2.5 の略号等一覧

略号（略称）	内　容
ADC	Antibody-drug conjugate／抗体薬物複合体
ADCC	Antibody dependent cellular cytotoxicity／抗体依存性細胞傷害
ADCP	Antibody dependent cellular phagocytosis／抗体依存性細胞貪食
AE	Adverse event／有害事象
AESI	Adverse events of special interest／注目すべき有害事象
APRIL	A Proliferation-Inducing Ligand／増殖誘導リガンド
BAFF	B-cell activating factor／B 細胞活性化因子
BCMA	B-cell maturation antigen／B 細胞成熟抗原
BPd	Belantamab mafodotin in combination with pomalidomide/dexamethasone／ベランタマブ　マホドチン+ポマリドミド+デキサメタゾン
BVd	Belantamab mafodotin in combination with bortezomib and dexamethasone／ベランタマブ　マホドチン+ボルテゾミブ+デキサメタゾン
CAR-T	Chimeric antigen receptor-T cell／キメラ抗原受容体導入 T 細胞
CI	Confidence interval／信頼区間
CR	Complete response／完全奏効
CSR	Clinical study report／総括報告書
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events／有害事象共通用語規準
cys-mcMMAF	Cysteine maleimidocaproyl monomethyl auristatin F／システインマレイミドカプロイルモノメチルアウリスタチン F
DoR	Duration of response／奏効期間
DVd	Combination of daratumumab, bortezomib and dexamethasone／ダラツムマブ+ボルテゾミブ+デキサメタゾン
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group／米国東海岸がん臨床試験グループ
EMD	Extramedullary disease／髄外病変
EORTC-QLQ-C30	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire 30-item Core Module
E-R	Exposure-response／曝露-反応
GSK	GlaxoSmithKline／グラクソ・スミスクライン
HR	Hazard ratio／ハザード比
HRQoL	Health-related quality of life／健康関連の生活の質
Ig	Immunoglobulin／免疫グロブリン
ITT	Intent to treat
IMWG	International Myeloma Working Group／国際骨髄腫作業部会
IRC	Independent Review Committee／独立評価委員会
IRR	Infusion-related reaction／注入に伴う反応
KVA	Keratopathy and Visual Acuity
mAb	Monoclonal antibody／モノクローナル抗体
mc	マレイミドカプロイル
MM	Multiple myeloma／多発性骨髄腫
MMAF	Monomethyl auristatin F／モノメチルアウリスタチン F
MRD	Minimal residual disease／微小残存病変
NDMM	Newly Diagnosed Multiple Myeloma／初発多発性骨髄腫

略号（略称）	内　容
ORR	Overall response rate／全奏効率
OS	Overall survival／全生存期間
PD	Pharmacodynamics／薬力学
PFS	Progression-free survival／無増悪生存期間
PFS2	Progression-free survival on subsequent line of therapy／次治療移行後の無増悪生存期間
PI	Proteosome inhibitor／プロテアソーム阻害剤
PK	Pharmacokinetic／薬物動態
Pom/Dex	Pomalidomide plus low dose dexamethasone／ポマリドミド+低用量デキサメタゾン
PRO	Patient-reported outcomes／患者報告アウトカム
PVd	Pomalidomide in combination with bortezomib and dexamethasone／ポマリドミド+ボルテゾミブ+デキサメタゾン
PY	Person-years
QxW	Once every x weeks／x 週毎
QoL	Quality of life／生活の質
QTc	QT corrected for heart rate／心拍数で補正した QT 間隔
REMS	Risk Evaluation and Mitigation Strategy
RRMM	Relapsed/refractory multiple myeloma／再発又は難治性の多発性骨髄腫
SAE	Serious adverse event／重篤な有害事象
SAP	Statistical analysis plan／解析計画書
sBCMA	Soluble B-cell maturation antigen／可溶性 B 細胞成熟抗原
TI-NDMM	Transplant Ineligible Newly Diagnosed Multiple Myeloma／移植非適応初発多発性骨髄腫
TTR	Time to response／奏効までの期間
VA	Visual acuity／視力
VGPR	Very good partial response／最良部分奏効

2.5. 臨床に関する概括評価

2.5.1. 製品開発の根拠

2.5.1.1. 多発性骨髄腫

多発性骨髄腫（MM）は、B 細胞の最終分化段階である形質細胞が腫瘍化した造血器腫瘍の一種で、形質細胞の単クローン性増殖と、その産物である単クローン性免疫グロブリン（M 蛋白）により特徴付けられる。M 蛋白の増加及び骨髄腫細胞と骨髄間質細胞から産生される種々のサイトカイン及びケモカインにより多彩な臓器障害及び臨床症状を呈する疾患で、高カルシウム血症、腎不全、貧血、及び骨病変（CRAB）が特徴的な臓器障害としてみられる[日本血液学会, 2023]。MM の進行過程は不均一であり、複数のサブクローンが共存し、時間の経過とともに悪性度が高く増殖性の高い表現型を示す悪性細胞の割合が増加する[Laubach, 2014]。このような不均一な進行過程及び継続的な生物学的変化が薬剤耐性の獲得に寄与すると考えられている[Anderson, 2008]。一度寛解が得られた場合でも、薬剤に対する耐性を獲得しながら再発を繰り返し、次第に薬剤に対する反応性は乏しくなり、最終的には死に至る治癒困難な疾患である[Durer, 2020; Rajkumar, 2020]。

MM は、全世界の造血器腫瘍の 10%を占める[Rajkumar, 2016]。米国及び欧州では 2 番目に多い造血器腫瘍であり、すべてのがんの 1.8%を占めている[Durer, 2020; SEER, 2022]。2022 年には、全世界で 187,779 例の MM の新規患者及び 121,388 例の関連死が報告されている[Ferlay, 2024]。2022 年に欧州で新たに MM と診断された患者数の範囲は、9,995 例（北欧）から 16,292 例（西欧）であり（欧州の合計患者数 50,092 例）、年齢調整罹患率は 2.8/10 万人年であった[Ferlay, 2024]。GLOBOCAN の推定によると、欧州における MM の 5 年有病率は 20.0/10 万人年であり、合計約 149,000 例が MM に罹患していることになる。

国内では、厚生労働省による令和 2 年患者調査によると、MM の総患者数は 29,000 人と推計されている[厚生労働省, 2020]。国内における MM の年間罹患数は 7,269 人（2020）、年齢調整罹患率は人口 10 万人あたり 1.7 人（男性 2.1 人、女性 1.4 人、2020）で、年齢調整死亡率は 10 万人あたり 0.7 人（男性 0.9 人、女性 0.6 人、2022）である[国立がん研究センターがん情報サービス「がん統計」（全国がん登録）, 2020; 国立がん研究センターがん情報サービス「がん統計」（厚生労働省人口動態統計）, 2022]。MM は、比較的高齢者に多い疾患とされ、高齢化に伴って罹患率及び死亡率ともに年々増加傾向にある[半田, 2016]。

2.5.1.2. 現行の治療と問題点

MM の治療において、米国では NCCN guideline、欧州では EHA/ESMO guideline、国内では造血器腫瘍診療ガイドラインが用いられ、治療アルゴリズムや推奨レジメンが示されている。

初発の MM（NDMM）の治療においては、自家造血幹細胞移植が適応であるか非適応であるかにより治療戦略が異なる。移植適応の患者に対しては、効果が迅速で深い奏効を期待でき、かつ自家造血幹細胞の採取効率に悪影響を与えない導入療法を施行し、その後自家造血幹細胞移植を併用した大量メルファラン療法を実施することが推奨されている。一方、高齢、全身状態又は臓器状態の不良により、移植非適応となる NDMM（TI-NDMM）患者に対

しては、ダラツムマブとレナリドミド及びデキサメタゾンの 3 剤併用療法等のダラツムマブを主軸とした併用療法が国内外で推奨されている[Dimopoulos, 2021a; NCCN, 2024; 日本血液学会, 2023]。

再発又は難治性の多発性骨髄腫（RRMM）の治療においては、プロテアソーム阻害剤（PI）、免疫調節薬、抗体薬、アルキル化剤にステロイド薬を併用した多剤併用療法が行われており、近年では新たな免疫調節薬や PI 及びその他抗体薬等の新規治療薬との併用療法も導入され、非常に多くの治療選択肢が存在する。一般的に、最初の治療で PI（ボルテゾミブ等）をキードラッグとして使った場合は次の治療は免疫調節薬（レナリドミド等）をキードラッグとした治療を、最初に免疫調節薬をキードラッグとした場合は PI をキードラッグとした治療を行う。患者に関連する因子（例：年齢、ECOG パフォーマンスステータス、併存疾患、患者の希望）、治療に関連する因子（例：前治療に対する曝露及び抵抗性、前治療の効果の深さ及び奏効期間、前治療による毒性）及び疾患に関連する因子［例：細胞遺伝学的リスクの状態、髄外病変（EMD）の有無、再発の特徴（生化学的再発又は臨床的再発）］に基づいて治療レジメンが選択され、この治療方針は、国内外で大きな違いはない。

近年では、新たなモダリティとしてキメラ抗原受容体導入 T 細胞（CAR-T）療法や二重特異性抗体の開発が進んでいる。CAR-T 療法では、イデカブタゲン ビクルユーセル（ide-cel）及びシルタカブタゲン オートルユーセル（cilta-cel）が国内外で承認され（cilta-cel は国内未発売）、海外で承認されている二重特異性抗体については、エルラナタマブが 2024 年 3 月に唯一国内で承認されている。

このように、MM の治療においては、ここ数年間で治療選択肢が増え生存転帰が改善しているものの、依然として治癒困難な疾患であり、薬剤に対する耐性を獲得しながら再発を繰り返し、最終的には死に至る[Durer, 2020; Rajkumar, 2020]。寛解持続期間は治療ライン毎に著しく短くなり、利用可能な主要クラスの治療に対して抵抗性を示した患者での予後は極めて不良であり、治療選択肢が限られている[Kumar, 2017; Costa, 2022]。したがって、新規薬剤の開発においては、単に治療選択肢を増やすだけではなく、複数の作用機序により薬剤耐性の獲得を阻止し、更に有効性を長期に維持することが重要である。

また、昨今、初発治療を含む早期治療においてレナリドミド及びダラツムマブの使用が拡大している[Iida, 2024]。現在 2 次治療以降の適応で承認されている薬剤は複数あるものの、多くの薬剤でレナリドミド使用歴がある患者では治療効果が減弱することが報告され、更に、ダラツムマブ等の抗 CD38 抗体の再投与では効果が著しく減弱することも報告されている[Attal, 2019; Bringhen, 2021; Dimopoulos, 2016; Dimopoulos, 2018; Dimopoulos, 2021b; Dimopoulos, 2023; Mateos, 2020; Mikhael, 2021; Moreau, 2017; Moreau, 2021b; Palumbo, 2016; Richardson, 2019; Spencer, 2018; Usmani, 2022; Hulin, 2022]。このように、RRMM 治療において、レナリドミドやダラツムマブを含む既承認薬剤に対する耐性を克服し、高い有効性が得られる新たな作用機序を有する薬剤が求められている。

更に、近年 RRMM に対して承認された B 細胞成熟抗原（BCMA）を標的とした新規モダリティである CAR-T 療法や二重特異性抗体については、その新規性並びに臨床成績から高い有効性が期待されるものの、治療への適格性（CAR-T 療法は 3 次治療以降、二重特性抗体は標準的な治療が困難な場合に限られる）、治療へのアクセス（CAR-T 療法は治療施設

が限られる）、サイトカイン放出症候群及び神経毒性等の安全性の懸念等から、これらの治療を受けられる患者は限定的であると考えられる。

2.5.1.3. MM における治療標的としての BCMA

BCMA は、正常及び悪性の後期 B 細胞に発現する細胞表面受容体である[Tai, 2015]。BCMA は、APRIL（a proliferation-inducing ligand）や BAFF（B-cell-activating factor belonging to the TNF family）に結合することで、骨髄形質細胞の生存を促進する。MM では、悪性形質細胞において APRIL-BCMA シグナル伝達系が過剰に活性化しており、MM 細胞における生存の促進や薬剤耐性の誘導において BCMA が重要な役割を果たしている[Tai, 2015]。また、MM 患者では、血清中 BCMA 濃度の高値が治療効果の低さ及び OS の転帰と概して相関していることが報告されている[Sanchez, 2012]。BCMA は、MM の悪性形質細胞に広く発現しており、他の B 細胞性悪性腫瘍にも程度は低いが発現している。このように、BCMA の発現は B 細胞系列に限定的であることから、オフターゲット作用を最小限に留めることができる理想的な治療標的といえる。BCMA の治療標的としての妥当性については、上述の CAR-T 療法及び二重特異性抗体の臨床試験においても確認されている[Cho, 2018]。

2.5.1.4. MM 治療におけるベランタマブ　マホドチン（遺伝子組換え）

ベランタマブ　マホドチン（遺伝子組換え）（以下、ベランタマブ　マホドチン）は、BCMA に特異的に結合する低フコース化ヒト化 IgG1 抗体に微小管阻害剤であるモノメチルアウリスタチン F（MMAF）をプロテアーゼ耐性マレイミドカプロイル（mc）リンカーによって結合させた抗体薬物複合体（ADC）である[Tai, 2014]。

ベランタマブ　マホドチンは、細胞表面の BCMA に結合すると速やかに細胞内に取り込まれ、細胞障害性薬物 MMAF を放出して微小管ネットワークを阻害し、細胞周期の停止及びアポトーシスを誘導する。また、ベランタマブ　マホドチンは、細胞傷害性薬物の機序に依存した多くの他の ADC と異なり、抗体依存性細胞傷害（ADCC）及び抗体依存性細胞貪食（ADCP）の機序も介して抗腫瘍効果を発揮する。これまでに日本で承認された ADC と比べ、唯一低フコース化した抗体であるため、これにより FcγRIIIa への結合が増強され、免疫エフェクター細胞の動員と活性化が促進し、ADCC 及び ADCP による腫瘍細胞を死滅させる効果が増強されている。ベランタマブ　マホドチンにより誘導されたアポトーシスは、免疫原性細胞死マーカーの放出を伴い、腫瘍細胞に対する適応免疫応答に関与する可能性がある。

2.5.1.2 項で示したとおり、近年の MM 治療の変化を踏まえると、BCMA を標的とした治療は、RRMM の治療の中心として急速に進展することが予想される。ベランタマブ　マホドチンは BCMA を標的とした唯一の ADC であり、ベランタマブ　マホドチンと他の治療法との併用は、上述したベランタマブ　マホドチンの複数の作用機序を含め多様な作用機序を有する治療法となり、併用薬との相加的又は潜在的な相乗効果により、薬剤耐性の獲得を阻止し、深く持続的な奏効が得られる可能性のある有望な選択肢である。

ベランタマブ　マホドチンは、2 次治療以降の患者を対象として第 III 相試験を実施しており、またそれらの試験でレナリドミド抵抗性を有する患者に対しても一貫した有効性を示

