2.7.6 個々の試験のまとめ

全臨床試験一覧表

試験番号／相 区分	実施国	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	オーストラリア、ベルギー、ブラジル、カナダ、中国、チェコ、フランス、ドイツ、ギリシャ、イスラエル、イタリア、日本、オランダ、ニュージーランド、ポーランド、韓国、ロシア、スペイン、英国、米国	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 日本人拡大コホート集団：24/24 BVd 群：10/10 DVd 群：14/14	実施中： 主要解析のデータカットオフ：2023 年 10 月 2 日 日本人拡大コホート集団のデータカットオフ：2024 年 4 月 3 日	5.3.5.1
207499（DREAMM-8） 第 III 相 評価資料	オーストラリア、ブラジル、中国、チェコ、フランス、ドイツ、ギリシャ、イスラエル、イタリア、日本、ニュージーランド、ポーランド、韓国、ロシア、スペイン、トルコ、英国、米国	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 メインコホートの日本人集団：9 例 BPd 群：3/3 PVd 群：6/6 全日本人集団：21 例 BPd 群：10/10 PVd 群：11/11	実施中： 主要解析のデータカットオフ：2024 年 1 月 29 日 日本人集団のデータカットオフ：2024 年 1 月 29 日 全日本人集団のデータカットオフ：2024 年 5 月 27 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	オーストラリア、カナダ、スペイン、英国、米国	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	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

試験番号／相 区分	実施国	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
				3.4 mg/kg Q3W SPLIT 群：12 3.4 mg/kg Q3W SINGLE 群：16		
その他の試験（単剤療法）						
207495（DREAMM-3） 第 III 相 評価資料	オーストラリア、ベルギー、ブラジル、ブルガリア、中国、フランス、ドイツ、ギリシャ、ハンガリー、イタリア、日本、オランダ、ポーランド、韓国、ロシア、スペイン、英国、米国	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）	全体：325/319 Belamaf 群：218/217 Pom/Dex（ポマリドミド／デキサメタゾン）群：107/102 日本人集団：17 例 Belamaf 群：12/12 Pom/Dex 群：5/5	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	オーストラリア、カナダ、フランス、ドイツ、イタリア、スペイン、英国、米国	多施設共同、ランダム化、非盲検、非対照（2 用量） 有効性、安全性、薬物動態、免疫原性	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[e]： 主要解析のデータカットオフ：2019 年 6 月 21 日 最終解析のデータカットオフ：2022 年 3 月 31 日	5.3.5.2
BMA117159 （DREAMM-1） 第 I 相[d] 評価資料	カナダ、英国、米国	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	ギリシャ、韓国、シンガポール、米国	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

試験番号／相 区分	実施国	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
国内第 I 相試験						
207504（DREAMM-11） パート 1 第 I 相 評価資料	日本	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	日本	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

略語：Belamaf＝ ベランタマブ　マホドチン、BPd＝ 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投与、BVd＝ 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投与、CSR＝ 総括報告書、DVd＝ ダラツムマブ、ボルテゾミブ及びデキサメタゾンの併用投与、HRQoL＝ 健康関連の生活の質、ITT = intent-to-treat、PVd = ポマリドミド、ボルテゾミブ及びデキサメタゾンの併用投与、RRMM = 再発又は難治性の多発性骨髄腫、QxW = x 週毎

注 1：BMA117159（DREAMM-1）試験の拡大期であるパート 2 及び 207497（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併用療法を評価した Arm A は臨床データパッケージから除く。

注 2：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 3：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。詳細については、m5.3.5.2, DREAMM-2 Final CSR, Section 8 を参照のこと。

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. 薬物動態解析に使用した。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。

207503（DREAMM-7）試験

治験の標題

A Multicenter, Open-Label, Randomized Phase III Study to Evaluate the Efficacy and Safety of the Combination of Belantamab Mafodotin, Bortezomib, and Dexamethasone (B-Vd) Compared with the Combination of Daratumumab, Bortezomib and Dexamethasone (D-Vd) in Participants with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (DREAMM-7)

報告書番号

Primary Analysis Report：TMF-18821367

Japan expansion cohort CSR：TMF-19341444

治験責任医師及び実施医療機関

国際多施設共同試験（20ヵ国142施設：オーストラリア、ベルギー、ブラジル、カナダ、中国、チェコ、フランス、ドイツ、ギリシャ、イスラエル、イタリア、日本、韓国、オランダ、ニュージーランド、ポーランド、ロシア、スペイン、英国及び米国）

公表文献

総括報告書の作成時点においてなし

治験期間

全体集団：2020年5月7日（最初の被験者の最初の来院日）～2023年10月2日（データカットオフ日）

日本人拡大コホート集団：2021年7月28日（最初の被験者の最初の来院日）～2024年4月3日（データカットオフ日）

開発のフェーズ

第III相試験

目的・評価基準

目的	評価項目 [a]
主要	
再発又は難治性の多発性骨髄腫（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（Bor/Dex）との併用療法（BVd 併用療法）の有効性をダラツムマブと Bor/Dex との併用療法（DVd 併用療法）と比較する。	• 無増悪生存期間（PFS）：ランダム化した日から最初に進行（PD）が記録された日又は原因を問わない死亡のいずれか早い方までの期間と定義する。
重要な副次	
RRMM 患者を対象に、BVd 併用療法の有効性を DVd 併用療法と比較する。	• 全生存期間（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：部分奏効（PR）以上の奏効の所見が最初に記録された日から、PD 又は原因を問わない死亡が確認された日までの期間と定義する。 • 微小残存病変（MRD）陰性率：次世代シークエンス法で MRD 陰性と判定された被験者の割合（%）と定義する [b]。
副次	
その他の有効性評価項目を用いて、RRMM 患者を対象に、BVd 併用療法の有効性を DVd 併用療法と比較する。	• 完全奏効率（CRR）：完全奏効（CR）以上［すなわち CR、厳格な完全奏効（sCR）］と確定された被験者の割合（%）と定義する。 • 全奏効率（ORR）：PR 以上［すなわち PR、最良部分奏効（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：国際骨髄腫作業部会（IMWG）の効果判定基準に基づいて最小奏効（MR）以上と確定された被験者の割合（%）と定義する。 • 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。 • 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 による死亡のいずれか早い方までの期間と定義する。

目的	評価項目 [a]
	• 無増悪生存期間 2（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の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、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。
Bor/Dex 併用時のベランタマブ　マホドチンの安全性及び忍容性を評価する。	• 有害事象の発現割合及び臨床検査値の変化量 • 眼科検査所見
Bor/Dex 併用時のベランタマブ　マホドチンの曝露量を更に明らかにする。	• ベランタマブ　マホドチン及び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）の血漿中濃度
ベランタマブ　マホドチンに対する抗薬物抗体（ADA）を評価する。	• ベランタマブ　マホドチンに対する ADA の発現割合及び力価
Bor/Dex 併用時のベランタマブ　マホドチンの安全性及び忍容性を自己申告による症候性有害作用に基づいて評価する。	• Patient-Reported Outcomes version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events（PRO-CTCAE）の各評価項目に関するベースライン後の最大スコア
症状及び健康関連の生活の質（HRQoL）の変化を比較評価する。	• 欧州がん研究治療機関 QOL 調査票 30 項目共通モジュール（EORTC QLQ-C30）、及び欧州がん研究治療機関 QOL 調査票 20 項目多発性骨髄腫モジュール（EORTC QLQ-MY20）の疾患症状ドメイン（EORTC IL52）で評価した HRQoL のベースラインからの変化

a. 本試験の評価項目の算出に用いたすべての奏効カテゴリ（sCR、CR、VGPR、PR、MR、安定、PD）は、IMWG の基準（2016 年度版）に基づき独立評価委員会（IRC）が判定することとした。

b. 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、次世代シークエンス法で MRD 陰性（閾値：10^{-5}）を 1 回以上達成した被験者

治験方法

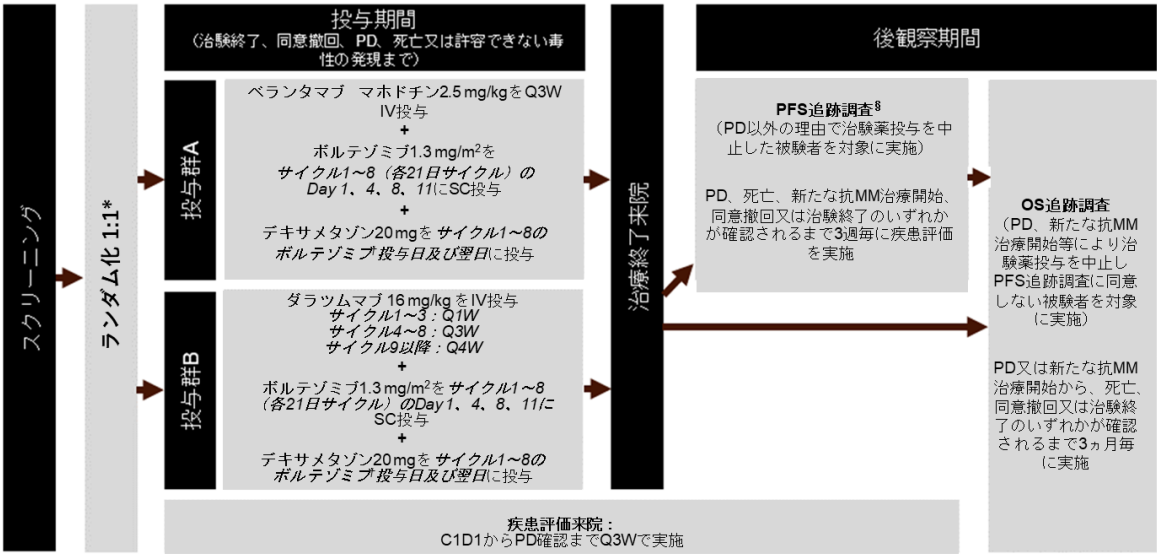
本試験は、RRMM 患者を対象に BVd 併用療法の有効性及び安全性を、標準治療である DVd 併用療法と比較評価する多施設共同、ランダム化、非盲検、第 III 相試験であった。本試験はスクリーニング期間、投与期間、及び後観察期間で構成された。

BVd 群と DVd 群のいずれかに 1：1 の比で被験者を中央でランダムに割り付けた。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）、及び改訂版国際病期分類（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。BVd 群及び DVd 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、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 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。

本試験のスキームを図 1 に示す。

図 1　試験のスキーム



投与群 A：BVd 群、投与群 B：DVd 群

*　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。

診断及び主要な組入れ基準

<u>主な選択基準</u>

- 18 歳以上（同意取得時）の男女
- IMWG の基準（2014 年度版）で定義される多発性骨髄腫（MM）の確定診断を受けている患者
- MM に対する 1 ライン以上の前治療歴を有し、直近の治療中又は治療後に進行が記録された患者

<u>主な除外基準</u>

- ダラツムマブ又はボルテゾミブに対し忍容性がない患者

- ダラツムマブ若しくはその他の抗 CD38 抗体治療又はボルテゾミブ（週 2 回投与）に対し抵抗性がある患者
- 抗 B 細胞成熟抗原療法の前治療歴を有する患者

治療及び投与

投与群 A（BVd 群）の投与スケジュール

ベランタマブ　マホドチン

各 21 日サイクルの Day 1 に 2.5 mg/kg を静脈内投与した。すべての被験者に対して眼事象を軽減するための予防措置を講じた。

ボルテゾミブ

各 21 日サイクルの Day 1、4、8 及び 11 に、合計 8 サイクルにわたって 1.3 mg/m^2 を皮下投与した。ボルテゾミブは、ベランタマブ　マホドチン投与終了の約 1 時間後に投与することとした。

デキサメタゾン

ボルテゾミブ投与の当日及び翌日に 20 mg を経口又は静脈内投与した。75 歳を超える被験者、ボディマス指数が 18.5 kg/m^2 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の場合は、デキサメタゾンの開始用量を 10 mg に減量した。ボルテゾミブ及びデキサメタゾンの投与がベランタマブ　マホドチンの投与と重なる日は、ベランタマブ　マホドチン投与の前にデキサメタゾンを経口又は静脈内投与することとした。

投与群 B（DVd 群）の投与スケジュール

ダラツムマブ

既承認の添付文書に記載された Bor/Dex との併用投与スケジュールに従い、サイクル 1～3（Week 1～9）では 1 週毎（21 日サイクル、計 9 回）、サイクル 4～8（Week 10～24）では各サイクルの Day 1（21 日サイクル、計 5 回）、サイクル 9（Week 25）以降は 4 週毎（28 日サイクル）に 16 mg/kg を静脈内投与した。Week 1 のダラツムマブの初回投与時に限り、ダラツムマブを 2 日に分けて投与可能とした。ダラツムマブの用量変更は許容せず、各国の添付文書に従うこととした。

ボルテゾミブ及びデキサメタゾン

投与群 B のボルテゾミブ及びデキサメタゾンの投与スケジュールは、投与群 A と同一であった。

統計手法

目標被験者数及びその設定根拠

本試験では、計 478 例の被験者を BVd 群又は DVd 群のいずれかに 1：1 の比でランダムに割り付けることとした。

主要評価項目である PFS に基づく被験者の算出は、ベランタマブ　マホドチンと Bor/Dex 併用投与によって進行又は死亡のリスクが 33%減少し、ハザード比が 0.67 となるとの仮定

に基づいた［これは指数分布の仮定のもとで PFS 中央値が 16.7 ヵ月（CASTOR 試験のデータに基づく DVd 群の推定値）から 25 ヵ月に延長することに相当した］。PFS の主要解析は、約 280 件の PFS イベントを観察した後に実施することとした。PFS イベントが約 280 件のとき、本試験で片側有意水準 0.025（ハザード比についての限界値 0.783 に相当）でハザード比 0.67 を検出する検出力は 92%であった。これらの計算値は、ソフトウェアパッケージ East 6.4 を用いて算出した。

北東アジア諸国で、各国の治験実施医療機関で必要とする被験者数を予定期間内に組み入れることができない場合には、各国の規制当局の要請に応じて、必要とする被験者数に達するまで別のコホートへの組入れを継続可能とした。別のコホートに組み入れられた追加の被験者は、前述の約 280 件の PFS イベントに基づく主要な解析の対象には含めないこととした。

<u>解析対象集団</u>

以下の解析対象集団を定義した。

- All Screened 集団：本試験に参加するため同意説明文書に署名した全被験者。
- Enrolled 集団：本試験に参加した全被験者（例：スクリーニング脱落でないことが Screen failure form から特定される被験者）。
- Intent-to-Treat（ITT）集団：割り付けられた治験薬が投与されたか否かにかかわらず、ランダム化された全被験者。
- modified ITT（mITT）集団：1 ライン以上の治療歴があり、ランダム化後に予定された治験薬を少なくとも 1 回投与され（BVd 群に割り付けられたがダラツムマブが投与された被験者又はその逆の被験者は除外）、ベースライン時に測定可能病変を有する全被験者。
- Safety 集団：ランダム化された被験者のうち、治験薬を少なくとも 1 回投与された全被験者。被験者は実際に投与された治験薬に基づき解析された。
- 薬物動態（PK）集団：Safety 集団のうち、PK 解析用検体が 1 回以上得られ、分析された全被験者。

<u>有効性の解析</u>

PFS は本試験の主要評価項目であり、ランダム化した日から独立評価委員会（IRC）が判定した PD（IMWG の基準に基づく）又は原因を問わない死亡までの期間と定義した。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 四分位数及び第 3 四分位数を推定し、対応する 95%信頼区間（CI）を Brookmeyer-Crowley 法を用いて推定した。感度分析は、別の PFS 打ち切り規則を適用した場合、また治験責任医師による奏効判定を用いた場合について実施した。ランダム化因子別の PFS 部分集団解析は、PFS 解析時に実施した。mITT 集団を用いた感度分析も実施し、COVID-19 による打ち切りを考慮した場合、実際の／修正した層情報に基づいた場合、ベースライン時の実施医療機関の臨床検査結果を用いた場合の感度分析も実施した。PFS について、特定の疾患特性に関する部分集団解析を実施した。

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［制限付き平均奏効期間（RMDOR）を用いた評価］、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（PFS の $p \leq 0.018$）、すべての有意水準（$\alpha=0.025$）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 法を適用した。有意水準 α 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。第二の仮説族では、奏効期間（RMDOR を用いた評価）の帰無仮説は棄却されたが（$p \leq 0.005$）、OS の帰無仮説は棄却されなかった（$p > 0.00037$）ため、OS は記述的に解析した。更に、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が、OS の帰無仮説が棄却されなかったことから、MRD 陰性率も記述的に解析した。

<u>安全性の解析</u>

すべての安全性解析は、Safety 集団を対象に実施した。安全性評価には、有害事象、臨床検査、バイタルサイン、身体所見、米国東海岸がん臨床試験グループ（ECOG）パフォーマンスステータス、眼科検査、妊娠、患者報告アウトカム、12 誘導心電図、及び視覚機能質問票の評価を含めた。

<u>有害事象の解析</u>

有害事象は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）（全体集団：Ver. 26.0、日本人拡大コホート：Ver. 26.1）を用いてコード化し、米国国立がん研究所有害事象共通毒性基準（NCI-CTCAE）第 5.0 版に従って治験責任医師が Grade 分類した。

有害事象は、重症度、頻度及び発現割合別に要約し、器官別大分類及び基本語別に提示した。ベランタマブ　マホドチンの注目すべき有害事象は、眼の有害事象、血小板減少事象及び infusion related reaction（IRR）とした。

DVd 群と比較して BVd 群で曝露期間が長期であったことから、主要な安全性パラメータに及ぼす治験薬投与の影響を確認するため、曝露期間で調整した発現率の事後解析を実施した。

<u>薬物動態の解析</u>

ベランタマブ　マホドチン［抗体薬物複合体（ADC）及び総モノクローナル抗体］及び cys-mcMMAF の血漿中濃度データを要約した。ベランタマブ　マホドチン（ADC）及び cys-mcMMAF について、標準的なノンコンパートメント法を用いて解析し、関連する PK パラメータを算出した。PK パラメータは、記述統計量を用いてサイクル及び投与群別に一覧にし、要約した。

免疫原性の解析

ADA の結果及び力価並びに中和抗体アッセイの結果は、各評価時点について被験者毎に一覧で示した。また、ADA 並びに中和抗体の陽性及び陰性の割合を各評価時点及び全体について要約した。

全体集団の結果

本試験の全体集団を対象とした主要な解析結果（データカットオフ日：2023 年 10 月 2 日）を以下に要約した。

治験対象集団の結果

被験者の内訳

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）、ITT 集団とした。

データカットオフ時点で試験継続中の被験者の割合は、DVd 群（54%）と比較して BVd 群（70%）で高かった。データカットオフ時点で治験薬投与中の被験者の割合は、BVd 群 33%及び DVd 群 20%であった。

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 ヵ月）及び 27.630 ヵ月（0.10～39.69 ヵ月）］。

データカットオフ時点で、ベランタマブ　マホドチン投与を中止した被験者の割合（66%）はダラツムマブ投与を中止した被験者の割合（78%）よりも低かった。投与中止の主な理由は、PD（BVd 群 24%及び DVd 群 59%、以下同順）、有害事象（19%及び 9%）、治験責任医師の判断（14%及び 4%）であった。

人口統計学的及び他の基準値の特性

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 1）。人種別では白人が最も多かった（BVd 群 85%及び DVd 群 81%、以下同順）。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）であり、75 歳以上の被験者はそれぞれ 15%及び 12%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（50%及び 46%）又は 1（46%及び 50%）であった。

RRMM を有する被験者集団の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、BVd 群及び DVd 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、BVd 群（5%）と比較して DVd 群（10%）でわずかに高かった。R-ISS ステージ III の被験者はそれぞれ 4%及び 6%であり、ハイリスク染色体異常を有する被験者はそれぞれ 28%及び 27%であった。被験者の半数は前治療ライン数が 1 であった。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（BVd 群 1～7 及び DVd 群 1～7）ことから、両群に差はないと考えられた。

表 1　人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性（主要な解析、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)[a], n (%)			
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%)
Ethnicity, n (%)			
N	243	249	492
Hispanic or Latino	30 (12%)	41 (16%)	71 (14%)
Not Hispanic or Latino	213 (88%)	208 (83%)	421 (85%)
High level race, n (%)			
N	242	249	491
Asian	28 (12%)	33 (13%)	61 (12%)
Black or African American	[redacted]	[redacted]	20 (4%)
White	206 (85%)	203 (81%)	409 (83%)
Mixed race	[redacted]		
Race detail, n (%)			
N	242	249	491
Asian - Central/South Asian heritage	[redacted]		
Asian - East Asian heritage	21 (9%)	28 (11%)	49 (10%)
Asian - Japanese heritage	[redacted]		
Asian - South East Asian heritage			
Black or African American	[redacted]	[redacted]	20 (4%)
White - Arabic/North African heritage			19 (4%)
White - White/Caucasian/European heritage	193 (79%)	197 (78%)	390 (79%)
Mixed race	[redacted]		
ECOG performance status, n (%)[b]			
N	242	246	488
0	121 (50%)	112 (46%)	233 (48%)
1	111 (46%)	123 (50%)	234 (48%)
2	10 (4%)	11 (4%)	21 (4%)
Lines of therapy completed prior to screening			
Mean (SD)	2.0 (1.29)	1.9 (1.25)	2.0 (1.27)
Median (min, max)	1.0 (1, 7)	2.0 (1, 7)	1.0 (1, 7)
Extramedullary disease, n (%)			
No	230 (95%)	226 (90%)	456 (92%)
Yes	13 (5%)	25 (10%)	38 (8%)
High-risk cytogenetic abnormalities, n (%)[c d]			
t(4;14)	41 (17%)	42 (17%)	83 (17%)
t(14;16)	8 (3%)	6 (2%)	14 (3%)
17p13del	30 (12%)	35 (14%)	65 (13%)

Source: DREAMM-7 Primary Analysis Report Table 1.0009, Table 1.0016 and Table 3.0101

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

b. Analyzed using Safety Population.

c. Participants could be included in more than 1 category.

d. Only positive results are summarized.

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.
Note: One participant from Brazil was included in the race group of Asian - Japanese heritage in addition to 2 participants from Japan.

治験薬の曝露

曝露

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。

BVd 群において、ベランタマブ　マホドチンの投与サイクル数の中央値は 9.0（範囲：1～55）であった。ベランタマブ　マホドチンの投与サイクル数は、本試験でのベランタマブ　マホドチンの投与回数を示す。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、サイクル数の合計に含めなかった。ベランタマブ　マホドチンの用量強度の中央値は 1.2723 mg/kg/3 weeks であり、相対用量強度の中央値は 50.89%であった。

DVd 群において、ダラツムマブの投与サイクル数の中央値は 15.0（範囲：1～46）であった。ダラツムマブの用量強度の中央値は、サイクル 1～3 で 45.4843 mg/kg/cycle、サイクル 4～8 で 16.0 mg/kg/cycle、サイクル 9 以降で 15.8033 mg/kg/cycle であった。相対用量強度の中央値は、サイクル 1～3 で 94.76%、サイクル 4～8 で 100.00%、サイクル 9 以降で 98.77%であった。

治験薬の投与延期・減量

ベランタマブ　マホドチン又はダラツムマブの投与を延期した被験者の割合は、それぞれ BVd 群 88%、DVd 群 72%であった。投与延期期間の中央値（範囲）は、ベランタマブ　マホドチン 54.0 日（1～732 日）、ダラツムマブ 5.0 日（1～180 日）であった。主な延期理由は、BVd 群は角膜検査所見（70%）、DVd 群は有害事象（20%）であった。

ベランタマブ　マホドチンを減量した被験者の割合は 69%であった。主な減量理由は、角膜検査所見（49%）及び有害事象（41%）であった。理由にかかわらず、減量の多くは 9 サイクル以内に実施された。ダラツムマブの減量は、本試験では許容しなかった。

有効性の結果

主要有効性評価項目の結果

本試験の主要評価項目である 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た（表 2）。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［ハザード比 0.41（95% CI：0.31～0.53）、p<0.00001］。PFS の中央値は、BVd 群 36.6 ヵ月（95% CI：28.4～未到達）、DVd 群 13.4 ヵ月（95% CI：11.1～17.5）であった。

表 2　IRC の評価に基づく PFS（主要な解析、ITT 集団）

	BVd (N=243)	DVd (N=251)
Number of participants, n (%)		
Progressed or died (event)	91 (37%)	158 (63%)
Censored, follow-up ended	44 (18%)	41 (16%)
Censored, follow-up ongoing	108 (44%)	52 (21%)
Event summary, n (%)		
Disease progression	67 (28%)	139 (55%)
Death	24 (10%)	19 (8%)
Estimates for time variable (months)[a]		
1st Quartile	14.5	6.4
95% CI	(9.5,17.5)	(4.9,7.0)
Median	36.6	13.4
95% CI	(28.4, -)	(11.1, 17.5)
3rd Quartile	-	33.1
95% CI	(-, -)	(26.3, -)
Hazard ratio[b]		
Number of participants in the model	243	251
Estimate	0.41	
95% CI	(0.31, 0.53)	
Stratified log-rank[c]		
P-value	<0.00001	
Progression-free survival rate		
Time-to-event endpoint at 6 months	0.88	0.77
95% CI	(0.83, 0.91)	(0.71, 0.82)
Time-to-event endpoint at 12 months	0.78	0.53
95% CI	(0.72, 0.83)	(0.47, 0.60)
Time-to-event endpoint at 18 months	0.69	0.43
95% CI	(0.62, 0.75)	(0.36, 0.49)

Source: DREAMM-7 Primary Analysis Report Table 2.0007

a. CIs were estimated using the Brookmeyer Crowley method.

b. Hazard ratios 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. P-value from 1-sided stratified log-rank test.

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.

重要な副次有効性評価項目の結果

- RMDOR 法による奏効期間では、IRC の評価に基づく奏効期間（27.8 ヵ月まで）の平均値は DVd 群と比較して BVd 群で長かった（BVd 群 19.0 ヵ月及び DVd 群 13.2 ヵ月）。奏効期間の平均値の差は 5.9 ヵ月（95% CI：4.0～7.8）、奏効期間の平均値の比は 1.45（95% CI：1.28～1.64）であった。奏効期間の平均値の比が 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。奏効期間の平均値に統計学的な有意差が認められた（p<0.00001）。
- 従来の奏効期間の中央値は、DVd 群と比較して BVd 群で長かった（BVd 群 35.6 ヵ月及び DVd 群 17.8 ヵ月）。

- BVd 群では DVd 群と比較して強力かつ臨床的に意義のある OS の改善傾向が認められた（ハザード比 0.57、95% CI：0.40～0.80、名目上の p 値 0.00049）。OS の中央値は両投与群とも未到達であった。データカットオフ時点で認められた死亡数は BVd 群（54 イベント、22%）と比較して DVd 群（87 イベント、35%）で 33 イベント多かった。OS の追跡調査は継続中である。
- 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 24.7%及び DVd 群 9.6%、名目上の p 値<0.00001）。

副次有効性評価項目の結果

IRC 評価に基づく各副次有効性評価項目の結果を以下に示す。

- 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）。
- ORR は、DVd 群と比較して BVd 群で高かった（82.7%及び 71.3%）。
- 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%）。
- 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）］。
- 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）、ハザード比 0.32］。
- 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（ハザード比 0.56、95% CI：0.41～0.76、maturity：36%）。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。

安全性の結果

有害事象

BVd 群の有害事象の発現状況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一致していた。概して、眼の有害事象以外の有害事象、眼の有害事象、及び角膜事象は、治験薬の投与変更（投与延期／中断及び減量）により管理可能であり、治療を継続することが可能であった。

有害事象、Grade 3 又は 4 の有害事象、重篤な有害事象、及び投与変更に至った有害事象の全体的な発現割合を表 3 に要約する。

表 3　有害事象の概要（主要な解析、Safety 集団）

	BVd (N=242)	DVd (N=246)
Any AE, n (%)	242 (100%)	246 (100%)
AEs related to any study treatment[a]	242 (100%)	234 (95%)
Grade 3 or 4	229 (95%)	187 (76%)
Grade 3 or 4 events related to any study treatment[a]	219 (90%)	164 (67%)
AEs leading to permanent discontinuation of any study treatment	75 (31%)	46 (19%)

	BVd (N=242)	DVd (N=246)
AEs related to any study treatment and leading to permanent discontinuation of any study treatment[a]	64 (26%)	36 (15%)
AEs leading to dose reduction	182 (75%)	146 (59%)
AEs leading to dose interruption/delay	228 (94%)	185 (75%)
Any SAE, n (%)	121 (50%)	90 (37%)
SAEs related to any study treatment[a]	47 (19%)	30 (12%)
Fatal SAEs	23 (10%)	19 (8%)
Fatal SAEs related to any study treatment[a]	7 (3%)	2 (<1%)

Source: DREAMM-7 Primary Analysis Report Table 3.0001

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.

全般的な安全性：

- BVd 群及び DVd 群のすべての被験者に有害事象がみられた。BVd 群でよくみられた有害事象（20%超）は、血小板減少症、霧視、ドライアイ、羞明、眼の異物感、眼刺激、下痢、眼痛、末梢性感覚ニューロパチー、COVID-19、末梢性ニューロパチー及び血小板数減少であった。DVd 群でよくみられた有害事象（20%超）は、血小板減少症、下痢、貧血、便秘、末梢性ニューロパチー及び末梢性感覚ニューロパチーであった。
- Grade 3 以上の有害事象は多くの被験者でみられ、その発現割合（及び曝露期間で調整した発現率）は、DVd 群［78%（62.424 例/100 人年）］と比較して BVd 群［95%（68.771 例/100 人年）］で高かった。よくみられた Grade 3 以上の有害事象は、BVd 群では血小板減少症、霧視及び血小板数減少であり、DVd 群では血小板減少症、血小板数減少及び貧血であった。
- 重篤な有害事象の発現割合（及び曝露期間で調整した発現率）は、DVd 群［37%（30.044 例/100 人年）］と比較して BVd 群［50%（36.338 例/100 人年）］が高く、治験薬と因果関係のある重篤な有害事象の発現割合も同様であった（BVd 群 19%及び DVd 群 12%）。両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（BVd 群 4%及び DVd 群 2%）及び血小板減少症（BVd 群 3%及び DVd 群 2%）であった。
- 治験薬と因果関係のある死亡に至った重篤な有害事象は、BVd 群 7 例（3%）及び DVd 群 2 例（1%未満）であった。BVd 群では肺炎（4 例、2%）が最も多く、DVd 群の 2 例はいずれも COVID-19 であった。
- 治験薬投与中止に至った有害事象の発現割合（及び曝露期間で調整した発現率）は、DVd 群［19%（15.356 例/100 人年）］と比較して BVd 群［31%（22.523 例/100 人年）］で高かった。よくみられた治験薬投与中止に至った有害事象は、BVd 群では末梢性ニューロパチー、肺炎及び感染症に関連した事象であり、DVd 群では末梢性ニューロパチー及び COVID-19（肺炎の有無を問わない）に関連した事象であった。
- 投与変更に至った有害事象（眼の有害事象を除く）の発現割合は、DVd 群（89%）と比較して BVd 群（96%）で高かった。眼の有害事象（CTCAE）又は角膜事象［Keratopathy Visual Acuity（KVA）スケール］による投与変更も DVd 群（2%）と比較

して BVd 群（83%）が高かった。しかし、眼の有害事象又は角膜事象による投与中止は DVd 群では認められず、BVd 群でも少数（9%）であった。

注目すべき有害事象（眼事象）：

- 眼の有害事象（CTCAE）の発現割合は、BVd 群 79%及び DVd 群 29%であった。BVd 群でよくみられた眼の有害事象（CTCAE）（50%超）は、霧視及びドライアイであり、DVd 群で最もよくみられた眼の有害事象（CTCAE）は霧視（11%）であった。眼の有害事象（CTCAE）がみられた被験者のうち、44%は初発事象が治験薬投与終了前又は終了後に回復していた。
- 角膜事象（KVA スケール）は、2 つの評価項目（眼科検査所見及び最高矯正視力）から構成される KVA スケールに基づき治験医師が評価した KVA Grade 判定結果にて評価した。BVd 群の 84%の被験者に角膜事象（KVA スケール）が認められ、そのうち治験薬と因果関係のある角膜事象は 99%超、Grade 3 及び Grade 4 の角膜事象はそれぞれ 66%及び 22%の被験者に認められた。Grade 2 以上の角膜事象（初発事象）について、初回発現までの期間の中央値は 58.0 日、持続期間の中央値は 106.0 日であった。初発事象がみられた被験者のうち 85%は、治験薬投与終了前又は終了後に回復していた。
- 眼科検査所見は KVA スケールの 1 つ目の構成評価項目である。BVd 群の 83%の被験者に眼科検査所見が認められ、多くの所見は Grade 2 以上であった。Grade 2 以上の眼科検査所見（初発事象）について、初回発現までの期間の中央値は 59.0 日であり、持続期間の中央値は 95.5 日であった。初発事象がみられた被験者のうち 80%は、治験薬投与終了前又は終了後に回復していた。
- 最高矯正視力は KVA スケールの 2 つ目の構成評価項目である。BVd 群の 81%の被験者に最高矯正視力の低下が認められ、多くの所見は Grade 2 以上であった。Grade 2 以上の最高矯正視力の低下（初発事象）について、初回発現までの期間の中央値は 64.5 日であり、持続期間の中央値は 47.0 日であった。初発事象がみられた被験者のうち 87%は、治験薬投与終了前又は終了後に回復していた。
- ベースライン時のスネレンスコアが正常であった BVd 群 242 例のうち、スコアが両眼で 20/50 以下まで低下した被験者は 82 例であった。初回発現までの期間の中央値は 73.5 日であり、初発事象の持続期間の中央値は 22.0 日であった。初発事象がみられた被験者のうち 91%は、治験薬投与終了前に回復していた。
- ベースライン時のスネレンスコアが正常であった BVd 群 242 例のうち、スコアが両眼で 20/200 以下まで低下した被験者は 5 例であった。初回発現までの期間の中央値は 105.0 日であり、初発事象の持続期間の中央値は 19.0 日であった。初発事象がみられた被験者のうち 60%は、治験薬投与終了前に回復していた。

注目すべき有害事象（眼事象以外）及び関心のある有害事象：

- 血小板減少事象（血小板減少症及び血小板数減少の基本語で構成）はいずれの投与群でも多くの被験者で報告された（BVd 群 87%及び DVd 群 65%）。Grade 3 以上の血小板減少事象は、DVd 群（46%）と比較して BVd 群（73%）で多く報告された。Grade 5 の血

小板減少事象はいずれの投与群でも報告されなかった。血小板減少症（基本語）の発現割合（及び曝露期間で調整した発現率）は、BVd 群 69%（50.152 例/100 人年）及び DVd 群 50%（40.726 例/100 人年）であった。Grade 3 以上の血小板減少症（基本語）については、BVd 群 55%（40.242 例/100 人年）及び DVd 群 35%（29.042 例/100 人年）であった。

- IRR の発現割合は、DVd 群（20%）と比較して BVd 群（2%）で低かった。
- 器官別大分類で「感染症および寄生虫症」の発現割合（及び曝露期間で調整した発現率）は、両群で同程度であった［BVd 群 70%（51.053 例/100 人年）及び DVd 群 67%（55.414 例/100 人年）］。しかし、Grade 3 以上の「感染症および寄生虫症」の発現割合（及び曝露期間で調整した発現率）は、DVd 群［20%（16.357 例/100 人年）］と比較して BVd 群［31%（22.523 例/100 人年）］で高く、これは主に BVd 群で肺炎の発現割合が高かったことに起因する。

患者報告アウトカムの結果

- 被験者の HRQoL は、BVd 群及び DVd 群のいずれにおいてもベースラインから治験薬投与期間を通じて維持された。
- EORTC QLQ-C30 の全般的健康状態（GHS）／QoL、役割機能、身体機能及び倦怠感の各ドメイン、並びに QLQ-MY20 の疼痛ドメインは両群で同様であり、評価期間を通じて安定していた。GHS/QoL の平均値はいずれの投与群もわずかな悪化しか示さず、意義のある変化の閾値を超える程度ではなかった。
- 治験薬投与終了時点の Functional Assessment of Cancer Therapy – General Population（FACT-GP5）による評価で、副作用による煩わしさについて「3＝かなり当てはまる」又は「4＝非常によく当てはまる」の割合は両群ともに低かったが、BVd 群でわずかに高かった（BVd 群 18%、DVd 群 11%）。
- 眼表面疾患指数の症状スコア及び視覚関連機能スコアは、DVd 群と比較して BVd 群で高かった。
- 患者報告アウトカムの観点から BVd 併用療法及び DVd 併用療法の忍容性は全体的に良好であった。PRO-CTCAE の多くの副作用症状項目のベースライン後の最大値について、程度スコアで「0＝そういうことはなかった」又は「1＝軽度」、頻度スコアで「0＝なかった」又は「1＝ほとんどなかった」、日常生活への影響スコアで「0＝全然ならなかった」又は「1＝少し」と報告した被験者の割合は 50%超であった。

薬物動態の結果

血漿中ベランタマブ　マホドチン濃度は、3 種類の測定対象（ADC、総モノクローナル抗体、cys-mcMMAF）について検討した。サイクル 1 における ADC 及び cys-mcMMAF の PK パラメータを要約した。ベランタマブ　マホドチン（ADC）の最高濃度は、0.5 時間の静脈内注入による投与後速やかに認められた。cys-mcMMAF の最高濃度は、投与後約 24 時間で認められた。

免疫原性の結果

治験薬投与後に 13 例（6%）で ADA 陽性が確認されたが、安全性、有効性及び PK に対するベランタマブ　マホドチンの免疫原性の影響は認められなかった。この結果はベランタマブ　マホドチンの免疫原性リスクが低いことと一致している。

結論

本試験の主要評価項目（IRC の評価に基づく PFS）が達成され、RRMM に対する BVd 併用療法は、現在の標準治療である DVd 併用療法と比較して統計学的に有意かつ臨床的に意義のある PFS の延長が示された。DVd 群と比較して、BVd 群で強力かつ臨床的に意義のある OS 改善傾向が認められた。BVd 群で認められた有害事象の発現割合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一致していた。

報告書の日付

Primary Analysis Report：2024 年 2 月

日本人集団の結果

本試験の日本人拡大コホートに組み入れられた日本人拡大コホート集団 24 例（以下、日本人集団）を対象とした解析結果（データカットオフ日：2024 年 4 月 3 日）を以下に要約する。なお、メインコホートに日本から組み入れられた日本人被験者 2 例に関しては、前述の全体集団の解析結果に含まれており、ここに記載する日本人集団の結果には含まれない。

また、本試験のメインコホートに組み入れられた北東アジア人集団の解析結果（データカットオフ日：2023 年 10 月 2 日）は 2.7.6 付録に添付した。

治験対象集団の結果

データカットオフ時点で日本人 24 例（BVd 群：10 例、DVd 群：14 例）中、治験薬投与中の被験者は 9 例（BVd 群：4 例、DVd 群：5 例）、フォローアップ中の被験者は 9 例（BVd 群：5 例、DVd 群：4 例）であった（表 4）。

追跡調査期間の日本人集団の中央値は BVd 群で 20.862 ヵ月、DVd 群で 18.546 ヵ月（範囲：それぞれ 6.31～30.32 ヵ月、1.25～29.24 ヵ月）であり、BVd 群の方が DVd 群よりも長かった。

日本人集団において人口統計学的特性は概ね同様であり、ベースラインの疾患特性は骨病変［BVd 群 70%（7 例）、DVd 群 29%（4 例）］及び難治性［BVd 群 20%（2 例）、DVd 群 64%（9 例）］の割合を除き、両群間に明らかな差は認められなかった。また、全体集団と比較して、日本人集団で明らかな違いはないと考えられた（表 5）。なお、スクリーニング時点で、日本人集団ではいずれの投与群でも R-ISS ステージ III の被験者はおらず、ハイリスク染色体異常を有する被験者は、BVd 群及び DVd 群でそれぞれ 30%（3 例）、43%（6 例）であった。

BVd 群及び DVd 群の前治療ライン数の平均値は、それぞれ 1.7 ライン及び 2.0 ライン、中央値はそれぞれ 1.0 ライン及び 1.5 ラインであり、両群で同様であった。

表 4　被験者の内訳及び試験中止理由（主要な解析、ITT 集団、日本人集団）

	BVd (N=10)	DVd (N=14)	Total (N=24)
Participant status			
Died	0	4 (29%)	4 (17%)
Ongoing	9 (90%)	9 (64%)	18 (75%)
On study treatment[a]	4 (40%)	5 (36%)	9 (38%)
In follow-up	5 (50%)	4 (29%)	9 (38%)
Withdrawn from study	1 (10%)	1 (7%)	2 (8%)
Primary reason for study withdrawal[b]			
Lost to follow-up	0	1 (7%)	1 (4%)
Physician decision	0	0	0
Protocol deviation	0	0	0
Site terminated by Sponsor	0	0	0
Study terminated by Sponsor	0	0	0
Participant reached Protocol-defined stopping criteria	0	0	0
Withdrawal by participant	1 (10%)	0	1 (4%)

Source: DREAMM-7 Japan expansion Cohort CSR Table 21.0010

a. Any study treatment component.

b. Subjects may have only one primary reason for withdrawal.

