目次

2.5.1 製品開発の根拠 4
2.5.1.1 臨床薬理学的分類及び申請効能・効果 4
2.5.1.2 開発の科学的根拠 4
2.5.1.3 臨床開発経緯 6
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 11
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 12
2.5.3.1 薬物動態 12
2.5.3.2 薬力学 13
2.5.3.3 免疫原性 13
2.5.3.4 母集団薬物動態解析（MajesTEC-1試験及びMMY1002試験） 13
2.5.3.5 曝露反応解析（MajesTEC-1試験） 14
2.5.3.6 QSPモデルを用いた解析 14
2.5.3.7 本薬の薬物動態の国内外差 15
2.5.4 有効性の概括評価 16
2.5.4.1 試験デザイン 16
2.5.4.2 評価項目及び統計学的手法 17
2.5.4.3 有効性の結果の比較 17
2.5.4.4 抗BCMA治療歴を有する患者に対する有効性 28
2.5.4.5 有効性と用法・用量の関係 29
2.5.4.6 長期投与時の有効性 31
2.5.4.7 付録 36
2.5.5 安全性の概括評価 58
2.5.5.1 安全性データの収集及び集計・解析方法 58
2.5.5.2 試験対象集団の特徴及び曝露の程度 59
2.5.5.3 有害事象 60
2.5.5.4 臨床検査及び他の安全性パラメータ 75
2.5.5.5 特別な患者集団及び状況下での安全性 77
2.5.5.6 第I相パートでの検討 78
2.5.5.7 世界における市販後使用経験 78
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 80
2.5.6.1 治療の背景 80
2.5.6.2 ベネフィット 81
2.5.6.3 リスク 84
2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価 86
2.5.7 参考文献 90

略号一覧表

略号又は略称	名称及び内容
ADC	抗体薬物複合体（antibody drug conjugate）
ASTCT	American Society for Transplantation and Cellular Therapy
AUC	血清中濃度－時間曲線下面積（area under the serum concentration versus time curve）
AUC_{tau}	投与間隔ごとの AUC（AUC during a dosing interval）
BCMA	B 細胞成熟抗原（B cell maturation antigen）
CAR-T	キメラ抗原受容体発現 T（細胞）［chimeric antigen receptor T（cell）］
$C_{ave,1stdose}$	初回投与時の平均濃度（average concentration at 1st dose）
CCO	クリニカルカットオフ（clinical cutoff）
CD	cluster of differentiation
CI	信頼区間（confidence interval）
CL	クリアランス（clearance）
CL_1	時間非依存性クリアランス（time-independent clearance）
CL_t	時間依存性クリアランス（time-dependent clearance）
C_{max}	最高血清中濃度（maximum observed serum concentration）
COVID-19	新型コロナウイルス感染症（Coronavirus Disease 2019）
CR	complete response
CRAB	臓器障害（calcium elevation, renal insufficiency, anemia, and bone abnormalities）
CRS	サイトカイン放出症候群（cytokine release syndrome）
C_{trough}	トラフ濃度（trough concentration）
$C_{trough,4doses}$	4 回目投与後のトラフ濃度（trough concentration after 4 doses）
DLT	用量制限毒性（dose-limiting toxicity）
DOR	奏効期間（duration of response）
EC_{90}	90%有効濃度（90% effective concentration）
ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
eGFR	推定糸球体濾過率（estimated glomerular filtration rate）
EORTC-QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-30 item
EQ-5D-5L	EuroQol Five Dimension 5 段階質問票（Five Level Questionnaire）
ER	曝露－反応（exposure-response）
EU	欧州連合（European Union）
GPRC5D	G タンパク質共役受容体ファミリーC グループ 5 メンバーD（G protein-coupled receptor family C group 5-member D）
hERG	ヒト遅延整流性カリウムイオンチャネル遺伝子（human ether-a-go-go related gene）
ICANS	免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群（immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome）
ICE	免疫エフェクター細胞関連脳症（immune effector cell-associated encephalopathy）
Ig	免疫グロブリン（immunoglobulin）
IL	インターロイキン（interleukin）
IMiD	免疫調節薬（immunomodulatory drug）
IMWG	国際骨髄腫作業部会（International Myeloma Working Group）
INR	国際標準比（international normalized ratio）
IRC	独立評価委員会（independent review committee）
ISR	注射部位反応（injection site reaction）
ISS	国際病期分類（international staging system）
IV	静脈内（intravenous）
LLT	下層語（Lowest Level Terms）
MDE	骨髄腫診断事象（myeloma defining events）
MedDRA	医薬品規制用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities）
MM	多発性骨髄腫（multiple myeloma）

略号又は略称	名称及び内容
MRD	微小残存病変（minimal residual disease）
MRI	磁気共鳴画像法（magnetic resonance imaging）
MTD	最大耐量（maximum tolerated dose）
NCA	ノンコンパートメント解析（non compartment analysis）
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
ORR	全奏効率（overall response rate）
OS	全生存期間（overall survival）
PFS	無増悪生存期間（progression-free survival）
PGIS	Patient Global Impression of Severity
PI	プロテアソーム阻害剤（proteasome inhibitor）
PK	薬物動態（pharmacokinetics）
PPK	母集団薬物動態（population pharmacokinetics）
PR	pertial response
PRO	患者報告アウトカム（patient-reported outcomes）
PT	基本語（Preferred Term）
QOL	生活の質（quality of life）
QSP	定量的システム薬理学（quantitative system pharmacology）
QTcF	Fridericia 法による補正 QT 間隔（corrected QT interval according to Fridericia method）
Q2W	2 週に 1 回（biweekly）
Q4W	4 週に 1 回（monthly）
Q8W	8 週に 1 回（bimonthly）
QW	週 1 回（weekly）
RP2D	第 II 相推奨用法・用量（recommended Phase 2 dose）
RWPC	real world physician’s choice of therapy
sARR	全身性投与関連反応（systemic administration-related reaction）
sBCMA	可溶性 BCMA（soluble BCMA）
SC	皮下（subcutaneous）
sCR	stringent complete response
SD	標準偏差（standard deviation）
SMQ	MedDRA 標準検索式（Standardised MedDRA Queries）
SOC	器官別大分類（System Organ Class）
TBE	標的腫瘍細胞―二重特異性抗体―エフェクターT 細胞（Target-Bispecific-Effector）
t_{max}	最高血清中濃度到達時間（time to reach the maximum observed serum concentration）
TNF	腫瘍壊死因子（tumor necrosis factor）
TTNT	次の多発性骨髄腫治療までの期間（time to next treatment）
TTR	奏効到達期間（time to response）
V_1	中央コンパートメントの分布容積（volume of distribution of the central compartment）
V_2	末梢コンパートメントの分布容積（volume of distribution of the peripheral compartment）
VAS	視覚的アナログスケール（visual analogue scale）
VGPR	very good partial response

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 臨床薬理学的分類及び申請効能・効果

2.5.1.1.1 臨床薬理学的分類

テクリスタマブ（JNJ-64007957，以下本薬）は，BCMA 受容体及び CD3 受容体を標的とするヒト化免疫グロブリン G4 プロリン，アラニン，アラニン（IgG4-PAA）二重特異性抗体である。

2.5.1.1.2 申請効能・効果

申請効能・効果は「再発又は難治性の多発性骨髄腫」である。

2.5.1.2 開発の科学的根拠

2.5.1.2.1 本薬の作用機序

本薬は，MM 細胞上で高発現している BCMA 受容体及び T 細胞上の CD3 受容体を標的とする二重特異性抗体である。

BCMA は，腫瘍壊死因子受容体ファミリーに属する 20 kD の III 型膜タンパク質であり，B リンパ球（B 細胞）の成熟及びそれに続く形質細胞への分化に重要な役割を果たす。BCMA は B 細胞系に選択的に発現しているため，MM のような形質細胞疾患の治療において，T 細胞を介した治療の有望な標的となっている（Frerichs 2020; Frigyesi 2014; Tai 2015）。BCMA を標的とする様々な治療法は，複数の前治療歴を有する再発又は難治性の MM 患者で有効性が認められており，BCMA は MM の標的として確立されている（Huehls 2015; Shah 2020; Strohl 2019）。

本薬は BCMA 発現細胞に CD3 発現 T 細胞を動員し，T 細胞を介した細胞傷害活性を誘導することにより MM に対して有効な治療薬になると考えられている。本薬により T 細胞の活性化が起こり，BCMA 発現細胞の溶解が誘導される。これは細胞傷害性 T 細胞の分泌小胞に貯蔵されているパーフォリン及び種々のグランザイムが分泌されることにより仲介される。

2.5.1.2.2 MM の臨床的又は病態生理学的側面

MM は，B リンパ球から分化した形質細胞の腫瘍であり，M 蛋白の産生，貧血を主とする造血障害，腎臓障害，骨痛や病的骨折を伴う溶骨性変化，高カルシウム血症及び易感染性などの多彩な臨床症状を呈する（日本骨髄腫学会 2020）。MM は再発を繰り返す疾患であり，既存の治療に難治性になる。また，再発して症状の再燃を繰り返す度に，QOL が低下し，治療の奏効の可能性は低くなり，奏効持続期間は短くなる（Kumar 2017）。現時点で，MM は治癒が期待できない予後不良の造血器悪性腫瘍である（日本血液学会 2023）。

2019 年時点での国内の MM の罹患数は 7,591 人（男性 4,052 人，女性 3,539 人），罹患率は人口 10 万人当たり 6.0 人（男性 6.6 人，女性 5.5 人）であり，全悪性腫瘍の 0.8%である。2022 年の予測罹患数は約 8,100 人と推定されている（がん研究振興財団 2023）。厚生労働省統計表データベース「令和 2 年患者調査」によれば，2020 年時点での国内における MM の総患者数は約 29,000 人と推定されている（厚生労働省 2022）。

MM による総死亡者数は，2021 年は 4,297 人（男性 2,247 人，女性 2,050 人）であった。これは全がん死亡者数の 1.1%を占める。2009～2011 年に診断された MM 患者の 5 年相対生存率は 42.8%であり，MM は予後不良な疾患である（がん研究振興財団 2023）。

MM の診断には国際骨髄腫作業部会（IMWG）が提唱する診断規準（Rajkumar 2014）が国内外で広く使用されており，クローナルな骨髄中形質細胞が≥10%，又は生検にて診断された骨性/軟部組織の形質細胞腫を認め，かつ以下のいずれかを認めた場合に MM と診断される。

- 骨髄腫診断事象（myeloma defining events: MDE）である臓器障害（calcium elevation, renal insufficiency, anemia, and bone abnormalities: CRAB）
- Myeloma-defining biomarker（SLiM; 骨髄中のクローナルな形質細胞≥60%，involved/uninvolved 血清遊離軽鎖比≥100，又は MRI で 2 カ所以上の 5 mm を超える巣状病変ありのいずれか一つ以上）

2.5.1.2.3 再発又は難治性の MM に対する治療の現状とアンメットメディカルニーズ

現在，MM の治療薬として主に使用されている薬剤は PI，IMiD 及び抗 CD38 抗体である。近年，再発又は難治性の MM に対して，PI であるボルテゾミブ，カルフィルゾミブ及びイキサゾミブ，IMiD であるレナリドミド，ポマリドミド，抗 CD38 抗体であるダラツムマブ及びイサツキシマブ，抗 SLAMF7 抗体であるエロツズマブ等，新規薬剤を併用する新たな治療レジメンが多く開発されている。再発又は難治性の MM の治療では，これらの新規治療レジメンを含む PI，IMiD，抗 CD38 抗体のうち 2 剤以上を併用する治療レジメンが国内外のガイドラインで推奨されている（日本血液学会 2023; NCCN 2024; Dimopoulos 2021）。

再発又は難治性の MM のうち，主要な MM の治療薬である PI，IMiD，抗 CD38 抗体による治療後に再発し，治療抵抗性となった患者の治療選択肢は限定的である。PI，IMiD 及び抗 CD38 抗体を含む複数の治療歴を有する MM 患者を対象とした，非介入，プロスペクティブ試験である LocoMMotion 試験では，これらの治療歴を有する患者に対する標準的な治療法の治療成績が評価された。その結果，248 例［全例が PI，IMiD 及び抗 CD38 抗体の治療歴を有し，73.8%がこれら 3 剤に対して難治性，前治療ライン数の中央値（範囲）：4（2～13）］の ORR は 29.8%，PFS の中央値は 4.6 カ月，OS の中央値は 12.4 カ月であり，治療効果は不十分で予後不良であった（Mateos 2022）。

再生医療等製品では PI，IMiD 及び抗 CD38 抗体を含む複数の治療歴を有する再発又は難治性の MM 患者に対するキメラ抗原受容体発現 T（CAR-T）細胞療法（以下，CAR-T 療法）の開発が進んでおり，BCMA を標的とする Idecabtagene vicleucel（以下，ide-cel）及び Ciltacabtagene autoleucel（以下，cilta-cel）が国内外で承認されている。Ide-cel 及び cilta-cel は NCCN ガイドラインでは PI，IMiD 及び抗 CD38 抗体を含む複数の治療歴を有する再発又は難治性の MM に対する Preferred regimens とされ（NCCN 2024），造血器腫瘍ガイドラインでも国内で承認された場合には推奨される旨が記載されている（日本血液学会 2023）。しかしながら CAR-T 療法には，テーラーメイドであるためアフェレーシス実施から投与までの工程に煩雑な管理を要すること，CAR-T 細胞製造までに 4～5 週間と時間を要すること，アフェレーシスが必要となるため実施可

能な患者数に限界があること，実施可能施設が移植認定施設に限定されることなど種々の課題や制約がある。そのため，通常の医療機関で実施可能かつ速やかに治療開始が可能な薬剤に対する医療ニーズは依然として高い。

米国及び EU では近年，PI，IMiD 及び抗 CD38 抗体を含む複数の治療歴を有する再発又は難治性の MM 患者に対する治療薬として，exportin 1 阻害薬である Selinexor，BCMA 及び CD3 を標的とする二重特異性抗体である本薬及びエルラナタマブ，並びに GPRC5D 及び CD3 を標的とする二重特異性抗体である Talquetamab が承認された。最新の NCCN ガイドラインには，PI，IMiD 及び抗 CD38 抗体を含む複数の治療歴を有する再発又は難治性の MM 患者の Preferred regimens として本薬，Talquetamab 及びエルラナタマブが，Other recommended regimen として Selinexor が記載されている（NCCN 2024）。

日本では，エルラナタマブが PI，IMiD 及び抗 CD38 抗体の治療歴を持つ MM 患者を対象とした臨床試験結果に基づき，2024 年 3 月に「再発又は難治性の多発性骨髄腫（標準的な治療が困難な場合に限る）」の効能・効果で承認されたものの，PI，IMiD 及び抗 CD38 抗体を含む複数の治療歴を有する再発又は難治性の MM 患者を対象としたランダム化試験で有効性が検証された薬剤は依然として存在せず，国内で利用可能な薬剤は限定的である。

以上より，PI，IMiD 及び抗 CD38 抗体を含む複数の治療歴を有する再発又は難治性の MM 患者に対するアンメットメディカルニーズは高く，通常の医療機関でも実施可能でかつ速やかに治療開始可能な薬剤による有用な治療法が待ち望まれている。

2.5.1.3 臨床開発経緯

2.5.1.3.1 国内外での臨床開発

再発又は難治性の MM 患者に対する本薬単剤療法の開発として，海外では PI，IMiD 及び抗 CD38 抗体を含む複数の治療歴を有する再発又は難治性の MM 患者を対象に，第 I/II 相 64007957MMY1001 試験（以下，MajesTEC-1 試験）を実施し，主解析結果に基づき本薬単剤療法［本薬を 0.06 及び 0.3 mg/kg の用量で step-up 投与後 1.5 mg/kg を QW SC 投与］の承認を取得した。その後，長期フォローアップの解析結果を用いて，PR 以上の奏効が 6 カ月間以上認められた場合は投与間隔を Q2W に変更可とする用法追加を申請し，米国及び EU では CR 以上の奏効が 6 カ月間以上認められた場合に変更可とする承認を取得した。MajesTEC-1 試験の主解析で得られた高い ORR と深い奏効の持続，並びに管理可能な安全性プロファイルは，本薬投与後約 2 年間の最終解析においても確認されている。現在本薬は米国及び EU に加え海外 18 カ国で再発又は難治性の MM に対して承認されている（2024 年 2 月時点）。

日本では，MajesTEC-1 試験と同様の試験デザインで国内第 I/II 相 64007957MMY1002 試験（以下，MMY1002 試験）を実施し，PI，IMiD 及び抗 CD38 抗体を含む 3 ライン以上の治療歴を有する再発又は難治性の MM 患者を対象とした第 II 相パートで，同じ対象患者の MajesTEC-1 試験の第 II 相パート コホート A と少なくとも同程度の有効性及び管理可能な安全性プロファイルを確認した。MMY1002 試験の結果，PI，IMiD 及び抗 CD38 抗体を含む複数の治療歴を有する再発又は難治性の日本人 MM 患者でも本薬単剤療法のベネフィット・リスクバランスは良好であると考えられたことから，2.5.1.3.2 項に示す医薬品医療機器総合機構（以下，機構）との医薬品申請

前相談を踏まえ，申請効能・効果を「再発又は難治性の多発性骨髄腫」，申請用法・用量を「本薬を 0.06 及び 0.3 mg/kg の用量で step-up 投与後 1.5 mg/kg を週に 1 回（QW）皮下（SC）投与。なお、6 カ月以上奏効が持続している患者では、2 週間に 1 回 1.5 mg/kg 皮下投与に変更できる。」として表 2.5.1-1 に示す臨床データパッケージで本承認申請を行うこととした。

本薬は国内で「多発性骨髄腫」を予定される効能又は効果として 2023 年 6 月に希少疾病用医薬品に指定されている。

表 2.5.1-1 臨床データパッケージ

実施地域相	試験番号	対象患者	デザイン	主要評価項目	用法・用量	例数	総括報告書のカットオフ日	資料区分
海外 I/II	64007957 MMY1001 (MajesTEC-1)	PI，IMiD，及び抗 CD38 抗体の治療歴を有する再発又は難治性の MM 患者	非盲検，単群，多施設共同	第 I 相パート DLT，安全性 第 II 相パート ORR	第 I 相パート IV: 0.3～19.2 µg/kg を Q2W 投与，又は 19.2～720 µg/kg を QW 投与 SC: 80～6000 µg/kg を QW 若しくは QM 投与，又は 150 mg/300 mg を Q2W 若しくは QW 投与 第 II 相パート 0.06 及び 0.3 mg/kg を step-up 投与後，1.5 mg/kg を QW SC 投与†	第 I 相パート IV: 84 例 SC: 93 例（RP2D 投与例 40 例を含む） 第 II 相パート コホート A: 125 例 [a] コホート C: 40 例 [b]	2021 年 9 月 7 日（コホート A 主解析）	評価
							2023 年 1 月 4 日（有効性及び安全性の追加カットオフ）	評価
							2023 年 8 月 22 日（コホート A 最終総括報告書）	評価
							2023 年 8 月 22 日（コホート C 最終総括報告書）	評価
国内 I/II	64007957 MMY1002 (MMY1002)	PI，IMiD，及び抗 CD38 抗体の治療歴を有する再発又は難治性の MM 患者	非盲検，単群，多施設共同	第 I 相パート DLT，安全性 第 II 相パート ORR	第 I 相パート Step-up 投与後，0.72，1.5，又は 3.0 mg/kg を QW SC 投与 第 II 相パート 0.06 及び 0.3 mg/kg を step-up 投与後，1.5 mg/kg を QW SC 投与‡	第 I 相パート: 14 例 第 II 相パート: 26 例 [a]	2023 年 9 月 22 日	評価

BCMA：B 細胞成熟抗原，CAR-T 療法：キメラ抗原受容体発現 T 細胞療法，CR：complete response，DLT：用量制限毒性，IMiD：免疫調節薬，IV：静脈内，MM：多発性骨髄腫，ORR：全奏効率，PI：プロテアソーム阻害剤，PR：partial response，QM：月に 1 回，Q2W：2 週に 1 回，QW：週に 1 回，RP2D：第 2 相推奨用法・用量，SC：皮下，sCR：stringent complete response

[a] PI，IMiD，及び抗 CD38 抗体を含む 3 ライン以上の治療歴を有する再発又は難治性の MM 患者

[b] PI，IMiD，抗 CD38 抗体，及び抗 BCMA 療法（CAR-T 療法又は抗体薬物複合体）を含む 3 ライン以上の治療歴を有する再発又は難治性の MM 患者

† CR/sCR の奏効が 6 カ月以上認められた場合，投与間隔を Q2W に変更可

‡ PR 以上の奏効が 6 カ月以上認められた場合，投与間隔を Q2W に変更可

2.5.1.3.2 規制当局によるガイダンス及び助言

本薬単剤療法の国内開発では，機構と 2 回の治験相談を実施した。

- 医薬品第 II 相試験終了後相談（[redacted]年[redacted]月[redacted]日実施，受付番号 P6755）
- 医薬品申請前相談（[redacted]年[redacted]月[redacted]日実施，受付番号 P7774）

医薬品第 II 相試験終了後相談（P6755）で[redacted]について協議し，機構より以下の見解を得た。

- [redacted]。
- [redacted]。

同相談での協議を踏まえ，[redacted]日[redacted]とした。

MMY1002 試験 第 II 相パートの主解析の結果，MajesTEC-1 試験の第 II 相パートと同様の有効性及び安全性が示されたと考えたことから医薬品申請前相談（P7774）を実施し，機構より[redacted]との見解を得た。

参考文献

Dimopoulos MA, et al. Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2021;32(3):309-22.

Frerichs KA, et al. Preclinical Activity of JNJ-7957, a Novel BCMA×CD3 Bispecific Antibody for the Treatment of Multiple Myeloma, Is Potentiated by Daratumumab. Clin Cancer Res. 2020;26:2203-15.

Frigyesi I, et al. Robust isolation of malignant plasma cells in multiple myeloma. Blood. 2014;123(9):1336-40.

Huehls AM, et al. Bispecific T-cell engagers for cancer immunotherapy. Immunol Cell Biol. 2015;93(3):290-6.

Kumar SK, et al. Natural history of relapsed myeloma, refractory to immunomodulatory drugs and proteasome inhibitors: a multicenter IMWG study. Leukemia. 2017;31:2443-8.

Mateos MV, et al. LocoMMotion: a prospective, non-interventional, multinational study of real-life current standards of care in patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma. Leukemia. 2022;36:1371-6.

NCCN. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Multiple Myeloma. Version 3. 2024. March 2024.

Rajkumar SV, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. Lancet Oncol. 2014;15(12):e538-48.

Shah N, et al. B-cell maturation antigen (BCMA) in multiple myeloma: rationale for targeting and current therapeutic approaches. Leukemia. 2020;34(4):985-1005.

Strohl WR, et al. Bispecific T-cell redirection versus chimeric antigen receptor (CAR)-T cells as approaches to kill cancer cells. Antibodies. 2019;8(3):41.

Tai YT, et al. Targeting B-cell maturation antigen in multiple myeloma. Immunotherapy. 2015;7(11):1187-99.

がん研究振興財団. がんの統計 〈2023 年版〉. 2023. Available from: https://ganjoho.jp/public/qa_links/report/statistics/pdf/cancer_statistics_2023_data_J.pdf. Accessed 14 April 2024.

厚生労働省. 令和 2 年患者調査（傷病分類編）. 2022. Available from: https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/kanja/10syoubyo/dl/r02syobyo.pdf. Accessed 14 April 2024.

日本血液学会. 造血器腫瘍診療ガイドライン 2023 年版. 2023.

日本骨髄腫学会. 多発性骨髄腫の診療指針. 第 5 版. 東京: 文光堂; 2020.

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

本薬の製剤は遺伝子組換えチャイニーズハムスター卵巣細胞の培養，分離，クロマトグラフィーによる精製及び製剤化により製造された。

本薬の分子量は，主なグリコフォームである [redacted] として約 146 kDa である。

本薬の製剤には，10 mg/mL 製剤及び 90 mg/mL 製剤がある。10 mg/mL 製剤は，MajesTEC-1 試験期間中に処方変更を行い，変更後の臨床試験用製剤の処方は市販予定製剤と同一である。90 mg/mL 製剤の処方は，臨床試験用製剤と市販予定製剤で同一である。臨床試験に使用した製剤の概要を【2.3.P.2.2.1】に示した。また，製剤の処方変更を含む各製法変更の詳細と，変更前後の同等性／同質性については【2.3.S.2.6】に記載した。

本申請にあたり，絶対的及び相対的バイオアベイラビリティ試験をはじめとする生物薬剤学試験は実施していない。本薬 SC 投与の IV 投与に対する絶対的バイオアベイラビリティは，MajesTEC-1 試験の PK データから推定した。第 I 相パートの NCA では，定常状態における投与間隔ごとの AUC に基づき，絶対的バイオアベイラビリティは 69.2%と推定された。MajesTEC-1 試験第 I 相パート及び第 II 相パートで得られたデータを用いた PPK 解析に基づき推定した，本薬 SC 投与の絶対的バイオアベイラビリティは 67.2%であり，NCA に基づいた推定値と同程度の値であった。

参考文献

該当なし。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

MajesTEC-1 試験及び MMY1002 試験において本薬の PK，薬力学及び免疫原性を評価した。

2.5.3.1 薬物動態

【2.7.2.2.1】，【2.7.2.2.2】，【2.7.2.2.4】

2.5.3.1.1 MajesTEC-1 試験

初回 IV 投与後の本薬の血清中曝露量は，0.0192～0.72 mg/kg の範囲で，ほぼ用量に比例して増加した。本薬を反復 IV 投与したとき，定常状態の曝露量は 0.0192 ～0.72 mg/kg の用量範囲でほぼ用量に比例して増加した。本薬を Q2W IV 投与したとき累積はほぼ認められず，QW IV 投与したときの Cycle 1 及び Cycle 3 における C_{max} 及び AUC_{tau} に基づく平均累積率は，それぞれ 1.02～1.79 倍及び 1.11～1.99 倍であった。

初回 SC 投与後の本薬の血清中曝露量は，0.08～6 mg/kg の範囲で，ほぼ用量に比例して増加した。また，本薬を 0.08～3 mg/kg の用量範囲で反復 SC 投与したときの曝露量も，ほぼ用量に比例して増加した。本薬を QW SC 投与したときの Cycle 1 及び Cycle 3 における C_{max} 及び AUC_{tau} に基づく平均累積率は，それぞれ 1.80～3.18 倍及び 1.80～3.64 倍であった。

本薬の RP2D である 1.5 mg/kg QW を SC 投与した際の，Cycle 1 Day 1 における t_{max} の中央値（範囲）は 72（46～193）時間であり，C_{max} 及び C_{trough} の平均値（SD）はそれぞれ 8.74（3.65）μg/mL（n=40）及び 7.67（3.52）μg/mL（n=38）であった。PK は Cycle 3 までに定常状態に達した。Cycle 3 Day 1 に 1.5 mg/kg を SC 投与したときの t_{max} の中央値（範囲）は 49（0～166）時間であり，C_{max} 及び C_{trough} の平均値（SD）はそれぞれ 25.3（11.1）μg/mL（n=15）及び 22.1（10.9）μg/mL（n=27）であった。Cycle 1 及び Cycle 3 における C_{max} 及び AUC_{tau} に基づく平均累積率は，それぞれ 2.71 倍及び 3.05 倍であった。

RP2D で本薬を投与した際に，定常状態の平均 C_{trough} は，有効性の目標濃度である EC_{90} 最大値（6.039 μg/mL）を上回る値を維持した。第 II 相パートの対象患者の異なるコホート（A 及び C）で，本薬の定常状態の平均 C_{trough} の値に明らかな違いはなかった。

投与間隔を 1.5 mg/kg QW SC 投与から 1.5 mg/kg Q2W SC 投与に変更した被験者での本薬の血清中 C_{trough} 値は，1.5 mg/kg QW SC 投与を継続した被験者よりも低かったが，変更後の血清中 C_{trough} の中央値は，EC_{90} 最大値と同程度以上の値を維持した。

NCA から推定した SC 投与の絶対的バイオアベイラビリティは 69.2 %であり，PPK 解析から推定した値（71.8 %）と同程度であった。

2.5.3.1.2 MMY1002 試験

初回 SC 投与後の本薬の血清中曝露量は，0.72～3 mg/kg の範囲で，用量が増えるにつれて増加した。

本薬の RP2D である 1.5 mg/kg QW で SC 投与した際の，Cycle 1 Day 1 における t_{max} の中央値（範囲）は 143（70～192）時間であり，C_{max} 及び C_{trough} の平均値（SD）はそれぞれ 6.96 （3.13） μg/mL（n=5）及び 5.90 （2.88） μg/mL（n=5）であった。PK は Cycle 3 までに定常

状態に達した。Cycle 3 Day 1 に 1.5 mg/kg を SC 投与したときの t_{max} の中央値は 46（23～68）時間であり，C_{max} 及び C_{trough} の平均値（SD）はそれぞれ 19.1 （6.01） μg/mL（n=4）及び 15.0 （3.69） μg/mL（n=4）であった。Cycle 1 及び Cycle 3 における C_{max} 及び AUC_{tau} に基づく平均累積率は，それぞれ 3.17 倍，及び 4.03 倍であった。

RP2D で本薬を投与した際に，定常状態の平均 C_{trough} は EC_{90} 最大値を上回る値を維持した。

2.5.3.2 薬力学

【2.7.2.2.1】，【2.7.2.2.4】

2.5.3.2.1 MajesTEC-1 試験

本薬を投与した後，大半の奏効例で血清中 sBCMA の減少が認められた。

RP2D が投与された被験者では，より低用量が投与された被験者と比較して，T 細胞活性化マーカーの誘導及びサイトカインの活性化が認められたが，より高用量を投与しても，更なる T 細胞活性化マーカーの誘導及びサイトカインの活性化は認められなかった。また，RP2D が投与された被験者では，最初の Cycle で CD19 陽性 B 細胞の減少が認められ，Cycle 3 において，持続的な CD19 陽性 B 細胞の低下が認められた。

2.5.3.2.2 MMY1002 試験

本薬を投与した後，大半の奏効例で血清中 sBCMA の減少が認められた。

2.5.3.3 免疫原性

【2.7.2.2.1】，【2.7.2.2.2】，【2.7.2.2.3】，【2.7.2.2.4】

2.5.3.3.1 MajesTEC-1 試験

第 I 相パートにおいて，本薬を投与した後，抗テクリスタマブ抗体が認められた被験者は，抗テクリスタマブ抗体評価が可能であった 167 例のうち，IV 投与被験者 82 例中 1 例（1.2%），SC 投与被験者 85 例中 1 例（1.2%）であった。

第 I 相パートの RP2D コホート及び第 II 相パートコホート A の 2 年フォローアップにおいて，抗テクリスタマブ抗体評価が可能であった 151 例全例で抗テクリスタマブ抗体陰性であった。

第 II 相パートコホート C の 2 年フォローアップにおいて，抗テクリスタマブ抗体評価が可能であった 36 例全例で抗テクリスタマブ抗体陰性であった。

2.5.3.3.2 MMY1002 試験

第 I 相パートにおいて，抗テクリスタマブ抗体評価が可能であった 14 例全例が抗テクリスタマブ抗体陰性であった。第 II 相パートにおいて，抗テクリスタマブ抗体評価が可能であった 25 例中 1 例（4.0%）が抗テクリスタマブ抗体陽性であった。

2.5.3.4 母集団薬物動態解析（MajesTEC-1 試験及び MMY1002 試験）

【2.7.2.3.2】

MajesTEC-1 試験において得られた非日本人集団のデータを用いて PPK モデルを構築した。本薬濃度の時間推移は，一次吸収及び時間非依存性（IgG の非特異的クリアランスを表す）並びに時間依存性（標的介在性クリアランスの変化を表す）消失経路を伴う 2 コンパートメントモデルによって適切に記述された。

CL_1，V_1 及び V_2 に対する体重の影響，CL_1 に対する ISS 病期分類の影響，並びに CL_1 及び CL_t における初期の値に対する骨髄腫の型（IgG 型又は非 IgG 型）の影響が MajesTEC-1 試験の非日本人集団のデータを用いて構築した PPK 最終モデルに組み込まれた。年齢，性別，人種，民族，肝機能障害，及び腎機能障害は統計学的に有意な共変量として検出されなかった。体重別用量で本薬を投与したとき，異なる体重の被験者において本薬の曝露量の差は 30%未満であり，曝露量は体重四分位でのサブグループ間で大部分が重複していた。骨髄腫の型及び ISS 病期分類は本薬の曝露量に影響を与えたが，臨床的有効性の部分集団解析及び ER 解析の結果，これらの共変量は RP2D 投与時の ORR に影響せず，有効性に対して臨床的な影響を及ぼさないことが示された。

MajesTEC-1 試験の非日本人集団のデータを用いて構築した PPK 最終モデルは，MMY1002 試験で得られた日本人集団の PK データについても，適切に説明可能であった。RP2D が投与された際の，本薬の PK パラメータの推定値は日本人集団と非日本人集団で同程度であった。

PPK 最終モデルを用いたシミュレーションから，各 step-up 投与の間隔が 2～7 日の範囲では初回目標用量 1.5 mg/kg 投与後の本薬の曝露量は同程度であった。

