障害	1 (6.7%)	1 (6.7%)	0	0	0	0
上部消化管出血	1 (6.7%)	1 (6.7%)	0	0	0	0
腎および尿路障害	1 (6.7%)	1 (6.7%)	0	0	0	0
出血性膀胱炎	1 (6.7%)	1 (6.7%)	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (6.7%)	1 (6.7%)	0	0	0	0
鼻出血	1 (6.7%)	1 (6.7%)	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	1 (6.7%)	1 (6.7%)	0	0	0	0
皮下出血	1 (6.7%)	1 (6.7%)	0	0	0	0

Keys: CyBorD = cyclophosphamide-bortezomib-dexamethasone; Dara SC=daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
Key: TEAE = treatment-emergent adverse event.
Note: Adverse events are reported using MedDRA Version 22.1
Note: Percentages in All grades 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).

[TSFAE18P2_JPN.RTF] [JNJ-54767414\AMY3001\DBR_CSR\RE_JAPAN_SAR\PROD\TSFAE18_JPN.SAS] 24JUN2020, 09:35

表 2.7.4-付録-43 TSFAE13:Number of Subjects with Treatment-emergent Herpes Zoster Reactivation Events by High Level Term and Preferred Term; Safety Analysis Set (Study 54767414AMY3001)

	CyBorD n (%)		Dara SC + CyBorD n (%)	
	All Grades	Grade 3 or 4	All Grades	Grade 3 or 4
Analysis set: safety	188		193	
Subjects with 1 or more herpes zoster reactivation events	12 (6.4%)	2 (1.1%)	10 (5.2%)	0
Higher level term Preferred term				
ヘルペスウイルス感染	12 (6.4%)	2 (1.1%)	10 (5.2%)	0
帯状疱疹	12 (6.4%)	2 (1.1%)	10 (5.2%)	0

Keys: CyBorD = cyclophosphamide-bortezomib-dexamethasone; Dara SC = daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
Note: Adverse events are reported using MedDRA Version 22.1.
Note: Toxicity grade is defined according to the NCI CTCAE (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events) Version 4.03.

[TSFAE13.RTF] [\\WILBTIA\WILBTIA02\JNJ JJAMY3001_U\DBL\TLF\TSFAE13.SAS] 16JUN2020, 15:44

表 2.7.4-付録-44 TSFAE19:Number of Subjects With Treatment-emergent Opportunistic Infections by System Organ Class and Preferred Term; Safety Analysis Set (Study 54767414AMY3001)

	CyBorD n (%)	Dara SC + CyBorD n (%)
Analysis set: safety	188	193
Subjects with 1 or more treatment-emergent opportunistic infections	16 (8.5%)	23 (11.9%)
System organ class Preferred term		
感染症および寄生虫症	16 (8.5%)	23 (11.9%)
帯状疱疹	12 (6.4%)	10 (5.2%)
口腔カンジダ症	2 (1.1%)	9 (4.7%)
食道カンジダ症	0	2 (1.0%)
カンジダ性敗血症	0	1 (0.5%)
サイトメガロウイルス性腸炎	0	1 (0.5%)
消化器カンジダ症	0	1 (0.5%)
口腔真菌感染	1 (0.5%)	1 (0.5%)
カンジダ感染	2 (1.1%)	0
神経系障害	1 (0.5%)	2 (1.0%)
ヘルペス後神経痛	1 (0.5%)	2 (1.0%)

Keys: CyBorD = cyclophosphamide-bortezomib-dexamethasone; Dara SC = daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
Note: Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. Adverse events are coded using MedDRA Version 22.1.

[TSFAE19.RTF] [\\WILBTIA\WILBTIA02\JNJ JJAMY3001_U\DBL\TLF\TSFAE19.SAS] 16JUN2020, 15:48

表 2.7.4-付録-45 TSFAE13_JPN:Number of Subjects with Treatment-emergent Herpes Zoster Reactivation Events by Higher Level Term and Preferred Term;Safety Analysis Set (Study 54767414AMY3001)

	CyBorD n (%)		Dara SC+CyBorD n (%)	
	All Grades	Grade 3 or 4	All Grades	Grade 3 or 4
Analysis set: Safety	13		15	
Subjects with 1 or more herpes zoster reactivation events	0	0	2 (13.3%)	0
ヘルペスウイルス感染	0	0	2 (13.3%)	0
帯状疱疹	0	0	2 (13.3%)	0

Keys: CyBorD = cyclophosphamide-bortezomib-dexamethasone; Dara SC=daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
Note: Adverse events are reported using MedDRA Version 22.1
Note: Toxicity grade is defined according to the NCI CTCAE (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events) Version 4.03.

[TSFAE13_JPN.RTF] [JNJ-54767414\AMY3001\DBR_CSR\RE_JAPAN_SAR\PROD\TSFAE13_JPN.SAS] 24JUN2020, 09:32

表 2.7.4-付録-46 TSFAE19_JPN:Number of Subjects with Opportunistic Infections by System Organ Class and Preferred Term; Safety Analysis Set (Study 54767414AMY3001)

	CyBorD n (%)	Dara SC+CyBorD n (%)
Analysis set: Safety Analysis Set	13	15
Subjects with 1 or more treatment-emergent opportunistic infections	0	4 (26.7%)
System organ class/ Preferred term		
感染症および寄生虫症	0	4 (26.7%)
帯状疱疹	0	2 (13.3%)
サイトメガロウイルス性腸炎	0	1 (6.7%)
消化器カンジダ症	0	1 (6.7%)
食道カンジダ症	0	1 (6.7%)
神経系障害	0	1 (6.7%)
ヘルペス後神経痛	0	1 (6.7%)

Keys: CyBorD = cyclophosphamide-bortezomib-dexamethasone; Dara SC=daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
Note: Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. Adverse events are coded using MedDRA Version 22.1

[TSFAE19_JPN.RTF] [JNJ-54767414\AMY3001\DBR_CSR\RE_JAPAN_SAR\PROD\TSFAE19_JPN.SAS] 24JUN2020, 09:35

表 2.7.4-付録-47 TSFAE02_JRMP_PART1OF3:Number of Subjects With 1 or More Daratumumab Special Interest Treatment-emergent Adverse Events by MedDRA System-Organ Class, Preferred Term and Maximum Toxicity Grade; Safety Population (AMY3001)

	AMY3001 D-CyBorD				
	Toxicity Grade, n (%)				
	Total	Grade 3 or Higher	Grade 5	Serious	Discon
Analysis set: safety	193				
Total number of subjects with TEAE	140 (72.5%)	53 (27.5%)	2 (1.0%)	33 (17.1%)	0
Risk Category / MedDRA preferred term					
Infections	127 (65.8%)	32 (16.6%)	2 (1.0%)	31 (16.1%)	0
外耳道膿瘍	1 (0.5%)	0	0	0	0
アデノウイルス感染	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0
無症候性細菌尿	0	0	0	0	0
細菌感染	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
体部白癬	1 (0.5%)	0	0	0	0
気管支炎	9 (4.7%)	0	0	0	0
カンピロバクター胃腸炎	1 (0.5%)	0	0	0	0
カンピロバクター感染	1 (0.5%)	0	0	0	0
カンジダ感染	0	0	0	0	0
カンジダ性敗血症	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0
蜂巣炎	2 (1.0%)	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0
慢性副鼻腔炎	1 (0.5%)	0	0	0	0
クロストリジウム性菌血症	0	0	0	0	0
クロストリジウム・ディフィシレ感染	1 (0.5%)	0	0	0	0
結膜炎	12 (6.2%)	0	0	0	0
細菌性結膜炎	1 (0.5%)	0	0	0	0
膀胱炎	0	0	0	0	0
サイトメガロウイルス性腸炎	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
感染性下痢	0	0	0	0	0
憩室炎	1 (0.5%)	0	0	0	0
耳感染	3 (1.6%)	1 (0.5%)	0	0	0
感染性腸炎	1 (0.5%)	0	0	0	0
精巣上体炎	1 (0.5%)	0	0	0	0
丹毒	1 (0.5%)	0	0	0	0
大腸菌性菌血症	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0
大腸菌性尿路感染	0	0	0	0	0
眼感染	1 (0.5%)	0	0	0	0
細菌性眼感染	1 (0.5%)	0	0	0	0
毛包炎	1 (0.5%)	0	0	0	0
皮膚真菌感染	1 (0.5%)	0	0	0	0
胃腸炎	6 (3.1%)	0	0	0	0
ウイルス性胃腸炎	1 (0.5%)	0	0	0	0
消化器カンジダ症	1 (0.5%)	0	0	0	0
消化管感染	1 (0.5%)	0	0	0	0
歯肉炎	2 (1.0%)	0	0	0	0
ヘリコバクター性胃炎	1 (0.5%)	0	0	0	0
ヘルペス性皮膚炎	0	0	0	0	0
単純ヘルペス再燃	0	0	0	0	0
ヘルペスウイルス感染	1 (0.5%)	0	0	0	0
帯状疱疹	10 (5.2%)	0	0	0	0
麦粒腫	8 (4.1%)	0	0	0	0
感染	2 (1.0%)	0	0	0	0
インフルエンザ	4 (2.1%)	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0
喉頭炎	1 (0.5%)	0	0	0	0
限局性感染	1 (0.5%)	0	0	0	0
下気道感染	6 (3.1%)	2 (1.0%)	0	1 (0.5%)	0
ウイルス性下気道感染	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	0
リンパ管炎	1 (0.5%)	0	0	0	0

表 2.7.4-付録-47 TSFAE02_JRMP_PART1OF3:Number of Subjects With 1 or More Daratumumab Special Interest Treatment-emergent Adverse Events by MedDRA System-Organ Class, Preferred Term and Maximum Toxicity Grade; Safety Population (AMY3001)

	AMY3001 D-CyBorD				
	Toxicity Grade, n (%)				
	Total	Grade 3 or Higher	Grade 5	Serious	Discon
上咽頭炎	19 (9.8%)	0	0	0	0
好中球減少性敗血症	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0
食道カンジダ症	2 (1.0%)	0	0	0	0
爪真菌症	1 (0.5%)	0	0	0	0
口腔カンジダ症	9 (4.7%)	0	0	0	0
口腔真菌感染	1 (0.5%)	0	0	0	0
骨髄炎	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
中耳炎	4 (2.1%)	0	0	0	0
ウイルス性中耳炎	1 (0.5%)	0	0	0	0
パラインフルエンザウイルス感染	1 (0.5%)	0	0	0	0
爪囲炎	0	0	0	0	0
腹膜炎	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0
百日咳	1 (0.5%)	0	0	0	0
咽頭炎	4 (2.1%)	0	0	0	0
肺炎	21 (10.9%)	15 (7.8%)	0	14 (7.3%)	0
肺炎球菌性肺炎	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0
術後創感染	0	0	0	0	0
肺敗血症	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0
歯髄炎	0	0	0	0	0
急性腎盂腎炎	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0
膿疱性皮疹	1 (0.5%)	0	0	0	0
ＲＳウイルス感染	2 (1.0%)	0	0	1 (0.5%)	0
気道感染	4 (2.1%)	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0
ウイルス性気道感染	1 (0.5%)	0	0	0	0
鼻炎	8 (4.1%)	0	0	0	0
ライノウイルス感染	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	0
敗血症	7 (3.6%)	7 (3.6%)	2 (1.0%)	6 (3.1%)	0
敗血症性ショック	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0	2 (1.0%)	0
セラチア感染	0	0	0	0	0
副鼻腔炎	5 (2.6%)	0	0	0	0
細菌性副鼻腔炎	1 (0.5%)	0	0	0	0
皮膚感染	1 (0.5%)	0	0	0	0
白癬感染	1 (0.5%)	0	0	0	0
足部白癬	0	0	0	0	0
癜風	1 (0.5%)	0	0	0	0
扁桃炎	1 (0.5%)	0	0	0	0
歯膿瘍	2 (1.0%)	0	0	0	0
歯感染	3 (1.6%)	0	0	0	0
気管炎	0	0	0	0	0
上気道感染	50 (25.9%)	1 (0.5%)	0	0	0
細菌性上気道感染	0	0	0	0	0
尿路感染	7 (3.6%)	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0
腟感染	1 (0.5%)	0	0	0	0
ウイルス感染	0	0	0	0	0
ウイルス性上気道感染	1 (0.5%)	0	0	0	0
外陰部腟カンジダ症	2 (1.0%)	0	0	0	0
外陰腟真菌感染	0	0	0	0	0
創傷感染	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	0
Intravascular hemolysis	0	0	0	0	0
溶血	0	0	0	0	0
リンパ球減少症	36 (18.7%)	25 (13.0%)	0	1 (0.5%)	0
リンパ球減少症	36 (18.7%)	25 (13.0%)	0	1 (0.5%)	0
好中球減少症	22 (11.4%)	11 (5.7%)	0	3 (1.6%)	0
発熱性好中球減少症	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0	1 (0.5%)	0
好中球減少症	21 (10.9%)	10 (5.2%)	0	1 (0.5%)	0
好中球減少性敗血症	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0
血小板減少症	33 (17.1%)	6 (3.1%)	0	0	0
血小板減少症	33 (17.1%)	6 (3.1%)	0	0	0
腫瘍崩壊症候群	0	0	0	0	0
腫瘍崩壊症候群	0	0	0	0	0

表 2.7.4-付録-47 TSFAE02_JRMP_PART1OF3:Number of Subjects With 1 or More Daratumumab Special Interest Treatment-emergent Adverse Events by MedDRA System-Organ Class, Preferred Term and Maximum Toxicity Grade; Safety Population (AMY3001)

	AMY3001 D-CyBorD				
	Toxicity Grade, n (%)				
	Total	Grade 3 or Higher	Grade 5	Serious	Discon

Key: CyBorD = cyclophosphamide-bortezomib-dexamethasone; D-CyBorD = daratumumab-cyclophosphamide-bortezomib-dexamethasone.
Key: TEAE = treatment-emergent adverse event.
Note: Adverse events are reported using MedDRA version 23.0.
Note: Percentages in the total column are calculated with the number of treated subjects in each group as denominator.

[TSFAE02_JRMP_PART1OF3.RTF] [JNJ-54767414\Z_RMP\DBR_MMY_AMY_2020\RE_MMY_AMY_2020\PROD\TSFAE02_JRMP.SAS] 18AUG2020, 16:53

表 2.7.4-付録-48 TSFAE02_JRMP_PART2OF3:Number of Subjects With 1 or More Daratumumab Special Interest Treatment-emergent Adverse Events by MedDRA System-Organ Class, Preferred Term and Maximum Toxicity Grade; Safety Population (AMY3001)

	AMY3001 CyBorD				
	Toxicity Grade, n (%)				
	Total	Grade 3 or Higher	Grade 5	Serious	Discon
Analysis set: safety	188				
Total number of subjects with TEAE	119 (63.3%)	43 (22.9%)	1 (0.5%)	16 (8.5%)	0
Risk Category / MedDRA preferred term					
Infections	101 (53.7%)	19 (10.1%)	1 (0.5%)	16 (8.5%)	0
外耳道膿瘍	0	0	0	0	0
アデノウイルス感染	0	0	0	0	0
無症候性細菌尿	1 (0.5%)	0	0	0	0
細菌感染	0	0	0	0	0
体部白癬	2 (1.1%)	0	0	0	0
気管支炎	5 (2.7%)	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0
カンピロバクター胃腸炎	0	0	0	0	0
カンピロバクター感染	0	0	0	0	0
カンジダ感染	2 (1.1%)	0	0	0	0
カンジダ性敗血症	0	0	0	0	0
蜂巣炎	5 (2.7%)	2 (1.1%)	0	1 (0.5%)	0
慢性副鼻腔炎	0	0	0	0	0
クロストリジウム性菌血症	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
クロストリジウム・ディフィシレ感染	2 (1.1%)	2 (1.1%)	0	0	0
結膜炎	5 (2.7%)	0	0	0	0
細菌性結膜炎	0	0	0	0	0
膀胱炎	2 (1.1%)	0	0	0	0
サイトメガロウイルス性腸炎	0	0	0	0	0
感染性下痢	1 (0.5%)	0	0	0	0
憩室炎	1 (0.5%)	0	0	0	0
耳感染	0	0	0	0	0
感染性腸炎	0	0	0	0	0
精巣上体炎	0	0	0	0	0
丹毒	0	0	0	0	0
大腸菌性菌血症	0	0	0	0	0
大腸菌性尿路感染	1 (0.5%)	0	0	0	0
眼感染	2 (1.1%)	0	0	0	0
細菌性眼感染	0	0	0	0	0
毛包炎	0	0	0	0	0
皮膚真菌感染	0	0	0	0	0
胃腸炎	3 (1.6%)	0	0	0	0
ウイルス性胃腸炎	0	0	0	0	0
消化器カンジダ症	0	0	0	0	0
消化管感染	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0
歯肉炎	1 (0.5%)	0	0	0	0
ヘリコバクター性胃炎	0	0	0	0	0
ヘルペス性皮膚炎	1 (0.5%)	0	0	0	0
単純ヘルペス再燃	1 (0.5%)	0	0	0	0
ヘルペスウイルス感染	1 (0.5%)	0	0	0	0
帯状疱疹	12 (6.4%)	2 (1.1%)	0	1 (0.5%)	0
麦粒腫	11 (5.9%)	0	0	0	0
感染	0	0	0	0	0
インフルエンザ	9 (4.8%)	3 (1.6%)	0	2 (1.1%)	0
喉頭炎	0	0	0	0	0
限局性感染	0	0	0	0	0
下気道感染	4 (2.1%)	2 (1.1%)	0	3 (1.6%)	0
ウイルス性下気道感染	0	0	0	0	0
リンパ管炎	0	0	0	0	0

表 2.7.4-付録-48 TSFAE02_JRMP_PART2OF3:Number of Subjects With 1 or More Daratumumab Special Interest Treatment-emergent Adverse Events by MedDRA System-Organ Class, Preferred Term and Maximum Toxicity Grade; Safety Population (AMY3001)

	AMY3001 CyBorD				
	Toxicity Grade, n (%)				
	Total	Grade 3 or Higher	Grade 5	Serious	Discon
上咽頭炎	11 (5.9%)	0	0	0	0
好中球減少性敗血症	0	0	0	0	0
食道カンジダ症	0	0	0	0	0
爪真菌症	0	0	0	0	0
口腔カンジダ症	2 (1.1%)	0	0	0	0
口腔真菌感染	1 (0.5%)	0	0	0	0
骨髄炎	0	0	0	0	0
中耳炎	0	0	0	0	0
ウイルス性中耳炎	0	0	0	0	0
パラインフルエンザウイルス感染	0	0	0	0	0
爪囲炎	1 (0.5%)	0	0	0	0
腹膜炎	0	0	0	0	0
百日咳	0	0	0	0	0
咽頭炎	1 (0.5%)	0	0	0	0
肺炎	12 (6.4%)	8 (4.3%)	0	9 (4.8%)	0
肺炎球菌性肺炎	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0
術後創感染	1 (0.5%)	0	0	0	0
肺敗血症	0	0	0	0	0
歯髄炎	1 (0.5%)	0	0	0	0
急性腎盂腎炎	0	0	0	0	0
膿疱性皮疹	0	0	0	0	0
ＲＳウイルス感染	0	0	0	0	0
気道感染	2 (1.1%)	0	0	0	0
ウイルス性気道感染	0	0	0	0	0
鼻炎	2 (1.1%)	0	0	0	0
ライノウイルス感染	0	0	0	0	0
敗血症	0	0	0	0	0
敗血症性ショック	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
セラチア感染	1 (0.5%)	0	0	0	0
副鼻腔炎	2 (1.1%)	0	0	0	0
細菌性副鼻腔炎	0	0	0	0	0
皮膚感染	2 (1.1%)	0	0	0	0
白癬感染	1 (0.5%)	0	0	0	0
足部白癬	1 (0.5%)	0	0	0	0
癜風	0	0	0	0	0
扁桃炎	0	0	0	0	0
歯膿瘍	0	0	0	0	0
歯感染	1 (0.5%)	0	0	0	0
気管炎	1 (0.5%)	0	0	0	0
上気道感染	21 (11.2%)	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0
細菌性上気道感染	1 (0.5%)	0	0	0	0
尿路感染	6 (3.2%)	0	0	0	0
腟感染	0	0	0	0	0
ウイルス感染	1 (0.5%)	0	0	0	0
ウイルス性上気道感染	2 (1.1%)	0	0	0	0
外陰部腟カンジダ症	0	0	0	0	0
外陰腟真菌感染	1 (0.5%)	0	0	0	0
創傷感染	0	0	0	0	0
Intravascular hemolysis	1 (0.5%)	0	0	0	0
溶血	1 (0.5%)	0	0	0	0
リンパ球減少症	28 (14.9%)	19 (10.1%)	0	0	0
リンパ球減少症	28 (14.9%)	19 (10.1%)	0	0	0
好中球減少症	12 (6.4%)	5 (2.7%)	0	0	0
発熱性好中球減少症	0	0	0	0	0
好中球減少症	12 (6.4%)	5 (2.7%)	0	0	0
好中球減少性敗血症	0	0	0	0	0
血小板減少症	22 (11.7%)	5 (2.7%)	0	1 (0.5%)	0
血小板減少症	22 (11.7%)	5 (2.7%)	0	1 (0.5%)	0
腫瘍崩壊症候群	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
腫瘍崩壊症候群	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0

表 2.7.4-付録-48 TSFAE02_JRMP_PART2OF3:Number of Subjects With 1 or More Daratumumab Special Interest Treatment-emergent Adverse Events by MedDRA System-Organ Class, Preferred Term and Maximum Toxicity Grade; Safety Population (AMY3001)

	AMY3001 CyBorD				
	Toxicity Grade, n (%)				
	Total	Grade 3 or Higher	Grade 5	Serious	Discon

Key: CyBorD = cyclophosphamide-bortezomib-dexamethasone; D-CyBorD = daratumumab-cyclophosphamide-bortezomib-dexamethasone.
Key: TEAE = treatment-emergent adverse event.
Note: Adverse events are reported using MedDRA version 23.0.
Note: Percentages in the total column are calculated with the number of treated subjects in each group as denominator.

[TSFAE02_JRMP_PART2OF3.RTF] [JNJ-54767414\Z_RMP\DBR_MMY_AMY_2020\RE_MMY_AMY_2020\PROD\TSFAE02_JRMP.SAS] 18AUG2020, 16:53

表 2.7.4-付録-49 TSFAE02_JRMP_PART3OF3:Number of Subjects With 1 or More Daratumumab Special Interest Treatment-emergent Adverse Events by MedDRA System-Organ Class, Preferred Term and Maximum Toxicity Grade; Safety Population (AMY3001)

	Total				
	Toxicity Grade, n (%)				
	Total	Grade 3 or Higher	Grade 5	Serious	Discon
Analysis set: safety	381				
Total number of subjects with TEAE	259 (68.0%)	96 (25.2%)	3 (0.8%)	49 (12.9%)	0
Risk Category / MedDRA preferred term					
Infections	228 (59.8%)	51 (13.4%)	3 (0.8%)	47 (12.3%)	0
外耳道膿瘍	1 (0.3%)	0	0	0	0
アデノウイルス感染	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0
無症候性細菌尿	1 (0.3%)	0	0	0	0
細菌感染	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0
体部白癬	3 (0.8%)	0	0	0	0
気管支炎	14 (3.7%)	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0
カンピロバクター胃腸炎	1 (0.3%)	0	0	0	0
カンピロバクター感染	1 (0.3%)	0	0	0	0
カンジダ感染	2 (0.5%)	0	0	0	0
カンジダ性敗血症	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0
蜂巣炎	7 (1.8%)	3 (0.8%)	0	2 (0.5%)	0
慢性副鼻腔炎	1 (0.3%)	0	0	0	0
クロストリジウム性菌血症	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0
クロストリジウム・ディフィシレ感染	3 (0.8%)	2 (0.5%)	0	0	0
結膜炎	17 (4.5%)	0	0	0	0
細菌性結膜炎	1 (0.3%)	0	0	0	0
膀胱炎	2 (0.5%)	0	0	0	0
サイトメガロウイルス性腸炎	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0
感染性下痢	1 (0.3%)	0	0	0	0
憩室炎	2 (0.5%)	0	0	0	0
耳感染	3 (0.8%)	1 (0.3%)	0	0	0
感染性腸炎	1 (0.3%)	0	0	0	0
精巣上体炎	1 (0.3%)	0	0	0	0
丹毒	1 (0.3%)	0	0	0	0
大腸菌性菌血症	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0
大腸菌性尿路感染	1 (0.3%)	0	0	0	0
眼感染	3 (0.8%)	0	0	0	0
細菌性眼感染	1 (0.3%)	0	0	0	0
毛包炎	1 (0.3%)	0	0	0	0
皮膚真菌感染	1 (0.3%)	0	0	0	0
胃腸炎	9 (2.4%)	0	0	0	0
ウイルス性胃腸炎	1 (0.3%)	0	0	0	0
消化器カンジダ症	1 (0.3%)	0	0	0	0
消化管感染	2 (0.5%)	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0
歯肉炎	3 (0.8%)	0	0	0	0
ヘリコバクター性胃炎	1 (0.3%)	0	0	0	0
ヘルペス性皮膚炎	1 (0.3%)	0	0	0	0
単純ヘルペス再燃	1 (0.3%)	0	0	0	0
ヘルペスウイルス感染	2 (0.5%)	0	0	0	0
帯状疱疹	22 (5.8%)	2 (0.5%)	0	1 (0.3%)	0
麦粒腫	19 (5.0%)	0	0	0	0
感染	2 (0.5%)	0	0	0	0
インフルエンザ	13 (3.4%)	4 (1.0%)	0	3 (0.8%)	0
喉頭炎	1 (0.3%)	0	0	0	0
限局性感染	1 (0.3%)	0	0	0	0
下気道感染	10 (2.6%)	4 (1.0%)	0	4 (1.0%)	0

表 2.7.4-付録-49 TSFAE02_JRMP_PART3OF3:Number of Subjects With 1 or More Daratumumab Special Interest Treatment-emergent Adverse Events by MedDRA System-Organ Class, Preferred Term and Maximum Toxicity Grade; Safety Population (AMY3001)

	Total				
	Toxicity Grade, n (%)				
	Total	Grade 3 or Higher	Grade 5	Serious	Discon
ウイルス性下気道感染	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0
リンパ管炎	1 (0.3%)	0	0	0	0
上咽頭炎	30 (7.9%)	0	0	0	0
好中球減少性敗血症	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0
食道カンジダ症	2 (0.5%)	0	0	0	0
爪真菌症	1 (0.3%)	0	0	0	0
口腔カンジダ症	11 (2.9%)	0	0	0	0
口腔真菌感染	2 (0.5%)	0	0	0	0
骨髄炎	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0
中耳炎	4 (1.0%)	0	0	0	0
ウイルス性中耳炎	1 (0.3%)	0	0	0	0
パラインフルエンザウイルス感染	1 (0.3%)	0	0	0	0
爪囲炎	1 (0.3%)	0	0	0	0
腹膜炎	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0
百日咳	1 (0.3%)	0	0	0	0
咽頭炎	5 (1.3%)	0	0	0	0
肺炎	33 (8.7%)	23 (6.0%)	0	23 (6.0%)	0
肺炎球菌性肺炎	2 (0.5%)	2 (0.5%)	0	2 (0.5%)	0
術後創感染	1 (0.3%)	0	0	0	0
肺敗血症	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0
歯髄炎	1 (0.3%)	0	0	0	0
急性腎盂腎炎	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0
膿疱性皮疹	1 (0.3%)	0	0	0	0
ＲＳウイルス感染	2 (0.5%)	0	0	1 (0.3%)	0
気道感染	6 (1.6%)	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0
ウイルス性気道感染	1 (0.3%)	0	0	0	0
鼻炎	10 (2.6%)	0	0	0	0
ライノウイルス感染	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0
敗血症	7 (1.8%)	7 (1.8%)	2 (0.5%)	6 (1.6%)	0
敗血症性ショック	3 (0.8%)	3 (0.8%)	1 (0.3%)	3 (0.8%)	0
セラチア感染	1 (0.3%)	0	0	0	0
副鼻腔炎	7 (1.8%)	0	0	0	0
細菌性副鼻腔炎	1 (0.3%)	0	0	0	0
皮膚感染	3 (0.8%)	0	0	0	0
白癬感染	2 (0.5%)	0	0	0	0
足部白癬	1 (0.3%)	0	0	0	0
癜風	1 (0.3%)	0	0	0	0
扁桃炎	1 (0.3%)	0	0	0	0
歯膿瘍	2 (0.5%)	0	0	0	0
歯感染	4 (1.0%)	0	0	0	0
気管炎	1 (0.3%)	0	0	0	0
上気道感染	71 (18.6%)	2 (0.5%)	0	1 (0.3%)	0
細菌性上気道感染	1 (0.3%)	0	0	0	0
尿路感染	13 (3.4%)	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0
腟感染	1 (0.3%)	0	0	0	0
ウイルス感染	1 (0.3%)	0	0	0	0
ウイルス性上気道感染	3 (0.8%)	0	0	0	0
外陰部腟カンジダ症	2 (0.5%)	0	0	0	0
外陰腟真菌感染	1 (0.3%)	0	0	0	0
創傷感染	1 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)	0
Intravascular hemolysis	1 (0.3%)	0	0	0	0
溶血	1 (0.3%)	0	0	0	0
リンパ球減少症	64 (16.8%)	44 (11.5%)	0	1 (0.3%)	0
リンパ球減少症	64 (16.8%)	44 (11.5%)	0	1 (0.3%)	0
好中球減少症	34 (8.9%)	16 (4.2%)	0	3 (0.8%)	0
発熱性好中球減少症	2 (0.5%)	2 (0.5%)	0	1 (0.3%)	0

表 2.7.4-付録-49 TSFAE02_JRMP_PART3OF3:Number of Subjects With 1 or More Daratumumab Special Interest Treatment-emergent Adverse Events by MedDRA System-Organ Class, Preferred Term and Maximum Toxicity Grade; Safety Population (AMY3001)

	Total				
	Toxicity Grade, n (%)				
	Total	Grade 3 or Higher	Grade 5	Serious	Discon
好中球減少症	33 (8.7%)	15 (3.9%)	0	1 (0.3%)	0
好中球減少性敗血症	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)	0
血小板減少症	55 (14.4%)	11 (2.9%)	0	1 (0.3%)	0
血小板減少症	55 (14.4%)	11 (2.9%)	0	1 (0.3%)	0
腫瘍崩壊症候群	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0
腫瘍崩壊症候群	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0	0

Key: CyBorD = cyclophosphamide-bortezomib-dexamethasone; D-CyBorD = daratumumab-cyclophosphamide-bortezomib-dexamethasone.
Key: TEAE = treatment-emergent adverse event.
Note: Adverse events are reported using MedDRA version 23.0.
Note: Percentages in the total column are calculated with the number of treated subjects in each group as denominator.

