目次

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法 3
2.7.1.1 背景及び概観 3
2.7.1.2 個々の試験結果の要約 8
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析 8
2.7.1.4 付録 10

略号一覧表

略号又は略称	名称及び内容
ADA	抗薬物抗体（anti-drug antibody）
BCMA	B 細胞成熟抗原（B-cell maturation antigen）
BQS	bioanalytical quality summary
CD	cluster of differentiation
ECLIA	電気化学発光免疫測定（electrochemiluminescence-based immunoassay）
FISH	fluorescent in situ hybridization
HLA-DR	human leukocyte antigen-DR isotype
HTRF	均一系時間分解蛍光（homogenous time resolved fluorescence）
IFN-γ	インターフェロンγ（interferon-γ）
Ig	免疫グロブリン（immunoglobulin）
IgG-4 PAA	免疫グロブリン G4-プロリン，アラニン，アラニン （immunoglobulin G4-proline, alanine, alanine）
IL	インターロイキン （interleukin）
IV	静脈内（intravenous）
LAG-3	lymphocyte activation gene 3
MM	多発性骨髄腫（multiple myeloma）
MRD	微小残存病変（minimal residual disease）
MSD	Meso Scale Discovery
PK	pharmacokinetics （薬物動態）
QC	品質管理（quality control）
sBCMA	可溶性 B 細胞成熟抗原（soluble B-cell maturation antigen）
SC	皮下（subcutaneous）
TIM-3	T-cell immunoglobulin and mucin domain 3
TNF-α	tumor necrosis factor-α

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

2.7.1.1 背景及び概観

テクリスタマブは，T リンパ球上に発現している cluster of differentiation（CD）3 受容体，及び多発性骨髄腫（MM）細胞，後期 B 細胞及び形質細胞の表面に発現している B 細胞成熟抗原（BCMA）を標的とする，完全長免疫グロブリン（Ig）G4-プロリン，アラニン，アラニン（IgG-4 PAA）をベースとするλ軽鎖二重特異性抗体である。二重結合部位を持つため，CD3+ T 細胞を BCMA 陽性細胞に近づけて T 細胞を活性化し，続いて BCMA 陽性細胞の細胞傷害をもたらすことができる。

再発又は難治性の MM の適応症での本申請にあたり実施した臨床試験の一覧を表 2.7.1-1 に要約した。

表 2.7.1-1 試験一覧

資料区分	相	試験	対象患者	試験デザイン	主要評価項目	実施地域
評価	I	64007957 MMY1001 (MajesTEC-1) (Part 1, 2)	PI，IMiD，及び抗 CD38 抗体の前治療歴を有する再発又は難治性の MM 患者	単群，多施設共同	DLT，安全性	海外
評価	II	64007957 MMY1001 (MajesTEC-1) (Part3)	PI，IMiD，及び抗 CD38 抗体の前治療歴を有する再発又は難治性の MM 患者	単群，多施設共同	有効性	海外
評価	I	64007957 MMY1002	PI，IMiD，及び抗 CD38 抗体の前治療歴を有する再発又は難治性の MM 患者	単群，多施設共同	DLT，安全性	日本
評価	II	64007957 MMY1002	PI，IMiD，及び抗 CD38 抗体の前治療歴を有する再発又は難治性の MM 患者	単群，多施設共同	有効性	日本

本 2.7.1 項では，本申請のために実施した上記試験において，使用した製剤情報並びに生体試料分析法［血清中テクリスタマブ濃度評価，抗テクリスタマブ抗体評価，抗テクリスタマブ中和抗体評価，血清中可溶性 BCMA（sBCMA）評価，immunophenotyping 評価，血清中サイトカイン評価，微小残存病変（MRD）評価，骨髄中形質細胞上 BCMA 発現量評価，及び細胞遺伝学的評価に用いた生体試料分析法］の要約を示す。

2.7.1.1.1 製剤及び細胞株の開発

テクリスタマブ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。

テクリスタマブの分子量は，主なグリコフォームである[redacted]として約 146 kDa である。

臨床試験で使用した製剤情報は表 2.7.1-付録-1 に記載した。

臨床試験で使用した製剤及び市販予定製剤は 10 mg/mL 製剤及び 90 mg/mL 製剤であり，その組成は，テクリスタマブ，酢酸ナトリウム三水和物，氷酢酸，精製白糖，ポリソルベート 20，エデト酸ナトリウム水和物及び注射用水である。

[redacted]試験（以下，[redacted]試験）期間中に，10 mg/mL 製剤の処方変更を行った。変更後の 10 mg/mL 製剤の処方は市販予定製剤と同一である。また，90 mg/mL 製剤の処方は開発中に変更しておらず，市販予定製剤と同一の成分及び分量である。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。

2.7.1.1.2　生体試料分析法

本申請のために実施した生体試料分析法の一覧を表 2.7.1-2 に示す。

表 2.7.1-2 生体試料分析法の一覧

分析法		報告書番号 添付資料番号
血清中テクリスタマブ濃度	ECLIA 法	CP2016V-126 【5.3.1.4.1】
抗テクリスタマブ抗体	ECLIA 法	CP2017V-034 【5.3.1.4.2】
抗テクリスタマブ中和抗体	HTRF 免疫測定法	CP2019V-021 【5.3.1.4.3】
血清中 sBCMA	ECLIA 法	CP2017QS-019 【5.3.1.4.4】
血清中サイトカイン	ECLIA 法	608444 BQS Report, 608445 BQS Report 【5.3.1.4.5】，【5.3.1.4.6】
	Bead-based Immunoassay 法	608387 BQS Report 【5.3.1.4.7】
Immunophenotyping	フローサイトメトリー法	608976 BQS Report 【5.3.1.4.8】
微少残存病変	次世代シークエンス法	608450 BQS Report 【5.3.1.4.9】
骨髄中形質細胞上 BCMA 発現量	フローサイトメトリー法	TR2021V-014 【5.3.1.4.10】
細胞遺伝学的評価	FISH 法	608446 BQS Report 【5.3.1.4.11】

BCMA= B 細胞成熟抗原，ECLIA=電気化学発光免疫測定，FISH=fluorescent in situ hybridization，HTRF=均一系時間分解蛍光，sBCMA=可溶性 B 細胞成熟抗原

2.7.1.1.3　血清中テクリスタマブ濃度の分析法

【5.3.1.4.1】

ヒト血清中テクリスタマブ濃度は Meso Scale Discovery（MSD）プラットフォームを用いた電気化学発光免疫測定（ECLIA）法で評価した。

ヒト血清中テクリスタマブ濃度の分析法の詳細は，バリデーション報告書（【5.3.1.4.1】CP2016V-126）に記載した。本分析法のバリデーションパラメータを表 2.7.1-付録-2 に要約する。

ECLIA 法によるヒト血清中テクリスタマブ濃度の分析手順の概略を以下に示す。

1. 品質管理（QC）試料及び血清試料を室温に戻し，ブランクのヒト血清と混合する。
2. ブロッキングとして，アッセイプレートにアッセイバッファーを添加し，30 分間振盪しながらインキュベートする。
3. 捕捉溶液として，ビオチン標識ヒト CD3 Epsilon ペプチドを含む溶液を調製し，最終濃度が 0.5 µg/mL になるように希釈する。
4. ブロッキングの終了時に，アッセイバッファーを除去する。
5. 補足溶液をアッセイプレートに添加し，室温で振盪しながらインキュベートする。
6. プレートを洗浄し，較正用試料，QC 試料及び血清試料をアッセイプレートに添加する。
7. アッセイプレートを室温で振盪しながらインキュベートする。
8. インキュベーション後，プレートを洗浄し，Sulfo-Tag 標識 BCMB164（テクリスタマブの BCMA 結合領域に対する特異的抗体）を含んだ検出溶液をプレートに添加し，さらに室温で振盪しながらインキュベートする。
9. インキュベーション後，プレートを洗浄し，電気化学発光シグナルを MSD Sector Imager で検出する。
10. テクリスタマブ濃度は，Watson Laboratory Information Management System application ™ において，5-パラメータ対数ロジスティック自動推定回帰（$1/Y^2$ 重み付け）を用いて標準曲線から補間して算出する。

血清中テクリスタマブの定量下限は 0.00050 µg/mL であった。

2.7.1.1.4 抗テクリスタマブ抗体の分析法

【5.3.1.4.2】

抗テクリスタマブ抗体は MSD プラットフォームを用いた ECLIA 法で評価した。

抗テクリスタマブ抗体の分析法の詳細は，バリデーション報告書（【5.3.1.4.2】CP2017V-034）に記載した。本分析法のバリデーションパラメータを表 2.7.1-付録-3 に要約する。

抗テクリスタマブ抗体の分析法は，スクリーニング，特異性確認評価，抗体価評価，及び特性評価のために開発され，バリデーションが行われた。スクリーニングアッセイは，血清試料中のテクリスタマブに対する ADA 陽性の可能性のある試料を検出するために用いる。抗体価評価法は血清試料中の ADA 反応性を準定量的に評価する方法としてバリデートした。特異性確認評価では，血清試料にビオチン標識テクリスタマブ，Sulfo-Tag 標識テクリスタマブ及び 100 µg/mL のテクリスタマブを添加し，ADA 陽性の可能性のある血清試料がテクリスタマブに特異的かを判別する方法としてバリデートした。また，特性評価では，試験試料にビオチン標識テクリスタマ

ブ，Sulfo-Tag 標識テクリスタマブとともに CNTO 9264（テクリスタマブの CD3 結合領域特異的抗体）又は JNJ-63705473（テクリスタマブの BCMA 結合領域特異的抗体）を添加し，ADA 陽性試料が BCMA 及び又は CD3 結合領域に特異的であるかどうかを決定する方法としてバリデートした。

ブリッジング法による ADA の分析手順の概略を以下に示す。

1. 血清試料をビオチン標識テクリスタマブ及び Sulfo-Tag 標識テクリスタマブと同時にインキュベートする。
2. ビオチン標識テクリスタマブをストレプトアビジンでコーティングしたプレート上で捕捉し，非結合タンパク質を洗浄除去する。
3. リードバッファーの添加後，MSD Sector Imager でシグナルを検出する。

2.7.1.1.5 抗テクリスタマブ中和抗体の分析法

【5.3.1.4.3】

抗テクリスタマブ中和抗体を均一系時間分解蛍光（HTRF）免疫測定法で評価した。

抗テクリスタマブ中和抗体の分析法の詳細は，バリデーション報告書（【5.3.1.4.3】CP2019V-021）に記載した。本分析法のバリデーションパラメータを表 2.7.1-付録-4 に要約する。

本分析法を用いて，BCMA 又は CD3 受容体結合領域のいずれかに特異的なテクリスタマブに対する ADA の中和活性を評価した。

HTRF 免疫測定法による中和抗体の分析手順の概略を以下に示す。

1. 試験試料をストレプトアビジンコーティングされた磁気ビーズに結合したビオチン標識ヤギ抗ヒト BCMA ポリクローナル抗体で前処理し，sBCMA を除去する。
2. 親和性捕捉溶出法で試料マトリックスから中和抗体を精製する。
3. 前処理した試料を Terbium cryptate 標識テクリスタマブとともにインキュベートする。
4. Plate reader で検出する。

2.7.1.1.6 血清中 sBCMA の分析法

【5.3.1.4.4】

ECLIA 法による血清試料中の sBCMA の分析法の詳細は，バリデーション報告書（【5.3.1.4.4】CP2017QS-019）に記載した。本分析法のバリデーションパラメータを表 2.7.1-付録-5 に要約する。

ECLIA 法による血清中 sBCMA の分析手順の概略を以下に示す。

1. 血清試料，sBCMA 較正用試料，及び sBCMA 対照試料をアッセイバッファーで希釈する。
2. ビオチン標識抗ヒト BCMA 抗体，Sulfo-Tag 標識抗ヒト BCMA 抗体，及びテクリスタマブを含むマスターミックスで希釈する。

3. 試料をマスターミックスと共にインキュベートした後，ストレプトアビジン MSD プレートに添加する。
4. インキュベート後，洗浄し，適切なリードバッファーを添加し，MSD プラットフォームを用いてシグナルを検出する。

血清中 sBCMA の定量下限は 1.0000 ng/mL であった。

2.7.1.1.7 血清中サイトカインの分析法

2.7.1.1.7.1 MSD ECLIA 法

【5.3.1.4.5】,【5.3.1.4.6】

ECLIA 法による血清試料中の 11 種類のサイトカイン（IFN-γ，IL-10，IL-12p70，IL-13，IL-1β，IL-2，IL-4，IL-6，IL-8，TNF-α 及び IL-2Rα）の分析法の詳細は，バリデーション報告書（【5.3.1.4.5】608444 bioanalytical quality summary（BQS）Report 及び【5.3.1.4.6】608445 BQS Report）に記載した。Proinflammatory Panel 1 (MSD V-PLEX PLUS Human Kit, Catalog #K15049G) を用いて IFN-γ，IL-10，IL-12p70，IL-13，IL-1β，IL-2，IL-4，IL-6，IL-8 及び TNF-α を，MSD U-PLEX Human Kit (Catalog #K151XGK)を用いて IL-2Rα を測定した。

ECLIA 法による血清中サイトカインの分析手順の概略を以下に示す。

1. 捕捉抗体でプレコートした MULTI-SPOT プレートに試料を添加し，室温でインキュベートする。
2. 洗浄後，電気化学発光標識（MSD SULFO-TAG™）を結合させた検出抗体を含む溶液をプレートに添加し，さらにインキュベートする。
3. 最終洗浄後，電気化学発光に適した化学環境を作り出す MSD バッファーを添加し，MSD プラットフォームを用いてシグナルを検出する。

2.7.1.1.7.2 Bead-based Immunoassay 法

【5.3.1.4.7】

MajesTEC-1 試験第 I 相パートでは Bead-based Immunoassay 法である Cytokine Panel 13，Serum assay を用いて 13 種類のサイトカイン（IL2R，IL12，IFN-γ，IL-4，IL-5，IL-10，IL-13，IL-1β，IL-6，IL-8，TNF-α，IL-2 及び IL-17）を評価した。Cytokine Panel 13，Serum assay の詳細は，バリデーション報告書（【5.3.1.4.7】608387 BQS Report）に記載した。

2.7.1.1.8 Immunophenotyping

【5.3.1.4.8】

T 細胞活性化は，Navigate BioPharma Services の T-Cell-CD38 フローサイトメトリーパネルを用いて測定した。このパネルには，特定の T 細胞サブセット（CD3，CD8 及び CD4）を検出するた

めの抗体と，CD25，PD-1，CD38，HLA-DR，TIM-3，LAG-3 などの活性化マーカーが含まれる。

CD8 陽性及び CD4 陽性 T 細胞，並びに CD19 陽性 B 細胞の絶対数は，BD Biosciences 製既製 TBNK キット及び Beckman Coulter 製 AQUIOS TBNK アッセイを用いて測定した。

分析法の詳細は，バリデーション報告書（【5.3.1.4.8】608976 BQS Report）に記載した。

2.7.1.1.9 MRD の分析法

【5.3.1.4.9】

clonoSEQ ® Assay は次世代シークエンスによる MRD 分析法である。本分析法の詳細はバリデーション報告書（【5.3.1.4.9】608450 BQS Report）に記載した。本分析法では，骨髄試料 DNA を用いて，IgH（VDJ），IgH（DJ），IgK，IgL 及び BCL1/IgH(J)/BCL2/IgH(J)転座の同定及び定量が可能であり，MM 患者の検体を用いて 10^{-6}~10^{-4} 感度の MRD 頻度を定量評価可能である。

2.7.1.1.10 骨髄中形質細胞上 BCMA 発現量の分析法

【5.3.1.4.10】

フローサイトメトリーによる骨髄中形質細胞上 BCMA 発現量の分析法の詳細は，バリデーション報告書（【5.3.1.4.10】TR2021V-014）に記載した。

2.7.1.1.11 細胞遺伝学的評価の分析法

【5.3.1.4.11】

骨髄試料を用いて，fluorescent in situ hybridization（FISH）法により，高リスクの予後と関連する遺伝子異常［del(17p13)，t(4;14)，t(14;16)及び 1q21 での増幅］を検出した。骨髄試料から得た形質細胞を CD138 細胞表面マーカーの発現に基づいた磁気細胞ソーティングにより濃縮し，FISH 分析に用いた。細胞遺伝学的評価の分析法の詳細は，バリデーション報告書（【5.3.1.4.11】608446 BQS Report）に記載した。

2.7.1.2 個々の試験結果の要約

本申請にあたり，絶対的及び相対的バイオアベイラビリティ試験をはじめとする生物薬剤学試験は実施していない。

2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.1.3.1 絶対的バイオアベイラビリティ

テクリスタマブ皮下（SC）投与のテクリスタマブ静脈内（IV）投与に対する絶対的バイオアベイラビリティは，MajesTEC-1 試験第 I 相パートのテクリスタマブ SC 投与及びテクリスタマブ IV 投与データのノンコンパートメント薬物動態解析を用いて推定した。定常状態における投与

間隔ごとの AUC に基づき推定されたテクリスタマブ SC 投与の絶対的バイオアベイラビリティは 69.2%であった。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母集団薬物動態解析に基づき推定した，テクリスタマブ SC 投与の絶対的バイオアベイラビリティは 67.2%であり，ノンコンパートメント薬物動態解析に基づいた推定値と同程度の値が推定された。

2.7.1.3.2 製剤変更の臨床試験への影響

MajesTEC-1 試験第 I 相パートでは，10 mg/mL 製剤第 I 相試験用製剤を用いて SC 投与（step-up 投与及び目標用量投与）を開始した。0.72 mg/kg SC 投与コホートにおいて，step-up 投与では 10 mg/mL 第 I 相試験用製剤を，目標用量投与では 90 mg/mL 第 I 相試験用製剤をそれぞれ投与するように変更した。0.72 mg/kg SC 投与コホートにおいて，10 mg/mL 第 I 相試験用製剤と 90 mg/mL 第 I 相試験用製剤の予備的な PK 比較を行った結果，限られた例数ではあるが，明らかな差は認められなかった（表 2.7.1-3）。

MajesTEC-1 試験第 II 相パートは第 I 相試験用製剤を用いて試験を開始し，市販予定製剤が利用可能となった時点で市販予定製剤に移行した。MajesTEC-1 試験第 II 相パートの被験者の大部分（84.2%）が市販予定製剤の投与を 1 回以上受けた。また，6.0 mg/kg SC 投与コホートにおいて，90 mg/mL 第 I 相試験用製剤と 90 mg/mL 市販予定製剤の予備的な PK 比較を行った結果，限られた例数ではあるが，明らかな差は認められなかった（表 2.7.1-4）。

64007957MMY1002 試験（MMY1002 試験）第 I 相パートは第 I 相試験用製剤を用いて試験を開始し，市販予定製剤が利用可能となった時点で市販予定製剤に移行した。第 II 相パートでは，10 mg/mL 市販予定製剤及び 90 mg/mL 市販予定製剤を使用した。

製剤開発にあたり，変更の前後での製剤は同等／同質であることが示されていること【2.3.S.2.6】，及び製剤間で PK に明らかな差は認められなかったことから，MajesTEC-1 試験及び MMY1002 試験における製剤の切替えについて，臨床試験結果への影響はないと考えられる。

表 2.7.1-3 0.72 mg/kg SC 投与コホートにおける，10 mg/mL 第 I 相試験用製剤と 90 mg/mL 第 I 相試験用製剤の予備的な PK 比較（Cycle 1 Day 1）

Parameter	Geometric Mean		Geometric Mean Ratio, %	CV, %
	10 mg/mL Phase 1 DP (reference)	90 mg/mL Phase 1 DP (test)		
N	7[a]	3		
C_{max}, µg/mL	3.95	5.69	144.06	64.0
AUC_{tau}, h.µg/mL	648	757	116.81	48.4

AUC_{tau}=area under the concentration-time curve during a dosing interval; C_{max}=maximum observed serum concentration; CV=coefficient of variation; DP=drug product; N= number of subjects with evaluable pharmacokinetic data; SC=subcutaneous.

[a] n=6 for AUC_{tau}.

表 2.7.1-4 6.0 mg/kg SC 投与コホートにおける，90 mg/mL 第 I 相試験用製剤と 90 mg/mL 市販予定製剤の予備的な PK 比較（Cycle 1 Day 1）

Parameter	Geometric Mean		Geometric Mean Ratio, %	CV, %
	Phase 1 DP 90 mg/mL (reference)	Pivotal DP 90 mg/mL (test)		
N	4	5		
C_{max}, µg/mL	43.5	38.1	87.57	43.7
AUC_{tau}, h.µg/mL	5858	5283	90.18	44.8

AUC_{tau}=area under the concentration-time curve during a dosing interval; C_{max}=maximum observed serum concentration; CV=coefficient of variation; DP=drug product; N=number of subjects with evaluable pharmacokinetic data; SC=subcutaneous.

2.7.1.4 付録

表 2.7.1-付録-1 臨床試験に用いた製剤情報

DP Batch Name (DS Batch Number)	Date of Manufacture	Dosage Form (Concentration)	Manufacturing Process	Use (Relevant Clinical Trial #(s)[a,b])
[redacted]	[redacted]20[redacted]	[redacted]in vial (10 mg/mL)	Phase 1/2-[redacted]	Clinical studies ([redacted])
	[redacted]20[redacted]	[redacted]in vial (10 mg/mL)	Phase 1/2-[redacted]	Clinical studies ([redacted])
	[redacted]20[redacted]	[redacted]in vial (10 mg/mL)	Phase 1/2-[redacted]	Clinical studies ([redacted])
	[redacted]20[redacted]	[redacted]in vial (90 mg/mL)	Phase 1/2-[redacted]	Clinical studies ([redacted])
	[redacted]20[redacted]	[redacted]in vial (90 mg/mL)	Phase 1/2-[redacted]	Clinical studies ([redacted])
	[redacted]20[redacted]	Liquid in vial (10 mg/mL)	Late Phase/Commercial	Clinical studies ([redacted])
	[redacted]20[redacted]	Liquid in vial (90 mg/mL)	Late Phase/Commercial	Clinical studies ([redacted])
	[redacted]20[redacted]	Liquid in vial (10 mg/mL)	Late Phase/Commercial	Clinical studies/[redacted]
	[redacted]20[redacted]	Liquid in vial (10 mg/mL)	Late Phase/Commercial	Clinical studies/[redacted] ([redacted])
	[redacted]20[redacted]	Liquid in vial (90 mg/mL)	Late Phase/Commercial	Clinical studies/[redacted] ([redacted])
	[redacted]20[redacted]	Liquid in vial (90 mg/mL)	Late Phase/Commercial	Clinical studies/[redacted] ([redacted])
	[redacted]20[redacted]	Liquid in vial (90 mg/mL)	Late Phase/Commercial	Clinical studies/[redacted] ([redacted])
	[redacted]20[redacted]	Liquid in vial (10 mg/mL)	Late Phase/Commercial	Clinical studies/[redacted] ([redacted])
	[redacted]20[redacted]	Liquid in vial (90 mg/mL)	Late Phase/Commercial	Clinical studies ([redacted])
	[redacted]20[redacted]	Liquid in vial (90 mg/mL)	Late Phase/Commercial	Clinical studies ([redacted])

[redacted]

[redacted]

[redacted]

表 2.7.1-付録-2 血清中テクリスタマブ濃度の分析法に関する バリデーションの概要

Validation Report	Mod5.3.1.4.1/CP2016V-126	
Assay Type	ECLIA	
Materials Used for Calibration Curve and Concentration	Standard curve calibrators; 0.00050, 0.00100, 0.00200, 0.00400, 0.00800, 0.01600, 0.03200, 0.06400 µg/mL	
Validated Assay Range	0.00050-0.06400 µg/mL	
Minimum Required Dilution	1/1	
Standard Curve Fit	5 PL Auto-estimate regression with $1/Y^2$ weighting in Watson LIMS™	
Calibration Curve Performance During Accuracy and Precision	Number of standard curve calibrators from LLOQ to ULOQ	8
QCs Performance During Accuracy and Precision	Cumulative accuracy (%bias) from LLOQ to ULOQ	-4.30 to -12.00%
Selectivity and Matrix Effect	Healthy: acceptable recovery in 10 out of 10 individuals, all results for all un-spiked individuals below LLOQ Multiple myeloma: acceptable recovery in 10 out of 10 individuals, all results for all un-spiked individuals below LLOQ	
Interference and Specificity	Presence of anti-drug anti-CD3 antibody at 200 ng/mL and 500 ng/mL does not affect recovery of teclistamab at MQC and LLOQ concentrations Presence of anti-drug anti-BCMA antibody at 200 ng/mL and 500 ng/mL does not affect recovery of teclistamab at MQC and LLOQ concentrations Presence of a non-neutralizing anti-human Fc antibody at 200 ng/mL and 500 ng/mL does not affect recovery of teclistamab at MQC and LLOQ concentrations Presence of recombinant human BCMA target protein does affect recovery of teclistamab at LLOQ concentrations when tested at molar ratios of 10:1 (recombinant human BCMA: teclistamab), but does not affect recovery at lower molar ratios	
Hemolysis Effect	No percentage of hemolyzation affects the recovery of teclistamab at the LLOQ concentration	
Lipemic Effect	Low, medium, or high lipemic levels do affect the recovery of teclistamab at the LLOQ concentration in 4 out of 6 samples tested	
Dilution Linearity and Hook Effect	Dilutional linearity demonstrated. No hook effect present at 1/1 dilution of a 30.00000 µg/mL spike	
Bench-top/Sample Stability	Room temperature: up to 7 days 4°C: 4 weeks -20°C: 5 weeks	
Freeze-thaw Stability	8 cycles	
Long-term Storage (-70°C)	Up to 5 years (actual: 1938 days)	
Parallelism	100% passing rate	

BCMA=B-cell maturation antigen; CD=cluster of differentiation; ECLIA=electrochemiluminescence-based immunoassay; Fc=fragment crystallizable; LLOQ=lower limit of quantification; MQC=mid quality control; PL=parameter logistic; QC=quality control; ULOQ=upper limit of quantification.

表 2.7.1-付録-3 抗テクリスタマブ抗体の分析法に関するバリデーションの概要

<table>
<tr><td>Validation Report</td><td>Mod5.3.1.4.2/CP2017V-034</td></tr>
<tr><td>Validation Period</td><td>08 March 2017 to 05 May 2017</td></tr>
<tr><td>Assay Type</td><td>ECLIA</td></tr>
<tr><td>Liquid Handling Procedure</td><td>Manual</td></tr>
<tr><td>Assay Result Type</td><td>Normalized ECL value (by the naïve serum consistency control)</td></tr>
<tr><td>Minimum Dilution</td><td>1/20</td></tr>
<tr><td>Replicates</td><td>N=4 for the naïve serum consistency control. N=2 for all other controls and samples</td></tr>
<tr><td>CV Criteria</td><td>≤30.0% for ECL ≤100. ≤20.0% for ECL >100</td></tr>
<tr><td>Sensitivity</td><td>The most sensitive value of control anti-drug antibody (ADA) BCMB164 (anti-teclistamab) detected in undiluted naïve healthy human serum was 12.3 ng/mL</td></tr>
<tr><td>Specificity</td><td>Teclistamab competitively inhibited an anti-CD3 specific antibody control and an anti-BCMA specific antibody control</td></tr>
<tr><td>Selectivity (Recovery)</td><td>Recovery at 100 ng/mL of an anti-CD3 specific antibody (CD3B253) of teclistamab in human serum was between 62.5% and 101.6% compared with assay diluent
Recovery at 12 ng/mL of an anti-BCMA specific antibody (BCMB164) of JNJ-64007957 in human serum was between 48.2% and 104.5% compared with assay diluent</td></tr>
<tr><td>Interference</td><td>
<table>
<tr><td>Sample Description</td><td>Maximum Drug Concentration Tolerated
Screening Method</td></tr>
<tr><td>100 ng/mL CD3B253 in nNHS</td><td>25 µg/mL</td></tr>
<tr><td>1000 ng/mL CD3B253 in nNHS</td><td>100 µg/mL</td></tr>
<tr><td>12 ng/mL BCMB164 in nNHS</td><td>6.25 µg/mL</td></tr>
<tr><td>100 ng/mL BCMB165 in nNHS</td><td>50 µg/mL</td></tr>
</table>
Tolerance to unrelated ADA: pre-incubation with 100 µg/mL of an unrelated ADA , GP5B7 did not cause interference in the assay

Tolerance to unrelated biologic: pre-incubation with 100 µg/mL of an unrelated biologic, B23B49xB23B163 did not cause interference in the assay</td></tr>
<tr><td>Study Phase Bioanalysis Acceptance Criteria for Controls</td><td>CC for screening, titration, and specificity methods:
Diluent CC: ≤7.56 NV
Naïve serum CC: ≤155 ECL
Low anti-CD3 ADA CC (100 ng/mL CD3B253 in nNHS): 3.29 to 6.80 NV, inclusive
High anti-CD3 ADA CC (1000 ng/mL CD3B253 in nNHS): ≥13.12 NV
Low anti-BCMA ADA CC (12 ng/mL BCMB164 in nNHS): 2.28 to 5.09 NV, inclusive
High anti-BCMA ADA CC (100 ng/mL BCMB164 in nNHS): ≥21.12 NV</td></tr>
<tr><td>Cut Points (Healthy and Multiple Myeloma)</td><td>Screening Method:
Healthy: ≥1.86 NV
Multiple Myeloma: ≥3.00 NV
Titration Method: ≥7.57 NV</td></tr>
</table>

	Specificity Method: samples from healthy subjects are classified *ADA POSITIVE* to teclistamab if the following conditions are met: Inhibited sample: signal is inhibited by ≥37.8% in the presence of teclistamab Samples from subjects with multiple myeloma are classified *ADA POSITIVE* to teclistamab if the following conditions are met: Inhibited sample: signal is inhibited by ≥49.4% in the presence of teclistamab
Dilutability	Serial 1/2 dilutions of ADA resulted in a decline in the assay signal and justified relevance of the titration method Specificity method testing may be repeated using a greater dilution of sample if the NV of the sample, in the absence of teclistamab, is ≥46.65 NV and the percent inhibition result is less than the applicable specificity inhibition cut point. If the NV is ≥46.65 NV and the inhibition result is greater than or equal to the applicable specificity inhibited cut point, the result is acceptable.
Precision	Screening method: Intra-assay CV: 2.0% to 2.1% for the low ADA consistency controls Inter-assay CV: 10.3% to 12.3% for the low ADA consistency controls Specificity method (%inhibition): Inter-assay SD: 0.7% to 0.9% for the high ADA specificity controls inhibited by teclistamab
Robustness	Batch size: up to 6 MSD plates Plate dry time (prior to read buffer addition): within 8 minutes Read buffer incubation: within 4 minutes Plate lot: Z0021241, Z0021120 Plate washer model: ELx405 auto model and ELx Select 405TS
Sample Stability	Freeze/thaw: Up to 5 freeze/thaw cycles when thawed overnight at 4°C Up to 1 freeze/thaw cycle when thawed for 5 minutes at 37°C Storage: The long-term stability assessment for teclistamab has been completed. The naïve matrix control and LCC01 is stable at 4°C for up to 3 months. The LCC02 is stable at 4°C for up to 2 months. Stability at -20°C was assessed for LCC01 and LCC02 and were found to be stable for up to 3 months. Stability at -70°C was assessed for LCC01 and LCC02 and were found to be stable for up to 36 months.

ADA=anti-drug antibody; BCMA=B-cell maturation antigen; CC=consistency control; CD3=cluster of differentiation 3; CD3B253=murine anti-CD3 variable region specific monoclonal antibody; CV=coefficient of variation; ECL=electrochemiluminescence; ECLIA=electrochemiluminescence-based immunoassay; MSD=Meso Scale Discovery; nNHS=naïve normal human serum; NV=normalization value; SD=standard deviation.

表 2.7.1-付録-4 抗テクリスタマブ中和抗体の分析法に関するバリデーションの概要

Validation Report	Mod5.3.1.4.3/CP2019V-021
Validation Period	04 February 2019 to 22 March 2019
Assay Type	A competitive ligand-binding NAb assay using HTRF detection technology
Assay Result Type	%INH of the assay signal derived from the Normalization Control $\%INH=[1 - (HTRF_{Sample} - HTRF_{Background\ Control})/(HTRF_{Normalization\ Control} - HTRF_{Background\ Control})]\times 100$
Minimum Required Dilution	1:10 dilution
Cut Point	%INH ≥7.68% indicates that the test sample is NAb positive for the green channel (BCMA binding function) %INH ≥9.29% indicates that the test sample is NAb positive for the red channel (CD3 binding function)
Study Phase Bioanalytical Acceptance Criteria for the Assay Controls and Inter-replicate CV	Acceptance ranges for the assay controls: Green Channel (NAb control BCMB164) High Positive Consistency Control: 30.55%INH to 64.98%INH, inclusive Low Positive Consistency Control: 13.48%INH to 53.32%INH, inclusive The %INH of the High Positive Consistency Control should be higher than the %INH of the Low Positive Consistency Control Negative Consistency Control: <7.68%INH Normalization Control: 3322.71 to 10723.71 HTRF units, inclusive Background Control: 422.73 to 751.95 HTRF units, inclusive Red Channel (NAb control CD3B264) High Positive Consistency Control: 8.49%INH to 64.62%INH, inclusive Low Positive Consistency Control: 10.88%INH to 57.41%INH, inclusive The %INH of the High Positive Consistency Control should be higher than the %INH of the Low Positive Consistency Control Negative Consistency Control: <9.29%INH Normalization Control: 3314.49 to 24221.81 HTRF units, inclusive Background Control: 897.92 to 1058.54 HTRF units, inclusive Inter-replicate CV cutoff: ≤25.00%
Sensitivity	Green channel: 174.01 ng/mL in neat serum as determined by the monoclonal positive NAb control Red channel: 57.98 ng/mL in neat serum as determined by the monoclonal positive NAb control
Specificity	Five ADAs specific to other monoclonal antibody therapeutics generated negative results in the NAb assay
Selectivity	Drug tolerance limit: Green channel (NAb control BCMB164) 0.5 µg/mL of the monoclonal positive NAb control could be detected in the presence of exogenous teclistamab at the maximum concentration of 65.44 µg/mL in neat human serum 1 µg/mL of the monoclonal positive NAb control could be detected in the presence of exogeneous teclistamab at the maximum concentration of 175.05 µg/mL in neat human serum

	Red channel (NAb control CD3B264) 0.5 µg/mL of the monoclonal positive NAb control could be detected in the presence of exogenous teclistamab at the maximum concentration of 70.08 µg/mL in neat human serum 1 µg/mL of the monoclonal positive NAb control could be detected in the presence of exogeneous teclistamab at the maximum concentration of 141.50 µg/mL in neat human serum Target tolerance limit: Green channel 1.45 µg/mL of the exogenous soluble BCMA out-competed the labeled BCMA-green dye acceptor in neat human serum, producing false positive NAb results at and above this concentration Red channel 52.97 ng/mL of the exogenous soluble CD3 out-competed the labeled CD3-d2 acceptor in neat human serum, producing false positive NAb results at and above this concentration Matrix interference in lipemic and hemolyzed serum samples: For both green and red channels, none of the lipemic or hemolyzed serum samples produced a %INH greater than the cut point. For both green and red channels, none of the lipemic or hemolyzed serum samples spiked with NAb control at LPC concentration produced a %INH outside of the control acceptance range
Precision	Intra-assay CVs: Green channel 2.07% mean CV for the High Positive Consistency Control 3.44% mean CV for the Low Positive Consistency Control Red channel 1.87% mean CV for the High Positive Consistency Control 1.63% mean CV for the Low Positive Consistency Control Inter-assay CVs: Green channel 9.43% CV for the High Positive Consistency Control 11.88% CV for the Low Positive Consistency Control Red channel 10.18% CV for the High Positive Consistency Control 9.66% CV for the Low Positive Consistency Control
Robustness	(1) The teclistamab NAb assay remained reproducible when a different Envision plate reader and different lots of critical reagents were used in the assay (2) The NAb assay could tolerate changes in assay incubation time at the following steps: • Acid treatment of test samples (between 20 and 40 minutes) • Pre-read incubation period (HTRF reaction occurs here, between 7 and 13 minutes
Stability	Freeze/thaw stability: Compared with the fresh preparation, the %Restoration for the freeze/thaw consistency controls:

	Green channel High Positive Consistency Control ranges from 97.44 to 104.24 Low Positive Consistency Control ranges from 96.39 to 109.83 Red channel High Positive Consistency Control ranges from 101.34 to 119.19 Low Positive Consistency Control ranges from 98.33 to 108.51 Storage at -70°C for up to 41 days: Compared with the fresh preparation, the %Restoration for the -70°C stored consistency controls: Green channel High Positive Consistency Control is 98.2% Low Positive Consistency Control is 100.19% Red channel High Positive Consistency Control is 101.59% Low Positive Consistency Control is 94.64% Storage at 4°C for up to 41 days: Compared with the fresh preparation, the %Restoration for the 4°C stored consistency controls: Green channel High Positive Consistency Control is 102.17% Low Positive Consistency Control is 108.39% Red channel High Positive Consistency Control is 105.16% Low Positive Consistency Control is 103.72%

ADA=anti-drug antibody; BCMA=B-cell maturation antigen; CD3=cluster of differentiation 3; CV=coefficient of variation; HTRF=homogenous time resolved fluorescence; INH=inhibition; LPC=low positive control; NAb=neutralizing antibody.

表 2.7.1-付録-5 血清中 sBCMA 分析法に関するバリデーションの概要

<table>
<tr><td>Qualification Report</td><td>Mod5.3.1.4.4/CP2017QS-019</td></tr>
<tr><td>Qualification Period</td><td>30 March 2017 to 04 April 2017</td></tr>
<tr><td>Assay Type</td><td>ECLIA</td></tr>
<tr><td>Standard Curve Fit</td><td>5 PL Auto-estimate regression with $1/Y^2$ weighting in Watson LIMS™</td></tr>
<tr><td>Standard Curve Range</td><td>0.01000 ng/mL to 7.29000 ng/mL define the standard curve limits of qualification</td></tr>
<tr><td>Minimum Required Dilution</td><td>1/100</td></tr>
<tr><td>Maximum Required Dilution</td><td>1/10000</td></tr>
<tr><td>Lowest Quantifiable Concentration in a Sample</td><td>1.00000 ng/mL</td></tr>
<tr><td>Highest Quantifiable Concentration in a Sample</td><td>72900.00000 ng/mL</td></tr>
<tr><td>Standard/Calibration Curve</td><td>
<table>
<tr><th>Run ID #</th><th>Met Target Performance?</th><th># Meeting Target Performance</th><th>Total # Curve Points</th></tr>
<tr><td>1</td><td>Yes</td><td>14</td><td>14</td></tr>
<tr><td>2</td><td>Yes</td><td>14</td><td>14</td></tr>
<tr><td>3</td><td>Yes</td><td>14</td><td>14</td></tr>
<tr><td>4</td><td>Yes</td><td>14</td><td>14</td></tr>
</table>
All calibration curves met standard/calibration curve performance targets
</td></tr>
<tr><td>Accuracy and Precision</td><td>
<table>
<tr><th>Control (ng/mL)</th><th>Diluted Conc. (ng/mL)</th><th>Dilution</th><th>%Bias</th><th>Inter-assay %CV</th><th>%Total Error</th></tr>
<tr><td>HQC (550.00000)</td><td>5.50000</td><td>1/100</td><td>0.30</td><td>3.66</td><td>3.96</td></tr>
<tr><td>MQC (27.00000)</td><td>0.27000</td><td>1/100</td><td>1.24</td><td>6.43</td><td>7.67</td></tr>
<tr><td>LQC (3.00000)</td><td>0.03000</td><td>1/100</td><td>2.62</td><td>6.81</td><td>9.43</td></tr>
</table>
Samples met accuracy/precision performance targets
</td></tr>
<tr><td>Selectivity</td><td>
<table>
<tr><th>Spike Conc. (ng/mL)</th><th>Number of Subjects</th><th>Samples Within Performance Target</th></tr>
<tr><td>27.00000</td><td>5</td><td>5</td></tr>
<tr><td>3.00000</td><td>5</td><td>5</td></tr>
<tr><td>1.00000</td><td>5</td><td>5</td></tr>
<tr><td>Un-spiked</td><td>5</td><td>N/A</td></tr>
</table>
Samples met selectivity performance targets at all concentrations
</td></tr>
</table>

Dilutional Linearity	

Total Soluble BCMA (ng/mL)	Dilution	Result (ng/mL)	%Bias
5000.00000	1/100	N.R.	N/A
5000.00000	1/1000	5106.73067	2.13
5000.00000	1/10000	4768.07794	-4.64

Assay Quality Control Sample Stability	Total sBCMA in human serum matrix: Freeze/thaw: up to 3 cycles Room Temperature: 4 hours 4°C: up to 48 hours Samples met all listed short term stability performance targets.

Mixed Samples

	Teclistamab (ng/mL)	Nominal Total sBCMA (ng/mL)	Molar Ratio (Drug: Target)	Observed Total sBCMA (ng/mL)	%Bias
Mixed Sample 1	0.00	550.00000	0:1	570.89138	3.80
Mixed Sample 2	0.50	550.00000	0.000031:1	570.64485	3.75
Mixed Sample 3	1596.73	550.00000	0.1:1	577.47669	5.00
Mixed Sample 4	15967.33	550.00000	1:1	603.37211	9.70
Mixed Sample 5	1596732.99	550.00000	100:1	479.45766	-12.83
Mixed Sample 6	9000	550.00000	0.56:1	603.22079	9.68
Mixed Sample 7	0.00	27.00000	0:1	25.92901	-3.97
Mixed Sample 8	0.5	27.00000	0.0006:1	27.43564	1.61
Mixed Sample 9	78.39	27.00000	0.1:1	28.03002	3.81
Mixed Sample 10	783.85	27.00000	1:1	28.47352	5.46
Mixed Sample 11	78385.07	27.00000	100:1	28.31318	4.86
Mixed Sample 12	9000	27.00000	11.48:1	30.02209	11.19

In the presence of teclistamab, the recovery of observed total sBCMA concentrations met expectations.

BCMA=B-cell maturation antigen; Conc.=concentration; CV=coefficient of variation; ECLIA=electrochemiluminescence-based immunoassay; HQC=high quality control; LQC=low quality control; MQC=mid quality control; N/A=not applicable; N.R.=no results; PL=parameter logistic; sBCMA=soluble BCMA.

目次

2.7.2 臨床薬理試験 4
2.7.2.1 背景及び概観 4
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 6
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 30
2.7.2.4 付録 75

略号一覧表

略号又は略称	名称及び内容
AE	有害事象（adverse event）
BCMA	B 細胞成熟抗原（B-cell maturation antigen）
CCO	クリニカルカットオフ（clinical cutoff）
CD	cluster of differentiation
CO	カットオフ（cutoff）
CR	complete response
CRS	サイトカイン放出症候群（cytokine release syndrome）
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）
CV	変動係数（coefficient of variation）
DOR	奏効期間（duration of response）
EC_{90}	90%有効濃度（concentration associated with the 90% maximal drug effect）
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EOI	end of infusion
EOT	end of treatment
ER	曝露―反応（exposure-response）
IgG	免疫グロブリン G（immunoglobulin G）
IMiD	免疫調節薬（immunomodulatory drug）
IMWG	International Myeloma Working Group
IRC	Independent Review Committee
ISS	International Staging System
IV	静脈内（intravenous）
K_a	一時吸収速度定数（first-order absorption rate constant）
K_{DES}	first-order rate constant for CL_2 decrease over time
MAPEL	機構的軸集団アンサンブル連鎖 （Mechanistic Axes Population Ensemble Linkage）
MM	多発性骨髄腫（multiple myeloma）
MoA	作用機序（mechanism of action）
mPBPK	最小生理学的薬物速度論（minimal physiologically based pharmacokinetic）
Nab	中和抗体（neutralizing antibody）
NCA	ノンコンパートメント解析（non compartment analysis）
NLME	非線形混合効果（nonlinear mixed effects）
ORR	全奏効率（overall response rate）
OS	全生存期間（overall survival）
PD	薬力学（pharmacodynamics）
PFS	無増悪生存期間（progression-free survival）
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	partial response
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 （QTc interval values using Fridericia’s correction）
QW	1 週間に 1 回（every week）
Q2W	2 週間に 1 回（every 2 weeks）
RP2D	第 II 相推奨用量（recommended Phase 2 dose）
sBCMA	可溶性 BCMA（soluble BCMA）

SC	皮下（subcutaneous）
sCR	stringent complete response
SD	標準偏差（standard deviation）
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）
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）
VGPR	very good partial response
VPC	Visual Predictive Check
VPop	仮想患者集団（virtual patient population）

2.7.2 臨床薬理試験

2.7.2.1 背景及び概観

テクリスタマブ（JNJ-64007957，以下本薬）は，多発性骨髄腫（MM）細胞で高発現しているB細胞成熟抗原（BCMA）受容体，及びT細胞上のCluster of differentiation（CD）3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。

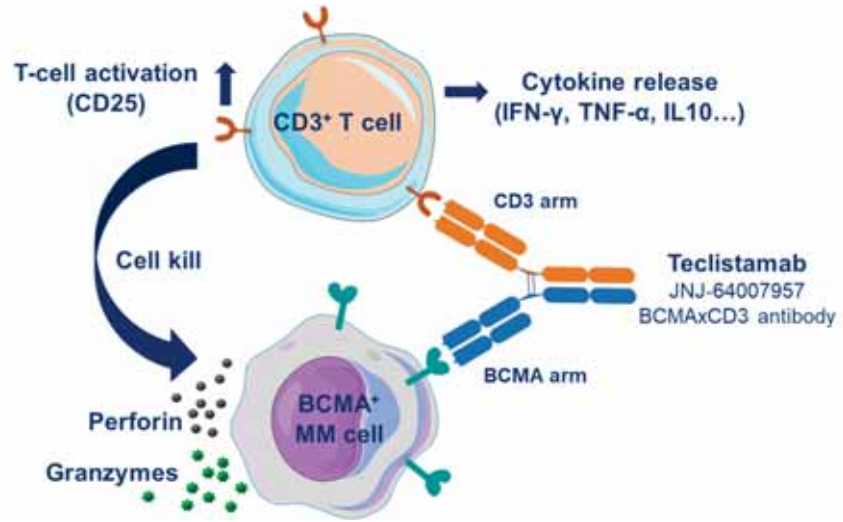
BCMAは，20 kDのIII型膜タンパク質で，Bリンパ球（B細胞）の成熟及びそれに続く形質細胞への分化に重要な役割を果たす。BCMAはB細胞系に選択的に発現しているため，MMのような形質細胞疾患の治療において，T細胞を介した治療の有望な標的となっている。BCMAを標的とする様々な治療法は，複数の前治療を受けたMM患者で有効性が認められているため，BCMAはMMの標的として確立されている。

本薬は，CD3を発現しているT細胞をBCMA発現細胞に動員し，T細胞を介した細胞傷害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（図2.7.2-1）。

再発又は難治性のMMの適応症での本申請にあたり実施した試験の一覧を表2.7.2-1に要約した。全ての試験において本薬の薬物動態（PK），薬力学（PD）及び免疫原性を評価した。本薬は内因性IgG抗体と同様の経路でペプチドやアミノ酸に分解され，排泄又は生体内で再利用されると考えられることから，低分子化合物で実施される，従来の分布，代謝，排泄及び薬物動態学的薬物相互作用試験は実施していない。ただし，サイトカイン放出症候群（CRS）発現中に放出されたサイトカインによって一過的にCYP450の発現量が低下する可能性がある【2.6.4.7】。

本2.7.2項では，再発又は難治性のMM患者における本薬のPK，母集団PK（PPK），曝露—反応（ER）解析及び免疫原性の評価結果の要約を示す。

図 2.7.2-1 本薬の作用機序の概略図



BCMA=B-cell maturation antigen; CD3=cluster of differentiation 3; CD25=cluster of differentiation 25; IFN-γ=interferon-gamma; IL-10=interleukin-10; MM=multiple myeloma; T-cell=T lymphocyte; TNF-α=tumor necrosis factor-α.

表 2.7.2-1 本申請にあたり実施した試験の一覧

資料区分	相	試験	対象患者	試験 デザイン	主要 評価項目	検討用法・用量	被験者数 （日本人）	実施地域
評価	I	64007957 MMY1001 (MajesTEC-1) (Part 1, 2)	PI，IMiD，及び抗 CD38 抗体の前治療歴を有する再発又は難治性の MM 患者	単群，多施設共同	DLT，安全性	IV 投与：0.0003～0.0192 mg/kg を Q2W 投与，又は 0.0192～0.72 mg/kg を QW 投与， SC 投与：0.08～6 mg/kg を QW 若しくは Q4W 投与，又は 150～300 mg を Q2W 若しくは QW 投与	177 例（0 例） IV 投与 84 例， SC 投与 93 例	海外
評価	II	64007957 MMY1001 (MajesTEC-1) (Part3)	PI，IMiD，及び抗 CD38 抗体の前治療歴を有する再発又は難治性の MM 患者	単群，多施設共同	ORR	0.06 及び 0.3 mg/kg を Step-up 投与後， 1.5 mg/kg を QW SC 投与[†]	コホート A：125 例[a]（0 例） コホート C：40 例[b]（0 例）	海外
評価	I	64007957 MMY1002	PI，IMiD 及び抗 CD38 抗体の前治療歴を有する再発又は難治性の MM 患者	単群，多施設共同	DLT，安全性	Step-up 投与後，0.72，1.5，又は 3.0 mg/kg を QW SC 投与	14 例（14 例）	日本
評価	II	64007957 MMY1002	PI，IMiD 及び抗 CD38 抗体の前治療歴を有する再発又は難治性の MM 患者	単群，多施設共同	ORR	0.06 及び 0.3 mg/kg を Step-up 投与後， 1.5 mg/kg を QW SC 投与[‡]	26 例（26 例）	日本

BCMA：B 細胞成熟抗原，CAR-T 細胞：キメラ抗原受容体発現 T 細胞，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，Q2W：2 週間に 1 回，Q4W：4 週間に 1 回，QW：1 週間に 1 回，SC：皮下，sCR：stringent complete response

[a] PI，IMiD，及び抗 CD38 抗体を含む 3 ライン以上の前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 細胞療法又は抗体薬物複合体）を含む 3 ライン以上の前治療歴を有する再発又は難治性の MM 患者

[†] 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

Confidential

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1 64007957MMY1001 試験 Part 1, Part 2, Part 3（コホート A，コホート C）（第 I/II 相試験，海外）【5.3.5.2.1-1】

64007957MMY1001 試験（MajesTEC-1 試験）は，本薬の First in Human 試験であり，プロテアソーム阻害剤（PI），免疫調節薬（IMiD）及び抗 CD38 抗体を含む前治療歴を有する再発又は難治性の MM 患者を対象に，本薬の単剤療法の忍容性，PK，免疫原性，PD 及び有効性を検討する，非盲検，多施設共同，用量漸増の第 I/II 相試験である。MajesTEC-1 試験は 3 つの Part で構成される。Part 1：用量漸増及び Part 2：用量拡大第 I 相パート，Part 3：第 II 相パートであり，第 II 相パートでは第 I 相パートで決定された本薬の第 II 相推奨用量（RP2D）の有効性を検討した。第 I 相パートである Part 1 及び Part 2 では，PI，IMiD 及び抗 CD38 抗体を含む前治療歴を有する再発又は難治性の MM 患者を対象に，本薬を静脈内（IV）投与［0.0003～0.0192 mg/kg を 2 週間に 1 回（Q2W）投与，又は 0.0192～0.72 mg/kg を 1 週間に 1 回（QW）投与］又は皮下（SC）投与（0.08～6 mg/kg を QW 投与）した。Part 1 及び Part 2 の予備的な結果に基づき，本薬の RP2D は 1.5 mg/kg の QW SC 投与とした。Part 1 又は Part 2 で本薬の RP2D で SC 投与された被験者は 40 例であった。この RP2D 決定後も，より投与間隔が広く，利便性の高い用法・用量を開発するため，より高用量のコホートを設置し，忍容性評価を継続した。クリニカルカットオフ（CCO）は 2021 年 9 月 7 日であった。

第 II 相パートでは，前治療歴に基づくコホート（A，B 及び C）を設定したが，コホート B の組入れは行わなかった。コホート A は PI，IMiD 及び抗 CD38 抗体を含む 3 ライン以上の前治療歴を有する再発又は難治性の MM 患者を対象としており，コホート C は PI，IMiD，抗 CD38 抗体及び抗 BCMA 治療（キメラ抗原受容体発現 T 細胞又は抗体薬物複合体）を含む 3 ライン以上の前治療歴を有する再発又は難治性の MM 患者を対象とした。

MajesTEC-1 試験で検討した用法・用量を表 2.7.2-2 に示した。

表 2.7.2-2 MajesTEC-1 の用法・用量

投与経路	用法・用量
IV	0.0003，0.0006，0.0012，0.0024，0.0048，0.0096 又は 0.0192 mg/kg を Q2W 投与
IV	0.0192 mg/kg QW 投与
	0.0384 mg/kg QW 投与
	0.0192 mg/kg の Step-up 投与後 0.0384 mg/kg QW 投与
	0.02 mg/kg の Step-up 投与後 0.0576 mg/kg QW 投与
	0.02 mg/kg の Step-up 投与後 0.08 mg/kg QW 投与
	0.02 及び 0.0576 mg/kg の Step-up 投与後 0.08 mg/kg QW 投与
	0.02 及び 0.06 mg/kg の Step-up 投与後 0.12 mg/kg QW 投与
	0.01 及び 0.06 mg/kg の Step-up 投与後 0.18 mg/kg QW 投与
	0.01 及び 0.06 mg/kg の Step-up 投与後 0.27 mg/kg QW 投与
	0.01，0.06 及び 0.24 mg/kg の Sep-up 投与後 0.72 mg/kg QW 投与
SC	0.02 の Step-up 投与後 0.08 mg/kg QW 投与
	0.04 及び 0.08 mg/kg の Step-up 投与後 0.24 mg/kg QW 投与
	0.06 及び 0.24 mg/kg の Step-up 投与後 0.72 mg/kg QW 投与
	0.06 及び 0.3 mg/kg の Step-up 投与後 1.5 mg/kg QW 投与
	0.06，0.3 及び 1.5 mg/kg の Step-up 投与後 3 mg/kg QW 投与
	0.06，0.3 及び 1.5 mg/kg の Step-up 投与後 6 mg/kg を 2 サイクルまでは QW 投与，その後 Q2W，6 サイクル以降は月に 1 回投与
	0.03，0.09，0.3 及び 1.5 mg/kg の Step-up 投与後 6 mg/kg を月に 1 回投与
	固定用量：300 mg（150 mg を 2 サイクルまで QW 投与後 300 mg を Q2W 投与）
SC （第 II 相パート）	0.06 及び 0.3 mg/kg の Step-up 投与後 1.5 mg/kg QW 投与

Step-up 投与：サイトカイン放出症候群（CRS）のリスクの軽減を目的にした，目標用量の投与前の低用量の投与。

Part 1 で得られた以下の PK，PD，安全性及び有効性データに基づき，本薬の RP2D（0.06 及び 0.3 mg/kg の step-up 投与後，1.5 mg/kg の QW SC 投与）を決定した。

- 初回の 1.5 mg/kg SC 投与後の平均 C_{trough} は，有効性の目標濃度である 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（6.039 µg/mL）【2.6.2.2.1.9】と同程度以上であった。

1.5 mg/kg QW SC 投与を受けた被験者では，より低用量の投与を受け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（図 2.7.2-付録-1，図 2.7.2-付録-2，図 2.7.2-付録-3）。

- 1.5 mg/kg QW SC 投与では，低用量で認められた安全性プロファイルと一貫した安全性プロファイルが認められた。
- 0.72 mg/kg 未満の用量で QW SC 投与を受けた被験者の全奏効率（ORR）は 46.2%（n=13）であった。0.72 mg/kg QW SC 投与を受けた被験者の ORR は 60%（n=15）であったが，奏効例 9 例中 1 例は，本薬の用量を 1.5 mg/kg に増量した後に最初の奏効が認められた。
- 6 カ月時点で奏効を維持している割合は 1.5 mg/kg QW SC 投与を受けた奏効例（26 例）では 92.1%であったのに対し，0.72 mg/kg QW SC 投与を受けた奏効例（15 例）では 77.8%であった。

・ 3 mg/kg QW SC 投与を受けた被験者の ORR は 100％（4/4）であったが，少数例での検討であること，及び追跡期間が短いためその解釈には限界がある。

(1) PK

IV 投与（体重別用量，Part 1 及び Part 2）

Part 1 及び Part 2 では，本薬を 0.0003～0.0192 mg/kg Q2W 又は 0.0192～0.72 mg/kg QW で IV 投与した 84 例の PK が評価可能であった。大部分の被験者で C_{max} は End of infusion（EOI）又は EOI から 2 時間後までに認められ，半減期の平均値［標準偏差（SD）］は 91.5（41.1）時間であった（n=66，範囲：20.4～210.2）。初回 IV 投与後の曝露量（C_{max} 及び AUC）は，0.0192～0.72 mg/kg の範囲でほぼ用量に比例して増加した。

Cycle 1 Day 1 及び Cycle 3 Day 1 における目標用量 IV 投与後の本薬の PK パラメータを表 2.7.2-付録-1 に示す。Part 1 における，IV 投与後の本薬の平均血清中濃度-時間プロファイルを図 2.7.2-付録-4 に示す。

本薬を Q2W IV 投与したとき，累積はほぼ認められなかった。本薬を 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。

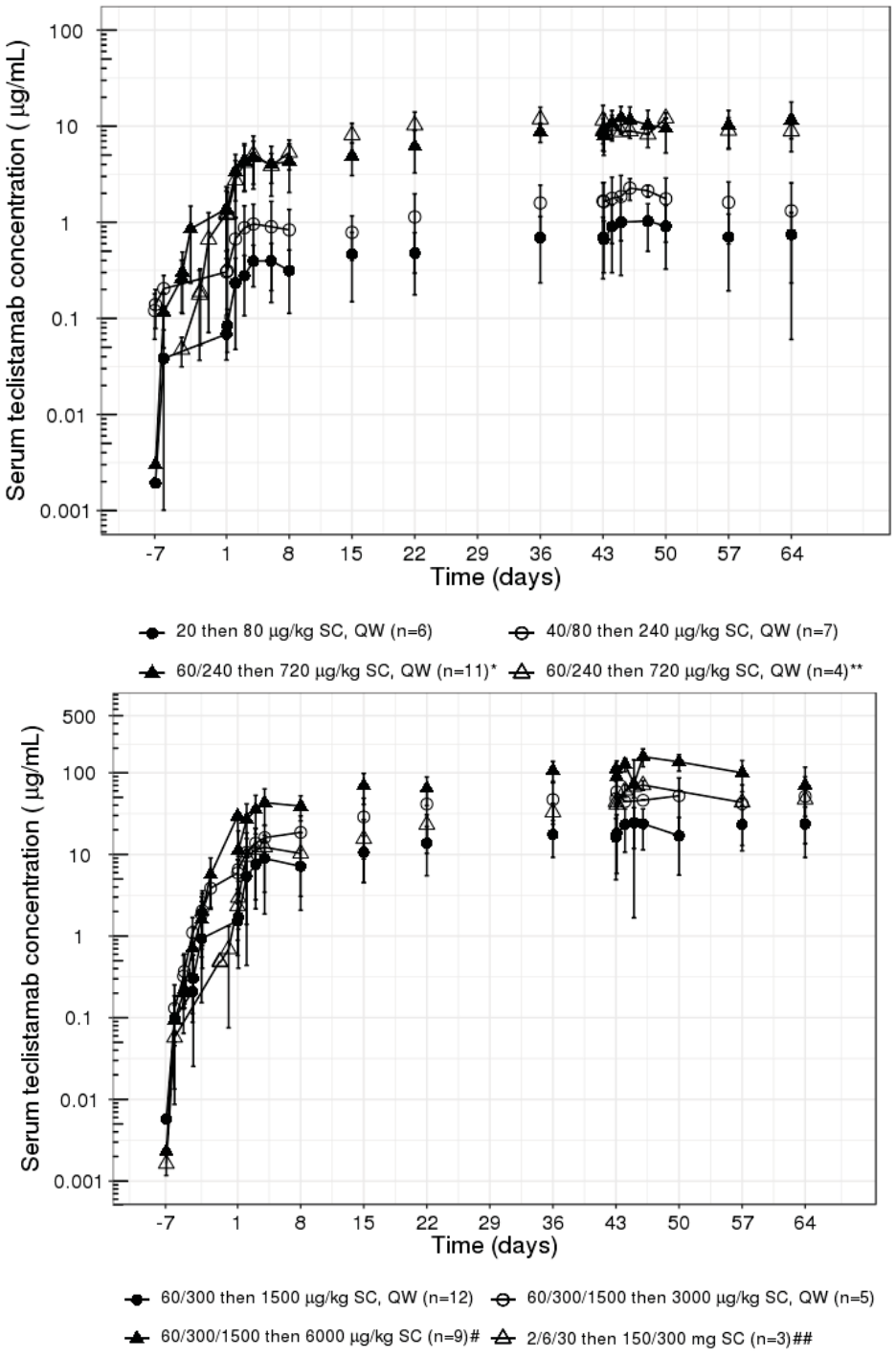
SC 投与（体重別用量，Part 1）

Part 1 では，本薬を 0.08～6 mg/kg の用量範囲で QW SC 投与した 86 例から PK データが得られた。初回 SC 投与後の結果から，SC 投与時の C_{max} は同用量を IV 投与時の約 4 分の 1 であることが示された。Step-up 投与後に初回目標用量を投与した時点を 0 時間：Day 1 としたとき，43.5 時間～168.98 時間に t_{max} を示した。目標用量の初回 SC 投与後の曝露量（C_{max} 及び AUC）は，0.08～6 mg/kg の範囲で用量にほぼ比例して増加した。

SC 投与後の本薬の平均血清中濃度-時間プロファイルを図 2.7.2-2 に示す。目標用量の初回 SC 投与後及び反復 SC 投与後の PK パラメータをそれぞれ表 2.7.2-3 に示す。

本薬を QW SC 投与した被験者では，PK は Cycle 3 までに定常状態に達した。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。

図 2.7.2-2 SC 投与後の本薬の平均血清中濃度-時間プロファイル



Step-up doses are shown using negative times (days).
* Step-up doses were scheduled on Day -7 (60 µg/kg) and Day -4 (240 µg/kg).
** Step-up doses were scheduled on Day -5 (60 µg/kg) and Day -2 (240 µg/kg).
\# 6000 µg/kg weekly in Cycles 1 and 2, Q2W in Cycles 3 through 6, and then monthly in Cycle 7 and thereafter.
Flat dose: 150 mg weekly in Cycles 1 and 2, and 300 mg Q2W in Cycle 3 and thereafter.

表 2.7.2-3 SC 投与後の本薬の PK パラメータ

Pharmacokinetics of Teclistamab	Teclistamab SC, Weekly (μg/kg) mean (SD); T_{max}: median (range)						
	20.0 then 80.0	**40.0/80.0 then 240**	**60.0/240 then 720[a]**	**60.0/240 then 720[b]**	**60.0/240 then 720[c]**	**60.0/300 then 1500**	**60.0/300/1500 then 3000**
Pharmacokinetic Analysis Set	6	7	7	4	4	12	5
Cycle 1 Day 1							
n	6	6	7[d]	3	4	12	5
C_{max}, μg/mL	0.347 (0.221)	1.07 (0.666)	4.71 (2.87)	5.78 (1.31)	5.65 (2.36)	8.34 (4.91)	19.0 (10.8)
T_{max}, h	130.96 (94.12; 166.98)	83.11 (46.42; 97.00)	70.20 (43.50; 165.50)	72.03 (71.77; 115.75)	117.84 (66.02; 168.98)	72.12 (48.35; 168.68)	66.15 (45.13; 166.73)
AUC_{tau}, h·μg/mL	48.3 (31.0)	146 (92.4)	727 (390)	774 (204)	747 (334)	1159 (672)	2596 (1352)
AUC_{last}, h·μg/mL	48.3 (31.0)	146 (92.4)	646 (415)	774 (204)	747 (334)	1159 (672)	2596 (1352)
Cycle 1 Day 8							
n	6	7	6	2	4	12	5
C_{trough}, μg/mL	0.313 (0.201)	0.833 (0.525)	4.33 (2.82)	3.59; 4.09	5.33 (1.83)	7.15 (4.09)	18.6 (11.0)
Cycle 3 Day 1							
n	5[e]	4[f]	4	1	1	6[g]	1
C_{max}, μg/mL	1.03 (0.707)	2.02 (1.00)	10.5 (4.27)	14.8	8.89	24.8 (12.7)	46.1
T_{max}, h	48.17 (45.73; 73.38)	60.86 (47.40; 94.25)	34.78 (22.15; 70.90)	46.95	67.53	47.49 (44.83; 70.38)	66.78
AUC_{tau}, h·μg/mL	163 (110)	277 (135)	1574 (544)	1998	1176	4022 (2059)	7186
AUC_{last}, h·μg/mL	140 (108)	277 (135)	1574 (544)	1998	1176	3504 (2236)	7186
CL/F, L/h,	0.0779 (0.0842)	0.0679 (0.0347)	0.0413 (0.0263)	0.0198	0.0453	0.0355 (0.0181)	0.0234
AR_{Cmax}	3.18 (1.58)	1.80 (0.63)	2.08 (1.10)	2.04	2.71	2.33 (0.71)	2.34
AR_{AUCtau}	3.64 (1.74)	1.80 (0.59)	2.37 (1.36)	1.99	2.92	2.64 (0.80)	3.03
Cycle 3 Day 8							
n	4	5	5	2	2	9	4
C_{trough}, μg/mL	0.911 (0.586)	1.75 (1.13)	8.47 (3.67)	9.31; 10.1	8.02; 12.1	17.0 (11.4)	52.3 (34.1)

AR_{Cmax}= accumulation ratio of C_{max} (ie, $C_{max, cycle\ 3}$/ $C_{max, cycle\ 1}$); AR_{AUCtau}= accumulation ratio of AUC_{tau} (ie, $AUC_{tau, cycle\ 3}$/ $AUC_{tau, cycle\ 1}$); AUC_{tau}=area under the concentration-time curve during a dosing interval; AUC_{last}=area under the concentration-time curve from time zero to last measurable concentration; C_{max}=maximum observed serum concentration; C_{trough}=observed predose serum concentration; CL/F=total apparent clearance; T_{max}=time to reach the C_{max}.

Note: If n<3, individual values are displayed.

[a] Step-up doses were scheduled on Day -7 (60 μg/kg) and Day -4 (240 μg/kg). Teclistamab was administered using 10 mg/mL Phase 1 drug product on Cycle 1 Day 1 and then per IPPI thereafter.

[b] Step-up doses were scheduled on Day -7 (60 μg/kg) and Day -4 (240 μg/kg). Teclistamab was administered using 90 mg/mL Phase 1 drug product on Cycle 1 Day 1 and then per IPPI thereafter.

[c] Step-up doses were scheduled on Day -5 (60 μg/kg) and Day -2 (240 μg/kg).

[d] n=6 for AUC_{tau}.

[e] n=4 for AUC_{tau}, CL/F and AR_{AUCtau}.

[f] n=3 for AR_{Cmax} and AR_{AUCtau}.

[g] n=5 for AUC_{tau}, CL/F and AR_{AUCtau}.

RP2D の SC 投与（Part 1 及び Part 2）

Part 1 及び Part 2 では，合計 40 例が RP2D で SC 投与を受け，PK データが得られた。これらの被験者の PK パラメータはノンコンパートメント解析（NCA）を用いて推定した。PK パラメータの要約を表 2.7.2-4 に示す。Part 1 及び Part 2 で RP2D を投与したときの本薬の平均血清中濃度-時間プロファイルを図 2.7.2-3 に示す。

Cycle 1 Day 1 に 1.5 mg/kg の SC 投与後の t_{max} の中央値は 72 時間であり，初回目標用量投与後の 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（図 2.7.2-3）。Cycle 3 Day 1 に 1.5 mg/kg の用量で SC 投与後の t_{max} の中央値は 49 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。

表 2.7.2-4 RP2D 投与後の本薬の PK パラメータ

Pharmacokinetics of Teclistamab	**60.0/300 then 1500 µg/kg SC, QW (Part 1 + Part 2) mean (SD); T_{max}: median (range)**
Pharmacokinetic Analysis Set	40
Cycle 1 Day 1	
n	40[a]
C_{max}, µg/mL	8.74 (3.65)
T_{max}, h,	72.02 (45.83; 192.73)[b]
AUC_{tau}, h·µg/mL	1169 (481)
AUC_{last}, h·µg/mL	1133 (495)
Cycle 1 Day 8	
n	38
C_{trough}, µg/mL	7.67 (3.52)
Cycle 3 Day 1	
n	15[c]
C_{max}, µg/mL	25.3 (11.1)
T_{max}, h	48.88 (0.00; 165.52)
AUC_{tau}, h·µg/mL	3905 (1748)
AUC_{last}, h·µg/mL	3540 (1886)
CL/F, L/h	0.0345 (0.0181)
AR_{Cmax}	2.71 (1.02)
AR_{AUCtau}	3.05 (1.24)
Cycle 3 Day 8	
n	27
C_{trough}, µg/mL	22.1 (10.9)

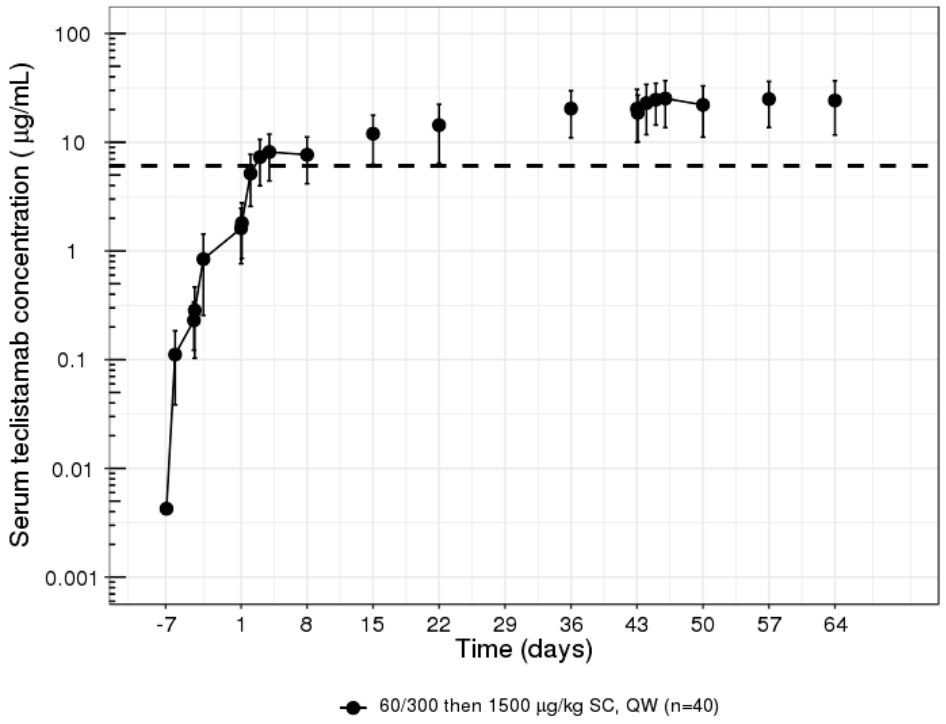
AR_{Cmax}= accumulation ratio of C_{max} (ie, $C_{max, cycle\ 3}$/ $C_{max, cycle\ 1}$); AR_{AUCtau}= accumulation ratio of AUC_{tau} (ie, $AUC_{tau, cycle\ 3}$/ $AUC_{tau, cycle\ 1}$); AUC_{tau}=area under the concentration-time curve during a dosing interval; AUC_{last}=area under the concentration-time curve from time zero to last measurable concentration; C_{max}=maximum observed serum concentration; C_{trough}=observed predose serum concentration; CL/F=total apparent clearance; T_{max}=time to reach the C_{max}.

[a] n=38 for AUC_{tau}.

[b] One subject received Cycle 1 Day 8 dose on Cycle 1 Day 9 (ie, 192.73 hours).

[c] n=13 for AUC_{tau}, CL/F and AR_{AUCtau}.

図 2.7.2-3 RP2D 投与後の本薬の平均血清中濃度-時間プロファイル



Step-up doses are shown using negative times (days).
Dash line represents the maximum EC_{90} value identified in an ex vivo cytotoxicity assay using bone marrow mononuclear cells from multiple myeloma patients (n=5).

RP2D（Part 3, コホート A 及びコホート C）

コホート A における本薬の血清中 C_{trough} 値は，Part 1 及び Part 2 と同程度であった（表 2.7.2-付録-2）。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。コホート C における本薬の血清中 C_{trough} 値は，コホート A と同程度であった（表 2.7.2-付録-3）。

SC 投与（固定用量，Part 1）

固定用量を投与された 3 例の PK パラメータを表 2.7.2-付録-4 に示す。

(2) 免疫原性

IV 投与（体重別用量，Part 1 及び Part 2）及び SC 投与（体重別用量，Part 1 及び Part 2）

Part 1 及び Part 2 で抗テクリスタマブ抗体評価が可能であった IV 投与被験者 82 例（本薬の初回投与後 6 カ月以上の評価可能例数：30 例，及び 1 年以上の評価可能例数：20 例）のうち，1 例（1.2%）が抗テクリスタマブ抗体陽性と確認された。本被験者は，step-up 用量である 0.020 mg/kg 投与後，目標用量である 0.080 mg/kg の QW 投与を受け，Cycle 1 Day 1 投与前（つまり，step-up 投与後かつ初回目標用量投与前）及び Cycle 3 Day 1 に抗体価はいずれも 20 であった。これらの抗テクリスタマブ抗体は中和抗体（Nab）であったが，本薬の PK への明らかな影響は認められなかった。この被験者の本薬の血清中濃度-時間プロファイル及び PK パラメータは，抗テクリスタマブ抗体が陰性の被験者と同様であった。

Part 1 及び Part 2 で抗テクリスタマブ抗体評価が可能であった体重別用量の SC 投与被験者 85 例（本薬の初回投与後 6 カ月以上の評価可能例数：30 例，及び 1 年以上の評価可能例数：17 例）のうち，1 例（1.2%）が抗テクリスタマブ抗体陽性と確認された。この被験者は，step-up 用量である 0.040 及び 0.080 mg/kg を投与後，目標用量である 0.240 mg/kg の QW 投与を受け，Cycle 4 Day 8 に試験を完了した。この被験者は End of treatment（EOT）来院時（本薬の投与開始から 98 日後）で抗テクリスタマブ抗体陽性を示し，その抗体価は 20 であった。この抗テクリスタマブ抗体は Nab であった。本被験者の EOT 以降の PK データは得られていないため，この抗テクリスタマブ抗体による本薬の PK への影響は評価できなかった。

抗テクリスタマブ抗体陽性が認められた 2 例について，抗テクリスタマブ抗体による安全性への影響は認められなかった。抗テクリスタマブ抗体の発現割合は，本薬を IV 投与又は SC 投与した被験者のいずれも低かった。

抗テクリスタマブ抗体陽性被験者の発現割合を表 2.7.2-5 に示す。

Confidential

表 2.7.2-5 IV 投与（体重別用量，Part 1 及び Part 2）及び SC 投与（体重別用量，Part 1 及び Part 2）後の抗テクリスタマブ抗体発現状況

	Phase 1 IV		Phase 1 SC							
	μg/kg		μg/kg							
	10/60/240 then 720	IV Total	20 then 80 & 40/80 then 240	60/240 then 720	60/300 then 1500	60/300/1500 then 3000	60/300/1500 then 6000[a]	30/90/300/1500 then 6000 monthly[b]	SC Total	Overall Total
Analysis set: Immunogenicity	15	82	13	15	39	5	10	0	85	167
Subjects with appropriate samples[c]	15	82	13	15	39	5	10	0	85	167
Subjects positive for antibodies to teclistamab[d,e]	0	1 (1.2%)[f]	1 (7.7%)	0	0	0	0	0	1 (1.2%)	2 (1.2%)
Peak Titer										
20	0	1	1	0	0	0	0	0	1	2
Subjects positive for neutralizing antibodies[g]	0	1	1	0	0	0	0	0	1	2
Subjects negative for antibodies to teclistamab[d]	15 (100.0%)	81 (98.8%)	12 (92.3%)	15 (100.0%)	39 (100.0%)	5 (100.0%)	10 (100.0%)	0	84 (98.8%)	165 (98.8%)

Key: IV=intravenous; SC=subcutaneous

[a] 6000μg/kg (weekly for 2 cycles, then biweekly, and then monthly after 6 cycles).

[b] 6000μg/kg monthly after step-up doses. PK and immunogenicity data are not available at the pharmacokinetic cutoff date.

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

[d] Denominator is subjects with appropriate samples.

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

[f] A subject who received teclistamab IV at 20 then 80 μg/kg weekly was tested to be ADA positive.

[g] Only samples positive for antibodies to teclistamab were assayed for neutralizing antibodies.

Note: Flat dose subjects (N=3) are included in SC total and overall total columns.

RP2D の SC 投与（Part 1，Part 2 及び Part 3）

Part 1，Part 2 及び Part 3 コホート A において，RP2D で本薬を投与された被験者で抗テクリスタマブ抗体評価が可能であった 146 例（本薬の初回投与後 6 カ月以上の評価可能例数：26 例，及び 1 年以上の評価可能例数：4 例）全例で抗テクリスタマブ抗体陰性であった。

抗テクリスタマブ抗体陽性被験者の発現割合を表 2.7.2-6 に示す。

表 2.7.2-6 RP2D 投与後の抗テクリスタマブ抗体発現状況
（Part 1，Part 2 及び Part 3 コホート A）

	RP2D		
	Phase 1	Phase 2 Cohort A	Total
Analysis set: Immunogenicity	39	107	146
Subjects with appropriate samples[a]	39	107	146
Subjects positive for antibodies to teclistamab[b,c]	0	0	0
Subjects negative for antibodies to teclistamab[b]	39 (100.0%)	107 (100.0%)	146 (100.0%)

Key: RP2D=recommended Phase 2 dose
[a] Subjects with appropriate samples had 1 or more samples obtained after their first teclistamab administration.
[b] Denominator is subjects with appropriate samples.
[c] Includes all subjects who had at least 1 positive sample at any time after start of treatment and baseline positive subjects who had post-treatment sample titers increase at least 2-fold compared to baseline.

[TPKIR01RP2D.RTF] [JNJ-64007957\MMY1001_P3\DBR_CSR\RE_CSR\PROD\TPKIR01RP2D.SAS] 12OCT2021, 22:48

Part 3 コホート C で本薬の投与された被験者で抗テクリスタマブ抗体評価可能であった 27 例（本薬の初回投与後 6 カ月以上の評価可能例数：3 例）全例で抗テクリスタマブ抗体陰性であった。

抗テクリスタマブ抗体陽性被験者の発現割合を表 2.7.2-付録-5 に示す。

SC 投与（固定用量，Part 1）

Part 1 で固定用量の本薬を SC 投与された 3 例全例で抗テクリスタマブ抗体陰性であった。

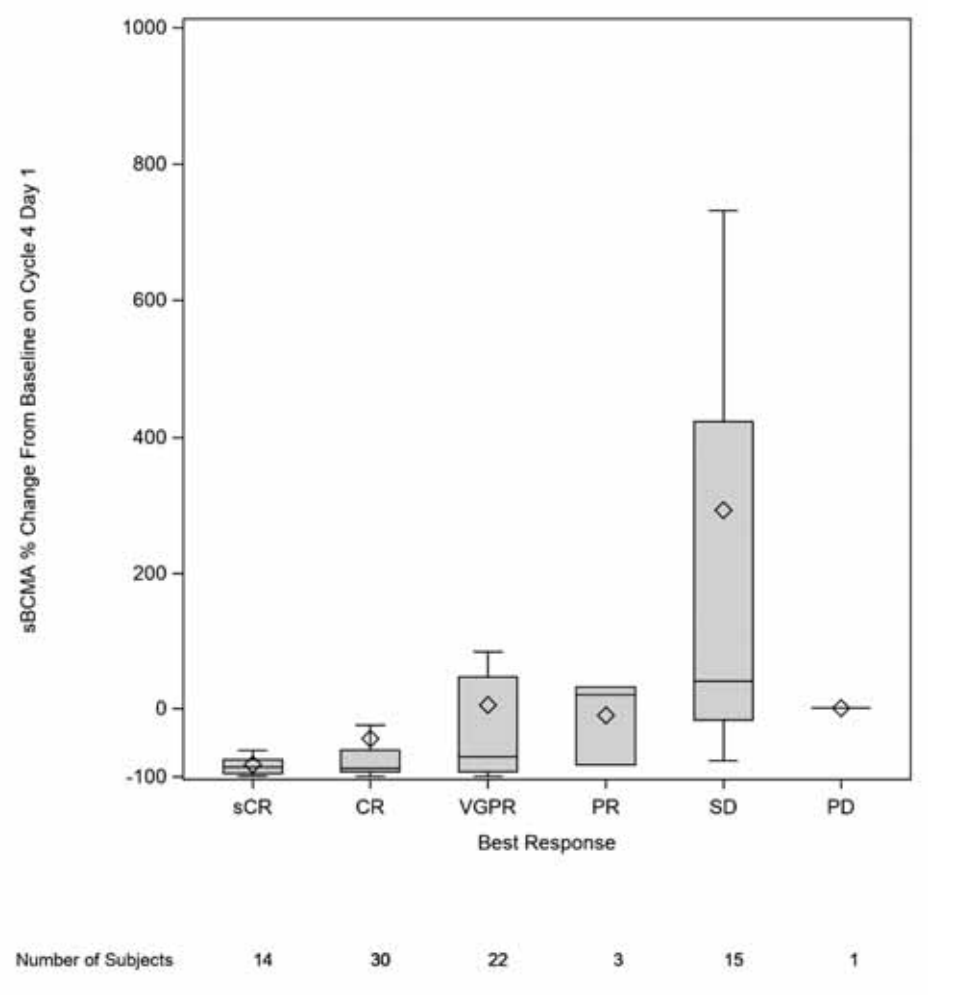
(3) 薬力学

a) 血清中可溶性 BCMA（sBCMA）

IV 投与（体重別用量，Part 1 及び Part 2）及び SC 投与（体重別用量，Part 1 及び Part 2）

Part 1 及び Part 2 で本薬を IV 投与又は SC 投与された奏効例 69 例中 54 例（78.3%）ではベースライン値と比較して Cycle 4 Day 1 に血清中 sBCMA が減少した一方，非奏効例 16 例中 10 例（62.5%）では Cycle 4 Day 1 に血清中 sBCMA が増加した。さらに，深い奏効例では，血清中 sBCMA の大幅な減少が認められた（図 2.7.2-4）。

図 2.7.2-4 最良効果別の Cycle 4 Day 1 の血清中 sBCMA のベースラインからの変化率（Part1 及び Part 2）



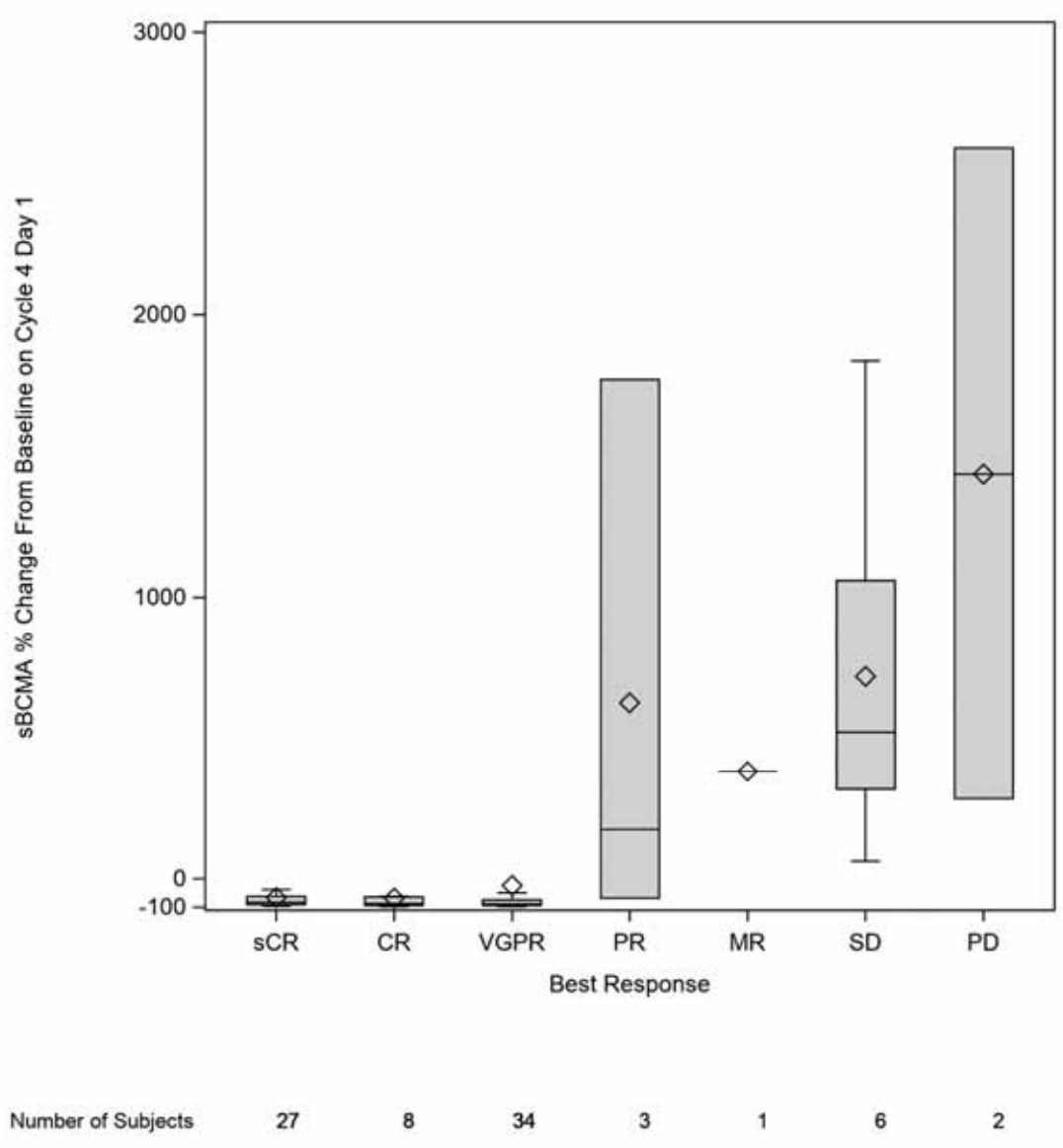
Key: sCR=stringent complete response; CR=complete response; VGPR=very good partial response; PR=partial response; SD=stable disease; PD=progressive disease; sBCMA=soluble B-cell maturation antigen

[GPKCONC03BPH1.RTF] [JNJ-64007957\MMY1001_P3\DBR_CSR\RE_CSR\PROD\GPKCONC03BPH1.SAS] 12OCT2021, 20:24

RP2D（Part 1，Part 2 及び Part 3）

RP2D で本薬を投与した後，大半の奏効例［partial response（PR）以上］で治療の最初の 1 カ月以内に血清中 sBCMA の急速な減少が認められた。奏効例 59 例中 40 例（67.8%）では，ベースライン値と比較して Cycle 2 Day 1 に血清中 sBCMA が減少し，非奏効例 28 例中 27 例（96.4%）では，ベースライン値と比較して Cycle 2 Day 1 に血清中 sBCMA が増加した。奏効例では，血清中 sBCMA が経時的に減少する傾向が認められた。Cycle 4 Day 1 において，奏効例 72 例中 63 例（87.5%）では血清中 sBCMA が減少し，非奏効例全例（9 例中 9 例）で血清中 sBCMA が増加した（早期投与中止のため Cycle 4 Day 1 のデータが得られた非奏効例数は少なかった）。さらに，深い奏効例では，血清中 sBCMA の大幅な減少が認められた（図 2.7.2-5）。

図 2.7.2-5 最良効果別の Cycle 4 Day 1 の血清中 sBCMA のベースラインからの変化率（RP2D）



Key: RP2D=recommended Phase 2 dose; sCR=stringent complete response; CR=complete response; VGPR=very good partial response; PR=partial response; MR= minimal response; SD=stable disease; PD=progressive disease; sBCMA= soluble B-cell maturation antigen

[GPKCONC03ARP2D.RTF] [JNJ-64007957\MMY1001_P3\DBR_CSR\RE_CSR\PROD\GPKCONC03ARP2D.SAS] 12OCT2021, 20:24

b) サイトカイン放出症候群（CRS）と本薬曝露量/抗テクリスタマブ抗体の関連性

CRS と本薬の曝露量又は抗テクリスタマブ抗体の発現との相関の可能性を検討するため，Grade 2 以上の CRS 事象が発現した際に，可能な限り血清検体を採取した。

IV 投与（体重別用量，Part 1 及び Part 2）及び SC 投与（体重別用量，Part 1 及び Part 2）

CRS 発現中に採取した本薬の血清中濃度を表 2.7.2-付録-6 に示す。CRS 事象発現時又は発現から 48 時間以内の本薬の血清中濃度は，0.0676～7.79 μg/mL の範囲であった（step-up 投与を含む）。CRS の有無又は Grade と本薬の血清中濃度との間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で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。

RP2D（Part 1，Part 2 及び Part 3）

CRS 発現中に採取した本薬の血清中濃度を表 2.7.2-付録-7 に示す。CRS 事象発現時又は発現から 48 時間以内の本薬の血清中濃度は，0.0549～7.58 μg/mL の範囲であった（step-up 投与を含む）。CRS の有無又は Grade と本薬の血清中濃度との間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で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。

c) T 細胞再分布

IV 投与（体重別用量，Part 1 及び Part 2）及び SC 投与（体重別用量，Part 1 及び Part 2）

0.72 mg/kg の QW IV 投与，0.72 mg/kg の QW SC 投与，RP2D，3 mg/kg の SC 投与及び 6 mg/kg の SC 投与した被験者では，末梢の CD8 陽性及び CD4 陽性 T 細胞数の減少によって示されるように，T 細胞の再分布が認められた（図 2.7.2-付録-5，図 2.7.2-付録-6）。

RP2D（Part 1，Part 2 及び Part 3）

RP2D で投与された被験者では，末梢の CD8 陽性及び CD4 陽性 T 細胞数の減少によって示されるように，T 細胞の再分布が認められた（図 2.7.2-付録-7，図 2.7.2-付録-8）。

d) B 細胞の減少

RP2D で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（図 2.7.2-付録-9）。

(4) QTc 評価

IV 投与（体重別用量，Part 1 及び Part 2）及び SC 投与（体重別用量及び固定用量，Part 1 及び Part 2）

2021 年 9 月 7 日の CCO 時点で，本薬 の IV 投与又は SC 投与を受けた全ての被験者において，ベースライン後のいずれの時点でも 3 回の測定値の平均 Fridericia 法による補正 QT 間隔（QTcF 値）は 500 msec 以下であり， ΔQTcF 値は全ての被験者で 60 msec 以下であった（表 2.7.2-7）。QTcF 値及び ΔQTcF 値の推移に一定の傾向が認められなかったことから，時間依存性 QT 延長はないことが示唆された（図 2.7.2-付録-10，図 2.7.2-付録-11，図 2.7.2-付録-12 及び図 2.7.2-付録-13）。また，QTcF 値及び ΔQTcF 値は，同じ時点で採取した本薬の血清中濃度と相関を示さなかったことから，曝露量に依存した QT 延長はないことが示唆された（図 2.7.2-6，図 2.7.2-7）。

表 2.7.2-7 QTc 延長の発現割合（Part 1 及び Part 2）

		Absolute QTcF intervals			Change from baseline	
Cohort	Dose (mg)	QTcF >450-480 msec [Male], >470-480 msec [Female]	QTcF >480-500 msec	QTcF >500 msec	ΔQTcF >30-60 msec	ΔQTcF >60 msec
IV	0.3 ug/kg Bi-weekly IV	0/1	0/1	0/1	1/1 (100.0%)	0/1
IV	0.6 ug/kg Bi-weekly IV	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1
IV	1.2 ug/kg Bi-weekly IV	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1
IV	2.4 ug/kg Bi-weekly IV	2/3 (66.7%) [2 M]	1/3 (33.3%)	0/3	1/3 (33.3%)	0/3
IV	4.8 ug/kg Bi-weekly IV	0/2	0/2	0/2	2/2 (100.0%)	0/2
IV	9.6 ug/kg Bi-weekly IV	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2
IV	19.2 ug/kg Bi-weekly IV	1/2 (50.0%) [1 M]	1/2 (50.0%)	0/2	0/2	0/2
IV	19.2 ug/kg Weekly IV	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1
IV	38.4 ug/kg Weekly IV	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1
IV	19.2 then 38.4 ug/kg Weekly IV	0/4	0/4	0/4	1/4 (25.0%)	0/4
IV	20 then 57.6 ug/kg Weekly IV	1/10 (10.0%) [1 M]	0/10	0/10	0/10	0/10
IV	20 then 80 ug/kg Weekly IV	1/12 (8.3%) [1 M]	0/12	0/12	1/12 (8.3%)	0/12
IV	20/57.6 then 80 ug/kg Weekly IV	1/5 (20.0%) [1 M]	0/5	0/5	1/5 (20.0%)	0/5
IV	20/60 then 120 ug/kg Weekly IV	1/6 (16.7%) [1 M]	0/6	0/6	0/6	0/6
IV	10/60 then 180 ug/kg Weekly IV	2/6 (33.3%) [2 M]	0/6	0/6	0/6	0/6
IV	10/60 then 270 ug/kg Weekly IV	2/12 (16.7%) [1 M,1 F]	0/12	0/12	0/12	0/12
IV	10/60/240 then 720 ug/kg Weekly IV	2/7 (28.6%) [1 M,1 F]	0/7	0/7	2/7 (28.6%)	0/7
IV	10/60/240 then 720 ug/kg Weekly IV Part 2	1/8 (12.5%) [1 M]	0/8	0/8	1/8 (12.5%)	0/8
SC	20 then 80 ug/kg Weekly SC1	1/6 (16.7%) [1 M]	0/6	0/6	0/6	0/6
SC	40/80 then 240 ug/kg Weekly SC2	2/7 (28.6%) [1 M,1 F]	0/7	0/7	2/7 (28.6%)	0/7
SC	60/240 then 720 ug/kg Weekly SC3	1/11 (9.1%) [1 M]	0/11	0/11	0/11	0/11
SC	60/240 then 720 ug/kg Weekly SC4	1/4 (25.0%) [1 F]	0/4	0/4	1/4 (25.0%)	0/4
SC	60/300 then 1500 ug/kg Weekly SC5	2/12 (16.7%) [2 M]	1/12 (8.3%)	0/12	1/12 (8.3%)	0/12
SC	60/300 then 1500 ug/kg Weekly SC6 Part 2	4/28 (14.3%) [4 M]	0/28	0/28	3/28 (10.7%)	0/28
SC	60/300/1500 then 3000 ug/kg Weekly SC7	0/5	0/5	0/5	1/5 (20.0%)	0/5
SC	60/300/1500 then 6000 ug/kg Weekly SC8[a]	1/10 (10.0%) [1 F]	0/10	0/10	0/10	0/10
SC	2/6/30 then 150/300 mg Weekly SC9[b]	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3
SC	30/90/300/1500 then 6000 ug/kg Monthly SC10	0/7	0/7	0/7	0/7	0/7

Key: IV = intravenous; SC = subcutaneous; M = male; F = female

Note : SC dosing was weekly except 6000µg/kg (weekly for 2 cycles, then biweekly, and then monthly after 6 cycles), 6000µg/kg monthly and 300mg fixed dosing (150mg weekly for 2 cycles, then 300mg biweekly).

[a] 6000µg/kg (weekly for 2 cycles, then biweekly, and then monthly after 6 cycles).

[b] Flat dose: 150mg weekly for 2 cycles, then 300mg biweekly.

Adapted from [TSFECG02PH1.RTF] [JNJ-64007957\MMY1001_P3\DBR_CSR\RE_CSR\PROD\TSFECG02PH1.SAS] 22OCT2021, 22:06

図 2.7.2-6 本薬濃度と平均 QTcF 値の比較

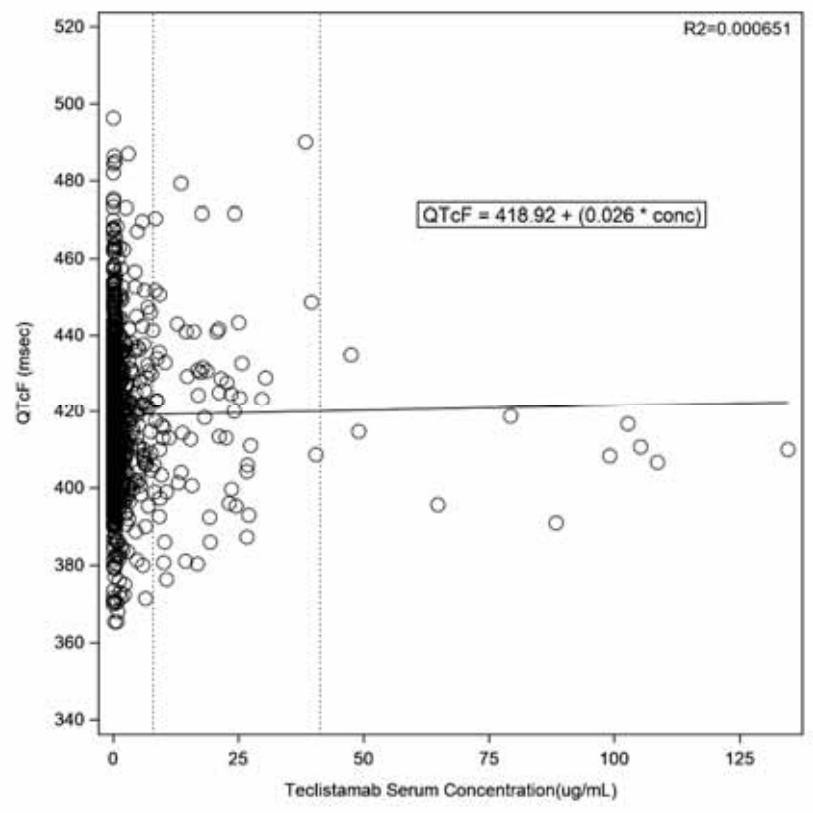
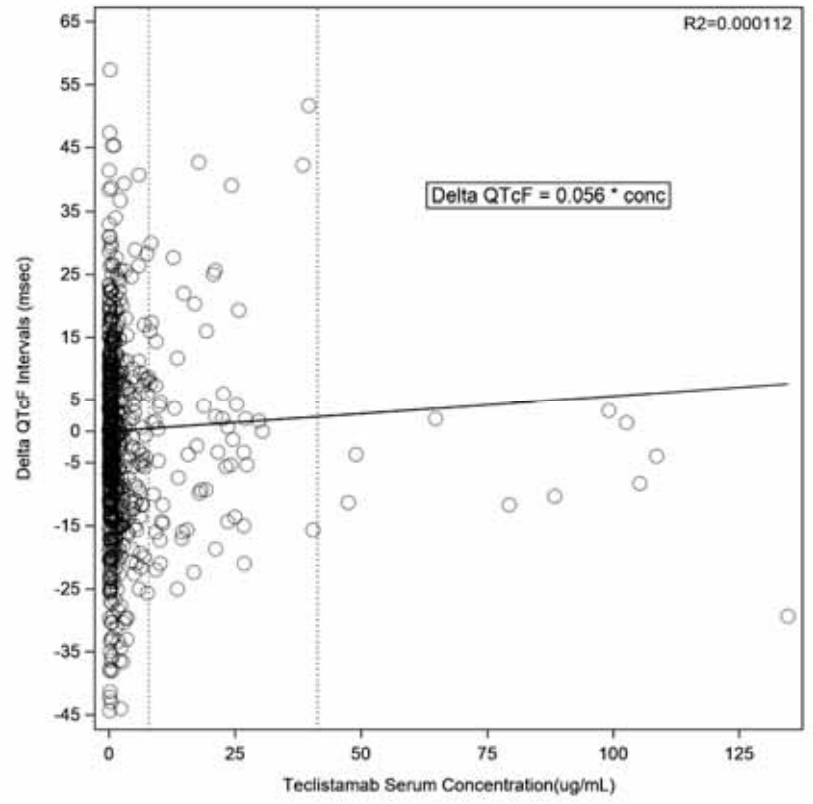


図 2.7.2-7 本薬濃度と平均ΔQTcF 値の比較



Note: two vertical dash lines represent the minimum and maximum observed serum teclistamab Cmax in Cycle 3 (PK steady state) for subjects received RP2D in Phase 1.
PK data from 6000 μg/kg monthly were not available.

2.7.2.2.2 64007957MMY1001 試験 Part 1, Part 2 及び Part 3 コホート A の 2 年フォローアップ（第 I/II 相試験，海外）【5.3.5.2.1-3】

MajesTEC-1 試験では，追跡期間を最後の被験者の治験薬初回投与後 2 年間と設定している。MajesTEC-1 試験第 I 相パート（Part 1 及び Part 2）並びに第 II 相パート（Part 3）コホート A において，2023 年 6 月 7 日の PK カットオフ（CO）日までに RP2D で本薬の投与を 1 回以上受けた合計 165 例（第 I 相パート：40 例，第 II 相パートコホート A：125 例）を解析対象集団とした。MajesTEC-1 試験では一定の基準を満たし，治験依頼者の承認を得た場合に 1.5 mg/kg の投与間隔を QW から Q2W に変更することを可能とした【2.7.3.1.1.1】。

(1) PK

投与間隔を Q2W に変更した被験者の本薬の血清中 C_{trough} 値は，QW SC 投与を継続した被験者よりも低かったが，投与間隔を Q2W に変更後の血清中 C_{trough} 値の中央値は，目標濃度である EC_{90} 最大値と同程度又はそれ以上であった（表 2.7.2-付録-8）。

(2) 免疫原性

抗テクリスタマブ抗体評価が可能であった 151 例（本薬の初回投与後 6 カ月以上の評価可能例数：91 例，12 カ月以上の評価可能例数：63 例，及び 18 カ月以上の評価可能例数：43 例）全例で抗テクリスタマブ抗体陰性であった。

抗テクリスタマブ抗体陽性被験者の発現割合を表 2.7.2-8 に示す。

表 2.7.2-8 RP2D 投与後の抗テクリスタマブ抗体発現状況
（2 年フォローアップ，Part 1, Part 2 及び Part 3 コホート A）

	RP2D		
	Phase 1	Phase 2 Cohort A	Total
Analysis set: Immunogenicity	40	111	151
Subjects with appropriate samples[a]	40	111	151
Subjects positive for antibodies to teclistamab[b,c]	0	0	0
Subjects negative for antibodies to teclistamab[b]	40 (100.0%)	111 (100.0%)	151 (100.0%)

Key: RP2D=recommended Phase 2 dose
[a] Subjects with appropriate samples had 1 or more samples obtained after their first teclistamab administration.
[b] Denominator is subjects with appropriate samples.
[c] Includes all subjects who had at least 1 positive sample at any time after start of treatment and baseline positive subjects who had post-treatment sample titers increase at least 2-fold compared to baseline.

[tpkir01rp2d.rtf] [jnj-64007957/mmy1001_p3/dbr_csr_aug_2023/re_csr_aug_2023/tpkir01rp2d.sas] 28SEP2023, 15:54

2.7.2.2.3 64007957MMY1001 試験 Part 3 コホート C の 2 年フォローアップ（第 I/II 相試験，海外）【5.3.5.2.1-4】

MajesTEC-1 試験では，追跡期間を最後の被験者の治験薬初回投与後 2 年間と設定している。MajesTEC-1 試験第 II 相パートコホート C において，2023 年 8 月 22 日の CCO 日までに RP2D で本薬の投与を 1 回以上受けた被験者 40 例を解析対象集団とした。

(1) PK

コホート C における本薬の血清中 C_{trough} 値は，コホート A と同程度であった（表 2.7.2-付録-9）

(2) 免疫原性

抗テクリスタマブ抗体評価が可能であった 36 例（本薬の初回投与後 6 カ月以上の評価可能例数：18 例，12 カ月以上の評価可能例数：13 例，及び 18 カ月以上の評価可能例数：7 例）全例で抗テクリスタマブ抗体陰性であった。

抗テクリスタマブ抗体陽性被験者の発現割合を表 2.7.2-9 に示す。

表 2.7.2-9 RP2D 投与後の抗テクリスタマブ抗体発現状況
（2 年フォローアップ，Part 3 コホート C）

	Phase 2 Cohort C
Analysis set: Immunogenicity	36
Subjects with appropriate samples[a]	36
Subjects positive for antibodies to teclistamab[b,c]	0
Subjects negative for antibodies to teclistamab[b]	36 (100.0%)

[a] Subjects with appropriate samples had 1 or more samples obtained after their first teclistamab administration.
[b] Denominator is subjects with appropriate samples.
[c] Includes all subjects who had at least 1 positive sample at any time after start of treatment and baseline positive subjects who had post-treatment sample titers increase at least 2-fold compared to baseline.

[tpkir01cohc.rtf] [jnj-64007957/mmy1001_p3/dbr_csr_cohc_aug_2023/re_csr_cohc_aug_2023/tpkir01cohc.sas] 08NOV2023, 03:42

2.7.2.2.4 64007957MMY1002 試験（第 I/II 相試験，日本人）【5.3.5.2.2】

64007957MMY1002 試験（MMY1002 試験）は，PI，IMiD 及び抗 CD38 抗体を含む前治療歴を有する再発又は難治性の MM 患者を対象に，MajesTEC-1 試験で特定された本薬の RP2D を投与したときの安全性，忍容性，PK，免疫原性，PD 及び予備的有効性を評価する，用量漸増，非盲検，多施設共同，単群，国内第 I/II 相試験である。第 I 相パートで本薬の RP2D に対する忍容性を確認後，第 II 相パートで，PI，IMiD，及び抗 CD38 抗体を含む 3 ライン以上の前治療歴を有する再発又は難治性の日本人 MM 患者を対象に本薬の RP2D の有効性を検討した。さらに，第 II 相パートでは PR 以上の奏効が 6 カ月以上認められた場合，1.5 mg/kg の投与間隔を QW から Q2W に変更することを可能とした。

なお，第 I 相パートでは，RP2D の忍容性を確認後も，より投与間隔が広く，利便性の高い用法・用量を開発するため，より高用量のコホートを設置し，忍容性を評価した。

(1) PK

第 I 相パート

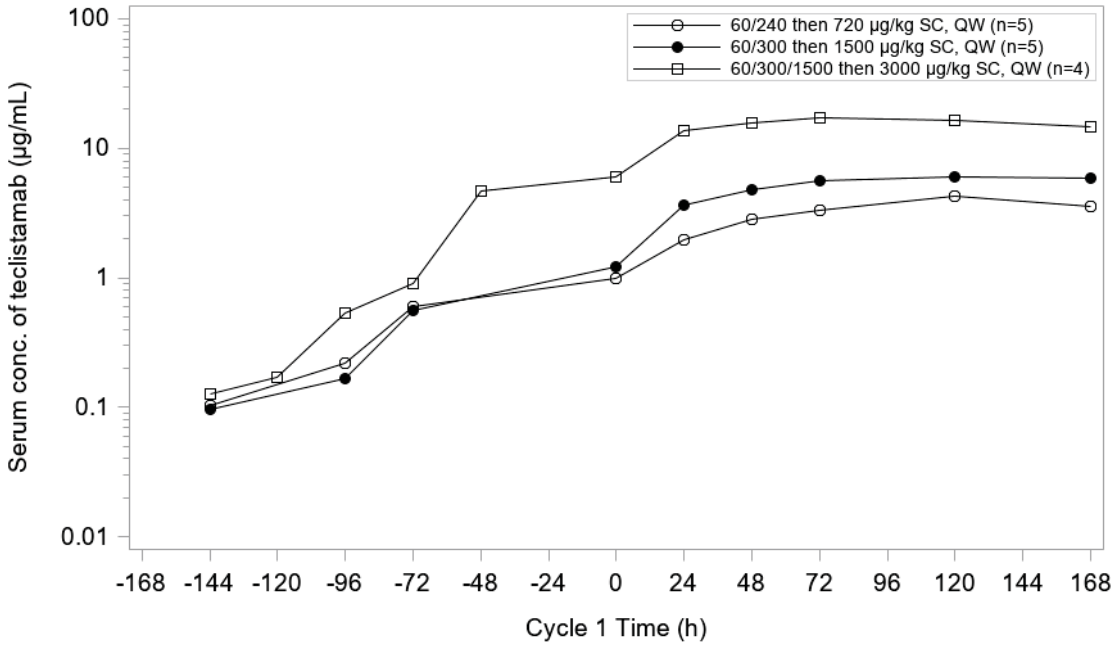
第 I 相パートでは，本薬を 0.72～3 mg/kg の用量範囲で QW SC 投与した 14 例から PK データが得られた。T_{max} の個別値は 24 時間～192.05 時間であった。初回目標用量 SC 投与後の曝露量（C_{max} 及び AUC）は，0.72～3 mg/kg の範囲で用量が増えるにつれて増加した。

SC 投与後の本薬の平均血清中濃度-時間プロファイルを図 2.7.2-8 に，初回目標用量 SC 投与後及び反復 SC 投与後の PK パラメータをそれぞれ表 2.7.2-10 及び表 2.7.2-11 に示す。

本薬を QW SC 投与した被験者では，PK は Cycle 3 までに定常状態に達した。本薬の RP2D を投与した際の 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 3.17 倍，及び 4.03 倍であった。

図 2.7.2-8 SC 投与後の本薬の平均血清中濃度-時間プロファイル

Cycle 1



Cycle 3

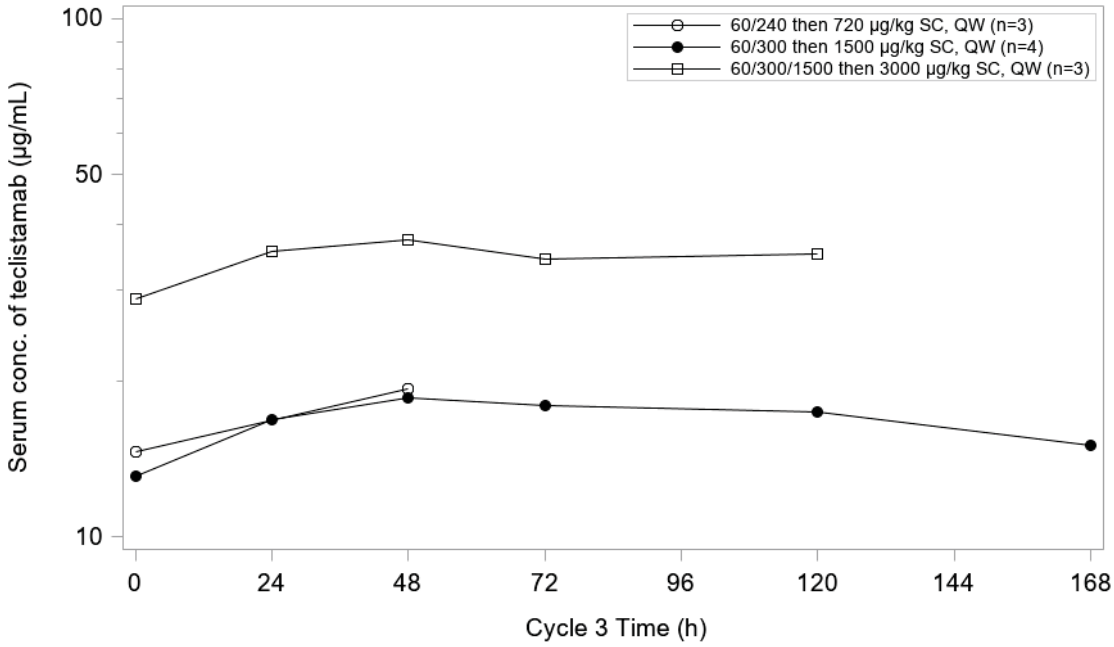


表 2.7.2-10 SC 投与後の本薬の PK パラメータ（Cycle 1）

Pharmacokinetics of teclistamab mean (SD), tmax, tlast: median (range)	**60/240 then 720 µg/kg SC, QW**	**60/300 then 1500 µg/kg SC, QW**	**60/300/1500 then 3000 µg/kg SC, QW**
Cycle 1 Day 1			
n	5	5	4
C_{max}, µg/mL	4.61 (4.64)	6.96 (3.13)	19.4 (6.53)
t_{max}, h	99.28 (67.57 - 167.13)	142.50 (69.55 - 191.63)	96.80 (24.00 - 192.05)
AUC_{tau}, µg.h/mL	586 (656)	907 (524)	2577 (772)
AUC_{last}, µg.h/mL	586 (656)	907 (524)	2577 (772)
t_{last}, h	167.13 (165.38 - 195.97)	167.50 (142.50 - 191.63)	167.68 (143.97 - 192.05)
AUC_{∞}, µg.h/mL	-	-	-
C_{avg}, µg/mL	3.19 (3.31)	5.18 (2.74)	15.2 (3.91)
$C_{max, dn}$, µg/mL	0.000104 (0.0000966)	0.0000951 (0.0000365)	0.000150 (0.0000774)
$C_{avg, dn}$, µg/mL	0.0000709 (0.0000653)	0.0000702 (0.0000320)	0.000116 (0.0000487)
$AUC_{tau, dn}$, µg.h/mL	0.0130 (0.0128)	0.0123 (0.00643)	0.0195 (0.00835)
$AUC_{last, dn}$, µg.h/mL	0.0130 (0.0128)	0.0123 (0.00643)	0.0195 (0.00835)
$AUC_{\infty, dn}$, µg.h/mL	-	-	-
Cycle 1 Day 8			
n	5	5	4
C_{trough}, µg/mL	3.52 (3.14)	5.90 (2.88)	14.8 (2.68)
$C_{trough, dn}$, µg/mL	0.0000816 (0.0000739)	0.0000820 (0.0000390)	0.000109 (0.0000158)
Cycle 1 Day 15			
n	3	3	4
C_{trough}, µg/mL	9.79 (5.16)	7.21 (2.17)	19.9 (5.10)
$C_{trough, dn}$, µg/mL	0.000221 (0.000128)	0.000108 (0.0000310)	0.000149 (0.0000429)

Dose normalized to 1 µg.

program: T_sum_CD220006_v01.sas, output: 01, created: 05SEP2023

表 2.7.2-11 SC 投与後の本薬の PK パラメータ（Cycle 3）

Pharmacokinetics of teclistamab mean (SD), tmax, tlast: median (range)	**60/240 then 720 µg/kg SC, QW**	**60/300 then 1500 µg/kg SC, QW**	**60/300/1500 then 3000 µg/kg SC, QW**
Cycle 3 Day 1			
n	3	4	3
C_{trough}, µg/mL	14.6 (9.29)	13.1 (3.22)	28.8 (4.20)
C_{max}, µg/mL	-	19.1 (6.01)	39.0 (10.8)
t_{max}, h	-	46.32 (23.05 - 68.30)	46.62 (23.30 - 48.20)
AUC_{tau}, µg.h/mL	-	2792 (665)	6516 (2193)
AUC_{last}, µg.h/mL	-	2792 (665)	6516 (2193)
t_{last}, h	-	166.42 (165.73 - 169.47)	189.03 (166.00 - 214.73)
C_{avg}, µg/mL	-	16.7 (4.07)	33.7 (7.91)
$t_{1/2eff}$, h	-	406.5 (291.6)	311.8 (250.4)
CL/F, L/h	-	0.0267 (0.00313)	0.0257 (0.0141)
V_d/F, L	-	-	-
AR_{Cmax}	-	3.17 (1.39)	2.52 (1.13)
AR_{AUCtau}	-	4.03 (2.48)	3.23 (2.11)
$C_{trough, dn}$, µg/mL	0.000339 (0.000263)	0.000180 (0.0000433)	0.000200 (0.0000494)
$C_{max, dn}$, µg/mL	-	0.000256 (0.0000470)	0.000275 (0.000104)
$AUC_{tau, dn}$, µg.h/mL	-	0.0378 (0.00444)	0.0461 (0.0198)
$AUC_{last, dn}$, µg.h/mL	-	0.0378 (0.00444)	0.0461 (0.0198)
$C_{avg, dn}$, µg/mL	-	0.000227 (0.0000277)	0.000237 (0.0000807)
Cycle 3 Day 8			
n	-	4	3
C_{trough}, µg/mL	-	15.0 (3.69)	29.5 (5.93)
$C_{trough, dn}$, µg/mL	-	0.000204 (0.0000344)	0.000207 (0.0000643)
Cycle 3 Day 15			
n	-	4	3
C_{trough}, µg/mL	-	17.3 (3.37)	34.4 (4.21)
$C_{trough, dn}$, µg/mL	-	0.000237 (0.0000370)	0.000239 (0.0000565)

Dose normalized to 1 µg.

program: T_sum_CD220006_v01.sas, output: 02, created: 05SEP2023

第 II 相パート

第 II 相パートにおける本薬の血清中 C_{trough} 値は，第 I 相パート（RP2D で投与されたコホート）と同程度であった（表 2.7.2-付録-10）。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（6.039 µg/mL）を上回る値を維持した。

(2) 免疫原性

第 I 相パート

第 I 相パートで抗テクリスタマブ抗体評価が可能であった 14 例（本薬の初回投与後 6 カ月以上の評価可能例数：8 例，及び 1 年以上の評価可能例数：2 例）のうち，全例が抗テクリスタマブ抗体陰性と確認された。

表 2.7.2-12 SC 投与後の抗テクリスタマブ抗体発現状況（第 I 相パート）

	720 µg/kg weekly (step-up 60/240)	1500 µg/kg weekly (step-up 60/300)	3000 µg/kg weekly (step-up 60/300/1500)
Analysis set: Immunogenicity	5	5	4
Subjects with appropriate samples[a]	5	5	4
Subjects positive for anti-teclistamab antibodies[b,c]	0	0	0
Subjects negative for anti-teclistamab antibodies[b]	5 (100.0%)	5 (100.0%)	4 (100.0%)

[a] Subjects with appropriate samples had 1 or more samples obtained after their first Teclistamab administration.
[b] Denominator is subjects with appropriate samples.
[c] Includes all subjects who had at least 1 positive sample at any time after start of treatment and baseline positive subjects who had post-treatment sample titers increase at least 2-fold compared to baseline.

[TPKIR01PH1.RTF] [PROD/JNJ-64007957/MMY1002/DBR_CSR_DBL2/RE_CSR_DBL2/TPKIR01PH1.SAS] 14DEC2023, 21:54

第 II 相パート

第 II 相パートで抗テクリスタマブ抗体評価が可能であった 25 例（本薬の初回投与後 6 カ月以上の評価可能例数：7 例）のうち，1 例が抗テクリスタマブ抗体陽性と確認された。本被験者は，Cycle 3 Day 1 で抗体価が 20 であったが，Cycle 4 Day 1 の検体では抗テクリスタマブ抗体陰性であった。この抗テクリスタマブ抗体は Nab であった。

表 2.7.2-13 RP2D 投与後の抗テクリスタマブ抗体発現状況（第 II 相パート）

	RP2D		
	Phase 1	Phase 2	Total
Analysis set: Immunogenicity	5	25	30
Subjects with appropriate samples[a]	5	25	30
Subjects positive for anti-teclistamab antibodies[b,c]	0	1 (4.0%)	1 (3.3%)
Peak titers			
1:20	0	1	1
Subjects positive for neutralizing antibodies[d]	0	1	1
Subjects negative for anti-teclistamab antibodies[b]	5 (100.0%)	24 (96.0%)	29 (96.7%)

Key: RP2D=recommended Phase 2 dose, 1500 µg/kg weekly (step-up 60/300).
[a] Subjects with appropriate samples had 1 or more samples obtained after their first Teclistamab administration.
[b] Denominator is subjects with appropriate samples.
[c] Includes all subjects who had at least 1 positive sample at any time after start of treatment and baseline positive subjects who had post-treatment sample titers increase at least 2-fold compared to baseline.
[d] Only samples positive for antibodies to teclistamab were assayed for neutralizing antibodies.

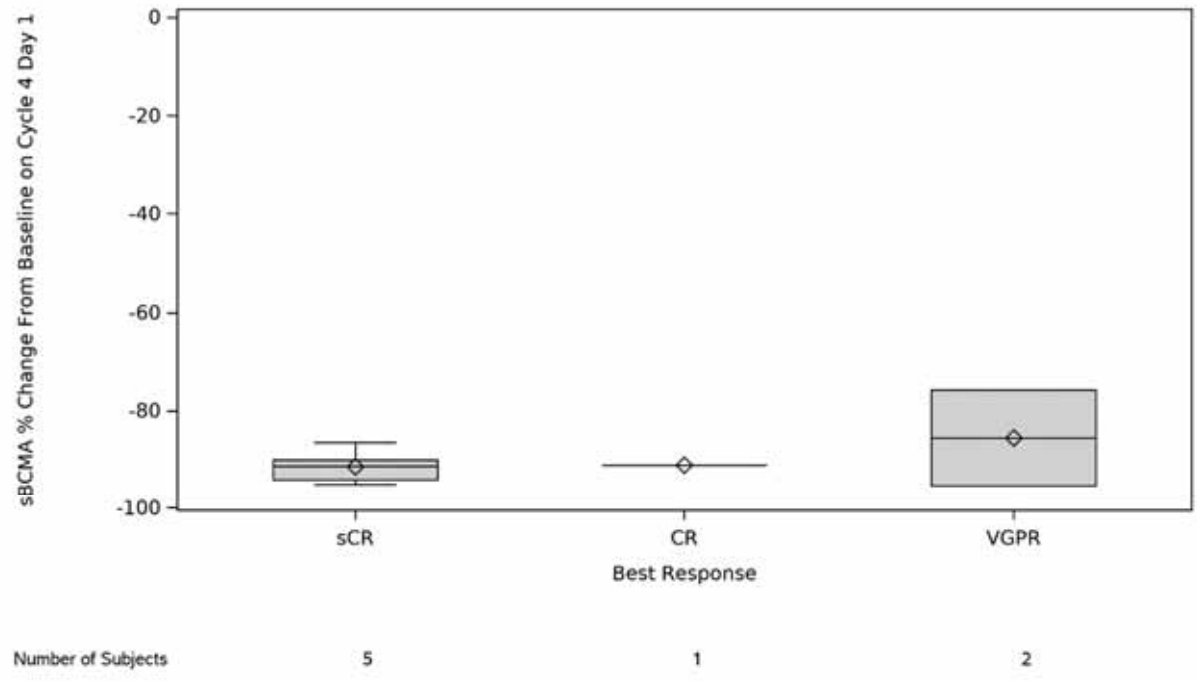
[TPKIR01PH2.RTF] [PROD/JNJ-64007957/MMY1002/DBR_CSR_DBL2/RE_CSR_DBL2/TPKIR01PH2.SAS] 14DEC2023, 21:54

(3) 薬力学

第 I 相パート

第 I 相パートで本薬を SC 投与された奏効例 8 例全例でベースライン値と比較して Cycle 4 Day 1 に血清中 sBCMA が減少した（図 2.7.2-9）。

図 2.7.2-9 最良効果別の Cycle 4 Day 1 の血清中 sBCMA のベースラインからの変化率（第 I 相パート）



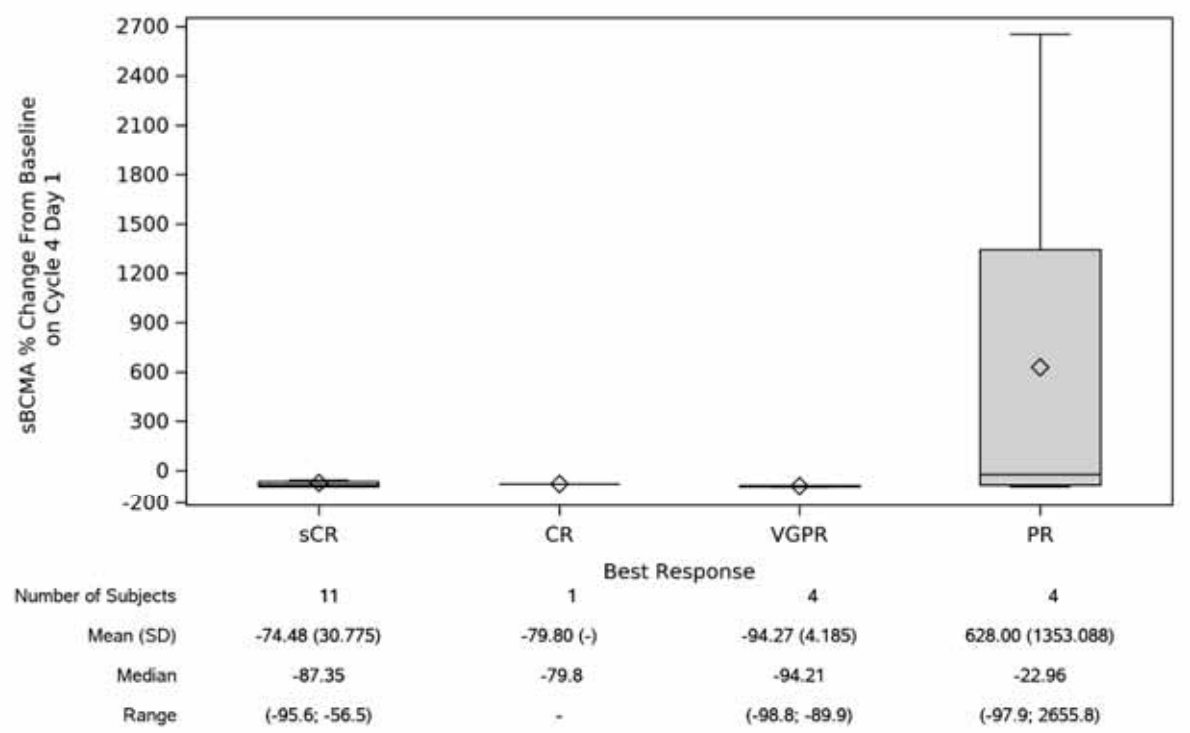
Key: sCR = stringent complete response; CR = complete response; VGPR = very good partial response; sBCMA = Soluble B-cell maturation antigen

[gpk04a1ph1.rtf] [jnj-64007957/mmy1002/dbr_csr/re_csr/gpk04a1ph1.sas] 08NOV2023, 23:51

第 II 相パート

第 II 相パートで本薬を SC 投与された奏効例 20 例中 17 例（85 %）でベースライン値と比較して Cycle 4 Day 1 に血清中 sBCMA が減少した。さらに，深い奏効例では，血清中 sBCMA の大幅な減少が認められた（図 2.7.2-10）。

図 2.7.2-10 最良効果別の Cycle 4 Day 1 の血清中 sBCMA のベースラインからの変化率（第 II 相パート）



	sCR	CR	VGPR	PR
Number of Subjects	11	1	4	4
Mean (SD)	-74.48 (30.775)	-79.80 (-)	-94.27 (4.185)	628.00 (1353.088)
Median	-87.35	-79.8	-94.21	-22.96
Range	(-95.6; -56.5)	-	(-98.8; -89.9)	(-97.9; 2655.8)

Key: sCR = stringent complete response; CR = complete response; VGPR = very good partial response; PR = partial response; sBCMA = Soluble B-cell maturation antigen

[gpk04b1ph2.rtf] [jnj-64007957/mmy1002/dbr_csr/re_csr/gpk04b1ph2.sas] 29NOV2023, 08:45

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1 日本人と非日本人の比較

以下に示す MM 患者における本薬の PK の国内外差の検討結果より，本薬を SC 投与したときの PK に，明らかな国内外差はないと考えられた。

NCA に基づく PK の比較

国内第 I 相試験（MMY1002 試験）及び海外第 I 相試験（MajesTEC-1 試験）の PK パラメータを表 2.7.2-14 に示す。初回投与後，及び定常状態のいずれにおいても，本薬の血清中 PK パラメータの平均値は，両試験で同程度であった。

表 2.7.2-14 MMY1002 試験（日本人）及び MajesTEC-1 試験（非日本人）における SC 投与後の本薬の PK パラメータ

Pharmacokinetics of teclistamab	**0.72 mg/kg**		**1.5 mg/kg**		**3.0 mg/kg**	
mean (SD), t_{max}: median (range)	日本人（1002 試験）	非日本人（1001 試験）	日本人（1002 試験）	非日本人（1001 試験）	日本人（1002 試験）	非日本人（1001 試験）
Cycle 1 Day 1						
n	5	4	5	40[a]	4	5
C_{max}, µg/mL	4.61 (4.64)	5.65 (2.36)	6.96 (3.13)	8.74 (3.65)	19.4 (6.53)	19.0 (10.8)
t_{max}, h	99.28 (67.57 - 167.13)	117.84 (66.02 - 168.98)	142.50 (69.55 - 191.63)	72.02 (45.83-192.73)[b]	96.80 (24.00 - 192.05)	66.15 (45.13 - 166.73)
AUC_{tau}, µg.h/mL	586 (656)	747 (334)	907 (524)	1169 (481)	2577 (772)	2596 (1352)
Cycle 1 Day 8						
n	5	4	5	38	4	5
C_{trough}, µg/mL	3.52 (3.14)	5.33 (1.83)	5.90 (2.88)	7.67 (3.52)	14.8 (2.68)	18.6 (11.0)
Cycle 3 Day 1						
n	-	1	4	15[c]	3	1
C_{max}, µg/mL	-	8.89	19.1 (6.01)	25.3 (11.1)	39.0 (10.8)	46.1
t_{max}, h	-	67.53	46.32 (23.05 - 68.30)	48.88 (0.00 - 165.52)	46.62 (23.30 - 48.20)	66.78
AUC_{tau}, µg.h/mL	-	1176	2792 (665)	3905 (1748)	6516 (2193)	7186
Cycle 3 Day 8						
n	-	2	4	27	3	4
C_{trough}, µg/mL	-	8.02; 12.1	15.0 (3.69)	22.1 (10.9)	29.5 (5.93)	52.3 (34.1)

a n=38 for AUC_{tau}.
b One subject received Cycle 1 Day 8 dose on Cycle 1 Day 9.
c n=13 for AUC_{tau}

2.7.2.3.2 母集団薬物動態解析

2.7.2.3.2.1 MajesTEC-1 試験【5.3.3.5.1】

MajesTEC-1 試験 Part 1, Part 2 及び Part 3 のデータを用いて PPK 解析を実施した。

(1) データ，方法

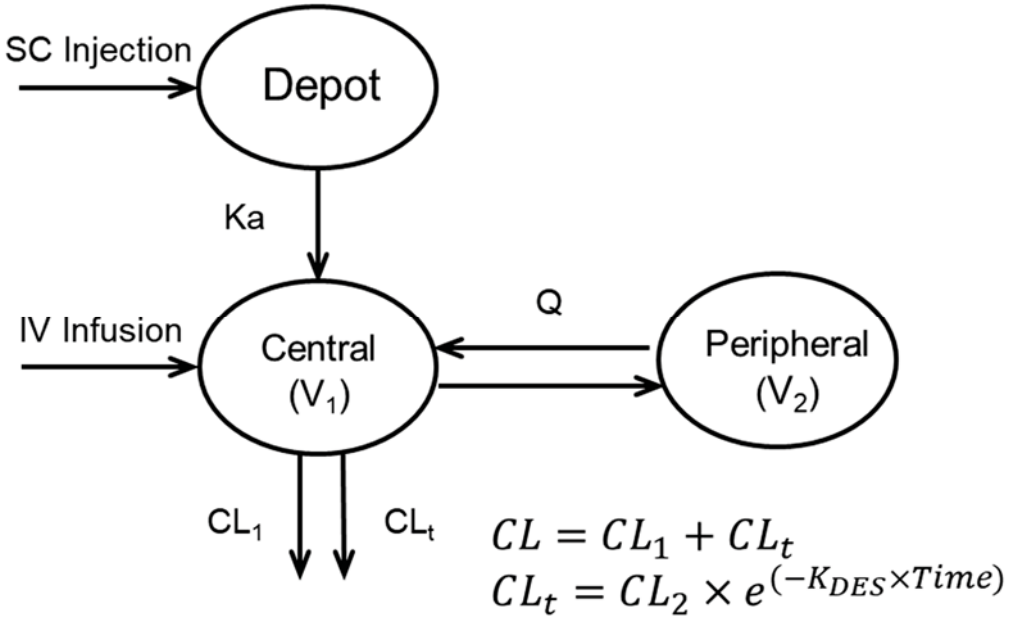
PPK 解析では，2021 年 12 月 1 日の PK CO 時点の MajesTEC-1 試験 Part 1，Part 2 及び Part 3 の本薬の血清中濃度データを使用した。MajesTEC-1 試験は再発又は難治性 MM 患者を対象とした非盲検試験であり，本薬を 0.0003～0.0192 mg/kg の用量範囲で Q2W IV 投与，0.0192～0.72 mg/kg の用量範囲で QW IV 投与，0.08～6 mg/kg の用量範囲で QW SC 投与又は 150 mg の QW SC 投与/300 mg の Q2W SC 投与した。

1 回以上の本薬の投与（IV 投与：n=83，SC 投与：n=255）を受けた再発又は難治性 MM 患者 338 例から得られた計 4840 サンプルの血清中濃度値を用いて，Perl-speaks-NONMEM（PsN, version 4.6.0）の環境下で NONMEM（version 7.3.0，ICON Development Solutions LLC，Ellicott City，MD）を用いた非線形混合効果モデリングを実施した。First-order conditional estimation with interaction（FOCE-I）法を用いた。

(2) PK モデル，パラメータ推定

本薬の時間濃度推移は，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，CL_1）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，CL_t）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。本薬の PPK モデル図を図 2.7.2-11 に示す。一時吸収速度定数（K_a），CL_1，CL_t，中央及び末梢コンパートメントの分布容積（V_1 及び V_2），コンパートメント間クリアランス（Q），及び SC バイオアベイラビリティ（F）をパラメータとして設定した。CL_1，V_1 及び V_2 に対する体重の影響を事前に構造モデルに組み込んだ。総クリアランスは CL_1 と CLt の和であり，CL_t は $CL_t=CL_2$・exp（$-K_{DES}$・Time）の式で示されるように，時間とともに減少した。CL_2 は CL_t の初期の値，K_{DES} は CL_t の減衰係数として設定した。

図 2.7.2-11 本薬の PPK モデル



CL_1=time-independent clearance; CL_2=clearance associated with time-dependent clearance (CL_t), which decreases over time through a first-order rate constant K_{DES}; K_a=first-order absorption rate constant; K_{DES}=first-order rate constant for CL_2 decrease over time; IV=intravenous; Q=inter-compartmental clearance; SC=subcutaneous; V_1=volume of distribution of the central compartment; V_2=volume of distribution of the peripheral compartment.

一般化加法モデルを用いて注目すべき共変量をスクリーニングした後，変数増加法では $p < 0.05$，変数減少法では $p < 0.001$ の統計学的基準で共変量解析を行った結果，CL_1，V_1 及び V_2 に対する体重の影響，CL_1 に対する International Staging System（ISS）病期分類の影響，並びに CL_1 及び CL_2 に対する骨髄腫の型（IgG 型又は非 IgG 型）の影響が最終モデルに組み込まれた。検討した他の共変量は統計的に有意ではなかった。

本薬の最終 PPK モデルのパラメータ推定値を表 2.7.2-15 に要約する。ほとんどのモデルパラメータは，相対標準誤差＜30%で良好に推定された。再発又は難治性 MM 患者における CL_1 及び CL_2 の母集団平均値はそれぞれ 0.449 L/day 及び 0.547 L/day であり，K_{DES} は 0.0292 day^{-1} であった。本薬の時間依存的なクリアランス CL_t の中央値は，初回投与時の総クリアランス（CL_1+CL_t）の約 43%であり，その後急速に減少し，投与 8 週間後には 10%未満になった。Q，V_1 及び V_2 の母集団平均値はそれぞれ 0.0390 L/day，4.13 L 及び 1.34 L であった。K_a は約 0.133 day^{-1} であり，F は 71.8 %であった。

338 例の総分布容積（V_1＋V_2）の推定値の平均値［変動係数（CV）%］は 5.63 L（29%）であった。

さらに，338 例の被験者から再サンプリングして 1000 例のシミュレーションを実施した結果，定常状態の総クリアランスの幾何平均値（CV%）は 0.472 L/day（64%）であった。

表 2.7.2-15 本薬の最終 PPK モデルのパラメータ推定値

Parameters, unit	Estimate	RSE (%)	IIV (%CV)	RSE (%)	Shrinkage (%)
CL_1 (L/day)[a]	0.449	8.87	53.6	14.3	14.4
BWT on CL_1	0.704	21.8			
IISS=II on CL_1	1.31	7.83			
IISS=III on CL_1	1.67	11.1			
TPMM2=Non-IgG on CL_1	0.689	7.76			
CL_2 (L/day)[b]	0.547	15.6	107	20.5	33.8
TPMM2=Non-IgG on CL_2	0.295	21.6			
V_1 (L)[c]	4.13	4.40	48.8	50.6	29.5
BWT on V_1	0.358	60.9			
K_{DES} (day^{-1})	0.0292	13.0			
Q (L/day)	0.0390	55.5			
V_2 (L)[d]	1.34	26.1			
BWT on V_2	1.40	25.5			
Ka (day^{-1})	0.133	7.73	45.2	32.1	44.3
F	0.718	7.38			
ADD ERR (%CV)	41.7	4.35			

ADD ERR=additive error term on the log-scale; BWT=baseline body weight in kilograms; CL_1=time-independent clearance; CL_2=clearance associated with time-dependent clearance (CL_t), which decreases over time through a first-order rate (K_{DES}); CV=coefficient of variation; F=subcutaneous bioavailability; IgG=immunoglobulin G; IISS=International Staging System (1=I, 2=II, 3=III); IIV=inter-individual variability; calculated as $(variance)^{1/2}\times100\%$; Ka=first-order absorption rate constant; K_{DES}=first-order rate constant for CL_2 decrease over time; Q=inter-compartmental clearance; RSE=relative standard error; TPMM2=multiple myeloma type (0=Non-IgG,1=IgG); V_1=volume of distribution of the central compartment; V_2=volume of distribution of the peripheral compartment.

[a] $CL_1(L/day) = 0.449 \times \left(\frac{BWT}{74}\right)^{0.704} \times 1.31^{ISS=II} \times 1.67^{ISS=III} \times 0.689^{TPMM=Non-IgG}$

[b] $CL_2(L/day) = 0.547 \times 0.295^{TPMM=Non-IgG}$

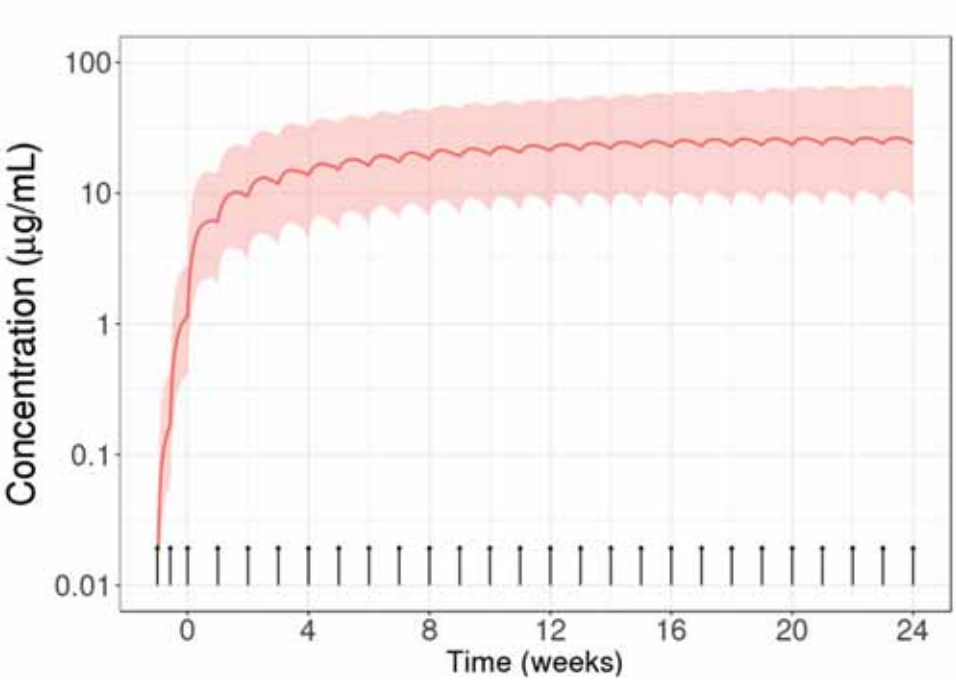
$CL = CL_1 + CL_2 \times e^{-0.0292\times Time(in\ days)}$

[c] $V_1(L) = 4.13 \times (\frac{BWT}{74})^{0.358}$

[d] $V_2(L) = 1.34 \times (\frac{BWT}{74})^{1.40}$

最終 PPK モデルを用いて RP2D で本薬を投与したときの本薬の血清中濃度-時間推移のシミュレーションを行った（図 2.7.2-12）。その結果，初回 RP2D 投与後の C_{trough} の予測中央値は，EC_{90} 最大値（6.039 µg/mL）と同程度であった。

図 2.7.2-12 RP2D で投与したときの
本薬の血清中濃度予測値－時間推移（母集団推定値）



RP2D=recommended Phase 2 dose, ie, 1.5 mg/kg teclistamab SC administered weekly, with the first treatment dose preceded by step-up doses of 0.06 and 0.3 mg/kg; SC=subcutaneous.
Black arrows represent dosing events.
Simulations were conducted at RP2D (1.5 mg/kg teclistamab SC administered weekly, with the first treatment dose preceded by step-up doses of 0.06 and 0.3 mg/kg) using the final population pharmacokinetic model (n=1000). The solid red line is the simulated median trend and the pink shaded area is the 90% predictive interval.

(3) 共変量解析

最終 PPK モデルから得られた被験者の個別パラメータを用いて，RP2D で本薬を投与したときの本薬の曝露量［初回投与時の平均濃度（$C_{ave,\ 1stdose}$）及び定常状態トラフ濃度（$C_{trough,\ ss}$）］をシミュレーションし，注目すべき共変量について検討した（図 2.7.2-13，図 2.7.2-14）。以下にその概略を示す。

1) 年齢

年齢は統計学的に有意な共変量として検出されなかった。

2) 性別

性別は統計学的に有意な共変量として検出されなかった。

3) 体重

最終 PPK モデルには CL_1，V_1 及び V_2 に対する共変量として体重を含めた。PPK 解析データセット（中央値 74 kg，範囲 41～139 kg）の体重範囲内では，RP2D での $C_{ave,\ 1st\ dose}$ 及び $C_{trough,\ ss}$ の予測値は，四分位のサブグループ間で同程度であった。

4) 肝機能

肝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。本薬の曝露量の予測値は，正常肝機能被験者（n=298，88.2%）と軽度肝機能障害被験者（n=40，11.8%）の間で同程度であっ

た。しかしながら，大部分の被験者は肝機能が正常であり，PK に対する肝機能の影響の解釈は限定的であった。中等度又は重度の肝機能障害に関するデータは得られていないため，中等度又は重度の肝機能障害が本薬の PK に及ぼす影響は不明である。

5) 腎機能

Modification of Diet in Renal Disease 式［（正常（n=101，29.9%），軽度（n=153，45.3%），中等度（n=83，24.6%），重度（n=1，0.3%）］を用いて定義した腎機能障害は，統計学的に有意な共変量として検出されなかった。本薬の曝露量の予測値は，正常腎機能障害被験者と軽度腎機能障害被験者との間，並びに中等度又は重度腎機能障害被験者と軽度腎機能障害被験者との間で類似していた。しかしながら，重度の腎機能障害患者（n=1）のデータは限られていることを考慮すべきである。

6) 人種，民族

人種又は民族は統計学的に有意な共変量として検出されなかった。

7) 骨髄腫の型

骨髄腫の型［IgG 型（n=121，55.8 %），非 IgG 型（n=96，44.2 %）］が本薬のクリアランスに有意に影響することが確認された。1.5 mg/kg の QW SC 投与での $C_{ave,\ 1st\ dose}$ 及び $C_{trough,\ ss}$ の非 IgG 型骨髄腫を有する被験者に対する IgG 型骨髄腫を有する被験者の幾何平均比は，それぞれ 0.68（95%信頼区間：0.62，0.74）及び 0.66（95%信頼区間：0.59，0.74）であった。しかしながら，部分集団解析【2.7.3.3.4】及び ER 解析（2.7.2.3.3）から，RP2D 投与時の ORR に影響しておらず，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。

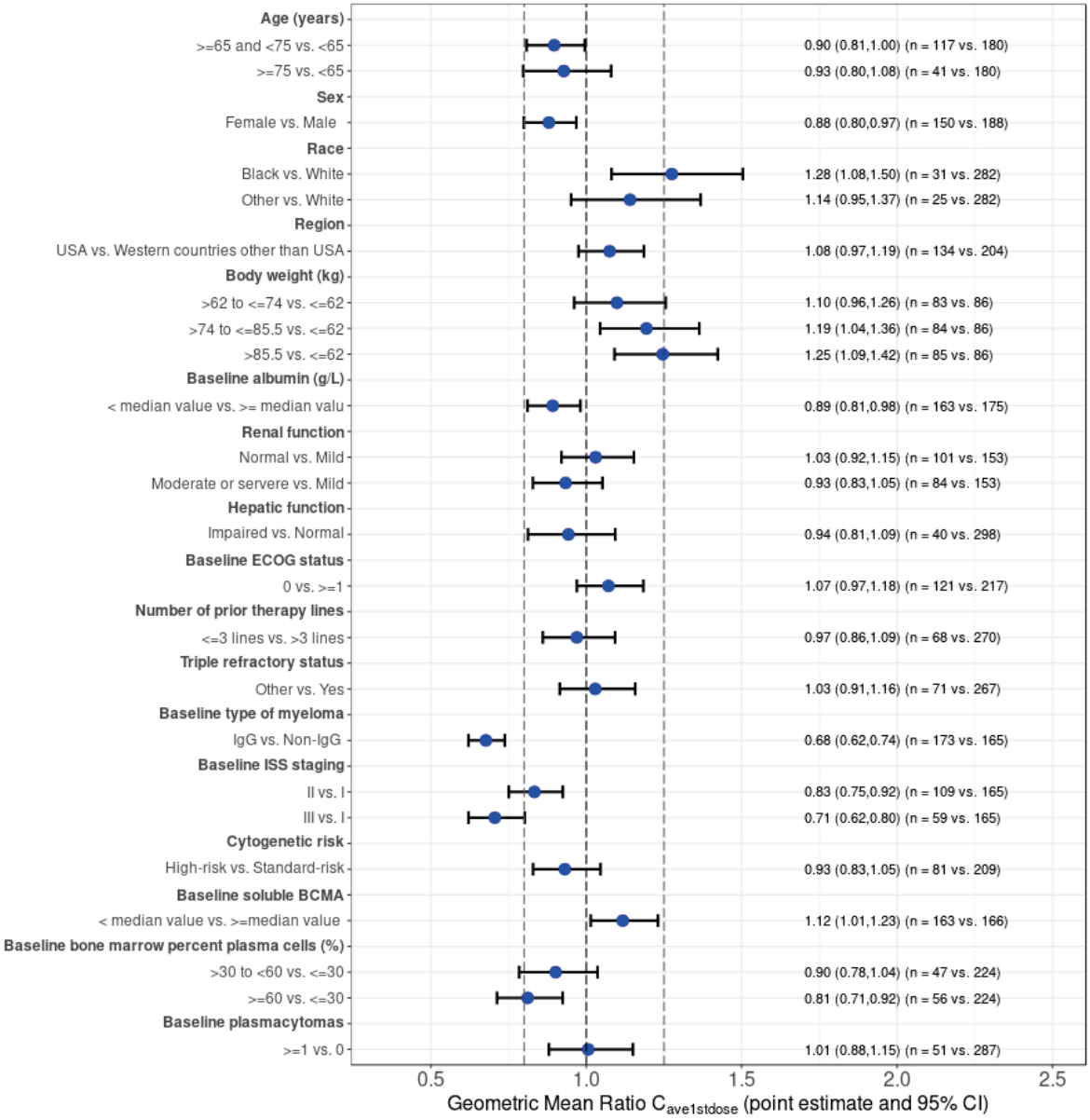
8) ISS 病期分類

ベースライン時の ISS 病期分類［Stage I（106 例），Stage II（77 例）又は Stage III（29 例）］は有意な共変量として特定された。ISS 病期 I に対する ISS 病期 II の RP2D での $C_{ave,\ 1st\ dose}$ 及び $C_{trough,\ ss}$ の幾何平均比は，それぞれ 0.83（95%信頼区間：0.75，0.92）及び 0.74（95%信頼区間：0.65，0.84）であった。ISS 病期 I に対する ISS 病期 III の RP2D での $C_{ave,\ 1st\ dose}$ 及び $C_{trough,\ ss}$ の幾何平均比は，それぞれ 0.71（95%信頼区間：0.62，0.80）及び 0.58（95%信頼区間：0.49，0.68）であった。しかしながら，部分集団解析【2.7.3.3.4】及び ER 解析（2.7.2.3.3）から，RP2D 投与時の ORR に影響しておらず，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。

9) 免疫原性

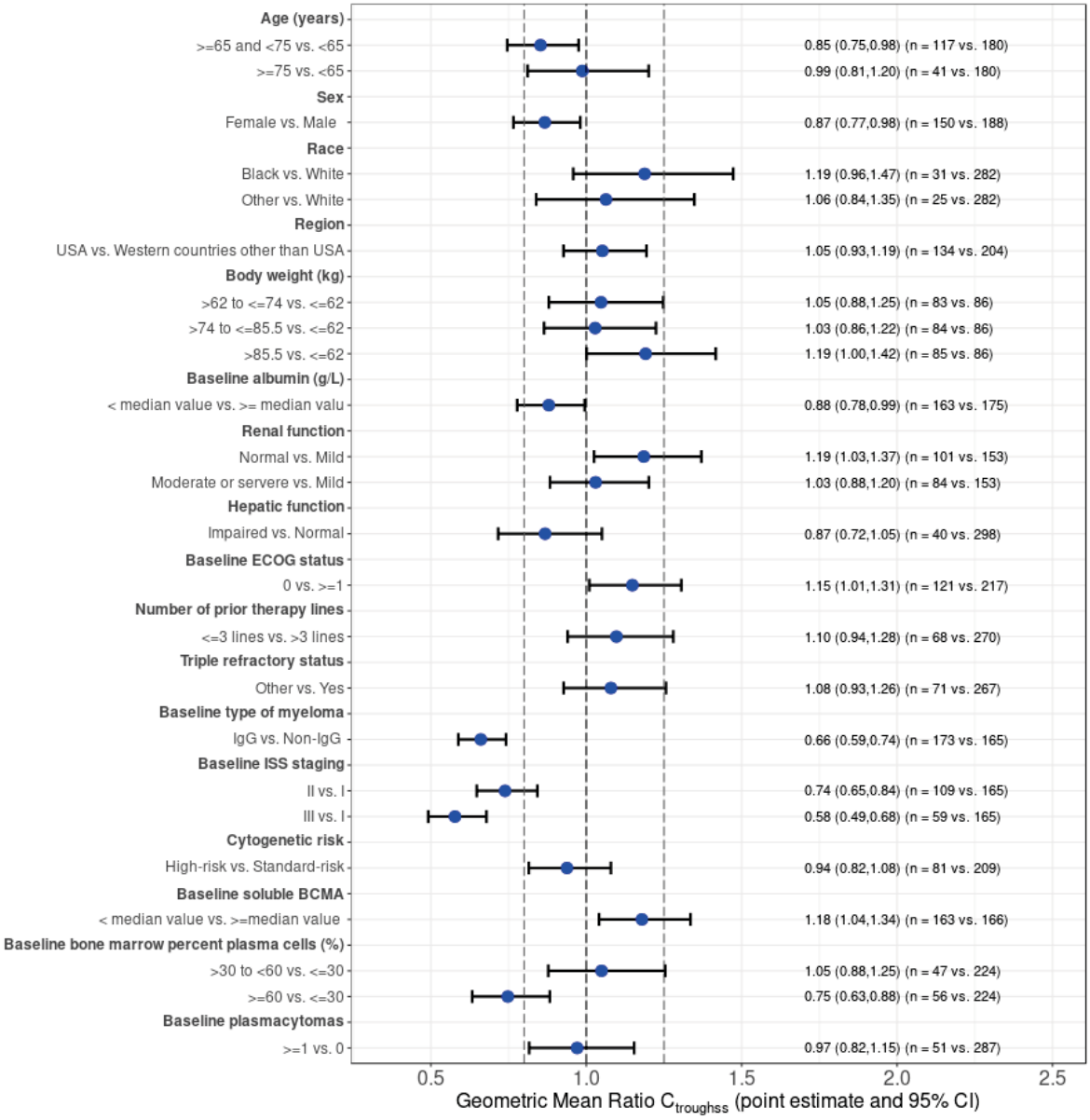
抗テクリスタマブ抗体を発現した被験者は 2 例（IV 投与及び SC 投与，各 1 例）のみであり，免疫原性は PPK モデルの共変量として評価しなかった。抗テクリスタマブ抗体陽性被験者の PK プロファイルは，抗テクリスタマブ抗体陰性被験者で観察された PK プロファイルの範囲内であった。感度分析では，被験者レベル及び時間依存的な免疫応答状態はいずれも本薬のクリアランスに有意な影響を及ぼさなかった。しかしながら，現在のデータセットで抗テクリスタマブ抗体が陽性であった被験者は少数であったため，確定的な結論を導くことはできなかった。

図 2.7.2-13 本薬を RP2D で投与したときの初回投与時の平均濃度予測値（$C_{ave,1stdose}$）についての部分集団解析のフォレストプロット



BCMA=B-cell maturation antigen; $C_{ave,1stdose}$=predicted average concentration of the first treatment dose; CI=confidence interval; ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group; IgG=immunoglobulin G; ISS=International Staging System; RP2D=recommended Phase 2 dose; SC=subcutaneous; USA=United States of America; vs=versus.
Solid blue circle represents geometric mean ratio and error bar represents 95% CI. Dashed line represents reference value of 1. The associated values are shown on the right column. The dashed vertical lines refer to 0.8 and 1.25.
Note: Subjects in the impaired hepatic function subgroup (n=40) have mild impairment only.
Note: Analyses assumed that all subjects included in the population pharmacokinetic analysis dataset received 1.5 mg/kg teclistamab SC administered weekly, with the first treatment dose preceded by step-up doses of 0.06 and 0.3 mg/kg.

図 2.7.2-14 本薬を RP2D で投与したときの定常状態トラフ濃度予測値（$C_{trough,ss}$）についての部分集団解析のフォレストプロット



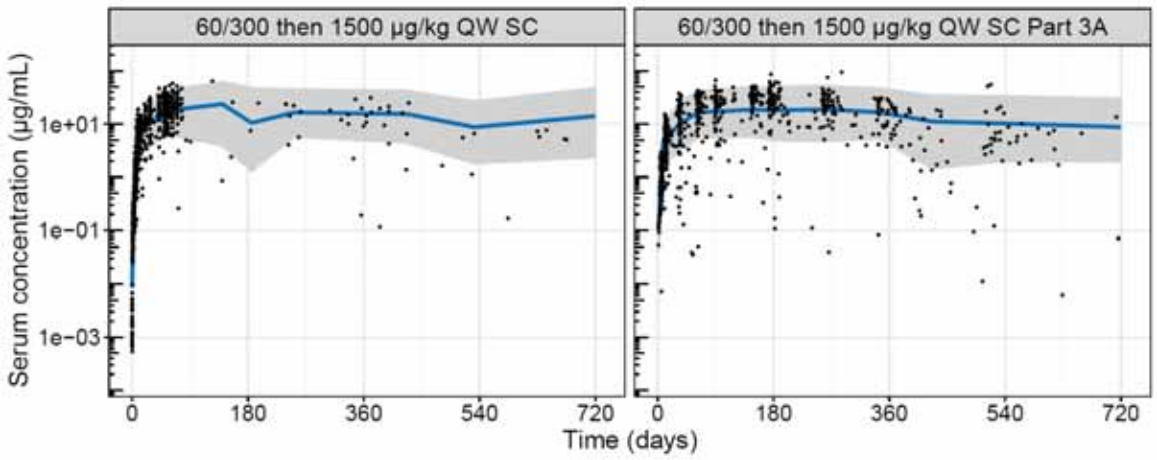
BCMA=B-cell maturation antigen; $C_{trough,ss}$=predicted steady-state trough concentration; CI=confidence interval; ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group; IgG=immunoglobulin G; ISS=International Staging System; RP2D=recommended Phase 2 dose; SC=subcutaneous; USA=United States of America; vs=versus.
Solid blue circle represents geometric mean ratio and error bar represents 95% CI. Dashed line represents reference value of 1. The associated values are shown on the right column. The dashed vertical lines refer to 0.8 and 1.25.
Note: Subjects in the impaired hepatic function subgroup (n=40) have mild impairment only.
Note: Analyses assumed that all subjects included in the population pharmacokinetic analysis dataset received 1.5 mg/kg teclistamab SC administered weekly, with the first treatment dose preceded by step-up doses of 0.06 and 0.3 mg/kg.

2.7.2.3.2.2 MajesTEC-1 試験において投与間隔を 1.5 mg/kg QW から 1.5 mg/kg Q2W に変更した被験者の評価【5.3.3.5.2】

(1) データと方法

2.7.2.3.2.1 で構築した最終 PPK モデルは，MajesTEC-1 試験において投与間隔を 1.5 mg/kg QW から 1.5 mg/kg Q2W に変更した 63 例の PK についても説明可能であった（図 2.7.2-付録-14）。また，Visual Predictive Check（VPC）により，本モデルは投与間隔を変更した被験者の本薬の血清中濃度-時間プロファイルを適切に予測可能であった［図 2.7.2-15，左図：第 I 相パート 40 例（投与間隔を Q2W に変更した被験者数はそのうち 22 例），右図：第 II 相パート 125 例（投与間隔を Q2W に変更した被験者数はそのうち 41 例）］。

図 2.7.2-15 投与間隔を 1.5 mg/kg QW から 1.5 mg/kg Q2W に変更した被験者の結果を含む Visual Predictive Check （最終 PPK モデル）



QW=weekly; SC=subcutaneous.
Blue solid lines represent the median of the simulation. Shaded regions encompass 80% prediction interval of the simulated (n=1000) values. Data points represent the observed data.

2.7.2.3.2.3 MMY1002 試験【5.3.3.5.3】

日本人集団に本薬を SC 投与したときの本薬の PK 特性を明らかにするため，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構築した本薬の PPK 最終モデル［2.7.2.3.2.1(2)］を利用して，日本人集団の曝露量を予測し，非日本人集団と比較した。

(1) データ，方法

MMY1002 試験の日本人集団のデータを，非日本人集団のデータを用いて構築した本薬の PPK 最終モデル（2.7.2.3.1）を用いて評価した。第 I 相パートのデータは PK CO 日である 2023 年 3 月 31 日，第 II 相パートのデータは PK CO 日である 2023 年 7 月 31 日時点のデータを用いて解析した。

日本人集団データのモデル適合性評価

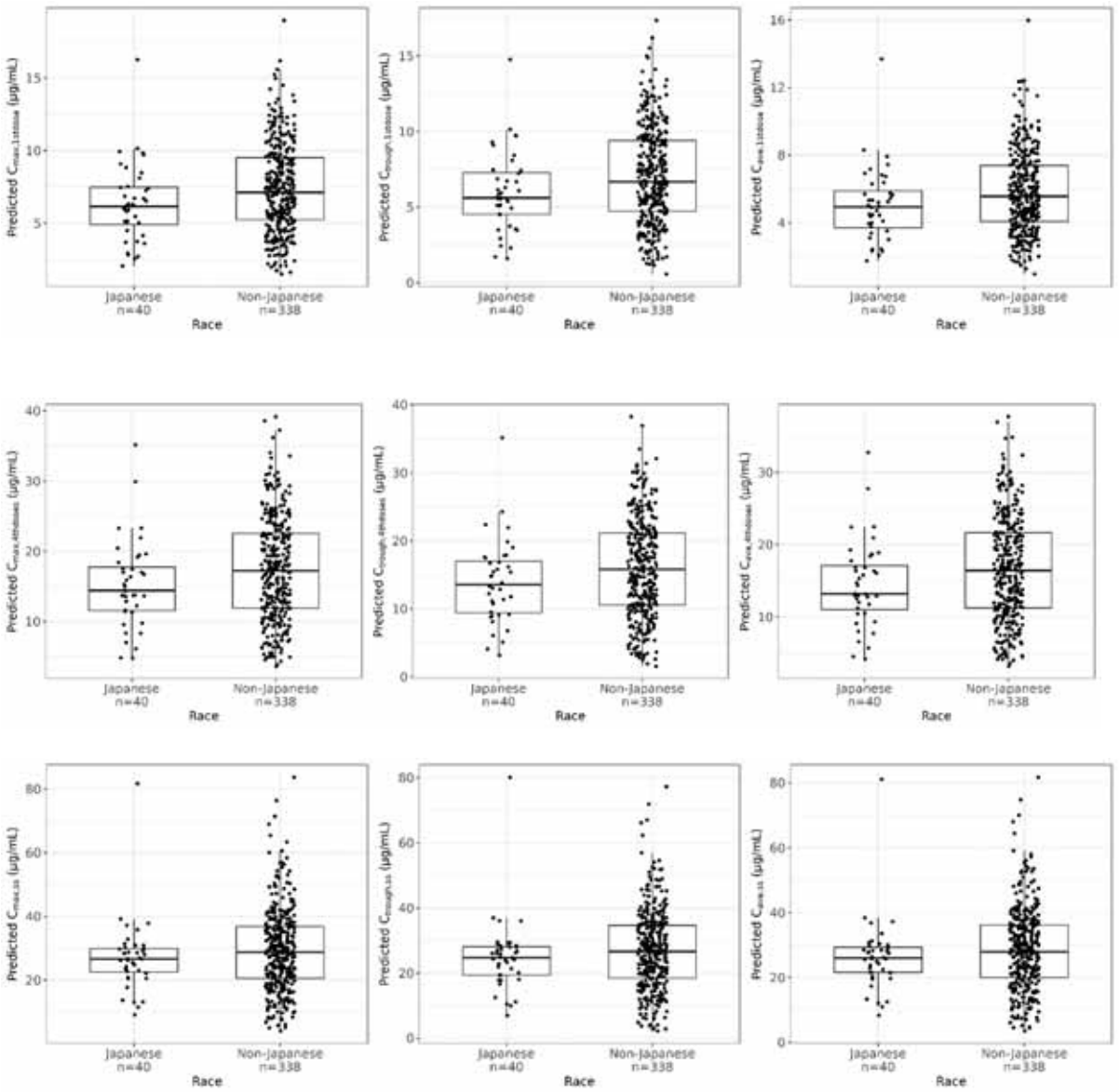
日本人集団データのモデル適合性評価のため，非日本人集団のデータを用いて構築した PPK 最終モデルのパラメータ推定値（表 2.7.2-15）を用いて，経験的ベイズ推定を行った。Goodness-of Fit plots 及び VPC をそれぞれ図 2.7.2-付録-15 及び図 2.7.2-付録-16 に示した。その結果，MajesTEC-1 試験において得られた非日本人集団のデータを用いて構築した PPK 最終モデルは，MMY1002 試験で得られた日本人集団の PK データについても，適切に説明可能であった。

以上より，非日本人集団のデータを用いて構築した本薬の PPK 最終モデルは，日本人集団のデータを記述するのに適切であると考えた。

(2) 曝露量予測

PPK 最終モデルで推定された個別 PK パラメータを用いて，RP2D で本薬を投与したときの本薬の曝露量（$C_{max,1stdose}$，$C_{trough,1stdose}$，$C_{avg,1stdose}$，$C_{max,4thdoses}$，$C_{trough,4thdoses}$, $C_{avg,4thdoses}$, $C_{max,ss}$，$C_{trough,ss}$ 及び $C_{avg,ss}$）を予測した。日本人集団と非日本人集団の本薬の曝露量の予測値を図 2.7.2-16 に示す。その結果，日本人集団と非日本人集団の本薬の予測曝露量は同程度であった。

図 2.7.2-16 最終 PPK モデルに基づく日本人集団と非日本人集団の
予測曝露量（上段：$C_{max,1stdose}$， $C_{trough,1stdose}$ 及び $C_{avg,1stdose}$，
中段：$C_{max,4thdoses}$， $C_{trough,4thdoses}$ 及び $C_{avg,4thdoses}$，
下段：$C_{max,ss}$， $C_{trough,ss}$ 及び $C_{avg,ss}$）



$C_{ave,1stdose}$=predicted average concentration following the first treatment dose; $C_{max,1stdose}$=predicted maximum concentration following the first treatment dose; $C_{trough,1stdose}$=predicted trough concentration following the first treatment dose; $C_{ave,4thdose}$=predicted average concentration following the fourth weekly treatment dose; $C_{max,4thdose}$=predicted maximum concentration following the fourth weekly treatment dose; $C_{trough,4thdose}$=predicted trough concentration following the fourth weekly treatment dose; $C_{ave,ss}$=predicted average concentration at steady state; $C_{max,ss}$=predicted maximum concentration at steady state; $C_{trough,ss}$=predicted trough concentration at steady state;
n=number of patients with data.

(3) Step-up 投与間隔の検討

PPK 最終モデルにおいて推定された日本人被験者の個別 PK パラメータを用いて，step-up 投与間隔を変更したときの各投与後の予測曝露量及び初回目標用量 1.5 mg/kg SC 投与後の本薬の PK に与える影響を評価した。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 SC 投与後の C_{trough} 及び C_{max} は同程度であった（表 2.7.2-16）。

表 2.7.2-16 各 step-up 投与間隔ごとの予測曝露量

Step-up Intervals[a]	Treatment Period	Parameters (μg/mL)	Mean	SD	Median	5%tile	95%tile
2 days	First step-up dose Day 1	C_{max}	0.136	0.0675	0.124	0.0587	0.241
		C_{trough}	0.136	0.0675	0.124	0.0587	0.241
	Second step-up dose Day 3	C_{max}	0.869	0.422	0.799	0.379	1.53
		C_{trough}	0.869	0.422	0.799	0.379	1.53
	First treatment dose Day 5	C_{max}	6.42	2.79	6.24	2.70	10.0
		C_{trough}	6.04	2.70	5.72	2.25	9.93
4 days	First step-up dose Day 1	C_{max}	0.186	0.0863	0.182	0.0820	0.298
		C_{trough}	0.185	0.0860	0.181	0.0805	0.297
	Second step-up dose Day 5	C_{max}	1.14	0.510	1.11	0.513	1.81
		C_{trough}	1.13	0.509	1.11	0.508	1.81
	First treatment dose Day 9	C_{max}	6.44	2.72	6.22	2.75	10.1
		C_{trough}	6.08	2.63	5.75	2.33	9.86
7 days	First step-up dose Day 1	C_{max}	0.204	0.0909	0.198	0.0844	0.322
		C_{trough}	0.192	0.0887	0.184	0.0701	0.317
	Second step-up dose Day 8	C_{max}	1.22	0.516	1.18	0.514	1.90
		C_{trough}	1.15	0.501	1.08	0.436	1.87
	First treatment dose Day 15	C_{max}	6.44	2.61	6.20	2.84	9.93
		C_{trough}	6.13	2.52	5.99	2.47	9.71

a. 40 Japanese patients from Study MMY1002 were included in the simulations for each step-up dose schedule.

C_{max}=maximum concentration; C_{trough}=trough concentration; SD=standard deviation.

2.7.2.3.3 曝露—反応解析

2.7.2.3.3.1 MajesTEC-1 試験【5.3.3.5.1】

(1) データ，方法

2022 年 3 月 16 日を CCO 日とする解析で得られた臨床効果（有効性及び安全性）の個別データに基づき，ER 解析を実施した。Part 1 及び Part 2 で本薬の SC 投与を受けた被験者，並びに Part 3 のコホート A の被験者を有効性及び安全性の ER 解析に含めた。RP2D で投与を受けた被験者を ER 有効性解析の主要解析対象集団とした。

以下の曝露量パラメータ予測値を用いて有効性 ER 解析を実施した。

- $C_{ave,1stdose}$：目標用量の初回投与後から 2 回目投与前までの平均濃度
- $C_{trough,4doses}$：目標用量の 4 回目投与後の C_{trough}（つまり 5 回目投与前濃度）

以下の曝露量パラメータ予測値を用いて安全性 ER 解析を実施した。

- $C_{max,1stdose}$：目標用量の初回投与後の C_{max}
- $C_{max,4doses}$：目標用量の 4 回目投与後の C_{max}

これらの曝露量パラメータ予測値は，解析に含める被験者数を最大化するため，また，早期中止した非奏効例の除外に起因する潜在的なバイアス，及び治療後の疾患状態の改善の結果として生じる時間依存的なクリアランス変化による潜在的な交絡 ER 関係（Dai 2020; Kawakatsu 2021; Liu 2017）の影響を受ける可能性を回避するために選択した。有効性及び安全性 ER 解析のデータセットに含めた解析対象集団を表 2.7.2-17 に示す。

表 2.7.2-17 有効性及び安全性 ER 解析データセット

ER Analyses	Population
RP2D ORR, DOR, PFS, OS	RP2D cohorts in Part 1 and Part 2, and Part 3 Cohort A (N=165: 40 from Part 1 and Part 2; 125 from Part 3)
Pooled DOR, PFS, OS	SC cohorts in Part 1 and Part 2, and Part 3 Cohort A (N=217: 92 from Part 1 and Part 2; 125 from Part 3)
Phase 1 ORR	SC cohorts in Part 1 and Part 2 (N=92: 28 in <RP2D; 40 in RP2D; 21 in >RP2D and 3 in flat dose cohorts)
Safety: Grade ≥3 hematologic TEAEs and infections	SC cohorts in Part 1 and Part 2, and Part 3 Cohort A (N=217: 92 from Part 1 and Part 2; 125 from Part 3)

DOR=duration of response; ER=exposure-response; N=total number of subjects with data; ORR=overall response rate; OS=overall survival; PFS=progression-free survival; RP2D=recommended Phase 2 dose, which is 1.5 mg/kg teclistamab SC administered weekly, with the first treatment dose preceded by step-up doses of 0.06 and 0.3 mg/kg; SC=subcutaneous; TEAE=treatment-emergent adverse event.

Note: ER analyses focuses on SC cohorts and subjects included in the population pharmacokinetic analysis with estimable exposure metrics.

有効性データについては，RP2D で初回投与を受けた 165 例を主要解析対象集団に含めた。有効性解析の主要評価項目は ORR であり，IRC が International Myeloma Working Group （IMWG） 2016 効果判定規準に基づき判定した PR 以上［PR，very good partial response（VGPR），complete response（CR）及び stringent complete response（sCR）］を達成した被験者の割合と定義した。RP2D で初回投与を受けた 165 例の ORR を RP2D ORR とし，曝露量パラメータと RP2D ORR との間の ER 関係を検討した。これらの被験者を対象に，選択した曝露量パラメータとその他の有

効性評価項目［無増悪生存期間（PFS），奏効期間（DOR）及び全生存期間（OS）］との間のER 関係も検討した。

Part 1，Part 2 及び Part 3 において RP2D で投与を受けた 165 例，並びに第 I 相パートで RP2D 以外の用量（用量範囲 0.08～3 mg/kg QW）で SC 投与を受けた 52 例を併合した DOR，PFS 及び OS と曝露量パラメータとの間の ER 関係を検討した。

第 I 相パートでは治験責任医師が評価した ORR（IMWG 基準 2011）については，補助的解析として第 I 相 ORR とした。曝露量パラメータと第 I 相 ORR との ER 関係も探索的に検討した。

Part 1，Part 2 及び Part 3 コホート A で本薬の SC 投与を受けた全ての被験者を安全性 ER 解析に含めた。本薬投与後に発現した 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，白血球減少症及び感染を含む注目すべき有害事象（AE）について，曝露量の四分位値に従って ER の関連性を探索した。また，Grade 3 以上の各 AE の発現例と非発現例の曝露量パラメータをグラフで比較した。

(2) 有効性 ER 解析

曝露量と overall response などの 2 値変数からなる有効性評価項目との関係は，グラフによる探索及びロジスティック回帰により評価した。PPK の共変量解析で特定された，ベースラインの疾患特性，予後因子及び本薬の PK に対して有意に影響を与える共変量が overall response に及ぼす影響を検討した。イベント発生までの期間に関する評価項目（PFS，DOR 及び OS）は，曝露量の予測値の三分位値で層別化した Kaplan-Meier プロットにより評価した。PFS，DOR 及び OS も Cox 比例ハザード回帰を用いて検討した。

1) RP2D ORR

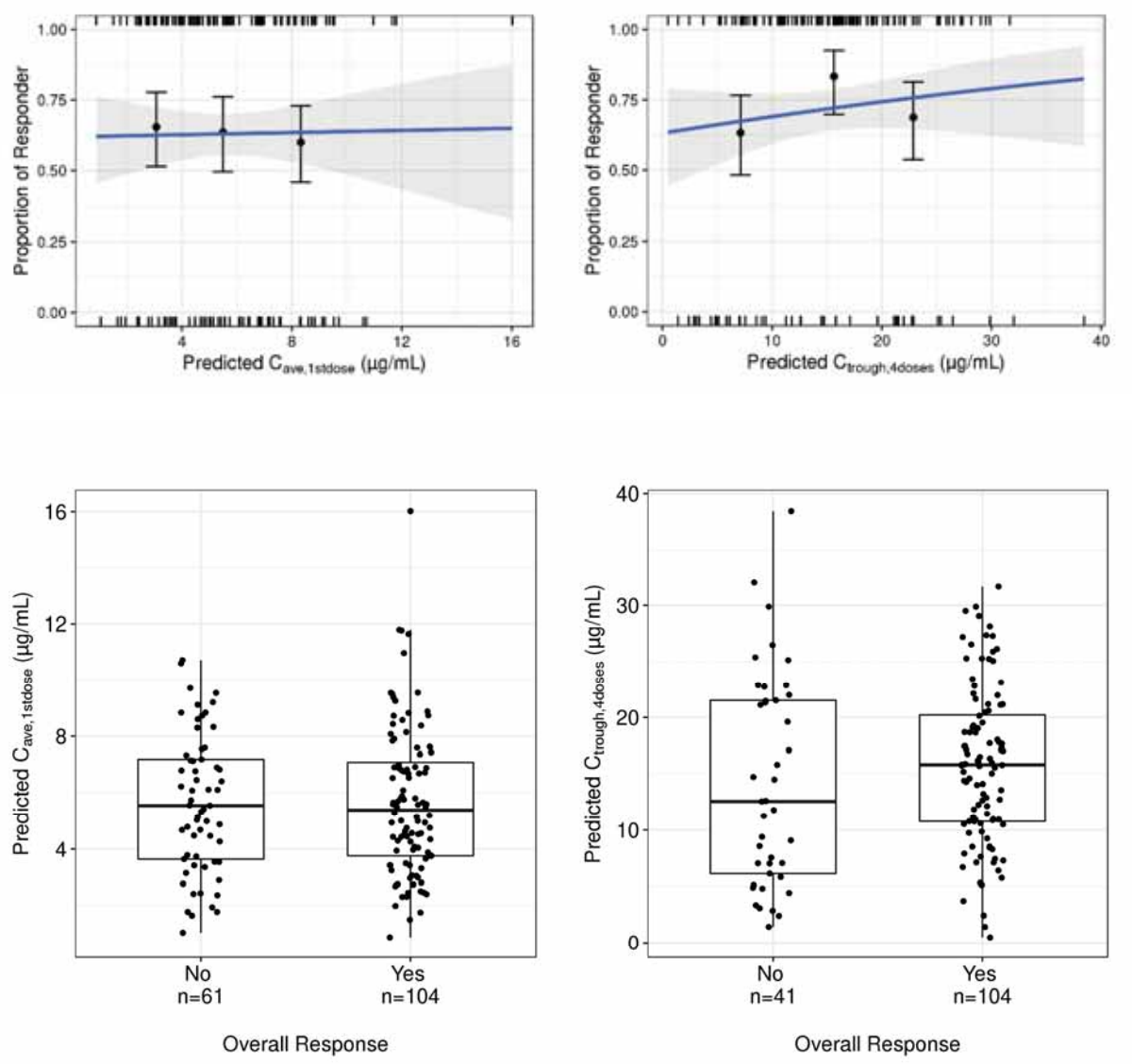
曝露量パラメータと RP2D ORR の ER 関係を図 2.7.2-17 に示す。RP2D ORR と $C_{ave,1stdose}$ 及び $C_{trough,4doses}$ の間にほぼ平坦な ER 関係が認められた（図 2.7.2-17，上図）。RP2D ORR について，奏効例と非奏効例の $C_{ave,1stdose}$ の及び $C_{trough,4doses}$ の曝露量は同程度であった（図 2.7.2-17，下図）。

RP2D ORR のサブグループ解析から，年齢，性別，人種，ECOG performance score，前治療数，ベースライン時の前治療に対する治療抵抗性などの臨床的に重要なサブグループのいずれでも，本薬の RP2D で投与を受けた被験者に一貫した臨床的ベネフィットをもたらすことが示された【2.7.3.3.4】。さらに，本薬の PK に影響を及ぼす 3 因子（体重，骨髄腫の型，ISS 病期分類）及びその他のベースライン時の疾患背景（細胞遺伝学的リスク，骨髄形質細胞の割合，髄外性形質細胞腫，sBCMA，総 T 細胞，CD4 陽性 T 細胞，CD8 陽性 T 細胞，PD-1 発現及び CD25 発現などが含まれる）が RP2D ORR に及ぼす影響を評価した（図 2.7.2-18）。単変量解析及び多変量解析の結果，ベースライン時の sBCMA 及び PD-1 陽性 T 細胞の割合は統計学的に有意（$p<0.05$）であった（表 2.7.2-18，表 2.7.2-付録-11 及び表 2.7.2-付録-12）。つまり，ベースライン時の sBCMA 及び PD-1 陽性 T 細胞の割合が低い被験者は，sBCMA 及び PD-1 陽性 T 細胞の割合が高い被験者よりも奏効が良好な傾向にあった。本薬及び talquetamab（GPRC5D 及び CD3 を標的とした二重特異性抗体）の単剤療法試験から得られた最近の所見では，ベースライン時の

sBCMA の値が腫瘍量と相関し，再発又は難治性の MM 患者における sBCMA の変化が臨床効果と相関することが示されている（Girgis 2021）。PD-1 は疲弊 T 細胞に特有の表現型マーカーではなく，活性化 T 細胞でも発現しているため（Pauken 2015），ベースライン時の PD-1 陽性 T 細胞の割合については，追加の検討が必要である。検討したその他の因子（本薬の PK に影響を及ぼす因子である，体重，多発性骨髄腫の型，及び ISS 病期分類を含む）は，ORR に有意な影響を及ぼさなかった。

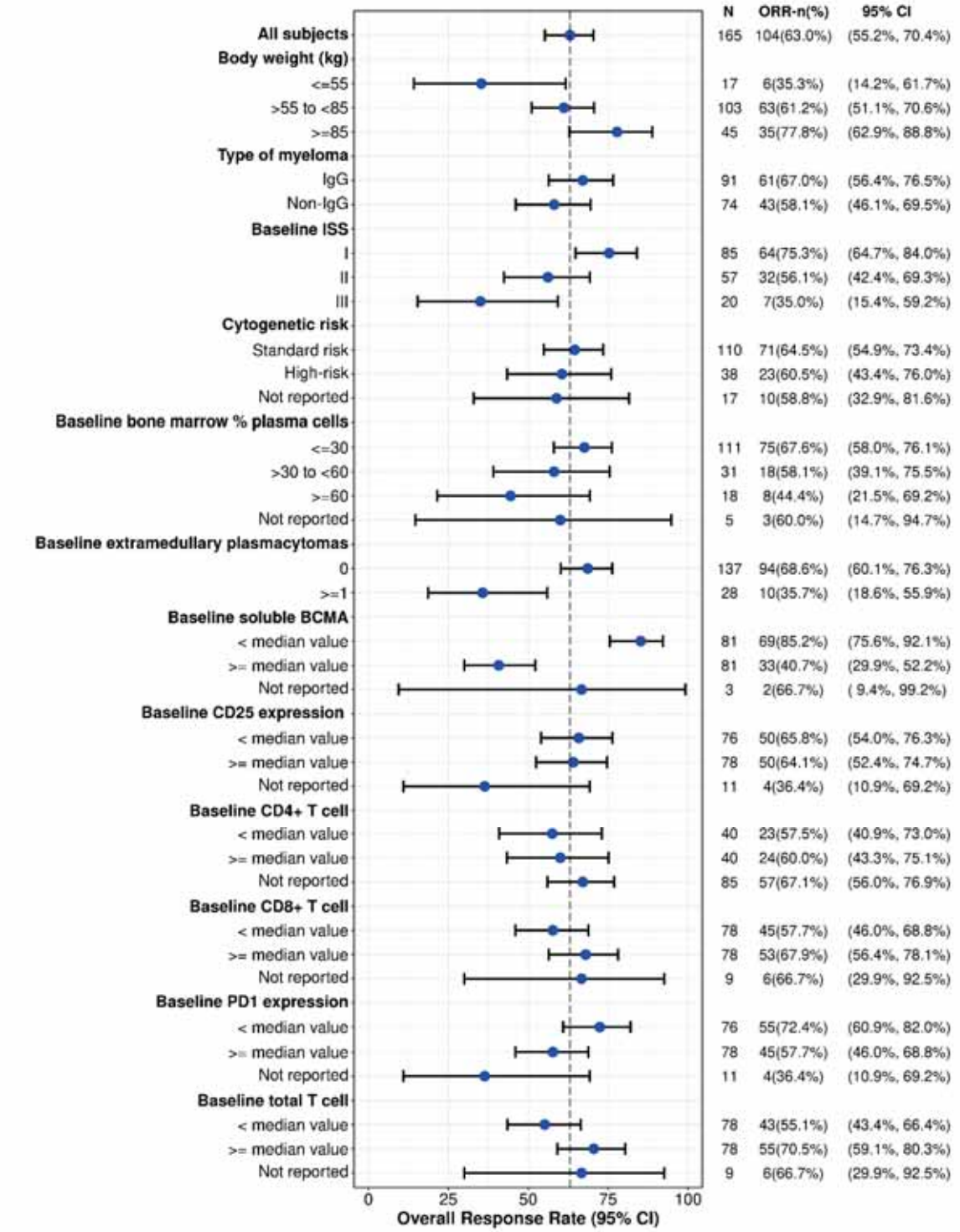
RP2D で投与された被験者における本薬の曝露量と ORR との間に明白な関連性はないことが示唆され（表 2.7.2-18），曝露量は奏効例と非奏効例で同程度であることが示された（図 2.7.2-17）。

図 2.7.2-17 RP2D ORR と $C_{ave,1stdose}$ 及び $C_{trough,4doses}$ 予測値との ER 解析



$C_{ave,1stdose}$=average concentration during the first treatment dose; CI=confidence interval; $C_{trough,4doses}$=predicted trough concentration after the first 4 weekly treatment doses, ie, predose concentration of the fifth weekly treatment dose; ER=exposure-response; IRC=Independent Review Committee; ORR=overall response rate; RP2D=recommended Phase 2 dose, which is 1.5 mg/kg teclistamab SC administered weekly, with the first treatment dose preceded by step-up doses of 0.06 and 0.3 mg/kg; SC=subcutaneous.
Top panel: Error bars are the 95% CI of ORR in the respective exposure tertile groups. Shaded areas of the logistic regression plots represent the 95% CI of the predicted ORR. Short vertical lines at the lower and upper part of the plotting area represents the exposure metrics in non-responders and responders, respectively. Bottom panel: black dots are the individual exposure metrics predicted based on actual dosing and individual population pharmacokinetic model parameter estimates. The total number of subjects with available $C_{ave,1stdose}$ and $C_{trough,4doses}$ are 165 and 145, respectively.

図 2.7.2-18 ベースライン時の特性による RP2D ORR の部分集団解析



BCMA=B-cell maturation antigen; CD=cluster of differentiation; CI=confidence interval; IgG=immunoglobulin G; ISS=International Staging System; N=number of subjects; ORR=overall response rate; PD1=programmed cell death protein 1; RP2D=recommended Phase 2 dose, which is 1.5 mg/kg teclistamab SC administered weekly, with the first treatment dose preceded by step-up doses of 0.06 and 0.3 mg/kg; SC=subcutaneous.
Solid blue circle represents geometric mean ratio and error bar represents 95% CI. The dashed vertical line shows the overall RP2D ORR of 63%.

表 2.7.2-18 RP2D ORR に関するロジスティック回帰分析

Univariate Analyses with $C_{ave,1stdose}$		Odds Ratio	95% CI	p-value
$C_{ave,1stdose}$ (per μg/mL)		1.01	0.89-1.14	0.9
Univariate Analyses with $C_{trough,4doses}$		Odds Ratio	95% CI	p-value
$C_{trough,4doses}$ (per μg/mL)		1.03	0.98-1.08	0.29
Multivariate Analyses (significant predictors only, as continuous endpoint)		Odds Ratio	95% CI	p-value
Baseline soluble BCMA (per ng/mL)		0.99	0.99-0.995	**<0.001**
Baseline PD1 expression (per %T cell)		0.96	0.93-0.99	**0.0094**
Multivariate Analyses (significant predictors only, as categorical endpoint)	N	Odds Ratio	95% CI	p-value
Baseline soluble BCMA				
≥ median value vs < median value	81 vs 81	0.11	0.05-0.24	**<0.001**
Not reported vs < median value	3 vs 81	0.29	0.02-7.17	0.35
Baseline PD1 expression				
≥ median value vs < median value	78 vs 76	0.41	0.18-0.88	**0.025**
Not reported vs < median value	11 vs 76	0.38	0.08-1.52	0.18

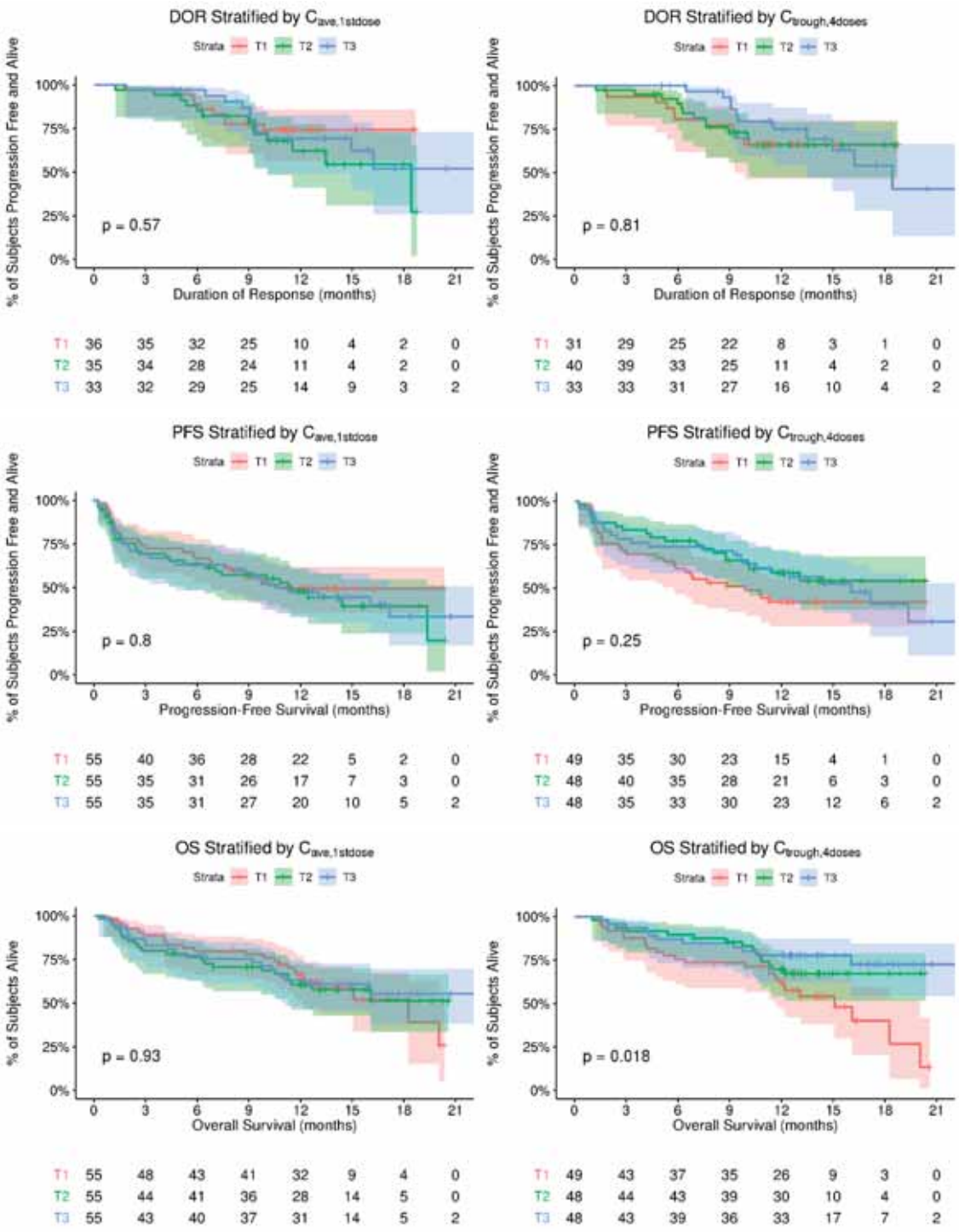
BCMA=B-cell maturation antigen; $C_{ave,1stdose}$=average concentration during the first treatment dose; CI=confidence interval; $C_{trough,4doses}$=predicted trough concentration after the first 4 weekly treatment doses, ie, predose concentration of the fifth weekly treatment dose; N=number of subjects; ORR=overall response rate; PD1=programmed cell death protein 1; RP2D=recommended Phase 2 dose, which is 1.5 mg/kg teclistamab SC administered weekly, with the first treatment dose preceded by step-up doses of 0.06 and 0.3 mg/kg; SC=subcutaneous; vs=versus.