2.5.3.5 曝露反応解析（MajesTEC-1 試験）

【2.7.2.3.3】

RP2D が投与された被験者では，ORR と曝露量の間にほぼ平坦な ER 関係が認められ，奏効例と非奏効例の曝露量は同程度であった。

第 I 相パートにおいて，本薬を SC 投与された有効性 ER 解析集団 92 例（28 例：＜RP2D，40 例：=RP2D，21 例：＞RP2D，3 例：固定用量）における ORR と曝露量の間に正の ER 関係が認められ，RP2D が投与された被験者の曝露量範囲では ORR はプラトーに達した。

Grade 3 以上の貧血，好中球減少症，リンパ球減少症，血小板減少症，白血球減少症，感染症及び CRS に関して，曝露量の増加に伴う有害事象の発現割合の明らかな増加は認められなかった。

RP2D が投与された被験者のうち Q2W に投与間隔を変更した 63 例の DOR，PFS 及び OS の ER 解析について，曝露量三分位群間で Kaplan-Meier プロットは 95% CI が重なっており，曝露量と有効性評価項目の間に統計的に有意な関係は認められなかった。同様に，曝露量に対する DOR，PFS 及び OS の Cox 比例ハザード回帰の結果，95% CI は 1 を含んでおり，曝露量三分位群間でこれらの有効性評価項目に統計的な有意差はないことが示された。

2.5.3.6 QSP モデルを用いた解析

【2.7.2.3.4】

本薬の作用機序に基づき，QSP モデルを構築し，6 カ月以上の奏効が認められた場合に投与間隔を 1.5 mg/kg QW から 1.5 mg/kg Q2W に変更することの妥当性を検討した。本薬が薬理活性を誘導するためには，T 細胞上の CD3 及び標的細胞上の BCMA と結合して三量体を形成することが必要であることから，本 QSP モデルを用いて，標的腫瘍細胞―二重特異性抗体―エフェクターT 細胞（TBE）三量体の形成及び本薬の抗腫瘍活性について考察した。6 カ月以上の奏効持続が認められた後に投与間隔を Q2W に変更したときの TBE 三量体形成，腫瘍体積減少及び DOR は，QW SC 投与を継続したときと同程度と予測された。

2.5.3.7 本薬の薬物動態の国内外差

【2.7.2.3.1】，【2.7.2.3.2】

国内第 I 相試験（MMY1002 試験）及び海外第 I 相試験（MajesTEC-1 試験）の NCA による PK パラメータ及び PPK 最終モデルで推定された PK パラメータを用いて比較した結果，本薬の PK パラメータの平均値は日本人集団と非日本人集団で同程度であり，本薬の薬物動態の国内外差は認められなかった。

参考文献

該当なし。

2.5.4 有効性の概括評価

本申請の効能・効果（案）である「再発又は難治性の多発性骨髄腫」に対する本薬単剤療法の有効性は，PI，IMiD 及び抗 CD38 抗体を含む複数の治療歴を有する再発又は難治性の MM 患者を対象とした海外第 I/II 相試験（MajesTEC-1 試験）の第 II 相パートコホート A 及び国内第 I/II 相試験（MMY1002 試験）の第 II 相パートの主解析（本薬初回投与後約 6 カ月）の結果に基づき評価した。MajesTEC-1 試験の第 I 相パートで，第 II 相パートの推奨用法・用量（RP2D）と同じ用量で投与したコホート（以下，第 I 相パート RP2D コホート）をコホート A と併合した併合 RP2D 集団についても，本薬 PR2D の有効性を補足するために併記した。また，コホート A 及び併合 RP2D 集団の長期フォローアップの結果（追加解析及び最終解析）は 2.5.4.6 に記載した。

その他，PI，IMiD 及び抗 CD38 抗体に加えて抗 BCMA 治療歴を有する再発又は難治性の MM 患者に対する本薬単剤療法の有効性は，MajesTEC-1 試験の第 II 相パートコホート C の最終解析（本薬初回投与後約 2 年間）の結果に基づき評価した（2.5.4.4）。

2.5.4.1 試験デザイン

【2.7.3.1.1】

2.5.4.1.1 MajesTEC-1 試験

再発又は難治性の MM 患者を対象に，本薬の単剤療法の安全性，忍容性，PK 及び有効性を検討する，多施設共同，用量漸増，非盲検，First-in-Human の第 I/II 相試験である。第 I 相パートは Part 1（用量漸増）及び Part 2（用量拡大）から構成され，第 II 相パート（Part 3）は治療歴等の異なる複数コホートから構成された。

第 I 相パートでは，PI，IMiD 及び抗 CD38 抗体を含む治療歴を有する再発又は難治性の MM 患者を対象とした安全性，忍容性，有効性，PK 及び薬力学データから，RP2D（0.06 及び 0.3 mg/kg の step-up 投与後 1.5 mg/kg QW SC 投与）を決定した。

第 II 相パートでは，以下のコホート A 及び C の再発又は難治性の MM 患者に RP2D で投与したときの本薬の有効性及び安全性を評価した。

- コホート A：PI，IMiD 及び抗 CD38 抗体を含む 3 ライン以上の治療歴を有する再発又は難治性の MM 患者（治験実施計画書改訂前に組み入れられた 2 ラインの治療歴を有する患者も含む）
- コホート C：PI，IMiD，抗 CD38 抗体及び抗 BCMA 治療（CAR-T 療法又は ADC）を含む 3 ライン以上の治療歴を有する MM 患者

奏効を達成し 6 カ月以上持続している場合で，以下の基準を満たし，治験依頼者の承認を得た場合に，投与間隔を 2 週間隔（Q2W）へ変更することを可能とした。

第 I 相パート：少なくとも 4 サイクルの本薬投与後に PR 以上が確認された被験者

第 II 相パート：少なくとも 6 カ月間の CR/sCR が確認された被験者

また，投与間隔を Q2W に変更した後に，さらに投与間隔を延ばすこと及び治験担当医師の判断による毒性管理を目的とした投与間隔の変更も許容していた。

2.5.4.1.2 MMY1002 試験

日本人の再発又は難治性の MM 患者を対象に，本薬単剤療法の安全性，忍容性及び有効性を評価する，多施設共同，用量漸増，非盲検の第 I/II 相試験である。第 I 相パート及び第 II 相パートから構成された。

第 I 相パートでは，PI，IMiD 及び抗 CD38 抗体を含む複数の治療歴を有する再発又は難治性の日本人 MM 患者を対象に，0.72，1.5 及び 3 mg/kg QW SC の範囲で用量を漸増し，MajesTEC-1 試験で特定された本薬の RP2D（1.5 mg/kg QW SC）の安全性及び忍容性を評価した。

第 II 相パートでは，PI，IMiD 及び抗 CD38 抗体を含む 3 ライン以上の治療歴を有する再発又は難治性の日本人 MM 患者を対象に，RP2D で投与したときの本薬の有効性及び安全性を評価した。

第 I 及び II 相パートとも，少なくとも 6 カ月間の PR 以上の奏効が確認された被験者は，治験依頼者の承認を得た場合に，投与間隔を Q2W へ変更することを可能とした。

2.5.4.2 評価項目及び統計学的手法

【2.7.3.1.2】

MajesTEC-1 試験及び MMY1002 試験の有効性の主要評価項目は ORR，主な副次評価項目は DOR，最良効果が VGPR 以上，CR 以上及び sCR の被験者の割合，TTR，MRD 陰性率，PFS 並びに OS とした。

効果判定には 2016 年 IMWG 治療効果判定規準を用い，MajesTEC-1 試験では IRC 判定に基づく評価を主要な有効性評価に用いた。MMY1002 試験では，MajesTEC-1 試験で妥当性が実証されたコンピュータ・アルゴリズムに基づく評価を主要な有効性評価に用いた。

MajesTEC-1 試験及び MMY1002 試験の有効性解析集団は全投与解析集団とした。MajesTEC-1 試験第 II 相パートコホート A では，非日本人の MM 患者母集団の特性を反映させるため，目標被験者数に到達後も，アフリカ系アメリカ人の被験者数確保のために組み入れを継続した。主解析の CCO（2021 年 9 月 7 日，100 番目の被験者が本薬の初回投与を受けてから約 6 カ月後）時点で，コホート A の被験者数はアフリカ系アメリカ人 20 例を含む 125 例であったが，そのうち 110 例を主解析の有効性解析対象集団とした。長期フォローアップでは，第 II 相パート コホート A の 125 例全例を有効性解析対象集団に含めた。

有効性の解析対象集団の詳細，各評価項目の定義及び解析方法は 2.7.3.1.2 に示す。

2.5.4.3 有効性の結果の比較

2.5.4.3.1 試験対象集団の特性

【2.7.3.3.1】

2.5.4.3.1.1 MajesTEC-1 試験（CCO：2021 年 9 月 7 日）

コホート A

コホート A の 110 例のうち本薬投与を中止した被験者の割合は 40.9%であり，投与中止の理由は多い順に，疾患進行（25.5%），死亡（7.3%），治験担当医師の判断（6.4%）及び同意撤回（1.8%）であった。

年齢の中央値（範囲）は 66.0（33～82）歳で，75 歳以上は 16.4%であった。男性が 56.4%で，大部分（90.9%）が白人であった。体重の中央値（範囲）は 70.95（41.0～138.9）kg で，ECOG PS は 0（32.7%）又は 1（67.3%）であった。骨髄腫の種類は IgG 型が 58.2%で多く，ISS 病期別は I 期が 50.5%，II 期が 37.6%，III 期が 11.9%であった。1 例が測定可能病変を有していなかった。MM と診断されてから初回投与までの期間の中央値（範囲）は 6.43（1.1～22.7）年で，ベースラインで髄外性形質細胞腫を有していた被験者は 17.3%であった。細胞遺伝学的評価が可能な 96 例のうち，25.0%が細胞遺伝学的に高リスクの遺伝子異常を 1 種類以上有しており，最も多い遺伝子異常は del（17p）（13.5%）であった。

前治療ライン数の中央値（範囲）は 5.0（2～14）ラインで，98.2%が 3 ライン以上の前治療を受けていた。2 ラインの治療歴を有する被験者は 1.8%であった。全ての被験者が triple-class exposed（PI，IMiD 及び抗 CD38 抗体の治療歴を有する）の被験者で，そのうち 70.0%は penta-exposed（2 剤以上の PI，2 剤以上の IMiD 及び 1 剤以上の抗 CD38 抗体の治療歴を有する）の被験者であった。91.8%が直近の前治療に対して治療抵抗性を示した。Triple-class refractory 及び penta-refractory の被験者は，それぞれ 76.4%及び 25.5%であった。

併合 RP2D

併合 RP2D 集団 150 例（第 I 相パート PR2D コホート 40 例，コホート A 110 例）の被験者の内訳，人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性はコホート A と類似していた。詳細は 2.7.3.3.1 に記載した。

2.5.4.3.1.2 MMY1002 試験（CCO：2023 年 9 月 22 日）

第 II 相パートの 26 例のうち本薬投与を中止した被験者は 7 例（26.9%）であり，投与中止の理由は多い順に，治験担当医師の判断，死亡及び同意撤回（各 2 例，各 7.7%）並びに疾患進行（1 例，3.8%）であった。

年齢の中央値（範囲）は 67.5（43～80）歳で，75 歳以上は 5 例（19.2%）であった。男性が 14 例（53.8%）で，全ての被験者が日本人であった。体重の中央値（範囲）は 57.95（37.5～86.4）kg で，ECOG PS は 0（16 例，61.5%）又は 1（10 例，38.5%）であった。骨髄腫の種類は IgG 型が 12 例（46.2%）で多く，ISS 病期別は I 期が 16 例（61.5%），II 期が 7 例（26.9%），III 期が 3 例（11.5%）であった。全ての被験者が測定可能病変を有していた。MM と診断されてから初回投与までの期間の中央値（範囲）は 6.36（0.9～12.1）年で，ベースラインで髄外性形質細胞腫を有していた被験者は 4 例（15.4%）であった。細胞遺伝学的評価が可能な 26 例のうち，5 例（19.2%）が細胞遺伝学的に高リスクの遺伝子異常を 1 種類以上有しており，最も多い遺伝子異常は del（17p）（4 例，15.4%）であった。

前治療ライン数の中央値（範囲）は 4.5（3～12）ラインで，全ての被験者が 3 ライン以上の前治療を受けていた。全ての被験者が triple-class exposed であり，そのうち 15 例（57.7%）は penta-exposed の被験者であった。26 例のうち 25 例（96.2%）が直近の前治療に対して治療抵抗性を示した。Triple-class refractory 及び penta-refractory の被験者は，それぞれ 17 例（65.4%）及び 6 例（23.1%）であった。

体重の中央値を除き，人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性に MajesTEC-1 試験第 II 相パートコホート A と比べ特筆すべき違いはなかった。

2.5.4.3.2 全体的な曝露状況

【2.7.3.3.1.4】

2.5.4.3.2.1 MajesTEC-1 試験（CCO：2021 年 9 月 7 日）

コホート A

110 例の本薬投与期間の中央値（範囲）は 5.947 カ月（0.20～10.15 カ月）で，59.1%の被験者は CCO 時点で投与を継続中であった。6 カ月及び 9 カ月以上の投与を受けていた被験者はそれぞれ 47.3%及び 6.4%で，12 カ月以上の投与を受けている被験者はいなかった。本薬の相対用量強度（step-up 投与を含む）の中央値は，93.632%であった。1 回目の step-up 投与から 2 回目の step-up 投与までの期間の中央値（範囲）は 2.9（2～7）日，2 回目の step-up 投与から目標用量初回投与までの期間の中央値（範囲）は 3.0（2～7）日であった。

併合 RP2D

150 例の本薬投与期間の中央値（範囲）は 6.012（0.20～18.00）カ月で，56.7%の被験者は CCO 時点で投与を継続中であった。6 カ月，9 カ月及び 12 カ月以上の投与を受けていた被験者はそれぞれ 51.3%，18.0%及び 7.3%であった。本薬の相対用量強度（step-up 投与を含む）の中央値は，94.500%であった。1 回目の step-up 投与から 2 回目の step-up 投与までの期間の中央値（範囲）は 2.9（2～7）日，2 回目の step-up 投与から目標用量初回投与までの期間の中央値（範囲）は 3.1（2～9）日であった。

2.5.4.3.2.2 MMY1002 試験（CCO：2023 年 9 月 22 日）

26 例の本薬投与期間の中央値（範囲）は 6.19（0.03～12.45）カ月で，19 例（73.1%）は CCO 時点で投与を継続中であった。6 サイクル及び 9 サイクル（1 サイクル 28 日間）以上の投与を受けていた被験者はそれぞれ 17 例（65.4%）及び 7 例（26.9%）であった。本薬の相対用量強度（step-up 投与を含まない）の中央値は 94.5%であった。

2.5.4.3.3 有効性の結果

【2.7.3.3.2，2.7.3.3.3】

2.5.4.3.3.1 全奏効率（ORR）

(1) MajesTEC-1 試験（CCO：2021 年 9 月 7 日）

コホート A

IRC 判定に基づく ORR は 60.9%（67/110 例，95% CI：51.1%～70.1%）で（表 2.5.4-1），95% CI の下限値は事前に設定した閾値（30%）を超え，主要目的を達成した。大部分の奏効は Cycle 2 開始までに認められ，多くは時間経過とともに奏効が深くなった（図 2.5.4-1）。事前に規定した複数の感度分析でも同様の結果が得られた。

併合 RP2D

IRC 判定に基づく ORR は 62.0%（93/150 例，95% CI：53.7%～69.8%）で（表 2.5.4-1），大部分の奏効は Cycle 2 開始までに認められ，多くは時間経過とともに奏効が深くなった（図 2.5.4-1）。事前に規定した複数の感度分析でも同様の結果が得られた。

一部の部分集団は被験者数が少なく ORR の解釈には限界があるが，併合 RP2D 集団を対象にした部分集団解析では，細胞遺伝学的に高リスクの遺伝子異常を有する被験者を含め，おおむね一貫して良好な ORR が示された。ベースラインで髄外性形質細胞腫を有する 27 例では，ORR は 33.3%（95% CI：16.5%～54.0%）と低かった。

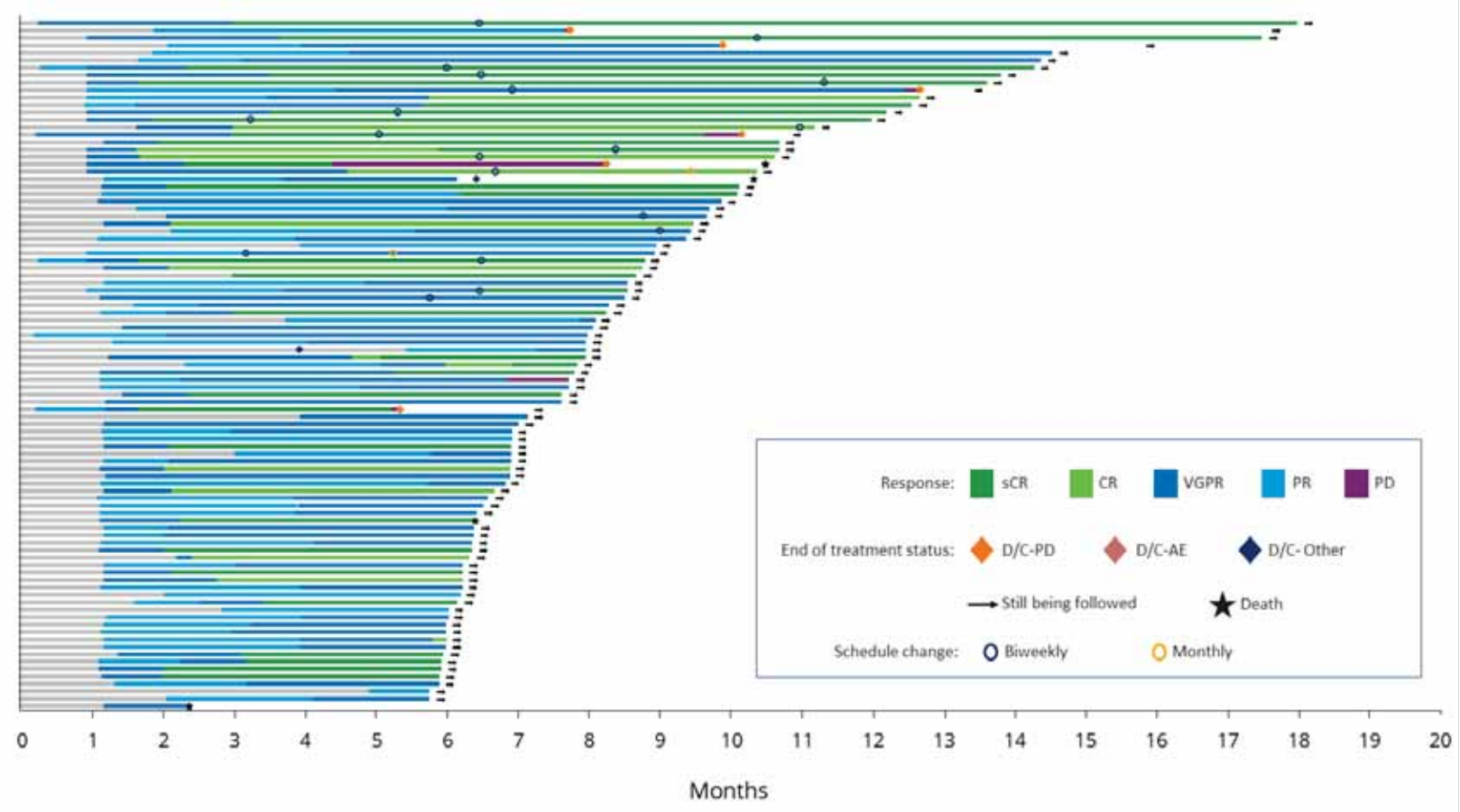
表 2.5.4-1 IRC 判定に基づく最良効果（MajesTEC-1 試験，CCO:2021 年 9 月 7 日）

	RP2D					
	Phase 1		Phase 2 Cohort A		Total	
	n (%)	95%CI for %	n (%)	95%CI for %	n (%)	95%CI for %
Analysis set: Efficacy	40		110		150	
Response category						
Stringent complete response (sCR)	13 (32.5%)	(18.6%, 49.1%)	19 (17.3%)	(10.7%, 25.7%)	32 (21.3%)	(15.1%, 28.8%)
Complete response (CR)	4 (10.0%)	(2.8%, 23.7%)	7 (6.4%)	(2.6%, 12.7%)	11 (7.3%)	(3.7%, 12.7%)
Very good partial response (VGPR)	8 (20.0%)	(9.1%, 35.6%)	36 (32.7%)	(24.1%, 42.3%)	44 (29.3%)	(22.2%, 37.3%)
Partial response (PR)	1 (2.5%)	(0.1%, 13.2%)	5 (4.5%)	(1.5%, 10.3%)	6 (4.0%)	(1.5%, 8.5%)
Minimal response (MR)	0	(NE, NE)	1 (0.9%)	(0.0%, 5.0%)	1 (0.7%)	(0.0%, 3.7%)
Stable disease (SD)	7 (17.5%)	(7.3%, 32.8%)	18 (16.4%)	(10.0%, 24.6%)	25 (16.7%)	(11.1%, 23.6%)
Progressive disease (PD)	7 (17.5%)	(7.3%, 32.8%)	19 (17.3%)	(10.7%, 25.7%)	26 (17.3%)	(11.6%, 24.4%)
Not evaluable	0	(NE, NE)	5 (4.5%)	(1.5%, 10.3%)	5 (3.3%)	(1.1%, 7.6%)
Overall response (sCR + CR + VGPR + PR)	26 (65.0%)	(48.3%, 79.4%)	67 (60.9%)	(51.1%, 70.1%)	93 (62.0%)	(53.7%, 69.8%)
VGPR or better (sCR + CR + VGPR)	25 (62.5%)	(45.8%, 77.3%)	62 (56.4%)	(46.6%, 65.8%)	87 (58.0%)	(49.7%, 66.0%)
CR or better (sCR + CR)	17 (42.5%)	(27.0%, 59.1%)	26 (23.6%)	(16.1%, 32.7%)	43 (28.7%)	(21.6%, 36.6%)

Key: CI = confidence interval; NE = not estimable; RP2D = recommended Phase 2 dose; IRC = independent review committee; IMWG = international myeloma working group
Note: Response was assessed by IRC, based on IMWG consensus criteria (2016).
Note: Percentages calculated with the number of subjects in the efficacy analysis set as denominator.
Note: Exact 95% confidence intervals are provided.

[TEFRESP01RP2D.RTF] [JNJ-64007957\MMY1001_P3\DBR_CSR\RE_CSR\PROD\TEFRESP01RP2D.SAS] 28OCT2021, 10:18

図 2.5.4-1 IRC 判定に基づく個々の被験者の治療効果（MajesTEC-1 試験，CCO:2021 年 9 月 7 日）



Key: AE=adverse event; CR=complete response; D/C=discontinued; IRC=independent review committee; PD=progressive disease; PR=partial response; RP2D=recommended Phase 2 dose; sCR=stringent response; VGPR=very good partial response.
Note: Response was assessed by IRC, based on IMWG consensus criteria (2016).

Adapted from [GEFRESP05RP2D.RTF] [JNJ-64007957\MMY1001_P3\DBR_CSR\RE_CSR\PROD\GEFRESP05RP2D.SAS] 02DEC2021, 16:22

(2) MMY1002 試験（CCO：2023 年 9 月 22 日）

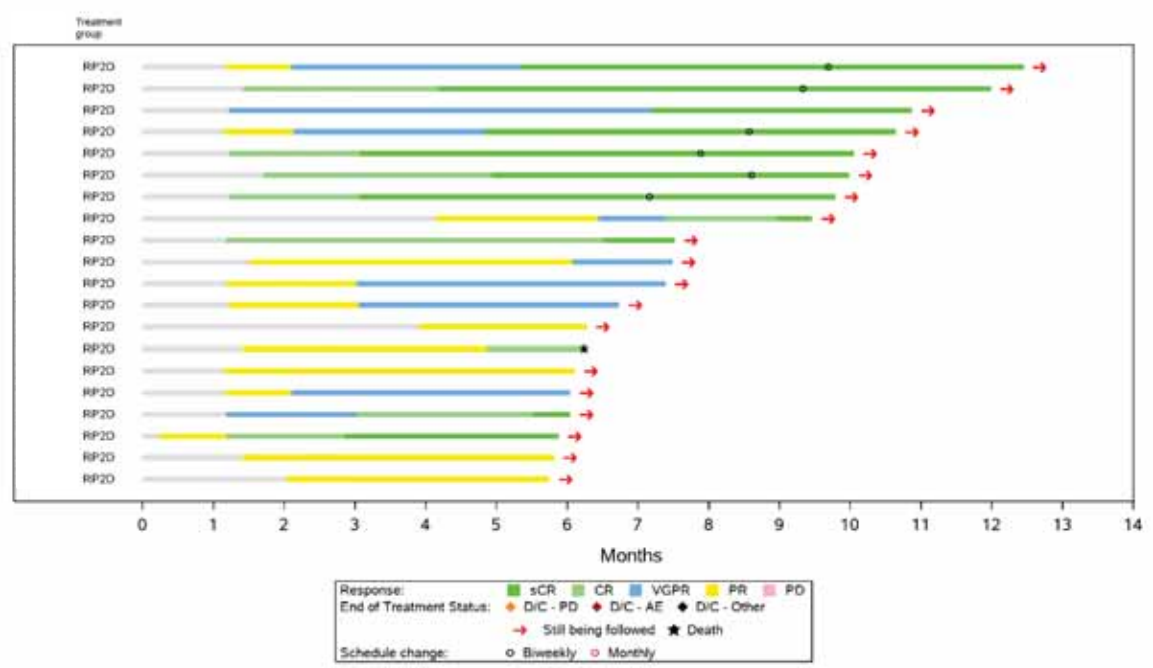
コンピュータ・アルゴリズムに基づく ORR は 76.9%（20/26 例，95% CI：56.4%～91.0%）で（表 2.5.4-2），事前に設定した閾値（20%）を超え，主要目的を達成した。大部分の奏効は Cycle 2 開始までに認められ，多くは時間経過とともに奏効が深くなった（図 2.5.4-2）。感度分析である治験担当医師による評価に基づく ORR でも同様の結果が得られた。測定可能病変（血清 M タンパク，尿中 M タンパク又は FLC）の最大変化率に係る waterfall plot を図 2.5.4-付録-1 に，各測定可能病変の変化率の推移に関する spider plot を図 2.5.4-付録-2 に示す。

表 2.5.4-2 コンピュータ・アルゴリズムに基づく最良効果（MMY1002 試験，CCO:2023 年 9 月 22 日）

	Phase 2 RP2D	
	n (%)	95% CI for %
Analysis set: All treated	26	
Response category		
Stringent complete response (sCR)	11 (42.3%)	(23.4%, 63.1%)
Complete response (CR)	1 (3.8%)	(0.1%, 19.6%)
Very good partial response (VGPR)	4 (15.4%)	(4.4%, 34.9%)
Partial response (PR)	4 (15.4%)	(4.4%, 34.9%)
Minimal response (MR)	0	(NE, NE)
Stable disease (SD)	3 (11.5%)	(2.4%, 30.2%)
Progressive disease (PD)	1 (3.8%)	(0.1%, 19.6%)
Not evaluable (NE)	2 (7.7%)	(0.9%, 25.1%)
Overall response (sCR + CR + VGPR + PR)	20 (76.9%)	(56.4%, 91.0%)
VGPR or better (sCR + CR + VGPR)	16 (61.5%)	(40.6%, 79.8%)
CR or better (sCR + CR)	12 (46.2%)	(26.6%, 66.6%)

Key: CI = confidence interval; RP2D=recommended Phase 2 dose, 1500 µg/kg weekly (step-up 60/300); IMWG=International Myeloma Working Group
Note: Response was assessed by computerized algorithm, based on International Myeloma Working Group (IMWG) consensus criteria (2016).
Note: Percentages are calculated with the number of subjects in each treatment group as denominator.
Note: Exact 95% confidence intervals are provided.
[tefresp01ph2.rtf] [jnj-64007957/mmy1002/dbr_csr/re_csr/tefresp01ph2.sas] 30OCT2023, 01:35

図 2.5.4-2 コンピュータ・アルゴリズムに基づく個々の被験者の治療効果（MMY1002 試験，CCO:2023 年 9 月 22 日）



Key: AE=adverse event; CR=complete response; D/C=discontinued; PD=progressive disease; PR=partial response; sCR=stringent response; VGPR=very good partial response; RP2D=recommended Phase 2 dose, 1500 µg/kg weekly (step-up 60/300).
Note: Response was assessed by computerized algorithm in phase 2, based on IMWG consensus criteria (2016).
Adapted from [gefresp01ph2.rtf] [jnj-64007957/mmy1002/dbr_csr/re_csr/gefresp01ph2.sas] 30OCT2023, 01:35

2.5.4.3.3.2 奏効期間（DOR）

(1) MajesTEC-1 試験（CCO：2021 年 9 月 7 日）

コホート A

奏効例 67 例の追跡期間の中央値（範囲）は 6.932（2.40～10.71）カ月であり，追跡期間が 6 カ月以上であった被験者の割合は 88.1%であった。DOR は中央値に達しなかった（95% CI：7.6 カ月～推定不能）。Kaplan-Meier 法による 6 カ月持続奏効率の推定値は 87.2%（95% CI：67.3%～95.3%），9 カ月持続奏効率の推定値は推定不能（95% CI：推定不能～推定不能）であった。

併合 RP2D

奏効例 93 例の追跡期間の中央値（範囲）は 7.984（2.40～18.00）カ月であり，追跡期間が 6 カ月以上であった被験者の割合は 91.4%であった。DOR は中央値に達しなかった（95% CI：11.5 カ月～推定不能）。Kaplan-Meier 法による 6 カ月持続奏効率及び 9 カ月持続奏効率の推定値は，それぞれ 89.7%（95% CI：77.9%～95.4%）及び 83.3%（95% CI：68.0%～91.7%）であった。

(2) MMY1002 試験（CCO：2023 年 9 月 22 日）

奏効例 20 例の追跡期間の中央値（範囲）は 7.49（5.7～12.5）カ月であった。DOR は中央値に達しなかった（95% CI：推定不能～推定不能）。Kaplan-Meier 法による 6 カ月持続奏効率及び 9 カ月持続奏効率の推定値は，いずれも 92.9%（95% CI：59.1%～99.0%）であった。

2.5.4.3.3.3 最良効果が VGPR 以上，CR 以上及び sCR の被験者の割合

(1) MajesTEC-1 試験（CCO：2021 年 9 月 7 日）

コホート A

IRC 判定に基づく最良効果が VGPR 以上の被験者の割合は 56.4%（62 例，95% CI：46.6%～65.8%），CR 以上は 23.6%（26 例，95% CI：16.1%～32.7%）及び sCR は 17.3%（19 例，95% CI：10.7%～25.7%）であった。

併合 RP2D

IRC 判定に基づく最良効果が VGPR 以上の被験者の割合は 58.0%（87 例，95% CI：49.7%～66.0%），CR 以上は 28.7%（43 例，95% CI：21.6%～36.6%）及び sCR は 21.3%（32 例，95% CI：15.1%～28.8%）であった。

(2) MMY1002 試験（CCO：2023 年 9 月 22 日）

コンピュータ・アルゴリズムに基づく最良効果が VGPR 以上の被験者の割合は 61.5%（16/26 例，95% CI：40.6%～79.8%），CR 以上は 46.2%（12/26 例，95% CI：26.6%～66.6%）及び sCR は 42.3%（11/26 例，95% CI：23.4%～63.1%）であった。

2.5.4.3.3.4 奏効までの期間（TTR）

(1) MajesTEC-1 試験（CCO：2021 年 9 月 7 日）

コホート A

IRC 判定に基づく初回奏効，最良効果，VGPR 以上及び CR 以上までの期間の中央値（範囲）は，それぞれ 1.18（0.2～5.5）カ月，2.99（1.1～7.9）カ月，2.15（1.1～7.9）カ月及び 2.32（1.7～6.2）カ月であった。大部分の被験者で Cycle 2 開始までに初回奏効が認められた。

併合 RP2D

IRC 判定に基づく初回奏効，最良効果，VGPR 以上及び CR 以上までの期間の中央値（範囲）は，それぞれ 1.18（0.2～5.5）カ月，3.02（1.1～7.9）カ月，2.10（0.2～7.9）カ月及び 2.43（1.6～6.5）カ月であった。大部分の被験者で Cycle 2 開始までに初回奏効が認められた。

(2) MMY1002 試験（CCO：2023 年 9 月 22 日）

コンピュータ・アルゴリズムに基づく初回奏効，最良効果，VGPR 以上及び CR 以上までの期間の中央値（範囲）は，それぞれ 1.22（0.2～4.1）カ月，4.04（1.1～9.0）カ月，1.91（1.2～6.4）カ月及び 2.37（1.2～7.4）カ月であった。大部分の被験者で Cycle 2 開始までに初回奏効が認められた。

2.5.4.3.3.5 微小残存病変（MRD）陰性率

(1) MajesTEC-1 試験（CCO：2021 年 9 月 7 日）

コホート A

10^{-5} の感度閾値での MRD 陰性率は 28.2%（31/110 例，95% CI：20.0%～37.6%）であった。CR 以上を達成した 26 例における MRD 陰性率は 46.2%（12/26 例，95% CI：26.6%～66.6%）であった。