している。これらの結果から、ベランタマブ　マホドチンは、初回再発時から使用可能な初の BCMA 標的治療となり、初発治療を含む早期治療におけるレナリドミド及び/又はダラツムマブの使用が拡大した現在の治療環境下で、アンメットメディカルニーズを満たすことができる薬剤であると考えられる。またサイトカイン放出症候群に対する全身性の前投薬又は投与後のモニタリングを必要としない唯一の BCMA を標的とした治療薬であり、投与までに時間を要さずに使用できるため、CAR-T 療法や二重特異性抗体の有害事象に忍容性がない患者や CAR-T 療法を待てない患者等にとって治療選択肢となる。また、ベランタマブ　マホドチンの投与は、外来で 30 分と短時間で行うことができ、投与スケジュールが簡便である点もベランタマブ　マホドチンによる治療のベネフィットである。

2.5.1.5.　臨床開発計画

2.5.1.5.1.　海外の臨床開発

単剤療法の開発

海外では、first time in human 試験である海外第 I 相試験（BMA117159／DREAMM-1）を実施し、その後、海外第 II 相試験（205678／DREAMM-2）を実施した。これらの試験の結果を基に、2020 年 8 月に米国及び欧州で、それぞれ Breakthrough Therapy 及び PRIME の指定を受けた上で、抗 CD38 抗体、プロテアソーム阻害剤（PI）及び免疫調節薬を含む 4 ライン以上の前治療歴を有する RRMM に対して迅速承認（米国）及び条件付き承認（欧州）を取得した。その後、単剤療法での検証的試験である国際共同第 III 相試験（207495／DREAMM-3）の主要解析で、主要評価項目である無増悪生存期間（PFS）で対照群ポマリドミド及びデキサメタゾン併用（Pom/Dex）療法に対し統計学的に有意な延長を示さず、米国における迅速承認規制の要件を満たさなかったことから、2023 年 2 月に米国での単剤療法における承認を取り下げた。欧州では、承認条件である製造販売承認の年次更新の中で評価され、2024 年 2 月に本剤の製造販売承認が取り消された。

併用療法の開発

併用療法については、ベランタマブ　マホドチンとボルテゾミブ及びデキサメタゾン（BVd）療法及びベランタマブ　マホドチンとポマリドミド及びデキサメタゾン（BPd）療法の開発を進め、BVd 療法については海外第 I/II 相試験（207497／DREAMM-6）を実施した。この試験の予備的なデータ及び単剤療法の試験成績を基に、2 つの第 III 相試験（207503／DREAMM-7 及び 207499／DREAMM-8）の用法・用量を決定した。DREAMM-7 試験は RRMM 患者を対象とした非盲検、ランダム化、国際共同第 III 相試験であり、BVd 療法の有効性及び安全性をダラツムマブ、ボルテゾミブ及びデキサメタゾン併用（DVd）療法と比較検討することを目的として実施した。DREAMM-8 試験も RRMM 患者を対象とした非盲検、ランダム化、国際共同第 III 相検証試験であり、BPd 療法の有効性及び安全性をポマリドミド、ボルテゾミブ及びデキサメタゾン併用（PVd）療法と比較検討することを目的として実施した。DREAMM-7 試験及び DREAMM-8 試験の中間解析の結果から、BVd 療法は対照群である DVd 療法に対し、BPd 療法は対照群である PVd 療法に対し、主要評価項目 PFS について統計学的に有意かつ臨床的に意義のある延長を示した。これらの試験結果

を以て、RRMM に対する BVd 療法及び BPd 療法の製造販売承認申請を欧州では 20[redacted] 年 [redacted] 月に、米国では 20[redacted] 年 [redacted] 月に行う予定である。

2.5.1.5.2. 日本の開発計画

日本ではベランタマブ　マホドチン単剤療法及び併用療法（BVd 療法及び BPd 療法）の忍容性、安全性、薬物動態（PK）及び有効性を評価するため、国内第 I 相試験（207504／DREAMM-11）を実施した。

単剤療法の開発

DREAMM-11 試験において日本人でのベランタマブ　マホドチン 2.5 mg/kg の単剤療法の忍容性が確認され、日本人と海外試験での PK プロファイルに大きな違いがなかったことから、国際共同第 III 相試験である DREAMM-3 試験に参加した。

併用療法の開発

BVd 療法については、DREAMM-11 試験において日本人における忍容性が確認されたことから、日本においても BVd 療法の国際共同第 III 相試験である DREAMM-7 試験に参加した。また、全体集団組入れ終了後に日本人拡大コホートを設け、組入れを継続した。

BPd 療法については、DREAMM-11 試験の忍容性評価において用量制限毒性（肝障害）が 1 件認められた。当時得られていた国内外の単剤療法及び併用療法の安全性データを包括的にレビューし、日本人特有の安全性の懸念が予想されなかったことから DREAMM-11 試験での登録を終了し、国際共同第 III 相試験である DREAMM-8 試験にて BPd 療法の日本人での安全性を引き続き評価することとした。また、DREAMM-8 試験では全体集団の組入れ終了後に日本人拡大コホートを設け、組入れを継続した。

BVd 療法で DREAMM-7 試験の全体集団での良好な結果に加え日本人拡大コホートにおいても全体集団との一貫した結果が認められ、日本人でも BVd 療法の有効性が期待できること、また、BPd 療法で DREAMM-8 試験の全体集団での良好な結果に加え、日本人集団の結果から日本人においても BPd 療法の有効性が示されていると考えられたことから、「再発又は難治性の多発性骨髄腫」を予定する効能・効果とし、BVd 療法及び BPd 療法の製造販売承認申請を行うこととした。

本承認申請における臨床データパッケージを以下に示す。

表 2.5.1.1　臨床データパッケージ

相 実施地域	試験番号 (試験呼称)	対象	主な試験目的
評価資料			
第 I 相 国内	207504 (DREAMM-11)	RRMM	・単剤療法（パート 1）、BVd 療法及び BPd 療法（パート 2）の忍容性、安全性、PK、免疫原性、有効性 ・非盲検、多施設共同、用量漸増 ・単剤療法：8 例、BVd 療法：3 例、BPd 療法：4 例

相 実施地域	試験番号 (試験呼称)	対象	主な試験目的
第 I/II 相 海外	207497 (DREAMM-6)	RRMM	・BVd 療法（Arm B）の忍容性、安全性、PK、免疫原性、有効性 ・非盲検、多施設共同、用量漸増 ・107 例
第 III 相 国際共同	207503 (DREAMM-7)	RRMM	・BVd 療法の有効性、安全性 ・実薬対照、ランダム化、非盲検、多施設共同 ・494 例（日本人 2 例含む）、日本人拡大コホート（24 例）
第 III 相 国際共同	207499 (DREAMM-8)	RRMM	・BPd 療法の有効性、安全性 ・実薬対照、ランダム化、非盲検、多施設共同 ・302 例（日本人 9 例含む）、日本人拡大コホート（12 例）
第 I 相 海外	BMA117159 (DREAMM-1)	RRMM	・パート 1: 単剤療法の忍容性、安全性、PK、免疫原性 ・非盲検、多施設共同、用量漸増 ・38 例
第 II 相 海外	205678 (DREAMM-2)	RRMM	・単剤療法の有効性、安全性 ・ランダム化、非盲検、多施設共同 ・221 例
第 III 相 国際共同	207495 (DREAMM-3)	RRMM	・単剤療法の有効性、安全性 ・実薬対照、ランダム化、非盲検、多施設共同 ・325 例（日本人 17 例含む）
安全性に関する併合解析		RRMM	・単剤療法の安全性併合解析 ・併合対象：205678、207495
安全性に関する併合解析		RRMM	・併用療法の眼事象に関する安全性併合解析 ・併合対象：207497、207503、207499
参考資料			
第 I 相 海外	209626 (DREAMM-12)	RRMM （腎機能正常患者及び腎機能低下患者）	・単剤療法の忍容性、安全性、PK、免疫原性 ・パート 1: 腎機能正常患者、軽度の腎機能低下患者（10 例）及び重度の腎機能低下患者（9 例）、その他（4 例） ・非盲検、多施設共同、非対照
母集団 PK 解析及び曝露-反応（E-R）解析		・205678 及び 207495 試験を併合 ・単剤療法の PK ・207495 試験における E-R 解析	
母集団 PK 解析		・205678、207495、207497、207503、207499、209626 及び 209628 試験を併合 ・単剤療法及び併用療法の PK	
E-R 解析		・207497 及び 207503 試験における E-R 解析 ・207499 試験における E-R 解析	
薬物濃度-QTc 解析		BMA117159 及び 205678 試験を用いた薬物濃度-QTc 解析	
免疫原性に関する併合解析		BMA117159、205678、207495、207497、207503 及び 207499 試験における免疫原性	

注： BMA117159 試験（DREAMM-1）の拡大期であるパート 2 及び 207497 試験（DREAMM-6）でベランタマブ　マホドチン、レナリドミド及びデキサメタゾン併用療法を評価した Arm A は臨床データパッケージから除く

2.5.1.6.　申請する効能・効果

申請する効能・効果（案）は、再発又は難治性の多発性骨髄腫である。

2.5.1.7. 規制当局による助言の概略

医薬品医療機器総合機構（機構）との協議

日本で本剤の「再発又は難治性の多発性骨髄腫」の適応取得のための開発戦略及び臨床データパッケージ等の助言を得るため、機構との対面助言及び事前面談を実施した。主な助言内容及び申請者の対応について以下に示す。

BVd 療法：

- [redacted]相談した。機構からの助言の主な内容は以下のとおりであった。
  - [redacted]
  - [redacted]
  - [redacted]
  - [redacted]

  上記の助言を受け、[redacted]

- [redacted]

[redacted]相談した。機構からの主な助言は以下のとおりであった。

- [redacted]

上記の助言を受け、[redacted]

BPd 療法：

- [redacted]

[redacted]相談した。機構からの主な助言は以下のとおりであった。

- [redacted]
- [redacted]

上記の助言を受け、[redacted]

- [redacted]

[redacted]相談した。機構からの主な助言は以下のとおりであった。

- [redacted]

上記の助言を受け、[redacted]

- [redacted]について相談した。機構からの主な助言は以下のとおりであった。
  - [redacted]
  - [redacted]

  上記の助言を受け、[redacted]

- [redacted]について相談した。機構からの主な助言は以下のとおりであった。
  - [redacted]

  上記の助言を受け、[redacted]

2.5.1.8. 医薬品の臨床試験の実施の基準の遵守

すべての試験はGCPに適合する標準手順書に従い実施された。すべての試験は、治験実施医療機関の治験審査委員会又は倫理委員会による承認のもとに行われた。インフォームド・コンセントが各被験者から得られ、また試験実施時のヘルシンキ宣言に従い試験は実施された。試験の実施に先立ち規制当局の承認が必要な国では、承認を取得した。

2.5.2. 生物薬剤学に関する概括評価

本項では、ベランタマブ　マホドチンの点滴静注用製剤、臨床試験で採取した生体試料中薬物濃度分析法、及び 2 つの点滴静注用製剤（凍結液剤及び凍結乾燥粉末剤）の PK の比較の概略について記載し、その詳細は 2.7.1 に示す。

なお、本申請において、生物薬剤学試験は実施しなかった。

2.5.2.1. 製剤の概要

製剤の[redacted]を[redacted]するため、凍結乾燥粉末剤は、目標とする製品品質プロファイルを満たす製剤として見出された（2.7.1.1.3）。開発早期の臨床試験においては凍結液剤が使用され、[redacted]して凍結乾燥粉末剤の開発が進められた（2.7.1.1.2）。両製剤についての詳細は、2.7.1 表 2.7.1.1.1 に示す。

概して、凍結液剤から凍結乾燥粉末剤への品質に関する変更は比較的軽微であった。頑健な分析学的同等性／同質性評価パッケージに基づき、凍結液剤と凍結乾燥粉末剤は同等／同質であることが示された［3.2.S.2.6.2（原薬）及び 3.2.P.2.3］。

2.5.2.2. 分析法

ヒト血漿中ベランタマブ　マホドチン、総モノクローナル抗体（mAb）、cys-mcMMAF、ボルテゾミブ及びポマリドミド濃度の定量、ヒト血清中遊離可溶性 BCMA（sBCMA）濃度の定量、及びヒト尿中 cys-mcMMAF 濃度の定量に用いた分析法は、良好な選択性、正確性及び再現性を有していた。涙液中ベランタマブ　マホドチン及び cys-mcMMAF の分析法は、定性を目的としており、精度及び真度の基準は設定しなかった。分析対象物質を分析するまでの各過程に関係する各種安定性及び長期保存安定性を確認した（2.7.1.1.4）。

分析法に関する詳細は、2.7.1.4.2 及び 2.7.1.4.3 に示す。

2.5.2.3. 生物薬剤学

ベランタマブ　マホドチンは静脈内投与であることから、ベランタマブ　マホドチンの生物薬剤学的特性を評価する生物学的同等性、生物学的利用能及び食事の影響に関する試験は実施していない。

ベランタマブ　マホドチン及び cys-mcMMAF のノンコンパートメント解析による PK パラメータは、凍結液剤と凍結乾燥粉末剤で類似していた（2.7.1.3.2）。母集団 PK 解析において、ベランタマブ　マホドチンの製剤（凍結液剤又は凍結乾燥粉末剤）は、ベランタマブ　マホドチンの PK に対する有意な共変量ではなかった（2.7.1.3.2）。ノンコンパートメント PK 解析及び母集団 PK 解析の結果から、分析学的同等性／同質性評価パッケージにより示された凍結液剤と凍結乾燥粉末剤の同等性／同質性の結論が裏付けられた。

2.5.3. 臨床薬理に関する概括評価

本項では、ベランタマブ　マホドチンの単剤療法、BVd 療法、及び BPd 療法における、ベランタマブ　マホドチンの臨床薬理特性の概略について記載し、その詳細は 2.7.2 に示す。

PK、薬力学（PD）、E-R 関係、並びに PK、有効性及び安全性に影響を及ぼす因子を総合的に評価した結果、申請する適応症におけるベランタマブ　マホドチンの投与レジメンの良好なベネフィット・リスクプロファイルが裏付けられた（2.5.6）。

2.5.3.1. 薬物動態

ベランタマブ　マホドチンの PK は、クリアランスの時間依存的な低下を伴う線形 2 コンパートメントモデルで良好に記述された。他の mAb の薬剤と同様に、ベランタマブ　マホドチンのクリアランス（初回投与：0.901 L/day、定常状態：0.605 L/day）及び定常状態の分布容積（10.8 L）は低く、半減期（初回投与：13.2 日、定常状態：17.0 日）は長かった。推奨用法・用量におけるベランタマブ　マホドチンの蓄積は、軽微から中等度であった。cys-mcMMAF の尿中排泄率は低く（投与量の 20%未満）、腎排泄は主要な消失経路ではないことが示された（2.7.2.3.3.1）。

疾患関連因子として、ベースラインの sBCMA、ベースラインの IgG、及びベースラインのアルブミンはベランタマブ　マホドチンのクリアランスと関連しており、ベースラインのアルブミン及びベースラインの sBCMA はベランタマブ　マホドチンの中心コンパートメントの分布容積と関連していた。ベースラインの sBCMA 及び IgG が高い、又はベースラインのアルブミンが低いほど、ベランタマブ　マホドチンのクリアランスは速く、その結果ベランタマブ　マホドチンの曝露量は低かった。

