2.7.2 の略号等一覧

略号（略称）	内　容
AA	African-American／アフリカ系アメリカ人
ABCB	ATP binding cassette subfamily B member／ATP 結合カセットサブファミリーB メンバー
ABCC	ATP binding cassette subfamily C member／ATP 結合カセットサブファミリーC メンバー
AC	Active control／実薬対照
ADA	Antidrug antibody／抗薬物抗体
ADC	Antibody-drug conjugate／抗体薬物複合体
AE	Adverse event／有害事象
AESI	Adverse event 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
AUC	Area under concentration-time curve／血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC(0-t)/AUC(0-tlast)	Area under the concentration-time curve from time zero (pre-dose) to last time of quantifiable concentration／投与 0 時間後（投与前）から最終定量可能時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC(0-τ)	Area under the concentration-time curve over the dosing interval／投与間隔の血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC(0-inf)	Area under the concentration-time curve from time zero (pre-dose) extrapolated to infinite time／投与 0 時間後（投与前）から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC(0-7)/AUC(0-168)	Area under the concentration-time curve from time zero (pre-dose) to 7 days (168 hours)／投与 0 時間後（投与前）から 7 日後（168 時間後）までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC(0-21)	Area under the concentration-time curve from time zero (pre-dose) to 21 days／投与 0 時間後（投与前）から 21 日後までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC(0-28)	Area under the concentration-time curve from time zero (pre-dose) to 28 days／投与 0 時間後（投与前）から 28 日後までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC(0-72)	Area under the concentration-time curve from time zero (pre-dose) to 72 hours／投与 0 時間後（投与前）から 72 時間後までの血漿中濃度－時間曲線下面積
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
BCVA	Best corrected visual acuity／最高矯正視力
BMI	Body mass index／ボディマス指数
BPd	Belantamab mafodotin, pomalidomide, and dexamethasone／ベランタマブマホドチン、ポマリドミド及びデキサメタゾンの併用
BRd	Belantamab mafodotin, lenalidomide, and dexamethasone／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の併用
BSEP	Bile salt export pump／胆汁酸塩排出ポンプ
BVd	Belantamab mafodotin, bortezomib, and dexamethasone／ベランタマブマホドチン、ボルテゾミブ及びデキサメタゾンの併用
C#	Cycle #／サイクル#
Cavg	Average concentration over the dosing interval／投与間隔の平均血漿中濃度
Cavg21	Average concentration over 21 days／21 日間平均血漿中濃度

略号（略称）	内　容
Cavg28	Average concentration over 28 days／28 日間平均血漿中濃度
CBR	Clinical benefit rate／臨床的有用率
CD38	Cluster of differentiation 38
C-EOI	Concentration at end of infusion／静脈内投与終了時の血漿中濃度
CF	Correction factor／補正因子
CI	Confidence interval／信頼区間
CL	Clearance／クリアランス
Cmax	Maximum observed concentration／最高血漿中濃度
CPMR	Clinical pharmacology modeling report
CPSR	Clinical pharmacology study report
CR	Complete response／完全奏効
CRR	Clinical response rate／臨床的奏効率
CSR	Clinical study report／治験総括報告書
Cτ	Concentration at the end of a dosing interval／投与間隔終了時の血漿中濃度
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events／有害事象共通用語規準
Ctrough	Concentration prior to the next dose／次回投与前の血漿中濃度
CV	Coefficient of variance／変動係数
CVb	Between-participant coefficient of variance／被験者間の変動係数
CYP	Cytochrome P450／チトクロム P450
cys-mcMMAF	Cysteine 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
D#	Day #／#日目
DAR	Drug-antibody ratio／薬物抗体比
DDI	Drug-drug interaction／薬物相互作用
DLT	Dose limiting toxicity／用量制限毒性
DoR	Duration of response／奏効期間
DR	Dose rising／投与量増加
DVd	Daratumumab, bortezomib, and dexamethasone／ダラツムマブ、ボルテゾミブ及びデキサメタゾンの併用
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group／米国東海岸がん臨床試験グループ
eGFR	Estimated glomerular filtration rate／推算糸球体濾過量
EOI	End of infusion／静脈内投与終了
EORTC QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire 30 item Core module
E-R	Exposure-response／曝露－反応
ESRD	End-stage renal disease／末期腎不全
F	Female／女性
FcγRIIIa	Fragment crystallizable gamma receptor IIIa
FDA	Food and Drug Administration／米国食品医薬品局
GeoMean	Geometric mean／幾何平均
GOF	Goodness of fit
h	Hour(s)／時間
HR	Hazard ratio／ハザード比
iGFR	Individual glomerular filtration rate／個別の糸球体ろ過量
IgG	Immunoglobulin G／免疫グロブリン G

略号（略称）	内　容
Imax/IMAX	Natural log of the maximum fold-change from baseline in clearance／投与開始前に対するクリアランスの最大変化
IRC	Independent Review Committee／独立評価委員会
IRR	Infusion-related reaction
ISI	Integrated summary of immunogenicity
ITT	Intent-to-Treat
IV	Intravenous／静脈内
KVA	Keratopathy and visual acuity
LDH	Lactate dehydrogenase／乳酸脱水素酵素
LLOQ	Lower limit of quantification／定量下限値
LS	Least squares／最小二乗
M	Male／男性
mAb	Monoclonal antibody／モノクローナル抗体
MC	Multicenter／多施設共同
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
MRP	Multidrug resistance protein／多剤耐性関連蛋白質
MTD	Maximum tolerated dose／最大耐用量
NA	Not applicable／該当せず
NCA	Noncompartmental analysis／ノンコンパートメント解析
NCI-ODWG	National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group
ND	Not determined／未測定
NHL	Non-Hodgkin's lymphoma／非ホジキンリンパ腫
NR	Nonrandom／非無作為
O	Open／非盲検
OATP	Organic anion transporting polypeptide／有機アニオン輸送ポリペプチド
OL	Open-label／非盲検
OR	Overall response／全奏効
ORR	Overall response rate／全奏効率
OS	Overall survival／全生存期間
p5	5^{th} percentile／5 パーセンタイル
p95	95^{th} percentile／95 パーセンタイル
PD	Pharmacodynamic／薬力学
Pd	Pomalidomide and dexamethasone／ポマリドミド及びデキサメタゾン
PFS	Progression-free survival／無増悪生存期間
PFS2	Progression-free survival on subsequent line of therapy／後続治療での無増悪生存期間
P-gp	P-glycoprotein／P 糖蛋白質
PGx	Pharmacogenomics／ファーマコゲノミクス
PI	Protease inhibitor／プロテアーゼ阻害剤
PK	Pharmacokinetic／薬物動態
PRL	Parallel／並行
PRO	Patient-reported outcome／患者報告アウトカム
PVd	Pomalidomide in combination with Vd／ポマリドミドと Vd との併用
Q	Intercompartmental clearance／コンパートメント間クリアランス
QD	Once daily／1 日 1 回

略号（略称）	内　容
QTc	Heart-rate corrected QT interval on the ECG／補正 QT 間隔
QTcF	QT duration corrected for heart rate by Fridericia's formula／Fridericia の式による補正 QT 間隔
Qx	Q1=first quartile, Q2=second quartile, Q3=third quartile, and Q4=fourth quartile／第 x 四分位数
QxW	Every x weeks／x 週間毎
R	Randomized／ランダム化
R-ISS	Revised International Staging System／改訂版国際病期分類
Rd	Lenalidomide and dexamethasone／レナリドミド及びデキサメタゾン
RR	Relative risk／相対リスク
RRMM	Relapsed or refractory multiple myeloma／再発又は難治性の多発性骨髄腫
S/D	Step-down／ステップダウン
SAE	Serious adverse event／重篤な有害事象
sBCMA	Soluble BCMA／可溶性 B 細胞成熟抗原
sCR	Stringent complete response／厳格な完全奏効
SCT	Stem cell transplant／幹細胞移植
SD	Standard deviation／標準偏差
SE	Standard error／標準誤差
SLCO1B	Solute carrier organic anion transporter family member 1B／溶質キャリア有機アニオン輸送体ファミリーメンバー1B
SmPC	Summary of product characteristics／製品概要
SOI	Start of infusion／静脈内投与開始
t1/2	Terminal phase half-life／消失半減期
TEAE	Treatment-emergent adverse event／治験薬投与下で発現した有害事象
tlast	Time of last quantifiable concentration／血漿中濃度最終測定時間
tmax	Time of occurrence of Cmax／最高血漿中濃度到達時間
TNF	Tumor necrosis factor／腫瘍壊死因子
TTBR	Time to best response／最良奏効までの期間
TTP	Time to progression／無増悪期間
TTR	Time to response／奏効までの期間
UC	Uncontrolled／非対照
USPI	United States Prescribing Information
V	Volume of distribution／分布容積
V1	ADC central volume of distribution／ADC の中心コンパートメントの分布容積
V2	ADC peripheral volume of distribution／ADC の抹消コンパートメントの分布容積
V3	cys-mcMMAF central volume of distribution／Cys-mcMMAF の中心コンパートメントの分布容積
V4	cys-mcMMAF peripheral volume of distribution／Cys-mcMMAF の抹消コンパートメントの分布容積
Vd	Bortezomib and dexamethasone／ボルテゾミブ及びデキサメタゾン
VGPR	Very good partial response／最良部分奏効
VPC	Visual Predictive Check
Vss	Steady-state volume of distribution／定常状態の分布容積
y	Year／歳
ΔQT	Delta QT interval／QT 間隔の変化量

略号（略称）	内　容
ΔQTc	Delta heart-rate corrected QT interval on the ECG／補正 QT 間隔の変化量
ΔQTcF	Delta QT duration corrected for heart rate by Fridericia's formula／Fridericia の式による補正 QT 間隔の変化量

2.7.2. 臨床薬理試験

2.7.2.1. 背景及び概観

本項では、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）の単剤療法及び標準治療レジメン［ボルテゾミブ及びデキサメタゾン（Vd）、又はポマリドミド及びデキサメタゾン（Pd）］との併用療法におけるベランタマブ　マホドチンの薬物動態（PK）、薬力学（PD）及び曝露－反応（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について示す。

ベランタマブ　マホドチンは、プロテアーゼ耐性マレイミドカプロイルリンカーによって微小管阻害剤モノメチルアウリスタチン F（MMAF）を結合させた低フコース化ヒト化免疫グロブリン G（IgG）1κ モノクローナル抗体（mAb）である。ベランタマブ　マホドチンは細胞表面の B 細胞成熟抗原（BCMA）に結合すると、速やかに細胞内に取り込まれる。腫瘍細胞内に入ると、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（cys-mcMMAF）が放出され、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。更に、抗体が低フコース化されていることで FcγRIIIa への結合能が高まり、免疫エフェクター細胞の動員と活性化が促進され、それにより抗体依存性細胞傷害及び抗体依存性細胞貪食によって腫瘍細胞を死滅させる。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、免疫原性細胞死の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。

BCMA の通常の機能は、2 種類の既知のリガンド［腫瘍壊死因子（TNF）ファミリーの B 細胞活性化因子（BAFF）及び増殖誘導リガンド（APRIL）］からのシグナル伝達により細胞の生存を促進することである。BCMA の発現は、分化後期の B 細胞に限られる[Darce, 2007]。BCMA は多発性骨髄腫（MM）を含む様々な B 細胞性悪性腫瘍で発現する[Tai, 2014]。BCMA の組織における限られた発現プロファイルと、MM 等のがんにおける発現上昇及び生存機能により、直接的な殺細胞作用を有する治療抗体に適した標的となっている。

BCMA の型として、可溶性 BCMA（sBCMA）も報告されている[Sanchez, 2012]。sBCMA 濃度が高いほど、MM の進行度、及び MM による負荷が高かった。

2.7.2.2 では、再発又は難治性の多発性骨髄腫（RRMM）患者を対象とした臨床試験 8 試験の結果を要約する（表 2.7.2.2-1）。加えて、ADC、総 mAb 及び cys-mcMMAF のノンコンパートメント解析（NCA）による PK パラメータを示す。更に、DREAMM-1 試験及び DREAMM-2 試験において、PD 結果として sBCMA について要約する。

2.7.2.3 では、裏付けとなる非臨床データ、母集団 PK 解析（PK に対する内因性及び外因性要因の特定を含む）、有効性及び安全性に関する E-R 解析、並びに薬物濃度－QTc 解析について示す。これらの結果を統合して、臨床における PK の概要を示すとともに、RRMM 患者を対象とした Vd 及び Pd との併用療法の用法・用量の妥当性を示す。

2.7.2.4 では、単剤療法及び併用療法におけるベランタマブ　マホドチンの臨床免疫原性データの概要を示す。

2.7.2.1.1. 薬物動態及び臨床薬理試験の要約

本項における主な所見を以下に要約する。

曝露：

- ベランタマブ　マホドチン（ADC）及び総 mAb の Cmax は静脈内投与終了（EOI）直後に認められ、cys-mcMMAF の Cmax は投与約 24 時間後に認められた（2.7.2.2）。
- 母集団 PK 解析の最終モデルに基づき、サイクル 1 の Day 1（C1D1）に 2.5 mg/kg を 3 週間毎（Q3W）で投与後の ADC の曝露量の幾何平均値［幾何変動係数（CV%）］は、血漿中濃度－時間曲線下面積［AUC(0-21)］が 3950 µg·h/mL（30.6%）、平均血漿中濃度（Cavg21）が 7.83 µg/mL（30.6%）、最高血漿中濃度（Cmax）が 43.7 µg/mL（22.1%）、投与間隔終了時の血漿中濃度（Cτ）（初回の Q3W 投与間隔終了時）が 2.03 µg/mL（62.5%）であった（2.7.2.3.2.4）。C1D1 に 2.5 mg/kg Q4W で投与後の ADC の曝露量の幾何平均値（幾何 CV%）は、AUC(0-28)が 4504 µg·h/mL（25.0%）、Cavg28 が 6.70 µg/mL（25.0%）、Cmax が 47.1 µg/mL（18.9%）、Cτ（初回の Q4W 投与間隔終了時）が 1.57 µg/mL（53.0%）であった（2.7.2.3.2.4）。
- C1D1 に 2.5 mg/kg Q3W で投与後の cys-mcMMAF の曝露量の幾何平均値（幾何 CV%）は、AUC(0-7)が 94.2 ng·h/mL（42.3%）、Cavg21 が 0.243 ng/mL（42.4%）、Cmax が 0.976 ng/mL（45.3%）であった（2.7.2.3.2.4）。C1D1 に 2.5 mg/kg Q4W で投与後の cys-mcMMAF の曝露量の幾何平均値（幾何 CV%）は、AUC(0-7)が 90.5 ng·h/mL（40.9%）、Cavg28 が 0.182 ng/mL（42.7%）、Cmax が 0.933 ng/mL（41.7%）であった（2.7.2.3.2.4）。

蓄積：

- ベランタマブ　マホドチン（ADC）、総 mAb 及び cys-mcMMAF の蓄積は軽微から中等度であった（2.7.2.2.1.1、2.7.2.2.1.3、及び 2.7.2.2.1.4）。

分布：

- 母集団 PK 解析より、定常状態の分布容積（Vss）の幾何平均値（幾何 CV%）は 10.8 L（22.2%）であった。
- In vitro において、cys-mcMMAF は濃度依存的に、ヒト血漿中で低い蛋白結合率を示した。

消失：

- ADC の初回投与における全身クリアランス（CL）の幾何平均値（幾何 CV%）は 0.901 L/day（40.0%）、消失半減期（t1/2）は 13.2 日（25.5%）であった。定常状態における CL の幾何平均値（幾何 CV%）は 0.605 L/day（43.2%）、t1/2 は 17.0 日（31.2%）であった。
- 尿中に排泄された cys-mcMMAF の割合は低く（投与量の 20%未満）、腎 CL は主要な消失経路ではなかった。

代謝：

- ヒト肝 S9 画分での代謝クリアランスは限定的であった。Cys-mcMMAF は in vitro ではチトクロム P450（CYP）の阻害剤、誘導剤又は感受性基質ではなかった。

内因性要因：

- 軽度、中等度及び重度の腎機能障害、又は腎不全（eGFR：30 mL/min 未満）の患者では、臨床試験及び母集団 PK 解析の結果に基づき、用量調節は不要である。
- 母集団 PK 解析に基づき、RRMM 患者の年齢、体重、性別、人種、軽度及び中等度の肝機能障害、又は疾患特性の、患者の個人間変動を考慮した用量調節は不要である。

外因性要因：

- 母集団 PK 解析の結果に基づき、併用薬（デキメタゾン、ボルテゾミブ、ポマリドミド及びレナリドミド）は ADC 及び cys-mcMMAF の PK に影響を及ぼさなかった。
- 併用薬（ボルテゾミブ及びポマリドミド）の PK プロファイルと各薬剤の既存のデータとの比較に基づくと、ベランタマブ　マホドチンはこれらの併用薬の PK に影響を及ぼさなかった。
- In virto において cys-mcMMAF は、有機アニオン輸送ポリペプチド（OATP）1B1、OATP1B3、多剤耐性関連蛋白質（MRP）1、MRP2 及び MRP3 の基質であり、胆汁酸塩排出ポンプ（BSEP）の候補基質であった。また、P 糖蛋白質（P-gp）については矛盾するデータが得られたものの、保守的に cys-mcMMAF は P-gp の基質であると判断した。

薬物濃度－QTc 解析：

- ベランタマブ　マホドチンは心臓の再分極に有意な影響を及ぼさなかった。ベランタマブ　マホドチンは、3.4 mg/kg Q3W の高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。

E-R 解析：

サイクル 1 の ADC 及び cys-mcMMAF の曝露量を用いて、有効性及び安全性評価項目との E-R 関係を評価した。

BVd 併用療法

- ADC の曝露量と無増悪生存期間（PFS）及び奏効期間（DoR）との間に明らかな E-R 関係は認められなかったが、ADC の曝露量と全奏効（OR）又は最良部分奏効（VGPR）以上の奏効の確率は正の相関を示した。奏効までの期間（TTR）は ADC の曝露量が高いほど短かった。
- ADC 又は cys-mcMMAF の曝露量とグレード 2 以上又はグレード 3 以上の眼の注目すべき有害事象（AESI）（CTCAE）の発現、片眼又は両眼の最高矯正視力（BCVA）の 20/50 以下への低下、グレード 3 以上の血小板減少症、グレード 3 又は 4 の治験薬投与

下で発現した有害事象（TEAE）、及び投与中止もしくは減量との間に有意な関連性は認められなかった。
- KVA スケールによりグレード分類されたグレード 3 以上の角膜事象の発現の確率と、ADC の曝露量との間に関連性が認められた。
- 投与スケジュールは、臨床的有効性及び安全性評価項目の E-R 関係において、有意な共変量ではなかった。
- ADC の曝露量範囲の大部分において、VGPR 以上の奏効の確率は、眼の AESI 及び BCVA に関連する安全性評価項目の確率よりも高かった。

BPd 併用療法
- 完全奏効（CR）以上の奏効の確率及び微小残存病変（MRD）陰性の確率との正の E-R 関係が認められ、ADC の曝露量が高いほど、CR 以上の奏効及び MRD 陰性の確率が高かった。VGPR 以上の奏効の確率との正の相関傾向も認められた。ADC の曝露量と PFS、DoR 又は TTR との間に関連性は認められなかった。
- 曝露－安全性解析から、ADC の曝露量と、グレード 2 以上及びグレード 3 以上の眼の AESI（CTCAE）、片眼又は両眼の BCVA の 20/50 以下への低下、グレード 3 以上の血小板減少症、及び投与中止又は減量との間に E-R 関係はないことが示唆された。初回のグレード 2 以上の眼の AESI（CTCAE）の発現が早いほど、サイクル 1 の ADC 曝露量が高くなる傾向があった。
- ADC の曝露量とグレード 2 以上の角膜事象（KVA スケール）との正の E-R 関係が認められたが、グレード 3 以上の角膜事象（KVA スケール）ではそのような関係は認められなかった。
- ADC の Cavg のほとんどの範囲において、VGPR 以上の奏効の確率は、グレード 3 以上の眼の AESI（CTCAE）の確率及び両眼の BCVA の 20/50 以下への低下の確率よりも高かった。グレード 3 以上の角膜事象（KVA スケール）の確率は、サイクル 1 の ADC の Cavg の四分位数を通しておおむね一定であった。

免疫原性：
- ベランタマブ　マホドチン投与下での抗ベランタマブ　マホドチン抗体反応は低く、PK、安全性又は有効性に影響を及ぼさなかった。ベランタマブ　マホドチンの免疫原性のリスクは低い。

2.7.2.2. 個々の試験結果の要約

本項では、単剤療法及び併用療法の臨床試験 8 試験の臨床薬理の概要について示す（表 2.7.2.2-1）。

ベランタマブ　マホドチンは約 30 分かけて点滴静脈内投与する。ベランタマブ　マホドチン（ADC）、総 mAb（該当する場合）、cys-mcMMAF 及び併用薬（該当する場合）の NCA によるサイクル 1 における PK パラメータを、単剤療法（DREAMM-1 試験、DREAMM-2 試験、DREAMM-3 試験、DREAMM-11 試験パート 1 及び DREAMM-12 試

験）、及び併用療法（DREAMM-6 試験、DREAMM-7 試験、DREAMM-8 試験及び DREAMM-11 試験パート 2）について示す。ADC、総 mAb 及び cys-mcMMAF の PK パラメータの要約を表 2.7.2.5-1、表 2.7.2.5-2 及び表 2.7.2.5-3 に示す。また、cys-mcMMAF の尿中排泄の結果を DREAMM-12 試験（腎機能の影響を評価する試験）に示す。

表 2.7.2.2-1　ベランタマブ　マホドチンの臨床薬理評価を裏付ける試験

試験番号	フェーズ	試験のデザイン	投与方法
単剤療法試験			
BMA117159 DREAMM-1	第 I 相	ヒト初回投与、非盲検、用量漸増（パート 1）及び用量拡大（パート 2）	ベランタマブ　マホドチン凍結液剤 パート 1：0.03～4.6 mg/kg Q3W、最大 16 サイクル パート 2：3.4 mg/kg Q3W、最大 16 サイクル （パート 1 のみ臨床データパッケージに含む）
205678 DREAMM-2	第 II 相	ランダム化、多施設共同、非盲検、2 群試験	ベランタマブ　マホドチン 凍結液剤：2.5 mg/kg Q3W 又は 3.4 mg/kg Q3W 凍結乾燥粉末剤：3.4 mg/kg Q3W
207495 DREAMM-3	第 III 相	ランダム化、多施設共同、比較対照、非盲検	Arm A：ベランタマブ　マホドチン ベランタマブ　マホドチン：凍結乾燥粉末剤、2.5 mg/kg Q3W
209626 DREAMM-12	第 I 相	多施設共同、非盲検、単群試験	ベランタマブ　マホドチン凍結乾燥粉末剤 パート 1：2.5 mg/kg Q3W 腎機能が正常又は軽度の腎機能障害（グループ 1）、及び重度の腎機能障害（グループ 2）を有する被験者 パート 2：2.5 mg/kg Q3W（又は他の調節用量） 非透析の末期腎不全（ESRD）被験者（グループ 3）、及び透析中の ESRD 被験者（グループ 4）
併用療法試験			
207503 DREAMM-7	第 III 相	多施設共同、非盲検、ランダム化	Arm A：ベランタマブ　マホドチンと Vd との併用（BVd）（21 日サイクル） サイクル 1～8 　ベランタマブ　マホドチン：凍結乾燥粉末剤 2.5 mg/kg Q3W 　ボルテゾミブ：各サイクルの D1、D4、D8 及び D11 に 1.3 mg/m^2 皮下投与 　デキサメタゾン：ボルテゾミブ投与当日及び翌日に 20 mg を経口又は静脈内投与、もしくは BMI が 18.5 kg/m^2 未満で 75 歳超の被験者には低用量（10 mg）を投与 サイクル 9 以降 　ベランタマブ　マホドチン：凍結乾燥粉末剤 2.5 mg/kg Q3W
207499 DREAMM-8	第 III 相	多施設共同、非盲検、ランダム化	Arm A：ベランタマブ　マホドチンと Pd との併用（BPd）（28 日サイクル） ベランタマブ　マホドチン：凍結乾燥粉末剤 　サイクル 1：2.5 mg/kg

試験番号	フェーズ	試験のデザイン	投与方法
			サイクル 2 以降：1.9 mg/kg Q4W ポマリドミド：D1～D21 に 4 mg QD 経口投与 デキサメタゾン：D1、D8、D15 及び D22 に 40 mg QD 経口投与、もしくは 75 歳超の被験者には低用量（20 mg）を投与
207497 DREAMM-6	第 I／II 相	非盲検、用量漸増及び用量拡大	Arm A：ベランタマブ　マホドチンと Rd との併用（BRd）（28 日サイクル） ベランタマブ　マホドチン：凍結液剤、D1 に 2.5 mg/kg Q4W（SINGLE）、又は D1 と D8 に 2.5 mg/kg Q4W（SPLIT）、又は D1 に 1.9 mg/kg Q4W（SINGLE）、又は D1 に Q8W（STRETCH） レナリドミド：D1～D21 に 25 mg QD 経口投与 デキサメタゾン：D1、D8、D15 及び D22 に 40 mg を経口又は静脈内投与、もしくは BMI が 18.5 kg/m^2 未満で 75 歳超の被験者には低用量（20 mg）を投与 Arm B：ベランタマブ　マホドチンと Vd との併用（BVd）（21 日サイクル） サイクル 1～8 ベランタマブ　マホドチン：凍結液剤、D1 に 1.9 mg/kg、2.5 mg/kg、3.4 mg/kg Q3W（SINGLE）、又は D1 と D8 に 2.5 mg/kg、3.4 mg/kg Q3W（SPLIT）、又は 1.9 mg/kg、2.5 mg/kg Q6W（STRETCH）、又はサイクル 1 の D1 に 2.5 mg/kg、その後 1.9 mg/kg Q6W にステップダウン（S/D STRETCH） ボルテゾミブ：D1、D4、D8 及び D11 に 1.3 mg/m^2 皮下又は静脈内投与 デキサメタゾン：D1、D2、D4、D5、D8、D9、D11 及び D12 に 20 mg を経口又は静脈内投与、もしくは BMI が 18.5 kg/m^2 未満又は 75 歳超の被験者には低用量（10 mg）を投与 サイクル 9 以降 ベランタマブ　マホドチン単剤療法 最終解析後、治験終了後の継続治療期間中に投与を継続する被験者は、凍結乾燥粉末剤を投与する場合がある。 （Arm B のみ臨床データパッケージに含む）
207504 DREAMM-11	第 I 相	多施設共同、非盲検、非対照、用量漸増試験、日本人 RRMM 患者を対象	ベランタマブ　マホドチン凍結乾燥粉末剤 パート 1：2.5 mg/kg Q3W 又は 3.4 mg/kg Q3W パート 2 A：ベランタマブ　マホドチンと Vd との併用（BVd）（21 日サイクル） ベランタマブ　マホドチン：D1 に 2.5 mg/kg Q3W

試験番号	フェーズ	試験のデザイン	投与方法
			ボルテゾミブ：D1、D4、D8 及び D11 に 1.3 mg/m^2 を合計 8 サイクル皮下投与 デキサメタゾン：D1、D2、D4、D5、D8、D9、D11、D12（ボルテゾミブの投与当日及び翌日）に、20 mg を合計 8 サイクル経口投与 パート 2 B：ベランタマブ　マホドチンと Pd との併用（BPd）（28 日サイクル） ベランタマブ　マホドチン 　サイクル 1：D1 に 2.5 mg/kg 　サイクル 2 以降：D1 に 1.9 mg/kg Q4W ポマリドミド：D1～D21 に 4 mg QD 経口投与 デキサメタゾン：D1、D8、D15、D22 に 40 mg QD 経口投与

Note 1: Belantamab mafodotin was given as IV infusion.
Note 2: In DREAMM6: SINGLE=full assigned dose of belantamab mafodotin administered on D1 of any cycle. SPLIT=half assigned dose of belantamab mafodotin administered on D1 and half assigned dose on D8 of any cycle. STRETCH=belantamab mafodotin dose administered on D1 of alternate cycles. S/D STRETCH=belantamab mafodotin 2.5 mg/kg dose at C1D1 followed by 1.9 mg/kg Step-down dose on D1 of alternate 21-day cycles C3 onwards (C3, C5, C7, and so on).

2.7.2.2.1. 単剤療法の試験

2.7.2.2.1.1. DREAMM-1 試験

試験デザイン

DREAMM-1 試験は、ベランタマブ　マホドチンの第 II 相試験の用法・用量を検討する非盲検、用量漸増及び用量拡大、第 I 相ヒト初回投与試験であった。組み入れられた患者集団（RRMM 患者及び BCMA の発現が認められるリンパ腫患者）は、多くの前治療歴を有しており、被験者の大部分が 5 ライン以上の前治療を受けていた。本試験の用量漸増パート（パート 1、38 例）では、ベランタマブ　マホドチンを 0.03～4.6 mg/kg の用量範囲を Q3W で投与した時、用量制限毒性は認められず、最大耐用量に達しなかった。安全性、ターゲットエンゲージメント（sBCMA との結合）、PK 及び有効性の情報に基づき、本試験のパート 2 の用量を 3.4 mg/kg Q3W とした。本試験では、パート 1 のサイクル 1 において、頻回採血を実施した［C1D1 の投与前、静脈内投与開始（SOI）後 0.5 時間、EOI 時、EOI 後 1、3、8 及び 24 時間、D8 及び D15］。本試験のパート 2 用のスパースサンプリングスケジュールを用いた 2.5 mg/kg 用量を除き、パート 1 について NCA による PK 解析を実施した。スパースサンプリングの場合、推定できる PK パラメータはわずかであった［静脈内投与終了時の血漿中濃度（C-EOI）、次回投与前の血漿中濃度（Ctrough）等］。

結果及び結論

本承認申請における臨床データパッケージに含むパート 1 についてのみ結果を示す。EOI 直後にベランタマブ　マホドチン（ADC）及び総 mAb の Cmax が認められたのに対し、cys-mcMMAF の血漿中濃度は投与後約 24 時間で Cmax に達した。その後のサイクルでは、ADC 及び cys-mcMMAF の蓄積は限定的であった。

<u>ADC</u>

ADC の NCA による PK パラメータを表 2.7.2.2-2 に要約する。ADC の曝露量（AUC 及び Cmax）は、おおむね用量に比例して増加した。本試験のパート 1 の用量を通してデータを集計すると、CL、Vss 及び t1/2 の幾何平均値（18 例）は、それぞれ 17.9 mL/h、4.08 L 及び 6.7 日であり、最高血漿中濃度到達時間（tmax）の中央値（28 例）は 2.00 時間であった。

<u>総 mAb</u>

総 mAb（cys-mcMMAF を含む抗体及び cys-mcMMAF を含まない抗体）の PK パラメータを表 2.7.2.2-3 に要約する。総 mAb の曝露量（AUC 及び Cmax）は、おおむね用量に比例して増加した。本試験のパート 1 の用量を通してデータを集計すると、CL、Vss 及び t1/2 の幾何平均値（19 例）は、それぞれ 21.1 mL/h、4.84 L 及び 6.7 日であり、tmax の中央値（28 例）は 2.00 時間であった。

Cys-mcMMAF

Cys-mcMMAF の血漿中濃度は、補正するための関係式（2.7.1.3.1）を用いて算出された。Cys-mcMMAF の PK パラメータを表 2.7.2.2-4 に要約する。ベランタマブ　マホドチン 0.03、0.06 及び 0.12 mg/kg の用量では、cys-mcMMAF は検出されなかった（定量下限：50 pg/mL）。血漿中濃度最終測定時間（tlast）の中央値は、1.92～4.60 mg/kg の用量で 6.9～10.0 日であった。曝露量［Cmax、及び tlast が約 7 日以上での AUC(0-t)］は、おおむね用量に比例して増加した。本試験のパート 1 の用量を通してデータを集計すると、tmax の中央値（21 例）は 23.73 時間であった。

初回投与の終了時、ADC に対する cys-mcMMAF の血漿中濃度の幾何平均比は、モル濃度ベースで 0.0007 であった。

表 2.7.2.2-2　サイクル 1 におけるベランタマブ　マホドチン（ADC）の PK パラメータ（DREAMM-1 試験、パート 1）

	Treatment Group										
Parameter	**0.03 mg/kg (N=1)**	**0.06 mg/kg (N=1)**	**0.12 mg/kg (N=4)**	**0.24 mg/kg (N=4)**	**0.48 mg/kg (N=4)**	**0.96 mg/kg (N=3)**	**1.92 mg/kg (N=4)**	**2.50 mg/kg (N=8)**	**3.40 mg/kg (N=3)**	**4.60 mg/kg (N=6)**	**Total (N=38)**
AUC(0-τ) (µg·h/mL)	ND	200.5	633.4 (35)	729.4 (91)	2389[a] (51)	4448 (80)	9893[a] (52)	ND	23122[b] (7)	9739 (39)	ND
AUC(0-inf) (µg·h/mL)	ND	215.8	767.3 (50)	632.3[a] (101)	2992[a] (72)	9235[b] (47)	18469[c]	ND	ND	8355[d] (25)	ND
C-EOI (ng/mL)	409	1259	2909 (21)	4227 (20)	11288[a] (15)	17324 (13)	38141[a] (51)	67783 (36)	66486 (23)	114033 (25)	ND
Cmax (ng/mL)	429	1323	2957 (18)	4548 (20)	11876[a] (24)	23050 (23)	43774[a] (45)	ND	68128 (21)	117386 (24)	ND
tmax (h)	2.08	4.08	1.19 (1.00-2.00)	3.09 (2.00-8.78)	1.00[a] (1.00-4.00)	2.05 (2.00-2.08)	1.00[a] (0.50-24.00)	ND	6.92 (2.02-8.78)	1.56 (0.95-2.07)	2.00[e] (0.50-24.00)
Ctrough (ng/mL)	ND	ND	382 (106)	1331[b] (44)	4307[c]	3720 (114)	11421[a] (36)	3727 (50)	28134[b] (36)	2301 (76)	ND
CL (mL/h)	ND	28.3	10.5 (59)	25.0[a] (89)	15.1[a] (75)	8.46[b] (27)	11.7[c]	ND	ND	38.8[d] (38)	17.9[f] (83)
CL (mL/h/kg)	ND	0.274	0.157 (50)	0.377[a] (100)	0.156[a] (68)	0.103[b] (48)	0.104[c]	ND	ND	0.525[d] (28)	0.228[f] (88)
Vss (mL)	ND	5239	2900 (29)	4286[a] (31)	4388[a] (22)	3224[b] (22)	5156[c]	ND	ND	5215[d] (19)	4079[f] (32)
Vss (mL/kg)	ND	50.8	43.4 (17)	64.5[a] (31)	45.3[a] (19)	39.4[b] (4)	46.0[c]	ND	ND	70.5[d] (22)	52.1[f] (29)
t1/2 (days)	ND	5.26	7.84 (37)	4.91[a] (76)	8.27[a] (50)	11.04[b] (47)	12.85[c]	ND	ND	4.32[d] (17)	6.69[f] (54)

Source: 5.3.3.2, DREAMM-1 CPSR, Table 4.0050
Note 1: Data presented as GeoMean, (%CVb), except tmax, presented as median, (minimum-maximum). N presented in column heading unless footnoted.
Note 2: τ was 504 h postdose.
a. n=3.
b. n=2.
c. n=1.
d. n=4.
e. n=28.
f. n=18.

表 2.7.2.2-3　サイクル 1 における総 mAb の PK パラメータ（DREAMM-1 試験、パート 1）

	Treatment Group										
Parameter	**0.03 mg/kg (N=1)**	**0.06 mg/kg (N=1)**	**0.12 mg/kg (N=4)**	**0.24 mg/kg (N=4)**	**0.48 mg/kg (N=4)**	**0.96 mg/kg (N=3)**	**1.92 mg/kg (N=4)**	**2.50 mg/kg (N=8)**	**3.40 mg/kg (N=3)**	**4.60 mg/kg (N=6)**	**Total (N=38)**
AUC(0-τ) (µg·h/mL)	ND	160.3	550.3[c] (34)	582.6 (77)	1729[c] (41)	3285 (54)	9028[b] (4)	ND	12973 (39)	12945[e] (39)	ND
AUC(0-inf) (µg·h/mL)	ND	172.9	675.5[c] (45)	678.9 (100)	2032[c] (52)	2949[b] (57)	11372[a]	ND	9559[a]	16222[d] (71)	ND
C-EOI (ng/mL)	408	1413	3013 (16)	4354 (18)	11371[c] (16)	16589 (10)	39969[c] (38)	65014 (25)	75566 (18)	94786 (17)	ND
Cmax (ng/mL)	476	1440	3046 (16)	4672 (19)	11966[c] (25)	21114 (12)	45231[c] (29)	ND	76289 (18)	96484 (18)	ND
tmax (h)	9.05	2.07	1.60 (1.17-8.88)	2.00 (1.03-2.07)	1.00[c] (1.00-4.00)	4.08 (2.05-9.05)	1.00[c] (0.50-2.00)	ND	1.05 (0.97-2.27)	2.00 (1.00-2.07)	2.00[g] (0.50-9.05)
Ctrough (ng/mL)	ND	ND	391 (68)	808[b] (65)	2473[a]	2103 (112)	5875[c] (42)	7687 (62)	16631[b] (20)	4545 (93)	ND
CL (mL/h)	ND	35.3	12.2[c] (62)	25.0 (79)	22.2[c] (53)	24.3[b] (63)	19.0[a]	ND	21.7[a]	21.6[d] (61)	21.1[f] (58)
CL (mL/h/kg)	ND	0.342	0.180[c] (47)	0.351 (99)	0.230[c] (48)	0.325[b] (57)	0.169[a]	ND	0.356[a]	0.265[d] (72)	0.266[f] (61)
Vss (mL)	ND	4386	3433[c] (38)	4973 (20)	5465[c] (23)	4825[b] (50)	5519[a]	ND	4833[a]	5540[d] (26)	4842[f] (29)
Vss (mL/kg)	ND	42.5	50.8[c] (19)	70.0 (22)	56.4[c] (22)	64.7[b] (44)	49.2[a]	ND	79.2[a]	68.0[d] (13)	61.0[f] (24)
t1/2 (days)	ND	3.59	8.14[c] (26)	5.76 (73)	7.04[c] (30)	5.83[b] (13)	8.37[a]	ND	6.43[a]	7.60[d] (57)	6.67[f] (44)

Source: 5.3.3.2, DREAMM-1 CPSR, Table 4.0060

Data presented as GeoMean, (%CVb), except tmax, presented as median, (minimum-maximum). N is in column heading unless footnoted.

a. n=1.
b. n=2.
c. n=3.
d. n=4.
e. n=5.
f. n=19.
g. n=28.

表 2.7.2.2-4　サイクル 1 における Cys-mcMMAF の PK パラメータ（DREAMM-1 試験、パート 1）

Parameter	Treatment Group										
	0.03 mg/kg (N=1)	0.06 mg/kg (N=1)	0.12 mg/kg (N=4)	0.24 mg/kg (N=4)	0.48 mg/kg (N=4)	0.96 mg/kg (N=3)	1.92 mg/kg (N=4)	2.50 mg/kg (N=8)	3.40 mg/kg (N=3)	4.60 mg/kg (N=6)	Total (N=38)
AUC(0-tlast) (pg·h/mL)	ND	ND	ND	1335[a] (26)	3350[a] (19)	9231 (181)	50472[a] (17)	ND	76529 (26)	121340 (94)	ND
tlast (days)	ND	ND	ND	1.03[a] (0.99-1.03)	1.03[a] (1.00-1.08)	1.00 (0.95-7.02)	9.96[a] (6.94-12.95)	ND	6.93 (6.90-6.96)	7.63 (1.00-12.98)	ND
Cmax (pg/mL)	ND	ND	ND	75.9[a] (19)	181[a] (15)	334 (38)	715[a] (19)	ND	813 (35)	1719 (87)	ND
tmax (h)	ND	ND	ND	23.73[a] (9.00-24.63)	24.73[a] (24.00-25.83)	9.05 (8.78-22.83)	8.75[a] (7.75-24.00)	ND	23.70 (23.17-24.97)	24.04 (7.83-25.00)	23.73[b] (7.75-25.83)

Source: 5.3.3.2, DREAMM-1 Cys-mcMMAF Supplemental PK Report, Table 9.0080

Note: Data presented as GeoMean, (%CVb), except tmax and tlast, presented as median, (minimum-maximum). N presented in column heading unless footnoted.

a. n=3.

b. n=21.

用量比例性及び蓄積

本試験の被験者数は、用量比例性を結論付けるために十分な数ではなかったものの、ADC、総 mAb 及び cys-mcMMAF の Cmax、並びに ADC 及び総 mAb の AUC(0-τ)は、おおむね用量に比例して増加した。これらのパラメータの傾きの 90%信頼区間（CI）は 1.0 を含んでいたことから、用量比例性を示すことが示唆された（5.3.3.2, DREAMM-1 CPSR, Table 83）。ADC 及び総 mAb の Ctrough の増加は用量比を下回っていた。Cys-mcMMAF の AUC(0-t)に基づく評価は、tlast が用量により変動するため、解釈は困難であった。

用量変更又は 3 日以上の投与延期がない場合、サイクル 1 の C-EOI に対するサイクル 3 又はサイクル 5 の C-EOI に基づいて、各分析対象物の蓄積比を算出した（表 2.7.2.2-5）。

表 2.7.2.2-5 C-EOI の蓄積比（DREAMM-1 試験、パート 1）

Analyte	n	GeoMean (%CVb)
Belantamab mafodotin (ADC)	10	1.14 (86%)
Total mAb	10	1.13 (49%)
Cys-mcMMAF	7	1.31 (42%)

Source: 5.3.3.2, DREAMM-1 CPSR, Table 4.0160, Table 4.0170, 5.3.3.2, DREAMM-1 Cys-mcMMAF Supplemental PK Report, Table 9.0190
Note: Part 1 data combined across dose levels.

遊離 sBCMA は、ベランタマブ　マホドチンの薬理作用の潜在的マーカーとして検討した。ベランタマブ　マホドチンの投与後、EOI 時までに遊離 sBCMA 濃度の減少及び結合 sBCMA 濃度の上昇が認められ、投与 7 日後までにベースライン濃度に戻った。ベランタマブ　マホドチンの遊離 sBCMA に対する結合を評価することで、ターゲットエンゲージメントが間接的に示された。ベランタマブ　マホドチンはサイクル 1 の EOI 時に sBCMA へ用量依存的に結合し、1.92 mg/kg 以上の用量で極めて高い結合（遊離 sBCMA の 90%超の減少）が一貫して認められ、また、一部の被験者では低用量でも高い結合が認められた（5.3.3.2, DREAMM-1 CPSR, Figure 17）。極めて高い sBCMA への結合と、被験者に認められた最良効果との間に、明らかな関連は認められなかった。

2.7.2.2.1.2. DREAMM-11 試験

試験デザイン

DREAMM-11 試験は、日本人 RRMM 患者を対象とし、2 つのパートからなる第 I 相非盲検、非対照、用量漸増試験であり、ベランタマブ　マホドチンの単剤療法（パート 1）、ボルテゾミブ及びデキサメタゾン（Vd）との併用療法（パート 2 A 群）、又はポマリドミド及びデキサメタゾン（Pd）との併用療法（パート 2 B 群）における、安全性、忍容性、PK、PD、免疫原性及び有効性を検討した。パート 1 では、3＋3 用量漸増法に従って、ベランタマブ　マホドチンの 2 用量（2.5 mg/kg 又は 3.4 mg/kg）を Q3W で投与した。パート 2 A 群ではベランタマブ　マホドチン 1 用量（2.5 mg/kg）を Vd と併用して Q3W で、パート 2 B 群ではベランタマブ　マホドチン 1 用量（サイクル 1 で 2.5 mg/kg、サイクル 2 以降は 1.9 mg/kg）を Pd と併用して Q4W でそれぞれ投与した。

パート 1 及びパート 2 は、それぞれ 4 つのフェーズ［スクリーニング、投与期、投与終了時（EOT）来院、追跡調査］から構成された。被験者は疾患進行、同意撤回又は許容できない毒性の発現があるまで治験薬を投与された。

本項では、単剤療法のパート 1 について記載する。目標被験者数は、3＋3 用量漸増法に基づき、被験者数を最大 12 例（2.5 mg/kg 群及び 3.4 mg/kg 群、各 6 例）とした。PK の評価は、治験薬を少なくとも 1 回投与された適格な全被験者のうち、欠測でない PK 評価を少なくとも 1 つ有する全被験者を対象とした。

結果及び結論

日本人 RRMM 患者において、静脈内単回投与後（サイクル 1）の ADC、総 mAb 及び cys-mcMMAF の PK を評価した（表 2.7.2.2-6、表 2.7.2.2-7）。ADC 及び総 mAb の血漿中濃度は、2.5 mg/kg 群及び 3.4 mg/kg 群でそれぞれ投与後約 2.7 時間及び約 1.7 時間までに Cmax に達した。一方、cys-mcMMAF の血漿中濃度は、両用量群で投与後約 16 時間までに Cmax に達した。ADC 及び総 mAb の t1/2 は、2.5 mg/kg 群と 3.4 mg/kg 群で同程度であった。
2.5 mg/kg 群及び 3.4 mg/kg 群のサイクル 1 では、ほとんどの EOI 時の検体で sBCMA との高い結合（遊離 sBCMA の 90%超の減少）が認められた。

表 2.7.2.2-6　サイクル 1 における ADC 及び総 mAb の PK パラメータ（DREAMM-11 試験、パート 1）

Parameter	Statistic	ADC		Total antibody	
		2.5 mg/kg (N=4)	3.4 mg/kg (N=4)	2.5 mg/kg (N=4)	3.4 mg/kg (N=4)
Cmax (μg/mL)	n	4	4	4	4
	Geometric Mean (%CVb)	36.35 (19.12)	41.25 (12.80)	39.51 (17.00)	48.89 (14.07)
	Arithmetic Mean (SD)	36.83 (6.632)	41.50 (5.316)	39.93 (6.538)	49.25 (6.918)
tmax (h)	n	4	4	4	4
	Median (Minimum-Maximum)	2.600 (1.58-3.68)	1.635 (0.67-1.68)	2.695 (1.62-8.53)	1.675 (0.63-3.65)
tlast (day)	n	4	4	4	4
	Geometric Mean (%CVb)	19.869 (18.42)	9.957 (306.19)	17.969 (24.53)	9.957 (306.19)
	Arithmetic Mean (SD)	20.104 (3.3479)	16.297 (10.2052)	18.363 (4.3570)	16.297 (10.2052)
AUC(0-τ) (μg·h/mL)	n	4	3	4	3
	Geometric Mean (%CVb)	3695 (26.33)	3808 (41.80)	6358 (33.08)	7144 (45.60)
	Arithmetic Mean (SD)	3786 (947)	4023 (1667)	6608 (2098)	7620 (3422)
AUC(0-inf) (μg·h/mL)	n	4	3	3	2
	Geometric Mean (%CVb)	4178 (28.48)	4243 (48.78)	6939 (31.13)	6789 (11.80)
	Arithmetic Mean (SD)	4299 (1157)	4570 (2235)	7155 (2152)	6813 (799)
AUC(0-tlast) (μg·h/mL)	n	4	4	4	4
	Geometric Mean (%CVb)	3606 (22.64)	2392 (128.99)	5839 (32.96)	4046 (179.35)
	Arithmetic Mean (SD)	3672 (776)	3170 (2192)	6055 (1764)	5919 (4442)
CL (mL/h)	n	4	3	3	2
	Geometric Mean (%CVb)	35.03 (37.38)	45.34 (37.25)	22.02 (34.80)	25.92 (25.61)
	Arithmetic Mean (SD)	36.81 (13.71)	47.37 (17.29)	22.92 (8.297)	26.33 (6.567)
t1/2 (day)	n	4	3	3	2
	Geometric Mean (%CVb)	7.488 (8.96)	7.318 (27.64)	9.027 (23.42)	9.289 (31.74)
	Arithmetic Mean (SD)	7.511 (0.6805)	7.493 (1.9270)	9.182 (1.9729)	9.512 (2.9006)
Vss (L)	n	4	3	3	2
	Geometric Mean (%CVb)	7.48 (29.10)	8.22 (36.05)	6.390 (18.84)	6.718 (59.09)
	Arithmetic Mean (SD)	7.71 (2.30)	8.54 (2.74)	6.466 (1.2410)	7.228 (3.7691)

Source: 5.3.3.2, DREAMM-11 CSR (Part 1) Table 4.7, Table 4.8

表 2.7.2.2-7　サイクル 1 における Cys-mcMMAF の PK パラメータ（DREAMM-11 試験、パート 1）

Parameter	Statistic	2.5 mg/kg (N=4)	3.4 mg/kg (N=4)
Cmax (pg/mL)	n	4	4
	Geometric Mean (%CVb)	748.94 (30.49)	2797.27 (326.50)
	Arithmetic Mean (SD)	774.73 (237.321)	8160.20 (13683.496)
tmax (h)	n	4	4
	Median (Minimum-Maximum)	16.380 (8.55-24.58)	16.240 (8.45-24.10)
AUC(0-tlast) (ng·h/mL)	n	4	4
	Geometric Mean (%CVb)	73.3412 (44.73)	141.9031 (77.03)
	Arithmetic Mean (SD)	79.1811 (39.60516)	172.5104 (136.86375)
tlast (day)	n	4	4
	Geometric Mean (%CVb)	8.368 (39.90)	4.289 (124.59)
	Arithmetic Mean (SD)	8.902 (3.9941)	5.471 (2.9779)

Source: 5.3.3.2, DREAMM-11 CSR (Part 1) Table 4.9
Note: Very high cys-mcMMAF concentration was observed in one Japanese participant in the 3.4 mg/kg cohort due to higher disease burden.

2.7.2.2.1.3. DREAMM-2 試験

試験デザイン

DREAMM-2 試験は、RRMM 患者を対象に、ベランタマブ　マホドチン凍結液剤を用いて 2.5 mg/kg 及び 3.4 mg/kg を Q3W で静脈内投与した時の有効性及び安全性を評価する、第 II 相、非盲検、2 群ランダム化、多施設共同試験であった。治験実施計画書に従い、用量 3.4 mg/kg 及び 2.5 mg/kg を維持、もしくはそれぞれ 2.5 mg/kg 及び 1.92 mg/kg に減量した。被験者は、疾患進行又は許容できない毒性の発現まで、治験薬を投与された。本試験には、ベランタマブ　マホドチン凍結乾燥粉末剤 3.4 mg/kg を Q3W で投与された追加の被験者 25 例の独立したコホートも含まれた。本試験では、当初はサイクル 1 の投与前、EOI 時、EOI 後 1 及び 3 時間に採血したが、治験実施計画書の改訂第 2 版において、サイクル 1 及び 3 での採血（投与前、EOI 時、D1、D4 の SOI 後 2 及び 24 時間、並びに D8～D13 に 1 検体）が追加され、PK 解析を実施した。スパースサンプリングの場合、推定できる PK パラメータはわずかであった（C-EOI、Ctrough 等）。

結果及び結論

ADC 及び総 mAb の血漿中濃度は EOI 直後に Cmax に達したのに対し、cys-mcMMAF の血漿中濃度は投与後約 24 時間に Cmax に達した。その後のサイクルでは、ADC 及び cys-mcMMAF の蓄積は限定的であった。

ADC

ADC の PK パラメータを表 2.7.2.2-8 に要約する。サイクル 1 の CL、Vss 及び t1/2 の幾何平均値は、それぞれ 36.1～38.0 mL/h,、8.0～9.0 L 及び 6.9～8.2 日と 3 コホート（2.5 mg/kg の凍結液剤、3.4 mg/kg の凍結液剤、及び 3.4 mg/kg の凍結乾燥粉末剤）間で類似しており、凍結液剤及び凍結乾燥粉末剤投与後の PK は類似していた（5.3.5.2, DREAMM-2 Final CSR, Section 9.1.2.1）。

サイクル 1 の EOI 時の検体では、3 つのコホート全てで sBCMA への高い結合（遊離 sBCMA の 90%超の減少）を示し、投与後 7 日までにベースラインに戻った［5.3.5.2, DREAMM-2 Biomarker Report（TMF-14585485）, Section 4.2.2］。

表 2.7.2.2-8　サイクル 1 におけるベランタマブ　マホドチン（ADC）の PK パラメータ（DREAMM-2 試験）

	Belantamab Mafodotin					
	2.5 mg/kg Frozen liquid (N=95)		3.4 mg/kg Frozen liquid (N=99)		3.4 mg/kg Lyophilized (N=24)	
Parameter	n	Value	n	Value	n	Value
AUC(0-τ) (µg·h/mL)	30	4666 (46)	20	5678 (40)	22	5946 (37)
AUC(0-inf) (µg·h/mL)	26	5644 (40)	18	6495 (54)	18	6962 (51)
C-EOI (µg/mL)	91	39.6 (48)	97	49.8 (36)	23	49.5 (18)

Parameter	Belantamab Mafodotin					
	2.5 mg/kg Frozen liquid (N=95)		3.4 mg/kg Frozen liquid (N=99)		3.4 mg/kg Lyophilized (N=24)	
	n	Value	n	Value	n	Value
Cmax (µg/mL)	32	42.5 (26)	21	52.0 (20)	22	51.3 (18)
tmax (h)	32	0.78 (0.42-2.50)	21	0.70 (0.43-2.15)	22	0.75 (0.48-2.88)
Ctrough (µg/mL)	69	2.43 (52)	71	2.54 (88)	20	3.41 (76)
CL (mL/h)	26	36.1 (42)	18	38.0 (51)	18	37.1 (47)
CL (mL/h/kg)	26	0.443 (39)	18	0.524 (54)	18	0.486 (51)
Vss (L)	26	8.03 (30)	18	8.33 (28)	18	9.04 (26)
Vss (mL/kg)	26	98.7 (30)	18	114.9 (26)	18	118.3 (21)
t1/2(days)	29	6.85 (46)	19	6.91 (55)	22	8.18 (41)

Source: 5.3.5.2, DREAMM-2 Final CSR, Table 129
Note 1: Data presented as GeoMean (%CVb), except tmax, presented as median, (minimum-maximum).
Note 2: τ was 504 h postdose.

サイクル 3 では、3 コホートいずれにおいても、ADC の CL の幾何平均値はサイクル 1 と比較して低く（22.6～23.8 mL/h）、t1/2 は長かった（8.1～11.6 日）が、Vss の幾何平均値は類似していた（6.6～8.5 L）（表 2.7.2.5-1）。なお、サイクル 3 で PK は定常状態に達することが予想されたため、サイクル 3 を蓄積の評価に選択した。サイクル 3 の PK パラメータは、計画していた用量別に要約し、ベランタマブ　マホドチンの用量の維持又は減量は考慮しなかった。

総 mAb

サイクル 1 では、総 mAb の CL、Vss 及び t1/2 の幾何平均値は、3 コホート間で同様であり、それぞれ 21.2～26.0 mL/h、6.8～7.8 L 及び 10.1～12.5 日であった（表 2.7.2.2-9）。tmax の中央値は 0.65～1.87 時間であり、EOI 直後であった。サイクル 3 では、3 コホートのいずれにおいても、総 mAb の CL の幾何平均値は低く（8.8～11.8 mL/h）、半減期は長く（14.7～23.2 日）、Vss の幾何平均値は小さかった（5.1～6.3 L）（表 2.7.2.5-2）。

表 2.7.2.2-9　サイクル 1 における総 mAb の PK パラメータ（DREAMM-2 試験）

Parameter	Belantamab Mafodotin					
	2.5 mg/kg Frozen liquid (N=95)		3.4 mg/kg Frozen liquid (N=99)		3.4 mg/kg Lyophilized (N=24)	
	n	Value	n	Value	n	Value
AUC(0-τ) (µg·h/mL)	29	7305 (42)	18	9566 (42)	19	9029 (40)
AUC(0-inf) (µg·h/mL)	16	10268 (66)	10	10209 (65)	9	10170 (75)

	Belantamab Mafodotin					
	2.5 mg/kg Frozen liquid (N=95)		3.4 mg/kg Frozen liquid (N=99)		3.4 mg/kg Lyophilized (N=24)	
Parameter	n	Value	n	Value	n	Value
C-EOI (µg/mL)	88	43.5 (49)	91	56.4 (39)	22	56.4 (21)
Cmax (µg/mL)	30	48.9 (30)	19	61.1 (27)	20	60.1 (18)
tmax (h)	30	1.75 (0.42-2.50)	19	1.87 (0.50-24.50)	20	0.65 (0.48-2.17)
Ctrough (µg/mL)	66	5.27 (83)	71	5.98 (87)	18	8.13 (101)
CL (mL/h)	16	21.2 (59)	10	25.3 (64)	9	26.0 (59)
CL (mL/h/kg)	16	0.244 (66)	10	0.332 (64)	9	0.333 (76)
Vss (L)	16	7.54 (37)	10	6.77 (29)	9	7.80 (23)
Vss (mL/kg)	16	86.8 (46)	10	88.8 (31)	9	100.0 (29)
t1/2 (days)	29	10.1 (49)	17	10.5 (70)	19	12.5 (61)

Source: 5.3.5.2, DREAMM 2 Final CSR, Table 131
Note 1: Data presented as GeoMean (%CVb), except tmax, presented as median, (minimum-maximum).
Note 2: τ was 504 h postdose.

Cys-mcMMAF

サイクル 1 における tlast の中央値は、投与後 6.9～7.9 日であった（表 2.7.2.2-10）。Ctrough は少数例のみで定量可能であった。tmax の中央値は、投与開始後 22.8～24.1 時間であった。

表 2.7.2.2-10　サイクル 1 における Cys-mcMMAF の PK パラメータ（DREAMM-2 試験）

	Belantamab Mafodotin					
	2.5 mg/kg Frozen liquid (N=95)		3.4 mg/kg Frozen liquid (N=99)		3.4 mg/kg Lyophilized (N=24)	
Parameter	n	Value	n	Value	n	Value
AUC(0-168) (ng·h/mL)	14	84.3 (59)	12	109.4 (55)	7	81.6 (58)
AUC(0-tlast) (ng·h/mL)	27	79.3 (61)	20	113.6 (58)	19	100.4 (52)
tlast (days)	27	7.78 (2.78-12.89)	20	7.90 (2.64-20.96)	19	6.93 (2.91-10.89)
C-EOI (pg/mL)	90	316 (63)	97	449 (67)	22	386 (45)
Cmax (pg/mL)	27	903 (64)	20	1148 (65)	19	1017 (61)
tmax (h)	27	22.83 (1.92-65.63)	20	23.84 (17.38-72.65)	19	24.08 (0.97-69.47)
Ctrough (pg/mL)	1	58.0	6	129 (109)	0	ND

Source: 5.3.5.2, DREAMM-2 Final CSR, Table 133
Note 1: Data presented as GeoMean, (%CVb), except tmax and tlast, presented as median, (minimum-maximum).
Note 2: tlast determined by noncompartmental analysis.

サイクル 3 では、tlast の中央値は投与後 6.9～7.9 日であった。Ctrough は 1 例のみで定量可能であった。tmax の中央値は、投与開始後 22.6～23.2 時間であった（表 2.7.2.5-3）。なお、サイクル 3 の PK パラメータは、計画した用量別に要約し、ベランタマブ　マホドチンの用量の維持又は減量は考慮しなかった。

蓄積

用量変更又は 3 日以上の投与延期がない場合、AUC 及び Cmax のサイクル 1 の値に対するサイクル 3 の値に基づいて、各分析対象物の蓄積比を算出した（表 2.7.2.2-11）。ベランタマブ　マホドチンの AUC の蓄積は中程度であったが、被験者数が少ないため結論は限定的である。

表 2.7.2.2-11　サイクル 1 に対するサイクル 3 の蓄積比（DREAMM-2 試験）

Parameter	Belantamab Mafodotin					
	2.5 mg/kg Frozen liquid (N=95)		3.4 mg/kg Frozen liquid (N=99)		3.4 mg/kg Lyophilized (N=24)	
	n	GeoMean (%CVb)	n	GeoMean (%CVb)	n	GeoMean (%CVb)
Belantamab mafodotin (ADC)						
AUC(0-τ)	7	1.69 (50)	4	1.76 (25)	5	1.90 (29)
Cmax	8	1.09 (20)	5	1.17 (31)	5	1.10 (11)
Total monoclonal antibody						
AUC(0-τ)	7	1.94 (52)	3	1.75 (43)	5	2.64 (35)
Cmax	8	1.20 (22)	5	1.18 (36)	5	1.31 (24)
Cys-mcMMAF						
AUC(0-168)	1	0.79	1	0.25	1	1.26
Cmax	6	0.59 (39)	5	0.74 (56)	5	0.68 (81)

Source: 5.3.5.2, DREAMM-2 Final CSR, Table 135
Note: τwas 504 h postdose.

DREAMM-2 データを含む母集団 PK 解析は、2.7.2.3.2 に要約する。

2.7.2.2.1.4.　DREAMM-3 試験

試験デザイン

DREAMM-3 試験は、RRMM 患者を対象に、2.5 mg/kg のベランタマブ　マホドチンを Q3W で静脈内投与した時の有効性及び安全性をポマリドミド／デキサメタゾンと比較する進行中の第 III 相、非盲検、ランダム化、多施設共同試験であった。治験実施計画書に従い、投与延期、又は用量を 1.9 mg/kg Q3W に減量した。被験者は、疾患進行、死亡、許容できない毒性、同意の撤回、追跡不能又は治験終了のいずれか早い時点まで治験薬を投与された。本試験では、ベランタマブ　マホドチン群の被験者の約 25%及び全ての北東アジア人（日本、中国及び韓国で組み入れられた）被験者（117 例）を対象に、サイクル 1 及び 3 で頻回採血を実施した［投与前、EOI 時、SOI 後 2 及び 24 時間、D4、D8～D15 に 1 検体、並びに D22（2 回目の投与が延期された場合）］。頻回採血の血漿中濃度データを対象に、PK 解析を実施した。日本人部分集団及び非日本人部分集団の PK 成績を 2.7.2.3.6 に記載する。

結果及び結論

ADC 及び総 mAb の Cmax は、0.5 時間の投与後速やかに認められ（サイクル 1、表 2.7.2.2-12、表 2.7.2.2-13）、cys-mcMMAF の Cmax は投与後約 24 時間に認められた（サイクル 1、表 2.7.2.2-14）。Cys-mcMMAF の Ctrough は少数例のみで定量可能であった（5.3.5.1, DREAMM-3 CSR, Section 8.2.3）。サイクル 3 における ADC の PK パラメータの要約については、表 2.7.2.5-1 に示す。用量変更又は 3 日以上の投与延期がない場合、AUC 及び Cmax のサイクル 1 の値に対するサイクル 3 の値に基づいて、各分析対象物の蓄積比を算出し、分析対象物別に表 2.7.2.2-15 に示す。ADC 及び総 mAb ではわずかに蓄積性が認められたが、cys-mcMMAF では蓄積性はみられなかった。

表 2.7.2.2-12 サイクル 1 におけるベランタマブ マホドチン（ADC）の PK パラメータ（DREAMM-3 試験）

	Belantamab Mafodotin 2.5 mg/kg (N=217)	
Parameter	**n**	**PK Values**
AUC(0-τ) (µg·h/mL)	66	4200 (39.7)
C-EOI (µg/mL)	202	44.9 (36.1)
Cmax (µg/mL)	102	44.0 (35.6)
tmax (h)	102	1.64 (0.500-24.0)
Ctrough (µg/mL)	148	2.09 (80.2)

Source: 5.3.5.1, DREAMM-3 CSR, Table 81
Note 1: Data presented as GeoMean (%CVb), except tmax, presented as median, (minimum-maximum).
Note 2: τ was 504 h postdose.

表 2.7.2.2-13 サイクル 1 における総 mAb の PK パラメータ（DREAMM-3 試験）

	Belantamab Mafodotin 2.5 mg/kg (N=217)	
Parameter	**n**	**PK Values**
AUC(0-τ) (µg·h/mL)	78	6650 (48.7)
C-EOI (µg/mL)	198	42.7 (32.1)
Cmax (µg/mL)	102	43.1 (32.2)
tmax (h)	102	1.77 (0.500-24.3)
Ctrough (µg/mL)	163	5.52 (86.1)

Source: 5.3.5.1, DREAMM-3 CSR, Table 4.0050
Note 1: Data presented as GeoMean (%CVb), except tmax, presented as median, (minimum-maximum).
Note 2: τ was 504 h postdose.

表 2.7.2.2-14 サイクル 1 における Cys-mcMMAF の PK パラメータ（DREAMM-3 試験）

	Belantamab Mafodotin 2.5 mg/kg (N=217)	
Parameter	**n**	**PK Values**
AUC(0-168) (ng·h/mL)	76	104 (51.4)
AUC(0-tlast) (ng·h/mL)	103	95.3 (64.3)
tlast (h)	109	168 (1.75-552)
C-EOI (ng/mL)	191	0.430 (62.1)
Cmax (ng/mL)	105	1.13 (65.5)
tmax (h)	105	23.7 (0.500-68.0)
Ctrough (ng/mL)	4	0.0787 (75.5)

Source: 5.3.5.1, DREAMM-3 CSR, Table 83
Note: Data presented as GeoMean (%CVb), except tlast and tmax, presented as median, (minimum-maximum).

表 2.7.2.2-15　サイクル 1 に対するサイクル 3 の蓄積比（DREAMM-3 試験）

Analyte Parameter	Belantamab Mafodotin 2.5 mg/kg (N=217)	
	n	GeoMean (%CVb)
Plasma ADC		
AUC(0-τ)	29	1.58 (28.6)
Cmax	46	1.13 (36.9)
Plasma Total Antibody		
AUC(0-τ)	31	1.87 (22.8)
Cmax	45	1.30 (27.4)
Plasma Cys-mcMMAF		
AUC(0-168)	27	0.851 (47.5)
Cmax	43	0.811 (58.2)

Source: 5.3.5.1, DREAMM-3 CSR, Table 84
Note: τ was 504 h postdose.

DREAMM-3 データを含む母集団 PK 解析及び E-R 解析は、それぞれ 2.7.2.3.2 及び 2.7.2.3.4.2.3 に要約する。

2.7.2.2.2.　特殊集団における試験

2.7.2.2.2.1.　DREAMM-12 試験

試験デザイン

DREAMM-12 試験は、RRMM 患者を対象にベランタマブ　マホドチン単剤療法の PK、安全性及び忍容性に対する腎機能の影響を評価する進行中の第 I 相試験である。本試験は 2 つのパートで構成され、パート 1 への組入れ及びパート 1 の中間解析は完了している。パート 1 では、腎機能正常又は軽度の腎機能障害を有する被験者（グループ 1）を組み入れ、そのうち 8 例を重度の腎機能障害を有する被験者（グループ 2）とベースラインの体重及びベースラインのアルブミン値を適合させた。腎機能障害は、FDA の指針の重度、末期腎不全（非透析）又は末期腎不全（透析）のカテゴリー[FDA, 2020]に従って、MDRD 式による iGFR 及び個々の体表面積に基づいて分類した。パート 1 では、21 日サイクルごとの D1 にベランタマブ　マホドチン 2.5 mg/kg を投与した。本試験では、サイクル 1 及び 3 で頻回採血［投与前、EOI 時、SOI 後 2、4、8 及び 24 時間、D4、D8、D15 及び D22（2 回目又は 4 回目の投与が延期された場合）］を行い、その他のサイクルではスパースサンプリングを行った。Cys-mcMMAF 分析用の尿 PK 検体は、投与前及びパート 1 ではサイクル 1 のみ 24 時間（D1、D4、D8、D15 及び D22）採尿した。また、パート 1 のみ、ベースライン時、サイクル 1 の D1 の EOI 後 30 分以内、EOI 約 24 時間後に、ADC 及び cys-mcMMAF の分析用に涙液を採取した。

パート 2 では、末期腎不全の被験者を組み入れ、試験継続中である。

本試験のパート 1 の中間解析結果を以下に示す。

結果及び結論

データカットオフ時点で、PK 評価可能な解析対象集団には、グループ 1 及びグループ 2 の各 8 例、計 16 例が含まれた（5.3.3.3, DREAMM-12 CSR, Section 5.3）。

ADC

ADC の曝露量の幾何平均値は、腎機能正常又は軽度の腎機能障害を有する被験者と比較して、重度の腎機能障害を有する被験者では低かった（表 2.7.2.2-16）。幾何最小二乗（LS）平均比は、AUC(0-τ)で 0.841（90% CI：0.591、1.196)、Cmax で 0.768（90% CI：0.582、1.013）であった。

表 2.7.2.2-16　サイクル 1 における血漿中ベランタマブ　マホドチン（ADC）の PK パラメータ（DREAMM-12 試験、パート 1）

PK parameter	Group 1 (Normal or mild renal impairment) (N=8)		Group 2 (Severe renal impairment) (N=8)		Comparison Group 2 vs. Group 1
	n	PK values GeoMean (%CVb)	n	PK values GeoMean (%CVb)	Geometric LS mean ratio (90% CI)
AUC(0-tlast) (µg·h/mL)	8	4021.3 (54.3)	8	3704.7 (32.4)	-
tlast (h)	8	396.3 (163.0-579.9)	8	506.4 (503.3-528.4)	-
AUC(0-τ) (µg·h/mL)	4	4379.2 (32.4)	8	3683.1 (32.6)	0.841 (0.591, 1.196)
C-EOI (µg/mL)	8	54.43 (31.5)	7	45.66 (20.8)	-
Cmax (µg/mL)	8	62.01 (38.4)	8	47.62 (24.8)	0.768 (0.582, 1.013)
tmax (h)	8	1.508 (0.650-2.083)	8	3.000 (0.667-7.400)	-
Ctrough (µg/mL)	4	1.954 (63.8)	8	2.178 (39.9)	-

Source: 5.3.3.3, DREAMM-12 CSR, Table 4.0080, Table 4.0120
Note 1: Data presented as GeoMean (%CVb), except tlast and tmax, presented as median, (minimum-maximum).
Note 2: τ was 504 h postdose.

Cys-mcMMAF

血漿中 cys-mcMMAF 曝露量は、腎機能正常又は軽度の腎機能障害を有する被験者と比較して、重度の腎機能障害を有する被験者では低かった（表 2.7.2.2-17）。幾何 LS 平均比は、AUC(0-168)で 0.558（90% CI：0.301、1.034）、Cmax で 0.436（90% CI：0.274、0.693）であった。

表 2.7.2.2-17　サイクル 1 における血漿中 Cys-mcMMAF の PK パラメータ（DREAMM-12 試験、パート 1）

PK parameter	Group 1 (Normal or mild renal impairment) (N=8)		Group 2 (Severe renal impairment) (N=8)		Comparison vs. Group 1
	n	PK values GeoMean (%CVb)	n	PK values GeoMean (%CVb)	Geometric LS mean ratio (90% CI)
AUC(0-tlast) (ng·h/mL)	8	127.3 (81.3)	8	77.1 (53.1)	-
tlast (h)[a]	8	190.6 (163.0-359.5)	8	167.7 (166.6-334.3)	
AUC(0-168) (ng·h/mL)	6	134.7 (99.8)	8	75.2 (48.2)	0.558 (0.301, 1.034)
Cmax (ng/mL)	8	1.63 (64.0)	8	0.71 (48.2)	0.436 (0.274, 0.693)
tmax (h)[a]	8	16.017 (0.917-92.600)	8	23.400 (7.400-30.700)	-

Source: 5.3.3.3, DREAMM-12 CSR, Table 4.0100, Table 4.0120
Note: Results for geometric LS mean and ratio are obtained from a linear regression model with PK parameters analyzed on the log-scale. Renal function group (iGFR) was included as a categorical fixed effect.
a. Data presented as median, (minimum-maximum).

Cys-mcMMAF の尿中排泄

Cys-mcMMAF の尿中排泄率は、腎機能正常又は軽度の腎機能障害を有する被験者、及び重度の腎機能障害を有する被験者の両グループともに大きくなく（投与量の 20%未満）、重度の腎機能障害を有する被験者（投与量の約 6%）において、腎機能正常又は軽度の腎機能障害を有する被験者（投与量の約 18%）よりも低かった（5.3.3.3, DREAMM-12 CSR, Section 6.2.3.2）。

涙液の分析

被験者から涙液を採取し、cys-mcMMAF 及び ADC の存在を定性的に分析した。サイクル 1 の EOI 時及び投与 24 時間後の時点で、ほとんどの被験者で両分析対象物が検出可能であった。

ADC の PK は、重度の腎機能障害により有意な影響を受けなかった。重度の腎機能障害を有する被験者では、ADC 及び cys-mcMMAF の血漿中曝露量が、腎機能正常又は軽度の腎機能障害を有する被験者と比較して平均で低かったが、両グループ間で個々の被験者の曝露量に大きな重複が認められた。Cys-mcMMAF の尿中排泄率は両グループとも大きくなく（投与量の 20%未満）、重度の腎機能障害を有する被験者の方が、腎機能が正常又は軽度の腎機能障害を有する被験者よりも低かった。ベランタマブ　マホドチンの静脈内投与後、涙液中に ADC 及び cys-mcMMAF のいずれも検出可能であった。

DREAMM-12 試験のデータを含む母集団 PK 解析は、2.7.2.3.2 に要約する。

2.7.2.2.3. 併用療法の試験

2.7.2.2.3.1. DREAMM-11 試験

試験デザイン

DREAMM-11 試験は、日本人 RRMM 患者を対象とし、2 つのパートからなる第 I 相非盲検、非対照、用量漸増試験であり、ベランタマブ　マホドチンの単剤療法（パート 1）、ボルテゾミブ及びデキサメタゾン（Vd）との併用療法（パート 2 A 群）、又はポマリドミド及びデキサメタゾン（Pd）との併用療法（パート 2 B 群）における、安全性、忍容性、PK、PD、免疫原性及び有効性を検討した。

本項では、併用療法のパート 2 について記載する。目標被験者数は、3＋3 デザインに基づき、被験者数を最大 12 例（A 群及び B 群、各 6 例）とした。PK の評価は、治験薬を少なくとも 1 回投与された適格な全被験者のうち、欠測でない PK 評価を少なくとも 1 つ有する全被験者を対象とした。なお、パート 1 は 2.7.2.2.1.2 に記載した。

パート 2 A 群

- ベランタマブ　マホドチン：2.5 mg/kg を各 21 日サイクルの D1 に静脈内投与した。
- ボルテゾミブ：1.3 mg/m^2 を各 21 日サイクルの D1、D4、D8、D11 に、合計 8 サイクル皮下投与した。

- デキサメタゾン：20 mg を各 21 日サイクルの D1、D2、D4、D5、D8、D9、D11、D12（ボルテゾミブの投与当日及び翌日）に、合計 8 サイクル経口投与した。

パート 2 B 群

- ベランタマブ　マホドチン：サイクル 1 では 2.5 mg/kg を、サイクル 2 以降は 1.9 mg/kg を各 28 日サイクルの D1 に静脈内投与した。
- ポマリドミド：1 日 4 mg を各 28 日サイクルの D1～D21 に経口投与した。
- デキサメタゾン：1 日 40 mg を各 28 日サイクルの D1、D8、D15、D22 に経口投与した。

結果及び結論

日本人 RRMM 患者において、Vd の併用下でのベランタマブ　マホドチン静脈内単回投与後（サイクル 1）の ADC 及び cys-mcMMAF の PK を評価した（表 2.7.2.2-18、表 2.7.2.2-19）。ADC の血漿中濃度は、投与後約 0.7 時間までに Cmax に達した。一方、cys-mcMMAF の血漿中濃度は、投与後約 22 時間までに Cmax に達した。ADC の t1/2 は、約 9.5 日であった。

表 2.7.2.2-18　サイクル 1 におけるベランタマブ　マホドチン（ADC）の PK パラメータ（DREAMM-11 試験、パート 2 A 群）

Parameter	Statistic	Belantamab mafodotin 2.5 mg/kg+Vd (N=3)
		ADC
Cmax (µg/mL)	n	3
	Geometric mean (%CVb)	47.62 (25.07)
	Arithmetic mean (SD)	48.63 (12.594)
tmax (h)	n	3
	Median (Minimum-Maximum)	0.780 (0.72-1.85)
tlast (day)	n	3
	Median (Minimum-Maximum)	21.080 (20.99-24.14)
AUC(0-τ) (µg·h/mL)	n	3
	Geometric mean (%CVb)	5077 (13.10)
	Arithmetic mean (SD)	5106 (666)
AUC(0-inf) (µg·h/mL)	n	2
	Individual value	5442.783, 7066.586
AUC(0-tlast) (µg·h/mL)	n	3
	Geometric mean (%CVb)	5160 (10.83)
	Arithmetic mean (SD)	5181 (565)
CL (mL/h)	n	2
	Individual value	23.92158, 25.47199
t1/2 (day)	n	3
	Geometric mean (%CVb)	9.542 (15.54)
	Arithmetic mean (SD)	9.620 (1.54)
Vss (L)	n	2
	Individual value	6.58028, 7.02926

Source: 5.3.3.2, DREAMM-11 CSR (Part 2) Table 4.013
Note: Caution had to be used in interpreting the t1/2 results of ADC as Lambdaz interval <2× estimated t1/2 in 1 out of 3 participants.

表 2.7.2.2-19　サイクル 1 における Cys-mcMMAF の PK パラメータ
（DREAMM-11 試験、パート 2 A 群）

Parameter	Statistic	Belantamab mafodotin 2.5 mg/kg+Vd (N=3)
Cmax (pg/mL)	n	3
	Geometric mean (%CVb)	857.63 (32.99)
	Arithmetic mean (SD)	886.23 (265)
tmax (h)	n	3
	Median (Minimum-Maximum)	22.370 (22.05-23.07)
AUC(0-tlast) (ng·h/mL)	n	3
	Geometric mean (%CVb)	80.09 (22.53)
	Arithmetic mean (SD)	81.38 (17.41)
tlast (day)	n	3
	Median (Minimum-Maximum)	6.942 (6.81-7.01)

Source: 5.3.3.2, DREAMM-11 CSR (Part 2) Table 4.017

日本人 RRMM 患者において、Pd の併用下でのベランタマブ　マホドチン静脈内単回投与後（サイクル 1）の ADC 及び cys-mcMMAF の PK を評価した（表 2.7.2.2-20、表 2.7.2.2-21）。ADC の血漿中濃度は、投与後約 1.9 時間までに Cmax に達した。一方、cys-mcMMAF の血漿中濃度は、投与後約 23 時間までに Cmax に達した。ADC の t1/2 は、約 6.1 日であった。

表 2.7.2.2-20　サイクル 1 における ADC の PK パラメータ
（DREAMM-11 試験、パート 2 B 群）

Parameter	Statistic	Belantamab mafodotin 2.5 mg/kg+Pd (N=4)
Cmax (μg/mL)	n	4
	Geometric mean (%CVb)	61.70 (26.51)
	Arithmetic mean (SD)	63.38 (17.86)
tmax (h)	n	4
	Median (Minimum-Maximum)	1.865 (0.82-2.20)
tlast (day)	n	4
	Median (Minimum-Maximum)	27.958 (6.93-27.98)
AUC(0-τ) (μg·h/mL)	n	4
	Geometric mean (%CVb)	5490 (25.39)
	Arithmetic mean (SD)	5619 (1393)
AUC(0-inf) (μg·h/mL)	n	3
	Geometric mean (%CVb)	6178 (30.75)
	Arithmetic mean (SD)	6356 (1737)
AUC(0-tlast) (μg·h/mL)	n	4
	Geometric mean (%CVb)	5167 (31.90)
	Arithmetic mean (SD)	5357 (1656)
CL (mL/h)	n	3
	Geometric mean (%CVb)	20.90 (7.20)
	Arithmetic mean (SD)	20.94 (1.52)
t1/2 (day)	n	4
	Geometric mean (%CVb)	6.136 (59.70)
	Arithmetic mean (SD)	6.857 (3.70)
Vss (L)	n	3
	Geometric mean (%CVb)	4.54 (22.01)
	Arithmetic mean (SD)	4.61 (0.995)

Source: 5.3.3.2, DREAMM-11 CSR (Part 2) Table 4.014

Note: Caution had to be used in interpreting the t1/2 results of ADC as Lambdaz interval <2× estimated t1/2 in 2 out of 4 participants.

表 2.7.2.2-21　サイクル 1 における Cys-mcMMAF の PK パラメータ（DREAMM-11 試験、パート 2 B 群）

Parameter	Statistic	Belantamab mafodotin 2.5 mg/kg+Pd (N=4)
Cmax (pg/mL)	n	4
	Geometric mean (%CVb)	905.42 (28.37)
	Arithmetic mean (SD)	933.18 (275.73)
tmax (h)	n	4
	Median (Minimum-Maximum)	22.950 (22.03-24.15)
AUC(0-tlast) (ng·h/mL)	n	4
	Geometric mean (%CVb)	82.63 (42.28)
	Arithmetic mean (SD)	88.18 (38.68)
tlast (day)	n	4
	Median (Minimum-Maximum)	6.865 (3.90-7.79)

Source: 5.3.3.2, DREAMM-11 CSR (Part 2) Table 4.018

2.7.2.2.3.2.　DREAMM-7 試験

試験デザイン

DREAMM-7 試験は、RRMM 患者を対象にベランタマブ　マホドチンとボルテゾミブ及びデキサメタゾン（Vd）の併用療法（Arm A）の有効性及び安全性を標準治療であるダラツムマブと Vd の併用療法（Arm B）と比較評価する進行中の第 III 相、ランダム化、非盲検試験である。Arm A の被験者には、ベランタマブ　マホドチン 2.5 mg/kg を Q3W で静脈内投与し、サイクル 1～8 までボルテゾミブ 1.3 mg/m^2 を 21 日サイクル毎の D1、D4、D8 及び D11 に皮下投与し、デキサメタゾン 20 mg をボルテゾミブ投与の当日及び翌日に静脈内又は経口投与する。Arm B の被験者は、ダラツムマブ 16 mg/kg をサイクル 1～3 まで（1～9 週目は 21 日サイクルで計 9 回）週 1 回静脈内投与し、サイクル 4～8 までの D1（10～24 週目は 21 日サイクルで計 5 回）、サイクル 9（25 週）以降は Q4W（28 日サイクル）で投与する。サイクル 1～8 までボルテゾミブ 1.3 mg/m^2 を 21 日サイクルごとの D1、D4、D8 及び D11 に皮下投与し、デキサメタゾン 20 mg をボルテゾミブ投与の当日及び翌日に静脈内又は経口投与する（ただし、ダラツムマブの初回投与前は静脈内投与）。被験者は、疾患進行、死亡、許容できない毒性の発現、治験責任医師の判断、同意の撤回、又は治験終了のいずれか早い時点まで治験薬の投与を受けた。本試験では、Arm A の被験者の約 20%を対象に、頻回採血を実施した［投与前、EOI 時、SOI 後 2 及び 24 時間、D4、D8～15 に 1 検体、D22（2 回目の投与が延期された場合）］。更に、北東アジア人の被験者は全て頻回採血を行った。頻回採血のデータを対象に、PK 解析を実施した。本試験では、メインコホートにおける全体集団の組み入れ終了後、継続して日本人を組み入れる日本人拡大コホートを追加し、日本人拡大コホートの被験者についてもメインコホートと同様に PK 解析を実施した。本試験のメインコホートにおける日本人被験者、及び日本人拡大コホートの被験者の PK 成績を 2.7.2.3.6 に示す。

結果及び結論

ADC の Cmax は、0.5 時間の静脈内投与後速やかに認められ（表 2.7.2.2-22）、cys-mcMMAF の Cmax は、投与後約 23 時間で認められた（表 2.7.2.2-23）。Cys-mcMMAF の Ctrough は少数例のみで定量可能であった（5.3.5.1, DREAMM-7 CSR, Section 5.3.2.2）。

表 2.7.2.2-22 サイクル 1 におけるベランタマブ マホドチン（ADC）の PK パラメータ（DREAMM-7 試験）

Parameter	Belantamab Mafodotin 2.5 mg/kg + Vd (N=242)	
	n	PK Values
AUC(0-τ) (µg·h/mL)	56	3968 (32.6)
tlast (h)	74	504 (18.3-673)
C-EOI (µg/mL)	234	47.12 (32.6)
Cmax (µg/mL)	73	46.77 (35.6)
tmax (h)	73	1.43 (0.08-2.77)
Ctrough (µg/mL)	166	2.14 (60.6)

Source: 5.3.5.1, DREAMM-7 CSR Errata, Appendix 1 Table 4.0001
Note 1: PK values presented as GeoMean (%CVb), except tlast and tmax, presented as arithmetic median, (minimum-maximum).
Note 2: τ was 504 h postdose.

表 2.7.2.2-23 サイクル 1 における Cys-mcMMAF の PK パラメータ（DREAMM-7 試験）

Parameter	Belantamab Mafodotin 2.5 mg/kg+ Vd (N=242)	
	n	PK Values
AUC(0-168) (ng·h/mL)	59	95.1 (37.2)
tlast (h)	74	166 (18.3-527)
C-EOI (ng/mL)	230	0.50 (53.5)
Cmax (ng/mL)	70	1.09 (48.1)
tmax (h)	70	23.3 (0.7-91.4)

Source: 5.3.5.1, DREAMM-7 CSR, Table 4.0002
Note: PK values presented as GeoMean, (%CVb), except tlast and tmax presented as arithmetic median, (minimum-maximum).

DREAMM-7 試験のデータを含む母集団 PK 解析及び E-R 解析は、それぞれ 2.7.2.3.2 及び 2.7.2.3.4.2.1 に要約する。

2.7.2.2.3.3. DREAMM-8 試験

DREAMM-8 試験は、RRMM 患者を対象として、ベランタマブ マホドチンをポマリドミド及びデキサメタゾン（Pd）と併用して、1.9 mg/kg（負荷用量 2.5 mg/kg）Q4W で静脈内投与（Arm A、BPd）した時の有効性及び安全性をボルテゾミブと Pd を併用した場合（Arm B、PVd）と比較評価する、進行中の第 III 相、非盲検、2 群、ランダム化、多施設共同臨床試験である。被験者は、疾患進行、死亡、許容できない毒性、新たな骨髄腫治療の開始、同意の撤回、又は治験終了のいずれか早い時点まで治験薬を投与された。BPd 投与群の被験者の約 20%、並びに韓国及び日本の全被験者を対象に、サイクル 1 で頻回採血を実施した［投与前、EOI 時、SOI 後 2 及び 24 時間、D4、D8～D15 に 1 検体、及び D29（2 回目の投与が延期された場合）］。ポマリドミドについては、Arm A の被験者約 20 例からサイクル 1（投与前、ポマリドミド経口投与後 1、2、3、4、6 及び 24 時間）に PK 用採血を実施し

た。頻回採血の血漿中濃度データを対象に、PK 解析を実施した。本試験では、メインコホートにおける全体集団の組み入れ終了後、継続して日本人を組み入れる日本人拡大コホートを追加し、日本人拡大コホートの被験者についてもメインコホートと同様に PK 解析を実施した。本試験のメインコホート又は日本人拡大コホートに組み入れられた日本人被験者を合わせた全日本人集団の PK 成績を 2.7.2.3.6 に示す。

結果及び結論

ADC の Cmax は、0.5 時間の静脈内投与後速やかに認められ、cys-mcMMAF の Cmax は投与後約 24 時間で認められた。

ADC

サイクル 1 における ADC の PK パラメータを表 2.7.2.2-24 に要約する。

表 2.7.2.2-24 サイクル 1 におけるベランタマブ マホドチン（ADC）の PK パラメータ（DREAMM-8 試験）

Parameter	Belantamab Mafodotin 2.5 mg/kg+Pd (N=150)	
	n	PK Values
AUC(0-τ) (µg·h/mL)	37	4958 (25.8)
tlast (h)	57	671 (23.0-745)
C-EOI (µg/mL)	140	48.98 (32.2)
Cmax (µg/mL)	57	47.49 (39.6)
tmax (h)	57	1.75 (0.50-163.22)
Ctrough (µg/mL)	83	1.56 (66.5)

Source: 5.3.5.1, DREAMM-8 CSR, Table 4.0020
Note 1: PK values presented as GeoMean (%CVb), except tlast and tmax, presented as arithmetic median, (minimum-maximum).
Note 2: τ was 672 h postdose.

Cys-mcMMAF

サイクル 1 における cys-mcMMAF の PK パラメータを表 2.7.2.2-25 に要約する。

表 2.7.2.2-25 サイクル 1 における Cys-mcMMAF の PK パラメータ（DREAMM-8 試験）

Parameter	Belantamab Mafodotin 2.5 mg/kg+Pd (N=150)	
	n	PK Values
AUC(0-168) (ng·h/mL)	41	85.3 (34.2)
tlast (h)	56	167 (1.2-330)
Cmax (ng/mL)	54	0.99 (50.5)
tmax (h)	54	23.7 (0.5-72.0)

Source: 5.3.5.1, DREAMM-8 CSR, Table 4.0040
Note: PK values presented as GeoMean (%CVb), except tlast and tmax, presented as arithmetic median, (minimum-maximum).

ポマリドミド

C1D1 におけるポマリドミドの PK パラメータを表 2.7.2.2-26 に要約する。ポマリドミドの AUC(0-τ)の幾何平均値は 549.75 ng· h/mL であった。Cmax の幾何平均値は 56.78 ng/mL であり、投与から約 2 時間後に認められた。

表 2.7.2.2-26　サイクル 1 の D1 におけるポマリドミドの PK パラメータ（DREAMM-8 試験）

Parameter	Belantamab Mafodotin+4 mg Pomalidomide plus Dexamethasone (BPd) (N=37)	
	n	PK Values
AUC(0-τ) (ng·h/mL)	28	549.75 (32.0)
AUC(0-tlast) (ng·h/mL)	30	460.14 (38.2)
Cmax (ng/mL)	30	56.78 (46.1)
tlast (h)	30	23.5 (5.7-24.1)
tmax (h)	30	2.13 (0.75-6.00)

Source: 5.3.5.1, DREAMM-8 CSR, Table 4.0060
Note: PK values presented as GeoMean (%CVb), except tlast and tmax, presented as arithmetic median, (minimum-maximum).
Note 2: τ was 24 hours postdose.

DREAMM-8 試験のデータを含む母集団 PK 解析及び E-R 解析は、それぞれ 2.7.2.3.2 及び 2.7.2.3.4.2.2 に要約する。

2.7.2.2.3.4.　DREAMM-6 試験

試験デザイン

DREAMM-6 試験は、RRMM 患者を対象として、ベランタマブ　マホドチンをレナリドミド及びデキサメタゾン（Rd）と併用して Q4W で投与（Arm A）、又はベランタマブ　マホドチンをボルテゾミブ及びデキサメタゾン（Vd）と併用して Q3W で投与（Arm B）し、併用療法の安全性、忍容性及び予備的な有効性を評価する進行中の第 I／II 相、非盲検試験である。

以下のベランタマブ　マホドチンの用量及び投与スケジュールを評価した。

Arm A（ベランタマブ　マホドチン＋レナリドミド＋デキサメタゾン：**BRd**）

- ベランタマブ　マホドチン 1.9 mg/kg Q4W（SINGLE）＋Rd
- ベランタマブ　マホドチン 2.5 mg/kg Q4W（SINGLE）＋Rd
- ベランタマブ　マホドチン 1.9 mg/kg Q8W（STRETCH）＋Rd
- ベランタマブ　マホドチン 2.5 mg/kg Q4W（SPLIT）＋Rd

Arm B（ベランタマブ　マホドチン＋ボルテゾミブ＋デキサメタゾン：**BVd**）

- ベランタマブ　マホドチン 1.9 mg/kg Q6W（STRETCH）＋Vd
- ベランタマブ　マホドチン 1.9 mg/kg Q3W（SINGLE）＋Vd
- ベランタマブ　マホドチン 2.5 mg/kg Q6W（S/D STRETCH）＋Vd
- ベランタマブ　マホドチン 2.5 mg/kg Q6W（STRETCH）＋Vd
- ベランタマブ　マホドチン 2.5 mg/kg Q3W（SPLIT）＋Vd
- ベランタマブ　マホドチン 2.5 mg/kg Q3W（SINGLE）＋Vd
- ベランタマブ　マホドチン 3.4 mg/kg Q3W（SPLIT）＋Vd
- ベランタマブ　マホドチン 3.4 mg/kg Q3W（SINGLE）＋Vd

投与スケジュールの定義

- SINGLE：各サイクルの D1 にベランタマブ　マホドチンの全量を単回投与（Rd 又は Vd の投与前）
- STRETCH：2 サイクル毎の D1 にベランタマブ　マホドチンを投与（Rd 又は Vd の投与前）
- SPLIT：ベランタマブ　マホドチンの用量を均等に分割し、各サイクルの D1 及び D8 に投与（Rd 又は Vd の投与前）
- S/D STRETCH：ベランタマブ　マホドチンをサイクル 1 の D1 に 2.5 mg/kg の用量で投与（Vd の投与前）し、その後（サイクル 3 以降）は 2 サイクル毎（サイクル 3、5、7 等）の D1 に 1.9 mg/kg の用量で投与

本試験では、ADC の PK を検討するために、頻回採血を実施した（表 2.7.2.2-27）。Arm B では、サイクル 1 の D1（ボルテゾミブ投与前、投与後 5、15、30 分、1、2、4、6、10、24、48、72 時間）に頻回採血を行い、ボルテゾミブの PK を検討した。

表 2.7.2.2-27　DREAMM-6 試験における採血時間

Arm and Dosing Schedule	PK sampling
Arm B SINGLE and SPLIT dosing	Dose 1: Pre-dose, EOI, 2 h after SOI, 24 h after SOI at D1 and D8 (if split), D4, D11, D22 (if Dose 2 is delayed)
Arm B: STRETCH and S/D STRETCH dosing	Dose 1: Pre-dose, EOI, 2 h after SOI, 24 h after SOI at D1, D4, D11, D22, D43 (if Dose 2 is delayed)

結果及び結論

本承認申請における臨床データパッケージに含む Arm B についてのみ結果を示す。Arm B において、ADC 及び cys-mcMMAF の曝露量は用量の増加に伴って増加する傾向が認められた（表 2.7.2.2-28 及び表 2.7.2.2-29）。SPLIT レジメンで D1 と D8 にベランタマブ　マホドチンを分割して半量ずつ投与した時の Cmax は、単回投与時と比較して低かった。Ctrough は、SPRIT レジメンで最も高く、STRETCH レジメンで最も低かった。

表 2.7.2.2-28　サイクル 1 におけるベランタマブ　マホドチン（ADC）の PK パラメータ（DREAMM-6 試験、Arm B）

	Belantamab Mafodotin + Bortezomib plus Dexamethasone (BVd)							
Parameter	1.9 mg/kg STRETCH +Vd (N=12)	1.9 mg/kg SINGLE +Vd (N=12)	2.5 mg/kg S/D STRETCH +Vd (N=12)	2.5 mg/kg STRETCH +Vd (N=12)	2.5 mg/kg SPLIT +Vd (N=13)	2.5 mg/kg SINGLE +Vd (N=18)	3.4 mg/kg SPLIT +Vd (N=12)	3.4 mg/kg SINGLE +Vd (N=16)
AUC(0-τ) (µg·h/mL)	6130[a] (23.8)	4452[b] (23.3)	6074[c] (37.1)	5396[a] (20.5)	4342[a] (22.4)	5014[d] (31.9)	5702[e] (26.3)	6230[f] (35.0)
C-EOI (µg/mL)	46.01 (30.1)	44.86 (17.00)	49.77 (45.8)	47.62 (25.7)	20.11 (28.3)	43.18 (22.9)	27.58[f] (37.9)	59.81 (41.0)
Cmax (µg/mL)	52.24 (31.9)	49.50 (21.4)	61.16 (36.7)	51.29 (26.0)	21.34 (34.7)	46.95 (23.2)	27.79[f] (37.3)	64.00 (38.6)

Parameter	Belantamab Mafodotin + Bortezomib plus Dexamethasone (BVd)							
	1.9 mg/kg STRETCH +Vd (N=12)	1.9 mg/kg SINGLE +Vd (N=12)	2.5 mg/kg S/D STRETCH +Vd (N=12)	2.5 mg/kg STRETCH +Vd (N=12)	2.5 mg/kg SPLIT +Vd (N=13)	2.5 mg/kg SINGLE +Vd (N=18)	3.4 mg/kg SPLIT +Vd (N=12)	3.4 mg/kg SINGLE +Vd (N=16)
tmax (h)	1.90 (0.63-22.50)	1.13 (0.55-2.62)	2.03 (0.63-25.95)	1.18 (0.62-2.57)	1.23 (0.50-2.22)	1.31 (0.45-2.70)	0.58[f] (0.50-2.20)	2.00 (0.52-3.83)
Ctrough (μg/mL)	1.01[c] (47.2)	1.70[f] (55.6)	0.71[c] (38.6)	0.76[g] (32.3)	3.51[h] (41.8)	2.30[d] (55.8)	4.78 (53.1)	1.88[i] (65.7)

Source: 5.3.5.2, DREAMM-6 CSR, Table 4.002
Note 1: Data presented as GeoMean (%CVb), except tmax, presented as median, (minimum-maximum). N is in column heading unless footnoted.
Note 2: τ was 504 h postdose.
a. n=7.
b. n=10.
c. n=4.
d. n=15.
e. n=8.
f. n=11.
g. n=5.
h. n=12.
i. n=14.

表 2.7.2.2-29 サイクル 1 における Cys-mcMMAF の PK パラメータ（DREAMM-6 試験、Arm B）

Parameter	Belantamab Mafodotin + Bortezomib plus Dexamethasone (BVd)							
	1.9 mg/kg STRETCH +Vd (N=12)	1.9 mg/kg SINGLE +Vd (N=12)	2.5 mg/kg S/D STRETCH +Vd (N=12)	2.5 mg/kg STRETCH +Vd (N=12)	2.5 mg/kg SPLIT +Vd (N=13)	2.5 mg/kg SINGLE +Vd (N=18)	3.4 mg/kg SPLIT +Vd (N=12)	3.4 mg/kg SINGLE +Vd (N=16)
AUC(0-168) (ng·h/mL)	-	-	89.1[a] (41.5)	-	52.8[b] (96.7)	-	81.2[c] (31.5)	-
tlast (h)	85.5 (68.6-262)	240 (72.3-244)	238 (70.6-266)	93.9 (68.0-243)	241 (146-528)	237 (70.5-242)	241 (238-504)	172 (2.0-267)
Cmax (ng/mL)	0.73[c] (29.9)	0.75 (68.9)	1.03 (52.8)	1.29 (39.0)	0.65[d] (88.0)	1.15[d] (57.2)	1.03[d] (38.6)	1.09[b] (40.3)
tmax (h)	22.2[c] (22.1-24.8)	24.5 (1.0-25.8)	23.1 (22.0-26.0)	22.4 (1.2-74.0)	24.1[d] (19.3-77.4)	24.1[d] (2.1-25.3)	24.6[d] (23.0-70.3)	24.7[b] (21.9-25.7)

Source: 5.3.5.2, DREAMM-6 CSR, Table 4.006
Note 1: Data presented as GeoMean (%CVb), except tlast and tmax, presented as median, (minimum-maximum). N is in column heading unless footnoted.
Note 2: Mean, SD, median, and CVb are not presented where n=2 or less.
Note 3:The dose reference for tlast is the time since first dose.
a. n=8.
b. n=9.
c. n=10.
d. n=11.

ボルテゾミブ

サイクル 1 におけるボルテゾミブ皮下投与時の PK パラメータを表 2.7.2.2-30 に要約する。治験実施計画書に従い、ボルテゾミブの PK 用採血はベランタマブ　マホドチン単回投与（SINGLE）レジメンのみで実施されたため、STRETCH レジメン又は SPLIT レジメンの PK パラメータはない（5.3.5.2, DREAMM-6 CSR, Section 6.5.2.4）。DREAMM-6 試験で評価されたボルテゾミブの PK パラメータとボルテゾミブの既存の臨床試験データとの比較を 2.7.2.3.3.3.2 に示す。

表 2.7.2.2-30　サイクル 1 におけるボルテゾミブ（皮下投与）の PK パラメータ（DREAMM-6 試験、Arm B）

	Belantamab Mafodotin + 1.3 mg/m^2 Bortezomib plus Dexamethasone (BVd)					
	1.9 mg/kg SINGLE +Vd (N=11)		2.5 mg/kg SINGLE +Vd (N=18)		3.4 mg/kg SINGLE +Vd (N=16)	
Parameter	n	PK Values	n	PK Values	n	PK Values
AUC(0-72) (ng·h/mL)	11	95.10 (21.7)	14	73.03 (30.8)	13	73.06 (21.6)
Cmax (ng/mL)	11	14.45 (50.2)	15	14.89 (44.0)	15	15.88 (42.1)
tlast (h)	11	68.9 (44.1-72.0)	16	68.4 (44.4-73.1)	15	48.0 (46.2-75.7)
tmax (h)	11	0.53 (0.10-1.07)	15	0.52 (0.25-1.00)	15	0.50 (0.08-1.00)

Source: 5.3.5.2, DREAMM-6 CSR, Table 4.009
Note 1: Data presented as GeoMean (%CVb) except tmax and tlast, presented as median, (minimum-maximum).
Note 2: Mean, SD, median, and %CVb are not presented where n=2 or less.
Note 3: The dose reference for tlast is the time since first dose.

DREAMM-6 試験のデータを含む母集団 PK 解析及び E-R 解析は、それぞれ 2.7.2.3.2 及び 2.7.2.3.4.2.1 に要約する。

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.　裏付けとなる非臨床データ

非臨床 PK 情報を 2.6.4.及び 2.6.5.に要約する。

ADC、総 mAb 及び cys-mcMMAF の PK は、ベランタマブ　マホドチンを静脈内又は腹腔内投与したマウス、ラット、ウサギ及びサルを対象に検討した。Cys-mcMMAF の PK については、cys-mcMMAF を静脈内投与したラット及びサルにおいても検討した。GSK2857914（抗 BCMA mAb のみであるベランタマブ）の PK は、GSK2857914 を静脈内投与したマウス、ラット及びサルを対象に検討した。

ベランタマブ　マホドチンをマウス、ラット及びサルに静脈内投与した時、ADC 及び総 mAb の PK は、血漿 CL が低く、分布容積が小さい特徴があり、全身循環以外への分布が限定的であることが示唆された。ADC と総 mAb の濃度は同程度であり、ADC が全身循環中で安定していることが示唆され、血漿及び尿のいずれにおいても cys-mcMMAF が比較的低濃度であったことと一致する。ベランタマブ　マホドチンはラット、サル又はヒトの血漿中において 37℃で 96 時間インキュベートした時におおむね安定しており、遊離した cys-mcMMAF は抗体と結合した総 MMAF の約 3%であった。他の mcMMAF 含有 ADC 製剤と同様に、in vitro においてヒト血清アルブミンと mcMMAF とのマレイミド交換を示すエビデンスが認められた。ベランタマブ　マホドチンをラット、ウサギ及びカニクイザルに最長 13 週間反復静脈内投与したトキシコキネティクス試験では、全身曝露量に顕著な性差は認められず、検討した範囲では、ADC、総 mAb 及び cys-mcMMAF の曝露量は用量に比例して増加した。ADC の血漿中 t1/2 の推定値は、ラットで約 11 日、サルで 4 日であった。

蛍光標識したベランタマブ　マホドチン又は GSK2857914 をラットに単回静脈内投与後、肝臓、腎臓及び眼球における両抗体の蛍光シグナルは同様であったことから、ベランタマブ マホドチンの生体内分布がペイロードの存在によって影響を受けなかったことが示唆された。両抗体は、眼球、眼瞼、涙腺及びハーダー腺の結合組織、肝臓並びに眼瞼の筋肉には認

められたが、角膜又は眼瞼腺には認められなかった。蛍光シグナルは眼球よりも肝臓及び腎臓の方が強かった。ベランタマブ　マホドチンから遊離した cys-mcMMAF は、肝臓、骨髄、腎臓、ハーダー腺及び眼窩外涙腺では非常に低濃度で検出されたが、角膜、眼瞼及び眼球全体では検出されなかった。ベランタマブ　マホドチンをウサギに単回及び反復静脈内投与後、ウサギの涙液にベランタマブ　マホドチン、総 mAb 及び cys-mcMMAF が検出されたが、定量不能であった。Cys-mcMMAF は濃度依存的に、ヒト血漿中で低い蛋白結合率を示した。

Cys-mcMMAF の代謝 CL は限定的であった。In vitro（ラット、サル、ヒト）及び in vivo（ラット）では、大部分はマレイミド環が化学的に加水分解され、脱水されて cys-mcMMAF の環状異性体を生じるとともに、非常に微量に第 1 相／第 2 相反応による酵素的代謝生成物が認められた。Cys-mcMMAF の生物学的分析では、直鎖異性体と環状異性体の合計が定量された。ラットに ^{3}H-cys-mcMMAF を静脈内投与した時、放射能は糞中（83%）及び尿中（13%）に排泄され、その大部分は cys-mcMMAF の直鎖異性体又は環状異性体のいずれかであった。

概して、上記のデータは、ADC が蛋白質分解してペイロードを遊離すること[Doronina, 2006]及び遊離 cys-mcMMAF の代謝 CL が限定的であることと一致した。

In vitro のデータから、ベランタマブ　マホドチン及び cys-mcMMAF が薬物相互作用（DDI）を引き起こす可能性、並びに CYP 及び主な薬物トランスポーターの阻害剤又は誘導剤との DDI における被相互作用薬となる可能性は低いことが示唆されている。Cys-mcMMAF は、OATP1B1、OATP1B3、MRP1、MRP2 及び MRP3 の in vitro 基質であり、BSEP の候補基質であった。Cys-mcMMAF が P-gp の in vitro 基質となる可能性については矛盾するデータが得られたが、保守的に基質であると判断した（2.6.4.9）。

2.7.2.3.2. 母集団薬物動態解析

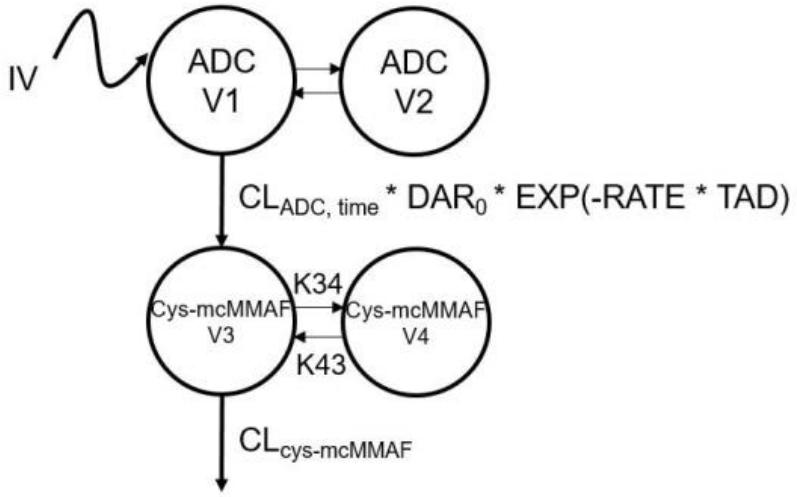
1 ライン以上の前治療歴を有する RRMM 患者を対象に 1）ベランタマブ　マホドチンと Vd との併用投与時、2）Pd との併用投与時、3）Rd との併用投与時、及び 4）単剤投与時における母集団 PK 解析を実施し、ベランタマブ　マホドチンの PK を検討した。

2.7.2.3.2.1. 母集団薬物動態解析の初期モデル

母集団 PK 解析の初期モデルは、DREAMM-1 試験及び DREAMM-2 試験の被験者データで構築された［5.3.3.5, CPMR Amendment 1（TMF-16325848）, Section 1.2］。本母集団 PK 解析には、291 例の被験者が含まれた。ADC の PK は、CL の経時的な低下を伴う線形 2 コンパートメント母集団 PK モデルにより良好に記述され、cys-mcMMAF の PK は、ADC に関連づけた線形 2 コンパートメントモデルにより良好に記述された。このモデルでは、cys-mcMMAF の遊離速度が ADC のプロテアーゼ分解によって制御され、投与後に指数関数的に減少する経験的薬物抗体比（DAR）によって調節された（図 2.7.2.3-1）。DREAMM-1 試験に関連する作用に加えて、疾患に関連する因子（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）及びベースラインの体重を主要な PK パラメータの予測因子として検討したところ、ADC の曝露量の統計学的に有意な決定因子であることが

明らかとなった。軽度から中等度の腎機能障害、軽度の肝機能障害、年齢、民族、人種、国／地域、製剤及び前治療は、ADC 又は cys-mcMMAF の PK パラメータに有意な影響を及ぼさなかった。

図 2.7.2.3-1　ベランタマブ　マホドチンの PK モデルの構造



Source: 5.3.3.5, CPMR Amendment 1 (TMF-16325848), Figure 2
Note: CLADC,Time=time-varying ADC clearance; CLcys-mcMMAF=cys-mcMMAF clearance; DAR0=initial drug-antibody ratio; K34=distribution rate constant from the central to the peripheral compartment; K43=distribution rate constant from the peripheral to the central compartment; RATE=rate constant for decrease in DAR over time; TAD=time after dose; V1=antibody-drug conjugate central volume of distribution; V2=antibody-drug conjugate peripheral volume of distribution; V3=cys-mcMMAF central volume of distribution; V4=cys-mcMMAF peripheral volume of distribution.

2.7.2.3.2.2.　母集団薬物動態解析の更新モデル

DREAMM-2 試験データ、及び DREAMM-3 試験から早期治療ラインの RRMM 被験者のデータを含めて、モデルを更新した［5.3.3.5, CPMR Amendment 1（TMF-16325848）］。本母集団 PK 解析には、435 例の被験者からの 4060 の ADC 濃度データ及び 2868 の cys-mcMMAF 濃度データが含まれた。ADC の PK は、CL の経時的な低下を伴う線形 2 コンパートメント母集団 PK モデルにより、引き続き良好に記述された。Cys-mcMMAF の母集団 PK モデルは、ADC のモデルと関連づけ、経時的 DAR を含めた。疾患関連因子（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）を主要な PK パラメータの予測因子として検討したところ、ADC の曝露量の統計学的に有意な決定因子であることが明らかとなった。本モデルでは、ベースラインの体重は、有意な共変量ではなかった。軽度から重度の腎機能障害、軽度の肝機能障害、年齢、民族、人種、国／地域及び前治療は、ADC 又は cys-mcMMAF の PK パラメータに有意な影響を及ぼさなかった。

2.7.2.3.2.3.　母集団薬物動態解析の最終モデル

更新された母集団 PK モデルを、ベランタマブ　マホドチンを単剤療法として、並びに Vd 又は Rd との併用療法として投与された患者データを含めて更に更新した。本母集団 PK 解析は、RRMM 患者を対象に実施された単剤療法試験 4 試験（DREAMM-2 試験、

DREAMM-3 試験、DREAMM-12 試験及び DREAMM-14 試験）及び併用療法試験 2 試験（DREAMM-6 試験及び DREAMM-7 試験）のデータに基づいて実施した。本母集団 PK 解析には、977 例の被験者からの 8880 の ADC 濃度データ及び 6354 の cys-mcMMAF 濃度データが含まれた。最終モデルの検証は、モデル更新後に DREAMM-8 試験のデータを用いて実施し、これには 150 例の被験者からの 1221 の ADC 濃度データ及び 829 の cys-mcMMAF 濃度データが含まれた［5.3.3.5, CPMR（TMF-18671953）］。

ADC 及び cys-mcMMAF の更新モデル［5.3.3.5, CPMR Amendment 1（TMF-16325848）］をベースモデルとして共変量解析を実施し、PK の変動を説明できるかどうかを探索した。共変量は、視覚的検討及び前向き／後ろ向きアプローチを用いて PK パラメータへの影響について検討した（表 2.7.2.3-1）。

表 2.7.2.3-1　母集団 PK 解析で評価した共変量（最終モデル）

PK Parameters	Baseline Covariates Evaluated
Belantamab mafodotin (ADC): CL cys-mcMMAF: CL cys-mcMMAF	Race[a], eGFR, albumin, serum IgG, number of prior lines of therapy[b], renal function group[c], hepatic function category[d], and myeloma immunoglobulin (IgG vs. non-IgG)
Belantamab mafodotin (ADC): V1, V2 cys-mcMMAF: V3	BMI, race[a], albumin, serum IgG, and sBCMA
Belantamab mafodotin (ADC): Imax, TI50	IgG type (IgG vs. non-IgG), combination therapy[e], albumin, sBCMA, serum IgG, LDH, and β2 microglobulin

Source: 5.3.3.5, CPMR (TMF-18671953), Table 3

a. Race includes evaluation of White, Asian, and Black/AA race. All other races not listed were grouped with White as the reference group. Asian and Black/AA were tested against the reference.
b. Two and 3 prior therapies were the reference tested against 1 and >3 prior therapies as separate parameters, respectively.
c. Renal function included normal (eGFR≥90mL/min), mild renal impairment (60≤eGFR<90 mL/min), moderate renal impairment (30≤eGFR<60 mL/min), severe renal impairment (15≤eGFR<30 mL/min), and end-stage renal disease (eGFR<15 mL/min). Normal renal function was the reference tested against 3 groupings as shown 1. Mild, 2. Moderate, and 3. Severe and end-stage renal disease.
d. Based on the NCI-ODWG classification [Patel, 2004].
e. All combination therapies tested together against monotherapy.