併合 RP2D

10^{-5} の感度閾値での MRD 陰性率は 24.7%（37/150 例，95% CI：18.0%～32.4%）であった。CR 以上を達成した 43 例における MRD 陰性率は 41.9%（18/43 例，95% CI：27.0%～57.9%）であった。

(2) MMY1002 試験（CCO：2023 年 9 月 22 日）

10^{-5} の感度閾値での MRD 陰性率は 23.1%（6/26 例，95% CI：9.0%～43.6%）であった。CR 以上を達成した 12 例における MRD 陰性率は 50.0%（6/12 例，95% CI：21.1%～78.9%）であった。

2.5.4.3.3.6 無増悪生存期間（PFS）

(1) MajesTEC-1 試験（CCO：2021 年 9 月 7 日）

コホート A

追跡期間の中央値は 6.702 カ月で，110 例のうち打ち切りとなった被験者の割合は 62.7%であり，PFS は中央値に達しなかった（95% CI：6.9 カ月～推定不能）。6 カ月時点及び 9 カ月時点の PFS 率は，それぞれ 63.8%（95% CI：53.7%～72.2%）及び 52.8%（95% CI：36.6%～66.7%）であった。

併合 RP2D

追跡期間の中央値は 7.754 カ月で，150 例のうち打ち切りとなった被験者の割合は 61.3%であり，PFS の中央値は 12.5 カ月（95% CI：8.8 カ月～推定不能）であった。6 カ月時点及び 9 カ月時点の PFS 率は，それぞれ 64.4%（95% CI：56.0%～71.7%）及び 58.5%（95% CI：48.8%～67.0%）であった。

(2) MMY1002 試験（CCO：2023 年 9 月 22 日）

追跡期間の中央値は 7.39 カ月で，26 例のうち打ち切りとなった被験者の割合は 80.8%（21 例）であり，PFS は中央値に達しなかった（95% CI：推定不能～推定不能）。6 カ月時点及び 9 カ月時点の PFS 率は，それぞれ 84.0%（95% CI：62.8%～93.7%）及び 77.5%（95% CI：53.1%～90.3%）であった。

2.5.4.3.3.7 全生存期間（OS）

(1) MajesTEC-1 試験（CCO：2021 年 9 月 7 日）

コホート A

追跡期間の中央値は 6.702 カ月であり，OS は中央値に達しなかった（95% CI：推定不能～推定不能）。6 カ月時点及び 9 カ月時点の生存率は，それぞれ 77.9%（95% CI：68.8%～84.6%）及び 74.7%（95% CI：64.7%～82.2%）であった。

併合 RP2D

追跡期間の中央値は 7.754 カ月であり，OS は中央値に達しなかった（95% CI：12.2 カ月～推定不能）。6 カ月時点及び 9 カ月時点の生存率は，それぞれ 80.3%（95% CI：72.9%～85.9%）及び 77.2%（95% CI：69.2%～83.4%）であった。

(2) MMY1002 試験（CCO：2023 年 9 月 22 日）

追跡期間の中央値は 7.39 カ月であり，OS は中央値に達しなかった（95% CI：推定不能～推定不能）。6 カ月時点及び 9 カ月時点の生存率は，それぞれ 84.0%（95% CI：62.8%～93.7%）及び 78.0%（95% CI：54.2%～90.4%）であった。

2.5.4.3.3.8 患者報告アウトカム（PRO）

(1) MajesTEC-1 試験（CCO：2021 年 9 月 7 日）

コホート A

PRO 評価（EORTC-QLQ-C30，EQ-5D-5L 及び PGIS）は第 II 相パートでのみ実施した。

EORTC-QLQ-C30 において，Cycle 6 までにベースラインからの有意な（10 ポイント以上）改善が認められた被験者の割合は，全般的健康状態，身体機能，疲労及び疼痛の項目で，それぞれ最大 35.8%，23.9%，36.4%及び 42.4%であった。

EQ-5D-5L VAS スコアにおいて，Cycle 2，4 及び 6 のベースラインからの有意な（7 ポイント以上）改善が認められた被験者の割合は，それぞれ 31.3%（25/80 例），38.1%（24/63 例）及び 47.2%（25/53 例）であった。

PGIS の疾患重症度において，ベースラインに「なし」又は「軽度」であった被験者の割合［13.7%（14/102 例）］は，Cycle 2，4 及び 6 で，それぞれ 25.9%（22/85 例），47.8%（32/67 例）及び 55.4%（31/56 例）と増加した。

(2) MMY1002 試験（CCO：2023 年 9 月 22 日）

PRO 評価（EORTC-QLQ-C30，EQ-5D-5L 及び PGIS）は第 II 相パートでのみ実施した。

EORTC-QLQ-C30 において，Cycle 6 までにベースラインからの有意な（10 ポイント以上）改善が認められた被験者の割合は，全般的健康状態，身体機能，疲労及び疼痛の項目で，それぞれ最大 25.0%，5.9%，25.0%及び 45.0%であった。

EQ-5D-5L VAS スコアにおいて，Cycle 2，4 及び 6 のベースラインからの有意な（7 ポイント以上）改善が認められた被験者の割合は，それぞれ 21.7%（5/23 例），35.0%（7/20 例）及び 23.5%（4/17 例）であった。

PGIS の疾患重症度において，ベースラインに「なし」又は「軽度」であった被験者の割合［57.7%（15/26 例）］は，Cycle 2，4 及び 6 で，それぞれ 65.2%（15/23 例），80.0%（16/20 例）及び 94.1%（16/17 例）と増加した。

2.5.4.3.3.9　次の多発性骨髄腫治療までの期間（TTNT）

(1) MajesTEC-1 試験（CCO：2021 年 9 月 7 日）

コホート A

次の治療開始又は Progressive Disease による死亡は 33 例（30.0%）で，TTNT は中央値に達しなかった（95% CI：推定不能～推定不能）。

併合 RP2D

次の治療開始又は Progressive Disease による死亡は 51 例（34.0%）で，TTNT の中央値は 12.7（95% CI：10.7～推定不能）カ月であった。

(2) MMY1002 試験（CCO：2023 年 9 月 22 日）

次の治療開始又は Progressive Disease による死亡は 4 例（15.4%）で，TTNT は中央値に達しなかった（95% CI：推定不能～推定不能）。

2.5.4.4　抗 BCMA 治療歴を有する患者に対する有効性

【2.7.3.3.3】

MajesTEC-1 試験の第 II 相パートコホート C の最終解析［2023 年 8 月 22 日 CCO（本薬初回投与後約 2 年間）時点］の結果を示す。

40 例の追跡期間の中央値（範囲）は 27.959（0.66～31.05）カ月であった。本薬投与を中止していた被験者の割合は 90.0%（36 例）であり，投与中止の理由は多い順に，疾患進行（52.5%，21 例），死亡（22.5%，9 例），有害事象（7.5%，3 例），治験担当医師の判断（5.0%，2 例）及び同意撤回（2.5%，1 例）であった。

年齢の中央値（範囲）は 63.5（32～82）歳で，75 歳以上は 7.5%（3 例）であった。男性が 62.5%（25 例）で，大部分（87.5%，35 例）が白人であった。体重の中央値（範囲）は 78.50（43.7～125.0）kg で，ECOG PS は 0（25%，10 例）又は 1（75.0%，30 例）であった。MM と診断されてから初回投与までの期間の中央値（範囲）は 6.489（1.14～24.13）年であり，全例が 3 ライン以上の前治療を受けていた。全ての被験者が triple-class exposed であり，そのうち 80%（32 例）は penta-exposed の被験者であった。抗 BCMA 治療の内訳は ADC（72.5%，29 例）及び CAR-T 療法（37.5%，15 例）で，4 例は ADC 及び CAR-T 療法の両治療歴を有していた。骨髄腫の種類は IgG 型が 45.0%（18 例）で多く，ISS 病期別では I 期が 52.5%（21 例），II 期が 22.5%（9 例），III 期が 25.0%（10 例）であった。ベースラインで髄外性形質細胞腫を有していた被験

者は 30.0%（12 例）であった。細胞遺伝学的評価可能な 36 例のうち，33.3%（12 例）が細胞遺伝学的に高リスクの遺伝子異常を 1 種類以上有しており，最も多い遺伝子異常は del（17p）（16.7%，6 例）であった。

本薬投与期間の中央値（範囲）は 6.012（0.23～29.80）カ月で，CCO 時点で 2 例（5.0%）が 24 カ月以上の投与を受けていた。本薬の相対用量強度（step-up 投与を含まない）の中央値は 94.396%であった）。

IRC 判定に基づく ORR は 52.5%（21/40 例，95% CI：36.1%～68.5%）であった。測定可能病変（血清 M タンパク，尿中 M タンパク又は FLC）の最大変化率に係る waterfall plot を図 2.5.4-付録-3 に，各測定可能病変の変化率の推移に関する spider plot を図 2.5.4-付録-4 に示す。大部分の奏効は Cycle 2 開始までに認められ，多くは時間経過とともに奏効が深くなった。奏効例 21 例の観察期間の中央値（範囲）は 26.3（3.6～31.1）カ月であった。DOR の中央値（範囲）は 14.8（8.0～22.6）カ月であり，奏効が 6，12，18 及び 24 カ月持続している割合は，それぞれ 81.0%（95% CI：56.9%～92.4%），61.2%（95% CI：37.1%～78.4%），35.7%（95% CI：16.1%～55.9%）及び 19.8%（95% CI：4.5%～43.1%）であった。本薬の治療効果（投与継続期間，有効性の効果判定，奏効持続期間）を図 2.5.4-付録-5 の swimmer plot に示す。PFS の中央値（範囲）は 4.5（95% CI：1.3～11.6）カ月で，6，12，18 及び 24 カ月時点の PFS 率は，それぞれ 47.5%（95% CI：31.6%～61.8%），34.8%（95% CI：20.6%～49.4%），18.8%（95% CI：8.4%～32.3%）及び 15.6%（95% CI：6.2%～29.0%）であった。OS の中央値（範囲）は 15.5（95% CI：8.3～27.9）カ月で，6，12，18 及び 24 カ月時点の生存率は，それぞれ 77.5%（61.2%～87.6%），57.5%（95% CI：40.8%～71.0%），45.0%（95% CI：29.3%～59.5%）及び 42.2%（95% CI：26.8%～56.8%）であった。

2.5.4.5 有効性と用法・用量の関係

【2.7.3.4】

本薬の用法・用量（案）は，MajesTEC-1 試験及び MMY1002 試験の有効性，安全性及び PK の結果に基づき，0.06 及び 0.3 mg/kg の step-up 投与後 1.5 mg/kg QW SC 投与とした。また，PR 以上が 6 カ月以上持続している場合には 1.5 mg/kg Q2W SC 投与に変更可能とした。詳細は 2.7.3.4 に記載する。

非日本人の再発又は難治性の MM 患者の RP2D は，MajesTEC-1 試験の第 I 相パートの PK，忍容性，安全性及び有効性の検討から，0.06 及び 0.3 mg/kg の step-up 投与後，目標用量を 1.5 mg/kg とし QW SC 投与することに決定した。Step-up 投与は，CRS の発現及び重症度を軽減する目的で目標用量の初回投与前に本薬を低用量から漸増投与するように設定した。MajesTEC-1 試験第 II 相パートコホート A において，PI，IMiD 及び抗 CD38 抗体を含む治療歴を有する再発又は難治性の MM 患者に対して本薬を RP2D で投与した主解析（本薬初回投与後約 6 カ月）の結果，主要評価項目である ORR は 60.9%（95% CI：51.1%～70.1%）であり，主要目的を達成した。ORR は事前に規定した部分集団間，感度分析で一貫していた。最終解析（本薬初回投与後約 2 年間）CCO 時点の DOR，PFS 及び OS の中央値（95% CI）は，それぞれ 21.6（95% CI：14.9～推定不能）カ月，10.8（95% CI：7.6～16.2）カ月及び 19.8（95% CI：12.7～29.9）カ月であり，持続的な有効性が認められた。安全性プロファイルも管理可能で良好であった。また，平均 C_{trough} は目

標濃度である ex vivo 細胞傷害アッセイで特定された 90%有効濃度（EC_{90}）の最大値を上回る値を維持していること，RP2D で投与された奏効例と非奏効例の本薬曝露量（$C_{ave,1stdose}$ 及び $C_{trough,4doses}$）は同程度であり，ER 解析では RP2D で投与された被験者の本薬曝露量の範囲では ORR はプラトーに達していたことから，RP2D の適切性が支持された。第 I 相パートの対象を含む併合 RP2D 集団においても，コホート A と同程度の良好な有効性及び安全性プロファイルが示された。

日本人の再発又は難治性の MM 患者において，MMY1002 試験の第 I 相パートで，MajesTEC-1 試験で設定された RP2D の忍容性が確認された。また，安全性プロファイル，有効性及び PK に明らかな国内外差は認められなかったことから，日本人 MM 患者においても同じ RP2D を用いることは妥当と判断した。MMY1002 試験第 II 相パートにおいて，日本人の PI，IMiD 及び抗 CD38 抗体を含む複数の治療歴を有する再発又は難治性の MM 患者に対して本薬を RP2D で投与した主解析（本薬初回投与後約 6 カ月）の結果，主要評価項目である ORR は 76.9%（95% CI：56.4%～91.0%）であり，主要目的を達成した。主な副次評価項目である DOR，PFS 及び OS は，いずれも中央値未到達であった。安全性プロファイルも管理可能で良好であった。また，平均 C_{trough} は EC_{90} 最大値を上回る値を維持し，コホート A の平均 C_{trough} との明らかな差異はなかった。MMY1002 試験の結果から，日本人 MM 患者でも MajesTEC-1 試験第 II 相パートコホート A と同程度の良好な有効性及び安全性プロファイルが示された。

抗 BCMA 治療歴を有する再発又は難治性の MM 患者において，MajesTEC-1 試験第 II 相パートコホート C の最終解析（本薬初回投与後約 2 年間）の結果，主要評価項目である ORR は 52.5%（95% CI：36.1%～68.5%）であり，ORR の 95% CI の下限値は，事前に設定した閾値（15%）を超え，主要目的を達成した。主な副次評価項目である DOR，PFS 及び OS の中央値（95% CI）は，14.8（95% CI：8.0～22.6）カ月，4.5（95% CI：1.3～11.6）カ月及び 15.5（95% CI：8.3～27.9）カ月で持続的な有効性が認められた。安全性プロファイルも管理可能で良好であった。また，平均 C_{trough} はコホート A と同程度であった。日本人の抗 BCMA 治療歴を有する再発又は難治性の MM 患者に対する RP2D 投与の検討は実施していないが，MajesTEC-1 試験第 II 相パートコホート C はコホート A と同様に良好な有効性を示し，PK 及び安全性プロファイルもコホート A と明らかな差異が認められなかったこと，並びにコホート A と MMY1002 試験第 II 相パートの PK，有効性及び安全性プロファイルに国内外差は認められなかったことから，日本人の同対象患者に対しても本薬 RP2D 投与は非日本人 MM 患者と同様の有効性及び安全性が期待できる。

本薬の活性はエフェクター/ターゲット比（E/T 比）と相関し（Frerichs 2020），奏効（PR 以上）が 6 カ月以上持続している場合は，低腫瘍量条件下，すなわち高い E/T 比環境下と考えられる。MajesTEC-1 試験で，Q2W に投与間隔を変更した被験者で EC_{90} の最大値と同程度以上の C_{trough} を維持していることが確認されており，Q2W に投与間隔を変更しても，奏効が持続するために十分な曝露量が得られると想定された。さらに，MajesTEC-1 試験の追加解析及び最終解析の有効性及び ER 解析，QSP モデル解析の結果からも，Q2W に投与間隔を変更しても奏効が持続することが支持された。MMY1002 試験でも，MajesTEC-1 試験の結果と明らかに異なる傾向は認められなかった。MajesTEC-1 試験の追加解析時点で，投与間隔の変更基準を満たした被験者の大半［62 例中 54 例（第 I 相パート 26 例中 22 例，第 II 相パート 36 例中 32 例）］が投与間隔を Q2W に変更した。奏効例の 61%［奏効例 104 例中 63 例（第 I 相パート 22 例，第 II 相パートコホ

ート A 41 例）］が投与間隔を Q2W に変更しており，Q2W に変更した 63 例の DOR の中央値は未達であった。また，治験薬投与を継続していた被験者の大半（89.4%，42/47 例）が Q2W 又はそれより長い投与間隔で投与を継続していた。Q2W 変更後の追跡期間の中央値（範囲）は 12.6（0.95～24.71）カ月で，Q2W に投与間隔を変更した 63 例中 42 例（66.7%）で奏効が維持されていた。追加解析時点の安全性プロファイルは主解析時点と変らず良好であり，Q2W 変更までの期間の中央値（11.3 カ月）付近より Grade 3 以上の新たな感染症の発現割合が経時的に低下する傾向が認められた。投与間隔変更後の良好な DOR は最終解析（初回投与後約 2 年間）時点でも持続しており，安全性プロファイルも引き続き良好であった。以上のとおり，MajesTEC-1 試験では，第 I 相及び第 II 相パートで投与間隔を変更可とする奏効の基準は，それぞれ PR 以上の奏効が 4 サイクル以上及び CR 以上の奏効が 6 カ月以上持続した場合と異なるものの，いずれの相においても長期の奏効維持が可能であった。MMY1002 試験では PR 以上の奏効が 6 カ月以上持続した場合に Q2W に変更可能であった。奏効例 20 例のうち，CCO までに投与間隔の変更基準を満たした被験者は 9 例で，このうち 6 例が投与間隔を Q2W に変更した。MMY1002 試験では Q2W 変更後の観察期間は短く不十分であったものの，Q2W に変更した全例（6 例）で奏効が持続していたこと，PK，有効性及び安全性の国内外差は認められなかったことから，日本人 MM 患者においても，PR 以上を達成し 6 カ月以上持続している場合は，Q2W に投与間隔を変更可能とすることは妥当と判断した。

2.5.4.6 長期投与時の有効性

【2.7.3.3.2.3，2.7.3.3.2.4】

2.5.4.6.1 長期フォローアップの有効性（CCO:2023 年 1 月 4 日）

2.5.4.6.1.1 全体の投与状況及び投与間隔の変更状況

コホート A

125 例の追跡期間の中央値（範囲）は 22.308（0.26～26.48）カ月であった。本薬投与を中止していた被験者の割合は 71.2%（89 例）であった。

125 例のうち 32.8%（41 例）が投与間隔を Q2W へ変更した。Q2W へ変更した 41 例の，投与間隔変更前の直近の効果は，37 例では CR 以上，4 例では PR 又は VGPR であった。初回投与から投与間隔変更までの期間の中央値（範囲）は 12.682（5.78～20.37）カ月であった。

Q2W に変更した後の追跡期間の中央値（範囲）は，9.298（1.71～18.89）カ月であった。

CCO 時点で，36 例が投与を継続しており，このうち大部分（31 例，86.1%）の被験者が，投与間隔を変更していた。

併合 RP2D

165 例の追跡期間の中央値（範囲）は 22.801（0.26～33.61）カ月であった。本薬投与を中止していた被験者の割合は 71.5%（118 例）であった。

165 例のうち 38.2%（63 例）が投与間隔を Q2W へ変更した。Q2W へ変更した 63 例の，投与間隔変更前の直近の効果は，54 例では CR 以上，9 例では PR 又は VGPR であった。初回投与から投与間隔変更までの期間の中央値（範囲）は 11.302（3.19～29.54）カ月であった。

Q2W に変更した後の追跡期間の中央値（範囲）は，12.649（0.95～24.71）カ月であった。

CCO 時点で，47 例が投与を継続しており，このうち大部分（42 例，89.4%）の被験者が，投与間隔を変更していた。

2.5.4.6.1.2 有効性の概要

コホート A

奏効例 78 例の追跡期間の中央値（範囲）は 22.341（2.40～26.48 カ月）で，DOR の中央値は 21.6（95% CI：14.9～推定不能）カ月であった。PFS の中央値は 10.8（95% CI：7.6～16.2）カ月で，OS の中央値は 18.1（95% CI：12.7～推定不能）カ月であった。

奏効例 78 例中 41 例が投与間隔を Q2W へ変更し，2 例が更に Q4W へ変更した。投与間隔の初回変更から 1.71～18.89（中央値は 9.298）カ月の追跡期間において，41 例中 30 例（73.2%）が奏効を維持しており，本薬の投与を継続していた。

併合 RP2D

奏効例 104 例の追跡期間の中央値（範囲）は 23.097（2.40～33.61）カ月で，DOR の中央値は 21.6（95% CI：16.2～推定不能）カ月であった。PFS の中央値は 11.3（95% CI：8.8～16.4）カ月で，OS の中央値は 21.9（95% CI：15.1～推定不能）カ月であった。

奏効例 104 例中 63 例が投与間隔を Q2W へ変更し，9 例が更に Q4W へ変更した。投与間隔を変更した 63 例中 49 例（77.8%）では，変更後に IRC 判定に基づく Progressive Disease は確認されなかった。投与間隔の初回変更から 0.95～24.71（中央値 12.649）カ月の追跡期間において，63 例中 42 例（66.7%）が奏効を維持しており，そのうち 41 例は本薬の投与を継続していた。

2.5.4.6.2 長期フォローアップの有効性（CCO:2023 年 8 月 22 日）

2.5.4.6.2.1 全体の投与状況及び投与間隔の変更状況

コホート A

125 例の追跡期間の中央値（範囲）は 29.470（0.26～34.30）カ月であった。本薬投与を中止していた被験者の割合は 78.4%（98 例）であり，投与中止の理由は多い順に，疾患進行（42.4%，53 例），死亡（16.8%，21 例），治験担当医師の判断（8.0%，10 例），有害事象（6.4%，8 例）及び同意撤回（4.0%，5 例）であった。投与期間の中央値（範囲）は 8.542（0.20～34.30）カ月で，31 例（24.8%）が 24 カ月以上の投与を受けていた。

125 例のうち 34.4%（43 例）が投与間隔を Q2W へ変更した。投与間隔を変更した 43 例のうち 17 例が投与間隔を Q2W から Q4W へ変更した。Q4W から Q8W へ変更した被験者はいなかった。初回投与から投与間隔変更までの期間の中央値（範囲）は，13.240（5.78～23.89）カ月であった。Q2W に変更した後の追跡期間の中央値（範囲）は，15.901（2.23～26.61）カ月であった。125 例中 27 例が CCO 時点で投与を継続しており，このうち 26 例（96.3%）の被験者が投与間隔を変更し，10 例は Q2W，16 例は Q4W の投与を受けていた。

<u>併合 RP2D</u>

165 例の追跡期間の中央値（範囲）は 30.390（0.26～41.49）カ月であった。本薬投与を中止していた被験者の割合は 77.0%（127 例）であり，投与中止の理由は多い順に，疾患進行（45.5%，75 例），死亡（13.3%，22 例），治験担当医師の判断（8.5%，14 例），有害事象（5.5%，9 例）及び同意撤回（3.6%，6 例）であった。投与期間の中央値（範囲）は 9.331（0.20～40.51）カ月で，44 例（26.7%）が 24 カ月以上の投与を受けていた。

165 例のうち 39.4%（65 例）が投与間隔を Q2W へ変更した。投与間隔を変更した 65 例のうち，29 例が投与間隔を Q2W から Q4W へ変更し，3 例が Q4W から Q8W へ変更した。初回投与から投与間隔変更までの期間の中央値（範囲）は，11.335（3.19～29.54）カ月であった。Q2W に変更した後の追跡期間の中央値（範囲）は，18.661（2.23～35.06）カ月であった。165 例中 38 例が CCO 時点で投与を継続しており，このうち 37 例（97.4%）の被験者が投与間隔を変更し，12 例は Q2W，22 例は Q4W，3 例は Q8W の投与を受けていた。

2.5.4.6.2.2 有効性の概要

<u>コホート A</u>

125 例（投与間隔を変更した 43 例を含む）の IRC 判定に基づく ORR は 62.4%（78/125 例，95% CI：53.3%～70.9%）であった。測定可能病変（血清 M タンパク，尿中 M タンパク又は FLC）の最大変化率に係る waterfall plot を図 2.5.4-付録-6 に，各測定可能病変の変化率の推移に関する spider plot を図 2.5.4-付録-7 に示す。

IRC 判定に基づく最良効果が VGPR 以上の被験者の割合は 58.4%（73/125 例，95% CI：49.2%～67.1%），CR 以上は 44.0%（55/125 例，95% CI：35.1%～53.2%）及び sCR は 36.8%（46/125 例，95% CI：28.4%～45.9%）であった。奏効例 78 例の追跡期間の中央値（範囲）は 29.470（2.40～34.30）カ月で，DOR の中央値は 21.6（95% CI：14.9～推定不能）カ月であった。打ち切りとなった被験者の割合は 46.2%（36 例）であった。奏効例が 24 カ月時点及び 30 カ月時点で奏効を持続している割合はそれぞれ 48.2%（95% CI：36.7%～58.8%）及び 43.4%（31.1%～55.1%）であった。本薬の治療効果（投与継続期間，有効性の効果判定，奏効持続期間）を図 2.5.4-付録-8 の swimmer plot に示す。

追跡期間 29.470 カ月（中央値）における，PFS の中央値は 10.8（95% CI：7.6～16.2）カ月であった。12 カ月時点及び 24 カ月時点の PFS 率は，それぞれ 46.8%（95% CI：37.6%～55.5%）及び 32.9%（95% CI：24.6%～41.5%）であった。PFS イベントは 82 例（65.6%）で認められ，その内訳は Progressive Disease 56 例及び死亡 26 例であった。

OS の中央値は 19.8（95% CI：12.7～29.9）カ月であった。12 カ月時点及び 24 カ月時点の生存率は，それぞれ 60.9%（95% CI：51.7%～68.9%）及び 45.1%（95% CI：36.1%～53.7%）であった。

<u>併合 RP2D</u>

165 例（投与間隔を変更した 65 例を含む）の IRC 判定に基づく ORR は 63.0%（104/165 例，95% CI：55.2%～70.4%）であった。

IRC 判定に基づく最良効果が VGPR 以上の被験者の割合は 59.4%（98/165 例，95% CI：51.5%～67.0%），CR 以上は 46.1%（76/165 例，95% CI：38.3%～54.0%）及び sCR は 38.8%（64/165 例，95% CI：31.3%～46.7%）であった。

奏効例 104 例の CCO 時点の追跡期間の中央値（範囲）は 30.554（2.40～41.49）カ月で，DOR の中央値は 24.0（95% CI：17.0～推定不能）カ月であった。打ち切りとなった被験者の割合は 47.1%（49 例）であった。奏効例が 24 カ月時点及び 30 カ月時点で奏効を持続している割合はそれぞれ 50.1%（95% CI：40.1%～59.4%）及び 45.0%（34.8%～54.7%）であった。

追跡期間 30.390 カ月（中央値）における，PFS の中央値は 11.4（95% CI：8.8～16.4）カ月であった。12 カ月時点及び 24 カ月時点の PFS 率は，それぞれ 48.8%（95% CI：40.7%～56.4%）及び 34.2%（95% CI：26.8%～41.8%）であった。PFS イベントは 107 例（64.8%）で認められ，その内訳は Progressive Disease 80 例及び死亡 27 例であった。

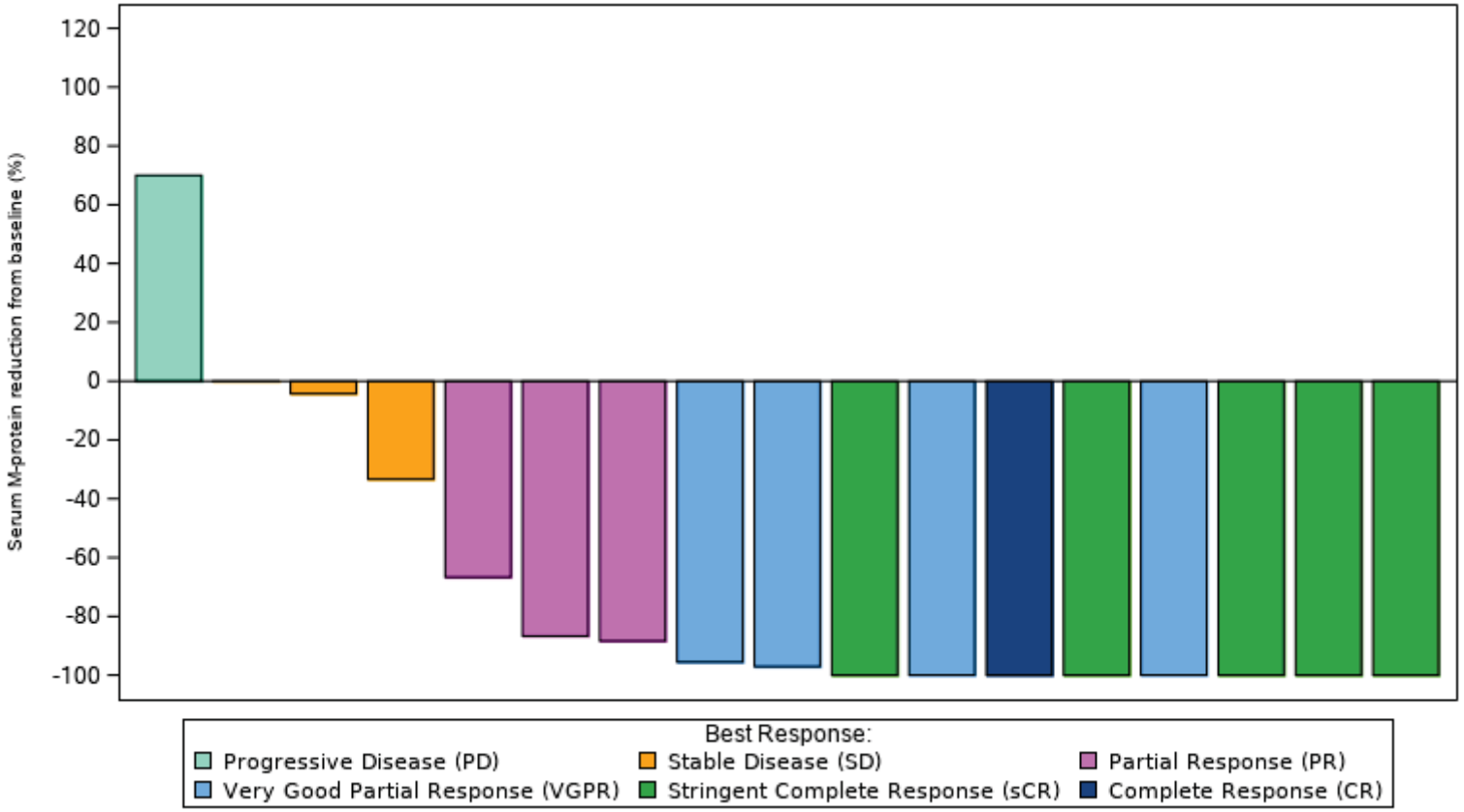
OS の中央値は 22.2（95% CI：15.1～29.9）カ月であった。12 カ月時点及び 24 カ月時点の生存率は，それぞれ 64.0%（95% CI：56.0%～70.9%）及び 48.9%（95% CI：40.9%～56.3%）であった。