ベランタマブ　マホドチンは体重換算の用量で投与する。年齢、性別、人種、腎機能、肝機能、又は疾患特性に基づく用量調節は不要である（2.7.2.3.3.2）。デキサメタゾン、ボルテゾミブ、ポマリドミド及びレナリドミドの併用投与は、ベランタマブ　マホドチン及び cys-mcMMAF の PK プロファイルに影響を及ぼさず、ベランタマブ　マホドチンの投与はボルテゾミブ及びポマリドミドの PK プロファイルに影響を及ぼさなかった（2.7.2.3.3.3）。

日本人集団におけるベランタマブ　マホドチン及び cyc-mcMMAF の PK を、ノンコンパートメント解析を用いて、単剤療法（DREAMM-3 試験）及び併用療法（DREAMM-7 試験及び DREAMM-8 試験）について評価した結果、日本人集団と非日本人集団又は全体集団との間に、臨床的に意義のある PK の民族差は認められなかった（2.7.2.3.6）。

2.5.3.2. 濃度－効果の関係

曝露－反応関係

ベランタマブ　マホドチンを単独投与、Vd 又は Pd と併用投与したときの曝露－有効性及び曝露－安全性の関係を評価するため、ベランタマブ　マホドチン及び cys-mcMMAF のサイクル 1 の曝露量を用いて、個々の試験データ及び併合した複数試験データを用いて E-R 解析を行った（2.7.2.3.4.2 及び 2.7.2.3.4.3）。

BVd 療法では、曝露－有効性解析において、ベランタマブ　マホドチンの曝露量と PFS 及び奏効期間（DoR）との間には関連性は認められなかった。一方、ベランタマブ　マホドチンの曝露量と全奏効又は最良部分奏効（VGPR）以上の奏効の確率との間に正の相関が認められた。また、ベランタマブ　マホドチンの曝露量が高いほど、奏効までの期間（TTR）は短かった。曝露－安全性解析において、ベランタマブ　マホドチン又は cys-mcMMAF の曝露量と、Grade 2 以上の注目すべき眼の有害事象（CTCAE）、片眼又は両眼の最高矯正視力の 20/50 以下への低下、Grade 3 以上の血小板減少症、Grade 3 又は Grade 4 の治験薬投与下で発現した有害事象、及び投与中止又は減量の確率との間に、有意な関連性は認められなかった。一方、ベランタマブ　マホドチンの曝露量と、Grade 3 以上の角膜事象（KVA スケール）の確率は関連していた（2.7.2.3.4.2.1）。

BPd 療法では、曝露－有効性解析において、ベランタマブ　マホドチンの曝露量と PFS、DoR 及び TTR との間に関連性は認められなかった。一方、ベランタマブ　マホドチンの曝露量が高いほど、完全奏効（CR）以上の奏効及び微小残存病変（MRD）陰性の確率は高かった。また、VGPR 以上の奏効の確率との正の相関傾向も認められた。曝露－安全性解析において、ベランタマブ　マホドチン又は cys-mcMMAF の曝露量と、Grade 2 以上の注目すべき眼の有害事象（CTCAE）、Grade 3 以上の血小板減少症、及び投与中止又は減量の確率との間に E-R 関係はなく、またベランタマブ　マホドチンの曝露量と片眼又は両眼の最高矯正視力が 20/50 以下に低下する確率との間にも E-R 関係はないことが示唆された。Grade 2 以上の注目すべき眼の有害事象（CTCAE）の初回発現の早さは、ベランタマブ　マホドチンの曝露量と関連していた。ベランタマブ　マホドチンの曝露量と Grade 2 以上の角膜事象（KVA スケール）との間に正の相関が認められたが、Grade 3 以上の角膜事象（KVA スケール）との間には関連性は認められなかった（2.7.2.3.4.2.2）。

薬物濃度－QTc 解析

ベランタマブ　マホドチンは心再分極に有意な影響を及ぼさなかった。ベランタマブ　マホドチン及び cys-mcMMAF 濃度の上昇に伴う QTc 及び QTcF の変化は、極めて小さいことが示唆された。その結果、3.4 mg/kg Q3W という高い用量においても、意義のある QTc 延長（10 msec 超）を示さなかった（2.7.2.3.4.1）。

2.5.3.3.　用法・用量及び設定根拠

RRMM における BVd 療法及び BPd 療法の、ベランタマブ　マホドチンの申請する推奨用法・用量は、以下のとおり設定した。

BVd 療法：

「通常、成人にはベランタマブ　マホドチン（遺伝子組換え）として、2.5mg/kg を 30 分以上かけて 3 週間間隔で点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。」

BPd 療法：
「通常、成人にはベランタマブ　マホドチン（遺伝子組換え）として、初回は 2.5mg/kg、2 回目は 1.9mg/kg を 30 分以上かけて 4 週間間隔で点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。」

第 III 相試験の推奨用法・用量の設定

DREAMM-7 試験

DREAMM-7 試験の BVd 療法におけるベランタマブ　マホドチンの用法・用量は、ベランタマブ　マホドチン単剤療法試験である DREAMM-1 試験及び DREAMM-2 試験並びに BVd 療法の試験である DREAMM-6 試験に基づき設定した。

DREAMM-1 試験においてベランタマブ　マホドチン 0.03～4.6 mg/kg Q3W、DREAMM-2 試験において 2.5 mg/kg 及び 3.4 mg/kg Q3W を評価した結果、ベネフィット・リスクプロファイルは 2.5 mg/kg が最も良好であった。DREAMM-6 試験において、ボルテゾミブ及びデキサメタゾン併用下で、ベランタマブ　マホドチン 1.9 mg/kg Q6W、1.9 mg/kg Q3W、2.5 mg/kg step down Q6W（初回は 2.5 mg/kg、2 回目以降 1.9 mg/kg）、2.5 mg/kg Q6W、2.5 mg/kg Q3W 分割投与（50%の用量を Day 1 及び Day 8 に投与）、2.5 mg/kg Q3W、3.4 mg/kg Q3W 分割投与及び 3.4 mg/kg Q3W の有効性（VGPR 以上の奏効率）及び安全性（Grade 3 以上の有害事象や眼事象）を評価した結果、2.5 mg/kg Q3W が最も良好なベネフィット・リスクプロファイルを有していた。また、DREAMM-6 試験において PK を評価した結果、併用投与によるベランタマブ　マホドチン及びボルテゾミブの PK への影響はみられなかった。以上のことから、DREAMM-7 試験の用法・用量として、2.5 mg/kg Q3W を選択した。

DREAMM-8 試験

DREAMM-8 試験の BPd 療法におけるベランタマブ　マホドチンの用法・用量は、DREAMM-1 試験、DREAMM-2 試験に基づき設定した。

DREAMM-7 試験と同様に、DREAMM-1 試験及び DREAMM-2 試験の結果から、DREAMM-8 試験におけるベランタマブ　マホドチンの初回用量を 2.5 mg/kg とした。また、ポマリドミド及びデキサメタゾンの投与スケジュールである 28 日サイクルに合わせるため、Q3W ではなく Q4W の投与間隔を選択した。3 剤併用時の薬物相互作用が生じる可能性は低いと考えられ、また、DREAMM-2 試験で確認されたベランタマブ　マホドチン単剤投与時の安全性プロファイルと、ポマリドミド及びデキサメタゾンの安全性プロファイルに、高頻度に発現する有害事象について重複するものはほとんどなかったことから、BPd 療法では PK 及び安全性に関する大きな懸念はないと考えられた。BPd 療法に関して得られたデータを総合的に検討した結果、DREAMM-8 試験の用法・用量として、用量変更の必要性を抑えながら忍容性を維持して有効性を最大化するために、ポマリドミド及びデキサメタゾンとの併用下において、サイクル 1 でベランタマブ　マホドチン 2.5 mg/kg を投与して早期及び深い奏効を引き出すとともに、サイクル 2 以降は 1.9 mg/kg を投与することとした。

臨床データに基づく推奨用法・用量の妥当性

DREAMM-7 試験及び DREAMM-8 試験では、対象の被験者集団において、選択した用法・用量は標準治療の対照群よりも有意にベネフィットが高く、管理可能な安全性プロファイルを示し、良好なベネフィット・リスクプロファイルを示した（2.7.3.2.1 及び 2.7.3.2.2）。用量強度や投与間隔については被験者間で大きく異なることが示されたが（2.7.3.3.1.4）、多くの被験者では長期の投与継続が可能であった（DREAMM-7 試験及び DREAMM-8 試験では眼事象により投与中止した被験者は 9%のみ）。このように、ベランタマブ　マホドチンの治療においては、患者毎の忍容性に基づき、適宜減量又は投与延期を行うことで、眼事象を管理しながら長期の投与継続が可能となり、ベランタマブ　マホドチンのベネフィットを最大化することができる。したがって、ベランタマブ　マホドチンの治療により良好なベネフィット・リスクプロファイルを得るためには、患者毎の忍容性に基づく用量変更が不可欠である。

統合 E-R 解析に基づく推奨用法・用量の妥当性

BVd 療法において、DREAMM-7 試験及び DREAMM-6 試験 Arm B のデータを用いて、統合 E-R 解析を実施した。その結果、ベランタマブ　マホドチンの開始用量 2.5 mg/kg において、重要な安全性リスクを有意に増大させることなく、深く早い奏効が得られることが示された（2.7.2.3.5.1.3）。詳細について以下に示す。

有効性に関して、ベランタマブ　マホドチンの曝露量が大きいほど、VGPR 以上の奏効を得る確率は高く、また奏効が早く得られることが示された。安全性に関して、ベランタマブ　マホドチンの曝露量と、注目すべき眼の有害事象（CTCAE）、片眼又は両眼の最高矯正視力の 20/50 以下への低下、及び Grade 3 以上の血小板減少症の確率との間に、関連性は認められなかった。被験者からの報告に基づく事象である注目すべき眼の有害事象（CTCAE）、及び最高矯正視力の 20/50 以下への低下は、臨床的に重要であり、患者の日常生活に影響を及ぼしうる症状であると考えられる。

多変量モデルによる予測では、ベランタマブ　マホドチンの初回用量 2.5 mg/kg は、1.9 mg/kg と比較して、CR 以上の奏効の確率は同様であったものの、VGPR 以上の奏効の確率は高いことが示唆された。一方で、Grade 3 以上の注目すべき眼の有害事象（CTCAE）、及び両眼の最高矯正視力の 20/50 以下への低下の確率は、同様であることが示唆された。このことから、BVd 療法において、ベランタマブ　マホドチンの初回用量 2.5 mg/kg は、1.9 mg/kg と比較して、高いベネフィットを有し追加のリスクはほとんどないことが示された。

BPd 療法において、DREAMM-8 試験のデータを用いて、統合 E-R 解析を実施した。その結果、ベランタマブ　マホドチンの開始用量 2.5 mg/kg において、重要な安全性リスクを有意に増大させることなく、深い奏効が得られることが示された（2.7.2.3.5.2.3）。詳細について以下に示す。

ベランタマブ　マホドチンの曝露量が大きいほど、VGPR 以上の奏効を得る確率は高くなり、曝露量のほとんどの範囲において、VGPR 以上の奏効の確率は、Grade 3 以上の注目すべき眼の有害事象（CTCAE）、及び両眼の最高矯正視力の 20/50 以下への低下の確率よりも高かった。

多変量モデルによる予測では、ベランタマブ　マホドチンの初回用量 2.5 mg/kg は、1.9 mg/kg と比較して、VGPR 以上及び CR 以上の奏効を得る確率は高いことが示唆された。一方で、Grade 3 以上の注目すべき眼の有害事象（CTCAE）、両眼の最高矯正視力の 20/50 以下への低下、及び Grade 3 以上の角膜事象（KVA スケール）の発現率は同様であることが示唆された。このことから、BPd 療法において、ベランタマブ　マホドチンの初回用量 2.5 mg/kg は、1.9 mg/kg と比較して、高いベネフィットを有し追加のリスクはほとんどないことが示された。

以上より、BVd 療法及び BPd 療法におけるベランタマブ　マホドチンの推奨用法・用量は、主要な第 III 相試験（DREAMM-7 試験及び DREAMM-8 試験）で示された良好なベネフィット・リスクプロファイル及び有効性及び安全性評価項目の E-R 解析の結果から、適切な用法・用量であると考える。

日本人における推奨用法・用量

国際共同第 III 相試験（DREAMM-7 試験及び DREAMM-8 試験）の用法・用量は、日本人を含む全体集団においてその妥当性が検証された。

国際共同第 III 相試験（DREAMM-7 試験及び DREAMM-8 試験）の結果、日本人集団においても全体集団と一貫した PFS の延長が認められた。また、その他の有効性評価項目（ORR、VGPR 以上の奏効率、CR 以上の奏効率）において、全体集団と同様に、DVd 群に比べ BVd 群で、また PVd 群に比べ BPd 群で良好な結果が示された。日本人集団で確認した BVd 療法及び BPd 療法の安全性プロファイルに、全体集団と比べて大きな差異は認められなかった。更に、単剤療法の DREAMM-3 試験、BVd 療法の DREAMM-7 試験及び BPd 療法の DREAMM-8 試験において、ベランタマブ　マホドチン及び cys-mcMMAF の PK は、日本人集団と非日本人集団又は全体集団との間で臨床的に意義のある民族差は認められなかった。日本人を含む母集団 PK 解析において、人種はベランタマブ　マホドチン及び cys-mcMMAF の PK に臨床的に意義のある影響を及ぼさなかったことも、これを支持している。有効性、安全性及び PK の観点から、臨床的に意義のある民族差は示唆されていない。

以上より、第 III 相試験（DREAMM-7 試験及び DREAMM-8 試験）で検証された BVd 療法及び BPd 療法の推奨用法・用量は日本人患者においても妥当であると考える。

2.5.3.4.　免疫原性

ベランタマブ　マホドチン投与下で発現した抗ベランタマブ　マホドチン抗体の発現率は低く、PK、安全性及び有効性への影響は認められなかったことから、ベランタマブ　マホドチンは免疫原性のリスクは低いと考える（2.7.2.4.1）。

2.5.4. 有効性の概括評価

1 ライン以上の前治療歴を有する RRMM 患者を対象としたベランタマブ　マホドチン併用療法（BVd 又は BPd）の有効性を評価する臨床成績は、主要な試験である DREAMM-7 試験（N=494 例、データカットオフ 2023 年 10 月 2 日）及び DREAMM-8 試験（N=302 例、データカットオフ 2024 年 1 月 29 日）から得られた。BVd 療法及び BPd 療法でみられた持続的な有効性を裏付けるため、また、BVd 療法では、ボルテゾミブ及びデキサメタゾンの併用投与終了以降、ベランタマブ　マホドチンの単剤投与を継続することから、単剤療法の長期の追跡調査データが得られた DREAMM-3 試験（N=325 例）を評価した。

主要な試験である DREAMM-7 試験及び DREAMM-8 試験には、日本からも参加しており日本人における有効性は全体集団との一貫性を示すことで評価した。

日本から参加した試験及び被験者数は以下のとおりであった。

- DREAMM-7 試験の日本人合計 26 例（内訳　メインコホート：2 例、日本人拡大コホート：24 例）
- DREAMM-8 試験の日本人合計 21 例（以下、全日本人集団）（内訳　メインコホート：9 例、日本人拡大コホート：12 例）

本 2.5.4 では DREAMM-7 試験の日本人拡大コホートの 24 例及び DREAMM-8 試験のメインコホートの 9 例の結果を全体集団との一貫性評価に用いた。更に、DREAMM-8 試験の 21 例（全日本人集団）を補足的に評価した。