2）RP2D における DOR，PFS 及び OS

RP2D で初回投与を受けた被験者における DOR，PFS 及び OS の ER 解析結果を図 2.7.2-19 に示す。Kaplan-Meier 曲線では，OS と $C_{trough,4doses}$ には有意な関連性が認められたが（p=0.018），本解析に用いたデータセットでは OS の 95% 信頼区間（CI）の上限値は推定できていないため，解釈には注意が必要である。OS と $C_{trough,4doses}$ の解析を除いて，Kaplan-Meier 曲線では CI は重なっており，$C_{ave,1stdose}$ 及び $C_{trough,4doses}$ のいずれにおいても統計学的に有意な関連は認められなかった。

曝露量に対する Cox 比例ハザード回帰では，OS と $C_{trough,4doses}$ には有意な関連性が認められたが（p=0.018），OS の 95% CI の上限値は推定できていないため，解釈には注意が必要である。OS と $C_{trough,4doses}$ の解析を除いて，曝露量に対する DOR，PFS 及び OS の Cox 比例ハザード回帰ではハザード比の 95% CI は 1 を含んでおり，曝露量の三分位群間でこれらの有効性評価項目に有意差はないことが示された。

図 2.7.2-19 RP2D で投与された被験者において，$C_{ave,1stdose}$ 及び $C_{trough,4doses}$ 予測値の三分位値で層別化した DOR，PFS 及び OS の Kaplan-Meier 曲線

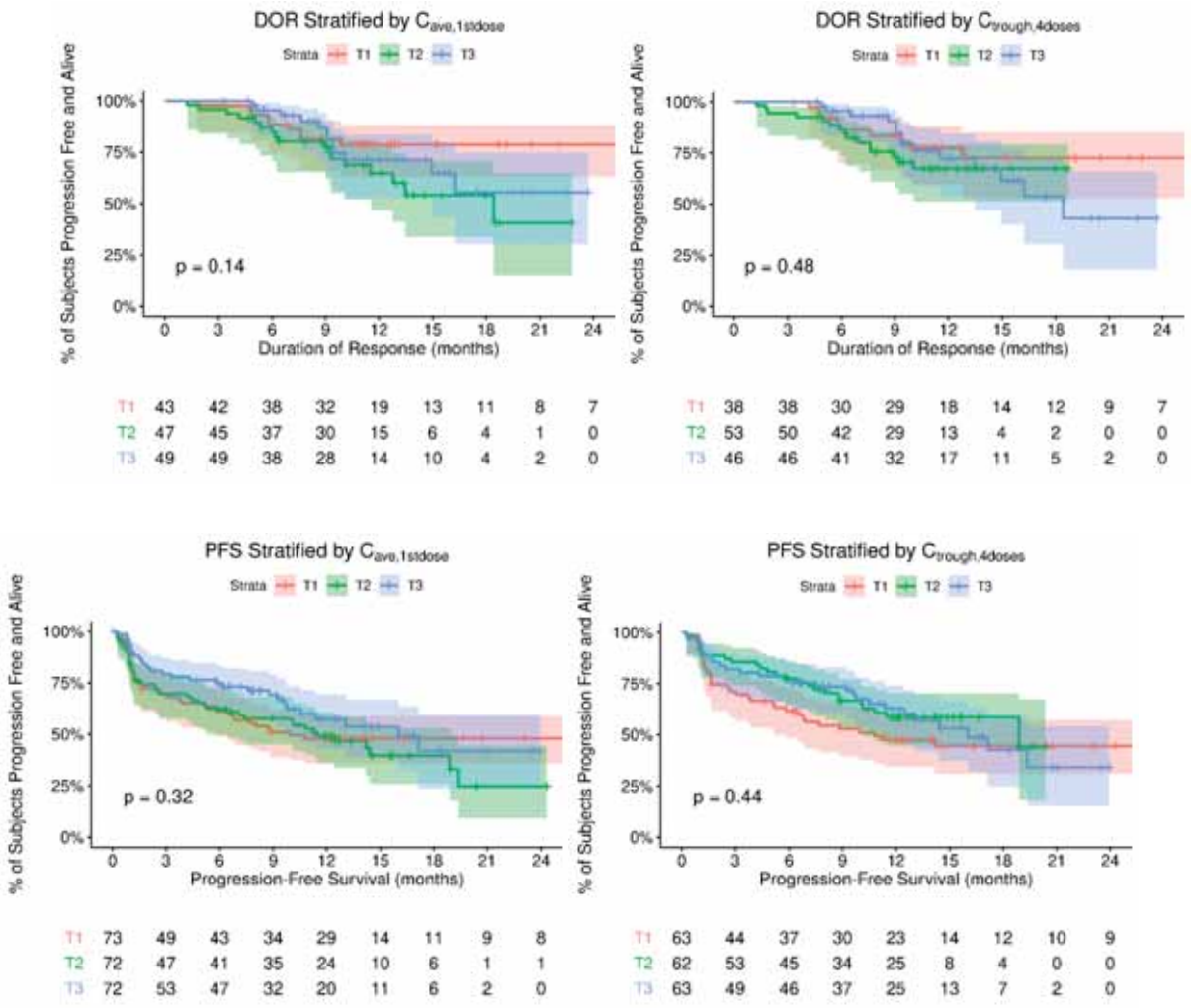


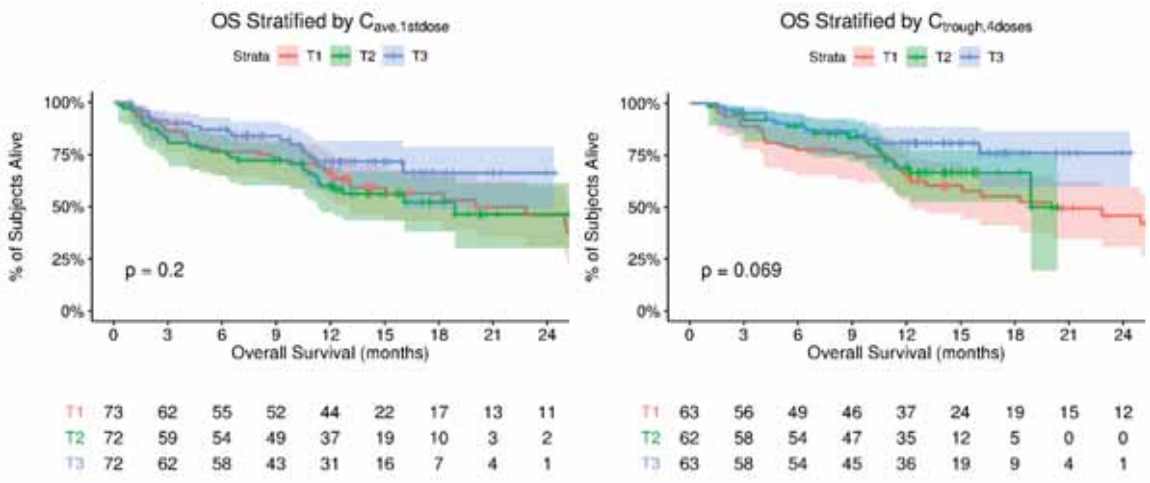
$C_{ave,1stdose}$=average concentration during the first treatment dose; $C_{trough,4doses}$=predicted trough concentration after the first 4 weekly treatment doses, ie, predose concentration of the fifth weekly treatment dose; DOR=duration of response; OS=overall survival; PFS=progression-free survival; RP2D=recommended Phase 2 dose, which is 1.5 mg/kg teclistamab SC administered weekly, with the first treatment dose preceded by step-up doses of 0.06 and 0.3 mg/kg; SC=subcutaneous; T1=lowest exposure tertile group; T2=middle exposure tertile group; T3=highest exposure tertile group.
Numbers below the plots represent the number of subjects at risk at each time point. The total number of subjects with available $C_{ave,1stdose}$ and $C_{trough,4doses}$ are 165 and 145, respectively.

3) 併合 DOR，PFS 及び OS

Part 1，Part 2 及び Part 3 において RP2D で投与を受けた 165 例，並びに第 I 相パートで RP2D 以外の用量（用量範囲 0.08～3 mg/kg QW）で SC 投与を受けた 52 例を併合した DOR，PFS 及び OS の ER 解析結果を図 2.7.2-20 に示す。Kaplan-Meier 曲線では $C_{ave,1stdose}$ 及び $C_{trough,4doses}$ と統計学的に有意な関連は認められなかった。$C_{ave,1stdose}$ では Kaplan-Meier 曲線は重複していたが，$C_{trough,4doses}$ では Kaplan-Meier 曲線は T1 群（最低曝露量三分位群）ではわずかに分離した。

図 2.7.2-20 $C_{ave,1stdose}$ 及び $C_{trough,4doses}$ 予測値の三分位値で層別化した
併合 DOR，PFS 及び OS の Kaplan-Meier 曲線



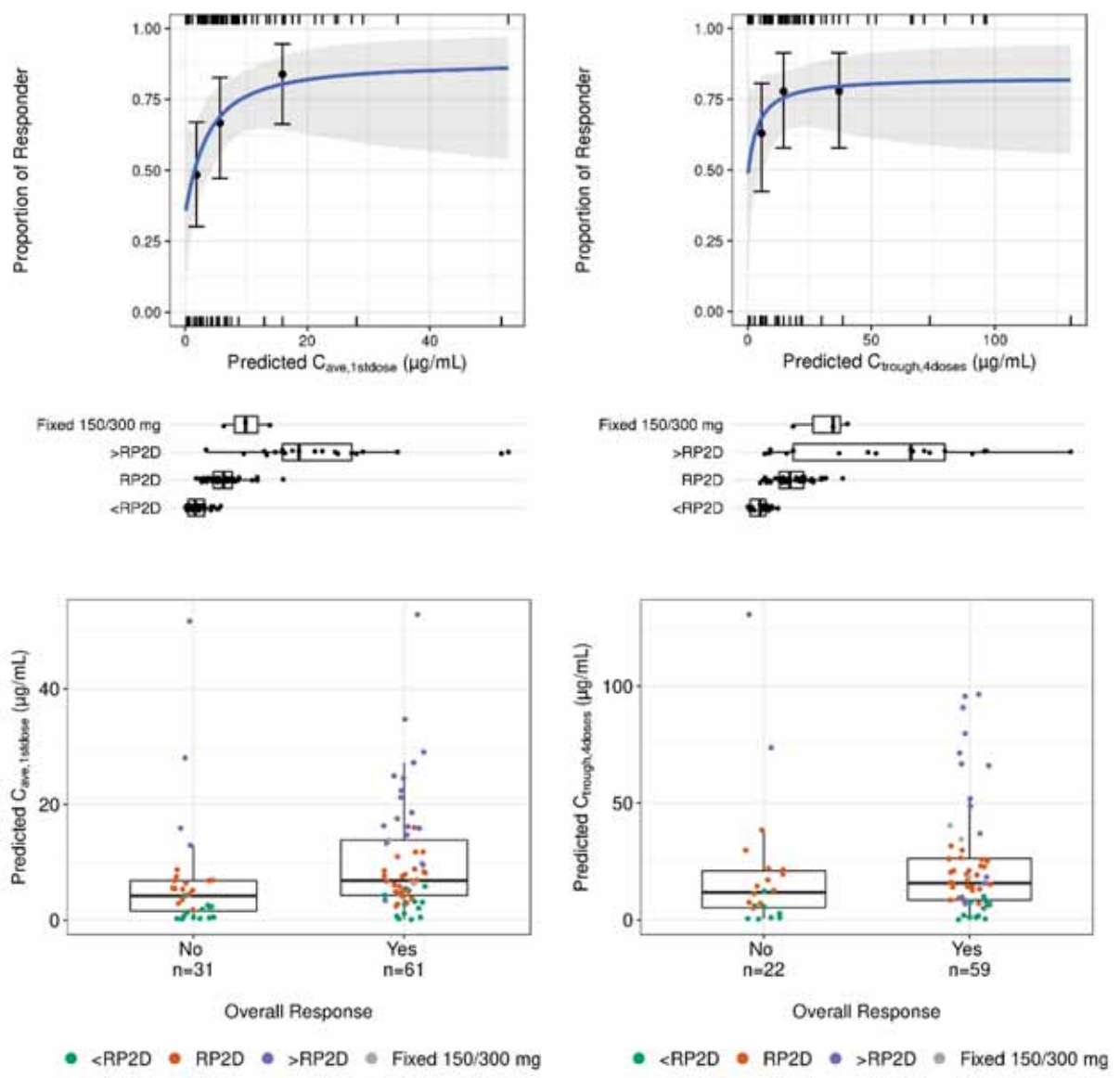


$C_{ave,1stdose}$=average concentration during the first treatment dose; $C_{trough,4doses}$=trough concentration after the first 4 weekly treatment doses, ie, predose concentration of the fifth weekly treatment dose; DOR=duration of response; OS=overall survival; PFS=progression-free survival; T1=lowest exposure tertile group; T2=middle exposure tertile group; T3=highest exposure tertile group.
Numbers below the plots represent the number of subjects at risk at each time point. The total number of subjects with available $C_{ave,1stdose}$ and $C_{trough,4doses}$ are 217 and 188, respectively.

4）第 I 相 ORR

第 I 相パート（Part 1 及び Part 2）では ORR を IMWG 2011 criteria に従って治験責任医師が評価したため，補助的解析とした。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 $C_{ave,1stdose}$ 及び $C_{trough,4doses}$ の間の ER 関係を図 2.7.2-21 に示す。正の ER 関係が認められ，RP2D で投与された被験者で認められた濃度範囲では ORR はプラトーに達した。また，0.08～3 mg/kg QW SC 投与の用量範囲内で，奏効例（n=61）における本薬の曝露量（$C_{ave,1stdose}$ 及び $C_{trough,4doses}$）は，非奏効例（n=31）の曝露量と重複していた。

図 2.7.2-21 第 I 相 ORR と $C_{ave,1stdose}$ 及び $C_{trough,4doses}$ 予測値との ER 解析



$C_{ave,1stdose}$=average concentration during the first treatment dose; CI=confidence interval; $C_{trough,4doses}$=trough concentration after the first 4 weekly treatment doses, ie, predose concentration of the fifth weekly treatment dose; ER=exposure-response; IMWG=International Myeloma Working Group; n=number of subjects; ORR=overall response rate; RP2D=recommended Phase 2 dose, which is 1.5 mg/kg teclistamab SC administered weekly, with the first treatment dose preceded by step-up doses of 0.06 and 0.3 mg/kg; SC=subcutaneous.
Top panel: Error bars are the 95% CI of ORR in the respective exposure tertile groups. Shaded areas of the logistic regression plots represent the 95% CI of the predicted ORR. Short vertical lines at the lower and upper part of the plotting area represents the exposure metrics in non-responders and responders, respectively. Bottom panel: Dots are the individual exposure metrics predicted based on actual dosing and individual population pharmacokinetic model parameter estimates. The total number subjects with available $C_{avg,\ 1st\ dose}$ and $C_{trough,\ 4\ doses}$ are 92 and 81, respectively.

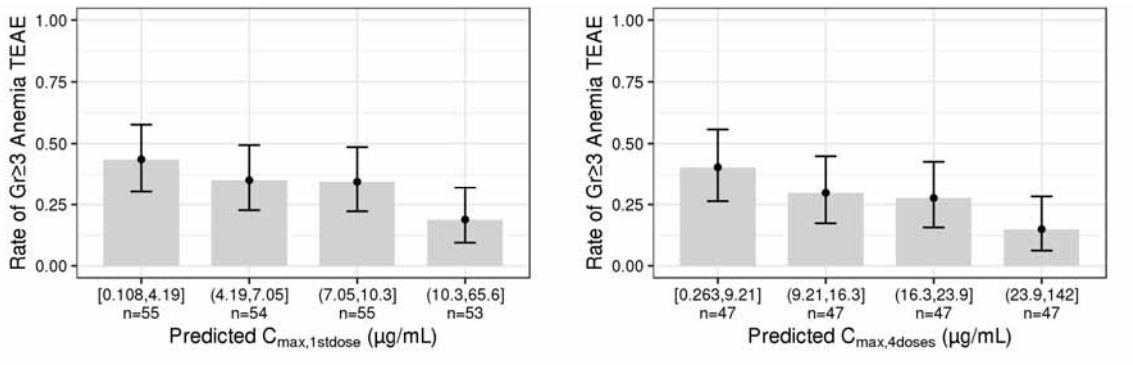
(3) 安全性 ER 解析

Part 1 及び Part 2 において SC 投与を受けた被験者，並びに Part 3 コホート A の被験者計 217 例（28 例：＜RP2D，165 例：=RP2D，21 例：＞RP2D，3 例：固定用量）を安全性 ER 解析の対象とした。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 を含む安全性評価では，曝露量（$C_{max,1stdose}$ 及び $C_{max,4doses}$）の増加に伴う AE 発現割合の明らかな上昇は認められなかった（図 2.7.2-22 及び図 2.7.2-23）。曝露量の低い集団で

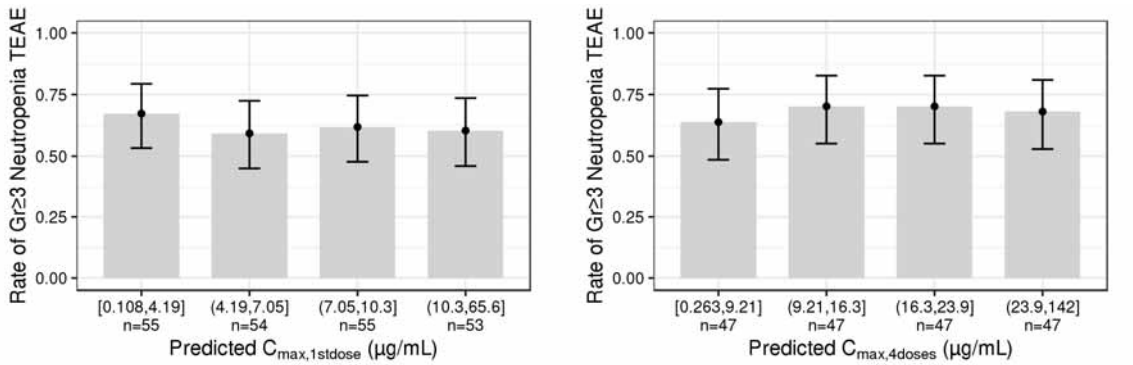
Grade 3 以上の貧血の発現割合が高かったが，これは ISS 病期 II 又は III のより重度の疾患を有する被験者では Grade 3 以上の貧血の発現割合が高い，かつ，ISS 病期分類は PK の有意な共変量であり ISS 病期 II 又は III は ISS 病期 I の被験者と比較して本薬の曝露量が低いことが要因であると考えられた。一貫して，本薬の曝露量は AE の有無で同程度であり，明らかな ER 関係は認められなかった。

図 2.7.2-22 $C_{max,1stdose}$ 及び $C_{max,4doses}$ 予測値四分位値別の AE 発現割合の比較

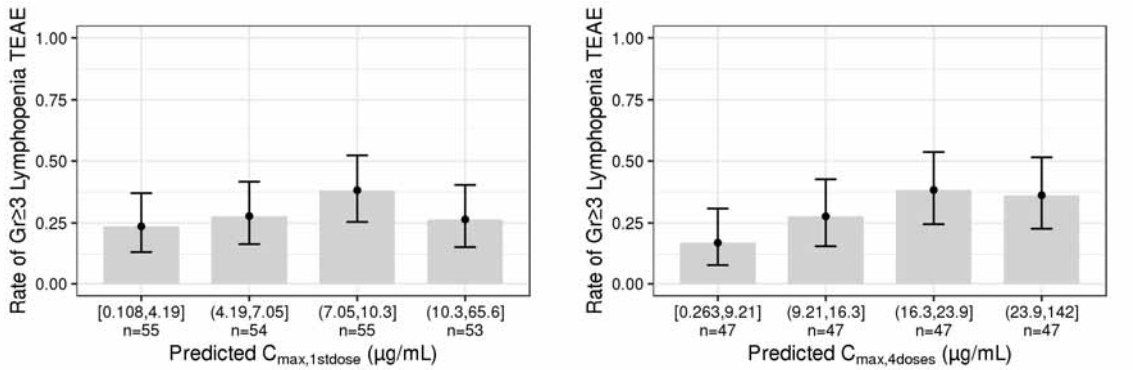
A. Anemia



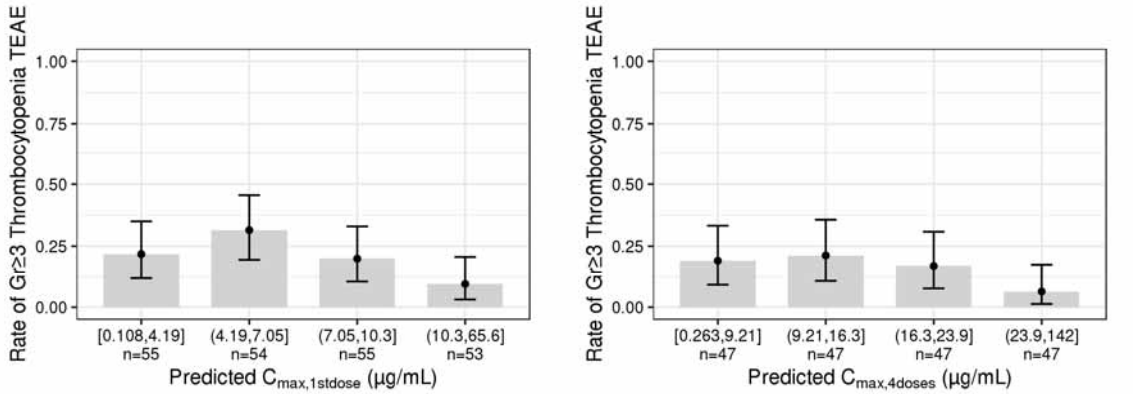
B. Neutropenia



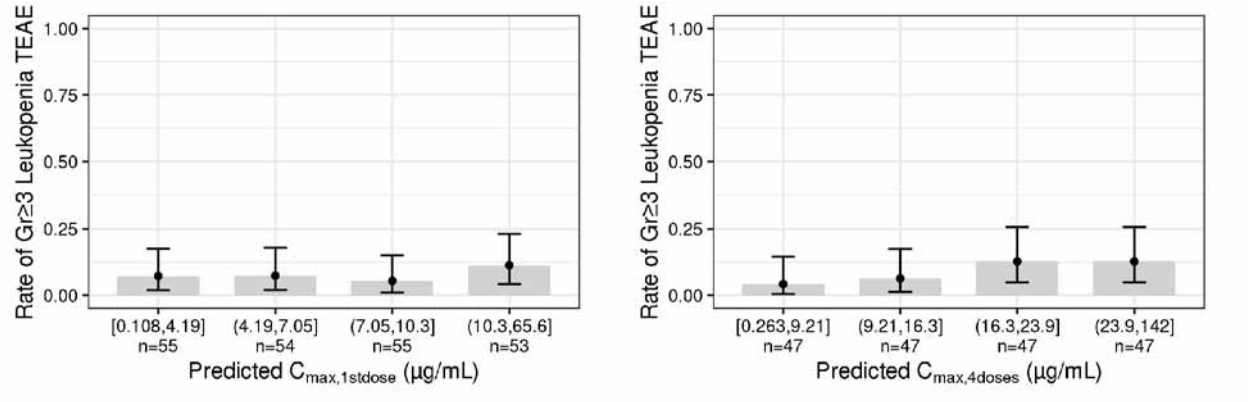
C. Lymphopenia



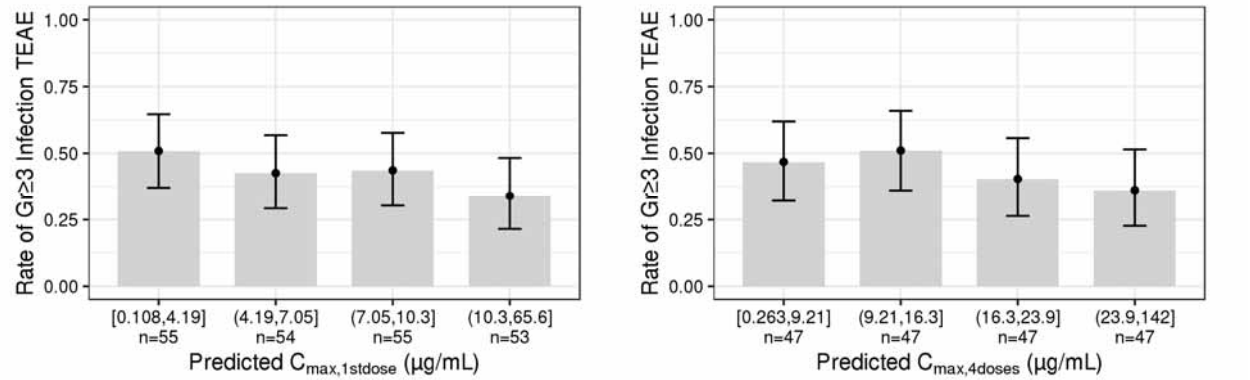
D. Thrombocytopenia



E. Leukopenia

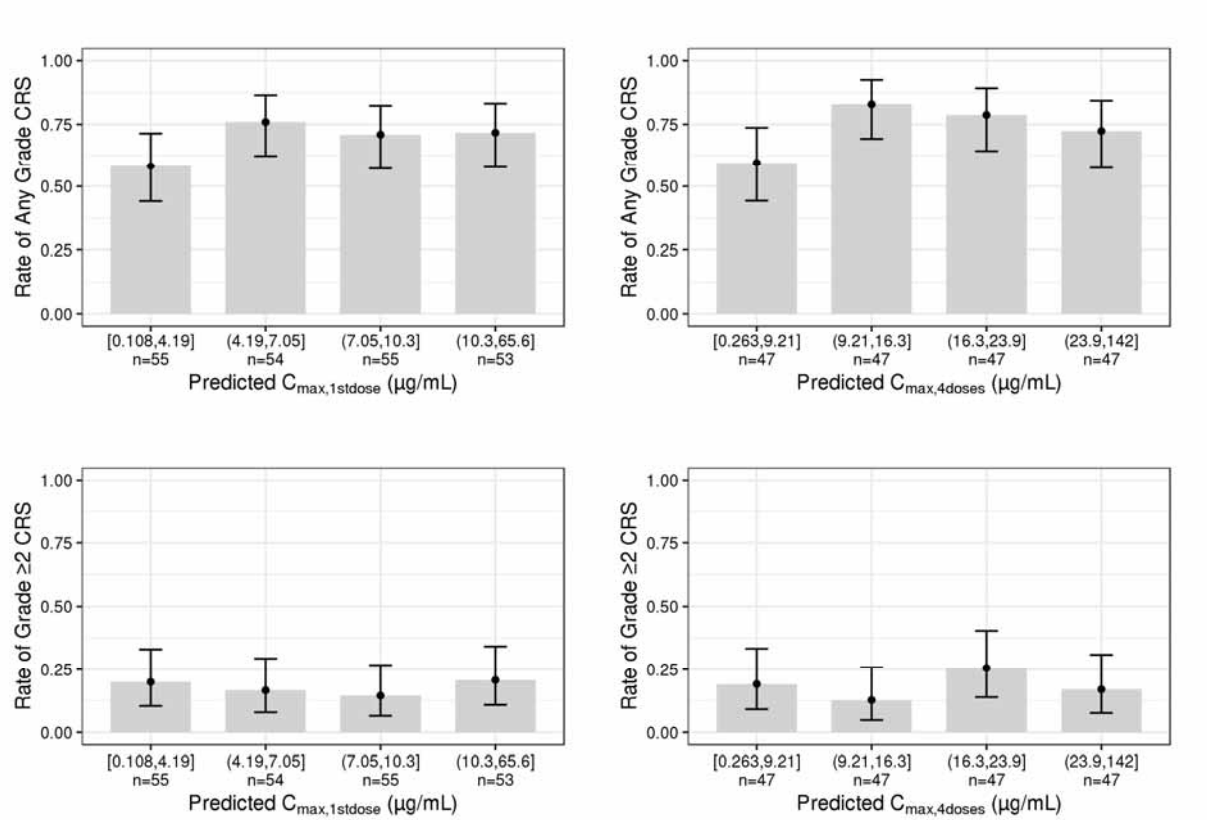


F. Infection



AE=adverse event; CI=confidence interval; $C_{max,1stdose}$=maximum concentration following the first treatment dose; $C_{max,4doses}$=maximum concentration following the first 4 weekly treatment doses; Gr=Grade.
Error bars are the 95% CI of AE occurrence rates in the respective exposure quartile groups.
The total number of subjects with available $C_{max,1stdose}$ and $C_{max,4doses}$ are 217 and 188, respectively.

図 2.7.2-23 $C_{max,1stdose}$ 及び $C_{max,4doses}$ 予測値四分位値別の CRS 発現割合の比較



CI=confidence interval; $C_{max,1stdose}$=maximum concentration following the first treatment dose; $C_{max,4doses}$=maximum concentration following the first 4 weekly treatment doses; CRS=cytokine release syndrome; n=number of subjects.
Error bars are the 95% CI of CRS occurrence rates in the respective exposure quartile groups.
CRS grading was based on Lee 2014 criteria (Lee 2014) for Phase 1 non-RP2D subjects, and ASTCT 2019 criteria (Lee 2019) for RP2D subjects (Phase 1 and Phase 2 Cohort A).
The total number of subjects with available $C_{max,1stdose}$ and $C_{max,4doses}$ are 217 and 188, respectively.

2.7.2.3.3.2 MajesTEC-1 試験 投与間隔を 1.5 mg/kg QW から 1.5 mg/kg Q2W に変更した被験者の評価【5.3.3.5.2】

2023 年 1 月 4 日 CCO 時点で MajesTEC-1 試験において投与間隔を 1.5 mg/kg QW から 1.5 mg/kg Q2W に変更した 63 例における，投与間隔の変更による有効性への影響を ER 解析により評価した。

(1) データ，方法

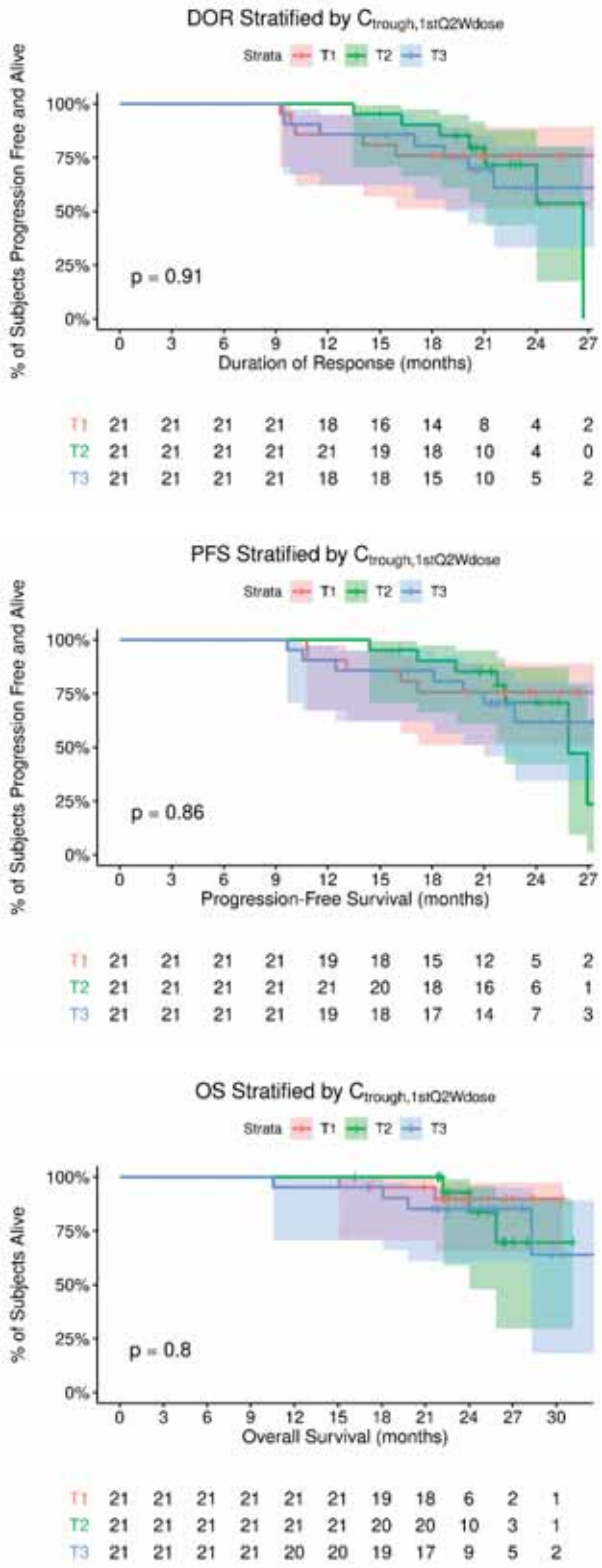
RP2D で投与された被験者のうち，投与間隔を Q2W に変更した 63 例について，実際の投与量に基づき，最初の Q2W 投与後のトラフ濃度（$C_{trough,1stQ2Wdose}$）の個別値を推定し，本薬の ER 関係を検討するために使用した。

投与間隔の変更までの期間の中央値は 11.3 カ月（範囲:3.2～29.5）であり，投与間隔変更後の追跡調査期間の中央値は 12.6 カ月（範囲:1.0～24.7）であった。63 例の $C_{trough,1stQ2Wdose}$ の中央値は 14.4 µg/mL（範囲:2.52～38.3）であった。Q2W の投与間隔で 4 回投与したときの予測トラフ濃度（$C_{trough,4Q2Wdoses}$）の中央値は 11.7 µg/mL（範囲:6.45～29.5，n=41）であった。$C_{trough,1stQ2Wdose}$ と $C_{trough,4Q2Wdoses}$ の相関は高く（r=0.88），$C_{trough,4Q2Wdoses}$ が得られている被験者が少なかったことから，$C_{trough,1stQ2Wdose}$ を用いて ER 解析を実施した。

(2) 有効性 ER 解析

投与間隔を Q2W に変更した 63 例の DOR，PFS 及び OS の ER 解析を図 2.7.2-24 に示す。曝露量の予測値の三分位値で層別化した Kaplan-Meier プロットは曝露量三分位群間で CI が重なっており，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有意差はないことが示された。

図 2.7.2-24 投与間隔を Q2W に変更した被験者における，
$C_{trough,1stQ2Wdose}$ 予測値の三分位値で層別化した DOR，PFS 及び OS の Kaplan-Meier 曲線



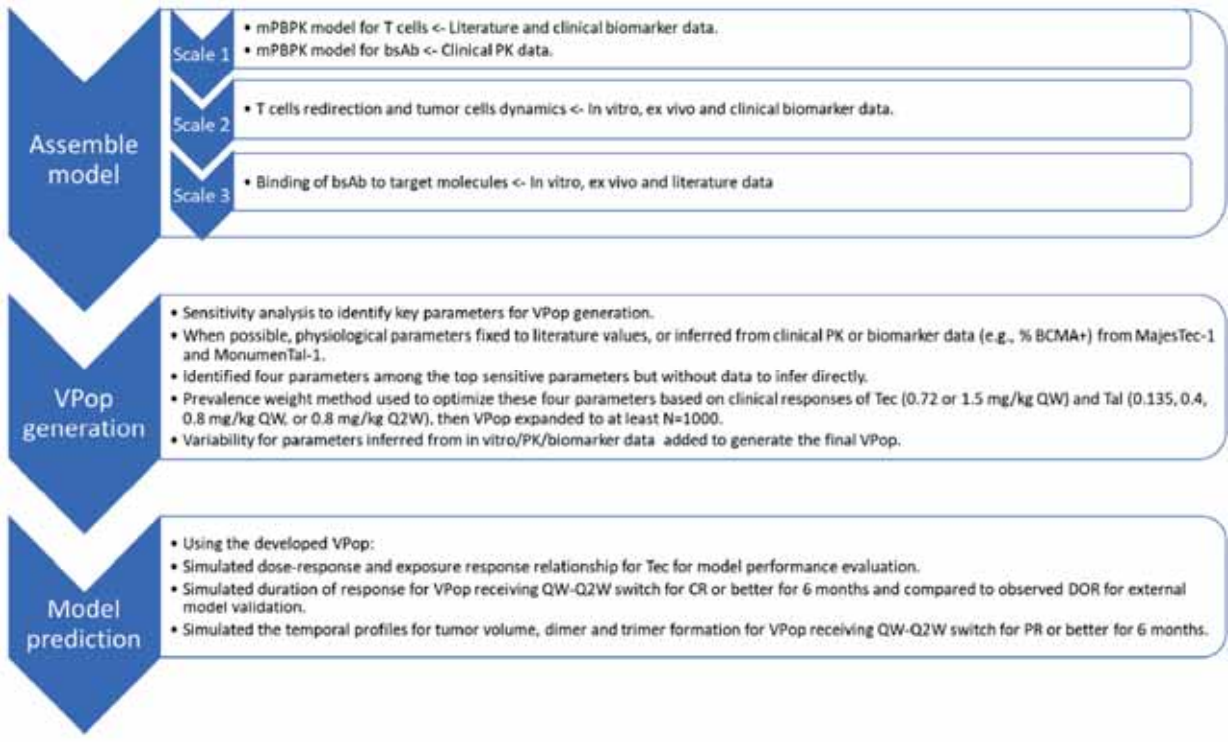
$C_{trough,1stQ2Wdose}$=trough concentration after the first Q2W treatment dose; DOR=duration of response; OS=overall survival; PFS=progression-free survival; Q2W=every 2 weeks; SC=subcutaneous; T1=lowest exposure tertile group; T2=middle exposure tertile group; T3=highest exposure tertile group.
Numbers below the plots represent the number of subjects at risk at each time point.

2.7.2.3.4 定量的システム薬理学モデル解析【5.3.4.2.1】

T 細胞リダイレクト作用を持つ二重特異性抗体のより適切な用法用量検討のために本薬及び talquetamab（MM 患者に対する治療薬として US 及び EU で既承認である GPRC5D-CD3 二重特異性抗体）の作用機序（MoA）に基づく定量的システム薬理学（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 1.5 mg/kg の投与間隔を QW から 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【2.4.2.2】，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 6 カ月以上の奏効持続が認められた後に投与間隔を Q2W に変更したときの本薬の抗腫瘍活性について考察した。

モデル構造，モデル構築プロセス，仮想患者集団（VPop）の生成，モデル性能評価，及びシミュレーションのワークフローを図 2.7.2-25 に，詳細な情報を以下の項に示す。

図 2.7.2-25 QSP モデル構築，VPop 生成及びシミュレーションのワークフロー



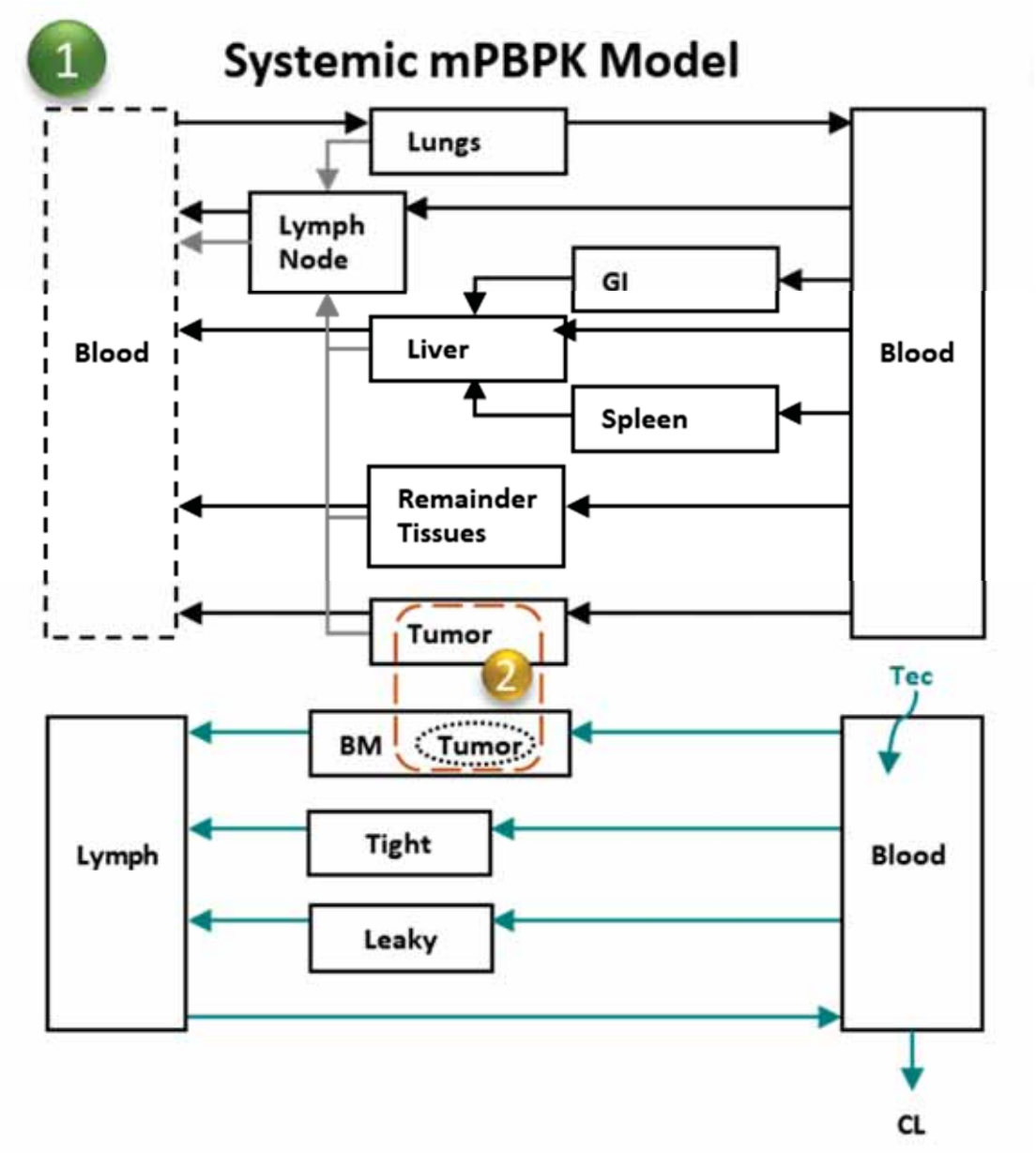
(1) QSP モデル構造

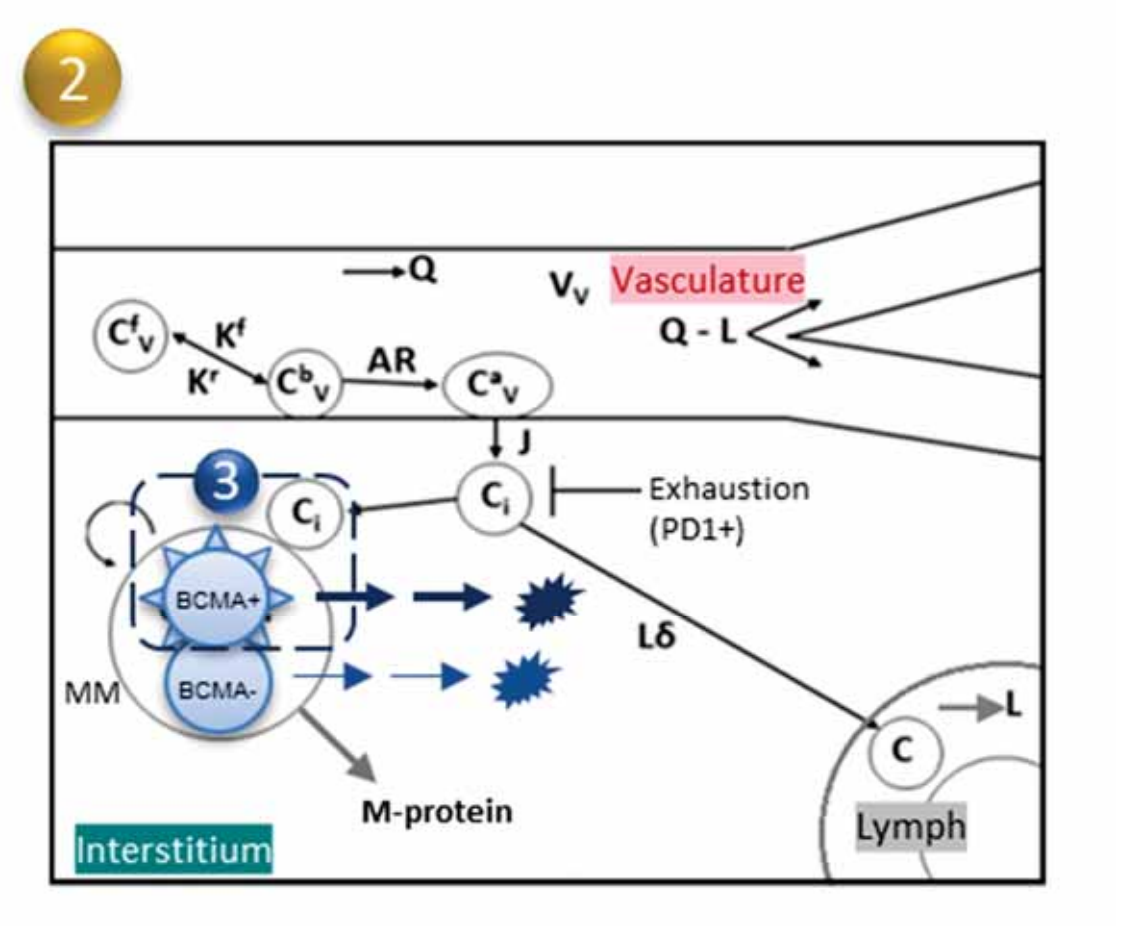
本 QSP モデルは，MM の主な病態生理及び二重特異性抗体の MoA に基づいて構築した。全体的なモデル構造は公表文献（Jiang 2018; Li 2022）と同様の構造であり，in vitro 試験，ex vivo 試験及び臨床試験の結果から得られたデータを用いてキャリブレーションを行った。本 QSP モデルは，本薬の PK プロファイル，ベースライン時の被験者背景，本薬に対する臨床反応及び複数の本薬投与レジメンによる TBE 三量体の経時的動態を記述可能であった。

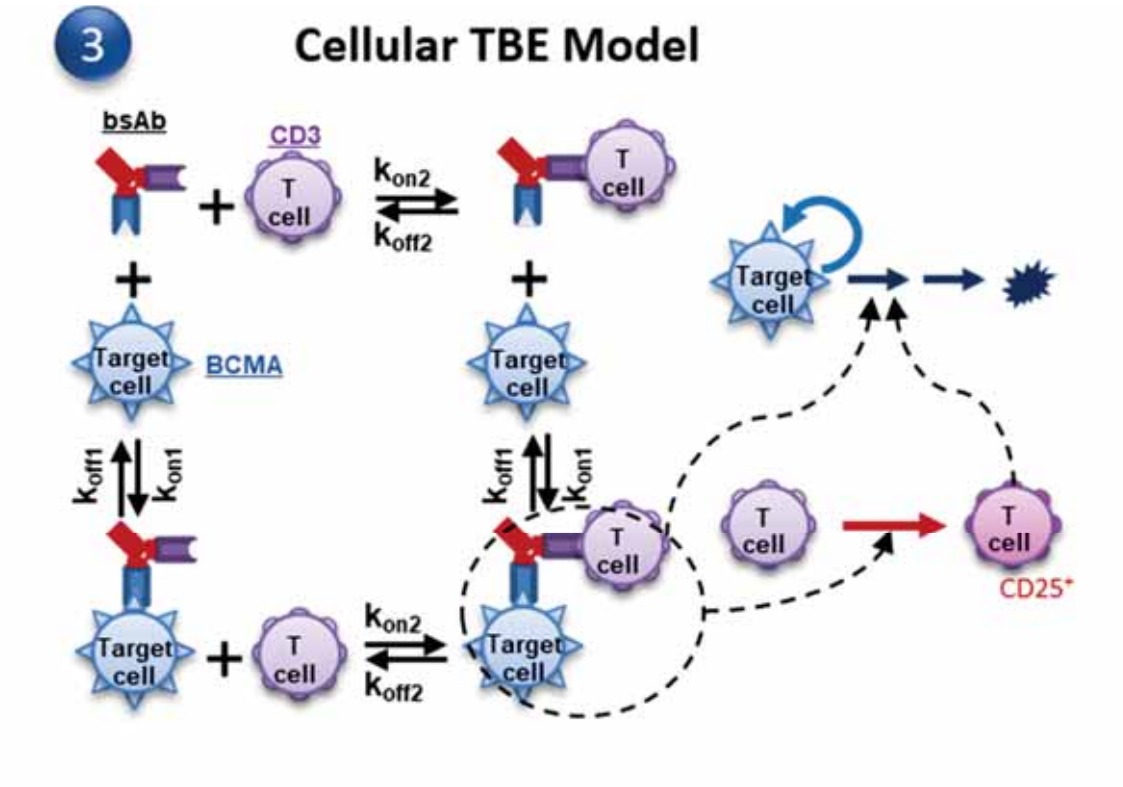
(2) QSP モデルの概観及び構築方法の概要

本 QSP モデルは（1）T 細胞輸送，（2）二重特異性抗体の分布，（3）腫瘍の増殖及び細胞死の細胞動態，及び（4）標的抗原及び CD3 に結合する二重特異性抗体の分子動態を記述するための 3 つのスケール及び 4 つのサブモデルから構成される。本 QSP モデルは，MM 患者における骨髄での TBE 複合体形成と下流の薬力学的効果及び臨床反応を関連づけた。本 QSP モデルの模式図を図 2.7.2-26 に示した。

図 2.7.2-26 T 細胞輸送及び TBE 三量体動態に関する QSP モデルの概略図




2
Q
V_v
Vasculature
Q - L
C^f_v
K^f
K^r
C^b_v
AR
C^a_v
J
3
C_i
C_i
Exhaustion
(PD1+)
BCMA+
BCMA-
MM
Lδ
L
C
M-protein
Lymph
Interstitium


3
Cellular TBE Model
bsAb
CD3
T cell
k_{on2}
k_{off2}
Target cell
BCMA
k_{off1}
k_{on1}
CD25+

スケール 1：全身循環

（1）サブモデル 1：T 細胞の輸送

公表論文（Milberg 2019; Zhu 1996）に基づき，血液，肺，消化管，脾臓，肝臓，リンパ節，腫瘍及び残りの組織などの最小生理学的薬物速度論（mPBPK）モデルを用いて，T 細胞の全身輸送及び生体内分布を記述した。腫瘍微小環境内では，T 細胞は血液灌流を介して出入りし，内皮に可逆的に結合し，内皮に付着して間質に溢出し，リンパを介して血液灌流に出ることができると設定した。血中又はリンパ流量，T 細胞の接着/放出動態等の生理学的パラメータの値は公表文献から収集した【5.3.4.2.1】。また，投与前のベースラインの循環血中 T 細胞濃度は臨床バイオマーカーデータから推定し，腫瘍中の T 細胞濃度は，臨床効果データから予測した。

（2）サブモデル 2：二重特異性抗体の分布

二重特異性抗体による標的細胞の枯渇及びサイトカイン放出を説明するモデルは Jiang らが報告しているモデル（Jiang 2020）と同様の構造とした。5 つのコンパートメント（血液，tight tissue，leaky tissue，骨髄，リンパ）を有する mPBPK モデルを用い，二重特異性抗体の PK 及び生体内分布を記述した。Tight tissue コンパートメントには筋肉，皮膚，脂肪組織及び脳を，leaky tissue コンパートメントには，骨髄及びリンパ節（肝臓，腎臓，心臓など）を除く他の全ての組織を含めた。mPBPK モデルの一部のパラメータは，臨床試験から得られた PK データにモデルを当てはめて推定した。

スケール 2：細胞動態

（3）サブモデル 3：腫瘍の増殖及び細胞死の細胞動態

MM 細胞は BCMA 陽性 MM 細胞，及び BCMA 陰性 MM 細胞で構成されるように設定した。MM 細胞はロジスティック成長関数に従って増殖し，BCMA 陽性 MM 細胞と BCMA 陰性 MM 細胞の増殖速度は同様であると仮定した。TBE 三量体により MM 細胞を死滅させることが可能であるとした。BCMA 陰性 MM 細胞の死滅を説明するために，バイスタンダー死滅を設定した。BCMA 陰性 MM 細胞が BCMA 陽性 MM 細胞の近傍に存在する場合，二重特異性抗体により活性化した T 細胞によって BCMA 陰性細胞が溶解する可能性があるため，BCMA 陰性 MM 細胞のバイスタンダー死滅は TBE 三量体を介するものとした。

活性化 T 細胞による死滅率は，総 MM 細胞数に対する活性化 T 細胞数の比のヒル関数に従い，TBE 三量体による死滅率は，TBE 三量体と BCMA 陽性 MM 細胞数の比のヒル関数に従うように設定した。総 MM 細胞数に対する T 細胞数の比率は，in vitro アッセイから TBE 三量体を介する死滅率に影響を与えることが明らかになっており，この作用は in vivo でも同様であると推測される。バイスタンダー死滅は TBE 媒介死滅の一部である。これまでに得られた臨床試験の結果から，ベースライン時の BCMA 陽性細胞数の割合が 30%未満の被験者においても，CR 又は sCR が達成可能であることが示唆されており，バイスタンダー死滅を設定することが適切であると考えられた。3 つのトランジットコンパートメントを癌細胞の死を記述するために設定した。

次に，MM 細胞数を総腫瘍体積に換算し，総腫瘍体積を用いた指標によって，治験実施計画書で使用した治療効果判定基準を模倣した。総腫瘍体積変化並びに M 蛋白の絶対値及び相対値の変化並びに新病変の発生に関する典型的な閾値（臨床効果を評価するためのいずれかの測定で 25%，50%及び 90%）を VPop に適用した。新病変発生のハザードは一定と仮定し，本薬及び talquetamab の臨床試験で認められた DOR に基づき，設定した。

スケール 3：分子動態

（3）サブモデル 4：標的抗原及び CD3 に結合する二重特異性抗体の分子動態

二重特異性抗体が標的抗原及び CD3 に可逆的に結合し，二量体及び TBE 三量体を形成すると設定した。なお，二重特異性抗体は，2 つの標的に対するアビディティはないと仮定した。

(3) モデル構築のワークフロー

(i) 公表文献情報（Jiang 2020; Milberg 2019; Zhu 1996），二重特異性抗体の分布及び T 細胞動態に基づき，サブモデル 1，サブモデル 2 及びサブモデル 3 を構築した。本薬又は talquetamab の PK パラメータは，NLME モデリングアプローチを用いて，臨床 PK データセットを mPBPK モデルに当てはめて推定した。T 細胞動態のパラメータは公表文献（Milberg 2019; Zhu 1996）より収集し，大部分の腫瘍に関する生理学的パラメータは，骨髄の生理学的パラメータと同様の値とした。

(ii) 公表文献情報（Betts 2019; Jiang 2018; Li 2022; Van De Vyver 2021），及び二重特異性抗体の MoA に基づき，サブモデル 4 を構築した。サブモデル 4 では，TBE 複合体が薬理作用の駆動力となると設定した。in vitro 及び ex vivo 試験から得られた結果を基に，T 細胞活性化及び MM 細胞除去に関するパラメータを最適化した。

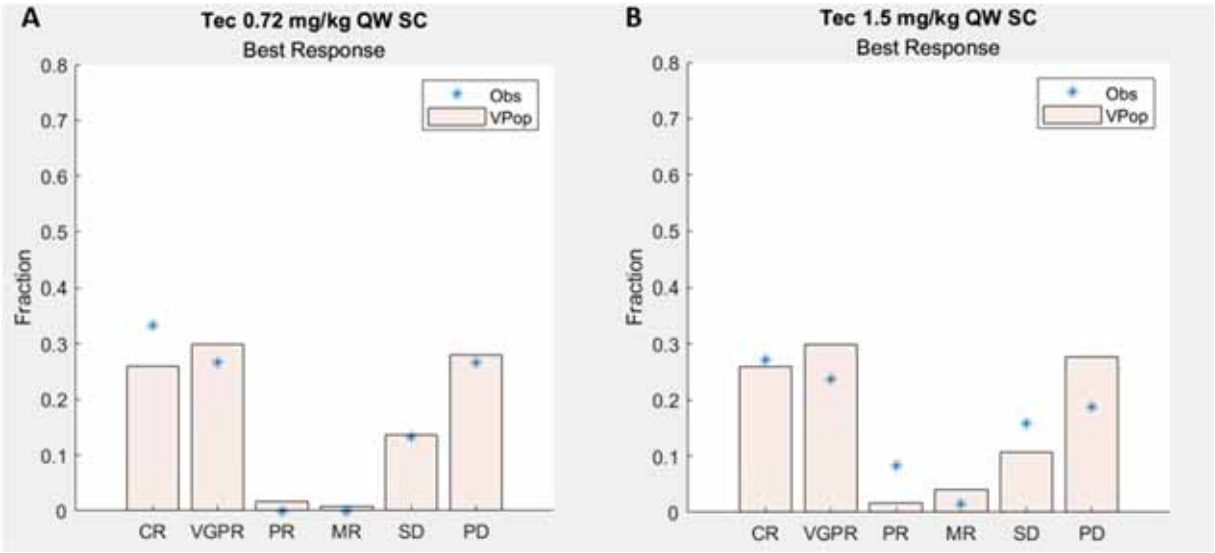
(iii) 感度分析を行い，総腫瘍体積に有意に影響するパラメータを同定した。各パラメータは，生理学的な上限値及び下限値が存在しない場合は，基準値の±2 倍に変動させ，腫瘍体積の平均値に対する分散を算出して上限値，下限値とした。生理学的な上限値及び下限値が存在する場合には，変動値は生理学的範囲（例えば，BCMA 陽性細胞の割合の最大値は 1）とした。これらのパラメータの値は，利用可能な臨床バイオマーカーのベースラインの値を用いて算出した。バイオマーカーデータが得られない場合は，MajesTEC-1 試験及び MonumenTAL-1 試験（MM 患者を対象にした talquetamab の Phase1/2 試験）の異なるコホートにおける奏効率からパラメータ値を推定し，初期推定値を得るためのキャリブレーションを行った。二重特異性抗体による治療を受けた MM 患者を対象とした両試験は，類似の選択/除外基準に従っており，MM 患者の VPop を生成することができた。腫瘍体積に影響を与えることが特定された感度の高いパラメータを表 2.7.2-付録-13 に示した。

(iv) VPop を生成する際，高感度かつ直接測定することが出来ない 4 つのパラメータ（腫瘍増殖の速度定数，BCMA 陽性 MM 細胞-テクリスタマブ-CD3 又は GPRC5D 陽性 MM 細胞-talquetamab-CD3 の TBE 三量体を介した最大細胞傷害作用，並びに腫瘍中の T 細胞濃度）に

個体間変動を割り当てた。機構的軸集団アンサンブル連鎖（MAPEL）法は，VPop が観察されたデータ分布を再現できるように，VPop に有病率の重みを割り当てる方法である。これにより，VPop 内の各被験者の疾患の発生率を調整することが可能となる。MAPEL 法は，1) モデルのパラメータの設定，2) モデルシミュレーション，3) シミュレーション結果の多変量解析，及び 4) 多変量解析の結果を使用した薬物の効果や安全性の予測，の手順に従う。有病率の重みは，MajesTEC-1 と MonumenTAL-1 試験で，被験者数が 8 例以上のコホートからの被験者の臨床応答データに対して，MAPEL アルゴリズムによる QSP ツールボックス（Cheng 2017）を用いて最適化した。最初に，最適化効率を高めるため，上記の 4 つのパラメータ（他のパラメータは平均値に固定）を用いて N=150 の VPop に対して有病率の重みを最適化した。更に，有病率の重みに従って VPop を N=1000 に拡張した。キャリブレートされた VPop は，MajesTEC-1 試験において本薬 0.72 又は 1.5 mg/kg QW SC 投与した被験者で観察された応答（最良効果）の平均値及びばらつきを適切に反映した（図 2.7.2-27）。

(v) 最終的な再発又は難治性の MM の VPop は，MAPEL 法により最適化した 4 つのパラメータ（腫瘍増殖の速度定数，BCMA 陽性 MM 細胞-テクリスタマブ-CD3 又は GPRC5D 陽性 MM 細胞-talquetamab-CD3 の TBE 三量体を介した最大細胞傷害作用，並びに腫瘍中の T 細胞濃度）の個体間変動（図 2.7.2-付録-17），被験者のベースラインの疾患特性を反映するパラメータ（表 2.7.2-付録-14），本薬及び talquetamab の mPBPK パラメータ（表 2.7.2-付録-15，及び表 2.7.2-付録-16），ならびに in vitro 及び ex vivo のアッセイで検定した T 細胞活性化及び腫瘍溶解能を表すパラメータ（表 2.7.2-付録-17，及び表 2.7.2-付録-18）を追加して算出した。

図 2.7.2-27 MajesTEC-1 試験における最良効果と
VPop における最良効果の比較
（A）本薬 0.72 mg/kg QW SC 投与及び（B）1.5 mg/kg QW SC 投与

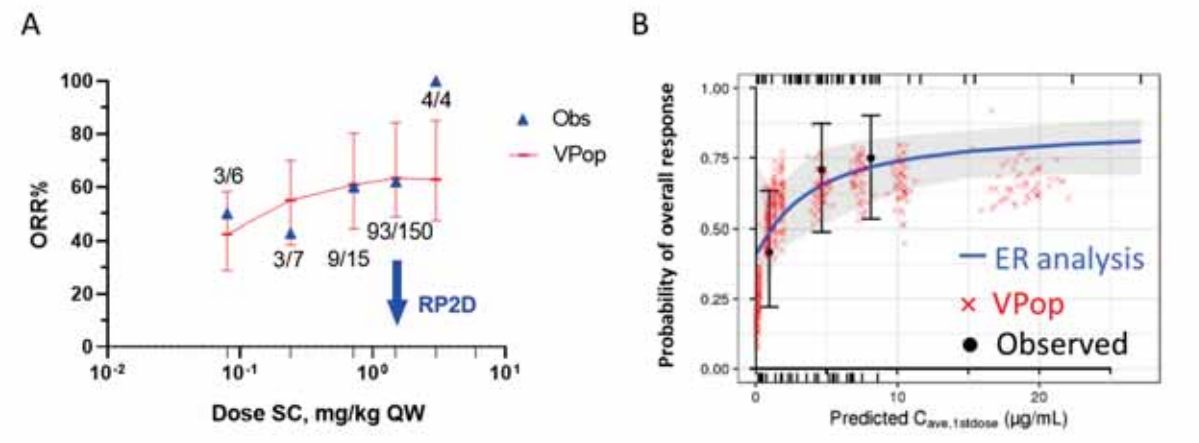


The y-axis represents the fraction of patients that reached the response specified on the x-axis. The blue asterisks represent the observed fractions, while the bars show the predictions with N=1000.
CR=complete response; VGPR=very good partial response; PR=partial response; MR=minimal response; SD=stable disease; PD=progressive disease.

(4) モデルの性能評価

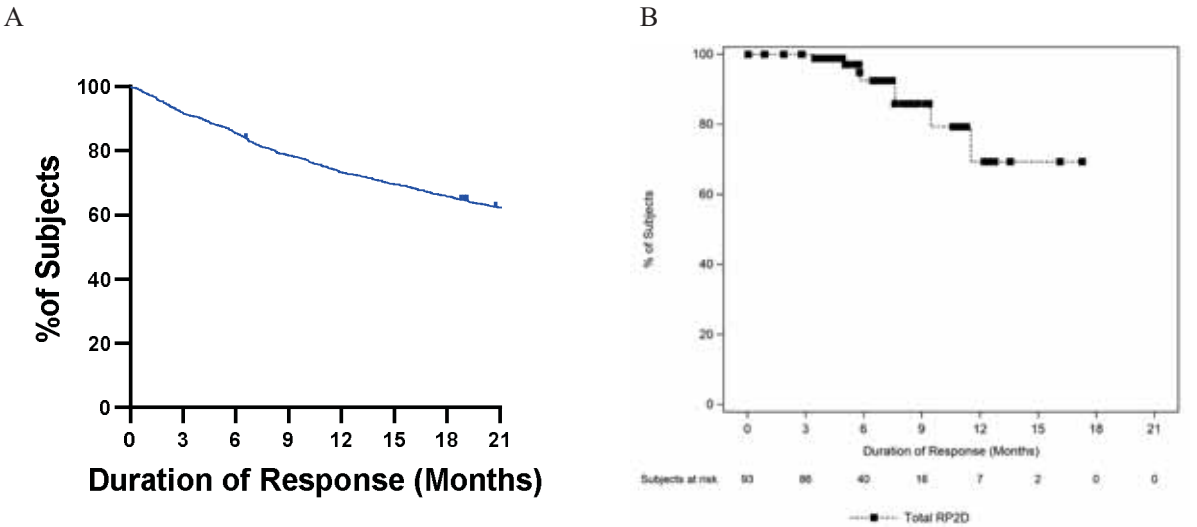
モデルの性能を評価するため，構築した QSP モデル及び最終 VPop を用いて，本薬の様々な用量のコホートでの臨床反応をシミュレーションし，実測値と比較した。50 の仮想試験（各試験の例数：150 例）をシミュレーションした。50 の仮想試験の各コホートについて，$C_{ave,\ 1stdose}$ 及び ORR を予測した。その結果，臨床試験で観察された用量-反応関係及び ER 関係を再現した（図 2.7.2-28）。さらに，RP2D での本薬投与後の DOR をシミュレーションした。その結果，MajesTEC-1 試験での結果を再現可能であった（図 2.7.2-29）。

図 2.7.2-28 VPop における ORR の（A）用量-反応関係及び（B）ER 関係と
MajesTEC-1 試験における ORR の個別値の比較



A) Dose-response relationship for Tec among SC cohorts. The blue triangles represent the percent of patients who achieved PR or better in MajesTEC-1 (primary analysis with CCO 07 September 2021); the values near triangles show the number of responders divided by the total number of efficacy evaluable subjects in each dosing cohort. The red line and error bars represent the mean and 90% prediction interval for VPop response prediction with 50 virtual trials. **B)** Exposure-response relationship for Tec among all dosing cohorts. The red crosses represent VPop prediction for the relationship between $C_{ave,\ 1st\ dose}$ and the probability of best overall response. The black circles and error bar reflect the MajesTEC-1 observed data. The blue line with shaded area represents the mean and 90% CI of the logistic regression Emax model for the observed Tec exposure-response

図 2.7.2-29 DOR（1.5 mg/kg QW SC 投与）における
（A）QSP モデルを用いたシュミレーション結果と（B）MajesTEC-1 試験結果の比較



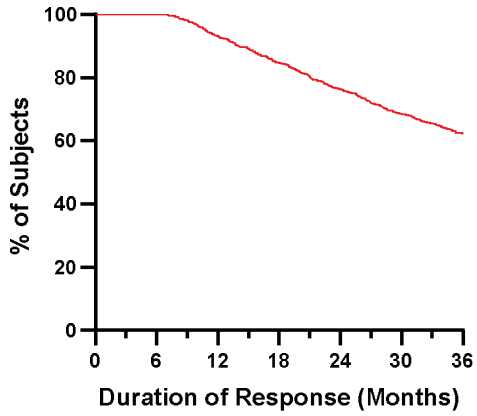
A) Predicted percentage of subjects in response when receiving 1.5 mg/kg SC QW dosing using VPop. **B)** Kaplan-Meier plot for DOR based on Independent Review Committee (IRC) assessment (Events defined as disease progression or death due to disease progression); Responders treated at the RP2D in MajesTEC-1 in the Efficacy Analysis Set (primary analysis CCO 07 September 2021;).

次に，本 QSP モデルを用いて，CR 以上を 6 カ月間維持した後に投与間隔を Q2W に変更したときの DOR を予測した。なお，モデルキャリブレーション又は VPop 構築の際には，CR 以上を 6 カ月間維持した後に投与間隔を Q2W に変更した被験者の DOR の結果は使用していない。その結果，DOR の予測曲線は，MajesTEC-I 試験において 6 カ月以上 CR 以上を維持し，その後投与間隔を Q2W に変更した被験者 38 例の実測値と概ね一致した（図 2.7.2-30）。しかしながら，疾

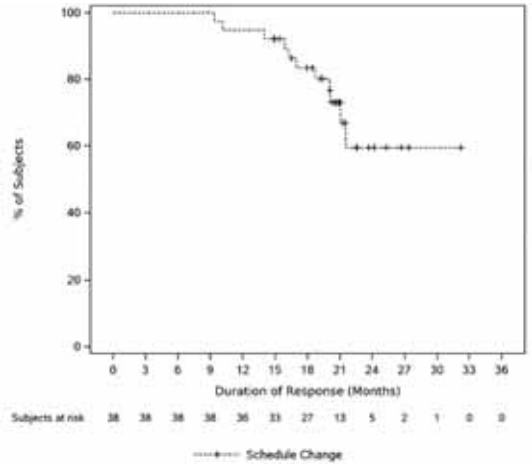
患進行がみられなかった被験者はそれ以上の追跡調査を受けず，MajesTEC-1 試験で有効性基準を満たした後に投与間隔を Q2W に変更した全被験者数（38 例）のうち，21 カ月の時点では被験者数がほぼ 1/3 にまで減少していることから，21 カ月を超える Kaplan-Meier 曲線は慎重に解釈する必要がある。

図 2.7.2-30 DOR（CR を 6 カ月以上維持後に投与間隔を Q2W に変更した被験者）における（A）QSP モデルを用いたシュミレーション結果と（B）MajesTEC-1 試験結果の比較

A



B



A) Predicted percentage of subjects in response when receiving 1.5 mg/kg Q2W dosing after maintaining CR or better for 6 months using VPop. **B)** Kaplan-Meier plot for DOR based on IRC assessment (events defined as disease progression or death due to any cause); Responders treated at the RP2D in MajesTEC-1 with schedule change from QW to Q2W or Q4W and who were CR or better for a minimum of 6 months at the time of switch in the All-Treated Analysis Set (CCO 04 January 2023).

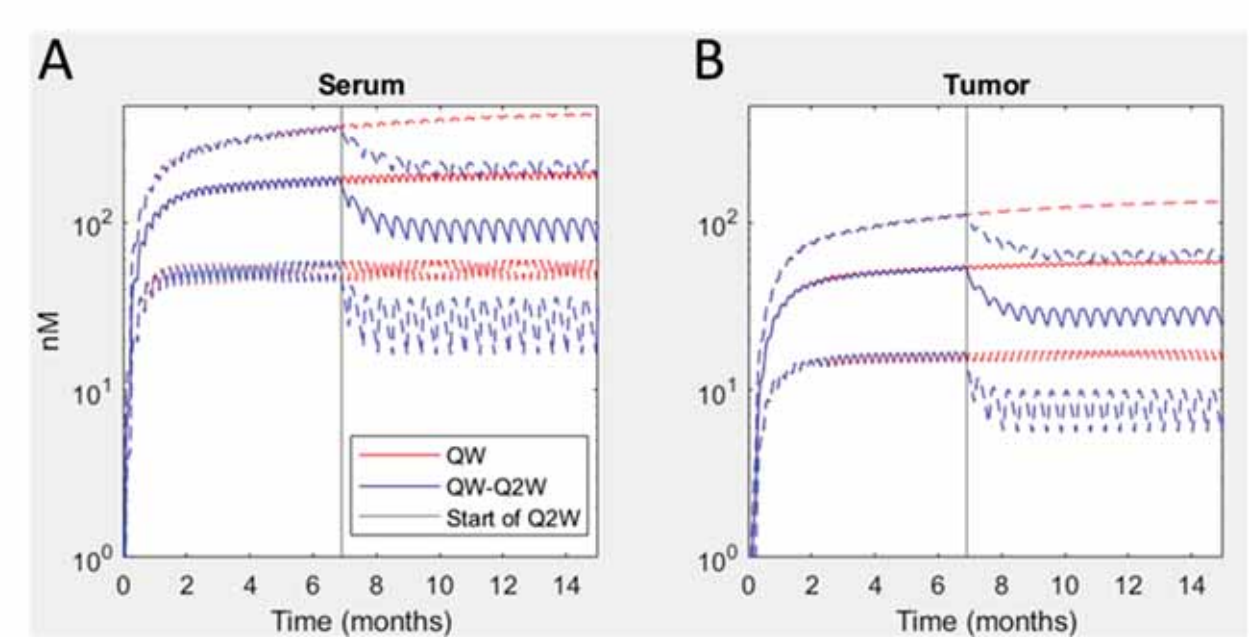
以上より，QSP モデルの性能評価の結果から，本 QSP モデルは，MajesTEC-1 試験の結果について，CR を 6 カ月以上維持後に投与間隔を Q2W に変更した被験者も含め，ORR 及び DOR のいずれにおいても本薬の用量-反応関係及び ER 関係を良好に捉えることができた。そのため，本モデルは MajesTEC-1 試験において，投与間隔を Q2W に変更した被験者の結果も再現可能であると考えられたことから，シミュレーションに用いることは適切と考えられた。

(5) 6 サイクルの持続的奏効後の VPop における，1.5 mg/kg QW SC 投与の継続又は Q2W への投与間隔の変更の比較

6 サイクルの持続的奏効後の VPop における，1.5 mg/kg QW SC 投与の継続又は 1.5 mg/kg QW から 1.5 mg/kg Q2W SC 投与に投与間隔を変更した場合の比較のために，本薬の TBE 三量体形成及び抗腫瘍活性をシミュレーションした。始めに，1.5 mg/kg QW SC 投与後の VPop（1000 例）の臨床反応をシミュレーションした。Cycle 1 終了時から Cycle 7 終了時（計 6 サイクル）まで PR 以上を維持した VPop を奏効例と定義し，サブセットとして選択した。この奏効例について，QW 投与の継続又は Q2W への投与間隔の変更の 2 つの条件でシミュレーションした。血清中及び腫瘍中の本薬の予測濃度推移をそれぞれ図 2.7.2-31 A 及び B に示した。投与間隔を Q2W に変

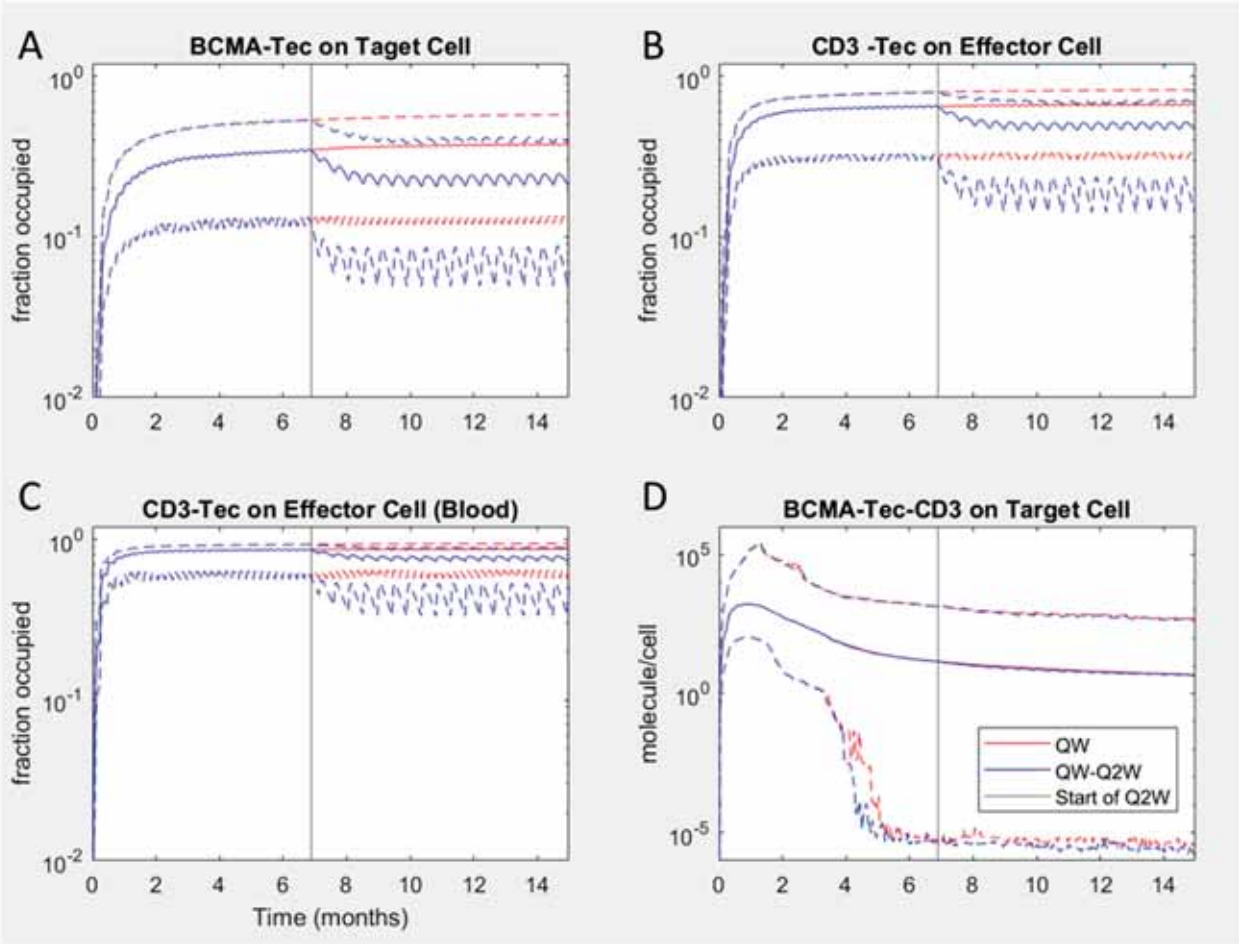
更したときの本薬の腫瘍中濃度の予測値（中央値）は，QW 投与を継続したときの予測値と比較して低かった。図 2.7.2-32 に示すように，T 細胞数又は MM 細胞数で規格化したテクリスタマブ-BCMA 二量体及びテクリスタマブ-CD3 二量体数の予測値は，投与間隔を Q2W に変更したときの方が QW 投与を継続したときよりも低かったが，TBE 三量体濃度の予測値（中央値及び 90%予測区間）は同程度であった（図 2.7.2-32）。TBE 三量体の形成は，テクリスタマブ-BCMA 二量体と非結合 CD3 との結合，又はテクリスタマブ-CD3 二量体と非結合 BCMA との結合によるものであり，QW から Q2W への投与間隔の変更により BCMA 陽性 MM 細胞又は T 細胞上での二量体形成は減少したが，非結合 BCMA 又は CD3 量が増加したことにより TBE 三量体形成にほぼ影響を及ぼさなかった。

図 2.7.2-31 血清中（A）及び腫瘍中（B）の本薬の予測濃度推移
（QW SC 投与の継続又は Q2W への投与間隔の変更の比較）



The solid lines represent the median values of the VPop, and the dashed lines represent the corresponding 90% prediction intervals.

図 2.7.2-32 二量体又は TBE 三量体形成の時間プロファイルの比較
（QW SC 投与の継続又は Q2W への投与間隔の変更の比較）
（A）MM 細胞数で規格化したテクリスタマブ-BCMA 二量体数，
（B）T 細胞数で規格化したテクリスタマブ-CD3 二量体数，
（C）血中 T 細胞数で規格化した血中テクリスタマブ-CD3 二量体，及び
（D）MM 細胞中の TBE 三量体濃度

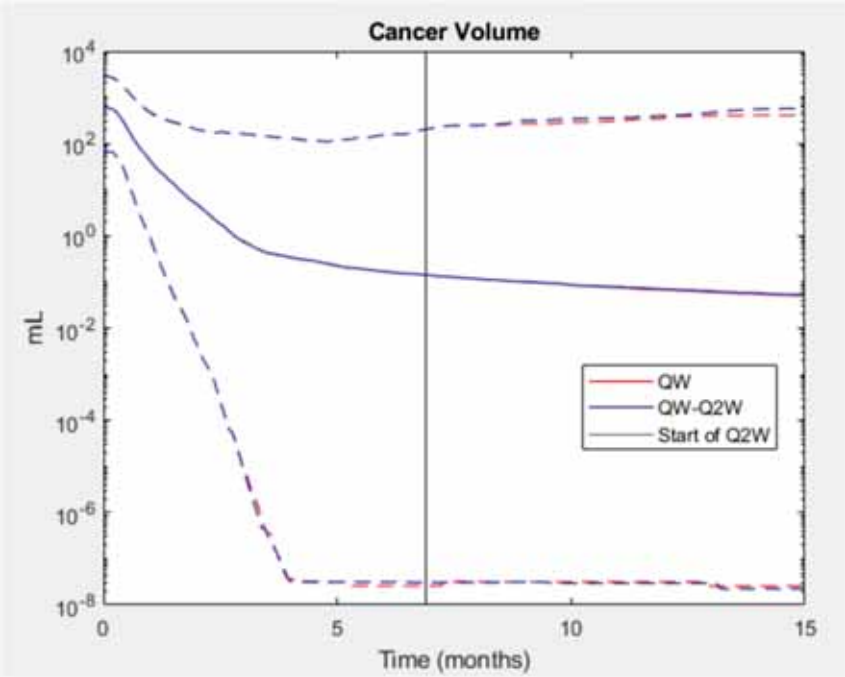


A) The BCMA-Tec dimer normalized by total BCMA receptors on target cells in the BM. **B)** The CD3-Tec dimer normalized by total CD3 on T cells in the BM. **C)** The CD3-Tec dimer normalized by total CD3 on T cells in the blood. **D)** The number of BCMA-Tec-CD3 trimer (TBE) normalized by total target cells in the BM. The solid lines represent the median predictions, and the dashed lines represent the 90% prediction intervals.

Q2W への投与間隔の変更の有無に関わらず，奏効例では腫瘍体積（総腫瘍細胞数に形質細胞あたりの体積を乗じた値）は持続的に減少すると予測された（図 2.7.2-33）。TBE 三量体は標的である BCMA 陽性 MM 細胞を死滅させる駆動力であり，投与間隔を Q2W に変更したときの BCMA 陽性 MM 細胞あたりの三量体の割合は QW 投与を継続したときと同程度であると予測されたことから，腫瘍体積の減少も両レジメン間で同程度であると考えられる。さらに，QW 投与を継続したときと投与間隔を Q2W に変更したときの予測 DOR 推移も重複していた（図 2.7.2-34）。

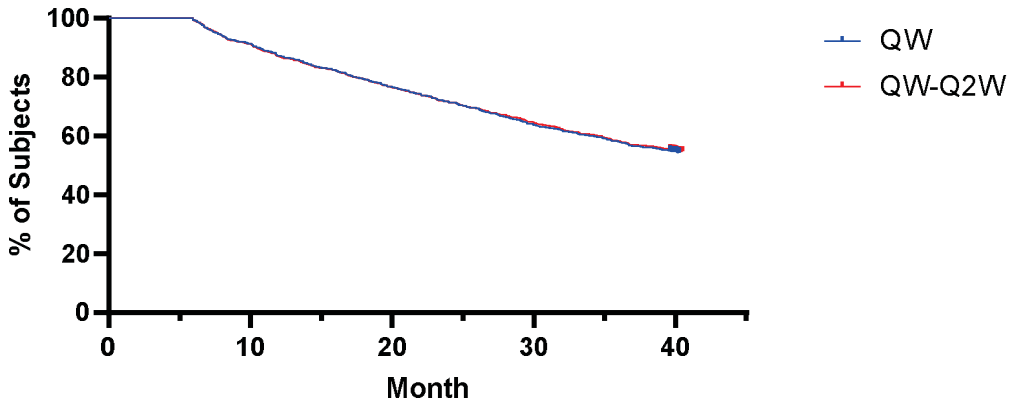
以上より，QSP モデルによるシミュレーションから，6 カ月以上の奏効持続が認められた後に投与間隔を Q2W に変更したときの TBE 三量体形成，腫瘍体積減少及び DOR は，QW 投与を継続したときと同程度と予測された。これらの結果を踏まえると，6 カ月間効果が持続している再発又は難治性の MM 患者において，投与間隔を 1.5 mg/kg QW から 1.5 mg/kg Q2W に変更することは妥当であると考えた。

図 2.7.2-33 腫瘍体積の予測推移
（QW SC 投与の継続又は Q2W への投与間隔の変更の比較）



The solid lines represent the median value for the VPop; the dashed lines represent the 90% prediction intervals.

図 2.7.2-34 予測 DOR
（QW SC 投与の継続又は Q2W への投与間隔の変更の比較）



2.7.2.3.5 薬物動態の特徴

2.7.2.3.5.1 吸収

MajesTEC-1 試験 Part 1, Part 2 及び Part 3 で得られたデータを用いた PPK 解析に基づくと，本薬を SC 投与したときの K_a は約 0.133 day^{-1} であった（表 2.7.2-15）。Cycle 1 Day 1 の SC 投与後の t_{max} の個別値は，Day 2～Day 9 であった（表 2.7.2-4）。

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 AUC_{tau} 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。

2.7.2.3.5.2 分布

PPK 解析により総分布容積は 5.63 L と推定された。

2.7.2.3.5.3 代謝

本薬は IgG4 モノクローナル抗体であり，内因性 IgG と同様に生体内の非特異的な異化経路を介して小ペプチド，さらにはアミノ酸レベルへと分解されるものと考えられる。したがって，本薬の未変化体の腎排泄及び肝酵素を介した代謝が主要な消失経路となる可能性は低いと考えられる。

2.7.2.3.5.4 排泄・消失

PPK モデルにおいて，本薬の消失は，CL_1 及び $CL_t=CL_2 \cdot \exp(-K_{DES} \cdot Time)$ により記述された。CL_1 は IgG 分解の内因性異化過程を反映していると考えられた。CL_t は，本薬投与後に疾患状態が経時的に改善し，標的の MM 細胞が減少することによる薬物クリアランスの低下に相当していると考えられた。モデルから推定された CL_1 及び CL_2 の代表値はそれぞれ 0.449 L/day 及び 0.547 L/day であり，K_{DES} は 0.0292 day^{-1} であった（表 2.7.2-15）。時間非依存性消失に伴う分布相における半減期及び消失相における半減期の中央値は，それぞれ 5.7 day 及び 27.7 day であった。定常状態の総クリアランスの幾何平均値（CV%）は 0.472 L/day（64%）であった。また，腎機能及び肝機能の変動は，本薬の消失に影響を及ぼさないと考えられた（2.7.2.3.2.1(3)）。

2.7.2.3.6 結論

薬物動態

- MajesTEC-1 試験において，初回 IV 投与後の本薬の血清中曝露量は，0.0192 mg/kg から 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 mg/kg から 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。
- MajesTEC-1 試験において，初回 SC 投与後の本薬の血清中曝露量は，0.08 mg/kg から 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。
- MajesTEC-1 試験において，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（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。さらに，1.5 mg/kg QW SC 投与から 1.5 mg/kg Q2W SC 投与に投与間隔を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，Q2W 投与への変更後の血清中 C_{trough} 値の中央値は，EC_{90} 最大値と同程度又はそれ以上であった。
- MMY1002 試験において，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。また，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。
- 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 %であった。PPK 解析から推定した，SC 投与の絶対的バイオアベイラビリティは 71.8 %であり，NCA の推定値と同程度であった。
- NCA 及び PPK 解析に基づくと，本薬を SC 投与したとき，日本人 MM 患者と非日本人 MM 患者で明確な PK の差異は認められなかった。

薬力学

- 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。

心電図

- MajesTEC-1 試験の結果に基づくと，本薬 の IV 投与又は SC 投与を受けた全ての被験者において，ベースライン後のいずれの時点でも QTcF 値（3 回の測定の平均値）は 500 msec 以下であり， ΔQTcF 値は全ての被験者で 60 msec 以下であった。QTcF 値及び ΔQTcF 値の

推移に一定の傾向が認められなかったことから，時間依存性 QT 延長はないことが示唆された。また，QTcF 値及びΔQTcF 値は，同じ時点で採取した本薬の血清中濃度と相関を示さなかったことから，曝露量に依存した QT 延長はないことが示唆された。

免疫原性

- 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少数であり，MajesTEC-1 試験の 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%），及び MMY1002 試験の第 II 相パートの SC 投与被験者 25 例中 1 例（4.0%）がそれぞれ抗テクリスタマブ抗体陽性と確認された。MMY1002 試験の第 I 相パートの SC 投与被験者 14 例全例が抗テクリスタマブ抗体陰性であった。

PPK 解析（MajesTEC-1 試験及び MMY1002 試験）

- 本薬濃度の時間推移の実測値は，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_2 に対する骨髄腫の型（IgG 型又は非 IgG 型）の影響が最終モデルに組み込まれた。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，曝露量は体重サブグループ間で大部分が重複していた。骨髄腫の型（IgG 型と非 IgG 型の比較）及び ISS 病期分類は本薬の曝露量に影響を与えた。しかしながら，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 では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 試験において得られた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。本薬を RP2D で投与した際の，日本人集団と非日本人集団で推定された本薬の血清中濃度は同程度であった。

ER 解析（MajesTEC-1 試験）

- 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 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 の ER 関係からは，曝露量の増加に伴う AE 発現割合の明らかな上昇は認められなかった。
- RP2D で投与された被験者のうち投与間隔を Q2W に変更した 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 CI が重なっており，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有意差はないことが示された。

QSP モデルを用いた解析

- 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，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 投与を継続したときと同程度と予測された。

2.7.2.3.7 用法・用量の設定根拠

再発又は難治性の MM 患者に対する本薬の用法・用量（案）を示す。

【用法・用量（案）】

通常，成人にはテクリスタマブ（遺伝子組換え）として，以下のとおり皮下投与する。

投与期	用量		前回投与からの間隔
漸増期	漸増用量 1	0.06 mg/kg	非該当
	漸増用量 2	0.3 mg/kg	2 から 7 日
	治療用量	1.5 mg/kg	2 から 7 日
継続投与期	治療用量	1.5 mg/kg	1 週間
部分奏効以上が 6 カ月以上持続した場合，投与間隔を以下のとおり変更できる			
継続投与期	治療用量	1.5 mg/kg	2 週間

MajesTEC-1 試験 Part 1 で得られた PK，PD，安全性及び有効性データに基づき，RP2D（0.06 及び 0.3 mg/kg の step-up 投与後，目標用量である 1.5 mg/kg QW SC 投与）を決定した（2.7.2.2.1）。

- 初回の 1.5 mg/kg SC 投与後の平均 C_{trough} は，EC_{90} 最大値と同程度以上であった。
- 1.5 mg/kg QW SC 投与を受けた被験者では，より低用量の投与を受け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。

- 1.5 mg/kg QW SC 投与では，低用量で認められた安全性プロファイルと一貫した安全性プロファイルが認められた。
- 0.72 mg/kg 未満の用量で QW SC 投与を受けた被験者の ORR は 46.2%（n=13）と低かった。0.72 mg/kg QW SC 投与を受けた被験者の ORR は 60%（n=15）であったが，奏効例 9 例中 1 例は，本薬の用量を 1.5 mg/kg に増量した後に最初の奏効が認められた。
- 6 カ月時点で奏効を維持している割合は 1.5 mg/kg QW SC 投与を受けた奏効例（26 例）では 92.1%であったのに対し，0.72 mg/kg QW SC 投与を受けた奏効例（15 例）では 77.8%であった。
- 3 mg/kg QW SC 投与を受けた被験者の ORR は 100%（4/4）であったが，少数例での検討であること，及び追跡期間が短いためその解釈には限界があった。

決定した RP2D を投与した MajesTEC-1 試験 Part 3 及び MMY1002 試験第 II 相パートの結果から，本用法・用量は再発又は難治性の MM 患者において有効かつ安全であることが確認された。

また，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 SC 投与後の本薬の曝露量は同程度であった。

さらに，MajesTEC-1 試験及び MMY1002 試験第 II 相パートでは一定の基準を満たした場合に 1.5 mg/kg の投与間隔を QW から Q2W に変更することを可能とした。海外 MajesTEC-1 試験で本薬を RP2D で投与された併合解析集団の長期フォローアップの結果から，奏効を達成した被験者のうち半数以上，変更基準を満たした被験者の大半が投与間隔を Q2W に変更しており，投与間隔を変更した場合でも奏効が持続可能であることが示された【2.7.3.3.2.3】及び【2.7.3.3.2.4】。MajesTEC-1 試験の PK の結果，QSP モデルを用いた解析から得られた以下の点を踏まえ，奏効を達成し 6 カ月以上継続している場合は，投与間隔を Q2W に変更した場合でも奏効は持続可能であることが支持された。

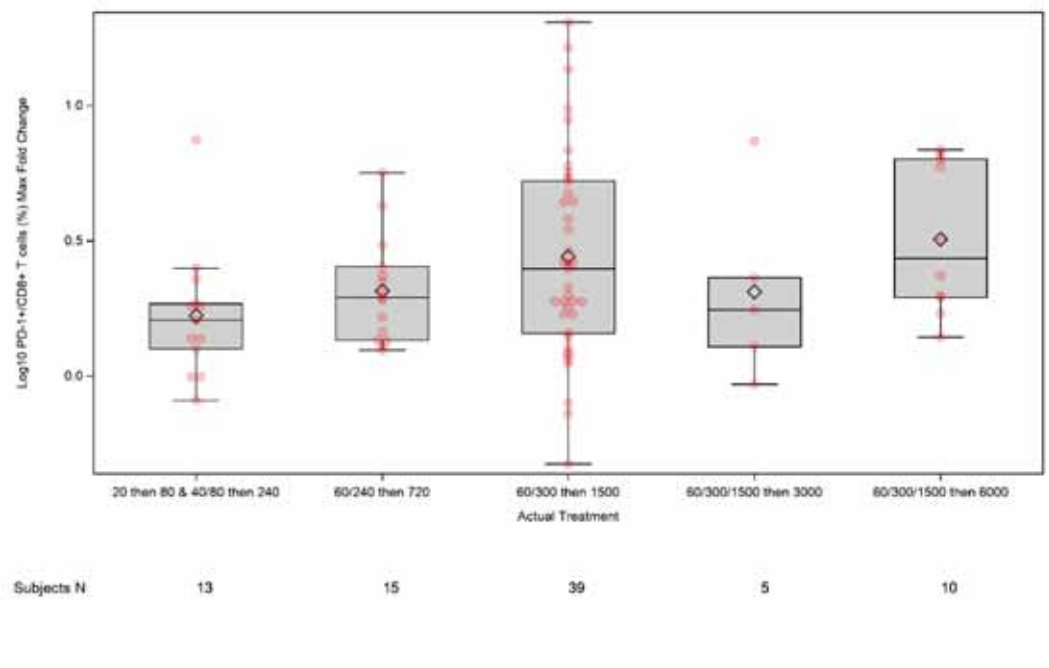
本薬の活性は患者のエフェクター/ターゲット比（E/T 比）と相関し，E/T 比が高い患者検体において本薬が高い細胞傷害活性を示すことが報告されている（Frerichs 2020）。MajesTEC-1 試験で投与間隔を Q2W に変更した被験者でも目標濃度である EC_{90} の最大値と同程度以上の C_{trough} を維持していることが確認されており，奏効を達成し 6 カ月以上継続している場合は，低腫瘍量条件下（高い E/T 比環境下）であることを考慮すると，投与間隔を Q2W に変更した場合でも有効性を維持するために十分な曝露量が得られると想定された。

- QSP モデルを用いた解析から，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。

以上を考慮して申請用法用量を決定した。

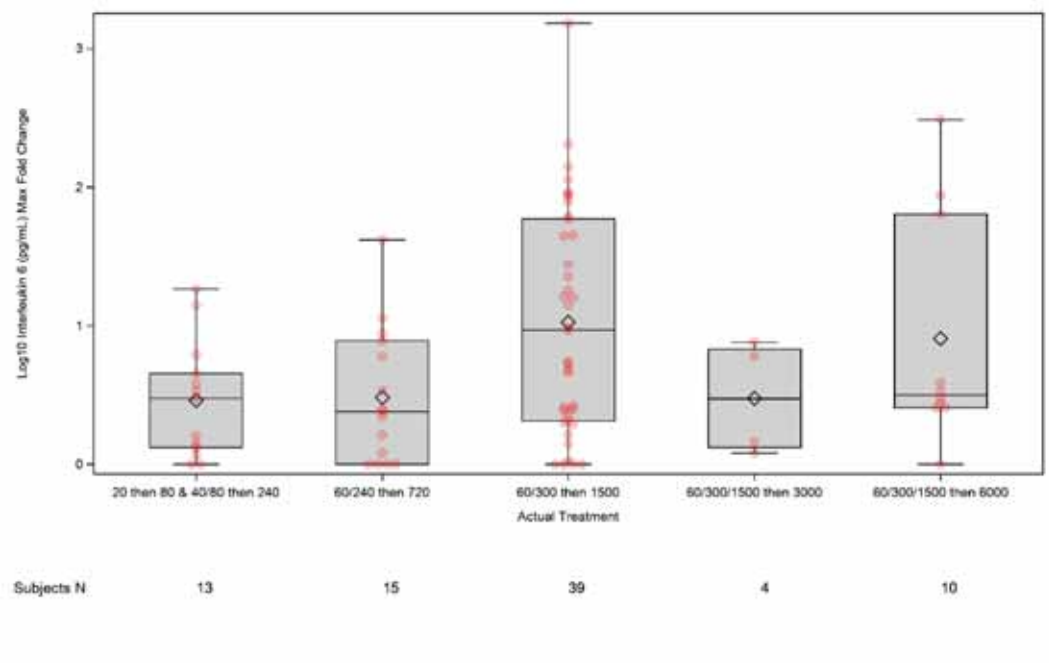
2.7.2.4 付録

図 2.7.2-付録-1 Log10 PD-1/CD8 陽性 T 細胞最大変化率（%）



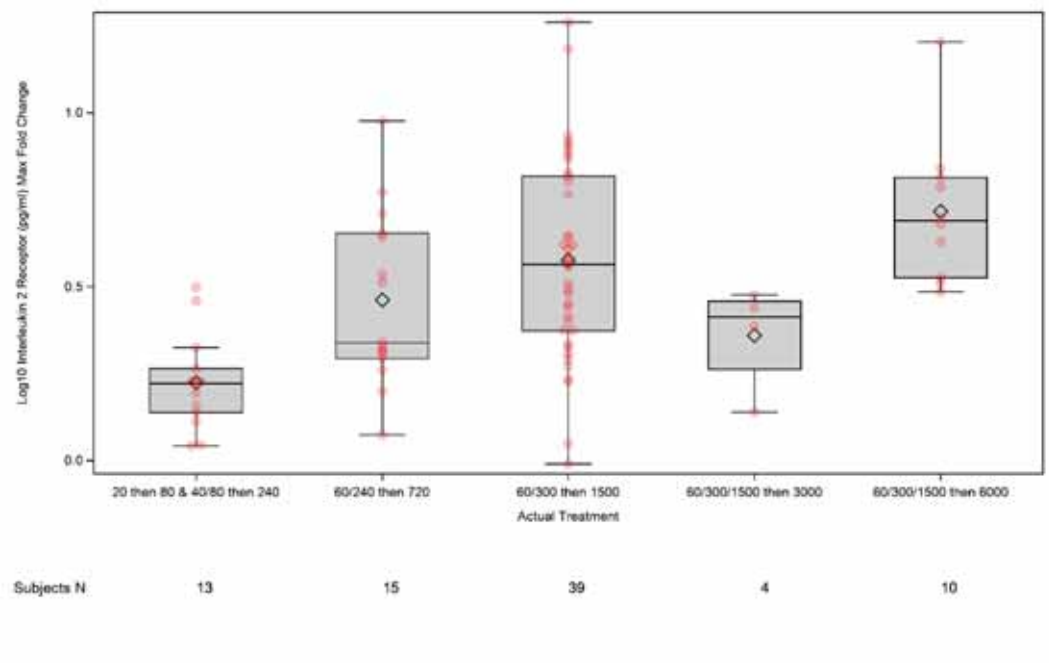
[GBMK01JDR.RTF] [JNJ-64007957\MMY1001_P3\DBR_CSR\RE_CSR\PROD\GBMK01.SAS] 02NOV2021, 22:32

図 2.7.2-付録-2 Log10 IL-6 最大変化率（%）



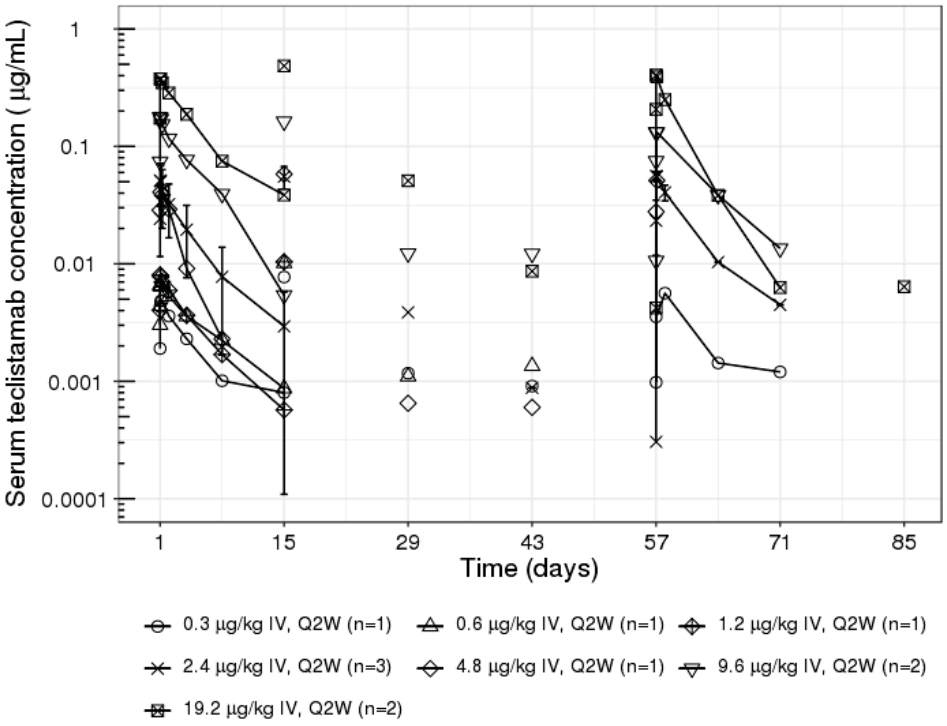
[GBMK01MDR.RTF] [JNJ-64007957\MMY1001_P3\DBR_CSR\RE_CSR\PROD\GBMK01.SAS] 02NOV2021, 22:32

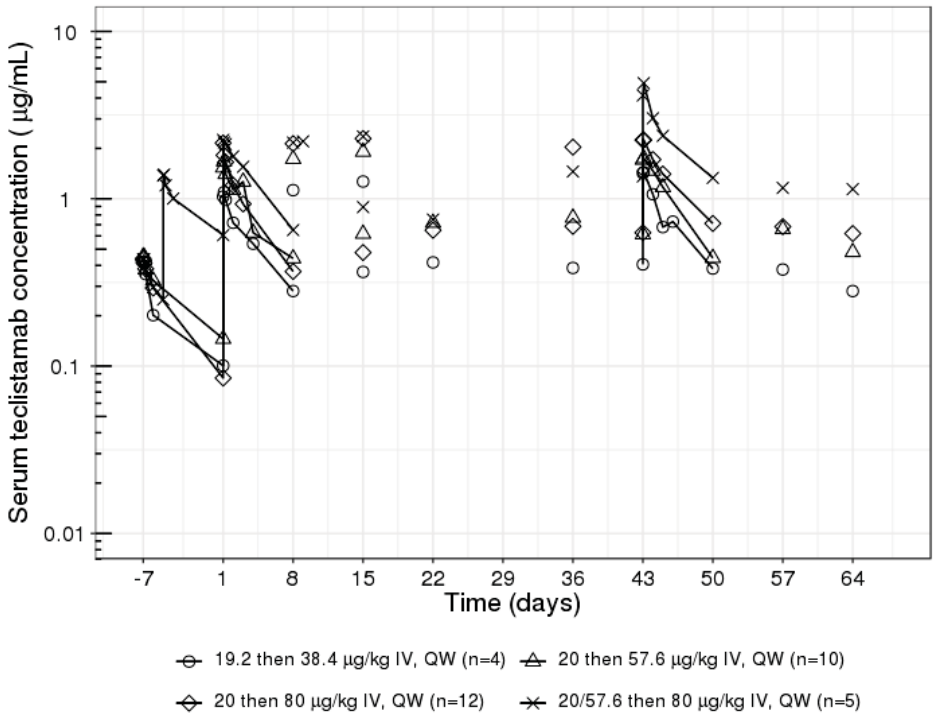
図 2.7.2-付録-3 Log10 IL-2Rα 最大変化率（%）



[GBMK01ODR.RTF] [JNJ-64007957\MMY1001_P3\DBR_CSR\RE_CSR\PROD\GBMK01.SAS] 02NOV2021, 22:32

図 2.7.2-付録-4 IV 投与後の本薬の平均血清中濃度-時間プロファイル





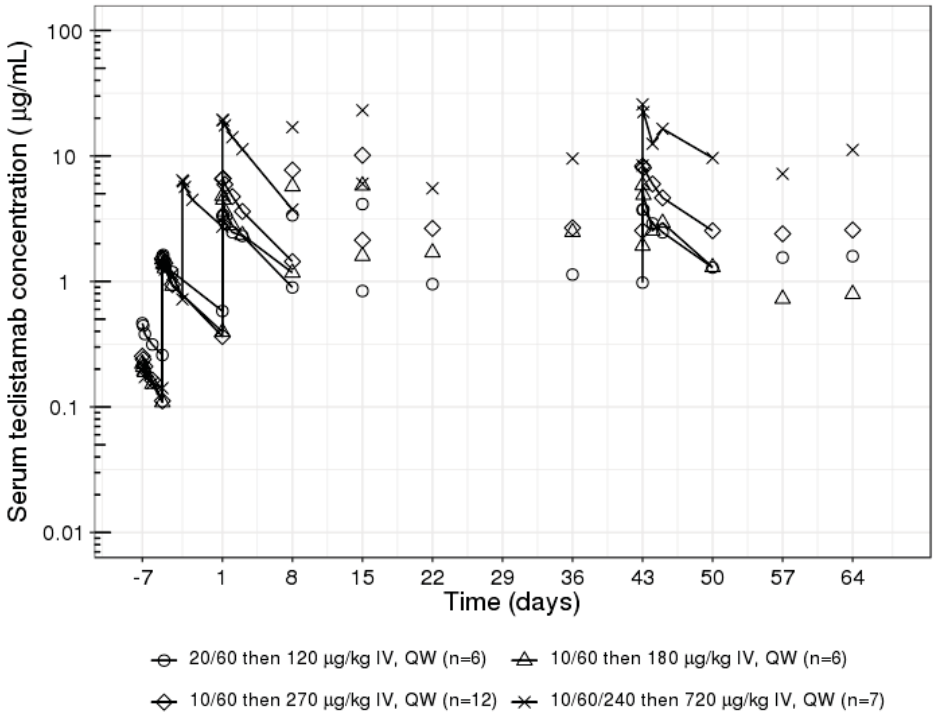

Serum teclistamab concentration (µg/mL)
100
10
1
0.1
0.01
-7
1
8
15
22
29
36
43
50
57
64
Time (days)
20/60 then 120 µg/kg IV, QW (n=6)
10/60 then 180 µg/kg IV, QW (n=6)
10/60 then 270 µg/kg IV, QW (n=12)
10/60/240 then 720 µg/kg IV, QW (n=7)

表 2.7.2-付録-1 IV 投与後の本薬の PK パラメータ

Pharmacokinetics of Teclistamab	Teclistamab IV, Biweekly (μg/kg) mean (SD); T_{max}: median (range)						
	0.3	**0.6**	**1.2**	**2.4**	**4.8**	**9.6**	**19.2**
Pharmacokinetic Analysis Set	1	1	1	3	2[a]	2	2
Cycle 1 Day 1							
n	1	1	1	3	1	2	2
C_{max}, μg/mL	0.00487	0.00693	0.00803	0.0516 (0.0198)	0.0407	0.145; 0.197	0.369; 0.409
$T_{max\ from\ EOI}$, h	5.62	5.95	0.11	0.08 (0.08; 2.08)	1.90	1.83; 2.17	0.03; 1.98
AUC_{tau}, h·μg/mL	0.548	0.873	0.832	4.31 (2.46)	2.34	14.2; 23.6	35.6; 52.8
AUC_{last}, h·μg/mL	0.548	0.873	0.832	4.31 (2.46)	2.14	14.2; 15.5	35.6; 52.8
$t_{1/2}$, h	-	128.6	98.2	91.6 (18.8)	37.8	90.3; 101.1	72.5; 146.7
Cycle 1 Day 15							
n	1	1	1	3	1	2	2
C_{trough}, μg/mL	0.000800	0.000870	0.000570	0.00293 (0.00282)	BQL	BQL; 0.0108	0.0135; 0.0636
Cycle 3 Day 1							
n	1	0	0	2	1	1	1
C_{max}, μg/mL	0.00562	-	-	0.0525; 0.0596	0.0511	0.132	0.405
$T_{max\ from\ EOI}$, h	20.48[b]	-	-	0.00; 0.07	2.10	2.00	0.62
AUC_{tau}, h·μg/mL	0.823	-	-	6.42	-	18.3	32.0
CL, L/h	0.0340	-	-	0.0312	-	0.0252	0.0401
V_{ss}, L	-	-	-	3.25	-	-	2.17
$t_{1/2}$, h	-	-	-	88.0	-	-	53.8
AR_{Cmax}	1.15	-	-	0.88; 0.92	1.26	0.91	1.10
AR_{AUCtau}	1.50	-	-	0.91	-	1.29	0.90
Cycle 3 Day 15							
n	1	0	0	1	0	1	1
C_{trough}, μg/mL	0.00120	-	-	0.00447	-	0.0135	0.00627

AR_{Cmax}= accumulation ratio of C_{max} (ie, $C_{max,\ cycle\ 3}$/ $C_{max,\ cycle\ 1}$); AR_{AUCtau}= accumulation ratio of AUC_{tau} (ie, $AUC_{tau,\ cycle\ 3}$/ $AUC_{tau,\ cycle\ 1}$); AUC_{tau}=area under the concentration-time curve during a dosing interval; AUC_{last}=area under the concentration-time curve from time zero to last measurable concentration; BQL= Below Quantification Limit (<0.0005 μg/mL); C_{max}=maximum observed serum concentration; C_{trough}=observed predose serum concentration; CL=total systemic clearance; $T_{max\ from\ EOI}$=time to reach the C_{max} from the end of IV infusion; $t_{1/2}$=terminal elimination half-life; V_{ss}=volume of distribution at steady-state.

Note: If n<3, individual values are displayed.

[a] One subject was excluded from the analysis due to a possible 3-step dilution instead of a 2-step dilution during the dose preparation on Cycle 1 Day 1.

[b] Postdose PK samples (including EOI and 2 hours after EOI) were not collected on Cycle 3 Day 1 in this subject.

	Teclistamab IV, Weekly (µg/kg) mean (SD); T_{max}: median (range)				
Pharmacokinetics of Teclistamab	**19.2**	**38.4**	**19.2 then 38.4**	**20.0 then 57.6**	**20.0 then 80.0**
Pharmacokinetic Analysis Set	1	1	4	10	12
Cycle 1 Day 1					
n	1	1	4	9[a]	11[b]
C_{max}, µg/mL	0.340	0.920	1.05 (0.320)	1.55 (0.808)	2.22 (0.915)
$t_{max\ from\ EOI}$, h	0.18	0.15	0.13 (0.08; 5.80)	1.67 (0.01; 5.69)	0.17 (0.04; 2.17)
AUC_{tau}, h.µg/mL	35.7	71.7	83.4 (30.1)	132 (78.4)	151 (47.9)
AUC_{last}, h.µg/mL	35.7	71.7	83.4 (30.1)	127 (80.8)	151 (47.9)
$t_{1/2}$, h	210.2	-	78.5; 92.0	112.6 (51.4)	76.0 (17.3)
Cycle 1 Day 8					
n	1	1	4	9	12
C_{trough}, µg/mL	0.164	0.287	0.281 (0.154)	0.440 (0.374)	0.368 (0.129)
Cycle 3 Day 1					
n	0	0	3	6[c]	8[d]
C_{max}, µg/mL	-	-	1.46 (0.212)	1.76 (0.419)	2.29 (0.858)
$t_{max\ from\ EOI}$, h	-	-	1.85 (0.03; 2.05)	1.00 (0.00; 2.03)	0.35 (0.03; 2.10)
AUC_{tau}, h.µg/mL	-	-	123 (12.0)	157 (40.4)	197 (109)
CL, L/h	-	-	0.0208 (0.00133)	0.0275 (0.00372)	0.0387 (0.0289)
V_{ss}, L	-	-	1.70; 2.41	3.65; 3.69	3.80 (1.05)
$t_{1/2}$, h	-	-	61.2; 87.2	97.2; 102.5	86.7 (34.0)
AR_{Cmax}	-	-	1.42 (0.31)	1.04 (0.32)	1.17 (0.26)
AR_{AUCtau}	-	-	1.81 (0.58)	1.11 (0.40)	1.33 (0.51)
Cycle 3 Day 8					
n	0	0	2	4	7
C_{trough}, µg/mL	-	-	0.240; 0.525	0.443 (0.208)	0.703 (0.507)

AR_{Cmax}= accumulation ratio of C_{max} (ie, $C_{max,\ cycle\ 3}$/ $C_{max,\ cycle\ 1}$); AR_{AUCtau}= accumulation ratio of AUC_{tau} (ie, $AUC_{tau,\ cycle\ 3}$/ $AUC_{tau,\ cycle\ 1}$); AUC_{tau}=area under the concentration-time curve during a dosing interval; AUC_{last}=area under the concentration-time curve from time zero to last measurable concentration; C_{max}=maximum observed serum concentration; C_{trough}=observed predose serum concentration; CL=total systemic clearance; $t_{max\ from\ EOI}$=time to reach the C_{max} from the end of IV infusion; $t_{1/2}$=terminal elimination half-life; V_{ss}=volume of distribution at steady-state.

Note: If n<3, individual values are displayed.

[a] n=6 for $t_{1/2}$.

[b] n=9 for $t_{1/2}$.

[c] n=4 for AUC_{tau}, CL and for AR_{AUCtau}.

[d] n=7 for V_{ss} and $t_{1/2}$.

Pharmacokinetics of Teclistamab	Teclistamab IV, Weekly (µg/kg) mean (SD); T_{max}: median (range)					
	20.0/57.6 then 80.0	**20.0/60.0 then 120**	**10.0/60.0 then 180**	**10.0/60.0 then 270[a]**	**10.0/60.0 then 270[b]**	**10.0/60.0/240 then 720**
Pharmacokinetic Analysis Set	5	6	6	5	7	7
Cycle 1 Day 1						
n	5	5	6	5	7	7[c]
C_{max}, µg/mL	2.27 (1.01)	3.44 (1.24)	4.65 (1.64)	7.58 (1.68)	6.20 (2.25)	19.9 (4.74)
$t_{max\ from\ EOI}$, h	0.17 (0.11; 5.60)	1.99 (0.10; 2.10)	1.23 (0.04; 2.14)	1.98 (0.15; 2.09)	0.27 (0.15; 2.01)	1.84 (0.00; 2.00)
AUC_{tau}, h.µg/mL	219 (123)	287 (140)	327 (158)	493 (67.0)	523 (196)	1595 (569)
AUC_{last}, h.µg/mL	176 (96.6)	261 (153)	322 (167)	493 (67.0)	523 (196)	1246 (624)
$t_{1/2}$, h	122.2 (59.1)	90.3 (56.8)	90.2 (47.0)	64.7 (14.5)	100.9 (44.8)	77.7 (21.9)
Cycle 1 Day 8						
n	4	4	5	5	7	5
C_{trough}, µg/mL	0.650 (0.421)	0.895 (0.774)	1.17 (0.607)	0.983 (0.341)	1.77 (0.961)	3.74 (2.50)
Cycle 3 Day 1						
n	2	2	4[d]	3	7[e]	4[d]
C_{max}, µg/mL	4.59; 5.22	3.52; 4.02	7.01 (3.03)	7.63 (0.821)	9.60 (2.15)	25.7 (5.82)
$t_{max\ from\ EOI}$, h	1.07; 2.05	0.15; 2.42	1.02 (0.00; 1.95)	0.25 (0.19; 1.85)	0.15 (0.03; 2.17)	0.13 (0.07; 0.15)
AUC_{tau}, h.µg/mL	370; 385	306; 387	532 (381)	589 (146)	860 (342)	2471 (284)
CL, L/h	0.0132; 0.0156	0.0245; 0.0298	0.0333 (0.0177)	0.0331 (0.0152)	0.0261 (0.00952)	0.0212 (0.00651)
V_{ss}, L	2.29; 2.53	3.68; 4.28	2.97; 3.29	3.43 (0.885)	2.98 (0.551)	2.19
$t_{1/2}$, h	123.4; 131.3	97.3; 124.6	48.1; 76.9	88.1 (45.7)	80.4 (27.3)	124.7
AR_{Cmax}	1.23; 1.95	0.67; 0.96	1.30 (0.28)	1.02 (0.22)	1.79 (0.96)	1.27 (0.32)
AR_{AUCtau}	1.03; 1.23	0.61; 1.38	1.35 (0.77)	1.15 (0.19)	1.99 (1.41)	1.92 (0.65)
Cycle 3 Day 8						
n	2	2	4	3	3	3
C_{trough}, µg/mL	1.33; 1.34	0.860; 1.72	1.30 (1.59)	1.56 (1.17)	3.51 (1.14)	9.63 (1.40)

AR_{Cmax}= accumulation ratio of C_{max} (ie, $C_{max,\ cycle\ 3}$/ $C_{max,\ cycle\ 1}$); AR_{AUCtau}= accumulation ratio of AUC_{tau} (ie, $AUC_{tau,\ cycle\ 3}$/ $AUC_{tau,\ cycle\ 1}$); AUC_{tau}=area under the concentration-time curve during a dosing interval; AUC_{last}=area under the concentration-time curve from time zero to last measurable concentration; C_{max}=maximum observed serum concentration; C_{trough}=observed predose serum concentration; CL=total systemic clearance; $t_{max\ from\ EOI}$=time to reach the C_{max} from the end of IV infusion; $t_{1/2}$=terminal elimination half-life; V_{ss}=volume of distribution at steady-state.

Note: If n<3, individual values are displayed.

[a] Teclistamab was administered using IV syringe pump on Cycle 1 Day 1 and then per IPPI thereafter.

[b] Teclistamab was administered using IV bag and infusion pump on Cycle 1 Day 1 and then per IPPI thereafter.

[c] n=5 for $t_{1/2}$.

[d] n=3 for AUC_{tau}, CL and AR_{AUCtau}.

[e] n=6 for AUC_{tau}, CL, AR_{AUCtau}, and n=4 for V_{ss} and $t_{1/2}$.

表 2.7.2-付録-2 RP2D 投与後の本薬の血清中濃度(μg/ml)

（Part1, Part 2 及び Part 3 コホート A）

	RP2D		
	Phase 1	Phase 2 Cohort A	Total
Analysis set: Pharmacokinetics Evaluable	40	123	163
Step-up Dose 1 Predose			
N	37	107	144
Mean (SD)	BQL (NE)	BQL (NE)	BQL (NE)
Geometric mean	BQL	BQL	BQL
Median	BQL	BQL	BQL
Range	(BQL; BQL)	(BQL; BQL)	(BQL; BQL)
CV (%)	NE	NE	NE
Cycle 1 Day 1 Predose			
N	40	114	154
Mean (SD)	1.59 (0.844)	1.21 (0.685)	1.31 (0.745)
Geometric mean	1.37	1.02	1.10
Median	1.48	0.971	1.14
Range	(0.447; 3.81)	(0.228; 3.04)	(0.228; 3.81)
CV (%)	53.2%	56.7%	57.1%
Cycle 1 Day 8 Predose			
N	38	90	128
Mean (SD)	7.67 (3.52)	6.45 (3.38)	6.81 (3.45)
Geometric mean	6.78	5.48	5.84
Median	7.06	5.81	6.16
Range	(1.43; 14.8)	(0.679; 15.4)	(0.679; 15.4)
CV (%)	45.8%	52.4%	50.7%
Cycle 2 Day 1 Predose			
N	37	49	86
Mean (SD)	14.4 (8.07)	13.6 (9.60)	13.9 (8.93)
Geometric mean	11.7	8.23	9.6
Median	12.6	12.2	12.5
Range	(0.922; 31.8)	(0.128; 38.0)	(0.128; 38.0)
CV (%)	56.2%	70.7%	64.2%
Cycle 3 Day 1 Predose			
N	32	69	101
Mean (SD)	19.8 (10.1)	21.6 (10.4)	21.0 (10.3)
Geometric mean	17.1	16.8	16.9
Median	18.5	21.8	20.8
Range	(2.91; 49.0)	(0.0509; 42.7)	(0.0509; 49.0)
CV (%)	51.1%	48.1%	48.9%
Cycle 4 Day 1 Predose			
N	26	57	83
Mean (SD)	25.1 (11.9)	25.2 (13.5)	25.2 (13.0)
Geometric mean	21.5	19.5	20.1
Median	23.7	24.7	24.3
Range	(3.05; 52.2)	(0.433; 67.2)	(0.433; 67.2)
CV (%)	47.2%	53.8%	51.6%

	RP2D		
	Phase 1	Phase 2 Cohort A	Total
Cycle 6 Day 1 Predose			
N	-	42	42
Mean (SD)		29.6 (12.0)	29.6 (12.0)
Geometric mean		25.0	25.0
Median		30.9	30.9
Range		(0.330; 51.7)	(0.330; 51.7)
CV (%)		40.6%	40.6%
Cycle 7 Day 1 Predose			
N	-	28	28
Mean (SD)		32.3 (14.5)	32.3 (14.5)
Geometric mean		28.9	28.9
Median		32.1	32.1
Range		(8.49; 62.7)	(8.49; 62.7)
CV (%)		44.7%	44.7%
Cycle 10 Day 1 Predose			
N	-	1	1
Mean (SD)		75.8 (-)	75.8 (-)
Geometric mean		75.8	75.8
Median		75.8	75.8
Range		(75.8; 75.8)	(75.8; 75.8)
CV (%)		-	-
Cycle 13 Day 1 Predose			
N	-	0	0
Mean (SD)			
Geometric mean			
Median			
Range			
CV (%)			
End of Treatment			
N	13	20	33
Mean (SD)	18.1 (16.5)	13.9 (11.8)	15.6 (13.8)
Geometric mean	12.3	8.85	10.1
Median	18.2	8.17	12.2
Range	(2.30; 64.8)	(0.640; 37.2)	(0.640; 64.8)
CV (%)	91.0%	85.1%	88.5%

Key: RP2D=recommended Phase 2 dose; SD = standard deviation; CV = coefficient of variation; BQL=Below quantifiable level; NE=Not evaluable
Note: Samples with a collection time out of defined windows are excluded.
Note: Pre-dose samples include those collected at the same time as start of injection.
Note: The Lower Limit of Quantification (LLOQ) for teclistamab is 0.0005 ug/ml.
Note: Time points based on Phase 2 Cohort A.
Note: Geometric mean was calculated by using half of lowest quantifiable concentration in a sample (0.0005 ug/ml) in place of BQL values (i.e. 0.5*0.0005).
Note: When more than half (>50%) of the values at a single time point are BQL, mean and median values would be reported as BQL; standard deviation and coefficient of variation would be not reported (e.g. reported as “NE”); maximum and minimum values would be reported as observed (including BQL).

[TPKCONC01RP2D.RTF] [JNJ-64007957\MMY1001_P3\DBR_CSR\RE_CSR\PROD\TPKCONC01RP2D.SAS] 13OCT2021, 01:25

表 2.7.2-付録-3 RP2D 投与後の本薬の血清中濃度(μg/ml)（Part 3 コホート C）

	Phase 2 Cohort C
Analysis set: Pharmacokinetics Evaluable	35
Step-up Dose 1 Predose	
N	33
Mean (SD)	BQL (NE)
Geometric mean	BQL
Median	BQL
Range	(BQL; BQL)
CV (%)	NE
Cycle 1 Day 1 Predose	
N	33
Mean (SD)	1.30 (0.617)
Geometric mean	1.15
Median	1.16
Range	(0.359; 2.47)
CV (%)	47.3%
Cycle 1 Day 8 Predose	
N	30
Mean (SD)	7.01 (2.76)
Geometric mean	6.46
Median	6.71
Range	(1.82; 13.1)
CV (%)	39.3%
Cycle 2 Day 1 Predose	
N	13
Mean (SD)	18.3 (7.58)
Geometric mean	16.8
Median	17.5
Range	(6.84; 34.1)
CV (%)	41.4%
Cycle 3 Day 1 Predose	
N	16
Mean (SD)	23.1 (12.1)
Geometric mean	19.1
Median	25.9
Range	(5.05; 43.8)
CV (%)	52.7%
Cycle 4 Day 1 Predose	
N	13
Mean (SD)	21.7 (14.1)
Geometric mean	14.7
Median	23.7
Range	(1.04; 41.1)
CV (%)	65.0%

	Phase 2 Cohort C
Cycle 6 Day 1 Predose	
N	8
Mean (SD)	24.7 (12.7)
Geometric mean	22.0
Median	23.3
Range	(10.4; 48.6)
CV (%)	51.4%
Cycle 7 Day 1 Predose	
N	7
Mean (SD)	35.6 (16.0)
Geometric mean	32.1
Median	38.6
Range	(14.4; 58.0)
CV (%)	45.0%
Cycle 10 Day 1 Predose	
N	0
Mean (SD)	
Geometric mean	
Median	
Range	
CV (%)	
Cycle 13 Day 1 Predose	
N	0
Mean (SD)	
Geometric mean	
Median	
Range	
CV (%)	
End of Treatment	
N	9
Mean (SD)	9.78 (6.76)
Geometric mean	5.16
Median	7.78
Range	(0.0630; 17.3)
CV (%)	69.2%

Key: SD = standard deviation; CV = coefficient of variation; BQL=Below quantifiable level; NE=Not evaluable
Note: Samples with a collection time out of defined windows are excluded.
Note: Pre-dose samples include those collected at the same time as start of injection.
Note: The Lower Limit of Quantification (LLOQ) for teclistamab is 0.0005 ug/ml.
Note: Geometric mean was calculated by using half of lowest quantifiable concentration in a sample (0.0005 ug/ml) in place of BQL values (i.e. 0.5*0.0005).
Note: When more than half (>50%) of the values at a single time point are BQL, mean and median values would be reported as BQL; standard deviation and coefficient of variation would be not reported (e.g. reported as “NE”); maximum and minimum values would be reported as observed (including BQL).
Note: Time points based on Phase 2 Cohort C.

[TPKCONC01COHC.RTF] [JNJ-64007957\MMY1001_P3\DBR_CSR\RE_CSR\PROD\TPKCONC01COHC.SAS] 13OCT2021, 01:25

表 2.7.2-付録-4 固定用量投与後の本薬の PK パラメータ

Pharmacokinetics of Teclistamab	Teclistamab SC Flat Dose (mg) mean (SD); T_{max}: median (range) 2.0/6.0/30.0 then 150/300[a]
Pharmacokinetic Analysis Set	3
Cycle 1 Day 1	
n	2
C_{max}, µg/mL	4.90; 19.6
T_{max}, h	72.67; 72.05
AUC_{tau}, h·µg/mL	712; 2768
AUC_{last}, h·µg/mL	712; 2768
Cycle 1 Day 8	
n	2
C_{trough}, µg/mL	4.47; 16.1
Cycle 3 Day 1	
n	2
C_{max}, µg/mL	64.2; 80.3
T_{max}, h	48.00; 74.25
AUC_{tau}, h·µg/mL	17907; 21138
AUC_{last}, h·µg/mL	17907; 21138
CL/F, L/h	0.0142; 0.0168
AR_{Cmax}	4.11
AR_{AUCtau}	7.64
Cycle 3 Day 15	
n	2
C_{trough}, µg/mL	40.9; 45.8

AR_{Cmax}= accumulation ratio of C_{max} (ie, $C_{max, cycle\ 3}$/ $C_{max, cycle\ 1}$); AR_{AUCtau}= accumulation ratio of AUC_{tau} (ie, $AUC_{tau, cycle\ 3}$/ $AUC_{tau, cycle\ 1}$); AUC_{tau}=area under the concentration-time curve during a dosing interval; AUC_{last}=area under the concentration-time curve from time zero to last measurable concentration; C_{max}=maximum observed serum concentration; C_{trough}=observed predose serum concentration; CL/F=total apparent clearance; T_{max}=time to reach the C_{max}.
Note: If n<3, individual values are displayed.
[a] 150 mg weekly in cycles 1-2, and 300 mg biweekly in cycle 3 and thereafter. AUC values in Cycle 1 and Cycle 3 were calculated over 1 week and 2 weeks dosing interval, respectively.

表 2.7.2-付録-5 RP2D 投与後の抗テクリスタマブ抗体発現状況（Part 3 コホート C）

	Phase 2 Cohort C
Analysis set: Immunogenicity	27
Subjects with appropriate samples[a]	27
Subjects positive for antibodies to teclistamab[b,c]	0
Subjects negative for antibodies to teclistamab[b]	27 (100.0%)

[a] Subjects with appropriate samples had 1 or more samples obtained after their first teclistamab administration.
[b] Denominator is subjects with appropriate samples.
[c] Includes all subjects who had at least 1 positive sample at any time after start of treatment and baseline positive subjects who had post-treatment sample titers increase at least 2-fold compared to baseline.

[TPKIR01COHC.RTF] [JNJ-64007957\MMY1001_P3\DBR_CSR\RE_CSR\PROD\TPKIR01COHC.SAS] 13OCT2021, 13:35

表 2.7.2-付録-6 CRS 発現時の本薬の血清中濃度(μg/ml) (Part 1 及び Part 2)

Treatment Group	Subject ID	Visit	CRS Start Date/Time	CRS End Date/Time	CRS Grade	Sample Date/Time	Serum Teclistamab Concentration (μg/mL)
19.2 ug/kg Bi-weekly IV	100018	CYCLE 1 DAY 4	2018-06-06T19:40	2018-06-06T22:25	1	2018-06-07T07:30	0.1998
		CYCLE 1 DAY 4 UNSCHEDULED 01	2018-06-06T19:40	2018-06-06T22:25	1	2018-06-08T11:30	0.14011
38.4 ug/kg Weekly IV	100021	CYCLE 1 DAY 2	2018-08-21T15:55	2018-08-22	2	2018-08-22T00:07	0.70583
19.2 then 38.4 ug/kg Weekly IV	100022	CYCLE 1 DAY 2	2018-09-29T09:59	2018-09-29	2	2018-09-29T20:36	0.31358
		CYCLE 1 DAY 4	2018-09-29T09:59	2018-09-29	2	2018-10-01T14:27	0.20347
	100027	CYCLE 1 DAY 2	2018-12-12T16:15	2018-12-13T21:00	2	2018-12-13T19:00	0.17994
20 then 57.6 ug/kg Weekly IV	100032	CYCLE 1 DAY 3	2019-01-03T20:15	2019-01-03	1	2019-01-05T04:00	0.15927
		CYCLE 1 DAY 9	2019-01-10T19:10	2019-01-10	2	2019-01-11T21:30	0.61845
	100035	CYCLE 1 DAY 2	2019-01-14T17:52	2019-01-17T02:40	1	2019-01-15T14:08	0.29168
20 then 80 ug/kg Weekly IV	100049	CYCLE 1 DAY 8	2019-02-28T15:45	2019-03-01	2	2019-02-28T16:15	2.72386
	100052	CYCLE 1 DAY 2	2019-03-07T16:10	2019-03-09	1	2019-03-07T17:28	1.06343
	100064	CYCLE 1 DAY 1	2019-05-01T15:30	2019-05-01	1	2019-05-01T16:00	1.33273
20/57.6 then 80 ug/kg Weekly IV	100042	PRIMING DOSE 1 UNSCHEDULED 01	2019-02-06	2019-02-07	1	2019-02-06T13:41	0.4222
20/60 then 120 ug/kg Weekly IV	100065	PRIMING DOSE 1 UNSCHEDULED 01	2019-05-07	2019-05-08	2	2019-05-07T08:30	0.3494
		PRIMING DOSE 1 UNSCHEDULED 02	2019-05-07	2019-05-08	2	2019-05-08T08:45	0.25402
		PRIMING DOSE 1 UNSCHEDULED 03	2019-05-07	2019-05-08	2	2019-05-09T14:15	0.2287
10/60 then 180 ug/kg Weekly IV	100079	PRIMING DOSE 2 UNSCHEDULED 01	2019-07-12	2019-07-13	1	2019-07-12T23:37	1.1215
		CYCLE 1 DAY 3	2019-07-17	2019-07-17	1	2019-07-17T01:25	4.05083
	100080	PRIMING DOSE 1 UNSCHEDULED 01	2019-07-16T17:00	2019-07-17	2	2019-07-17T14:05	0.12835
		PRIMING DOSE 2	2019-07-16T17:00	2019-07-17	2	2019-07-18T14:48	1.41636
20 then 80 ug/kg Weekly SC1	100089	CYCLE 1 DAY 3	2019-08-21	2019-08-23	2	2019-08-22T09:25	0.71132
		CYCLE 1 DAY 4	2019-08-21	2019-08-23	2	2019-08-23T09:54	0.85113
10/60 then 270 ug/kg Weekly IV	100095	CYCLE 1 DAY 3	2019-09-17T18:38	2019-09-18	1	2019-09-18T18:54	5.194
	100098	CYCLE 1 DAY 2	2019-09-25	2019-09-25	2	2019-09-25T12:39	4.74347
		CYCLE 1 DAY 3	2019-09-25	2019-09-25	2	2019-09-26T13:23	2.56287
		CYCLE 1 DAY 3 UNSCHEDULED 01	2019-09-25	2019-09-25	2	2019-09-27T12:53	2.37881
	100109	CYCLE 1 DAY 3	2019-12-11T17:14	2019-12-11T18:55	2	2019-12-12T07:51	5.15303
	100115	PRIMING DOSE 1	2019-12-03	2019-12-04	1	2019-12-03T18:55	0.36182
		PRIMING DOSE 1 UNSCHEDULED 01	2019-12-03	2019-12-04	1	2019-12-04T14:52	0.23005
		PRIMING DOSE 2	2019-12-03	2019-12-04	1	2019-12-05T15:10	0.12371
10/60/240 then 720 ug/kg Weekly IV	100128	PRIMING DOSE 2	2020-02-19T15:06	2020-02-20	2	2020-02-19T19:00	1.98633

Treatment Group	Subject ID	Visit	CRS Start Date/Time	CRS End Date/Time	CRS Grade	Sample Date/Time	Serum Teclistamab Concentration (µg/mL)
		PRIMING DOSE 2 UNSCHEDULED 01	2020-02-19T15:06	2020-02-20	2	2020-02-20T19:00	1.53495
		PRIMING DOSE 3	2020-02-21T14:33	2020-02-22T04:15	1	2020-02-21T18:09	7.7874
60/300 then 1500 ug/kg Weekly SC5	100141	PRIMING DOSE 1 UNSCHEDULED 04	2020-03-13	2020-03-16	2	2020-03-13T12:10	0.13622
		PRIMING DOSE 1 UNSCHEDULED 05	2020-03-13	2020-03-16	2	2020-03-14T10:43	0.13303
	100142	PRIMING DOSE 1 UNSCHEDULED 01	2020-03-18	2020-03-19	1	2020-03-18T17:09	0.14561
60/300 then 1500 ug/kg Weekly SC6 Part 2	100178	PRIMING DOSE 1 UNSCHEDULED 02	2020-07-13	2020-07-17	2	2020-07-15T14:25	0.08707
	100186	PRIMING DOSE 1 UNSCHEDULED 01	2020-09-01	2020-09-03	2	2020-09-02T12:30	0.25418
		PRIMING DOSE 1 UNSCHEDULED 02	2020-09-01	2020-09-03	2	2020-09-03T13:12	0.34034
	100188	CYCLE 1 DAY 2	2020-09-09	2020-09-13	2	2020-09-09T18:39	7.0914
	100189	CYCLE 1 DAY 3	2020-09-29T23:18	2020-09-30T16:55	2	2020-09-30T12:10	4.80383
		CYCLE 1 DAY 3	2020-09-29T23:18	2020-09-30T16:55	2	2020-09-30T23:14	4.23581
	100190	PRIMING DOSE 2 UNSCHEDULED 01	2020-09-19	2020-09-20	2	2020-09-19T15:38	1.57522
		PRIMING DOSE 2 UNSCHEDULED 03	2020-09-19	2020-09-20	2	2020-09-21T15:30	2.72331
	100210	PRIMING DOSE 1 UNSCHEDULED 01	2020-12-03	2020-12-07	2	2020-12-04T00:45	0.06763
		PRIMING DOSE 1 UNSCHEDULED 02	2020-12-03	2020-12-07	2	2020-12-05T05:20	0.09252
	100213	PRIMING DOSE 1 UNSCHEDULED 01	2020-12-07T23:00	2020-12-08T20:00	2	2020-12-08T00:30	0.21353
		PRIMING DOSE 1 UNSCHEDULED 01	2020-12-07T23:00	2020-12-08T20:00	2	2020-12-08T23:30	0.26535

Key: IV = intravenous; SC = subcutaneous; CRS = cytokine release syndrome
Note: For subjects in treatment groups 0.3 ug/kg Bi-weekly IV, 0.6 ug/kg Bi-weekly IV, 1.2 ug/kg Bi-weekly IV, 2.4 ug/kg Bi-weekly IV, 4.8 ug/kg Bi-weekly IV, 9.6 ug/kg Bi-weekly IV, 19.2 ug/kg Bi-weekly IV, 19.2 ug/kg Weekly IV, 38.4 ug/kg Weekly IV,19.2 then 38.4 ug/kg Weekly IV, samples were taken within 72 hours of onset of CRS and for all other subjects the samples were taken within 48 hours.

[LPKCONC02PH1.RTF] [JNJ-64007957\MMY1001_P3\DBR_CSR\RE_CSR\PROD\LPKCONC02PH1.SAS] 21OCT2021, 12:04

表 2.7.2-付録-7 CRS 発現時の本薬の血清中濃度(μg/ml) （RP2D）

Phase	Subject ID	Visit	CRS Start Date/Time	CRS End Date/Time	CRS Grade	Sample Date/Time	Serum Teclistamab Concentration (μg/mL)
Phase 1 RP2D	100141	PRIMING DOSE 1 UNSCHEDULED 04	2020-03-13	2020-03-16	2	2020-03-13T12:10	0.13622
		PRIMING DOSE 1 UNSCHEDULED 05	2020-03-13	2020-03-16	2	2020-03-14T10:43	0.13303
	100142	PRIMING DOSE 1 UNSCHEDULED 01	2020-03-18	2020-03-19	1	2020-03-18T17:09	0.14561
	100178	PRIMING DOSE 1 UNSCHEDULED 02	2020-07-13	2020-07-17	2	2020-07-15T14:25	0.08707
	100186	PRIMING DOSE 1 UNSCHEDULED 01	2020-09-01	2020-09-03	2	2020-09-02T12:30	0.25418
		PRIMING DOSE 1 UNSCHEDULED 02	2020-09-01	2020-09-03	2	2020-09-03T13:12	0.34034
	100188	CYCLE 1 DAY 2	2020-09-09	2020-09-13	2	2020-09-09T18:39	7.0914
	100189	CYCLE 1 DAY 3	2020-09-29T23:18	2020-09-30T16:55	2	2020-09-30T12:10	4.80383
		CYCLE 1 DAY 3	2020-09-29T23:18	2020-09-30T16:55	2	2020-09-30T23:14	4.23581
	100190	PRIMING DOSE 2 UNSCHEDULED 01	2020-09-19	2020-09-20	2	2020-09-19T15:38	1.57522
		PRIMING DOSE 2 UNSCHEDULED 03	2020-09-19	2020-09-20	2	2020-09-21T15:30	2.72331
	100210	PRIMING DOSE 1 UNSCHEDULED 01	2020-12-03	2020-12-07	2	2020-12-04T00:45	0.06763
		PRIMING DOSE 1 UNSCHEDULED 02	2020-12-03	2020-12-07	2	2020-12-05T05:20	0.09252
	100213	PRIMING DOSE 1 UNSCHEDULED 01	2020-12-07T23:00	2020-12-08T20:00	2	2020-12-08T00:30	0.21353
		PRIMING DOSE 1 UNSCHEDULED 01	2020-12-07T23:00	2020-12-08T20:00	2	2020-12-08T23:30	0.26535
Phase 2 Cohort A	300027	PRIMING DOSE 1 UNSCHEDULED 01	2020-12-17T13:30	2020-12-18T07:40	2	2020-12-17T14:00	0.12946
		PRIMING DOSE 2	2020-12-17T13:30	2020-12-18T07:40	2	2020-12-18T14:00	0.18502
		PRIMING DOSE 2 UNSCHEDULED 01	2020-12-17T13:30	2020-12-18T07:40	2	2020-12-19T12:30	0.62631
	300138	PRIMING DOSE 1 UNSCHEDULED 01	2021-03-09T14:00	2021-03-09T14:20	1	2021-03-09T15:10	0.05491
		PRIMING DOSE 1 UNSCHEDULED 02	2021-03-09T14:00	2021-03-09T14:20	1	2021-03-10T11:20	0.09082
	300139	PRIMING DOSE 1 UNSCHEDULED 01	2021-02-26T08:20	2021-02-26T12:23	2	2021-02-26T11:30	0.10675
	300145	CYCLE 1 DAY 22 UNSCHEDULED 05	2021-03-15T17:00	2021-03-15	1	2021-03-17T11:10	7.57792
	300147	PRIMING DOSE 1 UNSCHEDULED 03	2021-02-28T19:00	2021-02-28T23:00	1	2021-03-01T08:00	0.14858
	300158	CYCLE 1 DAY 3 UNSCHEDULED 02	2021-04-10T00:25	2021-04-12T21:35	2	2021-04-11T08:25	2.98625
		PRIMING DOSE 1 UNSCHEDULED 02	2021-03-11T16:00	2021-03-13T23:00	2	2021-03-12T08:15	0.19617
		PRIMING DOSE 1 UNSCHEDULED 03	2021-03-11T16:00	2021-03-13T23:00	2	2021-03-13T07:50	0.20642
	300160	CYCLE 1 DAY 1 UNSCHEDULED 01	2021-03-09T11:30	2021-03-11T13:00	3	2021-03-09T22:00	3.66902
		CYCLE 1 DAY 3	2021-03-09T11:30	2021-03-11T13:00	3	2021-03-10T22:00	4.76742
		CYCLE 1 DAY 22 UNSCHEDULED 15	2021-04-25T12:05	2021-04-27T17:00	2	2021-04-25T12:24	0.50325
		CYCLE 1 DAY 22 UNSCHEDULED 16	2021-04-25T12:05	2021-04-27T17:00	2	2021-04-26T05:30	0.65841
	300161	PRIMING DOSE 2 UNSCHEDULED 01	2021-03-16T10:07	2021-03-16T18:08	2	2021-03-16T10:27	0.30256
	300168	PRIMING DOSE 2 UNSCHEDULED 02	2021-03-16T15:50	2021-03-16T17:58	2	2021-03-17T13:46	2.15293
		CYCLE 1 DAY 1	2021-03-16T15:50	2021-03-16T17:58	2	2021-03-18T13:45	2.19301

Key: RP2D = recommended Phase 2 dose; CRS = cytokine release syndrome

[LPKCONC02RP2D.RTF] [JNJ-64007957\MMY1001_P3\DBR_CSR\RE_CSR\PROD\LPKCONC02RP2D.SAS] 21OCT2021, 12:04

図 2.7.2-付録-5 本薬投与後の CD4 陽性 T 細胞の時間推移（Part1 及び Part 2）

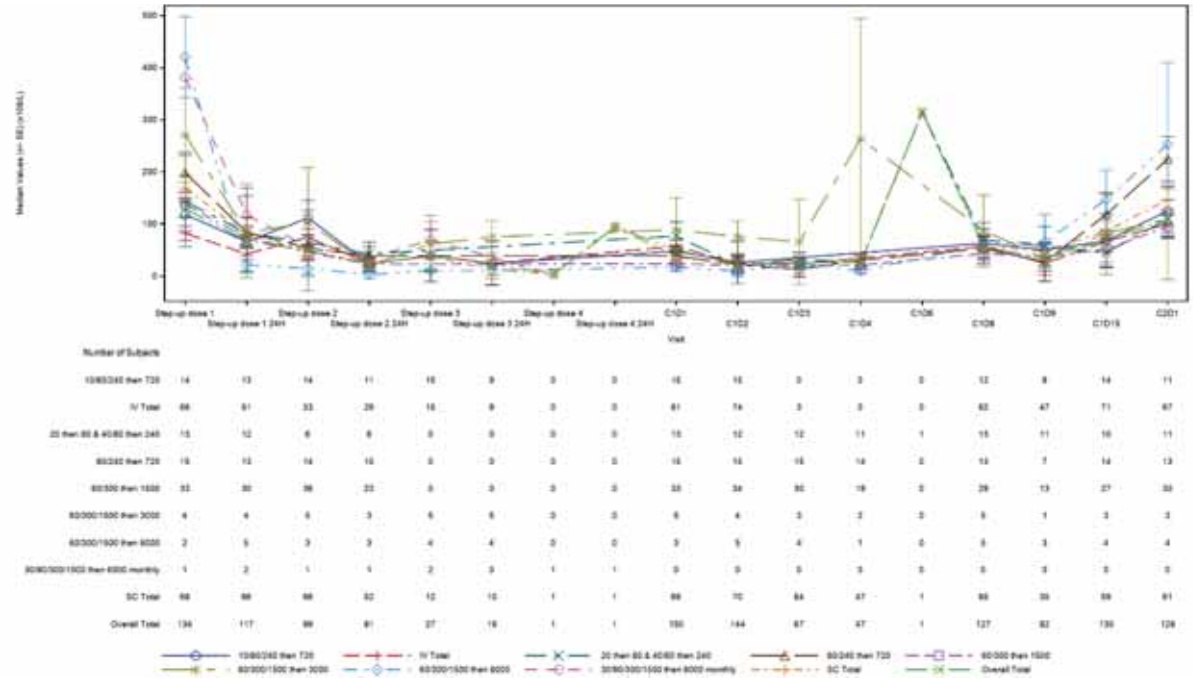


図 2.7.2-付録-6 本薬投与後の CD8 陽性 T 細胞の時間推移（Part1 及び Part 2）

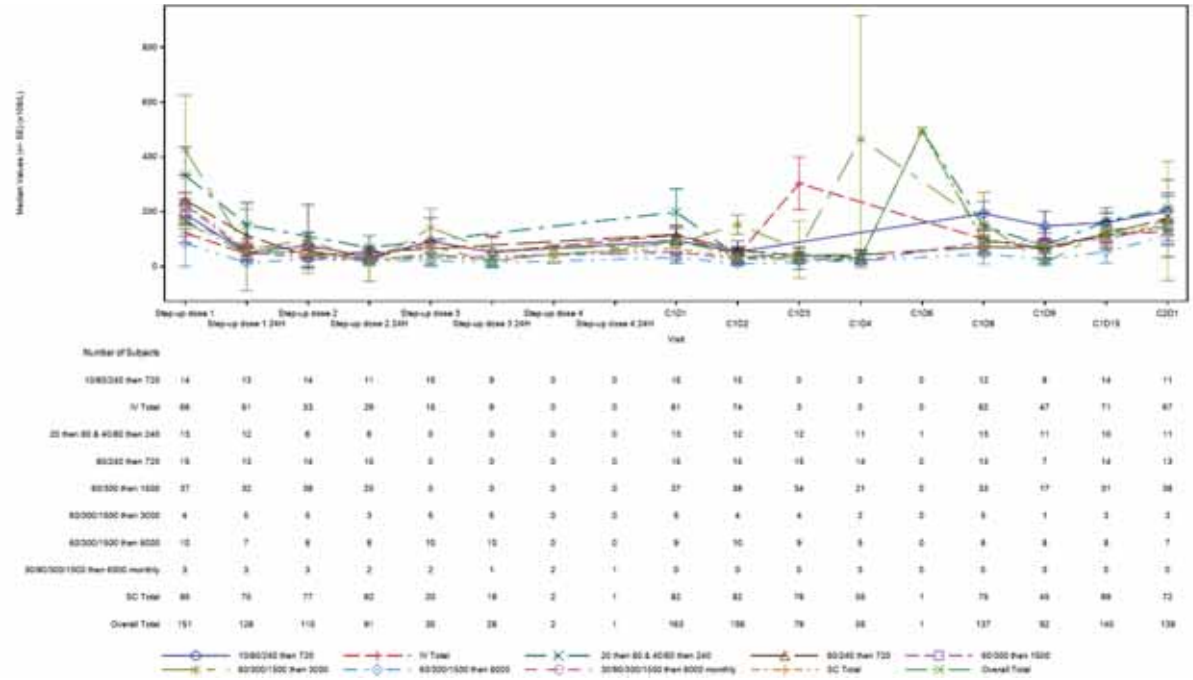


図 2.7.2-付録-7 本薬投与後の CD4 陽性 T 細胞の時間推移（RP2D）

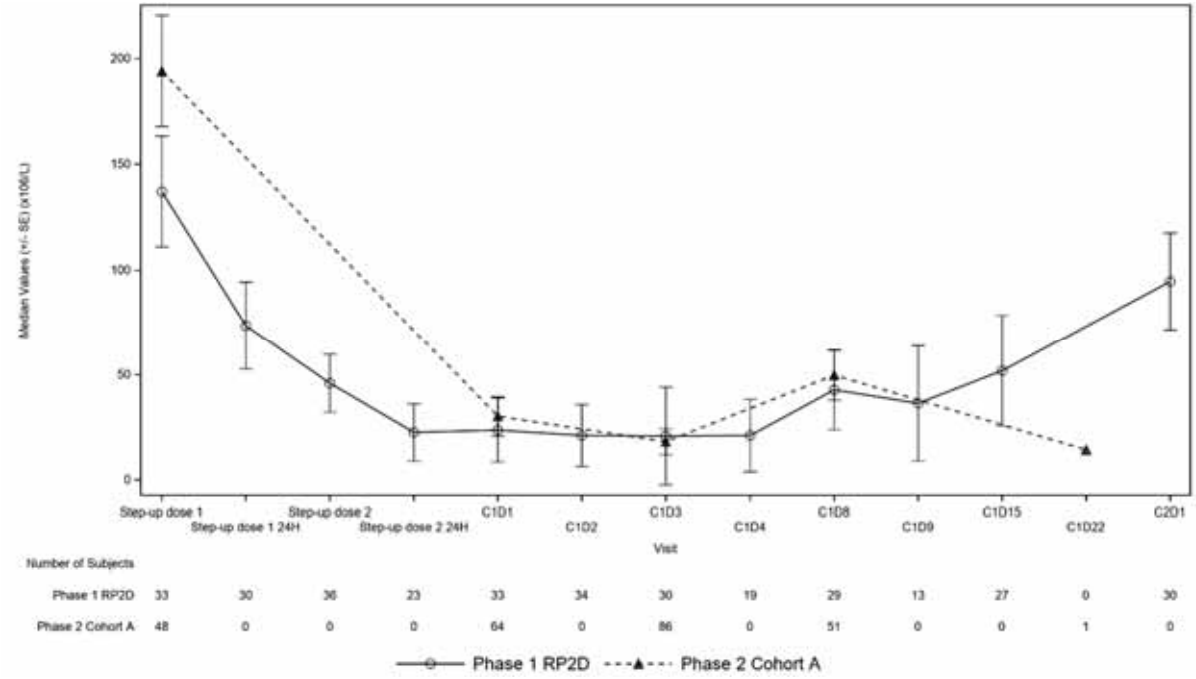


図 2.7.2-付録-8 本薬投与後の CD8 陽性 T 細胞の時間推移（RP2D）

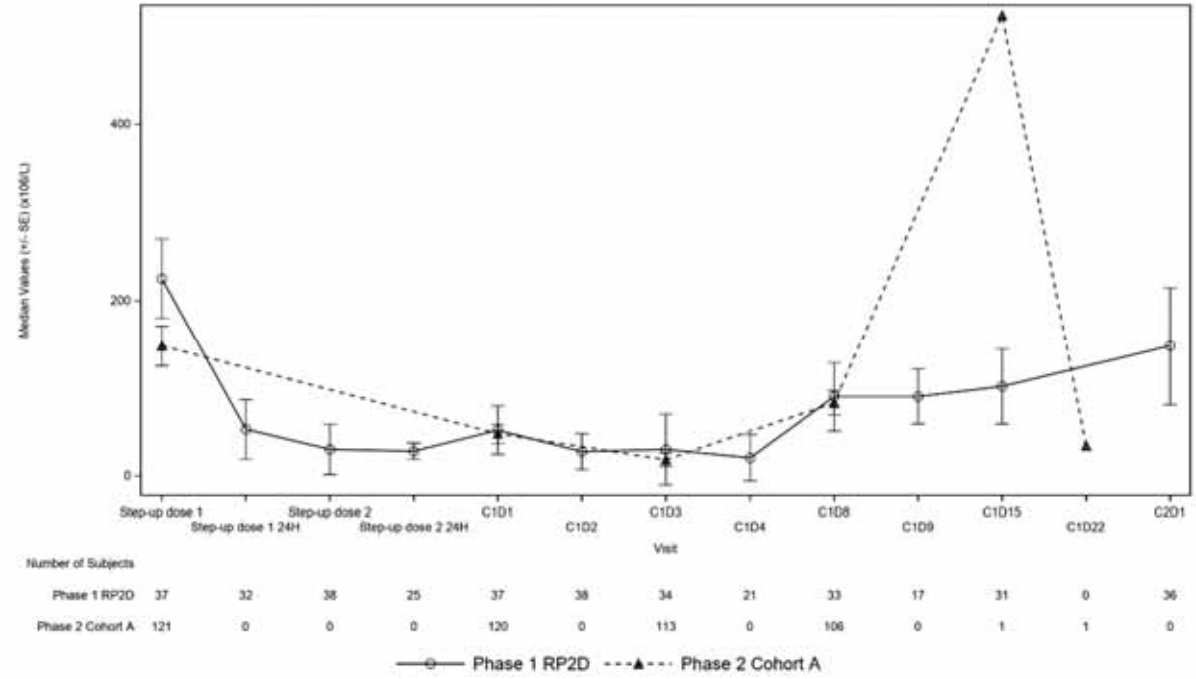


図 2.7.2-付録-9 本薬投与後の CD19 陽性 B 細胞の時間推移（RP2D）

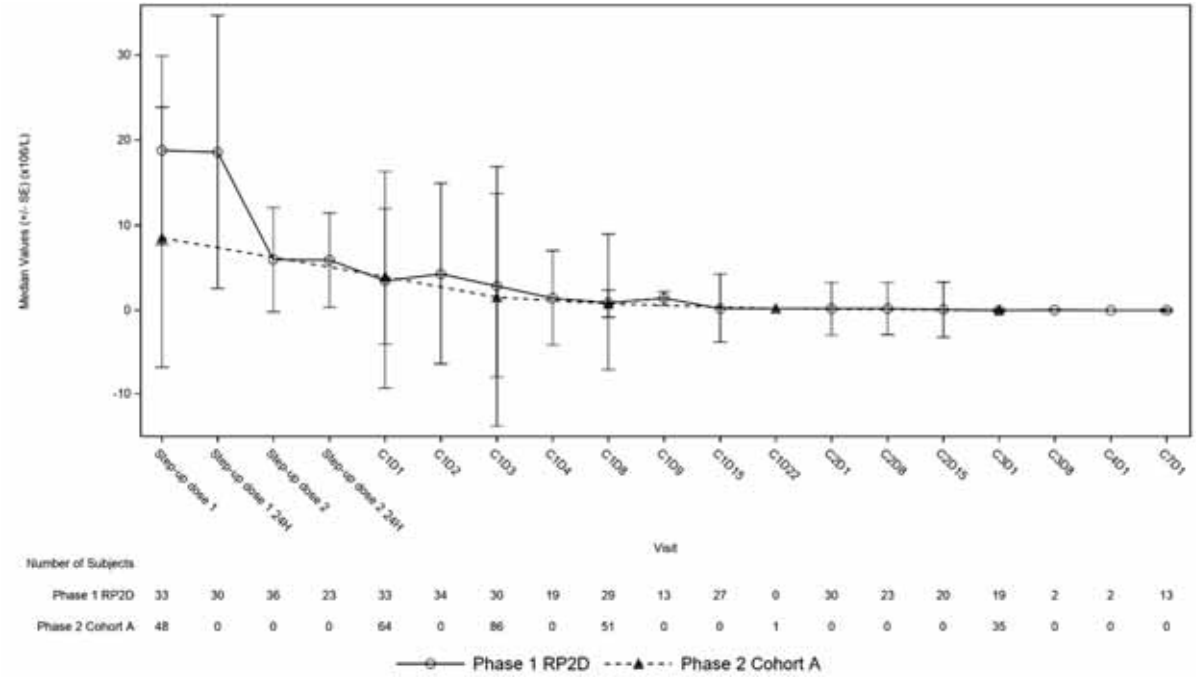
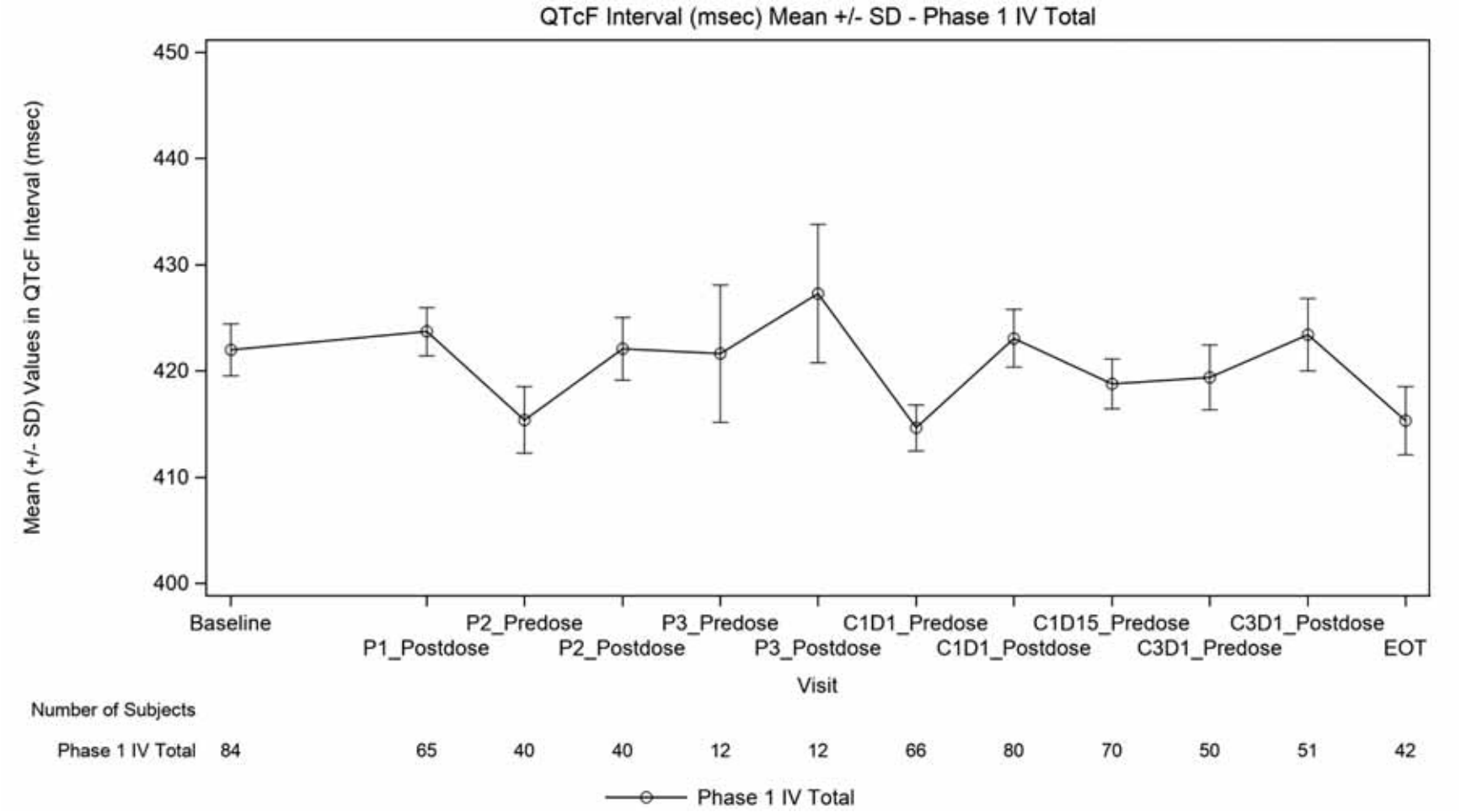
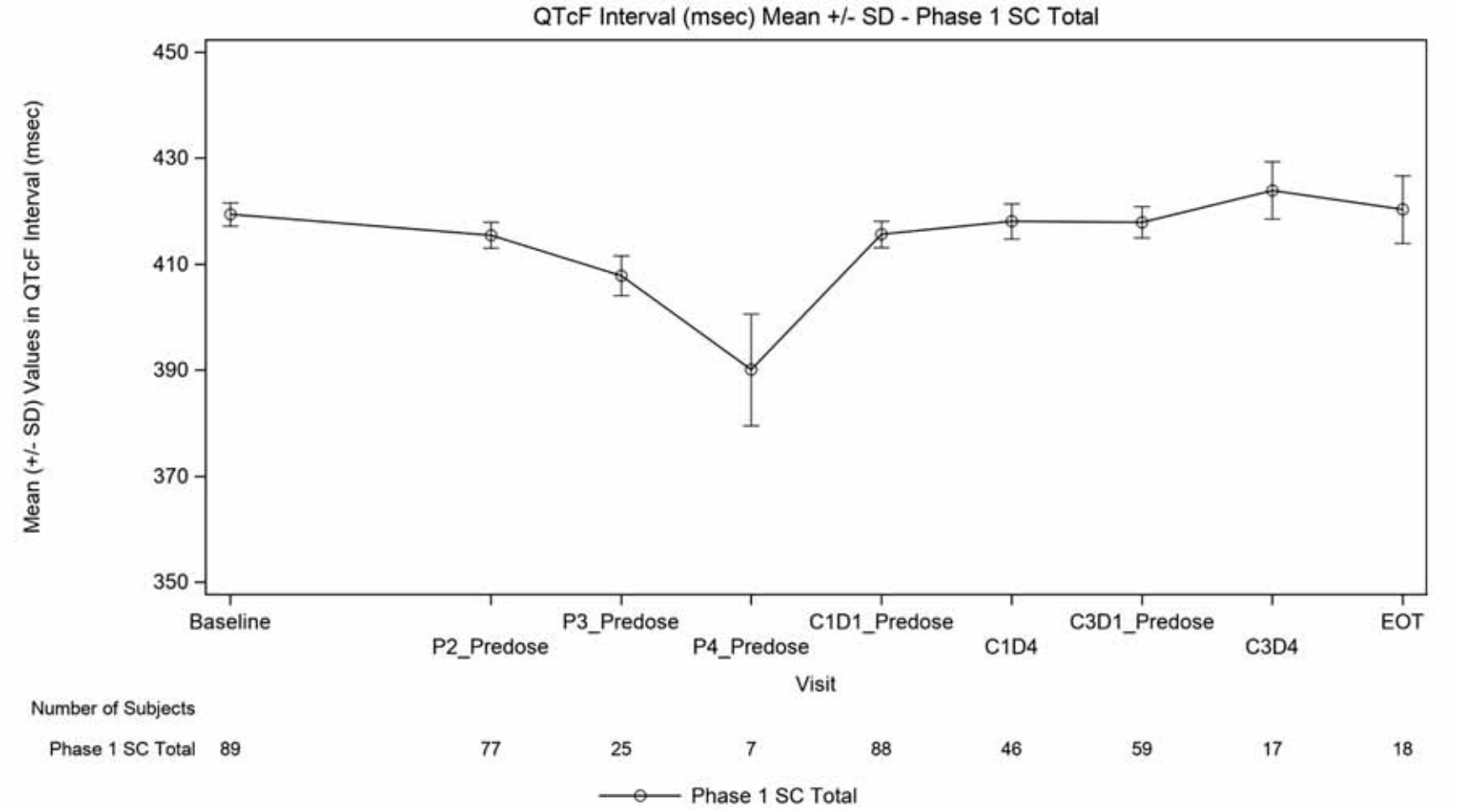


図 2.7.2-付録-10 IV 投与を受けた被験者における平均 QTcF 値（±SD）の経時的変化



Confidential

図 2.7.2-付録-11 SC 投与を受けた被験者における平均 QTcF 値（±SD）の経時的変化



Confidential

図 2.7.2-付録-12 IV 投与を受けた被験者における平均ΔQTcF 値（±SD）の経時的変化

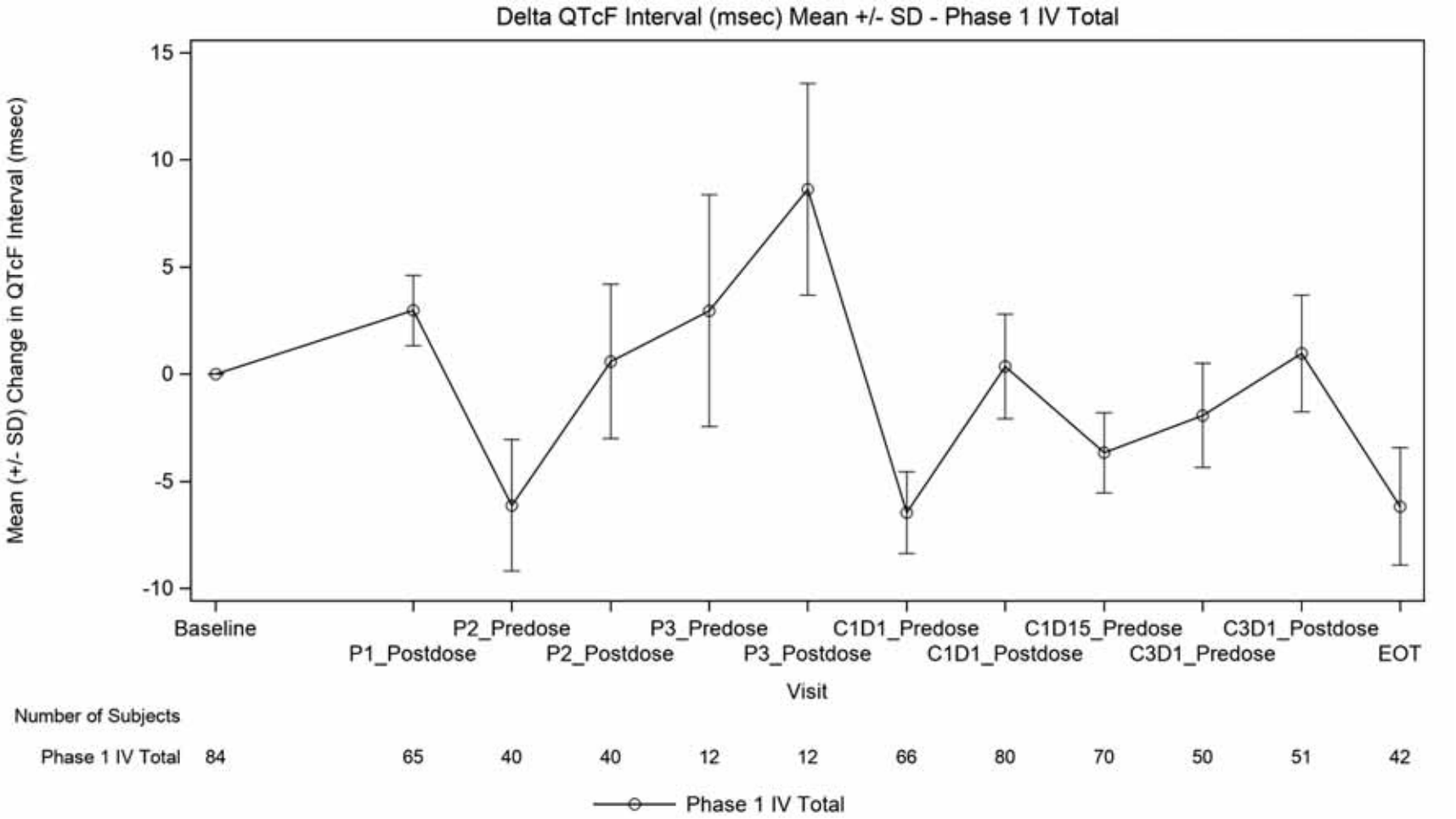


図 2.7.2-付録-13 SC 投与を受けた被験者における平均ΔQTcF 値（±SD）の経時的変化

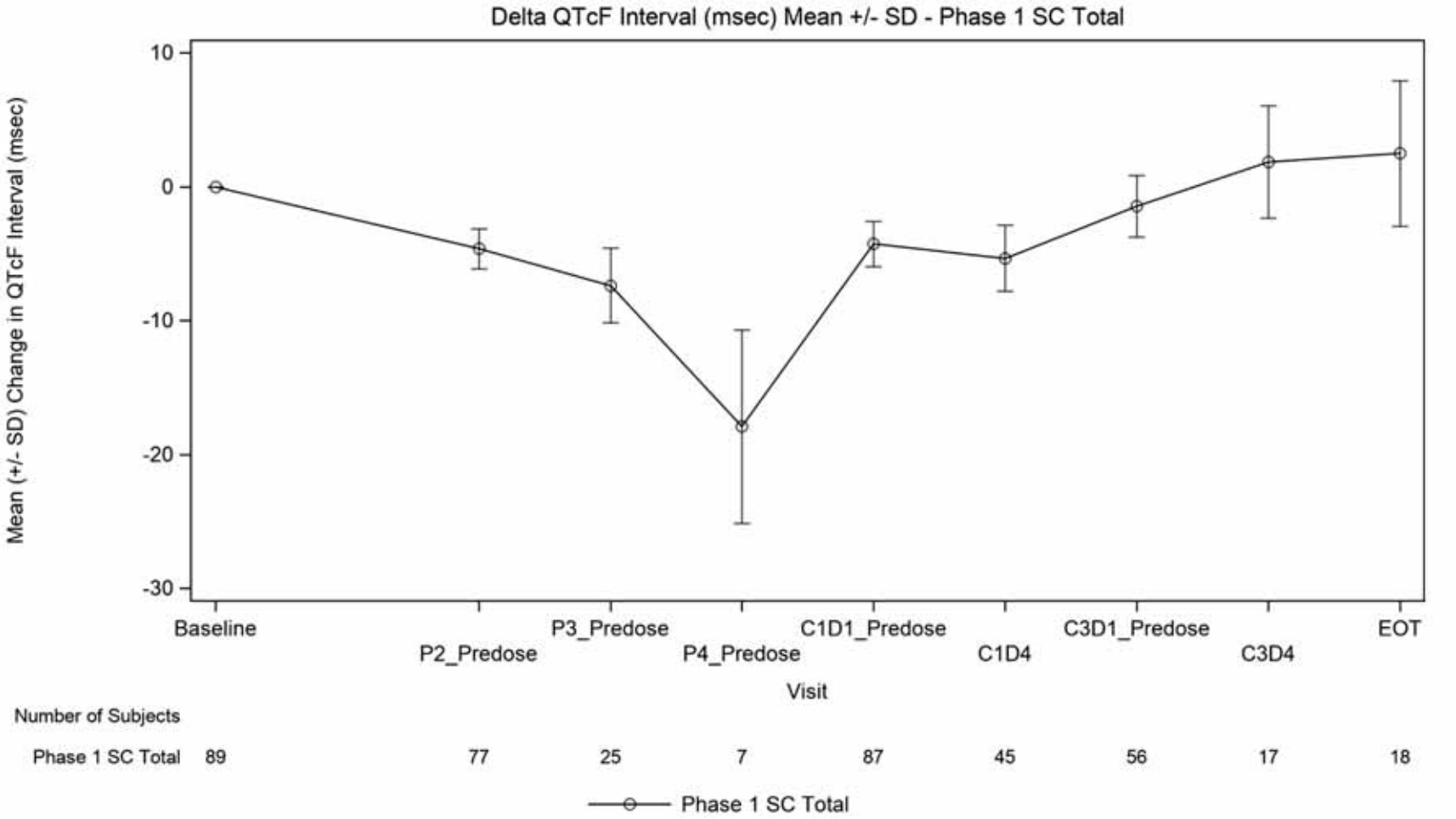


表 2.7.2-付録-8 RP2D 投与後の本薬血清中濃度(μg/ml)
（MajesTEC-1 Part 1, Part 2 及び Part 3 コホート A 2 年フォローアップ，1.5 mg/kg QW SC 投与と 1.5 mg/kg Q2W SC 投与の比較）

	RP2D	
	QW	Q2W
Step-up Dose 1 Predose		
N	146	-
Mean (SD)	BQL (NE)	
Geometric mean	BQL	
Median	BQL	
Range	(BQL;0.00330)	
CV (%)	NE	
Cycle 1 Day 1 Predose		
N	155	-
Mean (SD)	1.30 (0.745)	
Geometric mean	1.09	
Median	1.15	
Range	(0.228; 3.81)	
CV (%)	57.3%	
Cycle 1 Day 8 Predose		
N	132	-
Mean (SD)	6.84 (3.41)	
Geometric mean	5.88	
Median	6.35	
Range	(0.679; 15.4)	
CV (%)	49.8%	
Cycle 2 Day 1 Predose		
N	88	-
Mean (SD)	14.2 (8.96)	
Geometric mean	9.8	
Median	12.6	
Range	(0.128; 38.0)	
CV (%)	63.2%	
Cycle 3 Day 1 Predose		
N	103	-
Mean (SD)	21.3 (10.4)	
Geometric mean	17.1	
Median	21.0	
Range	(0.0509; 49.0)	
CV (%)	48.9%	
Cycle 4 Day 1 Predose		
N	89	-
Mean (SD)	25.4 (13.0)	
Geometric mean	20.4	
Median	24.3	
Range	(0.433; 67.2)	
CV (%)	51.4%	
Cycle 6 Day 1 Predose		
N	55	-
Mean (SD)	28.2 (13.3)	
Geometric mean	21.9	
Median	30.1	
Range	(0.330; 51.7)	

	RP2D	
	QW	Q2W
CV (%)	47.1%	
Cycle 7 Day 1 Predose		
N	62	-
Mean (SD)	32.5 (17.6)	
Geometric mean	26.7	
Median	29.2	
Range	(0.111; 94.9)	
CV (%)	54.2%	
Cycle 10 Day 1 Predose		
N	44	4
Mean (SD)	25.0 (13.4)	10.6 (3.39)
Geometric mean	20.7	10.2
Median	23.5	9.23
Range	(1.35; 75.8)	(8.22; 15.6)
CV (%)	53.5%	32.1%
Cycle 13 Day 1 Predose		
N	30	13
Mean (SD)	18.2 (7.27)	6.30 (2.26)
Geometric mean	15.9	5.92
Median	18.4	6.48
Range	(1.31; 31.0)	(3.68; 9.50)
CV (%)	40.1%	35.9%
Cycle 19 Day 1 Predose		
N	9	18
Mean (SD)	19.3 (14.3)	5.64 (2.65)
Geometric mean	15.1	4.87
Median	17.0	6.04
Range	(4.76; 51.7)	(0.872; 9.93)
CV (%)	74.2%	47.0%
Cycle 25 day 1 predose		
N	3	6
Mean (SD)	14.8 (9.09)	8.89 (5.18)
Geometric mean	12.8	7.01
Median	13.7	9.78
Range	(6.27; 24.3)	(1.49; 14.7)
CV (%)	61.6%	58.2%
End of Treatment		
N	43	10
Mean (SD)	15.9 (14.3)	5.20 (5.57)
Geometric mean	10.4	3.52
Median	12.2	2.83
Range	(0.640; 64.8)	(1.13; 19.6)
CV (%)	90.0%	107.1%
Follow-up visit 1		
N	3	-
Mean (SD)	11.5 (13.0)	
Geometric mean	3.84	
Median	8.51	
Range	(0.258; 25.8)	
CV (%)	113.1%	

	RP2D	
	QW	Q2W

Key: RP2D=recommended Phase 2 dose; QW = Weekly; Q2W = Biweekly; SD = standard deviation; CV = coefficient of variation; BQL=Below quantifiable level; NE=Not evaluable
Note: For protocol scheduled visits, samples with a collection time out of defined windows are excluded.
Note: Pre-dose samples include those collected at the same time as start of injection.
Note: The Lower Limit of Quantification (LLOQ) for teclistamab is 0.0005 ug/ml.
Note: There are total 165 Pharmacokinetics Evaluable subjects.
Note: Geometric mean was calculated by using half of lowest quantifiable concentration in a sample (0.0005 ug/ml) in place of BQL values (i.e. 0.5*0.0005).
Note: When more than half (>50%) of the values at a single time point are BQL, mean and median values would be reported as BQL; standard deviation and coefficient of variation would be not reported (e.g. reported as “NE”); maximum and minimum values would be reported as observed (including BQL).
Note: Visits who have at least 3 subjects with evaluable pre-dose PK concentrations at either columns have been displayed.
Note: The output does not contain any concentration data after subject’s second schedule change.

[tpkconc01brp2d.rtf] [jnj-64007957/mmy1001_p3/dbr_csr_aug_2023/re_csr_aug_2023/tpkconc01brp2d.sas] 28SEP2023, 15:54

表 2.7.2-付録-9 RP2D 投与後の本薬血清中濃度(μg/ml)
（MajesTEC-1 コホート C 2 年フォローアップ）

	Phase 2 Cohort C
Analysis set: Pharmacokinetics Evaluable	40
Step-up Dose 1 Predose	
N	37
Mean (SD)	BQL (NE)
Geometric mean	BQL
Median	BQL
Range	(BQL;0.00209)
CV (%)	NE
Cycle 1 Day 1 Predose	
N	38
Mean (SD)	1.35 (0.851)
Geometric mean	1.14
Median	1.07
Range	(0.359; 4.98)
CV (%)	63.2%
Cycle 1 Day 8 Predose	
N	36
Mean (SD)	6.72 (2.64)
Geometric mean	6.21
Median	6.15
Range	(1.82; 13.1)
CV (%)	39.3%
Cycle 2 Day 1 Predose	
N	18
Mean (SD)	16.9 (7.97)
Geometric mean	13.7
Median	16.4
Range	(0.549; 34.1)
CV (%)	47.1%
Cycle 3 Day 1 Predose	
N	23
Mean (SD)	23.4 (11.6)
Geometric mean	19.7
Median	27.4
Range	(5.05; 43.8)
CV (%)	49.4%
Cycle 4 Day 1 Predose	
N	19
Mean (SD)	35.7 (28.4)
Geometric mean	22.9
Median	29.1
Range	(1.04; 99.3)
CV (%)	79.5%

	Phase 2 Cohort C
Cycle 6 Day 1 Predose	
N	15
Mean (SD)	42.8 (31.6)
Geometric mean	33.4
Median	28.1
Range	(10.4; 106)
CV (%)	74.0%
Cycle 7 Day 1 Predose	
N	15
Mean (SD)	28.4 (15.1)
Geometric mean	24.3
Median	22.5
Range	(4.46; 58.0)
CV (%)	53.3%
Cycle 10 Day 1 Predose	
N	14
Mean (SD)	21.6 (10.7)
Geometric mean	18.4
Median	21.1
Range	(2.95; 46.9)
CV (%)	49.5%
Cycle 13 Day 1 Predose	
N	12
Mean (SD)	15.3 (12.3)
Geometric mean	10.3
Median	9.24
Range	(1.67; 34.3)
CV (%)	80.4%
End of Treatment	
N	18
Mean (SD)	12.2 (10.6)
Geometric mean	6.86
Median	7.93
Range	(0.0630; 39.9)
CV (%)	87.2%

Key: SD = standard deviation; CV = coefficient of variation; BQL=Below quantifiable level; NE=Not evaluable
Note: Samples with a collection time out of defined windows are excluded.
Note: Pre-dose samples include those collected at the same time as start of injection.
Note: The Lower Limit of Quantification (LLOQ) for teclistamab is 0.0005 ug/ml.
Note: Geometric mean was calculated by using half of lowest quantifiable concentration in a sample (0.0005 ug/ml) in place of BQL values (i.e. 0.5*0.0005).
Note: When more than half (>50%) of the values at a single time point are BQL, mean and median values would be reported as BQL; standard deviation and coefficient of variation would be not reported (e.g. reported as “NE”); maximum and minimum values would be reported as observed (including BQL).
Note: Time points based on Phase 2 Cohort C.
Note: The subject could have moved from initial weekly schedule to less frequent schedule but output contains all concentration data of such subjects.