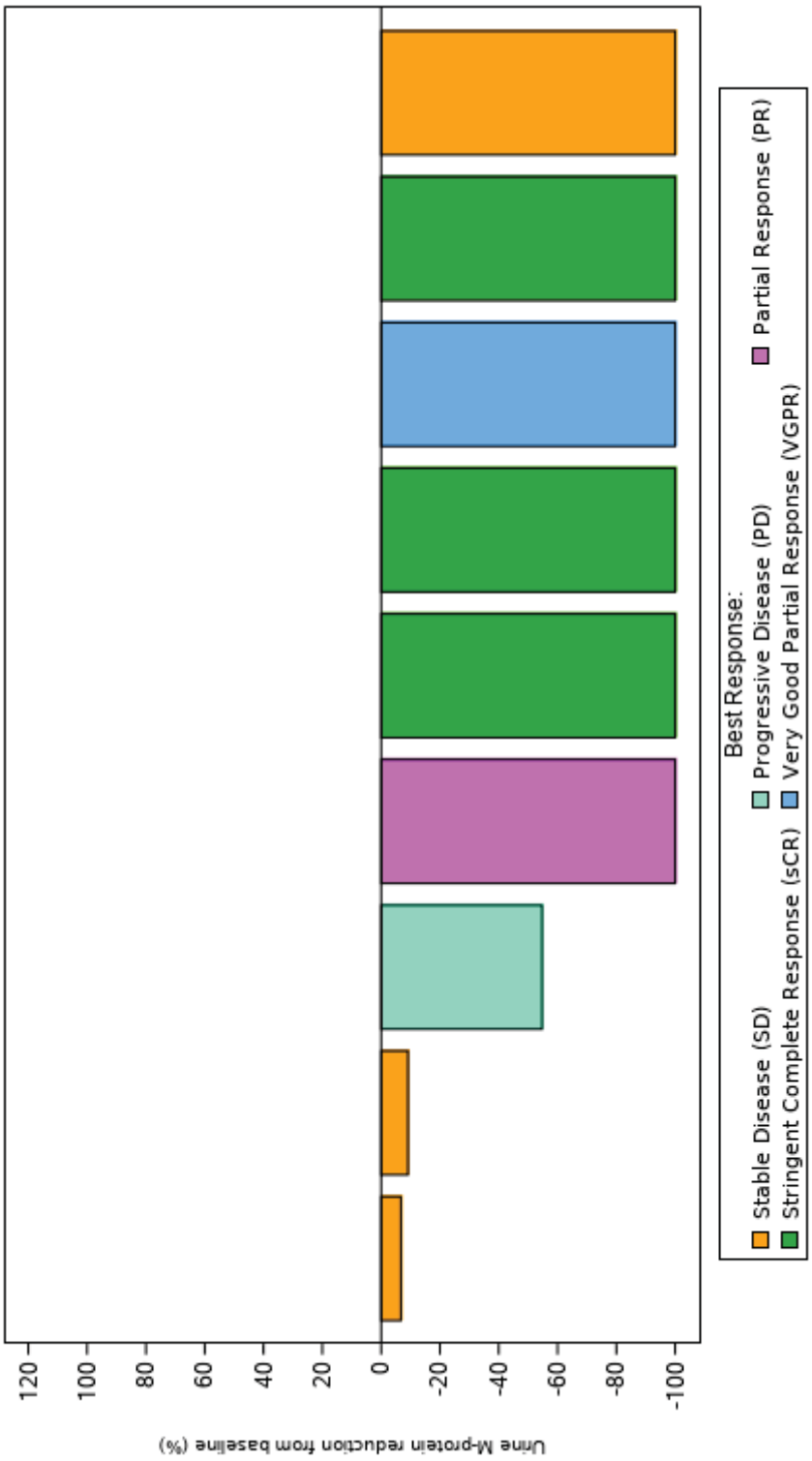
参考文献

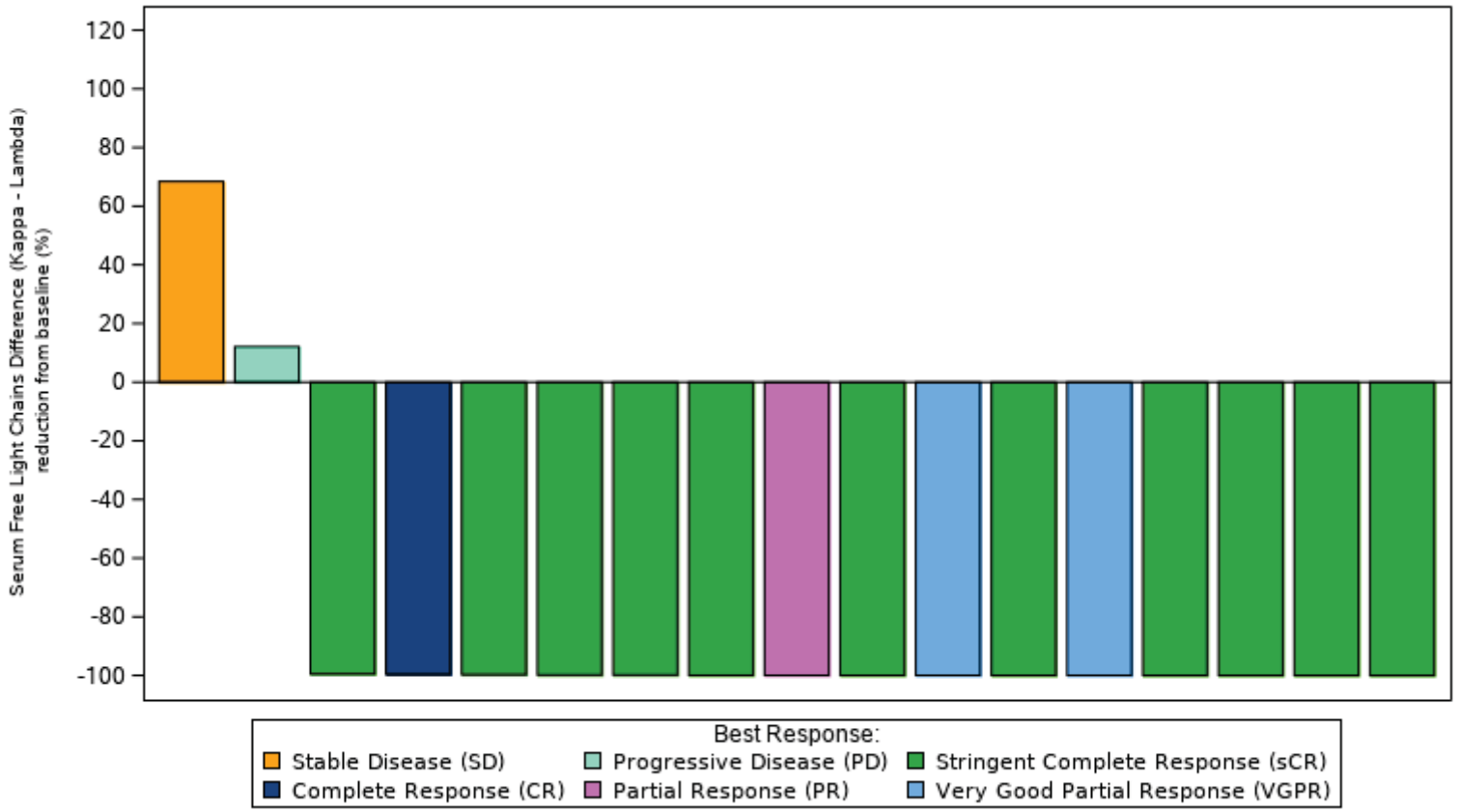
Frerichs KA, Broekmans MEC, et al. Preclinical Activity of JNJ-7957, a Novel BCMAxCD3 Bispecific Antibody for the Treatment of Multiple Myeloma, Is Potentiated by Daratumumab. Clin Cancer Res. 2020;26:2203-15.

2.5.4.7 付録

図 2.5.4-付録-1 測定可能病変（血清 M タンパク，尿中 M タンパク又は FLC）の最大変化率に係る waterfall plot
（MMY1002 試験，CCO:2023 年 9 月 22 日）



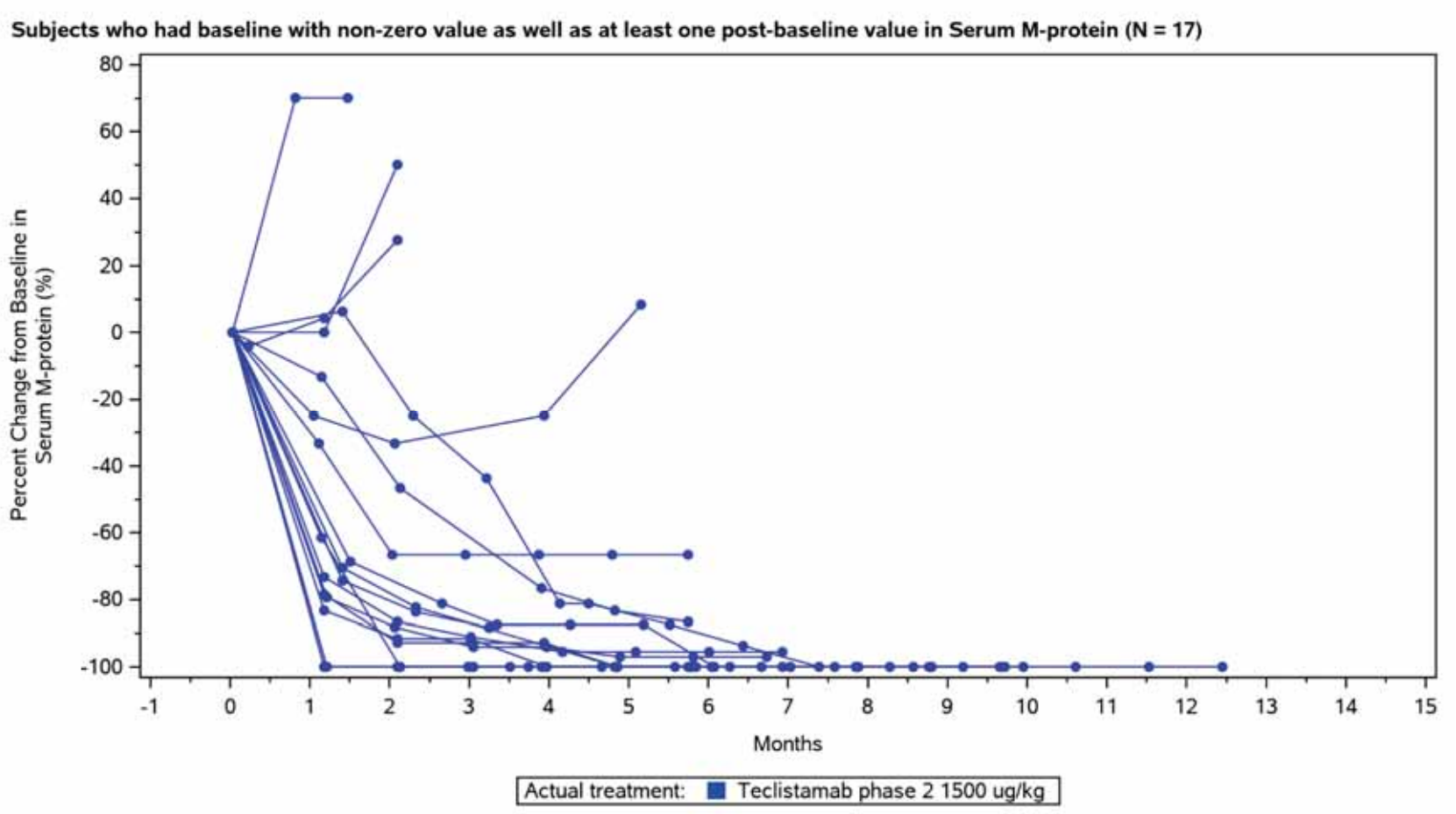

Urine M-protein reduction from baseline (%)
120
100
80
60
40
20
0
-20
-40
-60
-80
-100
Best Response:
Stable Disease (SD)
Progressive Disease (PD)
Partial Response (PR)
Stringent Complete Response (sCR)
Very Good Partial Response (VGPR)

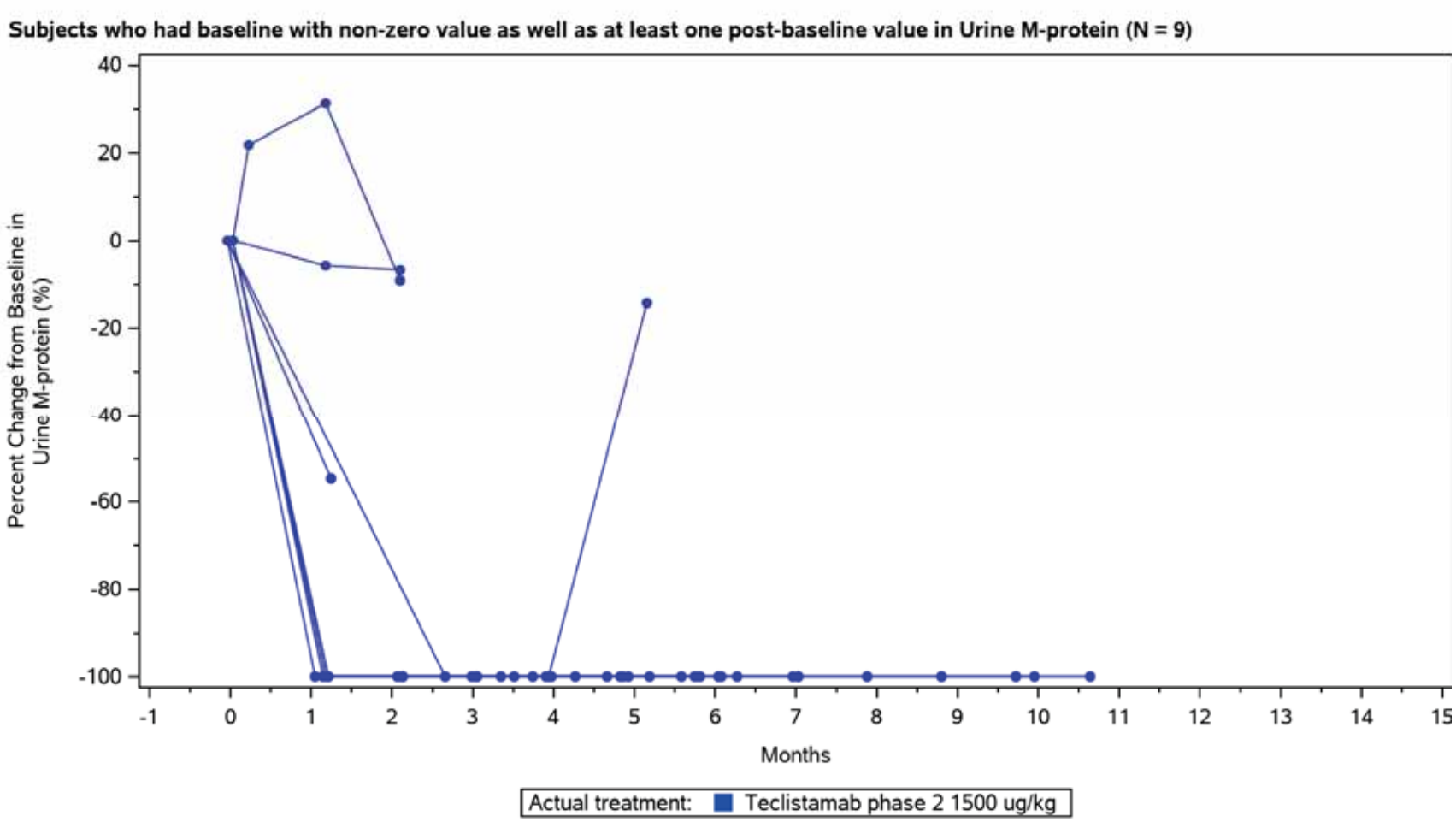


Note: Subjects who had baseline with non-zero value maximum reduction from baseline for subjects whose value went down but if value did not decrease then we took lowest increase value.

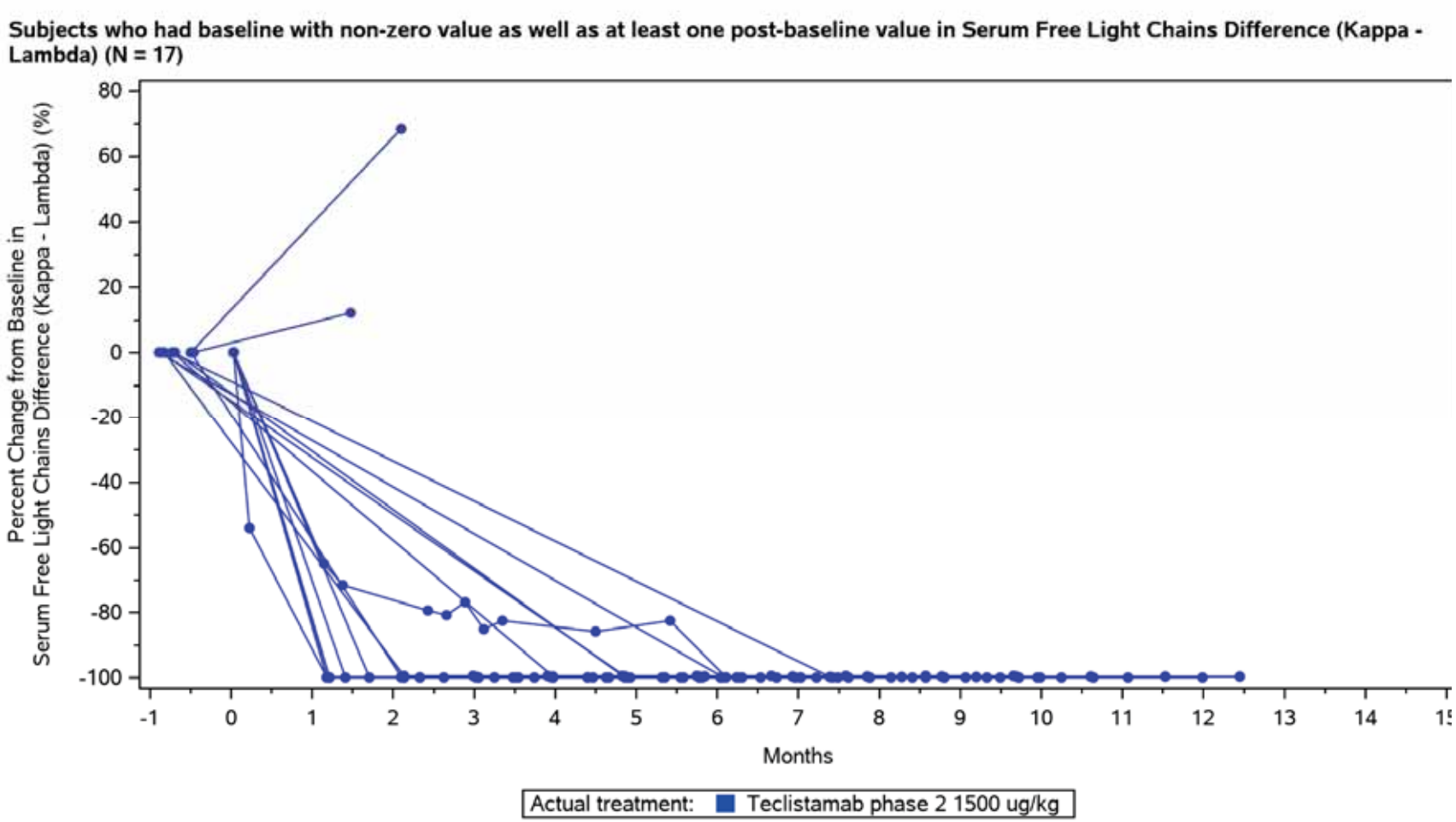
[q240724c002gef01waterfall1002ph2.rtf] [jnj-64007957/mmy1002/dbr_jnda/re_pmda_inquiry/q240724c002gef01waterfall1002ph2.sas] 06AUG2024, 06:25

図 2.5.4-付録-2 測定可能病変（血清 M タンパク，尿中 M タンパク又は FLC）の変化率の推移に関する spider plot
（MMY1002 試験，CCO:2023 年 9 月 22 日）





Confidential

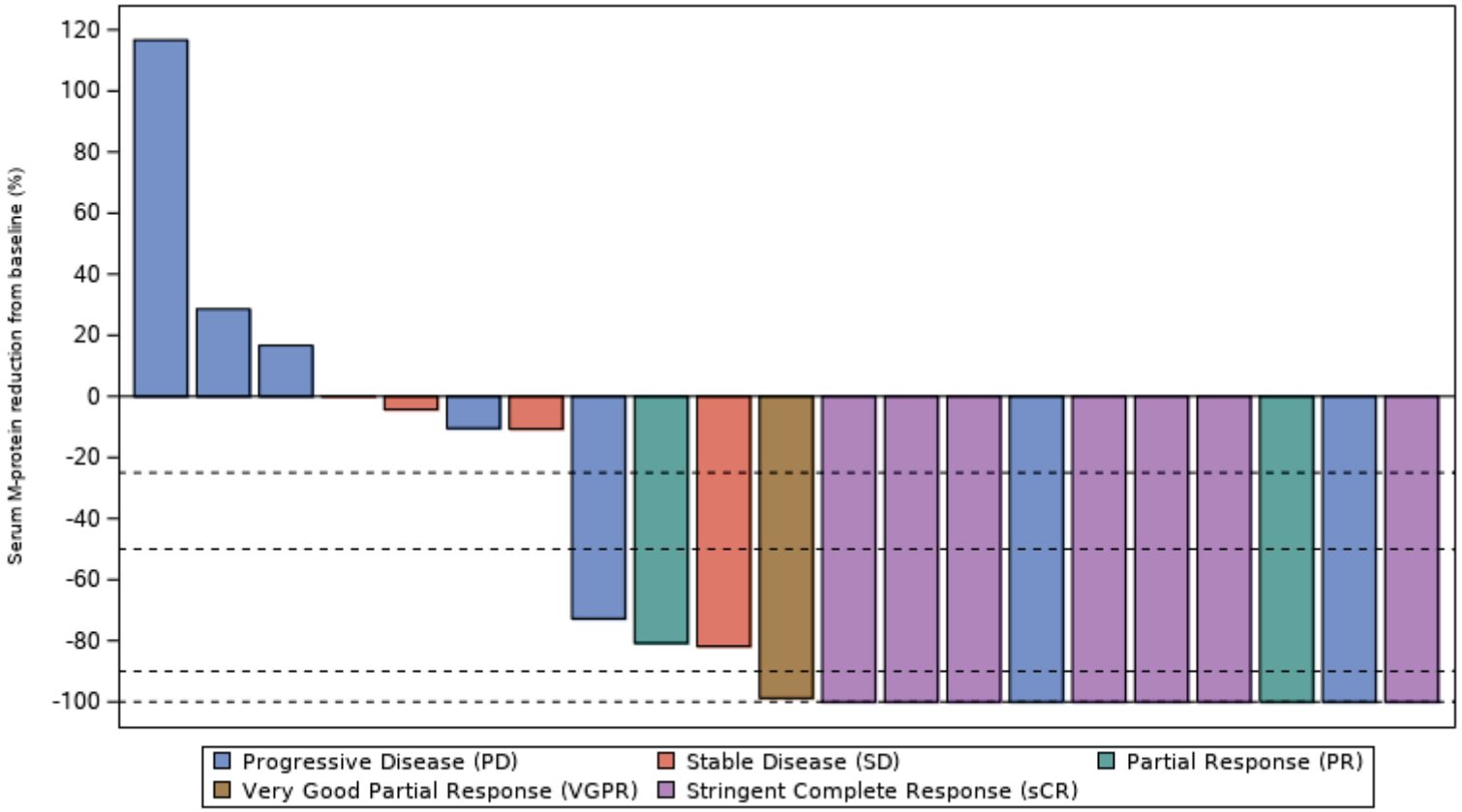


Note: Subjects who had baseline with non-zero value as well as at least one post-baseline value (Serum M-protein, urine M-protein, or serum free light chain (FLC)) percent change from baseline over time.

[q240724c002gef01spider1002ph2.rtf] [jnj-64007957/mmy1002/dbr_jnda/re_pmda_inquiry/q240724c002gef01spider1002ph2.sas] 06AUG2024, 06:25

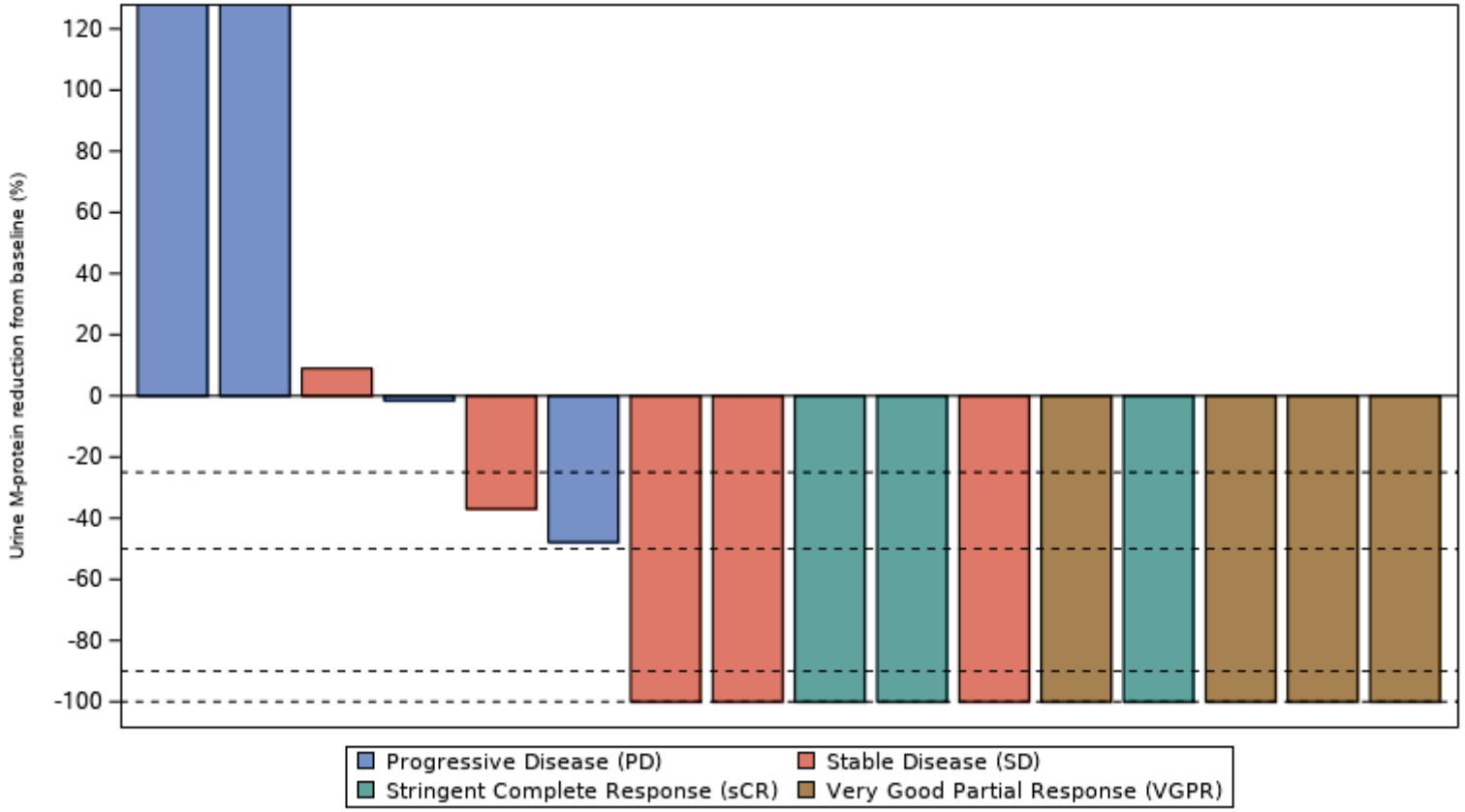
図 2.5.4-付録-3 測定可能病変（血清 M タンパク，尿中 M タンパク又は FLC）の最大変化率に係る waterfall plot

（MajesTEC-1 試験 コホート C，CCO:2023 年 8 月 22 日）



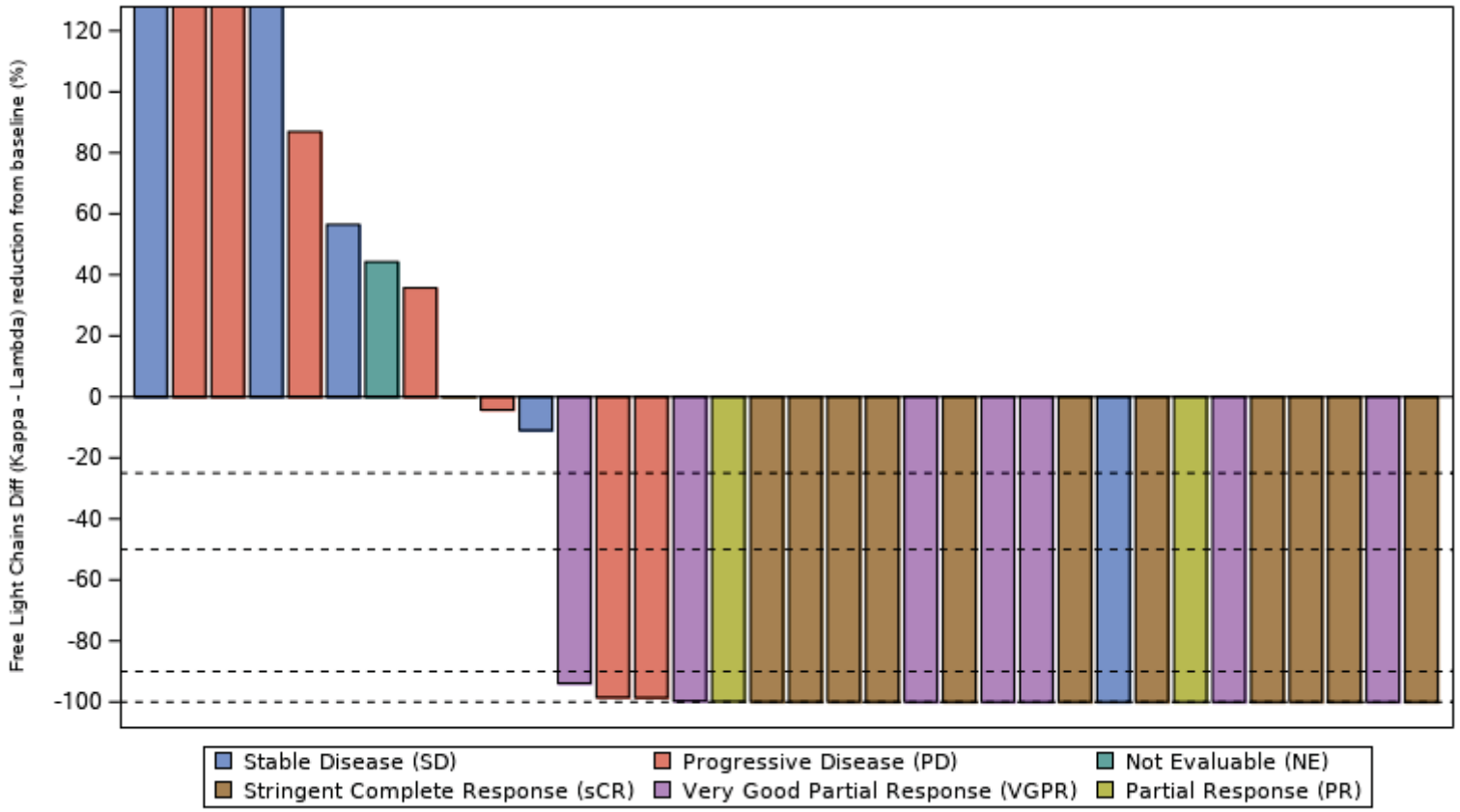
Note: Subjects who had baseline with non-zero value were shown. Subjects who had reduction from baseline were shown with maximum reduction from baseline and if there was no reduction from baseline then the lowest increase from baseline was displayed.

[q240724c002gef01waterfallcohocp1.rtf] [jnj-64007957/mmy1001_p3/dbr_csr_cohc_aug_2023/re_cohc_jpn_response/Q240724c002gef01waterfallcohoc.sas] 31JUL2024, 17:56



Note: Subjects who had baseline with non-zero value were shown. Subjects who had reduction from baseline were shown with maximum reduction from baseline and if there was no reduction from baseline then the lowest increase from baseline was displayed.