トランスポーターの P-gp、OATP1B1 及び OATP1B3 の阻害剤である併用薬が、cys-mcMMAF の PK に潜在的に有意な影響を与えるかを評価するため、共変量として検討した。しかし、併用薬の変数には欠損が多かったため、共変量解析には含めなかった。

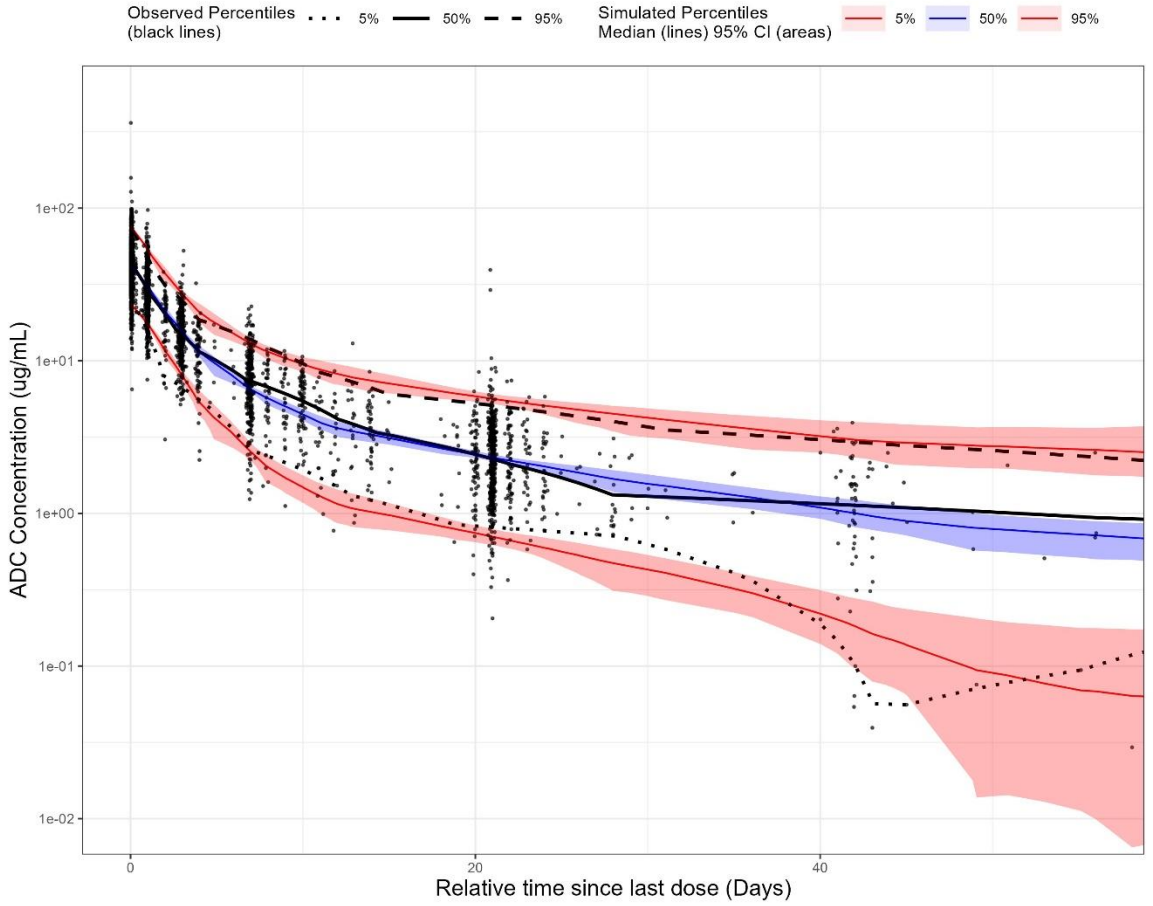
トランスポーターの P-gp、OATP1B1、OATP1B3、MRP2、MRP3 及び BSEP（それぞれ ABCB1、SLCO1B1、SLCO1B3、ABCC2、ABCC3 及び ABCB11）の活性が正常、低下、又は低いと予測される表現型をもつファーマコゲノミクスの変数も共変量として検討した。ただし、ファーマコゲノミクスの変数には欠損が多く（被験者の 10%以上）、遺伝子変異の影響を視覚的に評価したが、混合効果モデルを用いた正式な統計学的評価は行わなかった。

モデルの評価は、Goodness of fit（GOF）プロット及び Visual predictive check（VPC）を用いて行った。

ADC

ADC の最終モデルの GOF プロット及び VPC（図 2.7.2.3-2）による視覚的評価により、本モデルが濃度データを適切に記述していることが示された［5.3.3.5, CPMR（TMF-18671953）, Section 5.1.3］。

図 2.7.2.3-2　ベランタマブ　マホドチン（ADC）の母集団 PK 最終モデルにおける Visual predictive check



Source: 5.3.3.5, CPMR (TMF-18671953), Figure 10
Note: Black dots represent observed data points, the black solid line is the observed median, and black dashed lines are observed p5 and p95. The blue solid line is the predicted median, and the red solid lines are predicted p5 and p95. The blue area is the 95% CI of the simulated median, and red areas are the 95% CI of the simulated p5 and p95. All concentrations were dose-normalized to a 2.5 mg/kg dose.

ADC の母集団 PK 最終モデルには、V1 におけるベースラインの体重、アルブミン、sBCMA 及び BMI、CL における体重、アルブミン、sBCMA 及び IgG、V2 における体重、並びに Q における体重が共変量として含まれた（表 2.7.2.3-2）。更に、最終モデルには、CL における人種（アジア人及び黒人／アフリカ系アメリカ人）、V2 におけるアルブミン、並びに Imax における併用療法、IgG 及び sBCMA も共変量として追加された。

最終モデルでは、年齢、民族、前治療ライン数等、他の共変量に関して明らかな傾向は認められず、検出もされなかった。

表 2.7.2.3-2　ベランタマブ　マホドチン（ADC）の母集団 PK パラメータ（最終モデル）

PK parameter (unit)	Estimate	% RSE	% Shrinkage	Lower 95% CI	Upper 95% CI
Typical value					
CL (L/Day)	0.926	1.45	-	0.899	0.952
V1 (L)	4.21	0.813	-	4.15	4.28
Q (L/Day)	0.711	3.64	-	0.660	0.761
V2 (L)	6.63	2.58	-	6.29	6.96
IMAX	–0.403	7.01	-	–0.458	–0.347
TI50 (Day)	66.4	2.21	-	63.5	69.2
Gamma	2.87	7.11	-	2.47	3.27
Covariate effects					
Weight on V1 and V2 (θ_{V_WTBL})	0.929	4.57	-	0.845	1.01
Weight on CL and Q (θ_{CL_WTBL})	0.542	8.71	-	0.449	0.635
Albumin on CL (θ_{CL_ALBBL})	–0.698	10.3	-	–0.839	–0.557
Albumin on V1 (θ_{V1_ALBBL})	–0.302	17.9	-	–0.407	–0.19
Albumin on V2 (θ_{V2_ALBBL})	0.567	25.3	-	0.285	0.849
sBCMA on V1 (θ_{V1_BsBCMA})	0.0401	14.2	-	0.0289	0.0513
sBCMA on CL (θ_{CL_BsBCMA})	0.113	6.34	-	0.0988	0.127
IgG on CL (θ_{CL_IGGBL})	0.170	5.10	-	0.153	0.187
BMI on V1 (θ_{V1_IBMIBL})	–0.459	12.4	-	–0.571	–0.348
Asian race on CL (θ_{CL_RACEA})	0.913	2.55	-	0.867	0.958
AA race on CL (θ_{CL_RACEB})	0.861	3.53	-	0.801	0.921
Combo therapy on Imax (θ_{IMAX_COMBO})	1.44	7.55	-	1.23	1.66
IgG on Imax (θ_{IMAX_IGGBL})	0.192	19.8	-	0.117	0.266
sBCMA on Imax (θ_{IMAX_BsBCMA})	0.160	21.6	-	0.0920	0.227
Between participant variability CV%					
On CL (%)	26.1	3.92	14.9	24.0	28.0
On V1 (%)	20.0	3.60	15.7	18.5	21.3
V1-CL covariance[a]	0.0328	8.69	-	0.0272	0.0383
On Q (%)	19.0	41.0	69.1	NA	31.0
On V2 (%)	30.6	8.47	50.1	25.1	35.4
On IMAX (%)	29.0	10.4	40.6	22.5	34.5
On TI50 (%)	69.3	7.76	53.7	58.4	79.6
Residual error, additive variance on log scale ((log(ng/mL))^2)	0.0633	6.52	12.6	0.0553	0.0714

PK parameter estimation

$CLi=\theta_{CL}\times\exp(CL.Time)\times(ALBBL/40)^{\theta CL_ALBBL}\times(BsBCMA/50)^{\theta CL_BsBCMA}\times(IGGBL/15)^{\theta CL_IGGBL}$
$(WTBL/75)^{\theta CL_WTBL}\times(\theta_{CL_RACEA})$[if Asian]$\times(\theta_{CL_RACEB})$[if AA]$\times\exp(\eta_{CL})$

$V1i=\theta_{V1}\times(WTBL/75)^{\theta V_WTBL}\times(ALBBL/40)^{\theta V1_ALBBL}\times(IBMIBL/27)^{\theta V1_IBMIBL}\times(BsBCMA/50)^{\theta V1_BsBCMA}\times\exp(\eta_{V1})$

$Qi=\theta_{Q}\times(WTBL/75)^{\theta CL_WTBL}\times\exp(\eta_{Q})$

$V2i=\theta_{V2}\times(WTBL/75)^{\theta V_WTBL}\times(ALBBL/40)^{\theta V2_ALBBL}\times\exp(\eta_{V2})$

$IMAXi=\theta_{IMAX}\times(\theta_{IMAX\text{-}COMBO})$[if not monotherapy]$\times(IGGBL/15)^{\theta IMAX_IGGBL}\times(BsBCMA/50)^{\theta IMAX_BsBCMA}+(\eta_{IMAX})$

$TI50i=\theta_{TI50}\times(IGGBL/15)^{\theta TI50_IGGBL}\times\exp(\eta_{TI50})$

CL.Time=[(IMAXi×Time^Gamma)/(TI50i^Gamma+Time^Gamma)]

Between-participant variability

Lognormal distribution (%CV)=SQRT(exp(**Ω**)–1)×100 and Normal distribution (%CV)=(SQRT(**Ω**)/θ)×100

Residual error　Y=Ln(IPRED)+ε

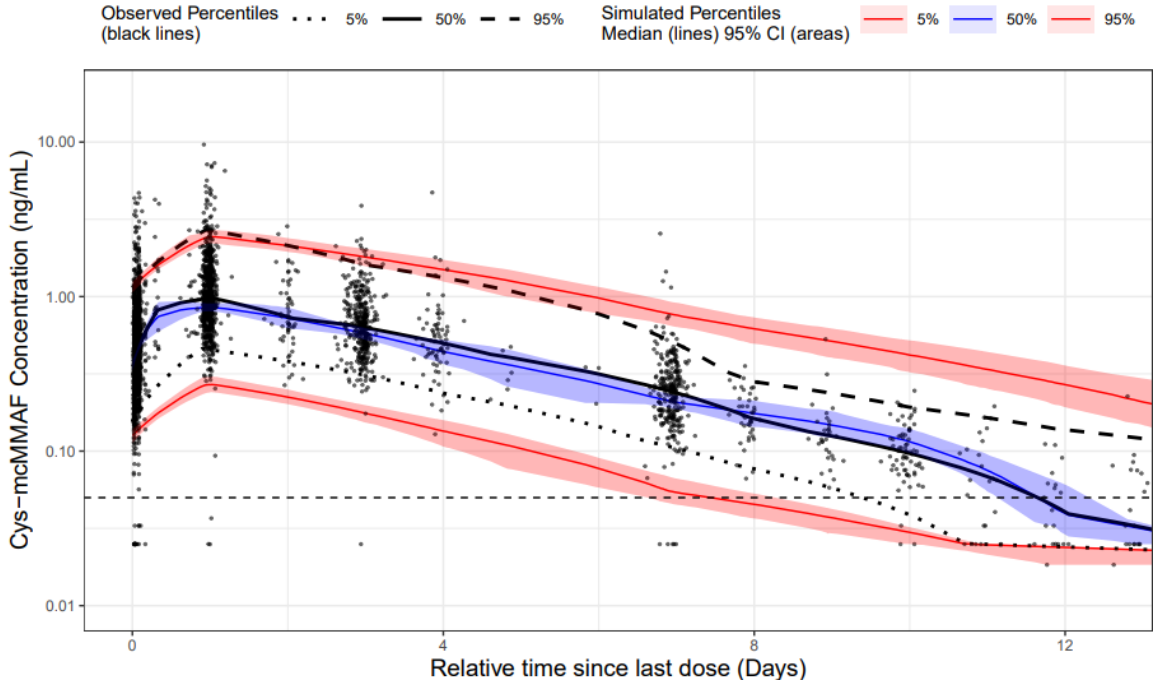
Source: 5.3.3.5, CPMR (TMF-18671953), Table 12

Note 1: The 95% CI was calculated using SEs from the estimation.
Note 2: AA=African American; ALBBL=baseline albumin; BMI=body mass index; BsBCMA=baseline soluble B-cell maturation antigen; CI=confidence interval; CL=clearance; CLi=clearance (individual participant index); Combo=combination; CV%=percent coefficient of variation; Gamma=sigmoidicity factor; i=individual participant parameter; IBMIBL=baseline body mass index; IgG=immunoglobulin G; IGGBL=baseline immunoglobulin G; IMAX=natural log of the maximum fold-change from baseline in clearance; IPRED=individual prediction; NA=not applicable; PK=pharmacokinetic; Q=intercompartmental clearance; sBCMA=soluble B-cell maturation antigen; SQRT=square root; TI50=time from first dose to half-maximal fold-change in clearance on the natural log scale; V=volume of distribution; V1=antibody-drug conjugate central volume of distribution; V2=antibody-drug conjugate peripheral volume of distribution; WTBL=baseline body weight; %RSE=percent relative standard error; ε=residual error; η=individual deviation from the population value; θ=fixed effect parameter (typical value); Ω=between-participant variability variance
a. Correlation coefficient of 0.646.

Cys-mcMMAF

Cys-mcMMAF 濃度は、ADC と関連づけた線形 2 コンパートメントモデルによって良好に記述された。遊離速度は、投与後に指数関数的に減少する DAR によって表される ADC の脱抱合／細胞内プロテアーゼ分解によって制御された。Cys-mcMMAF の母集団 PK 最終モデルは、GOF プロット及び VPC により視覚的に評価し、本モデルが濃度データを適切に記述していることが示された［5.3.3.5, CPMR（TMF-18671953）, Section 5.1.4］。

図 2.7.2.3-3 Cys-mcMMAF の母集団 PK 最終モデルにおける Visual predictive check



Source: 5.3.3.5, CPMR (TMF-18671953), Figure 14
Note: Black dots represent observed data points, the black solid line is the observed median, and black dashed lines are observed p5 and p95. The blue solid line is the predicted median, and the red solid lines are the predicted p5 and p95. The blue area is the 95% CI of the simulated median, and red areas are the 95% CI of the simulated p5 and p95. Observed and simulated concentrations below LLOQ set to 1/2 LLOQ for VPC analysis. Thin horizontal black dashed lines represent the LLOQ (0.05 ng/mL). All concentrations have been dose normalized to a 2.5 mg/kg dose.

Cys-mcMMAF の母集団 PK 最終モデルには、cys-mcMMAF の中心コンパートメントの分布容積（V3）に対するベースラインの sBCMA、IgG、体重及びアルブミン、並びに CL（CLMMAF）に対するベースラインの sBCMA 及び体重が共変量として含まれた（表

2.7.2.3-3）。更に、最終モデルには、V3 に対する人種（白人、アジア人及び黒人／アフリカ系アメリカ人）及びベースラインの BMI も共変量として追加された。

表 2.7.2.3-3　Cys-mcMMAF の母集団 PK パラメータ（最終モデル）

PK parameter	Estimate	% RSE	% Shrinkage	Lower 95% CI	Upper 95% CI
Typical values					
CLMMAF (L/Day)	642	2.76	-	607	677
V3 (L)	12.3	22.4	-	6.91	17.7
K34 (1/Day)	186	23.9	-	98.9	273
K43 (1/Day)	5.97	5.34	-	5.34	6.6
RATE-DAR (1/Day)	0.0381	4.01	-	0.0351	0.0411
Covariate effects					
BsBCMA on CLMMAF (θ_{CL_BsBCMA})	–0.0448	33.9	-	–0.0746	–0.0151
Weight on CLMMAF (θ_{CL_WTBL})	0.701	12.6	-	0.528	0.875
Albumin on V3 (θ_{V3_ALBBL})	–0.533	28.8	-	–0.835	–0.232
IgG on V3 (θ_{V3_IGGBL})	0.184	9.93	-	0.148	0.22
BsBCMA on V3 (θ_{V3_BsBCMA})	0.107	16	-	0.0732	0.14
Weight on V3 (θ_{V3_WTBL})	1.24	13.5	-	0.912	1.57
Asian race on V3 (θ_{V3_RACEA})	0.816	5.74	-	0.724	0.908
AA race on V3 (θ_{V3_RACEB})	0.746	9.58	-	0.606	0.886
BMI on V3 (θ_{V3_BMI})	–0.853	23.8	-	–1.25	–0.455
Between-participant and inter-occasion variability CV%					
On CLMMAF	29.6	10.6	35.7	22.4	35.5
CLMMAF-V3 covariance[a]	0.0816	13.7	-	0.0597	0.103
On V3	65.2	3.7	17.3	59.5	70.7
V3-K43 covariance[b]	0.372	11.5	-	0.288	0.456
On K43	137	4.11	30.1	119	155
On IOV CLMMAF	56.7	2.86	42.7	53	60.3
On IOV V3	45	2.41	36.1	42.7	47.3
Residual error					
Proportional error (%CV)	26.2	1.05	27	25.6	26.7
Additive error SD (nmol/L)	1×10^{-6} FIXED	-	-	-	-

PK parameter equations

$CLi=\theta_{CLMMAF}\times(BsBCMA/50)^{\theta CL_BsBCMA}\times(WTBL/75)^{\theta CL_WTBL}\times\exp(\eta_{CLMMAF+}\kappa_{CLMMAF,\,j})$

$V3i=\theta_{V3}\times(BsBCMA/50)^{\theta V3_BsBCMA}\times(IGGBL/15)^{\theta V3_IGGBL}\times(ALBBL/40)^{\theta V3_ALBBL}\times(WTBL/75)^{\theta V3_WTBL}$
$\times(IBMIBL/27)^{\theta V3_IBMIBL}\times(\theta_{CLMMAF_RACEA})$[if Asian]$\times(\theta_{CLMMAF_RACEB})$[if AA]$\times\exp(\eta_{V3}+\kappa_{V3,\,j})$

$K43=\theta_{K43}\times\exp(\eta_{K43})$

Between-participant variability:

Lognormal distribution CV%=SQRT(exp(Ω)–1)×100

Residual error

Y=IPRED+IPRED×ε1+ε2

Source: 5.3.3.5, CPMR (TMF-18671953), Table 16

Note 1: The 95% CI was calculated using SEs from the estimation.

Note 2: AA=African American; ALBBL=baseline albumin; BMI=body mass index; BsBCMA=baseline soluble B-cell maturation antigen; CI=confidence interval; CL=clearance; CLi=clearance (individual participant index); CLMMAF=cys-mcMMAF clearance; cys-mcMMAF=cysteine maleimidocaproyl monomethyl auristatin F; i=individual participant parameter; IBMIBL=baseline body mass index; IgG=immunoglobulin G; IGGBL=baseline immunoglobulin G; IOV=interoccasion variability; IPRED=individual

prediction; K34=distribution rate constant from the central to the peripheral compartment for cys-mcMMAF; K43=distribution rate constant from the peripheral to the central compartment for cys-mcMMAF; PK=pharmacokinetic; RATE-DAR=rate change in drug-antibody ratio over time since most recent dose; SD=standard deviation; SQRT=square root; V3=cys-mcMMAF central volume of distribution; WTBL=baseline body weight; %CV=percent coefficient of variation; %RSE=percent relative standard error; ε1=proportional residual error; ε2=additive residual error; η=individual deviation from the population value; θ=fixed effect parameter (typical value); Ω=between-participant variability variance;

a. Correlation coefficient of 0.474.
b. Correlation coefficient of 0.609.

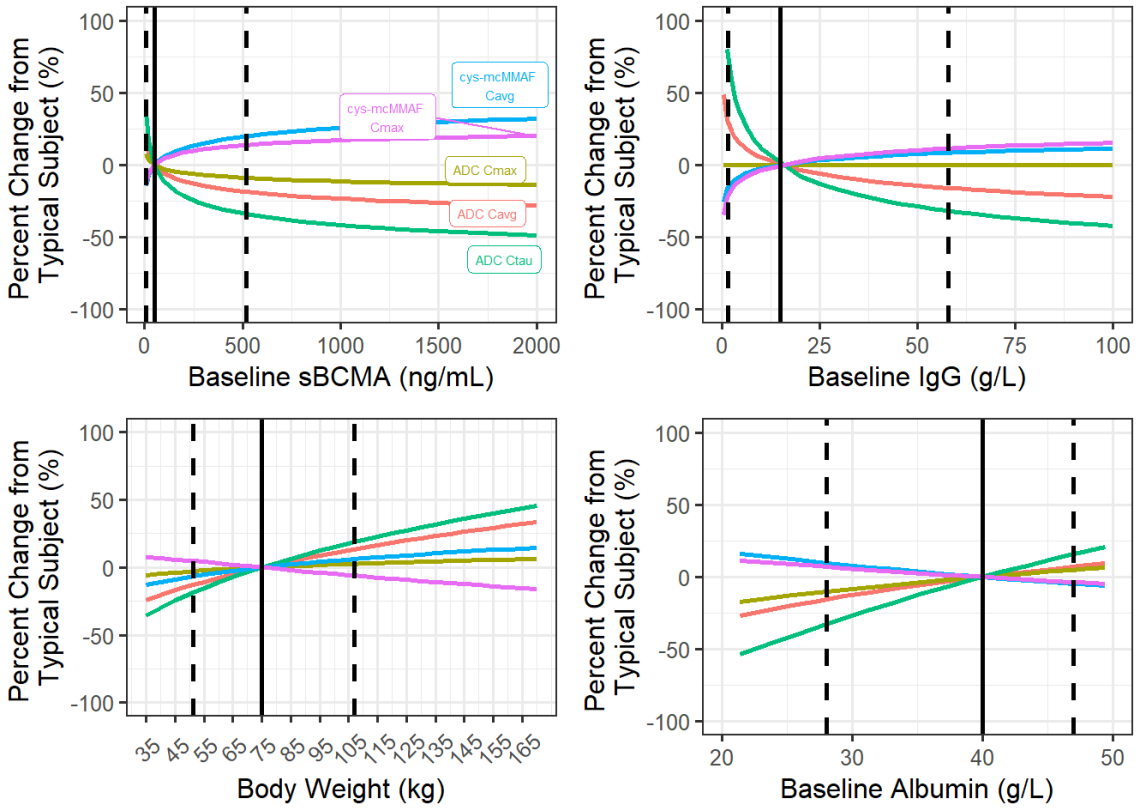
2.7.2.3.2.4. 母集団薬物動態解析の要約及び結論

ADC の PK は、母集団 PK 解析において CL の経時的な低下を伴う線形 2 コンパートメントモデルによって良好に記述された。CL 及び V は低く、t1/2 は他の mAb の薬剤と同様に長かった。解析対象集団全体で、初回の全身 CL の幾何平均値（幾何 CV%）は 0.901 L/day（40.0%）、Vss は 10.8 L（22.2%）、t1/2 は 13.2 日（25.5%）であった。定常状態の CL は 0.605 L/day（43.2%）であり、t1/2 は 17.0 日（31.2%）であった。

ベランタマブ　マホドチンを 2.5 mg/kg Q3W の用量で投与した場合、ADC の曝露量の幾何平均値（幾何 CV%）は、初回の Q3W 投与間隔において、Cmax は 43.7 µg/mL（22.1%）、Cavg21 は 7.83 µg/mL（30.6%）、Cτ は 2.03 µg/mL（62.5%）、AUC(0-21)は 3950 µg·h/mL（30.6%）であった。Cys-mcMMAF の曝露量の幾何平均値（幾何 CV%）は、初回の Q3W 投与間隔において Cmax は 0.976 ng/mL（45.3%）、Cavg21 は 0.243 ng/mL（42.4%）、AUC(0-7)は 94.2 ng·h/mL（42.3%）であった［5.3.3.5, CPMR（TMF-18671953）, Section 5.1.5］。

ベースラインの共変量の差が ADC 及び cys-mcMMAF の曝露量に与える影響を評価するため、一定の範囲の値の共変量を用いて、最終モデルでシミュレーションを実施し、典型的な被験者における値からの変化率を算出した（図 2.7.2.3-4 及び表 2.7.2.5-4）。各シミュレーションでは、対象の共変量のみが変動し、他の共変量はそれぞれの基準値に固定した。ベースラインの sBCMA、IgG 及びアルブミンを含む共変量は、ADC の曝露量に有意な影響を及ぼすことが明らかとなった。これにより、ADC の Cavg は、これらの共変量の分布の 5 パーセンタイル及び 95 パーセンタイルにおいて、典型的な被験者の値から 20%以上変化した。ADC の曝露量に対する体重及び人種の影響は軽微であった。

図 2.7.2.3-4　ベースラインの共変量の変化に伴う曝露量の変化率



Source: 5.3.3.5, CPMR (TMF-18671953), Figure 17
Note: The dark vertical line represents the typical participant. The dashed vertical lines represent the p5 and p95 of covariate values.

疾患関連因子（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）が ADC の曝露量の最も重要な決定因子であった（図 2.7.2.3-4）。

体重のアロメトリック指数は、ADC の CL 及び Q に対しては約 0.6 であり、中心及び末梢分布容積に対しては 0.9 であり、有意性は低かった（表 2.7.2.3-2）。体重による影響は、体重換算の投与量によって補正され、体重グループにおける ADC 及び cys-mcMMAF の曝露量の範囲はほぼ重複する結果となった。BMI は ADC の Vss に含まれたが、臨床的に意義のあるものではなかった。

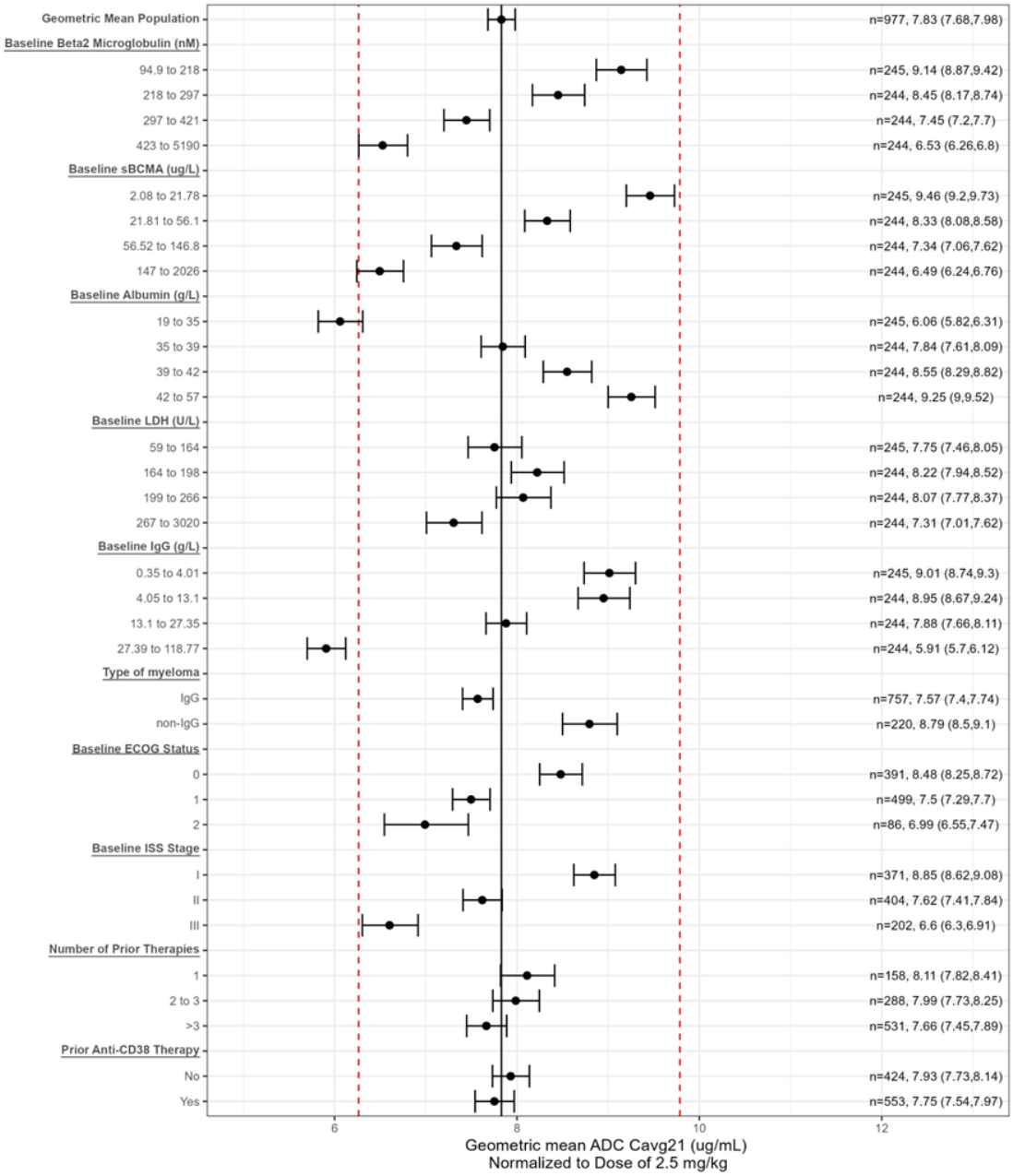
ADC の CL に対する人種（アジア人及び黒人／アフリカ系アメリカ人）の影響は小さく、曝露量に臨床的に意義のある影響は認められなかった（図 2.7.2.3-6）。

Imax に対する併用療法の効果は、単剤療法を受ける被験者と比較して、定常状態における ADC の CL の大幅な減少（44.0%の減少）をもたらし（単剤療法では 33.2%の減少）、これは高い有効性によるものと考えられた［5.3.3.5, CPMR（TMF-18671953）, Section 5.1.5］。ADC の ETA CL 及び cys-mcMMAF の ETA CLMMAF では、単剤療法と Rd 又は Vd との併用療法との間に傾向は認められなかった。更に、サイクル 1 の曝露量は、各併用療法及び単剤療法で差は認められなかった。これらの結果から、ボルテゾミブ、レナリドミド及びデキサメタゾンが、ベランタマブ　マホドチン又は cys-mcMMAF に対して PK に関連した DDI を引き起こさないことが示唆された。

軽度から重度の腎機能障害、軽度から中等度の肝機能障害（NCI-ODWG 分類[Patel, 2004]により判定）、年齢、民族、人種、国／地域、前治療、P-gp、OATP1B1 及び OATP1B3 の阻害剤の併用、並びにトランスポーターのファーマコゲノミクスは、ADC 又は cys-mcMMAF の PK パラメータに有意な影響を及ぼさなかった（図 2.7.2.3-5、図 2.7.2.3-6、図 2.7.2.3-7 及び図 2.7.2.3-8）。

モデルの検証により、最終モデルでは、DREAMM-8 試験の ADC 及び cys-mcMMAF の濃度データを適切に記述できることが示された。DREAMM-8 試験の被験者の各個人について事後推定を実施した。サイクル 1 の D1 に 2.5 mg/kg を投与後、初回の Q4W の投与間隔において、ADC の曝露量の幾何平均値（CV%）は、AUC(0-28)は 4504 µg·h/mL（25.0%）、Cavg28 は 6.70 µg/mL（25.0%）、Cmax は 47.1 µg/mL（18.9%）、Cτ は 1.57 µg/mL（53.0%）であった。Cys-mcMMAF の曝露量の幾何平均値（CV%）は、AUC(0-7)は 90.5 ng·h/mL（40.9%）、Cavg28 は 0.182 ng/mL（42.7%）、Cmax は 0.933 ng/mL（41.7%）であった［5.3.3.5, CPMR（TMF-18671953）, Appendix 11］。BPd 併用療法と単剤療法又は他の併用療法との間では、サイクル 1 の曝露量に明らかな差は認められず、ポマリドミド及びデキサメタゾンがベランタマブ　マホドチン又は cys-mcMMAF に対して、PK に関連した DDI を引き起こさないことが示唆された。

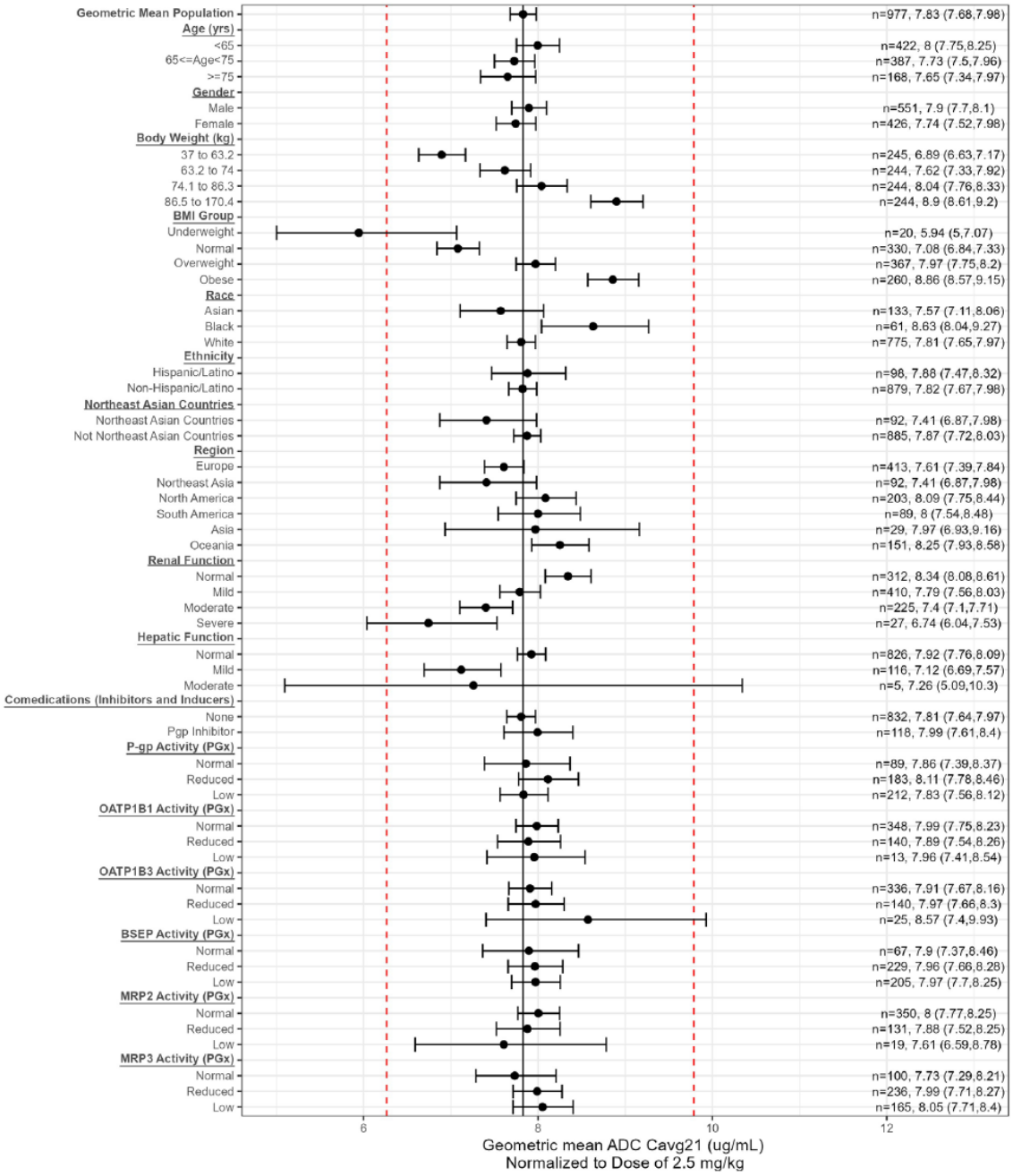
図 2.7.2.3-5　様々な疾患特性サブグループにおけるサイクル 1 のベランタマブ　マホドチン（ADC）の Cavg 事後推定値のフォレストプロット



Source: 5.3.3.5, CPMR (TMF-18671953), Figure 20

Note: The solid black circle represents the GeoMean, and the error bar represents the 95% CI. The solid black line represents the GeoMean value of all participants. The dashed red lines represent an interval of 0.8 to 1.25 times the GeoMean of all participants. n=sample size, and the numbers represent the GeoMean and 95% CI for that subgroup. All participant exposures are normalized to a 2.5 mg/kg dose. Subgroups with <5 participants were omitted from the plot. Missing data were imputed at the median value for the population, except for PGx activity, where unknowns were left uncategorized.

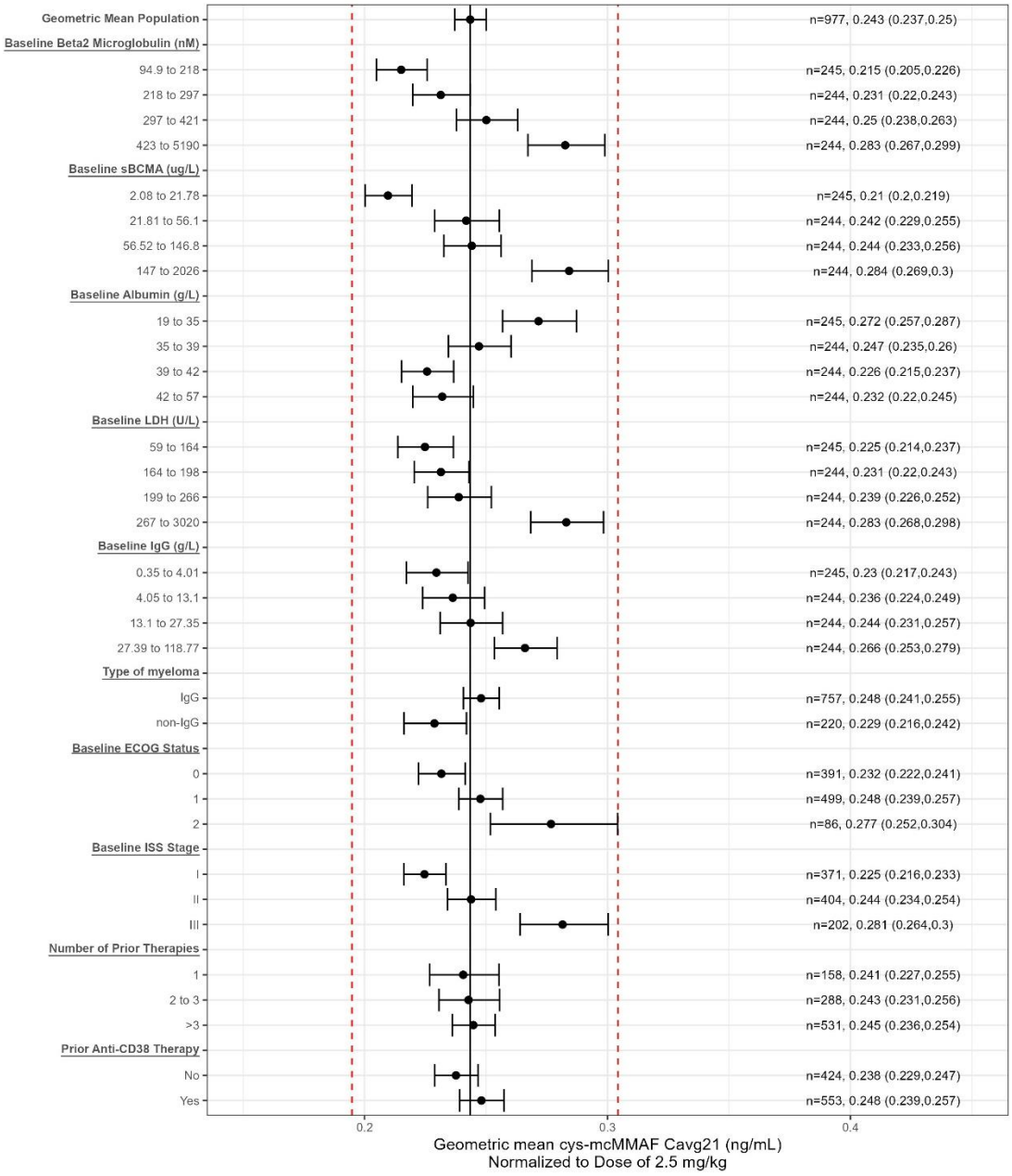
図 2.7.2.3-6　様々な人口統計学的特性サブグループにおけるサイクル 1 のベランタマブ マホドチン（ADC）の Cavg 事後推定値のフォレストプロット



Source: 5.3.3.5, CPMR (TMF-18671953), Figure 21

Note: The solid black circle represents the GeoMean, and the error bar represents the 95% CI. The solid black line represents the GeoMean value of all participants. The dashed red lines represent an interval of 0.8 to 1.25 times the GeoMean of all participants. n=sample size, and the numbers represent the GeoMean and the 95% CI for that subgroup. All the participant exposures are normalized to a 2.5 mg/kg dose. Subgroups with <5 participants were omitted from the plot. Missing data were imputed at the median value for the population, except for PGx activity, where unknowns were left uncategorized. BMI groupings: Underweight=<18.5, Normal=18.5 to 24.9, Overweight=25 to 29.9, Obese=30+.

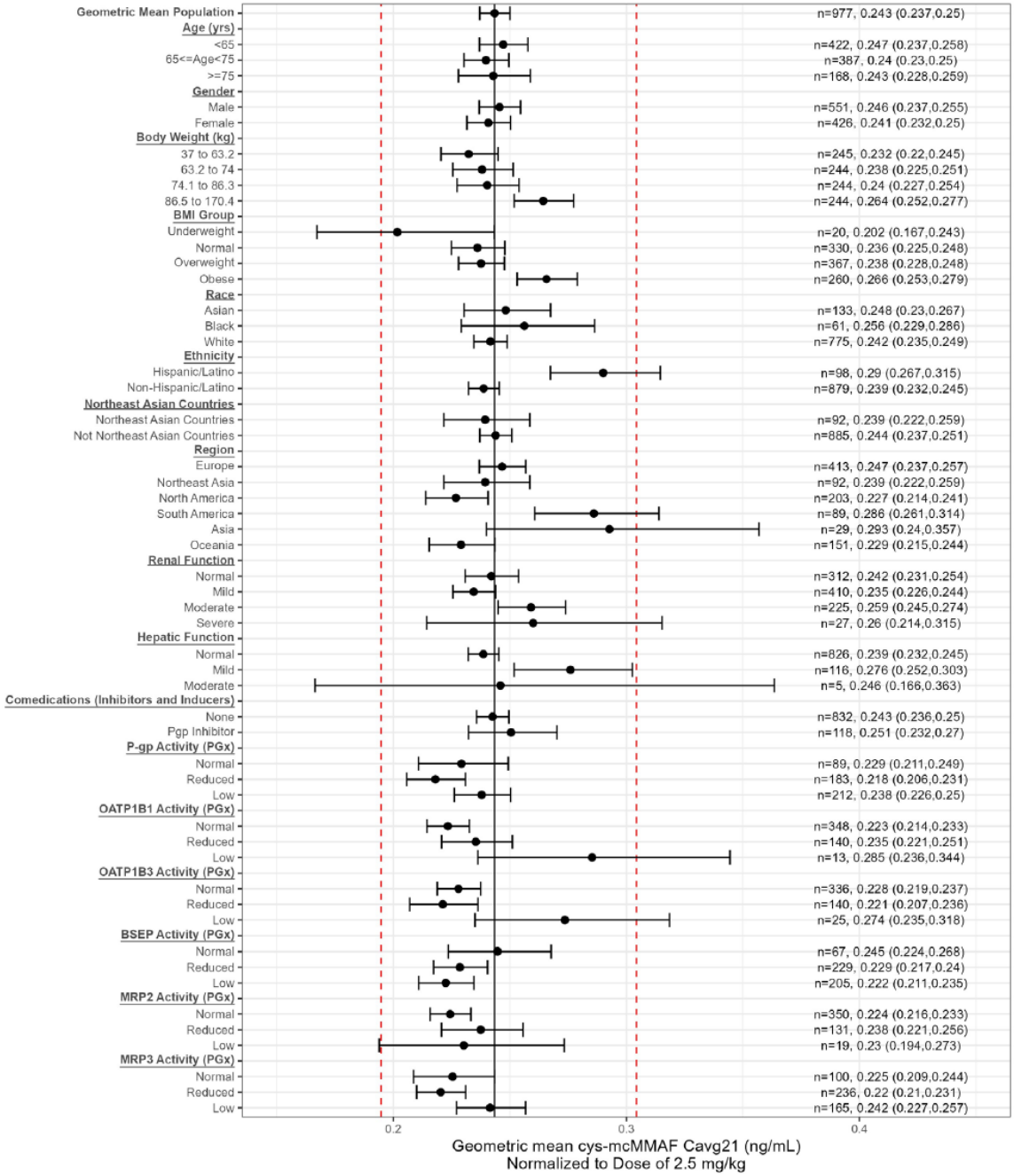
図 2.7.2.3-7　様々な疾患特性サブグループにおけるサイクル 1 の cys-mcMMAF の Cavg 事後推定値のフォレストプロット



Source: 5.3.3.5, CPMR (TMF-18671953), Figure 58

Note: The solid black circle represents the GeoMean, and the error bar represents the 95% CI. The solid black line represents the GeoMean value of all participants. The dashed red lines represents an interval of 0.8 to 1.25 times the GeoMean of all participants. n=sample size and numbers represent the GeoMean and 95% CI for that subgroup. All the participant exposures were normalized to 2.5 mg/kg dose. Subgroups with <5 participants were omitted from plot. Missing data were imputed at the median value for the population, except for PGx activity, where unknowns were left uncategorized.

図 2.7.2.3-8　様々な人口統計学的特性サブグループにおけるサイクル 1 の cys-mcMMAF の Cavg 事後推定値のフォレストプロット



Source: 5.3.3.5, CPMR (TMF-18671953), Figure 59

Note: The solid black circle represents the GeoMean, and the error bar represents the 95% CI. The solid black line represents the GeoMean value of all participants. The dashed red lines represent an interval of 0.8 to 1.25 times the GeoMean of all participants. n=sample size and number represent the GeoMean and the 95% CI for that subgroup. All participant exposures were normalized to 2.5 mg/kg dose. Subgroups with <5 participants were omitted from plot. Missing data were imputed at the median value for the population, except for PGx activity, where unknowns were left uncategorized. BMI groupings: Underweight=<18.5, Normal=18.5 to 24.9, Overweight=25-29.9, Obese=30+.

2.7.2.3.3. 臨床薬物動態及び代謝

2.7.2.3.3.1. 対象患者集団における薬物動態

RRMM 患者を対象に、母集団 PK 解析を用いてベランタマブ　マホドチンの PK を評価した。この解析では、ベランタマブ　マホドチンを 1）Vd と併用、2）Pd と併用、3）Rd と併用、又は 4）単剤療法として投与した試験のデータを用いた（2.7.2.3.2）。解析結果全体に基づく解釈を本項に示す。

2.7.2.3.3.1.1. 吸収

ベランタマブ　マホドチンは静脈内投与されることから、そのバイオアベイラビリティは 100%である。ADC の Cmax はおおむね EOI 直後に認められ、cys-mcMMAF の Cmax は投与後約 24 時間で認められた。

母集団 PK 解析に基づくと、サイクル 1 の D1 にベランタマブ　マホドチンを 2.5 mg/kg Q3W で投与した場合、初回の Q3W の投与間隔において、ADC の曝露量の幾何平均値（幾何 CV%）は、AUC(0-21)は 3950 μg·h/mL（30.6%）、Cavg21 は 7.83 μg/mL（30.6%）、Cmax は 43.7 μg/mL（22.1%）、Cτ は 2.03 μg/mL（62.5%）であった。Cys-mcMMAF の曝露量の幾何平均値（幾何 CV%）は、初回の Q3W の投与間隔において、AUC(0-7)は 94.2 ng·h/mL（42.3%）、Cavg21 は 0.243 ng/mL（42.4%）、Cmax は 0.976 ng/mL（45.3%）であった（2.7.2.3.2.4）。サイクル 1 の D1 に 2.5 mg/kg Q4W で投与した場合、初回の Q4W の投与間隔において、ADC の曝露量の幾何平均値（幾何 CV%）は、Cmax は 47.1 μg/mL（18.9%）、AUC(0-28)は 4504 μg·h/mL（25.0%）、Cavg28 は 6.70 μg/mL（25.0%）、Cτ は 1.57 μg/mL（53.0%）であった。Cys-mcMMAF の曝露量の幾何平均値（幾何 CV%）は、AUC(0-7)が 90.5 ng·h/mL（40.9%）、Cavg28 が 0.182 ng/mL（42.7%）、Cmax が 0.933 ng/mL（41.7%）であった。

ADC の蓄積は、Q3W の投与スケジュールを用いた臨床試験で認められたように、軽微から中等度であった（2.7.2.2.1.1、2.7.2.2.1.3 及び 2.7.2.2.1.4）。

2.7.2.3.3.1.2. 分布

母集団 PK 解析に基づくと、ADC の平均 Vss は 10.8 L（幾何 CV%：22.2%）と小さかった（2.7.2.3.2）。

In vitro において、cys-mcMMAF は濃度依存的に、ヒト血漿中で低い蛋白結合率を示した。ドナー3 例の非結合型分率は、0.5 ng/mL で 49%～62%、5 ng/mL で 69%～71%、50 ng/mL で 81%～89%であった。

Cys-mcMMAF は、OATP1B1、OATP1B3、MRP1、MRP2 及び MRP3 の in vitro 基質であり、BSEP の候補基質であり、P-gp の基質である可能性も示唆された。

2.7.2.3.3.1.3. 代謝

ベランタマブ　マホドチンの抗体成分は、遍在するプロテアーゼにより低分子のペプチド及び個々のアミノ酸への分解が想定される蛋白質である[Dempster, 2000]。

非臨床試験では、cys-mcMMAF のヒト肝 S9 画分を用いたインキュベーション試験において、代謝 CL は限定的であった（2.7.2.3.1）。Cys-mcMMAF は、in vitro で CYP の阻害剤、誘導剤及び感受性基質ではなかった。In vitro（ラット、サル、ヒト）及び in vivo（ラット）では、マレイミド環は主に化学的に加水分解され、脱水されて cys-mcMMAF の環状異性体を生じるとともに、ごくわずかな第 1 相／第 2 相反応による酵素的代謝生成物が認められた。

2.7.2.3.3.1.4. 排泄

ベランタマブ　マホドチンは、低分子の MMAF と結合させた IgG であり、分子量は大きい（約 152 kDa）。この大きさの分子は基本的に糸球体濾過を受けず[Norden, 2001]、また IgG 抗体の腎尿細管分泌を示すエビデンスはない[Bohle, 1988]。

DREAMM-12 試験では、サイクル 1 の異なる 5 日間で 24 時間尿を採取した。尿中に排泄された cys-mcMMAF の量は投与量の約 18%であった（2.7.2.2.2.1）。

母集団 PK 解析を用いた個々の事後推定に基づき、ADC のパラメータの幾何平均値（幾何 CV%）は、初回の全身 CL は 0.901 L/day（40.0%）、t1/2 は 13.2 日（25.5%）と算出された（2.7.2.3.2.4）。定常状態における CL の幾何平均値（幾何 CV%）は 0.605 L/day（43.2%）であり、初回の全身 CL より約 32.9%低く、t1/2 は 17.0 日（31.2%）であった。

2.7.2.3.3.2. 内因性要因の影響

母集団 PK 解析に基づき、RRMM 患者の年齢（母集団 PK 解析データにおける範囲：32～89 歳）、体重（母集団 PK 解析データにおける範囲：37～170 kg）、性別、人種、軽度から重度の腎機能障害、軽度及び中等度の肝機能障害（NCI-ODWG 分類[Patel, 2004]により判定）、並びに疾患特性を考慮して、個人間変動を補正するための用量調節は不要である（2.7.2.3.2）。

2.7.2.3.3.2.1. 腎機能障害

DREAMM-12 試験は、腎機能障害がベランタマブ　マホドチンの PK に及ぼす影響を検討するために実施した（2.7.2.2.2.1）。DREAMM-12 試験のパート 1 では、ADC の PK が重度の腎機能障害により有意な影響を受けないことが示された。腎機能が正常又は軽度の腎機能障害を有する被験者と比較して、重度の腎機能障害を有する被験者では、平均して ADC 及び cys-mcMMAF の曝露量が低く、ADC の幾何平均値の LS 平均比は AUC(0-τ)が 0.841（90% CI：0.591、1.196）、Cmax が 0.768（90% CI：0.582、1.013）であり、cys-mcMMAF では AUC(0-168)が 0.558（90% CI：0.301、1.034）、Cmax が 0.436（90% CI：0.274、0.693）であった。これらの差は臨床的に意義があるとは考えられず、両グループの曝露量に大きな重複が認められた。

母集団 PK 解析により、腎機能障害が ADC 及び cys-mcMMAF の PK に統計学的に有意な影響を及ぼさないことが示された（2.7.2.3.2）。したがって、軽度、中等度又は重度の腎機能障害患者、又は腎不全（eGFR：30 mL/min 未満）を有する患者において、用量調節は不要である。

ベランタマブ　マホドチンは分子サイズが大きいため、透析により除去されることはないと考えられる一方、遊離 cys-mcMMAF は透析により除去される可能性がある。遊離 cys-mcMMAF の全身曝露量は非常に低く、細胞膜透過性は低い（2.4.4.2.6.4）。更に、E-R 解析に基づき、cys-mcMMAF の曝露量と臨床有効性及び安全性との間に関連は認められなかった。透析により除去されることによる cys-mcMMAF 曝露量の低下は、透析患者におけるリスク・ベネフィットプロファイルを変化させないと考えられる。

2.7.2.3.3.2.2. 肝機能障害

母集団 PK 解析より、ADC の曝露量（図 2.7.2.3-6）及び cys-mcMMAF の曝露量（図 2.7.2.3-8）は、軽度の肝機能障害を有する被験者 116 例、中等度の肝機能障害を有する被験者 5 例及び肝機能が正常な被験者 826 例で類似していた。したがって、軽度及び中等度の肝機能障害（NCI-ODWG 分類[Patel, 2004]により判定）に対する用量調節は不要である。

Cys-mcMMAF は代謝酵素の基質ではないが、肝臓に存在するトランスポーター（例：OATP1B1／1B3 及び P-gp）の基質である。これらのトランスポーターは、肝障害や遺伝子多型により活性が変化する可能性がある。母集団 PK 解析（図 2.7.2.3-8）から、ゲノミクス情報が入手可能な被験者では、これらのトランスポーターの低い（Low）又は低下した（Reduced）活性表現型を持つ被験者と、正常な活性表現型を持つ被験者との間で、cys-mcMMAF の曝露量は類似していた。この所見は、cys-mcMMAF の PK に対する中等度の肝機能障害の影響が小さいことを示唆している。

2.7.2.3.3.2.3. 人口統計学的特性及び疾患特性

母集団 PK 解析（2.7.2.3.2）より、年齢、体重、性別及び人種（アフリカ系アメリカ人／黒人、アジア人及び白人）は、ADC 又は cys-mcMMAF の PK に臨床的に意義のある影響を及ぼさなかった（図 2.7.2.3-6 及び図 2.7.2.3-8）。これらを考慮した用量調節は不要である。解析には、年齢 32～89 歳及び体重 37～170 kg の被験者が含まれていた。

血清中の β2-ミクログロブリン、IgG 及び sBCMA 濃度が高く、アルブミン濃度が低いほど、MM の進行度又は MM による負荷と関連している。母集団 PK 解析では、ベースラインの IgG 及び sBCMA の高値、並びにベースラインのアルブミン濃度の低下は、ADC の CL の高値及び中心コンパートメントの分布容積の増大と関連していた。図 2.7.2.3-5 及び図 2.7.2.3-7 に示すように、これらの疾患特性（四分位数別）が ADC の Cavg に及ぼす影響は、cys-mcMMAF の Cavg に及ぼす影響よりも大きかったが、これらの関係の臨床的意義は明確ではない。

2.7.2.3.3.3. 外因性要因の影響

ADC 又は cys-mcMMAF の PK に対する他剤や外因性要因の影響を評価する臨床試験は実施しなかった。2.7.2.3.1 に示したように、in vitro データから、ADC 及び cys-mcMMAF が DDI を引き起こす可能性は低く、CYP 又は薬物トランスポーターの阻害剤又は誘導剤による DDI の被相互作用薬となる可能性は低いことが示唆された。Cys-mcMMAF は、

OATP1B1、OATP1B3、MRP1、MRP2 及び MRP3 の in vitro 基質であり、BSEP の候補基質であり、P-gp の基質である可能性がある。

本項では、母集団 PK 解析により、ADC 及び cys-mcMMAF の PK に対する併用薬の影響を評価した結果を示す。また、併用療法試験（DREAMM-6 試験、DREAMM-7 試験及び DREAMM-8 試験）における併用薬（レナリドミド、ボルテゾミブ及びポマリドミド）の PK プロファイルを評価し、これら薬剤の既存の臨床試験データと比較した。

2.7.2.3.3.3.1. 併用薬がベランタマブ　マホドチン（ADC）及び Cys-mcMMAF の全身曝露量に及ぼす影響

ベランタマブ　マホドチンは、RRMM 患者を対象とした DREAMM-6 試験 Arm B 及び DREAMM-7 試験 Arm A においてボルテゾミブ及びデキサメタゾン（Vd）と、DREAMM-8 試験 Arm A においてポマリドミド及びデキサメタゾン（Pd）と、並びに DREAMM-6 試験 Arm A においてレナリドミド及びデキサメタゾン（Rd）と併用投与された。

ボルテゾミブは、CYP3A4、1A2、2C9 及び 2D6 に対する弱い阻害剤であるが、これらの酵素の基質である併用薬の代謝 CL に影響を及ぼす可能性は低い[VELCADE 米国添付文書, 2021; VELCADE 欧州添付文書, 2021]。

ポマリドミドは、in vitro 試験で示唆されたとおり、CYP 又はトランスポーターを阻害又は誘導しない[POMALYST 米国添付文書, 2023; IMNOVID 欧州添付文書, 2023]。

レナリドミドは代謝が限られている[REVLIMID 米国添付文書, 2023; REVLIMID 欧州添付文書, 2024]。

ベランタマブ　マホドチンと Vd 又は Pd を併用投与（DREAMM-7 試験：2.7.2.2.3.2 及び DREAMM-8 試験：2.7.2.2.3.3）した時の、ベランタマブ　マホドチンの初回投与後の ADC 及び cys-mcMMAF の PK パラメータは、ベランタマブ　マホドチン単剤療法として同用量の 2.5 mg/kg を投与された結果（2.7.2.2.1.3 及び 2.7.2.2.1.4）とおおむね同様であった。

母集団 PK 解析（2.7.2.3.2.3）において、探索的解析及び特定の PK パラメータに対する共変量として、併用薬が ADC 及び cys-mcMMAF の PK に与える影響を評価した。その結果、併用薬は ADC 及び cys-mcMMAF の PK に影響を及ぼさないと考えられた。DREAMM-8 試験データを用いた母集団 PK 最終モデルの検証を行った結果、Pd との併用時のベランタマブ　マホドチンは、他の併用療法又は単剤療法と同様な PK 特性を示すことが示唆された。

以上のことから、母集団 PK 解析より、併用薬剤（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）はベランタマブ　マホドチンの PK に対して影響を及ぼさないことが示唆された。

2.7.2.3.3.3.2. ベランタマブ　マホドチンが併用薬の全身曝露量に及ぼす影響

ボルテゾミブは主に CYP3A4 の基質であり、CYP2D6、2C19、1A2 及び 2C9 を含む他の CYP によっても代謝される。ボルテゾミブの CL は、CYP3A4 の阻害剤又は誘導剤と併用投与すると、増減する可能性がある[VELCADE 米国添付文書, 2021; VELCADE 欧州添付文書, 2021]。

サイクル 1 の D1 のボルテゾミブの PK パラメータは、DREAMM-6 試験の Arm B においてベランタマブ　マホドチンと併用投与した場合に評価した（2.7.2.2.3.4）。ボルテゾミブ 1.3 mg/m^2 を皮下又は静脈内投与した時の、評価した複数の群における Cmax 及び AUC(0-72) の幾何平均値の範囲は、それぞれ 14.45～15.88 ng/mL 及び 73.03～95.10 ng· h/mL であった。既存のボルテゾミブ単剤投与の臨床試験において、ボルテゾミブ 1.3 mg/m^2 を皮下投与した時、D1 の平均 Cmax は 16.5 ng/mL、AUClast［AUC(0-72)］は 92.1 ng· h/mL であった [Moreau, 2008]。PK の変動を考慮すると、ベランタマブ　マホドチンとの併用療法試験、及びボルテゾミブ単剤投与の臨床試験のデータにおいて、ボルテゾミブの全身曝露量（Cmax 及び AUC）には、明らかな差は認められなかった。

ポマリドミドは主に CYP1A2 及び CYP3A4 の基質であり、CYP2C19 及び CYP2D6 によっても代謝される。ポマリドミドは P-gp の基質でもある。ポマリドミドと強力な CYP1A2 阻害剤との併用投与により、ポマリドミドの曝露量は大幅に増加した一方、ポマリドミドと CYP3A4 及び P-gp 阻害剤との併用投与により、ポマリドミドの曝露量は臨床的に有意な増加を示さなかった。CYP3A4 誘導剤との併用投与はポマリドミドの曝露量を減少させることが示され、CYP1A2 誘導剤との併用投与がポマリドミドの曝露量に及ぼす影響は検討されなかった[POMALYST 米国添付文書, 2023; IMNOVID 欧州添付文書, 2023]。

以上のことから、併用療法試験で評価したボルテゾミブ及びポマリドミドの PK から、ベランタマブ　マホドチンはこれらの併用薬の PK に対して影響を及ぼさないことが示唆された（表 2.7.2.2-30 及び表 2.7.2.2-26）。

2.7.2.3.4. 用量／濃度－反応関係

2.7.2.3.4.1. 薬物濃度－QTc 解析

RRMM 患者 291 例を対象とした 2 試験（DREAMM-1 試験及び DREAMM-2 試験）のデータについて薬物濃度－QT 間隔解析を実施し、ベランタマブ　マホドチンの心再分極に対する潜在的な影響、並びに ADC、総 mAb 又は cys-mcMMAF 濃度と QT 間隔との関連性を評価した［5.3.3.5, CPMR（2019N419414_00）］。

心電図データは、DREAMM-2 試験では中央読影されたが、DREAMM-1 試験では各実施医療機関で読影された。このため、DREAMM-2 試験のデータ解析を主解析とした。視覚的な検討で、2 試験間での心電図データの一貫性を評価し、DREAMM-2 試験データでの主解析を DREAMM-1 試験のデータで補完した。

全体で、解析データセットには 290 例から得られた時間一致心電図及び濃度データが含まれ、そのほとんど（217 例）が DREAMM-2 試験のデータであった。DREAMM-1 試験のすべての被験者はベランタマブ　マホドチンの凍結液剤を投与されており、DREAMM-2 試験では凍結液剤及び凍結乾燥粉末剤が投与された。

QT 変化量と ADC、総 mAb 及び cys-mcMMAF 濃度との潜在的な関係について、詳細に視覚的な検討を実施した。対象の試験で治験薬の用量を変更（投与延期及び減量）した被験者数を考慮し、初回投与についてのみ図を層別化した。

いずれの試験でも、QT 及び RR の実測値を用いて QTc を算出した（QTc=QT/RR$^{\wedge CF}$）。ベースライン及び投与前の QT の対数及び RR の対数の線形回帰から算出した傾きの推定値

を、補正因子（CF）として用いた。DREAMM-2 試験では、CF の推定値 0.410（90% CI：0.376～0.443）は、QTcF の算出に用いた CF である 0.33[Fridericia, 1920]を含まなかった［5.3.3.5, CPMR（2019N419414_00）, Figure 7-1］。DREAMM-1 試験では、CF の推定値 0.319（90% CI：0.275～0.363）は、QTcF の算出に用いた CF である 0.33 に近く、かつ 0.33 を含んでいた［5.3.3.5, CPMR（2019N419414_00）, Figure 7-2］。RR に対する QT、QTc 及び QTcF の分位点プロットは、QTc 及び QTcF のいずれにおいても同様に補正されていることを示していた［5.3.3.5, CPMR（2019N419414_00）, Figure 7-3, Figure 7-4, and Figure 7-5］。

視覚的な検討結果から、心電図間隔パラメータの実測値が、試験、並びに投与したベランタマブ　マホドチンの製剤及び用量を通して一貫していることが示された。同様に、血漿中濃度の実測値は、同用量では試験間及び製剤間で一致していた。すべての結果を通じて、心電図間隔がベランタマブ　マホドチン濃度に関連して延長したことを示す明らかな兆候は認められなかった。

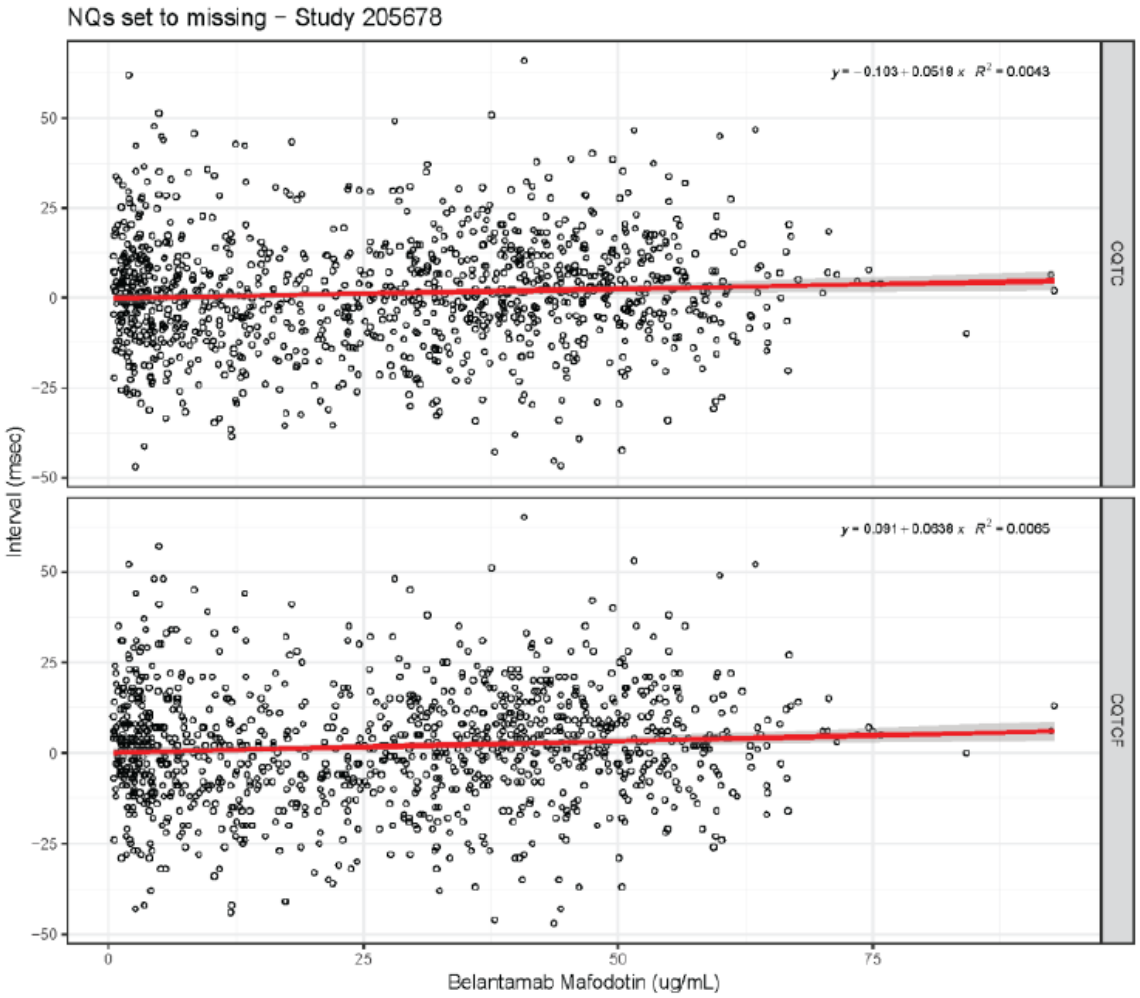
ヒステリシス（濃度と QT への影響との間の平衡遅延）の可能性についても、より頻回に取得した DREAMM-2 試験の心電図データに関して検討した。時間（計画上の検査時間）を一致させた ADC、総 mAb 及び cys-mcMMAF 濃度に対する QT、QTc、QTcF、ΔQT、ΔQTc 及び ΔQTcF の要約及び個別プロットを用いた。ヒステリシスの視覚的な検討の結果から、QT、QTc、QTcF、ΔQT、ΔQTc 及び ΔQTcF の変化について、平衡遅延は示唆されなかった。

線形回帰分析を実施し、ADC、総 mAb 及び cys-mcMMAF 濃度の上昇に伴う ΔQTc 及び ΔQTcF の変化を推定した。これらの間の関係の傾き及び切片を推定し、回帰直線及び 90% CI を図示した。更に、これらの関連性の切片を 0 に固定した場合の傾きも推定し、回帰直線及び 90% CI を図示した。

DREAMM-2 試験におけるベランタマブ　マホドチン（2.5 mg/kg 及び 3.4 mg/kg）の Cmax の実測値又は予測値、及びそれを用いた線形回帰に基づいて、ΔQTc 及び ΔQTcF を予測し、平均値及び 90% CI を算出した。更に、これらの用量での ADC、総 mAb 及び cys-mcMMAF の Cmax 予測値において、ΔQTc 及び ΔQTcF が 10 msec を超える確率を算出した。

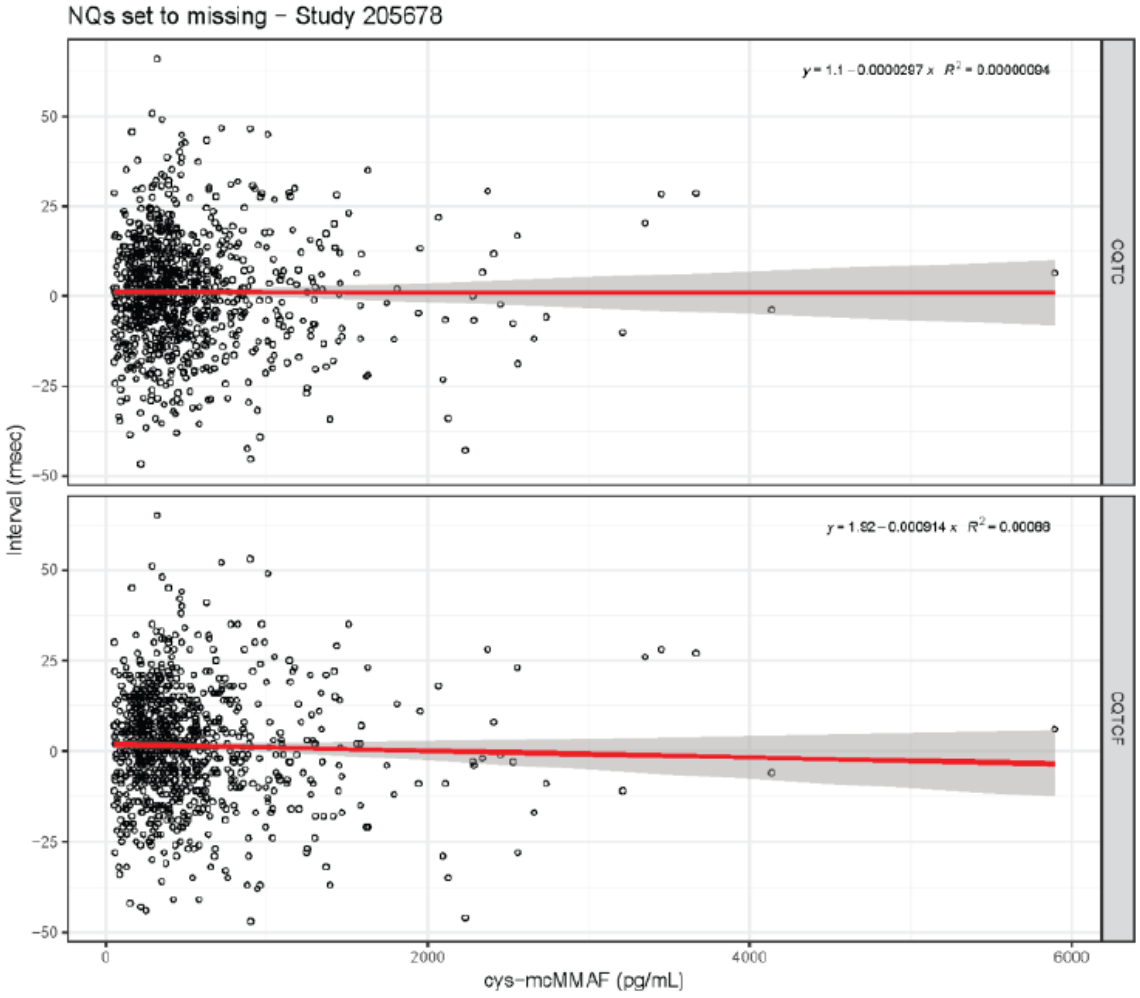
DREAMM-2 試験における ADC 及び cys-mcMMAF 濃度について、ΔQT 及び ΔQTcF との線形回帰分析を行い、傾き及び切片を推定した結果をそれぞれ図 2.7.2.3-9 及び図 2.7.2.3-10 に示す。総 mAb についても同様に作成した図は、5.3.3.5, CPMR（2019N419414_00）, Figure 7-14 に示す。切片を 0 に固定した場合の線形回帰分析結果は、5.3.3.5, CPMR（2019N419414_00）, Figure 7-13, Figure 7-15, Figure 7-17 にそれぞれ示す。切片の有無にかかわらず、3 つの分析対象物すべてで傾きの推定値は 0 に近く、cys-mcMMAF では負の傾きもみられた。以上より、ADC、総 mAb 及び cys-mcMMAF 濃度の上昇に伴う ΔQTc 及び ΔQTcF の増加は極めて小さいことが示された。

図 2.7.2.3-9　ベランタマブ　マホドチン（ADC）濃度と ΔQT 及び ΔQTcF の線形回帰（推定切片）（DREAMM-2 試験）



Source: 5.3.3.5, CPMR (2019N419414_00), Figure 7-12

図 2.7.2.3-10　Cys-mcMMAF 濃度と ΔQT 及び ΔQTcF の線形回帰（推定切片）（DREAMM-2 試験）



Source: 5.3.3.5, CPMR (2019N419414_00), Figure 7-16

線形回帰分析から得られた傾き及び切片（該当する場合）の推定値を用いて、QTc 及び QTcF を 10 msec 延長させるために必要な ADC、総 mAb 及び cys-mcMMAF 濃度を算出した。3 つの分析対象物すべてで、QTc を 10 msec 延長させるために必要な濃度の算出値は、DREAMM-2 試験の初回投与で観察されたいずれの濃度よりも高かった（表 2.7.2.3-4）。

表 2.7.2.3-4　QTc を 10 msec 延長させるために必要な濃度の算出値（DREAMM-2 試験）

Regression	Belantamab Mafodotin (ADC) (µg/mL)	Total mAb (µg/mL)	Cys-mcMMAF (pg/mL)
Intercept estimated	195	294	NA
Intercept fixed at 0	203	277	9523

Source: 5.3.3.5, CPMR (2019N419414_00), Table 9
Note: NA – as negative slope estimated.

DREAMM-2 試験で測定された EOI 時の ADC 及び総 mAb 濃度、並びに投与後 24 時間の cys-mcMMAF 濃度の個々の被験者の実測値（各分析対象物の Cmax と想定）を用いて、線形回帰分析から得られた傾き及び切片（該当する場合）の推定値に基づき、対応する個々の被

験者の ΔQTc 及び ΔQTcF を算出した。3 つの分析対象物の想定 Cmax から、切片有り／無しで実施した線形回帰分析に基づいて算出した ΔQTcF の平均値及び 90% CI を、用量別に表 2.7.2.3-5 に示す。ΔQTc についても同様の表を 5.3.3.5, CPMR（2019N419414_00）, Table 10 に示す。3 つの分析対象物すべてで、QTc 及び QTcF のいずれでも、またいずれの用量及び線形回帰分析の種類でも、90% CI の上限値は 10 msec を超えなかった。

表 2.7.2.3-5 最高濃度における QTcF（msec）の平均変化量（90% CI）（DREAMM-2 試験）

Regression	Dose (mg/kg)	Belantamab Mafodotin (ADC)	Total mAb	Cys-mcMMAF
Intercept estimated	2.5	2.65 (1.60, 3.88)	2.37 (1.25, 3.54)	1.12 (0.2, 1.61)
	3.4	3.18 (1.96, 4.30)	3.00 (1.64, 4.25)	0.99 (-0.21, 1.58)
Intercept fixed at 0	2.5	2.64 (1.56, 3.92)	2.36 (1.18, 3.58)	0.87 (0.34, 1.87)
	3.4	3.20 (1.94, 4.35)	3.02 (1.60, 4.32)	1.01 (0.37, 2.32)

Source: 5.3.3.5, CPMR (2019N419414_00), Table 11

切片有り／無しの線形回帰に基づき、ADC、総 mAb 及び cys-mcMMAF の想定 Cmax に対応する ΔQTc に、10 msec を超えるものはなかった。したがって、DREAMM-2 試験で検討したベランタマブ　マホドチンの用量（2.5 mg/kg 及び 3.4 mg/kg）において、ΔQTc が 10 msec を超えて延長する可能性はないと考えられた。

切片有り／無しの線形回帰に基づき、ADC 及び cys-mcMMAF の想定 Cmax に対応する ΔQTcF に、10 msec を超えるものはなかった。総 mAb の想定 Cmax については、DREAMM-2 試験で検討したベランタマブ　マホドチンの用量で、ΔQTcF が 10 msec を超えて延長する可能性は 0.25%未満であった。

要約

- RR、QT、QTc 及び QTcF の実測値並びにベースラインからの変化量と、ADC、総 mAb 及び cys-mcMMAF 濃度との間に明らかな関連性は認められず、平衡遅延の徴候もなかった。
- 線形回帰による検討の結果、ADC、総 mAb 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、ベランタマブ　マホドチン 2.5 mg/kg 又は 3.4 mg/kg を投与後、治験薬投与に関連して 10 msec の延長が発現する可能性は極めて低い（QTc で 0%、QTcF で 0.25%未満）。

結論

薬物濃度－QTc 解析の結果から、ADC は心再分極に有意な影響を及ぼさないことが示された。ベランタマブ　マホドチンを 3.4 mg/kg Q3W の高用量で投与した時においても、意義のある QTc 延長（10 msec 超）は認められなかった。

2.7.2.3.4.2. 曝露－反応解析

個々の試験データ及び関連する試験で統合したデータを用いて E-R 解析を実施し、ベランタマブ　マホドチンと Vd との併用療法、Pd との併用療法、並びに単剤療法における曝露－有効性関係及び曝露－安全性関係を評価した。有効性及び安全性評価項目の詳細は、2.7.3.1.4.2、2.7.4.1.1.4 及び個々の試験の CSR（5.3）に記載する。

2.7.2.3.4.2.1. BVd 併用療法の曝露－反応解析

DREAMM-7 試験及び DREAMM-6 試験（Arm B）の E-R 解析

方法

1 ライン以上の前治療歴を有する RRMM 患者にベランタマブ　マホドチンを 1.9～3.4 mg/kg の用量及び異なるスケジュールで投与された DREAMM-7 試験及び DREAMM-6 試験 Arm B（BVd 併用療法、349 例）の臨床データ、及びサイクル 1 の曝露量を用いて、有効性及び安全性評価項目に関する E-R 解析を実施した。本解析には、DREAMM-7 試験の被験者 242 例のデータ、及び DREAMM-6 試験 Arm B の被験者 107 例のデータが含まれた。各用量コホートの多くは 8～12 例の小規模な例数であったため、2.5 mg/kg Q3W の投与レジメンがデータの大部分（70%超）であった。E-R 解析は、DREAMM-7 試験データに、評価項目に応じて DREAMM-6 試験 Arm B データを追加して実施した。

ADC 及び cys-mcMMAF のサイクル 1 の個々の曝露量は、各被験者に実際に投与した用量を用いて、母集団 PK 最終モデルにより各被験者の人口統計学的特性及び経験ベイズ法を用いて推定した（2.7.2.3.2.3）。個々の曝露量の事後推定値を用いて、主要な有効性及び安全性評価項目について E-R 解析を実施し、共変量が評価項目に与える影響を評価した。有効性評価には ADC の曝露量を使用し、安全性評価には ADC 及び cys-mcMMAF の曝露量を使用した。

曝露量と有効性及び安全性評価項目との関係、並びにそれらに対する主要な疾患関連因子の影響を評価するために、統計解析及びグラフ解析を実施した。ロジスティック回帰モデルを用いて有効性又は安全性評価項目の発現する確率を評価し、Cox 比例ハザードモデルを用いて事象発現までの期間を評価した。有意な共変量を特定するために、単変量共変量検索、続いて段階的共変量選択手順を用いた。方法の詳細な説明は、5.3.3.5, CPMR（TMF-18828106）, Section 4 に示す。

結果及び結論

DREAMM-7 試験及び DREAMM-6 試験 Arm B を統合した曝露－有効性解析の結果の概要は、表 2.7.2.5-7 に示す。DREAMM-7 試験の曝露－有効性解析の概要は、表 2.7.2.5-8 に示す。

曝露－有効性解析の結果、OR（DREAMM-7 試験及び DREAMM-6 試験 Arm B の統合のみ）及び VGPR 以上の奏効の確率と、ADC の Cavg との関連が示された（図 2.7.2.3-11）。しかし、CR 以上の奏効の確率及び MRD 陰性の確率（sCR/CR、DREAMM-7 試験のみ）は、ADC の曝露量と関連していなかった。OR の確率は、ADC の曝露量の上位 3 つの四分位数でプラトーに達したが、VGPR 以上の確率は ADC の曝露量が高いほど高かった。ADC

の曝露量の最も低い四分位数で最も低い PFS が認められたが、ADC の曝露量と PFS 及び DoR との間に関連は認められなかった［図 2.7.2.3-12、5.3.3.5, CPMR（TMF-18828106）, Section 8.1］。

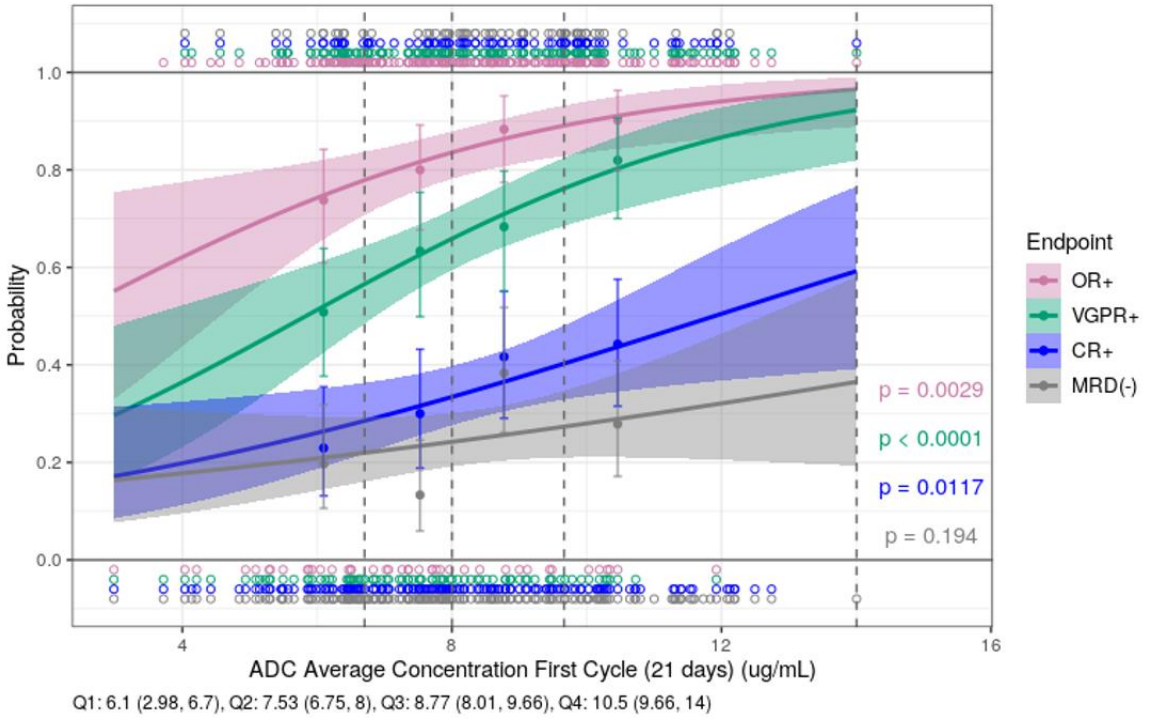
OR 及び VGPR 以上の奏効の確率と、髄外病変の存在は関連していた。また、VGPR 以上及び CR 以上の奏効の確率と、抗 CD38 抗体による治療歴は関連していた（抗 CD38 抗体による治療歴については DREAMM-7 試験及び DREAMM-6 試験 Arm B の統合のみ）。CR 以上の奏効の確率と、ベースラインの IgG 値は関連していた［5.3.3.5, CPMR（TMF-18828106）, Section 6］。

PFS 及び DoR はベースラインの LDH 値と逆相関しており、抗 CD38 抗体による治療歴がある被験者ではより短かった。髄外病変を有する被験者においても、PFS はより短いと考えられた［5.3.3.5, CPMR（TMF-18828106）, Section 6.1.2 and Section 6.1.3］。

TTR は ADC の曝露量と関連しており、曝露量が高いほど奏効が早くなった［5.3.3.5, CPMR（TMF-18828106）, Section 6.1.8］。

投与スケジュール（DREAMM-7 試験と DREAMM-6 試験 Arm B の統合のみ）は、評価した有効性評価項目のいずれにおいても有意な影響を示さなかった。

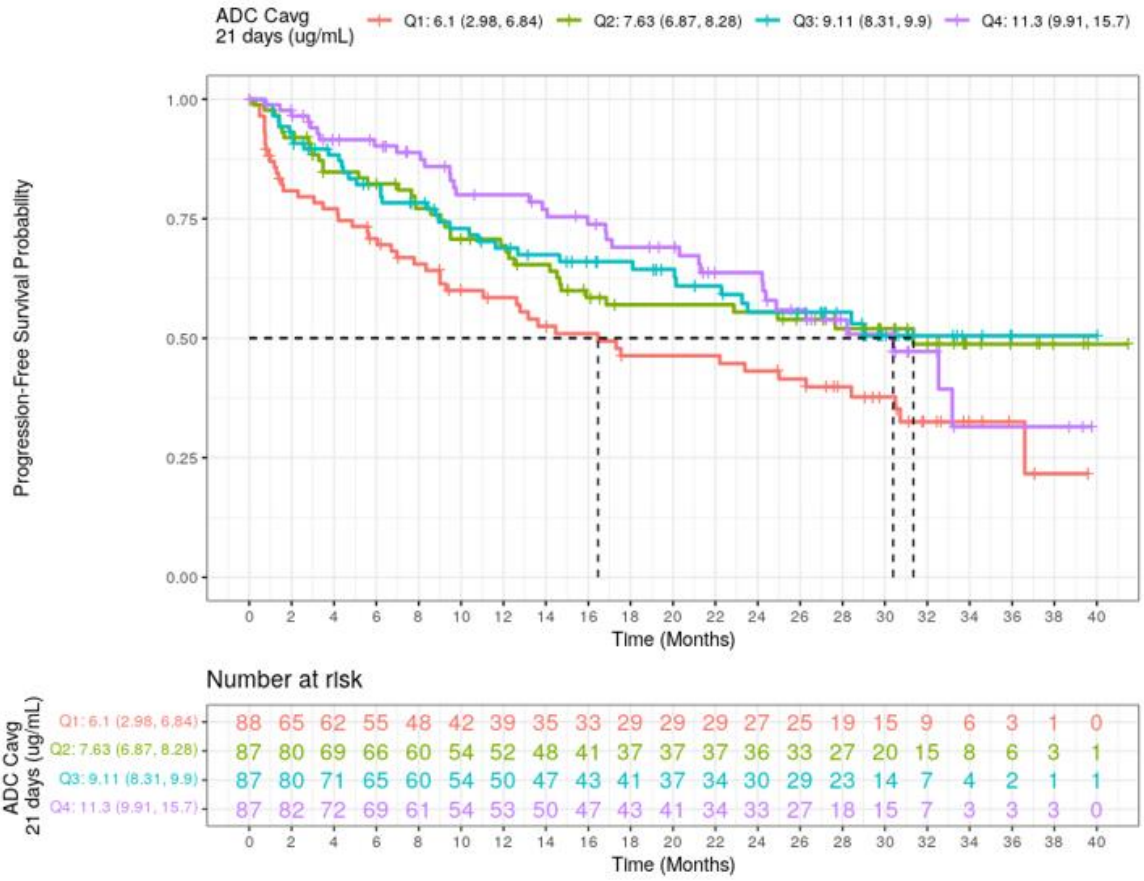
図 2.7.2.3-11　臨床効果の確率とサイクル 1 のベランタマブ　マホドチン（ADC）の Cavg との関係（DREAMM-7 試験）



Source: 5.3.3.5, CPMR (TMF-18828106), Figure 64

Note: The independent variable was divided into quartiles. The summary statistics for each quartile are reported in the footnote as median (minimum, maximum). Black points and error bars represent the observed proportions and 95% CIs for each quartile (plotted at the median exposure within each quartile), respectively. The curves represent the prediction of the univariate logistic regression model, and the shaded region represents the 95% CI of the prediction. The displayed p-value is for the logistic regression slope.

図 2.7.2.3-12　サイクル 1 のベランタマブ　マホドチン（ADC）の Cavg 四分位数で層別化した PFS（DREAMM-7 試験及び DREAMM-6 試験 Arm B）

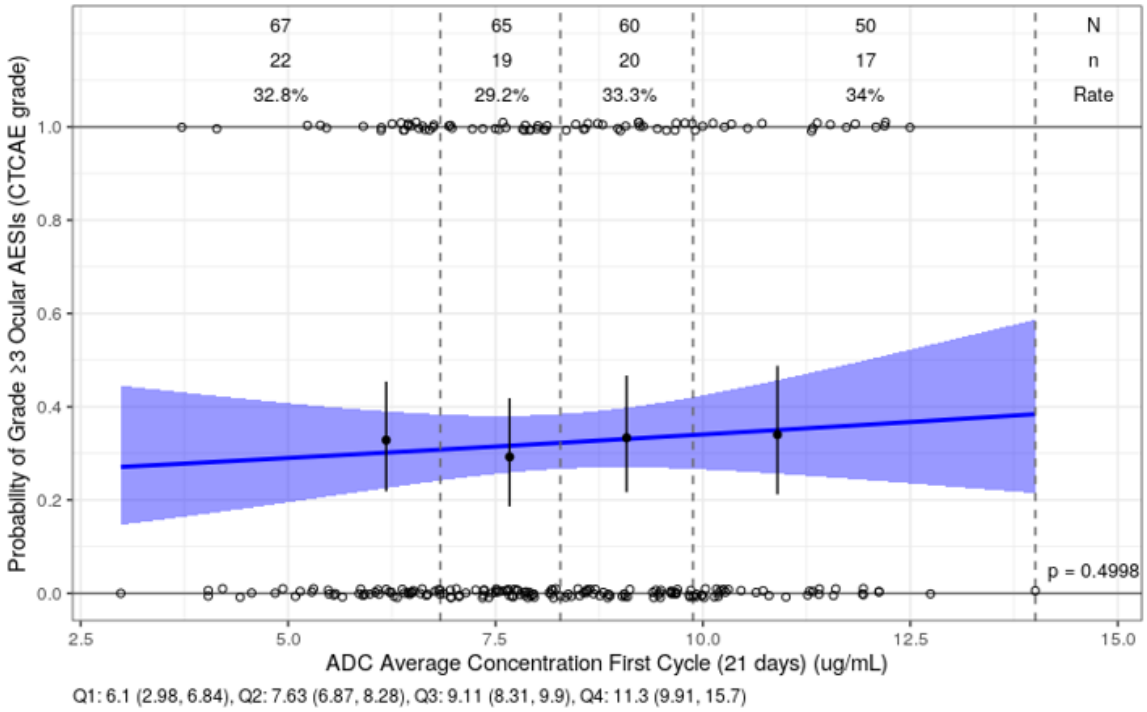


Source: 5.3.3.5, CPMR (TMF-18828106), Figure 1
Note: The summary statistics for each quartile reported in the legend as median (minimum, maximum).

眼の AESI（CTCAE）、BCVA の変化及び角膜事象（KVA スケール）の結果の概要は、表 2.7.2.5-9 に示す。

曝露－安全性解析の結果、ADC の曝露量、cys-mcMMAF の曝露量、又はベースライン特性と、グレード 2 以上又はグレード 3 以上の眼の AESI（CTCAE）（DREAMM-7 試験のみ）の発現の確率及び初回発現までの期間との間に、関連は認められなかった（図 2.7.2.3-13）。

図 2.7.2.3-13　グレード 3 以上の眼の AESI（CTCAE）とサイクル 1 のベランタマブ　マホドチン（ADC）の Cavg との関係（DREAMM-7 試験）

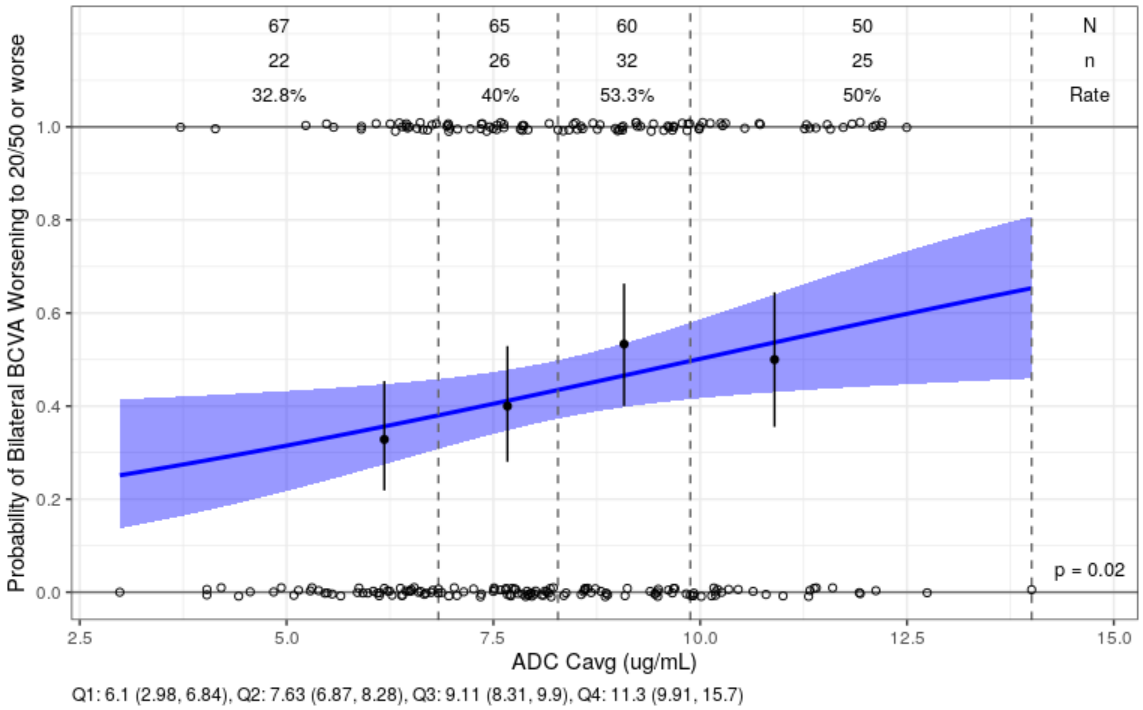


Source: 5.3.3.5, CPMR (TMF-18828106), Figure 27
Note: The independent variable was divided into quartiles. The summary statistics for each quartile are reported in the footnote as median (minimum, maximum). Black points and error bars represent the observed proportions and 95% CIs for each quartile (plotted at the median exposure within each quartile), respectively. The blue curve represents the prediction of the univariate logistic regression model, and the blue shaded region represents the 95% CI of the prediction. The displayed p-value was for the logistic regression slope.

また、片眼及び両眼の BCVA の 20/50 以下への低下と、ADC の曝露量との間に有意な関連性は認められなかった［図 2.7.2.3-14、5.3.3.5, CPMR（TMF-18828106）, Section 6.3.20］。これらの評価項目は、ベースラインの BCVA にかかわらず、DREAMM-7 試験のすべての被験者で評価した。悪い方の眼のベースラインの BCVA は片眼の BCVA の 20/50 以下への低下と有意に関連しており、良い方の眼のベースラインの BCVA は両眼の BCVA の 20/50 以下への低下と有意に関連していた。

良い方の眼のΔlogMar≧0.3 によって定義された BCVA 低下の確率の高さと、ADC の Cavg の高さは関連していた［5.3.3.5, CPMR（TMF-18828106）, Section 6.3.19］。

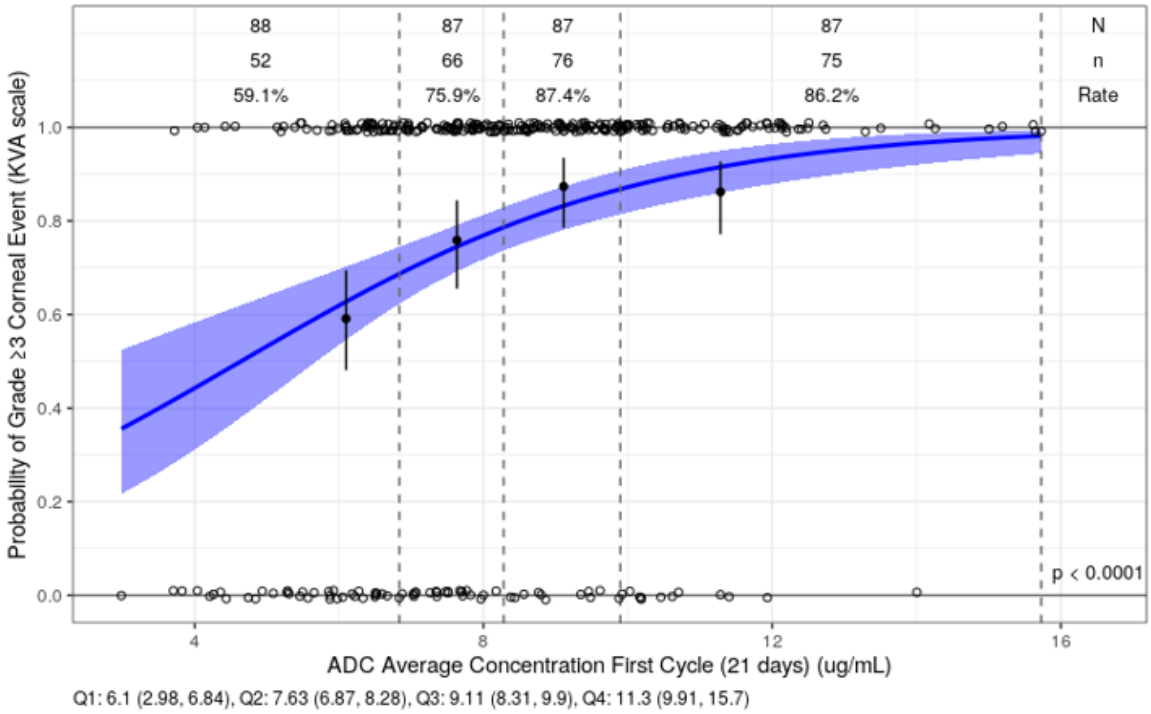
図 2.7.2.3-14　両眼の BCVA が 20/50 以下に低下する確率とサイクル 1 のベランタマブ マホドチン（ADC）の Cavg との関係（DREAMM-7 試験）



Source: 5.3.3.5, CPMR (TMF-18828106), Figure 52
Note: The independent variable was divided into quartiles. The summary statistics for each quartile are reported in the footnote as median (minimum, maximum). Black points and error bars represent the observed proportions and 95% CIs for each quartile (plotted at the median exposure within each quartile), respectively. The blue curve represents the prediction of the univariate logistic regression model, and the blue shaded region represent the 95% CI of the prediction. The displayed p-value is for the logistic regression slope.

ADC の Cavg の高さは、KVA スケールで分類したグレード 3 以上の角膜事象（全体的なグレード、BCVA 事象及び角膜検査所見グレード）の発現する確率の高さ、及び発現時期の早さと関連していた（図 2.7.2.3-15）。

図 2.7.2.3-15　グレード 3 以上の角膜事象（KVA スケール）とサイクル 1 のベランタマブ マホドチン（ADC）の Cavg との関係
（DREAMM-7 試験及び DREAMM-6 試験 Arm B）



Source: 5.3.3.5, CPMR (TMF-18828106), Figure 33
Note: The independent variable was divided into quartiles. The summary statistics for each quartile are reported in the footnote as median (minimum, maximum). Black points and error bars represent the observed proportions and 95% CIs for each quartile (plotted at the median exposure within each quartile), respectively. The blue curve represents the prediction of the univariate logistic regression model, and the blue shaded region represents the 95% CI of the prediction. The displayed p-value is for the logistic regression slope.

眼以外の AESI 及び用量変更に関する曝露－安全性解析結果の概要を、表 2.7.2.5-10 に示す。

グレード 3 以上の血小板減少症の発現する確率と曝露量との間に関連性は認められなかった［5.3.3.5, CPMR（TMF-18828106）, Section 6.3.23］。グレード 3 以上の血小板減少症の発現する確率は、ベースラインの血小板数と逆相関していた。

曝露量又はベースライン特性と、グレード 3 又は 4 の TEAE が発現する確率との間に、関連性は認められなかった［5.3.3.5, CPMR（TMF-18828106）, Section 6.3.24］。

曝露量又はベースライン特性と、併用療法のいずれかの薬剤の投与中止又は減量の確率との間に、関連は認められなかった［5.3.3.5, CPMR（TMF-18828106）, Section 6.3.27］。併用療法のいずれかの薬剤の投与延期／中断の確率は、ADC の Cavg と関連していた［5.3.3.5, CPMR（TMF-18828106）, Section 6.3.29］。

投与スケジュールは、評価した安全性評価項目の発現する確率の E-R 関係において、有意な共変量とは見なされなかった［5.3.3.5, CPMR（TMF-18828106）, Section 7.2］。

IRR 又は致死的な SAE の発現する確率については全体的な確率が低いこと（10%以下）、また併用療法のいずれかの薬剤の用量変更の確率については全体的な確率が高いこと（90%以上）から、E-R 解析は実施しなかった。

DREAMM-6 試験（Arm B）の E-R 解析

1 ライン以上の前治療歴を有する RRMM 患者にベランタマブ　マホドチンを 1.9～3.4 mg/kg の用量及び異なる投与スケジュールで投与した DREAMM-6 試験 Arm B の臨床データ（BVd 併用療法、107 例）、及びサイクル 1 の曝露量を用いて、有効性及び安全性評価項目に関する E-R 解析を実施した。E-R 解析の結果、DREAMM-7 試験及び DREAMM-6 試験（Arm B）の E-R 解析と同様の結果が得られた［5.3.5.2, DREAMM-6 CSR Modular Appendix, CPMR（TMF-17411882）］。DREAMM-6 試験 Arm B の曝露－有効性解析及び曝露－安全性解析の概要を、表 2.7.2.5-5 及び表 2.7.2.5-6 に示す。

主な結果を以下に示す。

曝露－有効性解析により以下のことが示された。

- OR の確率及び VGPR 以上の奏効の確率の高さは、ADC の Cavg の高さと関連していた。
- OR の確率及び VGPR 以上の奏効の確率は、髄外病変の存在と関連し、また VGPR 以上の奏効の確率は、抗 CD38 抗体による治療歴とも関連していた。
- TTR は ADC の曝露量と関連していなかった。
- 投与スケジュール又はベースラインの sBCMA は、評価した有効性評価項目のいずれにおいても有意な影響を示さなかった。

曝露－安全性解析により以下のことが示された。

- グレード 3 以上の角膜事象（CTCAE）の発現する確率の高さと ADC の Cavg の高さは関連していたが、初回の発現までの期間は ADC の曝露量と関連がないことが明らかとなった。
- グレード 2 以上及び 3 以上の角膜事象（GSK スケール）の発現の確率の高さ、及び発現の早さと、ADC の Cavg の高さは関連していた。
- 用量の変更、サイクル 1 の IRR 又はグレード 3 以上の血小板減少症と、ADC 濃度との間に関連性は認められなかった。
- 投与スケジュール又はベースラインの sBCMA は、いずれの安全性評価項目においても有意な影響を示さなかった。

2.7.2.3.4.2.2. BPd 併用療法の曝露－反応解析

DREAMM-8 試験の E-R 解析

方法

1 ライン以上の前治療歴にレナリドミドを含む治療を受けた RRMM 患者に対して、サイクル 1 でベランタマブ　マホドチン 2.5 mg/kg、サイクル 2 以降で 1.9 mg/kg を Q4W で投与した DREAMM-8 試験（BPd 併用療法、150 例）の臨床データ、及びサイクル 1 の曝露量を用いて、有効性及び安全性評価項目に関する E-R 解析を実施した。

ADC 及び cys-mcMMAF のサイクル 1 の個々の曝露量は、各被験者に実際に投与した用量を用いて、母集団 PK 最終モデルにより各被験者の人口統計学的特性及び経験ベイズ法を用いて推定した（2.7.2.3.2.3）。個々の曝露量の事後推定値を用いて、主要な有効性及び安全性評価項目について E-R 解析を実施し、共変量が評価項目に与える影響を評価した。有効性評価には ADC の曝露量を使用し、安全性評価には ADC 及び cys-mcMMAF の曝露量を使用した。

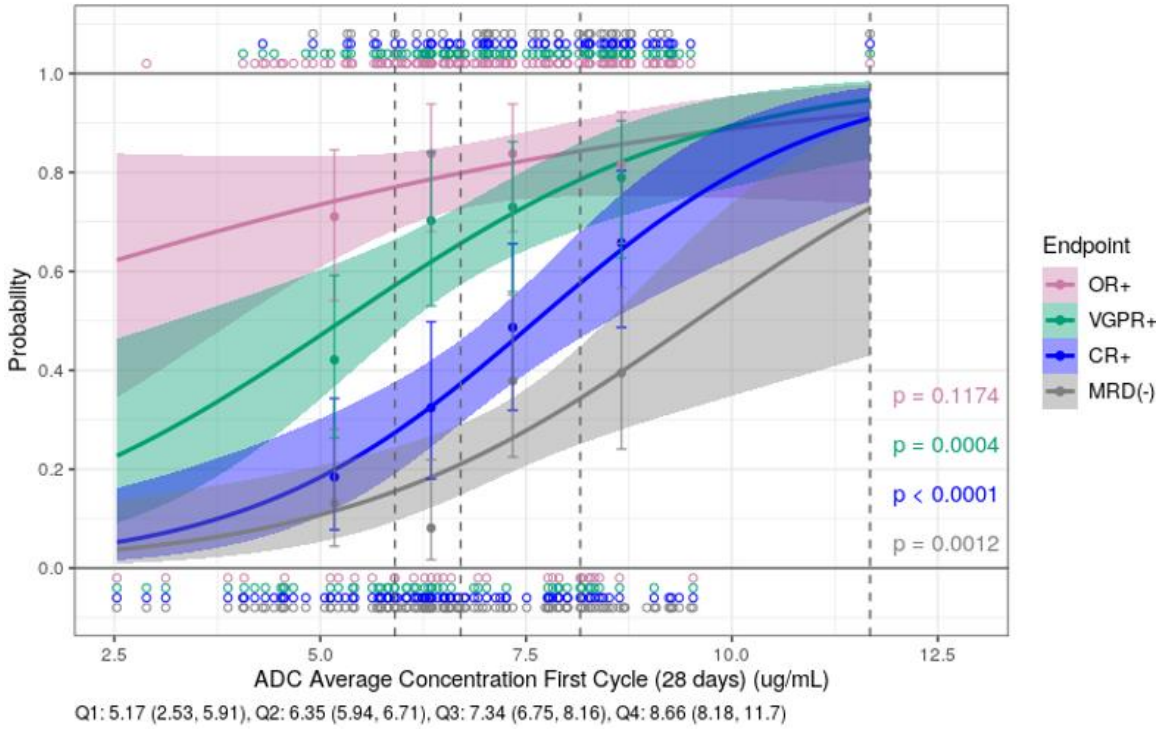
曝露量と有効性及び安全性評価項目との関係、並びにそれらに対する主要な疾患関連因子の影響を評価するために、統計解析及びグラフ解析を実施した。ロジスティック回帰モデルを用いて有効性又は安全性評価項目の発現する確率を評価し、Cox 比例ハザードモデルを用いて事象発現までの期間を評価した。有意な共変量を特定するために、単変量共変量検索、続いて段階的共変量選択手順を用いた。方法の詳細な説明は、5.3.3.5, CPMR（TMF-19354184）, Section 4 に示す。

結果及び結論

DREAMM-8 の曝露－有効性解析の結果の概要を表 2.7.2.5-11 に示す。

曝露－有効性解析の結果、CR 以上の奏効の確率及び MRD 陰性となる確率の高さと、ADC の曝露量の高さは関連していた（図 2.7.2.3-16）。OR の確率は ADC の曝露量の全四分位数を通してプラトーに近く、OR の確率と ADC の曝露量との間に関連は認められなかったが、VGPR 以上の奏効の確率と ADC の曝露量との間には正の相関傾向が認められた。ADC の曝露量と PFS、DoR 又は TTR との間に関連は認められなかった。ADC の曝露量の最も低い四分位数で最も低い PFS が認められた（図 2.7.2.3-17）。ベースラインの sBCMA の高さと PFS の短さは関連していた［5.3.3.5, CPMR（TMF-19354184）, Section 5.1.2］。

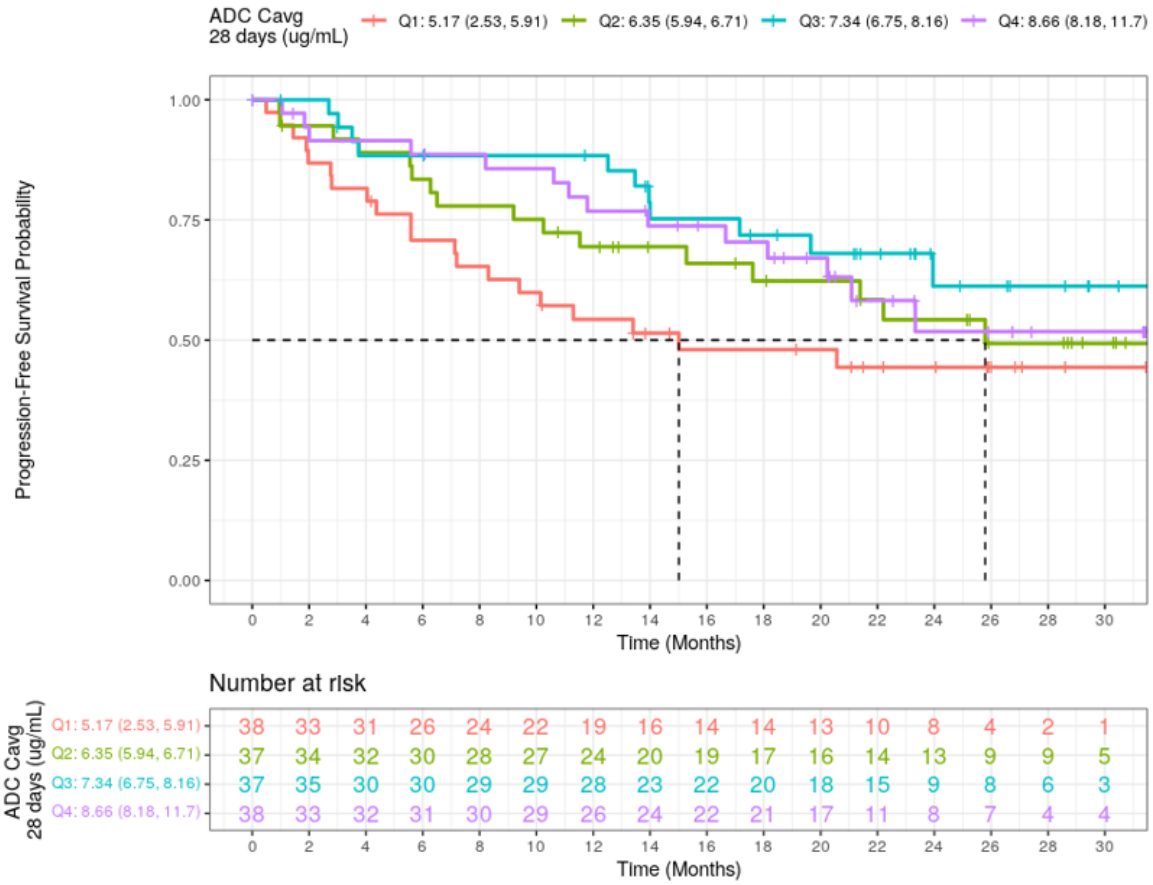
図 2.7.2.3-16　臨床効果の確率とサイクル 1 のベランタマブ　マホドチン（ADC）の Cavg との関係（DREAMM-8 試験）



Source: 5.3.3.5, CPMR (TMF-19354184), Figure 62

Note: The independent variable was divided into quartiles. The summary statistics for each quartile are reported in the footnote as median (minimum, maximum). Points and error bars represent the observed proportions and 95% CIs for each quartile (plotted at the median exposure within each quartile), respectively. The curves represent the prediction of the univariate logistic regression model, and the shaded region represents the 95% CI of the prediction. The displayed p-value is for the logistic regression slope.

図 2.7.2.3-17　サイクル 1 のベランタマブ　マホドチン（ADC）の Cavg 四分位数で層別化した PFS（DREAMM-8 試験）



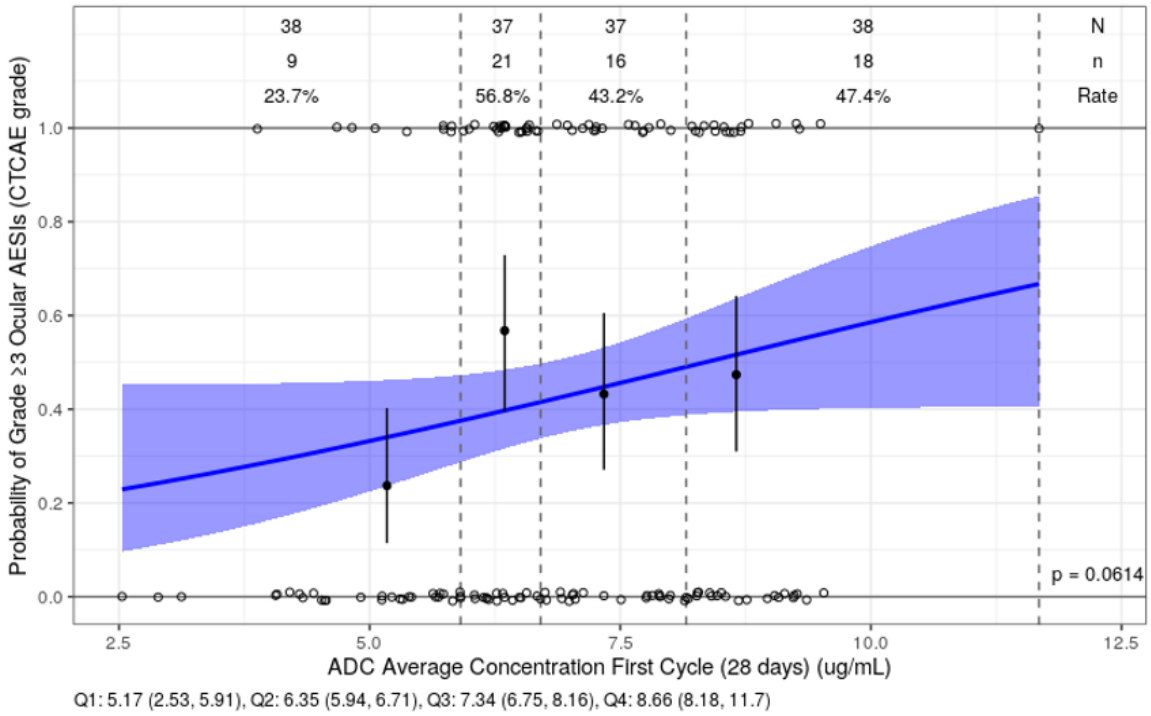
Source: 5.3.3.5, CPMR (TMF-19354184), Figure 2
Note: The summary statistics for each quartile are reported in the legend as median (minimum, maximum).