表 5　人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性（主要な解析、ITT 集団、日本人集団）

	BVd (N=10)	DVd (N=14)	Total (N=24)
Sex, n (%)			
Female	5 (50%)	11 (79%)	16 (67%)
Male	5 (50%)	3 (21%)	8 (33%)
Age (years)[a]			
Mean (SD)	67.9 (11.02)	70.9 (6.21)	69.6 (8.46)
Median (min, max)	66.0 (47, 87)	72.0 (59, 81)	69.0 (47, 87)
Age Group (years), n (%)[a]			
18 to <65	3 (30%)	3 (21%)	6 (25%)
65 to <75	4 (40%)	8 (57%)	12 (50%)
≥75	3 (30%)	3 (21%)	6 (25%)
Ethnicity, n (%)			
n	10	14	24
Hispanic or Latino	0	1 (87%)	1 (4%)
Not Hispanic or Latino	10 (100%)	13 (93%)	23 (96%)
High level race, n (%)			
n	10	14	24
Asian	10 (100%)	14 (100%)	24 (100%)
Race detail, n (%)			
n	10	14	24
Asian – Japanese heritage	10 (100%)	14 (100%)	24 (100%)
ECOG performance status[b]			
n	10	14	24
0	5 (50%)	7 (50%)	12 (50%)
1	3 (30%)	7 (50%)	10 (42%)
2	2 (20%)	0	2 (8%)

	BVd (N=10)	DVd (N=14)	Total (N=24)
Revised-International Staging System (R-ISS) at screening, n (%)			
I	4 (40%)	4 (29%)	8 (33%)
II	6 (60%)	10 (71%)	16 (67%)
III	0	0	0
Unknown	0	0	0
Lines of therapy completed prior to screening			
Mean (SD)	1.7 (1.06)	2.0 (1.30)	1.9 (1.19)
Median (min, max)	1.0 (1, 4)	1.5 (1, 5)	1.0 (1, 5)
Extramedullary disease, n (%)			
No	10 (100%)	12 (86%)	22 (92%)
Yes	0	2 (14%)	2 (8%)
High-risk cytogenetic abnormalities, n (%)[c, d]			
t(4;14)	3 (30%)	5 (36%)	8 (33%)
t(14;16)	0	0	0
17p13del	0	1 (7%)	1 (4%)

Source: DREAMM-7 Japan expansion cohort CSR Table 21.0080, Table 21.0100, and Table 23.0390

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

b. Analyzed using Safety Population.

c. Participants may be included in more than 1 category.

d. Only positive results are summarized.

Note: There was 1 patient with HISPANIC OR LATINO on the summary of ethnicity, but it was confirmed that it was an input error and all patients in Japan expansion cohort were NOT HISPANIC OR LATINO. The data correction was not made because the error was found after data base lock and it was considered the error does not critically impact any primary analysis.

治験薬の曝露

曝露

曝露期間の中央値は、BVd 群（12.189 ヵ月）及び DVd 群（12.402 ヵ月）で同様であった。

BVd 群において、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（範囲：4～12）であった。ベランタマブ　マホドチンの投与サイクル数は、本試験でのベランタマブ　マホドチンの投与回数を示す。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、サイクル数の合計に含めなかった。ベランタマブ　マホドチンの用量強度の中央値は 0.8467 mg/kg/3 weeks であり、相対用量強度の中央値は 33.87%であった。

DVd 群において、ダラツムマブの投与サイクル数の中央値は 15.5（範囲：1～30）であった。ダラツムマブの用量強度の中央値は、サイクル 1～3 で 48.0000 mg/kg/cycle、サイクル 4～8 で 16.0064 mg/kg/cycle、サイクル 9 以降で 16.0364 mg/kg/cycle であった。相対用量強度の中央値は、サイクル 1～3 で 100.00%、サイクル 4～8 で 100.04%、サイクル 9 以降で 100.23%であった。

治験薬の投与延期・減量

ベランタマブ　マホドチン又はダラツムマブの投与を延期した被験者の割合は、それぞれ BVd 群で 100%（10 例）、DVd 群で 43%（6 例）であった。主な延期理由は、BVd 群は角膜検査所見（81%）、PVd 群は有害事象（67%）であった。投与延期期間の中央値（範囲）

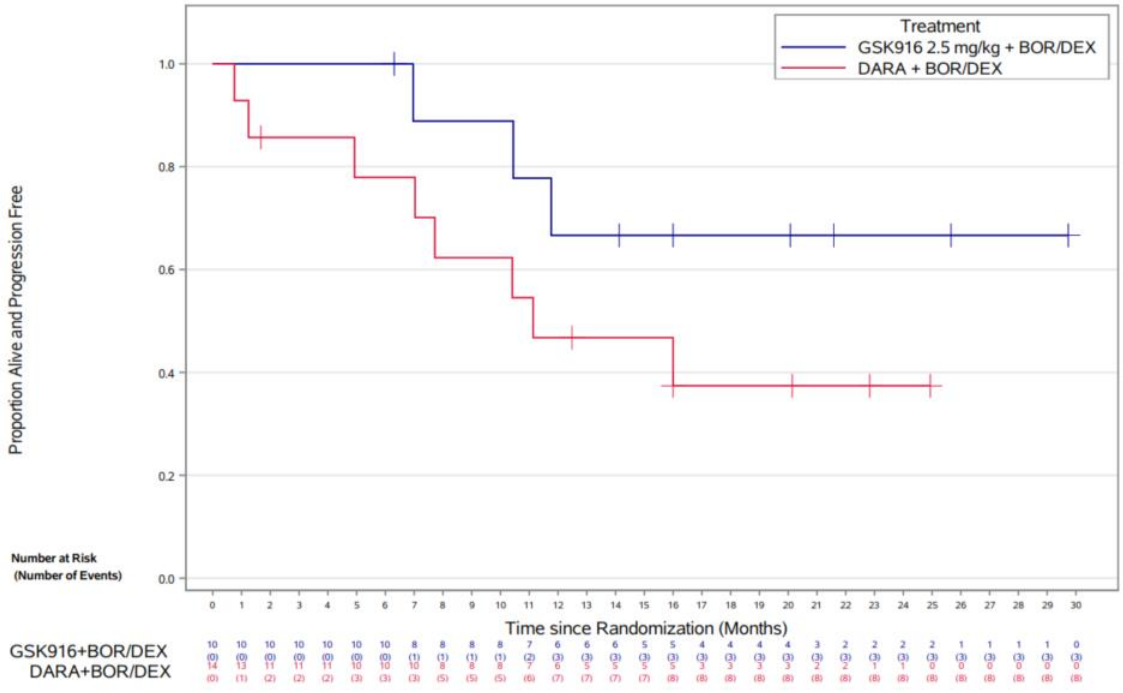
は、ベランタマブ　マホドチン 81.0 日（18～414 日）、ダラツムマブ 6.0 日（3～39 日）であった。

ベランタマブ　マホドチンを減量した被験者の割合は 70%であった。主な減量理由は、角膜検査所見（86%）であった。理由にかかわらず、減量の多くは 9 サイクル以内に実施された。ダラツムマブの減量は、本試験では許容しなかった。

有効性の結果

主要評価項目である IRC 判定に基づく PFS の中央値は、BVd 群で未達、DVd 群で 11.1 ヵ月であり［観察された PFS イベント数はそれぞれ 3 件（30%）及び 8 件（57%）］、DVd 群に対する BVd 群の HR は 0.40 であった（95% CI：0.11～1.52）（表 6）。DVd 群に対して BVd 群での良好な PFS が示され、全体集団と一貫した PFS の改善が認められた（図 2 ）。IRC 判定に基づく奏効期間については、日本人集団の奏効期間の中央値は BVd 群で未達、DVd 群で 14.5 ヵ月（95%CI:3.5, -）であり、18 ヵ月時点での奏効を持続した被験者の割合は、DVd 群と比べ BVd 群で高かった（表 7）。ORR については、日本人集団では BVd 群（10 例）で 90.0%（9 例）、DVd 群（14 例）で 71.4%（10 例）、VGPR 以上の奏効率は BVd 群で 80.0%（8 例）、DVd 群で 57.1%（8 例）、CR 以上の奏効率は BVd 群で 40.0%（4 例）、DVd 群で 14.3%（2 例）であり、いずれも DVd 群より高い割合を示した（表 8）。MRD 陰性が認められた被験者は BVd 群で 2 例（20.0%）、DVd 群で 2 例（14.3%）であった。OS について、日本人集団での解析は実施しなかった。データカットオフ時点で日本人集団のイベント数は BVd 群で 0 件、DVd 群で 4 件であった。

図 2　IRC の評価に基づく PFS の Kaplan-Meier 曲線（主要な解析、ITT 集団、日本人集団）



Source: DREAMM-7 Japan expansion cohort CSR Figure 22.0010

表 6　IRC の評価に基づく PFS（主要な解析、ITT 集団、日本人集団）

	BVd (N=10)	DVd (N=14)
Number of participants, n (%)		
Progressed or died (event)	3 (30%)	8 (57%)
Censored, follow-up ended	1 (10%)	1 (7%)
Censored, follow-up ongoing	6 (60%)	5 (36%)
Event summary, n (%)		
Disease progression	3 (30%)	7 (50%)
Death	0	1 (7%)
Estimates for time variable (months)[a]		
1st Quartile	11.8	7.0
95% CI	(7.0, -)	(0.8, 11.1)
Median	-	11.1
95% CI	(7.0, -)	(4.9, -)
3rd Quartile	-	-
95% CI	(-, -)	(11.1, -)
Hazard ratio[b]		
Number of participants in the model	10	14
Estimate	0.40	
95% CI	(0.11, 1.52)	
Progression-free survival rate		
Time-to-event endpoint at 6 months	1.00	0.78
95% CI	(1.00, 1.00)	(0.46, 0.92)
Time-to-event endpoint at 12 months	0.67	0.47
95% CI	(0.28, 0.88)	(0.20, 0.70)
Time-to-event endpoint at 18 months	0.67	0.37
95% CI	(0.28, 0.88)	(0.13, 0.63)

Source: DREAMM-7 Japan expansion cohort CSR Table 22.0030

a. CIs were estimated using the Brookmeyer Crowley method.

b. Hazard ratios were estimated using an unstratified Cox Proportional Hazards model with a covariate of treatment.

表 7　IRC の評価に基づく奏効期間（主要な解析、ITT 集団、日本人集団）

	BVd (N=10)	DVd (N=14)
Number of participants, n (%)		
n	9	10
Progressed or died (event)	2 (22%)	5 (50%)
Censored, follow-up ended	1 (11%)	0
Censored, follow-up ongoing	6 (67%)	5 (50%)
Event summary, n (%)		
Disease Progression	2 (22%)	5 (50%)
Death	0	0
Estimates for time variable (months)[a]		
1st Quartile	-	6.9
95% CI	(9.7, -)	(3.5, 14.5)
Median	-	14.5
95% CI	(9.7, -)	(3.5, -)
3rd Quartile	-	-
95% CI	(-, -)	(14.5, -)
Probability of maintaining response		
Time-to-event endpoint at 6 months	1.00	0.80
95% CI	(1.00, 1.00)	(0.41, 0.95)
Time-to-event endpoint at 12 months	0.75	0.60
95% CI	(0.31, 0.93)	(0.25, 0.83)
Time-to-event endpoint at 18 months	0.75	0.48
95% CI	(0.31, 0.93)	(0.16, 0.74)

Source: DREAMM-7 Japan expansion cohort CSR Table 22.0050

a. CIs were estimated using the Brookmeyer Crowley method.

Note: This analysis was based on responders in the ITT population.
Note: Some of the statistics were missing because an insufficient number of events have been observed, making calculation of these statistics impossible.

表 8　IRC の評価に基づく最良効果（主要な解析、ITT 集団、日本人集団）

	BVd (N=10)	DVd (N=14)
Best response, n (%)		
Stringent complete response (sCR)	2 (20.0%)	1 (7.1%)
Complete response (CR)	2 (20.0%)	1 (7.1%)
Very good partial response (VGPR)	4 (40.0%)	6 (42.9%)
Partial response (PR)	1 (10.0%)	2 (14.3%)
Minimal response (MR)	1 (10.0%)	0
Stable disease (SD)	0	3 (21.4%)
Progressive disease (PD)	0	1 (7.1%)
Not evaluable (NE)	0	0
Complete response rate, n (%)		
sCR+CR	4 (40.0%)	2 (14.3%)
95% CI	(12.2%, 73.8%)	(1.8%, 42.8%)
Difference in complete response rate		
Difference	25.7%	
95% CI for difference	(-12.4%, 61.3%)	
Overall response rate, n (%)		
sCR+CR+VGPR+PR	9 (90.0%)	10 (71.4%)

	BVd (N=10)	DVd (N=14)
95% CI	(55.5%, 99.7%)	(41.9%, 91.6%)
Difference in overall response rate		
Difference	18.6%	
95% CI for difference	(-20.1%, 51.7%)	
VGPR+ rate, n (%)		
sCR+CR+VGPR	8 (80.0%)	8 (57.1%)
95% CI	(44.4%, 97.5%)	(28.9%, 82.3%)
Difference in VGPR+ rate		
Difference	22.9%	
95% CI for difference	(-18.4%, 57.3%)	
Clinical benefit rate, n (%)		
sCR+CR+VGPR+PR+MR	10 (100%)	10 (71.4%)
95% CI	(69.2%, 100.0%)	(41.9%, 91.6%)
Difference in clinical benefit rate		
Difference	28.6%	
95% CI for difference	(-5.4%, 58.5%)	

Source: DREAMM-7 Japan expansion cohort CSR Table 22.0010
Note: CIs are based on the exact method.

安全性の結果

日本人集団で確認できたBVd療法の安全性プロファイルは、全体集団でみられた安全性プロファイルと比べ明らかな差異はなかった。眼事象についても、投与変更（投与延期／中断及び／又は減量）により管理可能であった。Grade 3以上の血小板減少事象の発現割合は全体集団に比べて日本人集団で高い傾向がみられたが、臨床的に管理可能であると考えられた。

有害事象

- 日本人集団でBVd群（10例）及びDVd群（14例）における有害事象の発現状況は、重篤な有害事象を除き概して大きな差異はなく、BVd群とDVd群でおおむね同様であった（表9）。
- 日本人集団でよくみられた有害事象（20%以上）を器官別大分類別（表10）及び基本語別（表11）に示した。器官別大分類別にみると、「眼障害」でBVd群［9例（90%）］とDVd群［3例（21%）］との間に差がみられた。BVd群でよくみられた有害事象は、血小板減少症、眼の異物感、霧視［各7例（70%）］、下痢［6例（60%）］、食欲減退、倦怠感、悪心、眼痛、羞明［各4例（40%）］であった。DVd群では、血小板減少症［7例（50%）］、血小板数減少、不眠症［各5例（36%）］、下痢、転倒、発熱、関節痛、末梢性ニューロパチー、白血球数減少［各4例（29%）］等が報告された。
- Grade 3以上の有害事象は、BVd群で10例全例、DVd群で12例（86%）にみられた（表12）。BVd群でみられたGrade 3又はGrade 4の有害事象のうち複数例にみられた事象は、血小板減少症が7例（70%）、下痢、血小板数減少が各3例（30%）、COVID-19、リンパ球減少症及び尿路感染が各2例（20%）であった。DVd群でみられたGrade

3 又は Grade 4 の有害事象のうち複数例にみられた事象は、血小板減少症が 7 例（50%）、血小板数減少、好中球減少症及び白血球減少症が各 3 例（21%）、貧血、高血糖及び白血球数減少が各 2 例（14%）にみられた。Grade 3 以上の血小板減少症は、全体集団でも両群でよくみられた事象であった。

- 重篤な有害事象は、BVd 群で 7 例（70%）11 件、DVd 群で 2 例（14%）3 件であり、BVd 群で多く報告された（表 13）。このうち BVd 群の多くの事象は治験薬との因果関係はないと判断されており、因果関係ありとされた重篤な有害事象の発現割合は BVd 群と DVd 群で同程度であった［2 例（20%）対 2 例（14%）］。その内訳は、BVd 群では肺炎及び肺炎球菌性肺炎が各 1 例（10%）であり、DVd 群では貧血、血小板減少症、肺臓炎が各 1 例（7%）であった（DVd 群の貧血、血小板減少症は同一被験者に発現）。死亡に至った有害事象は、DVd 群で因果関係ありとされた肺臓炎の 1 例（7%）のみであり、BVd 群ではなかった。肺炎は、全体集団の BVd 群で最も多く報告された治験薬との因果関係のある重篤な有害事象であった。
- 死亡は DVd 群で 4 例（29%）に報告され、BVd 群ではなかった（表 14）。DVd 群の 4 例の死因は、がん［原疾患由来 3 例（21%）］及びその他の非心血管系の死因［肺臓炎 1 例（7%）］であった。
- 治験薬投与中止に至った有害事象は、BVd 群で下痢が 1 例（10%）報告され、DVd 群ではなかった（表 15）。
- 治験薬減量に至った有害事象の発現割合は、BVd 群で 9 例（90%）、DVd 群で 9 例（64%）であった（表 16）。
- 治験薬の中断／延期に至った有害事象の発現割合は、BVd 群で 9 例（90%）、DVd 群で 12 例（86%）であった（表 17）。

表 9　有害事象の概要（主要な解析、Safety 集団、日本人集団）

	BVd (N=10)	**DVd (N=14)**
Any AE, n (%)	10 (100%)	14 (100%)
AEs related to any study treatment[a]	10 (100%)	14 (100%)
Grade 3 or 4	10 (100%)	12 (86%)
Grade 3 or 4 events related to any study treatment[a]	10 (100%)	12 (86%)
AEs leading to permanent discontinuation of any study treatment	1 (10%)	0
AEs related to any study treatment and leading to permanent discontinuation of any study treatment[a]	1 (10%)	0
AEs leading to dose reduction	9 (90%)	9 (64%)
AEs leading to dose interruption/delay	9 (90%)	12 (86%)
Any SAE, n (%)	7 (70%)	2 (14%)
SAEs related to any study treatment[a]	2 (20%)	2 (14%)
Fatal SAEs	0	1 (7%)
Fatal SAEs related to any study treatment[a]	0	1 (7%)

Source: DREAMM-7 Japan expansion cohort CSR Table 23.0010

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.

表 10　器官別大分類別の有害事象（いずれかの投与群で 20%以上に発現）（主要な解析、Safety 集団、日本人集団）

System Organ Class, n (%)		BVd (N=10)	DVd (N=14)
Any event		10 (100%)	14 (100%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	9 (90%)	9 (64%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	9 (90%)	9 (64%)
Eye disorders	眼障害	9 (90%)	3 (21%)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	8 (80%)	9 (64%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	6 (60%)	9 (64%)
Investigations	臨床検査	6 (60%)	8 (57%)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	5 (50%)	8 (57%)
Nervous system disorders	神経系障害	4 (40%)	10 (71%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	4 (40%)	6 (43%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	3 (30%)	7 (50%)
Psychiatric disorders	精神障害	3 (30%)	7 (50%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	3 (30%)	4 (29%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (30%)	3 (21%)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	3 (30%)	1 (7%)
Vascular disorders	血管障害	2 (20%)	2 (14%)
Immune system disorders	免疫系障害	1 (10%)	3 (21%)

Source: DREAMM-7 Japan expansion cohort CSR Table 23.0020

Note: SOC are presented by descending order by the number of participants in the BVd group.

MedDRA ver. 26.1/ MedDRA J ver. 26.1

表 11　有害事象（いずれかの投与群で 20%以上に発現）（主要な解析、Safety 集団、日本人集団）

Preferred Term, n (%)		BVd (N=10)	DVd (N=14)
Any event		10 (100%)	14 (100%)
Thrombocytopenia	血小板減少症	7 (70%)	7 (50%)
Foreign body sensation in eyes	眼の異物感	7 (70%)	0
Vision blurred	霧視	7 (70%)	0
Diarrhoea	下痢	6 (60%)	4 (29%)
Decreased appetite	食欲減退	4 (40%)	3 (21%)
Malaise	倦怠感	4 (40%)	3 (21%)
Nausea	悪心	4 (40%)	1 (7%)
Eye pain	眼痛	4 (40%)	0
Photophobia	羞明	4 (40%)	0
Platelet count decreased	血小板数減少	3 (30%)	5 (36%)
Fall	転倒	3 (30%)	4 (29%)
Constipation	便秘	3 (30%)	3 (21%)

Preferred Term, n (%)		BVd (N=10)	DVd (N=14)
Injection site erythema	注射部位紅斑	3 (30%)	2 (14%)
Dry eye	ドライアイ	3 (30%)	1 (7%)
Eye irritation	眼刺激	3 (30%)	1 (7%)
Hepatic function abnormal	肝機能異常	3 (30%)	1 (7%)
Vomiting	嘔吐	3 (30%)	1 (7%)
Blood lactate dehydrogenase increased	血中乳酸脱水素酵素増加	3 (30%)	0
Sensation of foreign body	異物感	3 (30%)	0
Upper respiratory tract infection	上気道感染	3 (30%)	0
Insomnia	不眠症	2 (20%)	5 (36%)
Pyrexia	発熱	2 (20%)	4 (29%)
Peripheral sensory neuropathy	末梢性感覚ニューロパチー	2 (20%)	3 (21%)
Cataract	白内障	2 (20%)	2 (14%)
COVID-19	COVID-19	2 (20%)	2 (14%)
Eczema	湿疹	2 (20%)	1 (7%)
Hypertension	高血圧	2 (20%)	1 (7%)
Lymphopenia	リンパ球減少症	2 (20%)	1 (7%)
Back pain	背部痛	2 (20%)	0
Retinal haemorrhage	網膜出血	2 (20%)	0
Urinary tract infection	尿路感染	2 (20%)	0
Arthralgia	関節痛	1 (10%)	4 (29%)
Neuropathy peripheral	末梢性ニューロパチー	1 (10%)	4 (29%)
White blood cell count decreased	白血球数減少	1 (10%)	4 (29%)
Anaemia	貧血	1 (10%)	3 (21%)
Contusion	挫傷	1 (10%)	3 (21%)
Hypogammaglobulinaemia	低γグロブリン血症	1 (10%)	3 (21%)
Hypokalaemia	低カリウム血症	1 (10%)	3 (21%)
Neutropenia	好中球減少症	1 (10%)	3 (21%)
Hyperglycaemia	高血糖	0	3 (21%)
Infusion related reaction	注入に伴う反応	0	3 (21%)
Leukopenia	白血球減少症	0	3 (21%)
Muscle spasms	筋痙縮	0	3 (21%)

Source: DREAMM-7 Japan expansion cohort CSR Table 23.0020

Note: PTs are presented by descending order by the number of participants in the BVd group.

MedDRA ver. 26.1/ MedDRA J ver. 26.1

表 12　Grade 3 以上の有害事象（最大 Grade）（いずれかの群で 2 例以上に発現）（主要な解析、Safety 集団、日本人集団）

Preferred Term, n (%)		BVd (N=10)	DVd (N=14)
Any event		10 (100%)	12 (86%)
Thrombocytopenia	血小板減少症	7 (70%)	7 (50%)
Diarrhoea	下痢	3 (30%)	0
Platelet count decreased	血小板数減少	3 (30%)	3 (21%)
COVID-19	COVID-19	2 (20%)	0
Lymphopenia	リンパ球減少症	2 (20%)	1 (7%)

Preferred Term, n (%)		BVd (N=10)	DVd (N=14)
Urinary tract infection	尿路感染	2 (20%)	0
Anaemia	貧血	1 (10%)	2 (14%)
Neutropenia	好中球減少症	1 (10%)	3 (21%)
Leukopenia	白血球減少症	0	3 (21%)
Hyperglycaemia	高血糖	0	2 (14%)
White blood cell count decreased	白血球数減少	0	2 (14%)

Source: DREAMM-7 Japan expansion cohort CSR Table 23.0040

Note: PTs are presented by descending order by the number of participants in the BVd group.

Note: In addition to the events listed above table, there is one Grade 5 event (Pneumonitis) in the DVd group.

MedDRA ver. 26.1/ MedDRA J ver. 26.1

表 13　重篤な有害事象を発現した被験者（主要な解析、Safety 集団、日本人集団）

Participant ID	Age (years)	Sex	Preferred term		Grade	Time since first dose to onset [a]	Duration [a]	Action(s) taken with study treatment	Outcome	Relation to study treatment
Treatment: BVd										
[redacted]	8[redacted]	Female	COVID-19	COVID-19	3	367 d	43 d	Drug interrupted/ delayed	Recovered/ resolved	No
[redacted]	8[redacted]	Female	COVID-19	COVID-19	3	110 d	19 d 22 h 50 m	Drug interrupted/ delayed	Recovered/ resolved	No
[redacted]	6[redacted]	Male	Pneumonia	肺炎	3	173 d	82 d	Dose not changed	Recovered/ resolved	Yes: Belantamab mafodotin, Bortezomib, Dexamethasone
[redacted]	6[redacted]	Female	Breast cancer	乳癌	3	550 d	47 d	Drug interrupted/ delayed	Recovered/ resolved	No
[redacted]	6[redacted]	Female	Pneumonia pneumococcal	肺炎球菌性肺炎	2	50 d	8 d	Drug interrupted/ delayed	Recovered/ resolved	Yes: Belantamab mafodotin, Bortezomib, Dexamethasone
			Eyelid infection	眼瞼感染	3	180 d	7 d	Dose not changed	Recovered/ resolved	No
			Sepsis	敗血症	3	180 d	7 d	Dose not changed	Recovered/ resolved	No
			Urinary tract infection	尿路感染	3	180 d	7 d	Dose not changed	Recovered/ resolved	No
[redacted]	4[redacted]	Male	Pathological fracture	病的骨折	3	1 d 2 h 55 m	-	Dose not changed	Recovering/ resolving	No
[redacted]	6[redacted]	Male	Large intestine polyp	大腸ポリープ	2	217 d	16 d	Dose not changed	Recovered/ resolved	No
			Cataract	白内障	2	498 d	-	Drug interrupted/ delayed	Recovering/ resolving	No
Treatment: DVd										
[redacted]	7[redacted]	Male	Anaemia	貧血	3	4 d	61 d	Drug interrupted/ delayed	Recovered/ resolved	Yes: Bortezomib, Dexamethasone
			Thrombocytopenia	血小板減少症	4	16 d	49 d	Drug interrupted/ delayed	Recovered/ resolved	Yes: Bortezomib

Participant ID	Age (years)	Sex	Preferred term		Grade	Time since first dose to onset [a]	Duration [a]	Action(s) taken with study treatment	Outcome	Relation to study treatment
[redacted]	7[redacted]	Female	Pneumonitis	肺臓炎	5	25 d	12 d	Drug interrupted/ delayed	Fatal	Yes: Bortezomib

Source: DREAMM-7 Japan expansion cohort CSR Listing 24.0110

a. d = days, h = hours, m = minutes.

MedDRA ver. 26.1/ MedDRA J ver. 26.1

表 14　死亡の概要（主要な解析、Safety 集団、日本人集団）

	BVd (N=10)	DVd (N=14)
Participant status, n (%)		
Dead	0	4 (29%)
Alive at last contact, follow-up ended	1 (10%)	1 (7%)
Death date retrieved	0	0
Alive at last contact, follow-up ongoing	9 (90%)	9 (64%)
Primary cause of death, n (%)		
Cancer	0	3 (21%)
Unequivocally due to disease under study	0	3 (21%)
Other non-cardiovascular cause	0	1 (7%)
Time to death from last dose, n (%)		
≤30 Days	0	1 (7%)
>30 Days	0	3 (21%)

Source: DREAMM-7 Japan expansion cohort CSR Table 23.0310

表 15　治験薬投与中止に至った有害事象（主要な解析、Safety 集団、日本人集団）

Preferred Term, n (%)		BVd (N=10)	DVd (N=14)
Any event		1 (10%)	0
Diarrhoea	下痢	1 (10%)	0

Source: DREAMM-7 Japan expansion cohort CSR Table 23.0260
MedDRA ver. 26.1/ MedDRA J ver. 26.1

表 16　治験薬減量に至った有害事象（主要な解析、Safety 集団、日本人集団）

Preferred Term, n (%)		BVd (N=10)	DVd (N=14)
Any event		9 (90%)	9 (64%)
Thrombocytopenia	血小板減少症	4 (40%)	3 (21%)
Malaise	倦怠感	2 (20%)	1 (7%)
Platelet count decreased	血小板数減少	2 (20%)	1 (7%)
Diarrhoea	下痢	2 (20%)	0
Neuropathy peripheral	末梢性ニューロパチー	1 (10%)	2 (14%)
Insomnia	不眠症	1 (10%)	1 (7%)
Anxiety disorder	不安障害	1 (10%)	0
Decreased appetite	食欲減退	1 (10%)	0
Delirium	譫妄	1 (10%)	0
Steroid diabetes	ステロイド糖尿病	1 (10%)	0
Hyperglycaemia	高血糖	0	2 (14%)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (7%)
Cystitis	膀胱炎	0	1 (7%)
Gamma-glutamyltransferase increased	γーグルタミルトランスフェラーゼ増加	0	1 (7%)
Hypertension	高血圧	0	1 (7%)
Leukopenia	白血球減少症	0	1 (7%)
Peripheral sensory neuropathy	末梢性感覚ニューロパチー	0	1 (7%)

Preferred Term, n (%)		BVd (N=10)	DVd (N=14)
Persistent depressive disorder	持続性抑うつ障害	0	1 (7%)
Rash	発疹	0	1 (7%)

Source: DREAMM-7 Japan expansion cohort CSR Table 23.0270

Note: PTs are presented by descending order by the number of participants in the BVd group.

MedDRA ver. 26.1/ MedDRA J ver. 26.1

表 17　治験薬投与中断／延期に至った有害事象（主要な解析、Safety 集団、日本人集団）

Preferred Term, n (%)		BVd (N=10)	DVd (N=14)
Any event		9 (90%)	12 (86%)
Thrombocytopenia	血小板減少症	4 (40%)	4 (29%)
Diarrhoea	下痢	3 (30%)	0
COVID-19	COVID-19	2 (20%)	1 (7%)
Platelet count decreased	血小板数減少	2 (20%)	1 (7%)
Dry eye	ドライアイ	2 (20%)	0
Malaise	倦怠感	2 (20%)	0
Pyrexia	発熱	2 (20%)	0
Neuropathy peripheral	末梢性ニューロパチー	1 (10%)	1 (7%)
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (10%)	0
Breast cancer	乳癌	1 (10%)	0
Cataract	白内障	1 (10%)	0
Drug eruption	薬疹	1 (10%)	0
Eye pain	眼痛	1 (10%)	0
Neutropenia	好中球減少症	1 (10%)	0
Neutrophil count decreased	好中球数減少	1 (10%)	0
Photophobia	羞明	1 (10%)	0
Pneumonia pneumococcal	肺炎球菌性肺炎	1 (10%)	0
Upper respiratory tract infection	上気道感染	1 (10%)	0
Urinary tract infection	尿路感染	1 (10%)	0
Vertigo positional	頭位性回転性めまい	1 (10%)	0
Vision blurred	霧視	1 (10%)	0
Anaemia	貧血	0	2 (14%)
Infusion related reaction	注入に伴う反応	0	2 (14%)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (7%)
C-reactive protein increased	C-反応性蛋白増加	0	1 (7%)
Cellulitis	蜂巣炎	0	1 (7%)
Deafness	難聴	0	1 (7%)
Fall	転倒	0	1 (7%)
Gamma-glutamyltransferase increased	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	1 (7%)
Gastroenteritis	胃腸炎	0	1 (7%)
Hepatic function abnormal	肝機能異常	0	1 (7%)
Herpes zoster	帯状疱疹	0	1 (7%)
Leukopenia	白血球減少症	0	1 (7%)

Preferred Term, n (%)		BVd (N=10)	DVd (N=14)
Peripheral sensory neuropathy	末梢性感覚ニューロパチー	0	1 (7%)
Pneumonitis	肺臓炎	0	1 (7%)
Rash	発疹	0	1 (7%)
Vitreous haemorrhage	硝子体出血	0	1 (7%)

Source: DREAMM-7 Japan expansion cohort CSR Table 23.0280

Note: PTs are presented by descending order by the number of participants in the BVd group.