[q240724c002gef01waterfallcohocp2.rtf] [jnj-64007957/mmy1001_p3/dbr_csr_cohc_aug_2023/re_cohc_jpn_response/Q240724c002gef01waterfallcohoc.sas] 31JUL2024, 17:56

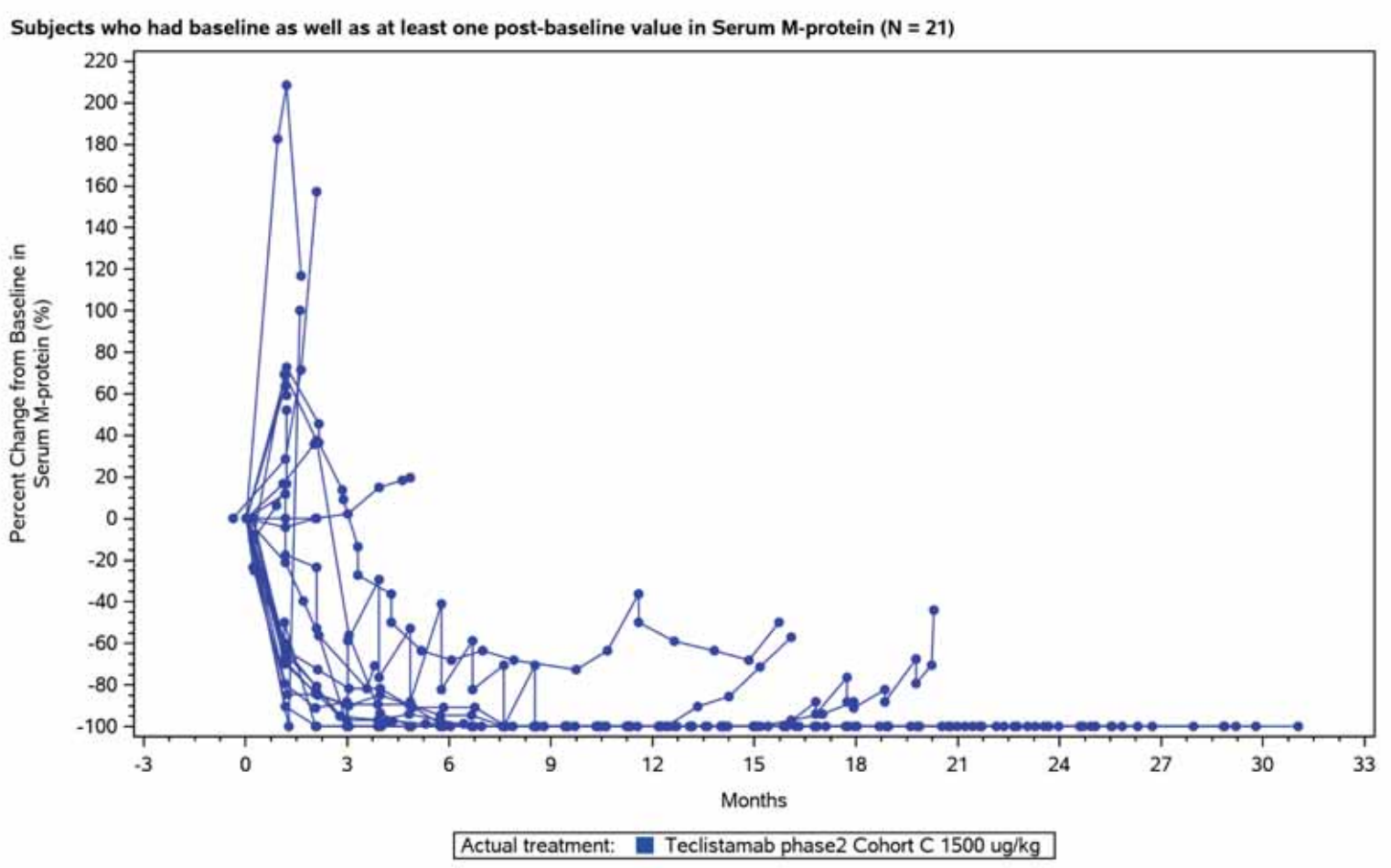


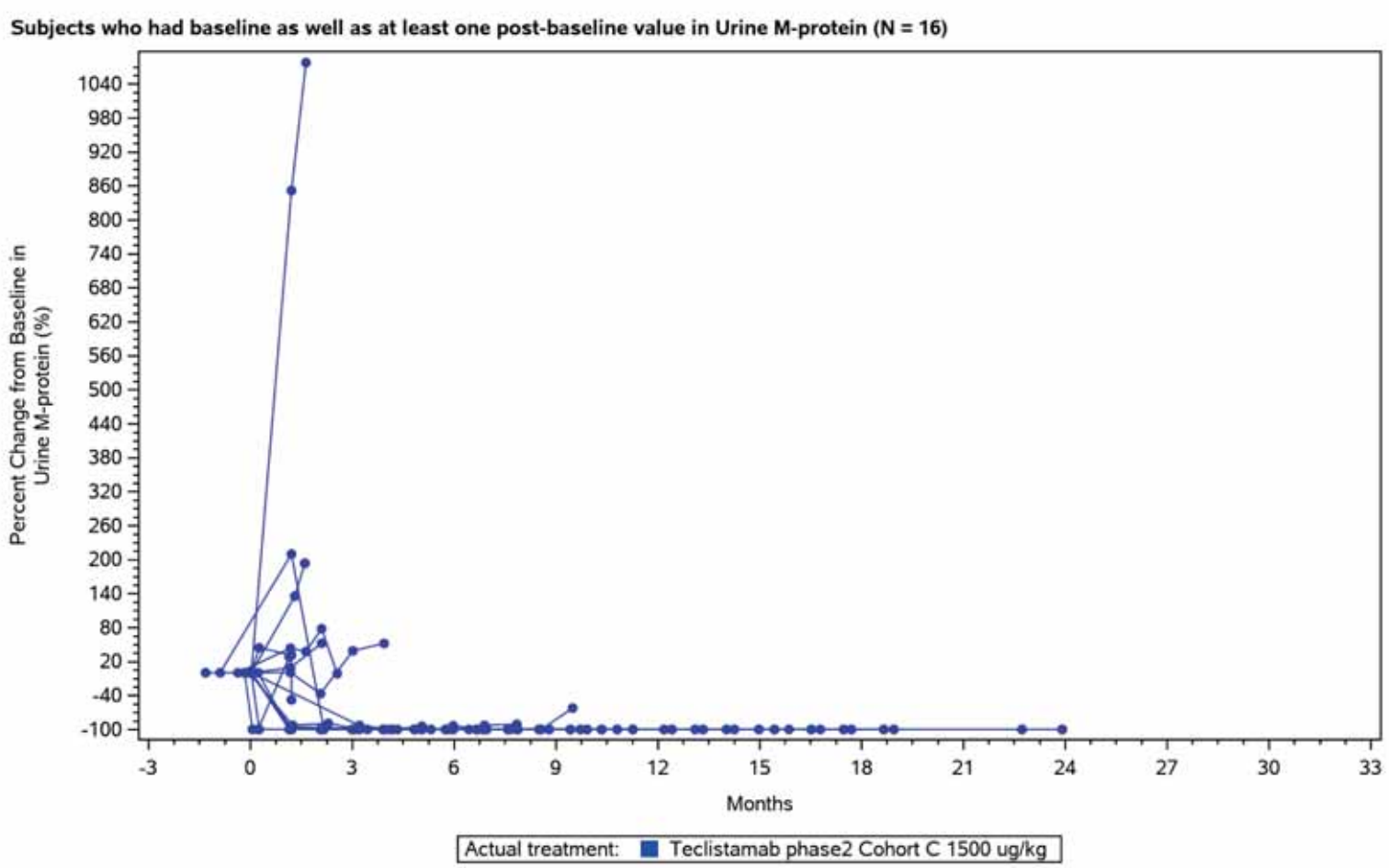
Note: Subjects who had baseline with non-zero value were shown. Subjects who had reduction from baseline were shown with maximum reduction from baseline and if there was no reduction from baseline then the lowest increase from baseline was displayed.

[q240724c002gef01waterfallcohocp3.rtf] [jnj-64007957/mmy1001_p3/dbr_csr_cohc_aug_2023/re_cohc_jpn_response/Q240724c002gef01waterfallcohoc.sas] 31JUL2024, 17:56

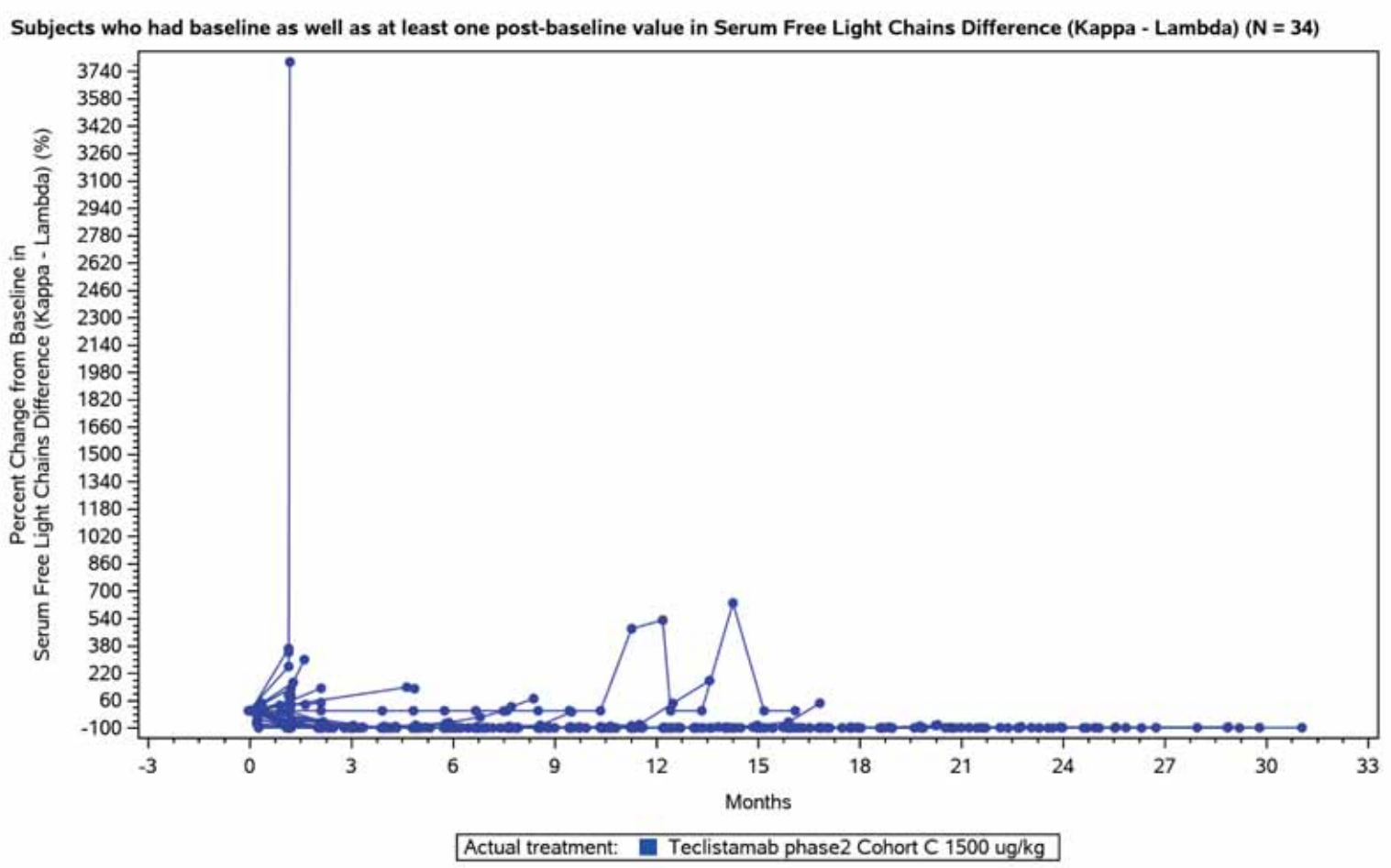
図 2.5.4-付録-4 測定可能病変（血清 M タンパク，尿中 M タンパク又は FLC）の変化率の推移に関する spider plot

（MajesTEC-1 試験 コホート C，CCO:2023 年 8 月 22 日）





Confidential

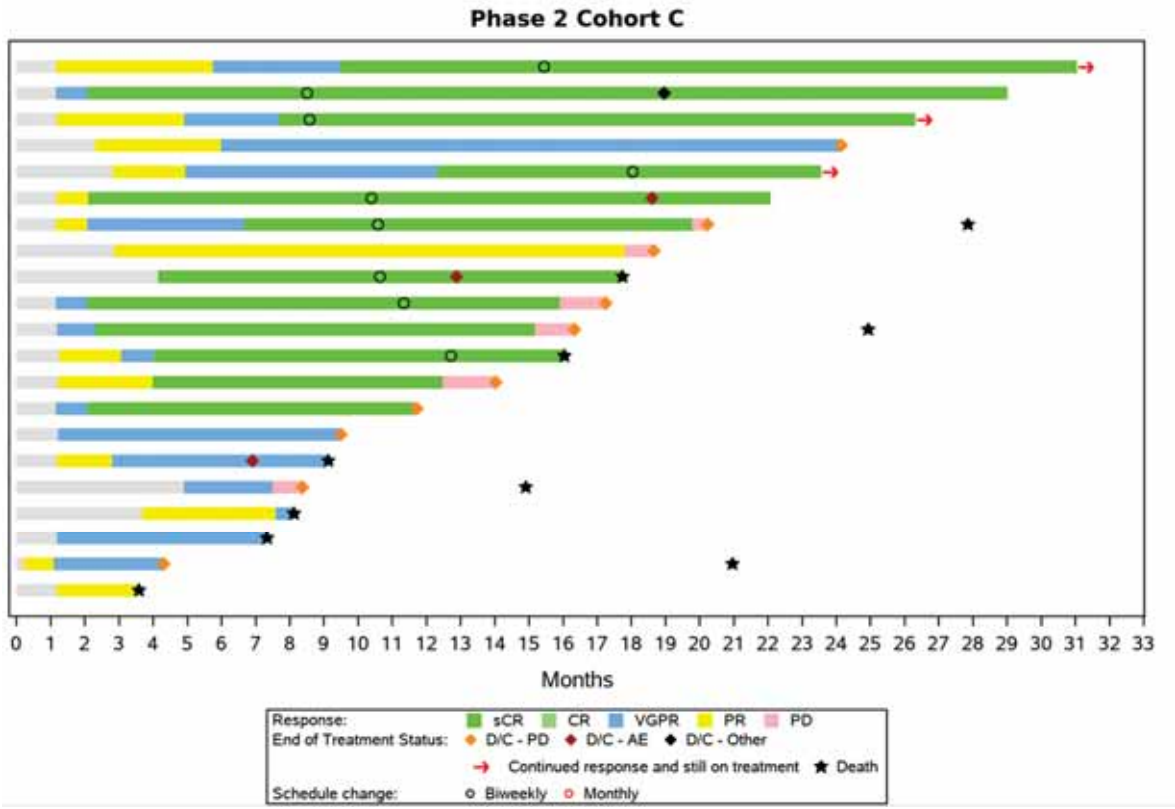


Note: Subjects who had baseline as well as at least one post-baseline value (serum protein/Urine protein etc) were shown with percent change from baseline over time.

[q240724c002gef01spidercohoc.rtf] [jnj-64007957/mmy1001_p3/dbr_csr_cohc_aug_2023/re_cohc_jpn_response/q240724c002gef01spidercohoc.sas] 31JUL2024, 17:57

図 2.5.4-付録-5 本薬の治療効果

（MajesTEC-1 試験 コホート C，CCO:2023 年 8 月 22 日）

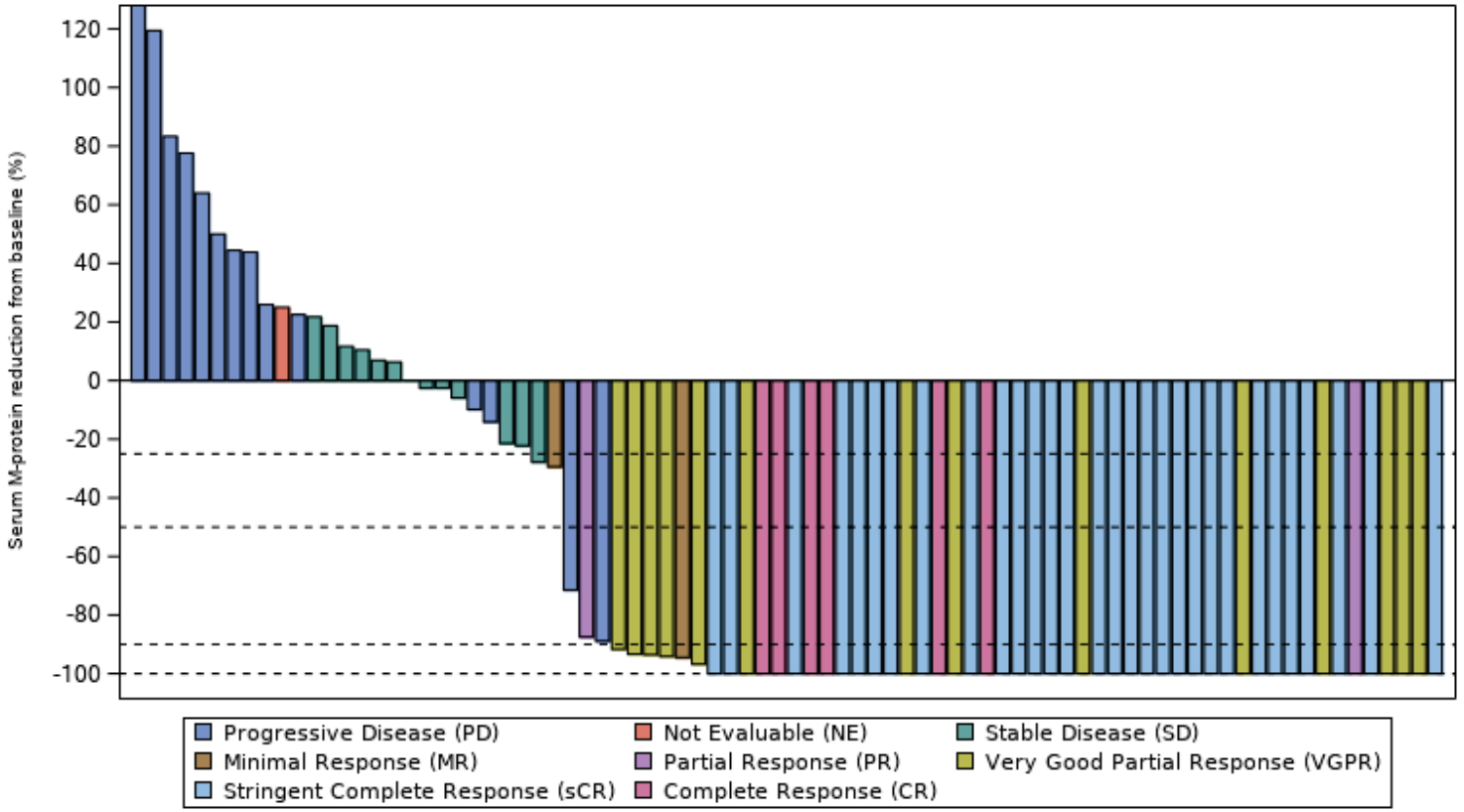


Key: CR = complete response; PD = progressive disease; PR = partial response; sCR = stringent complete response; VGPR = very good partial response; IRC = independent review committee; IMWG = international myeloma working group; D/C = discontinued; ADC = antibody drug conjugate; CAR-T = chimeric antigen receptor T cells
Note: Response was assessed by IRC, based on IMWG consensus criteria (2016).

Modified from [gefresp05acohc.rtf] [jnj-64007957/mmy1001_p3/dbr_csr_cohc_aug_2023/re_csr_cohc_aug_2023/gefresp05acohc.sas] 08NOV2023, 21:02

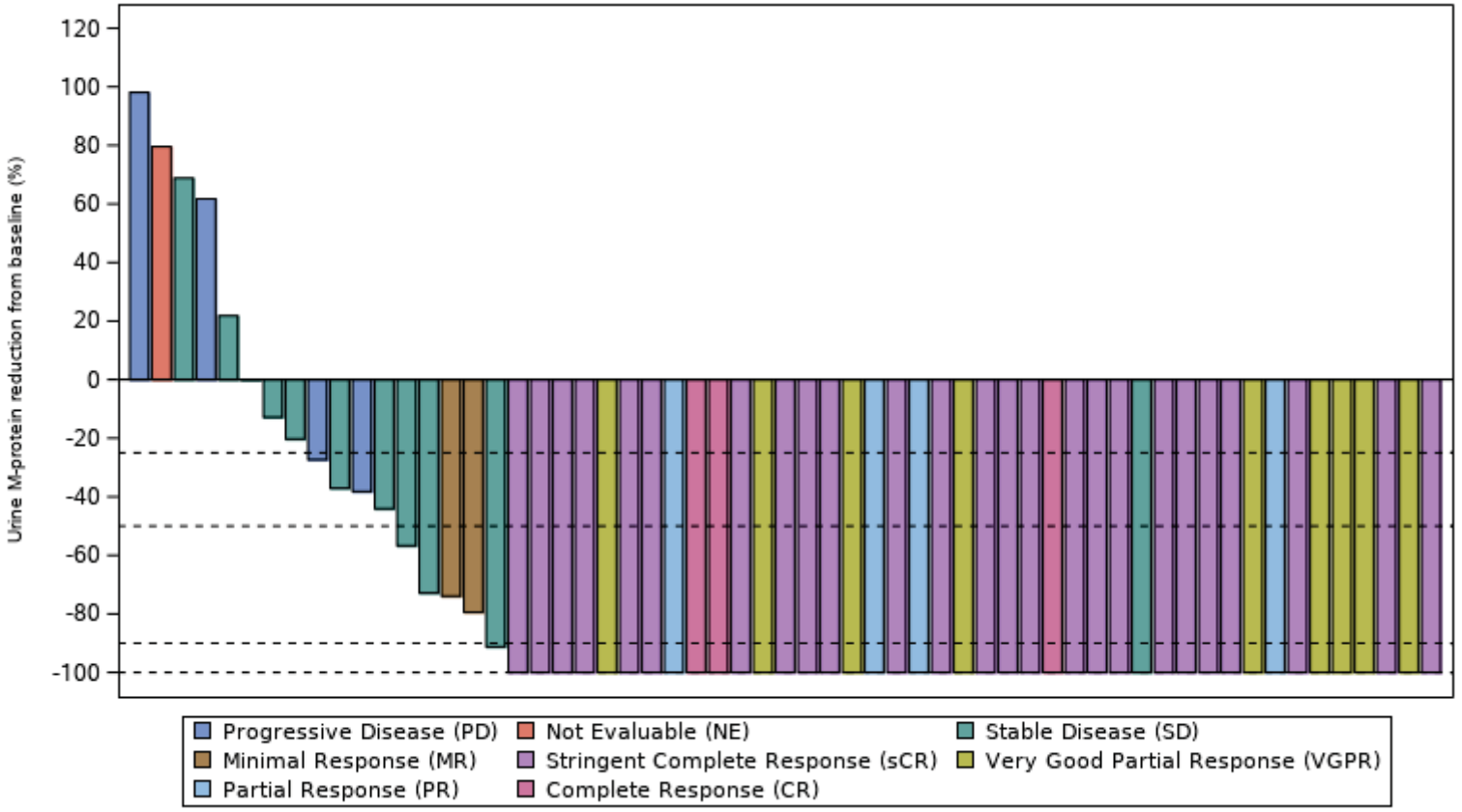
図 2.5.4-付録-6 測定可能病変（血清 M タンパク，尿中 M タンパク又は FLC）の最大変化率に係る waterfall plot

（MajesTEC-1 試験 コホート A，CCO:2023 年 8 月 22 日）

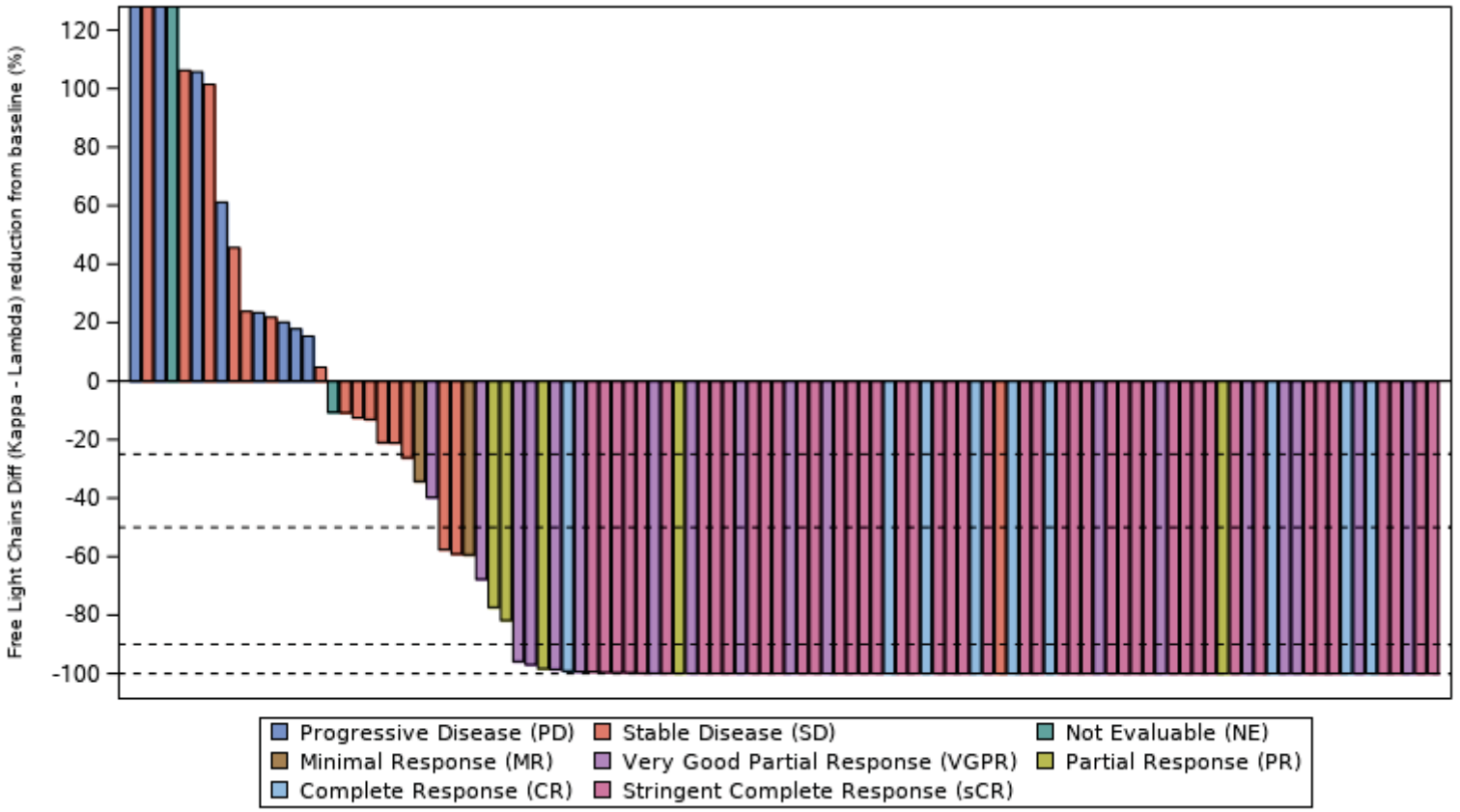


Note: Subjects who had baseline with non-zero value were shown. Subjects who had reduction from baseline were shown with maximum reduction from baseline and if there was no reduction from baseline then the lowest increase from baseline was displayed.

[q240724c002gef01waterfallcohoap1.rtf] [jnj-64007957/mmy1001_p3/dbr_csr_aug_2023/re_rp2d_jpn_resp/Q240724c002gef01waterfallcohoa.sas] 31JUL2024, 17:37



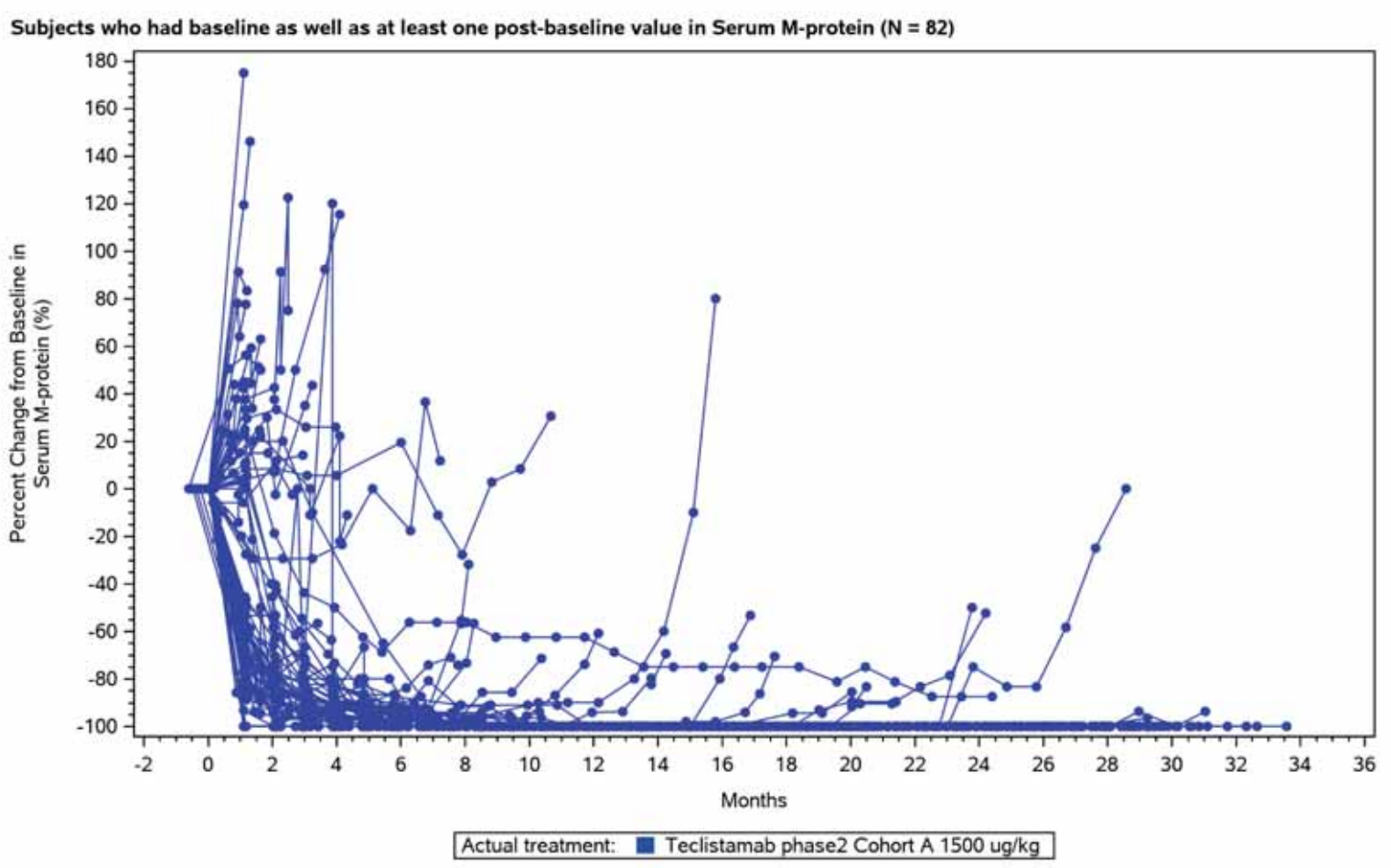
Note: Subjects who had baseline with non-zero value were shown. Subjects who had reduction from baseline were shown with maximum reduction from baseline and if there was no reduction from baseline then the lowest increase from baseline was displayed.

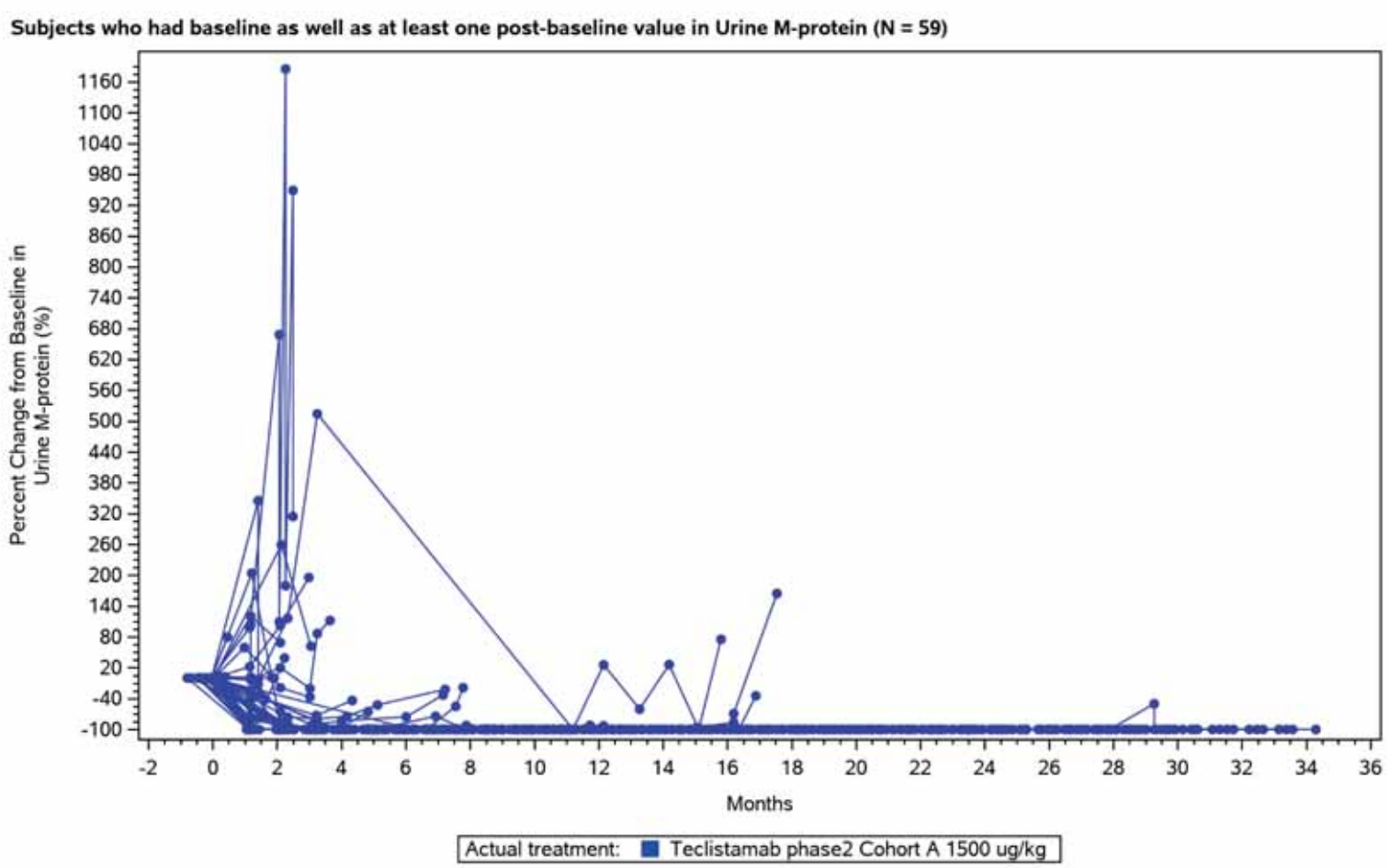


Note: Subjects who had baseline with non-zero value were shown. Subjects who had reduction from baseline were shown with maximum reduction from baseline and if there was no reduction from baseline then the lowest increase from baseline was displayed.