[tpkconc01cohc.rtf] [jnj-64007957/mmy1001_p3/dbr_csr_cohc_aug_2023/re_csr_cohc_aug_2023/tpkconc01cohc.sas] 08NOV2023, 03:42

表 2.7.2-付録-10 RP2D 投与後の本薬血清中濃度(μg/ml)
（MMY1002 試験第 II 相パート）

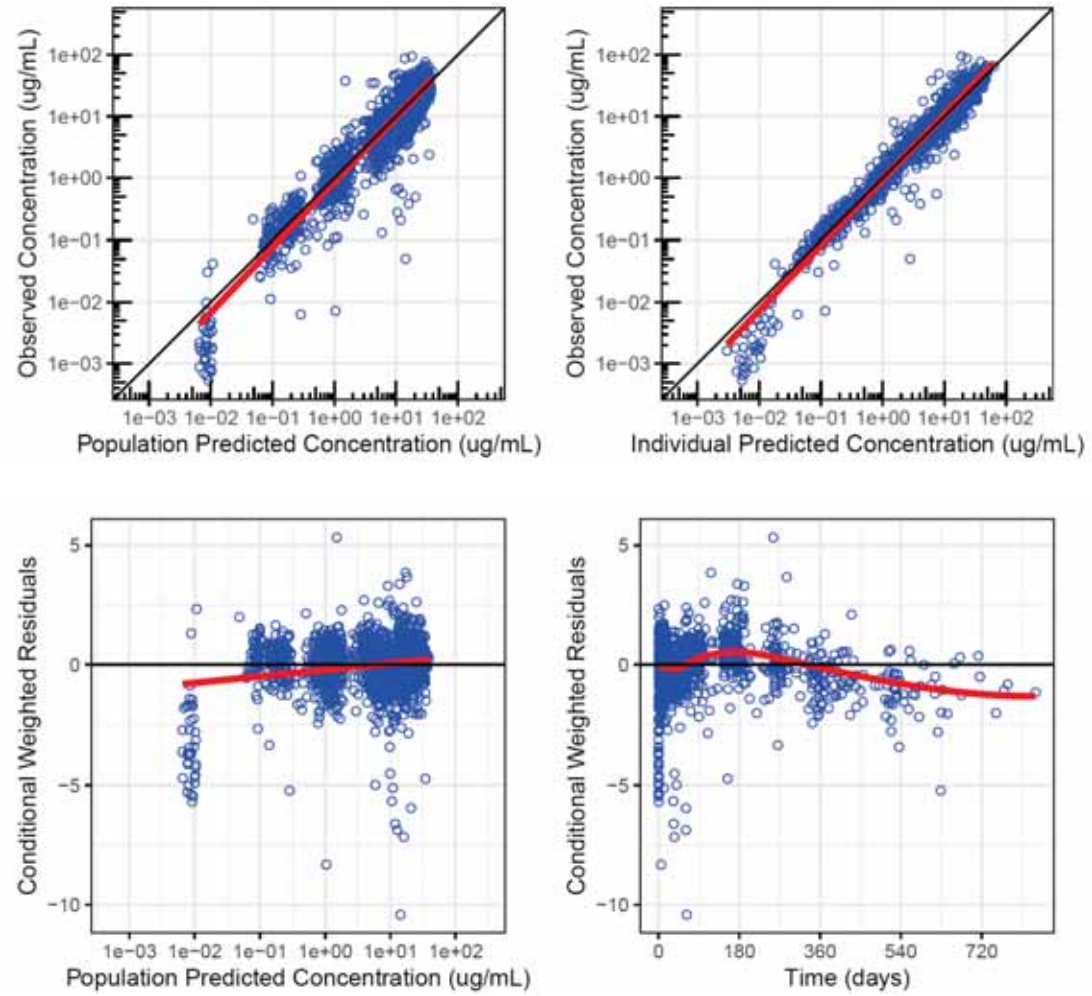
	Phase 2 RP2D
Analysis set: Pharmacokinetics	26
Step-Up Dose 1 Predose	
N	26
Mean (SD)	BQL (NE)
Median	BQL
Range	(BQL; BQL)
CV (%)	NE
Cycle 1 Day 1 (Cycle 1 Dose 1 Predose)	
N	24
Mean (SD)	1.15 (0.412)
Median	1.09
Range	(0.4; 2.1)
CV (%)	35.9%
Cycle 1 Day 8 (Cycle 1 Dose 2 Predose)	
N	24
Mean (SD)	5.92 (2.568)
Median	5.60
Range	(1.2; 11.3)
CV (%)	43.4%
Cycle 2 Day 1 (Cycle 2 Dose 1 Predose)	
N	22
Mean (SD)	11.97 (6.477)
Median	13.16
Range	(0.6; 24.0)
CV (%)	54.1%
Cycle 3 Day 1 (Cycle 3 Dose 1 Predose)	
N	22
Mean (SD)	18.26 (6.484)
Median	17.82
Range	(6.8; 32.0)
CV (%)	35.5%
Cycle 4 Day 1 (Cycle 4 Dose 1 Predose)	
N	20
Mean (SD)	18.32 (10.011)
Median	20.40
Range	(1.4; 36.6)
CV (%)	54.6%
Cycle 6 Day 1 (Cycle 6 Dose 1 Predose)	
N	12
Mean (SD)	22.35 (8.980)
Median	23.68
Range	(1.6; 39.5)
CV (%)	40.2%
Cycle 7 Day 1 (Cycle 7 Dose 1 Predose)	
N	8
Mean (SD)	20.56 (9.908)
Median	23.46
Range	(5.4; 32.1)
CV (%)	48.2%
Cycle 10 Day 1 (Cycle 10 Dose 1 Predose)	
N	4
Mean (SD)	25.62 (4.184)
Median	26.60

	Phase 2 RP2D
Range	(19.8; 29.4)
CV (%)	16.3%
End Of Treatment	
N	3
Mean (SD)	2.25 (2.614)
Median	1.33
Range	(0.2; 5.2)
CV (%)	116.0%

Key: RP2D=recommended Phase 2 dose, 1500 µg/kg weekly (step-up 60/300).
Key: SD = Standard Deviation; CV = Coefficient of Variation; BQL = Below quantifiable level; NE = Not evaluable

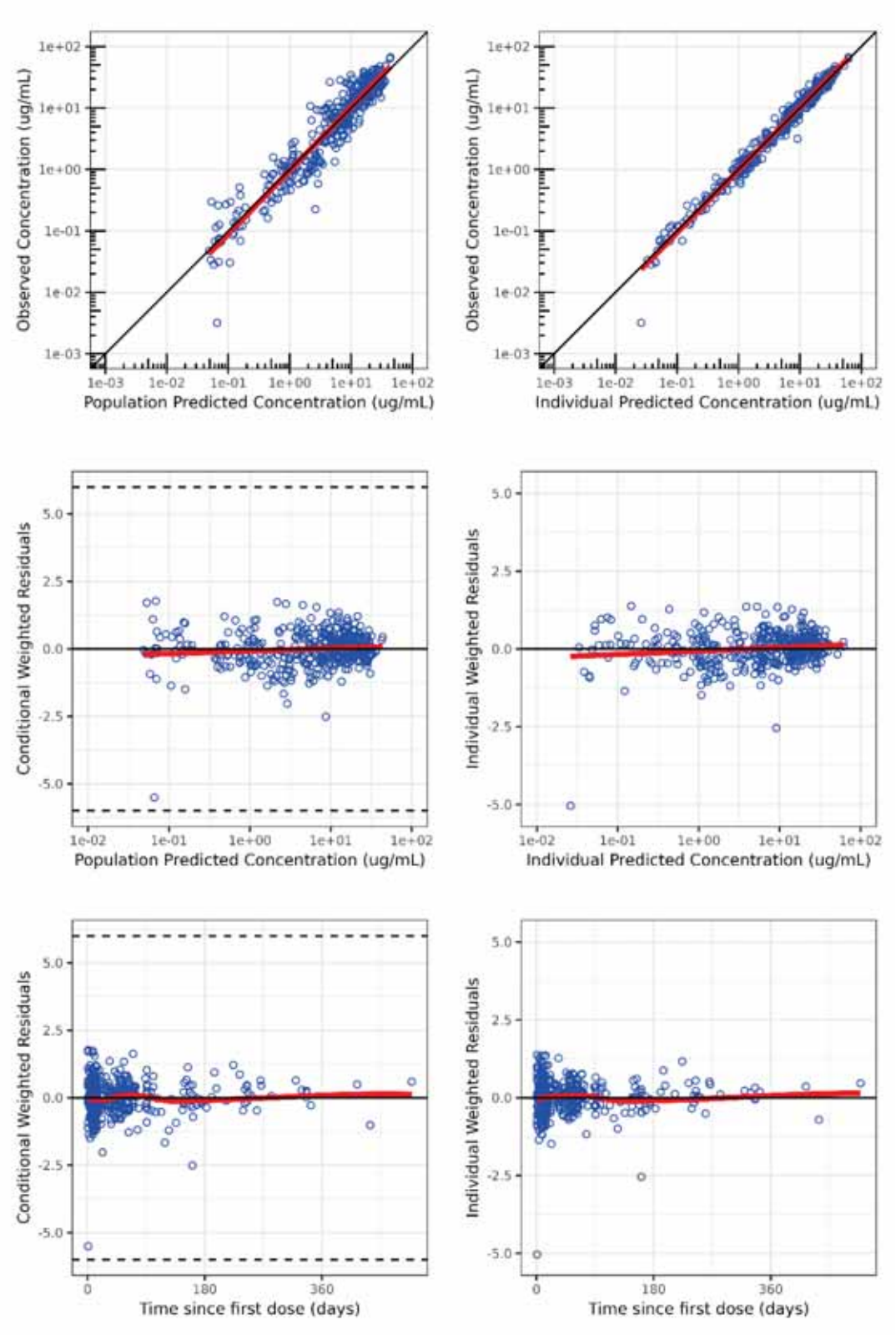
[tpk01ph2.rtf] [jnj-64007957/mmy1002/dbr_csr/re_csr/tpk01ph2.sas] 09NOV2023, 09:20

図 2.7.2-付録-14 最終 PPK モデルに基づいた
1.5 mg/kg の投与間隔を QW から Q2W に変更した被験者の本薬の血清中濃度を含む
Goodness-of-Fit plots



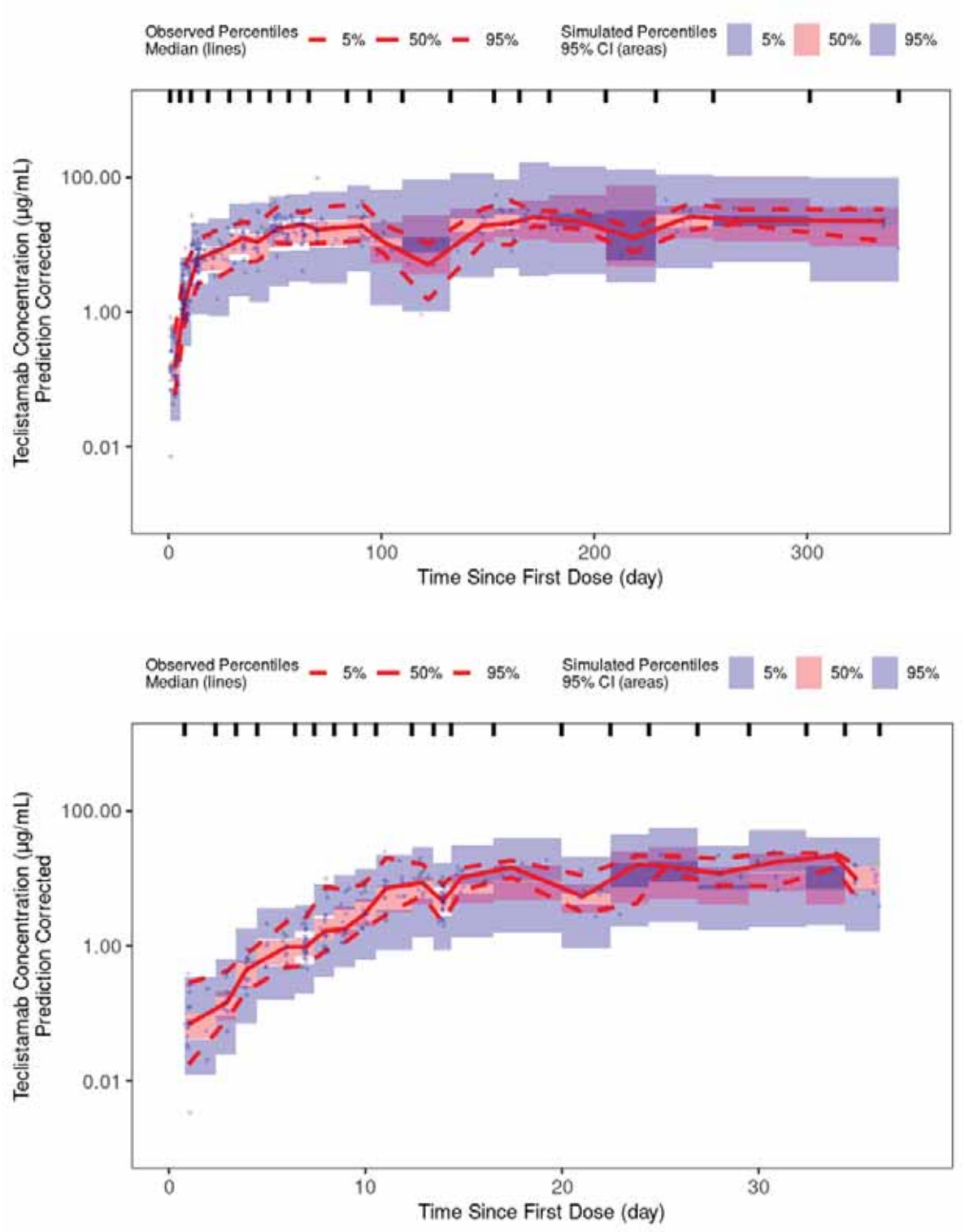
The black solid line is the line of identity or the zero line, and the red line is the trend line. The blue circles are the observations.

図 2.7.2-付録-15 非日本人集団データで構築した最終 PPK モデルに基づいた
日本人集団の本薬の血清中濃度の Goodness-of-Fit plots



Key: The black solid line is the line of identity or the zero line, and the red solid line is the loess smoother. The dashed lines show conditional weighted residuals equal 6 or -6. The blue circles are the observations.

図 2.7.2-付録-16 最終 PPK モデルを用いた日本人集団データの対数 prediction corrected Visual Predictive Check



The upper panel shows the plot in the time range up to 350 days from time since first dose, whereas the lower panel shows the time course of the first 38 days (zoom-in) for a better view of the early cycle.
Key: Blue circle represents observations. The red solid and dashed lines represent the median and 5th and 95th percentiles of the observations; the shaded red and blue areas represent the 95% confidence interval of the median and 5th and 95th percentiles predicted by the model, respectively.

表 2.7.2-付録-11 RP2D ORR とベースライン疾患背景の関連性（単変量解析）

Univariate Analysis	N	Odds Ratio	95% CI	p-value
Body weight (kg)		1.03	1.01-1.06	**0.0045**
Type of myeloma				
IgG vs Non-IgG	91 vs 74	1.47	0.78-2.78	0.24
Baseline ISS				
II vs I	57 vs 88	0.45	0.22-0.92	**0.028**
III vs I	20 vs 88	0.19	0.06-0.52	**0.0017**
Cytogenetic risk				
High risk vs Standard risk	38 vs 110	0.84	0.4-1.82	0.66
Not reported vs Standard risk	17 vs 110	0.78	0.28-2.31	0.65
Bone marrow % plasma cells		0.99	0.98-1.003	0.14
Baseline extramedullary plasmacytoma				
≥1 vs 0	28 vs 137	0.25	0.1-0.59	**0.0016**
Baseline soluble BCMA (ng/mL)		0.99	0.99-0.995	**<0.001**
Baseline CD25 expression (%)		0.95	0.91-0.998	**0.044**
Baseline CD4+ T cell (/μL)		1	0.998-1.003	0.86
Baseline CD8+ T cell (/μL)		1.001	0.999-1.002	0.28
Baseline PD1 expression (%)		0.97	0.95-0.99	**0.014**
Baseline total T cell (/μL)		1.001	1-1.001	0.2

BCMA=B-cell maturation antigen; CD=cluster of differentiation; CI=confidence interval; IgG=immunoglobulin G; ISS=International Staging System; N=number of subjects; PD1=programmed cell death protein 1; vs=versus.
Significant p values (<0.05) are presented in bold.

表 2.7.2-付録-12 RP2D ORR とベースライン疾患背景の関連性（多変量解析）

Multivariate Analyses (full model)	N	Odds Ratio	95% CI	p-value
Body weight (kg)		1.03	1.003-1.06	**0.037**
Type of myeloma				
IgG vs Non-IgG	91 vs 74	1.63	0.72-3.76	0.24
Baseline ISS				
II vs I	57 vs 88	0.56	0.24-1.32	0.18
III vs I	20 vs 88	1.06	0.25-4.87	>0.9
Cytogenetic risk				
High risk vs Standard risk	38 vs 110	1.17	0.46-3.14	0.75
Not reported vs Standard risk	17 vs 110	0.92	0.28-3.27	0.89
Bone marrow % plasma cells		0.996	0.98-1.01	0.65
Baseline extramedullary plasmacytoma				
≥1 vs 0	28 vs 137	0.59	0.18-1.93	0.37
Baseline soluble BCMA (ng/mL)		0.99	0.99-0.997	**<0.001**
Baseline CD25 expression (%)		0.95	0.89-1.01	0.089
Baseline CD4+ T cell (/μL)		1	0.99-1.004	0.89
Baseline CD8+ T cell (/μL)		0.997	0.99-1.001	0.15
Baseline PD1 expression (%)		0.97	0.94-0.999	0.052
Baseline total T cell (/μL)		1.002	0.999-1.005	0.2

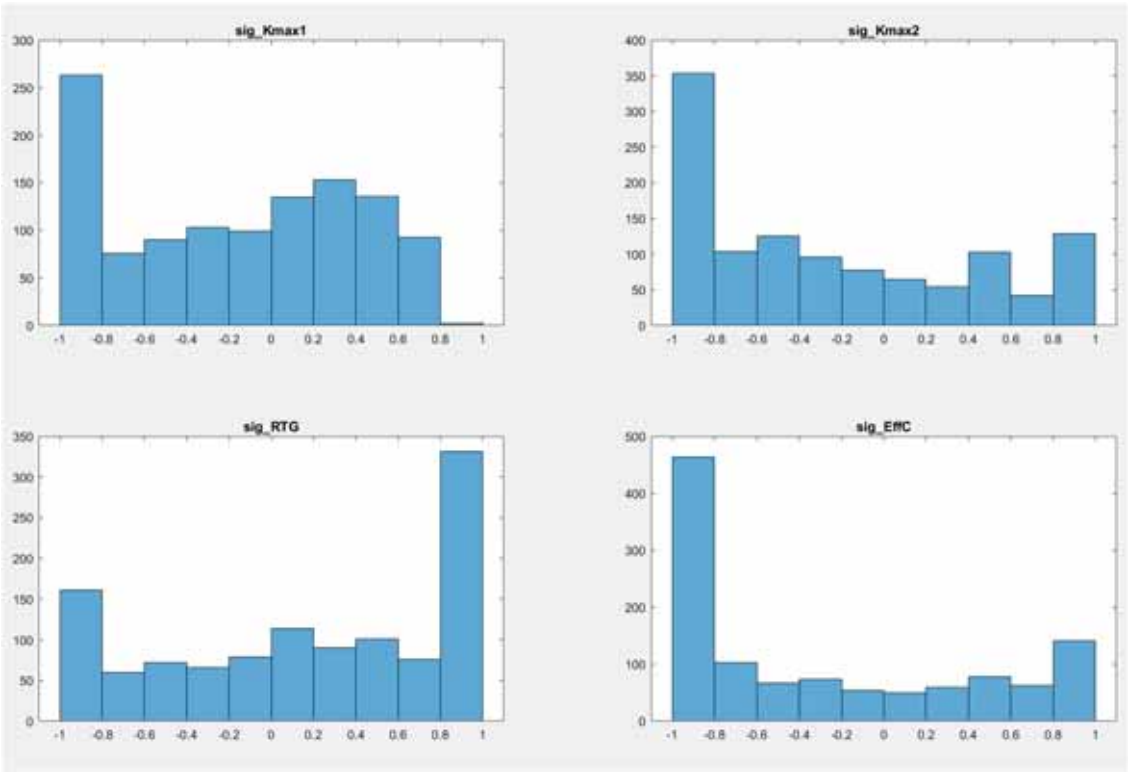
BCMA=B-cell maturation antigen; CD=cluster of differentiation; CI=confidence interval; IgG=immunoglobulin G; ISS=International Staging System; N=number of subjects; PD1=programmed cell death protein 1; vs=versus.
Significant p values (<0.05) are presented in bold.

表 2.7.2-付録-13 腫瘍体積に影響を与えるパラメータ

Parameter	Comment	Source of value
kint	Elimination/internalization of dimer and trimer complex.	Fixed to literature value (Lee 2016) for BCMA and (von Essen 2004) for CD3.
KC50_TBE	The ratio of TBE/target cell that induce half of the maximal TBE mediated killing.	Estimated from in vitro data fitting (section 2.4).
F_Texh_Kill	The scaling factor multiplied to KC50_TBE.	Estimated from in vitro – ex vivo comparison.
EA_RD_Effector	CD3 receptor density on T cells.	Fixed to literature value (Jiang 2020)
TA_RD_Target	Receptor density on target cells.	Inferred from baseline characteristics (section 2.3).
EA_kd	Binding affinity to CD3.	Fixed to internal value from SPR assay.
EffC	Effector cell concentration in tumor.	To be estimated (section 2.2).
BCMA_p0	%BCMA+ in cancer cells.	Inferred from baseline characteristics (section 2.3).
Kmax_TBE	Maximal killing rate constant by BCMA-Tec-CD3 trimer.	To be estimated (section 2.2).
Rate_Tumor_Growth	Exponential tumor growth rate constant.	To be estimated (section 2.2).
RkN	The ratio of by-stander killing rate to TBE-mediated killing.	Fixed to 0.2 from manual adjustment according to Tec and Tal response rate.
Kmax_0	Ratio of maximal tumor killing from T cells without bsAb to the tumor growth rate.	Estimated from in vitro data fitting (section 2.4).
Texh_50	The %PD1+ CTL that results in half of maximal T cell exhaustion.	From manual adjustment according to Tec and Tal response rate.
PD1	The %PD1+ CTL that influence the empirical T cell exhaustion function in tumor.	Inferred from baseline characteristics (section 2.3).

RgN	The ratio of growth rate of antigen- cancer cells to that of antigen+ cancer cells.	Assumed =1.
KC50_0	The ratio of effector/target (E/T) that induce half of the maximal T cell mediated killing without bsAb.	Estimated from in vitro data fitting (section 2.4).
Tumor_Void_Fraction	The fraction of tumor not occupied by cells (e.g., vascular and interstitial space)	Fixed to literature values for bone marrow.
TA_kd	Binding affinity to BCMA.	Fixed to internal value from SPR assay
vvBaseline	The percent of CD25+ T cells at baseline in the tumor.	Inferred from baseline characteristics (section 2.3).
KE_k	T cell proliferation rate constant in tumor.	Fixed to literature value (De Boer 2003).
Starting_Cancer_ Vol_mL	Volume of cancer when treatment starts.	Inferred from baseline characteristics (section 2.3).
Initial_Circulating_ TCells_density	The input of total T cells to initialize the mPBPK model for T cell trafficking.	Inferred from baseline characteristics (section 2.3).
CL	Clearance for bsAb.	Estimated from PK data fitting (section 2.3).

図 2.7.2-付録-17 QSP ツールボックスによるキャリブレーション後の
パラメータ値のヒストグラム



Parameter	Unit	Comment	Range
sig_Kmax1	-	Variability associated with the maximal killing rate constant by BCMA-Tec-CD3 trimer. $Kmax_TBE1 = Kmax1_{typical\ value} \cdot 10^{sig_Kmax1}$	[-1, 1]
sig_Kmax2	-	Variability associated with the maximal killing rate constant by GPRC5D-Tal-CD3 trimer. $Kmax_TBE2 = Kmax2_{typical\ value} \cdot 10^{sig_Kmax2}$	[-1, 1]
sig_RTG	-	Variability associated with the rate constant for tumor cell growth. $Rate_Tumor_Growth = RTG_{typical\ value} \cdot 10^{sig_RTG}$	[-1, 1]
sig_EffC	-	Variability associated with the effector cell concentration in tumor. $EffC = Effector_conc_{typical\ value} \cdot 10^{sig_EffC}$	[-1, 1]

表 2.7.2-付録-14 ベースラインの被験者の疾患背景を反映するパラメータ

Parameter	Unit	Comment	Range (mean ± SD)	Data to inform the value
Initial_Circulating_ TCells_density	Cells	The input of total T cells to initialize the mPBPK model for T cell trafficking. This parameter controls the circulating T cell density in the blood at baseline. And the circulating T cells account for <2% of the total T cells in the body.	5.54E10 ± 4.31E10	The distribution of CD45+CD3+ T cells (1/uL) in the blood among patients.
vvBaseline	%	The percent of CD25+ T cells at baseline in the tumor.	6.37 ± 5.31	The distribution of CD25+/T cells (%) in the bone marrow among patients from LB dataset.
Starting_Cancer_ Vol_mL	mL	The baseline volume of cancer. This value is calculated by total number of live cancer cells × volume per plasma cell (3.054E-9 mL/cell, with an average cell diameter of 18 µm [Isobe 1979]) / (1-Fraction not	468 ± 387	The distribution of M-protein as well as kappa and lambda FLC in the blood among patients from LB dataset. If the M-protein is ≥ 10 g/L for a patient, the number of live tumor cell is calculated by M-protein (g/L) × serum volume (3L) × average degradation rate constant (0.117/day) / 4E-11 (g/cell/day [Dingli 2007], with ~3-fold adjustment according to the median M-protein at baseline). If the M-protein is < 10 g/L for a

		occupied by cells). And the total number of live cancer cells is calculated by the concentration of M-protein or free light chains (FLC) in the serum.		patient, the number of live tumor cell is calculated by the geometric mean of the cell number derived from kappa and lambda FLC: sqrt(TL1 * TL2), where TL1 = FLC kappa (g/L) × serum volume (3L) × average degradation rate constant (8.3/day [Basnayake 2011]) / 1.85E-8 (g/cell/day [Tosi 2013]) and TL2 = FLC lambda (g/L) × serum volume (3L) × average degradation rate constant (2.8/day [Basnayake 2011]) / 9.28E-9 (g/cell/day [Tosi 2013]).
PD1	%	The percent of PD1+ CTL at baseline in the tumor.	27.7 ± 18.9	The distribution of PD1+/CD8+ T cells in the bone marrow among patients.
TA1_RD_Target	Molecule/ cell	Receptor density of BCMA per target cell.	8.86E3 ± 7.16E3	The distribution of BCMA MESF CD45lo CD38+CD138+plasma cells in the bone marrow among patients. Assume linear relationship between MESF and receptor density. The mean value is within the receptor density range reported for MM cells (Dogan 2020).
BCMA_p0	-	Fraction of BCMA+ in cancer cells	0.625 ± 0.176	The distribution of BCMA+/CD45loCD38+CD138+ plasma cells in the bone marrow among patients.
TA2_RD_Target	Molecule/ cell	Receptor density of GPRC5D per target cell.	3.33E3 ± 4.72E3	The distribution of GPRC5D MESF CD45lo CD38+CD138+plasma cells in the bone marrow among patients. Assume linear relationship between MESF and receptor

				density. The mean value is within the range reported for MM patient samples (Pillarisetti 2020).
GPRC_p0	-	Fraction of GPRC5D+ in cancer cells.	0.876 ± 0.0794	The distribution of GPRC5D+/CD45loCD38+CD138+ plasma cells in the bone marrow among patients.
both_p0	-	Fraction of BCMA+GPRC5D+ in cancer cells.	0.518 ± 0.208	Random numbers generated from multivariate normal distribution from observed BCMA_p0 and GPRC_p0.
Frac_Cancer_n_0	-	Fraction of BCMA-GPRC5D- in cancer cells.	0.177 ±0.0022	Calculated from 1 - BCMA_p0 - GPRC_p0 + both_p0.

表 2.7.2-付録-15 本薬の mPBPK パラメータ

Parameter	Unit	Comment	Range (mean ± SD)	Data to inform the value
CL1_0	L/day	Clearance for Tec when time -> infinity.	0.547 ± 0.459	Estimated individual values from mPBPK model fitted to clinical PK data for Tec with NLME method.
ka1	1/day	First-order absorption rate constant for Tec from SC injection site.	0.0878 ± 0.0377	Estimated individual values.
CL1_2	L/day	Additional clearance for Tec when time = 0.	0.136	Estimated population typical value.
sigma2_1	-	Reflection coefficient for Tec in leaky tissues.	0.799	Estimated population typical value.
Fabs1	-	Bioavailability from SC injection for Tec.	0.705	Estimated population typical value.
kdc1	1/day	Exponential decay rate constant for CL1_2 over time.	0.00733	Estimated population typical value.
sigma3	-	Reflection coefficient for Tec in bone marrow perivascular niche.	0.7 (fixed)	From literature (Jiang 2020). Assume the same value for Tal.
Body_Weight	kg	Patient's body weight.	74.8 ± 16.9	From patients' demographic information.

表 2.7.2-付録-16 Talquetamab の mPBPK パラメータ

Parameter	Unit	Comment	Range (mean ± SD)	Data to inform the value
CL2_0	L/day	Clearance for Tal when time -> infinity	1.18 ± 1.40	Estimated individual values from mPBPK model fitted to clinical PK data for Tal with NLME method.
ka2	1/day	First-order absorption rate constant for Tal from SC injection site	0.0642 ± 0.0500	Estimated individual values.
CL2_2	L/day	Additional clearance for Tal when time = 0	0.373	Estimated population typical value.
sigma2_2	-	Reflection coefficient for Tal in leaky tissues.	0.672	Estimated population typical value.
Fabs2	-	Bioavailability from SC injection for Tal.	0.648	Estimated population typical value.
kdc2	1/day	Exponential decay rate constant for CL2_2 over time.	0.0105	Estimated population typical value.

表 2.7.2-付録-17 in vitro 及び ex vivo のアッセイのデータでバリデートした T 細胞活性化及び腫瘍溶解能を制御する本薬のパラメータ

Parameter	Unit	Comment	Range (mean ± SD)	Data to inform the value
AC50_1	-	The ratio of TBE/effector cell that induce half of the maximal T cell activation.	0.318 ± 0.147	In vitro T cell activation.
B_0	-	Ratio of baseline tumor killing from T cells without bsAb to the tumor growth rate.	0 (fixed)	Fixed to 0 because of immune escape of cancer cells from immune system. (1.15 ± 0.159 from *in vitro* model fitting to cytotoxicity data were replaced.)
KC50_0	-	The ratio of effector/target (E/T) that induce half of the maximal T cell mediated killing without bsAb.	1.32 ± 0.120	In vitro cytotoxicity assay when different E/T were tested without bsAb.
KC50_TBE1	-	The ratio of TBE/target cell that induce half of the maximal TBE mediated killing.	332 ± 330	In vitro cytotoxicity assay.
Kmax_0	-	Ratio of maximal tumor killing from T cells without bsAb to the tumor growth rate.	3.77 ± 0.271	In vitro cytotoxicity assay when different E/T were tested without bsAb.
Kmax_tr	1/day	The maximal exponential decay rate constant of TBE-induced T cell activation signal.	0.365 ± 0.284	In vitro T cell activation.
RC50	-	The ratio of E/T that results in half of the maximal exponential decay of T cell activation signal.	2.25 ± 1.53	In vitro T cell activation.

r_0	-	Hill coefficient for the ratio of E/T on T cell mediated killing without bsAb.	0.832 ± 0.126	In vitro cytotoxicity assay when different E/T were tested without bsAb.
r_ET	-	Hill coefficient for the ratio of E/T on the exponential decay rate constant of TBE-induced T cell activation signal.	5.23 ± 3.38	In vitro T cell activation.
r_TBE1_act	-	Hill coefficient for the ratio of TBE/effector cell on T cell activation.	4.32 ± 0.836	In vitro T cell activation.
r_TBE1_kill	-	Hill coefficient for the ratio of TBE/target cell on TBE mediated killing.	2.15 ± 1.65	In vitro cytotoxicity assay.
r_m_AC50_1	-	Power coefficient for the ratio of E/T to modify AC50.	-0.524 ± 0.103	In vitro T cell activation with different E/T.
r_m_KC50_1	-	Power coefficient for the ratio of E/T to modify KC50.	-0.0776 ± 1.92	In vitro cytotoxicity assay with different E/T (0.02 to 5).

表 2.7.2-付録-18 in vitro 及び ex vivo のアッセイのデータでバリデートした T 細胞活性化及び腫瘍溶解能を制御する Talquetamab のパラメータ

Parameter	Unit	Comment	Range (mean ± SD)	Data to inform the value
AC50_2	-	The ratio of TBE/effector cell that induce half of the maximal T cell activation.	6.21E-3 ± 1.63E-2	In vitro T cell activation.
KC50_TBE2	-	The ratio of TBE/target cell that induce half of the maximal TBE mediated killing.	0.133 ± 0.427	In vitro cytotoxicity assay.
r_TBE2_act	-	Hill coefficient for the ratio of TBE/effector cell on T cell activation.	0.971 ± 0.381	In vitro T cell activation.
r_TBE2_kill	-	Hill coefficient for the ratio of TBE/target cell on TBE mediated killing.	0.596 ± 0.269	In vitro cytotoxicity assay.
r_m_KC50_2	-	Power coefficient for the ratio of E/T to modify KC50.	0.75 (fixed)	Fixed to the median value estimated from Tec cytotoxicity data *in vitro*. (-0.859 ± 0.941 from *in vitro* model fitting to Tal cytotoxicity data were replaced because the E/T ratios tested in Tal cytotoxicity assay were ≤ 0.2, much lower than expected in vivo.)

参考文献

Basnayake K, Stringer SJ, Hutchison CA, Cockwell P. The biology of immunoglobulin free light chains and kidney injury. Kidney Int, 79(12), 1289-1301 (2011).

Betts A, Haddish-Berhane N, Shah DK, et al. A Translational Quantitative Systems Pharmacology Model for CD3 Bispecific Molecules: Application to Quantify T Cell-Mediated Tumor Cell Killing by P-Cadherin LP DART® [published correction appears in AAPS J. 2019 Jun 4;21(4):73]. AAPS J. 2019;21(4):66. Published 2019 May 22.

Cheng Y, Thalhauser CJ, Smithline S, et al. QSP Toolbox: Computational Implementation of Integrated Workflow Components for Deploying Multi-Scale Mechanistic Models. AAPS J, 19(4), 1002-1016 (2017).

Dai HI, Vugmeyster Y, Mangal N. Characterizing exposure-response relationship for therapeutic monoclonal antibodies in immuno-oncology and beyond: challenges, perspectives, and prospects. Clin Pharmacol Ther, 108(6), 1156-1170 (2020).

De Boer RJ, Homann D, Perelson AS. Different dynamics of CD4+ and CD8+ T cell responses during and after acute lymphocytic choriomeningitis virus infection. J Immunol, 171(8), 3928-3935 (2003).

Dingli D, Pacheco JM, Dispenzieri A, et al. In vivo and in silico studies on single versus multiple transplants for multiple myeloma. Cancer Sci, 98(5), 734-739 (2007).

Dogan A, Siegel D, Tran N, et al. B-cell maturation antigen expression across hematologic cancers: a systematic literature review. Blood Cancer J, 10(6), 73 (2020).

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, 26(9), (2020).

Girgis S, Lin SXW, Pillarisetti K, et al. Teclistamab and talquetamab modulate levels of soluble B-cell maturation antigen in patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma. J Clin Oncol, 39:15_suppl, 8047 (2021).

Isobe T, Ikeda Y, Ohta H. Comparison of sizes and shapes of tumor cells in plasma cell leukemia and plasma cell myeloma. Blood, 53(5), 1028-1030 (1979).

Jiang X, Chen X, Carpenter TJ, et al. Development of a Target cell-Biologics-Effector cell (TBE) complex-based cell killing model to characterize target cell depletion by T cell redirecting bispecific agents. MAbs, 10(6), 876-889 (2018).

Jiang X, Chen X, Jaiprasart P, Carpenter TJ, Zhou R, Wang W. Development of a minimal physiologically-based pharmacokinetic/pharmacodynamic model to characterize target cell depletion and cytokine release for T cell-redirecting bispecific agents in humans. Eur J Pharm Sci, 146, 105260 (2020).

Kawakatsu S, Bruno R, Kågedal M, et al. Confounding factors in exposure-response analyses and mitigation strategies for monoclonal antibodies in oncology. Br J Clin Pharmacol, 87(6), 2493-2501 (2021).

Lee L, Bounds D, Paterson J, et al. Evaluation of B cell maturation antigen as a target for antibody drug conjugate mediated cytotoxicity in multiple myeloma. Br J Haematol, 174(6), 911-922 (2016).

Li T, Hiemstra IH, Chiu C, et al. Semimechanistic Physiologically-Based Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Model Informing Epcoritamab Dose Selection for Patients With B-Cell Lymphomas. Clin Pharmacol Ther, 112(5), 1108-1119 (2022).

Liu C, Yu J, Li H, et al. Association of time-varying clearance of nivolumab with disease dynamics and its implications on exposure response analysis. Clin Pharmacol Ther, 101(5), 657-666 (2017).

Milberg O, Gong C, Jafarnejad M, et al. A QSP Model for Predicting Clinical Responses to Monotherapy, Combination and Sequential Therapy Following CTLA-4, PD-1, and PD-L1 Checkpoint Blockade. Sci Rep, 9(1):11286. Published 2019 Aug 2 (2019).

Pauken KE, Wherry EJ. Overcoming T cell exhaustion in infection and cancer. Trends Immunol, 36(4), 265-276 (2015).

Pillarisetti K, Edavettal S, Mendonca M, et al. A T-cell-redirecting bispecific G-protein-coupled receptor class 5 member D x CD3 antibody to treat multiple myeloma. Blood, 135(15), 1232-1243 (2020).

Tosi P, Tomassetti S, Merli A, Polli V. Serum free light-chain assay for the detection and monitoring of multiple myeloma and related conditions. Ther Adv Hematol, 4(1), 37-41 (2013).

Van De Vyver AJ, Weinzierl T, Eigenmann MJ, et al. Predicting Tumor Killing and T-Cell Activation by T-Cell Bispecific Antibodies as a Function of Target Expression: Combining In Vitro Experiments with Systems Modeling. Mol Cancer Ther, 20(2), 357-366 (2021).

von Essen M, Bonefeld CM, Siersma V, et al. Constitutive and ligand-induced TCR degradation. J Immunol, 173(1), 384-393 (2004).

Zhu H, Melder RJ, Baxter LT, Jain RK. Physiologically based kinetic model of effector cell biodistribution in mammals: implications for adoptive immunotherapy. Cancer Res, 56(16), 3771-3781 (1996).

目次

2.7.3 臨床的有効性 4
2.7.3.1 背景及び概観 4
2.7.3.1.1 有効性を評価した各試験のデザイン 6
2.7.3.1.2 有効性の主な評価項目及び解析手法 8
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 12
2.7.3.2.1 MajesTEC-1 試験（単剤療法，海外第 I/II 相試験） 12
2.7.3.2.2 MMY1002 試験（単剤療法，国内第 I/II 相試験） 12
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 13
2.7.3.3.1 試験対象集団 13
2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討 16
2.7.3.3.3 前治療に抗 BCMA 治療を有する被験者に対する有効性（MajesTEC-1，単剤療法，海外第 I/II 相試験，コホート C） 48
2.7.3.3.4 部分集団における結果の比較 51
2.7.3.3.5 第 I 相パートの有効性 55
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 56
2.7.3.4.1 用法・用量（案） 56
2.7.3.4.2 用法・用量の設定根拠 57
2.7.3.5 効果の持続，耐薬性 59
2.7.3.6 付録 60

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）
BCMA	B 細胞成熟抗原（B cell maturation antigen）
CAR	キメラ抗原受容体（chimeric antigen receptor）
$C_{ave,1stdose}$	初回投与後の平均濃度予測値（predicted average concentration following the first treatment 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）
COVID-19	新型コロナウイルス感染症（Coronavirus Disease 2019）
CR	complete response
CSR	治験総括報告書（clinical study report）
$C_{trough,}$	トラフ濃度（trough concentration）
$C_{trough,4doses}$	4 回目投与後のトラフ濃度予測値（predicted trough concentration after the first 4 weekly treatment doses）
DLT	用量制限毒性（dose-limiting toxicity）
DOR	奏効期間（duration of response）
EC_{90}	90%効果濃度（90% maximal 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 Organization 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（EuroQol Five Dimension Five Level Questionnaire）
ER	曝露－反応（exposure-response）
FISH	蛍光 in situ ハイブリダイゼーション（fluorescence in situ hybridization）
FLC	遊離軽鎖（free light chain）
HRQoL	健康関連の生活の質（health-related quality of life）
IFN	インターフェロン（interferon）
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）
IRC	独立評価委員会（Independent Review Committee）
ISS	国際病期分類（international staging system）
IV	静脈内（intravenous）
LS	最小二乗（least square）
MCT	意味のある変化の閾値（meaningful change threshold）
MM	多発性骨髄腫（multiple myeloma）
MRD	微小残存病変（minimal residual disease）
MTD	最大耐量（maximum tolerated dose）
ORR	全奏効率（overall response rate）
OS	全生存期間（overall survival）
PD	progressive disease
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	partial response

略号又は略称	名称及び内容
PRO	患者報告アウトカム（patient-reported outcome）
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）
R-ISS	revised international staging system
RP2D	第 II 相推奨用法・用量（recommended Phase 2 dose）
sBCMA	可溶性 BCMA（soluble BCMA）
SC	皮下（subcutaneous）
sCR	stringent complete response
SD	標準偏差（standard deviation）
TIM-3	T 細胞免疫グロブリンムチンファミリーメンバー3（T cell immunoglobulin mucin family member 3）
TTNT	次の多発性骨髄腫治療までの期間（time to next treatment）
TTR	奏効までの時間（time to response）
VAS	視覚的アナログスケール（visual analogue scale）
VGPR	very good partial response

2.7.3 臨床的有効性

2.7.3.1 背景及び概観

再発又は難治性の MM に対するテクリスタマブ（JNJ-64007957，以下，本薬）単剤療法の有効性は，海外第 I/II 相試験（64007957MMY1001 試験，以下，MajesTEC-1 試験）及び国内第 I/II 相試験（64007957MMY1002 試験，以下，MMY1002 試験）に基づき評価した。本薬の有効性評価及び安全性評価に用いた臨床試験の概要を表 2.7.3-1 に示す。

MajesTEC-1 試験では，第 I 相パートで本薬の第 II 相パートの推奨用法・用量（以下，RP2D，0.06 及び 0.3 mg/kg を step-up 投与後 1.5 mg/kg QW SC 投与）を決定し，第 II 相パートで治療歴に基づき設定したコホート（A 又は C）別に RP2D の有効性を評価した。MajesTEC-1 試験の主たる有効性の解析対象は，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 MM 患者を対象とした第 II 相パートのコホート A とした。さらに，第 I 相パートの RP2D と同じ用法・用量で投与したコホート（以下，第 I 相パートの RP2D コホート）をコホート A と併合した併合 RP2D 集団での評価も，本薬の有効性を補完するため本概要に含めた。また，PI，IMiD，抗 CD38 抗体及び抗 BCMA 治療（CAR-T 細胞又は ADC）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 相パートのコホート C についても有効性を評価した。

MajesTEC-1 試験では複数の CCO 時点で解析している。第 II 相パートのコホート A 及び併合 RP2D 集団を対象とした本薬 RP2D の有効性は，主解析（CCO：2021 年 9 月 7 日）で評価した（2.7.3.3.2.1 及び 2.7.3.3.2.2）。その後，奏効した患者に対して本薬の投与間隔変更を検討した際の有効性は，追加解析（CCO：2023 年 1 月 4 日）で評価した（2.7.3.3.2.3）。奏効後の投与間隔変更を含む本薬の長期有効性は，最終解析（2023 年 8 月 22 日）で評価した（2.7.3.3.2.4）。コホート C の有効性は，最終解析（CCO：2023 年 8 月 22 日）で評価した（2.7.3.3.3）。

MMY1002 試験は，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 患者を対象に，MajesTEC-1 試験で特定された本薬の RP2D で投与したときの安全性及び忍容性を第 I 相パートで用量漸増により確認し，RP2D の有効性を第 II 相パートで評価した。主たる有効性の解析対象は，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 MM 患者を対象とした第 II 相パートとした。MMY1002 試験は，主解析（CCO：2023 年 9 月 22 日）で本薬 RP2D の有効性を評価した（2.7.3.3.2.1 及び 2.7.3.3.2.2）。

MajesTEC-1 試験及び MMY1002 試験の第 I 相パートでの本薬の有効性評価も補足データとして本概要に含めた（2.7.3.3.5）。

表 2.7.3-1 有効性評価及び安全性評価に用いた臨床試験の概要

Study ID Study Status Country / Territory	Phase Study Design Study Population Primary Objective(s)	Planned Number of Participants	Study Drug(s): Route of Administration Duration of Treatment	Treated Number of Participants
Teclistamab Monotherapy Studies in Multiple Myeloma				
64007957MMY1001 (MajesTEC-1) Ongoing Oversea	Phase: I/II FIH, open-label, dose escalation/dose expansion, multicenter study Adults ≥18 years of age, with relapsed or refractory multiple myeloma, previously received PI, IMiD, and anti-CD38 monoclonal antibody Part 1 (Phase 1 dose escalation): To identify the RP2D(s) and schedule assessed to be safe for teclistamab Part 2 (Phase 1 dose expansion): To characterize the safety and tolerability of teclistamab at the RP2D(s) Part 3 (Phase 2): To evaluate the efficacy of teclistamab at the RP2D	Part 1: IV administration: approximately 100 participants SC administration: approximately 100 participants Part 2: a maximum of 40 participants were to be treated at each of the proposed RP2D(s). Part 3: Cohort A (participants without prior anti-BCMA therapy): approximately 100 participants Cohort C (participants with prior anti-BCMA therapy): 38 participants	Teclistamab (IV and SC) Until disease progression or unacceptable toxicity	Teclistamab IV n=84 Teclistamab SC non-RP2D n=53 Teclistamab SC RP2D (1.5 mg/kg weekly) Phase 1: n=40 Phase 2 Cohort A: n=125 Phase 2 Cohort C: n=40
64007957MMY1002 (MMY1002) Ongoing Japan	Phase: I/II Open-label, single-arm, multicenter study Japanese participants ≥20 years of age, with relapsed or refractory multiple myeloma, previously received PI, IMiD, and anti-CD38 monoclonal antibody Phase 1: To evaluate the safety and tolerability in Japanese participants with relapsed/refractory multiple myeloma at RP2D identified in Study 64007957MMY1001 Phase 2: To evaluate the efficacy of teclistamab at RP2D for Japanese participants	Phase 1: at least 3 participants to be enrolled in each cohort (0.72, 1.5, and 3 mg/kg) with at least 9 participants enrolled in this study. Phase 2: approximately 24 participants to be enrolled.	Teclistamab SC Until disease progression or unacceptable toxicity	Teclistamab SC non-RP2D: n=9 Teclistamab SC RP2D (1.5 mg/kg weekly) Phase 1: n=5 Phase 2: n=26

BCMA=B cell maturation antigen; CD= cluster of differentiation; FIH=first-in-human; IMiD= immunomodulatory drug; IV=intravenous; PI= proteasome inhibitor; RP2D=recommended Phase 2 dose; SC=subcutaneous

Confidential

2.7.3.1.1 有効性を評価した各試験のデザイン

2.7.3.1.1.1 MajesTEC-1 試験（単剤療法，海外第 I/II 相試験）

MajesTEC-1 試験は，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，薬物動態，薬力学，免疫原性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），第 II 相パート（Part 3）は複数のコホートで構成された。

第 I 相パートで検討した用法・用量を表 2.7.3-2 に示す。

第 I 相パートの Part 1（用量漸増）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，本薬 IV 又は SC 投与の用量を段階的に増量した。第 I 相パートの Part 2（用量拡大）では，1.5 mg/kg QW SC 投与又は 0.72 mg/kg QW IV 投与したときの本薬の有効性，安全性及び忍容性を評価した。過量投与制御を伴う用量漸増の原則に基づくベイズ流ロジスティック回帰モデル（Babb 1998; Neuenschwander 2008）を用いた修正版連続再評価法により，治験評価委員会が，本薬の用量漸増・用量拡大を決定した。治験評価委員会は，治験依頼者の医学専門家が議長を務め，治験責任医師，治験依頼者のクリニカルサイエンティスト，安全性管理担当者，統計担当者，臨床薬理担当者及び治験依頼者のその他のスタッフから構成された。

第 II 相パート（Part 3）で用いる RP2D は，第 I 相パートの安全性，忍容性，有効性，薬物動態及び薬力学データから，0.06 及び 0.3 mg/kg の step-up 投与後 1.5 mg/kg QW SC 投与と決定した。

第 II 相パート（Part 3）では，治療歴及び本薬用量に基づき以下のとおりコホート A，B，C 及び D を設定し，コホート A 及び C で，RP2D で投与したときの本薬の有効性，安全性及び忍容性を評価した。コホート B 及び D への被験者の組入れは行われなかった。

- 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 患者を対象に RP2D で投与
- コホート B：PI 2 剤以上，IMiD 2 剤以上及び抗 CD38 抗体を含む 4 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 RP2D で投与
- コホート C：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 RP2D で投与
- コホート D：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 患者を対象に固定用量で投与

なお，第 II 相パートは治験実施計画書改訂 9 で追加し，コホート A 及び C の組入れ対象が 3 ライン以上の治療歴を有する患者であることは改訂 10 で明確化した（5.3.5.2.1-1 CSR Table 2）。したがって，コホート A では 2 ラインの治療歴を有する患者もわずかに組み入れられた（2.7.3.3.1.3）。

治験実施計画書改訂 5 以降，QW 投与を受けている被験者は，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 へ変更可能とした。なお，第 II 相パートは上述のとおり治

験実施計画書改訂 9 で追加したため，第 II 相パートについては第 II 相パート開始時よりこの基準を適用した。

第 I 相パート：4 サイクル以上の本薬投与後に PR 以上が確認された被験者

第 II 相パート：6 カ月以上の CR/sCR が確認された被験者

投与間隔を Q2W へ変更した後，第 I 相パートでは治験依頼者の承認を得た被験者，第 II 相パートでは Cycle 12 Day 1 又はそれ以降に CR 以上が確認されかつ 6 カ月以上 Q2W 投与を継続している場合で治験依頼者の承認を得た被験者は，Q4W 投与に変更可能とした。加えて，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されていた。

治験実施計画書改訂 13 以降，第 I 相パートの被験者は，治験依頼者の承認を得た場合，投与間隔を Q4W から更に延長可能とした。

本薬に関連する毒性の主な管理方法は，投与延期及び減量であった。投与延期した場合の本薬投与再開時の用量は，第 I 相パート及び第 II 相パートともに治験依頼者との協議の上決定されていたが，第 II 相パートについては治験実施計画書改訂 12 で本薬投与延期時の推奨事項が追加され，15 版で改訂された。

本薬投与は，疾患進行，許容できない毒性，同意撤回，死亡，又は治験終了（最終被験者の初回投与から 2 年後と定義）まで継続した。

表 2.7.3-2 MajesTEC-1 試験の第 I 相パートの用法・用量

投与経路	用法・用量	例数
IV	0.0003，0.0006，0.0012，0.0024，0.0048，0.0096 又は 0.0192 mg/kg を Q2W 投与	12 [a]
IV	0.0192 mg/kg QW 投与	1
	0.0384 mg/kg QW 投与	1
	0.0192 mg/kg の step-up 投与後 0.0384 mg/kg QW 投与	4
	0.02 mg/kg の step-up 投与後 0.0576 mg/kg QW 投与	10
	0.02 mg/kg の step-up 投与後 0.08 mg/kg QW 投与	12
	0.02 及び 0.0576 mg/kg の step-up 投与後 0.08 mg/kg QW 投与	5
	0.02 及び 0.06 mg/kg の step-up 投与後 0.12 mg/kg QW 投与	6
	0.01 及び 0.06 mg/kg の step-up 投与後 0.18 mg/kg QW 投与	6
	0.01 及び 0.06 mg/kg の step-up 投与後 0.27 mg/kg QW 投与	12
	0.01，0.06 及び 0.24 mg/kg の step-up 投与後 0.72 mg/kg QW 投与	15 [b]
SC	0.02 mg/kg の step-up 投与後 0.08 mg/kg QW 投与	6
	0.04 及び 0.08 mg/kg の step-up 投与後 0.24 mg/kg QW 投与	7
	0.06 及び 0.24 mg/kg の step-up 投与後 0.72 mg/kg QW 投与	15
	0.06 及び 0.3 mg/kg の step-up 投与後 1.5 mg/kg QW 投与	40 [b]
	0.06，0.3 及び 1.5 mg/kg の step-up 投与後 3 mg/kg QW 投与	5 [c]
	0.06，0.3 及び 1.5 mg/kg の step-up 投与後 6 mg/kg を 2 サイクルまでは QW 投与，その後 Q2W，6 サイクル以降は Q4W 投与	10 [d]
	0.03，0.09，0.3 及び 1.5 mg/kg の step-up 投与後 6 mg/kg を Q4W 投与	7 [d]
	固定用量：300 mg（150 mg を 2 サイクルまで QW 投与後 300 mg を Q2W 投与）	3 [d]

IV：静脈内，QW：週 1 回，Q2W：2 週に 1 回，Q4W：4 週に 1 回，SC：皮下

a Q2W IV 投与の 7 コホート分の集計。

b Part 2 へ移行し，被験者数が拡大された。

c 第 I 相パートの主解析の有効性解析対象集団には 2[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までに初回投与された 4 例が含まれる。

d 第 I 相パートの主解析の有効性解析対象集団には含まれない。

2.7.3.1.1.2 MMY1002 試験（単剤療法，国内第 I/II 相試験）

MMY1002 試験は，再発又は難治性の日本人 MM 患者を対象に，本薬の安全性，忍容性，薬物動態，薬力学，免疫原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（用量漸増）及び第 II 相パートから構成された。

第 I 相パートで検討した用法・用量を表 2.7.3-3 に示す。

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，本薬 SC 投与の用量を段階的に増量し，MajesTEC-1 試験で特定された本薬の RP2D で投与されたときの安全性及び忍容性を評価した。用量の増量は，0.72，1.5，3 及び 6 mg/kg QW SC 投与の 4 コホートを計画していた。このうち 6 mg/kg コホートは，本薬を固定用量で投与する際に想定される高曝露用量での忍容性確認を目的として計画したが，本薬の固定用量での開発は行わないこととなったため，本コホートへの組入れは行わなかった。

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，安全性及び忍容性を評価した。

MajesTEC-1 試験の第 II 相パートと同様に，CR 以上の奏効が 6 カ月以上認められる場合に投与間隔を QW から Q2W に変更可能としていたが，MajesTEC-1 試験の投与間隔の Q2W への変更を検討した追加解析結果（5.3.5.2.1-2 CSR）を踏まえ，PR 以上の奏効が 6 カ月以上認められ治験依頼者の承認を得た場合に投与間隔を QW から Q2W へ変更可能と治験実施計画書を改訂した（改訂 8）。この治験実施計画書の改訂前に投与間隔を Q2W に変更した被験者はいなかった。

本薬に関連する毒性の主な管理方法は，投与延期及び減量であった。投与延期した場合の本薬投与再開時の用量は，第 I 相パート及び第 II 相パートともに治験依頼者との協議の上決定されていたが，第 II 相パートについては治験実施計画書改訂 9 で本薬投与延期時の推奨事項が追加された。

本薬投与は，疾患進行，許容できない毒性，同意撤回，死亡，又は治験終了（最終被験者の初回投与から 2 年後と定義）まで継続した。

表 2.7.3-3 MMY1002 試験の第 I 相パートの用法・用量

Part	投与経路	用法・用量	例数
第 I 相	SC	0.06 及び 0.24 mg/kg の step-up 投与後 0.72 mg/kg QW 投与	5
		0.06 及び 0.3 mg/kg の step-up 投与後 1.5 mg/kg QW 投与	5
		0.06，0.3 及び 1.5 mg/kg の step-up 投与後 3 mg/kg QW 投与	4

QW：週 1 回，SC：皮下

2.7.3.1.2 有効性の主な評価項目及び解析手法

2.7.3.1.2.1 効果判定基準

主要な有効性評価には，2016 年 IMWG 治療効果判定規準（表 2.7.3-付録-1）（Durie 2015; Rajkumar 2011; Kumar 2016）を用いた。各試験で用いた効果判定規準及び主たる判定方法は表 2.7.3-4 に示す。MMY1002 試験では，MajesTEC-1 試験第 II 相パートで用いたコンピュータ・アルゴリズムと同一のものを主要評価項目の評価判定に用いた。本コンピュータ・アルゴリズム

は，2016 年 IMWG 治療効果判定規準に基づいて作成した MM の治療効果判定アルゴリズムであり，MajesTEC-1 試験でバリデートされたものである［MajesTEC-1 試験での IRC とコンピュータ・アルゴリズム評価の prevalence adjusted and bias adjusted kappa は 0.97（95% CI：0.94～1.00）で一致率は 98.7%であった（5.3.5.2.1-1 CSR Sec 4.3.2.3）］。なお，本アルゴリズムは，本薬の臨床試験だけでなく MM を対象とした他の治療法を検討した臨床試験でもその適切性が示されている。

表 2.7.3-4 各試験で用いた効果判定規準及び主たる判定方法

試験	パート	使用した効果判定規準	主要評価項目の主たる判定方法
MajesTEC-1	第 I 相パート [a]	2011 年 IMWG 治療効果判定規準	治験担当医師
	第 II 相パート	2016 年 IMWG 治療効果判定規準	IRC
MMY1002	第 I 相パート	2016 年 IMWG 治療効果判定規準	治験担当医師
	第 II 相パート	2016 年 IMWG 治療効果判定規準	コンピュータ・アルゴリズム

IMWG：国際骨髄腫作業部会，IRC：独立評価委員会
a 第 I 相パートの RP2D で投与された被験者（N=40）は，IRC により 2016 年 IMWG 治療効果判定規準でも評価した（5.3.5.2.1-1 CSR Sec 3.7.2.7）。

2.7.3.1.2.2 解析対象集団及びクリニカルカットオフ日

本概要に示す有効性の主な解析対象は，治験薬投与を 1 回以上受けた被験者集団（以下，全投与解析対象集団）とした。

MajesTEC-1 試験及び MMY1002 試験の各解析時期（CCO）の主な有効性解析対象集団及びその例数は下表のとおりとした。

解析時期		CCO 日	解析対象集団	例数
MajesTEC-1 試験				
主解析		2021 年 9 月 7 日（第 II 相パートコホート A の 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）	全投与解析対象集団のうち 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までに初回投与を受けた被験者（有効性解析集団）	第 II 相パートコホート A：110 例 [a] 併合 RP2D：150 例（第 I 相 RP2D コホートの 40 例及び第 II 相パートコホート A の 110 例）
長期フォロ―アップ	追加解析	2023 年 1 月 4 日	全投与解析対象集団	第 II 相パートコホート A：125 例 併合 RP2D：165 例（第 I 相 RP2D コホートの 40 例及び第 II 相パートコホート A の 125 例）
	最終解析	2023 年 8 月 22 日（最終被験者が本薬の初回投与を受けてから約 2 年後）[b]	全投与解析対象集団	第 II 相パートコホート A：125 例 併合 RP2D：165 例（第 I 相 RP2D コホートの 40 例及び第 II 相パートコホート A の 125 例） 第 II 相パートコホート C：40 例

MMY1002 試験			
主解析	2023 年 9 月 22 日（第 II 相パートの 24 番目の被験者が初回投与を受けてから約 6 カ月後）	全投与解析対象集団	第 II 相パート：26 例

CCO：クリニカルカットオフ，RP2D：第 II 相推奨用法・用量
a: MajesTEC-1 試験の第 II 相パートコホート A の目標被験者数は 100 例であったが，MM 患者集団の特性を反映させるため，追加で 20 例のアフリカ系アメリカ人被験者を組み入れた。2021 年 9 月 7 日の CCO 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，6 カ月以上の追跡期間を有する被験者を評価するため，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までに初回投与を受けた被験者 110 例を有効性解析対象集団とした。一部のアフリカ系アメリカ人被験者は，追跡期間が 6 カ月に満たなかったため有効性解析対象集団に含めなかった。
b: 最終被験者の初回投与は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日であった。

2.7.3.1.2.3 有効性評価項目及び解析手法

(1) 主要評価項目，副次評価項目及びその他の評価項目

本薬単剤療法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，その他の評価項目として，PRO，TTNT，バイオマーカー（サイトカインプロファイリング，T 細胞活性，血清中 sBCMA 濃度）と治療反応性の相関及び ER 解析を設定した。

各評価項目の定義及び解析方法を表 2.7.3-5 に示す。解析方法の詳細は，各試験の統計解析計画書に記載した。

表 2.7.3-5 各評価項目の定義及び解析方法（MajesTEC-1 試験及び MMY1002 試験）

評価項目	定義	解析方法
ORR	2016 年 IMWG 治療効果判定規準に基づく PR 以上が認められた被験者の割合	ORR 及び両側 95% CI を算出した。
DOR	奏効例を対象に最初に奏効（PR 以上）が記録された日から 2016 年 IMWG 治療効果判定規準で定義する PD が最初に記録された日又は死亡日[a]（又は打ち切り日）までの期間	分布を Kaplan-Meier 法で推定し，中央値及び 95% CI を算出した。
最良効果が VGPR 以上の被験者の割合（sCR+CR+VGPR）	2016 年 IMWG 治療効果判定規準に従い VGPR 以上の奏効が認められた被験者の割合	VGPR 以上の割合及び両側 95% CI を算出した。
最良効果が CR 以上の被験者の割合（sCR+CR）	2016 年 IMWG 治療効果判定規準に従い CR 以上の奏効が認められた被験者の割合	CR 以上の割合及び両側 95% CI を算出した。
最良効果が sCR の被験者の割合（sCR）	2016 年 IMWG 治療効果判定規準に従い sCR の奏効が認められた被験者の割合	sCR の割合及び両側 95% CI を算出した。
TTR	奏効例を対象に治験薬の初回投与日から被験者が PR 以上の基準を全て満たした最初の有効性評価までの期間	要約統計量を算出した。

評価項目	定義	解析方法
MRD 陰性率	本薬の初回投与後かつ PD 又は次の治療の開始前の時点で閾値 10^{-5} の MRD 陰性状態を達成した被験者の割合	MRD 陰性率及び両側 95% CI を算出した。
PFS	本薬の初回投与日から 2016 年 IMWG 治療効果判定規準の定義に基づく PD 又は死因を問わない死亡のいずれか最初に起こった日（又は打ち切り日）までの期間	分布を Kaplan-Meier 法で推定し，中央値及び 95% CI を算出した。
OS	本薬の初回投与日から死因を問わない死亡日（又は打ち切り日）までの期間	分布を Kaplan-Meier 法で推定し，中央値及び 95% CI を算出した。
PRO（第 II 相パートのみ）	EORTC-QLQ-C30，EQ-5D-5L 及び PGIS の PRO 尺度を用いて HRQoL（疾患関連症状，機能及び健康状態）を評価した。	EORTC-QLQ-C30，EQ-5D-5L の効用値及び VAS の各時点の要約統計量及び反復測定混合効果モデルによりベースラインからの変化量を算出した。文献及び分布（ベースライン値の SD の半分以上の変化）に基づく MCT の改善を示した被験者の割合及び改善までの期間を算出した。 PGIS の各時点の重症度ごとの被験者割合を算出した。
TTNT	本薬の初回投与日から次のラインの治療開始までの期間	分布を Kaplan-Meier 法で推定し，中央値及び 95% CI を算出した。
バイオマーカーと治療反応性の相関	薬力学バイオマーカー（sBCMA，サイトカイン，免疫変化）の評価	テクリスタマブの治療反応性との相関を図示した。

CI：信頼区間，CR：complete response，DOR：奏効期間，EORTC-QLQ-C30：European Organization 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，HRQoL：健康関連の生活の質，IMWG：国際骨髄腫作業部会，MCT：意味のある変化の閾値，MRD：微小残存病変，ORR：全奏効率，OS：全生存期間，PD：progressive disease，PFS：無増悪生存期間，PR：partial response，PGIS：Patient Global Impression of Severity，PRO：患者報告アウトカム，sBCMA：可溶性 B 細胞成熟抗原， sCR：stringent complete response，SD：標準偏差，TTNT：次の多発性骨髄腫治療までの期間，TTR：奏効までの時間，VAS：視覚的アナログスケール，VGPR：very good partial response
a: DOR の算出に用いた死亡日は，PD による死亡日及び死因を問わない死亡日を区別した。

(2) 仮説

各試験の第 II 相パートの仮説及び解析手法を表 2.7.3-6 に示す。

表 2.7.3-6 第 II 相パートの仮説及び解析手法（MajesTEC-1 試験及び MMY1002 試験）

試験	仮説	解析手法
MajesTEC-1 コホート A	本薬は有意な抗骨髄腫活性を有する（ORR の両側 95% CI の下限が 30%超）。	ORR の二項分布に基づく正確な両側 95% CI の下限が 30%を超えた場合に帰無仮説が棄却されることとした。
MajesTEC-1 コホート C	ORR が 15%超。	Simon の 2 段階デザインを用い，ORR≤15%を帰無仮説，ORR≥35%を対立仮説とした。
MMY1002	日本人患者において，本薬は有意な抗骨髄腫活性を有する（ORR の両側 95% CI の下限が 20%超）。	ORR の二項分布に基づく正確な両側 95% CI の下限が 20%を超えた場合に帰無仮説が棄却されることとした。

CI：信頼区間，ORR：全奏効率

(3) 部分集団の検討

MajesTEC-1 試験では，IRC 判定に基づく ORR に対し，以下の人口統計学的特性，疾患特性及び治療歴別の部分集団解析を実施し，Forest-plot で示す。

- 年齢（65 歳未満，65 歳以上 75 歳未満，75 歳以上）
- 性別（男性，女性）
- 人種（白人，アフリカ系アメリカ人，その他）
- ベースラインの腎機能（eGFR：60 mL/min/1.73 m^2 以下，60 mL/min/1.73 m^2 超）
- ベースライン ECOG PS（0，1 以上）
- 前治療ライン数（3 以下，4 以上）
- 治療抵抗性の状況［PI＋IMiD，triple-class refractory（PI，IMiD 及び抗 CD38 抗体に対する治療抵抗性を示した），penta-refractory（2 剤以上の PI，2 剤以上の IMiD 及び 1 剤以上の抗 CD38 抗体に対する治療抵抗性を示した）］
- 自家造血幹細胞移植の治療歴（あり，なし）
- 同種幹細胞移植の治療歴（あり，なし）
- 骨髄腫の種類（IgG 型，IgG 型以外）
- ベースラインの ISS 病期（I 期，II 期，III 期）
- ベースラインの R-ISS 病期（I 期，II 期，III 期）
- 細胞遺伝学的なリスク*（高リスク，標準リスク）
  * FISH/karyotype による del（17p），t（14;16），t（4;14）が陽性の被験者を高リスク，陰性の被験者を標準リスクと定義した。
- ベースラインでの骨髄中形質細胞比率（30%以下，30%超 60%未満，60%以上）
- 髄外性形質細胞腫の数（0，1 以上）

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

2.7.3.2.1 MajesTEC-1 試験（単剤療法，海外第 I/II 相試験）

MajesTEC-1 試験の結果の要約は 2.7.6 個々の試験のまとめに，有効性評価に用いたデータの詳細は 2.7.3.3 に示す。

2.7.3.2.2 MMY1002 試験（単剤療法，国内第 I/II 相試験）

MMY1002 試験の結果の要約は 2.7.6 個々の試験のまとめに，有効性評価に用いたデータの詳細は 2.7.3.3 に示す。

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

本薬単剤療法の主たる有効性評価にはMajesTEC-1試験第II相パートコホートA及びMMY1002試験第II相パートの結果を用いたことから，本項ではこれらの解析対象集団を中心に記載する。

2.7.3.3.1 試験対象集団

2.7.3.3.1.1 被験者の内訳

(1) MajesTEC-1試験（単剤療法，海外第I/II相試験）

コホートA及び併合RP2Dの被験者内訳を表2.7.3-付録-2に示す。

コホートA

コホートAの110例のうち主解析CCO時点で本薬投与を中止していた被験者の割合は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。

併合RP2D

併合RP2Dの150例のうち主解析CCO時点で本薬投与を中止していた被験者の割合は43.3%であり，投与中止の理由は多い順に，疾患進行（29.3%），治験担当医師の判断（6.7%），死亡（5.3%）及び同意撤回（2.0%）であった。

(2) MMY1002試験（単剤療法，国内第I/II相試験）

第II相パートの被験者内訳を表2.7.3-付録-3に示す。

第II相パートの26例のうちCCO時点で本薬投与を中止していた被験者は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。

2.7.3.3.1.2 人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性

(1) MajesTEC-1試験（単剤療法，海外第I/II相試験）

コホートA及び併合RP2Dの人口統計学的特性を表2.7.3-付録-4に，ベースラインの疾患特性を表2.7.3-付録-5に示す。

コホートA

コホートAの110例の年齢の中央値（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1が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。

併合 RP2D

併合 RP2D の 150 例の年齢の中央値（範囲）は 64.5（33～84）歳で，75 歳以上は 15.3%であった。男性が 58.7%で，大部分（89.3%）が白人であった。体重の中央値（範囲）は 72.50（41.0～138.9）kg で，ECOG PS は 1 が 64.7%であった。骨髄腫の種類は IgG 型が 54.0%で多く，ISS 病期別は I 期が 53.4%，II 期が 35.1%，III 期が 11.5%であった。コホート A の 1 例に加え，第 I 相パートの 1 例（計 2 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 6.11（0.8～22.7）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 18.0%であった。細胞遺伝学的評価が可能な 133 例のうち，27.1%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）（16.5%）であった。

(2) MMY1002 試験（単剤療法，国内第 I/II 相試験）

第 II 相パートの人口統計学的特性を表 2.7.3-付録-6 に，ベースラインの疾患特性を表 2.7.3-付録-7 に示す。

第 II 相パートの 26 例の年齢の中央値（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，全ての被験者がアジア人（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 が 16 例（61.5%）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。

2.7.3.3.1.3 MM に対する前治療及び前治療に対する治療抵抗性

(1) MajesTEC-1 試験（単剤療法，海外第 I/II 相試験）

MM の前治療及び前治療に対する治療抵抗性の状況を表 2.7.3-付録-8 及び表 2.7.3-付録-9 に示す。

コホート A

コホート A の 110 例の，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%（2 例）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。Selinexor の治療歴を有する被験者は 4.5%で，melphalan flufenamide の治療歴は認められなかった。

コホート A の 110 例の 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 の 150 例の，前治療ライン数の中央値（範囲）は 5.0（2～14）ラインで，96.7%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 3.3%（5 例）であった。全ての被験者が triple-class exposed であり，そのうち 68.7%は penta-exposed の被験者であった。Selinexor 及び melphalan flufenamide の治療歴を有する被験者は，それぞれ 4.0%及び 0.7%であった。

併合 RP2D の 150 例の 89.3%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 77.3%及び 29.3%であった。

(2) MMY1002 試験（単剤療法，国内第 I/II 相試験）

MM の前治療及び前治療に対する治療抵抗性の状況を表 2.7.3-付録-10 及び表 2.7.3-付録-11 に示す。

第 II 相パートの 26 例の，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。エロツズマブの治療歴を有する被験者は 9 例（34.6%）であった。

第 II 相パートの 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。

2.7.3.3.1.4 曝露状況

(1) MajesTEC-1 試験（単剤療法，海外第 I/II 相試験）

本薬の曝露状況を表 2.7.3-付録-12 に示す。

コホート A

コホート A の 110 例の，主解析 CCO（2021 年 9 月 7 日）時点の本薬投与期間の中央値（範囲）は 5.947（0.20～10.15）カ月で，59.1%の被験者は投与を継続中であった（表 2.7.3-付録-2）。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（5.3.5.2.1-1 CSR TSIEX01A2RP2D）。本薬の相対用量強度（step-up 投与含む）の中央値は，93.632%であった（5.3.5.2.1-1 CSR TSIEX05A1RP2D）。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（5.3.5.2.1-1 CSR TSIEX08RP2D）。

併合 RP2D

併合 RP2D の 150 例の，主解析 CCO（2021 年 9 月 7 日）時点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%の被験者は投与を継続中であった（表 2.7.3-付録-2）。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（5.3.5.2.1-1 CSR TSIEX01A2RP2D）。本薬の相対用量強度（step-up 投与含む）の中央値は，94.500%であった（5.3.5.2.1-1 CSR TSIEX05A1RP2D）。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（5.3.5.2.1-1 CSR TSIEX08RP2D）。

(2) MMY1002 試験（単剤療法，国内第 I/II 相試験）

本薬の曝露状況を表 2.7.3-付録-13 に示す。

第 II 相パートの 26 例の，CCO 時点の本薬投与期間の中央値（範囲）は 6.193（0.03～12.45）カ月で，19 例（73.1%）は投与を継続中であった（表 2.7.3-付録-3）。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（5.3.5.2.2 CSR TSIEX01PH2）。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（5.3.5.2.2 CSR Table 11）。

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

2.7.3.3.2.1 主要評価項目（ORR）

本項の MajesTEC-1 試験のデータは，本薬単剤療法の主たる有効性評価に用いた主解析 CCO（2021 年 9 月 7 日）時点の結果を示す。

(1) MajesTEC-1 試験（単剤療法，海外第 I/II 相試験）

2016 年 IMWG 治療効果判定規準を用いた主たる判定方法である IRC 判定に基づく ORR の概要を表 2.7.3-7 に，個々の被験者の治療効果を図 2.7.3-1 に示す。

コホート A

コホート A の 2016 年 IMWG 治療効果判定規準を用いた IRC 判定に基づく ORR は 60.9%（67/110 例，95% CI：51.1%～70.1%）であった。

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。

コホート A の奏効例 67 例のうち，主解析の CCO まで 62 例（92.5%）で奏効が維持され，本薬の投与の継続を拒否した 1 例（5.3.5.2.1-1 CSR LSIDS01RP2D）を除く 61 例は本薬投与を継続していた。奏効後に PD となった被験者は 3 例で，奏効後の PD による死亡はコホート A では認められなかった。奏効後に PD となった被験者のうち，CCO 時点で本薬投与を中止していた被験者は 1 例であった。また，奏効を達成した被験者のうち 2 例が死亡したが，いずれも COVID-19 による死亡であり，PD 又は本薬投与の中止に至る前に死亡した（5.3.5.2.1-1 CSR TEFRESP07RP2D）。

併合 RP2D

併合 RP2D の 2016 年 IMWG 治療効果判定規準を用いた IRC 判定に基づく ORR は 62.0%（93/150 例，95% CI：53.7%～69.8%）であった。

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。

併合 RP2D の奏効例 93 例のうち，主解析の CCO まで 82 例（88.2%）で奏効が維持され，上述の本薬の投与の継続を拒否したコホート A の 1 例（5.3.5.2.1-1 CSR LSIDS01RP2D）を除く 81 例は本薬投与を継続していた。奏効後に PD となった被験者は 8 例で，奏効後の PD による死亡は，治験担当医師の判断で本薬投与を中止した後に PD となった第 I 相パートの 1 例のみであった。奏効後 PD となった被験者のうち，CCO 時点で本薬投与を中止していた被験者は 5 例であった（5.3.5.2.1-1 CSR TEFRESP07RP2D）。

また，ORR の感度分析として実施した各解析結果も上記の結果と同様であった。

- コンピュータ・アルゴリズムに基づく ORR 及び治験担当医師による評価：5.3.5.2.1-1 CSR TEFRESP02RP2D，TEFRESP03RP2D
- 治療効果評価解析対象集団（2021 年 3 月 18 日までに初回投与を受けた全投与解析対象集団のうち，ベースライン又はスクリーニング時に測定可能病変を認めた，若しくはベースライン又はスクリーニング時に測定可能病変を認めなかったが，CR 以上と評価された被験者）104 例での評価：5.3.5.2.1-1 CSR TEFRESP01ARP2D
- COVID-19 による死亡で効果を判定できなかった 3 例を除いた 107 例での評価：5.3.5.2.1-1 CSR TEFRESP01_COVRP2D

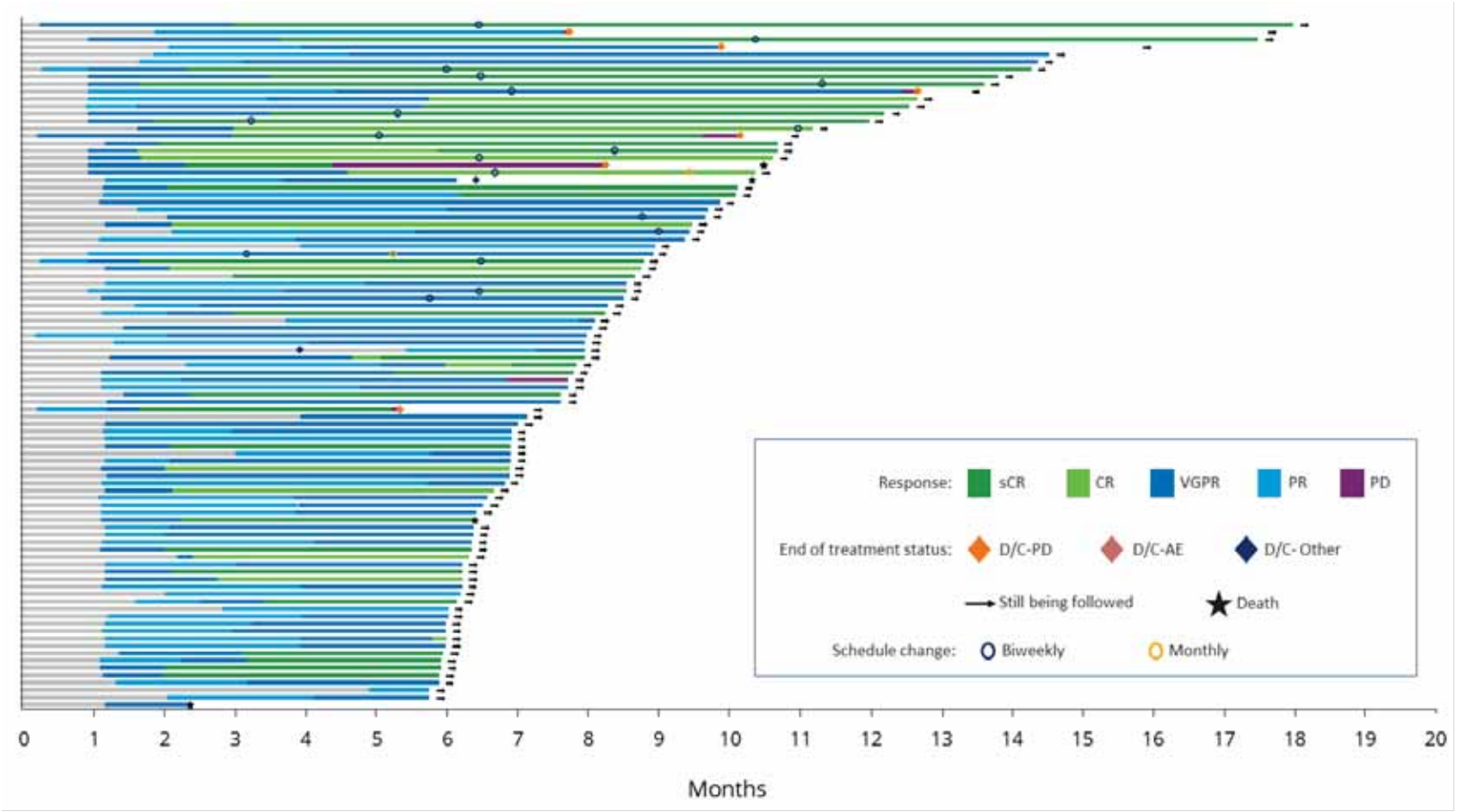
表 2.7.3-7 IRC 判定に基づく最良効果（コホート A 及び併合 RP2D，MajesTEC-1 試験，CCO：2021 年 9 月 7 日）

	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 2.7.3-1 IRC 判定に基づく個々の被験者の治療効果（併合 RP2D の奏効例，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（単剤療法，国内第 I/II 相試験）

2016 年 IMWG 治療効果判定規準を用いた主たる判定方法であるコンピュータ・アルゴリズムに基づく ORR の概要を表 2.7.3-8 に，個々の被験者の治療効果を図 2.7.3-2 に示す。

第 II 相パートの 2016 年 IMWG 治療効果判定規準を用いたコンピュータ・アルゴリズムに基づく ORR は 76.9%（20/26 例，95% CI：56.4%～91.0%）であった。

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。

第 II 相パートの 20 例の奏効例のうち，CCO まで 19 例で奏効が維持された。残りの 1 例は投与開始 6 カ月後に死亡した（当該有害事象と本薬との因果関係は「関連なし」と判断された）5.3.5.2.2 CSR LSEV02PH2，LSFAE03PH2）。

治験担当医師による評価に基づく ORR は，コンピュータ・アルゴリズムに基づく ORR と同様であった（5.3.5.2.2 CSR Table 15）。また，治療効果評価解析対象集団でも同様の結果であった（5.3.5.2.2 CSR Table 16）。

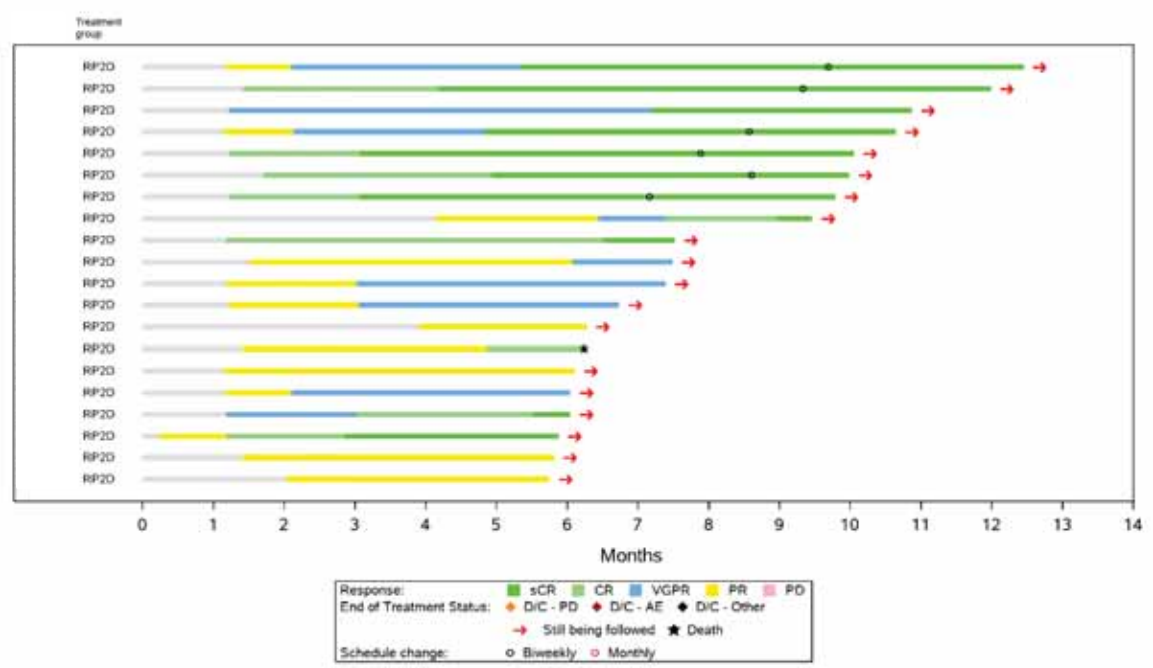
表 2.7.3-8 コンピュータ・アルゴリズムに基づく最良効果（第 II 相パート，MMY1002 試験）

	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 2.7.3-2 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（第 II 相パートの奏効例，MMY1002 試験）



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

2.7.3.3.2.2 副次評価項目（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，OS）

本項の MajesTEC-1 試験のデータは，本薬単剤療法の主たる有効性評価に用いた主解析 CCO（2021 年 9 月 7 日）時点の結果を示す。

(1) DOR

本項では死因を問わない死亡日を用いた DOR（以下，DOR）を主として記載する。

1) MajesTEC-1 試験（単剤療法，海外第 I/II 相試験）

IRC 判定に基づく，DOR の概要及びその Kaplan-Meier 曲線をそれぞれ表 2.7.3-9 及び図 2.7.3-3 に示す。

コホート A

コホート A の奏効例 67 例の追跡期間の中央値（範囲）は 6.932［2.40（被験者死亡）～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（5.3.5.2.1-1 CSR TSIFU01B1RP2D）。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

併合 RP2D の奏効例 93 例の追跡期間の中央値（範囲）は 7.984［2.40（被験者死亡）～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（5.3.5.2.1-1 CSR TSIFU01B1RP2D）。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。

IRC 判定に基づく PD による死亡日を用いた DOR でも，コホート A で 2 例のイベントが少ないのみで，DOR と同様にコホート A 及び併合 RP2D のいずれでも中央値には達しなかった（表 2.7.3-付録-14，図 2.7.3-付録-1）。

IRC 判定に基づく PD による死亡日を用いた DOR は，コンピュータ・アルゴリズムに基づく PD による死亡日を用いた DOR 及び治験担当医師による評価に基づく PD による死亡日を用いた DOR と同様であった（5.3.5.2.1-1 CSR TEFDOR02RP2D，GEFDOR02RP2D，TEFDOR03RP2D，GEFDOR03RP2D）。

表 2.7.3-9 IRC 判定に基づく DOR（コホート A 及び併合 RP2D，MajesTEC-1 試験，CCO：2021 年 9 月 7 日）

	RP2D		
	Phase 1	Phase 2 Cohort A	Total
Analysis set: Responders in Efficacy Analysis Set	26	67	93
Duration of response (months)[a]			
Number of events (%)	5 (19.2%)	5 (7.5%)	10 (10.8%)
Number of censored (%)	21 (80.8%)	62 (92.5%)	83 (89.2%)
Kaplan-Meier estimate (months)			
25% percentile (95% CI)	11.5 (5.8, NE)	NE (5.8, NE)	11.5 (7.6, NE)
Median (95% CI)	NE (11.5, NE)	NE (7.6, NE)	NE (11.5, NE)
75% percentile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Range	(3, 17+)	(1+, 9+)	(1+, 17+)
6-month event-free rate % (95% CI)	92.1 (72.1, 98.0)	87.2 (67.3, 95.3)	89.7 (77.9, 95.4)
9-month event-free rate % (95% CI)	87.5 (66.0, 95.8)	NE (NE, NE)	83.3 (68.0, 91.7)

Key: CI = confidence interval; NE = not estimable; + = censored observation; RP2D = recommended Phase 2 dose; IRC = independent review committee; IMWG = international myeloma working group; IRC=independent review committee; PR = partial response

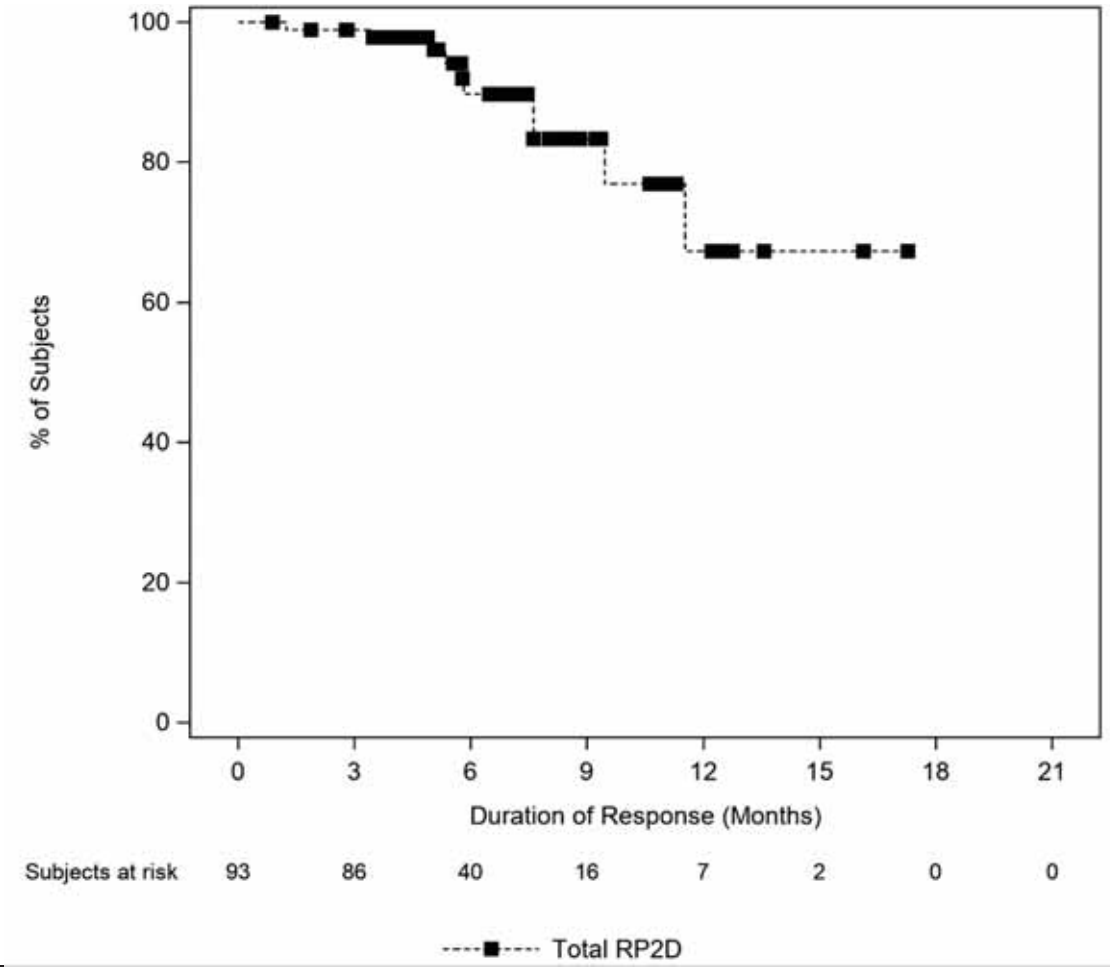
[a] Duration of response is calculated as the number of months from first documented response to progression, death due to any cause, or date of censoring.

Note: Number of events refers to number of responders (PR or better) who developed disease progression or died due to any cause.

Note: Response and progression were assessed by IRC, based on IMWG consensus criteria (2016).

[TEFDOR01ARP2D.RTF] [JNJ-64007957\MMY1001_P3\DBR_CSR\RE_CSR\PROD\TEFDOR01ARP2D.SAS] 19OCT2021, 18:55

図 2.7.3-3 IRC 判定に基づく DOR の Kaplan-Meier 曲線（併合 RP2D，MajesTEC-1 試験，CCO：2021 年 9 月 7 日）



Key: RP2D = recommended Phase 2 dose; IRC = independent review committee; IMWG = international myeloma working group
Note: Duration of response is calculated as the number of months from first documented response to progression, death due to any cause, or date of censoring.
Note: Response and progression were assessed by IRC, based on IMWG consensus criteria (2016).
[GEFDOR01CRP2D.RTF] [JNJ-64007957\MMY1001_P3\DBR_CSR\RE_ADHOC\PROD\GEFDOR01CRP2D.SAS] 05DEC2021, 15:16

2) MMY1002 試験（単剤療法，国内第 I/II 相試験）

コンピュータ・アルゴリズムに基づく DOR の概要及びその Kaplan-Meier 曲線をそれぞれ表 2.7.3-10 及び図 2.7.3-4 に示す。

第 II 相パートの奏効例 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（5.3.5.2.2 CSR TSIFU01BPH2）。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。

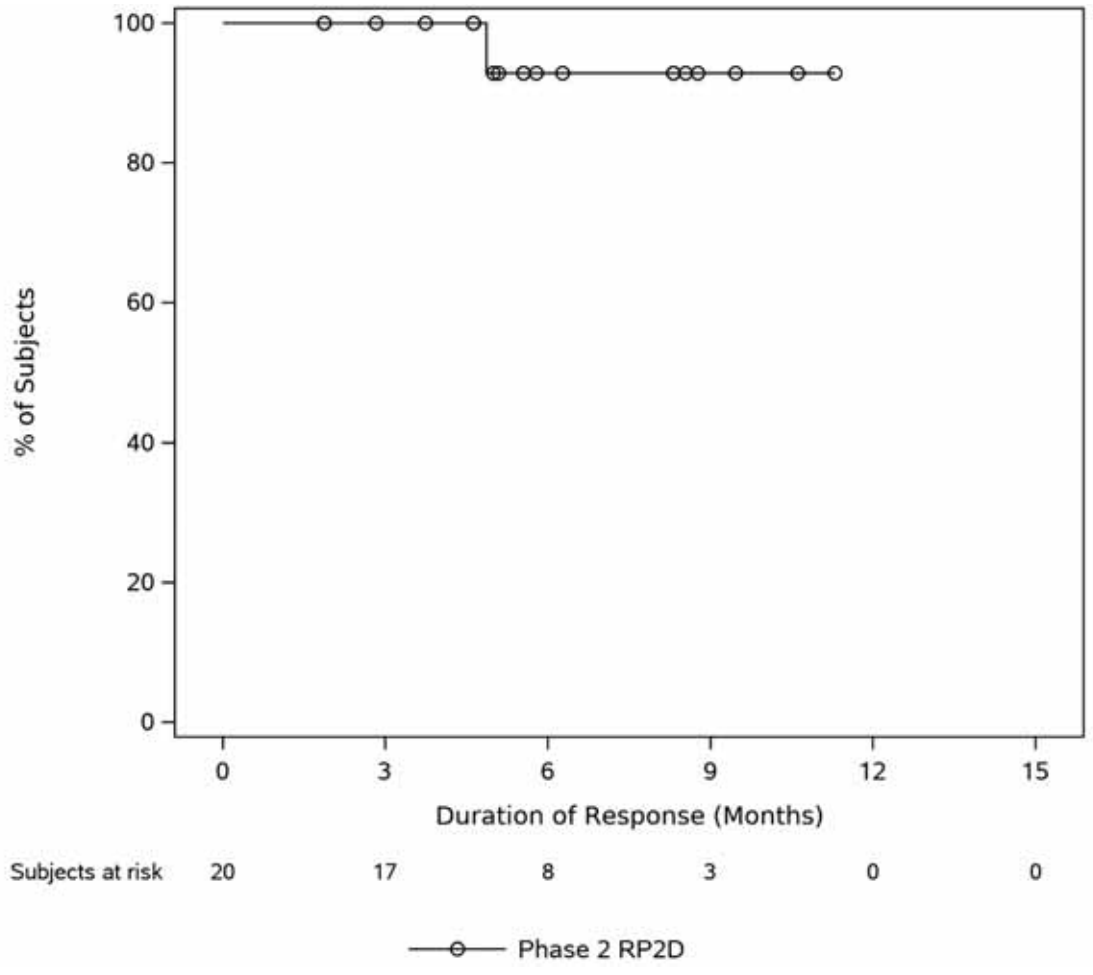
PD による死亡日を用いた DOR は，全ての奏効例が 6 カ月時点及び 9 カ月時点で奏効を持続しており，PD による死亡日を用いた DOR は中央値に達しなかった（95% CI：推定不能～推定不能）（表 2.7.3-付録-15，図 2.7.3-付録-2）。

表 2.7.3-10 コンピュータ・アルゴリズムに基づく DOR（第 II 相パート，MMY1002 試験）

	Phase 2 RP2D
Analysis set: Responders in all treated	20
Duration of response	
Number of events (%)	1 (5.0%)
Number of censored (%)	19 (95.0%)
Kaplan-Meier estimate (months)	
25% percentile (95% CI)	NE (4.9, NE)
Median (95% CI)	NE (NE, NE)
75% percentile (95% CI)	NE (NE, NE)
Range	(2+, 11+)
6-month event-free rate % (95% CI)	92.9 (59.1, 99.0)
9-month event-free rate % (95% CI)	92.9 (59.1, 99.0)

Key: + = censored observation; CI=confidence interval; NE=not estimable; RP2D=recommended Phase 2 dose, 1500 µg/kg weekly (step-up 60/300).
Note: Duration of response is calculated as the number of months from first documented response to progression, death due to any cause, or date of censoring.
Note: Number of events refers to number of responders (PR or better) who developed disease progression or died due to any cause.
Note: Response and progression were assessed by computerized algorithm, based on IMWG consensus criteria (2016).
[tefdor01aph2.rtf] [jnj-64007957/mmy1002/dbr_csr/re_csr/tefdor01aph2.sas] 31OCT2023, 06:18

図 2.7.3-4 コンピュータ・アルゴリズムに基づく DOR の Kaplan-Meier 曲線（第 II 相パート，MMY1002 試験）



Key: RP2D = recommended Phase 2 dose, 1500 µg/kg weekly (step-up 60/300); IMWG=International Myeloma Working Group
Note: Response and progression were assessed by computerized algorithm, based on IMWG consensus criteria (2016).
Note: Duration of response is calculated as the number of months from first documented response to progression, death due to any cause, or date of censoring.
Note: Number of events refers to number of responders (PR or better) who developed disease progression or died due to any cause.

[gefdor01aph2.rtf] [jnj-64007957/mmy1002/dbr_csr/re_csr/gefdor01aph2.sas] 31OCT2023, 06:18

(2) 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（単剤療法，海外第 I/II 相試験）

コホート A

コホート A 110 例の 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（表 2.7.3-7）。

併合 RP2D

併合 RP2D 150 例の 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（表 2.7.3-7）。

コホート A のコンピュータ・アルゴリズムに基づく最良効果が VGPR 以上の割合は 49.1%（54 例，95% CI：39.4%～58.8%），CR 以上は 20.9%（23 例，95% CI：13.7%～29.7%）及び sCR は 16.4%（18 例，95% CI：10.0%～24.6%）であった（5.3.5.2.1-1 CSR TEFRESP02RP2D）。治験担当医師による評価に基づく最良効果が VGPR 以上の割合は 50.0%（55 例，95% CI：40.3%～59.7%），CR 以上は 19.1%（21 例，95% CI：12.2%～27.7%）及び sCR は 12.7%（14 例，95% CI：7.1%～20.4%）であった（5.3.5.2.1-1 CSR TEFRESP03RP2D）。コンピュータ・アルゴリズムと IRC，コンピュータ・アルゴリズムと治験担当医師の評価で，VGPR 以上，CR 以上，sCR を達成した被験者の割合にわずかに差異が生じたが，おおむね一致していた。これらの差異が認められた理由は，主に 2016 年 IMWG 治療効果判定規準で明確にされていない部分の解釈又は運用に差異が生じたこと，又は IRC 及び治験担当医師による治療効果判定規準の見落しがあったことによるものであった。

2) MMY1002 試験（単剤療法，国内第 I/II 相試験）

第 II 相パートのコンピュータ・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（表 2.7.3-8）。

最良効果が VGPR 以上の被験者の割合は治験担当医師による評価とコンピュータ・アルゴリズムで一致していた。治験担当医師による評価に基づく CR 以上の被験者の割合は 42.3%（11/26 例，95% CI：23.4%～63.1%），sCR は 30.8%（8/26 例，95% CI：14.3%～51.8%）であった（5.3.5.2.2 CSR Table 15）。コンピュータ・アルゴリズムと治験担当医師の評価で，CR 以上，sCR を達成した被験者の割合にわずかに差異が生じたが，おおむね両評価間で一致していた。こ

れらの差異が認められた理由は，2016 年 IMWG 治療効果判定規準で明確にされていない部分の解釈又は運用に差異が生じたことによるものであった。

(3) TTR

1) MajesTEC-1 試験（単剤療法，海外第 I/II 相試験）

奏効例について IRC 判定に基づく TTR の概要を表 2.7.3-付録-16 に示す。

コホート A

コホート A の初回奏効，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。

併合 RP2D

併合 RP2D の初回奏効，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（図 2.7.3-1）。

コホート A と併合 RP2D のいずれでも，コンピュータ・アルゴリズムに基づく TTR 及び治験担当医師による評価に基づく TTR は，IRC 判定に基づく TTR と同様であった（5.3.5.2.1-1 CSR TEFTTR02RP2D，TEFTTR03RP2D）。

2) MMY1002 試験（単剤療法，国内第 I/II 相試験）

奏効例についてコンピュータ・アルゴリズムに基づく TTR の概要を表 2.7.3-付録-17 に示す。

第 II 相パートの初回奏効，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（図 2.7.3-2）。

(4) MRD 陰性率

1) MajesTEC-1 試験（単剤療法，海外第 I/II 相試験）

10^{-5} の感度閾値での MRD 陰性率の概要を表 2.7.3-付録-18 に，CR 以上を達成した被験者の MRD 陰性率を表 2.7.3-付録-19 に示す。

コホート A

コホート A の 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。コホート A で MRD 陰性かつ CR 以上を達成した被験者の割合は 10.9%（12/110 例，95% CI：5.8%～18.3%）であった（5.3.5.2.1-1 CSR TBMKMRD01DRP2D）。MRD

が評価可能であった 36 例における 10^{-5} の感度閾値での MRD 陰性率は 86.1%（31/36 例，95% CI：70.5%～95.3%）であった（5.3.5.2.1-1 CSR TBMKMRD01GRP2D）。

細胞遺伝学的に高リスクの遺伝子異常を有する被験者及び標準リスクの被験者の MRD 陰性率はそれぞれ 29.2%及び 30.6%であり，これらの部分集団間で同様であった（5.3.5.2.1-1 CSR TBMKMRD01BRP2D）。

MRD 陰性を達成した奏効例では，大部分（29/31 例，93.5%）が打ち切りであったため DOR は中央値に達しておらず（95% CI：7.6 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 92.3%及び推定不能であった（5.3.5.2.1-1 CSR TBMKRSP02RP2D）。

10^{-6} の感度閾値とした場合でも，コホート A の 110 例のうち 20 例（18.2%，95% CI：11.5%～26.7%）は MRD 陰性であった。10^{-5} の感度閾値で陰性であった 31 例のうち 11 例は，細胞数の不足により 10^{-6} の感度閾値では判定不能であった（5.3.5.2.1-1 CSR TBMKMRD01ARP2D，LBMKMRD03RP2D）。

<u>併合 RP2D</u>

併合 RP2D の 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。併合 RP2D で MRD 陰性かつ CR 以上を達した被験者の割合は 12.0%（18/150 例，95% CI：7.3%～18.3%）であった（5.3.5.2.1-1 CSR TBMKMRD01DRP2D）。MRD が評価可能であった 43 例における 10^{-5} の感度閾値での MRD 陰性率は 86.0%（37/43 例，95% CI：72.1%～94.7%）であった（5.3.5.2.1-1 CSR TBMKMRD01GRP2D）。

細胞遺伝学的に高リスクの遺伝子異常を有する被験者及び標準リスクの被験者の MRD 陰性率はそれぞれ 27.8%及び 25.8%であり，これらの部分集団間で同様であった（5.3.5.2.1-1 CSR TBMKMRD01BRP2D）。

MRD 陰性を達成した奏効例では，大部分（35/37 例，94.6%）が打ち切りであったため DOR は中央値に達しておらず（95% CI：7.6 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 94.7%及び 84.2%であった（5.3.5.2.1-1 CSR TBMKRSP02RP2D）。

10^{-6} の感度閾値とした場合でも，併合 RP2D の 150 例のうち 25 例（16.7%，95% CI：11.1%～23.6%）は 10^{-6} の感度閾値でも MRD 陰性であった。10^{-5} の感度閾値で陰性であった 37 例のうち 12 例は，細胞数の不足により 10^{-6} の感度閾値では判定不能であった（5.3.5.2.1-1 CSR TBMKMRD01ARP2D，LBMKMRD03RP2D）。

2) MMY1002 試験（単剤療法，国内第 I/II 相試験）

10^{-5} の感度閾値での MRD 陰性率の概要を表 2.7.3-付録-20 に，CR 以上を達成した被験者の MRD 陰性率を表 2.7.3-付録-21 に示す。

第 II 相パートの 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。10^{-6} の感度閾値でも，CR 以上を達成した被験者における MRD 陰性率は 50.0%（6/12 例，95% CI：

21.1%～78.9%）であった。MRD が評価可能であった 8 例における 10^{-5} の感度閾値での MRD 陰性率は 75.0%（6/8 例，95% CI：34.9%～96.8%）であった（5.3.5.2.2 CSR TBMKMRD05PH2）。

(5) PFS

1) MajesTEC-1 試験（単剤療法，海外第 I/II 相試験）

IRC 判定に基づく PFS の概要及びその Kaplan-Meier 曲線をそれぞれ表 2.7.3-付録-22 及び図 2.7.3-付録-3 に示す。

コホート A

CCO 時点で，コホート A の追跡期間の中央値は 6.702 カ月であった（5.3.5.2.1-1 CSR TSIFU01ARP2D）。コホート A の 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。

PFS イベントは 41 例（37.3%）で認められ，その内訳は PD 35 例及び死亡 6 例であった。PD 35 例の 10%以上で認められた PD 理由の内訳は，血清 M タンパク増加（40.0%），血清 FLC 増加（17.1%），既存の骨病変の増大及び新規の髄外性形質細胞腫の発現（各 11.4%）であった（5.3.5.2.1-1 CSR TEFPFS01ARP2D）。

併合 RP2D

CCO 時点で，併合 RP2D の追跡期間の中央値は 7.754 カ月であった（5.3.5.2.1-1 CSR TSIFU01ARP2D）。併合 RP2D の 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。

PFS イベントは 58 例（38.7%）で認められ，その内訳は PD 52 例及び死亡 6 例であった。PD 52 例の 10%以上で認められた PD 理由の内訳は，血清 M タンパク増加（40.4%），血清 FLC 増加（15.4%），尿中 M タンパク増加及び既存の骨病変の増大（各 11.5%）であった（5.3.5.2.1-1 CSR TEFPFS01ARP2D）。

コホート A と併合 RP2D のいずれでも，コンピュータ・アルゴリズムに基づく PFS 及び治験担当医師による評価に基づく PFS は，IRC 判定に基づく PFS と同様であった（5.3.5.2.1-1 CSR TEFPFS02RP2D，GEFPFS02RP2D，TEFPFS02ARP2D，GEFPFS02ARP2D，TEFPFS03RP2D，GEFPFS03RP2D，TEFPFS03ARP2D 及び GEFPFS03ARP2D）。コホート A で COVID-19 により死亡した 5 例を打ち切りとした感度分析の結果でも，PFS は同様であった（5.3.5.2.1-1 CSR TEFPFS01_COVRP2D）。なお，死亡の主因が COVID-19 である被験者は計 7 例であり（5.3.5.2.1-1 CSR Table 34），残りの 2 例は，COVID-19 による死亡前に PD が認められていることから，いずれの解析の PFS イベントにも含めている。

2) MMY1002 試験（単剤療法，国内第 I/II 相試験）

コンピュータ・アルゴリズムに基づく PFS の概要及びその Kaplan-Meier 曲線をそれぞれ表 2.7.3-付録-23 及び図 2.7.3-付録-4 に示す。

CCO 時点で，第 II 相パートの追跡期間の中央値は 7.39 カ月であった（5.3.5.2.2 CSR TSIFU01PH2）。第 II 相パートの 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。

PFS イベントは 5 例（19.2%）で認められ，その内訳は PD 2 例及び死亡 3 例であった。PD 理由の内訳は，血清 M タンパク増加及び既存の骨病変の増大が各 1 例であった（5.3.5.2.2 CSR TEFPFS01APH2）。

(6) OS

1) MajesTEC-1 試験（単剤療法，海外第 I/II 相試験）

OS の概要及びその Kaplan-Meier 曲線をそれぞれ表 2.7.3-付録-24 及び図 2.7.3-付録-5 に示す。

コホート A

CCO 時点で，コホート A（110 例）の追跡期間の中央値は 6.702 カ月であり（5.3.5.2.1-1 CSR TSIFU01ARP2D），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

CCO 時点で，併合 RP2D（150 例）の追跡期間の中央値は 7.754 カ月であり（5.3.5.2.1-1 CSR TSIFU01ARP2D），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。

コホート A 及び併合 RP2D で，コホート A で COVID-19 により死亡した 5 例を打ち切りとした感度分析の結果でも，OS は同様であった（5.3.5.2.1-1 CSR TEFOS01_COVRP2D）。

2) MMY1002 試験（単剤療法，国内第 I/II 相試験）

OS の概要及びその Kaplan-Meier 曲線をそれぞれ表 2.7.3-付録-25 及び図 2.7.3-付録-6 に示す。

CCO 時点で，第 II 相パートの追跡期間の中央値は 7.39 カ月であり（5.3.5.2.2 CSR TSIFU01PH2），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。

(7) その他の評価項目（PRO，TTNT，バイオマーカーと治療反応性の相関，ER 解析）

1) PRO（EORTC-QLQ-C30，EQ-5D-5L 及び PGIS）

PRO は，各試験の第 II 相パートでのみ評価した。

a) EORTC-QLQ-C30

① MajesTEC-1 試験（単剤療法，海外第 I/II 相試験）

コホート A の EORTC-QLQ-C30 のコンプライアンスは，ベースラインでは 90.0%，Cycle 2～6 では 83.3%～94.4%であった（5.3.5.2.1-1 CSR TPROQLQ01RP2D）。

文献に基づく MCT として，Cycle 6（6 カ月後）までの 10 ポイント以上の上昇又は低下を有意な改善（Cocks 2008）とした。Cycle 2，4 及び 6 までにベースラインから有意な改善が認められた被験者の割合は，全般的健康状態が最大 35.8%，身体機能が最大 23.9%，疲労が最大 36.4%，疼痛が最大 42.4%で，分布に基づく MCT でも同様の結果であった（5.3.5.2.1-1 CSR Erratum1 TPROQLQ06RP2D 及び Erratum1 TPROQLQ06ARP2D）。

全般的健康状態では，Cycle 4 及び 6 のベースラインからの変化量の平均値（SD）は 7.54（24.717）及び 6.67（28.322）で改善傾向を示した。身体機能では，Cycle 2～6 のベースラインからの変化量の平均値（SD）は-6.55（20.544）～2.47（18.712）で維持されていた。疲労では，Cycle 2～6 のベースラインからの変化量の平均値（SD）は-2.38（20.660）～7.03（24.920）で悪化はみられなかった。疼痛では，Cycle 2～6 のベースラインからの変化量の平均値（SD）は-11.56（26.753）～-4.43（32.215）で改善傾向を示した（5.3.5.2.1-1 CSR Table 30）。

反復測定混合効果モデルを用いた，これらの項目の Cycle 6 のベースラインからの変化量の LS 平均値は，全般的健康状態が 6.8（95% CI：1.6～12），身体機能が 0.6（95% CI：-4.3～5.4），疲労が 0.8（95% CI：-4.5～6），疼痛が-10.7（95% CI：-17～-4.4）であった（5.3.5.2.1-1 CSR TPROQLQ05RP2D）。

② MMY1002 試験（単剤療法，国内第 I/II 相試験）

第 II 相パートの EORTC-QLQ-C30 のコンプライアンスは，ベースラインから Cycle 14 までの全ての時点で 100.0%であった（5.3.5.2.2 CSR TPROQLQ01PH2）。

MajesTEC-1 試験と同様に，10 ポイント以上の上昇又は低下を有意な改善とした。Cycle 2，4 及び 6 までにベースラインから有意な改善が認められた被験者の割合は，全般的健康状態が最大 25.0%，身体機能が最大 5.9%，疲労が最大 25.0%，疼痛が最大 45.0%で，分布に基づく MCT でも同様の結果であった（5.3.5.2.2 CSR TPROQLQ06PH2 及び TPROQLQ06APH2）。

b) EQ-5D-5L

① MajesTEC-1 試験（単剤療法，海外第 I/II 相試験）

コホート A の EQ-5D-5L のコンプライアンスは，ベースラインでは 84.5%，Cycle 2～6 では 80.3%～88.9%であった（5.3.5.2.1-1 CSR TPROEQ01RP2D）。

反復測定混合効果モデルを用いた，EQ-5D-5L VAS スコアの Cycle 6 のベースラインからの変化量の LS 平均値は 8.9（95% CI：4.6～13.2）であった（5.3.5.2.1-1 CSR TPROEQ05RP2D）。文献に基づく MCT として，EQ-5D-5L VAS スコアでベースラインから 7 ポイントの改善を有意な改善とした（Pickard 2007; Pickard 2010）。Cycle 2，4 及び 6 までにベースラインから有意な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，分布に基づく MCT でも同様の結果であった（5.3.5.2.1-1 CSR Erratum1 TPROEQ06RP2D 及び Erratum1 TPROEQ06ARP2D）。

② MMY1002 試験（単剤療法，国内第 I/II 相試験）

第 II 相パートの EQ-5D-5L のコンプライアンスは，ベースラインから Cycle 14 までの全ての時点で 100.0%であった（5.3.5.2.2 CSR TPROEQ01PH2）。

反復測定混合モデルを用いた，EQ-5D-5L VAS スコアのベースラインからの変化量の LS 平均値は，Cycle 6 では-2.2（95% CI：-11.7～7.4）であり，ベースラインから明らかな変化は認められなかった（5.3.5.2.2 CSR TPROEQ05PH2）。MajesTEC-1 試験と同様に，7 ポイント以上の改善を有意な改善とした。Cycle 2，4 及び 6 までにベースラインから有意な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，分布に基づく MCT でも同様の結果であった（5.3.5.2.2 CSR TPROEQ06PH2，TPROEQ06APH2）。

c) PGIS

① MajesTEC-1 試験（単剤療法，海外第 I/II 相試験）

コホート A の PGIS のコンプライアンスは，ベースラインでは 92.7%，Cycle 2～6 では 84.8%～94.4%であった（5.3.5.2.1-1 CSR TPROPGIS01RP2D）。

疾患重症度は，ベースラインに「なし」又は「軽度」であった被験者の割合は 13.7%（14/102 例）であり，Cycle 2，4 及び 6 に「なし」又は「軽度」であった被験者の割合は，各サイクルそれぞれ 25.9%（22/85 例），47.8%（32/67 例）及び 55.4%（31/56 例）であった（5.3.5.2.1-1 CSR TPROPGIS03RP2D）。

② MMY1002 試験（単剤療法，国内第 I/II 相試験）

第 II 相パートの PGIS のコンプライアンスは，ベースラインから Cycle 14 までの全ての時点で 100.0%であった（5.3.5.2.2 CSR TPROPGIS01PH2）。

疾患重症度は，ベースライン「なし」又は「軽度」であった被験者の割合は 57.7%（15/26 例）であり，Cycle 2，4 及び 6 に「なし」又は「軽度」であった被験者の割合は，各サイクルそれぞれ 65.2%（15/23 例），80.0%（16/20 例）及び 94.1%（16/17 例）であった（5.3.5.2.2 CSR TPROPGIS03PH2）。

2) TTNT

a) MajesTEC-1 試験（単剤療法，海外第 I/II 相試験）

コホート A

コホート A（110 例）の次の治療開始又は PD 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）（5.3.5.2.1-1 CSR TEFTTSAT01RP2D）。

併合 RP2D

併合 RP2D（150 例）の次の治療開始又は PD 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（5.3.5.2.1-1 CSR TEFTTSAT01RP2D）。

b) MMY1002 試験（単剤療法，国内第 I/II 相試験）

第 II 相パート（26 例）の次の治療開始又は PD 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）（5.3.5.2.2 CSR TEFTTSAT01PH2）。

3) バイオマーカーと治療反応性の相関

a) サイトカインと治療反応性の相関

① MajesTEC-1 試験（単剤療法，海外第 I/II 相試験）

本薬の投与後にサイトカイン誘導が認められた。非奏効例と比較して奏効例で IFN-γ，IL-6，IL-10 及び IL-2Rα が多く誘導される傾向がみられた（5.3.5.2.1-1 CSR GBMK03MA，GBMK03MB，GBMK03N，GBMK03PA，GBMK03PB，GBMK03O，GBMK03QA，GBMK03QB）。

② MMY1002 試験（単剤療法，国内第 I/II 相試験）

第 II 相パートでは，本薬の投与後にサイトカイン誘導が認められた。非奏効例と比較して奏効例で IL-6 が多く誘導される傾向がみられた（5.3.5.2.2 CSR GBMK03MAPH2，GBMK03NPH2，GBMK03OPH2，GBMK03PAPH2，GBMK03QAPH2）。

b) T 細胞活性化と治療反応性の相関

① MajesTEC-1 試験（単剤療法，海外第 I/II 相試験）

本薬の投与後に T 細胞の活性化が認められた。非奏効例と比較して奏効例で CD8+T 細胞の CD38 又は TIM-3 が多く誘導される傾向がみられた（5.3.5.2.1-1 CSR GBMK03A，GBMK03B，GBMK03C，GBMK03D，GBMK03E，GBMK03F，GBMK03G，GBMK03H，GBMK03I，GBMK03J，GBMK03K 及び GBMK03L）。

② MMY1002 試験（単剤療法，国内第 I/II 相試験）

第 II 相パートでは，本薬の投与後に CD3+，CD4+及び CD8+T 細胞の減少が認められ，T 細胞再分布が認められた（5.3.5.2.2 CSR GBMK05PH2，GBMK06PH2）。

c) sBCMA と治療反応性の相関

① MajesTEC-1 試験（単剤療法，海外第 I/II 相試験）

併合 RP2D で解析した結果，Cycle 2 Day 1 に，大部分の奏効例では sBCMA の急速な減少が認められ，非奏効例ではベースラインと比べて sBCMA が増加していた。より深い奏効が得られた被験者で，sBCMA の大幅な減少が認められる傾向があった【2.7.2.2.1】。

② MMY1002 試験（単剤療法，国内第 I/II 相試験）

第 II 相パートでは，大部分の奏効例では Cycle 4 Day 1 にベースラインからの sBCMA の減少が認められた。より深い奏効が得られた被験者で，sBCMA の大幅な減少が認められる傾向があった【2.7.2.2.4】。

4) ER 解析

a) MajesTEC-1 試験（単剤療法，海外第 I/II 相試験）

併合 RP2D において，ORR と曝露量（$C_{ave,1stdose}$ 及び $C_{trough,4doses}$）の間には，ほぼ平坦な曝露反応関係がみられた。$C_{ave,1stdose}$ 及び $C_{trough,4doses}$ は奏効例と非奏効例で同程度であった。

併合 RP2D において，PFS，DOR 及び OS の ER 解析では，OS と $C_{trough,4doses}$ の間に有意な相関が認められたが，OS の 95% CI の上限値は推定できていないため，解釈には注意が必要である。それ以外では，$C_{ave,1stdose}$ 及び $C_{trough,4doses}$ ともに統計学的に有意な相関は示さなかった【2.7.2.3.3.1】。

b) MMY1002 試験（単剤療法，国内第 I/II 相試験）

ER 解析を実施していない。

2.7.3.3.2.3 長期フォローアップの有効性［MajesTEC-1 試験（単剤療法，海外第 I/II 相試験） CCO：2023 年 1 月 4 日（追加解析）］

MajesTEC-1 試験の投与間隔の Q2W への変更後の有効性を，2023 年 1 月 4 日 CCO 時点の追加解析で評価した。

(1) 投与状況及び投与間隔の変更状況

1) 全体の投与状況

コホート A

CCO 時点のコホート A の 125 例の追跡期間の中央値（範囲）は 22.308［0.26（被験者死亡）～26.48］カ月であった（5.3.5.2.1-2 CSR TSIFU01RP2D）。CCO 時点で本薬投与を中止していた被験者の割合は 71.2%（89 例）であり，投与中止の理由は多い順に，疾患進行（38.4%，48 例），死亡（16.0%，20 例），治験担当医師の判断（7.2%，9 例），有害事象（5.6%，7 例）及び同意

撤回（3.2%，4 例）であった（5.3.5.2.1-2 CSR TSIDS02RP2D）。CCO 時点の投与期間の中央値（範囲）は 8.542（0.20～26.48）カ月であった（5.3.5.2.1-2 CSR Table 1）。

併合 RP2D

CCO 時点の併合 RP2D の 165 例の追跡期間の中央値（範囲）は 22.801［0.26（被験者死亡）～33.61］カ月であった（5.3.5.2.1-2 CSR TSIFU01RP2D）。CCO 時点で本薬投与を中止していた被験者の割合は 71.5%（118 例）であり，投与中止の理由は多い順に，疾患進行（42.4%，70 例），死亡（12.7%，21 例），治験担当医師の判断（7.9%，13 例），有害事象（4.8%，8 例）及び同意撤回（3.0%，5 例）であった（5.3.5.2.1-2 CSR TSIDS02RP2D）。CCO 時点の投与期間の中央値（範囲）は 9.331（0.20～33.61）カ月であった（5.3.5.2.1-2 CSR Table 1）。

2) 投与間隔の変更状況

コホート A

CCO までにコホート A 125 例のうち 32.8%（41 例）が投与間隔を Q2W へ変更した。このうち 32 例は治験担当医師の評価により治験実施計画書に規定した奏効基準（2.7.3.1.1.1）を満たした（5.3.5.2.1-2 CSR TSISW01RP2D_BIWEEK）。IRC 判定と治験担当医師での Q2W への変更評価に不一致はなかった（5.3.5.2.1-2 CSR LSISW01RP2D_BIWEEK）。治験実施計画書に規定した奏効基準を満たした 36 例のうち多く（32 例）が投与間隔を変更した（表 2.7.3-付録-26，5.3.5.2.1-2 CSR TSISW01RP2D_BIWEEK）。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（5.3.5.2.1-2 CSR LSIEX04RP2D）。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（5.3.5.2.1-2 CSR TSIEX02RP2D_BIWEEK）。コホート A の 9 例は治験実施計画書に規定した奏効基準以外で投与間隔を変更し，その理由は有害事象（3 例：好中球減少症 2 例，注射部位発疹 1 例）及びその他（6 例）であった（5.3.5.2.1-2 CSR Table 3, LSIEX04RP2D）。有害事象及びその他により投与間隔を変更した被験者はその時点で奏効を維持していた（5.3.5.2.1-2 CSR Figure 1, LSIEX04RP2D）。

Q2W に変更した後の追跡期間の中央値（範囲）は，CCO 時点で 9.298（1.71～18.89）カ月であった（5.3.5.2.1-2 CSR TSIFU01RP2D_BIWEEK）。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る（5.3.5.2.1-2 CSR TSISW02RP2D）。

CCO までに 2 例が Q2W から Q4W へ変更した（5.3.5.2.1-2 CSR Table 3）。

併合 RP2D

CCO までに併合 RP2D 165 例のうち 38.2%（63 例）が投与間隔を Q2W へ変更した。このうち 54 例は治験担当医師の評価により治験実施計画書に規定した奏効基準（2.7.3.1.1.1）を満たした（5.3.5.2.1-2 CSR TSISW01RP2D_BIWEEK）。IRC 判定と治験担当医師での Q2W への変更評価に不一致はなかった（5.3.5.2.1-2 CSR LSISW01RP2D_BIWEEK）。治験実施計画書に規定した奏効基準を満たした被験者 62 例のうち多く（54 例）が投与間隔を変更した（表 2.7.3-付録-26, 5.3.5.2.1-2 CSR TSISW01RP2D_BIWEEK）。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（5.3.5.2.1-2 CSR

LSIEX04RP2D）。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（5.3.5.2.1-2 CSR TSIEX02RP2D_BIWEEK）。治験実施計画書に規定した奏効基準以外で投与間隔を変更した被験者は，上述のコホート A の被験者のみであった。

Q2W に変更した後の追跡期間の中央値（範囲）は，CCO 時点で 12.649（0.95～24.71）カ月であった（5.3.5.2.1-2 CSR TSIFU01RP2D_BIWEEK）。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る（5.3.5.2.1-2 CSR TSISW02RP2D）。

CCO までに 9 例が Q2W から Q4W へ変更した（5.3.5.2.1-2 CSR Table 3）。第 I 相パートの 2 例は PD 疑いのため，Q2W へ変更した後に QW へ戻した。両被験者の Q2W での投与期間はそれぞれ 18.4 カ月及び 6.2 カ月であった（5.3.5.2.1-2 CSR LSIEX04RP2D）。QW へ戻したが，両被験者は PD となった。

(2) 有効性の概要

1) 全体の有効性の概要

最良効果の概要を表 2.7.3-付録-27 に，個々の被験者の奏効を図 2.7.3-付録-7 に，DOR の概要及びその Kaplan-Meier 曲線をそれぞれ表 2.7.3-付録-28 及び図 2.7.3-付録-8 に示す。

コホート A

コホート A 125 例の IRC 判定に基づく ORR は 62.4%（78/125 例，95% CI：53.3%～70.9%）であった。

奏効例 78 例のうち，CCO まで 39 例（50.0%）が奏効を維持しており，そのうち 35 例は CCO 時点で本薬の投与を継続していた。CCO まで奏効を維持しなかった奏効例 39 例のうち，20 例は PD が確認され，17 例は死亡，1 例は IRC で PD が確認される前に次の治療を開始し，1 例は IRC で PD が確認される前に試験を終了した（5.3.5.2.1-2 CSR TEFRESP07RP2D）。

奏効例 78 例の CCO 時点の追跡期間の中央値（範囲）は 22.341［2.40（被験者死亡）～26.48］カ月で（5.3.5.2.1-2 CSR TSIFU01B1RP2D），DOR の中央値は 21.6（95% CI：14.9～推定不能）カ月であった。

IRC 判定に基づく最良効果が VGPR 以上の被験者の割合は 58.4%（73/125 例，95% CI：49.2%～67.1%），CR 以上は 43.2%（54/125 例，95% CI：34.4%～52.4%）及び sCR は 35.2%（44/125 例，95% CI：26.9%～44.2%）であった。

CCO 時点の追跡期間 22.308 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，PFS イベントは 77 例（61.6%）で認められ，PD 52 例，死亡 25 例であった（5.3.5.2.1-2 CSR Table 8，TEFPFS01ARP2D）。

CCO 時点の OS の中央値は 18.1（95% CI：12.7～推定不能）カ月であった（5.3.5.2.1-2 CSR Table 9）。

併合 RP2D

併合 RP2D 165 例の IRC 判定に基づく ORR は 63.0%（104/165 例，95% CI：55.2%～70.4%）で，第 I 相パート及びコホート A で同様であった。

奏効例 104 例のうち，CCO まで 51 例（49.0%）が奏効を維持しており，そのうち 46 例は CCO 時点で本薬の投与を継続していた。CCO まで奏効を維持しなかった奏効例 53 例のうち，32 例は PD が確認され，19 例は死亡，1 例は IRC で PD が確認される前に次の治療を開始し，1 例は IRC で PD が確認される前に試験を終了した（5.3.5.2.1-2 CSR TEFRESP07RP2D）。

奏効例 104 例の CCO 時点の追跡期間の中央値（範囲）は 23.097［2.40（被験者死亡）～33.61］カ月で（5.3.5.2.1-2 CSR TSIFU01B1RP2D），DOR の中央値は 21.6（95% CI：16.2～推定不能）カ月であった。

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 45.5%（75/165 例，95% CI：37.7%～53.4%）及び sCR は 37.6%（62/165 例，95% CI：30.2%～45.4%）であった。

CCO 時点の追跡期間 22.801 カ月（中央値）における，PFS の中央値は 11.3（95% CI：8.8～16.4）カ月で，PFS イベントは 102 例（61.8%）で認められ，PD 76 例，死亡 26 例であった（5.3.5.2.1-2 CSR Table 8，TEFPFS01ARP2D）。

CCO 時点の OS の中央値は 21.9（95% CI：15.1～推定不能）カ月であった（5.3.5.2.1-2 CSR Table 9）。

2) 投与間隔を変更した被験者の有効性

投与間隔を変更した被験者の DOR の概要及びその Kaplan-Meier 曲線をそれぞれ表 2.7.3-11 及び図 2.7.3-付録-8 に，投与間隔を Q2W へ変更した後の奏効が持続した被験者の概要を表 2.7.3-12 に示す。

コホート A

CCO までに奏効例 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，CCO まで 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。CCO まで奏効を維持しなかった奏効例 11 例のうち，5 例は PD が確認され，4 例は死亡，1 例は IRC で PD が確認される前に次の治療を開始し，1 例は IRC で PD が確認される前に試験を終了した（5.3.5.2.1-2 CSR TSIFU01RP2D_BIWEEK，TEFRESP07RP2D_BIWEEK）。

併合 RP2D

CCO までに奏効例 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 PD は確認されなかった（5.3.5.2.1-2 CSR Table 6）。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，CCO まで 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。CCO まで奏効を維持しなかった奏効例 21 例のうち，14 例は PD が確認され，5 例は死亡，1 例は IRC で PD が確認される前に次の治療を開始し，1 例は IRC で PD が確認される前に試験を終了した（5.3.5.2.1-2 CSR TSIFU01RP2D_BIWEEK, TEFRESP07RP2D_BIWEEK）。

投与間隔を変更した奏効例 63 例の DOR は中央値に達しなかった。投与間隔を変更した奏効例が 24 カ月時点で奏効を持続している割合は 68.7%（95% CI：53.6%～79.7%）であった。

表 2.7.3-11 IRC 判定に基づく DOR（併合 RP2D の投与間隔を変更した被験者，MajesTEC-1 試験，CCO：2023 年 1 月 4 日）

	RP2D	
	Total	Subjects with Schedule change
Analysis set: Responders in All Treated Analysis Set	104	63
Duration of response (months)[a]		
Number of events (%)	50 (48.1%)	19 (30.2%)
Number of censored (%)	54 (51.9%)	44 (69.8%)
Kaplan-Meier estimate (months)		
25% percentile (95% CI)	9.5 (7.6, 13.5)	20.1 (15.9, 26.7)
Median (95% CI)	21.6 (16.2, NE)	NE (24.0, NE)
75% percentile (95% CI)	NE (26.7, NE)	NE (26.7, NE)
Range	(1, 32+)	(9, 32+)
6-month event-free rate % (95% CI)	90.3 (82.7, 94.6)	100.0 (100.0, 100.0)
9-month event-free rate % (95% CI)	80.5 (71.4, 86.9)	100.0 (100.0, 100.0)
12-month event-free rate % (95% CI)	69.7 (59.8, 77.6)	90.5 (80.0, 95.6)
18-month event-free rate % (95% CI)	58.5 (48.3, 67.4)	82.2 (70.2, 89.8)
24-month event-free rate % (95% CI)	49.9 (39.0, 59.9)	68.7 (53.6, 79.7)

Key: CI = confidence interval; NE = not estimable; + = censored observation; RP2D = recommended Phase 2 dose; IRC = independent review committee; IMWG = international myeloma working group; PR = partial response
[a] Duration of response is calculated as the number of months from first documented response to progression, death due to any cause, or date of censoring.
Note: Number of events refers to number of responders (PR or better) who developed disease progression or died due to any cause.
Note: Response and progression were assessed by IRC, based on IMWG consensus criteria (2016).
Note: Responders with schedule change are a subset of the RP2D responders

[tefdor01arp2dbiweek.rtf] [jnj-64007957/mmy1001_p3/dbr_biweekly_csr_feb2023/re_biweekly_csr_feb2023/tefdor01arp2d_biweek.sas] 22MAR2023, 09:03

表 2.7.3-12 奏効が持続した被験者の概要（併合 RP2D の投与間隔を変更した被験者，MajesTEC-1 試験，CCO：2023 年 1 月 4 日）

Treatment period of teclistamab 1.5 mg/kg Q2W or Q4W	Number of subjects with schedule change[a]	Number of subjects who had no PD by IRC	Number of subjects who had no PD by IRC, death, subsequent therapy, or study end
Any period	63	49 (77.8%)	42 (66.7%)
3 or more months	55	42 (76.4%)	38 (69.1%)
6 or more months	43	35 (81.4%)	34 (79.1%)
9 or more months	28	22 (78.6%)	22 (78.6%)
12 or more months	19	16 (84.2%)	16 (84.2%)
18 or more months	6	5 (83.3%)	5 (83.3%)

Key: RP2D = recommended Phase 2 dose; Q2W = Biweekly; Q4W = Monthly; PD = progressive disease; IRC = independent review committee
[a] Based on time from first schedule change to later of last dose date or PD by IRC.

[tsisw03arp2dbiweek.rtf] [jnj-64007957/mmy1001_p3/dbr_biweekly_csr_feb2023/re_biweekly_csr_feb2023/tsisw03arp2d_biweek.sas] 02MAR2023, 07:10

2.7.3.3.2.4 長期フォローアップの有効性［MajesTEC-1 試験（単剤療法，海外第 I/II 相試験）CCO：2023 年 8 月 22 日（最終解析）］

MajesTEC-1 試験では，奏効後の投与間隔変更を含む本薬の長期有効性を 2023 年 8 月 22 日 CCO（本薬初回投与後約 2 年間）時点の最終解析で評価した。

(1) 投与状況及び投与間隔の変更状況

1) 全体の投与状況

コホート A

CCO 時点のコホート A の 125 例の追跡期間の中央値（範囲）は 29.470［0.26（被験者死亡）～34.30］カ月であった（5.3.5.2.1-3 CSR TSIFU01RP2D）。CCO 時点で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（5.3.5.2.1-3 CSR TSIDS02RP2D）。CCO 時点の投与期間の中央値（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（5.3.5.2.1-3 CSR Table 2，Table 3）。

併合 RP2D

CCO 時点の併合 RP2D の 165 例（第 I 相パート 40 例，コホート A 125 例）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（5.3.5.2.1-3 CSR TSIFU01RP2D）。CCO 時点で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（5.3.5.2.1-3 CSR TSIDS02RP2D）。CCO 時点の投与期間の中央値（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（5.3.5.2.1-3 CSR Table 2, Table 3）。

2) 投与間隔の変更状況

コホート A

CCO までにコホート A 125 例のうち 34.4%（43 例）が投与間隔を Q2W へ変更した。このうち 33 例は治験担当医師の評価により治験実施計画書に規定した奏効基準（2.7.3.1.1.1）を満たした（5.3.5.2.1-3 CSR Table 5）。コホート A の 10 例は治験実施計画書に規定した奏効基準以外で用法を変更し，その理由は有害事象（4 例：好中球減少症 2 例，注射部位発疹 1 例，腹痛及び悪心 1 例）及びその他（6 例）であった（5.3.5.2.1-3 CSR Table 5, LSIEX04RP2D）。有害事象及びその他により投与間隔を変更した被験者はその時点で奏効を維持していた（5.3.5.2.1-3 CSR LSIEX04RP2D）。

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（5.3.5.2.1-3 CSR Table 5）。

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（5.3.5.2.1-3 CSR TSIEX02RP2D_BIWEEK）。Q2W に変更した後の追跡期間の中央値（範囲）は，CCO 時点で 15.901（2.23～26.61）カ月であった（5.3.5.2.1-3 CSR TSIFU01RP2D_BIWEEK）。

初回投与から Q4W に変更するまでの期間の中央値（範囲）は，23.655（14.06～30.19）カ月であった（5.3.5.2.1-3 CSR TSIEX02RP2D_MONTH）。Q4W に変更した後の追跡期間の中央値（範囲）は，CCO 時点で 6.472（0.95～14.98）カ月であった（5.3.5.2.1-3 CSR TSIFU01DRP2D）。

CCO 時点で 125 例中 27 例が投与を継続しており，このうち大部分である 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（5.3.5.2.1-3 CSR TSISW02RP2D，LSIEX04RP2D）。

併合 RP2D

CCO までに併合 RP2D 165 例のうち 39.4%（65 例）が投与間隔を Q2W へ変更した。このうち 55 例は治験担当医師の評価により治験実施計画書に規定した奏効基準（2.7.3.1.1.1）を満たした（5.3.5.2.1-3 CSR Table 5）。治験実施計画書に規定した奏効基準以外で用法を変更した被験者は，上述のコホート A の被験者のみであった。

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（5.3.5.2.1-3 CSR Table 5）。

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（5.3.5.2.1-3 CSR TSIEX02RP2D_BIWEEK）。Q2W に変更した後の追跡期間の中央値（範囲）は，CCO 時点で 18.661（2.23～35.06）カ月であった（5.3.5.2.1-3 CSR TSIFU01RP2D_BIWEEK）。

初回投与から Q4W に変更するまでの期間の中央値（範囲）は，23.491（5.26～36.83）カ月であった（5.3.5.2.1-3 CSR TSIEX02RP2D_MONTH）。Q4W に変更した後の追跡期間の中央値（範囲）は，CCO 時点で 6.538（0.13～23.69）カ月であった（5.3.5.2.1-3 CSR TSIFU01DRP2D）。

CCO 時点で 165 例中 38 例が投与を継続しており，このうち大部分である 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（5.3.5.2.1-3 CSR TSISW02RP2D，LSIEX04RP2D）。

第 I 相パートでは，治験担当医師の判断及び治験依頼者の承認により，疾患進行後の投与継続が許容された。第 I 相パートで Q4W での投与を約 2 カ月受けていた 1 例が，疾患進行が確認された後に Q4W から Q2W へ戻して投与を継続した（5.3.5.2.1-3 CSR LSIEX04RP2D）。

(2) 有効性の概要

1) 全体の有効性の概要

最良効果の概要を表 2.7.3-13，個々の被験者の奏効を図 2.7.3-5 に，DOR の概要及びその Kaplan-Meier 曲線をそれぞれ表 2.7.3-14 及び図 2.7.3-6 に示す。

コホート A

コホート A 125 例の IRC 判定に基づく ORR は 62.4%（78/125 例，95% CI：53.3%～70.9%）であった。

奏効例 78 例のうち，CCO まで 34 例（43.6%）が奏効を維持しており，そのうち 27 例は CCO 時点で本薬の投与を継続していた。CCO まで奏効を維持しなかった奏効例 44 例のうち，24 例は PD が確認され，18 例は死亡，1 例は IRC で PD が確認される前に次の治療を開始し，1 例は IRC で PD が確認される前に試験を終了した（5.3.5.2.1-3 CSR TEFRESP07RP2D）。

奏効例 78 例の CCO 時点の追跡期間の中央値（範囲）は 29.470［2.40（被験者死亡）～34.30］カ月で（5.3.5.2.1-3 CSR TSIFU01B1RP2D），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。

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。

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，CCO 時点でそれぞれ 1.18（0.2～5.5）カ月，4.55（1.1～23.7）カ月，2.53（1.1～18.5）カ月及び 5.82（1.7～18.5）カ月であった（5.3.5.2.1-3 CSR Table 9）。

CCO 時点の追跡期間 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 PD 56 例及び死亡 26 例であった（5.3.5.2.1-3 CSR Table 12, TEFPFS01ARP2D）。

CCO 時点の 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（5.3.5.2.1-3 CSR Table 13）。

CCO 時点で 60 例（48.0%）が次の治療を開始しており，TTNT の中央値は 21.7（95% CI：13.1～推定不能）カ月であった（5.3.5.2.1-3 CSR TEFTTSAT01RP2D）。

10^{-5} の感度閾値での MRD 陰性率は 32.8%（41/125 例，95% CI：24.7%～41.8%）であった（5.3.5.2.1-3 CSR Table 10）。14 例では，MRD 陰性が 12 カ月以上継続した（5.3.5.2.1-3 CSR LEFMRD01RP2D）。MRD が評価可能であった 47 例での MRD 陰性率は 87.2%（41/47 例，95% CI：74.3%～95.2%）であった（5.3.5.2.1-3 CSR TBMKMRD01GRP2D）。CR 以上を達成した 55 例における MRD 陰性率は 58.2%（32/55 例，95% CI：44.1%～71.3%）であった（5.3.5.2.1-3 CSR Table 11）。

PRO により評価した症状及び HRQoL において，EORTC-QLQ-C30，EQ-5D-5L 及び PGIS のいずれでも，Cycle 12 までベースラインから全般的な改善が認められた（5.3.5.2.1-3 CSR Sec 3.2.9）。

<u>併合 RP2D</u>

併合 RP2D 165 例の IRC 判定に基づく ORR は 63.0%（104/165 例，95% CI：55.2%～70.4%）であった。

奏効例 104 例のうち，CCO まで 46 例（44.2%）が奏効を維持しており，そのうち 38 例は CCO 時点で本薬の投与を継続していた。CCO まで奏効を維持しなかった奏効例 58 例のうち，36 例は PD が確認され，20 例は死亡，1 例は IRC で PD が確認される前に次の治療を開始し，1 例は IRC で PD が確認される前に試験を終了した（5.3.5.2.1-3 CSR TEFRESP07RP2D）。

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（被験者死亡）～41.49］カ月で（5.3.5.2.1-3 CSR TSIFU01B1RP2D），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。

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。

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，CCO 時点でそれぞれ 1.18（0.1～5.5）カ月，4.07（1.1～23.7）カ月，2.23（0.2～18.5）カ月及び 4.94（1.6～18.5）カ月であった（5.3.5.2.1-3 CSR Table 9）。

CCO 時点の追跡期間 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 PD 80 例及び死亡 27 例であった（5.3.5.2.1-3 CSR Table 12, TEFPFS01ARP2D）。

CCO 時点の OS の中央値は 22.2（95% CI：15.1～29.9）カ月であった（5.3.5.2.1-3 CSR Table 13）。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（5.3.5.2.1-3 CSR Table 13）。

CCO 時点で 85 例（51.5%）が次の治療を開始しており，TTNT の中央値は 19.2（95% CI：12.7～30.0）カ月であった（5.3.5.2.1-3 CSR TEFTTSAT01RP2D）。

10^{-5} の感度閾値での MRD 陰性率は 29.1%（48/165 例，95% CI：22.3%～36.7%）であった（5.3.5.2.1-3 CSR Table 10）。14 例では，MRD 陰性が 12 カ月以上継続した（5.3.5.2.1-3 CSR LEFMRD01RP2D）。MRD が評価可能であった 56 例での MRD 陰性率は 85.7%（48/56 例，95% CI：73.8%～93.6%）であった（5.3.5.2.1-3 CSR TBMKMRD01GRP2D）。CR 以上を達成した 76 例における MRD 陰性率は 51.3%（39/76 例，95% CI：39.6%～63.0%）であった（5.3.5.2.1-3 CSR Table 11）。

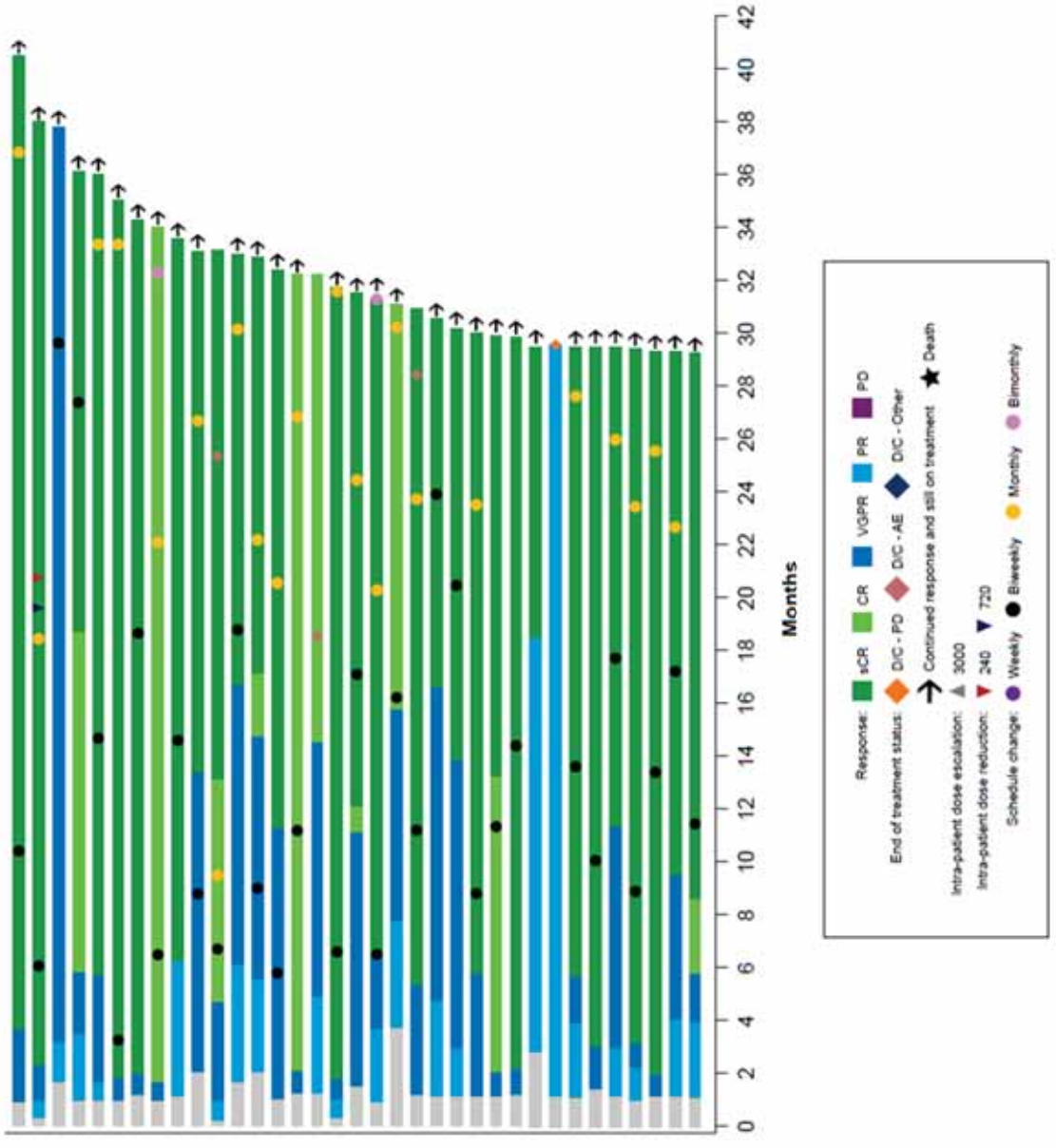
表 2.7.3-13 IRC 判定に基づく最良効果（コホート A 及び併合 RP2D，MajesTEC-1 試験，CCO：2023 年 8 月 22 日）

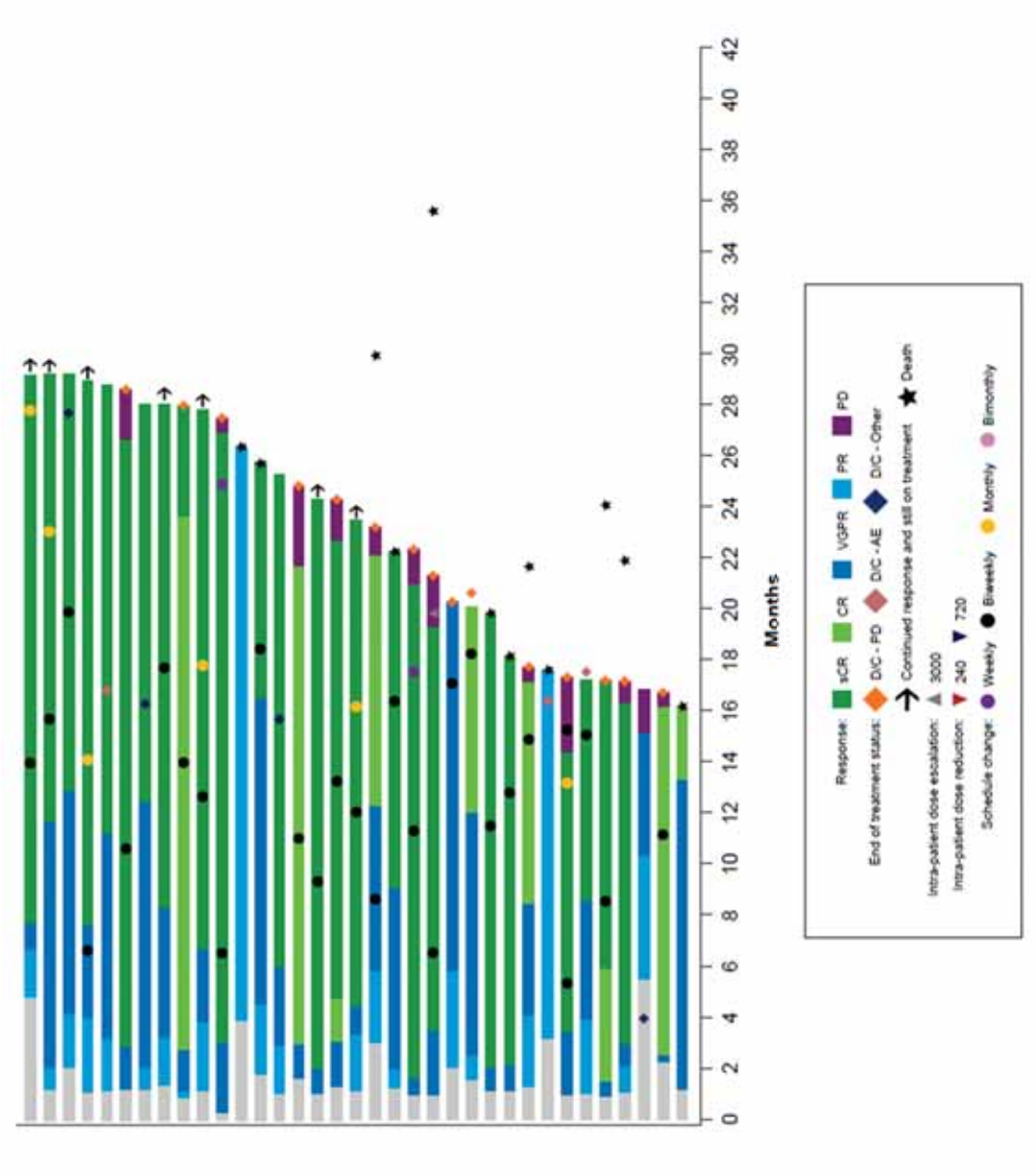
	RP2D					
	Phase 1		Phase 2 Cohort A		Total	
	n (%)	95% CI for %	n (%)	95% CI for %	n (%)	95% CI for %
Analysis set: All Treated	40		125		165	
Response category						
Stringent complete response (sCR)	18 (45.0%)	(29.3%, 61.5%)	46 (36.8%)	(28.4%, 45.9%)	64 (38.8%)	(31.3%, 46.7%)
Complete response (CR)	3 (7.5%)	(1.6%, 20.4%)	9 (7.2%)	(3.3%, 13.2%)	12 (7.3%)	(3.8%, 12.4%)
Very good partial response (VGPR)	4 (10.0%)	(2.8%, 23.7%)	18 (14.4%)	(8.8%, 21.8%)	22 (13.3%)	(8.5%, 19.5%)
Partial response (PR)	1 (2.5%)	(0.1%, 13.2%)	5 (4.0%)	(1.3%, 9.1%)	6 (3.6%)	(1.3%, 7.7%)
Minimal response (MR)	0	(NE, NE)	2 (1.6%)	(0.2%, 5.7%)	2 (1.2%)	(0.1%, 4.3%)
Stable disease (SD)	8 (20.0%)	(9.1%, 35.6%)	20 (16.0%)	(10.1%, 23.6%)	28 (17.0%)	(11.6%, 23.6%)
Progressive disease (PD)	6 (15.0%)	(5.7%, 29.8%)	17 (13.6%)	(8.1%, 20.9%)	23 (13.9%)	(9.0%, 20.2%)
Not evaluable	0	(NE, NE)	8 (6.4%)	(2.8%, 12.2%)	8 (4.8%)	(2.1%, 9.3%)
Overall response (sCR + CR + VGPR + PR)	26 (65.0%)	(48.3%, 79.4%)	78 (62.4%)	(53.3%, 70.9%)	104 (63.0%)	(55.2%, 70.4%)
VGPR or better (sCR + CR + VGPR)	25 (62.5%)	(45.8%, 77.3%)	73 (58.4%)	(49.2%, 67.1%)	98 (59.4%)	(51.5%, 67.0%)
CR or better (sCR + CR)	21 (52.5%)	(36.1%, 68.5%)	55 (44.0%)	(35.1%, 53.2%)	76 (46.1%)	(38.3%, 54.0%)

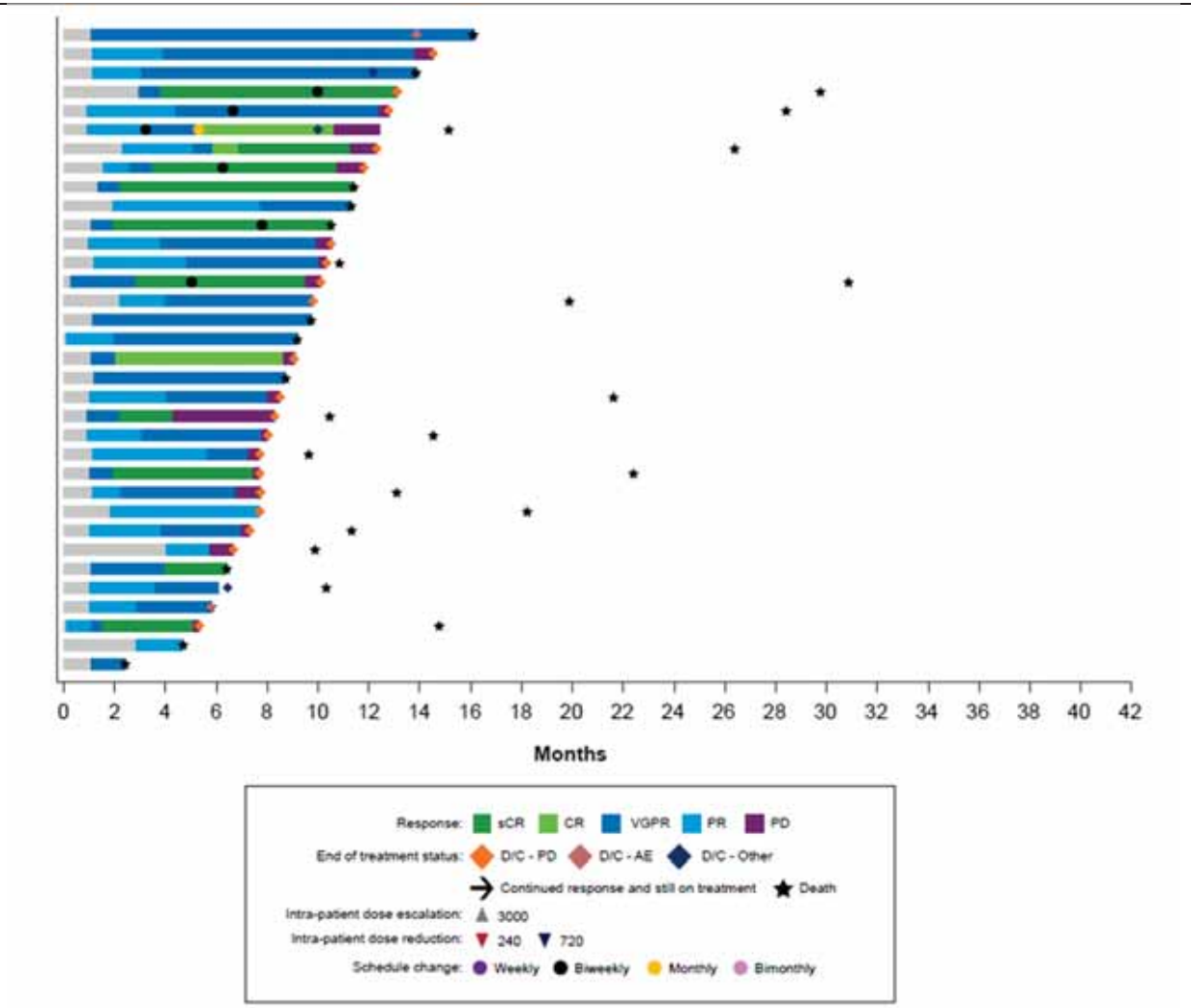
Key: CI = confidence interval; NE = not estimable; RP2D = recommended Phase 2 dose; IRC = independent review committee; IMWG = international myeloma working group
Note: Response was assessed by IRC, based on IMWG consensus criteria (2016).
Note: Percentages calculated with the number of subjects in the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

[tefresp01rp2d.rtf] [jnj-64007957/mmy1001_p3/dbr_csr_aug_2023/re_csr_aug_2023/tefresp01rp2d.sas] 28SEP2023, 15:51

図 2.7.3-5 IRC 判定に基づく個々の被験者の治療効果（併合 RP2D の奏効例，MajesTEC-1 試験，CCO：2023 年 8 月 22 日）




Months
0
2
4
6
8
10
12
14
16
18
20
22
24
26
28
30
32
34
36
38
40
42
Response:
sCR
CR
VGPR
PR
PD
End of treatment status:
D/C - PD
D/C - AE
D/C - Other
Continued response and still on treatment
Death
Intra-patient dose escalation:
3000
Intra-patient dose reduction:
240
720
Schedule change:
Weekly
Biweekly
Monthly
Bimonthly



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).

Adapted from [gefresp05arp2d.rtf] [jnj-64007957/mmy1001_p3/dbr_csr_aug_2023/re_csr_aug_2023/gefresp05arp2d.sas] 28SEP2023, 15:29

表 2.7.3-14 IRC 判定に基づく DOR（コホート A 及び併合 RP2D，MajesTEC-1 試験，CCO：2023 年 8 月 22 日）

	RP2D		
	Phase 1	Phase 2 Cohort A	Total
Analysis set: Responders in All Treated Analysis Set	26	78	104
Duration of response (months)[a]			
Number of events (%)	13 (50.0%)	42 (53.8%)	55 (52.9%)
Number of censored (%)	13 (50.0%)	36 (46.2%)	49 (47.1%)
Kaplan-Meier estimate (months)			
25% percentile (95% CI)	13.5 (5.8, 20.1)	9.2 (6.9, 12.7)	9.5 (7.6, 14.0)
Median (95% CI)	26.7 (16.2, NE)	21.6 (14.9, NE)	24.0 (17.0, NE)
75% percentile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Range	(3, 40+)	(1, 33+)	(1, 40+)
6-month event-free rate % (95% CI)	92.1 (72.1, 98.0)	89.7 (80.5, 94.7)	90.3 (82.8, 94.7)
9-month event-free rate % (95% CI)	88.1 (67.6, 96.0)	78.2 (67.3, 85.8)	80.6 (71.6, 87.0)
12-month event-free rate % (95% CI)	76.1 (54.4, 88.5)	67.9 (56.4, 77.1)	69.9 (60.1, 77.8)
18-month event-free rate % (95% CI)	68.1 (46.2, 82.6)	56.3 (44.5, 66.4)	59.2 (49.0, 67.9)
24-month event-free rate % (95% CI)	56.1 (34.9, 72.8)	48.2 (36.7, 58.8)	50.1 (40.1, 59.4)
30-month event-free rate % (95% CI)	48.1 (27.9, 65.7)	43.4 (31.1, 55.1)	45.0 (34.8, 54.7)

Key: CI = confidence interval; NE = not estimable; + = censored observation; RP2D = recommended Phase 2 dose; IRC = independent review committee; IMWG = international myeloma working group; PR = partial response

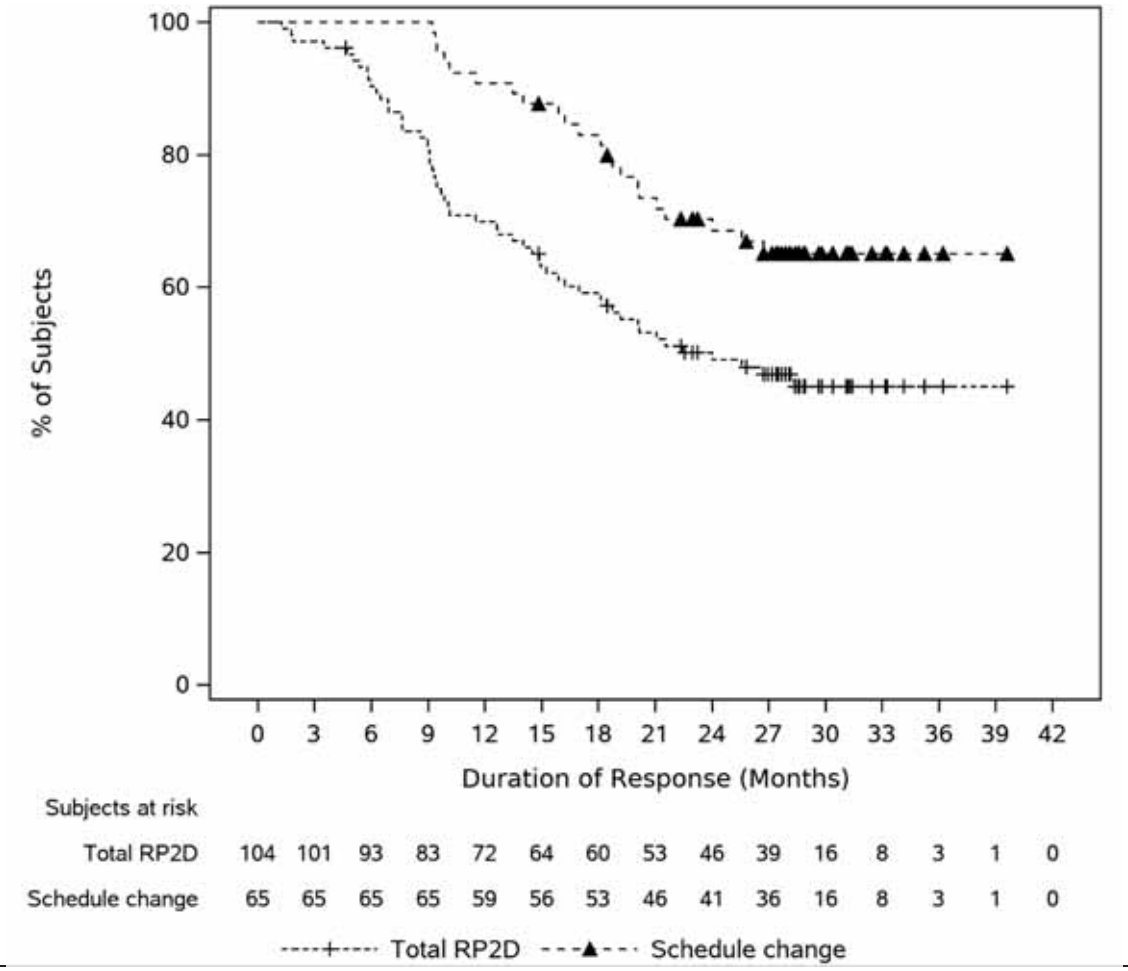
[a] Duration of response is calculated as the number of months from first documented response to progression, death due to any cause, or date of censoring.

Note: Number of events refers to number of responders (PR or better) who developed disease progression or died due to any cause.

Note: Response and progression were assessed by IRC, based on IMWG consensus criteria (2016).

[tefdor01arp2d.rtf] [jnj-64007957/mmy1001_p3/dbr_csr_aug_2023/re_csr_aug_2023/tefdor01arp2d.sas] 28SEP2023, 15:48

図 2.7.3-6 IRC 判定に基づく DOR の Kaplan-Meier 曲線（併合 RP2D，MajesTEC-1 試験，CCO：2023 年 8 月 22 日）



Key: RP2D = recommended Phase 2 dose; IRC = independent review committee; IMWG = international myeloma working group
Note: Response and progression were assessed by IRC, based on IMWG consensus criteria (2016).
Note: Responders with schedule change are a subset of the RP2D responders

[gefdor01crp2dbiweek.rtf] [jnj-64007957/mmy1001_p3/dbr_csr_aug_2023/re_csr_aug_2023/gefdor01crp2d_biweek.sas] 28SEP2023, 15:26

2) 投与間隔を変更した被験者の有効性の概要

投与間隔を変更した被験者の DOR の概要及びその Kaplan-Meier 曲線をそれぞれ表 2.7.3-付録-29 及び図 2.7.3-6 に，投与間隔を Q2W へ変更した後の奏効が持続した被験者の概要を表 2.7.3-付録-30 に示す。

コホート A

CCO までに奏効例 78 例中 43 例が投与間隔を Q2W へ変更し，17 例が更に Q4W へ変更した。投与間隔の初回変更から 2.23～26.61（中央値 15.901）カ月の追跡期間において，CCO まで 43 例中 29 例（67.4%）が奏効を維持しており，そのうち 26 例は本薬の投与を継続していた。CCO まで奏効を維持しなかった奏効例 14 例のうち，8 例は PD が確認された。死亡した被験者数（4 例），IRC で PD が確認される前に次の治療を開始した被験者数（1 例），及び IRC で PD が確認

される前に試験を終了した被験者数（1 例）は追加解析の CCO（2023 年 1 月 4 日）時点と同じであった（5.3.5.2.1-3 CSR TSIFU01RP2D_BIWEEK，TEFRESP07RP2D_BIWEEK）。

併合 RP2D

CCO までに奏効例 104 例中 65 例が投与間隔を Q2W へ変更し，29 例が更に Q4W へ変更した。投与間隔を変更した 65 例中 48 例（73.8%）は，変更後に IRC 判定に基づく PD は確認されなかった（5.3.5.2.1-3 CSR Table 8）。投与間隔の初回変更から 2.23～35.06（中央値 18.661）カ月の追跡期間において，CCO まで 65 例中 41 例（63.1%）が奏効を維持しており，そのうち 37 例は本薬の投与を継続していた。CCO まで奏効を維持しなかった奏効例 24 例のうち，17 例は PD が確認された。死亡した被験者数（5 例），IRC で PD が確認される前に次の治療を開始した被験者数（1 例），及び IRC で PD が確認される前に試験を終了した被験者数（1 例）は追加解析の CCO（2023 年 1 月 4 日）時点と同じであった（5.3.5.2.1-3 CSR TSIFU01RP2D_BIWEEK, TEFRESP07RP2D_BIWEEK）。

投与間隔を変更した奏効例 65 例の DOR は中央値に達しなかった。投与間隔を変更した奏効例が 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 70.3%（95% CI：57.4%～79.9%）及び 65.1%（95% CI：51.9%～75.5%）であった。

2.7.3.3.3 前治療に抗 BCMA 治療を有する被験者に対する有効性（MajesTEC-1，単剤療法，海外第 I/II 相試験，コホート C）

本項には，MajesTEC-1 試験の第 II 相パートコホート C の最終解析時点（CCO：2023 年 8 月 22 日）の結果を示す。

2.7.3.3.3.1 被験者の内訳及び背景

全投与解析対象集団 40 例の CCO 時点の追跡期間の中央値（範囲）は 27.959［0.66（被験者死亡）～31.05］カ月であった（5.3.5.2.1-4 CSR TSIFU01COHC）。CCO 時点で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（5.3.5.2.1-4 CSR TSIDS02COHC）。

全投与解析対象集団 40 例の年齢の中央値（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 1 が 75.0%（30 例）であった（表 2.7.3-付録-31）。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（表 2.7.3-付録-32），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（37.5%，15 例）であった（表 2.7.3-付録-33）。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 1 種類以上の遺伝子異常を有しており，最も多い遺伝子異常は del（17p）（16.7%，6 例）であった（表 2.7.3-付録-32）。

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（5.3.5.2.1-4 CSR Table 2，Table 3）。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（5.3.5.2.1-4 CSR TSIEX05COHC）。

2.7.3.3.3.2 投与間隔の変更状況

CCO までに 25.0%（10/40 例）が投与間隔を Q2W へ変更した。このうち 6 例は治験担当医師の評価により治験実施計画書に規定した奏効基準（2.7.3.1.1.1）を満たした。治験実施計画書に規定した奏効基準以外で用法を変更した理由は，有害事象（2 例）及びその他（2 例）であった。CCO までに 1 例が Q2W から更に Q4W へ変更した。投与間隔を変更前の間隔に戻した被験者はいなかった（5.3.5.2.1-4 CSR Table 5）。

2.7.3.3.3.3 有効性の概要

最良効果の概要を表 2.7.3-15 に，個々の被験者の奏効を図 2.7.3-7 に示す。

2016 年 IMWG 治療効果判定規準を用いた IRC 判定に基づく ORR は 52.5%（21/40 例，95% CI：36.1%～68.5%）であった（5.3.5.2.1-4 CSR Table 6）。

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（5.3.5.2.1-4 CSR Figure 1）。

CCO までに奏効例 21 例中 9 例が投与間隔を Q2W へ変更した（5.3.5.2.1-4 CSR TEFRESP07COHC_BIWEEK）。

前治療として過去に投与された抗 BCMA 療法別の ORR は，ADC が 55.2%（16/29 例，95% CI：35.7%～73.6%），CAR-T が 53.3%（8/15 例，95% CI：26.6%～78.7%）であった（5.3.5.2.1-4 CSR Figure 2，TEFRESP01DCOHC）。ORR は抗 BCMA 療法別の部分集団間でおおむね同様であった。4 例は両療法を前治療として受けており，そのうち 3 例が奏効を達成した（5.3.5.2.1-4 CSR LSICM05COHC）。

奏効例 21 例の追跡期間の中央値（範囲）は 26.316［3.58（被験者死亡）～31.05］カ月で（5.3.5.2.1-4 CSR TSIFU01B1COHC），DOR の中央値は 14.8（95% CI：8.0～22.6）カ月であった（5.3.5.2.1-4 CSR Table 8）。

IRC 判定に基づく最良効果が VGPR 以上の被験者の割合は 47.5%（19/40 例，95% CI：31.5%～63.9%），CR 以上は 30.0%（12/40 例，95% CI：16.6%～46.5%）及び sCR は 30.0%（12/40 例，95% CI：16.6%～46.5%）であった（5.3.5.2.1-4 CSR Table 6）。

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，CCO 時点でそれぞれ 1.18（0.2～4.9）カ月，2.86（1.1～12.3）カ月，2.79（1.1～7.6）カ月及び 3.99（2.1～12.3）カ月であった（5.3.5.2.1-4 CSR Table 10）。

10^{-5} の感度閾値での MRD 陰性率は 17.5%（7/40 例，95% CI：7.3%～32.8%）であった（5.3.5.2.1-4 CSR TBMKMRD01COHC）。4 例（10.0%）は 10^{-6} の感度閾値でも MRD 陰性であった（5.3.5.2.1-4 CSR TBMKMRD01ACOHC）。

CCO 時点で 22 例（55.0%）が次の治療を開始しており，TTNT の中央値は 15.7（95% CI：4.9～推定不能）カ月であった（5.3.5.2.1-4 CSR TEFTTSAT01COHC）。

CCO 時点の追跡期間 27.959 カ月（中央値）における，PFS の中央値は 4.5（95% CI：1.3～11.6）カ月で（5.3.5.2.1-4 CSR Table 11），PFS イベントは 34 例に認められ，その内訳は PD 23 例及び死亡 11 例であった（5.3.5.2.1-4 CSR TEFPFS01ACOHC）。

CCO 時点の OS の中央値は 15.5（95% CI：8.3～27.9）カ月であった（5.3.5.2.1-4 CSR Table 12）。

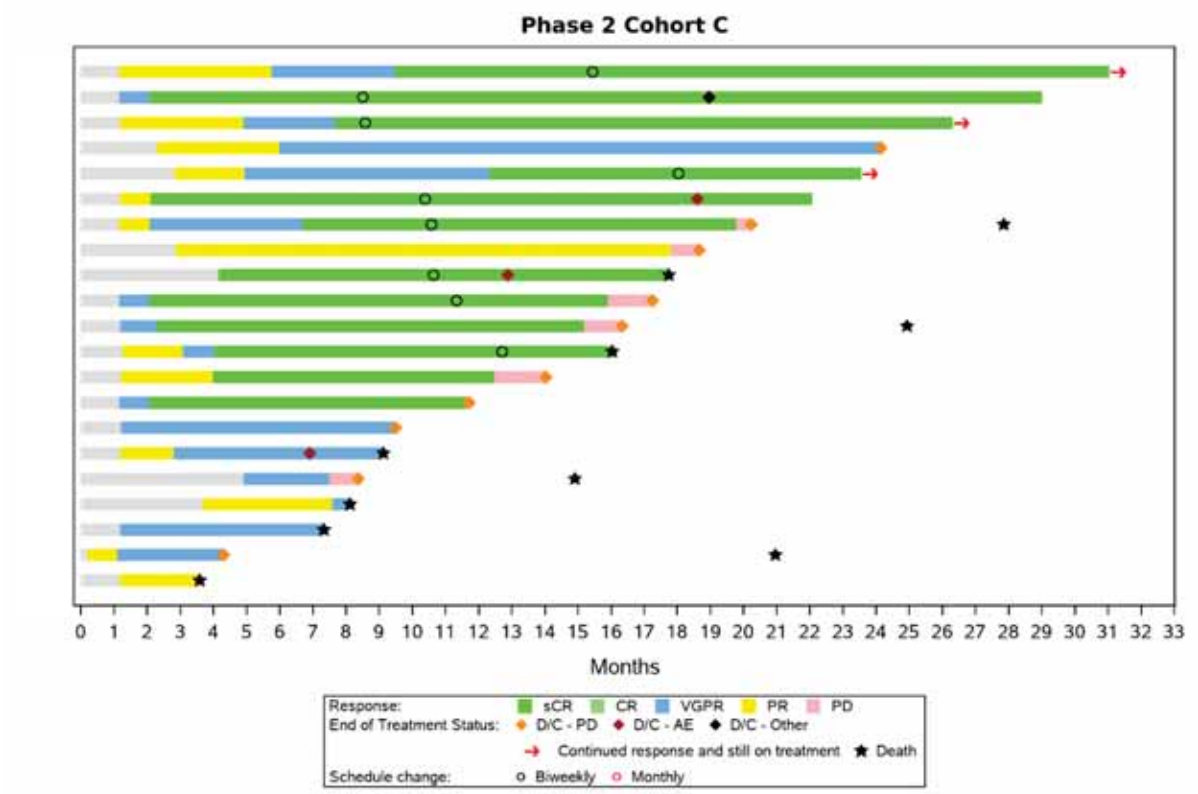
PRO により評価した症状及び HRQoL において，EORTC-QLQ-C30，EQ-5D-5L 及び PGIS のいずれでも，Cycle 12 までベースラインから全般的な改善が認められた（5.3.5.2.1-4 CSR Sec 3.2.9）。

表 2.7.3-15 IRC 判定に基づく最良効果（コホート C，MajesTEC-1 試験）

	Phase 2 Cohort C	
	n (%)	95% CI for %
Analysis set: All Treated	40	
Response category		
Stringent complete response (sCR)	12 (30.0%)	(16.6%, 46.5%)
Complete response (CR)	0	(NE, NE)
Very good partial response (VGPR)	7 (17.5%)	(7.3%, 32.8%)
Partial response (PR)	2 (5.0%)	(0.6%, 16.9%)
Minimal response (MR)	0	(NE, NE)
Stable disease (SD)	6 (15.0%)	(5.7%, 29.8%)
Progressive disease (PD)	10 (25.0%)	(12.7%, 41.2%)
Not evaluable	3 (7.5%)	(1.6%, 20.4%)
Overall response (sCR + CR + VGPR + PR)	21 (52.5%)	(36.1%, 68.5%)
VGPR or better (sCR + CR + VGPR)	19 (47.5%)	(31.5%, 63.9%)
CR or better (sCR + CR)	12 (30.0%)	(16.6%, 46.5%)

Key: CI = confidence interval; NE = not estimable; 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 all treated analysis set as denominator.
Note: Exact 95% confidence intervals are provided.
[tefresp01cohc.rtf] [jnj-64007957/mmy1001_p3/dbr_csr_cohc_aug_2023/re_csr_cohc_aug_2023/tefresp01cohc.sas] 08NOV2023, 03:42

図 2.7.3-7 IRC 判定に基づく個々の被験者の治療効果（コホート C の奏効例，MajesTEC-1 試験）



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).

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

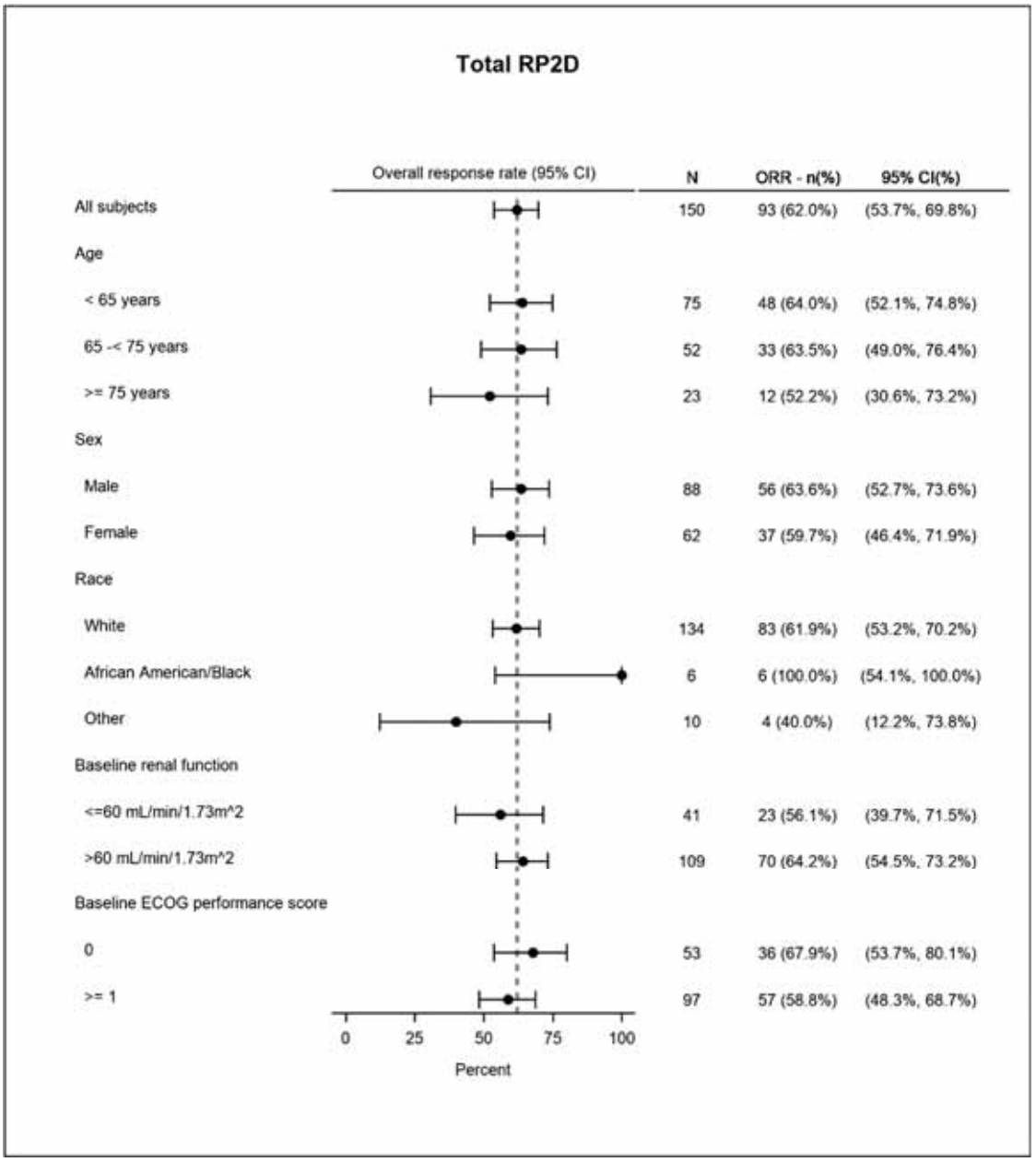
2.7.3.3.4 部分集団における結果の比較

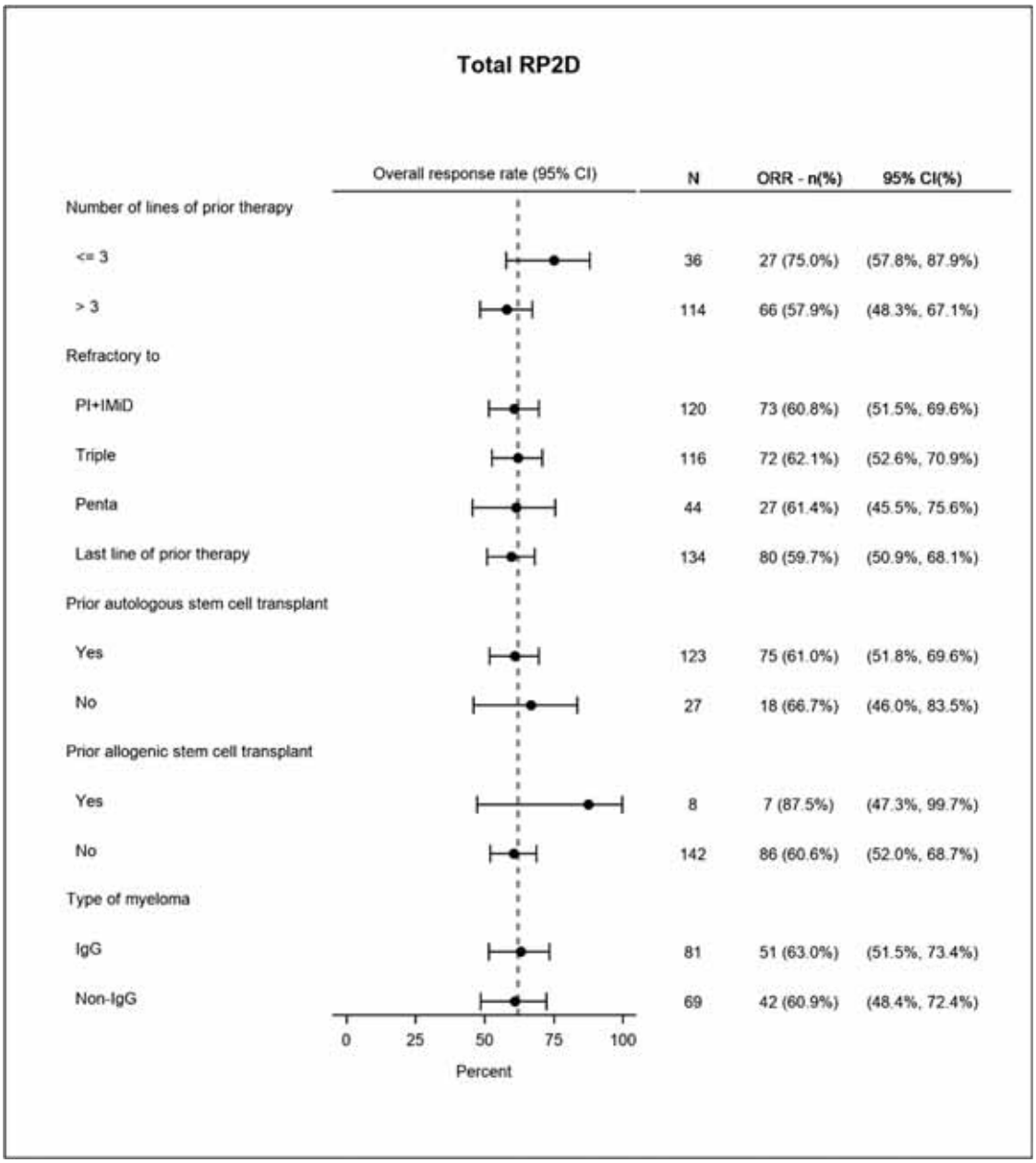
2.7.3.3.4.1 MajesTEC-1 試験（単剤療法，海外第 I/II 相試験）

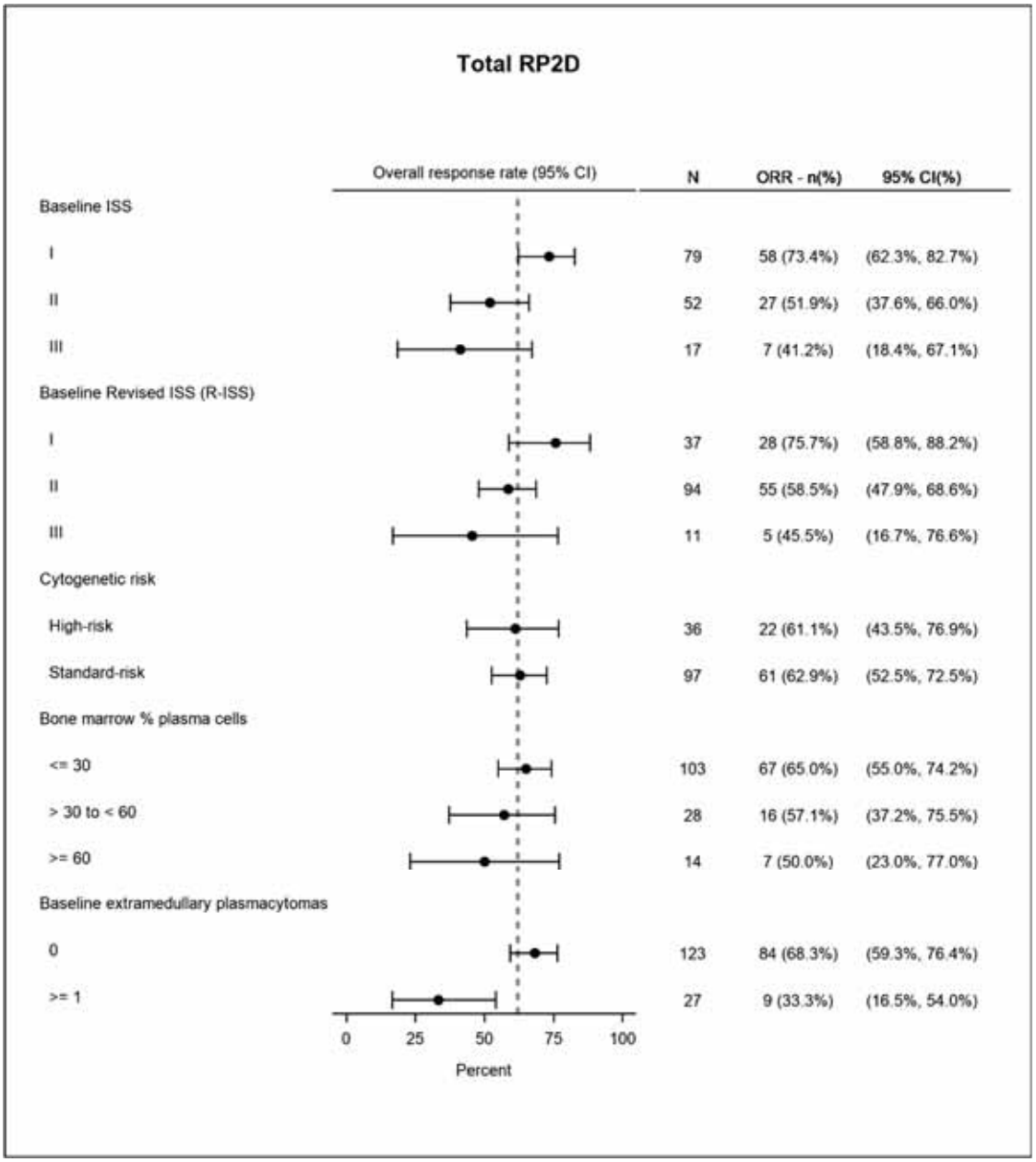
主解析（CCO：2021 年 9 月 7 日）の併合 RP2D を対象とした，2016 年 IMWG 治療効果判定規準を用いた IRC 判定に基づく ORR に対する，2.7.3.1.2.3 で示した被験者背景別の部分集団解析の結果を図 2.7.3-8 に示す。

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，細胞遺伝学的に高リスクな遺伝子異常を有する被験者を含め，いずれの集団でも ORR はおおむね一貫していた。ベースラインに細胞遺伝学的に高リスクな遺伝子異常を有する被験者の ORR では，サブタイプに関わらず ORR は類似していた。ベースラインに髄外性形質細胞腫を有する 27 例での ORR は 33.3%（9 例，95% CI：16.5%～54.0%）と低かったが，被験者数が少ないため結果の解釈には限界がある。

図 2.7.3-8 被験者背景別の ORR（IRC 判定）の Forest-plot（併合 RP2D，MajesTEC-1 試験，CCO：2021 年 9 月 7 日）




Total RP2D
Overall response rate (95% CI)
N
ORR - n(%)
95% CI(%)
Number of lines of prior therapy
<= 3
36
27 (75.0%)
(57.8%, 87.9%)
> 3
114
66 (57.9%)
(48.3%, 67.1%)
Refractory to
PI+IMiD
120
73 (60.8%)
(51.5%, 69.6%)
Triple
116
72 (62.1%)
(52.6%, 70.9%)
Penta
44
27 (61.4%)
(45.5%, 75.6%)
Last line of prior therapy
134
80 (59.7%)
(50.9%, 68.1%)
Prior autologous stem cell transplant
Yes
123
75 (61.0%)
(51.8%, 69.6%)
No
27
18 (66.7%)
(46.0%, 83.5%)
Prior allogenic stem cell transplant
Yes
8
7 (87.5%)
(47.3%, 99.7%)
No
142
86 (60.6%)
(52.0%, 68.7%)
Type of myeloma
IgG
81
51 (63.0%)
(51.5%, 73.4%)
Non-IgG
69
42 (60.9%)
(48.4%, 72.4%)
0
25
50
75
100
Percent



Key: ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; CI = confidence interval; RP2D = recommended Phase 2 dose; BCMA = B-cell maturation antigen; IRC = independent review committee; IMWG = international myeloma working group; ISS = international staging system; R-ISS = revised international staging system; ORR = Overall Response Rate
Note: Refractory includes last line of prior therapy, PI+IMiD, Triple (PI+ImiD+anti-CD38 antibody), Penta (at least 2 Pis + at least 2 ImiDs + 1 anti-CD38 antibody).
Note: Baseline ISS is derived based on the combination of serum β2-microglobulin and albumin.
Note: Baseline R-ISS is derived based on the combination of serum β2-microglobulin and albumin, genetic risk, and level of lactate dehydrogenase level (LDH).
Note: High risk is defined by participants having t (4; 14); t (14; 16) and/or 17p deletion.
Note: Response was assessed by IRC, based on IMWG consensus criteria (2016).
Note: Race Other includes Asian (3 subjects), Multiple (1 subjects), Other (2 subjects) and Not Reported (4 subjects).
Note: Percentages are calculated with the number of subjects in each subgroup as denominator.
Note: Exact 95% confidence intervals are provided.