[TSFAE02_JRMP_PART3OF3.RTF] [JNJ-54767414\Z_RMP\DBR_MMY_AMY_2020\RE_MMY_AMY_2020\PROD\TSFAE02_JRMP.SAS] 18AUG2020, 16:53

表 2.7.4-付録-50 TSFAE14:Number of Subjects with Treatment-emergent Peripheral Neuropathies by High Level Term and Preferred Term; Safety Analysis Set (Study 54767414AMY3001)

	CyBorD n (%)		Dara SC + CyBorD n (%)	
	All Grades	Grade 3 or 4	All Grades	Grade 3 or 4
Analysis set: safety	188		193	
Subjects with 1 or more treatment-emergent peripheral neuropathy	40 (21.3%)	5 (2.7%)	65 (33.7%)	6 (3.1%)
Higher level term Preferred term				
末梢性ニューロパチーＮＥＣ	40 (21.3%)	5 (2.7%)	65 (33.7%)	6 (3.1%)
末梢性感覚ニューロパチー	37 (19.7%)	4 (2.1%)	60 (31.1%)	5 (2.6%)
末梢性ニューロパチー	1 (0.5%)	0	4 (2.1%)	0
末梢性運動ニューロパチー	3 (1.6%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
末梢性感覚運動ニューロパチー	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)

Keys: CyBorD = cyclophosphamide-bortezomib-dexamethasone; Dara SC = daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
Note: Adverse events are reported using MedDRA Version 22.1.
Note: Toxicity grade is defined according to the NCI CTCAE (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events) Version 4.03.

[TSFAE14.RTF] [\\WILBTIA\WILBTIA02\JNJ JJAMY3001_U\DBL\TLF\TSFAE14.SAS] 16JUN2020, 15:45

表 2.7.4-付録-51 TSFAE15:Number of Subjects with Treatment-emergent Cardiac Disorders by High Level Term and Preferred Term; Safety Analysis Set (Study 54767414AMY3001)

	CyBorD n (%)		Dara SC + CyBorD n (%)	
	All Grades	Grade 3 or 4	All Grades	Grade 3 or 4
Analysis set: safety	188		193	
Subjects with 1 or more treatment-emergent cardiac disorders	41 (21.8%)	18 (9.6%)	63 (32.6%)	22 (11.4%)
Higher level term Preferred term				
上室性不整脈	11 (5.9%)	5 (2.7%)	21 (10.9%)	6 (3.1%)
心房細動	4 (2.1%)	1 (0.5%)	11 (5.7%)	3 (1.6%)
洞性頻脈	2 (1.1%)	1 (0.5%)	4 (2.1%)	0
心房粗動	1 (0.5%)	0	2 (1.0%)	2 (1.0%)
上室性頻脈	1 (0.5%)	0	2 (1.0%)	1 (0.5%)
洞性徐脈	2 (1.1%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
洞結節機能不全	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
上室性期外収縮	0	0	1 (0.5%)	0
心房頻脈	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0
心不全ＮＥＣ	14 (7.4%)	9 (4.8%)	18 (9.3%)	13 (6.7%)
心不全	10 (5.3%)	5 (2.7%)	16 (8.3%)	10 (5.2%)
うっ血性心不全	4 (2.1%)	4 (2.1%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)
心原性ショック	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
心徴候および症状ＮＥＣ	6 (3.2%)	0	12 (6.2%)	0
動悸	6 (3.2%)	0	11 (5.7%)	0
心不快感	0	0	1 (0.5%)	0
心室性不整脈および心停止	4 (2.1%)	0	8 (4.1%)	2 (1.0%)
心停止	3 (1.6%)	0	7 (3.6%)	2 (1.0%)
心室性不整脈	0	0	1 (0.5%)	0
心室性期外収縮	0	0	1 (0.5%)	0
心室性頻脈	1 (0.5%)	0	0	0
心拍障害ＮＥＣ	5 (2.7%)	0	7 (3.6%)	1 (0.5%)
徐脈	0	0	2 (1.0%)	0
頻脈	2 (1.1%)	0	2 (1.0%)	0
徐脈性不整脈	0	0	1 (0.5%)	0
心粗動	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
期外収縮	0	0	1 (0.5%)	0
不整脈	3 (1.6%)	0	0	0
虚血性冠動脈障害	7 (3.7%)	3 (1.6%)	4 (2.1%)	2 (1.0%)
狭心症	5 (2.7%)	1 (0.5%)	4 (2.1%)	2 (1.0%)
冠動脈攣縮	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
急性冠動脈症候群	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0
急性心筋梗塞	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0
心筋梗塞	2 (1.1%)	1 (0.5%)	0	0
心筋障害ＮＥＣ	2 (1.1%)	0	4 (2.1%)	0
拡張機能障害	0	0	2 (1.0%)	0
左室機能不全	0	0	1 (0.5%)	0
心室肥大	0	0	1 (0.5%)	0
心アミロイドーシス	1 (0.5%)	0	0	0
心拡大	1 (0.5%)	0	0	0
心障害ＮＥＣ	2 (1.1%)	1 (0.5%)	3 (1.6%)	2 (1.0%)
心障害	0	0	1 (0.5%)	0
心機能障害	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
心血管不全	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
心房血栓症	1 (0.5%)	0	0	0
心膜障害ＮＥＣ	1 (0.5%)	0	3 (1.6%)	0
心嚢液貯留	1 (0.5%)	0	3 (1.6%)	0
心伝導障害	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0

表 2.7.4-付録-51 TSFAE15:Number of Subjects with Treatment-emergent Cardiac Disorders by High Level Term and Preferred Term; Safety Analysis Set (Study 54767414AMY3001)

	CyBorD n (%)		Dara SC + CyBorD n (%)	
	All Grades	Grade 3 or 4	All Grades	Grade 3 or 4
左脚ブロック	0	0	1 (0.5%)	0
心室内伝導障害	1 (0.5%)	0	0	0
心不全徴候および症状	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0
肝頚静脈逆流	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0
非感染性心膜炎	0	0	1 (0.5%)	0
心膜炎	0	0	1 (0.5%)	0
心筋症	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0
心筋症	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0
左心室不全	1 (0.5%)	0	0	0
急性左室不全	1 (0.5%)	0	0	0
僧帽弁膜障害	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0
僧帽弁閉鎖不全症	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0

Keys: CyBorD = cyclophosphamide-bortezomib-dexamethasone; Dara SC = daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
Note: Adverse events are reported using MedDRA Version 22.1.
Note: Toxicity grade is defined according to the NCI CTCAE (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events) Version 4.03.

[TSFAE15.RTF] [\\WILBTIA\WILBTIA02\JNJ JJAMY3001_U\DBL\TLF\TSFAE15.SAS] 16JUN2020, 15:45

表 2.7.4-付録-52 TSFLAB04:Summary of Worst Toxicity Grade During Treatment in Hematology and Chemistry; Safety Analysis Set (Study 54767414AMY3001)

	CyBorD n(%)						Dara SC + CyBorD n(%)					
	Toxicity Grade						Toxicity Grade					
	Total	0	1	2	3	4	Total	0	1	2	3	4
Analysis set: safety	188						193					
Hematology												
Hemoglobin low (Anemia)	186	16	118	40	12		188	20	113	43	12	
	(98.9%)	(8.6%)	(63.4%)	(21.5%)	(6.5%)	0	(97.4%)	(10.6%)	(60.1%)	(22.9%)	(6.4%)	0
Neutrophils low (Neutropenia)	186	149	21	9	7		188	130	31	15	6	6
	(98.9%)	(80.1%)	(11.3%)	(4.8%)	(3.8%)	0	(97.4%)	(69.1%)	(16.5%)	(8.0%)	(3.2%)	(3.2%)
Platelets low (Thrombocytopenia)	186	103	72	4	6	1	188	93	76	13	4	2
	(98.9%)	(55.4%)	(38.7%)	(2.2%)	(3.2%)	(0.5%)	(97.4%)	(49.5%)	(40.4%)	(6.9%)	(2.1%)	(1.1%)
WBC low (Leukopenia)	186	95	64	19	8		188	72	71	31	9	5
	(98.9%)	(51.1%)	(34.4%)	(10.2%)	(4.3%)	0	(97.4%)	(38.3%)	(37.8%)	(16.5%)	(4.8%)	(2.7%)
Chemistry												
ALT high	185	136	48	1			188	123	57	2	5	1
	(98.4%)	(73.5%)	(25.9%)	(0.5%)	0	0	(97.4%)	(65.4%)	(30.3%)	(1.1%)	(2.7%)	(0.5%)
AST high	185	124	60		1		188	119	61	4	3	1
	(98.4%)	(67.0%)	(32.4%)	0	(0.5%)	0	(97.4%)	(63.3%)	(32.4%)	(2.1%)	(1.6%)	(0.5%)
Alkaline phosphatase high	186	124	47	10	5		190	101	74	8	7	
	(98.9%)	(66.7%)	(25.3%)	(5.4%)	(2.7%)	0	(98.4%)	(53.2%)	(38.9%)	(4.2%)	(3.7%)	0
Bilirubin high	185	158	21	5	1		188	164	16	7	1	
	(98.4%)	(85.4%)	(11.4%)	(2.7%)	(0.5%)	0	(97.4%)	(87.2%)	(8.5%)	(3.7%)	(0.5%)	0
Creatinine high	186	85	44	47	8	2	190	83	62	37	6	2
	(98.9%)	(45.7%)	(23.7%)	(25.3%)	(4.3%)	(1.1%)	(98.4%)	(43.7%)	(32.6%)	(19.5%)	(3.2%)	(1.1%)

Keys: CyBorD = cyclophosphamide-bortezomib-dexamethasone; Dara SC = daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
Keys: ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase; WBC = white blood cell.
Note: The laboratory toxicity grades are derived based on the NCI CTCAE (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events) Version 4.03. Grade 0 means normal. Subjects reported as Grade 0 are subjects with normal values or a value in the opposite direction (for laboratory tests with bidirectional toxicities defined).
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 denominator. Percentages for toxicity grade columns are calculated with the number of subjects in the total column as denominator. For each subject and each parameter, the worst toxicity grade is selected.
Results are based on both central and local lab data.

[TSFLAB04.RTF] [\\WILBTIA\WILBTIA02\JNJ JJAMY3001_U\DBL\TLF\TSFLAB04.SAS] 16JUN2020, 15:53

表 2.7.4-付録-53 TSFLAB04_JPN:Summary of Worst Toxicity Grade During Treatment in Hematology and Chemistry; Safety Analysis Set (Study 54767414AMY3001)

	CyBorD n (%)						Dara SC+CyBorD n (%)					
		Toxicity Grade						Toxicity Grade				
	Total	0	1	2	3	4	Total	0	1	2	3	4
Analysis set: Safety	13						15					
Hematology												
Hemoglobin low (Anemia)	13 (100.0%)	0	6 (46.2%)	5 (38.5%)	2 (15.4%)	0	15 (100.0%)	1 (6.7%)	6 (40.0%)	7 (46.7%)	1 (6.7%)	0
Neutrophils low (Neutropenia)	13 (100.0%)	8 (61.5%)	3 (23.1%)	1 (7.7%)	1 (7.7%)	0	15 (100.0%)	6 (40.0%)	4 (26.7%)	3 (20.0%)	0	2 (13.3%)
Platelets low (Thrombocytopenia)	13 (100.0%)	3 (23.1%)	8 (61.5%)	1 (7.7%)	1 (7.7%)	0	15 (100.0%)	4 (26.7%)	7 (46.7%)	4 (26.7%)	0	0
WBC low (Leukopenia)	13 (100.0%)	2 (15.4%)	8 (61.5%)	1 (7.7%)	2 (15.4%)	0	15 (100.0%)	2 (13.3%)	5 (33.3%)	6 (40.0%)	2 (13.3%)	0
Chemistry												
ALT high	13 (100.0%)	10 (76.9%)	2 (15.4%)	1 (7.7%)	0	0	15 (100.0%)	7 (46.7%)	6 (40.0%)	0	2 (13.3%)	0
AST high	13 (100.0%)	9 (69.2%)	3 (23.1%)	0	1 (7.7%)	0	15 (100.0%)	8 (53.3%)	5 (33.3%)	1 (6.7%)	1 (6.7%)	0
Alkaline phosphatase high	13 (100.0%)	6 (46.2%)	7 (53.8%)	0	0	0	15 (100.0%)	4 (26.7%)	8 (53.3%)	1 (6.7%)	2 (13.3%)	0
Bilirubin high	13 (100.0%)	11 (84.6%)	1 (7.7%)	1 (7.7%)	0	0	15 (100.0%)	13 (86.7%)	0	2 (13.3%)	0	0
Creatinine high	13 (100.0%)	4 (30.8%)	3 (23.1%)	5 (38.5%)	1 (7.7%)	0	15 (100.0%)	4 (26.7%)	7 (46.7%)	4 (26.7%)	0	0

Keys: CyBorD = cyclophosphamide-bortezomib-dexamethasone; Dara SC = daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
Keys: ALT=Alanine Aminotransferase; AST = Aspartate Aminotransferase; WBC = White Blood Cell.
Note: The laboratory toxicity grades are derived based on the NCI CTCAE (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events) Version 4.03. Grade 0 means normal. Subjects reported as Grade 0 are subjects with normal values or a value in the opposite direction (for laboratory tests with bidirectional toxicities defined).
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 denominator. Percentages for toxicity grade columns are calculated with the number of subjects in the total column as denominator. For each subject and each parameter, the worst toxicity grade is selected.
Results are based on both central and local lab data.

[TSFLAB04_JPN.RTF] [JNJ-54767414\AMY3001\DBR_CSR\RE_JAPAN_SAR\PROD\TSFLAB04_JPN.SAS] 24JUN2020, 09:40

表 2.7.4-付録-54 TSFAE08I_WT:Number of Subjects With Treatment-emergent Adverse Events Leading to Discontinuation of Study Treatment by Baseline Weight, System Organ Class and Preferred Term; Safety Analysis Set (Study 54767414AMY3001)

	CyBorD n (%)					Dara SC + CyBorD n (%)				
	Total	≤50 kg	>50 to 65 kg	>65 to 85 kg	> 85kg	Total	≤50 kg	>50 to 65 kg	>65 to 85 kg	> 85kg
Analysis set: Safety Analysis Set	188	11	61	71	45	193	9	53	95	36
Subjects with 1 or more TEAEs leading to Discontinuation of study treatment	8 (4.3%)	0	3 (4.9%)	2 (2.8%)	3 (6.7%)	8 (4.1%)	1 (11.1%)	0	6 (6.3%)	1 (2.8%)
感染症および寄生虫症	1 (0.5%)	0	0	0	1 (2.2%)	3 (1.6%)	0	0	3 (3.2%)	0
肺炎	1 (0.5%)	0	0	0	1 (2.2%)	1 (0.5%)	0	0	1 (1.1%)	0
肺敗血症	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	1 (1.1%)	0
敗血症性ショック	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	1 (1.1%)	0
心臓障害	2 (1.1%)	0	1 (1.6%)	1 (1.4%)	0	1 (0.5%)	0	0	1 (1.1%)	0
心血管不全	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	1 (1.1%)	0
心不全	2 (1.1%)	0	1 (1.6%)	1 (1.4%)	0	0	0	0	0	0
胃腸障害	2 (1.1%)	0	0	1 (1.4%)	1 (2.2%)	1 (0.5%)	1 (11.1%)	0	0	0
腹水	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (11.1%)	0	0	0
胃潰瘍	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (11.1%)	0	0	0
胃腸出血	1 (0.5%)	0	0	1 (1.4%)	0	0	0	0	0	0
悪心	1 (0.5%)	0	0	0	1 (2.2%)	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (1.1%)	0	0	0	2 (4.4%)	1 (0.5%)	0	0	0	1 (2.8%)
突然死	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (2.8%)
疲労	2 (1.1%)	0	0	0	2 (4.4%)	0	0	0	0	0
臨床検査	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (11.1%)	0	0	0
サイトメガロウイルス検査陽性	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (11.1%)	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	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	1 (1.1%)	0
膀胱癌	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	1 (1.1%)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	1 (1.1%)	0
誤嚥性肺炎	0	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	1 (1.1%)	0
血液およびリンパ系障害	1 (0.5%)	0	0	0	1 (2.2%)	0	0	0	0	0
血小板減少症	1 (0.5%)	0	0	0	1 (2.2%)	0	0	0	0	0
眼障害	1 (0.5%)	0	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	0	0
眼瞼炎	1 (0.5%)	0	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	0	0
精神障害	2 (1.1%)	0	2 (3.3%)	0	0	0	0	0	0	0
不安	1 (0.5%)	0	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4-付録-54 TSFAE08I_WT:Number of Subjects With Treatment-emergent Adverse Events Leading to Discontinuation of Study Treatment by Baseline Weight, System Organ Class and Preferred Term; Safety Analysis Set (Study 54767414AMY3001)

	CyBorD n (%)					Dara SC + CyBorD n (%)				
	Total	≤50 kg	>50 to 65 kg	>65 to 85 kg	> 85kg	Total	≤50 kg	>50 to 65 kg	>65 to 85 kg	> 85kg
うつ病	1 (0.5%)	0	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	0	0
易刺激性	1 (0.5%)	0	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	0	0
気分変化	1 (0.5%)	0	1 (1.6%)	0	0	0	0	0	0	0

Keys: CyBorD = cyclophosphamide-bortezomib-dexamethasone; Dara SC = daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
Key: TEAE = treatment-emergent adverse event.
Note: This table includes AEs leading to discontinuation of all study treatment due to an adverse event on the end of treatment CRF page. Adverse events are reported using MedDRA Version 22.1
Note: Toxicity grade is defined according to the NCI CTCAE (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events) Version 4.03.

[TSFAE08I_WT.RTF] [JNJ-54767414\AMY3001\DBR_CSR\RE_CSR\PROD\TSFAE08I_WT.SAS] 26JUN2020, 18:59

表 2.7.4-付録-55 TSFAE15A1Z:Number of Subjects with Treatment-emergent Cardiac Disorders by System Organ Class, Preferred Term and Baseline Cardiac Stage I; Safety Analysis Set (Study 54767414AMY3001)

	CyBorD		Dara SC + CyBorD	
	All Grades n (%)	Grade 3 or 4 n (%)	All Grades n (%)	Grade 3 or 4 n (%)
Analysis set: Safety Analysis Set	42		46	
Subjects with 1 or more treatment-emergent cardiac disorders	2 (4.8%)	1 (2.4%)	3 (6.5%)	0
MedDRA system organ class/ Preferred term				
心臓障害	2 (4.8%)	1 (2.4%)	3 (6.5%)	0
拡張機能障害	0	0	1 (2.2%)	0
動悸	0	0	1 (2.2%)	0
心嚢液貯留	0	0	1 (2.2%)	0
不整脈	1 (2.4%)	0	0	0
心筋症	1 (2.4%)	1 (2.4%)	0	0
心室内伝導障害	1 (2.4%)	0	0	0
洞性徐脈	1 (2.4%)	0	0	0

Keys: CyBorD = cyclophosphamide-bortezomib-dexamethasone; Dara SC = daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
Note: Adverse events are reported using MedDRA Version 22.1.
Note: Toxicity grade is defined according to the NCI CTCAE (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events) Version 4.03.

[TSFAE15A1Z.RTF] [JNJ-54767414\AMY3001\DBR_CSR\RE_CSR\PROD\TSFAE15A1Z.SAS] 29JUL2020, 10:41

表 2.7.4-付録-56 TSFAE15A2Z:Number of Subjects with Treatment-emergent Cardiac Disorders by System Organ Class, Preferred Term and Baseline Cardiac Stage II; Safety Analysis Set (Study 54767414AMY3001)

	CyBorD		Dara SC + CyBorD	
	All Grades n (%)	Grade 3 or 4 n (%)	All Grades n (%)	Grade 3 or 4 n (%)
Analysis set: Safety Analysis Set	79		75	
Subjects with 1 or more treatment-emergent cardiac disorders	14 (17.7%)	5 (6.3%)	28 (37.3%)	9 (12.0%)
MedDRA system organ class/ Preferred term				
心臓障害	14 (17.7%)	5 (6.3%)	28 (37.3%)	9 (12.0%)
動悸	3 (3.8%)	0	8 (10.7%)	0
心房細動	2 (2.5%)	1 (1.3%)	5 (6.7%)	1 (1.3%)
心不全	2 (2.5%)	1 (1.3%)	4 (5.3%)	2 (2.7%)
狭心症	2 (2.5%)	1 (1.3%)	3 (4.0%)	2 (2.7%)
徐脈	0	0	2 (2.7%)	0
心停止	2 (2.5%)	0	2 (2.7%)	2 (2.7%)
洞性頻脈	2 (2.5%)	1 (1.3%)	2 (2.7%)	0
頻脈	1 (1.3%)	0	2 (2.7%)	0
冠動脈攣縮	0	0	1 (1.3%)	1 (1.3%)
心房粗動	0	0	1 (1.3%)	1 (1.3%)
心障害	0	0	1 (1.3%)	0
心機能障害	0	0	1 (1.3%)	1 (1.3%)
うっ血性心不全	0	0	1 (1.3%)	1 (1.3%)
心原性ショック	0	0	1 (1.3%)	1 (1.3%)
拡張機能障害	0	0	1 (1.3%)	0
左室機能不全	0	0	1 (1.3%)	0
心嚢液貯留	1 (1.3%)	0	1 (1.3%)	0
心膜炎	0	0	1 (1.3%)	0
上室性頻脈	1 (1.3%)	0	1 (1.3%)	1 (1.3%)
心室性不整脈	0	0	1 (1.3%)	0
心室性期外収縮	0	0	1 (1.3%)	0
急性冠動脈症候群	1 (1.3%)	1 (1.3%)	0	0
不整脈	1 (1.3%)	0	0	0
心拡大	1 (1.3%)	0	0	0
心筋梗塞	1 (1.3%)	1 (1.3%)	0	0

表 2.7.4-付録-56 TSFAE15A2Z:Number of Subjects with Treatment-emergent Cardiac Disorders by System Organ Class, Preferred Term and Baseline Cardiac Stage II; Safety Analysis Set (Study 54767414AMY3001)

	CyBorD		Dara SC + CyBorD	
	All Grades n (%)	Grade 3 or 4 n (%)	All Grades n (%)	Grade 3 or 4 n (%)
洞性徐脈	1 (1.3%)	1 (1.3%)	0	0
心室性頻脈	1 (1.3%)	0	0	0

Keys: CyBorD = cyclophosphamide-bortezomib-dexamethasone; Dara SC = daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
Note: Adverse events are reported using MedDRA Version 22.1.
Note: Toxicity grade is defined according to the NCI CTCAE (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events) Version 4.03.

[TSFAE15A2Z.RTF] [JNJ-54767414\AMY3001\DBR_CSR\RE_CSR\PROD\TSFAE15A2Z.SAS] 29JUL2020, 10:37

表 2.7.4-付録-57 TSFAE15A3Z:Number of Subjects with Treatment-emergent Cardiac Disorders by System Organ Class, Preferred Term and Baseline Cardiac Stage IIIa/IIIb; Safety Analysis Set (Study 54767414AMY3001)

	CyBorD		Dara SC + CyBorD	
	All Grades n (%)	Grade 3 or 4 n (%)	All Grades n (%)	Grade 3 or 4 n (%)
Analysis set: Safety Analysis Set	67		72	
Subjects with 1 or more treatment-emergent cardiac disorders	25 (37.3%)	12 (17.9%)	32 (44.4%)	13 (18.1%)
MedDRA system organ class/ Preferred term				
心臓障害	25 (37.3%)	12 (17.9%)	32 (44.4%)	13 (18.1%)
心不全	8 (11.9%)	4 (6.0%)	12 (16.7%)	8 (11.1%)
心房細動	2 (3.0%)	0	6 (8.3%)	2 (2.8%)
心停止	1 (1.5%)	0	5 (6.9%)	0
動悸	3 (4.5%)	0	2 (2.8%)	0
洞性頻脈	0	0	2 (2.8%)	0
狭心症	3 (4.5%)	0	1 (1.4%)	0
心房粗動	1 (1.5%)	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)
徐脈性不整脈	0	0	1 (1.4%)	0
左脚ブロック	0	0	1 (1.4%)	0
心不快感	0	0	1 (1.4%)	0
うっ血性心不全	4 (6.0%)	4 (6.0%)	1 (1.4%)	1 (1.4%)
心粗動	0	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)
心血管不全	0	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)
期外収縮	0	0	1 (1.4%)	0
肝頚静脈逆流	1 (1.5%)	0	1 (1.4%)	0
心嚢液貯留	0	0	1 (1.4%)	0
洞性徐脈	0	0	1 (1.4%)	0
洞結節機能不全	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.4%)	0
上室性期外収縮	0	0	1 (1.4%)	0
上室性頻脈	0	0	1 (1.4%)	0
心室肥大	0	0	1 (1.4%)	0
急性左室不全	1 (1.5%)	0	0	0
急性心筋梗塞	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0
不整脈	1 (1.5%)	0	0	0
心房頻脈	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0

表 2.7.4-付録-57 TSFAE15A3Z:Number of Subjects with Treatment-emergent Cardiac Disorders by System Organ Class, Preferred Term and Baseline Cardiac Stage IIIa/IIIb; Safety Analysis Set (Study 54767414AMY3001)

	CyBorD		Dara SC + CyBorD	
	All Grades n (%)	Grade 3 or 4 n (%)	All Grades n (%)	Grade 3 or 4 n (%)
心房血栓症	1 (1.5%)	0	0	0
心アミロイドーシス	1 (1.5%)	0	0	0
心機能障害	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0
僧帽弁閉鎖不全症	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0
心筋梗塞	1 (1.5%)	0	0	0
頻脈	1 (1.5%)	0	0	0

Keys: CyBorD = cyclophosphamide-bortezomib-dexamethasone; Dara SC = daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
Note: Adverse events are reported using MedDRA Version 22.1.
Note: Toxicity grade is defined according to the NCI CTCAE (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events) Version 4.03.