MedDRA ver. 26.1/ MedDRA J ver. 26.1

注目すべき有害事象（眼事象、血小板減少系事象、IRR）及び関心のある有害事象

- 日本人集団の BVd 群における眼の有害事象（CTCAE）及び角膜事象（KVA）の発現状況は、全体集団と比べて特筆すべき差異はなかった。
  - 眼の有害事象（CTCAE）は、BVd 群で 8 例（80%）、DVd 群で 1 例（7%）にみられた（表 18）。BVd 群でよくみられた眼の有害事象（CTCAE）は、眼の異物感、霧視［各 7 例（70%）］、眼痛、羞明［各 4 例（40%）］、ドライアイ、眼刺激、異物感［各 3 例（30%）］であった。BVd 群で眼の有害事象（CTCAE）がみられた 8 例すべてで治験薬との因果関係ありと判断されたが、いずれも Grade 2 以下で非重篤な事象であり、治験薬の投与中止及び減量に至った事象はなかった（表 19）。治験薬の投与中断／延期に至った眼の有害事象（CTCAE）は 8 例中 2 例であった。また、眼の有害事象（CTCAE）は 8 例中 5 例で回復した。眼の有害事象（CTCAE）がみられた被験者 8 例のうち、追跡調査中の 1 例を除く 7 例は、初発事象が治験薬投与終了前に回復した。
  - 角膜事象（KVA スケール）は、2 つの評価項目（眼科検査所見及び最高矯正視力）から構成される KVA スケールに基づき治験医師が評価した KVA Grade 判定結果にて評価した。角膜事象（KVA スケール）は、BVd 群で全 10 例にみられ、そのうち、Grade 3 以上の事象は 8 例（80%）であった（表 20）。治験薬の投与中止に至った角膜事象（KVA スケール）はなく、減量及び中断／延期に至った角膜事象（KVA スケール）はそれぞれ 4 例（40%）及び全 10 例であった。Grade 2 以上の角膜事象（KVA スケール）がみられた被験者の 10 例すべてで、初発事象は治験薬投与終了前又は終了後に回復した。
- 血小板減少事象（血小板減少症及び血小板数減少）は、BVd 群で全 10 例、DVd 群で 12 例（86%）に認められた。このうち Grade 3 以上の血小板減少事象の発現割合は、DVd 群［10 例（71%）］に比べて BVd 群（全 10 例）で高かったが（表 21）、DVd 群でみられた 1 例の重篤な血小板減少症を除きいずれも非重篤であり、投与中止に至った事象はなく、臨床的に管理可能であった。Grade 3 又は 4 への血小板数減少を示しかつ出血事象を伴った被験者は、BVd 群で 1 例（10%）、DVd 群で 2 例（14%）に認められた（表 22）。
- IRR は、BVd 群で 1 例（10%）、DVd 群で 3 例（21%）にみられた。報告された事象は、BVd 群では下痢 1 例（Grade 3）、DVd 群では注入に伴う反応 2 例（いずれも Grade 2）、発疹 1 例（Grade 3）であった（表 23）。

- 器官別大分類「感染症および寄生虫症」の有害事象の発現割合は、両群で同程度であった［BVd 群 6 例（60%）、DVd 群 9 例（64%）］（表 10）。このうち重篤な有害事象は、BVd 群で 4 例［COVID-19（2 例）、肺炎（1 例）、肺炎球菌性肺炎、眼瞼感染、敗血症、尿路感染（以上、4 事象は同一被験者に発現）］にみられ、DVd 群ではなかった（表 13）。

表 18　眼の有害事象（CTCAE）の基本語別の要約（いずれかの群で 20%以上に発現）（主要な解析、Safety 集団、日本人集団）

Preferred Term, n (%)		BVd (N=10)	DVd (N=14)
Any event		8 (80%)	1 (7%)
Foreign body sensation in eyes	眼の異物感	7 (70%)	0
Vision blurred	霧視	7 (70%)	0
Eye pain	眼痛	4 (40%)	0
Photophobia	羞明	4 (40%)	0
Dry eye	ドライアイ	3 (30%)	1 (7%)
Eye irritation	眼刺激	3 (30%)	1 (7%)
Sensation of foreign body	異物感	3 (30%)	0

Source: DREAMM-7 Japan expansion cohort CSR Table 23.0210

Note: Ocular AEs are based on the MedDRA 'corneal disorders' SMQ combined with PT's representing changes in visual acuity which were identified by GSK internal review. The following sub-groups of symptoms were also identified: foreign body sensation in eyes, eye irritation, vision blurred, dry eye, photophobia, eye pain, and keratopathy/keratitis. For the complete list of PTs used to analyze ocular AEs (CTCAE grade), refer to primary analysis CSR Table 89.

Note: PTs are presented by descending order by the number of participants in the BVd group.

Note: No Grade ≥3 event was reported.

MedDRA ver. 26.1/ MedDRA J ver. 26.1

表 19　眼の有害事象（CTCAE）の特性（主要な解析、Safety 集団、日本人集団）

Characteristics, n (%)	BVd (N=10)	DVd (N=14)
Number of participant with event (% based on all participants)	8 (80%)	1 (7%)
Number of events	97	2
Event characteristics (% based on all participants)[a, b]		
Serious	0/10	0/14
Related to study treatment	8/10 (80%)	1/14 (7%)
Event characteristics (% based on participants with an event)[a, b]		
Serious	0/8	0/1
Related to study treatment	8/8 (100%)	1/1 (100%)
Number of events (% based on participants with an event)		
One	1/8 (13%)	0/1
Two	0/8	1/1 (100%)
Three or more	7/8 (88%)	0/1
Maximum grade (% based on participants with an event)		
Grade 1	4/8 (50%)	0/1
Grade 2	4/8 (50%)	1/1 (100%)
Grade 3	0/8	0/1
Grade 4	0/8	0/1

Characteristics, n (%)	BVd (N=10)	DVd (N=14)
Grade 5	0/8	0/1
Action taken (% based on participants with an event)[a, c]		
Study treatment withdrawn	0/8	0/1
Dose reduced	0/8	0/1
Dose not changed	8/8 (100%)	1/1 (100%)
Dose interrupted/delayed	2/8 (25%)	0/1
Dose reduced or interrupted/delayed	2/8 (25%)	0/1
Not applicable	3/8 (38%)	0/1
Worst outcome (% based on participants with an event)[d]		
Recovered/resolved	5/8 (63%)	1/1 (100%)
Recovered/resolved with sequalae	0/8	0/1
Recovering/resolving	0/8	0/1
Not recovered/not resolved	3/8 (38%)	0/1
Fatal	0/8	0/1
Missing	0/8	0/1

Source: DREAMM-7 Japan expansion cohort CSR Table 23.0200

a. Participants may be included in more than one category for 'Event characteristics' and 'Action taken'.

b. 'Study treatment related' includes responses of 'Yes' and missing responses to the following question: 'Is there a reasonable possibility that the AE may have been caused by the study treatment?'

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 only included once, in worst outcome experienced.

Note: Ocular AEs were based on a hybrid of terms identified in the eCRF, and list of terms identified by GSK internal review.

表 20　角膜事象（KVA スケール）の概要（主要な解析、Safety 集団、日本人集団）

Characteristics, n (%)	BVd (N=10)
Any event	10 (100%)
Grade 3 or 4 events	8 (80%)
Events leading to dose reduction	4 (40%)
Events leading to dose interruption/delay	10 (100%)

Source: DREAMM-7 Japan expansion cohort CSR Table 23.0300

Note: Included all on-treatment corneal events.

Note: Treatment related corneal events (corneal exam findings and changes in BCVA) are graded according to the guidelines of the Keratopathy Visual Acuity (KVA) Scale to inform dose modifications.

Note: Investigator-Reported Keratopathy Visual Acuity (KVA) scale events include subjects enrolled under protocol amendment 1 and under original protocol but consented to protocol amendment 1.

表 21　血小板減少事象の基本語別及び最大 Grade 別の要約（主要な解析、Safety 集団、日本人集団）

Preferred Terms, n (%)		BVd (N=10)		DVd (N=14)	
		Grade 3+4	Total	Grade 3+4	Total
Any event		10 (100%)	10 (100%)	10 (71%)	12 (86%)
Thrombocytopenia	血小板減少症	7 (70%)	7 (70%)	7 (50%)	7 (50%)
Platelet count decreased	血小板数減少	3 (30%)	3 (30%)	3 (21%)	5 (36%)

Source: DREAMM-7 Japan expansion cohort CSR Table 23.0220

Note: Thrombocytopenia is based on a hybrid of terms identified in the eCRF, and list of terms identified by GSK internal review.

Note: PTs are presented by descending order by the number of participants in the BVd group.

MedDRA ver. 26.1/ MedDRA J ver. 26.1

表 22　血小板減少に関連した出血事象（主要な解析、Safety 集団、日本人集団）

Thrombocytopenia and Bleeding Events, n (%)	BVd (N=10)	DVd (N=14)
Any Grade 3/4 platelet count decreased	10 (100%)	10 (71%)
Any Grade 2 or above bleeding event[a]	1 (10%)	2 (14%)
Concomitant Grade 3/4 platelet count decreased and Grade 2 or above bleeding event	1 (10%)	2 (14%)

Source: DREAMM-7 Japan expansion cohort CSR Table 23.0240

a. "Any Grade 2 or above bleeding event" was identified if there was bleeding with a Grade 2 or above thrombocytopenia or any reported Grade 2 or above bleeding event.

Note: Bleeding event is based on a hybrid of terms identified in eCRF, and list of terms identified by GSK internal review.

Note: A bleeding event is considered as concomitant if the start date is within 3 days of the lab event.

Note: Any Grade 3/4 Platelet Count Decreased is calculated from lab data.

表 23　IRR の基本語別及び最大 Grade 別の要約（主要な解析、Safety 集団、日本人集団）

Preferred Terms, n (%)		BVd (N=10)		DVd (N=14)	
		Grade 3+4	Total	Grade 3+4	Total
Any event		1 (10%)	1 (10%)	1 (7%)	3 (21%)
Diarrhoea	下痢	1 (10%)	1 (10%)	0	0
Infusion related reaction	注入に伴う反応	0	0	0	2 (14%)
Rash	発疹	0	0	1 (7%)	1 (7%)

Source: DREAMM-7 Japan expansion cohort CSR Table 23.0230

Note: Infusion-related reactions are based on a hybrid of terms identified in the eCRF, and list of terms identified by GSK internal review. The event must start within 24 hours of infusion and lead to Dose Interruption/Delay or Study Treatment Withdrawal.

Note: PTs are presented by descending order by the number of participants in the BVd group.

MedDRA ver. 26.1/ MedDRA J ver. 26.1

薬物動態の結果

日本人集団におけるベランタマブ　マホドチン及び cys-mcMMAF の PK パラメータは、全体集団と概ね同様であった（表 24、表 25）。

表 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（主要な解析、PK 集団、日本人集団）

Parameter	BVd (N=10)	
	n	PK values[a]
AUC(0-τ)[b] (µg·h/mL)	10	5162 (22.4)
tlast (h)	10	506 (504, 508)
C-EOI (µg/mL)	10	62.9 (24.6)
Cmax (µg/mL)	10	66.6 (25.5)
tmax (h)	10	1.08 (0.78, 2.08)
Ctrough (µg/mL)	10	2.52 (46.3)

Source: DREAMM-7 Japan expansion cohort CSR Table 24.0010

a. Data presented as geometric mean (%CVb), except tlast and tmax, presented as median (minimum, maximum).

b. τ was 504 hours postdose.

Note: %CVb = sqrt(exp(SD of log values^2) - 1) * 100.

表 25　サイクル 1 における cys-mcMMAF の PK パラメータ（主要な解析、PK 集団、日本人集団）

Parameter	BVd (N=10)	
	n	**PK values[a]**
AUC(0-168) (ng·h/mL)	8	99.8 (45.8)
tlast (h)	10	167 (70.5, 507)
C-EOI (ng/mL)	10	0.49 (52.0)
Cmax (ng/mL)	9	1.06 (56.0)
tmax (h)	9	22.9 (22.5. 23.5)

Source: DREAMM-7 Japan expansion cohort CSR Table 24.0020

a. Data presented as geometric mean (%CVb), except tlast and tmax, presented as median (minimum, maximum).

Note: %CVb = sqrt(exp(SD of log values^2) - 1) * 100.

免疫原性の結果

日本人集団において ADA 陽性が認められた被験者はいなかった。

報告書の日付

Japan expansion cohort CSR：2024 年 7 月

207499（DREAMM-8）試験

治験の標題

A Phase III, Multicenter, Open-Label, Randomized Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Belantamab Mafodotin in Combination with Pomalidomide and Dexamethasone (B-Pd) versus Pomalidomide plus Bortezomib and Dexamethasone (PVd) in Participants with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (DREAMM-8)

報告書番号

Primary Analysis Report：TMF-19381712

All Japan population CSR：TMF-19485777

治験責任医師及び実施医療機関

国際多施設共同試験（18 ヵ国 95 施設：オーストラリア、ブラジル、中国、チェコ、フランス、ドイツ、ギリシャ、イスラエル、イタリア、日本、韓国、ニュージーランド、ポーランド、ロシア、スペイン、トルコ、英国及び米国）

公表文献

総括報告書の作成時点においてなし

治験期間

全体集団：2020 年 10 月 1 日（最初の被験者の最初の来院日）～2024 年 1 月 29 日（データカットオフ日）

全日本人集団：2022 年 1 月 18 日（最初の被験者の最初の来院日）～2024 年 5 月 27 日（データカットオフ日）

開発のフェーズ

第 III 相試験

目的・評価基準

目的	評価項目
主要	
再発又は難治性の多発性骨髄腫（RRMM）患者を対象に、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（BPd 併用療法）の有効性をボルテゾミブとポマリドミド及びデキサメタゾンとの併用療法（PVd 併用療法）と比較する。	• 無増悪生存期間（PFS）：ランダム化した日から最初に国際骨髄腫作業部会（IMWG）の基準に従った独立評価委員会（IRC）評価に基づく進行（PD）が確認された日又は原因を問わない死亡のいずれか早い方までの期間と定義する。
重要な副次	
RRMM 患者を対象に、BPd 併用療法の有効性を PVd 併用療法と更に比較する。	• 全生存期間（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：IMWG 基準に従った IRC 評価に基づく部分奏効（PR）以上の奏効の所見が最初に記録された日から、PD 又は原因を問わない死亡が確認された日までの期間と定義する。 • 微小残存病変（MRD）陰性率：IMWG の基準に基づく IRC 評価で、完全奏効（CR）以上が確認されている期間に、次世代シークエンス法で 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	
その他の有効性評価項目を用いて、RRMM 患者を対象に、BPd 併用療法の有効性を PVd 併用療法と更に比較する。	• 全奏効率（ORR）：IMWG 基準に従った IRC 評価に基づく PR 以上［すなわち PR、最良部分奏効（VGPR）、CR、厳格な完全奏効（sCR）］と確定された被験者の割合（%）と定義する。 • 完全奏効率（CRR）：IMWG の基準に従った IRC 評価に基づく 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（すなわち VGPR、CR、sCR）と確定された被験者の割合（%）と定義する。

目的	評価項目
	• 最良効果までの期間（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において、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。 • 奏効までの期間：IMWG 基準に従った IRC 評価に基づく 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。 • 無増悪期間：ランダム化した日から IMWG 基準に従った IRC 評価に基づく PD が最初に記録された日又は PD による死亡のいずれか早い方までの期間と定義する。 • 無増悪生存期間 2（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（治験責任医師による奏効判定）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の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、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。
BPd 併用療法の安全性及び忍容性を評価する。	• 有害事象の発現割合及び臨床検査値の変化量 • 眼科検査所見
投与後のベランタマブ　マホドチンの曝露量を明らかにする。	• ベランタマブ　マホドチン及び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）の血漿中濃度
一部の被験者で、ベランタマブ　マホドチン及びデキサメタゾン併用時のポマリドミドの PK を評価する。	• PK パラメータの算出値（利用可能なデータに基づく）
ベランタマブ　マホドチンに対する抗薬物抗体（ADA）を評価する。	• ベランタマブ　マホドチンに対する ADA の発現割合及び力価
ポマリドミド及びデキサメタゾン併用時のベランタマブ　マホドチンの安全性及び忍容性を自己申告による	• Patient-Reported Outcomes version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events（PRO-CTCAE）の各評価項目に関するベースライン後の最大スコア

目的	評価項目
症候性有害作用に基づいて評価する。	
症状及び健康関連の生活の質（HRQoL）の変化を比較評価する。	• 欧州がん研究治療機関 QOL 調査票 30 項目共通モジュール（EORTC QLQ-C30）、欧州がん研究治療機関 QOL 調査票 20 項目多発性骨髄腫モジュール（EORTC QLQ-MY20）[a]、及び疾患症状ドメイン（EORTC IL52）[a]で評価した HRQoL のベースラインからの変化

a. EORTC IL52 は治験実施計画書初版に従って組み入れた被験者に、EORTC QLQ-MY20 は治験実施計画書改訂 1 版に従って組み入れた被験者に適用した。

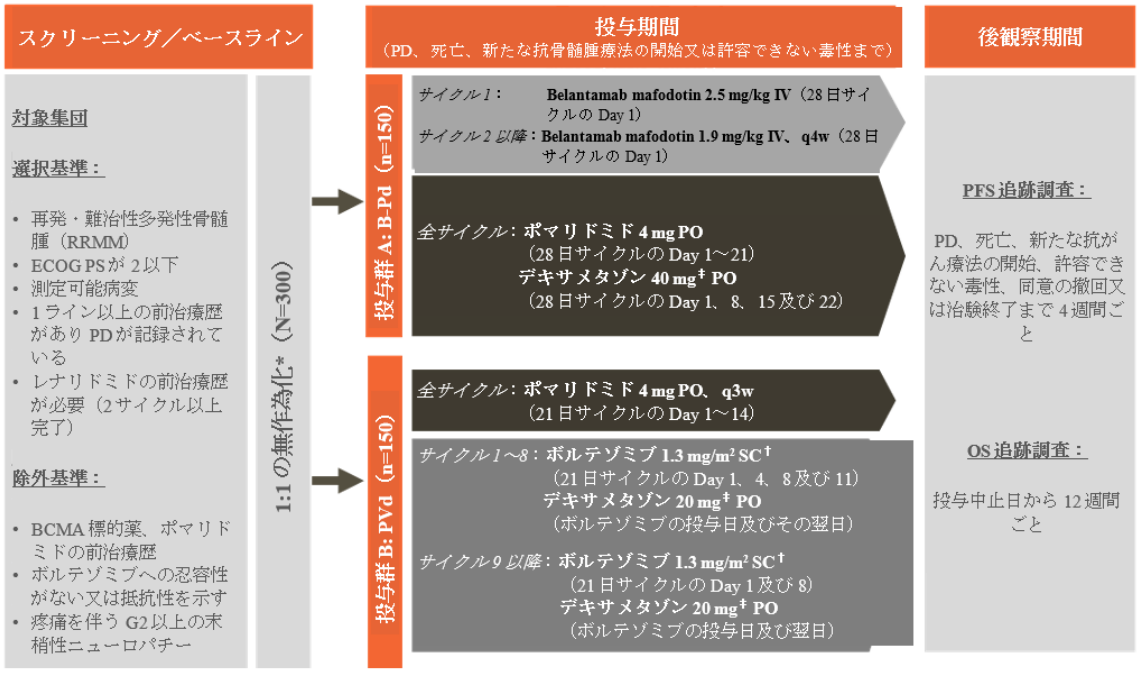
治験方法

本試験は、RRMM 患者を対象に BPd 併用療法の有効性及び安全性を、標準治療である PVd 併用療法と比較評価する多施設共同、非盲検、ランダム化、第 III 相試験であり、スクリーニング期間、投与期間、及び後観察期間で構成された。

BPd 群と PVd 群のいずれかに 1：1 の比で被験者を中央でランダムに割り付けた。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）及びボルテゾミブの投与歴（あり vs. なし）。治験実施計画書初版では国際病期分類（ISS）（I vs. II/III）も層別因子としたが、この層別因子は治験実施計画書改訂 1 版で抗 CD38 抗体の投与歴（あり vs. なし）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。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。

本試験のスキームを図 1 に示す。

図 1　試験のスキーム



*　層別化：前治療ライン数（1 vs. 2/3 vs. 4 以上）、ボルテゾミブ投与歴（あり vs. なし）、抗 CD38 抗体投与歴（あり vs. 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。治験実施計画書初版では国際病期分類（ISS）（I vs. II/III）が層別因子として含まれていたが、これは治験実施計画書改訂 1 版で抗 CD38 抗体の投与歴（あり vs. なし）に変更された。

†　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。

診断及び主要な組入れ基準

主な選択基準

- 18 歳以上（同意取得時。大韓民国の被験者は 19 歳以上）の男女
- IMWG の基準（2016 年度版）で定義される多発性骨髄腫（MM）の確定診断を受けている患者
- MM に対し、レナリドミド（2 サイクル以上完了）による治療を含む 1 ライン以上の前治療歴を有し、直近の治療中又は治療後に進行が記録された患者
- 治験実施計画書に規定した測定可能病変を 1 つ以上有する患者

主な除外基準

- ポマリドミドの前治療歴がある、又はポマリドミドに対し忍容性がない患者
- ボルテゾミブに対する忍容性がない、又はボルテゾミブ（1.3 mg/m^2 週 2 回投与）に対し抵抗性がある患者
- 抗 B 細胞成熟抗原療法の前治療歴を有する患者

治療及び投与

投与群 A（BPd 群）の投与スケジュール

ベランタマブ　マホドチン

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。治験責任医師により医学的に必要と判断された場合を除き、治験薬投与前の前投薬は不要とした。投与群 A のすべての被験者に対して眼事象の予防措置を講じた。

ポマリドミド

各 28 日サイクルの Day 1～21 に 4 mg/日を経口投与した。

デキサメタゾン

各 28 日サイクルの Day 1、8、15 及び 22 に 40 mg/日を経口投与した。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 を忍容できない投与群 A の被験者には、治験責任医師の判断で 20 mg に減量可能とした。

投与群 B（PVd 群）の投与スケジュール

ポマリドミド

各 21 日サイクルの Day 1～14 に 4 mg/日を経口投与した。

ボルテゾミブ

21 日を 1 サイクルとして、サイクル 1～8 は各サイクルの Day 1、4、8 及び 11 に、サイクル 9 以降は各サイクルの Day 1 及び 8 に、1.3 mg/m^2 を皮下投与した。

デキサメタゾン

21 日を 1 サイクルとしてボルテゾミブの投与日及びその翌日、すなわちサイクル 1～8 は Day 1、2、4、5、8、9、11 及び 12 に、サイクル 9 以降は Day 1、2、8 及び 9 に、20 mg を経口投与した。75 歳を超える、併存疾患を有する、又は 20 mg を忍容できない投与群 B の被験者には、治験責任医師の判断でデキサメタゾンを 10 mg に減量可能とした。

統計手法

目標被験者数及びその設定根拠

本試験では、計 300 例の被験者を BPd 群又は PVd 群のいずれかに 1：1 の比でランダムに割り付けることとした。

主要評価項目である PFS に基づく被験者の算出は、BPd 併用投与によって進行又は死亡のリスクが 40%減少し、ハザード比（HR）が 0.6 となるとの仮定に基づいた［これは指数分布の仮定のもとで PFS 中央値が 12 ヵ月（OPTIMISMM 試験のデータに基づく PVd 群の推定値）から 20 ヵ月に延長することに相当した］。PFS の主要解析は、約 173 件の PFS イベントを観察した後に実施することとした。帰無仮説：PFS HR = 1、対立仮説：PFS HR = 0.6 の検定で 90%を超える検出力を確保するには、合計で約 173 件の PFS イベントが必要であった。この計算では、片側有意水準を 2.5%とした log-rank 検定により PFS を比較し、無益性についての中間解析及び有効性についての中間解析を実施することを想定した。これらの計算値は、ソフトウェアパッケージ East v6.5 を用いて算出した。

各国の治験実施医療機関で必要とする被験者数を予定期間内に組み入れることができない場合には、各国の規制当局の要請に応じて、必要とする被験者数に達するまで別々のコホートへの組入れを継続可能とした。個別のコホートに組み入れられた追加の被験者は、主要な解析の対象には含めないこととした。日本では、個別のコホートとして日本拡大コホートを追加し、試験全体での登録期間終了後も被験者登録を継続した。日本での予定症例数は、試験全体での登録期間内に組み入れられた被験者と日本拡大コホート内で登録された被験者とを合わせて全日本人集団と定義し、計 20 例とした。

<u>解析対象集団</u>

以下の解析対象集団を定義した。

- All Screened 集団：本試験に参加するため同意説明文書に署名した全被験者。
- Enrolled 集団：本試験に参加した全被験者（例：スクリーニング脱落でないことが Screen failure form から特定される被験者）。
- Intent-to-Treat（ITT）集団：割り付けられた治験薬が投与されたか否かにかかわらず、ランダム化された全被験者。
- modified ITT（mITT）集団：レナリドミドを用いた治療を含む 1 ライン以上の治療歴があり、ランダム化後に予定された治験薬を少なくとも 1 回投与され（BPd 群に割り付けられたがボルテゾミブが投与された被験者又はその逆の被験者は除外）、ベースライン時に測定可能病変を有する全被験者。
- Safety 集団：ランダム化された被験者のうち、治験薬を少なくとも 1 回投与された全被験者。被験者は実際に投与された治験薬に基づき解析された。BPd 群で 50%を超える投与来院でボルテゾミブが誤って投与された場合、実際の投与に基づき PVd 群として取り扱った。同様に、PVd 群で 50%を超える投与来院でベランタマブ　マホドチンが誤って投与された場合、実際の投与に基づき BPd 群として取り扱った。
- ベランタマブ　マホドチン薬物動態（PK）集団：Safety 集団のうち、ベランタマブ　マホドチン PK 用検体が 1 回以上採取、分析され、測定可能であった全被験者。
- ポマリドミド PK 集団：Safety 集団のうち、ポマリドミド PK 用検体が 1 回以上採取、分析され、測定可能であった全被験者。

<u>有効性の解析</u>

PFS は本試験の主要評価項目であり、ランダム化した日から IRC が判定した PD（IMWG の基準に基づく）又は原因を問わない死亡のいずれか早い方までの期間と定義した。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 四分位数及び第 3 四分位数を推定し、対応する 95%信頼区間（CI）を Brookmeyer-Crowley 法を用いて推定した。

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。有効性に関する最初の中間解析（IA2）において PFS の

帰無仮説が棄却され（PFS の p<0.001）、p 値が事前に規定された有効性に関する中止境界値（p<0.013361）を下回った場合、すべての有意水準（α=0.025、片側検定）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。IA2 のデータカットオフ時点で、OS の帰無仮説は棄却されなかった（p=0.095）ため、OS 及び MRD 陰性率は記述的に解析した。

安全性の解析

すべての安全性解析は、Safety 集団を対象に実施した。安全性評価には、有害事象、臨床検査、バイタルサイン、身体所見、米国東海岸がん臨床試験グループ（ECOG）パフォーマンスステータス、眼科検査、妊娠、患者報告アウトカム、12 誘導心電図、及び視覚機能質問票の評価を含めた。

有害事象の解析

有害事象は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）（全体集団：Ver. 26.1、全日本人集団：Ver. 27.0）を用いてコード化し、米国国立がん研究所有害事象共通毒性基準（NCI-CTCAE）第 5.0 版に従って治験責任医師が Grade 分類した。

有害事象は、重症度、頻度及び発現割合別に要約し、器官別大分類及び基本語別に提示した。ベランタマブ　マホドチンの注目すべき有害事象は、眼の有害事象、血小板減少事象及び infusion related reaction（IRR）とした。

PVd 群と比較して BPd 群で曝露期間が長期であったことから、主要な安全性パラメータについて意味のある群間比較を行うため、曝露期間で調整した発現率（EAIR）の事後解析を実施した。

薬物動態の解析

ベランタマブ　マホドチン［抗体薬物複合体（ADC）］、cys-mcMMAF 及びポマリドミドの血漿中濃度データを要約した。ベランタマブ　マホドチン（ADC）、cys-mcMMAF 及びポマリドミドについて、標準的なノンコンパートメント法を用いて解析し、関連する PK パラメータを算出した。PK パラメータは、記述統計量を用いてサイクル別に一覧にし、要約した。

免疫原性の解析

ADA の結果及び力価並びに中和抗体アッセイの結果は、各評価時点について被験者毎に一覧で示した。また、ADA 並びに中和抗体の陽性及び陰性の割合を各評価時点及び全体について要約した。

全体集団の結果

本試験の全体集団を対象とした主要な解析結果（データカットオフ日：2024 年 1 月 29 日）を以下に要約した。

治験対象集団の結果

被験者の内訳

RRMM 患者 302 例が BPd 群又は PVd 群にランダム化され（それぞれ 155 例及び 147 例）、ITT 集団とした。

データカットオフ時点で試験継続中の被験者の割合は、PVd 群（57%）と比較して BPd 群（61%）で高かった。データカットオフ時点で治験薬投与中の被験者の割合は、BPd 群 42%及び PVd 群 22%であった。

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 ヵ月）及び 20.501 ヵ月（0.10～39.23 ヵ月）］。

データカットオフ時点で、ベランタマブ　マホドチン投与を中止した被験者の割合（64%）はボルテゾミブ投与を中止した被験者の割合（79%）よりも低かった。投与中止の主な理由は、PD（BPd 群 28%及び PVd 群 48%）、有害事象（両群ともに 16%）、治験責任医師の判断（BPd 群 12%及び PVd 群 10%）であった。

人口統計学的及び他の基準値の特性

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 1）。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。ベースライン時の ECOG パフォーマンスステータスは、BPd 群及び PVd 群で Safety 集団の多くの被験者が 0（53%及び 58%）又は 1（45%及び 39%）であった。

RRMM を有する被験者集団の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 群でおおむね類似していた。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を有する被験者はそれぞれ 34%及び 32%であった。被験者の半数は前治療ライン数が 1 であった。前治療ライン数が 4 以上の被験者数は BPd 群で 19 例及び PVd 群で 22 例であった。前治療ライン数の中央値は両群ともに 1.0 であった。

表 1　人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性（主要な解析、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)[a], n (%)			
19 to <65	64 (41%)	53 (36%)	117 (39%)
65 to <75	72 (46%)	59 (40%)	131 (43%)
≥75	19 (12%)	35 (24%)	54 (18%)
Ethnicity, n (%)			
n	155	146	301
Hispanic or Latino	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Not Hispanic or Latino	[redacted]	[redacted]	[redacted]
High level race, n (%)			
n	155	146	301
American Indian or Alaska Native	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Asian	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Black or African American	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	[redacted]	[redacted]	[redacted]
White	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Mixed race	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Race detail, n (%)			
n	155	146	301
American Indian or Alaska Native	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Asian - Central/South Asian heritage	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Asian - East Asian heritage	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Asian - Japanese heritage	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Asian - South East Asian heritage	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Black or African American	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	[redacted]	[redacted]	[redacted]
White - Arabic/North African heritage	[redacted]	[redacted]	[redacted]
White - White/Caucasian/European heritage	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Mixed Asian race	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Mixed White race	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Mixed race	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ECOG performance status, n (%)[b]			
n	150	145	-
0	79 (53%)	84 (58%)	-
1	67 (45%)	56 (39%)	-
2	4 (3%)	5 (3%)	-
International Staging System (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%)
Lines of therapy completed prior to screening			
Mean (SD)	1.9 (1.22)	2.0 (1.44)	2.0 (1.33)

	BPd (N=155)	PVd (N=147)	Total (N=302)
Median (min, max)	1.0 (1, 6)	1.0 (1, 9)	1.0 (1, 9)
Extramedullary disease, n (%)			
No	135 (87%)	136 (93%)	271 (90%)
Yes	20 (13%)	11 (7%)	31 (10%)
High-risk cytogenetic abnormalities, n (%)[c]			
t(4;14)	23 (15%)	20 (14%)	43 (14%)
t(14;16)	7 (5%)	11 (7%)	18 (6%)
17p13del	32 (21%)	26 (18%)	58 (19%)

Source: DREAMM-8 Primary Analysis Report Table 1.0090, Table 1.0130 and Table 3.1730

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

b. Analyzed using Safety Population.

c. Participants may have been included in more than 1 category. Only positive results were summarized.

治験薬の曝露

曝露

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。

BPd 群（いずれかの治験薬を少なくとも 1 回投与）において、全体の治験薬投与サイクル数の中央値は 16.0（範囲：1～37）であった。BPd 群において、ベランタマブ　マホドチンの投与サイクル数の中央値は 6.0（範囲：1～23）であった。ベランタマブ　マホドチンの用量強度の中央値は、1.04 mg/kg/cycle であった。相対用量強度の中央値は、全体で 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%であった。

PVd 群において、全体の治験薬投与サイクル数の中央値は 11.0（範囲：1～56）であった。治験薬投与期間中のボルテゾミブの投与サイクル数の中央値は 11.0（範囲：1～50）であった。ボルテゾミブの用量強度の中央値は、3.58 mg/m^2/cycle であった。ボルテゾミブの相対用量強度の中央値は、全体で 87.50%、サイクル 1 で 100.00%、サイクル 2～8 で 86.14%、サイクル 9 以降で 86.97%であった。

治験薬の投与延期・減量

ベランタマブ　マホドチン又はボルテゾミブの投与を延期した被験者の割合は、それぞれ BPd 群 90%、PVd 群 81%であった。主な延期理由は、BPd 群は角膜検査所見、PVd 群は有害事象であった。

ベランタマブ　マホドチン又はボルテゾミブを減量した被験者の割合は、それぞれ BPd 群 58%、PVd 群 40%であった。主な減量理由は、BPd 群は角膜検査所見、PVd 群は有害事象であった。

有効性の結果

主要有効性評価項目の結果

本試験の主要評価項目である 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た（表 2）。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］。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。

表 2　IRC の評価に基づく PFS（主要な解析、ITT 集団）

	BPd (N=155)	**PVd (N=147)**
Number of participants, n (%)		
Progressed or died (event)	62 (40%)	80 (54%)
Censored, follow-up ended	25 (16%)	34 (23%)
No adequate baseline assessments	1 (<1%)	1 (<1%)
No adequate post-baseline assessments: randomized, not dosed, withdrawn	4 (3%)	1 (<1%)
No adequate post-baseline assessments before start of new anti-myeloma therapy	0	2 (1%)
No adequate post-baseline assessments: other	0	0
With adequate post-baseline assessment and new anti-myeloma treatment started	7 (5%)	17 (12%)
Progression after extended loss-to-follow-up	2 (1%)	3 (2%)
Death after extended loss-to-follow-up	4 (3%)	4 (3%)
Post-baseline assessment but no progression (or death)	7 (5%)	6 (4%)
Censored, follow-up ongoing	68 (44%)	33 (22%)
Event summary, n (%)		
Disease progression	46 (30%)	66 (45%)
Death	16 (10%)	14 (10%)
Estimates for time variable (months)[a]		
1st Quartile	10.3	5.5
95% CI	(5.6, 14.0)	(3.7, 6.5)
Median	-	12.7
95% CI	(20.6, -)	(9.1, 18.5)
3rd Quartile	-	-
95% CI	(-, -)	(20.3, -)
Hazard ratio[b]		
Estimate[d]	0.52	
95% CI	(0.37, 0.73)	
Estimate[e]	0.51	
95% CI	(0.36, 0.72)	
Estimate[f]	0.54	
95% CI	(0.39, 0.77)	
Estimate[g]	0.50	
95% CI	(0.36, 0.71)	
Stratified log-rank[c]		
P-value[d]	<0.001	
P-value[e]	<0.001	
P-value[g]	<0.001	
Progression-free survival rate		
Time-to-event endpoint at 6 months	0.82	0.72
95% CI	(0.75, 0.87)	(0.64, 0.79)
Time-to-event endpoint at 12 months	0.71	0.51
95% CI	(0.63, 0.78)	(0.42, 0.60)

	BPd (N=155)	PVd (N=147)
Time-to-event endpoint at 18 months	0.62	0.43
95% CI	(0.54, 0.70)	(0.34, 0.52)

Source: DREAMM-8 Primary Analysis Report Table 2.0080

a. CIs for time variables estimated using the Brookmeyer Crowley method.
b. Hazard ratios were estimated using a Cox Proportional Hazards model with stratification factors and covariates according to the corresponding footnote.
c. P-values from 1-sided stratified log-rank test with stratification factors according to the corresponding footnote. Nominal p-values are provided for sensitivity analyses, e and g.
d. Stratification factors: A and B assessed according to the IVRS strata; Covariate: Treatment.
e. Stratification factors based on pooling stratification in SAP using A, B, C, and D; Covariate: Treatment.
f. Stratification factors: A and B assessed according to the IVRS strata; Covariate: Treatment, C and D according to eCRF data.
g. Stratification factors: A and B according to eCRF data; Covariate: Treatment.

Note: A: Number of lines of prior therapy; B: Prior bortezomib use; C: ISS status; D: Prior anti-CD38.

重要な副次有効性評価項目の結果

- 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、p=0.095）。OS の中央値は両群とも未到達であった。OS の追跡調査は継続中である。
- 制限付き平均奏効期間（RMDOR）法による奏効期間では、IRC の評価に基づく奏効期間（両群に共通な境界時間 28.8 ヵ月まで）の平均値は 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）。奏効期間の平均値の差は 4.8 ヵ月（95% CI：2.1～7.5）、奏効期間の平均値の比は 1.38（95% CI：1.14～1.66）であった。奏効期間の平均値の比が 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。
- 従来の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。
- 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 23.9%及び PVd 群 4.8%）。

副次有効性評価項目の結果

IRC 評価（PFS2 は治験責任医師評価）に基づく各副次有効性評価項目の結果を以下に示す。

- ORR は、BPd 群と PVd 群で同様であった（BPd 群 77%及び PVd 群 72%、以下同順）。
- CRR は、PVd 群と比較して BPd 群で高かった（40%及び 16%）。
- 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%）。
- 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）］。
- 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）］。
- 無増悪期間の中央値は、BPd 群で未到達（95% CI：25.8 ヵ月～未到達）であり、PVd 群で 17.1 ヵ月（95% CI：9.3～19.8）であった。

- 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）。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。

安全性の結果

有害事象

BPd 群の有害事象の発現状況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た。概して、眼の有害事象以外の有害事象、眼の有害事象、及び角膜事象は、治験薬の投与変更（投与延期／中断及び減量）により管理可能であり、治療を継続することが可能であった。

有害事象の概要を表 3 に示す。

表 3　　有害事象の概要（主要な解析、Safety 集団）

	BPd (N=150)	**PVd (N=145)**
Any AE, n (%)	149 (>99%)	139 (96%)
AEs related to any study treatment[a]	143 (95%)	118 (81%)
Grade 3 or 4 AEs	136 (91%)	106 (73%)
Grade 3 or 4 AEs related to any study treatment[a]	120 (80%)	85 (59%)
AEs leading to permanent discontinuation of any study treatment	22 (15%)	18 (12%)
AEs related to any study treatment and leading to permanent discontinuation of any study treatment[a]	19 (13%)	9 (6%)
AEs leading to dose reduction	92 (61%)	88 (61%)
AEs leading to dose interruption/delay	136 (91%)	109 (75%)
Any SAE, n (%)	95 (63%)	65 (45%)
SAEs related to any study treatment[a]	45 (30%)	21 (14%)
Fatal SAEs[b]	17 (11%)	16 (11%)
Fatal SAEs related to any study treatment[a]	3 (2%)	0

Source: DREAMM-8 Primary Analysis Report Table 3.0400

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, pomalidomide, and belantamab mafodotin.

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.