眼の AESI（CTCAE）、BCVA の変化及び角膜事象（KVA スケール）に関する曝露－安全性解析の結果の概要を、表 2.7.2.5-12 に示す。

曝露－安全性解析の結果、ADC の曝露量、cys-mcMMAF の曝露量、又はベースライン特性と、グレード 2 以上又はグレード 3 以上の眼の AESI（CTCAE）の発現の確率との間に関連性がないことが示された［図 2.7.2.3-18、5.3.3.5, CPMR（TMF-19354184）, Section 5.2.3 to Section 5.2.6］。グレード 2 以上の眼の AESI（CTCAE）の初回発現の早さは、ADC の曝露量の高さと関連していた。

良い方の眼のΔlogMar≧0.3 によって定義された BCVA 低下の確率と、ADC 又は cys-mcMMAF の曝露量は関連していなかった［5.3.3.5, CPMR（TMF-19354184）, Section 5.2.19］。

図 2.7.2.3-18　グレード 3 以上の眼の AESI（CTCAE）とサイクル 1 のベランタマブ　マホドチン（ADC）の Cavg との関係（DREAMM-8 試験）

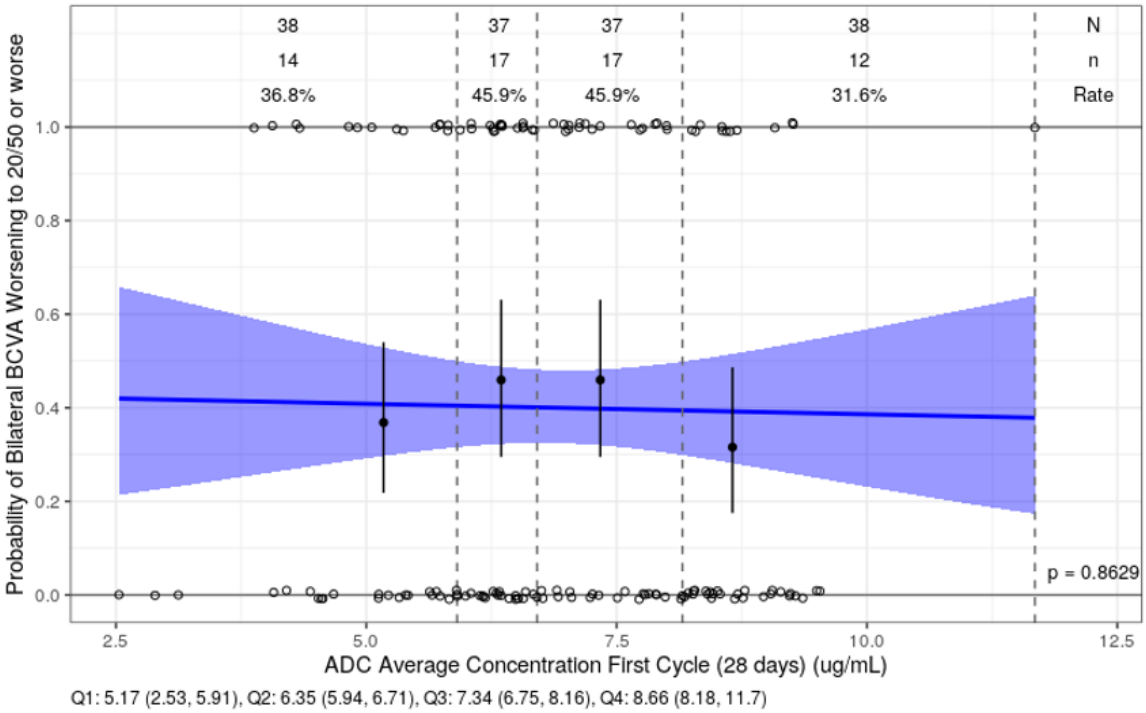


Source: 5.3.3.5, CPMR (TMF-19354184), Figure 20

Note: The independent variable was divided into quartiles. The summary statistics for each quartile are reported in the footnote as median (minimum, maximum). Black points and error bars represent the observed proportions and 95% CIs for each quartile (plotted at the median exposure within each quartile), respectively. The blue curve represents the prediction of the univariate logistic regression model, and the blue shaded region represents the 95% CI of the prediction. The displayed p-value is for the logistic regression slope.

Cys-mcMMAF の曝露量が低いほど、片眼の BCVA が 20/50 以下に低下する確率が高くなったが［5.3.3.5, CPMR（TMF-19354184）, Section 5.2.20］、ADC 及び cys-mcMMAF 曝露量と、両眼の BCVA が 20/50 以下に低下する確率との関連はなかった［図 2.7.2.3-19、5.3.3.5, CPMR（TMF-19354184）, Section 5.2.21］。

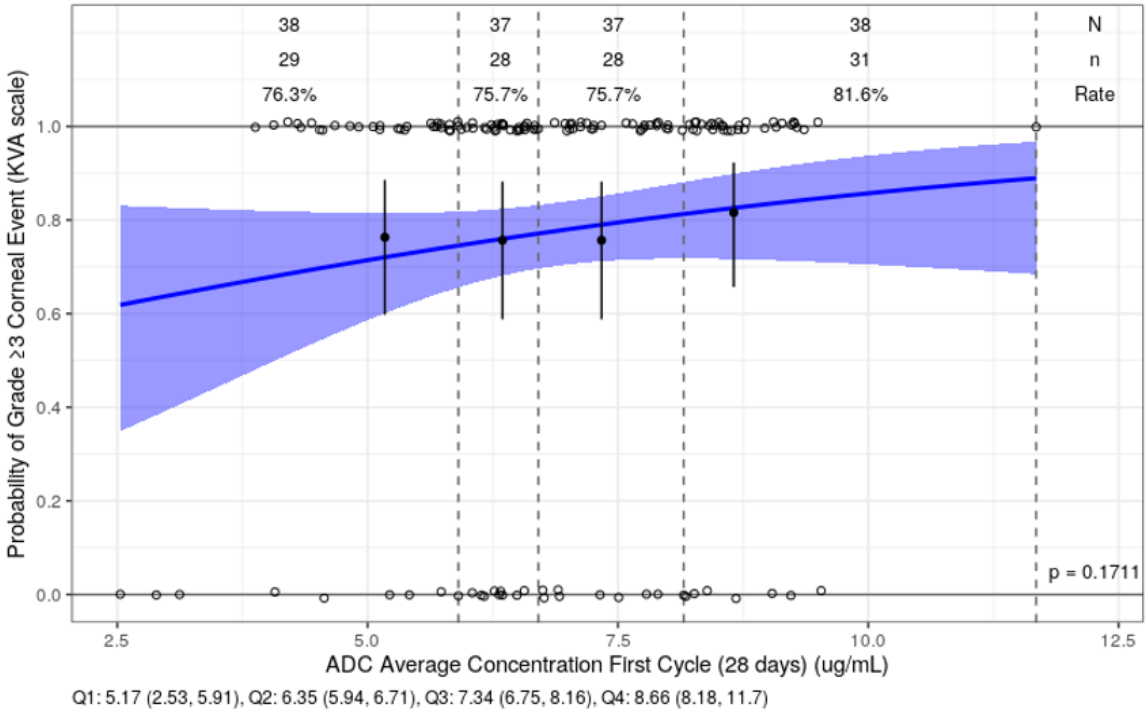
図 2.7.2.3-19　両眼の BCVA が 20/50 以下に低下する確率とサイクル 1 のベランタマブ マホドチン（ADC）の Cavg との関係（DREAMM-8 試験）



Source: 5.3.3.5, CPMR (TMF-19354184), Figure 47
Note: The independent variable was divided into quartiles. The summary statistics for each quartile are reported in the footnote as median (minimum, maximum). Black points and error bars represent the observed proportions and 95% CIs for each quartile (plotted at the median exposure within each quartile), respectively. The blue curve represents the prediction of the univariate logistic regression model, and the blue shaded region represents the 95% CI of the prediction. The displayed p-value is for the logistic regression slope.

グレード 3 以上の角膜事象（KVA スケール）の発現する確率及び発現までの期間は、ADC 又は cys-mcMMAF の曝露量と関連していなかった［図 2.7.2.3-20、5.3.3.5, CPMR（TMF-19354184）, Section 5.2.17, Section 5.2.18］。

図 2.7.2.3-20　グレード 3 以上の角膜事象（KVA スケール）とサイクル 1 のベランタマブ マホドチン（ADC）の Cavg との関係（DREAMM-8 試験）



Source: 5.3.3.5, CPMR (TMF-19354184), Figure 27
Note: The independent variable was divided into quartiles. The summary statistics for each quartile are reported in the footnote as median (minimum, maximum). Black points and error bars represent the observed proportions and 95% CIs for each quartile (plotted at the median exposure within each quartile), respectively. The blue curve represents the prediction of the univariate logistic regression model, and the blue shaded region represents the 95% CI of the prediction. The displayed p-value is for the logistic regression slope.

眼以外の AESI 及び用量変更に関する曝露－安全性解析結果の概要を、表 2.7.2.5-13 に示す。

グレード 3 以上の血小板減少症の発現する確率と曝露量との間に関連性は認められなかった。グレード 3 以上の血小板減少症の発現する確率は、ベースラインの血小板数と逆相関していた［5.3.3.5, CPMR（TMF-19354184）, Section 5.2.23］。

Cys-mcMMAF の曝露量が高いほど、用量変更を伴う TEAE の確率が低くなる傾向があった［5.3.3.5, CPMR（TMF-19354184）, Section 5.2.26］。ADC 又は cys-mcMMAF の曝露量及びベースライン特性と、致死的な SAE の発現する確率との間に関連性は認められなかった［5.3.3.5, CPMR（TMF-19354184）, Section 5.2.25］。

IRR の発現する確率については全体的な確率が低いこと（10%以下）、またグレード 3 又は 4 の TEAE の発現する確率については全体的な確率が高いこと（90%以上）から、E-R 解析は実施しなかった［5.3.3.5, CPMR（TMF-19354184）, Section 7.2］。

2.7.2.3.4.2.3. 単剤療法の曝露－反応解析析

DREAMM-3 試験の E-R 解析

方法

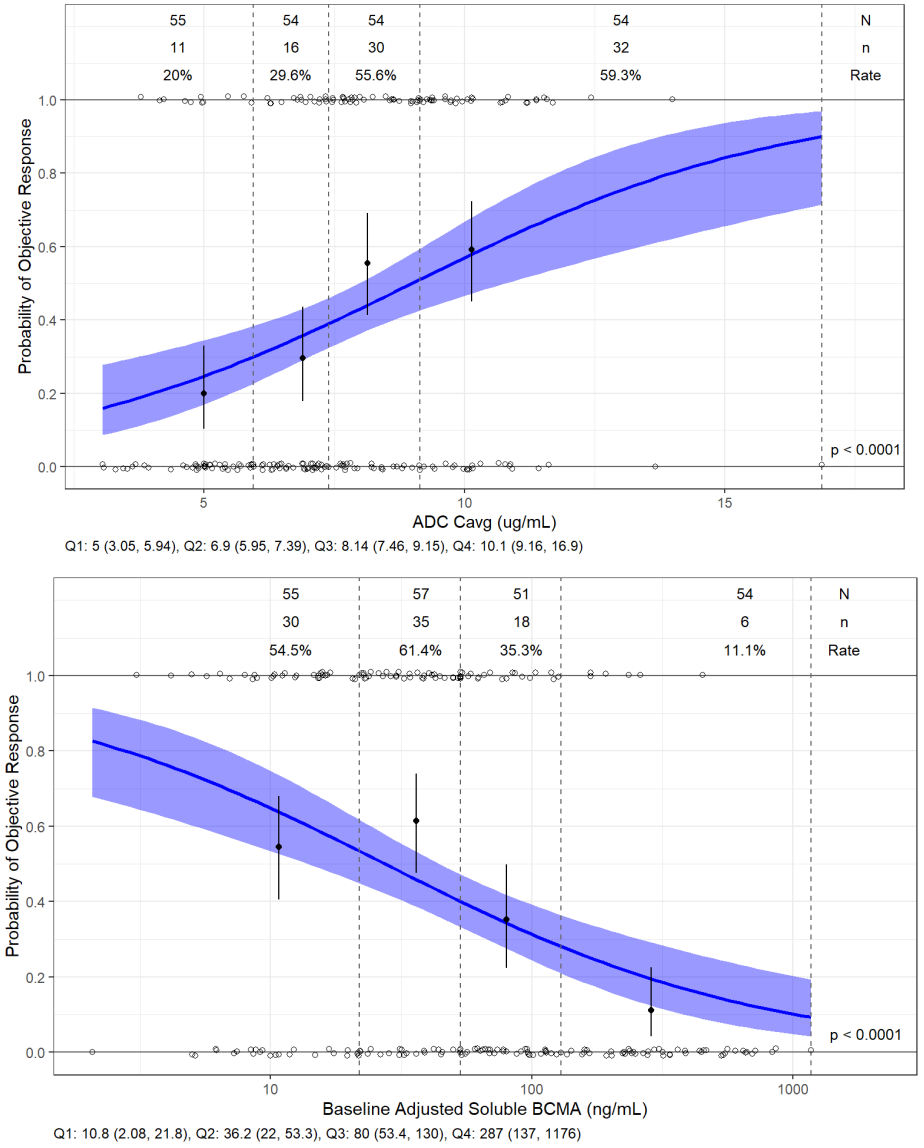
DREAMM-3 試験（217 例）の臨床データ、及びサイクル 1 の曝露量を用いて、有効性及び安全性評価項目に関する E-R 解析を実施した。本試験では、2 ライン以上の前治療歴を有する RRMM 患者にベランタマブ　マホドチンを 2.5 mg/kg Q3W で単剤投与した［5.3.3.5, CPMR Amendment 1（TMF-16325848）］。

ADC 及び cys-mcMMAF の曝露量を用いて、有効性評価項目（奏効の確率、PFS、TTR、TTBR 及び DoR）に関する曝露－有効性解析を実施した。ロジスティック回帰モデルを用いて有効性又は安全性評価項目の発現する確率を評価し、Cox 比例ハザードモデルを用いて事象発現までの期間を評価した。方法の詳細な説明は、5.3.3.5, CPMR Amendment 1（TMF-16325848）, Section 3 に示す。

結果及び結論

OR の確率は、ADC の Cavg と正の相関を示した一方、ベースラインの sBCMA とは逆相関した。ベースラインの sBCMA は、母集団 PK 解析において、ADC の CL 及び分布容積の重要な共変量として ADC の曝露量に影響する（図 2.7.2.3-21）。

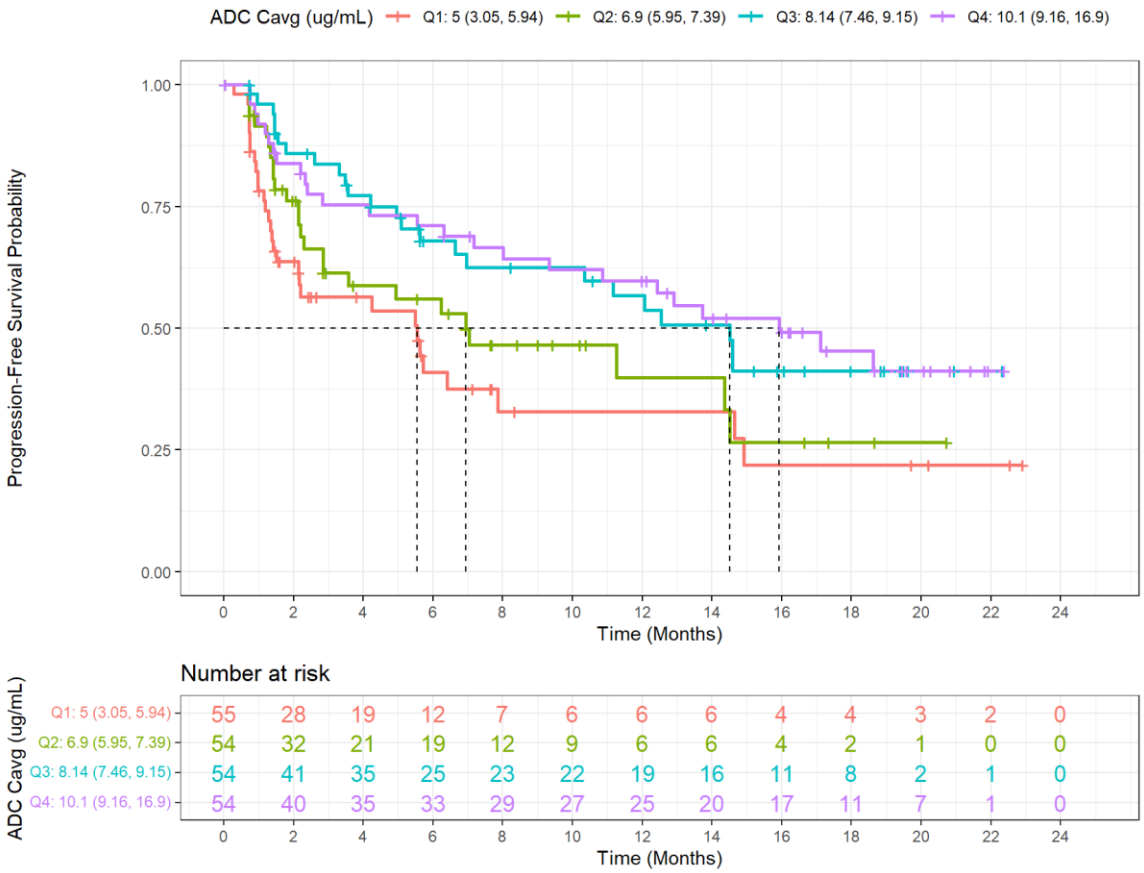
図 2.7.2.3-21　奏効の確率とサイクル 1 のベランタマブ　マホドチン（ADC）の Cavg（上段）又は補正ベースライン sBCMA 値（下段）との関係（DREAMM-3 試験）



Source: 5.3.3.5, CPMR Amendment 1 (TMF-16325848), Figure 36 and Figure 37
Note 1: The independent variable was divided into quartiles. The summary statistics for each quartile are reported in the footnote as median (minimum, maximum). Black points and error bars represent the observed proportions and 95% CIs for each quartile (plotted at the median exposure within each quartile), respectively. The blue curve represents the prediction of the univariate logistic regression model, and the blue shaded region represents the 95% CI of the prediction. Rate is the response rate in the quartile. The displayed p-value is for the logistic regression slope.
Note 2: N=number of participants in quartile; n=number of responders in quartile.

PFS は、ADC の曝露量の最も低い四分位数で最も短く（PFS 中央値：5.55 ヵ月）、最も高い四分位数で最も長くなり（PFS 中央値：15.93 ヵ月）、ADC の曝露量との関連性が認められた（図 2.7.2.3-22）。ただし、PFS の最終モデルには、ベースラインの sBCMA（ベースラインの sBCMA が高いほど PFS が悪化する）及び抗 CD38 抗体の前治療歴のみが含まれ、ADC の曝露量は含まれなかった。これは、ADC の曝露量とベースラインの sBCMA との間に強い相関が認められたためと考えられる。

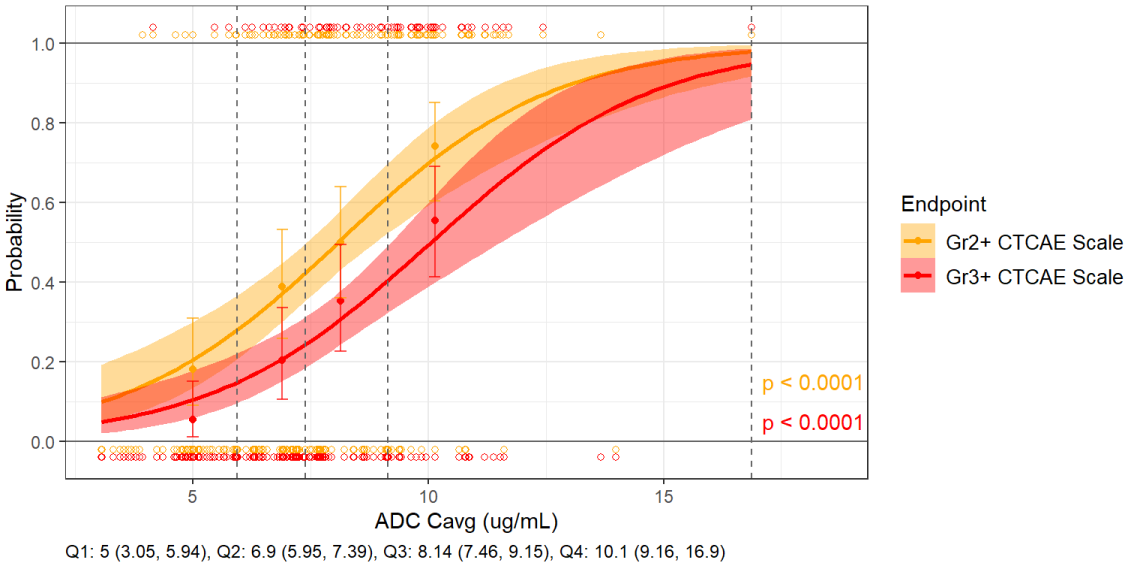
図 2.7.2.3-22　サイクル 1 のベランタマブ　マホドチン（ADC）の Cavg 四分位数で層別化した PFS（DREAMM-3 試験）



Source: 5.3.3.5, CPMR Amendment 1 (TMF-16325848), Figure 38
Note: Summary statistics for each quartile reported in the legend as median (minimum, maximum).

ADC の曝露量は、CTCAE スケールによるグレード 2 以上又はグレード 3 以上の角膜事象の発現する確率及び初回発現までの期間に対する重要な共変量であり、曝露量が高いほど、角膜事象の発現する確率が高く、初回の発現までの期間が短かった（図 2.7.2.3-23）。ベースラインの sBCMA 値が高いほど、グレード 2 以上の角膜事象（CTCAE）の発現する確率は低くなる傾向があった［5.3.3.5, CPMR Amendment 1（TMF 16325848）, Section 7］。

図 2.7.2.3-23　グレード 2 以上又はグレード 3 以上の角膜事象（CTCAE）の発現する確率とサイクル 1 のベランタマブ　マホドチン（ADC）の Cavg との関係（DREAMM-3 試験）



Source: 5.3.3.5, CPMR Amendment 1 (TMF-16325848), Figure 53
Note: The independent variable is divided into quartiles. The summary statistics for each quartile are reported in the footnote as median (minimum, maximum). Points and error bars represent the observed proportions and 95% CIs of the applicable endpoint for each quartile (plotted at the median exposure within each quartile), respectively. The curves represent the prediction of the univariate logistic regression model for each endpoint, and the corresponding shaded regions represent the 95% CI of the predictions. The displayed p-value is for the logistic regression slope.

ADC の曝露量の高さは、良い方の眼の BCVA の明確な低下の確率の上昇、及び両眼の BCVA が 20/50 以下に低下する確率の上昇とも関連していた。

ADC の曝露量は、KVA スケールによるグレード 2 以上又はグレード 3 以上の角膜事象の発現する確率及び初回発現までの期間に対する重要な共変量であり、曝露量が高いほど、角膜事象の発現する確率が高く、初回の発現は早かった［5.3.3.5, CPMR Amendment 1（TMF-16325848）, Section 5.2.2.1］。

評価した他のすべての安全性評価項目（例：片眼の BCVA の 20/50 以下への低下）と、曝露量又は共変量は関連していなかった［5.3.3.5, CPMR Amendment 1（TMF-16325848）, Section 7］。

また、ADC の曝露量と IRR の発現する確率との間に逆相関が認められ、グレード 3 以上の血小板減少症の発現する確率はベースラインの血小板数と逆相関することが示された。一方、cys-mcMMAF の曝露量は、検討した安全性評価項目のいずれとも関連していなかった［5.3.3.5, CPMR Amendment 1（TMF-16325848）, Section 7］。

2.7.2.3.4.3.　統合曝露－反応解析の要約

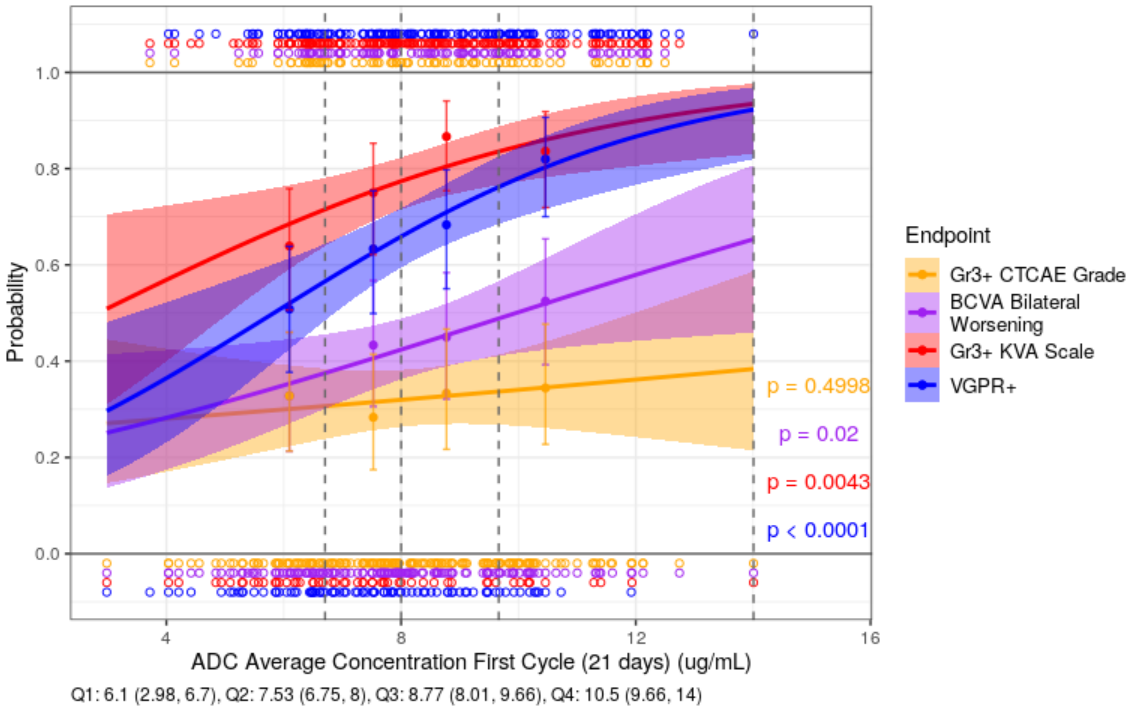
2.7.2.3.4.3.1.　BVd 併用療法の統合曝露－反応解析

視覚的な臨床的リスク・ベネフィット評価のため、統合 E-R 解析プロットを作成した。有効性に関する VGPR 以上の奏効の確率の E-R 曲線を、安全性に関するグレード 3 以上の眼の AESI（CTCAE）、両眼の BCVA の 20/50 以下への低下、及びグレード 3 以上の角膜事象

（KVA スケール）の発現する確率の E-R 曲線と重ね合わせた（図 2.7.2.3-24）。特に、眼の AESI（CTCAE）及び両眼の BCVA 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。また、KVA スケールに基づく角膜事象は、ベランタマブ　マホドチンの用量変更の指標として用いられた。

ADC の Cavg のほとんどの範囲において、VGPR 以上の奏効の確率は、グレード 3 以上の眼の AESI（CTCAE）の発現する確率及び両眼の BCVA が 20/50 以下に低下する確率よりも高かった。ADC の Cavg とグレード 3 以上の角膜事象（KVA スケール）の発現する確率との関係は、ADC の Cavg と VGPR 以上の奏効の確率との関係と比較して傾きが小さかった。したがって、ADC の Cavg の四分位数が低い場合、VGPR 以上の奏効の確率はグレード 3 以上の角膜事象（KVA スケール）の発現する確率よりも低かった一方、ADC の Cavg の最も高い四分位数においては、VGPR 以上の奏効の確率はグレード 3 以上の角膜事象（KVA スケール）の発現する確率と同程度であった。

図 2.7.2.3-24　VGPR 以上の奏効及び眼の安全性評価項目の確率とサイクル 1 のベランタマブ　マホドチン（ADC）の Cavg との関係（DREAMM-7 試験）



Source: 5.3.3.5, CPMR (TMF-18828106), Figure 65
Note: The independent variable was divided into quartiles. The summary statistics for each quartile are reported in the footnote as median (minimum, maximum). Black points and error bars represent the observed proportions and 95% CIs for each quartile (plotted at the median exposure within each quartile), respectively. The blue curve represents the prediction of the univariate logistic regression model, and the blue shaded region represents the 95% CI of the prediction. The displayed p-value is for the logistic regression slope. Bilateral worsening corresponds to 20/50 or worse.

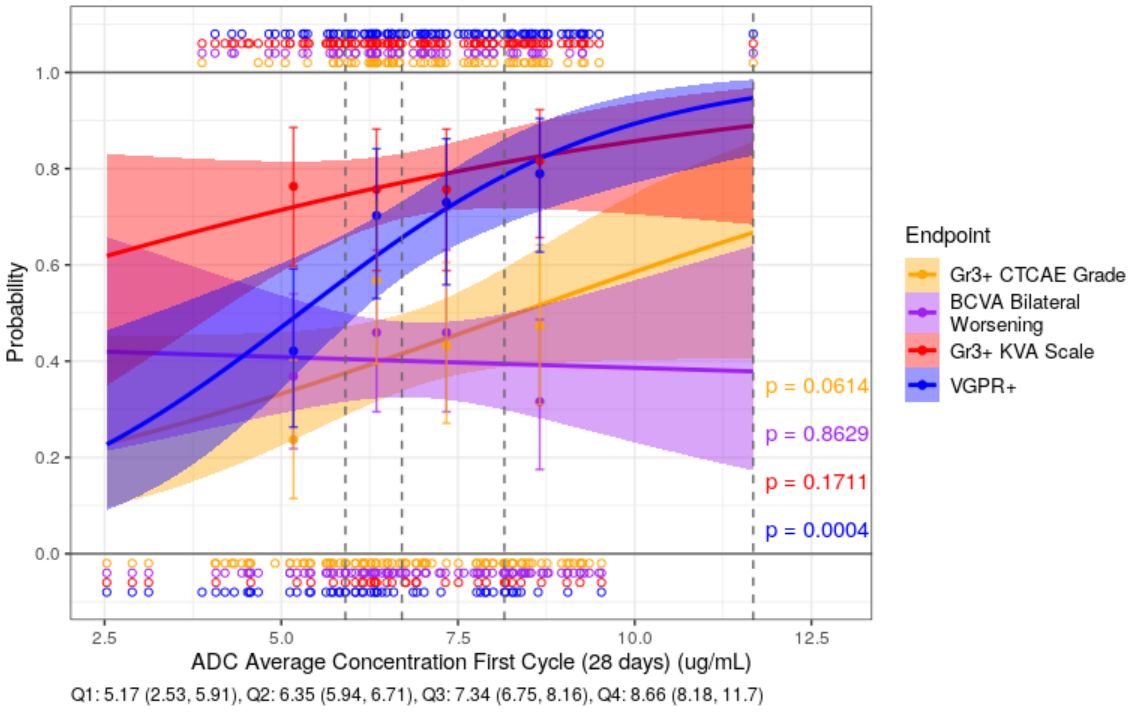
2.7.2.3.4.3.2.　BPd 併用療法の統合曝露－反応解析

視覚的な臨床的リスク・ベネフィット評価のため、統合 E-R 解析プロットを作成した。有効性に関する VGPR 以上の奏効の確率の E-R 曲線を、安全性に関するグレード 3 以上の眼

の AESI（CTCAE）、両眼の BCVA の 20/50 以下への低下、及びグレード 3 以上の角膜事象（KVA スケール）の発現する確率の E-R 曲線と重ね合わせた（図 2.7.2.3-25）。特に、眼の AESI（CTCAE）及び両眼の BCVA 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。また、KVA スケールに基づく角膜事象は、ベランタマブ　マホドチンの用量変更の指標として用いられた。

ADC の Cavg のほとんどの範囲において、VGPR 以上の奏効の確率は、グレード 3 以上の眼の AESI（CTCAE）の発現する確率及び両眼の BCVA が 20/50 以下に低下する確率よりも高かった。グレード 3 以上の角膜事象（KVA スケール）の発現する確率は、ADC の Cavg 四分位数を通して比較的平坦であった。したがって、ADC の Cavg の四分位数が低い場合、VGPR 以上の奏効の確率はグレード 3 以上の角膜事象（KVA スケール）の発現する確率よりも低かった一方、ADC の Cavg の四分位数が高い場合、VGPR 以上の奏効の確率はグレード 3 以上の角膜事象（KVA スケール）の発現する確率と同程度であった。

図 2.7.2.3-25　VGPR 以上の奏効及び眼の安全性評価項目の確率とサイクル 1 のベランタマブ　マホドチン（ADC）の Cavg との関係（DREAMM-8 試験）



Source: 5.3.3.5, CPMR (TMF-19354184), Figure 63
Note: The independent variable was divided into quartiles. The summary statistics for each quartile are reported in the footnote as median (minimum, maximum). Points and error bars represent the observed proportions and 95% CIs for each quartile (plotted at the median exposure within each quartile), respectively. The curves represent the prediction of the univariate logistic regression model, and the shaded regions represent the 95% CI of the prediction. The displayed p-value is for the logistic regression slope.

2.7.2.3.5.　用量設定の根拠

2.7.2.3.5.1.　BVd 投与レジメン

1 ライン以上の前治療歴を有する RRMM 患者に対する BVd 療法のベランタマブ　マホドチンの推奨用法・用量は、以下の通りである。

「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。」

この投与レジメンは、主要な第 III 相試験（DREAMM-7 試験）及びその他の臨床試験（DREAMM-1 試験、DREAMM-2 試験及び DREAMM-6 試験）から得られた良好な臨床リスク・ベネフィットプロファイル、PK、並びに有効性及び安全性評価項目に関する統合 E-R 解析に基づいて選択した。

2.7.2.3.5.1.1. 推奨臨床用量の選択

DREAMM-7 試験の推奨用法・用量は、DREAMM-1 試験、DREAMM-2 試験及び DREAMM-6 試験の有効性及び安全性プロファイルに基づいて設定した。また、DREAMM-6 試験の PK データより、BVd の併用投与はベランタマブ　マホドチン及びボルテゾミブの PK に影響を及ぼさないと考えられた。設定根拠の詳細については 2.7.3.1.4.3 に示す。

2.7.2.3.5.1.2. 臨床的リスク・ベネフィットプロファイルに基づく用量確認

DREAMM-7 試験は、独立評価委員会（IRC）によって評価された PFS の主要評価項目を達成した（5.3.5.1, DREAMM-7 CSR, Section 5.1）。ハザード比が 0.41（95% CI：0.31、0.53：p<0.00001）であったことから、現在の標準治療である DVd と比較して、BVd では統計的に有意で臨床的に意義のある PFS のベネフィットが示された。PFS の中央値は、DVd 群の 13.4 ヵ月（95% CI：11.1、17.5）に対して、BVd 群では 36.6 ヵ月（95% CI：28.4、未到達）と長かった。DoR の中央値は BVd 群で DVd 群と比較して長く（35.6 ヵ月対 17.8 ヵ月）、ORR 及び CRR は BVd 群で DVd 群と比較して高かった。CR 以上の奏効を達成した被験者において、BVd 群で臨床的に意義のある MRD 陰性率の増加が認められた。MRD 陰性率は、主要 PFS 解析の時点で、BVd 群の方が DVd 群より高かった（24.7%対 9.6%）。

BVd 併用療法の AE の発現率及び臨床検査パラメータの変化は、ベランタマブ　マホドチン及び併用療法の既知の安全性プロファイルと一致している（5.3.5.1, DREAMM-7 CSR, Section 6）。全体的に、BVd 併用療法の安全性プロファイルは管理可能である。ベランタマブ　マホドチンの重要な安全性所見である眼関連事象は、用量変更（投与延期及び減量）により管理可能であった。被験者の健康関連の生活の質は、治療開始時から治療中に至るまで維持された（5.3.5.1, DREAMM-7 CSR, Section 5.6）。全体的な健康関連の生活の質及び機能の特定領域（EORTC QLQ-C30）は経時的に安定していた。DREAMM-7 試験では、各被験者の忍容性に基づいて用量変更（2.7.3, 表 2.7.3.6-2）が行われた結果、用量強度や特に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、適宜減量又は延期を行うことで、角膜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リスク・ベネフィット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。

2.7.2.3.5.1.3. 統合曝露－反応解析による用量確認

ベランタマブ　マホドチンを 1.9～3.4 mg/kg の用量範囲及び異なる投与スケジュールで投与した DREAMM-7 試験及び DREAMM-6 試験 Arm B の BVd 療法の併合した臨床データ、及びサイクル 1 の曝露量を用いて、有効性及び安全性評価項目に関する E-R 解析を実施した（2.7.2.3.4.2.1）。以下に要約した E-R 解析の重要な所見は、ベランタマブ　マホドチンの用法・用量設定の妥当性を更に裏付けるものである。

曝露－有効性解析

様々な有効性の評価項目の確率に関して曝露－有効性解析を行った結果、OR 及び VGPR 以上の確率との正の E-R 関係が示唆され、ADC の曝露量が高いほど、OR 及び VGPR 以上の確率が高かった。TTR が ADC の曝露量と関連しており、曝露量が高いほど反応の発現が早いことが示唆された。PFS 及び DoR において、ADC の曝露量との E-R 関係がないことが示唆された。

曝露－安全性解析

曝露－安全性解析では、CTCAE に基づくグレード 2 以上及びグレード 3 以上の眼の AESI の発現する確率及び発現までの期間、並びに片眼又は両眼の BCVA が 20/50 以下に低下する確率に関して E-R 関係がないことが示唆された。また、ベランタマブ　マホドチン単剤療法の E-R 解析の結果と同様に、KVA スケールに基づく角膜事象に関しては、正の E-R 関係が示唆された。グレード 3 以上の血小板減少症の発現する確率に関しては、E-R 関係がないことが認められた。ベースラインの血小板数が低いほど、グレード 3 以上の血小板減少症の発現する確率は高かった。曝露量又はベースライン特性とグレード 3 又は 4 の TEAE の発現する確率との間に関連性は認められなかった。IRR、致死的な SAE、及び TEAE による用量変更の E-R 解析は、発現する確率が非常に低い又は非常に高いため実施しなかった。

投与スケジュールは、上記の E-R 解析で評価した有効性及び安全性評価項目のいずれについても、E-R 関係の有意な共変量とは見なされなかった。

全体的に、1.9～3.4 mg/kg の用量範囲及び異なる投与スケジュールで実施した統合 E-R 解析は、ベランタマブ　マホドチン 2.5 mg/kg を開始投与量とすることが、CTCAE による眼事象、片眼又は両眼の BCVA の 20/50 以下への低下、グレード 3 以上の血小板減少症の主要な安全性リスクの有意な増加なしに、より深くより速い臨床反応を促進する鍵であることを支持している。より高い ADC の曝露量において、KVA スケールによるグレード 3 以上の角膜事象の発現する確率が高く、発現が早いが、CTCAE によって評価された眼事象及び両眼の BCVA が 20/50 以下に低下することが、患者にとってより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と考えられる。概して、眼の AE は用量調節（投与延期／中断又は減量）により管理可能であり、被験者が治療を継続することができた（2.7.4.2.1.4.7）。

多変量モデルによる予測では、ベランタマブ　マホドチンの初回投与量 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、グレード 3 以上の眼の AESI（CTCAE）の発現する確率、及び両眼の BCVA が 20/50 以下に低下する確率は同様であることが示唆された［5.3.3.5, CPMR（TMF-18828106）, Section 7.3］。グレード 3 以上の角膜事象（KVA スケール）の発現する確率は高かったが、CTCAE によって評価された眼事象及び両眼の BCVA が 20/50 以下に低下する確率は同様であった。これは、ベランタマブ　マホドチンの初回投与量 2.5 mg/kg は、初回投与量 1.9 mg/kg と比較して、ベネフィットが比較的高く、追加のリスクはほとんどないことを示している。

結論として、1 ライン以上の前治療歴を有する RRMM 患者の治療において、BVd 併用療法でのベランタマブ　マホドチンの投与スケジュールは、全体的なデータ及びエビデンスによって裏付けられている。これらには、主要な第 III 相試験である DREAMM-7 試験に加えて、DREAMM-1 試験、DREAMM-2 試験及び DREAMM-6 試験からの、良好な臨床的リスク・ベネフィットプロファイル、PK、並びに有効性及び安全性評価項目に関する統合 E-R 解析が含まれる。

2.7.2.3.5.2. BPd 投与レジメン

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 患者に対する BPd 療法のベランタマブ　マホドチンの推奨用法・用量は、以下の通りである。

「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。」

この投与レジメンは、主要な第 III 相試験（DREAMM-8 試験）及びその他の臨床試験（DREAMM-1 試験及び DREAMM-2 試験）の良好な臨床的リスク・ベネフィットプロファイル、PK、並びに有効性及び安全性評価項目に関する統合 E-R 解析に基づいて選択した。

2.7.2.3.5.2.1. 推奨臨床用量の選択

DREAMM-8 試験の推奨用法・用量は、DREAMM-1 試験及び DREAMM-2 試験の有効性及び安全性プロファイルに基づいて設定した。また、BPd の併用投与は、併用薬それぞれの PK に影響を及ぼす可能性は低いと考えられた。設定根拠の詳細については 2.7.3.1.4.3 に示す。

2.7.2.3.5.2.2. 臨床的リスク・ベネフィットプロファイルに基づく用量確認

DREAMM-8 試験は、IRC によって評価された PFS の主要評価項目を達成した（5.3.5.1, DREAMM-8 CSR, Section 5.1）。ハザード比が 0.52（95% CI：0.37、0.73：p<0.001）であったことから、現在の標準治療である PVd と比較して、BPd では統計的に有意で臨床的に意

義のある PFS のベネフィットが示された。BPd 群では PFS 中央値に到達せず（95% CI：20.6、未到達）、PVd 群の PFS 中央値は 12.7 ヵ月（95% CI：9.1、18.5）であった。

主要な副次的有効性の結果から、BPd 群では DoR 中央値に到達していないことが示され、PVd 群では DoR 中央値は 17.5 ヵ月であった。CR 以上の奏効を達成した被験者において、主要 PFS 解析の時点で、MRD 陰性率（ITT 集団）は、BPd 群の方が PVd 群よりも高かった（23.9%対 4.8%）。

BPd 併用療法の AE の発現率及び臨床検査パラメータの変化は、各薬剤の既知の安全性プロファイルとおおむね一致している（5.3.5.1, DREAMM-8 CSR, Section 6）。概して、眼以外の AE、眼の AE 及び角膜事象は、用量変更（投与延期／中断及び減量）により管理可能であり、被験者が治療を継続することが可能であった。

DREAMM-8 試験では、各被験者の忍容性に基づいて用量変更（表 2.7.3.6-2）が行われた結果、用量強度や特に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-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、適宜減量又は延期を行うことで、角膜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。

2.7.2.3.5.2.3.　統合曝露－反応解析による用量確認

DREAMM-8 試験の BPd 療法の臨床データ及びサイクル 1 の曝露量を用いて、主要な臨床有効性及び安全性評価項目に関する E-R 解析を実施した（2.7.2.3.4.2.2）。以下に要約した E-R 解析の重要な所見は、ベランタマブ　マホドチンの用法・用量設定の妥当性を更に裏付けるものである。

曝露－有効性解析

様々な有効性の評価項目の確率に関して曝露－有効性解析を行った結果、CR 以上及び MRD 陰性の確率との正の E-R 関係が示唆され、ADC の曝露量が高いほど、CR 以上及び MRD 陰性の確率が高かった。VGPR 以上の確率に対する正の E-R 傾向も認められた。ADC の曝露量と OR の確率との間に関連性は認められず、また PFS、DoR 又は TTR との間にも関連性は認められなかった。

曝露－安全性解析

曝露－安全性解析では、ADC の曝露量と、CTCAE に基づくグレード 2 以上及びグレード 3 以上の眼の AESI の確率、並びに片眼又は両眼の BCVA が 20/50 以下に低下する確率との間に E-R 関係がないことが示唆された。ADC の曝露量が高いほど、初回のグレード 2 以上の眼の AESI（CTCAE）の発現が早かった。

ADC の曝露量とグレード 2 以上の角膜事象（KVA スケール）との正の E-R 関係が認められたが、グレード 3 以上の角膜事象（KVA スケール）ではそのような関係は認められなかった。グレード 3 以上の血小板減少症の発現する確率及び致死的な SAE の発現する確率との間に E-R 関係は認められなかった。ベースラインの血小板数の減少は、グレード 3 以上の血小板減少症の発現する確率の増加と関連していた。ADC 又は cys-mcMMAF の曝露量と、併用療法におけるいずれかの薬剤の投与中止又は減量の確率との間にも関連性は認められなかった一方、いずれかの薬剤の投与延期／中断の確率は、ADC 曝露量と関連していた。IRR 及びグレード 3 又は 4 の TEAE の発現する確率に関する E-R 解析は、発現する確率が非常に低い又は非常に高いため実施しなかった。

ADC の Cavg のほとんどの範囲において、VGPR 以上の奏効の確率は、グレード 3 以上の眼の AESI（CTCAE）の発現の確率及び両眼の BCVA が 20/50 以下に低下する確率よりも高かった。グレード 3 以上の角膜事象（KVA スケール）の発現する確率は、ADC の Cavg の四分位数を通して比較的平坦であった。したがって、ADC の Cavg の四分位数が低い場合、VGPR 以上の奏効の確率はグレード 3 以上の角膜事象（KVA スケール）の発現する確率よりも低かった一方、ADC の Cavg 四分位数が高い場合、VGPR 以上の奏効の確率はグレード 3 以上の角膜事象（KVA スケール）の発現する確率と同程度であった。眼の AESI（CTCAE）及び両眼の BCVA が 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と考えられる。KVA スケールに基づく角膜事象は、ベランタマブ マホドチンの用量変更の指標として用いられた。

多変量モデルによる予測では、ベランタマブ　マホドチンの初回投与量 2.5 mg/kg は、1.9 mg/kg と比較して、VGPR 以上及び CR 以上の奏効の確率は高くなる一方で、グレード 3 以上の眼の AESI（CTCAE）、両眼の BCVA が 20/50 以下に低下する確率、又はグレード 3 以上の角膜事象（KVA スケール）の発現する確率は同様であることが示唆された［5.3.3.5, CPMR（TMF-19354184）, Section 6.3］。これは、ベランタマブ　マホドチンの初回投与量 2.5 mg/kg は、初回投与量 1.9 mg/kg と比較して、ベネフィットが比較的高く、追加のリスクはほとんどないことを示している。概して、眼の有害事象は用量変更（投与延期／中断又は減量）により管理可能であり、被験者は投与を継続することが可能であった（2.7.4.2.1.4.7）。

結論として、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 患者の治療において、Pd との併用療法でベランタマブ　マホドチンをサイクル 1 で 2.5 mg/kg、サイクル 2 で 1.9 mg/kg Q4W の用量で静脈内投与する投与レジメンは、全体的なデータ及びエビデンスによって裏付けられている。これらには、主要な第 III 相試験である DREAMM-8 試験に加えて、DREAMM-1 試験及び DREAMM-2 試験からの良好な臨床的リスク・ベネフィットプロファイル、PK、並びに有効性及び安全性評価項目に関する統合 E-R 解析が含まれる。

2.7.2.3.6. 民族差

2.7.2.3.6.1. 日本人における薬物動態

PK における民族差を検討するため、単剤療法の DREAMM-3 試験、BVd 併用療法の DREAMM-7 試験、及び BPd 併用療法の DREAMM-8 試験において、日本人集団の PK を非日本人集団又は全体集団と比較した。

単剤療法の DREAMM-3 試験の、日本人集団及び非日本人集団における ADC、総 mAb 及び cys-mcMMAF の PK パラメータを、表 2.7.2.3-6、表 2.7.2.3-7 及び表 2.7.2.3-8 に示す。全体集団における PK パラメータは、2.7.2.2.1.4 を参照のこと。いずれの分析対象物についても、日本人集団及び非日本人集団において類似した PK パラメータが認められた。

表 2.7.2.3-6 サイクル 1 及び 3 におけるベランタマブ マホドチン（ADC）の日本人集団及び非日本人集団の PK パラメータ（DREAMM-3 試験）

	Japanese (N=12)		Non-Japanese (N=205)	
Parameter	**n**	**PK Values**	**n**	**PK Values**
Cycle 1				
AUC(0-τ) (µg·h/mL)	9	4590 (32.1)	57	4140 (40.9)
AUC(0-tlast) (µg·h/mL)	12	3660 (53.0)	86	3360 (52.0)
tlast (h)	12	504 (167-548)	95	503 (24.5-1270)
Cmax (µg/mL)	12	41.4 (19.9)	90	44.4 (37.3)
tmax (h)	12	1.50 (0.617-2.10)	90	1.64 (0.500-24.0)
Ctrough (µg/mL)	9	2.29 (60.9)	139	2.08 (81.6)
Cycle 3				
AUC(0-τ) (µg·h/mL)	3	5490 (63.1)	38	6260 (42.2)
Cmax (µg/mL)	3	46.5 (47.7)	54	52.1 (29.8)

Source: 2.7.6, DREAMM-3 JPN/NEA subgroup analysis Table 14.0040, Table 14.0041
Note 1: Data presented as GeoMean (%CVb), except tlast and tmax, presented as median, (minimum-maximum).
Note 2: τ was 504 h post-dose.

表 2.7.2.3-7 サイクル 1 及び 3 における総 mAb の日本人集団及び非日本人集団の PK パラメータ（DREAMM-3 試験）

	Japanese (N=12)		Non-Japanese (N=205)	
Parameter	**n**	**PK Values**	**n**	**PK Values**
Cycle 1				
AUC(0-τ) (µg·h/mL)	10	7430 (39.0)	68	6540 (50.1)
AUC(0-tlast) (µg·h/mL)	12	6160 (61.3)	87	5810 (57.9)
tlast (h)	12	506 (167-548)	95	504 (25.6-1270)
Cmax (µg/mL)	12	42.6 (27.0)	90	43.2 (33.0)
tmax (h)	12	1.88 (0.900-2.10)	90	1.50 (0.500-24.3)
Ctrough (µg/mL)	10	6.47 (83.2)	153	5.46 (86.5)
Cycle 3				
AUC(0-τ) (µg·h/mL)	3	10400 (64.2)	38	13200 (45.3)
Cmax (µg/mL)	3	56.6 (25.1)	53	57.4 (30.7)

Source: 2.7.6, DREAMM-3 JPN/NEA subgroup analysis Table 14.0050, Table 14.0051
Note 1: Data presented as GeoMean (%CVb), except tlast and tmax, presented as median, (minimum-maximum).
Note 2: τ was 504 h post-dose.

表 2.7.2.3-8　サイクル 1 及び 3 における cys-mcMMAF の日本人集団及び非日本人集団の PK パラメータ（DREAMM-3 試験）

Parameter	Japanese (N=12)		Non-Japanese (N=205)	
	n	PK Values	n	PK Values
Cycle 1				
AUC(0-168) (ng·h/mL)	9	73.2 (40.3)	67	109 (50.6)
AUC(0-tlast) (ng·h/mL)	12	76.6 (42.7)	91	98.1 (66.3)
tlast (h)	12	166 (48.2-188)	97	169 (1.75-552)
Cmax (ng/mL)	12	0.968 (76.3)	93	1.15 (64.2)
tmax (h)	12	23.8 (22.4-48.0)	93	23.7 (0.500-68.0)
Cycle 3				
AUC(0-168) (ng·h/mL)	3	65.9 (48.7)	39	83.9 (36.5)
Cmax (ng/mL)	3	0.676 (59.4)	46	0.811 (43.0)

Source: 2.7.6, DREAMM-3 JPN/NEA subgroup analysis Table 14.0060, Table 14.0061
Note: Data presented as GeoMean (%CVb), except tlast and tmax, presented as median, (minimum-maximum).

BVd 併用療法の DREAMM-7 試験における、日本人集団（メインコホートの 2 例、又は日本人拡大コホートの 10 例）の ADC 及び cys-mcMMAF の PK パラメータを、表 2.7.2.3-9 及び表 2.7.2.3-10 に示す。メインコホートの全体集団における PK パラメータは、2.7.2.2.3.2 を参照のこと。日本人集団における ADC の曝露量は、例数が少ないことを考慮すると、全体集団と同程度かわずかに高いことが示唆されたものの、臨床的に意義のある差ではないと考えられた。Cys-mcMMAF については、日本人集団及び非日本人集団において類似した PK パラメータが認められた。

表 2.7.2.3-9　サイクル 1 におけるベランタマブ　マホドチン（ADC）の日本人集団の PK パラメータ（DREAMM-7 試験）

Parameter	Main cohort (N=2)		Japan expansion cohort (N=10)	
	n	PK Values[a]	n	PK Values
AUC(0-τ) (µg·h/mL)	2	2734, 5436	10	5162 (22.4)
tlast (h)	2	505, 551	10	506 (504-508)
C-EOI (µg/mL)	2	35.9, 67.5	10	62.90 (24.6)
Cmax (µg/mL)	2	35.9, 67.5	10	66.60 (25.5)
tmax (h)	2	1.12, 1.17	10	1.08 (0.78-2.08)
Ctrough (µg/mL)	2	1.38, 3.01	10	2.52 (46.3)

Source: 5.3.5.1, DREAMM-7 CSR Errata, Listing 44, 5.3.5.1, DREAMM-7 Japan expansion cohort CSR, Table 39
Note 1: Data presented as GeoMean (%CVb), except tlast and tmax, presented as median, (minimum-maximum).
Note 2: τ was 504 h post-dose.
a. Individual values

表 2.7.2.3-10　サイクル 1 における cys-mcMMAF の日本人集団の PK パラメータ（DREAMM-7 試験）

Parameter	Main cohort (N=2)		Japan expansion cohort (N=10)	
	n	PK Values[a]	n	PK Values
AUC(0-168) (ng·h/mL)	2	61.7, 89.1	8	99.8 (45.8)

Parameter	Main cohort (N=2)		Japan expansion cohort (N=10)	
	n	PK Values[a]	n	PK Values
tlast (h)	2	165, 167	10	167 (70.5-507)
C-EOI (ng/mL)	2	0.21, 0.55	10	0.49 (52.0)
Cmax (ng/mL)	2	0.55, 0.91	9	1.06 (56.0)
tmax (h)	2	22.2, 23.9	9	22.9 (22.5-23.5)

Source: 5.3.5.1, DREAMM-7 CSR, Listing 46, 5.3.5.1, DREAMM-7 Japan expansion cohort CSR, Table 40
Note 1: Data presented as GeoMean (%CVb), except tlast and tmax, presented as median, (minimum-maximum).
Note 2: τ was 504 h post-dose.
a. Individual values

BPd 併用療法の DREAMM-8 試験における、全日本人集団（メインコホートの日本人及び日本人拡大コホートを合わせた日本人集団）の ADC 及び cys-mcMMAF の PK パラメータを、表 2.7.2.3-11 及び表 2.7.2.3-12 に示す。メインコホートの全体集団における PK パラメータは、2.7.2.2.3.3 を参照のこと。全日本人集団における ADC 及び cys-mcMMAF の曝露量は、例数が少ないことを考慮すると、全体集団と同程度かわずかに高いことが示唆されたものの、臨床的に意義のある差ではないと考えられた。

表 2.7.2.3-11　サイクル 1 におけるベランタマブ　マホドチン（ADC）の全日本人集団の PK パラメータ（DREAMM-8 試験）

Parameter	All Japan population (N=10)	
	n	PK Values
AUC(0-τ) (µg·h/mL)	6	5082 (52.9)
tlast (h)	10	670 (70.7-696)
C-EOI (µg/mL)	10	57.65 (31.5)
Cmax (µg/mL)	10	65.55 (28.1)
tmax (h)	10	1.89 (0.63-24.08)
Ctrough (µg/mL)	5	1.18 (115.2)

Source: 5.3.5.1, DREAMM-8 All Japan population CSR, Table 35
Note 1: Data presented as GeoMean (%CVb), except tlast and tmax, presented as median, (minimum-maximum).
Note 2: τ was 672 h post-dose.

表 2.7.2.3-12　サイクル 1 における cys-mcMMAF の全日本人集団の PK パラメータ（DREAMM-8 試験）

Parameter	All Japan population (N=10)	
	n	PK Values
AUC(0-168) (ng· h/mL)	5	100.7 (48.6)
tlast (h)	10	116 (48.3-188)
C-EOI (ng/mL)	10	0.36 (37.9)
Cmax (ng/mL)	10	1.15 (104.9)
tmax (h)	10	23.4 (22.1-24.8)

Source: 5.3.5.1, DREAMM-8 All Japan population CSR, Table 36
Note: Data presented as GeoMean (%CVb), except tlast and tmax, presented as median, (minimum-maximum).

以上より、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。

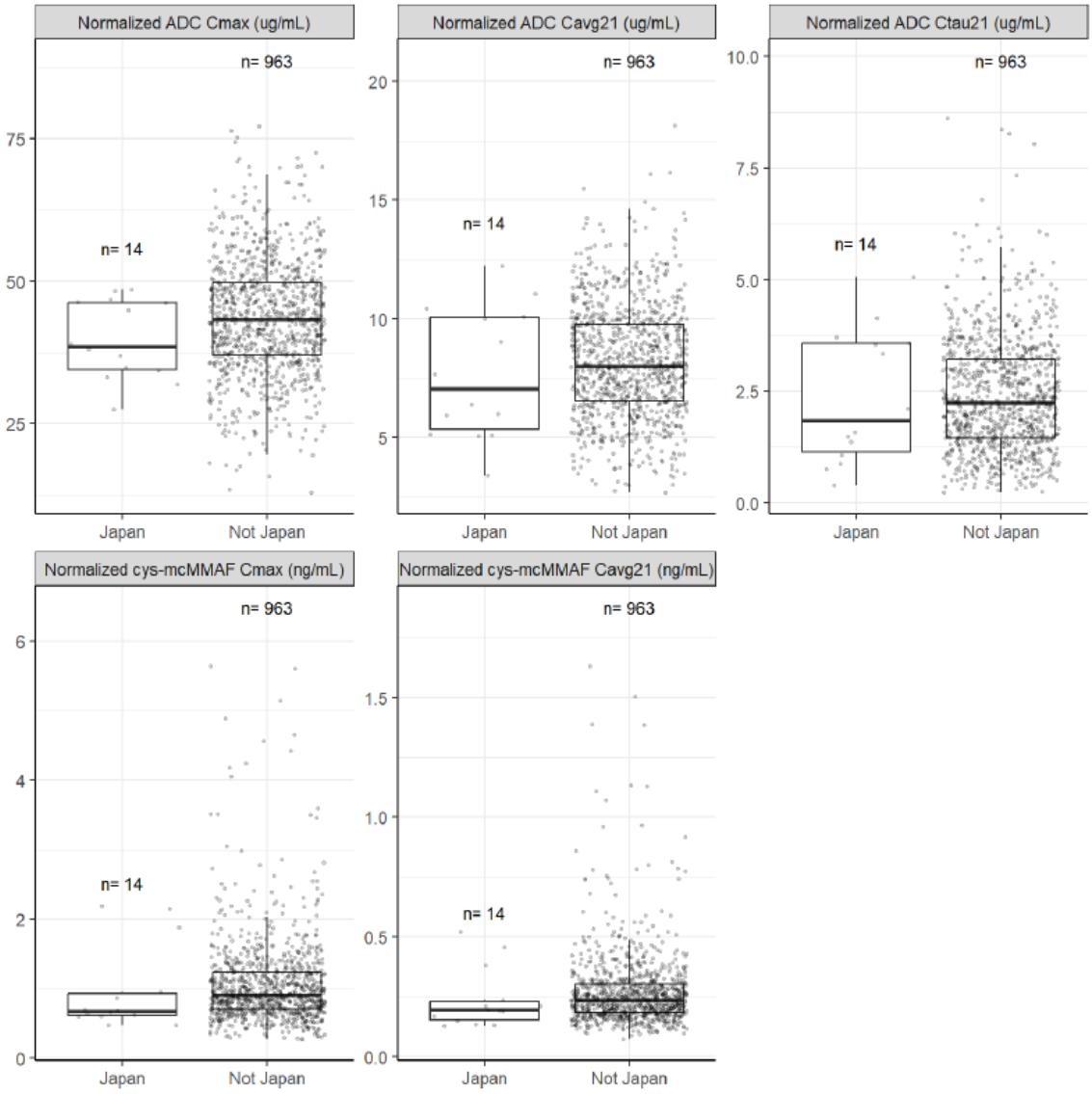
2.7.2.3.6.2. 母集団薬物動態解析

母集団 PK 最終モデルにおいて、共変量として疾患関連因子及び体重に加えて人種（白人、アジア人又は黒人／アフリカ系アメリカ人）の効果を含めたものの、人種は ADC 及び cys-mcMMAF の PK パラメータに臨床的に意義のある影響を及ぼさなかった（2.7.2.3.2.3）。また、体重による影響は、ベランタマブ　マホドチンの体重換算の用量により補正された。

用量 2.5 mg/kg における ADC 及び cys-mcMMAF の曝露量の事後推定値を、図 2.7.2.3-26 に示す。ADC 及び cys-mcMMAF の曝露量は、日本人集団で非日本人集団と比較してわずかに高い傾向が認められたものの、その範囲は大きく重複していた。

以上より、母集団 PK 解析に基づき、ADC 及び cys-mcMMAF の PK に臨床的に意義のある民族差は認められず、日本人集団と非日本人集団の PK は類似していることが裏付けられた。

図 2.7.2.3-26　サイクル 1 におけるベランタマブ　マホドチン（ADC）及び cys-mcMMAF の日本人集団及び非日本人集団における曝露量の事後推定値



Source: 5.3.3.5, CPMR (TMF-18671953), Figure 18
Note: Exposure measures were normalized to 2.5 mg/kg.

2.7.2.4.　特別な試験

2.7.2.4.1.　免疫原性

ベランタマブ　マホドチンの免疫原性を、スクリーニング、確認、力価及び中和アッセイからなる適切なリスクベースのアプローチを用いて、ベランタマブ　マホドチンに対する抗薬物抗体（ADA）反応が PK、安全性又は有効性に影響を及ぼすかを検討するために、臨床開発期間を通して評価した。詳細な説明は、Integrated summary of immunogenicity（ISI）（5.3.5.3）、及び個々の CSR（5.3）に示す。

全体として、投与後の抗ベランタマブ　マホドチン抗体（すなわち、投与に伴い発現したADA）の発現率は低く、すべての力価がアッセイの minimum required dilution（100 倍）の 2 倍以下であった。

DREAMM-1 試験では、ADA が陽性と確認された被験者はいなかった。DREAMM-2 試験では、205 例のうち、投与後に陽性反応が確認された 1 例が、治験薬投与下で発現した ADA を有すると判断された。更に、治験薬投与下で発現した ADA が認められた被験者は、中和抗体も陽性であったものの、PK、安全性又は有効性に対する臨床的な影響は認められなかった。DREAMM-3 試験では、195 例中 1 例で投与後に陽性反応が確認され、治験薬投与下で発現した一過性の ADA と判断され、中和抗体は陰性であった。

DREAMM-6 試験では、Arm B の 3.4 mg/kg Q3W SPLIT 群の 1 例が治験薬投与下で発現した ADA を有すると判断された。DREAMM-7 試験では、234 例中 13 例が治験薬投与下で発現した ADA を有すると判断された。DREAMM-8 試験では、144 例中 1 例が治験薬投与下で発現した ADA を有すると判断された。

これまでに、単剤療法試験（DREAMM-1 試験、DREAMM-2 試験、及び DREAMM-3 試験）における治験薬投与下で発現した ADA の発現率は低く（1%）、PK、安全性、又は有効性に影響を与えなかった。主要な併用療法試験（DREAMM-7 試験及び DREAMM-8 試験）及びその他の併用療法試験（DREAMM 6 試験）でも同様の傾向が認められ、全体的な ADA の発現率は 3%であり、PK、安全性、又は有効性に影響を与えなかった。この臨床におけるエビデンスは、ベランタマブ　マホドチンの免疫原性リスクは低いと分類する免疫原性リスク評価と一致する。

単剤療法の DREAMM-3 試験、併用療法の DREAMM-7 試験及び DREAMM-8 試験、並びに日本人第 I 相試験の DREAMM-11 試験において、ADA の発現が認められた日本人被験者はいなかった。

2.7.2.5. 付録

表 2.7.2.5-1　臨床試験の PK 成績の要約 - ベランタマブ　マホドチン（ADC）-

Protocol No. Location of Study Report Study Status	Study Objectives	Study Design	No. Participants; Gender; Mean Age (Range); Inclusion Criteria	Treatment Details	GeoMean Parameters (%CVb) (95% CI) [n]						
					Cmax (µg/mL)	tmax (h) Median (Range)	AUC(0-τ) (µg·h/mL)	AUC(0-inf) (µg·h/mL)	t1/2 (days)	CL (mL/h)	Vss (L)
Monotherapy											
BMA117159 DREAMM-1 5.3.3.2 Completed	**Primary:** MTD, safety **Secondary:** PK, ADA, ORR	Phase 1 Dose escalation and expansion O, UC, NR, DR, PRL	79 (73 RRMM, 6 NHL) 37 M / 36 F 60 y (39-79 y) Participants with RRMM previously treated with 3 prior classes of anti-myeloma drug	Part 1: 0.03 to 4.6 mg/kg Q3W, IV infusion, for up to 16 cycles, frozen liquid presentation, Cycle 1 PK							
				0.03 mg/kg (N=1)	0.43 [1]	2.08 [1]	ND	ND	ND	ND	ND
				0.06 mg/kg (N=1)	1.32 [1]	4.08 [1]	200.5 [1]	215.8 [1]	5.26 [1]	28.3 [1]	5.24 [1]
				0.12 mg/kg (N=4)	2.96 (18) (2.21, 3.96) [4]	1.19 (1.00-2.00) [4]	633.4 (35) (366.6, 1095) [4]	767.3 (50) (364.2, 1616) [4]	7.84 (37) (4.41, 13.9) [4]	10.5 (59) (4.4, 25.1) [4]	2.90 (29) (1.84, 4.56) [4]
				0.24 mg/kg (N=4)	4.55 (20) (3.30, 6.26) [4]	3.09 (2.00-8.78) [4]	729.4 (91) (211.5, 2516) [4]	632.3 (101) (78.6, 5088) [3]	4.91 (76) (0.92, 26.3) [3]	25.0 (89) (3.8, 166) [3]	4.29 (31) (2.01,9.16) [3]
				0.48 mg/kg (N=4)	11.9 (24) (6.59, 21.4) [3]	1.00 (1.00-4.00) [3]	2389 (51) (721.8, 7908) [3]	2992 (72) (599.4, 14930) [3]	8.27 (50) (2.54, 27.0) [3]	15.1 (75) (2.9, 79.6) [3]	4.39 (22) (2.56, 7.53) [3]
				0.96 mg/kg (N=3)	23.1 (23) (13.1, 40.6) [3]	2.05 (2.00-2.08) [3]	4448 (80) (781.7, 25313) [3]	9235 (47) (171.3, 497754) [2]	11.0 (47) (0.20, 598) [2]	8.5 (27) (0.8, 95.4) [2]	3.22 (22) (0.44, 23.5) [2]
				1.92 mg/kg (N=4)	43.8 (45) (15.0, 128) [3]	1.00 (0.50-24.00) [3]	9893 (52) (2946, 33223) [3]	18469 [1]	12.8 [1]	11.7 [1]	5.16 [1]
				2.5 mg/kg (N=8)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND

Protocol No. Location of Study Report Study Status	Study Objectives	Study Design	No. Participants; Gender; Mean Age (Range); Inclusion Criteria	Treatment Details	GeoMean Parameters (%CVb) (95% CI) [n]						
					Cmax (µg/mL)	tmax (h) Median (Range)	AUC(0-τ) (µg·h/mL)	AUC(0-inf) (µg·h/mL)	t1/2 (days)	CL (mL/h)	Vss (L)
				3.4 mg/kg (N=3)	68.1 (21) (40.8, 114) [3]	6.92 (2.02-8.78) [3]	23122 (7) (12803, 41757) [2]	ND	ND	ND	ND
				4.6 mg/kg (N=6)	117 (24) (91.4, 151) [6]	1.56 (0.95-2.07) [6]	9739 (39) (6573, 14430) [6]	8355 (25) (5622, 12417) [4]	4.32 (17) (3.29, 5.68) [4]	38.8 (38) (21.8, 69.2) [4]	5.22 (19) (3.84, 7.08) [4]
205678 DREAMM-2 5.3.5.2 Ongoing; final analysis complete	**Primary:** ORR **Secondary:** Other efficacy, safety, PK, ADA, PROs	Phase 2 efficacy and safety of 2 dose levels O, UC, R (dose level), NR (presentation), PRL	221 (Full) 196 frozen liquid, 25 lyophile 121 M / 100 F 66.5 y (34-89 y) Participants with RRMM with prior daratumumab and refractory to PI and immunomodulator	2.5 mg/kg and 3.4 mg/kg Q3W, IV infusion, until disease progression, frozen liquid presentation							
				Cycle 1 2.5 mg/kg (N=95)	42.5 (26) (38.7, 46.7) [32]	0.78 (0.42-2.50) [32]	4666 (46) (3966, 5490) [30]	5644 (40) (4838, 6584) [26]	6.85 (46) (5.80, 8.10) [29]	36.1 (42) (30.7, 42.4) [26]	8.03 (30) (7.14, 9.04) [26]
				Cycle 3 2.5 mg/kg (N=95)	42.4 (26) (38.5, 46.6) [29]	0.58 (0.47-2.03) [29]	6399 (32) (5649, 7249) [26]	7848 (43) (6442, 9561) [19]	8.07 (48) (6.71, 9.71) [26]	23.7 (43) (19.4, 28.9) [19]	6.56 (23) (5.88, 7.32) [19]
				Cycle 1 3.4 mg/kg (N=99)	52.0 (20) (47.6, 56.9) [21]	0.70 (0.43-2.15) [21]	5678 (40) (4740, 6803) [20]	6495 (54) (5045, 8362) [18]	6.91 (55) (5.39, 8.85) [19]	38.0 (51) (29.9, 48.4) [18]	8.33 (28) (7.26, 9.56) [18]
				Cycle 3 3.4 mg/kg (N=99)	45.5 (25) (41.3, 50.1) [28]	0.72 (0.42-2.90) [28]	6941 (34) (6032, 7987) [24]	9199 (45) (7562, 11192) [21]	8.93 (46) (7.39, 10.79) [23]	22.6 (36) (19.3, 26.5) [21]	6.94 (28) (6.12, 7.86) [21]
				3.4 mg/kg Q3W, IV infusion, until disease progression, lyophilized presentation							
				Cycle 1 3.4 mg/kg (N=24)	51.3 (18) (47.4, 55.6) [22]	0.75 (0.48-2.88) [22]	5945 (37) (5069, 6973) [22]	6962 (51) (5473, 8857) [18]	8.18 (41) (6.87, 9.73) [22]	37.1 (47) (29.7, 46.4) [18]	9.04 (26) (7.95, 10.28) [18]

Protocol No. Location of Study Report Study Status	Study Objectives	Study Design	No. Participants; Gender; Mean Age (Range); Inclusion Criteria	Treatment Details	GeoMean Parameters (%CVb) (95% CI) [n]						
					Cmax (µg/mL)	tmax (h) Median (Range)	AUC(0-τ) (µg·h/mL)	AUC(0-inf) (µg·h/mL)	t1/2 (days)	CL (mL/h)	Vss (L)
				Cycle 3 3.4 mg/kg (N=24)	48.1 (17) (42.9, 53.9) [11]	0.87 (0.50-2.02) [11]	7593 (34) (6063, 9509) [11]	9694 (50) (6745, 13932) [9]	11.64 (40) (8.98, 15.11) [11]	23.8 (41) (17.5, 32.3) [9]	8.54 (17) (7.48, 9.75) [9]
207495 DREAMM-3 5.3.5.1 Ongoing; primary analysis complete	**Primary:** PFS **Key Secondary:** OS **Secondary:** Other efficacy, safety, PK, ADA, PROs	Phase 3 efficacy and safety of single agent belantamab mafodotin vs. Pd O, AC, R, PRL	325 (enrolled) 218 belantamab mafodotin, 107 Pd 184 M / 141 F 66.4 y (38-90 y) Participants with RRMM with at least 2 prior lines of therapy, including 2 consecutive cycles of lenalidomide and a PI, (given separately or in combination)	2.5 mg/kg Q3W, IV infusion, until disease progression, lyophilized presentation							
				Cycle 1 2.5 mg/kg (N=217)	44.02 (35.60) (41.14, 47.11) [102]	1.6417 (0.500-24.000) [102]	4199.3 (39.73) (3822.1, 4613.6) [66]	ND	ND	ND	ND
				Cycle 3 2.5 mg/kg (N=217)	51.78 (30.43) (47.85, 56.04) [57]	0.9000 (0-66.500) [56]	6203.1 (43.02) (5446.5, 7064.7) [41]	ND	ND	ND	ND

Protocol No. Location of Study Report Study Status	**Study Objectives**	**Study Design**	**No. Participants; Gender; Mean Age (Range); Inclusion Criteria**	**Treatment Details**	**GeoMean Parameters (%CVb) (95% CI) [n]**						
					Cmax (µg/mL)	**tmax (h) Median (Range)**	**AUC(0-τ) (µg·h/mL)**	**AUC(0-inf) (µg·h/mL)**	**t1/2 (days)**	**CL (mL/h)**	**Vss (L)**
209626 DREAMM-12 5.3.3.3 Part 1: completed	**Primary:** PK **Secondary:** safety, tolerability **Exploratory:** PK, Urine recovery, ADA, ORR, CBR, DoR, TTR, TTP, Concentration in tear fluid, biomarkers	Phase 1 PK, safety, tolerability, immunogenicity, clinical activity MC, OL	**Part 1:** 23 (Group 1: 10; Group 2: 9; Other: 4) 15 M / 8 F 67.1 y (48-84 y) Participants with RRMM, who have normal to impaired renal function, undergone autologous SCT or considered transplant-ineligible, failed at least 2 prior lines of anti-myeloma treatments including lenalidomide or pomalidomide and PI	Part 1: 2.5 mg/kg Q3W, IV infusion, Cycle 1 PK for ADC						
				Cycle 1 2.5 mg/kg Group 1 Normal/mildly impaired renal function (N=8)	62.01 (38.4) (51.0, 75.4) [8]	1.508 (0.650-2.083) [8]	4379.2 (32.4) (3284, 5839) [4]	ND	ND	ND	ND
				Cycle 1 2.5 mg/kg Group 2 Severely impaired renal function (N=8)	47.62 (24.8) (39.2, 57.9) [8]	3.000 (0.667-7.400) [8]	3683.1 (32.6) (3005, 4514) [8]	ND	ND	ND	ND
				Part 1: 2.5 mg/kg Q3W, IV infusion, Cycle 3 PK for ADC							
				Cycle 3 2.5 mg/kg Group 1 Normal/mildly impaired renal function (N=8)	74.18 (15.9) (44.8, 122.7) [3]	4.000 (2.000-8.000) [3]	7245.1 (42.2) (4944, 10616) [2]	ND	ND	ND	ND
				Cycle 3 2.5 mg/kg Group 2 Severely impaired renal function (N=8)	42.17 (58.0) (28.5, 62.3) [5]	2.083 (0.700-4.017) [5]	3731.4 (17.8) (2848, 4889) [4]	ND	ND	ND	ND

Protocol No. Location of Study Report Study Status	Study Objectives	Study Design	No. Participants; Gender; Mean Age (Range); Inclusion Criteria	Treatment Details	GeoMean Parameters (%CVb) (95% CI) [n]						
					Cmax (µg/mL)	tmax (h) Median (Range)	AUC(0-τ) (µg·h/mL)	AUC(0-inf) (µg·h/mL)	t1/2 (days)	CL (mL/h)	Vss (L)
207504 DREAMM-11 5.3.3.2 Ongoing; primary analysis complete	**Primary:** safety, tolerability in Japanese participants with RRMM **Secondary:** PK, ADA, ORR, CBR **Exploratory:** PD markers, relationships of plasma conc. with PD	Phase 1 dose escalation, safety, tolerability, PK, PD, immunogenicity, clinical activity, OL	**Part 1:**8 (enrolled) 5 M / 3 F 65 y (54-74 y) Participants had to receive 2 prior lines of anti-myeloma therapies containing at least 1 proteasome inhibitor and at least 1 immunomodulator.	Part 1: 2.5 mg/kg Q3W, IV infusion, Cycle 1&3 PK for ADC							
				Cycle 1 2.5 mg/kg (N=4)	36.35 (19.1) (26.89, 49.14) [4]	2.600 (1.58-3.68) [4]	3694.6 (26.3) (2447.1, 5578.1) [4]	4177.9 (28.5) (2679.0, 6515.7) [4]	7.488 (8.96) (6.495, 8.633) [4]	35.0 (37.4) (19.7, 62.3) [4]	7.48 (29.1) (4.75. 11.8) [4]
				Cycle 3 2.5 mg/kg (N=4)	26.9, 20.1[a] [2]	ND	ND	ND	ND	ND	ND
				Part 1: 3.4 mg/kg Q3W, IV infusion, Cycle 1&3 PK for ADC							
				Cycle 1 3.4 mg/kg (N=4)	41.25 (12.8) (33.67, 50.52) [4]	1.635 (0.67-1.68) [4]	3807.9 (41.8) (1405.1, 10319) [3]	4243.2 (48.8) (1346.5, 13371) [3]	7.318 (27.6) (3.730, 14.358) [3]	45.3 (37.3) (18.5, 111) [3]	8.22 (36.1) (3.45, 19.6) [3]
				Cycle 3 3.4 mg/kg (N=4)	32.2[a] [1]	ND	ND	ND	ND	ND	ND

Protocol No. Location of Study Report Study Status	Study Objectives	Study Design	No. Participants; Gender; Mean Age (Range); Inclusion Criteria	Treatment Details	GeoMean Parameters (%CVb) (95% CI) [n]						
					Cmax (µg/mL)	tmax (h) Median (Range)	AUC(0-τ) (µg·h/mL)	AUC(0-inf) (µg·h/mL)	t1/2 (days)	CL (mL/h)	Vss (L)
Combination Therapy											
207503 DREAMM-7 5.3.5.1 Ongoing; primary analysis complete	**Primary:** PFS **Key secondary:** OS, DoR, MRD **Other secondary:** CRR, ORR, CBR, TTR, TTP, PFS2, safety, PK, ADA, PROs	Phase 3 safety and efficacy of belantamab mafodotin in combination with Vd (Arm A; BVd) compared with daratumumab in combination with Vd (Arm B; DVd) OL, R, MC	494 (enrolled) 243 Arm A, 251 Arm B 272 M / 222 F 64.0 y (32-89 y) Patients with RRMM who have been previously treated with at least 1 prior line of anti-myeloma treatment (no more than 50% of participants with 2 or more prior lines of treatment)	2.5 mg/kg Q3W (+Vd on Cycles 1-8), IV infusion, until disease progression, lyophilized presentation						
				Cycle 1 2.5 mg/kg (N=242)	46.77 (35.6) (43.14, 50.70) [73]	1.43 (0.08-2.77) [73]	3968 (32.6) (3644, 4321) [56]	ND	ND	ND	ND

Protocol No. Location of Study Report Study Status	Study Objectives	Study Design	No. Participants; Gender; Mean Age (Range); Inclusion Criteria	Treatment Details	GeoMean Parameters (%CVb) (95% CI) [n]						
					Cmax (µg/mL)	tmax (h) Median (Range)	AUC(0-τ) (µg·h/mL)	AUC(0-inf) (µg·h/mL)	t1/2 (days)	CL (mL/h)	Vss (L)
207499 DREAMM-8 5.3.5.1 Ongoing; primary analysis complete	**Primary:** PFS **Key secondary:** MRD, DoR, OS **Other secondary:** CRR, ORR, VGPR, TTBR, TTR, TTP, PFS2, safety, PK, ADA, PROs	Phase 3 safety and efficacy of belantamab mafodotin in combination with Pd compared with bortezomib in combination with Pd OL, R, AC, MC	302 enrolled 155 Arm A/147 Arm B 181 M/121 F 66.1 (34-86) Participants with RRMM, treated with at least 1 prior line of therapy, including lenalidomide, and who have documented disease progression during or following their most recent line of therapy	2.5/1.9 mg/kg Q4W (+Pd), IV infusion, until disease progression, lyophilized presentation							
				Cycle 1 2.5 mg/kg (N=150)	47.49 (39.6) (42.92, 52.56) [57]	1.75 (0.50-163.22) [57]	4958 (25.8) (4556, 5395) [37]	ND	ND	ND	ND
207497 DREAMM-6 5.3.5.2 Ongoing; final analysis complete	**Primary:** **Dose Escalation:** DLTs, AEs Dose **Escalation and Expansion:** SAEs/AEs **Dose Expansion:** ORR **Secondary:**	Phase 1/2 safety and efficacy of belantamab mafodotin in combination with Rd (Arm A) or with Vd (Arm B)	152 (enrolled dose escalation and dose expansion) 45 Arm A 35 M / 10 F 66.3 y (36-80 y) 107 Arm B 69 M / 38 F 64.8 y (32-83 y) Patients with RRMM who have been previously treated with at least 1 prior	Arm B (1.9 mg/kg STRETCH Q6W [+Vd], IV infusion, frozen liquid presentation, Cycle 1 PK)							
				Cycle 1 1.9 mg/kg STRETCH (N=12)	52.24 (31.9) (42.87, 63.65) [12]	1.90 (0.63-22.50) [12]	6129.71[b] (23.83) (4932.21, 7617.96) [7]	ND	ND	ND	ND
				Arm B (1.9 mg/kg SINGLE Q3W [+Vd], IV infusion, frozen liquid presentation, Cycle 1 PK)							
				Cycle 1 1.9 mg/kg SINGLE (N=12)	49.50 (21.4) (43.28, 56.61) [12]	1.13 (0.55-2.62) [12]	4451.74[b] (23.33) (3775.77, 5248.73) [10]	ND	ND	ND	ND

Protocol No. Location of Study Report Study Status	Study Objectives	Study Design	No. Participants; Gender; Mean Age (Range); Inclusion Criteria	Treatment Details	GeoMean Parameters (%CVb) (95% CI) [n]						
					Cmax (µg/mL)	tmax (h) Median (Range)	AUC(0-τ) (µg·h/mL)	AUC(0-inf) (µg·h/mL)	t1/2 (days)	CL (mL/h)	Vss (L)
	belantamab mafodotin PK, lenalidomide PK, bortezomib PK, ADAs, PROs, safety		line of anti-myeloma treatment	Arm B (2.5 mg/kg S/D STRETCH Q6W [+Vd], IV infusion, frozen liquid presentation, Cycle 1 PK)							
				Cycle 1 2.5 mg/kg S/D STRETCH (N=12)	61.16 (36.7) (48.78, 76.67) [12]	2.03 (0.63-25.95) [12]	6073.99[b] (37.06) (3432.27, 10748.95) [4]	ND	ND	ND	ND
				Arm B (2.5 mg/kg STRETCH Q6W [+Vd], IV infusion, frozen liquid presentation, Cycle 1 PK)							
				Cycle 1 2.5 mg/kg STRETCH (N=12)	51.29 (26.0) (43.59, 60.35) [12]	1.18 (0.62-2.57) [12]	5395.98[b] (20.49) (4473.22, 6509.09) [7]	ND	ND	ND	ND
				Arm B (2.5 mg/kg Q3W, SPLIT between D1 and D8 [+Vd], IV infusion, frozen liquid presentation, Cycle 1 PK)							
				Cycle 1 2.5 mg/kg SPLIT (N=13)	21.34 (34.7) (17.41, 26.15) [13]	1.23 (0.50-2.22) [13]	4341.73[b] (22.36) (3539.62, 5325.61) [7]	ND	ND	ND	ND
				Arm B (2.5 mg/kg SINGLE Q3W [+Vd], IV infusion, frozen liquid presentation, Cycle 1 PK)							
				Cycle 1 2.5 mg/kg SINGLE (N=18)	46.95 (23.2) (41.89, 52.62) [18]	1.31 (0.45-2.70) [18]	5013.84[b] (31.91) (4219.72, 5957.41) [15]	ND	ND	ND	ND
				Arm B (3.4 mg/kg Q3W, SPLIT between D1 and D8 [+Vd], IV infusion, frozen liquid presentation, Cycle 1 PK)							
				Cycle 1 3.4 mg/kg SPLIT (N=12)	27.79 (37.3) (21.81, 35.41) [11]	0.58 (0.50-2.20) [11]	5702.03[b] (26.30) (4593.48, 7078.11) [8]	ND	ND	ND	ND

Protocol No. Location of Study Report Study Status	Study Objectives	Study Design	No. Participants; Gender; Mean Age (Range); Inclusion Criteria	Treatment Details	GeoMean Parameters (%CVb) (95% CI) [n]						
					Cmax (µg/mL)	tmax (h) Median (Range)	AUC(0-τ) (µg·h/mL)	AUC(0-inf) (µg·h/mL)	t1/2 (days)	CL (mL/h)	Vss (L)
				Arm B (3.4 mg/kg SINGLE Q3W [+Vd], IV infusion, frozen liquid presentation, Cycle 1 PK)							
				Cycle 1 3.4 mg/kg SINGLE (N=16)	64.00 (38.6) (52.47, 78.06) [16]	2.00 (0.52-3.83) [16]	6230.16[b] (35.02) (4957.58, 7829.40) [11]	ND	ND	ND	ND
207504 DREAMM-11 5.3.3.2 Ongoing; primary analysis complete	**Primary:** safety, tolerability in Japanese participants with RRMM **Secondary:** PK, ADA, ORR, CBR **Exploratory:** PD markers, relationships of plasma conc. with PD	Phase 1 dose escalation, safety, tolerability, PK, PD, immunogenicity, OL, clinical activity of belantamab mafodotin given in combination with Vd on a Q3W (Part 2 Arm A) or with Pd on a Q4W (Part 2 Arm B).	**Part 2 Arm A:** 3 (enrolled) 2 M / 1 F 70 y (67-76 y) **Part 2 Arm B:** 4 (enrolled) 3 M / 1 F 62 y (44-76 y) Participants had received at least 1 prior line of antimyeloma therapies.	Part 2 Arm A: 2.5 mg/kg q3w, IV infusion + Vd Cycle 1 PK for ADC							
				Cycle 1 2.5 mg/kg (N=3)	47.62 (25.1) (25.79, 87.93) [3]	0.780 (0.72-1.85) [3]	5077.3 (13.1) (3671.9, 7020.7) [3]	5442.8, 7066.6[a] [2]	9.542 (15.5) (6.501, 14.004) [3]	23.92, 25.47[a] [2]	6.58, 7.03[a] [2]
				Part 2 Arm B: 2.5 mg/kg q4w, IV infusion + Pd Cycle 1 PK for ADC							
				Cycle 1 2.5 mg/kg (N=4)	61.70 (26.5) (40.75, 93.40) [4]	1.865 (0.82-2.20) [4]	5489.7 (25.4) (3688.5, 8170.4) [4]	6178.4 (30.8) (2928.2, 13037) [3]	6.136 (59.7) (2.549, 14.772) [4]	20.90 (7.2) (17.48, 24.99) [3]	4.54 (22.0) (2.64. 7.79) [3]

Note 1: Data presented as geometric mean (%CVb), except tmax, presented as arithmetic median, (minimum-maximum).
Note 2: Cycle 3 PK parameters were summarized by planned dose; belantamab mafodotin dose hold or dose reductions were not taken into account for these summaries.
a. Individual values.
b. τ was 504 h postdose for Q3W and Q6W dosing in DREAMM-6.

表 2.7.2.5-2 臨床試験の PK 成績の要約 - 総 mAb -

Protocol No. Location of Study Report Study Status	Study Objectives	Study Design	No. of Participants; Gender; Mean Age (Range); Inclusion Criteria	Treatment Details	GeoMean Parameters (%CVb) (95% CI) [n]						
					Cmax (µg/mL)	tmax (h) Median (Range)	AUC(0-τ) (µg·h/mL)	AUC(0-inf) (µg·h/mL)	t1/2 (days)	CL (mL/h)	Vss (L)
BMA117159 DREAMM-1 5.3.3.2 Completed	**Primary:** MTD, safety **Secondary:** PK, ADA, ORR	Phase 1 Dose escalation and expansion O, UC, NR, DR, PRL	79 (73 RRMM, 6 NHL) 37 M / 36 F 60 y (39-79 y) Patients with RRMM previously treated with 3 prior classes of anti-myeloma drugs	Part 1: 0.03 to 4.6 mg/kg Q3W, IV infusion, for up to 16 cycles, frozen liquid presentation, Cycle 1 PK							
				0.03 mg/kg (N=1)	0.48 [1]	9.05 [1]	ND	ND	ND	ND	ND
				0.06 mg/kg (N=1)	1.44 [1]	2.07 [1]	160.3 [1]	172.9 [1]	3.59 [1]	35.3 [1]	4.39 [1]
				0.12 mg/kg (N=4)	3.05 (16) (2.38, 3.90) [4]	1.60 (1.17-8.88) [4]	550.3 (34) (243.2, 1245) [3]	675.5 (45) (232.6, 1962) [3]	8.14 (26) (4.29, 15.4) [3]	12.2 (62) (2.9, 50.4) [3]	3.43 (38) (1.38, 8.56) [3]
				0.24 mg/kg (N=4)	4.67 (19) (3.48, 6.26) [4]	2.00 (1.03-2.07) [4]	582.6 (77) (196.0, 1732) [4]	678.9 (100) (180.3, 2556) [4]	5.76 (73) (2.04, 16.3) [4]	25.0 (79) (8.3, 75.4) [4]	4.97 (20) (3.65, 6.77) [4]
				0.48 mg/kg (N=4)	12.0 (25) (6.45, 22.2) [3]	1.00 (1.00-4.00) [3]	1729 (41) (647.8, 4614) [3]	2032 (52) (607.5, 6795) [3]	7.04 (30) (3.39, 14.6) [3]	22.2 (53) (6.4, 77.3) [3]	5.46 (23) (3.13, 9.56) [3]
				0.96 mg/kg (N=3)	21.1 (12) (15.6, 28.5) [3]	4.08 (2.05-9.05) [3]	3285 (54) (944.1, 11429) [3]	2949 (57) (24.4, 355585) [2]	5.83 (13) (1.82, 18.7) [2]	24.3 (63) (0.1, 4520) [2]	4.83 (50) (0.07, 329) [2]
				1.92 mg/kg (N=4)	45.2 (29) (22.3, 91.8) [3]	1.00 (0.50-2.00) [3]	9028 (4) (6351, 12833) [2]	11372 [1]	8.37 [1]	19.0 [1]	5.52 [1]
				2.5 mg/kg (N=8)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND

Protocol No. Location of Study Report Study Status	Study Objectives	Study Design	No. of Participants; Gender; Mean Age (Range); Inclusion Criteria	Treatment Details	GeoMean Parameters (%CVb) (95% CI) [n]						
					Cmax (µg/mL)	tmax (h) Median (Range)	AUC(0-τ) (µg·h/mL)	AUC(0-inf) (µg·h/mL)	t1/2 (days)	CL (mL/h)	Vss (L)
				3.4 mg/kg (N=3)	76.3 (18) (49.2, 118) [3]	1.05 (0.97-2.27) [3]	12973 (39) (5118, 32883) [3]	9559 [1]	6.43 [1]	21.7 [1]	4.83 [1]
				4.6 mg/kg (N=6)	96.5 (18) (80.4, 116) [6]	2.00 (1.00-2.07) [6]	12945 (39) (8073, 20757) [5]	16222 (71) (5858, 44922) [4]	7.60 (57) (3.29, 17.6) [4]	21.6 (61) (8.8, 53.0) [4]	5.54 (26) (3.67, 8.36) [4]
205678 DREAMM-2 5.3.5.2 Ongoing; final analysis complete	**Primary:** ORR **Secondary:** Other efficacy, safety, PK, ADA, PROs	Phase 2 efficacy and safety of 2 dose levels O, UC, R (dose level), NR (presentation), PRL	221 (Full) 196 frozen liquid, 25 lyophile 121 M / 100 F 66.5 y (34-89 y) Participants with RRMM with prior daratumumab and refractory to PI and immunomodulator	2.5 mg/kg and 3.4 mg/kg Q3W, IV infusion, until disease progression, frozen liquid presentation							
				Cycle 1 2.5 mg/kg (N=95)	48.9 (30) (43.9, 54.6) [30]	1.75 (0.42-2.50) [30]	7305 (42) (6269, 8512) [29]	10268 (66) (7460, 14133) [16]	10.1 (49) (8.44, 12.0) [29]	21.2 (59) (15.8, 28.4) [16]	7.54 (37) (6.25, 9.11) [16]
				Cycle 3 2.5 mg/kg (N=95)	49.3 (33) (43.7, 55.7) [29]	0.83 (0.47-46.05) [29]	11243 (35) (9721, 13003) [23]	20526 (45) (15091, 27918) [10]	14.7 (53) (11.9, 18.2) [23]	8.81 (44) (6.52, 11.9) [10]	5.05 (17) (4.49, 5.68) [10]
				Cycle 1 3.4 mg/kg (N=99)	61.1 (27) (53.8, 69.4) [19]	1.87 (0.50-24.50) [19]	9566 (42) (7823, 11698) [18]	10209 (65) (6679, 15606) [10]	10.5 (70) (7.54, 14.5) [17]	25.3 (64) (16.7, 38.4) [10]	6.77 (29) (5.54, 8.29) [10]
				Cycle 3 3.4 mg/kg (N=99)	55.6 (26) (50.3, 61.5) [28]	1.15 (0.42-2.90) [28]	11646 (38) (9972, 13600) [24]	18637 (69) (12228, 28405) [11]	15.5 (50) (12.7, 19.0) [23]	10.8 (67) (7.17, 16.3) [11]	5.59 (30) (4.59, 6.82) [11]
				3.4 mg/kg Q3W, IV infusion, until disease progression, lyophilized presentation							
				Cycle 1 3.4 mg/kg (N=24)	60.1 (18) (55.2, 65.4) [20]	0.65 (0.48-2.17) [20]	9029 (40) (7493, 10881) [19]	10170 (75) (6085, 16998) [9]	12.5 (61) (9.53, 16.4) [19]	26.0 (59) (17.1, 39.5) [9]	7.80 (23) (6.55, 9.29) [9]

Protocol No. Location of Study Report Study Status	Study Objectives	Study Design	No. of Participants; Gender; Mean Age (Range); Inclusion Criteria	Treatment Details	GeoMean Parameters (%CVb) (95% CI) [n]						
					Cmax (µg/mL)	tmax (h) Median (Range)	AUC(0-τ) (µg·h/mL)	AUC(0-inf) (µg·h/mL)	t1/2 (days)	CL (mL/h)	Vss (L)
				Cycle 3 3.4 mg/kg (N=24)	65.1 (17) (58.0, 73.1) [11]	1.75 (0.50-2.02) [11]	15311 (44) (11552, 20294) [11]	22782 (161) (1372, 378280) [3]	23.2 (92) (13.7, 39.3) [11]	11.8 (124) (1.07, 129) [3]	6.31 (9) (5.00, 7.96) [3]
207495 DREAMM-3 5.3.5.1 Ongoing; primary analysis complete	**Primary:** PFS **Key Secondary:** OS **Secondary:** Other efficacy, safety, PK, ADA, PROs	Phase 3 efficacy and safety of single agent belantamab mafodotin vs. Pd O, AC, R, PRL	325 (enrolled) 218 belantamab mafodotin, 107 Pd 184 M / 141 F 66.4 y (38-90 y) Participants with RRMM with at least 2 prior lines of therapy, including 2 consecutive cycles of lenalidomide and a PI, (given separately or in combination)	2.5 mg/kg Q3W, IV infusion, until disease progression, lyophilized presentation							
				Cycle 1 2.5 mg/kg (N=217)	43.11 (32.24) (40.53, 45.86) [102]	1.7667 (0.500-24.250) [102]	6648.0 (48.74) (5990.8, 7377.2) [78]	ND	ND	ND	ND
				Cycle 3 2.5 mg/kg (N=217)	57.31 (30.17) (52.96, 62.02) [56]	0.9167 (0.000-24.117) [55]	12998.8 (46.26) (11312.0, 14937.1) [41]	ND	ND	ND	ND

Protocol No. Location of Study Report Study Status	Study Objectives	Study Design	No. of Participants; Gender; Mean Age (Range); Inclusion Criteria	Treatment Details	GeoMean Parameters (%CVb) (95% CI) [n]						
					Cmax (µg/mL)	tmax (h) Median (Range)	AUC(0-τ) (µg·h/mL)	AUC(0-inf) (µg·h/mL)	t1/2 (days)	CL (mL/h)	Vss (L)
207504 DREAMM-11 5.3.3.2 Ongoing; primary analysis complete	**Primary:** safety, tolerability in Japanese participants with RRMM **Secondary:** PK, ADA, ORR, CBR **Exploratory:** PD markers, relationships of plasma conc. with PD	Phase 1 dose escalation, safety, tolerability, PK, PD, immunoge-nicity, clinical activity, OL	**Part 1:**8 (enrolled) 5 M / 3 F 65 y (54-74 y) Participants had to receive 2 prior lines of anti-myeloma therapies containing at least 1 proteasome inhibitor and at least 1 immunomodulator.	Part 1: 2.5 mg/kg Q3W, IV infusion, Cycle 1&3 PK							
				Cycle 1 2.5 mg/kg (N=4)	39.51 (17.0) (30.20, 51.68) [4]	2.695 (1.62-8.53) [4]	6358.4 (33.1) (3807.5, 10618) [4]	6939.1 (31.1) (3259.8, 14772) [3]	9.027 (23.4) (5.084, 16.028) [3]	22.02 (34.8) (9.506, 51.00) [3]	6.39 (18.8) (4.02. 10.2) [3]
				Cycle 3 2.5 mg/kg (N=4)	31.3, 40.4[a] [2]	ND	ND	ND	ND	ND	ND
				Part 1: 3.4 mg/kg Q3W, IV infusion, Cycle 1&3 PK							
				Cycle 1 3.4 mg/kg (N=4)	48.89 (14.1) (39.13, 61.09) [4]	1.675 (0.63-3.65) [4]	7143.7 (45.6) (2426.9, 21028) [3]	6247.4, 7378.0[a] [2]	7.46, 11.56[a] [2]	21.69, 30.97[a] [2]	4.56, 9.89[a] [2]
				Cycle 3 3.4 mg/kg (N=4)	46.10[a] [1]	ND	ND	ND	ND	ND	ND

Note: Data presented as geometric mean (%CVb), except tmax, presented as arithmetic median, (minimum-maximum).
a. Individual values.

表 2.7.2.5-3　臨床試験の PK 成績の要約 - Cys-mcMMAF -

Protocol No. Location of Study Report Study Status	Study Objectives	Study Design	No. of Participants; Gender; Mean Age (Range); Inclusion Criteria	Treatment Details	GeoMean Parameters (%CVb) (95% CI) [n]				
					Cmax (ng/mL[a])	tmax (h) Median (Range)	AUC(0-168) (ng·h/mL)	AUC(0-tlast) (ng·h/mL)	tlast (h[b]) Median (Range)
BMA117159 DREAMM-1 5.3.3.2 Completed	**Primary:** MTD, safety **Secondary:** PK, ADA, ORR	Phase 1 Dose escalation and expansion O, UC, NR, DR, PRL	79 (73 RRMM, 6 NHL) 37 M / 36 F 60 y (39-79 y) Patients with RRMM previously treated with 3 prior classes of anti-myeloma drugs	Part 1: 0.03 to 4.6 mg/kg Q3W, IV infusion, for up to 16 cycles, frozen liquid presentation, Cycle 1 PK					
				0.03 mg/kg (N=1)	ND	ND	ND	ND	ND
				0.06 mg/kg (N=1)	ND	ND	ND	ND	ND
				0.12 mg/kg (N=4)	ND	ND	ND	ND	ND
				0.24 mg/kg (N=4)	75.9[a] (19) (47.7, 121) [3]	23.73 (9.00-24.63) [3]	ND	1.34 (26) (0.71, 2.51) [3]	1.03[b] (0.99-1.03) [3]
				0.48 mg/kg (N=4)	181[a] (15) (124, 263) [3]	24.73 (24.00-25.83) [3]	ND	3.35 (19) (2.08, 5.41) [3]	1.03[b] (1.00-1.08) [3]
				0.96 mg/kg (N=3)	334[a] (38) (135, 828) [3]	9.05 (8.78-22.83) [3]	ND	9.23 (181) (0.46, 185) [3]	1.00[b] (0.95-7.02) [3]
				1.92 mg/kg (N=4)	715[a] (19) (450, 1136) [3]	8.75 (7.75-24.00) [3]	ND	50.5 (17) (33.3, 76.5) [3]	9.96[b] (6.94-12.95) [3]
				2.5 mg/kg (N=8)	ND	ND	ND	ND	ND
				3.4 mg/kg (N=3)	813[a] (35) (351, 1884) [3]	23.70 (23.17-24.97) [3]	ND	76.5 (26) (41.0, 143) [3]	6.93[b] (6.90-6.96) [3]

Protocol No. Location of Study Report Study Status	Study Objectives	Study Design	No. of Participants; Gender; Mean Age (Range); Inclusion Criteria	Treatment Details	GeoMean Parameters (%CVb) (95% CI) [n]				
					Cmax (ng/mL[a])	tmax (h) Median (Range)	AUC(0-168) (ng·h/mL)	AUC(0-tlast) (ng·h/mL)	tlast (h[b]) Median (Range)
				4.6 mg/kg (N=6)	1719[a] (87) (783, 3772) [6]	24.04 (7.83-25.00) [6]	ND	121 (94) (52.6, 280) [6]	7.63[b] (1.00-12.98) [6]
205678 DREAMM-2 5.3.5.2 Ongoing; final analysis complete	**Primary:** ORR **Secondary:** Other efficacy, safety, PK, ADA, PROs	Phase 2 efficacy and safety of 2 dose levels O, UC, R (dose level), NR (presentation), PRL	221 (Full) 196 frozen liquid, 25 lyophile 121 M / 100 F 66.5 y (34-89 y) Patients with RRMM with prior daratumumab and refractory to PI and immunomodulator	2.5 mg/kg and 3.4 mg/kg q3w, IV infusion, until disease progression, frozen liquid presentation					
				Cycle 1 2.5 mg/kg (N=95)	903[a] (64) (716, 1138) [27]	22.83 (1.92-65.63) [27]	84.3 (59) (61.5, 115.5) [14]	79.3 (61) (63.5, 99.0) [27]	7.78[b] (2.78-12.89) [27]
				Cycle 3 2.5 mg/kg (N=95)	660[a] (52) (541, 805) [26]	23.24 (0.58-46.08) [26]	66.2 (40) (54.3, 80.7) [17]	70.8 (47) (59.2, 84.8) [26]	7.89[b] (1.87-13.79) [26]
				Cycle 1 3.4 mg/kg (N=99)	1148[a] (65) (871, 1514) [20]	23.84 (17.38-72.65) [20]	109.4 (55) (79.0, 151.4) [12]	113.6 (58) (88.2, 146.3) [20]	7.90[b] (2.64-20.96) [20]
				Cycle 3 3.4 mg/kg (N=99)	749[a] (66) (595, 942) [29]	22.57 (0.55-70.98) [29]	76.2 (59) (56.3, 103.0) [15]	74.0 (73) (57.7, 94.9) [29]	6.94[b] (1.84-22.86) [29]
				3.4 mg/kg Q3W, IV infusion, until disease progression, lyophilized presentation					
				Cycle 1 3.4 mg/kg (N=24)	1017[a] (61) (774, 1336) [19]	24.08 (0.97-69.47) [19]	81.6 (58) (49.6, 134.4) [7]	100.4 (52) (79.3, 127.0) [19]	6.93[b] (2.91-10.89) [19]
				Cycle 3 3.4 mg/kg (N=24)	656[a] (48) (484, 889) [11]	22.78 (0.50-71.93) [11]	64.0 (12) (55.3, 74.0) [5]	69.8 (37) (55.0, 88.6) [11]	6.96[b] (6.18-7.09) [11]

Protocol No. Location of Study Report Study Status	Study Objectives	Study Design	No. of Participants; Gender; Mean Age (Range); Inclusion Criteria	Treatment Details	GeoMean Parameters (%CVb) (95% CI) [n]				
					Cmax (ng/mL[a])	tmax (h) Median (Range)	AUC(0-168) (ng·h/mL)	AUC(0-tlast) (ng·h/mL)	tlast (h[b]) Median (Range)
207495 DREAMM-3 5.3.5.1 Ongoing; primary analysis complete	**Primary:** PFS **Key Secondary:** OS **Secondary:** Other efficacy, safety, PK, ADA, PROs	Phase 3 efficacy and safety of single agent belantamab mafodotin vs. Pd O, AC, R, PRL	325 (enrolled) 218 belantamab mafodotin, 107 Pd 184 M / 141 F 66.4 y (38-90 y) Patients with RRMM with at least 2 prior lines of therapy, including 2 consecutive cycles of lenalidomide and a PI, (given separately or in combination)	2.5 mg/kg Q3W, IV infusion, until disease progression, lyophilized presentation					
				Cycle 1 2.5 mg/kg (N=217)	1.1309 (65.50) (1.0074, 1.2696) [105]	23.6667 (0.500-67.950) [105]	104.35 (51.35) (93.43, 116.54) [76]	95.27 (64.27) (84.93, 106.88) [103]	167.5333 (1.750-551.583) [109]
				Cycle 3 2.5 mg/kg (N=217)	0.8018 (43.50) (0.7114, 0.9036) [49]	23.0833 (0.650-48.033) [49]	82.50 (37.28) (73.73, 92.32) [42]	87.53 (47.03) (76.76, 99.80) [47]	167.9583 (0-505.250) [55]
209626 DREAMM-12 5.3.3.3 Part 1: completed	**Primary:** PK **Secondary:** safety, tolerability **Exploratory:** PK, Urine recovery, ADA, ORR, CBR, DoR, TTR, TTP, Concentration in tear fluid, biomarker	Phase 1 PK, safety, tolerability, immunogenicity, clinical activity MC, OL	**Part 1:** 23 (Group 1: 10; Group 2: 9; Other: 4) 15 M / 8 F 67.1 y (48-84 y) Participants with RRMM, who have normal to impaired renal function, undergone autologous SCT or considered transplant-ineligible, failed at least 2 prior lines of anti-myeloma treatments including lenalidomide or pomalidomide and PI	Part 1: 2.5 mg/kg Q3W, IV infusion, Cycle 1 PK					
				Group 1 Normal/mildly impaired renal function (N=8)	1.63 (64.0) (1.174, 2.259) [8]	16.017 (0.917-92.600) [8]	134.7 (99.8) (84.5, 214.5) [6]	127.3 (81.3) ND [8]	190.6 (163.0-359.5) [8]
				Group 2 Severely impaired renal function (N=8)	0.71 (48.2) (0.512, 0.985) [8]	23.400 (7.400-30.700) [8]	75.2 (48.2) (50.2, 112.5) [8]	77.1 (53.1) ND [8]	167.7 (166.6-334.3) [8]
				Part 1: 2.5 mg/kg Q3W, IV infusion, Cycle 3 PK					
				Group 1 Normal/mildly impaired renal function (N=8)	0.74 (19.2) (0.340, 1606) [3]	8.000 (0.583-22.167) [3]	61.2 (6.0) (43.8, 85.5) [3]	72.8 (21.8) ND [3]	334.8 (144.0-358.3) [3]
				Group 2 Severely impaired renal function (N=8)	0.50 (100.6) (0.274, 0.913) [5]	23.967 (0.600-72.583) [5]	79.6 (39.3) (57.0, 111.1) [3]	40.8 (178.7) ND [5]	167.4 (45.7-335.4) [5]

Protocol No. Location of Study Report Study Status	**Study Objectives**	**Study Design**	**No. of Participants; Gender; Mean Age (Range); Inclusion Criteria**	**Treatment Details**	**GeoMean Parameters (%CVb) (95% CI) [n]**				
					Cmax (ng/mL[a])	**tmax (h) Median (Range)**	**AUC(0-168) (ng·h/mL)**	**AUC(0-tlast) (ng·h/mL)**	**tlast (h[b]) Median (Range)**
207504 DREAMM-11 5.3.3.2 Ongoing; primary analysis complete	**Primary:** safety, tolerability in Japanese participants with RRMM **Secondary:** PK, ADA, ORR, CBR **Exploratory:** PD markers, relationships of plasma conc. with PD	Phase 1 dose escalation, safety, tolerability, PK, PD, immunogenicity clinical activity, OL	**Part 1:**8 (enrolled) 5 M / 3 F 65 y (54-74 y) Participants had to receive 2 prior lines of anti-myeloma therapies containing at least 1 proteasome inhibitor and at least 1 immunomodulator.	Part 1: 2.5 mg/kg Q3W, IV infusion, Cycle 1 PK					
				Cycle 1 2.5 mg/kg (N=4)	748.9[a] (30.5) (466.0, 1204) [4]	16.380 (8.55-24.58) [4]	ND	73.34 (44.7) (37.17, 144.71) [4]	6.940[b] (6.84-14.89) [4]
				Part 1: 3.4 mg/kg Q3W, IV infusion, Cycle 1 PK					
				Cycle 1 3.4 mg/kg (N=4)	2797[a] (326.5) (231.0, 33867) [4]	16.240 (8.45-24.10) [4]	ND	141.9 (77.0) (47.9, 420.4) [4]	6.930[b] (1.00-7.02) [4]

Protocol No. Location of Study Report Study Status	Study Objectives	Study Design	No. of Participants; Gender; Mean Age (Range); Inclusion Criteria	Treatment Details	GeoMean Parameters (%CVb) (95% CI) [n]				
					Cmax (ng/mL[a])	tmax (h) Median (Range)	AUC(0-168) (ng·h/mL)	AUC(0-tlast) (ng·h/mL)	tlast (h[b]) Median (Range)
Combination Therapy									
207503 DREAMM-7 5.3.5.1 Ongoing; primary analysis complete	**Primary:** PFS **Key secondary:** MRD **Other secondary:** CRR, ORR, DoR, TTR, TTP OS, PFS2, safety, PK, ADA, PROs	Phase 3 safety and efficacy of belantamab mafodotin in combination with Vd (Arm A; BVd) compared with daratumumab in combination with Vd (Arm B; DVd) OL, R, MC	494 (enrolled) 243 Arm A, 251 Arm B 272 M / 222 F 64.0 y (32-89 y) Patients with RRMM who have been previously treated with at least 1 prior line of anti-myeloma treatment (no more than 50% of participants with 2 or more prior lines of treatment)	2.5 mg/kg Q3W (+Vd on Cycles 1-8), IV infusion, until disease progression, lyophilized presentation					
				Cycle 1 2.5 mg/kg (N=242)	1.09 (48.1) (0.98, 1.22) [70]	23.3 (0.7-91.4) [70]	95.1 (37.2) (86.6, 104.5) [59]	ND	166 (18.3-527) [74]
207499 DREAMM-8 5.3.5.1 Ongoing; primary analysis complete	**Primary:** PFS **Key secondary:** MRD, DoR, OS **Other secondary:** CRR, ORR, VGPR, TTBR, TTR, TTP, PFS2, safety, PK, ADA, PROs	Phase 3 safety and efficacy of belantamab mafodotin in combination with Pd compared with bortezomib in combination with Pd OL, R, AC, MC	302 (enrolled) 155 Arm A/147 ArmB 181 M/121 F 66.1 y (34-86 y) Participants with RRMM, treated with at least 1 prior line of therapy, including lenalidomide, and who have documented disease progression during or following their most recent line of therapy	2.5/1.9 mg/kg Q4W (+Pd), IV infusion, until disease progression, lyophilized presentation					
				Cycle 1 2.5 mg/kg (N=150)	0.99 (50.5) (0.87, 1.13) [54]	23.7 (0.5-72.0) [54]	85.3 (34.2) (76.8, 94.8) [41]	ND	167 (1.2-330) [56]

Protocol No. Location of Study Report Study Status	Study Objectives	Study Design	No. of Participants; Gender; Mean Age (Range); Inclusion Criteria	Treatment Details	GeoMean Parameters (%CVb) (95% CI) [n]				
					Cmax (ng/mL[a])	tmax (h) Median (Range)	AUC(0-168) (ng·h/mL)	AUC(0-tlast) (ng·h/mL)	tlast (h[b]) Median (Range)
207497 DREAMM-6 5.3.5.2 Ongoing; final analysis complete	**Primary:** **Dose Escalation:** DLTs, AEs **Dose Escalation and Expansion:** SAEs/AEs **Dose Expansion:** ORR **Secondary:** belantamab mafodotin PK, lenalidomide PK, bortezomib PK, ADAs, PROs, safety	Phase 1/2 safety and efficacy of belantamab mafodotin in combination with Rd (Arm A) or with Vd (Arm B)	152 (enrolled dose escalation and dose expansion) 45 Arm A 35 M / 10 F 66.3 y (36-80 y) 107 Arm B 69 M / 38 F 64.8 y (32-83 y) Patients with RRMM who have been previously treated with at least 1 prior line of anti-myeloma treatment	Arm B (1.9 mg/kg STRETCH Q6W [+Vd], IV infusion, frozen liquid presentation, Cycle 1 PK)					
				Cycle 1 1.9 mg/kg STRETCH (N=12)	0.73 (29.88) (0.59, 0.90) [10]	22.2 (22.1-24.8) [10]	[0]	ND	85.542 (68.57-262.25) [12]
				Arm B (1.9 mg/kg SINGLE Q3W [+Vd], IV infusion, frozen liquid presentation, Cycle 1 PK)					
				Cycle 1 1.9 mg/kg SINGLE (N=12)	0.75 (68.94) (0.50, 1.11) [12]	24.5 (1.0-25.8) [12]	[0]	ND	239.800 (72.33-243.90) [12]
				Arm B (2.5 mg/kg S/D STRETCH Q6W [+Vd], IV infusion, frozen liquid presentation, Cycle 1 PK)					
				Cycle 1 2.5 mg/kg S/D STRETCH (N=12)	1.03 (52.77) (0.76, 1.42) [12]	23.1 (22.0-26.0) [12]	89.05 (41.52) (63.80, 124.29) [8]	ND	237.992 (70.58-265.82) [12]
				Arm B (2.5 mg/kg STRETCH Q6W [+Vd], IV infusion, frozen liquid presentation, Cycle 1 PK)					
				Cycle 1 2.5 mg/kg STRETCH (N=12)	1.29 (38.95) (1.02, 1.64) [12]	22.4 (1.2-74.0) [12]	[0]	ND	93.942 (67.95-242.77) [12]
				Arm B (2.5 mg/kg Q3W, SPLIT between D1 and D8 [+Vd], IV infusion, frozen liquid presentation, Cycle 1 PK)					
				Cycle 1 2.5 mg/kg SPLIT (N=13)	0.65 (87.99) (0.39, 1.08) [11]	24.1 (19.3-77.4) [11]	52.82 (96.74) (28.28, 98.66) [9]	ND	241.283 (146.33-527.50) [13]
				Arm B (2.5 mg/kg SINGLE Q3W [+Vd], IV infusion, frozen liquid presentation, Cycle 1 PK)					
				Cycle 1 2.5 mg/kg SINGLE (N=18)	1.15 (57.18) (0.80, 1.64) [11]	24.1 (2.1-25.3) [11]	[0]	ND	237.425 (70.53-241.58) [18]

Protocol No. Location of Study Report Study Status	Study Objectives	Study Design	No. of Participants; Gender; Mean Age (Range); Inclusion Criteria	Treatment Details	GeoMean Parameters (%CVb) (95% CI) [n]				
					Cmax (ng/mL[a])	tmax (h) Median (Range)	AUC(0-168) (ng·h/mL)	AUC(0-tlast) (ng·h/mL)	tlast (h[b]) Median (Range)
				Arm B (3.4 mg/kg Q3W, SPLIT between D1 and D8 [+Vd], IV infusion, frozen liquid presentation, Cycle 1 PK)					
				Cycle 1 3.4 mg/kg SPLIT (N=12)	1.03 (38.56) (0.80, 1.32) [11]	24.6 (23.0-70.3) [11]	81.17 (31.46) (65.15, 101.11) [10]	ND	240.675 (237.55-503.73) [12]
				Arm B (3.4 mg/kg SINGLE Q3W [+Vd], IV infusion, frozen liquid presentation, Cycle 1 PK)					
				Cycle 1 3.4 mg/kg SINGLE (N=16)	1.09 (40.30) (0.81, 1.47) [9]	24.7 (21.9-25.7) [9]	[0]	ND	171.567 (2.00-266.87) [16]
207504 DREAMM-11 5.3.3.2 Ongoing; primary analysis complete	**Primary:** safety, tolerability in Japanese participants with RRMM **Secondary:** PK, ADA, ORR, CBR **Exploratory:** PD markers, relationships of plasma conc. with PD	Phase 1 dose escalation, safety, tolerability, PK, PD, immunogenicity OL, clinical activity of belantamab mafodotin given in combination with Vd on a Q3W (Part 2 Arm A) or with Pd on a Q4W (Part 2 Arm B).	**Part 2 Arm A:** 3 (enrolled) 2 M / 1 F 70 y (67-76 y) **Part 2 Arm B:** 4 (enrolled) 3 M / 1 F 62 y (44-76 y) Participants had received at least 1 prior line of antimyeloma therapies.	Part 2 Arm A: 2.5 mg/kg q3w, IV infusion + Vd Cycle 1 PK					
				Cycle 1 2.5 mg/kg (N=3)	857.63[a] (33.0) (386.0, 1905.6) [3]	22.370 (22.05-23.07) [3]	ND	80.09 (22.5) (46.07, 139.21) [3]	6.942[b] (6.81-7.01) [3]
				Part 2 Arm B: 2.5 mg/kg q4w, IV infusion + Pd Cycle 1 PK					
				Cycle 1 2.5 mg/kg (N=4)	905.42[a] (28.4) (581.6, 1409.6) [4]	22.950 (22.03-24.15) [4]	ND	82.63 (42.3) (43.34, 157.53) [4]	6.865[b] (3.90-7.79) [4]

Note 1: Data presented as GeoMean (%CVb), except tlast and tmax, presented as arithmetic median, (minimum-maximum).
Note 2: Mean, SD, median, and %CVb are not presented where n=2 or less.
Note 3: The dose reference for tlast is the time since first dose.
a. Units for Cmax are pg/mL for DREAMM-1, DREAMM-2, and DREAMM-11.
b. Units for tlast are days for DREAMM-1, DREAMM-2, and DREAMM-11.