[TSFAE15A3Z.RTF] [JNJ-54767414\AMY3001\DBR_CSR\RE_CSR\PROD\TSFAE15A3Z.SAS] 29JUL2020, 10:37

表 2.7.4-付録-58 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
(Studies 54767414MMY3012 SC 4MSU and 54767414AMY3001 D-CyBorD)

	MMY3012 SC 4MSU	AMY3001 D-CyBorD	Total
Analysis set: safety	260	193	453
Total number of subjects with TEAE related to daratumumab treatment	134 (51.5%)	110 (57.0%)	244 (53.9%)
MedDRA system organ class/preferred term			
血液およびリンパ系障害	62 (23.8%)	47 (24.4%)	109 (24.1%)
貧血	21 (8.1%)	21 (10.9%)	42 (9.3%)
血小板減少症	24 (9.2%)	16 (8.3%)	40 (8.8%)
好中球減少症	32 (12.3%)	7 (3.6%)	39 (8.6%)
リンパ球減少症	12 (4.6%)	26 (13.5%)	38 (8.4%)
白血球減少症	8 (3.1%)	6 (3.1%)	14 (3.1%)
発熱性好中球減少症	1 (0.4%)	1 (0.5%)	2 (0.4%)
白血球増加症	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
一般・全身障害および投与部位の状態	53 (20.4%)	54 (28.0%)	107 (23.6%)
疲労	14 (5.4%)	18 (9.3%)	32 (7.1%)
発熱	15 (5.8%)	9 (4.7%)	24 (5.3%)
悪寒	14 (5.4%)	6 (3.1%)	20 (4.4%)
注射部位紅斑	4 (1.5%)	10 (5.2%)	14 (3.1%)
無力症	2 (0.8%)	7 (3.6%)	9 (2.0%)
注射部位疼痛	1 (0.4%)	6 (3.1%)	7 (1.5%)
インフルエンザ様疾患	3 (1.2%)	0	3 (0.7%)
注射部位内出血	0	3 (1.6%)	3 (0.7%)
注射部位そう痒感	2 (0.8%)	1 (0.5%)	3 (0.7%)
末梢性浮腫	1 (0.4%)	2 (1.0%)	3 (0.7%)
注入部位疼痛	0	2 (1.0%)	2 (0.4%)
注射部位腫脹	1 (0.4%)	1 (0.5%)	2 (0.4%)
倦怠感	1 (0.4%)	1 (0.5%)	2 (0.4%)
非心臓性胸痛	2 (0.8%)	0	2 (0.4%)
顔面腫脹	0	2 (1.0%)	2 (0.4%)
胸痛	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
全身健康状態悪化	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
注射部位変色	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
注射部位血腫	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
注射部位出血	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
注射部位蕁麻疹	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
限局性浮腫	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
感染症および寄生虫症	34 (13.1%)	42 (21.8%)	76 (16.8%)
上気道感染	9 (3.5%)	16 (8.3%)	25 (5.5%)
肺炎	8 (3.1%)	9 (4.7%)	17 (3.8%)
上咽頭炎	4 (1.5%)	5 (2.6%)	9 (2.0%)
帯状疱疹	1 (0.4%)	3 (1.6%)	4 (0.9%)
下気道感染	2 (0.8%)	2 (1.0%)	4 (0.9%)
敗血症	1 (0.4%)	2 (1.0%)	3 (0.7%)
尿路感染	3 (1.2%)	0	3 (0.7%)
細菌感染	1 (0.4%)	1 (0.5%)	2 (0.4%)
気管支炎	1 (0.4%)	1 (0.5%)	2 (0.4%)
Ｂ型肝炎再活性化	2 (0.8%)	0	2 (0.4%)
インフルエンザ	1 (0.4%)	1 (0.5%)	2 (0.4%)
口腔カンジダ症	0	2 (1.0%)	2 (0.4%)
口腔ヘルペス	2 (0.8%)	0	2 (0.4%)
中耳炎	0	2 (1.0%)	2 (0.4%)
気道感染	1 (0.4%)	1 (0.5%)	2 (0.4%)
鼻炎	1 (0.4%)	1 (0.5%)	2 (0.4%)
敗血症性ショック	0	2 (1.0%)	2 (0.4%)

表 2.7.4-付録-58 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
(Studies 54767414MMY3012 SC 4MSU and 54767414AMY3001 D-CyBorD)

	MMY3012 SC 4MSU	AMY3001 D-CyBorD	Total
急性副鼻腔炎	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
カンピロバクター胃腸炎	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
蜂巣炎	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
結膜炎	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
サイトメガロウイルス感染再燃	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
耳感染	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
大腸菌性菌血症	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
真菌感染	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
せつ	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
歯肉炎	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
喉頭炎	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
好中球減少性敗血症	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
眼帯状疱疹	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
口腔真菌感染	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
肺敗血症	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
急性腎盂腎炎	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
膿疱性皮疹	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
副鼻腔炎	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
歯感染	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
外陰部腟カンジダ症	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
胃腸障害	18 (6.9%)	27 (14.0%)	45 (9.9%)
下痢	11 (4.2%)	15 (7.8%)	26 (5.7%)
悪心	8 (3.1%)	6 (3.1%)	14 (3.1%)
便秘	2 (0.8%)	7 (3.6%)	9 (2.0%)
嘔吐	4 (1.5%)	2 (1.0%)	6 (1.3%)
腹痛	0	2 (1.0%)	2 (0.4%)
口内炎	1 (0.4%)	1 (0.5%)	2 (0.4%)
上腹部痛	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
口角口唇炎	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
腹水	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
口内乾燥	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
血便排泄	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
膵炎	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
上部消化管出血	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	23 (8.8%)	15 (7.8%)	38 (8.4%)
呼吸困難	7 (2.7%)	4 (2.1%)	11 (2.4%)
鼻閉	6 (2.3%)	3 (1.6%)	9 (2.0%)
咳嗽	6 (2.3%)	1 (0.5%)	7 (1.5%)
鼻漏	1 (0.4%)	2 (1.0%)	3 (0.7%)
鼻出血	1 (0.4%)	1 (0.5%)	2 (0.4%)
しゃっくり	1 (0.4%)	1 (0.5%)	2 (0.4%)
口腔咽頭痛	1 (0.4%)	1 (0.5%)	2 (0.4%)
湿性咳嗽	1 (0.4%)	1 (0.5%)	2 (0.4%)
気管支反応性亢進	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
気管支拡張症	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
発声障害	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
胸水症	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
喉頭の炎症	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
口腔咽頭不快感	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
肺臓炎	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
アレルギー性鼻炎	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
咽喉刺激感	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
咽喉絞扼感	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
皮膚および皮下組織障害	9 (3.5%)	22 (11.4%)	31 (6.8%)
そう痒症	3 (1.2%)	3 (1.6%)	6 (1.3%)

表 2.7.4-付録-58 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
(Studies 54767414MMY3012 SC 4MSU and 54767414AMY3001 D-CyBorD)

	MMY3012 SC 4MSU	AMY3001 D-CyBorD	Total
発疹	0	6 (3.1%)	6 (1.3%)
紅斑	2 (0.8%)	2 (1.0%)	4 (0.9%)
皮膚乾燥	0	2 (1.0%)	2 (0.4%)
多汗症	1 (0.4%)	1 (0.5%)	2 (0.4%)
爪の障害	0	2 (1.0%)	2 (0.4%)
斑状丘疹状皮疹	1 (0.4%)	1 (0.5%)	2 (0.4%)
敏感肌	0	2 (1.0%)	2 (0.4%)
褥瘡性潰瘍	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
斑状出血	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
爪変色	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
皮膚疼痛	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
斑状皮疹	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
丘疹性皮疹	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
そう痒性皮疹	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
皮膚変色	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
皮膚色素過剰	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
皮膚刺激	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
神経系障害	12 (4.6%)	16 (8.3%)	28 (6.2%)
頭痛	3 (1.2%)	6 (3.1%)	9 (2.0%)
浮動性めまい	4 (1.5%)	4 (2.1%)	8 (1.8%)
末梢性感覚ニューロパチー	2 (0.8%)	1 (0.5%)	3 (0.7%)
振戦	2 (0.8%)	1 (0.5%)	3 (0.7%)
味覚不全	0	2 (1.0%)	2 (0.4%)
自律神経ニューロパチー	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
注意力障害	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
嗜眠	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
錯感覚	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
ヘルペス後神経痛	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
失神寸前の状態	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
失神	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
三叉神経痛	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
臨床検査	6 (2.3%)	19 (9.8%)	25 (5.5%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.8%)	3 (1.6%)	5 (1.1%)
αヒドロキシ酪酸脱水素酵素増加	0	4 (2.1%)	4 (0.9%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.4%)	3 (1.6%)	4 (0.9%)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.4%)	3 (1.6%)	4 (0.9%)
血中乳酸脱水素酵素増加	0	4 (2.1%)	4 (0.9%)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	4 (2.1%)	4 (0.9%)
体重減少	0	4 (2.1%)	4 (0.9%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	2 (1.0%)	2 (0.4%)
Ｃ－反応性蛋白増加	1 (0.4%)	1 (0.5%)	2 (0.4%)
酸素飽和度低下	2 (0.8%)	0	2 (0.4%)
血中クレアチニン増加	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
Ｃ－反応性蛋白減少	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
サイトメガロウイルス検査陽性	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
Ａ型インフルエンザウイルス検査陽性	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
リパーゼ増加	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
体重増加	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
代謝および栄養障害	9 (3.5%)	12 (6.2%)	21 (4.6%)
食欲減退	2 (0.8%)	4 (2.1%)	6 (1.3%)
低ナトリウム血症	1 (0.4%)	4 (2.1%)	5 (1.1%)
低カルシウム血症	2 (0.8%)	2 (1.0%)	4 (0.9%)
低アルブミン血症	1 (0.4%)	2 (1.0%)	3 (0.7%)
低カリウム血症	1 (0.4%)	2 (1.0%)	3 (0.7%)

表 2.7.4-付録-58 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
(Studies 54767414MMY3012 SC 4MSU and 54767414AMY3001 D-CyBorD)

	MMY3012 SC 4MSU	AMY3001 D-CyBorD	Total
高カリウム血症	0	2 (1.0%)	2 (0.4%)
高尿酸血症	1 (0.4%)	1 (0.5%)	2 (0.4%)
電解質失調	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
体液貯留	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
高血糖	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
低マグネシウム血症	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
低リン酸血症	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
筋骨格系および結合組織障害	6 (2.3%)	11 (5.7%)	17 (3.8%)
筋痙縮	2 (0.8%)	4 (2.1%)	6 (1.3%)
筋肉痛	1 (0.4%)	4 (2.1%)	5 (1.1%)
関節痛	2 (0.8%)	1 (0.5%)	3 (0.7%)
背部痛	0	3 (1.6%)	3 (0.7%)
筋力低下	1 (0.4%)	1 (0.5%)	2 (0.4%)
筋骨格系胸痛	1 (0.4%)	1 (0.5%)	2 (0.4%)
四肢痛	0	2 (1.0%)	2 (0.4%)
結合組織の炎症	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
筋骨格痛	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
血管障害	8 (3.1%)	4 (2.1%)	12 (2.6%)
高血圧	6 (2.3%)	2 (1.0%)	8 (1.8%)
低血圧	1 (0.4%)	1 (0.5%)	2 (0.4%)
深部静脈血栓症	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
高血圧クリーゼ	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
心臓障害	2 (0.8%)	8 (4.1%)	10 (2.2%)
心不全	1 (0.4%)	2 (1.0%)	3 (0.7%)
頻脈	1 (0.4%)	1 (0.5%)	2 (0.4%)
心房細動	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
心房粗動	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
心停止	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
心原性ショック	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
期外収縮	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
免疫系障害	1 (0.4%)	4 (2.1%)	5 (1.1%)
低ヶグロブリン血症	0	2 (1.0%)	2 (0.4%)
節足動物咬傷アレルギー	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
季節性アレルギー	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
続発性免疫不全症	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
傷害、中毒および処置合併症	3 (1.2%)	2 (1.0%)	5 (1.1%)
挫傷	2 (0.8%)	0	2 (0.4%)
生着遅延	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
転倒	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
皮下血腫	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
眼障害	1 (0.4%)	2 (1.0%)	3 (0.7%)
眼瞼炎	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
眼瞼痙攣	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
眼瞼浮腫	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
流涙増加	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
腎および尿路障害	0	3 (1.6%)	3 (0.7%)
腎機能障害	0	2 (1.0%)	2 (0.4%)
排尿異常	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
生殖系および乳房障害	2 (0.8%)	1 (0.5%)	3 (0.7%)
外陰腟そう痒症	2 (0.8%)	0	2 (0.4%)
無月経	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
肝胆道系障害	0	2 (1.0%)	2 (0.4%)
高ビリルビン血症	0	2 (1.0%)	2 (0.4%)
耳および迷路障害	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
耳鳴	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)

表 2.7.4-付録-58 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
(Studies 54767414MMY3012 SC 4MSU and 54767414AMY3001 D-CyBorD)

	MMY3012 SC 4MSU	AMY3001 D-CyBorD	Total
回転性めまい	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
皮膚乳頭腫	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)

Key: D-CyBorD = daratumumab-cyclophosphamide-bortezomib-dexamethasone; Dara SC=daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
Key: TEAE=Treatment-emergent Adverse Event.
Note: Adverse events were coded using MedDRA Version 23.0.
Note: Percentages are calculated with the number of subjects in each group as denominator

[TSFAE01_JPI.RTF] [JNJ-54767414\Z_RMP\DBR_MMY_AMY_2020\RE_MMY_AMY_2020\PROD\TSFAE01_JPI.SAS]
18AUG2020, 16:52

表 2.7.4-付録-59 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
(Studies 54767414MMY3012 SC 4MSU and 54767414AMY3001 D-CyBorD)

	MMY3012 SC 4MSU	AMY3001 D-CyBorD	Total
Analysis set: safety	260	193	453
Total number of subjects with TEAE IRR related to daratumumab treatment	80 (30.8%)	53 (27.5%)	133 (29.4%)
MedDRA system organ class/preferred term			
一般・全身障害および投与部位の状態	39 (15.0%)	24 (12.4%)	63 (13.9%)
悪寒	13 (5.0%)	3 (1.6%)	16 (3.5%)
発熱	13 (5.0%)	3 (1.6%)	16 (3.5%)
疲労	8 (3.1%)	6 (3.1%)	14 (3.1%)
注射部位紅斑	4 (1.5%)	7 (3.6%)	11 (2.4%)
無力症	2 (0.8%)	6 (3.1%)	8 (1.8%)
胸痛	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
インフルエンザ様疾患	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
非心臓性胸痛	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
顔面腫脹	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	18 (6.9%)	8 (4.1%)	26 (5.7%)
呼吸困難	7 (2.7%)	4 (2.1%)	11 (2.4%)
鼻閉	4 (1.5%)	1 (0.5%)	5 (1.1%)
咳嗽	3 (1.2%)	0	3 (0.7%)
鼻漏	1 (0.4%)	1 (0.5%)	2 (0.4%)
発声障害	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
口腔咽頭不快感	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
口腔咽頭痛	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
湿性咳嗽	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
アレルギー性鼻炎	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
咽喉刺激感	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
咽喉絞扼感	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
血液およびリンパ系障害	13 (5.0%)	12 (6.2%)	25 (5.5%)
貧血	6 (2.3%)	8 (4.1%)	14 (3.1%)
血小板減少症	7 (2.7%)	6 (3.1%)	13 (2.9%)
胃腸障害	10 (3.8%)	15 (7.8%)	25 (5.5%)
下痢	6 (2.3%)	9 (4.7%)	15 (3.3%)
悪心	3 (1.2%)	5 (2.6%)	8 (1.8%)
嘔吐	3 (1.2%)	1 (0.5%)	4 (0.9%)
腹痛	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
上腹部痛	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
神経系障害	7 (2.7%)	9 (4.7%)	16 (3.5%)
浮動性めまい	4 (1.5%)	3 (1.6%)	7 (1.5%)
頭痛	1 (0.4%)	4 (2.1%)	5 (1.1%)
振戦	2 (0.8%)	1 (0.5%)	3 (0.7%)
味覚不全	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
錯感覚	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
皮膚および皮下組織障害	5 (1.9%)	6 (3.1%)	11 (2.4%)
そう痒症	2 (0.8%)	2 (1.0%)	4 (0.9%)
紅斑	2 (0.8%)	1 (0.5%)	3 (0.7%)
多汗症	1 (0.4%)	1 (0.5%)	2 (0.4%)
発疹	0	2 (1.0%)	2 (0.4%)
そう痒性皮疹	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
筋骨格系および結合組織障害	4 (1.5%)	5 (2.6%)	9 (2.0%)
筋痙縮	2 (0.8%)	2 (1.0%)	4 (0.9%)
関節痛	1 (0.4%)	1 (0.5%)	2 (0.4%)
背部痛	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
筋骨格系胸痛	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
筋骨格痛	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)

表 2.7.4-付録-59 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
(Studies 54767414MMY3012 SC 4MSU and 54767414AMY3001 D-CyBorD)

	MMY3012 SC 4MSU	AMY3001 D-CyBorD	Total
筋肉痛	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
感染症および寄生虫症	2 (0.8%)	4 (2.1%)	6 (1.3%)
上気道感染	2 (0.8%)	2 (1.0%)	4 (0.9%)
上咽頭炎	0	2 (1.0%)	2 (0.4%)
血管障害	5 (1.9%)	1 (0.5%)	6 (1.3%)
高血圧	4 (1.5%)	1 (0.5%)	5 (1.1%)
高血圧クリーゼ	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
心臓障害	1 (0.4%)	1 (0.5%)	2 (0.4%)
頻脈	1 (0.4%)	1 (0.5%)	2 (0.4%)
眼障害	1 (0.4%)	1 (0.5%)	2 (0.4%)
眼瞼痙攣	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
眼瞼浮腫	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
流涙増加	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)
臨床検査	2 (0.8%)	0	2 (0.4%)
酸素飽和度低下	2 (0.8%)	0	2 (0.4%)
耳および迷路障害	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
回転性めまい	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
免疫系障害	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
季節性アレルギー	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)

Key: D-CyBorD = daratumumab-cyclophosphamide-bortezomib-dexamethasone; Dara SC=daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
Key: TEAE=Treatment-emergent Adverse Event.
Note: Adverse events were coded using MedDRA Version 23.0.
Note: Percentages are calculated with the number of subjects in each group as denominator

[TSFAE02_JPI.RTF] [JNJ-54767414\Z_RMP\DBR_MMY_AMY_2020\RE_MMY_AMY_2020\PROD\TSFAE02_JPI.SAS]
18AUG2020, 16:53

表 2.7.4-付録-60 TSFAE03_JPI:Number of Subjects With 1 or More Treatment-emergent Adverse Events Related to Velcade Treatment by MedDRA System-Organ Class and Preferred Term; Safety Population (Study 54767414AMY3001)

	AMY3001 D-CyBorD	Japanese in AMY3001 D-CyBorD
Analysis set: safety	193	15
Total number of subjects with TEAE related to Velcade treatment	156 (80.8%)	13 (86.7%)
MedDRA system organ class/preferred term		
神経系障害	78 (40.4%)	2 (13.3%)
末梢性感覚ニューロパチー	52 (26.9%)	1 (6.7%)
神経痛	11 (5.7%)	0
浮動性めまい	9 (4.7%)	0
味覚不全	5 (2.6%)	0
失神	5 (2.6%)	1 (6.7%)
末梢性ニューロパチー	4 (2.1%)	0
錯感覚	4 (2.1%)	0
感覚鈍麻	3 (1.6%)	0
頭痛	2 (1.0%)	0
反射消失	1 (0.5%)	0
自律神経ニューロパチー	1 (0.5%)	0
平衡障害	1 (0.5%)	0
異常感覚	1 (0.5%)	0
末梢性感覚運動ニューロパチー	1 (0.5%)	0
ヘルペス後神経痛	1 (0.5%)	0
失神寸前の状態	1 (0.5%)	0
胃腸障害	74 (38.3%)	6 (40.0%)
便秘	37 (19.2%)	5 (33.3%)
下痢	34 (17.6%)	1 (6.7%)
悪心	16 (8.3%)	0
嘔吐	6 (3.1%)	0
腹部膨満	5 (2.6%)	0
腹痛	4 (2.1%)	0
上腹部痛	3 (1.6%)	0
腹部不快感	1 (0.5%)	0
腹水	1 (0.5%)	1 (6.7%)
虚血性大腸炎	1 (0.5%)	0
齲歯	1 (0.5%)	0
口内乾燥	1 (0.5%)	0
鼓腸	1 (0.5%)	0
血便排泄	1 (0.5%)	0
痔核	1 (0.5%)	0
口腔内潰瘍形成	1 (0.5%)	0
膵炎	1 (0.5%)	0
口の錯感覚	1 (0.5%)	0
口内炎	1 (0.5%)	0
舌変色	1 (0.5%)	0
血液およびリンパ系障害	54 (28.0%)	4 (26.7%)
血小板減少症	26 (13.5%)	2 (13.3%)
リンパ球減少症	22 (11.4%)	4 (26.7%)
貧血	21 (10.9%)	0
好中球減少症	7 (3.6%)	0
白血球減少症	5 (2.6%)	1 (6.7%)
一般・全身障害および投与部位の状態	53 (27.5%)	3 (20.0%)
疲労	21 (10.9%)	0
注射部位紅斑	14 (7.3%)	3 (20.0%)
無力症	12 (6.2%)	0
注射部位内出血	3 (1.6%)	0

表 2.7.4-付録-60 TSFAE03_JPI:Number of Subjects With 1 or More Treatment-emergent Adverse Events Related to Velcade Treatment by MedDRA System-Organ Class and Preferred Term; Safety Population (Study 54767414AMY3001)

	AMY3001 D-CyBorD	Japanese in AMY3001 D-CyBorD
発熱	3 (1.6%)	0
注射部位変色	2 (1.0%)	0
注射部位疼痛	2 (1.0%)	0
末梢性浮腫	2 (1.0%)	0
適用部位紅斑	1 (0.5%)	0
悪寒	1 (0.5%)	0
歩行障害	1 (0.5%)	0
全身健康状態悪化	1 (0.5%)	0
全身性浮腫	1 (0.5%)	0
注入部位疼痛	1 (0.5%)	0
注射部位乾燥	1 (0.5%)	0
注射部位反応	1 (0.5%)	0
限局性浮腫	1 (0.5%)	0
倦怠感	1 (0.5%)	0
粘膜乾燥	1 (0.5%)	0
感染症および寄生虫症	45 (23.3%)	3 (20.0%)
上気道感染	11 (5.7%)	0
帯状疱疹	7 (3.6%)	1 (6.7%)
肺炎	7 (3.6%)	0
麦粒腫	5 (2.6%)	0
敗血症	3 (1.6%)	0
結膜炎	2 (1.0%)	1 (6.7%)
上咽頭炎	2 (1.0%)	0
口腔カンジダ症	2 (1.0%)	0
鼻炎	2 (1.0%)	0
敗血症性ショック	2 (1.0%)	0
細菌感染	1 (0.5%)	0
カンピロバクター胃腸炎	1 (0.5%)	0
大腸菌性菌血症	1 (0.5%)	1 (6.7%)
歯肉炎	1 (0.5%)	0
下気道感染	1 (0.5%)	0
リンパ管炎	1 (0.5%)	0
口腔真菌感染	1 (0.5%)	0
中耳炎	1 (0.5%)	0
肺敗血症	1 (0.5%)	0
急性腎盂腎炎	1 (0.5%)	0
膿疱性皮疹	1 (0.5%)	0
気道感染	1 (0.5%)	0
尿路感染	1 (0.5%)	0
外陰部腟カンジダ症	1 (0.5%)	0
皮膚および皮下組織障害	22 (11.4%)	3 (20.0%)
紅斑	7 (3.6%)	0
発疹	4 (2.1%)	2 (13.3%)
皮膚乾燥	3 (1.6%)	0
脱毛症	2 (1.0%)	0
爪変色	2 (1.0%)	1 (6.7%)
褥瘡性潰瘍	1 (0.5%)	0
ざ瘡様皮膚炎	1 (0.5%)	0
爪の障害	1 (0.5%)	0
皮膚疼痛	1 (0.5%)	0
点状出血	1 (0.5%)	0
斑状丘疹状皮疹	1 (0.5%)	0
敏感肌	1 (0.5%)	0
皮膚変色	1 (0.5%)	0
皮膚びらん	1 (0.5%)	0

表 2.7.4-付録-60 TSFAE03_JPI:Number of Subjects With 1 or More Treatment-emergent Adverse Events Related to Velcade Treatment by MedDRA System-Organ Class and Preferred Term; Safety Population (Study 54767414AMY3001)

	AMY3001 D-CyBorD	Japanese in AMY3001 D-CyBorD
皮膚刺激	1 (0.5%)	0
臨床検査	18 (9.3%)	2 (13.3%)
体重減少	5 (2.6%)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4 (2.1%)	1 (6.7%)
αヒドロキシ酪酸脱水素酵素増加	4 (2.1%)	0
血中乳酸脱水素酵素増加	4 (2.1%)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (1.6%)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	3 (1.6%)	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	3 (1.6%)	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (1.0%)	0
サイトメガロウイルス検査陽性	1 (0.5%)	1 (6.7%)
リパーゼ増加	1 (0.5%)	0
体重増加	1 (0.5%)	0
代謝および栄養障害	18 (9.3%)	3 (20.0%)
食欲減退	6 (3.1%)	0
低ナトリウム血症	5 (2.6%)	1 (6.7%)
低アルブミン血症	4 (2.1%)	1 (6.7%)
高カリウム血症	3 (1.6%)	0
高血糖	2 (1.0%)	0
低カルシウム血症	2 (1.0%)	0
低カリウム血症	2 (1.0%)	0
脱水	1 (0.5%)	0
高尿酸血症	1 (0.5%)	1 (6.7%)
低マグネシウム血症	1 (0.5%)	0
筋骨格系および結合組織障害	14 (7.3%)	1 (6.7%)
筋痙縮	5 (2.6%)	0
筋力低下	3 (1.6%)	0
四肢痛	3 (1.6%)	0
筋肉痛	2 (1.0%)	0
関節痛	1 (0.5%)	0
背部痛	1 (0.5%)	0
結合組織の炎症	1 (0.5%)	0
筋骨格痛	1 (0.5%)	0
筋炎	1 (0.5%)	1 (6.7%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	10 (5.2%)	0
呼吸困難	3 (1.6%)	0
鼻閉	2 (1.0%)	0
鼻漏	2 (1.0%)	0
咳嗽	1 (0.5%)	0
鼻出血	1 (0.5%)	0
胸水症	1 (0.5%)	0
肺臓炎	1 (0.5%)	0
湿性咳嗽	1 (0.5%)	0
咽喉絞扼感	1 (0.5%)	0
眼障害	9 (4.7%)	0
眼瞼炎	6 (3.1%)	0
霰粒腫	1 (0.5%)	0
結膜出血	1 (0.5%)	0
眼刺激	1 (0.5%)	0
霧視	1 (0.5%)	0
心臓障害	8 (4.1%)	0
心不全	2 (1.0%)	0
心房細動	1 (0.5%)	0
徐脈	1 (0.5%)	0