Adapted from [GEFRESP02RP2D.RTF] [JNJ-64007957\MMY1001_P3\DBR_CSR\RE_CSR\PROD\GEFRESP02RP2D.SAS]
19OCT2021, 18:37

2.7.3.3.4.2 MMY1002 試験（単剤療法，国内第 I/II 相試験）

被験者数が少ないため，部分集団解析を実施していない。

2.7.3.3.5 第 I 相パートの有効性

2.7.3.3.5.1 MajesTEC-1 試験（単剤療法，海外第 I/II 相試験）

第 I 相パートの詳細は 2.7.6.1 及び CSR（5.3.5.2.1-1 CSR Sec 5）に示した。本項では，第 I 相パートの被験者のうち，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までに本薬を 1 回以上 SC 投与された，SC コホートの 72 例（0.08 mg/kg QW 又は 0.24 mg/kg QW 計 13 例，0.72 mg/kg QW 15 例，RP2D 40 例，3 mg/kg QW 4 例）の主解析 CCO（2021 年 9 月 7 日）時点の結果を示す。

(1) 被験者の内訳

CCO 時点で，SC 投与コホート全 72 例の追跡期間の中央値（範囲）は 14.390［1.05（被験者死亡）～24.90］カ月であった（5.3.5.2.1-1 CSR TSIFU01APH1）。本薬投与を中止した被験者の割合は 56.9%で，投与中止の理由は多い順に，疾患進行（43.1%），治験担当医師の判断（6.9%），有害事象（4.2%），死亡及び同意撤回（各 1.4%）であった（5.3.5.2.1-1 CSR TSIDS02APH1）。

(2) 有効性の概要

奏効例（PR 以上）は全ての SC 投与コホートで認められた（5.3.5.2.1-1 CSR TEFRESP03PH1ALL）。

SC 投与コホート全体の大部分（62.5%，45/72 例）の被験者で奏効が認められ，0.08 mg/kg QW 又は 0.24 mg/kg QW，0.72 mg/kg QW，RP2D 及び 3 mg/kg QW 投与された被験者の ORR は，それぞれ 46.2%（6/13 例），60.0%（9/15 例），65.0%（26/40 例）及び 100.0%で（4/4 例）あった（5.3.5.2.1-1 CSR Table 83）。SC 投与コホート全体の奏効例の大半（44/45 例）が VGPR 以上であった（5.3.5.2.1-1 CSR Table 83）。

0.72 mg/kg QW，RP2D 及び 3 mg/kg QW 投与された被験者の TTR 中央値は，初回奏効が 0.95～1.45 カ月，最良効果が 2.14～4.30 カ月，VGPR 以上が 0.95～1.64 カ月，CR 以上が 3.02～4.30 カ月であった（5.3.5.2.1-1 CSR TEFTTR03PH1）。

SC 投与コホート全体の DOR は中央値に達しなかった。50%以上の ORR を有する 0.72 mg/kg QW，RP2D 及び 3 mg/kg QW 投与コホートの奏効例の Kaplan-Meier 法による 6 カ月持続奏効率の推定値はそれぞれ 77.8%（95% CI：36.5%～93.9%），92.1%（95% CI：72.1%～98.0%）及び 50.0%（95% CI：5.8%～84.5%），9 カ月持続奏効率の推定値はそれぞれ 77.8%（95% CI：36.5%～93.9%），87.5%（95% CI：66.0%～95.8%）及び 50.0%（95% CI：5.8%～84.5%）であった（5.3.5.2.1-1 CSR TEFDOR03PH1）。

2.7.3.3.5.2 MMY1002 試験（単剤療法，国内第 I/II 相試験）

第 I 相パートの詳細は 2.7.6.2 及び CSR（5.3.5.2.2 CSR Sec 5）に示した。

(1) 被験者内訳

第 I 相パートで投与を 1 回以上受けた被験者は 14 例（0.72 mg/kg QW 5 例，RP2D 5 例，3 mg/kg QW 4 例）であった。

本薬投与を中止した被験者は 7 例（50.0%）であり，投与中止の理由は多い順に，疾患進行（4 例，28.6%）及び治験担当医師の判断（3 例，21.4%）であった（5.3.5.2.2 CSR Table 36）。

(2) 有効性の概要

0.72 mg/kg QW

0.72 mg/kg QW 投与された 5 例の，追跡期間の中央値（範囲）は 2.53（0.8～27.4）カ月であった（5.3.5.2.2 CSR TSIFU01PH1）。5 例のうち 2 例で奏効が認められ，奏効例の最良効果はいずれも sCR であった。奏効例 2 例は CCO まで奏効を維持しており，CCO 時点の DOR はそれぞれ 19.8 カ月及び 26.5 カ月であった（5.3.5.2.2 CSR LSEV01PH1）。

RP2D

RP2D で投与された 5 例の，追跡期間の中央値（範囲）は 16.30（1.6～17.3）カ月であった（5.3.5.2.2 CSR TSIFU01PH1）。5 例のうち 4 例で奏効が認められ，奏効例の最良効果は sCR が 2 例，CR が 1 例，VGPR が 1 例であった。奏効例 4 例のうち 2 例は CCO まで奏効を維持しており，その 2 例の CCO 時点の DOR はそれぞれ 14.8 カ月及び 15.6 カ月であった（5.3.5.2.2 CSR LSEV01PH1）。

3 mg/kg QW

3 mg/kg QW 投与された 4 例の，追跡期間の中央値（範囲）は 12.75（1.1～14.3）カ月であった（5.3.5.2.2 CSR TSIFU01PH1）。4 例のうち 3 例で奏効が認められ，奏効例の最良効果は sCR が 2 例，VGPR が 1 例であった。奏効例 3 例は CCO まで奏効を維持しており，CCO 時点の DOR は 10.5～13.1 カ月であった（5.3.5.2.2 CSR LSEV01PH1）。

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

2.7.3.4.1 用法・用量（案）

再発又は難治性の MM 患者に対する本薬の用法・用量（案）を示す。

通常，成人にはテクリスタマブ（遺伝子組換え）として，以下のとおり皮下投与する。

投与期	用量		前回投与からの間隔
漸増期	漸増用量 1	0.06 mg/kg	非該当
	漸増用量 2	0.3 mg/kg	2 から 7 日
	治療用量	1.5 mg/kg	2 から 7 日
継続投与期	治療用量	1.5 mg/kg	1 週間
部分奏効以上が 6 カ月以上持続した場合，投与間隔を以下のとおり変更できる			
継続投与期	治療用量	1.5 mg/kg	2 週間

2.7.3.4.2 用法・用量の設定根拠

2.7.3.4.2.1 目標用量の設定根拠

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

外国人 MM 患者の RP2D（0.06 及び 0.3 mg/kg の step-up 投与後 1.5 mg/kg QW SC 投与）は，MajesTEC-1 試験の第 I 相パートの検討から決定した。投与経路は，IV 投与で検討を開始したが，投与時間の短縮及び患者並びに医療従事者に対する利便性が高いことから SC 投与を選択した。6 mg/kg まで SC 投与した結果，DLT は発現せず，MTD には到達しなかった【2.7.4.6】。Step-up 投与は，0.0384 mg/kg IV 初回投与時に Grade 2 の CRS が認められたため，CRS の発現及び重症度を軽減する目的で目標用量よりも低用量から投与を開始することとし，検討の結果，0.06 及び 0.3 mg/kg SC を step-up 投与用量とした（5.3.5.2.1-1 CSR Sec 3.4.4）。第 I 相パートの全ての SC 投与コホートで奏効例（治験担当医師の評価に基づく PR 以上）が認められた。高い ORR は 0.72，1.5 及び 3 mg/kg QW SC 投与［60.0%（9/15 例），65.0%（26/40 例）及び 100.0%（4/4 例）］でみられたが，Kaplan-Meier 法による 6 カ月持続奏効率の推定値は 0.72 mg/kg の奏効例（9 例）では 77.8%であったのに対し 1.5 mg/kg の奏効例（26 例）では 92.1%であった（2.7.3.3.5.1）。1.5 mg/kg QW SC 投与したときの忍容性は良好で，有害事象は臨床的に管理可能であった【2.7.4.6】。また，初回の 1.5 mg/kg QW SC 投与後の本薬の血清中濃度（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 EC_{90} の最大値（6.039 μg/mL）と同程度以上であった【2.7.2.2.1】。これらのことから，0.06 及び 0.3 mg/kg の step-up 投与後 1.5 mg/kg QW SC 投与を RP2D として選択した。

MajesTEC-1 試験第 II 相パートコホート A にて，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 RP2D で本薬を投与し，有効性，安全性，PK 及び ER 解析の結果から有効かつ安全であることが示された。コホート A の主解析（本薬初回投与後約 6 カ月）の ORR は 60.9%（95% CI：51.1%～70.1%）で，95% CI の下限閾値 30%を上回り，PR2D の有効性が示された（2.7.3.3.2.1）。DOR は中央値に達しておらず，Kaplan-Meier 法による奏効例（67 例）の 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 87.2%（95% CI：67.3%～95.3%）及び推定不能（95% CI：推定不能～推定不能）であった（2.7.3.3.2.2）。安全性プロファイルも管理可能で良好であった【2.7.4.2.1 及び 2.7.4.2.2】。また，平均 C_{trough} は EC_{90} 最大値を上回る値を維持した【2.7.2.2.1】。ER 解析から曝露量と ORR との間には明白な関連性は認められず【2.7.2.3.3.1】，部分集団解析においても各部分集団の ORR はおおむね同様であった（2.7.3.3.4）。

日本人 MM 患者に対する RP2D（0.06 及び 0.3 mg/kg の step-up 投与後 1.5 mg/kg QW SC 投与）は，MMY1002 試験の第 I 相パートの検討から決定した。0.72，1.5 及び 3 mg/kg で SC 投与した結果，DLT は発現せず，海外 MajesTEC-1 試験で設定された RP2D の日本人における忍容性が確認された【2.7.4.6】。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 試験の第 II 相パートにて PI，IMiD 及び抗 CD38 抗体を含む複数の治療歴を有する日本人の再発又は難治性の MM 患者に対し RP2D で本薬を投与した結果，PK に国内外差は認められず【2.7.2.3.1】，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。MMY1002 試験の第 II 相パートでの ORR（本薬初回投与後約 6 カ月で実施した主解析）は，76.9%（95% CI：56.4%～91.0%）で，95% CI の下限閾値 20%を上回り，日本人の再発又は難治性の MM 患者においても，RP2D の有効性が示された（2.7.3.3.2.1）。DOR は中央値に達しておらず，全ての奏効例（20 例）が 6 カ月時点及び 9 カ月時点で奏効を持続していた（2.7.3.3.2.2）。安全性プロファイルも管理可能で良好であり，MajesTEC-1 試験の安全性プロファイルとの明らかな差異はなかった【2.7.4.2.1 及び 2.7.4.2.2】。また，平均 C_{trough} は EC_{90} 最大値を上回る値を維持し【2.7.2.2.4】，MajesTEC-1 試験第 II 相パートコホート A の血清中濃度（C_{trough}）との明らかな差異はなかった【2.7.2.2.1】。

<u>抗 BCMA 治療の治療歴を有する再発又は難治性の MM 患者</u>

PI，IMiD，抗 CD38 抗体に加えて抗 BCMA 治療の治療歴を有する再発又は難治性の MM 患者に対する RP2D 投与は MajesTEC-1 試験の第 II 相パートコホート C の有効性，安全性及び PK の結果から，コホート A の対象患者と同様に良好な有効性を示し，かつ安全であることが確認された。コホート C の最終解析（本薬初回投与後約 2 年間）の ORR は 52.5%（95% CI：36.1%～68.5%）で，95% CI の下限閾値 15%を上回り，抗 BCMA 治療歴を有する再発又は難治性の MM 患者においても，本薬の有効性が示された。DOR の中央値は 14.8（95% CI：8.0～22.6）カ月であった（2.7.3.3.3.3）。安全性プロファイルも管理可能で良好であった【2.7.4.2.4】。PK パラメータ（C_{trough}）はコホート A と同程度であった【2.7.2.2.1】。

2.7.3.4.2.2 Step-up 投与間隔の設定根拠

MajesTEC-1 試験及び MMY1002 試験のいずれの試験でも，step-up 投与の間隔は 2～4 日間隔としていたが，両試験とも第 II 相パートでは投与延期時の推奨事項として，直前の投与から 7 日以内までは許容していた。実際に MajesTEC-1 試験第 II 相パートコホート A での step-up 投与間隔の範囲は 2～7 日であった（2.7.3.3.1.4）。MajesTEC-1 試験及び MMY1002 試験の第 II 相パートでは CRS を含めた安全性に明らかな懸念はなかった【2.7.4.2.1 及び 2.7.4.2.2】。また，PPK 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【2.7.2.3.2.3】。これらのことから step-up 投与間隔を 2～7 日間隔とすることは妥当と判断した。

2.7.3.4.2.3 奏効患者に対する投与間隔変更の設定根拠

奏効が 6 カ月以上持続している場合投与間隔を Q2W に変更を可とする用法変更は，非臨床試験，MajesTEC-1 試験の PK データ，ER 解析【2.7.2.3.3.2】，定量的システム薬理学モデルを用いたシミュレーション【2.7.2.3.6】，追加解析及び最終解析の有効性及び安全性の結果から支持された。MajesTEC-1 試験では，第 I 相及び第 II 相パートで奏効の基準が，投与間隔を変更可とする奏効の基準はやや異なるものの，いずれの相においても長期の奏効維持が可能であった（2.7.3.3.2.3 及び 2.7.3.3.2.4）。また，MMY1002 試験では PR 以上の奏効が 6 カ月以上継続した場合に Q2W に変更可能であった。MMY1002 試験の第 II 相パートでは Q2W 変更後の観察期間は短く不十分であったものの，Q2W へ変更した被験者（6 例）全例で奏効が持続していたこと

（5.3.5.2.2 CSR GEFRESP01PH2），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，同様に奏効を達成し 6 カ月以上継続している場合は，Q2W へ投与間隔を変更可能とすることは妥当と判断した。

MajesTEC-1 試験の追加解析の CCO 時点において，奏効を達成していた併合 RP2D の 104 例のうち 63 例（61%，第 I 相パート 22 例，第 II 相パートコホート A 41 例）で Q2W に投与間隔が変更されていた。投与間隔の変更基準を満たした被験者のうち実際に投与間隔を変更した被験者は第 I 相パート 26 例中 22 例，第 II 相パート 36 例中 32 例であった。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 12.649（0.95～24.71）カ月で，Q2W へ投与間隔を変更した 63 例のうち 42 例（66.7%）で奏効が維持されていた。Q2W へ変更した 63 例の DOR の中央値は未達だったのに対して，全奏効例 104 例（Q2W へ変更した 63 例含む）の DOR の中央値は 21.6 カ月であった。Q2W へ変更した 63 例中 49 例（77.8%）に変更後の PD は認められていない（2.7.3.3.2.3）。Q2W へ変更した 63 例の DOR，PFS 及び OS の ER 解析からも曝露量に対する有効性評価項目に統計学的に有意な相関は認められなかった【2.7.2.3.3.2】。初回投与後約 2 年間の最終解析の結果からも，Q2W へ変更した 65 例の DOR の中央値は未達だったのに対して，全奏効例 104 例（投与間隔を変更した 65 例含む）の DOR の中央値は 24 カ月で，追加解析結果を支持していた（2.7.3.3.2.4）。投与間隔を Q2W へ変更した被験者の安全性プロファイルは，主解析の結果と一貫していた。投与間隔変更までの期間の中央値（11.335 カ月）付近の投与開始後 12 カ月以降より Grade 3 以上の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。Q2W への変更時期は被験者によるばらつきが大きく（範囲：3.19～29.54 カ月），免疫グロブリン補充療法等その他の交絡因子も考えられるものの，投与頻度の減少が高 Grade の感染症の新規発現割合を低下させる可能性が示された【2.7.4.2.3】。

MMY1002 試験の第 II 相パートでは，奏効例 20 例中 Q2W への変更基準を満たした被験者は 9 例であり，このうち 6 例が投与間隔を Q2W へ変更した。投与間隔を Q2W に変更した後の追跡期間の中央値（範囲）は 2.43（1.4～2.8）カ月（5.3.5.2.2 CSR TSIFU01APH2）と観察期間は不十分であったが，CCO 時点でも奏効は継続していた（5.3.5.2.2 CSR GEFRESP01PH2）。

2.7.3.5 効果の持続，耐薬性

本薬の効果の持続性は DOR 及び OS を指標として評価した。

MajesTEC-1 試験第 II 相パートコホート A 及び MMY1002 試験第 II 相パートでは，いずれも主解析時点（奏効例の追跡期間の中央値はそれぞれ 6.932 カ月及び 7.49 カ月）の DOR は中央値に達しなかった（2.7.3.3.2.2）。MajesTEC-1 試験の最終解析では，コホート A の奏効例 78 例の追跡期間の中央値は 29.470 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（2.7.3.3.2.4）。

MajesTEC-1 試験第 II 相パートコホート A 及び MMY1002 試験第 II 相パートでは，いずれも主解析時点（追跡期間の中央値はそれぞれ 6.702 カ月及び 7.39 カ月）の OS は中央値に達しなかった（2.7.3.3.2.2）。MajesTEC-1 試験の最終解析では，コホート A の追跡期間 29.470 カ月（中央値）における OS の中央値は 19.8（95% CI：12.7～29.9）カ月であった（2.7.3.3.2.4）。

2.7.3.6 付録

表 2.7.3-付録-1 多発性骨髄腫治療に対する治療効果判定規準（2016）

奏効	奏効基準
Stringent complete response	• 以下に定義する CR 基準を満たすとともに下記を満たす • FLC 比が正常，*及び* • 免疫組織化学的検査によりクローン性形質細胞を認めない（100 以上の形質細胞をカウントしκ型及びλ型の患者についてそれぞれ κ/λ 比≤4:1 又は≥1:2 である）又は 2～4 カラーのフローサイトメトリーで陰性である
Complete response[a]	• 免疫固定法にて血清及び尿中の M 蛋白が陰性化，*かつ* • 軟部形質細胞腫の消失，*かつ* • 骨髄中の形質細胞が 5%未満まで減少 • 免疫固定法にて血清及び尿中に初期の M 蛋白のアイソタイプを認めない[b]
Very good partial response[a]	• 血清と尿中 M 蛋白が免疫固定法では検出されるが，タンパク電気泳動では検出されない，*又は* • 90%以上に血清中の M 蛋白が減少し，かつ尿中 M 蛋白も 100 mg/24 時間未満まで減少 • 上述の基準に加えて，治療前に軟部形質細胞腫が存在した場合には，軟部形質細胞腫の最長径と直交する短径の積和（SPD）がベースラインと比べて 90%を超えて減少している
Partial response	• 血清 M 蛋白が 50%以上減少し，かつ 24 時間尿中 M 蛋白量が 90%以上減少するか，200 mg/24 時間未満まで減少。 • 血清と尿中 M 蛋白が測定可能病変でない場合，M 蛋白基準の代わりに血清 FLC 値の involved／uninvolved FLC の差が 50%以上減少する必要がある。 • 上述の基準に加えて，治療前に軟部形質細胞腫が存在した場合には，軟部形質細胞腫の最長径と直交する短径の積和（SPD）が 50%以上減少していることも必要条件とする。
Minimal response	• 血清 M 蛋白の≥25%，≤49%の減少，かつ 24 時間尿中 M 蛋白量の 50～89%の減少。 • 上述の基準に加えて，治療前に軟部形質細胞腫が存在した場合には，軟部形質細胞腫の最長径と直交する短径の和が 50%以上減少していることも必要条件とする。
Stable disease	• sCR，CR，VGPR，PR，MR 又は進行の基準を満たさない場合。
Progressive disease[c]	以下の基準の 1 つ又は複数を満たす場合： • 最低値に対して下記の 25%以上の増加： • 血清 M 蛋白値（ただし絶対値にして 0.5 g/dL 以上であること），及び／又は • 尿中 M 蛋白量（ただし，絶対値にして≥200 mg/24 時間以上），及び／又は • 血清及び尿中 M 蛋白値が測定可能病変でない場合：involved/uninvolved FLC の差（ただし involved FLC の絶対値が 10 mg/dL 以上であること） • 新規病変の出現，2 つ以上の病変の SPD が最低値から 50%以上増加，又は短径が 1 cm を超える病変の最長径の 50%以上の増加 • 明らかな新規の骨病変出現又は既存の骨病変の明らかな増大 • 循環血液中の形質細胞が多発性骨髄腫の唯一の評価尺度である場合，循環血液中の形質細胞の 50%以上の増加（200 cells/μL 以上）

略号：CR=complete response；FLC=遊離軽鎖；Ig=免疫グロブリン；MR=minimal response；PC=形質細胞；PR=partial response；sCR=stringent complete response；SPD=測定可能病変の最長径と直交する小径の和；VGPR=very good partial response

a. 血清 FLC 値による測定可能病変のみを認める被験者における CR 及び VGPR のコーディング基準の説明：このような被験者における CR は，上述の CR の基準に加えて，正常な FLC 比（0.26～1.65）（又は臨床検査値の基準範囲）を必要とする。このような被験者における VGPR は，involved/uninvolved FLC の差が 90%以上減少することを必要条件とする。

b. 一部の症例では，オリジナルの M 蛋白軽鎖のアイソタイプが免疫固定法にて引き続き検出可能であるが，付随する重鎖は消失している。この場合，重鎖部分が検出不能であっても，軽鎖のみを産生するクローンが生じている可能性があるため，CR とはみなされない。このため，被験者が IgA λ型の骨髄腫を有する場合，CR の基準を満たすためには，血清又は尿の免疫固定法により IgA が検出不能であること。遊離λが検出され IgA は検出されない場合，遊離λは異なる重鎖のアイソタイプ（IgG，IgM など）を伴っていなければならない。

c. Progressive disease のコーディングに関する説明：M 蛋白又は FLC 値による測定可能病変を認めない被験者のみに進行に関する骨髄の基準を用いる。「25%の増加」は骨病変又は軟部形質細胞腫ではなく，M 蛋白及び FLC に関する基準であり，「最低値」は確定した値である必要はない。

注：奏効の全てのカテゴリー（CR，sCR，VGPR，PR，MR 及び progressive disease）は，新規治療の開始前に行われた連続した 2 回の判定が必要である。CR，sCR，VGPR，PR，MR 及び stable disease のカテゴリーは，

画像検査が実施された場合，進行又は新規の骨病変の所見が確認されていないことも必要条件である。VGPR 及び CR のカテゴリーは，ベースライン時の血清，尿，両者の検査で（又はいずれの検査でもなく）測定可能病変が存在したか否かにかかわらず，血清及び尿検査を必要とする。
奏効に関するこれらの要件を満たすために画像検査は必要ない。骨髄の評価を確認する必要はない。
Progressive disease の判定では，血清 M 蛋白の最低値が 5 g/dL 以上の場合，再発を定義するには 1 g/dL 以上の増加で十分である。
出典：Durie 2015, Rajkumar 2011, Kumar 2016 から改変

表 2.7.3-付録-2 Treatment Disposition; Efficacy Analysis Set (Study 64007957MMY1001; Pivotal RP2D)

	RP2D		
	Phase 1	Phase 2 Cohort A	Total
Analysis set: Efficacy	40	110	150
Subjects who are still on treatment	20 (50.0%)	65 (59.1%)	85 (56.7%)
Subjects who discontinued study drug	20 (50.0%)	45 (40.9%)	65 (43.3%)
Reason for discontinuation			
Progressive disease	16 (40.0%)	28 (25.5%)	44 (29.3%)
Physician decision	3 (7.5%)	7 (6.4%)	10 (6.7%)
Death	0	8 (7.3%)	8 (5.3%)
Death – COVID-19	0	5 (4.5%)	5 (3.3%)
Subject refused further treatment[a]	1 (2.5%)	2 (1.8%)	3 (2.0%)

Key: RP2D = recommended Phase 2 dose
[a] Subject refused further treatment includes 'Withdrawal by subject' from Phase 1 RP2D.
Note: Percentages are based on the number of subjects in the efficacy analysis set.
[TSIDS02ARP2D.RTF] [JNJ-64007957\MMY1001_P3\DBR_CSR\RE_CSR\PROD\TSIDS02ARP2D.SAS] 13OCT2021, 00:15

表 2.7.3-付録-3 Treatment Disposition; All Treated Analysis Set (Study 64007957MMY1002; RP2D)

	RP2D		
	Phase 1	Phase 2	Total
Analysis set: All treated	5	26	31
Subjects who are still on treatment	2 (40.0%)	19 (73.1%)	21 (67.7%)
Subjects who discontinued study treatment	3 (60.0%)	7 (26.9%)	10 (32.3%)
Reason for discontinuation			
Physician decision	1 (20.0%)	2 (7.7%)	3 (9.7%)
Progressive disease	2 (40.0%)	1 (3.8%)	3 (9.7%)
Death	0	2 (7.7%)	2 (6.5%)
Subject refused further study treatment	0	2 (7.7%)	2 (6.5%)
Adverse event	0	0	0
Lost to follow-up	0	0	0
Pregnancy	0	0	0
Protocol deviation	0	0	0
Site terminated by Sponsor	0	0	0
Study terminated by Sponsor	0	0	0
Other	0	0	0

Key: RP2D=recommended Phase 2 dose, 1500 µg/kg weekly (step-up 60/300).
Note: Percentages are calculated with the number of subjects in each treatment group as denominator.
[tsids02ph2.rtf] [jnj-64007957/mmy1002/dbr_csr/re_csr/tsids02ph2.sas] 31OCT2023, 05:43

表 2.7.3-付録-4 Summary of Demographics and Baseline Characteristics; Efficacy Analysis Set (Study 64007957MMY1001; Pivotal RP2D)

	RP2D		
	Phase 1	Phase 2 Cohort A	Total
Analysis set: Efficacy	40	110	150
Age, years			
N	40	110	150
Category, n (%)			
< 65 years	23 (57.5%)	52 (47.3%)	75 (50.0%)
65 - <75 years	12 (30.0%)	40 (36.4%)	52 (34.7%)
≥75 years	5 (12.5%)	18 (16.4%)	23 (15.3%)
Mean (SD)	62.4 (9.99)	65.0 (9.18)	64.3 (9.44)
Median	62.5	66.0	64.5
Range	(39; 84)	(33; 82)	(33; 84)
Sex			
N	40	110	150
Female	14 (35.0%)	48 (43.6%)	62 (41.3%)
Male	26 (65.0%)	62 (56.4%)	88 (58.7%)
Race			
N	40	110	150
Asian	0	3 (2.7%)	3 (2.0%)
Black or African American	1 (2.5%)	5 (4.5%)	6 (4.0%)
White	34 (85.0%)	100 (90.9%)	134 (89.3%)
Multiple	0	1 (0.9%)	1 (0.7%)
Other	1 (2.5%)	1 (0.9%)	2 (1.3%)
Not reported	4 (10.0%)	0	4 (2.7%)
Ethnicity			
N	40	110	150
Hispanic or Latino	2 (5.0%)	13 (11.8%)	15 (10.0%)
Not Hispanic or Latino	33 (82.5%)	96 (87.3%)	129 (86.0%)
Not reported	4 (10.0%)	1 (0.9%)	5 (3.3%)
Unknown	1 (2.5%)	0	1 (0.7%)
Weight, kg			
N	40	110	150
Mean (SD)	77.80 (14.716)	73.08 (17.210)	74.33 (16.665)
Median	76.10	70.95	72.50
Range	(50.0; 103.5)	(41.0; 138.9)	(41.0; 138.9)
Height, cm			
N	40	110	150
Mean (SD)	171.18 (11.698)	166.02 (11.500)	167.40 (11.739)
Median	172.50	167.00	168.00
Range	(147.3; 192.0)	(123.0; 185.4)	(123.0; 192.0)
Baseline ECOG score			
N	40	110	150
0	17 (42.5%)	36 (32.7%)	53 (35.3%)
1	23 (57.5%)	74 (67.3%)	97 (64.7%)

Key: ECOG = eastern cooperative oncology group; RP2D = recommended Phase 2 dose
Note: N's for each parameter reflect non-missing values.

[TSIDEM01ARP2D.RTF] [JNJ-64007957\MMY1001_P3\DBR_CSR\RE_CSR\PROD\TSIDEM01ARP2D.SAS] 15OCT2021, 05:19

表 2.7.3-付録-5 Summary of Baseline Disease Characteristics; Efficacy Analysis Set (Study 64007957MMY1001; Pivotal RP2D)

	RP2D		
	Phase 1	Phase 2 Cohort A	Total
Analysis set: Efficacy	40	110	150
Type of myeloma by immunofixation or serum FLC assay			
N	40	110	150
IgG	17 (42.5%)	64 (58.2%)	81 (54.0%)
IgA	8 (20.0%)	17 (15.5%)	25 (16.7%)
IgM	0	2 (1.8%)	2 (1.3%)
IgD	2 (5.0%)	1 (0.9%)	3 (2.0%)
IgE	0	0	0
Light chain	11 (27.5%)	24 (21.8%)	35 (23.3%)
Kappa	7 (17.5%)	8 (7.3%)	15 (10.0%)
Lambda	4 (10.0%)	15 (13.6%)	19 (12.7%)
FLC-Kappa[a]	0	1 (0.9%)	1 (0.7%)
FLC-Lambda[b]	0	0	0
Biclonal	2 (5.0%)	2 (1.8%)	4 (2.7%)
Negative immunofixation	0	0	0
Type of measurable disease per IMWG			
N	40	110	150
Serum only	15 (37.5%)	46 (41.8%)	61 (40.7%)
Serum and urine	4 (10.0%)	21 (19.1%)	25 (16.7%)
Urine only	4 (10.0%)	15 (13.6%)	19 (12.7%)
Serum FLC	16 (40.0%)	27 (24.5%)	43 (28.7%)
Not evaluable	1 (2.5%)	1 (0.9%)	2 (1.3%)
ISS staging[c]			
N	39	109	148
I	24 (61.5%)	55 (50.5%)	79 (53.4%)
II	11 (28.2%)	41 (37.6%)	52 (35.1%)
III	4 (10.3%)	13 (11.9%)	17 (11.5%)
R-ISS staging[d]			
N	37	105	142
I	15 (40.5%)	22 (21.0%)	37 (26.1%)
II	19 (51.4%)	75 (71.4%)	94 (66.2%)
III	3 (8.1%)	8 (7.6%)	11 (7.7%)
Time from multiple myeloma diagnosis to first dose (years)			
N	40	110	150
Mean (SD)	5.90 (3.652)	7.07 (3.811)	6.76 (3.793)
Median	5.58	6.43	6.11
Range	(0.8; 17.4)	(1.1; 22.7)	(0.8; 22.7)
Number of lytic bone lesions			
N	40	110	150
None	5 (12.5%)	13 (11.8%)	18 (12.0%)
1-3	5 (12.5%)	15 (13.6%)	20 (13.3%)
4-10	11 (27.5%)	29 (26.4%)	40 (26.7%)
More than 10	19 (47.5%)	53 (48.2%)	72 (48.0%)
Number of extramedullary plasmacytomas			
N	40	110	150
0	32 (80.0%)	91 (82.7%)	123 (82.0%)
≥1	8 (20.0%)	19 (17.3%)	27 (18.0%)
% Plasma cells, bone marrow biopsy/aspirate[e]			
N	38	107	145
<5	16 (42.1%)	34 (31.8%)	50 (34.5%)
≥5 - ≤30	14 (36.8%)	39 (36.4%)	53 (36.6%)
>30 - <60	5 (13.2%)	23 (21.5%)	28 (19.3%)
≥60	3 (7.9%)	11 (10.3%)	14 (9.7%)

	RP2D		
	Phase 1	Phase 2 Cohort A	Total
% Plasma cells, bone marrow biopsy			
N	23	35	58
<5	9 (39.1%)	10 (28.6%)	19 (32.8%)
≥5 - ≤30	7 (30.4%)	9 (25.7%)	16 (27.6%)
>30 - <60	5 (21.7%)	10 (28.6%)	15 (25.9%)
≥60	2 (8.7%)	6 (17.1%)	8 (13.8%)
% Plasma cells, bone marrow aspirate			
N	36	106	142
<5	18 (50.0%)	38 (35.8%)	56 (39.4%)
≥5 - ≤30	13 (36.1%)	43 (40.6%)	56 (39.4%)
>30 - <60	3 (8.3%)	16 (15.1%)	19 (13.4%)
≥60	2 (5.6%)	9 (8.5%)	11 (7.7%)
Cytogenetic risk			
N	37	96	133
Standard risk	25 (67.6%)	72 (75.0%)	97 (72.9%)
High risk	12 (32.4%)	24 (25.0%)	36 (27.1%)
del(17p)	9 (24.3%)	13 (13.5%)	22 (16.5%)
t(4;14)	4 (10.8%)	11 (11.5%)	15 (11.3%)
t(14;16)	1 (2.7%)	2 (2.1%)	3 (2.3%)
Bone marrow cellularity by biopsy			
N	23	31	54
Hypercellular	4 (17.4%)	11 (35.5%)	15 (27.8%)
Normocellular	12 (52.2%)	13 (41.9%)	25 (46.3%)
Hypocellular	3 (13.0%)	4 (12.9%)	7 (13.0%)
Indeterminate	4 (17.4%)	3 (9.7%)	7 (13.0%)

Key: FLC = free light chain; ISS = international staging system; NE = not evaluable; RP2D = recommended Phase 2 dose; IMWG = international myeloma working group

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

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

[c] ISS staging is derived based on serum β2-microglobulin and albumin.

[d] R-ISS is derived based on the combination of serum β2-microglobulin and albumin, genetic risk, and level of lactate dehydrogenase level (LDH).

[e] Maximum value from bone marrow biopsy or bone marrow aspirate is selected if both the results are available.

Note: Percentages calculated with the number of subjects in the efficacy analysis set with available data as denominator.

[TSIDEM04ARP2D.RTF] [JNJ-64007957\MMY1001_P3\DBR_CSR\RE_CSR\PROD\TSIDEM04ARP2D.SAS] 16OCT2021, 18:14

表 2.7.3-付録-6 Summary of Demographics and Baseline Characteristics; All Treated Analysis Set (Study 64007957MMY1002; RP2D)

	RP2D		
	Phase 1	Phase 2	Total
Analysis set: All treated	5	26	31
Age, years			
N	5	26	31
Category, n (%)			
< 65	2 (40.0%)	9 (34.6%)	11 (35.5%)
65 - <75	1 (20.0%)	12 (46.2%)	13 (41.9%)
≥ 75	2 (40.0%)	5 (19.2%)	7 (22.6%)
Mean (SD)	70.0 (14.71)	65.7 (10.03)	66.4 (10.74)
Median	74.0	67.5	68.0
Range	(54; 85)	(43; 80)	(43; 85)
Sex, n (%)			
N	5	26	31
Female	4 (80.0%)	12 (46.2%)	16 (51.6%)
Male	1 (20.0%)	14 (53.8%)	15 (48.4%)
Race, n (%)			
N	5	26	31

	RP2D		
	Phase 1	Phase 2	Total
Asian	5 (100.0%)	26 (100.0%)	31 (100.0%)
Height (cm)			
N	5	26	31
Mean (SD)	150.52 (7.540)	157.82 (10.614)	156.64 (10.436)
Median	151.80	155.40	154.70
Range	(139.0; 158.9)	(143.0; 180.0)	(139.0; 180.0)
Weight (kg)			
N	5	26	31
Mean (SD)	47.72 (6.367)	58.18 (13.669)	56.49 (13.281)
Median	48.70	57.95	55.90
Range	(39.1; 55.9)	(37.5; 86.4)	(37.5; 86.4)
Baseline ECOG Score, n (%)			
N	5	26	31
0	3 (60.0%)	16 (61.5%)	19 (61.3%)
1	2 (40.0%)	10 (38.5%)	12 (38.7%)

Key: RP2D=recommended Phase 2 dose, 1500 µg/kg weekly (step-up 60/300).
Key: ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group
Note: N's for each parameter reflect non-missing values.

[tsidem01ph2.rtf] [jnj-64007957/mmy1002/dbr_csr/re_csr/tsidem01ph2.sas] 30OCT2023, 01:35

表 2.7.3-付録-7 Summary of Baseline Disease Characteristics; All Treated Analysis Set (Study 64007957MMY1002; RP2D)

	RP2D		
	Phase 1	Phase 2	Total
Analysis set: All treated	5	26	31
Type of myeloma by immunofixation or serum FLC assay			
N	5	26	31
IgG	3 (60.0%)	12 (46.2%)	15 (48.4%)
IgA	2 (40.0%)	4 (15.4%)	6 (19.4%)
IgM	0	1 (3.8%)	1 (3.2%)
IgD	0	0	0
IgE	0	0	0
Light chain only	0	7 (26.9%)	7 (22.6%)
Kappa	0	2 (7.7%)	2 (6.5%)
Lambda	0	4 (15.4%)	4 (12.9%)
FLC-Kappa[a]	0	1 (3.8%)	1 (3.2%)
FLC-Lambda[b]	0	0	0
Biclonal	0	2 (7.7%)	2 (6.5%)
Negative immunofixation	0	0	0
Type of measurable disease			
N	5	26	31
Serum only	5 (100.0%)	14 (53.8%)	19 (61.3%)
Serum and urine	0	3 (11.5%)	3 (9.7%)
Urine only	0	2 (7.7%)	2 (6.5%)
Serum FLC	0	7 (26.9%)	7 (22.6%)
Not evaluable	0	0	0
ISS staging[c], n (%)			
N	5	26	31
I	3 (60.0%)	16 (61.5%)	19 (61.3%)
II	1 (20.0%)	7 (26.9%)	8 (25.8%)
III	1 (20.0%)	3 (11.5%)	4 (12.9%)
Time from initial MM diagnosis to first step-up dose, years			
N	5	26	31
Mean (SD)	5.09 (2.313)	6.41 (2.778)	6.20 (2.718)

	RP2D		
	Phase 1	Phase 2	Total
Median	4.19	6.36	6.17
Range	(2.8; 7.7)	(0.9; 12.1)	(0.9; 12.1)
Number of lytic bone lesions			
N	5	26	31
None	2 (40.0%)	10 (38.5%)	12 (38.7%)
1-3	0	5 (19.2%)	5 (16.1%)
4-10	0	6 (23.1%)	6 (19.4%)
More than 10	3 (60.0%)	5 (19.2%)	8 (25.8%)
Number of extramedullary plasmacytomas			
N	5	26	31
0	5 (100.0%)	22 (84.6%)	27 (87.1%)
≥1	0	4 (15.4%)	4 (12.9%)
% Plasma cells, bone marrow biopsy or aspirate*			
N	4	26	30
< 5	0	15 (57.7%)	15 (50.0%)
≥ 5 - ≤ 30	2 (50.0%)	9 (34.6%)	11 (36.7%)
> 30 - < 60	2 (50.0%)	2 (7.7%)	4 (13.3%)
≥ 60	0	0	0
% Plasma cells, bone marrow biopsy			
N	0	0	0
< 5	0	0	0
≥ 5 - ≤ 30	0	0	0
> 30 - < 60	0	0	0
≥ 60	0	0	0
% Plasma cells, bone marrow aspirate			
N	4	26	30
< 5	0	15 (57.7%)	15 (50.0%)
≥ 5 - ≤ 30	2 (50.0%)	9 (34.6%)	11 (36.7%)
> 30 - < 60	2 (50.0%)	2 (7.7%)	4 (13.3%)
≥ 60	0	0	0
Bone marrow cellularity by biopsy or aspirate			
N	4	22	26
Hypercellular	0	1 (4.5%)	1 (3.8%)
Normocellular	3 (75.0%)	14 (63.6%)	17 (65.4%)
Hypocellular	1 (25.0%)	7 (31.8%)	8 (30.8%)
Indeterminate	0	0	0
Cytogenetic risk			
N	5	26	31
Standard risk	0	21 (80.8%)	21 (67.7%)
High risk	5 (100.0%)	5 (19.2%)	10 (32.3%)
t(4;14)	4 (80.0%)	0	4 (12.9%)
del(17p)	2 (40.0%)	4 (15.4%)	6 (19.4%)
t(14;16)	0	1 (3.8%)	1 (3.2%)
Transfusion during screening period[d]			
N	1	2	3
Whole blood	0	0	0
Packed red blood cells	1 (100.0%)	2 (100.0%)	3 (100.0%)
Fresh frozen plasma	0	0	0
Platelets	0	1 (50.0%)	1 (33.3%)
Other	0	0	0

	RP2D		
	Phase 1	Phase 2	Total

Key: RP2D=recommended Phase 2 dose, 1500 µg/kg weekly (step-up 60/300).
Key: FLC = Free Light Chain; ISS = International Staging System; MM = Multiple Myeloma; NE = Not Evaluable.
[a] Includes subjects without a positive immunofixation but with evidence of free light chain kappa by FLC testing.
[b] Includes subjects without a positive immunofixation but with evidence of free light chain lambda by FLC testing.
[c] ISS staging is derived based on serum β2-microglobulin and albumin.
[d] Screening period starts from subjects signed the informed consent to the first step-up dose.
[*] Maximum value from bone marrow biopsy or bone marrow aspirate is selected if both the results are available.
Note: Percentages are calculated with the number of subjects in each treatment group with available data as denominator.
[tsidem02ph2.rtf] [jnj-64007957/mmy1002/dbr_csr/re_csr/tsidem02ph2.sas] 30OCT2023, 01:35

表 2.7.3-付録-8 Summary of Prior Therapies for Multiple Myeloma; Efficacy Analysis Set (Study64007957MMY1001; Pivotal RP2D)

	RP2D		
	Phase 1	Phase 2 Cohort A	Total
Analysis set: Efficacy	40	110	150
Total number of subjects with any prior therapies for multiple myeloma	40 (100.0%)	110 (100.0%)	150 (100.0%)
Number of prior lines of therapy[a]			
N	40	110	150
Category			
2	3 (7.5%)	2 (1.8%)	5 (3.3%)
3	9 (22.5%)	22 (20.0%)	31 (20.7%)
4	4 (10.0%)	27 (24.5%)	31 (20.7%)
5	9 (22.5%)	23 (20.9%)	32 (21.3%)
> 5	15 (37.5%)	36 (32.7%)	51 (34.0%)
Mean (SD)	5.1 (2.19)	5.2 (2.19)	5.2 (2.19)
Median	5.0	5.0	5.0
Range	(2; 11)	(2; 14)	(2; 14)
Prior PI	40 (100.0%)	110 (100.0%)	150 (100.0%)
Bortezomib	39 (97.5%)	108 (98.2%)	147 (98.0%)
Carfilzomib	32 (80.0%)	76 (69.1%)	108 (72.0%)
Ixazomib	9 (22.5%)	26 (23.6%)	35 (23.3%)
Prior IMiD	40 (100.0%)	110 (100.0%)	150 (100.0%)
Lenalidomide	39 (97.5%)	107 (97.3%)	146 (97.3%)
Pomalidomide	31 (77.5%)	93 (84.5%)	124 (82.7%)
Thalidomide	12 (30.0%)	47 (42.7%)	59 (39.3%)
Prior anti-CD38	40 (100.0%)	110 (100.0%)	150 (100.0%)
Daratumumab	40 (100.0%)	97 (88.2%)	137 (91.3%)
Isatuximab	0	21 (19.1%)	21 (14.0%)
Prior Selinexor	1 (2.5%)	5 (4.5%)	6 (4.0%)
Prior Melphalan Flufenamide	1 (2.5%)	0	1 (0.7%)
Prior PI+IMiD	40 (100.0%)	110 (100.0%)	150 (100.0%)
Prior PI+IMiD+anti-CD38	40 (100.0%)	110 (100.0%)	150 (100.0%)
Prior penta-exposed	26 (65.0%)	77 (70.0%)	103 (68.7%)
Prior transplantation	34 (85.0%)	89 (80.9%)	123 (82.0%)
Autologous	34 (85.0%)	89 (80.9%)	123 (82.0%)
1	28 (70.0%)	75 (68.2%)	103 (68.7%)
≥ 2	6 (15.0%)	14 (12.7%)	20 (13.3%)
Allogenic	4 (10.0%)	4 (3.6%)	8 (5.3%)
Prior radiotherapy	18 (45.0%)	42 (38.2%)	60 (40.0%)
Prior cancer-related surgery/procedure	5 (12.5%)	17 (15.5%)	22 (14.7%)

	RP2D		
	Phase 1	Phase 2 Cohort A	Total

Key: PI = proteasome inhibitor; IMiD = Immunomodulatory agent; RP2D = recommended Phase 2 dose
[a] Based on data recorded on prior systemic therapy eCRF page.
Note: PI includes bortezomib, carfilzomib, ixazomib; IMiD includes thalidomide, lenalidomide, and pomalidomide; anti-CD38 includes daratumumab and isatuximab. Penta includes at least two proteasome inhibitors, at least two immunomodulatory agents, and an anti-CD38 monoclonal antibody.
Note: Percentages calculated with the number of subjects in the efficacy analysis set as denominator.
[TSICM02ARP2D.RTF] [JNJ-64007957\MMY1001_P3\DBR_CSR\RE_CSR\PROD\TSICM02ARP2D.SAS] 16OCT2021, 15:14

表 2.7.3-付録-9 Summary of Refractory Status to Prior Multiple Myeloma Therapy; Efficacy Analysis Set (Study 64007957MMY1001; Pivotal RP2D)

	RP2D		
	Phase 1	Phase 2 Cohort A	Total
Analysis set: Efficacy	40	110	150
Refractory at any point to prior therapy	40 (100.0%)	110 (100.0%)	150 (100.0%)
Refractory status			
Any PI	34 (85.0%)	94 (85.5%)	128 (85.3%)
Any IMiD	38 (95.0%)	101 (91.8%)	139 (92.7%)
Any anti-CD38 antibody	39 (97.5%)	97 (88.2%)	136 (90.7%)
Double (PI+IMiD)	33 (82.5%)	87 (79.1%)	120 (80.0%)
Triple (PI+IMiD+anti-CD38 antibody)	32 (80.0%)	84 (76.4%)	116 (77.3%)
Penta (2 PI, 2 IMiD, anti-CD38 antibody)	16 (40.0%)	28 (25.5%)	44 (29.3%)
Refractory to last line of prior therapy	33 (82.5%)	101 (91.8%)	134 (89.3%)
Refractory to			
Bortezomib	21 (52.5%)	54 (49.1%)	75 (50.0%)
Carfilzomib	27 (67.5%)	58 (52.7%)	85 (56.7%)
Ixazomib	8 (20.0%)	20 (18.2%)	28 (18.7%)
Lenalidomide	34 (85.0%)	87 (79.1%)	121 (80.7%)
Pomalidomide	29 (72.5%)	85 (77.3%)	114 (76.0%)
Thalidomide	5 (12.5%)	11 (10.0%)	16 (10.7%)
Daratumumab	39 (97.5%)	83 (75.5%)	122 (81.3%)
Isatuximab	0	21 (19.1%)	21 (14.0%)
Selinexor	0	4 (3.6%)	4 (2.7%)
Melphalan Flufenamide	1 (2.5%)	0	1 (0.7%)

Key: PI = proteasome inhibitor; IMiD = Immunomodulatory agent; RP2D = recommended Phase 2 dose
Note: Refractory to each medication refers to refractory to any medication-containing line. Percentages calculated with the number of subjects in the efficacy analysis set as denominator.
[TSICM03ARP2D.RTF] [JNJ-64007957\MMY1001_P3\DBR_CSR\RE_CSR\PROD\TSICM03ARP2D.SAS] 22OCT2021, 16:54

表 2.7.3-付録-10 Summary of Prior Therapies for Multiple Myeloma; All Treated Analysis Set (Study 64007957MMY1002; RP2D)

	RP2D		
	Phase 1	Phase 2	Total
Analysis set: All treated	5	26	31
Total number of subjects with any prior therapies for multiple myeloma	5 (100.0%)	26 (100.0%)	31 (100.0%)
Prior systemic therapy	5 (100.0%)	26 (100.0%)	31 (100.0%)
Transplant related	2 (40.0%)	16 (61.5%)	18 (58.1%)
Prior radiotherapy	1 (20.0%)	8 (30.8%)	9 (29.0%)
Prior cancer-related surgery	2 (40.0%)	16 (61.5%)	18 (58.1%)
Number of prior lines of therapy[a]			
N	5	26	31
Category			
2	1 (20.0%)	0	1 (3.2%)

	RP2D		
	Phase 1	Phase 2	Total
3	0	8 (30.8%)	8 (25.8%)
4	0	5 (19.2%)	5 (16.1%)
5	1 (20.0%)	3 (11.5%)	4 (12.9%)
>5	3 (60.0%)	10 (38.5%)	13 (41.9%)
Mean (SD)	6.8 (4.87)	5.0 (2.10)	5.3 (2.70)
Median	6.0	4.5	5.0
Range	(2; 15)	(3; 12)	(2; 15)
Prior PI	5 (100.0%)	26 (100.0%)	31 (100.0%)
Bortezomib	5 (100.0%)	26 (100.0%)	31 (100.0%)
Carfilzomib	4 (80.0%)	19 (73.1%)	23 (74.2%)
Ixazomib	3 (60.0%)	6 (23.1%)	9 (29.0%)
Prior IMiD	5 (100.0%)	26 (100.0%)	31 (100.0%)
Lenalidomide	5 (100.0%)	24 (92.3%)	29 (93.5%)
Pomalidomide	3 (60.0%)	21 (80.8%)	24 (77.4%)
Thalidomide	2 (40.0%)	1 (3.8%)	3 (9.7%)
Prior anti-CD38 antibody	5 (100.0%)	26 (100.0%)	31 (100.0%)
Daratumumab	5 (100.0%)	24 (92.3%)	29 (93.5%)
Isatuximab	1 (20.0%)	14 (53.8%)	15 (48.4%)
Other anti-CD38	0	0	0
Prior anti-SLAMF7 antibody	1 (20.0%)	9 (34.6%)	10 (32.3%)
Elotuzumab	1 (20.0%)	9 (34.6%)	10 (32.3%)
Prior PI+IMiD	5 (100.0%)	26 (100.0%)	31 (100.0%)
Prior PI+IMiD+anti-CD38	5 (100.0%)	26 (100.0%)	31 (100.0%)
Prior penta-drug[b]	4 (80.0%)	15 (57.7%)	19 (61.3%)

Key: RP2D=recommended Phase 2 dose, 1500 µg/kg weekly (step-up 60/300).
Key: PI = proteasome inhibitor; IMiD = Immunomodulatory agent.
[a]Based on data recorded on prior systemic therapy eCRF page.
[b] At least 2 PIs + at least 2 IMiDs + 1 anti-CD38 antibody.
Note: Percentages are calculated with the number of subjects in each treatment group as denominator.
[tsipm01ph2.rtf] [jnj-64007957/mmy1002/dbr_csr/re_csr/tsipm01ph2.sas] 30OCT2023, 01:35

表 2.7.3-付録-11 Summary of Refractory Status to Prior Multiple Myeloma Therapy; All Treated Analysis Set (Study 64007957MMY1002; RP2D)

	RP2D		
	Phase 1	Phase 2	Total
Analysis set: All treated	5	26	31
Refractory at any point to prior therapy	5 (100.0%)	26 (100.0%)	31 (100.0%)
Refractory status			
PI only	0	0	0
IMiD only	1 (20.0%)	1 (3.8%)	2 (6.5%)
Anti-CD38 antibody only	0	0	0
Both PI and IMiD	1 (20.0%)	0	1 (3.2%)
PI + IMiD + anti-CD38 antibody	2 (40.0%)	17 (65.4%)	19 (61.3%)
Penta-drug[a]	1 (20.0%)	6 (23.1%)	7 (22.6%)
Refractory to last line of prior therapy	4 (80.0%)	25 (96.2%)	29 (93.5%)
Refractory to			
Bortezomib	2 (40.0%)	10 (38.5%)	12 (38.7%)
Carfilzomib	4 (80.0%)	12 (46.2%)	16 (51.6%)
Ixazomib	2 (40.0%)	6 (23.1%)	8 (25.8%)
Lenalidomide	4 (80.0%)	18 (69.2%)	22 (71.0%)
Pomalidomide	2 (40.0%)	20 (76.9%)	22 (71.0%)
Thalidomide	1 (20.0%)	1 (3.8%)	2 (6.5%)
Daratumumab	3 (60.0%)	21 (80.8%)	24 (77.4%)
Isatuximab	1 (20.0%)	13 (50.0%)	14 (45.2%)
Other anti-CD38	0	0	0

	RP2D		
	Phase 1	Phase 2	Total
Elotuzumab	1 (20.0%)	9 (34.6%)	10 (32.3%)

Key: RP2D=recommended Phase 2 dose, 1500 µg/kg weekly (step-up 60/300).
Key: PI = proteasome inhibitor; IMiD = Immunomodulatory agent
[a] Refractory to at least 2 PIs + at least 2 IMiDs + 1 anti-CD38 antibody.
Note: Refractory to each medication refers to refractory to any medication-containing line. Percentages calculated with the number of subjects in each treatment group as denominator.

[tsipm02ph2.rtf] [jnj-64007957/mmy1002/dbr_csr/re_csr/tsipm02ph2.sas] 31OCT2023, 06:10

表 2.7.3-付録-12 Summary of Duration of Study Drug and Dose Intensity; Efficacy Analysis Set (Study 64007957MMY1001; Pivotal RP2D)

	RP2D		
	Phase 1	Phase 2 Cohort A	Total
Analysis set: Efficacy	40	110	150
Duration of study drug (months)			
N	40	110	150
Mean (SD)	8.029 (5.2362)	4.924 (2.9463)	5.752 (3.9273)
Median	9.084	5.947	6.012
Range	(0.23; 18.00)	(0.20; 10.15)	(0.20; 18.00)
Dose intensity (Step-up dose 1, ug/kg/day)[a]			
N	40	110	150
Mean (SD)	59.996 (0.8752)	60.668 (2.0892)	60.489 (1.8661)
Median	60.000	60.110	60.000
Range	(56.19; 61.94)	(56.25; 65.00)	(56.19; 65.00)
Dose intensity (Step-up dose 2, ug/kg/day)[a]			
N	40	110	150
Mean (SD)	300.592 (3.3328)	298.408 (11.2763)	298.990 (9.8421)
Median	300.000	300.000	300.000
Range	(294.50; 309.68)	(271.19; 326.53)	(271.19; 326.53)
Dose intensity (Step-up, ug/kg/step-up period)[c]			
N	40	110	150
Mean (SD)	360.588 (3.9025)	363.866 (31.6780)	362.992 (27.2066)
Median	360.000	360.315	360.000
Range	(353.40; 371.61)	(331.25; 636.04)	(331.25; 636.04)
Dose intensity (Cycle 1, ug/kg/week)[d]			
N	40	110	150
Mean (SD)	1433.611 (189.5022)	1378.615 (242.7372)	1393.281 (230.4311)
Median	1500.000	1468.843	1487.736
Range	(748.37; 1548.39)	(360.26; 1673.47)	(360.26; 1673.47)
Dose intensity (Cycle 2+, ug/kg/week)[d]			
N	38	91	129
Mean (SD)	1279.178 (226.0151)	1367.421 (212.8894)	1341.427 (219.6904)
Median	1343.164	1409.922	1394.869
Range	(725.81; 1544.12)	(0.00; 1647.25)	(0.00; 1647.25)
Dose intensity (All treatment cycles, ug/kg/week)[d]			
N	40	110	150
Mean (SD)	1276.933 (217.5021)	1355.206 (205.8084)	1334.333 (211.1270)
Median	1299.931	1401.559	1394.993
Range	(748.37; 1544.12)	(369.86; 1647.25)	(369.86; 1647.25)
Number of doses			

	RP2D		
	Phase 1	Phase 2 Cohort A	Total
N	40	110	150
Mean (SD)	29.7 (17.72)	21.3 (11.70)	23.5 (14.00)
Median	33.5	24.5	25.0
Range	(3; 59)	(3; 42)	(3; 59)

Key: RP2D = recommended Phase 2 dose
[a] Dose intensity for Step-up dose 1, (µg/kg/day) and Step-up dose 2 (µg/kg/day) are calculated using the dose of step-up received (dose 1 or 2) (µg/kg).
[b] Dose intensity for Repeat step-up (µg/kg/day) is calculated as the total step-up doses received that were repeated prior to Cycle 1.
[c] Dose intensity for step-up (µg/kg/step-up period) is calculated as the total step-up doses received within the step-up period prior to Cycle 1 (includes repeat step-up doses prior to Cycle 1).
[d] Dose intensity (µg/kg/week) is calculated as the sum of total treatment doses (µg/kg) received (excluding Step-up doses prior to Cycle 1, any Step-up doses that were received after Cycle 1 are considered) divided by the protocol specified cycle length in weeks on teclistamab after step-up dosing period.

[TSIEX02ARP2D.RTF] [JNJ-64007957\MMY1001_P3\DBR_CSR\RE_CSR\PROD\TSIEX02ARP2D.SAS] 15OCT2021, 05:27

表 2.7.3-付録-13 Summary of Exposure to Study Treatment; All Treated Analysis Set (Study 64007957MMY1002; RP2D)

	RP2D		
	Phase 1	Phase 2	Total
Analysis set: All treated	5	26	31
Duration of study treatment (months)[a]			
N	5	26	31
Mean (SD)	13.004 (6.7808)	6.290 (3.5752)	7.373 (4.8044)
Median	15.704	6.193	6.735
Range	(0.99; 17.28)	(0.03; 12.45)	(0.03; 17.28)
Cumulative dose (µg/kg)			
N	5	26	31
Mean (SD)	79906.468 (41808.1353)	34284.463 (18680.4934)	41642.851 (28544.7112)
Median	93048.790	38409.720	38923.710
Range	(6146.15; 108878.81)	(60.80; 68563.31)	(60.80; 108878.81)
Dose intensity, step-up dose 1 (µg/kg/day)[b]			
N	5	26	31
Mean (SD)	60.292 (0.6153)	60.065 (0.3511)	60.102 (0.4005)
Median	60.370	60.000	60.000
Range	(59.59; 61.18)	(59.48; 60.80)	(59.48; 61.18)
Dose intensity, step-up dose 2 (µg/kg/day)[b]			
N	5	25	30
Mean (SD)	302.202 (8.0049)	304.359 (5.7490)	304.000 (6.0712)
Median	303.730	302.260	302.350
Range	(290.11; 311.17)	(295.08; 316.95)	(290.11; 316.95)
Dose intensity, step-up doses (µg/kg/day)[b,e]			
N	5	26	31
Mean (SD)	181.247 (4.1134)	177.586 (23.9744)	178.176 (21.9797)
Median	182.455	180.983	180.985
Range	(174.85; 185.51)	(60.80; 188.34)	(60.80; 188.34)
Dose intensity, target doses (µg/kg/week)[c]			
N	5	25	30
Mean (SD)	1439.504 (59.2303)	1330.931 (162.8001)	1349.026 (155.2799)
Median	1449.113	1306.833	1360.582
Range	(1347.81; 1507.05)	(955.59; 1552.06)	(955.59; 1552.06)

	RP2D		
	Phase 1	Phase 2	Total
Relative dose intensity, step-up dose 1 (%)[d]			
N	5	26	31
Mean (SD)	100.487 (1.0255)	100.108 (0.5852)	100.169 (0.6675)
Median	100.617	100.000	100.000
Range	(99.32; 101.97)	(99.13; 101.33)	(99.13; 101.97)
Relative dose intensity, step-up dose 2 (%)[d]			
N	5	25	30
Mean (SD)	100.734 (2.6683)	101.453 (1.9163)	101.333 (2.0237)
Median	101.243	100.753	100.783
Range	(96.70; 103.72)	(98.36; 105.65)	(96.70; 105.65)
Relative dose intensity, step-up doses (%)[d,e]			
N	5	26	31
Mean (SD)	100.693 (2.2852)	105.088 (19.2516)	104.379 (17.6706)
Median	101.364	100.842	100.922
Range	(97.14; 103.06)	(98.66; 199.20)	(97.14; 199.20)
Relative dose intensity, target doses (%)[d]			
N	5	25	30
Mean (SD)	97.6 (3.44)	91.4 (9.72)	92.4 (9.24)
Median	96.6	94.5	95.0
Range	(95; 103)	(70; 103)	(70; 103)

Key: RP2D=recommended Phase 2 dose, 1500 µg/kg weekly (step-up 60/300).
[a] Duration of study agent is defined as (date of last dose of study agent administration - date of first dose of study agent+1)/30.4375.
[b] Calculated as the sum of specific step-up doses (ug/kg) received divided by the number of days in corresponded step-up dose period on teclistamab.
[c] Calculated as the sum of total target doses (ug/kg) received divided by the protocol specified cycle length in weeks on teclistamab after step-up.
[d] Defined as the ratio of total dose actually received and total planned dose at the specific dosing period.
[e] Repeat step-up doses that were repeated within the step-up period prior to Cycle 1 are considered.

[tsiex02ph2.rtf] [jnj-64007957/mmy1002/dbr_csr/re_csr/tsiex02ph2.sas] 30OCT2023, 01:35

表 2.7.3-付録-14 Duration of Response based on Independent Review Committee (IRC) Assessment (Events Defined as Disease Progression or Death due to Disease Progression); Responders in the Efficacy Analysis Set (Study 64007957MMY1001; Pivotal RP2D)

	RP2D		
	Phase 1	Phase 2 Cohort A	Total
Analysis set: Responders in the Efficacy Analysis Set	26	67	93
Duration of response (months)[a]			
Number of events (%)	5 (19.2%)	3 (4.5%)	8 (8.6%)
Number of censored (%)	21 (80.8%)	64 (95.5%)	85 (91.4%)
Kaplan-Meier estimate (months)			
25% percentile (95% CI)	11.5 (5.8, NE)	NE (5.8, NE)	11.5 (7.6, NE)
Median (95% CI)	NE (11.5, NE)	NE (7.6, NE)	NE (11.5, NE)
75% percentile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Range	(3, 17+)	(0+, 9+)	(0+, 17+)
6-month event-free rate % (95% CI)	92.1 (72.1, 98.0)	91.7 (69.6, 97.9)	92.5 (80.6, 97.2)
9-month event-free rate % (95% CI)	87.5 (66.0, 95.8)	NE (NE, NE)	85.9 (70.0, 93.7)

	RP2D		
	Phase 1	Phase 2 Cohort A	Total

Key: CI = confidence interval; NE = not estimable; + = censored observation; RP2D = recommended Phase 2 dose; IRC = independent review committee; IMWG = international myeloma working group; PR = partial response
[a] Duration of response is calculated as the number of months from first documented response to progression, death due to progression, or date of censoring.
Note: Number of events refers to number of responders (PR or better) who developed disease progression or died due to disease progression.
Note: Response and progression were assessed by IRC, based on IMWG consensus criteria (2016).

[TEFDOR01RP2D.RTF] [JNJ-64007957\MMY1001_P3\DBR_CSR\RE_ADHOC\PROD\TEFDOR01RP2D.SAS] 19NOV2021, 14:14

表 2.7.3-付録-15 Duration of Response Based on Computerized Algorithm; Responders in All Treated Analysis Set (Study 64007957MMY1002; Phase 2)

	Phase 2 RP2D
Analysis set: Responders in all treated	20
Duration of response	
Number of events (%)	0
Number of censored (%)	20 (100.0%)
Kaplan-Meier estimate (months)	
25% percentile (95% CI)	NE (NE, NE)
Median (95% CI)	NE (NE, NE)
75% percentile (95% CI)	NE (NE, NE)
Range	(2+, 11+)
6-month event-free rate % (95% CI)	100.0 (100.0, 100.0)
9-month event-free rate % (95% CI)	100.0 (100.0, 100.0)

Key: + = censored observation; CI=confidence interval; NE=not estimable; RP2D=recommended Phase 2 dose, 1500 µg/kg weekly (step-up 60/300).
Note: Duration of response is calculated as the number of months from first documented response to progression, death due to progression, or date of censoring.
Note: Number of events refers to number of responders (PR or better) who developed disease progression or died due to disease progression.
Note: Response and progression were assessed by computerized algorithm, based on IMWG consensus criteria (2016).

[tefdor01ph2.rtf] [jnj-64007957/mmy1002/dbr_csr/re_csr/tefdor01ph2.sas] 30OCT2023, 01:35

表 2.7.3-付録-16 Descriptive Summaries for Time to Response based on Independent Review Committee (IRC) Assessment; Responders in the Efficacy Analysis Set (Study 64007957MMY1001; Pivotal RP2D)

	RP2D		
	Phase 1	Phase 2 Cohort A	Total
Analysis set: Responders in the Efficacy Analysis Set	26	67	93
Time to first response (months)[a]			
N	26	67	93
Mean (SD)	1.10 (0.562)	1.56 (0.964)	1.43 (0.891)
Median	0.95	1.18	1.18
Range	(0.2; 2.3)	(0.2; 5.5)	(0.2; 5.5)
Time to best response (months)[a]			
N	26	67	93
Mean (SD)	3.71 (1.499)	3.19 (1.582)	3.33 (1.569)
Median	3.53	2.99	3.02
Range	(1.7; 6.5)	(1.1; 7.9)	(1.1; 7.9)
Time to VGPR or better (months)			
N	25	62	87
Mean (SD)	2.24 (1.745)	2.71 (1.688)	2.57 (1.708)
Median	0.95	2.15	2.10
Range	(0.2; 6.0)	(1.1; 7.9)	(0.2; 7.9)
Time to CR or better (months)			
N	17	26	43
Mean (SD)	3.27 (1.552)	3.00 (1.391)	3.11 (1.445)
Median	3.02	2.32	2.43
Range	(1.6; 6.5)	(1.7; 6.2)	(1.6; 6.5)

Key: RP2D = recommended Phase 2 dose; IRC = independent review committee; VGPR = very good partial response; CR = complete response; PR = partial response
[a] Response PR or better.
Note: Response was assessed by IRC, based on IMWG consensus criteria (2016).
[TEFTTR01RP2D.RTF] [JNJ-64007957\MMY1001_P3\DBR_CSR\RE_CSR\PROD\TEFTTR01RP2D.SAS] 07OCT2021, 21:22

表 2.7.3-付録-17 Descriptive Summaries for Time to Response based on Computerized Algorithm; Responders in All Treated Analysis Set (Study 64007957MMY1002; Phase2)

	Phase 2 RP2D
Analysis set: Responders in all treated	20
Time to first response (PR or better) (months)	
N	20
Mean (SD)	1.54 (0.911)
Median	1.22
Range	(0.2; 4.1)
Time to best response (months)	
N	20
Mean (SD)	4.20 (2.030)
Median	4.04
Range	(1.1; 9.0)
Time to VGPR or better (months)	
N	16
Mean (SD)	2.51 (1.768)
Median	1.91
Range	(1.2; 6.4)
Time to CR or better (months)	
N	12
Mean (SD)	3.38 (2.422)
Median	2.37

	Phase 2 RP2D
Range	(1.2; 7.4)

Key: RP2D=recommended Phase 2 dose, 1500 µg/kg weekly (step-up 60/300); CR=complete response; VGPR=very good partial response; PR= partial response; IMWG=International Myeloma Working Group
Note: Response was assessed by computerized algorithm, based on IMWG consensus criteria (2016).

[tefttr01ph2.rtf] [jnj-64007957/mmy1002/dbr_csr/re_csr/tefttr01ph2.sas] 30OCT2023, 01:35

表 2.7.3-付録-18 Summary of Overall MRD-negativity Rate at 10^{-5} in Bone Marrow; Efficacy Analysis Set (Study 64007957MMY1001; Pivotal RP2D)

	RP2D		
	Phase 1	Phase 2 Cohort A	Total
Analysis set: Efficacy	40	110	150
MRD Negativity Rate (10^{-5})	6 (15.0%)	31 (28.2%)	37 (24.7%)
95%CI[a] of MRD negative rate	(5.7%, 29.8%)	(20.0%, 37.6%)	(18.0%, 32.4%)

Key: CI = confidence interval; MRD = minimal residual disease; RP2D = recommended Phase 2 dose
[a] Exact 95% confidence interval.

[TBMKMRD01RP2D.RTF] [JNJ-64007957\MMY1001_P3\DBR_CSR\RE_CSR\PROD\TBMKMRD01RP2D.SAS] 29OCT2021, 16:13

表 2.7.3-付録-19 Summary of Overall MRD-negativity Rate at 10^{-5} in Bone Marrow; Subjects Achieving CR or Better by Independent Review Committee (IRC) in the Efficacy Analysis Set (Study 64007957MMY1001; Pivotal RP2D)

	RP2D		
	Phase 1	Phase 2 Cohort A	Total
Analysis set: Subjects Achieving CR or better by IRC in the Efficacy	17	26	43
MRD Negativity Rate (10^{-5})[a]	6 (35.3%)	12 (46.2%)	18 (41.9%)
95%CI[b] of MRD negative rate	(14.2%, 61.7%)	(26.6%, 66.6%)	(27.0%, 57.9%)

Key: CI = confidence interval; MRD = minimal residual disease; RP2D = recommended Phase 2 dose; CR=complete response; sCR=stringent complete response
[a] Only MRD assessments (10^{-5} testing threshold) within 3 months of achieving CR/sCR until death / progression / subsequent therapy (exclusive) are considered.
[b] Exact 95% confidence interval.

[TBMKMRD01CRP2D.RTF] [JNJ-64007957\MMY1001_P3\DBR_CSR\RE_CSR\PROD\TBMKMRD01CRP2D.SAS] 29OCT2021, 16:12

表 2.7.3-付録-20 Summary of Overall MRD Status at 10^{-5} in Bone Marrow with Out-of-Specification Samples Excluded; All Treated Analysis Set (Study 64007957MMY1002; Phase 2)

	Phase 2 RP2D
Analysis set: All treated analysis set	26
MRD Negativity Rate (10^{-5})	6 (23.1%)
95% CI[a] of MRD negative rate	(9.0%, 43.6%)
MRD Positive Rate (10^{-5})	2 (7.7%)
95% CI[a] of MRD positive rate	(0.9%, 25.1%)
MRD Unknown Rate (10^{-5})	18 (69.2%)
95% CI[a] of MRD unknown rate	(48.2%, 85.7%)

Key: RP2D=recommended Phase 2 dose, 1500 µg/kg weekly (step-up 60/300).
Key: CI=confidence interval; MRD=minimal residual disease.
[a] Exact 95% confidence interval.

[TBMKMRD04APH2.RTF] [PROD/JNJ-64007957/MMY1002/DBR_CSR_DBL2/RE_CSR_DBL2/TBMKMRD04APH2.SAS] 14DEC2023, 21:54

表 2.7.3-付録-21 Summary of MRD Negativity Rate in Bone Marrow with Out-of-Specification Samples Excluded; All Treated Analysis Set (Study 64007957MMY1002; Phase 2)

	Phase 2 RP2D
Analysis set: All treated analysis set who achieved CR/sCR	12
MRD Negativity Rate (10^{-5})	6 (50.0%)
95% CI[a] of MRD negative rate	(21.1%, 78.9%)
MRD Negativity Rate (10^{-4})	6 (50.0%)
95% CI[a] of MRD negative rate	(21.1%, 78.9%)
MRD Negativity Rate (10^{-6})	6 (50.0%)
95% CI[a] of MRD negative rate	(21.1%, 78.9%)

Key: RP2D=recommended Phase 2 dose, 1500 µg/kg weekly (step-up 60/300).
Key: CI=confidence interval, MRD=minimal residual disease, CR=complete response, sCR=stringent complete response .
[a] Exact 95% confidence interval.

[TBMKMRD02APH2.RTF] [PROD/JNJ-64007957/MMY1002/DBR_CSR_DBL2/RE_CSR_DBL2/TBMKMRD02APH2.SAS] 14DEC2023, 21:54

表 2.7.3-付録-22 Progression-Free Survival based on Independent Review Committee (IRC) Assessment; Efficacy Analysis Set (Study 64007957MMY1001; Pivotal RP2D)

	RP2D		
	Phase 1	Phase 2 Cohort A	Total
Analysis set: Efficacy	40	110	150
Progression-free survival	40	110	150
Number of events (%)	17 (42.5%)	41 (37.3%)	58 (38.7%)
Number of censored (%)	23 (57.5%)	69 (62.7%)	92 (61.3%)
Kaplan-Meier estimate (months)			
25% percentile (95%CI)	1.6 (0.9, 9.7)	2.1 (1.2, 3.3)	2.0 (1.2, 4.2)
Median (95%CI)	12.5 (4.4, NE)	NE (6.9, NE)	12.5 (8.8, NE)
75% percentile (95%CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
6-month progression-free survival rate % (95%CI)	66.4 (49.2, 78.9)	63.8 (53.7, 72.2)	64.4 (56.0, 71.7)
9-month progression-free survival rate % (95%CI)	63.5 (46.2, 76.5)	52.8 (36.6, 66.7)	58.5 (48.8, 67.0)

Key: CI = confidence interval; NE = not estimable; RP2D = recommended Phase 2 dose; IRC = independent review committee; IMWG = international myeloma working group
Note: Progressive disease was assessed by IRC, based on IMWG consensus criteria (2016)

[TEFPFS01RP2D.RTF] [JNJ-64007957\MMY1001_P3\DBR_CSR\RE_CSR\PROD\TEFPFS01RP2D.SAS] 07OCT2021, 21:21

表 2.7.3-付録-23 Progression-Free Survival Based on Computerized Algorithm; All Treated Analysis Set (Study 64007957MMY1002; Phase 2)

	Phase 2 RP2D
Analysis set: All treated	26
Progression-free survival	26
Number of events (%)	5 (19.2%)
Number of censored (%)	21 (80.8%)
Kaplan-Meier estimate (months)	
25% percentile (95% CI)	NE (0.8, NE)
Median (95% CI)	NE (NE, NE)
75% percentile (95% CI)	NE (NE, NE)
6-month progression-free survival rate % (95% CI)	84.0 (62.8, 93.7)
9-month progression-free survival rate % (95% CI)	77.5 (53.1, 90.3)

	Phase 2 RP2D

Key: NE=not estimable; CI=confidence interval; RP2D=recommended Phase 2 dose, 1500 µg/kg weekly (step-up 60/300); IMWG=International Myeloma Working Group
Note: Progression was assessed by computerized algorithm, based on IMWG consensus criteria (2016).
[tefpfs01ph2.rtf] [jnj-64007957/mmy1002/dbr_csr/re_csr/tefpfs01ph2.sas] 30OCT2023, 01:35

表 2.7.3-付録-24 Overall Survival; Efficacy Analysis Set (Study 64007957MMY1001; Pivotal RP2D)

	RP2D		
	Phase 1	Phase 2 Cohort A	Total
Analysis set: Efficacy	40	110	150
Overall survival	40	110	150
Number of events (%)	10 (25.0%)	26 (23.6%)	36 (24.0%)
Number of censored (%)	30 (75.0%)	84 (76.4%)	114 (76.0%)
Kaplan-Meier estimate (months)			
25% percentile (95%CI)	11.3 (3.0, NE)	6.5 (2.9, NE)	10.3 (4.2, NE)
Median (95%CI)	NE (12.2, NE)	NE (NE, NE)	NE (12.2, NE)
75% percentile (95%CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
6-month overall survival rate % (95%CI)	87.0 (71.6, 94.4)	77.9 (68.8, 84.6)	80.3 (72.9, 85.9)
9-month overall survival rate % (95%CI)	84.4 (68.5, 92.7)	74.7 (64.7, 82.2)	77.2 (69.2, 83.4)

Key: CI=confidence interval; NE=not estimable; RP2D=recommended Phase 2 dose
[TEFOS01RP2D.RTF] [JNJ-64007957\MMY1001_P3\DBR_CSR\RE_CSR\PROD\TEFOS01RP2D.SAS] 07OCT2021, 21:21

表 2.7.3-付録-25 Overall Survival; All Treated Analysis Set (Study 64007957MMY1002; Phase 2)

	Phase 2 RP2D
Analysis set: All treated	26
Overall survival	26
Number of events (%)	5 (19.2%)
Number of censored (%)	21 (80.8%)
Kaplan-Meier estimate (months)	
25% percentile (95% CI)	NE (1.3, NE)
Median (95% CI)	NE (NE, NE)
75% percentile (95% CI)	NE (NE, NE)
6-month overall survival rate % (95% CI)	84.0 (62.8, 93.7)
9-month overall survival rate % (95% CI)	78.0 (54.2, 90.4)

Key: NE=not estimable, CI=confidence interval; RP2D=recommended Phase 2 dose, 1500 µg/kg weekly (step-up 60/300).
[tefos01ph2.rtf] [jnj-64007957/mmy1002/dbr_csr/re_csr/tefos01ph2.sas] 30OCT2023, 01:35

表 2.7.3-付録-26 Summary of Subjects by Meeting/Not Meeting Per-protocol Criteria to Switch to Biweekly Dose; All Treated Analysis Set (Study 64007957MMY1001; Pivotal RP2D)

	RP2D		
	Phase 1	Phase 2 Cohort A	Total
Analysis set: All Treated	40	125	165
Subjects who have changed schedule[a]	22 (55.0%)	41 (32.8%)	63 (38.2%)
Did not meet criteria for schedule change[b]	0	9 (22.0%)	9 (14.3%)
Met criteria for schedule change[b]	22 (100.0%)	32 (78.0%)	54 (85.7%)

	RP2D		
	Phase 1	Phase 2 Cohort A	Total
Subjects who have not changed schedule[a]	18 (45.0%)	84 (67.2%)	102 (61.8%)
Did not meet criteria for schedule change[c]	14 (77.8%)	80 (95.2%)	94 (92.2%)
Met criteria for schedule change[c]	4 (22.2%)	4 (4.8%)	8 (7.8%)

Key: RP2D = recommended Phase 2 dose
[a] Percentages are based on the number of all treated subjects.
[b] Percentages are based on the number of subjects who have changed schedule.
[c] Percentages are based on the number of subjects who have not changed schedule.
Note: Protocol defined criteria for schedule change to biweekly dosing in Phase 1 is if a subject has achieved an investigator response of confirmed PR or better and received a minimum of 4 cycles of therapy. Protocol defined criteria for schedule change to biweekly dosing in Phase 2 is if a subject has had an investigator response of CR or better for a minimum of 6 months. (Note: a Phase 2 patient with an investigator response of CR or better for a minimum of 173 days was considered to have met the criteria to switch - this reflects the protocol-specified visit window of +/- 7 days.)

[tsisw02arp2djpn.rtf] [jnj-64007957/mmy1001_p3/dbr_biweekly_csr_feb2023/re_biweekly_csr_feb2023/tsisw02arp2djpn.sas] 30NOV2023, 09:42

表 2.7.3-付録-27 Summary of Overall Best Confirmed Response based on Independent Review Committee (IRC) Assessment; All Treated Analysis Set (Study 64007957MMY1001; Pivotal RP2D)

	RP2D					
	Phase 1		Phase 2 Cohort A		Total	
	n (%)	95% CI for %	n (%)	95% CI for %	n (%)	95% CI for %
Analysis set: All Treated	40		125		165	
Response category						
Stringent complete response (sCR)	18 (45.0%)	(29.3%, 61.5%)	44 (35.2%)	(26.9%, 44.2%)	62 (37.6%)	(30.2%, 45.4%)
Complete response (CR)	3 (7.5%)	(1.6%, 20.4%)	10 (8.0%)	(3.9%, 14.2%)	13 (7.9%)	(4.3%, 13.1%)
Very good partial response (VGPR)	4 (10.0%)	(2.8%, 23.7%)	19 (15.2%)	(9.4%, 22.7%)	23 (13.9%)	(9.0%, 20.2%)
Partial response (PR)	1 (2.5%)	(0.1%, 13.2%)	5 (4.0%)	(1.3%, 9.1%)	6 (3.6%)	(1.3%, 7.7%)
Minimal response (MR)	0	(NE, NE)	2 (1.6%)	(0.2%, 5.7%)	2 (1.2%)	(0.1%, 4.3%)
Stable disease (SD)	8 (20.0%)	(9.1%, 35.6%)	20 (16.0%)	(10.1%, 23.6%)	28 (17.0%)	(11.6%, 23.6%)
Progressive disease (PD)	6 (15.0%)	(5.7%, 29.8%)	17 (13.6%)	(8.1%, 20.9%)	23 (13.9%)	(9.0%, 20.2%)
Not evaluable	0	(NE, NE)	8 (6.4%)	(2.8%, 12.2%)	8 (4.8%)	(2.1%, 9.3%)
Overall response (sCR + CR + VGPR + PR)	26 (65.0%)	(48.3%, 79.4%)	78 (62.4%)	(53.3%, 70.9%)	104 (63.0%)	(55.2%, 70.4%)
VGPR or better (sCR + CR + VGPR)	25 (62.5%)	(45.8%, 77.3%)	73 (58.4%)	(49.2%, 67.1%)	98 (59.4%)	(51.5%, 67.0%)
CR or better (sCR + CR)	21 (52.5%)	(36.1%, 68.5%)	54 (43.2%)	(34.4%, 52.4%)	75 (45.5%)	(37.7%, 53.4%)

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 all treated analysis set as denominator.
Note: Exact 95% confidence intervals are provided.

[tefresp01rp2d.rtf] [jnj-64007957/mmy1001_p3/dbr_biweekly_csr_feb2023/re_biweekly_csr_feb2023/tefresp01rp2d.sas] 10FEB2023, 12:13

表 2.7.3-付録-28 Duration of Response based on Independent Review Committee (IRC) Assessment (Events Defined as Disease Progression or Death due to Any Cause); Responders in the All Treated Analysis Set (Study 64007957MMY1001; Pivotal RP2D)

	RP2D		
	Phase 1	Phase 2 Cohort A	Total
Analysis set: Responders in All Treated Analysis Set	26	78	104
Duration of response (months)[a]			
Number of events (%)	13 (50.0%)	37 (47.4%)	50 (48.1%)
Number of censored (%)	13 (50.0%)	41 (52.6%)	54 (51.9%)
Kaplan-Meier estimate (months)			
25% percentile (95% CI)	13.5 (5.8, 20.1)	9.2 (6.9, 12.7)	9.5 (7.6, 13.5)
Median (95% CI)	26.7 (16.2, NE)	21.6 (14.9, NE)	21.6 (16.2, NE)
75% percentile (95% CI)	NE (26.7, NE)	NE (NE, NE)	NE (26.7, NE)
Range	(3, 32+)	(1, 25+)	(1, 32+)
6-month event-free rate % (95% CI)	92.1 (72.1, 98.0)	89.7 (80.4, 94.7)	90.3 (82.7, 94.6)
9-month event-free rate % (95% CI)	88.1 (67.6, 96.0)	78.0 (67.0, 85.7)	80.5 (71.4, 86.9)
12-month event-free rate % (95% CI)	76.1 (54.4, 88.5)	67.6 (55.9, 76.8)	69.7 (59.8, 77.6)
18-month event-free rate % (95% CI)	68.1 (46.2, 82.6)	55.4 (43.5, 65.7)	58.5 (48.3, 67.4)
24-month event-free rate % (95% CI)	56.1 (34.9, 72.8)	45.6 (30.8, 59.2)	49.9 (39.0, 59.9)

Key: CI = confidence interval; NE = not estimable; + = censored observation; RP2D = recommended Phase 2 dose; IRC = independent review committee; IMWG = international myeloma working group; PR = partial response
[a] Duration of response is calculated as the number of months from first documented response to progression, death due to any cause, or date of censoring.
Note: Number of events refers to number of responders (PR or better) who developed disease progression or died due to any cause.
Note: Response and progression were assessed by IRC, based on IMWG consensus criteria (2016).

[tefdor01arp2d.rtf] [jnj-64007957/mmy1001_p3/dbr_biweekly_csr_feb2023/re_biweekly_csr_feb2023/tefdor01arp2d.sas] 15FEB2023, 23:19

表 2.7.3-付録-29 Duration of Response based on Independent Review Committee (IRC) Assessment (Events Defined as Disease Progression or Death due to Any Cause); All Responders and Responders with Schedule Change in the All Treated Analysis Set (Study 64007957MMY1001; Pivotal RP2D)

	RP2D	
	Total	Subjects with Schedule change
Analysis set: Responders in All Treated Analysis Set	104	65
Duration of response (months)[a]		
Number of events (%)	55 (52.9%)	22 (33.8%)
Number of censored (%)	49 (47.1%)	43 (66.2%)
Kaplan-Meier estimate (months)		
25% percentile (95% CI)	9.5 (7.6, 14.0)	20.1 (16.2, NE)
Median (95% CI)	24.0 (17.0, NE)	NE (NE, NE)
75% percentile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Range	(1, 40+)	(9, 40+)
6-month event-free rate % (95% CI)	90.3 (82.8, 94.7)	100.0 (100.0, 100.0)
9-month event-free rate % (95% CI)	80.6 (71.6, 87.0)	100.0 (100.0, 100.0)
12-month event-free rate % (95% CI)	69.9 (60.1, 77.8)	90.8 (80.6, 95.7)
18-month event-free rate % (95% CI)	59.2 (49.0, 67.9)	83.0 (71.4, 90.2)
24-month event-free rate % (95% CI)	50.1 (40.1, 59.4)	70.3 (57.4, 79.9)
30-month event-free rate % (95% CI)	45.0 (34.8, 54.7)	65.1 (51.9, 75.5)

	RP2D	
	Total	Subjects with Schedule change

Key: CI = confidence interval; NE = not estimable; + = censored observation; RP2D = recommended Phase 2 dose; IRC = independent review committee; IMWG = international myeloma working group; PR = partial response
[a] Duration of response is calculated as the number of months from first documented response to progression, death due to any cause, or date of censoring.
Note: Number of events refers to number of responders (PR or better) who developed disease progression or died due to any cause.
Note: Response and progression were assessed by IRC, based on IMWG consensus criteria (2016).
Note: Responders with schedule change are a subset of the RP2D responders

[tefdor01arp2dbiweek.rtf] [jnj-64007957/mmy1001_p3/dbr_csr_aug_2023/re_csr_aug_2023/tefdor01arp2d_biweek.sas] 28SEP2023, 15:48

表 2.7.3-付録-30 Summary of responders who maintained or improved response; Subjects with Schedule Change in the All Treated Analysis Set (Study 64007957MMY1001; Pivotal RP2D)

Treatment period of teclistamab 1.5 mg/kg since first scheduled change	Number of subjects with schedule change[a]	Number of subjects who had no PD by IRC	Number of subjects who had no PD by IRC, death, subsequent therapy, or study end
Any period	65	48 (73.8%)	41 (63.1%)
3 or more months	60	44 (73.3%)	40 (66.7%)
6 or more months	50	40 (80.0%)	39 (78.0%)
9 or more months	45	37 (82.2%)	37 (82.2%)
12 or more months	38	33 (86.8%)	33 (86.8%)
18 or more months	17	16 (94.1%)	16 (94.1%)
24 or more months	6	6 (100.0%)	6 (100.0%)

Key: RP2D = recommended Phase 2 dose; PD = progressive disease; IRC = independent review committee
[a] Based on time from first schedule change to later of last dose date or PD by IRC.

[tsisw03arp2dbiweek.rtf] [jnj-64007957/mmy1001_p3/dbr_csr_aug_2023/re_csr_aug_2023/tsisw03arp2d_biweek.sas] 04OCT2023, 17:00

表 2.7.3-付録-31 Summary of Demographics and Baseline Characteristics; All Treated Analysis Set (Study 64007957MMY1001; Cohort C)

	Phase 2 Cohort C
Analysis set: All Treated	40
Age, years	
N	40
Category, n (%)	
< 65 years	23 (57.5%)
65 - <75 years	14 (35.0%)
≥75 years	3 (7.5%)
Mean (SD)	61.1 (11.54)
Median	63.5
Range	(32; 82)
Sex	
N	40
Female	15 (37.5%)
Male	25 (62.5%)
Race	
N	40
Asian	1 (2.5%)
Black or African American	3 (7.5%)
White	35 (87.5%)
Not reported	1 (2.5%)
Ethnicity	
N	40
Hispanic or Latino	2 (5.0%)

	Phase 2 Cohort C
Not Hispanic or Latino	34 (85.0%)
Not reported	3 (7.5%)
Unknown	1 (2.5%)
Weight, kg	
N	40
Mean (SD)	76.44 (19.612)
Median	78.50
Range	(43.7; 125.0)
Height, cm	
N	40
Mean (SD)	170.36 (10.772)
Median	170.75
Range	(146.0; 188.0)
Baseline ECOG score	
N	40
0	10 (25.0%)
1	30 (75.0%)

Key: ECOG = eastern cooperative oncology group
Note: N's for each parameter reflect non-missing values.
[tsidem01cohc.rtf] [jnj-64007957/mmy1001_p3/dbr_csr_cohc_aug_2023/re_csr_cohc_aug_2023/tsidem01cohc.sas] 02FEB2024, 06:24

表 2.7.3-付録-32 Summary of Baseline Disease Characteristics; All Treated Analysis Set (Study 64007957MMY1001; Cohort C)

	Phase 2 Cohort C
Analysis set: All Treated	40
Type of myeloma by immunofixation or serum FLC assay	
N	40
IgG	18 (45.0%)
IgA	5 (12.5%)
IgM	0
IgD	0
IgE	0
Light chain	15 (37.5%)
Kappa	8 (20.0%)
Lambda	6 (15.0%)
FLC-Kappa[a]	1 (2.5%)
FLC-Lambda[b]	0
Biclonal	2 (5.0%)
Negative immunofixation	0
Type of measurable disease per IMWG	
N	40
Serum only	16 (40.0%)
Serum and urine	4 (10.0%)
Urine only	10 (25.0%)
Serum FLC	10 (25.0%)
Not evaluable	0
ISS staging[c]	
N	40
I	21 (52.5%)
II	9 (22.5%)
III	10 (25.0%)
R-ISS staging[d]	
N	39
I	7 (17.9%)
II	26 (66.7%)
III	6 (15.4%)

	Phase 2 Cohort C
Time from multiple myeloma diagnosis to first dose (years)	
N	40
Mean (SD)	7.420 (4.4824)
Median	6.489
Range	(1.14; 24.13)
Number of lytic bone lesions	
N	40
None	7 (17.5%)
1-3	1 (2.5%)
4-10	19 (47.5%)
More than 10	13 (32.5%)
Number of extramedullary plasmacytomas	
N	40
0	28 (70.0%)
≥1	12 (30.0%)
% Plasma cells, bone marrow biopsy/aspirate[e]	
N	40
<5	22 (55.0%)
≥5 - ≤30	11 (27.5%)
>30 - <60	3 (7.5%)
≥60	4 (10.0%)
% Plasma cells, bone marrow biopsy	
N	13
<5	5 (38.5%)
≥5 - ≤30	4 (30.8%)
>30 - <60	1 (7.7%)
≥60	3 (23.1%)
% Plasma cells, bone marrow aspirate	
N	40
<5	23 (57.5%)
≥5 - ≤30	12 (30.0%)
>30 - <60	2 (5.0%)
≥60	3 (7.5%)
Cytogenetic risk	
N	36
Standard risk	24 (66.7%)
High risk	12 (33.3%)
del(17p)	6 (16.7%)
t(4;14)	4 (11.1%)
t(14;16)	3 (8.3%)
Bone marrow cellularity by biopsy	
N	14
Hypercellular	4 (28.6%)
Normocellular	5 (35.7%)
Hypocellular	3 (21.4%)
Indeterminate	2 (14.3%)

Key: FLC = free light chain; ISS = international staging system; NE = not evaluable; IMWG = international myeloma working group; R-ISS=revised international staging system

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

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

[c] ISS staging is derived based on serum β2-microglobulin and albumin.

[d] R-ISS is derived based on the combination of serum β2-microglobulin and albumin, genetic risk, and level of lactate dehydrogenase level (LDH).

[e] Maximum value from bone marrow biopsy or bone marrow aspirate is selected if both the results are available.

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

[tsidem04cohc.rtf] [jnj-64007957/mmy1001_p3/dbr_csr_cohc_aug_2023/re_csr_cohc_aug_2023/tsidem04cohc.sas] 02FEB2024, 06:24

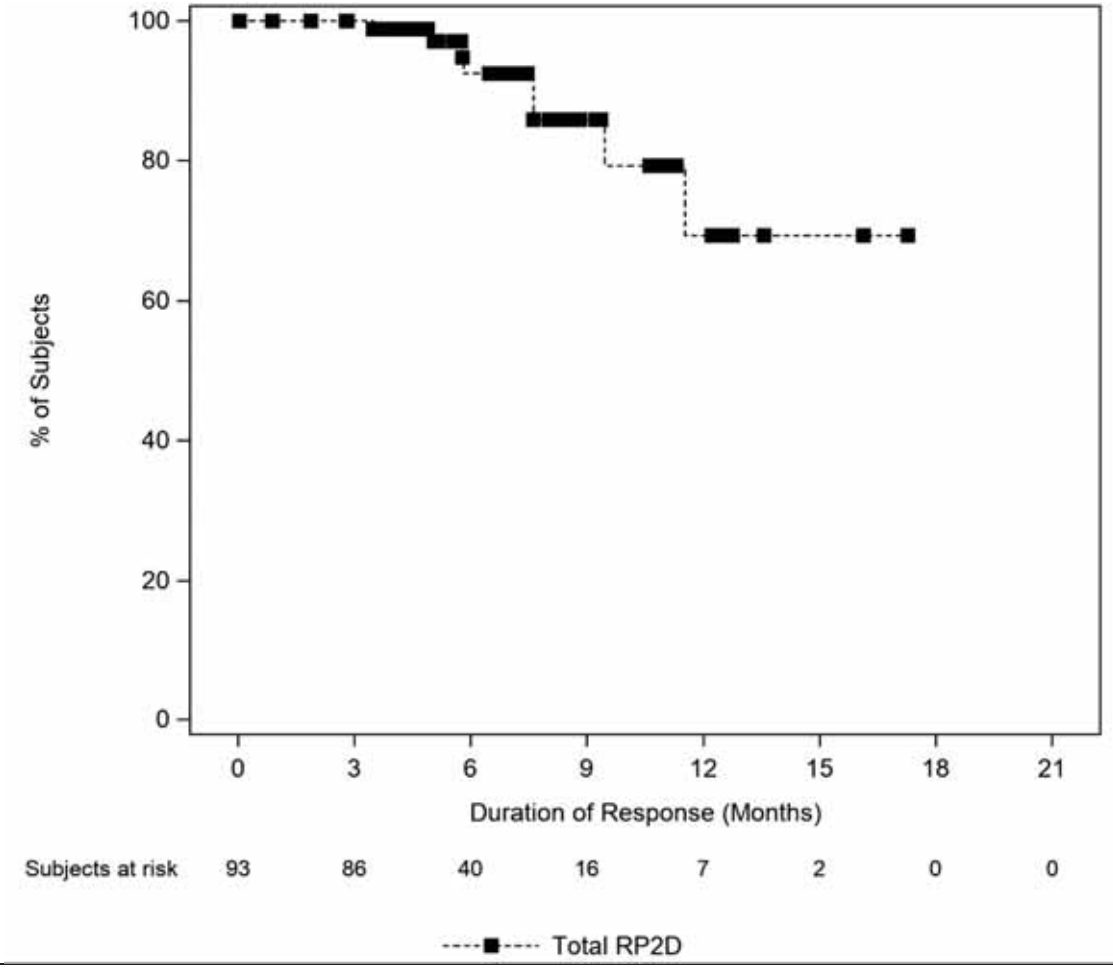
表 2.7.3-付録-33 Summary of Prior Therapies for Multiple Myeloma; All Treated Analysis Set (Study 64007957MMY1001; Cohort C)

	Phase 2 Cohort C
Analysis set: All Treated	40
Total number of subjects with any prior therapies for multiple myeloma	40 (100.0%)
Number of prior lines of therapy[a]	
N	40
Category	
2	0
3	4 (10.0%)
4	3 (7.5%)
5	12 (30.0%)
> 5	21 (52.5%)
Mean (SD)	6.9 (3.09)
Median	6.0
Range	(3; 14)
Prior PI	40 (100.0%)
Bortezomib	38 (95.0%)
Carfilzomib	33 (82.5%)
Ixazomib	10 (25.0%)
Prior IMiD	40 (100.0%)
Lenalidomide	40 (100.0%)
Pomalidomide	38 (95.0%)
Thalidomide	17 (42.5%)
Prior anti-CD38	40 (100.0%)
Daratumumab	35 (87.5%)
Isatuximab	5 (12.5%)
Prior anti-BCMA	40 (100.0%)
ADC	29 (72.5%)
CAR-T	15 (37.5%)
Idecel	10 (25.0%)
Ciltacel	2 (5.0%)
Other	3 (7.5%)
Prior Selinexor	4 (10.0%)
Prior Melphalan Flufenamide	1 (2.5%)
Prior PI+IMiD	40 (100.0%)
Prior PI+IMiD+anti-CD38	40 (100.0%)
Prior penta-exposed	32 (80.0%)
Prior transplantation	36 (90.0%)
Autologous	36 (90.0%)
1	26 (65.0%)
≥ 2	10 (25.0%)
Allogenic	0
Prior radiotherapy	22 (55.0%)
Prior cancer-related surgery/procedure	10 (25.0%)

	Phase 2 Cohort C

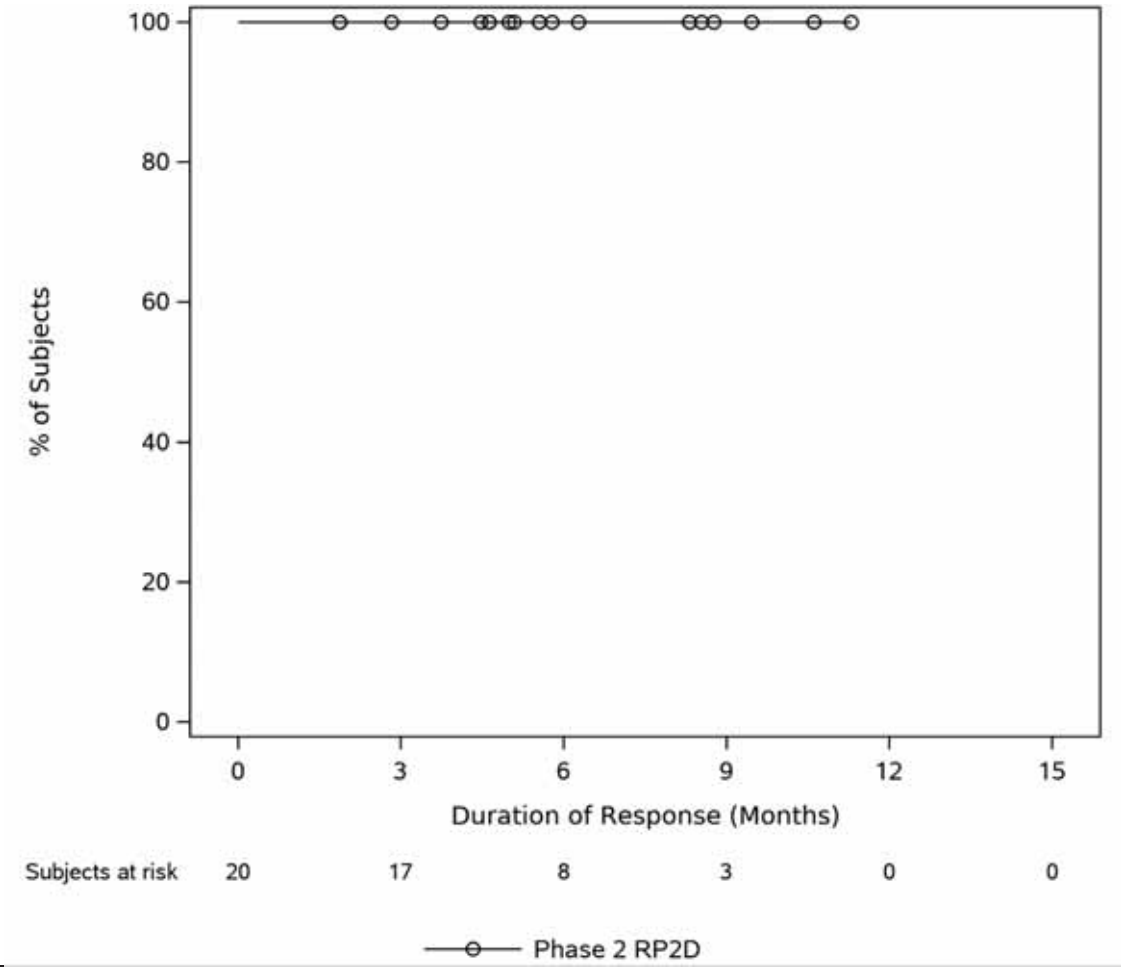
Key: PI = proteasome inhibitor; IMiD = Immunomodulatory agent; ADC = antibody drug conjugate; CAR-T = chimeric antigen receptor T cells
[a] Based on data recorded on prior systemic therapy eCRF page.
Note: PI includes bortezomib, carfilzomib, ixazomib; IMiD includes thalidomide, lenalidomide, and pomalidomide; anti-CD38 includes daratumumab and isatuximab. Penta includes at least two proteasome inhibitors, at least two immunomodulatory agents, and an anti-CD38 monoclonal antibody.
Note: Percentages calculated with the number of all treated subjects as denominator.
[tsicm02cohc.rtf] [jnj-64007957/mmy1001_p3/dbr_csr_cohc_aug_2023/re_csr_cohc_aug_2023/tsicm02cohc.sas] 02FEB2024, 06:24

図 2.7.3-付録-1 Kaplan-Meier Plot for Duration of Response based on Independent Review Committee (IRC) Assessment (Events Defined as Disease Progression or Death due to Disease Progression) ; Responders in the Efficacy Analysis Set (Study 64007957MMY1001; Pivotal RP2D)



Key: RP2D = recommended Phase 2 dose; IRC = independent review committee; IMWG = international myeloma working group
Note: Response and progression were assessed by IRC, based on IMWG consensus criteria (2016).
[GEFDOR01ARP2D.RTF] [JNJ-64007957\MMY1001_P3\DBR_CSR\RE_ADHOC\PROD\GEFDOR01ARP2D.SAS] 05DEC2021, 15:16

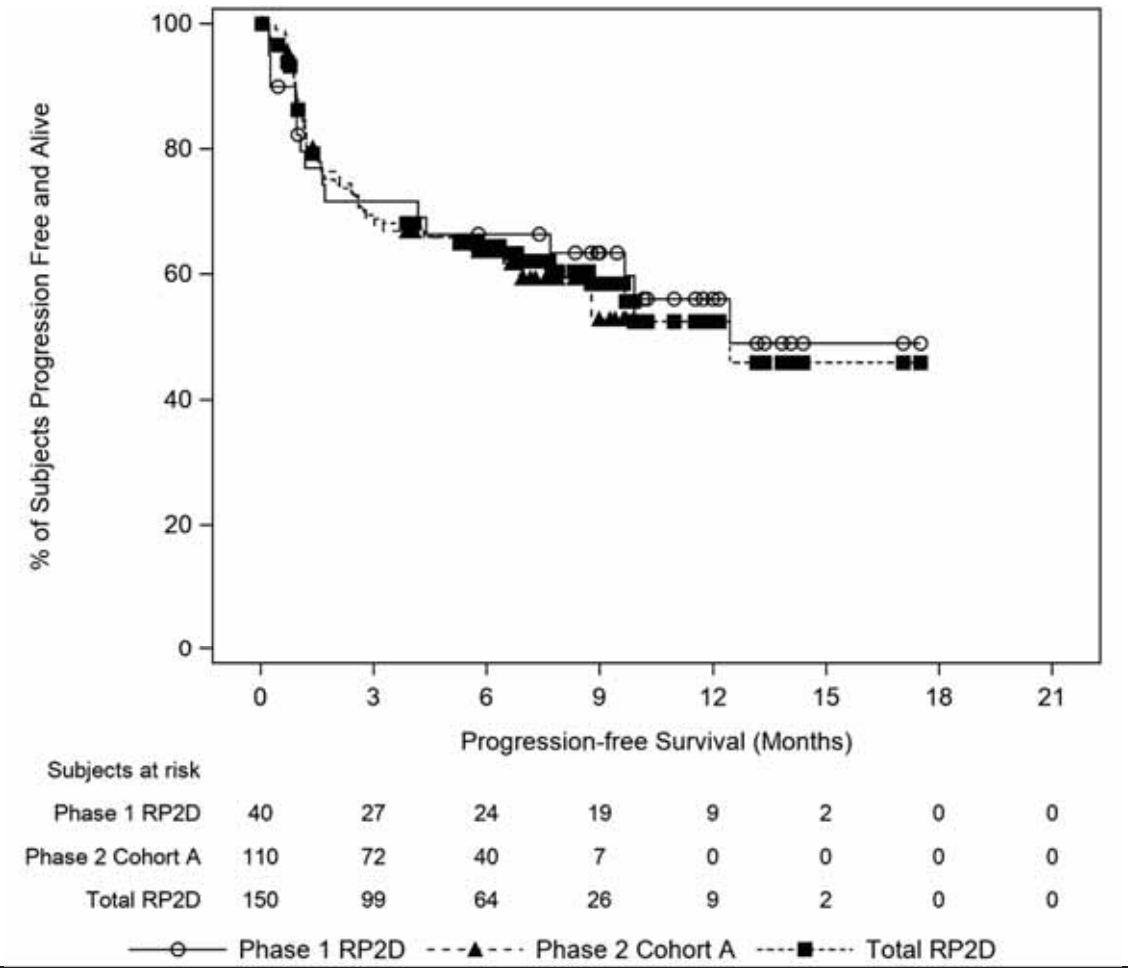
図 2.7.3-付録-2 Kaplan-Meier Plot for Duration of Response Based on Computerized Algorithm; Responders in All Treated Analysis Set (Study 64007957MMY1002; Phase 2)



Key: RP2D =recommended Phase 2 dose, 1500 µg/kg weekly (step-up 60/300); IMWG=International Myeloma Working Group
Note: Response and progression were assessed by computerized algorithm, based on IMWG consensus criteria (2016).
Note: Duration of response is calculated as the number of months from first documented response to progression, death due to progression, or date of censoring.
Note: Number of events refers to number of responders (PR or better) who developed disease progression or died due to disease progression.

[gefdor01ph2.rtf] [jnj-64007957/mmy1002/dbr_csr/re_csr/gefdor01ph2.sas] 31OCT2023, 06:19

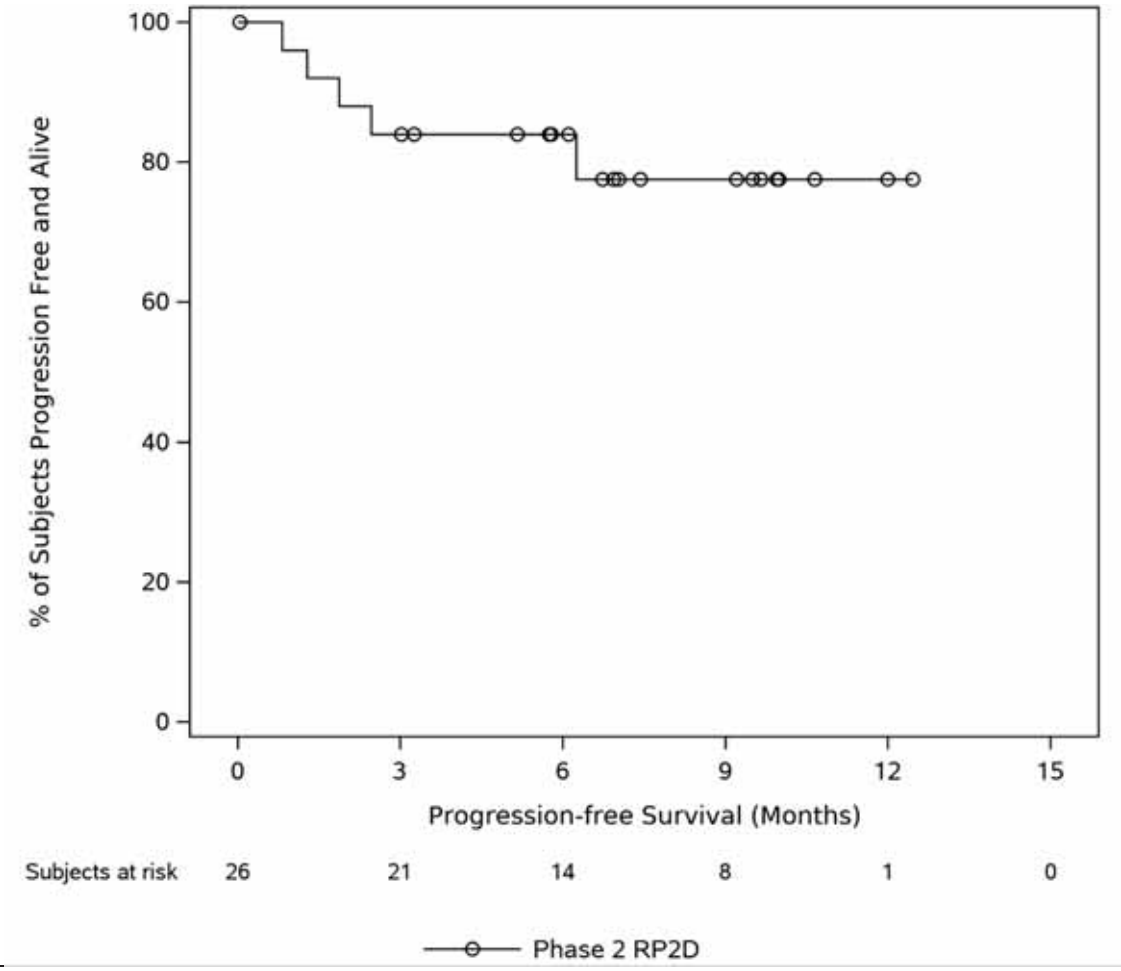
図 2.7.3-付録-3 Kaplan-Meier Plot for Progression-Free Survival Based on Independent Review Committee (IRC) Assessment; Efficacy Analysis Set (Study 64007957MMY1001; Pivotal RP2D)



Key: RP2D = recommended Phase 2 dose; IRC = independent review committee; IMWG = international myeloma working group
Note: Progressive disease was assessed by IRC, based on IMWG consensus criteria (2016).

[GEFPFS01RP2D.RTF] [JNJ-64007957\MMY1001_P3\DBR_CSR\RE_CSR\PROD\GEFPFS01RP2D.SAS] 19OCT2021, 18:31

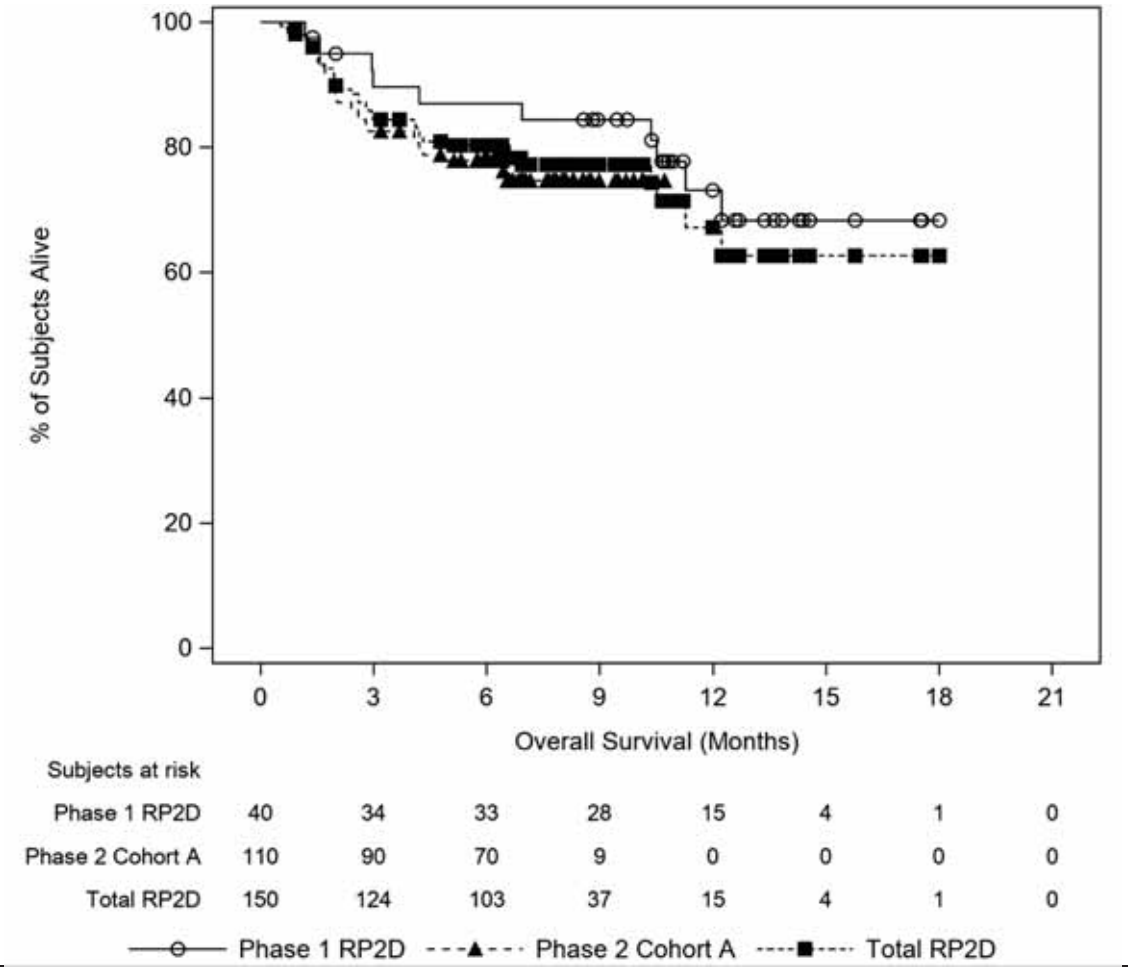
図 2.7.3-付録-4 Kaplan-Meier Plot of Progression-free Survival (PFS) based on Computerized Algorithm; All Treated Analysis Set (Study 64007957MMY1002; Phase 2)



Key: RP2D=recommended Phase 2 dose, 1500 µg/kg weekly (step-up 60/300).

[gefpfs01ph2.rtf] [jnj-64007957/mmy1002/dbr_csr/re_csr/gefpfs01ph2.sas] 30OCT2023, 01:35

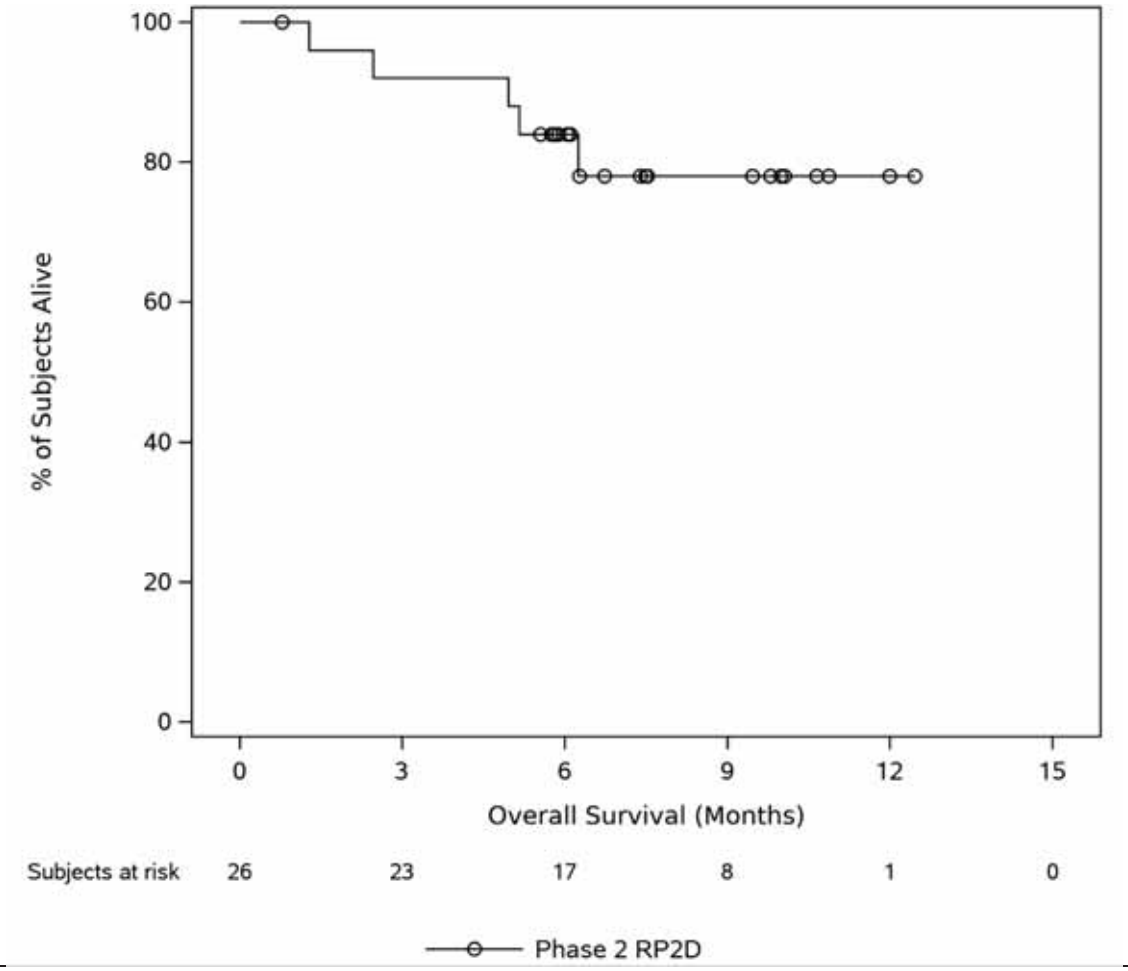
図 2.7.3-付録-5 Kaplan-Meier Plot for Overall Survival; Efficacy Analysis Set (Study 64007957MMY1001; Pivotal RP2D)



Key: RP2D = recommended Phase 2 dose

[GEFOS01RP2D.RTF] [JNJ-64007957\MMY1001_P3\DBR_CSR\RE_CSR\PROD\GEFOS01RP2D.SAS] 19OCT2021, 18:31

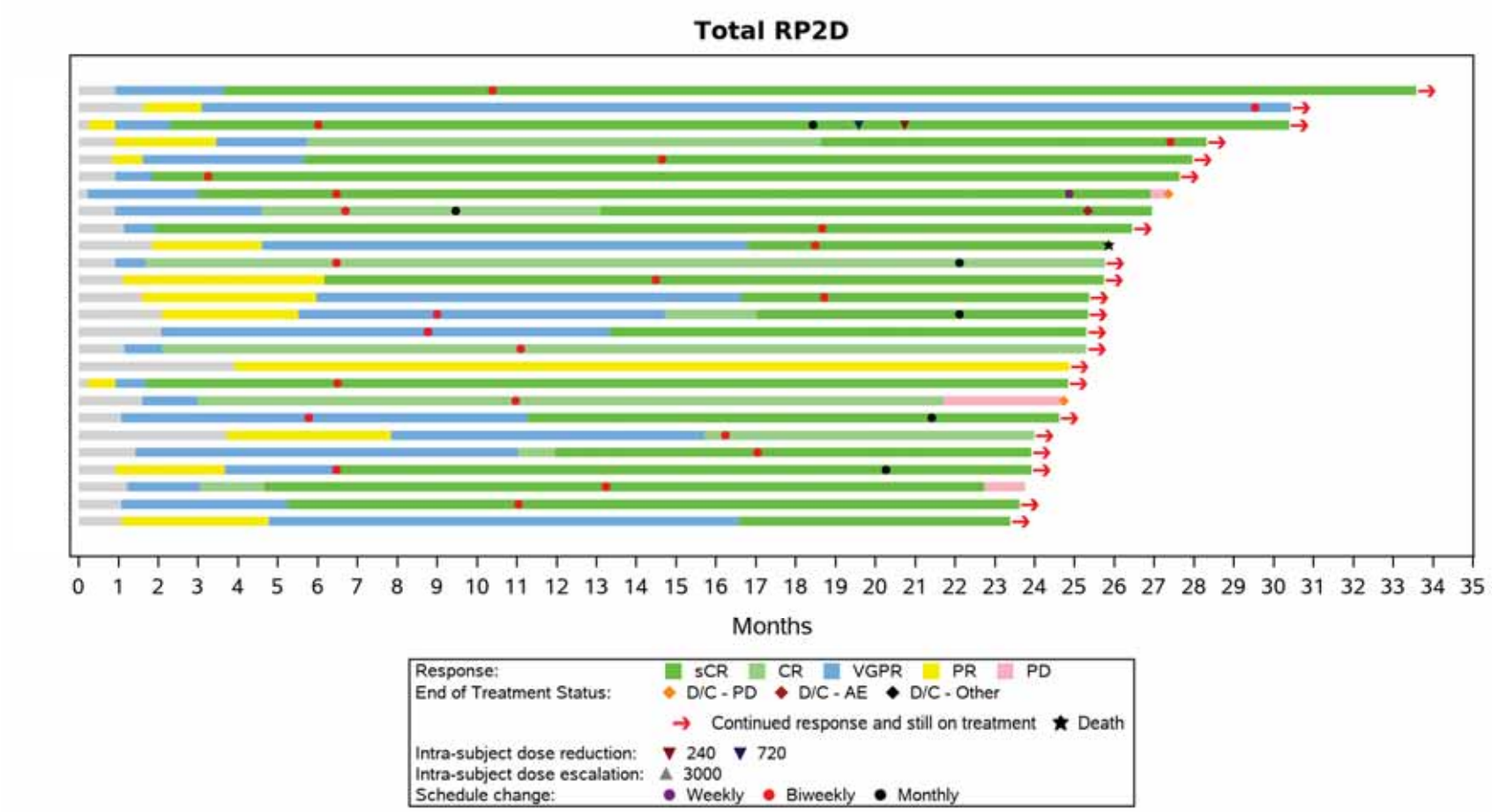
図 2.7.3-付録-6 Kaplan-Meier Plot of Overall Survival; All Treated Analysis Set (Study 64007957MMY1002; Phase 2)

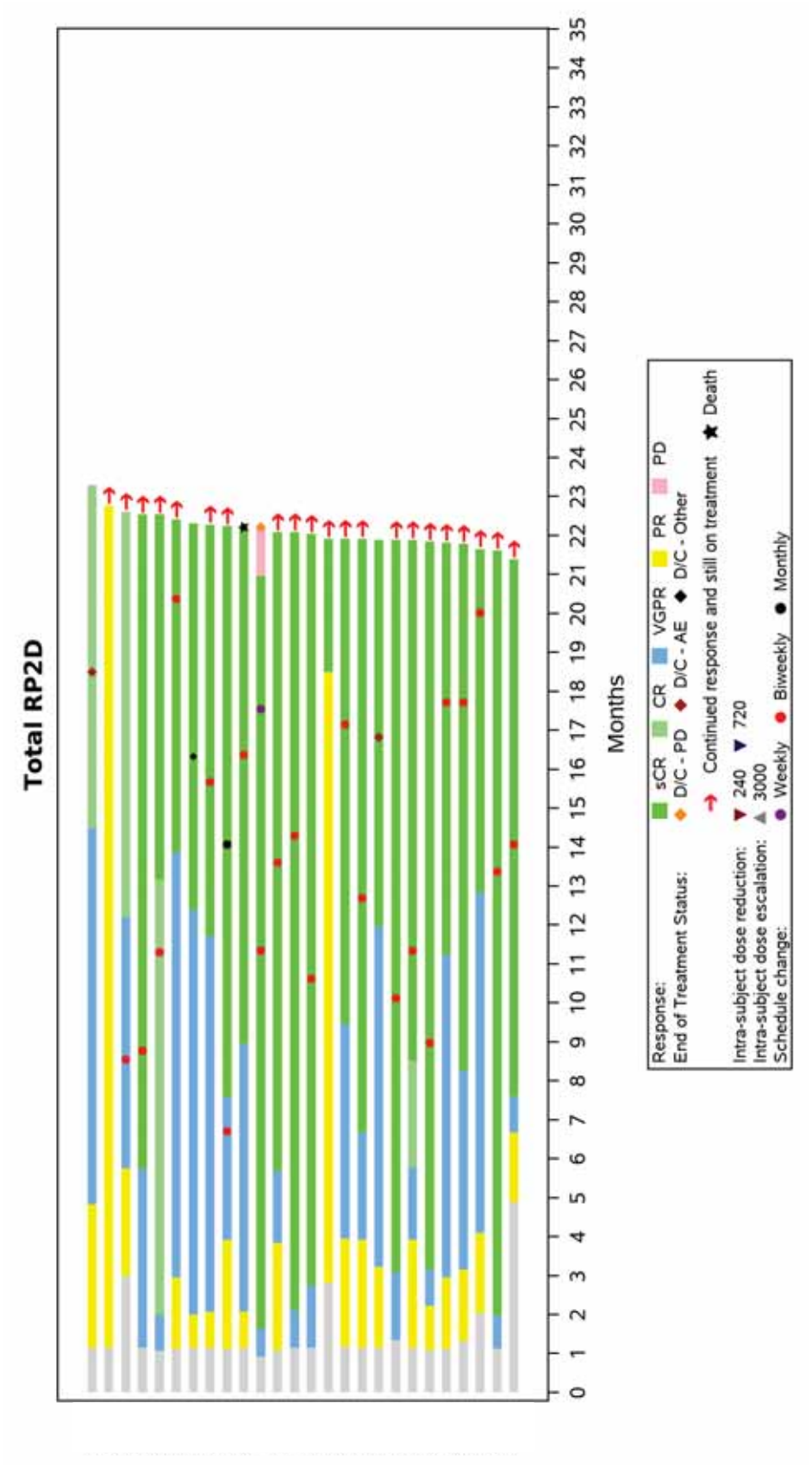


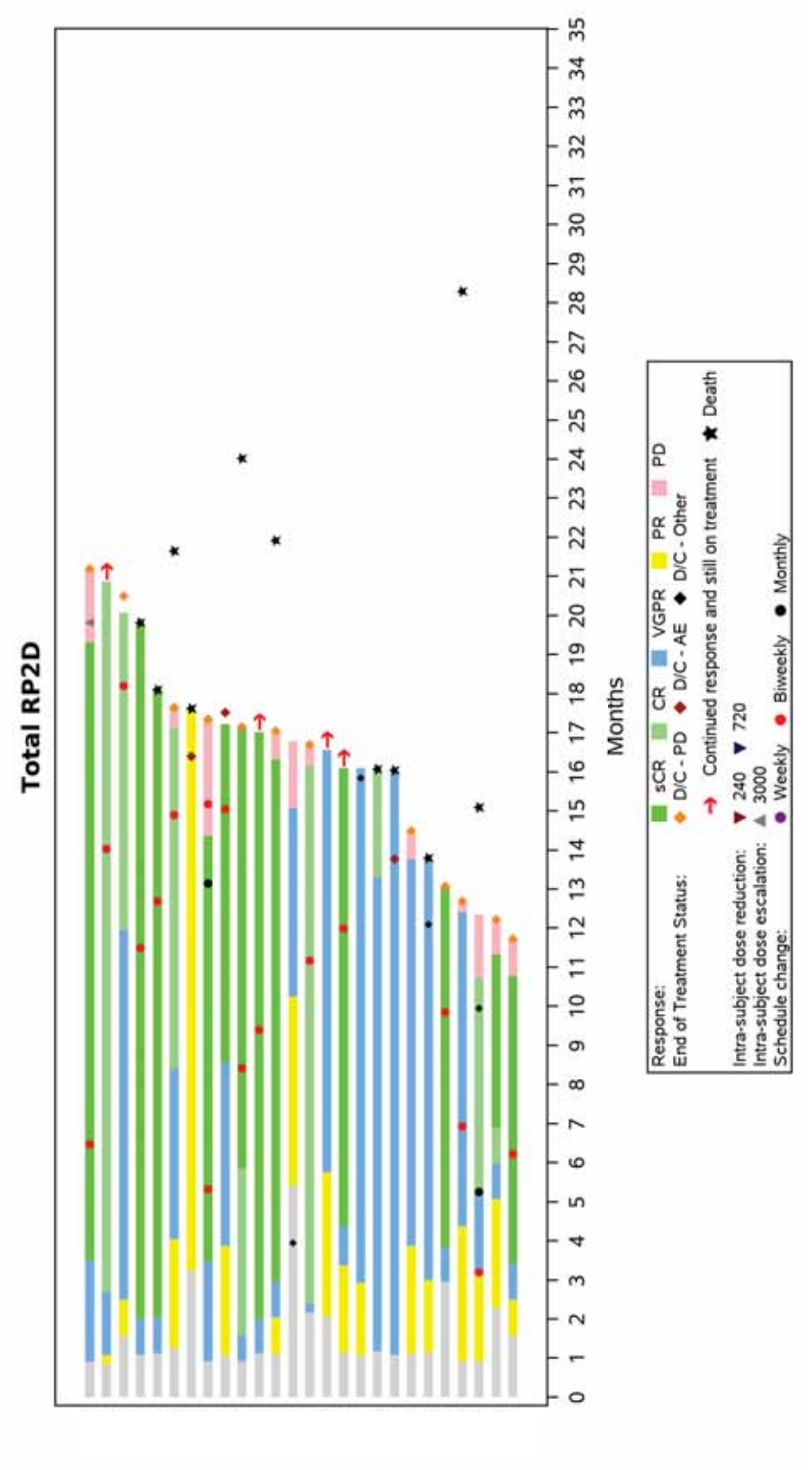
Key: RP2D=recommended Phase 2 dose, 1500 µg/kg weekly (step-up 60/300).

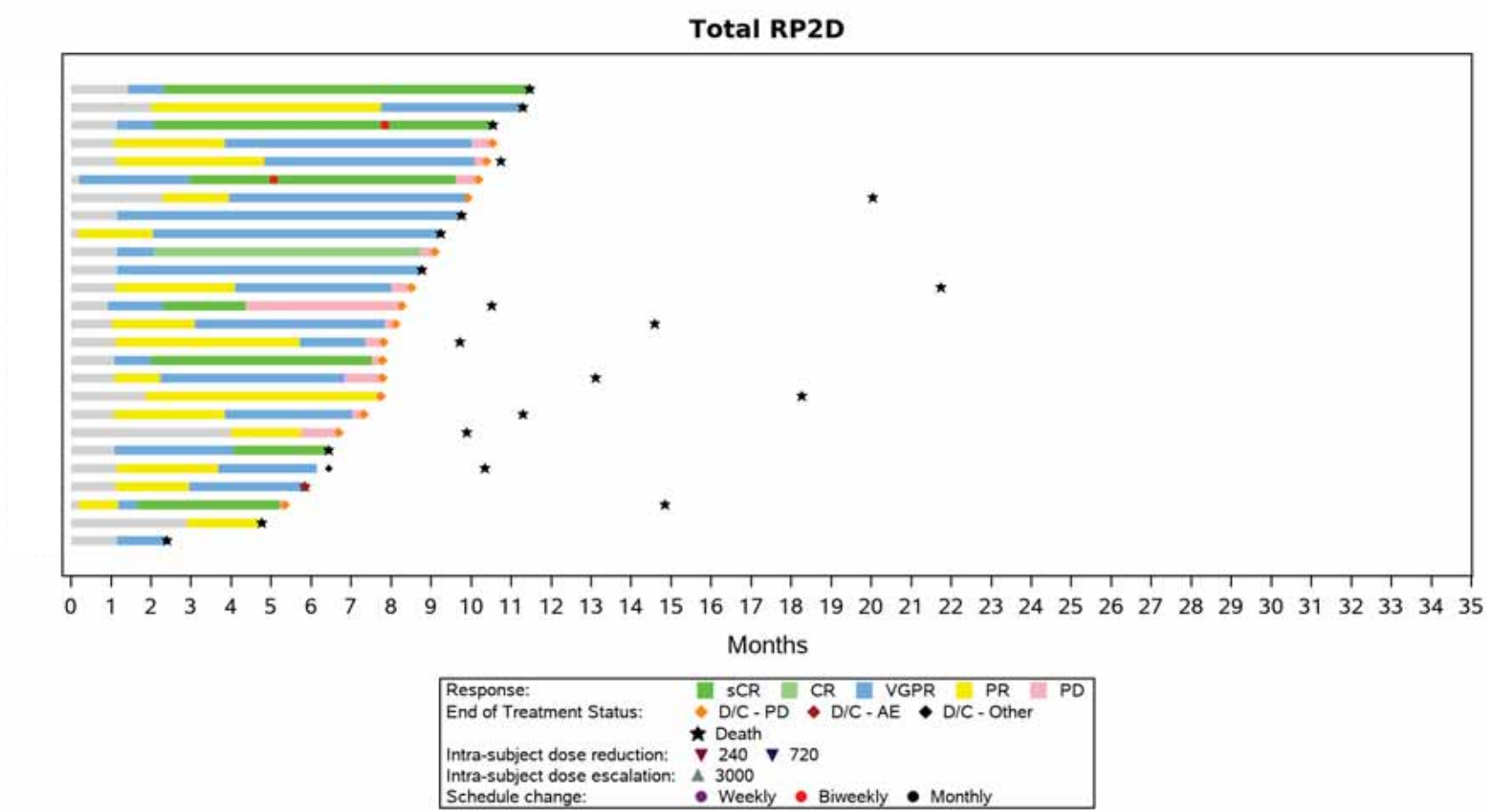
[gefos01ph2.rtf] [jnj-64007957/mmy1002/dbr_csr/re_csr/gefos01ph2.sas] 31OCT2023, 06:17

図 2.7.3-付録-7 Response and Follow-up Based on Independent Review Committee (IRC) Assessment; Responders in the All Treated Analysis Set
(Study 64007957MMY1001; Pivotal RP2D)




Total RP2D
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35
Months
Response: sCR CR VGPR PR PD
End of Treatment Status: D/C - PD D/C - AE D/C - Other
Continued response and still on treatment Death
Intra-subject dose reduction: 240 720
Intra-subject dose escalation: 3000
Schedule change: Weekly Biweekly Monthly

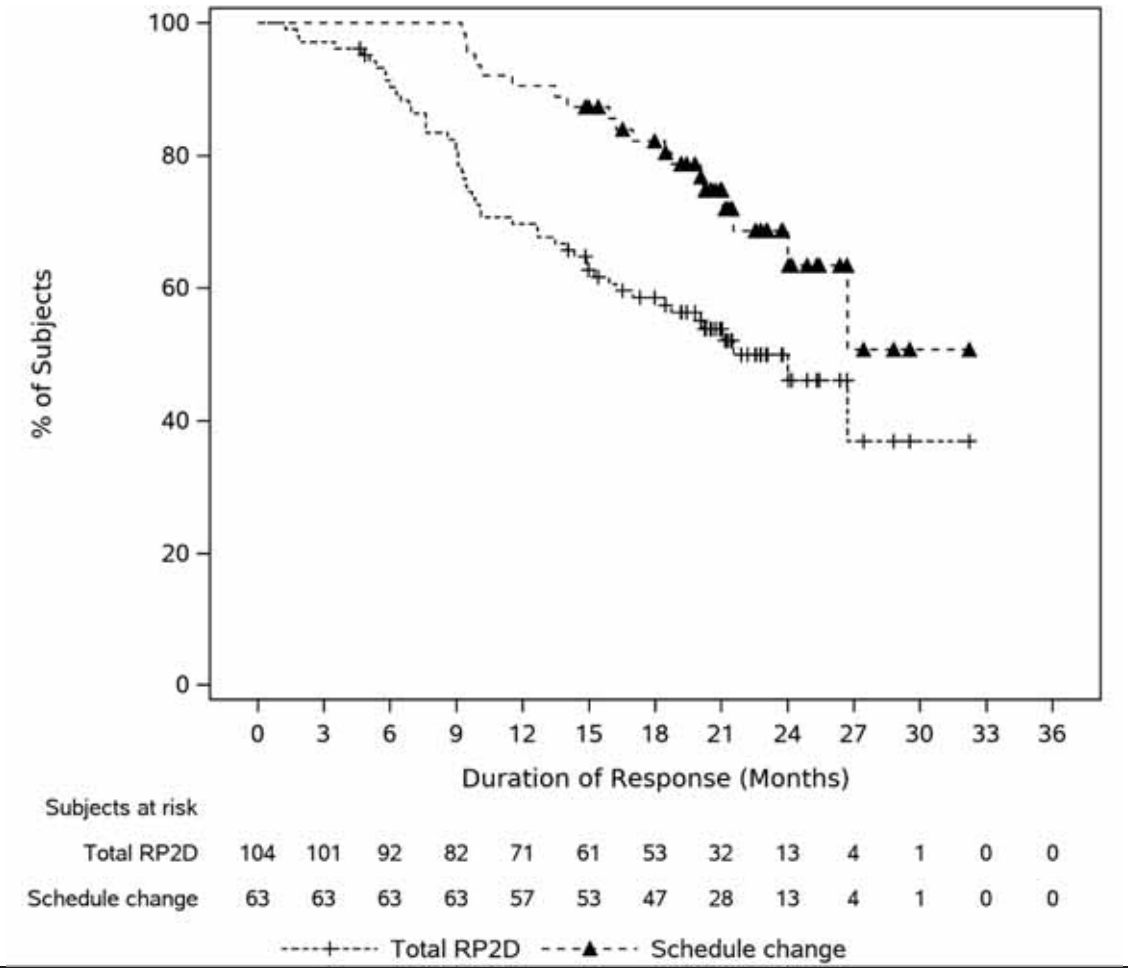

Total RP2D
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35
Months
Response: sCR CR VGPR PR PD
End of Treatment Status: D/C - PD D/C - AE D/C - Other
Continued response and still on treatment Death
Intra-subject dose reduction: 240 720
Intra-subject dose escalation: 3000
Schedule change: Weekly Biweekly Monthly



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).

Adapted from [gefresp05brp2d.rtf] [jnj-64007957/mmy1001_p3/dbr_biweekly_csr_feb2023/re_biweekly_csr_feb2023/gefresp05brp2d.sas] 29MAR2023, 07:58

図 2.7.3-付録-8 Kaplan-Meier Plot for Duration of Response Based on Independent Review Committee (IRC) Assessment (Events Defined as Disease Progression or Death due to Any Cause); All Responders and Responders with Schedule Change in the All Treated Analysis Set (Study 64007957MMY1001; Pivotal RP2D)



Key: RP2D = recommended Phase 2 dose; IRC = independent review committee; IMWG = international myeloma working group
Note: Response and progression were assessed by IRC, based on IMWG consensus criteria (2016).
Note: Responders with schedule change are a subset of the RP2D responders

[gefdor01crp2dbiweek.rtf] [jnj-64007957/mmy1001_p3/dbr_biweekly_csr_feb2023/re_biweekly_csr_feb2023/gefdor01crp2d_biweek.sas]
22MAR2023, 09:03

参考文献

Babb J, et al. Cancer phase I clinical trials: efficient dose escalation with overdose control. Stat Med. 1998;17(10):1103-1120.

Cocks K, et al. Quality, interpretation and presentation of European Organisation for Research and Treatment of Cancer quality of life questionnaire core 30 data in randomized controlled trials. Eur J Cancer. 2008;44(13):1793-1798.

Durie BGM, et al. Clarification of the definition of complete response in multiple myeloma. Leukemia. 2015;29(12):2416-2417.

Kumar S, et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. Lancet Oncol. 2016;17(8):e328-e346.

Neuenschwander B, et al. Critical aspects of the Bayesian approach to phase I cancer trials. Stat Med. 2008;27(13):2420-2439.

Pickard AS (2007), et al. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. Health Qual Life Outcomes. 2007;5:70.

Pickard AS (2010), et al. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. Health Qual Life Outcomes. 2010;8:4.

Rajkumar SV, et al. Consensus recommendations for the uniform reporting of clinical trials: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 1. Blood. 2011;117(18):4691-4695.

目次

2.7.4 臨床的安全性 6
2.7.4.1 医薬品への曝露 6
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 6
2.7.4.1.1.1 安全性評価に用いた臨床試験 6
2.7.4.1.1.2 安全性の評価方法及び解析方法 7
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況 12
2.7.4.1.2.1 被験者の内訳 12
2.7.4.1.2.2 治験薬投与の継続状況 13
2.7.4.1.2.3 曝露状況 13
2.7.4.1.2.4 治験薬の投与調節 14
2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 15
2.7.4.1.3.1 MajesTEC-1 試験（単剤療法，海外第 I/II 相試験） 15
2.7.4.1.3.2 MMY1002 試験（単剤療法，国内第 I/II 相試験） 16
2.7.4.2 有害事象 16
2.7.4.2.1 有害事象の解析 16
2.7.4.2.1.1 有害事象の概要 16
2.7.4.2.1.2 比較的よくみられる有害事象 18
2.7.4.2.1.3 死亡 22
2.7.4.2.1.4 その他の重篤な有害事象 24
2.7.4.2.1.5 その他の重要な有害事象 24
2.7.4.2.1.6 器官別又は症候群別有害事象の解析 26
2.7.4.2.2 長期投与時の安全性 46
2.7.4.2.2.1 MajesTEC-1 試験（単剤療法，海外第 I/II 相試験）CCO：2023 年 1 月 4 日（追加解析） 46
2.7.4.2.2.2 MajesTEC-1 試験（単剤療法，海外第 I/II 相試験）CCO：2023 年 8 月 22 日（最終解析） 47
2.7.4.2.3 前治療に抗 BCMA 治療を有する被験者での安全性（MajesTEC-1 試験，単剤療法，海外第 I/II 相試験，コホート C） 49
2.7.4.2.3.1 被験者の内訳及び曝露状況 49
2.7.4.2.3.2 人口統計学的特性及びその他の特性 49
2.7.4.2.3.3 有害事象 49
2.7.4.2.3.4 特に注目すべき有害事象 50
2.7.4.2.4 個別有害事象の文章による説明 51
2.7.4.3 臨床検査値の評価 51
2.7.4.3.1 血液学的検査 51
2.7.4.3.1.1 MajesTEC-1 試験（単剤療法，海外第 I/II 相試験） 51
2.7.4.3.1.2 MMY1002 試験（単剤療法，国内第 I/II 相試験） 52

2.7.4.3.2 血液生化学検査 52
2.7.4.3.2.1 MajesTEC-1 試験（単剤療法，海外第 I/II 相試験） 52
2.7.4.3.2.2 MMY1002 試験（単剤療法，国内第 I/II 相試験） 52
2.7.4.3.3 血液凝固検査 53
2.7.4.3.3.1 MajesTEC-1 試験（単剤療法，海外第 I/II 相試験） 53
2.7.4.3.3.2 MMY1002 試験（単剤療法，国内第 I/II 相試験） 53
2.7.4.3.4 非骨髄腫性免疫グロブリン 53
2.7.4.3.4.1 MajesTEC-1 試験（単剤療法，海外第 I/II 相試験） 53
2.7.4.3.4.2 MMY1002 試験（単剤療法，国内第 I/II 相試験） 53
2.7.4.4 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 53
2.7.4.4.1 バイタルサイン 53
2.7.4.4.1.1 MajesTEC-1 試験（単剤療法，海外第 I/II 相試験） 54
2.7.4.4.1.2 MMY1002 試験（単剤療法，国内第 I/II 相試験） 54
2.7.4.4.2 心電図 54
2.7.4.4.2.1 MajesTEC-1 試験（単剤療法，海外第 I/II 相試験） 54
2.7.4.4.2.2 MMY1002 試験（単剤療法，国内第 I/II 相試験） 54
2.7.4.4.3 安全性 ER 解析，免疫原性及びバイオマーカーとの関連性 54
2.7.4.4.3.1 安全性 ER 解析 54
2.7.4.4.3.2 曝露量又は免疫原性と CRS の関連性 55
2.7.4.4.3.3 バイオマーカーと CRS の関連性 55
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 56
2.7.4.5.1 内因性要因 56
2.7.4.5.1.1 年齢 56
2.7.4.5.1.2 性別 56
2.7.4.5.1.3 人種 57
2.7.4.5.1.4 腎機能 57
2.7.4.5.1.5 肝機能 57
2.7.4.5.1.6 骨髄中形質細胞割合 58
2.7.4.5.2 外因性要因 58
2.7.4.5.3 薬物相互作用 58
2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用 58
2.7.4.5.5 過量投与 59
2.7.4.5.6 薬物乱用 59
2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象 59
2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 59
2.7.4.6 第 I 相パートでの安全性 59
2.7.4.6.1 MajesTEC-1 試験（単剤療法，海外第 I/II 相試験） 59
2.7.4.6.2 MMY1002 試験（単剤療法，国内第 I/II 相試験） 60
2.7.4.7 市販後データ 61

2.7.4.8 付録 63

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	米国移植細胞治療学会（American Society for Transplantation and Cellular Therapy）
BCMA	B 細胞成熟抗原（B cell maturation antigen）
CAR-T	キメラ抗原受容体 T 細胞（chimeric antigen receptor T cell）
CCO	クリニカルカットオフ（clinical cutoff）
CD	cluster of differentiation
$C_{max,1stdose}$	初回投与後の最高血清中濃度（maximum serum concentration following the first treatment dose）
$C_{max,4doses}$	4 回目投与後の最高血清中濃度（maximum serum concentration following the first 4 weekly treatment doses）
COVID-19	新型コロナウイルス感染症（Coronavirus Disease 2019）
CRS	サイトカイン放出症候群（cytokine release syndrome）
CSR	治験総括報告書（clinical study report）
DLT	用量制限毒性（dose-limiting toxicity）
eGFR	推定糸球体濾過率（estimated glomerular filtration rate）
ER	曝露―反応（exposure-response）
EU	欧州連合（European Union）
HLA	ヒト白血球抗原（human leukocyte antigen）
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）
ICH	医薬品規制調和国際会議（International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use）
IFN	インターフェロン（interferon）
IgG	免疫グロブリン G（immunoglobulin G）
IL	インターロイキン（interleukin）
IMiD	免疫調節薬（immunomodulatory drug）
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）
LAG-3	リンパ球活性化遺伝子 3（lymphocyte activation gene 3）
LLT	下層語（lowest level term）
MedDRA	国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities）
MM	多発性骨髄腫（multiple myeloma）
MTD	最大耐量（maximum tolerated dose）
NCI-CTCAE	National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events
PBRER	定期的ベネフィット・リスク評価報告（Periodic Benefit-Risk Evaluation Report）
PD	progressive disease
PD-1	programmed cell death 1
PI	プロテアソーム阻害剤（proteasome inhibitor）
PSUR	定期的安全性最新報告（Periodic Safety Update Report）
PT	基本語（preferred term）
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）

略号又は略称	名称及び内容
sARR	投与に伴う全身性反応（systemic administration-related reaction）
SC	皮下（subcutaneous）
sCR	stringent complete response
SD	stable disease
SMQ	MedDRA 標準検索式（Standardised MedDRA queries）
SOC	器官別大分類（system organ class）
TIM-3	T 細胞免疫グロブリンムチンファミリーメンバー3（T cell immunoglobulin mucin family member-3）
TNF	腫瘍壊死因子（tumor necrosis factor）
VGPR	very good partial response

2.7.4 臨床的安全性

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1 安全性評価に用いた臨床試験

再発又は難治性の MM に対するテクリスタマブ（JNJ-64007957，以下，本薬）単剤療法の安全性評価に用いた臨床試験の概要を【表 2.7.3-1】に示した。本薬単剤療法の安全性は，海外の再発又は難治性の MM 患者を対象とした海外第 I/II 相試験（64007957MMY1001 試験，以下，MajesTEC-1 試験）及び日本人の再発又は難治性の MM 患者を対象とした国内第 I/II 相試験（64007957MMY1002 試験，以下，MMY1002 試験）の結果に基づき評価した。

MajesTEC-1 試験は，第 I 相パート（用量漸増／用量拡大）で本薬の RP2D を決定し，第 II 相パートで治療歴に基づき設定したコホート（A 又は C）別に RP2D の安全性を評価した。MajesTEC-1 試験の第 I 相パートで決定した本薬単剤療法の RP2D は以下のとおりである。

- 用法／用量：0.06 及び 0.3 mg/kg を step-up 投与後 1.5 mg/kg QW
- 投与経路，投与サイクル：SC 投与，1 サイクル 28 日

なお，投与間隔は，事前に設定した基準を満たし治験依頼者の承認を得た場合に変更可能としていた【2.7.3.1.1.1】。

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，第 II 相パートコホート A 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 MM 患者を，第 II 相パートコホート C では，PI，IMiD，抗 CD38 抗体及び抗 BCMA（CAR-T 細胞又は ADC）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。

本薬の主たる安全性の評価対象は第 II 相パートコホート A とし，第 I 相パートの RP2D コホートを第 II 相パートコホート A と併合した併合 RP2D 集団でも安全性を包括的に評価した。

また，MajesTEC-1 試験では複数の CCO 時点で解析している。第 II 相パートコホート A 又は併合 RP2D 集団を対象とした本薬の安全性は 2021 年 9 月 7 日 CCO（本薬初回投与後約 6 カ月）時点の主解析で評価した（2.7.4.2.1）。その後，2023 年 1 月 4 日 CCO 時点の追加解析（2.7.4.2.2.1）及び 2023 年 8 月 22 日 CCO（本薬初回投与後約 2 年間）時点の最終解析（2.7.4.2.2.2）で投与間隔変更後の安全性を含む本薬の長期安全性を評価した。第 II 相パートコホート C の安全性は 2023 年 8 月 22 日 CCO（本薬初回投与後約 2 年間）時点の最終解析で評価した（2.7.4.2.3）。

MMY1002 試験では，日本人患者を対象に MajesTEC-1 試験で特定された本薬 RP2D の安全性及び忍容性を第 I 相パートにて用量漸増により確認し，第 II 相パートで RP2D の安全性を更に評価した。第 I 相パートでは PI，IMiD 及び抗 CD38 抗体による治療歴を有する再発又は難治性の MM 患者を，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 MM 患者を対象とした。本薬の日本人における安全性は主に第 II 相パートの結果により評価した（2.7.4.2.1）。

MajesTEC-1 試験及び MMY1002 試験の第 I 相パートでの本薬の安全性評価も補足データとして 2.7.4.6 に記載した。

2.7.4.1.1.2 安全性の評価方法及び解析方法

(1) 評価方法

1) 有害事象

有害事象とは，試験中に医薬品（治験薬を含む）が投与された被験者に生じた，あらゆる好ましくない医療上のできごとと定義した。有害事象は，臨床検査の異常値を含む，新たな事象の発現，又はベースラインの病態と比較して重症度や頻度が悪化（増加）したもの，若しくは診断上の異常所見を含む。

有害事象のうち，本薬の初回投与から収集期間終了までに発現した全ての有害事象，又は既存の症状がベースラインから悪化して生じた有害事象を，本薬投与後に発現した有害事象として評価対象とした。本薬投与後に発現した有害事象は，MajesTEC-1 試験の第 I 相パートでは本薬の初回投与から最終投与後 100 日以内，MajesTEC-1 試験の第 II 相パート及び MMY1002 試験では本薬の初回投与から最終投与後 30 日以内，又は次の抗がん療法開始のいずれか早い日まで収集した。

2) 重篤な有害事象

ICH 及び EU Guidelines on Pharmacovigilance for Medical Products for Human Use の定義に基づき，投与量にかかわらず，以下に該当する有害事象を重篤な有害事象とした。

- 死亡
- 死亡につながるおそれのあるもの
- 入院又は入院期間の延長が必要なもの
- 永続的又は顕著な障害／機能不能に陥るもの
- 先天異常・先天性欠損をきたすもの
- 医薬品（治験薬を含む）を介する感染因子伝播の疑いがあるもの
- 医学的に重要なもの（必ずしも直ちに生命を脅かしたり死や入院に至らなくとも，それにより被験者を危険にさらすおそれがある，又は上記の定義にあげられているような結果に至らないように処置や治療が必要となるような重要な医学的事象）

3) 有害事象の重症度

各試験で用いた有害事象の重症度判定基準の概要を表 2.7.4-1 に示す。

表 2.7.4-1 有害事象の重症度判定基準の概要

Study	Phase	CRS	Neurologic AEs and Neurotoxicity, Including ICANS	All Other AE
MajesTEC-1	I (Part 1 and Part 2)	· CRS: Lee 2014 criteria[a] · Symptoms of CRS: NCI-CTCAE Version 4.03	· Neurologic AEs, neurotoxicity, and symptoms of ICANS: NCI-CTCAE Version 4.03 · ICANS[c]: originally graded by NCI-CTCAE Version 4.03 and later converted to the grade by ASTCT Consensus Grading System	NCI-CTCAE Version 4.03
	II (Part 3)	· CRS: ASTCT Consensus Grading System[b] · Symptoms of CRS: NCI-CTCAE Version 4.03	· Neurologic AEs, neurotoxicity, and symptoms of ICANS: NCI-CTCAE Version 4.03 · ICANS: ASTCT Consensus Grading System	NCI-CTCAE Version 4.03
MMY1002	I and II	· CRS: ASTCT Consensus Grading System · Symptoms of CRS: NCI-CTCAE Version 5.0	· Neurologic AEs, neurotoxicity, and symptoms of ICANS: NCI-CTCAE Version 5.0 · ICANS: ASTCT Consensus Grading System	NCI-CTCAE Version 5.0

AE=adverse event; ASTCT=American Society for Transplantation and Cellular Therapy; CRS=cytokine release syndrome; ICANS=Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome; ICE=Immune Effector Cell-associated Encephalopathy; NCI-CTCAE=National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events; RP2D=recommended Phase 2 dose

a. CRS は，第 I 相パートでは Lee 2014 の改訂版グレード分類（Lee 2014）に従って治験担当医師が重症度を判定したが，第 I 相及び第 II 相パートを通じて評価できるよう，第 I 相パートの RP2D コホートで認められた CRS は，解析時に ASTCT ガイドライン（Lee 2019）に従って重症度を再判定した。
b. 第 II 相パートで認められた CRS は，データ解析時に Lee 2014 の改訂版グレード分類で重症度を再判定した。
c. 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 ICANS の評価については表 2.7.4-2 を参照のこと。

4) 有害事象と本薬との関連性

MajesTEC-1 試験では，有害事象と本薬との関連性を「ほぼ確実」（Very Likely）・「可能性大」（Probable）・「可能性小」（Possible）・「多分なし」（Doubtful）・「関連なし」（Not Related）の 5 段階で評価し，このうち「ほぼ確実」・「可能性大」・「可能性小」の有害事象を本薬と関連性がある有害事象とした。

MMY1002 試験では，有害事象と本薬との関連性を「関連あり」（Related）又は「関連なし」（Not Related）の 2 段階で評価し，「関連あり」の有害事象を本薬と関連性がある有害事象とした。

5) 特に注目すべき有害事象

特に注目すべき有害事象を表 2.7.4-2 に示す。

表 2.7.4-2 特に注目すべき有害事象

特に注目すべき有害事象	定義	
CRS	以下に基づき，治験担当医師が CRS と判定した事象 · MajesTEC-1 試験第 I 相パート：Lee 2014 の改訂版グレード分類 · MajesTEC-1 試験第 II 相パート及び MMY1002 試験：ASTCT ガイドライン	
神経系有害事象及び神経毒性	神経系有害事象	SOC が「神経系障害」及び「精神障害」に分類される事象
	神経毒性	本薬と関連性がある神経系有害事象
	ICANS	· MajesTEC-1 試験第 I 相パートの RP2D コホート：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 とみなした事象 · MajesTEC-1 試験第 II 相パート及び MMY1002 試験：ASTCT ガイドラインを用いて治験担当医師が ICANS と判定した事象
本薬投与に関連する事象	sARR	· MajesTEC-1 試験第 I 相パート：治験担当医師が注射に伴う反応と報告した事象のうち，治験依頼者が本薬投与に伴う全身性反応と判定した事象 · MajesTEC-1 試験第 II 相パート及び MMY1002 試験：治験担当医師が本薬投与に伴う全身性反応と判定した事象
	ISR	· MajesTEC-1 試験第 I 相パート：治験担当医師が注射に伴う反応と報告した事象のうち，治験依頼者が注射部位の局所反応と判定した事象 · MajesTEC-1 試験第 II 相パート及び MMY1002 試験：治験担当医師が注射部位の局所反応と判定した事象
低γグロブリン血症	以下のいずれかに該当する場合： · 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 · 臨床検査で IgG 値が 500 mg/dL 未満	
血球減少症	好中球減少症	PT が無顆粒球症，発熱性好中球減少症，顆粒球数減少，顆粒球減少症，好中球減少症，好中球減少性感染，好中球減少性敗血症，好中球数異常，好中球数減少に該当する事象
	血小板減少症†	PT が巨核球減少，血小板数減少，血小板障害，血小板生成減少，血小板減少症に該当する事象
	リンパ球減少症	PT が B リンパ球数減少，リンパ球数減少，リンパ球減少症，T リンパ球数減少に該当する事象
	貧血	造血障害による血球減少症（SMQ）のうち造血障害による赤血球減少症（サブ SMQ，狭域）及び PT が貧血，大球性貧血，巨赤芽球性貧血，自己免疫性溶血性貧血に該当する事象
感染症	SOC が「感染症および寄生虫症」に分類される事象	
免疫介在性有害事象	PT が以下に該当する事象 免疫介在性副作用，免疫介在性胆管炎，免疫性胆汁うっ滞，免疫性血球減少症，免疫性脳炎，免疫介在性脳症，免疫性内分泌障害，免疫性胃炎，免疫介在性肝障害，免疫性肝炎，免疫性甲状腺機能亢進症，免疫性甲状腺機能低下症，免疫性肺疾患，免疫性心筋炎，免疫性筋炎，免疫性腎炎，免疫性ニューロパチー，免疫性膵炎，免疫介在性腎障害，免疫性甲状腺炎，免疫性ぶどう膜炎，免疫性腸炎，免疫性関節炎	
腫瘍崩壊症候群	PT が腫瘍崩壊症候群	

† 血小板減少症の評価では，出血事象［SMQ が「出血関連用語（臨床検査用語を除く）」に分類される事象］も補足的に評価した。

発熱など CRS に関連する症状と判断された有害事象を CRS の個別症状とし，同様に，ICANS に関連する症状と判断された有害事象を ICANS の個別症状として，別途評価した。

6) 臨床検査

血液学的検査，血液生化学検査及び血液凝固検査の各検査項目の毒性を，MajesTEC-1 試験では NCI-CTCAE Version 4.03，MMY1002 試験では NCI-CTCAE Version 5.0 に基づき判定した。また，非骨髄腫性 IgG 値の推移を評価した。

7) バイタルサイン及び身体所見

バイタルサインとして体温，脈拍／心拍数，呼吸数，血圧及び酸素飽和度を測定・収集した。スクリーニング時の身体検査には，身長，全身外観，並びに皮膚，耳，鼻，喉，肺，心臓，腹部，四肢，筋骨格系及びリンパ系の検査を含めた。その後は，必要に応じて身体検査を実施した。ベースライン後の臨床的に重要な異常は有害事象として収集した。

8) 心電図

MajesTEC-1 試験の第 I 相パートでは，SC と IV の投与経路別に測定時点を設定し，12 誘導心電図を 3 回連続で記録した。第 II 相パートでは，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。

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。

ベースライン後の臨床的に重要な異常又は変化は有害事象として収集した。

(2) 解析方法

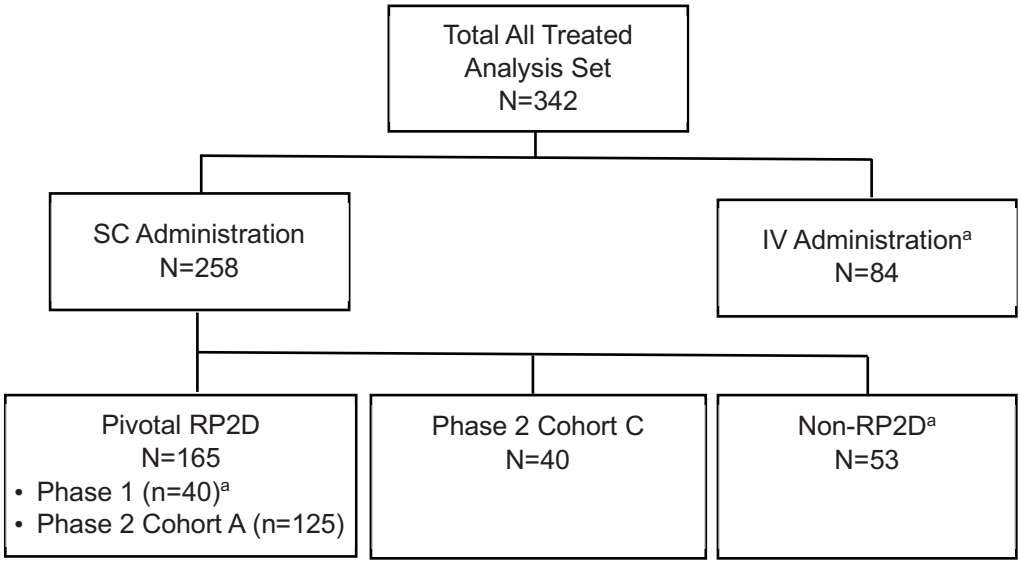
1) 解析対象集団

安全性は，本薬を 1 回以上投与された被験者（全投与解析対象集団）を対象に評価した。主な安全性評価の解析対象集団は以下のとおりである。

MajesTEC-1 試験

- コホート A：第 II 相パートコホート A で本薬の RP2D を 1 回以上 SC 投与された被験者（全 CCO 時点で 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 で本薬の RP2D を 1 回以上 SC 投与された被験者（全 CCO 時点で 165 例）
- コホート C：第 II 相パートコホート C で本薬の RP2D を 1 回以上 SC 投与された被験者（40 例）

図 2.7.4-1 MajesTEC-1 試験の全投与解析対象集団



a. 第 I 相パートの安全性は，全投与解析対象集団（本薬の初回投与を受けた全ての被験者）177 例（IV 投与コホート：84 例，SC 投与コホート：93 例）を対象に評価した（2.7.4.6.1）。

MMY1002 試験

第 II 相パート：本薬の RP2D を 1 回以上 SC 投与された被験者（26 例）

2) 有害事象

有害事象の集計項目は，全ての有害事象，Grade 3 又は 4 の有害事象，本薬と関連性がある有害事象，死亡及びその他の重篤な有害事象，本薬の投与調節に至った有害事象，本薬の投与中止に至った有害事象等とし，項目ごとに発現状況を要約した。有害事象は，MajesTEC-1 試験では MedDRA version 24.0 を，MMY1002 試験では MedDRA version 26.0 を用いてコード化し，SOC 及び PT 別に発現割合を要約して，必要に応じて被験者ごとの一覧に示した。特に注目すべき有害事象は，該当する事象ごとに発現状況を要約した。なお，CRS 及び ICANS の個別症状は，有害事象の重複集計を避けるため，本薬投与後に発現した有害事象には含めず，別途集計した。

3) 臨床検査

血液学的検査及び血液生化学検査は，各評価時点の測定値及びベースラインからの変化量を記述統計量で要約し，平均値の推移を図示した。また，各検査項目の最悪重症度を集計し，そのベースラインからの変動をシフトテーブルで示した。血液凝固検査は，各検査項目の最悪重症度を集計し，MMY1002 試験ではそのベースラインからの変動をシフトテーブルで示すとともに，各評価時点の測定値及びベースラインからの変化量を記述統計量で要約した。非骨髄腫性 IgG 値は平均値の推移を図示し，MajesTEC-1 試験では免疫グロブリン値のベースラインからの変化量を記述統計量で要約した。

4) バイタルサイン及び身体的所見

バイタルサイン（体温，脈拍数，呼吸数，血圧及び酸素飽和度）は各評価時点の測定値及びベースラインからの変化量を記述統計量で要約した。また，あらかじめ規定した臨床的に重要なバイタルサイン異常が認められた被験者の割合を集計した。

5) 心電図

MajesTEC-1 試験では臨床的に重要な心電図異常を，MMY1002 試験では各評価時点の心電図の結果（正常／異常）を被験者ごとに一覧に示した。

6) 部分集団解析

MajesTEC-1 試験の併合 RP2D 集団を対象に，以下について部分集団解析を実施した。

- 年齢（65 歳未満，65 歳以上 75 歳未満，75 歳以上）
- 性別（男性，女性）
- 人種（白人，黒人／アフリカ系アメリカ人，その他の人種）
- 腎機能（ベースライン時の eGFR が 30 mL/min/1.73 m^2 未満，30 以上 60 mL/min/1.73 m^2 未満，60 以上 90 mL/min/1.73 m^2 未満，90 mL/min/1.73 m^2 以上）
- 肝機能（肝機能に障害を有する，肝機能が正常）
- 骨髄中形質細胞割合（ベースライン時の骨髄中形質細胞割合が 30%以下，30%超 60%未満，60%以上）

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

2.7.4.1.2.1 被験者の内訳

(1) MajesTEC-1 試験（単剤療法，海外第 I/II 相試験）

<u>コホート A</u>

コホート A の全投与解析対象集団 125 例のうち，33 例（26.4%）が主解析 CCO 時点で試験を中止していた。内訳は，死亡により試験を終了した 29 例（23.2%）及び同意を撤回した 4 例（3.2%）であった（表 2.7.4-付録-1）。追跡期間の中央値（範囲）は，6.538［0.26（被験者死亡）～10.71］カ月であった（表 2.7.4-付録-2）。

<u>併合 RP2D 集団</u>

併合 RP2D の全投与解析対象集団 165 例では，主解析 CCO 時点で 45 例（27.3%）が試験を中止していた。内訳は，死亡により試験を終了した 39 例（23.6%）及び同意を撤回した 6 例（3.6%）であった。追跡期間の中央値（範囲）は，7.162［0.26（被験者死亡）～18.00］カ月であった。

(2) MMY1002 試験（単剤療法，国内第 I/II 相試験）

第 II 相パートの全投与解析対象集団 26 例では，CCO 時点で 6 例が試験を中止していた。内訳は，死亡により試験を終了した 5 例（19.2%）及び同意を撤回した 1 例（3.8%）であった（表 2.7.4-付録-3）。追跡期間の中央値（範囲）は，7.39（0.8～12.5）カ月であった（表 2.7.4-付録-4）。

2.7.4.1.2.2 治験薬投与の継続状況

(1) MajesTEC-1 試験（単剤療法，海外第 I/II 相試験）

コホート A

コホート A（125 例）では，50 例（40.0%）が主解析 CCO 時点で本薬の投与を中止していた。中止理由の内訳は，疾患進行（29 例，23.2%），死亡（9 例，7.2%），治験担当医師の判断（7 例，5.6%），同意撤回（4 例，3.2%）及び有害事象（1 例，0.8%）であった。死亡した 9 例のうち 5 例は COVID-19 による死亡であった（表 2.7.4-付録-5）。

併合 RP2D 集団

併合 RP2D 集団（165 例）では，70 例（42.4%）が主解析 CCO 時点で本薬の投与を中止していた。中止理由の内訳は，疾患進行（45 例，27.3%），治験担当医師の判断（10 例，6.1%），死亡（9 例，5.5%），同意撤回（5 例，3.0%）及び有害事象（1 例，0.6%）であった。

(2) MMY1002 試験（単剤療法，国内第 I/II 相試験）

第 II 相パート（26 例）では，7 例（26.9%）が CCO 時点で本薬の投与を中止していた。中止理由の内訳は，死亡，治験担当医師の判断，同意撤回（各 2 例，7.7%）及び疾患進行（1 例，3.8%）であった（表 2.7.4-付録-6）。

2.7.4.1.2.3 曝露状況

(1) MajesTEC-1 試験（単剤療法，海外第 I/II 相試験）

コホート A

コホート A（125 例）での本薬投与期間の中央値（範囲）は，主解析 CCO 時点で 5.749（0.20～10.15）カ月であった（表 2.7.4-付録-7）。本薬投与期間が 6 カ月以上の被験者は 52 例（41.6%），9 カ月以上の被験者は 7 例（5.6%）であり，12 カ月以上の被験者はいなかった（5.3.5.2.1-1 CSR TSIEX01ARP2D）。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（5.3.5.2.1-1 CSR TSIEX01RP2D）。

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（5.3.5.2.1-1 CSR TSIEX05RP2D）。

併合 RP2D 集団

併合 RP2D 集団（165 例）での本薬投与期間の中央値（範囲）は，主解析 CCO 時点で 5.947（0.20～18.00）カ月であった。本薬投与期間が 6 カ月以上の被験者は 77 例（46.7%），9 カ月以上の被験者は 27 例（16.4%），12 カ月以上の被験者は 11 例（6.7%），18 カ月以上の被験者は 1

例（0.6%）であった。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。ただし，1 サイクルは，第 I 相パートでは 21 日間，第 II 相パートでは 28 日間であった。

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（単剤療法，国内第 I/II 相試験）

第 II 相パート（26 例）での本薬投与期間の中央値（範囲）は，CCO 時点で 6.193（0.03～12.45）カ月であった（表 2.7.4-付録-8）。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（5.3.5.2.2 CSR TSIEX01PH2）。

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。

2.7.4.1.2.4 治験薬の投与調節

MajesTEC-1 試験及び MMY1002 試験では，毒性管理を目的として，治験実施計画書にあらかじめ規定したガイダンスに従い，治験担当医師の判断により本薬の投与調節［投与サイクル延期，減量，投与中断（投与延期又はスキップ）］を実施した。

(1) MajesTEC-1 試験（単剤療法，海外第 I/II 相試験）

<u>コホート A</u>

コホート A（125 例）で，主解析 CCO 時点までに本薬の投与サイクルを延期した被験者は 48 例（38.4%），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。本薬を減量した被験者はいなかった。本薬の投与調節に至った理由は有害事象が最も多く，投与サイクルを延期した被験者では 45 例（36.0%），投与を延期した被験者では 18 例（14.4%），投与をスキップした被験者では 68 例（54.4%）であった（表 2.7.4-付録-9）。有害事象に関連した毒性管理以外では COVID-19 の感染拡大防止に関連する対応・処置，又は本薬の輸送の制限等が理由であった（5.3.5.2.1-1 CSR LSIDEV02_COVRP2D）。

<u>併合 RP2D 集団</u>

併合 RP2D 集団（165 例）で，主解析 CCO 時点までに本薬の投与サイクルを延期した被験者は 72 例（43.6%），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。本薬を減量した被験者はいなかった。本薬の投与調節に至った理由は有害事象が最も多く，投与サイクルを延期した被験者では 64 例（38.8%），投与を延期した被験者では 21 例（12.7%），投与をスキップした被験者では 87 例（52.7%）であった。

(2) MMY1002 試験（単剤療法，国内第 I/II 相試験）

第 II 相パート（26 例）で，CCO 時点までに本薬の投与サイクルを延期した被験者は 17 例（65.4%），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。本薬を減量した被験者はいなかった。本薬の投与調節に至った理由は有害事象が最も多く，投与サイクルを延期した被験者及び投与を延期した被験者では全例［それぞれ

17 例（65.4%）及び 5 例（19.2%）］，投与をスキップした被験者では 18 例（69.2%）であった（表 2.7.4-付録-10）。

2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

2.7.4.1.3.1 MajesTEC-1 試験（単剤療法，海外第 I/II 相試験）

コホート A

コホート A（125 例）の年齢の中央値（範囲）は 64.0（33～83）歳，75 歳以上の割合は 15.2%（19 例）で，男性の割合は 56.0%（70 例）であった。人種では白人の割合が 80.0%（100 例）で最も多かった（表 2.7.4-付録-11）。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 6.190（0.88～22.68）年で（表 2.7.4-付録-12），98.4%（123 例）が 3 ライン以上の前治療を受けていた［治験実施計画書改訂 11（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）前は対象患者の前治療のライン数を 2 ライン以上に設定していたため，本解析対象集団には 2 ラインの前治療歴を有する被験者が 1.6%（2 例）含まれる］。全ての被験者（125 例）が triple-class exposed（PI，IMiD 及び抗 CD38 抗体による治療歴を有する）の被験者で，そのうち 72.0%（90 例）は penta-exposed（2 剤以上の PI，2 剤以上の IMiD 及び 1 剤以上の抗 CD38 抗体による治療歴を有する）の被験者であった（表 2.7.4-付録-13）。99.2%（124 例）が前治療に対して治療抵抗性を示し，triple-class refractory 及び penta-refractory の被験者は，それぞれ 76.8%（96 例）及び 27.2%（34 例）であった（表 2.7.4-付録-14）。骨髄腫の種類は IgG 型が 59.2%（74 例）で，ISS 病期は評価可能例（123 例）のうち 49.6%（61 例）が I 期，37.4%（46 例）が II 期，13.0%（16 例）が III 期であった。ベースラインで髄外性形質細胞腫を有していた被験者の割合は 16.0%（20 例）であった。細胞遺伝学的評価が可能であった集団（110 例）のうち，ベースラインで細胞遺伝学的に高リスクの遺伝子異常を 1 種類以上有する被験者の割合は 23.6%（26 例）で，そのうち del（17p）を有する被験者の割合が 12.7%（14 例）で最も高かった（表 2.7.4-付録-12）。

併合 RP2D 集団

併合 RP2D 集団（165 例）の年齢の中央値（範囲）は 64.0（33～84）歳，75 歳以上の割合は 14.5%（24 例）で，男性の割合は 58.2%（96 例）であった。人種では白人の割合が 81.2%（134 例）で最も多かった。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 6.023（0.76～22.68）年で，97.0%（160 例）が 3 ライン以上の前治療を受けていた［本解析対象集団には 2 ラインの前治療歴を有する被験者が 3.0%（5 例）含まれる］。全ての被験者（165 例）が triple-class exposed の被験者で，そのうち 70.3%（116 例）が penta-exposed の被験者であった。99.4%（164 例）が前治療に対して治療抵抗性を示し，triple-class refractory 及び penta-refractory の被験者は，それぞれ 77.6%（128 例）及び 30.3%（50 例）であった。骨髄腫の種類は IgG 型が 55.2%（91 例）で，ISS 病期は評価可能例（162 例）のうち 52.5%（85 例）が I 期，35.2%（57 例）が II 期，12.3%（20 例）が III 期であった。ベースラインで髄外性形質細胞腫を有していた被験者の割合は 17.0%（28 例）であった。細胞遺伝学的評価が可能であった集団（147 例）のうち，ベースラインで細胞遺伝学的に高リスクの遺伝子異常を 1 種類以上有する被験者の割合は 25.9%（38 例）で，そのうち del（17p）を有する被験者の割合が 15.6%（23 例）で最も高かった。

2.7.4.1.3.2 MMY1002 試験（単剤療法，国内第 I/II 相試験）

第 II 相パート（26 例）の年齢の中央値（範囲）は 67.5（43～80）歳，75 歳以上の割合は 19.2%（5 例）で，男性の割合は 53.8%（14 例）であった。人種は全ての被験者（26 例）がアジア人であった（表 2.7.4-付録-15）。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（表 2.7.4-付録-16），全ての被験者（26 例）が 3 ライン以上の前治療を受けていた。全ての被験者（26 例）が triple-class exposed の被験者で，そのうち 57.7%（15 例）が penta-exposed の被験者であった（表 2.7.4-付録-17）。全ての被験者（26 例）が前治療に対して治療抵抗性を示し，triple-class refractory 及び penta-refractory の被験者は，それぞれ 65.4%（17 例）及び 23.1%（6 例）であった（表 2.7.4-付録-18）。骨髄腫の種類は IgG 型が 46.2%（12 例）で，ISS 病期は I 期が 61.5%（16 例），II 期が 26.9%（7 例），III 期が 11.5%（3 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の割合は 15.4%（4 例）であった。ベースラインで細胞遺伝学的に高リスクの遺伝子異常を 1 種類以上有する被験者の割合は 19.2%（5 例）で，そのうち del（17p）を有する被験者の割合が 15.4%（4 例）で最も高かった（表 2.7.4-付録-16）。

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の解析

2.7.4.2.1.1 有害事象の概要

(1) MajesTEC-1 試験（単剤療法，海外第 I/II 相試験）

コホート A 及び併合 RP2D 集団で認められた有害事象の概要を表 2.7.4-3 に示す。

コホート A

コホート A（125 例）では，全ての被験者に有害事象が認められた。Grade 3 の有害事象が 32 例（25.6%）に，Grade 4 の有害事象が 67 例（53.6%）に認められた。Grade 5 の有害事象が 17 例（13.6%）に認められ，このうち 9 例（7.2%）では有害事象が死亡の主因と判断された（5.3.5.2.1-1 CSR Table 34）。重篤な有害事象が認められた被験者は 69 例（55.2%）であり，このうち 9 例（7.2%）には重篤な COVID-19 が認められた。本薬の投与中止に至った有害事象が 1 例（0.8%）に認められた。

併合 RP2D 集団

併合 RP2D 集団（165 例）でも，全ての被験者に有害事象が認められた。Grade 3 の有害事象が 48 例（29.1%）に，Grade 4 の有害事象が 86 例（52.1%）に認められた。Grade 5 の有害事象が 18 例（10.9%）に認められ，このうち 9 例（5.5%）では有害事象が死亡の主因と判断された。重篤な有害事象が認められた被験者は 88 例（53.3%）であり，このうち 12 例（7.3%）には重篤な COVID-19 が認められた。本薬の投与中止に至った有害事象が 1 例（0.6%）に認められた。

表 2.7.4-3 有害事象の概要（コホート A 及び併合 RP2D 集団，MajesTEC-1 試験，CCO：2021 年 9 月 7 日）

	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) MMY1002 試験（単剤療法，国内第 I/II 相試験）

有害事象の概要を表 2.7.4-4 に示す。

第 II 相パート（26 例）では，全ての被験者に有害事象が認められた。Grade 3 の有害事象が 4 例（15.4%）に，Grade 4 の有害事象が 19 例（73.1%）に認められた。Grade 5 の有害事象が 2 例（7.7%）に認められ，この 2 例とも有害事象が死亡の主因と判断された（5.3.5.2.2 CSR TSFDTH01PH2）。重篤な有害事象が認められた被験者は 12 例（46.2%）で，重篤な COVID-19 は認められなかった。本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった（5.3.5.2.2 CSR TSFAE07PH2）。

表 2.7.4-4 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

2.7.4.2.1.2 比較的よくみられる有害事象

(1) 全ての有害事象

1) MajesTEC-1 試験（単剤療法，海外第 I/II 相試験）

コホート A 及び併合 RP2D 集団で認められた全ての有害事象は【表 2.7.6.1-3】に示した。

コホート A

コホート A（125 例）での発現割合が 20%以上であった有害事象は，CRS（90 例，72.0%），好中球減少症（79 例，63.2%），貧血（59 例，47.2%），血小板減少症（46 例，36.8%），リンパ球減少症（51 例，40.8%），注射部位紅斑（27 例，21.6%），頭痛（26 例，20.8%），並びに疲労及び悪心（各 25 例，20.0%）であった（表 2.7.4-5）。

併合 RP2D 集団

併合 RP2D 集団（165 例）での発現割合が 20%以上であった有害事象は，CRS（118 例，71.5%），好中球減少症（108 例，65.5%），貧血（82 例，49.7%），血小板減少症（63 例，38.2%），リンパ球減少症（56 例，33.9%），注射部位紅斑（42 例，25.5%），疲労（41 例，24.8%），悪心（40 例，24.2%），頭痛（36 例，21.8%）及び下痢（34 例，20.6%）であった。

表 2.7.4-5 併合 RP2D 集団での発現割合が 10%以上の有害事象
（コホート A 及び併合 RP2D 集団，MajesTEC-1 試験，CCO：2021 年 9 月 7 日）

	RP2D		
	Phase 1	Phase 2 Cohort A	Total
Analysis set: All Treated	40	125	165
Subjects with 1 or more TEAEs	40 (100.0%)	125 (100.0%)	165 (100.0%)
MedDRA system organ class / preferred term			
血液およびリンパ系障害	37 (92.5%)	110 (88.0%)	147 (89.1%)
好中球減少症	29 (72.5%)	79 (63.2%)	108 (65.5%)
貧血	23 (57.5%)	59 (47.2%)	82 (49.7%)
血小板減少症	17 (42.5%)	46 (36.8%)	63 (38.2%)
リンパ球減少症	5 (12.5%)	51 (40.8%)	56 (33.9%)
白血球減少症	14 (35.0%)	15 (12.0%)	29 (17.6%)
一般・全身障害および投与部位の状態	33 (82.5%)	91 (72.8%)	124 (75.2%)
注射部位紅斑	15 (37.5%)	27 (21.6%)	42 (25.5%)
疲労	16 (40.0%)	25 (20.0%)	41 (24.8%)
発熱	5 (12.5%)	24 (19.2%)	29 (17.6%)
免疫系障害	29 (72.5%)	92 (73.6%)	121 (73.3%)
サイトカイン放出症候群	28 (70.0%)	90 (72.0%)	118 (71.5%)
低γグロブリン血症	6 (15.0%)	11 (8.8%)	17 (10.3%)
感染症および寄生虫症	25 (62.5%)	79 (63.2%)	104 (63.0%)
肺炎	7 (17.5%)	15 (12.0%)	22 (13.3%)
胃腸障害	26 (65.0%)	70 (56.0%)	96 (58.2%)
悪心	15 (37.5%)	25 (20.0%)	40 (24.2%)
下痢	13 (32.5%)	21 (16.8%)	34 (20.6%)
便秘	5 (12.5%)	24 (19.2%)	29 (17.6%)
嘔吐	11 (27.5%)	7 (5.6%)	18 (10.9%)
筋骨格系および結合組織障害	20 (50.0%)	70 (56.0%)	90 (54.5%)
骨痛	7 (17.5%)	19 (15.2%)	26 (15.8%)
関節痛	7 (17.5%)	18 (14.4%)	25 (15.2%)
背部痛	4 (10.0%)	21 (16.8%)	25 (15.2%)
四肢痛	5 (12.5%)	13 (10.4%)	18 (10.9%)
代謝および栄養障害	18 (45.0%)	70 (56.0%)	88 (53.3%)
低リン血症	4 (10.0%)	17 (13.6%)	21 (12.7%)
低マグネシウム血症	4 (10.0%)	16 (12.8%)	20 (12.1%)
低カリウム血症	5 (12.5%)	14 (11.2%)	19 (11.5%)
食欲減退	4 (10.0%)	14 (11.2%)	18 (10.9%)
高カルシウム血症	4 (10.0%)	14 (11.2%)	18 (10.9%)
神経系障害	21 (52.5%)	48 (38.4%)	69 (41.8%)
頭痛	10 (25.0%)	26 (20.8%)	36 (21.8%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	17 (42.5%)	45 (36.0%)	62 (37.6%)
咳嗽	6 (15.0%)	15 (12.0%)	21 (12.7%)
臨床検査	17 (42.5%)	41 (32.8%)	58 (35.2%)
血中アルカリホスファターゼ増加	3 (7.5%)	15 (12.0%)	18 (10.9%)
血管障害	9 (22.5%)	33 (26.4%)	42 (25.5%)
高血圧	1 (2.5%)	17 (13.6%)	18 (10.9%)

Key: TEAE = treatment-emergent adverse event; RP2D = recommended Phase 2 dose; CRS = cytokine release syndrome;
Note: Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. Adverse events are coded using MedDRA Version 24.0.
Note: The output includes the diagnosis of CRS; the symptoms of CRS 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.

[TSFAE02CRP2D.RTF] [JNJ-64007957\MMY1001_P3\DBR_CSR\RE_CSR\PROD\TSFAE02CRP2D.SAS] 07OCT2021, 21:25

2) MMY1002 試験（単剤療法，国内第 I/II 相試験）

全ての有害事象は【表 2.7.6.2-1】に示した。

第 II 相パート（26 例）での発現割合が 20%以上であった有害事象は，CRS（21 例，80.8%），好中球減少症（19 例，73.1%），低γグロブリン血症（15 例，57.7%），発熱（10 例，38.5%），リンパ球減少症，注射部位紅斑（各 8 例，30.8%）及び貧血（6 例，23.1%）であった（表 2.7.4-6）。

表 2.7.4-6 発現割合が 10%以上の有害事象（MMY1002 試験）

	RP2D					
	Phase 1		Phase 2		Total	
	Any grade	Grade 3 or 4	Any grade	Grade 3 or 4	Any grade	Grade 3 or 4
Analysis set: All treated	5		26		31	
Subjects with 1 or more TEAEs	5 (100.0%)	5 (100.0%)	26 (100.0%)	23 (88.5%)	31 (100.0%)	28 (90.3%)
MedDRA system organ class/preferred term						
血液およびリンパ系障害	5 (100.0%)	5 (100.0%)	22 (84.6%)	22 (84.6%)	27 (87.1%)	27 (87.1%)
好中球減少症	4 (80.0%)	4 (80.0%)	19 (73.1%)	19 (73.1%)	23 (74.2%)	23 (74.2%)
リンパ球減少症	2 (40.0%)	2 (40.0%)	8 (30.8%)	8 (30.8%)	10 (32.3%)	10 (32.3%)
貧血	2 (40.0%)	1 (20.0%)	6 (23.1%)	5 (19.2%)	8 (25.8%)	6 (19.4%)
免疫系障害	3 (60.0%)	0	24 (92.3%)	1 (3.8%)	27 (87.1%)	1 (3.2%)
サイトカイン放出症候群	3 (60.0%)	0	21 (80.8%)	0	24 (77.4%)	0
低γグロブリン血症	2 (40.0%)	0	15 (57.7%)	1 (3.8%)	17 (54.8%)	1 (3.2%)
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (100.0%)	0	18 (69.2%)	1 (3.8%)	23 (74.2%)	1 (3.2%)
発熱	3 (60.0%)	0	10 (38.5%)	1 (3.8%)	13 (41.9%)	1 (3.2%)
注射部位紅斑	1 (20.0%)	0	8 (30.8%)	0	9 (29.0%)	0
感染症および寄生虫症	3 (60.0%)	0	18 (69.2%)	3 (11.5%)	21 (67.7%)	3 (9.7%)
上咽頭炎	1 (20.0%)	0	4 (15.4%)	0	5 (16.1%)	0
胃腸障害	2 (40.0%)	0	10 (38.5%)	1 (3.8%)	12 (38.7%)	1 (3.2%)
悪心	0	0	4 (15.4%)	0	4 (12.9%)	0
精神障害	2 (40.0%)	0	2 (7.7%)	0	4 (12.9%)	0
不眠症	2 (40.0%)	0	2 (7.7%)	0	4 (12.9%)	0

Key: RP2D=recommended Phase 2 dose, 1500 µg/kg weekly (step-up 60/300).
Key: TEAE = Treatment-emergent Adverse Event
Note: Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. Adverse events are coded using MedDRA Version 26.0.
Note: The event experienced by the subject with the maximum toxicity is used. If a subject has missing toxicity for a specific adverse event, the subject is only counted in the total column for that adverse event.
Note: 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.
Note: The output includes the diagnosis of CRS and ICANS along with other AEs, while the symptoms of CRS or ICANS are excluded.
Note: Percentages are calculated with the number of subjects in each treatment group as denominator.