表 2.7.2.5-4　母集団 PK 最終モデルに含めた共変量におけるベランタマブ　マホドチン（ADC）及び Cys-mcMMAF の PK パラメータの典型的被験者からの予測変化率（%）

Covariate	Effect on	5th and 95th	ADC			Cys-mcMMAF	
			Cmax	Cavg	Ctau	Cmax	Cavg
Baseline sBCMA	ADC CL, ADC V1, ADC Imax, cys-mcMMAF CL, cys-mcMMAF V3	7.42 ng/mL	7.98	17.1	36.3	–13.1	–14.6
		516 ng/mL	–8.99	–18.7	–34.0	13.9	19.8
Baseline IgG	ADC V2, ADC Imax, ADC TI50, cys-mcMMAF V3	1.51 g/L	0.148	29.6	76.1	–21.5	–15.6
		57.8 g/L	–0.117	–16.0	–31.9	11.4	8.37
ALBBL	ADC CL, ADC V1, cys-mcMMAF V3	28 g/L	–10.2	–15.6	-32.9	7.07	9.75
		47 g/L	4.99	7.06	15.8	–3.56	–4.75
Body weight	ADC CL, ADC Q, ADC V1, ADC V2, cys-mcMMAF CL, cys-mcMMAF V3	51.2 kg	-2.84	–12.9	–18.6	4.78	–6.53
		107 kg	2.69	13.5	18.7	–6.12	6.22
Race	ADC CL, cys-mcMMAF V3	Asian	0.0413	6.79	15.6	–2.45	–3.52
		African American	0.062	11.1	26.2	–5.33	–5.78

Source: 5.3.3.5, CPMR (TMF-18671953), Table 18

Note 1: Values represent the percent change from a typical participant as simulated using the final ADC and cys-mcMMAF model. Values presented for the 5th and 95th percentiles of continuous covariate values. The exposure values for a typical participant receiving a 2.5 mg/kg dose are ADC Cmax: 44.2 µg/mL, ADC Cavg: 7.86 µg/mL, ADC Ctau: 2.05 µg/mL, cys-mcMMAF Cmax: 1.024 ng/mL, and cys-mcMMAF Cavg: 0.242 ng/mL.

Note 2: ADC=antibody-drug conjugate; ALBBL=Baseline albumin; Cavg=average concentration over a dosing interval of 21 days; CL=clearance; Cmax=maximum concentration; Ctau=concentration at the end of a dosing interval of 21 days; cys-mcMMAF=cysteine maleimidocaproyl monomethyl auristatin F; IgG=immunoglobulin G; Imax=natural log of the maximum fold-change from baseline in clearance; PK=pharmacokinetic; Q=intercompartmental clearance; sBCMA=soluble B-cell maturation antigen; TI50=time from first dose to half-maximal fold-change in clearance on the natural log scale; V1=antibody-drug conjugate central volume of distribution; V2=antibody-drug conjugate peripheral volume of distribution; V3=cys-mcMMAF central volume of distribution

表 2.7.2.5-5 曝露ー有効性解析の結果（DREAMM-6 試験 Arm B）

Endpoint	Univariate Covariates	dOFV	Univariate p-Value	Covariate	OR or HR (95% CI)
Probability of Response (OR)	B2MBL	19.66	p<0.001	MEDFL	0.0671 (0.0161, 0.228)
	MEDFL	17.97	p<0.001	CAVGA_21D	1.64 (1.3, 2.18)
	CAVGA_21D	17.67	p<0.001		
	BSTGEQ3	14.61	p<0.001		
	ALBBL	14.37	p<0.001		
	BSTGBGE2	11.38	0.001		
	SBCMABL	8.50	0.004		
Probability of Response (VGPR or better)	CADC_21D	17.5	<0.001	CADC_21D	1.51 (1.25, 1.89)
	CAVGA_21D	16.93	p<0.001	CAVGA_21D	2.2 (1.49, 3.48)
	PCD38	11.62	p<0.001	PCD38	0.21 (0.0768, 0.533)
	MEDFL	10.98	0.001	MEDFL	0.132 (0.0292, 0.458)
	PRXGT3	9.07	0.001		
	B2MBL	8.49	0.003		
	BSTGEQ3	8.35	0.004		
Time to Response	CAVGA_21D	1.73	0.188	Null model	

Source: 5.3.5.2, DREAMM-6 CSR Modular Appendix, CPMR (TMF-17411882), Table 44

Note 1: For the univariate analyses, the top 3 covariates resulting in ΔOFV >6.63 relative to the null model were included. Additionally, any covariates resulting in a ΔOFV >10.83 were included. Only the strongest exposure covariate was included; if CAVG was not the strongest exposure covariate, it was included for reference and comparison across the efficacy and safety endpoints. BSTGBGE2=1 if a participant had Baseline stage at screening flag ≥2 and 0 otherwise. BSTGEQ3=1 if a participant had Baseline stage at screening flag=3 and 0 otherwise. MEDFL=1 if a participant had Extramedullary disease flag and 0 otherwise. PCD38=1 if a participant had Prior CD38 and 0 otherwise. PCD38=1 if a participant had Prior CD38 exposure flag and 0 otherwise. PRXGT3=1 if a participant had Prior Number of Therapy >3 Flag and 0 otherwise.

Note 2: ALBBL=Baseline albumin; B2MBL=Baseline β2 microglobulin; BSTGBGE2=Baseline stage at screening flag ≥2; BSTGEQ3=Baseline stage at screening flag=3; CADC_21D=ADC concentration at 21 days; CAVGA_21D=ADC Average concentration over 21 days; dOFV=Difference of objective function value; MEDFL=Extramedullary disease flag; PCD38=Prior CD38 exposure flag; PRXGT3=Prior Number of Therapy >3 Flag; SBCMABL=soluble baseline BCMA.

表 2.7.2.5-6 曝露ー安全性解析の結果（DREAMM-6 試験 Arm B）

Endpoint	Univariate Covariates	dOFV	Univariate p-Value	Covariate	OR or HR (95% CI)
GSK Scale					
Probability of Grade ≥2 corneal event (Overall GSK Scale)	CAVGA_21D	23.75	p<0.001	CAVGA_21D	2.48 (1.61, 4.41)
	ALBBL	13.08	p<0.001		
	SBCMABL	10.97	0.001		
	B2MBL	6.93	0.008		
Time to First Grade ≥2 corneal event (Overall GSK Scale)	CAVGA_21D	19.90	p<0.001	CAVGA_21D	1.44 (1.23, 1.68)
	BSTGBGE2	8.96	0.003		
	SBCMABL	7.17	0.007		
	TBILBL	7.17	0.007		
	IGGBL	6.90	0.009		
	CATABL	6.66	0.010		
Probability of Grade ≥3 corneal event (Overall GSK Scale)	CAVGA_21D	33.55	p<0.001	CAVGA_21D	2.08 (1.55, 3)
	B2MBL	24.91	p<0.001		
	BSTGEQ3	16.46	p<0.001		
	ALBBL	12.28	p<0.001		
	BSTGBGE2	12.03	0.001		
	SBCMABL	11.62	0.001		
	ECOGBGE1	8.86	0.003		
Time to First Grade ≥3 corneal event (Overall GSK Scale)	CAVGA_21D	25.74	0.000	CAVGA_21D	1.71 (1.39, 2.11)

Endpoint	Univariate Covariates	dOFV	Univariate p-Value	Covariate	OR or HR (95% CI)
CTCAE Scale					
Probability of Grade ≥2 corneal event (CTCAE Scale)	ALBBL	16.81	p<0.001	ALBBL	4.85 (2.2, 12.3)
	CAVGA_21D	15.49	p<0.001		
	B2MBL	9.56	0.002		
	BSTGBGE2	9.09	0.003		
	BSTGEQ3	8.90	0.003		
	SBCMABL	8.23	0.004		
Time to First Grade ≥2 corneal event (CTCAE Scale)	CMAXA	10.56	0.001	Null model	
	ALBBL	10.13	0.001		
	BSTGBGE2	9.81	0.002		
Probability of Grade ≥3 corneal event (CTCAE Scale)	CAVGA_21D	18.03	p<0.001	CAVGA_21D	2.07 (1.45, 3.14)
	LDHBL	13.72	p<0.001		
	B2MBL	11.45	0.001		
	SBCMABL	9.63	0.002		
	BSTGEQ3	6.74	0.009		
Time to First Grade ≥3 corneal event (CTCAE Scale)	CMAXA	7.37	0.007	Null model	
	HSIOSURG	6.82	0.009		
Other AESI					
Probability of Infusion Related Reaction in Cycle 1	CAVGA_21D	7.99	0.005		N/A
Probability of Grade ≥3 Thrombocytopenia	CAVGA_21D	1.74	0.187	Null model	N/A
Probability of Dose Modification	CMAXA	8.89	0.003	Null model	N/A
	CAVGA_21D	7.23	0.007		N/A

Source: 5.3.5.2, DREAMM-6 CSR Modular Appendix, CPMR (TMF-17411882), Table 54, Table 65, Table 71

Note 1: For the univariate analyses, the top 3 covariates resulting in ΔOFV >6.63 relative to the null model were included. Additionally, any covariates resulting in a ΔOFV >10.83 were included. Only the strongest exposure covariate was included; if CAVG was not the strongest exposure covariate, it was included for reference and comparison across the efficacy and safety endpoints. BSTGBGE2=1 if a participant had Baseline stage at screening flag ≥2 and 0 otherwise. BSTGEQ3=1 if a participant had Baseline stage at screening flag=3 and 0 otherwise. CATABL=1 if a participant had Presence of cataracts at baseline and 0 otherwise. ECOGBGE1=1 if a participant had Baseline ECOG ≥1 flag and 0 otherwise. HSIOSURG=1 if a subject had History of intraocular surgery and 0 otherwise.

Note 2: ALBBL=Baseline albumin; B2MBL=Baseline β2 microglobulin; BSTGBGE2=Baseline stage at screening flag ≥2; BSTGEQ3=Baseline stage at screening flag=3; CATABL=Presence of cataracts at baseline; CAVGA_21D=ADC Average concentration over 21 days; CMAXA=Cycle 1 ADC maximum concentration; dOFV=Difference of objective function value; ECOGBGE1=Baseline ECOG ≥1 flag; HSIOSURG=History of intraocular surgery; IGGBL=Baseline IgG; LDHBL=Baseline Lactate Dehydrogenase; SBCMABL=soluble baseline BCMA; TBILBL=Baseline total bilirubin.

表 2.7.2.5-7　曝露－有効性解析の結果（DREAMM-7 試験及び DREAMM-6 試験 Arm B）

Endpoint	Univariate Covariates	dOFV	Univariate p-Value	Parameter	OR or HR (95% CI)
Probability of Response (OR)	MEDFL	42.43	<0.001	MEDFL	0.0676 (0.0274, 0.154)
	CMAXA	31.09	<0.001	CAVGA_21	1.97 (1.48, 2.69)
	ALBBL	23.20	<0.001		
	CAVGA_21	22.37	<0.001		
	STAGE2CH	25.59	<0.001		
	B2MBL	12.17	<0.001		
	PRXCH	15.11	0.001		
	LDHBL	11.22	0.001		
	PCD38	9.67	0.002		
	ECOGBGE1	9.12	0.003		
	SBCMABL	8.84	0.003		
	SCHCH	13.03	0.005		
	ECOGBLCH	9.46	0.009		
Probability of Response (VGPR or better)	MEDFL	31.31	<0.001	MEDFL	0.12 (0.0409, 0.298)
	CAVGA_21	27.28	<0.001	CAVGA_21	1.95 (1.54, 2.51)
	PCD38	22.39	<0.001	PCD38	0.23 (0.118, 0.436)
	PRXCH	21.56	<0.001		
	LDHBL	15.94	<0.001		
	PRXGT1CH	14.01	<0.001		
	ALBBL	12.29	<0.001		
	STAGE2CH	14.79	0.001		
	IGGBL	7.45	0.006		
	CYTORSK2	6.92	0.009		
Probability of Response (CR or better)	PCD38	25.43	<0.001	PCD38	0.102 (0.0301, 0.262)
	PRXCH	22.83	<0.001	IGGBL	0.903 (0.853, 0.95)
	PRXGT1CH	13.69	<0.001		
	IGGBL	11.99	0.001		
	MEDFL	10.04	0.002		
	LDHBL	8.95	0.003		
	ALBBL	7.57	0.006		

Endpoint	Univariate Covariates	dOFV	Univariate p-Value	Parameter	OR or HR (95% CI)
Progression-Free Survival	PCD38	39.18	<0.001	PCD38	2.82 (1.88, 4.22)
	PRXCH	37.00	<0.001	MEDFL	3.17 (2.06, 4.86)
	LDHBL	31.17	<0.001	LDHBL	1.08 (1.05, 1.12)
	MEDFL	29.89	<0.001		
	STAGE2CH	28.99	<0.001		
	SCHCH	27.71	<0.001		
	SBCMABL	13.84	<0.001		
	PRXGT1CH	11.70	0.001		
	ALBBL	11.19	0.001		
	B2MBL	10.80	0.001		
	CMAXA	9.30	0.002		
	CAVGA_21	7.01	0.008		
Duration of Response	PCD38	26.79	<0.001	PCD38	4.32 (2.64, 7.07)
	PRXCH	21.55	<0.001		
	LDHBL	15.28	<0.001		
	SCHCH	12.95	0.005		
Time to Response	CTAUA_21	30.91	<0.001	CAVGA_21	1.33 (1.19, 1.49)
	CAVGA_21	22.78	<0.001		
	IGGBL	13.53	<0.001		
	IGGFLG	8.97	0.003		

Source: 5.3.3.5, CPMR (TMF-18828106), Table 4

Note 1: For the univariate analyses, the top 3 covariates resulting in ΔOFV >6.63 relative to the null model were included. Additionally, any covariates resulting in a ΔOFV >10.83 were included. Only the strongest exposure covariate was included; if Cycle 1 ADC Cavg was not the strongest exposure covariate, it was included for reference and comparison across the efficacy and safety endpoints. CYTORSK2=1 if a subject had Cytogenetic risk and 0 otherwise. ECOGBGE1=1 if a participant had Eastern Cooperative Oncology Group at baseline >=1 Flag and 0 otherwise. ECOGBLCH=1 if a participant had Eastern Cooperative Oncology Group at baseline and 0 otherwise. IGGFLG=1 if a participant had Multiple myeloma IgG type flag and 0 otherwise. MEDFL=1 if a participant had Extramedullary disease flag and 0 otherwise. PCD38=1 if a participant had Prior anti-CD38 treatment and 0 otherwise. PRXCH=1 if a participant had Prior Lines of Therapy and 0 otherwise. PRXGT1CH=1 if a participant had Prior Number of Therapy >1 Flag and 0 otherwise. SCHCH=1 if a participant had Planned schedule and 0 otherwise. STAGE2CH=1 if a participant had R-ISS at screening (grouping 2) and 0 otherwise.

Note 2: ALBBL=Baseline albumin; B2MBL=Baseline beta2 microglobulin; CAVGA_21=ADC Average concentration over 21 days; CMAXA=Cycle 1 ADC maximum concentration; CTAUA_21=ADC concentration at 21 days; CYTORSK2=Cytogenetic risk; dOFV=Difference of objective function value; ECOGBGE1=Eastern Cooperative Oncology Group at baseline >=1 Flag; ECOGBLCH=Eastern Cooperative Oncology Group at baseline; IGGBL=Baseline IgG; IGGFLG=Multiple myeloma IgG type flag; LDHBL=Baseline Lactate Dehydrogenase; MEDFL=Extramedullary disease flag; PCD38=Prior anti-CD38 treatment; PRXCH=Prior Lines of Therapy; PRXGT1CH=Prior Number of Therapy >1 Flag; SBCMABL=Soluble baseline BCMA; SCHCH=Planned schedule; STAGE2CH=R-ISS at screening (grouping 2).

表 2.7.2.5-8　曝露－有効性解析の結果（DREAMM-7 試験）

Endpoint	Univariate Covariates	dOFV	Univariate p-Value	Parameter	OR or HR (95% CI)
Probability of Response (OR)	MEDFL	18.90	<0.001	MEDFL	0.0722 (0.0186, 0.235)
	CAVGA_21	9.67	0.002		
Probability of Response (VGPR or better)	CTAUA_21	20.44	<0.001	CAVGA_21	1.77 (1.31, 2.44)
	CAVGA_21	17.33	<0.001	MEDFL	0.0992 (0.0149, 0.391)
	MEDFL	15.16	<0.001		
	LDHBL	8.68	0.003		
	CYTORSK2	8.68	0.003		
Probability of Response (CR or better)	IGGBL	15.09	<0.001	IGGBL	0.896 (0.842, 0.949)
	CTAUA_21	9.17	0.002		
	IGGFLG	7.63	0.006		
	CAVGA_21	6.56	0.01		
Probability of MRD Negativity (sCR/CR)	IGGFLG	10.49	0.001	Null model	
	IGGBL	7.12	0.008		
Progression-Free Survival	LDHBL	16.17	<0.001	LDHBL	1.25 (1.14, 1.37)
	SBCMABL	9.01	0.003		
	STAGE2CH	9.72	0.008		
Duration of Response	LDHBL	13.20	<0.001	LDHBL	1.29 (1.15, 1.45)
Time to Response	CTAUA_21	29.03	<0.001	CAVGA_21	1.52 (1.29, 1.8)
	CAVGA_21	24.38	<0.001		
	IGGFLG	10.13	0.001		
	IGGBL	9.09	0.003		
	CYTORSK2	6.79	0.009		

Source: 5.3.3.5, CPMR (TMF-18828106), Table 17

Note 1: For the univariate analyses, the top 3 covariates resulting in ΔOFV >6.63 relative to the null model were included. Additionally, any covariates resulting in a ΔOFV >10.83 were included. Only the strongest exposure covariate was included; if Cycle 1 ADC Cavg was not the strongest exposure covariate, it was included for reference and comparison across the efficacy and safety endpoints. CYTORSK2=1 if a participant had Cytogenetic risk and 0 otherwise. IGGFLG=1 if a participant had Multiple myeloma IgG type flag and 0 otherwise. MEDFL=1 if a participant had Extramedullary disease flag and 0 otherwise. STAGE2CH=1 if a participant had R-ISS at screening (grouping 2) and 0 otherwise.

Note 2: CAVGA_21=ADC Average concentration over 21 days; CTAUA_21=ADC concentration at 21 days; CYTORSK2=Cytogenetic risk; dOFV=Difference of objective function value; IGGBL=Baseline IgG; IGGFLG=Multiple myeloma IgG type flag; LDHBL=Baseline Lactate Dehydrogenase; MEDFL=Extramedullary disease flag; SBCMABL=Soluble baseline BCMA; STAGE2CH=R-ISS at screening (grouping 2).

表 2.7.2.5-9 眼の AESI（CTCAE）及び角膜事象（KVA スケール）の曝露－安全性解析の結果（DREAMM-7 試験及び DREAMM-6 試験 Arm B）

Endpoint	Population	Univariate Covariates	dOFV	Univariate p-value	Parameter	OR or HR (95% CI)
Probability of Grade ≥2 Ocular AESIs (CTCAE grade)	DREAMM-7	N/A	N/A	N/A	Null model	
Time to First Grade ≥2 Ocular AESI (CTCAE grade)	DREAMM-7	N/A	N/A	N/A	Null model	
Probability of Grade ≥3 Ocular AESIs (CTCAE grade)	DREAMM-7	KERABL2	8.26	0.004	Null model	
Time to First Grade ≥3 Ocular AESI (CTCAE grade)	DREAMM-7	KERABL2	6.68	0.01	Null model	
Probability of Grade ≥2 Corneal Event (KVA scale)	DREAMM-7 and DREAMM-6	CAVGA_21	36.42	<0.001	CAVGA_21	2.84 (1.96, 4.27)
		ALBBL	19.03	<0.001		
		SBCMABL	18.94	<0.001		
		LDHBL	11.64	0.001		
		ECOGBLCH	10.65	0.005		
		ECOGBGE1	10.61	0.001		
		STAGE2CH	10.6	0.005		
		B2MBL	8.17	0.004		
Time to First Grade ≥2 Corneal Event (KVA scale)	DREAMM-7 and DREAMM-6	CAVGA_21	49.79	<0.001	CAVGA_21	1.49 (1.34, 1.66)
		IGGBL	15.28	<0.001		
		SBCMABL	12.65	<0.001		
		WTBL	11.56	0.001		
		LGMARBBL2	10.04	0.002		
		PCD38	8.91	0.003		
		IBMIBL	7.39	0.007		
		CNCEURO	6.8	0.009		
Probability of Grade ≥3 Corneal Event (KVA scale)	DREAMM-7 and DREAMM-6	CAVGA_21	31.38	<0.001	CAVGA_21	2.05 (1.57, 2.72)
		STAGE2CH	18.73	<0.001		
		SBCMABL	16.45	<0.001		
		LDHBL	13.17	<0.001		
		B2MBL	13.13	<0.001		
		ECOGBLCH	11.02	0.004		
		ALBBL	10.96	0.001		
		ECOGBGE1	10.93	0.001		
		MEDFL	9.95	0.002		
Time to First Grade ≥3 Corneal Event (KVA scale)	DREAMM-7 and DREAMM-6	CAVGA_21	40.2	<0.001	CAVGA_21	1.48 (1.32, 1.67)
		CNCEURO	12.58	<0.001		
		IBMIBL	9.29	0.002		
		IGGBL	9.16	0.002		
		WTBL	9.02	0.003		
		SBCMABL	8.91	0.003		

Endpoint	Population	Univariate Covariates	dOFV	Univariate p-value	Parameter	OR or HR (95% CI)
Probability of Grade ≥2 BCVA Event (KVA scale)	DREAMM-7 and DREAMM-6	CMAXA	45.33	<0.001	CAVGA_21	2.49 (1.85, 3.44)
		CAVGA_21	43.13	<0.001		
		ALBBL	19.61	<0.001		
		SBCMABL	19.34	<0.001		
		ECOGBLCH	16.81	<0.001		
		B2MBL	16.18	<0.001		
		ECOGBGE1	15.93	<0.001		
		STAGE2CH	15.81	<0.001		
		LDHBL	12.87	<0.001		
		SCHCH	11.79	0.008		
		STAGECH	8.81	0.003		
		MEDFL	7.71	0.006		
Time to First Grade ≥2 BCVA Event (KVA scale)	DREAMM-7 and DREAMM-6	CAVGA_21	35.22	<0.001	CAVGA_21	1.41 (1.26, 1.58)
		ALBBL	13.62	<0.001		
		IBMIBL	8.62	0.003		
		IGGBL	7.22	0.007		
Probability of Grade ≥3 BCVA Event (KVA scale)	DREAMM-7 and DREAMM-6	CAVGA_21	19.52	<0.001	CAVGA_21	1.56 (1.27, 1.93)
		SBCMABL	10.7	0.001		
		ALBBL	9.41	0.002		
		IGGBL	8.36	0.004		
		MEDFL	7.54	0.006		
Time to First Grade ≥3 BCVA Event (KVA scale)	DREAMM-7 and DREAMM-6	SCHCH	28.74	<0.001	SCHCHSplit	0.285 (0.138, 0.586)
		PCD38	16.31	<0.001	SCHCHStretch	0.574 (0.326, 1.01)
		CMAXA	10.04	0.002	SCHCHStepdown Stretch	0.286 (0.117, 0.696)
		ALBBL	7.96	0.005		
		CAVGA_21	0.88	0.349		
Probability of Grade ≥2 Corneal Exam Finding (KVA scale)	DREAMM-7 and DREAMM-6	CAVGA_21	24	<0.001	CAVGA_21	2.06 (1.52, 2.86)
		SBCMABL	12.6	<0.001		
		ALBBL	11.34	0.001		
		LDHBL	9.69	0.002		

Endpoint	Population	Univariate Covariates	dOFV	Univariate p-value	Parameter	OR or HR (95% CI)
Time to First Grade ≥2 Corneal Exam Finding (KVA scale)	DREAMM-7 and DREAMM-6	CAVGA_21	36.65	<0.001	CAVGA_21	1.45 (1.29, 1.62)
		PCD38	19.48	<0.001	SCHCHSplit	1.3 (0.807, 2.11)
		SCHCH	18.86	<0.001	SCHCHStepdown Stretch	2.55 (1.42, 4.59)
		IGGBL	13.86	<0.001	SCHCHStretch	2.72 (1.7, 4.35)
		PRXCH	10.34	0.006		
		IGGFLG	7.14	0.008		
		WTBL	7.03	0.008		
Probability of Grade ≥3 Corneal Exam Finding (KVA scale)	DREAMM-7 and DREAMM-6	CMAXA	26.58	<0.001	CAVGA_21	1.78 (1.4, 2.29)
		CAVGA_21	24.29	<0.001		
		STAGE2CH	17.35	<0.001		
		SBCMABL	16.45	<0.001		
		LDHBL	15.79	<0.001		
		B2MBL	10.77	0.001		
		ALBBL	8.38	0.004		
		MEDFL	8.1	0.004		
		ECOGBGE1	7.53	0.006		
Time to First Grade ≥3 Corneal Exam Finding (KVA scale)	DREAMM-7 and DREAMM-6	CAVGA_21	25.14	<0.001	CAVGA_21	1.34 (1.19, 1.52)
		CNCEURO	16.04	<0.001	CNCEURO	0.624 (0.481, 0.809)
		WTBL	7.79	0.005		
		IGGFLG	7.25	0.007		
Probability of worsening in BCVA as defined by ΔlogMar ≥0.3 in the better-seeing eye	DREAMM-7 and DREAMM-6	CAVGA_21	19.27	<0.001	CAVGA_21	1.54 (1.27, 1.9)
		ALBBL	12.98	<0.001		
		B2MBL	8.63	0.003		
		SBCMABL	8.32	0.004		
Probability of unilateral worsening of BCVA to 20/50 or worse	DREAMM-7	LGMARWBL2	13.11	<0.001	LGMARWBL2	2.49 (1.48, 4.65)
		CMAXM	11.94	0.001	CMAXM	0.785 (0.669, 0.903)
		SBCMABL	7.69	0.006		
		KERABL2	7.18	0.007		
		CAVGA_21	4.44	0.035		
Probability of bilateral worsening of BCVA to 20/50 or worse	DREAMM-7	LGMARBBL2	18.82	<0.001	LGMARBBL2	5.02 (2.21, 12.8)
		LGMARWBL2	10.72	0.001		
		CAVGM_21	7.44	0.006		
		CAVGA_21	5.57	0.018		

Source: 5.3.3.5, CPMR (TMF-18828106), Table 30

Note 1: For the univariate analyses, the top 3 covariates resulting in ΔOFV >6.63 relative to the null model were included. Additionally, any covariates resulting in a ΔOFV >10.83 were included. Only the strongest exposure covariate was included; if Cycle 1 ADC Cavg was not the strongest exposure covariate, it was included for reference and comparison across the efficacy and safety endpoints. CNCEURO=1 if a participant had European country flag and 0 otherwise. ECOGBGE1=1 if a participant had Eastern Cooperative Oncology Group at baseline ≥1 Flag and 0 otherwise. ECOGBLCH=1 if a participant had Eastern Cooperative Oncology Group at baseline and 0 otherwise. IGGFLG=1 if a participant had Multiple myeloma IgG type flag and 0 otherwise. KERABL2=1 if a participant had Presence of keratopathy at baseline and 0 otherwise. MEDFL=1 if a participant had Extramedullary disease flag and 0 otherwise. PCD38=1 if a participant had Prior anti-CD38 treatment and 0 otherwise. PRXCH=1

if a participant had Prior Lines of Therapy and 0 otherwise. SCHCH=1 if a participant had Planned schedule and 0 otherwise. STAGE2CH=1 if a participant had R-ISS at screening (grouping 2) and 0 otherwise. STAGECH=1 if a participant had R-ISS at screening (grouping 1) and 0 otherwise.

Note 2: ALBBL=baseline albumin; B2MBL=baseline beta2 microglobulin; CAVGA_21=ADC average concentration over 21 days; CAVGM_21=MMAF average concentration over 21 days; CMAXA=Cycle 1 ADC maximum concentration; CMAXM=Cycle 1 MMAF maximum concentration; CNCEURO=European country flag; dOFV=Difference of objective function value; ECOGBGE1=Eastern Cooperative Oncology Group at baseline ≥1 flag; ECOGBLCH=Eastern Cooperative Oncology Group at baseline; IBMIBL=baseline body mass index; IGGBL=baseline IgG; IGGFLG=multiple myeloma IgG type flag; KERABL2=presence of keratopathy at baseline; LDHBL=baseline lactate dehydrogenase; LGMARBBL2=baseline best corrected visual acuity best eye; LGMARWBL2=Baseline Best Corrected Visual Acuity Worst Eye; MEDFL=extramedullary disease flag; PCD38=prior anti-CD38 treatment; PRXCH=prior lines of therapy; SBCMABL=soluble baseline BCMA; SCHCH=planned schedule; STAGE2CH=R-ISS at screening (grouping 2); STAGECH=R-ISS at screening (grouping 1); WTBL=baseline weight.

表 2.7.2.5-10　その他の AE 及び用量変更に関する曝露ー安全性解析の結果（DREAMM-7 試験及び DREAMM-6 試験 Arm B）

Endpoint	Univariate Covariates	dOFV	Univariate p-value	Parameter	OR or HR (95% CI)
Probability of occurrence of Grade ≥3 Thrombocytopenia	PLATBL	53.91	<0.001	PLATBL	0.684 (0.607, 0.763)
	RACEAFLG	11.29	0.001		
	AGEBLCH	9.77	0.008		
	CNNEASIA	8.13	0.004		
Probability of occurrence of Grade 3-4 TEAEs	N/A	N/A	N/A	Null model	
Probability of Dose Discontinuation	N/A	N/A	N/A	Null model	
	ECOGBLCH	12.04	0.002		
Probability of Dose Reduction	ECOGBGE1	10.54	0.001	Null model	
	HSDRYEYE2	8.23	0.004		
	LGMARBBL2	7.27	0.007		
	CNCEURO	7.27	0.007		
Probability of Dose Delay/Interruption	CMAXA	13.43	<0.001	CAVGA_21	1.73 (1.26, 2.42)
	ECOGBLCH	12.64	0.002		
	CAVGA_21	12.04	0.001		
	LDHBL	11.53	0.001		
	ECOGBGE1	9.75	0.002		

Source: 5.3.3.5, CPMR (TMF-18828106), Table 31

Note 1: For the univariate analyses, the top 3 covariates resulting in ΔOFV >6.63 relative to the null model were included. Additionally, any covariates resulting in a ΔOFV >10.83 were included. Only the strongest exposure covariate was included; if Cycle 1 belantamab mafodotin (ADC) Cavg was not the strongest exposure covariate, it was included for reference and comparison across the efficacy and safety endpoints. AGEBLCH=1 if a participant had Baseline age group and 0 otherwise. CNCEURO=1 if a participant had European country flag and 0 otherwise. CNNEASIA=1 if a participant had North East Asia Flag and 0 otherwise. ECOGBGE1=1 if a participant had ECOG at baseline >=1 Flag and 0 otherwise. ECOGBLCH=1 if a participant had ECOG at baseline and 0 otherwise. HSDRYEYE2=1 if a participant had History of dry eye and 0 otherwise. RACEAFLG=1 if a participant had Asian Flag and 0 otherwise.

Note 2: AGEBLCH=Baseline age group; CAVGA_21=ADC Average concentration over 21 days; CMAXA=Cycle 1 ADC maximum concentration; CNCEURO=European country flag; CNNEASIA=North East Asia Flag; dOFV=Difference of objective function value; ECOGBGE1=Eastern Cooperative Oncology Group at baseline >=1 Flag; ECOGBLCH=Eastern Cooperative Oncology Group at baseline; HSDRYEYE2=History of dry eye; LDHBL=Baseline Lactate Dehydrogenase; LGMARBBL2=Baseline Best Corrected Visual Acuity Best Eye; PLATBL=Baseline Platelet Count; RACEAFLG=Asian Flag.

表 2.7.2.5-11　曝露－有効性解析の結果（DREAMM-8 試験）

Endpoint	Univariate Covariates	dOFV	Univariate p-value	Parameter	OR or HR (95% CI)
Probability of Response (OR)	MEDFL	7.62	0.006	Null model	
Probability of Response (VGPR or better)	MEDFL	32.01	<0.001	MEDFL	0.0378 (0.00581, 0.14)
	CAVGA_28	14.17	<0.001		
	ALBBL	12.34	<0.001		
	PCD38	12.00	0.001		
	ECOGBEQ2	8.85	0.003		
	ECOGBLCH	9.68	0.008		
	SBCMABL	6.64	0.01		
Probability of Response (CR or better)	CAVGA_28	22.09	<0.001	CAVGA_28	3.4 (1.98, 6.24)
	MEDFL	15.75	<0.001	PCD38	0.183 (0.0606, 0.476)
	PCD38	12.97	<0.001		
	ALBBL	10.10	0.001		
	IGGBL	9.30	0.002		
Probability of MRD Negativity (sCR/CR)	CAVGA_28	12.08	0.001	CAVGA_28	2.53 (1.48, 4.58)
	PCD38	8.00	0.005		
	PRXGT1CH	7.88	0.005		
Progression-Free Survival	SBCMABL	25.26	<0.001	SBCMABL	1.08 (1.05, 1.11)
	B2MBL	15.71	<0.001		
	LDHBL	10.65	0.001		
	CMAXA	9.21	0.002		
	PCD38	8.76	0.003		
	MEDFL	7.79	0.005		
	REFRAC	7.24	0.007		
	PRXCH	9.84	0.007		
	CYTORSK2	6.69	0.01		
Duration of Response	SBCMABL	16.09	<0.001	SBCMABL	1.09 (1.05, 1.12)
	B2MBL	15.29	<0.001	PCD38	3.56 (1.78,7.12)
	PRXGT1CH	9.43	0.002		
	PRXCH	11.62	0.003		
	PCD38	8.59	0.003		
	MEDFL	7.61	0.006		
	LDHBL	7.18	0.007		
Time to Response	IGGFLG	15.70	<0.001	IGGFLG	0.406 (0.276, 0.597)
	MEDFL	14.09	<0.001	MEDFL	0.271 (0.135, 0.547)
	IGGBL	7.05	0.008		
	ALBBL	6.83	0.009		
	CAVGA_28	6.18	0.013		

Source: 5.3.3.5, CPMR (TMF-19354184), Table 4

Note 1: For the univariate analyses, the top 3 covariates resulting in ΔOFV >6.63 relative to the null model were included. Additionally, any covariates resulting in ΔOFV >10.83 were included. Only the strongest exposure covariate was included; if Cycle 1 ADC Cavg was not the strongest exposure covariate, it was included for reference and comparison across the efficacy and safety endpoints. ECOGBEQ2=1 if a participant had Eastern Cooperative Oncology Group at baseline=2 flag and 0 otherwise. ECOGBLCH=1 if a participant had Eastern Cooperative Oncology Group at baseline and 0 otherwise. IGGFLG=1 if a participant had Multiple myeloma IgG type flag and 0 otherwise. MEDFL=1 if a participant had Extramedullary disease flag and 0 otherwise. PCD38=1 if a participant had Prior anti-CD38 treatment and 0 otherwise. PRXCH=1 if a participant had Prior Lines of Therapy and 0 otherwise. PRXGT1CH=1 if a participant had Prior Number of Therapy >1 Flag and 0 otherwise. REFRAC=1 if a participant had Refractory to Both IMiDs and PI Flag and 0 otherwise.

Note 2: ALBBL=baseline albumin; B2MBL=baseline beta2 microglobulin; CAVGA_28=ADC average concentration over 28 days; CMAXA=Cycle 1 ADC maximum concentration; CYTORSK2=Cytogenetic risk; dOFV=Difference of objective function value; ECOGBEQ2=Eastern Cooperative Oncology Group at baseline=2 flag; ECOGBLCH=Eastern Cooperative Oncology Group at baseline; IGGBL=baseline IgG; IGGFLG=multiple myeloma IgG type flag; LDHBL=baseline lactate dehydrogenase;

MEDFL=extramedullary disease flag; PCD38=prior anti-CD38 treatment; PRXCH=prior lines of therapy; PRXGT1CH=prior number of therapy >1 flag; REFRAC=refractory to both IMiDs and PI flag; SBCMABL=soluble baseline BCMA.

表 2.7.2.5-12　眼の AESI（CTCAE）、角膜事象（KVA スケール）及び BCVA に関する曝露ー安全性解析の結果（DREAMM-8 試験）

Endpoint	Univariate Covariates	dOFV	Univariate p-value	Parameter	OR or HR (95% CI)
Probability of Grade ≥2 Ocular AESIs (CTCAE grade)	CMAXM	10.44	0.001	Null model	
	SBCMABL	8.32	0.004		
	CNCEURO	6.94	0.008		
Time to First Grade ≥2 Ocular AESI (CTCAE grade)	CAVGA_28	15.06	<0.001	CAVGA_28	1.71 (1.3, 2.25)
	CNCEURO	8.64	0.003		
Probability of Grade ≥3 Ocular AESIs (CTCAE grade)	LGMARBBL2	9.94	0.002	Null model	
	AGEBLCH	9.91	0.007		
	CMAXM	6.78	0.009		
Time to First Grade ≥3 Ocular AESI (CTCAE grade)	AGEBLCH	14.77	0.001	AGEBLCH65 to <75	0.538 (0.31, 0.931)
	LGMARBBL2	8.65	0.003	AGEBLCH>=75 years	2.29 (1.17, 4.51)
Probability of Grade ≥2 Corneal Event (KVA scale)	CTAUA_28	11.54	0.001	CAVGA_28	2.73 (1.42, 5.57)
	CAVGA_28	9.34	0.002		
	SBCMABL	8.92	0.003		
Time to First Grade ≥2 Corneal Event (KVA scale)	CTAUA_28	16.39	<0.001	CAVGA_28	1.57 (1.26, 1.95)
	CAVGA_28	15.20	<0.001		
	MEDFL	7.99	0.005		
	CYTORSK2	7.14	0.008		
Probability of Grade ≥3 Corneal Event (KVA scale)	SBCMABL	8.34	0.004	Null model	
Time to First Grade ≥3 Corneal Event (KVA scale)	CTAUA_28	9.68	0.002	Null model	
Probability of Grade ≥2 BCVA Event (KVA scale)	SBCMABL	11.50	0.001	SBCMABL	0.912 (0.859, 0.962)
	CNCEURO	7.39	0.007		
	B2MBL	6.69	0.01		
Time to First Grade ≥2 BCVA Event (KVA scale)	CNCEURO	11.78	0.001	CNCEURO	0.509 (0.35, 0.739)
	CNCHN	7.44	0.006		
Probability of Grade ≥2 Corneal Exam Finding (KVA scale)	CTAUA_28	14.45	<0.001	CAVGA_28	2.83 (1.61, 5.28)
	CAVGA_28	13.74	<0.001		
	SBCMABL	10.46	0.001		

Endpoint	Univariate Covariates	dOFV	Univariate p-value	Parameter	OR or HR (95% CI)
Time to First Grade ≥2 Corneal Exam Finding (KVA scale)	CTAUA_28	13.98	<0.001	CAVGA_28	1.55 (1.23, 1.95)
	CAVGA_28	13.34	<0.001		
	MEDFL	7.56	0.006		
	KERABL2	7.35	0.007		
Probability of Grade ≥3 BCVA Event (KVA scale)	MEDFL	15.48	<0.001	MEDFL	0.128 (0.035, 0.373)
Time to First Grade ≥3 BCVA Event (KVA scale)	MEDFL	9.78	0.002	Null model	
	LGMARBBL2	6.90	0.009		
Time to First Grade ≥3 Corneal Exam Finding (KVA scale)	CTAUA_28	8.17	0.004	Null model	
Probability of worsening in BCVA as defined by ΔlogMar ≥0.3 in the better-seeing eye	MEDFL	9.19	0.002	Null model	
Probability of unilateral worsening of BCVA to 20/50 or worse	CMAXM	11.89	0.001	CMAXM	0.752 (0.612, 0.894)
	SBCMABL	11.15	0.001		
	LGMARWBL 2	9.94	0.002		
	CNCEURO	8.74	0.003		
Probability of bilateral worsening of BCVA to 20/50 or worse	LGMARBBL2	6.70	0.01	Null model	

Source: 5.3.3.5, CPMR (TMF-19354184), Table 17

Note 1: For the univariate analyses, the top 3 covariates resulting in ΔOFV >6.63 relative to the null model were included. Additionally, any covariates resulting in ΔOFV >10.83 were included. Only the strongest exposure covariate was included; if Cycle 1 ADC Cavg was not the strongest exposure covariate, it was included for reference and comparison across the efficacy and safety endpoints. AGEBLCH=1 if a participant had baseline age group and 0 otherwise. CNCEURO=1 if a participant had European country flag and 0 otherwise. KERABL2=1 if a participant had Presence of keratopathy at baseline and 0 otherwise. MEDFL=1 if a participant had extramedullary disease flag and 0 otherwise.

Note 2: AGEBLCH=baseline age group; B2MBL=baseline beta2 microglobulin; CTAUA_28=ADC concentration at the end of 28 days; CAVGA_28=ADC average concentration over 28 days; CMAXM=Cycle 1 MMAF maximum concentration; CNCEURO=European country flag; CYTORSK2=Cytogenetic risk; dOFV=Difference of objective function value; KERABL2=presence of keratopathy at baseline; LGMARBBL2=baseline best corrected visual acuity best eye; LGMARWBL2=baseline best corrected visual acuity worst eye; MEDFL=extramedullary disease flag; SBCMABL=soluble baseline BCMA.

表 2.7.2.5-13　その他の AE 及び用量変更に関する曝露－安全性解析の結果（DREAMM-8 試験）

Endpoint	Univariate Covariates	dOFV	Univariate p-value	Parameter	OR or HR (95% CI)
Probability of occurrence of Grade ≥3 Thrombocytopenia	PLATBL	28.39	<0.001	PLATBL	0.672 (0.558, 0.791)
	RACEWFLG	11.70	0.001		
	CNNEASIA	10.58	0.001		
	RACEAFLG	8.74	0.003		
	RACENFLG	8.74	0.003		
Probability of Dose Discontinuation	STAGECH	12.94	<0.001	STAGECHII/III	0.0721 (0.00395, 0.365)
	STAGE2CH	13.85	0.001		
	CAVGA_28	7.25	0.007		
Probability of Dose Reduction	B2MBL	13.15	<0.001	B2MBL	0.653 (0.48, 0.839)
	STAGE2CH	11.62	0.003		
	CAVGM_28	10.66	0.001		
	STAGECH	10.32	0.001		
	SBCMABL	8.22	0.004		
	MEDFL	8.13	0.004		
	PCD38	8.10	0.004		
Probability of Dose Delay/Interruption	CMAXA	11.26	0.001	CAVGA_28	1.95 (1.15, 3.43)
	CNCEURO	7.20	0.007		
	SBCMABL	6.75	0.009		
	CAVGA_28	6.13	0.013		
Presence of Fatal Serious Adverse Events	CAVGM_28	7.66	0.006	Null model	
Probability of TEAE Led Dose Modification	CMAXM	14.07	<0.001	CMAXM	0.723 (0.582, 0.866)
	STAGE2CH	9.49	0.009		
	STAGECH	9.24	0.002		
	SBCMABL	8.48	0.004		
	MEDFL	6.86	0.009		
	B2MBL	6.74	0.009		

Source: 5.3.3.5, CPMR (TMF-19354184), Table 18

Note 1: For the univariate analyses, the top 3 covariates resulting in ΔOFV >6.63 relative to the null model were included. Additionally, any covariates resulting in ΔOFV >10.83 were included. Only the strongest exposure covariate was included; if Cycle 1 ADC Cavg was not the strongest exposure covariate, it was included for reference and comparison across the efficacy and safety endpoints. CNCEURO=1 if a participant had European country flag and 0 otherwise. CNNEASIA=1 if a participant had North East Asia Flag and 0 otherwise. MEDFL=1 if a participant had Extramedullary disease flag and 0 otherwise. PCD38=1 if a participant had Prior anti-CD38 treatment and 0 otherwise. RACEAFLG=1 if a participant had Asian Flag and 0 otherwise. RACENFLG=1 if a participant had North East Asian Flag and 0 otherwise. RACEWFLG=1 if a participant had White race flag and 0 otherwise. STAGE2CH=1 if a participant had R-ISS at screening (grouping 2) and 0 otherwise. STAGECH=1 if a participant had R-ISS at screening (grouping 1) and 0 otherwise. STAGECHII/III=1 if a participant had R-ISS at screening (grouping 1) and 0 otherwise.

Note 2: B2MBL=baseline beta2 microglobulin; CAVGA_28=ADC average concentration over 28 days; CAVGM_28=MMAF average concentration over 28 days; CMAXA=Cycle 1 ADC maximum concentration; CMAXM=Cycle 1 MMAF maximum concentration; CNCEURO=European country flag; CNNEASIA=North East Asia flag; dOFV=Difference of objective function value; MEDFL=extramedullary disease flag; PCD38=prior anti-CD38 treatment; PLATBL=baseline platelet count; RACEAFLG=Asian flag; RACENFLG=North East Asian flag; RACEWFLG=white race flag; SBCMABL=soluble baseline BCMA; STAGE2CH=R-ISS at screening (grouping 2); STAGECH=R-ISS at screening (grouping 1); STAGECHII/III=R-ISS at screening (grouping 1).

2.7.3 の略号等一覧

略号略称	内　容
1L	First line／1 次治療
ADC	Antibody-drug conjugate／抗体薬物複合体
AutoSCT	Autologous stem cell transplantation／自家造血幹細胞移植
BCMA	B-cell maturation antigen／B 細胞成熟抗原
BCVA	Best-corrected visual acuity／最高矯正視力
BPd	Belantamab mafodotin in combination with pomalidomide and 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
BRd	Belantamab mafodotin in combination with lenalidomide/dexamethasone／ベランタマブ　マホドチン＋レナリドミド＋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
CD38	Cluster of differentiation 38
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CI	Confidence interval／信頼区間
CR	Complete response／完全奏効
CRR	Complete response rate／完全奏効率
CSR	Clinical study report／総括報告書
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
cys-mcMMAF	Cysteine maleimidocaproyl MMAF／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
DoE	Duration of exposure／曝露期間
DoR	DoR Duration of response／奏効期間
DVd	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
EHA	European Hematology Association
EMA	European Medicines Agency／欧州医薬品庁
EMD	Extramedullary disease／髄外病変
EORTC IL52	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Item Library 52
EORTC QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire 30-item Core Module
EORTC QLQ-MY20	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire 20-item Multiple Myeloma Module
E-R	Exposure-response／曝露-反応
ESMO	European Society for Medical Oncology
FDA	Food and Drug Administration／米国食品医薬品局
FWER	Family-wise error rate
GHS	Global Health Status
GSK	GlaxoSmithKline
H_{1-4}	Hypothesis $_{1-4}$
HDAC	Histone deacetylase／ヒストン脱アセチル化酵素
HR	Hazard ratio／ハザード比
HRQoL	Health-related quality of life／健康関連の生活の質
IA1-4	Interim analysis 1-4
IgG	Immunoglobulin G／免疫グロブリン G
IMiD	Immunomodulatory agent／免疫調節薬
IMWG	International Myeloma Working Group／国際骨髄腫作業部会

略号略称	内　容
IRC	Independent Review Committee／独立評価委員会
ISS	International staging system／国際病期分類
ITT	Intent-to-Treat
IVRS	Interactive voice response system
KVA	Keratopathy Visual Acuity
mAb	Monoclonal antibody／モノクローナル抗体
MM	Multiple myeloma／多発性骨髄腫
MR	Minimal response／最小奏効
MRD	Minimal residual disease／微小残存病変
NA	Not applicable
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NDMM	Newly diagnosed multiple myeloma
NE	Not evaluable
NGS	Next-generation sequencing
NR	Not reached
ORR	Overall response rate／全奏効率
OS	Overall survival／全生存期間
PACT	Post-analysis continued treatment
PD	Progressive disease／進行
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	Proteasome inhibitor／プロテアソーム阻害薬
PK	Pharmacokinetic(s) ／薬物動態
Pom/Dex	Pomalidomide/dexamethasone／ポマリドミド＋デキサメタゾン
PR	Partial response／部分奏効
PRO	Patient-reported outcome／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
Q1	First quartile
Q12W	Once every 12 weeks／12 週毎
Q3	Third quartile
Q3W	Once every 3 weeks／3 週毎
Q4W	Once every 4 weeks／4 週毎
Q6W	Once every 6 weeks／6 週毎
Q8W	Once every 8 weeks／8 週毎
QoL	Quality of life／生活の質
R-ISS	Revised international staging system／改訂国際病期分類
RMDOR	Restricted mean duration of response／制限付き平均奏効期間
RRMM	Relapsed or refractory multiple myeloma／再発又は難治性の多発性骨髄腫
SAP	Statistical analysis plan
sBCMA	Soluble BCMA／可溶性 B 細胞成熟抗原
SC	Subcutaneous(ly)／皮下投与
sCR	Stringent complete response／厳格な完全奏効
SD	Standard deviation／標準偏差
SEER	Surveillance, Epidemiology, and End Results
TTBR	Time to best response
VGPR	Very good partial response／最良部分奏効

2.7.3. 臨床的有効性

2.7.3.1. 背景及び概観

本 2.7.3.では、RRMM 患者に対するベランタマブ　マホドチン（遺伝子組み換え）（以下、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）、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）の 2 種類の 3 剤併用療法の臨床的有効性を要約する。本承認申請において、BVd 併用療法及び BPd 併用療法の有効性評価に用いた以下の 7 試験を評価資料とした。

BVd 併用療法及び BPd 併用療法の有効性を評価した試験：

- 207503（DREAMM-7）試験（BVd 併用療法：日本人も参加した国際共同第 III 相試験）
- 207499（DREAMM-8）試験（BPd 併用療法：日本人も参加した国際共同第 III 相試験）
- 207497（DREAMM-6）試験 BVd 併用パート（Arm B）（海外第 I/II 相試験）

単剤療法の有効性を評価した試験：

- 207495（DREAMM-3）試験（日本人も参加した国際共同第 III 相試験）
- 205678（DREAMM-2）試験（海外第 II 相試験）

日本人国内第 I 相試験

- 207504（DREAMM-11）試験［単剤療法（パート 1）及び併用療法（パート 2 A：BVd 併用療法、パート 2 B：BPd 併用療法）］

単剤療法の用法用量の設定根拠に用いた BMA117159（DREAMM-1）試験（海外第 I 相試験）は適宜補足的に述べる。

本 2.7.3.では主に DREAMM-7 試験（BVd 併用療法）及び DREAMM-8 試験（BPd 併用療法）の結果を提示し、BVd 併用療法の有効性を補完するため DREAMM-6 試験及び DREAMM-11 試験パート 2 A の結果を、BPd 併用療法の有効性を補完するために DREAMM-11 試験パート 2 B の結果を提示した。

ベランタマブ　マホドチン単剤療法の DREAMM-2 試験及び DREAMM-3 試験については、各併用療法の有効性を補完するための単剤療法での結果として、本 2.7.3.に含めた。なお、本 2.7.3.では各試験の全体集団の結果を提示し、国際共同第 III 相試験である DREAMM-7 試験、DREAMM-8 試験及び DREAMM-3 試験に参加した日本人集団の有効性データは 2.7.6 に示した。

2.7.3.1.1. 多発性骨髄腫

MM は治癒不能な単クローン性の悪性形質細胞腫瘍であり、全世界の造血器腫瘍の 10%を占める[Rajkumar, 2016; Bobin, 2020; Durer, 2020]。様々な薬剤及び併用療法が開発され、MM の治療に有効であることが明らかとなっている。しかしながら、最終的にほとんどの MM

患者は既存の治療法に対して抵抗性を示すことから、異なる作用機序を有する新たな治療法の開発が求められている。

2.7.3.1.2. ベランタマブ　マホドチン

ベランタマブ　マホドチンは ADC である。抗体成分は、成熟 B リンパ球及び MM 細胞に発現する蛋白質である BCMA に対する低フコース化された IgG1 である。低分子成分は、微小管阻害薬の cys-mcMMAF であり、プロテアーゼ抵抗性のマレイミドカプロイルリンカーによって抗体に結合している。ベランタマブ　マホドチンは、BCMA への結合後、細胞内に移行し、蛋白分解によって切断された cys-mcMMAF が放出される。放出された cys-mcMMAF は細胞内で微小管ネットワークを破壊し、細胞周期の停止及びアポトーシスをもたらす。このように、ベランタマブ　マホドチンは cys-mcMMAF 誘発性アポトーシスを介して MM 細胞に抗腫瘍活性を示し、抗体依存性細胞障害及び抗体依存性細胞貪食を介して腫瘍細胞溶解作用を示す。

2.7.3.1.3. 臨床開発プログラム

RRMM に対するベランタマブ　マホドチンの臨床開発プログラムのうち、本承認申請では併用療法（BVd、BPd）又は単剤療法を評価した計 8 試験を用いた。

評価資料として、BVd 併用療法を評価した DREAMM-7 試験（主要な試験）、BPd 併用療法を評価した DREAMM-8 試験（主要な試験）、DREAMM-6 試験、DREAMM-11 試験、並びにベランタマブ　マホドチン単剤療法を評価した DREAMM-1 試験、DREAMM-2 試験及び DREAMM-3 試験の 7 試験を含めた（表 2.7.3.1-1）。

本 2.7.3.では、主要な試験である DREAMM-7 試験及び DREAMM-8 試験の主要な有効性データ、DREAMM-6 試験並びに DREAMM-11 試験、DREAMM-1 試験、DREAMM-2 試験及び DREAMM-3 試験の有効性データを示す。DREAMM-6 試験及び DREAMM-11 試験では、DREAMM-7 試験及び DREAMM-8 試験の各試験と同じ投与レジメンを設定した投与群（ベランタマブ　マホドチン 2.5 mg/kg とボルテゾミブ及びデキサメタゾンの併用、又はベランタマブ　マホドチン 2.5 mg/kg とポマリドミド及びデキサメタゾンの併用）の有効性データを示す。

更に、本 2.7.3.では、参考資料として、ベランタマブ　マホドチン単剤療法の PK、安全性及び忍容性に対する腎機能の影響を評価した 209626（DREAMM-12）試験についても表 2.7.3.1-1 に示す。この試験では探索的にのみ有効性は評価されていないものの、臨床開発プログラムの一環として含めた。DREAMM-12 試験で得られたデータは PK 解析に用いた。

各試験の詳細な試験結果は個々の CSR に示す。

表 2.7.3.1-1 ベランタマブ　マホドチンの臨床試験（単剤療法及び標準治療との併用療法）の一覧

試験番号／相 区分	試験デザイン及び 試験の目的	試験集団	投与群及び被験者数（ITT 集団／ Safety 集団）	試験の進行状況	報告書の 添付場所
主要な試験（3 剤併用療法）					
207503（DREAMM-7） 第 III 相 評価資料	多施設共同、ランダム化、非盲検、実薬対照 有効性、安全性、薬物動態、免疫原性、HRQoL	1 ライン以上の前治療歴を有する RRMM 患者（日本人含む）	全体：494/488 BVd 群：243/242 DVd 群：251/246	実施中： 主要解析のデータカットオフ：2023 年 10 月 2 日	5.3.5.1
207499（DREAMM-8） 第 III 相 評価資料	多施設共同、ランダム化、非盲検、実薬対照 有効性、安全性、薬物動態、免疫原性、HRQoL	1 ライン以上の前治療歴を有する RRMM 患者（日本人含む）	全体：302/295 BPd 群：155/150 PVd 群：147/145	実施中： 主要解析のデータカットオフ：2024 年 1 月 29 日	5.3.5.1
その他の試験（3 剤併用療法）					
207497（DREAMM-6） 第 I/II 相 [a] 評価資料	多施設共同、非ランダム化、非盲検、用量漸増及び用量拡大 忍容性、安全性、薬物動態、有効性、免疫原性	1 ライン以上の前治療歴を有する RRMM 患者	Arm B（BVd）：107 [b] 1.9 mg/kg Q6W STRETCH 群：12 1.9 mg/kg Q3W SINGLE 群：12 2.5 mg/kg Q6W ステップダウン STRETCH 群：12 2.5 mg/kg Q6W STRETCH 群：12 2.5 mg/kg Q3W SPLIT 群：13 2.5 mg/kg Q3W SINGLE 群：18 3.4 mg/kg Q3W SPLIT 群：12 3.4 mg/kg Q3W SINGLE 群：16	実施中 [c]： 最終解析のデータカットオフ：2023 年 2 月 28 日	5.3.5.2
その他の試験（単剤療法）					
207495（DREAMM-3） 第 III 相 評価資料	多施設共同、ランダム化、非盲検、実薬対照 有効性、安全性、薬物動態、免疫原性、HRQoL	2 ライン以上の前治療歴を有する RRMM 患者	全体：325/319 Belamaf 群：218/217 Pom/Dex 群：107/102	実施中： 主要解析のデータカットオフ：2022 年 9 月 12 日 事前に計画された主要解析後の解析のデータカットオフ：2024 年 3 月 1 日	5.3.5.1
205678（DREAMM-2） 第 II 相 評価資料	多施設共同、ランダム化、非盲検、非対照（2 用量）	3 ライン以上の前治療歴を有する RRMM 患者	ベランタマブ　マホドチン 2.5 mg/kg：97/95 3.4 mg/kg：99/99	実施中 [c]： 主要解析のデータカットオフ：2019 年 6 月 21 日	5.3.5.2

試験番号／相 区分	試験デザイン及び 試験の目的	試験集団	投与群及び被験者数（ITT 集団／ Safety 集団）	試験の進行状況	報告書の 添付場所
	有効性、安全性、薬物動態、免疫原性			最終解析のデータカットオフ：2022 年 3 月 31 日	
BMA117159（DREAMM-1） 第 I 相 [d] 評価資料	多施設共同、非盲検、非対照、用量漸増 パート 1：忍容性、安全性、薬物動態、免疫原性、有効性	3 種類以上（アルキル化薬、PI 及び免疫調節薬を含む）の前治療歴を有する RRMM 患者	パート 1： 38（組入れ）／33（完了）	完了	5.3.3.2
209626（DREAMM-12） 第 I 相 [d] 参考資料	多施設共同、非盲検、単群 忍容性、安全性、薬物動態、免疫原性	3 ライン以上（自家造血幹細胞移植不適格な場合、2 ライン以上）の前治療歴を有する腎機能正常患者及び腎機能低下 RRMM 患者	ベランタマブ　マホドチン パート 1（2.5 mg/kg Q3W）： グループ 1（腎機能正常患者／軽度の腎機能低下患者）：10/10 グループ 2（重度の腎機能低下患者）：9/9 その他：4/4	パート 1：完了	5.3.3.3
国内第 I 相試験					
207504（DREAMM-11） パート 1 第 I 相 評価資料	非盲検、非対照、用量漸増 忍容性、安全性、薬物動態、免疫原性、有効性	2 ライン以上の前治療歴を有する日本人 RRMM 患者	全体：8 [b] ベランタマブ　マホドチン 2.5 mg/kg：4 [b] ベランタマブ　マホドチン 3.4 mg/kg：4 [b]	完了： 主要解析（パート 1）のデータカットオフ：2021 年 11 月 25 日	5.3.3.2
207504（DREAMM-11） パート 2 第 I 相 評価資料	非盲検、非対照、用量漸増 忍容性、安全性、薬物動態、免疫原性、有効性	1 ライン以上の前治療歴を有する日本人 RRMM 患者	パート 2 A 群（BVd）：3 [b] パート 2 B 群（BPd）：4 [b]	実施中： 主要解析（パート 2）のデータカットオフ：2023 年 4 月 6 日	5.3.3.2

注 1：DREAMM-2 試験では、被験者が治験薬の投与を少なくとも 1 回受け、同意撤回による治験中止がなく、治験終了時に追跡調査中である又は死亡した場合を治験完了と定義した。

注 2：DREAMM-1 試験、DREAMM-2 試験及び DREAMM-6 試験では凍結液剤を使用した。DREAMM-2 試験では、3.4 mg/kg のベランタマブ　マホドチン凍結乾燥製剤（25 例）の評価もしているが、凍結液剤を用いた上記解析集団には含まれていない。

a. 本承認申請に関連する投与群を示す。投与群及び用量の詳細については、m5.3.5.2, DREAMM-6 CSR, Section 4 を参照のこと。

b. All Treated 集団。

c. DREAMM-6 試験の最終解析は完了し、最終の CSR は 2024 年 1 月に公表された。本試験は継続中であり、被験者は解析後継続投与にて投与を継続中である。

d. PK 解析に使用した。DREAMM-12 試験は 2.7.4 にも記載されている。

e. DREAMM-2 試験の最終解析は完了し、最終の CSR は 2022 年 10 月に公表された。本試験は継続中であり、被験者は解析後継続投与にて投与を継続中である。

2.7.3.1.4. 申請資料を裏付ける臨床試験の概要

本 2.7.3.では、RRMM 患者を対象とした以下の試験から得られたベランタマブ　マホドチンの 3 剤併用療法（BVd 及び BPd）の有効性データを示す。

- DREAMM-7 試験（主要な国際共同第 III 相試験）
- DREAMM-8 試験（主要な国際共同第 III 相試験）

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 併用療法の有効性及び安全性を、DVd 併用療法と比較評価する進行中の国際共同、ランダム化、非盲検、第 III 相試験であった。

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 併用療法の有効性及び安全性を、PVd 併用療法と比較評価する進行中の国際共同、ランダム化、非盲検、第 III 相試験であった。

DREAMM-7 試験及び DREAMM-8 試験の有効性データは、各試験での投与レジメン（DREAMM-7 試験では BVd 及び DREAMM-8 試験では BPd）、効果判定の頻度、及び試験対象集団に違いがあるため併合しなかった。

更に、DREAMM-6 試験で得られた有効性のデータも示す。DREAMM-6 試験は 1 ライン以上の前治療歴を有する RRMM 患者を対象に他の治療薬と併用したとき（BVd 及び BRd）のベランタマブ　マホドチンの様々な用量及び投与スケジュールを評価した第 I/II 相、非盲検、用量漸増及び用量拡大試験であった。本申請では DREAMM-7 試験と同じ併用療法である BVd を評価した Arm B のみを用いた。

本 2.7.3.では、ベランタマブ　マホドチンの単剤療法における有効性を評価するため、ベランタマブ　マホドチン単剤療法試験である DREAMM-2 試験及び DREAMM-3 試験（試験デザインについては 2.7.3.1.4.1.3 項を参照）の関連データも提示する。

有効性の全体的な結論：

主要な試験である DREAMM-7 試験及び DREAMM-8 試験において、BVd 併用療法又は BPd 併用療法は、1 ライン以上の前治療歴を有する RRMM 患者に対して有効であることが示された。BVd 併用療法及び BPd 併用療法の有効性について、主要評価項目である IRC の評価に基づく PFS では標準治療（DVd 又は PVd）と比較して、統計学的に有意で臨床的に意義のある PFS の延長が認められた。DREAMM-7 試験では、BVd 群の PFS の中央値は DVd 群と比較して 2.7 倍（約 23 ヵ月）長く（HR は 0.41）、18 ヵ月時点の無増悪生存率は BVd 群で 69%及び DVd 群で 43%であった（2.7.3.3 項）。DREAMM-8 試験では、BPd 群の PFS の中央値は未到達であり（HR は 0.52）、12 ヵ月時点の無増悪生存率は BPd 群で 71%及び PVd 群で 51%であった。

PFS の結果は、重要な副次評価項目である OS（HR は DREAMM-7 試験で 0.57 及び DREAMM-8 試験で 0.77）、奏効期間（DREAMM-7 試験で対照群の 2 倍、 表 2.7.3.3-15 ）及び MRD 陰性率（DREAMM-7 試験及び DREAMM-8 試験でそれぞれ 2 倍以上及び約 5 倍、 表 2.7.3.3-19 及び 表 2.7.3.3-20 ）、並びに副次評価項目である CRR（DREAMM-7 試験及び DREAMM-8 試験いずれにおいても対照群の 2 倍以上、 2.7.3.3.2.5.1 項 ）からも裏付けられた。

また、BVd 併用療法又は BPd 併用療法の PFS は、臨床的に重要なすべての部分集団において延長が認められた。これらの部分集団には、年齢、ECOG スコア、前治療の抗骨髄腫治療（前治療ライン数、DREAMM-7 試験ではレナリドミドの治療歴又は抵抗性、DREAMM-8 試験ではレナリドミド又は抗 CD38 抗体薬への抵抗性）、及び難治性の疾患特性（髄外病変、ハイリスク染色体異常、1 次治療から 1 年以内の再発）を含む。

DREAMM-7 試験及び DREAMM-8 試験のいずれも、PFS データカットオフの時点で、生存している被験者の割合は BVd 併用療法又は BPd 併用療法で標準治療より高く、OS において BVd 併用療法又は BPd 併用療法に良好な傾向が認められた。

2.7.3.1.4.1. 試験デザイン

2 つの主要な試験の試験デザインの特徴及び評価項目は類似しており（表 2.7.3.1-1）、いずれの試験も、多発性骨髄腫の診断は IMWG 基準[Rajkumar, 2014; Rajkumar, 2016]に従った確定診断が必要であった。

本概要で示した主要な試験及びその他の試験の主な結果の要約を付録
表 2.7.3.6-1 に示す。

本申請に用いた個々の CSR の m5.3 の添付場所を表 2.7.3.1-1 に示す。

2.7.3.1.4.1.1. 主要な試験（DREAMM-7 試験及び DREAMM-8 試験）

DREAMM-7 試験

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 併用療法の有効性及び安全性を、標準治療である DVd 併用療法と比較評価する進行中の国際共同、ランダム化、非盲検、第 III 相試験であった。主要評価項目及び副次評価項目を 2.7.3.1.4.2 項に示した。本試験の詳細情報は m5.3.5.1, DREAMM-7 CSR を参照のこと。

本試験はスクリーニング期、治療期、及び後観察期で構成された（図 2.7.3.1-1）。

直近の治療中又は治療後に PD が確認され、抗 CD38 抗体に対して抵抗性がなく、忍容性がある被験者を対象とした。また、ボルテゾミブに忍容性がない又は抵抗性がある被験者（ボルテゾミブ 1.3 mg/m^2 週 2 回の投与期間中又は投与完了後 60 日以内の PD）は除外した。自家造血幹細胞移植（治験薬の初回投与前 100 日より前であり、細菌、ウイルス又は真菌による活動性の感染症に罹患していない）を受けたことがあるか、又は移植不適格と判断された被験者を対象とした。

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 サイクルではボルテゾミブ及びデキサメタゾンと併用投与した。必要に応じて、眼への影響（表 2.7.3.6-2）を軽減するため、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。ダラツムマブは、承認された投与スケジュールに従ってボルテゾミブ及びデキサメタゾンと併用して投与し（図 2.7.3.1-1）、合計で最大 8 サイクル投与した。BVd 群及び DVd 群のいずれも、サイクル 9 以降は単剤療法（それぞれベラン

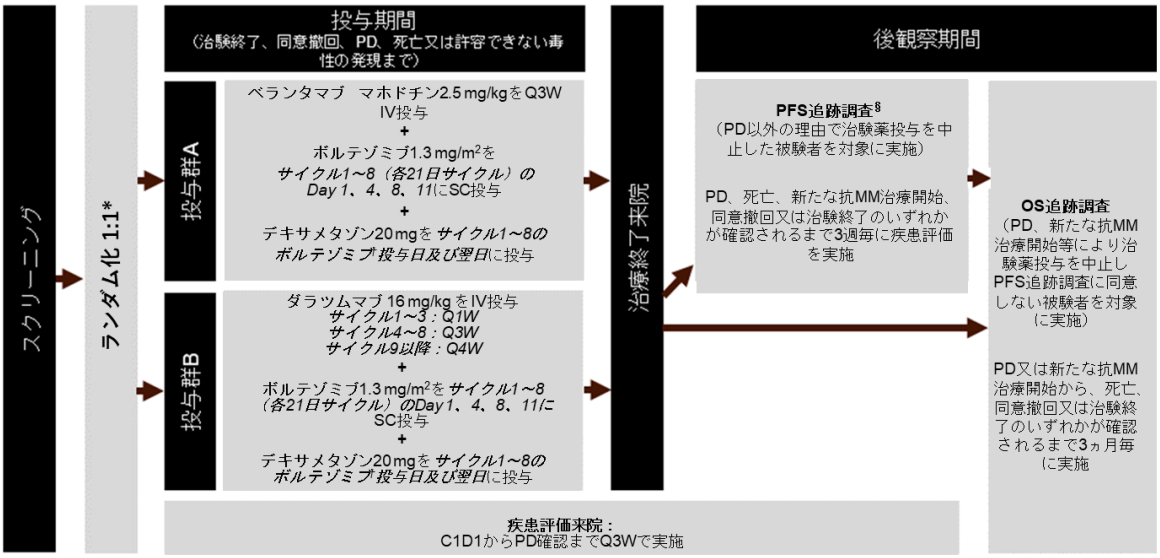
タマブ　マホドチン又はダラツムマブ）とし、IMWG 基準による PD、死亡、許容できない毒性の発現、治験責任医師の判断、同意の撤回、又は治験終了のいずれか早い時点まで、治験薬投与を継続した。PD 又は死亡以外の理由で治験薬投与を中止した被験者については、PD 確定、死亡、新たな抗骨髄腫治療の開始、同意の撤回、追跡不能又は治験終了のいずれか早い時点まで、3 週（±3 日）毎に疾患評価を実施した。PD により治験薬投与を中止した被験者については、同意の撤回、追跡不能、死亡、又は治験終了まで、12 週（±14 日）毎に後続の抗骨髄腫治療、PFS2、及び生存状況を確認するために追跡調査を実施した。

DREAMM-7 試験では対照薬として DVd 併用療法が選択された。DVd 併用療法は、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、適切な対照薬である[Dimopoulos, 2021; NCCN, 2024; 日本血液学会, 2023]。本試験の試験デザインの詳細は m5.3.5.1, DREAMM-7 CSR, Section 3.1 を参照のこと。

目標被験者数は約 478 例とし、日本においてはメインコホートにおける被験者の組入れが終了した後、日本人拡大コホートにて被験者の組入れを継続し、本試験のメインコホートに組み入れられた日本人被験者とあわせて合計 26 例の日本人被験者を組み入れることとした。

本試験のメインコホート（494 例）に日本から組み入れられた日本人被験者は 2 例、及び日本人拡大コホートに組み入れられた日本人被験者は 24 例であった。日本人拡大コホートの結果は 2.7.6 に提示した。

図 2.7.3.1-1　試験のスキーム（DREAMM-7 試験）



投与群 A：BVd 群、投与群 B：DVd 群（m5.3.5.1, DREAMM-7 CSR, Section 3.1）

*　層別化：前治療ライン数（1 vs. 2/3 vs. 4 以上）、改訂版国際病期分類（I vs. II/III）、ボルテゾミブの前治療歴（あり vs. なし）。

†　以下のいずれかに該当する被験者は、デキサメタゾンの開始用量を 10 mg に減量する。75 歳を超える被験者、ボディマス指数が 18.5 kg/m² 未満の被験者、糖質コルチコイド療法に関連する許容できない副作用の既往を有する被験者、又は開始用量に忍容性がない被験者。

§　PFS 追跡調査で PD 確定又は新たな抗骨髄腫治療の開始に該当した被験者は OS 追跡調査に移行。

DREAMM-8 試験

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 併用療法の有効性及び安全性を、PVd 併用療法と比較評価する進行中の国際共同、ランダム化、非盲検、第 III 相試験であった。主要評価項目及び副次評価項目を 2.7.3.1.4.2 項に示した。本試験の詳細は m5.3.5.1, DREAMM-8 CSR を参照のこと。

本試験はスクリーニング期、治療期、及び後観察期で構成された（図 2.7.3.1-2）。

レナリドミドを含む 1 ライン以上の MM の前治療歴を有し（レナリドミドは連続 2 サイクル以上投与されていなければならない）、直近の治療中又は治療後に PD が記録されている被験者を対象とした。ボルテゾミブの 1.3 mg/m^2 週 2 回投与の投与スケジュールへの忍容性がない又は抵抗性がある被験者は除外した。自家造血幹細胞移植（治験薬の初回投与前 100 日より前であり、細菌、ウイルス又は真菌による活動性の感染症に罹患していない）を受けたことがある又は移植不適格と判断された被験者を対象とした。

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 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。

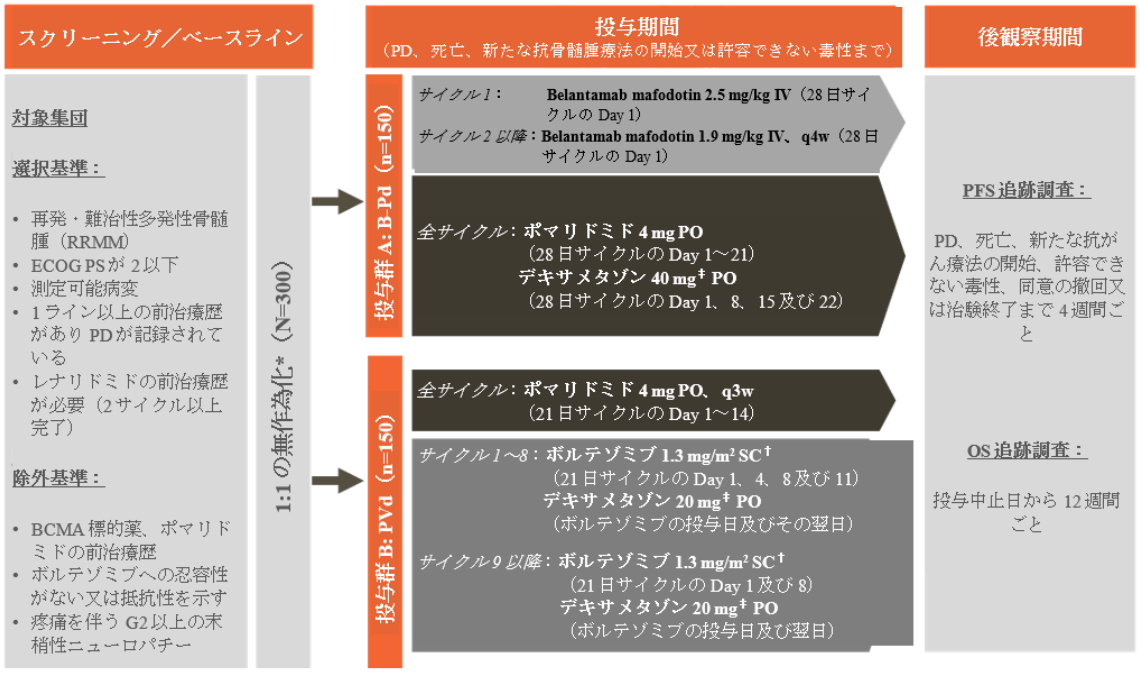
ベランタマブ　マホドチンは 28 日を 1 サイクルとして、サイクル 1 の Day 1 に 2.5 mg/kg を静脈内投与し、サイクル 2 以降は各サイクルの Day 1 に 1.9 mg/kg を投与した。必要に応じて、眼への影響（表 2.7.3.6-2）を軽減するため、個々の被験者の忍容性に基づいて用量変更（投与延期、及び 1.9 mg/kg Q8W 又は 1.4 mg/kg Q8W への減量）を行った。PVd の投与レジメンは図 2.7.3.1-2 に示す。BPd 群及び PVd 群のいずれも、IMWG 基準による PD、死亡、許容できない毒性の発現、新たな抗骨髄腫治療の開始、同意の撤回、又は治験終了のいずれか早い時点まで、治験薬投与を継続した。PD 又は死亡以外の理由で治験薬投与を中止した被験者については、PD 確定、死亡、新たな抗骨髄腫治療の開始、同意の撤回、追跡不能又は治験終了のいずれか早い時点まで、4 週（±3 日）毎に疾患評価を実施した。PD により治験薬投与を中止した被験者については、同意の撤回、追跡不能、死亡、又は治験終了まで、12 週（±14 日）毎に後続の抗骨髄腫治療、PFS2、及び生存状況を確認するために追跡調査を実施した。

PVd 併用療法は、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 試験の対照薬として選択された。初発の治療において抗 CD38 抗体の使用が増加し、再発時に抗 CD38 抗体以外の治療が必要となった。このような状況下で、PVd 併用療法は、抗 CD38 抗体治療後の患者が組み入れ可能となる、本試験にとって最も適切な対照薬である。本試験の試験デザインの詳細は m5.3.5.1, DREAMM-8 CSR, Section 3.1 を参照のこと。

目標被験者数は約 300 例とし、日本においては本試験のメインコホートへの被験者の組入れが終了した後、日本人拡大コホートにて被験者の組入れを継続し、メインコホートに組み入れられた日本人被験者とあわせて 20 例の日本人被験者を組み入れることとした。

本試験のメインコホート（302 例）に組み入れられた日本人被験者は 12 例であり、日本人拡大コホートは 9 例であった。メインコホートの日本人 12 例、及び日本人拡大コホートの 9 例を合わせた計 21 例の集団の結果はそれぞれ 2.7.6 に提示した。

図 2.7.3.1-2 試験のスキーム（DREAMM-8 試験）



略語：PD＝ 進行、RRMM＝ 再発又は難治性の多発性骨髄腫

* 層別化：前治療ライン数（1 ライン又は 2／3 ライン又は 4 ライン以上）、ボルテゾミブ投与歴（あり又はなし）、抗 CD38 抗体投与歴（あり又はなし）。前治療ライン数が 2 ライン以上の被験者が 50%以下となるよう登録する。前治療ライン数が 4 ライン以上の被験者は、15%以下になると予想される。クロスオーバーは認められない。

† ボルテゾミブの皮下投与のみ

‡ 75 歳を超える、併存疾患を有する、又はデキサメタゾン 40 mg（投与群 A）又は 20 mg（投与群 B）を忍容できない被験者のいずれかに該当する場合、デキサメタゾンの用量を半量に減量する。

2.7.3.1.4.1.2. その他の試験

DREAMM-6 試験

DREAMM-6 試験（Arm B）は、1 ライン以上の前治療歴を有する RRMM 患者を対象に、様々な用量（1.9 mg/kg、2.5 mg/kg、及び 3.4 mg/kg）並びに投与スケジュールでベランタマブ　マホドチンとボルテゾミブ及びデキサメタゾンを 21 日サイクルで併用投与（BVd）したときの、併用療法の安全性及び抗腫瘍効果を評価する、進行中の海外、第 I/II 相、非盲検、用量漸増及び用量拡大試験であった（m5.3.5.2, DREAMM-6 CSR, Section 4.1）。

1 ライン以上の前治療歴があり、直近の治療中又は治療後に PD が認められた RRMM 患者を対象とした（m5.3.5.2, DREAMM-6 CSR, Section 6.1.4.1）。

本試験（Arm B）は 2 つのパートからなる（m5.3.5.2, DREAMM-6 CSR, Section 4.1）。用量漸増期（パート 1）では、BVd 併用療法の安全性及び忍容性を評価した。用量拡大期（パート 2）では、BVd 併用療法の安全性及び抗腫瘍効果を更に評価した。

2.7.3.1.4.1.3. 単剤療法

DREAMM-3 試験

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の有効性及び安全性をポマリドミド及びデキサメタゾン（Pom/Dex）併用療法と比較評価する進行中の第 III 相、国際共同、非盲検、ランダム化、多施設共同試験であった（m5.3.5.1, DREAMM-3 CSR, Section 4.1）。本試験は、スクリーニング期、治療期、及び後観察期で構成された。

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）又は Pom/Dex を併用投与する群（Pom/Dex 群）のいずれかに被験者を 2：1 の比でランダムに割り付けた。層別因子は抗 CD38 抗体による前治療歴（あり vs. なし）、ISS（I/II vs. III）、及び前治療ライン数（3 ライン以下 vs. 4 ライン以上）とした。Belamaf 群及び Pom/Dex 群のいずれも、PD、死亡、許容できない毒性の発現、同意の撤回、追跡不能、又は OS 追跡調査終了のいずれかに該当する最も早い時点まで被験者への投与を継続した。PD 以外の理由で治験薬投与を中止した被験者については、PD、死亡、次の抗骨髄腫治療の開始、同意の撤回、又は治験終了のいずれかが確認（記録）された最も早い時点まで、3 週間（±3 日）ごとに継続して疾患評価を実施した。PD が理由で治験薬投与を中止した被験者については、被験者の生存状況及び次の抗骨髄腫治療での PD を確認するために、同意の撤回、追跡不能、死亡、又は治験終了のいずれかに該当するまで 12 週間（±14 日）ごとに追跡調査を実施した。

本試験に組み入れた RRMM 患者は、自家幹細胞移植を受けたことがあるか、移植不適格と判断された患者で、かつ 2 ライン以上の抗骨髄腫治療歴を有し、かつレナリドミドとプロテアソーム阻害薬の両方を連続して 2 サイクル以上受けたことがある患者とした。更に、直近の治療中又は治療終了後 60 日以内に PD が確認された、若しくは無効であったことを組入れ基準とした。

DREAMM-2 試験

DREAMM-2 試験は、3 ライン以上の治療歴を有し、PI 及び免疫調節薬に抵抗性を示し、かつ抗 CD38 抗体治療後に再発した RRMM 患者を対象に、2.5 mg/kg 及び 3.4 mg/kg の用量で 3 週間毎に静脈内投与したベランタマブ マホドチン単剤療法の有効性及び安全性を評価する進行中の第 II 相、非盲検、2 群ランダム化、多施設共同試験であった（m5.3.5.2, DREAMM-2 Final CSR, Section 4.1）。PD 又は許容できない毒性が認められるまで、被験者への治験薬の投与を継続し、その後は PFS 及び OS の追跡調査を実施した。本試験は、スクリーニング／ベースライン期、治療期及び後観察期で構成された。主試験の被験者にベランタマブ マホドチンの凍結液剤を投与した。更に、ベランタマブ マホドチンの凍結乾燥製剤を投与する追加の被験者 25 例の独立したコホート（凍結乾燥製剤コホート）も含まれた。すべての必要なスクリーニング評価の完了後、主試験（凍結液剤）に適格な被験者を、ランダム化スケジュールに従ってベランタマブ マホドチン 3.4 mg/kg 又は 2.5 mg/kg（いずれも 3 週間毎に静脈内投与）のいずれかに 1：1 の比率で割り付けた。凍結液剤を投与する

2 群の組入れが完了し、凍結乾燥製剤が利用可能となった後に、凍結乾燥製剤コホート（3.4 mg/kg）を開始した。評価は、スクリーニング期間中、サイクル 1 の初回投与前、及び各サイクル中に実施した。

DREAMM-1 試験

DREAMM-1 試験は、3 種類以上（アルキル化薬、PI 及び免疫調節薬を含む）の前治療歴を有する RRMM 患者及び BCMA 発現が認められるリンパ腫患者を対象として、ベランタマブ　マホドチンの安全性、PK、薬力学、免疫原性及び有効性を検討するヒト初回投与、非盲検、用量漸増試験であった。本試験は 2 パートで構成された（m5.3.3.2. DREAMM-1 End-of-Study CSR, Section 3）。パート 1 の用量漸増フェーズは、RRMM 患者を対象に、Neuenschwander の連続再評価法（N-CRM）による用量漸増を行い、ベランタマブ　マホドチンの各投与レジメンの安全性及び忍容性を評価した。被験者は MTD 及び／又はパート 2 の推奨用量が選択されるまで、パート 1 に組み入れられることとした。

2.7.3.1.4.1.4.　国内第 I 相試験

DREAMM-11 試験

DREAMM-11 試験は 2 つのパートからなる国内、第 I 相、非盲検、非対照、用量漸増試験であり、ベランタマブ　マホドチン単剤療法（パート 1）、ボルテゾミブ及びデキサメタゾンとの併用療法（BVd、パート 2 A 群）及びポマリドミド及びデキサメタゾンとの併用療法（BPd、パート 2 B 群）における、安全性、忍容性、PK、薬力学、免疫原性及び有効性を検討した（m5.3.3.2, DREAMM-11 CSR Part 1, Section 4.1）。パート 1 では 2 ライン以上、パート 2 では 1 ライン以上の前治療歴を有する日本人 RRMM 患者を対象とした。パート 1 では、3＋3 用量漸増法に従って、ベランタマブ　マホドチンの 2 用量（2.5 mg/kg 又は 3.4 mg/kg を 3 週間毎に投与）を評価した。パート 2 A 群ではベランタマブ　マホドチン 1 用量（2.5 mg/kg）とボルテゾミブ及びデキサメタゾンを 3 週間毎に投与し、パート 2 B 群ではベランタマブ　マホドチン 1 用量（サイクル 1 で 2.5 mg/kg、以降のサイクルは 1.9 mg/kg）とポマリドミド及びデキサメタゾンを 4 週間毎に投与した。パート 1 及びパート 2 は、それぞれ 4 つのフェーズ［スクリーニング期、治療期、投与終了時来院、後観察期］から構成された。被験者は PD、同意撤回又は許容できない毒性の発現があるまで治験薬を投与された。

2.7.3.1.4.2.　有効性の評価項目

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 試験における有効性の主要評価項目及び副次評価項目を本項に示した。更に、その他の併用療法試験である DREAMM-6 試験（Arm B）及び DREAMM-11 試験（パート 2 A/2 B 群）並びに単剤療法試験についても有効性の評価項目を示した。

2.7.3.1.4.2.1.　主要な試験（DREAMM-7 試験及び DREAMM-8 試験）

PFS は主要な試験の主要評価項目であり、OS は重要な副次的評価項目であった。

PFS 解析に用いる奏効評価は、試験デザインが非盲検であることを考慮し、バイアスを回避するために、両試験とも IRC による評価を主要な評価とした。PFS2 では治験責任（分担）医師による評価を用いた。

いずれの試験においてもクロスオーバーは許容されなかった。

主要評価項目

PFS：ランダム化した日から最初に IRC 評価に基づく PD が記録された日又は原因を問わない死亡までの期間と定義する。

主要評価項目設定の根拠：

抗悪性腫瘍薬の有効性を検証する第 III 相試験では、一般的に OS が真のエンドポイントとなる。しかし、MM の領域では、再発した際に後治療としていくつもの治療選択肢があり、今後、臨床的に意義のある OS の差を検出するには臨床試験に組み入れる患者数の増加及び追跡期間の長期化が求められるだけでなく、再発後の治療パターンや合併症のような他のリスクを十分に考慮する必要がある。そのため、OS をエンドポイントとした際の評価は複雑かつ困難であることが予想される[Holstein, 2019]。一方、疾患進行を遅らせることが示された場合、患者にとって臨床的に有益であり、PFS の延長が MM に寄与する臨床的意義も高いと考えられることから、PFS は OS の代替評価指標として推奨されており[Durie, 2006]、メタアナリシスによる報告では、MM に対する治療効果において PFS は OS と正の相関が示されている[Cartier, 2015; Felix, 2013]。PFS は、評価に必要な追跡期間が短縮でき、OS のように後治療の影響を受けやすいという問題がないことが利点として挙げられ、MM に対する治療薬（カルフィルゾミブ、イキサゾミブ、エロツズマブ、ダラツムマブ等）の開発において、国内外の規制当局から承認を得るための主要評価項目として、主として PFS が用いられている。以上より、いずれの試験でも PFS を主要評価項目として設定することは妥当と考える。

重要な副次評価項目

- OS：ランダム化した日から原因を問わない死亡までの期間と定義する。
- 奏効期間：PR 以上の奏効のエビデンスが最初に確認された日から、PD 又は原因を問わない死亡までの期間と定義する。
- MRD 陰性率：IMWG の基準に基づく IRC 評価で CR 以上が確認されている期間に、NGS 法で MRD 陰性（閾値：10^{-5}）を 1 回以上達成した被験者の割合（%）と定義する。

副次評価項目

- CRR：CR 以上（すなわち CR、sCR）と確定された被験者の割合（%）と定義する。
- VGPR 以上の奏効率：IMWG 基準に従った IRC 評価に基づく VGPR 以上の奏効（VGPR、CR、sCR）と判定された被験者の割合（%）と定義する（DREAMM-8 試験のみ）。

- ORR：PR 以上（すなわち PR、VGPR、CR、sCR）と確定された被験者の割合（%）と定義する。
- 臨床的有用率：IMWG 規準に従って MR 以上と確定された被験者の割合（%）と定義する（DREAMM-7 試験のみ）。
- 奏効までの期間：PR 以上の奏効が確定された被験者において、ランダム化した日から奏効（PR 以上）の所見が最初に記録された日までの期間と定義する。
- TTBR：IMWG に従った IRC 評価に基づく PR 以上の奏効が確定した被験者を対象とし、ランダム化した日から最初に最良効果が得られた日までの期間と定義する（DREAMM-8 試験のみ）。
- 無増悪期間：ランダム化した日から PD が最初に記録された日又は PD による死亡までの期間と定義する。
- PFS2：ランダム化した日から、新たな抗骨髄腫治療開始後に PD が認められるか、又は原因を問わない死亡までのいずれか早い方までの期間と定義する。新たな抗骨髄腫治療開始後の PD が評価不能な場合、PFS イベントは新たな抗骨髄腫治療の中止日又は原因を問わない死亡日までのいずれか早い方までの期間と定義する。
- EORTC QLQ-C30 及び EORTC IL52（EORTC QLQ-MY20 の疾患症状ドメイン）で評価した HRQoL のベースラインからの変化

DREAMM-7 試験及び DREAMM-8 試験の評価項目の詳細については、それぞれ m5.3.5.1, DREAMM-7 CSR, Section 2 及び m5.3.5.1, DREAMM-8 CSR, Section 2 を参照のこと。

2.7.3.1.4.2.2. その他の試験

DREAMM-6 試験

DREAMM-6 試験（Arm B）の用量拡大期（パート 2）の主要目的は、RRMM 患者を対象として BVd 併用療法の抗腫瘍効果を予備的に評価することであった。パート 2 の主要評価項目は、治験責任医師により評価された ORR であった。DREAMM-6 試験の評価項目の詳細については、m5.3.5.2, DREAMM-6 CSR, Section 2 を参照のこと。

2.7.3.1.4.2.3. 単剤療法

単剤療法（DREAMM-1 試験、DREAMM-2 試験、DREAMM-3 試験）

DREAMM-3 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 であった。DREAMM-2 試験の主要評価項目は ORR であった。

ベランタマブ　マホドチン単剤療法の有効性を評価した試験（DREAMM-1 試験、DREAMM-2 試験、DREAMM-3 試験）における有効性評価項目の詳細は 2.7.6 に記載した。

2.7.3.1.4.2.4. 国内第 I 相試験

DREAMM-11 試験

DREAMM-11 試験における有効性評価項目は ORR 及び臨床的有用率であり、IMWG 基準に従って治験責任（分担）医師が効果判定を行った。パート 1 及びパート 2 A/B 群のそれぞれで解析を行い要約した。

2.7.3.1.4.3. 用量設定の根拠

DREAMM-7 試験では、ベランタマブ　マホドチンを 2.5 mg/kg の用量で 3 週毎に投与するスケジュールを選択し、有害事象がみられた場合には必要に応じて投与延期及び減量（1.9 mg/kg）を実施することとした。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ことから、DREAMM-7 試験において本用量を選択した。更に、DREAMM-6 試験の結果から、ベランタマブ　マホドチン 2.5 mg/kg Q3W とボルテゾミブ及びデキサメタゾンの併用投与の安全性プロファイルは忍容であり、有害事象プロファイルはボルテゾミブ、デキサメタゾン及びベランタマブ　マホドチンの単剤療法時のそれぞれの有害事象プロファイルと同様であった。非日本人の RRMM を対象とした海外第 I/II 相試験（DREAMM-6 試験）では、ボルテゾミブ及びデキサメタゾンとの併用下で本剤 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 の有効性及び安全性が評価された。有効性については、各投与群の VGPR 以上の奏効率は、25%～67%であり、概して 1.9 mg 群と比べ、2.5 mg/kg 以上の群で高く（25～33% vs 44～67%）、このうち、2.5 mg/kg Q3W 群では最も高い VGPR 以上の奏効率（67%）が示された。治験薬との因果関係があるグレード 3 以上の有害事象の発現割合は、各群で 85～100%であり、1.9 mg/kg 群、2.5 mg/kg 群、3.4 mg/kg 群で大きな差異はなかった（100% vs 85～100% vs 92～94%）。更に、ベランタマブ　マホドチンとの因果関係のある眼の有害事象（CTCAE）（75～92% vs 77～100% vs 83～100%）及び角膜事象（GSK スケール）（83～92% vs 77～100% vs 83～100%）においても、1.9 mg/kg 群、2.5 mg/kg 群、3.4 mg/kg 群で大きな差異はなかった。これらの DREAMM-6 試験の結果から、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する用法・用量であると考えられた。また、DREAMM-6 試験でボルテゾミブ及びデキサメタゾンとの併用下で評価したベランタマブ　マホドチンの中間 PK データによると、ベランタマブ　マホドチンはボルテゾミブの PK に影響を与えず、ボルテゾミブ及びデキサメタゾンはベランタマブ　マホドチンの PK を変化させないと考えられた。以上のことから、DREAMM-7 試験の推奨用法・用量として、2.5 mg/kg Q3W が選択された。なお、眼事象に対する用量変更の基準は DREAMM-2 試験と同様に KVA スケールに基づいた。すなわち、グレード 2 の角膜事象（KVA スケール）の場合は、ベースライン又はグレード 1 に回復するまで投与中断し、グレード 3 の角膜事象（KVA スケール）の場合は、再開時に 1.9 mg/kg へ減量した。

DREAMM-8 試験では、ポマリドミド及びデキサメタゾンとの併用投与に際し、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。ベランタマブ　マホドチンの開始用量は、DREAMM-7 試験と同様に、DREAMM-1 試験（2.7.6, DREAMM-1）及び DREAMM-2 試験（2.7.6, DREAMM-2）における単剤投与のデータに基づき 2.5 mg/kg とした。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との併用に関し、3 剤併用時に薬物相互作用が生じる可能性は低いと考えられ（2.7.2.3.3.3 項）、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を比較検討したところ、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[GSK document No.: RPS-CLIN-118342；ポマリストカプセル 1 mg/同 2 mg/同 3 mg/同 4 mg 添付文書, 2023]。これらのことから、BPd 療法では薬物動態及び安全性に関する大きな懸念はないと考えられた。なお、ALGONQUIN 試験[Trudel, 2024]では、ポマリドミド及びデキサメタゾンとの併用下で、ベランタマブ　マホドチンは様々な用量で Q4W 投与により評価され、新たな安全性の懸念は特定されなかった。BPd 併用療法に関して得られたデータを総合的に検討した結果、用量変更の必要性を抑えながら忍容性及び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 Q4W 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。また、継続してポマリドミド及びデキサメタゾンと併用投与することで、ベランタマブ　マホドチンのクリアランスが経時的に減少すること（2.7.2.3.2.1 項）を踏まえ、標的分子への結合を維持しつつ、個々の被験者の忍容性を更に改善するため、グレード 2 又は 3 の角膜事象（KVA スケール）が発現した場合は（表 2.7.3.6-2）、用量変更として投与間隔を Q8W（1.9 mg/kg）に延長し、グレード 4 の角膜事象（KVA スケール）が発現した場合は、更に 1.4 mg/kg Q8W に減量することとした。

投与レジメンに関連する臨床情報については、2.7.3.4 項を参照のこと。追加情報は、m5.3 の関連する CSR 及び治験実施計画書に記載されている。

2.7.3.1.4.4. 統計学的考察

2.7.3.1.4.4.1. 主要な試験（DREAMM-7 試験及び DREAMM-8 試験）

両試験の主要評価項目は PFS とした。PFS は、IMWG 基準に従って IRC により判定された奏効評価を用いて決定した。各投与群の PFS の分布は Kaplan-Meier 法を用いて推定した。PFS の中央値、第 1 四分位及び第 3 四分位を推定し、対応する 95% CI を Brookmeyer-Crowley 法を用いて推定した。感度分析は、別の PFS 打ち切り規則を用いた解析、及び治験責任（分担）医師による奏効評価を用いた解析等により実施した。層別因子を用いた感度分析では、臨床データベースに基づく層別因子データを解析に用いた。奏効期間は、奏効例を対象として奏効期間の中央値を推定し、更にノンパラメトリックアプローチを用いて RMDOR に基づく解析も実施した[Huang, 2022]。このアプローチでは、ノンレスポンダーも奏効期間をゼロとして解析に含めた。PFS の主要解析時に MRD 陰性であった被験者の数及

び割合（%）を投与群別に要約し、MRD 陰性率及び対応する正確な 95% CI を示した。OS は Kaplan-Meier 法を用いて推定した。

統計学的仮定：主要な試験（DREAMM-7 試験）

主要評価項目及び重要な副次評価項目の多重性の調整を図 2.7.3.1-3 に示す。

DREAMM-7 試験全体の第一種の過誤確率（family-wise error rate, FWER）は 2.5%（片側）に強く制御した。

主要評価項目及び重要な副次評価項目の評価には、2 つの仮説族を構成した。第一の仮説族は主要評価項目である PFS に基づき、第二の仮説族は 3 つの重要な副次評価項目である OS、奏効期間及び MRD 陰性率に基づいた。第二の仮説族の検定は、第一の仮説族の帰無仮説が棄却された場合に実施することとした。第一の仮説族の帰無仮説が棄却された場合、すべての有意水準を第二の仮説族に再割り当てした。第二の仮説族では、OS 及び奏効期間について重み付き Bonferoni 法を適用するため有意水準を評価項目間で分割し、最初に OS に割り当てられる割合を高くした。MRD 陰性率の検定は、OS の帰無仮説の棄却を条件とし、ステップダウン（又は階層的）検定手順で実施することとした[Bretz, 2009; Li, 2017]。H_i は主要評価項目及び重要な副次評価項目の片側帰無仮説を示し、i=1、2、3、4 はそれぞれ PFS、OS、奏効期間、MRD 陰性率を示す（図 2.7.3.1-3）。

PFS は、有効性解析（IA1）及び主要 PFS 解析／IA2 の 2 つの解析で検定することとした。

OS 及び奏効期間（RMDOR）の検定は、H_1 (PFS) が棄却された場合に実施することとした。有意水準は、最初にその 4/5（すなわち 2%）を H_2 (OS) の検定に割り当て、1/5（すなわち 0.5%）を H_3 (DoR) の検定に割り当てるように分割した。

H_3 (DoR) は、主要 PFS 解析／IA2 までに H_1 (PFS) が棄却されなかった場合でも、IA1 で入手可能な奏効期間データのみを用いて検定することとした。H_3 (DoR) が（IA1 又は主要 PFS／IA2 で）棄却された場合、奏効期間に割り当てられた有意水準（0.5%）の再割り当てを行い、H_2 (OS) を 2.5%の有意水準で検定することとした。

OS は、IA1、主要 PFS 解析／IA2、IA3、及び OS 最終解析の 4 つの解析で検定することとした。

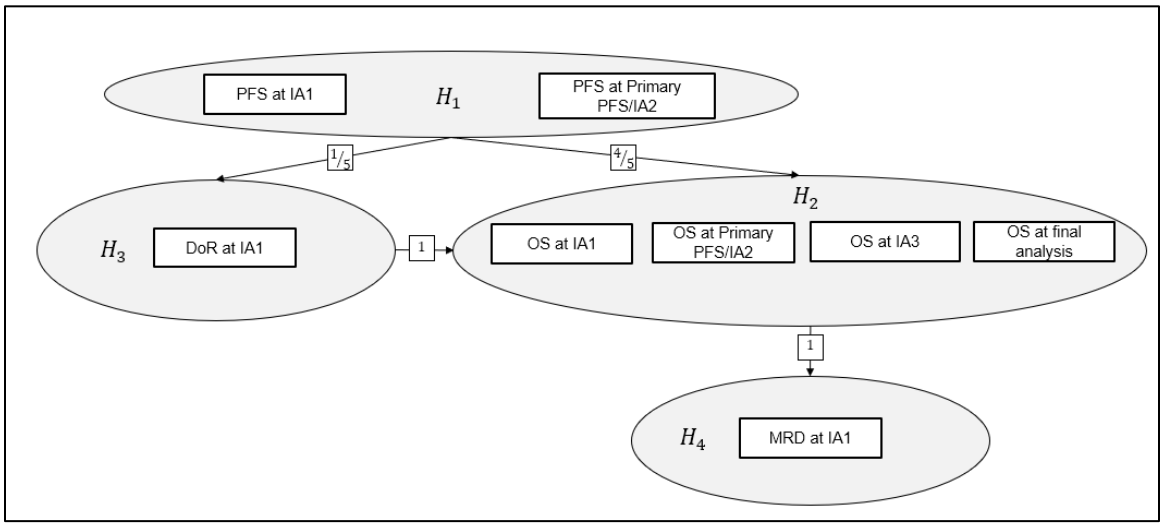
H_4 (MRD) は、H_2 (OS) が棄却された場合に検定することとした。H_2 (OS) の棄却のタイミングにかかわらず：

1. H_4 (MRD) は、奏効期間と同様に IA1 で入手可能なデータのみを用いて検定する。
2. OS に割り当てられたすべての有意水準［2%又は H_3 (DoR) が棄却された場合は 2.5%］を再割り当てする。

その他の副次評価項目は、有意水準の調整なしで解析した。

関連する棄却境界値を含む完全な詳細については、m5.3.5.1, DREAMM-7 SAP, Section 2.1, Section 4.7.2, and Section 5 及び m5.3.5.1, DREAMM-8 Protocol, Section 9.3 を参照のこと。

図 2.7.3.1-3 多重検定の戦略（DREAMM-7 試験）



Note: Arrows indicate the direction and proportion of alpha re-allocation.

統計学的仮定：主要な試験（DREAMM-8 試験）

主要評価項目及び重要な副次評価項目の多重性の調整を図 2.7.3.1-4 に示す。

DREAMM-8 試験全体の第一種の過誤確率（FWER）は 2.5%（片側）に強く制御した。

主要評価項目及び重要な副次評価項目の評価には、2 つの仮説族を構成した。第一の仮説族は主要評価項目である PFS に基づき、第二の仮説族は 2 つの重要な副次評価項目である OS 及び MRD 陰性率に基づいた。第二の仮説族の検定は、第一の仮説族の帰無仮説が棄却された場合に実施することとした。第一の仮説族の帰無仮説が棄却された場合、すべての有意水準を第二の仮説族に再割り当てした。第二の仮説族では OS をはじめに検定した。MRD 陰性率の検定は、OS の帰無仮説の棄却を条件とし、ステップダウン（又は階層的）検定手順で実施することとした[Lan, 1983; Bretz, 2009; Li, 2017]。H_i は主要評価項目及び重要な副次評価項目の片側帰無仮説を示し、i=1、2、3 はそれぞれ PFS、OS、MRD 陰性率を示す（図 2.7.3.1-4）。

PFS は、無益性解析（IA1）、有効性解析（IA2）、及び主要 PFS 解析／IA3 の 3 つの解析で検定することとした。

H_2(OS) の検定は、H_1(PFS) が棄却された場合に実施することとした。なお、H_1(PFS) が IA2 で棄却されず、後に主要 PFS 解析／IA3 で棄却された場合は、すべての有意水準で再割り当てを行い、H_2(OS) を 2.5%の有意水準で検定することとした。

OS は、IA2、主要 PFS 解析／IA3、IA4、及び OS 最終解析の 4 つの解析で検定することとした。

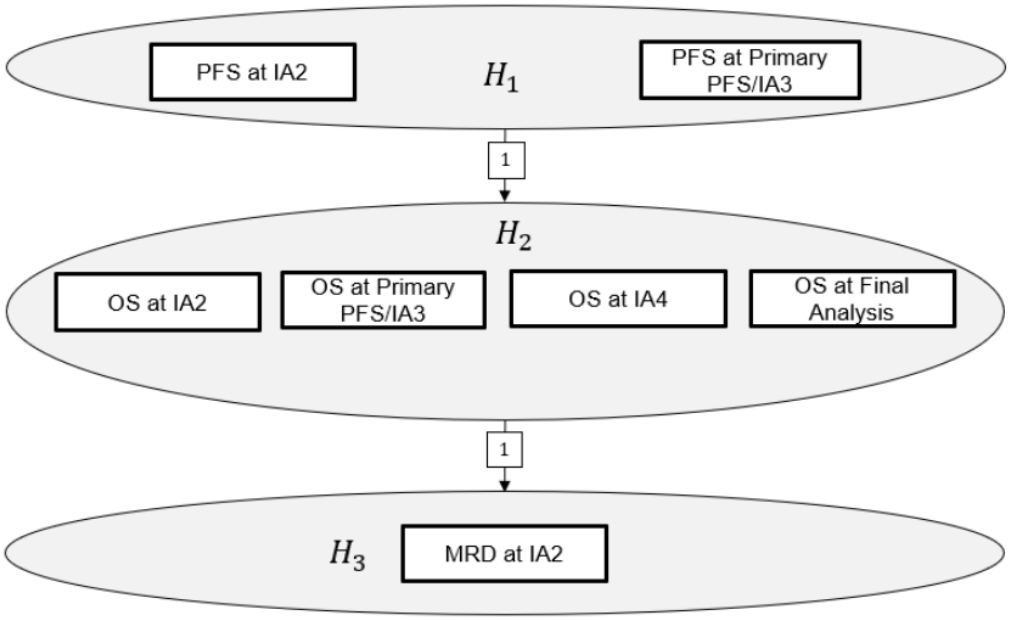
H_3(MRD) は、H_2(OS) が棄却された場合に検定することとした。H_2(OS) の棄却のタイミングにかかわらず：

1. H_3(MRD) は、IA2 で入手可能な MRD データのみを用いて検定する。
2. OS に割り当てられたすべての有意水準（2.5%）を再割り当てする。

重要な副次評価項目である DoR 及びその他の副次評価項目は、有意水準の調整なしで解析した。

関連する棄却境界値を含む完全な詳細については、m5.3.5.1, DREAMM-8 CSR SAP, Section 2.1, Section 4.7, and Section 5 及び m5.3.5.1, DREAMM-8 Protocol, Section 9.3.1 を参照のこと。

図 2.7.3.1-4 多重検定の戦略（DREAMM-8 試験）



Note: ***Hi*** denotes the 1-sided null hypothesis for the primary and key secondary endpoints, where ***i=1, 2, 3*** denotes the index indicating PFS, OS, and MRD negativity, respectively.

2.7.3.1.4.4.2. その他の試験

DREAMM-6 試験

本試験の有効性主要評価項目は ORR（sCR+CR+VGPR+PR）とし、IMWG 基準に従って治験責任（分担）医師により判定された奏効評価に基づいて決定した。ORR 並びに最良効果が sCR、CR、VGPR、PR、MR、安定、PD、又は NE と判定された被験者の数、割合（%）及び 95% CI を要約した。

2.7.3.1.4.4.3. 単剤療法

ベランタマブ　マホドチン単剤療法の有効性を評価した試験（DREAMM-1 試験、DREAMM-2 試験、DREAMM-3 試験）における統計解析は 2.7.6 に記載した。

2.7.3.1.4.4.4. 国内第 I 相試験

DREAMM-11 試験

本試験（パート 1 及びパート 2）の有効性評価項目は ORR（sCR+CR+VGPR+PR）及び臨床的有用率（sCR+CR+VGPR+PR+MR）とし、IMWG 基準に従って判定された奏効評価に基

づいて決定した。ORR 並びに最良効果が sCR、CR、VGPR、PR、MR、安定、PD、又は NE と判定された被験者の数、割合（%）及び 95% CI を要約した。

2.7.3.1.4.5. 主要な試験である DREAMM-7 試験及び DREAMM-8 試験のデザインの主な相違点

DREAMM-7 試験と DREAMM-8 試験の試験デザインは非常に類似しているが、両試験間には、前治療、評価スケジュール、及び対照薬等の重要な相違点があり、試験結果の解釈にはこれらを考慮する必要がある。

DREAMM-7 試験は、ベランタマブ　マホドチンを含む 3 剤併用療法と現行の標準療法であるダラツムマブを含む 3 剤併用療法を比較するようデザインされた。抗 CD38 抗体のベネフィットを得る可能性が低い被験者にダラツムマブを含む併用投与が行われることを防ぐため、抗 CD38 療法に抵抗性を示す又はダラツムマブへの忍容性がない被験者は不適格とした。その結果、DREAMM-7 試験では抗 CD38 抗体による治療歴を有しない被験者が多かった。一方、DREAMM-8 試験では、いずれの投与群の治療でも抗 CD38 抗体の影響を受けないと考えられるため、抗 CD38 抗体による治療歴がある患者の組入れは許容された。抗 CD38 抗体による治療歴については、投与群間で均等に分布させるため、治験実施計画書改訂第 1 版及びそれ以降に組み入れられたすべての被験者における層別因子の一つとした。

DREAMM-7 試験及び DREAMM-8 試験で選択したそれぞれの対照薬の投与スケジュールに合わせるため、投与及び評価のスケジュールは DREAMM-7 試験（BVd 群）では 3 週毎、DREAMM-8 試験（BPd 群）では 4 週毎であった。しかし、確認バイアスを軽減するため、それぞれの試験内の効果判定及び眼事象の評価スケジュールは被験薬群及び対照群で同一とした。

DREAMM-7 試験では、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との併用投与（BVd）は最大計 8 サイクルまでとしたが、DREAMM-8 試験では、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との併用投与（BPd）は、忍容性が認められる場合には、PD、死亡、毒性の発現、又は治験参加中止まで継続した。

DREAMM-8 試験と比較して DREAMM-7 試験に多くの被験者を組み入れる計画であった。DREAMM-7 試験では RRMM 患者 494 例が BVd 群又は DVd 群にランダム化され、DREAMM-8 試験では RRMM 患者 302 例が BPd 群又は PVd 群にランダム化された。統計学的考察については、2.7.3.1.4.4 項、並びに m5.3 の CSR 及び SAP を参照のこと。

2.7.3.2. 個々の試験結果の要約

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 試験の試験結果を以下に要約し、更に、その他の併用療法試験である DREAMM-6 試験及び DREAMM-11 試験（パート 1 及びパート 2 A/2 B 群）、並びに単剤療法試験である DREAMM-3 試験、DREAMM-2 試験及び DREAMM-1 試験についても試験結果の要約を示した。

2.7.3.2.1. DREAMM-7 試験

DREAMM-7 試験（データカットオフ日：2023 年 10 月 2 日）では、IRC の評価に基づく PFS において BVd 群の DVd 群に対する優越性が示され、本試験の主要評価項目が達成された。現在の標準治療である DVd 併用療法と比較して、BVd 併用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］。PFS の中央値は BVd 群で DVd 群より 2.7 倍（約 23 ヵ月）長く、18 ヵ月時点の無増悪生存率は BVd 群で 69%及び DVd 群 43%であった（表 2.7.3.2-1、表 2.7.3.3-13）。

BVd 群では DVd 群と比較して良好かつ臨床的に意義のある OS の改善傾向が認められた［HR 0.57（95% CI：0.40～0.80）、名目上の p 値 0.00049］（表 2.7.3.2-1、表 2.7.3.3-17）。OS の中央値は両投与群とも未到達であった。18 ヵ月時点の全生存率は BVd 群で 84%及び DVd 群 73%であった。OS の追跡調査は継続中である。

奏効期間の中央値は、DVd 群と比較して BVd 群で約 2 倍長かった。奏効が持続している被験者の割合は BVd 群が高かった（表 2.7.3.2-1、表 2.7.3.3-15）。

BVd 群で CR 以上を達成した被験者（ITT 集団）の割合は DVd 群の約 2 倍であり、BVd 群の MRD 陰性率は DVd 群の 2 倍以上であった（表 2.7.3.2-1、表 2.7.3.3-19）。階層的手順で検定したため、MRD 陰性率の正式な検定は実施されなかった。

PFS2 の結果から、初回 PD 後も BVd 併用療法のベネフィットが持続していることが示された。PFS2 の中央値は、BVd 群で未到達であり、DVd 群で 34.6 ヵ月であった（HR 0.56、95% CI：0.41～0.76）（表 2.7.3.2-1）。

DREAMM-7 試験で評価したその他の副次有効性評価項目の結果から、BVd 併用療法の有効性に関して一貫したエビデンスが示された（2.7.3.3.2.5 項）。

表 2.7.3.2-1 重要な有効性の結果（DREAMM-7 試験、ITT 集団）

	BVd (N=243)	DVd (N=251)
Primary endpoint PFS[a,b]		
Number of events, n (%)	91 (37%)	158 (63%)
Median PFS (95% CI), months	36.6 (28.4, -)	13.4 (11.1, 17.5)
Stratified HR estimate (95% CI), p value[c]	0.41 (0.31, 0.53), p<0.00001	
OS[a,b]		
Number of events, n (%)	54 (22%)	87 (35%)
Median OS (95% CI), months	- (-, -)	- (-, -)
Stratified HR estimate (95% CI)	0.57 (0.40, 0.80)	
ORR[d], % (95% CI)	82.7 (77.4, 87.3)	71.3 (65.3, 76.8)
VGPR/CR/sCR[d], % (95% CI)	65.8 (59.5, 71.8)	46.2 (39.9, 52.6)
CR/sCR[d], % (95% CI)	34.6 (28.6, 40.9)	17.1 (12.7, 22.4)
MRD negativity (CR/sCR)[e], % (95% CI)	24.7 (19.4, 30.6)	9.6 (6.2, 13.9)
DoR[a]		
Number of Responders, n	201	179
Number of events, n (%)	68 (34%)	105 (59%)
Number of ongoing responders, n (%)	106 (53%)	52 (29%)
Median DoR (95% CI), months	35.6 (30.5, -)	17.8 (13.8, 23.6)
PFS2[a,b]		
Number of events, n (%)	70 (29%)	106 (42%)
Median PFS2 (95% CI), months	- (-, -)	34.6 (27.6, -)
Stratified HR estimate (95% CI)	0.56 (0.41, 0.76)	

Source: m5.3.5.1, DREAMM-7 CSR, Table 29, Table 32, Table 33, Table 34, Table 36 and Table 37

a. CIs for time variables were estimated using the Brookmeyer Crowley method.

b. HRs were estimated using a Cox Proportional Hazards model, for study-specific stratification see Table 13.
c. P-value from 1-sided stratified log-rank test.
d. CIs are based on the exact method.
e. MRD negativity rate was defined as the percentage of participants who were MRD negative by NGS based on a sensitivity of 10^{-5}.