表 2.7.4-付録-60 TSFAE03_JPI:Number of Subjects With 1 or More Treatment-emergent Adverse Events Related to Velcade Treatment by MedDRA System-Organ Class and Preferred Term; Safety Population (Study 54767414AMY3001)

	AMY3001 D-CyBorD	Japanese in AMY3001 D-CyBorD
心停止	1 (0.5%)	0
心原性ショック	1 (0.5%)	0
期外収縮	1 (0.5%)	0
左室機能不全	1 (0.5%)	0
血管障害	8 (4.1%)	1 (6.7%)
低血圧	4 (2.1%)	0
循環虚脱	1 (0.5%)	0
深部静脈血栓症	1 (0.5%)	1 (6.7%)
潮紅	1 (0.5%)	0
高血圧	1 (0.5%)	0
起立性低血圧	1 (0.5%)	0
耳および迷路障害	4 (2.1%)	0
耳鳴	3 (1.6%)	0
回転性めまい	2 (1.0%)	0
耳管機能障害	1 (0.5%)	0
傷害、中毒および処置合併症	4 (2.1%)	0
転倒	3 (1.6%)	0
挫傷	1 (0.5%)	0
生着遅延	1 (0.5%)	0
肝胆道系障害	3 (1.6%)	1 (6.7%)
高ビリルビン血症	3 (1.6%)	1 (6.7%)
肝腫大	1 (0.5%)	0
免疫系障害	1 (0.5%)	0
低ｙグロブリン血症	1 (0.5%)	0
腎および尿路障害	1 (0.5%)	0
排尿異常	1 (0.5%)	0
生殖系および乳房障害	1 (0.5%)	0
無月経	1 (0.5%)	0

Key: D-CyBorD = daratumumab-cyclophosphamide-bortezomib-dexamethasone.
Key: TEAE=Treatment-emergent Adverse Event.
Note: Adverse events were coded using MedDRA Version 23.0.
Note: Percentages are calculated with the number of subjects in each group as denominator

[TSFAE03_JPI.RTF] [JNJ-54767414\Z_RMP\DBR_MMY_AMY_2020\RE_MMY_AMY_2020\PROD\TSFAE03_JPI.SAS]
16OCT2020, 01:39

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（AMY3001試験，評価資料：5.3.5.1.1-1） 4
2.7.6.2 海外臨床第Ib相試験（MMY1004試験，参考資料：5.3.5.2.1-1） 51
2.7.6.3 海外臨床第Ib相試験（MMY1004試験，参考資料：5.3.5.2.1-2） 58
2.7.6.4 国内臨床第I相試験（MMY1008試験，参考資料：5.3.5.2.2-1） 65

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	試験の主目的	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 AMY3001 （第 III 相）	5.3.5.1.1-1	ダラツムマブ皮下注製剤をCyBorD と併用したときの有効性を CyBorD のみを投与したときと比較する。	ランダム化，非盲検，実薬対照，多施設共同	Safety run-in パート： ランダム化パートの DCyBorD 群と同じ投与方法及び投与経路（下記）で全被験者に DCyBorD を投与。 ランダム化パート： DCyBorD 群： いずれの治験薬投与も 28 日間を 1 サイクルとした。ダラツムマブ皮下注製剤（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。ボルテゾミブは各サイクル 1 週間隔で 1.3 mg/m² を皮下投与。シクロホスファミド水和物は各サイクル 1 週間隔で 300 mg/m²（無水物換算）を経口又は静脈内投与 [a]。デキサメタゾンは各サイクル 1 週間隔で 40 mg を経口投与 [b]。 CyBorD 群： シクロホスファミド水和物，ボルテゾミブ及びデキサメタゾンを DCyBorD 群と同じ投与方法及び投与経路で投与。	Safety run-in パート：28 例 ランダム化パート： DCyBorD 群：195 例 CyBorD 群：193 例	未治療の全身性 AL アミロイドーシス患者	疾患進行又は全身性 AL アミロイドーシスに対する次治療開始まで，ダラツムマブ皮下注製剤は最長 24 サイクル（約 2 年）。シクロホスファミド水和物，ボルテゾミブ及びデキサメタゾンは最長 6 サイクル。	実施中 中間報告書
54767414 MMY1004[c] （第 Ib 相）	5.3.5.2.1-1 5.3.5.2.1-2	ダラツムマブと rHuPH20 を用時混合して皮下投与したとき，及びダラツムマブ皮下注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 でダラツムマブ皮下注製剤（ダラツムマブ 1800 mg 及び rHuPH20 30,000 U）の薬物動態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，ダラツムマブ皮下注製剤に切替え可とした。 Part 2： 28 日間を 1 サイクルとし，ダラツムマブ皮下注製剤をサイクル 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

(1)

試験番号 （試験の相）	試験報告書 添付場所	試験の主目的	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）	5.3.5.2.2-1	ダラツムマブ皮下注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，ダラツムマブ皮下注製剤（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

AL：免疫グロブリン軽鎖，CyBorD：シクロホスファミド水和物，ボルテゾミブ及びデキサメタゾン，DCyBorD：ダラツムマブ，シクロホスファミド水和物，ボルテゾミブ及びデキサメタゾン，IMiD：免疫調節薬，MM：多発性骨髄腫，PI：プロテアソーム阻害剤，rHuPH20：ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）

a シクロホスファミド水和物の最大絶対週間投与量は，被験者の体表面積にかかわらず 500 mg（無水物換算）とした。

b ダラツムマブ投与日にデキサメタゾンを投与する場合，前投薬として 20 mg を経口又は静脈内投与し，その翌日にも 20 mg を投与した。なお，ダラツムマブ投与日以外にデキサメタゾンを投与する場合でも，40 mg を 20 mg ずつに分割して 2 日間にわたる投与を可とした。

c MMY1004 試験では Part 1，Part 2 及び Part 3 を設定したが，本申請までに結果が得られていない Part 3 については省略した。

2.7.6.1　国際共同臨床第 III 相試験（AMY3001 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

未治療の全身性免疫グロブリン軽鎖（AL）アミロイドーシスにおけるダラツムマブとシクロホスファミド，ボルテゾミブ及びデキサメタゾン（CyBorD）レジメンの併用及び CyBorD レジメン単独の有効性及び安全性を評価するランダム化第 III 相試験

(2) 治験実施医療機関

Safety run-in パート

米国 9 施設

ランダム化パート

北米，南米，欧州及びアジア太平洋地域の 22 の国（日本を含む），140 施設

(3) 治験実施期間

2017 年 10 月 10 日（最初の被験者の同意取得日）～2020 年 2 月 14 日（主要解析のクリニカルカットオフ日）

(4) 開発の相

第 III 相

(5) 目的

主要目的は，未治療の全身性 AL アミロイドーシス患者を対象とし，ダラツムマブ（遺伝子組換え）（以下，ダラツムマブ），シクロホスファミド水和物，ボルテゾミブ及びデキサメタゾン（DCyBorD）療法の有効性について，その血液学的完全奏功（CR）率を CyBorD 療法との比較で評価することとした。

主な副次目的は，主要な臓器機能低下－無増悪生存期間（MOD-PFS），全生存期間（OS），臓器奏効率，CR までの期間及び CR の持続期間を評価することとした。

その他の副次目的は，疲労，精神機能，及び健康に関連した生活の質（HRQOL），安全性，忍容性，ダラツムマブの薬物動態（PK），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）（以下，rHuPH20）の免疫原性を評価することとした。

(6) 治験方法

本治験は，未治療の全身性 AL アミロイドーシス患者を対象としたランダム化，非盲検，実薬対象，多施設共同の第 III 相試験である。

治験開始時点で未治療の全身性 AL アミロイドーシス患者に対する DCyBorD 療法の安全性データがなかったため，ランダム化パートの開始前に，DCyBorD 療法の安全性を確認する Safety run-in パートを実施した。Safety run-in パートでは 10 例以上が 1 サイクル以上の投与を受けた後に，安全性を評価する計画であった。

ランダム化パートでは，適格な被験者を DCyBorD 群又は CyBorD 群に 1：1 の比でランダムに割り付ける計画とした。層別因子は，Mayo Clinical Cardiac Staging System に基づく心臓病期（stage I，II，IIIa），全身性 AL アミロイドーシス患者に対する造血幹細胞移植を推奨する国か否か（推奨する国，推奨しない国）及び腎機能［クレアチニン・クリアランス（CrCl）≥60 mL/分，<60 mL/分］とした。

Safety run-in パート及びランダム化パートの治験期間にはスクリーニング期，治療期，後観察期及び長期フォローアップ期が含まれる。

独立データモニタリング委員会（IDMC）があらかじめ規定した中間解析を 2 回行った。初回の中間解析は組み入れた被験者の最初の 30 例が 1 サイクル以上の投与を完了した後に安全性を評価し，その後は約 6 カ月ごとに安全性を評価した。2 回目の中間解析は 180 例が 6 サイクル以上の投与を完了した後，有効性及び安全性を評価した。

(7) 被験者数（計画時及び解析時）

Safety run-in パート

計画時：約 10 例

解析時：28 例に治験薬を投与した。

ランダム化パート

計画時：約 360 例（DCyBorD 群及び CyBorD 群で各 180 例）

解析時：388 例がランダム化され［intent-to treat（ITT）解析集団：DCyBorD 群 195 例，CyBorD 群 193 例，以下同順］，381 例が治験薬を投与された（安全性解析対象集団：193 例，188 例）。

(8) 診断及び主な組入れ基準

主な選択基準は，組織病理検査又は電子顕微鏡検査よりアミロイドーシスと診断され，AL アミロイドーシスの測定可能病変［血清 M 蛋白≥5 g/L，又は血清遊離軽鎖（FLC）≥50 mg/L であり，κ/λ 比異常若しくは involved 及び uninvolved 遊離軽鎖の差（dFLC）≥50 mg/L］を有する者，アミロイドーシス統一規準（【CTD 5.3.5.1.1-1】AMY3001/CSR/App 1/Att 2）に合致する臓器病変を 1 つ以上有する者とした。主な除外基準は，症候性多発性骨髄腫と診断されている又は診断歴を有する者，重大な心血管疾患のエビデンスを有する者，非 AL 型アミロイドーシスを有する者，本治験実施計画書に規定の最初の 6 サイクルの治療中に幹細胞移植を予定している者とした。

(9) 被験薬，用量，投与方法及び治療期間

DCyBorD 群では，ダラツムマブ皮下注製剤（ダラツムマブ 1800 mg 及び rHuPH20 30,000 U）を，シリンジを使い用手的に約 5 分間で皮下投与した。ボルテゾミブは 1.3 mg/m^2 を皮下投与した。なお，ボルテゾミブの投与により注射部位反応が発現した被験者では，ボルテゾミブの静脈内投与を可とした。シクロホスファミド水和物は 300 mg/m^2（無水物換算）を経口又は静脈内投与した。ただし，週間投与量は，体表面積にかかわらず 500 mg（無水物換算）までとした。デキサメタゾンは 40 mg を経口投与した。また，70 歳超，体格指数（BMI）18.5 未満，血液量増加症，コントロール不良の糖尿病，又はステロイドに対する不耐症／有害事象の既往のある被験者に対しては，1 週間隔で 20 mg のデキサメタゾン投与を可とした。

いずれの治験薬投与も 28 日間を 1 サイクルとし，MOD-PFS の基準【表 2.7.3-付録-2】に基づく疾患進行又は全身性 AL アミロイドーシスに対する次治療開始まで，ダラツムマブは最長 24 サイクル（約 2 年），ボルテゾミブ，シクロホスファミド水和物及びデキサメタゾンは最長 6 サイクル投与することとした。ダラツムマブはサイクル 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 週間隔で投与した。ボルテゾミブ，シクロホスファミド水和物及びデキサメタゾンは 1 週間隔で投与した。

治療期で全ての治験薬の投与完了，又は MOD-PFS の基準【表 2.7.3-付録-2】に従って疾患進行が認められる前に治験薬の投与を中止した場合は後観察期に移行し，疾患進行又は死亡が確認されるまで継続的に疾患評価を実施した（次治療開始の有無は問わない）。

全身性 AL アミロイドーシスに対する次治療は，MOD-PFS の基準【表 2.7.3-付録-2】に従って疾患進行が認められる場合を除き，いずれの群でも 6 サイクル完了前に開始してはならないこととした。ただし，サイクル 4 Day 1 に最良効果として国際アミロイドーシス統一治療効果判定基準【表 2.7.3-付録-3】で partial response（PR）を達成しているが，臓器機能が低下している被験者は，全ての治験薬の投与を中止し，次治療の開始を可とした。6 サイクル完了後は，効果が不十分（例，PR 又は no response），又は心臓若しくは腎臓機能の低下が認められる場合に，いずれの群でも後観察期に移行する時点で，DCyBorD 群ではサイクル 7 の疾患評価完了以降でも次治療を開始できることとした。また，CyBorD 群の被験者が 6 サイクル完了後も CyBorD 療法を継続する場合，その CyBorD 療法は次治療とみなすこととした。

(10) 対照薬，用量，投与方法及び治療期間

CyBorD 群では，シクロホスファミド水和物，ボルテゾミブ及びデキサメタゾンを DCyBorD 群と同じ用量，投与方法及び治療期間で投与した。

(11) 評価基準／評価項目

血液学的奏効及び疾患進行は，国際アミロイドーシス統一治療効果判定基準【表 2.7.3-付録-3】に基づき，独立評価委員会（IRC）が盲検下で判断した。ただし，complete response（CR）の定義については，Sidana ら [1] の報告に基づき，FLC の条件として involved 遊離軽鎖（iFLC）が基準値上限未満である場合，FLC 比の正常化は不問とした。治験担当医師も同基準を用いて疾患の奏効及び進行を電子症例報告書に記録したが，主解析は IRC 判定に基づき実施した。心臓奏効及び肝臓奏効は Comenzo らの基準 [2]，腎臓奏効は Palladini らの基準 [3] に基づいて評価した。PK

パラメータ及び免疫原性を評価するために血液サンプルを採取した。患者報告アウトカムは電子的に収集した。安全性は有害事象，臨床検査，心電図，バイタルサイン，身体所見及び Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）performance status（PS）により評価した。

有害事象の収集期間は，同意取得日から治験薬最終投与後 30 日まで，同意撤回又は被験者がアミロイドーシスに対する次治療を開始するまでの，いずれか早い時点までとした。ただし，治験薬最終投与後 30 日以内にアミロイドーシスに対する次治療を開始した被験者については，治験薬との因果関係が可能性小，可能性大又はほぼ確実と判断された有害事象のみを収集した。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。TEAE の定義は，治験薬投与開始後から最終投与後 30 日又は次治療開始の前日のいずれか早い方までに発現した全ての有害事象，事象の発現日にかかわらず治験担当医師により治験薬と関連性があると判断された有害事象，及びベースラインと比較して重症度が悪化した有害事象である。

(12) 統計手法

本治験の被験者数は，CR 率が 15%改善するとの対立仮説に基づいて設定した。CyBorD 群の CR 率を 25%とすると[4)]，DCyBorD 群の CR 率は 40%となる。被験者を約 360 例（各群 180 例）とすると，両側有意水準 5%とする尤度比検定を用いて CR 率の 15%改善を 85%超の検出力で検出可能となる。

主要評価項目（CR 率）は，試験全体の有意水準 α を 0.05（両側）として検定した。最初の中間解析（各群の最初の 30 例が少なくとも 1 サイクルの治療を完了した時点）は安全性の評価が目的であり，有効性評価項目の解析は行わないため α は消費しなかった。2 回目の中間解析（約 180 例が少なくとも 6 サイクルの治療を完了した時点）で消費する α は 0.0001（両側）であった。2 回目の中間解析の p 値（両側）が 0.0001 未満であった場合，その後のいずれの時点でも CR 率に関する再検定は行わないこととした。0.0001 以上であった場合は，主要解析時（全被験者が少なくとも 6 サイクルの治療を完了した時点）に，CR 率について α を 0.04999（両側）で検定することとした。

主要評価項目である CR 率が統計学的に有意であった場合，以下に示す主な副次評価項目を順次検定することとした。いずれの解析でも試験全体の α を 0.05（両側）とし，第一種の過誤確率を制御する階層的手順で検定した。α は，実際のイベント数に応じて O’Brien-Fleming の α 消費関数を用いて設定した。

1. MOD-PFS
2. OS

なお，主な副次評価項目である MOD-PFS 及び OS に関する正式な仮説検定は，主要解析時又は MOD-PFS 基準で疾患進行が確認された被験者が 200 例に達した時点で実施することとした。

主要評価項目である CR 率及びその 95%信頼区間（CI）は，IRC 判定による評価を用いて，Mayo Clinical Cardiac Staging System に基づく心臓病期（stage I，II，IIIa），AL アミロイドーシス患者に対する造血幹細胞移植を推奨する国か否か（推奨する国，推奨しない国）及び腎機能（CrCl ≥60 mL/分，<60 mL/分）を層別因子とした Cochran-Mantel-Haenszel 法により検定及び解析した。また，各群の CR 率のオッズ比及び 95% CI も算出した。

MOD-PFS の主解析では，MOD-PFS に対して非交差耐性の抗形質細胞治療が交絡することの影響を調整する Inverse Probability of Censoring Weighted（IPCW）法を用いて治療効果を推定した。主要解析時に認められる MOD-PFS イベント数は少数であると予測されたため，MOD-PFS の群間比較は主要解析では非層別 IPCW log-rank 検定を用いることとし，最終解析では層別 IPCW log-rank 検定を用いることとした。

OS については，Kaplan-Meier 法を用いて中央値及び 95% CI を推定し，非層別 Log-rank 検定で群間比較を行った。また，ハザード比（HR）の推定値及びその 95% CI は，非層別 Cox 回帰モデルにより推定した。

2.7.6.1.1.2　結果

ランダム化パートの開始前に実施した Safety run-in パートでは，最初に投与を受けた 15 例で DCyBorD 療法の良好な安全性及び忍容性が認められた。この結果を受け，AL アミロイドーシスの専門家 4 名で構成される Steering Committee は本治験のランダム化パートの開始を支持した。

(1) 対象集団

Safety run-in パート

年齢の中央値（範囲）は 67.5（35～83）歳，65 歳以上の被験者の割合は 57.1%であった。男性が 57.1%，大部分は白人（89.3%）であった。ECOG PS スコアは，大部分の被験者が 0（25.0%）又は 1（64.3%）であった。体重の中央値（範囲）は 76.25（52.0～130.2）kg であった。大部分の被験者（78.6%）は λFLC を有していた。dFLC の中央値（範囲）は 156.7（5～6983）mg/L であった。ベースライン時に被験者が有していた臓器病変数の中央値は 2 カ所であり，各臓器病変を有する被験者の割合は心臓病変 60.7%，腎臓病変 67.9%，肝臓病変 14.3%であり，2 カ所以上の臓器病変を有する被験者の割合は 67.9%であった。ベースライン時の Mayo Clinical Cardiac Staging System に基づく心臓病期別の被験者割合は，21.4%（6/28 例）が stage III（IIIa 及び IIIb）であり（スクリーニング時は 1 例が stage IIIa であったが，サイクル 1 Day 1 で stage IIIb となった），腎臓病変を有する被験者は，3.7%（1/27 例）が stage III であった。

治験薬の投与を中止した被験者割合は 46.4%（13/28 例）であった。治験薬の投与を中止した主な理由は，自家造血幹細胞移植（ASCT）の実施（32.1%）であった。

治験薬投与期間の中央値（範囲）は 21.19（0.2～23.7）カ月であった。

ランダム化パート

ITT 解析対象集団の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は，DCyBorD 群と CyBorD 群の間でおおむね同様であった。年齢の中央値（範囲）は 64.0（34～87）歳， 65 歳以上の被験者の割合は 47.2%であった。男性が 58.0%，大部分は白人（75.8%）であった。ECOG PS スコアは，大部分の被験者が 0（41.5%）又は 1（49.5%）であった。体重の中央値（範囲）は 72.00（38.0～141.5）kg であった。体重カテゴリー別の被験者の割合は DCyBorD 群と CyBorD 群の間でおおむね同様であった。ただし，65 kg 超 85 kg 以下の被験者の割合は，CyBorD 群（38.3%）と比較して DCyBorD 群（49.2%）で多かった。大部分の被験者（79.1%）は λFLC を有していた。dFLC の中央値（範囲）は 187.1（1～9983） mg/L であった。ベースライン時に被験者が有してい

た臓器病変数の中央値は 2 カ所であり，各臓器病変を有する被験者の割合は心臓病変 71.4%，腎臓病変 59.0%，肝臓病変 8.0%であり，2 カ所以上の臓器病変を有する被験者の割合は 65.5%であった。ベースライン時の Mayo Clinical Cardiac Staging System に基づく心臓病期別の被験者割合は，約 1/3［36.6%（142/388 例）］が stage III（IIIa 及び IIIb）であり（stage IIIb の被験者はいずれもスクリーニング時は stage IIIa であったが，サイクル 1 Day 1 で stage IIIb となった），腎臓病変を有する被験者は，16.2%（37/229 例）が stage III であった。

クリニカルカットオフ時点で治験実施計画書に規定の投与完了前に全ての治験薬の投与を中止していた被験者は CyBorD 群と比較して DCyBorD 群で低かった（DCyBorD 群 26.9%，CyBorD 群 36.2%，以下同順）。治験薬の投与を中止した主な理由は死亡（10.4%，7.4%），全身性 AL アミロイドーシスに対する次治療（ASCT を除く）開始（2.6%，12.2%），有害事象（4.1%，4.3%）であった。治験を中止した被験者の割合は CyBorD 群（21.2%）と比較して DCyBorD 群（15.9%）で低かった。

治験薬投与期間の中央値（範囲）は DCyBorD 群 9.6（0.03～21.16）カ月，CyBorD 群 5.3（0.03～7.33）カ月（以下同順）であった。各治験薬の相対用量強度の中央値は，ダラツムマブ（DCyBorD 群のみ）（100.0%），ボルテゾミブ（96.6%，97.4%），シクロホスファミド水和物（85.8%，86.1%），デキサメタゾン（100.0%，100.0%）であった。サイクル数の中央値は 11.0 サイクル，6.0 サイクルであった。

(2) 有効性

Safety run-in パート

CR 率は 42.9%，very good partial response（VGPR）が認められた被験者の割合は 32.1%であった。CR を達成した被験者における CR までの期間の中央値（範囲）は 71.0（29～179）日，VGPR 以上の奏効を達成した被験者における VGPR 以上の奏効が認められるまでの期間の中央値は 23.0 日であった。フォローアップ期間の中央値（24.0 カ月）時点で CR の持続期間の中央値は 632.0 日，VGPR 以上の奏効の持続期間は 647.0 日であった。

ランダム化パート

IRC 判定に基づく CR 率は，CyBorD 群（18.1%）と比較して DCyBorD 群（53.3%）で統計学的に有意な改善が認められた［オッズ比（95% CI）：5.13（3.22，8.16），$p<0.0001$，α：0.04999（両側）］。この結果は，異なる判定者［治験担当医師判定：DCyBorD 群 53.3%，CyBorD 群 17.1%（以下同順），オッズ比（95% CI）：5.51（3.44，8.83），$p<0.0001$，コンピュータ・アルゴリズム判定：53.3%，16.6%，オッズ比（95% CI）：5.75（3.57，9.25），$p<0.0001$］に基づく感度分析及び事前に規定した臨床的に重要な部分集団解析でも一貫していた。

6 カ月時点の CR 率は DCyBorD 群 49.7%，CyBorD 群 14.0%であった［オッズ比（95% CI）：6.09（3.70，10.03）］。CR を達成した被験者における CR までの期間の中央値（範囲）は CyBorD 群 85.0（14.0～340.0）日と比較して DCyBorD 群 60.0 日（8.0～299.0）で短かく，クリニカルカットオフ時点（観察期間の中央値 11.4 カ月）で DcyBorD 群の全ての被験者が CR を維持しており，CR の持続期間の中央値はいずれの群でも推定不能であった。

IRC 判定に基づく VGPR 以上の奏効が認められた被験者の割合は CyBorD 群（49.2%）と比較して DCyBorD 群（78.5%）で高かった。VGPR 以上の奏効が認められるまでの期間の中央値は両群とも短かった（DCyBorD 群 17 日，CyBorD 群 25 日）。

MOD-PFS は CyBorD 群と比較して DCyBorD 群で延長傾向が認められた。MOD-PFS の非層別 IPCW 法に基づく HR（95% CI）は 0.580（0.363，0.926）であった。ただし，p 値は 0.0211 であり，事前に規定した α（0.00136）を下回らず，統計学的な有意差は認められなかった。この MOD-PFS の結果は，感度分析及び部分集団解析でも一貫していた。また，MOD-PFS の定義に加え，次治療としての非交差耐性の抗形質細胞治療開始をイベントとして含めた主要な臓器機能低下－無イベント生存期間（MOD-EFS）でも DCyBorD 群で延長傾向がみられた。MOD-EFS の中央値は DCyBorD 群で推定不能，CyBorD 群で 8.8 カ月であった［HR（95% CI）：0.39（0.27，0.56）］。

クリニカルカットオフ時点で死亡例は 56 例（DCyBorD 群 27 例，CyBorD 群 29 例）であり，OS を評価するための期間としては不十分であった［HR（95% CI）：0.91（0.54，1.53）］。

6 カ月時点の心臓奏効率及び腎臓奏効率は，CyBorD 群と比較して DCyBorD 群で改善が認められた［心臓奏効率：DCyBorD 群 41.5%，CyBorD 群 22.2%，以下同順，オッズ比（95%CI）：2.44（1.35，4.42），腎臓奏効率：53.8%，27.4%，オッズ比（95%CI）：3.34（1.88，5.94）］。6 カ月時点での肝臓奏効率は，肝臓奏効率を評価できる被験者が少なかったが（10 例，14 例），CyBorD 群と比較して DCyBorD 群で割合が高かった（40.0%，7.1%）。

(3) 薬物動態及び免疫原性

Safety run-in パート

ダラツムマブの血清中トラフ濃度（C_{trough}）は 1 週間隔の投与によりサイクル 3 Day 1 投与前に最高値に達し，その後投与間隔の延長とともに徐々に低下した。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［標準偏差（SD）］は，605（222）μg/mL であった。ダラツムマブ最高血清中濃度（C_{max}）の最高値は 1 週間隔の投与終了後のサイクル 3 Day 4 で認められ，その平均値（SD）は 740（296）μg/mL であった。

ダラツムマブの免疫原性評価が可能であった 27 例のうち，1 例において投与前検体で抗ダラツムマブ抗体陽性が認められたが，全ての投与後検体で抗ダラツムマブ抗体陰性であった。

rHuPH20 の免疫原性評価が可能であった 27 例のうち，3 例（11.1%）において投与前検体で抗 rHuPH20 抗体陽性が認められた。1 例（3.7%）において投与後検体で抗 rHuPH20 抗体陽性が認められた。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。

ランダム化パート

未治療の全身性 AL アミロイドーシス患者を対象に DCyBoD を投与した際のダラツムマブの PK 及び免疫原性の結果は，多発性骨髄腫患者を対象とした過去のダラツムマブの単剤療法及び併用療法の試験で認められた結果と同様であった。ダラツムマブの C_{trough} は 1 週間隔の投与によりサイクル 3 Day 1 投与前に最高値に達し，その平均値（SD）は 597（232）μg/mL であった。その後 C_{trough} は，投与間隔の延長とともに徐々に低下した。ダラツムマブ C_{max} の最高値は 1 週間隔の投与終了後のサイクル 3 Day 4 で認められ，その平均値（SD）は 708（280）μg/mL であった。