本 2.5.4 では、主要な試験である DREAMM-7 試験及び DREAMM-8 試験の有効性の結果を主に記載し、日本人の有効性の結果は 2.5.4.5.5 にまとめて記載した。

2.5.4.1. 試験デザインの概要

DREAMM-7 試験は、1 ライン以上の前治療歴を有する RRMM 患者を対象に BVd 療法の有効性及び安全性を、標準治療である DVd 療法と比較評価する進行中の非盲検、ランダム化、国際共同第 III 相試験である（2.7.3.1.4.1.1）。DREAMM-7 試験では対照群として DVd 療法が選択された。DVd 療法は、前治療ライン数が 1 以上の RRMM 患者に対する治療として米国、欧州及び日本で承認されており、RRMM における標準治療レジメンとなっていることから、適切な対照群である[Dimopoulos, 2021a; NCCN, 2024; 日本血液学会, 2023]。

被験者を以下の因子に基づいて層別化した：前治療ライン数（1 vs. 2/3 vs. 4 以上）、ボルテゾミブの投与歴（あり vs. なし）、及び R-ISS（I vs. II/III）。クロスオーバーは許容せず、2 ライン以上の治療歴を有する患者は組入れ被験者数の 50%までとした。

ベランタマブ　マホドチンは 2.5 mg/kg を各 21 日サイクルの Day 1 に静脈内投与し、最初の 8 サイクルでは Vd と併用投与した。サイクル 9 以降は単剤療法とした。必要に応じて、個々の被験者の忍容性に基づいて用量変更（投与延期及び 1.9 mg/kg への減量）を行った。

DREAMM-8 試験は、レナリドミドを含む 1 ライン以上の前治療歴を有する RRMM 患者を対象に BPd 療法の有効性及び安全性を、標準治療である PVd 療法と比較評価する進行中の非盲検、ランダム化、国際共同第 III 相試験である（2.7.3.1.4.1.1）。PVd 療法は、レナリ

ドミドを含む前治療ライン数が 1 以上の RRMM 患者に対する治療として欧州及び日本において承認されているため、DREAMM-8 試験の対照群として選択された。初発 MM の治療において抗 CD38 抗体の使用が増加し、再発時に抗 CD38 抗体以外の治療の必要性が高まっている。このような状況下で、PVd 療法は、抗 CD38 抗体治療後の患者が組入れ可能となる、本試験にとって最も適切な対照群である。

ランダム化の際には被験者を以下の因子に基づいて層別化した：前治療ライン数（1 vs. 2/3 vs. 4 以上）、ボルテゾミブの投与歴（あり vs. なし）、及び抗 CD38 抗体の投与歴（あり vs. なし）［治験実施計画書初版では ISS（I vs. II/III）を第 3 の層別因子としたが、治験実施計画書改訂第 1 版で抗 CD38 抗体の投与歴に変更された］。クロスオーバーは許容せず、2 ライン以上の治療歴を有する患者は組入れ被験者数の 50%までとした。

ベランタマブ　マホドチンは 28 日を 1 サイクルとして、サイクル 1 の Day 1 に 2.5 mg/kg を静脈内投与し、サイクル 2 以降は各サイクルの Day 1 に 1.9 mg/kg を投与した。必要に応じて、個々の被験者の忍容性に基づいて用量変更（投与延期、及び 1.9 mg/kg Q8W 又は 1.4 mg/kg Q8W への減量）を行った（2.7.3.1.4.1.1）。

2.5.4.2. 有効性の評価項目及び統計学的考察

DREAMM-7 試験及び DREAMM-8 試験の主要評価項目は PFS であり、重要な副次評価項目は OS、奏効期間及び MRD 陰性率であった。いずれの試験も PFS 解析では試験デザインの非盲検性を考慮してバイアスを避けるため、IMWG 基準（2016 年）に基づき IRC が奏効判定を実施した。有効性評価項目の詳細については、2.7.3 1.4.2 を参照。統計学的考察については、2.7.3.1.4.4 を参照のこと。

2.5.4.3. 治験対象集団

DREAMM-7 試験及び DREAM-8 試験において、申請予定の 2 次治療の適応の根拠となるよう、治験実施計画書の規定に従い、1 ラインの RRMM 治療歴を有する被験者を約 50%登録した。DREAMM-7 試験では、治験対象集団の約半数にレナリドミドの投与歴があり、3 分の 1 の患者がレナリドミドに抵抗性を示した。DREAMM-7 試験では、対照群にダラツムマブが含まれていたことから、抗 CD38 療法に抵抗性又はダラツムマブに忍容性がない被験者は除外した。なお、被験者の 1%に抗 CD38 療法の投与歴があった。DREAMM-8 試験では、すべての被験者にレナリドミドの投与歴があり、そのうち約 80%がレナリドミドに抵抗性を示した。DREAMM-8 試験の被験者の約 4 分の 1 は抗 CD38 療法の投与歴がありかつ抵抗性であった（2.7.3.3.1.3）。

DREAMM-7 試験及び DREAM-8 試験の人口統計学的特性及びベースラインの特性はおおむね類似しており、各試験の投与群間でおおむね類似していた。ベースラインの疾患特性は、RRMM 患者集団で想定されたとおりであった。（2.7.3.3.1.2）。

2.5.4.4. 曝露

両試験ともに、ベランタマブ　マホドチン併用療法群の曝露期間は、各試験の対照群よりも長かった。治験実施計画書で規定した用量変更により、被験者は個々の忍容性に基づいて

ベランタマブ　マホドチンの用量変更を行った上で投与を長期間継続することができた（2.7.4.2.1.4.1）。ベランタマブ　マホドチンの用量及び投与間隔は減量及び延長することが許容されており、全体の相対用量強度は約 50%であった。DREAMM-7 試験では、BVd 群におけるベランタマブ　マホドチンの相対用量強度の中央値は、最初の 6 ヵ月間で 77%、6～12 ヵ月間で 68%、13 ヵ月以降で 28%に低下した。また、被験者間のばらつきが大きく、個々の忍容性に差があることが確認された。DREAMM-8 試験では、BPd 群におけるベランタマブ　マホドチンの相対用量強度の中央値は 52.50%（サイクル 1 で 100.00%、サイクル 2～8 で 56.57%、サイクル 9 以降で 33.33%）であり、DREAMM-7 試験と同様に被験者間のばらつきが大きかった。有害事象の管理のためにベランタマブ　マホドチンの投与中断や減量を行った場合でも、BVd 群及び BPd 群の有効性は維持された（2.7.3.3.1.4）。

2.5.4.5.　有効性の結果

DREAMM-7 試験及び DREAMM-8 試験の有効性は、主要評価項目である IRC の評価に基づく PFS、並びに重要な副次評価項目である OS、MRD 陰性率、及び奏効期間により評価した。2 試験ともに、主要評価項目の PFS で統計学的に有意かつ臨床的意義のある延長が示された[Hungria, 2024; Dimopoulos, 2024]。

2.5.4.5.1.　主要評価項目（PFS）

両試験ともに、それぞれ予定されていた中間解析時点で主要評価項目である PFS を達成し、統計学的に有意かつ臨床的に意義のある PFS の延長が示された（2.7.3.3.2.1.1.）。前治療ライン数、細胞遺伝学的高リスク、レナリドミド又はダラツムマブへの抵抗性など、事前に規定したすべての部分集団で、DVd 群より BVd 群、PVd 群よりも BPd 群の方で PFS の延長が認められ、それぞれの部分集団で良好な結果が示された（2.7.3.3.3）。

DREAMM-7 試験

現在の標準治療である DVd 療法と比較して、BVd 療法により統計学的に有意で臨床的に意義のある PFS の延長が示された［HR=0.41（95% CI：0.31～0.53）、p<0.00001］（表 2.5.4.1）。PFS の中央値は、DVd 群（13.4 ヵ月）と比べて BVd 群（36.6 ヵ月）で 2.7 倍（23 ヵ月）長かった。両群の Kaplan-Meier 曲線は治療早期から明確に分かれ、BVd 群に良好な推移がみられた（図 2.5.4.1）。年齢、ECOG パフォーマンスステータス、抗骨髄腫治療歴（前治療ライン数、レナリドミドの投与歴あり又は抵抗性あり）、及び治療困難な部分集団（髄外病変、細胞遺伝学的高リスク、1 次治療から 12 ヵ月以内の再発）など事前に規定した臨床的に重要なすべての部分集団で、DVd 群に対する BVd 群での PFS の延長が認められた（2.7.3.3.3）。

BVd 群及び DVd 群の追跡調査期間の中央値はそれぞれ 29.2 ヵ月（範囲：0.16～40.02）及び 27.6 ヵ月（範囲：0.10～39.69）であった。データカットオフ時点で、BVd 群の 33%、DVd 群の 20%の被験者が治療継続中であった（5.3.5.1、DREAMM-7 CSR、4.1）。

DREAMM-8 試験

現在の標準治療である PVd 療法と比較して、BPd 療法により統計学的に有意で臨床的に意義のある PFS の延長が示された［HR=0.52（95% CI：0.37～0.73）、p<0.001］（表 2.5.4.1）。PFS の中央値は、BPd 群では未到達（95% CI：20.6～未到達）、PVd 群 12.7 ヵ月（95% CI：9.1～18.5）であった。両群の Kaplan-Meier 曲線は早期から明確に分かれ、BPd 群に良好な推移がみられた（図 2.5.4.1）。年齢、ECOG パフォーマンスステータス、抗骨髄腫治療歴（前治療ライン数、レナリドミド又は抗 CD38 抗体の抵抗性あり）、及び治療困難な部分集団（髄外病変、細胞遺伝学的高リスク、1 次治療から 12 ヵ月以内の再発）など事前に規定した臨床的に重要なすべての部分集団で、PVd 群に対する BPd 群での PFS の延長が認められた（2.7.3.3.3）。

BPd 群及び PVd 群の追跡調査期間の中央値はそれぞれ 22.4 ヵ月（範囲：0.03～36.37）及び 20.5 ヵ月（範囲：0.10～39.23）であった。データカットオフ時点で、BPd 群の 42%、PVd 群の 22%の被験者が治療継続中であった（5.3.5.1、DREAMM-8 CSR、4.1）。

表 2.5.4.1　IRC の評価に基づく PFS の要約（主要評価項目、DREAMM-7 試験及び DREAMM-8 試験、ITT 集団）

PFS	DREAMM-7		DREAMM-8	
	BVd (N=243)	DVd (N=251)	BPd (N=155)	PVd (N=147)
Number of participants, n (%)				
Progressed or died (event)	91 (37%)	158 (63%)	62 (40%)	80 (54%)
Censored, follow-up ended	44 (18%)	41 (16%)	25 (16%)	34 (23%)
Censored, follow-up ongoing	108 (44%)	52 (21%)	68 (44%)	33 (22%)
Estimates for time variable (months)[a]				
Median (95% CI)	36.6 (28.4, -)	13.4 (11.1, 17.5)	- (20.6, -)	12.7 (9.1, 18.5)
Hazard Ratio (95% CI)[b]	0.41 (0.31, 0.53)		0.52 (0.37, 0.73)	
P-value[c]	<0.00001		<0.001	

Source: DREAMM-7 CSR Table 29 and DREAMM-8 CSR Table 25

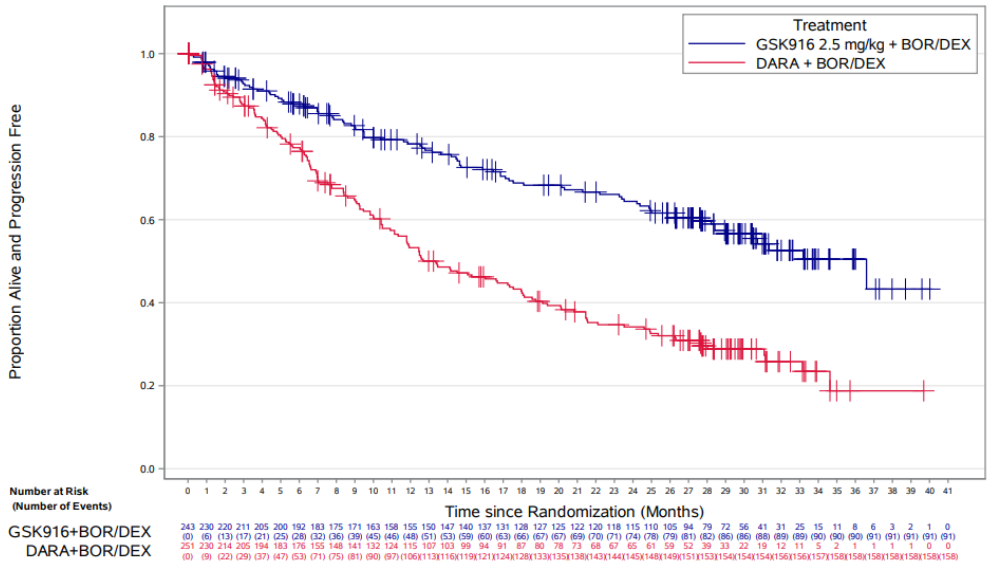
a. CIs were estimated using the Brookmeyer Crowley method.

b. DREAMM-7: HRs were estimated using a Cox Proportional Hazards model stratified by the number of lines of prior therapy (1 vs. 2/3 vs. ≥4), prior bortezomib (no, yes) and R-ISS at screening (I vs. II/III), with a covariate of treatment; DREAMM-8: HRs were estimated using a Cox Proportional Hazards model stratified by number of lines of prior therapy and prior bortezomib use assessed according to the IVRS strata with a covariate of treatment.

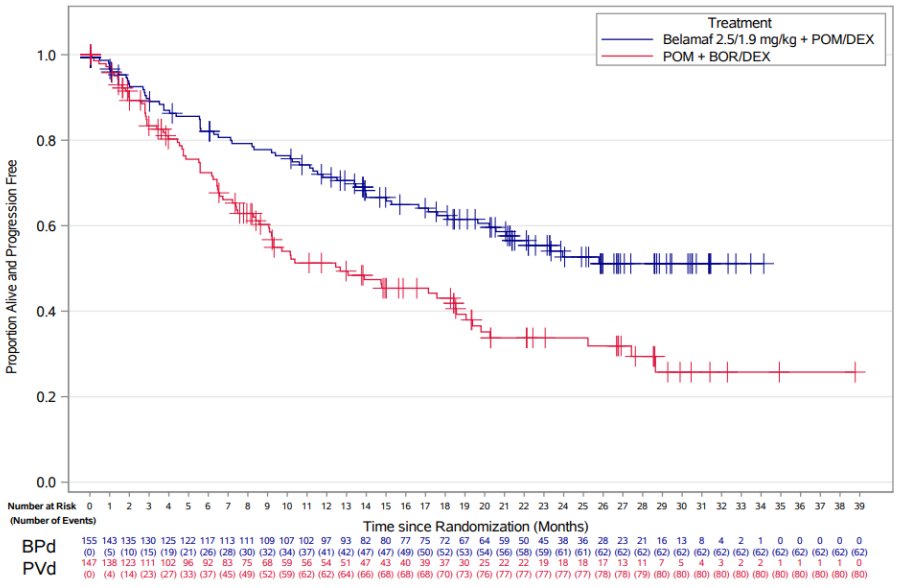
c. DREAMM-7: P-value from 1-sided stratified log-rank test; DREAMM-8: P-value from 1-sided stratified log-rank test stratified by number of lines of prior therapy and prior bortezomib use assessed according to the IVRS strata with a covariate of treatment.