全般的な安全性：

- BPd 群のほぼすべての被験者（99%超）及び PVd 群の 96%の被験者に有害事象がみられた。BPd 群でよくみられた有害事象（20%超）は、器官別大分類の眼障害及び感染症（肺炎）に関連する有害事象が多かった。PVd 群でよくみられた有害事象（20%超）は、血液およびリンパ系障害及びニューロパチーに関連する有害事象であった。COVID-19 は両群でよくみられた。
- Grade 3 以上の有害事象は多くの被験者でみられ、その発現割合は、PVd 群（76%）と比較して BPd 群（94%）で高かった。Grade 3 又は 4 の有害事象の EAIR は PVd 群

（78.068 例/100 人年）と比較して BPd 群（65.655 例/100 人年）で低かった。両群でよくみられた Grade 3 以上の有害事象は、好中球減少症、血小板減少症、好中球数減少、血小板数減少及び肺炎であった。

- 重篤な有害事象の発現割合は、PVd 群（45%）と比較して BPd 群（63%）で高かったが、EAIR は両群で同程度であった（BPd 群 45.862 例/100 人年及び PVd 群 47.872 例/100 人年）。治験薬と因果関係のある重篤な有害事象の発現割合は、PVd 群（14%）と比較して BPd 群（30%）で高かった。両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（BPd 群 11%及び PVd 群 3%）であった。
- 治験薬と因果関係のある死亡に至った重篤な有害事象は、BPd 群 3 例（2%）及び PVd 群 0 例でみられた。BPd 群 3 例にみられた事象は、遠隔転移を伴う消化器癌、ヘルペス性髄膜脳炎及び肺炎であった。
- 治験薬投与中止に至った有害事象の発現割合（及び EAIR）は、BPd 群［15%（10.621 例/100 人年）］及び PVd 群［12%（13.257 例/100 人年）］で同程度であった。よくみられた治験薬投与中止に至った有害事象は、BPd 群では疲労、角膜症、筋力低下及び神経痛（各 1%）であった。PVd 群で発現した事象はいずれも 1 例（1%未満）であった。
- 投与変更（投与中止、減量、投与延期／中断）に至った有害事象（眼の有害事象を除く）の発現割合（PVd 群 85%及び BPd 群 86%）及び投与中止に至った有害事象（眼の有害事象を除く）の発現割合（各群 12%）は、両群で同程度であった。眼の有害事象（CTCAE）又は角膜事象（KVA スケール）による投与変更は PVd 群（1%）と比較して BPd 群（84%）で高かった。眼の有害事象又は角膜事象による投与中止は PVd 群では認められず、BPd 群でも少数（9%）であった。

注目すべき有害事象（眼事象）：

- 眼の有害事象（CTCAE）の発現割合は、BPd 群 89%及び PVd 群 30%であった。BPd 群でよくみられた眼の有害事象（CTCAE）（50%以上）は、霧視、ドライアイ、眼の異物感及び眼刺激であり、PVd 群で最もよくみられた眼の有害事象（CTCAE）は霧視（15%）であった。BPd 群で眼の有害事象（CTCAE）がみられた被験者のうち、79%は初発事象が治験薬投与終了前又は終了後に回復していた。
- 角膜事象（KVA スケール）は、2 つの評価項目（眼科検査所見及び最高矯正視力）から構成される KVA スケールに基づき治験医師が評価した KVA Grade 判定結果にて評価した。BPd 群の角膜事象（KVA スケール）の発現割合は 87%であり、Grade 3 及び Grade 4 の角膜事象の発現割合はそれぞれ 63%及び 7%であった。Grade 2 以上の角膜事象（初発事象）について、初回発現までの期間の中央値は 57.0 日、持続期間の中央値は 90.5 日であった。初発事象がみられた被験者のうち 89%は、治験薬投与終了前又は終了後に回復していた。
- 眼科検査所見は KVA スケールを構成する 1 つ目の評価項目である。BPd 群の 83%の被験者に眼科検査所見が認められ、多くの所見は Grade 2 以上であった。Grade 2 以上の眼科検査所見（初発事象）について、初回発現までの期間の中央値は 57.0 日であり、持

続期間の中央値は 85.5 日であった。初発事象がみられた被験者のうち 91%は、治験薬投与終了前又は終了後に回復していた。

- 最高矯正視力は KVA スケールを構成する 2 つ目の評価項目である。BPd 群の 85%の被験者に最高矯正視力の低下が認められ、多くの事象は Grade 2 以上であった。Grade 2 以上の最高矯正視力の低下（初発事象）について、初回発現までの期間の中央値は 86.0 日であり、持続期間の中央値は 57.0 日であった。初発事象がみられた被験者のうち 93%は、治験薬投与終了前又は終了後に回復していた。
- ベースライン時のスネレンスコアが正常であった被験者のうち、BPd 群でスコアが両眼で 20/50 以下まで低下した被験者は 51 例であった。初回発現までの期間の中央値は 112.0 日であり、初発事象の持続期間の中央値は 29.0 日であった。初発事象がみられた被験者のうち 82%は、治験薬投与終了前に回復していた。
- ベースライン時のスネレンスコアが正常であった被験者のうち、BPd 群でスコアが両眼で 20/200 以下まで低下した被験者は 2 例であった。初発事象がみられた被験者はいずれも、治験薬投与終了前に回復していた。

注目すべき有害事象（眼事象以外）及び関心のある有害事象：

- 血小板減少事象（血小板減少症及び血小板数減少の基本語で構成）が報告された被験者の割合は BPd 群 55%及び PVd 群 41%であった。EAIR は両群で同程度であった（BPd 群 39.586 例/100 人年及び PVd 群 44.19 例/100 人年）。Grade 5 の血小板減少事象はいずれの投与群でも報告されなかった。
- IRR は、BPd 群の 7%に発現した。
- 器官別大分類で「感染症および寄生虫症」の発現割合は PVd 群（68%）と比較して BPd 群（82%）で高かった。EAIR は PVd 群で 72.913 例/100 人年及び BPd 群で 59.379 例/100 人年であった。Grade 3 以上の「感染症および寄生虫症」の発現割合（及び EAIR）は、PVd 群［26%（27.987 例/100 人年）］と比較して BPd 群［49%（35.241 例/100 人年）］で高く、これは主に BPd 群で肺炎、COVID-19 肺炎及び COVID-19 の発現割合が高かったことに起因する。

患者報告アウトカムの結果

- 被験者の HRQoL は、BPd 群及び PVd 群のいずれにおいても評価期間を通じて維持された。
- EORTC QLQ-C30 の全般的健康状態（GHS）／QoL、役割機能、身体機能及び倦怠感の各ドメイン、並びに QLQ-MY20 の疼痛ドメインは両群とも評価期間を通じて維持された。意義のある改善（10 以上）が認められた被験者の割合は、PVd 群と比較して、BPd 群で Week 5 から Week 53 までの多くの来院で一貫して高かった。
- 眼表面疾患指数（OSDI）の眼症状スコア、合計スコア及び視覚関連機能スコアにおいて、臨床的に意義のある悪化が試験期間中に 1 回以上認められた被験者の割合は、PVd 群と比較して BPd 群で高かった。

- 患者報告アウトカムの観点から、BPd 併用療法及び PVd 併用療法の忍容性は全体的に良好であった。PRO-CTCAE の多くの副作用症状項目のベースライン後の最大値について、程度スコアで「0＝そういうことはなかった」から「2＝中等度」、頻度スコアで「0＝なかった」から「2＝ときどき」、日常生活への影響スコアで「0＝全然ならなかった」から「2＝ある程度」と報告した被験者の割合は 53%超であった。
- 副作用による煩わしさについて「3＝かなり当てはまる」又は「4＝非常によく当てはまる」の割合は Week 5 から Week 21 まで両群ともに低かった（15%以下）。

薬物動態の結果

血漿中ベランタマブ　マホドチン濃度は、2 種類の測定対象（ADC、cys-mcMMAF）について検討した。血漿中ポマリドミド濃度は、一部の被験者を対象として測定した。サイクル 1 における ADC、cys-mcMMAF 及びポマリドミドの PK パラメータを要約した。ベランタマブ　マホドチン（ADC）の最高濃度は、0.5 時間の静脈内注入による投与後速やかに認められた。cys-mcMMAF の最高濃度は、投与後約 24 時間で認められた。ポマリドミドの血漿中濃度－時間曲線下面積［AUC(0-τ)］の幾何平均値は 549.75 ng·h/mL であった。ポマリドミドの最高濃度の幾何平均値は 56.78 ng/mL であり、投与後約 2 時間で認められた。

免疫原性の結果

ベランタマブ　マホドチンの免疫原性リスクは低かった。治験薬投与後に 1 例（1%未満）で ADA 陽性が確認されたが、安全性、有効性及び PK に対する影響は認められなかった。

結論

本試験の主要評価項目（IRC の評価に基づく PFS）が達成され、RRMM に対する BPd 併用療法は、現在の標準治療である PVd 併用療法と比較して統計学的かつ臨床的に有意に PFS を延長した。更に、BPd 群で良好な OS 改善傾向が認められた。BPd 群で認められた有害事象の発現割合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た。

報告書の日付

Primary Analysis Report：2024 年 5 月

日本人集団の結果（9 例）

本試験のメインコホートに組み入れられた日本人集団を対象とした解析結果（データカットオフ日：2024 年 1 月 29 日）を以下に要約する。

また、本試験のメインコホートに組み入れられた北東アジア人集団の解析結果（データカットオフ日：2024 年 1 月 29 日）は 2.7.6 付録に添付した。

治験対象集団の結果

データカットオフ時点で日本人 9 例（BPd 群：3 例、PVd 群：6 例）中、治験薬投与中の被験者は 2 例（BPd 群：1 例、PVd 群：1 例）、追跡調査期間中の被験者は 4 例（BPd 群：0 例、PVd 群：4 例）であった（表 4）。

日本人集団の追跡調査期間の中央値は BPd 群で 16.329 ヵ月、PVd 群で 20.107 ヵ月（範囲：それぞれ 13.897～22.439 ヵ月、6.538～22.801 ヵ月）であった。

ハイリスク染色体異常及び髄外病変を有する被験者がそれぞれ BPd 群にのみ認められたことを除いて、人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性の群間差は認められなかった。

また、全体集団と比較して、日本人集団では年齢の中央値がやや高く、前治療歴が 1 ラインの被験者のみであった点を除いて、明らかな違いはないと考えられた（表 5）。

表 4　　被験者の内訳及び試験中止理由（主要な解析、ITT 集団、日本人集団）

	BPd (N=3)	PVd (N=6)	Total (N=9)
Participant status			
Died	1 (33%)	1 (17%)	2 (22%)
Ongoing	1 (33%)	5 (83%)	6 (67%)
On study treatment[a]	1 (33%)	1 (17%)	2 (22%)
In follow-up	0	4 (67%)	4 (44%)
Withdrawn from study	1 (33%)	0	1 (11%)
Primary reason for study withdrawal[b]			
Protocol deviation	0	0	0
Study terminated by sponsor	0	0	0
Lost to follow-up	0	0	0
Site terminated by sponsor	0	0	0
Physician decision	0	0	0
Withdrawal by participant	1 (33%)	0	1 (11%)
Study withdrawal related to COVID-19?			
No	0	0	0
Yes	0	0	0
Unknown	0	0	0
Missing	1 (33%)	0	1 (11%)

Source: DREAMM-8 (Global Cohort) Japan subgroup analysis Table 11.0010

a. Any study treatment component.

b. Participants may have only one primary reason for withdrawal.

表 5　人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性（主要な解析、ITT 集団、日本人集団）

	BPd (N=3)	PVd (N=6)	Total (N=9)
Sex, n (%)			
Female	1 (33%)	3 (50%)	4 (44%)
Male	2 (67%)	3 (50%)	5 (56%)
Age (years)[a]			
Mean (SD)	74.0 (1.73)	72.2 (4.83)	72.8 (4.02)
Median (min, max)	73.0 (7[redacted], 7[redacted])	71.0 (6[redacted], 7[redacted])	73.0 (6[redacted], 7[redacted])
Age group (years), n (%)[a]			
19 to 64	0	0	0
65 to <75	2 (67%)	4 (67%)	6 (67%)
≥75	1 (33%)	2 (33%)	3 (33%)
Ethnicity, n (%)			
Not Hispanic or Latino	3 (100%)	6 (100%)	9 (100%)
High level race, n (%)			
Asian	3 (100%)	6 (100%)	9 (100%)
Race detail, n (%)			
Asian - Japanese heritage	3 (100%)	6 (100%)	9 (100%)
Lines of therapy completed at screening			
Mean (SD)	1.0 (0.00)	1.0 (0.00)	1.0 (0.00)
Median (min, max)	1.0 (1, 1)	1.0 (1, 1)	1.0 (1, 1)
Extramedullary disease, n (%)			
No	2 (67%)	6 (100%)	8 (89%)
Yes	1 (33%)	0	1 (11%)
High-risk cytogenetic abnormalities, n (%)[b]			
t(4; 14)	2 (67%)	0	2 (22%)
t(14; 16)	0	0	0
17p13del	0	0	0

Source: DREAMM-8 (Global Cohort) Japan subgroup analysis Table 11.0050 and Table 11.0060

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

b. Participants may be included in more than one category. Only positive results are summarised.

治験薬の曝露

曝露

曝露期間の中央値は、PVd 群（8.279 ヵ月）と比較して BPd 群（12.517 ヵ月）で長かった。

BPd 群（いずれかの治験薬を少なくとも 1 回投与）において、全体の治験薬投与サイクル数の中央値は 13.0（範囲：5～25）であった。BPd 群において、ベランタマブ　マホドチンの投与サイクル数の中央値は 7.0（範囲：3～8）であった。ベランタマブ　マホドチンの用量強度の中央値は、1.08 mg/kg/cycle であった。相対用量強度の中央値は、全体で 55.25%であり、サイクル 1 で 100.00%、サイクル 2～8 で 57.10%、サイクル 9 以降で 36.14%であった。

PVd 群において、全体の治験薬投与サイクル数の中央値は 11.5（範囲：1～30）であった。治験薬投与期間中のボルテゾミブの投与サイクル数の中央値は 3.0（範囲：1～27）であった。ボルテゾミブの用量強度の中央値は、4.39 mg/m^2/cycle であった。ボルテゾミブの相対用量強度の中央値は、全体で 99.11%、サイクル 1 で 100.00%、サイクル 2～8 で 98.44%、サイクル 9 以降で 84.20%であった。

治験薬の投与延期・減量

ベランタマブ　マホドチン又はボルテゾミブの投与を延期した被験者は、それぞれ BPd 群 3 例、PVd 群 5 例であった。主な延期理由は、BPd 群では角膜検査所見、PVd 群では有害事象であった。

ベランタマブ　マホドチン又はボルテゾミブを減量した被験者は、それぞれ BPd 群 2 例、PVd 群 2 例であった。主な減量理由は、BPd 群では角膜検査所見、PVd 群では有害事象であった。

有効性の結果

主要評価項目である IRC 判定に基づく PFS の中央値は、BPd 群で未到達、PVd 群で 18.5 ヵ月であり（観察された PFS イベント数はそれぞれ 1 件及び 2 件）、PVd 群に対する BPd 群の HR は 0.88 であった（95% CI：0.08～10.26）（表 6）。日本人部分集団では観察されたイベント数は少なかったものの、全体集団と同様に、PVd 群に対して良好な PFS が示された。IRC 判定に基づく奏効期間については、日本人集団の奏効期間の中央値は BPd 群で未到達、PVd 群で 17.5 ヵ月（95% CI：13.8～未到達）であった。ORR については、日本人集団ではいずれの群でも 100%であった。VGPR 以上の奏効率は BPd 群で 67%（2/3 例）、PVd 群で 33%（2/6 例）、CR 以上の奏効率は BPd 群で 33%（1/3 例）、PVd 群で 17%（1/6 例）であり、いずれも PVd 群より高い割合を示した（表 7）。MRD 陰性が認められた被験者は PVd 群の 1 例のみであった。OS については、データカットオフ時点で日本人集団のイベント数は各群で 1 件であった。

表 6　　IRC の評価に基づく PFS（主要な解析、ITT 集団、日本人集団）

	BPd (N=3)	**PVd (N=6)**
Number of participants, n (%)		
Progressed or died (event)	1 (33%)	2 (33%)
Censored, follow-up ended	1 (33%)	2 (33%)
Censored, follow-up ongoing	1 (33%)	2 (33%)
Event summary, n (%)		
Disease progression	1 (33%)	2 (33%)
Death	0	0
Estimates for time variable (months)[a]		
1st quartile	4.0	14.8
95% CI	(4.0, -)	(14.8, -)
Median	-	18.5
95% CI	(4.0, -)	(14.8, -)
3rd quartile	-	-
95% CI	(4.0, -)	(14.8, -)
Hazard ratio[b]		
Estimate	0.88	
95% CI	(0.08, 10.26)	
Progression-free survival rate		
Time-to-event endpoint at 6 months	0.67	1.00
95% CI	(0.05, 0.95)	(1.00, 1.00)
Time-to-event endpoint at 12 months	0.67	1.00
95% CI	(0.05, 0.95)	(1.00, 1.00)

	BPd (N=3)	PVd (N=6)
Time-to-event endpoint at 18 months	0.67	0.67
95% CI	(0.05, 0.95)	(0.05, 0.95)

Source: DREAMM-8 (Global Cohort) Japan subgroup analysis Table 12.0020

a. Confidence intervals for time variables estimated using the Brookmeyer Crowley method.

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

Note: Some of the statistics are missing because an insufficient number of events have observed, making calculation of these statistics impossible.

表 7　IRC の評価に基づく最良効果（主要な解析、ITT 集団、日本人集団）

	BPd (N=3)	PVd (N=6)
Best response, n (%)		
Stringent complete response (sCR)	1 (33%)	1 (17%)
Complete response (CR)	0	0
Very good partial response (VGPR)	1 (33%)	1 (17%)
Partial response (PR)	1 (33%)	4 (67%)
Minimal response (MR)	0	0
Stable disease (SD)	0	0
Progressive disease (PD)	0	0
Not evaluable (NE)	0	0
Complete response rate, n (%)		
sCR+CR	1 (33%)	1 (17%)
95% CI	(0.8%, 90.6%)	(0.4%, 64.1%)
Difference in complete response rate		
Difference	17%	
95% CI for difference	(-45.5%, 78.2%)	
Overall response rate, n (%)		
sCR+CR+VGPR+PR	3 (100%)	6 (100%)
95% CI	(29.2%, 100.0%)	(54.1%, 100.0%)
Difference in overall response rate		
Difference	-	
95% CI for difference	(-, -)	
VGPR+ rate, n (%)		
sCR+CR+VGPR	2 (67%)	2 (33%)
95% CI	(9.4%, 99.2%)	(4.3%, 77.7%)
Difference in VGPR+ rate		
Difference	33%	
95% CI for difference	(-39.0%, 83.8%)	

Source: DREAMM-8 (Global Cohort) Japan subgroup analysis Table 12.0010

Note: Confidence intervals are based on the exact method.

Note: Some of the statistics are missing because row or column sum in a contingency table is 0.

表 8　IRC の評価に基づく奏効までの期間（主要な解析、ITT 集団の奏効例、日本人集団）

	BPd (N=3)	PVd (N=6)
Time to response (months)		
Mean (SD)	1.95 (0.887)	1.00 (0.040)
Median (min, max)	1.97 (1.05, 2.83)	0.99 (0.95, 1.05)

Source: DREAMM-8 (Global Cohort) Japan subgroup analysis Table 12.0040

Note: Time to Response is defined as the time between the date of randomization and the first documented evidence of response (PR or better) among participants who achieve confirmed PR or better.

安全性の結果

全体集団と比べて、日本人集団の有害事象の発現状況に大きな違いはなかった（表 9）。

表 9　有害事象の概要（主要な解析、Safety 集団、日本人集団）

	BPd (N=3)	PVd (N=6)
Any AE, n (%)	3 (100%)	6 (100%)
AEs related to any study treatment[a]	3 (100%)	6 (100%)
Grade 3 or 4 AEs	3 (100%)	6 (100%)
Grade 3 or 4 AEs related to any study treatment[a]	3 (100%)	4 (67%)
AEs leading to permanent discontinuation of any study treatment	0	3 (50%)
AEs related to any study treatment and leading to permanent discontinuation of any study treatment[a]	0	2 (33%)
AEs leading to dose reductions	2 (67%)	4 (67%)
AEs leading to dose interruption/delays	2 (67%)	5 (83%)
Any SAE, n (%)	2 (67%)	4 (67%)
SAEs related to any study treatment[a]	1 (33%)	1 (17%)
Fatal SAEs	0	1 (17%)
Fatal SAEs related to any study treatment[a]	0	0

Source: DREAMM-8 (Global Cohort) Japan subgroup analysis Table 13.0060

a. ‘Related to any study treatment’ includes responses of ‘Yes’ and missing responses to the following question: "Is there a reasonable possibility that the AE may have been caused by the study treatment?".

薬物動態の結果

日本人集団のベランタマブ　マホドチン及び cys-mcMMAF の PK パラメータを表 10 及び表 11 に示す。

表 10　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（主要な解析、PK 集団、日本人集団）

Parameter	Japan (N=3)	
	n	PK values[a]
Cycle 1		
AUC(0-τ) (µg·h/mL)	3	3684 (24.7)
tlast (h)	3	671 (670, 696)
C-EOI (µg/mL)	3	40.91 (34.0)
Cmax (µg/mL)	3	49.02 (31.3)
tmax (h)	3	1.85 (0.73, 1.95)
Ctrough (µg/mL)	3	0.92 (50.7)

Source: DREAMM-8 (Global Cohort) Japan subgroup analysis Table 14.0020

a. Data presented as geometric mean (%CVb), except tmax and tlast, presented as median (minimum, maximum).

Note: %CVb = sqrt(exp(SD of log values^2) - 1) * 100.

Note: Ctrough for a dosing profile, represents the concentration prior to the next dose.

表 11　サイクル 1 における cys-mcMMAF の PK パラメータ（主要な解析、PK 集団、日本人集団）

Parameter	Japan (N=3)	
	n	PK values[a]
Cycle 1		
AUC(0-168) (ng·h/mL)	1	155.7
tlast (h)	3	67.0 (48.3, 162)
C-EOI (ng/mL)	3	0.48 (21.9)
Cmax (ng/mL)	3	1.84 (138.6)
tmax (h)	3	22.8 (22.1, 24.0)

Source: DREAMM-8 (Global Cohort) Japan subgroup analysis Table 14.0040

a. Data presented as geometric mean (%CVb), except tmax and tlast, presented as median (minimum, maximum).

Note: %CVb = sqrt(exp(SD of log values^2) - 1) * 100.

免疫原性の結果

日本人集団において ADA 陽性が認められた被験者はいなかった。

全日本人集団の結果（21 例）

本試験のメインコホートに組み入れられた日本人及び拡大コホートの日本人を含めた全日本人集団を対象とした解析結果（データカットオフ日：2024 年 5 月 27 日）を以下に要約する。

治験対象集団の結果

データカットオフ時点で全日本人集団の日本人 21 例（BPd 群：10 例、PVd 群：11 例）中、治験薬投与中の被験者は 9 例（BPd 群：6 例、PVd 群：3 例）、追跡調査期間中の被験者は 8 例（BPd 群：1 例、PVd 群：7 例）であった（表 12）。

全日本人集団の追跡調査期間の中央値は BPd 群で 12.912 ヵ月、PVd 群で 14.489 ヵ月（範囲：それぞれ 0.23～26.55 ヵ月、6.01～26.71 ヵ月）であり、PVd 群の方が BPd 群よりも長かった。

ISS ステージ III 及び髄外病変を有する被験者がそれぞれ BPd 群にのみ認められたことを除いて、人口統計学的特性及び疾患特性はおおむね同様であった（表 13）。なお、ハイリスク染色体異常を有する被験者は、BPd 群及び PVd 群で、それぞれ 3 例（30%）及び 1 例（9%）であった。BPd 群及び PVd 群の前治療ライン数の平均値は、それぞれ 2.1 ライン及び 1.4 ライン、中央値はいずれも 1.0 ラインであり、両群で同様であった。4 ライン以上の治療歴を有する被験者は、BPd 群の 1 例のみであり、レナリドミド抵抗性の被験者は、BPd 群及び PVd 群で、それぞれ 8 例（80%）及び 4 例（36%）であった。全体集団と比較して、全日本人集団での追跡調査期間は短かった。また、人口統計学的特性及び疾患特性において、全日本人集団で年齢の中央値がやや高く、前治療歴が 1 ラインの被験者の割合が高かった点を除いて、全体集団と明らかな違いはないと考えられた。

表 12　被験者の内訳及び試験中止理由（主要な解析、ITT 集団、全日本人集団）

	BPd (N=10)	PVd (N=11)	Total (N=21)
Participant status			
Died	2 (20%)	1 (9%)	3 (14%)
Ongoing	7 (70%)	10 (91%)	17 (81%)
On study treatment[a]	6 (60%)	3 (27%)	9 (43%)
In follow-up	1 (10%)	7 (64%)	8 (38%)
Withdrawn from study	1 (10%)	0	1 (5%)
Primary reason for study withdrawal[b]			
Protocol deviation	0	0	0
Study terminated by sponsor	0	0	0
Lost to follow-up	0	0	0
Site terminated by sponsor	0	0	0
Physician decision	0	0	0
Withdrawal by participant	1 (10%)	0	1 (5%)

Source: DREAMM-8 All Japan population CSR Table 31.0010

a. Any study treatment component.

b. Participants may have only one primary reason for withdrawal.

表 13　人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性（主要な解析、ITT 集団、全日本人集団）

	BPd (N=10)	PVd (N=11)	Total (N=21)
Sex, n (%)			
Female	6 (60%)	6 (55%)	12 (57%)
Male	4 (40%)	5 (45%)	9 (43%)
Age (years)[a]			
Mean (SD)	72.6 (5.95)	72.5 (5.70)	72.6 (5.67)
Median (min, max)	73.5 (62, 82)	72.0 (63, 82)	73.0 (62, 82)
Age Group (years), n (%)[a]			
19 to <65	2 (20%)	1 (9%)	3 (14%)
65 to <75	4 (40%)	6 (55%)	10 (48%)
≥75	4 (40%)	4 (36%)	8 (38%)
Ethnicity, n (%)			
n	10	11	21
Not Hispanic or Latino	10 (100%)	11 (100%)	21 (100%)
High level race, n (%)			
n	10	11	21
Asian	10 (100%)	11 (100%)	21 (100%)
Race detail, n (%)			
n	10	11	21
Asian – Japanese heritage	10 (100%)	11 (100%)	21 (100%)
ECOG performance status[b]			
n	10	11	-
0	9 (90%)	7 (64%)	-
1	0	4 (36%)	-
2	1 (10%)	0	-
International Staging System (ISS) at screening, n (%)			
I	5 (50%)	6 (55%)	11 (52%)
II	2 (20%)	5 (45%)	7 (33%)
III	2 (20%)	0	2 (10%)
Unknown	1 (10%)	0	1 (5%)
Lines of therapy completed at screening			
Mean (SD)	2.1 (2.23)	1.4 (0.67)	1.7 (1.62)
Median (min, max)	1.0 (1, 8)	1.0 (1, 3)	1.0 (1, 8)
Extramedullary disease, n (%)			
No	8 (80%)	11 (100%)	19 (90%)
Yes	2 (20%)	0	2 (10%)
High-risk cytogenetic abnormalities, n (%)[c]			
t(4;14)	2 (20%)	0	2 (10%)
t(14;16)	0	0	0
17p13del	1 (10%)	1 (9%)	2 (10%)

Source: DREAMM-8 All Japan population CSR Table 31.0080, Table 31.0090, and Table 33.0360

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

b. Analyzed using Safety Population.

c. Participants could be included in more than 1 category. Only positive results are summarized.

治験薬の曝露

曝露

曝露期間の中央値は、BPd 群（6.784 ヵ月）及び PVd 群（6.209 ヵ月）で同様であった。

BPd 群（いずれかの治験薬を少なくとも 1 回投与）において、全体の治験薬投与サイクル数の中央値は 7.0（範囲：1～29）であった。BPd 群において、ベランタマブ　マホドチンの投与サイクル数の中央値は 3.0（範囲：1～9）であった。ベランタマブ　マホドチンの用量強度の中央値は、1.56 mg/kg/cycle であった。相対用量強度の中央値は、全体で 76.32%であり、サイクル 1 で 100.00%、サイクル 2～8 で 57.10%、サイクル 9 以降で 35.05%であった。

PVd 群において、全体の治験薬投与サイクル数の中央値は 8.0（範囲：1～35）であった。治験薬投与期間中のボルテゾミブの投与サイクル数の中央値は 3.0（範囲：1～27）であった。ボルテゾミブの用量強度の中央値は、4.48 mg/m^2/cycle であった。ボルテゾミブの相対用量強度の中央値は、全体で 98.21%、サイクル 1 で 100.00%、サイクル 2～8 で 99.22%、サイクル 9 以降で 83.00%であった。

治験薬の投与延期・減量

ベランタマブ　マホドチン又はボルテゾミブの投与を延期した被験者は、それぞれ BPd 群で 8 例（80%）、PVd 群で 9 例（82%）であった。主な延期理由は、BPd 群で角膜検査所見（72%）、PVd 群で有害事象（96%）であった。

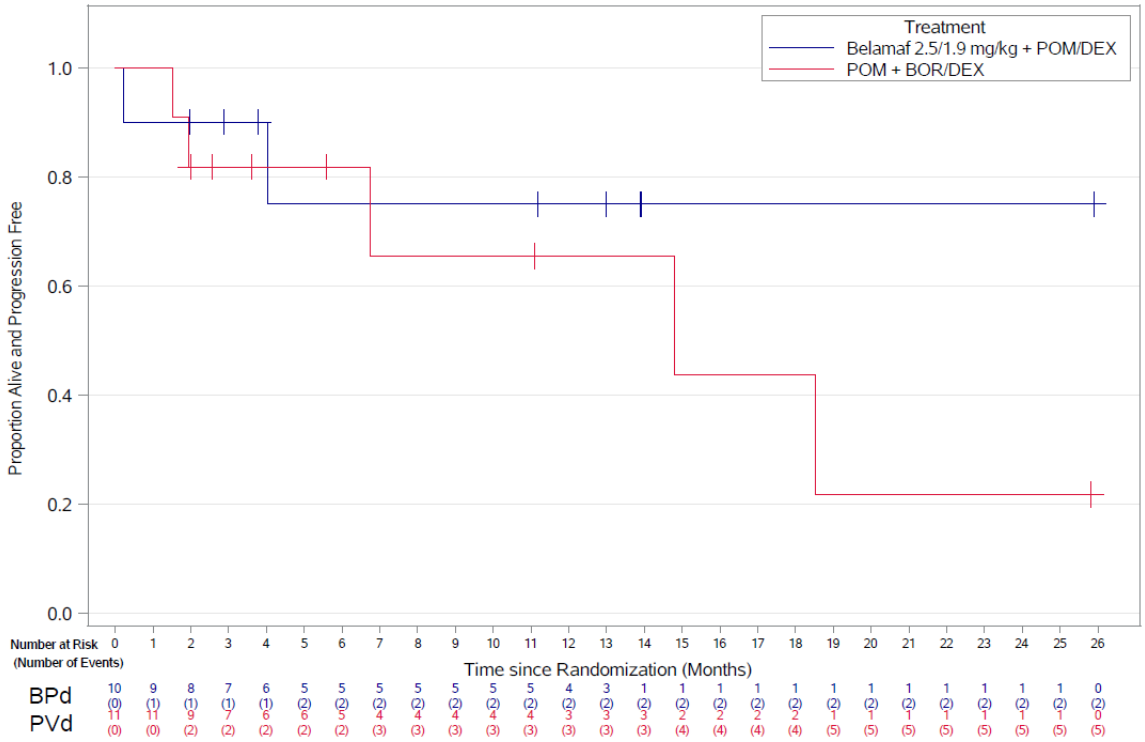
ベランタマブ　マホドチンを減量した被験者の割合は 50%であった。主な減量理由は、角膜検査所見（100%）であった。ボルテゾミブを減量した被験者の割合は 27%であった。主な減量理由は、有害事象（100%）であった。

有効性の結果

主要評価項目である IRC 判定に基づく PFS の中央値は、BPd 群で未到達、PVd 群で 14.8 ヵ月であり［観察された PFS イベント数はそれぞれ 2 件（20%）及び 5 件（45%）］、PVd 群に対する BPd 群の HR は 0.53 であった（95% CI：0.10～2.78）（表 14）。PVd 群に対して BPd 群での良好な PFS が示され（図 1）、全体集団と一貫した PFS の改善が認められた。IRC 判定に基づく奏効期間については、全日本人集団の奏効期間の中央値は BPd 群で未到達、PVd 群で 17.5 ヵ月（95% CI：13.8～未到達）であった（表 15）。ORR については、BPd 群（10 例）で 90%（9 例）、PVd 群（11 例）で 73%（8 例）であった。VGPR 以上の奏効率は BPd 群で 70%（7 例）、PVd 群で 36%（4 例）、CR 以上の奏効率は BPd 群で 30%（3 例）、PVd 群で 27%（3 例）であり、いずれも PVd 群より高い割合を示した（表 16）。MRD 陰性が認められた被験者は BPd 群で 2 例（20%）、PVd 群で 2 例（18%）であった。OS については、中央値は、BPd 群で 16.3 ヵ月［2 件（20%）］、PVd 群で未到達［1 件（9%）］［HR=3.38（95% CI：0.30～38.44）］であったが（表 17）、データカットオフ時に観察された OS イベントが少ないこと及び追跡調査を継続中の被験者の追跡調査期間が短かったこと（追跡調査期間中央値：13.766 ヵ月）から、全体集団との一貫性の解釈は困難であると考えられた。特に BPd 群では、追跡調査を継続中の 7 例のうち 6 例の追跡調査期間が、2 件目の OS イベントの発現時期（16.33 ヵ月）よりも短かった。このことによって、追

跡調査期間が短い被験者の影響を受け、OS 中央値及び HR の推定値は不安定であると考えられた。BPd 群の 2 例の死因は、原疾患及びモルガネラ感染による敗血症（治験薬との関連なし）であった。原疾患由来のがんにより死亡した被験者は、PD により治験薬最終投与から 30 日を超えた後に死亡に至った。敗血症により死亡した被験者は、初回投与の 3 日後にモルガネラ感染による敗血症（消化管からの感染と考えられる）を発現し、発現 2 日後に死亡した。治験責任医師の評価では、治験薬投与前より下痢を発症しており、敗血症と下痢は関連があると考えられた。本被験者は、同意取得の約 1 ヵ月前まで化学療法による治療を受けていたことから、免疫抑制状態が続き、腸管粘膜へのダメージもあったと考えられ、治験責任医師により治験薬との因果関係はないと判断された。PVd 群では遠隔転移を伴う結腸癌（治験薬との関連なし）により 1 例が死亡した。

図 1　　IRC の評価に基づく PFS の Kaplan-Meier 曲線（主要な解析、ITT 集団、全日本人集団）



Source: DREAMM-8 All Japan population CSR Figure 32.0010

表 14　IRC の評価に基づく PFS（主要な解析、ITT 集団、全日本人集団）

	BPd (N=10)	PVd (N=11)
Number of participants, n (%)		
Progressed or died (event)	2 (20%)	5 (45%)
Censored, follow-up ended	1 (10%)	3 (27%)
With adequate post-baseline assessment and new anti-myeloma treatment started	0	2 (18%)
Death after extended loss-to-follow-up	0	1 (9%)
Post-baseline assessment but no progression (or death)	1 (10%)	0
Censored, follow-up ongoing	7 (70%)	3 (27%)
Event summary, n (%)		
Disease progression	1 (10%)	5 (45%)
Death	1 (10%)	0
Estimates for time variable (months)[a]		
1st Quartile	-	6.7
95% CI	(0.2, -)	(1.5, 18.5)
Median	-	14.8
95% CI	(0.2, -)	(1.9, -)
3rd Quartile	-	18.5
95% CI	(-, -)	(6.7, -)
Hazard ratio[b]		
Estimate	0.53	
95% CI	(0.10, 2.78)	
Progression-free survival rate		
Time-to-event endpoint at 6 months	0.75	0.82
95% CI	(0.30, 0.93)	(0.45, 0.95)
Time-to-event endpoint at 12 months	0.75	0.65
95% CI	(0.30, 0.93)	(0.24, 0.88)
Time-to-event endpoint at 18 months	0.75	0.44
95% CI	(0.30, 0.93)	(0.07, 0.77)

Source: DREAMM-8 All Japan population CSR Table 32.0030

a. CIs for Time Variables estimated using the Brookmeyer Crowley method.

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

Note: Some of the statistics are missing because an insufficient number of events have been observed, making calculation of these statistics impossible.

表 15　IRC の評価に基づく奏効期間（主要な解析、ITT 集団の奏効例、全日本人集団）

	BPd (N=10)	PVd (N=11)
Number of participants, n (%)		
n	9	8
Progressed or died (event)	1 (11%)	2 (25%)
Censored, follow-up ended	1 (11%)	3 (38%)
Censored, follow-up ongoing	7 (78%)	3 (38%)
Event summary, n (%)		
Disease progression	1 (11%)	2 (25%)
Death	0	0
Estimates for time variable (months)[a]		
1st Quartile	-	13.8
95% CI	(1.2, -)	(13.8, -)
Median	-	17.5
95% CI	(1.2, -)	(13.8, -)
3rd Quartile	-	-
95% CI	(-, -)	(13.8, -)
Duration of response rate		
Time-to-event endpoint at 6 months	0.88	1.00
95% CI	(0.39, 0.98)	(1.00, 1.00)
Time-to-event endpoint at 12 months	0.88	1.00
95% CI	(0.39, 0.98)	(1.00, 1.00)
Time-to-event endpoint at 18 months	0.88	0.33
95% CI	(0.39, 0.98)	(0.01, 0.77)

Source: DREAMM-8 All Japan population CSR Table 32.0040

a. CIs for Time Variables estimated using the Brookmeyer Crowley method.