2.7.3.2.2. DREAMM-8 試験

DREAMM-8 試験（データカットオフ日：2024 年 1 月 29 日）では、IRC の評価に基づく PFS において BPd 群の PVd 群に対する優越性が示され、本試験の主要評価項目が達成された。現在の標準治療である PVd 併用療法と比較して、BPd 併用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］。12 ヵ月時点の無増悪生存率は BPd 群で 71%及び PVd 群で 51%であった（表 2.7.3.2-2、表 2.7.3.3-14）。

データカットオフ時点で、OS は BPd 群に良好な傾向が認められた（表 2.7.3.2-2、表 2.7.3.3-18）。OS の中央値は両群とも未到達であった。12 ヵ月時点の全生存率は PVd 群と比較して BPd 群で高かった（BPd 群で 83%及び PVd 群で 76%）。OS の追跡調査は継続中である。

奏効期間の中央値は、BPd 群で未到達であり、BPd 群で 17.5 ヵ月であった。奏効が持続している被験者の割合は BPd 群が高かった（表 2.7.3.2-2、表 2.7.3.3-16）。

BPd 群で CR 以上を達成した被験者の割合は PVd 群の約 2 倍であり、BPd 群の MRD 陰性率は PVd 群の約 5 倍であった（表 2.7.3.3-20）。階層的手順で検定したため、MRD 陰性率の正式な検定は実施されなかった。

PFS2 の結果から、初回 PD 後も BPd 併用療法のベネフィットが持続していることが示された。PFS2 の中央値は、BPd 群で未到達であり、PVd 群で 22.4 ヵ月であった（HR 0.61、95% CI：0.43～0.86）（表 2.7.3.2-2）。

DREAMM-8 試験で評価したその他の副次有効性評価項目の結果から、BPd 併用療法の有効性に関して一貫したエビデンスが示された（2.7.3.3.2.5 項）。

表 2.7.3.2-2 重要な有効性の結果（DREAMM-8 試験、ITT 集団）

	BPd (N=155)	**PVd (N=147)**
Primary endpoint PFS[a,b]		
Number of events, n (%)	62 (40%)	80 (54%)
Median PFS (95% CI), months	- (20.6, -)	12.7 (9.1, 18.5)
Stratified HR estimate (95% CI), p value[c]	0.52 (0.37, 0.73), p<0.001	
OS[a,b]		
Number of events, n (%)	49 (32%)	56 (38%)
Median OS (95% CI), months	- (33.0, -)	- (25.2, -)
Stratified HR estimate (95% CI)	0.77 (0.53, 1.14)	
ORR[d], % (95% CI)	77 (70.0, 83.7)	72 (64.1, 79.2)
VGPR/CR/sCR[d], % (95% CI)	64 (55.8, 71.4)	38 (30.2, 46.5)
CR/sCR[d], % (95% CI)	40 (32.2, 48.2)	16 (10.7, 23.3)
MRD negativity (CR/sCR)[e], % (95% CI)	23.9 (17.4, 31.4)	4.8 (1.9, 9.6)
DoR[a]		
Number of Responders, n	120	106
Number of events, n (%)	39 (33%)	49 (46%)
Number of ongoing responders, n (%)	66 (55%)	33 (31%)

	BPd (N=155)	PVd (N=147)
Median DoR (95% CI), months	- (24.9, -)	17.5 (12.1, 26.4)
PFS2[a,b]		
Number of events, n (%)	56 (36%)	73 (50%)
Median PFS2 (95% CI), months	- (33, -)	22.4 (13.8, -)
Stratified HR estimate (95% CI)	0.61 (0.43, 0.86)	

Source: m5.3.5.1, DREAMM-8 CSR, Table 25, Table 27, Table 29, Table 30, Table 32 and Table 33

a. CIs for time variables were estimated using the Brookmeyer Crowley method.

b. HRs were estimated using a Cox Proportional Hazards model, for study-specific stratification see Table 13.

c. P-value from 1-sided stratified log-rank test.

d. CIs are based on the exact method.

e. MRD negativity rate was defined as the percentage of participants who were MRD negative by NGS based on a sensitivity of 10^{-5}.

2.7.3.2.3. DREAMM-6 試験

Arm B の各投与群の ORR は 50～92%であり、いずれの投与群においても抗腫瘍効果が確認された（m5.3.5.2, DREAMM-6 CSR, Section 6.3.1）。各投与群の VGPR 以上の奏効率は、25%～67%であり、概して 1.9 mg 群と比べ、2.5 mg/kg の群で高く（25～33% vs 50～67%）、このうち、2.5 mg/kg Q3W 群では最も高い VGPR 以上の奏効率（67%）が示された。なお、3.4 mg/kg 群の VGPR 以上の奏効率（44～50%）は、2.5 mg/kg 群と同程度であった。しかし、各投与群の被験者数が少なく（12～18 例）、ORR の CI が大きかったことから、これらの結果は慎重に解釈する必要がある。

本試験は time-to-event の評価項目に関する検出力を有していなかったため、結果の解釈には注意が必要であるが、最終解析時点ですべての投与群の PFS は中央値に到達した（範囲：6.3～24.2 ヵ月）。OS が中央値に到達したのは 8 群中 3 群のみであった（範囲：19.7～30.4 ヵ月）（m5.3.5.2, DREAMM-6 CSR, Section 6.3.2）。

DREAMM-6 試験 Arm B での BVd 併用投与の有効性に対する用量及び投与スケジュールの影響を更に評価するため、各投与群の有効性データを統合した E-R 解析を行い、ベランタマブ　マホドチンの曝露量、被験者及び疾患の特性、投与スケジュール、並びに有効性評価項目について関連性を更に検討した。その結果を 2.7.2.3.5.1 項に要約する。

2.7.3.2.4. DREAMM-3 試験

RRMM 患者 325 例が Belamaf 群又は Pom/Dex 群にランダム化された（それぞれ 218 例及び 107 例）。主要な解析のデータカットオフ日（2022 年 9 月 12 日）の時点で半数以上の被験者は継続中であり（52%及び 55%）、追跡期間の中央値は投与群間で同程度であった（11.53 ヵ月及び 10.78 ヵ月）。追跡期間が 90 日間以上であった被験者の割合は 85%及び 88%であった。治験責任医師の評価に基づく PFS の中央値は、Belamaf 群 11.2 ヵ月（95% CI：6.4～14.5）、Pom/Dex 群 7.0 ヵ月（95% CI：4.6～10.6）であった（表 2.7.3.2-3）。層別 Cox 比例ハザードモデルによる PFS の HR 推定値は 1.03（95% CI：0.72～1.47）であり、投与群間に統計学的な有意差は認められなかった。Pom/Dex 群に対する優越性の検証はできなかったものの、Pom/Dex 群と比べて深い奏効や持続的な奏効を示す被験者が認められる等、ベランタマブ　マホドチンの治療効果を示唆する結果が得られた。（m5.3.5.1, DREAMM-3 CSR, Section 5.1）。

主要な解析のデータカットオフ後に、有効性及び安全性の追跡調査について計画された解析を実施し、ベランタマブ　マホドチンの長期的なベネフィット及び曝露を更に評価した。主要な解析から約 18 ヵ月後に更に追跡されたデータによる解析が実施された（データカットオフ日：2024 年 3 月 1 日）。追跡期間の中央値（範囲）は、Belamaf 群 22.36 ヵ月（0.6～43.0）及び Pom/Dex 群 21.91 ヵ月（0～44.2）であった（m5.3.5.3, DREAMM-3 Interim Analysis, Table 1.0280）。この解析では、主要な解析で認められた Belamaf 群の奏効例は長期間にわたり奏効が持続し、その結果、PFS 及び OS の HR（0.86 及び 0.93）に改善が認められた（表 2.7.3.2-3）。Belamaf 群における奏効期間の中央値は、Pom/Dex 群と比較して 2 倍以上であり、PFS の HR の改善を裏付けた。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（m5.3.5.3, DREAMM-3 Interim Analysis, Table 2.0080）。OS の追跡調査は継続中である。DREAMM-3 試験の PFS の HR に統計学的な有意差は認められなかったが、奏効率の高さ及び深い長期にわたる奏効が認められていることから、DREAMM-2 試験でのベランタマブ　マホドチン単剤療法の効果が DREAMM-3 試験でも確認された。

表 2.7.3.2-3 事前に計画された主要解析後の解析の結果（DREAMM-3 試験、ITT 集団）

	Primary Analysis (12 September 2022)		Planned Interim Analysis (01 March 2024)	
	Belantamab mafodotin (N=218)	**Pom/Dex (N=107)**	**Belantamab mafodotin (N=218)**	**Pom/Dex (N=107)**
Primary endpoint PFS[a,b]				
Number of events, n (%)	104 (48)	48 (45)	125 (57)	62 (58)
Median PFS (95% CI), months	11.2 (6.4, 14.5)	7.0 (4.6, 10.6)	11.2 (6.5, 14.5)	7.0 (4.6, 10.6)
Stratified HR estimate (95% CI)	1.03 (0.72, 1.47); p=0.558		0.86 (0.63, 1.18)	
OS[a,b]				
Number of events, n (%)	84 (39)	38 (36)	119 (55)	66 (62)
Median OS (95% CI), months	21.2 (18.7, NE)	21.1 (15.1, NE)	24.1 (19.4, 33.2)	22.9 (16, 29.3)
Stratified HR estimate (95% CI)	1.14 (0.77, 1.68)		0.93 (0.69, 1.26)	
ORR, % (95% CI)	41 (34.2, 47.7)	36 (26.5, 45.4)	41 (34.7, 48.1)	36 (26.5, 45.4)
MRD negativity (CR/sCR)[c], % (95% CI)	6 (2.9, 9.4)	0	6 (3.2, 10.0)	0
DoR, n	89	38	90	38
Number of events, n (%)	21 (24)	13 (34)	41 (46)	24 (63)
Median DoR (95% CI), months	NE (17.9, NE)	8.5 (7.6, NE)	24.9 (20.7, 32.5)	10.4 (7.6, 20)

Source: m5.3.5.1, DREAMM-3 CSR, Table 28, Table 36, Table 38, Table 39, and Table 40; m5.3.5.3, DREAMM-3 Interim Analysis, Table 2.0050, Table 2.0150, Table 2.0010, Table 2.0030, and Table 2.0080

Note 1: Percentages for MRD negativity rate is based on all participants in the ITT population.

Note 2: MRD negativity rate was defined as: the percentage of participants who were MRD negative by NGS at any time.

a. CIs for time variables were estimated using the Brookmeyer Crowley method.

b. HRs are estimated using the Cox Proportional Hazards. A HR <1 indicates a lower risk of PD or death with belantamab mafodotin compared with pom/dex. HR and 1 sided p value from stratified log-rank test are adjusted for previous treatment with anti-CD38 (yes, no), ISS staging (I/II, III), and number of prior lines of therapy (≤3, >3).

2.7.3.2.5. DREAMM-2 試験

RRMM 患者 196 例が凍結液剤の 2.5 mg/kg 群及び 3.4 mg/kg 群に無作為化され（それぞれ 97 例及び 99 例）、このうち 2.5 mg/kg 群の 95 例及び 3.4 mg/kg 群の 98 例が、割り付けられた治験薬を投与された。この他に、凍結乾燥製剤の 3.4 mg/kg 群に組み入れられた被験者 1

例は、凍結乾燥製剤を投与されずに凍結液剤 3.4 mg/kg を投与された。そのため、この 1 例は実際に投与された治験薬に基づき、凍結液剤 3.4 mg/kg 群として解析した。

最終解析のデータカットオフ日（2022 年 3 月 31 日）の時点で、ORR は 2.5 mg/kg 群で 32%、3.4 mg/kg 群で 35%であり、奏効期間の中央値は、それぞれ 12.5 ヵ月及び 6.2 ヵ月であった（m5.3.5.2, DREAMM-2 Final CSR, Section 6）。これらの結果から、ベランタマブ　マホドチンの明確で持続的な奏効が示され、有効な治療選択肢に乏しい患者集団に対して臨床的に意味のある結果が得られた。PFS の中央値は、2.5 mg/kg 群で 2.8 ヵ月（95% CI：1.6～3.6）、3.4 mg/kg 群で 3.9 ヵ月（95% CI：2.0～5.8）であり、OS の中央値は、2.5 mg/kg 群で 15.3 ヵ月（95% CI：9.9～18.9）、3.4 mg/kg 群で 14.0 ヵ月（95% CI：10.0～18.1）であった（m5.3.5.2, DREAMM-2 Final CSR, Section 6）。本試験の最終解析データカットオフの時点で、すべての被験者の治験薬投与を中止したが、治験薬の投与により奏効が得られていた 7 例はベランタマブ　マホドチンの投与を継続した。このうち 4 例は本試験外で投与された。残りの 3 例は本試験の継続投与として GSK から提供を受けて投与され、特定の安全性データが治験データベースとは別に収集された（以下、PACT）（m5.3.5.2, DREAMM-2 Final CSR, Section 5.1）。この 3 例はいずれも 2018 年下半期に投与が開始され、5.5 年を超えて奏効が認められ投与継続されている。

2.7.3.2.6. DREAMM-1 試験

パート 1 では、0.03、0.06、0.12、0.24、0.48、0.96、1.92、2.50、3.40 及び 4.60 mg/kg の 3 週間毎の投与（スケジュール 1）が行われ、計 38 例の被験者が組み入れられた。パート 2 では、パート 1 で選択された推奨用量である 3.40 mg/kg の 3 週間毎の投与が行われ、RRMM コホートでは計 35 例の被験者が組み入れられた。パート 1 の 0.03～4.60 mg/kg の用量範囲で DLT の報告はなく、MTD には達しなかった。

2.7.3.2.7. DREAMM-11 試験

パート 1

パート 1 では日本人 RRMM 患者 8 例が 2.5 mg/kg 群（4 例）又は 3.4 mg/kg 群（4 例）に組み入れられて治験薬の投与を受けた。ORR は 2.5 mg/kg 群及び 3.4 mg/kg 群でそれぞれ 50%及び 25%であった。

パート 2

パート 2 A 群では日本人 RRMM 患者 3 例が治験薬の投与を受けた。被験者数は 3 例と少数であったが、BVd 併用療法に、全例で奏効が認められた。3 例のうち、被験者の希望により試験を中止した 1 例を除く、2 例ではいずれも 20 ヵ月超の長期間の持続的な奏効が認められた。

パート 2 B 群では日本人 RRMM 患者 4 例がスクリーニングされ、パート 2 B 群に組み入れられて治験薬の投与を受けた。被験者数は 4 例と少数であったが、BPd 併用療法により、奏効（ORR 50%）が認められた。また、奏効した 2 例では、最終解析のカットオフ時点の投与期間はいずれも 20 ヵ月超であり、長期に渡って奏効が持続した。

2.7.3.3. 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.3.3.1. 試験対象集団

2.7.3.3.1.1. 被験者の内訳

主要な試験である DREAMM-7 試験及び DREAMM-8 試験の追跡期間は、DREAMM-7 試験で 2 年強、DREAMM-8 試験で 2 年弱であった（2.7.3.3.1.1.1 項）。継続中の被験者での追跡期間の最小値は、DREAMM-7 試験で 24.77 ヵ月、DREAMM-8 試験で 12.81 ヵ月であった。主要評価項目である PFS の DREAMM-7 試験及び DREAMM-8 試験それぞれの仮説設定を踏まえると、これらの追跡期間のデータは、主要評価項目の PFS を評価するのに十分であると考えられた。なお、主要評価項目の PFS は、DREAMM-7 試験で BVd 群 25 ヵ月 vs. DVd 群 16.7 ヵ月（CASTOR に基づく）[Spencer, 2018]、DREAMM-8 試験で BPd 群 20 ヵ月 vs. PVd 群 12 ヵ月（OPTIMISMM に基づく）[Richardson, 2019]と仮定した。

ベランタマブ　マホドチン単剤療法を評価した DREAMM-2 試験及び DREAMM-3 試験追跡期間は、それぞれ約 1 年及び 2 年弱（主要な解析から約 18 ヵ月後のデータ）であった。

2.7.3.3.1.1.1. 主要な試験

DREAMM-7 試験

主要な解析のデータカットオフ日（2023 年 10 月 2 日）時点で、RRMM 患者 494 例が BVd 群又は DVd 群にランダム化され（それぞれ 243 例及び 251 例）、6 例が治療を受けず、63 例（13%）が試験を中止した（BVd 群 10%、DVd 群 16%）（m5.3.5.1, DREAMM-7 CSR, Section 4.1）。試験中止の主な理由は、被験者による中止及び治験責任医師の判断であった。死亡例の割合は DVd 群（31%）と比較して BVd 群（21%）で低かった。データカットオフ時点で試験を継続していた被験者の割合は、DVd 群（54%）と比較して BVd 群（70%）で高かった。

DVd 群にランダム化された被験者のうち 2 例は投与が行われず、短期間のうちに再スクリーニングを受けて各 1 例が BVd 群及び DVd 群に再ランダム化された。ITT 集団を対象とした解析では、これらの被験者は別々の 4 例の被験者としてカウントした（m5.3.5.1, DREAMM-7 CSR, Section 4.1）。

追跡調査期間の中央値（範囲）は、BVd 群と DVd 群で同様であった［それぞれ 29.175 ヵ月（0.16～40.02）及び 27.630 ヵ月（0.10～39.69）］。データカットオフ時点で追跡調査を継続していた 305 例の追跡期間の中央値（範囲）は同様であった［それぞれ 30.489 ヵ月（25.40～40.02）及び 29.897 ヵ月（24.77～39.69）］（m5.3.5.1, DREAMM-7 CSR, Table 9）。

DREAMM-8 試験

主要な解析のデータカットオフ日（2024 年 1 月 29 日）時点で、RRMM 患者 302 例が BPd 群又は PVd 群にランダム化された（それぞれ 155 例及び 147 例）（m5.3.5.1, DREAMM-8 CSR, Section 4.1）。試験を中止したのは 22 例（7%）であった（BPd 群 8%、PVd 群 6%）。試験中止の主な理由は、同意撤回であった。死亡例の割合は PVd 群（37%）と比較して BPd

群（31%）で低かった。データカットオフ時点で試験を継続していた被験者の割合は、PVd 群（57%）と比較して BPd 群（61%）で高かった。

追跡調査期間の中央値（範囲）は、BPd 群と PVd 群で同様であった［それぞれ 22.439 ヵ月（0.03～36.37）及び 20.501 ヵ月（0.10～39.23）］。データカットオフ時点で追跡調査を継続していた 178 例の追跡期間の中央値（範囲）は同様であった［それぞれ 26.300 ヵ月（12.81～36.37）及び 26.382 ヵ月（13.47～39.23）］（m5.3.5.1, DREAMM-8 CSR, Table 9）。

2.7.3.3.1.1.2. その他の試験

DREAMM-6 試験

Arm B の RRMM 患者 107 例（All Treated 集団）のうち、最終解析データカットオフ日（2023 年 2 月 28 日）時点で、50%以上の被験者が本試験を中止していた（m5.3.5.2, DREAMM-6 CSR, Section 6.1.1）。ベランタマブ　マホドチン投与中止の主な理由は PD であった。最終被験者の最終来院時の時点で 17 例が継続中であり、PACT に移行した。

追跡期間の中央値は Arm B の投与群間で違いが認められた。Arm B 全体の追跡調査期間の中央値は 17.38 ヵ月（範囲：0.8～49.2 ヵ月）であった（m5.3.5.2, DREAMM-6 CSR, Section 6.1.1）。

2.7.3.3.1.1.3. 単剤療法

DREAMM-3 試験

RRMM 患者 325 例が Belamaf 群又は Pom/Dex 群にランダム化された（それぞれ 218 例及び 107 例）。主要な解析のデータカットオフ日（2022 年 9 月 12 日）時点で半数以上の被験者は治験継続中であり（52%及び 55%）、追跡期間の中央値（範囲）は投与群間で同程度であった［11.53 ヵ月（0.6～24.2）及び 10.78 ヵ月（0.0～26.4）］（m5.3.5.1, DREAMM-3 CSR, Section 5.1）。追跡期間が 90 日間以上であった被験者の割合は 85%及び 88%であり、その被験者の投与期間の中央値（範囲）は Pom/Dex 群［5.26 ヵ月（0.4～24.0）］と比較して Belamaf 群［4.14 ヵ月（0.4～22.9）］で短かった。データカットオフ日の時点で、治験薬投与を中止した被験者の割合は各治験薬で同程度であった（ベランタマブ　マホドチンで 74%、ポマリドミドで 75%及びデキサメタゾンで 75%）。投与中止理由は、いずれの治験薬でも PD が最も多かった（それぞれ 37%、34%及び 37%）。

主要な解析から約 18 ヵ月後に更に追跡されたデータによる解析が実施された（データカットオフ日：2024 年 3 月 1 日）。データカットオフ日時点で試験を継続していた被験者の割合は Belamaf 群で 39%及び Pom/Dex 群で 33%であり、治験薬投与を継続していた被験者の割合は Belamaf 群で 13%及び Pom/Dex 群で 6%であった（m5.3.5.3, DREAMM-3, Interim Analysis, Table 1.0010）。追跡期間の中央値（範囲）は、Belamaf 群［22.36 ヵ月（0.6～43.0）］及び Pom/Dex 群［21.91 ヵ月（0～44.2）］で同様であった（m5.3.5.3, DREAMM-3 Interim Analysis, Table 1.0280）。

DREAMM-2 試験

RRMM 患者 196 例が凍結液剤の 2.5 mg/kg 群及び 3.4 mg/kg 群にランダム化された（それぞれ 97 例及び 99 例）。最終解析データカットオフ日（2022 年 3 月 31 日）時点で、ランダム化から最終連絡時点又は死亡までの期間の中央値（範囲）は 2.5 mg/kg 群で 12.48 ヵ月（0.1～40.4 ヵ月）、3.4 mg/kg 群で 13.77 ヵ月（0.1～42.8 ヵ月）であった。最終解析データカットオフ日の時点で、2.5 mg/kg 群（97 例）及び 3.4 mg/kg 群（99 例）のそれぞれ 72%及び 81%が死亡し、それぞれ 28%及び 19%が試験を中止した（PACT に移行した被験者を含む）（m5.3.5.2, DREAMM-2 Final CSR, Section 5.1）。最も多くみられた投与中止の理由は PD（それぞれ 77%及び 73%）及び有害事象（それぞれ 12%及び 12%）であった。本試験の最終解析データカットオフの時点（本試験開始後 3.5 年）で、7 例を除くすべての被験者の治験薬投与を中止したが、治験薬の投与により奏効が得られていた 7 例はベランタマブ　マホドチンの投与を継続した。このうち 3 例は本試験の PACT として投与を継続し、2024 年 5 月 1 日の時点で、投与開始後 5.5 年にわたり奏効が持続し投与継続されている。

2.7.3.3.1.2. 人口統計学的特性及びベースラインの特性

2 つの主要な試験において人口統計学的特性及びベースライン特性は概ね類似していた。RRMM 患者集団で予想されたとおりの特性が認められ、他の登録研究試験である OPTIMISMM [Richardson, 2019]、CASTOR [Spencer, 2018]、及び CARTITUDE-4 [San-Miguel, 2023]での特性とも一致していた。

その他の試験及び単剤療法試験での人口統計学的特性及びベースライン特性は、主要な試験と概ね一致していた。

2.7.3.3.1.2.1. 主要な試験

DREAMM-7 試験

BVd 群と DVd 群の人口統計学的特性は群間で均衡が取れていた（表 2.7.3.3-1）。BVd 群及び DVd 群ともに被験者の多くは白人であり、年齢の中央値（範囲）はそれぞれ 65.0 歳（34～86 歳）及び 64.0 歳（32～89 歳）であった。

ベースラインの疾患特性は、RRMM 患者集団で想定されるものだった。ベースラインの疾患特性は、髄外病変を除き投与群間で概ね類似していた。髄外病変を有する被験者の割合は、BVd 群（5%）と比較して DVd 群（10%）でわずかに高かった（表 2.7.3.3-2）。BVd 群及び DVd 群において、R-ISS ステージ III の MM を有する被験者の割合は 4%及び 6%であり、ハイリスク染色体異常［FISH 法で t(4;14)、t(14;16)又は 17p13del］を有する被験者の割合は 28%及び 27%であった。ベースライン時の ECOG パフォーマンスステータスは、BVd 群及び DVd 群で多くの被験者が 0 又は 1 であった。

表 2.7.3.3-1 重要な人口統計学的特性（DREAMM-7 試験、ITT 集団）

	BVd (N=243)	DVd (N=251)	Total (N=494)
Sex, n (%)			
Female	115 (47%)	107 (43%)	222 (45%)
Male	128 (53%)	144 (57%)	272 (55%)
Age (years)[a]			
Mean (SD)	64.5 (9.47)	63.6 (10.11)	64.0 (9.80)
Median (min, max)	65.0 (34, 86)	64.0 (32, 89)	64.5 (32, 89)
Age group (years), n (%)[a]			
18 to <65	121 (50%)	126 (50%)	247 (50%)
≥65 to <75	85 (35%)	95 (38%)	180 (36%)
≥75	37 (15%)	30 (12%)	67 (14%)
High level race, n (%)			
N	242	249	491
American Indian or Alaska Native	0	0	0
Asian	28 (12%)	33 (13%)	61 (12%)
Black or African American	8 (3%)	12 (5%)	20 (4%)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0
White	206 (85%)	203 (81%)	409 (83%)
Mixed race	0	1 (<1%)	1 (<1%)

Source: m5.3.5.1, DREAMM-7 CSR, Table 12

Note: 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 table.

a. Age was imputed when full date of birth was not provided.

表 2.7.3.3-2 重要なベースラインの疾患特性（DREAMM-7 試験、ITT 集団）

	BVd (N=243)	DVd (N=251)	Total (N=494)
R-ISS at screening, n (%)			
I	102 (42%)	103 (41%)	205 (41%)
II	130 (53%)	132 (53%)	262 (53%)
III	9 (4%)	14 (6%)	23 (5%)
Unknown	2 (<1%)	2 (<1%)	4 (<1%)
EMD, n (%)			
No	230 (95%)	226 (90%)	456 (92%)
Yes	13 (5%)	25 (10%)	38 (8%)
Lytic bone lesions, n (%)			
No	62 (26%)	66 (26%)	128 (26%)
Yes	181 (74%)	185 (74%)	366 (74%)
Prior stem cell transplant, n (%)			
No	79 (33%)	78 (31%)	157 (32%)
Yes	164 (67%)	173 (69%)	337 (68%)
Cytogenetic risk categories, n (%)			
High risk[a]	67 (28%)	69 (27%)	136 (28%)
Double hit multiple myeloma[b]	11 (5%)	13 (5%)	24 (5%)
Standard risk[c]	175 (72%)	175 (70%)	350 (71%)
Missing or NE	1 (<1%)	7 (3%)	8 (2%)
Time to relapse after completion of 1L treatment, n (%)[d]			
≤12 Months	49 (20%)	50 (20%)	99 (20%)
>12 Months	194 (80%)	201 (80%)	395 (80%)
Actual time since initial diagnosis at randomization (years)			
Median (min, max)	4.28 (0.2, 26.0)	3.94 (0.1, 23.4)	4.09 (0.1, 26.0)
Q1	2.52	2.71	2.64
Q3	6.71	6.17	6.42
ECOG PS[e]			
N	242	246	488
0	121 (50%)	112 (46%)	233 (48%)
1	111 (46%)	123 (50%)	234 (48%)

	BVd (N=243)	DVd (N=251)	Total (N=494)
2	10 (4%)	11 (4%)	21 (4%)

Source: m5.3.5.1, DREAMM-7 CSR, Table 13

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 table.

a. If the participant had at least 1 high-risk abnormality: t(4;14), t(14;16), or 17p13del.

b. If the participant had at least 2 high-risk abnormality: t(4;14), t(14;16), or 17p13del.

c. If the participant had negative results for all high-risk abnormalities: t(4;14), t(14;16), or 17p13del.

d. Time to relapse was defined as the time between start date of 1L of therapy to PD date on 1L treatment. If no PD date was available, start date of second line of treatment was used. If no PD date nor start date of second line of treatment was available, date of randomization into study was used.

e. Analyzed using Safety Population.

DREAMM-8 試験

BPd 群と PVd 群の人口統計学的特性は群間で均衡が取れていた（表 2.7.3.3-3）。人種別では白人が最も多かった（BPd 群 86%及び PVd 群 87%、以下同順）。年齢の中央値（範囲）はそれぞれ 67.0 歳（40～82 歳）及び 68.0 歳（34～86 歳）であり、75 歳以上の被験者はそれぞれ 12%及び 24%であった。

ベースラインの疾患特性は、RRMM 患者集団で想定されるものだった（表 2.7.3.3-4）。ベースラインの疾患特性は、髄外病変を有する被験者の割合を除き、BPd 群及び PVd 群で概ね類似していた。髄外病変を有する被験者の割合は、PVd 群（7%）と比較して BPd 群（13%）でわずかに高かった。ISS ステージ III の被験者はそれぞれ 14%及び 15%であり、ハイリスク染色体異常［FISH 法で t(4;14)、t(14;16)又は 17p13del］を有する被験者はそれぞれ 34%及び 32%であった。ベースライン時の ECOG パフォーマンスステータスは、BPd 群及び PVd 群で多くの被験者が 0 又は 1 であった。

表 2.7.3.3-3 重要な人口統計学的特性（DREAMM-8 試験、ITT 集団）

	BPd (N=155)	PVd (N=147)	Total (N=302)
Sex, n (%)			
Female	56 (36%)	65 (44%)	121 (40%)
Male	99 (64%)	82 (56%)	181 (60%)
Age (years)[a]			
Mean (SD)	65.5 (8.56)	66.7 (10.03)	66.1 (9.31)
Median (min, max)	67.0 (40, 82)	68.0 (34, 86)	67.0 (34, 86)
Age group (years), n (%)[a]			
18 to <65	64 (41%)	53 (36%)	117 (39%)
≥65 to <75	72 (46%)	59 (40%)	131 (43%)
≥75	19 (12%)	35 (24%)	54 (18%)
High level race, n (%)			
n	155	146	301
American Indian or Alaska Native	0	0	0
Asian	20 (13%)	17 (12%)	37 (12%)
Black or African American	0	0	0
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	1 (<1%)	2 (1%)	3 (<1%)
White	133 (86%)	127 (87%)	260 (86%)
Mixed race	1 (<1%)	0	1 (<1%)

Source: m5.3.5.1, DREAMM-8 CSR, Table 12

a. Age was imputed when full date of birth was not provided.

表 2.7.3.3-4 重要なベースラインの疾患特性（DREAMM-8 試験、ITT 集団）

	BPd (N=155)	PVd (N=147)	Total (N=302)
ISS at screening, n (%)			
I	93 (60%)	85 (58%)	178 (59%)
II	39 (25%)	40 (27%)	79 (26%)
III	22 (14%)	22 (15%)	44 (15%)
Unknown	1 (<1%)	0	1 (<1%)
EMD, n (%)			
No	135 (87%)	136 (93%)	271 (90%)
Yes	20 (13%)	11 (7%)	31 (10%)
Lytic bone lesions, n (%)			
No	37 (24%)	40 (27%)	77 (25%)
Yes	118 (76%)	107 (73%)	225 (75%)
Prior stem cell transplant, n (%)			
No	56 (36%)	65 (44%)	121 (40%)
Yes	99 (64%)	82 (56%)	181 (60%)
High risk cytogenetic profile categories, n (%)			
High risk[a]	52 (34%)	47 (32%)	99 (33%)
Double hit multiple myeloma[b]	9 (6%)	7 (5%)	16 (5%)
Standard risk[c]	72 (46%)	75 (51%)	147 (49%)
Missing or NE	31 (20%)	25 (17%)	56 (19%)
Time to relapse after initiation of 1L treatment, n (%)[d]			
≤12 Months	22 (14%)	20 (14%)	42 (14%)
>12 Months	133 (86%)	127 (86%)	260 (86%)
Actual time since initial diagnosis at randomization (years)			
Median (min, max)	4.04 (0.4, 16.7)	3.43 (0.4, 17.7)	3.63 (0.4, 17.7)
Q1	2.48	2.11	2.33
Q3	6.60	5.22	6.04
ECOG PS[e]			
n	150	145	-
0	79 (53%)	84 (58%)	-
1	67 (45%)	56 (39%)	-
2	4 (3%)	5 (3%)	-

Source: m5.3.5.1, DREAMM-8 CSR, Table 13

a. If the participant had at least 1 high-risk abnormality: t(4;14), t(14;16), or 17p13del.

b. If the participant had at least 2 high-risk abnormalities: t(4;14), t(14;16), or 17p13del.

c. If the participant had negative results for all high-risk abnormalities: t(4;14), t(14;16), or 17p13del.

d. Time to relapse was defined as the time between start date of 1L of therapy to PD date on 1L treatment. If no PD date was available, start date of second line of treatment was used. If no PD date nor start date of second line of treatment was available, date of randomization into study was used.

e. Analyzed in the Safety Population.

2.7.3.3.1.2.2. その他の試験

DREAMM-6 試験

人口統計学的特性は、すべての投与群で概ね類似していた（m5.3.5.2, DREAMM-6 CSR, Section 6.1.3）。Arm B 全体では、白人（82%）及び男性（64%）の割合が高く、年齢の中央値は 66.0 歳（範囲：32～83 歳）であった。

ベースラインの疾患特性は、すべての投与群で概ね類似していた（m5.3.5.2, DREAMM-6 CSR, Section 6.1.3.1）。

2.7.3.3.1.2.3. 単剤療法

DREAMM-3 試験

Belamaf 群と Pom/Dex 群の人口統計学的特性は概ね同様であった（m5.3.5.1, DREAMM-3 CSR, Section 5.4）。人種別では白人が最も多く（それぞれ 76%及び 81%）、年齢の中央値は両群ともに 68.0 歳であり、75 歳以上の被験者の割合は 22%及び 21%であった。

被験者集団の疾患特性は、2 ライン以上の前治療歴を有する RRMM の一般的な特性が反映されており、Belamaf 群と Pom/Dex 群で概ね同様であった（m5.3.5.1, DREAMM-3 CSR, Section 5.4.1）。ISS ステージ III の MM を有する被験者はそれぞれ 24%及び 26%であり、中等度の腎機能障害を有する被験者は 28%及び 33%であった。ハイリスク染色体異常を有する被験者は少なかった（16%及び 15%）。いずれの投与群でも髄外病変（約 18%）及び溶骨病変（約 75%）を有する被験者が一定の割合で認められ、対象疾患の特性を反映するものであった。

DREAMM-2 試験

人口統計学的特性は 2 投与群間で概ね同様であった（m5.3.5.2, DREAMM-2 Final CSR, Section 5.4.1）。本試験に組み入れられた被験者は白人が多かった（2.5 mg/kg 群及び 3.4 mg/kg 群でそれぞれ 74%及び 84%）。年齢の中央値はそれぞれ 65 歳及び 67 歳であり、75 歳以上の被験者の割合はそれぞれ 13%及び 17%であった。

ベースラインの疾患特性は 2 投与群間で概ね同様であった（m5.3.5.2, DREAMM-2 Final CSR, Section 5.4.2）。本試験に組み入れられた被験者のうち、全例が分泌型の RRMM を有し、大部分が IgG 型（2.5 mg/kg 群及び 3.4 mg/kg 群でそれぞれ 67%及び 74%）又は IgA 型（それぞれ 23%及び 16%）であった。被験者の大半がステージ II 又は III の MM を有した（それぞれ 77%及び 82%）。いずれの投与群でも、約 30%の被験者がハイリスク染色体異常を有していた。髄外病変は、被験者のそれぞれ 23%及び 18%に認められた。

2.7.3.3.1.3. 前治療及び後続治療

主要な試験（DREAMM-7 試験及び DREAMM-8 試験）のいずれも、2 次治療の適応症を裏付けるため、治験実施計画書に従い、被験者の 50%は前治療ライン数が 1 ラインである被験者を組み入れた。なお、両試験ともに被験者の 10%強は 4 ライン以上の前治療歴を有していた。

主要な試験の適格性基準は 2 試験間で異なることから（2.7.3.1.4.5 項）、レナリドミド及び抗 CD38 抗体／ダラツムマブによる治療歴は、両試験間で異なる。DREAMM-7 試験では、約半数の被験者がレナリドミドによる前治療を受け、約 3 割がレナリドミド抵抗性を示したのに対し、DREAMM-8 試験ではすべての被験者がレナリドミドによる前治療を受け、その多く（約 80%）が抵抗性を示した（m5.3.5.1, DREAMM-7 CSR, Section 4.5.1、m5.3.5.1, DREAMM-8 CSR, Section 4.5.1）。ダラツムマブについては、DREAMM-7 試験では対照薬に含まれることから適格性基準で除外しており（2.7.3.1.4.1 項）、ダラツムマブの治療歴／抵抗性を有する被験者はごく一部（1%）であったのに対し、DREAMM-8 試験では約 4 分の 1

の被験者がダラツムマブの治療歴を有し、多くは抵抗性を示した（表 2.7.3.3-5、表 2.7.3.3-7）。有効性の結果を解釈する際には、治療歴及び抵抗性も考慮する必要がある。

その他の試験及び単剤療法試験の被験者は、主要な試験の被験者よりも前治療ライン数が多かった。

治験薬投与後の治療は、実施医療機関の標準治療に基づき、治験責任医師の判断で行った。

最初の後続治療は、PFS2（2.7.3.3.2.5.1 項）の背景情報として重要である。被験群（BVd 又は BPd）では、対照群（DVd 又は PVd）と比較してデータカットオフ日時点で治験薬投与を継続している被験者が多かったことから、最初の後続治療を受けた被験者の割合は、被験群では対照群の約半分であった（表 2.7.3.3-6、表 2.7.3.3-8）。治験薬投与後に免疫調節薬（レナリドミド及びポマリドミド）の投与を受けた被験者の割合は、DREAMM-8 試験と比較して DREAMM-7 試験で高く、PI（ボルテゾミブ及びカルフィルゾミブ）については DREAMM-7 試験と比較して DREAMM-8 試験で高かった。

2.7.3.3.1.3.1. 主要な試験

DREAMM-7 試験

計画通り、被験者の半数が 1 ラインの前治療を受けた（表 2.7.3.3-5）。前治療ライン数の平均値は BVd 群（2.0）及び DVd 群（1.9）で同様であった。前治療ライン数の中央値は BVd 群 1.0 及び DVd 群 2.0 であったが、前治療ライン数の範囲が両群でほぼ均等に分布していることから、両群に差はないと考えられた。

前治療の抗骨髄腫治療の種類は両群で類似していた。異なる種類の抗骨髄腫治療に抵抗性を示した被験者の割合は、両群で概ね同程度であり、レナリドミド抵抗性の被験者の割合は 1/3 であった（表 2.7.3.3-5）。両群ともに、被験者の多くはステロイド、PI、免疫調節薬、及び化学療法の前治療を受けていた。抗体薬の投与歴を有する被験者は 5%未満であり、ダラツムマブの投与歴を有する被験者は 7 例のみであった。

後続治療については、データカットオフ時点で治験薬投与を継続していた被験者は BVd 群で多く、BVd 群で後続治療を受けた被験者は DVd 群と比較して少なかった（表 2.7.3.3-6）。BVd 群ではステロイド及びダラツムマブの後続治療を受けた被験者が多く、DVd 群ではステロイド、レナリドミド及びカルフィルゾミブの後続治療を受けた被験者が多かった。DVd 群のベランタマブ　マホドチンへのクロスオーバーは許容されなかったが、DVd 群の 15 例に臨床試験外でベランタマブ　マホドチンが投与された。

表 2.7.3.3-5 前治療ライン（DREAMM-7 試験、ITT 集団）

	BVd (N=243)	DVd (N=251)
Prior lines of therapy completed prior to screening, n (%)		
Mean (SD)	2.0 (1.29)	1.9 (1.25)
Median (min, max)	1.0 (1, 7)	2.0 (1, 7)
1 line	125 (51%)	125 (50%)
2 line	54 (22%)	63 (25%)
3 line	34 (14%)	36 (14%)
≥4 lines	30 (12%)	27 (11%)

	BVd (N=243)	DVd (N=251)
Prior PI	218 (90%)	216 (86%)
Refractory to PI	22 (9%)	24 (10%)
Bortezomib	210 (86%)	211 (84%)
Refractory to bortezomib	4 (2%)	0
Carfilzomib	31 (13%)	35 (14%)
Refractory to carfilzomib	12 (5%)	17 (7%)
Ixazomib	13 (5%)	11 (4%)
Refractory to ixazomib	7 (3%)	8 (3%)
Prior IMiD	198 (81%)	216 (86%)
Refractory to IMiDs	94 (39%)	104 (41%)
Thalidomide	121 (50%)	144 (57%)
Refractory to thalidomide	16 (7%)	22 (9%)
Lenalidomide	127 (52%)	130 (52%)
Refractory to lenalidomide	79 (33%)	87 (35%)
Pomalidomide	25 (10%)	19 (8%)
Refractory to pomalidomide	17 (7%)	12 (5%)
Prior anti-CD38	-	-
Daratumumab	3 (1%)	4 (2%)
Refractory to daratumumab	-	-
Isatuximab	-	-
Refractory to isatuximab	-	-
Prior AutoSCT	164 (67%)	173 (69%)

Source: m5.3.5.1, DREAMM-7 CSR, Table 13, Table 14, Table 1.0016, Table 1.0018, and Table 1.0021

Note 1: 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 table.

Note 2: For the type of prior therapy, multiple categories per participant are possible, total may add to more than 100%.

Note 3: In DREAMM-7, of the 4 participants in the BVd group reported as refractory to PI, 1 was confirmed refractory and reported as an eligibility protocol deviation, 2 were data entry errors, and 1 was refractory to once weekly bortezomib, whereas the protocol cited refractoriness to bortezomib in a twice-weekly regimen as an exclusion criterion.

表 2.7.3.3-6 初回の後続抗骨髄腫治療（DREAMM-7 試験、ITT 集団）

First subsequent (post study) anti-myeloma therapy, n (%)[a]	BVd (N=243)	DVd (N=251)
Any subsequent anti-myeloma therapy	62 (26%)	110 (44%)
Dexamethasone	45 (73%)	81 (74%)
Lenalidomide	13 (21%)	32 (29%)
Pomalidomide	18 (29%)	24 (22%)
Bortezomib	10 (16%)	12 (11%)
Carfilzomib	9 (15%)	30 (27%)
Daratumumab	25 (40%)	4 (4%)
Belantamab mafodotin[b]	1 (2%)	15 (14%)
Cyclophosphamide	5 (8%)	19 (17%)
Isatuximab	7 (11%)	0

Source: m5.3.5.3, DREAMM-7 post hoc Table 1.0031

a. Percentages are based on the number of participants who received any subsequent line of therapy (cut-off 10% in either treatment group).

b. Other BCMA-targeting agents included:
DREAMM-7: elranatamab BVd: n=1, DVd: n=1; HDP217 BVd: n=0, DVd: n=1; teclistamab BVd: n=0, DVd n=1.

DREAMM-8 試験

前治療ライン数の中央値は両群ともに 1.0 であった（表 2.7.3.3-7）。計画通り、被験者の半数が 1 ラインの前治療を受けた。

前治療の抗骨髄腫治療の種類は両群で概ね類似していた。異なる種類の抗骨髄腫治療に抵抗性を示した被験者の割合は、両群で概ね同程度であった（m5.3.5.1, DREAMM-8 CSR, Table 14）。

選択基準に従い、両群のすべての被験者がレナリドミドの前治療を受けていた。両群ともに、被験者の多くは PI 及び化学療法の前治療を受けていた。ボルテゾミブの前治療を受けた被験者は多かったが、カルフィルゾミブの前治療を受けた被験者の割合は BPd 群で 22%及び PVd 群で 25%であった（m5.3.5.1, DREAMM-8 CSR, Table 14）。抗 CD38 抗体の前治療を受けた被験者の割合は BPd 群で 25%及び PVd 群で 29%であった。

治験責任医師の判断に基づく前治療の抵抗性については、レナリドミドに抵抗性を示した被験者の割合が高く（BPd 群 81%及び PVd 群 76%）、抗 CD38 抗体に抵抗性を示した被験者の割合は BPd 群 23%及び PVd 群 24%であった（表 2.7.3.3-7）（m5.3.5.1, DREAMM-8 CSR, Table 14）。

後続治療については、データカットオフ時点で治験薬投与を継続していた被験者は BPd 群で多く、BPd 群で後続治療を受けた被験者は PVd 群と比較して少なかった（表 2.7.3.3-8）。両群ともにステロイド及びダラツムマブの後続治療を受けた被験者が多く、PI（ボルテゾミブ及びカルフィルゾミブ）の投与を受けた被験者の割合は BPd 群で高かった。ベランタマブ　マホドチン又は他の BCMA 標的薬が投与された被験者は、BPd 群では認められず PVd 群ではごく少数であった。

表 2.7.3.3-7 前治療ライン（DREAMM-8 試験、ITT 集団）

	BPd (N=155)	PVd (N=147)
Prior lines of therapy completed prior to screening, n (%)		
Mean (SD)	1.9 (1.22)	2.0 (1.44)
Median (min, max)	1.0 (1, 6)	1.0 (1, 9)
1 line	82 (53%)	77 (52%)
2 line	32 (21%)	33 (22%)
3 line	22 (14%)	15 (10%)
≥4 lines	19 (12%)	22 (15%)
Prior PI	140 (90%)	136 (93%)
Refractory to PI	40 (26%)	35 (24%)
Bortezomib	134 (86%)	130 (88%)
Refractory to bortezomib	16 (10%)	8 (5%)
Carfilzomib	34 (22%)	37 (25%)
Refractory to carfilzomib	18 (12%)	23 (16%)
Ixazomib	11 (7%)	15 (10%)
Refractory to ixazomib	8 (5%)	11 (7%)
Prior IMiD	155 (100%)	147 (100%)
Refractory to IMiDs	127 (82%)	111 (76%)
Thalidomide	49 (32%)	48 (33%)
Refractory to thalidomide	9 (6%)	6 (4%)
Lenalidomide	155 (100%)	147 (100%)
Refractory to lenalidomide	125 (81%)	111 (76%)
Pomalidomide	-	1 (<1%)
Refractory to pomalidomide	-	-
Prior anti-CD38	38 (25%)	42 (29%)
Daratumumab	36 (23%)	39 (27%)
Refractory to daratumumab	33 (21%)	34 (23%)
Isatuximab	2 (1%)	3 (2%)

	BPd (N=155)	PVd (N=147)
Refractory to isatuximab	2 (1%)	2 (1%)
Prior AutoSCT	99 (64%)	82 (56%)

Source: m5.3.5.1, DREAMM-8 CSR, Table 13, Table 14

Note: For the type of prior therapy, multiple categories per participant are possible, total may add to more than 100%.

表 2.7.3.3-8 初回の後続抗骨髄腫治療（DREAMM-8 試験、ITT 集団）

First subsequent (post study) anti myeloma therapy, n (%)[a]	BPd (N=155)	PVd (N=147)
Any subsequent anti-myeloma therapy	42 (27%)	76 (52%)
Dexamethasone	31 (74%)	49 (64%)
Lenalidomide	5 (12%)	11 (14%)
Pomalidomide	3 (7%)	9 (12%)
Bortezomib	12 (29%)	9 (12%)
Carfilzomib	13 (31%)	16 (21%)
Daratumumab	17 (40%)	35 (46%)
Belantamab mafodotin[b,c]	0	1 (1%)
Cyclophosphamide	4 (10%)	12 (16%)
Isatuximab	4 (10%)	7 (9%)

Source: m5.3.5.3, DREAMM-8 post hoc Table 9.0019

a. Percentages are based on the number of participants who received any subsequent line of therapy (cut-off 10% in either treatment group).

b. Other BCMA-targeting agents included:
DREAMM-8: elranatamab BPd: n=0, PVd: n=1; teclistamab BPd: n=0, PVd: n=1

c. In DREAMM-8, for 3 participants belantamab mafodotin was coded to belantamab, and for 1 participant to belantamab. mafodotin; as these were 4 distinct participants, these were summarized under belantamab mafodotin.

2.7.3.3.1.3.2. その他の試験

DREAMM-6 試験

前治療ライン数の中央値（範囲）は 4 ライン（1～13）であり、被験者はステロイド、化学療法、PI、免疫調節薬、抗体薬、HDAC 阻害薬、ADC 等のレジメンを含む治療歴を有していた（m5.3.5.2, DREAMM-6 CSR, Section 6.1.3.1 and Section 6.1.4.1）。ダラツムマブによる治療歴を有する被験者は各投与群で 60%未満であった。

2.7.3.3.1.3.3. 単剤療法

DREAMM-3 試験

前治療のライン数の中央値は Pom/Dex 群（3 ライン）と比較して Belamaf 群（4 ライン）で多かった（m5.3.5.1, DREAMM-3 CSR, Section 5.4.1.1）。4 ライン以上の被験者の割合は、Belamaf 群で 55%及び Pom/Dex 群で 49%であり、6 ライン以上ではそれぞれ 15.1%及び 7.5%であった。前治療で幹細胞移植を受けた被験者の割合は、いずれの投与群でも 51%であった。

前治療の種類は投与群間で同様であり、抗 CD38 抗体による前治療歴のある被験者の割合は Belamaf 群で 42%及び Pom/Dex 群で 39%であった（抗 CD38 抗体の治療歴のある被験者の組入れ上限は 40%であった）。また、抗 CD38 抗体、PI 及び免疫調節薬のすべてに抵抗性を示した被験者の割合は、いずれの投与群でも 21%であった。

DREAMM-2 試験

被験者は複数ラインの前治療を受けており、前治療ライン数の中央値（範囲）は 7 ライン（3～21）であった（m5.3.5.2, DREAMM-2 Final CSR, Section 5.4.2）。すべての被験者は免疫調節薬及び PI の両方に抵抗性を示し、抗 CD38 抗体による前治療歴を有していた（m5.3.5.2, DREAMM-2 Final CSR, Section 5.5.1）。前治療で幹細胞移植を受けた被験者の割合は、2.5 mg/kg 群及び 3.4 mg/kg 群でそれぞれ 75%及び 87%であった。

2.7.3.3.1.4. 曝露

主要な試験のいずれも、ベランタマブ　マホドチン投与群の曝露期間はそれぞれの対照群よりも長かった。

DREAMM-7 試験では、ベランタマブ　マホドチンの投与回数の平均値は 11.7 回であった。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%であり、経時的に低下し、試験全体では 51%であった（表 2.7.3.3-10）。DREAMM-8 試験では、ベランタマブ　マホドチンの投与回数の平均値は 7.3 回であった。ベランタマブ　マホドチンの相対用量強度は経時的に低下し、試験全体の中央値は 53%であった（表 2.7.3.3-11）。併用薬剤の相対用量強度は、両試験とも 2 群間で類似していた。

主要な試験のいずれも用量強度の経時的な低下がみられたが、これは角膜事象の軽減のため治験実施計画書に規定された用量変更ガイダンスに従った結果であり、主に投与間隔の延長によるものであった。実際の用量強度及び投与間隔（投与間の期間）は、個々の被験者の忍容性に基づき、被験者間で大きく異なっていた。

用量変更により、ベランタマブ　マホドチン投与を長期間継続することが可能となり、眼事象による投与中止はほとんど認められず（2.7.4.2.1.4.7 項）、頑健な有効性ベネフィットが示された（2.7.3.3.2 項）。重要なことは、安全性管理のために投与間隔を延長しても有効性への影響がなかったことである。DREAMM-7 試験及び DREAMM-8 試験において、投与スケジュールが異なるにもかかわらず、眼の安全性プロファイルはベランタマブ　マホドチン投与群間で同様であった（2.7.4.2.1.4.7 項）。したがって、各被験者のベランタマブ　マホドチンに対する忍容性に基づき、用量変更（投与延期及び／又は減量）を個別に行うことが、各被験者のベランタマブ　マホドチン療法の最適化に最も効果的であり、これにより被験者は治療を継続でき、より頑健な有効性ベネフィットが得られると考えられる。

その他の試験及び単剤療法試験においても、投与スケジュールにかかわらず、個々の用量変更により同様の結果が認められた。

2.7.3.3.1.4.1. 主要な試験

DREAMM-7 試験

曝露期間の中央値は、DVd 群と比較して BVd 群で長かった（表 2.7.3.3-9）。

BVd 群において、全体の治験薬の投与サイクルの中央値は 12.0 回であり（いずれかの治験薬を少なくとも 1 回投与）、曝露期間の中央値は 15.901 ヵ月であった（表 2.7.3.3-9）。BVd 群の投与期間におけるベランタマブ　マホドチンの投与回数の中央値は 9.0 回であった。投与延期によりベランタマブ　マホドチンを投与しなかったサイクルは、投与回数の合

計に含めなかった。データカットオフ時点でベランタマブ　マホドチンの投与回数の平均値は 11.7 回であり、投与回数のばらつきはかなり大きかった（表 2.7.3.3-10）。

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 ヵ月で 68%であった。13 ヵ月以降は 28%に低下した。各被験者の忍容性に差が認められたため、被験者間のばらつきはかなり大きかった（表 2.7.3.3-10）。各サイクル Day 1 のベランタマブ　マホドチンの平均投与量の中央値は 2.14 mg/kg であった（m5.3.5.3, DREAMM-7 post hoc Table 3.001220）。

試験期間全体のベランタマブ　マホドチンの全投与回数は 2832 回であり、そのうち 41%は 2.5 mg/kg、59%は 1.9 mg/kg であった（表 2.7.3.3-10）（m5.3.5.3, DREAMM-7 post hoc Table 3.1030）。

ベランタマブ　マホドチンの投与間隔の中央値は、最初の 6 ヵ月間で 3.6 週、次の 6 ヵ月間で 4.73 週であった。12 ヵ月以降は 9.51 週に延長した（m5.3.5.3, DREAMM-7 post hoc Table 3.001221, Table 3.001224, and Table 3.001225）。ベランタマブ　マホドチンの相対用量強度及び投与間隔の結果から、治験実施計画書で規定された用量変更が行われ、従って、Q3W より投与間隔が延長し、また、1.9 mg/kg に減量したことが確認された（表 2.7.3.3-10）。

角膜事象を軽減するために多くの被験者で投与間隔が延長されたことから、投与延期が有効性に及ぼす影響を評価するために事後解析を実施した。この解析では、投与延期の評価を適切に行えるよう、ベランタマブ　マホドチンが 6 ヵ月以上投与された被験者のみを対象とし、PD、有害事象などにより早期に中止され、投与延期の機会が少なかった被験者を除外した。奏効率、PFS 及び MRD 陰性率について、投与延期が 6 週間以上（145 例）、8 週間以上（139 例）又は 12 週間以上（126 例）であった被験者と投与延期されなかった被験者を比較した。この 3 つの期間の投与延期群のいずれも、奏効率、PFS 及び MRD 陰性率は ITT 集団と同程度であった。したがって、投与延期による有効性への影響はなかった（m5.3.5.3, DREAMM-7 post hoc Table 1, Table 2, Table 3, Table 4, Table 5, Table 6, Table 7, Table 8, and Table 9）。更に、KVA グレードが 2 以上の被験者における奏効率及び奏効の深さは ITT 集団と同様であり、角膜事象を軽減するための用量変更は奏効の質に影響しないことが示された（m5.3.5.3, DREAMM-7 post hoc Table 2.0046）。

ボルテゾミブ及びデキサメタゾンの相対用量強度は両群間で類似しており、いずれも 75%を超えていた（表 2.7.3.3-9）。

DREAMM-8 試験

曝露期間の中央値は、PVd 群と比較して BPd 群で長かった（表 2.7.3.3-11）。

BPd 群において、全体の治験薬投与サイクル数の中央値は 16.0 回であり（いずれかの治験薬を少なくとも 1 回投与）、曝露期間の中央値は 16.542 ヵ月であった（表 2.7.3.3-11）。BPd 群の投与期間におけるベランタマブ　マホドチンの投与回数の中央値は 6.0 回であり、曝露期間の中央値は 13.19 ヵ月であった。ベランタマブ　マホドチンの投与回数の平均値は 7.3 回であった（表 2.7.3.3-11、表 2.7.3.3-12）。

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%であり（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%）、被験者間のばらつきはかなり大きかった。各サイクル Day 1 のベランタマブ　マホドチンの平均投与量の中央値は 1.99 mg/kg であった（投与スケジュールの規定の通り、サイクル 1 で 2.5 mg/kg、サイクル 2 以降で 1.9 mg/kg）（m5.3.5.1, DREAMM-8 CSR, Section 4.6.1）。

試験期間全体のベランタマブ　マホドチンの全投与回数は 1098 回であり、そのうち 14%は 2.5 mg/kg、84%は 1.9 mg/kg、及び 3%は 1.4 mg/kg であった。治験実施計画書の規定どおり、6 ヵ月以降に 2.5 mg/kg が投与された被験者はいなかった。1.4 mg/kg の投与は 11 例に計 30 回行われ、多くは初回投与から 12 ヵ月以降に投与された（表 2.7.3.3-12）。

相対用量強度への影響は、1.9 mg/kg Q4W から Q8W への投与間隔の延長、1.9 mg/kg Q8W から 1.4 mg/kg Q8W への減量又は投与延期のいずれかにより生じた。1.4 mg/kg への減量はグレード 4 の事象が認められた被験者のみに許容された。サイクル 2 以降 2.5 mg/kg から 1.9 mg/kg への減量はプロトコールの規定に従って全被験者で行われた。これらの規定及び各サイクル Day 1 のベランタマブ　マホドチンの平均投与量の中央値は投与スケジュールの通りであったことから、相対用量強度の低下は、投与頻度の減少又は投与延期と関連していると考えられた。

DREAMM-7 試験と同様に、投与延期が有効性に及ぼす影響を評価するために事後解析を実施した。この解析では、ベランタマブ　マホドチンが 6 ヵ月以上投与された被験者を対象とした。奏効率、PFS 及び MRD 陰性率について、投与延期が 8 週間以上（110 例）又は 12 週間以上（93 例）であった被験者と投与延期されなかった被験者を比較した。この 2 つの期間の投与延期群のいずれも、奏効率、PFS 及び MRD 陰性率は ITT 集団と同程度であった。したがって、投与延期による有効性への影響はなかった（m5.3.5.3, DREAMM-8 post hoc Table 5 and Table 8）。更に、KVA グレードが 2 以上の被験者における奏効率及び奏効の深さは ITT 集団と同様であり、角膜事象を軽減するための用量変更は奏効の質に影響しないことが示された（m5.3.5.3, DREAMM-8 post hoc Table 9.0029）。

ポマリドミド及びデキサメタゾンの相対用量強度は両群間で類似しており、いずれも 80%を超えていた（表 2.7.3.3-11）。

表 2.7.3.3-9 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曝露状況（DREAMM-7 試験、Safety 集団）

	BVd (N=242)				DVd (N=246)			
	Overall	**Belantamab mafodotin**	**Bortezomib**	**Dexamethasone**	**Overall**	**Daratumumab**	**Bortezomib**	**Dexamethasone**
Total DoE (months)[a]								
Median (min, max)	15.901 (0.69, 40.21)	NA	NA	NA	12.895 (0.23, 40.48)	NA	NA	NA
Number of cycles/doses[b,c]								
Median (min, max)	12.0 (1, 55)	9.0 (1, 55)	8.0 (1, 8)	8.0 (1, 8)	15.0 (1, 46)	15.0 (1, 46)	8.0 (1, 8)	8.0 (1, 9)
Dose intensity (mg/kg/cycle)[d]								
Median (min, max)	NA	1.2723 (0.248, 2.587)	3.9149 (1.018, 8.983)	138.0000[g] (12.741, 280.000)	NA	Cycle 1-3: 45.4843 (13.125, 52.251)[f] Cycle 4-8: 16.0000 (2.507, 19.200) Cycle 9+: 15.8033 (12.023, 19.200)	4.4753 (1.479, 9.144)	143.0185[g] (38.255, 420.000)
Relative dose intensity (%)[e]								
Median (min, max)	NA	50.89 (9.9, 103.5)	75.29 (19.6, 172.7)	86.18 (8.0, 180.1)	NA	Cycle 1-3: 94.76 (27.3, 108.9)[f] Cycle 4-8: 100.00 (15.7, 120.0) Cycle 9+: 98.77 (75.1, 120.0)	86.06 (28.4, 175.8)	89.09 (23.9, 262.5)

Source: m5.3.5.1, DREAMM-7 CSR, Table 16, Table 17, Table 18, Table 19, and Table 20.

a. Total DoE=[(overall study treatment end date) – (overall study treatment start date) + 1].

b. BVd/DVd: Number of cycles includes all cycles where at least 1 component was administered. However, number of cycles does not include dose delays (such as due to ocular AEs for belantamab mafodotin), and number of cycles represents number of doses.

c. Individual components: Cycles represent doses. Cycles where no dose was administered due to dose delays were not counted.

d. Overall dose intensity was the cumulative actual dose divided by (DoE in days divided by planned cycle length).

e. Relative dose intensity was calculated as a percent and was defined as 100*(overall dose intensity divided by planned dose intensity).

f. Exposure to daratumumab was calculated separately for cycles 1-3, 4-8, and 9+; ranges are given here, for full data refer to m5.3.5.1, DREAMM-7 CSR.

g. Dose intensity only shown for 20 mg doses.

表 2.7.3.3-10 ベランタマブ　マホドチンの曝露状況（DREAMM-7 試験、Safety 集団）

	0 to ≤6 months	>6 to ≤12 months	>12 months	Full study
Number of Infusions per participant				
N	242	162	132	242
Median (min, max) (Q1, Q3)	4 (1, 8) (3, 6)	3 (1, 9) (2, 6)	6.5 (1, 38) (4, 13)	9 (1, 55) (4, 16)
Mean (SD)	4.35 (2.009)	3.75 (2.569)	8.9 (7.123)	11.7 (10.189)
Dose intensity[a]				
N	242	162	132	242
Median (min, max) (Q1, Q3)	1.91 (0.62, 2.59) (1.36, 2.48)	1.71 (0.41, 2.6) (0.96, 1.91)	0.7 (0.28, 2.68) (0.46, 1.43)	1.27 (0.25, 2.59) (0.72, 2.22)
Relative Dose intensity[b]				
N	242	162	132	242
Median (min, max) (Q1, Q3)	0.77 (0.25, 1.03) (0.55, 0.99)	0.68 (0.16, 1.04) (0.38, 0.76)	0.28 (0.11, 1.07) (0.18, 0.57)	0.51 (0.1, 1.03) (0.29, 0.89)
Time between doses (weeks)				
Per participant, n	231	130	124	231
Median (min, max)	3.6 (2.71, 18)	4.73 (2.93, 25)	9.51 (3, 33)	5.69 (2.86, 30.82)
Per doses overall, n	811	445	1043	2589
Median (min, max)	3 (2.43, 19)	3 (2.14., 25)	3.14 (2.14, 52.86)	3 (2.14, 108)
Summary of administered doses[c]				
Total doses, n	1133	577	1122	2832
Total participants dose, n	242	155	130	242
1.9 mg/kg doses, n (%)	365 (32%)	379 (66%)	921 (82%)	1665 (59%)
Participants dosed, n (%)	136 (56%)	129 (83%)	121 (93%)	181 (75%)
2.5 mg/kg doses, n (%)	768 (68%)	198 (34%)	201 (18%)	1167 (41%)
Participants dosed, n (%)	242 (100%)	42 (27%)	21 (16%)	242 (100%)

Source: m5.3.5.3, DREAMM-7 post-hoc Table 3.001220, Table 3.001221, Table 3.001224, Table 3.001225, and Table 3.1030

Note: The intervals for 0 to ≤6 months, >6 to ≤12 months, and >12 months, were calculated either by using days or days converted into months.

a. Dose intensity=cumulative dose/(DoE/21) where DoE=(last dose date + 20) – first dose date + 1

b. Relative dose intensity=dose intensity/2.5

c. The 1.9 mg/kg dose category includes any doses <2.2 mg/kg; the 2.5 mg/kg dose category included doses ≥2.2 mg/kg

表 2.7.3.3-11 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曝露状況（DREAMM-8 試験、Safety 集団）

	BPd (N=150)				PVd (N=145)			
	Belantamab mafodotin	**Pomalidomide**	**Dexamethasone**	**Overall**	**Bortezomib**	**Pomalidomide**	**Dexamethasone**	**Overall**
Total DoE (months)[a]								
Median (min, max)	13.19 (0.9, 35.1)	15.92 (0.6, 35.0)	14.00 (0.5, 34.3)	16.542 (0.92, 35.06)	7.62 (0.1, 35.4)	8.51 (0.3, 39.9)	8.08 (0, 39.2)	8.509 (0.26, 39.85)
Number of cycles								
Median (min, max)	6.0 (1, 23)	15.5 (1, 37)	14.0 (1, 37)	16.0 (1, 37)	11.0 (1, 50)	11.0 (1, 56)	11.0 (1, 56)	11.0 (1, 56)
Cumulative dose								
Median (min, max)	12.21 (2.5, 44.1)	1078.5 (34.0, 3096.0)	1610.00 (80.0, 5840.0)	NA	42.8 (1.3, 130.0)	588.0 (4.0, 3060.0)	1280.0 (10.0, 4580.0)	NA
Average daily dose								
Median (min, max)	1.99 (1.6, 2.5)	4.0 (1.3, 4.0)	35.77 (7.2, 45.6)	NA	1.30 (0.7, 1.3)	4.0 (1.4, 4.0)	20.0 (8.3, 30.0)	NA
Dose intensity								
Median (min, max)	1.04 (0.4, 2.5)[b]	70.77 (18.5, 84.0)[b]	110.10 (25.3, 166.6)[b]	NA	3.58 (1.4, 9.1)[c]	51.37 (10.5, 56.5)[c]	101.33 (20.8, 420.0)[c]	NA
Relative dose intensity (%)[d,e]								
Median (min, max)	52.5 (18.9, 100.4)	84.25 (22.0, 100.0)	81.70 (15.8, 104.1)	NA	87.50 (29.9, 175.0)	91.73 (18.8, 100.9)	90.34 (26.8, 262.5)	NA

Source: m5.3.5.1, DREAMM-8 CSR, Table 16

Note 1: Belantamab mafodotin dose measured in mg/kg; dose intensity measured in mg/kg/cycle; cumulative dose in mg/kg; average daily dose in mg/kg/day.

Note 2: Bortezomib dose measured in mg/m^2; dose intensity measured in mg/m^2/cycle; cumulative dose in mg/m^2; average daily dose in mg/m^2/day.

Note 3: Pomalidomide dose measured in mg; dose intensity measured in mg/cycle; cumulative dose in mg; average daily dose in mg/day.

Note 4: Dexamethasone dose measured in mg; dose intensity measured in mg/cycle; cumulative dose in mg; average daily dose in mg/day.

a. Treatment duration=([last date of the study drug] – [first dose date of the study drug]) + 1.

b. Dose intensity was the cumulative actual dose/(treatment duration/4 weeks).

c. Dose intensity was the cumulative actual dose/(treatment duration/3 weeks).

d. Relative dose intensity=(dose intensity/planned dose intensity)*100.

e. Planned dose intensity=(cumulative planned dose in actual dosing cycles)/(number of actual dosing cycles) – only actual dosing cycles up to last dose of component were considered.

表 2.7.3.3-12 ベランタマブ　マホドチンの曝露状況（DREAMM-8 試験、Safety 集団）

	0 to ≤6 months	>6 to ≤12 months	>12 months	Full study
Number of Infusions per participant				
N	150	104	77	150
Median (min, max) (Q1, Q3)	4 (1, 7) (3, 5)	2 (1, 7) (1, 3)	3 (1, 12) (1, 5)	6 (1, 23) (4, 10)
Mean (SD)	3.8 (1.651)	2.3 (1.579)	3.7 (2.595)	7.3 (4.712)
Time between doses (weeks)				
Per participant, n	129	79	77	142
Median (min, max)	4.14 (3.57, 16.86)	11.79 (4, 29.86)	14.1 (3.86, 30.14)	8.7 (4, 26.5)
Per doses overall, n	311	160	286	948
Median (min, max)	4 (3.29, 16.86)	6 (3.71, 29.86)	12 (3.71, 39.29)	8 (3.29, 39.29)
Summary of administered doses[a]				
Total doses, n	570	242	286	1098
Total participants dose, n	150	104	77	150
1.4 mg/kg doses, n (%)	4 (<1%)	7 (3%)	19 (7%)	30 (3%)
Participants dose, n	3 (2%)	6 (6%)	8 (10%)	11 (7%)
1.9 mg/kg doses, n (%)	415 (73%)	235 (97%)	267 (93%)	917 (84%)
Participants dose, n	140 (93%)	100 (96%)	73 (95%)	141 (94%)
2.5 mg/kg doses, n (%)	151 (26%)	0	0	151 (14%)
Participants dose, n	150 (100%)	0	0	150 (100%)

Source: m5.3.5.3, DREAMM-8 post-hoc Table 3.001230, Table 3.001231, Table 3.001232, Table 3.001233, Table 9.0018 and Table 9.0023

Note: Participants may contribute to more than 1 category.

a. The 1.4 mg dose category included doses 1.2 to <1.6 mg/kg, 1.9 mg/kg dose category includes any doses ≥1.6 to <2.2 mg/kg; the 2.5 mg/kg dose category included doses ≥2.2 mg/kg.

2.7.3.3.1.4.2. その他の試験

DREAMM-6 試験

各投与群のベランタマブ　マホドチンの曝露期間の中央値は 9.00 週間（2.5 mg/kg Q3W SPLIT 群）～49.00 週間（2.5 mg/kg Q6W ステップダウン STRETCH 群）であった（m5.3.5.2, DREAMM-6 CSR, Section 6.1.5）。ベランタマブ　マホドチンの相対用量強度（サイクル 1 投与後）は 47.6%（2.5 mg/kg Q3W SINGLE 群）～70%（2.5 mg/kg Q6W ステップダウン STRETCH 群）であった。

2.7.3.3.1.4.3. 単剤療法

DREAMM-3 試験

主要な解析において、Belamaf 群では、ベランタマブ　マホドチンの投与サイクル数の中央値は 5.0 回（範囲：1～33 回）であり、投与期間の中央値は 4.14 ヵ月であった。用量強度の中央値は 2.344 mg/kg/3 weeks（相対用量強度：93.76%）であり、ばらつきが大きかった（m5.3.5.1, DREAMM-3 CSR, Section 5.6）。ベランタマブ　マホドチンの投与を 52 週間以上継続した被験者（50 例）を対象とした部分集団解析の結果、角膜事象のためにほぼすべての被験者で投与間隔を延長［中央値 38.5 日（範囲 18.0～81.0）］していたが、投与頻度の減少にもかかわらず奏効は持続し、より深くなる場合もあった[Hungria, 2024]。

DREAMM-2 試験

凍結液剤の 2.5 mg/kg 群及び 3.4 mg/kg 群のいずれもサイクル数の中央値は 3 回であった（m5.3.5.2, DREAMM-2 Final CSR, Section 5.6.1）。用量強度の中央値は、2.5 mg/kg 群で 2.39 mg/kg/3 weeks、3.4 mg/kg 群で 2.95 mg/kg/3 weeks であった。治験薬投与期間の中央値は、2.5 mg/kg 群で 9.3 週間、3.4 mg/kg 群で 12.0 週間であった。治験薬投与期間が 6 ヵ月を超えた被験者の割合は、2.5 mg/kg 群で 27%、3.4 mg/kg 群で 32%であり、1 年を超えた被験者の割合は、2.5 mg/kg 群で 15%、3.4 mg/kg 群で 16%であった。

2.7.3.3.2. 全有効性試験の結果の比較検討

主要評価項目

主要な試験である DREAMM-7 試験及び DREAMM-8 試験のいずれも、計画された中間解析において主要評価項目である PFS が達成され、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（2.7.3.3.2.1.1 項）。いずれの試験においても、ベランタマブ　マホドチン併用療法と対照群（DVd 及び PVd）の Kaplan-Meier 曲線は早期から分かれ、その傾向は持続的であった。感度分析の結果からもデータの頑健性が裏付けられた。

DREAMM-7 試験は、標準治療として広く用いられる抗 CD38 抗体を含む 3 剤併用療法（DVd）と直接比較し、PFS の延長を示した初めての第 III 相比較試験である。

主要な試験のいずれも、1 ライン以上の治療歴を有する被験者を組み入れたが、レナリドミド及びダラツムマブの治療歴／抵抗性の観点からは、DREAMM-8 試験の被験者のほうが若干だが濃厚な治療歴を有すると考えられた（2.7.3.3.1.3 項）。この点は、DREAMM-8 試験と DREAMM-7 試験の有効性を比較する際に考慮する必要がある。しかし、両試験での有効

性データによると、いずれのベランタマブ　マホドチン併用療法でも、初回又はその後の再発時の治療歴に関係なく、様々な患者に対して有用であることが示された。

事前に規定されたすべての部分集団（治療歴を含む）において、対照群（DVd 及び PVd）と比較して BVd 群及び BPd 群の PFS の延長が一貫して認められた（2.7.3.3.3 項）。

重要な副次評価項目

主要な試験のいずれも、中間解析で OS の改善傾向が認められ、治療開始後（12 又は 18 ヵ月）の臨床的に意義のある指標として、BVd 群及び BPd 群で高い全生存率が認められている（表 2.7.3.3-17、表 2.7.3.3-18）。OS に関して統計学的に有意な結果ではなく、追跡調査が継続中であるものの、複数の評価項目（PFS、VGPR 以上の奏効率、MRD 陰性率、及び PFS2）からも一貫した結果が得られ、有効性の頑健性が示されており（2.7.3.3.2.1.1 項、2.7.3.3.2.2.1 項、2.7.3.3.2.4.1 項、2.7.3.3.2.5.1 項）、治療早期からの OS のベネフィットが支持された。

奏効率は BVd 群及び BPd 群ともに高かった（表 2.7.3.3-19、表 2.7.3.3-20）。奏効例ではベネフィットが長期にわたり、データカットオフ時点で奏効が認められ、投与を継続している被験者が多かった。DREAMM-7 試験では BVd 群の奏効期間の中央値は DVd 群の 2 倍であった（表 2.7.3.3-15）。DREAMM-8 試験の BPd 群の奏効期間の中央値は未到達であった（表 2.7.3.3-16）。

BVd 群及び BPd 群ともに深い奏効が認められ、それぞれの対照群（DVd 及び PVd）と比較して CRR は 2 倍以上であった（表 2.7.3.3-19、表 2.7.3.3-20）。MRD 陰性率は、対照群と比較して BVd 群で 2 倍以上、BPd 群で約 5 倍であった。なお、RRMM を含む MM 患者を対象とした大規模メタアナリシスの結果、MRD 陰性については、予後因子としての高い価値、並びに PFS 及び OS の良好な転帰との関連が示され、MM における PFS 及び OS の代替指標としての MRD の有用性が確認された[Munshi, 2020]。

主要な試験のいずれにおいても、重要な副次評価項目の結果から主要評価項目の結果が裏付けられ、早期段階の RRMM に対する治療として、対照群（DVd 及び PVd）と比較して BVd 群及び BPd 群で高い有効性が示された。

2.7.3.3.2.1. PFS

2.7.3.3.2.1.1. 主要な試験

DREAMM-7 試験

主要評価項目である IRC の評価に基づく PFS が達成された。現在の標準治療である DVd 併用療法と比較して、BVd 併用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 2.7.3.3-13）。PFS の中央値は、BVd 群で 36.6 ヵ月（95% CI：28.4～NR）及び DVd 群で 13.4 ヵ月（95% CI：11.1～17.5）であり、BVd 併用療法の PFS の中央値は、標準治療である DVd 併用療法と比較して 2.7 倍（23 ヵ月）延長した。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 2.7.3.3-1）。18 ヵ月時点の無増悪生存率は DVd 群と比較して BVd 群で高かった（BVd 群 69%、DVd 群 43%）。

PFS の打ち切りに関する事後解析の結果、0～6 ヵ月に打ち切りとなった被験者数は同程度であったが［BVd 群 23 例（9%）、DVd 群 22 例（9%）］、6～12 ヵ月に打ち切りとなった被験者数は BVd 群でわずかに多かった［BVd 群 17 例（7%）、DVd 群 8 例（3%）］（m5.3.5.3, DREAMM-7 post hoc Table 2.0037）。この違いは様々な理由によるが、OS の Kaplan-Meier 曲線が治療早期に分かれていることからも示されるとおり（2.7.3.3.2.3.1 項）PFS 全体の結果への影響はなかった。打ち切りとなった被験者数の追跡期間の中央値は両群間ともに長く、同程度であったことから［BVd 群 30.3 ヵ月（95% CI：0.2～40.0）、DVd 群 28.6 ヵ月（95% CI：0.1～39.7）］、打ち切りとなった被験者による PFS の中央値等の推定への影響はなかった（m5.3.5.3, DREAMM-7 post hoc Table 2.0036）。

治験責任医師の評価に基づく PFS の解析結果は、IRC の評価に基づく結果と同様であった（m5.3.5.1, DREAMM-7 CSR, Section 5.1.1.1）。DREAMM-7 試験の補足的解析及び感度分析の結果は、いずれも PFS 主要解析と一致するものであり（HR の範囲：0.40～0.45）、PFS 主要解析の頑健性が示された。

表 2.7.3.3-13 IRC の評価に基づく PFS（DREAMM-7 試験、ITT 集団）

	BVd (N=243)	DVd (N=251)
Number of participants, n (%)		
Progressed or died (event)	91 (37%)	158 (63%)
Disease progression	67 (28%)	139 (55%)
Death	24 (10%)	19 (8%)
Censored, follow-up ended	44 (18%)	41 (16%)
Censored, follow-up ongoing	108 (44%)	52 (21%)
Estimates for time variable (months)[a]		
Q1 (95% CI)	14.5 (9.5, 17.5)	6.4 (4.9, 7.0)
Median (95% CI)	36.6 (28.4, -)	13.4 (11.1, 17.5)
Q3 (95% CI)	- (-, -)	33.1 (26.3, -)
Hazard ratio[b] (95% CI)	0.41 (0.31, 0.53)	
Stratified log-rank[c] P-value	<0.00001	
Progression-free survival rate		
Time-to-event endpoint at 6 months (95% CI)	0.88 (0.83, 0.91)	0.77 (0.71, 0.82)
Time-to-event endpoint at 12 months (95% CI)	0.78 (0.72, 0.83)	0.53 (0.47, 0.60)
Time-to-event endpoint at 18 months (95% CI)	0.69 (0.62, 0.75)	0.43 (0.36, 0.49)

Source: m5.3.5.1, DREAMM-7 CSR, Table 29

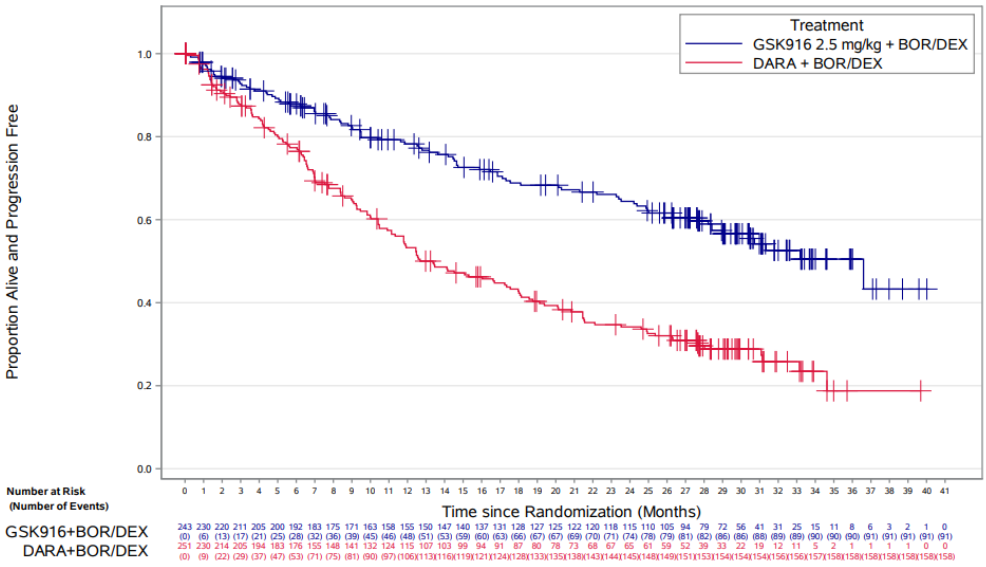
Note: In DREAMM-7, there were 2 participants in the ITT Population who were randomized, not treated, re-screened, and re-randomized. They were counted as 4 unique participants in this table.

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.

c. DREAMM-7: P-value from 1-sided stratified log-rank test.

図 2.7.3.3-1 IRC の評価に基づく PFS の Kaplan-Meier 曲線（DREAMM-7 試験、ITT 集団）



Source: m5.3.5.1, DREAMM-7 CSR, Figure 6

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.

DREAMM-8 試験

主要評価項目である IRC の評価に基づく PFS が達成された。現在の標準治療である PVd 併用療法と比較して、BPd 併用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 2.7.3.3-14）。PFS の中央値は、BPd 群で未到達であり（95% CI：20.6～未到達）、PVd 群で 12.7 ヵ月（95% CI：9.1～18.5）であった。両群の Kaplan-Meier 曲線は治療早期から明確に分かれ、BPd 群に良好な推移がみられた（図 2.7.3.3-2）。12 ヵ月時点の無増悪生存率は PVd 群と比較して BPd 群で高かった（BPd 群 71%、PVd 群 51%）。

治験責任医師の評価に基づく PFS の解析結果は、IRC の評価に基づく結果と同様であった（m5.3.5.1, DREAMM-8 CSR, Section 5.1.1.1）。DREAMM-8 試験の補足的解析及び感度分析の結果は、いずれも PFS 主要解析と一致するものであり（HR の範囲：0.48～0.54）、PFS 主要解析の頑健性が示された。

表 2.7.3.3-14 IRC の評価に基づく PFS（DREAMM-8 試験、ITT 集団）

	BPd (N=155)	PVd (N=147)
Number of participants, n (%)		
Progressed or died (event)	62 (40%)	80 (54%)
Disease progression	46 (30%)	66 (45%)
Death	16 (10%)	14 (10%)
Censored, follow-up ended	25 (16%)	34 (23%)
Censored, follow-up ongoing	68 (44%)	33 (22%)
Estimates for time variable (months)[a]		
Q1 (95% CI)	10.3 (5.6, 14.0)	5.5 (3.7, 6.5)
Median (95% CI)	- (20.6, -)	12.7 (9.1, 18.5)

	BPd (N=155)	PVd (N=147)
Q3 (95% CI)	- (-, -)	- (20.3, -)
Hazard ratio[b] (95% CI)	0.52 (0.37, 0.73)	
Stratified log-rank[c] P-value	<0.001	
Progression-free survival rate		
Time-to-event endpoint at 6 months (95% CI)	0.82 (0.75, 0.87)	0.72 (0.64, 0.79)
Time-to-event endpoint at 12 months (95% CI)	0.71 (0.63, 0.78)	0.51 (0.42, 0.60)
Time-to-event endpoint at 18 months (95% CI)	0.62 (0.54, 0.70)	0.43 (0.34, 0.52)

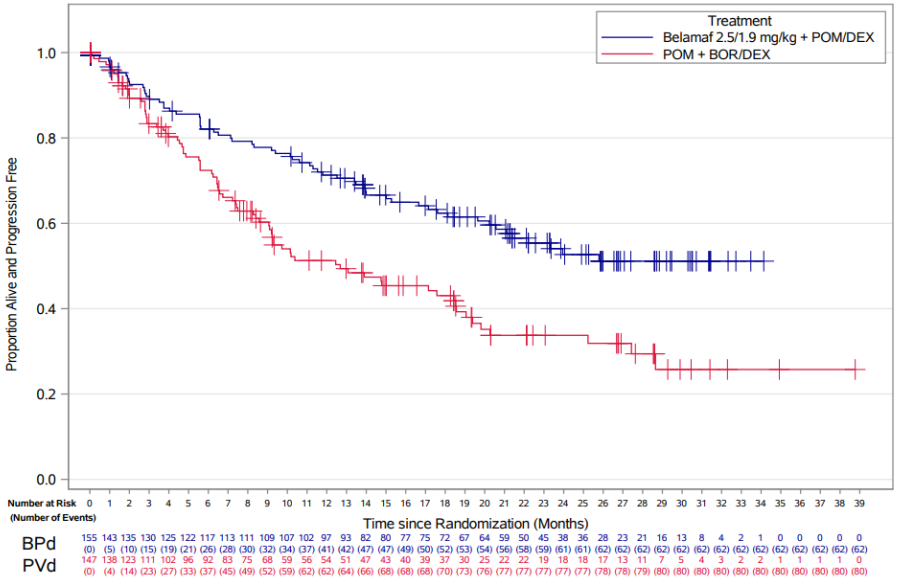
Source: m5.3.5.1, DREAMM-8 CSR, Table 25

a. CIs were estimated using the Brookmeyer Crowley method.

b. 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; Covariate: Treatment.

c. 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; Covariate: Treatment.

図 2.7.3.3-2 IRC の評価に基づく PFS の Kaplan-Meier 曲線（DREAMM-8 試験、ITT 集団）



Source: m5.3.5.1, DREAMM-8 CSR, Figure 7

2.7.3.3.2.1.2. その他の試験

PFS は第 II 相試験では副次評価項目であり、統計学的な検出力は有していない（2.7.3.2 項）。

PFS の中央値は、ベランタマブ　マホドチン単独療法である DREAMM-2 試験及び DREAMM-3 試験と比較して 3 剤併用療法である DREAMM-6 試験で長かった。ベランタマブ　マホドチンは単剤療法で効果を示し、これは DREAMM-3 試験の最新の PFS 解析結果か

らも裏付けられているものの、DREAMM-6 試験の PFS の結果から、併用療法においてより高い効果が得られることが裏付けられる。

DREAMM-6 試験

最終解析時点ですべての投与群の PFS は中央値に到達した。PFS の中央値の範囲は 6.3 ヵ月（1.9 mg/kg STRETCH 群）～24.2 ヵ月（3.4 mg/kg SINGLE 群）であった（m5.3.5.2, DREAMM-6 CSR, Section 6.3.2）。

2.7.3.3.2.1.3. 単剤療法

PFS は DREAMM-3 試験では主要評価項目であり、DREAMM-2 試験では副次評価項目であった。

DREAMM-3 試験（主要な解析、事前に計画された主要解析後の解析）

治験責任医師の評価に基づく PFS の中央値は、Belamaf 群で 11.2 ヵ月（95% CI：6.4～14.5）、Pom/Dex 群で 7.0 ヵ月（95% CI：4.6～10.6）であった。層別化した Cox 比例ハザードモデルによる PFS の HR 推定値は 1.03（95% CI：0.72～1.47）であり、投与群間に統計学的な有意差は認められなかった（p=0.558）。PFS イベント（死亡又は PD）が認められた被験者の割合は投与群間で同程度であった（Belamaf 群で 48%、Pom/Dex 群で 45%）。

各投与群の Kaplan-Meier 曲線は投与開始後 3～4 ヵ月の時点で交差しており、比例ハザード性が成立していない可能性が示唆された。感度分析として RMST（22.9 ヵ月まで）を推定した結果、Belamaf 群（11.7 ヵ月）と Pom/Dex 群（11.0 ヵ月）の RMST の比は 1.07（95% CI：0.86～1.33）であり、統計学的な有意差は認められなかった（p=0.298）（m5.3.5.1, DREAMM-3 CSR, Section 6.1）。

主要な解析から約 18 ヵ月後に更に追跡されたデータによる解析が実施された（データカットオフ日：2024 年 3 月 1 日）。追跡期間の中央値（範囲）は、Belamaf 群 22.36 ヵ月（0.6～43.0）及び Pom/Dex 群 21.91 ヵ月（0～44.2）であった（m5.3.5.3, DREAMM-3 Interim Analysis, Table 1.0280）。主要な解析で認められた Belamaf 群の奏効例は長期間にわたり奏効が持続し、その結果、PFS 及び OS の HR に改善が認められた（表 2.7.3.2-3）。

DREAMM-2 試験（最終解析）

IRC の評価に基づく PFS の中央値は、2.5 mg/kg 群で 2.8 ヵ月、3.4 mg/kg 群で 3.9 ヵ月であった。PFS イベント（死亡又は PD）が認められた被験者の割合は両群で同程度であった（それぞれ 77%及び 75%）（m5.3.5.2, DREAMM-2 Final CSR, Section 6.4）。

2.7.3.3.2.2. 奏効期間

2.7.3.3.2.2.1. 主要な試験

DREAMM-7 試験

奏効期間の中央値は、DVd 群（17.8 ヵ月）と比較して BVd 群（35.6 ヵ月）で長かった（表 2.7.3.3-15）。両群の奏効期間の 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 2.7.3.3-3）。感度分析として実施した、IRC の評価に基づく PD 又は PD による死亡までの期間とした奏効期間は、上記の奏効期間（IRC の評価に基づく PD 又は原因を問わない死亡までの期間）と同様であった（m5.3.5.1, DREAMM-7 CSR, Section 5.1.2.1.2）。

制限付き平均奏効期間（RMDOR）法による奏効期間では、IRC の評価に基づく平均奏効期間（RMDOR の算出に必要な両群に共通な境界時間は 27.8 ヵ月とした）は DVd 群と比較して BVd 群で長かった（BPd 群 19.0 ヵ月及び PVd 群 13.2 ヵ月）。平均奏効期間の差は 5.9 ヵ月、平均奏効期間の DVd 群に対する BVd 群の比は 1.45 であった。平均奏効期間の比が 1 超であったことから、BVd 併用療法に良好な結果であることを意味する（m5.3.5.1, DREAMM-7 CSR, Section 5.1.2.1.1）。平均奏効期間に統計学的な有意差が認められた（p<0.00001）。

表 2.7.3.3-15 IRC の評価に基づく奏効期間（DREAMM-7 試験、ITT 集団の奏効例）

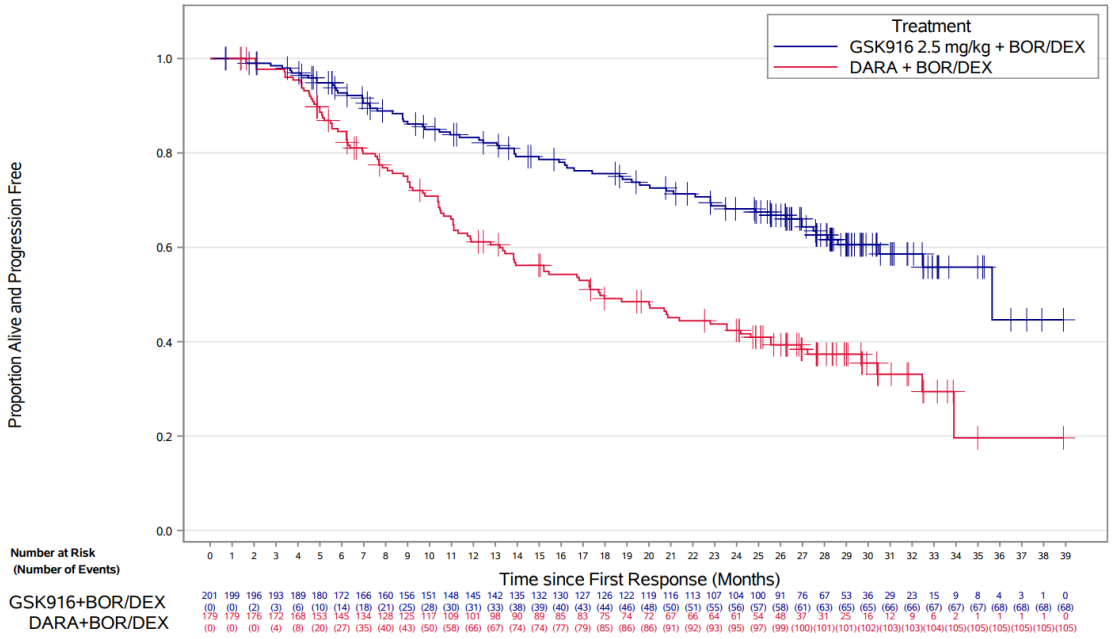
	BVd (N=243)	**DVd (N=251)**
Number of participants, n (%)		
n	201	179
Progressed or died (event)	68 (34%)	105 (59%)
Disease Progression	55 (27%)	97 (54%)
Death	13 (6%)	8 (4%)
Censored, follow-up ended	27 (13%)	22 (12%)
Censored, follow-up ongoing	106 (53%)	52 (29%)
Estimates for time variable (months)[a]		
Q1 (95% CI)	18.8 (13.2, 23.5)	9.0 (6.4, 10.4)
Median (95% CI)	35.6 (30.5, -)	17.8 (13.8, 23.6)
Q3 (95% CI)	- (35.6, -)	33.9 (30.4, -)
Probability of maintaining response		
Time-to-event endpoint at 6 months (95% CI)	0.93 (0.88, 0.96)	0.85 (0.78, 0.89)
Time-to-event endpoint at 12 months (95% CI)	0.83 (0.77, 0.88)	0.61 (0.53, 0.68)
Time-to-event endpoint at 18 months (95% CI)	0.76 (0.69, 0.81)	0.49 (0.41, 0.56)

Source: m5.3.5.1, DREAMM-7 CSR, Table 32

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 table.

a. CIs for time variables were estimated using the Brookmeyer Crowley method.

図 2.7.3.3-3 IRC の評価に基づく奏効期間の Kaplan-Meier 曲線（DREAMM-7 試験、ITT 集団の奏効例）



Source: m5.3.5.1, DREAMM-7 CSR, Figure 2.0045

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.

DREAMM-8 試験

奏効期間の中央値は、BPd 群で未到達であり、PVd 群で 17.5 ヵ月であった（表 2.7.3.3-16）。両群の奏効期間の 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 2.7.3.3-4）。感度分析として実施した IRC の評価に基づく PD 又は PD による死亡までの時間とした奏功期間は、上記の奏効期間（IRC の評価に基づく PD 又は原因を問わない死亡までの期間）と同様であった（m5.3.5.1, DREAMM-8 CSR, Section 5.1.2.2.2）。

制限付き平均奏効期間（RMDOR）法による奏効期間では、IRC の評価に基づく平均奏効期間（RMDOR の算出に必要な両群に共通な境界時間は 28.8 ヵ月とした）は PVd 群と比較して BPd 群で長かった（BPd 群 17.5 ヵ月及び PVd 群 12.7 ヵ月）。平均奏効期間の差は 4.8 ヵ月、平均奏効期間の比は 1.38 であった。平均奏効期間の比が 1 超であったことから、BPd 併用療法に良好な結果であることを意味する（m5.3.5.1, DREAMM-8 CSR, Section 5.1.2.2.1）。

表 2.7.3.3-16 IRC の評価に基づく奏効期間（DREAMM-8 試験、ITT 集団の奏効例）

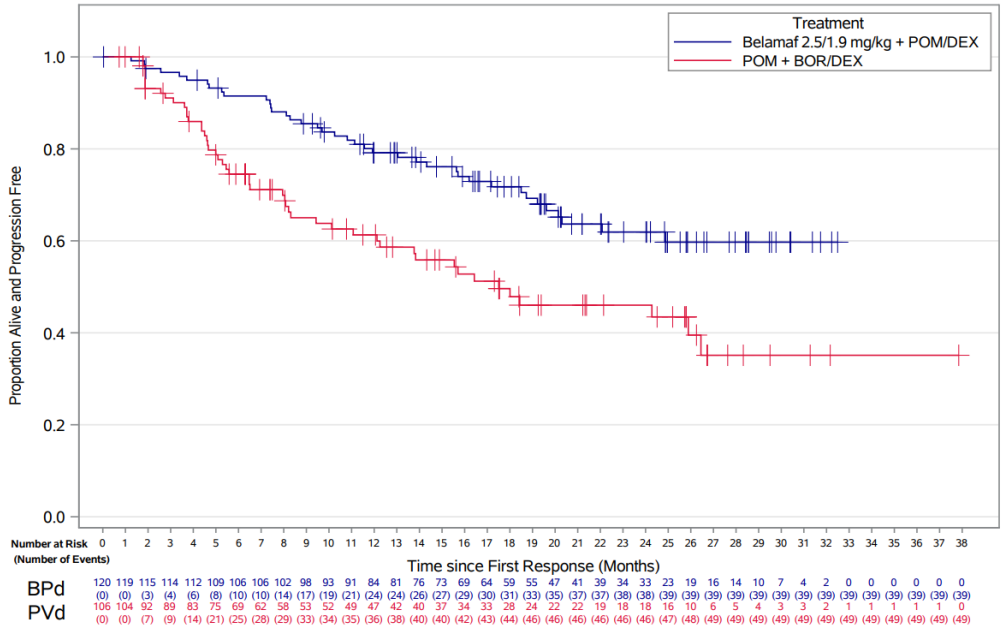
	BPd (N=155)	PVd (N=147)
Number of participants, n (%)		
n	120	106
Progressed or died (event)	39 (33%)	49 (46%)
Disease Progression	30 (25%)	43 (41%)
Death	9 (8%)	6 (6%)

	BPd (N=155)	PVd (N=147)
Censored, follow-up ended	15 (13%)	24 (23%)
Censored, follow-up ongoing	66 (55%)	33 (31%)
Estimates for time variable (months)[a]		
Q1 (95% CI)	15.7 (10.3, 19.6)	5.6 (4.5, 8.2)
Median (95% CI)	- (24.9, -)	17.5 (12.1, 26.4)
Q3 (95% CI)	- (-, -)	- (26.4, -)
Probability of maintaining response		
Time-to-event endpoint at 6 months (95% CI)	0.91 (0.85, 0.95)	0.75 (0.65, 0.82)
Time-to-event endpoint at 12 months (95% CI)	0.79 (0.71, 0.86)	0.61 (0.50, 0.70)
Time-to-event endpoint at 18 months (95% CI)	0.72 (0.62, 0.79)	0.50 (0.38, 0.60)

Source: m5.3.5.1, DREAMM-8 CSR, Table 29

a. CIs for time variables were estimated using the Brookmeyer Crowley method.

図 2.7.3.3-4 IRC の評価に基づく奏効期間の Kaplan-Meier 曲線（DREAMM-8 試験、ITT 集団の奏効例）



Source: m5.3.5.1, DREAMM-8 CSR, Figure 11

2.7.3.3.2.2.2. その他の試験

DREAMM-6 試験

奏効期間が中央値に到達したのは 8 群のうち 4 群であった。奏効期間の中央値の範囲は 8.7 ヵ月（1.9 mg/kg STRETCH 群）～29.7 ヵ月（3.4 mg/kg SINGLE 群）であった（m5.3.5.2, DREAMM-6 CSR, Section 6.3.2）。

2.7.3.3.2.2.3. 単剤療法

DREAMM-3 試験（主要な解析、事前に計画された主要解析後の解析）

主要な解析において、奏効期間の中央値は、Belamaf 群で未到達であり（95% CI：17.9～NE）、Pom/Dex 群で 8.5 ヵ月（95% CI：7.6～NE）であった。各投与群の Kaplan-Meier 曲線は治療早期の時点から明確に分かれ、Pom/Dex 群と比較して Belamaf 群で高く維持された。

奏効期間の第 1 四分位は、Belamaf 群で 12.2 ヵ月、Pom/Dex 群で 4.9 ヵ月であり、第 1 四分位の 95% CI に投与群間で重なりはなかった。6 ヵ月、12 ヵ月及び 18 ヵ月の DoR 率は Belamaf 群でそれぞれ 92.3%、76.8%及び 60.6%、Pom/Dex 群で 72.7%、48.4%及び 48.4%であり、Belamaf 群での奏効例の効果は長期にわたり持続すると考えられた（m5.3.5.1, DREAMM-3 CSR, Section 6.4）。

主要な解析から約 18 ヵ月後に更に追跡されたデータによる解析が実施された（データカットオフ日：2024 年 3 月 1 日）。Belamaf 群における奏効期間の中央値は Pom/Dex 群と比較して 2 倍以上に延長した。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（m5.3.5.3, DREAMM-3 Interim Analysis, Table 2.0080）。

DREAMM-2 試験（最終解析）

奏効期間の中央値は、2.5 mg/kg 群で 12.5 ヵ月、3.4 mg/kg 群で 6.2 ヵ月であった。奏効例のうち、2.5 mg/kg 群及び 3.4 mg/kg 群のそれぞれ 61%（19/31 例）及び 66%（23/35 例）が、その後に IRC により PD と評価された。奏効期間が 12 ヵ月以上である可能性は、それぞれ 53%及び 43%と推定された（m5.3.5.2, DREAMM-2 Final CSR, Section 6.2）。

2.7.3.3.2.3. OS

2.7.3.3.2.3.1. 主要な試験

DREAMM-7 試験

PFS データカットオフ時点において、BVd 群では DVd 群と比較して良好かつ臨床的に意義のある OS の改善傾向が認められた［HR 0.57（95% CI：0.40～0.80）、名目上の p 値 0.00049］（表 2.7.3.3-17）。OS の p 値は事前に規定された有効性の境界値を下回らなかった。OS の中央値は両群とも未到達であった。OS データの overall maturity は 29%（141/494 例）であり、information fraction は 40%（141/355 イベント）であった（OS 最終解析に必要な死亡数は 355 である）。OS の追跡調査は継続中である（m5.3.5.1, DREAMM-7 CSR, Section 5.1.2.2）。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 2.7.3.3-5）。18 ヵ月時点の全生存率は、DVd 群（73%）と比較して BVd 群（84%）で高かった（表 2.7.3.3-17）。

表 2.7.3.3-17 OS の要約（DREAMM-7 試験、ITT 集団）

	BVd (N=243)	DVd (N=251)
Number of participants, n (%)		
Died (event)	54 (22%)	87 (35%)
Censored, follow-up ended	20 (8%)	28 (11%)
Alive date obtained	6 (2%)	12 (5%)
No alive date obtained	14 (6%)	16 (6%)
Censored, follow-up ongoing	169 (70%)	136 (54%)
Estimates for time variable (months)[a]		
Q1 (95% CI)	33.9 (21.9, -)	15.2 (12.3, 21.1)
Median (95% CI)	- (-, -)	- (-, -)
Q3 (95% CI)	- (-, -)	- (-, -)

	BVd (N=243)	DVd (N=251)
Hazard ratio[b] (95% CI)	0.57 (0.40, 0.80)	
Stratified log-rank[c] P-value	0.00049	
OS rate		
Time-to-event endpoint at 6 months (95% CI)	0.91 (0.87, 0.94)	0.89 (0.84, 0.92)
Time-to-event endpoint at 12 months (95% CI)	0.87 (0.81, 0.90)	0.81 (0.75, 0.85)
Time-to-event endpoint at 18 months (95% CI)	0.84 (0.79, 0.88)	0.73 (0.67, 0.78)

Source: m5.3.5.1, DREAMM-7 CSR, Table 33

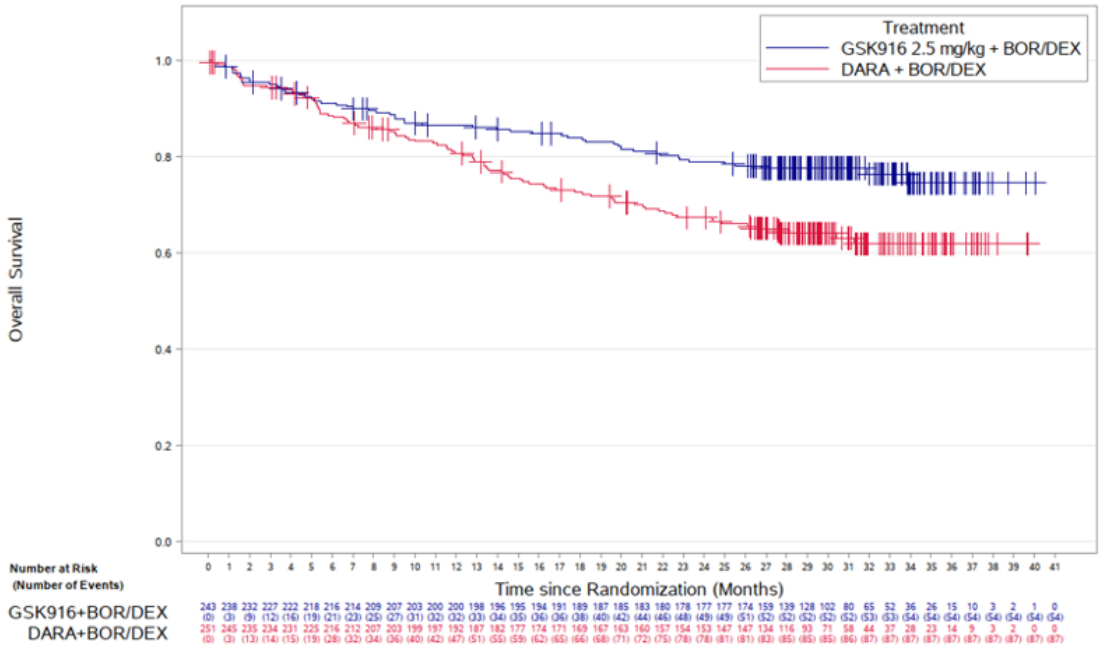
Note: In DREAMM-7, there were 2 participants in the ITT Population who were randomized, not treated, re-screened, and re-randomized. They are counted as 4 unique participants in this table.

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.

c. DREAMM-7: P-value from 1-sided stratified log-rank test.

図 2.7.3.3-5 OS の Kaplan-Meier 曲線（DREAMM-7 試験、ITT 集団）



Source: m5.3.5.1, DREAMM-7 CSR, Figure 10

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.

DREAMM-8 試験

OS は、データカットオフ時点で BPd 群に良好な傾向が認められた（HR 0.77、95% CI：0.53～1.14）（表 2.7.3.3-18）。OS の中央値は両群とも未到達であった。OS データの overall maturity は 35%（105/302 例）であり、information fraction は 48%（105/217 イベント）であった（OS 最終解析に必要な死亡数は 217 である）（m5.3.5.1, DREAMM-8 CSR, Section 5.1.2.1）。OS の p 値（0.095）は事前に規定された有効性の境界値を下回らなかった。OS の追跡調査は継続中である。次回の OS 中間解析（IA3）は information fraction が約 60%の時点で計画されている。両群の OS の Kaplan-Meier 曲線は、治療早期から明確に分かれ、いずれの時点でも交差することはなく、BPd 群に良好な推移がみられた（図

2.7.3.3-6）。約 12 ヵ月の時点以降の打ち切りが多く、これは継続中の被験者での追跡期間の最小値と一致した。12 ヵ月時点の全生存率は、PVd 群と比較して BPd 群で高かった（BPd 群で 83%及び PVd 群で 76%）（表 2.7.3.3-18）。

表 2.7.3.3-18 OS の要約（DREAMM-8 試験、ITT 集団）

	BPd (N=155)	PVd (N=147)
Number of participants, n (%)		
Died (event)	49 (32%)	56 (38%)
Censored, follow-up ended	12 (8%)	7 (5%)
Alive date obtained	-	-
No alive date obtained	-	-
Censored, follow-up ongoing	94 (61%)	84 (57%)
Estimates for time variable (months)[a]		
Q1 (95% CI)	19.0 (12.2, 23.3)	12.7 (8.0, 18.5)
Median (95% CI)	- (33.0, -)	- (25.2, -)
Q3 (95% CI)	- (-, -)	- (-, -)
Hazard ratio[b] (95% CI)	0.77 (0.53, 1.14)	
Stratified log-rank[c] P-value	0.095	
OS rate		
Time-to-event endpoint at 6 months (95% CI)	0.93 (0.88, 0.96)	0.88 (0.81, 0.92)
Time-to-event endpoint at 12 months (95% CI)	0.83 (0.76, 0.88)	0.76 (0.68, 0.82)
Time-to-event endpoint at 18 months (95% CI)	0.76 (0.69, 0.82)	0.69 (0.61, 0.76)

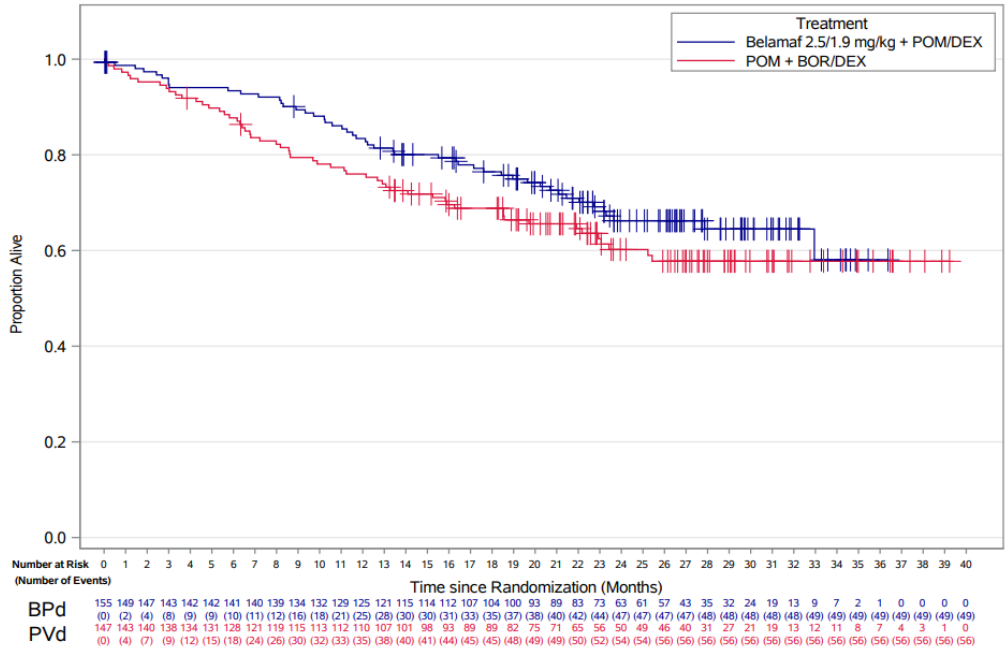
Source: m5.3.5.1, DREAMM-8 CSR, Table 27

a. CIs were estimated using the Brookmeyer Crowley method.

b. DREAMM-8: HRs were estimated using a Cox Proportional Hazards model stratified by number of lines of prior therapy (1 vs. 2/3 vs. ≥4) and prior bortezomib use (yes or no) assessed according to IVRS strata; Covariate: Treatment.

c. DREAMM-8: P-value from 1-sided stratified log-rank test stratified by number of lines of prior therapy (1 vs. 2/3 vs. ≥4) and prior bortezomib use (yes or no) assessed according to IVRS strata; Covariate: Treatment.