図 2.5.4.1　IRC の評価に基づく PFS の Kaplan-Meier 曲線（DREAMM-7 試験及び DREAMM-8 試験、ITT 集団）

DREAMM-7



DREAMM-8



Source: DREAMM-7 CSR Figure 6, DREAMM-8 CSR Figure 7
Note: In DREAMM-7, there were 2 participants in the ITT Population who were randomized, not treated, re-screened, and re randomized. They were counted as 4 unique participants in this figure.

2.5.4.5.2.　重要な副次評価項目

2.5.4.5.2.1.　全生存期間（OS）

有効性の重要な副次評価項目である OS は、主要評価項目の PFS の結果を裏付けるものであった。DREAMM-7 試験及び DREAMM-8 試験ともに、中間解析（DREAMM-7 試験の overall maturity 29%、DREAMM-8 試験の overall maturity 35%）で OS の改善傾向が示されて

おり、両試験とも臨床的に重要な各時点（例：12 ヵ月時及び 18 ヵ月時）において、対照群に比べて BVd 群及び BPd 群の被験者の全生存率が高かった（2.7.3.3.2.3）。

DREAMM-7 試験

PFS データカットオフ時点において、BVd 群では DVd 群と比較して強力かつ臨床的に意義のある OS の改善傾向が認められ、HR は 0.57（95% CI：0.40～0.80、名目上の p 値 0.00049）であった（2.7.3.3.2.3.1）。

両群の OS の Kaplan-Meier 曲線は、治療早期から明確に分かれ、BVd 群に良好な推移がみられた（図 2.5.4.2）。

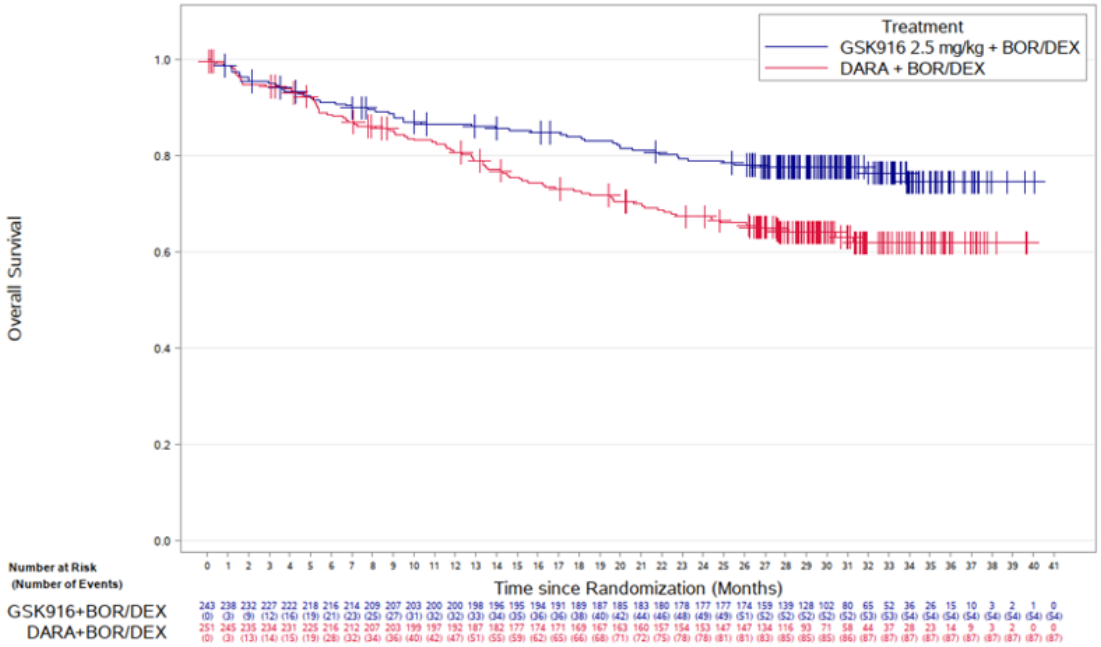
OS の p 値は事前に規定された有効性の境界値（p＜0.00037）を下回らなかった。OS の追跡調査は継続中である。データカットオフ時点で、死亡例が DVd 群の方が BVd 群よりも 33 例多かった。OS の中央値は両群とも未到達であった。18 ヵ月時点の OS のマイルストーン解析では BVd 群の全生存率は DVd 群よりも高いことが示された（84% vs.73%）

DREAMM-8 試験

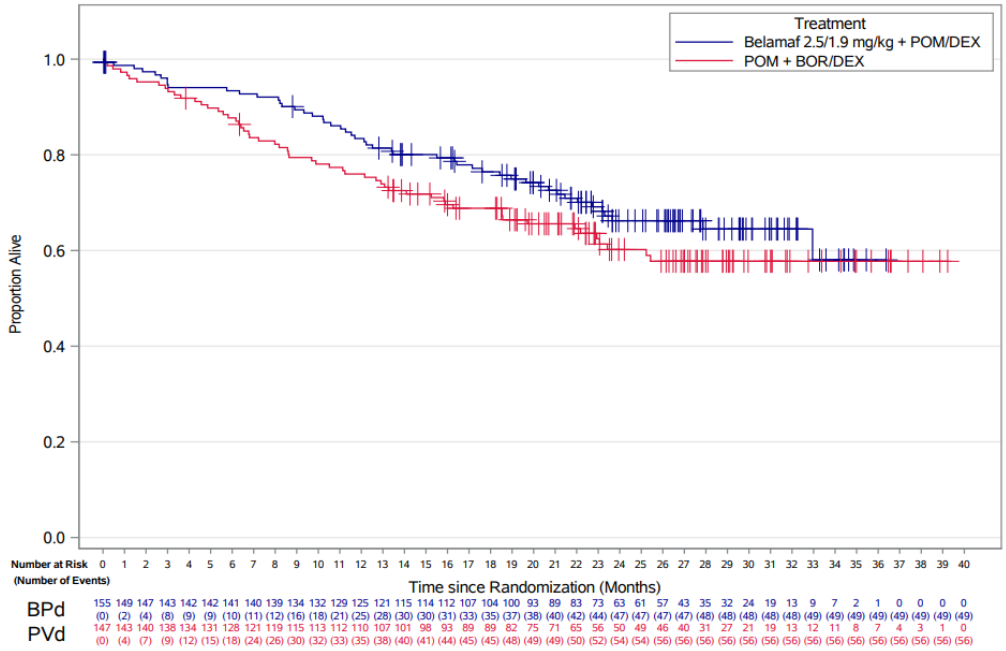
PFS データカットオフ時点において、OS は BPd 群に良好な傾向が認められた（HR=0.77、95% CI：0.53～1.14、p 値 0.095）（2.7.3.3.2.3.1）。両群の OS の Kaplan-Meier 曲線は、治療早期から明確に分かれた（図 2.5.4.2）。OS の中央値は両群とも未到達であった。OS の追跡調査は継続中である。12 ヵ月時点の全生存率は、BPd 群の方が PVd 群より高かった（83% vs.76%）。

図 2.5.4.2　OS の Kaplan-Meier 曲線（DREAMM-7 試験及び DREAMM-8 試験、ITT 集団）

DREAMM-7



DREAMM-8



Source: DREAMM-7 CSR Figure 10, DREAMM-8 CSR Figure 9

Note: In DREAMM-7, there were 2 participants in the ITT Population who were randomized, not treated, re-screened, and re-randomized. They are counted as 4 unique participants in this figure.

2.5.4.5.2.2. MRD 陰性率及び DoR

その他の重要な副次評価項目である MRD 陰性率及び DoR でも、BVd 及び BPd 療法において臨床的に意味のある有効性が示された。

CR 以上の奏効が認められた被験者で測定された MRD 陰性率は、BVd 群及び BPd 群の方が DVd 群及び PVd 群よりもそれぞれ 2 倍以上及び約 5 倍高かった（2.7.3.3.2.4.）。MRD 陰性は、RRMM を含む MM 患者の大規模なメタアナリシスの結果から、PFS 及び OS の良好な転帰との関連が示されており、MRD 陰性率は PFS 及び OS と関連する有用な評価項目である[Munshi, 2020]。DREAMM-7 試験及び DREAMM-8 試験の MRD 陰性率の結果は、両試験の PFS 及び OS 結果の信頼性を更に高めるものである。

DREAMM-7 試験では、DoR の中央値は BVd 群の方が DVd 群よりも長かった（35.6 ヵ月 vs.17.8 ヵ月）（表 2.7.3.3-15）。DREAMM-8 試験の DoR の中央値は、BPd 群では未到達、PVd 群では 17.5 ヵ月であった（表 2.7.3.3-16）。データカットオフ日時点で奏効が認められ投与を継続していた被験者の割合は、ベランタマブ　マホドチンを含む群の方が高く、奏効例は長期的なベネフィットが得られた（DREAMM-7 試験の BVd 群 53%、DVd 群 29%、DREAMM-8 試験の BPd 群 55%、PVd 群 31%）（表 2.7.3.3-15、表 2.7.3.3-16）。

2.5.4.5.3. その他の副次評価項目

DREAMM-7 試験及び DREAMM-8 試験において、BVd 群及び BPd 群で対照群（DVd 群又は PVd 群）に比べて、高い奏効率（ORR）を示し、また、より深い奏効（VGPR 以上の奏効率、CR 以上の奏効率）が得られた（2.7.3.3.2.5.1）。

PFS2 は、PFS と OS の中間に位置する有効性評価項目で、ランダム化による群間比較が可能である点でも、重要な副次評価項目である[Matulonis, 2015]。PFS2 は特に治療ラインが早期の場合、後治療による影響が OS よりも少ないと考えられる。DREAMM-7 試験、DREAMM-8 試験ともに後治療は治験担当医師の判断で実施した。PFS2 は、BVd 群及び BPd 群の方が対照群（DVd 群又は PVd 群）に比べて長く、初回の疾患進行以降でも BVd 群（HR=0.56、95% CI：0.41～0.76）及び BPd 群（HR=0.61、95% CI：0.43～0.86）において継続した改善を示した（2.7.3.3.2.5.1）。

いずれの試験でも、全般的 HRQoL 及び特定の機能領域（EORTC QLQ-C30）の結果から、被験者の QoL はベースラインから投与期間を通じて維持された。

2.5.4.5.4. 単剤療法の長期追跡調査

DREAMM-3 試験は、2 ライン以上の前治療歴を有する RRMM 患者を対象にベランタマブ マホドチン単剤療法と 2 剤併用療法（Pom/Dex）を比較する非盲検、ランダム化、国際共同第 III 相試験である。DREAMM-3 試験の主要解析では、ベランタマブ　マホドチン 2.5 mg/kg を 3 週毎に単剤投与する群（Belamaf 群）の方が PFS の中央値が長く、1 年 PFS 率も高かったが、Pom/Dex 群に対して Belamaf 群の PFS の優越性を示すことができなかった。DoR の中央値は Belamaf 群では未到達であった。しかし、DoR の第 1 四分位の 95% CI に投与群間で重なりはなかった［Belamaf 群の 95% CI の下限値（9.2 ヵ月）は、Pom/Dex 群の 95% CI の上限値（8.5 ヵ月）より大きく、Pom/Dex 群の DoR の中央値は 8.5 ヵ月であった（2.7.3.3.2.2.3）］。

主要解析の 18 ヵ月後に、治験実施計画書で計画されていた解析を実施した。追跡調査期間の中央値は、Belamaf 群で 22.36 ヵ月、Pom/Dex 群で 21.91 ヵ月であった。この解析で、PFS の HR は、主要解析時の 1.03（95% CI：0.72～1.47）から 0.86（95% CI：0.63～1.18）に変化した。 OS のデータの overall maturity は 57%であり（主要解析時は 38%）、OS の HR は 1.14（95% CI：0.77～1.68）から 0.93（95% CI：0.69～1.26）に変化した（2.7.3.3.2.3.3）。奏効が持続し追跡調査を継続している被験者の割合は、Belamaf 群で 31%及び Pom/Dex 群で 16%であった（2.7.3.3.2.2.3）。今回の再解析では、Belamaf 群の奏効期間がより長いことが示され、PFS 及び OS の結果の改善につながったと考えられる。

2.5.4.5.5. 日本人における有効性

DREAMM-7 試験では全体集団と日本人拡大コホート集団（24 例）（以降、日本人集団）を比較した（2.7.6 DREAMM-7 試験）。DREAMM-8 試験では、全体集団とメインコホートの日本人集団（9 例）を比較し、補足的に全日本人集団（21 例）（メインコホートの日本人集団及び日本人拡大コホート集団）も用いて評価した（2.7.6 DREAMM-8 試験）。

DREAMM-7 試験の主要評価項目である IRC 判定に基づく PFS について、日本人集団の PFS 中央値は、BVd 群（10 例）で未到達［PFS イベント：3 件（30%）］、DVd 群（14 例）で 11.1 ヵ月（PFS イベント：8 件（57%））、DVd 群に対する BVd 群の HR は 0.40（95% CI：0.11～1.52）であり、全体集団（HR：0.41）と一貫した PFS の改善が認められた（表 2.5.4.2）。その他の有効性評価項目（ORR、VGPR 以上の奏効率、CR 以上の奏効率）において、全体集団と同様に DVd 群に比べ BVd 群で良好な結果が示された。OS イベントは BVd 群では観察されず、DVd 群の 4 件のみであった。

DREAMM-8 試験の主要評価項目である IRC 判定に基づく PFS について、メインコホートの日本人集団（9 例）の PFS の中央値は、BPd 群（3 例）で未到達［PFS イベント：1 件（33%）］、PVd 群（6 例）で 18.5 ヵ月［PFS イベント：2 件（33%）］、PVd 群に対する BPd 群の HR は 0.88（95% CI：0.08～10.26）であった（表 2.5.4.2）。その他の有効性評価項目（VGPR 以上の奏効率、CR 以上の奏効率）において、全体集団と同様に PVd 群に比べ BPd 群で良好な結果が示された。OS のイベント数は各群で 1 件であった。全日本人集団（21 例）においても、引き続き、メインコホートの日本人集団と同様に全体集団と一貫した傾向が認められた。IRC 判定に基づく PFS の中央値は、BPd 群（10 例）で未到達［PFS イベント：2 件（20%）］、PVd 群（11 例）で 14.8 ヵ月［PFS イベント：5 件（45%）］、PVd 群に対する HR は 0.53（95% CI：0.10～2.78）であり、全体集団との一貫性が示された（表 2.5.4.2）。更に、その他の有効性評価項目（ORR、VGPR 以上の奏効率、CR 以上の奏効率）は、全日本人集団においても、全体集団と同様に PVd 群を上回る成績が示された。OS イベントは、BVd 群で 2 件、PVd 群で 1 件であった（HR=3.38、95% CI：0.30～38.44）。

表 2.5.4.2　IRC の評価に基づく PFS の要約（主要評価項目、DREAMM-7 試験及び DREAMM-8 試験、ITT 集団、日本人集団）

	DREAMM-7 日本人集団		DREAMM-8 メインコホートの日本人		DREAMM-8 全日本人集団	
PFS	**BVd (N=10)**	**DVd (N=14)**	**BPd (N=3)**	**PVd (N=6)**	**BPd (N=10)**	**PVd (N=11)**
Number of participants, n (%)						
Progressed or died (event)	3 (30%)	8 (57%)	1 (33%)	2 (33%)	2 (20%)	5 (45%)
Censored, follow-up ended	1 (10%)	1 (7%)	1 (33%)	2 (33%)	1 (10%)	3 (27%)
Censored, follow-up ongoing	6 (60%)	5 (36%)	1 (33%)	2 (33%)	7 (70%)	3 (27%)
Estimates for time variable (months)[a]						
Median (95% CI)	- (7.0, -)	11.1 (4.9, -)	- (4.0, -)	18.5 (14.8, -)	- (0.2, -)	14.8 (1.9, -)
Hazard Ratio (95% CI)[b]	0.40 (0.11, 1.52)		0.88 (0.08, 10.26)		0.53 (0.10, 2.78)	

Source: DREAMM-7 Japan expansion cohort CSR Table 22.0030, DREAMM-8 (Global Cohort) JPN subgroup analysis Table 12.0020, DREAMM-8 All Japan population CSR Table 32.0030

a. CIs were estimated using the Brookmeyer Crowley method.

b. Hazard ratio is estimated using an unstratified Cox Proportional Hazard model with treatment arm as an explanatory variable.