[tsfae02aph2.rtf] [jnj-64007957/mmy1002/dbr_csr/re_csr/tsfae02aph2.sas] 31OCT2023, 06:44

(2) Grade 3 又は 4 の有害事象

1) MajesTEC-1 試験（単剤療法，海外第 I/II 相試験）

コホート A

コホート A（125 例）では，Grade 3 又は 4 の有害事象が 116 例（92.8%）に認められた。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（70 例，56.0%），リンパ球減少症（48 例，38.4%），貧血（44 例，35.2%）及び血小板減少症（28 例，22.4%）であった（表 2.7.4-付録-19）。

併合 RP2D 集団

併合 RP2D 集団（165 例）では，Grade 3 又は 4 の有害事象が 152 例（92.1%）に認められた。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（94 例，57.0%），貧血（57 例，34.5%），リンパ球減少症（53 例，32.1%）及び血小板減少症（35 例，21.2%）であった。

2) MMY1002 試験（単剤療法，国内第 I/II 相試験）

第 II 相パート（26 例）では，Grade 3 又は 4 の有害事象が 23 例（88.5%）に認められた。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（19 例，73.1%），リンパ球減少症（8 例，30.8%）及び貧血（5 例，19.2%）であった（表 2.7.4-6）。

(3) 治験薬と関連性がある有害事象

1) MajesTEC-1 試験（単剤療法，海外第 I/II 相試験）

コホート A 及び併合 RP2D 集団で認められた本薬と関連性がある有害事象を【表 2.7.6.1-3】に示した。

コホート A

コホート A（125 例）では，本薬と関連性がある有害事象が 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関連性がある有害事象は，CRS（90 例，72.0%），好中球減少症（74 例，59.2%），リンパ球減少症（37 例，29.6%），血小板減少症（35 例，28.0%），貧血（33 例，26.4%）及び注射部位紅斑（27 例，21.6%）であった。

併合 RP2D 集団

併合 RP2D 集団（165 例）では，本薬と関連性がある有害事象が 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関連性がある有害事象は，CRS（118 例，71.5%），好中球減少症（102 例，61.8%），血小板減少症（46 例，27.9%），リンパ球減少症及び注射部位紅斑（各 42 例，25.5%），並びに貧血（40 例，24.2%）であった。

2) MMY1002 試験（単剤療法，国内第 I/II 相試験）

本薬と関連性がある有害事象を【表 2.7.6.2-1】に示した。

第 II 相パート（26 例）では，本薬と関連性がある有害事象が 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関連性がある有害事象は，CRS（21 例，80.8%），好中球減

少症（17 例，65.4%），低γグロブリン血症（14 例，53.8%），注射部位紅斑（8 例，30.8%），発熱（7 例，26.9%），並びにリンパ球減少症及び貧血（各 6 例，23.1%）であった。

2.7.4.2.1.3 死亡

(1) MajesTEC-1 試験（単剤療法，海外第 I/II 相試験）

主解析 CCO 時点の全死亡の一覧を 5.3.5.2.1-1 CSR LSFDTH01RP2D に示した。

コホート A

コホート A（125 例）では，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。有害事象の内訳は，COVID-19 が 7 例，肺炎及び腹膜腔出血が各 1 例で，いずれも本薬と関連性がない事象であった。

本薬の最終投与後 30 日以内に死亡したのは 18 例（14.4%）であった。死亡の主因の内訳は，疾患進行が 12 例（9.6%），有害事象が 6 例（4.8%，COVID-19 が 4 例，肺炎及び腹膜腔出血が各 1 例）であった。

本薬の初回投与後 60 日以内に死亡したのは 16 例（12.8%）であった。死亡の主因の内訳は，疾患進行が 10 例（8.0%），有害事象が 6 例（4.8%，COVID-19 が 4 例，肺炎及び腹膜腔出血が各 1 例）であった（表 2.7.4-付録-20，5.3.5.2.1-1 CSR LSFDTH01RP2D）。

併合 RP2D 集団

併合 RP2D 集団（165 例）では，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%，上述のコホート A の 9 例），その他の原因（後続治療の開始後に認められた呼吸不全）が 1 例（0.6%）であった。

本薬の最終投与後 30 日以内に死亡したのは 20 例（12.1%）であった。死亡の主因の内訳は，疾患進行が 13 例（7.9%），有害事象が 6 例（3.6%），その他の原因が 1 例（0.6%）であった。

本薬の初回投与後 60 日以内に死亡したのは 18 例（10.9%）であった。死亡の主因の内訳は，疾患進行が 11 例（6.7%），有害事象が 6 例（3.6%），その他の原因が 1 例（0.6%）であった。

Grade 5 の有害事象

MajesTEC-1 試験では，疾患進行により死亡した被験者で本薬投与開始後に発現した Grade 5 の有害事象の報告方法が第 I 相パートと第 II 相パートとで異なっていた。第 I 相パートでは，死因が疾患進行と報告された被験者で有害事象収集期間中（本薬の初回投与から最終投与後 100 日以内かつ次の抗がん療法開始前）に発現した有害事象の重症度を Grade 5 とするかは治験担当医師が判断した。第 II 相パートでは，死因が疾患進行と報告された被験者で有害事象収集期間中（本薬の初回投与から最終投与後 30 日以内かつ次の抗がん療法開始前）に発現した有害事象（疾患進行に起因する続発症の症状・徴候等）の重症度を必要に応じて Grade 5 とするよう求めた。以下の項では，Grade 5 と報告された全ての事象に加え，死亡の主因が有害事象であった被験者で報告された Grade 5 の有害事象を区別して記述した。

コホート A

コホート A（125 例）では，Grade 5 の有害事象が 17 例（13.6%）に認められた（表 2.7.4-3）。本薬と関連性がある Grade 5 の有害事象は認められなかった（5.3.5.2.1-1 CSR LSFAE04RP2D）。

死亡の主因が有害事象であった被験者 9 例（7.2%）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。この 9 例の死亡前の IRC に基づく奏効評価は，3 例（COVID-19 の 2 例及び肺炎の 1 例）では PD，4 例（COVID-19 の 3 例及び腹膜腔出血の 1 例）ではベースライン後の疾患評価なし，残る 2 例（いずれも COVID-19）ではそれぞれ sCR 及び VGPR であった（5.3.5.2.1-1 CSR Section 4.4.2.2.1.1）。Grade 5 の有害事象が認められた残る 8 例の死亡の主因は疾患進行であった（5.3.5.2.1-1 CSR LSFAE04RP2D）。

併合 RP2D 集団

併合 RP2D 集団（165 例）では，Grade 5 の有害事象が 18 例（10.9%）に認められた。本薬と関連性がある Grade 5 の有害事象は認められなかった。

死亡の主因が有害事象であった被験者は上述のコホート A の 9 例であった。Grade 5 の有害事象が認められた残る 9 例の死亡の主因は疾患進行であった。

(2) MMY1002 試験（単剤療法，国内第 I/II 相試験）

全死亡の一覧を 5.3.5.2.2 CSR LSFDTH01PH2 に示した。

第 II 相パート（26 例）では 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。有害事象の内訳は大腸穿孔及び多臓器機能不全症候群が各 1 例で，いずれも本薬と関連性がない事象であった。

本薬最終投与後 30 日以内に死亡したのは 3 例（11.5%）であった。死亡の主因の内訳は，有害事象が 2 例（7.7%），疾患進行が 1 例（3.8%）であった。

本薬初回投与後 60 日以内に死亡したのは 1 例（3.8%）であった。死亡の主因は，疾患進行であった（表 2.7.4-付録-21）。

Grade 5 の有害事象

第 II 相パート（26 例）では，Grade 5 の有害事象が 2 例（7.7%）に認められた（表 2.7.4-4）。Grade 5 の有害事象を発現した 2 例は有害事象が死亡の主因であった被験者と一致しており，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。本薬と関連性がある Grade 5 の有害事象は認められなかった（5.3.5.2.2 CSR LSFAE03PH2）。

2 例（7.7%）に認められた Grade 5 の有害事象は，それぞれ大腸穿孔及び多臓器機能不全症候群（各 1 例，3.8%）であった（5.3.5.2.2 CSR TSFAE06PH2）。

- 大腸穿孔の 1 例は，死亡後に評価した切除標本の病理学的所見から，横行結腸癌を有していたことが判明した症例である。横行結腸癌の病変により腸閉塞，さらに結腸穿孔を引き起こし，緊急手術を行ったもののショック状態となり，その後状態の回復が得られず死亡に至った。結腸穿孔の主因と考えられる横行結腸癌の発生時期は不明であるものの，病変の大きさや浸潤の程度等に関する考察に基づき，本試験参加前より罹患していた可能性が

高く，本薬に関連性がある二次性発がんには該当しないと治験担当医師により判断された。

・ 多臓器機能不全症候群（報告事象名：原疾患の悪化に伴う多臓器不全）の 1 例は，直接の死因が原疾患である MM の悪化に伴う多臓器不全であったことが剖検所見により判明した。当該被験者の最良効果は SD で，ベースライン時の測定可能病変は高値の尿中 M 蛋白であった。死亡の時点で PD ではなかった（5.3.5.2.2 CSR Subject Narratives）。

2.7.4.2.1.4 その他の重篤な有害事象

(1) MajesTEC-1 試験（単剤療法，海外第 I/II 相試験）

全ての重篤な有害事象を 5.3.5.2.1-1 CSR TSFAE05RP2D に，本薬と関連性がある重篤な有害事象を 5.3.5.2.1-1 CSR TSFAE05ARP2D に，重篤な有害事象の一覧を 5.3.7.3.1 LSFAE02RP2D に示した。

コホート A

コホート A（125 例）では重篤な有害事象が 69 例（55.2%）に認められた。発現割合が 2%以上であった重篤な有害事象は，CRS（11 例，8.8%），COVID-19（9 例，7.2%），肺炎，全身健康状態悪化及び急性腎障害（各 7 例，5.6%），発熱（4 例，3.2%），並びにニューモシスチス・イロベチイ肺炎（3 例，2.4%）であった（表 2.7.4-付録-22）。

併合 RP2D 集団

併合 RP2D 集団（165 例）では重篤な有害事象が 88 例（53.3%）に認められた。発現割合が 2%以上であった重篤な有害事象は，CRS（13 例，7.9%），COVID-19（12 例，7.3%），肺炎（11 例，6.7%），全身健康状態悪化（9 例，5.5%），急性腎障害（8 例，4.8%），発熱（5 例，3.0%）及びニューモシスチス・イロベチイ肺炎（4 例，2.4%）であった。

(2) MMY1002 試験（単剤療法，国内第 I/II 相試験）

全ての重篤な有害事象を表 2.7.4-付録-23 に，本薬と関連性がある重篤な有害事象を 5.3.5.2.2 CSR TSFAE04APH2 に，重篤な有害事象の一覧を 5.3.7.3.3 CSR LSFAE02PH2 に示した。

第 II 相パート（26 例）では，重篤な有害事象が 12 例（46.2%）に認められた。発現割合が 5%以上であった重篤な有害事象は CRS（2 例，7.7%）であった。

2.7.4.2.1.5 その他の重要な有害事象

(1) 治験薬の投与調節（投与サイクル延期，減量及び投与中断）に至った有害事象

1) MajesTEC-1 試験（単剤療法，海外第 I/II 相試験）

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（5.3.5.2.1-1 CSR TSFAE11BRP2D）。

コホート A

コホート A（125 例）では，本薬の投与サイクル延期又は投与中断（投与延期又はスキップ）に至った有害事象が 85 例（68.0%）に認められた。発現割合が 2%以上であった投与サイクル延期又は投与中断に至った有害事象は，好中球減少症（34 例，27.2%），CRS（16 例，12.8%），肺炎（8 例，6.4%），COVID-19（7 例，5.6%），上気道感染及び発熱（各 6 例，4.8%），血小板減少症（4 例，3.2%），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，発熱性好中球減少症，無力症，咳嗽，低ナトリウム血症及び急性腎障害（各 3 例，2.4%）であった（5.3.5.2.1-1 CSR TSFAE11ARP2D）。

併合 RP2D 集団

併合 RP2D 集団（165 例）では，本薬の投与サイクル延期又は投与中断（投与延期又はスキップ）に至った有害事象が 113 例（68.5%）に認められた。発現割合が 2%以上であった投与サイクル延期又は投与中断に至った有害事象は，好中球減少症（45 例，27.3%），CRS（20 例，12.1%），肺炎（12 例，7.3%），COVID-19（10 例，6.1%），上気道感染（7 例，4.2%），発熱（6 例，3.6%），並びに上咽頭炎，副鼻腔炎，血小板減少症及び急性腎障害（各 4 例，2.4%）であった。

2) MMY1002 試験（単剤療法，国内第 I/II 相試験）

第 II 相パート（26 例）では，本薬の減量に至った有害事象は認められなかった（5.3.5.2.2 CSR LSFAE12PH2）。

本薬の投与サイクル延期又は投与中断（投与延期又はスキップ）に至った有害事象は 23 例（88.5%）に認められた。発現割合が 5%以上であ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，好中球減少症（15 例，57.7%），CRS（7 例，26.9%），上咽頭炎及び発熱（各 3 例，11.5%），並びにサイトメガロウイルス感染，肺炎及び頭痛（各 2 例，7.7%）であった（5.3.5.2.2 CSR TSFAE08PH2）。

(2) 治験薬の投与中止に至った有害事象

1) MajesTEC-1 試験（単剤療法，海外第 I/II 相試験）

コホート A

コホート A（125 例）では本薬の投与中止に至った有害事象が 1 例（0.8%）に認められた（5.3.5.2.1-1 CSR TSFAE06RP2D）。本事象は Grade 3 のアデノウイルス性肺炎であり，本薬と関連性がある有害事象であった（5.3.5.2.1-1 CSR LSFAE03RP2D）。

併合 RP2D 集団

併合 RP2D 集団で本薬の投与中止に至った有害事象が認められたのは，上述のコホート A の 1 例であった。

2) MMY1002 試験（単剤療法，国内第 I/II 相試験）

第 II 相パート（26 例）では，本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった（5.3.5.2.2 CSR TSFAE07PH2）。

2.7.4.2.1.6 器官別又は症候群別有害事象の解析

(1) 特に注目すべき有害事象

1) サイトカイン放出症候群（CRS）

MajesTEC-1 試験第 I 相パートでは Lee 2014 の改訂版グレード分類を，MajesTEC-1 試験第 II 相パート及び MMY1002 試験では ASTCT ガイドラインを用いて治験担当医師が CRS と判定した事象を集計した。CRS の重症度判定の詳細を 2.7.4.1.1.2(1)3)に示す。

① MajesTEC-1 試験（単剤療法，海外第 I/II 相試験）

コホート A

コホート A（125 例）では，CRS が 90 例（72.0%）に，CRS の再発が 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，多くが Grade 1 又は Grade 2［Grade 1：63 例（50.4%），Grade 2：26 例（20.8%）］であり，Grade 3 は 1 例（0.8%）であった。

本薬の投与中止又は減量に至った CRS は認められなかった（表 2.7.4-付録-24，5.3.5.2.1-1 CSR TSFAE11BRP2D）。

併合 RP2D 集団

併合 RP2D 集団（165 例）では，CRS が 118 例（71.5%）に，CRS の再発が 54 例（32.7%）に認められた。ASTCT ガイドラインに基づく最悪重症度は，多くが Grade 1 又は Grade 2［Grade 1：82 例（49.7%），Grade 2：35 例（21.2%）］であり，Grade 3 は 1 例（0.6%）であった。

本薬の投与中止又は減量に至った CRS は認められなかった。

② MMY1002 試験（単剤療法，国内第 I/II 相試験）

第 II 相パート（26 例）では，CRS が 21 例（80.8%）に，CRS の再発が 5 例（19.2%）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［Grade 1：18 例（69.2%），Grade 2：3 例（11.5%）］であった。

本薬の投与中止又は減量に至った CRS は認められなかった（表 2.7.4-付録-25，5.3.5.2.2 CSR LSFAE12PH2）。

a) CRS の個別症状

本項では CRS の個別症状（CRS に関連する症状と判断された有害事象）の発現状況を示す。これらの事象は本項以外では有害事象の集計には含めていない。

① MajesTEC-1 試験（単剤療法，海外第 I/II 相試験）

コホート A

コホート A（125 例）で発現割合が 5%以上であった CRS の個別症状は，発熱（89 例，71.2%），低酸素症（17 例，13.6%），低血圧（15 例，12.0%），悪寒（14 例，11.2%）及び洞性頻脈（9 例，7.2%）であった（表 2.7.4-付録-26）。

CRS の個別症状の NCI-CTCAE に基づく最悪重症度は，多くが Grade 1 又は 2 であり，Grade 3 の個別症状は，発熱（4 例，3.2%）及び低血圧（1 例，0.8%）であった。Grade 4 又は 5 の個別症状はなかった（5.3.5.2.1-1 CSR TSFAE18ARP2D）。

SOC が「神経系障害」に分類される個別症状（いずれも頭痛）が 4 例（3.2%）に認められた。SOC が「精神障害」に分類される個別症状は認められなかった。

併合 RP2D 集団

併合 RP2D 集団（165 例）で発現割合が 5%以上であった CRS の個別症状は，発熱（117 例，70.9%），低酸素症（22 例，13.3%），低血圧及び悪寒（各 20 例，12.1%）及び洞性頻脈（12 例，7.3%），並びに頭痛（11 例，6.7%）であった。

CRS の個別症状の NCI-CTCAE に基づく最悪重症度は，多くが Grade 1 又は 2 であり，Grade 3 の個別症状は，発熱（4 例，2.4%），低血圧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，0.6%）であった。Grade 4 又は 5 の個別症状はなかった。

SOC が「神経系障害」に分類される個別症状（いずれも頭痛）が 11 例（6.7%）に認められた。SOC が「精神障害」に分類される個別症状は認められなかった。

② MMY1002 試験（単剤療法，国内第 I/II 相試験）

第 II 相パート（26 例）で発現割合が 5%以上であった CRS の個別症状は発熱（20 例，76.9%）のみで，そのほか認められた事象はいずれも 1 例での発現であった（表 2.7.4-付録-27）。

CRS の個別症状の NCI-CTCAE に基づく最悪重症度は，多くが Grade 1 又は 2 で，Grade 3 の個別症状は発熱（1 例，3.8%）であった。Grade 4 又は 5 の個別症状はなかった（5.3.5.2.2 CSR TSFAE11PH2）。

SOC が「神経系障害」に分類される個別症状（頭痛）が 1 例（3.8%）に認められた。SOC が「精神障害」に分類される個別症状は認められなかった。

b) CRS の発現時期及び持続期間

① MajesTEC-1 試験（単剤療法，海外第 I/II 相試験）

コホート A

コホート A（125 例）での投与ごとの CRS 初発例数は，step-up 投与 1 回目に 52 例（41.6%），step-up 投与 2 回目に 25 例（20.0%），Cycle 1 Day 1 に 7 例（5.6%），Cycle 1 Day 8 に 1 例（0.8%），Cycle 1 Day 22 に 2 例（1.6%）であった（5.3.5.2.1-1 CSR TSFAE18FRP2D）。

投与ごとの初発に限らない CRS 発現例数は，step-up 投与 1 回目に 52 例（41.6%），step-up 投与 2 回目に 44 例（35.2%），Cycle 1 Day 1 に 33 例（26.4%），Cycle 1 Day 8 に 6 例（4.8%），Cycle 1 Day 15 及び 22 に各 2 例（1.6%），Cycle 2 以降に 3 例（2.4%）であった。CRS の再発は

42 例（33.6%）に認められ，CRS の再発時に初発時よりも重症度が悪化した被験者は 4 例（3.2%）であった。

直近の本薬投与から CRS 発現までの時間の中央値（範囲）は，31.150（3.83～120.50）時間，CRS 発現までの日数の中央値（範囲）は，2.0（1～6）日であった。

全ての CRS は消失した。CRS の持続時間の中央値（範囲）は，12.000（0.33～151.05）時間，CRS の持続日数の中央値（範囲）は，2.0（1～9）日であった（表 2.7.4-付録-24）。

併合 RP2D 集団

併合 RP2D 集団（165 例）での投与ごとの CRS 初発例数は，step-up 投与 1 回目に 70 例（42.4%），step-up 投与 2 回目に 31 例（18.8%），Cycle 1 Day 1 に 10 例（6.1%），Cycle 1 Day 8 に 2 例（1.2%），Cycle 1 Day 22 に 2 例（1.2%）であった。

投与ごとの初発に限らない CRS 発現例数は，step-up 投与 1 回目に 70 例（42.4%），step-up 投与 2 回目に 57 例（34.5%），Cycle 1 Day 1 に 40 例（24.2%），Cycle 1 Day 8 に 8 例（4.8%），Cycle 1 Day 15 に 4 例（2.4%），Cycle 1 Day 22 に 2 例（1.2%），Cycle 2 以降に 5 例（3.0%）であった。CRS の再発は 54 例（32.7%）に認められ，CRS の再発時に重症度が悪化した被験者は 4 例（2.4%）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）日であった。

全ての CRS は消失した。CRS の持続日数の中央値（範囲）は，2.0（1～9）日であった。

② MMY1002 試験（単剤療法，国内第 I/II 相試験）

第 II 相パート（26 例）での投与ごとの初発に限らない CRS 発現例数は，step-up 投与 1 回目及び step-up 投与 2 回目に各 9 例（34.6%），Cycle 1 Day 1 に 4 例（15.4%），Cycle 1 Day 8 及び Cycle 1 Day 15 に各 1 例（3.8%），Cycle 2 以降に 2 例（7.7%）であった。CRS の再発は 5 例（19.2%）に認められ，CRS の再発時に初発時よりも重症度が悪化した被験者は 1 例（3.8%）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，2.00（1.0～5.0）日であった。

全ての CRS は消失した。CRS の持続日数の中央値（範囲）は，3.00（1.0～24.0）日であった（表 2.7.4-付録-25）。

c) CRS の治療

MajesTEC-1 試験及び MMY1002 試験の治験実施計画書には，CRS の管理に関するガイダンスを記載しており，症状の重症度に応じてトシリズマブ及びコルチコステロイドの使用を推奨し，治験担当医師の判断及び標準治療に基づいて管理された。

① MajesTEC-1 試験（単剤療法，海外第 I/II 相試験）

コホート A

コホート A（125 例）では，CRS に対する支持療法が必要であった被験者は 81 例（64.8%）であった。44 例（35.2%）にトシリズマブが投与され，このうち 3 例は 1 件の CRS に対して複数回

のトシリズマブ投与を受けた。コルチコステロイドが投与された被験者は 8 例（6.4%）であった（表 2.7.4-付録-24）。

トシリズマブ及びコルチコステロイドは，CRS に対して単独でも併用でも用いられた。トシリズマブを単独投与された被験者は 41 例（32.8%），コルチコステロイドを単独投与された被験者は 5 例（4.0%）で，トシリズマブとコルチコステロイドを併用投与された被験者は 4 例（3.2%）であった（5.3.5.2.1-1 CSR TSFAE24F1RP2D）。

コホート A の被験者に発現した 147 件の CRS に対し，トシリズマブを単独投与されたのは 47 件（32.0%），コルチコステロイドを単独投与されたのは 11 件（7.5%）であった。トシリズマブとコルチコステロイドを併用投与されたのは 4 件（2.7%）であり，このうち 3 件は Grade 2 の CRS であった（5.3.5.2.1-1 CSR TSFAE24F2RP2D）。

昇圧剤を必要としたのは 1 例（0.8%）であった。酸素を投与されたのは 16 例（12.8%）であり，いずれの被験者も経鼻的低流量酸素吸入であった（表 2.7.4-付録-24）。Paracetamol（アセトアミノフェン）を投与された被験者は 61 例（48.8%）であった（5.3.5.2.1-1 CSR TSICM07RP2D）。

併合 RP2D 集団

併合 RP2D 集団（165 例）では，CRS に対する支持療法が必要であった被験者は 109 例（66.1%）であった。60 例（36.4%）にトシリズマブが投与され，このうち 4 例は 1 件の CRS に対して複数回のトシリズマブ投与を受けた。コルチコステロイドが投与された被験者は 13 例（7.9%）であった。

トシリズマブを単独投与された被験者は 56 例（33.9%），コルチコステロイドを単独投与された被験者は 9 例（5.5%）で，トシリズマブとコルチコステロイドを併用投与された被験者は 5 例（3.0%）であった。

併合 RP2D 集団の被験者に発現した 192 件の CRS に対し，トシリズマブを単独投与されたのは 63 件（32.8%），コルチコステロイドを単独投与されたのは 21 件（10.9%）であった。トシリズマブとコルチコステロイドを併用投与されたのは 5 件（2.6%）であり，このうち 4 件は Grade 2 の CRS であった。

昇圧剤を必要としたのは上述のコホート A の 1 例（0.6%）であった。酸素を投与されたのは 21 例（12.7%）であり，いずれの被験者も経鼻的低流量酸素吸入であった。Paracetamol（アセトアミノフェン）を投与された被験者は 86 例（52.1%）であった。

② MMY1002 試験（単剤療法，国内第 I/II 相試験）

第 II 相パート（26 例）では，CRS に対する支持療法が必要であった被験者は 21 例（80.8%）であった。17 例（65.4%）にトシリズマブが投与され，このうち 1 例（3.8%）は 1 件の CRS に対して複数回のトシリズマブ投与を受けた。コルチコステロイドが投与された被験者は 3 例（11.5%）であった。昇圧剤を必要とした被験者はなく，酸素を投与されたのは 1 例（3.8%）であった。Paracetamol（アセトアミノフェン）を投与された被験者は 17 例（65.4%）であった（表 2.7.4-付録-25）。

d) ベースライン時の骨髄中形質細胞割合と CRS の発現状況

① MajesTEC-1 試験（単剤療法，海外第 I/II 相試験）

コホート A

コホート A（122 例）では，ベースライン時に骨髄中形質細胞割合が 60%以上であった 15 例のうち，9 例（60.0%）に CRS（Grade を問わない）が発現し，1 例（6.7%）に Grade 2 の CRS が発現した。また，骨髄中形質細胞割合が 60%未満であった 107 例のうち，79 例（73.8%）に CRS（Grade を問わない）が発現し，26 例（24.3%）に Grade 2 の CRS が発現した（5.3.5.2.1-1 CSR TSFAE18ERP2D，TSFAE18E1RP2D）。

併合 RP2D 集団

併合 RP2D 集団（160 例）では，ベースライン時に骨髄中形質細胞割合が 60%以上であった 18 例のうち，10 例（55.6%）に CRS（Grade を問わない）が発現し，2 例（11.1%）に Grade 2 の CRS が発現した。また，骨髄中形質細胞割合が 60%未満であった 142 例のうち，104 例（73.2%）に CRS（Grade を問わない）が発現し，34 例（23.9%）に Grade 2 の CRS が発現した。

② MMY1002 試験（単剤療法，国内第 I/II 相試験）

ベースライン時の骨髄中形質細胞割合と CRS の発現状況の検討は実施していない。

2) 神経系有害事象及び神経毒性

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，本薬と関連性がある神経系有害事象を神経毒性と定義した。ICANS は，MajesTEC-1 試験第 II 相パート及び MMY1002 試験では ASTCT ガイドラインを用いて治験担当医師が ICANS と判定した事象を集計した。MajesTEC-1 試験第 I 相パートでは ICANS の判定や除外を正確に実施できなかったため，発現時期を問わない神経毒性及び本薬の初回投与後 28 日以内（ICANS が発現する可能性が最も高いと考えられる期間）に発現した全ての神経系有害事象を治験依頼者がレトロスペクティブに評価した。神経系有害事象，神経毒性及び ICANS の重症度判定の詳細を 2.7.4.1.1.2(1)3)に示す。

なお，以降の項では，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」（下表参照）］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。

グループ語	構成する PT（不全失語症のみ LLT）
「失語症」	失語症，不全失語症
「譫妄」	激越，譫妄，妄想，失見当識，幻覚，落ち着きのなさ
「脳症」	認知障害，錯乱状態，意識レベルの低下，注意力障害，脳症，過眠症，白質脳症，記憶障害，精神状態変化，妄想症，傾眠，昏迷
「振戦」	頭部動揺，振戦

a) 神経系有害事象

① MajesTEC-1 試験（単剤療法，海外第 I/II 相試験）

コホート A

コホート A（125 例）では，神経系有害事象が 58 例（46.4%）に認められた。

発現割合が 2%以上であった神経系有害事象は，グループ語別では，「脳症」（9 例，7.2%），「譫妄」（4 例，3.2%）及び「振戦」（3 例，2.4%）で，PT 別では，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%），並びに浮動性めまい，末梢性感覚ニューロパチー及び ICANS（各 4 例，3.2%）であった（5.3.5.2.1-1 CSR TSFAE24RP2D）。

最悪重症度は多くが Grade 1 又は 2 であり，Grade 3 又は 4 の神経系有害事象は 3 例（2.4%）に認められた。その内訳は，頭痛，坐骨神経痛及び脊髄圧迫が各 1 例（0.8%）であった（5.3.5.2.1-1 CSR TSFAE24ARP2D）。いずれの事象も本薬と関連性がない有害事象であった（5.3.5.3.1 ISS LSFAE14）。

重篤な神経系有害事象が 6 例（4.8%）に認められた。2 例以上に認められた重篤な神経系有害事象は，グループ語別で「脳症」（2 例，1.6%，いずれも錯乱状態）であった（5.3.5.2.1-1 CSR TSFAE24DRP2D）。

併合 RP2D 集団

併合 RP2D 集団（165 例）では，神経系有害事象が 85 例（51.5%）に認められた。

発現割合が 2%以上であった神経系有害事象は，グループ語別では，「脳症」（15 例，9.1%），並びに「譫妄」及び「振戦」（各 5 例，3.0%）で，PT 別では，頭痛（36 例，21.8%），不眠症（10 例，6.1%），感覚鈍麻（8 例，4.8%），浮動性めまい（7 例，4.2%），不安（6 例，3.6%），末梢性感覚ニューロパチー（5 例，3.0%），並びに ICANS，錯感覚及び失神寸前の状態（各 4 例，2.4%）であった。

最悪重症度は多くが Grade 1 又は 2 であり，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。

重篤な神経系有害事象が 9 例（5.5%）に認められた。2 例以上に認められた重篤な神経系有害事象は，グループ語別では「脳症」（3 例，1.8%，いずれも錯乱状態）で，PT 別では失神寸前の状態（2 例，1.2%）であった。

② MMY1002 試験（単剤療法，国内第 I/II 相試験）

第 II 相パート（26 例）では，神経系有害事象が 7 例（26.9%）に認められた。

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。最悪重症度はいずれも Grade 1 又は 2 であり，Grade 3 又は 4 の神経系有害事象は認められなかった（5.3.5.2.2 CSR TSFAE12PH2）。

b) 神経毒性

① MajesTEC-1 試験（単剤療法，海外第 I/II 相試験）

コホート A

コホート A（125 例）では神経毒性が 16 例（12.8%）に認められた。最悪重症度はいずれも Grade 1（10 例，8.0%）又は Grade 2（6 例，4.8%）で，Grade 3 以上の神経毒性は認められなかった（表 2.7.4-付録-28）。

2 例以上に認められた神経毒性は，頭痛（10 例，8.0%）及び ICANS（4 例，3.2%）であった（5.3.5.2.1-1 CSR TSFAE23ARP2D）。

重篤な神経毒性が 1 例（0.8%）に認められた。当該 1 例に発現した重篤な神経毒性は，振戦，歯車様固縮，運動低下，嗜眠及び無感情であった（5.3.5.2.1-1 CSR TSFAE23DRP2D）。これらの事象の最悪重症度は Grade 2 であり，いずれも治療介入無く消失した。当該被験者は，本薬投与を 1 回スキップしたものの投与を継続した（5.3.5.2.1-1 CSR LSFAE01RP2D，LSIEX01RP2D）。

本薬の投与中止又は減量に至った神経毒性はなかった。本薬の投与中断に至った神経毒性が 3 例（2.4%）に認められ，その内訳は，振戦，頭痛，運動低下，ICANS，嗜眠及び無感情が各 1 例（0.8%）であった（5.3.5.3.1 ISS TSFAE22，5.3.5.2.1-1 CSR LSIEX01RP2D）。

直前の本薬投与から神経毒性発現までの日数の中央値（範囲）は，2.0（1～7）日であった。

主解析 CCO 時点で 27 件全ての神経毒性は消失しており，持続日数の中央値（範囲）は 3.0（1～34）日であった。

神経毒性に対して支持療法を受けた被験者は 9 例（7.2%）であった。トシリズマブ及びデキサメタゾンが各 3 例（2.4%）に投与された。Anakinra が投与された被験者はいなかった（表 2.7.4-付録-28）。

併合 RP2D 集団

併合 RP2D 集団（165 例）では神経毒性が 21 例（12.7%）に認められた。最悪重症度はいずれも Grade 1（12 例，7.3%）又は Grade 2（9 例，5.5%）で，Grade 3 以上の神経毒性は認められなかった。

2 例以上に認められた神経毒性は，グループ語別では「脳症」（2 例，1.2%，いずれも錯乱状態）及び「振戦」（2 例，1.2%，いずれも振戦）で，PT 別では頭痛（14 例，8.5%）及び ICANS（4 例，2.4%）であった。

重篤な神経毒性が認められたのは上述のコホート A の 1 例であった。

本薬の投与中止又は減量に至った神経毒性はなかった。本薬の投与中断に至った神経毒性が認められたのは上述のコホート A の 3 例であった。

直前の本薬投与から神経毒性発現までの日数の中央値（範囲）は，2.5（1～7）日であった。

主解析 CCO 時点で 36 件のうち 33 件の神経毒性は消失しており，持続日数の中央値（範囲）は 3.0（1～37）日であった。神経毒性が未消失であった 2 例（3 件）の内訳は，Grade 2 の感覚鈍麻が発現した 1 例，並びに Grade 2 の味覚不全及び Grade 1 の頭痛が発現した 1 例であった。

神経毒性に対して支持療法を受けた被験者は 12 例（7.3%）であった。トシリズマブ及びデキサメタゾンが各 3 例（1.8%）に投与された。Anakinra が投与された被験者はいなかった。

② MMY1002 試験（単剤療法，国内第 I/II 相試験）

第 II 相パート（26 例）では，神経毒性が 2 例（7.7%）に認められた。最悪重症度はいずれも Grade 1 で，Grade 3 以上の神経毒性は認められなかった（表 2.7.4-付録-29）。

認められた事象は，頭痛及び傾眠（各 1 例，3.8%）であった（5.3.5.2.2 CSR TSFAE13PH2）。

直前の本薬投与から神経毒性発現までの日数の中央値（範囲）は，33.00（2.0～64.0）日であった。

いずれも非重篤で（5.3.5.2.2 CSR LSFAE08PH2），本薬の投与中止又は減量，並びに支持療法を実施することなく CCO 時点で消失しており，持続日数の中央値（範囲）は 3.00（2.0～4.0）日であった（表 2.7.4-付録-29）。

c) 免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群（ICANS）

本項では，ICANS 及び ICANS の個別症状（ICANS に関連する症状と判断された有害事象）の発現状況を示す。なお，有害事象の重複集計を避けるため，ICANS の個別症状は，本項以外では有害事象の集計に含めていない。CRS 発現中又は CRS 消失後 7 日間以内に発現した ICANS を，CRS に併発した ICANS と定義した。

① MajesTEC-1 試験（単剤療法，海外第 I/II 相試験）

<u>コホート A</u>

コホート A（125 例）では ICANS が 4 例（3.2%）に 8 件認められた。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（各 2 例，1.6%）で，Grade 3 以上の ICANS は認められなかった。本薬の投与中止に至った ICANS は認められなかった。本薬の投与調節に至った ICANS は 1 例（0.8%）に認められた（5.3.5.2.1-1 CSR TSFAE11ARP2D）。

コホート A の被験者に発現した ICANS 8 件のうち，6 件（75.0%）は CRS に併発した（表 2.7.4-付録-30）。

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，いずれの事象も Grade 1 又は 2 であった（5.3.5.2.1-1 CSR TSFAE18BRP2D）。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（5.3.5.3.1 ISS TSFAE16B，TSFAE17）。本薬の投与調節に至った ICANS の個別症状（失語症及び錯乱状態）が 1 例（0.8%）に認められた（5.3.5.3.1 ISS TSFAE18，5.3.5.2.1-1 CSR LSFAE08ARP2D）。

ICANS 8 件中 3 件は Cycle 1 に認められた。Cycle 2 以降に認められた ICANS は 4 件であり，このうち 1 件は Cycle 3 Day 8 の投与後に発現したものであった（5.3.5.2.1-1 CSR LSFAE08RP2D）。

直近の本薬投与から ICANS 発現までの時間の中央値（範囲）は，60.775（28.15～95.23）時間であった。全ての ICANS は主解析 CCO 時点までに消失した。ICANS の持続時間の中央値（範囲）は 91.292（7.85～454.50）時間であった。再発した ICANS が 20 日間続いた 1 件を除き，いずれも 7 日以内に消失した。

ICANS が認められた全 4 例（3.2%）が支持療法を受けた。トシリズマブ及びデキサメタゾンが各 3 例（2.4%）に投与された。Anakinra が投与された被験者はいなかった（表 2.7.4-付録-30）。

併合 RP2D 集団

併合 RP2D 集団（165 例）では ICANS が 5 例（3.0%）に 9 件認められた。ASTCT ガイドラインに基づく最悪重症度はいずれも Grade 1（3 例，1.8%）又は 2（2 例，1.2%）で，Grade 3 以上の ICANS は認められなかった。本薬の投与中止に至った ICANS は認められなかった。本薬の投与調節に至った ICANS は 1 例（0.6%）に認められた。

併合 RP2D 集団の被験者に発現した ICANS 9 件のうち，7 件（77.8%）は CRS に併発した。ICANS が発現した 5 例中 4 例では，CRS が発現した当日又は翌日に ICANS が発現した。このうち 1 例では，複数回 ICANS を再発したうちの一部で CRS と併発していない事象もあった（5.3.5.2.1-1 CSR LSFAE01RP2D，LSFAE08RP2D）。ICANS が発現した残る 1 例では，ICANS の発現前に CRS が認められなかった。

ICANS の個別症状は，錯乱状態及び書字障害（各 2 例，1.2%），失見当識，精神状態変化，失語症及び計算力障害（各 1 例，0.6%）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。本薬の投与調節に至った ICANS の個別症状が認められたのは上述のコホート A の 1 例であった。

ICANS 9 件中 5 件は Cycle 1 に認められた。Cycle 2 以降に認められた ICANS は上述のコホート A の 4 件であった。

直近の本薬投与から ICANS 発現までの日数の中央値（範囲）は，4.0（2～5）日であった。全ての ICANS は主解析 CCO 時点までに消失した。ICANS の持続日数の中央値（範囲）は 3.0（1～20）日であった。

ICANS に対して支持療法を受けた被験者は上述のコホート A の 4 例（2.4%）であった。

② MMY1002 試験（単剤療法，国内第 I/II 相試験）

第 II 相パート（26 例）では，ICANS の発現は認められなかった（表 2.7.4-付録-31）。

3) 本薬投与に関連する有害事象

a) 本薬投与に伴う全身性反応（sARR）

MajesTEC-1 試験第 I 相パートでは，治験担当医師が注射に伴う反応と報告した事象のうち，治験依頼者が本薬投与に伴う全身性反応と判定した事象を，MajesTEC-1 試験第 II 相パート及び MMY1002 試験では，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 として集計した。

① MajesTEC-1 試験（単剤療法，海外第 I/II 相試験）

コホート A

コホート A（125 例）では sARR が 1 例（0.8%）に認められた（表 2.7.4-付録-32）。Grade 1 の舌腫脹が step-up 投与 1 回目の 3 日後に発現し，1 日以内に消失した（5.3.5.2.1-1 CSR TSFAE15RP2D，LSFAE27RP2D）。

併合 RP2D 集団

併合 RP2D 集団（165 例）では sARR が 2 例（1.2%）に認められた。内訳は舌腫脹（上述）及び Cycle 3 Day 8， Cycle 7 Day 1，Cycle 7 Day 8 の本薬投与に伴って繰り返し発現した Grade 1 の発熱であった。直近の本薬投与から sARR 発現までの日数は，4 件全ての事象で 3 日であり，全事象が 1 日以内に消失した。

② MMY1002 試験（単剤療法，国内第 I/II 相試験）

第 II 相パート（26 例）では，sARR が 2 例（7.7%）に認められた。その内訳は，発熱が 2 件，悪寒，悪心，嘔吐，筋骨格痛，頭痛及び高血圧が各 1 件であった（表 2.7.4-付録-33）。Grade 3 の高血圧を除き，いずれも Grade 1 又は 2 であった。悪寒及び発熱各 1 件が本薬初回投与後 7 日に発現し，悪寒は 1 日，発熱は 2 日以内に消失した。そのほかの事象は全て本薬初回投与後 2 日に発現し，嘔吐は 1 日，頭痛，発熱，高血圧は 2 日，悪心は 5 日，筋骨格痛は 36 日以内に消失した（5.3.5.2.2 CSR LSFAE09PH2）。

b) 注射部位反応（ISR）

MajesTEC-1 試験第 I 相パートでは，治験担当医師が注射に伴う反応と報告した事象のうち，治験依頼者が注射部位の局所反応と判定した事象を，MajesTEC-1 試験第 II 相パート及び MMY1002 試験では，治験担当医師が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（単剤療法，海外第 I/II 相試験）

コホート A

コホート A（125 例）で ISR が 38 例（30.4%）に認められた。いずれも Grade 1（31 例，24.8%）又は Grade 2（7 例，5.6%）であった。ISR に対して支持療法を受けた被験者は 14 例（11.2%）であり，ステロイド外用薬（11 例，8.8%），抗ヒスタミン薬（5 例，4.0%）等が用いられた（表 2.7.4-付録-34）。

発現割合が 2%以上であった ISR は，注射部位紅斑（27 例，21.6%），注射部位そう痒感（8 例，6.4%），注射部位発疹（7 例，5.6%）及び注射部位腫脹（3 例，2.4%）であった（5.3.5.2.1-1 CSR TSFAE15ARP2D）。

直近の本薬投与から ISR 発現までの日数の中央値（範囲）は 1.0（1～8）日であった。発現した 71 件の ISR のうち 59 件（83.1%）が主解析 CCO 時点までに消失し，持続日数の中央値（範囲）は 9.0（1～114）日であった（表 2.7.4-付録-34）。

併合 RP2D 集団

併合 RP2D 集団（165 例）で ISR が 58 例（35.2%）に認められた。いずれも Grade 1（50 例，30.3%）又は Grade 2（8 例，4.8%）であった。ISR に対して支持療法を受けた被験者は 17 例，10.3%）であり，ステロイド外用薬（14 例，8.5%），抗ヒスタミン薬（6 例，3.6%）等が用いられた。

発現割合が 2%以上であった ISR は，注射部位紅斑（42 例，25.5%），注射部位そう痒感（12 例，7.3%）及び注射部位発疹（10 例，6.1%）であった。

直近の本薬投与から ISR 発現までの日数の中央値（範囲）は 2.0（1～8）日であった。発現した 143 件の ISR のうち 130 件（90.9%）が主解析 CCO 時点までに消失し，持続日数の中央値（範囲）は 4.0（1～195）日であった。

② MMY1002 試験（単剤療法，国内第 I/II 相試験）

第 II 相パート（26 例）では ISR が 13 例（50.0%）に認められた。いずれも Grade 1（12 例，46.2%）又は Grade 2（1 例，3.8%）であった。ISR に対して支持療法を受けた被験者は 8 例（30.8%）であり，抗ヒスタミン薬（3 例，11.5%），ステロイド外用薬（1 例，3.8%）等が用いられた（表 2.7.4-付録-35）。

発現割合が 5%以上であった ISR は，注射部位紅斑（8 例，30.8%），注射部位そう痒感（3 例，11.5%）及び紅斑（2 例，7.7%）であった（5.3.5.2.2 CSR TSFAE20PH2）。

直近の本薬投与から ISR 発現までの日数の中央値（範囲）は 2.00（1.0～8.0）日であった。発現した 54 件の ISR のうち 53 件（98.1%）が CCO 時点までに消失し，持続日数の中央値（範囲）は 7.00（2.0～105.0）日であった（表 2.7.4-付録-35）。

4）低 γ グロブリン血症

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。両試験において，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が推奨されていた。

① MajesTEC-1 試験（単剤療法，海外第 I/II 相試験）

コホート A

コホート A（125 例）では，「低 γ グロブリン血症」が 87 例（69.6%）に認められ，全例で IgG 値が 500 mg/dL 未満となる臨床検査値異常が報告された（表 2.7.4-付録-36）。このうち 12 例では，その臨床検査値異常が有害事象としても報告されたものの重篤な事象はなかった（5.3.5.2.1-1 CSR LSFAE28RP2D）。2 例（1.6%）に認められた Grade 3 の事象を除き，いずれの「低 γ グロブリン血症」も Grade 1 又は 2 であった（5.3.5.2.1-1 CSR TSFAE28RP2D）。「低 γ グロブリン血症」が発現した被験者のうち 20 例は，本薬の初回投与前を含む治験期間中のいずれかの時点で免疫グロブリンを投与された（表 2.7.4-付録-36）。

併合 RP2D 集団

併合 RP2D 集団（165 例）では「低γグロブリン血症」が 119 例（72.1%）に認められ，全例で IgG 値が 500 mg/dL 未満となる臨床検査値異常が報告された。このうち 18 例では，その臨床検査値異常が有害事象としても報告されたものの重篤な事象はなかった。Grade 3 の「低γグロブリン血症」が認められたのは上述のコホート A の 2 例（1.2%）であった。「低γグロブリン血症」が発現した被験者のうち 41 例は，本薬の初回投与前を含む治験期間中のいずれかの時点で免疫グロブリンを投与された。

非骨髄腫性 IgG 値の推移を 5.3.5.2.1-1 CSR GSFLAB03BRP2D に示した。

② MMY1002 試験（単剤療法，国内第 I/II 相試験）

第 II 相パート（26 例）では，「低γグロブリン血症」が 21 例（80.8%）に認められ，そのうち 19 例で IgG 値が 500 mg/dL 未満となる臨床検査値異常が報告された（表 2.7.4-付録-37）。15 例で「低γグロブリン血症」の有害事象が認められたが重篤な事象はなかった（5.3.5.2.2 CSR LSFAE01PH2）。1 例（3.8%）に認められた Grade 3 の事象を除き，いずれの「低γグロブリン血症」も Grade 1 又は 2 であった（5.3.5.2.2 CSR TSFAE24PH2，LSFAE01PH2）。「低γグロブリン血症」を発現した被験者 21 例全例が，治験期間中に免疫グロブリンを投与された（表 2.7.4-付録-37）。

5) 血球減少症

「好中球減少症」，「血小板減少症」，「リンパ球減少症」並びに「貧血」を「血球減少症」と定義し，「血小板減少症」は出血事象［SMQ が出血関連用語（臨床検査用語を除く）に分類される事象］と合わせて評価した。

① MajesTEC-1 試験（単剤療法，海外第 I/II 相試験）

コホート A

コホート A（125 例）では「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」は 104 例（83.2%）に認められた。Grade 5 又は本薬の投与中止に至った「血球減少症」は認められなかった（5.3.5.2.1-1 CSR Table 43）。

併合 RP2D 集団

併合 RP2D 集団（165 例）では「血球減少症」が 147 例（89.1%）に認められ，Grade 3 又は 4 の「血球減少症」が 136 例（82.4%）に認められた。Grade 5 又は本薬の投与中止に至った「血球減少症」は認められなかった。

② MMY1002 試験（単剤療法，国内第 I/II 相試験）

第 II 相パート（26 例）では，「血球減少症」が 22 例（84.6%）に認められ，その 22 例全例で Grade 3 又は 4 の「血球減少症」が認められた（5.3.5.2.2 CSR Table 32）。Grade 5 又は本薬の投与

中止に至った「血球減少症」は認められなかった（5.3.5.2.2 CSR TSFAE06PH2, TSFAE07PH2）。

a) 好中球減少症

PT が無顆粒球症，発熱性好中球減少症，顆粒球数減少，顆粒球減少症，好中球減少症，好中球減少性感染，好中球減少性敗血症，好中球数異常，好中球数減少に該当する事象を「好中球減少症」と定義した。

① MajesTEC-1 試験（単剤療法，海外第 I/II 相試験）

コホート A

コホート A（125 例）では「好中球減少症」が 79 例（63.2%）に認められ，Grade 3 又は 4 の「好中球減少症」が 70 例（56.0%）に認められた。発熱性好中球減少症は 5 例（4.0%）に認められた（5.3.5.2.1-1 CSR Table 43）。治療中に骨髄増殖因子の使用を必要とした被験者は 49 例（39.2%）であった（5.3.5.2.1-1 CSR TSICM06ARP2D）。本薬の投与中止又は減量に至った「好中球減少症」は認められなかった（5.3.5.2.1-1 CSR Table 43，TSFAE11BRP2D）。本薬の投与サイクル延期又は投与中断に至った好中球減少症（PT）及び発熱性好中球減少症がそれぞれ 34 例（27.2%）及び 3 例（2.4%）に認められた（5.3.5.2.1-1 CSR TSFAE11ARP2D）。

併合 RP2D 集団

併合 RP2D 集団（165 例）では「好中球減少症」が 108 例（65.5%）に認められ，Grade 3 又は 4 の「好中球減少症」が 94 例（57.0%）に認められた。発熱性好中球減少症は 5 例（3.0%）に認められた。治療中に骨髄増殖因子の使用を必要とした被験者は 72 例（43.6%）であった。本薬の投与中止又は減量に至った「好中球減少症」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好中球減少症（PT）が 45 例（27.3%）に認められ，発熱性好中球減少症は上述のコホート A の 3 例（1.8%）であった。

② MMY1002 試験（単剤療法，国内第 I/II 相試験）

第 II 相パート（26 例）では，「好中球減少症」が 20 例（76.9%）に認められ，その 20 例全例で Grade 3 又は 4 の「好中球減少症」が認められた。発熱性好中球減少症は 2 例（7.7%）に認められた（5.3.5.2.2 CSR Table 32）。治療中に骨髄増殖因子の使用を必要とした被験者は 16 例（61.5%）であった（5.3.5.2.2 CSR TSICM01DPH2）。本薬の投与中止又は減量に至った「好中球減少症」は認められなかった（5.3.5.2.2 CSR TSFAE07PH2，LSFAE12PH2）。投与サイクル延期又は投与中断に至った好中球減少症（PT）が 15 例（57.7%）に認められた（5.3.5.2.2 CSR TSFAE08PH2）。

b) 血小板減少症及び出血事象

PT が巨核球減少，血小板数減少，血小板障害，血小板生成減少，血小板減少症に該当する事象を「血小板減少症」と定義した。

SMQ が「出血関連用語（臨床検査用語を除く）」に分類される事象を出血事象と定義した。

① MajesTEC-1 試験（単剤療法，海外第 I/II 相試験）

コホート A

コホート A（125 例）では「血小板減少症」が 46 例（36.8%）に認められ，Grade 3 又は 4 の「血小板減少症」が 28 例（22.4%）に認められた。本薬の投与中止又は減量に至った「血小板減少症」は認められなかった（5.3.5.2.1-1 CSR Table 43，TSFAE11BRP2D）。本薬の投与サイクル延期又は投与中断に至った「血小板減少症」が 4 例（3.2%）に認められた（5.3.5.2.1-1 CSR TSFAE11ARP2D）。血小板輸血を必要とした被験者は 20 例（16.0%）であった（5.3.5.2.1-1 CSR TSITRSF02RP2D）。

出血事象が 20 例（16.0%）に認められ，そのほとんどは Grade 1 又は 2 であった。Grade 3 以上の出血事象の内訳は，Grade 3 の鼻出血及び Grade 5 の腹膜腔出血（各 1 例，0.8%）であった（5.3.5.2.1-1 CSR TSFAE32RP2D）。これらの被験者には，ベースライン時に Grade 1 又は 2 の血小板減少症が認められていた（5.3.5.2.1-1 CSR Sec 4.4.2.2.4.6.2）。

併合 RP2D 集団

併合 RP2D 集団（165 例）では「血小板減少症」が 63 例（38.2%）に認められ，Grade 3 又は 4 の「血小板減少症」が 35 例（21.2%）に認められた。本薬の投与中止又は減量に至った「血小板減少症」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「血小板減少症」が 4 例（2.4%）に認められた。血小板輸血を必要とした被験者は 24 例（14.5%）であった。

出血事象が 28 例（17.0%）に認められ，そのほとんどは Grade 1 又は 2 であった。Grade 3 以上の出血事象の内訳は，Grade 3 の鼻出血（2 例，1.2%），Grade 3 の下部消化管出血（1 例，0.6%）及び Grade 5 の腹膜腔出血（1 例，0.6%）であった。これらの被験者 4 例には，ベースライン時に Grade 1 又は 2 の血小板減少症が認められていた。

② MMY1002 試験（単剤療法，国内第 I/II 相試験）

第 II 相パート（26 例）では，「血小板減少症」が 2 例（7.7%）に認められ，Grade 3 又は 4 の「血小板減少症」が 1 例（3.8%）に認められた（5.3.5.2.2 CSR Table 32）。本薬の投与中止，減量，投与サイクル延期，又は投与中断に至った「血小板減少症」は認められなかった（5.3.5.2.2 CSR TSFAE07PH2，TSFAE08PH2，LSFAE12PH2）。血小板輸血を必要とした被験者は 2 例（7.7%）であった（5.3.5.2.2 CSR TSITRSF01PH2）。

出血事象は認められなかった（5.3.5.2.2 CSR TSFAE29PH2）。

c) リンパ球減少症

PT が B リンパ球数減少，リンパ球数減少，リンパ球減少症，T リンパ球数減少に該当する事象を「リンパ球減少症」と定義した。

① MajesTEC-1 試験（単剤療法，海外第 I/II 相試験）

コホート A

コホート A（125 例）では「リンパ球減少症」が 51 例（40.8%）に認められ，Grade 3 又は 4 の「リンパ球減少症」が 48 例（38.4%）に認められた。本薬の投与中止，減量，投与サイクル延期，又は投与中断に至った「リンパ球減少症」は認められなかった（5.3.5.2.1-1 CSR Table 43，TSFAE11ARP2D，TSFAE11BRP2D）。

併合 RP2D 集団

併合 RP2D 集団（165 例）では「リンパ球減少症」が 56 例（33.9%）に認められ，Grade 3 又は 4 の「リンパ球減少症」が 53 例（32.1%）に認められた。本薬の投与中止，減量，投与サイクル延期，又は投与中断に至った「リンパ球減少症」は認められなかった。

② MMY1002 試験（単剤療法，国内第 I/II 相試験）

第 II 相パート（26 例）では「リンパ球減少症」が 8 例（30.8%）に認められ，その 8 例全例で Grade 3 又は 4 の「リンパ球減少症」が認められた（5.3.5.2.2 CSR Table 32）。本薬の投与中止，減量，投与サイクル延期，又は投与中断に至った「リンパ球減少症」は認められなかった（5.3.5.2.2 CSR TSFAE07PH2，TSFAE08PH2，LSFAE12PH2）。

d) 貧血

造血障害による血球減少症（SMQ）のうち造血障害による赤血球減少症（サブ SMQ，狭域）及び PT が貧血，大球性貧血，巨赤芽球性貧血，自己免疫性溶血性貧血に該当する事象を「貧血」と定義した。

① MajesTEC-1 試験（単剤療法，海外第 I/II 相試験）

コホート A

コホート A（125 例）では「貧血」が 59 例（47.2%）に認められ，Grade 3 又は 4 の「貧血」が 44 例（35.2%）に認められた（5.3.5.2.1-1 CSR Table 43）。本薬の投与中止又は減量に至った「貧血」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「貧血」が 2 例（1.6%）に認められた（5.3.5.2.1-1 CSR TSFAE11ARP2D）。濃厚赤血球及び全血輸血を必要とした被験者は，それぞれ 39 例（31.2%）及び 1 例（0.8%）であった（5.3.5.2.1-1 CSR TSITRSF02RP2D）。

併合 RP2D 集団

併合 RP2D 集団（165 例）では「貧血」が 82 例（49.7%）に認められ，Grade 3 又は 4 の「貧血」が 57 例（34.5%）に認められた。本薬の投与中止又は減量に至った「貧血」は認められなかった。投与サイクル延期又は投与中断に至った「貧血」が 2 例（1.2%）に認められた。濃厚赤血球及び全血輸血を必要とした被験者は，それぞれ 55 例（33.3%）及び 1 例（0.6%）であった。

② MMY1002 試験（単剤療法，国内第 I/II 相試験）

第 II 相パート（26 例）では「貧血」が 6 例（23.1%）に認められ，Grade 3 又は 4 の「貧血」が 5 例（19.2%）に認められた（5.3.5.2.2 CSR Table 32）。本薬の投与中止，減量，投与サイクル延期，又は投与中断に至った「貧血」は認められなかった（5.3.5.2.2 CSR TSFAE07PH2，TSFAE08PH2，LSFAE12PH2）。

濃厚赤血球輸血を必要とした被験者は 6 例（23.1%）で，全血輸血を必要とした被験者はいなかった（5.3.5.2.2 CSR TSITRSF01PH2）。

6）感染症

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。

① MajesTEC-1 試験（単剤療法，海外第 I/II 相試験）

コホート A

コホート A（125 例）では「感染症」が 79 例（63.2%）に認められた。発現割合が 5%以上であった「感染症」は，肺炎（15 例，12.0%），COVID-19 及び上気道感染（各 10 例，8.0%），並びに気管支炎（7 例，5.6%）であった。

Grade 3 又は 4 の「感染症」が 39 例（31.2%）に認められた。発現割合が 2%以上であった Grade 3 又は 4 の「感染症」は，肺炎（9 例，7.2%），ニューモシスチス・イロベチイ肺炎（4 例，3.2%），並びに蜂巣炎及びシュードモナス性敗血症（各 3 例，2.4%）であった（5.3.5.2.1-1 CSR Table 44）。

重篤な「感染症」が 37 例（29.6%）に認められた（5.3.5.2.1-1 CSR TSFAE05RP2D）。Grade 5 の「感染症」は 8 例（6.4%）に認められ，その内訳は，COVID-19（7 例，5.6%）及び肺炎（1 例，0.8%）であった（5.3.5.2.1-1 CSR Table 44）。

本薬の投与中止に至った「感染症」が 1 例（0.8%，アデノウイルス性肺炎）に認められた（5.3.5.2.1-1 CSR TSFAE06RP2D）。

併合 RP2D 集団

併合 RP2D 集団（165 例）では「感染症」が 104 例（63.0%）に認められた。「感染症」の発現は本薬投与期間を通して一様であった（5.3.5.3.1 ISS TSFAE25A）。発現割合が 5%以上であった「感染症」は，肺炎（22 例，13.3%），COVID-19 及び上気道感染（各 14 例，8.5%），気管支炎（10 例，6.1%），並びに尿路感染（9 例，5.5%）であった。

Grade 3 又は 4 の「感染症」が 51 例（30.9%）に認められた。発現割合が 2%以上であった Grade 3 又は 4 の「感染症」は，肺炎（14 例，8.5%），COVID-19 及びニューモシスチス・イロベチイ肺炎（各 5 例，3.0%），並びに蜂巣炎（4 例，2.4%）であった。

重篤な「感染症」が 49 例（29.7%）に認められた。Grade 5 の「感染症」は 8 例（4.8%）に認められ，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」は上述のコホート A の 1 例（0.6%）であった。

② MMY1002 試験（単剤療法，国内第 I/II 相試験）

第 II 相パート（26 例）では「感染症」が 18 例（69.2%）に認められた。発現割合が 5%以上であった「感染症」は，上咽頭炎（4 例，15.4%），サイトメガロウイルス感染（3 例 11.5%），気管支炎，インフルエンザ及び肺炎（各 2 例，7.7%）であった。

Grade 3 又は 4 の「感染症」が 3 例（11.5%）に認められ，いずれの事象（肺炎，敗血症及び唾液腺炎）も 1 例ずつでの発現であった（5.3.5.2.2 CSR TSFAE23PH2）。

重篤な「感染症」は 4 例（15.4%）に認められた（表 2.7.4-付録-23）。Grade 5 又は本薬の投与中止に至った「感染症」は認められなかった（5.3.5.2.2 CSR TSFAE06PH2，TSFAE07PH2）。

静注用免疫グロブリン製剤の予防的投与を少なくとも 1 回受けていた被験者は 21 例（80.8%）（5.3.5.2.2 CSR TSICM01APH2），抗感染症薬の予防的投与を少なくとも 1 回受けていた被験者は 25 例（96.2%）（5.3.5.2.2 CSR TSICM01BPH2）で，26 例全例で抗感染症薬の全身投与を少なくとも 1 回受けていた（5.3.5.2.2 CSR TSICM01CPH2）。

a) COVID-19

PT に COVID-19 を含む事象を「COVID-19」と定義した。

① MajesTEC-1 試験（単剤療法，海外第 I/II 相試験）

<u>コホート A</u>

コホート A（125 例）では「COVID-19」が 10 例（8.0%）に認められ，Grade 3 及び Grade 4 の「COVID-19」が各 1 例（0.8%）に，Grade 5 の「COVID-19」が 7 例（5.6%）に認められた（表 2.7.4-付録-38）。

「COVID-19」が認められた 10 例のうち，Grade 5 の事象が認められた 7 例を除いた 3 例では，「COVID-19」が計 7 件認められた。3 例全例が「COVID-19」により本薬の投与をスキップしたが，いずれの被験者も回復した（5.3.5.3.1 ISS LSFAE01_COV）。「COVID-19」により本薬の投与中止，減量，又は投与延期をした被験者はいなかった。

「COVID-19」に対する支持療法のうち 5%以上の被験者に施行されたものは，グルココルチコイド（8 例，6.4%），抗感染症薬（7 例，5.6%）等であった。COVID-19 に対するワクチン接種を受けた被験者は 68 例（54.4%）であった（表 2.7.4-付録-38）。

<u>併合 RP2D 集団</u>

併合 RP2D 集団（165 例）では「COVID-19」が 15 例（9.1%）に認められ，Grade 3 の「COVID-19」が 4 例（2.4%）に，Grade 4 の「COVID-19」が 1 例（0.6%）に，Grade 5 の「COVID-19」が 7 例（4.2%）に認められた。

「COVID-19」が認められた 15 例のうち，Grade 5 の事象が認められた 7 例を除いた 8 例では，「COVID-19」が計 18 件認められた。このうち 6 例は回復し本薬の投与を継続した。1 例は「COVID-19」から回復した後に，治験担当医師の判断により本薬の投与を中止した（5.3.5.3.1 ISS LSFAE01_COV，5.3.5.2.1-1 CSR LSIDS01RP2D）。残る 1 例は主解析 CCO 時点で「COVID-19」が継続していた。「COVID-19」により本薬の投与中止，減量，又は投与延期をし

た被験者はいなかった。「COVID-19」により本薬の投与をスキップした被験者は 8 例（4.8%）であった。

「COVID-19」に対する支持療法のうち 5%以上の被験者に施行されたものは，グルココルチコイド（11 例，6.7%），抗感染症薬（10 例，6.1%）等であった。COVID-19 に対するワクチン接種を受けた被験者は 82 例（49.7%）であった。

死亡に至った「COVID-19」の一覧を 5.3.5.3.1 ISS LSFDTH01_COV に，スクリーニング期間中の「COVID-19」の一覧を 5.3.5.3.1 ISS LSFAE02_COV に，本薬投与期間中の「COVID-19」の一覧を 5.3.5.3.1 ISS LSFAE01_COV に示した。

② MMY1002 試験（単剤療法，国内第 I/II 相試験）

第 II 相パート（26 例）では「COVID-19」が 1 例（3.8%，PT：COVID-19）に認められた（5.3.5.2.2 CSR TSFAE25PH2）。当該事象は Grade 2 で，被験者は当該事象により本薬の投与を中断したが，支持療法としてモルヌピラビルの投与を受け，回復した（5.3.5.2.2 CSR LSFAE01PH2，LSICM01PH2）。COVID-19 に対するワクチン接種を受けた被験者は 2 例（7.7%）であった（5.3.5.2.2 CSR TSICM01PH2）。

b) 日和見感染

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（単剤療法，海外第 I/II 相試験）

コホート A

コホート A（125 例）では「日和見感染」が 8 例（6.4%）に認められた（表 2.7.4-付録-39）。死亡に至った「日和見感染」は認められなかった（5.3.5.2.1-1 CSR Table 35）。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（5.3.5.2.1-1 CSR TSFAE06RP2D）。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

併合 RP2D 集団（165 例）では「日和見感染」が 9 例（5.5%）に認められた。死亡に至った「日和見感染」は認められなかった。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（0.6%）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。

② MMY1002 試験（単剤療法，国内第 I/II 相試験）

第 II 相パート（26 例）では「日和見感染」が 4 例（15.4%）に発現し，気管支肺アスペルギルス症（1 例，3.8%）を除き，いずれも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（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%）］であった（表 2.7.4-付録-40）。死亡又は本薬の投与中止に至った「日和見感染」は認められなかった（5.3.5.2.2 CSR TSFAE07PH2，LSFAE03PH2）。

c) ヘルペスウイルス感染

① MajesTEC-1 試験（単剤療法，海外第 I/II 相試験）

コホート A

コホート A（125 例）で認められたヘルペスウイルス感染は，口腔ヘルペス（4 例，3.2%）であった（5.3.5.2.1-1 CSR TSFAE02RP2D）。

ヘルペスウイルス感染に対する予防投与が 114 例（91.2%）に行われた（5.3.5.2.1-1 CSR TSICM14RP2D）。

併合 RP2D 集団

併合 RP2D 集団（165 例）で認められたヘルペスウイルス感染は，口腔ヘルペス（4 例，2.4%）及び帯状疱疹（1 例，0.6%）であった。

ヘルペスウイルス感染に対する予防投与が 152 例（92.1%）に行われた。

全身抗ウイルス薬の使用を 5.3.5.2.1-1 CSR TSICM13RP2D に示した。

② MMY1002 試験（単剤療法，国内第 I/II 相試験）

第 II 相パート（26 例）で認められたヘルペスウイルス感染は，口腔ヘルペス（1 例，3.8%）であった（5.3.5.2.2 CSR TSFAE23PH2）。

ヘルペスウイルス感染に対する予防投与として，アシクロビルが 19 例（73.1%），バラシクロビルが 2 例（7.7%）に投与された（5.3.5.2.2 CSR TSICM01PH2）。

7) 免疫介在性有害事象

PT が以下に該当する事象を「免疫介在性有害事象」と定義した。

免疫介在性副作用，免疫介在性胆管炎，免疫性胆汁うっ滞，免疫性血球減少症，免疫性脳炎，免疫介在性脳症，免疫性内分泌障害，免疫性胃炎，免疫介在性肝障害，免疫性肝炎，免疫性甲状腺機能亢進症，免疫性甲状腺機能低下症，免疫性肺疾患，免疫性心筋炎，免疫性筋炎，免疫性腎炎，免疫性ニューロパチー，免疫性膵炎，免疫介在性腎障害，免疫性甲状腺炎，免疫性ぶどう膜炎，免疫性腸炎，免疫性関節炎

① MajesTEC-1 試験（単剤療法，海外第 I/II 相試験）

コホート A

コホート A（125 例）では「免疫介在性有害事象」が 1 例（0.8%，PT：免疫性肺疾患）に認められた（5.3.5.2.1-1 CSR TSFAE33RP2D）。本事象は，Grade 2 であり，本薬と関連性がある有害事象であった（5.3.5.2.1-1 CSR TSFAE33ARP2D）。当該被験者は，コルチコステロイド等による支持療法を受け，本事象発現前日（Day 91）に認められた重篤な発熱により本薬の投与を中断し

ていたが，Day 132 に本薬投与を再開した。本事象は消失したが，被験者には後遺症があった（5.3.5.2.1-1 CSR Section 4.4.2.2.4.8）。

併合 RP2D 集団

併合 RP2D 集団（165 例）では「免疫介在性有害事象」が 2 例（1.2%，PT：免疫性肺疾患）に認められた。上述のコホート A の 1 例の他の 1 例に発現した事象も Grade 2 であり，本薬と関連性がある有害事象であった。当該被験者は，酸素及びフロセミド等による支持療法を受け，本薬の投与調節を行うことなく，本事象は消失した。

② MMY1002 試験（単剤療法，国内第 I/II 相試験）

第 II 相パート（26 例）では「免疫介在性有害事象」は認められなかった（5.3.5.2.2 CSR TSFAE28PH2）。

8) 腫瘍崩壊症候群

① MajesTEC-1 試験（単剤療法，海外第 I/II 相試験）

コホート A

コホート A（125 例）では腫瘍崩壊症候群が 1 例（0.8%）に発現した（5.3.5.2.1-1 CSR TSFAE29RP2D）。本事象は，重篤かつ Grade 3 であり，本薬と関連性がある有害事象であった。本事象は 7 日間持続し消失した。本薬の投与は変更されなかった（5.3.5.2.1-1 CSR LSFAE23RP2D）。当該被験者に腫瘍崩壊症候群に伴う臨床症状はなく，尿酸値の上昇のみにより腫瘍崩壊症候群と診断された（カリウム及びリン酸値は正常であった）（5.3.5.2.1-1 CSR Section 4.4.2.2.4.8）。

併合 RP2D 集団

併合 RP2D 集団（165 例）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%）であった。

② MMY1002 試験（単剤療法，国内第 I/II 相試験）

第 II 相パート（26 例）では腫瘍崩壊症候群は認められなかった（5.3.5.2.2 CSR TSFAE21PH2）。

9) 二次性悪性腫瘍

① MajesTEC-1 試験（単剤療法，海外第 I/II 相試験）

コホート A

コホート A（125 例）では二次性悪性腫瘍が 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（5.3.5.2.1-1 CSR TSFSPM01RP2D）。

<u>併合 RP2D 集団</u>

併合 RP2D 集団（165 例）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%）であった。

二次性悪性腫瘍の一覧を 5.3.5.2.1-1 CSR LSFSPM01RP2D に示した。

② MMY1002 試験（単剤療法，国内第 I/II 相試験）

第 II 相パート（26 例）では二次性悪性腫瘍が 1 例（3.8%）に認められ，その事象は結腸癌であった（5.3.5.2.2 CSR TSFSPM01PH2）。本事象は Grade 5 の大腸穿孔による死亡例において，死亡後に評価した切除標本の病理学的所見から確認され，治験担当医師により，当該被験者は本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［2.7.4.2.1.3(2)］。

2.7.4.2.2 長期投与時の安全性

奏効後の投与間隔変更を含む本薬の長期投与時の安全性について，MajesTEC-1 試験の第 II 相パートコホート A 及び併合 RP2D 集団の 2023 年 1 月 4 日 CCO 時点（追加解析）及び 2023 年 8 月 22 日 CCO 時点（最終解析）の結果を示す。

2.7.4.2.2.1 MajesTEC-1 試験（単剤療法，海外第 I/II 相試験）CCO：2023 年 1 月 4 日（追加解析）

本試験の併合 RP2D 集団の被験者は，事前に設定した基準を満たし治験依頼者の承認を得た場合に，同じ用量で投与間隔を QW から Q2W に変更可能とし，その後さらに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 Q4W に変更可能としていた。

追加解析 CCO 時点の併合 RP2D 集団（165 例）の追跡期間の中央値（範囲）は 22.801［0.26（被験者死亡）～33.61］カ月であった（5.3.5.2.1-2 CSR TSIFU01RP2D）。

併合 RP2D 集団（165 例）のうち 63 例が投与間隔を QW から Q2W に変更し，そのうち 9 例は更に投与間隔を Q4W に変更していた（5.3.5.2.1-2 CSR Table 3）。投与間隔を変更した 63 例の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（5.3.5.2.1-2 CSR TSIEX02RP2D_BIWEEK），投与間隔変更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（5.3.5.2.1-2 CSR TSIFU01RP2D_BIWEEK）。本薬投与を継続していた被験者は 47 例で，そのうち投与間隔を変更していた被験者は 42 例（89.4%）であった（5.3.5.2.1-2 CSR TSISW02RP2D）。

有害事象の概要を【2.7.6.1-2】に，死亡一覧を 5.3.5.2.1-2 CSR LSFDTH01RP2D に示した。CCO 時点の投与間隔変更を含む安全性プロファイルは，主解析の安全性プロファイルとおおむね一貫していた。Grade 3 以上の「感染症」の発現割合は投与間隔変更までの期間の中央値（11.302 カ月）以降の投与後 12 カ月から経時的に減少した（図 2.7.4-付録-1）。

2.7.4.2.2.2 MajesTEC-1 試験（単剤療法，海外第 I/II 相試験）CCO：2023 年 8 月 22 日（最終解析）

本試験では，追跡期間を最後の被験者の本薬初回投与後 2 年間と設定していた。併合 RP2D 集団の被験者 165 例全例が，事前に規定した追跡期間（本薬初回投与後 2 年間）の観察を完了するか本薬の投与を中止したため，2023 年 8 月 22 日に CCO したデータを用いて安全性の最終解析を実施した。

最終解析 CCO 時点の併合 RP2D 集団（165 例）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（5.3.5.2.1-3 CSR TSIFU01RP2D）。100 例（60.6%）が試験を中止しており，中止理由の内訳は死亡（93 例，56.4%）及び同意撤回（7 例，4.2%）であった（5.3.5.2.1-3 CSR TSIDS01RP2D）。本薬の投与を中止した被験者は 127 例（77.0%）で，主な中止理由は疾患進行（75 例，45.5%）であった（5.3.5.2.1-3 CSR TSIDS02RP2D）。全投与解析対象集団の投与期間の中央値（範囲）は 9.331（0.20～40.51）カ月であった（5.3.5.2.1-3 CSR Table 2）。

本試験では追加解析 CCO 後に実施計画書を改訂し（改訂 13），第 I 相パートの被験者で Q4W より長い投与間隔（Q8W など）での投与を可能とした。併合 RP2D 集団（165 例）のうち 65 例が投与間隔を QW から Q2W に変更し，そのうち 29 例（44.6%）は更に投与間隔を Q4W に，3 例（4.6%）は Q8W に変更していた（5.3.5.2.1-3 CSR Table 5）。投与間隔を変更した 65 例の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（5.3.5.2.1-3 CSR TSIEX02RP2D_BIWEEK），投与間隔変更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（5.3.5.2.1-3 CSR TSIFU01RP2D_BIWEEK）。本薬投与を継続していた被験者は 38 例であり，そのうち投与間隔を変更していた被験者は 37 例（97.4%）であった（5.3.5.2.1-3 CSR TSISW02RP2D）。

有害事象の概要を表 2.7.4-付録-41 に，死亡一覧を 5.3.5.2.1-3 CSR LSFDTH01RP2D に示した。併合 RP2D 集団（165 例）全例に有害事象が認められ，重篤な有害事象は 114 例（69.1%）に認められた。死亡の主因が有害事象であった被験者は 26 例（15.8%）（COVID-19 による死亡 18 例を含む）であった（5.3.5.2.1-3 CSR Table 18）。Grade 3 又は 4 の有害事象は 156 例（94.5%）に認められた（5.3.5.2.1-3 CSR Table 20）。本薬の投与中止に至った有害事象は 8 例（4.8%）に認められた（表 2.7.4-付録-41）。主解析の CCO 後に発現した CRS は追加解析 CCO 時点までに認められた 2 件であり，いずれも Grade 1 で，主解析の CCO 以前にも CRS を発現していた被験者で本薬の投与サイクル延期後，投与再開時に発現した（5.3.5.2.1-3 CSR LSFAE07RP2D, LSIEX01RP2D）。主解析の CCO 後に新たな ICANS は認められなかった（5.3.5.2.1-3 CSR Section 3.3.1.7.2.3）。最終解析 CCO 時点の Grade 3 以上の「感染症」は，追加解析 CCO 時点から変更無く 92 例（55.8%）に認められ，発現割合の経時的推移も追加解析 CCO 時点の結果と同様に概して減少傾向であった［本薬初回投与後 6 カ月以内：34.5%（57/165 例），初回投与後 6～12 カ月以内：33.3%（33/99 例），初回投与後 12～18 カ月以内：25.4%（18/71 例），初回投与後 18～24 カ月以内：14.0%（8/57 例），初回投与後 24～30 カ月以内：18.2%（8/44 例），初回投与後 30 カ月超 5.9%（1/17 例）］（図 2.7.4-2，5.3.5.2.1-3 CSR TSFAE17BRP2D）。

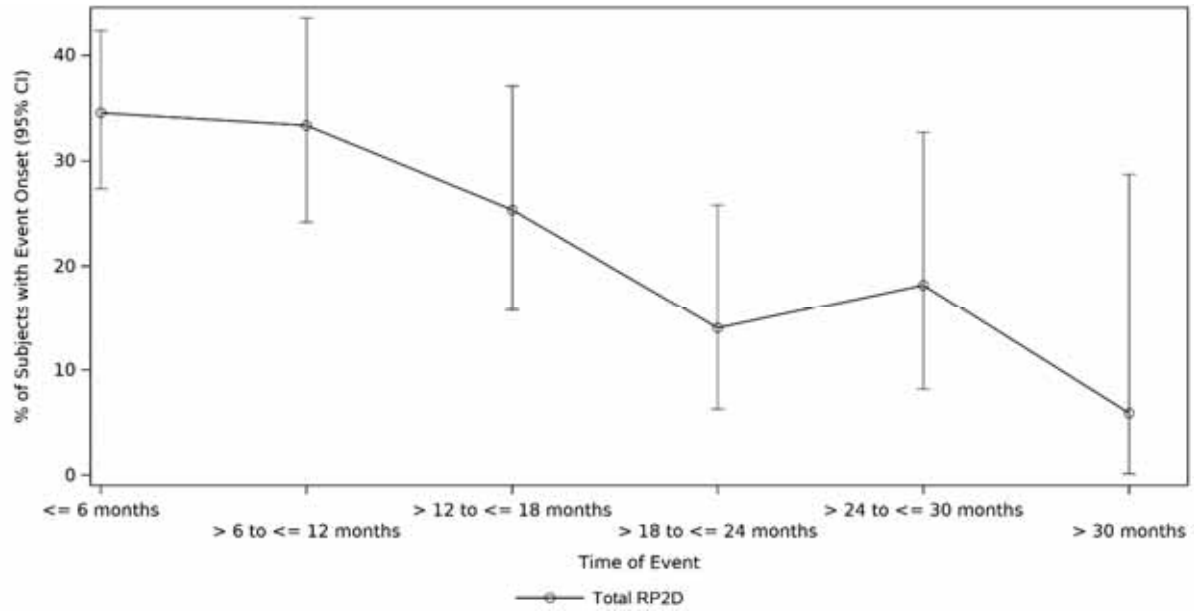
毒性の発現等による本薬の投与サイクル延期又は投与中断後の CRS 発現状況について，休薬期間（最終投与からの期間）が 29 日以上であった併合 RP2D 集団 61 例のうち，59 例は投与再開

時に CRS を発現しなかった（表 2.7.4-付録-42，5.3.5.2.1-3 CSR TSFAE18RRP2D）。残りの 2 例（いずれもコホート A）は 29 日以上 62 日以内の休薬期間後の投与再開時に CRS を発現したが，2 例ともに step-up 投与から本薬の投与を再開していた（5.3.5.2.1-3 CSR TFAE18RRP2D, LSFAE07RP2D）。

本薬の投与サイクル延期又は投与中断後に CRS を発現しなかった被験者の本薬投与再開状況は以下のとおりであった（表 2.7.4-付録-42）。

- 休薬期間が 29 日以上 62 日以内であった 100 件の投与サイクル延期又は投与中断のうち，そのほとんど（78 件，78.0%）が目標用量（1.5 mg/kg）から投与を再開していた。
- 休薬期間が 63 日以上 111 日以内であった 18 件の投与サイクル延期又は投与中断のうち，1 回目及び 2 回目 step-up 用量（それぞれ 0.06 及び 0.3 mg/kg）からの投与再開は 7 件（38.9%），2 回目 step-up 用量（0.3 mg/kg）からの投与再開は 9 件（50.0%）であった。
- 休薬期間 112 日以上であった 8 件の投与サイクル延期又は投与中断のうち，1 回目及び 2 回目 step-up 用量と 2 回目 step-up 用量からの投与再開は各 4 件（50.0%）であった。

図 2.7.4-2 Grade 3 以上の「感染症」発現割合の経時的推移（コホート A 及び併合 RP2D 集団，MajesTEC-1 試験，CCO：2023 年 8 月 22 日）



Keys: RP2D=recommended Phase 2 dose
Note: Includes subjects either treated or initiated any grade 3 or higher TEAE of infections/infestations within the specific window.
Note: For TEAE event with multiple grades, only the first record of grade 3 or higher sorted by event onset date is summarized in this table.
Note: Percentages are calculated with the number of subjects treated within each window as denominator. 95% exact confidence interval is displayed.
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.

[gsfae17brp2d.rtf] [jnj-64007957/mmy1001_p3/dbr_csr_aug_2023/re_csr_aug_2023/gsfae17brp2d.sas] 15OCT2023, 18:14

2.7.4.2.3 前治療に抗 BCMA 治療を有する被験者での安全性（MajesTEC-1 試験，単剤療法，海外第 I/II 相試験，コホート C）

PI，IMiD，抗 CD38 抗体及び抗 BCMA（CAR-T 細胞又は ADC）治療を含む 3 ライン以上の治療歴を有する MM 患者を対象にした MajesTEC-1 試験第 II 相パートコホート C での安全性（2023 年 8 月 22 日 CCO 時点）の結果を示す。

2.7.4.2.3.1 被験者の内訳及び曝露状況

MajesTEC-1 試験のコホート C では，40 例に本薬の RP2D が SC 投与され，全例をコホート C の解析対象に含めた。

コホート C の全投与解析対象集団 40 例のうち 25 例（62.5%）が試験を中止しており，いずれも死亡によるものであった（5.3.5.2.1-4 CSR TSIDS01COHC）。追跡期間の中央値（範囲）は，27.959［0.66（被験者死亡）～31.05］カ月であった（5.3.5.2.1-4 CSR TSIFU01COHC）。

コホート C では，36 例（90.0%）が本薬の投与を中止した。中止理由の内訳は，疾患進行（21 例，52.5%），死亡（9 例，22.5%），有害事象（3 例，7.5%），治験担当医師の判断（2 例，5.0%）及び同意撤回（1 例，2.5%）であった（5.3.5.2.1-4 CSR TSIDS02COHC）。

コホート C での本薬投与期間の中央値（範囲）は，6.012（0.23～29.80）カ月であった（5.3.5.2.1-4 CSR Table 2）。本薬投与期間が 6 カ月以上の被験者は 20 例（50.0%），12 カ月以上の被験者は 14 例（35.0%）で，24 カ月以上の被験者は 2 例（5.0%）であった（5.3.5.2.1-4 CSR Table 3）。相対用量強度の中央値は，Cycle 1 では 99.042%，Cycle 2 以降では 93.214%，Cycle 24 以降は 95.789%で，本薬投与の相対用量強度（step-up 投与を含まない）の中央値は 94.396%であった（5.3.5.2.1-4 CSR TSIEX05COHC）。

2.7.4.2.3.2 人口統計学的特性及びその他の特性

コホート C の年齢の中央値（範囲）は 63.5（32～82）歳，75 歳以上の割合は 7.5%（3 例）で，男性の割合は 62.5%（25 例）であった。人種では白人の割合が 87.5%（35 例）で最も多かった【表 2.7.3-付録-31】。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【表 2.7.3-付録-32】，全ての被験者（40 例）が 3 ライン以上の前治療を受けていた。全ての被験者（40 例）が triple-class exposed の被験者で，そのうち 80.0%（32 例）は penta-exposed の被験者であった【表 2.7.3-付録-33】。ベースラインで髄外性形質細胞腫を有していた被験者の割合は 30.0%（12 例）であった。細胞遺伝学的評価が可能であった集団（36 例）のうち，ベースラインで細胞遺伝学的に高リスクの遺伝子異常を 1 種類以上有する被験者の割合は 33.3%（12 例）で，そのうち del（17p）を有する被験者の割合が 16.7%（6 例）と最も高かった。骨髄腫の種類は IgG 型が 45.0%（18 例）で，ISS 病期は 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【表 2.7.3-付録-32】。

2.7.4.2.3.3 有害事象

有害事象の概要を表 2.7.4-付録-43 に，死亡の一覧を 5.3.5.2.1-4 CSR LSFDTH01COHC，重篤な有害事象の一覧を 5.3.7.3.2 LSFAE02COHC に示した。

コホート C（40 例）では，全ての被験者に有害事象が認められた。発現割合が 20%以上であった有害事象は，好中球減少症（28 例，70.0%），CRS（26 例，65.0%），貧血（20 例，50.0%），リンパ球減少症及び血小板減少症（各 18 例，45.0%），便秘及び下痢（各 15 例，37.5%），発熱（14 例，35.0%），注射部位紅斑（13 例，32.5%），関節痛（11 例，27.5%），COVID-19，頭痛及び呼吸困難（各 10 例，25.0%），無力症及び筋骨格系胸痛（各 9 例，22.5%），並びに疲労，骨痛，四肢痛及び咳嗽（各 8 例，20.0%）であった（表 2.7.4-付録-44）。Grade 3 の有害事象が 5 例（12.5%）に，Grade 4 の有害事象が 22 例（55.0%）に認められた。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（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（5.3.5.2.1-4 CSR Table 19）。Grade 5 の有害事象が 10 例（25.0%）に認められ，このうち 2 例で疾患進行が死亡の主因であったと判断された（5.3.5.2.1-4 CSR Table 18）。本薬と関連性がある Grade 5 の有害事象は 2 例に認められ，その内訳は COVID-19 及び心停止各 1 例であった（5.3.5.2.1-4 CSR LSFAE01COHC）。重篤な有害事象が 27 例（67.5%）に認められ，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（5.3.5.2.1-4 CSR TSFAE05COHC）。本薬の投与中止に至った有害事象が 3 例（7.5%）に認められ，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（5.3.5.2.1-4 CSR TSFAE06COHC, LSFAE03COHC）。投与サイクル延期又は投与中断（投与延期又はスキップ）に至った有害事象が 32 例（80.0%）に認められた（5.3.5.2.1-4 CSR TSFAE11COHC）。

2.7.4.2.3.4 特に注目すべき有害事象

コホート C（40 例）では，CRS が 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（表 2.7.4-付録-45）。発現割合が 5%以上であった CRS の個別症状は，発熱（26 例，65.0%），悪寒及び洞性頻脈（各 5 例，12.5%），低酸素症及び低血圧（各 3 例，7.5%），並びに筋肉痛及び頭痛（各 2 例，5.0%）であった。CRS の個別症状の NCI-CTCAE に基づく最悪重症度は，多くが Grade 1 又は 2 であり，Grade 3 の個別症状は，発熱（2 例，5.0%）であった（表 2.7.4-付録-46）。

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（5.3.5.2.1-4 CSR TSFAE24ACOHC）。重篤な神経系有害事象は 3 例（7.5%）に認められた（5.3.5.2.1-4 CSR TSFAE24DCOHC）。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（表 2.7.4-付録-47, 5.3.5.2.1-4 CSR TSFAE23ACOHC）。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（表 2.7.4-付録-48）。ICANS の個別症状は，錯乱状態（2 例，5.0%），激越，失語症及び注意力障害

（各 1 例，2.5%）であり，NCI-CTCAE に基づく最悪重症度は激越及び失語症が Grade 3，その他の事象はいずれも Grade 1 であった（表 2.7.4-付録-49）。

「低γグロブリン血症」は 31 例（77.5%）に認められ，このうち 6 例は有害事象として報告された。「低γグロブリン血症」が認められた 31 例のうち 16 例では本薬の初回投与前を含む治験期間中のいずれかの時点で免疫グロブリンを投与された（5.3.5.2.1-4 CSR TSFAE28ACOHC）。

「血球減少症」は 35 例（87.5%）に認められ，各事象の発現例数は「好中球減少症」が 28 例（70.0%），貧血が 20 例（50.0%），リンパ球減少症及び血小板減少症が各 18 例（45.0%）であった。Grade 3 又は 4 の「血球減少症」は 34 例（85.0%）に認められた。Grade 5 又は本薬の投与中止に至った「血球減少症」は認められなかった（表 2.7.4-付録-50）。

「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，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（表 2.7.4-付録-51）。重篤な「感染症」は 16 例（40.0%）に（5.3.5.2.1-4 CSR TSFAE05COHC），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（5.3.5.2.1-4 CSR TSFAE06COHC）。「日和見感染」は 9 例（22.5%）に認められ，2 例以上に認められた「日和見感染」はアスペルギルス感染，サイトメガロウイルス感染再燃及び食道カンジダ症（各 2 例，5.0%）であった（表 2.7.4-付録-52）。死亡に至った「日和見感染」は認められなかった（5.3.5.2.1-4 CSR LSFAE31COHC）。

コホート C では，「免疫介在性有害事象」及び腫瘍崩壊症候群は認められなかった（5.3.5.2.1-4 CSR TSFAE33COHC，TSFAE29COHC）。二次性悪性腫瘍が 5 例（12.5%）に認められ，その内訳は乳管内増殖性病変，基底細胞癌，ボーエン病，口唇扁平上皮癌，皮膚有棘細胞癌及び結腸腺癌が各 1 例であった（5.3.5.2.1-4 CSR TSFSPM01COHC）。発現した二次性悪性腫瘍はいずれも本薬と関連性がない事象であった（5.3.5.2.1-4 CSR LSFSPM01COHC）。

2.7.4.2.4 個別有害事象の文章による説明

死亡を含む重篤な有害事象に関する個別症例の叙述は，各試験の治験総括報告書に示した。

2.7.4.3 臨床検査値の評価

2.7.4.3.1 血液学的検査

2.7.4.3.1.1 MajesTEC-1 試験（単剤療法，海外第 I/II 相試験）

併合 RP2D 集団（165 例）では，ベースラインからの血液学的検査値の Grade の悪化は主に 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）が認められた血液学的検査項目は，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数減少（各 2 例）であった（5.3.5.2.1-1 CSR Table 47）。

好中球数の平均値の推移に明らかな傾向は認められなかった。血小板数，ヘモグロビン量，リンパ球数及び白血球数の平均値は step-up 投与中に一過性に減少した後，徐々に回復した（図 2.7.4-付録-2，図 2.7.4-付録-3，図 2.7.4-付録-4，図 2.7.4-付録-5 及び図 2.7.4-付録-6）。

血液学的検査値及びそのベースラインからの変動を 5.3.5.2.1-1 CSR TSFLAB01ARP2D に，血液学的検査値の最悪重症度を 5.3.5.2.1-1 CSR TSFLAB03RP2D に示した。

2.7.4.3.1.2 MMY1002 試験（単剤療法，国内第 I/II 相試験）

第 II 相パート（26 例）で血液学的検査値がベースラインから 4 段階の悪化（Grade 0 から 4 への変動）が認められた血液学的検査項目は，好中球数減少（17 例），リンパ球数減少（7 例）及び白血球数減少（1 例）であった（5.3.5.2.2 CSR TSFLAB04PH2）。

好中球数，血小板数，ヘモグロビン量，リンパ球数及び白血球数の平均値の推移をそれぞれ図 2.7.4-付録-7，図 2.7.4-付録-8，図 2.7.4-付録-9，図 2.7.4-付録-10 及び図 2.7.4-付録-11 に示す。

血液学的検査値及びそのベースラインからの変動を 5.3.5.2.2 CSR TSFLAB01PH2 に示した。

2.7.4.3.2 血液生化学検査

2.7.4.3.2.1 MajesTEC-1 試験（単剤療法，海外第 I/II 相試験）

併合 RP2D 集団（165 例）では，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）が認められた血液生化学検査項目は，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（5.3.5.2.1-1 CSR TSFLAB02CRP2D）。Hy’s law の基準に該当した被験者はいなかった（5.3.5.2.1-1 CSR LSFLAB01RP2D）。

血液生化学検査値及びそのベースラインからの変動を 5.3.5.2.1-1 CSR TSFLAB02ARP2D に，血液生化学検査値の最悪重症度を 5.3.5.2.1-1 CSR TSFLAB03RP2D に示した。また，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ，アラニンアミノトランスフェラーゼ及び eGFR の平均値の推移をそれぞれ図 2.7.4-付録-12，図 2.7.4-付録-13 及び図 2.7.4-付録-14 に，ナトリウム，カリウム，アルカリホスファターゼ，リン酸，尿酸及びビリルビンの平均値の推移をそれぞれ 5.3.5.2.1-1 CSR GSFLAB02ARP2D，GSFLAB02BRP2D，GSFLAB02ERP2D，GSFLAB02FRP2D，GSFLAB02GRP2D 及び GSFLAB02IRP2D に示した。

2.7.4.3.2.2 MMY1002 試験（単剤療法，国内第 I/II 相試験）

第 II 相パート（26 例）では，血液生化学検査値のベースラインからの Grade 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 4 への変動）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（5.3.5.2.2 CSR TSFLAB05PH2）。

血液生化学検査値及びそのベースラインからの変動を 5.3.5.2.2 CSR TSFLAB02PH2 に示した。

また，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ，アラニンアミノトランスフェラーゼ，eGFR の平均値の推移を図 2.7.4-付録-15，図 2.7.4-付録-16 及び図 2.7.4-付録-17 に，ナトリウム，

カリウム，アルカリホスファターゼ，リン酸，尿酸及びビリルビンの平均値の推移を 5.3.5.2.2 CSR GSFLAB02PH2 に示した。

2.7.4.3.3 血液凝固検査

両試験では，スクリーニング時及び臨床的に必要な場合（CRS が発現したときなど）に血液凝固検査を実施した。第 I 相パートでは，各 step-up 投与時及び最初の 2 回の投与時にも血液凝固検査を実施した。

2.7.4.3.3.1 MajesTEC-1 試験（単剤療法，海外第 I/II 相試験）

併合 RP2D 集団（165 例）では，Grade 4 の血液凝固検査値異常は認められず，Grade 3 の血液凝固検査値異常は，活性化部分トロンボプラスチン時間延長（2/67 例，3.0%）及び血中フィブリノゲン減少（1/71 例，1.4%）であった（5.3.5.2.1-1 CSR TSFLAB03RP2D）。

2.7.4.3.3.2 MMY1002 試験（単剤療法，国内第 I/II 相試験）

第 II 相パート（26 例）では，血液凝固検査項目が Grade 3 又は 4 へ悪化した被験者は認められなかった（5.3.5.2.2 CSR TSFLAB06PH2）。

血液凝固検査値及びそのベースラインからの変動を 5.3.5.2.2 CSR TSFLAB03PH2 に示した。

2.7.4.3.4 非骨髄腫性免疫グロブリン

2.7.4.3.4.1 MajesTEC-1 試験（単剤療法，海外第 I/II 相試験）

併合 RP2D 集団の非骨髄腫性 IgG 値の推移を 5.3.5.2.1-1 CSR GSFLAB03BRP2D に，免疫グロブリン値のベースラインからの変化量を 5.3.5.2.1-1 CSR TSFLAB07RP2D に示した。

2.7.4.3.4.2 MMY1002 試験（単剤療法，国内第 I/II 相試験）

第 II 相パートの非骨髄腫性 IgG 値の推移を 5.3.5.2.2 CSR GSFLAB03PH2 に示した。

2.7.4.4 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.7.4.4.1 バイタルサイン

いずれの試験でも以下に該当する場合を臨床的に重要なバイタルサイン異常とした。

項目	臨床的に重要なバイタルサイン異常の定義
脈拍数	110 回/分超かつベースラインから 20 回/分超増加 又は 50 回/分未満かつベースラインから 15 回/分超低下
体温	38°C 超かつベースラインから 1°C 以上上昇
呼吸数	20 回/分超又は 7 回/分未満
収縮期血圧	>180 mm Hg 超かつベースラインから 20 mm Hg 超増加 又は 90 mm Hg 未満かつベースラインから 20 mm Hg 超低下

項目	臨床的に重要なバイタルサイン異常の定義
拡張期血圧	>105 mm Hg 超かつベースラインから 15 mm Hg 超増加 又は 50 mm Hg 未満かつベースラインから 15 mm Hg 超低下
酸素飽和度	95%未満

2.7.4.4.1.1 MajesTEC-1 試験（単剤療法，海外第 I/II 相試験）

併合 RP2D 集団（165 例）での発現割合が 30%以上であった臨床的に重要なバイタルサイン異常は，体温異常（119 例，73.0%），酸素飽和度異常（102 例，61.8%）及び呼吸数異常（53 例，32.3%）であった（5.3.5.2.1-1 CSR TSFVIT02RP2D）。

バイタルサインの測定値及びベースラインからの変化量を 5.3.5.2.1-1 CSR TSFVIT01RP2D に示した。

2.7.4.4.1.2 MMY1002 試験（単剤療法，国内第 I/II 相試験）

第 II 相パート（26 例）での発現割合が 30%以上であった臨床的に重要なバイタルサイン異常は，呼吸数異常（19 例，73.1%）及び体温異常（16 例，61.5%）であった（5.3.5.2.2 CSR TSFVIT02PH2）。

バイタルサインの測定値及びベースラインからの変化量を 5.3.5.2.2 CSR TSFVIT01PH2 に示した。

2.7.4.4.2 心電図

2.7.4.4.2.1 MajesTEC-1 試験（単剤療法，海外第 I/II 相試験）

併合 RP2D 集団（165 例）では，臨床的に重要な心電図異常が 1 例に認められた。当該事象は，Grade 3 の CRS（個別症状は Grade 3 の低血圧）発現中に認められた洞性頻脈であった（5.3.5.2.1-1 CSR Section 4.4.4.2）。

2.7.4.4.2.2 MMY1002 試験（単剤療法，国内第 I/II 相試験）

第 II 相パート（26 例）では，スクリーニング時に 3 例で心電図異常が認められたが，いずれも臨床的に重要な所見とは判断されなかった（5.3.5.2.2 CSR LSFECG01PH2）。

2.7.4.4.3 安全性 ER 解析，免疫原性及びバイオマーカーとの関連性

2.7.4.4.3.1 安全性 ER 解析

(1) MajesTEC-1 試験（単剤療法，海外第 I/II 相試験）

第 I 相パートで SC 投与を受けた被験者及び第 II 相パートコホート A の被験者計 217 例（投与用量が RP2D 未満：28 例，RP2D：165 例，RP2D 超：21 例，固定用量：3 例）を対象とした安全性 ER 解析の結果，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 を含む安全性評価では，曝露量（$C_{max,1stdose}$ 及び $C_{max,4doses}$）の増加に伴う有害事象発現割合の明らかな上昇は認められなかった【2.7.2.3.3.1】。

(2) MMY1002 試験（単剤療法，国内第 I/II 相試験）

安全性 ER 解析は実施していない。

2.7.4.4.3.2 曝露量又は免疫原性と CRS の関連性

(1) MajesTEC-1 試験（単剤療法，海外第 I/II 相試験）

第 I 相パート及び第 II 相パートコホート A の RP2D 及び Non-RP2D の被験者で CRS と本薬の曝露量又は抗テクリスタマブ抗体の発現との相関を確認するため，Grade 2 以上の CRS の発現時又は発現から 48 時間以内の本薬の血清中濃度を測定した。CRS の有無，又は Grade と本薬の血清中濃度との間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で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【2.7.2.2.1】。

(2) MMY1002 試験（単剤療法，国内第 I/II 相試験）

第 I 相パート及び第 II 相パートの被験者で CRS と本薬の曝露量との相関を確認するため，CRS の発現時又は発現から 48 時間以内の本薬の血清中濃度を測定した。CRS の有無又は Grade と本薬の血清中濃度との間に明らかな相関は認められなかった（5.3.5.2.2 CSR Section 4.2.3.2，5.2.4.2）。

2.7.4.4.3.3 バイオマーカーと CRS の関連性

(1) サイトカインと CRS の関連性

1) MajesTEC-1 試験（単剤療法，海外第 I/II 相試験）

併合 RP2D 集団のうち，CRS を発現した被験者において，その最悪重症度が高いほど IL-10，IFN-γ，TNF-α 及び IL-6 が多く誘導される傾向がみられたが，CRS の最悪重症度と IFN-γ，TNF-α，IL-6，IL-10 及び IL-2Rα の最大倍率変化との間に明らかな相関はみられなかった（5.3.5.2.1-1 CSR Section 4.4.5.1）。

2) MMY1002 試験（単剤療法，国内第 I/II 相試験）

第 I 相パートの CRS を発現した被験者では，その最悪重症度が高いほど IL-10，IFN-γ，TNF-α 及び IL-6 が多く誘導される傾向がみられた。第 II 相パートの CRS を発現した被験者では，その最悪重症度が高いほど IFN-γ 及び IL-6 が多く誘導される傾向がみられた。いずれのパートでも，CRS の最悪重症度と IFN-γ，TNF-α，IL-6，IL-10 及び IL-2Rα の最大倍率変化との間に明らかな相関はみられなかった（5.3.5.2.2 CSR Section 4.4.5.1，5.3.5.1）。

(2) T 細胞活性化と CRS の関連性

1) MajesTEC-1 試験（単剤療法，海外第 I/II 相試験）

併合 RP2D 集団のうち，CRS を発現した被験者で CD4+T 細胞の CD38，TIM-3 及び LAG-3 が多く誘導される傾向がみられたが，CD8+又は CD4+T 細胞の CD25，CD38，HLA-DR，LAG-3，PD-1 又は TIM-3 の最大倍率変化との間に明らかな相関はみられなかった（5.3.5.2.1-1 CSR Section 4.4.5.2）。

2) MMY1002 試験（単剤療法，国内第 I/II 相試験）

T 細胞活性化と CRS の関連性の検討は実施していない。

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1 内因性要因

MMY1002 試験では，例数が限られることから部分集団解析を実施しなかった。本項では，MajesTEC-1 試験での部分集団解析の結果を示す。

年齢，性別，人種，腎機能，肝機能，骨髄中形質細胞割合による部分集団での有害事象の発現割合を表 2.7.4-付録-53 に示す。

2.7.4.5.1.1 年齢

併合 RP2D 集団（165 例）では，年齢区分によらず全ての被験者で有害事象が認められた。

65 歳未満（86 例），65 歳以上 75 歳未満（55 例）及び 75 歳以上（24 例）の被験者での有害事象の発現割合は，CRS がそれぞれ 74.4%，69.1%及び 66.7%，ICANS がそれぞれ 2.3%，1.8%及び 4.2%，「感染症」がそれぞれ 65.1%，60.0%及び 62.5%，「血液およびリンパ系障害」がそれぞれ 87.2%，90.9%及び 91.7%であった（5.3.5.3.1 ISS TSFAE02A2）。Grade 3 又は 4 の有害事象の発現割合は，65 歳未満の被験者 95.3%，65 歳以上 75 歳未満の被験者 90.9%及び 75 歳以上の被験者 83.3%であった（5.3.5.3.1 ISS TSFAE05B2）。重篤な有害事象の発現割合は，65 歳未満の被験者 54.7%，65 歳以上 75 歳未満の被験者 50.9%及び 75 歳以上の被験者 54.2%で，年齢区分によらず「感染症」が最も多く，その発現割合はそれぞれ 29.1%，29.1%及び 33.3%であった（5.3.5.3.1 ISS TSFAE03B2）。

2.7.4.5.1.2 性別

併合 RP2D 集団（165 例）では，性別によらず全ての被験者で有害事象が認められた。

男性（96 例）及び女性（69 例）での有害事象の発現割合は，CRS がそれぞれ 71.9%及び 71.0%，ICANS がそれぞれ 1.0%及び 4.3%，「感染症」がそれぞれ 62.5%及び 63.8%，「血液およびリンパ系障害」がそれぞれ 90.6%及び 87.0%であった（5.3.5.3.1 ISS TSFAE02B）。Grade 3 又は 4 の有害事象の発現割合は，男性 96.9%，女性 85.5%であった（5.3.5.3.1 ISS TSFAE05C）。重

篤な有害事象の発現割合は，男性 52.1%，女性 55.1%で，性別によらず「感染症」が最も多く，その発現割合はそれぞれ 28.1%及び 31.9%であった（5.3.5.3.1 ISS TSFAE03C）。

2.7.4.5.1.3 人種

併合 RP2D 集団（165 例）では，人種によらず全ての被験者で有害事象が認められた。

白人（134 例），黒人／アフリカ系アメリカ人（21 例）及びその他の人種（10 例）での有害事象の発現割合は，CRS がそれぞれ 70.9%，71.4%及び 80.0%，ICANS がそれぞれ 1.5%，4.8%及び 10.0%，「感染症」がそれぞれ 66.4%，42.9%及び 60.0%，「血液およびリンパ系障害」がそれぞれ 88.8%，90.5%及び 90.0%であった（5.3.5.3.1 ISS TSFAE02C）。Grade 3 又は 4 の有害事象の発現割合は，白人 93.3%，黒人／アフリカ系アメリカ人 85.7%及びその他の人種 90.0%であった（5.3.5.3.1 ISS TSFAE05D）。重篤な有害事象の発現割合は，白人 56.0%，黒人／アフリカ系アメリカ人 38.1%及びその他の人種 50.0%で，重篤な有害事象のうち「感染症」の発現割合はそれぞれ 32.8%，9.5%及び 30.0%で，人種によらず多かった（5.3.5.3.1 ISS TSFAE03D）。

2.7.4.5.1.4 腎機能

併合 RP2D 集団（165 例）では，腎機能区分によらず全ての被験者で有害事象が認められた。

ベースライン時の eGFR が 30 mL/min/1.73 m^2 未満の被験者（1 例），30 以上 60 mL/min/1.73 m^2 未満の被験者（43 例），60 以上 90 mL/min/1.73 m^2 未満の被験者（73 例）及び 90 mL/min/1.73 m^2 以上の被験者（48 例）での有害事象の発現割合は，CRS がそれぞれ 100.0%，72.1%，71.2%及び 70.8%，ICANS がそれぞれ 0%，2.3%，1.4%及び 4.2%，「感染症」がそれぞれ 100.0%，60.5%，61.6%及び 66.7%%，「血液およびリンパ系障害」がそれぞれ 100.0%，90.7%，90.4%及び 85.4%であった（5.3.5.3.1 ISS TSFAE02D）。Grade 3 又は 4 の有害事象の発現割合は，ベースライン時の eGFR が 30 mL/min/1.73 m^2 未満の被験者で 100.0%，30 以上 60 mL/min/1.73 m^2 未満の被験者で 90.7%，60 以上 90 mL/min/1.73 m^2 未満の被験者で 91.8%及び 90 mL/min/1.73 m^2 以上の被験者で 93.8%であった（5.3.5.3.1 ISS TSFAE05E）。重篤な有害事象の発現割合は，ベースライン時の eGFR が 30 mL/min/1.73 m^2 未満の被験者 100.0%，30 以上 60 mL/min/1.73 m^2 未満の被験者 65.1%，60 以上 90 mL/min/1.73 m^2 未満の被験者 46.6%及び 90 mL/min/1.73 m^2 以上の被験者 52.1%で，腎機能区分によらず「感染症」が最も多くその発現割合はそれぞれ 100.0%，23.3%，31.5%及び 31.3%であった（5.3.5.3.1 ISS TSFAE03E）。

2.7.4.5.1.5 肝機能

併合 RP2D 集団（165 例）では，肝機能区分によらず全ての被験者で有害事象が認められた。

ベースライン時の肝機能が正常な被験者（143 例）及び肝機能に障害を有する被験者（22 例）での有害事象の発現割合は，CRS がそれぞれ 73.4%及び 59.1%，ICANS がそれぞれ 0.7%及び 13.6%，「感染症」がそれぞれ 62.9%及び 63.6%，「血液およびリンパ系障害」がそれぞれ 87.4%及び 100.0%であった（5.3.5.3.1 ISS TSFAE02E）。Grade 3 又は 4 の有害事象の発現割合は，ベースライン時の肝機能が正常な被験者で 90.9%，肝機能に障害を有する被験者で 100.0%であった（5.3.5.3.1 ISS TSFAE05F）。重篤な有害事象の発現割合は，ベースライン時の肝機能が正常な被

験者で 51.7%，肝機能に障害を有する被験者で 63.6%であり，肝機能区分によらず「感染症」が最も多く，その発現割合はそれぞれ 29.4%及び 31.8%であった（5.3.5.3.1 ISS TSFAE03F）。

2.7.4.5.1.6 骨髄中形質細胞割合

併合 RP2D 集団（165 例）では，ベースライン時の骨髄中形質細胞割合によらず全ての被験者で有害事象が認められた。

ベースライン時の骨髄中形質細胞割合が 30%以下の被験者（111 例），30%超 60%未満の被験者（31 例）及び 60%以上の被験者（18 例）での有害事象の発現割合は，CRS がそれぞれ 73.0%，74.2%及び 55.6%，ICANS がそれぞれ 1.8%，3.2%及び 5.6%，「感染症」がそれぞれ 62.2%，74.2%及び 50.0%，「血液およびリンパ系障害」がそれぞれ 87.4%，90.3%及び 100.0%であった（5.3.5.3.1 ISS TSFAE02F）。Grade 3 又は 4 の有害事象の発現割合は，ベースライン時の骨髄中形質細胞割合が 30%以下の被験者 91.9%，30%超 60%未満の被験者 90.3%及び 60%以上の被験者 100.0%であった（5.3.5.3.1 ISS TSFAE05G）。重篤な有害事象の発現割合は，ベースライン時の骨髄中形質細胞割合が 30%以下の被験者 50.5%，30%超 60%未満の被験者 58.1%及び 60%以上の被験者 66.7%で，ベースライン時の骨髄中形質細胞割合によらず「感染症」が最も多く，その発現割合はそれぞれ 30.6%，25.8%及び 33.3%であった（5.3.5.3.1 ISS TSFAE03G）。

2.7.4.5.2 外因性要因

いずれの試験でも外因性要因による安全性への影響を評価していない。

2.7.4.5.3 薬物相互作用

本薬の薬物相互作用を評価する試験は実施していない。

2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用

妊娠及び授乳中の女性は本薬を投与する試験の対象から除外された。MajesTEC-1 試験及び MMY1002 試験で妊娠又は授乳中の症例は報告されていない。また，生殖発生毒性試験は実施していない。

ヒト IgG は，妊娠初期以降は胎盤を通過することが知られており，本薬が胎児に移行する可能性があるため，本薬の妊娠中又は妊娠している可能性のある女性への投与は推奨されない。また，妊娠する可能性のある女性には，本薬の投与中及び投与終了後から 5 カ月間は適切な避妊を行うよう指導する。男性は，本薬投与中及び投与終了後 3 カ月間は適切な避妊を行うよう指導する。

本薬のヒト又は動物の乳汁中への移行，本薬が授乳中の乳児又は乳汁分泌に及ぼす影響に関するデータは得られていない。授乳中の乳児に本薬の重篤な副作用が発現する可能性があるため，本薬投与中及び投与終了後 5 カ月間は，授乳しないことが推奨される。

2.7.4.5.5 過量投与

本薬の過量投与による症状や後遺症に関するデータは得られていない。

MajesTEC-1 試験（第 I 相パート）で MTD は決定されていない。また，最高用量 6 mg/kg SC 投与までの忍容性は確認されており，臨床試験で明らかな懸念は認められていない。

2.7.4.5.6 薬物乱用

本薬は医療機関で患者に投与され，医療提供者の管理下に置かれるため，薬物乱用は起こらないと考えられる。

2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象

本薬の離脱症状及び反跳現象を評価する試験は実施していない。

2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

本薬の自動車運転及び機械操作に対する影響，並びに精神機能の障害を検討する臨床試験は実施していない。本薬の投与により，意識レベルの低下を引き起こす神経系事象が生じる可能性があるため，step-up 投与中及び初回目標用量投与後 48 時間まで，並びに新たな神経学的症状があらわれている間は，自動車の運転及び危険を伴う機械の操作に従事させないように注意する。

2.7.4.6 第 I 相パートでの安全性

2.7.4.6.1 MajesTEC-1 試験（単剤療法，海外第 I/II 相試験）

第 I 相パートの詳細は 2.7.6.1 及び治験総括報告書（5.3.5.2.1-1 CSR Section 5）に示した。

第 I 相パートの全投与解析対象集団は 177 例［IV 投与コホート：84 例，SC 投与コホート：93 例（RP2D コホートの 40 例を含む）］であった（図 2.7.4-1）。

主解析 CCO 時点で，177 例の追跡期間の中央値（範囲）は 17.314（0.39～45.90）カ月であり，投与経路別では SC 投与コホートで 12.583（0.39～24.90）カ月，IV 投与コホートで 21.421（0.62～45.90）カ月であった（5.3.5.2.1-1 CSR TSIFU01PH1）。

DLT は，IV 投与コホートで step-up 投与時（step-up 用量：0.02 mg/kg）及び目標用量 0.18 mg/kg の初回投与時に，それぞれ譫妄及び血小板減少症（いずれも Grade 4）が各 1 例に認められた（5.3.5.3.1 ISS LSFAE01）。DLT はいずれも消失した。IV 投与コホートは 0.72 mg/kg まで用量を漸増したが，MTD には達しなかった。SC 投与コホートでは，最高用量 6 mg/kg まで DLT は認められず，MTD には達しなかった。

第 I 相パートの有害事象の概要を表 2.7.4-付録-54 に，全ての有害事象及び治験薬と関連性がある有害事象を表 2.7.6.1-4 に，死亡の一覧を 5.3.5.2.1-1 CSR LSFDTH01PH1 に，重篤な有害事象の一覧を 5.3.7.3.1 LSFAE02PH1 に示した。

第 I 相パートの SC 投与コホート（93 例）では，全ての被験者に有害事象が認められ，Grade 3 の有害事象は 33 例（35.5%）に，Grade 4 の有害事象は 42 例（45.2%）に認められた。Grade 5 の

有害事象は 4 例（4.3%）に認められ，このうち 3 例の死亡の主因が有害事象［全身健康状態悪化，骨髄異形成症候群及び敗血症が各 1 例（1.1%）］であった（5.3.5.2.1-1 CSR Table 71）。重篤な有害事象は 47 例（50.5%），本薬の投与中止に至った有害事象は 3 例（3.2%）に認められた。

安全性プロファイルは投与経路及び用量コホートによらずおおむね同様であり，高い ORR が認められた用量コホートにおいても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（5.3.5.2.1-1 CSR Section 5.3.5）。

2.7.4.6.2 MMY1002 試験（単剤療法，国内第 I/II 相試験）

第 I 相パートの全投与解析対象集団は 14 例（0.72 mg/kg：5 例，1.5 mg/kg：5 例，3 mg/kg：4 例）であった。日本人の再発又は難治性の MM 患者において，DLT は最高用量 3 mg/kg まで認められなかった。第 I 相パートのいずれの用量コホートでも，死亡に至った有害事象及び本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

第 I 相パートの有害事象の概要を表 2.7.4-付録-55 に，全ての有害事象及び治験薬と関連性がある有害事象を表 2.7.6.2-1 に，重篤な有害事象の一覧を 5.3.7.3.3 LSFAE02PH1 に示した。

第 I 相パート 0.72 mg/kg

5 例に本薬が投与され，全例が忍容性評価可能であった。2 例以上に認められた有害事象は，発熱（4 例），CRS，好中球減少症，リンパ球減少症，悪心，頭痛及び高血糖（各 2 例）であった。Grade 3 又は 4 の有害事象は，好中球減少症，リンパ球減少症及び高血糖が各 2 例，貧血，COVID-19 肺炎，低ナトリウム血症及び器質化肺炎が各 1 例に認められた（5.3.5.2.2 CSR TSFAE02PH1）。CRS は 5 例中 2 例に認められ，いずれも Grade 1 であった（5.3.5.2.2 CSR TSFAE11PH1）。ICANS が認められた被験者はいなかった（5.3.5.2.2 CSR TSFAE14PH1）。Grade 3 又は 4 の感染症（COVID-19 肺炎）が 1 例に認められた（5.3.5.2.2 CSR TSFAE23PH1）。

第 I 相パート 1.5 mg/kg

5 例に本薬が投与され，全例が忍容性評価可能であった。2 例以上に認められた有害事象は，好中球減少症（4 例），発熱及び CRS（各 3 例），貧血，リンパ球減少症，足部白癬，低 γ グロブリン血症及び不眠症（各 2 例）であった。Grade 3 又は 4 の有害事象は，好中球減少症が 4 例，リンパ球減少症が 2 例，白血球減少症，貧血，過角化，失神及びリパーゼ増加が各 1 例に認められた。CRS は 5 例中 3 例に認められ，Grade 4（アラニンアミノトランスフェラーゼ増加）1 例を除き，いずれも Grade 1 又は 2 であった。ICANS 及び Grade 3 又は 4 の感染症が認められた被験者はいなかった。

第 I 相パート 3.0 mg/kg

4 例に本薬が投与され，全例が忍容性評価可能であった。2 例以上に認められた有害事象は，好中球減少症（4 例），CRS（3 例），貧血及び高血糖（2 例）であった。Grade 3 又は 4 の有害事象は，好中球減少症が 4 例，貧血，下痢及び敗血症が各 1 例に認められた。CRS は 4 例中 3 例に認められ，いずれも Grade 1 であった。ICANS が認められた被験者はいなかった。Grade 3 又は 4 の感染症（敗血症）が 1 例に認められた。

2.7.4.7 市販後データ

本薬は再発又は難治性の MM を適応として 2022 年 8 月に EU，同年 10 月に米国で承認された。本薬の国際誕生日（2022 年 8 月 23 日）から，PBRER／PSUR のデータベースロック（2024 年 2 月 22 日）までに報告された重篤な副作用の一覧を【5.3.6.2】Appendix 2.2 に示した。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までに，累計およそ 1,561 人が臨床試験で本薬が投与された。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までの累計出荷量（18,256,280 mg）に基づく市販後の本薬の推定曝露は 3,597 人年であった。市販後データから，本薬のベネフィットリスクプロファイルに影響を及ぼすような安全性及び有効性の新たなデータは得られていない。

参考文献

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 neurological toxicity associated with immune effector cells. Biol Blood Marrow Transplant. 2019;25(4):625-638.

2.7.4.8 付録

表 2.7.4-付録-1 Study Disposition; All Treated Analysis Set (Study 64007957MMY1001; Pivotal RP2D)

表 2.7.4-付録-2 Summary of Study Duration of Follow-up; All Treated Analysis Set (Study 64007957MMY1001; Pivotal RP2D)

表 2.7.4-付録-3 Study Disposition; All Treated Analysis Set (Study 64007957MMY1002; Phase 2)

表 2.7.4-付録-4 Summary of Study Duration of Follow-up; All Treated Analysis Set (Study 64007957MMY1002; RP2D)

表 2.7.4-付録-5 Treatment Disposition; All Treated Analysis Set (Study 64007957MMY1001; Pivotal RP2D)

表 2.7.4-付録-6 Treatment Disposition; All Treated Analysis Set (Study 64007957MMY1002; RP2D)

表 2.7.4-付録-7 Summary of Duration of Study Drug and Dose Intensity; All Treated Analysis Set (Study 64007957MMY1001; Pivotal RP2D)

表 2.7.4-付録-8 Summary of Exposure to Study Treatment; All Treated Analysis Set (Study 64007957MMY1002; RP2D)

表 2.7.4-付録-9 Summary of Treatment Cycle Delays, Incidence and Reason for Dose Modification; All Treated Analysis Set (Study 64007957MMY1001; Pivotal RP2D)

表 2.7.4-付録-10 Incidence and Reason for Study Treatment Modification; All Treated Analysis Set (Study 64007957MMY1002; RP2D)

表 2.7.4-付録-11 Summary of Demographics and Baseline Characteristics; All Treated Analysis Set (Study 64007957MMY1001; Pivotal RP2D)

表 2.7.4-付録-12 Summary of Baseline Disease Characteristics; All Treated Analysis Set (Study 64007957MMY1001; Pivotal RP2D)

表 2.7.4-付録-13 Summary of Prior Therapies for Multiple Myeloma; All Treated Analysis Set (Study 64007957MMY1001; Pivotal RP2D)

表 2.7.4-付録-14 Summary of Refractory Status to Prior Multiple Myeloma Therapy; All Treated Analysis Set (Study 64007957MMY1001; Pivotal RP2D)

表 2.7.4-付録-15 Summary of Demographics and Baseline Characteristics; All Treated Analysis Set (Study 64007957MMY1002; RP2D)

表 2.7.4-付録-16 Summary of Baseline Disease Characteristics; All Treated Analysis Set (Study 64007957MMY1002; RP2D)

表 2.7.4-付録-17 Summary of Prior Therapies for Multiple Myeloma; All Treated Analysis Set (Study 64007957MMY1002; RP2D)

表 2.7.4-付録-18 Summary of Refractory Status to Prior Multiple Myeloma Therapy; All Treated Analysis Set (Study 64007957MMY1002; RP2D)

表 2.7.4-付録-19 Most common (At Least 5% in Total) Grade 3 or 4 Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term; All Treated Analysis Set (Study 64007957MMY1001; Pivotal RP2D)

表 2.7.4-付録-20 Summary of Deaths and Cause of Death; All Treated Analysis Set (Study 64007957MMY1001; Pivotal RP2D)

表 2.7.4-付録-21 Summary of Deaths and Cause of Death; All Treated Analysis Set (Study 64007957MMY1002; RP2D)

表 2.7.4-付録-22 Most common (At Least 2% in Total) Treatment-emergent Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term; All Treated Analysis Set (Study 64007957MMY1001; Pivotal RP2D)

表 2.7.4-付録-23 Number of Subjects With Treatment-emergent Serious Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Toxicity Grade 3 or 4; All Treated Analysis Set (Study 64007957MMY1002; RP2D)

表 2.7.4-付録-24 Summary of Treatment-emergent Cytokine Release Syndrome (CRS) Events; All Treated Analysis Set (Study 64007957MMY1001; Pivotal RP2D)

表 2.7.4-付録-25 Summary of Treatment-emergent Cytokine Release Syndrome (CRS) Events; All Treated Analysis Set (Study 64007957MMY1002; RP2D)

表 2.7.4-付録-26 Number of Subjects With Treatment-emergent Symptoms of Cytokine Release Syndrome (CRS) by System Organ Class and Preferred Term; All Treated Analysis Set (Study 64007957MMY1001; Pivotal RP2D)

表 2.7.4-付録-27 Number of Subjects With Treatment-emergent Symptom of CRS by System Organ Class and Preferred Term; All Treated Analysis Set (Study 64007957MMY1002; RP2D)

表 2.7.4-付録-28 Summary of Treatment-emergent Neurotoxicity Events; All Treated Analysis Set (Study 64007957MMY1001; Pivotal RP2D)

表 2.7.4-付録-29 Summary of Treatment-emergent Neurotoxicities; All Treated Analysis Set (Study 64007957MMY1002; RP2D)

表 2.7.4-付録-30 Summary of Treatment-emergent Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome (ICANS); All Treated Analysis Set (Study 64007957MMY1001; Pivotal RP2D)

表 2.7.4-付録-31 Number of Subjects With Treatment-emergent Immune Effector Cell-associated Neurotoxicity Syndrome (ICANS) Events by System Organ Class and Preferred Term; All Treated Analysis Set (Study 64007957MMY1002; RP2D)

表 2.7.4-付録-32 Summary of Treatment-emergent Systemic Administration Related Reaction (sARR) Events; All Treated Analysis Set (Study 64007957MMY1001; Pivotal RP2D)

表 2.7.4-付録-33 Number of Subjects With Treatment-emergent Systemic Administration-related Reactions (sARR) by System Organ Class, Preferred Term and Toxicity Grade 3 or 4; All Treated Analysis Set (Study 64007957MMY1002; RP2D)

表 2.7.4-付録-34 Summary of Treatment-emergent Injection Site Reactions (ISR) Events; All Treated Analysis Set (Study 64007957MMY1001; Pivotal RP2D)

表 2.7.4-付録-35 Summary of Treatment-emergent Injection Site Reactions; All Treated Analysis Set (Study 64007957MMY1002; RP2D)

表 2.7.4-付録-36 Summary of Treatment-emergent Hypogammaglobulinemia Adverse Events and Immunoglobulin G (mg/dL) Laboratory Values; All Treated Analysis Set (Study 64007957MMY1001; Pivotal RP2D)

表 2.7.4-付録-37 Summary of Treatment-emergent Hypogammaglobulinemia Adverse Events and Immunoglobulin G (mg/dL) Laboratory Values; All Treated Analysis Set (Study 64007957MMY1002; RP2D)

表 2.7.4-付録-38 Overall Summary of COVID-19; All Treated Analysis Set (Study 64007957MMY1001; Pivotal RP2D)

表 2.7.4-付録-39 Number of Subjects with Treatment-emergent Opportunistic Infections by System Organ Class, Preferred Term; All Treated Analysis Set (Study 64007957MMY1001; Pivotal RP2D)

表 2.7.4-付録-40 Number of Subjects With Treatment-emergent Opportunistic Infections by System Organ Class and Preferred Term; All Treated Analysis Set (Study 64007957MMY1002; RP2D)

表 2.7.4-付録-41 Overall Summary of Treatment-emergent Adverse Events; All Treated Analysis Set (Study 64007957MMY1001; Pivotal RP2D)

表 2.7.4-付録-42 Summary of subjects without Treatment-emergent Cytokine Release Syndrome (CRS) Events Occurring After Specified Dosing Intervals; All Treated Analysis Set (Study 64007957MMY1001; Pivotal RP2D)

表 2.7.4-付録-43 Overall Summary of Treatment-emergent Adverse Events; All Treated Analysis Set (Study 64007957MMY1001; Cohort C)

表 2.7.4-付録-44 Most Common (At Least 10% in Total) Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Worst Toxicity Grade 3 or Higher; All Treated Analysis Set (Study 64007957MMY1001; Cohort C)

表 2.7.4-付録-45 Summary of Treatment-emergent Cytokine Release Syndrome (CRS) Events; All Treated Analysis Set (Study 64007957MMY1001; Cohort C)

表 2.7.4-付録-46 Number of Subjects With Treatment-emergent Symptoms of Cytokine Release Syndrome (CRS) by System Organ Class, Preferred Term, and Maximum Toxicity Grade; All Treated Analysis Set (Study 64007957MMY1001; Cohort C)

表 2.7.4-付録-47 Summary of Treatment-emergent Neurotoxicity Events; All Treated Analysis Set (Study 64007957MMY1001; Cohort C)

表 2.7.4-付録-48 Summary of Treatment-emergent Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome (ICANS); All Treated Analysis Set (Study 64007957MMY1001; Cohort C)

表 2.7.4-付録-49 Number of Subjects With Treatment-emergent Symptoms of ICANS by System Organ Class, Preferred Term, and Maximum Toxicity Grade; All Treated Analysis Set (Study 64007957MMY1001; Cohort C)

表 2.7.4-付録-50 Number of Subjects With Treatment-emergent Cytopenic Adverse Events by MedDRA Preferred Term, and Maximum Toxicity Grade of 3 or higher; All Treated Analysis Set (Study 64007957MMY1001; Cohort C)

表 2.7.4-付録-51 Number of Subjects With Treatment-emergent Infections and Infestations by System Organ Class, Preferred Term, and Worst Toxicity Grade of 3 or Higher; All Treated Analysis Set (Study 64007957MMY1001; Cohort C)

表 2.7.4-付録-52 Number of Subjects with Treatment-emergent Opportunistic Infections by System Organ Class, Preferred Term; All Treated Analysis Set (Study 64007957MMY1001; Cohort C)

表 2.7.4-付録-53 Subgroup Analyses on Overview of Treatment-Emergent Adverse Events; All Treated Analysis Set (Study 64007957MMY1001)

表 2.7.4-付録-54 Overall Summary of Treatment-emergent Adverse Events; All Treated Analysis Set (Study 64007957MMY1001; Phase 1)

表 2.7.4-付録-55 Overall Summary of Treatment-emergent Adverse Events; All Treated Analysis Set (Study 64007957MMY1002; Phase 1)

表 2.7.4-付録-56 Number of Subjects With 1 or More Treatment-emergent Adverse Events Related to Teclistamab Treatment by MedDRA System-Organ Class and Preferred Term; Safety Population (Studies MMY1001, and MMY1002)

図 2.7.4-付録-1 Percentage of Subjects with 1 or More Grade 3 or Higher Treatment-emergent Infections and Infestations (New Onsets) by Event Onset Time; All Treated Analysis Set (Study 64007957MMY1001; Pivotal RP2D)

図 2.7.4-付録-2 Mean (+/- SE) Values for Neutrophils (×10^9/L) Over Time; All Treated Analysis Set (Study 64007957MMY1001; Pivotal RP2D)

図 2.7.4-付録-3 Mean (+/- SE) Values for Platelets (×10^9/L) Over Time; All Treated Analysis Set (Study 64007957MMY1001; Pivotal RP2D)

図 2.7.4-付録-4 Mean (+/- SE) Values for Hemoglobin (g/L) Over Time; All Treated Analysis Set (Study 64007957MMY1001; Pivotal RP2D)

図 2.7.4-付録-5 Mean (+/- SE) Values for Lymphocytes (×10^9/L) Over Time; All Treated Analysis Set (Study 64007957MMY1001; Pivotal RP2D)

図 2.7.4-付録-6 Mean (+/- SE) Values for WBC (×10^9/L) Over Time; All Treated Analysis Set (Study 64007957MMY1001; Pivotal RP2D)

図 2.7.4-付録-7 Mean (+/- SE) Values for Neutrophils (×10^9/L) Over Time; All Treated Analysis Set (Study 64007957MMY1002; Phase 2)

図 2.7.4-付録-8 Mean (+/- SE) Values for Platelets (×10^9/L) Over Time; All Treated Analysis Set (Study 64007957MMY1002; Phase 2)

図 2.7.4-付録-9 Mean (+/- SE) Values for Hemoglobin (g/L) Over Time; All Treated Analysis Set (Study 64007957MMY1002; Phase 2)

図 2.7.4-付録-10 Mean (+/- SE) Values for Lymphocytes (×10^9/L) Over Time; All Treated Analysis Set (Study 64007957MMY1002; Phase 2)

図 2.7.4-付録-11 Mean (+/- SE) Values for Leukocytes (×10^9/L) Over Time; All Treated Analysis Set (Study 64007957MMY1002; Phase 2)

図 2.7.4-付録-12 Mean (+/- SE) Values for AST (U/L) Over Time; All Treated Analysis Set (Study 64007957MMY1001; Pivotal RP2D)

図 2.7.4-付録-13 Mean (+/- SE) Values for ALT (U/L) Over Time; All Treated Analysis Set (Study 64007957MMY1001; Pivotal RP2D)

図 2.7.4-付録-14 Mean (+/- SE) Values for Creatinine Clearance/eGFR (MDRD) (mL/s/1.73m^2) Over Time; All Treated Analysis Set (Study 64007957MMY1001; Pivotal RP2D)

図 2.7.4-付録-15 Mean (+/- SE) Values for Asparate Aminotransgerase (Enzyme U/L) Over Time; All Treated Analysis Set (Study 64007957MMY1002; Phase 2)

図 2.7.4-付録-16 Mean (+/- SE) Values for Aslanine Aminotransgerase (Enzyme U/L) Over Time; All Treated Analysis Set (Study 64007957MMY1002; Phase 2)

図 2.7.4-付録-17 Mean (+/- SE) Values for Creatinine Clearance/eGFR (mL/min/1.73m^2) Over Time; All Treated Analysis Set (Study 64007957MMY1002; Phase 2)

表 2.7.4-付録-1 Study Disposition; All Treated Analysis Set (Study 64007957MMY1001; Pivotal RP2D)

	RP2D		
	Phase 1	Phase 2 Cohort A	Total
Analysis set: All Treated	40	125	165
Discontinued the study	12 (30.0%)	33 (26.4%)	45 (27.3%)
Reason for discontinuation			
Death	10 (25.0%)	29 (23.2%)	39 (23.6%)
Death – COVID-19	0	7 (5.6%)	7 (4.2%)
Withdrawal by subject	2 (5.0%)	4 (3.2%)	6 (3.6%)

Key: RP2D = recommended Phase 2 dose
Note: Percentages are based on the number of all treated subjects.
[TSIDS01RP2D.RTF] [JNJ-64007957\MMY1001_P3\DBR_CSR\RE_CSR\PROD\TSIDS01RP2D.SAS] 07OCT2021, 21:43

表 2.7.4-付録-2 Summary of Study Duration of Follow-up; All Treated Analysis Set (Study 64007957MMY1001; Pivotal RP2D)

	RP2D		
	Phase 1	Phase 2 Cohort A	Total
Analysis set: All Treated	40	125	165
Duration of follow-up (months)			
N	40	125	165
Mean (SD)	10.300 (4.4698)	5.580 (2.5679)	6.724 (3.7221)
Median[a]	12.222	6.538	7.162
Range	(1.18+; 18.00)	(0.26+; 10.71)	(0.26+; 18.00)

Key: RP2D = recommended Phase 2 dose
[a] Based-on Kaplan-Meier product limit estimate.
Note: Duration of follow-up is relative to the date of the first dose (first step-up dose).
+ Denotes subjects who died.
[TSIFU01RP2D.RTF] [JNJ-64007957\MMY1001_P3\DBR_CSR\RE_CSR\PROD\TSIFU01RP2D.SAS] 07OCT2021, 21:45

表 2.7.4-付録-3 Study Disposition; All Treated Analysis Set (Study 64007957MMY1002; Phase 2)

	Phase 2 RP2D
Analysis set: All treated	26
Ongoing	20 (76.9%)
Reason for discontinuation/completion	
Death	5 (19.2%)
Withdrawal by subject	1 (3.8%)
Lost to follow-up	0
Site terminated by Sponsor	0
Study terminated by Sponsor	0
Other	0

Key: RP2D=recommended Phase 2 dose, 1500 µg/kg weekly (step-up 60/300).
Note: Percentages are calculated with the number of subjects in each treatment group as denominator.
[tsids01ph2.rtf] [jnj-64007957/mmy1002/dbr_csr/re_csr/tsids01ph2.sas] 31OCT2023, 05:43

表 2.7.4-付録-4 Summary of Study Duration of Follow-up; All Treated Analysis Set (Study 64007957MMY1002; RP2D)

	RP2D		
	Phase 1	Phase 2	Total
Analysis set: All treated	5	26	31
Duration of follow-up (months)			
N	5	26	31
Mean (SD)	13.41 (6.638)	7.03 (3.001)	8.06 (4.367)
Median[a]	16.30	7.39	7.52
Range	(1.6; 17.3)	(0.8; 12.5)	(0.8; 17.3)

Key: RP2D=recommended Phase 2 dose, 1500 µg/kg weekly (step-up 60/300).
Key: + = censored observation
[a] Based-on Kaplan-Meier product limit estimate.
Note: Duration of follow-up (months) equals the maximum of follow-up date minus the first study agent administrarion date (first step-up dose) plus 1, divided by 365.25/12.

[tsifu01ph2.rtf] [jnj-64007957/mmy1002/dbr_csr/re_csr/tsifu01ph2.sas] 30OCT2023, 01:35

表 2.7.4-付録-5 Treatment Disposition; All Treated Analysis Set (Study 64007957MMY1001; Pivotal RP2D)

	RP2D		
	Phase 1	Phase 2 Cohort A	Total
Analysis set: All Treated	40	125	165
Subjects who are still on treatment	20 (50.0%)	75 (60.0%)	95 (57.6%)
Subjects who discontinued study drug	20 (50.0%)	50 (40.0%)	70 (42.4%)
Reason for discontinuation			
Progressive disease	16 (40.0%)	29 (23.2%)	45 (27.3%)
Physician decision	3 (7.5%)	7 (5.6%)	10 (6.1%)
Death	0	9 (7.2%)	9 (5.5%)
Death - COVID-19	0	5 (4.0%)	5 (3.0%)
Subject refused further treatment[a]	1 (2.5%)	4 (3.2%)	5 (3.0%)
Adverse event	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
Adverse event - COVID-19	0	0	0

Key: RP2D = recommended Phase 2 dose
Note: Percentages are based on the number of all treated subjects.
[a] Subject refused further treatment includes 'Withdrawal by subject' from Phase 1 RP2D.

[TSIDS02RP2D.RTF] [JNJ-64007957\MMY1001_P3\DBR_CSR\RE_CSR\PROD\TSIDS02RP2D.SAS] 07OCT2021, 21:43

表 2.7.4-付録-6 Treatment Disposition; All Treated Analysis Set (Study 64007957MMY1002; RP2D)

	RP2D		
	Phase 1	Phase 2	Total
Analysis set: All treated	5	26	31
Subjects who are still on treatment	2 (40.0%)	19 (73.1%)	21 (67.7%)
Subjects who discontinued study treatment	3 (60.0%)	7 (26.9%)	10 (32.3%)
Reason for discontinuation			
Physician decision	1 (20.0%)	2 (7.7%)	3 (9.7%)
Progressive disease	2 (40.0%)	1 (3.8%)	3 (9.7%)
Death	0	2 (7.7%)	2 (6.5%)
Subject refused further study treatment	0	2 (7.7%)	2 (6.5%)
Adverse event	0	0	0
Lost to follow-up	0	0	0
Pregnancy	0	0	0
Protocol deviation	0	0	0
Site terminated by Sponsor	0	0	0

	RP2D		
	Phase 1	Phase 2	Total
Study terminated by Sponsor	0	0	0
Other	0	0	0

Key: RP2D=recommended Phase 2 dose, 1500 µg/kg weekly (step-up 60/300).
Note: Percentages are calculated with the number of subjects in each treatment group as denominator.
[tsids02ph2.rtf] [jnj-64007957/mmy1002/dbr_csr/re_csr/tsids02ph2.sas] 31OCT2023, 05:43

表 2.7.4-付録-7 Summary of Duration of Study Drug and Dose Intensity; All Treated Analysis Set (Study 64007957MMY1001; Pivotal RP2D)

	RP2D		
	Phase 1	Phase 2 Cohort A	Total
Analysis set: All Treated	40	125	165
Duration of study drug (months)			
N	40	125	165
Mean (SD)	8.029 (5.2362)	4.609 (2.9454)	5.438 (3.9039)
Median	9.084	5.749	5.947
Range	(0.23; 18.00)	(0.20; 10.15)	(0.20; 18.00)
Dose intensity (Step-up dose 1, ug/kg/day)[a]			
N	40	125	165
Mean (SD)	59.996 (0.8752)	60.530 (2.0727)	60.401 (1.8664)
Median	60.000	60.069	60.000
Range	(56.19; 61.94)	(56.25; 65.00)	(56.19; 65.00)
Dose intensity (Step-up dose 2, ug/kg/day)[a]			
N	40	125	165
Mean (SD)	300.592 (3.3328)	297.193 (12.1902)	298.017 (10.8228)
Median	300.000	299.731	300.000
Range	(294.50; 309.68)	(243.31; 326.53)	(243.31; 326.53)
Dose intensity (Step-up, ug/kg/step-up period)[b]			
N	40	125	165
Mean (SD)	360.588 (3.9025)	361.939 (30.6060)	361.611 (26.6873)
Median	360.000	360.000	360.000
Range	(353.40; 371.61)	(305.35; 636.04)	(305.35; 636.04)
Dose intensity (Cycle 1, ug/kg/week)[c]			
N	40	125	165
Mean (SD)	1433.611 (189.5022)	1378.895 (244.9961)	1392.159 (233.4016)
Median	1500.000	1468.843	1483.771
Range	(748.37; 1548.39)	(360.26; 1673.47)	(360.26; 1673.47)
Dose intensity (Cycle 2+, ug/kg/week)[c]			
N	38	101	139
Mean (SD)	1279.178 (226.0151)	1360.649 (217.5875)	1338.376 (222.1073)
Median	1343.164	1409.641	1394.231
Range	(725.81; 1544.12)	(0.00*; 1647.25)	(0.00*; 1647.25)
Dose intensity (All treatment cycles, ug/kg/week)[c]			
N	40	125	165
Mean (SD)	1276.933 (217.5021)	1355.986 (206.9911)	1336.822 (211.6597)
Median	1299.931	1403.118	1395.803
Range	(748.37; 1544.12)	(369.86; 1647.25)	(369.86; 1647.25)

	RP2D		
	Phase 1	Phase 2 Cohort A	Total
Number of doses			
N	40	125	165
Mean (SD)	29.7 (17.72)	20.0 (11.67)	22.4 (13.96)
Median	33.5	23.0	24.0
Range	(3; 59)	(3; 42)	(3; 59)

Key: RP2D = recommended Phase 2 dose
[a] Dose intensity for Step-up dose 1, (µg/kg/day) and Step-up dose 2 (µg/kg/day) are calculated using the dose of step-up received (dose 1 or 2) (µg/kg).
[b] Dose intensity for step-up (µg/kg/step-up period) is calculated as the total step-up doses received within the step-up period prior to Cycle 1 (includes repeat step-up doses prior to Cycle 1).
[c] Dose intensity (µg/kg/week) is calculated as the sum of total treatment doses (µg/kg) received (excluding Step-up doses prior to Cycle 1, any Step-up doses that were received after Cycle 1 are considered) divided by the protocol specified cycle length in weeks on teclistamab after step-up dosing period.
* 1 subject did not initiate cycle 2 and onwards. However this subject was recorded as dose skip for an actual dose discontinuation on cycle 2 day 1 and thus was included in the calculation.

[TSIEX02RP2D.RTF] [JNJ-64007957\MMY1001_P3\DBR_CSR\RE_CSR\PROD\TSIEX02RP2D.SAS] 10NOV2021, 14:26

表 2.7.4-付録-8 Summary of Exposure to Study Treatment; All Treated Analysis Set (Study 64007957MMY1002; RP2D)

	RP2D		
	Phase 1	Phase 2	Total
Analysis set: All treated	5	26	31
Duration of study treatment (months)[a]			
N	5	26	31
Mean (SD)	13.004 (6.7808)	6.290 (3.5752)	7.373 (4.8044)
Median	15.704	6.193	6.735
Range	(0.99; 17.28)	(0.03; 12.45)	(0.03; 17.28)
Cumulative dose (µg/kg)			
N	5	26	31
Mean (SD)	79906.468 (41808.1353)	34284.463 (18680.4934)	41642.851 (28544.7112)
Median	93048.790	38409.720	38923.710
Range	(6146.15; 108878.81)	(60.80; 68563.31)	(60.80; 108878.81)
Dose intensity, step-up dose 1 (µg/kg/day)[b]			
N	5	26	31
Mean (SD)	60.292 (0.6153)	60.065 (0.3511)	60.102 (0.4005)
Median	60.370	60.000	60.000
Range	(59.59; 61.18)	(59.48; 60.80)	(59.48; 61.18)
Dose intensity, step-up dose 2 (µg/kg/day)[b]			
N	5	25	30
Mean (SD)	302.202 (8.0049)	304.359 (5.7490)	304.000 (6.0712)
Median	303.730	302.260	302.350
Range	(290.11; 311.17)	(295.08; 316.95)	(290.11; 316.95)
Dose intensity, step-up doses (µg/kg/day)[b,e]			
N	5	26	31
Mean (SD)	181.247 (4.1134)	177.586 (23.9744)	178.176 (21.9797)
Median	182.455	180.983	180.985
Range	(174.85; 185.51)	(60.80; 188.34)	(60.80; 188.34)
Dose intensity, target doses (µg/kg/week)[c]			
N	5	25	30
Mean (SD)	1439.504 (59.2303)	1330.931 (162.8001)	1349.026 (155.2799)
Median	1449.113	1306.833	1360.582
Range	(1347.81; 1507.05)	(955.59; 1552.06)	(955.59; 1552.06)

	RP2D		
	Phase 1	Phase 2	Total
Relative dose intensity, step-up dose 1 (%)[d]			
N	5	26	31
Mean (SD)	100.487 (1.0255)	100.108 (0.5852)	100.169 (0.6675)
Median	100.617	100.000	100.000
Range	(99.32; 101.97)	(99.13; 101.33)	(99.13; 101.97)
Relative dose intensity, step-up dose 2 (%)[d]			
N	5	25	30
Mean (SD)	100.734 (2.6683)	101.453 (1.9163)	101.333 (2.0237)
Median	101.243	100.753	100.783
Range	(96.70; 103.72)	(98.36; 105.65)	(96.70; 105.65)
Relative dose intensity, step-up doses (%)[d,e]			
N	5	26	31
Mean (SD)	100.693 (2.2852)	105.088 (19.2516)	104.379 (17.6706)
Median	101.364	100.842	100.922
Range	(97.14; 103.06)	(98.66; 199.20)	(97.14; 199.20)
Relative dose intensity, target doses (%)[d]			
N	5	25	30
Mean (SD)	97.6 (3.44)	91.4 (9.72)	92.4 (9.24)
Median	96.6	94.5	95.0
Range	(95; 103)	(70; 103)	(70; 103)

Key: RP2D=recommended Phase 2 dose, 1500 µg/kg weekly (step-up 60/300).
[a] Duration of study agent is defined as (date of last dose of study agent administration - date of first dose of study agent+1)/30.4375.
[b] Calculated as the sum of specific step-up doses (ug/kg) received divided by the number of days in corresponded step-up dose period on teclistamab.
[c] Calculated as the sum of total target doses (ug/kg) received divided by the protocol specified cycle length in weeks on teclistamab after step-up.
[d] Defined as the ratio of total dose actually received and total planned dose at the specific dosing period.
[e] Repeat step-up doses that were repeated within the step-up period prior to Cycle 1 are considered.

[tsiex02ph2.rtf] [jnj-64007957/mmy1002/dbr_csr/re_csr/tsiex02ph2.sas] 30OCT2023, 01:35

表 2.7.4-付録-9 Summary of Treatment Cycle Delays, Incidence and Reason for Dose Modification; All Treated Analysis Set (Study 64007957MMY1001; Pivotal RP2D)

	RP2D		
	Phase 1	Phase 2 Cohort A	Total
Analysis set: All Treated	40	125	165
Subjects with cycle delays	24 (60.0%)	48 (38.4%)	72 (43.6%)
Reason for cycle delays			
Adverse event	19 (47.5%)	45 (36.0%)	64 (38.8%)
Adverse event - COVID-19	3 (7.5%)	3 (2.4%)	6 (3.6%)
Other	6 (15.0%)	10 (8.0%)	16 (9.7%)
Other - COVID-19	3 (7.5%)	3 (2.4%)	6 (3.6%)
Subjects with dose delays	3 (7.5%)	20 (16.0%)	23 (13.9%)
Reason for delays			
Adverse event	3 (7.5%)	18 (14.4%)	21 (12.7%)
Adverse event - COVID-19	0	0	0
Other	0	4 (3.2%)	4 (2.4%)
Other - COVID-19 related	0	0	0

	RP2D		
	Phase 1	Phase 2 Cohort A	Total
Subjects with dose skipped	24 (60.0%)	76 (60.8%)	100 (60.6%)
Reason for skipping			
Adverse event	19 (47.5%)	68 (54.4%)	87 (52.7%)
Adverse event - COVID-19	2 (5.0%)	6 (4.8%)	8 (4.8%)
Other	10 (25.0%)	16 (12.8%)	26 (15.8%)
Other - COVID-19 related	4 (10.0%)	8 (6.4%)	12 (7.3%)
Subjects with dose reduced[a]	0	0	0
Reason for reduction			
Adverse event	0	0	0
Adverse event - COVID-19	0	0	0
Other	0	0	0
Other - COVID-19 related	0	0	0

Key: RP2D = recommended Phase 2 dose
[a] Repeat step-up doses were excluded for dose reduced.

[TSIEX03RP2D.RTF] [JNJ-64007957\MMY1001_P3\DBR_CSR\RE_CSR\PROD\TSIEX03RP2D.SAS] 07OCT2021, 08:07

表 2.7.4-付録-10 Incidence and Reason for Study Treatment Modification; All Treated Analysis Set (Study 64007957MMY1002; RP2D)

	RP2D		
	Phase 1	Phase 2	Total
Analysis set: All treated	5	26	31
Subjects with cycle delays	3 (60.0%)	17 (65.4%)	20 (64.5%)
Reason for cycle delays			
Adverse event	3 (60.0%)	17 (65.4%)	20 (64.5%)
Adverse event - COVID-19	0	0	0
Other	1 (20.0%)	0	1 (3.2%)
Other - COVID-19 related	0	0	0
Subjects with dose delays	1 (20.0%)	5 (19.2%)	6 (19.4%)
Reason for delays			
Adverse event	1 (20.0%)	5 (19.2%)	6 (19.4%)
Adverse event - COVID-19	0	0	0
Other	0	0	0
Other - COVID-19 related	0	0	0
Subjects with dose skipped[b]	2 (40.0%)	19 (73.1%)	21 (67.7%)
Reason for dose skipped			
Adverse event	2 (40.0%)	18 (69.2%)	20 (64.5%)
Adverse event - COVID-19	0	0	0
Other	0	5 (19.2%)	5 (16.1%)
Other - COVID-19 related	0	0	0
Subjects with dose reduced[a]	0	0	0
Reason for reduction			
Adverse event	0	0	0
Adverse event - COVID-19	0	0	0
Other	0	0	0
Other - COVID-19 related	0	0	0

Key: RP2D=recommended Phase 2 dose, 1500 µg/kg weekly (step-up 60/300).
[a] Repeat step-up doses were excluded for dose reduced.
[b] Step-up doses and day 1 of a cycle should not be skipped.
Note: Percentages are calculated with the number of subjects in each study treatment as denominator.

[tsiex03ph2.rtf] [jnj-64007957/mmy1002/dbr_csr/re_csr/tsiex03ph2.sas] 31OCT2023, 05:57

表 2.7.4-付録-11 Summary of Demographics and Baseline Characteristics; All Treated Analysis Set (Study 64007957MMY1001; Pivotal RP2D)

	RP2D		
	Phase 1	Phase 2 Cohort A	Total
Analysis set: All Treated	40	125	165
Age, years			
N	40	125	165
Category, n (%)			
< 65 years	23 (57.5%)	63 (50.4%)	86 (52.1%)
65 - <75 years	12 (30.0%)	43 (34.4%)	55 (33.3%)
≥75 years	5 (12.5%)	19 (15.2%)	24 (14.5%)
Mean (SD)	62.4 (9.99)	64.4 (9.49)	63.9 (9.62)
Median	62.5	64.0	64.0
Range	(39; 84)	(33; 83)	(33; 84)
Sex			
N	40	125	165
Female	14 (35.0%)	55 (44.0%)	69 (41.8%)
Male	26 (65.0%)	70 (56.0%)	96 (58.2%)
Race			
N	40	125	165
Asian	0	3 (2.4%)	3 (1.8%)
Black or African American	1 (2.5%)	20 (16.0%)	21 (12.7%)
White	34 (85.0%)	100 (80.0%)	134 (81.2%)
Multiple	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
Other	1 (2.5%)	1 (0.8%)	2 (1.2%)
Not reported	4 (10.0%)	0	4 (2.4%)
Ethnicity			
N	40	125	165
Hispanic or Latino	2 (5.0%)	13 (10.4%)	15 (9.1%)
Not Hispanic or Latino	33 (82.5%)	111 (88.8%)	144 (87.3%)
Not reported	4 (10.0%)	1 (0.8%)	5 (3.0%)
Unknown	1 (2.5%)	0	1 (0.6%)
Weight, kg			
N	40	125	165
Mean (SD)	77.80 (14.716)	74.13 (17.291)	75.02 (16.734)
Median	76.10	72.00	73.00
Range	(50.0; 103.5)	(41.0; 138.9)	(41.0; 138.9)
Height, cm			
N	40	125	165
Mean (SD)	171.18 (11.698)	166.25 (11.703)	167.44 (11.857)
Median	172.50	167.00	168.00
Range	(147.3; 192.0)	(123.0; 193.0)	(123.0; 193.0)
Baseline ECOG score			
N	40	125	165
0	17 (42.5%)	38 (30.4%)	55 (33.3%)
1	23 (57.5%)	86 (68.8%)	109 (66.1%)
3	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)

Key: ECOG = eastern cooperative oncology group; RP2D = recommended Phase 2 dose
Note: N's for each parameter reflect non-missing values.

[TSIDEM01RP2D.RTF] [JNJ-64007957\MMY1001_P3\DBR_CSR\RE_CSR\PROD\TSIDEM01RP2D.SAS] 07OCT2021, 21:42

表 2.7.4-付録-12 Summary of Baseline Disease Characteristics; All Treated Analysis Set
(Study 64007957MMY1001; Pivotal RP2D)

	RP2D		
	Phase 1	Phase 2 Cohort A	Total
Analysis set: All Treated	40	125	165
Type of myeloma by immunofixation or serum FLC assay			
N	40	125	165
IgG	17 (42.5%)	74 (59.2%)	91 (55.2%)
IgA	8 (20.0%)	21 (16.8%)	29 (17.6%)
IgM	0	2 (1.6%)	2 (1.2%)
IgD	2 (5.0%)	1 (0.8%)	3 (1.8%)
IgE	0	0	0
Light chain	11 (27.5%)	25 (20.0%)	36 (21.8%)
Kappa	7 (17.5%)	8 (6.4%)	15 (9.1%)
Lambda	4 (10.0%)	16 (12.8%)	20 (12.1%)
FLC-Kappa[a]	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
FLC-Lambda[b]	0	0	0
Biclonal	2 (5.0%)	2 (1.6%)	4 (2.4%)
Negative immunofixation	0	0	0
Type of measurable disease per IMWG			
N	40	125	165
Serum only	15 (37.5%)	53 (42.4%)	68 (41.2%)
Serum and urine	4 (10.0%)	24 (19.2%)	28 (17.0%)
Urine only	4 (10.0%)	16 (12.8%)	20 (12.1%)
Serum FLC	16 (40.0%)	31 (24.8%)	47 (28.5%)
Not evaluable	1 (2.5%)	1 (0.8%)	2 (1.2%)
ISS staging[c]			
N	39	123	162
I	24 (61.5%)	61 (49.6%)	85 (52.5%)
II	11 (28.2%)	46 (37.4%)	57 (35.2%)
III	4 (10.3%)	16 (13.0%)	20 (12.3%)
R-ISS staging[d]			
N	37	119	156
I	15 (40.5%)	28 (23.5%)	43 (27.6%)
II	19 (51.4%)	81 (68.1%)	100 (64.1%)
III	3 (8.1%)	10 (8.4%)	13 (8.3%)
Time from multiple myeloma diagnosis to first dose (years)			
N	40	125	165
Mean (SD)	5.895 (3.6520)	6.860 (3.8075)	6.626 (3.7822)
Median	5.578	6.190	6.023
Range	(0.76; 17.37)	(0.88; 22.68)	(0.76; 22.68)
Number of lytic bone lesions			
N	40	125	165
None	5 (12.5%)	15 (12.0%)	20 (12.1%)
1-3	5 (12.5%)	15 (12.0%)	20 (12.1%)
4-10	11 (27.5%)	32 (25.6%)	43 (26.1%)
More than 10	19 (47.5%)	63 (50.4%)	82 (49.7%)
Number of extramedullary plasmacytomas			
N	40	125	165
0	32 (80.0%)	105 (84.0%)	137 (83.0%)
≥1	8 (20.0%)	20 (16.0%)	28 (17.0%)
% Plasma cells, bone marrow biopsy/aspirate[e]			
N	38	122	160
<5	16 (42.1%)	36 (29.5%)	52 (32.5%)
≥5 - ≤30	14 (36.8%)	45 (36.9%)	59 (36.9%)
>30 - <60	5 (13.2%)	26 (21.3%)	31 (19.4%)
≥60	3 (7.9%)	15 (12.3%)	18 (11.3%)

	RP2D		
	Phase 1	Phase 2 Cohort A	Total
% Plasma cells, bone marrow biopsy			
N	23	49	72
<5	9 (39.1%)	12 (24.5%)	21 (29.2%)
≥5 - ≤30	7 (30.4%)	14 (28.6%)	21 (29.2%)
>30 - <60	5 (21.7%)	13 (26.5%)	18 (25.0%)
≥60	2 (8.7%)	10 (20.4%)	12 (16.7%)
% Plasma cells, bone marrow aspirate			
N	36	120	156
<5	18 (50.0%)	39 (32.5%)	57 (36.5%)
≥5 - ≤30	13 (36.1%)	49 (40.8%)	62 (39.7%)
>30 - <60	3 (8.3%)	19 (15.8%)	22 (14.1%)
≥60	2 (5.6%)	13 (10.8%)	15 (9.6%)
Cytogenetic risk			
N	37	110	147
Standard risk	25 (67.6%)	84 (76.4%)	109 (74.1%)
High risk	12 (32.4%)	26 (23.6%)	38 (25.9%)
del(17p)	9 (24.3%)	14 (12.7%)	23 (15.6%)
t(4;14)	4 (10.8%)	12 (10.9%)	16 (10.9%)
t(14;16)	1 (2.7%)	3 (2.7%)	4 (2.7%)
Bone marrow cellularity by biopsy			
N	23	45	68
Hypercellular	4 (17.4%)	16 (35.6%)	20 (29.4%)
Normocellular	12 (52.2%)	20 (44.4%)	32 (47.1%)
Hypocellular	3 (13.0%)	6 (13.3%)	9 (13.2%)
Indeterminate	4 (17.4%)	3 (6.7%)	7 (10.3%)

Key: FLC = free light chain; ISS = international staging system; NE = not evaluable; RP2D = recommended Phase 2 dose; IMWG = international myeloma working group

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

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

[c] ISS staging is derived based on serum β2-microglobulin and albumin.

[d] R-ISS is derived based on the combination of serum β2-microglobulin and albumin, genetic risk, and level of lactate dehydrogenase level (LDH).

[e] Maximum value from bone marrow biopsy or bone marrow aspirate is selected if both the results are available.

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

[TSIDEM04RP2D.RTF] [JNJ-64007957\MMY1001_P3\DBR_CSR\RE_CSR\PROD\TSIDEM04RP2D.SAS] 07OCT2021, 21:42

表 2.7.4-付録-13 Summary of Prior Therapies for Multiple Myeloma; All Treated Analysis Set (Study 64007957MMY1001; Pivotal RP2D)

	RP2D		
	Phase 1	Phase 2 Cohort A	Total
Analysis set: All Treated	40	125	165
Total number of subjects with any prior therapies for multiple myeloma	40 (100.0%)	125 (100.0%)	165 (100.0%)
Number of prior lines of therapy[a]			
N	40	125	165
Category			
2	3 (7.5%)	2 (1.6%)	5 (3.0%)
3	9 (22.5%)	29 (23.2%)	38 (23.0%)
4	4 (10.0%)	31 (24.8%)	35 (21.2%)
5	9 (22.5%)	25 (20.0%)	34 (20.6%)
> 5	15 (37.5%)	38 (30.4%)	53 (32.1%)
Mean (SD)	5.1 (2.19)	5.1 (2.17)	5.1 (2.17)
Median	5.0	5.0	5.0
Range	(2; 11)	(2; 14)	(2; 14)

	RP2D		
	Phase 1	Phase 2 Cohort A	Total
Prior PI	40 (100.0%)	125 (100.0%)	165 (100.0%)
Bortezomib	39 (97.5%)	123 (98.4%)	162 (98.2%)
Carfilzomib	32 (80.0%)	87 (69.6%)	119 (72.1%)
Ixazomib	9 (22.5%)	31 (24.8%)	40 (24.2%)
Prior IMiD	40 (100.0%)	125 (100.0%)	165 (100.0%)
Lenalidomide	39 (97.5%)	122 (97.6%)	161 (97.6%)
Pomalidomide	31 (77.5%)	108 (86.4%)	139 (84.2%)
Thalidomide	12 (30.0%)	48 (38.4%)	60 (36.4%)
Prior anti-CD38	40 (100.0%)	125 (100.0%)	165 (100.0%)
Daratumumab	40 (100.0%)	112 (89.6%)	152 (92.1%)
Isatuximab	0	21 (16.8%)	21 (12.7%)
Prior Selinexor	1 (2.5%)	5 (4.0%)	6 (3.6%)
Prior Melphalan Flufenamide	1 (2.5%)	0	1 (0.6%)
Prior PI+IMiD	40 (100.0%)	125 (100.0%)	165 (100.0%)
Prior PI+IMiD+anti-CD38	40 (100.0%)	125 (100.0%)	165 (100.0%)
Prior penta-exposed	26 (65.0%)	90 (72.0%)	116 (70.3%)
Prior transplantation	34 (85.0%)	101 (80.8%)	135 (81.8%)
Autologous	34 (85.0%)	101 (80.8%)	135 (81.8%)
1	28 (70.0%)	84 (67.2%)	112 (67.9%)
≥ 2	6 (15.0%)	17 (13.6%)	23 (13.9%)
Allogenic	4 (10.0%)	4 (3.2%)	8 (4.8%)
Prior radiotherapy	18 (45.0%)	49 (39.2%)	67 (40.6%)
Prior cancer-related surgery/procedure	5 (12.5%)	19 (15.2%)	24 (14.5%)

Key: PI = proteasome inhibitor; IMiD = Immunomodulatory agent; RP2D = recommended Phase 2 dose
[a] Based on data recorded on prior systemic therapy eCRF page.
Note: PI includes bortezomib, carfilzomib, ixazomib; IMiD includes thalidomide, lenalidomide, and pomalidomide; anti-CD38 includes daratumumab and isatuximab. Penta includes at least two proteasome inhibitors, at least two immunomodulatory agents, and an anti-CD38 monoclonal antibody.
Note: Percentages calculated with the number of all treated subjects as denominator.
[TSICM02RP2D.RTF] [JNJ-64007957\MMY1001_P3\DBR_CSR\RE_CSR\PROD\TSICM02RP2D.SAS] 07OCT2021, 21:38

表 2.7.4-付録-14 Summary of Refractory Status to Prior Multiple Myeloma Therapy; All Treated Analysis Set (Study 64007957MMY1001; Pivotal RP2D)

	RP2D		
	Phase 1	Phase 2 Cohort A	Total
Analysis set: All Treated	40	125	165
Refractory at any point to prior therapy	40 (100.0%)	124 (99.2%)	164 (99.4%)
Refractory status			
Any PI	34 (85.0%)	108 (86.4%)	142 (86.1%)
Any IMiD	38 (95.0%)	114 (91.2%)	152 (92.1%)
Any anti-CD38 antibody	39 (97.5%)	109 (87.2%)	148 (89.7%)
Double (PI+IMiD)	33 (82.5%)	100 (80.0%)	133 (80.6%)
Triple (PI+IMiD+anti-CD38 antibody)	32 (80.0%)	96 (76.8%)	128 (77.6%)
Penta (2 PI, 2 IMiD, anti-CD38 antibody)	16 (40.0%)	34 (27.2%)	50 (30.3%)
Refractory to last line of prior therapy	33 (82.5%)	115 (92.0%)	148 (89.7%)

	RP2D		
	Phase 1	Phase 2 Cohort A	Total
Refractory to			
Bortezomib	21 (52.5%)	62 (49.6%)	83 (50.3%)
Carfilzomib	27 (67.5%)	68 (54.4%)	95 (57.6%)
Ixazomib	8 (20.0%)	24 (19.2%)	32 (19.4%)
Lenalidomide	34 (85.0%)	99 (79.2%)	133 (80.6%)
Pomalidomide	29 (72.5%)	98 (78.4%)	127 (77.0%)
Thalidomide	5 (12.5%)	11 (8.8%)	16 (9.7%)
Daratumumab	39 (97.5%)	95 (76.0%)	134 (81.2%)
Isatuximab	0	21 (16.8%)	21 (12.7%)
Selinexor	0	4 (3.2%)	4 (2.4%)
Melphalan Flufenamide	1 (2.5%)	0	1 (0.6%)

Key: PI = proteasome inhibitor; IMiD = Immunomodulatory agent; RP2D = recommended Phase 2 dose
Note: Refractory to each medication refers to refractory to any medication-containing line. Percentages calculated with the number of subjects in all treated analysis set as denominator.

[TSICM03RP2D.RTF] [JNJ-64007957\MMY1001_P3\DBR_CSR\RE_CSR\PROD\TSICM03RP2D.SAS] 07OCT2021, 21:40

表 2.7.4-付録-15 Summary of Demographics and Baseline Characteristics; All Treated Analysis Set (Study 64007957MMY1002; RP2D)

	RP2D		
	Phase 1	Phase 2	Total
Analysis set: All treated	5	26	31
Age, years			
N	5	26	31
Category, n (%)			
< 65	2 (40.0%)	9 (34.6%)	11 (35.5%)
65 - <75	1 (20.0%)	12 (46.2%)	13 (41.9%)
≥ 75	2 (40.0%)	5 (19.2%)	7 (22.6%)
Mean (SD)	70.0 (14.71)	65.7 (10.03)	66.4 (10.74)
Median	74.0	67.5	68.0
Range	(54; 85)	(43; 80)	(43; 85)
Sex, n (%)			
N	5	26	31
Female	4 (80.0%)	12 (46.2%)	16 (51.6%)
Male	1 (20.0%)	14 (53.8%)	15 (48.4%)
Race, n (%)			
N	5	26	31
Asian	5 (100.0%)	26 (100.0%)	31 (100.0%)
Height (cm)			
N	5	26	31
Mean (SD)	150.52 (7.540)	157.82 (10.614)	156.64 (10.436)
Median	151.80	155.40	154.70
Range	(139.0; 158.9)	(143.0; 180.0)	(139.0; 180.0)
Weight (kg)			
N	5	26	31
Mean (SD)	47.72 (6.367)	58.18 (13.669)	56.49 (13.281)
Median	48.70	57.95	55.90
Range	(39.1; 55.9)	(37.5; 86.4)	(37.5; 86.4)
Baseline ECOG Score, n (%)			
N	5	26	31
0	3 (60.0%)	16 (61.5%)	19 (61.3%)
1	2 (40.0%)	10 (38.5%)	12 (38.7%)

Key: RP2D=recommended Phase 2 dose, 1500 µg/kg weekly (step-up 60/300).
Key: ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group
Note: N's for each parameter reflect non-missing values.

[tsidem01ph2.rtf] [jnj-64007957/mmy1002/dbr_csr/re_csr/tsidem01ph2.sas] 30OCT2023, 01:35

表 2.7.4-付録-16 Summary of Baseline Disease Characteristics; All Treated Analysis Set (Study 64007957MMY1002; RP2D)

	RP2D		
	Phase 1	Phase 2	Total
Analysis set: All treated	5	26	31
Type of myeloma by immunofixation or serum FLC assay			
N	5	26	31
IgG	3 (60.0%)	12 (46.2%)	15 (48.4%)
IgA	2 (40.0%)	4 (15.4%)	6 (19.4%)
IgM	0	1 (3.8%)	1 (3.2%)
IgD	0	0	0
IgE	0	0	0
Light chain only	0	7 (26.9%)	7 (22.6%)
Kappa	0	2 (7.7%)	2 (6.5%)
Lambda	0	4 (15.4%)	4 (12.9%)
FLC-Kappa[a]	0	1 (3.8%)	1 (3.2%)
FLC-Lambda[b]	0	0	0
Biclonal	0	2 (7.7%)	2 (6.5%)
Negative immunofixation	0	0	0
Type of measurable disease			
N	5	26	31
Serum only	5 (100.0%)	14 (53.8%)	19 (61.3%)
Serum and urine	0	3 (11.5%)	3 (9.7%)
Urine only	0	2 (7.7%)	2 (6.5%)
Serum FLC	0	7 (26.9%)	7 (22.6%)
Not evaluable	0	0	0
ISS staging[c], n (%)			
N	5	26	31
I	3 (60.0%)	16 (61.5%)	19 (61.3%)
II	1 (20.0%)	7 (26.9%)	8 (25.8%)
III	1 (20.0%)	3 (11.5%)	4 (12.9%)
Time from initial MM diagnosis to first step-up dose, years			
N	5	26	31
Mean (SD)	5.09 (2.313)	6.41 (2.778)	6.20 (2.718)
Median	4.19	6.36	6.17
Range	(2.8; 7.7)	(0.9; 12.1)	(0.9; 12.1)
Number of lytic bone lesions			
N	5	26	31
None	2 (40.0%)	10 (38.5%)	12 (38.7%)
1-3	0	5 (19.2%)	5 (16.1%)
4-10	0	6 (23.1%)	6 (19.4%)
More than 10	3 (60.0%)	5 (19.2%)	8 (25.8%)
Number of extramedullary plasmacytomas			
N	5	26	31
0	5 (100.0%)	22 (84.6%)	27 (87.1%)
≥1	0	4 (15.4%)	4 (12.9%)
% Plasma cells, bone marrow biopsy or aspirate*			
N	4	26	30
< 5	0	15 (57.7%)	15 (50.0%)
≥ 5 - ≤ 30	2 (50.0%)	9 (34.6%)	11 (36.7%)
> 30 - < 60	2 (50.0%)	2 (7.7%)	4 (13.3%)
≥ 60	0	0	0

	RP2D		
	Phase 1	Phase 2	Total
% Plasma cells, bone marrow biopsy			
N	0	0	0
< 5	0	0	0
≥ 5 - ≤ 30	0	0	0
> 30 - < 60	0	0	0
≥ 60	0	0	0
% Plasma cells, bone marrow aspirate			
N	4	26	30
< 5	0	15 (57.7%)	15 (50.0%)
≥ 5 - ≤ 30	2 (50.0%)	9 (34.6%)	11 (36.7%)
> 30 - < 60	2 (50.0%)	2 (7.7%)	4 (13.3%)
≥ 60	0	0	0
Bone marrow cellularity by biopsy or aspirate			
N	4	22	26
Hypercellular	0	1 (4.5%)	1 (3.8%)
Normocellular	3 (75.0%)	14 (63.6%)	17 (65.4%)
Hypocellular	1 (25.0%)	7 (31.8%)	8 (30.8%)
Indeterminate	0	0	0
Cytogenetic risk			
N	5	26	31
Standard risk	0	21 (80.8%)	21 (67.7%)
High risk	5 (100.0%)	5 (19.2%)	10 (32.3%)
t(4;14)	4 (80.0%)	0	4 (12.9%)
del(17p)	2 (40.0%)	4 (15.4%)	6 (19.4%)
t(14;16)	0	1 (3.8%)	1 (3.2%)
Transfusion during screening period[d]			
N	1	2	3
Whole blood	0	0	0
Packed red blood cells	1 (100.0%)	2 (100.0%)	3 (100.0%)
Fresh frozen plasma	0	0	0
Platelets	0	1 (50.0%)	1 (33.3%)
Other	0	0	0

Key: RP2D=recommended Phase 2 dose, 1500 µg/kg weekly (step-up 60/300).
Key: FLC = Free Light Chain; ISS = International Staging System; MM = Multiple Myeloma; NE = Not Evaluable.
[a] Includes subjects without a positive immunofixation but with evidence of free light chain kappa by FLC testing.
[b] Includes subjects without a positive immunofixation but with evidence of free light chain lambda by FLC testing.
[c] ISS staging is derived based on serum β2-microglobulin and albumin.
[d] Screening period starts from subjects signed the informed consent to the first step-up dose.
[*] Maximum value from bone marrow biopsy or bone marrow aspirate is selected if both the results are available.
Note: Percentages are calculated with the number of subjects in each treatment group with available data as denominator.
[tsidem02ph2.rtf] [jnj-64007957/mmy1002/dbr_csr/re_csr/tsidem02ph2.sas] 30OCT2023, 01:35

表 2.7.4-付録-17 Summary of Prior Therapies for Multiple Myeloma; All Treated Analysis Set (Study 64007957MMY1002; RP2D)

	RP2D		
	Phase 1	Phase 2	Total
Analysis set: All treated	5	26	31
Total number of subjects with any prior therapies for multiple myeloma	5 (100.0%)	26 (100.0%)	31 (100.0%)
Prior systemic therapy	5 (100.0%)	26 (100.0%)	31 (100.0%)
Transplant related	2 (40.0%)	16 (61.5%)	18 (58.1%)
Prior radiotherapy	1 (20.0%)	8 (30.8%)	9 (29.0%)
Prior cancer-related surgery	2 (40.0%)	16 (61.5%)	18 (58.1%)

	RP2D		
	Phase 1	Phase 2	Total
Number of prior lines of therapy[a]			
N	5	26	31
Category			
2	1 (20.0%)	0	1 (3.2%)
3	0	8 (30.8%)	8 (25.8%)
4	0	5 (19.2%)	5 (16.1%)
5	1 (20.0%)	3 (11.5%)	4 (12.9%)
>5	3 (60.0%)	10 (38.5%)	13 (41.9%)
Mean (SD)	6.8 (4.87)	5.0 (2.10)	5.3 (2.70)
Median	6.0	4.5	5.0
Range	(2; 15)	(3; 12)	(2; 15)
Prior PI	5 (100.0%)	26 (100.0%)	31 (100.0%)
Bortezomib	5 (100.0%)	26 (100.0%)	31 (100.0%)
Carfilzomib	4 (80.0%)	19 (73.1%)	23 (74.2%)
Ixazomib	3 (60.0%)	6 (23.1%)	9 (29.0%)
Prior IMiD	5 (100.0%)	26 (100.0%)	31 (100.0%)
Lenalidomide	5 (100.0%)	24 (92.3%)	29 (93.5%)
Pomalidomide	3 (60.0%)	21 (80.8%)	24 (77.4%)
Thalidomide	2 (40.0%)	1 (3.8%)	3 (9.7%)
Prior anti-CD38 antibody	5 (100.0%)	26 (100.0%)	31 (100.0%)
Daratumumab	5 (100.0%)	24 (92.3%)	29 (93.5%)
Isatuximab	1 (20.0%)	14 (53.8%)	15 (48.4%)
Other anti-CD38	0	0	0
Prior anti-SLAMF7 antibody	1 (20.0%)	9 (34.6%)	10 (32.3%)
Elotuzumab	1 (20.0%)	9 (34.6%)	10 (32.3%)
Prior PI+IMiD	5 (100.0%)	26 (100.0%)	31 (100.0%)
Prior PI+IMiD+anti-CD38	5 (100.0%)	26 (100.0%)	31 (100.0%)
Prior penta-drug[b]	4 (80.0%)	15 (57.7%)	19 (61.3%)

Key: RP2D=recommended Phase 2 dose, 1500 µg/kg weekly (step-up 60/300).
Key: PI = proteasome inhibitor; IMiD = Immunomodulatory agent.
[a]Based on data recorded on prior systemic therapy eCRF page.
[b] At least 2 PIs + at least 2 IMiDs + 1 anti-CD38 antibody.
Note: Percentages are calculated with the number of subjects in each treatment group as denominator.
[tsipm01ph2.rtf] [jnj-64007957/mmy1002/dbr_csr/re_csr/tsipm01ph2.sas] 30OCT2023, 01:35

表 2.7.4-付録-18 Summary of Refractory Status to Prior Multiple Myeloma Therapy; All Treated Analysis Set (Study 64007957MMY1002; RP2D)

	RP2D		
	Phase 1	Phase 2	Total
Analysis set: All treated	5	26	31
Refractory at any point to prior therapy	5 (100.0%)	26 (100.0%)	31 (100.0%)
Refractory status			
PI only	0	0	0
IMiD only	1 (20.0%)	1 (3.8%)	2 (6.5%)
Anti-CD38 antibody only	0	0	0
Both PI and IMiD	1 (20.0%)	0	1 (3.2%)
PI + IMiD + anti-CD38 antibody	2 (40.0%)	17 (65.4%)	19 (61.3%)
Penta-drug[a]	1 (20.0%)	6 (23.1%)	7 (22.6%)

	RP2D		
	Phase 1	Phase 2	Total
Refractory to last line of prior therapy	4 (80.0%)	25 (96.2%)	29 (93.5%)
Refractory to			
Bortezomib	2 (40.0%)	10 (38.5%)	12 (38.7%)
Carfilzomib	4 (80.0%)	12 (46.2%)	16 (51.6%)
Ixazomib	2 (40.0%)	6 (23.1%)	8 (25.8%)
Lenalidomide	4 (80.0%)	18 (69.2%)	22 (71.0%)
Pomalidomide	2 (40.0%)	20 (76.9%)	22 (71.0%)
Thalidomide	1 (20.0%)	1 (3.8%)	2 (6.5%)
Daratumumab	3 (60.0%)	21 (80.8%)	24 (77.4%)
Isatuximab	1 (20.0%)	13 (50.0%)	14 (45.2%)
Other anti-CD38	0	0	0
Elotuzumab	1 (20.0%)	9 (34.6%)	10 (32.3%)

Key: RP2D=recommended Phase 2 dose, 1500 µg/kg weekly (step-up 60/300).
Key: PI = proteasome inhibitor; IMiD = Immunomodulatory agent
[a] Refractory to at least 2 PIs + at least 2 IMiDs + 1 anti-CD38 antibody.
Note: Refractory to each medication refers to refractory to any medication-containing line. Percentages calculated with the number of subjects in each treatment group as denominator.

[tsipm02ph2.rtf] [jnj-64007957/mmy1002/dbr_csr/re_csr/tsipm02ph2.sas] 31OCT2023, 06:10

表 2.7.4-付録-19 Most common (At Least 5% in Total) Grade 3 or 4 Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term; All Treated Analysis Set (Study 64007957MMY1001; Pivotal RP2D)

	RP2D		
	Phase 1	Phase 2 Cohort A	Total
Analysis set: All Treated	40	125	165
Subjects with 1 or more grade 3 or 4 TEAEs	36 (90.0%)	116 (92.8%)	152 (92.1%)
MedDRA system organ class / preferred term			
Blood and lymphatic system disorders	33 (82.5%)	104 (83.2%)	137 (83.0%)
Neutropenia	24 (60.0%)	70 (56.0%)	94 (57.0%)
Anaemia	13 (32.5%)	44 (35.2%)	57 (34.5%)
Lymphopenia	5 (12.5%)	48 (38.4%)	53 (32.1%)
Thrombocytopenia	7 (17.5%)	28 (22.4%)	35 (21.2%)
Leukopenia	7 (17.5%)	5 (4.0%)	12 (7.3%)
Infections and infestations	12 (30.0%)	46 (36.8%)	58 (35.2%)
Pneumonia	5 (12.5%)	10 (8.0%)	15 (9.1%)
COVID-19	3 (7.5%)	8 (6.4%)	11 (6.7%)
Metabolism and nutrition disorders	8 (20.0%)	31 (24.8%)	39 (23.6%)
Hypophosphataemia	3 (7.5%)	6 (4.8%)	9 (5.5%)

Key: TEAE = treatment-emergent adverse event; RP2D = recommended Phase 2 dose
Note: Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. Adverse events are coded using MedDRA Version 24.0
Note: Percentages calculated with the number of subjects in the all treated analysis set as denominator.

[TSFAE13BRP2D.RTF] [JNJ-64007957\MMY1001_P3\DBR_CSR\RE_CSR\PROD\TSFAE13BRP2D.SAS] 07OCT2021, 21:26

表 2.7.4-付録-20 Summary of Deaths and Cause of Death; All Treated Analysis Set (Study 64007957MMY1001; Pivotal RP2D)

	RP2D		
	Phase 1	Phase 2 Cohort A	Total
Analysis set: All Treated	40	125	165
Total number of subjects who died during study	10 (25.0%)	30 (24.0%)	40 (24.2%)
Primary cause of death			
Adverse event	0	9 (7.2%)	9 (5.5%)
Study drug related[a]	0	0	0
AE(s) unrelated	0	9 (7.2%)	9 (5.5%)
Adverse event - COVID-19	0	7 (5.6%)	7 (4.2%)
Disease progression	9 (22.5%)	21 (16.8%)	30 (18.2%)
Other	1 (2.5%)	0	1 (0.6%)
Other - COVID-19 related	0	0	0
Total number of subjects who died within 30 days of last study treatment dose	2 (5.0%)	18 (14.4%)	20 (12.1%)
Primary cause of death			
Adverse event	0	6 (4.8%)	6 (3.6%)
Study drug related[a]	0	0	0
AE(s) unrelated	0	6 (4.8%)	6 (3.6%)
Adverse event - COVID-19	0	4 (3.2%)	4 (2.4%)
Disease progression	1 (2.5%)	12 (9.6%)	13 (7.9%)
Other	1 (2.5%)	0	1 (0.6%)
Other - COVID-19 related	0	0	0
Total number of subjects who died within 60 days of first study treatment dose	2 (5.0%)	16 (12.8%)	18 (10.9%)
Primary cause of death			
Adverse event	0	6 (4.8%)	6 (3.6%)
Study drug related[a]	0	0	0
AE(s) unrelated	0	6 (4.8%)	6 (3.6%)
Adverse event - COVID-19	0	4 (3.2%)	4 (2.4%)
Disease progression	1 (2.5%)	10 (8.0%)	11 (6.7%)
Other	1 (2.5%)	0	1 (0.6%)
Other - COVID-19 related	0	0	0

Key: AE = adverse event; RP2D = recommended Phase 2 dose
[a] Related if assessed by the investigator as possibly, probably, or very likely related to study agent.
Note: Percentages calculated with the number of subjects in the all treated analysis set as denominator.

[TSFDTH01RP2D.RTF] [JNJ-64007957\MMY1001_P3\DBR_CSR\RE_CSR\PROD\TSFDTH01RP2D.SAS] 07OCT2021, 21:36

表 2.7.4-付録-21 Summary of Deaths and Cause of Death; All Treated Analysis Set (Study 64007957MMY1002; RP2D)

	RP2D		
	Phase 1	Phase 2	Total
Analysis set: All treated	5	26	31
Total number of subjects who died during study	0	5 (19.2%)	5 (16.1%)
Primary cause of death	0	5 (19.2%)	5 (16.1%)
Adverse event	0	2 (7.7%)	2 (6.5%)
Study drug related[a]	0	0	0
AE(s) unrelated	0	2 (7.7%)	2 (6.5%)
Adverse event - COVID-19	0	0	0
Disease progression	0	3 (11.5%)	3 (9.7%)
Other	0	0	0
Other - COVID-19	0	0	0

	RP2D		
	Phase 1	Phase 2	Total
Total number of subject who died within 30 days of last study drug dose	0	3 (11.5%)	3 (9.7%)
Primary cause of death	0	3 (11.5%)	3 (9.7%)
Adverse event	0	2 (7.7%)	2 (6.5%)
Study drug related[a]	0	0	0
AE(s) unrelated	0	2 (7.7%)	2 (6.5%)
Adverse event - COVID-19	0	0	0
Disease progression	0	1 (3.8%)	1 (3.2%)
Other	0	0	0
Other - COVID-19	0	0	0
Total number of subject who died within 60 days of first study drug dose	0	1 (3.8%)	1 (3.2%)
Primary cause of death	0	1 (3.8%)	1 (3.2%)
Adverse event	0	0	0
Study drug related[a]	0	0	0
AE(s) unrelated	0	0	0
Adverse event - COVID-19	0	0	0
Disease progression	0	1 (3.8%)	1 (3.2%)
Other	0	0	0
Other - COVID-19	0	0	0

Key: RP2D=recommended Phase 2 dose, 1500 μg/kg weekly (step-up 60/300).
[a] TEAEs related to the study agent.

[tsfdth01ph2.rtf] [jnj-64007957/mmy1002/dbr_csr/re_csr/tsfdth01ph2.sas] 31OCT2023, 06:09

表 2.7.4-付録-22 Most common (At Least 2% in Total) Treatment-emergent Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term; All Treated Analysis Set (Study 64007957MMY1001; Pivotal RP2D)

	RP2D		
	Phase 1	Phase 2 Cohort A	Total
Analysis set: All Treated	40	125	165
Subjects with 1 or more serious TEAEs	19 (47.5%)	69 (55.2%)	88 (53.3%)
MedDRA system organ class / preferred term			
Infections and infestations	12 (30.0%)	37 (29.6%)	49 (29.7%)
COVID-19	3 (7.5%)	9 (7.2%)	12 (7.3%)
Pneumonia	4 (10.0%)	7 (5.6%)	11 (6.7%)
Pneumocystis jirovecii pneumonia	1 (2.5%)	3 (2.4%)	4 (2.4%)
General disorders and administration site conditions	3 (7.5%)	14 (11.2%)	17 (10.3%)
General physical health deterioration	2 (5.0%)	7 (5.6%)	9 (5.5%)
Pyrexia	1 (2.5%)	4 (3.2%)	5 (3.0%)
Immune system disorders	2 (5.0%)	11 (8.8%)	13 (7.9%)
Cytokine release syndrome	2 (5.0%)	11 (8.8%)	13 (7.9%)
Renal and urinary disorders	1 (2.5%)	8 (6.4%)	9 (5.5%)
Acute kidney injury	1 (2.5%)	7 (5.6%)	8 (4.8%)

Key: TEAE = treatment-emergent adverse event; RP2D = recommended Phase 2 dose; CRS = cytokine release syndrome;
Note: Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. Adverse events are coded using MedDRA Version 24.0.
Note: The output includes the diagnosis of CRS; the symptoms of CRS are excluded.
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.
Note: Percentages calculated with the number of subjects in the all treated analysis set as denominator.

[TSFAE05CRP2D.RTF] [JNJ-64007957\MMY1001_P3\DBR_CSR\RE_CSR\PROD\TSFAE05CRP2D.SAS] 07OCT2021, 21:26

表 2.7.4-付録-23 Number of Subjects With Treatment-emergent Serious Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Toxicity Grade 3 or 4; All Treated Analysis Set (Study 64007957MMY1002; RP2D)

	RP2D					
	Phase 1		Phase 2		Total	
	Any grade	Grade 3 or 4	Any grade	Grade 3 or 4	Any grade	Grade 3 or 4
Analysis set: All treated	5		26		31	
Subjects with 1 or more treatment-emergent SAEs	2 (40.0%)	1 (20.0%)	12 (46.2%)	8 (30.8%)	14 (45.2%)	9 (29.0%)
MedDRA system organ class/preferred term						
Infections and infestations	0	0	4 (15.4%)	2 (7.7%)	4 (12.9%)	2 (6.5%)
Bacteraemia	0	0	1 (3.8%)	0	1 (3.2%)	0
Pneumonia	0	0	1 (3.8%)	1 (3.8%)	1 (3.2%)	1 (3.2%)
Pneumonia cytomegaloviral	0	0	1 (3.8%)	0	1 (3.2%)	0
Sepsis	0	0	1 (3.8%)	1 (3.8%)	1 (3.2%)	1 (3.2%)
Immune system disorders	1 (20.0%)	0	2 (7.7%)	0	3 (9.7%)	0
Cytokine release syndrome	1 (20.0%)	0	2 (7.7%)	0	3 (9.7%)	0
Blood and lymphatic system disorders	0	0	2 (7.7%)	2 (7.7%)	2 (6.5%)	2 (6.5%)
Anaemia	0	0	1 (3.8%)	1 (3.8%)	1 (3.2%)	1 (3.2%)
Febrile neutropenia	0	0	1 (3.8%)	1 (3.8%)	1 (3.2%)	1 (3.2%)
Lymphopenia	0	0	1 (3.8%)	1 (3.8%)	1 (3.2%)	1 (3.2%)
Thrombocytopenia	0	0	1 (3.8%)	1 (3.8%)	1 (3.2%)	1 (3.2%)
Cardiac disorders	0	0	2 (7.7%)	1 (3.8%)	2 (6.5%)	1 (3.2%)
Acute myocardial infarction	0	0	1 (3.8%)	1 (3.8%)	1 (3.2%)	1 (3.2%)
Myocardial ischaemia	0	0	1 (3.8%)	0	1 (3.2%)	0
Gastrointestinal disorders	0	0	2 (7.7%)	1 (3.8%)	2 (6.5%)	1 (3.2%)
Enteritis	0	0	1 (3.8%)	1 (3.8%)	1 (3.2%)	1 (3.2%)
Large intestine perforation	0	0	1 (3.8%)	0	1 (3.2%)	0
General disorders and administration site conditions	0	0	2 (7.7%)	1 (3.8%)	2 (6.5%)	1 (3.2%)
Multiple organ dysfunction syndrome	0	0	1 (3.8%)	0	1 (3.2%)	0
Pyrexia	0	0	1 (3.8%)	1 (3.8%)	1 (3.2%)	1 (3.2%)
Metabolism and nutrition disorders	0	0	2 (7.7%)	2 (7.7%)	2 (6.5%)	2 (6.5%)
Dehydration	0	0	1 (3.8%)	1 (3.8%)	1 (3.2%)	1 (3.2%)
Hypoglycaemia	0	0	1 (3.8%)	1 (3.8%)	1 (3.2%)	1 (3.2%)
Hyponatraemia	0	0	1 (3.8%)	1 (3.8%)	1 (3.2%)	1 (3.2%)
Ear and labyrinth disorders	0	0	1 (3.8%)	1 (3.8%)	1 (3.2%)	1 (3.2%)
Vertigo	0	0	1 (3.8%)	1 (3.8%)	1 (3.2%)	1 (3.2%)
Hepatobiliary disorders	0	0	1 (3.8%)	1 (3.8%)	1 (3.2%)	1 (3.2%)
Gallbladder volvulus	0	0	1 (3.8%)	1 (3.8%)	1 (3.2%)	1 (3.2%)
Injury, poisoning and procedural complications	0	0	1 (3.8%)	1 (3.8%)	1 (3.2%)	1 (3.2%)
Femur fracture	0	0	1 (3.8%)	1 (3.8%)	1 (3.2%)	1 (3.2%)

	RP2D					
	Phase 1		Phase 2		Total	
	Any grade	Grade 3 or 4	Any grade	Grade 3 or 4	Any grade	Grade 3 or 4
Nervous system disorders	1 (20.0%)	1 (20.0%)	0	0	1 (3.2%)	1 (3.2%)
Syncope	1 (20.0%)	1 (20.0%)	0	0	1 (3.2%)	1 (3.2%)
Renal and urinary disorders	0	0	1 (3.8%)	0	1 (3.2%)	0
Renal impairment	0	0	1 (3.8%)	0	1 (3.2%)	0

Key: RP2D=recommended Phase 2 dose, 1500 µg/kg weekly (step-up 60/300).
Key: SAE = Serious Adverse Event
Note: Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. Adverse events are coded using MedDRA Version 26.0.
Note: The event experienced by the subject with the maximum toxicity is used. If a subject has missing toxicity for a specific adverse event, the subject is only counted in the total column for that adverse event.
Note: 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.
Note: The output includes the diagnosis of CRS and ICANS along with other AEs, while the symptoms of CRS or ICANS are excluded.
Note: Percentages are calculated with the number of subjects in each treatment group as denominator.