低体重（65 kg 未満）の部分集団では，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，PK 解析対象集団全体と比較して約 15%高かった。高体重（85 kg 超）の部分集団では，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，PK 解析対象集団全体と比較して約 17%低かった。

ダラツムマブの免疫原性の評価が可能であった被験者 182 例は全て抗ダラツムマブ抗体陰性であった。

rHuPH20 の免疫原性の評価が可能であった 181 例のうち，11 例（6.1%）において投与後検体で抗 rHuPH20 抗体陽性が認められた。

(4) 患者報告アウトカム

HRQOL は DCyBorD 群の被験者で継続的な改善が認められた。

(5) 安全性

Safety run-in パート

28 例すべての被験者で 1 件以上の有害事象が発現した。発現割合が 20%以上であった有害事象は，下痢（67.9%），疲労（57.1%），末梢性浮腫（50.0%），貧血及び浮動性めまい（各 46.4%），便秘，悪心及びリンパ球減少症（各 42.9%），上気道感染（39.3%），高血糖（35.7%），呼吸困難及び不眠症（各 32.1%），咳嗽（28.6%），血中クレアチニン増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，低アルブミン血症，低カリウム血症，低ナトリウム血症及び血小板減少症（各 25.0%），並びにアラニンアミノトランスフェラーゼ増加，味覚不全，転倒，挫傷，低カルシウム血症，低血糖，低血圧及び頭痛（各 21.4%）であった。Grade 3 又は 4 の有害事象の発現割合は 75.0%であった。10%以上に発現した Grade 3 又は 4 の有害事象は，疲労（21.4%）リンパ球減少症（17.9%），下痢，貧血及び末梢性浮腫（各 14.3%）並びに肺炎及び転倒（各 10.7%）であった。重篤な有害事象の発現割合は 42.9%であった。2 例以上に発現した重篤な有害事象は，転倒及び急性腎障害（各 10.7%）並びに蜂巣炎及び肺炎（各 7.1%）であった。治験期間中の死亡は 6 例に認められ，死因が有害事象であったのは，慢性腎臓病 1 例のみであった。

ランダム化パート

有害事象の発現割合は DCyBorD 群 97.9%，CyBorD 群 98.4%（以下同順）であった。いずれかの群で 25%以上に発現した有害事象は末梢性浮腫（35.8%，36.2%），下痢（35.8%，30.3%），便秘（34.2%，28.7%），末梢性感覚ニューロパチー（31.1%，19.7%），疲労（26.9%，28.2%），悪心（26.9%，27.7%），上気道感染（25.9%，11.2%）及び不眠症（23.8%，25.0%）であった。いずれかの群で 10%以上に発現した有害事象のうち，CyBorD 群と比較して DCyBorD 群で発現割合が 5%以上高かった有害事象は，下痢（35.8%，30.3%），便秘（34.2%，28.7%），末梢性感覚ニューロパチー（31.1%，19.7%），上気道感染（25.9%，11.2%），呼吸困難（22.8%，17.0%），血小板減少症（17.1%，11.7%），咳嗽（16.6%，10.1%），無力症（16.1%，10.6%），背部痛（11.9%，5.9%）及び関節痛（10.4%，4.8%）であった。Grade 3 又は 4 の有害事象の発現割合は 58.5%，57.4%であった。いずれかの群で発現割合が 5%以上であった Grade 3 又は 4 の有

害事象はリンパ球減少症（13.0%，10.1%），肺炎（7.8%，4.3%），下痢（5.7%，3.7%），失神（5.2%，6.4%），好中球減少症及び心不全（各 5.2%，各 2.7%），末梢性浮腫（3.1%，5.9%），並びに低カリウム血症（1.6%，5.3%）であった。

治験薬初回投与後 60 日以内に死亡した被験者の割合は DCyBorD 群 6.7%（13 例），CyBorD 群 6.9%（13 例）（以下同順）で，主な死因が有害事象で死亡した被験者の割合は 6.2%（12 例），6.4%（12 例）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割合は 10.9%（21 例），9.0%（17 例）で，主な死因が有害事象で死亡した被験者の割合は 10.4%（20 例），7.4%（14 例）であった。

死亡に至った有害事象（Grade 5）の発現割合は，CyBorD 群［8.0%（15/188 例）］と比較して DCyBorD 群［11.4%（22/193 例）］で高かった。いずれかの群の 2%以上で発現が認められた死亡に至った有害事象（Grade 5）は心停止及び突然死（DCyBorD 群各 3.1%，CyBorD 群各 1.6%，以下同順）並びに心不全（2.6%，0.5%）であった。死亡に至った有害事象（Grade 5）が認められた被験者のうち，ベースラインで心臓病変が認められた被験者数は 21/22 例，15/15 例であった。重篤な有害事象の発現割合は CyBorD 群（36.2%）と比較して DCyBorD 群（43.0%）で高かった。いずれかの群で 5%以上に発現した重篤な有害事象は，肺炎（DCyBorD 群 7.3%，CyBorD 群 4.8%，以下同順），並びに心不全及びうっ血性心不全［6.7%（13 例），5.3%（10 例），（各 PT を合計し算出）］であった。死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象の発現割合が CyBorD 群と比較して DCyBorD 群で高かったのは，CyBorD 群と比較して DCyBorD 群で曝露期間が長く，有害事象の報告期間が長かったことを反映している。

全ての治験薬投与中止に至った有害事象の発現割合は，いずれの群でも低く同程度であった（DCyBorD 群 4.1%，CyBorD 群 4.3%）。各治験薬（シクロホスファミド水和物，ボルテゾミブ，デキサメタゾン）の投与中止に至った有害事象の発現割合が両群で同程度であったことから，ダラツムマブの併用によって CyBorD 療法の毒性が増強されないことが示唆された。

2.7.6.1.1.3　結論

AMY3001 試験の結果，CyBorD 療法にダラツムマブを上乗せすることで主要評価項目の CR 率が CyBorD 療法と比較して統計学的に有意に改善した。この結果は感度分析及び部分集団解析でも一貫していた。MOD-PFS，MOD-EFS 及び臓器奏効を含む他の有効性評価項目でも臨床的に意義のある改善が認められた。

DCyBorD 療法は全身性 AL アミロイドーシス患者に対して良好な忍容性を示した。安全性プロファイルは，原疾患である全身性 AL アミロイドーシスの合併症に関連するものが含まれており，その他は DCyBorD 療法の各薬剤で確立されている安全性プロファイルとおおむね一致していた。有害事象は管理可能であり，既存の標準治療である CyBorD 療法と比較して DCyBorD 療法で投与中止割合は増加しなかった。また，新たな安全性の懸念は特定されなかった。

以上より，未治療の全身性 AL アミロイドーシス患者を対象に CyBorD 療法と比較して DCyBorD 療法の臨床的ベネフィットが得られることが示唆された。

2.7.6.1.2　有害事象

2020 年 2 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，表 2.7.6.1-1，表 2.7.6.1-2，表 2.7.6.1-3 及び表 2.7.6.1-4 に示す。

表 2.7.6.1-1 全ての有害事象［AMY3001 試験，Safety run-in パート］

	Dara SC + CyBorD Run-in n (%)
Analysis set: all treated safety run-in	28
Subjects with 1 or more TEAEs	28 (100%)
System organ class Preferred term	
胃腸障害	26 (92.9%)
下痢	19 (67.9%)
便秘	12 (42.9%)
悪心	12 (42.9%)
腹痛	5 (17.9%)
嘔吐	5 (17.9%)
腹部膨満	3 (10.7%)
口内炎	3 (10.7%)
腹水	2 (7.1%)
口内乾燥	2 (7.1%)
鼓腸	2 (7.1%)
消化器痛	2 (7.1%)
上腹部痛	1 (3.6%)
肛門失禁	1 (3.6%)
消化不良	1 (3.6%)
嚥下障害	1 (3.6%)
胃出血	1 (3.6%)
吐血	1 (3.6%)
鼠径ヘルニア	1 (3.6%)
膵不全	1 (3.6%)
一般・全身障害および投与部位の状態	24 (85.7%)
疲労	16 (57.1%)
末梢性浮腫	14 (50.0%)
注射部位紅斑	5 (17.9%)
発熱	3 (10.7%)
無力症	2 (7.1%)
注射部位内出血	2 (7.1%)
注射部位変色	2 (7.1%)
非心臓性胸痛	2 (7.1%)
末梢腫脹	2 (7.1%)
胸部不快感	1 (3.6%)
悪寒	1 (3.6%)
早期満腹	1 (3.6%)
歩行障害	1 (3.6%)
注入部位内出血	1 (3.6%)
注射部位硬結	1 (3.6%)
限局性浮腫	1 (3.6%)
倦怠感	1 (3.6%)
多臓器機能不全症候群	1 (3.6%)
浮腫	1 (3.6%)
代謝および栄養障害	21 (75.0%)
高血糖	10 (35.7%)
低アルブミン血症	7 (25.0%)
低カリウム血症	7 (25.0%)
低ナトリウム血症	7 (25.0%)
低カルシウム血症	6 (21.4%)
低血糖	6 (21.4%)
食欲減退	5 (17.9%)
高カルシウム血症	3 (10.7%)
高カリウム血症	3 (10.7%)
低マグネシウム血症	3 (10.7%)

	Dara SC + CyBorD Run-in n (%)
アシドーシス	1 (3.6%)
脱水	1 (3.6%)
高コレステロール血症	1 (3.6%)
高リン酸塩血症	1 (3.6%)
高尿酸血症	1 (3.6%)
低リン酸血症	1 (3.6%)
血液量減少症	1 (3.6%)
鉄欠乏	1 (3.6%)
代謝性アシドーシス	1 (3.6%)
ビタミンD欠乏	1 (3.6%)
神経系障害	20 (71.4%)
浮動性めまい	13 (46.4%)
味覚不全	6 (21.4%)
頭痛	6 (21.4%)
感覚鈍麻	5 (17.9%)
錯感覚	5 (17.9%)
末梢性感覚ニューロパチー	5 (17.9%)
記憶障害	2 (7.1%)
失神	2 (7.1%)
平衡障害	1 (3.6%)
顔面麻痺	1 (3.6%)
痙攣発作	1 (3.6%)
副鼻腔炎に伴う頭痛	1 (3.6%)
一過性脳虚血発作	1 (3.6%)
血液およびリンパ系障害	19 (67.9%)
貧血	13 (46.4%)
リンパ球減少症	12 (42.9%)
血小板減少症	7 (25.0%)
白血球減少症	5 (17.9%)
好中球減少症	3 (10.7%)
好酸球減少症	2 (7.1%)
白血球増加症	2 (7.1%)
好酸球増加症	1 (3.6%)
リンパ球増加症	1 (3.6%)
好中球増加症	1 (3.6%)
感染症および寄生虫症	19 (67.9%)
上気道感染	11 (39.3%)
気管支炎	4 (14.3%)
蜂巣炎	4 (14.3%)
肺炎	3 (10.7%)
副鼻腔炎	3 (10.7%)
歯感染	2 (7.1%)
慢性副鼻腔炎	1 (3.6%)
クロストリジウム・ディフィシレ感染	1 (3.6%)
結膜炎	1 (3.6%)
眼感染	1 (3.6%)
ウイルス性消化管感染	1 (3.6%)
性器カンジダ症	1 (3.6%)
乳腺炎	1 (3.6%)
口腔カンジダ症	1 (3.6%)
パラインフルエンザウイルス感染	1 (3.6%)
腹膜炎	1 (3.6%)
鼻炎	1 (3.6%)
ライノウイルス感染	1 (3.6%)
尿路感染	1 (3.6%)
血管デバイス感染	1 (3.6%)
臨床検査	19 (67.9%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	7 (25.0%)
血中クレアチニン増加	7 (25.0%)

	Dara SC + CyBorD Run-in n (%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	6 (21.4%)
血中アルカリホスファターゼ増加	5 (17.9%)
体重増加	4 (14.3%)
単球数増加	3 (10.7%)
好塩基球数増加	2 (7.1%)
肝酵素上昇	2 (7.1%)
血中アルカリホスファターゼ減少	1 (3.6%)
血中クロール増加	1 (3.6%)
血中クレアチン増加	1 (3.6%)
血中クレアチニン減少	1 (3.6%)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (3.6%)
二酸化炭素減少	1 (3.6%)
二酸化炭素増加	1 (3.6%)
好中球数増加	1 (3.6%)
トロポニンT増加	1 (3.6%)
体重減少	1 (3.6%)
筋骨格系および結合組織障害	19 (67.9%)
筋力低下	5 (17.9%)
筋肉痛	5 (17.9%)
四肢痛	5 (17.9%)
関節痛	3 (10.7%)
背部痛	3 (10.7%)
頚部痛	3 (10.7%)
関節腫脹	2 (7.1%)
筋骨格痛	2 (7.1%)
側腹部痛	1 (3.6%)
四肢不快感	1 (3.6%)
筋骨格系胸痛	1 (3.6%)
筋骨格不快感	1 (3.6%)
ミオパチー	1 (3.6%)
変形性関節症	1 (3.6%)
骨減少症	1 (3.6%)
関節リウマチ	1 (3.6%)
肩回旋筋腱板症候群	1 (3.6%)
変形性脊椎症	1 (3.6%)
脊柱管狭窄症	1 (3.6%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	19 (67.9%)
呼吸困難	9 (32.1%)
咳嗽	8 (28.6%)
口腔咽頭痛	5 (17.9%)
労作性呼吸困難	4 (14.3%)
アレルギー性鼻炎	3 (10.7%)
鼻閉	2 (7.1%)
湿性咳嗽	2 (7.1%)
肺水腫	1 (3.6%)
鼻漏	1 (3.6%)
くしゃみ	1 (3.6%)
皮膚および皮下組織障害	16 (57.1%)
皮膚乾燥	5 (17.9%)
斑状丘疹状皮疹	5 (17.9%)
紅斑	4 (14.3%)
発疹	4 (14.3%)
そう痒性皮疹	2 (7.1%)
脱毛症	1 (3.6%)
アトピー性皮膚炎	1 (3.6%)
多汗症	1 (3.6%)
寝汗	1 (3.6%)
爪甲脱落症	1 (3.6%)
点状出血	1 (3.6%)

	Dara SC + CyBorD Run-in n (%)
そう痒症	1 (3.6%)
乾癬	1 (3.6%)
老人性紫斑	1 (3.6%)
痂皮	1 (3.6%)
皮膚病変	1 (3.6%)
うっ滞性皮膚炎	1 (3.6%)
精神障害	14 (50.0%)
不眠症	9 (32.1%)
錯乱状態	3 (10.7%)
うつ病	3 (10.7%)
失見当識	1 (3.6%)
精神状態変化	1 (3.6%)
人格変化	1 (3.6%)
自殺企図	1 (3.6%)
眼障害	13 (46.4%)
霧視	5 (17.9%)
ドライアイ	4 (14.3%)
眼充血	2 (7.1%)
眼瞼炎	1 (3.6%)
白内障	1 (3.6%)
霰粒腫	1 (3.6%)
結膜出血	1 (3.6%)
眼出血	1 (3.6%)
眼球浮腫	1 (3.6%)
流涙増加	1 (3.6%)
眼窩周囲浮腫	1 (3.6%)
視力障害	1 (3.6%)
硝子体浮遊物	1 (3.6%)
傷害、中毒および処置合併症	13 (46.4%)
挫傷	6 (21.4%)
転倒	6 (21.4%)
皮膚裂傷	3 (10.7%)
肛門損傷	1 (3.6%)
頭部損傷	1 (3.6%)
腸脛靭帯症候群	1 (3.6%)
四肢損傷	1 (3.6%)
処置による疼痛	1 (3.6%)
熱傷	1 (3.6%)
創傷	1 (3.6%)
手首関節骨折	1 (3.6%)
腎および尿路障害	11 (39.3%)
頻尿	5 (17.9%)
急性腎障害	3 (10.7%)
血尿	2 (7.1%)
腎機能障害	2 (7.1%)
尿失禁	2 (7.1%)
尿閉	2 (7.1%)
排尿困難	1 (3.6%)
腎結石症	1 (3.6%)
夜間頻尿	1 (3.6%)
尿路痛	1 (3.6%)
血管障害	11 (39.3%)
低血圧	6 (21.4%)
潮紅	2 (7.1%)
ほてり	2 (7.1%)
高血圧	2 (7.1%)
起立性低血圧	1 (3.6%)
静脈炎	1 (3.6%)
肝胆道系障害	6 (21.4%)

	Dara SC + CyBorD Run-in n (%)
高ビリルビン血症	5 (17.9%)
肝機能異常	1 (3.6%)
心臓障害	4 (14.3%)
不整脈	1 (3.6%)
心房細動	1 (3.6%)
心房粗動	1 (3.6%)
うっ血性心不全	1 (3.6%)
動悸	1 (3.6%)
洞性頻脈	1 (3.6%)
耳および迷路障害	3 (10.7%)
耳鳴	2 (7.1%)
聴力低下	1 (3.6%)
生殖系および乳房障害	3 (10.7%)
乳房腫瘤	1 (3.6%)
不規則月経	1 (3.6%)
性器浮腫	1 (3.6%)
免疫系障害	1 (3.6%)
季節性アレルギー	1 (3.6%)

Keys: CyBorD = cyclophosphamide-bortezomib-dexamethasone; Dara SC = daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
Key: TEAE = treatment-emergent adverse event.
Note: Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. Adverse events are coded using MedDRA Version 22.1.

[TSFAE02S.RTF] [\\WILBTIA\WILBTIA02\JNJ JJAMY3001_U\DBL\TLF\TSFAE02S.SAS] 30JUN2020, 15:43

表 2.7.6.1-2 治験薬と関連性がある有害事象［AMY3001 試験，Safety run-in パート］

	Dara SC + CyBorD Run-in n (%)				
	Related to Treatment	Related to Dara	Related to Cy	Related to Bor	Related to Dex
Analysis set: all treated safety run-in	28				
Subjects with 1 or more TEAEs related to study treatment	27 (96.4%)	21 (75.0%)	23 (82.1%)	26 (92.9%)	25 (89.3%)
System organ class Preferred term					
胃腸障害	23 (82.1%)	12 (42.9%)	19 (67.9%)	23 (82.1%)	7 (25.0%)
下痢	16 (57.1%)	8 (28.6%)	13 (46.4%)	16 (57.1%)	2 (7.1%)
悪心	12 (42.9%)	5 (17.9%)	12 (42.9%)	12 (42.9%)	2 (7.1%)
便秘	8 (28.6%)	5 (17.9%)	5 (17.9%)	8 (28.6%)	3 (10.7%)
嘔吐	4 (14.3%)	1 (3.6%)	4 (14.3%)	4 (14.3%)	1 (3.6%)
腹部膨満	2 (7.1%)	1 (3.6%)	1 (3.6%)	2 (7.1%)	0
口内炎	2 (7.1%)	0	2 (7.1%)	2 (7.1%)	1 (3.6%)
腹痛	1 (3.6%)	1 (3.6%)	1 (3.6%)	1 (3.6%)	0
口内乾燥	1 (3.6%)	0	1 (3.6%)	0	1 (3.6%)
消化不良	1 (3.6%)	0	0	0	1 (3.6%)
嚥下障害	1 (3.6%)	0	0	1 (3.6%)	0
消化器痛	1 (3.6%)	0	0	0	1 (3.6%)
血液およびリンパ系障害	18 (64.3%)	15 (53.6%)	17 (60.7%)	17 (60.7%)	9 (32.1%)
リンパ球減少症	12 (42.9%)	11 (39.3%)	11 (39.3%)	11 (39.3%)	6 (21.4%)
貧血	11 (39.3%)	9 (32.1%)	11 (39.3%)	11 (39.3%)	3 (10.7%)
血小板減少症	6 (21.4%)	5 (17.9%)	6 (21.4%)	5 (17.9%)	0
白血球減少症	4 (14.3%)	3 (10.7%)	3 (10.7%)	4 (14.3%)	1 (3.6%)
好中球減少症	3 (10.7%)	2 (7.1%)	3 (10.7%)	2 (7.1%)	0
好酸球減少症	2 (7.1%)	2 (7.1%)	2 (7.1%)	2 (7.1%)	2 (7.1%)
好酸球増加症	1 (3.6%)	1 (3.6%)	1 (3.6%)	1 (3.6%)	1 (3.6%)
リンパ球増加症	1 (3.6%)	1 (3.6%)	1 (3.6%)	1 (3.6%)	0
好中球増加症	1 (3.6%)	1 (3.6%)	1 (3.6%)	1 (3.6%)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	17 (60.7%)	9 (32.1%)	11 (39.3%)	15 (53.6%)	14 (50.0%)
末梢性浮腫	10 (35.7%)	3 (10.7%)	2 (7.1%)	2 (7.1%)	10 (35.7%)
疲労	9 (32.1%)	3 (10.7%)	8 (28.6%)	9 (32.1%)	6 (21.4%)
注射部位紅斑	5 (17.9%)	0	0	5 (17.9%)	0

	Dara SC + CyBorD Run-in n (%)				
	Related to Treatment	Related to Dara	Related to Cy	Related to Bor	Related to Dex
注射部位内出血	2 (7.1%)	2 (7.1%)	0	2 (7.1%)	0
注射部位変色	2 (7.1%)	1 (3.6%)	0	1 (3.6%)	0
無力症	1 (3.6%)	1 (3.6%)	1 (3.6%)	1 (3.6%)	1 (3.6%)
胸部不快感	1 (3.6%)	1 (3.6%)	0	0	0
悪寒	1 (3.6%)	1 (3.6%)	1 (3.6%)	1 (3.6%)	1 (3.6%)
早期満腹	1 (3.6%)	0	0	0	1 (3.6%)
注射部位硬結	1 (3.6%)	0	0	1 (3.6%)	0
倦怠感	1 (3.6%)	0	0	1 (3.6%)	0
末梢腫脹	1 (3.6%)	0	0	0	1 (3.6%)
発熱	1 (3.6%)	1 (3.6%)	1 (3.6%)	1 (3.6%)	0
臨床検査	15 (53.6%)	10 (35.7%)	8 (28.6%)	9 (32.1%)	12 (42.9%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5 (17.9%)	3 (10.7%)	3 (10.7%)	3 (10.7%)	4 (14.3%)
血中アルカリホスファターゼ増加	4 (14.3%)	4 (14.3%)	4 (14.3%)	4 (14.3%)	2 (7.1%)
血中クレアチニン増加	3 (10.7%)	2 (7.1%)	0	1 (3.6%)	0
体重増加	2 (7.1%)	0	0	0	2 (7.1%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (3.6%)	1 (3.6%)	1 (3.6%)	1 (3.6%)	0
好塩基球数増加	1 (3.6%)	1 (3.6%)	1 (3.6%)	1 (3.6%)	1 (3.6%)
血中アルカリホスファターゼ減少	1 (3.6%)	1 (3.6%)	1 (3.6%)	1 (3.6%)	1 (3.6%)
肝酵素上昇	1 (3.6%)	1 (3.6%)	1 (3.6%)	1 (3.6%)	1 (3.6%)
単球数増加	1 (3.6%)	1 (3.6%)	1 (3.6%)	1 (3.6%)	1 (3.6%)
好中球数増加	1 (3.6%)	0	0	0	1 (3.6%)
体重減少	1 (3.6%)	1 (3.6%)	1 (3.6%)	1 (3.6%)	1 (3.6%)
神経系障害	15 (53.6%)	6 (21.4%)	6 (21.4%)	12 (42.9%)	8 (28.6%)
味覚不全	6 (21.4%)	2 (7.1%)	4 (14.3%)	2 (7.1%)	3 (10.7%)
感覚鈍麻	4 (14.3%)	0	0	3 (10.7%)	1 (3.6%)
浮動性めまい	3 (10.7%)	2 (7.1%)	2 (7.1%)	3 (10.7%)	2 (7.1%)
頭痛	3 (10.7%)	2 (7.1%)	2 (7.1%)	2 (7.1%)	3 (10.7%)
錯感覚	3 (10.7%)	0	0	3 (10.7%)	0
末梢性感覚ニューロパチー	3 (10.7%)	0	0	3 (10.7%)	0
平衡障害	1 (3.6%)	0	0	0	1 (3.6%)
記憶障害	1 (3.6%)	1 (3.6%)	0	0	0
痙攣発作	1 (3.6%)	1 (3.6%)	0	1 (3.6%)	0
代謝および栄養障害	14 (50.0%)	8 (28.6%)	8 (28.6%)	10 (35.7%)	10 (35.7%)

	Dara SC + CyBorD Run-in n (%)				
	Related to Treatment	Related to Dara	Related to Cy	Related to Bor	Related to Dex
高血糖	8 (28.6%)	1 (3.6%)	1 (3.6%)	1 (3.6%)	8 (28.6%)
食欲減退	5 (17.9%)	3 (10.7%)	4 (14.3%)	5 (17.9%)	1 (3.6%)
低ナトリウム血症	2 (7.1%)	1 (3.6%)	1 (3.6%)	1 (3.6%)	1 (3.6%)
アシドーシス	1 (3.6%)	1 (3.6%)	1 (3.6%)	1 (3.6%)	0
高コレステロール血症	1 (3.6%)	1 (3.6%)	0	0	1 (3.6%)
高リン酸塩血症	1 (3.6%)	1 (3.6%)	1 (3.6%)	1 (3.6%)	1 (3.6%)
低カリウム血症	1 (3.6%)	0	0	1 (3.6%)	0
感染症および寄生虫症	13 (46.4%)	10 (35.7%)	6 (21.4%)	6 (21.4%)	9 (32.1%)
上気道感染	3 (10.7%)	3 (10.7%)	2 (7.1%)	2 (7.1%)	2 (7.1%)
蜂巣炎	2 (7.1%)	2 (7.1%)	2 (7.1%)	2 (7.1%)	2 (7.1%)
肺炎	2 (7.1%)	1 (3.6%)	2 (7.1%)	2 (7.1%)	2 (7.1%)
副鼻腔炎	2 (7.1%)	2 (7.1%)	1 (3.6%)	1 (3.6%)	2 (7.1%)
気管支炎	1 (3.6%)	1 (3.6%)	0	0	0
慢性副鼻腔炎	1 (3.6%)	1 (3.6%)	0	0	0
クロストリジウム・ディフィシレ感染	1 (3.6%)	1 (3.6%)	0	0	0
眼感染	1 (3.6%)	0	0	1 (3.6%)	0
性器カンジダ症	1 (3.6%)	0	0	0	1 (3.6%)
口腔カンジダ症	1 (3.6%)	0	0	0	1 (3.6%)
腹膜炎	1 (3.6%)	1 (3.6%)	1 (3.6%)	0	1 (3.6%)
ライノウイルス感染	1 (3.6%)	1 (3.6%)	1 (3.6%)	1 (3.6%)	1 (3.6%)
尿路感染	1 (3.6%)	1 (3.6%)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	10 (35.7%)	3 (10.7%)	4 (14.3%)	5 (17.9%)	9 (32.1%)
筋力低下	4 (14.3%)	1 (3.6%)	2 (7.1%)	1 (3.6%)	4 (14.3%)
筋肉痛	3 (10.7%)	2 (7.1%)	2 (7.1%)	2 (7.1%)	3 (10.7%)
四肢痛	2 (7.1%)	0	0	1 (3.6%)	1 (3.6%)
関節痛	1 (3.6%)	0	0	1 (3.6%)	0
関節腫脹	1 (3.6%)	0	0	0	1 (3.6%)
筋骨格痛	1 (3.6%)	0	0	0	1 (3.6%)
ミオパチー	1 (3.6%)	0	0	0	1 (3.6%)
精神障害	9 (32.1%)	1 (3.6%)	1 (3.6%)	2 (7.1%)	9 (32.1%)
不眠症	8 (28.6%)	0	0	1 (3.6%)	8 (28.6%)
失見当識	1 (3.6%)	0	0	0	1 (3.6%)
精神状態変化	1 (3.6%)	1 (3.6%)	1 (3.6%)	1 (3.6%)	1 (3.6%)
人格変化	1 (3.6%)	0	0	0	1 (3.6%)
眼障害	8 (28.6%)	4 (14.3%)	4 (14.3%)	5 (17.9%)	7 (25.0%)