図 2.7.3.3-6 OS の Kaplan-Meier 曲線（DREAMM-8 試験、ITT 集団）



Source: m5.3.5.1, DREAMM-8 CSR, Figure 9

2.7.3.3.2.3.2. その他の試験

DREAMM-6 試験

データカットオフの時点で、OS が中央値に到達したのは 3 群（2.5 mg/kg ステップダウン STRETCH 群、2.5 mg/kg SINGLE 群、3.4 mg/kg SPLIT 群）のみであった（範囲：19.7～30.4 ヵ月）（m5.3.5.2, DREAMM-6 CSR, Section 6.3.2）。

OS は概して長かったが、前治療ライン数による交絡が認められた。

2.7.3.3.2.3.3. 単剤療法

DREAMM-3 試験（主要な解析、事前に計画された主要解析後の解析）

主要な解析の実施時点で OS のデータは十分に集積されていなかった［overall maturity：37.5%（122/325 例）、information fraction：48.8%（122/250 イベント）］。OS の中央値は、Belamaf 群で 21.2 ヵ月（95% CI：18.7～NE）、Pom/Dex 群で 21.1 ヵ月（95% CI：15.1～NE）であり、投与群間で同程度であった。層別化した Cox 比例ハザードモデルによる OS の HR 推定値は 1.14（95% CI：0.77～1.68）であった（p=0.746）。Belamaf 群及び Pom/Dex 群の全生存率は 12 ヵ月でそれぞれ 67%及び 67%、18 ヵ月で 59%及び 57%であり、投与群間で同程度であった（m5.3.5.1, DREAMM-3 CSR, Section 6.2）。

主要な解析から約 18 ヵ月後に更に追跡されたデータによる解析が実施された（データカットオフ日：2024 年 3 月 1 日）。追跡期間の中央値（範囲）は、Belamaf 群 22.36 ヵ月（0.6～43.0）及び Pom/Dex 群 21.91 ヵ月（0～44.2）であった（m5.3.5.3, DREAMM-3 Interim Analysis, Table 1.0280）。主要な解析で認められた Belamaf 群の奏効例は長期間にわたり奏効が持続し、その結果、PFS 及び OS の HR に改善が認められた（表 2.7.3.2-3）。

DREAMM-2 試験（最終解析）

OS の中央値は、2.5 mg/kg 群で 15.3 ヵ月、3.4 mg/kg 群で 14.0 ヵ月であった。OS イベント（死亡）が認められた被験者の割合は、それぞれ 72%及び 81%であった。最終解析データカットオフ日の時点で、6 ヵ月全生存率は 2.5 mg/kg 群で 72%、3.4 mg/kg 群で 76%であり、12 ヵ月全生存率は 2.5 mg/kg 群及び 3.4 mg/kg 群のいずれも 57%であった（m5.3.5.2, DREAMM-2 Final CSR, Section 6.6）。

2.7.3.3.2.4. MRD 陰性率

2.7.3.3.2.4.1. 主要な試験

DREAMM-7 試験

ORR 及び CRR は、DVd 群と比較して BVd 群で高かった（表 2.7.3.3-19）。PFS 主要解析の時点で、CR 以上を達成した被験者において、ITT 集団に基づく MRD 陰性率は DVd 群と比較して BVd 群で高かった（BVd 群で 24.7%及び DVd 群で 9.6%）。

表 2.7.3.3-19 IRC の評価に基づく最良効果（確定、IMWG 基準）及び MRD 陰性率（DREAMM-7 試験、ITT 集団）

	BVd (N=243)	DVd (N=251)
ORR, n (%)		
sCR+CR+VGPR+PR	201 (82.7%)	179 (71.3%)
95% CI	(77.4%, 87.3%)	(65.3%, 76.8%)
Difference in ORR (95% CI for difference)	11.4% (2.6%, 20.1%)	
Best response, n(%)		
sCR	34 (14.0%)	13 (5.2%)
CR	50 (20.6%)	30 (12.0%)
VGPR	76 (31.3%)	73 (29.1%)
PR	41 (16.9%)	63 (25.1%)
VGPR+ rate, n (%)		
sCR+CR+VGPR	160 (65.8%)	116 (46.2%)
95% CI	(59.5%, 71.8%)	(39.9%, 52.6%)
Difference in VGPR+ (95% CI for difference)	19.6% (10.8%, 28.2%)	
Complete response rate, n (%)		
sCR+CR	84 (34.6%)	43 (17.1%)
95% CI	(28.6%, 40.9%)	(12.7%, 22.4%)
Difference in CRR (95% CI for difference)	17.4% (8.6%, 26.1%)	
MRD negativity in participants achieving CR or better		
MRD negativity rate	60 (24.7%)	24 (9.6%)
95% CI	(19.4%, 30.6%)	(6.2%, 13.9%)

Source: m5.3.5.1, DREAMM-7 CSR, Table 34 and Table 36

Note 1: CIs are based on the exact method.

Note 2: 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 table.

Note 3: Participants without MRD assessment were assumed to be non-negative.

Note 4: All percentages were calculated out of N per treatment group.

Note 5: MRD negativity rate was defined as the percentage of participants who were MRD negative by NGS based on a sensitivity of 10^{-5}.

DREAMM-8 試験

ORR 及び CRR は、PVd 群と比較して BPd 群で高かった（表 2.7.3.3-20）。PFS 主要解析の時点で、CR 以上を達成した被験者において、ITT 集団に基づく MRD 陰性率は PVd 群と比較して BPd 群で高かった（BPd 群で 23.9%及び PVd 群で 4.8%）。

表 2.7.3.3-20 IRC の評価に基づく最良効果（確定、IMWG 基準）及び MRD 陰性率（DREAMM-8 試験、ITT 集団）

	BPd (N=155)	PVd (N=147)
ORR, n (%)		
sCR+CR+VGPR+PR	120 (77%)	106 (72%)
95% CI	(70.0%, 83.7%)	(64.1%, 79.2%)
Difference in ORR (95% CI for difference)	5% (-6.0%, 16.5%)	
Best response, n(%)		
sCR	14 (9%)	4 (3%)
CR	48 (31%)	20 (14%)
VGPR	37 (24%)	32 (22%)
PR	21 (14%)	50 (34%)
VGPR+ rate, n (%)		
sCR+CR+VGPR	99 (64%)	56 (38%)
95% CI	(55.8%, 71.4%)	(30.2%, 46.5%)
Difference in VGPR+ (95% CI for difference)	26% (14.6%, 36.5%)	

	BPd (N=155)	PVd (N=147)
Complete response rate, n (%)		
sCR+CR	62 (40%)	24 (16%)
95% CI	(32.2%, 48.2%)	(10.7%, 23.3%)
Difference in CRR (95% CI for difference)	24% (12.5%, 34.4%)	
MRD negativity in participants achieving CR or better		
MRD negativity rate	37 (23.9%)	7 (4.8%)
95% CI	(17.4%, 31.4%)	(1.9%, 9.6%)

Source: m5.3.5.1, DREAMM-8 CSR, Table 30 and Table 32

Note 1: CIs are based on the exact method.

Note 2: Participants without MRD assessment were assumed to be non-negative.

Note 3: All percentages were calculated out of N per treatment group.

Note 4: MRD negativity rate was defined as the percentage of participants who were MRD negative by NGS based on a sensitivity of 10^{-5}.

2.7.3.3.2.4.2. その他の試験

DREAMM-6 試験

VGPR 以上を達成した被験者において、All Treated 集団に基づく各投与群の MRD 陰性率は 6～17%の範囲であった（m5.3.5.2, DREAMM-6 CSR, Section 6.3.2）。

2.7.3.3.2.4.3. 単剤療法

DREAMM-3 試験（主要な解析）

データカットオフ日の時点で MRD 検体が得られたのは、Belamaf 群で 37 例（うち 2 例は測定結果なし）及び Pom/Dex 群で 3 例であった。ITT 集団で VGPR 以上を達成した被験者のうち MRD 陰性と評価された被験者の割合は、Belamaf 群で 7%（15 例）及び Pom/Dex 群で 0%であった。このうち、Belamaf 群の 3 例は MRD 陰性が 6 ヵ月以上持続した（m5.3.5.1, DREAMM-3 CSR, Section 6.5）。

DREAMM-2 試験（最終解析）

27 例から MRD 検体が得られた。CR 以上を達成した被験者のうち MRD 陰性と評価された被験者の割合は、2.5 mg/kg 群で 97 例中 4 例、3.4 mg/kg 群で 99 例中 2 例であった。VGPR 以上を達成した被験者のうち MRD 陰性と評価された被験者の割合は、2.5 mg/kg 群で 97 例中 5 例、3.4 mg/kg 群で 99 例中 3 例であった（m5.3.5.2, DREAMM-2 Final CSR, Section 6.7）。

2.7.3.3.2.5. その他の副次評価項目

PFS2 は、ランダム化が維持された状態で、PFS と OS の中間に位置する有効性評価が得られるため、重要な副次評価項目である[Matulonis, 2015]。主要な試験では、後続治療に関する規定は設定されず、医師の判断に基づく治療とした。PFS2 は、特に早期のがん疾患では、OS と比較して多くの後続治療の交絡を受ける可能性が小さいと考えられる。

いずれの試験においても、PFS2 の結果から、BVd 併用療法及び BPd 併用療法で認められたベネフィットが治験薬投与後も維持されることが示され、得られた OS 中間データの信頼性が裏付けられた。

また、BVd 併用療法及び BPd 併用療法において奏効までの期間が短いことも重要である。これは、DREAMM-7 試験及び DREAMM-8 試験での開始用量（2.5 mg/kg）との関連について 2.7.2 で更に考察される。

2.7.3.3.2.5.1. 主要な試験

DREAMM-7 試験

DREAMM-7 試験で評価したその他の副次評価項目において、BVd 併用療法の有効性を示す一貫した結果が得られた。

- CRR は、DVd 群と比較して BVd 群で高かった（BVd 群 34.6%及び DVd 群 17.1%、以下同順）（m5.3.5.1, DREAMM-7 CSR, Section 5.1.3.1）。
- ORR は、DVd 群と比較して BVd 群で高かった（82.7%及び 71.3%）（m5.3.5.1, DREAMM-7 CSR, Section 5.1.3.2）。
- 臨床的有用率は、DVd 群と比較して BVd 群で高かった（86.0%及び 75.7%）（m5.3.5.1, DREAMM-7 CSR, Section 5.1.3.3）。
- 奏効までの期間の中央値は短く、両群間で同様であった［1.41 ヵ月（範囲：0.7～8.4 ヵ月）及び 0.85 ヵ月（範囲：0.7～11.1 ヵ月）］（m5.3.5.1, DREAMM-7 CSR, Section 5.1.3.4）。
- 無増悪期間の中央値は、DVd 群と比較して BVd 群で長かった［36.6 ヵ月（95% CI：33.2～未到達）及び 16.0 ヵ月（95% CI：12.5～19.4）］（m5.3.5.1, DREAMM-7 CSR, Section 5.1.3.5）。
- 後続の抗骨髄腫治療を受けた被験者の割合は、BVd 群（26%）と比較して DVd 群（44%）で高かった。後続治療でも PFS が維持されていたことから、BVd 併用療法の治療上のベネフィットが認められた。PFS2 の中央値は、BVd 群で未到達であり、DVd 群で 34.6 ヵ月（95% CI：27.6～NR）であった（HR 0.56、95% CI：0.41～0.76）（m5.3.5.1, DREAMM-7 CSR, Section 5.1.3.6）。
- PRO は、EORTC QLQ-C30 及び EORTC QLQ-MY20/IL52 を用いて評価した。BVd 併用療法又は DVd 併用療法を受けた被験者は、EORTC QLQ-C30 GHS/QoL ドメインで測定した全体的な HRQoL を維持しており（ベースラインと比較して 10 ポイント未満の変化）、投与群間で差（10 ポイント以上）は認められなかった（m5.3.5.1, DREAMM-7 CSR, Section 5.6.1.1 and Section 5.6.1.2）。GHS/QoL は、両群ともに平均値のわずかな悪化しか認められず、意味のある変化の閾値を満たさなかった。同様に、役割機能、身体機能、疲労及び疾患症状に関して、投与群間で差（10 ポイント以上）は認められなかった。

DREAMM-8 試験

DREAMM-8 試験で評価したその他の副次評価項目において、BPd 併用療法の有効性を示す一貫した結果が得られた。

- ORR は、BPd 群と PVd 群で同程度であった（BPd 群 77%及び PVd 群 72%、以下同順）（m5.3.5.1, DREAMM-8 CSR, Section 5.1.3.1）。

- CRR は、PVd 群と比較して BPd 群で高かった（40%及び 16%）（m5.3.5.1, DREAMM-8 CSR, Section 5.1.3.2）。
- VGPR 以上の奏効率は、PVd 群と比較して BPd 群で高かった（64%及び 38%）（m5.3.5.1, DREAMM-8 CSR, Section 5.1.3.3）。
- TTBR の中央値は、PVd 群と比較して BPd 群で長かった［5.59 ヵ月（範囲：0.9～26.1 ヵ月）及び 2.50 ヵ月（範囲：0.7～25.7 ヵ月）］（m5.3.5.1, DREAMM-8 CSR, Section 5.1.3.4）。
- 奏効までの期間の中央値は短く、両群間で同様であった［1.07 ヵ月（範囲：0.9～9.3 ヵ月）及び 1.05 ヵ月（範囲：0.7～11.2 ヵ月）］（m5.3.5.1, DREAMM-8 CSR, Section 5.1.3.5）。
- 無増悪期間の中央値は、BPd 群で未到達（95% CI：25.8～NR）であり、PVd 群で 17.1 ヵ月（95% CI：9.3～19.8）であった（m5.3.5.1, DREAMM-8 CSR, Section 5.1.3.6）。
- 後続治療でも PFS が維持されていたことから、BPd 併用療法の治療上のベネフィットが認められた。PFS2 の中央値は、BPd 群で未到達であり、PVd 群で 22.4 ヵ月（95% CI：13.8～NR）であった（HR 0.61、95% CI：0.43～0.86）（m5.3.5.1, DREAMM-8 CSR, Section 5.1.3.7）。
- PRO は、EORTC QLQ-C30 及び EORTC QLQ-MY20/IL52 を用いて評価した。BPd 併用療法又は PVd 併用療法を受けた被験者は、EORTC QLQ-C30 GHS/QoL ドメインで測定した全体的な QoL を維持しており（ベースラインと比較して 10 ポイント未満の変化）、投与群間で差（10 ポイント以上）は認められなかった（m5.3.5.1, DREAMM-8 CSR, Section 5.6.1.1 and Section 5.6.1.2）。同様に、身体機能、疲労、役割機能及び疾患症状についても、投与群間で差（10 ポイント以上）は認められなかった（BPd 併用療法が良好であった Week 117 の役割機能及び Week 137 の疾患症状を除く）。

2.7.3.3.2.5.2. その他の試験

すべてのその他の試験及び単剤療法試験での ORR 及び VGPR 以上の奏効率は、ベランタマブ　マホドチンの臨床効果を裏付けるものであった。開始用量が 2.5 mg/kg である投与群においてより深い奏効を示す傾向がみられた。奏効に至った被験者では、奏効は長期にわたり持続した。

DREAMM-6 試験

Arm B の各投与群の ORR は 50～92%であり、いずれの投与群においても、抗腫瘍効果が確認された（m5.3.5.2, DREAMM-6 CSR, Section 6.3.1）。各投与群の VGPR 以上の奏効率は、25%～67%であり、概して 1.9 mg 群と比べ、2.5 mg/kg 以上の群で高く（25～33% vs 44～67%）、このうち、2.5 mg/kg Q3W SINGLE 群では最も高い VGPR 以上の奏効率（67%）が示された。投与群の被験者数が少ないため、結果は慎重に解釈する必要がある。

2.7.3.3.2.5.3. 単剤療法

DREAMM-3 試験（主要な解析）

治験責任医師の評価に基づく ORR は Belamaf 群で 41%、Pom/Dex 群で 36%であり、投与群間で同程度であった。より深い奏効を達成した被験者の割合は、Pom/Dex 群と比較して Belamaf 群で高く、VGPR 以上の奏効では Belamaf 群で 25%、Pom/Dex 群で 8%であり、CR ではそれぞれ 4%及び 2%であった。Belamaf 群の 27 例では長期間（63 日超）にわたる投与延期があったが、多くの被験者で効果減弱は認められなかった。奏効例のうち、PD 又は死亡が認められた被験者の割合は、Belamaf 群で 24%、Pom/Dex 群で 34%であった（m5.3.5.1, DREAMM-3 CSR, Section 6.3）。

DREAMM-2 試験（最終解析）

IRC の評価に基づく ORR は 2.5 mg/kg 群で 32%、3.4 mg/kg 群で 35%であり、いずれの投与群でも 30%を超える奏効が確認された。奏効例のうち 2.5 mg/kg 群で 58%（18/31 例）、3.4 mg/kg 群で 69%（24/35 例）が、VGPR 以上の深い奏効を達成した（m5.3.5.2, DREAMM-2 Final CSR, Section 6.1）。

2.7.3.3.3. 部分集団における結果の比較

RRMM の治療は、転帰に影響を及ぼす可能性のあるいくつかの因子に応じて管理される。本項では、予定される適応症の疾患状態に関連する部分集団、特に遺伝学的ハイリスク、髄外病変の合併、及び前治療への抵抗性などの予後不良因子に関連する部分集団における BVd 及び BPd のベネフィットを示す[Moreau, 2021a; NCCN, 2024]。

主要な試験である DREAMM-7 試験及び DREAMM-8 試験の部分集団解析の結果から、対照群（DVd 及び PVd）に対する BVd 群及び BPd 群の PFS の延長が事前に規定されたすべての部分集団で一貫して認められた。

RRMM と同様に、初発の MM（NDMM）での治療にはいくつかの選択肢があり[Mikhael, 2019; Dimopoulos, 2021a; Moreau, 2021a; NCCN, 2024; 日本血液学会, 2023]、NDMM 患者の標準治療として PI、免疫調節薬、抗 CD38 抗体を含む 3 剤及び 4 剤併用療法が登場した。これにより、NDMM 患者に対してレナリドミド及び抗 CD38 抗体が広範に使用されることになり、初回再発時にこれらの薬剤への抵抗性を示す患者が増加している。DREAMM-7 試験及び DREAMM-8 試験の結果から、レナリドミドの治療歴又は抵抗性に関係なく BVd 併用療法及び BPd 併用療法によるベネフィットが示され、更に DREAMM-8 試験では抗 CD38 抗体の治療歴又は抵抗性に関係なく BPd 併用療法によるベネフィットが示された。

なお、本文中に示した HR は、事後解析として層別 Cox 比例ハザードモデルを用いて推定されたものである。DREAMM-7 試験では、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）、スクリーニング時の R-ISS（I vs. II/III）を層別因子とし、投与群を共変量とした。DREAMM-8 試験では、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）を層別因子とし、投与群を共変量とした。一方、フォレストプロット（図 2.7.3.3-7）での部分集団の HR は、層別因子による調整を行わずに、Cox 比例ハザードモデルを用いて推定されたものである。

年齢：MM は高齢者でより多く認められ、米国では診断時の年齢の中央値は 69 歳である[Padala, 2021; SEER, 2022]。65～74 歳及び 75 歳以上の罹患率は、それぞれ 10 万人あたり 30.9 人及び 44.1 人である。DREAMM-7 試験及び DREAMM-8 試験の PFS 部分集団解析の結果から、年齢の部分集団で一貫して PFS の延長が認められた（図 2.7.3.3-7）。75 歳以上の被験者の部分集団では、DREAMM-7 試験（HR=0.62、95% CI：0.28～1.38）及び DREAMM-8 試験（HR=0.40、95% CI：0.15～1.07）のいずれも HR の 95% CI が 1 を跨いでおり、65 歳未満の被験者の部分集団では、DREAMM-8 試験（HR=0.64、95% CI：0.37～1.09）で HR の 95% CI が 1 を跨いでいたが、これらの部分集団の一部では被験者数が少数であった。

病期分類：DREAMM-7 試験及び DREAMM-8 試験の PFS 部分集団解析の結果から、スクリーニング時の R-ISS/ISS 病期分類の部分集団で一貫して PFS の延長が認められた（図 2.7.3.3-7）。DREAMM-8 試験の ISS 病期分類 II/III の部分集団では HR の 95% CI が 1 を跨いでいた （HR=0.62、95% CI：0.38～1.02）。

細胞遺伝学：DREAMM-7 試験及び DREAMM-8 試験の PFS 部分集団解析の結果から、細胞遺伝学的リスク（ハイリスク及び標準リスク）の被験者の部分集団で一貫して PFS の延長が認められた（図 2.7.3.3-7）。

- DREAMM-7 試験において、標準リスクの被験者の部分集団（350 例）では、PFS の HR は 0.44（95% CI：0.32～0.60）であり、PFS の中央値は BVd 群で 36.6 ヵ月（95% CI：28.4～NR）、DVd 群で 15.3 ヵ月（95% CI：11.8～20.1）であった。ハイリスクの被験者の部分集団（136 例）では、PFS の HR は 0.31（95% CI：0.18～0.52）であり、PFS の中央値は BVd 群で 33.2 ヵ月（95% CI：20.3～NR）、DVd 群で 10.5 ヵ月（95% CI：7.6～13.4）であった（m5.3.5.3, DREAMM-7 post hoc Table 2.1100205）。
- DREAMM-8 試験において、標準リスクの被験者の部分集団（147 例）では、PFS の HR は 0.46（95% CI：0.27～0.80）であり、PFS の中央値は BPd 群で未到達（95% CI：24.0～NR）、PVd 群で 19.1 ヵ月（95% CI：9.3～27.4）であった。ハイリスクの被験者の部分集団（99 例）では、PFS の HR は 0.63（95% CI：0.37～1.08）であり、PFS の中央値は BPd 群で 17.6 ヵ月（95% CI：12.5～23.3）、PVd 群で 9.1 ヵ月（95% CI：5.6～14.8）であった（m5.3.5.3, DREAMM-8 post hoc Table 9.0020）。

髄外病変：DREAMM-7 試験及び DREAMM-8 試験の PFS 部分集団解析の結果から、ベースライン時の髄外病変の有無にかかわらず一貫して PFS の延長が認められた（図 2.7.3.3-7）。ベースライン時に髄外病変を有する被験者の部分集団では、DREAMM-7 試験及び DREAMM-8 試験のいずれも HR の 95% CI が 1 を跨いでいたが、この部分集団の被験者数は少数であった。

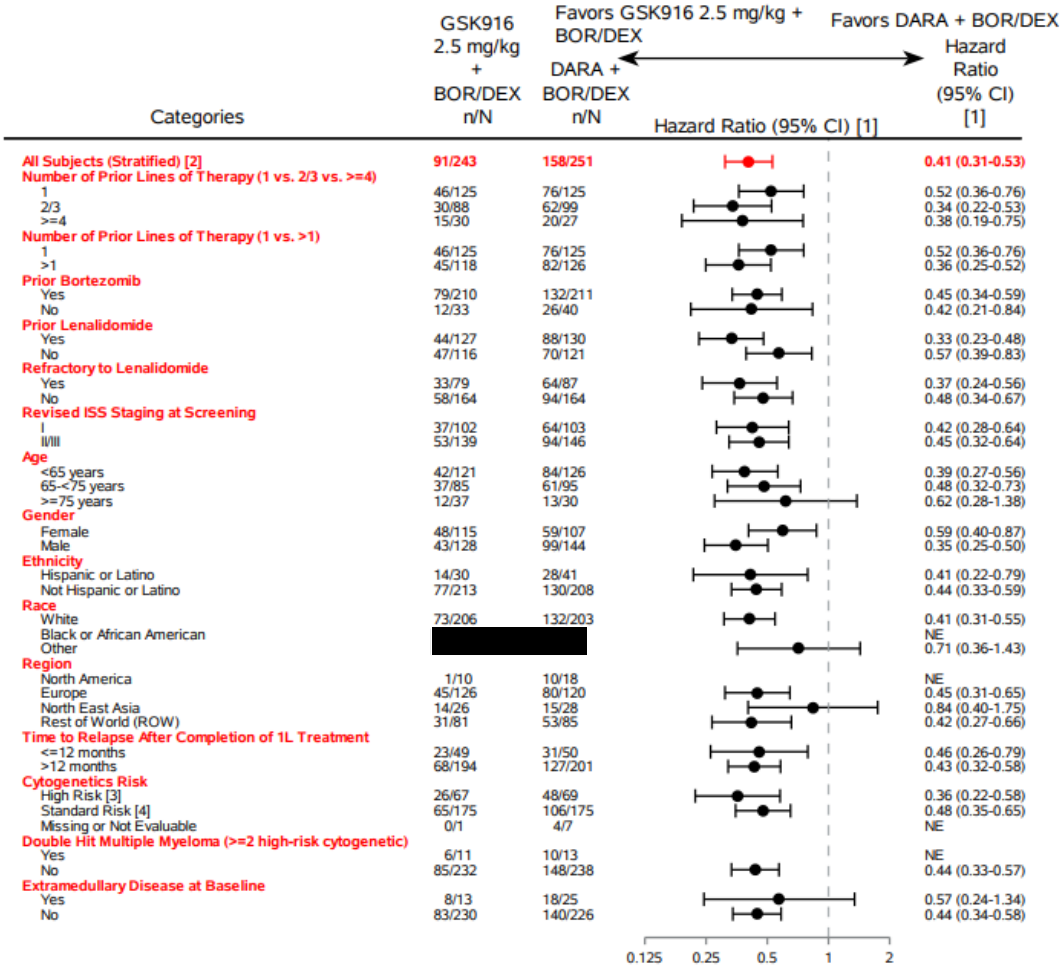
1 次治療から 12 ヵ月以内の再発：DREAMM-7 試験及び DREAMM-8 試験の PFS 部分集団解析の結果から、1 次治療から 12 ヵ月以内に再発した被験者の部分集団で一貫して PFS の延長が認められた（図 2.7.3.3-7）。

前治療：DREAMM-7 試験及び DREAMM-8 試験の PFS 部分集団解析の結果から、前治療ライン数（1 及び>1）及びレナリドミド抵抗性（DREAMM-7 試験及び DREAMM-8 試験）、レナリドミド治療歴（DREAMM-7 試験）、並びに抗 CD38 抗体治療歴及び抗 CD38 抗体抵抗性（DREAMM-8 試験）の部分集団で一貫して PFS の延長が認められた（図 2.7.3.3-7）。DREAMM-8 試験において、抗 CD38 抗体治療歴あり及び抗 CD38 抗体抵抗性ありの部分集団では HR の 95% CI が 1 を跨いでいたが、PFS の HR は 1 未満であり、この部分集団の被験者数は少数であった。

- DREAMM-7 試験において、レナリドミドに曝露した被験者の部分集団（243 例）では PFS の HR は 0.29（95% CI：0.19～0.42）であり、PFS の中央値は BVd 群で未到達（95% CI：23.5～NR）、DVd 群で 10.4 ヵ月（95% CI：7.0～12.7）であった（m5.3.5.3, DREAMM-7 post hoc Table 2.1100206）。レナリドミド抵抗性の被験者の部分集団（166 例）では PFS の HR は 0.31（95% CI：0.19～0.48）であり、PFS の中央値は BVd 群で 25.0 ヵ月（95% CI：18.1～NR）、DVd 群で 8.6 ヵ月（95% CI：6.4～13.5）であった（m5.3.5.3, DREAMM-7 post hoc Table 2.1100204）。レナリドミドに抵抗性を示さない被験者の部分集団（328 例）では PFS の HR は 0.48（95% CI：0.34～0.68）であり、PFS の中央値は BVd 群で 36.6 ヵ月（95% CI：30.5～NR）、DVd 群で 18.0 ヵ月（95% CI：12.5～23.5）であった。
- DREAMM-8 試験において、レナリドミド抵抗性の被験者の部分集団（236 例）では PFS の HR は 0.45（95% CI：0.31～0.65）であり、PFS の中央値は BPd 群で 24.0 ヵ月（95% CI：17.6～NR）、PVd 群で 9.2 ヵ月（95% CI：7.2～12.5）であった。レナリドミドに抵抗性を示さない被験者の部分集団（66 例）では PFS の HR は 0.98（95% CI：0.37～2.64）であり、PFS の中央値は BPd 群で未到達（95% CI：23.3～NR）、DVd 群で未到達（95% CI：19.1～NR）であった（m5.3.5.3, DREAMM-8 post hoc Table 9.0022）。抗 CD38 抗体抵抗性の被験者の部分集団（71 例）では PFS の HR は 0.73（95% CI：0.40～1.34）であり、PFS の中央値は BPd 群ので 11.5 ヵ月（95% CI：5.6～24.0）、PVd 群で 6.4 ヵ月（95% CI：3.7～12.5）であった。抗 CD38 抗体に抵抗性を示さない被験者の部分集団（231 例）では PFS の HR は 0.45（95% CI：0.30～0.68）であり、PFS の中央値は BPd 群で未到達（95% CI：22.2～NR）、PVd 群で 18.4 ヵ月（95% CI：9.3～20.3）であった（m5.3.5.3, DREAMM-8 post hoc Table 9.0021）。

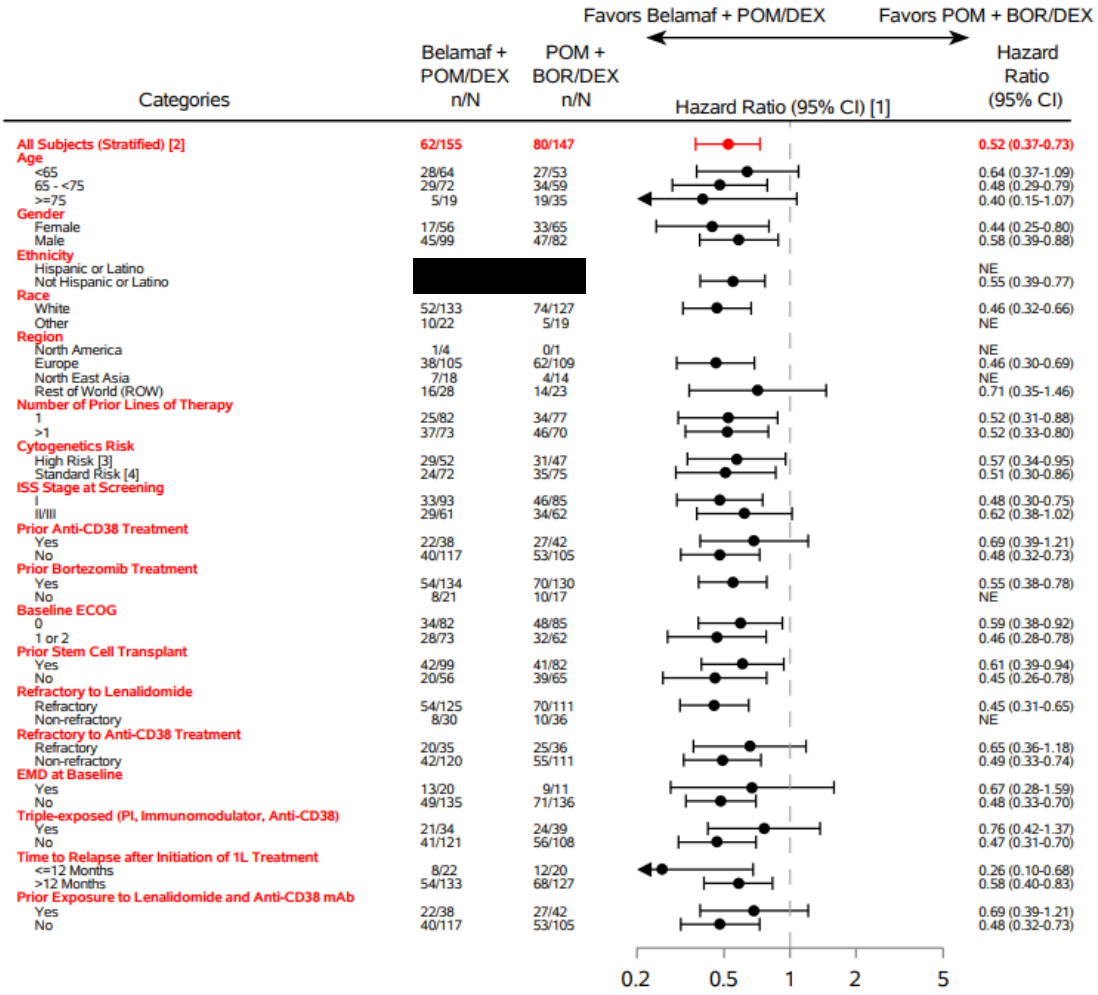
図 2.7.3.3-7 IRC の評価に基づく PFS のフォレストプロット（DREAMM-7 試験及び DREAMM-8 試験、ITT 集団）

DREAMM-7 試験



Categories	GSK916 2.5 mg/kg + BOR/DEX n/N	DARA + BOR/DEX n/N	Hazard Ratio (95% CI) [1]
All Subjects (Stratified) [2]	**91/243**	**158/251**	**0.41 (0.31-0.53)**
Number of Prior Lines of Therapy (1 vs. 2/3 vs. >=4)			
1	46/125	76/125	0.52 (0.36-0.76)
2/3	30/88	62/99	0.34 (0.22-0.53)
>=4	15/30	20/27	0.38 (0.19-0.75)
Number of Prior Lines of Therapy (1 vs. >1)			
1	46/125	76/125	0.52 (0.36-0.76)
>1	45/118	82/126	0.36 (0.25-0.52)
Prior Bortezomib			
Yes	79/210	132/211	0.45 (0.34-0.59)
No	12/33	26/40	0.42 (0.21-0.84)
Prior Lenalidomide			
Yes	44/127	88/130	0.33 (0.23-0.48)
No	47/116	70/121	0.57 (0.39-0.83)
Refractory to Lenalidomide			
Yes	33/79	64/87	0.37 (0.24-0.56)
No	58/164	94/164	0.48 (0.34-0.67)
Revised ISS Staging at Screening			
I	37/102	64/103	0.42 (0.28-0.64)
II/III	53/139	94/146	0.45 (0.32-0.64)
Age			
<65 years	42/121	84/126	0.39 (0.27-0.56)
65-<75 years	37/85	61/95	0.48 (0.32-0.73)
>=75 years	12/37	13/30	0.62 (0.28-1.38)
Gender			
Female	48/115	59/107	0.59 (0.40-0.87)
Male	43/128	99/144	0.35 (0.25-0.50)
Ethnicity			
Hispanic or Latino	14/30	28/41	0.41 (0.22-0.79)
Not Hispanic or Latino	77/213	130/208	0.44 (0.33-0.59)
Race			
White	73/206	132/203	0.41 (0.31-0.55)
Black or African American	[redacted]		NE
Other			0.71 (0.36-1.43)
Region			
North America	1/10	10/18	NE
Europe	45/126	80/120	0.45 (0.31-0.65)
North East Asia	14/26	15/28	0.84 (0.40-1.75)
Rest of World (ROW)	31/81	53/85	0.42 (0.27-0.66)
Time to Relapse After Completion of 1L Treatment			
<=12 months	23/49	31/50	0.46 (0.26-0.79)
>12 months	68/194	127/201	0.43 (0.32-0.58)
Cytogenetics Risk			
High Risk [3]	26/67	48/69	0.36 (0.22-0.58)
Standard Risk [4]	65/175	106/175	0.48 (0.35-0.65)
Missing or Not Evaluable	0/1	4/7	NE
Double Hit Multiple Myeloma (>=2 high-risk cytogenetic)			
Yes	6/11	10/13	NE
No	85/232	148/238	0.44 (0.33-0.57)
Extramedullary Disease at Baseline			
Yes	8/13	18/25	0.57 (0.24-1.34)
No	83/230	140/226	0.44 (0.34-0.58)

DREAMM-8 試験



Source: m5.3.5.1, DREAMM-7 CSR, Figure 7; m5.3.5.1, DREAMM-8 CSR, Figure 8

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.

[1] HRs for subgroups were only plotted if number of events ≥20 in total across both treatments. HRs for subgroups were estimated using Cox Proportional Hazard models, without adjustment for stratification variables.

[2] For DREAMM-7: 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) (DREAMM-7) according to IVRS strata with a covariate of treatment. For DREAMM-8: Stratified by the number of lines of prior therapy (1 vs. 2/3 vs. ≤4), prior bortezomib (no, yes), and according to IVRS strata with a covariate of treatment.

[3] A participant was considered as high risk if the participant had any of the following cytogenetics: t(4;14), t(14;16), or 17p13del.

[4] A participant was considered standard risk if the participant had negative results for all high-risk abnormalities: t(4;14), t(14;16), or 17p13del.

2.7.3.4. 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

主要な試験である DREAMM-7 試験及び DREAMM-8 試験のベランタマブ　マホドチンの用法・用量について、初回用量は 2.5 mg/kg とし、併用する標準治療の投与スケジュールに合わせた投与レジメンとした。また、投与開始後は、角膜事象を軽減するため、用量変更（減量及び／又は投与延期）を可能とした。眼事象以外の特定の有害事象についても用量変更が推奨された。投与レジメンは、ベランタマブ　マホドチンの単剤療法及び併用療法の第

I 相及び第 II 相試験の臨床データに基づき設定し（用量設定根拠については 2.7.3.1.4.3 項を参照）、更に、E-R 解析の結果からも支持された（2.7.2.3.4.2 項）。DREAMM-7 試験及び DREAMM-8 試験では、設定した投与レジメンにて有効性及び安全性を評価した結果、対象とする患者集団において対照群の標準治療と比較して意義のあるベネフィットが示され（2.7.3.2.1 項及び 2.7.3.2.2 項）、安全性プロファイルは管理可能であった（2.7.4）。

DREAMM-7 試験及び DREAMM-8 試験では、各被験者の忍容性に基づいて用量変更（表 2.7.3.6-2）が行われた結果、用量強度や特に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 項）、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、適宜減量又は延期を行うことで、角膜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。従って、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。

- BVd 併用療法

RRMM における BVd 併用療法でのベランタマブ　マホドチンの推奨用法・用量は、以下のとおり設定した。

「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。」

DREAMM-6 試験（Arm B）及び DREAMM-7 試験における 1.9～3.4 mg/kg の用量範囲及び異なる投与スケジュールでの BVd 併用療法のデータを用いて、有効性及び安全性評価項目に関する統合 E-R 解析を実施した（2.7.2.3.5.1.3 項）。有効性については、サイクル 1 のベランタマブ　マホドチンの曝露量（ADC）が大きいほど、奏効及び VGPR 以上の奏効を得る確率は高かった。また、安全性については、ベランタマブ　マホドチンの開始用量（サイクル 1）を 2.5 mg/kg とすることで、ベランタマブ　マホドチンの曝露量（ADC）が大きいほど、眼科検査所見として報告される角膜事象（KVA スケール）の Grade 3 以上の事象の発現確率が高く、また、早期に発現することが示された。一方、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は、被験者からの報告に基づく事象である眼の有害事象（CTCAE）及び 20/50 以下への両側最高矯正視力の低下である。E-R 解析の結果から、眼の有害事象（CTCAE）及び 20/50 以下への両側最高矯正視力の低下についてのリスクを増大させずに、より早期により深い奏効（VGPR 以上）が得られることが示された。概して、眼事象は治験薬の用量変更（投与延期／中断及び減量）により管理可能であり、殆どの患者で治療を継続することが可能であった（2.7.4.2.1.4.7 項）。

結論として、主要な第 III 相試験（DREAMM-7 試験）及びその他の試験（DREAMM-6 試験）から得られた良好な臨床ベネフィット・リスクプロファイル、PK、並びに有効性及び

安全性に関する統合 E-R 解析等を総合的に検討した結果、BVd 併用療法について設定した上述のベランタマブ　マホドチンの推奨用法・用量は適切であると考える。

- BPd 併用療法

RRMM における BPd 併用療法でのベランタマブ　マホドチンの推奨用法・用量は、以下のとおり設定した。

「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。」

DREAMM-8 試験の臨床データ及びベランタマブ　マホドチン（ADC）のサイクル 1 の PK データを用いて、有効性及び安全性評価項目に関する E-R 解析を実施した（2.7.2.3.5.2.3 項）。有効性については、サイクル 1 のベランタマブ　マホドチンの曝露量が大きいほど、CR 以上の奏効を得る確率及び MRD 陰性の確率がより高かった。また、安全性については、サイクル 1 のベランタマブ　マホドチン曝露量が大きいほど、グレード 2 以上の眼の有害事象（CTCAE）の初回発現が早かったものの、サイクル 1 のベランタマブ　マホドチン曝露量と、グレード 2 以上及びグレード 3 以上の眼の有害事象（CTCAE）の発現確率との E-R 関係、並びに片眼又は両眼の最高矯正視力が 20/50 以下に悪化する確率との E-R 関係がないことが示唆された。概して、眼の有害事象（CTCAE）、両眼の最高矯正視力の変化、及び角膜事象は、用量変更（投与延期／中断又は減量）により管理可能であり、投与を継続することが可能であった。

結論として、主要な第 III 相試験（DREAMM-8 試験）から得られた良好な臨床ベネフィット・リスクプロファイル、PK、並びに有効性及び安全性に関する統合 E-R 解析等を総合的に検討した結果、BPd 併用療法について設定した上述のベランタマブ　マホドチンの推奨用法・用量は適切であると考える。

2.7.3.5. 効果の持続、耐薬性

DREAMM-7 試験及び DREAMM-8 試験における効果の持続性は、主要評価項目である PFS によって示されており、OS の改善傾向及び奏効期間の長さによっても裏付けられる。

RRMM 患者では、得られた寛解が長く持続することはまれであり、再発を繰り返す。再発した場合は新たな治療が必要であり、前の治療の抵抗性を獲得するため、新たな作用機序の治療法が求められる。RRMM 患者の治療は、PD 又は治療の毒性により中止することとなる。DREAMM-7 試験及び DREAMM-8 試験では、PD によりベランタマブ　マホドチンの投与を中止した被験者は比較的少数であった。イベント発現数に基づくデータカットオフに基づく解析データであるため、DREAMM-7 試験及び DREAMM-8 試験におけるベランタマブ　マホドチンの長期曝露に関するデータは限定的である。ベランタマブ　マホドチン投与群で奏効が持続している被験者の多くは、このデータカットオフ時点での投与期間が最長ではないことに留意が必要である。

BVd 群及び BPd 群の曝露期間（それぞれ 15.9 ヵ月及び 16.5 ヵ月、2.7.3.3.1.4.1 項）は、各対照群（DVd 及び PVd）よりも長かった。DREAMM-7 試験及び DREAMM-8 試験の追跡期間の中央値はそれぞれ 28.2 ヵ月及び 21.8 ヵ月であり，追跡期間の第 3 四分位数は 31.4 ヵ月及び 27.6 ヵ月であった（m5.3.5.1, DREAMM-7 CSR, Table 9 and m5.3.5.1, DREAMM-8 CSR, Table 9）。追跡調査継続中の被験者での追跡期間の最小値は、それぞれ 24.77 ヵ月及び 12.81 ヵ月であった（2.7.3.3.1.1.1 項）。

BVd 群及び BPd 群の追跡期間及び曝露期間は、早期段階の RRMM を対象とした他の試験における被験群の結果と同様であった[CASTOR, Spencer, 2018; CANDOR, Dimopoulos, 2020; APOLLO, Dimopoulos, 2021; IKEMA, Moreau, 2021b]。注目すべき点は、これらの試験の全ての試験群において主要解析で PFS の中央値に到達したわけではないが、統計学的な有意差を示すのに十分な成熟度のデータであったことである[CARTITUDE-4, San Miguel, 2023; IKEMA, Martin, 2023]。結論として、DREAMM-7 試験及び DREAMM-8 試験の追跡期間の長さに基づくと、対象疾患に対して十分な曝露が認められ、有効性の評価が可能であると考えられた。

DREAMM-7 試験及び DREAMM-8 試験における効果の持続性は、DREAMM-7 試験の PFS の中央値及び両試験の良好な PFS の HR だけでなく（2.7.3.3.2.1 項）、臨床的に意義のある投与開始後 18 ヵ月時点の有効性指標でも示された。すなわち、投与開始後 18 ヵ月時点の無増悪生存率は BVd 群で 69%、BPd 群で 62%であった。また、BVd 群で 82.7%及び BPd 群で 77%に認められた奏効例のうち（2.7.3.3.2.5.1 項）、BVd 群及び BPd 群のいずれも奏効例の 70%を超える被験者が初回奏効後 18 ヵ月の時点で奏効を維持し、奏効期間の中央値は対照群と比較して長かった（BVd 群では DVd 群の 2 倍）（表 2.7.3.3-15、表 2.7.3.3-16）。このように、奏効期間からも効果の持続性が示された。更に、ベランタマブ　マホドチン単剤療法試験においても、最新データの解析結果により、ベランタマブ　マホドチン単剤療法の抗骨髄腫効果の持続性又は奏効が裏付けられている（m5.3.5.2, DREAMM-2 Final CSR、m5.3.5.3, DREAMM-3 Interim Analysis）。

初回 PD 後も持続する効果は、PFS と OS の中間に位置づけられ、両者を橋渡しする臨床評価項目である PFS2 により評価される[Matulonis, 2015]。データカットオフ時点で、BVd 群及び BPd 群のいずれも PFS2 の中央値に到達していないものの、PFS2 の HR は 0.56 及び 0.61 であり、OS の改善傾向の信頼性が更に高まる（2.7.3.3.2.5.1 項）。OS の追跡調査は継続中である。

DREAMM-7 試験又は DREAMM-8 試験のいずれも、有害事象の管理のために用量変更が必要な場合でも、有効性が維持されたことは重要である（2.7.3.3.1.4 項）。

多くの多発性骨髄腫の治療では、薬剤の有効性は継続的又は反復的な曝露に伴い経時的に低下又は消失する[Pinto, 2020]。治療抵抗性は、がん細胞が治療の影響を受けなくなった状態であり、多くの場合、抗原の消失や発現低下を伴う。ベランタマブ　マホドチンでは、DREAMM-1 試験及び DREAMM-2 試験においてベランタマブ　マホドチン投与後の BCMA 発現低下又は全身性免疫障害は認められなかった[Lowther, 2022]。DREAMM-7 試験では、32 例の被験者の sBCMA の縦断的解析の結果、いずれの被験者においても奏効が認められる間は数値的に低かったが PD に伴い増加がみられた [Hungria, 2024]。PD に伴い sBCMA がみら

れることを踏まえると、ベランタマブ　マホドチン投与後も腫瘍細胞上に BCMA が引き続き発現している可能性がある。したがって、PD 後も他の BCMA 標的の治療によりベネフィットを得る可能性がある。

これまでに、単剤療法試験（DREAMM-1 試験、DREAMM-2 試験、及び DREAMM-3 試験）において治験薬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（1%未満）、PK、安全性、又は有効性への影響はなかった。併用療法の主要な試験（DREAMM-7 試験及び DREAMM-8 試験）及びその他の試験（DREAMM-6 試験）でも同様の傾向が認められ、全体の ADA 発現率は 3%であり、PK、安全性、又は有効性に影響はなかった。この臨床的エビデンスは、ベランタマブ　マホドチンを低リスクの免疫原性と分類する免疫原性リスク評価と一致する（m5.3.5.3, ISI）。

以上より、DREAMM-7 試験及び DREAMM-8 試験においては、早期段階の RRMM における他の試験と同様に、曝露データは十分に得られており、これらの試験を含めて得られた結果から、ベランタマブ　マホドチンの効果の持続性が示唆され、耐薬性の発現を示すエビデンスは認められなかった。

2.7.4 の略号等一覧

略号（略称）	内　容
ADC	Antibody-drug conjugate／抗体薬物複合体
AE	Adverse event／有害事象
AESI	Adverse event of special interest／注目すべき有害事象
ALP	Alkaline phosphatase／アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase／アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase／アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BCMA	B-cell maturation antigen／B 細胞成熟抗原
BCVA	Best Corrected Visual Acuity／最高矯正視力
BPd	Belantamab mafodotin in combination with pomalidomide/dexamethasone／ベランタマブ　マホドチン+ポマリドミド及びデキサメタゾン
BRd	Belantamab mafodotin in combination with lenalidomide/dexamethasone／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
BVd	Belantamab mafodotin in combination with bortezomib/ dexamethasone／ベランタマブ　マホドチン+ボルテゾミブ及びデキサメタゾン
COVID-19	Coronavirus disease 2019／新型コロナウイルス感染症
CSR	Clinical study report／総括報告書
CT	Computed tomography／コンピュータ断層撮影
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events／有害事象共通用語規準
CUP	Compassionate use program／コンパッショネートユースプログラム
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
DILI	Drug-induced liver injury／薬物性肝障害
DREAMM	Driving Excellence in Approaches to Multiple Myeloma
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
EAIR	Exposure-adjusted incidence rates／曝露調整発現率
EAP	Expanded Access program／拡大アクセスプログラム
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group／米国東海岸がん臨床試験グループ
eCRF	Electronic case report form／電子症例報告書
eGFR	Estimated glomerular filtration rate／推算糸球体濾過量
FACT-GP5	Functional Assessment of Cancer Therapy – General Population Item 5
FDA	Food and Drug Administration／米国食品医薬品局
GGT	Gamma-glutamyltransferase／γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加
GSK	GlaxoSmithKline／グラクソ・スミスクライン
HCEC	Human corneal epithelial cells／ヒト角膜上皮細胞
iGFR	Individual glomerular filtration rate／個別の糸球体濾過量
IgG	Immunoglobulin G／免疫グロブリン G
IHC	Immunohistochemistry／免疫組織化学的検査
IRR	Infusion related reaction
ISS	Integrated Summary of Safety
ITT	Intent-to-Treat
IVIG	Intravenous immunoglobulin
KVA	Keratopathy and Visual Acuity
LDH	Lactate dehydrogenase／乳酸脱水素酵素
LogMAR	Logarithm of the Minimum Angle of Resolution
mAb	Monoclonal antibody／モノクローナル抗体

略号（略称）	内　容
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Affairs／ICH 国際医薬用語集
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
MRCP	Magnetic resonance cholangiopancreatography／磁気共鳴胆道造影
MRP	Multidrug resistance-associated protein／多剤耐性関連蛋白質
NCI-CTCAE	National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria for Adverse Events
NRH	Nodular regenerative hyperplasia／結節性再生性過形成
OATP	Organic anion transporting polypeptide／有機アニオン輸送ポリペプチド
OS	Overall survival／全生存期間
OSDI	Ocular Surface Disease Index
PBRER	Periodic benefit-risk evaluation report 定期的ベネフィット・リスク評価報告
PDAP	Project Data Analysis Plan
PRO	Patient-reported outcomes／患者報告アウトカム
PRO-CTCAE	Patient-Reported Outcomes Version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events
PS	Performance Status／パフォーマンスステータス
PT	Preferred Term／基本語
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／人年
QxW	Once every x weeks／x 週毎
QOL	Quality of life／生活の質
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
SCS	Summary of Clinical Safety／臨床的安全性の概要
SCT	Stem cell transplantation／造血幹細胞移植
SOC	System Organ Class／器官別大分類
TEAE	Treatment emergent adverse event／治験薬投与下で発現した有害事象
ULN	Upper limit of normal／基準値上限
VOD	Veno occlusive disease／肝中心静脈閉塞症

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

再発又は難治性の多発性骨髄腫（RRMM）患者に対する、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）、ボルテゾミブ及びデキサメタゾン（BVd）の 3 剤併用療法、並びにベランタマブ　マホドチン、ポマリドミド及びデキサメタゾン（BPd）の 3 剤併用療法の臨床的安全性を評価した試験を以下に示す。本承認申請では、BVd 併用療法及び BPd 併用療法の安全性評価に用いた以下の試験すべてを評価資料とした。

<u>BVd 併用療法及び BPd 併用療法の安全性を評価した試験：</u>

- 207503（DREAMM-7）試験（BVd 併用療法：国際共同第 III 相試験）
- 207499（DREAMM-8）試験（BPd 併用療法：国際共同第 III 相試験）
- 207497（DREAMM-6）試験　BVd 併用パート（Arm B）（海外第 I/II 相試験）

<u>単剤療法の安全性を評価した試験：</u>

- 207495（DREAMM-3）試験（国際共同第 III 相試験）
- 205678（DREAMM-2）試験（海外第 II 相試験）
- BMA117159（DREAMM-1）試験（海外第 I 相試験）
- 209626（DREAMM-12）試験（海外第 I 相試験）

<u>国内第 I 相試験</u>

- 207504（DREAMM-11）試験［単剤療法（パート 1）及び併用療法（パート 2 A：BVd 併用療法、パート 2 B：BPd 併用療法）］

本 2.7.4.では、2 つの併用療法を評価した主要な国際共同第 III 相試験である DREAMM-7 試験（BVd 併用療法）及び DREAMM-8 試験（BPd 併用療法）の結果を主として提示する。更に、両併用療法の安全性プロファイルを支持するため、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を評価した海外第 II 相試験（DREAMM-2 試験）及び国際共同第 III 相試験（DREAMM-3 試験）の結果も併せて提示する。その他に BVd 併用療法の忍容性評価及び用法用量の設定に用いた海外第 I/II 相試験（DREAMM-6 試験）、単剤療法の忍容性評価及び用法用量の設定に用いた海外第 I 相試験（DREAMM-1 試験）、日本人における単剤療法、BVd 併用療法及び BPd 併用療法の忍容性を評価した国内第 I 相試験（DREAMM-11 試験）、腎機能低下者における単剤療法の薬物動態及び安全性を評価した海外第 I 相試験（DREAMM-12 試験）の結果についても、適宜補足的に述べる。

本 2.7.4.では各試験の全体集団の結果を提示することとした。3 つの国際共同第 III 相試験（DREAMM-7 試験、DREAMM-8 試験及び DREAMM-3 試験）に組み入れられた日本人集団の安全性データは 2.7.6.に示し、全体集団との一貫性評価について記述した。

2.7.4.1.1.1. 背景

MM は治癒不能な悪性クローン性形質細胞障害であり、全世界の造血器腫瘍の 10%を占める[Rajkumar, 2016; Bobin, 2020; Durer, 2020]。様々な薬剤及び併用療法が開発され、MM の治療に有効であることが明らかとなっている。しかしながら、最終的にほとんどの MM 患者は既存の治療法に対する抵抗性を示すことから、異なる作用機序による新たな治療法の開発が求められている。

ベランタマブ　マホドチンは抗体薬物複合体（ADC）であり、抗体成分は、成熟 B リンパ球及び MM 細胞に発現する蛋白質である BCMA に対する低フコース化された IgG1、低分子成分は、微小管阻害薬の cys-mcMMAF であり、プロテアーゼ抵抗性のマレイミドカプロイルリンカーによって抗体に結合している。ベランタマブ　マホドチンは、BCMA への結合後、細胞内に移行し、蛋白分解によって切断された cys-mcMMAF が放出される。放出された cys-mcMMAF は細胞内で微小管ネットワークを破壊し、細胞周期の停止及びアポトーシスをもたらす。このように、ベランタマブ　マホドチンは cys-mcMMAF 誘発性アポトーシスを介して MM 細胞に抗腫瘍活性を示し、抗体依存性細胞障害及び抗体依存性細胞貪食を介して腫瘍細胞溶解作用を示す。

2.7.4.1.1.2. 非臨床安全性プログラム

ベランタマブ　マホドチンの毒性は、非臨床安全性試験で得られたデータにより十分に特徴づけられている（2.4 項）。これらの非臨床データから、RRMM 治療においてベランタマブ　マホドチンを安全に使用することができると考えられた。以下にその概要を示す。

ベランタマブ　マホドチンのラット及びサルを用いた反復投与毒性試験では、主な毒性所見として、体重低値／増加抑制、腎尿細管変性／再生性変化及び糸球体症並びにこれらに関連する蛋白尿及び尿中逸脱酵素（ラットの試験並びにサルの単回及び 13 週間反復投与毒性試験では用量制限毒性）、複数の器官におけるマクロファージ増加及びそれに関連する炎症性の臨床病理パラメータの変化、並びに精細管の変性及び萎縮が認められた。サルでは肝酵素（ALT や AST）の高値を伴う肝細胞壊死もみられた。ラットでは、血液毒性と適応性変化がみられ、骨髄細胞密度低下並びに肺胞腔内に好酸性物質の貯留がみられ、1 例では肺所見に関連して好中球性肺胞炎症及び II 型肺胞上皮細胞肥大／過形成も認められた。

ベランタマブ　マホドチンのラット 13 週間反復静脈内投与毒性試験では、全投薬群で肺に病理組織学的変化が認められた。無毒性量は 3 mg/kg/回未満［試験 10 週におけるベランタマブ　マホドチン（ADC）の雌雄平均 AUC(0-504)及び Cmax はそれぞれ 10500 µg.hr/mL 及び 131 µg/mL］であった。サル 13 週間反復静脈内投与毒性試験では、3 mg/kg/週群で肝酵素高値を伴う肝細胞壊死がみられた。無毒性量は 1 mg/kg/週［試験 13 週におけるベランタマブ　マホドチン（ADC）の雌雄平均 AUC(0-t)及び Cmax はそれぞれ 1130 µg.hr/mL 及び 27.3 µg/mL］と推定された。

ベランタマブ　マホドチンの反復投与毒性試験で観察された腎尿細管変性／再生性変化、精巣精細管変性、切歯エナメル芽細胞／象牙芽細胞層の変性、肝酵素高値を伴う肝細胞単細胞壊死、骨髄、脾臓、雄の乳腺、眼及び胸腺のリンパ球溶解及び／又は細胞密度変化、並びに卵巣の黄体化未破裂卵胞は、細胞傷害性薬物である MMAF に関連する可能性が高いと考

えられる。同様の変化は、アウリスタチン系薬剤又はコルヒチン及びビンブラスチン等の微小管阻害薬で報告されている。ラットの肺、精巣、歯、卵巣及び雄の乳腺並びにラット及びウサギの眼球で認められた抗原非依存的な悪影響は、ADC（マクロピノサイトーシス等による）及び／又は cys-mcMMAF が抗原を介さずに取り込まれる可能性を示しており、ADC に結合する抗原が存在しない場合、この傾向はより顕著になることが予想される。

精巣（二次的な下垂体の変化を含む）及び肺で認められた進行性の組織学的変化並びに血清中 IgM 濃度の低値を除き、ラット及びサルで観察された変化のほとんどは、12 週間の休薬期間により回復又は回復傾向を示した。サル 10 mg/kg/週群の休薬群 1 例にみられた血管炎／血管周囲炎については、投与期間中に安楽死させた同群の動物で観察された血管病変（急性期の重度な血管炎）と比べてその程度は軽減しており、軽度な慢性炎症像を呈していたことから、休薬による回復性を示す所見である可能性が考えられた。また、本所見の原因として免疫複合体症の関与が考えられたことから、当初設定した 12 週間を超える休薬期間を設けることにより本所見は回復すると考えられた。

ベランタマブ　マホドチンの薬理作用に一致して、サルでは免疫グロブリン及び NK 細胞の持続的な低値が認められた。

MMAF は帯電した C 末端フェニルアラニン残基を有するため、細胞透過性が極めて低い。このことを反映して、cys-mcMMAF をベランタマブ　マホドチンの毒性試験の曝露量を大きく上回るように投与したときに認められた毒性は、ADC として投与したときとは異なり、軽度かつ一過性の臨床検査パラメータの変動並びに眼球及び肺の所見のみであった。

2.7.4.1.1.3.　　臨床開発プログラム

RRMM に対するベランタマブ　マホドチンの臨床開発プログラムのうち、本承認申請で併用療法（BVd、BPd）及び単剤療法の安全性評価に用いた 8 試験の概要を表 2.7.4.1-1 に示す。

表 2.7.4.1-1 安全性評価に用いた臨床試験

試験番号／相 区分	試験デザイン及び 試験の目的	試験集団	投与群及び被験者数（Safety 集団）	試験の進行状況	報告書の添付場所
主要な試験（3 剤併用療法）					
207503（DREAMM-7） 第 III 相 評価資料	多施設共同、ランダム化、非盲検、実薬対照 有効性、安全性、薬物動態、免疫原性、HRQoL	1 ライン以上の前治療歴を有する RRMM 患者（日本人含む）	BVd 群：242 DVd 群：246	実施中： 主要解析のデータカットオフ：2023 年 10 月 2 日	5.3.5.1
207499（DREAMM-8） 第 III 相 評価資料	多施設共同、ランダム化、非盲検、実薬対照 有効性、安全性、薬物動態、免疫原性、HRQoL	1 ライン以上の前治療歴を有する RRMM 患者（日本人含む）	BPd 群：150 PVd 群：145	実施中： 主要解析のデータカットオフ：2024 年 1 月 29 日	5.3.5.1
その他の試験（3 剤併用療法）					
207497（DREAMM-6）[a, b, c] 第 I/II 相 評価資料	多施設共同、非ランダム化、非盲検、用量漸増及び用量拡大 忍容性、安全性、薬物動態、有効性、免疫原性	1 ライン以上の前治療歴を有する RRMM 患者	Arm B（BVd）：107（All Treated 集団） -1.9 mg/kg Q6W Stretch 群：12 -1.9 mg/kg Q3W Single 群：12 -2.5 mg/kg Q6W Step-down Stretch 群：12 -2.5 mg/kg Q6W Stretch 群：12 -2.5 mg/kg Q3W Split 群：13 -2.5 mg/kg Q3W Single 群：18 -3.4 mg/kg Q3W Split 群：12 -3.4 mg/kg Q3W Single 群：16	実施中： 最終解析のデータカットオフ：2023 年 2 月 28 日	5.3.5.2
その他の試験（単剤療法）					
207495（DREAMM-3） 第 III 相 評価資料	多施設共同、ランダム化、非盲検、実薬対照 有効性、安全性、薬物動態、免疫原性、HRQoL	2 ライン以上の前治療歴を有する RRMM 患者（日本人含む）	Belamaf 2.5 mg/kg 群：217 Pom/Dex 群：102	実施中： 主要解析のデータカットオフ：2022 年 9 月 12 日 事前に計画された主要解析後の解析 2 のデータカットオフ：2024 年 3 月 1 日	5.3.5.1
205678（DREAMM-2）[c, d, e] 第 II 相 評価資料	多施設共同、ランダム化、非盲検、非対照（2 用量）	3 ライン以上の前治療歴を有する RRMM 患者	Belamaf 2.5 mg/kg：95 Belamaf 3.4 mg/kg：99	実施中[e]： 主要解析のデータカットオフ：2019 年 6 月 21 日	5.3.5.2

試験番号／相 区分	試験デザイン及び 試験の目的	試験集団	投与群及び被験者数（Safety 集団）	試験の進行状況	報告書の 添付場所
	有効性、安全性			最終解析のデータカットオフ：2022 年 3 月 31 日	
BMA117159（DREAMM-1）[c] 第 I 相 評価資料	多施設共同、非盲検、非対照、用量漸増 パート 1：忍容性、安全性、薬物動態、免疫原性、有効性	3 種類以上（アルキル化薬、プロテアソーム阻害薬及び免疫調整薬を含む）の前治療歴を有する RRMM 患者	Part 1：38	完了	5.3.3.2
209626（DREAMM-12） 第 I 相 参考資料	多施設共同、非盲検、単群 忍容性、安全性、薬物動態、免疫原性	3 ライン以上（自家造血幹細胞移植不適格な場合、2 ライン以上）の前治療歴を有する腎機能正常患者及び腎機能低下 RRMM 患者	Part 1（Belamaf 2.5 mg/kg Q3W）：23 Group 1（腎機能正常者／軽度の腎機能低下者）：10 Group 2（重度の腎機能低下者）：9 Other：4	Part 1：完了	5.3.3.3
国内第 I 相試験					
207504（DREAMM-11） Part 1 第 I 相 評価資料	非盲検、非対照、用量漸増 忍容性、安全性、薬物動態、免疫原性、有効性	2 ライン以上の前治療歴を有する日本人 RRMM 患者	Belamaf 2.5 mg/kg：4 Belamaf 3.4 mg/kg：4 （All Treated 集団）	完了： 主要解析（Part 1）のデータカットオフ：2021 年 11 月 25 日	5.3.3.2
207504（DREAMM-11） Part 2 第 I 相 評価資料	非盲検、非対照、用量漸増 忍容性、安全性、薬物動態、免疫原性、有効性	1 ライン以上の前治療歴を有する日本人 RRMM 患者	Part 2A 群（BVd）：3 Part 2B 群（BPd）：4 （All Treated 集団）	実施中： 主要解析（Part 2）のデータカットオフ：2023 年 4 月 6 日	5.3.3.2

Source: m5.3.5.1, DREAMM-3 CSR, DREAMM-7 CSR, and DREAMM-8 CSR; m5.3.5.2, DREAMM-2 CSR, DREAMM-6 CSR; m5.3.3.3, DREAMM-12 CSR; m5.3.5.3, PDAP for SCS, ISS, and Safety Update on Belantamab Mafodotin Combination; m5.3.5.3, PDAP for ISS on Belantamab Mafodotin Monotherapy.

a. DREAMM-6 試験でベランタマブ　マホドチンとレナリドミド及びデキサメタゾンの併用療法を評価した Arm A（BRd）［All Treated 集団 計 45 例（1.9 mg/kg Q8W Stretch 群 12 例、1.9 mg/kg Q4W Single 群 4 例、2.5 mg/kg Q4W Split 群 13 例、2.5 mg/kg Q4W Single 群 16 例）］については、併用療法試験を対象とした眼に関する安全性併合解析（2.7.4.1.1.5 項）に含まれており、本承認申請ではその併合解析の結果のみ提示する。

b. DREAMM-6 試験の最終解析は完了し、Final CSR は 2024 年 1 月に発行された。本試験は継続中であり、被験者は解析後継続投与にて投与を継続中である。

c. DREAMM-1 試験、DREAMM-2 試験及び DREAMM-6 試験では凍結液剤を使用した。DREAMM-2 試験では、3.4 mg/kg のベランタマブ　マホドチン凍結乾燥製剤（25 例）を用いた評価もしているが、凍結液剤を用いた上記解析集団には含まれていない。

d. DREAMM-2 試験では、目標被験者数を超えて被験者を登録できるよう治験実施計画書を改訂した。当初、各コホートに被験者 65 名を登録する予定であった（m5.3.5.2、DREAMM-2 CSR）。

e. DREAMM-2 試験の最終解析は完了し、Final CSR は 2022 年 10 月に発行された。本試験は継続中であり、被験者は解析後継続投与にて投与を継続中である。

2.7.4.1.1.4. 安全性評価

本 2.7.4.では、主に DREAMM-7 試験及び DREAMM-8 試験から得られた以下の重要な安全性データを要約する。

- 一般的な有害事象：比較的よく見られる有害事象、死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止、投与中断・延期、減量に至った有害事象
- 注目すべき有害事象：眼事象、血小板減少事象、Infusion related reaction
- 臨床検査値、バイタルサイン
- 眼の安全性に関連する健康アウトカム評価
  - PRO-CTCAE（癌臨床試験における患者の症候性有害事象を測定する指標。スコア範囲は 0～4 で、高スコアほど症状が悪いことを示す）[Basch, 2014]
  - OSDI（眼症状及び視覚関連機能の影響を測定する指標。スコア範囲は 0～100 で、高スコアほど視覚関連機能の障害が大きいことを示す）[Dougherty, 2011; Schiffman, 2000]
  - FACT-GP5（癌患者にとって治療による副作用の悩みがどの程度であるかを評価する指標。スコア範囲は 0～4 で、高スコアほど治療による副作用の悩ましさの程度が高いことを示す）[Cella, 1993]

来院時の PRO データ収集に加えて、眼科検査ワークシートを用いて、眼科医による評価時に運転及び書読への影響に関する情報を収集した。臨床医はこれらの活動に何らかの困難があるか被験者に質問し、運転能力及び書見能力について評価した。

2.7.4.1.1.4.1. 注目すべき眼の有害事象、眼に関する安全性評価

眼に関する有害事象は MMAF をペイロードとする ADC のクラスエフェクトとして報告されていることから[Eaton, 2015; Master, 2018]、ベランタマブ　マホドチンの注目すべき有害事象として各試験で評価した。眼に関しては、被験者からの報告に基づく眼の有害事象を注目すべき有害事象として評価するだけでなく、試験期間中に眼科検査（角膜検査所見及び視力検査）を規定しその結果に基づく評価も行った。

各試験で眼の評価に用いたスケール（CTCAE スケール、GSK スケール、KVA スケール）を付録 1 に示す。

注目すべき眼の有害事象（CTCAE）

眼の有害事象は被験者からの報告に基づいて収集され、治験責任医師により CTCAE に従って Grade 評価された。

注目すべき眼の有害事象は、MedDRA の SMQ「角膜障害」に含まれる基本語に加えて、「視力の変化」に該当する基本語を GSK メディカルレビューで特定して定義した。また、注目すべき眼の有害事象のうち、「眼症状」に分類できる基本語を特定しグループ化した（グループ：霧視／視力低下、ドライアイ、羞明、眼痛、角膜症／角膜炎）。

注目すべき眼の有害事象（CTCAE）の解析に用いた基本語一覧を付録 3 に、そのサブセットである眼症状（CTCAE）の基本語一覧を付録 4 に示す。

眼科検査：角膜検査所見及び最高矯正視力

眼科検査として細隙灯検査及び最高矯正視力の評価を全被験者に対して定期的に実施した。DREAMM-7 試験及び DREAMM-8 試験では、ベランタマブ　マホドチン投与群の各サイクルで眼科検査を実施した。投与 6 回目の検査で重大な眼科検査所見、眼症状又は視力の変化が認められなかった場合、被験者は眼科検査を 3 ヵ月に 1 回に減らすことができた。対照群では眼科検査を 6 ヵ月毎に実施した。DREAMM-2 試験、DREAMM-3 試験及び DREAMM-6 試験でも、同様の方法で眼科検査を実施した（表 2.7.4.1-2）。

表 2.7.4.1-2 眼科検査に関する評価及び報告の概要

試験	眼科検査スケジュール		用量変更に用いた眼科検査所見の評価スケール		CTCAE を用いた角膜検査所見及び視力変化の報告の規定	処置	
	被験薬群	対照薬群	治験実施計画書 初版	治験実施計画書 改訂第 1 版以降		GSK/KVA Grade 2	GSK/KVA Grade 3
DREAMM-2	3 週毎；最初の 4 サイクルで異常なければ 3 ヵ月毎	該当せず	CTCAE	GSK	治験実施計画書 全版	投与延期	投与延期及び減量
DREAMM-3	3 週毎；最初の 6 サイクルで異常なければ 3 ヵ月毎	該当せず	CTCAE	KVA	治験実施計画書 初版	投与延期	投与延期及び減量
DREAMM-6	DREAMM-3 試験と同様	該当せず	GSK	GSK	治験実施計画書 全版	投与延期	投与延期及び減量
DREAMM-7	DREAMM-3 試験と同様	6 ヵ月毎	CTCAE	KVA	治験実施計画書 初版	投与延期	投与延期及び減量
DREAMM-8	4 週毎；最初の 6 サイクルで異常なければ 3 ヵ月毎	6 ヵ月毎	CTCAE	KVA	治験実施計画書 初版	投与延期及び減量（サイクル 2 以降）	

Source: m5.3.5.1, DREAMM-3 CSR, DREAMM-7 CSR, and DREAMM-8 CSR; m5.3.5.2, DREAMM-2 CSR and DREAMM-6 CSR.

ベランタマブ　マホドチンの投与を受けた全被験者を対象に、スネレンスコアを用いて最高矯正視力及びその変化を評価した。日常生活に影響を及ぼしうる症状のレベルである 20/50 又は 20/200 への視力低下に注目した。ベースライン時に視力が正常であった被験者（少なくとも片眼で 20/25 以上と定義）を対象に、最高矯正視力（両眼）が臨床的に問題となる 20/50 以下へ低下した被験者割合を解析した。被験者が最高矯正視力 20/20、20/50 及び 20/200 で体験する実際の視力をシミュレーションした画像を図 2.7.4.1-1 に示す。スネレンスコア、LogMAR、小数視力による視力対比表を付録 6 に示す。

図 2.7.4.1-1 正常及び臨床的に意義のある最高矯正視力をシミュレーションした視覚状態



Reprinted with permission from the author [Shi, 2018]

点状表層角膜症又は小嚢胞等の角膜検査所見の結果については、2.7.4.2.1.4.7.4 項で述べる。

角膜事象（GSK/KVA スケール）

角膜検査所見及び最高矯正視力の変化を併せて GSK/KVA スケールを用いて Grade 判定をし、角膜事象として評価した（図 2.7.4.1-2、付録 1）。GSK スケールは、初期の試験（DREAMM-2 及び DREAMM-6）で用いた KVA スケールの前版である。2 つのスケール間の差異は小さく、データの併合や比較には影響しないと判断した。

GSK スケールは DREAMM-2 試験で最初に用いられた。DREAMM-2 試験では、開始後間もなく CTCAE スケールから GSK スケールに変更した。DREAMM-6 試験では試験期間を通して GSK スケールを用いた。DREAMM-3 試験では CTCAE による Grade 分類から試験中に KVA スケールによる Grade 分類に変更した。なお、DREAMM-2 及び DREAMM-6 試験では、角膜検査所見（特に角膜症）が眼の有害事象（CTCAE）及び角膜事象（GSK スケール）の両方で報告されたことに留意する必要がある（図 2.7.4.1-2）。

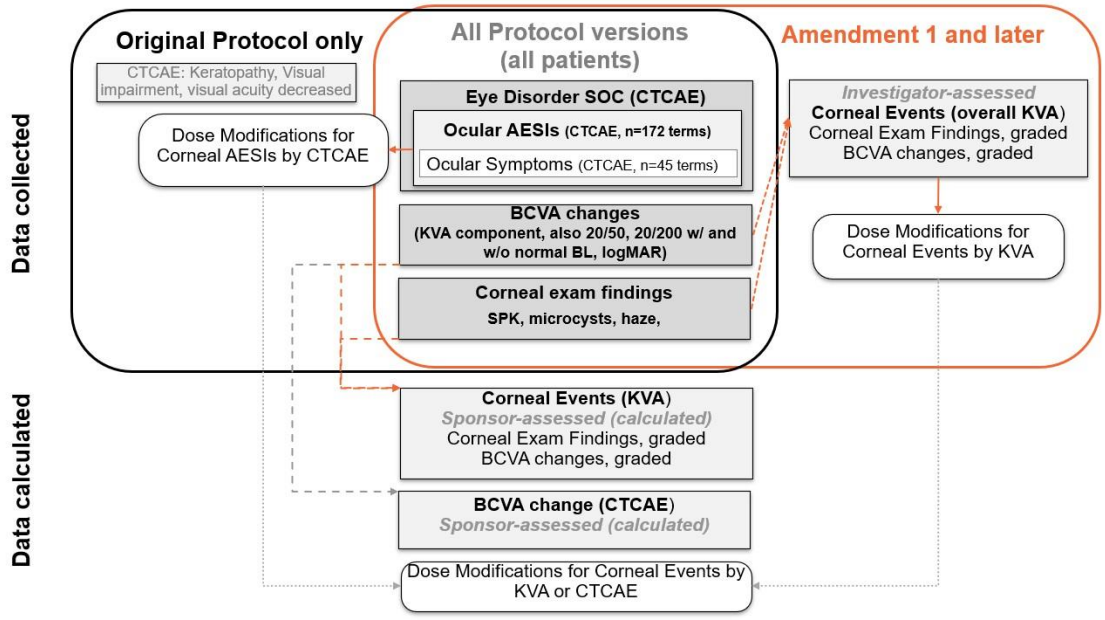
GSK/KVA スケールを用いた理由の 1 つとしては、ベランタマブ　マホドチンの用量変更のガイダンスとして用いるためであった（2.7.3.6 項　表 2.7.3.6-2）。ベランタマブ　マホドチンの用量変更は、治験医師が評価する GSK/KVA スケールの Grade 分類に基づき決定した。しかし、DREAMM-7 試験及び DREAMM-8 試験では、米国でのベランタマブ　マホドチン単剤療法の迅速承認申請審査中の FDA との協議を踏まえて試験開始後に治験実施計画書を改訂し KVA スケールを追加規定したため、治験医師の評価による KVA スケールの Grade 分類について試験全期間の結果が得られていない（表 2.7.4.1-2、図 2.7.4.1-2）。そのため、ベランタマブ　マホドチンの安全性を包括的に評価できるよう、eCRF にて報告された角膜検査所見を用いて治験依頼者の評価にて KVA スケールの Grade 分類を行い、全被験者について同一の Grade 分類を用いて眼科検査所見を比較できるようにした。治験依頼者の評価による KVA Grade 分類は、投与群又は適用される治験実施計画書の版に関わらず、全被験者に対して行った。

治験医師の評価による KVA スケールの結果、及び治験医師と治験依頼者の評価による KVA スケールの結果の一致性については、m5.3.5.1, DREAMM-7 CSR, Section 5.2.9 及び DREAMM-8 CSR Section 5.2.9 に記載する。治験依頼者の評価は、治験医師の評価の結果と概ね一致しており、治験医師の評価及び治験依頼者の評価による KVA スケールの Grade 分

類結果を比較すると各投与群で Grade 分布の結果は概ね類似していた。本 2.7.4.では、治験依頼者による KVA スケールの評価結果を提示する（2.7.4.2.1.4.7.3 項）。

ベランタマブ　マホドチンの用量変更は、主要な併用療法試験である DREAMM-7 試験及び DREAMM-8 試験、並びに 2 つの単剤療法試験である DREAMM-2 試験及び DREAMM-3 試験の治験実施計画書初版では、すべての眼事象（眼症状、最高矯正視力の変化及び角膜検査所見を含む）を CTCAE に従って Grade 分類した評価に基づいて行った。DREAMM-7 試験及び DREAMM-8 試験では、前述のとおり治験開始後に治験実施計画書を改訂し、治験医師が評価した KVA Grade 分類に基づく用量変更に切り替えた。治験実施計画書の改訂以降、角膜検査所見及び最高矯正視力の変化は、治験医師の評価による角膜事象（KVA スケール）として報告及び Grade 分類されることとなり、CTCAE Grade 分類に基づき注目すべき眼の有害事象として報告することはなくなったため重複報告は回避された。角膜検査所見及び最高矯正視力の変化は eCRF に記録され、治験依頼者が KVA Grade 分類を判定する際に使用された（図 2.7.4.1-2）。

図 2.7.4.1-2　治験実施計画書で規定した眼に関するデータの評価方法・投与変更（DREAMM-7 試験、DREAMM-8 試験）



2.7.4.1.1.4.2.　　注目すべき有害事象：血小板減少事象

血小板減少症は MM と関連しており、RRMM 患者でよくみられる合併症である。血小板減少症はペイロードである MMAF のクラスエフェクトとして知られることから[Donaghy, 2016]、ベランタマブ　マホドチンの注目すべき有害事象として各試験で評価した。「血小板数減少」及び「血小板減少症」の 2 つの基本語を血小板減少症として定義した。

ボルテゾミブの添付文書等によると、血小板減少症は、適応症に関わらずボルテゾミブ（DREAMM-7 試験の併用薬剤）を投与された患者で「頻度が非常に高い（Very

common）」Adverse drug reaction である[VELCADE 米国添付文書,2021; VELCADE 欧州添付文書,2021]。本邦では、ボルテゾミブを投与された患者で 39.0%に血小板減少が報告されている[ベルケイド注射用 3 mg 添付文書, 2023]。また、ポマリドミドの添付文書等によると、Grade 3 又は 4 の血小板減少症は、ポマリドミド及びデキサメタゾン（DREAMM-8 試験の併用薬剤）を投与された患者で「頻度が非常に高い（very common）」Adverse drug reaction である[POMALYST 米国添付文書, 2023; IMNOVID 欧州添付文書, 2023]。本邦では、ポマリドミドを投与された患者で 23.9%に血小板減少が報告されている[ポマリストカプセル 1 mg/同 2 mg/同 3 mg/同 4 mg 添付文書, 2023]。

2.7.4.1.1.4.3. 注目すべき有害事象：Infusion related reaction（IRR）

IRR は、生物学的製剤の投与時によくみられ、発熱、悪寒、下痢、悪心、無力感、高血圧、嗜眠、頻脈等の事象が含まれる（表 2.7.4.2-48）。ベランタマブ　マホドチンの試験では IRR を注目すべき有害事象として評価することとし、治験責任医師が eCRF にて特定した用語に、GSK メディカルレビューで特定した用語（付録 5）を合わせて用いた。GSK メディカルレビューでは、付録 5 の用語に該当する有害事象のうち、投与後 24 時間以内に発現したもの、又は治験薬の投与中断／延期又は投与中止に至るものを IRR として特定した。ベランタマブ　マホドチン開発プログラムでは、治験責任医師が医学的に適切と判断しない限り、ベランタマブ　マホドチン投与前に IRR 予防薬の前投与は不要とした。

2.7.4.1.1.5. 併合解析

ベランタマブ　マホドチンの臨床開発プログラムの規模及び進捗から、関連する試験データの併合解析は可能であると考えられたことから、眼の安全性データに関してより包括的な要約結果を得るため、併合解析を実施した。安全性併合データを解析することにより、治験治療に起因するが発現頻度の低い安全性事象を特定し、より広範かつ適切な安全性プロファイルを提供できると期待される。ベランタマブ　マホドチンの安全性プロファイルを裏付けるため、以下の 2 つの安全性併合解析を行った。併用療法試験及び単剤療法試験それぞれの併合解析項目を表 2.7.4.1-3 に示す。

- 併用療法試験（DREAMM-6、DREAMM-7 及び DREAMM-8）の眼に関する安全性併合解析
- 単剤療法試験（DREAMM-2 及び DREAMM-3）の安全性併合解析

<u>併用療法試験の眼の併合解析</u>

DREAMM6-試験、DREAMM-7 試験及び DREAMM-8 試験を対象に、ベランタマブ　マホドチンに特異的な傾向を示す眼の安全性項目に関して併合解析を行った（表 2.7.4.1-3）。一方、他の安全性データ（一般的な有害事象、臨床検査データ）については、各併用療法試験で使用した併用薬により安全性プロファイルが異なるためデータの解釈が複雑となり、有用なデータとはなり得ないと考えられたため、併合解析は行わず、個々の試験毎に解析した。

併用療法試験の併合解析の対象は、ベランタマブ　マホドチン 1.9 mg/kg 又は 2.5 mg/kg が投与された群のみとした。特記しない限り投与スケジュールに関わらず、併合解析に含めた（表 2.7.4.1-3）。

単剤療法試験の併合解析

ベランタマブ　マホドチン単剤の包括的な安全性評価として、DREAMM-2 及び DREAMM-3 を対象に、有害事象に関する一般的評価、注目すべき有害事象（眼、血小板減少事象、IRR）、及び臨床検査・バイタルサインについて併合解析を行った。両試験は、試験対象集団、データ収集方法及び解析手法が類似していたことから、併合解析を行うことでベランタマブ　マホドチン単剤に関連する安全性の懸念を更に評価することが可能になり、BVd 及び BPd 併用療法の安全性評価の参考となると考えた。単剤療法試験の併合解析の対象は、ベランタマブ　マホドチン 2.5 mg/kg が投与された群のみとした。

詳細は、ベランタマブ　マホドチン併用療法の安全性解析計画書（m5.3.5.3, PDAP for SCS, ISS, and Safety Update on Belantamab Mafodotin Combination）、及びベランタマブ　マホドチン単剤療法の安全性解析計画書（m5.3.5.3, PDAP for ISS of Belantamab Mafodotin Monotherapy）に示す。

表 2.7.4.1-3 併合解析の戦略

解析項目	単剤療法併合解析 (DREAMM-2, DREAMM-3 の Belantamab mafodotin 2.5 mg/kg が投与された群)	併用療法併合解析 (DREAMM-6, DREAMM-7, DREAMM-8 の Belantamab mafodotin 1.9mg/kg 又は 2.5 mg/kg が投与された群)
被験者背景（人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性）	○	○
曝露量 [a]	○	
有害事象（例：発現割合、重症度、重篤性、用量変更）	○	
死亡に至った有害事象	○	
臨床検査値及びバイタルサイン	○	
眼の安全性（例：発現割合、重症度、発現までの期間、発現期間、転帰）[b]	○	○
血小板減少事象（例：発現割合、重症度、発現までの期間、発現期間、転帰）	○	
Infusion related reaction（例：発現割合、重症度、発現までの期間、発現期間、転帰）	○	

Source: m5.3.5.3, Belantamab Mafodotin Combination Safety PDAP and m5.3.5.3, Belantamab Mafodotin Monotherapy Safety PDAP

a: 曝露の概要は個々の試験の CSR に記載する。併用療法試験について、この要約には用量変更に至った眼事象が含まれており、これらは試験別に示す。更に、臨床開発プログラム全体の曝露量を要約した解析帳票も提示する。

b: 3 剤併用療法試験の眼事象に関する併合解析は、眼障害（SOC）、注目すべき眼の有害事象／眼症状（CTCAE）、角膜事象（GSK/KVA スケール）［視力（最高矯正視力）及び角膜検査所見、並びにそれらを総合した Grade 等］について実施した。GSK/KVA の Grade 評価をより総合的に評価するため、DREAMM-6 試験の治験責任医師が評価した GSK スケールのデータ、DREAMM-7 試験及び DREAMM-8 試験の治験依頼者が評価した KVA スケールのデータを、併合解析に使用した。

単剤療法試験の眼事象に関する併合解析は、眼障害（SOC）、注目すべき眼の有害事象／眼症状（CTCAE）、角膜事象（GSK/KVA スケール）［視力（最高矯正視力）及び角膜検査所見、並びにそれらを総合した Grade 等］について実施した。GSK/KVA の Grade 評価をより総合的に評価するため、DREAMM-2 試験の治験責任医師が評価した GSK スケールのデータ及び DREAMM-3 試験の治験依頼者が評価した KVA スケールのデータを併合解析に使用した。

表 2.7.4.1-4 併合解析対象集団

併合データ	併合に用いた試験（相）	併合解析対象
併用療法の併合データ	DREAMM-6 試験（第 1/2 相） DREAMM-7 試験（第 3 相） DREAMM-8 試験（第 3 相）	ベランタマブ　マホドチン 1.9 mg/kg 又は 2.5 mg/kg のいずれかを 1 回以上投与された被験者
単独療法の併合データ	DREAMM-2（第 2 相） DREAMM-3（第 3 相）	ベランタマブ　マホドチン 2.5 mg/kg を 1 回以上投与された被験者

Source: m5.3.5.3, Belantamab Mafodotin Combination Safety PDAP and m5.3.5.3, Belantamab Mafodotin Monotherapy Safety PDAP

その他の単剤療法試験（DREAMM-1 試験、DREAMM-12 試験、等）は、試験対象集団の特性及び投与レジメンが異なること、また被験者数が比較的少数であったことより、安全性併合データに含めることは適切ではないと考えた。

2.7.4.1.1.6. 安全性解析対象集団及び部分集団解析

安全性解析対象集団

併用療法試験（DREAMM-6 試験、DREAMM-7 試験及び DREAMM-8 試験）の眼の安全性併合解析の対象集団は、ベランタマブ　マホドチン 1.9 mg/kg 又は 2.5 mg/kg を 1 回以上投与された RRMM 被験者（1 ライン以上の前治療歴）と定義した。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。

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、併用薬も含めた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定義した。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。詳細は m5.3.5.1, DREAMM-7 CSR SAP、DREAMM-8 CSR SAP に示す。

単剤療法試験（DREAMM-2 試験及び DREAMM-3 試験）の安全性併合解析の対象集団は、ランダム化され、ベランタマブ　マホドチン 2.5 mg/kg を 1 回以上投与されたすべての被験者と定義した。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。

部分集団解析

併用療法にてベランタマブ　マホドチン投与を受けた被験者の眼の安全性に対する特定の因子の潜在的な影響を評価するため、併用療法試験（DREAMM-6 試験、DREAMM-7 試験及び DREAMM-8 試験）の併合データを用いて部分集団解析を行った。重要な眼の安全性項目として、注目すべき眼の有害事象（CTCAE）／眼症状（CTCAE）、角膜事象（GSK/KVA スケール）、ベースライン後の視力の最低値（GSK/KVA スケール）及び最高矯正視力の変化等について、以下の部分集団毎に要約した。

- 年齢：65 歳未満／65 以上 75 歳未満／75 歳以上

- 眼の既往歴：あり／なし（スクリーニング来院時点）

DREAMM-7 試験及び DREAMM-8 試験個々で、安全性評価項目を部分集団毎に要約した。重要な有害事象の要約として、有害事象の概要、有害事象／重篤な有害事象（基本語別、最大 Grade 別）、治験薬の中止及び用量変更（減量及び投与中断・延期）に至った有害事象、更に注目すべき有害事象として眼の有害事象（CTCAE）、血小板減少事象及び IRR（基本語別、最大 Grade 別）について、以下の部分集団毎に要約した。

- 年齢：65 歳未満／65 以上 75 歳未満／75 歳以上
- 性別：女性／男性
- 人種：白人／黒人／その他
- 前治療ライン数：1 ライン／2 ライン以上
- 髄外病変（EMD）：あり／なし
- 地域：北米／欧州／北東アジア／その他

安全性解析対象集団及び部分集団の詳細については、m5.3.5.3, Belantamab Mafodotin Combination Safety PDAP 及び m5.3.5.3.Belantamab Mafodotin Monotherapy Safety PDAP に示した。

2.7.4.1.1.7. 統計手法

併合解析及び個々の試験解析のいずれも、全体をとおして正式な統計学的な比較解析は行わず、記述的解析を実施した（仮説検定は実施しないため多重性の調整は行わなかった）。併合解析に用いた統計手法の詳細は m5.3.5.3, Belantamab Mafodotin Combination Safety PDAP に記載した。個々の試験データの解析に使用した統計手法は、各試験の SAP に詳細を記載し、試験の CSR に要約を記載した（m5.3.5.1, DREAMM-3 CSR SAP, DREAMM-7 CSR SAP, DREAMM-8 CSR SAP and m5.3.5.2, DREAMM-2 CSR SAP, DREAMM-6 CSR SAP）。

個々の試験の解析

すべての有害事象は NCI-CTCAE に従って Grade が付与され、MedDRA に従ってコード化された。有害事象の集計対象は「治験薬投与下で発現した有害事象（treatment emergent adverse event：TEAE）」とし、治験薬投与開始日が欠測したデータは集計に含めなかった。

DREAMM-7 試験及び DREAMM-8 試験の個々の安全性評価として、有害事象の概要及び一般的な安全性項目の要約を示した。一般的な安全性項目の要約には、有害事象、Grade 3 及び 4 の有害事象、治験薬と因果関係のある有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、治験薬の減量に至った有害事象、投与中断・延期に至った有害事象、注目すべき有害事象、重篤な有害事象等を発現した被験者の数と割合を含めた。

DREAMM-7 試験及び DREAMM-8 試験では、ベランタマブ　マホドチン群（BVd、BPd）の治験薬への曝露期間が対照薬群よりも長かったため、有害事象の収集期間もより長かっ

た。このため、被験者の曝露期間を考慮した 100 人年あたりの曝露調整発現率（EAIR）（［事象発現した被験者数/総人年］×100 と定義）を事後的に解析し、有害事象／関心のある事象のリスクを定量化した。ここで、総人年は投与群内の全被験者の人年の合計とし、最終投与-初回投与+1）/365.25 として算出した。

また、DREAMM-7 試験及び DREAMM-8 試験で報告された肺炎には複数の基本語が使用されていたため、MedDRA version 26.1 の標準検索式（SMQ）の「感染性肺炎（狭域）」で特定された基本語を用いて、事後解析を行った。本文書では、SMQ「感染性肺炎（狭域）」を用いて感染症の発現割合及び EAIR を示す。

臨床検査項目のうち NCI-CTCAE v5.0 で Grade 分類可能な項目は、ベースラインからの Grade 変化（最悪値）を集計した。NCI-CTCAE v5.0 で評価できない臨床検査項目は、基準範囲に関連してベースラインからの変動（最悪値）を要約した。血液学的検査及び血液生化学検査のそれぞれに分けて要約表を作成した。更に、肝機能検査に基づく中止及びモニタリング強化基準に該当した事象についても概要を示した。その他、バイタルサイン及び ECOG PS についても要約した。

併合解析

眼に関する安全性データについて、2.7.4.1.1.5 項に記載したとおり併合解析した。この眼に関する併合解析には、注目すべき眼の有害事象及び眼症状（CTCAE）の基本語及び最大 Grade 別の要約、Grade 2 以上の注目すべき眼の有害事象及び眼症状（CTCAE）の事象特性及び累積発現率を含めた。眼症状（CTCAE）の概要も作成した。

DREAMM-7 試験及び DREAMM-8 試験では、ベランタマブ　マホドチン投与群では各投与前に、対照群では 6 ヵ月毎に眼科を受診し、GSK/KVA スケールを用いて角膜事象を評価した。GSK/KVA スケールは角膜事象を評価するために開発されたものであり、角膜検査の評価要素（細隙灯顕微鏡検査により同定）及び最高矯正視力の評価要素（スネレンスコア又は同等の検査にて測定）から判定される。角膜事象の Grade は、悪化した側の眼における 2 つの構成要素の Grade（最大値）により判定した。

角膜事象（GSK/KVA スケール）について、以下の解析を実施した。角膜事象（GSK/KVA スケール）の概要、角膜事象（GSK/KVA スケール）及び個々の構成要素（角膜検査所見及び視力変化）についての悪い方の眼及び良い方の眼に関するベースライン後の最悪時 Grade 及び事象特性の要約、並びに角膜事象の累積発現率の要約、Grade 2 以上の角膜事象（GSK/KVA スケール）が最初に発現した時点から 2 回目に発現するまでのシフトテーブルを作成した。更に、ロジスティック回帰分析を実施し、角膜事象（GSK/KVA スケールの Grade 2 以上）発現のリスク因子を探索した。角膜事象（GSK/KVA スケール）及び最高矯正視力の変化を伴う眼症状（CTCAE）の要約も作成した。

最高矯正視力の変化は、スネレンスコア又は同等のものを用いて測定した。また、「視覚低下」及び「霧視」に関する CTCAE version 5 の Grade 基準を用いて、ベースライン後の最低時の最高矯正視力の変化量を評価した。

最高矯正視力の臨床的に問題となる変化は、スネレンスコアが 20/50 以下又は 20/200 以下に低下した場合と定義した。

明らかな視力低下は、logMAR スコアのベースラインからの 0.3 以上の変化と定義した。視力低下の可能性は logMAR スコアのベースラインからの変化量が 0.12 以上 0.3 未満と定義し、視力変化なし/改善は logMAR スコアのベースラインからの変化量が 0.12 未満と定義した。

眼事象発現による用量変更は、個々の試験毎に、注目すべき眼の有害事象（CTCAE）及び角膜事象（GSK/KVA スケール）について別々に要約した。

2.7.4.1.2. 全般的な曝露状況

3 剤併用療法の各試験のカットオフ日時点で、用量、投与スケジュール又はレジメンを問わず、ベランタマブ　マホドチンが 1 回以上投与された被験者は併用療法試験全体で 516 例であった（表 2.7.4.1-5）。

表 2.7.4.1-5 臨床開発プログラムでのベランタマブ　マホドチンの投与例数（Safety 集団）

Population	DREAMM-6	DREAMM-7	DREAMM-8	Combo Pool	DREAMM-2	DREAMM-3	Mono Pool
N	124	242	150	516	95	217	312

Source: m5.3.5.3, Combination Safety Pooling Table 1.00001; m5.3.5.3, Monotherapy Safety Pooling Table 1.0000; m5.3.5.2, DREAMM-2 CSR, Table 10 and m5.3.5.1, DREAMM-3 CSR, Table 16

Note 1: Table presents the number of participants exposed to belantamab mafodotin 1.9 mg/kg and 2.5 mg/kg doses.

Note 2: Data on the combination therapies from the ongoing DREAMM-6, DREAMM-7, and DREAMM-8 studies were pooled for study population (demographics and baseline disease characteristics) and ocular safety.

2.7.4.1.2.1. 曝露状況

2 つの併用療法試験（DREAMM-7 試験及び DREAMM-8 試験）での治験薬への曝露期間は、対照群と比較してベランタマブ　マホドチン投与群で長かった。その結果、有害事象の収集期間も、対照群と比較してベランタマブ　マホドチン投与群で長く、2 群間の比較を行うため、曝露期間で調整した有害事象の発現率を算出した。

ベランタマブ　マホドチンの開始用量は 2.5 mg/kg であり、サイクル 2 以降は多くの被験者では 1.9 mg/kg を投与された（DREAMM-7 試験では用量変更ガイダンスの減量規定に従ったため、DREAMM-8 試験では投与スケジュールに従ったため）。更なる用量変更は、ベランタマブ　マホドチンの減量ではなく、投与延期が主であった。用量強度の経時的な低下がみられたが、これは角膜事象の軽減を目的として治験実施計画書に規定された用量変更ガイダンスに従ったためと考えられた（2.7.3.3.1.4.1 項）。

DREAMM-7 試験及び DREAMM-8 試験と比べて、ベランタマブ　マホドチンの曝露期間は、単剤療法試験併合データ（DREAMMM-2/DREAMM-3 試験）で短かった。その理由として、単剤療法試験の対象集団は併用療法試験よりも前治療ライン数が多い難治例が多く疾患

進行が早かったと推測され、試験参加期間が短くなった／投与サイクル数が少なくなったと考えられた。

併用療法

DREAMM-7 試験では、治験薬への総曝露期間の中央値は、DVd 群（12.895 ヵ月）と比較して BVd 群（15.901 ヵ月）で長かった（表 2.7.4.1-6）（m5.3.5.1, DREAMM-7 CSR, Section 4.6）。BVd 群のベランタマブ　マホドチン投与サイクル数の中央値は 9.0 であった。また、2.7.3.3.1.4.1 項に記載したとおり、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経時的に減少し（0～6 ヵ月で 77%、6～12 ヵ月で 68%、13 ヵ月以降で 28%）、全期間での相対用量強度は 51%であった。2.5 mg/kg を投与する被験者の割合は経時的に減少し、相対的に 1.9 mg/kg を投与する被験者の割合が増加した。相対用量強度の低下は、治験実施計画書で規定された用量変更、すなわち、1.9 mg/kg への減量及び投与延期によるものと考えられた。

DREAMM-8 試験では、治験薬への総曝露期間の中央値は、PVd 群（8.509 ヵ月）と比較して BPd 群（16.542 ヵ月）で長かった（表 2.7.4.1-6）（m5.3.5.1, DREAMM-8 CSR, Section 4.6）。BPd 群の被験者におけるベランタマブ　マホドチン投与サイクル数の中央値は 6.0 であった。また、2.7.3.3.1.4.1 項に記載したとおり、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経時的に減少し（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%）、全期間での相対的用量強度は 52.5%であった。各サイクル Day 1 のベランタマブ　マホドチンの平均投与量の中央値はサイクル 1 で 2.5 mg/kg、サイクル 2 以降で 1.9 mg/kg と投与スケジュールどおりであった。相対用量強度の低下は、投与延期によるものと考えられた。

単剤療法

DREAMM-2 試験及び DREAMM-3 試験の併合データでは、ベランタマブ　マホドチンの曝露期間の中央値（3.43 ヵ月）は、併用療法試験（DREAMM-7 試験及び DREAMM-8 試験）と比較して短かった（表 2.7.4.1-6）（m5.3.5.3, Monotherapy Safety Pooling Table 3.0005）。ベランタマブ　マホドチン単剤療法の被験者における投与サイクル数の中央値は 4.0 であった。

表 2.7.4.1-6 曝露状況（併用療法試験、単剤療法試験併合、Safety 集団）

	DREAMM-7		DREAMM-8		DREAMM-2/ DREAMM-3
	BVd (N=242)	DVd (N=246)	BPd (N=150)	PVd (N=145)	Pooled Belantamab mafodotin 2.5 mg/kg (N=312)
Across all components – Total Duration of exposure (months)					
Median (min, max)	15.901 (0.69, 40.21)	12.895 (0.23, 40.48)	16.542 (0.92, 35.06)	8.509 (0.26, 39.85)	3.43 (0.4, 40.3)
Belantamab mafodotin - Number of doses					
Median (min, max)	9.0 (1, 55)	-	6.0 (1, 23)	-	4.0 (1, 39)

Source: m5.3.5.1, DREAMM-7 CSR, Table 3.0011 and Table 3.0012; m5.3.5.1, DREAMM-8 CSR, Table 3.0010 and Table 3.0020; m5.3.5.3, Monotherapy Safety Pooling Table 3.0005.

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

3 剤併用療法試験及び単剤療法試験の人口統計学的特性並びにその他の特性の詳細データは 2.7.3.3.1.2 項に示す。

2.7.4.1.3.1. 人口統計学的特性

人口統計学的特性は、RRMM 患者集団で想定されるものであり、併用療法試験及び単剤療法試験を通じて概ね類似していた。なお、北米で組み入れられた被験者の割合は、単剤療法試験では 21%であったのに対し、DREAMM-7 試験では 5.7%、DREAMM-8 試験では 2%であった（m5.3.5.1, DREAMM-7 CSR, Section 4.4.1 and Table 1.0006; m5.3.5.1, DREAMM-8 CSR, Section 4.4.1; m5.3.5.2, DREAMM-6 CSR, Section 5.1.3 and Section 6.1.3）。安全性併合集団の人口統計学的特性は m5.3.5.3, Combination Safety Pooling Table 1.1000 及び m5.3.5.3, Monotherapy Safety Pooling Table 1.1000 に示す。

2.7.4.1.3.2. ベースラインの疾患特性

全体的に、ベースラインの疾患特性は、本申請資料に含まれる臨床試験（DREAMM 試験）を通じて、RRMM 患者集団で想定されるものであった（m5.3.5.1, DREAMM-7 CSR, Section 4.4.2; m5.3.5.1, DREAMM-8 CSR, Section 4.4.2; m5.3.5.2, DREAMM-6 CSR, Section 5.1.3 and Section 6.1.3 を参照）。安全性併合集団のベースラインの疾患特性は m5.3.5.3, Combination Safety Pooling Table 1.2100 及び Table 1.2200、並びに m5.3.5.3, Monotherapy Safety Pooling Table 1.2100 に示す。

2.7.4.1.3.3. 前治療歴

前治療ライン数別（1、2～3、4 以上）の被験者の割合は、DREAMM-7 試験及び DREAMM-8 試験の試験間で同様であった。特定の併用薬剤の治療歴及び抵抗性に関する適格性基準については両試験で違いがみられた（2.7.3.3.1.3 項）。

DREAMM-2 試験及び DREAMM-3 試験での適格性基準のため、単剤療法試験の被験者では、併用療法試験である DREAMM-7 試験及び DREAMM-8 試験と比較して、より多くの前治療ライン数を有していた（m5.3.5.3, Monotherapy Safety Pooling Table 1.4100 and Table 1.4200）。詳細は m5.3.5.1, DREAMM-3 CSR 及び m5.3.5.2, DREAMM-2 CSR を参照のこと。

2.7.4.1.3.4. 後続治療

DREAMM-7 試験及び DREAMM-8 試験で治験薬投与を中止した被験者のうち、その後の抗骨髄腫治療を継続した被験者の割合は BVd 群 26%及び BPd 群 27%であった。

DREAMM-7 試験では、BVd 群 66%及び DVd 群 78%の被験者が治験薬投与を中止した（m5.3.5.1, DREAMM-7 CSR, Table 1.0002）。後続の抗骨髄腫治療を開始した被験者の割合は、BVd 群 26%及び DVd 群 44%であった（m5.3.5.1, DREAMM-7 CSR, Table 15）。

DREAMM-8 試験では、BPd 群 64%及び PVd 群 79%の被験者がすべての治験薬の投与を中止した（m5.3.5.1, DREAMM-8 CSR, Table 1.0020）。後続の抗骨髄腫治療を開始した被験者

の割合は、BPd 群 27%及び PVd 群 52%であった（m5.3.5.1, DREAMM-8 CSR, Table 1.0220）。

2.7.4.2. 有害事象

2.7.4.2.1. 有害事象の解析

DREAMM-7 試験及び DREAMM-8 試験におけるベランタマブ　マホドチン併用レジメン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概ね一致していた。DREAMM-7 試験及び DREAMM-8 試験で 3 剤併用療法の構成要素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 試験で評価したベランタマブ　マホドチン単剤療法の安全性プロファイルと同様であると考えられた。ベランタマブ　マホドチン併用療法試験及び単剤療法試験における有害事象の概要を表 2.7.4.2-1 に示す。

特定の有害事象の詳細及び考察を以下に示す。試験期間中の任意の時点で認められた Grade 3/4 の有害事象は、BVd 群及び BPd 群でそれぞれ 95%及び 91%の被験者に発現し、その後に Grade が悪化した被験者も含まれる。最大 Grade で Grade 3/4 の有害事象はそれぞれ 86%及び 83%の被験者に発現した（m5.3.5.1, DREAMM-7 CSR, Table 3.0006 and DREAMM-8 CSR, Table 3.0480）。死亡に至った有害事象は、併用療法試験及び単剤療法試験のいずれも被験者の約 10%で報告された。

Grade 3/4 の有害事象及び重篤な有害事象を含む有害事象のいくつかは、単剤療法試験と比較して併用療法試験でより多くの被験者で認められた。ただし、併用療法試験では単剤療法試験と比較して、被験者はより長期に治験薬を投与されていたことから（全般的な曝露状況は 2.7.4.1.2 項を参照）、有害事象の収集期間もより長期間であった。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、併用薬剤の影響により毒性が増悪する可能性もある。更に、併用療法試験における有害事象の発現割合は、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。有害事象の詳細な要約、並びにベランタマブ　マホドチン併用レジメン及び対照レジメンの比較については、m5.3.5.1, DREAMM-7 CSR Section 5.2.1 及び DREAMM-8 CSR, Section 5.2.1 を参照のこと。

表 2.7.4.2-1 有害事象の概要（併用療法試験、単剤療法試験併合、Safety 集団）

	DREAMM-7		DREAMM-8		DREAMM-2 + DREAMM-3
	BVd (N=242)	DVd (N=246)	BPd (N=150)	PVd (N=145)	Belantamab mafodotin (N=312)
Any AE, (n%)	242 (100%)	246 (100%)	149 (>99%)	139 (96%)	304 (97%)
AEs related to any study treatment[a]	242 (100%)	234 (95%)	143 (95%)	118 (81%)	265 (85%)
Grade 3 or 4 AEs	229 (95%)	187 (76%)	136 (91%)	106 (73%)	244 (78%)
Grade 3 or 4 AEs related to any study treatment[a]	219 (90%)	164 (67%)	120 (80%)	85 (59%)	178 (57%)
AEs leading to permanent discontinuation of any study treatment	75 (31%)	46 (19%)	22 (15%)	18 (12%)	43 (14%)
AEs related to any study treatment and leading to permanent discontinuation of any study treatment[a]	64 (26%)	36 (15%)	19 (13%)	9 (6%)	18 (6%)
AEs leading to dose reduction	182 (75%)	146 (59%)	92 (61%)	88 (61%)	113 (36%)
AEs leading to dose interruption/delay	228 (94%)	185 (75%)	136 (91%)	109 (75%)	185 (59%)
Any SAE, n (%)	121 (50%)	90 (37%)	95 (63%)	65 (45%)	137 (44%)
SAEs related to any study treatment[a]	47 (19%)	30 (12%)	45 (30%)	21 (14%)	39 (13%)
Fatal SAEs[b]	23 (10%)	19 (8%)	17 (11%)	16 (11%)	21 (7%)
Fatal SAEs related to any study treatment[a,b]	7 (3%)	2 (<1%)	3 (2%)	0	2 (<1%)

Source: m5.3.5.1, DREAMM-7 CSR, Table 38; m5.3.5.1, DREAMM-8 CSR, Table 34; m5.3.5.3, Monotherapy Safety Pooling Table 3.1030.

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.