[tsfae03ph2.rtf] [jnj-64007957/mmy1002/dbr_csr/re_csr/tsfae03ph2.sas] 31OCT2023, 05:49

表 2.7.4-付録-24 Summary of Treatment-emergent Cytokine Release Syndrome (CRS) Events; All Treated Analysis Set (Study 64007957MMY1001; Pivotal RP2D)

	RP2D		
	Phase 1	Phase 2 Cohort A	Total
Analysis set: All Treated	40	125	165
Number of subjects with CRS	28 (70.0%)	90 (72.0%)	118 (71.5%)
Maximum toxicity grade			
Grade 1	19 (47.5%)	63 (50.4%)	82 (49.7%)
Grade 2	9 (22.5%)	26 (20.8%)	35 (21.2%)
Grade 3	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
Grade 4	0	0	0
Grade 5	0	0	0
Number of subjects with CRS leading to discontinuation of study drug	0	0	0
Number of subjects with multiple CRS events	12 (30.0%)	42 (33.6%)	54 (32.7%)
Grade of CRS worsened at any subsequent event	0	4 (3.2%)	4 (2.4%)
Number of subjects with supportive measures to treat CRS[a]	28 (70.0%)	81 (64.8%)	109 (66.1%)
Anti-IL6 receptor tocilizumab	16 (40.0%)	44 (35.2%)	60 (36.4%)
Multiple doses at any time during study	1 (2.5%)	4 (3.2%)	5 (3.0%)
>1 dose for a single CRS event	1 (2.5%)	3 (2.4%)	4 (2.4%)
Corticosteroids	5 (12.5%)	8 (6.4%)	13 (7.9%)
IV Fluids	9 (22.5%)	12 (9.6%)	21 (12.7%)
Vasopressor used	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
Single	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
Multiple	0	0	0
Oxygen used	5 (12.5%)	16 (12.8%)	21 (12.7%)
Blow-by	0	0	0
Nasal cannula low flow (≤6L/min)	5 (12.5%)	16 (12.8%)	21 (12.7%)
Nasal cannula high flow (>6L/min)	0	0	0
Face mask	0	0	0
Non-Rebreather mask	0	0	0
Venturi mask	0	0	0
Other	0	0	0
Positive pressure	0	0	0
Continuous Positive Airway Pressure	0	0	0
Bilevel Positive Airway Pressure	0	0	0
Intubation/ Mechanical Ventilation	0	0	0
Other	26 (65.0%)	73 (58.4%)	99 (60.0%)
Occurrence of CRS[b]			
Step-up Dose 1	18 (45.0%)	52 (41.6%)	70 (42.4%)
Step-up Dose 2	13 (32.5%)	44 (35.2%)	57 (34.5%)
Repeat Step-up[c]	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
Cycle 1 Day 1	7 (17.5%)	33 (26.4%)	40 (24.2%)
Cycle 1 Day 8	2 (5.0%)	6 (4.8%)	8 (4.8%)
Cycle 1 Day 15	2 (5.0%)	2 (1.6%)	4 (2.4%)
Cycle 1 Day 22	-	2 (1.6%)	2 (1.2%)
Cycle 2+	2 (5.0%)	3 (2.4%)	5 (3.0%)
Time from last injection of Teclistamab to new onset of CRS, hours[d]			
Number of CRS events		133	
Mean (SD)		34.874 (16.6779)	
Median		31.150	
Range		(3.83; 120.50)	

	RP2D		
	Phase 1	Phase 2 Cohort A	Total
Time from last injection of Teclistamab to new onset of CRS, days			
Number of CRS events	45	145	190
Mean (SD)	2.2 (0.93)	2.5 (0.78)	2.4 (0.82)
Median	2.0	2.0	2.0
Range	(1; 6)	(1; 6)	(1; 6)
Duration of CRS, hours[d]			
Number of CRS events		127	
Mean (SD)		19.941 (22.3309)	
Median		12.000	
Range		(0.33; 151.05)	
Duration of CRS, days			
Number of CRS events	45	147	192
Mean (SD)	2.4 (1.60)	2.0 (1.22)	2.1 (1.32)
Median	2.0	2.0	2.0
Range	(1; 8)	(1; 9)	(1; 9)
Outcome of CRS			
N	45	147	192
Recovered or resolved	45 (100.0%)	147 (100.0%)	192 (100.0%)
Not recovered or not resolved	0	0	0
Recovered or resolved with sequelae	0	0	0
Recovering or resolving	0	0	0
Fatal	0	0	0
Unknown	0	0	0
Missing	0	0	0

Key: CRS = cytokine release syndrome; RP2D = recommended Phase 2 dose
[a] Supportive measures to treat CRS and CRS symptoms are included.
[b] Subjects may appear in more than one category. Occurrence is based on the last treatment visit on or prior to the day in which the TEAE occurred.
[c] Prior to Cycle 1.
[d] Hours only displayed for Phase 2, start and end times of CRS events were not collected uniformly in Phase 1.
Note: Percentages calculated with the number of subjects in the all treated analysis set as denominator, except for the outcome of CRS for which percentages are calculated with the number of CRS events in the all-treated analysis set as denominator.
Note: 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 by ASTCT is presented in this table, for both Phase 1 and Phase 2.
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.
Note: Day 8 is not applicable for subjects on a biweekly or monthly dosing schedule, Day 15 is not applicable for subjects on a monthly dosing schedule, and Day 22 is not applicable for subjects on a monthly dosing schedule or Phase 1 subjects on a weekly dosing schedule (21-day cycle).
Note: Time from last injection to new onset is defined as date of last dose – start date of CRS +1. Duration is defined as end date of CRS – start date of CRS +1. For calculating in days, the date is used without time. For hours the date and time is used and those with time portion missing will be excluded.

[TSFAE18RP2D.RTF] [JNJ-64007957\MMY1001_P3\DBR_CSR\RE_CSR\PROD\TSFAE18RP2D.SAS] 26OCT2021, 11:46

表 2.7.4-付録-25 Summary of Treatment-emergent Cytokine Release Syndrome (CRS) Events; All Treated Analysis Set (Study 64007957MMY1002; RP2D)

	RP2D		
	Phase 1	Phase 2	Total
Analysis set: All treated	5	26	31
Number of subjects with CRS	3 (60.0%)	21 (80.8%)	24 (77.4%)
Maximum toxicity grade			
Grade 1	3 (60.0%)	18 (69.2%)	21 (67.7%)
Grade 2	0	3 (11.5%)	3 (9.7%)
Grade 3	0	0	0
Grade 4	0	0	0
Grade 5	0	0	0

	RP2D		
	Phase 1	Phase 2	Total
Number of subjects with CRS leading to discontinuation of study drug	0	0	0
Number of subjects with multiple CRS events	3 (60.0%)	5 (19.2%)	8 (25.8%)
Grade of CRS worsened at any subsequent event	0	1 (3.8%)	1 (3.2%)
Number of subjects with supportive measures to treat CRS[a]			
N (%)	3 (60.0%)	21 (80.8%)	24 (77.4%)
Anti-IL6 receptor tocilizumab	3 (60.0%)	17 (65.4%)	20 (64.5%)
Multiple doses at any time during study	2 (40.0%)	2 (7.7%)	4 (12.9%)
>1 dose for a single CRS event	0	1 (3.8%)	1 (3.2%)
Corticosteroids	0	3 (11.5%)	3 (9.7%)
IV Fluids	1 (20.0%)	3 (11.5%)	4 (12.9%)
Vasopressor used	0	0	0
Single	0	0	0
Multiple	0	0	0
Oxygen used	0	1 (3.8%)	1 (3.2%)
Acetaminophen	2 (40.0%)	17 (65.4%)	19 (61.3%)
Other	1 (20.0%)	2 (7.7%)	3 (9.7%)
Occurrence of CRS[b]			
Step-up Dose 1	2 (40.0%)	9 (34.6%)	11 (35.5%)
Step-up Dose 2	2 (40.0%)	9 (34.6%)	11 (35.5%)
Repeat Step-up[c]	0	1 (3.8%)	1 (3.2%)
Cycle 1 Day 1	1 (20.0%)	4 (15.4%)	5 (16.1%)
Cycle 1 Day 8	2 (40.0%)	1 (3.8%)	3 (9.7%)
Cycle 1 Day 15	0	1 (3.8%)	1 (3.2%)
Cycle 1 Day 22	-	0	-
Cycle 2+	0	2 (7.7%)	2 (6.5%)
Time from last injection of Teclistamab to new onset of CRS, hours			
Number of CRS events	7	27	34
Mean (SD)	48.65 (45.482)	39.00 (19.540)	40.98 (26.318)
Median	32.33	31.02	31.49
Range	(6.2; 137.4)	(9.4; 89.5)	(6.2; 137.4)
Time from last injection of Teclistamab to new onset of CRS, days			
Number of CRS events	7	27	34
Mean (SD)	2.86 (2.035)	2.56 (0.892)	2.62 (1.181)
Median	2.00	2.00	2.00
Range	(1.0; 7.0)	(1.0; 5.0)	(1.0; 7.0)
Duration of CRS, hours			
Number of CRS events	7	26	33
Mean (SD)	54.30 (74.670)	52.91 (47.751)	53.21 (53.171)
Median	35.72	38.86	38.28
Range	(7.7; 219.9)	(7.8; 214.2)	(7.7; 219.9)
Duration of CRS, days			
Number of CRS events	7	27	34
Mean (SD)	3.43 (2.992)	4.15 (4.426)	4.00 (4.141)
Median	3.00	3.00	3.00
Range	(1.0; 10.0)	(1.0; 24.0)	(1.0; 24.0)

	RP2D		
	Phase 1	Phase 2	Total
Outcome of CRS			
Number of CRS events	7	27	34
Recovered or resolved	7 (100.0%)	27 (100.0%)	34 (100.0%)
Not recovered or not resolved	0	0	0
Recovered or resolved with sequelae	0	0	0
Recovering or resolving	0	0	0
Fatal	0	0	0
Unknown	0	0	0
Missing	0	0	0

Key: RP2D=recommended Phase 2 dose, 1500 µg/kg weekly (step-up 60/300).
Key: CRS = Cytokine Release Syndrome
[a] Supportive measures to treat CRS and CRS symptoms are included.
[b] Subjects may appear in more than one category. Occurrence is based on the last treatment visit on or prior to the day in which the TEAE occurred.
[c] Prior to Cycle 1.
Note: Percentages are calculated with the number of subjects in the all treated analysis set as denominator, except for the outcome of CRS for which percentages are calculated with the number of CRS events in the all-treated analysis set as denominator.
Note: CRS events are evaluated according to ASTCT (Lee 2019) consensus grading system.
Note: Time from last injection to new onset is defined as start date of CRS - date of last dose +1. Duration is defined as end date of CRS – start date of CRS +1. For calculating in days, both date and time will be considered. For hours the date and time is used and those with time portion missing will be excluded.

[tsfae10ph2.rtf] [jnj-64007957/mmy1002/dbr_csr/re_csr/tsfae10ph2.sas] 30OCT2023, 01:35

表 2.7.4-付録-26 Number of Subjects With Treatment-emergent Symptoms of Cytokine Release Syndrome (CRS) by System Organ Class and Preferred Term; All Treated Analysis Set (Study 64007957MMY1001; Pivotal RP2D)

	RP2D		
	Phase 1	Phase 2 Cohort A	Total
Analysis set: All Treated	40	125	165
Subjects with 1 or more TE symptoms of CRS	28 (70.0%)	90 (72.0%)	118 (71.5%)
MedDRA system organ class / preferred term			
General disorders and administration site conditions	28 (70.0%)	90 (72.0%)	118 (71.5%)
Pyrexia	28 (70.0%)	89 (71.2%)	117 (70.9%)
Chills	6 (15.0%)	14 (11.2%)	20 (12.1%)
Fatigue	1 (2.5%)	1 (0.8%)	2 (1.2%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	5 (12.5%)	17 (13.6%)	22 (13.3%)
Hypoxia	5 (12.5%)	17 (13.6%)	22 (13.3%)
Tachypnoea	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
Vascular disorders	6 (15.0%)	16 (12.8%)	22 (13.3%)
Hypotension	5 (12.5%)	15 (12.0%)	20 (12.1%)
Capillary leak syndrome	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
Hypertension	1 (2.5%)	0	1 (0.6%)
Cardiac disorders	3 (7.5%)	9 (7.2%)	12 (7.3%)
Sinus tachycardia	3 (7.5%)	9 (7.2%)	12 (7.3%)
Nervous system disorders	7 (17.5%)	4 (3.2%)	11 (6.7%)
Headache	7 (17.5%)	4 (3.2%)	11 (6.7%)
Investigations	4 (10.0%)	4 (3.2%)	8 (4.8%)
Alanine aminotransferase increased	3 (7.5%)	3 (2.4%)	6 (3.6%)
Aspartate aminotransferase increased	4 (10.0%)	2 (1.6%)	6 (3.6%)
C-reactive protein increased	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
Gamma-glutamyltransferase increased	1 (2.5%)	0	1 (0.6%)
Gastrointestinal disorders	2 (5.0%)	2 (1.6%)	4 (2.4%)
Nausea	2 (5.0%)	2 (1.6%)	4 (2.4%)
Vomiting	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)

	RP2D		
	Phase 1	Phase 2 Cohort A	Total
Musculoskeletal and connective tissue disorders	1 (2.5%)	2 (1.6%)	3 (1.8%)
Myalgia	1 (2.5%)	1 (0.8%)	2 (1.2%)
Back pain	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
Hepatobiliary disorders	2 (5.0%)	0	2 (1.2%)
Hyperbilirubinaemia	2 (5.0%)	0	2 (1.2%)

Key: CRS=Cytokine Release Syndrome, TE=treatment-emergent; RP2D=recommended Phase 2 dose
Note: Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. Adverse events are coded using MedDRA Version 24.0.
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.

[TSFAE02ARP2D.RTF] [JNJ-64007957\MMY1001_P3\DBR_CSR\RE_CSR\PROD\TSFAE02ARP2D.SAS] 16OCT2021, 10:58

表 2.7.4-付録-27 Number of Subjects With Treatment-emergent Symptom of CRS by System Organ Class and Preferred Term; All Treated Analysis Set (Study 64007957MMY1002; RP2D)

	RP2D		
	Phase 1	Phase 2	Total
Analysis set: All treated	5	26	31
Subjects with 1 or more TE symptoms of CRS	3 (60.0%)	21 (80.8%)	24 (77.4%)
MedDRA system organ class/preferred term			
General disorders and administration site conditions	3 (60.0%)	20 (76.9%)	23 (74.2%)
Pyrexia	3 (60.0%)	20 (76.9%)	23 (74.2%)
Nervous system disorders	1 (20.0%)	1 (3.8%)	2 (6.5%)
Headache	1 (20.0%)	1 (3.8%)	2 (6.5%)
Blood and lymphatic system disorders	0	1 (3.8%)	1 (3.2%)
Disseminated intravascular coagulation	0	1 (3.8%)	1 (3.2%)
Gastrointestinal disorders	1 (20.0%)	0	1 (3.2%)
Vomiting	1 (20.0%)	0	1 (3.2%)
Investigations	1 (20.0%)	0	1 (3.2%)
Alanine aminotransferase increased	1 (20.0%)	0	1 (3.2%)
Aspartate aminotransferase increased	1 (20.0%)	0	1 (3.2%)
Metabolism and nutrition disorders	0	1 (3.8%)	1 (3.2%)
Fluid retention	0	1 (3.8%)	1 (3.2%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	0	1 (3.8%)	1 (3.2%)
Hypoxia	0	1 (3.8%)	1 (3.2%)
Vascular disorders	0	1 (3.8%)	1 (3.2%)
Hypotension	0	1 (3.8%)	1 (3.2%)

Key: RP2D=recommended Phase 2 dose, 1500 µg/kg weekly (step-up 60/300).
Key: TE = Treatment-emergent, CRS = Cytokine Release Syndrome
Note: Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. Adverse events are coded using MedDRA Version 26.0.

[tsfae09aph2.rtf] [jnj-64007957/mmy1002/dbr_csr/re_csr/tsfae09aph2.sas] 31OCT2023, 06:05

表 2.7.4-付録-28 Summary of Treatment-emergent Neurotoxicity Events; All Treated Analysis Set (Study 64007957MMY1001; Pivotal RP2D)

	RP2D		
	Phase 1	Phase 2 Cohort A	Total
Analysis set: All Treated	40	125	165
Number of subjects with Neurotoxicity events	5 (12.5%)	16 (12.8%)	21 (12.7%)
Maximum toxicity grade			
Grade 1	2 (5.0%)	10 (8.0%)	12 (7.3%)
Grade 2	3 (7.5%)	6 (4.8%)	9 (5.5%)
Grade 3	0	0	0
Grade 4	0	0	0
Grade 5	0	0	0
Number of subjects with Neurotoxicity leading to discontinuation of study drug	0	0	0
Number of subjects with supportive measures to treat Neurotoxicity[a]	3 (7.5%)	9 (7.2%)	12 (7.3%)
IL-1 receptor antagonist anakinra	0	0	0
Anti-IL6 receptor tocilizumab	0	3 (2.4%)	3 (1.8%)
Levetiracetam	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
Dexamethasone	0	3 (2.4%)	3 (1.8%)
Gabapentin	0	0	0
Pregabalin	0	0	0
Other	3 (7.5%)	7 (5.6%)	10 (6.1%)
Occurrence of Neurotoxicity[b]			
Step-up Dose 1	1 (2.5%)	2 (1.6%)	3 (1.8%)
Step-up Dose 2	1 (2.5%)	3 (2.4%)	4 (2.4%)
Cycle 1 Day 1	3 (7.5%)	3 (2.4%)	6 (3.6%)
Cycle 1 Day 8	1 (2.5%)	4 (3.2%)	5 (3.0%)
Cycle 1 Day 15	0	0	0
Cycle 1 Day 22	-	3 (2.4%)	3 (1.8%)
Cycle 2+	2 (5.0%)	6 (4.8%)	8 (4.8%)
Time from last injection of Teclistamab to new onset of Neurotoxicity, days			
Number of Neurotoxicity events	9	27	36
Mean (SD)	3.7 (1.66)	2.6 (1.53)	2.9 (1.61)
Median	3.0	2.0	2.5
Range	(2; 7)	(1; 7)	(1; 7)
Duration of Neurotoxicity, days			
Number of Neurotoxicity events	6	27	33
Mean (SD)	9.8 (13.76)	9.4 (10.46)	9.5 (10.89)
Median	4.5	3.0	3.0
Range	(1; 37)	(1; 34)	(1; 37)
Outcome of Neurotoxicity			
Number of events	9	27	36
Recovered or resolved	6 (66.7%)	27 (100.0%)	33 (91.7%)
Not recovered or not resolved	3 (33.3%)	0	3 (8.3%)
Recovered or resolved with sequelae	0	0	0
Recovering or resolving	0	0	0
Fatal	0	0	0
Unknown	0	0	0
Missing	0	0	0

	RP2D		
	Phase 1	Phase 2 Cohort A	Total

Key: RP2D = recommended Phase 2 dose; CRS = cytokine release syndrome; ICANS = immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome; ASTCT=American society for transplantation and cellular therapy
[a] Supportive measures to treat Neurotoxicity and symptoms of ICANS are included.
[b] Subjects may appear in more than one category. Occurrence is based on the last treatment visit on or prior to the day in which the TEAE occurred.
Note: Neurotoxicity includes adverse events in the Nervous System Disorders SOC or Psychiatric Disorders SOC that are considered related by investigator. Symptoms of CRS and ICANS are excluded.
Note: Percentages calculated with the number of subjects in the all treated analysis set as denominator, except for outcome of neurotoxicity for which percentages are calculated with the number of neurotoxicity events in the all treated analysis set as denominator.
Note: Neurotoxicity events are graded according to the NCI-CTCAE Version 4.03, with the exception of ICANS, which were evaluated according to the ASTCT consensus grading system
Note: Day 8 is not applicable for subjects on a biweekly or monthly dosing schedule, Day 15 is not applicable for subjects on a monthly dosing schedule, and Day 22 is not applicable for subjects on a monthly dosing schedule or Phase 1 subjects on a weekly dosing schedule (21-day cycle).
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.
Note: 1 of the events of confusional state reported in a subject treated at RP2D in Phase 1 is considered by the sponsor to be consistent with ICANS and presented as such in summaries of ICANS events.
Note: Duration of Neurotoxicity includes those that recovered/resolved.

[TSFAE23FRP2D.RTF] [JNJ-64007957\MMY1001_P3\DBR_CSR\RE_CSR\PROD\TSFAE23FRP2D.SAS] 27OCT2021, 18:12

表 2.7.4-付録-29 Summary of Treatment-emergent Neurotoxicities; All Treated Analysis Set (Study 64007957MMY1002; RP2D)

	RP2D		
	Phase 1	Phase 2	Total
Analysis set: All treated	5	26	31
Number of subjects with Neurotoxicity events	1 (20.0%)	2 (7.7%)	3 (9.7%)
Maximum toxicity grade			
Grade 1	1 (20.0%)	2 (7.7%)	3 (9.7%)
Grade 2	0	0	0
Grade 3	0	0	0
Grade 4	0	0	0
Grade 5	0	0	0
Number of subjects with Neurotoxicity leading to discontinuation of study drug*	0	0	0
Number of subjects with supportive measures to treat Neurotoxicity[a]			
N (%)	1 (20.0%)	0	1 (3.2%)
IL-1 receptor antagonist anakinra	0	0	0
Anti-IL6 receptor tocilizumab	0	0	0
Levetiracetam	0	0	0
Dexamethasone	1 (20.0%)	0	1 (3.2%)
Gabapentin	0	0	0
Pregabalin	0	0	0
Other	1 (20.0%)	0	1 (3.2%)
Occurrence of Neurotoxicity[b]			
Step-up Dose 1	0	1 (3.8%)	1 (3.2%)
Step-up Dose 2	0	0	0
Repeat Step-up[c]	0	0	0
Cycle 1 Day 1	0	0	0
Cycle 1 Day 8	0	0	0
Cycle 1 Day 15	0	0	0
Cycle 1 Day 22	-	0	-
Cycle 2+	1 (20.0%)	1 (3.8%)	2 (6.5%)

	RP2D		
	Phase 1	Phase 2	Total
Time from last injection of Teclistamab to new onset of Neurotoxicity, hours			
Number of Neurotoxicity events	0	1	1
Mean (SD)	-	28.87 (-)	28.87 (-)
Median	-	28.87	28.87
Range	-	(28.9; 28.9)	(28.9; 28.9)
Time from last injection of Teclistamab to new onset of Neurotoxicity, days			
Number of Neurotoxicity events	1	2	3
Mean (SD)	8.00 (-)	33.00 (43.841)	24.67 (34.196)
Median	8.00	33.00	8.00
Range	(8.0; 8.0)	(2.0; 64.0)	(2.0; 64.0)
Duration of Neurotoxicity, hours			
Number of Neurotoxicity events	0	1	1
Mean (SD)	-	18.47 (-)	18.47 (-)
Median	-	18.47	18.47
Range	-	(18.5; 18.5)	(18.5; 18.5)
Duration of Neurotoxicity, days			
Number of Neurotoxicity events	1	2	3
Mean (SD)	310.00 (-)	3.00 (1.414)	105.33 (177.249)
Median	310.00	3.00	4.00
Range	(310.0; 310.0)	(2.0; 4.0)	(2.0; 310.0)
Outcome of Neurotoxicity			
Number of Neurotoxicity events	1	2	3
Recovered or resolved	1 (100.0%)	2 (100.0%)	3 (100.0%)
Not recovered or not resolved	0	0	0
Recovered or resolved with sequelae	0	0	0
Recovering or resolving	0	0	0
Fatal	0	0	0
Unknown	0	0	0
Missing	0	0	0

Key: RP2D=recommended Phase 2 dose, 1500 µg/kg weekly (step-up 60/300).
Key: CRS=cytokine release syndrome, ICANS=immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome.
[a] Supportive measures to treat neurotoxicity and symptoms of ICANS are included, and supportive measures to treat symptoms of CRS are excluded.
[b] Subjects may appear in more than one category. Occurrence is based on the last treatment visit on or prior to the day in which the TEAE occurred.
[c] Prior to Cycle 1.
Note: Neurotoxicity includes adverse events in the Nervous System Disorders SOC or Psychiatric Disorders SOC that are considered related by investigator. Symptoms of CRS and ICANS are excluded.
Note: Percentages are calculated with the number of subjects in the all treated analysis set as denominator, except for the outcome of neurotoxicity for which percentages are calculated with the number of neurotoxicity events in the all-treated analysis set as denominator.
Note: Neurotoxicity events are graded according to the NCI-CTCAE Version 5.0, with the exception of CRS and ICANS, which were evaluated according to the ASTCT (Lee 2019) consensus grading system.
Note: Duration is defined as end date of neurotoxicity – start date of neurotoxicity +1.
* Note: Includes subjects who discontinued treatment due to an adverse event on the end of treatment CRF page.

[tsfae18ph2.rtf] [jnj-64007957/mmy1002/dbr_csr/re_csr/tsfae18ph2.sas] 31OCT2023, 06:01

表 2.7.4-付録-30 Summary of Treatment-emergent Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome (ICANS); All Treated Analysis Set (Study 64007957MMY1001; Pivotal RP2D)

	RP2D		
	Phase 1	Phase 2 Cohort A	Total
Analysis set: All Treated	40	125	165
Number of subjects with ICANS	1 (2.5%)	4 (3.2%)	5 (3.0%)
Maximum toxicity grade			
Grade 1	1 (2.5%)	2 (1.6%)	3 (1.8%)
Grade 2	0	2 (1.6%)	2 (1.2%)
Grade 3	0	0	0
Grade 4	0	0	0
Grade 5	0	0	0
Number of subjects with ICANS leading to discontinuation of study drug	0	0	0
Number of subjects with multiple ICANS events	0	2 (1.6%)	2 (1.2%)
Number of subjects with supportive measures to treat ICANS[a]	0	4 (3.2%)	4 (2.4%)
IL-1 receptor antagonist anakinra	0	0	0
Anti-IL6 receptor tocilizumab	0	3 (2.4%)	3 (1.8%)
Corticosteroids	0	3 (2.4%)	3 (1.8%)
Dexamethasone	0	3 (2.4%)	3 (1.8%)
Methylprednisolone sodium succinate	0	0	0
Levetiracetam	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
Pethidine	0	0	0
Other	0	2 (1.6%)	2 (1.2%)
Occurrence of ICANS[b]			
Step-up Dose 1	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
Step-up Dose 2	0	0	0
Repeat Step-up[c]	0	0	0
Cycle 1 Day 1	1 (2.5%)	1 (0.8%)	2 (1.2%)
Cycle 1 Day 8	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
Cycle 1 Day 15	0	0	0
Cycle 1 Day 22	-	1 (0.8%)	1 (0.6%)
Cycle 2+	0	2 (1.6%)	2 (1.2%)
Time from last injection of Teclistamab to new onset of ICANS, hours[d]			
Number of ICANS events		8	
Mean (SD)		61.729 (21.4934)	
Median		60.775	
Range		(28.15; 95.23)	
Time from last injection of Teclistamab to new onset of ICANS, days			
Number of ICANS events	1	8	9
Mean (SD)	3.0 (-)	3.8 (1.04)	3.7 (1.00)
Median	3.0	4.0	4.0
Range	(3; 3)	(2; 5)	(2; 5)
Duration of ICANS, hours[d]			
Number of ICANS events		8	
Mean (SD)		128.552 (147.3058)	
Median		91.292	
Range		(7.85; 454.50)	

	RP2D		
	Phase 1	Phase 2 Cohort A	Total
Duration of ICANS, days			
Number of ICANS events	1	8	9
Mean (SD)	1.0 (-)	6.4 (6.25)	5.8 (6.12)
Median	1.0	5.0	3.0
Range	(1; 1)	(1; 20)	(1; 20)
Outcome of ICANS			
Number of ICANS events	1	8	9
Recovered or resolved	1 (100.0%)	8 (100.0%)	9 (100.0%)
Not recovered or not resolved	0	0	0
Recovered or resolved with sequelae	0	0	0
Recovering or resolving	0	0	0
Fatal	0	0	0
Unknown	0	0	0
Missing	0	0	0
Concurrent CRS[e]			
Yes	1 (100.0%)	6 (75.0%)	7 (77.8%)
No	0	2 (25.0%)	2 (22.2%)

Key: RP2D=recommended Phase 2 dose; TEAE = treatment-emergent adverse event; CRS = cytokine release syndrome; ICANS = immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome
[a] Supportive measures to treat ICANS and ICANS symptoms are included.
[b] Subjects may appear in more than one category. Occurrence is based on the last treatment visit on or prior to the day in which the TEAE occurred.
[c] Prior to Cycle 1.
[d] Hours only displayed for Phase 2, start and end times of Phase 1 ICANS event were not collected
[e] Concurrent CRS considers ICANS events that occur during or within 7 days of the end date of CRS.
Note: Percentages calculated with the number of subjects in the all treated analysis set as denominator, except for the onset and outcome of ICANS and concurrent CRS for which percentages are calculated with the number of ICANS events in the all treated analysis set as denominator.
Note: Time from last injection to new onset is defined as date of last dose – start date of ICANS +1. Duration is defined as end date of ICANS – start date of ICANS +1. For calculating in days, the date is used without time. For hours the date and time is used and those with time portion missing will be excluded.
Note: The subject treated at RP2D in Phase 1 is reported in the database as experiencing a TEAE of confusional state. This event is considered by the sponsor to be consistent with ICANS and presented as such in this summary. The Ph1 TEAE considered as ICANS was originally graded by NCI-CTCAE version 4.03. 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 by ASTCT is presented in this table, for both Phase 1 and Phase 2.
Note: Day 8 is not applicable for subjects on a biweekly or monthly dosing schedule, Day 15 is not applicable for subjects on a monthly dosing schedule, and Day 22 is not applicable for subjects on a monthly dosing schedule or Phase 1 subjects on a weekly dosing schedule (21-day cycle).

[TSFAE22RP2D.RTF] [JNJ-64007957\MMY1001_P3\DBR_CSR\RE_CSR\PROD\TSFAE22RP2D.SAS] 07OCT2021, 21:30

表 2.7.4-付録-31 Number of Subjects With Treatment-emergent Immune Effector Cell-associated Neurotoxicity Syndrome (ICANS) Events by System Organ Class and Preferred Term; All Treated Analysis Set (Study 64007957MMY1002; RP2D)

	RP2D		
	Phase 1	Phase 2	Total
Analysis set: All treated	5	26	31
Subjects with 1 or more TE ICANS	0	0	0
MedDRA system organ class/preferred term			
No data to report			

Key: RP2D=recommended Phase 2 dose, 1500 µg/kg weekly (step-up 60/300).
Key: TE = Treatment-emergent, ICANS = Immune Effector Cell-associated Neurotoxicity Syndrome
Note: Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. Adverse events are coded using MedDRA Version 26.0.

[tsfae14ph2.rtf] [jnj-64007957/mmy1002/dbr_csr/re_csr/tsfae14ph2.sas] 31OCT2023, 06:01

表 2.7.4-付録-32 Summary of Treatment-emergent Systemic Administration Related Reaction (sARR) Events; All Treated Analysis Set (Study 64007957MMY1001; Pivotal RP2D)

	RP2D		
	Phase 1	Phase 2 Cohort A	Total
Analysis set: All Treated	40	125	165
Number of subjects with sARR	1 (2.5%)	1 (0.8%)	2 (1.2%)
Maximum toxicity grade			
Grade 1	1 (2.5%)	1 (0.8%)	2 (1.2%)
Grade 2	0	0	0
Grade 3	0	0	0
Grade 4	0	0	0
Grade 5	0	0	0
Number of subjects with multiple sARR events	1 (2.5%)	0	1 (0.6%)
Number of subjects with supportive measures to treat sARR[a]	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
Pethidine hydrochloride	0	0	0
Atropine sulfate	0	0	0
Antihistamine	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
Paracetamol	0	0	0
Other	0	0	0
Occurrence of sARR[b]			
Step-up Dose 1	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
Step-up Dose 2	0	0	0
Repeat Step-up[c]	0	0	0
Cycle 1 Day 1	0	0	0
Cycle 1 Day 8	0	0	0
Cycle 1 Day 15	0	0	0
Cycle 1 Day 22	-	0	0
Cycle 2+	1 (2.5%)	0	1 (0.6%)
Time from last injection of Teclistamab to new onset of sARR, days			
Number of sARR events	3	1	4
Mean (SD)	3.0 (0.00)	3.0 (-)	3.0 (0.00)
Median	3.0	3.0	3.0
Range	(3; 3)	(3; 3)	(3; 3)
Duration of sARR, days			
Number of sARR events	3	1	4
Mean (SD)	1.0 (0.00)	1.0 (-)	1.0 (0.00)
Median	1.0	1.0	1.0
Range	(1; 1)	(1; 1)	(1; 1)
Outcome of sARR			
Number of events	3	1	4
Recovered or resolved	3 (100.0%)	1 (100.0%)	4 (100.0%)
Not recovered or not resolved	0	0	0
Recovered or resolved with sequelae	0	0	0
Recovering or resolving	0	0	0
Fatal	0	0	0
Unknown	0	0	0
Missing	0	0	0

	RP2D		
	Phase 1	Phase 2 Cohort A	Total

Key: sARR = systemic administration related reaction; RP2D = recommended Phase 2 dose
[a] Supportive measures to treat sARR are included.
[b] Subjects may appear in more than one category. Occurrence is based on the last treatment visit on or prior to the day in which the TEAE occurred.
[c] Prior to Cycle 1.
Note: Percentages calculated with the number of subjects in the all treated analysis set as denominator, except for the outcome of sARR for which percentages are calculated with the number of sARR events 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.
Note: Day 8 is not applicable for subjects on a biweekly or monthly dosing schedule, Day 15 is not applicable for subjects on a monthly dosing schedule, and Day 22 is not applicable for subjects on a monthly dosing schedule or Phase 1 subjects on a weekly dosing schedule (21-day cycle).

[TSFAE22BRP2D.RTF] [JNJ-64007957\MMY1001_P3\DBR_CSR\RE_CSR\PROD\TSFAE22BRP2D.SAS] 28OCT2021, 18:40

表 2.7.4-付録-33 Number of Subjects With Treatment-emergent Systemic Administration-related Reactions (sARR) by System Organ Class, Preferred Term and Toxicity Grade 3 or 4; All Treated Analysis Set (Study 64007957MMY1002; RP2D)

	RP2D					
	Phase 1		Phase 2		Total	
	Any grade	Grade 3 or 4	Any grade	Grade 3 or 4	Any grade	Grade 3 or 4
Analysis set: All treated	5		26		31	
Subjects with 1 or more TE sARR	0	0	2 (7.7%)	1 (3.8%)	2 (6.5%)	1 (3.2%)
MedDRA system organ class Preferred term						
General disorders and administration site conditions	0	0	2 (7.7%)	0	2 (6.5%)	0
Pyrexia	0	0	2 (7.7%)	0	2 (6.5%)	0
Chills	0	0	1 (3.8%)	0	1 (3.2%)	0
Gastrointestinal disorders	0	0	1 (3.8%)	0	1 (3.2%)	0
Nausea	0	0	1 (3.8%)	0	1 (3.2%)	0
Vomiting	0	0	1 (3.8%)	0	1 (3.2%)	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	0	0	1 (3.8%)	0	1 (3.2%)	0
Musculoskeletal pain	0	0	1 (3.8%)	0	1 (3.2%)	0
Nervous system disorders	0	0	1 (3.8%)	0	1 (3.2%)	0
Headache	0	0	1 (3.8%)	0	1 (3.2%)	0
Vascular disorders	0	0	1 (3.8%)	1 (3.8%)	1 (3.2%)	1 (3.2%)
Hypertension	0	0	1 (3.8%)	1 (3.8%)	1 (3.2%)	1 (3.2%)

Key: RP2D=recommended Phase 2 dose, 1500 µg/kg weekly (step-up 60/300).
Key: TE = Treatment-emergent, sARR = Systemic Administration-related Reactions
Note: Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. Adverse events are coded using MedDRA Version 26.0.
Note: The event experienced by the subject with the maximum toxicity is used. If a subject has missing toxicity for a specific adverse event, the subject is only counted in the total column for that adverse event.
Note: 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.

[tsfae19ph2.rtf] [jnj-64007957/mmy1002/dbr_csr/re_csr/tsfae19ph2.sas] 31OCT2023, 06:00

表 2.7.4-付録-34 Summary of Treatment-emergent Injection Site Reactions (ISR) Events; All Treated Analysis Set (Study 64007957MMY1001; Pivotal RP2D)

	RP2D		
	Phase 1	Phase 2 Cohort A	Total
Analysis set: All Treated	40	125	165
Number of subjects with ISR	20 (50.0%)	38 (30.4%)	58 (35.2%)
Maximum toxicity grade			
Grade 1	19 (47.5%)	31 (24.8%)	50 (30.3%)
Grade 2	1 (2.5%)	7 (5.6%)	8 (4.8%)
Grade 3	0	0	0
Grade 4	0	0	0
Grade 5	0	0	0
Number of subjects with supportive measures to treat ISR[a]	3 (7.5%)	14 (11.2%)	17 (10.3%)
Topical steroids	3 (7.5%)	11 (8.8%)	14 (8.5%)
Antihistamine	1 (2.5%)	5 (4.0%)	6 (3.6%)
Anti-infective	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
Other	1 (2.5%)	5 (4.0%)	6 (3.6%)
Time from last injection of Teclistamab to new onset of ISR, days			
Number of ISR events	72	71	143
Mean (SD)	2.0 (0.99)	1.9 (1.30)	2.0 (1.15)
Median	2.0	1.0	2.0
Range	(1; 5)	(1; 8)	(1; 8)
Duration of ISR, days			
Number of ISR events	71	61	132
Mean (SD)	7.8 (23.51)	17.9 (23.83)	12.5 (24.11)
Median	3.0	9.0	4.0
Range	(1; 195)	(1; 114)	(1; 195)
Outcome of ISR			
Number of events	72	71	143
Recovered or resolved	71 (98.6%)	59 (83.1%)	130 (90.9%)
Not recovered or not resolved	1 (1.4%)	10 (14.1%)	11 (7.7%)
Recovered or resolved with sequelae	0	0	0
Recovering or resolving	0	2 (2.8%)	2 (1.4%)
Fatal	0	0	0
Unknown	0	0	0
Missing	0	0	0

Key: ISR = injection site reaction; RP2D = recommended Phase 2 dose
[a] Supportive measures to treat ISR are included.
Note: Percentages calculated with the number of subjects in the all treated analysis set as denominator, except for the outcome of ISR for which percentages are calculated with the number of ISR events 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.

[TSFAE22CRP2D.RTF] [JNJ-64007957\MMY1001_P3\DBR_CSR\RE_CSR\PROD\TSFAE22CRP2D.SAS] 22NOV2021, 19:50

表 2.7.4-付録-35 Summary of Treatment-emergent Injection Site Reactions; All Treated Analysis Set (Study 64007957MMY1002; RP2D)

	RP2D		
	Phase 1	Phase 2	Total
Analysis set: All treated	5	26	31
Number of subjects with ISR	2 (40.0%)	13 (50.0%)	15 (48.4%)
Maximum toxicity grade			
Grade 1	2 (40.0%)	12 (46.2%)	14 (45.2%)
Grade 2	0	1 (3.8%)	1 (3.2%)
Grade 3	0	0	0
Grade 4	0	0	0
Grade 5	0	0	0
Number of subjects with supportive measures to treat ISR	2 (40.0%)	8 (30.8%)	10 (32.3%)
Topical steroids	0	1 (3.8%)	1 (3.2%)
Antihistamine	0	3 (11.5%)	3 (9.7%)
Anti-infective	0	0	0
Other	2 (40.0%)	5 (19.2%)	7 (22.6%)
Time from last injection of Teclistamab to new onset of ISR, days			
Number of ISR events	2	54	56
Mean (SD)	2.50 (0.707)	2.44 (1.313)	2.45 (1.292)
Median	2.50	2.00	2.00
Range	(2.0; 3.0)	(1.0; 8.0)	(1.0; 8.0)
Duration of ISR, days			
Number of ISR events	2	53	55
Mean (SD)	95.50 (132.229)	12.25 (16.441)	15.27 (28.835)
Median	95.50	7.00	7.00
Range	(2.0; 189.0)	(2.0; 105.0)	(2.0; 189.0)
Outcome of ISR			
Number of events	2	54	56
Recovered or resolved	2 (100.0%)	53 (98.1%)	55 (98.2%)
Not recovered or not resolved	0	1 (1.9%)	1 (1.8%)
Recovered or resolved with sequelae	0	0	0
Recovering or resolving	0	0	0
Fatal	0	0	0
Unknown	0	0	0
Missing	0	0	0

Key: RP2D=recommended Phase 2 dose, 1500 µg/kg weekly (step-up 60/300); ISR = injection site reaction;
Note: Percentages calculated with the number of subjects in the all treated analysis set as denominator, except for the outcome of ISR for which percentages are calculated with the number of ISR events in the all treated analysis set as denominator.
Note: Time from last injection to new onset is defined as start date of ISR - date of last dose +1. Duration is defined as end date of ISR – start date of ISR +1. For calculating in days, both date and time will be considered.

[tsfae20aph2.rtf] [jnj-64007957/mmy1002/dbr_csr/re_csr/tsfae20aph2.sas] 31OCT2023, 07:01

表 2.7.4-付録-36 Summary of Treatment-emergent Hypogammaglobulinemia Adverse Events and Immunoglobulin G (mg/dL) Laboratory Values; All Treated Analysis Set (Study 64007957MMY1001; Pivotal RP2D)

	RP2D		
	Phase 1	Phase 2 Cohort A	Total
Analysis set: All Treated	40	125	165
Subjects with 1 or more Hypogammaglobulinemia[a] TEAEs	6 (15.0%)	12 (9.6%)	18 (10.9%)
Blood immunoglobulin G decreased	0	0	0
Hypogammaglobulinaemia	6 (15.0%)	11 (8.8%)	17 (10.3%)
Hypoglobulinaemia	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
Subjects with 1 or more post-baseline IgG value <500mg/dL	32 (80.0%)	87 (69.6%)	119 (72.1%)
Subjects with 1 or more Hypogammaglobulinaemia[a] TEAEs or post-baseline IgG value <500mg/dL	32 (80.0%)	87 (69.6%)	119 (72.1%)
Subjects who received IVIg[b]	21 (52.5%)	20 (16.0%)	41 (24.8%)

Key: TEAE = treatment-emergent adverse event; RP2D = recommended Phase 2 dose; IVIg=intravenous immunoglobulin
[a] Preferred term grouping.
[b] Includes subjects who started IVIg prior to teclistamab
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.
Note: Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event.

[TSFAE28ARP2D.RTF] [JNJ-64007957\MMY1001_P3\DBR_CSR\RE_CSR\PROD\TSFAE28ARP2D.SAS] 07OCT2021, 21:33

表 2.7.4-付録-37 Summary of Treatment-emergent Hypogammaglobulinemia Adverse Events and Immunoglobulin G (mg/dL) Laboratory Values; All Treated Analysis Set (Study 64007957MMY1002; RP2D)

	RP2D		
	Phase 1	Phase 2	Total
Analysis set: All Treated	5	26	31
Subjects with 1 or more Hypogammaglobulinemia[a] TEAEs	2 (40.0%)	15 (57.7%)	17 (54.8%)
Blood immunoglobulin G decreased	0	0	0
Hypogammaglobulinaemia	2 (40.0%)	15 (57.7%)	17 (54.8%)
Hypoglobulinaemia	0	0	0
Subjects with 1 or more post-baseline IgG value <500mg/dL	5 (100.0%)	19 (73.1%)	24 (77.4%)
Subjects with 1 or more Hypogammaglobulinaemia[a] TEAEs or post-baseline IgG value <500mg/dL	5 (100.0%)	21 (80.8%)	26 (83.9%)
Subjects who received IVIg for prophylaxis use[b]	4 (80.0%)	21 (80.8%)	25 (80.6%)

Key: TEAE = treatment-emergent adverse event; RP2D = recommended Phase 2 dose, 1500 µg/kg weekly (step-up 60/300); IVIg=intravenous immunoglobulin
[a] Hypogammaglobulinaemia is grouped preferred term including Hypoglobulinaemia, Hypogammaglobulinaemia, and Blood immunoglobulin G decreased.
[b] IVIg Prophylactic Use is identified from concomitant medication is Immunoglobulins normal human or Immunoglobulins, and indication is any of: a)Prophylaxis; b)AE with Hypogammaglobulinaemia; c)MH with Hypogammaglobulinaemia.
Note: Percentages are calculated with the number of subjects in the all treated analysis set as denominator.
Note: Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event.

[tsfae24aph2.rtf] [jnj-64007957/mmy1002/dbr_csr/re_csr/tsfae24aph2.sas] 31OCT2023, 06:51

表 2.7.4-付録-38 Overall Summary of COVID-19; All Treated Analysis Set (Study 64007957MMY1001; Pivotal RP2D)

	RP2D		
	Phase 1	Phase 2 Cohort A	Total
Analysis set: All Treated	40	125	165
Number of subjects with TE COVID-19	5 (12.5%)	10 (8.0%)	15 (9.1%)
Maximum toxicity grade			
Grade 1	1 (2.5%)	1 (0.8%)	2 (1.2%)
Grade 2	1 (2.5%)	0	1 (0.6%)
Grade 3	3 (7.5%)	1 (0.8%)	4 (2.4%)
Grade 4	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
Grade 5	0	7 (5.6%)	7 (4.2%)
Number of subjects with TE COVID-19 leading to discontinuation of study drug	0	0	0
Number of subjects with TE COVID-19 leading to dose modification	2 (5.0%)	6 (4.8%)	8 (4.8%)
Delayed	0	0	0
Skipped	2 (5.0%)	6 (4.8%)	8 (4.8%)
Reduced	0	0	0
Number of subjects with supportive measures to treat TE COVID-19[a]	3 (7.5%)	8 (6.4%)	11 (6.7%)
Glucocorticoids	3 (7.5%)	8 (6.4%)	11 (6.7%)
Tocilizumab	0	2 (1.6%)	2 (1.2%)
Anti-infectives	3 (7.5%)	7 (5.6%)	10 (6.1%)
Hyperimmune plasma covid 19	3 (7.5%)	3 (2.4%)	6 (3.6%)
Other	3 (7.5%)	8 (6.4%)	11 (6.7%)
Number of subjects who received a COVID-19 vaccination	14 (35.0%)	68 (54.4%)	82 (49.7%)

Key: TE = treatment-emergent; RP2D=recommended Phase 2 dose
[a] Supportive measures to treat COVID-19 symptoms are included.
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.
Note: Dose modification includes dose delay within the cycle, dose reduced, or dose skipped.
Note: Percentages calculated with the number of subjects in the all treated analysis set as denominator.
[TSFAE01_COVRP2D.RTF] [JNJ-64007957\MMY1001_P3\DBR_CSR\RE_CSR\PROD\TSFAE01_COVRP2D.SAS] 17OCT2021, 14:47

表 2.7.4-付録-39 Number of Subjects with Treatment-emergent Opportunistic Infections by System Organ Class, Preferred Term; All Treated Analysis Set (Study 64007957MMY1001; Pivotal RP2D)

	RP2D		
	Phase 1	Phase 2 Cohort A	Total
Analysis set: All Treated	40	125	165
Subjects with TE opportunistic infections	1 (2.5%)	8 (6.4%)	9 (5.5%)
MedDRA system organ class / preferred term			
Infections and infestations	1 (2.5%)	8 (6.4%)	9 (5.5%)
Pneumocystis jirovecii pneumonia	1 (2.5%)	4 (3.2%)	5 (3.0%)
Adenovirus infection	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
Adenovirus reactivation	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
Aspergillus infection	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
BK virus infection	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
Cytomegalovirus infection reactivation	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
Cytomegalovirus viraemia	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
Hepatitis B reactivation	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
Pneumonia adenoviral	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)

	RP2D		
	Phase 1	Phase 2 Cohort A	Total

Key: RP2D = recommended Phase 2 dose; JMQ = Janssen MedDRA query; TE=treatment-emergent
Note: Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. Adverse events are coded using MedDRA Version 24.0.
Note: Opportunistic infection TEAEs were defined using JMQ including standard MedDRA query of narrow scope and sponsor identified terms of Adenovirus reactivation, Hepatitis B reactivation, Adenovirus infection, Pneumonia adenoviral and Human herpesvirus 6 infection.
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.
[TSFAE19BRP2D.RTF] [JNJ-64007957\MMY1001_P3\DBR_CSR\RE_CSR\PROD\TSFAE19BRP2D.SAS] 07OCT2021, 21:30

表 2.7.4-付録-40 Number of Subjects With Treatment-emergent Opportunistic Infections by System Organ Class and Preferred Term; All Treated Analysis Set (Study 64007957MMY1002; RP2D)

	RP2D		
	Phase 1	Phase 2	Total
Analysis set: All treated	5	26	31
Subjects with 1 or more TE Opportunistic Infections	0	4 (15.4%)	4 (12.9%)
MedDRA system organ class/preferred term			
Infections and infestations	0	4 (15.4%)	4 (12.9%)
Cytomegalovirus infection	0	3 (11.5%)	3 (9.7%)
Bronchopulmonary aspergillosis	0	1 (3.8%)	1 (3.2%)
Cytomegalovirus chorioretinitis	0	1 (3.8%)	1 (3.2%)
Pneumonia cytomegaloviral	0	1 (3.8%)	1 (3.2%)

Key: RP2D=recommended Phase 2 dose, 1500 µg/kg weekly (step-up 60/300).
Key: TE = Treatment-emergent
Note: Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. Adverse events are coded using MedDRA Version 26.0.
Note: Percentages are calculated with the number of subjects in each treatment group as denominator.
[tsfae26ph2.rtf] [jnj-64007957/mmy1002/dbr_csr/re_csr/tsfae26ph2.sas] 31OCT2023, 06:06

表 2.7.4-付録-41 Overall Summary of Treatment-emergent Adverse Events; All Treated Analysis Set (Study 64007957MMY1001; Pivotal RP2D)

	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%)	117 (93.6%)	154 (93.3%)
Maximum toxicity grade			
Grade 1	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
Grade 2	4 (10.0%)	4 (3.2%)	8 (4.8%)
Grade 3	11 (27.5%)	16 (12.8%)	27 (16.4%)
Grade 4	23 (57.5%)	71 (56.8%)	94 (57.0%)
Grade 5	2 (5.0%)	33 (26.4%)	35 (21.2%)
Any serious TEAE	22 (55.0%)	92 (73.6%)	114 (69.1%)
Study drug-related[a]	8 (20.0%)	47 (37.6%)	55 (33.3%)
TEAE leading to discontinuation of study drug[b]	1 (2.5%)	7 (5.6%)	8 (4.8%)
TEAE with outcome death[c]	2 (5.0%)	33 (26.4%)	35 (21.2%)
Death due to COVID-19	1 (2.5%)	17 (13.6%)	18 (10.9%)
COVID-19 TEAEs	11 (27.5%)	39 (31.2%)	50 (30.3%)
COVID-19 serious TEAEs	5 (12.5%)	29 (23.2%)	34 (20.6%)

	RP2D		
	Phase 1	Phase 2 Cohort A	Total

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_aug_2023/re_csr_aug_2023/tsfae01rp2d.sas] 28SEP2023, 15:58

表 2.7.4-付録-42 Summary of subjects without Treatment-emergent Cytokine Release Syndrome (CRS) Events Occurring After Specified Dosing Intervals; All Treated Analysis Set (Study 64007957MMY1001; Pivotal RP2D)

	RP2D		
	Phase 1	Phase 2 Cohort A	Total
Analysis set: All Treated	40	125	165
All subjects with intervals >28 days	15	46	61
Number of intervals >28 days	41	87	128
Number of intervals >28 days without CRS	41	85	126
All subjects with intervals >28 - 62 days	15	37	52
Subjects without CRS[a]	15 (100.0%)	36 (97.3%)	51 (98.1%)
Number of intervals >28 - 62 days	34	66	100
No repeat step up[b]	26 (76.5%)	52 (78.8%)	78 (78.0%)
Step up dose 1 only[b]	0	0	0
Step up dose 2 only[b]	8 (23.5%)	9 (13.6%)	17 (17.0%)
Step up dose 1 and 2[b]	0	5 (7.6%)	5 (5.0%)
All subjects with intervals ≥63 - 111 days	4	11	15
Subjects without CRS[a]	4 (100.0%)	11 (100.0%)	15 (100.0%)
Number of intervals ≥63 - 111 days	6	12	18
No repeat step up[b]	1 (16.7%)	0	1 (5.6%)
Step up dose 1 only[b]	0	1 (8.3%)	1 (5.6%)
Step up dose 2 only[b]	5 (83.3%)	4 (33.3%)	9 (50.0%)
Step up dose 1 and 2[b]	0	7 (58.3%)	7 (38.9%)
All subjects with intervals ≥112 days	1	6	7
Subjects without CRS[a]	1 (100.0%)	6 (100.0%)	7 (100.0%)
Number of intervals ≥112 days	1	7	8
No repeat step up[b]	0	0	0
Step up dose 1 only[b]	0	0	0
Step up dose 2 only[b]	1 (100.0%)	3 (42.9%)	4 (50.0%)
Step up dose 1 and 2[b]	0	4 (57.1%)	4 (50.0%)

Key: CRS = cytokine release syndrome; RP2D = recommended Phase 2 dose
[a]Percentages calculated with the number of subjects within corresponding interval as denominator.
[b]Percentages calculated with the number of events within corresponding interval 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.
Note: Subjects may be counted more than once in each interval category and across different interval categories if they experienced more than one interval >28 days.
Note: Includes all dose intervals >28 days occurring after Cycle 1 Day 1.

[tsfae18srp2d.rtf] [jnj-64007957/mmy1001_p3/dbr_csr_aug_2023/re_csr_aug_2023/tsfae18srp2d.sas] 22NOV2023, 08:20

表 2.7.4-付録-43 Overall Summary of Treatment-emergent Adverse Events; All Treated Analysis Set (Study 64007957MMY1001; Cohort C)

	Phase 2 Cohort C
Analysis set: All Treated	40
Any TEAE	40 (100.0%)
Study drug-related[a]	38 (95.0%)
Maximum toxicity grade	
Grade 1	0
Grade 2	3 (7.5%)
Grade 3	5 (12.5%)
Grade 4	22 (55.0%)
Grade 5	10 (25.0%)
Any serious TEAE	27 (67.5%)
Study drug-related[a]	12 (30.0%)
TEAE leading to discontinuation of study drug[b]	3 (7.5%)
TEAE with outcome death[c]	10 (25.0%)
Death due to COVID-19	4 (10.0%)
COVID-19 TEAEs	10 (25.0%)
COVID-19 serious TEAEs	9 (22.5%)

Key: TEAE = treatment-emergent adverse event; 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, which were evaluated according to the ASTCT consensus grading system.
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 30 days after the last dose of teclistamab or until the start of subsequent anticancer therapy, if earlier.

[tsfae01cohc.rtf] [jnj-64007957/mmy1001_p3/dbr_csr_cohc_aug_2023/re_csr_cohc_aug_2023/tsfae01cohc.sas] 08NOV2023, 03:42

表 2.7.4-付録-44 Most Common (At Least 10% in Total) Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Worst Toxicity Grade 3 or Higher; All Treated Analysis Set (Study 64007957MMY1001; Cohort C)

	Phase 2 Cohort C		
	Total	Grade 3 or 4	Grade 5
Analysis set: All Treated	40		
Subjects with 1 or more TEAEs	40 (100.0%)	27 (67.5%)	10 (25.0%)
MedDRA system organ class/preferred term			
Blood and lymphatic system disorders	35 (87.5%)	34 (85.0%)	0
Neutropenia	28 (70.0%)	26 (65.0%)	0
Anaemia	20 (50.0%)	14 (35.0%)	0
Lymphopenia	18 (45.0%)	17 (42.5%)	0
Thrombocytopenia	18 (45.0%)	12 (30.0%)	0
Leukopenia	7 (17.5%)	5 (12.5%)	0
Febrile neutropenia	4 (10.0%)	3 (7.5%)	0
General disorders and administration site conditions	34 (85.0%)	2 (5.0%)	2 (5.0%)
Pyrexia	14 (35.0%)	0	0
Injection site erythema	13 (32.5%)	0	0
Asthenia	9 (22.5%)	2 (5.0%)	0
Fatigue	8 (20.0%)	1 (2.5%)	0
Injection site pruritus	6 (15.0%)	0	0

	Phase 2 Cohort C		
	Total	Grade 3 or 4	Grade 5
Injection site rash	5 (12.5%)	0	0
Oedema peripheral	5 (12.5%)	0	0
Immune system disorders	28 (70.0%)	0	0
Cytokine release syndrome	26 (65.0%)	0	0
Hypogammaglobulinaemia	6 (15.0%)	0	0
Infections and infestations	28 (70.0%)	13 (32.5%)	4 (10.0%)
COVID-19	10 (25.0%)	5 (12.5%)	4 (10.0%)
Pneumonia	5 (12.5%)	2 (5.0%)	0
Bronchitis	4 (10.0%)	0	0
Nasopharyngitis	4 (10.0%)	0	0
Sinusitis	4 (10.0%)	1 (2.5%)	0
Gastrointestinal disorders	26 (65.0%)	2 (5.0%)	0
Constipation	15 (37.5%)	0	0
Diarrhoea	15 (37.5%)	1 (2.5%)	0
Abdominal pain	4 (10.0%)	0	0
Dyspepsia	4 (10.0%)	0	0
Nausea	4 (10.0%)	0	0
Toothache	4 (10.0%)	0	0
Vomiting	4 (10.0%)	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	24 (60.0%)	2 (5.0%)	0
Arthralgia	11 (27.5%)	0	0
Musculoskeletal chest pain	9 (22.5%)	0	0
Bone pain	8 (20.0%)	1 (2.5%)	0
Pain in extremity	8 (20.0%)	1 (2.5%)	0
Back pain	7 (17.5%)	0	0
Metabolism and nutrition disorders	23 (57.5%)	9 (22.5%)	0
Hyponatraemia	7 (17.5%)	3 (7.5%)	0
Decreased appetite	6 (15.0%)	1 (2.5%)	0
Hypocalcaemia	6 (15.0%)	1 (2.5%)	0
Hypoalbuminaemia	5 (12.5%)	1 (2.5%)	0
Hypokalaemia	5 (12.5%)	2 (5.0%)	0
Hypophosphataemia	4 (10.0%)	3 (7.5%)	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	21 (52.5%)	3 (7.5%)	0
Dyspnoea	10 (25.0%)	2 (5.0%)	0
Cough	8 (20.0%)	0	0
Nervous system disorders	20 (50.0%)	2 (5.0%)	0
Headache	10 (25.0%)	0	0
Dizziness	4 (10.0%)	0	0
Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome	4 (10.0%)	1 (2.5%)	0
Investigations	17 (42.5%)	4 (10.0%)	0
Alanine aminotransferase increased	7 (17.5%)	1 (2.5%)	0
Aspartate aminotransferase increased	7 (17.5%)	1 (2.5%)	0
C-reactive protein increased	6 (15.0%)	1 (2.5%)	0
Gamma-glutamyltransferase increased	4 (10.0%)	2 (5.0%)	0
Renal and urinary disorders	10 (25.0%)	4 (10.0%)	1 (2.5%)
Acute kidney injury	4 (10.0%)	2 (5.0%)	1 (2.5%)
Vascular disorders	10 (25.0%)	2 (5.0%)	0
Hypertension	6 (15.0%)	2 (5.0%)	0
Injury, poisoning and procedural complications	9 (22.5%)	1 (2.5%)	0
Infusion related reaction	4 (10.0%)	1 (2.5%)	0

	Phase 2 Cohort C		
	Total	Grade 3 or 4	Grade 5
Psychiatric disorders	8 (20.0%)	0	0
Insomnia	5 (12.5%)	0	0

Key: TEAE = treatment-emergent adverse event; CRS = cytokine release syndrome; ICANS= immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome
Note: Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. The event experienced by the subject with the maximum toxicity is used. If a subject has missing toxicity for a specific adverse event, the subject is only counted in the total column for that adverse event. Adverse events are coded using MedDRA Version 24.0.
Note: The output includes the diagnosis of CRS and ICANS; the symptoms of CRS or ICANS are excluded.
Note: Adverse events are reported until 30 days after the last dose of teclistamab or until the start of subsequent anticancer therapy, if earlier.
Note: Percentages calculated with the number of subjects in the all treated analysis set as denominator.
[tsfae02dcohc.rtf] [jnj-64007957/mmy1001_p3/dbr_csr_cohc_aug_2023/re_csr_cohc_aug_2023/tsfae02dcohc.sas] 08NOV2023, 03:42

表 2.7.4-付録-45 Summary of Treatment-emergent Cytokine Release Syndrome (CRS) Events; All Treated Analysis Set (Study 64007957MMY1001; Cohort C)

	Phase 2 Cohort C
Analysis set: All Treated	40
Number of subjects with CRS	26 (65.0%)
Maximum toxicity grade	
Grade 1	21 (52.5%)
Grade 2	5 (12.5%)
Grade 3	0
Grade 4	0
Grade 5	0
Number of subjects with CRS leading to discontinuation of study drug	0
Number of subjects with multiple CRS events	12 (30.0%)
Grade of CRS worsened at any subsequent event	1 (2.5%)
Number of subjects with supportive measures to treat CRS[a]	23 (57.5%)
Anti-IL6 receptor tocilizumab	12 (30.0%)
Multiple doses at any time during study	1 (2.5%)
>1 dose for a single CRS event	0
Corticosteroids	1 (2.5%)
IV Fluids	2 (5.0%)
Vasopressor used	0
Single	0
Multiple	0
Oxygen used	4 (10.0%)
Blow-by	0
Nasal cannula low flow (≤6L/min)	4 (10.0%)
Nasal cannula high flow (>6L/min)	0
Face mask	0
Non-Rebreather mask	0
Venturi mask	0
Other	0
Positive pressure	0
Continuous Positive Airway Pressure	0
Bilevel Positive Airway Pressure	0
Intubation/ Mechanical Ventilation	0
Other	19 (47.5%)

	Phase 2 Cohort C
Occurrence of CRS[b]	
Step-up Dose 1	14 (35.0%)
Step-up Dose 2	14 (35.0%)
Repeat Step-up[c]	0
Cycle 1 Day 1	10 (25.0%)
Cycle 1 Day 8	4 (10.0%)
Cycle 1 Day 15	1 (2.5%)
Cycle 1 Day 22	0
Cycle 2+	1 (2.5%)
Time from last injection of Teclistamab to new onset of CRS, hours	
Number of CRS events	36
Mean (SD)	33.334 (9.9676)
Median	32.300
Range	(15.92; 55.25)
Time from last injection of Teclistamab to new onset of CRS, days	
Number of CRS events	44
Mean (SD)	2.6 (0.79)
Median	2.0
Range	(2; 6)
Duration of CRS, hours	
Number of CRS events	32
Mean (SD)	21.707 (15.8206)
Median	20.917
Range	(1.87; 53.50)
Duration of CRS, days	
Number of CRS events	44
Mean (SD)	2.0 (0.84)
Median	2.0
Range	(1; 4)
Outcome of CRS	
N	44
Recovered or resolved	44 (100.0%)
Not recovered or not resolved	0
Recovered or resolved with sequelae	0
Recovering or resolving	0
Fatal	0
Unknown	0
Missing	0

Key: CRS = cytokine release syndrome
[a] Supportive measures to treat CRS and CRS symptoms are included.
[b] Subjects may appear in more than one category. Occurrence is based on the last treatment visit on or prior to the day in which the TEAE occurred.
[c] Prior to Cycle 1.
Note: Percentages calculated with the number of subjects in the all treated analysis set as denominator, except for the outcome of CRS for which percentages are calculated with the number of CRS events in the all-treated analysis set as denominator.
Note: CRS was graded by ASTCT consensus grading system.
Note: Adverse events are reported until 30 days after the last dose of teclistamab or until the start of subsequent anticancer therapy, if earlier.
Note: Time from last injection to new onset is defined as start date of CRS – date of last dose +1. Duration is defined as end date of CRS – start date of CRS +1. For calculating in days, the date is used without time. For hours the date and time is used and those with time portion missing will be excluded.

[tsfae18cohc.rtf] [jnj-64007957/mmy1001_p3/dbr_csr_cohc_aug_2023/re_csr_cohc_aug_2023/tsfae18cohc.sas] 08NOV2023, 03:42

表 2.7.4-付録-46 Number of Subjects With Treatment-emergent Symptoms of Cytokine Release Syndrome (CRS) by System Organ Class, Preferred Term, and Maximum Toxicity Grade; All Treated Analysis Set (Study 64007957MMY1001; Cohort C)

	Phase 2 Cohort C					
		Maximum Toxicity Grade				
	Total	1	2	3	4	5
Analysis set: All Treated	40					
Subjects with 1 or more TE symptom of CRS	26 (65.0%)					
MedDRA system organ class/preferred term						
General disorders and administration site conditions	26 (65.0%)	12 (30.0%)	12 (30.0%)	2 (5.0%)	0	0
Pyrexia	26 (65.0%)	12 (30.0%)	12 (30.0%)	2 (5.0%)	0	0
Chills	5 (12.5%)	5 (12.5%)	0	0	0	0
Cardiac disorders	6 (15.0%)	6 (15.0%)	0	0	0	0
Sinus tachycardia	5 (12.5%)	5 (12.5%)	0	0	0	0
Bundle branch block left	1 (2.5%)	1 (2.5%)	0	0	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	3 (7.5%)	0	3 (7.5%)	0	0	0
Hypoxia	3 (7.5%)	0	3 (7.5%)	0	0	0
Vascular disorders	3 (7.5%)	1 (2.5%)	2 (5.0%)	0	0	0
Hypotension	3 (7.5%)	1 (2.5%)	2 (5.0%)	0	0	0
Gastrointestinal disorders	2 (5.0%)	2 (5.0%)	0	0	0	0
Nausea	1 (2.5%)	1 (2.5%)	0	0	0	0
Vomiting	1 (2.5%)	1 (2.5%)	0	0	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	2 (5.0%)	2 (5.0%)	0	0	0	0
Myalgia	2 (5.0%)	2 (5.0%)	0	0	0	0
Nervous system disorders	2 (5.0%)	2 (5.0%)	0	0	0	0
Headache	2 (5.0%)	2 (5.0%)	0	0	0	0

Key: TE = treatment-emergent; CRS = cytokine release syndrome
Note: Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. The event experienced by the subject with the maximum toxicity is used. If a subject has missing toxicity for a specific adverse event, the subject is only counted in the total column for that adverse event. Adverse events are coded using MedDRA Version 24.0.
Note: Percentages calculated with the number of subjects in the all treated analysis set as denominator.
Note: Adverse events are reported until 30 days after the last dose of teclistamab or until the start of subsequent anticancer therapy, if earlier.

[tsfae18acohc.rtf] [jnj-64007957/mmy1001_p3/dbr_csr_cohc_aug_2023/re_csr_cohc_aug_2023/tsfae18acohc.sas] 02FEB2024, 06:24

表 2.7.4-付録-47 Summary of Treatment-emergent Neurotoxicity Events; All Treated Analysis Set (Study 64007957MMY1001; Cohort C)

	Phase 2 Cohort C
Analysis set: All Treated	40
Number of subjects with Neurotoxicity events	11 (27.5%)
Maximum toxicity grade	
Grade 1	5 (12.5%)
Grade 2	5 (12.5%)
Grade 3	1 (2.5%)
Grade 4	0
Grade 5	0
Number of subjects with Neurotoxicity leading to discontinuation of study drug	0

	Phase 2 Cohort C
Number of subjects with supportive measures to treat Neurotoxicity[a]	7 (17.5%)
IL-1 receptor antagonist anakinra	1 (2.5%)
Anti-IL6 receptor tocilizumab	2 (5.0%)
Levetiracetam	0
Dexamethasone	1 (2.5%)
Gabapentin	0
Pregabalin	1 (2.5%)
Other	6 (15.0%)
Occurrence of Neurotoxicity[b]	
Step-up Dose 1	2 (5.0%)
Step-up Dose 2	4 (10.0%)
Cycle 1 Day 1	3 (7.5%)
Cycle 1 Day 8	0
Cycle 1 Day 15	0
Cycle 1 Day 22	0
Cycle 2+	3 (7.5%)
Time from last injection of Teclistamab to new onset of Neurotoxicity, days	
Number of Neurotoxicity events	13
Mean (SD)	4.2 (7.51)
Median	2.0
Range	(1; 29)
Duration of Neurotoxicity, days	
Number of Neurotoxicity events	9
Mean (SD)	8.3 (13.27)
Median	2.0
Range	(1; 35)
Outcome of Neurotoxicity	
Number of events	13
Recovered or resolved	8 (61.5%)
Not recovered or not resolved	4 (30.8%)
Recovered or resolved with sequelae	0
Recovering or resolving	1 (7.7%)
Fatal	0
Unknown	0
Missing	0

CRS = cytokine release syndrome; ICANS = immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome; ASTCT=American society for transplantation and cellular therapy
[a] Supportive measures to treat Neurotoxicity and symptoms of ICANS are included.
[b] Subjects may appear in more than one category. Occurrence is based on the last treatment visit on or prior to the day in which the TEAE occurred.
Note: Neurotoxicity includes adverse events in the Nervous System Disorders SOC or Psychiatric Disorders SOC that are considered related by investigator. Symptoms of CRS and ICANS are excluded.
Note: Percentages calculated with the number of subjects in the all treated analysis set as denominator, except for outcome of neurotoxicity for which percentages are calculated with the number of neurotoxicity events in the all treated analysis set as denominator.
Note: Neurotoxicity events are graded according to the NCI-CTCAE Version 4.03, with the exception of ICANS, which were evaluated according to the ASTCT consensus grading system
Note: Day 8 is not applicable for subjects on a biweekly or monthly dosing schedule, Day 15 is not applicable for subjects on a monthly dosing schedule, and Day 22 is not applicable for subjects on a monthly dosing schedule.
Note: Adverse events are reported until 30 days after the last dose of teclistamab or until the start of subsequent anticancer therapy, if earlier.
Note: Duration of Neurotoxicity includes those that recovered/resolved.

[tsfae23fcohc.rtf] [jnj-64007957/mmy1001_p3/dbr_csr_cohc_aug_2023/re_csr_cohc_aug_2023/tsfae23fcohc.sas] 08NOV2023, 03:42

表 2.7.4-付録-48 Summary of Treatment-emergent Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome (ICANS); All Treated Analysis Set (Study 64007957MMY1001; Cohort C)

	Phase 2 Cohort C
Analysis set: Phase 2 Cohort C Subjects in the All Treated	40
Number of subjects with ICANS	4 (10.0%)
Maximum toxicity grade	
Grade 1	3 (7.5%)
Grade 2	0
Grade 3	1 (2.5%)
Grade 4	0
Grade 5	0
Number of subjects with ICANS leading to discontinuation of study drug	0
Number of subjects with multiple ICANS events	0
Number of subjects with supportive measures to treat ICANS[a]	2 (5.0%)
IL-1 receptor antagonist anakinra	1 (2.5%)
Anti-IL6 receptor tocilizumab	2 (5.0%)
Corticosteroids	1 (2.5%)
Dexamethasone	1 (2.5%)
Methylprednisolone sodium succinate	0
Levetiracetam	0
Pethidine	0
Other	1 (2.5%)
Occurrence of ICANS[b]	
Step-up Dose 1	1 (2.5%)
Step-up Dose 2	2 (5.0%)
Repeat Step-up[c]	0
Cycle 1 Day 1	1 (2.5%)
Cycle 1 Day 8	0
Cycle 1 Day 15	0
Cycle 1 Day 22	0
Cycle 2+	0
Time from last injection of Teclistamab to new onset of ICANS, hours	
Number of ICANS events	4
Mean (SD)	40.996 (15.7376)
Median	35.825
Range	(28.33; 64.00)
Time from last injection of Teclistamab to new onset of ICANS, days	
Number of ICANS events	4
Mean (SD)	2.8 (0.96)
Median	2.5
Range	(2; 4)
Duration of ICANS, hours	
Number of ICANS events	3
Mean (SD)	21.011 (11.8605)
Median	20.750
Range	(9.28; 33.00)
Duration of ICANS, days	
Number of ICANS events	4
Mean (SD)	1.5 (0.58)
Median	1.5
Range	(1; 2)

	Phase 2 Cohort C
Outcome of ICANS	
Number of ICANS events	4
Recovered or resolved	4 (100.0%)
Not recovered or not resolved	0
Recovered or resolved with sequelae	0
Recovering or resolving	0
Fatal	0
Unknown	0
Missing	0
Concurrent CRS[d]	
Yes	4 (100.0%)
No	0

Key: TEAE = treatment-emergent adverse event; CRS = cytokine release syndrome; ICANS = immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome
[a] Supportive measures to treat ICANS and ICANS symptoms are included.
[b] Subjects may appear in more than one category. Occurrence is based on the last treatment visit on or prior to the day in which the TEAE occurred.
[c] Prior to Cycle 1.
[d] Concurrent CRS considers ICANS events that occur during or within 7 days of the end date of CRS.
Note: ICANS evaluated according to the ASTCT consensus grading system (Lee et al 2019), symptoms are graded based on NCI-CTCAE version 4.03.
Note: Percentages calculated with the number of subjects in the all treated analysis set as denominator, except for the onset and outcome of ICANS and concurrent CRS for which percentages are calculated with the number of ICANS events in the all treated analysis set as denominator.
Note: Day 8 is not applicable for subjects on a biweekly or monthly dosing schedule, Day 15 is not applicable for subjects on a monthly dosing schedule, and Day 22 is not applicable for subjects on a monthly dosing schedule.
Note: Time from last injection to new onset is defined as start date of ICANS – date of last dose +1. Duration is defined as end date of ICANS – start date of ICANS +1. For calculating in days, the date is used without time. For hours the date and time is used and those with time portion missing will be excluded.

[tsfae22cohc.rtf] [jnj-64007957/mmy1001_p3/dbr_csr_cohc_aug_2023/re_csr_cohc_aug_2023/tsfae22cohc.sas] 08NOV2023, 03:42

表 2.7.4-付録-49 Number of Subjects With Treatment-emergent Symptoms of ICANS by System Organ Class, Preferred Term, and Maximum Toxicity Grade; All Treated Analysis Set (Study 64007957MMY1001; Cohort C)

	Phase 2 Cohort C					
		Maximum Toxicity Grade				
	Total	1	2	3	4	5
Analysis set: All Treated	40					
Subjects with 1 or more TE symptom of ICANS	4 (10.0%)					
MedDRA system organ class/preferred term						
Psychiatric disorders	3 (7.5%)	2 (5.0%)	0	1 (2.5%)	0	0
Confusional state	2 (5.0%)	2 (5.0%)	0	0	0	0
Agitation	1 (2.5%)	0	0	1 (2.5%)	0	0
Nervous system disorders	2 (5.0%)	1 (2.5%)	0	1 (2.5%)	0	0
Aphasia	1 (2.5%)	0	0	1 (2.5%)	0	0
Disturbance in attention	1 (2.5%)	1 (2.5%)	0	0	0	0

Key: TE = treatment-emergent; ICANS = immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome
Note: Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. The event experienced by the subject with the maximum toxicity is used. If a subject has missing toxicity for a specific adverse event, the subject is only counted in the total column for that adverse event. Adverse events are coded using MedDRA Version 24.0.
Note: Percentages calculated with the number of subjects in the all treated analysis set as denominator.
Note: Adverse events are reported until 30 days after the last dose of teclistamab or until the start of subsequent anticancer therapy, if earlier.

[tsfae18bcohc.rtf] [jnj-64007957/mmy1001_p3/dbr_csr_cohc_aug_2023/re_csr_cohc_aug_2023/tsfae18bcohc.sas] 02FEB2024, 06:24

表 2.7.4-付録-50 Number of Subjects With Treatment-emergent Cytopenic Adverse Events by MedDRA Preferred Term, and Maximum Toxicity Grade of 3 or higher; All Treated Analysis Set (Study 64007957MMY1001; Cohort C)

	Phase 2 Cohort C			
	Total	Grade 3 or 4	Grade 5	Leading to Disc.n (%)
Analysis set: All Treated	40			
Subjects with 1 or more TE cytopenic event	35 (87.5%)	34 (85.0%)	0	0
MedDRA preferred term				
Neutropenia[a]	28 (70.0%)	26 (65.0%)	0	0
Neutropenia	28 (70.0%)	26 (65.0%)	0	0
Febrile neutropenia	4 (10.0%)	3 (7.5%)	0	0
Anemia[a]	20 (50.0%)	14 (35.0%)	0	0
Anaemia	20 (50.0%)	14 (35.0%)	0	0
Lymphopenia[a]	18 (45.0%)	17 (42.5%)	0	0
Lymphopenia	18 (45.0%)	17 (42.5%)	0	0
Thrombocytopenia[a]	18 (45.0%)	12 (30.0%)	0	0
Thrombocytopenia	18 (45.0%)	12 (30.0%)	0	0

Key: TE = treatment-emergent
[a] Preferred term grouping.
Note: Adverse events are reported using MedDRA version 24.0.
Note: Percentages in the total column and toxicity grade columns are calculated with the number of subjects in the all treated analysis set as denominator.
Note: Adverse events are reported until 30 days after the last dose of teclistamab or until the start of subsequent anticancer therapy, if earlier.

[tsfae30cohc.rtf] [jnj-64007957/mmy1001_p3/dbr_csr_cohc_aug_2023/re_csr_cohc_aug_2023/tsfae30cohc.sas] 08NOV2023, 03:42

表 2.7.4-付録-51 Number of Subjects With Treatment-emergent Infections and Infestations by System Organ Class, Preferred Term, and Worst Toxicity Grade of 3 or Higher; All Treated Analysis Set (Study 64007957MMY1001; Cohort C)

	Phase 2 Cohort C		
	Total	Grade 3 or 4	Grade 5
Analysis set: All Treated	40		
Subjects with 1 or more TE infections	28 (70.0%)	13 (32.5%)	4 (10.0%)
MedDRA system organ class/preferred term			
Infections and infestations	28 (70.0%)	13 (32.5%)	4 (10.0%)
COVID-19	10 (25.0%)	5 (12.5%)	4 (10.0%)
Pneumonia	5 (12.5%)	2 (5.0%)	0
Bronchitis	4 (10.0%)	0	0
Nasopharyngitis	4 (10.0%)	0	0
Sinusitis	4 (10.0%)	1 (2.5%)	0
Urinary tract infection	3 (7.5%)	1 (2.5%)	0
Aspergillus infection	2 (5.0%)	1 (2.5%)	0
Cytomegalovirus infection reactivation	2 (5.0%)	0	0
Implant site infection	2 (5.0%)	1 (2.5%)	0
Laryngitis	2 (5.0%)	0	0
Oesophageal candidiasis	2 (5.0%)	0	0
Pharyngitis	2 (5.0%)	0	0
Pneumonia viral	2 (5.0%)	1 (2.5%)	0
Rhinitis	2 (5.0%)	0	0
Tooth infection	2 (5.0%)	0	0
Upper respiratory tract infection	2 (5.0%)	0	0
Adenovirus infection	1 (2.5%)	0	0
Adenovirus reactivation	1 (2.5%)	1 (2.5%)	0

	Phase 2 Cohort C		
	Total	Grade 3 or 4	Grade 5
BK virus infection	1 (2.5%)	0	0
Bacteraemia	1 (2.5%)	1 (2.5%)	0
Bacterial prostatitis	1 (2.5%)	0	0
Bronchitis viral	1 (2.5%)	0	0
Cellulitis	1 (2.5%)	1 (2.5%)	0
Citrobacter bacteraemia	1 (2.5%)	1 (2.5%)	0
Cystitis	1 (2.5%)	0	0
Cytomegalovirus viraemia	1 (2.5%)	0	0
Diarrhoea infectious	1 (2.5%)	0	0
Ear infection	1 (2.5%)	0	0
Ear infection viral	1 (2.5%)	0	0
Escherichia bacteraemia	1 (2.5%)	1 (2.5%)	0
Eye infection	1 (2.5%)	0	0
Fungal infection	1 (2.5%)	0	0
Fungal skin infection	1 (2.5%)	0	0
Gastroenteritis	1 (2.5%)	0	0
Hepatitis E	1 (2.5%)	1 (2.5%)	0
Human herpesvirus 6 infection	1 (2.5%)	0	0
Human herpesvirus 6 infection reactivation	1 (2.5%)	0	0
Influenza	1 (2.5%)	0	0
Moraxella infection	1 (2.5%)	1 (2.5%)	0
Onychomycosis	1 (2.5%)	0	0
Otitis externa	1 (2.5%)	0	0
Periorbital cellulitis	1 (2.5%)	0	0
Pneumonia bacterial	1 (2.5%)	1 (2.5%)	0
Pneumonia pneumococcal	1 (2.5%)	1 (2.5%)	0
Respiratory tract infection	1 (2.5%)	0	0
Respiratory tract infection viral	1 (2.5%)	0	0
Rhinovirus infection	1 (2.5%)	0	0
Sepsis	1 (2.5%)	1 (2.5%)	0
Staphylococcal bacteraemia	1 (2.5%)	1 (2.5%)	0
Staphylococcal skin infection	1 (2.5%)	1 (2.5%)	0
Varicella zoster virus infection	1 (2.5%)	0	0
Viral upper respiratory tract infection	1 (2.5%)	0	0
Vulvovaginal candidiasis	1 (2.5%)	0	0
Vulvovaginal mycotic infection	1 (2.5%)	0	0

Key: TE = treatment-emergent
Note: Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. The event experienced by the subject with the maximum toxicity is used. If a subject has missing toxicity for a specific adverse event, the subject is only counted in the total column for that adverse event. Adverse events are coded using MedDRA Version 24.0.
Note: Percentages calculated with the number of subjects in the all treated analysis set as denominator.
Note: Adverse events are reported until 30 days after the last dose of teclistamab or until the start of subsequent anticancer therapy, if earlier.

[tsfae31cohc.rtf] [jnj-64007957/mmy1001_p3/dbr_csr_cohc_aug_2023/re_csr_cohc_aug_2023/tsfae31cohc.sas] 08NOV2023, 03:42

表 2.7.4-付録-52 Number of Subjects with Treatment-emergent Opportunistic Infections by System Organ Class, Preferred Term; All Treated Analysis Set (Study 64007957MMY1001; Cohort C)

	Phase 2 Cohort C
Analysis set: All Treated	40
Subjects with TE opportunistic infections	9 (22.5%)
MedDRA system organ class / preferred term	
Infections and infestations	9 (22.5%)
Aspergillus infection	2 (5.0%)
Cytomegalovirus infection reactivation	2 (5.0%)
Oesophageal candidiasis	2 (5.0%)

	Phase 2 Cohort C
Adenovirus infection	1 (2.5%)
Adenovirus reactivation	1 (2.5%)
BK virus infection	1 (2.5%)
Cytomegalovirus viraemia	1 (2.5%)
Human herpesvirus 6 infection	1 (2.5%)
Human herpesvirus 6 infection reactivation	1 (2.5%)

Key: JMQ = Janssen MedDRA query; TE = treatment emergent
Note: Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. Adverse events are coded using MedDRA Version 24.0.
Note: Opportunistic infection TEAEs were defined using JMQ including standard MedDRA query of narrow scope and sponsor identified terms of Adenovirus reactivation, Hepatitis B reactivation, Adenovirus infection, Pneumonia adenoviral and Human herpesvirus 6 infection.
Note: Adverse events are reported until 30 days after the last dose of teclistamab or until the start of subsequent anticancer therapy, if earlier.
Note: Percentages calculated with the number of subjects in the all treated analysis set as denominator.
[tsfae19bcohc.rtf] [jnj-64007957/mmy1001_p3/dbr_csr_cohc_aug_2023/re_csr_cohc_aug_2023/tsfae19bcohc.sas] 08NOV2023, 03:42

表 2.7.4-付録-53 Subgroup Analyses on Overview of Treatment-Emergent Adverse Events; All Treated Analysis Set (Study 64007957MMY1001)

	N	TEAE	Serious TEAE	Grade 3 or 4 TEAE	TD due to TEAE [a]	Death due to TEAE [b]
SC RP2D						
All subjects	165	165 (100.0%)	88 (53.3%)	152 (92.1%)	1 (0.6%)	9 (5.5%)
Age:						
<65 years	86	86 (100.0%)	47 (54.7%)	82 (95.3%)	0	4 (4.7%)
65-<75 years	55	55 (100.0%)	28 (50.9%)	50 (90.9%)	1 (1.8%)	3 (5.5%)
>=75 years	24	24 (100.0%)	13 (54.2%)	20 (83.3%)	0	2 (8.3%)
Sex:						
Male	96	96 (100.0%)	50 (52.1%)	93 (96.9%)	1 (1.0%)	4 (4.2%)
Female	69	69 (100.0%)	38 (55.1%)	59 (85.5%)	0	5 (7.2%)
Race:						
White	134	134 (100.0%)	75 (56.0%)	125 (93.3%)	0	8 (6.0%)
Black/African American	21	21 (100.0%)	8 (38.1%)	18 (85.7%)	1 (4.8%)	1 (4.8%)
Other	10	10 (100.0%)	5 (50.0%)	9 (90.0%)	0	0
Renal function:						
<30 mL/min/1.73m^2	1	1 (100.0%)	1 (100.0%)	1 (100.0%)	0	1 (100.0%)
30– <60 mL/min/1.73m^2	43	43 (100.0%)	28 (65.1%)	39 (90.7%)	0	1 (2.3%)
60-<90 mL/min/1.73m^2	73	73 (100.0%)	34 (46.6%)	67 (91.8%)	1 (1.4%)	3 (4.1%)
≥ 90 mL/min/1.73m^2	48	48 (100.0%)	25 (52.1%)	45 (93.8%)	0	4 (8.3%)
Hepatic function:						
Normal	143	143 (100.0%)	74 (51.7%)	130 (90.9%)	0	7 (4.9%)
Impaired	22	22 (100.0%)	14 (63.6%)	22 (100.0%)	1 (4.5%)	2 (9.1%)
Bone Marrow % Plasma cells:						
≤30%	111	111 (100.0%)	56 (50.5%)	102 (91.9%)	0	6 (5.4%)
>30 - <60%	31	31 (100.0%)	18 (58.1%)	28 (90.3%)	0	2 (6.5%)
≥ 60%	18	18 (100.0%)	12 (66.7%)	18 (100.0%)	1 (5.6%)	1 (5.6%)

	N	TEAE	Serious TEAE	Grade 3 or 4 TEAE	TD due to TEAE [a]	Death due to TEAE [b]

Key: TEAE = treatment-emergent adverse event; TD = treatment discontinuation; IV = intravenous, SC = subcutaneous, RP2D=recommended Phase 2 dose; CRS=cytokine release syndrome; ICANS= immune effector cell-associated neurotoxicity.
Note: IV includes all IV treatment groups; SC Non-RP2D includes ≤720 µg/kg, 3000 µg/kg, 6000 µg/kg and flat SC treatment groups; RP2D includes Phase 1 RP2D treatment group and Phase 2 Cohort A.
Note: The output includes the diagnosis of CRS and ICANS; the symptoms of CRS or ICANS are excluded.
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.
Note: Percentages calculated with the number of subjects in the all treated analysis set as denominator.
Note: 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 RP2D to ASTCT based on data in eCRF. Toxicity grade for CRS by ASTCT is presented in this table, for both Phase 1 RP2D and Phase 2. For IV and SC Non-RP2D CRS toxicity grading is presented based on Lee criteria.
Note: Hepatic impairment status is classified into 4 levels per NCI Organ Dysfunction: normal (total bilirubin ≤ ULN and AST ≤ ULN); mild (total bilirubin ≤ ULN and AST > ULN) or (ULN < total bilirubin ≤ 1.5×ULN); moderate (1.5×ULN < total bilirubin ≤ 3×ULN); and severe (total bilirubin > 3×ULN). Impaired includes mild, moderate and severe.
[a] Treatment discontinuation due to adverse event on the end of treatment CRF page.
[b] Death due to adverse event on the death CRF page.

[TSFAE01APART1OF4.RTF] [JNJ-64007957\MMY1001_P3\DBR_CSR\RE_SCS\PROD\TSFAE01A.SAS] 16NOV2021, 07:57

表 2.7.4-付録-54 Overall Summary of Treatment-emergent Adverse Events; All Treated Analysis Set (Study 64007957MMY1001; Phase 1)

	Phase 1 IV		Phase 1 SC							
	µg/kg		µg/kg							
Analysis set: All Treated	10/60/240 then 720 15	IV Total 84	20 then 80 & 40/80 then 240 13	60/240 then 720 15	60/300 then 1500 40	60/300/1500 then 3000 5	60/300/1500 then 6000[a] 10	30/90/300/1500 then 6000 monthly[b] 7	SC Total 93	Overall Total 177
Any TEAE	15 (100.0%)	84 (100.0%)	13 (100.0%)	15 (100.0%)	40 (100.0%)	5 (100.0%)	10 (100.0%)	7 (100.0%)	93 (100.0%)	177 (100.0%)
Study drug-related[c]	14 (93.3%)	71 (84.5%)	8 (61.5%)	14 (93.3%)	37 (92.5%)	4 (80.0%)	10 (100.0%)	7 (100.0%)	83 (89.2%)	154 (87.0%)
Maximum toxicity grade										
Grade 1	0	2 (2.4%)	0	0	0	0	0	4 (57.1%)	4 (4.3%)	6 (3.4%)
Grade 2	0	6 (7.1%)	2 (15.4%)	3 (20.0%)	4 (10.0%)	0	1 (10.0%)	0	10 (10.8%)	16 (9.0%)
Grade 3	7 (46.7%)	31 (36.9%)	5 (38.5%)	4 (26.7%)	16 (40.0%)	2 (40.0%)	5 (50.0%)	1 (14.3%)	33 (35.5%)	64 (36.2%)
Grade 4	8 (53.3%)	41 (48.8%)	5 (38.5%)	7 (46.7%)	19 (47.5%)	2 (40.0%)	4 (40.0%)	2 (28.6%)	42 (45.2%)	83 (46.9%)
Grade 5	0	4 (4.8%)	1 (7.7%)	1 (6.7%)	1 (2.5%)	1 (20.0%)	0	0	4 (4.3%)	8 (4.5%)
Any serious TEAE	10 (66.7%)	50 (59.5%)	6 (46.2%)	8 (53.3%)	19 (47.5%)	4 (80.0%)	6 (60.0%)	1 (14.3%)	47 (50.5%)	97 (54.8%)
Study drug-related[c]	2 (13.3%)	17 (20.2%)	3 (23.1%)	3 (20.0%)	6 (15.0%)	3 (60.0%)	1 (10.0%)	0	18 (19.4%)	35 (19.8%)
TEAE leading to discontinuation of study drug[d]	3 (20.0%)	8 (9.5%)	1 (7.7%)	2 (13.3%)	0	0	0	0	3 (3.2%)	11 (6.2%)
TEAE with outcome death[e]	0	4 (4.8%)	1 (7.7%)	1 (6.7%)	1 (2.5%)	1 (20.0%)	0	0	4 (4.3%)	8 (4.5%)
Death due to COVID-19	0	2 (2.4%)	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.1%)
COVID-19 TEAEs	1 (6.7%)	3 (3.6%)	2 (15.4%)	1 (6.7%)	5 (12.5%)	0	0	0	8 (8.6%)	11 (6.2%)
COVID-19 serious TEAEs	1 (6.7%)	3 (3.6%)	2 (15.4%)	1 (6.7%)	3 (7.5%)	0	0	0	6 (6.5%)	9 (5.1%)

Key: TEAE = treatment-emergent adverse event; IV = intravenous; SC = subcutaneous; CRS = cytokine release syndrome
Note: IV total includes all IV treatment groups. SC dosing was weekly except 6000µg/kg (weekly for 2 cycles, then biweekly, and then monthly after 6 cycles), 6000µg/kg monthly, and 300mg flat dosing (150mg weekly for 2 cycles, then 300mg biweekly which is only included in the SC and overall total).
[a] 6000µg/kg (weekly for 2 cycles, then biweekly, and then monthly after 6 cycles).
[b] 6000µg/kg monthly after step-up doses.
[c] TEAEs related to study drug.
[d] Includes those subjects indicated as having discontinued treatment due to an adverse event on the end of treatment CRF page.
[e] TEAE with outcome death on the AE eCRF page.
Note: Adverse events are graded according to the NCI-CTCAE Version 4.03, CRS was graded by Lee criteria (Lee et al 2014).
Note: The output includes the diagnosis of CRS; the symptoms of CRS 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 after the last dose of teclistamab or until the start of subsequent anticancer therapy, if earlier.

Confidential

表 2.7.4-付録-55 Overall Summary of Treatment-emergent Adverse Events; All Treated Analysis Set (Study 64007957MMY1002; Phase 1)

	720 µg/kg weekly (step-up 60/240)	1500 µg/kg weekly (step-up 60/300)	3000 µg/kg weekly (step-up 60/300/1500)	Total
Analysis set: All treated	5	5	4	14
Any TEAE	4 (80.0%)	5 (100.0%)	4 (100.0%)	13 (92.9%)
At least one related[a]	4 (80.0%)	5 (100.0%)	4 (100.0%)	13 (92.9%)
Maximum toxicity grade[b]				
Grade 1	0	0	0	0
Grade 2	0	0	0	0
Grade 3	1 (20.0%)	2 (40.0%)	1 (25.0%)	4 (28.6%)
Grade 4	3 (60.0%)	3 (60.0%)	3 (75.0%)	9 (64.3%)
Grade 5	0	0	0	0
Any serious TEAE	2 (40.0%)	2 (40.0%)	2 (50.0%)	6 (42.9%)
At least one related[a]	2 (40.0%)	1 (20.0%)	1 (25.0%)	4 (28.6%)
Any Dose-Limiting Toxicity	0	0	0	0
At least one related[a]	0	0	0	0
TEAE with outcome of death[c]	0	0	0	0
Death due to COVID-19	0	0	0	0
COVID-19 TEAEs	1 (20.0%)	0	0	1 (7.1%)
COVID-19 serious TEAEs	1 (20.0%)	0	0	1 (7.1%)

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.

[tsfae01ph1.rtf] [jnj-64007957/mmy1002/dbr_csr/re_csr/tsfae01.sas] 30OCT2023, 01:35

表 2.7.4-付録-56 Number of Subjects With 1 or More Treatment-emergent Adverse Events Related to Teclistamab Treatment by MedDRA System-Organ Class and Preferred Term; Safety Population (Studies MMY1001, and MMY1002)

	MMY1001				
	Cohort A	Cohort C	Cohort A + Cohort C	MMY1002 Phase 2	Total
Analysis set: safety	125	40	165	26	191
Total number of subjects with 1 or more TEAE related to teclistamab treatment	117 (93.6%)	38 (95.0%)	155 (93.9%)	25 (96.2%)	180 (94.2%)
MedDRA system organ class / preferred term					
免疫系障害	92 (73.6%)	27 (67.5%)	119 (72.1%)	23 (88.5%)	142 (74.3%)
サイトカイン放出症候群	91 (72.8%)	26 (65.0%)	117 (70.9%)	21 (80.8%)	138 (72.3%)
低ヶグロブリン血症	24 (19.2%)	5 (12.5%)	29 (17.6%)	14 (53.8%)	43 (22.5%)
血液およびリンパ系障害	103 (82.4%)	30 (75.0%)	133 (80.6%)	19 (73.1%)	152 (79.6%)
好中球減少症	84 (67.2%)	25 (62.5%)	109 (66.1%)	17 (65.4%)	126 (66.0%)
貧血	41 (32.8%)	10 (25.0%)	51 (30.9%)	6 (23.1%)	57 (29.8%)
リンパ球減少症	39 (31.2%)	16 (40.0%)	55 (33.3%)	6 (23.1%)	61 (31.9%)
血小板減少症	37 (29.6%)	13 (32.5%)	50 (30.3%)	2 (7.7%)	52 (27.2%)
発熱性好中球減少症	6 (4.8%)	2 (5.0%)	8 (4.8%)	1 (3.8%)	9 (4.7%)
好酸球増加症	2 (1.6%)	0	2 (1.2%)	0	2 (1.0%)
有熱性骨髄無形成	0	1 (2.5%)	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
白血球増加症	2 (1.6%)	0	2 (1.2%)	0	2 (1.0%)

	MMY1001				
	Cohort A	Cohort C	Cohort A + Cohort C	MMY1002 Phase 2	Total
白血球減少症	14 (11.2%)	5 (12.5%)	19 (11.5%)	0	19 (9.9%)
リンパ球増加症	1 (0.8%)	1 (2.5%)	2 (1.2%)	0	2 (1.0%)
一般・全身障害および投与部位の状態	76 (60.8%)	26 (65.0%)	102 (61.8%)	15 (57.7%)	117 (61.3%)
注射部位反応	43 (34.4%)	19 (47.5%)	62 (37.6%)	9 (34.6%)	71 (37.2%)
発熱	17 (13.6%)	6 (15.0%)	23 (13.9%)	7 (26.9%)	30 (15.7%)
悪寒	7 (5.6%)	0	7 (4.2%)	1 (3.8%)	8 (4.2%)
浮腫	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)	1 (3.8%)	2 (1.0%)
疲労	34 (27.2%)	5 (12.5%)	39 (23.6%)	0	39 (20.4%)
歩行障害	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
全身健康状態悪化	1 (0.8%)	1 (2.5%)	2 (1.2%)	0	2 (1.0%)
インフルエンザ様疾患	4 (3.2%)	0	4 (2.4%)	0	4 (2.1%)
疼痛	9 (7.2%)	2 (5.0%)	11 (6.7%)	0	11 (5.8%)
全身性炎症反応症候群	2 (1.6%)	0	2 (1.2%)	0	2 (1.0%)
感染症および寄生虫症	63 (50.4%)	16 (40.0%)	79 (47.9%)	8 (30.8%)	87 (45.5%)
サイトメガロウイルス感染	0	0	0	3 (11.5%)	3 (1.6%)
敗血症	6 (4.8%)	0	6 (3.6%)	2 (7.7%)	8 (4.2%)
上気道感染	33 (26.4%)	7 (17.5%)	40 (24.2%)	2 (7.7%)	42 (22.0%)
急性副鼻腔炎	0	0	0	1 (3.8%)	1 (0.5%)
気管支肺アスペルギルス症	0	0	0	1 (3.8%)	1 (0.5%)
サイトメガロウイルス性脈絡網膜炎	0	0	0	1 (3.8%)	1 (0.5%)
口腔ヘルペス	2 (1.6%)	0	2 (1.2%)	1 (3.8%)	3 (1.6%)
肺炎	21 (16.8%)	6 (15.0%)	27 (16.4%)	1 (3.8%)	28 (14.7%)
サイトメガロウイルス性肺炎	0	0	0	1 (3.8%)	1 (0.5%)
アデノウイルス感染	2 (1.6%)	1 (2.5%)	3 (1.8%)	0	3 (1.6%)
アデノウイルス再活性化	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
アスペルギルス感染	0	1 (2.5%)	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
ＢＫウイルス感染	1 (0.8%)	1 (2.5%)	2 (1.2%)	0	2 (1.0%)
ＣＯＶＩＤ－１９	11 (8.8%)	2 (5.0%)	13 (7.9%)	0	13 (6.8%)
蜂巣炎	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
結膜炎	2 (1.6%)	0	2 (1.2%)	0	2 (1.0%)
サイトメガロウイルス感染再燃	0	2 (5.0%)	2 (1.2%)	0	2 (1.0%)
サイトメガロウイルス血症	2 (1.6%)	0	2 (1.2%)	0	2 (1.0%)
感染性下痢	0	1 (2.5%)	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
憩室炎	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
耳感染	2 (1.6%)	0	2 (1.2%)	0	2 (1.0%)
感染性小腸結腸炎	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
真菌性膀胱炎	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
真菌感染	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
Ｂ型肝炎再活性化	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
Ｅ型肝炎	0	1 (2.5%)	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
帯状疱疹	3 (2.4%)	0	3 (1.8%)	0	3 (1.6%)
感染	2 (1.6%)	0	2 (1.2%)	0	2 (1.0%)
感染性心嚢液貯留	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
インフルエンザ	1 (0.8%)	1 (2.5%)	2 (1.2%)	0	2 (1.0%)
椎間板炎	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
喉頭炎	0	1 (2.5%)	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
細菌性髄膜炎	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
肺炎球菌性髄膜炎	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
モラクセラ感染	0	1 (2.5%)	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
モルガネラ感染	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
食道カンジダ症	0	2 (5.0%)	2 (1.2%)	0	2 (1.0%)
口腔カンジダ症	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
口腔真菌感染	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
外耳炎	0	1 (2.5%)	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
中耳炎	2 (1.6%)	0	2 (1.2%)	0	2 (1.0%)
パルボウイルスＢ１９感染	3 (2.4%)	0	3 (1.8%)	0	3 (1.6%)

	MMY1001				
	Cohort A	Cohort C	Cohort A + Cohort C	MMY1002 Phase 2	Total
パルボウイルス感染	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
眼窩周囲蜂巣炎	0	1 (2.5%)	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	5 (4.0%)	0	5 (3.0%)	0	5 (2.6%)
進行性多巣性白質脳症	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
シュードモナス感染	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
皮膚感染	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
ブドウ球菌性膿瘍	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
歯感染	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
尿路感染	4 (3.2%)	2 (5.0%)	6 (3.6%)	0	6 (3.1%)
外陰部腟カンジダ症	0	1 (2.5%)	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
皮膚および皮下組織障害	7 (5.6%)	5 (12.5%)	12 (7.3%)	5 (19.2%)	17 (8.9%)
紅斑	0	1 (2.5%)	1 (0.6%)	2 (7.7%)	3 (1.6%)
発疹	1 (0.8%)	1 (2.5%)	2 (1.2%)	2 (7.7%)	4 (2.1%)
薬疹	0	0	0	1 (3.8%)	1 (0.5%)
皮膚反応	0	0	0	1 (3.8%)	1 (0.5%)
脱毛症	0	1 (2.5%)	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
水疱	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
皮膚乾燥	0	1 (2.5%)	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
毛質異常	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
多汗症	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
寝汗	3 (2.4%)	0	3 (1.8%)	0	3 (1.6%)
ばら色粃糠疹	0	1 (2.5%)	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
そう痒症	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
そう痒性皮疹	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
胃腸障害	30 (24.0%)	7 (17.5%)	37 (22.4%)	4 (15.4%)	41 (21.5%)
腹痛	0	1 (2.5%)	1 (0.6%)	1 (3.8%)	2 (1.0%)
小腸炎	0	0	0	1 (3.8%)	1 (0.5%)
悪心	14 (11.2%)	0	14 (8.5%)	1 (3.8%)	15 (7.9%)
口腔内不快感	0	0	0	1 (3.8%)	1 (0.5%)
嘔吐	5 (4.0%)	2 (5.0%)	7 (4.2%)	1 (3.8%)	8 (4.2%)
腹部膨満	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
便秘	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
下痢	16 (12.8%)	6 (15.0%)	22 (13.3%)	0	22 (11.5%)
口内乾燥	0	1 (2.5%)	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
鼓腸	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
口唇腫脹	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
口唇潰瘍	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
嚥下痛	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
口内炎	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
舌腫脹	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
臨床検査	24 (19.2%)	10 (25.0%)	34 (20.6%)	2 (7.7%)	36 (18.8%)
サイトメガロウイルス検査陽性	1 (0.8%)	1 (2.5%)	2 (1.2%)	2 (7.7%)	4 (2.1%)
細菌検査陽性	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
血中アルカリホスファターゼ増加	6 (4.8%)	2 (5.0%)	8 (4.8%)	0	8 (4.2%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
血中クレアチニン増加	2 (1.6%)	0	2 (1.2%)	0	2 (1.0%)
血中フィブリノゲン増加	0	1 (2.5%)	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
血中乳酸脱水素酵素増加	2 (1.6%)	1 (2.5%)	3 (1.8%)	0	3 (1.6%)
Ｃ－反応性蛋白増加	2 (1.6%)	3 (7.5%)	5 (3.0%)	0	5 (2.6%)
心雑音	0	1 (2.5%)	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	6 (4.8%)	2 (5.0%)	8 (4.8%)	0	8 (4.2%)
リパーゼ増加	4 (3.2%)	1 (2.5%)	5 (3.0%)	0	5 (2.6%)
単球数増加	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
パルボウイルスＢ１９検査陽性	0	1 (2.5%)	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
トランスアミナーゼ上昇	6 (4.8%)	6 (15.0%)	12 (7.3%)	0	12 (6.3%)
トロポニン増加	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
体重減少	3 (2.4%)	1 (2.5%)	4 (2.4%)	0	4 (2.1%)

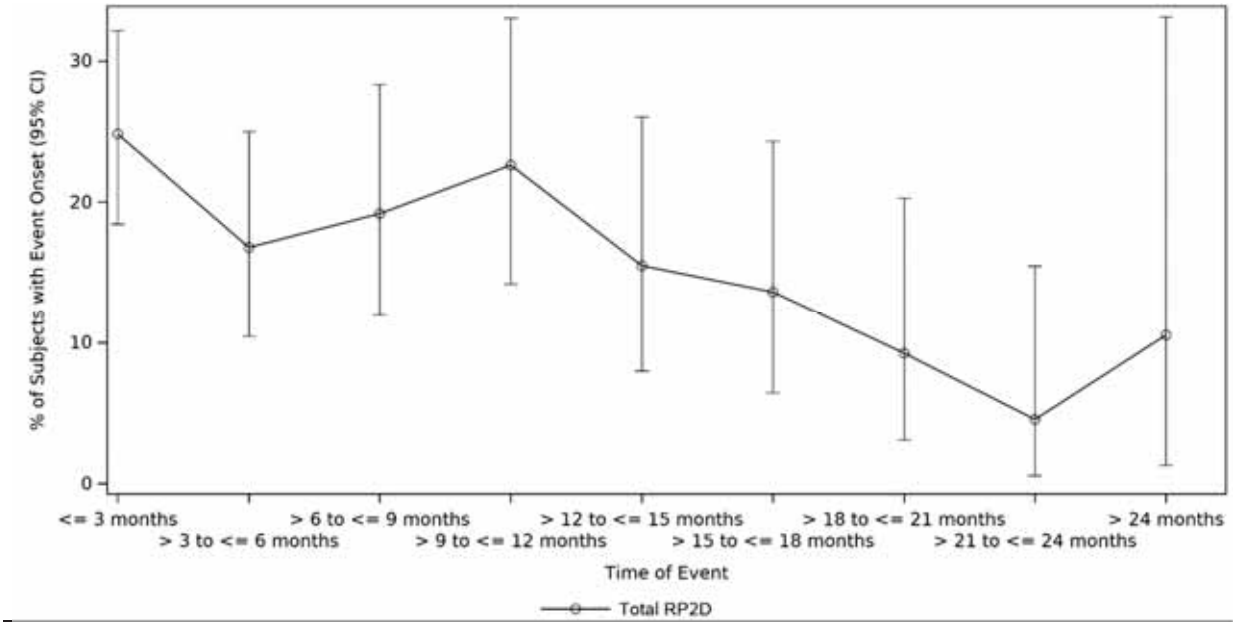
	MMY1001				
	Cohort A	Cohort C	Cohort A + Cohort C	MMY1002 Phase 2	Total
体重増加	4 (3.2%)	0	4 (2.4%)	0	4 (2.1%)
神経系障害	21 (16.8%)	10 (25.0%)	31 (18.8%)	2 (7.7%)	33 (17.3%)
脳症	2 (1.6%)	0	2 (1.2%)	1 (3.8%)	3 (1.6%)
頭痛	10 (8.0%)	5 (12.5%)	15 (9.1%)	1 (3.8%)	16 (8.4%)
味覚消失	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
無嗅覚	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
脳血管発作	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
歯車様固縮	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
浮動性めまい	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
体位性めまい	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
味覚不全	1 (0.8%)	2 (5.0%)	3 (1.8%)	0	3 (1.6%)
運動低下	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群	4 (3.2%)	4 (10.0%)	8 (4.8%)	0	8 (4.2%)
末梢性ニューロパチー	2 (1.6%)	1 (2.5%)	3 (1.8%)	0	3 (1.6%)
痙攣発作	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
振戦	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	19 (15.2%)	3 (7.5%)	22 (13.3%)	2 (7.7%)	24 (12.6%)
咳嗽	10 (8.0%)	1 (2.5%)	11 (6.7%)	1 (3.8%)	12 (6.3%)
しゃっくり	1 (0.8%)	1 (2.5%)	2 (1.2%)	1 (3.8%)	3 (1.6%)
発声障害	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
呼吸困難	5 (4.0%)	0	5 (3.0%)	0	5 (2.6%)
低酸素症	2 (1.6%)	0	2 (1.2%)	0	2 (1.0%)
免疫性肺疾患	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
肺障害	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
鼻閉	3 (2.4%)	1 (2.5%)	4 (2.4%)	0	4 (2.1%)
胸水	0	1 (2.5%)	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
気道うっ血	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
鼻漏	4 (3.2%)	1 (2.5%)	5 (3.0%)	0	5 (2.6%)
代謝および栄養障害	22 (17.6%)	5 (12.5%)	27 (16.4%)	1 (3.8%)	28 (14.7%)
高リン血症	2 (1.6%)	0	2 (1.2%)	1 (3.8%)	3 (1.6%)
高尿酸血症	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)	1 (3.8%)	2 (1.0%)
食欲減退	5 (4.0%)	4 (10.0%)	9 (5.5%)	0	9 (4.7%)
脱水	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
高アミラーゼ血症	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
高血糖	2 (1.6%)	0	2 (1.2%)	0	2 (1.0%)
低アルブミン血症	1 (0.8%)	1 (2.5%)	2 (1.2%)	0	2 (1.0%)
低カルシウム血症	1 (0.8%)	1 (2.5%)	2 (1.2%)	0	2 (1.0%)
低カリウム血症	4 (3.2%)	0	4 (2.4%)	0	4 (2.1%)
低マグネシウム血症	4 (3.2%)	1 (2.5%)	5 (3.0%)	0	5 (2.6%)
低ナトリウム血症	2 (1.6%)	0	2 (1.2%)	0	2 (1.0%)
過小食	0	1 (2.5%)	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
低リン血症	7 (5.6%)	2 (5.0%)	9 (5.5%)	0	9 (4.7%)
腫瘍崩壊症候群	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
筋骨格系および結合組織障害	25 (20.0%)	5 (12.5%)	30 (18.2%)	1 (3.8%)	31 (16.2%)
筋骨格痛	18 (14.4%)	5 (12.5%)	23 (13.9%)	1 (3.8%)	24 (12.6%)
免疫性関節炎	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
筋固縮	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
筋痙縮	4 (3.2%)	0	4 (2.4%)	0	4 (2.1%)
筋力低下	2 (1.6%)	0	2 (1.2%)	0	2 (1.0%)
多発性関節炎	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
関節リウマチ	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
仙骨痛	2 (1.6%)	0	2 (1.2%)	0	2 (1.0%)
腎および尿路障害	2 (1.6%)	1 (2.5%)	3 (1.8%)	1 (3.8%)	4 (2.1%)
腎機能障害	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)	1 (3.8%)	2 (1.0%)
排尿困難	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
尿閉	0	1 (2.5%)	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
血管障害	12 (9.6%)	1 (2.5%)	13 (7.9%)	1 (3.8%)	14 (7.3%)

	MMY1001				
	Cohort A	Cohort C	Cohort A + Cohort C	MMY1002 Phase 2	Total
高血圧	6 (4.8%)	0	6 (3.6%)	1 (3.8%)	7 (3.7%)
動脈炎	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
出血	3 (2.4%)	1 (2.5%)	4 (2.4%)	0	4 (2.1%)
ほてり	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
低血圧	3 (2.4%)	0	3 (1.8%)	0	3 (1.6%)
末梢血管塞栓症	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
心臓障害	5 (4.0%)	1 (2.5%)	6 (3.6%)	0	6 (3.1%)
狭心症	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
心停止	0	1 (2.5%)	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
心嚢液貯留	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
洞性頻脈	3 (2.4%)	0	3 (1.8%)	0	3 (1.6%)
眼障害	0	3 (7.5%)	3 (1.8%)	0	3 (1.6%)
ドライアイ	0	2 (5.0%)	2 (1.2%)	0	2 (1.0%)
眼瞼紅斑	0	1 (2.5%)	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
眼そう痒症	0	1 (2.5%)	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
肝胆道系障害	2 (1.6%)	2 (5.0%)	4 (2.4%)	0	4 (2.1%)
胆嚢炎	0	1 (2.5%)	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
胆汁うっ滞	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
肝細胞融解	1 (0.8%)	1 (2.5%)	2 (1.2%)	0	2 (1.0%)
肝不全	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
急性肝炎	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
高ビリルビン血症	0	1 (2.5%)	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
傷害、中毒および処置合併症	4 (3.2%)	0	4 (2.4%)	0	4 (2.1%)
挫傷	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
注入に伴う反応	2 (1.6%)	0	2 (1.2%)	0	2 (1.0%)
靭帯捻挫	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
精神障害	2 (1.6%)	1 (2.5%)	3 (1.8%)	0	3 (1.6%)
無感情	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
錯乱状態	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
不眠症	0	1 (2.5%)	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
生殖系および乳房障害	2 (1.6%)	0	2 (1.2%)	0	2 (1.0%)
骨盤痛	2 (1.6%)	0	2 (1.2%)	0	2 (1.0%)

Key: TEAE = Treatment-emergent adverse event.
Note: Adverse events were coded using MedDRA Version 26.0.
Note: Percentages are calculated with the number of subjects in each column as denominator.
Note: The symptoms of CRS or ICANS are excluded.

[tsfae01bjpi.rtf] [jnj-64007957/mmy1002/dbr_jnda/re_jnda/tsfae01bjpi.sas] 30OCT2024, 21:31

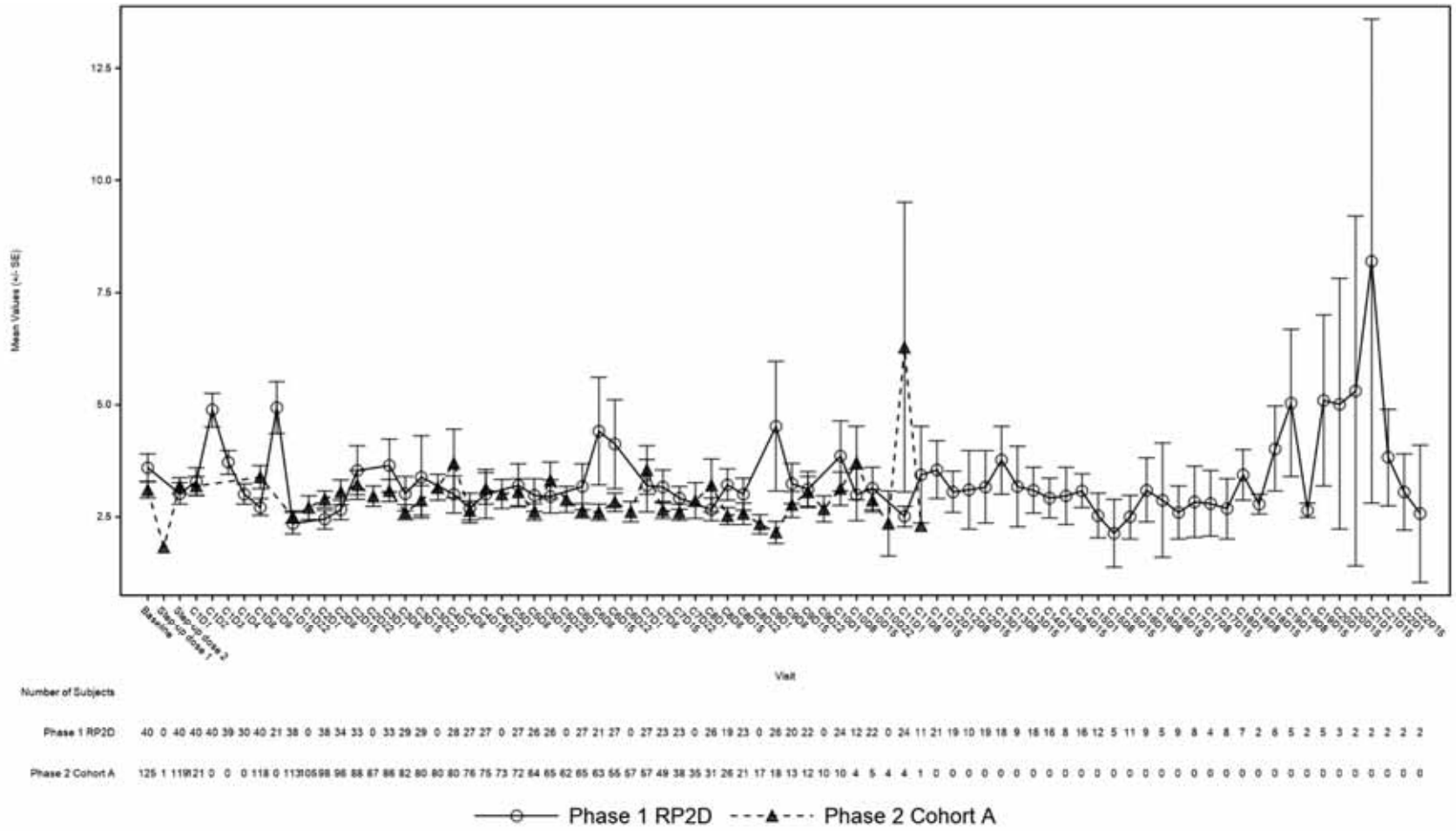
図 2.7.4-付録-1 Percentage of Subjects with 1 or More Grade 3 or Higher Treatment-emergent Infections and Infestations (New Onsets) by Event Onset Time; All Treated Analysis Set (Study 64007957MMY1001; Pivotal RP2D)



Keys: RP2D=recommended Phase 2 dose
Note: Includes subjects either treated or experienced any TEAE of infections/infestations within the specific window.
Note: Percentages are calculated with the number of subjects treated within each window as denominator. 95% exact confidence interval is displayed.
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.

[gsfae17brp2d.rtf] [jnj-64007957/mmy1001_p3/dbr_biweekly_csr_feb2023/re_biweekly_csr_feb2023/gsfae17brp2d.sas] 03MAR2023, 07:15

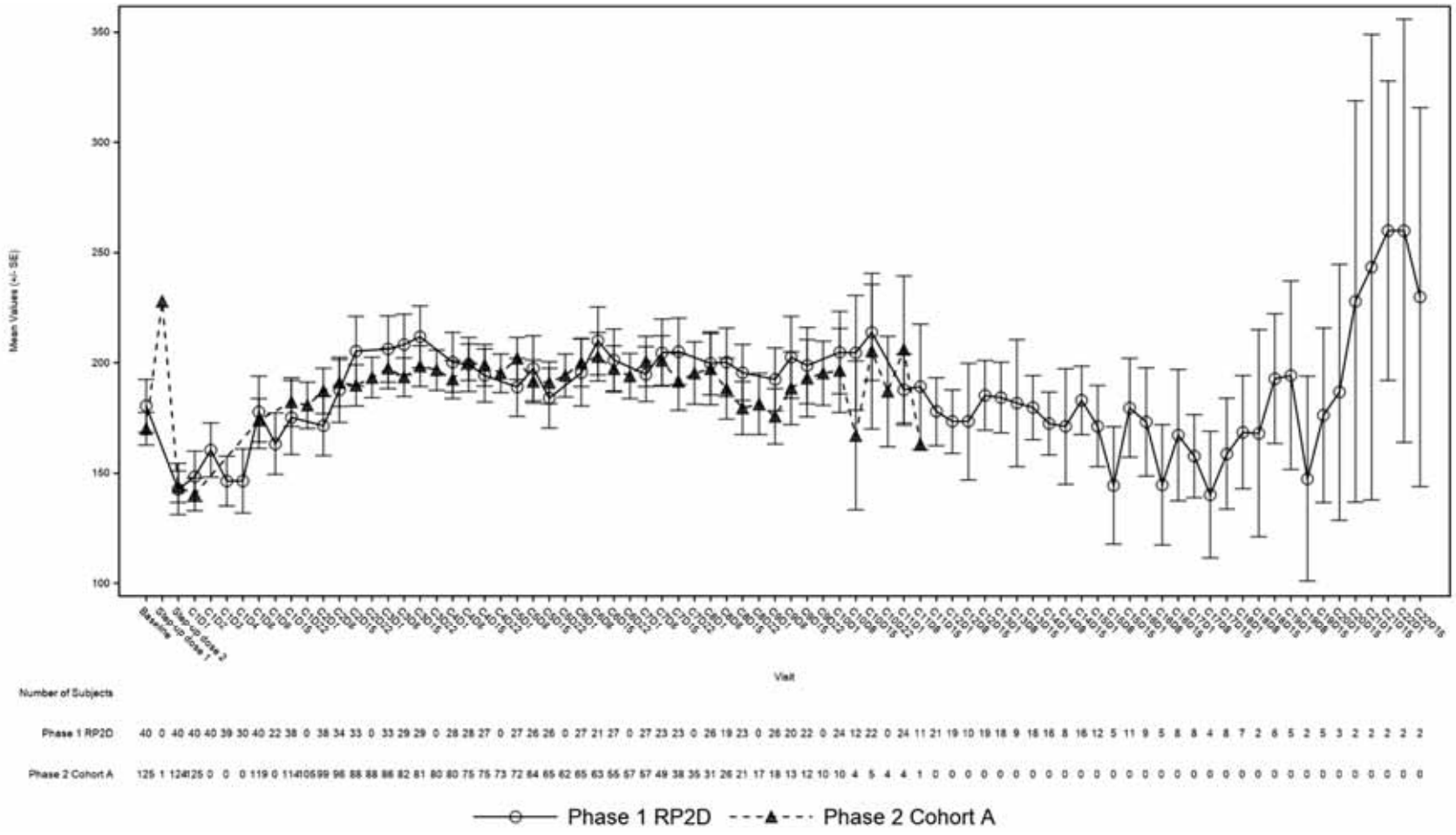
図 2.7.4-付録-2 Mean (+/- SE) Values for Neutrophils (×10^9/L) Over Time; All Treated Analysis Set (Study 64007957MMY1001; Pivotal RP2D)



Key: RP2D=recommended Phase 2 dose
Note: Unscheduled visits have been excluded. Phase 2 repeat step-up dose labs are not included in the plot.

[GSFLAB01DRP2D.RTF] [JNJ-64007957\MMY1001_P3\DBR_CSR\RE_CSR\PROD\GSFLAB01DRP2D.SAS] 16OCT2021, 00:21

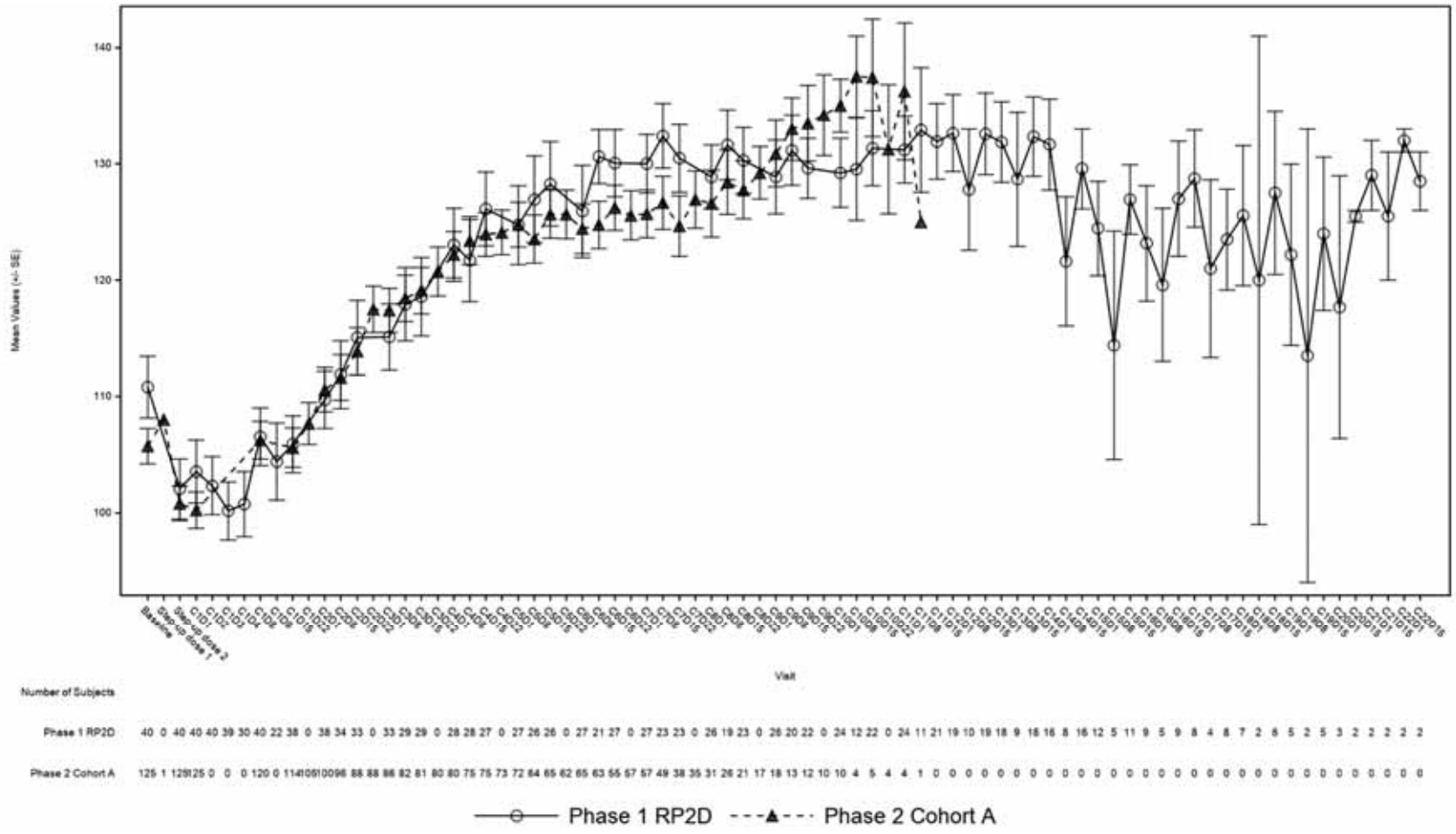
図 2.7.4-付録-3 Mean (+/- SE) Values for Platelets (×10^9/L) Over Time; All Treated Analysis Set (Study 64007957MMY1001; Pivotal RP2D)



Key: RP2D=recommended Phase 2 dose
Note: Unscheduled visits have been excluded. Phase 2 repeat step-up dose labs are not included in the plot.

[GSFLAB01BRP2D.RTF] [JNJ-64007957\MMY1001_P3\DBR_CSR\RE_CSR\PROD\GSFLAB01BRP2D.SAS] 16OCT2021, 00:20

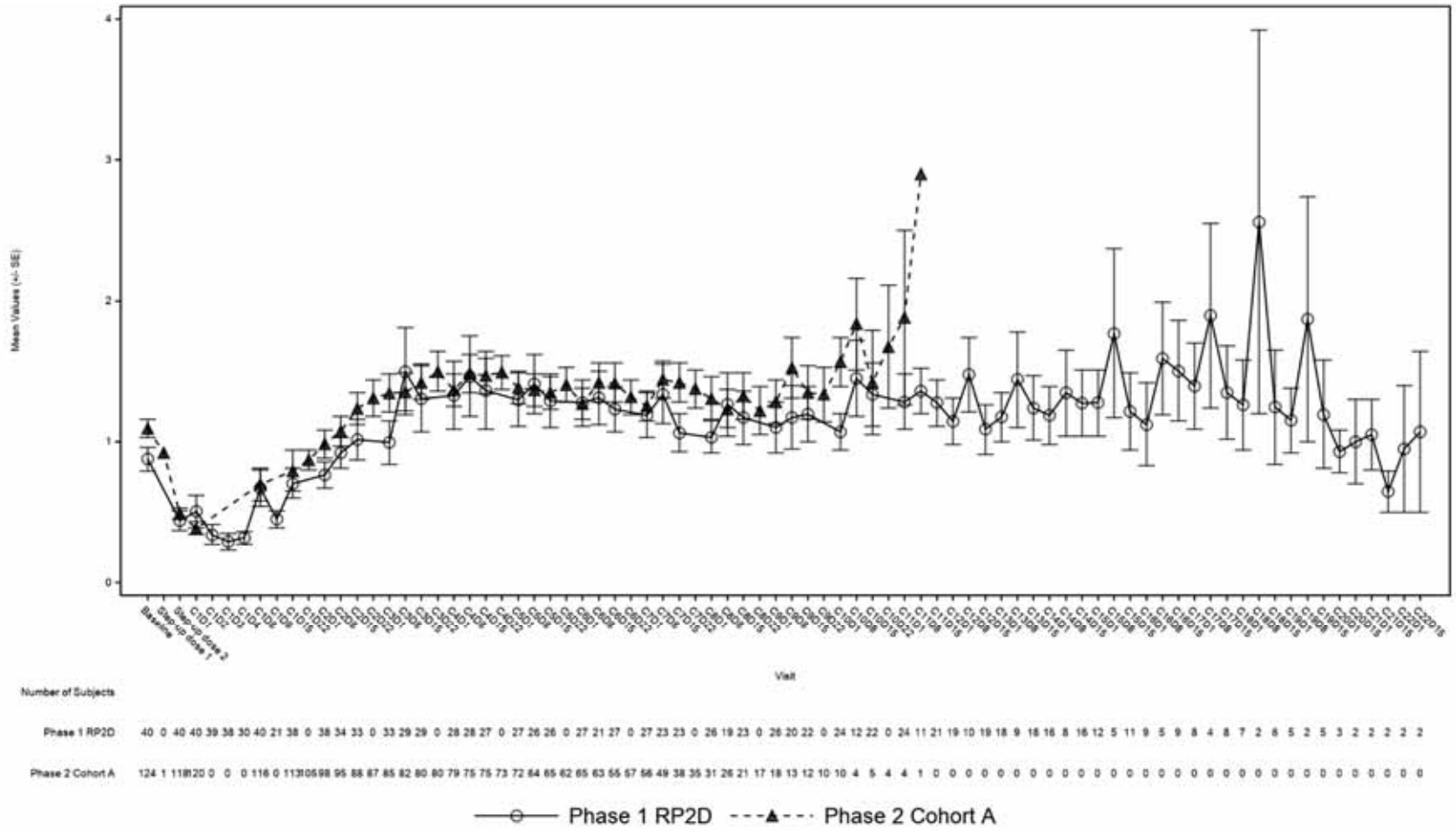
図 2.7.4-付録-4 Mean (+/- SE) Values for Hemoglobin (g/L) Over Time; All Treated Analysis Set (Study 64007957MMY1001; Pivotal RP2D)



Key: RP2D=recommended Phase 2 dose
Note: Unscheduled visits have been excluded. Phase 2 repeat step-up dose labs are not included in the plot.

[GSFLAB01ARP2D.RTF] [JNJ-64007957\MMY1001_P3\DBR_CSR\RE_CSR\PROD\GSFLAB01ARP2D.SAS] 16OCT2021, 00:20

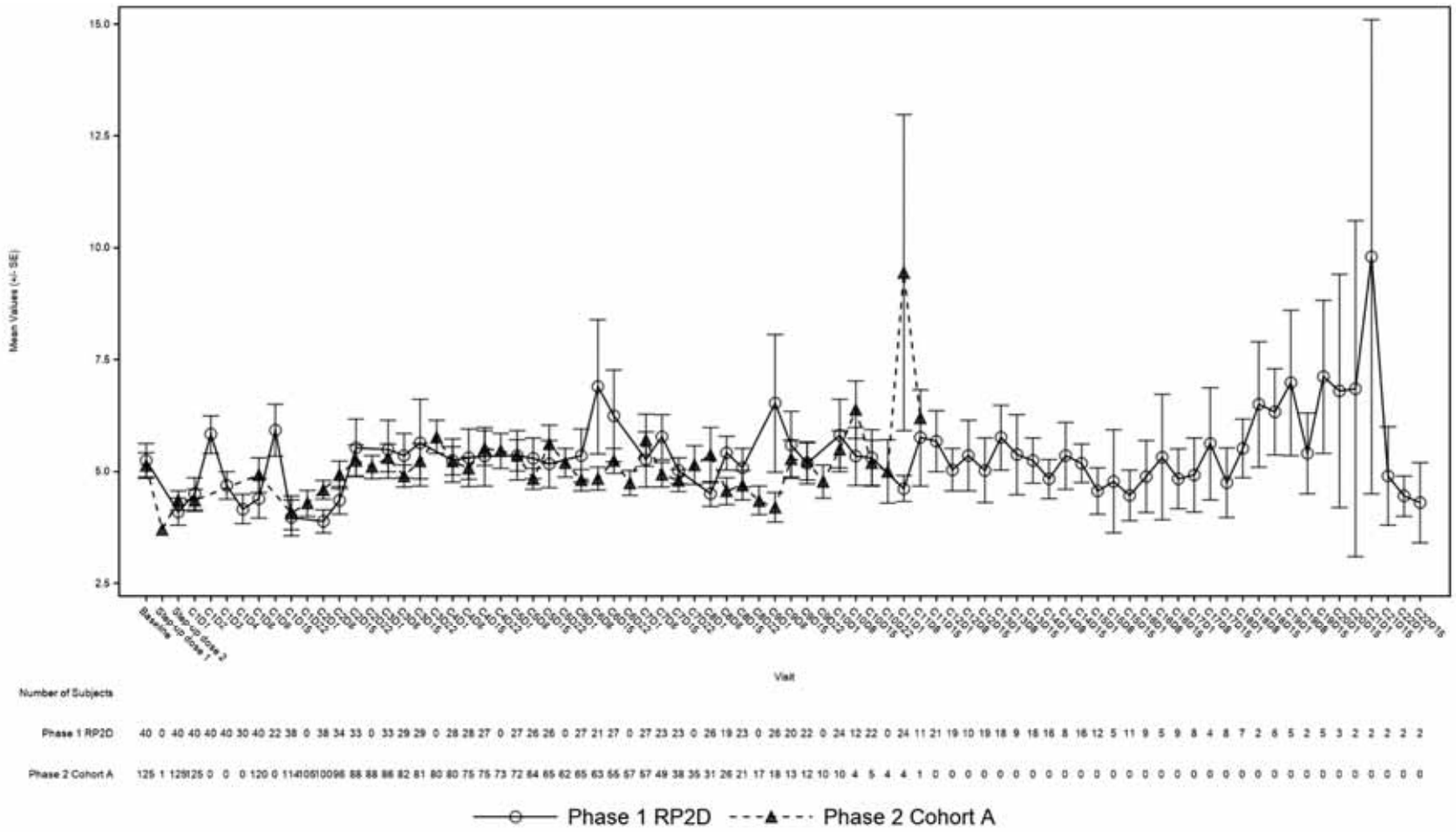
図 2.7.4-付録-5 Mean (+/- SE) Values for Lymphocytes (×10^9/L) Over Time; All Treated Analysis Set (Study 64007957MMY1001; Pivotal RP2D)



Key: RP2D=recommended Phase 2 dose
Note: Unscheduled visits have been excluded. Phase 2 repeat step-up dose labs are not included in the plot.

[GSFLAB01CRP2D.RTF] [JNJ-64007957\MMY1001_P3\DBR_CSR\RE_CSR\PROD\GSFLAB01CRP2D.SAS] 16OCT2021, 00:21

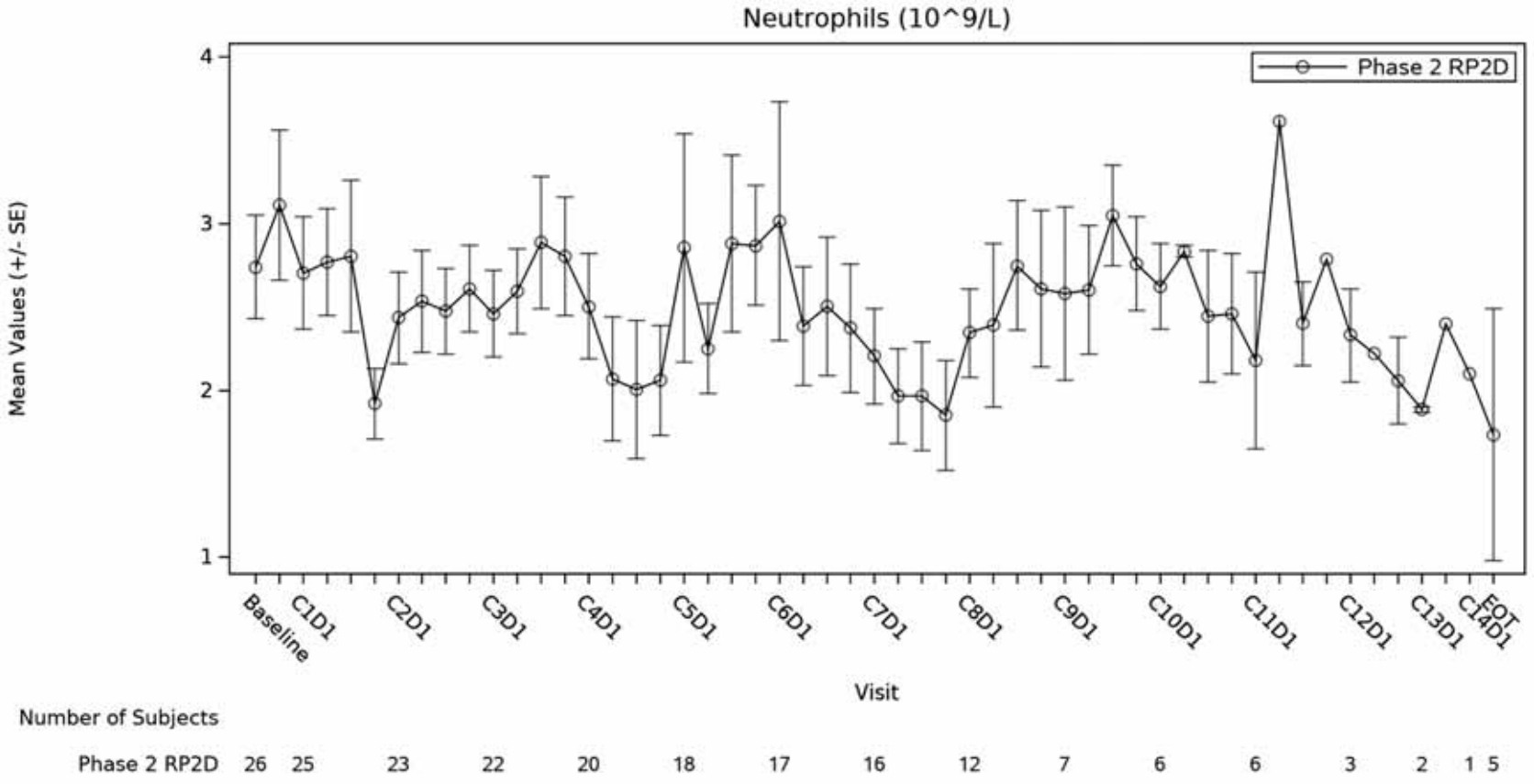
図 2.7.4-付録-6 Mean (+/- SE) Values for WBC (×10^9/L) Over Time; All Treated Analysis Set (Study 64007957MMY1001; Pivotal RP2D)



Key: RP2D=recommended Phase 2 dose; WBC=white blood cells
Note: Unscheduled visits have been excluded. Phase 2 repeat step-up dose labs are not included in the plot.

[GSFLAB01ERP2D.RTF] [JNJ-64007957\MMY1001_P3\DBR_CSR\RE_CSR\PROD\GSFLAB01ERP2D.SAS] 16OCT2021, 00:22

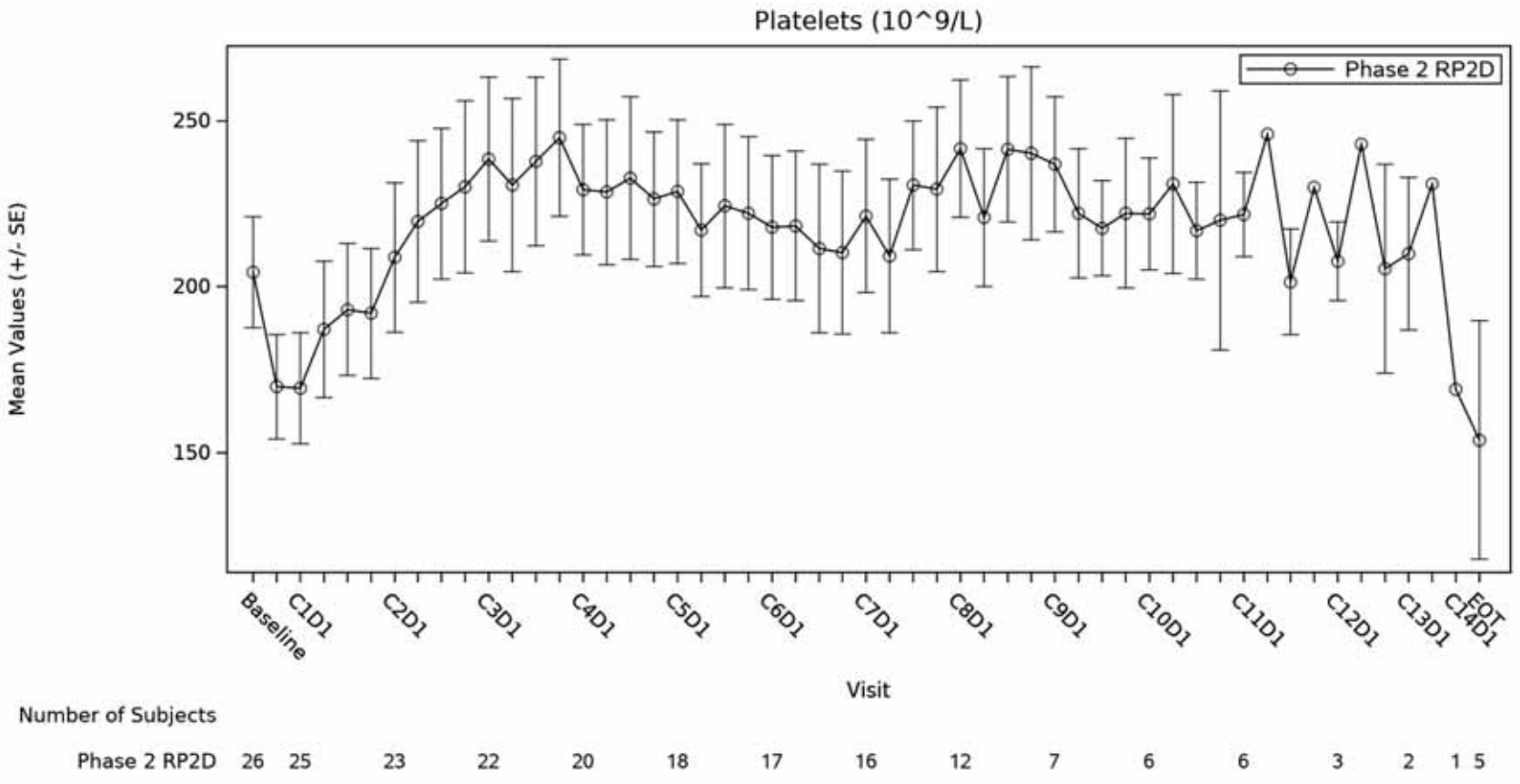
図 2.7.4-付録-7 Mean (+/- SE) Values for Neutrophils (×10^9/L) Over Time; All Treated Analysis Set (Study 64007957MMY1002; Phase 2)



Key: RP2D=recommended Phase 2 dose, 1500 µg/kg weekly (step-up 60/300).

[gsflab02ph2.rtf] [jnj-64007957/mmy1002/dbr_csr/re_csr/gsflab02ph2.sas] 31OCT2023, 06:11

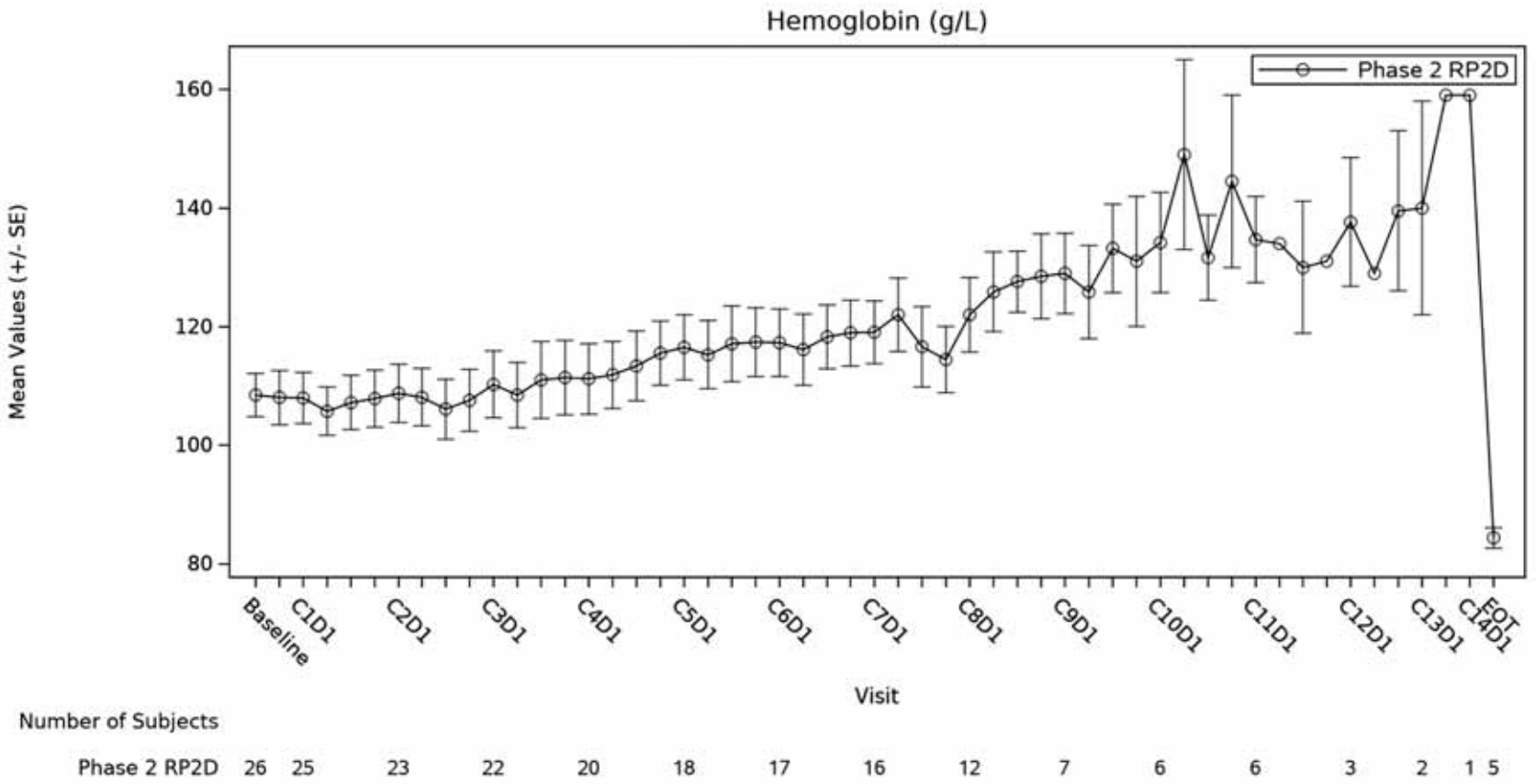
図 2.7.4-付録-8 Mean (+/- SE) Values for Platelets (×10^9/L) Over Time; All Treated Analysis Set (Study 64007957MMY1002; Phase 2)



Key: RP2D=recommended Phase 2 dose, 1500 µg/kg weekly (step-up 60/300).

[gsflab02ph2.rtf] [jnj-64007957/mmy1002/dbr_csr/re_csr/gsflab02ph2.sas] 31OCT2023, 06:11

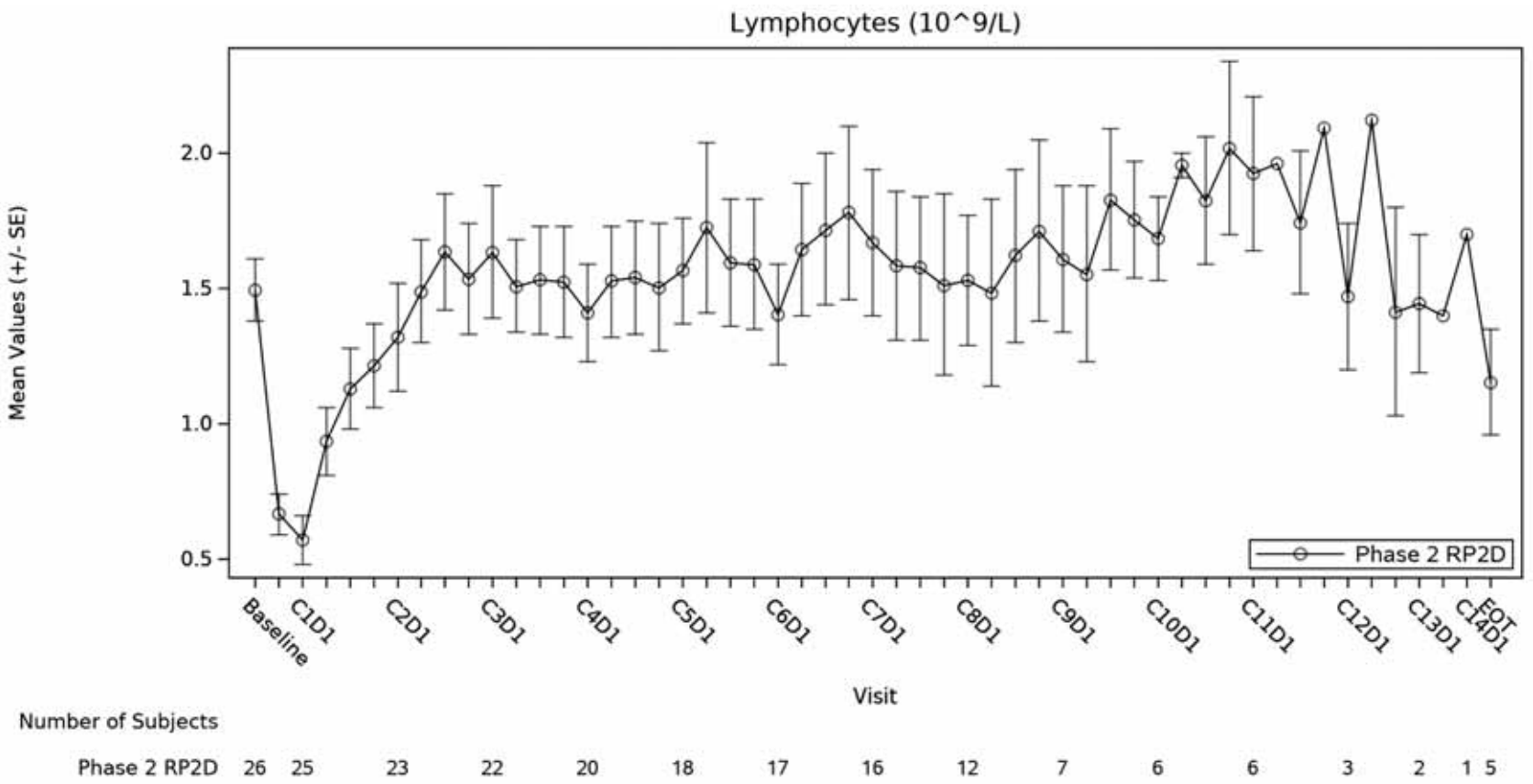
図 2.7.4-付録-9 Mean (+/- SE) Values for Hemoglobin (g/L) Over Time; All Treated Analysis Set (Study 64007957MMY1002; Phase 2)



Key: RP2D=recommended Phase 2 dose, 1500 µg/kg weekly (step-up 60/300).

[gsflab02ph2.rtf] [jnj-64007957/mmy1002/dbr_csr/re_csr/gsflab02ph2.sas] 31OCT2023, 06:11

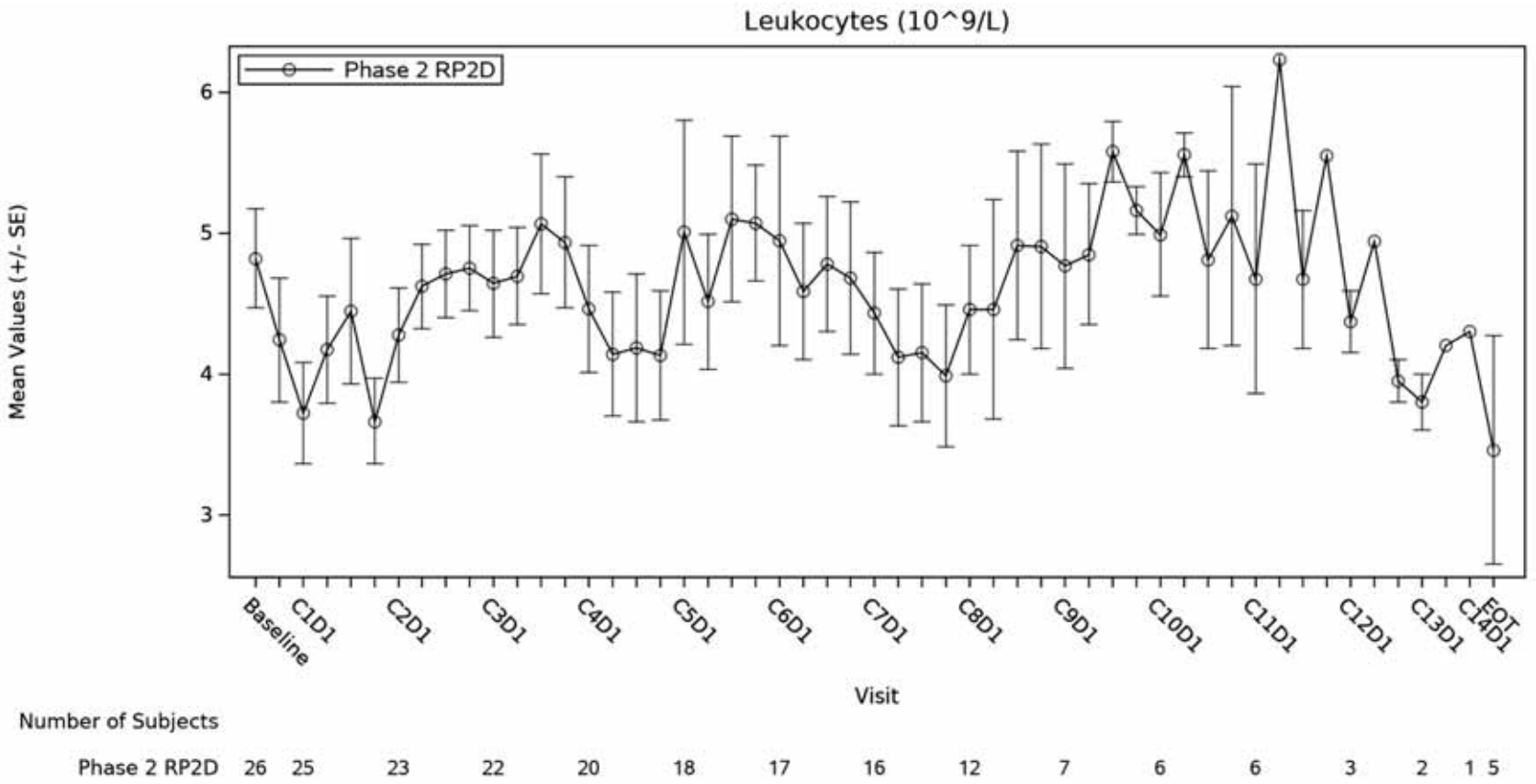
図 2.7.4-付録-10 Mean (+/- SE) Values for Lymphocytes (×10^9/L) Over Time; All Treated Analysis Set (Study 64007957MMY1002; Phase 2)



Key: RP2D=recommended Phase 2 dose, 1500 µg/kg weekly (step-up 60/300).

[gsflab02ph2.rtf] [jnj-64007957/mmy1002/dbr_csr/re_csr/gsflab02ph2.sas] 31OCT2023, 06:11

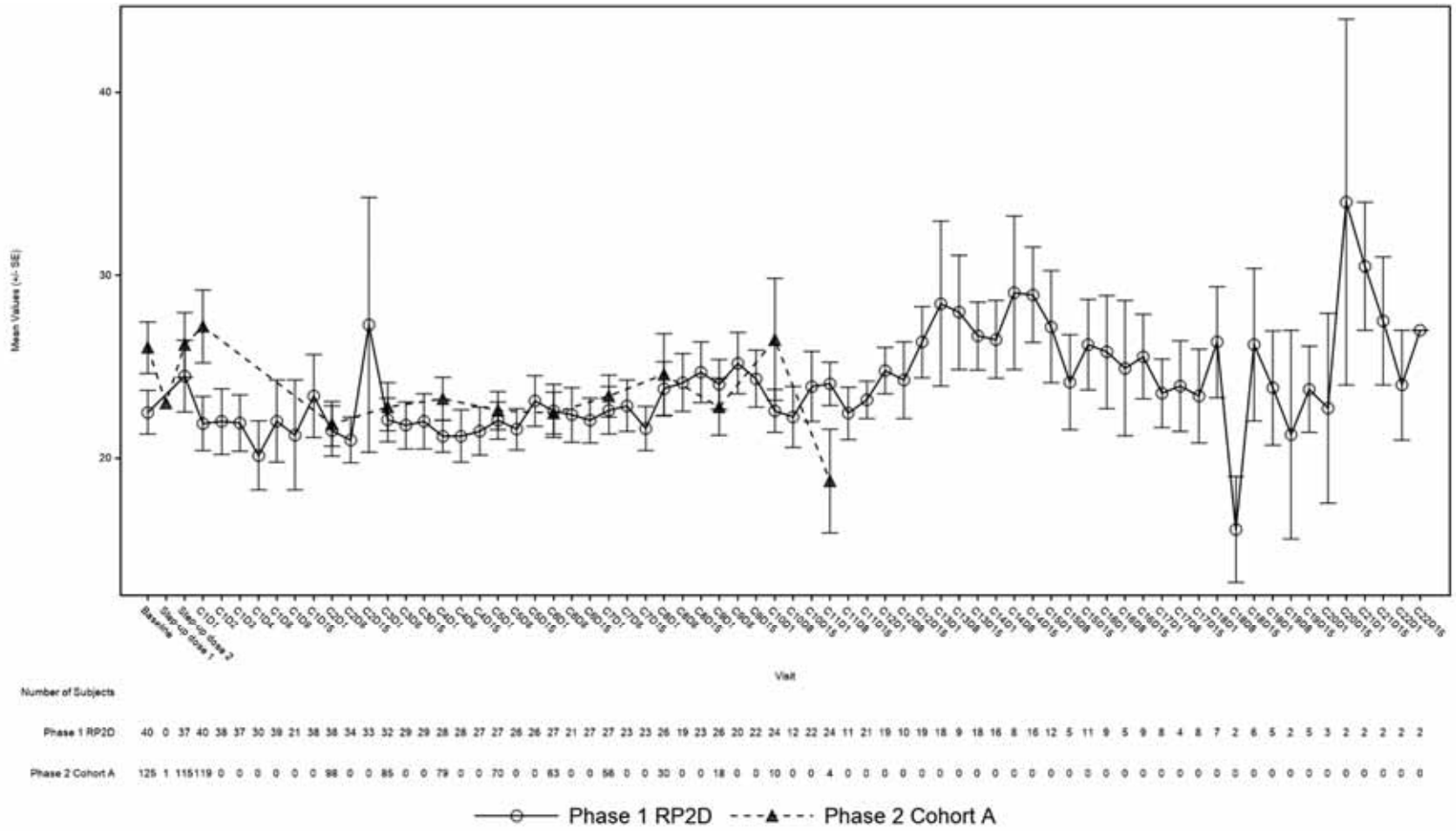
図 2.7.4-付録-11 Mean (+/- SE) Values for Leukocytes (×10^9/L) Over Time; All Treated Analysis Set (Study 64007957MMY1002; Phase 2)



Key: RP2D=recommended Phase 2 dose, 1500 µg/kg weekly (step-up 60/300).

[gsflab02ph2.rtf] [jnj-64007957/mmy1002/dbr_csr/re_csr/gsflab02ph2.sas] 31OCT2023, 06:11

図 2.7.4-付録-12 Mean (+/- SE) Values for AST (U/L) Over Time; All Treated Analysis Set (Study 64007957MMY1001; Pivotal RP2D)



Key: RP2D=recommended Phase 2 dose; AST=aspartate aminotransferase
Note: Unscheduled visits have been excluded. Phase 2 repeat step-up dose labs are not included in the plot.

[GSFLAB02CRP2D.RTF] [JNJ-64007957\MMY1001_P3\DBR_CSR\RE_CSR\PROD\GSFLAB02CRP2D.SAS] 16OCT2021, 00:23

図 2.7.4-付録-13 Mean (+/- SE) Values for ALT (U/L) Over Time; All Treated Analysis Set (Study 64007957MMY1001; Pivotal RP2D)

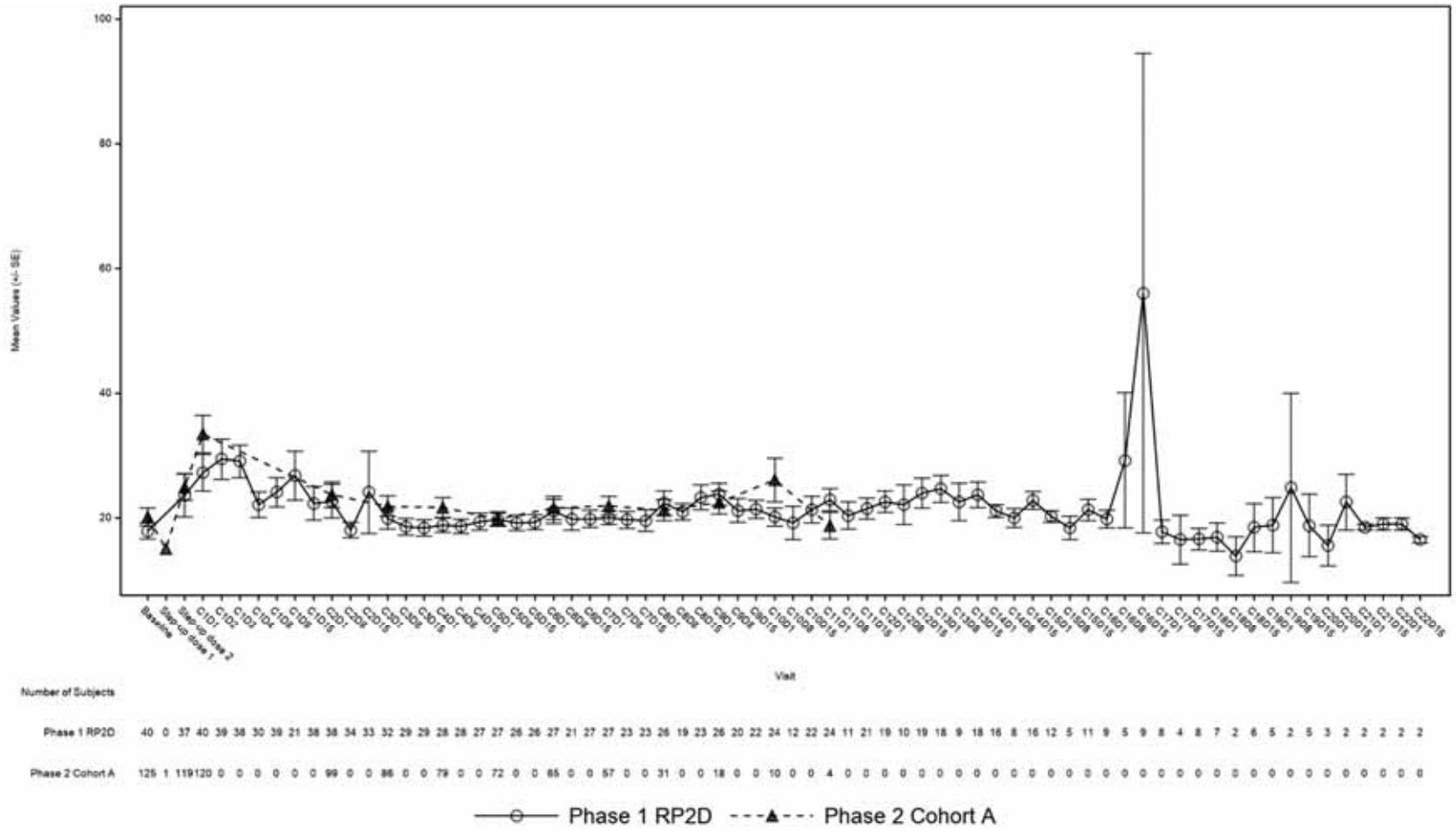
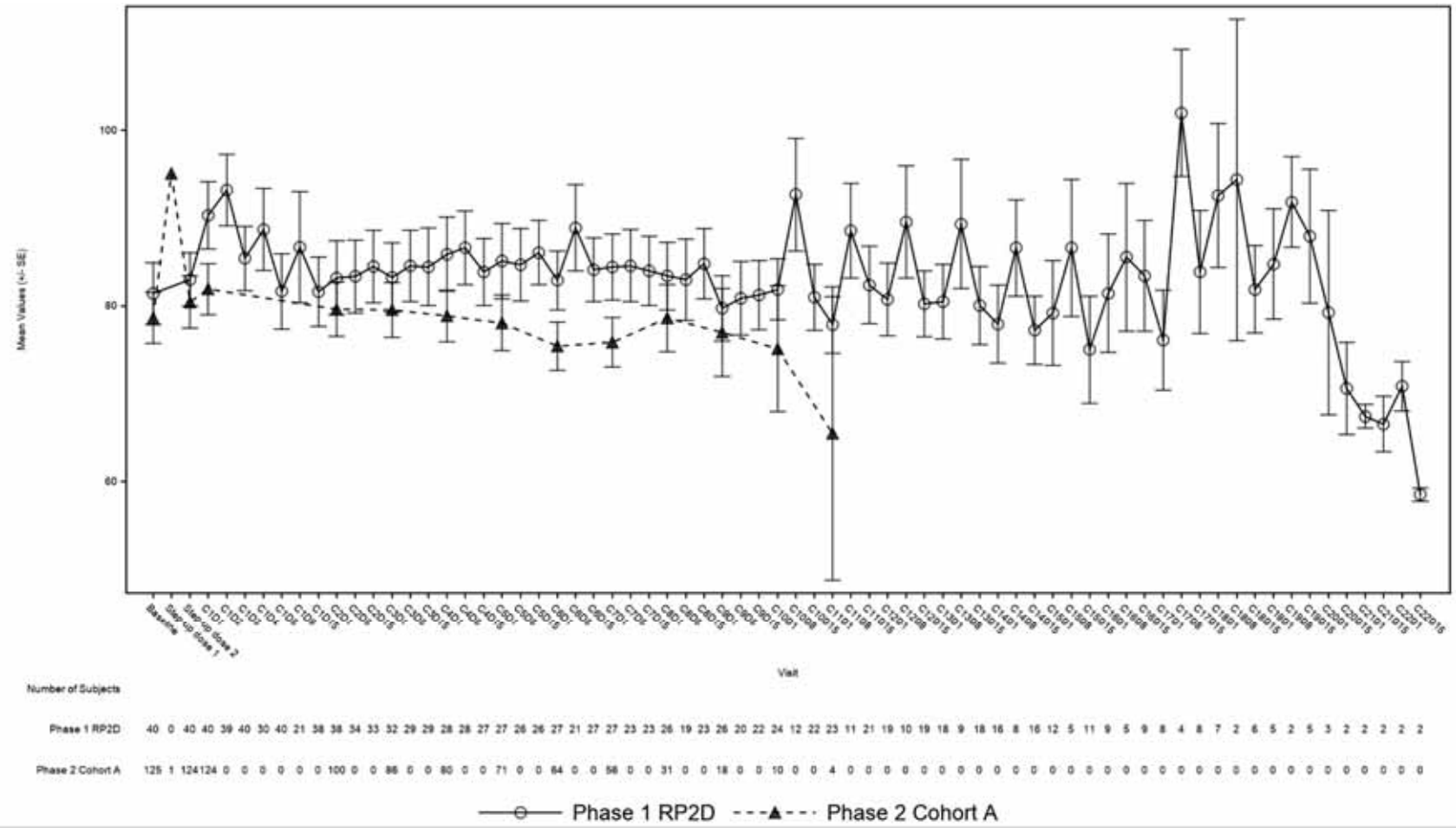

Mean Values (+/- SE)
100
80
60
40
20
Visit
Number of Subjects
Phase 1 RP2D 40 0 37 40 39 36 30 39 21 38 36 34 33 32 29 29 28 28 27 27 26 26 27 21 27 27 23 23 26 19 23 26 20 22 24 12 22 24 11 21 19 10 19 18 9 18 16 8 16 12 5 11 9 5 9 8 4 8 7 2 6 5 2 5 3 2 2 2 2 2
Phase 2 Cohort A 125 1 119120 0 0 0 0 0 0 99 0 0 86 0 0 79 0 0 72 0 0 65 0 0 57 0 0 31 0 0 18 0 0 10 0 0 4 0 0 0 0 0 0

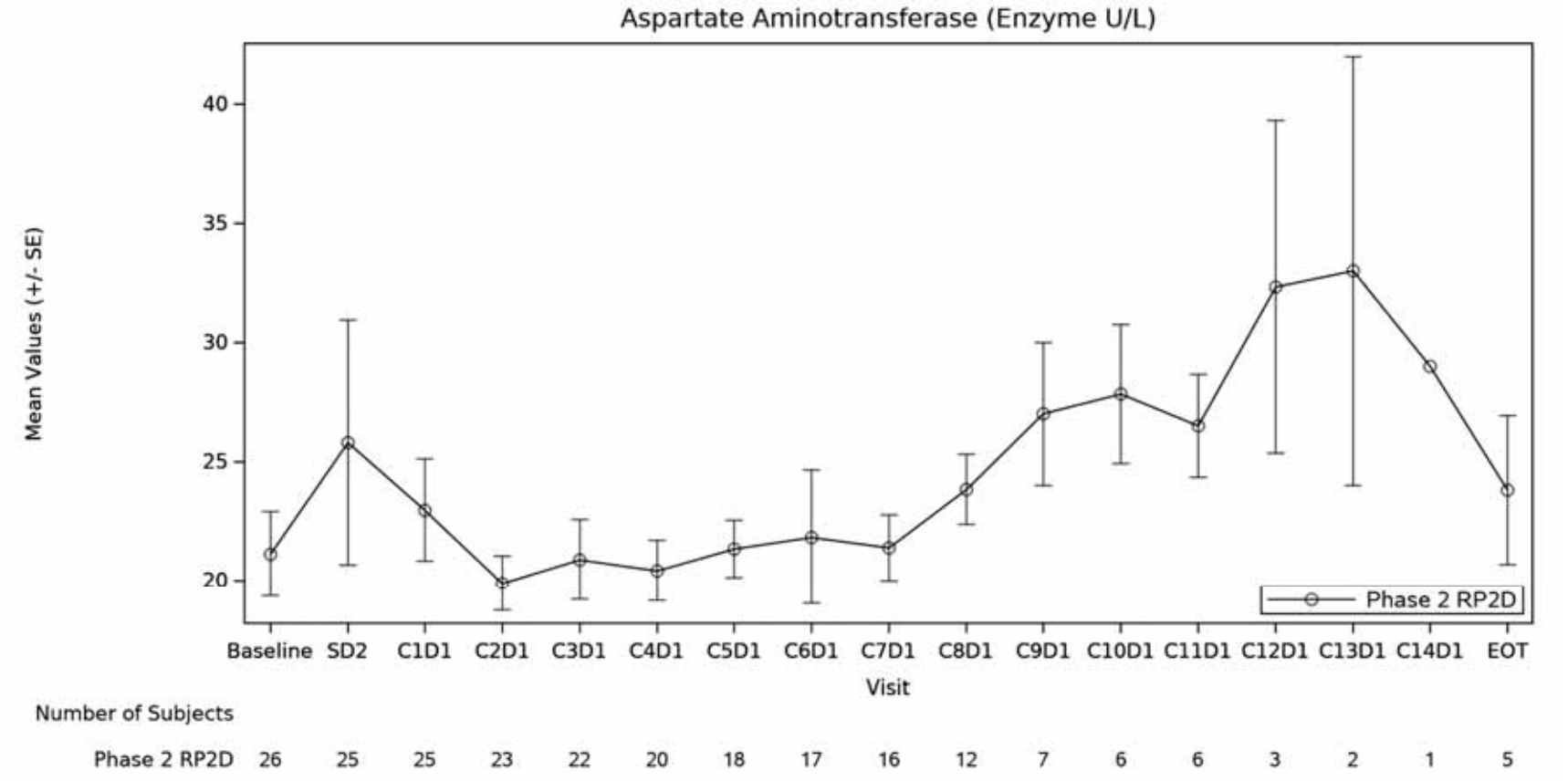
図 2.7.4-付録-14 Mean (+/- SE) Values for Creatinine Clearance/eGFR (MDRD) (mL/s/1.73m^2) Over Time; All Treated Analysis Set (Study 64007957MMY1001; Pivotal RP2D)



Key: RP2D=recommended Phase 2 dose
Note: Unscheduled visits have been excluded. Phase 2 repeat step-up dose labs are not included in the plot.

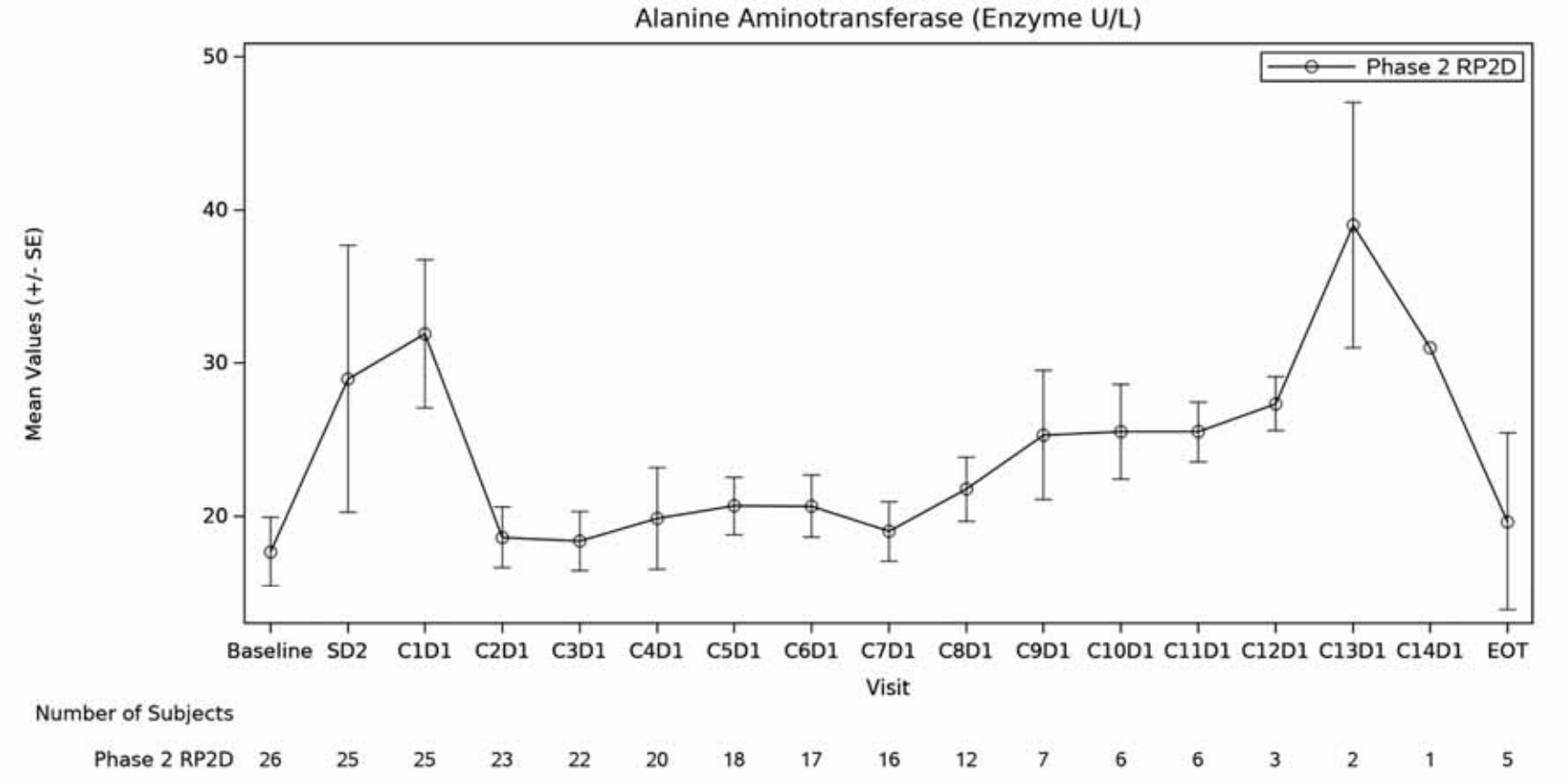
[GSFLAB02HRP2D.RTF] [JNJ-64007957\MMY1001_P3\DBR_CSR\RE_CSR\PROD\GSFLAB02HRP2D.SAS] 16OCT2021, 00:26

図 2.7.4-付録-15 Mean (+/- SE) Values for Asparate Aminotransgerase (Enzyme U/L) Over Time; All Treated Analysis Set (Study 64007957MMY1002; Phase 2)



Key: RP2D=recommended Phase 2 dose, 1500 µg/kg weekly (step-up 60/300).

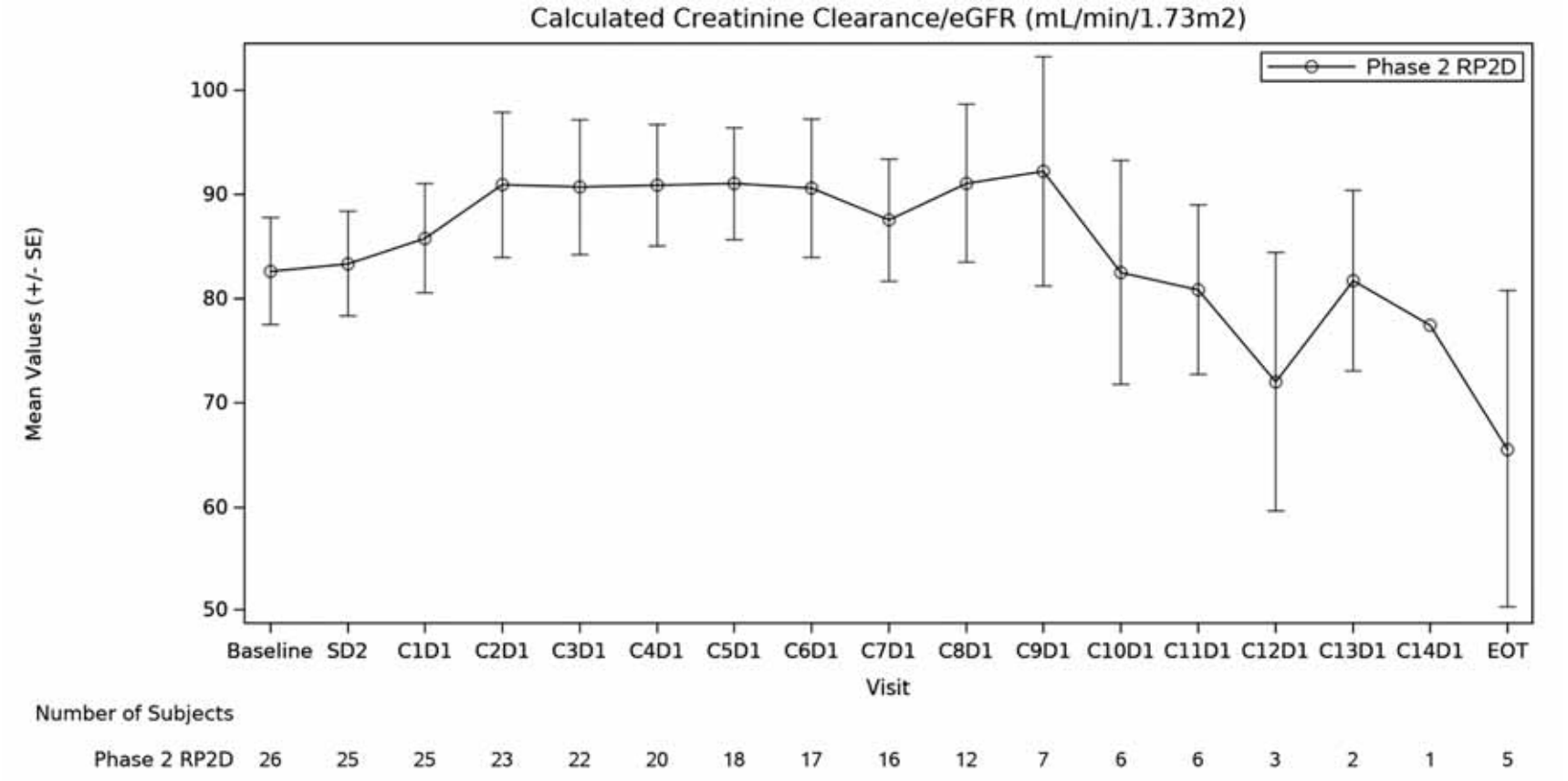
図 2.7.4-付録-16 Mean (+/- SE) Values for Aslanine Aminotransgerase (Enzyme U/L) Over Time; All Treated Analysis Set (Study 64007957MMY1002; Phase 2)



Key: RP2D=recommended Phase 2 dose, 1500 µg/kg weekly (step-up 60/300).

[gsflab02ph2.rtf] [jnj-64007957/mmy1002/dbr_csr/re_csr/gsflab02ph2.sas] 31OCT2023, 06:11

図 2.7.4-付録-17 Mean (+/- SE) Values for Creatinine Clearance/eGFR (mL/min/1.73m^2) Over Time; All Treated Analysis Set (Study 64007957MMY1002; Phase 2)



Key: RP2D=recommended Phase 2 dose, 1500 µg/kg weekly (step-up 60/300).

2.7.5 参考文献

2.7 臨床概要の参考文献の掲載先を以下に示す。

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法：該当なし

2.7.2 臨床薬理試験：「参考文献」の項

2.7.3 臨床的有効性：「参考文献」の項

2.7.4 臨床的安全性：「参考文献」の項

目次

2.7.6 個々の試験のまとめ 4
全臨床試験一覧表 4
2.7.6.1 海外臨床第I/II相試験（64007957MMY1001，評価資料：5.3.5.2.1-1～5.3.5.2.1-4） 6
2.7.6.2 国内臨床第I/II相試験（64007957MMY1002，評価資料：5.3.5.2.2） 132

略号一覧表

略号又は略称	名称及び内容
ADA	抗薬物抗体（anti-drug antibody）
ADC	抗体薬物複合体（antibody drug conjugate）
ASTCT	米国移植細胞治療学会（American Society for Transplantation and Cellular Therapy）
AUC	濃度－時間曲線下面積（area under concentration-time curve）
AUC_{tau}	投与間隔内の濃度－時間曲線下面積（area under concentration-time curve during the dosing interval）
BCMA	B 細胞成熟抗原（B cell maturation antigen）
BOIN	Bayesian Optimal Interval
CAR	キメラ抗原受容体（chimeric antigen receptor）
CD	cluster of differentiation
CI	信頼区間（confidence interval）
C_{max}	最高血清中濃度（maximum serum concentration）
COVID-19	新型コロナウイルス感染症（Coronavirus Disease 2019）
CR	complete response
CRS	サイトカイン放出症候群（cytokine release syndrome）
C_{trough}	トラフ濃度（trough concentration）
DLT	用量制限毒性（dose-limiting toxicity）
DOR	奏効期間（duration of response）
EC_{90}	90%効果濃度（90% maximal effective concentration）
ECG	心電図（electrocardiogram）
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EOI	投与終了（時）（end-of-infusion）
EORTC-QLQ-C30	European Organization 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（EuroQol Five Dimension Five Level Questionnaire）
FLC	遊離軽鎖（free light chain）
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）
IFN	インターフェロン（interferon）
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）
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）
LAG-3	リンパ球活性化遺伝子 3（lymphocyte activation gene 3）
LS	最小二乗（least square）
MM	多発性骨髄腫（multiple myeloma）
MRD	微小残存病変（minimal residual disease）
MRU	医療資源利用状況（medical resource utilization）
MTD	最大耐量（maximum tolerated dose）
MedDRA	医薬品規制用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities）
NCI-CTCAE	National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events

略号又は略称	名称及び内容
ORR	全奏効率（overall response rate）
OS	全生存期間（overall survival）
PD	薬力学（pharmacodynamics）
PD	progressive disease
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）
PR	partial response
PRO	患者報告アウトカム（patient-reported outcome）
PT	基本語（preferred term）
Q2W	2 週に 1 回（biweekly）
Q4W	4 週に 1 回（monthly）
Q8W	8 週に 1 回（bimonthly）
QOL	生活の質（quality of life）
QW	週 1 回（weekly）
RP2D	第 II 相推奨用法・用量（recommended Phase 2 dose）
sARR	投与に伴う全身性反応（systemic administration-related reaction）
sBCMA	可溶性 BCMA（soluble BCMA）
SC	皮下（subcutaneous）
sCR	stringent complete response
SD	stable disease
SD	標準偏差（standard deviation）
SET	治験評価委員会（Safety Evaluation Team）
SOC	器官別大分類（system organ class）
$t_{1/2}$	消失半減期（elimination half-life）
TIM-3	T 細胞免疫グロブリンムチンファミリーメンバー3（T cell immunoglobulin mucin family member 3）
TLS	腫瘍崩壊症候群（tumor lysis syndrome）
t_{max}	最高濃度到達時間（time to reach the maximum serum concentration）
TNF	腫瘍壊死因子（tumor necrosis factor）
TTE	イベントまでの時間（time-to-event endpoints）
TTNT	次の多発性骨髄腫治療までの期間（time to next treatment）
TTR	奏効までの期間（time to response）
VAS	視覚的アナログスケール（visual analogue scale）
VGPR	very good partial response

2.7.6 個々の試験のまとめ

全臨床試験一覧表

試験の種類	試験番号	試験報告書添付場所	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	被験薬及び対照薬 投与方法　投与経路	被験者数	健康被験者又は患者の診断名	投与期間	試験の進行状況
有効性 安全性 薬物動態 免疫原性 薬力学 （第 I/II 相）	64007957 MMY1001 （MajesTEC-1）	5.3.5.2.1-1 5.3.5.2.1-2 5.3.5.2.1-3 5.3.5.2.1-4	主要目的 ・Part 1（第 I 相パートの用量漸増）：テクリスタマブの安全性を評価し，第 II 相パート推奨用量（IV 及び SC 投与）を決定する。 ・Part 2（第 I 相パートの用量拡大）：第 II 相パート推奨用量（IV 及び SC）で投与したときのテクリスタマブの安全性及び忍容性を明らかにする。 ・Part 3（第 II 相パート）：SC 投与の RP2D で投与したときのテクリスタマブの有効性を評価する。 主な副次目的 ・RP2D で投与したときのテクリスタマブの安全性及び忍容性を評価する（第 II 相パート）。 ・テクリスタマブの薬物動態及び薬力学（第 I 相パートのみ）を評価する。 ・テクリスタマブの免疫原性を評価する。	非盲検，単群，多施設共同	Part 1（第 I 相パートの用量漸増） ・IV 投与（計 17 コホート）：テクリスタマブ 0.0003～0.0192 mg/kg Q2W 又は 0.0192～0.72 mg/kg QW ・SC 投与（計 7 コホート）：テクリスタマブ 0.08～1.5 mg/kg QW。RP2D（1.5 mg/kg QW）を超える用量及び他の投与スケジュールを検討するコホート（最大 6 mg/kg 及び固定用量）を追加し，探索的に評価した。 Part 1 では，IV 投与の約半数及び SC 投与の全ての用量コホートにおいて目標用量投与前に，step-up 投与を行った。 Part 2（第 I 相パートの用量拡大） ・IV 投与：テクリスタマブを 0.01，0.06 及び 0.24 mg/kg の step-up 投与後 0.72 mg/kg QW ・SC 投与：テクリスタマブを 0.06 及び 0.3 mg/kg の step-up 投与後 1.5 mg/kg QW Part 3（第 II 相パート）（コホート A 及び C） テクリスタマブを 0.06 及び 0.3 mg/kg の step-up 投与後 1.5 mg/kg QW SC 投与 基準を満たし，治験依頼者の承認を得た場合，投与間隔を段階的に延長可能とした（Q2W，Q4W，更なる延長）。	第 I 相パート 計 177 例 ・IV 投与：84 例 ・SC 投与：93 例（RP2D 投与 40 例を含む） 第 II 相パート ・コホート A：125 例 ・コホート C：40 例[a]	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[b]	疾患進行，許容できない毒性，同意撤回，死亡，又は治験終了（最終被験者の初回投与から 2 年後と定義）まで	継続中

Confidential

試験の種類	試験番号	試験報告書添付場所	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	被験薬及び対照薬 投与方法　投与経路	被験者数	健康被験者又は患者の診断名	投与期間	試験の進行状況
有効性 安全性 薬物動態 免疫原性 薬力学 （第 I/II 相）	64007957MMY1002（MMY1002）	5.3.5.2.2	主要目的 ・第 I 相パート：日本人被験者を対象に MajesTEC-1 試験で特定された RP2D で投与したときのテクリスタマブの安全性及び忍容性を評価する。 ・第 II 相パート：日本人被験者を対象に RP2D で投与したときのテクリスタマブの有効性を評価する。 主な副次目的 ・RP2D で投与したときのテクリスタマブの安全性及び忍容性を評価する（第 II 相パート）。 ・テクリスタマブの薬物動態及び薬力学（第 I 相パートのみ）を評価する。 ・テクリスタマブの免疫原性を評価する。	非盲検，単群，多施設共同	第 I 相パート ・テクリスタマブを 0.06 及び 0.24 mg/kg の step-up 投与後 0.72 mg/kg QW SC 投与 ・テクリスタマブを 0.06 及び 0.3 mg/kg の step-up 投与後 1.5 mg/kg QW SC 投与 ・テクリスタマブを 0.06，0.3 及び 1.5 mg/kg の step-up 投与後 3 mg/kg QW SC 投与 第 II 相パート テクリスタマブを 0.06 及び 0.3 mg/kg の step-up 投与後 1.5 mg/kg QW SC 投与	第 I 相パート 計 14 例 第 II 相パート 26 例	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	疾患進行，許容できない毒性，同意撤回，死亡，又は治験終了（最終被験者の初回投与から 2 年後と定義）まで	継続中

CD：cluster of differentiation，IMiD：免疫調節薬，IV：静脈内，MM：多発性骨髄腫，PI：プロテアソーム阻害剤，Q2W：2 週に 1 回，Q4W：4 週に 1 回，QW：週 1 回，RP2D：第 II 相推奨用法（1.5 mg/kg QW SC 投与）・用量，SC：皮下

a 中間解析のクリニカルカットオフ時点では 38 例。

b 第 II 相パートのコホート C では，PI，IMiD 及び抗 CD38 抗体に加え，抗 BCMA の治療歴を有する再発又は難治性 MM 患者を対象とした。

Confidential

2.7.6.1 海外臨床第 I/II 相試験（64007957MMY1001，評価資料：5.3.5.2.1-1～5.3.5.2.1-4）

2.7.6.1.1 第 I 相パート及び併合 RP2D 集団の主解析結果，第 II 相パートのコホート C の中間解析結果（評価資料：5.3.5.2.1-1）

2.7.6.1.1.1 概要

(1) 計画

1) 治験の課題

再発又は難治性の MM 患者を対象とした BCMA × CD3 のヒト化二重特異性抗体テクリスタマブ（以下，本薬）の用量漸増，非盲検，First-in-Human，第 I/II 相試験

2) 治験実施医療機関

海外 39 施設

ベルギー（2 施設），カナダ（4 施設），フランス（6 施設），ドイツ（3 施設），イタリア（2 施設），オランダ（1 施設），スペイン（7 施設），スウェーデン（3 施設），英国（3 施設）及び米国（8 施設）

3) 公表文献（引用文献）

Usmani SZ, Garfall AL, van de Donk NWCJ, et al. Teclistamab, a B-cell maturation antigen×CD3 bispecific antibody, in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (MajesTEC-1) : a multicenter, open-label, single-arm, phase 1 study. Lancet. 2021;398(10301)：665-674.