	Dara SC + CyBorD Run-in n (%)				
	Related to Treatment	Related to Dara	Related to Cy	Related to Bor	Related to Dex
ドライアイ	3 (10.7%)	3 (10.7%)	2 (7.1%)	2 (7.1%)	3 (10.7%)
霧視	3 (10.7%)	1 (3.6%)	1 (3.6%)	1 (3.6%)	3 (10.7%)
眼瞼炎	1 (3.6%)	0	0	1 (3.6%)	0
霰粒腫	1 (3.6%)	1 (3.6%)	1 (3.6%)	1 (3.6%)	1 (3.6%)
眼窩周囲浮腫	1 (3.6%)	0	0	0	1 (3.6%)
硝子体浮遊物	1 (3.6%)	0	0	0	1 (3.6%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	8 (28.6%)	8 (28.6%)	5 (17.9%)	5 (17.9%)	6 (21.4%)
呼吸困難	5 (17.9%)	4 (14.3%)	3 (10.7%)	3 (10.7%)	5 (17.9%)
労作性呼吸困難	2 (7.1%)	2 (7.1%)	2 (7.1%)	2 (7.1%)	2 (7.1%)
咳嗽	1 (3.6%)	1 (3.6%)	0	0	0
口腔咽頭痛	1 (3.6%)	1 (3.6%)	0	0	0
湿性咳嗽	1 (3.6%)	1 (3.6%)	1 (3.6%)	1 (3.6%)	1 (3.6%)
肺水腫	1 (3.6%)	1 (3.6%)	1 (3.6%)	1 (3.6%)	0
鼻漏	1 (3.6%)	1 (3.6%)	0	0	0
くしゃみ	1 (3.6%)	1 (3.6%)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	8 (28.6%)	8 (28.6%)	3 (10.7%)	7 (25.0%)	2 (7.1%)
紅斑	3 (10.7%)	1 (3.6%)	0	3 (10.7%)	0
発疹	3 (10.7%)	3 (10.7%)	0	0	0
皮膚乾燥	2 (7.1%)	2 (7.1%)	0	1 (3.6%)	0
斑状丘疹状皮疹	2 (7.1%)	1 (3.6%)	1 (3.6%)	2 (7.1%)	0
脱毛症	1 (3.6%)	1 (3.6%)	1 (3.6%)	0	0
アトピー性皮膚炎	1 (3.6%)	1 (3.6%)	0	0	0
多汗症	1 (3.6%)	1 (3.6%)	0	0	1 (3.6%)
そう痒症	1 (3.6%)	0	0	1 (3.6%)	0
乾癬	1 (3.6%)	1 (3.6%)	0	0	0
そう痒性皮疹	1 (3.6%)	1 (3.6%)	1 (3.6%)	1 (3.6%)	1 (3.6%)
血管障害	6 (21.4%)	5 (17.9%)	3 (10.7%)	3 (10.7%)	3 (10.7%)
低血圧	4 (14.3%)	4 (14.3%)	3 (10.7%)	3 (10.7%)	1 (3.6%)
潮紅	2 (7.1%)	1 (3.6%)	0	0	2 (7.1%)
腎および尿路障害	4 (14.3%)	3 (10.7%)	3 (10.7%)	3 (10.7%)	3 (10.7%)
急性腎障害	1 (3.6%)	1 (3.6%)	1 (3.6%)	1 (3.6%)	1 (3.6%)
腎機能障害	1 (3.6%)	1 (3.6%)	1 (3.6%)	1 (3.6%)	0
尿失禁	1 (3.6%)	0	0	0	1 (3.6%)
尿路痛	1 (3.6%)	1 (3.6%)	1 (3.6%)	1 (3.6%)	1 (3.6%)
傷害、中毒および処置合併症	2 (7.1%)	0	1 (3.6%)	0	2 (7.1%)

	Dara SC + CyBorD Run-in n (%)				
	Related to Treatment	Related to Dara	Related to Cy	Related to Bor	Related to Dex
挫傷	2 (7.1%)	0	1 (3.6%)	0	2 (7.1%)
転倒	1 (3.6%)	0	0	0	1 (3.6%)
心臓障害	1 (3.6%)	1 (3.6%)	1 (3.6%)	1 (3.6%)	1 (3.6%)
心房細動	1 (3.6%)	0	1 (3.6%)	1 (3.6%)	0
うっ血性心不全	1 (3.6%)	1 (3.6%)	1 (3.6%)	1 (3.6%)	1 (3.6%)
肝胆道系障害	1 (3.6%)	1 (3.6%)	1 (3.6%)	1 (3.6%)	1 (3.6%)
高ビリルビン血症	1 (3.6%)	1 (3.6%)	1 (3.6%)	1 (3.6%)	1 (3.6%)
生殖系および乳房障害	1 (3.6%)	0	0	0	1 (3.6%)
不規則月経	1 (3.6%)	0	0	0	1 (3.6%)

Keys: CyBorD = cyclophosphamide-bortezomib-dexamethasone; Dara SC = daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
Keys: TEAE = treatment-emergent adverse event; Dara = daratumumab; Cy = cyclophosphamide; Bor = bortezomib; Dex = dexamethasone.
Note: Adverse events are reported using MedDRA Version 22.1.

表 2.7.6.1-3 全ての有害事象［AMY3001 試験，安全性解析対象集団］

	CyBorD n (%)	Dara SC + CyBorD n (%)
Analysis set: safety	188	193
Subjects with 1 or more TEAEs	185 (98.4%)	189 (97.9%)
System organ class Preferred term		
一般・全身障害および投与部位の状態	138 (73.4%)	147 (76.2%)
末梢性浮腫	68 (36.2%)	69 (35.8%)
疲労	53 (28.2%)	52 (26.9%)
無力症	20 (10.6%)	31 (16.1%)
発熱	16 (8.5%)	25 (13.0%)
注射部位紅斑	21 (11.2%)	18 (9.3%)
悪寒	4 (2.1%)	10 (5.2%)
注射部位疼痛	2 (1.1%)	7 (3.6%)
倦怠感	5 (2.7%)	7 (3.6%)
疼痛	3 (1.6%)	7 (3.6%)
インフルエンザ様疾患	3 (1.6%)	6 (3.1%)
限局性浮腫	6 (3.2%)	6 (3.1%)
突然死	3 (1.6%)	6 (3.1%)
全身性浮腫	6 (3.2%)	5 (2.6%)
胸部不快感	3 (1.6%)	4 (2.1%)
注射部位内出血	0	4 (2.1%)
非心臓性胸痛	9 (4.8%)	4 (2.1%)
顔面浮腫	3 (1.6%)	3 (1.6%)
顔面腫脹	1 (0.5%)	3 (1.6%)
歩行障害	0	2 (1.0%)
注入部位疼痛	1 (0.5%)	2 (1.0%)
注射部位変色	1 (0.5%)	2 (1.0%)
注射部位血腫	0	2 (1.0%)
浮腫	2 (1.1%)	2 (1.0%)
末梢腫脹	1 (0.5%)	2 (1.0%)
適用部位紅斑	0	1 (0.5%)
カテーテル留置部位紅斑	0	1 (0.5%)
カテーテル留置部位疼痛	1 (0.5%)	1 (0.5%)
胸痛	4 (2.1%)	1 (0.5%)
嚢胞	0	1 (0.5%)
不快感	0	1 (0.5%)
薬物不耐性	0	1 (0.5%)
運動耐性低下	0	1 (0.5%)
冷感	0	1 (0.5%)
全身健康状態悪化	2 (1.1%)	1 (0.5%)
重力性浮腫	0	1 (0.5%)
異常高熱	0	1 (0.5%)
低体温	0	1 (0.5%)
注射部位乾燥	0	1 (0.5%)
注射部位そう痒感	1 (0.5%)	1 (0.5%)
注射部位反応	1 (0.5%)	1 (0.5%)
注射部位腫脹	0	1 (0.5%)
粘膜乾燥	0	1 (0.5%)
粘膜の炎症	0	1 (0.5%)
心疾患による浮腫	0	1 (0.5%)
温度変化不耐症	0	1 (0.5%)
潰瘍性出血	0	1 (0.5%)
投与部位紅斑	1 (0.5%)	0
投与部位刺激感	1 (0.5%)	0
顔面痛	1 (0.5%)	0
異常感	1 (0.5%)	0

	CyBorD n (%)	Dara SC + CyBorD n (%)
注入部位血管外漏出	1 (0.5%)	0
注射部位不快感	2 (1.1%)	0
注射部位皮膚剥脱	1 (0.5%)	0
注射部位硬結	1 (0.5%)	0
注射部位炎症	1 (0.5%)	0
注射部位発疹	4 (2.1%)	0
心突然死	1 (0.5%)	0
乾燥症	1 (0.5%)	0
胃腸障害	134 (71.3%)	142 (73.6%)
下痢	57 (30.3%)	69 (35.8%)
便秘	54 (28.7%)	66 (34.2%)
悪心	52 (27.7%)	52 (26.9%)
嘔吐	21 (11.2%)	26 (13.5%)
腹痛	18 (9.6%)	18 (9.3%)
上腹部痛	13 (6.9%)	16 (8.3%)
腹部膨満	12 (6.4%)	13 (6.7%)
鼓腸	0	7 (3.6%)
消化不良	12 (6.4%)	6 (3.1%)
嚥下障害	2 (1.1%)	6 (3.1%)
痔核	3 (1.6%)	6 (3.1%)
口内乾燥	6 (3.2%)	5 (2.6%)
胃食道逆流性疾患	1 (0.5%)	5 (2.6%)
腹部不快感	2 (1.1%)	4 (2.1%)
腹水	2 (1.1%)	4 (2.1%)
血便排泄	0	4 (2.1%)
口腔内出血	1 (0.5%)	4 (2.1%)
口内炎	5 (2.7%)	4 (2.1%)
嚥下痛	0	3 (1.6%)
アフタ性潰瘍	1 (0.5%)	2 (1.0%)
齲歯	0	2 (1.0%)
胃潰瘍	0	2 (1.0%)
歯肉痛	0	2 (1.0%)
鼡径ヘルニア	1 (0.5%)	2 (1.0%)
口腔内潰瘍形成	3 (1.6%)	2 (1.0%)
腹部ヘルニア	0	1 (0.5%)
下腹部痛	0	1 (0.5%)
腹壁浮腫	0	1 (0.5%)
裂肛	2 (1.1%)	1 (0.5%)
口角口唇炎	0	1 (0.5%)
口唇炎	0	1 (0.5%)
慢性胃炎	0	1 (0.5%)
虚血性大腸炎	0	1 (0.5%)
心窩部不快感	0	1 (0.5%)
食中毒	0	1 (0.5%)
胃炎	2 (1.1%)	1 (0.5%)
胃腸障害	0	1 (0.5%)
胃腸出血	1 (0.5%)	1 (0.5%)
胃腸毒性	0	1 (0.5%)
舌炎	0	1 (0.5%)
胃排出不全	0	1 (0.5%)
口唇血腫	0	1 (0.5%)
メレナ	1 (0.5%)	1 (0.5%)
口腔粘膜水疱形成	0	1 (0.5%)
口腔内痛	1 (0.5%)	1 (0.5%)
膵炎	0	1 (0.5%)
口の錯感覚	0	1 (0.5%)
直腸出血	2 (1.1%)	1 (0.5%)
流涎過多	0	1 (0.5%)
舌変色	0	1 (0.5%)

	CyBorD n (%)	Dara SC + CyBorD n (%)
舌潰瘍	0	1 (0.5%)
歯の脱落	0	1 (0.5%)
歯痛	1 (0.5%)	1 (0.5%)
毛舌症	0	1 (0.5%)
上部消化管出血	0	1 (0.5%)
後天性巨舌症	1 (0.5%)	0
血性下痢	1 (0.5%)	0
胃前庭部毛細血管拡張症	1 (0.5%)	0
消化管運動障害	2 (1.1%)	0
消化器痛	1 (0.5%)	0
消化管壁肥厚	1 (0.5%)	0
痔出血	2 (1.1%)	0
口の感覚鈍麻	1 (0.5%)	0
イレウス	1 (0.5%)	0
食道浮腫	1 (0.5%)	0
食道痙攣	1 (0.5%)	0
口腔障害	1 (0.5%)	0
唾液腺腫大	1 (0.5%)	0
感染症および寄生虫症	101 (53.7%)	127 (65.8%)
上気道感染	21 (11.2%)	50 (25.9%)
肺炎	12 (6.4%)	21 (10.9%)
上咽頭炎	11 (5.9%)	19 (9.8%)
結膜炎	5 (2.7%)	12 (6.2%)
帯状疱疹	12 (6.4%)	10 (5.2%)
気管支炎	5 (2.7%)	9 (4.7%)
口腔カンジダ症	2 (1.1%)	9 (4.7%)
麦粒腫	11 (5.9%)	8 (4.1%)
鼻炎	2 (1.1%)	8 (4.1%)
敗血症	0	7 (3.6%)
尿路感染	6 (3.2%)	7 (3.6%)
胃腸炎	3 (1.6%)	6 (3.1%)
下気道感染	4 (2.1%)	6 (3.1%)
副鼻腔炎	2 (1.1%)	5 (2.6%)
インフルエンザ	9 (4.8%)	4 (2.1%)
中耳炎	0	4 (2.1%)
咽頭炎	1 (0.5%)	4 (2.1%)
気道感染	2 (1.1%)	4 (2.1%)
耳感染	0	3 (1.6%)
歯感染	1 (0.5%)	3 (1.6%)
蜂巣炎	5 (2.7%)	2 (1.0%)
歯肉炎	1 (0.5%)	2 (1.0%)
感染	0	2 (1.0%)
食道カンジダ症	0	2 (1.0%)
ＲＳウイルス感染	0	2 (1.0%)
敗血症性ショック	1 (0.5%)	2 (1.0%)
歯膿瘍	0	2 (1.0%)
外陰部腟カンジダ症	0	2 (1.0%)
外耳道膿瘍	0	1 (0.5%)
アデノウイルス感染	0	1 (0.5%)
細菌感染	0	1 (0.5%)
体部白癬	2 (1.1%)	1 (0.5%)
カンピロバクター胃腸炎	0	1 (0.5%)
カンピロバクター感染	0	1 (0.5%)
カンジダ性敗血症	0	1 (0.5%)
慢性副鼻腔炎	0	1 (0.5%)
クロストリジウム・ディフィシレ感染	2 (1.1%)	1 (0.5%)
細菌性結膜炎	0	1 (0.5%)
サイトメガロウイルス性腸炎	0	1 (0.5%)
憩室炎	1 (0.5%)	1 (0.5%)

	CyBorD n (%)	Dara SC + CyBorD n (%)
感染性腸炎	0	1 (0.5%)
精巣上体炎	0	1 (0.5%)
丹毒	0	1 (0.5%)
大腸菌性菌血症	0	1 (0.5%)
眼感染	2 (1.1%)	1 (0.5%)
細菌性眼感染	0	1 (0.5%)
毛包炎	0	1 (0.5%)
皮膚真菌感染	0	1 (0.5%)
ウイルス性胃腸炎	0	1 (0.5%)
消化器カンジダ症	0	1 (0.5%)
消化管感染	1 (0.5%)	1 (0.5%)
ヘリコバクター性胃炎	0	1 (0.5%)
ヘルペスウイルス感染	1 (0.5%)	1 (0.5%)
喉頭炎	0	1 (0.5%)
限局性感染	0	1 (0.5%)
ウイルス性下気道感染	0	1 (0.5%)
リンパ管炎	0	1 (0.5%)
好中球減少性敗血症	0	1 (0.5%)
爪真菌症	0	1 (0.5%)
口腔真菌感染	1 (0.5%)	1 (0.5%)
骨髄炎	0	1 (0.5%)
ウイルス性中耳炎	0	1 (0.5%)
パラインフルエンザウイルス感染	0	1 (0.5%)
腹膜炎	0	1 (0.5%)
百日咳	0	1 (0.5%)
肺炎球菌性肺炎	1 (0.5%)	1 (0.5%)
肺敗血症	0	1 (0.5%)
急性腎盂腎炎	0	1 (0.5%)
膿疱性皮疹	0	1 (0.5%)
ウイルス性気道感染	0	1 (0.5%)
ライノウイルス感染	0	1 (0.5%)
細菌性副鼻腔炎	0	1 (0.5%)
皮膚感染	2 (1.1%)	1 (0.5%)
白癬感染	1 (0.5%)	1 (0.5%)
癜風	0	1 (0.5%)
扁桃炎	0	1 (0.5%)
腟感染	0	1 (0.5%)
ウイルス性上気道感染	2 (1.1%)	1 (0.5%)
創傷感染	0	1 (0.5%)
無症候性細菌尿	1 (0.5%)	0
カンジダ感染	2 (1.1%)	0
クロストリジウム性菌血症	1 (0.5%)	0
膀胱炎	2 (1.1%)	0
感染性下痢	1 (0.5%)	0
大腸菌性尿路感染	1 (0.5%)	0
ヘルペス性皮膚炎	1 (0.5%)	0
単純ヘルペス	1 (0.5%)	0
爪囲炎	1 (0.5%)	0
術後創感染	1 (0.5%)	0
歯髄炎	1 (0.5%)	0
セラチア感染	1 (0.5%)	0
足部白癬	1 (0.5%)	0
気管炎	1 (0.5%)	0
細菌性上気道感染	1 (0.5%)	0
ウイルス感染	1 (0.5%)	0
外陰腟真菌感染	1 (0.5%)	0
神経系障害	103 (54.8%)	116 (60.1%)
末梢性感覚ニューロパチー	37 (19.7%)	60 (31.1%)
浮動性めまい	26 (13.8%)	29 (15.0%)

	CyBorD n (%)	Dara SC + CyBorD n (%)
頭痛	18 (9.6%)	25 (13.0%)
味覚不全	11 (5.9%)	15 (7.8%)
錯感覚	12 (6.4%)	15 (7.8%)
失神	12 (6.4%)	14 (7.3%)
神経痛	4 (2.1%)	11 (5.7%)
振戦	2 (1.1%)	10 (5.2%)
失神寸前の状態	3 (1.6%)	7 (3.6%)
感覚鈍麻	3 (1.6%)	6 (3.1%)
末梢性ニューロパチー	1 (0.5%)	4 (2.1%)
下肢静止不能症候群	2 (1.1%)	3 (1.6%)
傾眠	2 (1.1%)	3 (1.6%)
味覚障害	6 (3.2%)	3 (1.6%)
脳梗塞	1 (0.5%)	2 (1.0%)
体位性めまい	1 (0.5%)	2 (1.0%)
異常感覚	0	2 (1.0%)
顔面麻痺	0	2 (1.0%)
嗜眠	1 (0.5%)	2 (1.0%)
ヘルペス後神経痛	1 (0.5%)	2 (1.0%)
反射消失	0	1 (0.5%)
自律神経失調	0	1 (0.5%)
自律神経ニューロパチー	3 (1.6%)	1 (0.5%)
平衡障害	1 (0.5%)	1 (0.5%)
手根管症候群	1 (0.5%)	1 (0.5%)
脳血管発作	1 (0.5%)	1 (0.5%)
頚腕症候群	0	1 (0.5%)
錐体外路障害	0	1 (0.5%)
不全片麻痺	0	1 (0.5%)
ラクナ梗塞	0	1 (0.5%)
意識消失	0	1 (0.5%)
片頭痛	0	1 (0.5%)
前兆を伴う片頭痛	0	1 (0.5%)
末梢性運動ニューロパチー	3 (1.6%)	1 (0.5%)
末梢性感覚運動ニューロパチー	0	1 (0.5%)
睡眠の質低下	1 (0.5%)	1 (0.5%)
神経根障害	0	1 (0.5%)
運動感覚消失	1 (0.5%)	0
意識変容状態	1 (0.5%)	0
健忘	2 (1.1%)	0
灼熱感	3 (1.6%)	0
脳血栓症	1 (0.5%)	0
認知障害	1 (0.5%)	0
意識レベルの低下	1 (0.5%)	0
注意力障害	4 (2.1%)	0
認知障害発作	1 (0.5%)	0
味覚減退	1 (0.5%)	0
虚血性脳卒中	1 (0.5%)	0
記憶障害	2 (1.1%)	0
神経学的代償不全	1 (0.5%)	0
精神運動亢進	1 (0.5%)	0
痙攣発作	1 (0.5%)	0
てんかん重積状態	1 (0.5%)	0
第６脳神経障害	1 (0.5%)	0
迷走神経障害	1 (0.5%)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	74 (39.4%)	105 (54.4%)
呼吸困難	32 (17.0%)	44 (22.8%)
咳嗽	19 (10.1%)	32 (16.6%)
口腔咽頭痛	5 (2.7%)	12 (6.2%)
湿性咳嗽	1 (0.5%)	12 (6.2%)
鼻出血	3 (1.6%)	10 (5.2%)

	CyBorD n (%)	Dara SC + CyBorD n (%)
胸水	10 (5.3%)	10 (5.2%)
鼻閉	2 (1.1%)	9 (4.7%)
発声障害	4 (2.1%)	7 (3.6%)
労作性呼吸困難	6 (3.2%)	7 (3.6%)
しゃっくり	2 (1.1%)	7 (3.6%)
ラ音	1 (0.5%)	6 (3.1%)
鼻漏	2 (1.1%)	5 (2.6%)
低酸素症	1 (0.5%)	3 (1.6%)
気胸	1 (0.5%)	3 (1.6%)
睡眠時無呼吸症候群	1 (0.5%)	3 (1.6%)
喘息	1 (0.5%)	2 (1.0%)
慢性閉塞性肺疾患	0	2 (1.0%)
起坐呼吸	4 (2.1%)	2 (1.0%)
肺水腫	8 (4.3%)	2 (1.0%)
上気道咳症候群	1 (0.5%)	2 (1.0%)
無呼吸	0	1 (0.5%)
喘息／慢性閉塞性肺疾患オーバーラップ症候群	0	1 (0.5%)
気管支反応性亢進	0	1 (0.5%)
気管支痙攣	0	1 (0.5%)
胸水症	0	1 (0.5%)
喉頭の炎症	0	1 (0.5%)
肺障害	0	1 (0.5%)
誤嚥性肺炎	1 (0.5%)	1 (0.5%)
肺臓炎	0	1 (0.5%)
肺塞栓症	2 (1.1%)	1 (0.5%)
肺出血	0	1 (0.5%)
呼吸器症状	0	1 (0.5%)
アレルギー性鼻炎	0	1 (0.5%)
副鼻腔痛	0	1 (0.5%)
咽喉絞扼感	0	1 (0.5%)
喘鳴	1 (0.5%)	1 (0.5%)
急性肺水腫	2 (1.1%)	0
急性呼吸窮迫症候群	1 (0.5%)	0
無気肺	3 (1.6%)	0
咽喉乾燥	1 (0.5%)	0
発作性夜間呼吸困難	1 (0.5%)	0
喀血	2 (1.1%)	0
喉頭痛	1 (0.5%)	0
鼻浮腫	1 (0.5%)	0
呼吸不全	1 (0.5%)	0
頻呼吸	1 (0.5%)	0
咽喉刺激感	1 (0.5%)	0
代謝および栄養障害	84 (44.7%)	95 (49.2%)
低カリウム血症	28 (14.9%)	24 (12.4%)
食欲減退	23 (12.2%)	19 (9.8%)
低ナトリウム血症	7 (3.7%)	16 (8.3%)
高血糖	7 (3.7%)	12 (6.2%)
高カリウム血症	7 (3.7%)	12 (6.2%)
低カルシウム血症	9 (4.8%)	11 (5.7%)
高尿酸血症	8 (4.3%)	10 (5.2%)
高トリグリセリド血症	4 (2.1%)	9 (4.7%)
低アルブミン血症	11 (5.9%)	9 (4.7%)
体液貯留	5 (2.7%)	8 (4.1%)
低血糖	3 (1.6%)	7 (3.6%)
高コレステロール血症	5 (2.7%)	6 (3.1%)
低マグネシウム血症	3 (1.6%)	6 (3.1%)
脱水	4 (2.1%)	4 (2.1%)
水分過負荷	7 (3.7%)	3 (1.6%)
葉酸欠乏	0	2 (1.0%)

	CyBorD n (%)	Dara SC + CyBorD n (%)
高アミラーゼ血症	0	2 (1.0%)
高ナトリウム血症	0	2 (1.0%)
低リン酸血症	0	2 (1.0%)
鉄欠乏	1 (0.5%)	2 (1.0%)
アシドーシス	0	1 (0.5%)
低クロール血性アルカローシス	0	1 (0.5%)
糖尿病	0	1 (0.5%)
糖尿病性代謝代償不全	0	1 (0.5%)
高カルシウム血症	2 (1.1%)	1 (0.5%)
高クロール血症	0	1 (0.5%)
食欲亢進	3 (1.6%)	1 (0.5%)
栄養障害	0	1 (0.5%)
代謝性アルカローシス	1 (0.5%)	1 (0.5%)
飢餓性衰弱	0	1 (0.5%)
テタニー	0	1 (0.5%)
２型糖尿病	0	1 (0.5%)
ビタミンＢ１２欠乏	1 (0.5%)	1 (0.5%)
ビタミンＤ欠乏	1 (0.5%)	1 (0.5%)
亜鉛欠乏	0	1 (0.5%)
痛風	1 (0.5%)	0
高リン酸塩血症	2 (1.1%)	0
代謝性アシドーシス	1 (0.5%)	0
ステロイド糖尿病	1 (0.5%)	0
腫瘍崩壊症候群	1 (0.5%)	0
血液およびリンパ系障害	77 (41.0%)	86 (44.6%)
貧血	44 (23.4%)	47 (24.4%)
リンパ球減少症	28 (14.9%)	36 (18.7%)
血小板減少症	22 (11.7%)	33 (17.1%)
好中球減少症	12 (6.4%)	21 (10.9%)
白血球減少症	7 (3.7%)	11 (5.7%)
発熱性好中球減少症	0	2 (1.0%)
播種性血管内凝固	0	1 (0.5%)
出血性素因	0	1 (0.5%)
白血球増加症	1 (0.5%)	1 (0.5%)
リンパ節症	1 (0.5%)	1 (0.5%)
リンパ球増加症	0	1 (0.5%)
小球性貧血	0	1 (0.5%)
正球性貧血	0	1 (0.5%)
失血性貧血	1 (0.5%)	0
溶血	1 (0.5%)	0
鉄欠乏性貧血	1 (0.5%)	0
特発性血腫	1 (0.5%)	0
血小板増加症	1 (0.5%)	0
皮膚および皮下組織障害	42 (22.3%)	86 (44.6%)
発疹	13 (6.9%)	17 (8.8%)
紅斑	3 (1.6%)	11 (5.7%)
そう痒症	8 (4.3%)	10 (5.2%)
皮膚乾燥	2 (1.1%)	9 (4.7%)
斑状丘疹状皮疹	2 (1.1%)	8 (4.1%)
脱毛症	5 (2.7%)	7 (3.6%)
多汗症	1 (0.5%)	5 (2.6%)
褥瘡性潰瘍	0	4 (2.1%)
皮膚疼痛	0	4 (2.1%)
光線角化症	0	3 (1.6%)
皮膚病変	2 (1.1%)	3 (1.6%)
蕁麻疹	2 (1.1%)	3 (1.6%)
水疱	0	2 (1.0%)
アレルギー性皮膚炎	0	2 (1.0%)
水疱性皮膚炎	0	2 (1.0%)