Note: Some of the statistics are missing because an insufficient number of events have been observed, making calculation of these statistics impossible.

表 16　IRC の評価に基づく最良効果（主要な解析、ITT 集団、全日本人集団）

	BPd (N=10)	PVd (N=11)
Best response, n (%)		
Stringent complete response (sCR)	2 (20%)	2 (18%)
Complete response (CR)	1 (10%)	1 (9%)
Very good partial response (VGPR)	4 (40%)	1 (9%)
Partial response (PR)	2 (20%)	4 (36%)
Minimal response (MR)	0	1 (9%)
Stable disease (SD)	0	2 (18%)
Progressive disease (PD)	0	0
Not evaluable (NE)	1 (10%)	0
Complete response rate, n (%)		
sCR+CR	3 (30%)	3 (27%)
95% CI	(6.7%, 65.2%)	(6.0%, 61.0%)
Difference in complete response rate		
Difference	3%	
95% CI for difference	(-37.4%, 42.8%)	
Overall response rate, n (%)		
sCR+CR+VGPR+PR	9 (90%)	8 (73%)
95% CI	(55.5%, 99.7%)	(39.0%, 94.0%)

	BPd (N=10)	PVd (N=11)
Difference in overall response rate		
Difference	17%	
95% CI for difference	(-23.4%, 52.6%)	
VGPR+ rate, n (%)		
sCR+CR+VGPR	7 (70%)	4 (36%)
95% CI	(34.8%, 93.3%)	(10.9%, 69.2%)
Difference in VGPR+ rate		
Difference	34%	
95% CI for difference	(-12.0%, 70.1%)	

Source: DREAMM-8 All Japan population CSR Table 32.0010
Note: CIs are based on the exact method.

表 17　OS（主要な解析、ITT 集団、全日本人集団）

	BPd (N=10)	PVd (N=11)
Number of participants, n (%)		
Died (event)	2 (20%)	1 (9%)
Censored, follow-up ended	1 (10%)	0
Censored, follow-up ongoing	7 (70%)	10 (91%)
Event summary, n (%)		
Death	2 (20%)	1 (9%)
Estimates for time variable (months)[a]		
1st Quartile	16.3	-
95% CI	(0.2, -)	(6.5, -)
Median	16.3	-
95% CI	(0.2, -)	(6.5, -)
3rd Quartile	-	-
95% CI	(16.3, -)	(-, -)
Hazard ratio[b]		
Estimate	3.38	
95% CI	(0.30, 38.44)	
Overall survival rate		
Time-to-event endpoint at 6 months	0.90	1.00
95% CI	(0.47, 0.99)	(1.00, 1.00)
Time-to-event endpoint at 12 months	0.90	0.90
95% CI	(0.47, 0.99)	(0.47, 0.99)
Time-to-event endpoint at 18 months	0.45	0.90
95% CI	(0.01, 0.87)	(0.47, 0.99)

Source: DREAMM-8 All Japan population CSR Table 32.0080

a. CIs for Time Variables estimated using the Brookmeyer Crowley method.

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

Note: Some of the statistics are missing because an insufficient number of events have been observed, making calculation of these statistics impossible.

安全性の結果

全日本人集団で確認できたBPd療法の安全性プロファイルは、全体集団でみられた安全性プロファイルと比べ明らかな差異はなかった。眼事象についても、投与変更（投与延期／中断及び／又は減量）により管理可能であった。Grade 3以上の血小板減少事象の発現割合は全体集団に比べて全日本人集団で高い傾向がみられたが、臨床的に管理可能であると考えられた。

有害事象

- 全日本人集団のBPd群（10例）及びPVd群（11例）における有害事象の発現状況は、治験薬投与中止に至った有害事象を除き概して大きな差異はなく、BPd群とPVd群でおおむね同様であった（表18）。
- 全日本人集団でよくみられた有害事象（20%以上）を器官別大分類別（表19）及び基本語別（表20）に示した。器官別大分類別にみると、「眼障害」でBPd群［9例（90%）］とPVd群［3例（27%）］との間に差がみられた。BPd群でよくみられた事象は、霧視［9例（90%）］、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加［6例（60%）］、便秘［5例（50%）］、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、下痢、眼の異物感［各4例（40%）］であった。PVd群では、便秘［7例（64%）］、好中球数減少［5例（45%）］、末梢性浮腫、血小板数減少、血小板減少症、白血球数減少［各4例（36%）］などが報告された。
- Grade 3以上の有害事象は、BPd群で10例全例、PVd群で9例（82%）にみられた（表21）。BPd群でみられたGrade 3又4の有害事象のうち2例以上にみられた事象は、好中球数減少、血小板数減少、血小板減少症［各3例（30%）］、霧視、貧血［各2例（20%）］であり、PVd群では好中球数減少、白血球数減少［各3例（27%）］、血小板数減少、血小板減少症、貧血、白血球減少症［各2例（18%）］であった。いずれの事象も全体集団で報告されており、好中球減少症、血小板減少症は、全体集団でも両群でよくみられた事象であった。
- 重篤な有害事象は、BPd群で5例（50%）に10件、PVd群で4例（36%）に6件報告された（表22）。いずれの群でも複数例にみられた事象はなかった。治験薬との因果関係ありとされた重篤な有害事象は、BPd群では2例（20%）［1例でニューモシスチス・イロベチイ肺炎（データベースロック後に事象名を肺炎に変更）、1例で肺炎及び胆石症］、PVd群では1例（9%、肺炎）でみられた。死亡に至った重篤な有害事象は各群1例であり、BPd群ではモルガネラ感染、PVd群では遠隔転移を伴う結腸癌が報告され、いずれも治験薬との因果関係はなしとされた。
- 死亡はBPd群で2例（20%）、PVd群で1例（9%）に報告された（表23）。BPd群の2例の死因は、原疾患由来のがん及びモルガネラ感染による敗血症であった。原疾患由来のがんにより死亡した被験者は、PDにより治験薬最終投与から30日を超えた後に死亡に至った。敗血症により死亡した被験者は、初回投与の3日後にモルガネラ感染による敗血症（消化管からの感染と考えられる）を発現し、発現2日後に死亡した。治験責任医師の評価では、治験薬投与前より下痢を発症しており、敗血症と下痢は関連がある

と考えられた。本被験者は、高齢（8[redacted]歳）であることに加え、同意取得の約 1 ヵ月前までビンクリスチン、ドキソルビシン、及びシクロホスファミドを含む化学療法による治療を受けていたことから免疫抑制状態が続き、腸管粘膜へのダメージもあったと考えられ、治験責任医師により治験薬との因果関係はないと判断された。PVd 群の 1 例は、遠隔転移を伴う結腸癌により死亡した。

- 治験薬投与中止に至った有害事象は、BPd 群ではモルガネラ感染の 1 例（10%）、PVd 群では遠隔転移を伴う結腸癌、リンパ浮腫、末梢性浮腫、肺炎各 1 例の計 4 例（36%）に報告された（表 24）。
- 治験薬減量に至った有害事象は、BPd 群で 6 例（60%）、PVd 群で 5 例（45%）に報告された（表 25）。
- 治験薬の中断／延期に至った有害事象は、BPd 群で 7 例（70%）、PVd 群で 9 例（82%）に報告された（表 26）。

肝機能検査値異常

- 全日本人集団において、肝機能検査値異常が BPd 群で PVd 群に比べて多くみられた［アラニンアミノトランスフェラーゼ増加：BPd 群 6 例（60%）、PVd 群 2 例（18%）及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加：BPd 群 4 例（40%）、PVd 群 1 例（9%）］。全日本人集団の BPd 群の肝機能検査値異常の発現割合は全体集団に比べて高かったものの、Grade 3 以上の肝機能検査値異常の発現状況は全体集団と同程度であった。また、いずれも非重篤であり、治験薬の中止に至った肝機能検査値異常はなく、用量変更で管理可能であった。なお、BPd 群の 1 例で肝機能検査値に基づく中止基準に該当する検査値異常がみられた。本被験者ではベランタマブ　マホドチンの投与延期中に非重篤な Grade 4 のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加がみられたが、ポマリドミド及びデキサメタゾンの休薬で回復した。その後、他の治療選択肢がなかったことを考慮し、ビリルビン値が正常であり臨床症状がないこと等を確認したうえで GSK hepatic safety panel の承認のもとですべての治験薬の投与を再開したところ、2 回目の肝機能検査値異常（非重篤な Grade 3 のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加）が発現した。すべての治験薬を中断し、肝機能検査値異常は回復した。GSK hepatic safety panel による検討の結果、被験者のベネフィット・リスクを考慮してポマリドミドを除く治験薬の投与再開が承認されたが、中枢神経系への転移により治療をすべて中止することとなった。

表 18　有害事象の概要（主要な解析、Safety 集団、全日本人集団）

	BPd (N=10)	PVd (N=11)
Any AE, n (%)	10 (100%)	11 (100%)
AEs related to any study treatment[a]	9 (90%)	11 (100%)
Grade 3 or 4	9 (90%)	9 (82%)
Grade 3 or 4 events related to any study treatment[a]	8 (80%)	7 (64%)
AEs leading to permanent discontinuation of any study treatment	1 (10%)	4 (36%)
AEs related to any study treatment and leading to permanent discontinuation of any study treatment[a]	0	3 (27%)
AEs leading to dose reduction	6 (60%)	5 (45%)
AEs leading to dose interruption/delay	7 (70%)	9 (82%)
Any SAE, n (%)	5 (50%)	4 (36%)
SAEs related to any study treatment[a]	2 (20%)	1 (9%)
Fatal SAEs	1 (10%)	1 (9%)
Fatal SAEs related to any study treatment[a]	0	0

Source: DREAMM-8 All Japan population CSR Table 33.0130

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

表 19　器官別大分類別でよくみられた有害事象（いずれかの投与群で 20%以上に発現）（主要な解析、Safety 集団、全日本人集団）

System Organ Class, n (%)		BPd (N=10)	PVd (N=11)
Any event		10 (100%)	11 (100%)
Investigations	臨床検査	9 (90%)	7 (64%)
Eye disorders	眼障害	9 (90%)	3 (27%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	7 (70%)	8 (73%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	7 (70%)	4 (36%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	6 (60%)	5 (45%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	5 (50%)	7 (64%)
Nervous system disorders	神経系障害	5 (50%)	4 (36%)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	4 (40%)	7 (64%)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	3 (30%)	4 (36%)
Immune system disorders	免疫系障害	3 (30%)	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	2 (20%)	6 (55%)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	2 (20%)	2 (18%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	2 (20%)	1 (9%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (10%)	3 (27%)
Vascular disorders	血管障害	1 (10%)	3 (27%)

Source: DREAMM-8 All Japan population CSR Table 33.0140

Note: SOC are presented by descending order by the number of participants in the BPd group.

MedDRA ver. 27.0/ MedDRA J ver. 27.0

表 20　よくみられた有害事象（いずれかの投与群で 20%以上に発現）（主要な解析、Safety 集団、全日本人集団）

Preferred Term, n (%)		BPd (N=10)	PVd (N=11)
Any event		10 (100%)	11 (100%)
Vision blurred	霧視	9 (90%)	1 (9%)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	6 (60%)	2 (18%)
Constipation	便秘	5 (50%)	7 (64%)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4 (40%)	1 (9%)
Diarrhoea	下痢	4 (40%)	1 (9%)
Foreign body sensation in eyes	眼の異物感	4 (40%)	0
Neutrophil count decreased	好中球数減少	3 (30%)	5 (45%)
Platelet count decreased	血小板数減少	3 (30%)	4 (36%)
Thrombocytopenia	血小板減少症	3 (30%)	4 (36%)
Cataract	白内障	3 (30%)	2 (18%)
Malaise	倦怠感	3 (30%)	2 (18%)
Rash	発疹	3 (30%)	1 (9%)
Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加	3 (30%)	0
Hypogammaglobulinaemia	低γグロブリン血症	3 (30%)	0
Back pain	背部痛	2 (20%)	3 (27%)
Nausea	悪心	2 (20%)	3 (27%)
Anaemia	貧血	2 (20%)	2 (18%)
Dizziness	浮動性めまい	2 (20%)	2 (18%)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	2 (20%)	2 (18%)
Dry eye	ドライアイ	2 (20%)	1 (9%)
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	2 (20%)	1 (9%)
Eye irritation	眼刺激	2 (20%)	0
Gamma-glutamyltransferase increased	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (20%)	0
Herpes zoster	帯状疱疹	2 (20%)	0
Vomiting	嘔吐	2 (20%)	0
White blood cell count decreased	白血球数減少	1 (10%)	4 (36%)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	1 (10%)	4 (36%)
Dysgeusia	味覚不全	1 (10%)	3 (27%)
Lymphocyte count decreased	リンパ球数減少	1 (10%)	3 (27%)
Injection site reaction	注射部位反応	0	3 (27%)

Source: DREAMM-8 All Japan population CSR Table 33.0140

Note: PTs are presented by descending order by the number of participants in the BPd group.

MedDRA ver. 27.0/ MedDRA J ver. 27.0

表 21　Grade 3 以上の有害事象（最大 Grade）（いずれかの群で 2 例以上に発現）（主要な解析、Safety 集団、全日本人集団）

Preferred Term, n (%)		**BPd (N=10)**	**PVd (N=11)**
Any event		10 (100%)	9 (82%)
Neutrophil count decreased	好中球数減少	3 (30%)	3 (27%)
Platelet count decreased	血小板数減少	3 (30%)	2 (18%)
Thrombocytopenia	血小板減少症	3 (30%)	2 (18%)
Anaemia	貧血	2 (20%)	2 (18%)
Vision blurred	霧視	2 (20%)	0
White blood cell count decreased	白血球数減少	1 (10%)	3 (27%)
Leukopenia	白血球減少症	0	2 (18%)

Source: DREAMM-8 All Japan population CSR Table 33.0150

Note: PTs are presented by descending order by the number of participants in the BPd group.

Note: In addition to the events listed above table, there is 1 Grade 5 event each in the BPd group (Morganella infection) and PVd group (Colon cancer metastatic).

MedDRA ver. 27.0/ MedDRA J ver. 27.0

表 22　重篤な有害事象を発現した被験者（主要な解析、Safety 集団、全日本人集団）

Participant ID	Age (years)	Sex	Preferred term		Grade	Time since first dose to onset [a]	Duration [a]	Action(s) taken with study treatment	Outcome	Relation to study treatment
Treatment: BPd										
[redacted]	7[redacted]	Male	Oedema	浮腫	2	4 d	13 d	BM: Dose not changed Dex: Dose not changed Pom: Dose not changed	Recovered/ resolved	No
[redacted]	8[redacted]	Male	Morganella infection	モルガネラ感染	5	4 d	1 d 17 h 37 m	BM: Drug withdrawn Dex: Drug withdrawn Pom: Drug withdrawn	Fatal	No
[redacted]	7[redacted]	Male	Pneumocystis jirovecii pneumonia	ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	4	64 d	-	BM: Drug interrupted/delayed Dex: Drug interrupted/delayed Pom: Drug interrupted/delayed	Recovering/ resolving	Yes: Belantamab mafodotin, Dexamethasone, Pomalidomide
[redacted]	7[redacted]	Male	Cholelithiasis	胆石症	2	13 d	8 d	BM: Dose not changed Dex: Dose reduced, Drug interrupted/delayed Pom: Dose not changed	Recovered/ resolved	Yes: Belantamab mafodotin, Dexamethasone, Pomalidomide
			Normal pressure hydrocephalus	正常圧水頭症	3	99 d	-	BM: Dose not changed Dex: Dose not changed Pom: Dose not changed	Not recovered/ Not resolved	No
			Pneumonia	肺炎	3	151 d	16 d 22 h 40 m	BM: Not applicable Dex: Drug interrupted/delayed Pom: Drug interrupted/delayed	Recovered/ resolved	Yes: Belantamab mafodotin, Dexamethasone, Pomalidomide
			Pneumonia	肺炎	2	252 d	11 d 2 h 38 m	BM: Drug interrupted/delayed Dex: Drug interrupted/delayed Pom: Drug interrupted/delayed	Recovered/ resolved	Yes: Belantamab mafodotin, Dexamethasone, Pomalidomide
			Pneumonia	肺炎	3	375 d	80 d 23 h 16 m	BM: Drug interrupted/delayed Dex: Drug interrupted/delayed Pom: Drug interrupted/delayed	Recovered/ resolved	Yes: Belantamab mafodotin, Dexamethasone, Pomalidomide

Participant ID	Age (years)	Sex	Preferred term		Grade	Time since first dose to onset [a]	Duration [a]	Action(s) taken with study treatment	Outcome	Relation to study treatment
[redacted]	7[redacted]	Female	Cytomegalovirus chorioretinitis	サイトメガロウイルス性脈絡網膜炎	2	1 d	85 d	BM: Drug interrupted/delayed Dex: Dose not changed Pom: Dose not changed	Recovered/ resolved	No
			Diabetic ketoacidosis	糖尿病性ケトアシドーシス	4	235 d	14 d 6 h	BM: Dose not changed Dex: Drug interrupted/delayed Pom: Drug interrupted/delayed	Recovered/ resolved	No
Treatment: PVd										
[redacted]	6[redacted]	Male	Cataract	白内障	3	187 d	284 d	Bor: Drug interrupted/delayed Dex: Drug interrupted/delayed Pom: Drug interrupted/delayed	Recovered/ resolved	No
			Cataract	白内障	3	187 d	298 d	Bor: Drug interrupted/delayed Dex: Drug interrupted/delayed Pom: Drug interrupted/delayed	Recovered/ resolved	No
[redacted]	6[redacted]	Male	Pneumonia	肺炎	4	14 d	87 d	Bor: Drug withdrawn, Drug interrupted/delayed Dex: Drug withdrawn, Drug interrupted/delayed Pom: Drug withdrawn, Drug interrupted/delayed	Recovered/ resolved	Yes: Bortezomib, Dexamethasone, Pomalidomide
[redacted]	7[redacted]	Female	Colon cancer metastatic	遠隔転移を伴う結腸癌	5	64 d	135 d	Bor: Drug withdrawn Dex: Drug withdrawn Pom: Drug withdrawn	Fatal	No
[redacted]	7[redacted]	Female	Sinus node dysfunction	洞結節機能不全	3	505 d	64 d	Bor: Dose not changed Dex: Drug interrupted/delayed Pom: Drug interrupted/delayed	Recovered/ resolved	No
			Influenza	インフルエンザ	3	544 d	25 d	Bor: Dose not changed Dex: Drug interrupted/delayed Pom: Drug interrupted/delayed	Recovered/ resolved	No

Source: DREAMM-8 All Japan population CSR Listing 31.0080

a. d = days, h = hours, m = minutes.

Note: The event name "*pneumocystis jirovecii* pneumonia" was updated to "pneumonia" after the database lock.

MedDRA ver. 27.0/ MedDRA J ver. 27.0

表 23　死亡の概要（主要な解析、Safety 集団、全日本人集団）

	BPd (N=10)	PVd (N=11)
Participant status, n (%)		
Dead	2 (20%)	1 (9%)
Alive at last contact, follow-up ended	1 (10%)	0
Death date retrieved	0	0
Alive at last contact, follow-up ongoing	7 (70%)	10 (91%)
Primary cause of death, n (%)		
Cancer	1 (10%)	1 (9%)
Unequivocally due to disease under study	1 (10%)	0
Other cancer	0	1 (9%)
Sepsis	1 (10%)	0
Time to death from last dose, n (%)		
≤30 Days	1 (10%)	0
>30 Days	1 (10%)	1 (9%)

Source: DREAMM-8 All Japan population CSR Table 33.0230

Note: Time from last dose considers the last dose of any study treatment component.

Note: Summary of deaths includes on-study and post-study withdrawal death information. Deaths outside of the treatment-emergent and AE reporting period are also included.

表 24　治験薬投与中止に至った有害事象（主要な解析、Safety 集団、全日本人集団）

Preferred Term, n (%)		BPd (N=10)	PVd (N=11)
Any event		1 (10%)	4 (36%)
Morganella infection	モルガネラ感染	1 (10%)	0
Colon cancer metastatic	遠隔転移を伴う結腸癌	0	1 (9%)
Lymphoedema	リンパ浮腫	0	1 (9%)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	0	1 (9%)
Pneumonia	肺炎	0	1 (9%)

Source: DREAMM-8 All Japan population CSR Table 33.0250

Note: 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: PTs are presented by descending order by the number of participants in the BPd group.

MedDRA ver. 27.0/ MedDRA J ver. 27.0

表 25　治験薬減量に至った有害事象（主要な解析、Safety 集団、全日本人集団）

Preferred Term, n (%)		BPd (N=10)	PVd (N=11)
Any event		6 (60%)	5 (45%)
Platelet count decreased	血小板数減少	2 (20%)	0
Neutrophil count decreased	好中球数減少	1 (10%)	1 (9%)
Cataract	白内障	1 (10%)	0
Cholelithiasis	胆石症	1 (10%)	0
Decreased appetite	食欲減退	1 (10%)	0
Diabetes mellitus	糖尿病	1 (10%)	0
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	1 (10%)	0

Preferred Term, n (%)		BPd (N=10)	PVd (N=11)
Thrombocytopenia	血小板減少症	1 (10%)	0
Constipation	便秘	0	2 (18%)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (9%)
Lymphoedema	リンパ浮腫	0	1 (9%)
Malaise	倦怠感	0	1 (9%)
Oedema	浮腫	0	1 (9%)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	0	1 (9%)
Peripheral sensory neuropathy	末梢性感覚ニューロパチー	0	1 (9%)

Source: DREAMM-8 All Japan population CSR Table 33.0260

Note: PTs are presented by descending order by the number of participants in the BPd group.

MedDRA ver. 27.0/ MedDRA J ver. 27.0

表 26　治験薬投与中断／延期に至った有害事象（主要な解析、Safety 集団、全日本人集団）

Preferred Term, n (%)		BPd (N=10)	PVd (N=11)
Any event		7 (70%)	9 (82%)
Vision blurred	霧視	4 (40%)	0
Upper respiratory tract infection	上気道感染	2 (20%)	2 (18%)
Platelet count decreased	血小板数減少	2 (20%)	0
Rash	発疹	2 (20%)	0
Neutrophil count decreased	好中球数減少	1 (10%)	2 (18%)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (10%)	1 (9%)
Dizziness	浮動性めまい	1 (10%)	1 (9%)
Influenza	インフルエンザ	1 (10%)	1 (9%)
Pneumonia	肺炎	1 (10%)	1 (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	1 (10%)	0
Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加	1 (10%)	0
Blood lactate dehydrogenase increased	血中乳酸脱水素酵素増加	1 (10%)	0
Bronchitis	気管支炎	1 (10%)	0
Cholelithiasis	胆石症	1 (10%)	0
Cytomegalovirus chorioretinitis	サイトメガロウイルス性脈絡網膜炎	1 (10%)	0
Diabetic ketoacidosis	糖尿病性ケトアシドーシス	1 (10%)	0
Malaise	倦怠感	1 (10%)	0
Otitis media	中耳炎	1 (10%)	0
Pneumocystis jirovecii pneumonia	ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	1 (10%)	0
Renal abscess	腎膿瘍	1 (10%)	0
Sepsis	敗血症	1 (10%)	0
Streptococcal infection	レンサ球菌感染	1 (10%)	0

Preferred Term, n (%)		BPd (N=10)	PVd (N=11)
COVID-19	COVID-19	0	2 (18%)
Thrombocytopenia	血小板減少症	0	2 (18%)
White blood cell count decreased	白血球数減少	0	2 (18%)
Anaemia	貧血	0	1 (9%)
Atrial fibrillation	心房細動	0	1 (9%)
Cataract	白内障	0	1 (9%)
Deep vein thrombosis	深部静脈血栓症	0	1 (9%)
Drug eruption	薬疹	0	1 (9%)
Dysgeusia	味覚不全	0	1 (9%)
Erythema	紅斑	0	1 (9%)
Gastroenteritis	胃腸炎	0	1 (9%)
Lymphocyte count decreased	リンパ球数減少	0	1 (9%)
Nasopharyngitis	上咽頭炎	0	1 (9%)
Neuralgia	神経痛	0	1 (9%)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	0	1 (9%)
Osteonecrosis of jaw	顎骨壊死	0	1 (9%)
Peripheral sensory neuropathy	末梢性感覚ニューロパチー	0	1 (9%)
Rash maculo-papular	斑状丘疹状皮疹	0	1 (9%)
Sinus node dysfunction	洞結節機能不全	0	1 (9%)

Source: DREAMM-8 All Japan population CSR Table 33.0270

Note: PTs are presented by descending order by the number of participants in the BPd group.

Note: The event name "*pneumocystis jirovecii* pneumonia" was updated to "pneumonia" after the database lock.

MedDRA ver. 27.0/ MedDRA J ver. 27.0

注目すべき有害事象（眼事象、血小板減少事象、IRR）及び関心のある有害事象

- 全日本人集団の BPd 群における眼の有害事象（CTCAE）及び角膜事象（KVA スケール）の発現状況は、全体集団と比べて特筆すべき差異はなかった。
  - 眼の有害事象（CTCAE）は、BPd 群で 9 例（90%）、PVd 群で 1 例（9%）にみられた（表 27）。BPd 群で 2 例以上にみられた眼の有害事象（CTCAE）は霧視 9 例（90%）、眼の異物感 4 例（40%）、ドライアイ 2 例（20%）、眼刺激 2 例（20%）であった。BPd 群ではすべての眼の有害事象（CTCAE）が治験薬との因果関係ありと判断されたが、いずれも非重篤であり、Grade 3 の霧視 2 例の他は Grade 2 以下の事象であった（表 28）。治験薬の投与中止及び減量に至った事象はなかった。治験薬の用量変更（投与中断／延期）に至った事象が 4 例にみられた。また、眼の有害事象（CTCAE）は 9 例中 2 例で回復した。眼の有害事象（CTCAE）がみられた被験者 9 例のうち 5 例で、初発事象が治験薬投与終了前に回復した。残り 4 例のうち、3 例は追跡調査中であり、霧視の 1 例は治験薬の用量変更なく投与を継続し Grade 2 以下で症状を管理できていたが、認知機能の低下及び全身状態の悪化により治験責任医師の判断で治験を中止したため、未回復のまま調査を終了した。
  - 角膜事象（KVA スケール）は、2 つの評価項目（眼科検査所見及び最高矯正視力）から構成される KVA スケールに基づき治験医師が評価した KVA Grade 判定結果にて評価した。角膜事象（KVA スケール）は、BPd 群で 9 例（90%）にみら

れ、そのうち、Grade 3 以上の事象は 5 例（50%）であった（表 29）。治験薬の投与中止に至った角膜事象（KVA スケール）はなく、治験薬の減量及び中断／延期に至った角膜事象（KVA スケール）はそれぞれ 5 例（50%）及び 8 例（80%）であった。Grade 2 以上の角膜事象（KVA スケール）がみられた被験者 8 例中、追跡調査中の 2 例を除く 6 例で、初発事象は治験薬投与終了前又は終了後に回復した。

- 血小板減少事象（血小板減少症及び血小板数減少）は、BPd 群で 6 例（60%）、PVd 群で 7 例（64%）に認められた。Grade 3 以上の血小板減少事象の発現割合は、PVd 群［4 例（36%）］に比べて BPd 群［6 例（60%）］で高かったが（表 30）、いずれも非重篤であり、投与中止に至った事象はなく、臨床的に管理可能であった。Grade 3 又は 4 への血小板数減少を示しかつ出血事象を伴った被験者は、BPd 群で 1 例（10%）みられ、PVd 群ではみられなかった（表 31）。
- IRR の発現はなかった。
- 器官別大分類「感染症および寄生虫症」の有害事象は、BPd 群で 7 例（70%）、PVd 群で 4 例（36%）にみられた（表 19）。このうち重篤な有害事象は、BPd 群で 4 例（40%）［サイトメガロウイルス性脈絡網膜炎、モルガネラ感染、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎（データベースロック後に事象名を肺炎に変更）、肺炎（各 1 例。なお、肺炎は同一の被験者から 3 件報告された）］、PVd 群で 2 例［肺炎、インフルエンザ（各 1 例）］に みられた（表 22）。

表 27　眼の有害事象（CTCAE）の基本語別及び最大 Grade 別の要約（主要な解析、Safety 集団、全日本人集団）

Preferred Term, n (%)		BPd (N=10)		PVd (N=11)	
		Grade 3+4	Total	Grade 3+4	Total
Any event		2 (20%)	9 (90%)	0	1 (9%)
Vision blurred	霧視	2 (20%)	9 (90%)	0	1 (9%)
Foreign body sensation in eyes	眼の異物感	0	4 (40%)	0	0
Dry eye	ドライアイ	0	2 (20%)	0	1 (9%)
Eye irritation	眼刺激	0	2 (20%)	0	0
Eye pain	眼痛	0	1 (10%)	0	0
Photophobia	羞明	0	1 (10%)	0	0

Source: DREAMM-8 All Japan population CSR Table 33.0210

Note: PTs are presented by descending order by the number of participants in the BPd group.

Note: Ocular AEs (CTCAE grade) are based on the MedDRA 'corneal disorders' SMQ combined with PT's representing changes in visual acuity which were identified by GSK internal review. The following sub-groups of symptoms were also identified: foreign body sensation in eyes, eye irritation, vision blurred, dry eye, photophobia, eye pain, and keratopathy/keratitis. For the complete list of GSK identified PTs used to analyse ocular AEs (CTCAE grade), refer to primary analysis CSR Table 87.

MedDRA ver. 27.0/ MedDRA J ver. 27.0

表 28　眼の有害事象（CTCAE）の特性（主要な解析、Safety 集団、全日本人集団）

Characteristics, n (%)	BPd (N=10)	PVd (N=11)
Number of participant with event (% based on all participants)	9 (90%)	1 (9%)
Number of events	36	3
Event characteristics (% based on participants with an event)[a, b]		
Serious	0/9	0/1
Related to study treatment	9/9 (100%)	1/1 (100%)
Number of events (% based on participants with an event)		
One	4/9 (44%)	0/1
Two	1/9 (11%)	0/1
Three or more	4/9 (44%)	1/1 (100%)
Worst outcome (% based on participants with an event)[c]		
Recovered/resolved	2/9 (22%)	0/1
Recovered/resolved with sequalae	0/9	0/1
Recovering/resolving	0/9	0/1
Not recovered/not resolved	7/9 (78%)	1/1 (100%)
Fatal	0/9	0/1
Missing	0/9	0/1
Maximum grade (% based on participants with an event)		
Grade 1	5/9 (56%)	0/1
Grade 2	2/9 (22%)	1/1 (100%)
Grade 3	2/9 (22%)	0/1
Grade 4	0/9	0/1
Grade 5	0/9	0/1
Action taken (% based on participants with an event)[a, d]		
Study treatment withdrawn	0/9	0/1
Dose reduced	0/9	0/1
Dose increased	0/9	0/1
Dose not changed	9/9 (100%)	1/1 (100%)
Dose interrupted/delayed	4/9 (44%)	0/1
Dose reduced or interrupted/delayed	4/9 (44%)	0/1
Infusion interrupted but completed	0/9	0/1
Infusion stopped early and not completed	0/9	0/1
Not applicable	0/9	0/1

Source: DREAMM-8 All Japan population CSR Table 33.0220

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 following question: 'Is there a reasonable possibility that the AE may have been caused by the study treatment?'

c. Outcome worst case hierarchy: Fatal > Not Recovered/Not Resolved > Recovering/Resolving > Recovered/Resolved with Sequelae > Recovered/Resolved. Subjects only included once, in worst Outcome experienced.

d. 'Action Taken' counts actions related to any of the study treatments.

Note: Ocular AEs are based on a hybrid of terms identified in the eCRF, and list of terms identified by GSK internal review. For the complete list of GSK identified PTs used to analyze ocular AEs (CTCAE grade), refer to primary analysis CSR Table 87.

Note: Events are counted as the number of distinct ocular AEs reported in the database for a participant.

表 29　角膜事象（KVA スケール）の概要（主要な解析、Safety 集団、全日本人集団）

Characteristics, n (%)	BPd (N=10)
Any event	9 (90%)
Grade 3 or 4 events	5 (50%)
Events leading to permanent discontinuation of study treatment	0
Events leading to dose reduction	5 (50%)
Events leading to dose interruption/delay	8 (80%)

Source: DREAMM-8 All Japan population CSR Table 33.0290

Note: Treatment related corneal events (corneal exam findings and changes in BCVA) are graded according to the guidelines of the Keratopathy Visual Acuity (KVA) Scale to inform dose modifications.

Note: Dose modifications include modification of any component.

Note: Dose modifications reported following the resolution of an event are included.

Note: Includes on and post-treatment events. An event is any KVA grade ≥1.

Note: Investigator-Reported KVA scale events are reported for assessments performed under protocol amendment 1 or later.

表 30　血小板減少事象の基本語別及び最大 Grade 別の要約（主要な解析、Safety 集団、全日本人集団）

Preferred Terms, n (%)		BPd (N=10)		PVd (N=11)	
		Grade 3+4	Total	Grade 3+4	Total
Any event		6 (60%)	6 (60%)	4 (36%)	7 (64%)
Platelet count decreased	血小板数減少	3 (30%)	3 (30%)	2 (18%)	4 (36%)
Thrombocytopenia	血小板減少症	3 (30%)	3 (30%)	2 (18%)	4 (36%)

Source: DREAMM-8 All Japan population CSR Table 33.0180

Note: Thrombocytopenia AESI is based on a hybrid of terms identified in the eCRF, and list of terms identified by GSK internal review. The terms are thrombocytopenia and platelet count decreased.

MedDRA ver. 27.0/ MedDRA J ver. 27.0

表 31　血小板減少に関連した出血事象（主要な解析、Safety 集団、全日本人集団）

Thrombocytopenia and Bleeding Events, n (%)	BPd (N=10)	PVd (N=11)
Any increase to Grade 3/4 platelet count decreased[a]	7 (78%)[a]	4 (36%)[a]
Any Grade 2 or above bleeding event[b]	2 (20%)	0
Concomitant Grade 3/4 platelet count decreased and Grade 2 or above bleeding event[c]	1 (10%)	0

Source: DREAMM-8 All Japan population CSR Table 33.0190 and Table 33.0310

a. Platelet count decreased event is identified based on the platelet count decreased laboratory assessments with an increase to Grade 3 or 4 (refer to Table 33.0310). Out of 9 participants who had platelet count decreased, 7 participants experienced increased to Grade 3/4 platelet count decreased in the BPd group. Also, out of 11 participants who had platelet count decreased, 4 participants experienced increased to Grade 3/4 platelet count decreased in the PVd group.

b. Bleeding event is based on 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) (primary analysis CSR Table 89). 'Any Grade 2 or above bleeding event' was identified if there was bleeding with a Grade 2 or above thrombocytopenia or any reported Grade 2 or above bleeding event.

c. 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.

薬物動態の結果

ベランタマブ　マホドチン及び cys-mcMMAF の PK パラメータは、全日本人集団と全体集団の間でおおむね同様であった（表 32、表 33）。

表 32　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（主要な解析、PK 集団、全日本人集団）

Parameter	BPd (N=10)	
	n	PK values[a]
Cycle 1		
AUC(0-τ)[b] (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: DREAMM-8 All Japan population CSR Table 34.0020

a. Data presented as geometric mean (%CVb), except tmax and tlast, presented as median (minimum, maximum).

b. τ was 672 hours postdose.

Note: %CVb = sqrt(exp(SD of log values^2) - 1) * 100.

Note: Ctrough for a dosing profile, represents the concentration prior to the next dose.

表 33　サイクル 1 における cys-mcMMAF の PK パラメータ（主要な解析、PK 集団、全日本人集団）

Parameter	BPd (N=10)	
	n	PK values[a]
Cycle 1		
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: DREAMM-8 All Japan population CSR Table 34.0040

a. Data presented as geometric mean (%CVb), except tmax and tlast, presented as median (minimum, maximum).

Note: %CVb = sqrt(exp(SD of log values^2) - 1) * 100.