4) 治験実施期間

2017 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最初の被験者の同意取得日）～2021 年 9 月 7 日（第 II 相パートのコホート A の主解析のクリニカルカットオフ日）

5) 開発の相

第 I/II 相

6) 目的

主要目的

- Part 1（第 I 相パートの用量漸増）：本薬の安全性を評価し，第 II 相パート推奨用量（IV 及び SC 投与）を決定する。
- Part 2（第 I 相パートの用量拡大）：第 II 相パート推奨用量（IV 及び SC 投与）で投与したときの本薬の安全性及び忍容性を明らかにする。

- Part 3（第 II 相パート）：SC 投与の第 II 相パート推奨用量（以下，RP2D）で投与したときの本薬の有効性を評価する。

主な副次目的

- RP2D で投与したときの本薬の安全性及び忍容性を評価する（第 II 相パート）。
- 本薬の PK 及び PD を評価する。
- 本薬の免疫原性を評価する。

7) 治験方法

本試験は，再発又は難治性の MM 患者を対象に本薬単剤療法を検討する，単群，非盲検，多施設共同，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，本薬の安全性，PK 及び PD を評価するとともに，本薬の第 II 相パート推奨用量の決定及び予備的な有効性評価を実施した。Part 1 では，本薬の IV 投与及び投与頻度 Q2W で本薬の検討を開始し，その後 QW を検討した。IV 投与の安全性及び有効性データを評価した上で，患者及び医療従事者の利便性を考慮して，SC 投与を評価することとし，両投与経路で並行して用量を漸増し，評価した。Part 2 では，0.72 mg/kg QW IV 投与（IV 投与の第 II 相パート推奨用量）及び 1.5 mg/kg QW SC 投与（RP2D）を評価した。第 I 相パートでは，SET を設置し，安全性をモニタリングし，治験実施計画書に規定されたパラメータに従って用量漸増及び用量拡大を決定した。

第 II 相パート（Part 3）では，治療歴に基づきコホート（A 及び C）を設定し，再発又は難治性の MM 患者に対して，第 I 相パートで決定された RP2D の有効性と安全性を評価した。なお，第 II 相パートコホート B への組入れは予定されていない。

8) 被験者数（計画時及び解析時）

計画時

第 I 相パートの Part 1 では，各用量コホートに 1～12 例の組入れを計画した。Part 1 の総症例数は，DLT の発現頻度及び第 II 相パート推奨用量の決定時期によって決定し，最大で各投与経路（IV，SC）約 100 例（計 200 例）とした。Part 2 では，最大 40 例に本薬を第 II 相パート推奨用量で投与することとした。

第 II 相パートのコホート A では，約 100 例の組入れを計画した。本例数で本薬を投与した被験者の ORR を 45%以上と仮定すると，片側有意水準 0.025 で ORR が 30%よりも高いことを明らかにする検出力は 85%を超える。さらに，MM 患者母集団の特性を反映させるため，追加で約 20 例のアフリカ系アメリカ人被験者をコホート A に組み入れることとした。

第 II 相パートのコホート C では，Simon の 2 段階デザインに基づき，本薬を投与した被験者の ORR を 35%以上と仮定すると，片側有意水準 0.025，検出力 80%で，ORR が 15%以下であるという帰無仮説と ORR が 35%以上であるという対立仮説を検定するために，必要な評価可能例数は約 34 例であった。評価可能例数 34 例中 10 例以上の奏効が認められた場合に，帰無仮説は棄却されるとした。評価不能例を 10%と仮定すると，Simon の 2 段階デザインのステージ 1 では約

21 例，ステージ 2 までに約 38 例の組入れを計画した。なお，ステージ 1 の中止基準は最初に登録された 21 例中奏効が 3 例以下となった場合であった。

解析時

第 I 相パートの IV 投与コホート合計：84 例

第 I 相パートの SC 投与コホート合計：93 例

第 II 相パートのコホート A：125 例

第 II 相パートのコホート C：38 例（クリニカルカットオフ時点）

9) 診断及び主な組入れ基準

対象は，18 歳以上で，スクリーニング時に IMWG の診断規準に従い MM と確定診断されており，測定可能病変を有し，ECOG performance status のスコアが 0 又は 1 の患者とした。

第 I 相パートに組み入れられた被験者は，治験実施計画書改訂 9 までは，再発又は難治性の MM に対する臨床的ベネフィットが確認されていた治療法に再発又は難治性であること，又は確立された治療に忍容でなく，本薬による治療が候補になると治験担当医師により判断されていることのいずれかのみが規定されていたが，治験実施計画書改訂 10 以降では，PI，IMiD 及び抗 CD38 抗体の 3 クラス全ての治療歴を有することとした。

第 II 相パートのコホート A は，治験実施計画書改訂 9 までは 2 ライン以上の治療歴を有すること規定していたが，改訂 10 以降で 3 ライン以上，かつ PI，IMiD 及び抗 CD38 抗体の 3 クラス全ての治療歴を有することとした。第 II 相パートのコホート C に組み入れられた被験者は，上記の治療クラスに加えて，抗 BCMA 治療歴を有することとした。

10) 被験薬，用量及び投与方法

第 I 相パート Part 1（用量漸増）

- IV 投与：0.0003～0.0192 mg/kg Q2W 又は 0.0192～0.72 mg/kg QW，計 17 コホート
- SC 投与：0.08～1.5 mg/kg QW，計 7 コホート

Part 1 では，step-up 投与を 0.0384 mg/kg QW IV 投与コホートの途中から開始し，IV 投与の約半数及び SC 投与の全ての用量コホートにおいて，目標用量投与前に，step-up 投与を行った。結果では各コホートは目標用量の投与量で示す。SC 投与の第 II 相パート推奨用量（1.5 mg/kg QW）を超える用量及び他の投与スケジュールを検討するコホート（最大 6 mg/kg 及び固定用量）を追加し，探索的に評価した。

第 I 相パート Part 2（用量拡大）

- IV 投与：0.01，0.06 及び 0.24 mg/kg の step-up 投与後 0.72 mg/kg QW
- SC 投与：0.06 及び 0.3 mg/kg の step-up 投与後 1.5 mg/kg QW

Part 2 では，IV/SC 両投与経路の第 II 相パート推奨用量を評価し，SC 投与の推奨用量（RP2D）を第 II 相パートで評価した。

第 II 相パート Part 3（コホート A 及び C）

- 0.06 及び 0.3 mg/kg の step-up 投与後 1.5 mg/kg QW SC 投与

11) 投与期間

治験治療は，疾患進行，許容できない毒性，同意撤回，死亡，又は治験終了（最終被験者の初回投与から 2 年後と定義）まで継続した。

12) 評価基準／評価項目

主要な有効性評価として，併合 RP2D 集団及び第 II 相パートのコホート C の被験者は IMWG 治療効果判定規準（2016 年）に基づき IRC が評価した。RP2D 以外で投与された被験者は IMWG 治療効果判定規準（2011 年）に基づき治験担当医師が評価した。疾患評価に用いた血清及び尿検体は，中央測定機関で分析した。CR 以上の奏効評価に用いた骨髄検体は，実施医療機関で分析した。MRD 陰性（閾値 10^{-5}）評価に用いた骨髄検体は，中央測定機関で分析した。

安全性の評価は，有害事象，臨床検査値，バイタルサイン，3 回連続測定心電図（ECG：第 I 相パートのみ），身体所見（神経学的検査含む），ICE スコア（第 II 相パートのみ），ECOG Performance Status で評価した。有害事象と治験薬との関連性を「ほぼ確実」（Very Likely）・「可能性大」（Probable）・「可能性小」（Possible）・「多分なし」（Doubtful）・「関連なし」（Not Related）の 5 段階で評価し，このうち「ほぼ確実」・「可能性大」・「可能性小」の有害事象を治験薬との関連性ありとして集計した。

CRS は，第 I 相パートでは Lee 2014 らの改訂版グレード分類（Lee 2014），第 II 相パートでは ASTCT ガイドライン（Lee 2019）に従って，治験担当医師が重症度を判定した。第 I 相パートで RP2D を投与された被験者で認められた CRS は，ASTCT ガイドラインに従って重症度を判定し，併合 RP2D 集団の集計に用いた。全被験者の横断的な評価を行うために，データ解析時に第 II 相パートで認められた CRS の Lee 2014 らの改訂版グレード分類（Lee 2014）へ重症度の変換も行った。CRS の症状は NCI-CTCAE 第 4.03 版に従って，治験担当医師が重症度を判定した。

神経系障害又は精神障害の SOC で報告された有害事象を神経系有害事象と定義し，このうち治験担当医師により本薬と関連性ありと判断された事象を神経毒性と定義した。神経系有害事象及び神経毒性は失語症，譫妄，脳症及び振戦の Group Term も集計した。神経系有害事象及び神経毒性の重症度は NCI-CTCAE 第 4.03 版に従って治験担当医師が判定した。

ICANS は，第 II 相パートで ICE スコアを含む ASTCT ガイドライン（Lee 2019）に従って重症度を判定した。第 I 相パートでは ASTCT ガイドラインの重症度判定に必要な ICE スコアを収集していないため，ICANS の発現状況を正確に評価することは困難であった。第 I 相パートで発現した事象が ICANS であるか否かを臨床的に判断するため，第 I 相パートの RP2D を投与された被験者に関して，治験依頼者は，発現時期を問わない神経毒性及び本薬の初回投与後 28 日以内に発現した全ての神経系有害事象を改めて評価した。

事象の重複を避けるため，CRS 及び ICANS の症状は有害事象とは別に示した。

PK，免疫原性（抗テクリスタマブ抗体），PD マーカー，本薬に対する効果及び抵抗性の予測バイオマーカーは，血液，血清及び骨髄検体から評価した。第Ⅱ相パートでは PRO 及び MRU も評価した。

13) 統計手法

主解析のクリニカルカットオフは，コホート A の 100 例目の本薬の初回投与から約 6 カ月後とした。クリニカルカットオフ時点の，併合 RP2D 集団（第Ⅰ相パートの RP2D で投与された被験者及び第Ⅱ相パートのコホート A，海外の承認申請における主たる根拠），第Ⅰ相パート（用量漸増／用量拡大）及び第Ⅱ相パートのコホート C のデータを解析した。

各解析対象集団の要約を表 2.7.6.1-1 に示す。併合 RP2D 集団（表中表記「Pivotal RP2D」）には，第Ⅰ相パートの RP2D で投与された 40 例と第Ⅱ相パートのコホート A の 125 例を含めた。

- 全投与解析対象集団
  併合 RP2D 集団，第Ⅰ相パート及び第Ⅱ相パートのコホート C の各集団で，クリニカルカットオフ（2021 年 9 月 7 日）までに本薬の初回投与を受けた全ての被験者。
- 有効性解析対象集団
  併合 RP2D 集団及び第Ⅰ相パートでは 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日以前に本薬の投与を 1 回以上受けた全ての被験者。
  第Ⅱ相パートのコホート C では，Simon の 2 段階デザインのステージ 1 に登録され，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日以前に本薬を 1 回以上投与された全ての被験者。
- PK 解析対象集団
  20[redacted]年[redacted]月[redacted]日以前に，本薬投与を少なくとも 1 回受け，本薬の評価可能な血中濃度が少なくとも 1 回得られている全ての被験者。
- 免疫原性解析対象集団
  20[redacted]年[redacted]月[redacted]日以前に，本薬投与を少なくとも 1 回受け，投与後の免疫原性評価用試料が少なくとも 1 回得られている全ての被験者。

表 2.7.6.1-1 各解析対象集団の要約

Number of Subjects in Each Analysis Set (Study 64007957MMY1001)

	Pivotal RP2D	Phase 1	Cohort C
All Treated Analysis Set	165	177	38
Efficacy Analysis Set	150	156	25
Per protocol Analysis Set	143	154	23
Response Evaluable Analysis Set	144	152	24
Pharmacokinetics Analysis Set	163	173	35
Immunogenicity Analysis Set	146	167	27
Cytogenetic Evaluable Analysis Set	147	147	34

Sources： TSIDEM02RP2D, TSIDEM02PH1, and TSIDEM02COHC

<u>併合 RP2D 集団</u>

RP2D の有効性評価を主目的としたコホート A における主要評価項目は，ORR［IMWG 規準（2016 年）に基づく IRC の治療効果判定による PR 以上を達成した被験者の割合と定義］であり，ORR とその両側 95% CI を示した。有効性の副次評価項目は，DOR，VGPR 以上の割合，CR 以上の割合，sCR の割合，TTR，PFS，OS，MRD 陰性率及び細胞遺伝学的リスクの高い被験者における ORR とした。

第 I 相パート

主要評価項目は，Part 1 では DLT の発現頻度及び種類，Part 2 では有害事象の発現割合及び重症度，重篤な有害事象並びに臨床検査値であり，これらは全投与解析対象集団を対象に要約した。主な副次評価項目は，Part 1 及び 2 ともに，PK，PD 及び免疫原性であった。Part 2 の有効性は，副次評価項目として，併合 RP2D 集団と同様の解析に加えて，治験担当医師の評価による臨床的有用率も示した。

第 II 相パートのコホート C

コホート A と同様の副次評価項目とした。

(2) 結果

RP2D の有効性を検討した第 II 相パートのコホート A（125 例）の主解析の結果，ORR は 60.9%（95% CI：51.1%～70.1%）であり，95% CI 区間の下限が閾値 ORR 30%を超え，主目的を達成した。この結果を踏まえ，第 I 相パートで RP2D を投与された被験者も含めた，併合 RP2D 集団で本薬 RP2D の有効性，安全性を検討することとした。

1) 被験者背景

併合 RP2D 集団

全投与解析対象集団 165 例の年齢の中央値は 64.0（範囲：33～84）歳，75 歳以上の被験者の割合は 14.5%であった。MM と診断されてから本薬の初回投与までの期間の中央値は 6.023（範囲：0.76～22.68）年，前治療数の中央値は 5.0（範囲：2～14）であった。3 ライン以上の治療歴を有する被験者の割合は 97.0%であり，(1)9)に示した前治療数の選択基準変更前に組み入れられた 2 ラインの治療歴を有する被験者は 5 例であった。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）の被験者であり，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）の被験者の割合は 70.3%であった。ISS III 期の被験者の割合は 12.3%，髄外性形質細胞腫を有する被験者の割合は 17.0%であった。細胞遺伝学的評価が実施された 147 例のうち，ベースライン時に 1 つ以上の高リスクの遺伝子異常を有する被験者の割合は 25.9%であり，最も多い遺伝子異常は del（17p）（15.6%）であった。

第 I 相パート

全投与解析対象集団 177 例の年齢の中央値は 64.0（範囲：24～84）歳，75 歳以上の被験者の割合は 11.3%であった。MM と診断されてから本薬の初回投与までの期間の中央値は 6.557（範囲：0.47～26.23）年，前治療数の中央値は 5.0（範囲：2～14）であった。3 ライン以上の治療歴

を有する被験者の割合は 96.0%であり，triple-class exposed の被験者の割合は 96.6%，penta-exposed の被験者の割合は 66.1%であった。RP2D で投与された 40 例は全例が triple-class exposed であり，penta-exposed の被験者の割合は 65.0%（26 例）であった。全解析対象集団のうち ISS III 期の被験者の割合は 20.1%，髄外性形質細胞腫を有する被験者の割合は 11.3%であった。細胞遺伝学的評価が実施された 147 例のうち，ベースライン時に 1 つ以上の高リスクの遺伝子異常を有する被験者の割合は 30.6%であり，最も多い遺伝子異常は del（17p）（19.0%）であった。

第 II 相パートのコホート C

全投与解析対象集団 38 例の年齢の中央値は 63.5（範囲：32～82）歳，75 歳以上の被験者の割合は 5.3%であった（80 歳以上の 1 例を含む）。MM と診断されてから本薬の初回投与までの期間の中央値は 6.489（範囲：1.14～24.13）年，前治療数の中央値は 6.0（範囲：3～14）であった。全ての被験者が 3 ライン以上の治療歴を有していた。全ての被験者が triple-class exposed であり，penta-exposed の被験者の割合は 78.9%であった。抗 BCMA 治療について，ADC 治療歴を有する被験者の割合は 71.1%，CAR-T 細胞治療歴を有する被験者の割合は 39.5%，両治療歴を有する被験者の割合は 10.5%であった。ISS III 期の被験者の割合は 23.7%，髄外性形質細胞腫を有する被験者の割合は 28.9%であった。細胞遺伝学的評価が実施された 34 例のうち，ベースライン時に 1 つ以上の高リスクの遺伝子異常を有する被験者の割合は 32.4%であり，最も多い遺伝子異常は del（17p）（14.7%）であった。

2) 被験者の内訳及び曝露

併合 RP2D 集団

全投与解析対象集団 165 例のうち，クリニカルカットオフまでに投与を中止した被験者の割合は 42.4%であり，中止理由は，疾患進行（27.3%），医師判断（6.1%），死亡（5.5%），治験薬投与継続の拒否（3.0%），有害事象（0.6%）であった。試験を中止した被験者の割合は 27.3%であり，中止理由は死亡（23.6%），同意撤回（3.6%）であった。

投与期間の中央値は 5.947（範囲：0.20～18.00）カ月であり，投与期間別の被験者の割合は，6 カ月以上が 46.7%，9 カ月以上が 16.4%，12 カ月以上が 6.7%であった。第 I 相パートの 1 例は 18 カ月以上であった。Step-up 投与を含めた相対用量強度の中央値は 94.500%であった。追跡期間の中央値は 7.162［範囲：0.26（死亡）～18.00］カ月であった。

Step-up 投与 1 から step-up 投与 2 までの期間の中央値は 2.9（範囲：2～7）日であった。Step-up 投与 2 から初回目標用量投与までの期間の中央値は 3.1（範囲：2～9）日であった。

第 I 相パート

全投与解析対象集団 177 例のうち，クリニカルカットオフまでに投与を中止した被験者の割合は 63.3%であり，中止理由は，疾患進行（48.0%），有害事象（6.2%），医師判断（5.6%），死亡（2.3%），同意撤回（1.1%）であった。試験を中止した被験者の割合は 41.8%であり，中止理由は死亡（36.7%），同意撤回（3.4%），追跡不能（1.7%）であった。

IV 投与の曝露期間は，最高用量の 2 つのコホートの中央値（0.27 mg/kg 週 1 回コホートが 17.758 カ月，0.72 mg/kg 週 1 回コホートが 8.575 カ月）が，それより低い用量を投与した全コホートの中央値の範囲（0.493～4.140 カ月）よりも顕著に長かった。投与期間別の被験者の割合は，6 カ月以上が 38.1%，9 カ月以上が 29.8%，12 カ月以上が 26.2%，18 カ月以上が 10.7%，24 カ月以上が 6.0%であった。奏効が認められた被験者がいなかった IV 投与コホートを除外した 70 例のうち，投与期間が 6 カ月以上の被験者の割合は 44.3%，9 カ月以上が 35.7%，12 カ月以上が 31.4%，18 カ月以上が 12.9%であった。

RP2D までの SC 投与コホートのコホート投与期間の中央値（各コホートで 3.055～9.084 カ月）及び最大値に，明らかな傾向は認められなかった。SC 投与された 93 例のうち，投与期間別の被験者の割合は，6 カ月以上が 46.2%，9 カ月以上が 36.6%，12 カ月以上が 25.8%，18 カ月以上が 9.7%であった。投与期間が 24 カ月以上の被験者は 1 例であった。

RP2D で投与された 40 例の投与期間の中央値は 9.084［0.23～18.00］カ月であった。投与期間別の被験者の割合は，6 カ月以上が 62.5%，9 カ月以上が 50.0%，12 カ月以上が 27.5%であった。投与期間が 18 カ月以上の被験者は 1 例であった。

IV 投与，SC 投与及び RP2D の相対用量強度（step-up 投与を含む）の中央値は，それぞれ 98.413%，98.126%及び 97.385%であった。

全投与解析対象集団の追跡期間の中央値は 17.314（範囲：0.39～45.90）カ月であった。追跡期間の中央値は，SC 投与コホート［12.583（範囲：0.39～24.90）カ月］より IV 投与コホート［21.421（範囲：0.62～45.90）カ月］の被験者の方が長かった。第 I 相パートの全 24 コホート（IV 投与コホート：17，SC 投与コホート：7）のうち，24 カ月以上の追跡期間が 9 コホートで 1 例以上に認められ，そのコホートは 0.0024 mg/kg Q2W IV 投与，0.0096 mg/kg Q2W IV 投与，0.0192 及び 0.0384 mg/kg QW IV 投与，0.02 及び 0.0576 mg/kg QW IV 投与，0.02 及び 0.08 mg/kg QW IV 投与，0.02，0.06 及び 0.12 mg/kg QW IV 投与，0.01，0.06 及び 0.18 mg/kg QW IV 投与，0.01，0.06 及び 0.27 mg/kg QW IV 投与，0.02 及び 0.08 mg/kg QW SC 投与であった。

RP2D で投与された被験者の追跡期間の中央値は 12.222［範囲：1.18（死亡）～18.00］カ月であった。

<u>第 II 相パートのコホート C</u>

全投与解析対象集団 38 例のうち，クリニカルカットオフまでに投与を中止した被験者の割合は 42.1%であり，中止理由は，疾患進行（28.9%），死亡（10.5%），医師判断（2.6%）であった。試験を中止した被験者の割合は 18.4%であり，中止理由はいずれも死亡であった。

投与期間の中央値は 2.103（範囲：0.03～7.72）カ月であり，投与期間が 6 カ月以上の被験者の割合は 26.3%であった。Step-up 投与を含めた相対用量強度の中央値は 98.205%であった。追跡期間の中央値は 6.144（範囲：0.03～8.67）カ月であった。

3) 有効性

有効性の解析には，有効性解析対象集団を用いた。

<u>併合 RP2D 集団</u>

- 有効性解析対象集団 150 例の IRC 判定による ORR は 62.0%（95% CI：53.7%～69.8%）であった。
- 大部分の奏効（PR 以上）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。
- クリニカルカットオフ時点で，88.2%（82/93 例）の奏効例で，奏効が持続していた。
- 部分集団解析により，本薬の ORR は，年齢，治療歴のライン数，前治療に対する難治性，ベースライン時の細胞遺伝学的リスクなど，事前に規定した臨床的に重要な項目別の部分集団で同様であった。一部の部分集団は被験者数が少なく，ORR の解釈に限界があった。
- 奏効例 93 例の追跡期間の中央値は 7.984 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。奏効例が 6 カ月及び 9 カ月時点で奏効を持続している確率は，それぞれ 92.5%（95% CI：80.6%～97.2%）及び 85.9%（95% CI：70.0%～93.7%）であった。
- IRC 判定による最良効果が VGPR 以上の被験者の割合は 58.0%（95% CI：49.7%～66.0%），CR 以上は 28.7%（95% CI：21.6%～36.6%）及び sCR は 21.3%（95% CI：15.1%～28.8%）であった。
- 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。
- 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は，それぞれ 1.18 カ月，3.02 カ月，2.10 カ月及び 2.43 カ月であった。
- 打ち切りとなった被験者の割合は 61.3%であり，追跡期間は不十分だが，PFS の中央値は 12.5（95% CI：8.8～評価不能）カ月であった。6 カ月及び 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。
- 有効性解析対象集団における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。
- 併合 RP2D 集団の結果は，第 I 相パート及び第 II 相パートでおおむね同じであり，主要評価項目の IRC による ORR 評価も同様であった。
- 感度分析としてのコンピュータ・アルゴリズム及び治験担当医師による ORR 評価も，第 I 相パート及び第 II 相パートでおおむね同じであった。
- 本薬の初回投与後に T 細胞活性化が認められた。T 細胞活性化の最大倍率変化と治療反応との間に統計学的に有意な関連性は認められなかった。奏効例では，非奏効例と比較して，CD8 陽性 T 細胞上の CD38 又は TIM-3 の誘導が増加する傾向が認められた。
- 本薬の初回投与後にサイトカイン誘導が認められた。サイトカインの最大倍数変化と治療反応との間に統計学的に有意な関連性は認められなかった。奏効例では，非奏効例と比較して IFN-γ，IL-6，IL-10 又は IL-2Rα 濃度が高い傾向が認められた。

第 I 相パート

- 有効性解析対象集団 156 例のうち，治験担当医師の評価に基づく奏効（PR 以上）が 0.0384 mg（0.0192 mg/kg の step-up 投与を含む）QW IV 投与以上の用量及び全ての QW SC 投与コホートで認められた。
- 第 I 相パート Part 2（用量拡大）の ORR は，0.72 mg/kg QW IV 投与及び RP2D で投与された被験者で，それぞれ 66.7%及び 65.0%であった。SC 投与レジメンの大部分の被験者で奏効が認められ，0.72 mg/kg QW 及び 3 mg/kg QW 投与された被験者の ORR はそれぞれ 60.0%及び 100.0%であった。
- 0.72 mg/kg QW IV 投与の奏効例全例（10 例）及び QW SC 投与コホート全体の奏効例の大半（44/45 例）が VGPR 以上であった。
- 0.72 mg/kg QW IV 投与，0.72 mg/kg QW SC 投与及び RP2D で投与された被験者の TTR の中央値は，初回奏効が 0.95～1.45 カ月，最良効果が 3.71～4.52 カ月，VGPR 以上が 0.95～1.64 カ月，CR 以上が 3.02～6.31 カ月であった。
- 0.72 mg/kg QW IV 投与，0.72 mg/kg QW SC 投与及び RP2D で投与された被験者の DOR は中央値に達しなかった。これらの用量で奏効例が 9 カ月時点に奏効を持続している確率は，それぞれ 90.0%（95% CI：47.3%～98.5%），77.8%（95% CI：36.5%～93.9%）及び 87.5%（95% CI：66.0%～95.8%）であった。

第 II 相パートのコホート C

- 有効性解析対象集団 25 例の IRC 判定による ORR は 40.0%（95% CI：21.1%～61.3%）であった。
- 前治療で用いた抗 BCMA 治療別の部分集団での ORR は，抗 BCMA ADC 治療歴を有する 16 例で 37.5%（95% CI：15.2%～64.6%），抗 BCMA CAR-T 細胞治療歴を有する 11 例で 45.5%（95% CI：16.7%～76.6%）であった。
- Simon の 2 段階デザインに基づき，ステージ 1 で 25 例を組み入れ，中止基準（21 例のうち奏効例が 3 例以下）に該当しなかったため，ステージ 2 へ組入れを継続した。無益性の中間解析は，奏効評価が可能な 2 サイクル以上の本薬の投与又は早期中止の時点で行い，クリニカルカットオフ時点で 25 例が評価可能であった。ステージ 1 では，25 例のうち 10 例に奏効が認められ，事前に規定した有効性の閾値を超え，ORR の 95% CI の下限は 15%を上回った。したがって，帰無仮説は棄却され，抗 BCMA 治療歴を有する被験者における本薬 RP2D での有効性が確認された。
- 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。
- 奏効は持続的であり，大部分の奏効例（8/10 例）がクリニカルカットオフ時点で奏効を持続していた。

- 前治療に対する治療抵抗性に関わらず，奏効が認められた被験者の割合は同程度であった。
- DOR は中央値に達しておらず，奏効例が 6 カ月時点で奏効を持続している確率は 77.1%（95% CI：34.5%～93.9%）であった。
- ORR は 40.0%（95% CI：21.1%～61.3%）であり，全奏効例が VGPR 以上であった。最良効果が CR 以上であった被験者の割合は 20.0%（95% CI：6.8%～40.7%）であった。
- 初回奏効（PR 以上），最良効果，VGPR 以上及び CR 以上までの期間の中央値はそれぞれ 1.15 カ月，2.07 カ月，1.64 カ月及び 2.07 カ月であった。
- MRD 陰性率は 16.0%（4/25 例，95% CI：4.5%～36.1%）であった。CR 以上を達成した 5 例における MRD 陰性率は 60.0%（3/5 例，95% CI：14.7%～94.7%）であった。
- 有効性は，IRC，コンピュータ・アルゴリズム又は治験担当医師の評価によらず同様であった。

4）安全性

安全性の解析には全投与対象集団を用いた。各集団の有害事象の概要を表 2.7.6.1.1-2 に示す。

表 2.7.6.1.1-2 有害事象の概要

	Pivotal RP2D[a]	Phase 1 (All Cohorts)[a]	Cohort C
Analysis set: All Treated	165	177	38
Subjects with 1 or more:			
TEAEs	165 (100.0%)	177 (100.0%)	37 (97.4%)
Grade 5 TEAE(s)	18 (10.9%)	8 (4.5%)	5 (13.2%)
Grade 5 TEAE(s) in subjects with AE as cause of death	9 (5.5%)	7 (4.0%)	4 (10.5%)
At least possibly related TEAE(s) in subjects who died of AE[b]	0	2 (1.1%)	0
Grade 5 TEAE (s) in subjects with progressive disease as cause of death	9 (5.5%)	1 (0.5%)	1 (2.7%)
At least possibly related TEAE(s) in subjects who died of progressive disease[b]	0	0	0
Grade 3 or 4 TEAEs	152 (92.1%)	154 (87.0%)	34 (89.5%)
Serious TEAEs	88 (53.3%)	97 (54.8%)	21 (55.3%)
TEAEs leading to dose reduction	0	2 (1.1%)	0
TEAEs leading to treatment discontinuation[c]	1 (0.6%)	11 (6.2%)	0
TEAEs leading to cycle delay or dose interruption (dose delay or dose skip)	113 (68.5%)	108 (61.0%)	22 (57.9%)
Selected TEAEs of clinical interest			
CRS[d]	118 (71.5%)	104 (58.8%)	24 (63.2%)
Maximum Grade 1	82 (49.7%)	78 (44.1%)	19 (50.0%)
Maximum Grade 2	35 (21.2%)	26 (14.7%)	5 (13.2%)
Maximum Grade 3	1 (0.6%)	0	0
Maximum Grade 4	0	0	0
Maximum Grade 5	0	0	0
Neurotoxicity[e]	21 (12.7%)	30 (16.9%)	9 (23.7%)
Maximum Grade 1	12 (7.3%)	19 (10.7%)	4 (10.5%)
Maximum Grade 2	9 (5.5%)	9 (5.1%)	4 (10.5%)
Maximum Grade 3	0	1 (0.6%)	1 (2.6%)
Maximum Grade 4	0	1 (0.6%)	0
Maximum Grade 5	0	0	0

	Pivotal RP2D[a]	Phase 1 (All Cohorts)[a]	Cohort C
ICANS	5 (3.0%) [f]	n/a [f]	4 (10.5%)
Maximum Grade 1	3 (1.8%)	n/a	3 (7.9%)
Maximum Grade 2	2 (1.2%)	n/a	0
Maximum Grade 3	0	n/a	1 (2.6%)
Maximum Grade 4	0	n/a	0
Maximum Grade 5	0	n/a	0
Infections and Infestations	104 (63.0%)	116 (65.5%)	16 (42.1%)
Maximum Grade 3 or 4	51 (30.9%)	43 (24.3%)	9 (23.7%)
Maximum Grade 5	8 (4.8%)	4 (2.3%)	1 (2.6%)
COVID-19 [g]	15 (9.1%)	11 (6.2%)	1 (2.6%)
Maximum Grade 3	4 (2.4%)	5 (2.8%)	0
Maximum Grade 4	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0
Maximum Grade 5	7 (2.4%)	2 (1.1%)	1 (2.6%)
Neutropenia	108 (65.5%)	109 (62.1%)	21 (55.3%)
Grade 3 or 4	94 (57.0%)	92 (52.0%)	19 (50.0%)
Hypogammaglobulinemia [h]	119 (72.1%)	118 (66.7%)	23 (60.5%)

RP2D: 1.5 mg/kg teclistamab SC weekly, preceded by step-up doses of 0.06 and 0.3 mg/kg.

[a] Pivotal RP2D includes all subjects treated at RP2D in Phase 1 and subjects treated in Cohort A in Phase 2. Subjects treated at RP2D in Phase 1 are also presented in the Phase 1 data.

[b] A TEAE is categorized as related if assessed by the investigator as possibly, probably, or very likely related to teclistamab.

[c] Subjects indicated as having discontinued treatment due to an adverse event on the end of treatment CRF page.

[d] Grade per Lee 2014 criteria for Phase 1 and per ASTCT for pivotal RP2D and Cohort C.

[e] Neurotoxicity was defined as any TEAE reported in either the Nervous System Disorder or Psychiatric Disorders SOCs that were judged by the investigator to be related to study drug. These events are graded per NCI-CTCAE Version 4.03.

[f] One TEAE (Grade 1 confusional state) reported in a subject treated at RP2D in Phase 1 was considered by the sponsor to be consistent with ICANS and is presented as such in summaries of ICANS for pivotal RP2D data. This subject was presented with the reported preferred term of confusional state elsewhere.

[g] COVID-19 is a grouped term including COVID-19, asymptomatic COVID, suspected COVID, COVID-19 pneumonia, and SARS-COV-2 positive.

[h] Hypogammaglobulinemia incidence presented here includes hypogammaglobulinemia reported as a TEAE and per laboratory values (ie, IgG level below 500 mg/dL).

Sources: TSFAE01RP2D, TSFAE01PH1, TSFAE01COHC, TSFDTH01RP2D, TSFDTH01PH1, TSFDTH01COHC, TSFAE13RP2D, TSFAE13PH1, TSFAE13COHC, TSFAE05RP2D, TSFAE05PH1, TSFAE05COHC, TSFAE11ARP2D, TSFAE11APH1, TSFAE11ACOHC, TSFAE11BRP2D, TSFAE11BPH1, TSFAE11BCOHC, TSFAE18RP2D, TSFAE18PH1, TSFAE18COHC, TSFAE23FRP2D, TSFAE23FPH1, TSFAE23FCOHC, TSFAE22RP2D, TSFAE22COHC, TSFAE31RP2D, TSFAE31PH1, TSFAE31COHC, TSFAE02RP2D, TSFAE02PH1, TSFAE02COHC, TSFAE28ARP2D, TSFAE28APH1, TSFAE28ACOHC, TSFAE01_COVRP2D, TSFAE01_COVPH1, and TSFAE01_COVCOHC

併合 RP2D 集団

全投与解析対象集団 165 例に認められた有害事象の詳細を以下に示す。

- 有害事象の発現割合は 100.0%であった。発現割合が 20%以上の有害事象は，CRS（71.5%），好中球減少症（65.5%），貧血（49.7%），血小板減少症（38.2%），リンパ球減少症（33.9%），注射部位紅斑（25.5%），疲労（24.8%），悪心（24.2%），頭痛（21.8%）及び下痢（20.6%）であった。
- Grade 3 又は 4 の発現割合は 92.1%であった。発現割合が 5%以上の Grade 3 又は 4 の有害事象は，好中球減少症（57.0%），貧血（34.5%），リンパ球減少症（32.1%），血小板減少症（21.2%），肺炎（9.1%），白血球減少症（7.3%），COVID-19（6.7%）及び低リン血症（5.5%）であった。
- Grade 5 の有害事象の発現割合は 10.9%（18 例）であった。死因として報告された Grade 5 の有害事象は 9 例に認められ，いずれも治験担当医師により本薬と関連性がないと判断された。9 例のうち 3 例は死亡前に疾患進行が認められ（肺炎 1 例，COVID-19 2 例），4 例はベースライン後の疾患評価が未実施であった（腹膜腔出血 1 例，COVID-19 3 例）。残りの 2 例の直近の IRC による奏効評価は sCR 及び VGPR であった（いずれも COVID-19）。

- 重篤な有害事象の発現割合は 53.3%であった。発現割合が 2%以上の重篤な有害事象は，CRS（7.9%），COVID-19（7.3%），肺炎（6.7%），全身健康状態悪化（5.5%），急性腎障害（4.8%），発熱（3.0%）及びニューモシスチス・イロベチイ肺炎（2.4%）であった。
- 減量に至った有害事象は認められなかった。なお，本薬の減量が行われた被験者はいなかった。
- 投与中止に至った有害事象が 1 例（0.6%，Grade 3 のアデノウイルス性肺炎）に認められた。
- CRS の発現割合は 71.5%（118 例）であった。ASTCT ガイドラインに基づく CRS の最悪 Grade は，1 例を除き Grade 1（49.7%）又は Grade 2（21.2%）であった。1 例（0.6%）に重篤な Grade 3 の肺炎を併発した Grade 3 の CRS が認められたが，Lee 2014 らの改訂版グレード分類では Grade 2 であった。当該被験者は肺炎から回復後，本薬の投与を再開した。CRS により投与を中止した被験者は認められず，Grade 4 及び Grade 5 の事象は認められなかった。
  - 発現割合が 5%以上の CRS の症状は発熱（70.9%），低酸素症（13.3%），悪寒及び低血圧（各 12.1%），洞性頻脈（7.3%），頭痛（6.7%）であった。
  - 大部分の CRS の症状は Grade 1 又は 2 であった。
  - 大部分の CRS（全 Grade）は投与初期に認められた。Step-up 投与 1 時点で 42.4%，step-up 投与 2 時点で 34.5%，初回目標用量投与時で 24.2%の被験者に CRS が認められた。2 件以上 CRS が認められた被験者の割合は 32.7%であった。Cycle 1 Day 8 以降の各投与時の CRS 発現割合，及び Cycle 2 以降の全ての投与時の累積 CRS 発現割合は 5%未満であった。
    - Cycle 2 Day 1 以降に CRS が認められた 5 例のうち 4 例は，CRS を発現した本薬投与の直前にサイクル延期又は投与中断していた。初回投与後に Grade 2 の CRS が 2 例に認められ，1 例は 2 回目の投与時，1 例は Cycle 2 の開始時（肺炎，白血球減少症及び好中球減少症による長期投与中断後の反復 step-up 投与中）と Cycle 3 Day 8 に認められた。CRS が認められた最も遅い投与タイミングは前述の Cycle 3 Day 8 であった。
    - CRS の初回発現は，大部分の被験者で step-up 投与中に認められたが，4 例は Cycle 1 の投与期間中に認められた。投与タイミング別の CRS 初回発現の割合は，step-up 投与 1 で 42.4%，step-up 投与 2 で 18.8%，初回目標用量投与で 6.1%であった。
  - CRS の発現時刻を収集した第 II 相パートでは，本薬の最終投与から CRS 発現までの時間の中央値は 31.150（範囲：3.83～120.50）時間であった。全投与解析対象集団のうち CRS の治療を受けた被験者の割合は 66.1%であり，トシリズマブ及びステロイドの投与を受けた被験者の割合はそれぞれ 36.4 及び 7.9%であった。4 例が CRS に対してトシリズマブの投与を複数回（3 例が 2 回，1 例が 3 回）受けた。CRS を発現した症例は全例回復し，CRS の発現及び回復時刻が収集された第 II 相パートの被験者における CRS の持続期間の中央値は 12.000（範囲：0.33～151.05）時間であった。

- CRS の Grade と本薬濃度との相関は認められず，このことは，主に step-up 投与中に CRS が発現することと矛盾していない。本薬に対する ADA は認められなかったため，免疫原性と CRS との相関は認められなかった。同様に，薬力学的変化（サイトカイン及び T 細胞活性化の誘導）と CRS の発現割合又は Grade との間に相関性はないと考えられた。
- ベースライン時の骨髄中形質細胞の割合により定義される腫瘍量が多い被験者で，CRS の発現割合は増加しなかった。

- 神経毒性が認められた被験者の割合は 12.7%（21 例）であった。NCI-CTCAE 又は ASTCT ガイドラインに基づく，最悪 Grade 別の被験者の割合は，Grade 1 が 7.3%（12 例），Grade 2（9 例）が 5.5%であった。
  - 最も多く認められた神経毒性は頭痛（14 例，8.5%）であり，2 例以上に認められた神経毒性は ICANS 4 例（2.4%），脳症（PT「錯乱状態」を含む）及び振戦（この PT のみを含む）各 2 例（1.2%）であった。重篤な神経毒性が 1 例に認められ，歯車様固縮，運動低下，嗜眠，振戦及び無感情（全て最大 Grade 2）であった。当該被験者は当該神経毒性が発現している期間中に Grade 2 の筋固縮も認められた。これらの事象は 33 日で消失し，治療介入は行わず，本薬の投与は 1 回スキップした後，継続した。
  - 第 II 相パートのコホート A で投与を受けた被験者を対象に ICANS を評価し，4 例に ICANS が認められた。治験依頼者の評価で，第 I 相パートにおいて RP2D で投与された別の 1 例に，ICANS と一致すると考えられる事象（Grade 1 の錯乱状態）が認められ，併合 RP2D 集団では合計 5 例（3.0%）に ICANS が認められた。ICANS の重症度は全て Grade 1 又は 2 であった。Cycle 3 Day 8 に発現した Grade 1 の 1 件を除き，いずれの ICANS も本薬投与開始後比較的早期に発現した。1 例に ICANS が複数回（5 件）認められ，最後の事象は Cycle 2 Day 8 に認められた。発現した ICANS のうち 77.8%では，CRS も同時に認められた。
  - 神経毒性により投与を中止した被験者は認められなかった。神経毒性のうち 91.7%は，クリニカルカットオフ時点で自然消失又は支持療法により消失した。クリニカルカットオフ時点で，3 件の神経毒性（Grade 2 の感覚鈍麻，Grade 2 の味覚不全及び Grade 1 の頭痛）が 2 例で継続していた。持続期間の中央値は 3.0（範囲：1～37）日であった。
- sARR が認められた被験者の割合は 1.2%であり，いずれの事象も Grade 1 であった。
- 注射部位反応が認められた被験者の割合は 35.2%であり，いずれの被験者でも注射部位反応の最悪 Grade は Grade 1（30.3%）又は Grade 2（4.8%）であった。注射部位反応に対して，局所ステロイドが 14 例（8.5%），抗ヒスタミン薬が 6 例（3.6%）に投与された。
- 有害事象として報告された，又は臨床検査値異常（IgG レベルが 500 mg/dL 未満）として認められた低γグロブリン血症が高頻度（72.1%）に発現し，これらは臨床検査値に基づくものであった。大部分は Grade 1 又は 2 であり，重篤な事象はなかった。併用薬として免疫グロブリンの IV 又は SC 投与を受けた被験者の割合は 24.8%であった。

- 血球減少症（Group Term）の発現割合は 89.1%であった。最大 Grade 3 又は 4 の好中球減少症，貧血，血小板減少症及びリンパ球減少症の発現割合は，それぞれ 57.0%，34.5%，21.2%及び 32.1%であった。血球減少症により投与を中止した被験者は認められなかった。治療中に骨髄増殖因子を投与された被験者の割合は 43.6%であった。発熱性好中球減少症の発現割合は 3.0%であった。
  - 臨床検査による評価では，血小板数，ヘモグロビン値，リンパ球数及び白血球数の一過性の減少が step-up 投与中に認められ，徐々に回復した。経時的に好中球が減少する傾向は認められなかった。
- 感染症が認められた被験者の割合は 63.0%であった。最大 Grade 3 又は 4 の感染症が認められた被験者の割合は 30.9%であり，2 例以上に報告された感染症は，肺炎（8.5%），COVID-19 及びニューモシスチス・イロベチイ肺炎（各 3.0%），蜂巣炎（2.4%），尿路感染，感染，シュードモナス性敗血症，敗血症（各 1.8%），副鼻腔炎，細菌性尿路感染，大腸菌性膀胱炎及び膀胱炎（各 1.2%）であった。
  - 8 例が感染症（7 例が COVID-19，1 例が肺炎）により死亡したが，いずれも治験担当医師により本薬と関連性なしと判断された。COVID-19 により死亡した 7 例は，有害事象により死亡した被験者の約 78%を占めた。
  - COVID-19（Group Term）が認められた被験者の割合は 9.1%であり，前述のとおり Grade 3 又は Grade 4 の有害事象，及び死亡に至った有害事象に該当した。
  - 日和見感染（MedDRA 標準検索式の狭域検索で規定）が認められた被験者の割合は 5.5%であった。病原体は，ニューモシスチス・イロベチイ，アデノウイルス，アスペルギルス，BK ウイルス，サイトメガロウイルス及び B 型肝炎ウイルスであった。
  - 口腔ヘルペス及び帯状疱疹が認められた被験者の割合は，それぞれ 2.4 及び 0.6%であった。ヘルペスに対する予防的抗ウイルス薬が投与された被験者の割合は 92.1%であった。
- 免疫介在性と分類される Grade 2 の免疫関連肺疾患が 2 例（1.2%）に認められ，治験担当医師により本薬と関連性ありと判断された。そのうち，1 例は本薬の投与が中断されたが，その後再開した。2 例とも治験治療中に回復した。Grade 3 の TLS が 1 例に認められたが，臨床症状は認められなかった。二次原発悪性腫瘍が 2 例（基底細胞癌及び尿路上皮癌の再発と考えられる移行上皮癌）に認められた。
- バイタルサインに，特記すべき所見は認められなかった。
- 臨床的に重要な心電図異常が 1 例（症状として Grade 3 の低血圧を含む Grade 3 の CRS 発現中に認められた洞性頻脈）に認められた。
- 本薬の初回投与後に T 細胞活性化が認められた。T 細胞活性化の最大倍数変化と CRS の発現割合／Grade との間に統計学的に有意な関連性は認められなかった。CRS の Grade がより高い被験者では，CD4+T 細胞上の CD38，TIM-3 又は LAG-3 の誘導率が高い傾向が認められた。

- 本薬の初回投与後にサイトカイン誘導が認められた。サイトカインの最大倍数変化と CRS の発現割合又は Grade との間に統計学的に有意な関連性は認められなかった。CRS の Grade が高い被験者では，IL-10，IFN-γ，TNF-α 又は IL-6 のレベルが高い傾向が認められた。IL-6 の結果はトシリズマブの使用により交絡している可能性が示唆された。

第 I 相パート

本薬の安全性プロファイルは，第 I 相パートの Part 1 と Part 2 間で類似していた。特に ORR が 50%を超えたコホート（投与量が 0.27 mg/kg QW IV 投与以上のコホート）で，明らかな用量依存的傾向は認められなかった。第 II 相パートで評価した RP2D の 4 倍の用量レベルを評価した結果，MTD は特定されなかった。本薬の IV 投与と SC 投与の安全性所見は，SC 投与でのみ認められた局所注射部位反応を除いて類似していた。

DLT（Grade 4 の譫妄及び Grade 4 の血小板減少症）は，IV 投与した被験者 2 例に認められたが，IV 投与では，最後に DLT が認められた用量レベルの 4 倍の用量まで増量を継続した。SC 投与した被験者に DLT は認められなかった。

本薬の減量に至った有害事象は 2 例に認められた。1 例は 0.0576 mg/kg QW IV 投与コホートで Grade 2 の筋力低下による減量であった。当初治験薬と関連性ありと判断され減量に至ったが，その後，本有害事象は既往歴の多発ニューロパチーに起因する神経原性跛行によるものであることが判明した。1 例は 3 mg/kg QW SC 投与コホートの胃腸不耐性（Grade 1 の悪心及び嘔吐，Grade 2 の下痢）による減量であり，全ての事象はその後軽快した。

IV 投与した 1 例に高 Grade の神経毒性が認められた（前述の DLT の Grade 4 の譫妄）。当該事象は可逆的であったが，当該被験者は DLT により投与を中止した。

用量漸増／用量拡大コホートでの安全性プロファイルは，治療を長期間継続した被験者においても，併合 RP2D 集団と同様であった。これらの長期投与の成績には，第 I 相パートの RP2D コホートで 12 カ月以上投与を受けた 11 例と，第 I 相パートでいずれかの投与経路で RP2D 未満の用量を投与され，クリニカルカットオフ時点で 18 カ月以上及び 24 カ月以上投与を受けた被験者（それぞれ 17 例及び 6 例）の結果が含まれる。

第 II 相パートのコホート C

安全性プロファイルは，併合 RP2D 集団で投与された抗 BCMA 治療歴のない被験者と同様であった。本試験では Grade 3 の ICANS はコホート C でのみ認められた。

5) 薬物動態

薬物動態の解析には，PK 解析対象集団を用いた。

併合 RP2D 集団

第 I 相パートでは，Cycle 1 Day 1 に 1.5 mg/kg の用量で初回 SC 投与後，各被験者の t_{max} は Day 3～8（SC 投与後 2～7 日）であり，中央値は Day 4 であった。C_{max} 及び Cycle 1 Day 8 のトラフ濃度（$C_{trough,C1D8}$）の平均値±SD は，それぞれ 8.74±3.65 μg/mL（40 例）及び 7.67±3.52 μg/mL（38 例）であった。1.5 mg/kg QW SC 投与した後，Cycle 3 Day 1 の定常状態における C_{max} の平均値±SD は

25.3±11.1 μg/mL（15 例）であり，各被験者の T_{max} は Day 1～8 の範囲であった。$C_{trough,C3D8}$ の平均値±SD は 22.1±10.9 μg/mL（27 例）であった。1.5 mg/kg QW 反復 SC 投与したときの平均累積率（Cycle 3 対 Cycle 1）は，C_{max} が 2.71 倍，AUC_{tau} が 3.05 倍であった。

第 II 相パートのコホート A では，本薬の血清中 C_{trough} 値は第 I 相パートの RP2D コホートで観察された濃度と同程度であった。RP2D で投与後（第 I 相パート及び第 II 相パートのコホート A），C_{trough} の平均値，ex vivo 細胞毒性アッセイで特定された EC_{90} 最大値を上回ったままであった。

<u>第 I 相パート</u>

IV 投与コホート

本薬を 0.0003～0.0192 mg/kg Q2W 又は 0.0192～0.72 mg/kg QW の用量範囲で IV 投与した 84 例の PK を評価した。初回 IV 投与後の PK 結果から，大部分の被験者で C_{max} は EOI 又は EOI 後 2 時間までに認められ，その後濃度は低下し，$t_{1/2}$ の平均値±SD は 91.5±41.1 時間（66 例，個別値の範囲：20.4～210.2 時間）であった。曝露量（C_{max} 及び AUC）は，0.0192～0.72 mg/kg の用量範囲で初回 IV 投与後にほぼ用量比例的に増加した。

本薬を Q2W で IV 投与したときの蓄積はないか，あってもわずかであった。本薬を QW IV 投与したときの平均累積率は，C_{max} が 1.02～1.79 倍，AUC_{tau} が 1.11～1.99 倍（Cycle 3 及び Cycle 1 の初回投与データに基づき算出）であった。定常状態における曝露量は，0.0192～0.72 mg/kg の範囲で用量にほぼ比例して増加した。

SC 投与コホート

本薬を 0.08～6 mg/kg QW の用量範囲で SC 投与した 86 例の PK を評価した。初回 SC 投与後の PK の結果から，C_{max} は本薬を IV 投与したときの用量補正した C_{max} の約 4 分の 1 であることが示された。t_{max} の個別値は 3～8 日目（SC 投与後 2～7 日）であった。曝露量（C_{max} 及び AUC）は用量にほぼ比例して増加した。投与及び PK 用検体採取が週 1 回のため，SC 投与後の本薬の $t_{1/2}$ は，ノンコンパートメント解析を用いて正確に推定することはできなかった。第 I 相パート Part 1 では，10 mg/mL の第 I 相パート用製剤を用いて 0.72 mg/kg までの用量で SC 投与し，0.72 mg/kg の投与量の評価中に 90 mg/mL の第 I 相パート用製剤の投与に移行した。10 mg/mL の第 I 相パート用製剤を用いて 0.72 mg/kg の本薬を SC 投与したときの初回投与後の曝露量は，90 mg/mL の第 I 相パート用製剤を用いたときの曝露量と同程度であることが示された。

本薬を QW で SC 投与すると，Cycle 3 で PK が定常状態に達した。Cycle 3 で得られたデータに基づくと，本薬を QW SC 投与したときの 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（Cycle 3 及び Cycle 1 の初回投与データに基づき算出）。定常状態における AUC_{tau} に基づき推定された，治療用量での SC 投与の平均バイオアベイラビリティは 69.2 %であった。

<u>第 II 相パートのコホート C</u>

本薬の C_{trough} は，併合 RP2D 集団で観察された濃度と同程度であった。

6) 免疫原性

免疫原性の解析には，免疫原性解析対象集団を用いた。

ADA 評価が可能であった被験者のうち，IV 投与された 82 例のうち 1 例（1.2%）と SC 投与された 219 例のうち 1 例（0.5%）に本薬に対する ADA が認められ，これらの ADA は中和抗体であった。ADA の抗体価は 20 と低く，これら 2 例の安全性に対する影響はないと考えられた。RP2D で投与された被験者のうち ADA 評価が可能であった 173 例（併合 RP2D 集団の 146 例及び第 II 相パートのコホート C の 27 例）に，ADA 陽性と特定された被験者はいなかった。

7) 薬力学

本薬投与後の 1 カ月以内に奏効が認められた大部分の被験者で，sBCMA の急速な減少が認められ，第 I 相パートで RP2D を投与され，より深い奏効が得られた被験者において，sBCMA の大幅な減少が認められる傾向があった。本薬に対する奏効例でも，sBCMA が経時的に減少する傾向が認められた。

サイトカイン誘導，T 細胞活性化及び T 細胞再分布が，併合 RP2D 集団での本薬の初回投与後に認められた。RP2D で投与された被験者で，初回サイクル中に CD19+B 細胞の減少が認められ，Cycle 3 では持続的な低下が認められた。バイオマーカー及び有効性，又はバイオマーカー及び安全性に関するその他の結果については，それぞれ 2.7.6.1.1.1(2)3)，及び 2.7.6.1.1.1(2)4)に記述した。

8) PRO（第 II 相パートのみ，第 I 相パートでは評価せず）

PRO 評価を実施した第 II 相パートのコホート A の 125 例では，Cycle 6 までに症状及び健康関連 QOL において，ベースラインから全般的な改善が認められた。具体的には，疼痛が有意に減少し，健康状態が改善した。PRO の結果は全ての評価項目で同様であった。EORTC-QLQ-C30（literature-based approach）において，Cycle 2，4 及び 6 までに，ベースラインから有意な改善（10 ポイント）が認められた被験者の割合は，全般的健康状態が最大 35.8%，身体機能が最大 23.9%，疲労が最大 36.4%，疼痛スコアが最大 42.4%であった。反復測定混合モデルを用いた，これらの項目のベースラインから Cycle 6 までの変化量の LS 平均値は，全般的健康状態が 6.8（95% CI：1.6～12），身体機能が 0.6（95% CI：-4.3～5.4），疲労が 0.8（95% CI：-4.5～6），疼痛が-10.7（95% CI：-17～-4.4）であった。Cycle 2，4 及び 6 の EQ-5D-5L VAS（literature-based approach）において，ベースラインから有意な改善（7 ポイント）が認められた被験者の割合は，それぞれ 31.3%，38.1%及び 47.2%であった。反復測定混合モデルにおける EQ-5D-5L VAS スコアのベースラインから Cycle 6 までの改善量の LS 平均値は 8.9（95% CI：4.6～13.2）であった。疾患重症度は，ベースライン時に「なし」又は「軽度」であった被験者の割合は 13.7%であり，Cycle 2，4 及び 6 に「なし」又は「軽度」であった被験者は，各 Cycle それぞれ 25.9%，47.7%及び 55.4%であった。

PRO 評価を実施した第 II 相パートのコホート C の被験者でも同様の結果が認められた。

9) MRU（第 II 相パートのみ，第 I 相パートでは評価せず）

第 II 相パートのコホート A の 125 例で，医療資源の利用が報告された被験者の割合は，62.4%（78 例）であり，その内訳は，入院が 50.4%，救急室受診が 8.0%，外来受診が 17.6%であった。入院期間の中央値は 15.0（範囲：2～81）日であった。報告された医療資源の利用数は 182 件であり，利用理由の 83.5%（152/182 件）は有害事象によるものであった。

(3) 結論

本試験の結果，本薬は多くの治療歴を有する再発又は難治性の MM 患者に臨床的ベネフィットをもたらすことが示された。PI，IMiD 及び抗 CD38 抗体を含む 3 ライン以上の治療を受けた被験者に，RP2D で本薬を投与したときの ORR は 62.0%であり，深くかつ持続的な奏効が認められた。BCMA を標的とする ADC や CAR-T 細胞などの治療を受けた被験者でも奏効が認められた。

多くの治療歴を有する再発又は難治性の MM 患者に，本薬を RP2D で投与したときの安全性プロファイルは良好であり，リスクは臨床的に管理可能であった。安全性プロファイルは，T 細胞活性化及び B 細胞を標的とする作用機序と一致していた。CRS は高頻度に認められたが，概して重症度が低く，継続期間は短かった。神経毒性（ICANS を含む）の発現割合及び重症度は低かった。用量漸増パートで MTD は特定されなかった。本薬を IV 投与した被験者，RP2D より低い用量及び高い用量を SC 投与した被験者，並びに抗 BCMA 治療歴を有する被験者のいずれでも，同様の安全性プロファイルであった。

本試験の結果から，主要な 3 クラスの治療薬（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 患者に対する本薬治療の良好なベネフィット・リスクバランスが認められた。

2.7.6.1.1.2　有害事象

2021 年 9 月 7 日のクリニカルカットオフ日時点での，併合 RP2D 集団の全ての有害事象及び治験薬と関連性がある有害事象を表 2.7.6.1-3 に，第 I 相パートの全ての有害事象及び治験薬と関連性がある有害事象を表 2.7.6.1 -4 示す。第 II 相パートのコホート C（抗 BCMA 治療歴を有する被験者）の全ての有害事象及び治験薬と関連性がある有害事象については 2.7.6.1.4.2 項に示す。

表 2.7.6.1-3 全ての有害事象及び治験薬と関連性がある有害事象（併合 RP2D 集団）

	RP2D					
	Phase 1		Phase 2 Cohort A		Total	
	Total	Related	Total	Related	Total	Related
Analysis set: All Treated	40		125		165	
Subjects with 1 or more TEAEs	40 (100.0%)	37 (92.5%)	125 (100.0%)	115 (92.0%)	165 (100.0%)	152 (92.1%)
MedDRA system organ class / preferred term						
血液およびリンパ系障害	37 (92.5%)	31 (77.5%)	110 (88.0%)	95 (76.0%)	147 (89.1%)	126 (76.4%)
好中球減少症	29 (72.5%)	28 (70.0%)	79 (63.2%)	74 (59.2%)	108 (65.5%)	102 (61.8%)
貧血	23 (57.5%)	7 (17.5%)	59 (47.2%)	33 (26.4%)	82 (49.7%)	40 (24.2%)
血小板減少症	17 (42.5%)	11 (27.5%)	46 (36.8%)	35 (28.0%)	63 (38.2%)	46 (27.9%)
リンパ球減少症	5 (12.5%)	5 (12.5%)	51 (40.8%)	37 (29.6%)	56 (33.9%)	42 (25.5%)
白血球減少症	14 (35.0%)	13 (32.5%)	15 (12.0%)	14 (11.2%)	29 (17.6%)	27 (16.4%)
発熱性好中球減少症	0	0	5 (4.0%)	4 (3.2%)	5 (3.0%)	4 (2.4%)
鉄欠乏性貧血	1 (2.5%)	0	2 (1.6%)	0	3 (1.8%)	0
白血球増加症	0	0	3 (2.4%)	2 (1.6%)	3 (1.8%)	2 (1.2%)
過粘稠度症候群	1 (2.5%)	0	1 (0.8%)	0	2 (1.2%)	0
リンパ球増加症	0	0	2 (1.6%)	1 (0.8%)	2 (1.2%)	1 (0.6%)
好酸球増加症	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)
低グロブリン血症	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)
リンパ管閉塞	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)	0
小球性貧血	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)	0
好中球増加症	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)	0
血小板増加症	1 (2.5%)	0	0	0	1 (0.6%)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	33 (82.5%)	26 (65.0%)	91 (72.8%)	66 (52.8%)	124 (75.2%)	92 (55.8%)
注射部位紅斑	15 (37.5%)	15 (37.5%)	27 (21.6%)	27 (21.6%)	42 (25.5%)	42 (25.5%)
疲労	16 (40.0%)	9 (22.5%)	25 (20.0%)	15 (12.0%)	41 (24.8%)	24 (14.5%)
発熱	5 (12.5%)	3 (7.5%)	24 (19.2%)	11 (8.8%)	29 (17.6%)	14 (8.5%)
末梢性浮腫	5 (12.5%)	1 (2.5%)	10 (8.0%)	1 (0.8%)	15 (9.1%)	2 (1.2%)

	RP2D					
	Phase 1		Phase 2 Cohort A		Total	
	Total	Related	Total	Related	Total	Related
無力症	1 (2.5%)	0	13 (10.4%)	9 (7.2%)	14 (8.5%)	9 (5.5%)
注射部位そう痒感	4 (10.0%)	4 (10.0%)	8 (6.4%)	8 (6.4%)	12 (7.3%)	12 (7.3%)
注射部位発疹	3 (7.5%)	3 (7.5%)	7 (5.6%)	7 (5.6%)	10 (6.1%)	10 (6.1%)
悪寒	1 (2.5%)	0	8 (6.4%)	7 (5.6%)	9 (5.5%)	7 (4.2%)
全身健康状態悪化	2 (5.0%)	0	7 (5.6%)	1 (0.8%)	9 (5.5%)	1 (0.6%)
疼痛	2 (5.0%)	0	5 (4.0%)	1 (0.8%)	7 (4.2%)	1 (0.6%)
非心臓性胸痛	0	0	6 (4.8%)	1 (0.8%)	6 (3.6%)	1 (0.6%)
歩行障害	0	0	5 (4.0%)	1 (0.8%)	5 (3.0%)	1 (0.6%)
倦怠感	2 (5.0%)	0	3 (2.4%)	2 (1.6%)	5 (3.0%)	2 (1.2%)
インフルエンザ様疾患	0	0	4 (3.2%)	3 (2.4%)	4 (2.4%)	3 (1.8%)
胸痛	1 (2.5%)	0	2 (1.6%)	1 (0.8%)	3 (1.8%)	1 (0.6%)
注射部位内出血	0	0	3 (2.4%)	1 (0.8%)	3 (1.8%)	1 (0.6%)
注射部位腫脹	0	0	3 (2.4%)	3 (2.4%)	3 (1.8%)	3 (1.8%)
注射部位炎症	2 (5.0%)	2 (5.0%)	0	0	2 (1.2%)	2 (1.2%)
注射部位浮腫	1 (2.5%)	1 (2.5%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	2 (1.2%)	2 (1.2%)
適用部位紅斑	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)	0
カテーテル留置部位紅斑	1 (2.5%)	0	0	0	1 (0.6%)	0
カテーテル留置部位血腫	1 (2.5%)	0	0	0	1 (0.6%)	0
カテーテル留置部位疼痛	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)	0
早期満腹	1 (2.5%)	0	0	0	1 (0.6%)	0
顔面浮腫	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)	0
ヘルニア	1 (2.5%)	0	0	0	1 (0.6%)	0
炎症	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)	0
注射部位不快感	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)
注射部位血腫	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)
注射部位硬結	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)
注射部位反応	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)
粘膜の炎症	1 (2.5%)	0	0	0	1 (0.6%)	0
多臓器機能不全症候群	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)	0
臓器不全	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)	0

	RP2D					
	Phase 1		Phase 2 Cohort A		Total	
	Total	Related	Total	Related	Total	Related
末梢腫脹	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)	0
ワクチン接種部位不快感	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)	0
ワクチン接種部位腫脹	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)	0
免疫系障害	29 (72.5%)	29 (72.5%)	92 (73.6%)	90 (72.0%)	121 (73.3%)	119 (72.1%)
サイトカイン放出症候群	28 (70.0%)	28 (70.0%)	90 (72.0%)	90 (72.0%)	118 (71.5%)	118 (71.5%)
低γグロブリン血症	6 (15.0%)	6 (15.0%)	11 (8.8%)	7 (5.6%)	17 (10.3%)	13 (7.9%)
薬物過敏症	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)	0
感染症および寄生虫症	25 (62.5%)	8 (20.0%)	79 (63.2%)	31 (24.8%)	104 (63.0%)	39 (23.6%)
肺炎	7 (17.5%)	0	15 (12.0%)	6 (4.8%)	22 (13.3%)	6 (3.6%)
ＣＯＶＩＤ－１９	4 (10.0%)	1 (2.5%)	10 (8.0%)	0	14 (8.5%)	1 (0.6%)
上気道感染	4 (10.0%)	3 (7.5%)	10 (8.0%)	4 (3.2%)	14 (8.5%)	7 (4.2%)
気管支炎	3 (7.5%)	0	7 (5.6%)	5 (4.0%)	10 (6.1%)	5 (3.0%)
尿路感染	3 (7.5%)	0	6 (4.8%)	1 (0.8%)	9 (5.5%)	1 (0.6%)
上咽頭炎	4 (10.0%)	2 (5.0%)	4 (3.2%)	0	8 (4.8%)	2 (1.2%)
副鼻腔炎	4 (10.0%)	1 (2.5%)	4 (3.2%)	2 (1.6%)	8 (4.8%)	3 (1.8%)
感染	1 (2.5%)	0	5 (4.0%)	1 (0.8%)	6 (3.6%)	1 (0.6%)
鼻炎	2 (5.0%)	0	4 (3.2%)	0	6 (3.6%)	0
蜂巣炎	1 (2.5%)	1 (2.5%)	4 (3.2%)	0	5 (3.0%)	1 (0.6%)
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	1 (2.5%)	1 (2.5%)	4 (3.2%)	3 (2.4%)	5 (3.0%)	4 (2.4%)
口腔ヘルペス	0	0	4 (3.2%)	2 (1.6%)	4 (2.4%)	2 (1.2%)
結膜炎	0	0	3 (2.4%)	2 (1.6%)	3 (1.8%)	2 (1.2%)
膀胱炎	0	0	3 (2.4%)	0	3 (1.8%)	0
大腸菌性尿路感染	0	0	3 (2.4%)	1 (0.8%)	3 (1.8%)	1 (0.6%)
下気道感染	0	0	3 (2.4%)	3 (2.4%)	3 (1.8%)	3 (1.8%)
口腔真菌感染	0	0	3 (2.4%)	1 (0.8%)	3 (1.8%)	1 (0.6%)
中耳炎	1 (2.5%)	0	2 (1.6%)	1 (0.8%)	3 (1.8%)	1 (0.6%)
シュードモナス性敗血症	0	0	3 (2.4%)	1 (0.8%)	3 (1.8%)	1 (0.6%)
気道感染	2 (5.0%)	1 (2.5%)	1 (0.8%)	0	3 (1.8%)	1 (0.6%)
敗血症	2 (5.0%)	0	1 (0.8%)	0	3 (1.8%)	0

	RP2D					
	Phase 1		Phase 2 Cohort A		Total	
	Total	Related	Total	Related	Total	Related
細菌性尿路感染	0	0	3 (2.4%)	1 (0.8%)	3 (1.8%)	1 (0.6%)
ウイルス性上気道感染	2 (5.0%)	0	1 (0.8%)	0	3 (1.8%)	0
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	0	0	2 (1.6%)	0	2 (1.2%)	0
大腸菌性膀胱炎	0	0	2 (1.6%)	0	2 (1.2%)	0
感染性小腸結腸炎	1 (2.5%)	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	2 (1.2%)	1 (0.6%)
胃腸炎	0	0	2 (1.6%)	0	2 (1.2%)	0
注射部位蜂巣炎	0	0	2 (1.6%)	2 (1.6%)	2 (1.2%)	2 (1.2%)
口腔カンジダ症	0	0	2 (1.6%)	1 (0.8%)	2 (1.2%)	1 (0.6%)
シュードモナス性肺炎	0	0	2 (1.6%)	0	2 (1.2%)	0
シュードモナス性菌血症	0	0	2 (1.6%)	0	2 (1.2%)	0
アデノウイルス感染	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)
アデノウイルス再活性化	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)
アスペルギルス感染	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)	0
無症候性ＣＯＶＩＤ－１９	1 (2.5%)	0	0	0	1 (0.6%)	0
ＢＫウイルス感染	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)
菌血症	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)
クレブシエラ膀胱炎	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)	0
サイトメガロウイルス感染再燃	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)	0
サイトメガロウイルス血症	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)
憩室炎	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)
蓄膿	1 (2.5%)	1 (2.5%)	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)
エンテロバクター性肺炎	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)	0
丹毒	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)	0
大腸菌感染	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)	0
皮膚真菌感染	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)	0
せつ	1 (2.5%)	0	0	0	1 (0.6%)	0

	RP2D					
	Phase 1		Phase 2 Cohort A		Total	
	Total	Related	Total	Related	Total	Related
Ｂ型肝炎再活性化	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)
帯状疱疹	1 (2.5%)	0	0	0	1 (0.6%)	0
膿痂疹	1 (2.5%)	0	0	0	1 (0.6%)	0
髄膜炎菌性敗血症	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)	0
メタニューモウイルス肺炎	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)	0
モラクセラ感染	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)	0
精巣炎	1 (2.5%)	0	0	0	1 (0.6%)	0
咽頭炎	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)	0
アデノウイルス性肺炎	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)
クレブシエラ菌性肺炎	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)	0
モラクセラ菌性肺炎	1 (2.5%)	1 (2.5%)	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)
肺炎球菌性肺炎	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)
ＲＳウイルス肺炎	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)
ブドウ球菌性肺炎	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)	0
ウイルス性肺炎	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)	0
シュードモナス感染	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)	0
細菌性気道感染	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)	0
ライノウイルス感染	1 (2.5%)	0	0	0	1 (0.6%)	0
皮膚カンジダ	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)	0
皮膚感染	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)
ブドウ球菌性菌血症	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)	0
ストマトコッカス感染	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)	0
気管炎	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)	0
前庭神経炎	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)	0
胃腸障害	26 (65.0%)	11 (27.5%)	70 (56.0%)	23 (18.4%)	96 (58.2%)	34 (20.6%)
悪心	15 (37.5%)	5 (12.5%)	25 (20.0%)	12 (9.6%)	40 (24.2%)	17 (10.3%)
下痢	13 (32.5%)	4 (10.0%)	21 (16.8%)	9 (7.2%)	34 (20.6%)	13 (7.9%)
便秘	5 (12.5%)	0	24 (19.2%)	1 (0.8%)	29 (17.6%)	1 (0.6%)
嘔吐	11 (27.5%)	4 (10.0%)	7 (5.6%)	2 (1.6%)	18 (10.9%)	6 (3.6%)

	RP2D					
	Phase 1		Phase 2 Cohort A		Total	
	Total	Related	Total	Related	Total	Related
腹痛	1 (2.5%)	0	4 (3.2%)	0	5 (3.0%)	0
消化不良	2 (5.0%)	0	3 (2.4%)	0	5 (3.0%)	0
口内炎	3 (7.5%)	1 (2.5%)	2 (1.6%)	1 (0.8%)	5 (3.0%)	2 (1.2%)
歯痛	0	0	5 (4.0%)	0	5 (3.0%)	0
上腹部痛	1 (2.5%)	0	3 (2.4%)	0	4 (2.4%)	0
腹部不快感	1 (2.5%)	0	2 (1.6%)	0	3 (1.8%)	0
鼓腸	2 (5.0%)	0	1 (0.8%)	0	3 (1.8%)	0
胃食道逆流性疾患	1 (2.5%)	0	2 (1.6%)	0	3 (1.8%)	0
嚥下痛	0	0	3 (2.4%)	1 (0.8%)	3 (1.8%)	1 (0.6%)
腹部膨満	1 (2.5%)	0	1 (0.8%)	0	2 (1.2%)	0
口内乾燥	0	0	2 (1.6%)	0	2 (1.2%)	0
口腔内潰瘍形成	0	0	2 (1.6%)	0	2 (1.2%)	0
齲歯	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)	0
食中毒	1 (2.5%)	0	0	0	1 (0.6%)	0
胃潰瘍	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)	0
胃炎	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)	0
消化管壁肥厚	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)	0
腹膜腔出血	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)	0
痔出血	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)	0
痔核	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)	0
口の感覚鈍麻	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)
胃排出不全	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)	0
過敏性腸症候群	1 (2.5%)	0	0	0	1 (0.6%)	0
口唇水疱	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)	0
口唇腫脹	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)
口唇潰瘍	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)
下部消化管出血	1 (2.5%)	0	0	0	1 (0.6%)	0
メレナ	1 (2.5%)	0	0	0	1 (0.6%)	0
口腔内出血	1 (2.5%)	0	0	0	1 (0.6%)	0
閉塞性膵炎	1 (2.5%)	0	0	0	1 (0.6%)	0

	RP2D					
	Phase 1		Phase 2 Cohort A		Total	
	Total	Related	Total	Related	Total	Related
口の錯感覚	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)	0
舌腫脹	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)
舌乾燥	1 (2.5%)	0	0	0	1 (0.6%)	0
筋骨格系および結合組織障害	20 (50.0%)	4 (10.0%)	70 (56.0%)	19 (15.2%)	90 (54.5%)	23 (13.9%)
骨痛	7 (17.5%)	3 (7.5%)	19 (15.2%)	3 (2.4%)	26 (15.8%)	6 (3.6%)
関節痛	7 (17.5%)	1 (2.5%)	18 (14.4%)	4 (3.2%)	25 (15.2%)	5 (3.0%)
背部痛	4 (10.0%)	0	21 (16.8%)	6 (4.8%)	25 (15.2%)	6 (3.6%)
四肢痛	5 (12.5%)	1 (2.5%)	13 (10.4%)	1 (0.8%)	18 (10.9%)	2 (1.2%)
筋骨格系胸痛	7 (17.5%)	0	9 (7.2%)	0	16 (9.7%)	0
筋肉痛	3 (7.5%)	1 (2.5%)	9 (7.2%)	6 (4.8%)	12 (7.3%)	7 (4.2%)
筋痙縮	3 (7.5%)	1 (2.5%)	6 (4.8%)	2 (1.6%)	9 (5.5%)	3 (1.8%)
顎痛	2 (5.0%)	1 (2.5%)	4 (3.2%)	1 (0.8%)	6 (3.6%)	2 (1.2%)
筋力低下	0	0	5 (4.0%)	1 (0.8%)	5 (3.0%)	1 (0.6%)
頚部痛	1 (2.5%)	0	4 (3.2%)	0	5 (3.0%)	0
骨折痛	0	0	2 (1.6%)	0	2 (1.2%)	0
関節可動域低下	2 (5.0%)	0	0	0	2 (1.2%)	0
筋骨格痛	0	0	2 (1.6%)	0	2 (1.2%)	0
関節炎	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)	0
側腹部痛	1 (2.5%)	0	0	0	1 (0.6%)	0
足変形	1 (2.5%)	0	0	0	1 (0.6%)	0
痛風性関節炎	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)	0
尺骨部痛	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)	0
関節硬直	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)	0
筋不快感	1 (2.5%)	0	0	0	1 (0.6%)	0
筋固縮	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)
変形性関節症	1 (2.5%)	1 (2.5%)	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)
骨溶解	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)	0
骨粗鬆症	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)	0
病的骨折	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)	0

	RP2D					
	Phase 1		Phase 2 Cohort A		Total	
	Total	Related	Total	Related	Total	Related
肩回旋筋腱板症候群	1 (2.5%)	0	0	0	1 (0.6%)	0
代謝および栄養障害	18 (45.0%)	1 (2.5%)	70 (56.0%)	21 (16.8%)	88 (53.3%)	22 (13.3%)
低リン血症	4 (10.0%)	1 (2.5%)	17 (13.6%)	6 (4.8%)	21 (12.7%)	7 (4.2%)
低マグネシウム血症	4 (10.0%)	0	16 (12.8%)	4 (3.2%)	20 (12.1%)	4 (2.4%)
低カリウム血症	5 (12.5%)	1 (2.5%)	14 (11.2%)	4 (3.2%)	19 (11.5%)	5 (3.0%)
食欲減退	4 (10.0%)	0	14 (11.2%)	5 (4.0%)	18 (10.9%)	5 (3.0%)
高カルシウム血症	4 (10.0%)	0	14 (11.2%)	0	18 (10.9%)	0
低カルシウム血症	2 (5.0%)	0	10 (8.0%)	1 (0.8%)	12 (7.3%)	1 (0.6%)
低ナトリウム血症	1 (2.5%)	0	11 (8.8%)	2 (1.6%)	12 (7.3%)	2 (1.2%)
高血糖	2 (5.0%)	0	9 (7.2%)	1 (0.8%)	11 (6.7%)	1 (0.6%)
高カリウム血症	1 (2.5%)	0	6 (4.8%)	0	7 (4.2%)	0
高尿酸血症	1 (2.5%)	0	6 (4.8%)	1 (0.8%)	7 (4.2%)	1 (0.6%)
高アミラーゼ血症	1 (2.5%)	0	5 (4.0%)	1 (0.8%)	6 (3.6%)	1 (0.6%)
脱水	1 (2.5%)	0	3 (2.4%)	1 (0.8%)	4 (2.4%)	1 (0.6%)
水分過負荷	0	0	4 (3.2%)	0	4 (2.4%)	0
低アルブミン血症	0	0	4 (3.2%)	1 (0.8%)	4 (2.4%)	1 (0.6%)
鉄欠乏	1 (2.5%)	0	2 (1.6%)	0	3 (1.8%)	0
葉酸欠乏	1 (2.5%)	0	1 (0.8%)	0	2 (1.2%)	0
高リン血症	1 (2.5%)	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	2 (1.2%)	1 (0.6%)
体液貯留	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)	0
高コレステロール血症	1 (2.5%)	0	0	0	1 (0.6%)	0
高乳酸血症	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)	0
高脂血症	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)	0
高蛋白血症	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)	0
高トリグリセリド血症	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)	0
低血糖	1 (2.5%)	0	0	0	1 (0.6%)	0
栄養障害	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)	0
腫瘍崩壊症候群	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)
ビタミンＢ１２欠乏	1 (2.5%)	0	0	0	1 (0.6%)	0
神経系障害	21 (52.5%)	5 (12.5%)	48 (38.4%)	15 (12.0%)	69 (41.8%)	20 (12.1%)

	RP2D					
	Phase 1		Phase 2 Cohort A		Total	
	Total	Related	Total	Related	Total	Related
頭痛	10 (25.0%)	4 (10.0%)	26 (20.8%)	10 (8.0%)	36 (21.8%)	14 (8.5%)
感覚鈍麻	3 (7.5%)	1 (2.5%)	5 (4.0%)	0	8 (4.8%)	1 (0.6%)
浮動性めまい	3 (7.5%)	0	4 (3.2%)	1 (0.8%)	7 (4.2%)	1 (0.6%)
末梢性感覚ニューロパチー	1 (2.5%)	0	4 (3.2%)	0	5 (3.0%)	0
振戦	2 (5.0%)	1 (2.5%)	3 (2.4%)	1 (0.8%)	5 (3.0%)	2 (1.2%)
免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群	0	0	4 (3.2%)	4 (3.2%)	4 (2.4%)	4 (2.4%)
錯感覚	4 (10.0%)	0	0	0	4 (2.4%)	0
失神寸前の状態	3 (7.5%)	0	1 (0.8%)	0	4 (2.4%)	0
味覚不全	2 (5.0%)	1 (2.5%)	1 (0.8%)	0	3 (1.8%)	1 (0.6%)
坐骨神経痛	1 (2.5%)	0	2 (1.6%)	0	3 (1.8%)	0
傾眠	1 (2.5%)	0	2 (1.6%)	0	3 (1.8%)	0
嗜眠	1 (2.5%)	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	2 (1.2%)	1 (0.6%)
無嗅覚	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)	0
手根管症候群	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)	0
歯車様固縮	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)
意識レベルの低下	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)	0
異常感覚	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)	0
運動低下	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)
記憶障害	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)	0
神経痛	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)	0
腓骨神経麻痺	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)	0
精神運動亢進	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)	0
下肢静止不能症候群	1 (2.5%)	0	0	0	1 (0.6%)	0
鎮静	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)	0
脊髄圧迫	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)	0
第６脳神経麻痺	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	17 (42.5%)	5 (12.5%)	45 (36.0%)	12 (9.6%)	62 (37.6%)	17 (10.3%)

	RP2D					
	Phase 1		Phase 2 Cohort A		Total	
	Total	Related	Total	Related	Total	Related
咳嗽	6 (15.0%)	2 (5.0%)	15 (12.0%)	4 (3.2%)	21 (12.7%)	6 (3.6%)
呼吸困難	5 (12.5%)	2 (5.0%)	7 (5.6%)	2 (1.6%)	12 (7.3%)	4 (2.4%)
低酸素症	1 (2.5%)	1 (2.5%)	10 (8.0%)	1 (0.8%)	11 (6.7%)	2 (1.2%)
鼻出血	4 (10.0%)	0	4 (3.2%)	2 (1.6%)	8 (4.8%)	2 (1.2%)
口腔咽頭痛	2 (5.0%)	1 (2.5%)	4 (3.2%)	2 (1.6%)	6 (3.6%)	3 (1.8%)
発声障害	1 (2.5%)	0	4 (3.2%)	1 (0.8%)	5 (3.0%)	1 (0.6%)
湿性咳嗽	2 (5.0%)	1 (2.5%)	2 (1.6%)	0	4 (2.4%)	1 (0.6%)
しゃっくり	0	0	3 (2.4%)	1 (0.8%)	3 (1.8%)	1 (0.6%)
鼻閉	2 (5.0%)	1 (2.5%)	1 (0.8%)	0	3 (1.8%)	1 (0.6%)
胸水	1 (2.5%)	1 (2.5%)	2 (1.6%)	0	3 (1.8%)	1 (0.6%)
肺塞栓症	1 (2.5%)	0	2 (1.6%)	0	3 (1.8%)	0
急性呼吸不全	0	0	2 (1.6%)	1 (0.8%)	2 (1.2%)	1 (0.6%)
免疫性肺疾患	1 (2.5%)	1 (2.5%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	2 (1.2%)	2 (1.2%)
呼吸窮迫	0	0	2 (1.6%)	0	2 (1.2%)	0
鼻漏	1 (2.5%)	1 (2.5%)	1 (0.8%)	0	2 (1.2%)	1 (0.6%)
くしゃみ	1 (2.5%)	0	1 (0.8%)	0	2 (1.2%)	0
急性呼吸窮迫症候群	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)	0
アレルギー性咳嗽	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)	0
喘息クリーゼ	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)	0
無気肺	1 (2.5%)	0	0	0	1 (0.6%)	0
労作性呼吸困難	1 (2.5%)	0	0	0	1 (0.6%)	0
気管支分泌増加	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)	0
肺陰影	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)	0
鼻乾燥	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)	0
気胸	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)	0
アレルギー性鼻炎	1 (2.5%)	0	0	0	1 (0.6%)	0
低音性連続性ラ音	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)	0
副鼻腔うっ血	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)	0
睡眠時無呼吸症候群	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)	0
上気道咳症候群	1 (2.5%)	0	0	0	1 (0.6%)	0

	RP2D					
	Phase 1		Phase 2 Cohort A		Total	
	Total	Related	Total	Related	Total	Related
臨床検査	17 (42.5%)	4 (10.0%)	41 (32.8%)	21 (16.8%)	58 (35.2%)	25 (15.2%)
血中アルカリホスファターゼ増加	3 (7.5%)	2 (5.0%)	15 (12.0%)	6 (4.8%)	18 (10.9%)	8 (4.8%)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	3 (7.5%)	1 (2.5%)	11 (8.8%)	6 (4.8%)	14 (8.5%)	7 (4.2%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (7.5%)	2 (5.0%)	7 (5.6%)	3 (2.4%)	10 (6.1%)	5 (3.0%)
体重減少	4 (10.0%)	0	4 (3.2%)	3 (2.4%)	8 (4.8%)	3 (1.8%)
血中クレアチニン増加	2 (5.0%)	0	5 (4.0%)	2 (1.6%)	7 (4.2%)	2 (1.2%)
リパーゼ増加	2 (5.0%)	0	5 (4.0%)	1 (0.8%)	7 (4.2%)	1 (0.6%)
体重増加	2 (5.0%)	0	5 (4.0%)	4 (3.2%)	7 (4.2%)	4 (2.4%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (5.0%)	1 (2.5%)	3 (2.4%)	2 (1.6%)	5 (3.0%)	3 (1.8%)
Ｃ－反応性蛋白増加	0	0	4 (3.2%)	2 (1.6%)	4 (2.4%)	2 (1.2%)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (2.5%)	0	2 (1.6%)	1 (0.8%)	3 (1.8%)	1 (0.6%)
形質細胞増加	0	0	2 (1.6%)	0	2 (1.2%)	0
トロポニン増加	0	0	2 (1.6%)	1 (0.8%)	2 (1.2%)	1 (0.6%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)
血中リン増加	1 (2.5%)	0	0	0	1 (0.6%)	0
血中甲状腺刺激ホルモン増加	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)	0
体温上昇	1 (2.5%)	0	0	0	1 (0.6%)	0
国際標準比増加	1 (2.5%)	0	0	0	1 (0.6%)	0
単球数増加	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)
血管障害	9 (22.5%)	2 (5.0%)	33 (26.4%)	9 (7.2%)	42 (25.5%)	11 (6.7%)
高血圧	1 (2.5%)	0	17 (13.6%)	6 (4.8%)	18 (10.9%)	6 (3.6%)
低血圧	4 (10.0%)	1 (2.5%)	6 (4.8%)	2 (1.6%)	10 (6.1%)	3 (1.8%)
ほてり	2 (5.0%)	0	2 (1.6%)	1 (0.8%)	4 (2.4%)	1 (0.6%)
血腫	1 (2.5%)	0	2 (1.6%)	0	3 (1.8%)	0

	RP2D					
	Phase 1		Phase 2 Cohort A		Total	
	Total	Related	Total	Related	Total	Related
潮紅	1 (2.5%)	1 (2.5%)	1 (0.8%)	0	2 (1.2%)	1 (0.6%)
四肢静脈血栓症	0	0	2 (1.6%)	0	2 (1.2%)	0
深部静脈血栓症	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)	0
本態性高血圧症	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)	0
末梢血管塞栓症	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)
静脈炎	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)	0
上大静脈閉塞	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)	0
血栓性静脈炎	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)	0
表在性血栓性静脈炎	1 (2.5%)	0	0	0	1 (0.6%)	0
腎および尿路障害	6 (15.0%)	1 (2.5%)	30 (24.0%)	2 (1.6%)	36 (21.8%)	3 (1.8%)
急性腎障害	3 (7.5%)	1 (2.5%)	10 (8.0%)	0	13 (7.9%)	1 (0.6%)
排尿困難	2 (5.0%)	0	5 (4.0%)	1 (0.8%)	7 (4.2%)	1 (0.6%)
血尿	0	0	6 (4.8%)	1 (0.8%)	6 (3.6%)	1 (0.6%)
腎機能障害	0	0	6 (4.8%)	1 (0.8%)	6 (3.6%)	1 (0.6%)
水腎症	0	0	2 (1.6%)	0	2 (1.2%)	0
腎結石症	0	0	2 (1.6%)	0	2 (1.2%)	0
頻尿	1 (2.5%)	0	1 (0.8%)	0	2 (1.2%)	0
尿閉	0	0	2 (1.6%)	0	2 (1.2%)	0
慢性腎臓病	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)	0
尿意切迫	1 (2.5%)	0	0	0	1 (0.6%)	0
骨髄腫円柱腎症	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)	0
腎嚢胞	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)	0
排尿躊躇	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)	0
精神障害	13 (32.5%)	1 (2.5%)	20 (16.0%)	2 (1.6%)	33 (20.0%)	3 (1.8%)
錯乱状態	5 (12.5%)	1 (2.5%)	6 (4.8%)	1 (0.8%)	11 (6.7%)	2 (1.2%)
不眠症	4 (10.0%)	0	6 (4.8%)	0	10 (6.1%)	0
不安	1 (2.5%)	0	5 (4.0%)	0	6 (3.6%)	0
激越	0	0	2 (1.6%)	0	2 (1.2%)	0
譫妄	0	0	2 (1.6%)	0	2 (1.2%)	0
うつ病	2 (5.0%)	0	0	0	2 (1.2%)	0

	RP2D					
	Phase 1		Phase 2 Cohort A		Total	
	Total	Related	Total	Related	Total	Related
無感情	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)
幻覚	1 (2.5%)	0	0	0	1 (0.6%)	0
リビドー障害	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)	0
皮膚および皮下組織障害	10 (25.0%)	3 (7.5%)	17 (13.6%)	5 (4.0%)	27 (16.4%)	8 (4.8%)
寝汗	2 (5.0%)	0	4 (3.2%)	2 (1.6%)	6 (3.6%)	2 (1.2%)
そう痒症	1 (2.5%)	1 (2.5%)	4 (3.2%)	1 (0.8%)	5 (3.0%)	2 (1.2%)
多汗症	2 (5.0%)	0	2 (1.6%)	1 (0.8%)	4 (2.4%)	1 (0.6%)
発疹	2 (5.0%)	1 (2.5%)	2 (1.6%)	1 (0.8%)	4 (2.4%)	2 (1.2%)
光線角化症	0	0	2 (1.6%)	0	2 (1.2%)	0
脱毛症	2 (5.0%)	0	0	0	2 (1.2%)	0
皮膚乾燥	0	0	2 (1.6%)	0	2 (1.2%)	0
そう痒性皮疹	1 (2.5%)	1 (2.5%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	2 (1.2%)	2 (1.2%)
水疱	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)
褥瘡性潰瘍	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)	0
薬疹	1 (2.5%)	0	0	0	1 (0.6%)	0
湿疹	1 (2.5%)	0	0	0	1 (0.6%)	0
紅斑	1 (2.5%)	0	0	0	1 (0.6%)	0
嵌入爪	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)	0
爪甲脱落症	1 (2.5%)	0	0	0	1 (0.6%)	0
点状出血	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)	0
斑状丘疹状皮疹	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)	0
傷害、中毒および処置合併症	7 (17.5%)	0	15 (12.0%)	1 (0.8%)	22 (13.3%)	1 (0.6%)
転倒	2 (5.0%)	0	4 (3.2%)	0	6 (3.6%)	0
挫傷	1 (2.5%)	0	4 (3.2%)	1 (0.8%)	5 (3.0%)	1 (0.6%)
鎖骨骨折	0	0	2 (1.6%)	0	2 (1.2%)	0
大腿骨骨折	0	0	2 (1.6%)	0	2 (1.2%)	0
肋骨骨折	1 (2.5%)	0	1 (0.8%)	0	2 (1.2%)	0
ドレーン留置部位合併症	1 (2.5%)	0	0	0	1 (0.6%)	0
胃瘻造設不成功	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)	0

	RP2D					
	Phase 1		Phase 2 Cohort A		Total	
	Total	Related	Total	Related	Total	Related
上腕骨骨折	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)	0
注入に伴う反応	1 (2.5%)	0	0	0	1 (0.6%)	0
靭帯捻挫	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)	0
四肢損傷	1 (2.5%)	0	0	0	1 (0.6%)	0
筋挫傷	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)	0
処置による疼痛	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)	0
肩甲骨骨折	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)	0
硬膜下血腫	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)	0
歯牙破折	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)	0
ワクチン接種合併症	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)	0
心臓障害	7 (17.5%)	2 (5.0%)	10 (8.0%)	4 (3.2%)	17 (10.3%)	6 (3.6%)
洞性頻脈	3 (7.5%)	1 (2.5%)	6 (4.8%)	3 (2.4%)	9 (5.5%)	4 (2.4%)
心停止	0	0	2 (1.6%)	0	2 (1.2%)	0
洞性徐脈	2 (5.0%)	1 (2.5%)	0	0	2 (1.2%)	1 (0.6%)
狭心症	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)
心房粗動	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)	0
心不全	1 (2.5%)	0	0	0	1 (0.6%)	0
左室不全	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)	0
上室性頻脈	1 (2.5%)	0	0	0	1 (0.6%)	0
頻脈	1 (2.5%)	0	0	0	1 (0.6%)	0
心室性頻脈	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)	0
眼障害	5 (12.5%)	1 (2.5%)	6 (4.8%)	0	11 (6.7%)	1 (0.6%)
霧視	2 (5.0%)	0	2 (1.6%)	0	4 (2.4%)	0
一過性黒内障	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)	0
眼瞼炎	1 (2.5%)	1 (2.5%)	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)
白内障	1 (2.5%)	0	0	0	1 (0.6%)	0
結膜出血	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)	0
複視	1 (2.5%)	0	0	0	1 (0.6%)	0
ドライアイ	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)	0
眼球突出症	1 (2.5%)	0	0	0	1 (0.6%)	0

	RP2D					
	Phase 1		Phase 2 Cohort A		Total	
	Total	Related	Total	Related	Total	Related
眼瞼下垂	1 (2.5%)	0	0	0	1 (0.6%)	0
光視症	1 (2.5%)	0	0	0	1 (0.6%)	0
網膜剥離	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)	0
網膜裂孔	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)	0
硝子体浮遊物	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)	0
肝胆道系障害	4 (10.0%)	3 (7.5%)	7 (5.6%)	1 (0.8%)	11 (6.7%)	4 (2.4%)
高ビリルビン血症	3 (7.5%)	3 (7.5%)	2 (1.6%)	0	5 (3.0%)	3 (1.8%)
肝細胞融解	0	0	4 (3.2%)	1 (0.8%)	4 (2.4%)	1 (0.6%)
胆汁うっ滞	0	0	2 (1.6%)	1 (0.8%)	2 (1.2%)	1 (0.6%)
急性胆嚢炎	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)	0
胆石症	1 (2.5%)	0	0	0	1 (0.6%)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (2.5%)	0	9 (7.2%)	0	10 (6.1%)	0
脂漏性角化症	0	0	2 (1.6%)	0	2 (1.2%)	0
基底細胞癌	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)	0
軟膜・髄膜骨髄腫症	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)	0
悪性胸水	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)	0
形質細胞性白血病	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)	0
皮膚乳頭腫	1 (2.5%)	0	0	0	1 (0.6%)	0
移行上皮癌	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)	0
腫瘍性閉塞	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)	0
腫瘍疼痛	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)	0
耳および迷路障害	1 (2.5%)	0	4 (3.2%)	0	5 (3.0%)	0
回転性めまい	0	0	2 (1.6%)	0	2 (1.2%)	0
片耳難聴	1 (2.5%)	0	0	0	1 (0.6%)	0
耳痛	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)	0
聴力低下	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)	0
内分泌障害	0	0	3 (2.4%)	0	3 (1.8%)	0
副腎機能不全	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)	0

	RP2D					
	Phase 1		Phase 2 Cohort A		Total	
	Total	Related	Total	Related	Total	Related
甲状腺機能低下症	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)	0
抗利尿ホルモン不適合分泌	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)	0
生殖系および乳房障害	1 (2.5%)	0	2 (1.6%)	0	3 (1.8%)	0
亀頭包皮炎	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)	0
良性前立腺肥大症	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)	0
勃起不全	1 (2.5%)	0	0	0	1 (0.6%)	0
前立腺炎	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.6%)	0
製品の問題	1 (2.5%)	0	0	0	1 (0.6%)	0
医療機器内血栓	1 (2.5%)	0	0	0	1 (0.6%)	0

Key: TEAE = treatment-emergent adverse event; RP2D = recommended Phase 2 dose; CRS = cytokine release syndrome; ICANS = immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome
Note: Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. Adverse events are coded using MedDRA Version 24.0.
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.

[TSFAE03RP2D.RTF] [JNJ-64007957\MMY1001_P3\DBR_CSR\RE_CSR\PROD\TSFAE03RP2D.SAS] 16OCT2021, 14:04

Confidential

表 2.7.6.1 -4 全ての有害事象及び治験薬と関連性がある有害事象（第 I 相パート）

	Phase 1 IV				Phase 1 SC	
	μg/kg				μg/kg	
	10/60/240 then 720		IV Total		20 then 80 & 40/80 then 240	
	Total	Related	Total	Related	Total	Related
Analysis set: All Treated	15		84		13	
Subjects with 1 or more TEAEs	15 (100.0%)	14 (93.3%)	84 (100.0%)	71 (84.5%)	13 (100.0%)	8 (61.5%)
MedDRA system organ class / preferred term						
血液およびリンパ系障害	15 (100.0%)	13 (86.7%)	74 (88.1%)	45 (53.6%)	10 (76.9%)	3 (23.1%)
貧血	11 (73.3%)	5 (33.3%)	55 (65.5%)	21 (25.0%)	6 (46.2%)	0
好中球減少症	12 (80.0%)	10 (66.7%)	48 (57.1%)	32 (38.1%)	7 (53.8%)	3 (23.1%)
血小板減少症	8 (53.3%)	6 (40.0%)	37 (44.0%)	17 (20.2%)	4 (30.8%)	2 (15.4%)
白血球減少症	2 (13.3%)	2 (13.3%)	26 (31.0%)	15 (17.9%)	2 (15.4%)	0
リンパ球減少症	5 (33.3%)	5 (33.3%)	16 (19.0%)	9 (10.7%)	2 (15.4%)	0
発熱性好中球減少症	1 (6.7%)	1 (6.7%)	3 (3.6%)	1 (1.2%)	1 (7.7%)	1 (7.7%)
白血球増加症	2 (13.3%)	0	2 (2.4%)	0	1 (7.7%)	0
好中球増加症	1 (6.7%)	0	2 (2.4%)	1 (1.2%)	0	0
好酸球増加症	0	0	0	0	0	0
過粘稠度症候群	0	0	0	0	0	0
鉄欠乏性貧血	0	0	0	0	0	0
リンパ節痛	0	0	1 (1.2%)	0	0	0
脾臓梗塞	0	0	1 (1.2%)	0	0	0
血小板増加症	0	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	10 (66.7%)	3 (20.0%)	55 (65.5%)	22 (26.2%)	8 (61.5%)	5 (38.5%)
疲労	6 (40.0%)	2 (13.3%)	23 (27.4%)	9 (10.7%)	2 (15.4%)	1 (7.7%)
発熱	4 (26.7%)	1 (6.7%)	28 (33.3%)	9 (10.7%)	5 (38.5%)	2 (15.4%)
注射部位紅斑	0	0	0	0	2 (15.4%)	2 (15.4%)
末梢性浮腫	2 (13.3%)	0	11 (13.1%)	0	4 (30.8%)	0
無力症	1 (6.7%)	0	11 (13.1%)	2 (2.4%)	1 (7.7%)	0
悪寒	0	0	6 (7.1%)	5 (6.0%)	3 (23.1%)	2 (15.4%)
注射部位発疹	0	0	0	0	0	0
非心臓性胸痛	5 (33.3%)	0	8 (9.5%)	2 (2.4%)	2 (15.4%)	0
倦怠感	0	0	4 (4.8%)	2 (2.4%)	0	0
胸痛	3 (20.0%)	0	4 (4.8%)	0	0	0
注射部位そう痒感	0	0	0	0	1 (7.7%)	1 (7.7%)
疼痛	0	0	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0	0
インフルエンザ様疾患	0	0	1 (1.2%)	0	1 (7.7%)	0

	Phase 1 IV				Phase 1 SC	
	μg/kg				μg/kg	
	10/60/240 then 720		IV Total		20 then 80 & 40/80 then 240	
	Total	Related	Total	Related	Total	Related
全身健康状態悪化	0	0	0	0	1 (7.7%)	0
注射部位炎症	0	0	0	0	0	0
カテーテル留置部位紅斑	0	0	1 (1.2%)	0	0	0
カテーテル留置部位血腫	0	0	1 (1.2%)	0	0	0
カテーテル留置部位出血	1 (6.7%)	0	2 (2.4%)	0	0	0
胸部不快感	0	0	0	0	0	0
注入部位血管外漏出	0	0	2 (2.4%)	0	0	0
カテーテル留置部位疼痛	0	0	1 (1.2%)	0	0	0
不快感	0	0	0	0	1 (7.7%)	0
早期満腹	0	0	0	0	0	0
顔面浮腫	0	0	0	0	1 (7.7%)	1 (7.7%)
冷感	0	0	1 (1.2%)	0	0	0
全身性浮腫	0	0	0	0	1 (7.7%)	0
ヘルニア	0	0	0	0	0	0
低体温	0	0	1 (1.2%)	0	0	0
注入部位紅斑	0	0	1 (1.2%)	0	0	0
注射部位漏出	1 (6.7%)	0	1 (1.2%)	0	0	0
注射部位浮腫	0	0	0	0	0	0
注射部位疼痛	0	0	0	0	1 (7.7%)	1 (7.7%)
注射部位腫脹	0	0	0	0	0	0
限局性浮腫	0	0	0	0	1 (7.7%)	0
医療機器使用部位刺激感	0	0	1 (1.2%)	0	0	0
粘膜の炎症	0	0	0	0	0	0
多臓器機能不全症候群	1 (6.7%)	0	1 (1.2%)	0	0	0
末梢腫脹	0	0	1 (1.2%)	0	0	0
全身性炎症反応症候群	0	0	1 (1.2%)	0	0	0
感染症および寄生虫症	9 (60.0%)	4 (26.7%)	59 (70.2%)	17 (20.2%)	9 (69.2%)	3 (23.1%)
上気道感染	3 (20.0%)	0	21 (25.0%)	3 (3.6%)	4 (30.8%)	0
肺炎	2 (13.3%)	1 (6.7%)	12 (14.3%)	4 (4.8%)	1 (7.7%)	1 (7.7%)
尿路感染	0	0	11 (13.1%)	0	2 (15.4%)	0
気道感染	2 (13.3%)	1 (6.7%)	13 (15.5%)	8 (9.5%)	2 (15.4%)	1 (7.7%)
上咽頭炎	1 (6.7%)	0	8 (9.5%)	2 (2.4%)	2 (15.4%)	0
ＣＯＶＩＤ－１９	1 (6.7%)	0	3 (3.6%)	0	2 (15.4%)	0
敗血症	0	0	6 (7.1%)	1 (1.2%)	0	0
副鼻腔炎	2 (13.3%)	0	3 (3.6%)	1 (1.2%)	1 (7.7%)	1 (7.7%)

	Phase 1 IV				Phase 1 SC	
	μg/kg				μg/kg	
	10/60/240 then 720		IV Total		20 then 80 & 40/80 then 240	
	Total	Related	Total	Related	Total	Related
ウイルス性上気道感染	0	0	2 (2.4%)	0	1 (7.7%)	1 (7.7%)
気管支炎	1 (6.7%)	1 (6.7%)	2 (2.4%)	1 (1.2%)	0	0
下気道感染	1 (6.7%)	0	5 (6.0%)	0	0	0
口腔ヘルペス	0	0	1 (1.2%)	0	1 (7.7%)	0
大腸菌性尿路感染	0	0	3 (3.6%)	0	0	0
胃腸炎	2 (13.3%)	0	4 (4.8%)	0	0	0
中耳炎	0	0	2 (2.4%)	0	1 (7.7%)	0
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	0	0	1 (1.2%)	0	0	0
蜂巣炎	0	0	1 (1.2%)	0	1 (7.7%)	0
コロナウイルス感染	0	0	3 (3.6%)	0	0	0
メタニューモウイルス感染	0	0	2 (2.4%)	1 (1.2%)	1 (7.7%)	0
ＲＳウイルス感染	1 (6.7%)	1 (6.7%)	3 (3.6%)	1 (1.2%)	0	0
ライノウイルス感染	0	0	1 (1.2%)	0	1 (7.7%)	0
皮膚感染	0	0	3 (3.6%)	0	0	0
急性副鼻腔炎	0	0	1 (1.2%)	0	0	0
菌血症	0	0	2 (2.4%)	0	0	0
クロストリジウム・ディフィシレ感染	0	0	1 (1.2%)	0	1 (7.7%)	0
蓄膿	0	0	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0	0
ウイルス性胃腸炎	0	0	2 (2.4%)	0	0	0
帯状疱疹	0	0	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0	0
膿痂疹	0	0	1 (1.2%)	0	0	0
感染	0	0	0	0	0	0
インフルエンザ	0	0	2 (2.4%)	0	0	0
乳様突起炎	0	0	2 (2.4%)	0	0	0
爪真菌症	0	0	1 (1.2%)	0	0	0
口腔カンジダ症	0	0	1 (1.2%)	0	0	0
パラインフルエンザウイルス感染	0	0	2 (2.4%)	0	0	0
鼻炎	0	0	0	0	0	0
歯感染	0	0	1 (1.2%)	0	0	0
水痘	0	0	0	0	1 (7.7%)	0
血管デバイス感染	0	0	2 (2.4%)	0	0	0
無症候性ＣＯＶＩＤ－１９	0	0	0	0	0	0
細菌性疾患キャリアー	1 (6.7%)	0	1 (1.2%)	0	0	0
細菌性敗血症	1 (6.7%)	1 (6.7%)	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0	0
細菌尿	0	0	1 (1.2%)	0	0	0

Confidential

	Phase 1 IV				Phase 1 SC	
	μg/kg				μg/kg	
	10/60/240 then 720		IV Total		20 then 80 & 40/80 then 240	
	Total	Related	Total	Related	Total	Related
カンピロバクター胃腸炎	1 (6.7%)	1 (6.7%)	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0	0
カンジダ感染	0	0	1 (1.2%)	0	0	0
結膜炎	0	0	1 (1.2%)	0	0	0
膀胱炎	0	0	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0	0
サイトメガロウイルス感染再燃	0	0	1 (1.2%)	0	0	0
医療機器関連感染	0	0	1 (1.2%)	0	0	0
憩室炎	0	0	1 (1.2%)	0	0	0
感染性小腸結腸炎	0	0	0	0	0	0
大腸菌感染	0	0	1 (1.2%)	0	0	0
眼感染	0	0	0	0	0	0
毛包炎	0	0	1 (1.2%)	0	0	0
せつ	0	0	0	0	0	0
真菌性消化管感染	0	0	0	0	0	0
歯肉炎	0	0	0	0	0	0
Ｈ１Ｎ１インフルエンザ	0	0	1 (1.2%)	0	0	0
Ｂ型肝炎再活性化	0	0	1 (1.2%)	0	0	0
単純ヘルペス	1 (6.7%)	0	1 (1.2%)	0	0	0
クレブシエラ性菌血症	0	0	0	0	0	0
精巣炎	0	0	0	0	0	0
眼窩周囲蜂巣炎	0	0	1 (1.2%)	0	0	0
咽頭炎	1 (6.7%)	0	1 (1.2%)	0	0	0
モラクセラ菌性肺炎	0	0	0	0	0	0
ウイルス性肺炎	0	0	0	0	1 (7.7%)	0
シュードモナス性菌血症	0	0	1 (1.2%)	0	0	0
シュードモナス感染	1 (6.7%)	0	1 (1.2%)	0	0	0
歯髄炎	1 (6.7%)	0	1 (1.2%)	0	0	0
膿疱性皮疹	0	0	0	0	0	0
細菌性気道感染	0	0	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0	0
ロタウイルス感染	0	0	1 (1.2%)	0	0	0
膿性痰	0	0	1 (1.2%)	0	0	0
レンサ球菌性菌血症	0	0	1 (1.2%)	0	0	0
歯膿瘍	0	0	1 (1.2%)	0	0	0
ウイルス感染	0	0	1 (1.2%)	0	0	0
皮膚ウイルス感染	0	0	0	0	0	0
創傷感染	1 (6.7%)	0	1 (1.2%)	0	0	0

	Phase 1 IV				Phase 1 SC	
	μg/kg				μg/kg	
	10/60/240 then 720		IV Total		20 then 80 & 40/80 then 240	
	Total	Related	Total	Related	Total	Related
筋骨格系および結合組織障害	10 (66.7%)	3 (20.0%)	52 (61.9%)	7 (8.3%)	11 (84.6%)	2 (15.4%)
背部痛	5 (33.3%)	1 (6.7%)	23 (27.4%)	1 (1.2%)	5 (38.5%)	0
関節痛	2 (13.3%)	0	13 (15.5%)	1 (1.2%)	4 (30.8%)	0
骨痛	5 (33.3%)	1 (6.7%)	8 (9.5%)	1 (1.2%)	3 (23.1%)	0
四肢痛	2 (13.3%)	0	14 (16.7%)	0	2 (15.4%)	0
筋骨格系胸痛	2 (13.3%)	1 (6.7%)	7 (8.3%)	1 (1.2%)	2 (15.4%)	0
筋肉痛	2 (13.3%)	0	11 (13.1%)	4 (4.8%)	3 (23.1%)	0
筋痙縮	0	0	1 (1.2%)	0	2 (15.4%)	1 (7.7%)
顎痛	0	0	4 (4.8%)	0	2 (15.4%)	1 (7.7%)
側腹部痛	0	0	1 (1.2%)	0	4 (30.8%)	0
頚部痛	0	0	2 (2.4%)	0	2 (15.4%)	1 (7.7%)
筋骨格痛	0	0	2 (2.4%)	0	2 (15.4%)	0
筋力低下	0	0	3 (3.6%)	0	0	0
関節腫脹	1 (6.7%)	1 (6.7%)	1 (1.2%)	1 (1.2%)	1 (7.7%)	0
関節可動域低下	0	0	0	0	0	0
筋拘縮	0	0	1 (1.2%)	0	0	0
変形性関節症	0	0	0	0	0	0
病的骨折	0	0	1 (1.2%)	0	0	0
肩回旋筋腱板症候群	0	0	1 (1.2%)	0	0	0
関節炎	0	0	0	0	1 (7.7%)	0
腐骨	0	0	0	0	1 (7.7%)	0
滑液包炎	0	0	0	0	1 (7.7%)	0
尾骨痛	0	0	0	0	1 (7.7%)	0
足変形	0	0	0	0	0	0
肛径部痛	0	0	0	0	0	0
免疫性関節炎	1 (6.7%)	1 (6.7%)	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0	0
椎間板変性症	0	0	1 (1.2%)	0	0	0
関節硬直	1 (6.7%)	0	1 (1.2%)	0	0	0
筋不快感	0	0	0	0	0	0
ミオパチー	0	0	1 (1.2%)	0	0	0
多発性関節炎	0	0	0	0	1 (7.7%)	0
強皮症	0	0	0	0	1 (7.7%)	0
腱鞘炎	1 (6.7%)	0	1 (1.2%)	0	0	0
免疫系障害	8 (53.3%)	8 (53.3%)	44 (52.4%)	44 (52.4%)	7 (53.8%)	6 (46.2%)
サイトカイン放出症候群	8 (53.3%)	8 (53.3%)	44 (52.4%)	44 (52.4%)	4 (30.8%)	4 (30.8%)

	Phase 1 IV				Phase 1 SC	
	μg/kg				μg/kg	
	10/60/240 then 720		IV Total		20 then 80 & 40/80 then 240	
	Total	Related	Total	Related	Total	Related
低ヶグロブリン血症	2 (13.3%)	1 (6.7%)	6 (7.1%)	5 (6.0%)	5 (38.5%)	3 (23.1%)
胃腸障害	9 (60.0%)	3 (20.0%)	46 (54.8%)	16 (19.0%)	9 (69.2%)	0
下痢	6 (40.0%)	1 (6.7%)	27 (32.1%)	9 (10.7%)	4 (30.8%)	0
悪心	5 (33.3%)	2 (13.3%)	21 (25.0%)	7 (8.3%)	4 (30.8%)	0
嘔吐	2 (13.3%)	0	13 (15.5%)	2 (2.4%)	2 (15.4%)	0
便秘	4 (26.7%)	0	12 (14.3%)	0	2 (15.4%)	0
腹痛	2 (13.3%)	0	7 (8.3%)	1 (1.2%)	0	0
上腹部痛	0	0	3 (3.6%)	1 (1.2%)	2 (15.4%)	0
消化不良	0	0	2 (2.4%)	0	1 (7.7%)	0
口内炎	0	0	2 (2.4%)	2 (2.4%)	1 (7.7%)	0
口内乾燥	0	0	3 (3.6%)	1 (1.2%)	1 (7.7%)	0
胃食道逆流性疾患	1 (6.7%)	0	1 (1.2%)	0	2 (15.4%)	0
下腹部痛	0	0	1 (1.2%)	0	0	0
鼓腸	0	0	0	0	0	0
口腔内痛	0	0	1 (1.2%)	0	0	0
痔核	0	0	1 (1.2%)	0	0	0
口の錯感覚	0	0	1 (1.2%)	0	1 (7.7%)	0
直腸出血	0	0	0	0	0	0
腹部不快感	0	0	0	0	0	0
腹部膨満	0	0	0	0	0	0
腹壁血腫	0	0	1 (1.2%)	0	0	0
アフタ性潰瘍	0	0	0	0	0	0
憩室	0	0	0	0	0	0
嚥下障害	1 (6.7%)	0	1 (1.2%)	0	0	0
食中毒	0	0	0	0	0	0
歯肉出血	0	0	0	0	0	0
イレウス	0	0	0	0	0	0
免疫性腸炎	0	0	0	0	0	0
腹腔内血腫	0	0	0	0	0	0
過敏性腸症候群	0	0	0	0	0	0
口唇痛	0	0	0	0	0	0
下部消化管出血	0	0	0	0	0	0
メレナ	0	0	0	0	0	0
口腔内出血	0	0	0	0	0	0
閉塞性膵炎	0	0	0	0	0	0

	Phase 1 IV				Phase 1 SC	
	μg/kg				μg/kg	
	10/60/240 then 720		IV Total		20 then 80 & 40/80 then 240	
	Total	Related	Total	Related	Total	Related
嚥下痛	0	0	1 (1.2%)	0	0	0
口腔知覚不全	0	0	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0	0
舌乾燥	0	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害	7 (46.7%)	0	47 (56.0%)	11 (13.1%)	10 (76.9%)	0
低カルシウム血症	2 (13.3%)	0	16 (19.0%)	4 (4.8%)	3 (23.1%)	0
低リン血症	1 (6.7%)	0	11 (13.1%)	4 (4.8%)	2 (15.4%)	0
低カリウム血症	3 (20.0%)	0	12 (14.3%)	3 (3.6%)	4 (30.8%)	0
食欲減退	1 (6.7%)	0	9 (10.7%)	2 (2.4%)	4 (30.8%)	0
低マグネシウム血症	1 (6.7%)	0	11 (13.1%)	4 (4.8%)	4 (30.8%)	0
高カルシウム血症	1 (6.7%)	0	9 (10.7%)	1 (1.2%)	2 (15.4%)	0
低アルブミン血症	0	0	11 (13.1%)	1 (1.2%)	1 (7.7%)	0
高血糖	0	0	6 (7.1%)	0	1 (7.7%)	0
高アミラーゼ血症	1 (6.7%)	0	4 (4.8%)	0	1 (7.7%)	0
低ナトリウム血症	0	0	6 (7.1%)	0	0	0
高尿酸血症	0	0	5 (6.0%)	1 (1.2%)	0	0
高カリウム血症	0	0	3 (3.6%)	0	0	0
高ナトリウム血症	1 (6.7%)	0	3 (3.6%)	0	0	0
脱水	0	0	0	0	0	0
高アンモニア血症	0	0	2 (2.4%)	0	0	0
高コレステロール血症	0	0	0	0	0	0
高マグネシウム血症	0	0	2 (2.4%)	1 (1.2%)	0	0
高リン血症	0	0	1 (1.2%)	0	0	0
高トリグリセリド血症	0	0	1 (1.2%)	0	0	0
体液貯留	0	0	0	0	0	0
葉酸欠乏	0	0	0	0	0	0
耐糖能障害	0	0	1 (1.2%)	0	0	0
低血糖	0	0	0	0	0	0
鉄欠乏	0	0	0	0	0	0
ビタミンＢ１２欠乏	0	0	0	0	0	0
神経系障害	11 (73.3%)	2 (13.3%)	38 (45.2%)	14 (16.7%)	8 (61.5%)	3 (23.1%)
頭痛	6 (40.0%)	2 (13.3%)	22 (26.2%)	9 (10.7%)	3 (23.1%)	1 (7.7%)
浮動性めまい	4 (26.7%)	1 (6.7%)	12 (14.3%)	4 (4.8%)	4 (30.8%)	1 (7.7%)
末梢性感覚ニューロパチー	1 (6.7%)	0	4 (4.8%)	1 (1.2%)	2 (15.4%)	1 (7.7%)
傾眠	2 (13.3%)	0	5 (6.0%)	0	3 (23.1%)	0
感覚鈍麻	1 (6.7%)	0	3 (3.6%)	0	0	0

	Phase 1 IV				Phase 1 SC	
	μg/kg				μg/kg	
	10/60/240 then 720		IV Total		20 then 80 & 40/80 then 240	
	Total	Related	Total	Related	Total	Related
錯感覚	1 (6.7%)	1 (6.7%)	3 (3.6%)	1 (1.2%)	0	0
失神寸前の状態	1 (6.7%)	0	1 (1.2%)	0	1 (7.7%)	0
味覚不全	0	0	1 (1.2%)	0	0	0
失語症	0	0	2 (2.4%)	2 (2.4%)	0	0
振戦	0	0	0	0	0	0
片頭痛	0	0	1 (1.2%)	0	0	0
不全麻痺	1 (6.7%)	0	1 (1.2%)	0	0	0
坐骨神経痛	0	0	0	0	0	0
失神	1 (6.7%)	0	2 (2.4%)	0	0	0
味覚消失	1 (6.7%)	0	1 (1.2%)	0	0	0
健忘	0	0	0	0	0	0
中枢痛症候群	1 (6.7%)	0	1 (1.2%)	0	0	0
小脳梗塞	0	0	1 (1.2%)	0	0	0
意識レベルの低下	0	0	1 (1.2%)	0	0	0
構語障害	0	0	1 (1.2%)	0	0	0
書字障害	0	0	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0	0
ジストニア	1 (6.7%)	0	1 (1.2%)	0	0	0
塞栓性脳梗塞	0	0	1 (1.2%)	0	0	0
ＩＣＵ関連筋力低下	1 (6.7%)	0	1 (1.2%)	0	0	0
企図振戦	0	0	0	0	0	0
虚血性脳卒中	0	0	0	0	0	0
嗜眠	0	0	0	0	0	0
不全単麻痺	0	0	0	0	0	0
末梢性ニューロパチー	0	0	0	0	0	0
嗅覚錯誤	0	0	0	0	0	0
末梢性運動ニューロパチー	0	0	1 (1.2%)	0	0	0
末梢性感覚運動ニューロパチー	0	0	0	0	0	0
下肢静止不能症候群	0	0	0	0	0	0
脊髄圧迫	0	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	8 (53.3%)	2 (13.3%)	46 (54.8%)	10 (11.9%)	6 (46.2%)	2 (15.4%)
咳嗽	2 (13.3%)	0	23 (27.4%)	3 (3.6%)	5 (38.5%)	1 (7.7%)
呼吸困難	1 (6.7%)	0	11 (13.1%)	1 (1.2%)	2 (15.4%)	1 (7.7%)
鼻閉	0	0	6 (7.1%)	3 (3.6%)	4 (30.8%)	1 (7.7%)
口腔咽頭痛	0	0	6 (7.1%)	2 (2.4%)	1 (7.7%)	1 (7.7%)
鼻出血	2 (13.3%)	0	4 (4.8%)	0	0	0

	Phase 1 IV				Phase 1 SC	
	μg/kg				μg/kg	
	10/60/240 then 720		IV Total		20 then 80 & 40/80 then 240	
	Total	Related	Total	Related	Total	Related
鼻漏	1 (6.7%)	0	3 (3.6%)	0	2 (15.4%)	0
湿性咳嗽	1 (6.7%)	1 (6.7%)	4 (4.8%)	2 (2.4%)	1 (7.7%)	0
胸水	1 (6.7%)	0	2 (2.4%)	0	1 (7.7%)	0
喘鳴	0	0	2 (2.4%)	0	2 (15.4%)	1 (7.7%)
労作性呼吸困難	0	0	2 (2.4%)	0	0	0
低酸素症	1 (6.7%)	0	2 (2.4%)	0	0	0
上気道咳症候群	0	0	0	0	2 (15.4%)	1 (7.7%)
発声障害	1 (6.7%)	0	1 (1.2%)	0	0	0
免疫性肺疾患	1 (6.7%)	1 (6.7%)	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0	0
気胸	0	0	0	0	1 (7.7%)	0
肺塞栓症	1 (6.7%)	0	1 (1.2%)	0	0	0
呼吸不全	0	0	2 (2.4%)	1 (1.2%)	0	0
アレルギー性鼻炎	0	0	1 (1.2%)	0	0	0
くしゃみ	0	0	0	0	1 (7.7%)	0
死戦期呼吸	0	0	1 (1.2%)	0	0	0
失声症	1 (6.7%)	0	1 (1.2%)	0	0	0
無気肺	0	0	0	0	0	0
気管支分泌物貯留	1 (6.7%)	0	1 (1.2%)	0	0	0
気管支拡張症	1 (6.7%)	0	1 (1.2%)	0	0	0
カタル	0	0	1 (1.2%)	0	0	0
しゃっくり	0	0	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0	0
過換気	0	0	1 (1.2%)	0	0	0
間質性肺疾患	0	0	0	0	0	0
鼻痂皮	0	0	1 (1.2%)	0	0	0
咽頭の炎症	1 (6.7%)	0	1 (1.2%)	0	0	0
ラ音	0	0	0	0	0	0
呼吸障害	0	0	1 (1.2%)	0	0	0
気道うっ血	0	0	0	0	1 (7.7%)	1 (7.7%)
低音性連続性ラ音	0	0	1 (1.2%)	0	0	0
頻呼吸	0	0	1 (1.2%)	0	0	0
臨床検査	7 (46.7%)	0	43 (51.2%)	12 (14.3%)	4 (30.8%)	1 (7.7%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4 (26.7%)	0	14 (16.7%)	5 (6.0%)	2 (15.4%)	1 (7.7%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4 (26.7%)	0	12 (14.3%)	4 (4.8%)	2 (15.4%)	1 (7.7%)

	Phase 1 IV				Phase 1 SC	
	μg/kg				μg/kg	
	10/60/240 then 720		IV Total		20 then 80 & 40/80 then 240	
	Total	Related	Total	Related	Total	Related
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	4 (26.7%)	0	11 (13.1%)	3 (3.6%)	0	0
体重減少	0	0	5 (6.0%)	0	1 (7.7%)	0
血中クレアチニン増加	0	0	10 (11.9%)	3 (3.6%)	1 (7.7%)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (6.7%)	0	6 (7.1%)	2 (2.4%)	0	0
リパーゼ増加	0	0	4 (4.8%)	2 (2.4%)	0	0
体温上昇	2 (13.3%)	0	6 (7.1%)	1 (1.2%)	0	0
国際標準比増加	0	0	3 (3.6%)	0	0	0
体重増加	0	0	1 (1.2%)	0	1 (7.7%)	0
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (6.7%)	0	2 (2.4%)	0	0	0
好中球数増加	1 (6.7%)	0	2 (2.4%)	0	0	0
血中リン増加	0	0	0	0	0	0
前立腺特異性抗原増加	1 (6.7%)	0	1 (1.2%)	0	0	0
総蛋白減少	1 (6.7%)	0	1 (1.2%)	0	0	0
トロポニンＩ増加	0	0	1 (1.2%)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	3 (20.0%)	1 (6.7%)	20 (23.8%)	7 (8.3%)	4 (30.8%)	2 (15.4%)
寝汗	0	0	2 (2.4%)	0	2 (15.4%)	2 (15.4%)
発疹	0	0	1 (1.2%)	0	1 (7.7%)	0
そう痒症	1 (6.7%)	0	2 (2.4%)	0	2 (15.4%)	0
皮膚乾燥	1 (6.7%)	1 (6.7%)	2 (2.4%)	1 (1.2%)	0	0
紅斑	0	0	1 (1.2%)	0	1 (7.7%)	0
斑状丘疹状皮疹	1 (6.7%)	0	3 (3.6%)	1 (1.2%)	0	0
脱毛症	0	0	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0	0
多汗症	0	0	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0	0
皮膚病変	0	0	2 (2.4%)	0	2 (15.4%)	0
褥瘡性潰瘍	1 (6.7%)	0	3 (3.6%)	0	0	0
そう痒性皮疹	0	0	1 (1.2%)	1 (1.2%)	1 (7.7%)	0
接触皮膚炎	0	0	2 (2.4%)	0	0	0
薬疹	0	0	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0	0
光線角化症	0	0	0	0	1 (7.7%)	0
好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応	0	0	0	0	0	0
湿疹	0	0	0	0	0	0
皮脂欠乏性湿疹	0	0	1 (1.2%)	0	0	0
間擦疹	0	0	0	0	0	0
斑	0	0	0	0	0	0

	Phase 1 IV				Phase 1 SC	
	μg/kg				μg/kg	
	10/60/240 then 720		IV Total		20 then 80 & 40/80 then 240	
	Total	Related	Total	Related	Total	Related
爪の障害	0	0	0	0	0	0
爪破損	0	0	0	0	0	0
爪甲脱落症	0	0	0	0	0	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	0	0	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0	0
丘疹	0	0	1 (1.2%)	0	0	0
不全角化	0	0	1 (1.2%)	0	0	0
皮膚変色	0	0	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0	0
皮膚硬結	0	0	1 (1.2%)	0	0	0
皮下気腫	0	0	0	0	1 (7.7%)	0
血管障害	3 (20.0%)	0	18 (21.4%)	5 (6.0%)	4 (30.8%)	2 (15.4%)
低血圧	1 (6.7%)	0	6 (7.1%)	3 (3.6%)	0	0
高血圧	0	0	8 (9.5%)	2 (2.4%)	1 (7.7%)	0
血腫	1 (6.7%)	0	3 (3.6%)	0	1 (7.7%)	0
潮紅	0	0	1 (1.2%)	0	1 (7.7%)	1 (7.7%)
ほてり	0	0	0	0	0	0
深部静脈血栓症	0	0	1 (1.2%)	0	0	0
塞栓症	0	0	1 (1.2%)	0	0	0
四肢壊死	1 (6.7%)	0	1 (1.2%)	0	0	0
リンパ浮腫	0	0	0	0	1 (7.7%)	1 (7.7%)
起立性低血圧	0	0	0	0	0	0
表在性血栓性静脈炎	0	0	0	0	0	0
精神障害	3 (20.0%)	0	20 (23.8%)	4 (4.8%)	0	0
不眠症	2 (13.3%)	0	5 (6.0%)	0	0	0
錯乱状態	0	0	7 (8.3%)	2 (2.4%)	0	0
うつ病	0	0	3 (3.6%)	0	0	0
不安	1 (6.7%)	0	2 (2.4%)	0	0	0
激越	0	0	1 (1.2%)	0	0	0
譫妄	0	0	2 (2.4%)	1 (1.2%)	0	0
精神緩慢	0	0	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0	0
幻覚	0	0	0	0	0	0
精神状態変化	0	0	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0	0
気分変化	0	0	0	0	0	0
睡眠時随伴症	0	0	1 (1.2%)	0	0	0
落ち着きのなさ	0	0	0	0	0	0
ストレス	0	0	1 (1.2%)	0	0	0

	Phase 1 IV				Phase 1 SC	
	μg/kg				μg/kg	
	10/60/240 then 720		IV Total		20 then 80 & 40/80 then 240	
	Total	Related	Total	Related	Total	Related
傷害、中毒および処置合併症	3 (20.0%)	0	19 (22.6%)	0	5 (38.5%)	0
転倒	0	0	4 (4.8%)	0	2 (15.4%)	0
注入に伴う反応	0	0	0	0	3 (23.1%)	0
挫傷	0	0	2 (2.4%)	0	0	0
四肢損傷	1 (6.7%)	0	3 (3.6%)	0	0	0
上腕骨骨折	0	0	1 (1.2%)	0	1 (7.7%)	0
上肢骨折	0	0	1 (1.2%)	0	0	0
動物による引っかき傷	0	0	1 (1.2%)	0	0	0
鎖骨骨折	0	0	1 (1.2%)	0	0	0
ドレーン留置部位合併症	0	0	0	0	0	0
手骨折	1 (6.7%)	0	1 (1.2%)	0	0	0
股関節部骨折	0	0	0	0	0	0
関節損傷	0	0	0	0	0	0
下肢骨折	0	0	1 (1.2%)	0	0	0
腰椎骨折	0	0	0	0	0	0
骨幹端骨折	0	0	0	0	0	0
骨盤骨折	0	0	1 (1.2%)	0	0	0
外傷後疼痛	1 (6.7%)	0	1 (1.2%)	0	0	0
処置による疼痛	0	0	1 (1.2%)	0	0	0
放射線関連痛	0	0	1 (1.2%)	0	0	0
肋骨骨折	0	0	0	0	0	0
瘢痕	0	0	1 (1.2%)	0	0	0
脊椎圧迫骨折	0	0	1 (1.2%)	0	0	0
硬膜下血腫	0	0	1 (1.2%)	0	0	0
各種物質毒性	0	0	1 (1.2%)	0	0	0
輸血反応	0	0	1 (1.2%)	0	0	0
創傷	0	0	1 (1.2%)	0	0	0
心臓障害	2 (13.3%)	1 (6.7%)	15 (17.9%)	4 (4.8%)	4 (30.8%)	1 (7.7%)
洞性頻脈	0	0	7 (8.3%)	2 (2.4%)	2 (15.4%)	1 (7.7%)
心房細動	1 (6.7%)	0	3 (3.6%)	1 (1.2%)	1 (7.7%)	1 (7.7%)
洞性徐脈	0	0	1 (1.2%)	0	0	0
上室性頻脈	2 (13.3%)	1 (6.7%)	2 (2.4%)	1 (1.2%)	0	0
頻脈	0	0	0	0	1 (7.7%)	0
狭心症	0	0	1 (1.2%)	0	1 (7.7%)	0
心不全	0	0	1 (1.2%)	0	0	0

	Phase 1 IV				Phase 1 SC	
	μg/kg				μg/kg	
	10/60/240 then 720		IV Total		20 then 80 & 40/80 then 240	
	Total	Related	Total	Related	Total	Related
急性心筋梗塞	0	0	1 (1.2%)	0	0	0
うっ血性心不全	0	0	0	0	1 (7.7%)	0
心筋症	1 (6.7%)	0	1 (1.2%)	0	0	0
左室肥大	0	0	1 (1.2%)	0	0	0
右室不全	0	0	0	0	0	0
洞性不整脈	0	0	1 (1.2%)	0	0	0
心室性頻脈	1 (6.7%)	0	1 (1.2%)	0	0	0
腎および尿路障害	4 (26.7%)	1 (6.7%)	16 (19.0%)	2 (2.4%)	4 (30.8%)	0
急性腎障害	2 (13.3%)	0	6 (7.1%)	1 (1.2%)	2 (15.4%)	0
腎不全	1 (6.7%)	1 (6.7%)	4 (4.8%)	1 (1.2%)	1 (7.7%)	0
排尿困難	1 (6.7%)	0	3 (3.6%)	0	0	0
血尿	0	0	0	0	1 (7.7%)	0
腎機能障害	0	0	1 (1.2%)	0	0	0
尿閉	0	0	1 (1.2%)	0	0	0
尿意切迫	0	0	0	0	0	0
腎結石症	0	0	0	0	1 (7.7%)	0
腎症	0	0	1 (1.2%)	0	0	0
頻尿	0	0	0	0	0	0
蛋白尿	0	0	1 (1.2%)	0	0	0
眼障害	1 (6.7%)	1 (6.7%)	7 (8.3%)	2 (2.4%)	2 (15.4%)	0
霧視	0	0	1 (1.2%)	0	2 (15.4%)	0
白内障	1 (6.7%)	0	2 (2.4%)	0	1 (7.7%)	0
結膜出血	0	0	1 (1.2%)	0	0	0
ドライアイ	0	0	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0	0
眼充血	0	0	0	0	1 (7.7%)	0
光視症	0	0	0	0	0	0
眼瞼炎	0	0	0	0	0	0
眼瞼痙攣	0	0	1 (1.2%)	0	0	0
複視	0	0	0	0	0	0
眼球突出症	0	0	0	0	0	0
眼瞼下垂	0	0	0	0	0	0
視神経症	0	0	0	0	0	0
羞明	0	0	0	0	0	0
網膜剥離	0	0	1 (1.2%)	0	0	0
視力低下	1 (6.7%)	1 (6.7%)	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0	0

	Phase 1 IV				Phase 1 SC	
	μg/kg				μg/kg	
	10/60/240 then 720		IV Total		20 then 80 & 40/80 then 240	
	Total	Related	Total	Related	Total	Related
肝胆道系障害	1 (6.7%)	0	5 (6.0%)	0	0	0
高ビリルビン血症	1 (6.7%)	0	4 (4.8%)	0	0	0
胆嚢炎	0	0	1 (1.2%)	0	0	0
胆石症	0	0	0	0	0	0
胆汁うっ滞	0	0	0	0	0	0
耳および迷路障害	0	0	4 (4.8%)	0	1 (7.7%)	0
耳鳴	0	0	0	0	0	0
片耳難聴	0	0	0	0	0	0
耳不快感	0	0	1 (1.2%)	0	0	0
耳痛	0	0	1 (1.2%)	0	0	0
聴力低下	0	0	1 (1.2%)	0	0	0
中耳滲出液	0	0	0	0	1 (7.7%)	0
耳漏	0	0	1 (1.2%)	0	0	0
回転性めまい	0	0	0	0	1 (7.7%)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (13.3%)	0	5 (6.0%)	0	0	0
基底細胞癌	0	0	1 (1.2%)	0	0	0
形質細胞性白血病	1 (6.7%)	0	2 (2.4%)	0	0	0
癌疼痛	0	0	1 (1.2%)	0	0	0
悪性黒色腫	0	0	0	0	0	0
骨髄異形成症候群	0	0	0	0	0	0
下垂体の良性腫瘍	1 (6.7%)	0	1 (1.2%)	0	0	0
皮膚乳頭腫	0	0	0	0	0	0
皮膚有棘細胞癌	0	0	1 (1.2%)	0	0	0
生殖系および乳房障害	0	0	3 (3.6%)	0	1 (7.7%)	0
勃起不全	0	0	0	0	0	0
乳汁漏出症	0	0	1 (1.2%)	0	0	0
乳頭痛	0	0	0	0	1 (7.7%)	0
陰部そう痒症	0	0	1 (1.2%)	0	0	0
精巣痛	0	0	1 (1.2%)	0	0	0
製品の問題	0	0	0	0	0	0
医療機器内血栓	0	0	0	0	0	0

	Phase 1 IV				Phase 1 SC	
	µg/kg				µg/kg	
	10/60/240 then 720		IV Total		20 then 80 & 40/80 then 240	
	Total	Related	Total	Related	Total	Related

Key: TEAE = treatment-emergent adverse event; IV = intravenous; SC = subcutaneous; CRS = cytokine release syndrome
[a] 6000µg/kg (weekly for 2 cycles, then biweekly, and then monthly after 6 cycles).
[b] 6000µg/kg monthly after step-up doses.
Note: IV total includes all IV treatment groups. SC dosing was weekly except 6000µg/kg (weekly for 2 cycles, then biweekly, and then monthly after 6 cycles), 6000µg/kg monthly, and 300mg flat dosing (150mg weekly for 2 cycles, then 300mg biweekly which is only included in the SC and overall total).
Note: Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. Adverse events are coded using MedDRA Version 24.0.
Note: The output includes the diagnosis of CRS; the symptoms of CRS 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 after the last dose of teclistamab or until the start of subsequent anticancer therapy, if earlier.

[TSFAE03PH1PART1OF3.RTF] [JNJ-64007957\MMY1001_P3\DBR_CSR\RE_CSR\PROD\TSFAE03PH1.SAS] 16OCT2021, 14:04

表 2.7.6.1 -4 全ての有害事象及び治験薬と関連性がある有害事象（第 I 相パート）（続き）

	Phase 1 SC					
	µg/kg					
	60/240 then 720		60/300 then 1500		60/300/1500 then 3000	
	Total	Related	Total	Related	Total	Related
Analysis set: All Treated	15		40		5	
Subjects with 1 or more TEAEs	15 (100.0%)	14 (93.3%)	40 (100.0%)	37 (92.5%)	5 (100.0%)	4 (80.0%)
MedDRA system organ class / preferred term						
血液およびリンパ系障害	14 (93.3%)	10 (66.7%)	37 (92.5%)	31 (77.5%)	5 (100.0%)	4 (80.0%)
貧血	10 (66.7%)	5 (33.3%)	23 (57.5%)	7 (17.5%)	4 (80.0%)	1 (20.0%)
好中球減少症	11 (73.3%)	9 (60.0%)	29 (72.5%)	28 (70.0%)	4 (80.0%)	4 (80.0%)
血小板減少症	7 (46.7%)	4 (26.7%)	17 (42.5%)	11 (27.5%)	3 (60.0%)	1 (20.0%)
白血球減少症	3 (20.0%)	2 (13.3%)	14 (35.0%)	13 (32.5%)	3 (60.0%)	3 (60.0%)
リンパ球減少症	2 (13.3%)	2 (13.3%)	5 (12.5%)	5 (12.5%)	1 (20.0%)	1 (20.0%)
発熱性好中球減少症	0	0	0	0	1 (20.0%)	1 (20.0%)
白血球増加症	0	0	0	0	0	0
好中球増加症	0	0	0	0	0	0
好酸球増加症	0	0	0	0	0	0
過粘稠度症候群	0	0	1 (2.5%)	0	0	0
鉄欠乏性貧血	0	0	1 (2.5%)	0	0	0
リンパ節痛	0	0	0	0	0	0

	Phase 1 SC					
	μg/kg					
	60/240 then 720		60/300 then 1500		60/300/1500 then 3000	
	Total	Related	Total	Related	Total	Related
脾臓梗塞	0	0	0	0	0	0
血小板増加症	0	0	1 (2.5%)	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	11 (73.3%)	6 (40.0%)	33 (82.5%)	26 (65.0%)	5 (100.0%)	3 (60.0%)
疲労	1 (6.7%)	1 (6.7%)	16 (40.0%)	9 (22.5%)	3 (60.0%)	1 (20.0%)
発熱	6 (40.0%)	3 (20.0%)	5 (12.5%)	3 (7.5%)	1 (20.0%)	0
注射部位紅斑	4 (26.7%)	4 (26.7%)	15 (37.5%)	15 (37.5%)	0	0
末梢性浮腫	1 (6.7%)	0	5 (12.5%)	1 (2.5%)	2 (40.0%)	0
無力症	1 (6.7%)	0	1 (2.5%)	0	0	0
悪寒	2 (13.3%)	1 (6.7%)	1 (2.5%)	0	1 (20.0%)	1 (20.0%)
注射部位発疹	1 (6.7%)	1 (6.7%)	3 (7.5%)	3 (7.5%)	3 (60.0%)	3 (60.0%)
非心臓性胸痛	0	0	0	0	0	0
倦怠感	0	0	2 (5.0%)	0	0	0
胸痛	0	0	1 (2.5%)	0	0	0
注射部位そう痒感	0	0	4 (10.0%)	4 (10.0%)	0	0
疼痛	1 (6.7%)	0	2 (5.0%)	0	1 (20.0%)	0
インフルエンザ様疾患	1 (6.7%)	1 (6.7%)	0	0	0	0
全身健康状態悪化	0	0	2 (5.0%)	0	0	0
注射部位炎症	1 (6.7%)	1 (6.7%)	2 (5.0%)	2 (5.0%)	0	0
カテーテル留置部位紅斑	0	0	1 (2.5%)	0	0	0
カテーテル留置部位血腫	0	0	1 (2.5%)	0	0	0
カテーテル留置部位出血	0	0	0	0	0	0
胸部不快感	1 (6.7%)	0	0	0	1 (20.0%)	1 (20.0%)
注入部位血管外漏出	0	0	0	0	0	0
カテーテル留置部位疼痛	0	0	0	0	0	0
不快感	0	0	0	0	0	0
早期満腹	0	0	1 (2.5%)	0	0	0
顔面浮腫	0	0	0	0	0	0
冷感	0	0	0	0	0	0
全身性浮腫	0	0	0	0	0	0
ヘルニア	0	0	1 (2.5%)	0	0	0
低体温	0	0	0	0	0	0
注入部位紅斑	0	0	0	0	0	0
注射部位漏出	0	0	0	0	0	0
注射部位浮腫	0	0	1 (2.5%)	1 (2.5%)	0	0
注射部位疼痛	0	0	0	0	0	0

	Phase 1 SC					
	μg/kg					
	60/240 then 720		60/300 then 1500		60/300/1500 then 3000	
	Total	Related	Total	Related	Total	Related
注射部位腫脹	1 (6.7%)	1 (6.7%)	0	0	0	0
限局性浮腫	0	0	0	0	0	0
医療機器使用部位刺激感	0	0	0	0	0	0
粘膜の炎症	0	0	1 (2.5%)	0	0	0
多臓器機能不全症候群	0	0	0	0	0	0
末梢腫脹	0	0	0	0	0	0
全身性炎症反応症候群	0	0	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	10 (66.7%)	3 (20.0%)	25 (62.5%)	8 (20.0%)	3 (60.0%)	0
上気道感染	1 (6.7%)	0	4 (10.0%)	3 (7.5%)	2 (40.0%)	0
肺炎	1 (6.7%)	1 (6.7%)	7 (17.5%)	0	1 (20.0%)	0
尿路感染	2 (13.3%)	0	3 (7.5%)	0	0	0
気道感染	1 (6.7%)	0	2 (5.0%)	1 (2.5%)	0	0
上咽頭炎	1 (6.7%)	0	4 (10.0%)	2 (5.0%)	0	0
ＣＯＶＩＤ－１９	1 (6.7%)	0	4 (10.0%)	1 (2.5%)	0	0
敗血症	0	0	2 (5.0%)	0	2 (40.0%)	0
副鼻腔炎	1 (6.7%)	0	4 (10.0%)	1 (2.5%)	0	0
ウイルス性上気道感染	2 (13.3%)	0	2 (5.0%)	0	0	0
気管支炎	0	0	3 (7.5%)	0	0	0
下気道感染	0	0	0	0	0	0
口腔ヘルペス	2 (13.3%)	1 (6.7%)	0	0	0	0
大腸菌性尿路感染	0	0	0	0	0	0
胃腸炎	0	0	0	0	0	0
中耳炎	0	0	1 (2.5%)	0	0	0
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	0	0	1 (2.5%)	1 (2.5%)	0	0
蜂巣炎	0	0	1 (2.5%)	1 (2.5%)	0	0
コロナウイルス感染	0	0	0	0	0	0
メタニューモウイルス感染	0	0	0	0	0	0
ＲＳウイルス感染	0	0	0	0	0	0
ライノウイルス感染	0	0	1 (2.5%)	0	0	0
皮膚感染	0	0	0	0	0	0
急性副鼻腔炎	1 (6.7%)	1 (6.7%)	0	0	0	0
菌血症	0	0	0	0	0	0
クロストリジウム・ディフィシレ感染	0	0	0	0	0	0
蓄膿	0	0	1 (2.5%)	1 (2.5%)	0	0
ウイルス性胃腸炎	0	0	0	0	0	0

	Phase 1 SC					
	μg/kg					
	60/240 then 720		60/300 then 1500		60/300/1500 then 3000	
	Total	Related	Total	Related	Total	Related
帯状疱疹	0	0	1 (2.5%)	0	0	0
膿痂疹	0	0	1 (2.5%)	0	0	0
感染	1 (6.7%)	1 (6.7%)	1 (2.5%)	0	0	0
インフルエンザ	0	0	0	0	0	0
乳様突起炎	0	0	0	0	0	0
爪真菌症	0	0	0	0	0	0
口腔カンジダ症	1 (6.7%)	0	0	0	0	0
パラインフルエンザウイルス感染	0	0	0	0	0	0
鼻炎	0	0	2 (5.0%)	0	0	0
歯感染	0	0	0	0	0	0
水痘	0	0	0	0	0	0
血管デバイス感染	0	0	0	0	0	0
無症候性ＣＯＶＩＤ－１９	0	0	1 (2.5%)	0	0	0
細菌性疾患キャリアー	0	0	0	0	0	0
細菌性敗血症	0	0	0	0	0	0
細菌尿	0	0	0	0	0	0
カンピロバクター胃腸炎	0	0	0	0	0	0
カンジダ感染	0	0	0	0	0	0
結膜炎	0	0	0	0	0	0
膀胱炎	0	0	0	0	0	0
サイトメガロウイルス感染再燃	0	0	0	0	0	0
医療機器関連感染	0	0	0	0	0	0
憩室炎	0	0	0	0	0	0
感染性小腸結腸炎	0	0	1 (2.5%)	0	0	0
大腸菌感染	0	0	0	0	0	0
眼感染	1 (6.7%)	0	0	0	0	0
毛包炎	0	0	0	0	0	0
せつ	0	0	1 (2.5%)	0	0	0
真菌性消化管感染	0	0	0	0	1 (20.0%)	0
歯肉炎	1 (6.7%)	1 (6.7%)	0	0	0	0
Ｈ１Ｎ１インフルエンザ	0	0	0	0	0	0
Ｂ型肝炎再活性化	0	0	0	0	0	0
単純ヘルペス	0	0	0	0	0	0
クレブシエラ性菌血症	0	0	0	0	0	0
精巣炎	0	0	1 (2.5%)	0	0	0

	Phase 1 SC μg/kg					
	60/240 then 720		60/300 then 1500		60/300/1500 then 3000	
	Total	Related	Total	Related	Total	Related
眼窩周囲蜂巣炎	0	0	0	0	0	0
咽頭炎	0	0	0	0	0	0
モラクセラ菌性肺炎	0	0	1 (2.5%)	1 (2.5%)	0	0
ウイルス性肺炎	0	0	0	0	0	0
シュードモナス性菌血症	0	0	0	0	0	0
シュードモナス感染	0	0	0	0	0	0
歯髄炎	0	0	0	0	0	0
膿疱性皮疹	1 (6.7%)	0	0	0	0	0
細菌性気道感染	0	0	0	0	0	0
ロタウイルス感染	0	0	0	0	0	0
膿性痰	0	0	0	0	0	0
レンサ球菌性菌血症	0	0	0	0	0	0
歯膿瘍	0	0	0	0	0	0
ウイルス感染	0	0	0	0	0	0
皮膚ウイルス感染	0	0	0	0	0	0
創傷感染	0	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	13 (86.7%)	2 (13.3%)	20 (50.0%)	4 (10.0%)	0	0
背部痛	3 (20.0%)	0	4 (10.0%)	0	0	0
関節痛	5 (33.3%)	0	7 (17.5%)	1 (2.5%)	0	0
骨痛	3 (20.0%)	2 (13.3%)	7 (17.5%)	3 (7.5%)	0	0
四肢痛	2 (13.3%)	0	5 (12.5%)	1 (2.5%)	0	0
筋骨格系胸痛	1 (6.7%)	0	7 (17.5%)	0	0	0
筋肉痛	1 (6.7%)	0	3 (7.5%)	1 (2.5%)	0	0
筋痙縮	3 (20.0%)	0	3 (7.5%)	1 (2.5%)	0	0
顎痛	0	0	2 (5.0%)	1 (2.5%)	0	0
側腹部痛	0	0	1 (2.5%)	0	0	0
頚部痛	1 (6.7%)	0	1 (2.5%)	0	0	0
筋骨格痛	0	0	0	0	0	0
筋力低下	1 (6.7%)	0	0	0	0	0
関節腫脹	1 (6.7%)	0	0	0	0	0
関節可動域低下	0	0	2 (5.0%)	0	0	0
筋拘縮	1 (6.7%)	0	0	0	0	0
変形性関節症	1 (6.7%)	0	1 (2.5%)	1 (2.5%)	0	0
病的骨折	1 (6.7%)	0	0	0	0	0
肩回旋筋腱板症候群	0	0	1 (2.5%)	0	0	0

	Phase 1 SC					
	μg/kg					
	60/240 then 720		60/300 then 1500		60/300/1500 then 3000	
	Total	Related	Total	Related	Total	Related
関節炎	0	0	0	0	0	0
腐骨	0	0	0	0	0	0
滑液包炎	0	0	0	0	0	0
尾骨痛	0	0	0	0	0	0
足変形	0	0	1 (2.5%)	0	0	0
凧径部痛	0	0	0	0	0	0
免疫性関節炎	0	0	0	0	0	0
椎間板変性症	0	0	0	0	0	0
関節硬直	0	0	0	0	0	0
筋不快感	0	0	1 (2.5%)	0	0	0
ミオパチー	0	0	0	0	0	0
多発性関節炎	0	0	0	0	0	0
強皮症	0	0	0	0	0	0
腱鞘炎	0	0	0	0	0	0
免疫系障害	10 (66.7%)	10 (66.7%)	29 (72.5%)	29 (72.5%)	3 (60.0%)	3 (60.0%)
サイトカイン放出症候群	10 (66.7%)	10 (66.7%)	28 (70.0%)	28 (70.0%)	2 (40.0%)	2 (40.0%)
低ヶグロブリン血症	1 (6.7%)	1 (6.7%)	6 (15.0%)	6 (15.0%)	2 (40.0%)	2 (40.0%)
胃腸障害	8 (53.3%)	2 (13.3%)	26 (65.0%)	11 (27.5%)	2 (40.0%)	1 (20.0%)
下痢	5 (33.3%)	0	13 (32.5%)	4 (10.0%)	1 (20.0%)	1 (20.0%)
悪心	4 (26.7%)	1 (6.7%)	15 (37.5%)	5 (12.5%)	2 (40.0%)	0
嘔吐	1 (6.7%)	0	11 (27.5%)	4 (10.0%)	1 (20.0%)	0
便秘	3 (20.0%)	0	5 (12.5%)	0	0	0
腹痛	0	0	1 (2.5%)	0	0	0
上腹部痛	0	0	1 (2.5%)	0	0	0
消化不良	2 (13.3%)	0	2 (5.0%)	0	0	0
口内炎	0	0	3 (7.5%)	1 (2.5%)	0	0
口内乾燥	0	0	0	0	0	0
胃食道逆流性疾患	0	0	1 (2.5%)	0	0	0
下腹部痛	2 (13.3%)	0	0	0	0	0
鼓腸	1 (6.7%)	0	2 (5.0%)	0	0	0
口腔内痛	2 (13.3%)	0	0	0	0	0
痔核	1 (6.7%)	0	0	0	0	0
口の錯感覚	0	0	0	0	0	0
直腸出血	1 (6.7%)	0	0	0	0	0
腹部不快感	0	0	1 (2.5%)	0	0	0

	Phase 1 SC μg/kg					
	60/240 then 720		60/300 then 1500		60/300/1500 then 3000	
	Total	Related	Total	Related	Total	Related
腹部膨満	0	0	1 (2.5%)	0	0	0
腹壁血腫	0	0	0	0	0	0
アフタ性潰瘍	1 (6.7%)	0	0	0	0	0
憩室	1 (6.7%)	0	0	0	0	0
嚥下障害	0	0	0	0	0	0
食中毒	0	0	1 (2.5%)	0	0	0
歯肉出血	1 (6.7%)	0	0	0	0	0
イレウス	1 (6.7%)	0	0	0	0	0
免疫性腸炎	0	0	0	0	1 (20.0%)	1 (20.0%)
腹腔内血腫	0	0	0	0	0	0
過敏性腸症候群	0	0	1 (2.5%)	0	0	0
口唇痛	1 (6.7%)	1 (6.7%)	0	0	0	0
下部消化管出血	0	0	1 (2.5%)	0	0	0
メレナ	0	0	1 (2.5%)	0	0	0
口腔内出血	0	0	1 (2.5%)	0	0	0
閉塞性膵炎	0	0	1 (2.5%)	0	0	0
嚥下痛	0	0	0	0	0	0
口腔知覚不全	0	0	0	0	0	0
舌乾燥	0	0	1 (2.5%)	0	0	0
代謝および栄養障害	8 (53.3%)	1 (6.7%)	18 (45.0%)	1 (2.5%)	4 (80.0%)	1 (20.0%)
低カルシウム血症	2 (13.3%)	0	2 (5.0%)	0	0	0
低リン血症	4 (26.7%)	0	4 (10.0%)	1 (2.5%)	1 (20.0%)	0
低カリウム血症	1 (6.7%)	0	5 (12.5%)	1 (2.5%)	0	0
食欲減退	2 (13.3%)	1 (6.7%)	4 (10.0%)	0	3 (60.0%)	1 (20.0%)
低マグネシウム血症	1 (6.7%)	0	4 (10.0%)	0	0	0
高カルシウム血症	1 (6.7%)	0	4 (10.0%)	0	0	0
低アルブミン血症	2 (13.3%)	0	0	0	0	0
高血糖	1 (6.7%)	0	2 (5.0%)	0	0	0
高アミラーゼ血症	1 (6.7%)	0	1 (2.5%)	0	1 (20.0%)	0
低ナトリウム血症	0	0	1 (2.5%)	0	0	0
高尿酸血症	0	0	1 (2.5%)	0	0	0
高カリウム血症	0	0	1 (2.5%)	0	0	0
高ナトリウム血症	0	0	0	0	0	0
脱水	1 (6.7%)	0	1 (2.5%)	0	0	0
高アンモニア血症	0	0	0	0	0	0

	Phase 1 SC					
	μg/kg					
	60/240 then 720		60/300 then 1500		60/300/1500 then 3000	
	Total	Related	Total	Related	Total	Related
高コレステロール血症	1 (6.7%)	0	1 (2.5%)	0	0	0
高マグネシウム血症	0	0	0	0	0	0
高リン血症	0	0	1 (2.5%)	0	0	0
高トリグリセリド血症	1 (6.7%)	0	0	0	0	0
体液貯留	0	0	0	0	0	0
葉酸欠乏	0	0	1 (2.5%)	0	0	0
耐糖能障害	0	0	0	0	0	0
低血糖	0	0	1 (2.5%)	0	0	0
鉄欠乏	0	0	1 (2.5%)	0	0	0
ビタミンＢ１２欠乏	0	0	1 (2.5%)	0	0	0
神経系障害	5 (33.3%)	1 (6.7%)	21 (52.5%)	5 (12.5%)	5 (100.0%)	1 (20.0%)
頭痛	4 (26.7%)	1 (6.7%)	10 (25.0%)	4 (10.0%)	4 (80.0%)	1 (20.0%)
浮動性めまい	2 (13.3%)	1 (6.7%)	3 (7.5%)	0	0	0
末梢性感覚ニューロパチー	2 (13.3%)	0	1 (2.5%)	0	0	0
傾眠	0	0	1 (2.5%)	0	0	0
感覚鈍麻	0	0	3 (7.5%)	1 (2.5%)	0	0
錯感覚	0	0	4 (10.0%)	0	0	0
失神寸前の状態	0	0	3 (7.5%)	0	0	0
味覚不全	0	0	2 (5.0%)	1 (2.5%)	1 (20.0%)	1 (20.0%)
失語症	0	0	0	0	0	0
振戦	0	0	2 (5.0%)	1 (2.5%)	1 (20.0%)	0
片頭痛	0	0	0	0	1 (20.0%)	0
不全麻痺	0	0	0	0	0	0
坐骨神経痛	0	0	1 (2.5%)	0	0	0
失神	0	0	0	0	0	0
味覚消失	0	0	0	0	0	0
健忘	0	0	0	0	1 (20.0%)	0
中枢痛症候群	0	0	0	0	0	0
小脳梗塞	0	0	0	0	0	0
意識レベルの低下	0	0	0	0	0	0
構語障害	0	0	0	0	0	0
書字障害	0	0	0	0	0	0
ジストニア	0	0	0	0	0	0
塞栓性脳梗塞	0	0	0	0	0	0
ＩＣＵ関連筋力低下	0	0	0	0	0	0

	Phase 1 SC μg/kg					
	60/240 then 720		60/300 then 1500		60/300/1500 then 3000	
	Total	Related	Total	Related	Total	Related
企図振戦	0	0	0	0	0	0
虚血性脳卒中	0	0	0	0	0	0
嗜眠	0	0	1 (2.5%)	0	0	0
不全単麻痺	0	0	0	0	0	0
末梢性ニューロパチー	1 (6.7%)	0	0	0	0	0
嗅覚錯誤	0	0	0	0	1 (20.0%)	1 (20.0%)
末梢性運動ニューロパチー	0	0	0	0	0	0
末梢性感覚運動ニューロパチー	1 (6.7%)	0	0	0	0	0
下肢静止不能症候群	0	0	1 (2.5%)	0	0	0
脊髄圧迫	0	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	8 (53.3%)	2 (13.3%)	17 (42.5%)	5 (12.5%)	2 (40.0%)	0
咳嗽	5 (33.3%)	1 (6.7%)	6 (15.0%)	2 (5.0%)	2 (40.0%)	0
呼吸困難	0	0	5 (12.5%)	2 (5.0%)	1 (20.0%)	0
鼻閉	2 (13.3%)	0	2 (5.0%)	1 (2.5%)	0	0
口腔咽頭痛	1 (6.7%)	1 (6.7%)	2 (5.0%)	1 (2.5%)	1 (20.0%)	0
鼻出血	0	0	4 (10.0%)	0	0	0
鼻漏	2 (13.3%)	0	1 (2.5%)	1 (2.5%)	0	0
湿性咳嗽	0	0	2 (5.0%)	1 (2.5%)	0	0
胸水	0	0	1 (2.5%)	1 (2.5%)	0	0
喘鳴	0	0	0	0	0	0
労作性呼吸困難	0	0	1 (2.5%)	0	0	0
低酸素症	0	0	1 (2.5%)	1 (2.5%)	0	0
上気道咳症候群	0	0	1 (2.5%)	0	0	0
発声障害	0	0	1 (2.5%)	0	0	0
免疫性肺疾患	0	0	1 (2.5%)	1 (2.5%)	0	0
気胸	0	0	0	0	1 (20.0%)	0
肺塞栓症	0	0	1 (2.5%)	0	0	0
呼吸不全	0	0	0	0	0	0
アレルギー性鼻炎	0	0	1 (2.5%)	0	0	0
くしゃみ	0	0	1 (2.5%)	0	0	0
死戦期呼吸	0	0	0	0	0	0
失声症	0	0	0	0	0	0
無気肺	0	0	1 (2.5%)	0	0	0
気管支分泌物貯留	0	0	0	0	0	0
気管支拡張症	0	0	0	0	0	0

	Phase 1 SC					
	μg/kg					
	60/240 then 720		60/300 then 1500		60/300/1500 then 3000	
	Total	Related	Total	Related	Total	Related
カタル	0	0	0	0	0	0
しゃっくり	0	0	0	0	0	0
過換気	0	0	0	0	0	0
間質性肺疾患	0	0	0	0	0	0
鼻痂皮	0	0	0	0	0	0
咽頭の炎症	0	0	0	0	0	0
ラ音	1 (6.7%)	0	0	0	0	0
呼吸障害	0	0	0	0	0	0
気道うっ血	0	0	0	0	0	0
低音性連続性ラ音	0	0	0	0	0	0
頻呼吸	0	0	0	0	0	0
臨床検査	6 (40.0%)	3 (20.0%)	17 (42.5%)	4 (10.0%)	4 (80.0%)	3 (60.0%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4 (26.7%)	2 (13.3%)	2 (5.0%)	1 (2.5%)	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (13.3%)	1 (6.7%)	3 (7.5%)	2 (5.0%)	0	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (13.3%)	1 (6.7%)	3 (7.5%)	1 (2.5%)	0	0
体重減少	2 (13.3%)	1 (6.7%)	4 (10.0%)	0	2 (40.0%)	2 (40.0%)
血中クレアチニン増加	0	0	2 (5.0%)	0	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (6.7%)	1 (6.7%)	3 (7.5%)	2 (5.0%)	0	0
リパーゼ増加	0	0	2 (5.0%)	0	2 (40.0%)	1 (20.0%)
体温上昇	0	0	1 (2.5%)	0	0	0
国際標準比増加	1 (6.7%)	0	1 (2.5%)	0	0	0
体重増加	0	0	2 (5.0%)	0	0	0
血中乳酸脱水素酵素増加	0	0	1 (2.5%)	0	0	0
好中球数増加	0	0	0	0	0	0
血中リン増加	0	0	1 (2.5%)	0	0	0
前立腺特異性抗原増加	0	0	0	0	0	0
総蛋白減少	0	0	0	0	0	0
トロポニンＩ増加	0	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	7 (46.7%)	2 (13.3%)	10 (25.0%)	3 (7.5%)	2 (40.0%)	1 (20.0%)
寝汗	2 (13.3%)	1 (6.7%)	2 (5.0%)	0	0	0
発疹	4 (26.7%)	0	2 (5.0%)	1 (2.5%)	1 (20.0%)	1 (20.0%)
そう痒症	1 (6.7%)	1 (6.7%)	1 (2.5%)	1 (2.5%)	0	0

	Phase 1 SC					
	μg/kg					
	60/240 then 720		60/300 then 1500		60/300/1500 then 3000	
	Total	Related	Total	Related	Total	Related
皮膚乾燥	0	0	0	0	1 (20.0%)	0
紅斑	0	0	1 (2.5%)	0	0	0
斑状丘疹状皮疹	0	0	0	0	1 (20.0%)	1 (20.0%)
脱毛症	0	0	2 (5.0%)	0	1 (20.0%)	0
多汗症	0	0	2 (5.0%)	0	0	0
皮膚病変	0	0	0	0	0	0
褥瘡性潰瘍	0	0	0	0	0	0
そう痒性皮疹	0	0	1 (2.5%)	1 (2.5%)	0	0
接触皮膚炎	0	0	0	0	0	0
薬疹	0	0	1 (2.5%)	0	0	0
光線角化症	0	0	0	0	0	0
好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応	0	0	0	0	0	0
湿疹	0	0	1 (2.5%)	0	0	0
皮脂欠乏性湿疹	0	0	0	0	0	0
間擦疹	0	0	0	0	0	0
斑	0	0	0	0	0	0
爪の障害	1 (6.7%)	0	0	0	0	0
爪破損	1 (6.7%)	1 (6.7%)	0	0	0	0
爪甲脱落症	0	0	1 (2.5%)	0	0	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	0	0	0	0	0	0
丘疹	0	0	0	0	0	0
不全角化	0	0	0	0	0	0
皮膚変色	0	0	0	0	0	0
皮膚硬結	0	0	0	0	0	0
皮下気腫	0	0	0	0	0	0
血管障害	4 (26.7%)	1 (6.7%)	9 (22.5%)	2 (5.0%)	1 (20.0%)	0
低血圧	2 (13.3%)	1 (6.7%)	4 (10.0%)	1 (2.5%)	1 (20.0%)	0
高血圧	2 (13.3%)	0	1 (2.5%)	0	0	0
血腫	0	0	1 (2.5%)	0	0	0
潮紅	0	0	1 (2.5%)	1 (2.5%)	0	0
ほてり	0	0	2 (5.0%)	0	0	0
深部静脈血栓症	0	0	0	0	0	0
塞栓症	0	0	0	0	0	0
四肢壊死	0	0	0	0	0	0
リンパ浮腫	0	0	0	0	0	0

	Phase 1 SC					
	μg/kg					
	60/240 then 720		60/300 then 1500		60/300/1500 then 3000	
	Total	Related	Total	Related	Total	Related
起立性低血圧	1 (6.7%)	0	0	0	0	0
表在性血栓性静脈炎	0	0	1 (2.5%)	0	0	0
精神障害	2 (13.3%)	0	13 (32.5%)	1 (2.5%)	3 (60.0%)	1 (20.0%)
不眠症	1 (6.7%)	0	4 (10.0%)	0	3 (60.0%)	1 (20.0%)
錯乱状態	0	0	5 (12.5%)	1 (2.5%)	0	0
うつ病	0	0	2 (5.0%)	0	0	0
不安	0	0	1 (2.5%)	0	0	0
激越	1 (6.7%)	0	0	0	0	0
譫妄	0	0	0	0	0	0
精神緩慢	0	0	0	0	0	0
幻覚	0	0	1 (2.5%)	0	0	0
精神状態変化	0	0	0	0	0	0
気分変化	0	0	0	0	0	0
睡眠時随伴症	0	0	0	0	0	0
落ち着きのなさ	0	0	0	0	0	0
ストレス	0	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	7 (46.7%)	1 (6.7%)	7 (17.5%)	0	1 (20.0%)	0
転倒	3 (20.0%)	1 (6.7%)	2 (5.0%)	0	0	0
注入に伴う反応	1 (6.7%)	0	1 (2.5%)	0	1 (20.0%)	0
挫傷	1 (6.7%)	0	1 (2.5%)	0	0	0
四肢損傷	0	0	1 (2.5%)	0	0	0
上腕骨骨折	0	0	0	0	0	0
上肢骨折	1 (6.7%)	0	0	0	0	0
動物による引っかき傷	0	0	0	0	0	0
鎖骨骨折	0	0	0	0	0	0
ドレーン留置部位合併症	0	0	1 (2.5%)	0	0	0
手骨折	0	0	0	0	0	0
股関節部骨折	1 (6.7%)	0	0	0	0	0
関節損傷	1 (6.7%)	0	0	0	0	0
下肢骨折	0	0	0	0	0	0
腰椎骨折	0	0	0	0	0	0
骨幹端骨折	1 (6.7%)	0	0	0	0	0
骨盤骨折	0	0	0	0	0	0
外傷後疼痛	0	0	0	0	0	0
処置による疼痛	0	0	0	0	0	0

	Phase 1 SC					
	μg/kg					
	60/240 then 720		60/300 then 1500		60/300/1500 then 3000	
	Total	Related	Total	Related	Total	Related
放射線関連痛	0	0	0	0	0	0
肋骨骨折	0	0	1 (2.5%)	0	0	0
瘢痕	0	0	0	0	0	0
脊椎圧迫骨折	0	0	0	0	0	0
硬膜下血腫	0	0	0	0	0	0
各種物質毒性	0	0	0	0	0	0
輸血反応	0	0	0	0	0	0
創傷	0	0	0	0	0	0
心臓障害	2 (13.3%)	0	7 (17.5%)	2 (5.0%)	1 (20.0%)	0
洞性頻脈	1 (6.7%)	0	3 (7.5%)	1 (2.5%)	0	0
心房細動	1 (6.7%)	0	0	0	0	0
洞性徐脈	0	0	2 (5.0%)	1 (2.5%)	1 (20.0%)	0
上室性頻脈	0	0	1 (2.5%)	0	0	0
頻脈	0	0	1 (2.5%)	0	0	0
狭心症	0	0	0	0	0	0
心不全	0	0	1 (2.5%)	0	0	0
急性心筋梗塞	0	0	0	0	0	0
うっ血性心不全	0	0	0	0	0	0
心筋症	0	0	0	0	0	0
左室肥大	0	0	0	0	0	0
右室不全	0	0	0	0	0	0
洞性不整脈	0	0	0	0	0	0
心室性頻脈	0	0	0	0	0	0
腎および尿路障害	3 (20.0%)	1 (6.7%)	6 (15.0%)	1 (2.5%)	0	0
急性腎障害	2 (13.3%)	1 (6.7%)	3 (7.5%)	1 (2.5%)	0	0
腎不全	1 (6.7%)	0	0	0	0	0
排尿困難	0	0	2 (5.0%)	0	0	0
血尿	1 (6.7%)	0	0	0	0	0
腎機能障害	1 (6.7%)	0	0	0	0	0
尿閉	1 (6.7%)	0	0	0	0	0
尿意切迫	0	0	1 (2.5%)	0	0	0
腎結石症	0	0	0	0	0	0
腎症	0	0	0	0	0	0
頻尿	0	0	1 (2.5%)	0	0	0
蛋白尿	0	0	0	0	0	0

	Phase 1 SC					
	μg/kg					
	60/240 then 720		60/300 then 1500		60/300/1500 then 3000	
	Total	Related	Total	Related	Total	Related
眼障害	2 (13.3%)	0	5 (12.5%)	1 (2.5%)	0	0
霧視	0	0	2 (5.0%)	0	0	0
白内障	0	0	1 (2.5%)	0	0	0
結膜出血	0	0	0	0	0	0
ドライアイ	1 (6.7%)	0	0	0	0	0
眼充血	1 (6.7%)	0	0	0	0	0
光視症	0	0	1 (2.5%)	0	0	0
眼瞼炎	0	0	1 (2.5%)	1 (2.5%)	0	0
眼瞼痙攣	0	0	0	0	0	0
複視	0	0	1 (2.5%)	0	0	0
眼球突出症	0	0	1 (2.5%)	0	0	0
眼瞼下垂	0	0	1 (2.5%)	0	0	0
視神経症	1 (6.7%)	0	0	0	0	0
羞明	0	0	0	0	0	0
網膜剥離	0	0	0	0	0	0
視力低下	0	0	0	0	0	0
肝胆道系障害	0	0	4 (10.0%)	3 (7.5%)	1 (20.0%)	0
高ビリルビン血症	0	0	3 (7.5%)	3 (7.5%)	1 (20.0%)	0
胆嚢炎	0	0	0	0	0	0
胆石症	0	0	1 (2.5%)	0	0	0
胆汁うっ滞	0	0	0	0	0	0
耳および迷路障害	1 (6.7%)	1 (6.7%)	1 (2.5%)	0	1 (20.0%)	0
耳鳴	1 (6.7%)	1 (6.7%)	0	0	1 (20.0%)	0
片耳難聴	0	0	1 (2.5%)	0	0	0
耳不快感	0	0	0	0	0	0
耳痛	0	0	0	0	0	0
聴力低下	0	0	0	0	0	0
中耳滲出液	0	0	0	0	0	0
耳漏	0	0	0	0	0	0
回転性めまい	0	0	0	0	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (13.3%)	1 (6.7%)	1 (2.5%)	0	1 (20.0%)	0
基底細胞癌	1 (6.7%)	0	0	0	1 (20.0%)	0
形質細胞性白血病	0	0	0	0	0	0
癌疼痛	0	0	0	0	0	0

	Phase 1 SC μg/kg					
	60/240 then 720		60/300 then 1500		60/300/1500 then 3000	
	Total	Related	Total	Related	Total	Related
悪性黒色腫	0	0	0	0	1 (20.0%)	0
骨髄異形成症候群	1 (6.7%)	1 (6.7%)	0	0	0	0
下垂体の良性腫瘍	0	0	0	0	0	0
皮膚乳頭腫	0	0	1 (2.5%)	0	0	0
皮膚有棘細胞癌	0	0	0	0	0	0
生殖系および乳房障害	0	0	1 (2.5%)	0	0	0
勃起不全	0	0	1 (2.5%)	0	0	0
乳汁漏出症	0	0	0	0	0	0
乳頭痛	0	0	0	0	0	0
陰部そう痒症	0	0	0	0	0	0
精巣痛	0	0	0	0	0	0
製品の問題	0	0	1 (2.5%)	0	0	0
医療機器内血栓	0	0	1 (2.5%)	0	0	0

Key: TEAE = treatment-emergent adverse event; IV = intravenous; SC = subcutaneous; CRS = cytokine release syndrome
[a] 6000μg/kg (weekly for 2 cycles, then biweekly, and then monthly after 6 cycles).
[b] 6000μg/kg monthly after step-up doses.
Note: IV total includes all IV treatment groups. SC dosing was weekly except 6000μg/kg (weekly for 2 cycles, then biweekly, and then monthly after 6 cycles), 6000μg/kg monthly, and 300mg flat dosing (150mg weekly for 2 cycles, then 300mg biweekly which is only included in the SC and overall total).
Note: Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. Adverse events are coded using MedDRA Version 24.0.
Note: The output includes the diagnosis of CRS; the symptoms of CRS 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 after the last dose of teclistamab or until the start of subsequent anticancer therapy, if earlier.