	CyBorD n (%)	Dara SC + CyBorD n (%)
爪変色	0	2 (1.0%)
爪の障害	0	2 (1.0%)
寝汗	4 (2.1%)	2 (1.0%)
丘疹	0	2 (1.0%)
点状出血	1 (0.5%)	2 (1.0%)
そう痒性皮疹	1 (0.5%)	2 (1.0%)
敏感肌	0	2 (1.0%)
皮膚びらん	0	2 (1.0%)
ざ瘡様皮膚炎	0	1 (0.5%)
斑状出血	2 (1.1%)	1 (0.5%)
湿疹	1 (0.5%)	1 (0.5%)
多形紅斑	1 (0.5%)	1 (0.5%)
皮下出血	0	1 (0.5%)
間擦疹	0	1 (0.5%)
光線過敏性反応	0	1 (0.5%)
紫斑	2 (1.1%)	1 (0.5%)
紅斑性皮疹	2 (1.1%)	1 (0.5%)
斑状皮疹	0	1 (0.5%)
丘疹性皮疹	0	1 (0.5%)
脂漏性皮膚炎	0	1 (0.5%)
皮膚萎縮	1 (0.5%)	1 (0.5%)
皮膚灼熱感	0	1 (0.5%)
皮膚変色	1 (0.5%)	1 (0.5%)
皮膚色素過剰	3 (1.6%)	1 (0.5%)
皮膚刺激	1 (0.5%)	1 (0.5%)
毛細血管拡張症	0	1 (0.5%)
皮脂欠乏症	1 (0.5%)	0
全身性剥脱性皮膚炎	1 (0.5%)	0
薬疹	1 (0.5%)	0
表皮融解	1 (0.5%)	0
青藍色状態	1 (0.5%)	0
掌蹠角皮症	1 (0.5%)	0
アレルギー性そう痒症	1 (0.5%)	0
皮膚剥脱	1 (0.5%)	0
皮膚亀裂	1 (0.5%)	0
筋骨格系および結合組織障害	52 (27.7%)	83 (43.0%)
背部痛	11 (5.9%)	23 (11.9%)
関節痛	9 (4.8%)	20 (10.4%)
筋痙縮	10 (5.3%)	19 (9.8%)
筋肉痛	7 (3.7%)	17 (8.8%)
筋力低下	11 (5.9%)	16 (8.3%)
四肢痛	9 (4.8%)	16 (8.3%)
筋骨格系胸痛	3 (1.6%)	5 (2.6%)
筋骨格痛	2 (1.1%)	5 (2.6%)
顎痛	0	3 (1.6%)
脊椎痛	0	3 (1.6%)
骨痛	1 (0.5%)	2 (1.0%)
側腹部痛	1 (0.5%)	2 (1.0%)
椎間板突出	0	2 (1.0%)
顎骨嚢胞	0	2 (1.0%)
関節腫脹	0	2 (1.0%)
関節炎	0	1 (0.5%)
滑液包炎	1 (0.5%)	1 (0.5%)
尾骨痛	1 (0.5%)	1 (0.5%)
結合組織の炎症	0	1 (0.5%)
椎間関節症候群	0	1 (0.5%)
単径部痛	0	1 (0.5%)
筋萎縮	0	1 (0.5%)
筋拘縮	0	1 (0.5%)

	CyBorD n (%)	Dara SC + CyBorD n (%)
筋緊張	1 (0.5%)	1 (0.5%)
筋骨格硬直	2 (1.1%)	1 (0.5%)
肋間筋肉痛	0	1 (0.5%)
ミオキミア	0	1 (0.5%)
筋炎	0	1 (0.5%)
頚部痛	1 (0.5%)	1 (0.5%)
足底筋膜炎	0	1 (0.5%)
リウマチ性多発筋痛	0	1 (0.5%)
腱炎	0	1 (0.5%)
筋萎縮症	2 (1.1%)	0
高クレアチン血症	1 (0.5%)	0
腰部脊柱管狭窄症	1 (0.5%)	0
筋骨格不快感	1 (0.5%)	0
ミオパチー	1 (0.5%)	0
変形性関節症	1 (0.5%)	0
骨粗鬆症	1 (0.5%)	0
リウマチ性障害	1 (0.5%)	0
肩回旋筋腱板症候群	1 (0.5%)	0
腱障害	1 (0.5%)	0
臨床検査	60 (31.9%)	74 (38.3%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	10 (5.3%)	18 (9.3%)
血中クレアチニン増加	16 (8.5%)	17 (8.8%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	8 (4.3%)	16 (8.3%)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	11 (5.9%)	12 (6.2%)
体重減少	6 (3.2%)	11 (5.7%)
血中アルカリホスファターゼ増加	11 (5.9%)	9 (4.7%)
体重増加	6 (3.2%)	8 (4.1%)
αヒドロキシ酪酸脱水素酵素増加	2 (1.1%)	4 (2.1%)
血中乳酸脱水素酵素増加	4 (2.1%)	4 (2.1%)
トロポニンＩ増加	0	4 (2.1%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.5%)	3 (1.6%)
リパーゼ増加	0	3 (1.6%)
Ｃ－反応性蛋白増加	3 (1.6%)	2 (1.0%)
心電図ＱＴ延長	1 (0.5%)	2 (1.0%)
高比重リポ蛋白増加	1 (0.5%)	2 (1.0%)
便潜血	1 (0.5%)	2 (1.0%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ	0	1 (0.5%)
抗リン脂質抗体陽性	0	1 (0.5%)
血中成長ホルモン増加	0	1 (0.5%)
血中インスリン減少	0	1 (0.5%)
血中甲状腺刺激ホルモン減少	0	1 (0.5%)
尿中血陽性	0	1 (0.5%)
体温上昇	0	1 (0.5%)
Ｃ－反応性蛋白減少	0	1 (0.5%)
コルチゾール増加	0	1 (0.5%)
腎クレアチニン・クリアランス増加	0	1 (0.5%)
サイトメガロウイルス検査陽性	0	1 (0.5%)
フィブリンＤダイマー増加	1 (0.5%)	1 (0.5%)
糸球体濾過率減少	0	1 (0.5%)
尿中ブドウ糖陽性	0	1 (0.5%)
免疫グロブリン減少	2 (1.1%)	1 (0.5%)
Ａ型インフルエンザウイルス検査陽性	0	1 (0.5%)
低比重リポ蛋白増加	1 (0.5%)	1 (0.5%)
心筋壊死マーカー上昇	0	1 (0.5%)
脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体Ｎ端フラグメント増加	3 (1.6%)	1 (0.5%)
好中球数増加	0	1 (0.5%)
便潜血陽性	1 (0.5%)	1 (0.5%)
便寄生虫検査陽性	0	1 (0.5%)

	CyBorD n (%)	Dara SC + CyBorD n (%)
プロカルシトニン増加	1 (0.5%)	1 (0.5%)
総蛋白減少	0	1 (0.5%)
尿比重増加	0	1 (0.5%)
トロポニンT増加	1 (0.5%)	1 (0.5%)
頚静脈圧上昇	1 (0.5%)	1 (0.5%)
尿中白血球陽性	0	1 (0.5%)
起立血圧低下	1 (0.5%)	0
血中尿素増加	1 (0.5%)	0
駆出率減少	1 (0.5%)	0
グロブリン減少	1 (0.5%)	0
深吸気量減少	1 (0.5%)	0
心筋ストレイン	1 (0.5%)	0
プロトロンビン時間延長	1 (0.5%)	0
レスピロウイルス検査陽性	1 (0.5%)	0
尿比重減少	1 (0.5%)	0
頚静脈圧	1 (0.5%)	0
ビタミンD減少	2 (1.1%)	0
精神障害	61 (32.4%)	66 (34.2%)
不眠症	47 (25.0%)	46 (23.8%)
不安	12 (6.4%)	9 (4.7%)
激越	6 (3.2%)	4 (2.1%)
うつ病	6 (3.2%)	4 (2.1%)
神経過敏	0	3 (1.6%)
錯乱状態	1 (0.5%)	2 (1.0%)
抑うつ症状	0	2 (1.0%)
易刺激性	5 (2.7%)	2 (1.0%)
気分動揺	0	2 (1.0%)
落ち着きのなさ	3 (1.6%)	2 (1.0%)
譫妄	0	1 (0.5%)
幻覚	0	1 (0.5%)
頭を激しくぶっつける	0	1 (0.5%)
躁病	0	1 (0.5%)
気分変化	4 (2.1%)	1 (0.5%)
感情不安定	2 (1.1%)	0
攻撃性	1 (0.5%)	0
不安障害	1 (0.5%)	0
無感情	1 (0.5%)	0
抑うつ気分	1 (0.5%)	0
人格変化	1 (0.5%)	0
ストレス	1 (0.5%)	0
物質誘発性精神病性障害	1 (0.5%)	0
自殺念慮	1 (0.5%)	0
心臓障害	41 (21.8%)	63 (32.6%)
心不全	10 (5.3%)	16 (8.3%)
心房細動	4 (2.1%)	11 (5.7%)
動悸	6 (3.2%)	11 (5.7%)
心停止	3 (1.6%)	7 (3.6%)
狭心症	5 (2.7%)	4 (2.1%)
洞性頻脈	2 (1.1%)	4 (2.1%)
心嚢液貯留	1 (0.5%)	3 (1.6%)
心房粗動	1 (0.5%)	2 (1.0%)
徐脈	0	2 (1.0%)
うっ血性心不全	4 (2.1%)	2 (1.0%)
拡張機能障害	0	2 (1.0%)
上室性頻脈	1 (0.5%)	2 (1.0%)
頻脈	2 (1.1%)	2 (1.0%)
冠動脈攣縮	0	1 (0.5%)
徐脈性不整脈	0	1 (0.5%)
左脚ブロック	0	1 (0.5%)

	CyBorD n (%)	Dara SC + CyBorD n (%)
心不快感	0	1 (0.5%)
心障害	0	1 (0.5%)
心機能障害	1 (0.5%)	1 (0.5%)
心粗動	0	1 (0.5%)
心原性ショック	0	1 (0.5%)
心血管不全	0	1 (0.5%)
期外収縮	0	1 (0.5%)
肝頚静脈逆流	1 (0.5%)	1 (0.5%)
左室機能不全	0	1 (0.5%)
心膜炎	0	1 (0.5%)
洞性徐脈	2 (1.1%)	1 (0.5%)
洞結節機能不全	1 (0.5%)	1 (0.5%)
上室性期外収縮	0	1 (0.5%)
心室性不整脈	0	1 (0.5%)
心室性期外収縮	0	1 (0.5%)
心室肥大	0	1 (0.5%)
急性冠動脈症候群	1 (0.5%)	0
急性左室不全	1 (0.5%)	0
急性心筋梗塞	1 (0.5%)	0
不整脈	3 (1.6%)	0
心房頻脈	1 (0.5%)	0
心房血栓症	1 (0.5%)	0
心アミロイドーシス	1 (0.5%)	0
心拡大	1 (0.5%)	0
心筋症	1 (0.5%)	0
心室内伝導障害	1 (0.5%)	0
僧帽弁閉鎖不全症	1 (0.5%)	0
心筋梗塞	2 (1.1%)	0
心室性頻脈	1 (0.5%)	0
血管障害	43 (22.9%)	53 (27.5%)
低血圧	21 (11.2%)	27 (14.0%)
高血圧	3 (1.6%)	9 (4.7%)
起立性低血圧	11 (5.9%)	8 (4.1%)
ほてり	1 (0.5%)	2 (1.0%)
大動脈硬化症	0	1 (0.5%)
循環虚脱	1 (0.5%)	1 (0.5%)
深部静脈血栓症	1 (0.5%)	1 (0.5%)
塞栓症	0	1 (0.5%)
潮紅	3 (1.6%)	1 (0.5%)
充血	0	1 (0.5%)
起立性高血圧	0	1 (0.5%)
表在性血栓性静脈炎	0	1 (0.5%)
血栓症	2 (1.1%)	1 (0.5%)
静脈瘤性静脈炎	0	1 (0.5%)
静脈瘤	0	1 (0.5%)
動静脈瘻	1 (0.5%)	0
血腫	2 (1.1%)	0
微小血管症	1 (0.5%)	0
末梢血管障害	1 (0.5%)	0
出血性ショック	1 (0.5%)	0
くも状静脈	1 (0.5%)	0
眼障害	35 (18.6%)	50 (25.9%)
霧視	8 (4.3%)	10 (5.2%)
眼瞼炎	5 (2.7%)	9 (4.7%)
結膜出血	3 (1.6%)	6 (3.1%)
ドライアイ	2 (1.1%)	5 (2.6%)
白内障	2 (1.1%)	4 (2.1%)
眼刺激	1 (0.5%)	4 (2.1%)
流涙増加	1 (0.5%)	3 (1.6%)

	CyBorD n (%)	Dara SC + CyBorD n (%)
視力障害	3 (1.6%)	3 (1.6%)
眼瞼血腫	0	2 (1.0%)
眼充血	2 (1.1%)	2 (1.0%)
硝子体浮遊物	0	2 (1.0%)
調節障害	0	1 (0.5%)
一過性黒内障	0	1 (0.5%)
眼瞼痙攣	0	1 (0.5%)
霰粒腫	1 (0.5%)	1 (0.5%)
結膜充血	0	1 (0.5%)
眼脂	1 (0.5%)	1 (0.5%)
眼出血	0	1 (0.5%)
眼そう痒症	2 (1.1%)	1 (0.5%)
眼部腫脹	2 (1.1%)	1 (0.5%)
眼部不快感	0	1 (0.5%)
眼窩筋炎	0	1 (0.5%)
眼窩周囲浮腫	0	1 (0.5%)
羞明	0	1 (0.5%)
網膜症	0	1 (0.5%)
強膜出血	0	1 (0.5%)
視力低下	1 (0.5%)	1 (0.5%)
片側失明	1 (0.5%)	0
眼血腫	1 (0.5%)	0
眼痛	1 (0.5%)	0
近視	1 (0.5%)	0
眼瞼腫脹	1 (0.5%)	0
涙管腫脹	1 (0.5%)	0
眼球乾燥症	1 (0.5%)	0
傷害、中毒および処置合併症	25 (13.3%)	42 (21.8%)
転倒	8 (4.3%)	13 (6.7%)
挫傷	6 (3.2%)	12 (6.2%)
皮膚裂傷	3 (1.6%)	4 (2.1%)
頭部損傷	0	3 (1.6%)
皮下血腫	0	3 (1.6%)
眼挫傷	2 (1.1%)	2 (1.0%)
顔面骨骨折	0	2 (1.0%)
股関節部骨折	0	2 (1.0%)
眼窩周囲出血	1 (0.5%)	2 (1.0%)
肋骨骨折	1 (0.5%)	2 (1.0%)
皮膚擦過傷	2 (1.1%)	2 (1.0%)
骨挫傷	0	1 (0.5%)
生着遅延	0	1 (0.5%)
手骨折	0	1 (0.5%)
肉離れ	0	1 (0.5%)
眼窩周囲血腫	1 (0.5%)	1 (0.5%)
外傷後頚部症候群	0	1 (0.5%)
処置による疼痛	1 (0.5%)	1 (0.5%)
脊椎圧迫骨折	2 (1.1%)	1 (0.5%)
サンバーン	0	1 (0.5%)
熱傷	0	1 (0.5%)
歯牙破折	0	1 (0.5%)
外傷性骨折	0	1 (0.5%)
上肢骨折	0	1 (0.5%)
創傷	0	1 (0.5%)
眼外傷	2 (1.1%)	0
顔面損傷	1 (0.5%)	0
消化管ストーマ合併症	1 (0.5%)	0
切開部位浮腫	1 (0.5%)	0
関節脱臼	1 (0.5%)	0
鼻部損傷	1 (0.5%)	0

	CyBorD n (%)	Dara SC + CyBorD n (%)
外傷性血腫	1 (0.5%)	0
外傷性肝損傷	1 (0.5%)	0
外傷性潰瘍	1 (0.5%)	0
腎および尿路障害	34 (18.1%)	41 (21.2%)
腎機能障害	11 (5.9%)	9 (4.7%)
急性腎障害	7 (3.7%)	7 (3.6%)
血尿	0	6 (3.1%)
排尿困難	4 (2.1%)	5 (2.6%)
尿閉	0	5 (2.6%)
慢性腎臓病	2 (1.1%)	4 (2.1%)
腎不全	3 (1.6%)	3 (1.6%)
排尿異常	0	2 (1.0%)
頻尿	4 (2.1%)	2 (1.0%)
蛋白尿	1 (0.5%)	2 (1.0%)
着色尿	0	1 (0.5%)
出血性膀胱炎	1 (0.5%)	1 (0.5%)
糖尿	0	1 (0.5%)
尿意切迫	0	1 (0.5%)
腎結石症	0	1 (0.5%)
腎症	0	1 (0.5%)
ネフローゼ症候群	0	1 (0.5%)
腎臓痛	1 (0.5%)	1 (0.5%)
切迫性尿失禁	0	1 (0.5%)
尿失禁	0	1 (0.5%)
夜間頻尿	1 (0.5%)	0
多尿	1 (0.5%)	0
腎嚢胞	1 (0.5%)	0
腎損傷	1 (0.5%)	0
尿流量減少	1 (0.5%)	0
生殖系および乳房障害	10 (5.3%)	16 (8.3%)
無月経	0	2 (1.0%)
乳房痛	1 (0.5%)	2 (1.0%)
勃起不全	4 (2.1%)	2 (1.0%)
陰嚢浮腫	1 (0.5%)	2 (1.0%)
精巣上体嚢胞	0	1 (0.5%)
女性化乳房	1 (0.5%)	1 (0.5%)
骨盤底筋力低下	0	1 (0.5%)
陰茎浮腫	0	1 (0.5%)
前立腺障害	0	1 (0.5%)
前立腺腫大	0	1 (0.5%)
精巣微石症	0	1 (0.5%)
腟分泌物	0	1 (0.5%)
外陰部障害	0	1 (0.5%)
外陰腟乾燥	0	1 (0.5%)
乳房腫脹	1 (0.5%)	0
精巣痛	3 (1.6%)	0
耳および迷路障害	5 (2.7%)	15 (7.8%)
聴力低下	0	4 (2.1%)
耳鳴	0	4 (2.1%)
回転性めまい	3 (1.6%)	4 (2.1%)
難聴	0	3 (1.6%)
耳痛	0	2 (1.0%)
耳管機能障害	0	1 (0.5%)
中耳滲出液	0	1 (0.5%)
中耳の炎症	0	1 (0.5%)
耳不快感	1 (0.5%)	0
外耳痛	1 (0.5%)	0
肝胆道系障害	15 (8.0%)	10 (5.2%)
肝腫大	0	4 (2.1%)

	CyBorD n (%)	Dara SC + CyBorD n (%)
高ビリルビン血症	9 (4.8%)	4 (2.1%)
胆石症	1 (0.5%)	2 (1.0%)
肝機能異常	1 (0.5%)	1 (0.5%)
肝損傷	1 (0.5%)	1 (0.5%)
胆汁うっ滞	1 (0.5%)	0
糖尿病性肝障害	1 (0.5%)	0
脂肪肝	1 (0.5%)	0
肝細胞損傷	1 (0.5%)	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 (1.6%)	7 (3.6%)
基底細胞癌	1 (0.5%)	2 (1.0%)
膀胱癌	0	1 (0.5%)
脂肪腫	0	1 (0.5%)
メラノサイト性母斑	0	1 (0.5%)
脂漏性角化症	0	1 (0.5%)
皮膚癌	1 (0.5%)	1 (0.5%)
皮膚血管腫	1 (0.5%)	0
膵管内乳頭粘液性腫瘍	1 (0.5%)	0
内分泌障害	4 (2.1%)	6 (3.1%)
甲状腺機能低下症	3 (1.6%)	2 (1.0%)
急性副腎皮質機能不全	0	1 (0.5%)
甲状腺機能亢進症	0	1 (0.5%)
ステロイド離脱症候群	0	1 (0.5%)
甲状腺腫瘤	0	1 (0.5%)
副腎血腫	1 (0.5%)	0
免疫系障害	2 (1.1%)	5 (2.6%)
低γグロブリン血症	1 (0.5%)	3 (1.6%)
季節性アレルギー	1 (0.5%)	1 (0.5%)
続発性免疫不全症	0	1 (0.5%)
先天性、家族性および遺伝性障害	1 (0.5%)	2 (1.0%)
遺伝性出血性毛細血管拡張症	0	1 (0.5%)
陰嚢水瘤	0	1 (0.5%)
巨舌症	1 (0.5%)	0
社会環境	0	1 (0.5%)
職場でのストレス	0	1 (0.5%)
外科および内科処置	0	1 (0.5%)
心臓アブレーション	0	1 (0.5%)

Keys: CyBorD = cyclophosphamide-bortezomib-dexamethasone; Dara SC = daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
Key: TEAE = treatment-emergent adverse event.
Note: Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. Adverse events are coded using MedDRA Version 22.1.

[TSFAE02.RTF] [\\WILBTIA\WILBTIA02\JNJ JJAMY3001_U\DBL\TLF\TSFAE02.SAS] 16JUN2020, 15:01

表 2.7.6.1-4 治験薬と関連性がある有害事象［AMY3001 試験，安全性解析対象集団］

	CyBorD n (%)				Dara SC + CyBorD n (%)				
	Related to Treatment	Related to Cy	Related to Bor	Related to Dex	Related to Treatment	Related to Dara	Related to Cy	Related to Bor	Related to Dex
Analysis set: safety	188				193				
Subjects with 1 or more TEAEs related to study treatment	169 (89.9%)	131 (69.7%)	148 (78.7%)	130 (69.1%)	174 (90.2%)	110 (57.0%)	122 (63.2%)	156 (80.8%)	143 (74.1%)
System organ class Preferred term									
一般・全身障害および投与部位の状態	92 (48.9%)	37 (19.7%)	63 (33.5%)	68 (36.2%)	100 (51.8%)	54 (28.0%)	39 (20.2%)	53 (27.5%)	64 (33.2%)
疲労	37 (19.7%)	26 (13.8%)	24 (12.8%)	18 (9.6%)	39 (20.2%)	18 (9.3%)	21 (10.9%)	21 (10.9%)	19 (9.8%)
末梢性浮腫	38 (20.2%)	0	3 (1.6%)	37 (19.7%)	28 (14.5%)	2 (1.0%)	1 (0.5%)	2 (1.0%)	26 (13.5%)
注射部位紅斑	21 (11.2%)	0	20 (10.6%)	2 (1.1%)	18 (9.3%)	10 (5.2%)	1 (0.5%)	14 (7.3%)	1 (0.5%)
無力症	9 (4.8%)	8 (4.3%)	8 (4.3%)	7 (3.7%)	15 (7.8%)	7 (3.6%)	13 (6.7%)	12 (6.2%)	12 (6.2%)
発熱	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	11 (5.7%)	9 (4.7%)	1 (0.5%)	3 (1.6%)	3 (1.6%)
悪寒	0	0	0	0	6 (3.1%)	6 (3.1%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (1.0%)
注射部位疼痛	2 (1.1%)	0	2 (1.1%)	0	6 (3.1%)	6 (3.1%)	0	2 (1.0%)	0
全身性浮腫	0	0	0	0	4 (2.1%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	4 (2.1%)
注射部位内出血	0	0	0	0	4 (2.1%)	3 (1.6%)	0	3 (1.6%)	0
顔面浮腫	3 (1.6%)	0	0	3 (1.6%)	3 (1.6%)	0	0	0	3 (1.6%)
限局性浮腫	3 (1.6%)	0	0	3 (1.6%)	3 (1.6%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	3 (1.6%)
顔面腫脹	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	3 (1.6%)	2 (1.0%)	0	0	2 (1.0%)
注入部位疼痛	0	0	0	0	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0	1 (0.5%)	0
注射部位変色	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	2 (1.0%)	1 (0.5%)	0	2 (1.0%)	0
疼痛	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	2 (1.0%)	0	0	0	2 (1.0%)
適用部位紅斑	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	0
薬物不耐性	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
歩行障害	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	0
全身健康状態悪化	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
注射部位乾燥	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	0
注射部位そう痒感	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
注射部位反応	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	0
注射部位腫脹	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
倦怠感	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
粘膜乾燥	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)

	CyBorD n (%)				Dara SC + CyBorD n (%)				
	Related to Treatment	Related to Cy	Related to Bor	Related to Dex	Related to Treatment	Related to Dara	Related to Cy	Related to Bor	Related to Dex
粘膜の炎症	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0
浮腫	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
心疾患による浮腫	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
末梢腫脹	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
温度変化不耐症	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
投与部位紅斑	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0
投与部位刺激感	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0
胸部不快感	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
異常感	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
注入部位血管外漏出	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0
注射部位不快感	2 (1.1%)	1 (0.5%)	2 (1.1%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
注射部位皮膚剥脱	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0
注射部位硬結	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0
注射部位炎症	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0
注射部位発疹	4 (2.1%)	0	4 (2.1%)	0	0	0	0	0	0
非心臓性胸痛	3 (1.6%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	3 (1.6%)	0	0	0	0	0
心突然死	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
胃腸障害	99 (52.7%)	55 (29.3%)	71 (37.8%)	29 (15.4%)	93 (48.2%)	27 (14.0%)	51 (26.4%)	74 (38.3%)	45 (23.3%)
便秘	27 (14.4%)	8 (4.3%)	21 (11.2%)	7 (3.7%)	40 (20.7%)	7 (3.6%)	6 (3.1%)	37 (19.2%)	8 (4.1%)
下痢	36 (19.1%)	13 (6.9%)	35 (18.6%)	6 (3.2%)	38 (19.7%)	15 (7.8%)	19 (9.8%)	34 (17.6%)	11 (5.7%)
悪心	39 (20.7%)	30 (16.0%)	26 (13.8%)	4 (2.1%)	29 (15.0%)	6 (3.1%)	27 (14.0%)	16 (8.3%)	3 (1.6%)
嘔吐	13 (6.9%)	11 (5.9%)	5 (2.7%)	1 (0.5%)	14 (7.3%)	2 (1.0%)	14 (7.3%)	6 (3.1%)	2 (1.0%)
腹部膨満	9 (4.8%)	2 (1.1%)	7 (3.7%)	5 (2.7%)	8 (4.1%)	0	0	5 (2.6%)	5 (2.6%)
上腹部痛	9 (4.8%)	5 (2.7%)	1 (0.5%)	5 (2.7%)	7 (3.6%)	1 (0.5%)	4 (2.1%)	3 (1.6%)	3 (1.6%)
腹痛	5 (2.7%)	0	4 (2.1%)	1 (0.5%)	5 (2.6%)	2 (1.0%)	0	4 (2.1%)	0
腹水	0	0	0	0	3 (1.6%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	3 (1.6%)
消化不良	6 (3.2%)	3 (1.6%)	1 (0.5%)	5 (2.7%)	3 (1.6%)	0	0	0	3 (1.6%)
嚥下障害	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	3 (1.6%)	0	1 (0.5%)	0	2 (1.0%)
口内炎	4 (2.1%)	3 (1.6%)	1 (0.5%)	0	3 (1.6%)	1 (0.5%)	2 (1.0%)	1 (0.5%)	2 (1.0%)
腹部不快感	2 (1.1%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (1.0%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
口内乾燥	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	2 (1.0%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (1.0%)
鼓腸	0	0	0	0	2 (1.0%)	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
胃食道逆流性疾患	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	2 (1.0%)	0	0	0	2 (1.0%)
口角口唇炎	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0
アフタ性潰瘍	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0