免疫原性の結果

全日本人集団において ADA 陽性が認められた被験者はいなかった。

報告書の日付

All Japan population CSR：2024 年 8 月

207497（DREAMM-6）試験

治験の標題

A Phase I/II, open-label, dose escalation and expansion study to evaluate safety, tolerability, and clinical activity of the antibody-drug conjugate GSK2857916 administered in combination with lenalidomide plus dexamethasone (Arm A), or bortezomib plus dexamethasone (Arm B) in participants with relapsed/refractory multiple myeloma – (DREAMM-6)

報告書番号

Final Analysis Report：TMF-17393872

治験責任医師及び実施医療機関

国際多施設共同試験（5 ヵ国 26 施設：オーストラリア、カナダ、スペイン、英国及び米国）

公表文献

総括報告書の作成時点においてなし

治験期間

2018 年 9 月 20 日（最初の被験者の最初の来院日）～2023 年 2 月 28 日（データカットオフ日）

開発のフェーズ

第 I/II 相試験

目的・評価基準

目的	評価項目
主要	
用量漸増期 再発又は難治性の多発性骨髄腫（RRMM）患者を対象に、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（Len/Dex）との併用療法（Arm A）又はボルテゾミブ及びデキサメタゾン（Bor/Dex）との併用療法（Arm B）の安全性及び忍容性を評価し、用量拡大期の推奨用量範囲及び投与スケジュールを決定する。	• 用量制限毒性（DLT）を発現した被験者数（%） • 有害事象を発現した被験者数（%）並びに臨床的徴候及び臨床検査パラメータに変化がみられた被験者数（%）
用量漸増期及び用量拡大期 [a] RRMM 患者を対象に、ベランタマブ　マホドチンと Len/Dex との併用療法（Arm A）又は Bor/Dex との併用療法（Arm B）の安全性及び忍容性に基づき、今後の評価に用いる投与量及び投与スケジュールを選択する。	安全性並びに重篤な有害事象及び有害事象に基づく総合的な評価
用量拡大期 RRMM 患者を対象に、ベランタマブ　マホドチンと Len/Dex との併用療法（Arm A）又は Bor/Dex との併用療法（Arm B）の抗腫瘍効果を予備的に評価する。	全奏効率（ORR）に基づく評価：国際骨髄腫作業部会（IMWG）が定める多発性骨髄腫（MM）の効果判定基準に基づいて部分奏効（PR）以上を達成した被験者の割合（%）と定義する。
副次：用量漸増期及び用量拡大期	
RRMM 患者を対象に、Len/Dex との併用投与時（Arm A）又は Bor/Dex との併用投与時（Arm B）のベランタマブ　マホドチンの薬物動態（PK）プロファイルを評価する。	ベランタマブ　マホドチンの PK パラメータ（利用可能なデータに基づく）
ベランタマブ　マホドチン及びデキサメタゾンとの併用投与時のレナリドミドの PK プロファイルを評価する。	サイクル 1 のレナリドミドの PK パラメータ（利用可能なデータに基づく）
ベランタマブ　マホドチン及びデキサメタゾンとの併用投与時のボルテゾミブの PK プロファイルを評価する。	サイクル 1 のボルテゾミブの PK パラメータ（利用可能なデータに基づく）

ベランタマブ　マホドチンに対する抗薬物抗体（ADA）を評価する。	サイクル 1 及びその後の規定サイクルにおける投与前のベランタマブ　マホドチンに対する ADA の発現割合及び力価
RRMM 患者を対象に、ベランタマブ　マホドチンと Len/Dex との併用療法（Arm A）又は Bor/Dex との併用療法（Arm B）の症候性有害事象に対する効果及び忍容性を評価する。	眼表面疾患指数（OSDI）、米国国立眼科研究所 25 項目視覚機能質問票（NEI-VFQ-25）及び Patient-Reported Outcome Version of the Common Term Criteria for Adverse Events（PRO-CTCAE）で評価した症状及び関連する影響のベースラインからの変化
RRMM 患者を対象に、ベランタマブ　マホドチンと Len/Dex との併用療法（Arm A）又は Bor/Dex との併用療法（Arm B）の安全性の特徴を更に明らかにする。	• 重篤な有害事象及び注目すべき有害事象［角膜事象、血小板減少事象、infusion related reaction（IRR）］等の有害事象の発現割合 • 眼科検査での角膜所見
RRMM 患者を対象に、ベランタマブ　マホドチンと Len/Dex との併用療法（Arm A）又は Bor/Dex との併用療法（Arm B）の健康関連の生活の質（HRQoL）に対する効果を評価する。	欧州がん研究治療機関 QOL 調査票 30 項目共通モジュール（EORTC QLQ-C30）及び欧州がん研究治療機関 QOL 調査票 20 項目多発性骨髄腫モジュール（EORTC QLQ-MY20）で評価した HRQoL のベースラインからの変化

a.　用量漸増期及び用量拡大期の両方のデータを用いて評価した。

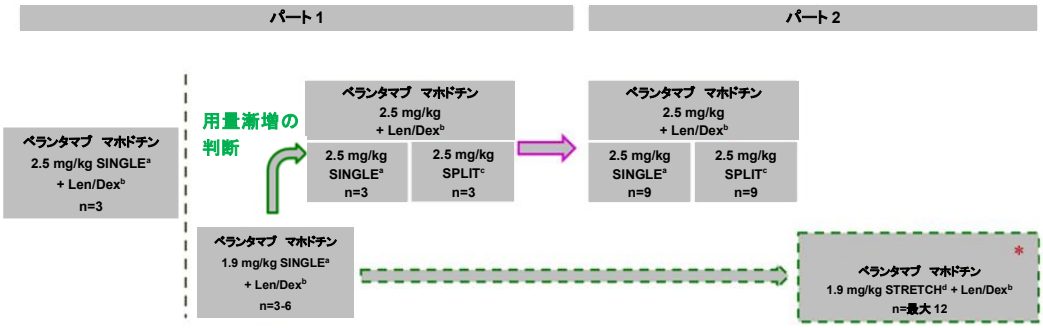
治験方法

本試験は、RRMM を有する被験者を対象に、ベランタマブ　マホドチンと Len/Dex を 28 日サイクルで併用投与（Arm A）又はベランタマブ　マホドチンと Bor/Dex を 21 日サイクルで併用投与（Arm B）したときの投与量及び投与スケジュールを選択し、併用療法の安全性及び抗腫瘍効果を評価する、進行中の第 I/II 相、非盲検、用量漸増及び用量拡大試験である。

各 Arm はそれぞれ 2 つのパートからなり、用量漸増期（パート 1）では、ベランタマブ　マホドチンと標準治療（Arm A では Len/Dex、Arm B では Bor/Dex）との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、ベランタマブ　マホドチンと Len/Dex との併用療法（Arm A）又は Bor/Dex との併用療法（Arm B）の安全性及び抗腫瘍効果をさらに評価した。

本試験のスキームを図 1（Arm A）及び図 2（Arm B）に示す。

図 1　試験のスキーム（Arm A：ベランタマブ　マホドチンと Len/Dex との併用療法）



a. ベランタマブ　マホドチン SINGLE：28 日サイクルの Day 1 にベランタマブ　マホドチンの割り付けられた投与量（1.9 mg/kg 又は 2.5 mg/kg）の全量を投与。

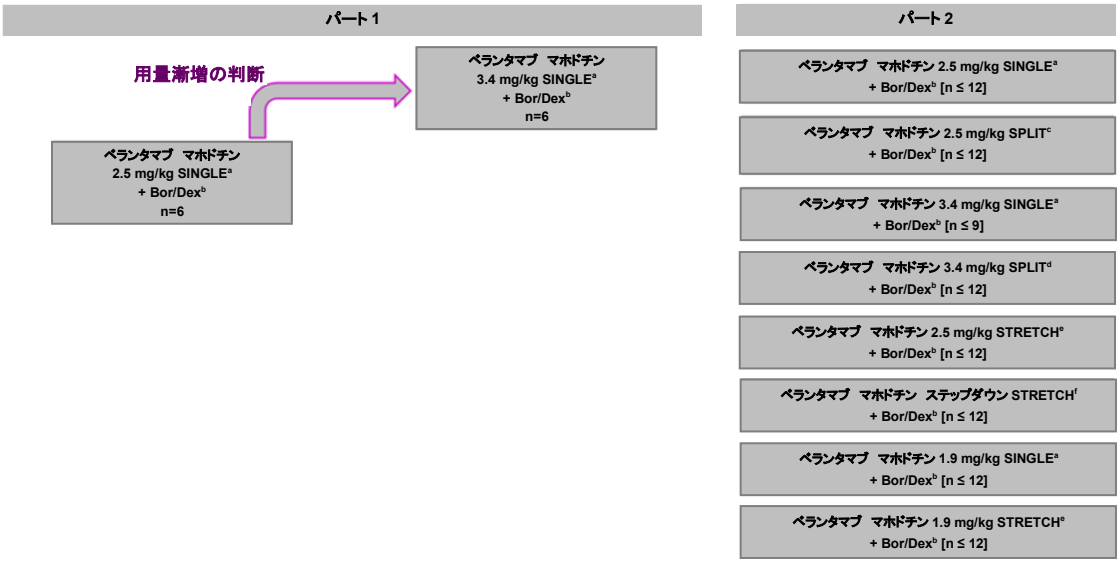
b. 28 日サイクルでレナリドミド（Day 1～21 に 25 mg）及びデキサメタゾン（Day 1、8、15 及び 22 に 40 mg）を投与。

c. ベランタマブ　マホドチン 2.5 mg/kg SPLIT：28 日サイクルの Day 1 及び 8 にそれぞれベランタマブ　マホドチン 1.25 mg/kg を投与。

d. *ベランタマブ　マホドチン 1.9 mg/kg STRETCH：28 日サイクルの 2 サイクル毎（サイクル 1、3、5、7 など）の Day 1、すなわち 8 週毎にベランタマブ　マホドチン 1.9 mg/kg を投与。先行する投与データから、この投与スケジュールにより忍容性の更なる最適化、又はベネフィット／リスクプロファイルの改善が示唆される場合に、本群を評価することとした。

注：併用療法は、進行（PD）、死亡、許容できない毒性の発現、又は同意の撤回まで継続。各投与群で無増悪生存期間（PFS）及び全生存期間（OS）の追跡調査を実施。

図 2　試験のスキーム（Arm B：ベランタマブ　マホドチンと Bor/Dex との併用療法）



a. ベランタマブ　マホドチン SINGLE：21 日サイクルの Day 1 にベランタマブ　マホドチンの割り付けられた投与量（1.9 mg/kg、2.5 mg/kg 又は 3.4 mg/kg）の全量を投与。

b. 21 日サイクルでボルテゾミブ（Day 1、4、8 及び 11 に 1.3 mg/m^2）及びデキサメタゾン（Day 1、2、4、5、8、9、11 及び 12 に 20 mg）を投与。

c. ベランタマブ　マホドチン 2.5 mg/kg SPLIT：21 日サイクルの Day 1 及び 8 にそれぞれベランタマブ　マホドチン 1.25 mg/kg を投与。
d. ベランタマブ　マホドチン 3.4 mg/kg SPLIT：21 日サイクルの Day 1 及び 8 にそれぞれベランタマブ　マホドチン 1.7 mg/kg を投与。
e. ベランタマブ　マホドチン STRETCH：21 日サイクルの 2 サイクル毎（サイクル 1、3、5、7 など）の Day 1、すなわち 6 週毎にベランタマブ　マホドチン 1.9 mg/kg 又は 2.5 mg/kg を投与。
f. ベランタマブ　マホドチン　ステップダウン STRETCH：サイクル 1 Day 1 にベランタマブ　マホドチン 2.5 mg/kg を投与し、その後は（サイクル 3 以降）、21 日サイクルの 2 サイクル毎（サイクル 3、5、7 など）の Day 1 にベランタマブ　マホドチン 1.9 mg/kg を投与。

注 1. 併用療法は最大 8 サイクル継続。ベランタマブ　マホドチン投与は進行（PD）、死亡、許容できない毒性の発現、又は同意の撤回まで継続。各投与群で PFS 及び OS の追跡調査を実施。
注 2. 各投与群の被験者数は 12～18 例を予定した。

診断及び主要な組入れ基準

主な選択基準

- 男性又は女性、18 歳以上（同意取得時）
- IMWG の基準により MM の確定診断を受けている患者
- 自家造血幹細胞移植歴を有する、又は移植非適応と判断された患者
- MM に対する 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進行が認められている患者

治療及び投与

Arm A（ベランタマブ　マホドチン及び Len/Dex 併用療法）の投与スケジュール

ベランタマブ　マホドチン

28 日サイクルの 3 種類の投与スケジュール（SINGLE、SPLIT 又は STRETCH）のいずれかで、ベランタマブ　マホドチンを Len/Dex 投与前に静脈内投与した。

- SINGLE：28 日サイクルの Day 1 にベランタマブ　マホドチンを全量投与した（4 週毎に投与）。
- SPLIT：28 日サイクルの Day 1 にベランタマブ　マホドチンの用量の 50%を投与し、Day 8 に残りの 50%を投与した。
- STRETCH：28 日サイクルの 2 サイクル毎（例：サイクル 1、3、5、7）の Day 1 にベランタマブ　マホドチンを投与した（8 週毎に投与）。

パート 1 のベランタマブ　マホドチン開始用量は 2.5 mg/kg であった。2.5 mg/kg で忍容性が認められなかった場合は、低用量（1.9 mg/kg）で評価することとした。Arm A で検討予定のベランタマブ　マホドチンの最高用量は 2.5 mg/kg であった。

レナリドミド

28 日サイクルの Day 1 から Day 21 にレナリドミド 25 mg を 1 日 1 回経口投与した［推算糸球体濾過量（eGFR）60 mL/min/1.73 m^2 以上の被験者の場合］。レナリドミドは固定用量で投与し、体重又は体表面積（BSA）での用量変更は不要であった。eGFR が 40～60 mL/min/1.73 m^2 の被験者では、レナリドミドを 10 mg に減量することとした。

デキサメタゾン

28 日サイクルの 1 週毎（Day 1、8、15 及び 22）にデキサメタゾン 40 mg を経口又は静脈内投与した。デキサメタゾンは固定用量で投与し、体重又は BSA での用量変更は不要であった。ボディマス指数（BMI）18.5 kg/m^2 未満の 75 歳超の被験者は、治験責任医師の判断でデキサメタゾンを 20 mg に減量可能とした。

Arm B（ベランタマブ　マホドチン及び Bor/Dex 併用療法）の投与スケジュール

ベランタマブ　マホドチン

21 日サイクルの 4 種類の投与スケジュール（SINGLE、SPLIT、STRETCH 又はステップダウン STRETCH）のいずれかで、ベランタマブ　マホドチンを Bor/Dex 投与前に静脈内投与した。

- SINGLE：21 日サイクルの Day 1 にベランタマブ　マホドチンを全量投与した（3 週毎に投与）。
- SPLIT：21 日サイクルの Day 1 にベランタマブ　マホドチンの用量の 50%を投与し、Day 8 に残りの 50%を投与した。
- STRETCH：21 日サイクルの 2 サイクル毎（例：サイクル 1、3、5、7）の Day 1 にベランタマブ　マホドチンを投与した（6 週毎に投与）。
- ステップダウン STRETCH：サイクル 1 Day 1 にベランタマブ　マホドチン 2.5 mg/kg を投与し、その後は（サイクル 3 以降）、21 日サイクルの 2 サイクル毎（例：サイクル 3、5、7）の Day 1 に 1.9 mg/kg に減量して投与した。

パート 1 のベランタマブ　マホドチン開始用量は 2.5 mg/kg であった。開始用量の安全性及び忍容性が確認された場合、次の用量群でのベランタマブ　マホドチンの用量を 3.4 mg/kg に増量することとした。2.5 mg/kg で忍容性が認められなかった場合、低用量（1.9 mg/kg）で評価することとした。Arm B で検討予定のベランタマブ　マホドチンの最高用量は 3.4 mg/kg であった。

ボルテゾミブ

21 日サイクルの Day 1、4、8 及び 11 にボルテゾミブ 1.3 mg/m^2 を皮下又は静脈内投与（被験者又は実施医療機関の希望による）し、合計で最大 8 サイクル投与した。ボルテゾミブの用量は被験者の BSA に基づいて算出した。

デキサメタゾン

21 日サイクルの Day 1、2、4、5、8、9、11 及び 12 にデキサメタゾン 20 mg を経口又は静脈内投与し、合計で最大 8 サイクル投与した。デキサメタゾンは固定用量を投与し、体重又は BSA での用量変更は不要であった。BMI が 18.5 kg/m^2 未満で 75 歳超、又は糖質コルチコイド療法による許容できない副作用の既往を有する被験者は、治験責任医師の判断でデキサメタゾンを減量可能とした。

統計手法

<u>目標被験者数</u>

- パート 1 の目標被験者数は統計学的考察に基づくものではない。異なる用量レベル（Arm A 及び Arm B いずれも 2 つの用量レベル）を評価するため、目標被験者数は最大 27 例（Arm A：14 例、Arm B：13 例）とした。
- パート 2 の目標被験者数は統計学的考察に基づくものではない。異なる用量レベル（Arm A：最大 2 つ、Arm B：最大 3 つの用量レベル）及び異なる投与スケジュール（Arm A：最大 3 つ、Arm B：最大 4 つの投与スケジュール）を評価するため、目標被験者数はパート 2 全体で最大 125 例（Arm A：31 例、Arm B：94 例）とした。各投与群の被験者数は、Arm A では 2.5 mg/kg SINGLE 群及び 2.5 mg/kg SPLIT 群で各 9 例、1.9 mg/kg STRETCH 群で 12 例、Arm B では 3.4 mg/kg SINGLE 群で 9 例、それ以外の投与群で各 12 例とした。

<u>解析対象集団</u>

以下の解析対象集団を定義した。解析対象集団は、Arm A 及び Arm B で別々に、また必要に応じてパート毎に作成した。

- All Screened 集団：本試験に参加するために同意説明文書に署名した全被験者。
- All Treated 集団：いずれかの治験薬を少なくとも 1 回投与された全被験者。
- PK 集団：All Treated 集団のうち、PK 検体を少なくとも 1 回採取、分析され、測定可能であった被験者。各治験薬（ベランタマブ　マホドチン、レナリドミド及びボルテゾミブ）について個別に定義した。レナリドミドの PK 集団は、レナリドミド 25 mg 群と 10 mg 群で別々とした。
- 薬力学集団：All Treated 集団のうち、バイオマーカー検体を採取、分析され、測定可能であった被験者。

人口統計学的特性、ベースライン特性、安全性及びすべての有効性評価項目の解析は、All Treated 集団を対象に実施した。PK 解析は、PK 解析対象集団に基づいて実施した。

<u>安全性の解析</u>

<u>DLT</u>

DLT は、パート 1 でベランタマブ　マホドチンの全量を少なくとも 1 回投与され、かつサイクル 1 で予定用量の 75%以上の Len/Dex（Arm A）又は Bor/Dex（Arm B）との併用投与を受けた被験者を対象に、米国国立がん研究所－有害事象共通用語規準（NCI-CTCAE）第 4.03 版を用いて評価した。

<u>有害事象</u>

有害事象（注目すべき有害事象を含む）は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Ver. 25.1 を用いてコード化し、NCI-CTCAE 第 4.03 版に従って治験責任医師が Grade を評価した。

有害事象の全般的な発現状況を評価するため、それぞれの発現割合を要約した。

有効性の解析

パート 2 の主要有効性評価項目は、IMWG の効果判定基準（2016 年度版）に基づき治験責任医師により評価された ORR であった。特に指定がない限り、主要有効性評価項目は All Treated 集団に基づいて解析した。以下の奏効カテゴリについて被験者数及び割合を示した。ORR は対応する 95%信頼区間（CI）も示した。

- 厳格な完全奏効（sCR）、完全奏効（CR）、最良部分奏効（VGPR）、PR、ORR（sCR+CR+VGPR+PR）、最小奏効、安定、進行（PD）、評価不能

薬物動態の解析

ベランタマブ　マホドチン［抗体薬物複合体（ADC）及び総モノクローナル抗体］及び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）について、標準的なノンコンパートメント法を用いて血漿中濃度－時間データを解析し、関連する PK パラメータを算出した。PK パラメータは、記述統計量を用いて、サイクル及び用量群別に一覧にし、要約した。

曝露－反応の解析

ベランタマブ　マホドチンの曝露［例：用量、用量強度、濃度、最高血漿中濃度（Cmax）、血漿中濃度－時間曲線下面積］と抗腫瘍効果及び毒性（例：反応、角膜事象）との間の曝露－反応関係を母集団解析法を用いて探索的に検討することとした（適切と判断され、データが利用可能な場合）。

免疫原性の解析

ADA の結果及び力価は、血漿中ベランタマブ　マホドチン濃度と共に各評価時点について被験者毎に一覧で示した。また、陽性及び陰性の割合を各評価時点及び全体について投与群別に要約した。

Arm B（ベランタマブ　マホドチン及び Bor/Dex 併用療法）の結果

本 2.7.6 では承認申請に用いる Arm B の結果のみを記載した。

治験対象集団の結果

被験者の内訳

最終解析データカットオフ日（2023 年 2 月 28 日）時点で、各投与群の 50%以上の被験者が本試験を中止していた。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。

追跡調査期間の中央値は Arm B の投与群間で違いが認められ、3.4 mg/kg SINGLE 群［25.41 ヵ月（範囲：3.3～49.2）］及び 2.5 mg/kg STRETCH 群［22.32 ヵ月（範囲：5.8～25.6）］は他の投与群（15.21～19.63 ヵ月）よりも長かった。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。

人口統計学的特性及び他の基準値の特性

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（表 1）。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。

疾患特性は、すべての投与群で概ね類似していた。Arm B 全体のベースラインの疾患特性は、病型が免疫グロブリン（Ig）G 型（71 例、66%）又は IgA 型（23 例、21%）、国際病期分類がステージ I（53 例、50%）又は II（37 例、35%）であり、複数ラインの前治療を受けていた（中央値 4.0、範囲：1～13）。スクリーニング時にハイリスク染色体異常を有する被験者は 24 例（22%）であった。

表 1　人口統計学的特性（Arm B、All Treated 集団）

	1.9 mg/kg STRETCH +Bor/Dex (N=12)	1.9 mg/kg SINGLE +Bor/Dex (N=12)	2.5 mg/kg Step-down STRETCH +Bor/Dex (N=12)	2.5 mg/kg STRETCH +Bor/Dex (N=12)	2.5 mg/kg SPLIT +Bor/Dex (N=13)	2.5 mg/kg SINGLE +Bor/Dex (N=18)	3.4 mg/kg SPLIT +Bor/Dex (N=12)	3.4 mg/kg SINGLE +Bor/Dex (N=16)	Total (N=107)
Sex									
Male	7 (58%)	9 (75%)	7 (58%)	5 (42%)	11 (85%)	11 (61%)	8 (67%)	11 (69%)	69 (64%)
Female	5 (42%)	3 (25%)	5 (42%)	7 (58%)	2 (15%)	7 (39%)	4 (33%)	5 (31%)	38 (36%)
Age (years)[a]									
Mean (SD)	64.7 (9.40)	66.4 (5.43)	65.7 (8.61)	67.5 (7.05)	63.1 (13.25)	65.0 (10.31)	63.9 (6.76)	62.6 (9.53)	64.8 (9.05)
Median (Min, Max)	63.0 (47, 82)	66.5 (57, 78)	67.5 (48, 77)	66.0 (58, 79)	66.0 (32, 78)	67.0 (47, 83)	64.5 (50, 76)	63.0 (46, 78)	66.0 (32, 83)
Age Group (years)[a]									
<18	0	0	0	0	0	0	0	0	0
18 to <65	6 (50%)	3 (25%)	4 (33%)	4 (33%)	5 (38%)	6 (33%)	6 (50%)	9 (56%)	43 (40%)
65 to <75	3 (25%)	8 (67%)	7 (58%)	4 (33%)	5 (38%)	8 (44%)	5 (42%)	5 (31%)	45 (42%)
≥75	3 (25%)	1 (8%)	1 (8%)	4 (33%)	3 (23%)	4 (22%)	1 (8%)	2 (13%)	19 (18%)
Ethnicity									
Hispanic or Latino	0	0	0	[redacted]		0	0	[redacted]	
Not Hispanic or Latino	12 (100%)	12 (100%)	12 (100%)			18 (100%)	12 (100%)		
Race Detail									
African American/African Heritage	0	0	1 (8%)	3 (25%)	0	4 (22%)	0	1 (6%)	9 (8%)
American Indian or Alaskan Native	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Asian - Central/South Asian Heritage	0	0	0	0	0	1 (6%)	0	0	1 (<1%)
Asian - East Asian Heritage	0	0	0	1 (8%)	0	0	0	0	1 (<1%)
Asian - Japanese Heritage	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Asian - South East Asian Heritage	1 (8%)	0	0	0	0	1 (6%)	0	0	2 (2%)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0	0	1 (8%)	0	0	0	1 (<1%)
White - Arabic/North African Heritage	0	0	0	1 (8%)	0	0	1 (8%)	0	2 (2%)
White - White/Caucasian/ European Heritage	11 (92%)	11 (92%)	10 (83%)	7 (58%)	11 (85%)	12 (67%)	11 (92%)	15 (94%)	88 (82%)
Mixed Asian Race	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Mixed White Race	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Multiple	0	0	0	0	0	0	0	0	0

	1.9 mg/kg STRETCH +Bor/Dex (N=12)	1.9 mg/kg SINGLE +Bor/Dex (N=12)	2.5 mg/kg Step-down STRETCH +Bor/Dex (N=12)	2.5 mg/kg STRETCH +Bor/Dex (N=12)	2.5 mg/kg SPLIT +Bor/Dex (N=13)	2.5 mg/kg SINGLE +Bor/Dex (N=18)	3.4 mg/kg SPLIT +Bor/Dex (N=12)	3.4 mg/kg SINGLE +Bor/Dex (N=16)	Total (N=107)
Missing	0	1 (8%)	1 (8%)	0	1 (8%)	0	0	0	3 (3%)
Height (cm)									
Mean (SD)	172.83 (13.051)	171.16 (11.171)	165.39 (10.220)	167.24 (8.642)	170.46 (7.999)	170.16 (10.775)	172.36 (9.974)	174.78 (11.270)	170.68 (10.551)
Median (Min, Max)	173.00 (153.0, 194.1)	172.50 (148.4, 186.5)	168.00 (146.0, 180.0)	167.00 (152.0, 183.0)	172.00 (157.5, 183.0)	172.70 (152.0, 190.5)	173.00 (153.0, 193.0)	177.50 (156.8, 195.6)	171.00 (146.0, 195.6)
Weight (kg)									
Mean (SD)	77.31 (16.424)	81.26 (21.618)	77.28 (22.241)	82.52 (7.671)	79.46 (19.032)	83.93 (30.803)	81.50 (15.847)	85.81 (15.475)	81.45 (19.887)
Median (Min, Max)	78.75 (51.0, 105.1)	79.35 (49.3, 127.2)	75.50 (46.5, 127.5)	84.05 (68.5, 92.8)	72.90 (54.9, 113.5)	74.55 (51.2, 170.4)	81.35 (56.1, 117.0)	85.55 (49.3, 115.3)	79.10 (46.5, 170.4)
BMI (kg/m^2)									
Mean (SD)	25.79 (4.407)	27.41 (5.295)	27.78 (5.516)	29.65 (3.552)	27.19 (5.580)	28.36 (7.128)	27.28 (3.610)	27.89 (2.977)	27.71 (4.965)
Median (Min, Max)	25.91 (19.3, 35.7)	25.75 (22.4, 36.6)	26.34 (21.8, 41.6)	29.44 (24.8, 35.4)	25.65 (21.0, 39.3)	26.68 (20.3, 47.0)	28.22 (20.9, 31.4)	28.04 (20.1, 32.4)	26.82 (19.3, 47.0)

Source: DREAMM-6 Final Analysis Report Table 1.019

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

安全性の結果

治験薬の曝露

曝露

各投与群のベランタマブ　マホドチンの投与期間の中央値は 9.00～49.00 週間であった。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 47.6～70%であった。

治験薬の減量

ベランタマブ　マホドチンの減量は、Arm B の 8 投与群中 5 群で認められた。この 5 群のいずれも減量が認められた被験者の割合は 85%未満であった。減量理由は有害事象が最も多かった。

治験薬の投与延期

ベランタマブ　マホドチンの投与延期が認められた被験者の割合は、各投与群で 50%以下であった。

有害事象

有害事象、Grade 3 以上の有害事象、重篤な有害事象、及び治験薬の用量変更に至った有害事象の発現割合を表 2 に示す。

表 2　有害事象の概要（Arm B、All Treated 集団）

Adverse events, n (%)	1.9 mg/kg STRETCH +Bor/Dex (N=12)	1.9 mg/kg SINGLE +Bor/Dex (N=12)	2.5 mg/kg Step-down STRETCH +Bor/Dex (N=12)	2.5 mg/kg STRETCH +Bor/Dex (N=12)	2.5 mg/kg SPLIT +Bor/Dex (N=13)	2.5 mg/kg SINGLE +Bor/Dex (N=18)	3.4 mg/kg SPLIT +Bor/Dex (N=12)	3.4 mg/kg SINGLE +Bor/Dex (N=16)
Any AE	12 (100%)	12 (100%)	12 (100%)	12 (100%)	13 (100%)	18 (100%)	12 (100%)	16 (100%)
AEs related to belantamab mafodotin[a]	12 (100%)	12 (100%)	12 (100%)	12 (100%)	11 (85%)	18 (100%)	12 (100%)	16 (100%)
AEs related to any study treatment[a]	12 (100%)	12 (100%)	12 (100%)	12 (100%)	12 (92%)	18 (100%)	12 (100%)	16 (100%)
Grade 3 or 4	12 (100%)	12 (100%)	11 (92%)	12 (100%)	13 (100%)	18 (100%)	12 (100%)	16 (100%)
Grade 3 or 4 events related to belantamab mafodotin[a]	9 (75%)	10 (83%)	10 (83%)	12 (100%)	9 (69%)	16 (89%)	8 (67%)	14 (88%)
Grade 3 or 4 events related to any study treatment[a]	12 (100%)	12 (100%)	11 (92%)	12 (100%)	11 (85%)	18 (100%)	11 (92%)	15 (94%)
AEs leading to permanent discontinuation of study treatment	3 (25%)	1 (8%)	5 (42%)	4 (33%)	4 (31%)	7 (39%)	7 (58%)	7 (44%)
AEs related to belantamab mafodotin and leading to permanent discontinuation of study treatment[a]	1 (8%)	1 (8%)	2 (17%)	3 (25%)	2 (15%)	3 (17%)	3 (25%)	3 (19%)
AEs related to any Study Treatment and leading to permanent discontinuation of study treatment[a]	2 (17%)	1 (8%)	4 (33%)	3 (25%)	3 (23%)	7 (39%)	6 (50%)	7 (44%)
AEs leading to dose reduction[b]	8 (67%)	11 (92%)	9 (75%)	11 (92%)	9 (69%)	16 (89%)	9 (75%)	15 (94%)
AEs leading to dose interruption/delay	11 (92%)	12 (100%)	12 (100%)	12 (100%)	12 (92%)	18 (100%)	11 (92%)	16 (100%)
Any SAE	8 (67%)	8 (67%)	6 (50%)	6 (50%)	7 (54%)	13 (72%)	6 (50%)	9 (56%)
SAEs related to belantamab mafodotin[a]	3 (25%)	0	4 (33%)	1 (8%)	2 (15%)	4 (22%)	2 (17%)	3 (19%)
SAEs related to any study treatment[a]	4 (33%)	3 (25%)	4 (33%)	3 (25%)	2 (15%)	5 (28%)	3 (25%)	4 (25%)
Fatal SAEs	1 (8%)	0	1 (8%)	1 (8%)	0	1 (6%)	1 (8%)	2 (13%)
Fatal SAEs related to belantamab mafodotin[a]	0	0	1 (8%)	1 (8%)	0	0	1 (8%)	1 (6%)
Fatal SAEs related to any study treatment[a]	0	0	1 (8%)	1 (8%)	0	0	1 (8%)	1 (6%)

Source: DREAMM-6 Final Analysis Report Table 3.002

a. "Related to 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?"

b. No dose reduction of belantamab mafodotin was allowed for 1.9 mg/kg Stretch and Single, and 2.5 mg/kg Step-down Stretch treatment groups.

- Arm B の各投与群の安全性プロファイルに臨床的に意義のある違いは認められなかった。
- パート 1 で DLT が認められた被験者はいなかった。
- Arm B の 107 例全例に有害事象が認められた。最も多くみられた有害事象は角膜症（Arm B 全体で 87%）であった。
- Grade 3 以上の有害事象は、各投与群で 92～100%の被験者に認められた。よくみられた Grade 3 以上の有害事象（いずれかの投与群で発現割合が 30%超）は、角膜症、血小板減少症、血小板数減少及び霧視であり、特に角膜症はいずれの投与群でも 33%以上の被験者に認められた。ベランタマブ　マホドチンと因果関係のある Grade 3 以上の有害事象は各投与群で 67～100%の被験者に認められた。
- 治験薬と因果関係のある有害事象は、各投与群で 92～100%の被験者に認められた。いずれかの投与群で発現割合が 30%超の治験薬と因果関係のある有害事象は、角膜症、不眠症、視力低下、便秘、霧視、疲労、羞明、末梢性ニューロパチー、血小板減少症、血小板数減少、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び末梢性浮腫であった。
- ベランタマブ　マホドチンと因果関係のある有害事象は、各投与群で 85～100%の被験者に認められた。いずれかの投与群で発現割合が 30%超のベランタマブ　マホドチンと因果関係のある有害事象は、角膜症、血小板減少症、血小板数減少、霧視、羞明、疲労及び視力低下であった。
- Arm B の 107 例中 38 例（36%）が治験期間中に死亡し、そのうち主な死因が PD であった被験者数は 28 例（26%）、治験薬と因果関係のある重篤な有害事象（COVID-19 肺炎 2 例、肝不全 1 例）であった被験者は 3 例であった。
- 重篤な有害事象は 107 例中 63 例（59%）に認められた。Arm B 全体で最も多くみられた（5%以上）重篤な有害事象は、肺炎及び下気道感染であった。
- ベランタマブ　マホドチンと因果関係のある重篤な有害事象は Arm B 全体で 19 例（18%）に認められた。Arm B 全体で最も多くみられたベランタマブ　マホドチンと因果関係のある重篤な有害事象は肺炎（3 例）であり、次いで COVID-19 肺炎及び注入に伴う反応（各 2 例）であった。
- 治験薬の投与中止に至った有害事象は 107 例中 38 例（36%）に認められた。Arm B 全体で最も多くみられた（5%以上）治験薬の投与中止に至った有害事象は、末梢性ニューロパチー（8%）であった。
- 角膜事象（CTCAE スケール）は、8 投与群中 5 群ではすべての被験者に認められ、残りの 3 群では 75～83%に認められた。ほとんどの角膜事象はベランタマブ　マホドチンと因果関係ありと判断された。Grade 3 以上の角膜事象はすべての投与群で認められ、その発現割合は 33～75%であった。
- 角膜症及び視力の変化（視力低下、霧視及び視力検査異常を含む）は、最もよくみられた角膜事象（CTCAE スケール）であり、すべての投与群で一貫して認められた。各投与群の 17～50%では、角膜事象は最終解析時点で回復していた。
- 重篤な角膜事象（CTCAE スケール）は、いずれの投与群でも認められなかった。

- 角膜事象（GSK スケール）[1]は、8 投与群中 4 群ではすべての被験者に認められ、残りの 4 群では 77～92%に認められた。すべての角膜事象は、治験薬と因果関係ありと判断された。Grade 3 以上の角膜事象は、すべての投与群で認められ、その発現割合は 58～94%であった。
- 血小板減少事象は、各投与群で 70%を超える被験者に認められた。ベランタマブ　マホドチンと因果関係のある血小板減少事象は、各投与群で 42～83%の被験者に認められた。
- IRR は 1.9 mg/kg STRETCH 群では認められず、その他のすべての投与群で 6～25%の被験者に認められた。IRR はすべての被験者でベランタマブ　マホドチンと因果関係ありと判断された。

1. 角膜事象（GSK スケール）は、ベランタマブ　マホドチンを投与された被験者の角膜検査所見及び視力変化の両方を検出するためにグラクソ・スミスクライン（GSK）が開発した評価スケール。

臨床検査値及びその他の安全性評価

各投与群で、臨床検査パラメータ（例：血小板数、好中球数、アラニンアミノトランスフェラーゼ）に意義のある変化が認められた。しかし、特定の投与群でより明確な所見を示すようなエビデンスは得られなかった。GSK Hepatic Safety Panel（HSP）のレビュー対象となった被験者は 3 例であった。

有効性の結果

主要有効性評価項目の結果

Arm B の各投与群の ORR は 50～92%であり、抗腫瘍効果を示す結果が得られた（表 3）。他の投与群と比較して、2.5 mg/kg ステップダウン STRETCH 群の ORR［92%（95% CI：61.5, 99.8）］が数値的に最も高かった。

表 3　治験責任医師の評価に基づく最良効果（Arm B、All Treated 集団）

	1.9 mg/kg STRETCH +Bor/Dex (N=12)	1.9 mg/kg SINGLE +Bor/Dex (N=12)	2.5 mg/kg Step-down STRETCH +Bor/Dex (N=12)	2.5 mg/kg STRETCH +Bor/Dex (N=12)	2.5 mg/kg SPLIT +Bor/Dex (N=13)	2.5 mg/kg SINGLE +Bor/Dex (N=18)	3.4 mg/kg SPLIT +Bor/Dex (N=12)	3.4 mg/kg SINGLE +Bor/Dex (N=16)
Overall Response Rate								
sCR+CR+VGPR+PR	6 (50%)	10 (83%)	11 (92%)	9 (75%)	8 (62%)	14 (78%)	6 (50%)	11 (69%)
95% confidence interval	(21.1%, 78.9%)	(51.6%, 97.9%)	(61.5%, 99.8%)	(42.8%, 94.5%)	(31.6%, 86.1%)	(52.4%, 93.6%)	(21.1%, 78.9%)	(41.3%, 89.0%)
VGPR or Better								
sCR+CR+VGPR	3 (25%)	4 (33%)	7 (58%)	6 (50%)	7 (54%)	12 (67%)	6 (50%)	7 (44%)
95% confidence interval	(5.5%, 57.2%)	(9.9%, 65.1%)	(27.7%, 84.8%)	(21.1%, 78.9%)	(25.1%, 80.8%)	(41.0%, 86.7%)	(21.1%, 78.9%)	(19.8%, 70.1%)
Complete Response Rate								
sCR+CR	1 (8%)	3 (25%)	4 (33%)	2 (17%)	2 (15%)	3 (17%)	2 (17%)	2 (13%)
95% confidence interval	(0.2%, 38.5%)	(5.5%, 57.2%)	(9.9%, 65.1%)	(2.1%, 48.4%)	(1.9%, 45.4%)	(3.6%, 41.4%)	(2.1%, 48.4%)	(1.6%, 38.3%)
Clinical Benefit Rate								
sCR+CR+VGPR+PR+MR	7 (58%)	10 (83%)	11 (92%)	9 (75%)	8 (62%)	15 (83%)	6 (50%)	11 (69%)
95% confidence interval	(27.7%, 84.8%)	(51.6%, 97.9%)	(61.5%, 99.8%)	(42.8%, 94.5%)	(31.6%, 86.1%)	(58.6%, 96.4%)	(21.1%, 78.9%)	(41.3%, 89.0%)
Best Response								
Stringent complete response (sCR)	1 (8%)	1 (8%)	2 (17%)	2 (17%)	2 (15%)	3 (17%)	2 (17%)	1 (6%)
Complete response (CR)	0	2 (17%)	2 (17%)	0	0	0	0	1 (6%)
Very good partial response (VGPR)	2 (17%)	1 (8%)	3 (25%)	4 (33%)	5 (38%)	9 (50%)	4 (33%)	5 (31%)
Partial response (PR)	3 (25%)	6 (50%)	4 (33%)	3 (25%)	1 (8%)	2 (11%)	0	4 (25%)
Minimal response (MR)	1 (8%)	0	0	0	0	1 (6%)	0	0
Stable disease (SD)	1 (8%)	1 (8%)	0	3 (25%)	1 (8%)	3 (17%)	3 (25%)	4 (25%)
Progressive disease (PD)	3 (25%)	1 (8%)	1 (8%)	0	3 (23%)	0	2 (17%)	1 (6%)
Not evaluable (NE)	1 (8%)	0	0	0	1 (8%)	0	1 (8%)	0

Source: DREAMM-6 Final Analysis Report Table 2.002

The 95% confidence interval was based on Exact method.