[TSFAE03PH1PART2OF3.RTF] [JNJ-64007957\MMY1001_P3\DBR_CSR\RE_CSR\PROD\TSFAE03PH1.SAS] 16OCT2021, 14:04

表 2.7.6.1 -4 全ての有害事象及び治験薬と関連性がある有害事象（第 I 相パート）（続き）

	Phase 1 SC μg/kg							
	60/300/1500 then 6000[a]		30/90/300/1500 then 6000 monthly[b]		SC Total		Overall Total	
	Total	Related	Total	Related	Total	Related	Total	Related
Analysis set: All Treated	10		7		93		177	
Subjects with 1 or more TEAEs	10 (100.0%)	10 (100.0%)	7 (100.0%)	7 (100.0%)	93 (100.0%)	83 (89.2%)	177 (100.0%)	154 (87.0%)

	Phase 1 SC							
	μg/kg							
	60/300/1500 then 6000[a]		30/90/300/1500 then 6000 monthly[b]		SC Total		Overall Total	
	Total	Related	Total	Related	Total	Related	Total	Related
MedDRA system organ class / preferred term								
血液およびリンパ系障害	8 (80.0%)	7 (70.0%)	5 (71.4%)	5 (71.4%)	82 (88.2%)	62 (66.7%)	156 (88.1%)	107 (60.5%)
貧血	6 (60.0%)	4 (40.0%)	4 (57.1%)	3 (42.9%)	55 (59.1%)	22 (23.7%)	110 (62.1%)	43 (24.3%)
好中球減少症	5 (50.0%)	4 (40.0%)	2 (28.6%)	2 (28.6%)	61 (65.6%)	52 (55.9%)	109 (61.6%)	84 (47.5%)
血小板減少症	3 (30.0%)	2 (20.0%)	2 (28.6%)	2 (28.6%)	37 (39.8%)	23 (24.7%)	74 (41.8%)	40 (22.6%)
白血球減少症	1 (10.0%)	1 (10.0%)	1 (14.3%)	1 (14.3%)	26 (28.0%)	21 (22.6%)	52 (29.4%)	36 (20.3%)
リンパ球減少症	1 (10.0%)	1 (10.0%)	2 (28.6%)	2 (28.6%)	14 (15.1%)	12 (12.9%)	30 (16.9%)	21 (11.9%)
発熱性好中球減少症	1 (10.0%)	1 (10.0%)	0	0	4 (4.3%)	4 (4.3%)	7 (4.0%)	5 (2.8%)
白血球増加症	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	3 (1.7%)	0
好中球増加症	0	0	0	0	0	0	2 (1.1%)	1 (0.6%)
好酸球増加症	1 (10.0%)	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)	0
過粘稠度症候群	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)	0
鉄欠乏性貧血	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)	0
リンパ節痛	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0
脾臓梗塞	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0
血小板増加症	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	9 (90.0%)	9 (90.0%)	3 (42.9%)	2 (28.6%)	71 (76.3%)	52 (55.9%)	126 (71.2%)	74 (41.8%)
疲労	3 (30.0%)	2 (20.0%)	1 (14.3%)	1 (14.3%)	28 (30.1%)	16 (17.2%)	51 (28.8%)	25 (14.1%)
発熱	1 (10.0%)	0	0	0	19 (20.4%)	9 (9.7%)	47 (26.6%)	18 (10.2%)
注射部位紅斑	5 (50.0%)	5 (50.0%)	0	0	26 (28.0%)	26 (28.0%)	26 (14.7%)	26 (14.7%)
末梢性浮腫	2 (20.0%)	1 (10.0%)	0	0	15 (16.1%)	2 (2.2%)	26 (14.7%)	2 (1.1%)
無力症	1 (10.0%)	1 (10.0%)	0	0	4 (4.3%)	1 (1.1%)	15 (8.5%)	3 (1.7%)
悪寒	1 (10.0%)	0	1 (14.3%)	0	9 (9.7%)	4 (4.3%)	15 (8.5%)	9 (5.1%)
注射部位発疹	2 (20.0%)	2 (20.0%)	1 (14.3%)	1 (14.3%)	10 (10.8%)	10 (10.8%)	10 (5.6%)	10 (5.6%)
非心臓性胸痛	0	0	0	0	2 (2.2%)	0	10 (5.6%)	2 (1.1%)
倦怠感	0	0	0	0	3 (3.2%)	0	7 (4.0%)	2 (1.1%)
胸痛	0	0	0	0	2 (2.2%)	0	6 (3.4%)	0
注射部位そう痒感	1 (10.0%)	1 (10.0%)	0	0	6 (6.5%)	6 (6.5%)	6 (3.4%)	6 (3.4%)
疼痛	0	0	0	0	5 (5.4%)	0	6 (3.4%)	1 (0.6%)
インフルエンザ様疾患	1 (10.0%)	1 (10.0%)	0	0	3 (3.2%)	2 (2.2%)	4 (2.3%)	2 (1.1%)
全身健康状態悪化	0	0	0	0	3 (3.2%)	0	3 (1.7%)	0
注射部位炎症	0	0	0	0	3 (3.2%)	3 (3.2%)	3 (1.7%)	3 (1.7%)
カテーテル留置部位紅斑	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	2 (1.1%)	0
カテーテル留置部位血腫	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	2 (1.1%)	0

	Phase 1 SC							
	μg/kg							
	60/300/1500 then 6000[a]		30/90/300/1500 then 6000 monthly[b]		SC Total		Overall Total	
	Total	Related	Total	Related	Total	Related	Total	Related
カテーテル留置部位出血	0	0	0	0	0	0	2 (1.1%)	0
胸部不快感	0	0	0	0	2 (2.2%)	1 (1.1%)	2 (1.1%)	1 (0.6%)
注入部位血管外漏出	0	0	0	0	0	0	2 (1.1%)	0
カテーテル留置部位疼痛	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0
不快感	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)	0
早期満腹	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)	0
顔面浮腫	0	0	0	0	1 (1.1%)	1 (1.1%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)
冷感	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0
全身性浮腫	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)	0
ヘルニア	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)	0
低体温	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0
注入部位紅斑	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0
注射部位漏出	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0
注射部位浮腫	0	0	0	0	1 (1.1%)	1 (1.1%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)
注射部位疼痛	0	0	0	0	1 (1.1%)	1 (1.1%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)
注射部位腫脹	0	0	0	0	1 (1.1%)	1 (1.1%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)
限局性浮腫	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)	0
医療機器使用部位刺激感	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0
粘膜の炎症	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)	0
多臓器機能不全症候群	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0
末梢腫脹	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0
全身性炎症反応症候群	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0
感染症および寄生虫症	7 (70.0%)	2 (20.0%)	0	0	57 (61.3%)	18 (19.4%)	116 (65.5%)	35 (19.8%)
上気道感染	1 (10.0%)	1 (10.0%)	0	0	12 (12.9%)	4 (4.3%)	33 (18.6%)	7 (4.0%)
肺炎	1 (10.0%)	0	0	0	11 (11.8%)	2 (2.2%)	23 (13.0%)	6 (3.4%)
尿路感染	2 (20.0%)	1 (10.0%)	0	0	10 (10.8%)	2 (2.2%)	21 (11.9%)	2 (1.1%)
気道感染	0	0	0	0	5 (5.4%)	2 (2.2%)	18 (10.2%)	10 (5.6%)
上咽頭炎	1 (10.0%)	0	0	0	9 (9.7%)	2 (2.2%)	17 (9.6%)	4 (2.3%)
ＣＯＶＩＤ－１９	0	0	0	0	7 (7.5%)	1 (1.1%)	10 (5.6%)	1 (0.6%)
敗血症	0	0	0	0	4 (4.3%)	0	10 (5.6%)	1 (0.6%)
副鼻腔炎	0	0	0	0	6 (6.5%)	2 (2.2%)	9 (5.1%)	3 (1.7%)
ウイルス性上気道感染	0	0	0	0	5 (5.4%)	1 (1.1%)	7 (4.0%)	1 (0.6%)
気管支炎	1 (10.0%)	0	0	0	4 (4.3%)	0	6 (3.4%)	1 (0.6%)
下気道感染	0	0	0	0	0	0	5 (2.8%)	0

	Phase 1 SC							
	μg/kg							
	60/300/1500 then 6000[a]		30/90/300/1500 then 6000 monthly[b]		SC Total		Overall Total	
	Total	Related	Total	Related	Total	Related	Total	Related
口腔ヘルペス	1 (10.0%)	0	0	0	4 (4.3%)	1 (1.1%)	5 (2.8%)	1 (0.6%)
大腸菌性尿路感染	1 (10.0%)	0	0	0	1 (1.1%)	0	4 (2.3%)	0
胃腸炎	0	0	0	0	0	0	4 (2.3%)	0
中耳炎	0	0	0	0	2 (2.2%)	0	4 (2.3%)	0
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	2 (20.0%)	0	0	0	3 (3.2%)	1 (1.1%)	4 (2.3%)	1 (0.6%)
蜂巣炎	0	0	0	0	2 (2.2%)	1 (1.1%)	3 (1.7%)	1 (0.6%)
コロナウイルス感染	0	0	0	0	0	0	3 (1.7%)	0
メタニューモウイルス感染	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	3 (1.7%)	1 (0.6%)
ＲＳウイルス感染	0	0	0	0	0	0	3 (1.7%)	1 (0.6%)
ライノウイルス感染	0	0	0	0	2 (2.2%)	0	3 (1.7%)	0
皮膚感染	0	0	0	0	0	0	3 (1.7%)	0
急性副鼻腔炎	0	0	0	0	1 (1.1%)	1 (1.1%)	2 (1.1%)	1 (0.6%)
菌血症	0	0	0	0	0	0	2 (1.1%)	0
クロストリジウム・ディフィシレ感染	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	2 (1.1%)	0
蓄膿	0	0	0	0	1 (1.1%)	1 (1.1%)	2 (1.1%)	2 (1.1%)
ウイルス性胃腸炎	0	0	0	0	0	0	2 (1.1%)	0
帯状疱疹	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	2 (1.1%)	1 (0.6%)
膿痂疹	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	2 (1.1%)	0
感染	0	0	0	0	2 (2.2%)	1 (1.1%)	2 (1.1%)	1 (0.6%)
インフルエンザ	0	0	0	0	0	0	2 (1.1%)	0
乳様突起炎	0	0	0	0	0	0	2 (1.1%)	0
爪真菌症	1 (10.0%)	0	0	0	1 (1.1%)	0	2 (1.1%)	0
口腔カンジダ症	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	2 (1.1%)	0
パラインフルエンザウイルス感染	0	0	0	0	0	0	2 (1.1%)	0
鼻炎	0	0	0	0	2 (2.2%)	0	2 (1.1%)	0
歯感染	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	2 (1.1%)	0
水痘	1 (10.0%)	0	0	0	2 (2.2%)	0	2 (1.1%)	0
血管デバイス感染	0	0	0	0	0	0	2 (1.1%)	0
無症候性ＣＯＶＩＤ－１９	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)	0
細菌性疾患キャリアー	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0
細菌性敗血症	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)
細菌尿	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0
カンピロバクター胃腸炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)
カンジダ感染	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0

	Phase 1 SC							
	μg/kg							
	60/300/1500 then 6000[a]		30/90/300/1500 then 6000 monthly[b]		SC Total		Overall Total	
	Total	Related	Total	Related	Total	Related	Total	Related
結膜炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0
膀胱炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)
サイトメガロウイルス感染再燃	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0
医療機器関連感染	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0
憩室炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0
感染性小腸結腸炎	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)	0
大腸菌感染	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0
眼感染	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)	0
毛包炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0
せつ	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)	0
真菌性消化管感染	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)	0
歯肉炎	0	0	0	0	1 (1.1%)	1 (1.1%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)
Ｈ１Ｎ１インフルエンザ	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0
Ｂ型肝炎再活性化	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0
単純ヘルペス	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0
クレブシエラ性菌血症	1 (10.0%)	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)	0
精巣炎	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)	0
眼窩周囲蜂巣炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0
咽頭炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0
モラクセラ菌性肺炎	0	0	0	0	1 (1.1%)	1 (1.1%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)
ウイルス性肺炎	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)	0
シュードモナス性菌血症	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0
シュードモナス感染	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0
歯髄炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0
膿疱性皮疹	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)	0
細菌性気道感染	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)
ロタウイルス感染	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0
膿性痰	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0
レンサ球菌性菌血症	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0
歯膿瘍	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0
ウイルス感染	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0
皮膚ウイルス感染	0	0	0	0	1 (1.1%)	1 (1.1%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)
創傷感染	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0
筋骨格系および結合組織障害	7 (70.0%)	3 (30.0%)	5 (71.4%)	3 (42.9%)	59 (63.4%)	14 (15.1%)	111 (62.7%)	21 (11.9%)

	Phase 1 SC μg/kg							
	60/300/1500 then 6000[a]		30/90/300/1500 then 6000 monthly[b]		SC Total		Overall Total	
	Total	Related	Total	Related	Total	Related	Total	Related
背部痛	2 (20.0%)	0	2 (28.6%)	1 (14.3%)	16 (17.2%)	1 (1.1%)	39 (22.0%)	2 (1.1%)
関節痛	3 (30.0%)	2 (20.0%)	0	0	22 (23.7%)	3 (3.2%)	35 (19.8%)	4 (2.3%)
骨痛	2 (20.0%)	2 (20.0%)	2 (28.6%)	2 (28.6%)	17 (18.3%)	9 (9.7%)	25 (14.1%)	10 (5.6%)
四肢痛	1 (10.0%)	0	1 (14.3%)	0	11 (11.8%)	1 (1.1%)	25 (14.1%)	1 (0.6%)
筋骨格系胸痛	2 (20.0%)	1 (10.0%)	0	0	12 (12.9%)	1 (1.1%)	19 (10.7%)	2 (1.1%)
筋肉痛	0	0	0	0	7 (7.5%)	1 (1.1%)	18 (10.2%)	5 (2.8%)
筋痙縮	3 (30.0%)	1 (10.0%)	0	0	11 (11.8%)	3 (3.2%)	12 (6.8%)	3 (1.7%)
顎痛	1 (10.0%)	1 (10.0%)	0	0	5 (5.4%)	3 (3.2%)	9 (5.1%)	3 (1.7%)
側腹部痛	0	0	0	0	5 (5.4%)	0	6 (3.4%)	0
頚部痛	0	0	0	0	4 (4.3%)	1 (1.1%)	6 (3.4%)	1 (0.6%)
筋骨格痛	1 (10.0%)	0	0	0	3 (3.2%)	0	5 (2.8%)	0
筋力低下	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	4 (2.3%)	0
関節腫脹	0	0	0	0	2 (2.2%)	0	3 (1.7%)	1 (0.6%)
関節可動域低下	0	0	0	0	2 (2.2%)	0	2 (1.1%)	0
筋拘縮	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	2 (1.1%)	0
変形性関節症	0	0	0	0	2 (2.2%)	1 (1.1%)	2 (1.1%)	1 (0.6%)
病的骨折	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	2 (1.1%)	0
肩回旋筋腱板症候群	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	2 (1.1%)	0
関節炎	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)	0
腐骨	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)	0
滑液包炎	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)	0
尾骨痛	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)	0
足変形	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)	0
尺骨部痛	1 (10.0%)	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)	0
免疫性関節炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)
椎間板変性症	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0
関節硬直	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0
筋不快感	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)	0
ミオパチー	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0
多発性関節炎	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)	0
強皮症	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)	0
腱鞘炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0
免疫系障害	7 (70.0%)	7 (70.0%)	7 (100.0%)	7 (100.0%)	65 (69.9%)	64 (68.8%)	109 (61.6%)	108 (61.0%)
サイトカイン放出症候群	7 (70.0%)	7 (70.0%)	7 (100.0%)	7 (100.0%)	60 (64.5%)	60 (64.5%)	104 (58.8%)	104 (58.8%)

	Phase 1 SC							
	μg/kg							
	60/300/1500 then 6000[a]		30/90/300/1500 then 6000 monthly[b]		SC Total		Overall Total	
	Total	Related	Total	Related	Total	Related	Total	Related
低γグロブリン血症	1 (10.0%)	1 (10.0%)	0	0	15 (16.1%)	13 (14.0%)	21 (11.9%)	18 (10.2%)
胃腸障害	5 (50.0%)	1 (10.0%)	4 (57.1%)	1 (14.3%)	57 (61.3%)	18 (19.4%)	103 (58.2%)	34 (19.2%)
下痢	3 (30.0%)	1 (10.0%)	1 (14.3%)	0	28 (30.1%)	7 (7.5%)	55 (31.1%)	16 (9.0%)
悪心	1 (10.0%)	0	1 (14.3%)	0	29 (31.2%)	6 (6.5%)	50 (28.2%)	13 (7.3%)
嘔吐	1 (10.0%)	0	0	0	19 (20.4%)	6 (6.5%)	32 (18.1%)	8 (4.5%)
便秘	1 (10.0%)	0	2 (28.6%)	1 (14.3%)	13 (14.0%)	1 (1.1%)	25 (14.1%)	1 (0.6%)
腹痛	0	0	0	0	2 (2.2%)	0	9 (5.1%)	1 (0.6%)
上腹部痛	0	0	0	0	4 (4.3%)	1 (1.1%)	7 (4.0%)	2 (1.1%)
消化不良	0	0	0	0	5 (5.4%)	0	7 (4.0%)	0
口内炎	1 (10.0%)	0	0	0	5 (5.4%)	1 (1.1%)	7 (4.0%)	3 (1.7%)
口内乾燥	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	4 (2.3%)	1 (0.6%)
胃食道逆流性疾患	0	0	0	0	3 (3.2%)	0	4 (2.3%)	0
下腹部痛	0	0	0	0	2 (2.2%)	0	3 (1.7%)	0
鼓腸	0	0	0	0	3 (3.2%)	0	3 (1.7%)	0
口腔内痛	0	0	0	0	2 (2.2%)	0	3 (1.7%)	0
痔核	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	2 (1.1%)	0
口の錯感覚	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	2 (1.1%)	0
直腸出血	0	0	0	0	2 (2.2%)	0	2 (1.1%)	0
腹部不快感	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)	0
腹部膨満	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)	0
腹壁血腫	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0
アフタ性潰瘍	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)	0
憩室	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)	0
嚥下障害	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0
食中毒	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)	0
歯肉出血	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)	0
イレウス	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)	0
免疫性腸炎	0	0	0	0	1 (1.1%)	1 (1.1%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)
腹腔内血腫	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)	0
過敏性腸症候群	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)	0
口唇痛	0	0	0	0	1 (1.1%)	1 (1.1%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)
下部消化管出血	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)	0
メレナ	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)	0
口腔内出血	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)	0

	Phase 1 SC							
	μg/kg							
	60/300/1500 then 6000[a]		30/90/300/1500 then 6000 monthly[b]		SC Total		Overall Total	
	Total	Related	Total	Related	Total	Related	Total	Related
閉塞性膵炎	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)	0
嚥下痛	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0
口腔知覚不全	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)
舌乾燥	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)	0
代謝および栄養障害	1 (10.0%)	1 (10.0%)	1 (14.3%)	1 (14.3%)	44 (47.3%)	6 (6.5%)	91 (51.4%)	17 (9.6%)
低カルシウム血症	0	0	1 (14.3%)	0	9 (9.7%)	1 (1.1%)	25 (14.1%)	5 (2.8%)
低リン血症	1 (10.0%)	1 (10.0%)	0	0	13 (14.0%)	3 (3.2%)	24 (13.6%)	7 (4.0%)
低カリウム血症	0	0	1 (14.3%)	1 (14.3%)	11 (11.8%)	2 (2.2%)	23 (13.0%)	5 (2.8%)
食欲減退	0	0	0	0	13 (14.0%)	2 (2.2%)	22 (12.4%)	4 (2.3%)
低マグネシウム血症	0	0	0	0	9 (9.7%)	0	20 (11.3%)	4 (2.3%)
高カルシウム血症	0	0	0	0	7 (7.5%)	0	16 (9.0%)	1 (0.6%)
低アルブミン血症	0	0	1 (14.3%)	0	5 (5.4%)	0	16 (9.0%)	1 (0.6%)
高血糖	0	0	0	0	4 (4.3%)	0	10 (5.6%)	0
高アミラーゼ血症	0	0	0	0	4 (4.3%)	0	8 (4.5%)	0
低ナトリウム血症	0	0	0	0	2 (2.2%)	0	8 (4.5%)	0
高尿酸血症	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	6 (3.4%)	1 (0.6%)
高カリウム血症	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	4 (2.3%)	0
高ナトリウム血症	0	0	0	0	0	0	3 (1.7%)	0
脱水	0	0	0	0	2 (2.2%)	0	2 (1.1%)	0
高アンモニア血症	0	0	0	0	0	0	2 (1.1%)	0
高コレステロール血症	0	0	0	0	2 (2.2%)	0	2 (1.1%)	0
高マグネシウム血症	0	0	0	0	0	0	2 (1.1%)	1 (0.6%)
高リン血症	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	2 (1.1%)	0
高トリグリセリド血症	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	2 (1.1%)	0
体液貯留	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)	0
葉酸欠乏	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)	0
耐糖能障害	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0
低血糖	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)	0
鉄欠乏	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)	0
ビタミンＢ１２欠乏	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)	0
神経系障害	5 (50.0%)	2 (20.0%)	3 (42.9%)	0	49 (52.7%)	14 (15.1%)	87 (49.2%)	28 (15.8%)
頭痛	4 (40.0%)	2 (20.0%)	3 (42.9%)	0	29 (31.2%)	9 (9.7%)	51 (28.8%)	18 (10.2%)
浮動性めまい	1 (10.0%)	0	0	0	10 (10.8%)	2 (2.2%)	22 (12.4%)	6 (3.4%)
末梢性感覚ニューロパチー	0	0	0	0	6 (6.5%)	1 (1.1%)	10 (5.6%)	2 (1.1%)

	Phase 1 SC							
	μg/kg							
	60/300/1500 then 6000[a]		30/90/300/1500 then 6000 monthly[b]		SC Total		Overall Total	
	Total	Related	Total	Related	Total	Related	Total	Related
傾眠	0	0	1 (14.3%)	0	5 (5.4%)	0	10 (5.6%)	0
感覚鈍麻	0	0	1 (14.3%)	0	5 (5.4%)	2 (2.2%)	8 (4.5%)	2 (1.1%)
錯感覚	1 (10.0%)	0	0	0	5 (5.4%)	0	8 (4.5%)	1 (0.6%)
失神寸前の状態	0	0	0	0	5 (5.4%)	0	6 (3.4%)	0
味覚不全	1 (10.0%)	0	0	0	4 (4.3%)	2 (2.2%)	5 (2.8%)	2 (1.1%)
失語症	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	3 (1.7%)	2 (1.1%)
振戦	0	0	0	0	3 (3.2%)	1 (1.1%)	3 (1.7%)	1 (0.6%)
片頭痛	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	2 (1.1%)	0
不全麻痺	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	2 (1.1%)	0
坐骨神経痛	1 (10.0%)	0	0	0	2 (2.2%)	0	2 (1.1%)	0
失神	0	0	0	0	0	0	2 (1.1%)	0
味覚消失	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0
健忘	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)	0
中枢痛症候群	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0
小脳梗塞	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0
意識レベルの低下	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0
構語障害	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0
書字障害	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)
ジストニア	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0
塞栓性脳梗塞	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0
ＩＣＵ関連筋力低下	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0
企図振戦	0	0	0	0	1 (1.1%)	1 (1.1%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)
虚血性脳卒中	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)	0
嗜眠	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)	0
不全単麻痺	0	0	1 (14.3%)	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)	0
末梢性ニューロパチー	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)	0
嗅覚錯誤	0	0	0	0	1 (1.1%)	1 (1.1%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)
末梢性運動ニューロパチー	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0
末梢性感覚運動ニューロパチー	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)	0
下肢静止不能症候群	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)	0
脊髄圧迫	0	0	1 (14.3%)	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (20.0%)	1 (10.0%)	1 (14.3%)	0	37 (39.8%)	10 (10.8%)	83 (46.9%)	20 (11.3%)
咳嗽	0	0	1 (14.3%)	0	20 (21.5%)	4 (4.3%)	43 (24.3%)	7 (4.0%)
呼吸困難	0	0	0	0	9 (9.7%)	3 (3.2%)	20 (11.3%)	4 (2.3%)

Confidential

	Phase 1 SC							
	μg/kg							
	60/300/1500 then 6000[a]		30/90/300/1500 then 6000 monthly[b]		SC Total		Overall Total	
	Total	Related	Total	Related	Total	Related	Total	Related
鼻閉	0	0	0	0	8 (8.6%)	2 (2.2%)	14 (7.9%)	5 (2.8%)
口腔咽頭痛	1 (10.0%)	1 (10.0%)	0	0	6 (6.5%)	4 (4.3%)	12 (6.8%)	6 (3.4%)
鼻出血	0	0	0	0	4 (4.3%)	0	8 (4.5%)	0
鼻漏	0	0	0	0	5 (5.4%)	1 (1.1%)	8 (4.5%)	1 (0.6%)
湿性咳嗽	0	0	0	0	3 (3.2%)	1 (1.1%)	7 (4.0%)	3 (1.7%)
胸水	0	0	0	0	2 (2.2%)	1 (1.1%)	4 (2.3%)	1 (0.6%)
喘鳴	0	0	0	0	2 (2.2%)	1 (1.1%)	4 (2.3%)	1 (0.6%)
労作性呼吸困難	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	3 (1.7%)	0
低酸素症	0	0	0	0	1 (1.1%)	1 (1.1%)	3 (1.7%)	1 (0.6%)
上気道咳症候群	0	0	0	0	3 (3.2%)	1 (1.1%)	3 (1.7%)	1 (0.6%)
発声障害	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	2 (1.1%)	0
免疫性肺疾患	0	0	0	0	1 (1.1%)	1 (1.1%)	2 (1.1%)	2 (1.1%)
気胸	0	0	0	0	2 (2.2%)	0	2 (1.1%)	0
肺塞栓症	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	2 (1.1%)	0
呼吸不全	0	0	0	0	0	0	2 (1.1%)	1 (0.6%)
アレルギー性鼻炎	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	2 (1.1%)	0
くしゃみ	0	0	0	0	2 (2.2%)	0	2 (1.1%)	0
死戦期呼吸	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0
失声症	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0
無気肺	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)	0
気管支分泌物貯留	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0
気管支拡張症	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0
カタル	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0
しゃっくり	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)
過換気	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0
間質性肺疾患	1 (10.0%)	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)	0
鼻痂皮	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0
咽頭の炎症	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0
ラ音	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)	0
呼吸障害	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0
気道うっ血	0	0	0	0	1 (1.1%)	1 (1.1%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)
低音性連続性ラ音	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0
頻呼吸	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0
臨床検査	2 (20.0%)	1 (10.0%)	0	0	36 (38.7%)	14 (15.1%)	79 (44.6%)	26 (14.7%)

	Phase 1 SC							
	μg/kg							
	60/300/1500 then 6000[a]		30/90/300/1500 then 6000 monthly[b]		SC Total		Overall Total	
	Total	Related	Total	Related	Total	Related	Total	Related
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	8 (8.6%)	4 (4.3%)	22 (12.4%)	9 (5.1%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (20.0%)	1 (10.0%)	0	0	9 (9.7%)	5 (5.4%)	21 (11.9%)	9 (5.1%)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	6 (6.5%)	3 (3.2%)	17 (9.6%)	6 (3.4%)
体重減少	0	0	0	0	10 (10.8%)	3 (3.2%)	15 (8.5%)	3 (1.7%)
血中クレアチニン増加	0	0	0	0	3 (3.2%)	0	13 (7.3%)	3 (1.7%)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (10.0%)	0	0	0	6 (6.5%)	4 (4.3%)	12 (6.8%)	6 (3.4%)
リパーゼ増加	0	0	0	0	4 (4.3%)	1 (1.1%)	8 (4.5%)	3 (1.7%)
体温上昇	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	7 (4.0%)	1 (0.6%)
国際標準比増加	0	0	0	0	2 (2.2%)	0	5 (2.8%)	0
体重増加	0	0	0	0	4 (4.3%)	1 (1.1%)	5 (2.8%)	1 (0.6%)
血中乳酸脱水素酵素増加	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	3 (1.7%)	0
好中球数増加	0	0	0	0	0	0	2 (1.1%)	0
血中リン増加	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)	0
前立腺特異性抗原増加	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0
総蛋白減少	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0
トロポニンＩ増加	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0
皮膚および皮下組織障害	3 (30.0%)	2 (20.0%)	2 (28.6%)	0	30 (32.3%)	10 (10.8%)	50 (28.2%)	17 (9.6%)
寝汗	1 (10.0%)	1 (10.0%)	1 (14.3%)	0	8 (8.6%)	4 (4.3%)	10 (5.6%)	4 (2.3%)
発疹	0	0	0	0	8 (8.6%)	2 (2.2%)	9 (5.1%)	2 (1.1%)
そう痒症	0	0	0	0	4 (4.3%)	2 (2.2%)	6 (3.4%)	2 (1.1%)
皮膚乾燥	1 (10.0%)	1 (10.0%)	0	0	3 (3.2%)	1 (1.1%)	5 (2.8%)	2 (1.1%)
紅斑	1 (10.0%)	0	0	0	4 (4.3%)	0	5 (2.8%)	0
斑状丘疹状皮疹	0	0	0	0	2 (2.2%)	1 (1.1%)	5 (2.8%)	2 (1.1%)
脱毛症	0	0	0	0	3 (3.2%)	0	4 (2.3%)	1 (0.6%)
多汗症	0	0	0	0	3 (3.2%)	0	4 (2.3%)	1 (0.6%)
皮膚病変	0	0	0	0	2 (2.2%)	0	4 (2.3%)	0
褥瘡性潰瘍	0	0	0	0	0	0	3 (1.7%)	0
そう痒性皮疹	0	0	0	0	2 (2.2%)	1 (1.1%)	3 (1.7%)	2 (1.1%)
接触皮膚炎	0	0	0	0	0	0	2 (1.1%)	0
薬疹	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	2 (1.1%)	1 (0.6%)
光線角化症	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)	0

	Phase 1 SC							
	μg/kg							
	60/300/1500 then 6000[a]		30/90/300/1500 then 6000 monthly[b]		SC Total		Overall Total	
	Total	Related	Total	Related	Total	Related	Total	Related
好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)	0
湿疹	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)	0
皮脂欠乏性湿疹	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0
間擦疹	1 (10.0%)	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)	0
斑	0	0	1 (14.3%)	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)	0
爪の障害	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)	0
爪破損	0	0	0	0	1 (1.1%)	1 (1.1%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)
爪甲脱落症	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)
丘疹	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0
不全角化	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0
皮膚変色	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)
皮膚硬結	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0
皮下気腫	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)	0
血管障害	2 (20.0%)	0	2 (28.6%)	1 (14.3%)	25 (26.9%)	7 (7.5%)	43 (24.3%)	12 (6.8%)
低血圧	2 (20.0%)	0	1 (14.3%)	0	11 (11.8%)	2 (2.2%)	17 (9.6%)	5 (2.8%)
高血圧	1 (10.0%)	0	1 (14.3%)	1 (14.3%)	8 (8.6%)	2 (2.2%)	16 (9.0%)	4 (2.3%)
血腫	0	0	0	0	3 (3.2%)	0	6 (3.4%)	0
潮紅	0	0	0	0	2 (2.2%)	2 (2.2%)	3 (1.7%)	2 (1.1%)
ほてり	0	0	0	0	2 (2.2%)	0	2 (1.1%)	0
深部静脈血栓症	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0
塞栓症	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0
四肢壊死	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0
リンパ浮腫	0	0	0	0	1 (1.1%)	1 (1.1%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)
起立性低血圧	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)	0
表在性血栓性静脈炎	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)	0
精神障害	1 (10.0%)	0	2 (28.6%)	0	22 (23.7%)	2 (2.2%)	42 (23.7%)	6 (3.4%)
不眠症	1 (10.0%)	0	1 (14.3%)	0	10 (10.8%)	1 (1.1%)	15 (8.5%)	1 (0.6%)
錯乱状態	1 (10.0%)	0	0	0	6 (6.5%)	1 (1.1%)	13 (7.3%)	3 (1.7%)
うつ病	0	0	0	0	2 (2.2%)	0	5 (2.8%)	0
不安	0	0	1 (14.3%)	0	2 (2.2%)	0	4 (2.3%)	0
激越	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	2 (1.1%)	0
譫妄	0	0	0	0	0	0	2 (1.1%)	1 (0.6%)
精神緩慢	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)

	Phase 1 SC							
	μg/kg							
	60/300/1500 then 6000[a]		30/90/300/1500 then 6000 monthly[b]		SC Total		Overall Total	
	Total	Related	Total	Related	Total	Related	Total	Related
幻覚	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)	0
精神状態変化	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)
気分変化	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)	0
睡眠時随伴症	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0
落ち着きのなさ	1 (10.0%)	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)	0
ストレス	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0
傷害、中毒および処置合併症	0	0	0	0	21 (22.6%)	1 (1.1%)	40 (22.6%)	1 (0.6%)
転倒	0	0	0	0	7 (7.5%)	1 (1.1%)	11 (6.2%)	1 (0.6%)
注入に伴う反応	0	0	0	0	6 (6.5%)	0	6 (3.4%)	0
挫傷	0	0	0	0	2 (2.2%)	0	4 (2.3%)	0
四肢損傷	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	4 (2.3%)	0
上腕骨骨折	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	2 (1.1%)	0
上肢骨折	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	2 (1.1%)	0
動物による引っかき傷	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0
鎖骨骨折	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0
ドレーン留置部位合併症	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)	0
手骨折	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0
股関節部骨折	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)	0
関節損傷	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)	0
下肢骨折	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0
腰椎骨折	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)	0
骨幹端骨折	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)	0
骨盤骨折	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0
外傷後疼痛	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0
処置による疼痛	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0
放射線関連痛	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0
肋骨骨折	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)	0
瘢痕	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0
脊椎圧迫骨折	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0
硬膜下血腫	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0
各種物質毒性	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0
輸血反応	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0
創傷	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0
心臓障害	3 (30.0%)	0	1 (14.3%)	0	18 (19.4%)	3 (3.2%)	33 (18.6%)	7 (4.0%)

	Phase 1 SC							
	μg/kg							
	60/300/1500 then 6000[a]		30/90/300/1500 then 6000 monthly[b]		SC Total		Overall Total	
	Total	Related	Total	Related	Total	Related	Total	Related
洞性頻脈	0	0	1 (14.3%)	0	7 (7.5%)	2 (2.2%)	14 (7.9%)	4 (2.3%)
心房細動	0	0	0	0	2 (2.2%)	1 (1.1%)	5 (2.8%)	2 (1.1%)
洞性徐脈	1 (10.0%)	0	0	0	4 (4.3%)	1 (1.1%)	5 (2.8%)	1 (0.6%)
上室性頻脈	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	3 (1.7%)	1 (0.6%)
頻脈	1 (10.0%)	0	0	0	3 (3.2%)	0	3 (1.7%)	0
狭心症	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	2 (1.1%)	0
心不全	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	2 (1.1%)	0
急性心筋梗塞	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0
うっ血性心不全	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)	0
心筋症	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0
左室肥大	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0
右室不全	1 (10.0%)	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)	0
洞性不整脈	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0
心室性頻脈	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0
腎および尿路障害	0	0	0	0	13 (14.0%)	2 (2.2%)	29 (16.4%)	4 (2.3%)
急性腎障害	0	0	0	0	7 (7.5%)	2 (2.2%)	13 (7.3%)	3 (1.7%)
腎不全	0	0	0	0	2 (2.2%)	0	6 (3.4%)	1 (0.6%)
排尿困難	0	0	0	0	2 (2.2%)	0	5 (2.8%)	0
血尿	0	0	0	0	2 (2.2%)	0	2 (1.1%)	0
腎機能障害	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	2 (1.1%)	0
尿閉	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	2 (1.1%)	0
尿意切迫	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)	0
腎結石症	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)	0
腎症	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0
頻尿	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)	0
蛋白尿	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0
眼障害	1 (10.0%)	0	1 (14.3%)	0	12 (12.9%)	1 (1.1%)	19 (10.7%)	3 (1.7%)
霧視	0	0	0	0	4 (4.3%)	0	5 (2.8%)	0
白内障	0	0	0	0	2 (2.2%)	0	4 (2.3%)	0
結膜出血	1 (10.0%)	0	0	0	1 (1.1%)	0	2 (1.1%)	0
ドライアイ	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	2 (1.1%)	1 (0.6%)
眼充血	0	0	0	0	2 (2.2%)	0	2 (1.1%)	0
光視症	0	0	0	0	2 (2.2%)	0	2 (1.1%)	0
眼瞼炎	0	0	0	0	1 (1.1%)	1 (1.1%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)

	Phase 1 SC							
	μg/kg							
	60/300/1500 then 6000[a]		30/90/300/1500 then 6000 monthly[b]		SC Total		Overall Total	
	Total	Related	Total	Related	Total	Related	Total	Related
眼瞼痙攣	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0
複視	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)	0
眼球突出症	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)	0
眼瞼下垂	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)	0
視神経症	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)	0
羞明	0	0	1 (14.3%)	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)	0
網膜剥離	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0
視力低下	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)
肝胆道系障害	1 (10.0%)	0	0	0	6 (6.5%)	3 (3.2%)	11 (6.2%)	3 (1.7%)
高ビリルビン血症	0	0	0	0	4 (4.3%)	3 (3.2%)	8 (4.5%)	3 (1.7%)
胆嚢炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0
胆石症	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)	0
胆汁うっ滞	1 (10.0%)	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)	0
耳および迷路障害	1 (10.0%)	0	0	0	5 (5.4%)	1 (1.1%)	9 (5.1%)	1 (0.6%)
耳鳴	1 (10.0%)	0	0	0	3 (3.2%)	1 (1.1%)	3 (1.7%)	1 (0.6%)
片耳難聴	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)	0
耳不快感	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0
耳痛	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0
聴力低下	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0
中耳滲出液	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)	0
耳漏	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0
回転性めまい	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0	0	0	4 (4.3%)	1 (1.1%)	9 (5.1%)	1 (0.6%)
基底細胞癌	0	0	0	0	2 (2.2%)	0	3 (1.7%)	0
形質細胞性白血病	0	0	0	0	0	0	2 (1.1%)	0
癌疼痛	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0
悪性黒色腫	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)	0
骨髄異形成症候群	0	0	0	0	1 (1.1%)	1 (1.1%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)
下垂体の良性腫瘍	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0
皮膚乳頭腫	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)	0
皮膚有棘細胞癌	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0
生殖系および乳房障害	0	0	0	0	2 (2.2%)	0	5 (2.8%)	0
勃起不全	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)	0

	Phase 1 SC							
	μg/kg							
	60/300/1500 then 6000[a]		30/90/300/1500 then 6000 monthly[b]		SC Total		Overall Total	
	Total	Related	Total	Related	Total	Related	Total	Related
乳汁漏出症	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0
乳頭痛	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)	0
陰部そう痒症	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0
精巣痛	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)	0
製品の問題	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)	0
医療機器内血栓	0	0	0	0	1 (1.1%)	0	1 (0.6%)	0

Key: TEAE = treatment-emergent adverse event; IV = intravenous; SC = subcutaneous; CRS = cytokine release syndrome
[a] 6000μg/kg (weekly for 2 cycles, then biweekly, and then monthly after 6 cycles).
[b] 6000μg/kg monthly after step-up doses.
Note: IV total includes all IV treatment groups. SC dosing was weekly except 6000μg/kg (weekly for 2 cycles, then biweekly, and then monthly after 6 cycles), 6000μg/kg monthly, and 300mg flat dosing (150mg weekly for 2 cycles, then 300mg biweekly which is only included in the SC and overall total).
Note: Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. Adverse events are coded using MedDRA Version 24.0.
Note: The output includes the diagnosis of CRS; the symptoms of CRS 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 after the last dose of teclistamab or until the start of subsequent anticancer therapy, if earlier.

[TSFAE03PH1PART3OF3.RTF] [JNJ-64007957\MMY1001_P3\DBR_CSR\RE_CSR\PROD\TSFAE03PH1.SAS] 16OCT2021, 14:04

参考文献

Lee DW, Gardner R, Porter DL, et al. Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome. Blood. 2014;124(2):188-95. Erratum in: Blood. 2015;126(8):1048. Dosage error in article text. Erratum in: Blood. 2016;128(11):1533.

Lee DW, Santomasso BD, Locke FL, et al. ASTCT Consensus Grading for Cytokine Release Syndrome and Neurologic Toxicity Associated with Immune Effector Cells. Biol Blood Marrow Transplant. 2019 Apr;25(4):625-638

.

2.7.6.1.2　第 I 相パート及び併合 RP2D 集団の長期フォローアップの結果（クリニカルカットオフ日：2023 年 1 月 4 日，評価資料：5.3.5.2.1-2）

本項には，第 I 相パート及び併合 RP2D 集団の追加解析（クリニカルカットオフ日：2023 年 1 月 4 日）の結果を要約する。

2.7.6.1.2.1　概要

(1) 計画

本項で記載する内容を除き，治験計画は【2.7.6.1.1.1】と同様である。

1) 公表論文（引用論文）

Usmani SZ, Garfall AL, van de Donk NWCJ, et al. Teclistamab, a B-cell maturation antigen×CD3 bispecific antibody, in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (MajesTEC-1): a multicenter, open-label, single-arm, phase 1 study. Lancet. 2021;398(10301):665-674.

Moreau P, Garfall AL, van de Donk NWCJ, et al. Teclistamab in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. N Engl J Med. 2022 Aug 11;387(6):495-505.

2) 治験実施期間

2017 年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者の同意取得日）～2023 年 1 月 4 日（投与間隔の変更後の解析クリニカルカットオフ日），試験継続中

3) 被験者数（解析時）

165 例［第 I 相パートの 1.5 mg/kg QW SC（RP2D）で投与された 40 例，第 II 相パートのコホート A の 125 例）

4) 被験薬，用量及び投与方法

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 QW から Q2W に変更可能とした。

- 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

さらに，治験依頼者の承認を得た場合（第 I 相パート），又は Cycle 12 Day 1 以降に CR 以上の効果が認められ，6 カ月以上 Q2W 投与を受けている場合で治験依頼者の承認を得た場合（第 II 相パート），投与間隔を Q4W に変更可能とした。加えて，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た。

5) 統計手法

クリニカルカットオフ時点での各解析対象集団の例数を以下に示す。

- 全投与解析対象集団：165 例（第 I 相パートの RP2D で投与された 40 例，第 II 相パートのコホート A の 125 例）
- PK 解析対象集団：165 例（第 I 相パートの RP2D で投与された 40 例，第 II 相パートのコホート A の 125 例）
- 免疫原性解析対象集団：151 例（第 I 相パートの RP2D で投与された 40 例，第 II 相パートのコホート A の 111 例）

(2) 結果

1) 被験者の内訳及び曝露

全投与解析対象集団 165 例のうち，クリニカルカットオフまでに投与を中止した被験者は 118 例（71.5%）であり，最も多かった中止理由は，疾患進行（70 例，42.4%）であった。試験を中止した被験者は 90 例（54.5%）であり，中止理由は，死亡（83 例，50.3%）及び同意撤回（7 例，4.2%）であった。全投与解析対象集団 165 例の投与期間の中央値は 9.331（範囲：0.20～33.61）カ月であった。63 例が試験期間に投与間隔を Q2W に変更し，9 例が更に Q4W に変更した。また，クリニカルカットオフ時点で，47 例（28.5%）が投与を継続しており，その大部分である 42 例が Q2W 又は Q4W の投与間隔で投与を受けていた。Step-up 投与を含めた相対用量強度の中央値は 92.889%であった。追跡期間の中央値は 22.801［範囲：0.26（死亡）～33.61］カ月であった。

2) 有効性

有効性の解析には，全投与解析対象集団（165 例）を用いた。

全投与解析対象集団 165 例では，IRC 判定による ORR は 63.0%（104 例，95% CI：55.2%～70.4%）であった。全投与解析対象集団の奏効例 104 例（Q2W 又は Q4W に投与間隔を変更した 63 例を含む）の DOR の中央値は 21.6（95% CI：16.2～評価不能）カ月であった。全投与解析対象集団 165 例における，IRC 判定による最良効果が VGPR 以上の被験者の割合は 59.4%（98 例，95% CI：51.5%～67.0%），CR 以上は 45.5%（75 例，95% CI：37.7%～53.4%）及び sCR は 37.6%（62 例，95% CI：30.2%～45.4%）であった。最良効果までの期間の中央値は 3.96（範囲：1.1～18.7）カ月であった。全投与解析対象集団の追跡期間の中央値は 22.801 カ月であり，IRC 判定による PFS の中央値は 11.3（95% CI：8.8～16.4）カ月，OS の中央値は 21.9（95% CI：15.1～評価不能）カ月であった。

投与間隔を Q2W 又は Q4W に変更した被験者 63 例では，49 例（77.8%）で IRC 判定による疾患進行は認められず，投与間隔の変更後の追跡期間の中央値は 12.649（範囲：0.95～24.71）カ月，DOR は中央値に達しておらず，奏効例が 24 カ月時点で奏効を持続している確率は 68.7%（95% CI：53.6%～79.7%）であった。

3) 安全性

安全性の解析には，全投与解析対象集団（165 例）を用いた。

追跡期間の 22.801 カ月（中央値）において，死因として報告された Grade 5 の有害事象は 25 例（15.2%）に認められ，このうち 18 例は COVID-19 により死亡した。Grade 3 又は 4 の有害事象は 156 例（94.5%）に認められ，投与中止に至った有害事象は 8 例（4.8%）に認められた。第 II 相パートのコホート A の主解析のクリニカルカットオフ日（2021 年 9 月 7 日）以降，同一被験者で Grade 1 の CRS が 2 件発現した。当該被験者は，主解析のクリニカルカットオフ日以前にも CRS が発現していた。また，主解析のクリニカルカットオフ日以降，ICANS の追加の事象は認められなかった。Grade 3 以上の新たな感染症の発現割合は，投与 12 カ月後以降は経時的に低下した。

4) 薬物動態

PK の解析には，PK 解析対象集団（165 例）を用いた。

投与間隔を Q2W に変更した被験者の本薬の血清 C_{trough} 値は，QW の投与を受けた被験者よりも低かったが，血清 C_{trough} の中央値（6.04～9.23 μg/mL）は，MM 患者の骨髄単核細胞を用いた ex vivo 細胞毒性アッセイで特定された EC_{90} 最大値（6.039 μg/mL，n=5）と同程度又は高かった。

5) 免疫原性

免疫原性の解析には，免疫原性解析対象集団（151 例）を用いた。

ADA 陽性と特定された被験者はいなかった。

(3) 結論

第 I 相パートの RP2D で投与された被験者及び第 II 相パートのコホート A の被験者の計 165 例における，主解析以降の長期フォローアップ（中央値：22.801 カ月）では，クリニカルカットオフ時点で 47 例が投与を継続しており，その大部分である 42 例（89.4%）が治験実施計画書に従い Q2W 又は Q4W の投与間隔で投与を受けていた。投与間隔を変更した 63 例のうち 49 例（77.8%）では，投与間隔の変更後も疾患進行は認められなかった。全投与解析対象集団の奏効例（投与間隔を変更した 63 例を含む）での DOR の中央値は，21.6（95% CI：16.2～評価不能）カ月であった。全投与解析対象集団の PFS 及び OS の中央値はそれぞれ 11.3 カ月及び 21.9 カ月であった。安全性プロファイルは主解析で報告されたものと同様であり，高 Grade の新たな感染症は経時的に顕著に低下した。本試験の結果から，奏効は Q2W の投与間隔でも維持され，長期フォローアップでも，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 患者に対する本薬治療の良好なベネフィット・リスクバランスが示された。

2.7.6.1.2.2 有害事象

2023 年 1 月 4 日のクリニカルカットオフ日時点での，全ての有害事象を表 2.7.6.1-5 に示す。治験薬と関連性がある有害事象の SOC 別又は PT 別の集計は実施していない。

表 2.7.6.1-5 全ての有害事象

	RP2D		
	Phase 1	Phase 2 Cohort A	Total
Analysis set: All Treated	40	125	165
Subjects with 1 or more TEAEs	40 (100.0%)	125 (100.0%)	165 (100.0%)
MedDRA system organ class / preferred term			
血液およびリンパ系障害	37 (92.5%)	115 (92.0%)	152 (92.1%)
好中球減少症	30 (75.0%)	88 (70.4%)	118 (71.5%)
貧血	24 (60.0%)	66 (52.8%)	90 (54.5%)
血小板減少症	20 (50.0%)	50 (40.0%)	70 (42.4%)
リンパ球減少症	8 (20.0%)	52 (41.6%)	60 (36.4%)
白血球減少症	17 (42.5%)	16 (12.8%)	33 (20.0%)
発熱性好中球減少症	1 (2.5%)	7 (5.6%)	8 (4.8%)
鉄欠乏性貧血	1 (2.5%)	3 (2.4%)	4 (2.4%)
白血球増加症	0	3 (2.4%)	3 (1.8%)
好酸球増加症	0	2 (1.6%)	2 (1.2%)
過粘稠度症候群	1 (2.5%)	1 (0.8%)	2 (1.2%)
リンパ球増加症	0	2 (1.6%)	2 (1.2%)
小球性貧血	0	2 (1.6%)	2 (1.2%)
低グロブリン血症	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
白赤芽球性貧血	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
リンパ管閉塞	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
好中球増加症	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
血小板増加症	1 (2.5%)	0	1 (0.6%)
一般・全身障害および投与部位の状態	33 (82.5%)	103 (82.4%)	136 (82.4%)
発熱	8 (20.0%)	44 (35.2%)	52 (31.5%)
疲労	17 (42.5%)	31 (24.8%)	48 (29.1%)
注射部位紅斑	15 (37.5%)	28 (22.4%)	43 (26.1%)
末梢性浮腫	6 (15.0%)	16 (12.8%)	22 (13.3%)
無力症	1 (2.5%)	20 (16.0%)	21 (12.7%)
悪寒	3 (7.5%)	11 (8.8%)	14 (8.5%)
注射部位そう痒感	4 (10.0%)	9 (7.2%)	13 (7.9%)
注射部位発疹	3 (7.5%)	8 (6.4%)	11 (6.7%)
全身健康状態悪化	2 (5.0%)	7 (5.6%)	9 (5.5%)
非心臓性胸痛	1 (2.5%)	8 (6.4%)	9 (5.5%)
インフルエンザ様疾患	1 (2.5%)	6 (4.8%)	7 (4.2%)
倦怠感	2 (5.0%)	5 (4.0%)	7 (4.2%)
疼痛	2 (5.0%)	5 (4.0%)	7 (4.2%)
胸痛	1 (2.5%)	5 (4.0%)	6 (3.6%)
歩行障害	0	5 (4.0%)	5 (3.0%)
注射部位炎症	3 (7.5%)	1 (0.8%)	4 (2.4%)
注射部位内出血	0	3 (2.4%)	3 (1.8%)
注射部位腫脹	0	3 (2.4%)	3 (1.8%)

	RP2D		
	Phase 1	Phase 2 Cohort A	Total
顔面浮腫	1 (2.5%)	1 (0.8%)	2 (1.2%)
注射部位浮腫	1 (2.5%)	1 (0.8%)	2 (1.2%)
注射部位反応	0	2 (1.6%)	2 (1.2%)
全身性炎症反応症候群	0	2 (1.6%)	2 (1.2%)
適用部位紅斑	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
カテーテル留置部位紅斑	1 (2.5%)	0	1 (0.6%)
カテーテル留置部位血腫	1 (2.5%)	0	1 (0.6%)
カテーテル留置部位疼痛	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
早期満腹	1 (2.5%)	0	1 (0.6%)
ヘルニア	1 (2.5%)	0	1 (0.6%)
炎症	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
注射部位不快感	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
注射部位血腫	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
注射部位硬結	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
注射部位疼痛	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
医療機器による疼痛	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
多臓器機能不全症候群	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
臓器不全	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
末梢腫脹	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
分泌物分泌	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
顔面腫脹	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
ワクチン接種部位不快感	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
ワクチン接種部位発疹	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
ワクチン接種部位腫脹	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
感染症および寄生虫症	28 (70.0%)	104 (83.2%)	132 (80.0%)
ＣＯＶＩＤ－１９	10 (25.0%)	36 (28.8%)	46 (27.9%)
肺炎	8 (20.0%)	23 (18.4%)	31 (18.8%)
気管支炎	6 (15.0%)	20 (16.0%)	26 (15.8%)
上気道感染	7 (17.5%)	15 (12.0%)	22 (13.3%)
上咽頭炎	6 (15.0%)	15 (12.0%)	21 (12.7%)
副鼻腔炎	5 (12.5%)	14 (11.2%)	19 (11.5%)
尿路感染	3 (7.5%)	8 (6.4%)	11 (6.7%)
蜂巣炎	1 (2.5%)	6 (4.8%)	7 (4.2%)
感染	1 (2.5%)	6 (4.8%)	7 (4.2%)
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	1 (2.5%)	6 (4.8%)	7 (4.2%)
ウイルス性上気道感染	3 (7.5%)	4 (3.2%)	7 (4.2%)
鼻炎	2 (5.0%)	4 (3.2%)	6 (3.6%)
ライノウイルス感染	3 (7.5%)	3 (2.4%)	6 (3.6%)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	0	5 (4.0%)	5 (3.0%)
結膜炎	1 (2.5%)	4 (3.2%)	5 (3.0%)
膀胱炎	0	5 (4.0%)	5 (3.0%)
耳感染	1 (2.5%)	4 (3.2%)	5 (3.0%)
胃腸炎	1 (2.5%)	4 (3.2%)	5 (3.0%)
下気道感染	1 (2.5%)	4 (3.2%)	5 (3.0%)
気道感染	3 (7.5%)	2 (1.6%)	5 (3.0%)
大腸菌性尿路感染	0	4 (3.2%)	4 (2.4%)
口腔ヘルペス	0	4 (3.2%)	4 (2.4%)
中耳炎	1 (2.5%)	3 (2.4%)	4 (2.4%)

	RP2D		
	Phase 1	Phase 2 Cohort A	Total
シュードモナス性肺炎	0	4 (3.2%)	4 (2.4%)
敗血症	2 (5.0%)	2 (1.6%)	4 (2.4%)
アデノウイルス感染	1 (2.5%)	2 (1.6%)	3 (1.8%)
無症候性ＣＯＶＩＤ－１９	1 (2.5%)	2 (1.6%)	3 (1.8%)
大腸菌性膀胱炎	0	3 (2.4%)	3 (1.8%)
帯状疱疹	2 (5.0%)	1 (0.8%)	3 (1.8%)
口腔カンジダ症	1 (2.5%)	2 (1.6%)	3 (1.8%)
口腔真菌感染	0	3 (2.4%)	3 (1.8%)
パルボウイルスＢ１９感染	0	3 (2.4%)	3 (1.8%)
シュードモナス性菌血症	0	3 (2.4%)	3 (1.8%)
シュードモナス性敗血症	0	3 (2.4%)	3 (1.8%)
シュードモナス感染	0	3 (2.4%)	3 (1.8%)
細菌性気道感染	0	3 (2.4%)	3 (1.8%)
細菌性尿路感染	0	3 (2.4%)	3 (1.8%)
アデノウイルス性上気道感染	0	2 (1.6%)	2 (1.2%)
菌血症	1 (2.5%)	1 (0.8%)	2 (1.2%)
ウイルス性気管支炎	0	2 (1.6%)	2 (1.2%)
慢性副鼻腔炎	0	2 (1.6%)	2 (1.2%)
サイトメガロウイルス血症	0	2 (1.6%)	2 (1.2%)
感染性小腸結腸炎	1 (2.5%)	1 (0.8%)	2 (1.2%)
インフルエンザ	0	2 (1.6%)	2 (1.2%)
注射部位蜂巣炎	0	2 (1.6%)	2 (1.2%)
精巣炎	1 (2.5%)	1 (0.8%)	2 (1.2%)
パルボウイルス感染	0	2 (1.6%)	2 (1.2%)
肺炎球菌性肺炎	0	2 (1.6%)	2 (1.2%)
ブドウ球菌性肺炎	0	2 (1.6%)	2 (1.2%)
ウイルス性肺炎	0	2 (1.6%)	2 (1.2%)
ブドウ球菌性菌血症	0	2 (1.6%)	2 (1.2%)
細菌性上気道感染	0	2 (1.6%)	2 (1.2%)
アデノウイルス再活性化	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
アスペルギルス感染	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
無症候性細菌尿	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
ＢＫウイルス感染	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
細菌性下痢	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
細菌性敗血症	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
バルトリン腺膿瘍	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
クレブシエラ膀胱炎	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
サイトメガロウイルス感染再燃	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
医療機器関連菌血症	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
憩室炎	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
蓄膿	1 (2.5%)	0	1 (0.6%)
エンテロバクター性肺炎	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
ウイルス性腸炎	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
丹毒	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
大腸菌性菌血症	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)

	RP2D		
	Phase 1	Phase 2 Cohort A	Total
大腸菌感染	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
眼感染	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
真菌性膀胱炎	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
皮膚真菌感染	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
せつ	1 (2.5%)	0	1 (0.6%)
消化管感染	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
Ｂ型肝炎再活性化	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
膿痂疹	1 (2.5%)	0	1 (0.6%)
感染性心嚢液貯留	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
椎間板炎	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
ウイルス性下気道感染	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
細菌性髄膜炎	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
肺炎球菌性髄膜炎	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
髄膜炎菌性敗血症	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
メタニューモウイルス肺炎	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
モラクセラ感染	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
モルガネラ感染	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
ナイセリア感染	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
好中球減少性敗血症	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
爪真菌症	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
急性中耳炎	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
咽頭炎	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
アデノウイルス性肺炎	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
細菌性肺炎	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
大腸菌性肺炎	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
クレブシエラ菌性肺炎	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
モラクセラ菌性肺炎	1 (2.5%)	0	1 (0.6%)
ＲＳウイルス肺炎	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
レンサ球菌性肺炎	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
進行性多巣性白質脳症	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
歯髄炎	1 (2.5%)	0	1 (0.6%)
ＲＳウイルス感染	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
ウイルス性気道感染	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
皮膚カンジダ	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
皮膚感染	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
ブドウ球菌性膿瘍	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
ストマトコッカス感染	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
歯膿瘍	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
気管炎	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
前庭神経炎	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
ウイルス性鼻炎	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
免疫系障害	29 (72.5%)	94 (75.2%)	123 (74.5%)
サイトカイン放出症候群	28 (70.0%)	91 (72.8%)	119 (72.1%)
低γグロブリン血症	6 (15.0%)	28 (22.4%)	34 (20.6%)
薬物過敏症	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
移植片対宿主病	1 (2.5%)	0	1 (0.6%)
胃腸障害	27 (67.5%)	82 (65.6%)	109 (66.1%)
下痢	17 (42.5%)	39 (31.2%)	56 (33.9%)
悪心	16 (40.0%)	29 (23.2%)	45 (27.3%)

	RP2D		
	Phase 1	Phase 2 Cohort A	Total
便秘	6 (15.0%)	30 (24.0%)	36 (21.8%)
嘔吐	12 (30.0%)	13 (10.4%)	25 (15.2%)
腹痛	2 (5.0%)	8 (6.4%)	10 (6.1%)
口内炎	5 (12.5%)	4 (3.2%)	9 (5.5%)
上腹部痛	4 (10.0%)	3 (2.4%)	7 (4.2%)
消化不良	2 (5.0%)	4 (3.2%)	6 (3.6%)
歯痛	0	5 (4.0%)	5 (3.0%)
鼓腸	2 (5.0%)	2 (1.6%)	4 (2.4%)
胃食道逆流性疾患	1 (2.5%)	3 (2.4%)	4 (2.4%)
嚥下痛	0	4 (3.2%)	4 (2.4%)
腹部不快感	1 (2.5%)	2 (1.6%)	3 (1.8%)
腹部膨満	1 (2.5%)	2 (1.6%)	3 (1.8%)
メレナ	1 (2.5%)	2 (1.6%)	3 (1.8%)
口内乾燥	0	2 (1.6%)	2 (1.2%)
痔核	1 (2.5%)	1 (0.8%)	2 (1.2%)
下部消化管出血	1 (2.5%)	1 (0.8%)	2 (1.2%)
口腔内潰瘍形成	0	2 (1.6%)	2 (1.2%)
口腔内痛	0	2 (1.6%)	2 (1.2%)
直腸出血	1 (2.5%)	1 (0.8%)	2 (1.2%)
歯の障害	0	2 (1.6%)	2 (1.2%)
齲歯	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
食中毒	1 (2.5%)	0	1 (0.6%)
胃潰瘍	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
胃炎	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
胃腸出血	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
歯肉出血	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
歯肉痛	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
腹膜腔出血	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
痔出血	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
口の感覚鈍麻	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
イレウス	1 (2.5%)	0	1 (0.6%)
免疫性腸炎	1 (2.5%)	0	1 (0.6%)
胃排出不全	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
鼠径ヘルニア	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
過敏性腸症候群	1 (2.5%)	0	1 (0.6%)
口唇水疱	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
口唇腫脹	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
口唇潰瘍	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
口腔内出血	1 (2.5%)	0	1 (0.6%)
閉塞性膵炎	1 (2.5%)	0	1 (0.6%)
口腔内不快感	1 (2.5%)	0	1 (0.6%)
ひだ舌	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
直腸脱	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
舌腫脹	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
舌乾燥	1 (2.5%)	0	1 (0.6%)
筋骨格系および結合組織障害	21 (52.5%)	80 (64.0%)	101 (61.2%)
関節痛	8 (20.0%)	34 (27.2%)	42 (25.5%)
背部痛	5 (12.5%)	25 (20.0%)	30 (18.2%)
骨痛	7 (17.5%)	23 (18.4%)	30 (18.2%)

	RP2D		
	Phase 1	Phase 2 Cohort A	Total
四肢痛	5 (12.5%)	17 (13.6%)	22 (13.3%)
筋骨格系胸痛	7 (17.5%)	12 (9.6%)	19 (11.5%)
筋痙縮	5 (12.5%)	11 (8.8%)	16 (9.7%)
筋肉痛	3 (7.5%)	10 (8.0%)	13 (7.9%)
筋力低下	0	7 (5.6%)	7 (4.2%)
頚部痛	1 (2.5%)	5 (4.0%)	6 (3.6%)
顎痛	2 (5.0%)	4 (3.2%)	6 (3.6%)
関節炎	0	2 (1.6%)	2 (1.2%)
骨折痛	0	2 (1.6%)	2 (1.2%)
単径部痛	0	2 (1.6%)	2 (1.2%)
関節可動域低下	2 (5.0%)	0	2 (1.2%)
筋骨格痛	0	2 (1.6%)	2 (1.2%)
変形性関節症	1 (2.5%)	1 (0.8%)	2 (1.2%)
病的骨折	0	2 (1.6%)	2 (1.2%)
肩回旋筋腱板症候群	1 (2.5%)	1 (0.8%)	2 (1.2%)
側腹部痛	1 (2.5%)	0	1 (0.6%)
足変形	1 (2.5%)	0	1 (0.6%)
痛風性関節炎	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
免疫性関節炎	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
関節硬直	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
関節腫脹	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
筋不快感	1 (2.5%)	0	1 (0.6%)
筋固縮	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
骨溶解	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
骨粗鬆症	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
関節周囲炎	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
関節リウマチ	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
脊椎痛	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
滑液嚢腫	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
代謝および栄養障害	19 (47.5%)	78 (62.4%)	97 (58.8%)
低カリウム血症	5 (12.5%)	19 (15.2%)	24 (14.5%)
低リン血症	5 (12.5%)	19 (15.2%)	24 (14.5%)
食欲減退	4 (10.0%)	19 (15.2%)	23 (13.9%)
低マグネシウム血症	4 (10.0%)	18 (14.4%)	22 (13.3%)
高カルシウム血症	4 (10.0%)	16 (12.8%)	20 (12.1%)
高血糖	2 (5.0%)	12 (9.6%)	14 (8.5%)
低ナトリウム血症	1 (2.5%)	12 (9.6%)	13 (7.9%)
低カルシウム血症	2 (5.0%)	10 (8.0%)	12 (7.3%)
高カリウム血症	1 (2.5%)	8 (6.4%)	9 (5.5%)
高尿酸血症	2 (5.0%)	6 (4.8%)	8 (4.8%)
高アミラーゼ血症	1 (2.5%)	5 (4.0%)	6 (3.6%)
脱水	1 (2.5%)	4 (3.2%)	5 (3.0%)
鉄欠乏	1 (2.5%)	4 (3.2%)	5 (3.0%)
水分過負荷	0	4 (3.2%)	4 (2.4%)
低アルブミン血症	0	4 (3.2%)	4 (2.4%)
低血糖	1 (2.5%)	3 (2.4%)	4 (2.4%)
葉酸欠乏	2 (5.0%)	1 (0.8%)	3 (1.8%)
高リン血症	1 (2.5%)	2 (1.6%)	3 (1.8%)
体液貯留	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
高コレステロール血症	1 (2.5%)	0	1 (0.6%)

	RP2D		
	Phase 1	Phase 2 Cohort A	Total
高乳酸血症	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
高脂血症	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
高マグネシウム血症	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
高蛋白血症	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
高トリグリセリド血症	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
栄養障害	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
腫瘍崩壊症候群	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
ビタミンＢ１２欠乏	1 (2.5%)	0	1 (0.6%)
ビタミンD欠乏	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	24 (60.0%)	65 (52.0%)	89 (53.9%)
咳嗽	9 (22.5%)	35 (28.0%)	44 (26.7%)
呼吸困難	6 (15.0%)	12 (9.6%)	18 (10.9%)
低酸素症	2 (5.0%)	16 (12.8%)	18 (10.9%)
口腔咽頭痛	2 (5.0%)	9 (7.2%)	11 (6.7%)
湿性咳嗽	3 (7.5%)	8 (6.4%)	11 (6.7%)
鼻出血	5 (12.5%)	5 (4.0%)	10 (6.1%)
鼻閉	4 (10.0%)	6 (4.8%)	10 (6.1%)
鼻漏	2 (5.0%)	7 (5.6%)	9 (5.5%)
発声障害	1 (2.5%)	4 (3.2%)	5 (3.0%)
胸水	2 (5.0%)	2 (1.6%)	4 (2.4%)
肺塞栓症	2 (5.0%)	2 (1.6%)	4 (2.4%)
労作性呼吸困難	2 (5.0%)	1 (0.8%)	3 (1.8%)
しゃっくり	0	3 (2.4%)	3 (1.8%)
急性呼吸窮迫症候群	0	2 (1.6%)	2 (1.2%)
急性呼吸不全	0	2 (1.6%)	2 (1.2%)
免疫性肺疾患	1 (2.5%)	1 (0.8%)	2 (1.2%)
気胸	0	2 (1.6%)	2 (1.2%)
呼吸窮迫	0	2 (1.6%)	2 (1.2%)
呼吸不全	0	2 (1.6%)	2 (1.2%)
アレルギー性鼻炎	2 (5.0%)	0	2 (1.2%)
くしゃみ	1 (2.5%)	1 (0.8%)	2 (1.2%)
上気道咳症候群	1 (2.5%)	1 (0.8%)	2 (1.2%)
アレルギー性咳嗽	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
喘息	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
喘息クリーゼ	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
無気肺	1 (2.5%)	0	1 (0.6%)
気管支痙攣	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
慢性閉塞性肺疾患	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
肺気腫	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
気管支分泌増加	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
肺障害	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
肺陰影	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
鼻乾燥	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
副鼻腔不快感	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
リバウンド鼻閉	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
低音性連続性ラ音	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
副鼻腔うっ血	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
睡眠時無呼吸症候群	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
咽喉刺激感	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)

	RP2D		
	Phase 1	Phase 2 Cohort A	Total
喘鳴	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
神経系障害	24 (60.0%)	55 (44.0%)	79 (47.9%)
頭痛	12 (30.0%)	28 (22.4%)	40 (24.2%)
浮動性めまい	4 (10.0%)	6 (4.8%)	10 (6.1%)
感覚鈍麻	3 (7.5%)	6 (4.8%)	9 (5.5%)
末梢性感覚ニューロパチー	2 (5.0%)	7 (5.6%)	9 (5.5%)
錯感覚	5 (12.5%)	3 (2.4%)	8 (4.8%)
味覚不全	3 (7.5%)	3 (2.4%)	6 (3.6%)
振戦	2 (5.0%)	3 (2.4%)	5 (3.0%)
免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群	0	4 (3.2%)	4 (2.4%)
嗜眠	1 (2.5%)	3 (2.4%)	4 (2.4%)
失神寸前の状態	3 (7.5%)	1 (0.8%)	4 (2.4%)
坐骨神経痛	1 (2.5%)	2 (1.6%)	3 (1.8%)
傾眠	1 (2.5%)	2 (1.6%)	3 (1.8%)
無嗅覚	0	2 (1.6%)	2 (1.2%)
手根管症候群	1 (2.5%)	1 (0.8%)	2 (1.2%)
脳血管発作	0	2 (1.6%)	2 (1.2%)
腓骨神経麻痺	0	2 (1.6%)	2 (1.2%)
脊髄圧迫	0	2 (1.6%)	2 (1.2%)
一過性脳虚血発作	0	2 (1.6%)	2 (1.2%)
味覚消失	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
中枢神経系血管炎	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
歯車様固縮	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
意識レベルの低下	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
体位性めまい	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
異常感覚	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
ギラン・バレー症候群	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
不全片麻痺	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
運動低下	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
嗅覚減退	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
記憶障害	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
神経痛	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
ヘルペス後神経痛	1 (2.5%)	0	1 (0.6%)
精神運動亢進	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
下肢静止不能症候群	1 (2.5%)	0	1 (0.6%)
鎮静	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
痙攣発作	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
失神	1 (2.5%)	0	1 (0.6%)
視床梗塞	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
第６脳神経麻痺	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
臨床検査	18 (45.0%)	48 (38.4%)	66 (40.0%)
血中アルカリホスファターゼ増加	3 (7.5%)	15 (12.0%)	18 (10.9%)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	3 (7.5%)	13 (10.4%)	16 (9.7%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (7.5%)	12 (9.6%)	15 (9.1%)
体重減少	7 (17.5%)	6 (4.8%)	13 (7.9%)

	RP2D		
	Phase 1	Phase 2 Cohort A	Total
血中クレアチニン増加	4 (10.0%)	7 (5.6%)	11 (6.7%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (5.0%)	8 (6.4%)	10 (6.1%)
リパーゼ増加	2 (5.0%)	8 (6.4%)	10 (6.1%)
Ｃ－反応性蛋白増加	0	6 (4.8%)	6 (3.6%)
体重増加	1 (2.5%)	5 (4.0%)	6 (3.6%)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (2.5%)	4 (3.2%)	5 (3.0%)
形質細胞増加	0	2 (1.6%)	2 (1.2%)
トロポニン増加	0	2 (1.6%)	2 (1.2%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
細菌検査陽性	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
血中重炭酸塩減少	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
血中クレアチン増加	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
血中リン増加	1 (2.5%)	0	1 (0.6%)
血圧上昇	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
体温上昇	1 (2.5%)	0	1 (0.6%)
サイトメガロウイルス検査陽性	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
国際標準比増加	1 (2.5%)	0	1 (0.6%)
平均動脈圧上昇	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
単球数増加	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
トロポニンＩ増加	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
血管障害	12 (30.0%)	41 (32.8%)	53 (32.1%)
高血圧	1 (2.5%)	20 (16.0%)	21 (12.7%)
低血圧	6 (15.0%)	11 (8.8%)	17 (10.3%)
ほてり	2 (5.0%)	3 (2.4%)	5 (3.0%)
深部静脈血栓症	1 (2.5%)	2 (1.6%)	3 (1.8%)
血腫	1 (2.5%)	2 (1.6%)	3 (1.8%)
潮紅	1 (2.5%)	1 (0.8%)	2 (1.2%)
大動脈狭窄	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
動脈炎	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
本態性高血圧症	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
血液量減少性ショック	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
頚静脈血栓症	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
末梢血管塞栓症	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
静脈炎	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
上大静脈閉塞	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
血栓性静脈炎	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
表在性血栓性静脈炎	1 (2.5%)	0	1 (0.6%)
四肢静脈血栓症	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
腎および尿路障害	7 (17.5%)	38 (30.4%)	45 (27.3%)
急性腎障害	3 (7.5%)	11 (8.8%)	14 (8.5%)
排尿困難	2 (5.0%)	5 (4.0%)	7 (4.2%)
腎機能障害	0	7 (5.6%)	7 (4.2%)
血尿	0	6 (4.8%)	6 (3.6%)

	RP2D		
	Phase 1	Phase 2 Cohort A	Total
頻尿	1 (2.5%)	3 (2.4%)	4 (2.4%)
尿閉	0	3 (2.4%)	3 (1.8%)
水腎症	0	2 (1.6%)	2 (1.2%)
腎結石症	0	2 (1.6%)	2 (1.2%)
蛋白尿	2 (5.0%)	0	2 (1.2%)
腎不全	0	2 (1.6%)	2 (1.2%)
慢性腎臓病	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
尿意切迫	1 (2.5%)	0	1 (0.6%)
骨髄腫円柱腎症	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
腎嚢胞	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
排尿躊躇	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
尿失禁	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
尿路痛	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
尿流量減少	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
皮膚および皮下組織障害	13 (32.5%)	30 (24.0%)	43 (26.1%)
寝汗	2 (5.0%)	5 (4.0%)	7 (4.2%)
そう痒症	1 (2.5%)	6 (4.8%)	7 (4.2%)
発疹	2 (5.0%)	4 (3.2%)	6 (3.6%)
光線角化症	1 (2.5%)	3 (2.4%)	4 (2.4%)
多汗症	2 (5.0%)	2 (1.6%)	4 (2.4%)
脱毛症	2 (5.0%)	1 (0.8%)	3 (1.8%)
斑状丘疹状皮疹	0	3 (2.4%)	3 (1.8%)
皮膚乾燥	0	2 (1.6%)	2 (1.2%)
湿疹	1 (2.5%)	1 (0.8%)	2 (1.2%)
そう痒性皮疹	1 (2.5%)	1 (0.8%)	2 (1.2%)
円形脱毛症	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
水疱	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
褥瘡性潰瘍	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
皮膚炎	1 (2.5%)	0	1 (0.6%)
ざ瘡様皮膚炎	1 (2.5%)	0	1 (0.6%)
アレルギー性皮膚炎	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
全身性剥脱性皮膚炎	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
薬疹	1 (2.5%)	0	1 (0.6%)
紅斑	1 (2.5%)	0	1 (0.6%)
毛質異常	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
嵌入爪	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
爪甲脱落症	1 (2.5%)	0	1 (0.6%)
点状出血	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
皮膚障害	1 (2.5%)	0	1 (0.6%)
皮膚病変	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
皮膚病変の炎症	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
精神障害	14 (35.0%)	26 (20.8%)	40 (24.2%)
不眠症	5 (12.5%)	8 (6.4%)	13 (7.9%)
錯乱状態	5 (12.5%)	7 (5.6%)	12 (7.3%)
不安	1 (2.5%)	7 (5.6%)	8 (4.8%)
うつ病	2 (5.0%)	1 (0.8%)	3 (1.8%)
激越	0	2 (1.6%)	2 (1.2%)
譫妄	0	2 (1.6%)	2 (1.2%)
無感情	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
幻覚	1 (2.5%)	0	1 (0.6%)

	RP2D		
	Phase 1	Phase 2 Cohort A	Total
リビドー障害	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
傷害、中毒および処置合併症	8 (20.0%)	27 (21.6%)	35 (21.2%)
転倒	4 (10.0%)	6 (4.8%)	10 (6.1%)
注入に伴う反応	1 (2.5%)	8 (6.4%)	9 (5.5%)
挫傷	1 (2.5%)	5 (4.0%)	6 (3.6%)
処置による疼痛	0	5 (4.0%)	5 (3.0%)
靭帯捻挫	0	3 (2.4%)	3 (1.8%)
肋骨骨折	1 (2.5%)	2 (1.6%)	3 (1.8%)
鎖骨骨折	0	2 (1.6%)	2 (1.2%)
歯牙破折	0	2 (1.6%)	2 (1.2%)
寛骨臼骨折	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
ドレーン留置部位合併症	1 (2.5%)	0	1 (0.6%)
大腿骨頚部骨折	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
大腿骨骨折	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
胃瘻造設不成功	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
上腕骨骨折	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
四肢損傷	1 (2.5%)	0	1 (0.6%)
筋挫傷	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
肩甲骨骨折	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
硬膜下血腫	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
ワクチン接種合併症	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
創傷	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
心臓障害	10 (25.0%)	21 (16.8%)	31 (18.8%)
洞性頻脈	3 (7.5%)	8 (6.4%)	11 (6.7%)
頻脈	2 (5.0%)	2 (1.6%)	4 (2.4%)
狭心症	1 (2.5%)	2 (1.6%)	3 (1.8%)
心停止	0	3 (2.4%)	3 (1.8%)
洞性徐脈	2 (5.0%)	1 (0.8%)	3 (1.8%)
心不全	2 (5.0%)	0	2 (1.2%)
心筋梗塞	0	2 (1.6%)	2 (1.2%)
急性心筋梗塞	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
心房細動	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
心房粗動	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
徐脈	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
うっ血性心不全	1 (2.5%)	0	1 (0.6%)
左室不全	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
心嚢液貯留	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
上室性頻脈	1 (2.5%)	0	1 (0.6%)
眼障害	8 (20.0%)	13 (10.4%)	21 (12.7%)
霧視	1 (2.5%)	4 (3.2%)	5 (3.0%)
複視	1 (2.5%)	2 (1.6%)	3 (1.8%)
白内障	2 (5.0%)	0	2 (1.2%)
一過性黒内障	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
眼瞼炎	1 (2.5%)	0	1 (0.6%)
片側失明	1 (2.5%)	0	1 (0.6%)
結膜出血	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
ドライアイ	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
眼球突出症	1 (2.5%)	0	1 (0.6%)
眼刺激	1 (2.5%)	0	1 (0.6%)

	RP2D		
	Phase 1	Phase 2 Cohort A	Total
眼痛	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
眼瞼機能障害	1 (2.5%)	0	1 (0.6%)
眼瞼下垂	1 (2.5%)	0	1 (0.6%)
眼筋麻痺	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
光視症	1 (2.5%)	0	1 (0.6%)
網膜剥離	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
網膜裂孔	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
硝子体剥離	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
硝子体浮遊物	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
硝子体出血	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	3 (7.5%)	17 (13.6%)	20 (12.1%)
基底細胞癌	1 (2.5%)	4 (3.2%)	5 (3.0%)
前立腺癌	0	2 (1.6%)	2 (1.2%)
脂漏性角化症	0	2 (1.6%)	2 (1.2%)
皮膚有棘細胞癌	1 (2.5%)	1 (0.8%)	2 (1.2%)
ボーエン病	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
脳新生物	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
異形成母斑	1 (2.5%)	0	1 (0.6%)
ケラトアカントーマ	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
軟膜・髄膜骨髄腫症	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
悪性胸水	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
陰茎扁平上皮癌	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
形質細胞性白血病	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
皮膚乳頭腫	1 (2.5%)	0	1 (0.6%)
移行上皮癌	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
腫瘍性閉塞	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
腫瘍疼痛	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
肝胆道系障害	4 (10.0%)	11 (8.8%)	15 (9.1%)
肝細胞融解	0	6 (4.8%)	6 (3.6%)
高ビリルビン血症	3 (7.5%)	3 (2.4%)	6 (3.6%)
胆汁うっ滞	0	2 (1.6%)	2 (1.2%)
急性胆嚢炎	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
胆石症	1 (2.5%)	0	1 (0.6%)
肝不全	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
急性肝炎	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
耳および迷路障害	2 (5.0%)	6 (4.8%)	8 (4.8%)
耳痛	1 (2.5%)	2 (1.6%)	3 (1.8%)
聴力低下	0	2 (1.6%)	2 (1.2%)
回転性めまい	0	2 (1.6%)	2 (1.2%)
難聴	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
片耳難聴	1 (2.5%)	0	1 (0.6%)
鼓膜障害	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
生殖系および乳房障害	2 (5.0%)	4 (3.2%)	6 (3.6%)
亀頭包皮炎	1 (2.5%)	1 (0.8%)	2 (1.2%)
良性前立腺肥大症	1 (2.5%)	1 (0.8%)	2 (1.2%)
勃起不全	1 (2.5%)	0	1 (0.6%)
骨盤痛	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
前立腺炎	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)

	RP2D		
	Phase 1	Phase 2 Cohort A	Total
外陰腟そう痒症	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
内分泌障害	0	3 (2.4%)	3 (1.8%)
副腎機能不全	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
甲状腺機能低下症	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
抗利尿ホルモン不適合分泌	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
製品の問題	1 (2.5%)	0	1 (0.6%)
医療機器内血栓	1 (2.5%)	0	1 (0.6%)

Key: TEAE = treatment-emergent adverse event; RP2D = recommended Phase 2 dose; CRS = cytokine release syndrome; ICANS = immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome
Note: Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. Adverse events are coded using MedDRA Version 24.0.
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.

[tsfae02rp2d.rtf] [jnj-64007957/mmy1001_p3/dbr_biweekly_csr_feb2023/re_biweekly_csr_feb2023/tsfae02rp2d.sas] 10FEB2023, 12:08

2.7.6.1.3　第 I 相パート及び併合 RP2D 集団の長期フォローアップの結果（クリニカルカットオフ日：2023 年 8 月 22 日，評価資料：5.3.5.2.1-3）

本項には，第 I 相パート及び併合 RP2D 集団の最終解析（クリニカルカットオフ日：2023 年 8 月 22 日）の結果を要約する。

2.7.6.1.3.1　概要

(1) 計画

本項で記載する内容を除き，治験計画は【2.7.6.1.2.1】と同様である。

1) 公表論文（引用論文）

Girgis S, Lin SXW, Pillarisetti K, et al. Effects of teclistamab and talquetamab on soluble BCMA levels in patients with relapsed/refractory multiple myeloma. Blood Adv. 2023;7(4):644-648.

Girgis S, Lin SXW, Pillarisetti K, et al. Translational modeling predicts efficacious therapeutic dosing range of teclistamab for multiple myeloma. Target Oncol. 2022;17(4):433-439.

Martin TG, Mateos MV, Nooka A, et al. Detailed overview of incidence and management of cytokine release syndrome observed with teclistamab in the MajesTEC-1 study of patients with relapsed/refractory multiple myeloma. Cancer. 2023;129(13):2035-2046.

Martin TG, Moreau P, Usmani SZ, et al. Teclistamab improves patient-reported symptoms and health-related quality of life in relapsed or refractory multiple myeloma: results from the Phase 2 MajesTEC-1 study. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2023:S2152-2650(23)02171-7.

Miao X, Wu LS, Lin SXW, et al. Population pharmacokinetics and exposure-response with teclistamab in patients with relapsed/refractory multiple myeloma: results from MajesTEC-1. Target Oncol. 2023;18(5):667-684.

Moreau P, Garfall AL, van de Donk NWCJ, et al. Teclistamab in relapsed or refractory multiple myeloma. N Engl J Med. 2022;387(6):495-505.

Moreau P, van de Donk NWCJ, Nahi H, et al. Plain language summary of the MajesTEC-1 study of teclistamab for the treatment of people with relapsed or refractory multiple myeloma. Future Oncol. 2023;19(12):811-818.

Nooka AK, Rodriguez C, Mateos MV, et al. Incidence, timing, and management of infections in patients receiving teclistamab for the treatment of relapsed/refractory multiple myeloma in the MajesTEC-1 study. Cancer. 2023. Published online November 14, 2023. doi:10.1002/cncr.35107

Usmani SZ, Garfall AL, van de Donk NWCJ, et al. Teclistamab, a B-cell maturation antigen×CD3 bispecific antibody, in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (MajesTEC-1): a multicenter, open-label, single-arm, phase 1 study. Lancet. 2021;398(10301):665-674.

2) 治験実施期間

2017 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最初の被験者の同意取得日）～2023 年 8 月 22 日（本解析に含まれるデータの最終観察日），試験継続中

3) 被験者数（解析時）

165 例（第 I 相パートの RP2D で投与された 40 例，第 II 相パートのコホート A の 125 例）

4) 被験薬，用量及び投与方法

治験実施計画書改訂 13（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）以降，第 I 相パートの被験者は，治験依頼者の承認を得た場合に，Q4W からの更なる投与間隔の延長を可能とした。

5) 統計手法

最終解析は，併合 RP2D 集団の最後の被験者の本薬初回投与 2 年後とした。

有効性及び安全性の解析は 2023 年 8 月 22 日のクリニカルカットオフ時点のデータを用い，PK，免疫原性及び薬力学の解析は，2023 年 6 月 7 日のクリニカルカットオフ時点のデータを用いた。

(2) 結果

1) 被験者の内訳及び曝露

全投与解析対象集団 165 例のうち，クリニカルカットオフまでに投与を中止した被験者は 127 例（77.0%）であり，最も多かった中止理由は，疾患進行（75 例，45.5%）であった。試験を中止した被験者は 100 例（60.6%）であり，中止理由は，死亡（93 例，56.4%）及び同意撤回（7 例，4.2%）であった。全投与解析対象集団 165 例の投与期間の中央値は 9.331（範囲：0.20～40.51）カ月であった。65 例が投与間隔を Q2W に変更し，そのうち 29 例は Q4W に，3 例は更に Q8W に変更した。全投与解析対象集団 165 例のうち，本薬を減量した被験者は 1 例（0.6%），投与サイクルを延期した被験者は 105 例（63.6%），投与を延期した被験者は 26 例（15.8%），投与をスキップした被験者は 121 例（73.3%）であった。クリニカルカットオフ時点で，38 例（23.0%）が投与を継続しており，その大部分である 37 例が投与間隔を変更していた。Step-up 投与を含めた相対用量強度の中央値は 92.889%であった。追跡期間の中央値は 30.390［範囲：0.26（死亡）～41.49］カ月であった。

2) 有効性

有効性の解析には，全投与解析対象集団（165 例）を用いた。

クリニカルカットオフ時点で，全投与解析対象集団 165 例では，IRC 判定による ORR は 63.0%（104 例，95% CI：55.2%～70.4%）であった。IRC 判定による最良効果が VGPR 以上の被験者の割合は 59.4%（98 例，95% CI：51.5%～67.0%），CR 以上は 46.1%（76 例，95% CI：38.3%～54.0%）及び sCR は 38.8%（64 例，95% CI：31.3%～46.7%）であった。最良効果までの期間の中

央値は 4.07（範囲：1.1～23.7）カ月であった。MRD の評価が可能であった 56 例のうち，48 例（85.7%，95% CI：73.8%～93.6%）が 10^{-5} の感度閾値での MRD 陰性を達成した。全投与解析対象集団 165 例の追跡期間の中央値は 30.390 カ月であり，IRC 判定による PFS の中央値は 11.4（95% CI：8.8～16.4）カ月，OS の中央値は 22.2（95% CI：15.1～29.9）カ月であった。奏効例 104 例のうち，打ち切りとなった被験者の割合は 47.1%（49 例）で，追跡期間の中央値は 30.554 カ月と十分で，DOR の中央値は 24.0（95% CI：17.0～評価不能）カ月であった。

投与間隔を変更した 65 例では，48 例（73.8%）で IRC 判定による疾患進行は認められず，投与間隔変更後の追跡期間の中央値は 18.661（範囲：2.23～35.06）カ月であった。65 例全例が奏効を示し，奏効例が 30 カ月時点で奏効を持続している確率は，65.1%（95% CI：51.9%～75.5%）であった。

PRO 評価を実施した第 II 相パートのコホート A（125 例）では，症状及び健康関連 QOL において，EORTC-QLQ-C30，EQ-5D-5L 及び PGIS のいずれでも，Cycle 12 までベースラインから全般的な改善が認められた。

3) 安全性

安全性の解析には，全投与解析対象集団（165 例）を用いた。

追跡期間の 30.390 カ月（中央値）において，Grade 5 の有害事象は 35 例（21.2%）に認められ，このうち 26 例では有害事象が死因として報告され（COVID-19 による死亡 18 例を含む），9 例では疾患進行が死因として報告された。本薬と関連性がある Grade 5 の有害事象は 8 例に認められた（COVID-19 が 4 例，肝不全，インフルエンザ，レンサ球菌性肺炎及び進行性多巣性白質脳症が各 1 例）。重篤な有害事象は 114 例（69.1%）に認められ，本薬と関連性がある重篤な有害事象は 55 例（33.3%）に認められた。Grade 3 又は 4 の有害事象は 156 例（94.5%）に認められ，投与中止に至った有害事象は 8 例（4.8%）に認められた（COVID-19 が 2 例，進行性多巣性白質脳症，敗血症，関節痛，多発性関節炎及び脳新生物が各 1 例，ニューモシスチス・イロベチイ肺炎及びアデノウイルス性肺炎が同一被験者 1 例）。CRS は 119 例（72.1%）に認められた。29 日以上の間隔を空けて投与を受けた 61 例のうち，59 例では投与再開時に CRS が認められなかった。残りの 2 例では 29～62 日の間隔を空けた後の投与再開時に CRS が認められた。いずれも反復 step-up 投与を受け，発現した CRS は低 Grade で消失した。このうち 1 例では投与中断中に感染症が認められた。ICANS は 5 例（3.0%，いずれも Grade 1 又は 2）に認められ，神経毒性（本薬と関連性がある神経系有害事象）は 27 例（16.4%，髄膜炎に関連すると報告された Grade 4 の痙攣発作 1 例を除きいずれも Grade 1 又は 2）に認められた。感染症（SOC が「感染症および寄生虫症」に分類される事象）は 130 例（78.8%）に認められ，Grade 3 又は 4 の感染症は 70 例（42.4%），Grade 5 の感染症は 22 例（13.3%）に認められた。Grade 3 以上の新たな感染症の発現割合は，投与開始 12 カ月後以降は経時的に低下した［投与開始後 6 カ月以内：34.5%（57/165 例），6～12 カ月以内：33.3%（33/99 例），12～18 カ月以内：24.5%（18/71 例），18～24 カ月以内：14.0%（8/57 例），24～30 カ月以内：18.2%（8/44 例），30 カ月超：5.9%（1/17 例）］。

4) 薬物動態

PK の解析には，PK 解析対象集団（165 例）を用いた。

投与間隔を Q2W に変更した被験者の本薬の血清 C_{trough} 値は，QW の投与を受けた被験者よりも低かったが，血清 C_{trough} の中央値（6.04～9.78 μg/mL）は，MM 患者の骨髄単核細胞を用いた ex vivo 細胞毒性アッセイで特定された EC_{90} 最大値（6.039 μg/mL，n=5）と同程度又は高かった。

5) 免疫原性

免疫原性の解析には，免疫原性解析対象集団（151 例）を用いた。

ADA 陽性と特定された被験者はいなかった。

6) 薬力学

薬力学の解析には，全投与解析対象集団（165 例）を用いた。

奏効例では sBCMA が経時的に減少する傾向が認められ，非奏効例ではその傾向は認められなかった。

(3) 結論

併合 RP2D 集団の最後の被験者の本薬初回投与 2 年後に実施された本解析は，この集団に対する最終解析として計画され，本解析結果により，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 患者に対する本薬の有効性と安全性が更に特徴付けられた。有効性及び安全性解析の主な解析対象集団は，本薬を RP2D で 1 回以上投与された全投与解析対象集団 165 例とした。この解析対象集団の追跡期間の中央値は 30.390 カ月で，本薬を 24 カ月以上投与された被験者 44 例（26.7%）が含まれた。

最終解析のクリニカルカットオフ時点では，ORR は 63.0%（104 例，95% CI：55.2%～70.4%）であり，引き続き本薬の高い奏効率及び深い奏効が確認された。また，奏効例 104 例（投与間隔を変更した 65 例を含む）での DOR の中央値は，24.0（95% CI：17.0～評価不能）カ月であり，奏効の持続性が示された。PFS の中央値は 11.4 カ月，OS の中央値は 22.2 カ月であった。

安全性プロファイルは主解析で報告されたものと同様であった。高 Grade の新たな感染症の発現は経時的に顕著に低下した。報告された事象は，一般的な治療介入により臨床的に管理可能であった。

本最終解析の結果から，長期フォローアップにおける本薬の良好な有効性及び一貫した安全性プロファイルが示され，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 患者に対する本薬治療の持続的で良好なベネフィット・リスクバランスが示された。

2.7.6.1.3.2 有害事象

2023 年 8 月 22 日のクリニカルカットオフ日時点での，全ての有害事象を表 2.7.6.1-6 に示す。治験薬と関連性がある有害事象の SOC 別又は PT 別の集計は実施していない。

表 2.7.6.1-6 全ての有害事象

	RP2D		
	Phase 1	Phase 2 Cohort A	Total
Analysis set: All Treated	40	125	165
Subjects with 1 or more TEAEs	40 (100.0%)	125 (100.0%)	165 (100.0%)
MedDRA system organ class / preferred term			
血液およびリンパ系障害	37 (92.5%)	115 (92.0%)	152 (92.1%)
好中球減少症	30 (75.0%)	88 (70.4%)	118 (71.5%)
貧血	24 (60.0%)	67 (53.6%)	91 (55.2%)
血小板減少症	19 (47.5%)	50 (40.0%)	69 (41.8%)
リンパ球減少症	8 (20.0%)	52 (41.6%)	60 (36.4%)
白血球減少症	17 (42.5%)	16 (12.8%)	33 (20.0%)
発熱性好中球減少症	1 (2.5%)	7 (5.6%)	8 (4.8%)
鉄欠乏性貧血	1 (2.5%)	4 (3.2%)	5 (3.0%)
白血球増加症	0	3 (2.4%)	3 (1.8%)
好酸球増加症	0	2 (1.6%)	2 (1.2%)
過粘稠度症候群	1 (2.5%)	1 (0.8%)	2 (1.2%)
リンパ球増加症	0	2 (1.6%)	2 (1.2%)
低グロブリン血症	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
白赤芽球性貧血	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
リンパ管閉塞	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
小球性貧血	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
好中球増加症	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
血小板増加症	1 (2.5%)	0	1 (0.6%)
一般・全身障害および投与部位の状態	33 (82.5%)	104 (83.2%)	137 (83.0%)
発熱	8 (20.0%)	43 (34.4%)	51 (30.9%)
疲労	17 (42.5%)	33 (26.4%)	50 (30.3%)
注射部位紅斑	16 (40.0%)	28 (22.4%)	44 (26.7%)
無力症	1 (2.5%)	20 (16.0%)	21 (12.7%)
末梢性浮腫	6 (15.0%)	15 (12.0%)	21 (12.7%)
悪寒	3 (7.5%)	12 (9.6%)	15 (9.1%)
注射部位そう痒感	4 (10.0%)	10 (8.0%)	14 (8.5%)
注射部位発疹	3 (7.5%)	8 (6.4%)	11 (6.7%)
全身健康状態悪化	2 (5.0%)	7 (5.6%)	9 (5.5%)
非心臓性胸痛	1 (2.5%)	8 (6.4%)	9 (5.5%)
インフルエンザ様疾患	1 (2.5%)	7 (5.6%)	8 (4.8%)
倦怠感	2 (5.0%)	6 (4.8%)	8 (4.8%)
疼痛	2 (5.0%)	6 (4.8%)	8 (4.8%)
胸痛	1 (2.5%)	4 (3.2%)	5 (3.0%)
歩行障害	0	5 (4.0%)	5 (3.0%)
注射部位内出血	0	4 (3.2%)	4 (2.4%)
注射部位炎症	3 (7.5%)	1 (0.8%)	4 (2.4%)
注射部位腫脹	0	3 (2.4%)	3 (1.8%)
顔面浮腫	1 (2.5%)	1 (0.8%)	2 (1.2%)
注射部位浮腫	1 (2.5%)	1 (0.8%)	2 (1.2%)
注射部位反応	0	2 (1.6%)	2 (1.2%)
末梢腫脹	0	2 (1.6%)	2 (1.2%)

	RP2D		
	Phase 1	Phase 2 Cohort A	Total
全身性炎症反応症候群	0	2 (1.6%)	2 (1.2%)
投与部位そう痒感	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
投与部位反応	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
適用部位紅斑	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
カテーテル留置部位紅斑	1 (2.5%)	0	1 (0.6%)
カテーテル留置部位血腫	1 (2.5%)	0	1 (0.6%)
カテーテル留置部位疼痛	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
早期満腹	1 (2.5%)	0	1 (0.6%)
ヘルニア	1 (2.5%)	0	1 (0.6%)
炎症	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
注射部位不快感	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
注射部位血腫	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
注射部位硬結	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
注射部位疼痛	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
限局性浮腫	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
医療機器による疼痛	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
多臓器機能不全症候群	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
臓器不全	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
ポリープ	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
分泌物分泌	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
顔面腫脹	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
ワクチン接種部位不快感	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
ワクチン接種部位発疹	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
ワクチン接種部位腫脹	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
感染症および寄生虫症	28 (70.0%)	102 (81.6%)	130 (78.8%)
ＣＯＶＩＤ－１９	10 (25.0%)	38 (30.4%)	48 (29.1%)
肺炎	8 (20.0%)	24 (19.2%)	32 (19.4%)
気管支炎	6 (15.0%)	19 (15.2%)	25 (15.2%)
上気道感染	7 (17.5%)	16 (12.8%)	23 (13.9%)
上咽頭炎	6 (15.0%)	16 (12.8%)	22 (13.3%)
副鼻腔炎	6 (15.0%)	14 (11.2%)	20 (12.1%)
尿路感染	3 (7.5%)	8 (6.4%)	11 (6.7%)
ウイルス性上気道感染	3 (7.5%)	7 (5.6%)	10 (6.1%)
蜂巣炎	1 (2.5%)	7 (5.6%)	8 (4.8%)
胃腸炎	1 (2.5%)	6 (4.8%)	7 (4.2%)
感染	1 (2.5%)	6 (4.8%)	7 (4.2%)
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	1 (2.5%)	6 (4.8%)	7 (4.2%)
鼻炎	2 (5.0%)	5 (4.0%)	7 (4.2%)
ライノウイルス感染	3 (7.5%)	4 (3.2%)	7 (4.2%)
結膜炎	1 (2.5%)	5 (4.0%)	6 (3.6%)
気道感染	4 (10.0%)	2 (1.6%)	6 (3.6%)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	0	5 (4.0%)	5 (3.0%)
膀胱炎	0	5 (4.0%)	5 (3.0%)
耳感染	1 (2.5%)	4 (3.2%)	5 (3.0%)
大腸菌性尿路感染	0	5 (4.0%)	5 (3.0%)
帯状疱疹	2 (5.0%)	3 (2.4%)	5 (3.0%)
下気道感染	1 (2.5%)	4 (3.2%)	5 (3.0%)
中耳炎	1 (2.5%)	4 (3.2%)	5 (3.0%)

	RP2D		
	Phase 1	Phase 2 Cohort A	Total
シュードモナス性肺炎	0	5 (4.0%)	5 (3.0%)
口腔ヘルペス	0	4 (3.2%)	4 (2.4%)
敗血症	2 (5.0%)	2 (1.6%)	4 (2.4%)
アデノウイルス感染	1 (2.5%)	2 (1.6%)	3 (1.8%)
無症候性ＣＯＶＩＤ－１９	1 (2.5%)	2 (1.6%)	3 (1.8%)
ウイルス性気管支炎	0	3 (2.4%)	3 (1.8%)
大腸菌性膀胱炎	0	3 (2.4%)	3 (1.8%)
インフルエンザ	0	3 (2.4%)	3 (1.8%)
口腔カンジダ症	1 (2.5%)	2 (1.6%)	3 (1.8%)
口腔真菌感染	0	3 (2.4%)	3 (1.8%)
パルボウイルスＢ１９感染	0	3 (2.4%)	3 (1.8%)
シュードモナス性菌血症	0	3 (2.4%)	3 (1.8%)
シュードモナス性敗血症	0	3 (2.4%)	3 (1.8%)
シュードモナス感染	0	3 (2.4%)	3 (1.8%)
細菌性気道感染	0	3 (2.4%)	3 (1.8%)
細菌性尿路感染	0	3 (2.4%)	3 (1.8%)
アデノウイルス性上気道感染	0	2 (1.6%)	2 (1.2%)
菌血症	1 (2.5%)	1 (0.8%)	2 (1.2%)
慢性副鼻腔炎	0	2 (1.6%)	2 (1.2%)
サイトメガロウイルス血症	0	2 (1.6%)	2 (1.2%)
感染性小腸結腸炎	1 (2.5%)	1 (0.8%)	2 (1.2%)
注射部位蜂巣炎	0	2 (1.6%)	2 (1.2%)
精巣炎	1 (2.5%)	1 (0.8%)	2 (1.2%)
パルボウイルス感染	0	2 (1.6%)	2 (1.2%)
クレブシエラ菌性肺炎	0	2 (1.6%)	2 (1.2%)
肺炎球菌性肺炎	0	2 (1.6%)	2 (1.2%)
ブドウ球菌性肺炎	0	2 (1.6%)	2 (1.2%)
ウイルス性肺炎	0	2 (1.6%)	2 (1.2%)
ＲＳウイルス感染	0	2 (1.6%)	2 (1.2%)
ウイルス性気道感染	0	2 (1.6%)	2 (1.2%)
ブドウ球菌性菌血症	0	2 (1.6%)	2 (1.2%)
細菌性上気道感染	0	2 (1.6%)	2 (1.2%)
アデノウイルス再活性化	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
アスペルギルス感染	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
無症候性細菌尿	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
ＢＫウイルス感染	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
細菌性下痢	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
細菌性敗血症	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
バルトリン腺膿瘍	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
カンピロバクター感染	1 (2.5%)	0	1 (0.6%)
クレブシエラ膀胱炎	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
サイトメガロウイルス感染再燃	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
医療機器関連菌血症	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
憩室炎	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
蓄膿	1 (2.5%)	0	1 (0.6%)

	RP2D		
	Phase 1	Phase 2 Cohort A	Total
エンテロバクター性肺炎	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
ウイルス性腸炎	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
丹毒	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
大腸菌性菌血症	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
大腸菌感染	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
眼感染	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
真菌性膀胱炎	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
真菌感染	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
皮膚真菌感染	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
せつ	1 (2.5%)	0	1 (0.6%)
ノロウイルス性胃腸炎	1 (2.5%)	0	1 (0.6%)
サポウイルス性胃腸炎	1 (2.5%)	0	1 (0.6%)
消化管感染	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
Ｂ型肝炎再活性化	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
ヘルペスウイルス感染	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
膿痂疹	1 (2.5%)	0	1 (0.6%)
感染性心嚢液貯留	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
椎間板炎	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
ウイルス性下気道感染	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
細菌性髄膜炎	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
肺炎球菌性髄膜炎	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
髄膜炎菌性敗血症	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
メタニューモウイルス肺炎	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
モラクセラ感染	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
モルガネラ感染	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
ナイセリア感染	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
好中球減少性敗血症	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
爪真菌症	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
急性中耳炎	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
咽頭炎	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
アデノウイルス性肺炎	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
細菌性肺炎	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
大腸菌性肺炎	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
モラクセラ菌性肺炎	1 (2.5%)	0	1 (0.6%)
ＲＳウイルス肺炎	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
レンサ球菌性肺炎	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
進行性多巣性白質脳症	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
歯髄炎	1 (2.5%)	0	1 (0.6%)
皮膚カンジダ	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
皮膚感染	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
ブドウ球菌性膿瘍	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
ストマトコッカス感染	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
歯膿瘍	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
歯感染	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
気管炎	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
前庭神経炎	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
ウイルス性鼻炎	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
免疫系障害	29 (72.5%)	94 (75.2%)	123 (74.5%)
サイトカイン放出症候群	28 (70.0%)	91 (72.8%)	119 (72.1%)

	RP2D		
	Phase 1	Phase 2 Cohort A	Total
低γグロブリン血症	6 (15.0%)	30 (24.0%)	36 (21.8%)
アナフィラキシー反応	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
薬物過敏症	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
移植片対宿主病	1 (2.5%)	0	1 (0.6%)
血球貪食性リンパ組織球症	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
季節性アレルギー	1 (2.5%)	0	1 (0.6%)
胃腸障害	27 (67.5%)	84 (67.2%)	111 (67.3%)
下痢	17 (42.5%)	40 (32.0%)	57 (34.5%)
悪心	16 (40.0%)	29 (23.2%)	45 (27.3%)
便秘	6 (15.0%)	31 (24.8%)	37 (22.4%)
嘔吐	12 (30.0%)	13 (10.4%)	25 (15.2%)
腹痛	2 (5.0%)	9 (7.2%)	11 (6.7%)
口内炎	5 (12.5%)	4 (3.2%)	9 (5.5%)
上腹部痛	4 (10.0%)	3 (2.4%)	7 (4.2%)
消化不良	2 (5.0%)	4 (3.2%)	6 (3.6%)
鼓腸	3 (7.5%)	2 (1.6%)	5 (3.0%)
歯痛	0	5 (4.0%)	5 (3.0%)
胃食道逆流性疾患	1 (2.5%)	3 (2.4%)	4 (2.4%)
嚥下痛	0	4 (3.2%)	4 (2.4%)
腹部不快感	1 (2.5%)	2 (1.6%)	3 (1.8%)
腹部膨満	1 (2.5%)	2 (1.6%)	3 (1.8%)
メレナ	1 (2.5%)	2 (1.6%)	3 (1.8%)
口腔内潰瘍形成	1 (2.5%)	2 (1.6%)	3 (1.8%)
口内乾燥	0	2 (1.6%)	2 (1.2%)
痔核	1 (2.5%)	1 (0.8%)	2 (1.2%)
下部消化管出血	1 (2.5%)	1 (0.8%)	2 (1.2%)
口腔内痛	0	2 (1.6%)	2 (1.2%)
直腸出血	1 (2.5%)	1 (0.8%)	2 (1.2%)
歯の障害	0	2 (1.6%)	2 (1.2%)
顕微鏡的大腸炎	1 (2.5%)	0	1 (0.6%)
齲歯	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
食中毒	1 (2.5%)	0	1 (0.6%)
胃潰瘍	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
胃炎	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
胃腸出血	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
歯肉出血	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
歯肉痛	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
血便排泄	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
腹膜腔出血	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
痔出血	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
口の感覚鈍麻	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
イレウス	1 (2.5%)	0	1 (0.6%)
免疫性腸炎	1 (2.5%)	0	1 (0.6%)
胃排出不全	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
鼠径ヘルニア	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
過敏性腸症候群	1 (2.5%)	0	1 (0.6%)
口唇水疱	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
口唇腫脹	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
口唇潰瘍	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)

	RP2D		
	Phase 1	Phase 2 Cohort A	Total
口腔内出血	1 (2.5%)	0	1 (0.6%)
閉塞性膵炎	1 (2.5%)	0	1 (0.6%)
口腔内不快感	1 (2.5%)	0	1 (0.6%)
ひだ舌	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
直腸脱	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
舌腫脹	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
舌乾燥	1 (2.5%)	0	1 (0.6%)
筋骨格系および結合組織障害	22 (55.0%)	82 (65.6%)	104 (63.0%)
関節痛	8 (20.0%)	34 (27.2%)	42 (25.5%)
背部痛	5 (12.5%)	28 (22.4%)	33 (20.0%)
骨痛	7 (17.5%)	23 (18.4%)	30 (18.2%)
四肢痛	5 (12.5%)	19 (15.2%)	24 (14.5%)
筋骨格系胸痛	7 (17.5%)	13 (10.4%)	20 (12.1%)
筋痙縮	6 (15.0%)	11 (8.8%)	17 (10.3%)
筋肉痛	3 (7.5%)	10 (8.0%)	13 (7.9%)
筋力低下	0	7 (5.6%)	7 (4.2%)
頚部痛	1 (2.5%)	6 (4.8%)	7 (4.2%)
顎痛	2 (5.0%)	4 (3.2%)	6 (3.6%)
骨折痛	0	2 (1.6%)	2 (1.2%)
単径部痛	0	2 (1.6%)	2 (1.2%)
関節可動域低下	2 (5.0%)	0	2 (1.2%)
筋骨格痛	0	2 (1.6%)	2 (1.2%)
変形性関節症	1 (2.5%)	1 (0.8%)	2 (1.2%)
病的骨折	0	2 (1.6%)	2 (1.2%)
肩回旋筋腱板症候群	1 (2.5%)	1 (0.8%)	2 (1.2%)
関節炎	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
滑液包炎	1 (2.5%)	0	1 (0.6%)
側腹部痛	1 (2.5%)	0	1 (0.6%)
足変形	1 (2.5%)	0	1 (0.6%)
痛風性関節炎	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
免疫性関節炎	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
関節硬直	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
関節腫脹	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
筋不快感	1 (2.5%)	0	1 (0.6%)
筋固縮	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
骨溶解	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
顎骨壊死	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
骨粗鬆症	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
関節周囲炎	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
多発性関節炎	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
関節リウマチ	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
脊椎痛	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
滑液嚢腫	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
滑膜炎	1 (2.5%)	0	1 (0.6%)
顎関節症候群	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
代謝および栄養障害	20 (50.0%)	79 (63.2%)	99 (60.0%)
低カリウム血症	6 (15.0%)	19 (15.2%)	25 (15.2%)
低リン血症	5 (12.5%)	19 (15.2%)	24 (14.5%)
食欲減退	4 (10.0%)	19 (15.2%)	23 (13.9%)

	RP2D		
	Phase 1	Phase 2 Cohort A	Total
低マグネシウム血症	4 (10.0%)	18 (14.4%)	22 (13.3%)
高カルシウム血症	4 (10.0%)	16 (12.8%)	20 (12.1%)
高血糖	2 (5.0%)	12 (9.6%)	14 (8.5%)
低ナトリウム血症	1 (2.5%)	12 (9.6%)	13 (7.9%)
低カルシウム血症	2 (5.0%)	10 (8.0%)	12 (7.3%)
高カリウム血症	1 (2.5%)	8 (6.4%)	9 (5.5%)
高尿酸血症	2 (5.0%)	6 (4.8%)	8 (4.8%)
高アミラーゼ血症	1 (2.5%)	5 (4.0%)	6 (3.6%)
鉄欠乏	1 (2.5%)	5 (4.0%)	6 (3.6%)
脱水	1 (2.5%)	4 (3.2%)	5 (3.0%)
水分過負荷	0	4 (3.2%)	4 (2.4%)
低アルブミン血症	0	4 (3.2%)	4 (2.4%)
低血糖	1 (2.5%)	3 (2.4%)	4 (2.4%)
葉酸欠乏	2 (5.0%)	1 (0.8%)	3 (1.8%)
高リン血症	1 (2.5%)	2 (1.6%)	3 (1.8%)
ビタミンD欠乏	0	2 (1.6%)	2 (1.2%)
脂質異常症	1 (2.5%)	0	1 (0.6%)
体液貯留	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
高コレステロール血症	1 (2.5%)	0	1 (0.6%)
高乳酸血症	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
高脂血症	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
高マグネシウム血症	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
高蛋白血症	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
高トリグリセリド血症	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
栄養障害	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
腫瘍崩壊症候群	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
ビタミンＢ１２欠乏	1 (2.5%)	0	1 (0.6%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	24 (60.0%)	67 (53.6%)	91 (55.2%)
咳嗽	11 (27.5%)	35 (28.0%)	46 (27.9%)
呼吸困難	6 (15.0%)	12 (9.6%)	18 (10.9%)
低酸素症	2 (5.0%)	16 (12.8%)	18 (10.9%)
口腔咽頭痛	2 (5.0%)	11 (8.8%)	13 (7.9%)
湿性咳嗽	3 (7.5%)	9 (7.2%)	12 (7.3%)
鼻閉	4 (10.0%)	7 (5.6%)	11 (6.7%)
鼻出血	5 (12.5%)	5 (4.0%)	10 (6.1%)
鼻漏	3 (7.5%)	7 (5.6%)	10 (6.1%)
発声障害	1 (2.5%)	5 (4.0%)	6 (3.6%)
肺塞栓症	2 (5.0%)	3 (2.4%)	5 (3.0%)
胸水	2 (5.0%)	2 (1.6%)	4 (2.4%)
労作性呼吸困難	2 (5.0%)	1 (0.8%)	3 (1.8%)
しゃっくり	0	3 (2.4%)	3 (1.8%)
副鼻腔うっ血	1 (2.5%)	2 (1.6%)	3 (1.8%)
急性呼吸窮迫症候群	0	2 (1.6%)	2 (1.2%)
急性呼吸不全	0	2 (1.6%)	2 (1.2%)
無気肺	1 (2.5%)	1 (0.8%)	2 (1.2%)
免疫性肺疾患	1 (2.5%)	1 (0.8%)	2 (1.2%)
気胸	0	2 (1.6%)	2 (1.2%)
呼吸窮迫	0	2 (1.6%)	2 (1.2%)
アレルギー性鼻炎	2 (5.0%)	0	2 (1.2%)

	RP2D		
	Phase 1	Phase 2 Cohort A	Total
くしゃみ	1 (2.5%)	1 (0.8%)	2 (1.2%)
上気道咳症候群	1 (2.5%)	1 (0.8%)	2 (1.2%)
アレルギー性咳嗽	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
喘息	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
喘息クリーゼ	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
気管支反応性亢進	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
気管支拡張症	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
気管支痙攣	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
カタル	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
慢性閉塞性肺疾患	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
肺気腫	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
気管支分泌増加	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
肺障害	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
肺陰影	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
鼻乾燥	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
副鼻腔不快感	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
リバウンド鼻閉	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
呼吸不全	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
気道うっ血	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
低音性連続性ラ音	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
睡眠時無呼吸症候群	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
咽喉刺激感	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
喘鳴	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
神経系障害	24 (60.0%)	55 (44.0%)	79 (47.9%)
頭痛	12 (30.0%)	28 (22.4%)	40 (24.2%)
浮動性めまい	4 (10.0%)	7 (5.6%)	11 (6.7%)
感覚鈍麻	3 (7.5%)	6 (4.8%)	9 (5.5%)
錯感覚	5 (12.5%)	4 (3.2%)	9 (5.5%)
末梢性感覚ニューロパチー	2 (5.0%)	7 (5.6%)	9 (5.5%)
味覚不全	3 (7.5%)	3 (2.4%)	6 (3.6%)
振戦	2 (5.0%)	3 (2.4%)	5 (3.0%)
免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群	0	4 (3.2%)	4 (2.4%)
嗜眠	1 (2.5%)	3 (2.4%)	4 (2.4%)
失神寸前の状態	3 (7.5%)	1 (0.8%)	4 (2.4%)
坐骨神経痛	1 (2.5%)	2 (1.6%)	3 (1.8%)
傾眠	1 (2.5%)	2 (1.6%)	3 (1.8%)
無嗅覚	0	2 (1.6%)	2 (1.2%)
手根管症候群	1 (2.5%)	1 (0.8%)	2 (1.2%)
脳血管発作	0	2 (1.6%)	2 (1.2%)
腓骨神経麻痺	0	2 (1.6%)	2 (1.2%)
脊髄圧迫	0	2 (1.6%)	2 (1.2%)
一過性脳虚血発作	0	2 (1.6%)	2 (1.2%)
味覚消失	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
中枢神経系血管炎	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
歯車様固縮	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
意識レベルの低下	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
体位性めまい	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
異常感覚	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)

	RP2D		
	Phase 1	Phase 2 Cohort A	Total
ギラン・バレー症候群	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
不全片麻痺	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
運動低下	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
嗅覚減退	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
記憶障害	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
神経痛	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
ヘルペス後神経痛	1 (2.5%)	0	1 (0.6%)
精神運動亢進	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
下肢静止不能症候群	1 (2.5%)	0	1 (0.6%)
鎮静	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
痙攣発作	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
失神	1 (2.5%)	0	1 (0.6%)
視床梗塞	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
第６脳神経麻痺	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
臨床検査	18 (45.0%)	50 (40.0%)	68 (41.2%)
血中アルカリホスファターゼ増加	3 (7.5%)	15 (12.0%)	18 (10.9%)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	3 (7.5%)	13 (10.4%)	16 (9.7%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (7.5%)	12 (9.6%)	15 (9.1%)
体重減少	7 (17.5%)	6 (4.8%)	13 (7.9%)
リパーゼ増加	2 (5.0%)	10 (8.0%)	12 (7.3%)
血中クレアチニン増加	4 (10.0%)	7 (5.6%)	11 (6.7%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (5.0%)	8 (6.4%)	10 (6.1%)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (2.5%)	5 (4.0%)	6 (3.6%)
Ｃ－反応性蛋白増加	0	6 (4.8%)	6 (3.6%)
体重増加	1 (2.5%)	5 (4.0%)	6 (3.6%)
形質細胞増加	0	2 (1.6%)	2 (1.2%)
トロポニン増加	0	2 (1.6%)	2 (1.2%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
細菌検査陽性	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
血中重炭酸塩減少	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
血中クレアチン増加	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
血中リン増加	1 (2.5%)	0	1 (0.6%)
血圧上昇	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
体温上昇	1 (2.5%)	0	1 (0.6%)
サイトメガロウイルス検査陽性	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
国際標準比増加	1 (2.5%)	0	1 (0.6%)
平均動脈圧上昇	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
単球数増加	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
トロポニンＩ増加	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
血管障害	12 (30.0%)	41 (32.8%)	53 (32.1%)

	RP2D		
	Phase 1	Phase 2 Cohort A	Total
高血圧	1 (2.5%)	20 (16.0%)	21 (12.7%)
低血圧	7 (17.5%)	11 (8.8%)	18 (10.9%)
ほてり	2 (5.0%)	3 (2.4%)	5 (3.0%)
深部静脈血栓症	1 (2.5%)	2 (1.6%)	3 (1.8%)
血腫	1 (2.5%)	2 (1.6%)	3 (1.8%)
潮紅	1 (2.5%)	1 (0.8%)	2 (1.2%)
大動脈狭窄	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
動脈炎	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
本態性高血圧症	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
血液量減少性ショック	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
頚静脈血栓症	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
末梢血管塞栓症	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
静脈炎	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
上大静脈閉塞	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
血栓性静脈炎	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
表在性血栓性静脈炎	1 (2.5%)	0	1 (0.6%)
四肢静脈血栓症	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
皮膚および皮下組織障害	13 (32.5%)	35 (28.0%)	48 (29.1%)
発疹	3 (7.5%)	7 (5.6%)	10 (6.1%)
寝汗	2 (5.0%)	6 (4.8%)	8 (4.8%)
そう痒症	1 (2.5%)	7 (5.6%)	8 (4.8%)
光線角化症	2 (5.0%)	3 (2.4%)	5 (3.0%)
多汗症	2 (5.0%)	2 (1.6%)	4 (2.4%)
脱毛症	2 (5.0%)	1 (0.8%)	3 (1.8%)
皮膚乾燥	0	3 (2.4%)	3 (1.8%)
斑状丘疹状皮疹	0	3 (2.4%)	3 (1.8%)
湿疹	1 (2.5%)	1 (0.8%)	2 (1.2%)
そう痒性皮疹	1 (2.5%)	1 (0.8%)	2 (1.2%)
円形脱毛症	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
水疱	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
褥瘡性潰瘍	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
皮膚炎	1 (2.5%)	0	1 (0.6%)
ざ瘡様皮膚炎	1 (2.5%)	0	1 (0.6%)
アレルギー性皮膚炎	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
全身性剥脱性皮膚炎	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
薬疹	1 (2.5%)	0	1 (0.6%)
紅斑	1 (2.5%)	0	1 (0.6%)
毛質異常	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
嵌入爪	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
爪甲脱落症	1 (2.5%)	0	1 (0.6%)
点状出血	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
脂漏性皮膚炎	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
皮膚障害	1 (2.5%)	0	1 (0.6%)
皮膚剥脱	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
皮膚病変	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
皮膚病変の炎症	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
腎および尿路障害	7 (17.5%)	37 (29.6%)	44 (26.7%)
急性腎障害	3 (7.5%)	12 (9.6%)	15 (9.1%)
排尿困難	2 (5.0%)	5 (4.0%)	7 (4.2%)
血尿	0	6 (4.8%)	6 (3.6%)

	RP2D		
	Phase 1	Phase 2 Cohort A	Total
腎機能障害	0	6 (4.8%)	6 (3.6%)
頻尿	1 (2.5%)	3 (2.4%)	4 (2.4%)
尿閉	0	3 (2.4%)	3 (1.8%)
水腎症	0	2 (1.6%)	2 (1.2%)
腎結石症	0	2 (1.6%)	2 (1.2%)
蛋白尿	2 (5.0%)	0	2 (1.2%)
腎不全	0	2 (1.6%)	2 (1.2%)
慢性腎臓病	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
尿意切迫	1 (2.5%)	0	1 (0.6%)
骨髄腫円柱腎症	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
腎嚢胞	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
排尿躊躇	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
尿失禁	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
尿路痛	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
尿流量減少	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
尿臭異常	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
精神障害	14 (35.0%)	26 (20.8%)	40 (24.2%)
不眠症	5 (12.5%)	8 (6.4%)	13 (7.9%)
錯乱状態	5 (12.5%)	7 (5.6%)	12 (7.3%)
不安	1 (2.5%)	7 (5.6%)	8 (4.8%)
うつ病	2 (5.0%)	1 (0.8%)	3 (1.8%)
激越	0	2 (1.6%)	2 (1.2%)
譫妄	0	2 (1.6%)	2 (1.2%)
無感情	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
幻覚	1 (2.5%)	0	1 (0.6%)
リビドー障害	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
傷害、中毒および処置合併症	11 (27.5%)	28 (22.4%)	39 (23.6%)
転倒	4 (10.0%)	6 (4.8%)	10 (6.1%)
注入に伴う反応	1 (2.5%)	8 (6.4%)	9 (5.5%)
挫傷	1 (2.5%)	6 (4.8%)	7 (4.2%)
処置による疼痛	0	5 (4.0%)	5 (3.0%)
靭帯捻挫	0	3 (2.4%)	3 (1.8%)
肋骨骨折	1 (2.5%)	2 (1.6%)	3 (1.8%)
鎖骨骨折	0	2 (1.6%)	2 (1.2%)
歯牙破折	0	2 (1.6%)	2 (1.2%)
寛骨臼骨折	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
ドレーン留置部位合併症	1 (2.5%)	0	1 (0.6%)
顔面損傷	1 (2.5%)	0	1 (0.6%)
大腿骨頚部骨折	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
大腿骨骨折	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
胃瘻造設不成功	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
上腕骨骨折	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
四肢損傷	1 (2.5%)	0	1 (0.6%)
筋挫傷	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
外傷後疼痛	1 (2.5%)	0	1 (0.6%)
肩甲骨骨折	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
皮膚創傷	1 (2.5%)	0	1 (0.6%)
硬膜下血腫	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
腱損傷	1 (2.5%)	0	1 (0.6%)

	RP2D		
	Phase 1	Phase 2 Cohort A	Total
ワクチン接種合併症	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
血管確保部位血栓	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
創傷	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
心臓障害	10 (25.0%)	21 (16.8%)	31 (18.8%)
洞性頻脈	3 (7.5%)	9 (7.2%)	12 (7.3%)
狭心症	1 (2.5%)	2 (1.6%)	3 (1.8%)
心停止	0	3 (2.4%)	3 (1.8%)
洞性徐脈	2 (5.0%)	1 (0.8%)	3 (1.8%)
頻脈	2 (5.0%)	1 (0.8%)	3 (1.8%)
心不全	2 (5.0%)	0	2 (1.2%)
心筋梗塞	0	2 (1.6%)	2 (1.2%)
急性心筋梗塞	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
心房細動	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
心房粗動	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
徐脈	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
うっ血性心不全	1 (2.5%)	0	1 (0.6%)
左室不全	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
心嚢液貯留	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
上室性頻脈	1 (2.5%)	0	1 (0.6%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	4 (10.0%)	19 (15.2%)	23 (13.9%)
基底細胞癌	1 (2.5%)	4 (3.2%)	5 (3.0%)
扁平上皮癌	2 (5.0%)	1 (0.8%)	3 (1.8%)
皮膚有棘細胞癌	2 (5.0%)	1 (0.8%)	3 (1.8%)
前立腺癌	0	2 (1.6%)	2 (1.2%)
脂漏性角化症	0	2 (1.6%)	2 (1.2%)
皮膚乳頭腫	1 (2.5%)	1 (0.8%)	2 (1.2%)
ボーエン病	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
脳新生物	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
異形成母斑	1 (2.5%)	0	1 (0.6%)
ケラトアカントーマ	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
軟膜・髄膜骨髄腫症	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
悪性胸水	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
髄膜腫	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
陰茎扁平上皮癌	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
形質細胞性白血病	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
移行上皮癌	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
腫瘍性閉塞	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
腫瘍疼痛	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
眼障害	8 (20.0%)	14 (11.2%)	22 (13.3%)
霧視	1 (2.5%)	6 (4.8%)	7 (4.2%)
複視	1 (2.5%)	3 (2.4%)	4 (2.4%)
白内障	2 (5.0%)	0	2 (1.2%)
眼球突出症	1 (2.5%)	1 (0.8%)	2 (1.2%)
眼痛	0	2 (1.6%)	2 (1.2%)
一過性黒内障	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
眼瞼炎	1 (2.5%)	0	1 (0.6%)
片側失明	1 (2.5%)	0	1 (0.6%)
結膜出血	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)

	RP2D		
	Phase 1	Phase 2 Cohort A	Total
ドライアイ	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
眼刺激	1 (2.5%)	0	1 (0.6%)
眼瞼機能障害	1 (2.5%)	0	1 (0.6%)
眼瞼下垂	1 (2.5%)	0	1 (0.6%)
眼筋麻痺	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
光視症	1 (2.5%)	0	1 (0.6%)
網膜剥離	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
網膜裂孔	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
硝子体剥離	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
硝子体浮遊物	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
硝子体出血	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
肝胆道系障害	4 (10.0%)	11 (8.8%)	15 (9.1%)
肝細胞融解	0	6 (4.8%)	6 (3.6%)
高ビリルビン血症	3 (7.5%)	3 (2.4%)	6 (3.6%)
胆汁うっ滞	0	2 (1.6%)	2 (1.2%)
急性胆嚢炎	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
胆石症	1 (2.5%)	0	1 (0.6%)
肝不全	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
急性肝炎	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
生殖系および乳房障害	2 (5.0%)	7 (5.6%)	9 (5.5%)
骨盤痛	0	3 (2.4%)	3 (1.8%)
亀頭包皮炎	1 (2.5%)	1 (0.8%)	2 (1.2%)
良性前立腺肥大症	1 (2.5%)	1 (0.8%)	2 (1.2%)
乳房痛	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
勃起不全	1 (2.5%)	0	1 (0.6%)
前立腺炎	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
外陰腟そう痒症	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
耳および迷路障害	2 (5.0%)	6 (4.8%)	8 (4.8%)
耳痛	1 (2.5%)	2 (1.6%)	3 (1.8%)
聴力低下	0	2 (1.6%)	2 (1.2%)
回転性めまい	0	2 (1.6%)	2 (1.2%)
難聴	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
片耳難聴	1 (2.5%)	0	1 (0.6%)
鼓膜障害	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
内分泌障害	0	3 (2.4%)	3 (1.8%)
副腎機能不全	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
甲状腺機能低下症	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
抗利尿ホルモン不適合分泌	0	1 (0.8%)	1 (0.6%)
製品の問題	1 (2.5%)	0	1 (0.6%)
医療機器内血栓	1 (2.5%)	0	1 (0.6%)

	RP2D		
	Phase 1	Phase 2 Cohort A	Total

Key: TEAE = treatment-emergent adverse event; RP2D = recommended Phase 2 dose; CRS = cytokine release syndrome; ICANS = immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome
Note: Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. Adverse events are coded using MedDRA Version 24.0.
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.

[tsfae02rp2d.rtf] [jnj-64007957/mmy1001_p3/dbr_csr_aug_2023/re_csr_aug_2023/tsfae02rp2d.sas] 28SEP2023, 16:00

2.7.6.1.4　第 II 相パートのコホート C の長期フォローアップの結果（クリニカルカットオフ日：2023 年 8 月 22 日，評価資料：5.3.5.2.1-4）

本項には，第 II 相パートのコホート C の最終解析（クリニカルカットオフ日：2023 年 8 月 22 日）の結果を要約する。

2.7.6.1.4.1　概要

(1) 計画

本項で記載する内容を除き，治験計画は【2.7.6.1.3.1】と同様である。

1) 治験実施医療機関

海外 23 施設

ベルギー（1 施設），カナダ（3 施設），フランス（5 施設），ドイツ（3 施設），イタリア（2 施設），スペイン（2 施設），英国（1 施設）及び米国（6 施設）

2) 公表文献（引用文献）

Girgis S, Lin SXW, Pillarisetti K, et al. Effects of teclistamab and talquetamab on soluble BCMA levels in patients with relapsed/refractory multiple myeloma. Blood Adv. 2023;7(4):644-648.

Girgis S, Lin SXW, Pillarisetti K, et al. Translational modeling predicts efficacious therapeutic dosing range of teclistamab for multiple myeloma. Target Oncol. 2022;17(4):433-439.

Martin TG, Mateos MV, Nooka A, et al. Detailed overview of incidence and management of cytokine release syndrome observed with teclistamab in the MajesTEC-1 study of patients with relapsed/refractory multiple myeloma. Cancer. 2023;129(13):2035-2046.

Martin TG, Moreau P, Usmani SZ, et al. Teclistamab improves patient-reported symptoms and health related quality of life in relapsed or refractory multiple myeloma: results from the Phase 2 MajesTEC-1 study. [Manuscript accepted for publication in Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia].

Miao X, Wu LS, Lin SXW, et al. Population pharmacokinetics and exposure-Response with teclistamab in patients with relapsed/refractory multiple myeloma: results from MajesTEC-1. Target Oncol. 2023;18(5):667-684.

Moreau P, Garfall AL, van de Donk NWCJ, et al. Teclistamab in relapsed or refractory multiple myeloma. N Engl J Med. 2022;387(6):495-505.

Moreau P, van de Donk NWCJ, Nahi H, et al. Plain language summary of the MajesTEC-1 study of teclistamab for the treatment of people with relapsed or refractory multiple myeloma. Future Oncol. 2023;19(12):811-818.

Nooka AK, Rodriguez C, Mateos MV, et al. Incidence, timing, and management of infections in patients receiving teclistamab for the treatment of relapsed/refractory multiple myeloma in the MajesTEC-1 study. Cancer. 2023. Published online November 14, 2023. doi:10.1002/cncr.35107.

Usmani SZ, Garfall AL, van de Donk NWCJ, et al. Teclistamab, a B-cell maturation antigen×CD3 bispecific antibody, in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (MajesTEC-1): a multicenter, open-label, single-arm, phase 1 study. Lancet. 2021;398(10301):665-674.

3) 治験実施期間

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（第 II 相パートのコホート C に組み入れられた最初の被験者の同意取得日）～2023 年 8 月 22 日（本解析に含まれるデータの最終観察日），試験継続中

4) 被験者数（解析時）

40 例

5) 統計手法

最終解析は，本薬初回投与後約 2 年間の時点に実施した。有効性及び安全性の解析は 2023 年 8 月 22 日のクリニカルカットオフ時点のデータを用い，PK，免疫原性及び薬力学の解析は，2023 年 6 月 7 日のクリニカルカットオフ時点のデータを用いた。

クリニカルカットオフ時点での各解析対象集団の例数を以下に示す。

- 全投与解析対象集団：40 例
- PK 解析対象集団：40 例
- 免疫原性解析対象集団：36 例

(2) 結果

1) 被験者背景

全投与解析対象集団 40 例の年齢の中央値は 63.5（範囲：32～82）歳であった（表 2.7.3-付録-31）。MM と診断されてから本薬初回投与までの期間の中央値は 6.489（範囲：1.14～24.13）年（表 2.7.3-付録-32），前治療数の中央値は 6.0（範囲：3～14）であった。全ての被験者が 3 ライン以上の治療歴を有していた。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）であり，更に抗 BCMA 治療の前治療歴を有していた。抗 BCMA 治療の内訳は，ADC 治療が 29 例（72.5%），CAR-T 細胞治療が 15 例（37.5%）であり，4 例が両治療を受けていた。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）の被験者は 32 例（80.0%）であった（表 2.7.3-付録-33）。ISS III 期の被験者は 10 例（25.0%），髄外性形質細胞腫を有する被験者は 12 例（30.0%）であった。細胞遺伝学的評価が実施された 36 例のうち，ベースライン時に 1 つ以上の高リスクの遺伝子異常を有する被験者は 12 例（33.3%）であり，最も多い遺伝子異常は del（17p）（6 例，16.7%）であった（表 2.7.3-付録-32）。

2）被験者の内訳及び曝露

全投与解析対象集団 40 例のうち，クリニカルカットオフまでに投与を中止した被験者は 36 例（90.0%）であり，最も多かった中止理由は，疾患進行（21 例，52.5%）であった。試験を中止した被験者は 25 例（62.5%）であり，中止理由は全て死亡であった。投与期間の中央値は 6.012（範囲：0.23～29.80）カ月であった。10 例が投与間隔を Q2W に変更し，そのうち 1 例は更に Q4W に変更した。全投与解析対象集団 40 例のうち，投与サイクルを延期した被験者は 19 例（47.5%），サイクル内で投与を延期した被験者は 7 例（17.5%），投与をスキップした被験者は 28 例（70.0%）であり，本薬を減量した被験者はいなかった。クリニカルカットオフ時点で投与を継続していた 4 例は，いずれも投与間隔を変更していた。Step-up 投与を含めた相対用量強度の中央値は 94.396%であった。追跡期間の中央値は 27.959［範囲：0.66（死亡）～31.05］カ月であった。

3）有効性

有効性の解析には，全投与解析対象集団（40 例）を用いた。

2023 年 8 月 22 日のクリニカルカットオフ日時点で，IRC 判定による ORR は 52.5%（21 例，95% CI：36.1%～68.5%）であった。IRC 判定による最良効果が VGPR 以上の被験者の割合は 47.5%（19 例，95% CI：31.5%～63.9%）であった。最良効果が CR 以上の被験者の割合は 30.0%（12 例，95%CI：16.6%～46.5%）で，全 12 例の最良効果が sCR であった。最良効果までの期間の中央値は 2.86（範囲：1.1～12.3）カ月であった。全投与解析対象集団 40 例における MRD 陰性率（感度閾値 10^{-5}）は 17.5%（7 例，95% CI：7.3%～32.8%）であった。MRD の評価が可能であった 8 例における MRD 陰性率（感度閾値 10^{-5}）は 87.5%（7/8 例，95% CI：47.3%～99.7%）であった。奏効例 21 例の追跡期間の中央値は 26.316 カ月であり，DOR の中央値は 14.8（95% CI：8.0～22.6）カ月であった。全投与解析対象集団 40 例の追跡期間の中央値は 27.959 カ月であり，PFS の中央値は 4.5（95% CI：1.3～11.6）カ月，OS の中央値は 15.5（95% CI：8.3～27.9）カ月であった。奏効例 21 例のうち 9 例が投与間隔を変更した。9 例のうち 3 例はクリニカルカットオフ時点で奏効が持続しており，投与を継続していた。非奏効例 19 例のうち，10 例（25.0%）の最良効果は PD，6 例（15.0%）の最良効果は SD で，残りの 3 例（7.5%）は試験初期（Day 41 以内）に死亡したため評価不能であった。PRO により評価した症状及び健康関連 QOL において，EORTC-QLQ-C30，EQ-5D-5L 及び PGIS のいずれでも，Cycle 12 までベースラインから全般的な改善が認められた。

4）安全性

安全性の解析には，全投与解析対象集団（40 例）を用いた。

2023 年 8 月 22 日のクリニカルカットオフ日時点で，Grade 5 の有害事象は 10 例（25.0%）に認められ，このうち 8 例では有害事象が死因として報告され（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），2 例では疾患進行が死因として報告された。本薬と関連性がある Grade 5 の有害事象は 2 例に認められた（COVID-19 及び心停止が各 1 例）。重篤な有害事象は 27 例（67.5%）に認められ，SOC 別では「感染症および寄生虫症」が最も多かった［16

例（40.0%）］。Grade 3 又は 4 の有害事象は 37 例（92.5%）に認められ，投与中止に至った有害事象は 3 例（7.5%）に認められた（COVID-19，E 型肝炎及び記憶障害が各 1 例）。本薬を減量した被験者はいなかった。投与サイクルの延期又は投与中断（サイクル内で投与を延期又はスキップ）に至った有害事象は 32 例（80.0%）に認められた。CRS は 26 例（65.0%）に認められ，重症度はいずれも Grade 1 又は 2 で，全て回復した。神経毒性は 11 例（27.5%）に認められた。神経毒性はほとんどが Grade 1 又は 2 で，Grade 3 の ICANS が 1 例に認められた。ICANS は 4 例（10.0%）に認められた。Grade 1 が 3 例，Grade 3 が上述の 1 例で，全て回復した。sARR は 1 例（2.5%）に Grade 1 の発疹が発現し，回復した。注射部位反応は 19 例（47.5%）で認められた。発現した注射部位反応は全て Grade 1 又は 2 で，ほとんど［42/46 件（91.3%）］が回復した。低 γ グロブリン血症（有害事象名又は臨床検査値により定義）は 31 例（77.5%）に発現し，有害事象として報告された低 γ グロブリン血症は全て Grade 2 であった。感染症（SOC が「感染症および寄生虫症」に分類される事象）は 28 例（70.0%）に認められ，Grade 3 又は 4 の感染症は 13 例（32.5%），Grade 5 の感染症は 4 例（10.0%）に認められた。日和見感染は 9 例（22.5%）で認められた。Grade 3 又は 4 の血球減少症として，好中球減少症（好中球減少症及び発熱性好中球減少症）［26 例（65.0%）］，リンパ球減少症［17 例（42.5%）］，貧血［14 例（35.0%）］及び血小板減少症［12 例（30.0%）］が認められた。出血事象は 5 例（12.5%）に認められた。二次性悪性腫瘍は 5 例（12.5%）に認められ，その内訳は，扁平上皮癌が 2 例（口唇扁平上皮癌及び皮膚有棘細胞癌），乳管内増殖性病変，基底細胞癌，ボーエン病及び結腸腺癌が各 1 例であった。血液系の二次性悪性腫瘍は認められなかった。

5) 薬物動態

PK の解析には，PK 解析対象集団（40 例）を用いた。

投与間隔を Q2W に変更した被験者の本薬の血清 C_{trough} 値は，QW の投与を受けた被験者よりも低かったが，血清 C_{trough} の中央値（7.11 μg/mL，n=5）は，MM 患者の骨髄単核細胞を用いた ex vivo 細胞毒性アッセイで特定された EC_{90} 最大値（6.039 μg/mL，n=5）より高かった。

6) 免疫原性

免疫原性の解析には，免疫原性解析対象集団（36 例）を用いた。

ADA 陽性と特定された被験者はいなかった。

7) 薬力学

薬力学の解析には，全投与解析対象集団（40 例）を用いた。

奏効例では sBCMA が経時的に減少する傾向が認められ，非奏効例ではその傾向は認められなかった。

(3) 結論

本薬初回投与後約 2 年間の時点に実施した本解析は，最終解析として計画され，本解析結果により，PI，IMiD 及び抗 CD38 抗体に加え抗 BCMA（ADC 及び／又は CAR-T）の治療歴を有する再発又は難治性の MM 患者に対する本薬の有効性及び安全性が確認された。全投与解析対象集団（40 例）の追跡期間の中央値は 27.959 カ月で，投与期間の中央値は 6.012（範囲：0.23～29.80）カ月であった。2 例は 24 カ月以上本薬の投与を受けていた。

第 II 相パートのコホート C の主解析のクリニカルカットオフ日（2022 年 3 月 16 日）時点では，全投与解析対象集団（40 例）の追跡期間の中央値は 12.5 カ月，投与期間の中央値は 5.2 カ月で，ORR は 52.5%（21 例，95% CI：36.1%～68.5%）であった（Touzeau 2022）。最終解析のクリニカルカットオフ日（2023 年 8 月 22 日）時点では，ORR は 52.5%（21 例，95% CI：36.1%～68.5%）であった。最終解析のクリニカルカットオフ日時点における DOR の中央値は 14.8（95% CI：8.0～22.6）カ月で，PFS 及び OS の中央値はそれぞれ 4.5 カ月及び 15.5 カ月であった。

第 II 相パートのコホート C の最終解析で確認された本薬の安全性プロファイルは，主解析（Touzeau 2022）と変らず良好で，リスクは T 細胞活性化及び B 細胞を標的とする作用機序から想定されるものであり，管理可能であった。

本最終解析の結果から，主要な 3 クラスの治療薬（PI，IMiD 及び抗 CD38 抗体）に加え抗 BCMA 治療を含む 3 ライン以上の前治療歴を有する再発又は難治性の MM 患者に対する本薬治療の持続的で良好なベネフィット・リスクバランスが示された。

2.7.6.1.4.2 有害事象

2023 年 8 月 22 日のクリニカルカットオフ時点での，全ての有害事象及び治験薬と関連性がある有害事象を表 2.7.6.1-7 に示す。

表 2.7.6.1-7 全ての有害事象及び治験薬と関連性がある有害事象

	Phase 2 Cohort C	
	Total	Related
Analysis set: All Treated	40	
Subjects with 1 or more TEAEs	40 (100.0%)	38 (95.0%)
MedDRA system organ class / preferred term		
血液およびリンパ系障害	35 (87.5%)	30 (75.0%)
好中球減少症	28 (70.0%)	25 (62.5%)
貧血	20 (50.0%)	10 (25.0%)
リンパ球減少症	18 (45.0%)	16 (40.0%)
血小板減少症	18 (45.0%)	13 (32.5%)
白血球減少症	7 (17.5%)	5 (12.5%)
発熱性好中球減少症	4 (10.0%)	2 (5.0%)
有熱性骨髄無形成	1 (2.5%)	1 (2.5%)
低フィブリノゲン血症	1 (2.5%)	0
リンパ球増加症	1 (2.5%)	1 (2.5%)
一般・全身障害および投与部位の状態	34 (85.0%)	26 (65.0%)
発熱	14 (35.0%)	6 (15.0%)
注射部位紅斑	13 (32.5%)	13 (32.5%)

	Phase 2 Cohort C	
	Total	Related
無力症	9 (22.5%)	2 (5.0%)
疲労	8 (20.0%)	4 (10.0%)
注射部位そう痒感	6 (15.0%)	6 (15.0%)
注射部位発疹	5 (12.5%)	5 (12.5%)
末梢性浮腫	5 (12.5%)	0
悪寒	3 (7.5%)	0
インフルエンザ様疾患	2 (5.0%)	0
注射部位硬結	2 (5.0%)	2 (5.0%)
倦怠感	2 (5.0%)	1 (2.5%)
非心臓性胸痛	2 (5.0%)	0
疼痛	2 (5.0%)	0
胸痛	1 (2.5%)	0
医療機器関連血栓症	1 (2.5%)	0
顔面浮腫	1 (2.5%)	0
歩行障害	1 (2.5%)	0
全身健康状態悪化	1 (2.5%)	1 (2.5%)
低体温	1 (2.5%)	0
埋込み部位浮腫	1 (2.5%)	0
注射部位疼痛	1 (2.5%)	1 (2.5%)
多臓器機能不全症候群	1 (2.5%)	0
末梢腫脹	1 (2.5%)	0
突然死	1 (2.5%)	0
免疫系障害	28 (70.0%)	27 (67.5%)
サイトカイン放出症候群	26 (65.0%)	26 (65.0%)
低γグロブリン血症	6 (15.0%)	5 (12.5%)
薬物過敏症	1 (2.5%)	0
感染症および寄生虫症	28 (70.0%)	16 (40.0%)
ＣＯＶＩＤ－１９	10 (25.0%)	2 (5.0%)
肺炎	5 (12.5%)	3 (7.5%)
気管支炎	4 (10.0%)	2 (5.0%)
上咽頭炎	4 (10.0%)	2 (5.0%)
副鼻腔炎	4 (10.0%)	1 (2.5%)
尿路感染	3 (7.5%)	1 (2.5%)
アスペルギルス感染	2 (5.0%)	1 (2.5%)
サイトメガロウイルス感染再燃	2 (5.0%)	2 (5.0%)
埋込み部位感染	2 (5.0%)	0
喉頭炎	2 (5.0%)	1 (2.5%)
食道カンジダ症	2 (5.0%)	2 (5.0%)
咽頭炎	2 (5.0%)	0
ウイルス性肺炎	2 (5.0%)	2 (5.0%)
鼻炎	2 (5.0%)	0
歯感染	2 (5.0%)	0
上気道感染	2 (5.0%)	1 (2.5%)
アデノウイルス感染	1 (2.5%)	1 (2.5%)
アデノウイルス再活性化	1 (2.5%)	0
ＢＫウイルス感染	1 (2.5%)	1 (2.5%)
菌血症	1 (2.5%)	0
細菌性前立腺炎	1 (2.5%)	0
ウイルス性気管支炎	1 (2.5%)	1 (2.5%)
蜂巣炎	1 (2.5%)	0

	Phase 2 Cohort C	
	Total	Related
シトロバクター性菌血症	1 (2.5%)	0
膀胱炎	1 (2.5%)	1 (2.5%)
サイトメガロウイルス血症	1 (2.5%)	0
感染性下痢	1 (2.5%)	1 (2.5%)
耳感染	1 (2.5%)	0
ウイルス性耳感染	1 (2.5%)	0
大腸菌性菌血症	1 (2.5%)	0
眼感染	1 (2.5%)	0
真菌感染	1 (2.5%)	0
皮膚真菌感染	1 (2.5%)	0
胃腸炎	1 (2.5%)	0
Ｅ型肝炎	1 (2.5%)	1 (2.5%)
ヒトヘルペスウイルス６感染	1 (2.5%)	0
ヒトヘルペスウイルス６感染再燃	1 (2.5%)	0
インフルエンザ	1 (2.5%)	1 (2.5%)
モラクセラ感染	1 (2.5%)	1 (2.5%)
爪真菌症	1 (2.5%)	0
外耳炎	1 (2.5%)	1 (2.5%)
眼窩周囲蜂巣炎	1 (2.5%)	1 (2.5%)
細菌性肺炎	1 (2.5%)	1 (2.5%)
肺炎球菌性肺炎	1 (2.5%)	1 (2.5%)
気道感染	1 (2.5%)	0
ウイルス性気道感染	1 (2.5%)	1 (2.5%)
ライノウイルス感染	1 (2.5%)	1 (2.5%)
敗血症	1 (2.5%)	0
ブドウ球菌性菌血症	1 (2.5%)	0
ブドウ球菌皮膚感染	1 (2.5%)	0
水痘帯状疱疹ウイルス感染	1 (2.5%)	0
ウイルス性上気道感染	1 (2.5%)	0
外陰部腟カンジダ症	1 (2.5%)	1 (2.5%)
外陰腟真菌感染	1 (2.5%)	0
胃腸障害	26 (65.0%)	8 (20.0%)
便秘	15 (37.5%)	0
下痢	15 (37.5%)	6 (15.0%)
腹痛	4 (10.0%)	1 (2.5%)
消化不良	4 (10.0%)	0
悪心	4 (10.0%)	0
歯痛	4 (10.0%)	1 (2.5%)
嘔吐	4 (10.0%)	2 (5.0%)
上腹部痛	2 (5.0%)	0
大腸炎	2 (5.0%)	0
口内乾燥	2 (5.0%)	1 (2.5%)
腹部不快感	1 (2.5%)	0
腹部膨満	1 (2.5%)	0
腹部腫瘤	1 (2.5%)	0
痔瘻	1 (2.5%)	0
肛門失禁	1 (2.5%)	0
肛門直腸不快感	1 (2.5%)	0
齲歯	1 (2.5%)	0
嚥下障害	1 (2.5%)	0

	Phase 2 Cohort C	
	Total	Related
鼓腸	1 (2.5%)	0
びらん性胃炎	1 (2.5%)	0
口の感覚鈍麻	1 (2.5%)	0
口腔内潰瘍形成	1 (2.5%)	0
食道炎	1 (2.5%)	0
筋骨格系および結合組織障害	24 (60.0%)	7 (17.5%)
関節痛	11 (27.5%)	1 (2.5%)
筋骨格系胸痛	9 (22.5%)	0
骨痛	8 (20.0%)	3 (7.5%)
四肢痛	8 (20.0%)	1 (2.5%)
背部痛	7 (17.5%)	1 (2.5%)
筋肉痛	3 (7.5%)	0
顎痛	3 (7.5%)	2 (5.0%)
関節腫脹	2 (5.0%)	0
筋痙縮	2 (5.0%)	0
頚部痛	2 (5.0%)	0
変形性関節症	2 (5.0%)	0
滑液包炎	1 (2.5%)	0
筋萎縮	1 (2.5%)	0
筋攣縮	1 (2.5%)	0
顎骨壊死	1 (2.5%)	0
病的骨折	1 (2.5%)	0
脊椎痛	1 (2.5%)	0
弾発指	1 (2.5%)	0
代謝および栄養障害	23 (57.5%)	5 (12.5%)
低ナトリウム血症	7 (17.5%)	0
食欲減退	6 (15.0%)	4 (10.0%)
低カルシウム血症	6 (15.0%)	1 (2.5%)
低アルブミン血症	5 (12.5%)	1 (2.5%)
低カリウム血症	5 (12.5%)	0
低リン血症	4 (10.0%)	2 (5.0%)
高カリウム血症	3 (7.5%)	0
高カルシウム血症	2 (5.0%)	0
高血糖	2 (5.0%)	0
高尿酸血症	2 (5.0%)	0
低マグネシウム血症	2 (5.0%)	1 (2.5%)
異常体重減少	1 (2.5%)	0
脱水	1 (2.5%)	0
水分過負荷	1 (2.5%)	0
葉酸欠乏	1 (2.5%)	0
高コレステロール血症	1 (2.5%)	0
過小食	1 (2.5%)	1 (2.5%)
鉄欠乏	1 (2.5%)	0
栄養障害	1 (2.5%)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	21 (52.5%)	4 (10.0%)
呼吸困難	10 (25.0%)	0
咳嗽	8 (20.0%)	1 (2.5%)
鼻出血	3 (7.5%)	1 (2.5%)
鼻閉	3 (7.5%)	1 (2.5%)
湿性咳嗽	3 (7.5%)	0

	Phase 2 Cohort C	
	Total	Related
鼻漏	3 (7.5%)	1 (2.5%)
誤嚥	1 (2.5%)	0
喘息	1 (2.5%)	0
労作性呼吸困難	1 (2.5%)	0
しゃっくり	1 (2.5%)	1 (2.5%)
低酸素症	1 (2.5%)	0
口腔咽頭痛	1 (2.5%)	0
起坐呼吸	1 (2.5%)	0
胸水	1 (2.5%)	1 (2.5%)
副鼻腔うっ血	1 (2.5%)	0
副鼻腔痛	1 (2.5%)	0
睡眠時無呼吸症候群	1 (2.5%)	0
上気道咳症候群	1 (2.5%)	0
神経系障害	20 (50.0%)	10 (25.0%)
頭痛	10 (25.0%)	5 (12.5%)
浮動性めまい	4 (10.0%)	0
免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群	4 (10.0%)	4 (10.0%)
味覚不全	3 (7.5%)	2 (5.0%)
末梢性感覚ニューロパチー	3 (7.5%)	1 (2.5%)
記憶障害	2 (5.0%)	0
運動機能障害	2 (5.0%)	0
錯感覚	2 (5.0%)	0
手根管症候群	1 (2.5%)	0
意識レベルの低下	1 (2.5%)	0
感覚鈍麻	1 (2.5%)	0
感覚消失	1 (2.5%)	0
傾眠	1 (2.5%)	0
脊髄圧迫	1 (2.5%)	0
一過性脳虚血発作	1 (2.5%)	0
臨床検査	17 (42.5%)	10 (25.0%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	7 (17.5%)	5 (12.5%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	7 (17.5%)	5 (12.5%)
Ｃ－反応性蛋白増加	6 (15.0%)	3 (7.5%)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	4 (10.0%)	2 (5.0%)
血中アルカリホスファターゼ増加	3 (7.5%)	2 (5.0%)
リパーゼ増加	3 (7.5%)	1 (2.5%)
血中クレアチニン増加	2 (5.0%)	0
体重減少	2 (5.0%)	1 (2.5%)
血中フィブリノゲン増加	1 (2.5%)	1 (2.5%)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (2.5%)	1 (2.5%)
心雑音	1 (2.5%)	1 (2.5%)
サイトメガロウイルス検査陽性	1 (2.5%)	1 (2.5%)
心拍数不整	1 (2.5%)	0
パルボウイルスＢ１９検査陽性	1 (2.5%)	1 (2.5%)
形質細胞増加	1 (2.5%)	0
呼吸数減少	1 (2.5%)	0

	Phase 2 Cohort C	
	Total	Related
体重増加	1 (2.5%)	0
皮膚および皮下組織障害	11 (27.5%)	5 (12.5%)
脱毛症	2 (5.0%)	1 (2.5%)
紅斑	2 (5.0%)	1 (2.5%)
嵌入爪	2 (5.0%)	0
皮膚病変	2 (5.0%)	0
褥瘡性潰瘍	1 (2.5%)	0
皮膚炎	1 (2.5%)	0
皮膚乾燥	1 (2.5%)	1 (2.5%)
多汗症	1 (2.5%)	0
過角化	1 (2.5%)	0
寝汗	1 (2.5%)	0
丘疹	1 (2.5%)	0
ばら色粃糠疹	1 (2.5%)	1 (2.5%)
発疹	1 (2.5%)	1 (2.5%)
斑状丘疹状皮疹	1 (2.5%)	0
皮膚剥脱	1 (2.5%)	0
腎および尿路障害	10 (25.0%)	1 (2.5%)
急性腎障害	4 (10.0%)	0
腎機能障害	3 (7.5%)	0
腎結石症	2 (5.0%)	0
排尿困難	1 (2.5%)	0
血尿	1 (2.5%)	0
腎臓痛	1 (2.5%)	0
尿閉	1 (2.5%)	1 (2.5%)
血管障害	10 (25.0%)	0
高血圧	6 (15.0%)	0
低血圧	3 (7.5%)	0
大動脈狭窄	1 (2.5%)	0
心臓障害	9 (22.5%)	1 (2.5%)
洞性徐脈	2 (5.0%)	0
徐脈	1 (2.5%)	0
心停止	1 (2.5%)	1 (2.5%)
心不全	1 (2.5%)	0
心タンポナーデ	1 (2.5%)	0
心室血栓症	1 (2.5%)	0
冠動脈解離	1 (2.5%)	0
僧帽弁狭窄症	1 (2.5%)	0
心筋梗塞	1 (2.5%)	0
心筋虚血	1 (2.5%)	0
傷害、中毒および処置合併症	9 (22.5%)	0
注入に伴う反応	4 (10.0%)	0
処置による疼痛	2 (5.0%)	0
鎖骨骨折	1 (2.5%)	0
挫傷	1 (2.5%)	0
転倒	1 (2.5%)	0
肉離れ	1 (2.5%)	0
各種物質毒性	1 (2.5%)	0
精神障害	8 (20.0%)	1 (2.5%)
不眠症	5 (12.5%)	1 (2.5%)

	Phase 2 Cohort C	
	Total	Related
異常な夢	1 (2.5%)	0
不安	1 (2.5%)	0
錯乱状態	1 (2.5%)	0
抑うつ気分	1 (2.5%)	0
精神運動制止遅滞	1 (2.5%)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	6 (15.0%)	0
結腸腺癌	1 (2.5%)	0
基底細胞癌	1 (2.5%)	0
ボーエン病	1 (2.5%)	0
乳管内増殖性病変	1 (2.5%)	0
口唇扁平上皮癌	1 (2.5%)	0
皮膚乳頭腫	1 (2.5%)	0
扁平上皮癌	1 (2.5%)	0
眼障害	5 (12.5%)	3 (7.5%)
ドライアイ	2 (5.0%)	2 (5.0%)
眼瞼紅斑	1 (2.5%)	1 (2.5%)
眼そう痒症	1 (2.5%)	1 (2.5%)
瞳孔不同	1 (2.5%)	0
霧視	1 (2.5%)	0
耳および迷路障害	3 (7.5%)	0
難聴	1 (2.5%)	0
耳痛	1 (2.5%)	0
耳鳴	1 (2.5%)	0
肝胆道系障害	3 (7.5%)	2 (5.0%)
胆嚢炎	1 (2.5%)	1 (2.5%)
肝細胞融解	1 (2.5%)	1 (2.5%)
肝不全	1 (2.5%)	0
高ビリルビン血症	1 (2.5%)	1 (2.5%)
生殖系および乳房障害	3 (7.5%)	0
乳房石灰化	1 (2.5%)	0
乳房痛	1 (2.5%)	0
前立腺炎	1 (2.5%)	0
先天性、家族性および遺伝性障害	1 (2.5%)	0
血管奇形	1 (2.5%)	0

Key: TEAE = treatment-emergent adverse event; CRS = cytokine release syndrome; ICANS = immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome
Note: Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. Adverse events are coded using MedDRA Version 24.0.
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 30 days after the last dose of teclistamab or until the start of subsequent anticancer therapy, if earlier.

[tsfae03cohc.rtf] [jnj-64007957/mmy1001_p3/dbr_csr_cohc_aug_2023/re_csr_cohc_aug_2023/tsfae03cohc.sas] 02FEB2024, 06:24

参考文献

Touzeau C, Krishnan AY, Moreau P, et al. Efficacy and Safety of Teclistamab, a B-Cell Maturation Antigen (BCMA) x CD3 Bispecific Antibody, in Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma After Exposure to Other BCMA-Targeted Agents. Presented at: The 2022 American Society of Clinical Oncology (ASCO) Annual Meeting; 3-7 Jun 2022; Chicago, IL, USA and Virtual.

2.7.6.2　国内臨床第 I/II 相試験（64007957MMY1002，評価資料：5.3.5.2.2）

2.7.6.2.1　概要

2.7.6.2.1.1　計画

(1) 治験の課題

再発又は難治性 MM を有する日本人患者を対象としたヒト化 BCMA×CD3 二重特異性抗体テクリスタマブ（以下，本薬）の第 I/II 相試験

(2) 治験実施医療機関

国内 15 施設

(3) 公表文献（引用文献）

該当なし

(4) 治験実施期間

2021 年 2 月 ■ 日（最初の被験者の同意取得日）～2023 年 9 月 22 日（主解析のクリニカルカットオフ日）

(5) 開発の相

第 I/II 相

(6) 目的

1) 第 I 相パート（用量漸増）

主要目的

・ 再発又は難治性 MM を有する日本人患者に RP2D［64007957MMY1001 試験（以下，MajesTEC-1 試験）で特定された用量］で投与したときの本薬の安全性及び忍容性を評価する。

副次目的

・ 本薬の PK 及び PD を評価する。

・ 本薬の免疫原性を評価する。

・ 本薬の予備的な抗腫瘍活性を評価する。

2) 第 II 相パート

主要目的

・ 日本人患者に RP2D で投与したときの本薬の有効性を評価する。

副次目的

・ RP2D で投与したときの本薬の有効性を更に評価する。

・ RP2D で投与したときの MRD を評価する。

・ RP2D で投与したときの本薬の安全性を更に評価する。

・ RP2D で投与したときの本薬の PK を評価する。

・ 本薬の免疫原性を評価する。

・ 本薬投与期間中の PRO を評価する。

(7) 治験方法

本試験は，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する単群，非盲検，多施設共同，第 I/II 相試験である。

第 I 相パートは，FIH 試験である MajesTEC-1 試験で特定された本薬の RP2D（1.5 mg/kg QW SC）を，PI，IMiD 及び抗 CD38 抗体の治療歴を有する再発又は難治性の日本人 MM 患者に投与したときの安全性及び忍容性を検討する用量漸増試験であった。第 I 相パートはスクリーニング期と投与期の 2 期で構成された。同意取得後，全被験者に最長 28 日間のスクリーニングを実施し，適格性を評価した。適格となった被験者は投与期に移行し，本薬の step-up 投与後に治療用量での投与を受けた。4 つの目標用量コホート（step-up 投与後，MajesTEC-1 試験でも評価した 0.72 mg/kg，1.5 mg/kg，3 mg/kg 及び 6 mg/kg を SC 投与）を設定し，用量を段階的に増量することとした。このうち 6 mg/kg コホートは，本薬を固定用量で投与する際に想定される高曝露用量での忍容性確認を目的として計画されたが，本薬の固定用量での開発は行わないこととなったため，本コホートへの組入れは行わなかった。DLT が発現した場合は，BOIN デザインに基づき，同じ用量への被験者追加又は用量漸減を検討することとした。被験者は step-up 投与開始から Cycle 1 Day 8 まで入院した。

第 II 相パートは，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 での本薬単剤療法の有効性を評価する単群試験であった。第 II 相パートは，第 I 相パートで RP2D の日本人患者での忍容性が確認された後に開始した。第 II 相パートは，スクリーニング期，投与期，長期フォローアップ期の 3 期で構成された。初回 step-up 投与前に最長 28 日間のスクリーニングを実施し，被験者の適格性を評価した。被験者は step-up 投与日，Cycle 1 Day 1 及び規定の有害事象発現後に本薬の投与を再開する場合に少なくとも 48 時間入院した。投与期の後，被験者は長期フォローアップ期に移行し，試験終了までモニタリングされた。

(8) 被験者数（計画時及び解析時）

計画時

第 I 相パート：14 例以上，最大 24 例（各用量コホートに 3 例以上）

第 II 相パート：約 24 例

解析時

第 I 相パート：14 例

第 II 相パート：26 例

(9) 診断及び主な組入れ基準

対象は 20 歳以上の日本人で，IMWG の診断基準に従い MM と確定診断されており，第 I 相パートでは PI，IMiD 及び抗 CD38 抗体による治療歴を有し，それら治療に対して再発性，難治性であること，又は忍容でないこと，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こととした。スクリーニング時に測定可能病変［血清 M 蛋白量が 1.0 g/dL 以上（第 I 相パート）若しくは 0.5 g/dL 以上（第 II 相パート），尿中 M 蛋白量が 200 mg/24 時間以上，又は血清中の Ig FLC が 10 mg/dL 以上かつ血清中の Ig FLC κ/λ 比が異常］を有し，ECOG performance status スコアが 0 又は 1 の患者を組み入れた。抗 BCMA 治療の治療歴がある患者，過去の悪性腫瘍治療による毒性（脱毛症及び末梢性ニューロパチーを除く）がベースライン値又は Grade 1 以下に回復していない患者，6 カ月以内に同種幹細胞移植を受けた患者，及び初回 step-up 投与前 12 週間以内に自家造血幹細胞移植を受けた患者は除外した。

(10)被験薬，用量及び投与方法

治験実施医療機関のスタッフの監督下で本薬を SC 投与した。

第 I 相パート

4 コホートで以下の 4 つの用量を投与する計画とした。

- コホート 1：0.06 及び 0.24 mg/kg の step-up 投与後 0.72 mg/kg QW
- コホート 2：0.06 及び 0.3 mg/kg の step-up 投与後 1.5 mg/kg QW
- コホート 3：0.06，0.3 及び 1.5 mg/kg の step-up 投与後 3 mg/kg QW
- コホート 4：0.06，0.3 及び 1.5 mg/kg の step-up 投与後，6 mg/kg を QW（Cycle 1 及び 2），Q2W（Cycle 3～6），Q4W（Cycle 7 以降）の投与間隔で投与

コホート 1 及び 2 は 2 用量，コホート 3 及び 4 は 3 用量の step-up 投与を，2～4 日（48～96 時間）の投与間隔で，目標用量の初回投与の 4～12 日前に開始した。QW 投与では 21 日を 1 サイクルとして，Day 1，8 及び 15 に目標用量を投与した。コホート 4 のみ，28 日を 1 サイクルとして Q2W 投与では Day 1 及び 15 に，Q4W 投与では Day 1 に目標用量を投与することとした。

第 II 相パート

・ RP2D：0.06 及び 0.3 mg/kg の step-up 投与後，1.5 mg/kg QW

28 日を 1 サイクルとして Day 1，8，15 及び 22 に目標用量を投与した。Step-up 投与は 2～4 日（48～96 時間）の投与間隔で，目標用量の初回投与の 2～4 日（48～96 時間）前に完了した。

(11)投与期間

治験治療は，疾患進行，許容できない毒性，同意撤回，死亡，又は治験終了（最終被験者の初回投与から 2 年後と定義）のいずれか早い時点まで継続した。

(12)評価基準／評価項目

本薬の有効性評価は IMWG 治療効果判定規準（2016 年）に基づき，第 I 相パートでは治験担当医師が判定し，第 II 相パートではコンピュータ・アルゴリズムにより判定した。疾患評価に用いた血液及び尿検体は中央測定機関で分析した。CR 以上の奏効評価に用いた骨髄検体は，実施医療機関で分析した。MRD 評価に用いた骨髄検体は，中央測定機関で分析した。

安全性評価は，有害事象，臨床検査値，バイタルサイン，12 誘導心電図（ECG），身体所見，ICE スコア及び ECOG performance status により評価した。有害事象と本薬との関連性は「関連あり」（Related）又は「関連なし」（Not Related）の 2 段階で治験担当医師が評価した。重症度は，CRS 及び ICANS は ASTCT ガイドラインに基づき，その他の有害事象は NCI-CTCAE Version 5.0 に基づき，治験担当医師が評価した。事象の重複を避けるため，CRS 及び ICANS の個別症状は有害事象とは別に集計し評価した。12 誘導心電図は，第 I 相パートではあらかじめ設定した測定時点で記録し，第 II 相パートではスクリーニング時に測定した後は必要に応じて測定することとしていた。

PK，RO（第 I 相パートのみ），免疫原性（抗テクリスタマブ抗体），バイオマーカー，PD マーカーは，血液，血清及び骨髄検体から評価した。第 II 相パートでは PRO 及び MRU も評価した。

(13)統計手法

統計学的仮説

・ 第 I 相パート：目標 DLT 発現率が 28%となるように，本薬の安全かつ生物学的活性を有する用量を RP2D と特定することができる。

・ 第 II 相パート：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日本人 MM 患者に対し本薬は有意な抗腫瘍活性を有する（ORR の 95%両側 CI の下限が 20%を上回る）。

被験者数の設定

・ 第 I 相パート：各用量コホートに 3 例以上組み入れることとし，検討する用量コホート数及び各コホートに組み入れる被験者数によって異なるが，総被験者数を最大 24 例と設定した。

・ 第 II 相パート：24 例に本薬を投与することとした。本例数で本薬を投与した被験者の ORR を 50%以上と仮定すると，片側有意水準 0.025 で ORR が 20%よりも高いことを明らかにする検出力は約 85%である。

解析対象集団

・ 全投与解析対象集団：本薬の投与を 1 回以上受けた被験者。本解析対象集団を主要な解析対象集団とし，全ての安全性及び有効性の要約に用いる。

・ 治療効果評価解析対象集団（第 II 相パートのみ）：MM の確定診断を有し，ベースライン又はスクリーニング時に測定可能病変が認められた被験者。ベースライン又はスクリーニング時に測定可能病変が認められなかった被験者であっても，最良効果が CR 以上と判定された場合は本集団に含めた。本集団の被験者は，本薬の投与を 1 回以上受け，次の治療開始前に十分なベースライン後の疾患評価結果が得られていることとした。

・ DLT 評価可能集団（第 I 相パートのみ）：Cycle 1 における本薬の予定投与回数（step-up 投与を含む）の 75%以上の投与を受けた，又は観察期間中に DLT を発現した被験者。本解析対象集団は「全投与解析対象集団」の部分集団である。

・ PK 解析対象集団：本薬の投与を 1 回以上受け，評価可能な本薬の血中濃度が 1 回以上得られている被験者

・ 免疫原性解析対象集団：本薬の投与を 1 回以上受け，本薬投与後の免疫原性評価用検体が 1 回以上得られている被験者

有効性

・ 第 I 相パート：ORR，DOR 及び TTR などの有効性の解析は全投与解析対象集団を用いて実施した。結果は一覧に示し，記述的に要約した。

・ 第 II 相パート：主要解析は全投与解析対象集団を用いて実施した。必要に応じて，治療効果評価解析対象集団を用いて補足的解析を実施した。主要評価項目であるコンピュータ・アルゴリズムによる判定に基づく ORR（PR 以上）の解析は，24 例目の被験者が本薬の初回投与を受けてから約 6 カ月後に実施した。奏効率及びその正確な 95%CI を二項分布に基づいて算出し，CI の下限が 20%を上回った場合に帰無仮説を棄却した。他の二項変数についても，奏効率及びその正確な 95%両側 CI を算出した。TTE（DOR，PFS 及び OS）は，分布を Kaplan-Meier 法により推定した。中央値及び 95%CI を算出し，必要に応じて Kaplan-Meier 曲線に示した。奏効例を対象に TTR を算出し，記述統計量を示した。最良効果が VGPR 以上，CR 以上及び sCR の被験者の割合，MRD 陰性率，DOR，TTR，PFS，TTNT 及び OS の解析は，ORR と同一の CCO 時点で実施した。

安全性

有害事象の発現割合，重症度及び種類，並びに被験者の身体所見，バイタルサイン及び臨床検査値の臨床的に重要な変化について解析した。本薬への曝露及び本薬の投与中止理由は表に示した。有害事象は SOC，PT，重症度及び用量別に要約し，臨床検査値は検査項目別に要約した。各臨床検査項目のベースライン値，設定された各時点の実測値及びベースラインからの変化量の記述統計量を算出した。NCI-CTCAE Version 5.0 に基づき，投与期間中の全ての毒性 Grade を示し，最悪毒性 Grade へのベースラインからの変化はシフトテーブルに示した。臨床検査値が基準範囲から外れた被験者を一覧に示し，顕著な臨床検査値異常が認められた被験者も一覧に示した。体温，脈拍数／心拍数，呼吸数，及び血圧（収縮期及び拡張期）の実測値及びベースラインからの変化量は，設定された測定時点ごとに記述統計量を用いて要約し，臨床的に重要な異常値を示した被験者の割合を算出した。

薬物動態

- 第 I 相パート：各検体採取時点の本薬の血清中濃度及び PK パラメータを，記述統計量を用いて用量別に要約した。
- 第 II 相パート：各検体採取時点の本薬の血清中濃度を，記述統計量を用いて要約した。

免疫原性

ADA 陽性の発現割合を用量別に要約し，抗体価のピーク値とともに示した。

薬力学

末梢血及び腫瘍微小環境のバイオマーカーの測定値及びベースラインからの変化を一覧及び表で示し，適切な場合はプロットした。被験者を用量別又は臨床効果別にグループ化し，可能な場合，バイオマーカーのベースライン値又は変化量と臨床効果又は TTE の各評価項目との相関を解析した。

2.7.6.2.1.2　結果

(1) 被験者の内訳

第 I 相パート

- 合計 14 例（コホート 1：5 例，コホート 2：5 例，コホート 3：4 例）が本薬の投与を 1 回以上受けた。
- 7/14 例（50.0%）［コホート 1：3/5 例（60.0%），コホート 2：3/5 例（60.0%），コホート 3：1/4 例（25.0%）］が試験を完了した。
- クリニカルカットオフ時点で試験は継続中であった。
- クリニカルカットオフまでに 7/14 例（50.0%）［コホート 1：3/5 例（60.0%），コホート 2：3/5 例（60.0%），コホート 3：1/4 例（25.0%）］が投与を中止した。中止理由は，疾患進行が 4/14 例（28.6%）（コホート 1 及びコホート 3 で各 1 例，コホート 2 で 2 例）及び医師判断が 3/14 例（21.4%）（コホート 1 で 2 例，コホート 2 で 1 例）であった。

第 II 相パート

・ 合計 26 例が本薬の投与を 1 回以上受けた。

・ クリニカルカットオフまでに 6 例が試験を中止した。中止理由は，死亡（5 例，19.2%）及び同意撤回（1 例，3.8%）であった。

・ クリニカルカットオフまでに 7 例（26.9%）が投与を中止した。中止理由は，医師判断，死亡及び治験薬投与継続の拒否が各 2 例（7.7%），並びに疾患進行が 1 例（3.8%）であった。

(2) 被験者背景

第 I 相パート

・ コホート 1 の年齢の中央値［52.0（範囲：37～76）歳］は，コホート 2［74.0（範囲：54～85）歳］及びコホート 3［74.5（範囲：70～75）歳］よりも大幅に低かった。

・ コホート 1 の 3/5 例（60.0%），コホート 2 の 4/5 例（80.0%）及びコホート 3 の 4 例全例が女性であった。

・ ISS 病期が III 期の被験者はコホート 1 及びコホート 2 で各 1/5 例（20.0%）であった。

・ 髄外性形質細胞腫を有する被験者はコホート 1 で 1/5 例（20.0%），コホート 3 で 2/4 例（50.0%）であった。

・ 細胞遺伝学的評価が実施された 14 例のうち，コホート 2 の 5 例全例（100.0%）及びコホート 3 の 3/4 例（75.0%）でベースライン時に 1 つ以上の高リスクの遺伝子異常を有していた。

第 II 相パート

・ 年齢の中央値は 67.5（範囲：43～80）歳であった。

・ 男性は 14 例（53.8%）であった。

・ MM と診断されてから本薬の初回 step-up 投与までの期間の中央値は 6.36（範囲：0.9～12.1）年であった。

・ ISS 病期が III 期の被験者は 3 例（11.5%）であった。

・ 髄外性形質細胞腫を有する被験者は 4 例（15.4%）であった。

・ 細胞遺伝学的評価が実施された 26 例のうち 5 例（19.2%）がベースライン時に 1 つ以上の高リスクの遺伝子異常を有していた。

・ 前治療数の中央値は 4.5（範囲：3～12）ラインであった。

(3) 曝露状況

第 I 相パート

本薬投与期間の中央値は，コホート 2（15.704 カ月）及びコホート 3（12.747 カ月）よりもコホート 1（1.610 カ月）で短かった。本薬投与の相対用量強度の中央値は，step-up 投与で 99.853%～101.570%，目標用量で 96.6%～100.7%であった。

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，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。本薬投与の相対用量強度の中央値は，step-up 投与で 100.842%，目標用量で 94.5%であった。

(4) 薬物動態

薬物動態の解析には PK 解析対象集団を用いた。

第 I 相パート

本薬を 0.72～3.0 mg/kg の用量範囲で SC 投与した 14 例から評価可能な PK データが得られた。

本薬 SC 投与後の C_{max} 及び AUC は Cycle 1 Day 1 及び Cycle 3 Day 1 で用量比例的に増加し，T_{max} の中央値は Cycle 1 Day 1 で 96.80～142.50 時間，Cycle 3 Day 1 で 46.32～46.62 時間であった。C_{max} 及び AUC_{tau} に基づく平均累積率は，それぞれ 2.52～3.17 倍及び 3.23～4.03 倍であった（本データの解釈には Cycle 1 Day 1 の投与前に step-up 投与している点に留意が必要である）。$T_{1/2eff}$ の平均値は 311.8～406.5 時間であった。

第 II 相パート

本薬の C_{trough} は，第 I 相パートのコホート 2（RP2D 投与）で観察された濃度と同程度であった。本薬を RP2D で投与後，C_{trough} の平均値は ex vivo 細胞毒性アッセイで特定された EC_{90} 最大値を上回った。

(5) 免疫原性

免疫原性の解析には，免疫原性解析対象集団を用いた。

第 I 相パート

ADA 評価が可能であった 14 例に，ADA 陽性と特定された被験者はいなかった。

第 II 相パート

RP2D 投与後の ADA 評価が可能であった 25 例のうち，1 例に本薬に対する ADA が認められた。当該被験者は Cycle 3 Day 1 に ADA 陽性と判断されたが抗体価は 20 と低く，その後 Cycle 4 Day 1 では ADA 陰性であったことから，一過性の ADA であったことが示唆された。この ADA は中和抗体であった。限られたデータではあるが，ADA は安全性又は有効性に対する影響はないと考えられた。

(6) 薬力学

本薬投与開始後に奏効が認められた大部分の被験者で，Cycle 4 Day 1 までに sBCMA の急速な減少が認められた。第 I 相パートでは奏効例 8 例全例，第 II 相パートでは奏効例 20 例中 17 例

（85.0%）で Cycle 4 Day 1 に sBCMA の減少が認められた。さらに，第 II 相パートでは，より深い奏効が得られた被験者において sBCMA の大幅な減少が認められた。

評価可能なデータに基づくと，第 I 相パート及び第 II 相パートのいずれにおいても，CRS の発現割合又は重症度と本薬の血清中濃度との間に明らかな相関は認められなかった。第 II 相パートでは非奏効例と比較して奏効例で IL-6 が多く誘導される傾向が認められた。

(7) 有効性

有効性の解析には全投与解析対象集団を用いた。

第 I 相パート

- 第 I 相パートでは有効性は探索的に評価した。
- 全投与解析対象集団 14 例のうち 9 例で奏効が認められた［コホート 1：2/5 例（最良効果：sCR 2 例），コホート 2：4/5 例（最良効果：sCR 2 例，CR 1 例，VGPR 1 例），コホート 3：3/4 例（最良効果：sCR 2 例，VGPR 1 例）］。
- 大部分の奏効は Cycle 2 開始までに認められ，最初の奏効である PR から最良効果である VGPR（9 例），CR（1 例）又は sCR（6 例）へと時間とともに奏効が深くなった。
- 奏効例において，奏効は 10.5 カ月以上持続した。

第 II 相パート

- 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 26 例に本薬を RP2D で投与し，高い ORR［奏効例 20 例（76.9%，95% CI：56.4%～91.0%）］が認められた。
- コンピュータ・アルゴリズムに基づく ORR（76.9%）及びその 95% CI は治験担当医師の評価による ORR と同様であった。
- 奏効例 20 例のうち，大部分の奏効は Cycle 2 開始までに認められ，時間とともに奏効が深くなった。初回奏効及び最良効果までの期間の中央値は，それぞれ 1.22 カ月及び 4.04 カ月であった。
- 奏効例の追跡期間の中央値（範囲）は 7.49（5.7～12.5）カ月で，DOR は中央値に達しなかった。奏効例が 6 カ月時点で奏効を持続している確率は，100.0%と推定された。クリニカルカットオフ時点で，奏効例に PD 又は PD による死亡は認められなかった。
- 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%（95% CI：40.6%～79.8%）であった。
- コンピュータ・アルゴリズムに基づく最良効果が CR 以上の被験者の割合は 46.2%（95% CI：26.6%～66.6%）であった。
- 全投与解析対象集団 26 例の MRD 陰性率（感度閾値：10^{-5}）は 23.1%（95% CI：9.0%～43.6%）であった。

・ 全投与解析対象集団 26 例の追跡期間の中央値（範囲）は 7.39（0.8～12.5）カ月，打ち切り例は 21 例（80.8%）であり，PFS は中央値に達しなかった。6 カ月時点の PFS 率は 84.0%（95% CI：62.8%～93.7%）であった。

・ 全投与解析対象集団 26 例の追跡期間の中央値は 7.39 カ月，打ち切り例は 21 例（80.8%）であり，OS は中央値に達しなかった。6 カ月時点の生存率は 84.0%（95% CI：62.8%～93.7%）と推定された。

(8) 安全性

安全性の解析には全投与解析対象集団を用いた。

第 I 相パート

本薬の安全性は 0.72 mg/kg（コホート 1），1.5 mg/kg（コホート 2）及び 3.0 mg/kg（コホート 3）の 3 用量コホートで検討した。安全性プロファイルは全コホートで概ね同様であり，安全性パラメータに明確な用量依存的傾向は認められなかった。主な安全性の結果を以下に示す。

・ コホート 2 及びコホート 3 の全例（5 例及び 4 例），並びにコホート 1 の 4/5 例（80.0%）で Grade 3 又は 4 の有害事象が認められた。

・ クリニカルカットオフ時点で死亡又は Grade 5 の有害事象は認められなかった。

・ いずれのコホートでも DLT の発現は認められなかった。

・ 重篤な有害事象がコホート 1 及びコホート 2 で各 2/5 例（40.0%），コホート 3 で 2/4 例（50.0%）に認められ，そのうちコホート 1 の 2 例全例，コホート 2 及びコホート 3 の各 1 例で本薬との関連性がある重篤な有害事象が認められた。

・ いずれのコホートにおいても減量又は投与中止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（投与延期又はスキップ）に至った有害事象が，コホート 1 で 2/5 例（40.0%），コホート 2 で 3/5 例（60.0%），コホート 3 で 3/4 例（75.0%）に認められた。

・ CRS がコホート 1 で 2/5 例（40.0%），コホート 2 で 3/5 例（60.0%），コホート 3 で 3/4 例（75.0%）に認められた。いずれの事象も Grade 1 で，クリニカルカットオフ時点で消失し，CRS の持続日数の中央値は 3.00 日であった。

・ 神経系有害事象がコホート 1 で 3/5 例（60.0%），コホート 2 で 4/5 例（80.0%），コホート 3 で 1/4 例（25.0%）に認められた。コホート 2 の 1 例に Grade 3 の失神が認められたが，本薬と関連性がない有害事象であった。

・ Grade 1 又は 2 の神経毒性（本薬と関連性がある神経系有害事象と定義）が，コホート 1 で 2/5 例（40.0%），コホート 2 で 1/5 例（20.0%）に認められた。Grade 3 以上の神経毒性は認められなかった。

・ sARR がコホート 1 で 2/5 例（40.0%）に認められ，そのうち 1 例（PT：発熱）は重篤な有害事象として報告された。

- ISR がコホート 2 で 2/5 例（40.0%），コホート 3 で 2/4 例（50.0%）に計 40 件認められた。いずれも Grade 1 で，ISR により投与を中止した被験者はいなかった。認められた全 40 件の事象は消失し，ISR の持続日数の中央値は 3.00 日であった。
- 低γグロブリン血症（グループ語。有害事象名又は臨床検査値により定義）がコホート 1 で 3/5 例（60.0%），コホート 2 で全例（5 例），コホート 3 で 3/4 例（75.0%）に認められた。
- 血球減少症（グループ語）がコホート 1 で 3/5 例（60.0%），コホート 2 及びコホート 3 で全例（5 例及び 4 例）に認められ，いずれも Grade 3 又は 4 であった。血球減少症により本薬の投与を中止した被験者はいなかった。
- Grade 3 又は 4 の感染症がコホート 1 及びコホート 3 で各 1 例に認められた。
- バイタルサイン及び ECG に特記すべき所見は認められなかった。

<u>第 II 相パート</u>

- 26 例全例（100.0%）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%）に認められた。発現割合が 20%以上の有害事象は，CRS（80.8%），好中球減少症（73.1%），低γグロブリン血症（57.7%），発熱（38.5%），リンパ球減少症，注射部位紅斑（各 30.8%）及び貧血（23.1%）であった。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%），リンパ球減少症（30.8%），貧血（19.2%）及び低ナトリウム血症（11.5%）であった。
- Grade 5 の有害事象が 2 例（7.7%）に認められた。その事象は，大腸穿孔及び多臓器機能不全症候群が各 1 例で，いずれも本薬との関連性がない有害事象であった。
- 重篤な有害事象が 12 例（46.2%）に認められ，そのうち 5 例（19.2%）に本薬との関連性がある重篤な有害事象が認められた。
- 本薬の減量又は投与中止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（投与延期又はスキップ）に至った有害事象は，23 例（88.5%）に認められた。
- CRS が 21 例（80.8%）に認められた。いずれも Grade 1 又は 2 で，CRS により投与を中止した被験者はいなかった。認められた 27 件の事象は，いずれもクリニカルカットオフ時点で消失していた。
- 神経毒性が 2 例（7.7%）に認められ，いずれも Grade 1 であった。
- sARRs が 2 例（7.7%）に，ISR が 13 例（50.0%）に認められた。
- 低γグロブリン血症（グループ語）が 21 例（80.8%）に認められた。
- 血球減少症（グループ語）が 22 例（84.6%）に認められ，いずれも Grade 3 又は 4 であった。好中球減少症（発熱性好中球減少症を含む）が 20 例（76.9%），血小板減少症が 2 例（7.7%），リンパ球減少症が 8 例（30.8%），貧血が 6 例（23.1%）に認められた。

- 感染症が 18 例（69.2%）に認められ，そのうち Grade 3 又は 4 の感染症が 3 例（11.5%）に認められた。
- Grade 4 のリンパ球数減少，好中球数減少，血小板数減少及び白血球数減少がそれぞれ 9 例（34.6%），19 例（73.1%），1 例（3.8%）及び 1 例（3.8%）に認められた。
- 発現割合は低いが，Grade 4 の血液生化学異常として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が各 1 例（3.8%）に認められた。
- Grade 3 又は 4 の血液凝固関連の異常は認められなかった。
- バイタルサイン及び ECG に特記すべき所見は認められなかった。

2.7.6.2.1.3　結論

再発又は難治性の日本人 MM 患者に RP2D で本薬を単剤で投与したときの ORR は 76.9%と高かった。本薬の有効性は，深く持続的な奏効により更に裏付けられた。本薬を RP2D 及び他の用量で投与したときの安全性プロファイルは良好であり，リスクは臨床的に管理可能であった。

2.7.6.2.2　有害事象

全ての有害事象及び治験薬と関連性がある有害事象を表 2.7.6.2-1 に示す。

表 2.7.6.2-1 全ての有害事象及び治験薬と関連性がある有害事象

	RP2D					
	Phase 1		Phase 2		Total	
	Total	Related	Total	Related	Total	Related
Analysis set: All treated	5		26		31	
Subjects with 1 or more TEAEs	5 (100.0%)	5 (100.0%)	26 (100.0%)	25 (96.2%)	31 (100.0%)	30 (96.8%)
MedDRA system organ class / preferred term						
血液およびリンパ系障害	5 (100.0%)	5 (100.0%)	22 (84.6%)	19 (73.1%)	27 (87.1%)	24 (77.4%)
好中球減少症	4 (80.0%)	4 (80.0%)	19 (73.1%)	17 (65.4%)	23 (74.2%)	21 (67.7%)
リンパ球減少症	2 (40.0%)	2 (40.0%)	8 (30.8%)	6 (23.1%)	10 (32.3%)	8 (25.8%)
貧血	2 (40.0%)	2 (40.0%)	6 (23.1%)	6 (23.1%)	8 (25.8%)	8 (25.8%)
発熱性好中球減少症	0	0	2 (7.7%)	1 (3.8%)	2 (6.5%)	1 (3.2%)
鉄欠乏性貧血	0	0	2 (7.7%)	0	2 (6.5%)	0
血小板減少症	0	0	2 (7.7%)	2 (7.7%)	2 (6.5%)	2 (6.5%)
白血球減少症	1 (20.0%)	1 (20.0%)	0	0	1 (3.2%)	1 (3.2%)
免疫系障害	3 (60.0%)	3 (60.0%)	24 (92.3%)	23 (88.5%)	27 (87.1%)	26 (83.9%)
サイトカイン放出症候群	3 (60.0%)	3 (60.0%)	21 (80.8%)	21 (80.8%)	24 (77.4%)	24 (77.4%)
低γグロブリン血症	2 (40.0%)	2 (40.0%)	15 (57.7%)	14 (53.8%)	17 (54.8%)	16 (51.6%)
移植片対宿主病	0	0	1 (3.8%)	0	1 (3.2%)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (100.0%)	4 (80.0%)	18 (69.2%)	15 (57.7%)	23 (74.2%)	19 (61.3%)
発熱	3 (60.0%)	2 (40.0%)	10 (38.5%)	7 (26.9%)	13 (41.9%)	9 (29.0%)
注射部位紅斑	1 (20.0%)	1 (20.0%)	8 (30.8%)	8 (30.8%)	9 (29.0%)	9 (29.0%)
注射部位そう痒感	0	0	3 (11.5%)	3 (11.5%)	3 (9.7%)	3 (9.7%)
悪寒	0	0	2 (7.7%)	1 (3.8%)	2 (6.5%)	1 (3.2%)
末梢性浮腫	0	0	2 (7.7%)	1 (3.8%)	2 (6.5%)	1 (3.2%)
投与部位紅斑	1 (20.0%)	1 (20.0%)	0	0	1 (3.2%)	1 (3.2%)
疲労	0	0	1 (3.8%)	0	1 (3.2%)	0
全身性浮腫	0	0	1 (3.8%)	0	1 (3.2%)	0
注射部位硬結	0	0	1 (3.8%)	1 (3.8%)	1 (3.2%)	1 (3.2%)
注射部位腫脹	0	0	1 (3.8%)	1 (3.8%)	1 (3.2%)	1 (3.2%)
倦怠感	1 (20.0%)	0	0	0	1 (3.2%)	0
多臓器機能不全症候群	0	0	1 (3.8%)	0	1 (3.2%)	0
感染症および寄生虫症	3 (60.0%)	0	18 (69.2%)	8 (30.8%)	21 (67.7%)	8 (25.8%)
上咽頭炎	1 (20.0%)	0	4 (15.4%)	0	5 (16.1%)	0
サイトメガロウイルス感染	0	0	3 (11.5%)	3 (11.5%)	3 (9.7%)	3 (9.7%)
気管支炎	0	0	2 (7.7%)	1 (3.8%)	2 (6.5%)	1 (3.2%)
インフルエンザ	0	0	2 (7.7%)	0	2 (6.5%)	0
肺炎	0	0	2 (7.7%)	1 (3.8%)	2 (6.5%)	1 (3.2%)
足部白癬	2 (40.0%)	0	0	0	2 (6.5%)	0

	RP2D					
	Phase 1		Phase 2		Total	
	Total	Related	Total	Related	Total	Related
急性副鼻腔炎	0	0	1 (3.8%)	1 (3.8%)	1 (3.2%)	1 (3.2%)
菌血症	0	0	1 (3.8%)	1 (3.8%)	1 (3.2%)	1 (3.2%)
気管支肺アスペルギルス症	0	0	1 (3.8%)	1 (3.8%)	1 (3.2%)	1 (3.2%)
ＣＯＶＩＤ－１９	0	0	1 (3.8%)	0	1 (3.2%)	0
慢性副鼻腔炎	0	0	1 (3.8%)	1 (3.8%)	1 (3.2%)	1 (3.2%)
膀胱炎	0	0	1 (3.8%)	0	1 (3.2%)	0
サイトメガロウイルス性脈絡網膜炎	0	0	1 (3.8%)	1 (3.8%)	1 (3.2%)	1 (3.2%)
胃腸炎	0	0	1 (3.8%)	0	1 (3.2%)	0
口腔ヘルペス	0	0	1 (3.8%)	1 (3.8%)	1 (3.2%)	1 (3.2%)
歯周炎	0	0	1 (3.8%)	0	1 (3.2%)	0
咽頭炎	1 (20.0%)	0	0	0	1 (3.2%)	0
サイトメガロウイルス性肺炎	0	0	1 (3.8%)	1 (3.8%)	1 (3.2%)	1 (3.2%)
敗血症	0	0	1 (3.8%)	1 (3.8%)	1 (3.2%)	1 (3.2%)
唾液腺炎	0	0	1 (3.8%)	0	1 (3.2%)	0
上気道感染	0	0	1 (3.8%)	1 (3.8%)	1 (3.2%)	1 (3.2%)
胃腸障害	2 (40.0%)	0	10 (38.5%)	4 (15.4%)	12 (38.7%)	4 (12.9%)
悪心	0	0	4 (15.4%)	1 (3.8%)	4 (12.9%)	1 (3.2%)
便秘	1 (20.0%)	0	2 (7.7%)	0	3 (9.7%)	0
下痢	0	0	3 (11.5%)	0	3 (9.7%)	0
嘔吐	0	0	3 (11.5%)	1 (3.8%)	3 (9.7%)	1 (3.2%)
齲歯	0	0	2 (7.7%)	0	2 (6.5%)	0
腹痛	0	0	1 (3.8%)	1 (3.8%)	1 (3.2%)	1 (3.2%)
小腸炎	0	0	1 (3.8%)	1 (3.8%)	1 (3.2%)	1 (3.2%)
大腸穿孔	0	0	1 (3.8%)	0	1 (3.2%)	0
口腔内不快感	0	0	1 (3.8%)	1 (3.8%)	1 (3.2%)	1 (3.2%)
口内炎	1 (20.0%)	0	0	0	1 (3.2%)	0
皮膚および皮下組織障害	3 (60.0%)	1 (20.0%)	7 (26.9%)	5 (19.2%)	10 (32.3%)	6 (19.4%)
紅斑	1 (20.0%)	0	2 (7.7%)	2 (7.7%)	3 (9.7%)	2 (6.5%)
発疹	1 (20.0%)	1 (20.0%)	2 (7.7%)	2 (7.7%)	3 (9.7%)	3 (9.7%)
接触皮膚炎	0	0	1 (3.8%)	0	1 (3.2%)	0
薬疹	0	0	1 (3.8%)	1 (3.8%)	1 (3.2%)	1 (3.2%)
皮膚乾燥	0	0	1 (3.8%)	0	1 (3.2%)	0
湿疹	1 (20.0%)	0	0	0	1 (3.2%)	0
過角化	1 (20.0%)	0	0	0	1 (3.2%)	0
汗疹	0	0	1 (3.8%)	0	1 (3.2%)	0
そう痒症	0	0	1 (3.8%)	0	1 (3.2%)	0
皮膚反応	0	0	1 (3.8%)	1 (3.8%)	1 (3.2%)	1 (3.2%)
神経系障害	2 (40.0%)	1 (20.0%)	5 (19.2%)	2 (7.7%)	7 (22.6%)	3 (9.7%)
頭痛	0	0	3 (11.5%)	1 (3.8%)	3 (9.7%)	1 (3.2%)
感覚鈍麻	0	0	1 (3.8%)	0	1 (3.2%)	0

	RP2D					
	Phase 1		Phase 2		Total	
	Total	Related	Total	Related	Total	Related
末梢性感覚ニューロパチー	1 (20.0%)	1 (20.0%)	0	0	1 (3.2%)	1 (3.2%)
傾眠	0	0	1 (3.8%)	1 (3.8%)	1 (3.2%)	1 (3.2%)
失神	1 (20.0%)	0	0	0	1 (3.2%)	0
代謝および栄養障害	1 (20.0%)	0	5 (19.2%)	1 (3.8%)	6 (19.4%)	1 (3.2%)
低ナトリウム血症	0	0	3 (11.5%)	0	3 (9.7%)	0
食欲減退	0	0	2 (7.7%)	0	2 (6.5%)	0
高尿酸血症	0	0	2 (7.7%)	1 (3.8%)	2 (6.5%)	1 (3.2%)
脱水	0	0	1 (3.8%)	0	1 (3.2%)	0
高血糖	1 (20.0%)	0	0	0	1 (3.2%)	0
高リン血症	0	0	1 (3.8%)	1 (3.8%)	1 (3.2%)	1 (3.2%)
低血糖	0	0	1 (3.8%)	0	1 (3.2%)	0
低リン血症	0	0	1 (3.8%)	0	1 (3.2%)	0
ビタミンＢ１欠乏	0	0	1 (3.8%)	0	1 (3.2%)	0
筋骨格系および結合組織障害	0	0	6 (23.1%)	1 (3.8%)	6 (19.4%)	1 (3.2%)
背部痛	0	0	2 (7.7%)	0	2 (6.5%)	0
筋骨格痛	0	0	1 (3.8%)	1 (3.8%)	1 (3.2%)	1 (3.2%)
骨粗鬆症	0	0	1 (3.8%)	0	1 (3.2%)	0
四肢痛	0	0	1 (3.8%)	0	1 (3.2%)	0
関節周囲炎	0	0	1 (3.8%)	0	1 (3.2%)	0
腱鞘炎	0	0	1 (3.8%)	0	1 (3.2%)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (40.0%)	0	4 (15.4%)	2 (7.7%)	6 (19.4%)	2 (6.5%)
咳嗽	0	0	2 (7.7%)	1 (3.8%)	2 (6.5%)	1 (3.2%)
口腔咽頭痛	1 (20.0%)	0	1 (3.8%)	0	2 (6.5%)	0
喘息	1 (20.0%)	0	0	0	1 (3.2%)	0
しゃっくり	0	0	1 (3.8%)	1 (3.8%)	1 (3.2%)	1 (3.2%)
鼻漏	0	0	1 (3.8%)	0	1 (3.2%)	0
傷害、中毒および処置合併症	1 (20.0%)	0	4 (15.4%)	0	5 (16.1%)	0
転倒	0	0	2 (7.7%)	0	2 (6.5%)	0
挫傷	1 (20.0%)	0	0	0	1 (3.2%)	0
大腿骨骨折	0	0	1 (3.8%)	0	1 (3.2%)	0
創傷	0	0	1 (3.8%)	0	1 (3.2%)	0
臨床検査	1 (20.0%)	1 (20.0%)	4 (15.4%)	2 (7.7%)	5 (16.1%)	3 (9.7%)
サイトメガロウイルス検査陽性	0	0	2 (7.7%)	2 (7.7%)	2 (6.5%)	2 (6.5%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (3.8%)	0	1 (3.2%)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (3.8%)	0	1 (3.2%)	0
血中クレアチニン増加	0	0	1 (3.8%)	0	1 (3.2%)	0
フィブリンＤダイマー増加	0	0	1 (3.8%)	0	1 (3.2%)	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (3.8%)	0	1 (3.2%)	0
リパーゼ増加	1 (20.0%)	1 (20.0%)	0	0	1 (3.2%)	1 (3.2%)
体重減少	0	0	1 (3.8%)	0	1 (3.2%)	0

	RP2D					
	Phase 1		Phase 2		Total	
	Total	Related	Total	Related	Total	Related
精神障害	2 (40.0%)	0	2 (7.7%)	0	4 (12.9%)	0
不眠症	2 (40.0%)	0	2 (7.7%)	0	4 (12.9%)	0
心臓障害	0	0	2 (7.7%)	0	2 (6.5%)	0
心房細動	0	0	2 (7.7%)	0	2 (6.5%)	0
急性心筋梗塞	0	0	1 (3.8%)	0	1 (3.2%)	0
心筋梗塞	0	0	1 (3.8%)	0	1 (3.2%)	0
心筋虚血	0	0	1 (3.8%)	0	1 (3.2%)	0
耳および迷路障害	0	0	2 (7.7%)	0	2 (6.5%)	0
外耳痛	0	0	1 (3.8%)	0	1 (3.2%)	0
回転性めまい	0	0	1 (3.8%)	0	1 (3.2%)	0
眼障害	1 (20.0%)	0	1 (3.8%)	0	2 (6.5%)	0
白内障	0	0	1 (3.8%)	0	1 (3.2%)	0
嚢下白内障	1 (20.0%)	0	0	0	1 (3.2%)	0
緑内障	0	0	1 (3.8%)	0	1 (3.2%)	0
腎および尿路障害	0	0	2 (7.7%)	1 (3.8%)	2 (6.5%)	1 (3.2%)
腎機能障害	0	0	1 (3.8%)	1 (3.8%)	1 (3.2%)	1 (3.2%)
尿失禁	0	0	1 (3.8%)	0	1 (3.2%)	0
内分泌障害	1 (20.0%)	0	0	0	1 (3.2%)	0
甲状腺機能低下症	1 (20.0%)	0	0	0	1 (3.2%)	0
肝胆道系障害	0	0	1 (3.8%)	0	1 (3.2%)	0
胆嚢軸捻転	0	0	1 (3.8%)	0	1 (3.2%)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0	1 (3.8%)	0	1 (3.2%)	0
結腸癌	0	0	1 (3.8%)	0	1 (3.2%)	0
生殖系および乳房障害	0	0	1 (3.8%)	0	1 (3.2%)	0
女性化乳房	0	0	1 (3.8%)	0	1 (3.2%)	0
血管障害	0	0	1 (3.8%)	1 (3.8%)	1 (3.2%)	1 (3.2%)
高血圧	0	0	1 (3.8%)	1 (3.8%)	1 (3.2%)	1 (3.2%)

Key: RP2D=recommended Phase 2 dose, 1500 µg/kg weekly (step-up 60/300).
Key: TEAE = Treatment-emergent Adverse Event; CRS = Cytokine Release Syndrome; ICANS = immune effector cell-associated neurotoxicity
Note: Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. Adverse events are coded using MedDRA Version 26.0.
Note: If a subject has missing relationship to study agent for a specific adverse event, the subject is only counted in the total column for that adverse event.
Note: The output includes the diagnosis of CRS and ICANS along with other AEs, while the symptoms of CRS or ICANS are excluded.

[tsfae04ph2.rtf] [jnj-64007957/mmy1002/dbr_csr/re_csr/tsfae04ph2.sas] 08NOV2023, 23:07

Confidential