なお、日本人を対象としたDREAMM-11試験のBVdコホート及びBPdコホートにおいて、DREAMM-7試験及びDREAMM-8試験と同様の持続した長期間の奏効が認められた（2.7.3.2.7.）。

日本人の有効性の結論

ベランタマブ　マホドチン3剤併用療法については、DREAMM-7及びDREAMM-8試験ともに、日本人集団では、主要評価項目のPFSで全体集団と一貫した改善を示し、副次評価項目においても全体集団と同様に良好な結果が得られた。OSについては、DREAMM-8試験でのOSイベント数がPVd群（11例）で1件に対しBPd群（10例）で2件だった。データカットオフ時点でのOSのmaturity（21例中3件）は低く、被験者の追跡期間はOSイベントの発現時期に比べて相対的に短かった。そのため、HRの95%信頼区間が非常に広いことからも示唆されるとおり、BPd群のOS中央値及びHRの推定値の信頼性は低く、全体集団との一貫性の評価は困難であった。

DREAMM-7試験と同様に、DREAMM-8試験の日本人集団においても、主要評価項目に加えて副次評価項目で対照群に対する一貫したBPd群の有効性が示されたことに加え、DREAMM-11試験でもBPd療法に奏効した被験者では長期間の有効性の維持がみられており、異なる複数の臨床試験において日本人に対する一貫した有効性が示されていると考えられた。また、DREAMM-8試験における人種を含む部分集団解析において、BPd療法の有効性に影響を及ぼす重要な効果修飾因子は特定されておらず（2.7.3.3.3）、全体集団での有効性を日本人に外挿することは可能であると考えられた。

更に、DREAMM-3、DREAMM-7及びDREAMM-8試験で、ベランタマブ　マホドチンのPKは日本人集団と非日本人集団又は全体集団の間で明らかな差はなく、本剤のPKに明らかな民族差は認められなかった。加えて、2.5.1.2で示すとおり、MMの治療方針や薬剤の承認状況を含め、MMの治療体系に明確な国内外差はなく、内因性及び外因性の民族的要因がベランタマブ　マホドチンの有効性に影響する可能性は低いと考えられる。

以上のことから、日本人のRRMM患者においても、BVd療法及びBPd療法の有効性が期待できると考えた。

2.5.5. 安全性の概括評価

2.5.5.1. 有害事象プロファイルの概要

1 ライン以上の MM の前治療歴を有する患者を対象としたベランタマブ　マホドチン併用療法（BVd 又は BPd）の安全性を評価する臨床成績は、主要な試験である DREAMM-7 試験及び DREAMM-8 試験から得られた。

これら 2 試験には日本からも参加しているため、日本人における安全性は全体集団との一貫性を示すことで評価した。また、ベランタマブ　マホドチン単剤療法試験である DREAMM-3 試験及び日本人における国内第 I 相試験である DREAMM-11 試験から得られた安全性データを補足的に示した。

日本から参加した試験及び被験者数は以下のとおりであった。

- DREAMM-7 試験の日本人合計 26 例（メインコホート：2 例、日本人拡大コホート：24 例）
- DREAMM-8 試験の日本人合計 21 例（メインコホート：9 例、日本人拡大コホート：12 例）
- DREAMM-3 試験：日本人合計 17 例
- DREAMM-11 試験（国内第 I 相試験）：単剤療法（パート 1）8 例、併用療法パート 2 A（BVd 療法）3 例、パート 2 B（BPd 療法）4 例

本 2.5.5 では、主要な試験である DREAMM-7 試験及び DREAMM-8 試験の安全性の結果を主に記載し、日本人の安全性の結果は 2.5.5.4 にまとめて記載した。全体集団との一貫性評価には、DREAMM-7 試験の日本人拡大コホートの 24 例（データカットオフ日：2024 年 4 月 3 日）及び DREAMM-8 試験の全日本人集団の 21 例（データカットオフ日：2024 年 5 月 27 日）の結果を用いた。

DREAMM-7 試験及び DREAMM-8 試験におけるベランタマブ　マホドチン併用療法（BVd 及び BPd）の全体的な安全性プロファイルは、個々の薬剤で既知の安全性プロファイルとおおむね一致していた。3 剤併用療法として投与したベランタマブ　マホドチンの安全性プロファイルは、DREAMM-2 試験及び DREAMM-3 試験におけるベランタマブ　マホドチン単剤療法の安全性プロファイルと同様であると考えられた（2.7.4.2.1）。

主要な試験である DREAMM-7 試験及び DREAMM-8 試験の安全性解析対象集団は以下のとおりであった。

- DREAMM-7 試験：488 例（データカットオフ日：2023 年 10 月 2 日）
- DREMMM-8 試験：295 例（データカットオフ日：2024 年 1 月 29 日）

DREAMM-7 試験及び DREAMM-8 試験それぞれの安全性解析対象集団は、ランダム化され、併用療法のいずれかの治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者とした。被験者のデータは実際に投与を受けた治験薬群として解析した。安全性データベースからも、ベランタマブ　マホドチンの安全性プロファイルの評価が可能となるその他の臨床試験データ及び市販後の単剤療法での安全性情報（7500 例超）が得られた（5.3.6、PBRER, 2024）。安全性評

価方法は 2.7.4.1.1、5.3.5.1 DREAMM-7 CSR SAP 及び 5.3.5.1 DREAMM-8 CSR SAP に示した。

主要な試験である DREAMM-7 試験及び DREAMM-8 試験における有害事象の概要を表 2.5.5.1 に示す。ベランタマブ　マホドチンを投与された被験者のほぼ全例（99%超）で有害事象が 1 件以上みられた。DREAMM-7 試験及び DREAMM-8 試験における有害事象のすべての概要、並びにベランタマブ　マホドチン併用レジメン（BVd 群及び BPd 群）及び対照レジメン（DVd 群及び PVd 群）の比較については、5.3.5.1 DREAMM-7 CSR 5.2.1 及び 5.3.5.1 DREAMM-8 CSR 5.2.1 を参照のこと。

また、併用療法試験である DREAMM-6 試験、DREAMM-7 試験、及び DREAMM-8 試験の眼に関する安全性併合解析、並びに単剤療法試験である DREAMM-2 試験及び DREAMM-3 試験の安全性併合解析における結果は 2.7.4 に示した。

表 2.5.5.1　有害事象の概要（ベランタマブ　マホドチン併用療法の主要な試験である DREAMM-7 試験及び DREAMM-8 試験）

Participants, n (%)	DREAMM-7		DREAMM-8	
	BVd (N=242)	DVd (N=246)	BPd (N=150)	PVd (N=145)
Any AE	242 (100%)	246 (100%)	149 (>99%)	139 (96%)
AEs related to any study treatment[a]	242 (100%)	234 (95%)	143 (95%)	118 (81%)
Grade 3 or 4 AEs	229 (95%)	187 (76%)	136 (91%)	106 (73%)
Exposure-adjusted Grade 3 or 4 AEs	68.771/PY	62.424/PY	65.655/PY	78.068/PY
Grade 3 or 4 AEs related to any study treatment[a]	219 (90%)	164 (67%)	120 (80%)	85 (59%)
AEs leading to permanent discontinuation of any study treatment	75 (31%)	46 (19%)	22 (15%)	18 (12%)
AEs related to any study treatment and leading to permanent discontinuation of any study treatment[a]	64 (26%)	36 (15%)	19 (13%)	9 (6%)
AEs leading to dose reduction	182 (75%)	146 (59%)	92 (61%)	88 (61%)
AEs leading to dose interruption/delay	228 (94%)	185 (75%)	136 (91%)	109 (75%)
Any SAE	121 (50%)	90 (37%)	95 (63%)	65 (45%)
Exposure adjusted SAEs	36.338/PY	30.044/PY	45.862/PY	47.872/PY
SAEs related to any study treatment[a]	47 (19%)	30 (12%)	45 (30%)	21 (14%)
Fatal SAEs[b]	23 (10%)	19 (8%)	17 (11%)	16 (11%)
Fatal SAEs related to any study treatment [a, b]	7 (3%)	2 (<1%)	3 (2%)	0

Source: m5.3.5.1, DREAMM-7 CSR, Table 38 and post-hoc Table 3.1016; m5.3.5.1, DREAMM-8 CSR, Table 34 and Table 35

a. 'Related to any study treatment' included responses of 'Yes' and missing responses to the following question: 'Is there a reasonable possibility that the AE may have been caused by the study treatment?'. Study treatments included dexamethasone, bortezomib, daratumumab, and belantamab mafodotin for DREAMM-7; and dexamethasone, bortezomib, pomalidomide, and belantamab mafodotin for DREAMM-8.

b. If a fatal SAE occurred but no active decision to discontinue study treatment before death occurred, then the fatal SAE was not reported as leading to study treatment discontinuation. If an AE led to decision to discontinue treatment prior to a fatal outcome, then the AE was reported as leading to study treatment discontinuation.

有害事象の概要

よくみられた有害事象（20%超）は以下のとおりであった。

- DREAMM-7 試験の BVd 群では、注目すべき有害事象として、血小板減少事象（87%）及び眼の有害事象（CTCAE）（79%）がみられ、その他、下痢（32%）、末梢性感覚ニューロパチー（25%）、COVID-19（24%）及び末梢性ニューロパチー（21%）がみられた（2.7.4.2.1.1、5.3.5.1 DREAMM-7 CSR 5.2.3）。
- DREAMM-8 試験の BPd 群では、注目すべき有害事象として、眼の有害事象（CTCAE）（89%）及び血小板減少事象（55%）がみられ、その他、好中球減少症／好中球数減少／発熱性好中球減少症（63%）、COVID-19（37%）、白内障（27%）、疲労（27%）、上気道感染（27%）、肺炎（24%）、貧血（23%）及び下痢（23%）がみられた（2.7.4.2.1.1、5.3.5.1 DREAMM-8 CSR 5.2.3）。

Grade 3 又は 4 の有害事象

Grade 3 又は 4 の有害事象は、BVd 群及び BPd 群のそれぞれ 86%及び 83%（最大 Grade）で報告された。曝露期間で調整した Grade 3 又は 4 の有害事象の発現率は、DREAMM-7 試験の BVd 群で 68.771 例／100 人年、DVd 群で 62.424 例／100 人年で同程度であり、DREAMM-8 試験の BPd 群で 65.655 例／100 人年、PVd 群で 78.068 例／100 人年であった。対照群と比べて BVd 群及び BPd 群で、曝露期間で調整した Grade 3 又は 4 の有害事象の発現率が同程度であったことから、ベランタマブ　マホドチン併用療法（BVd 及び BPd）は標準治療（DVd 及び PVd）に比べ著しく高い頻度で Grade 3 又は 4 の有害事象がみられる治療ではないことが示唆された（2.7.4.2.1.1.1）。

重篤な有害事象

DREAMM-7 試験では、BVd 群の 50%の被験者に重篤な有害事象が認められた（5.3.5.1, DREAMM-7 CSR 5.2.6）。BVd 群でよくみられた重篤な有害事象（上位 3 件）は肺炎（11%）、COVID-19 及び発熱（各 5%）であった。曝露期間で調整した重篤な有害事象の発現率は、BVd 群（36.338 例／100 人年）と DVd 群（30.044 例／100 人年）はおおむね同程度であった。

DREAMM-8 試験では、BPd 群の 63%の被験者に重篤な有害事象が認められた（5.3.5.1, DREAMM-8 CSR 5.2.6）。BPd 群でよくみられた重篤な有害事象（上位 3 件）は肺炎（18%）、COVID-19 肺炎（11%）及び COVID-19（7%）であった。更に、曝露期間で調整した重篤な有害事象の発現率は、BPd 群（45.862 例／100 人年）と PVd 群（47.872 例／100 人年）との間に差がなかった。

曝露期間で調整した重篤な有害事象の発現率から、ベランタマブ　マホドチン併用療法（BVd 及び BPd）は標準治療（DVd 及び PVd）に比べ高い頻度で重篤な有害事象がみられる治療ではないことが示唆された（2.7.4.2.1.3）。

死亡

DREAMM-7 試験及び DREAMM-8 試験において、最も多かった死因は試験対象疾患（RRMM）であった。死亡に至った有害事象（死亡に至った感染症を含む）及び治験薬と因果関係のある死亡に至った有害事象の発現割合は両試験ともにベランタマブ　マホドチン投与群と対照群の間で同程度であった（DREAMM-7 試験及び DREAMM-8 試験の全 4 群の発現割合の差が 5%未満）（表 2.5.5.1）。両試験でよくみられた死亡に至った有害事象は、肺炎及び COVID-19 関連疾患であった。また、治験薬の最終投与後 30 日以内の死亡も、ベランタマブ　マホドチン投与群と対照群間で同程度であった（5.3.5.1 DREAMM-7 CSR 5.2.7、5.3.5.1 DREAMM-8 CSR 5.2.7）。

感染症

感染症は MM 患者でよくみられる有害事象である。DREAMM-7 試験及び DREAMM-8 試験において、BVd 群及び BPd 群で有害事象として COVID-19、上気道感染及び肺炎が多く報告された。感染症により治験薬の中止に至った割合は低く、死亡に至った事象の割合は BVd 群で 8%、BPd 群で 7%と、対照群（DVd 群 6%、PVd 群 6%）と同程度だった。

DREAMM 試験では、感染症に対する予防方法を治験実施計画書で規定していなかった。また、DREAMM-7 試験及び DREAMM-8 試験における感染症の発現割合は、これらの試験が実施された時期（COVID-19 パンデミック中）の影響を受けている可能性がある。

DREAMM-7 試験及び DREAMM-8 試験において免疫グロブリン補充療法の実施割合はそれぞれ 8%及び 18%であった。

2.5.5.1.1.　用量変更

DREAMM-7 試験及び DREAMM-8 試験において、用量変更によりベランタマブ　マホドチンの投与を継続し、その効果を損なうことなく眼事象及びその他の有害事象を管理することができた。用量変更に至った有害事象の詳細は、2.7.4.2.1.4.1.に示す。