Note: One participant (Arm B 1.9 mg/kg Single) did not have measurable disease at baseline via central labs, but had measurable disease at baseline via local labs, had a best response of PR, and was being recorded as a responder.

患者報告アウトカムの結果

- 有効性関連の患者報告アウトカム（PRO）については、各投与群の被験者数が少ないため、投与群間及び測定時期間のスコアの数値上の差について意味のある解釈は困難である。
- 安全性関連の PRO の結果を以下に示す。
  - PRO-CTCAE 頻度スコアのベースライン後の最大値が 3（頻繁に）又は 4（ほとんどいつも）であった被験者の投与群別の割合は、悪寒が 0～12%、悪心が 8～25%、疼痛が 33～88%であった。
  - PRO-CTCAE 程度スコアのベースライン後の最大値が 3（高度）又は 4（極めて高度）であった被験者の投与群別の割合は、疲労が 18～63%、疼痛が 18～75%、悪心及び悪寒が 0～30%であった。
  - PRO-CTCAE 日常生活への影響スコアのベースライン後の最大値が 3（ある程度）又は 4（かなり）であった被験者の投与群別の割合は、疲労が 27～63%、疼痛が 27～56%であった。
  - OSDI 合計スコアのベースラインからの変化量（最悪値）の中央値は、各投与群で 16.3～51.9 であり、これは臨床的に意味のある変化量であった。視覚関連機能で臨床的に意味のある初回悪化が認められ、その後に臨床的に意味のある改善が得られた被験者の割合は 38～92%であった。
  - NEI-VFQ-25 総合スコアのベースラインからの変化量（最悪値）の中央値は、各投与群で-49.3～-9.3 であった。

薬物動態の結果

ベランタマブ　マホドチンと Bor/Dex を併用投与したときの ADC 及び cys-mcMMAF の PK プロファイルは、単剤療法における最新の母集団 PK モデルを用いて適切に説明可能であった。ベランタマブ　マホドチンの用量増加に伴って曝露量が増加する傾向が認められた。SPLIT レジメンの Cmax は SINGLE レジメンと比較して低かった。トラフ濃度は SPLIT レジメンで最も高く、STRETCH レジメンで最も低かった。個々の被験者のベランタマブ マホドチン濃度の分布は、サイクル 1 の平均値及びサイクル終了時のいずれも投与群間で大きく重複していたが、これは検討した用量範囲が狭いこと、及び PK の被験者間のばらつきに起因する可能性がある。

曝露－反応解析の結果

- ベランタマブ　マホドチン平均濃度（サイクル 1）の増加は ORR 及び VGPR 以上の奏効率の上昇と関連していた。髄外病変の合併は ORR 及び VGPR 以上の奏効率の低下と関連し、抗 CD38 抗体の投与歴は VGPR 以上の奏効率の低下と関連していた。ベランタマブ　マホドチンの曝露量と奏効までの期間との関連は認められなかった。投与スケジュール及びベースラインの可溶性 B 細胞成熟抗原（sBCMA）については、いずれの有効性評価項目とも関連は認められなかった。

- ベランタマブ　マホドチン平均濃度の増加は、Grade 2 以上又は Grade 3 以上の角膜事象（GSK スケール）の発現割合の上昇及び早期発現と関連し、Grade 3 以上の角膜事象（CTCAE スケール）の発現割合の上昇と関連していた。ベランタマブ　マホドチンの曝露量と Grade 3 以上の角膜事象（CTCAE スケール）の初回発現時期との関連は認められなかった。
- ベランタマブ　マホドチン濃度と、治験薬の用量変更、IRR（サイクル 1）、及び Grade 3 以上の血小板減少事象との関連は認められなかった。
- 投与スケジュール及びベースラインの sBCMA については、いずれの安全性評価項目とも関連は認められなかった。

免疫原性の結果

ベランタマブ　マホドチン投与前（ベースライン）に ADA 陽性が認められた被験者は 2 例（2.5 mg/kg SPLIT 群及び 3.4 mg/kg SPLIT 群の各 1 例）であった。ベランタマブ　マホドチン投与下で ADA 陽性が認められた被験者は 3.4 mg/kg SPLIT 群の 1 例であった。安全性、有効性及び PK への影響は認められなかった。

Arm B の結論

ベランタマブ　マホドチンを複数の用量及び投与スケジュールを設定して標準治療（Bor/Dex）との併用療法を評価した結果、2 ライン以上の前治療歴を有する RRMM 患者に対する抗腫瘍効果が認められ、管理可能な安全性プロファイルが示された。

報告書の日付

Final Analysis Report：2024 年 1 月

207495（DREAMM-3）試験

治験の標題

A Phase III, Open-Label, Randomized Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Single Agent Belantamab Mafodotin Compared to Pomalidomide plus Low-dose Dexamethasone (pom/dex) in Participants with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM) (DREAMM-3)

報告書番号

Primary Analysis Report：TMF-14664845

治験責任医師及び実施医療機関

多施設共同国際試験（18 ヵ国 108 施設：オーストラリア、ベルギー、ブラジル、ブルガリア、フランス、ドイツ、ギリシャ、ハンガリー、イタリア、日本、韓国、中国、オランダ、ポーランド、ロシア、スペイン、英国及び米国）

公表文献

総括報告書の作成時点においてなし

治験期間

2020 年 4 月 2 日（最初の被験者の最初の来院日）～実施中（データカットオフ日：2022 年 9 月 12 日）

開発のフェーズ

第 III 相試験

目的・評価基準

目的	評価項目
主要	
再発・難治性多発性骨髄腫（RRMM）患者を対象に、ベランタマブ　マホドチン単剤療法とポマリドミド＋低用量デキサメタゾン併用療法（Pom/Dex）の有効性を比較する。	• 無増悪生存期間（PFS）：ランダム化した日から最初に進行（PD）［国際骨髄腫作業部会（IMWG）の効果判定基準に基づく］が確認された日又は原因を問わない死亡までのいずれかの早い方までの期間と定義する。
重要な副次	
RRMM 患者を対象に、ベランタマブ マホドチンと Pom/Dex の全生存期間（OS）を比較する。	• 全生存期間（OS）：ランダム化から原因を問わない死亡までの期間と定義する。
副次	
RRMM 患者を対象に、その他の有効性評価項目を用いてベランタマブ マホドチンと Pom/Dex の有効性を比較する。	• 全奏効率（ORR）：IMWG の基準に基づいて部分奏効（PR）以上と判定された被験者の割合（%）と定義する。 • 臨床的有用率（CBR）：IMWG の基準に基づいて最小奏効（MR）以上と判定された被験者の割合（%）と定義する。 • 奏効期間（DOR）：奏効（PR 以上）が確認された被験者において、奏効が最初に確認された日から、IMWG の基準に基づく PD 又は原因を問わない死亡が確認された日までの期間と定義する。 • 奏効までの期間（TTR）：奏効（PR 以上）が確認された被験者において、ランダム化した日から奏効の所見が最初に確認された日までの期間と定義する。 • 無増悪期間（TTP）：ランダム化した日から PD（IMWG の基準に基づく）が最初に確認された日又は PD による死亡までのいずれかの早い方までの期間と定義する。
RRMM 患者を対象に、ベランタマブ マホドチンと Pom/Dex の安全性及び忍容性を比較評価する。	• 有害事象の発現割合及び臨床検査値の変化量 • 眼科検査における眼所見
ベランタマブ　マホドチンの薬物動態（PK）プロファイルを評価する。	• ベランタマブ　マホドチン、総モノクローナル抗体（mAb）及びシステインマレイミドカ

目的	評価項目
	プロイルモノメチルアウリスタチン F（cys-mcMMAF）の血漿中濃度
ベランタマブ　マホドチンに対する抗薬物抗体（ADA）を評価する。	• ベランタマブ　マホドチンに対する ADA の発現割合及び力価
ベランタマブ　マホドチンと Pom/Dex の忍容性を患者の自己申告による症候性有害作用に基づいて比較評価する。	• Patient-Reported Outcome Version of the Common Term Criteria for Adverse Events（PRO-CTCAE）及び眼表面疾患指数（OSDI）で評価する症候性有害作用
症状及び健康関連の生活の質（HRQOL）の変化をベランタマブ　マホドチンと Pom/Dex で比較評価する。	• 欧州がん研究治療機関 QOL 調査票 30 項目共通モジュール（EORTC QLQ-C30）、欧州がん研究治療機関 QOL 調査票 20 項目多発性骨髄腫モジュール[a]（EORTC QLQ-MY20）及び EORTC QLQ-MY20 の疾患症状ドメイン[a]（EORTC IL52）で評価した健康関連 QOL
最良部分奏効（VGPR）以上を達成した被験者において微小残存病変（MRD）をベランタマブ　マホドチンと Pom/Dex で比較評価する。	• MRD 陰性率：次世代シーケンシング（NGS）法により MRD 陰性と評価された被験者の割合（%）と定義する。

a. EORTC IL52 は、治験実施計画書初版に基づいて組み入れられた被験者に適用した。EORTC QLQ-MY20 は、治験実施計画書改訂第 1 版以降に基づいて組み入れられた被験者に適用した。

治験方法

本試験のスキームを図 1 に示す。

本試験は、RRMM を有する被験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 Pom/Dex 併用療法と比較評価する第 III 相、非盲検、ランダム化、多施設共同試験であった。本試験は、スクリーニング期間、治験薬投与期間、及び後観察期間で構成された。

被験者を、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 併用投与する群（Pom/Dex 群）のいずれかに 2：1 の比でランダムに割り付けた。被験者は以下の因子に基づいて層別化した：抗 CD38 抗体による前治療歴（有 vs. 無。抗 CD38 抗体による前治療歴のある被験者は組入れ被験者数の 40%までとした）、病期［国際病期分類（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。前治療ライン数が 3 ライン以下の被験者は組入れ被験者数の 55%までとした）。

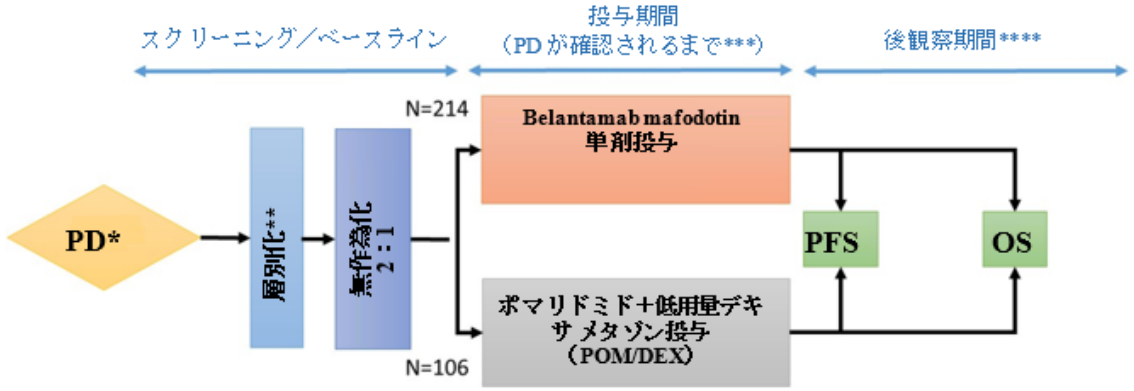
治験薬投与期間中は、治験実施計画書の規定に基づき、独立して安全性及び疾患の評価を実施した。独立データモニタリング委員会が規定された時点で安全性データのレビューを行った。

Belamaf 群及び Pom/Dex 群のいずれも、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 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。

疾患進行以外の理由で治験薬投与を中止した被験者については、疾患進行、死亡、次の抗多発性骨髄腫（MM）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。疾患進行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 MM 治療での疾患進行を確認するために、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。

治験終了は、最後の被験者が最終来院を実施した時点と定義した（最後の被験者の最終投与日＋70 日間の重篤な有害事象の報告期間）。

図 1　試験のスキーム



* 直近の治療中若しくは治療後 60 日以内に疾患進行、又は直近の治療中に無効

** 国際病期分類（ISS）、前治療ライン数、及び抗 CD38 抗体の投与歴の有無に基づく層別化

*** PD、死亡、許容できない毒性の発現、同意の撤回、追跡不能、又は治験終了のいずれかに該当する最も早い時点まで。OS 追跡調査の終了時点に被験者がまだ投与を受けている場合は、解析後継続投与（PACT）を実施し、安全性データのみを収集する。

**** 次の抗 MM 治療での無増悪生存期間（PFS2）の追跡調査を含む

診断及び主要な組入れ基準

<u>主な選択基準</u>

- 男性又は女性、18 歳以上（同意取得時）
- IMWG の基準（2014 年度版）に従って組織学的又は細胞学的に MM と確定診断され、かつ以下の 2 つの基準をすべて満たす患者
    a) 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
    b) 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（それぞれを単剤又は併用投与）を連続して 2 サイクル以上受けたことがあり、かつ
    i. 直近の治療中もしくは治療終了後 60 日以内に疾患進行が確認された患者、又は

ii. 直近の治療中に無効［無効とは 2 回の完全な治療サイクル後に治療効果が最小奏効（MR）未満であった場合と定義する］であった患者。そのような場合、MR の未達成は、直近の治療から少なくとも 4 週間経過後に判断する。

治療及び投与

ベランタマブ　マホドチンは、2.5 mg/kg の体重換算用量で、約 30 分かけて輸液ポンプを用いて静脈内投与した。ベランタマブ　マホドチンは、1 サイクルを 21 日間とし、各サイクルの Day 1 に投与した。治験責任医師が医学的に必要と判断した場合を除き、注入前の前投薬は不要とした。

ポマリドミド（カプセル剤）は、1 サイクルを 28 日間とし、4 mg/日を各サイクルの Day 1～21 に連日経口投与した。デキサメタゾン（錠剤）は、1 サイクルを 28 日間とし、40 mg（75 歳を超える被験者には 20 mg）を週 1 回（Day 1、8、15 及び 22）経口投与した。

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治験薬の投与を継続した。

統計手法

<u>目標被験者数及びその設定根拠</u>

本試験では、約 320 例の被験者を Belamaf 群又は Pom/Dex 群のいずれかに 2：1 の比でランダムに割り付けることとした。

主要評価項目である PFS に関する被験者数の算出は、ベランタマブ　マホドチンの投与で PFS のハザード率が 43%減少するとの仮定に基づく（ハザード比は 0.57 になると期待する。これは指数モデル仮定の下で PFS 中央値が 4 ヵ月から 7 ヵ月へ延長することに相当する）。PFS の最終解析は、イベントが 151 件以上認められ、ランダム化された 320 例目の被験者が少なくとも 4 ヵ月の追跡調査を受けた時点で実施することとした。イベント数が 151 件のとき、本試験において片側有意水準 0.025 でハザード比 0.57 を検出する検出力は約 90%となる（ハザード比の臨界値 0.713 に相当する）。ソフトウェア East 6.5 を用いて算出した。

重要な副次評価項目である OS については、ベランタマブ　マホドチンの投与で OS のハザード比が 32%減少して 0.68 となると仮定した（OS 中央値が指数モデル仮定で 13 ヵ月から 19 ヵ月へ延長することに相当する）。帰無仮説：OS ハザード比≧1、対立仮説：OS ハザード比＜1 とした検定で 80%の検出力を確保するには、計 250 件の死亡が必要となる。

この計算では以下の条件を想定した。

- 全体的な有意水準を 2.5%とした片側 log-rank 検定で解析する。
- 被験者を 2 つの投与群のいずれかに 2：1 の比でランダムに割り付ける。
- 群逐次デザインとして O'Brien-Fleming 型の Lan-DeMets の α 消費関数を使用し、information fraction を（0.4、0.7、1）とする。

主要な解析

2022 年 4 月 18 日に最後の被験者がランダム化された。2022 年 9 月 12 日にカットオフされたデータを用いて主要な解析を実施した。

解析対象集団

本試験では、以下の解析対象集団で評価した。

- All Screened 集団：本試験に参加するため同意説明文書に署名した全被験者。
- Enrolled 集団：本試験に組み入れられた全被験者。
- Intent-to-Treat（ITT）集団：割り付けられた治験薬が投与されたか否かに関わらず、ランダム化された全被験者。
- modified ITT（mITT）集団：2 種類以上の治療歴があり、ランダム化後に治験薬を少なくとも 1 回投与され（Belamaf 群に割り付けられたが、Pom/Dex が投与された被験者、又はその逆の被験者は除外した）、ベースライン時に測定可能病変を有する全被験者。
- Safety 集団：ランダム化された被験者のうち、治験薬を少なくとも 1 回投与された全被験者。被験者は、実際に投与された治験薬に基づき解析された。
- PK 集団：Safety 集団のうち、欠測でない PK 評価を少なくとも 1 つ有する全被験者。

有効性の解析

有効性評価項目の解析は、ITT 集団を対象として、IMWG 基準（2016 年度版）に基づいて治験責任医師により判定された奏効評価を用いて実施した。補足的な解析として、ITT 集団からランダムに抽出したサブセットを対象として、独立評価委員会（IRC）により評価された奏効評価を用いた解析も実施した。

各投与群の PFS の分布は、Kaplan-Meier 法を用いて推定した。PFS 分布の 2 群間比較には、ランダム化時の層別因子を用いた層別 log-rank 検定を使用し、片側有意水準を 0.025 とした。ハザード比及び対応する 95%信頼区間（CI）は、投与群のみを説明変数としてランダム化時の層別因子で層別化した Cox 比例ハザードモデルから推定した。OS については、PFS で有意性が認められた場合に、予定の解析時点で PFS の最終解析と同様の方法（すなわち Kaplan-Meier 推定値、層別 log-rank 検定、ランダム化時の層別因子で層別化した Cox 比例ハザードモデル及び非比例ハザード効果の評価）により解析することとした。

ORR について、各投与群の ORR の正確な 95% CI を算出し、投与群間の差の正確な 95% CI を算出した。DOR について、Kaplan-Meier 法を用いて各投与群の分布を推定し、Brookmeyer-Crowley 法を用いて 95% CI を算出した。

安全性の解析

安全性評価項目の解析は、ランダム化された被験者のうち、治験薬を少なくとも 1 回投与された全被験者（Safety 集団）を対象として実施した。被験者に実際に投与された治験薬に基づいて解析した。

有害事象の解析

有害事象は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Ver. 25.0 を用いてコード化し、有害事象共通用語基準（NCI-CTCAE）第 5.0 版に従って治験責任医師が Grade 分類した。

有害事象は、重症度、頻度及び発現割合別に要約し、器官別大分類及び基本語別に提示した。これとは別に、すべての有害事象、よくみられる有害事象（5%超）、Grade 3 以上の有害事象、治験薬と因果関係のある有害事象、死亡、重篤な有害事象、治験薬投与中止に至った有害事象、治験薬減量に至った有害事象、治験薬投与中断／延期に至った有害事象、注目すべき有害事象を要約した。死亡した被験者の割合及び主要な死因を要約した。

ベランタマブ　マホドチンの注目すべき有害事象は、眼の有害事象、血小板減少に関連する事象及び infusion-related reactions（IRR）とした。眼に関連する事象については、3 種類の方法でデータを収集・評価した［眼の有害事象（CTCAE）、角膜事象（KVA）、眼科検査所見］。

臨床検査値の評価

臨床検査値の評価は、血液学的検査及び血液生化学検査パネルから選択した検査項目に重点を置いた。記述統計（平均値、標準偏差、中央値、範囲）を用いて、各規定来院時の臨床検査値又はベースライン以降の最悪値について、測定値及びベースラインからの変化量を要約した。投与期間中の血液学的検査及び血液生化学検査評価の毒性 Grade（最悪値）を要約した。

その他の安全性の評価

バイタルサイン及び眼科検査所見のデータを要約した。連続変数については、被験者数、平均値、中央値、標準偏差、最小値及び最大値を要約に含めた。カテゴリ変数については、頻度及び対応する割合（%）を要約に含めた。

薬物動態の解析

サイクル 1 及び 3 で収集した濃度－時間データについて、ノンコンパートメント法を用いて解析した。PK パラメータは、測定対象ごとに算出した（データが利用可能な場合）。

全体集団の結果

本試験の主要な解析結果（データカットオフ日：2022 年 9 月 12 日）の要約を以下に記載する。

治験対象集団の結果

被験者の内訳

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）。データカットオフ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。Belamaf 群の治験薬投与期間の中央値（範囲）［4.14 ヵ月（0.4～22.9 ヵ月）］は、Pom/Dex 群［5.26 ヵ月（0.4～24.0 ヵ月）］よりも短かったが、各投与群の投与サイクルの長さの違い（21 日間及び 28 日間）が影響している可能性が考えられた。

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疾患進行が最も多かった（それぞれ 37%、34%及び 37%）。

試験期間中に COVID-19 と診断された被験者は Belamaf 群で 16%及び Pom/Dex 群で 17%であった。本試験への影響（試験中止、来院、投与中止等）は小さく、投与群間で同様であった。地域別の組入れ状況は投与群間で同様であり、欧州が最も多かった。

解析対象集団

ランダム化された被験者のうち、Belamaf 群の 1 例及び Pom/Dex 群の 5 例は治験薬が投与されなかったため、Safety 集団及び PK 集団（Belamaf 群のみ）から除外された（表 1）。

表 1　解析対象集団（主要な解析）

Population, n (%)	Screen Failure (N=109)[a]	Belamaf (N=218)	Pom/Dex (N=107)	Total (N=434)
All Screened	109 (100)	218 (100)	107 (100)	434 (100)
Enrolled	0	218 (100)	107 (100)	325 (75)
Intent-to-Treat	0	218 (100)	107 (100)	325 (75)
Modified Intent-to-Treat	0	215 (99)	102 (95)	317 (73)
Safety	0	217 (>99)	102 (95)	319 (74)
Pharmacokinetic	0	217 (>99)	0	217 (50)

Source: DREAMM-3 Primary Analysis Report Table 1.0070

Five participants in the pom/dex group were randomized but not treated because the participant withdrew from study. One participant in the belantamab mafodotin group did not receive belantamab mafodotin due to investigator decision given the participant had atrial fibrillation, hypercalcemia, and reduced creatinine clearance on Cycle 1 Day 1.

a. Reasons for screen failure are provided in DREAMM-3 Primary Analysis Report Table 1.0030.

人口統計学的及び他の基準値の特性

Belamaf 群と Pom/Dex 群の人口統計学的特性は概ね同様であった（表 2）。人種別では白人が最も多く（それぞれ 76%及び 81%）、平均年齢は 66 歳及び 67 歳であり、75 歳以上の被験者の割合は 22%及び 21%であった。

表 2　人口統計学的特性（主要な解析、ITT 集団）

	Belamaf (N=218)	Pom/Dex (N=107)	Total (N=325)
Sex, n (%)	218	107	325
Female	100 (46)	41 (38)	141 (43)
Male	118 (54)	66 (62)	184 (57)
Age (years), n	218	107	325
Mean (SD)	66.3 (9.67)	66.6 (9.68)	66.4 (9.66)
Median (range)	68.0 (43, 86)	68.0 (38, 90)	68.0 (38, 90)
Age group (years), n (%)[a]	218	107	325
<65	81 (37)	43 (40)	124 (38)
≥65 to <75	90 (41)	41 (38)	131 (40)
≥75	47 (22)	23 (21)	70 (22)
High level race, n (%)	212	104	316
Asian	47 (22)	19 (18)	66 (21)
Black or African American	3 (1)	1 (<1)	4 (1)
White	162 (76)	84 (81)	246 (78)
Weight (kg), n	218	107	325
Mean (SD)	75.00 (17.424)	76.13 (16.325)	75.37 (17.053)
Median (range)	73.75 (37.0, 142.2)	74.00 (38.9, 118.0)	74.00 (37.0, 142.2)

Source: DREAMM-3 Primary Analysis Report Table 1.0080 and Table 1.0100

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

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（表 3）。

。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。最初の診断からランダム化までの期間の中央値（5.23 年及び 5.05 年）は投与群間で同様であった。

表 3　ベースラインの疾患特性（主要な解析、ITT 集団）

	Belamaf (N=218)	Pom/Dex (N=107)	Total (N=325)
Stage at screening, n (%)	218	107	325
I	76 (35)	37 (35)	113 (35)
II	89 (41)	41 (38)	130 (40)
III	52 (24)	28 (26)	80 (25)
Unknown	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
Type of multiple myeloma, n (%)	218	107	325
Nonsecretory[a]	1 (<1)	0	1 (<1)
Secretory	217 (>99)	107 (100)	324 (>99)
Myeloma light chain, n (%)	188	98	286
Kappa Light Chain	129 (69)	67 (68)	196 (69)
Lambda Light Chain	59 (31)	31 (32)	90 (31)
Myeloma immunoglobulin, n (%)	200	92	292
IgA	49 (25)	28 (30)	77 (26)
IgD	2 (1)	1 (1)	3 (1)
IgE	1 (<1)	0	1 (<1)
IgG	148 (74)	62 (67)	210 (72)
IgM	0	1 (1)	1 (<1)
Extramedullary Disease, n (%)	218	107	325
No	179 (82)	88 (82)	267 (82)
Yes	39 (18)	19 (18)	58 (18)
Lytic Bone Lesions, n (%)	218	107	325
No	54 (25)	28 (26)	82 (25)
Yes	164 (75)	79 (74)	243 (75)
High Risk Cytogenetics[b] n (%)	218	107	325
Yes	34 (16)	16 (15)	50 (15)
Other (non-high risk, not done, or missing)	184 (84)	91 (85)	275 (85)
Baseline renal impairment status ~ per eGFR (mL/min/1.73 m^2)	217	107	324
Normal (≥90)	54 (25)	23 (21)	77 (24)
Mild (≥60, <90)	98 (45)	48 (45)	146 (45)
Moderate (≥30, <60)	61 (28)	35 (33)	96 (30)
Severe (≥15, <30)[c]	4 (2)	1 (<1)	5 (2)

Source: DREAMM-3 Primary Analysis Report Table 1.0110

a. A transcription error incorrectly identified Participant ID# [redacted] as being nonsecretory.

b. A participant is considered as high risk if the participant's myeloma has any of the following cytogenetics: t(4;14), t(14;16), and del(17p13).

c. Participants (ID# [redacted], [redacted], [redacted], [redacted], and [redacted]) met criteria study inclusion at the Screening visit with eGFR > 30 mL/min/1.73 m^2, but at the Cycle 1 visit, eGFR was < 30 mL/min/1.73 m^2.

前治療の抗骨髄腫治療のライン数の中央値は Belamaf 群（4 ライン）が Pom/Dex 群（3 ライン）よりも多かった。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。

前治療の抗骨髄腫治療の種類は投与群間で同様であり、そのうち抗 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、プロテアソーム阻害薬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。

有効性の結果

無増悪生存期間（PFS）

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（表 4、図 2）。層別化した Cox 比例ハザードモデルによる PFS のハザード比推定値は 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（図 2）、比例ハザード性が成立していない可能性が示唆された。感度分析として制限付き平均生存時間（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）。

表 4　治験責任医師の評価に基づく PFS の要約（主要な解析、ITT 集団）

	Belamaf (N=218)	**Pom/Dex (N=107)**
Number of participants, n (%)		
Progressed or died (event)	104 (48)	48 (45)
Censored, follow-up ended	53 (24)	36 (34)
Censored, follow-up ongoing	61 (28)	23 (21)
Event summary, n (%)		
Disease progression	92 (42)	38 (36)
Death	12 (6)	10 (9)
Estimates for time variable (months)[a]		
1st quartile (95% CI)	2.2 (1.4, 3.5)	3.1 (2.1, 3.8)
Median (95% CI)	11.2 (6.4, 14.5)	7.0 (4.6, 10.6)
3rd quartile (95% CI)	NE	NE (11.3, NE)
Stratified hazard ratio[b]		
Estimate (95% CI)	1.03 (0.72, 1.47)	
P-Value	0.558	
PFS probability at 6 months (95% CI)	0.60 (0.52, 0.66)	0.55 (0.43, 0.65)

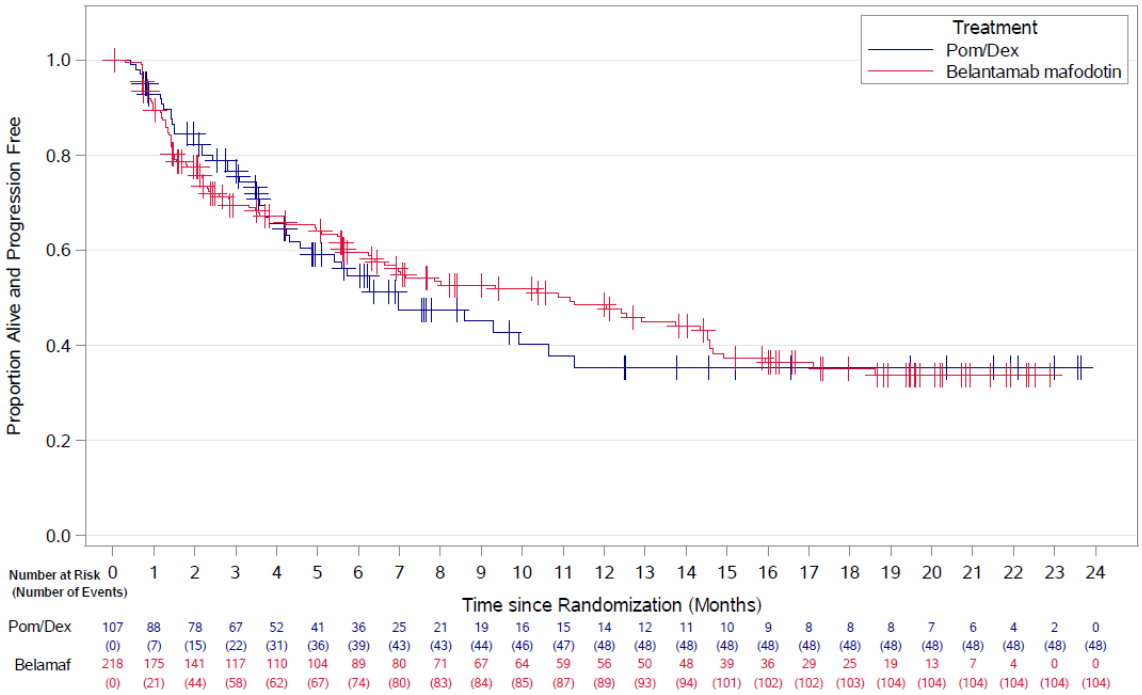
Source: DREAMM-3 Primary Analysis Report Table 2.0050

NE: Not estimable

a. CIs estimated using the Brookmeyer-Crowley method.

b. Hazard ratios are estimated using the Cox Proportional Hazards. A hazard ratio <1 indicates a lower risk of progressive disease or death with belantamab mafodotin compared with pom/dex. Hazard ratio 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).

図 2　治験責任医師の評価に基づく PFS の Kaplan-Meier 解析（主要な解析、ITT 集団）



Source: DREAMM-3 Primary Analysis Report Figure 2.0030

ITT 集団のサブセットを対象として、IRC 評価による PFS を解析した。IRC による PD の評価結果（有無及び確認時期）と治験責任医師による PD の評価結果が一致した被験者の割合は、Belamaf 群で 95%（106/112 例）及び Pom/dex 群で 90%（52/58 例）であった。

全生存期間（OS）

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～推定不能（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（表 5、図 3）。層別化した Cox 比例ハザードモデルによる OS のハザード比推定値は 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。

表 5　OS の要約（主要な解析、ITT 集団）

	Belamaf (N=218)	Pom/Dex (N=107)
Number of participants, n (%)		
Died (event)	84 (39)	38 (36)
Censored, follow-up ended	21 (10)	10 (9)
Censored, follow-up ongoing	113 (52)	59 (55)
Event summary, n (%)		
Death	84 (39)	38 (36)
Estimates for OS (months)[a]		
1st quartile (95% CI)	7.9 (5.5, 11.7)	8.7 (5.7, 13.0)
Median OS (95% CI)	21.2 (18.7, NE)	21.1 (15.1, NE)
3rd quartile (95% CI)	24.0 (24.0, NE)	NE
Stratified hazard ratio[b]		
Estimate (95% CI)	1.14 (0.77, 1.68)	
P-Value	0.746	
Survival probability		
at 6 months (95% CI)	0.79 (0.73, 0.84)	0.83 (0.74, 0.89)
at 12 months (95% CI)	0.67 (0.60, 0.73)	0.67 (0.56, 0.76)
at 18 months (95% CI)	0.59 (0.51, 0.66)	0.57 (0.44, 0.67)

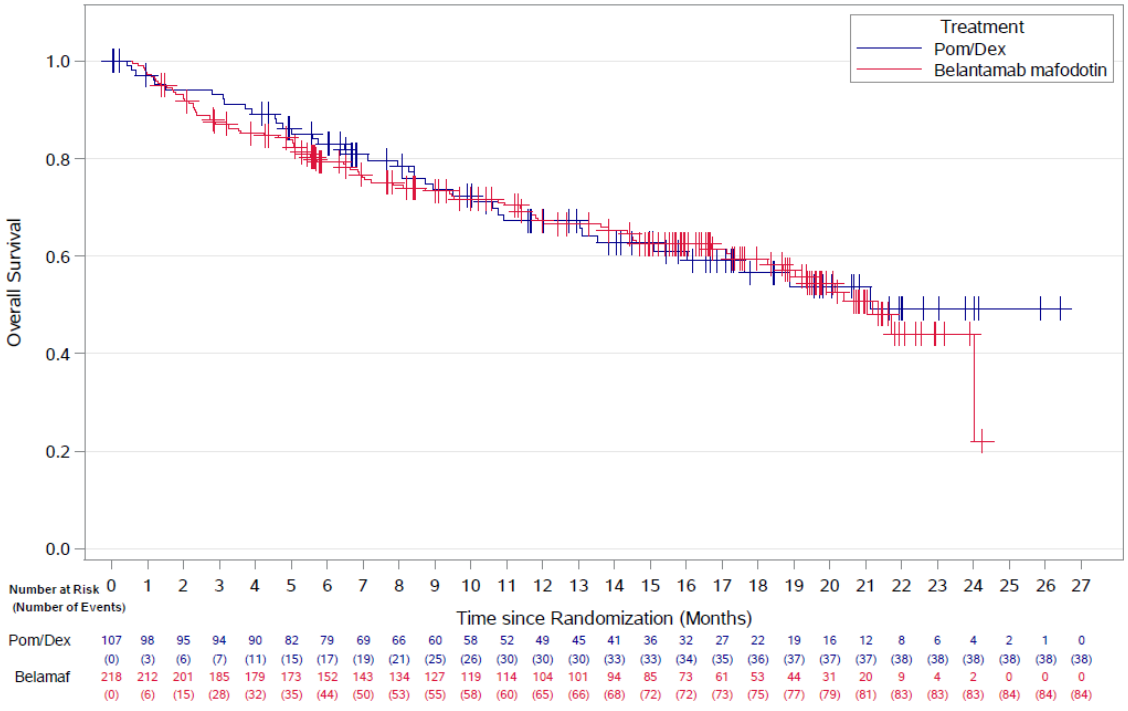
Source: DREAMM-3 Primary Analysis Report Table 2.0150

NE: Not estimable

a. CIs estimated using the Brookmeyer-Crowley method.

b. Hazard ratios are estimated using the Cox Proportional Hazards. A hazard ratio <1 indicates a lower risk of death with this treatment compared with Pom/Dex. Hazard ratio 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).

図 3　OS の Kaplan-Meier 解析（主要な解析、ITT 集団）



Source: DREAMM-3 Primary Analysis Report Figure 2.0080

全奏効率（ORR）

IMWG 基準（2016 年度版）による治験責任医師の評価に基づく最良効果を表 6 に示す。

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、完全奏効（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、疾患進行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。

臨床的有用率（CBR）は Belamaf 群で 47%、Pom/Dex 群で 47%であり、投与群間で同程度であった。

表 6　治験責任医師の評価に基づく最良効果（主要な解析、ITT 集団）

	Belamaf (N=218)	**Pom/Dex (N=107)**
Best response, n (%)		
Stringent complete response (sCR)	14 (6)	1 (<1)
Complete response (CR)	8 (4)	2 (2)
Very good partial response (VGPR)	33 (15)	6 (6)
Partial response (PR)	34 (16)	29 (27)
Minimal response (MR)	13 (6)	12 (11)
Stable disease (SD)	73 (33)	40 (37)
Progressive disease (PD)	25 (11)	4 (4)
Not evaluable (NE)	18 (8)	13 (12)
Overall response rate, n (%)		
sCR+CR+VGPR+PR	89 (41)	38 (36)
95% CI	(34.2, 47.7)	(26.5, 45.4)
Clinical benefit rate, n (%)		
sCRr+CR+VGPR+PR+MR	102 (47)	50 (47)
95% CI	(40.0, 53.6)	(37.0, 56.6)

Source: DREAMM-3 Primary Analysis Report Table 2.0010

Note: The CIs are based on exact method.