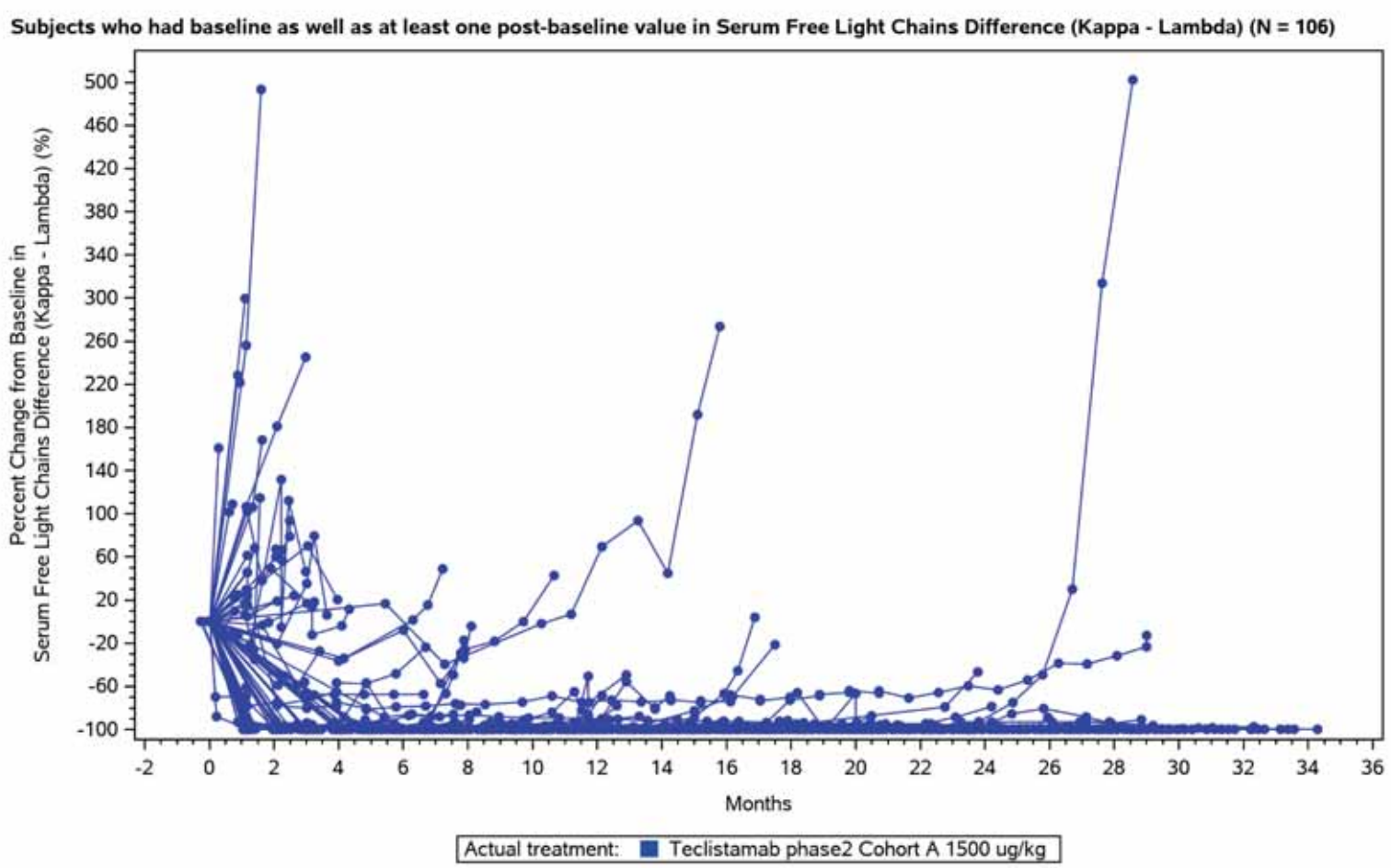
図 2.5.4-付録-7 測定可能病変（血清 M タンパク，尿中 M タンパク又は FLC）の変化率の推移に関する spider plot

（MajesTEC-1 試験 コホート A，CCO:2023 年 8 月 22 日）





Confidential

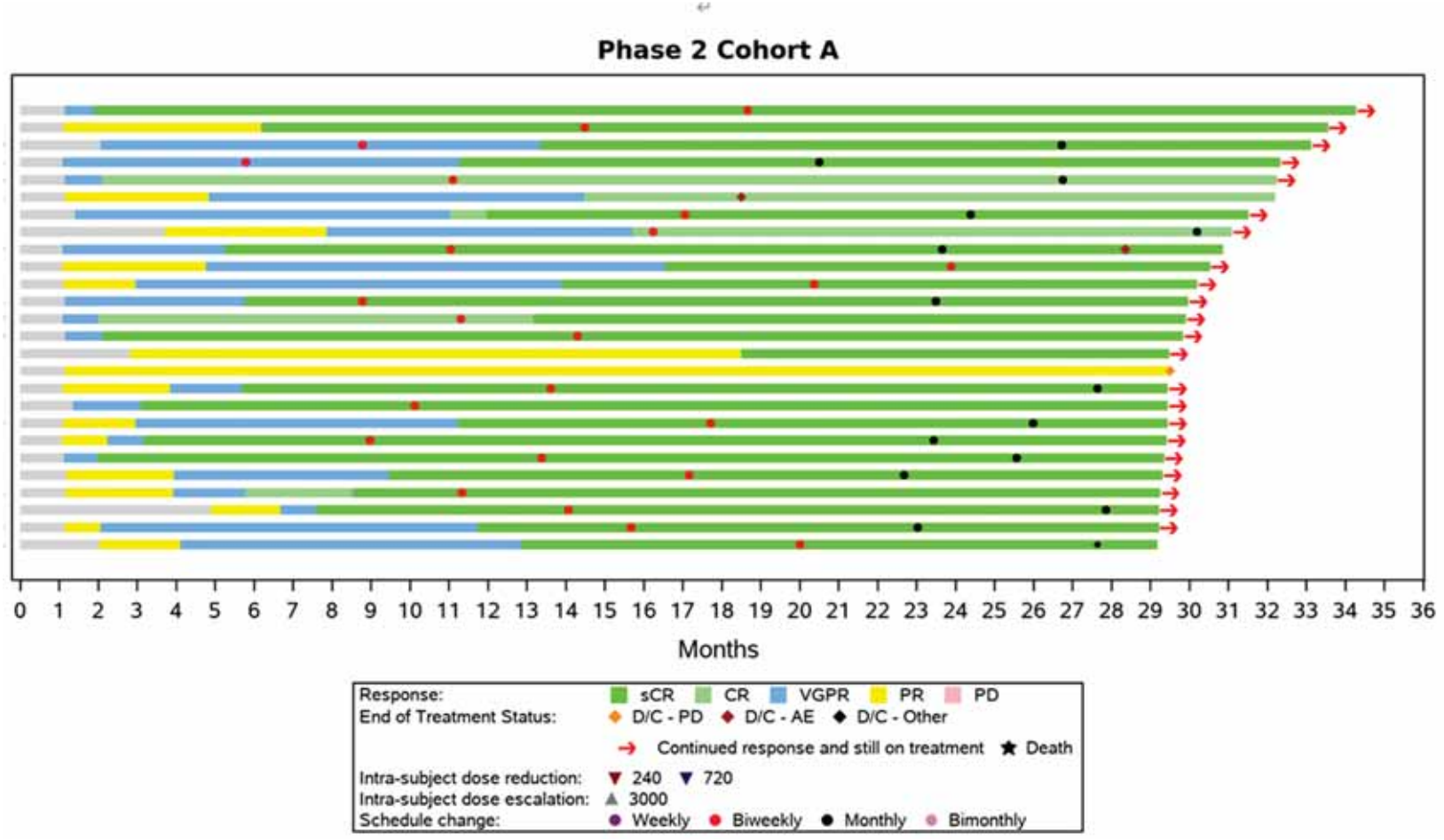


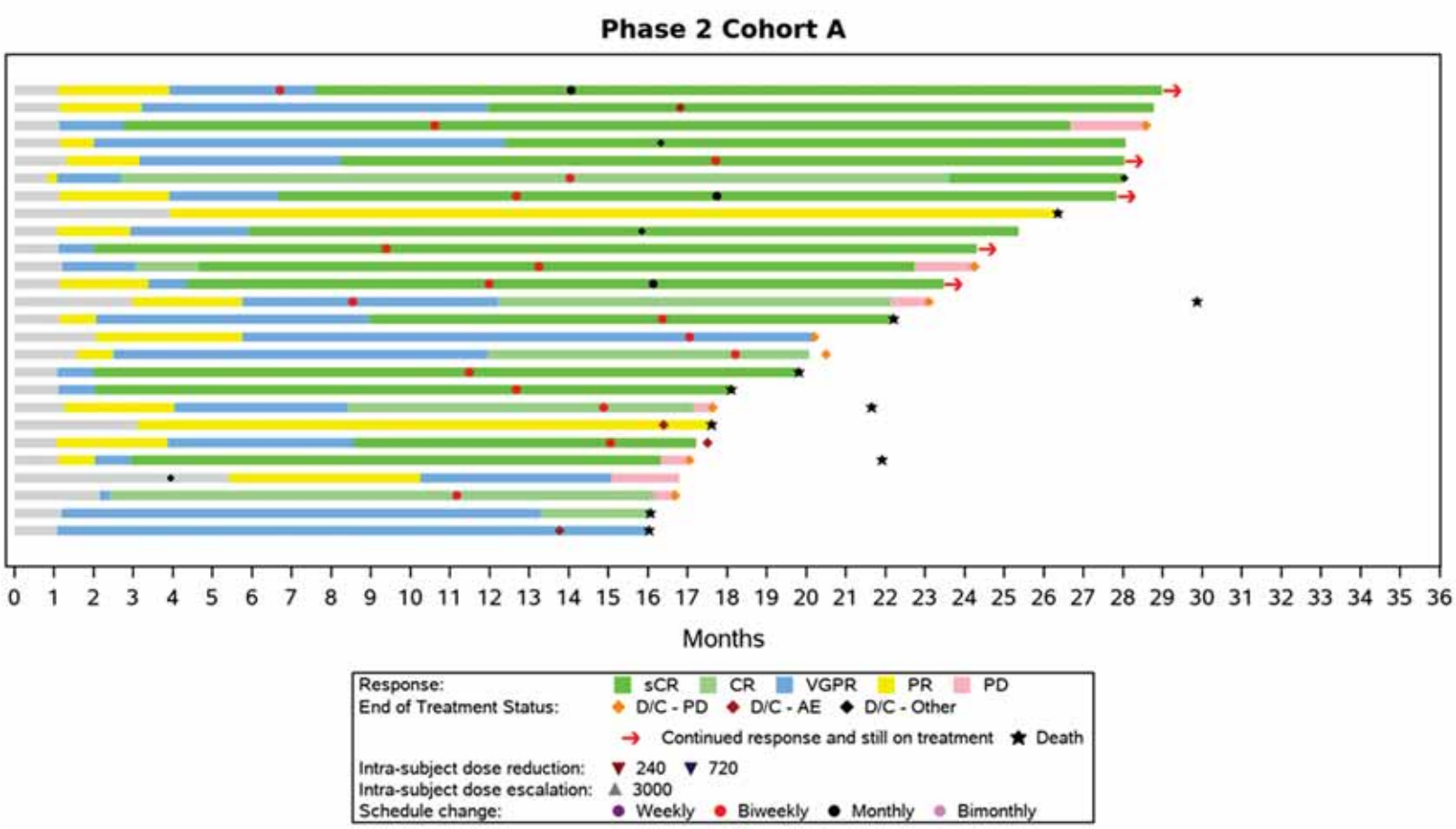
Note: Subjects who had baseline as well as at least one post-baseline value (serum protein/Urine protein etc) were shown with percent change from baseline over time.

[q240724c002gef01spidercohoa.rtf] [jnj-64007957/mmy1001_p3/dbr_csr_aug_2023/re_rp2d_jpn_resp/q240724c002gef01spidercohoa.sas] 31JUL2024, 17:37

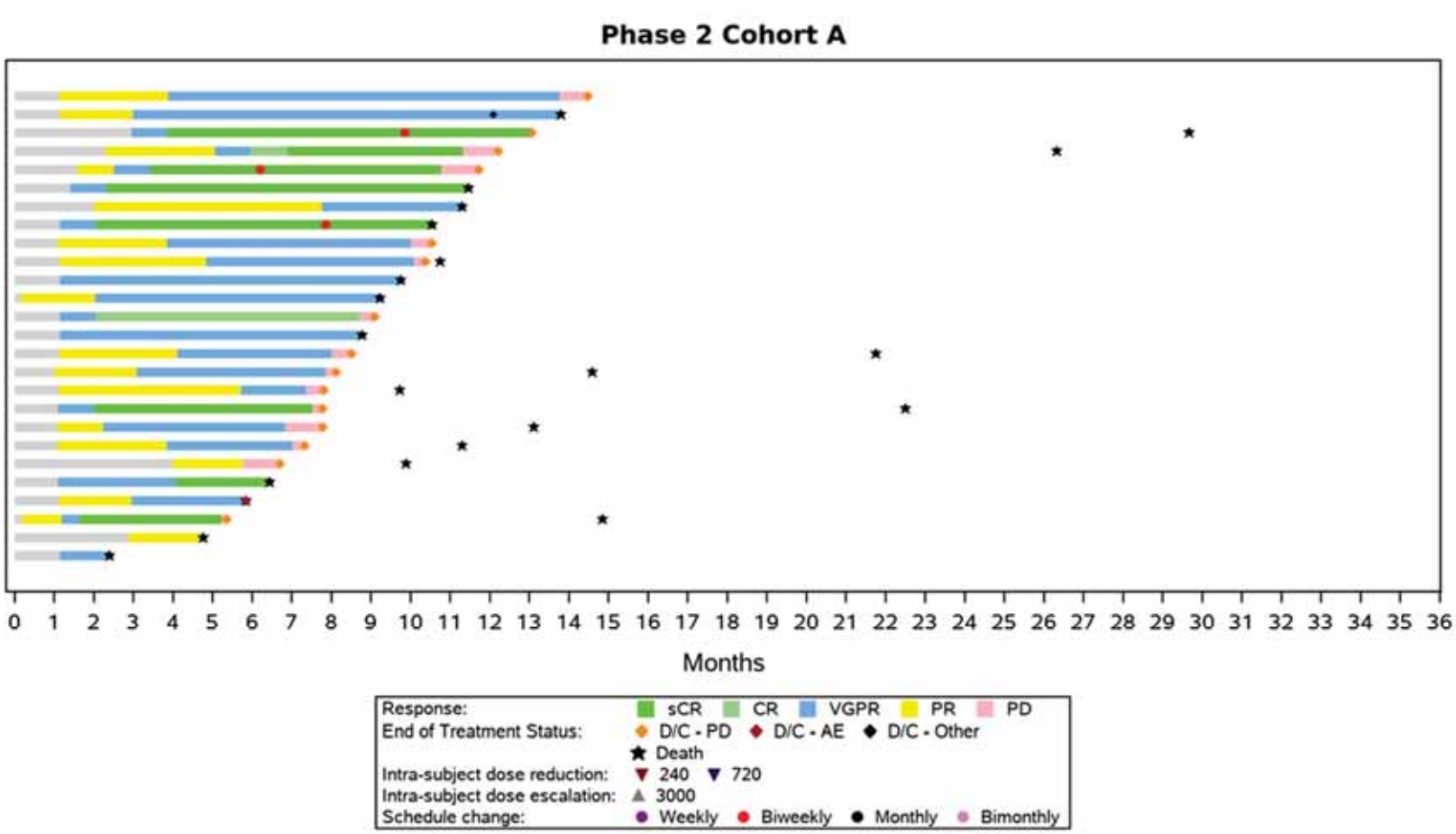
図 2.5.4-付録-8 本薬の治療効果

（MajesTEC-1 試験 コホート A，CCO:2023 年 8 月 22 日）





Confidential



Key: CR = complete response; PD = progressive disease; PR = partial response; sCR = stringent complete response; VGPR = very good partial response; IRC = independent review committee; IMWG = international myeloma working group; D/C = discontinued.
Note: Response was assessed by IRC, based on IMWG consensus criteria (2016).

Modified from [q240724c002swimcohoa.rtf] [jnj-64007957/mmy1001_p3/dbr_csr_aug_2023/re_rp2d_jpn_resp/q240724c002swimcohoa.sas] 31JUL2024, 18:43

2.5.5 安全性の概括評価

【2.7.4.1.1】

再発又は難治性の MM に対する本薬単剤療法の安全性は，PI，IMiD 及び抗 CD38 抗体を含む複数の治療歴を有する再発又は難治性の MM 患者を対象とした MajesTEC-1 試験及び MMY1002 試験の結果に基づき評価した。主要な安全性評価には，MajesTEC-1 試験 第 II 相パート コホート A 及び MMY1002 試験 第 II 相パートの主解析の結果を用いた。

MajesTEC-1 試験では，第 I 相パートで決定した本薬 RP2D（0.06 及び 0.3 mg/kg の Step-up 投与後 1.5 mg/kg QW SC 投与）を，PI，IMiD 及び抗 CD38 抗体を含む 3 ライン以上の治療歴を有する再発又は難治性の MM 患者を対象とした第 II 相パート コホート A で評価した。第 I 相パートで本薬 RP2D を投与したコホートと第 II 相パート コホート A を併合した併合 RP2D 集団のデータも包括的な安全性の評価に用いた。また，抗 BCMA 療法の治療歴を有する再発又は難治性の MM に対する安全性は，PI，IMiD，抗 CD38 抗体及び抗 BCMA 治療を含む 3 ライン以上の治療歴を有する再発又は難治性の MM 患者を対象としたコホート C のデータを用いて評価した。

MMY1002 試験は MajesTEC-1 試験と同様の対象患者及びデザインの国内試験であり，本薬 RP2D の忍容性を第 I 相パートで確認後，第 II 相パートで PI，IMiD 及び抗 CD38 抗体を含む 3 ライン以上の治療歴を有する再発又は難治性の日本人 MM 患者を対象に本薬単剤療法を評価した。

両試験では，一定の奏効基準を満たし，治験依頼者の承認を得た場合，本薬の投与間隔を Q2W に変更可としており，MajesTEC-1 試験では，Q2W に変更後もさらなる投与間隔の延長を可とした。投与間隔変更に係る奏効基準については【2.5.4.1】に記載した。MajesTEC-1 試験の長期フォローアップでは，投与間隔を変更した被験者も合わせて長期投与時の安全性を評価した。

2.5.5.1 安全性データの収集及び集計・解析方法

【2.7.4.1.1】

MajesTEC-1 試験

MajesTEC-1 試験では，主解析（CCO：2021 年 9 月 7 日）のデータを主たる評価に用いた。MajesTEC-1 試験の主要な安全性解析対象集団は以下のとおり。

- コホート A：第 II 相パート コホート A で RP2D を 1 回以上投与された被験者（125 例）
- 併合 RP2D 集団：第 I 相パート又は第 II 相パート コホート A で RP2D を 1 回以上投与された被験者（165 例）

MMY1002 試験

MMY1002 試験では，主解析（CCO：2023 年 9 月 22 日）のデータを用いた。MMY1002 試験の主要な安全性解析対象集団は以下のとおり。

- 第 II 相パート：第 II 相パートで RP2D を 1 回以上投与された被験者（26 例）

2.5.5.2 試験対象集団の特徴及び曝露の程度

2.5.5.2.1 被験者背景及びベースラインの疾患特性

【2.7.4.1.3】

MajesTEC-1 試験及び MMY1002 試験の各安全性解析対象集団（全投与解析対象集団）の被験者背景，ベースラインの疾患特性及び治療歴は各有効性解析対象集団と同様であった【2.5.4.3.1】。

2.5.5.2.2 曝露の程度

2.5.5.2.2.1 曝露期間及び用量強度

【2.7.4.1.2.3】

(1) MajesTEC-1 試験

コホート A

主解析 CCO 時点の本薬投与期間の中央値（範囲）は，5.749（0.20～10.15）カ月であり，投与サイクル数の中央値（範囲）は，6.0（1～11）サイクルであった。Step-up 投与を含む全本薬投与の相対用量強度の中央値は，93.882%であった。

併合 RP2D 集団

主解析 CCO 時点の本薬投与期間の中央値（範囲）は，5.947（0.20～18.00）カ月であり，投与サイクル数の中央値（範囲）は，7.0（1～22）サイクルであった。Step-up 投与を含む全本薬投与の相対用量強度の中央値は，94.549%であった。

(2) MMY1002 試験 第 II 相パート

本薬投与期間の中央値（範囲）は，6.193（0.03～12.45）カ月であり，投与サイクル数の中央値（範囲）は，7.0（0～14）サイクルであった。Step-up 投与を含まない本薬投与の相対用量強度の中央値は，94.5%であった。

2.5.5.2.2.2 毒性による投与調節

【2.7.4.1.2.4】

MajesTEC-1 試験及び MMY1002 試験では，必要に応じて本薬の投与調節［投与サイクルの延期，減量，投与中断（投与の延期又はスキップ）］を実施した。

(1) MajesTEC-1 試験

コホート A

主解析 CCO 時点で投与サイクルを延期した被験者は 48 例（38.4%）であった。減量した被験者はいなかった。投与を延期した被験者は 20 例（16.0%），投与をスキップした被験者は 76 例（60.8%）であった。投与調節に至った理由は，有害事象が最も多かった。

併合 RP2D 集団

主解析 CCO 時点で投与サイクルを延期した被験者は 72 例（43.6%）であった。減量した被験者はいなかった。投与を延期した被験者は 23 例（13.9%），投与をスキップした被験者は 100 例（60.6%）であった。投与調節に至った理由は，有害事象が最も多かった。

(2) MMY1002 試験 第 II 相パート

投与サイクルを延期した被験者は 17 例（65.4%）であった。減量した被験者はいなかった。投与を延期した被験者は 5 例（19.2%），投与をスキップした被験者は 19 例（73.1%）であった。投与調節に至った理由は，有害事象が最も多かった。

2.5.5.3 有害事象

2.5.5.3.1 有害事象の概要

【2.7.4.2.1.1】

2.5.5.3.1.1 MajesTEC-1 試験

第 II 相パート コホート A（125 例）及び併合 RP2D 集団（165 例）で，本薬単剤療法は，複数の治療歴を有する再発又は難治性の MM 患者に対する良好な忍容性及び管理可能な安全性プロファイルを示した。主解析 CCO 時点の有害事象の概要を表 2.5.5-1 に示す。

表 2.5.5-1 有害事象の概要（コホート A 及び併合 RP2D 集団，MajesTEC-1 試験）

	RP2D		
	Phase 1	Phase 2 Cohort A	Total
Analysis set: All Treated	40	125	165
Any TEAE	40 (100.0%)	125 (100.0%)	165 (100.0%)
Study drug-related[a]	37 (92.5%)	115 (92.0%)	152 (92.1%)
Maximum toxicity grade			
Grade 1	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
Grade 2	4 (10.0%)	8 (6.4%)	12 (7.3%)
Grade 3	16 (40.0%)	32 (25.6%)	48 (29.1%)
Grade 4	19 (47.5%)	67 (53.6%)	86 (52.1%)
Grade 5	1 (2.5%)	17 (13.6%)	18 (10.9%)
Any serious TEAE	19 (47.5%)	69 (55.2%)	88 (53.3%)
Study drug-related[a]	6 (15.0%)	27 (21.6%)	33 (20.0%)
TEAE leading to discontinuation of study drug[b]	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
TEAE with outcome death[c]	1 (2.5%)	17 (13.6%)	18 (10.9%)
Death due to COVID-19	0	7 (5.6%)	7 (4.2%)
COVID-19 TEAEs	5 (12.5%)	10 (8.0%)	15 (9.1%)
COVID-19 serious TEAEs	3 (7.5%)	9 (7.2%)	12 (7.3%)

Key: TEAE=treatment-emergent adverse event; RP2D=recommended Phase 2 dose; CRS=cytokine release syndrome; ICANS=immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome

[a] TEAEs related to study drug

[b] Includes those subjects indicated as having discontinued treatment due to an adverse event on the end of treatment CRF page.

[c] TEAE with outcome death on the AE eCRF page.

Note: Adverse events are graded according to the NCI-CTCAE Version 4.03, with the exception of ICANS and CRS. CRS was originally graded by Lee criteria (Lee et al 2014) in Phase 1 and by ASTCT consensus grading system (Lee et al 2019) in Phase 2, with conversion of grade in Phase 1 to ASTCT based on data in eCRF. Toxicity grade for CRS by ASTCT is presented in this table, for both Phase 1 and Phase 2. Toxicity grade for ICANS by ASTCT is also presented in this table.

Note: The output includes the diagnosis of CRS and ICANS; the symptoms of CRS or ICANS are excluded.

Note: Percentages calculated with the number of subjects in the all treated analysis set as denominator.

Note: Adverse events are reported until 100 days (Phase 1) or 30 days (Phase 2) after the last dose of teclistamab or until the start of subsequent anticancer therapy, if earlier.

[TSFAE01RP2D.RTF] [JNJ-64007957\MMY1001_P3\DBR_CSR\RE_CSR\PROD\TSFAE01RP2D.SAS] 07OCT2021, 21:23

2.5.5.3.1.2 MMY1002 試験 第 II 相パート

MMY1002 試験 第 II 相パートで，本薬単剤療法は，複数の治療歴を有する再発又は難治性の MM 患者に対する良好な忍容性及び管理可能な安全性プロファイルを示した。有害事象の概要を表 2.5.5-2 に示す。

表 2.5.5-2 有害事象の概要（MMY1002 試験）

	RP2D		
	Phase 1	Phase 2	Total
Analysis set: All treated	5	26	31
Any TEAE	5 (100.0%)	26 (100.0%)	31 (100.0%)
At least one related[a]	5 (100.0%)	25 (96.2%)	30 (96.8%)
Maximum toxicity grade[b]			
Grade 1	0	0	0
Grade 2	0	1 (3.8%)	1 (3.2%)
Grade 3	2 (40.0%)	4 (15.4%)	6 (19.4%)
Grade 4	3 (60.0%)	19 (73.1%)	22 (71.0%)
Grade 5	0	2 (7.7%)	2 (6.5%)
Any serious TEAE	2 (40.0%)	12 (46.2%)	14 (45.2%)
At least one related[a]	1 (20.0%)	5 (19.2%)	6 (19.4%)
TEAE with outcome of death[c]	0	2 (7.7%)	2 (6.5%)
Death due to COVID-19	0	0	0
COVID-19 TEAEs	0	1 (3.8%)	1 (3.2%)
COVID-19 serious TEAEs	0	0	0

Key: RP2D=recommended Phase 2 dose, 1500 µg/kg weekly (step-up 60/300).
Key: TEAE = Treatment-emergent Adverse Event
[a] TEAEs related to the study agent.
[b] Adverse events are graded according to the NCI-CTCAE Version 5.0, with the exception of immune effector cell-associated neurotoxicity (ICANS) and cytokine release syndrome (CRS), which were evaluated according to the ASTCT (Lee 2019) consensus grading system.
[c] Includes those subjects indicated as death on adverse events/serious AEs CRF page.
Note: Percentages are calculated with the number of subjects in each group as denominator.
Note: The output includes the diagnosis of CRS and ICANS along with other AEs, while the symptoms of CRS or ICANS are excluded.
[tsfae01ph2.rtf] [jnj-64007957/mmy1002/dbr_csr/re_csr/tsfae01ph2.sas] 30OCT2023, 01:35

2.5.5.3.2 比較的よくみられる有害事象

2.5.5.3.2.1 全ての有害事象

【2.7.4.2.1.2(1)】

(1) MajesTEC-1 試験

コホート A

主解析 CCO 時点で発現割合が 20%以上であった有害事象は，CRS（72.0%，90 例），好中球減少症（63.2%，79 例），貧血（47.2%，59 例），血小板減少症（36.8%，46 例），リンパ球減少症（40.8%，51 例），注射部位紅斑（21.6%，27 例），頭痛（20.8%，26 例），並びに疲労及び悪心（20.0%，各 25 例）であった。

併合 RP2D 集団

主解析 CCO 時点で発現割合が 20%以上であった有害事象は，CRS（71.5%，118 例），好中球減少症（65.5%，108 例），貧血（49.7%，82 例），血小板減少症（38.2%，63 例），リンパ球減少症（33.9%，56 例），注射部位紅斑（25.5%，42 例），疲労（24.8%，41 例），悪心（24.2%，40 例），頭痛（21.8%，36 例），及び下痢（20.6%，34 例）であった。

(2) MMY1002 試験 第 II 相パート

発現割合が 20%以上であった有害事象は，CRS（80.8%，21 例），好中球減少症（73.1%，19 例），低γグロブリン血症（57.7%，15 例），発熱（38.5%，10 例），リンパ球減少症，注射部位紅斑（30.8%，各 8 例），及び貧血（23.1%，6 例）であった。

2.5.5.3.2.2 Grade 3 又は 4 の有害事象

【2.7.4.2.1.2(2)】

(1) MajesTEC-1 試験

コホート A

主解析 CCO 時点で Grade 3 又は 4 の有害事象は 116 例（92.8%）に発現した。Grade 3 又は 4 の有害事象は，SOC 別では「血液およびリンパ系障害」（83.2%，104 例）及び「感染症および寄生虫症」（36.8%，46 例）が多く，発現割合が 10%以上の PT は，好中球減少症（56.0%，70 例），貧血（35.2%，44 例），リンパ球減少症（38.4%，48 例），及び血小板減少症（22.4%，28 例）であった。

併合 RP2D 集団

主解析 CCO 時点で Grade 3 又は 4 の有害事象は 152 例（92.1%）に発現した。Grade 3 又は 4 の有害事象は，SOC 別では「血液およびリンパ系障害」（83.0%，137 例）及び「感染症および寄生虫症」（35.2%，58 例）が多く，発現割合が 10%以上の PT は，好中球減少症（57.0%，94 例），貧血（34.5%，57 例），リンパ球減少症（32.1%，53 例），及び血小板減少症（21.2%，35 例）であった。

(2) MMY1002 試験 第 II 相パート

Grade 3 又は 4 の有害事象は 23 例（88.5%）に発現した。発現割合が 10%以上であった Grade 3 又は 4 の有害事象は，好中球減少症（73.1%，19 例），リンパ球減少症（30.8%，8 例）及び貧血（19.2%，5 例）であった。

2.5.5.3.2.3 本薬との関連性がある有害事象

【2.7.4.2.1.1(3)】

(1) MajesTEC-1 試験

コホート A

主解析 CCO 時点で本薬との関連性がある有害事象は 115 例（92.0%）に認められた。発現割合が 20%以上であった本薬との関連性がある有害事象は CRS（72.0%，90 例），好中球減少症（59.2%，74 例），リンパ球減少症（29.6%，37 例），血小板減少症（28.0%，35 例），貧血（26.4%，33 例）及び注射部位紅斑（21.6%，27 例）であった。

併合 RP2D 集団

主解析 CCO 時点で本薬と関連性がある有害事象は 152 例（92.1%）に認められた。発現割合が 20%以上であった本薬との関連性がある有害事象は CRS（71.5%，118 例），好中球減少症

（61.8%，102 例），血小板減少症（27.9%，46 例），リンパ球減少症及び注射部位紅斑（25.5%，各 42 例），並びに貧血（24.2%，40 例）であった。

(2) MMY1002 試験 第 II 相パート

本薬と関連性がある有害事象は 25 例（96.2%）に認められた。発現割合が 20%以上であった本薬との関連性がある有害事象は CRS（80.8%，21 例），好中球減少症（65.4%，17 例），低γグロブリン血症（53.8%，14 例），注射部位紅斑（30.8%，8 例），発熱（26.9%，7 例），並びにリンパ球減少症及び貧血（23.1%，各 6 例）であった。

2.5.5.3.3 死亡

【2.7.4.2.1.3】

2.5.5.3.3.1 MajesTEC-1 試験

コホート A

主解析 CCO 時点までに 30 例（24.0%）が死亡した。死亡の主因の内訳は，疾患進行が 21 例（16.8%），有害事象が 9 例（7.2%）であった。

MajesTEC-1 試験 第 II 相パートでは，疾患進行により死亡した被験者が有害事象収集期間中（本薬の最終投与後 30 日以内かつ次治療の開始前）に発現した有害事象（疾患進行による後遺症の徴候及び症状等）も Grade 5 の有害事象として収集した。そのため，コホート A の Grade 5 の有害事象は 17 例（13.6%）で報告され，このうち有害事象による死亡は 9 例であった。

死亡の主因が有害事象であった 9 例に認められた Grade 5 の有害事象は，COVID-19（7 例，5.6%），肺炎及び腹膜腔出血（各 1 例，0.8%）であった。本薬との関連性がある Grade 5 の有害事象は認められなかった。

併合 RP2D 集団

主解析 CCO 時点までに 40 例（24.2%）が死亡した。死亡の主因の内訳は，疾患進行が 30 例（18.2%），有害事象が 9 例（5.5%），その他が 1 例（0.6%）であった。死亡の主因となった有害事象はいずれも本薬との関連性はなく，9 例のうち 7 例が COVID-19 による死亡であった。

MajesTEC-1 試験 第 I 相パートでは，疾患進行により死亡した被験者が有害事象収集期間中（本薬の最終投与後 100 日以内かつ次治療の開始前）に発現した有害事象（疾患進行による後遺症の徴候及び症状等）も Grade 5 の有害事象とするかは治験担当医師の判断に委ねられた。併合 RP2D 集団（165 例）では，Grade 5 の有害事象は 18 例（10.9%）で報告された。併合 RP2D 集団で死亡の主因が有害事象であった 9 例は，いずれもコホート A の被験者であった。本薬との関連性がある Grade 5 の有害事象は認められなかった。

2.5.5.3.3.2 MMY1002 試験 第 II 相パート

CCO 時点までに 5 例（19.2%）が死亡した。死亡の主因の内訳は，疾患進行が 3 例（11.5%），有害事象が 2 例（7.7%）であった。死亡の主因となった有害事象に本薬との関連性は認められなかった。