2.7.4.2.1.1. 比較的よく見られる有害事象

併用療法試験（DREAMM-7 試験、DREAMM-8 試験）及び単剤療法試験（DREAMM-2／DREAMM-3 試験）のいずれの試験でも、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（97%以上）で有害事象が発現した（表 2.7.4.2-1）。DREAMM-7 試験（BVd 群）及び DREAMM-8 試験（BPd 群）における安全性プロファイルは、ベランタマブ　マホドチン及び／又は併用薬剤の既知の安全性プロファイルと概ね同様であった。

全試験を通じて、眼に関する事象（CTCAE/KVA）がベランタマブ　マホドチン群で最もよくみられた安全性事象であった。当該事象の詳細は 2.7.4.2.1.4.7 項に記載する。

また、血小板減少症及び感染症の発現割合が併用療法試験では単剤療法試験と比べて高かった。併用療法試験での発現状況に影響を及ぼしたと考えられる要因として、治験薬への長期間の曝露、併用薬剤の相加効果、COVID-19 パンデミックの流行等が考えられ、これら要因のうち少なくとも 1 つに起因する可能性が高い。血小板減少事象に関しては 2.7.4.2.1.4.5 項を、また、感染症事象に関しては 2.7.4.2.1.5.1 項を参照のこと。

併用療法

DREAMM-7 試験では、BVd 群でよくみられた有害事象（20%超）は、注目すべき有害事象として、血小板減少事象（87%）、眼の有害事象（79%）がみられ、その他に、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（表 2.7.4.2-2、表 2.7.4.2-27、表 2.7.4.2-34）（m5.3.5.1, DREAMM-7 CSR Section 5.2.3, Table 3.0002, Table 3.0034）。

表 2.7.4.2-2 よくみられた有害事象（いずれかの投与群で発現割合が 20%超）（DREAMM-7 試験、Safety 集団）

Preferred Term, n (%)		BVd (N=242)	DVd (N=246)
Any event		242 (100%)	246 (100%)
Thrombocytopenia	血小板減少症	167 (69%)	122 (50%)
Vision blurred	霧視	160 (66%)	26 (11%)
Dry eye	ドライアイ	123 (51%)	17 (7%)
Photophobia	羞明	114 (47%)	6 (2%)
Foreign body sensation in eyes	眼の異物感	106 (44%)	10 (4%)
Eye irritation	眼刺激	103 (43%)	13 (5%)
Diarrhoea	下痢	78 (32%)	77 (31%)
Eye pain	眼痛	77 (32%)	8 (3%)
Peripheral sensory neuropathy	末梢性感覚ニューロパチー	61 (25%)	51 (21%)
COVID-19	COVID-19	58 (24%)	49 (20%)
Neuropathy peripheral	末梢性ニューロパチー	50 (21%)	55 (22%)
Platelet count decreased	血小板数減少	51 (21%)	40 (16%)
Anaemia	貧血	46 (19%)	65 (26%)
Constipation	便秘	46 (19%)	56 (23%)

Source: m5.3.5.1, DREAMM-7 CSR, Table 3.0002
MedDRA ver. 26.0/MedDRA J ver. 26.0

DREAMM-8 試験では、BPd 群でよくみられた有害事象（20%超）は、注目すべき有害事象として、眼の有害事象（89%）、血小板減少事象（55%）がみられ、その他に、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（表 2.7.4.2-3、表 2.7.4.2-27、表 2.7.4.2-34）（m5.3.5.1, DREAMM-8 CSR Section 5.2.3, Table 3.0425 and Section 5.2.9.1, Table 37, Table 3.0810 and post-hoc Table 3.1016）。

表 2.7.4.2-3　　よくみられた有害事象（いずれかの投与群で発現割合が 20%超）（DREAMM-8 試験、Safety 集団）

Preferred Term, n (%)		BPd (N=150)	PVd (N=145)
Any event		149 (>99%)	139 (96%)
Vision blurred	霧視	119 (79%)	22 (15%)
Dry eye	ドライアイ	91 (61%)	14 (10%)
Foreign body sensation in eyes	眼の異物感	91 (61%)	9 (6%)
Eye irritation	眼刺激	75 (50%)	13 (9%)
Neutropenia	好中球減少症	72 (48%)	50 (34%)
Photophobia	羞明	66 (44%)	6 (4%)
COVID-19	COVID-19	56 (37%)	31 (21%)
Thrombocytopenia	血小板減少症	54 (36%)	44 (30%)
Eye pain	眼痛	49 (33%)	7 (5%)
Fatigue	疲労	40 (27%)	32 (22%)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	40 (27%)	25 (17%)
Cataract	白内障	40 (27%)	15 (10%)
Pneumonia	肺炎	36 (24%)	17 (12%)
Anaemia	貧血	35 (23%)	38 (26%)
Diarrhoea	下痢	35 (23%)	33 (23%)
Visual acuity reduced	視力低下	34 (23%)	8 (6%)
Punctate keratitis	点状角膜炎	34 (23%)	1 (<1%)
Corneal epithelial microcysts	角膜上皮小嚢胞	34 (23%)	0
Neutrophil count decreased	好中球数減少	31 (21%)	19 (13%)
Constipation	便秘	23 (15%)	33 (23%)
Neuropathy peripheral	末梢性ニューロパチー	11 (7%)	34 (23%)

Source: m5.3.5.1, DREAMM-8 CSR, Table 3.0425
MedDRA ver. 26.1/ MedDRA J ver. 26.1

単剤療法

DREAMM-2 試験及び DREAMM-3 試験の併合データでは、ベランタマブ　マホドチン 2.5 mg/kg 群でよくみられた有害事象（20%超）は、注目すべき有害事象として、眼の有害事象（66%）、血小板減少事象（44%）がみられ、その他に貧血（28%）がみられた（表 2.7.4.2-4、表 2.7.4.2-30、表 2.7.4.2-35）（m5.3.5.3, Monotherapy Safety Pooling Table 3.1050 and Table 3.2050）。

表 2.7.4.2-4　　よくみられた有害事象（発現割合が 20%超）
（単剤療法試験併合、Safety 集団）

Preferred Term, n (%)		DREAMM-2/DREAMM-3 Pooled Belantamab mafodotin 2.5 mg/kg (N=312)
Any AE		
Vision blurred	霧視	108 (35%)
Thrombocytopenia	血小板減少症	96 (31%)
Keratopathy	角膜症	92 (29%)
Anaemia	貧血	86 (28%)
Dry eye	ドライアイ	75 (24%)

Source: m5.3.5.3, Monotherapy Safety Pooling Table 3.1050
MedDRA ver. 25.0/ MedDRA J ver. 25.0

2.7.4.2.1.1.1.　　Grade 3 又は 4 の有害事象

Grade 3 又は 4 の有害事象は、併用療法試験及び単剤療法試験のいずれの試験でもベランタマブ　マホドチンを投与された被験者の多くで報告された。Grade 3 又は 4 の有害事象の発現割合は、併用療法試験の 2 試験間で同程度（83～86%、最大 Grade）であり、単剤療法試験の併合データ（73%、最大 Grade）と比較してわずかに高かった。これは、2.7.4.2.1 項で示した少なくとも 1 つの要因に起因する可能性が高い。

Grade 3 又は 4 の注目すべき眼の有害事象に関しては 2.7.4.2.1.4.7.1 項を参照のこと。

死亡に至った有害事象（すなわち Grade 5）に関しては、2.7.4.2.1.2 項で述べる。

併用療法

DREAMM-7 試験では、BVd 群の 86%の被験者に Grade 3 又は 4 の有害事象（最大 Grade）が認められた（表 2.7.4.2-5）（m5.3.5.1, DREAMM-7 CSR, Table 3.0006）。BVd 群でよくみられた Grade 3 又は 4 の有害事象は、血小板減少症、霧視及び血小板数減少等であった。また、DREAMM-7 試験における曝露期間で調整した Grade 3 又は 4 の有害事象の発現率は、BVd 群 68.771 例／100 人年及び DVd 群 62.424 例／100 人年であり、両群で同程度であった（m5.3.5.1, DREAMM-7 CSR, post-hoc Table 3.1016）。

表 2.7.4.2-5　　Grade 3 又は 4 の有害事象（いずれかの投与群で発現割合が 5%以上）
（DREAMM-7 試験、Safety 集団）

Preferred Term, n (%)		BVd (N=242)	DVd (N=246)
Any Event		207 (86%)	173 (70%)
Thrombocytopenia	血小板減少症	134 (55%)	87 (35%)
Vision blurred	霧視	53 (22%)	2 (<1%)
Platelet count decreased	血小板数減少	44 (18%)	26 (11%)
Neutropenia	好中球減少症	30 (12%)	15 (6%)
Gamma-glutamyltransferase increased	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	22 (9%)	4 (2%)
Pneumonia	肺炎	21 (9%)	8 (3%)
Anaemia	貧血	20 (8%)	25 (10%)
Cataract	白内障	17 (7%)	6 (2%)
Dry eye	ドライアイ	17 (7%)	0

Preferred Term, n (%)		BVd (N=242)	DVd (N=246)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	14 (6%)	3 (1%)
Lymphopenia	リンパ球減少症	13 (5%)	17 (7%)
Hypertension	高血圧	13 (5%)	6 (2%)
Visual impairment	視力障害	13 (5%)	1 (<1%)
Eye irritation	眼刺激	12 (5%)	0
COVID-19	COVID-19	11 (5%)	6 (2%)

Source: m5.3.5.1, DREAMM-7 CSR, Table 3.0006
MedDRA 26.0/ MedDRA J ver. 26.0

DREAMM-8 試験では、BPd 群の 83%の被験者に Grade 3 又は 4 の有害事象（最大 Grade）が認められた（表 2.7.4.2-6）（m5.3.5.1, DREAMM-8 CSR, Table 3.0480）。BPd 群でよくみられた Grade 3 又は 4 の有害事象は、好中球減少症、血小板減少症、好中球数減少、霧視、肺炎、血小板数減少等であった。また、DREAMM-8 試験における曝露期間で調整した Grade 3 又は 4 の有害事象の発現率は、BPd 群 65.655 例／100 人年及び PVd 群 78.068 例／100 人年であった（m5.3.5.1, DREAMM-8 CSR, post-hoc Table 3.1016）。更に、前述の DREAMM-7 試験の結果と併せると、曝露期間で調整した Grade 3 又は 4 の有害事象の発現率はベランタマブ　マホドチン併用療法の 2 つのレジメン間（BVd 群、BPd 群）で同程度であることも示された。

表 2.7.4.2-6　　Grade 3 又は 4 の有害事象（いずれかの投与群で発現割合が 5%以上）（DREAMM-8 試験、Safety 集団）

Preferred Term, n (%)		BPd (N=150)	PVd (N=145)
Any Event		124 (83%)	93 (64%)
Neutropenia	好中球減少症	63 (42%)	41 (28%)
Thrombocytopenia	血小板減少症	36 (24%)	29 (20%)
Neutrophil count decreased	好中球数減少	31 (21%)	18 (12%)
Vision blurred	霧視	26 (17%)	0
Pneumonia	肺炎	24 (16%)	10 (7%)
Platelet count decreased	血小板数減少	22 (15%)	18 (12%)
Visual acuity reduced	視力低下	20 (13%)	1 (<1%)
Anaemia	貧血	15 (10%)	19 (13%)
Visual impairment	視力障害	15 (10%)	1 (<1%)
Corneal epithelial microcysts	角膜上皮小嚢胞	12 (8%)	-
Dry eye	ドライアイ	12 (8%)	0
COVID-19 pneumonia	COVID-19 肺炎	11 (7%)	4 (3%)
Cataract	白内障	9 (6%)	6 (4%)
Fatigue	疲労	9 (6%)	7 (5%)
Punctate keratitis	点状角膜炎	9 (6%)	1 (<1%)
Foreign body sensation in eyes	眼の異物感	9 (6%)	0
COVID-19	COVID-19	8 (5%)	1 (<1%)
Asthenia	無力症	3 (2%)	7 (5%)
Diarrhoea	下痢	2 (1%)	10 (7%)

Source: m5.3.5.1, DREAMM-8 CSR, Table 3.0480
MedDRA ver. 26.1/ MedDRA J ver. 26.1

単剤療法

DREAMM-2 及び DREAMM-3 試験の併合データでは、ベランタマブ　マホドチン 2.5 mg/kg 群の多くの被験者（73%）に Grade 3 又は 4 の有害事象（最大 Grade）が認められた（表 2.7.4.2-7）（m5.3.5.3, Monotherapy Safety Pooling Table 3.1060）。よくみられた Grade 3 又は 4 の有害事象は、血小板減少症及び貧血であった。

表 2.7.4.2-7　　Grade 3 又は 4 の有害事象（発現割合が 5%以上）（単剤療法試験併合、Safety 集団）

Preferred Term, n (%)		DREAMM-2/DREAMM-3 Pooled Belantamab mafodotin 2.5 mg/kg (N=312)
Any Event		227 (73%)
Thrombocytopenia	血小板減少症	65 (21%)
Anaemia	貧血	53 (17%)
Keratopathy	角膜症	37 (12%)
Platelet count decreased	血小板数減少	25 (8%)
Neutropenia	好中球減少症	23 (7%)
Visual acuity reduced	視力低下	19 (6%)
Neutrophil count decreased	好中球数減少	15 (5%)
Vision blurred	霧視	15 (5%)

Source: m5.3.5.3, Monotherapy Safety Pooling Table 3.1060
MedDRA ver. 25.0/ MedDRA J ver. 25.0

2.7.4.2.1.1.2.　　治験薬と因果関係のある有害事象

併用療法試験の有害事象の評価では、併用療法で用いた 3 つの治験薬毎に因果関係を評価した。本項では、治験薬の種類を問わずいずれかの治験薬と因果関係ありと判断された有害事象を要約し記載する。

併用療法試験（DREAMM-7 試験、DREAMM-8 試験）及び単剤療法試験（DREAMM-2／DREAMM-3 試験）を通して、多くの被験者（85～100%）で治験薬と因果関係ありと判断された有害事象が認められた（表 2.7.4.2-1）。

併用療法

DREAMM-7 試験では、BVd 群のすべての被験者でいずれかの治験薬と因果関係ありと判断された有害事象が発現した（すなわち、ベランタマブ　マホドチン、ボルテゾミブ及びデキサメタゾンの 1 つ以上の薬剤と関連がある）（m5.3.5.1, DREAMM-7 CSR, Table 3.0004）。BVd 群でよくみられた治験薬と因果関係のある有害事象（20%超）は、眼の有害事象、血小板減少症／血小板数減少、及び末梢性感覚ニューロパチー等であった。

DREAMM-8 試験では、BPd 群のほぼすべての被験者（95%）でいずれかの治験薬と因果関係ありと判断された有害事象が発現した（すなわち、ベランタマブ　マホドチン、ポマリドミド及びデキサメタゾンの 1 つ以上の薬剤と関連がある）（m5.3.5.1, DREAMM-8 CSR, Table 3.0445）。BPd 群でよくみられた治験薬と因果関係のある有害事象（20%超）は、眼の有害事象、血小板減少症／血小板数減少等であった。

単剤療法

DREAMM-2 試験及び DREAMM-3 試験の併合データでは、ベランタマブ　マホドチン 2.5 mg/kg 群のほぼすべての被験者（85%）に治験薬と因果関係のある有害事象が認められた（m5.3.5.3, Monotherapy Safety Pooling Table 3.1080）。よくみられた治験薬と因果関係のある有害事象（20%超）は、眼の有害事象及び血小板減少症であった。GSK/KVA スケールで Grade 分類した角膜症の詳細な発現割合は、角膜事象及び個々の構成要素を参照のこと（2.7.4.2.1.4.7.3 項）。

2.7.4.2.1.2. 死亡

併用療法及び単剤療法の試験を通じて最も多かった死因は、試験対象疾患（多発性骨髄腫）であった（表 2.7.4.2-8 及び表 2.7.4.2-11）。また、ベランタマブ　マホドチン投与群における死亡に至った有害事象の発現割合は全試験で低く（7～11%）、単剤療法試験と 2 つの併用療法試験の間で同程度であった（表 2.7.4.2-1）。

併用療法

DREAMM-7 試験及び DREAMM-8 試験の死亡の概要を表 2.7.4.2-8 に示す。

表 2.7.4.2-8　死亡の概要（併用療法試験、Safety 集団）

	DREAMM-7		DREAMM-8	
	BVd (N=242)	DVd (N=246)	BPd (N=150)	PVd (N=145)
Participant status, n (%)				
Dead	50 (21%)	77 (31%)	47 (31%)	53 (37%)
Alive at last contact, follow-up ended	23 (10%)	34 (14%)	9 (6%)	8 (6%)
Death date retrieved	5 (2%)	8 (3%)	1 (<1%)	2 (1%)
Alive at last contact, follow-up ongoing	169 (70%)	135 (55%)	94 (63%)	84 (58%)
Primary cause of death, n (%)				
Cancer	18 (7%)	46 (19%)	25 (17%)	27 (19%)
Equivocally due to disease under study	2 (<1%)	7 (3%)	6 (4%)	9 (6%)
Unequivocally due to disease under study	16 (7%)	37 (15%)	16 (11%)	16 (11%)
Other cancer	0	2 (<1%)	3 (2%)	2 (1%)
Haemorrhage	4 (2%)	2 (<1%)	0	1 (<1%)
Heart failure	0	0	1 (<1%)	0
Myocardial infarction	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0
Other cardiovascular diagnosis	1 (<1%)	0	0	0
Other non-cardiovascular cause	19 (8%)	21 (9%)	17 (11%)	25 (17%)
Related to COVID-19	-	-	7 (5%)	4 (3%)
Pulmonary embolism	0	0	1 (<1%)	0
Sepsis	6 (2%)	4 (2%)	1 (<1%)	0
Stroke	0	1 (<1%)	1 (<1%)	2 (1%)
Trauma	0	0	1 (<1%)	0
Time to death from last dose, n (%)				
≤30 Days	17 (7%)	22 (9%)	14 (9%)	16 (11%)
>30 Days	32 (13%)	55 (22%)	34 (23%)	39 (27%)
Unknown	1 (<1%)	0	0	0

Source: m5.3.5.1, DREAMM-7 CSR, Table 43 and Table 3.0085; m5.3.5.1, DREAMM-8 CSR, Table 41.

Note 1: Time to death from last dose had been categorized as unknown for 1 participant due to a partial date of death.

Note 2: In DREAMM-7, 3 participants had unknown primary cause of death. One participant in the DVd group died due to disease progression, however the death was erroneously assigned to 'Other non-cardiovascular causes'.

Note 3: In DREAMM-8, summary of deaths includes on-study and post-study withdrawal death information, and time from last dose was considered the last dose of any study treatment component.

DREAMM-7 試験では、死亡に至った有害事象の発現割合は BVd 群 10%及び DVd 群 8%であった（表 2.7.4.2-9）（m5.3.5.1, DREAMM-7 CSR, Section 5.2.7 and Table 42）。BVd 群で最も多かった事象は肺炎（7 例）であり、他に COVID-19 関連疾患（肺炎の有無を問わない）が報告された。BVd 群で治験薬と因果関係のある死亡に至った有害事象は 7 例（3%）に認められ、肺炎が最も多かった（4 例）（m5.3.5.1, DREAMM-7 CSR, Table 3.0047）。

表 2.7.4.2-9　　死亡に至った有害事象（DREAMM-7 試験、Safety 集団）

Preferred Term, n (%)		BVd (N=242)	DVd (N=246)
Any event		23 (10%)	19 (8%)
Pneumonia	肺炎	7 (3%)	2 (<1%)
COVID-19	COVID-19	3 (1%)	5 (2%)
Sepsis	敗血症	3 (1%)	3 (1%)
COVID-19 pneumonia	COVID-19 肺炎	2 (<1%)	5 (2%)
Respiratory failure	呼吸不全	2 (<1%)	0
Septic shock	敗血症性ショック	2 (<1%)	0
Acute myocardial infarction	急性心筋梗塞	1 (<1%)	0
Cerebral haemorrhage	脳出血	1 (<1%)	0
Colitis	大腸炎	1 (<1%)	0
Coronavirus pneumonia	コロナウイルス性肺炎	1 (<1%)	0
Dyspnoea	呼吸困難	1 (<1%)	0
Febrile neutropenia	発熱性好中球減少症	1 (<1%)	0
Gastrointestinal haemorrhage	胃腸出血	1 (<1%)	0
Multiple organ dysfunction syndrome	多臓器機能不全症候群	1 (<1%)	0
Peritonitis	腹膜炎	1 (<1%)	0
Respiratory tract infection	気道感染	1 (<1%)	0
Subdural haemorrhage	硬膜下出血	1 (<1%)	0
Thrombosis mesenteric vessel	腸間膜血栓症	1 (<1%)	0
Acute respiratory failure	急性呼吸不全	0	1 (<1%)
Cerebrovascular accident	脳血管発作	0	1 (<1%)
Fall	転倒	0	1 (<1%)
Haemorrhage intracranial	頭蓋内出血	0	1 (<1%)
Hyperkalaemia	高カリウム血症	0	1 (<1%)
Hyperthermia	高体温症	0	1 (<1%)

Source: m5.3.5.1, DREAMM-7 CSR, Table 3.0048
MedDRA ver. 26.0/ MedDRA J ver. 26.0

DREAMM-8 試験では、死亡に至った有害事象の発現割合は BPd 群及び PVd 群ともに 11%であった（表 2.7.4.2-10）（m5.3.5.1, DREAMM-8 CSR, Section 5.2.7 and Table 40）。BPd 群では、最も多かった事象は肺炎であり、他に COVID-19 関連疾患（肺炎の有無を問わない）が報告された。BPd 群で治験薬と因果関係のある死亡に至った有害事象は 3 例（2%）であった（m5.3.5.1, DREAMM-8 CSR, Table 3.0990）。

表 2.7.4.2-10　　死亡に至った有害事象（DREAMM-8 試験、Safety 集団）

Preferred Term, n (%)		BPd (N=150)	PVd (N=145)
Any event		17 (11%)	16 (11%)
COVID-19 pneumonia	COVID-19 肺炎	5 (3%)	2 (1%)
COVID-19	COVID-19	2 (1%)	2 (1%)
Pneumonia	肺炎	2 (1%)	1 (<1%)
Acute kidney injury	急性腎障害	1 (<1%)	0
Cerebral infarction	脳梗塞	1 (<1%)	0
Chest pain	胸痛	1 (<1%)	0
Gastrointestinal cancer metastatic	遠隔転移を伴う消化器癌	1 (<1%)	0
Meningoencephalitis herpetic	ヘルペス性髄膜脳炎	1 (<1%)	0
Myocardial infarction	心筋梗塞	1 (<1%)	0
Pulmonary embolism	肺塞栓症	1 (<1%)	0
Septic shock	敗血症性ショック	1 (<1%)	0
Death	死亡	0	3 (2%)
Sepsis	敗血症	0	2 (1%)
Acute pulmonary oedema	急性肺水腫	0	1 (<1%)
Cerebrovascular accident	脳卒中	0	1 (<1%)
Colon cancer metastatic	遠隔転移を伴う結腸癌	0	1 (<1%)
General physical health deterioration	全身健康状態悪化	0	1 (<1%)
Lower respiratory tract infection	下気道感染	0	1 (<1%)
Pneumonia aspiration	誤嚥性肺炎	0	1 (<1%)

Source: m5.3.5.1, DREAMM-8 CSR, Table 40
MedDRA ver. 26.1 / MedDRA J ver. 26.1

単剤療法

DREAMM-2 試験及び DREAMM-3 試験の併合データの死亡の概要を表 2.7.4.2-11 に示す。

表 2.7.4.2-11　　死亡の概要（単剤療法試験併合、Safety 集団）

Category, n (%)	DREAMM-2/DREAMM-3 Pooled Belantamab mafodotin 2.5 mg/kg (N=312)
Participant Status	
Dead	152 (49%)
Alive at last contact, follow-up ended	47 (15%)
Alive at last contact, follow-up ongoing	113 (36%)
Primary Cause of Death	
Cancer	114 (37%)
Disease under study	114 (37%)
Other cancer	0
Cardiac Arrhythmia	0
Haemorrhage	0
Heart Failure	0
Myocardial Infarction	2 (<1%)
Other Cardiovascular Cause/Diagnosis	2 (<1%)
Pulmonary Embolism (PE)	0
Sepsis	6 (2%)
Stroke	0
Suicide	0
Trauma	2 (<1%)
Other Non-Cardiovascular Cause/Diagnosis	20 (6%)
Unknown	6 (2%)

Category, n (%)	DREAMM-2/DREAMM-3 Pooled Belantamab mafodotin 2.5 mg/kg (N=312)
Time to Death From Last Dose	
≤30 Days	23 (7%)
>30 Days	129 (41%)

Source: m5.3.5.3, Monotherapy Safety Pooling Table 3.1630

Note: DREAMM-3 collects 'Equivocally due to disease under study' and 'Unequivocally due to disease under study' under primary cause of death - Cancer. These have been combined to 'Disease under study' to align with DREAMM-2.

DREAMM-2 試験及び DREAMM-3 試験の併合データで、死亡に至った有害事象の発現割合は 6%であり、個々の事象の発現割合はいずれも 1%未満であった（表 2.7.4.2-12）（m5.3.5.3, Monotherapy Safety Pooling Table 3.1140）。治験薬と因果関係のある死亡に至った有害事象は 2 例（1%未満）に認められた（表 2.7.4.2-1）。

表 2.7.4.2-12　死亡に至った有害事象（単剤療法試験併合、Safety 集団）

Preferred Term, n (%)		DREAMM-2/DREAMM-3 Pooled Belantamab mafodotin 2.5 mg/kg (N=312)
Any Event		20 (6%)
Sepsis	敗血症	3 (<1%)
Plasma cell myeloma	形質細胞性骨髄腫	2 (<1%)
Pneumonia	肺炎	2 (<1%)
Septic shock	敗血症性ショック	2 (<1%)
Abdominal compartment syndrome	腹部コンパートメント症候群	1 (<1%)
Acute myeloid leukaemia	急性骨髄性白血病	1 (<1%)
COVID-19	COVID-19	1 (<1%)
Cardiac arrest	心停止	1 (<1%)
Cardio-respiratory arrest	心肺停止	1 (<1%)
Haemorrhagic stroke	出血性卒中	1 (<1%)
Hypoxia	低酸素症	1 (<1%)
Pleural effusion	胸水	1 (<1%)
Respiratory tract infection	気道感染	1 (<1%)
Road traffic accident	交通事故	1 (<1%)
Subdural haematoma	硬膜下血腫	1 (<1%)

Source: m5.3.5.3, Monotherapy Safety Pooling Table 3.1140.

Note: Includes all treatment emergent adverse events.

MedDRA ver. 25.0/ MedDRA J ver. 25.0

DREAMM-3 試験の主要解析から 18 ヵ月後に、OS の中間解析に伴い安全性データも更新された。主要解析時点で両群の死亡した被験者の割合は同程度であった［Belamaf 群：38%、Pom/Dex 群：37%、以下同順］。追跡調査期間の延長に伴い、Belamaf 群より Pom/Dex 群の死亡例の割合が高くなった（54%、63%）。両群ともに最もよくみられた死因は癌であった（表 2.7.4.2-13）（m5.3.5.1, DREAMM-3 CSR, Table 48, and m5.3.5.3, DREAMM-3 Interim Analysis, Table 3.0520）。

表 2.7.4.2-13　　死亡の概要（DREAMM-3 試験、主要解析及び中間解析、Safety 集団）

	Primary Analysis		OS IA2	
	Belantamab Mafodotin (N=217)	Pom / Dex (N=102)	Belantamab Mafodotin (N=217)	Pom / Dex (N=102)
Subject Status, n (%)				
Deaths	83 (38%)	38 (37%)	118 (54%)	64 (63%)
Primary Cause of Death, n (%)				
Cancer	57 (26%)	22 (22%)	76 (35%)	37 (36%)
Equivocally due to disease under study	23 (11%)	11 (11%)	32 (15%)	20 (20%)
Unequivocally due to disease under study	34 (16%)	9 (9%)	42 (19%)	16 (16%)
Other cancer	0	2 (2%)	2 (<1%)	1 (<1%)
Hemorrhage	0	0	1 (<1%)	0
Heart Failure	0	3 (3%)	2 (<1%)	3 (3%)
Other CV cause	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1)
Sepsis	4 (2%)	1 (<1%)	8 (4%)	2 (2%)
Trauma	2 (<1%)	0	2 (<1%)	0
Other non-cardiovascular cause	18 (8%)	11 (11%)	23 (11%)	18 (18%)
Unknown	1 (<1%)	0	5 (2%)	3 (3%)
Time from last dose to death				
≤30 days	15 (7%)	11 (11%)	16 (7%)	13 (13%)
>30 days	68 (31%)	27 (26%)	102 (47%)	51 (50%)

Source: m5.3.5.1, DREAMM-3 CSR, Table 48; m5.3.5.3, DREAMM-3 Interim Analysis, Table 3.0520.

2.7.4.2.1.3.　　その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象の発現割合は、単剤療法試験と比較して併用療法試験で高かった。これは 2.7.4.2.1 項で示した要因に起因する可能性が高い。

ベランタマブ　マホドチン投与群と対照群の比較を含む、併用療法試験における重篤な有害事象の詳細は、m5.3.5.1, DREAMM-7 CSR, Section 5.2.6 及び DREAMM-8 CSR, Section 5.2.6 を参照のこと。

併用療法

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（表 2.7.4.2-14）（m5.3.5.1, DREAMM-7 CSR, Table 41）。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。治験薬と因果関係のある重篤な有害事象は、BVd 群の 19%の被験者に認められた。BVd 群でよくみられた治験薬と因果関係のある重篤な有害事象は、肺炎（4%）及び血小板減少症（3%）であり、その他の事象はいずれも 1%以下であった（m5.3.5.1, DREAMM-7 CSR, Table 3.0052）。

更に、重篤な有害事象について曝露期間で調整した発現率を算出したところ、BVd 群（36.338 例／100 人年）と DVd 群（30.044 例／100 人年）は概ね同程度であった（m5.3.5.1, DREAMM-7 CSR, post-hoc Table 3.1016）。このことより、BVd 療法は標準治療である DVd 療法に比べ著しく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。

表 2.7.4.2-14　　重篤な有害事象（いずれかの投与群で発現割合が 2%以上）（DREAMM-7 試験、Safety 集団）

Preferred Term, n (%)		BVd (N=242)	DVd (N=246)
Any event		121 (50%)	90 (37%)
Pneumonia	肺炎	27 (11%)	10 (4%)
Pyrexia	発熱	12 (5%)	9 (4%)
COVID-19	COVID-19	11 (5%)	10 (4%)
COVID-19 pneumonia	COVID-19 肺炎	8 (3%)	8 (3%)
Thrombocytopenia	血小板減少症	8 (3%)	4 (2%)
Anaemia	貧血	4 (2%)	3 (1%)
Orthostatic hypotension	起立性低血圧	4 (2%)	3 (1%)
Syncope	失神	4 (2%)	1 (<1%)
Lower respiratory tract infection	下気道感染	4 (2%)	0
Sepsis	敗血症	3 (1%)	4 (2%)
Infusion related reaction	注入に伴う反応	0	4 (2%)

Source: m5.3.5.1, DREAMM-7 CSR, Table 3.0051.
MedDRA ver. 26.0/ MedDRA J ver. 26.0

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（表 2.7.4.2-15）（m5.3.5.1, DREAMM-8 CSR, Table 39）。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（m5.3.5.1, DREAMM-8 CSR, Table 39）。治験薬と因果関係のある重篤な有害事象は、BPd 群の 30%の被験者に認められた。BPd 群で最もよくみられた治験薬と因果関係のある重篤な有害事象は肺炎（11%）であった（m5.3.5.1, DREAMM-8 CSR, Table 3.0970）。更に、DREAMM-8 試験では、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ことから（m5.3.5.1, DREAMM-8 CSR, post-hoc Table 3.1016）、BPd 療法は PVd 療法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。

表 2.7.4.2-15　　重篤な有害事象（いずれかの投与群で発現割合が 2%以上）（DREAMM-8 試験、Safety 集団）

Preferred Term, n (%)		BPd (N=150)	PVd (N=145)
Any event		95 (63%)	65 (45%)
Pneumonia	肺炎	27 (18%)	11 (8%)
COVID-19 pneumonia	COVID-19 肺炎	17 (11%)	6 (4%)
COVID-19	COVID-19	10 (7%)	4 (3%)
Neutropenia	好中球減少症	9 (6%)	4 (3%)
Febrile neutropenia	発熱性好中球減少症	5 (3%)	3 (2%)
Urinary tract infection	尿路感染	5 (3%)	0
Acute kidney injury	急性腎障害	3 (2%)	4 (3%)
Pulmonary embolism	肺塞栓症	3 (2%)	4 (3%)
Pneumocystis jirovecii pneumonia	ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	3 (2%)	0
Respiratory tract infection	気道感染	3 (2%)	0
Thrombocytopenia	血小板減少症	1 (<1%)	5 (3%)
Atrial fibrillation	心房細動	1 (<1%)	3 (2%)

Preferred Term, n (%)		BPd (N=150)	PVd (N=145)
Cardiac failure	心不全	0	3 (2%)
Death	死亡	0	3 (2%)
Sepsis	敗血症	0	3 (2%)

Source: m5.3.5.1, DREAMM-8 CSR, Table 39
MedDRA ver. 26.1/ MedDRA J ver. 26.1

単剤療法

DREAMM-2 試験及び DREAMM-3 試験の併合データでは、ベランタマブ　マホドチン単剤療法群の重篤な有害事象の発現割合は 44%であった。よくみられた重篤な有害事象（3%以上）は発熱（4%）、肺炎（4%）及び血小板減少症（3%）であった（表 2.7.4.2-16）（m5.3.5.3, Monotherapy Safety Pooling Table 3.1130）。

表 2.7.4.2-16　　重篤な有害事象（発現割合が 1%以上）（単剤療法試験併合、Safety 集団）

Preferred Term, n (%)		DREAMM-2/DREAMM-3 Pooled Belantamab mafodotin 2.5 mg/kg (N=312)
Any Event		137 (44%)
Pyrexia	発熱	14 (4%)
Pneumonia	肺炎	13 (4%)
Thrombocytopenia	血小板減少症	9 (3%)
Infusion related reaction	注入に伴う反応	7 (2%)
Anaemia	貧血	6 (2%)
Hypercalcaemia	高カルシウム血症	6 (2%)
COVID-19	COVID-19	5 (2%)
Acute kidney injury	急性腎障害	4 (1%)
Fall	転倒	4 (1%)
Platelet count decreased	血小板数減少	4 (1%)
Sepsis	敗血症	4 (1%)

Source: m5.3.5.3, Monotherapy Safety Pooling Table 3.1130
MedDRA ver. 25.0/ MedDRA J ver. 25.0

2.7.4.2.1.4.　その他の重要な有害事象

感染症に関する検討は 2.7.4.2.1.5.1 項に示す。注目すべき眼の有害事象（CTCAE）及び角膜事象（KVA スケール）の詳細な検討はそれぞれ 2.7.4.2.1.4.7.1 項及び 2.7.4.2.1.4.7.3 項を参照のこと。重要な有害事象の詳細は各試験の CSR に示す（m5.3.5.1, DREAMM-7 CSR, Section 5.2.8 and DREAMM-8 CSR Section 5.2.8）。

2.7.4.2.1.4.1.　治験薬の投与中止／用量変更に至った有害事象、注目すべき眼の有害事象（CTCAE）又は角膜事象（KVA スケール）

DREAMM-7 試験及び DREAMM-8 試験で、3 剤いずれかの治験薬の投与中止／用量変更（投与中断／延期及び減量）に至った有害事象、注目すべき眼の有害事象（CTCAE）又は角膜事象（KVA スケール）の発現割合を表 2.7.4.2-17 に示す。

眼以外の有害事象により用量変更した被験者の割合は、DREAMM-7 試験では DVd 群より BVd 群で高く、DREAMM-8 試験では BPd 群と PVd 群で同程度であった。注目すべき眼の有害事象（CTCAE）又は角膜事象（KVA スケール）により用量変更した被験者の割合は、予想されたとおり DREAMM-7 試験及び DREAMM-8 試験ともにベランタマブ　マホドチン投与群（BVd 群、BPd 群）では対照群に比べ顕著に高かった。ベランタマブ　マホドチンの用法・用量は両試験間で異なっていたが、注目すべき眼の有害事象（CTCAE）又は角膜事象（KVA スケール）により用量変更した被験者の割合は両試験で同程度であった。注目すべき眼の有害事象（CTCAE）又は角膜事象（KVA スケール）により投与中止した被験者の割合は、両試験とも 9%であった。

DREAMM-7 試験及び DREAMM-8 試験の治験薬の中止基準及び用量変更は、治験実施計画書を参照する。

表 2.7.4.2-17　　治験薬の投与中止／用量変更に至った有害事象又は角膜事象（KVA スケール）（併用療法試験、Safety 集団）

	DREAMM-7		DREAMM-8	
	BVd (N=242)	**DVd (N=246)**	**BPd (N=150)**	**PVd (N=145)**
Any modification due to AE or KVA scale event, n (%)	**237 (98%)**	**220 (89%)**	**143 (95%)**	**124 (86%)**
Study treatment withdrawn	84 (35%)	46 (19%)	29 (19%)	18 (12%)
Dose reduced	197 (81%)	146 (59%)	116 (77%)	88 (61%)
Drug interrupted/delayed	231 (95%)	185 (75%)	143 (95%)	109 (75%)
Any modification due to non-ocular AE, n (%)	**233 (96%)**	**219 (89%)**	**127 (85%)**	**124 (86%)**
Study treatment withdrawn	72 (30%)	46 (19%)	18 (12%)	18 (12%)
Dose reduced	169 (70%)	145 (59%)	88 (59%)	88 (61%)
Drug interrupted/delayed	216 (89%)	183 (74%)	124 (83%)	109 (75%)
Any modification due to ocular AE or KVA scale event, n (%)	**200 (83%)**	**4 (2%)**	**126 (84%)**	**2 (1%)**
Study treatment withdrawn	22 (9%)	0	14 (9%)	0
Dose reduced	106 (44%)	2 (<1%)	88 (59%)	0
Drug interrupted/delayed	189 (78%)	3 (1%)	124 (83%)	2 (1%)

Source: m5.3.5.1, DREAMM-7 CSR, Table 44; m5.3.5.1, DREAMM-8 CSR, Table 42.

Note 1: Ocular AEs were based on a hybrid of terms identified in the eCRF, and a list of terms identified by GSK internal review. For the complete list of PTs used to analyze ocular AEs (CTCAE grade) in the individual studies, refer to m5.3.5.1 DREAMM-7 CSR Table 89 and DREAMM-8 CSR Table 87.

Note 2: Any modification includes study treatment withdrawal, dose reduced, and drug interrupted/delayed only. Modifications are summarized if at least one component of study treatment was modified.

Note 3: In DREAMM-8, per original protocol, dose reductions were not recommended for belantamab mafodotin. After Protocol Amendment 1, dose reductions were allowed after recovery from Grade >2 corneal events (KVA scale).

Note 4: In DREAMM-8, corneal examination findings (e.g., corneal epithelial microcysts, corneal opacity, punctate keratitis, keratopathy) were reported as ocular AEs and graded per CTCAE under the original protocol. After Protocol Amendment 1, corneal examination findings were not required to be reported as AEs and they were assessed by the KVA scale.

2.7.4.2.1.4.2.　　治験薬の投与中止に至った有害事象

いずれかの治験薬の投与中止に至った被験者の割合は、単剤療法試験の併合データと比較して併用療法試験で高かった。ただし、単剤療法試験では投与中止となりうる薬剤が 1 剤のみであるのに対し、併用療法試験では 3 剤併用療法として投与している 3 剤のいずれも投与中止となりうるため、厳密な比較はできないことに留意する必要がある。

併用療法試験及び単剤療法試験において、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%、単剤療法併合で 14%であった（m5.3.5.1, DREAMM-7 CSR, Table 1.0002; DREAMM-8 CSR, Table 1.0020; and m5.3.5.3, Monotherapy Safety Pooling, Table 3.1090）。なお、2.7.4.2.1.4.1 項に記載したとおり、ベランタマブ　マホドチン群で治験薬投与中止に至った眼事象の割合は、DREAMM-7 試験（BVd 群）及び DREAMM-8 試験（BPd 群）では 9%であり、単剤療法併合では 3%であった（m5.3.5.3, Monotherapy Safety Pooling, Table 3.0170 and m5.3.5.1, DREAMM-7 CSR, Table 44; DREAMM-8 CSR Table 42）。

併用療法

DREAMM-7 試験では、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は、DVd 群と比較して BVd 群で高かった（BVd 群 31%、DVd 群 19%）（表 2.7.4.2-18）（m5.3.5.1, DREAMM-7 CSR, Table 45）。曝露期間で調整した治験薬投与中止に至った有害事象の発現率は BVd 群 22.523 例／100 人年及び DVd 群 15.356 例／100 人年であった（m5.3.5.1, DREAMM-7 CSR, post-hoc Table 3.1016）。末梢性ニューロパチーはボルテゾミブの既知の有害事象であり、いずれの群でも治験薬投与中止に至った有害事象として報告された。神経障害の有害事象は、BVd 群でよくみられた治験薬投与中止に至った有害事象であり、PT 別で末梢性感覚ニューロパチー（5%）、多発ニューロパチー（3%）及び末梢性ニューロパチー（2%）であった。

表 2.7.4.2-18　治験薬の投与中止に至った有害事象（いずれかの投与群で発現割合が 1%以上）（DREAMM-7 試験、Safety 集団）

Preferred Term, n (%)		BVd (N=242)	DVd (N=246)
Any event		75 (31%)	46 (19%)
Peripheral sensory neuropathy	末梢性感覚ニューロパチー	13 (5%)	6 (2%)
Pneumonia	肺炎	9 (4%)	0
Polyneuropathy	多発ニューロパチー	7 (3%)	5 (2%)
Neuropathy peripheral	末梢性ニューロパチー	6 (2%)	11 (4%)
Thrombocytopenia	血小板減少症	5 (2%)	2 (<1%)
Vision blurred	霧視	5 (2%)	0
COVID-19	COVID-19	3 (1%)	4 (2%)
COVID-19 pneumonia	COVID-19 肺炎	2 (<1%)	5 (2%)
Sepsis	敗血症	2 (<1%)	3 (1%)

Source: m5.3.5.1, DREAMM-7 CSR, Table 3.0046.
MedDRA ver. 26.0/ MedDRA J ver. 26.0

DREAMM-8 試験では、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 群及び PVd 群で同程度であった［BPd 群 15%（10.621 例／100 人年）、PVd 群 12%（13.257 例／100 人年）］（表 2.7.4.2-19、m5.3.5.1, DREAMM-8 CSR, Table 43, post-hoc Table 3.1016）。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（m5.3.5.1, DREAMM-8 CSR, Table 3.0930）。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。

表 2.7.4.2-19　治験薬の投与中止に至った有害事象（いずれかの投与群で発現割合が 1%以上）（DREAMM-8 試験、Safety 集団）

Preferred Term, n (%)		BPd (N=150)	PVd (N=145)
Any event		22 (15%)	18 (12%)
Fatigue	疲労	2 (1%)	1 (<1%)
Muscular weakness	筋力低下	2 (1%)	1 (<1%)
Keratopathy[a]	角膜症	2 (1%)	0
Neuralgia	神経痛	2 (1%)	0

Source: m5.3.5.1, DREAMM-8 CSR, Table 43.

a. The percentage of these AEs may not reflect the true incidence of these events as the reporting guidance of ocular events was changed after Protocol Amendment 1. Please refer to corneal events graded by the KVA scale (m5.3.5.1, DREAMM-8 CSR, Section 5.2.9.2) and corneal exam findings (m5.3.5.1, DREAMM-8 CSR, Section 5.2.9.3).

Note 1: 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.

Note 2: Preferred terms are presented by descending order by the number of participants in the BPd group.

MedDRA ver. 26.1/ MedDRA J ver. 26.1

単剤療法

DREAMM-2 試験及び DREAMM-3 試験の併合データでは、ベランタマブ　マホドチン単剤療法群で治験薬投与中止に至った有害事象の発現割合は 14%であった。個々の有害事象の発現割合は 1%以下であった（表 2.7.4.2-20）。

表 2.7.4.2-20　治験薬の投与中止に至った有害事象（発現例が 2 例以上）（単剤療法試験併合、Safety 集団）

Preferred Term, n (%)		DREAMM-2/DREAMM-3 Pooled Belantamab mafodotin 2.5 mg/kg (N=312)
Any Event		43 (14%)
Thrombocytopenia	血小板減少症	4 (1%)
Vision blurred	霧視	4 (1%)
Hypercalcaemia	高カルシウム血症	2 (<1%)
Keratopathy	角膜症	2 (<1%)
Septic shock	敗血症性ショック	2 (<1%)
Spinal cord compression	脊髄圧迫	2 (<1%)
Visual impairment	視力障害	2 (<1%)

Source: m5.3.5.3, Monotherapy Safety Pooling, Table 3.1090.

Note: Includes all treatment emergent adverse events.

MedDRA ver. 25.0/ MedDRA J ver. 25.0

2.7.4.2.1.4.3. 治験薬の減量に至った有害事象

治験薬の減量に至った有害事象の発現割合は、単剤療法試験と比較して併用療法試験で高かった。併用療法試験では減量となりうる薬剤が複数あること、また、DREAMM-7 試験ではダラツムマブの減量を治験実施計画書で許容していなかったことに留意する必要がある。

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、単剤療法試験と比較して併用療法試験で高かった（BVd 群 69%、BPd 群 58%、単剤療法併合 36%）（m5.3.5.1, DREAMM-7 CSR, Table 3.0016; m5.3.5.1, DREAMM-8 CSR, Table 3.0040; and m5.3.5.3, Monotherapy Safety Pooling Table 3.1030）。これは、2.7.4.2.1 項で示した少なくとも 1 つの要因に起因する可能性が高い。各試験の治験実施計画書で規定した用量変更ガイドラインの違いも、試験間で減量の発現状況に差異を生じさせた可能性がある。複数の試験を通じて、ベランタマブ　マホドチンの減量に至った理由の多くは眼事象であったが、併用療法試験では、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。

併用療法

DREAMM-7 試験では、いずれかの治験薬の減量に至った有害事象の発現割合は、DVd 群と比較して BVd 群で高かった（BVD 群 75%、DVd 群 59%）（表 2.7.4.2-21）（m5.3.5.1, DREAMM-7 CSR, Table 46）。曝露期間で調整した治験薬の減量に至った有害事象の発現率は、BVd 群 54.657 例／100 人年及び DVd 群 48.738 例／100 人年であった（m5.3.5.3, DREAMM-7, post-hoc Table 3.1016）。BVd 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、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（m5.3.5.1, DREAMM-7 CSR, Table 46）。

表 2.7.4.2-21　治験薬の減量に至った有害事象（いずれかの投与群で発現割合が 2%以上）（DREAMM-7 試験、Safety 集団）

Preferred Term, n (%)		BVd (N=242)	DVd (N=246)
Any event		182 (75%)	146 (59%)
Thrombocytopenia	血小板減少症	67 (28%)	24 (10%)
Peripheral sensory neuropathy	末梢性感覚ニューロパチー	33 (14%)	31 (13%)
Vision blurred	霧視	27 (11%)	2 (<1%)
Neuropathy peripheral	末梢性ニューロパチー	24 (10%)	33 (13%)
Platelet count decreased	血小板数減少	22 (9%)	8 (3%)
Insomnia	不眠症	12 (5%)	13 (5%)
Polyneuropathy	多発ニューロパチー	9 (4%)	8 (3%)
Fatigue	疲労	8 (3%)	12 (5%)
Neuralgia	神経痛	8 (3%)	7 (3%)
Visual impairment	視力障害	7 (3%)	0
Dry eye	ドライアイ	6 (2%)	0
Eye pain	眼痛	5 (2%)	0
Photophobia	羞明	5 (2%)	0
Hyperglycaemia	高血糖	4 (2%)	9 (4%)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	4 (2%)	3 (1%)
Hypertension	高血圧	4 (2%)	0

Preferred Term, n (%)		BVd (N=242)	DVd (N=246)
Keratitis	角膜炎	4 (2%)	0
Keratopathy	角膜症	4 (2%)	0
Weight decreased	体重減少	4 (2%)	0
Diarrhoea	下痢	2 (<1%)	8 (3%)
Peripheral swelling	末梢腫脹	0	7 (3%)
Face oedema	顔面浮腫	0	4 (2%)

Source: m5.3.5.1, DREAMM-7 CSR, Table 3.0049.
MedDRA ver. 26.0/ MedDRA J ver. 26.0

DREAMM-8 試験では、いずれかの治験薬の減量に至った有害事象の発現割合は、BPd 群及び PVd 群で同じであった（各群 61%）（表 2.7.4.2-22）（m5.3.5.1, DREAMM-8 CSR, Table 44）。曝露期間で調整した治験薬の減量に至った有害事象の発現率は、PVd 群と比較して BPd 群で低かった（BPd 群 44.414 例／100 人年、PVd 群 64.812 例／100 人年）（m5.3.5.1, DREAMM-8 CSR, post-hoc Table 3.1016）。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。

表 2.7.4.2-22　治験薬の減量に至った有害事象（いずれかの投与群で発現割合が 2%以上）（DREAMM-8 試験、Safety 集団）

Preferred Term, n (%)		BPd (N=150)	PVd (N=145)
Any event		92 (61%)	88 (61%)
Neutropenia	好中球減少症	21 (14%)	6 (4%)
Neutrophil count decreased	好中球数減少	15 (10%)	5 (3%)
Fatigue	疲労	11 (7%)	9 (6%)
Muscular weakness	筋力低下	11 (7%)	6 (4%)
Insomnia	不眠症	9 (6%)	6 (4%)
Thrombocytopenia	血小板減少症	6 (4%)	9 (6%)
Platelet count decreased	血小板数減少	6 (4%)	1 (<1%)
Agitation	激越	5 (3%)	0
Tremor	振戦	5 (3%)	0
Neuropathy peripheral	末梢性ニューロパチー	4 (3%)	24 (17%)
Asthenia	無力症	4 (3%)	8 (6%)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	4 (3%)	4 (3%)
Mood altered	気分変化	4 (3%)	0
Dyspepsia	消化不良	3 (2%)	1 (<1%)
Pneumonia	肺炎	3 (2%)	0
Vision blurred	霧視	3 (2%)	0
Neuralgia	神経痛	2 (1%)	6 (4%)
Diarrhoea	下痢	2 (1%)	4 (3%)
Polyneuropathy	多発ニューロパチー	1 (<1%)	4 (3%)
Peripheral sensory neuropathy	末梢性感覚ニューロパチー	0	10 (7%)
Dizziness	浮動性めまい	0	3 (2%)

Source: m5.3.5.1, DREAMM-8 CSR, Table 44.
MedDRA ver. 26.1/ MedDRA J ver. 26.1

単剤療法

DREAMM-2 試験及び DREAMM-3 試験の併合データでは、治験薬の減量に至った有害事象の発現割合は、ベランタマブ　マホドチン単剤療法群で 36%であった（表 2.7.4.2-23）（m5.3.5.3, Monotherapy Safety Pooling, Table 3.1100）。よくみられた治験薬の減量に至った有害事象（5%以上）は、角膜症（13%）、視力低下（5%）及び霧視（5%）であった。

表 2.7.4.2-23　　治験薬の減量に至った有害事象（発現割合が 2%以上）（単剤療法試験併合、Safety 集団）

Preferred Term, n (%)		DREAMM-2/DREAMM-3 Pooled Belantamab mafodotin 2.5 mg/kg (N=312)
Any Event		113 (36%)
Keratopathy	角膜症	41 (13%)
Visual acuity reduced	視力低下	17 (5%)
Vision blurred	霧視	16 (5%)
Thrombocytopenia	血小板減少症	13 (4%)
Dry eye	ドライアイ	10 (3%)
Punctate keratitis	点状角膜炎	9 (3%)
Platelet count decreased	血小板数減少	8 (3%)
Visual impairment	視力障害	6 (2%)
Eye irritation	眼刺激	5 (2%)
Foreign body sensation in eyes	眼の異物感	5 (2%)

Source: m5.3.5.3, Monotherapy Safety Pooling, Table 3.1100
Note: Includes all treatment emergent adverse events.
MedDRA ver. 25.0/ MedDRA J ver. 25.0

2.7.4.2.1.4.4.　　治験薬の投与中断／延期に至った有害事象

治験薬を投与中断／延期した被験者の割合は、単剤療法試験と比較して併用療法試験で高かった。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 94%、BPd 群 91%、及び単剤療法併合 59%であった（m5.3.5.1, DREAMM-7 CSR, Table 3.0050; m5.3.5.1, DREAMM-8 CSR, Table 3.0960, and m5.3.5.3, Monotherapy Safety Pooling Table 3.1030）。

複数の試験を通じて、ベランタマブ　マホドチン投与群で投与中断／延期に至った理由の多くは眼事象であったが、併用療法試験では、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／延期も多くみられた（m5.3.5.1, DREAMM-7 CSR Table 44, Table 3.0020; DREAMM-8 CSR Table 42, Table 3.0140, Table 3.0180）。

併用療法

DREAMM-7 試験では、いずれかの治験薬の投与中断／延期に至った有害事象の発現割合は、DVd 群と比較して BVd 群で高かった（BVd 群 94%、DVd 群 75%）（表 2.7.4.2-24）（m5.3.5.1, DREAMM-7 CSR, Table 47）。曝露期間で調整した治験薬投与中断／延期に至った有害事象の発現率は BVd 群 68.471 例／100 人年及び DVd 群 61.757 例／100 人年であった（m5.3.5.3, DREAMM-7, post-hoc Table 3.1016）。BVd 群でよくみられた治験薬投与中断／延

期に至った有害事象（15%以上）は、血小板減少症（35%）、霧視（33%）及びCOVID-19（15%）であった（m5.3.5.1, DREAMM-7 CSR, Table 47）。

表 2.7.4.2-24　治験薬の投与中断／延期に至った有害事象
（いずれかの投与群で発現割合が3%以上）（DREAMM-7試験、Safety集団）

Preferred Term, n (%)		BVd (N=242)	DVd (N=246)
Any event		228 (94%)	185 (75%)
Thrombocytopenia	血小板減少症	85 (35%)	50 (20%)
Vision blurred	霧視	80 (33%)	1 (<1%)
COVID-19	COVID-19	37 (15%)	27 (11%)
Dry eye	ドライアイ	33 (14%)	0
Photophobia	羞明	33 (14%)	0
Eye irritation	眼刺激	32 (13%)	0
Foreign body sensation in eyes	眼の異物感	30 (12%)	0
Platelet count decreased	血小板数減少	28 (12%)	13 (5%)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	27 (11%)	25 (10%)
Peripheral sensory neuropathy	末梢性感覚ニューロパチー	25 (10%)	15 (6%)
Eye pain	眼痛	25 (10%)	1 (<1%)
Pneumonia	肺炎	24 (10%)	12 (5%)
Diarrhoea	下痢	20 (8%)	21 (9%)
Visual impairment	視力障害	17 (7%)	0
Pyrexia	発熱	16 (7%)	8 (3%)
Bronchitis	気管支炎	16 (7%)	6 (2%)
Neutropenia	好中球減少症	15 (6%)	6 (2%)
Neuropathy peripheral	末梢性ニューロパチー	13 (5%)	11 (4%)
Cataract	白内障	13 (5%)	0
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	9 (4%)	2 (<1%)
Urinary tract infection	尿路感染	8 (3%)	8 (3%)
COVID-19 pneumonia	COVID-19 肺炎	7 (3%)	5 (2%)
Gamma-glutamyltransferase increased	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	7 (3%)	3 (1%)
Proteinuria	蛋白尿	7 (3%)	0
Visual acuity reduced	視力低下	7 (3%)	0
Cough	咳嗽	4 (2%)	9 (4%)
Dyspnoea	呼吸困難	1 (<1%)	9 (4%)
Infusion related reaction	注入に伴う反応	0	32 (13%)

Source: m5.3.5.1, DREAMM-7 CSR, Table 3.0050.
MedDRA ver. 26.0/ MedDRA J ver. 26.0

DREAMM-8試験では、いずれかの治験薬の投与中断／延期に至った有害事象の発現割合は、PVd群と比較してBPd群で高かった（BPd群91%、PVd群75%）（表 2.7.4.2-25）（m5.3.5.1, DREAMM-8 CSR, Table 45）。曝露期間で調整した治験薬投与中断／延期に至った有害事象の発現率は、PVd群と比較してBPd群で低かった（BPd群65.655例／100人年及びPVd群80.278例／100人年）（m5.3.5.1, DREAMM-8 CSR, post-hoc Table 3.1016）。BPd群でよくみられた治験薬投与中断／延期に至った有害事象（15%以上）は、霧視（37%）、COVID-19（28%）、好中球減少症（23%）、ドライアイ（21%）、視力低下（17%）、眼の

異物感（17%）、肺炎（17%）、眼刺激（16%）及び羞明（15%）であった（m5.3.5.1, DREAMM-8 CSR, Table 45）。

表 2.7.4.2-25　治験薬の投与中断／延期に至った有害事象
（いずれかの投与群で発現割合が 5%以上）（DREAMM-8 試験、Safety 集団）

Preferred Term, n (%)		BPd (N=150)	PVd (N=145)
Any event		136 (91%)	109 (75%)
Vision blurred	霧視	55 (37%)	0
COVID-19	COVID-19	42 (28%)	22 (15%)
Neutropenia	好中球減少症	35 (23%)	13 (9%)
Dry eye	ドライアイ	32 (21%)	0
Visual acuity reduced[a]	視力低下	26 (17%)	0
Foreign body sensation in eyes	眼の異物感	25 (17%)	0
Pneumonia	肺炎	25 (17%)	12 (8%)
Eye irritation	眼刺激	24 (16%)	1 (<1%)
Photophobia	羞明	22 (15%)	0
Upper respiratory tract infection	上気道感染	20 (13%)	20 (14%)
Eye pain	眼痛	19 (13%)	0
Neutrophil count decreased	好中球数減少	15 (10%)	8 (6%)
Visual impairment[a]	視力障害	15 (10%)	0
COVID-19 pneumonia	COVID-19 肺炎	14 (9%)	3 (2%)
Corneal epithelial microcysts[a]	角膜上皮小嚢胞	14 (9%)	0
Pyrexia	発熱	12 (8%)	2 (1%)
Platelet count decreased	血小板数減少	10 (7%)	7 (5%)
Punctate keratitis[a]	点状角膜炎	10 (7%)	0
Thrombocytopenia	血小板減少症	8 (5%)	12 (8%)
Fatigue	疲労	8 (5%)	5 (3%)
Cough	咳嗽	8 (5%)	3 (2%)
Bronchitis	気管支炎	8 (5%)	2 (1%)
Anaemia	貧血	7 (5%)	5 (3%)
Dyspepsia	消化不良	7 (5%)	3 (2%)
Keratitis[a]	角膜炎	7 (5%)	0
Diarrhoea	下痢	6 (4%)	12 (8%)
Asthenia	無力症	6 (4%)	7 (5%)
Neuropathy peripheral	末梢性ニューロパチー	3 (2%)	9 (6%)

Source: m5.3.5.1, DREAMM-8 CSR, Table 45.

a. The percentage of these AEs may not reflect the true incidence of these events as the reporting guidance of ocular events changed after Protocol Amendment 1. Please refer to corneal events graded by the KVA scale (m5.3.5.1, DREAMM-8 CSR, Section 5.2.9.2) and corneal exam findings (m5.3.5.1, DREAMM-8 CSR, Section 5.2.9.3).

MedDRA ver. 26.1/ MedDRA J ver. 26.1

単剤療法

DREAMM-2 試験及び DREAMM-3 試験の併合データでは、治験薬投与中断／延期に至った有害事象の発現割合は、ベランタマブ　マホドチン単剤療法群で 59%であった（表 2.7.4.2-26）（m5.3.5.3, Monotherapy Safety Pooling, Table 3.1110）。よくみられた治験薬投与中断／延期に至った有害事象（5%以上）は、角膜症（19%）、霧視（10%）、視力低下（9%）、血小板減少症（8%）及びドライアイ（5%）であった。角膜検査所見（角膜事象）の発現に関する詳細は、2.7.4.2.1.4.7.3 項を参照のこと。

表 2.7.4.2-26　　治験薬の投与中断／延期に至った有害事象（発現割合が 2%以上）（単剤療法試験併合、Safety 集団）

Preferred Term, n (%)		DREAMM-2/DREAMM-3 Pooled Belantamab mafodotin 2.5 mg/kg (N=312)
Any Event		185 (59%)
Keratopathy	角膜症	59 (19%)
Vision blurred	霧視	31 (10%)
Visual acuity reduced	視力低下	28 (9%)
Thrombocytopenia	血小板減少症	24 (8%)
Dry eye	ドライアイ	17 (5%)
COVID-19	COVID-19	14 (4%)
Foreign body sensation in eyes	眼の異物感	13 (4%)
Eye irritation	眼刺激	12 (4%)
Neutropenia	好中球減少症	12 (4%)
Photophobia	羞明	11 (4%)
Visual impairment	視力障害	11 (4%)
Eye pain	眼痛	10 (3%)
Punctate keratitis	点状角膜炎	10 (3%)
Platelet count decreased	血小板数減少	9 (3%)
Keratitis	角膜炎	7 (2%)
Neutrophil count decreased	好中球数減少	6 (2%)
Anaemia	貧血	5 (2%)
Pyrexia	発熱	5 (2%)

Source: m5.3.5.3, Monotherapy Safety Pooling, Table 3.1110
Note: Includes all treatment emergent adverse events.
MedDRA ver. 25.0/ MedDRA J ver. 25.0

2.7.4.2.1.4.5.　　注目すべき有害事象：血小板減少事象

併用療法試験での血小板減少事象の評価においては、併用薬剤の影響を考慮する必要がある。

- ボルテゾミブ（DREAMM-7 試験の併用薬剤）：ボルテゾミブの海外の添付文書等によると、血小板減少症は、適応症に関わらずボルテゾミブを投与された MM 患者で「頻度が非常に高い（Very common）」Adverse drug reaction である[VELCADE 米国添付文書,2021; VELCADE 欧州添付文書,2021]。本邦では、ボルテゾミブを投与された患者で 39.0%に血小板減少が報告されている[ベルケイド注射用 3 mg 添付文書, 2023]。
- ポマリドミド（DREAMM-8 試験の併用薬剤）：ポマリドミドの海外の添付文書等によると、Grade 3 又は 4 の血小板減少症は、ポマリドミド及びデキサメタゾンを投与された患者で「頻度が非常に高い（very common）」Adverse drug reaction である[POMALYST 米国添付文書, 2023; IMNOVID 欧州添付文書, 2023]。本邦では、ポマリドミドを投与された患者で 23.9%に血小板減少が報告されている[ポマリストカプセル 1 mg/同 2 mg/同 3 mg/同 4 mg 添付文書, 2023]。

ベランタマブ　マホドチン投与群での血小板減少事象の発現割合は、単剤療法試験と比較して併用療法試験で高く、DREAMM-7 試験で 87%、DREAMM-8 試験で 55%、単剤療法併

合で 44%であった（Grade 3 又は 4 の血小板減少事象の発現割合はそれぞれ 73%、38%、28%であった）（m5.3.5.1, DREAMM-7 CSR, Table 63; m5.3.5.1, DREAMM-8 CSR, Table 59; m5.3.5.3, Monotherapy Safety Pooling Table 3.1470）。この併用療法試験と単独療法試験で差異がみられた理由としては、DREAMM-7 試験及び DREAMM-8 試験ではベランタマブ　マホドチンと併用薬剤（それぞれ、ボルテゾミブ／デキサメタゾン、ポマリドミド／デキサメタゾン）が相加的に血小板減少事象の発現に影響したことによると考えられる。また、DREAMM-7 試験（BVd 及び DVd）では DREAMM-8 試験（BPd 及び PVd）より血小板減少事象の発現割合は高かった。この理由として、血小板減少事象の発現への併用薬の相加的な影響が、ボルテゾミブではより大きかったことが可能性として考えられる。単剤療法試験と併用療法試験でみられた差異は、曝露期間が併用療法試験でより長かったために、血小板減少事象の収集期間が長期にわたったことも影響している。

単剤療法試験及び併用療法試験を通してみられた血小板減少事象のプロファイルとして、重篤な血小板減少事象、Grade 3/4 への血小板数減少を示しかつ出血事象を伴うもの、及び治験薬投与中止に至った血小板減少事象の発現は低く、また発現した血小板減少事象の多くは回復した。

併用療法

DREAMM-7 試験では、両群ともに多くの被験者に血小板減少事象が認められた（表 2.7.4.2-27）。血小板減少事象（Grade 3 又は 4 を含む）の発現割合は、DVd 群と比較して BVd 群で高かった。いずれの投与群でも Grade 5 の事象は認められなかった。曝露期間で調整した血小板減少事象の発現率及び曝露期間で調整した重度の血小板減少事象の発現率は、BVd 群の方が DVd 群よりも高かった（全 Grade：BVd 群 63.366 例／100 人年及び DVd 群 53.411 例／100 人年、Grade 3 及び 4：BVd 群 52.855 例／100 人年及び DVd 群 37.722 例／100 人年）（m5.3.5.3, DREAMM-7, post-hoc Table 3.1016）。

DREAMM-8 試験では、血小板減少事象（Grade 3 又は 4 を含む）の発現割合は、PVd 群と比較して BPd 群で高かった（表 2.7.4.2-27）。いずれの投与群でも Grade 5 の事象は認められなかった。曝露期間で調整した血小板減少事象の発現率及び曝露期間で調整した重度の血小板減少事象の発現率は、BPd 群と PVd 群で同程度であった（全 Grade：BPd 群 39.586 例／100 人年及び PVd 群 44.19 例／100 人年、Grade 3 及び 4：BPd 群 27.517 例／100 人年及び PVd 群 30.933 例／100 人年）（m5.3.5.1, DREAMM-8 CSR post-hoc Table 3.1016）。

表 2.7.4.2-27　　血小板減少事象（基本語別及び最大 Grade 別）
（併用療法試験、Safety 集団）

Thrombocytopenic AESIs PTs, n (%)		DREAMM-7				DREAMM-8			
		BVd (N=242)		DVd (N=246)		BPd (N=150)		PVd (N=145)	
		Grade 3+4	Total	Grade 3+4	Total	Grade 3+4	Total	Grade 3+4	Total
Any Event[a]		176 (73%)	211 (87%)	113 (46%)	160 (65%)	57 (38%)	82 (55%)	42 (29%)	60 (41%)
Thrombocytopenia	血小板減少症	134 (55%)	167 (69%)	87 (35%)	122 (50%)	36 (24%)	54 (36%)	29 (20%)	44 (30%)
Platelet count decreased	血小板数減少	44 (18%)	51 (21%)	26 (11%)	40 (16%)	22 (15%)	30 (20%)	18 (12%)	22 (15%)

Source: m5.3.5.1, DREAMM-7 CSR, Table 63; m5.3.5.1, DREAMM-8 CSR, Table 59.
Note 1: Thrombocytopenia AESI is based on a hybrid of terms identified in the eCRF, and the terms thrombocytopenia and platelet count decreased.
Note 2: In DREAMM-8, an AE of 'Thrombocytosis' was also flagged as a Thrombocytopenia AESI in error by the investigator. The event has been updated and is no longer flagged as an AESI in the database following interim analysis database lock
DREAMM-7: MedDRA ver. 26.0/ MedDRA J ver. 26.0; DREAMM-8: MedDRA ver. 26.1/ MedDRA J ver. 26.1

DREAMM-7 試験及び DREAMM-8 試験のいずれも、ベランタマブ　マホドチン投与群でみられた血小板減少事象は、データカットオフ時点で多くが回復しており（BVd 群 71%及び BPd 群 79%）、重篤な血小板減少事象の発現割合は低かった（BVd 群 5%及び BPd 群 2%）（表 2.7.4.2-28）。血小板減少症の主な合併症は出血であるが、両試験ともベランタマブ　マホドチン投与群で Grade 3/4 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は低かった（BVd 群 7%及び BPd 群 3%）（表 2.7.4.2-29）。

DREAMM-7 試験及び DREAMM-8 試験において、血小板輸血の支持療法を受けた被験者の割合は、BVd 群 19%及び BPd 群 9%であった（m5.3.5.1, DREAMM-7 CSR, Table 1.0023; m5.3.5.1, DREAMM-8 CSR, Table 1.0250）。

表 2.7.4.2-28　　血小板減少事象の特性（併用療法試験、Safety 集団）

Thrombocytopenia AESIs/ Characteristics, n (%)	DREAMM-7		DREAMM-8	
	BVd (N=242)	DVd (N=246)	BPd (N=150)	PVd (N=145)
Number of participants with event	211 (87%)	160 (65%)	82 (55%)	60 (41%)
Number of events	604	357	171	146
Event characteristics (% based on participants with an event)[a,b]				
Serious	11/211 (5%)	4/160 (3%)	2/82 (2%)	6/60 (10%)
Related to study treatment	203/211 (96%)	154/160 (96%)	72/82 (88%)	53/60 (88%)
Number of events (% based on participants with an event)				
One	84/211 (40%)	77/160 (48%)	46/82 (56%)	32/60 (53%)
Two	44/211 (21%)	34/160 (21%)	19/82 (23%)	8/60 (13%)
Three or more	83/211 (39%)	49/160 (31%)	17/82 (21%)	20/60 (33%)
Maximum grade (% based on participants with an event)				
Grade 1	11/211 (5%)	15/160 (9%)	9/82 (11%)	8/60 (13%)
Grade 2	24/211 (11%)	32/160 (20%)	16/82 (20%)	10/60 (17%)
Grade 3	63/211 (30%)	60/160 (38%)	39/82 (48%)	23/60 (38%)
Grade 4	113/211 (54%)	53/160 (33%)	18/82 (22%)	19/60 (32%)

Thrombocytopenia AESIs/ Characteristics, n (%)	DREAMM-7		DREAMM-8	
	BVd (N=242)	DVd (N=246)	BPd (N=150)	PVd (N=145)
Action taken (% based on participants with an event)[a,c]				
Dose not changed	158/211 (75%)	123/160 (77%)	82/82 (100%)	54/60 (90%)
Dose interrupted/delayed or reduced	121/211 (57%)	67/160 (42%)	24/82 (29%)	21/60 (35%)
Dose interrupted/delayed	113/211 (54%)	63/160 (39%)	18/82 (22%)	16/60 (27%)
Dose reduced	89/211 (42%)	32/160 (20%)	12/82 (15%)	10/60 (17%)
Study treatment withdrawn	7/211 (3%)	2/160 (1%)	0/82	0/60
Dose increased	3/211 (1%)	0/160	0/82	0/60
Not applicable	9/211 (4%)	8/160 (5%)	9/82 (11%)	9/60 (15%)
Worst outcome (% based on participants with an event)[d]				
Recovered/resolved	136/211 (64%)	117/160 (73%)	65/82 (79%)	40/60 (67%)
Recovered/resolved with sequalae	14/211 (7%)	10/160 (6%)	0/82	0/60
Recovering/resolving	13/211 (6%)	5/160 (3%)	4/82 (5%)	2/60 (3%)
Not Recovered/not resolved	48/211 (23%)	24/160 (15%)	13/82 (16%)	18/60 (30%)

Source: m5.3.5.1, DREAMM-7 CSR Table 64; m5.3.5.1, DREAMM-8 CSR Table 60.

Note 1: Thrombocytopenia AESI is based on a hybrid of terms identified in the eCRF, and the terms thrombocytopenia and platelet count decreased.

Note 2: In DREAMM-8, an AE of 'Thrombocytosis' was also flagged as a Thrombocytopenia AESI in error by the investigator. The event has been updated and is no longer flagged as an AESI in the database following interim analysis database lock.

a. Participants may be included in more than 1 category for 'Event Characteristics' and 'Action Taken'.

b. 'Study treatment related' includes responses of 'Yes' and missing responses to the question "Is there a reasonable possibility that the AE may have been caused by the study treatment?".

c. 'Action Taken' counts actions related to any of the study treatments.

d. Outcome worst case hierarchy: fatal >not recovered/not resolved >recovering/resolving >recovered/resolved with sequelae >recovered/resolved. Participants were counted once in worst outcome experienced.

表 2.7.4.2-29　血小板減少事象及び出血事象の要約（併用療法試験、Safety 集団）

Thrombocytopenia and Bleeding Events, n (%)	DREAMM-7		DREAMM-8	
	BVd (N=242)	DVd (N=246)	BPd (N=150)	PVd (N=145)
Any increase to Grade 3/4 platelet count decreased[a]	178 (74%)	118 (48%)	60 (40%)	43 (30%)
Any Grade 2 or above bleeding event[b]	31 (13%)	20 (8%)	15 (10%)	8 (6%)
Concomitant Grade 3/4 platelet count decreased and Grade 2 or above bleeding event[c]	16 (7%)	14 (6%)	4 (3%)	5 (3%)

Source: m5.3.5.1, DREAMM-7 CSR, Table 66; m5.3.5.1, DREAMM-8 CSR, Table 62.

Note: Thrombocytopenia AESI is based on a hybrid of terms identified in the eCRF, and the terms thrombocytopenia and platelet count decreased.

a. In DREAMM-7 and DREAMM-8, platelet count decreased event is identified based on the platelet count decreased laboratory assessments with an increase to Grade 3 or 4.

b. In DREAMM-7, bleeding events included bleeding AEs (investigator-reported) or minor/major bleeding associated with thrombocytopenia AEs. In DREAMM-8, bleeding events included a hybrid of terms identified in the eCRF (investigator reported thrombocytopenia AESI with associated minor/major bleeding), and a list of terms identified by GSK internal review (Hemorrhage terms).

c. In DREAMM-7 and DREAMM-8, a Grade 2 or above bleeding event was considered as concomitant if the start date was within 3 days of a Grade 3/ 4 platelet count decreased laboratory assessment.

単剤療法

DREAMM-2 試験及び DREAMM-3 試験の併合データでは、血小板減少事象の発現割合はベランタマブ　マホドチン単剤療法群で 44%であり、Grade 3 又は 4 の事象の発現割合は 28%であった（表 2.7.4.2-30）。

データカットオフ時点で、血小板減少事象は 36%の被験者で回復していた（m5.3.5.3, Monotherapy Safety Pooling Table 3.1490）。血小板減少事象は、概して用量変更（減量及び投与中断／延期）により管理可能であり、血小板減少症により治験薬投与を中止した被験者は少なかった（2%）。Grade 3/4 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は 5%であり、出血により中止した被験者は 1 例のみであった（m5.3.5.3, Monotherapy Safety Pooling Table 3.1500 and Table 3.1090）。疾患進行及び骨髄抑制がみられた被験者 1 例で死亡に至った血小板減少症 1 件が認められ、治験責任医師によりベランタマブ　マホドチンと因果関係なしと判断された。

表 2.7.4.2-30　Grade 3 及び 4 の血小板減少事象（基本語別及び最大 Grade 別）（単剤療法試験併合、Safety 集団）

Thrombocytopenic AESIs Preferred Term, n (%)		DREAMM-2/DREAMM-3 Pooled Belantamab mafodotin 2.5 mg/kg (N=312)	
		Grade 3+4	Total
Any Event		87 (28%)	136 (44%)
Thrombocytopenia	血小板減少症	65 (21%)	96 (31%)
Platelet count decreased	血小板数減少	25 (8%)	43 (14%)

Source: m5.3.5.3, Monotherapy Safety Pooling Table 3.1470.

Note: Thrombocytopenia AESI is based on a hybrid of terms identified in the eCRF, and a list of terms identified by GSK internal review. The terms are thrombocytopenia and platelet count decreased.

MedDRA ver. 25.0/ MedDRA J ver. 25.0

2.7.4.2.1.4.6.　注目すべき有害事象：Infusion-Related Reaction（IRR）

単剤療法及び併用療法の各試験において、ベランタマブ　マホドチン投与群の IRR の発現割合は DREAMM-7 試験で 2%、DREAMM-8 試験で 7%、単剤療法併合で 19%であった（m5.3.5.1, DREAMM-7 CSR, Table 67; m5.3.5.1, DREAMM-8 CSR, Table 63; m5.3.5.3, Monotherapy Safety Pooling Table 3.1520）。

併用療法

DREAMM-7 試験では、IRR がみられた被験者は BVd 群で 5 例（2%）であったのに対し、DVd 群で 48 例（20%）であった（表 2.7.4.2-31）（m5.3.5.1, DREAMM-7 CSR, Table 67）。Grade 3 以上の IRR は BVd 群では認められず、DVd 群では 6 例（2%）に認められた。BVd 群で IRR がみられた 5 例全例が投与中断により管理された。5 例中 4 例で回復し、残りの 1 例の状態は不明であった（m5.3.5.1, DREAMM-7 CSR, Table 68）。

表 2.7.4.2-31　Grade 3 及び 4 の Infusion-Related Reaction（基本語別及び最大 Grade 別）（DREAMM-7 試験、Safety 集団）

Infusion-Related Reaction AESIs/ Preferred Terms, n (%)		BVd (N=242)		DVd (N=246)	
		Grade ≥3	Total	Grade ≥3	Total
Any event		0	5 (2%)	6 (2%)	48 (20%)
Infusion related reaction	注入に伴う反応	0	0	4 (2%)	32 (13%)
Dyspnoea	呼吸困難	0	0	1 (<1%)	6 (2%)
Bronchospasm	気管支痙攣	0	0	1 (<1%)	2 (<1%)

Source: m5.3.5.1, DREAMM-7 CSR, Table 67.

Note: Infusion-related reactions are based on a hybrid of terms identified in the eCRF, and a list of terms identified by GSK internal review (m5.3.5.1, DREAMM-7 CSR, Table 90). The event must have started within 24 hours of infusion and lead to Dose Interruption/Delay or Study Treatment Withdrawal.

MedDRA ver. 26.0/ MedDRA J ver. 26.0

DREAMM-8 試験では、BPd 群の 11 例（7%）に IRR が認められた（表 2.7.4.2-32）（m5.3.5.1, DREAMM-8 CSR, Table 63）。Grade 3 の IRR は 2 例（1%）に認められたが、Grade 4 又は 5 の IRR は認められなかった。IRR がみられた多くの被験者は投与中断により管理され、回復した。IRR がみられた被験者 11 例のうち、GSK 社内レビューにより IRR として特定され未回復であった 2 事象（振戦及び悪心）は、データカットオフ時点でそれぞれ軽快及び未回復であった（m5.3.5.1, DREAMM-8 CSR, Table 64）。

表 2.7.4.2-32　Grade 3 及び 4 の Infusion-Related Reaction（基本語別及び最大 Grade 別）（DREAMM-8 試験、Safety 集団）

Infusion-Related Reaction AESIs/ Preferred Terms, n (%)		BPd (N=150)	
		Grade ≥3	Total
Any event		2 (1%)	11 (7%)
Asthenia	無力症	0	1 (<1%)
Dermatitis allergic[a]	アレルギー性皮膚炎	0	1 (<1%)
Diarrhoea	下痢	0	1 (<1%)
Dyspnoea	呼吸困難	0	1 (<1%)
Fatigue	疲労	1 (<1%)	1 (<1%)
Headache	頭痛	0	1 (<1%)
Infusion related reaction[a]	注入に伴う反応	0	1 (<1%)
Nausea	悪心	1 (<1%)	1 (<1%)
Pyrexia	発熱	0	1 (<1%)
Tremor	振戦	0	1 (<1%)
Urticaria[a]	蕁麻疹	0	1 (<1%)

Source: m5.3.5.1, DREAMM-8 CSR, Table 63.

a. These 3 PTs (dermatitis allergic, infusion related reaction, and urticaria) were identified as IRRs by the investigator.

Note: Infusion-related reactions are based on a hybrid of terms identified in the eCRF, and a list of terms identified by GSK internal review (m5.3.5.1, DREAMM-8 CSR, Table 88). For the terms identified by GSK internal review, the event must have started within 24 hours of infusion and lead to Dose Interruption/Delay or Study Treatment Withdrawal.

MedDRA ver. 26.1/ MedDRA J ver. 26.1

単剤療法

DREAMM-2 試験及び DREAMM-3 試験の併合データでは、ベランタマブ　マホドチン群の 19%の被験者に IRR が認められた（表 2.7.4.2-33）。最大 Grade 別の IRR に関し、Grade 3

の IRR は 2%の被験者に認められ、Grade 4 の IRR はみられなかった。Grade 5 の IRR は 1 例に認められた（m5.3.5.3, Monotherapy Safety Pooling Tables 3.1520）。Grade 5 の IRR が認められた被験者は 3 回の投与に対して忍容であったが、最後の投与の翌日に心停止により死亡した。治験責任医師は、当該事象をベランタマブ　マホドチンと因果関係があると判断しなかった。データカットオフ時点で、ほぼすべての被験者（95%）が回復又は軽快した（m5.3.5.3, Monotherapy Safety Pooling Tables 3.1540）。

表 2.7.4.2-33　　Grade 3 以上の Infusion-Related Reaction
（基本語別及び最大 Grade 別）（単剤療法試験併合、Safety 集団）

Infusion-Related Reaction AESIs Preferred Term, n (%)		DREAMM-2/DREAMM-3 Pooled Belantamab mafodotin 2.5 mg/kg (N=312)		
		Grade 3+4	Grade 5	Total
Any Event		5 (2%)	1 (<1%)	58 (19%)
Infusion related reaction	注入に伴う反応	5 (2%)	0	34 (11%)
Pyrexia	発熱	1 (<1%)	0	18 (6%)
Cardio-respiratory arrest	心肺停止	0	1 (<1%)	1 (<1%)
Lethargy	嗜眠	1 (<1%)	0	1 (<1%)

Source: m5.3.5.3, Monotherapy Safety Pooling Table 3.1520

Note: Includes all treatment emergent adverse events.

Note: Infusion-Related Reactions are based on a hybrid of terms identified in eCRF, and list of terms identified by GSK internal review and start within 24 hours of infusion.

MedDRA ver. 25.0/ MedDRA J ver. 25.0

2.7.4.2.1.4.7.　　注目すべき眼の有害事象、眼に関する安全性評価

角膜に対するベランタマブ　マホドチンの影響を包括的かつ客観的に評価するため、以下の 3 つの評価要素にて眼に関する安全性データを本項に提示する。眼に関する評価方法の詳細は 2.7.4.1.1.4.1 項を参照のこと。

1. **注目すべき眼の有害事象**（CTCAE）（2.7.4.2.1.4.7.1 項）：被験者からの報告に基づいて収集される有害事象のうち、MedDRA SMQ「角膜障害」に含まれる基本語、あるいは GSK メディカルレビューで特定した「視力の変化」に該当する基本語を、注目すべき有害事象として評価した。
    - **眼症状**（CTCAE）：注目すべき眼の有害事象（CTCAE）のサブセットとして、霧視／視力低下、ドライアイ、羞明、眼痛、及び角膜症／角膜炎のグループに該当する事象を眼症状として評価した。
2. **角膜事象**（GSK/KVA スケール）（2.7.4.2.1.4.7.3 項）：最高矯正視力の変化及び角膜検査所見で構成される複合評価である。各々の構成項目を個別に評価し、最も Grade の高い所見に基づき GSK/KVA スケールの全般評価を決定する。
    - **最高矯正視力**（スネレンスコア）（2.7.4.2.1.4.7.2 項）：眼科検査に基づき評価する。日常生活動作に影響を及ぼす可能性のある 20/50 以下又は 20/200 以下への低下（臨床的に重要な低下）に焦点を当てる。

- **角膜検査所見**（細隙灯検査）（2.7.4.2.1.4.7.4 項）：眼科検査に基づき以下の項目を評価する：点状表層角膜症、小嚢胞様沈着物、上皮下混濁、活動性実質混濁、角膜上皮欠損。

3. **眼に関する安全性を評価するための PRO**（2.7.4.2.1.4.7.6 項）：OSDI、PRO-CTCAE、FACT-GP5、並びに書読及び運転への影響が含まれる。

DREAMM-7 試験及び DREAMM-8 試験における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、2 つのベランタマブ　マホドチン投与群（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各被験者の忍容度に基づいて個別に用量変更（投与延期及び／又は減量）することにより、眼に関する事象は管理可能であった。これにより被験者はベランタマブ　マホドチンの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 項）。

DREAMM-7 試験及び DREAMM-8 試験における注目すべき眼の有害事象（CTCAE）及び角膜事象（KVA スケール）の包括的解析、並びに DREAMM-6 試験、DREAMM-7 試験及び DREAMM-8 試験の併合解析により、以下が示された。

- ベランタマブ　マホドチンが投与された被験者の多くに注目すべき眼の有害事象（CTCAE）及び／又は角膜事象（KVA スケール）が認められた。
- 注目すべき眼の有害事象（CTCAE）及び角膜事象（KVA スケール）の多くは、適切な処置（減量や休薬等）により回復し、その後、被験者はベランタマブ　マホドチン投与を継続することができた。
- ベランタマブ　マホドチン併用療法（BVd 群、BPd 群）で、注目すべき眼の有害事象（CTCAE）又は角膜事象（GSK/KVA スケール）による治験薬の投与中止は 9%に認められた。
- 最高矯正視力の臨床的に重要な低下（両眼スネレンスコア 20/50 以下への低下）は一過性であり、多くの被験者がベースラインに回復した。すべての眼科評価（BVd 群の被験者では 5000 回超の評価、BPd 群の被験者では 2000 回超の評価）のうちほとんど（BVd 群 95%及び BPd 群 93%）は、20/50 以下への低下に該当しなかった。20/200 以下への低下はまれであり、多くの被験者でベースラインに回復した。
- いずれの併用療法試験でも、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。全般的な HRQoL 及び EORTC QLQ-C30 は期間を通じて維持された。
- 全体として用量変更（投与中断／延期、減量）により眼に関する事象は管理可能であった。個々の被験者の忍容性に応じて適宜用量変更を行うことで、ベランタマブ　マホドチンの投与継続が可能であった。

併用療法試験でみられたベランタマブ　マホドチンの眼に関する安全性プロファイルは、単剤療法試験と概ね同様であった。眼の有害事象の発現割合の数値的な違いは、曝露期間の違いが影響したと考えられる。

更に、眼に関する安全性評価項目を用いた曝露－反応解析（2.7.2.3.4.2 項）では、BVd 群及び BPd 群の Grade 2 以上及び Grade 3 以上の眼の有害事象（CTCAE）が発現する確率、並びに最高矯正視力が 20/50 以下に低下した確率について、曝露－反応関係がないことが示唆された。一方、ベランタマブ　マホドチン濃度が高いほど、BVd 群では Grade 3 以上の角膜事象（KVA スケール）、BPd 群では Grade 2 以上の角膜事象（KVA スケール）が発現する確率が高く、より早期に発現することが示唆された。

2.7.4.2.1.4.7.1.　　注目すべき眼の有害事象（CTCAE）

ベランタマブ　マホドチンを投与された多くの被験者に注目すべき眼の有害事象（CTCAE）が認められたが、これらの事象は用量変更により管理可能であり、被験者は治験薬投与を継続することが可能であった。注目すべき眼の有害事象（CTCAE）により投与中止に至った被験者は少数であった。

DREAMM-7 試験及び DREAMM-8 試験において、注目すべき眼の有害事象（CTCAE）の発現割合、発現までの期間、発現期間、及び消失までの期間について、試験間で明確な差は認められなかった。

併用療法試験の併合データの結果［眼の有害事象（CTCAE）のサブセットである眼症状（CTCAE）］は個々の試験結果［眼の有害事象（CTCAE）］と同様であり、眼に関する新たな安全性の懸念は特定されなかった。

単剤療法試験の併合データでは眼の有害事象／眼症状がみられた被験者は併用療法試験に比べて少なく、これは曝露期間が短かったためと考えられる。ただし、事象の Grade、発現までの期間、発現期間、消失までの期間はいずれも併用療法と同様であった。併用療法試験の併合データ及び個別試験データでは、被験者の多くに 3 件以上の眼の有害事象／眼症状が認められており、これは曝露期間が長かったためと考えられる。

よくみられた眼の有害事象／眼症状（CTCAE）

併用療法

DREAMM-7 試験及び DREAMM-8 試験において、BVd 群及び BPd 群の間で、眼の有害事象（CTCAE）の発現状況に明らかな差は認められなかった（m5.3.5.1, DREAMM-7 CSR, Section 5.2.9.1 and DREAMM-8 CSR, Section 5.2.9.1）。また、DREAMM-6/DREAMM-7/DREAMM-8 試験の併合データ（516 例）の結果は、DREAMM-7 試験及び DREAMM-8 試験の各試験の結果と一貫した結果であった。併用療法試験の併合データは、眼の有害事象及びそのサブセットである眼症状の 2 つの用語グループに基づいて解析した（2.7.4.1.1.4.1 項参照）。全体の発現割合及びよくみられた基本語は、注目すべき眼の有害事象（m5.3.5.3, Combination Safety Pooling Table 3.1450）及び眼症状（m5.3.5.3, Combination Safety Pooling Table 3.2060）でほぼ同様であり、全体として眼症状は 428 例（83%）に認められ、眼の有害事象は 430 例（83%）に認められた。したがって、眼症状の用語グループ（角膜症／角膜炎、霧視／視力低下、ドライアイ、羞明、眼痛）に該当しない、眼の有害事象のみが認められた被験者は 2 例のみであった。

個々の DREAMM-7 試験及び DREAMM-8 試験では眼の有害事象（CTCAE）について、併合データではサブセットである眼症状（CTCAE）に絞って、それぞれ発現割合を表 2.7.4.2-34 に示す。併合データのベランタマブ　マホドチン投与群で眼症状（CTCAE）は 83%に発現しており、よくみられた基本語は、霧視（62%）、ドライアイ（44%）、眼の異物感（40%）、羞明（37%）、眼刺激（35%）であった。Grade 3 又は 4 の眼症状（CTCAE）の発現割合は 42%であり、最もよくみられた事象は霧視であった。重篤な眼症状（CTCAE）は認められなかった。眼に関する新たな安全性の懸念は特定されなかった。なお、角膜又は視力障害に関わらないすべての眼に関連する有害事象は、SOC「眼障害」の発現状況として評価した（m5.3.5.1, DREAMM-7 CSR, Table 3.0003, and DREAMM-8 CSR, Table 3.0420）。

ベランタマブ　マホドチン 3 剤併用療法でみられた眼症状（CTCAE）の特性は、単剤療法試験でみられた特性と同様であった（m5.3.5.3, Monotherapy Safety Pooling Table 3.2111, Table 3.2171, and Table 3.21102）。

表 2.7.4.2-34　　眼の有害事象又は眼症状（CTCAE）の要約
（併合全体での発現割合が 5%以上）（併用療法試験、Safety 集団）

		Ocular AEs				Ocular symptoms	
		DREAMM-7 (BVd) (N=242)		DREAMM-8 (BPd) (N=150)		DREAMM-6/7/8 Pooled Belantamab Mafodotin-Containing Group (N=516)	
Preferred Term, n (%)		Grade 3+4	Total	Grade 3+4	Total	Grade 3+4	Total
Any event		82 (34%)	191 (79%)	65 (43%)	133 (89%)	215 (42%)	428 (83%)
Vision blurred	霧視	53 (22%)	160 (66%)	26 (17%)	119 (79%)	89 (17%)	321 (62%)
Dry eye	ドライアイ	17 (7%)	123 (51%)	12 (8%)	91 (61%)	31 (6%)	225 (44%)
Foreign body sensation in eyes	眼の異物感	8 (3%)	106 (44%)	9 (6%)	91 (61%)	17 (3%)	205 (40%)
Photophobia	羞明	5 (2%)	114 (47%)	5 (3%)	66 (44%)	11 (2%)	192 (37%)
Eye irritation	眼刺激	12 (5%)	103 (43%)	6 (4%)	75 (50%)	19 (4%)	179 (35%)
Eye pain	眼痛	2 (<1%)	77 (32%)	3 (2%)	49 (33%)	5 (<1%)	139 (27%)
Keratopathy[a]	角膜症	4 (2%)	6 (2%)	4 (3%)	11 (7%)	74 (14%)	120 (23%)
Visual acuity reduced[a]	視力低下	4 (2%)	14 (6%)	20 (13%)	34 (23%)	40 (8%)	81 (16%)
Visual impairment[a]	視力障害	13 (5%)	26 (11%)	15 (10%)	23 (15%)	30 (6%)	52 (10%)
Punctate keratitis[a]	点状角膜炎	1 (<1%)	2 (<1%)	9 (6%)	34 (23%)	12 (2%)	39 (8%)
Corneal epithelial microcysts[a]	角膜上皮小嚢胞	1 (<1%)	1 (<1%)	12 (8%)	34 (23%)	13 (3%)	35 (7%)

Source: m5.3.5.3, Combination Safety Pooling Table 3.2060; m5.3.5.1, DREAMM-7 CSR Table 3.0034; m5.3.5.1, DREAMM-8 CSR Table 3.0810.

Note 1: Includes all treatment-emergent AEs.

Note 2: PTs are presented by descending order by the number of total participants in the pooled group.

Note 3: Ocular Symptoms include PTs under group terms 'keratopathy/keratitis', and symptoms 'vision blurred', 'dry eye', 'photophobia', and 'eye pain' identified by GSK internal review.

a. In DREAMM-6 all corneal exam findings were reported as AEs, whereas in DREAMM-7 and DREAMM-8, corneal exam findings were only reported as AEs by CTCAE prior to Protocol Amendment 1. For a comprehensive assessment of corneal exam findings, irrespective of protocol version, please refer Section 2.7.4.2.1.4.7.2 for changes in BCVA, and Section 2.7.4.2.1.4.7.4 for individual corneal exam finding.

DREAMM-7:MedDRA ver. 26.0/ MedDRA J ver. 26.0; DREAMM-8:MedDRA ver. 26.1/ MedDRA J ver. 26.1; Combination Safety Pooling: MedDRA ver. 26.1/ MedDRA J ver. 26.1

単剤療法

DREAMM-2/DREAMM-3 試験併合データでは、ベランタマブ　マホドチン単剤療法群の眼症状（CTCAE）の発現割合は 66%であった（表 2.7.4.2-35）。よくみられた事象（20%超）は霧視、角膜症及びドライアイであり、Grade 3 以上の眼症状（CTCAE）の発現割合は 30%であった。単剤療法試験の併合データでは、重篤な眼の有害事象は 1 例（潰瘍性角膜炎）に認められた（2.7.4.2.1.4.7.4 項）。DREAMM-2 試験では「角膜症」の有害事象の報告方法が異なっており（2.7.4.1.1.4.1 項）、単剤療法試験の併合解析を DREAMM-7 試験及び DREAMM-8 試験と比較する際は、留意する必要がある。

表 2.7.4.2-35　　眼症状（CTCAE）の要約（発現割合が 5%以上）（単剤療法試験併合、Safety 集団）

Corneal Adverse Events (CTCAE) Preferred Term, n (%)		DREAMM-2/DREAMM-3 Pooled mafodotin 2.5 mg/kg (N=312)	
		Grade 3+4	Total
Any Event		93 (30%)	207 (66%)
Vision blurred	霧視	15 (5%)	108 (35%)
Keratopathy	角膜症	37 (12%)	92 (29%)
Dry eye	ドライアイ	10 (3%)	75 (24%)
Foreign body sensation in eyes	眼の異物感	2 (<1%)	57 (18%)
Eye irritation	眼刺激	2 (<1%)	54 (17%)
Photophobia	羞明	1 (<1%)	53 (17%)
Visual acuity reduced	視力低下	19 (6%)	46 (15%)
Eye pain	眼痛	1 (<1%)	37 (12%)
Punctate keratitis	点状角膜炎	8 (3%)	24 (8%)
Visual impairment	視力障害	11 (4%)	16 (5%)

Source: m5.3.5.3, Monotherapy Safety Pooling Table 3.2060

Note: Ocular Symptoms include preferred terms collected under the group terms 'keratopathy', 'vision blurred', 'dry eye', 'photophobia' and 'eye pain', identified by GSK internal review, and 'eye irritation' and 'foreign body sensation' which each consist of a single preferred term.

MedDRA ver. 22.1/ MedDRA J ver. 22.1

眼の有害事象／眼症状（CTCAE）の特性

併用療法

DREAMM-6/DREAMM-7/DREAMM-8 試験の併合データでみられた眼症状の特性（重篤性、最大 Grade、用量変更、転帰、発現までの期間、発現期間、消失までの期間等）は、個々の併用療法試験（DREAMM-7 試験及び DREAMM-8 試験）でみられた眼の有害事象（CTCAE）の特性と概ね同様であった（表 2.7.4.2-36 及び表 2.7.4.2-37）。

併用療法試験の併合データでみられた眼症状（CTCAE）の多くは、Grade 2（26%）又は Grade 3（40%）であり、Grade 4 は少数（2%）であった（表 2.7.4.2-36）。眼症状がみられた被験者のうち認められた件数の内訳は、1 件が 59%、2 件が 17%、3 件以上が 25%であった。眼症状（CTCAE）による投与中止は 3%、減量は 17%、投与中断／延期は 58%であっ

た。データカットオフ時点で、眼症状（CTCAE）がみられた被験者のうち 49%が回復した。

表 2.7.4.2-36　眼の有害事象又は眼症状（CTCAE）の特性
（併用療法試験、Safety 集団）

Ocular Symptoms (by CTCAE) Characteristics, n (%)	Ocular AEs		Ocular symptoms
	DREAMM-7 (BVd) (N=242)	DREAMM-8 (BPd) (N=150)	DREAMM-6/7/8 Pooled Belantamab Mafodotin-Containing Group (N=516)
Number of participants with event	191 (79%)	133 (89%)	428 (83%)
Number of events	1856	1709	5979
Event characteristics (% based on all participants)[a,b]			
Serious	0/242	1/150 (<1%)[f]	0/516
Related to study treatment	186/242 (77%)	132/150 (88%)	423/516 (82%)
Number of events (% based on participants with an event)			
One	21/191 (11%)[g]	6/133 (5%)[g]	251/428 (59%)
Two	21/191 (11%)[g]	7/133 (5%)[g]	71/428 (17%)
Three or more	149/191 (78%)[g]	120/133 (90%)[g]	106/428 (25%)
Maximum grade (% based on all participants)			
Grade 1	42/242 (17%)	27/150 (18%)	80/516 (16%)
Grade 2	67/242 (28%)	41/150 (27%)	133/516 (26%)
Grade 3	76/242 (31%)	63/150 (42%)	204/516 (40%)
Grade 4	6/242 (2%)	2/150 (1%)	11/516 (2%)
Action taken (% based on participants)[a,c]			
Dose not changed	155/242 (64%)	133/150 (89%)	380/516 (74%)
Dose interrupted/delayed or reduced	127/242 (52%)	94/150 (63%)	311/516 (60%)
Dose interrupted/delayed	116/242 (48%)	93/150 (62%)	299/516 (58%)
Dose reduced[d]	50/242 (21%)	7/150 (5%)	90/516 (17%)
Treatment discontinued	8/242 (3%)	6/150 (4%)	18/516 (3%)
Not applicable	28/242 (12%)	25/150 (17%)	47/516 (9%)
Worst outcome (% based on participants with an event)[e]			
Recovered/resolved	92/191 (48%)	74/133 (56%)	199/428 (46%)
Recovered/resolved with sequalae	6/191 (3%)	0/133	9/428 (2%)
Recovering/resolving	15/191 (8%)	10/133 (8%)	28/428 (7%)
Not recovered/not resolved	78/191 (41%)	49/133 (37%)	192/428 (45%)

Source: m5.3.5.3, Combination Safety Pooling Table 3.2100; m5.3.5.1, DREAMM-7 CSR Table 3.0028; m5.3.5.1, DREAMM-8 CSR Table 3.0820

Note 1: Combination pool includes all treatment-emergent AEs.

Note 2: Participants may have unknown grade.

Note 3: Table includes data of all participants; data for participant with event only can be found m5.3.5.3, Combination Safety Pooling Table 3.2100.

Note 4: For the combination pool the output is based on ocular symptom, for the individual studies the output is based on ocular AESIs. Ocular Symptoms include PTs under group terms ’keratopathy/keratitis’, and symptoms ’vision blurred’, ’dry eye’, ’photophobia’, and ’eye pain’ identified by GSK internal review.

a. Participants may be included in more than 1 category for 'Event characteristics' and 'Action taken'.

b. 'Study treatment related' includes responses of 'Yes' and missing responses to the question "Is there a reasonable possibility that the AE may have been caused by the study treatment?".

c. Subjects may be included in more than one category for ’Action Taken’. 'Action taken' counts actions related to any of the study treatments.

d. In DREAMM-8, per original protocol, dose reductions were not recommended for belantamab mafodotin. After Protocol Amendment 1, dose reductions were allowed at first Grade ≥2 corneal events (KVA scale).
e. Outcome worst case hierarchy: not recovered/not resolved > recovered/resolved with sequelae > recovering/resolving > recovered/resolved.
f. One participant on DREAMM-8 experience an SAE of Diplopia more than 70 days after last dose, hence was therefore included in the analysis of all events in the individual studies but not in the analysis of the treatment emergent events in the combination pool
g. For the ocular AESI analysis, many participants experienced additional events that did not fall under the group terms 'keratopathy/keratitis', and symptoms 'vision blurred', 'dry eye', 'photophobia', 'eye pain', 'eye irritation' and 'foreign body sensation'

併用療法試験の併合データでみられた眼症状の初発事象に関して、初回発現までの期間の中央値は 30.0 日、発現期間の中央値は 86.5 日であった（表 2.7.4.2-37）。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（m5.3.5.3, Combination Safety Pooling Table 3.2120 and Figure 3.0200）。Grade 2 以上の角膜事象（KVA スケール）の累積発現率の解析及びグラフ（2.7.4.2.1.4.7.3 項）は眼の有害事象での発現率のパターンと同様であった。

併用療法試験の併合データで眼症状の初発事象がみられた被験者のうち、57%の被験者で初発事象は回復し、可逆的な事象であった（表 2.7.4.2-37）。加えて、22%の被験者は依然として追跡調査中であり、最終的に回復となる可能性がある。残りの被験者（21%）は回復が確認される前に追跡調査を終了した。

眼症状の事象が 2 回以上認められた被験者では、最終事象の発現期間の中央値は、初発事象と同様であり（表 2.7.4.2-37）、眼毒性は蓄積性ではないことが示唆される。最終事象については転帰が回復であった被験者の割合は低いが（初発事象 57%、最終事象 36%）、これは初発事象と比較して追跡調査期間が短いことが影響している。

90 日以上追跡されたすべての事象のうち、46%の事象は消失し、消失までの期間の中央値は 62.0 日であった（表 2.7.4.2-37）。

表 2.7.4.2-37　眼の有害事象又は眼症状（CTCAE）の発現までの期間、発現期間及び転帰（併用療法試験、Safety 集団）

	Ocular AEs		Ocular symptoms
Ocular Symptoms (by CTCAE) Characteristics, n (%)	**DREAMM-7 (BVd) (N=242)**	**DREAMM-8 (BPd) (N=150)**	**DREAMM-6/7/8 Pooled Belantamab Mafodotin-Containing Group (N=516)**
First occurrence			
Time to onset of first occurrence, n	190	133	428
Median (min max), days	41.0 (1-666)	29.0 (1-290)	30.0 (1-666)
Duration of first occurrence, n	191	133	244
Median (min max), days	52.0 (2-593)	120.5 (2-961)	86.5 (1-961)
Outcome of first occurrence, n[a]	191	133	428
Resolved prior to the end of treatment exposure	72 (38%)	97 (73%)	214 (50%)
Resolved post end of treatment exposure	12 (6%)	8 (6%)	31 (7%)
Not resolved	107 (56%)	28 (21%)	183 (43%)

Ocular Symptoms (by CTCAE) Characteristics, n (%)	Ocular AEs		Ocular symptoms
	DREAMM-7 (BVd) (N=242)	DREAMM-8 (BPd) (N=150)	DREAMM-6/7/8 Pooled Belantamab Mafodotin-Containing Group (N=516)
Not discontinued	39 (20%)	8 (6%)	47 (11%)
Discontinued, follow-up ongoing	42 (22%)	7 (5%)	48 (11%)
Discontinued, follow-up ended	26 (14%)	13 (10%)	88 (21%)
Last occurrence			
Outcome of last occurrence, n	191	133	428
Resolved	50 (26%)	72 (54%)	156 (36%)
Not resolved, not discontinued	62 (32%)	28 (21%)	89 (21%)
Not resolved, follow-up ongoing	51 (27%)	11 (8%)	59 (14%)
Not resolved, follow-up ended	28 (15%)	22 (17%)	124 (29%)
Duration of last occurrence for participants who recovered (days)			
N	49	71	155
Median (min, max), days	50.0 (12, 574)	59.0 (3,785)	78.0 (3, 961)
All occurrences			
Out of all the occurrences that have been followed for more than 90 days, the percentage of events that were resolved	-	-	46%
Time to resolution of all the occurrences (days)			
Number of occurrences	-	-	587
Median (min, max), days	-	-	62.0 (1-961)

Source: m5.3.5.3, Combination Safety Pooling Table 3.2110; m5.3.5.1, DREAMM-7 CSR Table 3.0029, Table 3.0037; m5.3.5.1, DREAMM-8 CSR Table 3.0830, Table 3.0840.

Note: For the combination pool the output is based on ocular symptom, for the individual studies the output is based on ocular AESIs. Ocular Symptoms include PTs under group terms 'keratopathy/keratitis', 'vision blurred', 'dry eye', 'photophobia', and 'eye pain' identified by GSK internal review.

a. Duration is the time from onset of any ocular symptom (CTCAE) to the first time the participant is free of any such event. It requires at least 1 day gap between resolution of all events from first occurrence to the onset of second occurrence.

単剤療法

眼症状（CTCAE）の初回発現までの期間の中央値は 38.0 日、発現期間の中央値は 100.0 日であった（表 2.7.4.2-38）。

更新された DREAMM-3 試験の 18 ヵ月の追跡調査の解析の結果は、主要解析と概ね同様であった。

表 2.7.4.2-38　眼症状（CTCAE）の発現までの期間、発現期間及び転帰（単剤療法試験併合、Safety 集団）

Ocular Symptoms (CTCAE) Characteristics, n (%)	DREAMM-2/DREAMM-3 Pooled Belantamab mafodotin 2.5 mg/kg (N=312)
Time to onset of first occurrence (days)	
N	205
Median (range)	38.0 (2, 252)
Outcome of first occurrence, n (%) [a]	207
Resolved prior to end of treatment exposure	60 (29%)
Resolved post end of treatment exposure	53 (26%)
Ongoing	94 (45%)
Not discontinued	26 (13%)

Ocular Symptoms (CTCAE) Characteristics, n (%)	DREAMM-2/DREAMM-3 Pooled Belantamab mafodotin 2.5 mg/kg (N=312)
Discontinued, follow-up ongoing	15 (7%)
Discontinued, follow-up ended	53 (26%)
Duration of first occurrence (days) [a]	
N	111
Median (range)	100.0 (1, 649)
Number of subjects with unresolved occurrence at the end of treatment exposure, or with occurrence onset post treatment exposure, n (%)	
Outcome post treatment exposure [b]	147
Resolved	53 (36%)
Ongoing, follow-up ongoing	41 (28%)
Ongoing, follow-up ended	53 (36%)
Time to resolution post treatment exposure (days) [c]	
N	51
Median (range)	163.0 (15, 649)
Outcome of last occurrence, n(%)	207
Resolved	98 (47%)
Ongoing, not discontinued	34 (16%)
Ongoing, follow-up ongoing	15 (7%)
Ongoing, follow-up ended	60 (29%)
Time to last contact date since last dose when last occurrence was ongoing and follow-up ended (days)	
N	60
Median (range)	125.5 (0, 1081)
Time to resolution for participants who resolved the last occurrence (days)	
N	96
Median (range)	99.5 (1, 649)
Time to onset of all occurrences (days)	
Number of occurrences	250
Median (range)	42.0 (2, 715)
Out of all the occurrences that have been followed for more than 90 days, the percentage of events that were resolved	42%
Time to resolution of all the occurrences (days)	
Number of occurrences	141
Median (range)	84.0 (1, 649)

Source: m5.3.5.3, Monotherapy Safety Pooling Table 3.2110

Note: Includes all treatment emergent adverse events. Ocular Symptoms include preferred terms collected under the group terms 'keratopathy', 'vision blurred', 'dry eye', 'photophobia' and 'eye pain', identified by GSK internal review, and 'eye irritation' and 'foreign body sensation' which each consist of a single preferred term.

a. The duration is defined as time from onset of any ocular symptom (CTCAE) to the first time the subject is free of any such event. It requires at least a one day gap between the resolution of all events from first occurrence to the onset of second occurrence.

b. The end of treatment exposure is defined as last infusion date + 20 days.

c. Duration of any ongoing or new occurrence post treatment exposure with a resolution.

2.7.4.2.1.4.7.2. 最高矯正視力（眼科検査）

最高矯正視力の臨床的に重要な低下を、日常生活動作に影響を及ぼす可能性のある両眼スネレンスコア 20/50 以下への低下として評価した。

併用療法試験（DREAMM-7 試験及び DREAMM-8 試験）において、最高矯正視力の臨床的に重要な低下は BVd 療法又は BPd 療法を受けた被験者の 3 分の 1 以上に認められた。これらの事象は一過性であり、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、多くの評価（BVd 群 95%、BPd 群 93%）で 20/50 以下の低下は認められなかった（表 2.7.4.2-39）。

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、ほとんどの被験者はベースラインの状態まで回復した。

併用療法試験の 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

併用療法試験（DREAMM-7 試験及び DREAMM-8 試験）では、ベースラインの最高矯正視力に関係なく、すべての被験者を対象に最高矯正視力を評価した。最高矯正視力の変化は以下のいずれかによって評価する。

- 段階的な変化（例：スネレンスコアでの行の変化、logMAR スコアの変化）、又は
- 臨床的に重要となる最高矯正視力の閾値（20/50 以下、20/200 以下）に達した被験者の特性評価

DREAMM-7 試験及び DREAMM-8 試験のベランタマブ　マホドチン投与群におけるスネレンスコアでの行の段階的な変化に関する解析については、個々の CSR を参照のこと（m5.3.5.1, DREAMM-7 CSR Section 5.2.9.4, Table 62 and DREAMM-8 CSR Section 5.2.9.4, Table 58）。logMAR スコアの関連する評価時点におけるベースラインからの変化（logMAR 0.3 以上、logMAR 0.6 以上、及び logMAR 0.9 以上）について、併用療法併合データ解析結果を示す（m5.3.5.3, Combination Safety Pooling Table 3.2550, Table 3.2600, Table 3.2620, Table 3.2630, and Table 3.2640）。

本 2.7.4.で提示する臨床的に重要な最高矯正視力の閾値による特性評価は、ベースラインの最高矯正視力が正常（少なくとも片眼で 20/25 以上）であった被験者を対象に、投与後にみられた両眼で 20/50 以下及び 20/200 以下への低下について評価した。この解析は、DREAMM-7 試験及び DREAMM-8 試験の個々の試験で実施し、併合データでは実施しなかった。

併合データを用いた評価として、ベースラインの最高矯正視力が得られた全ての被験者を対象に、投与後にみられた臨床的に重要な 20/50 以下及び 20/200 以下への低下の特性については m5.3.5.3, Combination Safety Pooling Table 3.2570 及び Table 3.2580 を参照のこと。

<u>最高矯正視力の 20/50 以下への低下</u>

DREAMM-7 試験及び DREAMM-8 試験のベースラインの最高矯正視力が正常（少なくとも片眼で 20/25 以上）の被験者では、両眼スネレンスコアの 20/50 以下への低下が BVd 群 82 例及び BPd 群 51 例で認められ、その初回発現までの期間の中央値は BVd 群 73.5 日及び BPd 群 112.0 日であった（表 2.7.4.2-39）。初発事象の発現期間の中央値は BVd 群及び BPd 群で同程度（それぞれ 64.0 日及び 57.0 日）であったが、個々の事象の回復までの期間には大きなばらつきが認められた。データカットオフ時点で多くの被験者に少なくとも片眼で

20/25 以上への回復が認められ、初発事象のうち BVd 群で 94%及び BPd 群で 84%の事象が回復した。両試験とも、すべての眼科検査のうち多くの評価時点（BVd 群 95%及び BPd 群 93%）で最高矯正視力の 20/50 以下への低下は認められず、可逆的かつ一過性の変化であった。

表 2.7.4.2-39　ベースライン正常例における最高矯正視力（スネレンスコア）の 20/50 以下への低下の発現までの期間、発現期間及び転帰（併用療法試験、Safety 集団）

Characteristics, n (%)	DREAMM-7 (BVd) (N=242)	DREAMM-8 (BPd) (N=150)
Participants with event, n	**82 (34%)**	**51 (34%)**
Time to onset of first occurrence (days)		
N	82	51
Median (range)	73.5 (16, 753)	112.0 (28, 761)
Outcome of first occurrence, n[a]	82	51
Resolved prior to the end of treatment exposure	71 (87%)	38 (75%)
Resolved post end of treatment exposure	6 (7%)	5 (10%)
Ongoing as of last follow-up	5 (6%)	8 (16%)
Not discontinued	0	3 (6%)
Discontinued, follow-up ongoing	1 (1%)	1 (2%)
Discontinued, follow-up ended	4 (5%)	4 (8%)
Duration of first occurrence (days)[a, b]		
N	77	43
Median (range)	64.0 (8, 908)	57.0 (14, 451)
Number of Snellen assessments (total duration), n	5237	2254
Number of assessments with bilateral 20/50 or worse	259 (5%)	149 (7%)

Source: m5.3.5.3, DREAMM-7 post-hoc Table 3.1026 and Table 3.1028; m5.3.5.3, DREAMM-8 post-hoc Table 9.0025 and Table 9.0011.

a. Duration is the time from onset of any worsening of BCVA Score to 20/50 until the event is resolved to 20/25 or better in at least one eye.

b. Snellen acuity response of 'no equivalent value' is considered a worsening event.

最高矯正視力の 20/200 以下への低下

DREAMM-7 試験及び DREAMM-8 試験のベースラインの最高矯正視力が正常（少なくとも片眼で 20/25 以上）の被験者では、両眼でスネレンスコアが 20/200 以下への低下が BVd 群 5 例及び BPd 群 2 例に認められ、その初回発現までの期間の中央値はそれぞれ BVd 群 105.0 日及び BPd 群 351.0 日であった（表 2.7.4.2-40）。各試験のデータカットオフ時点で、BVd 群では事象がみられた 5 例中 4 例で回復し、初発事象の少なくとも片眼で 20/25 以上への回復までの期間の中央値は 86.5 日、BPd 群では 2 例中 1 例で回復し、回復までの期間は 57.0 日であった。

表 2.7.4.2-40　ベースライン正常例における最高矯正視力（スネレンスコア）の 20/200 以下への低下の発現までの期間、発現期間及び転帰（併用療法試験、Safety 集団）

Characteristics, n (%)	DREAMM-7 (BVd) (N=242)	DREAMM-8 (BPd) (N=150)
Participants with event, n	**5 (2%)**	**2 (1%)**
Time to onset of first occurrence (days)		
N	5	2
Median (range)	105.0 (47, 304)	351.0 (29, 673)
Outcome of first occurrence, n[a]	5	2
Resolved prior to the end of treatment exposure	3 (60%)	1 (50%)
Resolved post end of treatment exposure	1 (20%)	0
Not resolved	1 (20%)	1 (50%)
Not discontinued	0	0
Discontinued, follow-up ongoing	0	0
Discontinued, follow-up ended	1 (20%)	1 (50%)
Duration of first occurrence (days)[a, b]		
N	4	1
Median (range)	86.5 (22, 194)	57.0 (57, 57)

Source: m5.3.5.3, DREAMM-7 post-hoc Table 3.1027; m5.3.5.3, DREAMM-8 post-hoc Table 9.0026.

a. Duration is the time from onset of any worsening of BCVA Score to 20/200 until the event is resolved to 20/25 or better in at least one eye.

b. Snellen acuity response of 'no equivalent value' is considered a worsening event.

最高矯正視力変化のデータに基づき算出した CTCAE Grade 別の発現割合

DREAMM-7 試験及び DREAMM-8 試験では、2.7.4.1.1.4.1 項に記載したとおり、眼科検査で収集した最高矯正視力データを用いて CTCAE Grade を算出した。なお、CTCAE では Grade 1 の最高矯正視力は「治療を要さない」と定義されることから、本発現割合の解析には含めていない。

併用療法試験の併合データでは、ベランタマブ　マホドチン投与群において、多くの被験者（60%）にベースライン後の Grade 3（最高矯正視力 20/40 超～20/200 未満、又は最高矯正視力の 3 ラインを超える低下）の変化が認められた（表 2.7.4.2-41）。ベースライン後の Grade 4（最高矯正視力 20/200 以下）の変化は、ベランタマブ　マホドチン投与群の 10%に認められた。

表 2.7.4.2-41　Grade 2 以上の最高矯正視力変化のデータに基づき算出した CTCAE Grade の変化（併用療法試験、Safety 集団）

Characteristics, n (%)	DREAMM-7 (BVd) (N=242)	DREAMM-8 (BPd) (N=150)	DREAMM-6/7/8 Pooled Belantamab Mafodotin-Containing Group (N=516)
Participant (worse case post-baseline)			
N	217	148	500
Grade 2 (BCVA ≤20/40 or 1 line < BCVA ≤3 lines decline)	32 (15%)	32 (22%)	111 (22%)
Grade 3 (20/40 < BCVA < 20/200 or BCVA >3 lines decline)	158 (73%)	96 (65%)	300 (60%)
Grade 4 (BCVA ≥20/200)	27 (12%)	20 (14%)	50 (10%)

Source: m5.3.5.3, Combination Safety Pooling Table 3.2130; m5.3.5.1, DREAMM-7 CSR, Table 3.0083; m5.3.5.1, DREAMM-8 CSR, Table 3.1405.
Note 1: 'n' denotes participants who have any post-baseline BCVA score and baseline score better than 20/200.
Note 2: Number of lines change from baseline is equivalent to the following: decline of 1 line < BCVA ≤3 lines is equivalent to 0.1 < logMAR ≤ 0.3; ≥3 lines of decline is equivalent to logMAR ≥0.3.
Note 3: Grade 1 BCVA per CTCAE is defined as intervention not indicated and are not included in this output.

単剤療法

DREAMM-2/DREAMM-3 試験併合データにおける最高矯正視力の 20/50 以下への低下又は 20/200 以下への低下は、併用療法試験（BVd 及び BPd）の発現割合と概ね同様であった（m5.3.5.3, Monotherapy Safety Pooling Table 3.2021, Table 3.2570 and Table 3.2580）。ただし、単剤療法併合データでは、ベースライン時の最高矯正視力が正常であったか否かに関わらず、全被験者が解析対象となったことに留意する必要がある。

2.7.4.2.1.4.7.3. 角膜事象（GSK/KVA スケール）

角膜事象（GSK/KVA スケール）は多くの被験者に発現し複数回認められることが多かったが、用量変更により概ね管理され、追跡調査の結果、多くの事象は回復した。

併用療法試験では単剤療法試験と比較して曝露期間が長く、角膜事象の発現割合は併用療法試験で高かったが、事象発現までの期間、重症度（多くが Grade 3）及び発現期間を含む事象の特性は同様であった。

BVd 群と BPd 群では投与スケジュールが異なるものの、十分な追跡調査により多くの事象は回復し、角膜事象の発現割合又は事象の特性について BVd 群と BPd 群の間に明確な差異はなかった。

角膜事象（GSK/KVA スケール）の発現割合及び特性

併用療法

治験依頼者評価による角膜事象（GSK/KVA スケール）の発現割合及び特性について、DREAMM-7 試験及び DREAMM-8 試験の間に明らかな差異は認められなかった（表 2.7.4.2-42）。

表 2.7.4.2-42　治験依頼者評価による角膜事象（KVA スケール）（併用療法試験、Safety 集団）

	DREAMM-7 BVd (N=242)	DREAMM-8 BPd (N=150)
Corneal events by overall KVA scale n (% based on all participants)	222 (92%)	140 (93%)
Grade 1	13/242 (5%)	9/150 (6%)
Grade 2	22/242 (9%)	15/150 (10%)
Grade 3	136/242 (56%)	103/150 (69%)
Grade 4	51/242 (21%)	13/150 (9%)
Time to first event onset[a], days, median (range)	43.0 (15, 611)	32.0 (18, 533)
Duration of first event[b], days, median (range)	86.0 (5, 774)	109.0 (15, 746)
Outcome of first occurrence, n	209	131
Resolved prior to end of treatment exposure	148 (71%)	100 (76%)
Resolved post end of treatment exposure	21 (10%)	13 (10%)
Ongoing as of last follow-up	40 (19%)	18 (14%)
Not discontinued	4 (2%)	0
Discontinued, follow-up ongoing	11 (5%)	7 (5%)
Discontinued, follow-up ended	25 (12%)	11 (8%)

Source: m5.3.5.1, DREAMM-7 CSR, Table 54; m5.3.5.3, DREAMM-7 post-hoc Table 3.0062; m5.3.5.1, DREAMM-8 CSR Table 53 and post-hoc Table 3.1180.

a. Among participants with Grade 2+ KVA.

b. Duration is the time from onset of any keratopathy visual (KVA scale) event (Grade 2 or above) until the event is resolved (Grade 1 or better).

DREAMM-6/DREAMM-7/DREAMM-8 試験の併合データにおいて、治験依頼者評価による角膜事象（GSK/KVA スケール）の発現は 516 例中 471 例に認められた。治験依頼者評価による角膜事象は、KVA スケールの構成項目（角膜検査所見及び最高矯正視力の変化）と同様に、その多くが Grade 3 であった（表 2.7.4.2-43）。

表 2.7.4.2-43　治験依頼者評価による角膜事象のベースライン後の Grade 最大値（GSK/KVA Grade、角膜検査所見及び最高矯正視力）（併用療法試験併合、Safety 集団）

	DREAMM-6/7/8 Pooled Belantamab Mafodotin-Containing Group (N=516)		
Worst Post-Baseline (% based on participants with the event)	**Corneal Events (Overall GSK/KVA Grade)**	**Corneal Exam Findings[a] (Individual GSK/KVA Component)**	**BCVA Events[a] (Individual GSK/KVA Component)**
Number of participants with event	501	500	501
Any event	471 (94%)	446 (89%)	452 (90%)
Grade 1	26 (5%)	23 (5%)	42 (8%)
Grade 2	51 (10%)	69 (14%)	114 (23%)
Grade 3	322 (64%)	296 (59%)	273 (54%)
Grade 4	72 (14%)	58 (12%)	23 (5%)

Source: m5.3.5.3, Combination Safety Pooling Table 3.2800, Table 3.2760, Table 3.2770.