	CyBorD n (%)				Dara SC + CyBorD n (%)				
	Related to Treatment	Related to Cy	Related to Bor	Related to Dex	Related to Treatment	Related to Dara	Related to Cy	Related to Bor	Related to Dex
虚血性大腸炎	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
齲歯	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
胃潰瘍	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
血便排泄	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
痔核	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	0
口腔内出血	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
口腔内潰瘍形成	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
嚥下痛	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
口腔内痛	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0
膵炎	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0
口の錯感覚	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
舌変色	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
舌潰瘍	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)
毛舌症	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
上部消化管出血	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
胃炎	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0
消化器痛	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0
唾液腺腫大	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
神経系障害	57 (30.3%)	12 (6.4%)	51 (27.1%)	19 (10.1%)	84 (43.5%)	16 (8.3%)	18 (9.3%)	78 (40.4%)	24 (12.4%)
末梢性感覚ニューロパチー	34 (18.1%)	2 (1.1%)	34 (18.1%)	1 (0.5%)	53 (27.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	52 (26.9%)	4 (2.1%)
神経痛	4 (2.1%)	0	4 (2.1%)	0	11 (5.7%)	0	0	11 (5.7%)	1 (0.5%)
浮動性めまい	10 (5.3%)	2 (1.1%)	10 (5.3%)	2 (1.1%)	10 (5.2%)	4 (2.1%)	2 (1.0%)	9 (4.7%)	3 (1.6%)
味覚不全	8 (4.3%)	3 (1.6%)	3 (1.6%)	6 (3.2%)	8 (4.1%)	2 (1.0%)	6 (3.1%)	5 (2.6%)	4 (2.1%)
錯感覚	6 (3.2%)	0	6 (3.2%)	1 (0.5%)	7 (3.6%)	1 (0.5%)	4 (2.1%)	4 (2.1%)	4 (2.1%)
頭痛	5 (2.7%)	3 (1.6%)	3 (1.6%)	3 (1.6%)	6 (3.1%)	6 (3.1%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	4 (2.1%)
失神	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	5 (2.6%)	1 (0.5%)	2 (1.0%)	5 (2.6%)	1 (0.5%)
振戦	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	5 (2.6%)	1 (0.5%)	0	0	4 (2.1%)
末梢性ニューロパチー	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	4 (2.1%)	0	0	4 (2.1%)	0
感覚鈍麻	0	0	0	0	3 (1.6%)	0	1 (0.5%)	3 (1.6%)	1 (0.5%)
反射消失	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	0
自律神経ニューロパチー	3 (1.6%)	2 (1.1%)	3 (1.6%)	2 (1.1%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
平衡障害	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	0
異常感覚	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	0
末梢性感覚運動ニューロパチー	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	0
睡眠の質低下	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)

	CyBorD n (%)				Dara SC + CyBorD n (%)				
	Related to Treatment	Related to Cy	Related to Bor	Related to Dex	Related to Treatment	Related to Dara	Related to Cy	Related to Bor	Related to Dex
ヘルペス後神経痛	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
失神寸前の状態	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
傾眠	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
味覚障害	5 (2.7%)	5 (2.7%)	4 (2.1%)	4 (2.1%)	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)
灼熱感	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0
注意力障害	2 (1.1%)	2 (1.1%)	2 (1.1%)	2 (1.1%)	0	0	0	0	0
体位性めまい	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0
記憶障害	2 (1.1%)	0	0	2 (1.1%)	0	0	0	0	0
末梢性運動ニューロパチー	3 (1.6%)	0	3 (1.6%)	0	0	0	0	0	0
精神運動亢進	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
血液およびリンパ系障害	65 (34.6%)	57 (30.3%)	41 (21.8%)	24 (12.8%)	75 (38.9%)	47 (24.4%)	66 (34.2%)	54 (28.0%)	27 (14.0%)
貧血	31 (16.5%)	28 (14.9%)	20 (10.6%)	5 (2.7%)	32 (16.6%)	21 (10.9%)	31 (16.1%)	21 (10.9%)	10 (5.2%)
リンパ球減少症	25 (13.3%)	22 (11.7%)	19 (10.1%)	12 (6.4%)	31 (16.1%)	26 (13.5%)	25 (13.0%)	22 (11.4%)	16 (8.3%)
血小板減少症	20 (10.6%)	20 (10.6%)	14 (7.4%)	2 (1.1%)	30 (15.5%)	16 (8.3%)	24 (12.4%)	26 (13.5%)	4 (2.1%)
好中球減少症	10 (5.3%)	10 (5.3%)	6 (3.2%)	2 (1.1%)	20 (10.4%)	7 (3.6%)	19 (9.8%)	7 (3.6%)	3 (1.6%)
白血球減少症	6 (3.2%)	5 (2.7%)	5 (2.7%)	2 (1.1%)	9 (4.7%)	6 (3.1%)	8 (4.1%)	5 (2.6%)	2 (1.0%)
発熱性好中球減少症	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0
白血球増加症	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
正球性貧血	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0
特発性血腫	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
血小板増加症	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	43 (22.9%)	27 (14.4%)	34 (18.1%)	26 (13.8%)	64 (33.2%)	42 (21.8%)	37 (19.2%)	45 (23.3%)	43 (22.3%)
上気道感染	4 (2.1%)	3 (1.6%)	4 (2.1%)	3 (1.6%)	18 (9.3%)	16 (8.3%)	10 (5.2%)	11 (5.7%)	10 (5.2%)
肺炎	5 (2.7%)	5 (2.7%)	4 (2.1%)	5 (2.7%)	10 (5.2%)	9 (4.7%)	7 (3.6%)	7 (3.6%)	6 (3.1%)
帯状疱疹	11 (5.9%)	4 (2.1%)	11 (5.9%)	3 (1.6%)	8 (4.1%)	3 (1.6%)	1 (0.5%)	7 (3.6%)	2 (1.0%)
上咽頭炎	4 (2.1%)	4 (2.1%)	3 (1.6%)	4 (2.1%)	6 (3.1%)	5 (2.6%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	3 (1.6%)
口腔カンジダ症	2 (1.1%)	2 (1.1%)	0	2 (1.1%)	6 (3.1%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	6 (3.1%)
麦粒腫	5 (2.7%)	1 (0.5%)	4 (2.1%)	2 (1.1%)	5 (2.6%)	0	0	5 (2.6%)	0
結膜炎	0	0	0	0	3 (1.6%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)
鼻炎	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	3 (1.6%)	1 (0.5%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	3 (1.6%)
敗血症	0	0	0	0	3 (1.6%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	3 (1.6%)	1 (0.5%)
気管支炎	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (1.0%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	2 (1.0%)
下気道感染	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
中耳炎	0	0	0	0	2 (1.0%)	2 (1.0%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
敗血症性ショック	0	0	0	0	2 (1.0%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)

	CyBorD n (%)				Dara SC + CyBorD n (%)				
	Related to Treatment	Related to Cy	Related to Bor	Related to Dex	Related to Treatment	Related to Dara	Related to Cy	Related to Bor	Related to Dex
細菌感染	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
体部白癬	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)
カンピロバクター胃腸炎	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
蜂巣炎	3 (1.6%)	2 (1.1%)	2 (1.1%)	2 (1.1%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)
耳感染	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
大腸菌性菌血症	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
消化器カンジダ症	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
歯肉炎	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
感染	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
インフルエンザ	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
喉頭炎	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
リンパ管炎	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	0
爪真菌症	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
口腔真菌感染	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
咽頭炎	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0
肺敗血症	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
急性腎盂腎炎	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
膿疱性皮疹	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
気道感染	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
白癬感染	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
歯膿瘍	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
尿路感染	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
外陰部腟カンジダ症	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
カンジダ感染	2 (1.1%)	2 (1.1%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
膀胱炎	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
眼感染	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0
消化管感染	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0
ヘルペスウイルス感染	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
爪囲炎	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0
肺炎球菌性肺炎	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
皮膚感染	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0
歯感染	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0
ウイルス性上気道感染	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0
精神障害	46 (24.5%)	2 (1.1%)	2 (1.1%)	46 (24.5%)	45 (23.3%)	0	0	0	45 (23.3%)
不眠症	37 (19.7%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	37 (19.7%)	35 (18.1%)	0	0	0	35 (18.1%)

	CyBorD n (%)				Dara SC + CyBorD n (%)				
	Related to Treatment	Related to Cy	Related to Bor	Related to Dex	Related to Treatment	Related to Dara	Related to Cy	Related to Bor	Related to Dex
激越	5 (2.7%)	0	0	5 (2.7%)	3 (1.6%)	0	0	0	3 (1.6%)
不安	7 (3.7%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	7 (3.7%)	2 (1.0%)	0	0	0	2 (1.0%)
錯乱状態	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	2 (1.0%)	0	0	0	2 (1.0%)
易刺激性	5 (2.7%)	0	0	5 (2.7%)	2 (1.0%)	0	0	0	2 (1.0%)
気分動揺	0	0	0	0	2 (1.0%)	0	0	0	2 (1.0%)
神経過敏	0	0	0	0	2 (1.0%)	0	0	0	2 (1.0%)
落ち着きのなさ	3 (1.6%)	0	0	3 (1.6%)	2 (1.0%)	0	0	0	2 (1.0%)
抑うつ症状	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
躁病	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
気分変化	4 (2.1%)	0	0	4 (2.1%)	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
感情不安定	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
攻撃性	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
抑うつ気分	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
うつ病	3 (1.6%)	0	0	3 (1.6%)	0	0	0	0	0
人格変化	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
物質誘発性精神病性障害	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
自殺念慮	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	15 (8.0%)	8 (4.3%)	10 (5.3%)	6 (3.2%)	41 (21.2%)	22 (11.4%)	14 (7.3%)	22 (11.4%)	10 (5.2%)
発疹	5 (2.7%)	3 (1.6%)	3 (1.6%)	3 (1.6%)	9 (4.7%)	6 (3.1%)	2 (1.0%)	4 (2.1%)	1 (0.5%)
紅斑	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	8 (4.1%)	2 (1.0%)	1 (0.5%)	7 (3.6%)	2 (1.0%)
脱毛症	3 (1.6%)	3 (1.6%)	2 (1.1%)	2 (1.1%)	6 (3.1%)	0	6 (3.1%)	2 (1.0%)	0
皮膚乾燥	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	4 (2.1%)	2 (1.0%)	0	3 (1.6%)	1 (0.5%)
そう痒症	2 (1.1%)	2 (1.1%)	1 (0.5%)	0	3 (1.6%)	3 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)
爪変色	0	0	0	0	2 (1.0%)	1 (0.5%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	1 (0.5%)
爪の障害	0	0	0	0	2 (1.0%)	2 (1.0%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
斑状丘疹状皮疹	0	0	0	0	2 (1.0%)	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0
敏感肌	0	0	0	0	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0	1 (0.5%)	0
褥瘡性潰瘍	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
ざ瘡様皮膚炎	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	0
多汗症	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
間擦疹	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
皮膚疼痛	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	0
点状出血	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
斑状皮疹	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
丘疹性皮疹	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)

	CyBorD n (%)				Dara SC + CyBorD n (%)				
	Related to Treatment	Related to Cy	Related to Bor	Related to Dex	Related to Treatment	Related to Dara	Related to Cy	Related to Bor	Related to Dex
そう痒性皮疹	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
皮膚変色	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0
皮膚びらん	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	0
皮膚色素過剰	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
皮膚刺激	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0
青藍色状態	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0
寝汗	2 (1.1%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (1.1%)	0	0	0	0	0
アレルギー性そう痒症	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0
蕁麻疹	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害	45 (23.9%)	19 (10.1%)	16 (8.5%)	32 (17.0%)	38 (19.7%)	12 (6.2%)	18 (9.3%)	18 (9.3%)	33 (17.1%)
高血糖	5 (2.7%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	5 (2.7%)	10 (5.2%)	1 (0.5%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	10 (5.2%)
食欲減退	16 (8.5%)	14 (7.4%)	8 (4.3%)	5 (2.7%)	8 (4.1%)	4 (2.1%)	7 (3.6%)	6 (3.1%)	4 (2.1%)
低ナトリウム血症	4 (2.1%)	2 (1.1%)	1 (0.5%)	4 (2.1%)	7 (3.6%)	4 (2.1%)	6 (3.1%)	5 (2.6%)	5 (2.6%)
体液貯留	4 (2.1%)	0	0	4 (2.1%)	6 (3.1%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	5 (2.6%)
低カルシウム血症	4 (2.1%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	4 (2.1%)	6 (3.1%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	6 (3.1%)
低アルブミン血症	3 (1.6%)	0	2 (1.1%)	1 (0.5%)	4 (2.1%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	4 (2.1%)	2 (1.0%)
低カリウム血症	4 (2.1%)	1 (0.5%)	2 (1.1%)	4 (2.1%)	4 (2.1%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	3 (1.6%)
高カリウム血症	0	0	0	0	3 (1.6%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	3 (1.6%)	1 (0.5%)
脱水	3 (1.6%)	2 (1.1%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
糖尿病	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
高アミラーゼ血症	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0
高尿酸血症	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
低マグネシウム血症	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
食欲亢進	3 (1.6%)	0	0	3 (1.6%)	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
２型糖尿病	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
ビタミンＤ欠乏	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
水分過負荷	7 (3.7%)	0	0	7 (3.7%)	0	0	0	0	0
代謝性アルカローシス	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
ステロイド糖尿病	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
腫瘍崩壊症候群	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	22 (11.7%)	4 (2.1%)	6 (3.2%)	21 (11.2%)	36 (18.7%)	15 (7.8%)	10 (5.2%)	10 (5.2%)	29 (15.0%)
呼吸困難	9 (4.8%)	0	2 (1.1%)	9 (4.8%)	14 (7.3%)	4 (2.1%)	2 (1.0%)	3 (1.6%)	11 (5.7%)
しゃっくり	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	5 (2.6%)	1 (0.5%)	0	0	4 (2.1%)
発声障害	2 (1.1%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (1.1%)	4 (2.1%)	1 (0.5%)	0	0	3 (1.6%)
鼻閉	0	0	0	0	3 (1.6%)	3 (1.6%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)

	CyBorD n (%)				Dara SC + CyBorD n (%)				
	Related to Treatment	Related to Cy	Related to Bor	Related to Dex	Related to Treatment	Related to Dara	Related to Cy	Related to Bor	Related to Dex
胸水	4 (2.1%)	0	0	4 (2.1%)	3 (1.6%)	0	0	0	3 (1.6%)
ラ音	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	3 (1.6%)	0	0	0	3 (1.6%)
労作性呼吸困難	2 (1.1%)	2 (1.1%)	2 (1.1%)	1 (0.5%)	2 (1.0%)	0	0	0	2 (1.0%)
鼻漏	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)
喘息	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
気管支反応性亢進	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
咳嗽	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
鼻出血	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
胸水症	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
低酸素症	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)
肺障害	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)
口腔咽頭痛	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
肺臓炎	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	0
湿性咳嗽	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
咽喉絞扼感	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
急性肺水腫	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
急性呼吸窮迫症候群	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
咽喉乾燥	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
起坐呼吸	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
肺水腫	4 (2.1%)	0	0	4 (2.1%)	0	0	0	0	0
呼吸不全	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
臨床検査	26 (13.8%)	16 (8.5%)	15 (8.0%)	15 (8.0%)	32 (16.6%)	19 (9.8%)	21 (10.9%)	18 (9.3%)	21 (10.9%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4 (2.1%)	3 (1.6%)	3 (1.6%)	1 (0.5%)	10 (5.2%)	3 (1.6%)	9 (4.7%)	4 (2.1%)	3 (1.6%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4 (2.1%)	3 (1.6%)	3 (1.6%)	1 (0.5%)	6 (3.1%)	3 (1.6%)	5 (2.6%)	3 (1.6%)	2 (1.0%)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	5 (2.7%)	5 (2.7%)	4 (2.1%)	1 (0.5%)	6 (3.1%)	4 (2.1%)	4 (2.1%)	3 (1.6%)	2 (1.0%)
体重減少	2 (1.1%)	2 (1.1%)	2 (1.1%)	2 (1.1%)	6 (3.1%)	4 (2.1%)	5 (2.6%)	5 (2.6%)	5 (2.6%)
体重増加	5 (2.7%)	0	0	5 (2.7%)	5 (2.6%)	1 (0.5%)	2 (1.0%)	1 (0.5%)	5 (2.6%)
αヒドロキシ酪酸脱水素酵素増加	2 (1.1%)	2 (1.1%)	2 (1.1%)	0	4 (2.1%)	4 (2.1%)	4 (2.1%)	4 (2.1%)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	5 (2.7%)	5 (2.7%)	5 (2.7%)	0	4 (2.1%)	3 (1.6%)	4 (2.1%)	3 (1.6%)	1 (0.5%)
血中乳酸脱水素酵素増加	3 (1.6%)	3 (1.6%)	3 (1.6%)	0	4 (2.1%)	4 (2.1%)	4 (2.1%)	4 (2.1%)	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	2 (1.0%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0
血中クレアチニン増加	3 (1.6%)	3 (1.6%)	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0

	CyBorD n (%)				Dara SC + CyBorD n (%)				
	Related to Treatment	Related to Cy	Related to Bor	Related to Dex	Related to Treatment	Related to Dara	Related to Cy	Related to Bor	Related to Dex
Ｃ－反応性蛋白減少	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
Ｃ－反応性蛋白増加	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
サイトメガロウイルス検査陽性	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
フィブリンＤダイマー増加	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
尿中ブドウ糖陽性	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
Ａ型インフルエンザウイルス検査陽性	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
リパーゼ増加	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0
心筋壊死マーカー上昇	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
好中球数増加	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
免疫グロブリン減少	2 (1.1%)	2 (1.1%)	2 (1.1%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体Ｎ端フラグメント増加	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
便潜血	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
便潜血陽性	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
レスピロウイルス検査陽性	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
トロポニンＴ増加	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	22 (11.7%)	8 (4.3%)	13 (6.9%)	16 (8.5%)	28 (14.5%)	11 (5.7%)	7 (3.6%)	14 (7.3%)	23 (11.9%)
筋痙縮	3 (1.6%)	1 (0.5%)	3 (1.6%)	1 (0.5%)	7 (3.6%)	4 (2.1%)	1 (0.5%)	5 (2.6%)	6 (3.1%)
筋力低下	8 (4.3%)	2 (1.1%)	2 (1.1%)	7 (3.7%)	7 (3.6%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	3 (1.6%)	7 (3.6%)
筋肉痛	4 (2.1%)	2 (1.1%)	3 (1.6%)	1 (0.5%)	7 (3.6%)	4 (2.1%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	5 (2.6%)
背部痛	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	4 (2.1%)	3 (1.6%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (1.0%)
四肢痛	2 (1.1%)	0	2 (1.1%)	0	3 (1.6%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	3 (1.6%)	2 (1.0%)
関節痛	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
結合組織の炎症	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
関節腫脹	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
筋萎縮	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
筋骨格系胸痛	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)
筋骨格痛	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
筋炎	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	0
筋萎縮症	2 (1.1%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (1.1%)	0	0	0	0	0
筋骨格不快感	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
筋骨格硬直	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
ミオパチー	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
骨粗鬆症	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
眼障害	17 (9.0%)	4 (2.1%)	5 (2.7%)	13 (6.9%)	21 (10.9%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	9 (4.7%)	15 (7.8%)

	CyBorD n (%)				Dara SC + CyBorD n (%)				
	Related to Treatment	Related to Cy	Related to Bor	Related to Dex	Related to Treatment	Related to Dara	Related to Cy	Related to Bor	Related to Dex
霧視	6 (3.2%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	6 (3.2%)	8 (4.1%)	0	0	1 (0.5%)	8 (4.1%)
眼瞼炎	5 (2.7%)	3 (1.6%)	3 (1.6%)	2 (1.1%)	7 (3.6%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	6 (3.1%)	2 (1.0%)
白内障	2 (1.1%)	0	0	2 (1.1%)	2 (1.0%)	0	0	0	2 (1.0%)
眼刺激	0	0	0	0	2 (1.0%)	0	0	1 (0.5%)	2 (1.0%)
調節障害	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
眼瞼痙攣	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
霰粒腫	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
結膜出血	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	0
流涙増加	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
視力低下	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
硝子体浮遊物	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
眼部腫脹	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0
近視	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
眼充血	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0
涙管腫脹	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
視力障害	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
心臓障害	15 (8.0%)	3 (1.6%)	6 (3.2%)	14 (7.4%)	19 (9.8%)	8 (4.1%)	5 (2.6%)	8 (4.1%)	13 (6.7%)
心不全	4 (2.1%)	0	1 (0.5%)	4 (2.1%)	5 (2.6%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	5 (2.6%)
心停止	0	0	0	0	2 (1.0%)	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)
動悸	2 (1.1%)	0	0	2 (1.1%)	2 (1.0%)	0	0	0	2 (1.0%)
狭心症	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
心房細動	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
心房粗動	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
徐脈	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	0
心原性ショック	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0
心血管不全	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)
期外収縮	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
肝頚静脈逆流	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
左室機能不全	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	0
頻脈	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
心室性期外収縮	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
急性心筋梗塞	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
うっ血性心不全	3 (1.6%)	1 (0.5%)	2 (1.1%)	3 (1.6%)	0	0	0	0	0
心拡大	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
心室内伝導障害	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	0

	CyBorD n (%)				Dara SC + CyBorD n (%)				
	Related to Treatment	Related to Cy	Related to Bor	Related to Dex	Related to Treatment	Related to Dara	Related to Cy	Related to Bor	Related to Dex
心嚢液貯留	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
洞性徐脈	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0
洞結節機能不全	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0
洞性頻脈	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
心室性頻脈	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
血管障害	12 (6.4%)	2 (1.1%)	8 (4.3%)	6 (3.2%)	12 (6.2%)	4 (2.1%)	4 (2.1%)	8 (4.1%)	4 (2.1%)
低血圧	5 (2.7%)	1 (0.5%)	5 (2.7%)	1 (0.5%)	5 (2.6%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	4 (2.1%)	0
高血圧	0	0	0	0	4 (2.1%)	2 (1.0%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	3 (1.6%)
循環虚脱	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
深部静脈血栓症	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
潮紅	3 (1.6%)	0	0	3 (1.6%)	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	0
起立性低血圧	3 (1.6%)	0	3 (1.6%)	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	0
血栓症	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	5 (2.7%)	1 (0.5%)	2 (1.1%)	4 (2.1%)	10 (5.2%)	2 (1.0%)	3 (1.6%)	4 (2.1%)	8 (4.1%)
挫傷	2 (1.1%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (1.1%)	3 (1.6%)	0	0	1 (0.5%)	2 (1.0%)
転倒	2 (1.1%)	1 (0.5%)	2 (1.1%)	1 (0.5%)	3 (1.6%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	3 (1.6%)	1 (0.5%)
眼窩周囲出血	0	0	0	0	2 (1.0%)	0	0	0	2 (1.0%)
生着遅延	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
皮膚裂傷	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
脊椎圧迫骨折	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
皮下血腫	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
サンバーン	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0
眼挫傷	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
消化管ストーマ合併症	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
切開部位浮腫	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
腎および尿路障害	10 (5.3%)	7 (3.7%)	3 (1.6%)	7 (3.7%)	7 (3.6%)	3 (1.6%)	4 (2.1%)	1 (0.5%)	2 (1.0%)
腎機能障害	5 (2.7%)	4 (2.1%)	3 (1.6%)	4 (2.1%)	4 (2.1%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0	0
出血性膀胱炎	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0
排尿異常	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
頻尿	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
急性腎障害	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
排尿困難	2 (1.1%)	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
免疫系障害	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	5 (2.6%)	4 (2.1%)	2 (1.0%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
低γグロブリン血症	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	3 (1.6%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
季節性アレルギー	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0

	CyBorD n (%)				Dara SC + CyBorD n (%)				
	Related to Treatment	Related to Cy	Related to Bor	Related to Dex	Related to Treatment	Related to Dara	Related to Cy	Related to Bor	Related to Dex
続発性免疫不全症	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
耳および迷路障害	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	4 (2.1%)	1 (0.5%)	3 (1.6%)	4 (2.1%)	2 (1.0%)
耳鳴	0	0	0	0	3 (1.6%)	1 (0.5%)	2 (1.0%)	3 (1.6%)	2 (1.0%)
回転性めまい	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (1.0%)	1 (0.5%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	1 (0.5%)
耳管機能障害	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	0
肝胆道系障害	8 (4.3%)	7 (3.7%)	7 (3.7%)	2 (1.1%)	4 (2.1%)	2 (1.0%)	3 (1.6%)	3 (1.6%)	1 (0.5%)
高ビリルビン血症	6 (3.2%)	5 (2.7%)	6 (3.2%)	1 (0.5%)	3 (1.6%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	3 (1.6%)	1 (0.5%)
肝腫大	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	0
肝損傷	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0
肝機能異常	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0
肝細胞損傷	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
内分泌障害	0	0	0	0	2 (1.0%)	0	0	0	2 (1.0%)
急性副腎皮質機能不全	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
ステロイド離脱症候群	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
生殖系および乳房障害	2 (1.1%)	1 (0.5%)	0	2 (1.1%)	2 (1.0%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (1.0%)
無月経	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
陰茎浮腫	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
陰嚢浮腫	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
乳房腫脹	1 (0.5%)	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
勃起不全	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0
先天性、家族性および遺伝性障害	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
陰嚢水瘤	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.5%)
巨舌症	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	0

Keys: CyBorD = cyclophosphamide-bortezomib-dexamethasone; Dara SC = daratumumab subcutaneous + recombinant human hyaluronidase PH20 (rHuPH20).
Keys: TEAE = treatment-emergent adverse event; Dara = daratumumab; Cy = cyclophosphamide; Bor = bortezomib; Dex = dexamethasone.
Note: Adverse events are reported using MedDRA Version 22.1.

[TSFAE04.RTF] [\\WILBTIA\WILBTIA02\JNJ JJAMY3001_U\DBL\TLF\TSFAE04.SAS] 16JUN2020, 15:29

参考文献

1） Sidana S, Dispenzieri A, Murray DL, et al. Revisiting complete response in light chain amyloidosis. Leukemia. 2020;34(5):1472-5.

2） Comenzo RL, Reece D, Palladini G, et al. Consensus guidelines for the conduct and reporting of clinical trials in systemic light-chain amyloidosis. Leukemia. 2012;26(11):2317-25

3） Palladini G, Hegenbart U, Milani P, et al. A staging system for renal outcome and early markers of renal response to chemotherapy in AL amyloidosis. Blood. 2014;124(15):2325-32.

4） Palladini G, Sachchithanantham S, Milani P, et al. A European collaborative study of cyclophosphamide, bortezomib, and dexamethasone in upfront treatment of systemic AL amyloidosis. Blood. 2015;126(5):612-5.

2.7.6.2　海外臨床第 Ib 相試験（MMY1004 試験，参考資料：5.3.5.2.1-1）

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) 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）

(4) 開発の相

第 Ib 相

(5) 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。

(6) 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。

(7) 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）。

(8) 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

(9) 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

(10) 対照薬，用量及び投与方法，ロット番号

該当なし

(11) 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。

(12) 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。

(13)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。

2.7.6.2.1.2　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。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。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。

2.7.6.2.1.3　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。

2.7.6.3　海外臨床第 Ib 相試験（MMY1004 試験，参考資料：5.3.5.2.1-2）

2.7.6.3.1　概要

2.7.6.3.1.1　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) 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）

(4) 開発の相

第 Ib 相

(5) 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。

(6) 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。

(7) 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

(8) 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

(9) 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

(10) 対照薬，用量及び投与方法，ロット番号

該当なし

(11) 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。

(12) 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。

(13) 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。

2.7.6.3.1.2　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【2.7.6.2.1.2 (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（【2.7.6.2.1.2 (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。

2.7.6.3.1.3 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。

2.7.6.4　国内臨床第 I 相試験（MMY1008 試験，参考資料：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) 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）

(4) 開発の相

第 I 相

(5) 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。

(6) 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。

(7) 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

(8) 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

(9) 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。

(10) 対照薬，用量及び投与方法，ロット番号

該当なし

(11) 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。

(12) 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。

(13) 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。

2.7.6.4.1.2 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。

2.7.6.4.1.3　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。