Grade 5 の有害事象は 2 例［大腸穿孔及び多臓器機能不全症候群，各 1 例（3.8%）］に発現した。いずれも本薬との関連性は認められていない。Grade 5 の有害事象は上記の死亡の主因となった有害事象と一致しており，疾患進行により死亡した 3 例に Grade 5 の有害事象は報告されていない。

2.5.5.3.4　その他の重篤な有害事象

【2.7.4.2.1.4】

2.5.5.3.4.1　MajesTEC-1 試験

コホート A

主解析 CCO 時点で重篤な有害事象は 69 例（55.2%）に認められた。重篤な有害事象は SOC 別では「感染症および寄生虫症」（29.6%，37 例）が最も多く，発現割合が 2%以上の重篤な有害事象（PT）は，CRS（8.8%，11 例），COVID-19（7.2%，9 例），肺炎，全身健康状態悪化，及び急性腎障害（5.6%，各 7 例），発熱（3.2%，4 例），並びにニューモシスチス・イロベチイ肺炎，シュードモナス性敗血症，骨痛，低酸素症，発熱性好中球減少症，高カルシウム血症（各 2.4%，3 例）であった。

併合 RP2D 集団

主解析 CCO 時点で重篤な有害事象は 88 例（53.3%）に認められた。重篤な有害事象は SOC 別では「感染症および寄生虫症」（29.7%，49 例）が最も多く，発現割合が 2%以上の重篤な有害事象（PT）は，CRS（7.9%，13 例），COVID-19（7.3%，12 例），肺炎（6.7%，11 例），全身健康状態悪化（5.5%，9 例），及び急性腎障害（4.8%，8 例），発熱（3.0%，5 例），及びニューモシスチス・イロベチイ肺炎（2.4%，4 例）であった。

2.5.5.3.4.2　MMY1002 試験 第 II 相パート

12 例（46.2%）に重篤な有害事象が発現した。2 例以上に発現した重篤な有害事象は CRS（2 例，7.7%）であった。

2.5.5.3.5　その他の重要な有害事象

2.5.5.3.5.1　本薬の投与調節［投与サイクル延期，減量，投与中断（投与遅延・スキップ）］に至った有害事象

【2.7.4.2.1.5(1)】

(1) MajesTEC-1 試験

コホート A 及び併合 RP2D 集団では本薬の減量に至った有害事象は認められなかった。

コホート A

主解析 CCO 時点で本薬の投与サイクル延期又は投与中断（投与延期・スキップ）に至った有害事象が 85 例（68.0%）に認められ，SOC 別では「感染症および寄生虫症」（46 例，36.8%）及び「血液およびリンパ系障害」（39 例，31.2%）が多く，PT 別では好中球減少症及び CRS が多かった。

併合 RP2D 集団

主解析 CCO 時点で本薬の投与サイクル延期又は投与中断（投与延期・スキップ）に至った有害事象が 113 例（68.5%）に認められ，SOC 別では「感染症および寄生虫症」（60 例，36.4%）及び「血液およびリンパ系障害」（50 例，30.3%）が多く，PT 別では好中球減少症及び CRS が多かった。

(2) MMY1002 試験 第 II 相パート

減量に至った有害事象は認められなかった。

本薬の投与サイクル延期又は投与中断に至った有害事象は 23 例（88.5%）に認められ，SOC 別では「血液およびリンパ系障害」（15 例，57.7%）及び「感染症および寄生虫症」（11 例，42.3%）が多く，PT 別では好中球減少症（15 例，57.7%），CRS（7 例，26.9%），発熱及び上咽頭炎（各 3 例，11.5%）が多かった。

2.5.5.3.5.2 本薬の投与中止に至った有害事象

【2.7.4.2.1.5(2)】

(1) MajesTEC-1 試験

コホート A

主解析 CCO 時点で有害事象による本薬の投与中止は 1 例（0.8%）に認められた。本事象は Grade 3 のアデノウイルス性肺炎であり，本薬との関連性がある有害事象であった。

併合 RP2D 集団

主解析 CCO 時点で有害事象により本薬の投与中止に至った被験者は，上述のコホート A の 1 例であった。

(2) MMY1002 試験 第 II 相パート

本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

2.5.5.3.6 特に注目すべき有害事象

特に注目すべき有害事象は，本薬の作用機序，本薬の曝露により想定されるリスク及び MM 患者で発現が知られている合併症を考慮し，CRS，神経系有害事象/神経毒性・ICANS，sARR，ISR，低 γ グロブリン血症，血球減少症，感染症，免疫介在性有害事象，腫瘍崩壊症候群及び二次性悪性腫瘍とした。

2.5.5.3.6.1 サイトカイン放出症候群（CRS）

【2.7.4.2.1.6(1) 1)】

CRS のリスクを軽減するために，MajesTEC-1 試験及び MMY1002 試験では前投薬（グルココルチコイド，抗ヒスタミン薬及び解熱薬）を実施した。また，両試験の試験実施計画書では，CRS が発現した際は，発熱等の初期徴候が認められた時点で被験者を入院させることとし，CRS の重症度や臨床症状に応じて，トシリズマブ，サイトカインを標的とするその他のモノクローナル抗体［例：抗 IL-1 抗体及び／又は抗腫瘍壊死因子（TNF）-α 抗体］，又はコルチコステロイド

の投与，若しくはその他の支持療法（解熱薬，輸液，昇圧薬，酸素補給など）の実施を推奨した。

(1) MajesTEC-1 試験

第 I 相パートでは Lee 2014 の改訂版グレード分類（Lee 2014）を，第 II 相パートでは American Society for Transplantation and Cellular Therapy（ASTCT）基準（Lee 2019）を用いて治験担当医師が CRS と判定した事象を集計した。本項以外の有害事象の集計には，CRS の個別症状は含めず，全て CRS として集計している。

コホート A

主解析 CCO 時点で CRS は 90 例（72.0%）に発現し，CRS の再発は 42 例（33.6%）に認められた。ASTCT ガイドラインに基づく最悪重症度は Grade 3 の 1 件を除き，いずれも Grade 1 又は 2 であった。本薬の投与の中止に至った CRS は認められなかった。

CRS の主な個別症状は，発熱（89 例，71.2%）であった。CRS に対する支持療法を受けた被験者は 81 例（64.8%）であり，61 例（48.8%）がパラセタモール（アセトアミノフェン），44 例（35.2%）がトシリズマブの投与を受けた。

CRS は主に投与早期に発現し，大半の事象が step-up 投与時又は初回目標用量投与時の発現であった。直近の本薬投与から CRS 発現までの日数の中央値（範囲）は 2.0（1～6）日であり，持続期間の中央値（範囲）は 2.0（1～9）日であった。CRS は全て回復した。

併合 RP2D 集団

主解析 CCO 時点で CRS は 118 例（71.5%）に発現し，CRS の再発は 54 例（32.7%）に認められた。CRS は Grade 3 の 1 件を除き，いずれも Grade 1 又は 2 であった。本薬の投与の中止に至った CRS は認められなかった。

CRS の主な個別症状は，発熱（117 例，70.9%）であった。CRS に対する支持療法を受けた被験者は 109 例（66.1%）であり，86 例（52.1%）がパラセタモール（アセトアミノフェン），60 例（36.4%）がトシリズマブの投与を受けた。

直近の本薬投与から CRS の発現までの日数の中央値（範囲）は 2.0（1～6）日であり，持続期間の中央値（範囲）は 2.0（1～9）日であった。CRS は全て回復した。

(2) MMY1002 試験 第 II 相パート

CRS は 21 例（80.8%）に発現し，CRS の再発は 5 例（19.2%）に認められた。発現した CRS はいずれも Grade 1 又は 2 であった。本薬の投与中止に至った CRS は認められなかった。

CRS の主な個別症状（5%以上）は発熱［20 例（76.9%）］であった。CRS を発現した全例が CRS に対する支持療法を受けた。主な支持療法はアセトアミノフェン及びトシリズマブ投与（各 17 例，65.4%）であった。

CRS は主に投与早期に発現し，大半の事象が step-up 投与時又は初回目標用量投与時の発現であった。直近の本薬投与から CRS の発現までの日数の中央値（範囲）は 2.0（1～5）日であり，持続期間の中央値（範囲）は 3.0（1～24）日であった。CRS は全て回復した。

2.5.5.3.6.2 神経系有害事象及び神経毒性

【2.7.4.2.1.6(1) 2)】

SOC が「神経系障害」及び「精神障害」に分類される事象を神経系有害事象，治験担当医師により本薬と関連性ありと判断された神経系有害事象を神経毒性と定義した。ICANS は神経毒性のサブセットとして評価した。

MajesTEC-1 試験で認められた神経系有害事象及び神経毒性について，複数の MedDRA PT（又は LLT）をまとめたグループ語（「失語症」，「譫妄」，「脳症」，及び「振戦」）別，並びに PT 別に発現状況を示す。MMY1002 試験で認められた神経系有害事象及び神経毒性は PT 別に発現状況を示す。

(1) 神経系有害事象

1) MajesTEC-1 試験

コホート A

主解析 CCO 時点で神経系有害事象は 58 例（46.6%）に発現した。主な神経系有害事象の PT は頭痛（26 例，20.8%），不眠症（6 例，4.8%），感覚鈍麻及び不安（各 5 例，4.0%）であった。Grade 3 又は 4 の神経系有害事象は 3 例（頭痛，坐骨神経痛，及び脊髄圧迫，各 1 例，0.8%）に発現し，いずれも本薬との関連性はなかった。

併合 RP2D 集団

主解析 CCO 時点で神経系有害事象は 85 例（51.5%）に発現した。主な神経系有害事象の PT は頭痛（36 例，21.8%），不眠症（10 例，6.1%），感覚鈍麻（8 例，4.8%）及び浮動性めまい（7 例，4.2%）であった。Grade 3 又は 4 の神経系有害事象は上述のコホート A の 3 例であった。

2) MMY1002 試験 第 II 相パート

神経系有害事象は 7 例（26.9%）に発現した。発現割合が 5%以上であった神経系有害事象は頭痛（3 例，11.5%）及び不眠症（2 例，7.7%）であった。いずれの事象も Grade 1 又は 2 であった。

(2) 神経毒性

1) MajresTEC-1 試験

コホート A

主解析 CCO 時点で神経毒性は 16 例（12.8%）に認められた。いずれも Grade 1（10 例，8.0 %）又は 2（6 例，4.8%）であった。主な神経毒性は，頭痛（10 例，8.0%），ICANS（4 例，3.2%）であった。

神経毒性は主解析の CCO 時点までに全て回復し，持続期間の中央値（範囲）は 3.0（1～34）日であった。本薬の減量，投与中止に至った神経毒性は認められなかった。

併合 RP2D 集団

主解析 CCO 時点で神経毒性は 21 例（12.7%）に認められた。いずれも Grade 1（12 例，7.3%）又は 2（9 例，5.5%）であった。主な神経毒性は，頭痛（14 例，8.5%），ICANS（4 例，2.4%），「脳症」（2 例，1.2%）及び「振戦」（2 例，1.2%）であった。

36 件中 33 件の神経毒性が主解析の CCO 時点までに回復し，持続期間の中央値（範囲）は 3.0（1～37）日であった。本薬の減量，投与中止に至った神経毒性は認められなかった。

2) MMY1002 試験 第 II 相パート

神経毒性は 2 例（7.7%）に認められ，頭痛及び傾眠（各 1 例，3.8%）であった。重症度はいずれも Grade 1 であった。

神経毒性は CCO 時点までに全て回復し，持続期間の中央値（範囲）は 3.00（2～4）日であった。本薬の減量，投与中止に至った神経毒性は認められなかった。

(3) ICANS

1) MajresTEC-1 試験

第 I 相パートでは ICE 評価を実施しておらず，ICANS の判定や除外を正確に実施できていない。第 I 相パートの RP2D コホートで認められた神経毒性（発現時期を問わない）及び神経系有害事象（本薬の初回投与後 28 日以内）を治験依頼者がレトロスペクティブに評価し，ICANS とみなし，ASTCT 基準（Lee 2019）を用いて集計した。第 II 相パートでは ASTCT 基準を用いて治験担当医師が ICANS と判定した事象を集計した。本項以外の有害事象の集計には，ICANS の個別症状は含めず，全て ICANS として集計している。CRS 発現中又は CRS 消失後 7 日間以内に発現した場合を CRS に併発した ICANS と定義した。

コホート A

主解析 CCO 時点で ICANS は 4 例（3.2%）に 8 件認められた。いずれの事象も Grade 1 又は 2（各 2 例，1.6%）であった。本薬の投与中止に至った ICANS は認められなかった。8 件中 6 件（75.0%）が CRS を併発（CRS の発現中又は回復後 7 日間以内）した。

ICANS の個別症状は，書字障害（2 例，1.6%），並びに錯乱状態，失見当識，精神状態変化，失語症，及び計算力障害（各 1 例，0.8%）であり，いずれの事象も Grade 1 又は 2 であった。重篤又は本薬の投与中止に至った個別症状は認められなかった。

直近の本薬投与から ICANS 発現までの時間の中央値（範囲）は，60.8（28.2～95.2）時間であった。全ての ICANS は CCO までに消失した。ICANS の持続時間の中央値（範囲）は 91.3（7.9～454.5）時間であった。再発した ICANS が 20 日間続いた 1 件を除き，7 日間以内に消失した。

併合 RP2D 集団

主解析 CCO 時点で ICANS は 5 例（3.0%）に 9 件認められた。いずれも Grade 1（3 例，1.8%）又は 2（2 例，1.2%）であり，このうち 1 例は第 I 相パートで治験依頼者がレトロスペクティブな評価により特定されたものであった。1 例で ICANS の再発が認められた。9 件中 7 件（77.8%）が CRS を併発した。

ICANS の個別症状は，書字障害及び錯乱状態（各 2 例，1.2%），並びに失語症，計算力障害，失見当識，精神状態変化（各 1 例，0.6%）であった。

2) MMY1002 試験 第 II 相パート

ICANS の発現はなかった。

2.5.5.3.6.3 sARR 及び ISR

【2.7.4.2.1.6(1) 3)】

治験担当医師が本薬の投与に伴う全身性反応と判定した事象を sARR，注射部位の局所反応と判定した事象を ISR として集計した。

(1) MajesTEC-1 試験

コホート A

主解析 CCO 時点で sARR は 1 例（0.8%）に舌腫脹（Grade 1）が認められた。

主解析 CCO 時点で ISR は 38 例（30.4%）に認められた。重症度はいずれも Grade 1（31 例，24.8%）又は 2（7 例，5.6%）であり，発現割合が 2%以上であった ISR は，注射部位紅斑（21.6%，27 例），注射部位そう痒感（6.4%，8 例），注射部位発疹（5.6%，7 例）及び注射部位腫脹（2.4%，3 例）であった。

併合 RP2D 集団

主解析 CCO 時点で sARR は 2 例（1.2%）に認められ，舌腫脹及び発熱（各 1 例）が発現した。重症度はいずれも Grade 1 であった。

主解析 CCO 時点で ISR は 58 例（35.2%）に認められた。重症度はいずれも Grade 1（50 例，30.3%）又は 2（8 例，4.8%）であり，発現割合が 2%以上であった ISR は，注射部位紅斑（25.5%，42 例），注射部位そう痒感（7.3%，12 例）及び注射部位発疹（6.1%，10 例）であった。

ISR の発現割合は高かったが，重症度はいずれも Grade 1 又は Grade 2 であった。

sARR 及び ISR で投与中止に至った被験者はいなかった。

(2) MMY1002 試験 第 II 相パート

sARR は 2 例（7.7%）に認められ，発熱が 2 例，悪寒，悪心，嘔吐，筋骨格痛，頭痛及び高血圧が各 1 例に発現した。Grade 3 の高血圧を除き，重症度はいずれも Grade 1 又は 2 であった。sARR と報告された事象の PT は CRS の個別症状として報告された PT と重複又は類似しており，発現時期も重複していた。全ての sARR は自然に又は sARR 特有の管理を必要とせず症状管理のための支持療法のみで回復した。

ISR は 13 例（50.0%）に認められた。重症度は Grade 1 又は 2 であった。2 例以上に発現した ISR は，注射部位紅斑（8 例，30.8%）及び注射部位そう痒感（3 例，11.5%），紅斑（2 例，7.7%）であった。

sARR 及び ISR で投与中止に至った被験者はいなかった。

2.5.5.3.6.4 低 γ グロブリン血症

【2.7.4.2.1.6(1) 4)】

PT が，低 γ グロブリン血症，血中免疫グロブリン G 減少，又は低グロブリン血症に該当する事象，又は臨床検査で IgG 値が 500 mg/dL 未満のいずれかに該当する場合を「低 γ グロブリン血症」と定義した。

(1) MajesTEC-1 試験

コホート A

主解析 CCO 時点で低γグロブリン血症は 87 例（69.6%）に認められた。臨床検査値異常（IgG 値が 500 mg/dL 未満）は 87 例全例に認められ，12 例では有害事象としても報告された。「低γグロブリン血症」の有害事象の重症度は，Grade 3 の 2 例（1.6%）を除き，全て Grade 1 又は 2 であった。「低γグロブリン血症」が認められた 20 例は，治験担当医師の判断で IgG を投与されていた。重篤な「低γグロブリン血症」はなく，本薬の投与中止に至った「低γグロブリン血症」もなかった。

併合 RP2D 集団

主解析 CCO 時点で低γグロブリン血症は 119 例（72.1%）に認められた。臨床検査値異常は 119 例全例に認められ，18 例では有害事象としても報告された。「低γグロブリン血症」の有害事象の重症度は，Grade 3 の 2 例（1.2%）を除き，全て Grade 1 又は 2 であった。「低γグロブリン血症」が認められた 41 例（24.8%）は，治験担当医師の判断で IgG を投与されていた。重篤な「低γグロブリン血症」はなく，本薬の投与中止に至った「低γグロブリン血症」もなかった。

本薬の「低γグロブリン血症」への影響は，骨髄腫，年齢，前治療等の試験対象集団の交絡因子が複雑であり，解釈が困難である（Lancman 2021）。

(2) MMY1002 試験 第 II 相パート

MMY1002 試験では，被験者の免疫グロブリン量をモニタリングすること，及び低γグロブリン血症に対して免疫グロブリン補充療法を含む治療を治験実施医療機関のガイドラインに従って実施することを推奨していたが，治験期間中に治験実施計画書を改訂し（改訂 8），血清 IgG 値を 400 mg/dL 以上に維持するように免疫グロブリン補充療法を行うことを推奨した。

低γグロブリン血症は 21 例（80.8%）に認められた。臨床検査値異常は 19 例で認められ，15 例で有害事象として報告された。「低γグロブリン血症」の有害事象の重症度は，Grade 3 の 1 例（3.8%）を除き，全て Grade 1 又は 2 であった。「低γグロブリン血症」が認められた 21 例全例が，治験担当医師の判断で IgG を投与されていた。重篤な「低γグロブリン血症」はなく，本薬の投与中止に至った「低γグロブリン血症」もなかった。

有害事象として報告された「低γグロブリン血症」の発現割合は MajesTEC-1 試験 コホート A と比較して MMY1002 試験 第 II 相パートで高かったが（MajesTEC-1 試験 コホート A：9.6%，MMY1002 試験第：57.7%，以下同順），IgG 値が 500 mg/dL 未満となる臨床検査値異常の割合は両試験間で同程度（69.6%，73.1%）であり，日本人 MM 患者と外国人 MM 患者の間に低γグロブリン血症について臨床的に意義のある差異は認められなかった。

2.5.5.3.6.5 血球減少症

【2.7.4.2.1.6(1) 5)】

複数の MedDRA PT をまとめたグループ語で定義した「好中球減少症」，「血小板減少症」，「リンパ球減少症」，及び「貧血」を，「血球減少症」と定義した。「血球減少症」の各グループ語の詳細については，2.7.4.2.1.1.2(1) 5)項に記載した。

(1) MajesTEC-1 試験

コホート A

主解析 CCO 時点で「血球減少症」は 110 例（88.0%）に認められ，Grade 3 又は 4 の「血球減少症」の発現割合は，「好中球減少症」56.0%（70 例），「リンパ球減少症」38.4%（48 例），「貧血」35.2%（44 例）及び「血小板減少症」22.4%（28 例）であった。Grade 5 の「血球減少症」又は本薬の投与中止に至った「血球減少症」はなかった。発熱性好中球減少症は 5 例（4.0%）に発現した。

コロニー刺激因子は 49 例（39.2%）で使用された。

併合 RP2D 集団

主解析 CCO 時点で「血球減少症」は 147 例（89.1%）に認められ，Grade 3 又は 4 の「血球減少症」の発現割合は，「好中球減少症」57.0%（94 例），「貧血」34.5%（57 例），「リンパ球減少症」32.1%（53 例）及び「血小板減少症」21.2%（35 例）であった。Grade 5 の「血球減少症」又は本薬の投与中止に至った「血球減少症」はなかった。発熱性好中球減少症は 5 例（3.0%）に発現した。

コロニー刺激因子は 72 例（43.6%）で使用された。

(2) MMY1002 試験 第 II 相パート

「血球減少症」は 22 例（84.6%）に認められ，22 例全例に Grade 3 又は 4 の「血球減少症」が発現した。Grade 3 又は 4 の「血球減少症」の発現割合は，「好中球減少症」76.9%（20 例），「リンパ球減少症」30.8%（8 例），「貧血」19.2%（5 例）及び「血小板減少症」3.8%（1 例）であった。Grade 5 の「血球減少症」又は本薬の投与中止に至った「血球減少症」はなかった。発熱性好中球減少症は 2 例（7.7%）に報告された。

コロニー刺激因子は 18 例（69.2%）で使用された。

Grade 3 又は 4 の「好中球減少症」は非日本人（56.0%）と比較して，日本人（76.9%）で多く認められたが，Grade 5 又は本薬の投与中止に至った「血球減少症」はなく，投与調節やコロニー刺激因子の使用により臨床的に管理可能であった。また，2.5.5.3.6.6 項に記載したとおり Grade 3 又は 4 の「感染症」の発現割合は，非日本人（31.2%）と比較して日本人（11.5%）で低く，日本人 MM 患者で死亡や中止に至った「感染症」は認められなかったことから，日本人で多く認められた「好中球減少症」は臨床的に重要な感染症の発現に繋がるものではなかった。

2.5.5.3.6.6 感染症

【2.7.4.2.1.6(1) 6)】

SOC が「感染症および寄生虫症」に分類される事象を「感染症」と定義した。SMQ が日和見感染（狭域），PT がアデノウイルス再活性化，B 型肝炎再活性化，アデノウイルス感染，アデノウイルス性肺炎，又はヒトヘルペスウイルス 6 感染に該当する事象を「日和見感染」と定義した。

(1) MajesTEC-1 試験

コホート A

主解析 CCO 時点で「感染症」は 79 例（63.2%）に認められた。発現割合が 5%以上の「感染症」は，肺炎（12.0%，15 例），COVID-19 及び上気道感染（8.0%，各 10 例），並びに気管支炎（5.6%，7 例）であった。Grade 3 又は 4 の「感染症」は 31.2%（39 例）に認められた。発現割合が 2%以上の Grade 3 又は 4 の「感染症」は，肺炎（7.2%，9 例），ニューモシスチス・イロベチイ肺炎（3.2%，4 例），並びに蜂巣炎及びシュードモナス性敗血症（2.4%，各 3 例）であった。Grade 5 の「感染症」は 6.4%（8 例）に認められ，その内訳は，COVID-19（5.6%，7 例）及び肺炎（0.8%，1 例）であった。本薬の投与中止に至った「感染症」は 0.8%（1 例，アデノウイルス性肺炎）に認められた。

「日和見感染」は，6.4%（8 例）に認められた。死亡に至った「日和見感染」は認められず，本薬の投与中止に至った「日和見感染」（アデノウイルス性肺炎）が 1 例（0.8%）に認められた。サイトメガロウイルス感染関連事象が 2 例［サイトメガロウイルス感染再燃及びサイトメガロウイルス血症が各 1 例（0.8%）］に発現した。

併合 RP2D 集団

主解析 CCO 時点で「感染症」は 104 例（63.0%）に認められ，Grade 3 又は 4 の「感染症」を発現した被験者は 51 例（30.9%）であった。Grade 5 の「感染症」は 8 例（4.8%）に発現し，その内訳は COVID-19（7 例，4.2%）及び肺炎（1 例，0.6%）であった。本薬の投与中止に至った「感染症」を発現した被験者は，上述のコホート A の 1 例（0.6%）であった。

「日和見感染」は 9 例（5.5%）に認められた。死亡に至った「日和見感染」はなく，本薬の投与中止に至った「日和見感染」は上述のコホート A の 1 例であった。サイトメガロウイルス感染関連事象が認められたのは上述のコホート A の 2 例であった。

特定の病原体による「感染症」が発現する傾向は認められなかった。

(2) MMY1002 試験 第 II 相パート

「感染症」は 26 例中 18 例（69.2%）に発現した。Grade 3 又は 4 の「感染症」が発現した被験者は 3 例（11.5%，肺炎，敗血症及び唾液腺炎が各 1 例）であった。Grade 5 の「感染症」及び本薬の投与中止に至った「感染症」はなかった。

「日和見感染」は 4 例（15.4%）に認められ，気管支肺アスペルギルス症（1 例，3.8%）を除き，サイトメガロウイルス感染関連事象が 4 例［サイトメガロウイルス感染 3 例（11.5%），サイトメガロウイルス性脈絡網膜炎及びサイトメガロウイルス性肺炎，各 1 例（3.8%）］に発現した。日和見感染の重症度はいずれも Grade 1 又は 2 であった。

2.5.5.3.6.7 その他の注目すべき有害事象

(1) 免疫介在性有害事象

【2.7.4.2.1.6(1) 7)】

1) MajesTEC-1 試験

コホート A

「免疫介在性有害事象」は 1 例（0.8%）に発現した。PT は，Grade 2 の免疫性肺疾患であり，本薬との関連性ありと判断された。主解析 CCO 時点の転帰は回復（後遺症あり）であった。

併合 RP2D 集団

「免疫介在性有害事象」は 2 例（1.2%）に発現した。コホート A の上記 1 例以外に，Grade 2 の免疫性肺疾患が発現し，本薬との関連性ありと判断された。当該事象による本薬の投与調節はなく，主解析 CCO 時点までに事象は回復した。

2) MMY1002 試験 第 II 相パート

「免疫介在性有害事象」は認められなかった。

(2) 腫瘍崩壊症候群

【2.7.4.2.1.6(1) 8)】

1) MajesTEC-1 試験

コホート A

腫瘍崩壊症候群は，1 例に認められた。本事象は重篤かつ Grade 3 であり，本薬との関連性がある有害事象であった。尿酸値の上昇により腫瘍崩壊症候群と診断されたが，カリウム及びリン酸値は正常であり，臨床症状はなかった。

併合 RP2D 集団

併合 RP2D 集団で認められた腫瘍崩壊症候群は上述のコホート A の 1 例（0.6%）のみであった。

2) MMY1002 試験 第 II 相パート

腫瘍崩壊症候群は認められなかった。

(3) 二次性悪性腫瘍

【2.7.4.2.1.6(1) 9)】

1) MajesTEC-1 試験

コホート A

二次性悪性腫瘍は 2 例（1.6%）に認められた。内訳は，基底細胞癌 1 例及び尿路上皮癌の再発と判断された再発性の移行上皮癌 1 例であった。

併合 RP2D 集団

併合 RP2D 集団で認められた二次性悪性腫瘍は上述のコホート A の 2 例（1.2%）のみであった。

2) MMY1002 試験 第 II 相パート

二次性悪性腫瘍が 1 例（3.8%）に認められた（事象：大腸癌）。本事象は Grade 5 の大腸穿孔による死亡後に，切除標本の病理所見で発覚し，病変の大きさや浸潤の程度等に関する考察に基づき，治験担当医師により当該被験者は試験参加前より横行結腸癌に罹患していた可能性が高いと判断された。

2.5.5.3.7 長期投与時の安全性

【2.7.4.2.2】

MajesTEC-1 試験では主解析後に複数回の CCO を実施している。安全性プロファイルは試験期間を通しておおむね一貫していた。

第 II 相パートコホート A の最終解析である 2023 年 8 月 22 日の CCO 時点（本薬初回投与後 2 年間）で，併合 RP2D 集団の追跡期間の中央値（範囲）は 30.390［0.26（被験者死亡）～41.49］カ月であった。本薬単剤療法の長期フォローアップで認められた有害事象は管理可能であり，投与間隔を変更した被験者を含め新たな安全性の懸念は認められず，主解析 CCO 時点と安全性プロファイルに明らかな差は認められなかった。また，主解析時と比較して長期フォローアップで Grade 3 以上の感染症の発現割合は増えたものの，Q2W に投与間隔を変更した期間の中央値である本薬投与開始 1 年後以降の期間ごとの重症度の高い感染症の発現割合は経時的に減少する傾向が認められた。

2.5.5.3.8 前治療に抗 BCMA 治療を有する被験者での安全性

【2.7.4.2.3】

MajesTEC-1 試験 第 II 相パート コホート C では，PI，IMiD，抗 CD38 抗体及び抗 BCMA 治療（CAR-T 細胞又は ADC）を含む 3 ライン以上の治療歴を有する再発又は難治性の MM 患者を対象に，最終解析である 2023 年 8 月 22 日の CCO 時点（本薬初回投与後 2 年間）のデータを用いて安全性を評価した。コホート C で本薬投与を 1 回以上受けた被験者（40 例）を安全性解析対象集団とした。

コホート C（40 例）の追跡期間の中央値（範囲）は 28.0［0.7（被験者死亡）～31.1］カ月であった。全例（100.0%）に有害事象が発現した。発現割合が 20%以上の有害事象は，好中球減少症（70.0%，28 例），CRS（65.0%，26 例），貧血（50.0%，20 例），リンパ球減少症及び血小板減少症（45.0%，各 18 例），便秘及び下痢（37.5%，各 15 例），発熱（35.0%，14 例），注射部位紅斑（32.5%，13 例），関節痛（27.5%，11 例），COVID-19，頭痛及び呼吸困難（25.0%，各 10 例），無力症及び筋骨格系胸痛（22.5%，各 9 例），並びに疲労，骨痛，四肢痛及び咳嗽（20.0%，各 8 例）であった。

最悪重症度で Grade 3 の有害事象は 5 例（12.5%），Grade 4 の有害事象は 22 例（55.0%）に発現し，発現割合が 10%以上の Grade 3 又は 4 の有害事象は，好中球減少症（26 例，65.0%），リンパ球減少症（17 例，42.5%），貧血（14 例，35.0%），血小板減少症（12 例，30.0%），COVID-19（9 例，22.5%）及び白血球減少症（5 例，12.5%）であった。Grade 5 の有害事象は 10 例（25.0%）に発現し，このうち 8 例の死亡の主因は有害事象であり，2 例の死亡の主因が疾患進行であった。死亡の主因が有害事象であった 8 例に認められた Grade 5 の有害事象の内訳は

COVID-19 が 4 例，心停止，心不全，冠動脈解離及び突然死が各 1 例であり，心停止と COVID-19 の 1 例は，本薬と関連ありと判断された。

重篤な有害事象は 27 例（67.5%）に発現し，発現割合が 5%以上であった事象は，COVID-19（9 例，22.5%），発熱性好中球減少症及び CRS（各 3 例，7.5%），並びに肺炎及び貧血（各 2 例，5.0%）であった。本薬の投与中止に至った有害事象は 3 例（7.5%）に発現し，その内訳は COVID-19，E 型肝炎，及び記憶障害が各 1 例（2.5%）で，E 型肝炎は本薬と関連性がある有害事象であった。

CRS は 26 例（65.0%）に認められた。ASTCT ガイドラインに基づく最悪重症度は，いずれも Grade 1 又は 2 であった。全ての CRS は消失し，本薬の投与中止に至った CRS は認められなかった。

神経系有害事象は 22 例（55.0%）に認められた。最悪重症度は多くが Grade 1 又は 2 であり，Grade 3 又は 4 の有害事象は 2 例（ICANS 及び脊髄圧迫各 1 例）に認められた。重篤な神経系有害事象は 3 例（7.5%）に認められた。神経毒性は 11 例（27.5%）に認められ，このうち 1 例に Grade 3 の神経毒性（ICANS）が認められたが，他の神経毒性はいずれも Grade 1 又は 2 であった。ICANS は 4 例（10.0%）に認められ，ASTCT ガイドラインに基づく最悪重症度は Grade 1 が 3 例，Grade 3 が 1 例であった。いずれの ICANS も CRS との併発であった。全ての ICANS は消失し，本薬の投与中止に至った ICANS は認められなかった。

「感染症」は 28 例（70.0%）に認められた。3 例以上に認められた「感染症」は，COVID-19（10 例，25.0%），肺炎（5 例，12.5%），気管支炎，上咽頭炎及び副鼻腔炎（各 4 例，10.0%）並びに尿路感染（3 例，7.5%）であった。Grade 3 又は 4 の「感染症」が 13 例（32.5%）に認められた。2 例以上に認められた Grade 3 又は 4 の「感染症」は COVID-19（5 例，12.5%）及び肺炎（2 例，5.0%）であった。Grade 5 の「感染症」は 4 例（10.0%，いずれも COVID-19）に認められた。重篤な「感染症」は 16 例（40.0%）に，本薬の投与中止に至った「感染症」は 2 例（5.0%，COVID-19 及び E 型肝炎，各 1 例）に認められた。