Note: 'n' denotes participants who had any post-baseline information on the ocular grading corneal event page, including participants who did not have a grade between 1 and 4. 'Any event' denotes participants who had any corneal event, corneal exam finding, or BCVA event, between Grades 1 and 4.

a. Individual corneal exam findings and BCVA events displayed by maximum grade may not have a temporal correlation.

全体的に、併用療法試験の併合データにおける角膜事象（GSK/KVA スケール）の結果は、DREAMM-7 試験及び DREAMM-8 試験の個々の試験結果と概ね一致しており、新たな安全性シグナルは検出されなかった。

両試験において、1 件以上の KVA 事象（Grade 2 以上）が BVd 群の 86%（209/242 例）（m5.3.5.1, DREAMM-7 CSR, Table 3.0062）及び BPd 群の 87%（131/150 例）に認められた（m5.3.5.1, DREAMM-8 CSR, Table 3.1180）。DREAMM-7 試験では、190 例（91%）が初発事象の発現以降もベランタマブ　マホドチン投与を継続した。発現後の投与回数の中央値は 8 回（範囲：1～52）であり、事象がみられた被験者の 93%（177/190 例）が部分奏効以上の奏効を達成した（m5.3.5.3, DREAMM-7 post-hoc Table 3.1034; Table 2.0046）。DREAMM-8 試験では、120 例（92%）が初発事象の発現以降もベランタマブ　マホドチン投与を継続した。発現後の投与回数の中央値は 5 回（範囲：1～21）であり、事象がみられた被験者の 88%（106/120 例）が部分奏効以上を達成した（m5.3.5.3, DREAMM-8 post-hoc Table 9.0028, Table 9.0029）。

角膜事象（GSK/KVA スケール）の特性

角膜事象（GSK/KVA スケール）の Grade 1 の事象は各被験者の日常変動の範囲内にあるため、特性評価では Grade 2 以上の事象に焦点を当てる。また、治験実施計画書において回復を「Grade 1 又はベースラインへの回復」と定義した。悪い方の眼のデータを用いることによって、角膜に対するベランタマブ　マホドチンの影響を保守的に評価することとする。一方、被験者が感じる実際の影響を反映しうる、良い方の眼における Grade 2 以上の角膜事象は、ここでは述べず、m5.3.5.3, Combination Safety Pooling Table 3.2820 及び Table 3.2840 に示す。

DREAMM-6/DREAMM-7/DREAMM-8 試験の併合データにおいて、Grade 2 以上の角膜事象（Overall GSK/KVA）の初回発現までの期間の中央値は 42.0 日、発現期間の中央値は 106.0 日であり、被験者毎のデータにばらつきがみられた（表 2.7.4.2-44）。被験者の約半数（49%）で 3 件以上の事象がみられ、初発事象の多く（80%）は回復した。未回復の被験者（88 例）のうち、67 例ではこれ以上の追跡調査データは得られなかった。GSK/KVA スケールの構成要素に関し、最高矯正視力の変化は、角膜検査所見の異常よりも遅れて発現し（事象発現までの期間の中央値：最高矯正視力 58.5 日、角膜検査所見 43.0 日）、より早期に消失する傾向があること（事象発現期間の中央値：51.0 日、106.0 日）に留意することが重要である（表 2.7.4.2-44）。ベランタマブ　マホドチンによる角膜事象は、まず、眼の辺縁部の角膜細胞が障害を受けることにより角膜検査の異常所見が先行してみられ、その後、障害された角膜細胞が眼の中心部に移行する。これにより視力低下を含む臨床症状が現れることがあると考えられている[Farooq, 2020]。併合データにより示された角膜事象の特性は、角膜事象及び最高矯正視力の変化の発現時期を踏まえると、このベランタマブ　マホドチンによる角膜事象の想定される発症機序と一致したものであった。被験者の多くでは角膜事象（GSK/KVA スケール）が 2 件以上認められた（表 2.7.4.2-44）。本解析のデータカットオ

フ時点で、被験者の 39%で最終事象が消失し、31%で治験薬投与又は追跡調査を継続していた。最終事象の消失までの期間の中央値は 106.0 日であり、初発事象と同じであった。

全体として、併用療法試験の併合データでみられた Grade 2 以上の角膜事象（Overall GSK/KVA 及び GSK/KVA スケールの 2 つの構成項目を含む）の特性は、個々の併用療法試験（DREAMM-7 試験及び DREAMM-8 試験）でみられた特性とほぼ同様であった（m5.3.5.1, DREAMM-7 CSR, Section 5.2.9.3 and DREAMM-8 CSR, Section 5.2.9.3）。

Grade 2 以上の角膜事象（GSK/KVA スケール）がみられた被験者の多くで眼症状（CTCAE）（Grade を問わない）も認められた。角膜事象（GSK/KVA スケール）の発現から眼症状（CTCAE）の発現までの期間の中央値は 1.0 日であった（m5.3.5.3, Combination Safety Pooling Table 3.2260）。

表 2.7.4.2-44　悪い方の眼における治験依頼者の評価による Grade 2 以上の角膜事象（Overall GSK/KVA grade、角膜検査所見及び最高矯正視力）の発現までの期間、発現期間及び転帰（併用療法試験併合、Safety 集団）

Characteristics	DREAMM-6/7/8 Pooled Belantamab Mafodotin-Containing Group (N=516)		
	Grade ≥2 Corneal Events (Overall KVA Grade)	Grade ≥2 Corneal Exam Findings (Individual KVA Component)	Grade ≥2 BCVA Events (Individual KVA Component)
Number of occurrences (% based on participants with an event), n	445	423	410
One	144 (32%)	150 (35%)	103 (25%)
Two	84 (19%)	73 (17%)	69 (17%)
Three or more	217 (49%)	200 (47%)	238 (58%)
First occurrence			
Time to onset of first occurrence (days)			
N	445	423	410
Median (range)	42.0 (15, 611)	43.0 (15, 967)	58.5 (16, 704)
Outcome of first occurrence, n[a]	445	423	410
Resolved prior to the end of treatment exposure	318 (71%)	300 (71%)	340 (83%)
Resolved post end of treatment exposure	39 (9%)	55 (13%)	31 (8%)
Not resolved, not discontinued	4 (<1%)	4 (<1%)	1 (<1%)
Not resolved, discontinued, follow-up ongoing	17 (4%)	8 (2%)	12 (3%)
Not resolved, discontinued, follow-up ended	67 (15%)	56 (13%)	26 (6%)
Duration of first occurrence (days)[a]			
N	357	355	371
Median (range)	106.0 (5, 774)	106.0 (8, 802)	51.0 (4, 548)
Last occurrence			
Outcome of last occurrence, n	445	423	410
Resolved	172 (39%)	205 (48%)	261 (64%)
Not resolved, not discontinued	94 (21%)	84 (20%)	46 (11%)
Not resolved, follow-up ongoing	43 (10%)	24 (6%)	31 (8%)
Not resolved, follow-up ended	136 (31%)	110 (26%)	72 (18%)
Time to last ocular exam date since last dose (days)			
N	136	110	72
Median (range)	39.0 (-372, 398)	36.0 (-372, 375)	42.5 (-7, 398)
Duration of occurrence for participants who recovered (days)			

Characteristics	DREAMM-6/7/8 Pooled Belantamab Mafodotin-Containing Group (N=516)		
	Grade ≥2 Corneal Events (Overall KVA Grade)	Grade ≥2 Corneal Exam Findings (Individual KVA Component)	Grade ≥2 BCVA Events (Individual KVA Component)
N	172	205	261
Median (range)	106.0 (5, 813)	87.0 (8, 802)	50.0 (6, 617)

Source: m5.3.5.3, Combination Safety Pooling Table 3.2850, Table 3.2810, and Table 3.2830.

Note 1: Treatment related corneal events (corneal examination findings and changes in BCVA) were graded according to the guidelines of the KVA scale to inform dose modifications.

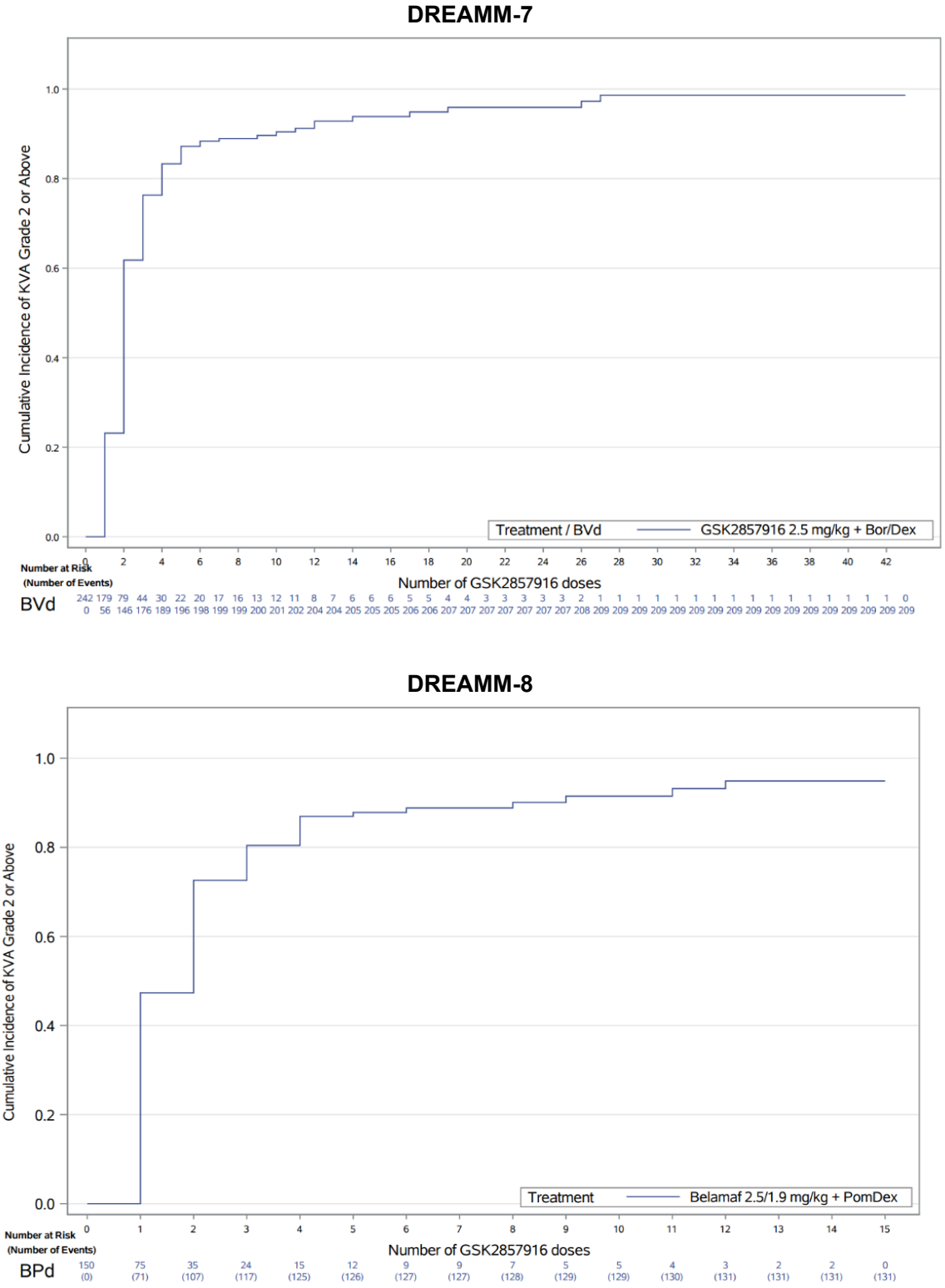
Note 2: For the Grade ≥2 corneal events (overall GSK/KVA grade) column, the summary refers to overall KVA Grade ≥2 where the worst grade for both BCVA events and examination findings for both eyes are considered.

Note 3: For the Grade ≥2 corneal examination findings and BCVA events columns, the worse-seeing eye is the eye with maximum decline from baseline at any timepoint. i.e., worse eye is selected from left and right eye worse grade values for each given timepoint. If the grade is the same in each eye, then the left eye is selected.

a. Duration is the time from onset of any GSK/KVA scale event (Grade 2 or above) until the occurrence is resolved (resolution defined as Grade 1 or better). The proportion of participants whose first occurrence resolved prior to, or post end of treatment is 80% for overall GSK/KVA grade, 84% for corneal examination findings, and 91% for BCVA events.

併用療法試験の併合データで角膜事象（GSK/KVA スケール）がみられた 91%の被験者のうち、初回の角膜事象（GSK/KVA スケール）は 75%が最初の 2 サイクル以内に発現し、88%が最初の 4 サイクル以内に発現した（m5.3.5.1, Combination Safety Pooling Table 3.2870）。この結果は、治験依頼者評価による Grade 2 以上の角膜事象発現までのベランタマブ　マホドチン累積投与量を示すグラフからも裏付けられる（図 2.7.4.2-1）。これは事象発現までの期間（表 2.7.4.2-44）と一致しており、眼の有害事象（CTCAE）の累積発現率とも類似した結果であった（2.7.4.2.1.4.7.1 項）。

図 2.7.4.2-1 治験依頼者評価による Grade 2 以上の角膜事象発現までのベランタマブ マホドチンの累積投与量（併用療法試験、Safety 集団）



Source: m5.3.5.3, DREAMM-7 post-hoc Figure 3.1037, DREAMM-8 post-hoc Figure 9.0034

単剤療法

DREAMM-2/DREAMM-3 試験併合データでは、治験依頼者評価による GSK/KVA データは得られていない。単剤療法試験の併合データで得られている治験責任医師評価による GSK/KVA データの結果（m5.3.5.3, Monotherapy Safety Pooling Table 3.2780 and Table 3.2840）は、単剤療法試験ではベランタマブ　マホドチン投与期間がより短期間であったことを考慮すると、DREAMM-7 試験及び DREAMM-8 試験の治験依頼者評価による GSK/KVA データの結果（m5.3.5.1, DREAMM-7 Table 3.0057, Table 3.0078; DREAMM-8 CSR Table 50 and Table 52）と概ね同様であった。

単剤療法試験の併合データでは、ベランタマブ　マホドチン単剤療法群（312 例）における角膜事象（GSK/KVA スケール）の発現割合は 59%（183 例）であった（m5.3.5.3, Monotherapy Safety Pooling Table 3.2750）。ベースライン後のデータが得られた被験者（252 例）における事象の重症度は、Grade 1 が 8%、Grade 2 が 17%、Grade 3 が 40%、Grade 4 が 8%であった（m5.3.5.3, Monotherapy Safety Pooling Table 3.2780 and Table 3.2800）。

Grade 2 以上の角膜事象（Overall GSK/KVA スケール）の初発事象の特性を被験者レベル（悪い方の眼）で解析したところ、単剤療法併合データにおける初回発現までの期間の中央値は 43.0 日、発現期間の中央値は 84.0 日であった（m5.3.5.3, Monotherapy Safety Pooling Table 3.2840）。データカットオフ時点で、Grade 2 以上の角膜事象は被験者の 76%で消失していた。Overall GSK/KVA の結果とその構成要素である各評価項目の結果は同様であった（m5.3.5.3, Combination Safety Pooling Table 3.2800, Table 3.2810, Table 3.2760, Table 3.2820, Table 3.2830, and Table 3.2770）。

全体的に、角膜事象の発現割合は併用療法試験の併合データと比較して単剤療法試験の併合データで低かったが、これは単剤療法試験で曝露期間がより短かったためと考えられる（2.7.4.1.2.1 項）。角膜事象（Overall 及び個々の構成要素）の特性は、単剤療法併合データと併用療法併合データで同様であった。

2.7.4.2.1.4.7.4. その他の眼科検査所見

その他の角膜検査所見は、併用療法試験の 2 つのベランタマブ　マホドチン投与群間で同様であった。

角膜実質病変及び感染が確認された角膜潰瘍は非常にまれであった。DREAMM-7 試験の BVd 群で被験者 1 例に本事象が認められた。2014 年以来、治験依頼者が実施する臨床試験で 1707 例の被験者にベランタマブ　マホドチンが投与されているが（DSUR, 2024）、本事象は 2024 年 2 月 27 日時点で 2 例目の症例である。

併用療法

眼科検査で判定した個々の角膜検査所見は、各試験でのみ評価した。詳細な評価については m5.3.5.1, DREAMM-7 CSR, Section 5.2.9.3 及び DREAMM-8 CSR, Section 5.2.9.3 を参照のこと。

2 つの併用療法試験（DREAMM-7 試験及び DREAMM-8 試験）において、ベースライン時に角膜上皮異常が認められた被験者は少数であった（BVd 群 15%、BPd 群 16%）（m5.3.5.1, DREAMM-7 CSR, Section 5.2.9.3 and DREAMM-8 CSR, Section 5.2.9.3）。ベースライン時に角膜上皮が正常であった被験者のうち、ベースライン後に異常所見が認められた被験者の割合は両試験で同程度であった（BVd 群 89%、BPd 群 87%）。同様に対照群においても、ベースライン時に角膜検査所見に異常所見が認められた被験者は少数であった（DVd 群 12%、PVd 群 18%）。また、対照群でベースライン時に角膜上皮が正常であった被験者のうち、ベースライン後に異常所見が認められた被験者の割合は同程度であった（DVd 群 29%、PVd 群 18%）。

DREAMM-7 試験では、ベースライン後に角膜潰瘍が報告された被験者は 6 例であったが、このうち角膜潰瘍の正式な定義（感染及び／又は実質病変のエビデンスを有する）に合致したのは 1 例（BVd 群）のみであった。この症例は Grade 4 の感染性（緑膿菌）潰瘍性角膜炎を発現し、左眼の実質病変は消失したが瘢痕化が認められ、その後追跡不能となった時点で最高矯正視力は 20/400 であった。当該症例は、ベランタマブ　マホドチンの臨床開発において角膜潰瘍の正式な定義に合致した 2 例目の症例であり、1 例目は DREAMM-2 試験で報告された（以下の単剤療法の項参照）（m5.3.5.2, DREAMM-2 CSR, Section 7.3.1.1）。ベースライン後に角膜潰瘍のエビデンスが認められた被験者 6 例の詳細については、m5.3.5.1, DREAMM-7 CSR, Section 8.5 を参照のこと。

DREAMM-8 試験では、3 例にベースライン後の角膜潰瘍が報告され、うち BPd 群の 1 例で Grade 3 の潰瘍性角膜炎が認められた。しかし、3 例の事象はいずれも実質病変又は感染のエビデンスが確認できなかったため、角膜潰瘍の正式な定義に合致しなかった。3 例の事象はすべて消失した。詳細については m5.3.5.1, DREAMM-8 CSR, Section 8.5 を参照のこと。

単剤療法

DREAMM-2/DREAMM-3 試験併合データの個々の検査所見の要約は、眼科検査により判定されたデータに基づく（m5.3.5.3, Monotherapy Safety Pooling Figure 3.0390, Table 3.2680, Table 3.2690, Table 3.2695, and Table 3.2700）。

DREAMM-2 試験では、正式な定義に合致する角膜潰瘍が 1 例に認められた（m5.3.5.2, DREAMM-2 CSR, Section 7.3.1.1）。角膜擦過検体は緑膿菌陽性であった。潰瘍は消失し、最終眼科検査来院時点で視力は 20/40 でベースライン（ベースライン：20/30）に近い値を示し、点状表層角膜炎、小嚢胞様沈着物、上皮下混濁、実質混濁、又は角膜瘢痕は報告されなかった。

白内障

白内障（PT）の発現割合は、単剤療法試験と比較して併用療法試験のベランタマブ　マホドチン投与群で高かった（併用療法試験 20～27%、単剤療法試験 4%、詳細は m5.3.5.1, DREAMM-7 CSR, Section 5.2.9.1, DREAMM-8 CSR, Section 5.2.9.1 及び m5.3.5.3 Monotherapy

Safety Pooling Table 3.1040 を参照）。白内障の発現割合が併用療法下で増加した要因として、以下が考えられた。

- 治験薬の投与期間が DREAMM-2 試験及び DREAMM-3 試験と比較して、DREAMM-7 試験及び DREAMM-8 試験でより長かったため、試験期間中に発現した白内障を検出する眼科検査／機会が多かった。
- デキサメタゾンの全身投与は白内障と関連しており[Banerjee, 2024]、単剤療法試験では影響がみられず、より投与期間の長い DREAMM-7 試験及び DREAMM-8 試験で悪化したと考えられた。
- 最高矯正視力の変化へのベランタマブ　マホドチンの影響を正確に Grade 評価するため、DREAMM-3 試験、DREAMM-7 試験及び DREAMM-8 試験の実施中にデータ収集方法が改訂され、白内障（ベランタマブ　マホドチンとの因果関係を問わない）が発現した場合に最高矯正視力の再ベースライン化が必要となった。このため、被験者が白内障手術を受けた、又は最高矯正視力の変化に至る新たな白内障若しくは既存の白内障の悪化がみられた場合、治験責任医師は白内障を有害事象として報告することとなった結果、白内障の報告件数が増加した。各試験で改訂実施時期が異なっており、DREAMM-3 試験では大きな影響はなかった。

DREAMM-7 試験及び DREAMM-8 試験のいずれにおいても、白内障（PT）は、対照群と比較してベランタマブ　マホドチン投与群で 2 倍以上の被験者に認められた（詳細は m5.3.5.1, DREAMM-7 CSR, Section 5.2.9.1 及び DREAMM-8 CSR, Section 5.2.9.1 を参照）。治験治療下で発現した白内障の報告件数は、対照群と比較してベランタマブ　マホドチン投与群で多かったが、これは対照群に特有のいくつかの要因に起因すると考えられた。

- 必要とされる眼科検査の頻度がより低かった（6 ヵ月毎）
- 最高矯正視力のベースライン値の再設定は不要であり（治験薬投与に関する判断に影響しないため）、白内障手術を受けた場合等に一律、白内障を有害事象として報告する必要がなかった
- ベランタマブ　マホドチン投与群に比べて、治験薬投与期間が短く、結果的に白内障の有害事象の収集期間が短かった

2.7.4.2.1.4.7.5. 治験薬の用量変更に至った眼の有害事象（CTCAE）又は角膜事象（GSK/KVA スケール）

併用療法

被験者が長期にわたり治験薬投与を継続できるよう、治験実施計画書に従い角膜事象（GSK/KVA スケール）を用量変更（減量及び投与中断／延期）により管理した。ただし、眼の有害事象（CTCAE）も用量変更に至る可能性があるため（2.7.4.1.1.4.1 項）、これらの事象も用量変更の解析対象に含めた。

治験依頼者が評価した GSK/KVA 事象による用量変更（減量及び投与中断／延期）は、DREAMM-6 試験、DREAMM-7 試験及び DREAMM-8 試験について m5.3.5.3, Combination

Safety Pooling Table 3.0165 で横並びに集計され、併用療法試験の CSR でも考察されている（m5.3.5.1, DREAMM-7 CSR, Section 5.2.9.2 and DREAMM-8 CSR, Section 5.2.9.2）。ただし、試験により投与スケジュールが異なるため（表 2.7.4.2-45）、試験間での比較は困難である。

表 2.7.4.2-45　　各試験におけるベランタマブ　マホドチンの用量レベル

	Monotherapy	DREAMM-7	DREAMM-8
通常投与量	2.5 mg/kg every 3 weeks	2.5 mg/kg every 3 weeks	Cycle 1: 2.5 mg/kg once Cycle 2 onwards: 1.9 mg/kg every 4 weeks
1 段階減量	1.9 mg/kg every 3 weeks	1.9 mg/kg every 3 weeks	1.9 mg/kg every 8 weeks
2 段階減量	NA	NA	1.4 mg/kg every 8 weeks

Source: m5.3.5.2, DREAMM-2 Protocol Amendment 7, Section 6.2.2; m5.3.5.1, DREAMM-3 Protocol Amendment 6, Section 7.6.2.1; m5.3.5.1, DREAMM-7 Protocol Amendment 6, Section 6.6.1; DREAMM-8 Protocol Amendment 4, Section 6.7.
Note: For DREAMM-6 dose modification, refer to m5.3.5.2, DREAMM-6 Protocol Amendment 4, Section 8.2.

重要な点として、いずれの試験においても、角膜事象（KVA grade）の評価に基づき、個々の被験者の忍容性に応じて用量変更を行った。いずれかの眼事象［眼の有害事象（CTCAE）又は角膜事象（KVA スケール）］により DREAMM-7 試験では 44%の被験者が 1.9 mg/kg Q3W へ減量され、DREAMM-8 試験では 59%の被験者が 1.9 mg/kg Q8W 又は 1.4 mg/kg Q8W へ減量された（m5.3.5.1, DREAMM-7 CSR, Section 5.2.8, Table 44 and DREAMM-8 CSR, Section 5.2.8, Table 42）。ベランタマブ　マホドチン 1.4 mg/kg での投与は DREAMM-8 試験で投与された 1098 回のベランタマブ　マホドチン全投与の 3%に過ぎず、被験者の多くが 1.9 mg/kg Q8W に減量された（m5.3.5.3, DREAMM-8 post-hoc Table 9.0018）。

眼の有害事象（CTCAE）又は角膜事象（KVA スケール）により投与延期に至った被験者の割合は、DREAMM-7 試験で 78%及び DREAMM-8 試験で 83%であった（m5.3.5.1, DREAMM-7 CSR, Section 5.2.8, Table 44 and DREAMM-8 CSR, Section 5.2.8, Table 42）。

減量及び投与延期は、各被験者の角膜事象の管理に有効であった。各被験者の忍容性に応じて投与スケジュールを調整することにより、被験者は治療を継続し、ベネフィットを得ることが可能となった。

眼の有害事象（CTCAE）又は角膜事象（KVA スケール）により、各併用療法試験で 9%の被験者がベランタマブ　マホドチン投与を中止した（m5.3.5.1, DREAMM-7 CSR, Section 5.2.8, Table 44 and DREAMM-8 CSR, Section 5.2.8, Table 42）。これらの被験者におけるベランタマブ　マホドチン投与回数の中央値（範囲）は、BVd 群で 5 回（2～37）、BPd 群で 3 回（1～7）であった（m5.3.5.3, DREAMM-7 post-hoc Table 3.1035; DREAMM-8 post-hoc Table 9.0030）。被験者の多くは（DREAMM-7 試験：20/22 例、DREAMM-8 試験：12/14 例）、投与中止前に奏効が得られていた（m5.3.5.3, DREAMM-7 post-hoc Table 2.0047; DREAMM-8 post-hoc Table 9.0031）。眼事象により投与中止した被験者での眼事象の転帰又は最終追跡調査時点の状態に関するデータは、個々の叙述に示す（m5.3.5.1 DREAMM-7 CSR, Section 8.5 and m5.3.5.1 DREAMM-8 CSR, Section 8.5）。ベランタマブ　マホドチン投与

群併合データでは、被験者の 6%（33/516 例）が角膜事象（GSK/KVA スケール）により投与を中止した（m5.3.5.3, Combination Safety Pooling Table 3.2750）。

Grade 2 以上の角膜事象（KVA スケール）の初回発現後、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 回であった（m5.3.5.3, DREAMM-7 post-hoc Table 3.1034 and DREAMM-8 post-hoc Table 9.0028）。このことから、被験者は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唆された。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、このことから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すことなく角膜事象を軽減するのに有用であることが示された（2.7.3.3.1.4 項）（m5.3.5.3, DREAMM-7 post-hoc Table 2.0046 and DREAMM-8 post-hoc Table 9.0029）。

単剤療法

DREAMM-2/DREAMM-3 試験の併合データでは、角膜事象（GSK/KVA スケール）による投与中止は被験者の 3%（10/312 例）、減量は 18%、投与延期は 41%にそれぞれ認められた（m5.3.5.3 Monotherapy Safety Pooling Table 3.2750）。

2.7.4.2.1.4.7.6.　眼事象に関する患者報告アウトカム

眼事象に関する PRO は、DREAMM-7 試験及び DREAMM-8 試験の個々の結果のみを以下に示す。

単剤療法試験（DREAMM-3 試験及び DREAMM-2 試験）の眼事象に関する PRO の結果は、個々の CSR に示す（m5.3.5.1, DREAMM-3 CSR, Section 7.3.4 and m5.3.5.2, DREAMM-2 CSR, Section 7.3.5）。

ベランタマブ　マホドチン投与群でより多くの眼事象が認められた一方、EORTC QLQ-C30 Global Health Status/QOL ドメインスコアで示されるように、全般的な患者報告 QOL は期間を通じて維持されていた（m5.3.5.1, DREAMM-7 CSR, Section 5.6.1.1; DREAMM-8 CSR, Section 5.6.1.1）。

OSDI（Ocular Surface Disease Index）

両試験において、OSDI の視覚関連機能の軽微な悪化が認められた被験者は、BVd 群及び BPd 群のいずれも通常 6～8 週間以内に改善又は消失が認められた（m5.3.5.1, DREAMM-7 CSR Section 5.6.1.5, m5.3.5.1, DREAMM-8 CSR Section 5.6.1.5）。

BVd 群では、視覚関連機能スコアの軽微な悪化が Week 10 にピークに達し、被験者の 74%に悪化が認められた。この傾向はわずかに改善し、その後安定した。BPd 群では、視覚関連機能スコアの悪化が Week 9 にピークに達し、被験者の 51%に悪化が認められた。この傾向はわずかに改善し、その後 Week 53 まで持続した。ただし Week 53 以降の被験者数が少数であるため、解釈には注意が必要である。

症候性の視覚機能の悪化は、BVd 群及び BPd 群とも多くの被験者で可逆的であった。視覚関連機能の軽微な悪化の初発から改善までの期間の中央値は、BVd 群 44.0 日及び BPd 群 57.0 日であった。

PRO-CTCAE

DREAMM-7 試験で PRO-CTCAE のベースライン後の最大スコアを評価したところ、BVd 群は忍容性が良好であった。多くの被験者は症候性有害事象の程度スコア、頻度スコア、及び日常生活への影響スコアが低かった。副作用症状 18 項目のうち、レベル 3 又は 4 と報告された割合が高かったのは 6 項目（霧視、食欲減退、疲労、軟便／水様便、しびれ／ピリピリ感、及び涙目）であった。霧視は、程度スコアが「3=高度」又は「4=極めて高度」であった被験者が 55%、日常生活への影響スコアが「3=かなり」又は「3=ものすごく」であった被験者が 59%であった（m5.3.5.1, DREAMM-7 CSR, Section 5.6.1.3）。

DREAMM-8 試験で PRO-CTCAE のベースライン後の最大スコアを評価したところ、BPd 群は全体的に忍容性が良好であった。ほとんどの被験者は症候性有害事象の程度スコア、頻度スコア、及び日常生活への影響スコアが低かった。副作用症状 18 項目のうち、レベル 3 又は 4 と報告された割合が高かったのは 2 項目（霧視及び疲労）のみであった。霧視は、程度スコアが「3=高度」又は「4=極めて高度」であった被験者が 43%、日常生活への影響スコアが「3=かなり」又は「3=ものすごく」であった被験者が 47%であった（m5.3.5.1, DREAMM-8 CSR, Section 5.6.1.3）。

FACT-GP5

DREAMM-7 試験では、ベースライン後の最悪値について検討したところ、副作用による煩わしさについて「3＝かなり当てはまる」及び「4＝非常によく当てはまる」（レベル 3+4）の割合は、BVd 群で 54%であった（m5.3.5.1, DREAMM-7 CSR, Section 5.6.1.4）。DREAMM-8 試験では、副作用による煩わしさについて「3＝かなり当てはまる」及び「4＝非常によく当てはまる」（レベル 3+4）の割合は、BPd 群で 36%であった（m5.3.5.1, DREAMM-8 CSR, Section 5.6.1.4）。

書読及び運転への影響

DREAMM-7 試験及び DREAMM-8 試験では、各来院時に定性的な質問票を用いて被験者の書読及び運転能力の変化を評価した。

DREAMM-7 試験では、ベースライン時にほとんど又は全く困難を感じずに書読が可能（レベル 1）であった被験者のうち、試験期間中に少なくとも 1 回以上の来院時に、その他の理由（レベル 3）及び視力の問題（レベル 4）により書読を中止した被験者の割合は、DVd 群（レベル 3：<1%、レベル 4：2%）と比較して BVd 群（レベル 3：5%、レベル 4：27%）で高かった（m5.3.5.1, DREAMM-7 CSR Section 5.6.1.6）。ベースライン時にほとんど又は全く困難を感じずに運転が可能であった被験者のうち、試験期間中に少なくとも 1 回以上の来院時に、視力の問題により運転を中止した（レベル 4）被験者の割合は、DVd 群（3%）と比較して BVd 群（40%）で高かった。

DREAMM-8 試験では、ベースライン時にほとんど又は全く困難を感じずに書読が可能（レベル 1）であった被験者のうち、試験期間中に少なくとも 1 回以上の来院時に、視力の問題（レベル 4）により書読を中止した被験者は、PVd 群（<1%）と比較して BPd 群（24%）で多かった（m5.3.5.1, DREAMM-8 CSR Section 5.6.1.6）。ベースライン時にほとんど又は全く困難を感じずに運転が可能であった被験者のうち、試験期間中に少なくとも 1 回の来院時に、視力の問題により運転を中止した（レベル 4）被験者は、PVd 群（<1%）と比較して BPd 群（34%）で多かった。

2.7.4.2.1.4.7.7. DREAMM-7 試験及び DREAMM-8 試験の対照群における眼に関する安全性の解析

DREAMM-7 試験及び DREAMM-8 試験の対照群（DVd 群及び PVd 群）における眼の有害事象（CTCAE）及び角膜事象（KVA）を評価した。対照群での眼科検査の実施頻度はベランタマブ　マホドチン投与群（BVd 群、BPd 群）と比較して非常に低かったため、ベランタマブ　マホドチン投与群との直接比較には限界がある。しかし、対照群での眼事象の評価結果は、ベランタマブ　マホドチンの曝露がない現在の標準療法を RRMM 患者に用いた際に起こりうる眼事象の発現状況を表す。両試験の対照群でも眼事象が認められたという結果は、ベランタマブ　マホドチン投与群における眼事象の発現状況を評価する際に考慮すべき点である。

眼事象の評価結果は 2 つの対照群間で同様であり、以下に簡潔に要約する。詳細な結果は各試験の CSR を参照のこと（m5.3.5.1, DREAMM-7 CSR, Section 5.2.9 and DREAMM-8 CSR, Section 5.2.9）。

- 眼の有害事象（CTCAE）の発現割合は DVd 群 29%及び PVd 群 30%であり、最もよくみられた事象は霧視であった（m5.3.5.1, DREAMM-7 CSR, Section 5.2.9.1, Table 48 and DREAMM-8 CSR, Section 5.2.9.1, Table 46）。
- 最高矯正視力の両眼 20/50 への低下は、DVd 群で 2%（6/246 例）（m5.3.5.3, DREAMM-7, post-hoc Table 3.1026）及び PVd 群で 3%（4/145 例）（m5.3.5.3, DREAMM-8, post-hoc Table 9.0025）の被験者に認められた。
- 治験依頼者の評価による角膜事象（KVA）の発現割合は DVd 群 50%及び PVd 群 39%であり、その重症度は主に Grade 1 及び 2 であった（m5.3.5.1, DREAMM-7 CSR, Section 5.2.9.2, Table 54 and DREAMM-8 CSR, Section 5.2.9.2, Table 53）。
- 眼事象［眼の有害事象（CTCAE）又は角膜事象（KVA）］により用量変更に至った被験者の割合は DVd 群 2%及び PVd 群 1%と少数であった。眼事象による治験薬投与の中止は報告されなかった（m5.3.5.1, DREAMM-7 CSR, Section 5.2.8, Table 44 and DREAMM-8 CSR, Section 5.2.8, Table 42）。

2.7.4.2.1.5. 器官別又は症候群別有害事象の解析

2.7.4.2.1.5.1. 感染症事象

感染症はRRMM患者でよくみられる有害事象である。また、併用薬剤の影響を考慮する必要がある。

- ボルテゾミブ（DREAMM-7試験の併用薬剤）：ボルテゾミブの海外の添付文書等によると、肺炎を含む特定の感染症は、適応症に関わらずボルテゾミブを投与されたMM患者で「頻度が高い（common）」Adverse drug reactionである[VELCADE 米国添付文書,2021; VELCADE 欧州添付文書,2021]。本邦では、ベルケイドを投与された患者で、感染症として肺炎が5%以上10%未満にみられている[ベルケイド注射用3 mg 添付文書, 2023]。
- ポマリドミド（DREAMM-8試験の併用薬剤）：ポマリドミドの海外の添付文書等によると、呼吸器感染症（特にGrade 3又は4の肺炎）は、ポマリドミド及びデキサメタゾンを投与された患者で「頻度が高い（common）」Adverse drug reactionである[POMALYST 米国添付文書, 2023; IMNOVID 欧州添付文書]。本邦では、ポマリドミドを投与された患者で、感染症として肺炎が8.9%にみられている[ポマリストカプセル1 mg/同2 mg/同3 mg/同4 mg 添付文書, 2023]。

併用療法及び単剤療法の全試験のベランタマブ　マホドチン投与群において、よくみられたSOC「感染症および寄生虫症」の有害事象（PT）は、上気道感染、肺炎及びCOVID-19肺炎であった。感染症事象（SOC「感染症および寄生虫症」に該当するすべてのPT）の発現割合は、単剤療法試験と比較して併用療法試験のベランタマブ　マホドチン投与群で高く、単剤療法併合データで43%、DREAMM-7試験で70%、DREAMM-8試験で82%であった。併用療法試験と単剤療法試験の間でみられた差異は、2.7.4.2.1項で記載した複数の要因（曝露期間の長短、併用薬剤の影響、COVID-19の流行）が影響した可能性が高い。また、重度（Grade 3以上）の感染症を含む感染症事象の発現割合は、DREAMM-7試験（31%）と比較してDREAMM-8試験（49%）で高かった。その理由として、感染症事象の発現への併用薬の相加的な影響が、ポマリドミドではボルテゾミブより大きかったことが可能性として考えられた。更に、DREAMM-7試験では最初の8サイクルで併用療法の3剤（ベランタマブ　マホドチン、ボルテゾミブ及びデキサメタゾン）が投与された後はベランタマブ　マホドチン単剤のみが投与されたのに対し、DREAMM-8試験では併用療法の3剤（ベランタマブ　マホドチン、ポマリドミド及びデキサメタゾン）が投与期間を通じて投与されたことが影響した可能性も考えられた。

併用療法の各試験において、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%）と同程度であった。

併用療法

DREAMM-7 試験では、感染症事象（全 Grade）の発現割合は BVd 群及び DVd 群で同程度であった（BVd 群 70%及び DVd 群 67%）。感染症事象の発現割合及び曝露期間で調整した発現率を表 2.7.4.2-46 に示す（m5.3.5.1, DREAMM-7 CSR, Section 5.2.12.1）。BVd 群でよくみられた感染症事象（PT、10%以上）は、COVID-19（24%）、上気道感染（20%）、肺炎（18%）及び気管支炎（10%）であった（m5.3.5.1, DREAMM-7 CSR, Table 3.0003）。

Grade 3 以上の感染症事象の発現割合は、DVd 群と比較して BVd 群で高かった（表 2.7.4.2-46）。この差は Grade 3 以上の肺炎の発現割合が DVd 群と比較して BVd 群で高かったことに起因する。曝露期間で調整した Grade 3 以上の感染症事象の発現率は BVd 群で 22.523 例／100 人年及び DVd 群で 16.357 例／100 人年であった（表 2.7.4.2-46）。死亡に至った感染症事象の発現割合は低く、2 群間で同程度であった（BVd 群 8%、DVd 群 6%）（m5.3.5.1, DREAMM-7 CSR, Table 3.0045）。

肺炎（SMQ 狭域「感染性肺炎」）の発現割合は、DVd 群と比較して BVd 群で高かった（BVd 群 24%、DVd 群 14%）（m5.3.5.3, DREAMM-7 post-hoc Table 3.1016）。曝露期間で調整した肺炎の発現率は BVd 群で 17.118 例／100 人年及び DVd 群で 11.35 例／100 人年であった。Grade 3 以上の肺炎の発現割合も DVd 群と比較して BVd 群で高く（BVd 群 16%、DVd 群 8%）、曝露期間で調整した Grade 3 以上の肺炎の発現率は BVd 群で 11.712 例／100 人年及び DVd 群で 6.676 例／100 人年であった。死亡に至った肺炎（基本語）の発現割合は DVd 群と比較して BVd 群で高かった（BVd 群 2.9%、DVd 群 0.8%）（m5.3.5.1, DREAMM-7 CSR, Table 3.0045）。これらの死亡例の多くは基礎疾患を合併していた。死亡に至った COVID-19 肺炎の発現割合は BVd 群と比較して DVd 群で高かった（BVd 群 0.8%、DVd 群 2%）。全体として、肺炎、COVID-19、COVID-19 肺炎及び敗血症の PT の併合データでは、Grade 5 の発現割合が両投与群ともに 6%で類似していた。

DREAMM-8 試験では、感染症事象（全 Grade）の発現割合は PVd 群と比較して BPd 群で高かったが（BPd 群 82%、PVd 群 68%）、曝露期間で調整した感染症事象の発現率は PVd 群と比較して BPd 群で低かった（BPd 群 59.379 例／100 人年及び PVd 群 72.913 例／100 人年）（表 2.7.4.2-46）（m5.3.5.1, DREAMM-8 CSR, Section 5.2.12.1）。BPd 群でよくみられた感染症事象（PT、10%以上）は、COVID-19（37%）、上気道感染（27%）、肺炎（24%）、尿路感染（15%）及び COVID-19 肺炎（12%）であった（m5.3.5.1, DREAMM-8 CSR, Table 3.0420）。

Grade 3 以上の感染症事象の発現割合は、PVd 群と比較して BPd 群で高かった（BPd 群 49%、PVd 群 26%）（表 2.7.4.2-46）。曝露期間で調整した Grade 3 以上の感染症事象の発現率は BPd 群 35.241 例／100 人年及び PVd 群 27.987 例／100 人年であった（表 2.7.4.2-46）。死亡に至った感染症事象の発現割合は低く、2 群間で同程度であった（BPd 群 7%、PVd 群 6%）（m5.3.5.1, DREAMM-8 CSR, Table 3.1000）。

肺炎（SMQ 狭域「感染性肺炎」）の発現割合は、PVd 群と比較して BPd 群で高く（BPd 群 38%、PVd 群 17%）、曝露期間で調整した発現率も高かった（BVd 群 27.517 例／100 人

年及び PVd 群 17.676 例／100 人年）（m5.3.5.1, DREAMM-8 CSR Table 65）。Grade 3 以上の発現割合も PVd 群と比較して BPd 群で高く（BPd 群 32%、PVd 群 12%）、曝露期間で調整した発現率は 23.172 例／100 人年及び 13.257 例／100 人年であった。死亡に至った肺炎の発現割合は両群で同程度であった。BPd 群でみられた死亡例 2 例のうち、1 例はベランタマブ マホドチン最終投与 408 日後に肺炎が認められ、別の 1 例は複数の基礎疾患を合併していた。全体として、肺炎、COVID-19、COVID-19 肺炎及び敗血症の PT の併合データでは、Grade 5 の発現割合は同程度であった（BPd 群 6%、PVd 群 5%）。

各試験の試験期間中に免疫グロブリン補充療法を受けたベランタマブ マホドチン投与群の被験者は、BVd 群 20 例（8%）及び BPd 群 27 例（18%）であった（m5.3.5.1, DREAMM-7 CSR, Table 1.0014, Table 1.0023, Table 1.0024, and Listing 35; DREAMM-8 CSR post-hoc Table 3.1016）。

表 2.7.4.2-46　　感染症事象の概要（併用療法試験、Safety 集団）

	DREAMM-7				DREAMM-8			
	BVd (N=242)		DVd (N=246)		BPd (N=150)		PVd (N=145)	
	n (%)	EAIR (100 PY)	n (%)	EAIR (100 PY)	n (%)	EAIR (100 PY)	n (%)	EAIR (100 PY)
Any Infections and Infestations SOC Event	170 (70%)	51.053	166 (67%)	55.414	123 (82%)	59.379	99 (68%)	72.913
Grade 3/4/5 Infections and Infestations SOC Event	75 (31%)	22.523	49 (20%)	16.357	73 (49%)	35.241	38 (26%)	27.987

Source: m5.3.5.1, DREAMM-7 CSR Table 69, Table 3.0003 and post-hoc Table 3.1016; m5.3.5.1, DREAMM-8 CSR, Table 65.
Note: Exposure-adjusted event rates are calculated as the total number of participants with an event divided by the total PY (per 100 PY). Total PY is the sum of all participant exposure calculated as (last dose - first dose + 1) / 365.25.

単剤療法

DREAMM-2 試験及び DREAMM-3 試験の併合データでは、ベランタマブ マホドチン単剤療法群の感染症事象の発現割合は 43%であった（m5.3.5.3, Monotherapy Safety Pooling Table 3.1040）。ベランタマブ マホドチン単剤療法群でよくみられた感染症事象（PT、5%以上）は、COVID-19（9%）、尿路感染（7%）、肺炎（5%）及び上気道感染（5%）であった。

DREAMM-3 試験では、感染症事象の発現割合は 2 群間で同程度であった（Belamaf 2.5 mg/kg 群 41%、Pom/Dex 群 40%、以下同順）（m5.3.5.1, DREAMM-3 CSR, Table 43）。Grade 3 以上の感染症事象（13%及び 25%）、死亡に至った感染症事象（3%及び 8%）は、Pom/Dex 群と比較して Belamaf 2.5 mg/kg 群で低かった（m5.3.5.1, DREAMM-3 CSR, Table 3.1003）。更新された 18 ヵ月の追跡調査解析（データカットオフ日：2024 年 3 月 22 日）では、感染症事象（全 Grade）の発現割合は 2 群間で同一であり（両群とも 46%、m5.3.5.3, DREAMM-3 IA2 Table 3.0250）、Grade 3 以上の感染症事象の発現割合は Pom/Dex 群と比較して Belamaf 2.5 mg/kg 群で低かった（13%及び 27%）（m5.3.5.3, DREAMM-3 IA2 Table 3.1004）。

DREAMM-2 試験では、感染症の発現割合は 3.4 mg/kg 群と比較して 2.5 mg/kg 群で低かった（m5.3.5.2 DREAMM-2 CSR, Table 3.0020）。

2.7.4.2.1.5.2. 肝胆道障害

単剤療法及び併用療法の各試験において、ベランタマブ　マホドチン投与群の肝胆道障害の発現割合は低かった。

単剤療法及び併用療法の各試験から得られた情報に基づき、ALT 増加、AST 増加、GGT 増加をベランタマブ　マホドチンの Adverse drug reaction とした（2.7.4.2.1.6 項）。

DREAMM-7 試験及び DREAMM-8 試験とも、生化学的／潜在的な Hy's Law に該当する被験者の割合は 2 群間で同程度であり、因果関係の評価においては交絡因子が含まれていた。単独療法試験では Hy's Law に該当した被験者はいなかった。

併用療法

DREAMM-7 試験及び DREAMM-8 試験ともに、BVd 群及び BPd 群における SOC「肝胆道系障害」に該当する有害事象の発現割合は 3%以下であった（表 2.7.4.2-47）。SOC「臨床検査」に該当する各種肝機能検査値の増加は、各試験の対照群と比較して BVd 群及び BPd 群で多くみられた。

表 2.7.4.2-47　　肝胆道関連事象の概要（併用療法試験、Safety 集団）

		DREAMM-7		DREAMM-8	
Hepatobiliary disorders (SOC)		**BVd (N=242)**	**DVd (N=246)**	**BPd (N=150)**	**PVd (N=145)**
Any event		12 (5%)	8 (3%)	9 (6%)	4 (3%)
Cholelithiasis	胆石症	2 (<1%)	3 (1%)	4 (3%)	2 (1%)
Liver disorder	肝障害	4 (2%)	0	0	1 (<1%)
Hepatic function abnormal	肝機能異常	3 (1%)	0	0	0
Hyperbilirubinemia	高ビリルビン血症	2 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0
Cholecystitis	胆嚢炎	0	1 (<1%)	0	0
Cholestasis	胆汁うっ滞	1 (<1%)	0	0	0
Hepatic pain	肝臓痛	0	1 (<1%)	0	0
Hypertransaminasaemia	高トランスアミナーゼ血症	0	1 (<1%)	0	0
Liver injury	肝損傷	0	1 (<1%)	0	0
Hepatic cirrhosis	肝硬変	0	0	2 (1%)	0
Hepatic steatosis	脂肪肝	0	0	2 (1%)	1 (<1%)
Cholecystitis acute	急性胆嚢炎	0	0	1 (<1%)	0
Portal hypertension	門脈圧亢進症	0	0	1 (<1%)	0
Portal vein thrombosis	門脈血栓症	0	0	0	1 (<1%)
Investigations (SOC)		**BVd (N=242)**	**DVd (N=246)**	**BPd (N=150)**	**PVd (N=145)**
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	47 (19%)	29 (12%)	23 (15%)	13 (9%)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	37 (15%)	13 (5%)	15 (10%)	11 (8%)
Gamma-glutamyltransferase increased	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	36 (15%)	11 (4%)	10 (7%)	3 (2%)
Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加	13 (5%)	4 (2%)	8 (5%)	6 (4%)
Blood bilirubin increased	血中ビリルビン増加	5 (2%)	3 (1%)	0	2 (1%)

Source: m5.3.5.1, DREAMM-7 CSR, Table 3.0003, and m5.3.5.1. DREAMM-8 CSR, Table 3.0420
DREAMM-7: MedDRA ver. 26.0/ MedDRA J ver. 26.0; DREAMM-8: MedDRA ver. 26.1/ MedDRA J ver. 26.1

DREAMM-8 試験では、ALT 及びその他の肝機能に関連する血液生化学検査値の変動は BPd 群及び PVd 群で同程度であったが（m5.3.5.1, DREAMM-8 CSR, Table 73）、DREAMM-7 試験では、ALT 変動（ULN の 5 倍以上）の被験者の割合が DVd 群と比較して BVd 群で高かった（m5.3.5.1, DREAMM-7 CSR, Table 76）。

DREAMM-8 試験の BPd 群において、肝機能に関連する血液生化学検査値（ALT、ALP 及び GGT）のベースラインからの変化量の平均値は 0 に近似しており、PVd 群と同様であった（m5.3.5.1, DREAMM-8 CSR, Table 3.1500）。DREAMM-7 試験の BVd 群では、DVd 群と比較して ALT、ALP 及び GGT のベースラインからの増加が認められた（ベースラインからの最大変化量の平均値は、ALT で 33.1 U/L、ALP で 79.2 U/L、GGT で 81.5 U/L）（m5.3.5.1, DREAMM-7 CSR, Table 3.0086）。

DREAMM-7 試験では、Hy's Law の基準に該当する血液生化学検査値がみられた被験者が BVd 群及び DVd 群で各 2 例認められ、Hy's Law の基準を満たしているか検討された。BVd 群の 2 例は他の因子により交絡したと考えられた。1 例は 6[redacted] 歳男性（被験者識別番号 [redacted]

[redacted]）で、交絡因子として肝機能検査値上昇時の発熱（DILI では非典型的）、治験薬投与早期及び肝機能検査値上昇前のフェブキソスタット投与（肝毒性に伴う痛風に対する治療）、薬物関連肝疾患の既往歴の可能性、及びボルテゾミブの併用が認められた。BVd 群の別の 1 例は 7[redacted] 歳男性（被験者識別番号 [redacted]）で、交絡因子として肺炎、スクリーニング時の慢性 B 型肝炎感染及び B 型肝炎再活性化のエビデンスが認められた（治験責任医師により関連なしと判断された）。肺炎の治療中、この被験者は複数の抗菌療法を受け、その後肝機能検査値が上昇し始めた。直接的な死因は、MM 及び持続性の非定型肺炎による全身状態の悪化として報告された。

DREAMM-8 試験では、Hy's Law の基準に該当する血液生化学検査値がみられた被験者が BPd 群で 1 例及び PVd 群で 2 例認められ、Hy's Law の基準を満たしているか検討された。これらの事象は共存する他の因子により交絡したと考えられた。BPd 群の 1 例は 6[redacted] 歳男性（被験者識別番号 [redacted]）で、クリニックでの血小板輸血中に低血圧となり集中治療室に入院した。腹部 CT で胆石を認め、胆道性敗血症の診断が検討された。血液培養は陰性で、MRCP で総胆管に結石は認められなかった。肝機能検査値の改善及び被験者の支持療法の軽減を目的として胆石の排出が検討された。肝酵素及び総ビリルビンの上昇はベースライン値に回復した。その後、被験者にベランタマブ　マホドチン、ポマリドミド及びデキサメタゾンを再投与したが、事象の発現はみられなかった。

以上のとおり、DREAMM-7 試験及び DREAMM-8 試験において Hy's Law の基準に該当する血液生化学検査値がみられた被験者を検討した結果、医学的に複雑な交絡因子が存在しており、ベランタマブ　マホドチン投与群と対照群で同様であった。

その他の試験である DREAMM-6 試験の結果は、DREAMM-7 試験の結果を支持するものであった（m5.3.5.2, DREAMM-6 CSR, Table 3.091, Table 3.092, Table 3.107, and Table 3.108）。肝胆道検査値異常の解析において、BVd 群では ALT 増加（ULN の 5 倍以上）が 107 例中 6 例に認められた。DREAMM-6 試験及び DREAMM-7 試験ともに、ボルテゾミブ及びデキサメタゾン併用下で ALT 増加（ULN の 5 倍以上）が認められた被験者の割合が高かったことから、併用薬剤が関連している可能性がある。ボルテゾミブの海外の添付文書には、急性肝不全、肝酵素上昇、高ビリルビン血症及び肝炎の症例に対する警告及び注意が記載されている[VELCADE 米国添付文書,2021; VELCADE 欧州添付文書,2021]。本邦の添付文書でも、ALT 増加、AST 増加、血中ビリルビン増加を含む肝機能障害が重大な副作用の 1 つとして記載されている[ベルケイド注射用 3 mg 添付文書, 2023]。

単剤療法

DREAMM-2/DREAMM-3 試験併合データでは、肝機能関連検査値の Grade 3 以上への悪化がみられた被験者は少数（5%未満）であった（m5.3.5.3, Monotherapy Safety Pooling Table 3.3050）。全体的に、ALT の ULN の 3 倍以上への増加（3%）及び ALT の ULN の 5 倍以上への増加（1%未満）のみが認められた。単剤療法併合データにおいて Hy's Law の基準に該当する血液生化学検査値がみられた被験者はいなかった（m5.3.5.3, Monotherapy

Safety Pooling Table 3.3250）。DREAMM-3 試験では、各投与群の 1 例が肝臓モニタリング及び／又は中止基準に該当した。

結節性再生性過形成及び静脈閉塞性疾患

DREAMM-6 試験では、結節性再生性過形成（NRH）が 2 例、静脈閉塞性疾患（肝中心静脈閉塞症、VOD）が 1 例認められた。文献報告では、死亡に至った VOD が 1 例認められた。NRH 及び VOD のいずれの症例も、疾患の経過中に SCT 歴を有していた（ベランタマブ　マホドチン含有レジメンを受ける数年前）。

DREAMM-6 試験の NRH 2 例は、いずれも BVd 群であった。

- 被験者識別番号 [redacted]（m5.3.5.2, DREAMM-6 CSR Section 9）：5[redacted] 歳男性で、骨髄腫に対して複数の治療歴（シクロホスファミド、デキサメタゾン、自家 SCT、サリドマイド等）を有していた。ALT 及び AST 増加の既往歴があり、アルコール消費量は週 6 単位であった。それ以外の病歴に特記すべきものはなかった。ベースライン時に ALT が増加した（ULN の 1.9 倍）。ボルテゾミブ及びデキサメタゾンの投与終了後も被験者はベランタマブ　マホドチン投与を継続し、Day 534 までに ALT 増加が有害事象として報告された。ベランタマブ　マホドチン投与を中止したところ、ALT はピークに達し（ULN の 7.6 倍）、その後ベースライン値に回復した。本事象に関連した症状はなく、CT 検査及び MRI 検査で特記すべき所見は認められなかった。事象発現中に肝臓の生検を行い、NRH を示唆する所見が示された。
- 被験者識別番号 [redacted]（m5.3.5.2, DREAMM-6 CSR Section 9）：6[redacted] 歳男性で、骨髄腫に対して複数の治療歴（ボルテゾミブ、シクロホスファミド、デキサメタゾン、自家 SCT、サリドマイド、レナリドミド等）を有していた。A 型肝炎の病歴があり、アルコール消費量は週 2 単位であった。ボルテゾミブ及びデキサメタゾンの投与終了後、被験者はベランタマブ　マホドチン投与を継続した。ベランタマブ　マホドチン投与中止後に ALT、AST 及び ALP の断続的な増加が認められた。腹部超音波検査結果から軽度の脂肪性肝疾患が示され、MRI 検査で胆石と軽度の脾腫が認められた。肝機能検査値の上昇を考慮し、肝生検を実施したところ、NRH を示唆する所見が示された。

2 例に VOD を示唆する肝生検所見が認められた。

- 被験者識別番号 [redacted]（Case ID: [redacted]）（m5.3.5.2, DREAMM-6 Post-Analysis Continued Treatment（PACT）Phase Report）：6[redacted] 歳女性で、骨髄腫に対して複数の治療歴（例：ボルテゾミブ、レナリドミド、自家 SCT、シクロホスファミド）を有していた。ベランタマブ　マホドチン、ボルテゾミブ及びデキサメタゾンを投与された。ボルテゾミブ及びデキサメタゾン投与終了後、当該被験者はベランタマブ　マホドチン投与を継続した。ALT 又は AST の増加を伴わない ALP 及び GGT の緩やかな増加が認められた。被験者は無症状であったが、肝臓専門医の診察を受けたところ、上部消化管内視鏡検査で静脈瘤のエビデンスが示された。肝生検を施行し、VOD が示唆された。

- VOD の文献報告例（Case ID: [redacted]）[Pessach, 2023]：7[redacted]歳男性で、骨髄腫に対して複数の治療歴（例：ボルテゾミブ、レナリドミド、カルフィルゾミブ、デキサメタゾン、自家 SCT）を有していた。被験者はトリメトプリムスルファメトキサゾール及びアシクロビルの予防投与を受けていた。MM の再発に対してベランタマブ　マホドチンを投与され、6 サイクルにわたり良好な成績を示した。7 サイクル目の前に、滲出性心嚢液貯留が認められ、ドレナージ及びコルヒチンによる治療を受けた。ベランタマブ　マホドチン投与を再開したところ、9 サイクル目以降に腹痛、腹水及び肝機能検査値上昇（総ビリルビンを含む）が認められた。その後、被験者は死亡した。肝生検を実施したところ、所見は VOD を示唆するものであった。

MM と NRH との関連が報告されている[Wanless, 1980; Gottardi, 2019]。SCT 歴を有する患者において VOD が報告されている。VOD は導入療法としてシクロホスファミド、ボルテゾミブ及びデキサメタゾンを投与された MM 患者でも報告されている[Tariq, 2019]。

SCT 歴の有無を問わず MM 患者における VOD の発現について Clinformatics Data Mart（対象期間：2015 年 10 月 1 日～2023 年 9 月 30 日）により検索した。特定された MM 患者 49468 例（全治療）のうち、21 例（0.04%）で VOD が報告された。SCT 歴のある患者 20520 例のうち、15 例（0.08%）で VOD が報告された。SCT 歴のない患者 28948 例のうち、VOD に関連すると報告された症例は 5%未満であった。臨床試験プログラムでベランタマブ　マホドチンを投与された患者 1707 例のうち、1 例（0.06%）で VOD が報告された。PBRER（2024 年 2 月付）より、ベランタマブ　マホドチン投与例は、臨床試験プログラムでは 1707 例、REMS では 3041 例、コンパッショネートユースプログラム（CUP）／拡大アクセスプログラム（EAP）では 2790 例であった（m5.3.6, PBRER 2024）。

これらの複雑な患者における合併症、肝毒性に対する前投薬及び併用薬投与、並びに MM 患者のベースライン時の NRH 及び VOD の有病率の交絡に基づき、利用可能なデータからベランタマブ　マホドチンと NRH 又は VOD との関連を支持する明確なエビデンスは得られないと判断した。

2.7.4.2.1.6. Adverse drug reaction（ADR）

GSK ではベランタマブ　マホドチンの Adverse drug reaction として表 2.7.4.2-48 の事象を特定した。頻度は very common（1/10 以上）、common（1/100 以上 1/10 未満）、uncommon（1/1,000 以上 1/100 未満）、rare（1/10,000 以上 1/1,000 未満）及び very rare（1/10,000 未満）と定義する。各頻度グループ内の事象は重篤性の高い順に提示する。単剤療法試験及び併用療法試験の実施において、ベランタマブ　マホドチンの Adverse drug reaction を特定した手順及び更新点を以下に述べる。

各臨床試験の実施中、GSK 社は、眼の有害事象、免疫抑制及び／又は好中球減少症による感染リスクの増大、肺臓炎、並びに他の MM 治療に関連する事象（例：二次性悪性腫瘍）等の潜在的な安全性検討事項について安全性データを評価した。潜在的な安全性検討事

項は、包括的な安全性評価を提供するために、必要に応じて個々の試験レベル及び開発プログラムレベルで評価した。DREAMM-7 試験及び DREAMM-8 試験では独立データモニタリング委員会も安全性データを定期的にレビューした。

ベランタマブ　マホドチンの安全性評価は、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との併用療法（242 例）又はベランタマブ　マホドチンとポマリドミド及びデキサメタゾンとの併用療法（155 例）を受けた被験者データに加え、DREAMM-2 試験及び DREAMM-3 試験で単剤療法を受けた被験者の併合データ（312 例）で実施した。GSK 社の文書化された手順に従い、報告された有害事象を定量的及び定性的に評価し、少なくともベランタマブ　マホドチンとの因果関係に合理的な可能性及び生物学的又は薬理学的妥当性が認められる事象を特定した。既知の副作用についても評価し、頻度情報の更新が必要ないか検討した。

DREAMM-2 試験及び DREAMM-3 試験の併合データ、並びに DREAMM-7 試験及び DREAMM-8 試験のデータに基づき、以下の PT を Adverse drug reaction として追加した：眼の異物感［頻度が非常に高い（very common）］、眼痛［頻度が非常に高い（very common）］、流涙増加［頻度が高い（common）］、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加［単剤療法で頻度が高い（common）、DREAMM-7 試験及び DREAMM-8 試験で頻度が非常に高い（very common）］。

単剤療法で既知の Adverse drug reaction（肺炎、上気道感染、羞明、眼刺激）については DREAMM-2 試験及び DREAMM-3 試験併合データに基づき頻度を更新し、DREAMM-7 試験及び DREAMM-8 試験のデータに基づき「頻度が非常に高い（very common）」Adverse drug reaction として追加した。PT をグループ化していた「霧視」及び「ドライアイ」に該当する PT は、PT 毎にそれぞれ適切な頻度の欄に追加した。

表 2.7.4.2-48　　ベランタマブ　マホドチンの Adverse drug reaction

器官別大分類	単剤療法	ボルテゾミブ及びデキサメタゾンとの併用療法	ポマリドミド及びデキサメタゾンとの併用療法
感染症および寄生虫症	**Common** 肺炎、上気道感染	**Very Common** 上気道感染、肺炎	**Very Common** 上気道感染、肺炎
血液およびリンパ系障害	**Very common** 血小板減少症、貧血、好中球減少症、白血球減少症、リンパ球減少症	**Very common** 血小板減少症、貧血、好中球減少症、リンパ球減少症、白血球減少症	**Very common** 好中球減少症、血小板減少症、貧血 **Common** 白血球減少症、リンパ球減少症
眼障害	**Very common** 角膜検査所見（角膜症を含む）[a]、霧視、ドライアイ、眼の異物感、羞明、眼刺激、視力低下[a]、眼痛 **Common** 視力障害、流涙増加、複視、眼部不快感、角膜潰瘍[b]、眼そう痒症	**Very common** 視力低下[a]、角膜検査所見（角膜症を含む）[a]、霧視、ドライアイ、羞明、眼の異物感、眼刺激、眼痛、視力障害 **Common** 流涙増加、複視、眼そう痒症、眼部不快感 **Uncommon** 角膜潰瘍[b]	**Very common** 視力低下[a]、角膜検査所見（角膜症を含む）[a]、霧視、ドライアイ、眼の異物感、眼刺激、羞明、眼痛、視力障害 **Common** 流涙増加、複視、眼そう痒症、角膜潰瘍[b]、眼部不快感

器官別大分類	単剤療法	ボルテゾミブ及びデキサメタゾンとの併用療法	ポマリドミド及びデキサメタゾンとの併用療法
胃腸障害	**Very common** 悪心、下痢 **Common** 嘔吐	**Very common** 下痢、悪心 **Common** 嘔吐	**Very common** 下痢、悪心 **Common** 嘔吐
腎および尿路障害	**Common** アルブミン尿 [c]	**Common** アルブミン尿 [c]	**Common** アルブミン尿 [c]
一般・全身障害および投与部位の状態	**Very common** 発熱、疲労	**Very common** 発熱、疲労	**Very common** 疲労、発熱
臨床検査	**Very common** アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 **Common** アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、クレアチンホスホキナーゼ増加	**Very common** アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 **Common** クレアチンホスホキナーゼ増加	**Very common** アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 **Common** γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加
傷害、中毒および処置合併症	**Very common** 注入に伴う反応 [d]	**Common** 注入に伴う反応 [d]	**Common** 注入に伴う反応 [d]

a. Based on ophthalmic examination findings.
b. Includes infective keratitis and ulcerative keratitis.
c. Includes albuminuria, albumin urine present, urine albumin/creatinine ratio increased, and microalbuminuria.
d. Includes events determined to be related to infusion. Infusion reactions may include pyrexia, chills, diarrhoea, nausea, asthenia, hypertension, lethargy, and tachycardia.

2.7.4.2.2. 個別有害事象の文章による説明

以下の条件に該当する被験者について叙述した。

- すべての死亡
- 重篤な有害事象
- すべての肺臓炎の有害事象
- DREAMM-7 試験及び DREAMM-8 試験、並びにその他の試験である DREAMM-6 試験の治験薬投与中止に至ったすべての有害事象
- Grade 3 及び 4 の注目すべき有害事象
  - IRR
  - 眼の有害事象（CTCAE v5.0、DREAMM-6 試験は CTCAE v4.03 により評価）及び角膜事象（KVA スケール、DREAMM-6 試験は GSK スケールにより評価）
  - 出血を伴う血小板減少事象

被験者の安全性に関する叙述は、m5.3.5.1, DREAMM-7 CSR Section 8.5; m5.3.5.1, DREAMM-8 CSR Section 8.5 及び m5.3.5.2, DREAMM-6 CSR Section 9 に示す。単剤療法試験の被験者の安全性に関する叙述は m5.3.5.1, DREAMM-3, Section 13 及び m5.3.5.2, DREAMM-2, Section 14 に示す。

2.7.4.3. 臨床検査値の評価

DREAMM-7 試験及び DREAMM-8 試験では、ALT、AST、ALP、LDH、血小板、好中球及びクレアチニンについて、ベースラインからの変化量を重点項目とした。

2.7.4.3.1. 血液生化学検査

MM の病態に関連する主な血液生化学検査項目について要約する（表 2.7.4.3-1）。DREAMM-7 試験及び DREAMM-8 試験では、血液生化学検査値の Grade 3 及び 4 への悪化はまれであり（各検査項目で 1～4%）、単剤療法併合データの結果と同様であった（m5.3.5.3, Monotherapy Safety Pooling Table 3.3050）。BVd 群の ALT 及び GGT の変動を除き、評価した血液生化学検査パラメータにおいて、臨床的に意義のあるベースラインからの変動は認められなかった（m5.3.5.1, DREAMM-7, Section 5.2.13.2, and DREAMM-8 CSR, Section 5.2.13.2）。DREAMM-7 試験及び DREAMM-8 試験で実施した肝機能に関する包括的な安全性評価を 2.7.4.3.1.1 項に要約する。SOC「臨床検査」に該当する有害事象の評価の詳細は、2.7.4.2.1.5 項を参照のこと。

表 2.7.4.3-1 ベースライン後の血液生化学検査の要約（併用療法試験、Safety 集団）

Test (unit)/Term[a], Change Catergory[b], n (%)	DREAMM-7		DREAMM-8	
	BVd (N=242)	DVd (N=246)	BPd (N=150)	PVd (N=145)
Hypoalbuminemia				
n	240	245	150	142
Increase to Grade 3	5 (2%)	5 (2%)	2 (1%)	1 (<1%)
Increase to Grade 4	0	0	0	0
Hypercalcemia				
n	240	245	148	138
Increase to Grade 3	2 (<1%)	0	1 (<1%)	1 (<1%)
Increase to Grade 4	8 (3%)	3 (1%)	0	1 (<1%)
Hypocalcemia				
n	240	245	148	138
Increase to Grade 3	2 (<1%)	4 (2%)	0	4 (3%)
Increase to Grade 4	10 (4%)	9 (4%)	0	0
Creatine phosphokinase increased				
n	238	243	146	127
Increase to Grade 3	6 (3%)	3 (1%)	2 (1%)	1 (<1%)
Increase to Grade 4	1 (<1%)	4 (2%)	1 (<1%)	0
Creatinine increased				
n	240	246	150	142
Grade 3	5 (2%)	2 (<1%)	2 (1%)	4 (3%)
Grade 4	0	0	0	0

Source: m5.3.5.1, DREAMM-7 CSR Table 74; m5.3.5.1, DREAMM-8 CSR Table 71.

Note 1: An increase was defined as an increase in grade relative to baseline grade. Participants with missing baseline values were assumed to have a baseline value of Grade 0.

Note 2: For creatinine, baseline grades were not assigned and instead the post-baseline values were categorized in alignment with the CTCAE v5.0.

a. Grades were derived based on numeric criteria as defined in CTCAE v5.0 and did not take into consideration of clinical signs or symptoms, concomitant medication usage which is needed for the final grade associated with the adverse event.

b. n=number of participants with at least 1 post-baseline laboratory value.

2.7.4.3.1.1. 肝機能検査

肝機能検査については、肝胆道障害の項（2.7.4.2.1.5.2 項）に示す。

2.7.4.3.1.2. 腎機能検査

BVd 及び BPd の併用療法を受けた被験者における腎毒性のリスクは低く（m5.3.5.1, DREAMM-7 CSR Section 5.2.13.2; m5.3.5.1, DREAMM-8 CSR Section 5.2.13.2）、単剤療法併合データでみられた結果（m5.3.5.3, Monotherapy Safety Pooling Table 3.3050）と同様であった。

DREAMM-7 試験及び DREAMM-8 試験でアルブミン尿の有害事象を評価し、アルブミン尿、尿中アルブミン陽性、尿中アルブミン／クレアチニン比増加、微量アルブミン尿の PT を用いて単剤療法試験の結果と比較した。上記項目を総合すると、アルブミン尿の有害事象の発現割合は、BVd 群 5%、BPd 群 3%、単剤療法併合 1%であった（m5.3.5.3, DREAMM-7 post-hoc Table 3.1031; DREAMM-8 post-hoc Table 9.0024; m5.3.5.3, Monotherapy Safety Pooling Table 3.5001）。DREAMM-7 試験及び DREAMM-8 試験の対照群（DVd 群及び PVd 群）では、上記の事象は認められなかった。アルブミン尿は、ベランタマブ　マホドチンの添付文書に Adverse drug reaction として記載されている。

DREAMM-12 試験の安全性評価結果に基づき、正常／軽度腎機能障害被験者（iGFR: ≥60 mL/min）と重度腎機能障害被験者（iGFR: 15～29 mL/min）で、ベランタマブ　マホドチンの安全性プロファイルに臨床的に意義のある差は認められなかった（m5.3.3.3, DREAMM-12 CSR）。DREAMM-12 試験でみられたベランタマブ　マホドチンの安全性プロファイルは、ベランタマブ　マホドチン開発プログラムを通じてこれまでに報告された安全性プロファイルと一致しており、新たな安全性の懸念は特定されなかった。軽度、中等度又は重度の腎機能障害又は腎不全（eGFR 30 mL/min 未満）患者に対する用量調節は不要である（2.7.2.3.3.2.1 項）。

2.7.4.3.2. 血液学的検査

血液学的検査の結果は、血小板減少事象（2.7.4.2.1.4.5 項）の結果及び好中球減少症（2.7.4.3.2.1 項）の結果と一致している。SOC「血液およびリンパ系障害」の有害事象の評価及び臨床検査値に関する詳細は m5.3.5.1, DREAMM-7 CSR Section 5.2.13.1; m5.3.5.1, DREAMM-8 CSR Section 5.2.13.1 を参照のこと。

表 2.7.4.3-2　ベースライン後の血液学的検査の要約（併用療法試験、Safety 集団）

Test (unit)/Term[a], Change Categoryb, n (%)	DREAMM-7		DREAMM-8	
	BVd (N=242)	DVd (N=246)	BPd (N=150)	PVd (N=145)
Anemia				
n	241	246	150	142
Increase to Grade 3	25 (10%)	29 (12%)	18 (12%)	23 (16%)
Increase to Grade 4	0	0	0	0
White blood cell decreased				
n	241	246	150	142
Increase to Grade 3	24 (10%)	39 (16%)	40 (27%)	31 (22%)
Increase to Grade 4	2 (<1%)	4 (2%)	8 (5%)	3 (2%)

Test (unit)/Term[a], Change Categoryb, n (%)	DREAMM-7		DREAMM-8	
	BVd (N=242)	DVd (N=246)	BPd (N=150)	PVd (N=145)
Lymphocyte count decreased				
n	241	246	150	142
Increase to Grade 3	90 (37%)	101 (41%)	62 (41%)	58 (41%)
Increase to Grade 4	37 (15%)	37 (15%)	14 (9%)	4 (3%)
Neutrophil count decreased				
n	241	246	150	142
Increase to Grade 3	25 (10%)	27 (11%)	58 (39%)	48 (34%)
Increase to Grade 4	16 (7%)	6 (2%)	40 (27%)	19 (13%)
Platelet count decreased				
n	241	246	150	142
Increase to Grade 3	69 (29%)	67 (27%)	42 (28%)	23 (16%)
Increase to Grade 4	109 (45%)	51 (21%)	18 (12%)	20 (14%)

Source: m5.3.5.1, DREAMM-7 CSR Table 73; m5.3.5.1, DREAMM-8 CSR Table 70.

Note: An increase was defined as an increase in grade relative to baseline grade. Participants with missing baseline values were assumed to have a baseline value of Grade 0.

a. Grades were derived based on numeric criteria as defined in CTCAE v5.0 and did not take into consideration of clinical signs or symptoms, concomitant medication usage which is needed for the final grade associated with the AE.

b. n=number of participants with at least 1 post-baseline laboratory value.

2.7.4.3.2.1. 好中球減少症

好中球減少症は RRMM 患者によくみられる有害事象である。ポマリドミドの添付文書等によると、好中球減少症はポマリドミド及びデキサメタゾン（DREAMM-8 試験の併用薬剤）を投与された患者で「頻度が非常に高い（Very common）」Adverse drug reaction である[POMALYST 米国添付文書]。本邦では、ポマリドミドを投与された患者で、好中球減少が48.3%にみられている[ポマリストカプセル 1 mg/同 2 mg/同 3 mg/同 4 mg 添付文書, 2023]。

DREAMM-8 試験（BPd 群及び PVd 群）では、DREAMM-7 試験の投与群（BVd 群、DVd 群）と比較して好中球減少症の発現が多く、この理由としてはポマリドミドがより相加的に好中球減少症の発現に影響した可能性が考えられる。

併用療法試験（DREAMM-7 試験及び DREAMM-8 試験）では、重度（Grade 3 又は 4）の好中球減少症（発熱性好中球減少症、好中球減少症、及び好中球数減少を含む）の発現割合は、BVd 群（全 Grade の好中球減少症 18%、Grade 3 以上の好中球減少症 17%）と比較して BPd 群（全 Grade の好中球減少症 63%、Grade 3 以上の好中球減少症 57%）で高かった（m5.3.5.1, DREAMM-8 CSR post-hoc Table 3.1016; DREAMM-7 CSR, Section 5.2.12.2）。DREAMM-8 試験において、好中球減少症事象の発現割合は PVd 群と比較して BPd 群で高かったが（BPd 群 63%、PVd 群 46%）、曝露期間で調整した発現率は 2 群間で同程度であった（BPd 群 45.862 例／100 人年及び PVd 群 48.609 例／100 人年）（m5.3.5.1, DREAMM-8 CSR post-hoc Table 3.1016）。DREAMM-7 試験及び DREAMM-8 試験における好中球減少症のその他の特性は、各試験の CSR で報告されている（m5.3.5.1, DREAMM-7 CSR, Section 5.2.12.2 and DREAMM-8 CSR, Section 5.2.12.2）。

好中球減少事象は、概して用量変更及び支持療法により管理可能であった。

感染症事象の併発がみられた Grade 3 又は 4 の好中球数減少の発現割合を表 2.7.4.3-3 に示す（m5.3.5.1, DREAMM-7 CSR Section 5.2.12.2 and DREAMM-8 CSR Section 5.2.12.2）。

表 2.7.4.3-3 好中球減少事象及び感染症事象の概要（併用療法試験、Safety 集団）

Neutropenia and Infection Events, n (%)	DREAMM-7		DREAMM-8	
	BVd (N=242)	DVd (N=246)	BPd (N=150)	PVd (N=145)
Any Grade 3/4 neutrophil count decreased	42 (17%)	34 (14%)	100 (67%)	67 (46%)
Any infection event	170 (70%)	166 (67%)	123 (82%)	99 (68%)
Concomitant Grade 3/4 neutrophil count decreased and infection event[a]	11 (5%)	2 (<1%)	26 (17%)	18 (12%)
Concomitant Grade 3/4 neutrophil count decreased and Grade ≥3 infection event[a]	NR	NR	13 (9%)	7 (5%)

Source: m5.3.5.1, DREAMM-7 CSR Table 72; m5.3.5.1, DREAMM-8 CSR Table 69.

a. Infection event is considered as concomitant only if start date is within +/- 7 days of the ongoing laboratory event.

Note 1: Neutropenia is based on a hybrid of terms identified in the eCRF, and a list of terms identified by GSK internal review. The terms are febrile neutropenia, neutropenia, and neutrophil count decreased.

Note 2: Infection events are identified by using SOC of Infection and Infestations.

Note 3: Any Grade 3/4 neutrophil count decreased is calculated from laboratory data.

Note 4: "NR" = Not Reported

単剤療法試験（DREAMM-2 試験及び DREAMM-3 試験）の併合データでは、好中球減少症に関する包括的な統合解析は実施しなかった。DREAMM-2 試験では、ベランタマブ　マホドチンに関連した好中球減少症を示す臨床検査値変動は認められなかった。DREAMM-3 試験では、好中球減少事象［Grade 3 以上の好中球減少症のほか、白血球数減少に関連したその他の PT（好中球減少症、好中球数減少、白血球減少症、白血球数減少、リンパ球減少症、リンパ球数減少）を含む］の発現割合は、ベランタマブ　マホドチン群と比較してポマリドミド及びデキサメタゾン群で高かった。

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

併用療法

DREAMM-7 試験及び DREAMM-8 試験のバイタルサイン（血圧、脈拍数及び体温）について、ベースラインからデータカットオフ時点まで臨床的に意義のある差は認められなかった（m5.3.5.1, DREAMM-7 CSR, Section 5.2.14.1 and DREAMM-8 CSR, Section 5.2.14.1）。BVd 群及び BPd 群でバイタルサインの変動がみられた被験者の割合は、単剤療法併合データの結果と同様であった（m5.3.5.3, Monotherapy Safety Pooling Table 3.3450 and Table 3.3460）。

2.7.4.4.2. ECOG Performance Status

BVd 群及び BPd 群ともに、ベースライン後の ECOG PS スコアがベースラインと同程度であった被験者が多く（BVd 群 58%、BPd 群 63%）、各試験の対照群との比較でも同様であった（m5.3.5.1, DREAMM-7 CSR, Table 77 and DREAMM-8 CSR, Table 74）。単剤療法試験では ECOG PS の併合データは得られていない。

2.7.4.5. 第 I 相試験の安全性結果の要約

ベランタマブ　マホドチンの国内外第 I 相試験（DREAMM-1 試験、DREAMM-11 試験）から得られた忍容性及び安全性結果を以下に要約する。

DREAMM-1 試験（海外第 I 相試験）

パート 1 では、ベランタマブ　マホドチン 0.03、0.06、0.12、0.24、0.48、0.96、1.92、2.50、3.40 及び 4.60 mg/kg の 3 週間毎の単剤投与を評価することとし、計 38 例が組み入れられた。

0.03～4.60 mg/kg の用量範囲で DLT は認められず、MTD には達しなかった。ベランタマブ　マホドチンの安全性プロファイルとして、主に角膜事象及び血小板減少事象が特定され、これらの事象は主として用量変更により管理可能であった。

DREAMM-11 試験（国内第 I 相試験）

<u>パート 1：単剤療法</u>

3＋3 用量漸増法に従ってベランタマブ　マホドチン 2.5 mg/kg 又は 3.4 mg/kg の 3 週間毎の投与を評価することとし、日本人 RRMM 患者計 8 例が組み入れられた（2.5 mg/kg 群：4 例、3.4 mg/kg 群：4 例）。

- 2.5 mg/kg 及び 3.4 mg/kg の用量ともに DLT は発現せず、日本人被験者における忍容性は良好であった。
- 2.5 mg/kg 及び 3.4 mg/kg のいずれの用量でも、安全性プロファイルは管理可能であり、これまでに報告された安全性プロファイルと一致していた。日本人に特有の新たな安全性に関する徴候は、特定されなかった。

<u>パート 2：併用療法</u>

パート 2 A 群（BVd）では、ベランタマブ　マホドチン 2.5 mg/kg とボルテゾミブ及びデキサメタゾンの 3 週間毎の投与を評価することとし、日本人 RRMM 患者 3 例が組み入れられた。パート 2 B 群（BPd）では、ベランタマブ　マホドチン（サイクル 1 で 2.5 mg/kg、以降のサイクルは 1.9 mg/kg）とポマリドミド及びデキサメタゾンの 4 週間毎の投与を評価することとし、日本人 RRMM 患者 4 例が組み入れられた。

- BVd 群で DLT は発現せず、忍容性は良好であった。
- BPd 群の DLT 評価期間中、1 例で基準値上限の 5 倍以上の Grade 3 の ALT 増加がみられ、DLT とみなされた。本事象は非重篤であり、治験薬投与中止後に回復した。
- 併用療法の安全性プロファイルはそれぞれの薬剤の安全性プロファイルと一致しており、日本人で新たな安全性に関する徴候は特定されなかった。
- ほとんどの有害事象は、治験薬の減量及び／又は投与延期／中断により管理可能であった。

2.7.4.6. 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.6.1. 内因性要因

複数の内因性要因（例：年齢、性別、人種、ベースライン時の EMD）について、以下の安全性評価項目を試験別に検討し、ベランタマブ　マホドチン 3 剤併用療法による影響の一貫性を評価した。

- 有害事象の概要、PT 及び最大 Grade 別の有害事象、SOC 及び PT 別の重篤な有害事象、死亡に至った有害事象、治験薬投与中止及び用量変更（減量及び投与中断／延期）に至った有害事象（PT 別）、並びに PT 及び最大 Grade 別の注目すべき有害事象

更に、年齢及び眼に関する病歴については、眼の有害事象（CTCAE）、眼症状（CTCAE）、角膜事象 overview（GSK/KVA スケール）、ベースライン後の最低視力（GSK/KVA スケール）及び最高矯正視力の変化等、主要な眼の安全性の要約を検討した。これら 2 つの内因性要因（年齢及び眼に関する病歴）については、併用療法併合データによる部分集団解析も示す。

全体的に、様々な内因性要因による部分集団解析から、ベランタマブ　マホドチン投与により安全性リスクが増大する集団は特定されなかった。検討した安全性評価の部分集団間に意義のある差は認められなかった。一部の部分集団解析（例：人種及びベースライン時の EMD）では、被験者数の少ないカテゴリがあったため解釈には限界があり、これらのデータから意義のある結論を導き出すことは困難であった。

ベランタマブ　マホドチン単剤療法では、内因性要因（年齢、性別、人種、ベースライン時の EMD）について、有害事象の概要及び PT 別の有害事象の要約に関する DREAMM-2 試験及び DREAMM-3 試験併合データも評価した。治験薬の用量強度、及び治験薬の曝露期間で調整した有害事象発現率についても年齢の部分集団別に提示した。単剤療法併合データの部分集団間に有意な差は認められなかった。用量強度、及び治験薬の曝露期間で調整した有害事象発現率は、75 歳未満の集団と比較して 75 歳以上の集団で低かった（m5.3.5.3, Monotherapy Safety Pooling Table 3.0010 and Table 3.0045）。

2.7.4.6.1.1. 眼に関する病歴別の有害事象

併用療法併合データでは、以下の眼に関する安全性評価において、眼に関する病歴別の部分集団間で意義のある又は明確な差は認められなかった：眼の有害事象（CTCAE）の概要（眼の有害事象による投与中止を含む）、PT 別の Grade 2 以上の眼の有害事象（CTCAE）、PT 別の Grade 2 以上の眼症状（CTCAE）、及び Grade 2 以上の最高矯正視力の低下（CTCAE 算出、ベースライン後最低値）（m5.3.5.3, Combination Safety Pooling Table 3.1240, Table 3.1071, Table 3.1073, and Table 3.2150）。また、角膜事象（GSK/KVA スケール）の概要及び最高矯正視力（GSK/KVA スケール）のベースライン後最低値について、眼に関する病歴別の部分集団間で意義のある又は明確な差は認められなかった（m5.3.5.3, Combination Safety Pooling Table 3.1260 and Table 3.2790）。

単剤療法併合データでは、眼に関する安全性評価において、眼に関する病歴別のデータは得られていない。

2.7.4.6.1.2. 年齢別の有害事象

DREAMM-7 試験では、より高齢の部分集団で、有害事象及び重篤な有害事象の発現割合が高くなり、死亡の割合も高かった（m5.3.5.3, DREAMM-7 SCS Table 3.3010, Table 3.3070, Table 3.3370, Table 3.3310, Table 3.3550, Table 3.3430, and Table 3.3490）。注目すべき有害事象では、年齢別の部分集団間で意義のある又は明確な差は認められなかった（m5.3.5.3, DREAMM-7 Table 3.3130, Table 3.3190, Table 3.3250）。

DREAMM-8 試験では、75 歳以上の被験者は極めて少数であり、意義のある結論を導き出すことは困難であった。65 歳未満、及び 65 歳以上 75 歳未満の部分集団間では意義のある又は明確な差は認められなかった（m5.3.5.3, DREAMM-8 SCS Table 3.3010, Table 3.3070, Table 3.3370, Table 3.3310, Table 3.3550, Table 3.3430, and Table 3.3490）。注目すべき有害事象では、年齢別の部分集団間で意義のある又は明確な差は認められなかった（m5.3.5.3, DREAMM-8 Table 3.3130, Table 3.3190, and Table 3.3250）。

DREAMM-2 試験及び DREAMM-3 試験の併合データでは、全般的な安全性について、年齢別の部分集団間で意義のある又は明確な差は認められなかった。注目すべき有害事象に関して部分集団データは得られていない（m5.3.5.3, Monotherapy Safety Pooling Table 3.1230 and Table 3.1300）。

年齢別の部分集団での注目すべき有害事象の併合データはない。

2.7.4.6.1.3. 性別の有害事象

DREAMM-7 試験では、男女間で意義のある又は明確な差は認められなかった（m5.3.5.3, DREAMM-7 SCS Table 3.3020, Table 3.3080, Table 3.3380, Table 3.3320, Table 3.3560, Table 3.3440, and Table 3.3500）。

DREAMM-8 試験では、男女間に意義のある又は明確な差は認められなかった（m5.3.5.3, DREAMM-8 SCS Table 3.3020, Table 3.3080, Table 3.3380, Table 3.3320, Table 3.3560, Table 3.3440, and Table 3.3500）。

DREAMM-2 試験及び DREAMM-3 試験の併合データでは、全般的な安全性について男女間で意義のある又は明確な差は認められなかった（m5.3.5.3, Monotherapy Safety Pooling Table 3.1240 and Table 3.1310）。注目すべき有害事象に関して部分集団データは得られていない。

2.7.4.6.1.4. 人種別の有害事象

DREAMM-7 試験では、黒人部分集団の被験者数が極めて少なく、意義のある結論を導くことは困難であったが、他の人種別部分集団間では意義のある又は明確な差は認められなかった（m5.3.5.3, DREAMM-7 SCS Table 3.3030, Table 3.3090, Table 3.3390, Table 3.3330, Table 3.3570, Table 3.3450, and Table 3.3510）。

DREAMM-8 試験では、「その他の人種」の部分集団の被験者数が少なく、本試験に組み入れられた黒人被験者もいなかったため、データから意義のある結論を導き出すことは困難であった（m5.3.5.3, DREAMM-8 SCS Table 3.3030, Table 3.3090, Table 3.3390, Table 3.3330, Table 3.3570, Table 3.3450, and Table 3.3510）。

DREAMM-2 試験及び DREAMM-3 試験の併合データでは、全般的な安全性について、人種別の部分集団間で意義のある又は明確な差は認められなかった（m5.3.5.3, Monotherapy Safety Pooling Table 3.1250 and Table 3.1320）。

2.7.4.6.1.5. ベースライン時の髄外病変有無別の有害事象

DREAMM-7 試験及び DREAMM-8 試験のいずれにおいても、EMD を有する被験者は少数であったため、意義のある結論を導き出すことは困難であった（m5.3.5.3, DREAMM-7 SCS Table 3.3050, Table 3.3110, Table 3.3410, Table 3.3350, Table 3.3470, Table 3.3530, and Table 3.3590; m5.3.5.3, DREAMM-8 SCS Table 3.3050, Table 3.3110, Table 3.3410, Table 3.3350, Table 3.3470, Table 3.3530, and Table 3.3590）。

DREAMM-2 試験及び DREAMM-3 試験の併合データでは、全般的な安全性についてベースライン時の EMD 有無別の部分集団間で意義のある又は明確な差は認められなかった（m5.3.5.3, Monotherapy Safety Pooling Table 3.1290 and Table 3.1360）。注目すべき有害事象に関して部分集団データは得られていない。

2.7.4.6.2. 外因性要因

骨髄腫の治療歴及び地理的地域について、以下の安全性評価項目を試験別に検討し、ベランタマブ　マホドチン 3 剤併用療法による影響の一貫性を評価した。内因性要因の部分集団解析に関する詳細は 2.7.4.6.1 項を参照のこと。

- 有害事象の概要、PT 別及び最大 Grade 別の有害事象の要約、SOC 及び PT 別の重篤な有害事象、死亡に至った有害事象、治験薬投与中止及び用量変更（減量及び投与中断／延期）に至った有害事象（PT 別）、並びに PT 別及び最大 Grade 別の注目すべき有害事象の要約

全体的に、2 つの外因性要因（骨髄腫の前治療歴及び地理的地域）による部分集団解析では、ベランタマブ　マホドチン投与により安全性リスクが増大する集団は特定されなかった。検討した安全性評価の部分集団間に意義のある差は認められなかった。一部の部分集団解析（例：地理的地域）では、被験者数の少ないカテゴリがあったため、これらのデータから意義のある結論を導き出すことは困難であった。

ベランタマブ　マホドチン単剤療法では、地理的地域について、有害事象の概要及び有害事象（PT 別）の要約に関する DREAMM-2 試験及び DREAMM-3 試験の併合データを評価した。

2.7.4.6.2.1. 前治療別の有害事象

全般的な安全性

DREAMM-7 試験では、骨髄腫の治療歴別の部分集団間で意義のある又は明確な差は認められなかった（m5.3.5.3, DREAMM-7 SCS Table 3.3040, Table 3.3100, Table 3.3400, Table 3.3340, Table 3.3460, Table 3.3520, Table 3.3580, Table 3.3160, Table 3.3220, and Table 3.3280）。

DREAMM-8 試験では、両投与群とも治験薬投与中止に至った有害事象の発現割合が、1 ラインの前治療歴を有する部分集団［BPd 群 7 例（9%）、PVd 群 7 例（9%）］と比較して、2 ライン以上の前治療歴を有する部分集団［BPd 群 15 例（21%）、PVd 群 7 例（9%）］で高かった（m5.3.5.3, DREAMM-8 SCS Table 3.3040 and Table 3.3580）。しかし、同じ前治療ライン数の部分集団の群間比較では、治験薬投与中止に至った有害事象の発現割合は同程度であった。これは前治療歴が 1 ラインの被験者の組入れが遅れ、データカットオフ時点で治験薬投与期間が短かったためと考えられる。また、ベランタマブ　マホドチン投与群の Grade 3 又は 4 の眼の有害事象の発現割合は、1 ラインの前治療歴を有する部分集団（36%）と比較して、2 ライン以上の前治療歴を有する部分集団（51%）で高く、おそらく同じ理由によるものと考えられた（5.3.5.3, DREAMM-8 SCS Table 3.3160）。骨髄腫の治療歴別の部分集団間で意義のある又は明確な差は認められなかった（m5.3.5.3, DREAMM-8 SCS Table 3.3100, Table 3.3400, Table 3.3460, Table 3.3520, Table 3.3220, and Table 3.3280）。

単剤療法併合データでは、骨髄腫の治療歴別の部分集団データは得られていない。

2.7.4.6.2.2. 地域別の有害事象

全般的な安全性

DREAMM-7 試験では、地域別の部分集団間で意義のある又は明確な差は認められなかった（m5.3.5.3, DREAMM-7 SCS Table 3.3060, Table 3.3120, Table 3.3420, Table 3.3360, Table 3.3480, Table 3.3540, Table 3.3600, Table 3.3180, Table 3.3240, and Table 3.3300）。

DREAMM-8 試験では、重篤な有害事象、死亡に至った有害事象及び肺炎の発現割合は、欧州等の地域と比較して一部の地域（例：北東アジア）で高かった。しかし、北米及びアジアの被験者は少数であるため、この差に臨床的な意義があるとは考えられなかった。それ以外に地域別の部分集団間で意義のある又は明確な差は認められなかった（m5.3.5.3, DREAMM-8 SCS Table 3.3060, Table 3.3120, Table 3.3420, Table 3.3360, Table 3.3480, Table 3.3540, Table 3.3600, Table 3.3180, Table 3.3240, and Table 3.3300）。

DREAMM-2 試験及び DREAMM-3 試験の併合データでは、全般的な安全性について、地域別の部分集団間で意義のある又は明確な差は認められなかった。注目すべき有害事象に関して部分集団データは得られていない（m5.3.5.3, Monotherapy Safety Pooling Table 3.1280 and Table 3.1350）。

2.7.4.6.3. 薬物相互作用

ベランタマブ　マホドチンの正式な薬物相互作用試験は実施していない。

In vitro 試験データから、cys-mcMMAF はシトクロム P450 の阻害剤、誘導剤又は感受性基質ではないこと、有機アニオン輸送ポリペプチド（OATP）1B1、OATP1B3、多剤耐性関連蛋白質（MRP）1、MRP2、MRP3、胆汁酸塩排出ポンプ（BSEP）の基質であること、並びに P-糖蛋白質（P-gp）の基質となる可能性があることが示された（2.7.2.3.1 項）。

母集団薬物動態解析を用いて、ベランタマブ　マホドチン（ADC）及び cys-mcMMAF の薬物動態に対する併用薬剤の影響を評価した。この結果から、併用薬剤（デキサメタゾン、ボルテゾミブ及びポマリドミド）はベランタマブ　マホドチン及び cys-mcMMAF の薬物動態に対して影響を及ぼさないことが示唆された（2.7.2.3.2.4 項）。

併用療法試験（DREAMM-6 試験、DREAMM-7 及び DREAMM-8 試験）において、併用薬剤（デキサメタゾン、ボルテゾミブ及びポマリドミド）の薬物動態プロファイルを評価し、単剤療法及び他の併用療法のデータと比較した（2.7.2.3.3.3 項）。この結果から、ベランタマブ　マホドチンはこれらの併用薬剤の薬物動態に対して影響を及ぼさないことが示唆された。

2.7.4.6.4. 妊娠及び授乳時の使用

ベランタマブ　マホドチンの生殖発生に対する潜在的影響を評価する非臨床試験（動物試験）は実施していない（2.4.4.2.4 項）。ベランタマブ　マホドチンの作用機序は急速に分裂する細胞を死滅させることであるため、急速に分裂する細胞を有する発育中の胚に影響を及ぼす可能性がある。また、女性の生殖細胞における潜在的な異数性（遺伝毒性）のリスクがある。

ベランタマブ　マホドチンは遺伝毒性及び細胞毒性を示すため、女性及び男性の生殖能を低下させる可能性がある。

妊婦に対するベランタマブ　マホドチン投与に関するデータは得られていない。細胞毒性成分である MMAF の作用機序から、ベランタマブ　マホドチンを妊婦に投与することにより胚・胎児に影響を及ぼす可能性がある。また、ヒト IgG は胎盤を通過することが知られているため、ベランタマブ　マホドチンは母親から発達中の胎児に移行する可能性がある（2.4.4.2.4 項）。

母親に対するベネフィットが胎児に対する潜在的リスクを上回る場合を除き、ベランタマブ　マホドチンを妊娠中に投与してはならない。妊婦に対し投与が必要な場合、胎児に対する潜在的リスクについて十分に説明すること。

ベランタマブ　マホドチンのヒト乳汁への移行性については明らかにされていない。IgG はヒト乳汁中に少量存在する。ベランタマブ　マホドチンはヒト化 IgG モノクローナル抗体であり、作用機序に基づくと、乳児に影響を及ぼす可能性がある（2.4.4.2.4 項）。授乳婦にはベランタマブ　マホドチンの投与開始前から最終投与後 3 ヵ月間は授乳を中止するよう指導する。

2.7.4.6.5. 過量投与

臨床試験においてベランタマブ　マホドチンの過量投与の報告はない。

ベランタマブ　マホドチンの過量投与に対する特定の治療法はない。過量投与が起こった場合、被験者の徴候及び症状を観察し、適切な支持療法を速やかに行うこと。

2.7.4.6.6. 薬物乱用

ベランタマブ　マホドチンの乱用の可能性は認められていない。

2.7.4.6.7. 離脱症状及び反跳現象

離脱症状及び反跳現象に関連するデータは得られていない。

2.7.4.6.8. 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

ベランタマブ　マホドチンは、視力への影響及びその他の眼に対する有害反応により、患者の視覚や自動車運転及び機械操作に影響を及ぼす可能性がある。自動車運転及び機械操作の際には注意を払うよう患者を指導すること。

2.7.4.7. 市販後データ

外国市販後にベランタマブ　マホドチンの単剤投与下で発現した眼事象の特性は、臨床開発プログラムで報告された累積データ及びベランタマブ　マホドチンの既知の安全性プロファイルと同様であった。

米国以外の国で実施されたリアルワールド試験のデータから、患者は各国の添付文書で推奨される眼科検査を受けていることが示された（最初の 4 回の投与前、及び臨床的に必要な場合）。

2.7.4.7.1. 市販後安全性データ

本項に示す単剤療法の外国市販後データは、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、及び自発報告から得られたものである。2024 年 2 月 4 日（PBRER データカットオフ日）をデータカットオフ日として、社内安全性データベースのデータを用いた。

GSK は、ベランタマブ　マホドチン単剤療法の承認に関連する外国市販後要件として、眼の安全性に関する詳細な解析（20/200 未満への視力低下、完全な視力喪失、角膜潰瘍、及び角膜移植を含む）を実施し、安全性定期報告として規制当局に報告している。

20/200 未満への視力低下又は完全な視力喪失に該当する MedDRA PT はないため、医学的レビューに基づいてこれらの事象を示唆する PT を選択した。スネレンスコアが 20/200 未満の症例は、医学的レビュー及び／又は定期的に症例検索を実施して特定した。なお、失明に関して、世界保健機関や米国では、一般的に失明は「社会的失明」を指し、また、失明の定義が世界的に統一されていないことにも留意する必要がある。本邦では失明が明確に定義されておらず[日本眼科医会, 2009]、一方、世界保健機関では良い方の眼の矯正視力が 20/400 未満である状態又はそれに相当する視野障害（視野が 10 度以内）がある状態、米国では良

い方の眼の矯正視力が 20/200 以下である状態を失明の定義としている[The Eye Disease Prevalence Research Group, 2004]。

角膜潰瘍の報告は、一般に MedDRA PT の潰瘍性角膜炎又は感染性角膜炎にコード化される。安全性データベースの事象のうち、角膜びらん、感染性角膜潰瘍、真菌性角膜潰瘍、原虫性角膜潰瘍、及びウイルス性角膜潰瘍も評価対象とした。臨床評価の目的上、角膜潰瘍とは、感染又は炎症による角膜実質病変を伴う角膜上皮欠損と定義した。なお、すべての検査者が角膜潰瘍の診断にこれらすべての構成要素を必須としているわけではないため、異なる所見に基づく有害事象報告であっても同じ用語にコード化される可能性がある。

2.7.4.7.1.1. REMS プログラム

以下に示すデータは、ベランタマブ　マホドチン単剤療法が米国で承認された際に導入された REMS プログラムから得られたものであり、2020 年 8 月 5 日の承認から、米国製造販売承認の取下げを完了した 2023 年 2 月 6 日まで実施された。REMS の目的は、ベランタマブ　マホドチンに関連する眼事象及び各投与サイクル前の眼科検査の必要性について処方者及び患者向けに情報提供を行うことであった。このプログラムの下、2023 年 2 月 6 日の終了までに、米国で計 3045 例の患者がベランタマブ　マホドチンの投与を受けた。

REMS で入手された眼事象の特性は、臨床開発プログラムで報告された累積データ及びベランタマブ　マホドチンの既知の安全性プロファイルと一致していた。2024 年 2 月 4 日の時点で、REMS において 2825 例の症例報告（重篤及び非重篤を含む）を入手しており、SOC「眼疾患」にコード化された事象は、2156 例の症例報告による 6242 件であった。最も多く報告された眼事象は角膜症（22.6%）及び視力低下（20.6%）であった。REMS では、眼事象の転帰は、投与が必要とされた場合にのみ報告された。投与中止又は投与延期した場合は、データは入手されなかった。そのため、多くの眼事象のデータは不完全であり、加えて転帰データが入手された場合にのみエビデンスとして回復を示すことが可能であることから、完全な臨床評価を行うことは困難であった。

REMS の累積データでは、20/200 未満への視力低下及び／又は完全な視力喪失の可能性を示唆する症例報告は 418 例であった。この症例報告には、MedDRA PT の失明にコード化された 28 例、一過性失明（1 例）、片側失明（1 例）、20/200 未満への視力低下の 78 例の症例報告、MedDRA PT の夜盲にコード化された 286 例の症例報告が含まれた。これらの症例報告の評価において、眼病歴及び／又はスネレン視力データの記録がない症例があるため、完全な臨床評価はできなかった。多くの症例は、加齢に伴う疾患（白内障、緑内障、加齢黄斑変性症等）を合併する等、事象を引き起こす可能性が高い原因を有していた。報告データに基づくと、失明の確定例はなく、更に 20/200 未満への視力低下が他の原因を考慮することなく説明可能な報告もなかった。残りの 24 例の症例報告では、20/200 未満への視力低下、又は完全な視力喪失を裏付けるデータはなかった。

2024 年 2 月 4 日時点で、REMS の累積データにおいて角膜潰瘍を示唆する報告は、角膜欠損 7 例、角膜上皮欠損／持続性角膜上皮欠損 31 例、角膜びらん 3 例、潰瘍性角膜炎 5

例、眼潰瘍 2 例の計 48 例であった。しかし、入手可能であった情報からは、感染又は炎症による実質病変のエビデンスは得られず、角膜潰瘍の診断は確定できなかった。

REMS の累積データにおいて角膜移植を示唆する症例が 1 例あった。報告された事象は「眼の障害」であり、報告者は「膜」に関する角膜処置と記述したが、この処置は角膜潰瘍又は感染性角膜炎のいずれも発現していない状況下で実施された。これが真の角膜移植であったかどうかは確認できなかった。REMS では角膜移植を示唆する報告は他にない。

2.7.4.7.1.2. 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（CUP/EAP）

2024 年 2 月 4 日時点で、ベランタマブ　マホドチンの CUP／EAP の累積投与例は約 2790 例である。本項に提示するデータは、以下の CUP／EAP から得られたものである。

- コンパッショネートユースプログラム（CUP、209233）
- BLENREP 拡大アクセスプログラム（EAP、213304）
- 韓国拡大アクセスプログラム（韓国 EAP、219664）

CUP／EAP から得られた眼事象の特性は、臨床開発プログラムで報告された累積データ及びベランタマブ　マホドチンの既知の安全性プロファイルと一致していた。2024 年 2 月 4 日時点の累積データでは、ベランタマブ　マホドチンの CUP 及び EAP から得られた有害事象（重篤及び非重篤を含む）について 1183 例の症例報告があった。SOC「眼障害」にコード化された事象は、472 例の症例報告による 802 件であり、主に米国（18.2%）、スペイン（10.0%）、フランス（16.5%）、英国（14.5%）及びイスラエル（11.2%）から報告された。

最も多く認められた眼事象は角膜症（27.8%）であり、角膜炎（9.9%）、視力低下（8.9%）、点状角膜炎（7.2%）が続いた。市販後の情報源から得られた眼の副作用の報告割合は、DREAMM-2 試験データに基づく予測よりも低い。これは、自発報告の限界を反映している可能性がある。

累積データによると、MedDRA PT で失明（1 例）及び夜盲（1 例）にコードされた報告は 2 例であり、20/200 未満の視力低下に関連する報告は 5 例に認められた。これらの症例は、事象を引き起こす可能性が高い別の診断又は併発疾患（主に、白内障や加齢黄斑変性等の加齢に伴う疾患）を有していた。ベランタマブ　マホドチンの CUP 及び EAP で入手可能なデータに基づくと、失明の確定例はなく、20/200 未満への視力低下についても、患者が報告した合併症及び／又は病歴により説明可能な可能性が高い。

ベランタマブ　マホドチンの CUP 及び EAP の累積データでは、角膜潰瘍を示唆する報告は潰瘍性角膜炎 4 例、角膜びらん 5 例、角膜欠損 5 例、角膜上皮欠損／持続性角膜上皮欠損 4 例の計 18 例であった。しかし、入手可能な情報からは、感染又は炎症による実質病変のエビデンスを判断するには不十分であったため、角膜潰瘍の診断は確定できなかった。ベランタマブ　マホドチンの CUP 及び EAP では角膜潰瘍を示唆する症例は報告されていない。

2.7.4.7.1.3. 自発報告

自発報告による眼事象の特性は、臨床開発プログラムで報告された累積データ及びベランタマブ　マホドチンの既知の安全性プロファイルと一致していた。

市販されているベランタマブ　マホドチンの累積曝露期間は、2271 人月と推定される。データ収集対象期間は 2020 年 4 月～2023 年 12 月であり、1 患者あたり 2 バイアル／月（中央値）が使用されるとの仮定に基づく。2024 年 2 月 4 日の時点で、GSK はベランタマブ　マホドチンに関して 534 例の自発症例報告（重篤及び非重篤を含む）を受領しており、そのうち 294 例の症例報告には SOC「眼障害」にコード化された 565 件の事象が含まれていた。SOC「眼障害」にコード化された自発報告データは、主にフランス（31.6%）、オーストリア（10.5%）、ドイツ（10.5%）から報告された。累積データによると、自発報告された眼事象は、角膜症（9.6%）、視力低下（3.7%）及び霧視（2.3%）が最も多かった。多くの症例で、報告者による眼事象の重症度は判定されなかった。

ベランタマブ　マホドチンの自発報告の累積データでは、141 例の角膜症が認められ、このうち 10 例は重篤例であった。これらの症例のうち重症度が報告されたのは約半数であり、多くは Grade 1～3 であった。Grade 4 の角膜症の報告は 7 例であったが、その多くは事象の詳細情報が不十分なため臨床評価はできなかった。角膜症の報告の約半数では、最終調査時に角膜症の改善又は消失が認められた。

自発報告の累積データでは、失明（6 例）又は一過性失明（2 例）の MedDRA PT にコード化された報告が計 8 例あったが、その診断を裏付ける最高矯正視力データは提供されず、今後の追跡調査は予定されていない。自発報告のデータに基づくと、失明の確定例は認められていない。

自発報告の累積データでは、角膜潰瘍を示唆する事象が 10 例報告されており、その内訳は、MedDRA PT で潰瘍性角膜炎 2 例、角膜びらん 3 例、角膜病変 3 例、角膜欠損 2 例であった。これらの自発報告には、角膜潰瘍の診断を確定するための十分な情報が含まれていなかった。自発報告において角膜移植の報告はない。

2.7.4.7.2. リアルワールド試験データ

米国以外の国では、ベランタマブ　マホドチンの添付文書において、ベランタマブ　マホドチンの最初の 4 回の投与前に眼科検査を実施することが推奨され、治療中は防腐剤を含まない人工涙液を使用することとされている。ベランタマブ　マホドチンによる眼事象及びそのモニタリング及び管理の必要性に関するガイダンスを提供するために、患者及び医療従事者向けの情報提供資材が作成された。以下の市販後研究では、実臨床でのベランタマブ　マホドチン使用に関する情報を示す。

2.7.4.7.2.1. 217240 試験：多発性骨髄腫におけるベランタマブ　マホドチンの有効性及び安全性（BEaMM）

BEaMM 試験は、EU においてベランタマブ　マホドチン市販品の投与を受けた RRMM 患者を対象とした非介入研究である。本研究の主要目的は、対象患者の人口統計学的特性及び

疾患特性を明らかにすることである。副次目的は、眼科検査の実施時期、及び用量変更による眼事象の管理を含む、眼事象の特性を明らかにすることである。本研究の適格性条件には、承認された添付文書に基づいて、腫瘍専門医又は血液専門医による通常の診療としてベランタマブ　マホドチンの投与を受けることが含まれた。

2 回目の中間解析（2023 年 12 月 1 日）には、ベランタマブ　マホドチンの点滴投与を 1 回以上受けた 77 例の患者（イタリア、ノルウェー、オーストリア、スペイン、ベルギー、ドイツ、ギリシャ）のデータが含まれた。72.7%の患者の追跡期間は 4 ヵ月以上であった。診断時の平均年齢は 64.0 歳（75 歳以上は 32 例、42%）で、女性（43 例、56%）が多く、79%の患者は 4 ラインを超える治療歴を有していた。

全体として、眼事象は 45 例（58%）に発現した。そのうち、角膜症は 33 例（43%）、最高矯正視力の変化は 6 例（8%）、霧視及び角膜びらんは各 4 例（5%）に認められた。臨床試験データと同様に、眼事象は治療の初期に発現し、初回投与後は 21/77 例、2 回目の投与後は 15/64 例であった。眼事象の発現期間の範囲は 20～260 日であり、投与延期［23 例（29%）］又は減量［13 例（17%）］により管理された患者が多かった。眼事象により投与中止に至った患者の割合は 9%であった。

眼科検査が実施された患者の割合は、BEaMM 試験全体ではベースライン並びにサイクル 1、2 及び 3 のそれぞれで 79%、77%、66%及び 86%であった。また、眼事象が 2 回以上発現した患者では、それぞれ 93%、86%、81%及び 96%であった。ベランタマブ　マホドチン投与を複数回にわたり継続した患者の多くでは、それぞれの投与の間に眼科検査が継続実施された。眼事象が発現した患者のほとんどは、眼事象の発現時期を問わず、ベランタマブ　マホドチン治療中に眼科検査を受けた［サイクル 1 の前：42/45 例（93%）、サイクル 2 の前：36/42 例（86%）、サイクル 3 の前：25/31 例（81%）、及びサイクル 4 の前：22/23 例（96%）］。

本研究のデータから、眼事象は、眼モニタリング及び投与延期／減量に関する添付文書のガイダンスに従って概ね管理されていたことが示された。報告された眼事象の特性は、ベランタマブ　マホドチンの臨床開発プログラムで報告されたものと一致していた。

2.7.4.7.2.2. ALFA 試験：フランスの拡大アクセスプログラム（ATU）及び拡大アクセスプログラム後（Post-ATU）の期間にベランタマブ　マホドチンの治療を受けた患者の後向き解析

ALFA 試験は、成人の RRMM 患者 184 例を対象とした多施設共同後向き観察研究であり、フランスにおけるコホート拡大アクセスプログラム（cATU）及び ATU 後の治療の一部であった。本研究の主要目的は、DREAMM-2 試験で定義した基準によりベランタマブ　マホドチン投与の有効性［PFS（主要評価項目）、ORR、臨床的有用率、及び奏効期間］を評価することであった。副次目的は、眼科検査、用量変更、並びに眼事象及びその治療を含む安全性に関して、実臨床でのベランタマブ　マホドチンの使用方法を検討することであった。

中央値 7.8 ヵ月の治療期間中に、103/184 例（56%）の患者に少なくとも 1 件の眼事象が認められた。41.8%の患者に角膜症又は角膜炎、10.9%に視力低下、5.4%に眼刺激／眼の不快感、3.8%にドライアイ、6.0%にその他の眼疾患が認められた。36 例（19.6%）の患者に少なくとも 1 件の用量変更に至った眼事象が発現した。一時的な投与中止［21 例（11.4%）］又は永続的な投与中止［23 例（12.5%）］に至った眼事象は 40 例（21.7%）に発現した。眼事象により投与延期した場合、眼事象の回復までの期間の中央値は 32 日であった。

ベランタマブ　マホドチン治療下で、145/184 例（78.8%）の患者が眼科検査を受けた。そのうち 133/184 例（72.3%）はベランタマブ　マホドチン治療開始時に眼科検査を受け、145/184 例（78.8%）は投与中に眼科検査を受けた。防腐剤を含まない人工涙液の投与を受けたのは 91/111 名（82%）であった。

本研究で報告された眼事象は、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一致していた。本研究の結果から、眼科検査、用量変更、防腐剤を含まない人工涙液の使用に関する添付文書のガイダンスに従って、眼事象を全般的にモニタリング及び管理していたことが示された。

2.7.4.8. リスク最小化策

リスク最小化策として、眼の安全性について患者及び医療従事者に情報提供を行い、ベランタマブ　マホドチンの適正使用を促進する。

ベランタマブ　マホドチンの市販後使用による視覚障害の報告には、特定の追跡調査項目を設定し、通常の医薬品安全性監視活動を強化する。

また、患者及び医療従事者向けの資材を提供する。

2.7.4.9. 付録

付録 1　各試験で眼の評価に用いたスケール
付録 2　眼の安全性データに関する併合解析計画
付録 3　個々の試験で「眼の有害事象」の解析に用いた基本語一覧
付録 4　安全性併合データで「眼症状」の解析に用いた基本語一覧
付録 5　GSK メディカルレビューで用いた「 Infusion related reaction」の基本語一覧
付録 6　スネレンスコア、LogMAR、小数視力による視力対比表

2.7.5 参考文献

2.7 で引用した参考文献は 5.4.1 に一覧として示す。