投与中止：ベランタマブ　マホドチンの投与中止に至った有害事象の発現割合は、BVd 群で 19%、BPd 群で 16%であった（5.3.5.1 DREAMM-7 CSR Table 1.0002、5.3.5.1 DREAMM-8 CSR Table 1.0020）。ベランタマブ　マホドチン投与群で治験薬の投与中止に至った眼事象［眼の有害事象（CTCAE）及び角膜事象（KVA スケール）］の発現割合は、DREAMM-7 試験（BVd 群）及び DREAMM-8 試験（BPd 群）ともに 9%であった。

DREAMM-7 試験において、いずれかの治験薬（ベランタマブ　マホドチン、ダラツムマブ、ボルテゾミブ及びデキサメタゾン）の投与中止に至った有害事象の発現割合（及び曝露期間で調整した発現率）は、DVd 群［19%（15.356 例/100 人年）］と比較して BVd 群［31%（22.523 例/100 人年）］で高かった。BVd 群、DVd 群ともに、治験薬の投与中止に至った有害事象として、ボルテゾミブの有害事象として知られている末梢性ニューロパチー及びこれに関連する事象がみられた（5.3.5.1 DREAMM-7 CSR 5.2.8.1）。

DREAMM-8 試験において、いずれかの治験薬（ベランタマブ　マホドチン、ボルテゾミブ、ポマリドミド及びデキサメタゾン）の投与中止に至った有害事象の発現割合（及び曝露

期間で調整した発現率）は、BPd 群［15%（10.621 例/100 人年）］と PVd 群［12%（13.257 例/100 人年）］で同程度であった。この結果から、ポマリドミド及びデキサメタゾンにベランタマブ　マホドチン又はボルテゾミブを上乗せしても、忍容性に影響しないことが示唆された。BPd 群でよくみられた治験薬投与中止に至った有害事象は、疲労、角膜症、筋力低下及び神経痛（各 1%）であり、その他の事象はいずれも 1 例（1%未満）に認められた。PVd 群では、複数例に認められた治験薬投与中止に至った有害事象はなかった（5.3.5.1 DREAMM-8 CSR 5.2.8.1）。

減量：治験実施計画書において副作用発現時に減量基準が設けられていたこともあり、ベランタマブ　マホドチンの減量に至った主な要因は眼事象であったが、併用した薬剤に関連する、眼事象以外の有害事象による減量も認められた。ベランタマブ　マホドチンの減量に至った有害事象の発現割合は、BVd 群で 69%、BPd 群で 58%であった（2.7.4.2.1.4.3）。

DREAMM-7 試験において、いずれかの治験薬（ベランタマブ　マホドチン、ダラツムマブ、ボルテゾミブ及びデキサメタゾン）の減量に至った有害事象の発現割合は、DVd 群（59%）と比較して BVd 群（75%）で高かった。BVd 群でよくみられた治験薬減量に至った有害事象（5%以上）は、血小板減少症（28%）、末梢性感覚ニューロパチー（14%）、霧視（11%）、末梢性ニューロパチー（10%）、血小板数減少（9%）及び不眠症（5%）であった（5.3.5.1 DREAMM-7 CSR 5.2.8.2）。

DREAMM-8 試験において、いずれかの治験薬（ベランタマブ　マホドチン、ボルテゾミブ、ポマリドミド及びデキサメタゾン）の減量に至った有害事象の発現割合は、BPd 群と PVd 群で同じであった（各群 61%）。BPd 群でよくみられた治験薬の減量に至った有害事象（5%以上）は、好中球減少症（14%）、好中球数減少（10%）、疲労（7%）、筋力低下（7%）及び不眠症（6%）であった（5.3.5.1 DREAMM-8 CSR 5.2.8.2）。

投与中断／延期：ベランタマブ　マホドチンの投与中断／延期に至った有害事象の発現割合は、BVd 群で 94%、BPd 群で 91%であった（5.3.5.1 DREAMM-7 CSR Table 3.0050、5.3.5.1 DREAMM-8 CSR Table 3.0960）。BVd 群及び BPd 群の投与延期に至った主な要因は眼事象であったが、併用した薬剤に関連する、眼事象以外の有害事象による投与中断／延期も認められた。

2.5.5.1.2.　　注目すべき有害事象

血小板減少事象（血小板減少症及び血小板数減少）：DREAMM-7 試験及び DREAMM-8 試験の BVd 群及び BPd 群において、全 Grade に加え Grade 3 又は 4 の血小板減少事象がよくみられたが、重篤な血小板減少事象、Grade 3 又は 4 への血小板数減少を示しかつ出血事象を伴った被験者の割合、及び治験薬投与中止に至った血小板減少事象の発現割合は低く、発現した血小板減少事象の多くは回復した。また、血小板減少事象は DREAMM-7 試験（BVd 群及び DVd 群の両群）で顕著にみられ、併用薬剤であるボルテゾミブの相加的な影響の可能性が考えられた（2.7.4.2.1.4.5）。

Infusion-related reaction（IRR）：DREAMM-7 試験及び DREAMM-8 試験の BVd 群及び BPd 群における IRR の発現割合は、DREAMM-7 試験で 2%、DREAMM-8 試験で 7%といずれも低く、主に Grade 1 又は Grade 2 であった（5.3.5.1 DREAMM-7 CSR 5.2.11、5.3.5.1 DREAMM-8 CSR 5.2.11）。

眼事象：眼事象［眼の有害事象（CTCAE）及び角膜事象（KVA スケール）］は、ベランタマブ　マホドチン投与群（BVd 及び BPd）で最もよくみられた事象であった（2.7.4.2.1.4.7）。DREAMM-7 試験及び DREAMM-8 試験でみられたベランタマブ　マホドチンの眼に関連する安全性プロファイルは、両試験の投与スケジュールが異なるものの、BVd 群及び BPd 群で同様であった。ベランタマブ　マホドチンに対する患者の忍容性に基づいて個別に用量変更（投与延期及び／又は減量）することで、眼事象は管理可能であった。これにより患者は投与を継続することが可能となり、結果として頑健な有効性ベネフィットを得ることが可能となる（2.7.3.3.1.4）。

併用療法試験の併合解析（DREAMM-6/DREAMM-7/DREAMM-8 試験併合）では、注目すべき眼の有害事象（CTCAE）のうち、霧視／視力低下、ドライアイ、羞明、眼痛、角膜症／角膜炎に分類される基本語を「眼症状」としてグループ化し、眼に関する安全性評価を行った（2.7.4.1.1.4.1）。よくみられた眼症状（CTCAE）は、霧視及びドライアイであった。眼症状（CTCAE）の初回発現までの期間の中央値は 30.0 日であり、発現期間の中央値は 86.5 日であった。Grade 2 以上の事象の累積発現率の解析から、眼症状がみられた被験者（83%）のうち、最初の 2 サイクル以内に初発事象がみられた被験者は 61%、4 サイクル以内に初発事象がみられた被験者は 77%であった（2.7.4.2.1.4.7.1）。

最高矯正視力の低下（臨床的に重要な、両眼スネレンスコア 20/50 以下への低下）は、被験者の 3 分の 1 にみられたが、これらの事象は可逆的かつ一過性であり、多くの被験者はベースラインまで回復した。来院別の評価では、眼科検査の全評価数（BVd 群で 5000 回超、BPd 群で 2000 回超）のうち、ほとんどの評価（BVd 群 95%、BPd 群 93%）で 20/50 以下の低下は認められなかった。より重症で臨床的に意義のある両眼スネレンスコア 20/200 以下への低下はまれであり（BVd 群 2%、BPd 群 1%）、追跡調査のデータが得られたすべての被験者で初発事象はベースラインまで回復した（2.7.4.2.1.4.7.2）。併用療法試験（DREAMM-7 試験及び DREAMM-8 試験）の BVd 群及び BPd 群で視力への影響に明確な群間差は認められなかったことから、これらの所見は両試験の投与スケジュール及び併用薬剤と関連がないと考えられた。

併用療法試験の併合解析で、角膜事象（GSK/KVA スケール：最高矯正視力の変化と角膜検査所見の複合評価に基づく尺度）は多くの被験者で認められた。角膜事象（GSK/KVA スケール）がみられた被験者のうち、多くは最初の 2 サイクル以内に最初の角膜事象（GSK/KVA スケール）を発現し、ほとんどの被験者で最初の 4 サイクル以内に発現した（2.7.4.2.1.4.7.3）。角膜事象（GSK/KVA スケール）は用量変更で管理され、追跡調査を行った結果、多くの事象は回復し、被験者はその後もベランタマブ　マホドチンの投与を継続することができた。回復までの期間の中央値は 106 日であった。被験者の約半数は、Grade 2 以上の角膜事象（GSK/KVA スケール）を 3 件以上発現した（2.7.4.2.1.4.7.3）。

被験者が最初に Grade 2 以上の角膜事象（KVA スケール）を発現した後のベランタマブ　マホドチン投与回数の中央値は、DREAMM-7 試験で 8 回、DREAMM-8 試験で 5 回であり、これらの被験者で高い奏効を達成した（部分奏効以上：DREAMM-7 試験で 93%、DREAMM-8 試験で 88%）（2.7.4.2.1.4.7.3）。ほとんどの被験者において、初回角膜事象発現後も用量変更によりベランタマブ　マホドチンの投与継続が可能であることが示された（DREAMM-7 試験で 91%、DREAMM-8 試験で 92%）。Grade 2 以上の角膜事象（KVA スケール）がみられた被験者の奏効率及び奏効の深さは、ITT 集団全体での結果と同様であり、角膜事象（KVA スケール）の管理を目的とした用量変更は、ベランタマブ　マホドチンの有効性に影響を及ぼさないことが示された（2.7.4.2.1.4.7.5、2.7.3.3.1.4.1）。

角膜実質病変及び感染が確認された角膜潰瘍はまれであった。2024 年 2 月 27 日時点で、ベランタマブ　マホドチン臨床開発プログラムでは、DREAMM-7 試験の 1 例（BVd 群）及び DREAMM-2 試験の 1 例（ベランタマブ　マホドチン単剤療法）の計 2 例に角膜潰瘍が認められている。これらの被験者の詳細は 2.7.4.2.1.4.7.4、2.7.4.7.1.1、5.3.5.1 DREAMM-7 CSR 8.5 及び 5.3.5.2 DREAMM-2 Primary Analysis CSR 14 に示した。

以上、DREAMM-7 試験及び DREAMM-8 試験において、ベランタマブ　マホドチンの投与スケジュールに違いがあるが、眼事象による用量変更の頻度は同程度であった。併用療法試験におけるベランタマブ　マホドチンの眼の安全性プロファイルは、ベランタマブ　マホドチンの既知の安全性プロファイルとおおむね一致していた。

2.5.5.1.3.　単剤療法の長期安全性

DREAMM-3 試験の安全性追跡調査データ（データカットオフ日：2024 年 3 月 22 日）より、長期間投与後のベランタマブ　マホドチンの安全性プロファイルに新たな安全性の懸念はないことが示され、また、安全性データ［Grade 3 及び 4 の眼の有害事象（CTCAE）及び角膜事象（KVA スケール）を含む］は主要な解析結果とおおむね一致していた。
DREAMM-3 試験の予定された追加解析時点での追跡調査期間の中央値は、ベランタマブ　マホドチン群で 22.36 ヵ月（主要解析時点：11.53 ヵ月）、ポマリドミド／デキサメタゾン群で 21.91 ヵ月（主要解析時点：10.78 ヵ月）であった（5.3.5.1 DREAMM-3 CSR 5.1、5.3.5.3 DREAMM-3 Interim Analysis Table 1.0280）。

2.5.5.2.　市販後の使用経験

ベランタマブ　マホドチンの外国市販後使用（REMS、コンパッショネートユースプログラム、拡大アクセスプログラム、及び自発報告）で報告された眼事象は、ベランタマブ　マホドチンの臨床プログラム全体から報告された累積データ及び既知の安全性プロファイルと同様であった。リアルワールドデータ（米国以外）からは、各国の添付文書情報に従って（本剤の初回から 4 回目までの各投与前、その後の投与期間中は必要に応じて）眼科検査を実施していることが示された（2.7.4.7）。

2.5.5.3. リスク最小化策

患者及び医療従事者に対し、眼の安全性に関する教育を実施し、ベランタマブ　マホドチンの適正使用を促進する。このために、患者及び医療従事者向けの教育資材を作成する。

2.5.5.4. 日本人における安全性

DREAMM-7 試験の日本人集団（24 例）における有害事象の発現状況（表 2.5.5.2）に、全体集団と明らかに異なる傾向はみられず、全体集団と同様、概して治験薬の中断／延期、減量等で有害事象を管理し治療の継続が可能であった。また、日本人集団の BVd 群でみられた有害事象の詳細においても、日本人で新たな懸念は特定されなかった。

- BVd 群では死亡に至った有害事象はなかった。
- 治験薬投与中止に至った有害事象として BVd 群で下痢が 1 例報告された。
- BVd 群でみられた眼の有害事象（CTCAE）はいずれも Grade 2 以下で非重篤であった。眼の有害事象（CTCAE）がみられた 8 例のうち、追跡調査中の 1 例を除く 7 例は、初発事象が治験薬投与終了前に回復した。日本人集団の BVd 群における眼の有害事象（CTCAE）及び角膜事象（KVA スケール）の発現状況は、全体集団と比べて特筆すべき差異はなかった。
- 日本人集団における BVd 群の Grade 3 以上の血小板減少事象の発現割合は全体集団に比べて高かったが、いずれも非重篤であり、投与中止に至った事象はなく、臨床的に管理可能であった。
- 日本人集団において器官別大分類「感染症および寄生虫症」の有害事象の発現割合は、全体集団と大きく異ならなかった。

DREAMM-8 試験のメインコホートの日本人集団（9 例）における有害事象の発現状況（表 2.5.5.2）に、全体集団と比べて大きく異なる傾向はみられなかった。全日本人集団（21 例）における有害事象の発現状況（表 2.5.5.2）においても、全体集団と比べて大きく異なる傾向はみられず、全体集団と同様、概して治験薬の中断／延期、減量等で有害事象を管理し治療の継続が可能であった。また、全日本人集団の BPd 群でみられた有害事象の詳細においても、日本人で新たな懸念は特定されなかった。

- 死亡に至った症例は BPd 群で 2 例報告され、その死因は、原疾患由来のがん及びモルガネラ感染による敗血症であった。敗血症（消化管からの感染と考えられる）により死亡した被験者は、初回投与から 5 日後に死亡に至った。治験責任医師の評価では、治験薬投与前より下痢を発症しており、敗血症と下痢は関連があると考えられた。本被験者は、高齢（82 歳）であることに加え、同意取得の約 1 ヵ月前までビンクリスチン、ドキソルビシン、及びシクロホスファミドを含む化学療法による治療を受けていたことから、免疫抑制状態が続き、腸管粘膜へのダメージもあったと考えられ、治験責任医師により死亡と治験薬との関連はないと判断された。
- 治験薬投与中止に至った有害事象として BPd 群でモルガネラ感染が 1 例報告された（上述の死亡に至った有害事象と同一の症例）。