コホート C の安全性プロファイルはコホート A と同様であり，管理可能な安全性プロファイルを示し，新たな安全性の懸念は特定されなかった。

2.5.5.4 臨床検査及び他の安全性パラメータ

2.5.5.4.1 血液学的検査

2.5.5.4.1.1 MajesTEC-1 試験

併合 RP2D 集団でベースラインからの血液学的検査値の Grade の悪化は多くが 1～2 段階であった。ベースラインから 4 段階の悪化（Grade 0 から 4 への変動）が認められた検査項目は，好中球数減少（37 例），リンパ球数減少（36 例），並びに血小板数減少及び白血球減少（各 2 例）であった。ほとんどの血液学的パラメータは，当初数値が減少したが，徐々に回復した。好中球数に顕著な傾向は認められなかった。

2.5.5.4.1.2 MMY1002 試験 第 II 相パート

ベースラインから 4 段階の悪化（Grade 0 から 4 への変動）が認められた検査項目は，好中球数減少（17 例），リンパ球数減少（7 例）及び白血球減少（1 例）であった。

2.5.5.4.2 血液生化学検査

2.5.5.4.2.1 MajesTEC-1 試験

併合 RP2D 集団でベースラインからの血液生化学検査値の Grade の悪化は多くが 1～2 段階であった。ベースラインから 4 段階の悪化（Grade 0 から 4 への変動）が認められた検査項目は，高血糖，低ナトリウム血症及び高カルシウム血症（各 1 例）であった。薬剤に起因する肝障害が認められた被験者はいなかった。

2.5.5.4.2.2 MMY1002 試験 第 II 相パート

血液生化学検査項目のベースラインからの悪化は少なく，そのほとんどが 1～2 段階であった。ベースラインから 4 段階の悪化（Grade 0 から Grade 4）が認められた血液生化学検査項目は，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（各 1 例）であった。

2.5.5.4.3 血液凝固検査

2.5.5.4.3.1 MajesTEC-1 試験

併合 RP2D 集団で，Grade 3 の INR 上昇が認められた被験者はいなかった。Grade 3 の活性化部分トロンボプラスチン時間延長（2 例，3.0%）及び血中フィブリノゲン減少（1 例，1.4%）が認められたが，Grade 4 の血液凝固検査値異常は認められなかった。

2.5.5.4.3.2 MMY1002 試験 第 II 相パート

血液凝固検査項目が Grade 3 又は 4 に悪化した被験者はいなかった。

2.5.5.4.4 非骨髄腫性免疫グロブリン

2.5.5.4.4.1 MajesTEC-1 試験

非骨髄性免疫グロブリン値（IgG，IgM，IgA，IgD 及び IgE）のベースラインからの変化量を含む経時的な推移については，治験総括報告書に記述的に要約した。

2.5.5.4.4.2 MMY1002 試験 第 II 相パート

非骨髄性 IgG の経時的な推移は，治験総括報告書に示した。

2.5.5.4.5 バイタルサイン及び身体的所見

2.5.5.4.5.1 MajesTEC-1 試験

バイタルサイン

本薬の投与直後にバイタルサインのわずかな変動が認められたが，臨床的に意味のある傾向はなかった。

心電図

MajesTEC-1 試験の第 I 相パートでは，測定時点を設定し 12 誘導心電図を 3 回連続で記録した。第 II 相パートでは，ベースライン時に心電図を記録し，その後は必要に応じて心電図を測定することとしていた。

第 I 相パートで本薬投与後に，曝露量又は時間依存的な QT 間隔（QTcF により補正）の延長は認められなかった。これは，モノクローナル抗体であり，hERG チャネルを直接阻害するには物理的に大きく，BCMA の細胞外エピトープに特異的である本薬の物理的な特性と一致しており，本薬が心再分極に直接影響し，QTcF 間隔の延長を引き起こす可能性は低いと考えられる。

第 I 相パートでベースライン後の任意の時点で心電図を 3 回連続測定した結果，本薬投与を受けた全被験者で，QTcF 及び ΔQTcF の平均値はそれぞれ 500 msec 以下，60 msec 以下であった。時間依存的な変化や本薬の血中濃度との相関は認められず，時間や曝露に依存した QT 間隔の延長はないことが示された。

曝露量又は免疫原性と CRS の関係

CRS の発現状況及び重症度と本薬血中濃度に明らかな相関は認められなかった。CRS 発現中に採取した血清検体に抗テクリスタマブ抗体は確認されなかったことから，CRS と免疫原性の間に関連性はないことが示唆された。

2.5.5.4.5.2 MMY1002 試験

バイタルサイン

バイタルサインに臨床的に意味のある所見は認められなかった。

心電図

MMY1002 試験の第 I 相パートでは，測定時点を設定し 12 誘導心電図を記録した。第 II 相パートでは，スクリーニング時に心電図を記録し，その後は必要に応じて心電図を測定することとしていた。

心電図に臨床的に重要な所見は認められなかった。

曝露量又は免疫原性と CRS の関係

CRS の発現状況及び重症度と本薬の血中濃度に明らかな相関は認められなかった。

2.5.5.5 特別な患者集団及び状況下での安全性

【2.7.4.5】

MajesTEC-1 試験の併合 RP2D 集団について，年齢（65 歳未満，65 歳以上 75 歳未満又は 75 歳以上），性別（男性又は女性），人種（白人，黒人又はアフリカ系アメリカ人，その他），ベー

スラインの腎機能（eGFR が 30 未満，30 以上 60 未満，60 以上 90 未満，又は 90 mL/min/1.73m^2 以上），ベースラインの肝機能［正常又は障害（軽度，中等度，重度）］，及びベースラインの骨髄中形質細胞割合（30%以下，30 超 60%未満，60%以上）別の部分集団解析を実施した。検討した全ての部分集団で，安全性プロファイルに臨床的に意義のある差は認められなかった。

2.5.5.6 第 I 相パートでの検討

2.5.5.6.1 MajesTEC-1 試験

【2.7.4.6.1】

第 I 相パートでは，IV 及び SC の投与経路で様々な用量レベルを検討した。SC 投与コホートで DLT は認められず，IV 及び SC 投与のいずれも MTD には達しなかった。

第 I 相パートで認められた安全性プロファイルは用量漸増/用量拡大パートを問わず用量コホート間で同様であり，併合 RP2D 集団の安全性プロファイルとも類似していた。安全性パラメータに用量依存的な傾向は認められなかった。

2.5.5.6.2 MMY1002 試験

【2.7.4.6.2】

第 I 相パートでは，3 用量（0.72 mg/kg，1.5 mg/kg，3 mg/kg）を評価した。いずれの用量コホートでも DLT は認められず，安全性プロファイルは管理可能であった。被験者数は限定的であるが，本薬の安全性プロファイルに用量間で臨床的に重要な差は認められなかった。

2.5.5.7 世界における市販後使用経験

本薬の国際誕生日は，EU にて再発又は難治性の MM の適応で承認された 2022 年 8 月 23 日であり，2024 年 2 月時点で，本薬は米国及び EU に加え海外 18 カ国で再発又は難治性の MM に対して承認を取得している。最初に出荷が確認された 20[redacted] 年 [redacted] 月からこれまでの累積出荷量は 18,256,280 mg であり，推定曝露量は 3,597 人年である。

市販後に得られた安全性データに，新たな安全性シグナルは検出されていない。

参考文献

Lancman G, et al. Efficacy of intravenous immunoglobulin for preventing infections in patients with multiple myeloma. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2021;21(5)e470-6.

Lee DW, et al. Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome. Blood. 2014;124(2):188-195.

Lee DW, et al. ASTCT consensus grading for cytokine release syndrome and neurologic toxicity associated with immune effector cells. Biol Blood Marrow Transplant. 2019;25:625-38.

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 治療の背景

2.5.6.1.1 疾患又は症状

【2.5.1.2.2】

MM は B リンパ球から分化した形質細胞の腫瘍であり，M 蛋白の産生，貧血を主とする造血障害，腎臓障害，骨痛や病的骨折を伴う溶骨性変化，高カルシウム血症及び易感染性など多彩な臨床症状を呈する。MM 患者はこれらの臨床症状を経て，進行性の病的状態に陥り，最終的に死に至る（日本骨髄腫学会 2020）。2009～2011 年に診断された MM 患者の 5 年相対生存率は 42.8%であり，MM は予後不良な疾患である（がん研究振興財団 2023）。近年，治療選択肢が増えたにもかかわらず，MM は再発し，既存の治療に難治性になる。また，再発して症状の再燃を繰り返す度に，QOL が低下し，治療の奏効の可能性は低くなり，奏効持続期間は短くなる（Kumar 2017）。現時点で MM は治癒が期待できない造血器悪性腫瘍である（日本血液学会 2023）。

2.5.6.1.2 現行の治療

【2.5.1.2.3】

現在，MM で主に使用されている治療薬は，PI，IMiD 及び抗 CD38 抗体である。これらの薬剤を併用した再発又は難治性の MM に対する新たな治療レジメンが近年多く開発されており，国内外のガイドラインでは，PI，IMiD，抗 CD38 抗体のうち 2 剤以上を併用する治療レジメンが推奨されている（日本血液学会 2023; NCCN 2024; Dimopoulos 2021）。

PI，IMiD 及び抗 CD38 抗体の治療後に再発し，治療抵抗性となった場合の治療選択肢は限定的であり，予後不良である。米国及び EU では，PI，IMiD 及び抗 CD38 抗体を含む複数の治療歴を有する再発又は難治性の MM 患者に対する治療薬として，Selinexor，本薬，エルラナタマブ，及び Talquetamab が承認されている。日本では，エルラナタマブが 2024 年 3 月に「再発又は難治性の多発性骨髄腫（標準的な治療が困難な場合に限る）」の効能・効果で承認されたものの，治療選択肢は依然として限定的である。

再生医療等製品では，PI，IMiD 及び抗 CD38 抗体を含む複数の治療歴を有する再発又は難治性の MM 患者に対して CAR-T 療法の開発が進んでおり，ide-cel 及び cilta-cel が国内外で承認されている。しかしながら，CAR-T 療法は治療開始までに時間を要し，実施可能な患者数に限界がある等，種々の課題や制約がある。

PI，IMiD 及び抗 CD38 抗体を含む複数の治療歴を有する再発又は難治性の MM 患者に対するアンメットメディカルニーズは高く，速やかに治療開始可能で有用な治療法が待ち望まれている。

2.5.6.2 ベネフィット

【2.5.4.3.3】【2.5.4.5】【2.5.4.6】

PI，IMiD 及び抗 CD38 抗体を含む複数の治療歴を有する再発又は難治性の MM 患者を対象とした MajesTEC-1 試験の第 II 相パート コホート A の本薬単剤療法の ORR は 60.9%であり，56.4%が VGPR 以上，23.6%が CR 以上を達成し，CR 以上を達成した被験者の 46.2%が MRD 陰性（10^{-5}）を達成した。奏効は速やかに認められ，経時的に深まった。PI，IMiD 及び抗 CD38 抗体に難治性であった被験者，及び 2 剤以上の PI，2 剤以上の IMiD，及び抗 CD38 抗体に難治性であった被験者での奏効も一貫しており（それぞれ 63.1%及び 60.7%），ほとんどの部分集団で有効性に明らかな違いは認められなかったことから，再発又は難治性の MM 患者の様々な部分集団で広く適用できる可能性が示された。最終解析時点での Time to event の評価項目である DOR，PFS，OS は，それぞれ 21.6 カ月，10.8 カ月，19.8 カ月と良好であり，本薬の深く持続的な奏効が認められた（観察期間の中央値：29.470 カ月）。

併合 RP2D 集団で奏効を達成していた 104 例中 63 例（61%）が追加解析時点で Q2W に投与間隔を変更しており，投与間隔を変更した被験者の 77.8%（49/63 例）で疾患進行は認められなかった。また，追加解析 CCO 時点の奏効例の DOR（中央値）は 24.0 カ月であったのに対し，投与間隔を Q2W に変更した被験者の DOR の中央値は未達であった（投与間隔変更後の追跡期間の中央値：12.6 カ月）。本結果から投与間隔を Q2W に変更しても奏効が持続可能であることが示された。本結果は ER 解析や QSP モデル解析の結果からも支持された。投与間隔を変更する選択肢があることで治療スケジュールに柔軟性をもたせることが可能となり，医療従事者及び患者の投与負担軽減に繋がると考える。

抗 BCMA 療法の治療歴を有する再発又は難治性の MM 患者に対する本薬単剤療法の ORR は 52.5%であった。主な副次評価項目もコホート A で示された有効性と同様であり，当該患者においても良好な有効性が認められた。

日本人患者でも，MMY1002 試験の結果，非日本人と同様の有効性が認められた。主要評価項目である ORR は 76.9%であり，同じ対象で実施した MajesTEC-1 試験 第 II 相パート コホート A の ORR（60.9%）と同程度又はそれ以上であった。重要な副次評価項目（DOR，VGPR 以上，CR 以上，TTR，PFS，OS）でも明らかな違いは認められなかった。また，変更後の観察期間は短期間であるものの MMY1002 試験 第 II 相パートで投与間隔を Q2W に変更した 6 例全例が CCO 時点で奏効を維持しており，奏効の持続性に明らかな懸念は認められなかった。したがって，非日本人患者と同様，日本人患者でも投与間隔を Q2W に変更しても奏効の持続が期待できる。

PI，IMiD 及び抗 CD38 抗体を含む複数の治療歴を有する MM 患者を対象とした他の臨床試験，又はリアルワールドデータと本薬の有効性の間接比較

MajesTEC-1 試験は比較対照試験ではないため，以下の臨床試験又はリアルワールドデータを患者背景で調整したヒストリカルコントロールデータを用いて，有効性をそれぞれ比較評価した。その結果，間接比較ではあるが，いずれの比較でも奏効率に関連する評価項目だけでなく，Time to event の評価項目でも本薬で良好な有効性が示された（表 2.5.6-1）。

- PI，IMiD 及び抗 CD38 抗体を含む複数の治療歴を有する MM 患者に対して海外で承認されている既存の抗悪性腫瘍薬である Selinexor とデキサメタゾンの併用療法を検討した STORM 試験
- PI，IMiD 及び抗 CD38 抗体を含む複数の治療歴を有する MM 患者を対象とし，前向きに Real world physician’s choice of therapy（RWPC）の治療を検討した LocoMMotion 試験
- ダラツムマブの臨床試験の長期フォローアップ結果を用いた，治験治療終了後に次治療とした RWPC の治療成績の後ろ向き試験間併合解析
- 米国の匿名化された電子カルテデータをベースとした再発又は難治性の MM 患者を対象とし，後ろ向きに作成された Flatiron Health の MM コホート（RWPC コホート）

また，PI，IMiD 及び抗 CD38 抗体を含む複数の治療歴を有する MM 患者に対する治療法である CAR-T 療法のひとつである ide-cel と比較した場合，間接比較であり評価に限界はあるものの ORR は本薬で低かったが［63%（本薬），73%（ide-cel），以下同順］，VGPR 以上及び CR 以上を達成した割合は同程度以上であった（VGPR 以上を達成した割合：59%，52%，CR 以上を達成した割合：39%，33%）。加えて，DOR 及び PFS は本薬でより良好な結果が報告された（DOR：18.4 カ月，10.7 カ月，PFS：11.3 カ月，8.8 カ月）（Munshi 2021;Moreau 2023b）。

他の治療法を踏まえても，PI，IMiD 及び抗 CD38 抗体の治療歴を持つ再発又は難治性の MM 患者に対して認められた本薬単剤療法の有効性は良好であった。

表 2.5.6-1 本薬 RP2D 投与被験者と PI，IMiD 及び抗 CD38 抗体を含む複数の治療歴を有する MM 患者を対象とした他の臨床試験又はリアルワールドデータの患者背景調整後の有効性の間接比較

比較対象とした臨床試験又はリアルワールドデータ及び公表文献	治療名	ORR	≥VGPR	DOR 中央値	PFS 中央値	OS 中央値
STORM 試験（Moreau 2023a）	本薬（調整後）	50.9%	49.3%	Not reached	9.7 カ月	18.1 カ月
	Sd 療法	26.2%	6.6%	3.0 カ月	3.7 カ月	8.6 カ月
	オッズ比[a]/ハザード比[b]（95% CI）	2.91 (1.42–5.98)	13.84 (5.45–35.17)	0.06 (0.02-0.14)	0.61 (0.33–1.13)	0.55 (0.33–0.93)
LocoMMotion 試験（Moreau 2023b）	本薬	63.0%	58.8%	18.43 カ月	11.30 カ月	18.27 カ月
	RWPC（調整後）	27.3%	11.3%	5.78 カ月	4.14 カ月	13.54 カ月
	オッズ比[a]/ハザード比[b]（95% CI）	4.54 (2.98‑6.93)	11.16 (6.77–18.40)	0.32 (0.19-0.54)	0.48 (0.35‑0.65)	0.77 (0.55–1.09)
4 つのダラツムマブ試験[†]の長期フォローアップ結果を用いた試験間併合解析（Mateos 2023）	本薬	63.0%	58.8%	18.43 カ月	11.30 カ月	18.27 カ月
	RWPC（調整後）	26.2%	10.6%	Not reported	5.7 カ月	9.4 カ月
	オッズ比[a]/ハザード比[b]（95% CI）	4.81 (3.04-7.72)	12.07 (6.91-22.11)	Not reported	0.59 (0.46-0.78)	0.54 (0.40-0.73)
Flatiron Health MM cohort（Krishnan 2023）	本薬	63.0%	58.8%	18.43 カ月	11.30 カ月	18.27 カ月
	RWPC（調整後）	Not reported	Not reported	Not reported	3.65 カ月	14.46 カ月
	オッズ比[a]/ハザード比[b]（95% CI）	Not reported	Not reported	Not reported	0.43 (0.33–0.56)	0.82 (0.59–1.14)

≥VGPR: Very good partial response 以上の割合，CI:信頼区間，IMiD: 免疫調節薬，MM: 多発性骨髄腫，ORR:全奏効率，OS:全生存期間，PFS: 無増悪生存期間，PI: プロテアソーム阻害剤，RWPC: Real world physician’s choice of therapy，Sd 療法: Selinexor 及びデキサメタゾン併用療法

a) ORR 及び≥VGPR，b) DOR，PFS 及び OS

†併合解析に用いた試験は以下のとおり。

- POLLUX 試験：再発又は難治性の MM 患者を対象にダラツムマブ，レナリドミド及びデキサメタゾン併用療法のレナリドミド及びデキサメタゾン併用療法に対する有効性の検証を目的とした第 3 相試験
- CASTOR 試験：再発又は難治性の MM 患者を対象にダラツムマブ，ボルテゾミブ及びデキサメタゾン併用療法のボルテゾミブ及びデキサメタゾン併用療法に対する有効性の検証を目的とした第 3 相試験
- APOLLO 試験：再発又は難治性の MM 患者を対象にダラツムマブ，ポマリドミド及びデキサメタゾン併用療法のポマリドミド及びデキサメタゾン併用療法に対する有効性の検証を目的とした第 3 相試験
- EQUULEUS 試験：MM 患者を対象にダラツムマブと種々の他の抗悪性腫瘍薬の併用療法の検討を目的とした第 1b 相試験

2.5.6.3 リスク

【2.5.5.3】【2.5.5.5】

MajesTEC-1 試験において，PI，IMiD 及び抗 CD38 抗体を含む複数の治療歴を有する再発又は難治性の MM 患者に対して本薬単剤療法は良好な安全性プロファイルを示し，リスクは臨床的に管理可能であった。本薬の安全性プロファイルは，本薬の作用機序等から想定されるリスクと一致していた。また，性別，年齢，人種，腎機能異常，肝機能異常，ベースラインの形質細胞の割合別に実施した安全性に関する部分集団解析で，いずれも臨床的に意味のある差異は認められなかった。

日本人 MM 患者でも MMY1002 試験の結果，本薬単剤療法の安全性プロファイルは良好であり，臨床的に管理可能であった。日本人で発現割合が高かった有害事象，Grade 3 又は 4 の有害事象及び重篤な有害事象は，MajesTEC-1 試験でも報告されている事象や海外で本薬の副作用として特定されている事象であり，日本人と非日本人の安全性プロファイルに臨床的に意義のある差異は認められず，日本人特有のリスクは認められなかった。

MajesTEC-1 試験

MajesTEC-1 試験の第 II 相パート コホート A（125 例）における安全性の概要を以下に示す。

- 全例に有害事象が認められ，主な有害事象は CRS（72.0%，90 例），好中球減少症（63.2%，79 例），貧血（47.2%，59 例），血小板減少症（36.8%，46 例），リンパ球減少症（40.8%，51 例）であった。Grade 3 又は 4 の有害事象は 116 例（92.8%）に認められ，主な有害事象は好中球減少症（56.0%，70 例），貧血（35.2%，44 例），リンパ球減少症（38.4%，48 例），及び血小板減少症（22.4%，28 例）であった。Grade 3 のアデノウイルス性肺炎を除き，Grade 3 又は 4 の有害事象による減量又は投与中止はなかった。
- 本薬の投与中止に至った有害事象は 1 例（0.8%，アデノウイルス性肺炎）であり，減量した被験者はいなかった。投与調節（投与中断又は投与スキップ）に至った有害事象は一定数認められたが，相対用量強度は高かった。
- 有害事象が死亡の主因と判断された Grade 5 の有害事象は 9 例（7.2%）で認められたが，いずれも本薬と関連はなく，9 例中 7 例（77.8%）は COVID-19 による死亡であった。
- CRS の発現割合は 72.0%であったが，Grade 3 の 1 件を除き，重症度は Grade 1 又は 2 であった。CRS に対する支持療法を受けた被験者は 81 例（64.8%）であり，主な支持療法はトシリズマブ又はコルチコステロイドの投与であった。CRS による本薬の投与中止及び死亡はなく，CRS の持続期間の中央値（範囲）は 2.0（1～9）日で，全て回復した。認められた CRS は支持療法等により管理可能であった。
- 神経毒性は 12.8%に発現し，最も発現割合の高い PT は頭痛（8.0%）であった。神経毒性により本薬の投与を中止した被験者はいなかった。主解析 CCO 時点で全ての神経毒性は消失していた。ICANS は 3.2%に発現した。ICANS はいずれも Grade 1 又は 2 であり，自然回復又は支持療法により回復した。

・ MM 患者は疾患の特性上，低γグロブリン血症及び免疫抑制により感染症のリスクが上昇することが知られている（Terpos 2015）。「感染症」の発現割合は 63.2%であり，Grade 3 又は 4 の「感染症」が 31.2%に発現した。8 例に Grade 5 の感染症が認められたが，MajesTEC-1 試験は COVID-19 パンデミックの時期と重複しており（Krejci 2021），1 例を除き COVID-19 による死亡であった。本薬と関連ありと判断された Grade 5 の感染症はなかった。認められた重篤な感染症は投与調節や支持療法によりおおむね管理可能であった。

MMY1002 試験 第 II 相パート

MMY1002 第 II 相パートにおける安全性の概要を以下に示す。

・ 全例に有害事象が認められ，Grade 3 又は 4 の有害事象は 23 例（88.5%）に発現した。10%以上に発現した Grade 3 又は 4 の有害事象は，好中球減少症（73.1%），リンパ球減少症（30.8%）及び貧血（19.2%）であった。

・ 本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

・ 有害事象が死亡の主因と判断された Grade 5 の有害事象が 2 例（7.7%，大腸穿孔及び多臓器機能不全症候群）で報告されたが，いずれも本薬との関連はなかった。

・ CRS は 80.8%の被験者に発現した。CRS の主な個別症状（5%以上）は発熱（20 例，76.9%）であった。いずれの事象も重症度は Grade 1 又は 2 であった。CRS に対する支持療法を受けた被験者は 21 例（80.8%）であり，17 例（65.4%）にトシリズマブ，3 例（11.5%）にコルチコステロイドが投与された。CRS は全て回復し，持続期間の中央値（範囲）は 3.0（1～24）日であった。

・ 神経毒性は 2 例（7.7%）に発現し，認められた事象は，頭痛及び傾眠（各 1 例）であった。いずれの事象も Grade 1 であり，支持療法を実施することなく消失した。ICANS は報告されなかった。

・ 感染症は 18 例（69.2%）の被験者に発現した。Grade 3 又は 4 の感染症は 3 例（11.5%）に発現した。いずれの感染症も投与調節（投与延期/投与スキップ）により臨床的に管理可能であり，死亡又は投与中止には至らなかった。日和見感染は 4 例（15.4%）に認められ，4 例全例にサイトメガロウイルス感染関連事象（サイトメガロウイルス感染 3 例，サイトメガロウイルス性脈絡網膜炎及びサイトメガロウイルス性肺炎，各 1 例）が発現した。サイトメガロウイルス感染関連事象の発現割合は，MajesTEC-1 試験［サイトメガロウイルス感染再燃，サイトメガロウイルス血症（各 1 例，0.8%）］と比較して，MMY1002 試験［サイトメガロウイルス感染（3 例，11.5%），サイトメガロウイルス性脈絡網膜炎及びサイトメガロウイルス性肺炎 各 1 例（3.8%）］で高かった。近年，日本人の若年層のサイトメガロウイルス抗体陽性率は低下傾向を示しているとの報告はあるものの，日本人成人のサイトメガロウイルス抗体陽性率は 80～90%であり，欧米と比較して高い（日本造血細胞移植学会 2022; 国立感染症研究所 2003）。このような疫学的背景に加え，MM 患者の多くが高齢者であることを考慮すると，日本人 MM 患者では非日本人 MM 患者と比較して，ウイルスの潜伏感染/持続感染の割合が高く，免疫抑制下でのウイルス再活性化のリスクが高いこ

と推測される。また，日和見感染を含む感染症は，海外で本薬の副作用として特定されており，明らかな民族差はないと考える。

CRS は本薬の作用機序から発現が想定される事象であり，ICANS を含む神経毒性は発現機序が明確ではないものの，T 細胞に作用する薬剤の各種治療で報告されている事象である。また，感染症は基礎疾患である MM が免疫機能低下を伴う免疫系細胞（形質細胞）の骨髄疾患であることから一般的な合併症の一つであり，本薬の作用機序も鑑み，発現リスクの増加が考えられる。これらを踏まえ，上記の臨床試験等の結果を考慮し，本薬の医薬品リスク管理計画では，CRS，神経毒性（ICANS を含む）及び重篤な感染症を本薬の重要な特定されたリスクとした。これらについてはプロトコルに準じた管理ガイドラインの周知が必要であり，添付文書で注意喚起を行う通常のリスク最小化活動に加えて，医療従事者に対して適正使用ガイドを用いて，臨床試験等における副作用概況，投与患者の選択基準，投与前・投与中の注意事項等に関する情報提供を行う。また，患者に対しては CRS 及び神経毒性（ICANS を含む）の初期症状の早期発見，医療機関での適切な早期診断・治療，重篤化を防ぐことを目的として，患者カードの提供を計画している。なお，通常の医薬品安全性監視活動に加えて特定使用成績調査（全例調査）を計画しており，使用実態を把握し，更なる検討を行う予定である。これらのリスク管理計画の遂行により，本薬投与に伴う CRS，神経毒性（ICANS を含む）及び重篤な感染症は管理可能と考える。

2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価

PI，IMiD 及び抗 CD38 抗体を含む複数の治療歴を有する再発又は難治性の MM 患者を対象とした MajesTEC-1 試験で，本薬単剤療法は高い ORR を示し，奏効は速やかで，深く持続的であった。また，一定の基準を達成し投与間隔を Q2W に変更した場合でも有効性は持続した。投与間隔変更の選択肢は投与スケジュールに柔軟性をもたせ，医療従事者及び患者の投与負担軽減に繋がる。抗 BCMA 療法の治療歴を有する再発又は難治性の MM 患者に対しても本薬単剤療法は良好な有効性を示した。

MajesTEC-1 試験で認められた本薬単剤療法の安全性プロファイルは良好であり，認められたリスクは本薬の作用機序等から想定されるリスクと一致しており，臨床的に管理可能であった。本薬の重要な特定されたリスクである CRS，神経毒性（ICANS を含む），及び重篤な感染症は，添付文書の重要な基本的注意等に記載することで注意喚起し，適正使用ガイド等を用いたリスク最小化計画を確実に実行する予定である。さらに，緊急時対応が可能な医療施設で造血器悪性腫瘍の治療に十分な知識及び経験を持つ医師のもとで投与することにより管理可能であると考える。

日本人 MM 患者でも，PI，IMiD 及び抗 CD38 抗体を含む複数の治療歴を有する日本人 MM 患者を対象とした MMY1002 試験で，非日本人 MM 患者で認められた有効性と同程度又はそれ以上の有効性が認められた。一定の基準を達成し投与間隔を Q2W に変更した場合でも非日本人 MM 患者と異なる傾向は認められなかった。安全性プロファイルも良好であり，日本人特有のリスクは認められなかったことから，PI，IMiD 及び抗 CD38 抗体を含む複数の治療歴を有する日本人 MM 患者でも本薬単剤療法のベネフィット・リスクバランスは良好であると考える。また，本薬

の PK，安全性，及び有効性に影響する内因性及び外因性の民族的要因はなく，MajesTEC-1 試験及び MMY1002 試験の結果でも再発又は難治性の MM 患者で臨床的に意義のある国内外差は認められていないことから，抗 BCMA 療法の治療歴を有する再発又は難治性の日本人 MM 患者においても本薬のベネフィット・リスクバランスは良好と考える。

PI，IMiD 及び抗 CD38 抗体を含む複数の治療歴を有する MM 患者に対する国内の治療選択肢として本薬と同じ BCMA 及び CD3 を標的としたエルラナタマブがあるが，本薬と直接比較した臨床試験はなく，明確な臨床的位置付けの説明は困難である。しかしながら，造血器悪性腫瘍に対する十分な知識・経験を持つ医師により，低体重患者では固定用量であるエルラナタマブよりも体重別用量である本薬の使用を検討するなど用量設定の違いによる使い分けや，各臨床試験の部分集団解析等の結果を含めた有効性及び安全性の結果等に基づき個々の患者の併存疾患及び治療歴等を考慮し，適切に治療法が選択されるものと考える。また，本薬は CAR-T 療法と比較し，繁雑な手順を要さず，速やかに治療開始可能な利点がある。

PI，IMiD 及び抗 CD38 抗体を含む複数の治療歴を有する MM 患者の予後は不良であり，その治療選択肢は極めて限定的である。この高いアンメットメディカルニーズに加えて，上述の本薬単剤療法の良好な有効性及び安全性プロファイルを踏まえると，ベネフィットはリスクを上回り，本薬は再発又は難治性の MM 患者に対して有用な治療選択肢となりうる。

参考文献

Dimopoulos MA, et al. Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2021;32(3):309-22.

Krejci M, et al. Outcome of COVID-19 infection in 50 multiple myeloma patients treated with novel drugs: single-center experience. Ann Hematol. 2021;100:2541-46.

Krishnan A, et al. Teclistamab versus real-world physician's choice of therapy in triple-class exposed relapsed/refractory multiple myeloma. J Comp Eff Res. 2023;12:e220186.

Kumar SK, et al. Natural history of relapsed myeloma, refractory to immunomodulatory drugs and proteasome inhibitors: a multicenter IMWG study. Leukemia. 2017;31:2443-8.

Mateos MV, et al. Comparative Efficacy of Teclistamab Versus Physician's Choice of Therapy in the Long-term Follow-up of APOLLO, POLLUX, CASTOR, and EQUULEUS Clinical Trials in Patients With Triple-class Exposed Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2023;23:385-93.

Moreau P, et al (2023a). Matching-Adjusted Indirect Treatment Comparison (MAIC) of Teclistamab Versus Selinexor-Dexamethasone for the Treatment of Patients with Triple-Class Exposed (TCE) Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM). Value in Health. 2023;26:S2.

Moreau P, et al (2023b). Comparative Efficacy of Teclistamab Versus Current Treatments in Real-World Clinical Practice in the Prospective LocoMMotion Study in Patients with Triple-Class-Exposed Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma. Adv Ther. 2023;40:2412-25.

Munshi NC, et al. Idecabtagene Vicleucel in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. N Engl J Med. 2021;384:705-16.

NCCN. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Multiple Myeloma. Version 3. 2024. March 2024.

Terpos E, et al. European myeloma network guidelines for the management of multiple myeloma-related complications. Haematologica. 2015;100:1254-66.

がん研究振興財団. がんの統計 〈2023 年版〉. 2023. Available from: https://ganjoho.jp/public/qa_links/report/statistics/pdf/cancer_statistics_2023_data_J.pdf Accessed 09 April 2024.

国立感染症研究所. サイトメガロウイルス感染症とは. 2003. Available from https://www.niid.go.jp/niid/ja/kansennohanashi/407-cmv-intro.html Accessed 09 April 2024.

日本血液学会. 造血器腫瘍診療ガイドライン 2023 年版. 2023.

日本骨髄腫学会. 多発性骨髄腫の診療指針 第 5 版. 文光堂. 2020.

日本造血・免疫細胞療法学会. 造血細胞移植ガイドライン ウイルス感染症の予防と治療 サイトメガロウイルス感染症（第 5 版）. 2022. Available from https://www.jstct.or.jp/uploads/files/guideline/01_03_01_cmv05.pdf Accessed 09 April 2024.

2.5.7 参考文献

2.5 臨床に関する概括評価の参考文献の掲載先を以下に示す。

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