- BPd 群でみられた眼の有害事象（CTCAE）はいずれも非重篤であった。眼の有害事象（CTCAE）がみられた 9 例のうち 5 例で、初発事象が治験薬投与終了前に回復した。残りの 4 例のうち、3 例は追跡調査中であり、1 例は治験薬の用量変更なく投与を継続し Grade 2 以下で症状を管理できていたが、認知機能の低下及び全身状態の悪化により治験責任医師の判断で治験を中止したため、未回復のまま調査を終了した。全日本人集団の BPd 群における眼の有害事象（CTCAE）及び角膜事象（KVA スケール）の発現状況は、全体集団と比べて特筆すべき差異はなかった。
- 全日本人集団における BPd 群の Grade 3 以上の血小板減少事象の発現割合は全体集団に比べて高かったが、いずれも非重篤であり、投与中止に至った事象はなく、臨床的に管理可能であった。
- 器官別大分類「感染症および寄生虫症」の有害事象は、全日本人集団の BPd 群で PVd 群よりも発現割合が高い傾向が認められたが、全体集団と比較すると発現割合に大きな違いはなかった。
- 臨床検査値異常として、全日本人集団で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が BPd 群で PVd 群に比べて多くみられ、全体集団と比べても発現割合は高い傾向が認められたものの、Grade 3 以上の発現状況は全体集団と大きく異ならなかった。また、いずれも非重篤であり、投与中止に至った事象はなく、臨床的に管理可能であった。

表 2.5.5.2　有害事象の概要（DREAMM-7 試験及び DREAMM-8 試験、Safety 集団、日本人集団）

	DREAMM-7 日本人集団		DREAMM-8 メインコホートの日本人		DREAMM-8 全日本人集団	
	BVd (N=10)	**DVd (N=14)**	**BPd (N=3)**	**PVd (N=6)**	**BPd (N=10)**	**PVd (N=11)**
Any AE, n(%)	10 (100%)	14 (100%)	3 (100%)	6 (100%)	10 (100%)	11 (100%)
AEs related to any study treatment[a]	10 (100%)	14 (100%)	3 (100%)	6 (100%)	9 (90%)	11 (100%)
Grade 3 or 4	10 (100%)	12 (86%)	3 (100%)	6 (100%)	9 (90%)	9 (82%)
Grade 3 or 4 events related to any study treatment[a]	10 (100%)	12 (86%)	3 (100%)	4 (67%)	8 (80%)	7 (64%)
AEs leading to permanent discontinuation of any study treatment	1 (10%)	0	0	3 (50%)	1 (10%)	4 (36%)
AEs related to any study treatment and leading to permanent discontinuation of any study treatment[a]	1 (10%)	0	0	2 (33%)	0	3 (27%)
AEs leading to dose reduction	9 (90%)	9 (64%)	2 (67%)	4 (67%)	6 (60%)	5 (45%)
AEs leading to dose interruption/delay	9 (90%)	12 (86%)	2 (67%)	5 (83%)	7 (70%)	9 (82%)
Any SAE, n (%)	7 (70%)	2 (14%)	2 (67%)	4 (67%)	5 (50%)	4 (36%)
SAEs related to any study treatment[a]	2 (20%)	2 (14%)	1 (33%)	1 (17%)	2 (20%)	1 (9%)
Fatal SAEs	0	1 (7%)	0	1 (17%)	1 (10%)	1 (9%)
Fatal SAEs related to any study treatment[a]	0	1 (7%)	0	0	0	0

Source; m5.3.5.1, DREAMM-7 Japan expansion cohort CSR, Table 23.0010; m5.3.5.1, DREAMM-8 (Global Cohort) Japan subgroup analysis Table 13.0060; m5.3.5.1, DREAMM-8 All Japan population CSR Table 33.0130

a. 'Related to any study treatment' includes responses of 'Yes' and missing responses to the following question: "Is there a reasonable possibility that the AE may have been caused by the study treatment?". Study treatments included dexamethasone, bortezomib, daratumumab, and belantamab mafodotin for DREAMM-7; and dexamethasone, bortezomib, pomalidomide, and belantamab mafodotin for DREAMM-8.

更に、単剤療法の DREAMM-3 試験でも、Grade 3 以上の血小板減少事象を除き、日本人集団でみられたベランタマブ　マホドチン 2.5 mg/kg 単剤の安全性プロファイルは、全体集団と大きく異ならず、DREAMM-7 試験及び DREAMM-8 試験の結果と矛盾しなかった。ベランタマブ　マホドチン 2.5 mg/kg 及び 3.4 mg/kg 単剤投与の忍容性及び安全性が確認された DREAMM-1 試験及び DREAMM-2 試験と同様に、日本人を対象とした DREAMM-11 試験においても、日本人でのベランタマブ　マホドチン 2.5 mg/kg 及び 3.4 mg/kg 単剤投与の忍容性及び安全性が確認された。

全体集団と日本人集団との安全性プロファイルの比較において、注目すべき有害事象のうち、DREAMM-3 試験、DREAMM-7 試験、及び DREAMM-8 試験で、全体集団に比べて日本人集団で Grade 3 以上の血小板減少事象の発現割合が高い傾向が認められたものの、いずれの試験においても重篤な有害事象及び投与中止に至った事象はなく、臨床的に管理可能であった。また、DREAMM-8 試験の全日本人集団で高い傾向が認められた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は、DREAMM-7 試験及び DREAMM-3 試験では全体集団と日本人集団で発現割合は同程度であり、その発現割合に明らかな民族差はないと考えられた。

以上、ベランタマブ　マホドチン併用療法（BVd 療法及び BPd 療法）において、日本人特有の安全性上の懸念はみられず、日本人でも BVd 療法及び BPd 療法は管理可能であった。BVd 療法及び BPd 療法は、日本人 RRMM 患者でも全体集団と同様の安全性プロファイルを示すと考えた。

2.5.6. ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1. ベネフィット・リスク評価

ベランタマブ　マホドチンは、BCMA を標的とする抗体と微小管阻害剤である MMAF を結合した ADC であり、MM 治療における新たなモダリティの薬剤である。ベランタマブ　マホドチンの併用療法である BVd 療法及び BPd 療法は、ベランタマブ　マホドチンの有する複数の作用機序を含め多様な作用機序を有する治療法となり、併用薬との相加的又は潜在的な相乗効果により、薬剤耐性の獲得を阻止し、深く持続的な奏効が得られる有望な選択肢である。ベランタマブ　マホドチンの臨床試験の結果から、RRMM に対する BVd 療法及び BPd 療法のベネフィット・リスクプロファイルが以下のとおり示された。

ベネフィット

主要な試験である DREAMM-7 試験及び DREAMM-8 試験の有効性の主要解析において、BVd 療法及び BPd 療法は、現在の標準療法に比べ統計学的有意かつ臨床的に意義のある PFS 延長を示した［DREAMM-7 試験：HR=0.41（95% CI：0.31～0.53）、DREAMM-8 試験：HR=0.52（95% CI：0.37～0.73）］（2.7.3.3.2.1）。すなわち、疾患進行／死亡のリスクを BVd 療法では DVd 療法より 59%低減、BPd 療法は PVd 療法より 48%低減させ、RRMM 治療における現在の標準的治療に対して良好なベネフィットを有することが示された。BVd 療法では DVd 療法に比べ PFS が 2.7 倍（23 ヵ月）長かった（PFS 中央値：BVd 群 36.6 ヵ月、DVd 群 13.4 ヵ月）。BPd 療法では PFS 中央値は未到達であった（PFS 中央値：BPd 群未到達、PVd 群 12.7 ヵ月）。

PFS 延長は事前に規定したすべての部分集団で認められ（2.7.3.3.3）、DREAMM-7 試験及び DREAMM-8 試験の主要解析の結果の頑健性が示された。部分集団として両試験ではレナリドミド抵抗性を示す被験者が含まれており、また、DREAMM-8 試験では抗 CD38 抗体抵抗性を示す被験者も含まれた。実臨床では未治療の RRMM 患者に対するレナリドミド及びダラツムマブによる治療件数が増加しており、2 次治療以降における新たな作用機序を有する治療のアンメットメディカルニーズが高まっている。DREAMM-7 試験及び DREAMM-8 試験では、レナリドミド抵抗性を示す部分集団及び細胞遺伝学的にハイリスクの部分集団においても（更に DREAMM-8 試験では抗 CD38 抗体抵抗性を示す部分集団でも）、BVd 群及び BPd 群ともにそれぞれ対照薬群と比較して明らかな PFS 延長を認めた。

両試験では、主要評価項目に加えて OS を始めとする副次評価項目でも一貫した BVd 療法及び BPd 療法の有効性が示され、両併用療法のベネフィットが更に裏付けられた（2.7.3.3.2.3）。DREAMM-7 試験では、BVd 群は DVd 群に比較して良好かつ臨床的に意義のある OS 改善傾向が認められた（HR 0.57、95% CI：0.40～0.80）。DREAMM-8 試験では、疾患進行後に抗 CD38 抗体薬、抗 BCMA 薬、免疫調節薬及び PI などの抗骨髄腫療法をより多く使用したにもかかわらず、BPd 群では PVd 群に比べ OS の改善傾向が認められた（HR=0.77、95% CI：0.53～1.14）。両試験の OS データの追跡調査が進行中である。

これらの試験結果から、ベランタマブ　マホドチンは、2 次治療として使用可能な初の BCMA 標的治療として、初発治療を含む早期治療でレナリドミド及び/又はダラツムマブの

使用が拡大した現在の治療環境下のアンメットメディカルニーズを満たす、RRMM の治療で幅広く使用可能な治療選択肢であることが確認された。

更に、ベランタマブ　マホドチンによる治療には以下の価値や利便性もあげられ、レナリドミドやダラツムマブに抵抗性を示す RRMM 患者だけでなく、近年承認された CAR-T 療法や二重特異性抗体の治療を受けられない RRMM 患者（2.5.1.2）に対しても、新たな治療選択肢としてベネフィットをもたらしうる。

- ベランタマブ　マホドチンは、サイトカイン放出症候群の予防措置としての前投薬や投与後のモニタリングを必要としない唯一の BCMA 標的薬である。そのため、CAR-T 療法及び二重特異性抗体薬によるサイトカイン放出症候群のリスクが想定される患者に対してベネフィットをもたらしうる。
- ベランタマブ　マホドチンは、投与までに時間を要さずに使用できる。そのため、CAR-T 療法を待てない患者にとっても治療選択肢となる。ベランタマブ　マホドチンの点滴静注は 30 分と短時間で行うことができ、外来通院で治療可能である。また、投与スケジュールも 3 週に 1 回投与（BVd 療法）、4 週に 1 回投与（BPd 療法）と簡便である。

リスク

BVd 療法及び BPd 療法の全般的な安全性は、ベランタマブ　マホドチン又は併用薬それぞれ単剤の安全性プロファイルとおおむね一致していた。DREAMM-7 試験及び DREAMM-8 試験でみられた 3 剤併用療法におけるベランタマブ　マホドチンの安全性プロファイルは、DREAMM-2 試験及び DREAMM-3 試験から得られたベランタマブ　マホドチン単剤療法の安全性プロファイルと概して一致したものであった。DREAMM-7 試験及び DREAMM-8 試験ともに、死亡に至った重篤な有害事象、並びに曝露期間で調整したその他の重篤な有害事象及び Grade 3/4 の有害事象の発現率は、ベランタマブ　マホドチン投与群と対照群で同程度であった。

ベランタマブ　マホドチン投与群で最も多く報告された安全性事象は、DREAMM-7 試験及び DREAMM-8 試験ともに眼事象であった。眼事象は可逆的であり、BVd 療法及び BPd 療法は用量変更により継続可能であった。眼事象の管理のために用量変更した被験者でも、BVd 療法及び BPd 療法の有効性は維持された。市販後のベランタマブ　マホドチン投与で起こりうる眼事象のリスク管理として、リスク最小化策を設けることとする。

PK、PD、E-R 解析の結果、並びに PK、有効性及び安全性に影響を及ぼす因子の解析結果も総合して、ベランタマブ　マホドチンを用いた 3 剤併用療法の良好なベネフィット・リスクプロファイルが裏付けられた。更に、PRO の評価でも、BVd 療法及び BPd 療法を受けた被験者では全体的な HRQoL が維持された（EORTC QLQ-C30）。

以上のとおり、DREAMM-7 試験及び DREAMM-8 試験で BVd 療法及び BPd 療法の頑健な有効性及び管理可能な安全性プロファイルが示されたことから、ベランタマブ　マホドチン

3 剤併用療法はいずれも良好なベネフィット・リスクプロファイルを有し、RRMM 治療における有力な選択肢のひとつになりうると考える。

2.5.6.2. 日本人におけるベネフィット・リスク評価

ベランタマブ　マホドチン 3 剤併用療法について、DREAMM-7 及び DREAMM-8 試験ともに、日本人集団では、主要評価項目の PFS で全体集団と一貫した改善を示し、多くの副次評価項目においても全体集団と同様に良好な結果が得られた。OS については、DREAMM-7 試験では BVd 群で OS イベントは観察されなかった（DVd 群では 4 件 OS イベントが報告された）。DREAMM-8 試験で観察された OS イベントは PVd 群で 1 件に対して BPd 群では 2 件であったが、以下の理由から日本人の RRMM 患者においても BVd 療法及び BPd 療法の有効性が期待できると考える。

- PFS 及び多くの副次評価項目において、全体集団と同様に、対照群である標準治療に対し、一貫して BVd 群及び BPd 群の良好な結果が示された。また、DREAMM-11 試験でも BVd 療法及び BPd 療法に奏効した被験者で長期間の有効性の維持がみられた。
- DREAMM-8 試験において BPd 群で OS イベントを発現した 2 例の死因は、原疾患由来のがん（最終投与の 30 日以降に死亡）、モルガネラ感染による敗血症であり、敗血症により初回投与から 5 日後に死亡した被験者は、前治療歴及び合併症を考慮すると本治験への参加前から免疫抑制状態が続いていたと考えられ、治験薬との因果関係はないと治験責任医師に判断された（2.7.6 DREAMM-8 試験）。
- DREAMM-8 試験においては、全日本人集団で観察された OS イベントの件数及び追跡調査期間が限られており、OS 中央値及び HR の推定値の信頼性は低いと考えられた（2.7.6 DREAMM-8 試験）。
- DREAMM-7 試験及び DREAMM-8 試験における人種を含む部分集団解析において、BVd 療法及び BPd 療法の有効性に影響を及ぼす重要な効果修飾因子は特定されておらず（2.7.3.3.3）、全体集団での有効性を日本人に外挿することは可能であると考えられた。
- 2.5.3.3 で示すとおり、ベランタマブ　マホドチンの PK に臨床的に意義のある民族差は認められなかった。
- 2.5.1.2 で示すとおり、MM の治療体系に明確な国内外差はない。

日本人でみられたベランタマブ　マホドチン 3 剤併用療法の安全性プロファイルは全体集団と大きく違わず、Grade 3 以上の有害事象、死亡例や重篤な有害事象の詳細からも日本人特有の安全性上の懸念はないと考えられた。ベランタマブ　マホドチンのリスクとされる眼事象、並びに日本人でやや多くみられた肝機能異常（BPd 療法のみ）についても、用量変更により管理可能であった。

以上のとおり、日本人 RRMM 患者に対しても BVd 療法及び BPd 療法のベネフィットはリスクを上回ると考える。

2.5.7. 参考文献

2.5 で引用した参考文献は 5.4.1 に一覧として示す。