奏効期間（DOR）

DOR の中央値は、Belamaf 群で NE（95% CI：17.9～NE）、Pom/Dex 群で 8.5 ヵ月（95% CI：7.6～NE）であった（表 7）。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（図 4）。DOR 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。

表 7　治験責任医師の評価に基づく DOR（主要な解析、ITT 集団の奏効例）

	Belamaf (N=89)	Pom/Dex (N=38)
Progressed or died (event)	21 (24)	13 (34)
Censored, follow-up ended	15 (17)	7 (18)
Censored, follow-up ongoing	53 (60)	18 (47)
Event summary		
Disease progression	19 (21)	12 (32)
Death due to PD	0	0
Death not due to PD	2 (2)	1 (3)
Estimates for DoR (months) – PD and deaths due to PD		
1st quartile (95% CI)	12.5 (9.6, NE)	4.9 (2.1, 8.5)
Median (95% CI)	NE (17.9, NE)	8.5 (7.6, NE)
3rd quartile (95% CI)	NE	NE
Estimates for DoR (months) – PD and all deaths		
1st quartile (95% CI)	12.2 (9.2, 17.9)	4.9 (2.1, 8.5)
Median (95% CI)	NE (17.9, NE)	8.5 (7.6, NE)
3rd quartile (95% CI)	NE	NE

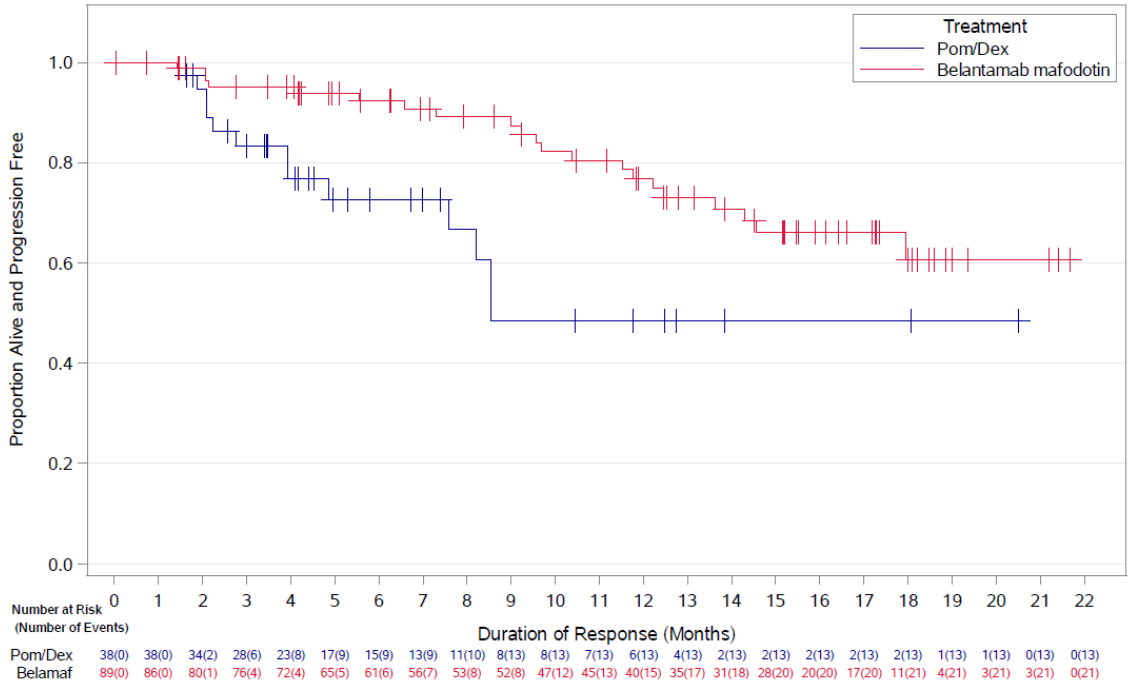
Source: DREAMM-3 Primary Analysis Report Table 2.0080

NE: Not estimable

Note 1: All values are expressed as n (%), unless otherwise specified.

Note 2: CIs estimated using the Brookmeyer-Crowley method.

図 4　治験責任医師の評価に基づく DOR の Kaplan-Meier 解析（主要な解析、ITT 集団の奏効例）



Source: DREAMM-3 Primary Analysis Report Figure 2.0050

微小残存病変（MRD）

データカットオフ日の時点で MRD 用検体が得られたのは、Belamaf 群で 37 例（うち 2 例は未較正データ）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。

その他の有効性評価項目

奏効までの期間（TTR）はいずれの投与群でも短かった［中央値（範囲）は Belamaf 群 2.10 ヵ月（0.7～12.5）、Pom/Dex 群 1.53 ヵ月（0.7～18.8）］。

最良効果までの期間（TTBR）の中央値（範囲）は、Belamaf 群 4.34 ヵ月（0.7～18.8）、Pom/Dex 群 1.87 ヵ月（0.7～18.8）であった。

治験責任医師の評価に基づく無増悪期間（TTP）の中央値は、Pom/Dex 群［9.3 ヵ月（95% CI：5.7～NE）］と比較して Belamaf 群［12.1 ヵ月（95% CI：7.0～14.6）］で長かった。

次の抗 MM 治療での無増悪生存期間（PFS2）の中央値は、Pom/Dex 群［12.7 ヵ月（95% CI：9.3～21.1）］と比較して Belamaf 群［18.7 ヵ月（95% CI：14.5～NE）］で 6 ヵ月長かった。

安全性の結果

治験薬の曝露

<u>曝露</u>

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 であり、累積投与量の中央値は 10.157 mg/kg であった。

Pom/Dex 群では、ポマリドミドの投与期間の中央値は 5.19 ヵ月（範囲：0.4～24.0 ヵ月）であった。用量強度の中央値は 2.77 mg/kg/3 weeks であり、累積投与量の中央値は 346.0 mg であった。低用量デキサメタゾンの投与期間の中央値は、75 歳未満及び 75 歳以上の被験者でそれぞれ 4.60 ヵ月及び 6.44 ヵ月であった。用量強度の中央値はそれぞれ 5.00 mg/kg/week 及び 2.67 mg/kg/week であり、累積投与量の中央値はそれぞれ 640.00 mg 及び 480.00 mg であった。

<u>治験薬の減量</u>

Belamaf 群で治験薬を減量した被験者の割合は 41%であり、最も多い減量理由は有害事象であった（減量例の 81%）。減量が多くみられたのはサイクル 2～サイクル 8 の期間であった。Pom/Dex 群で治験薬を減量した被験者の割合はポマリドミドで 25%及びデキサメタゾンで 21%であり、最も多い減量理由はともに有害事象であった（それぞれ減量例の 90%及び 83%）。

<u>治験薬の投与延期</u>

治験薬投与を延期した被験者の割合は、Belamaf 群で 12%であり、Pom/Dex 群ではポマリドミドで 31%及びデキサメタゾンで 11%であった。

有害事象

すべての有害事象（Belamaf 群 97%及び Pom/Dex 群 93%）、重篤な有害事象（43%及び 39%）及び Grade 3 又は 4 の有害事象（76%及び 70%）の発現割合はいずれも投与群間で同程度であった（表 8）。治験薬と因果関係のある有害事象（84%及び 76%）及び治験薬投与中断／延期に至った有害事象（61%及び 51%）では、Pom/Dex 群と比較して Belamaf 群で高かった。死亡に至った重篤な有害事象（7%及び 11%）では、Belamaf 群と比較して Pom/Dex 群で高かった。

表 8　有害事象の概要（主要な解析、Safety 集団）

Adverse events, n (%)	**Belamaf (N=217)**	**Pom/Dex (N=102)**
Any AE	211 (97)	95 (93)
AEs related to study treatment[a]	182 (84)	78 (76)
Grade 3 or 4 AEs[b]	164 (76)	71 (70)
Grade 3 or 4 AEs related to study treatment[a]	123 (57)	55 (54)
Any SAE	94 (43)	40 (39)
SAEs related to study treatment[a]	25 (12)	12 (12)
Fatal SAEs	16 (7)	11 (11)
Fatal SAEs related to study treatment[a]	0	1 (<1)
AEs leading to dose modification		
AEs leading to dose interruption/delay	133 (61)	52 (51)
AEs leading to dose reduction	79 (36)	36 (35)
AEs leading to permanent discontinuation of study treatment	33 (15)	17 (17)

Source: DREAMM-3 Primary Analysis Report Table 3.0240

Note 1: Summary only includes treatment-emergent AEs.

Note 2: Treatment-emergent AEs leading to dose modifications do not include protocol-recommended dose modifications due to KVA greater than or equal to Grade 2, unless there was a concurrent AE that was captured as a reason for dose modification.

a. Any combination constituent.

b. Maximum grades reported during AE.

<u>有害事象</u>

よくみられた有害事象は、Belamaf 群では霧視（40%）、血小板減少症（34%）及び貧血（29%）であった（表 9）。眼事象（CTCAE）は、主に Belamaf 群で認められた（後述の「注目すべき有害事象」を参照）。Pom/Dex 群でよくみられた有害事象は、好中球減少症（38%）、血小板減少症（30%）及び貧血（29%）であった。白血球減少に関連する事象（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、リンパ球数減少の基本語で構成）の発現割合は、Belamaf 群（24%）と比較して Pom/Dex 群（59%）で高かった。

表 9　よくみられた有害事象（いずれかの投与群で発現割合が 10%以上）（主要な解析、Safety 集団）

Preferred Term, n (%)		**Belamaf (N=217)**	**Pom/Dex (N=102)**
Any Event		**211 (97)**	**95 (93)**
Thrombocytopenia	血小板減少症	74 (34)	31 (30)
Anaemia	貧血	62 (29)	30 (29)
Vision blurred	霧視	86 (40)	2 (2)

Preferred Term, n (%)		**Belamaf (N=217)**	**Pom/Dex (N=102)**
Dry eye	ドライアイ	61 (28)	2 (2)
Neutropenia	好中球減少症	24 (11)	39 (38)
Foreign body sensation in eyes	眼の異物感	57 (26)	2 (2)
Eye irritation	眼刺激	50 (23)	1 (<1)
Pyrexia	発熱	39 (18)	9 (9)
Photophobia	羞明	46 (21)	1 (<1)
Visual acuity reduced	視力低下	41 (19)	1 (<1)
Platelet count decreased	血小板数減少	29 (13)	12 (12)
COVID-19	COVID-19	28 (13)	12 (12)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	30 (14)	5 (5)
Eye pain	眼痛	35 (16)	0
Blood lactate dehydrogenase increased	血中乳酸脱水素酵素増加	33 (15)	0
Diarrhoea	下痢	22 (10)	11 (11)
Fatigue	疲労	18 (8)	15 (15)
Neutrophil count decreased	好中球数減少	18 (8)	15 (15)
Nausea	悪心	25 (12)	4 (4)
Gamma-glutamyltransferase increased	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	22 (10)	5 (5)
Keratopathy [a]	角膜症 [a]	26 (12)	1 (<1)
Back pain	背部痛	14 (6)	10 (10)
Punctate keratitis	点状角膜炎	23 (11)	0
Pneumonia	肺炎	8 (4)	11 (11)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	6 (3)	10 (10)

Source: DREAMM-3 Primary Analysis Report Table 3.0260

Note 1: Summary only includes treatment-emergent AEs.

Note 2: Preferred terms are presented by descending order by the total number of participants in both treatment groups. In case of ties, ascending order by preferred term code (alphabetically) was applied.

a. Study investigators were not required to report pure corneal exam findings as AEs, so the incidence of keratopathy reported by CTCAE does not reflect the totality of cases occurred during the study. Corneal exam findings were captured in the database and used to assess the KVA grade. Please refer to DREAMM-3 Primary Analysis CSR Section 7.3 for a more detailed review on ocular AESIs (by CTCAE) and corneal events (by KVA Scale).

MedDRA ver. 25.0/ MedDRA J Ver. 25.0

眼障害

器官別大分類「眼障害」の有害事象の発現割合は、Pom/Dex 群（17%）と比較して Belamaf 群（69%）で高かった。Belamaf 群でよくみられた「眼障害」の有害事象（発現割合が 20%以上）は、霧視（40%）、ドライアイ（28%）、眼の異物感（26%）、眼刺激（23%）及び羞明（21%）であった。Pom/Dex 群では、これらの事象の発現割合は 2%以下であった。角膜症は Belamaf 群で 12%に報告されたが（Pom/Dex 群では 1%未満）、眼科検査で認められた所見を治験責任医師が有害事象として報告することを必須としていなかったため、眼科検査に基づく事象が真の発現割合に反映されなかったと考えられる（後述の「注目すべき有害事象」を参照）。

Grade 3 以上の有害事象

Grade 3 以上の有害事象の発現割合は、Belamaf 群（77%）と Pom/Dex 群（74%）で同程度であった。よくみられた Grade 3 以上の有害事象は、Belamaf 群では血小板減少症（23%）及び貧血（16%）であり、Pom/Dex 群では好中球減少症（33%）及び貧血（18%）であった（表 10）。

Grade 3 以上の有害事象のうち、出血事象は Belamaf 群では 11 例に発現したが、Pom/Dex 群ではみられなかった。Grade 3 以上の好中球減少事象及び Grade 3 以上の感染症関連事象の発現割合は、Belamaf 群と比較して Pom/Dex 群で高かった。

表 10　Grade 3 以上の有害事象（いずれかの投与群で発現割合が 5%以上）（主要な解析、Safety 集団）

Preferred Term, n (%)		Belamaf (N=217)	Pom/Dex (N=102)
Any Event		**167 (77)**	**75 (74)**
Thrombocytopenia	血小板減少症	49 (23)	16 (16)
Anaemia	貧血	35 (16)	18 (18)
Neutropenia	好中球減少症	18 (8)	34 (33)
Platelet count decreased	血小板数減少	20 (9)	6 (6)
Neutrophil count decreased	好中球数減少	10 (5)	12 (12)
Visual acuity reduced	視力低下	19 (9)	0
Pneumonia	肺炎	6 (3)	9 (9)
Vision blurred	霧視	11 (5)	0
Visual impairment	視力障害	10 (5)	0
Febrile neutropenia	発熱性好中球減少症	2 (<1)	5 (5)
White blood cell count decreased	白血球数減少	1 (<1)	5 (5)

Source: DREAMM-3 Primary Analysis Report Table 3.0270

Note 1: Summary only includes treatment-emergent AEs.

Note 2: Preferred terms are presented by descending order by the total number of participants in both treatment groups. In case of ties, ascending order by preferred term code (alphabetically) was applied.

MedDRA ver. 25.0/ MedDRA J Ver. 25.0

治験薬と因果関係のある有害事象

治験薬と因果関係のある有害事象の発現割合は、Pom/Dex 群（76%）と比較して Belamaf 群（84%）で高かった。よくみられた治験薬と因果関係のある有害事象（発現割合が 20%以上）は、Belamaf 群では霧視（37%）、ドライアイ（26%）及び血小板減少症（25%）であり、Pom/Dex 群では好中球減少症（32%）、血小板減少症（22%）及び貧血（20%）であった。

死亡

データカットオフ日の時点で、死亡した被験者の割合は Belamaf 群及び Pom/Dex 群でそれぞれ 38%及び 37%であり、投与群間で同程度であった（表 11）。いずれの投与群でも、最も多い死因はがんであり（26%及び 22%）、次に、その他の非心血管系の死因が多く（8%及び 11%）、COVID-19 及び肺・呼吸器感染症等の感染症に関する死因が含まれた。

死亡に至った重篤な有害事象の発現割合は、Belamaf 群（7%）と比較して Pom/Dex 群（11%）で高かった（表 8）。死亡に至った重篤な有害事象は各投与群あわせて 27 例に発現したが、治験薬と因果関係のある死亡に至った重篤な有害事象は Pom/Dex 群の 1 例（敗血症）のみであり、Belamaf 群ではみられなかった（表 12）。

表 11　死亡の概要（主要な解析、Safety 集団）

Category, n (%)	Belamaf (N=217)	Pom/Dex (N=102)
Participant Status		
Dead	83 (38)	38 (37)
Alive at last contact, follow-up ended	21 (10)	5 (5)
Alive at last contact, follow-up ongoing	113 (52)	59 (58)
Primary Cause of Death		
Cancer	57 (26)	22 (22)
Equivocally due to disease under study	23 (11)	11 (11)
Unequivocally due to disease under study	34 (16)	9 (9)
Other cancer	0	2 (2)
Heart Failure	0	3 (3)
Other Cardiovascular Cause	1 (<1)	1 (<1)
Sepsis	4 (2)	1 (<1)
Trauma	2 (<1)	0
Other Non-Cardiovascular Cause	18 (8)	11 (11)
Unknown	1 (<1)	0
Time from Last Dose to Death		
≤30 Days	15 (7)	11 (11)
>30 Days	68 (31)	27 (26)

Source: DREAMM-3 Primary Analysis Report Table 3.0520

表 12　死亡に至った重篤な有害事象を発現した被験者（主要な解析、Safety 集団）

Participant Identifier	Fatal SAE (Preferred Term)		Duration (days)	Time Since First Dose/Last Dose (days)	Related to Study Treatment
Belamaf					
[redacted]	Respiratory tract infection	気道感染	38	129/31	No
[redacted]	Subdural haematoma	硬膜下血腫	23	497/12	No
[redacted]	COVID-19	COVID-19	47	390/34	No
[redacted]	Pleural effusion	胸水	25	38/16	No
[redacted]	Haemorrhagic stroke	出血性卒中	1	66/45	No
[redacted]	Abdominal compartment syndrome	腹部コンパートメント症候群	7	30/8	No
[redacted]	Acute myeloid leukaemia	急性骨髄性白血病	32	13/13	No
[redacted]	Pneumonia	肺炎	7	189/42	No
[redacted]	Sepsis	敗血症	15	37/37	No
[redacted]	Sepsis	敗血症	<1	11/11	No
[redacted]	Cardio-repiratory arrest	心肺停止	1	107/2	No
[redacted]	Septic shock	敗血症性ショック	1	39/39	No
[redacted]	Road traffic accident	交通事故	5	16/16	No
[redacted]	Plasma cell myeloma	形質細胞性骨髄腫	16	35/15	No
[redacted]	Plasma cell myeloma	形質細胞性骨髄腫	7	26/7	No

Participant Identifier	Fatal SAE (Preferred Term)		Duration (days)	Time Since First Dose/Last Dose (days)	Related to Study Treatment
[redacted]	Septic shock	敗血症性ショック	1	87/24	No
Pom/Dex					
[redacted]	Cardiac failure congestive	うっ血性心不全	3	210/14	No
[redacted]	Anaemia	貧血	17	91/7	No
[redacted]	Pneumonia	肺炎	10	313/15	No
[redacted]	Respiratory tract infection	気道感染	99	545/13	No
[redacted]	Sepsis	敗血症	2	109/5	No
[redacted]	Sepsis	敗血症	3	18/4	Yes
[redacted]	Cardiac arrest	心停止	1	36/8	No
[redacted]	COVID-19	COVID-19	21	15/8	No
[redacted]	Cardiac failure	心不全	3	8/1	No
[redacted]	Pneumonia	肺炎	9	131/4	No
[redacted]	COVID-19 pneumonia	COVID-19 肺炎	27	57/8	No

Source: DREAMM-3 Primary Analysis Report Listing 1.0170
Note: Only treatment-emergent AEs are included.
MedDRA ver. 25.0/ MedDRA J Ver. 25.0

重篤な有害事象

重篤な有害事象の発現割合は、Belamaf 群（43%）及び Pom/Dex 群（39%）で同程度であった。Belamaf 群でよくみられた重篤な有害事象（発現割合が 2%以上）は、血小板減少症（4%）、肺炎（3%）、発熱（3%）、COVID-19（2%）、貧血（2%）、注入に伴う反応（2%）及び血小板数減少（2%）であった（表 13）。その他に、重篤な出血事象が Belamaf 群の 10 例及び Pom/Dex 群の 1 例に認められたが、それらの出血事象は、必ずしもすべてが血小板数減少と関連するものでなかった。血小板数減少に関する出血事象については「注目すべき有害事象」で後述する。

Belamaf 群の 2 例に肺臓炎が認められ、いずれも Grade 3 以上の非致死性の重篤な有害事象であった（Pom/Dex 群では肺臓炎の発現なし）。

重篤な感染症関連事象は、Belamaf 群と比較して Pom/Dex 群でよくみられた。肺炎、COVID-19 肺炎、発熱性好中球減少症及び敗血症等の臨床的に重要な事象では、Pom/Dex 群の発現割合は Belamaf 群の 2 倍以上であった。

表 13　重篤な有害事象（いずれかの投与群で発現例が 2 例以上）（主要な解析、Safety 集団）

Preferred Term, n (%)		Belamaf (N=217)	Pom/Dex (N=102)
Any Event		**94 (43)**	**40 (39)**
Pneumonia	肺炎	6 (3)	8 (8)
Thrombocytopenia	血小板減少症	8 (4)	1 (<1)
COVID-19	COVID-19	5 (2)	3 (3)
COVID-19 pneumonia	COVID-19 肺炎	2 (<1)	5 (5)
Pyrexia	発熱	7 (3)	0
Anaemia	貧血	5 (2)	1 (<1)
Febrile neutropenia	発熱性好中球減少症	1 (<1)	5 (5)

Preferred Term, n (%)		Belamaf (N=217)	Pom/Dex (N=102)
Sepsis	敗血症	2 (<1)	3 (3)
Infusion related reaction	注入に伴う反応	4 (2)	0
Platelet count decreased	血小板数減少	4 (2)	0
Cardiac failure	心不全	2 (<1)	1 (<1)
Fall	転倒	3 (1)	0
Pathological fracture	病的骨折	3 (1)	0
Plasma cell myeloma	形質細胞性骨髄腫	3 (1)	0
Septic shock	敗血症性ショック	3 (1)	0
Spinal cord compression	脊髄圧迫	3 (1)	0
Urinary tract infection	尿路感染	3 (1)	0
Acute kidney injury	急性腎障害	2 (<1)	0
Atrial fibrillation	心房細動	2 (<1)	0
Bone pain	骨痛	2 (<1)	0
Femur fracture	大腿骨骨折	2 (<1)	0
Gastrointestinal haemorrhage	胃腸出血	2 (<1)	0
Haematuria	血尿	2 (<1)	0
Hypercalcaemia	高カルシウム血症	2 (<1)	0
Lower respiratory tract infection	下気道感染	2 (<1)	0
Osteomyelitis	骨髄炎	2 (<1)	0
Pneumonitis	肺臓炎	2 (<1)	0
Vomiting	嘔吐	2 (<1)	0

Source: DREAMM-3 Primary Analysis Report Table 3.0550

Note 1: Summary only includes treatment-emergent AEs.

Note 2: Preferred terms are presented by descending order by the total number of participants in both treatment groups. In case of ties, ascending order by preferred term code (alphabetically) was applied.

MedDRA ver. 25.0/ MedDRA J Ver. 25.0

治験薬投与中止に至った有害事象

治験薬投与中止に至った有害事象の発現割合は、Belamaf 群（15%）と Pom/Dex 群（17%）で同程度であった（表 14）。最もよくみられた治験薬投与中止に至った有害事象（発現割合が 2%以上）は、Belamaf 群では血小板減少症（2%）であり、Pom/Dex 群では COVID-19 及び敗血症（各 2%）であった。

表 14　治験薬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）（主要な解析、Safety 集団）

Preferred Term, n (%)		Belamaf (N=217)	Pom/Dex (N=102)
Any Event		**33 (15)**	**17 (17)**
Thrombocytopenia	血小板減少症	4 (2)	0
Vision blurred	霧視	3 (1)	0
COVID-19	COVID-19	0	2 (2)
Sepsis	敗血症	0	2 (2)

Source: DREAMM-3 Primary Analysis Report Table 3.0560

Note 1: Summary only includes treatment-emergent AEs.

Note 2: Preferred terms are presented by descending order by the total number of participants in both treatment groups. In case of ties, ascending order by preferred term code (alphabetically) was applied.

MedDRA ver. 25.0/ MedDRA J Ver. 25.0

治験薬減量に至った有害事象

治験薬減量に至った有害事象の発現割合は、Belamaf 群（36%）と Pom/Dex 群（35%）で同程度であった。よくみられた治験薬減量に至った有害事象（発現割合が 5%以上）は、Belamaf 群では眼障害の事象［視力低下（8%）、角膜症及び霧視（各 6%）］であり、Pom/Dex 群では好中球減少症（16%）であった。血小板減少症の発現割合は、Pom/Dex 群（1%未満）と比較して Belamaf 群（4%）で高かった。

治験薬投与中断／延期に至った有害事象

治験薬投与中断／延期に至った有害事象の発現割合は、Pom/Dex 群（51%）と比較して Belamaf 群（61%）で高かった。Belamaf 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は眼事象であり、5%超でみられた眼事象は視力低下（12%）、霧視（12%）、ドライアイ（6%）、角膜症（6%）、眼の異物感（6%）及び眼刺激（6%）であった。Pom/Dex 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は好中球減少症（16%）であった。血小板減少症の発現割合は、Pom/Dex 群（5%）と比較して Belamaf 群（10%）で高かった。貧血及び感染症関連事象（COVID-19 等）の発現割合は、Belamaf 群と比較して Pom/Dex 群で高かった。

注目すべき有害事象

<u>眼の有害事象、その他の眼に関連する事象</u>

眼の有害事象（CTCAE）の発現割合は、Pom/Dex 群（8%）と比較して Belamaf 群（66%）で高かった（表 15）。Belamaf 群でよくみられた眼の有害事象（CTCAE）（発現割合が 20%以上）は、霧視（40%）、ドライアイ（28%）、眼の異物感（26%）、眼刺激（23%）及び羞明（21%）であった。眼の有害事象（CTCAE）の多くは Grade 1 又は 2 であり、Grade 3 以上の発現割合は、Belamaf 群で 29%、Pom/dex 群で 0%であった。重篤な眼の有害事象（CTCAE）は認められなかった（表 16）。

角膜事象（KVA）のうち、検査所見のみで評価した角膜事象（KVA）の発現割合は Belamaf 群で 80%であり、発現例の約半数は Grade 3 以上であった。また、すべての角膜事象（KVA）の発現割合は Pom/Dex 群（31%）と比較して Belamaf 群（75%）で高く、発現例の約半数は Grade 3 以上であった。すべての角膜事象（KVA）の初回発現は、Belamaf 群の多くの被験者で 4 回目の治験薬投与後までに認められた。Grade 2 以上の角膜事象（KVA）の特性を表 17 に示す。

本試験で認められた眼の有害事象（CTCAE）及び角膜事象（KVA）は、治験薬の減量又は投与中断／延期により管理可能であった。

眼科検査所見及び視力低下については、これまでのベランタマブ　マホドチンの安全性プロファイルと一致しており、追加解析結果を含む本試験の結果から新たな安全性シグナルは認められなかった。

表 15　眼の有害事象（CTCAE）（いずれかの投与群で発現割合が 5%以上）（主要な解析、Safety 集団）

Ocular AESIs (by CTCAE) Preferred Term, n (%)		Belamaf (N=217)		Pom/Dex (N=102)	
		Grade ≥3	Total	Grade ≥3	Total
Any Event		**64 (29)**	**143 (66)**	**0**	**8 (8)**
Vision blurred	霧視	11 (5)	86 (40)	0	2 (2)
Dry eye	ドライアイ	9 (4)	61 (28)	0	2 (2)
Foreign body sensation in eyes	眼の異物感	2 (<1)	57 (26)	0	2 (2)
Eye irritation	眼刺激	2 (<1)	50 (23)	0	1 (<1)
Photophobia	羞明	1 (<1)	46 (21)	0	1 (<1)
Visual acuity reduced	視力低下	19 (9)	41 (19)	0	1 (<1)
Eye pain	眼痛	1 (<1)	35 (16)	0	0
Keratopathy	角膜症	9 (4)	26 (12)	0	1 (<1)
Punctate keratitis	点状角膜炎	8 (4)	23 (11)	0	0
Visual impairment	視力障害	10 (5)	13 (6)	0	0
Keratitis	角膜炎	6 (3)	12 (6)	0	0

Source: DREAMM-3 Primary Analysis Report Table 3.0480

Note 1: Summary only includes treatment-emergent AEs.

Note 2: No Grade 5 ocular AESIs were reported.

Note 3: Keratopathy events were informed by different scales under different versions of the DREAMM-3 protocol (Original protocol: CTCAE/Protocol Amendment 01: KVA).

Note 4: Preferred terms are presented by descending order by the total number of participants in both treatment groups. In case of ties, ascending order by preferred term code (alphabetically) was applied.

Note 5: Individual preferred terms for ocular AESIs (MedDRA v22.1) that were collected as representing “buckets” of keratopathy/keratitis, vision blurred/decreased acuity, dry eye, eye pain, and photophobia are presented in DREAMM-3 Primary Analysis CSR Table 92.

MedDRA ver. 22.1/ MedDRA J Ver. 22.1

表 16　眼の有害事象（CTCAE）の特性（主要な解析、Safety 集団）

Ocular AESIs (by CTCAE) Characteristics, n (%)	Belamaf (N=217)	Pom/Dex (N=102)
Number of Participants with Event	143 (66)	8 (8)
Number of Events	907	12
Event Characteristics (% based on all participants)[a]		
Serious	0	0
Resulting in hospitalization	0	0
Related to study treatment	136 (63)	1 (<1)
Number of occurrences (% based on all participants)		
One	119 (55)	8 (8)
Two	19 (9)	0
Three or more	5 (2)	0
Maximum Grade (% based on all participants)		
Grade 1	43 (20)	5 (5)
Grade 2	36 (17)	3 (3)
Grade 3	59 (27)	0
Grade 4	5 (2)	0

Source: DREAMM-3 Primary Analysis Report Table 3.0490

Note 1: Summary only includes treatment-emergent AEs.

Note 2: No Grade 5 ocular AESIs were reported.

Note 3: Includes all treatment-emergent ocular AESIs based on a hybrid of terms identified in eCRF, and list of terms identified by GSK internal review. Preferred terms for ocular AESIs (MedDRA v22.1) are presented in DREAMM-3 Primary Analysis CSR Table 92.

Note 4: "Study treatment related" includes responses of "Yes" and missing responses to the question "Is this event related to study treatment?".

a. Participants may be included in more than 1 category for "Event Characteristics".

表 17　Grade 2 以上のすべての角膜事象（KVA）の特性（主要な解析、Safety 集団）

Corneal Events (by KVA Scale) Grade 2 or Above Characteristics, n (%)	Belamaf (N=217)	Pom/Dex (N=102)
Time to onset of first occurrence (days)		
N	127	4
Median (range)	43.0 (2, 338)	127.0 (72, 190)
Duration of first occurrence (days)[a]		
N	98	1
Median (range)	65.0 (2, 471)	3.0 (3, 3)
Outcome of first occurrence, n(%)[a]	129	4
Resolved prior to end of treatment exposure	80 (62)	1 (25)
Resolved post end of treatment exposure	20 (16)	0
Not Resolved	29 (22)	3 (75)
Number of occurrences (% based on all participants with an event)	129	4
One	61 (47)	4 (100)
Two	31 (24)	0
Three or more	37 (29)	0
Outcome of ongoing event as of last follow-up at the end of treatment exposure, or with event onset post treatment exposure, n(%)[b,c]	100	3
Resolved	27 (27)	0
Not Resolved, follow-up ongoing	47 (47)	1 (33)
Not Resolved, follow-up ended	26 (26)	2 (67)
Time to resolution from event start post treatment exposure (days)		
N	27	0
Median (range)	99.0 (18, 311)	-
Outcome of last event, n(%)	129	4
Resolved	50 (39)	1 (25)
Not Resolved, not discontinued	30 (23)	1 (25)
Not Resolved, follow-up ongoing	22 (17)	0
Not Resolved, follow-up ended	27 (21)	2 (50)
Time to last ocular exam date since last dose (days)		
N	27	2
Median (range)	26.0 (-50, 217)	37.0 (29, 45)
≤80 days	23 (85)	2 (100)
>80 days	4 (15)	0

Source: DREAMM-3 Primary Analysis Report Post-hoc Table 3.1017

Note: This summary includes all corneal events by KVA Scale (corneal events from investigator-assessed KVA grade and derived KVA grade, when investigador KVA grades were not available).

a. 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).

b. The end of treatment exposure is defined as last study treatment dose date +20 days.

c. Analysis and interpretation of the outcome is limited due to missing ocular data as a result of no follow-up at end of treatment exposure or non-adherence to protocol requirements for regular ocular exams.

<u>血小板減少に関連する事象</u>

基本語別及び最大 Grade 別の血小板減少関連事象を表 18 に、血小板減少関連事象の特性を表 19 に示す。

血小板減少関連事象（血小板減少症及び血小板数減少の基本語で構成）の発現割合は、Belamaf 群（47%）と Pom/Dex 群（42%）で同程度であった（表 18）。いずれの投与群でも発現割合が最も高かったのは血小板減少症であった（Belamaf 群で 34%及び Pom/Dex 群で 30%）。Grade 3 以上の血小板減少関連事象及び重篤な血小板減少関連事象の発現割合は、Pom/Dex 群と比較して Belamaf 群で高かった（表 18、表 19）。Grade 5 の血小板減少関連事象はいずれの投与群でも認められなかった。

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、Belamaf 群で 14%及び Pom/Dex 群で 4%であった（表 20）。

表 18　基本語別及び最大 Grade 別の血小板減少関連事象（主要な解析、Safety 集団）

Thrombocytopenic AESIs Preferred Term, n (%)		**Belamaf (N=217)**		**Pom/Dex (N=102)**	
		Grade ≥3	**Total**	**Grade ≥3**	**Total**
Any Event[a]		**68 (31)**	**102 (47)**	**22 (22)**	**43 (42)**
Thrombocytopenia	血小板減少症	49 (23)	74 (34)	16 (16)	31 (30)
Platelet count decreased	血小板数減少	20 (9)	29 (13)	6 (6)	12 (12)

Source: DREAMM-3 Primary Analysis Report Table 3.0400

Note 1: Summary only includes treatment-emergent AEs.

Note 2: Thrombocytopenia is based on a hybrid of terms identified in eCRF, and list of terms identified by GSK internal review.

a. There were multiple individual events that were reported by the investigator as thrombocytopenic AESIs, including bleeding events and non-bleeding events that were not thrombocytopenic events but had a temporal relationship with a thrombocytopenic event. All participants included in this summary table had an associated thrombocytopenia event, except for Participant ID# [redacted], who had an event of epistaxis (refer to DREAMM-3 Primary Analysis Report Listing 1.0710 and Listing 1.0230).

MedDRA ver. 25.0/ MedDRA J Ver. 25.0

表 19　血小板減少関連事象の特性（主要な解析、Safety 集団）

Thrombocytopenic AESIs Characteristics, n (%)	**Belamaf (N=217)**	**Pom/Dex (N=102)**
Number of Participants with Event	102 (47)	43 (42)
Number of Events	153	88
Event Characteristics (% based on all participants)[a]		
Serious	12/217 (6)	1/102 (<1)
Resulting in hospitalization	10/217 (5)	0/102
Related to study treatment	78/217 (36)	34/102 (33)
Number of occurrences (% based on all participants)		
One	82/217 (38)	29/102 (28)
Two	15/217 (7)	6/102 (6)
Three or more	5/217 (2)	8/102 (8)
Action Taken (% based on all participants)[b]		
Dose not changed	73/217 (34)	35/102 (34)
Dose interrupted/delayed or reduced	36/217 (17)	10/102 (10)
Dose interrupted/delayed	31/217 (14)	9/102 (9)
Dose reduced	15/217 (7)	3/102 (3)
Drug withdrawn	5/217 (2)	1/102 (<1)
Not applicable	5/217 (2)	4/102 (4)

Thrombocytopenic AESIs Characteristics, n (%)	Belamaf (N=217)	Pom/Dex (N=102)
Outcome (% based on all participants with an event)[c]		
Recovered/Resolved	35/102 (34)	24/43 (56)
Recovered/Resolved with Sequalae	1/102 (<1)	0
Recovering/Resolving	17/102 (17)	7/43 (16)
Ongoing	49/102 (48)	12/43 (28)

Source: DREAMM-3 Primary Analysis Report Table 3.0410

Note 1: Includes all treatment-emergent AEs. Of note, the data summarized in this table are based on the totality of thrombocytopenic events reported in DREAMM-3 Primary Analysis Report Table 3.0400 and not only on the events presented in DREAMM-3 Primary Analysis CSR Table 72.

Note 2: Thrombocytopenic AESIs are based on a hybrid of terms identified in eCRF, and list of terms identified by GSK internal review.

Note 3: "Study treatment related" includes responses of "Yes" and missing responses to the question "Is this event related to study treatment?".

Note 4: No fatal thrombocytopenic AESIs were reported up to the data cut-off.

a. Participants may be included in more than 1 category for "Event Characteristics".

b. Participants are counted once under each action that was taken.

c. Outcome worst case hierarchy: fatal > ongoing > recovering/resolving> recovered/resolved with sequelae > recovered/resolved.

表 20　血小板減少に関連した出血事象（主要な解析、Safety 集団）

Thrombocytopenia and Bleeding Events, n (%)	Belamaf (N=217)	Pom/Dex (N=102)
Any Grade 3/4 Platelet Count Decreased	20 (9)	6 (6)
Any Grade 2 or Above Bleeding Event	31 (14)	4 (4)
Concomitant Grade 3/4 Platelet Count Decreased and Grade 2 or above Bleeding Event [a]	13 (6)	0

Source: DREAMM-3 Primary Analysis Report Table 3.0425

Note 1: Summary only includes treatment-emergent AEs. Of note, the data summarized in this table are based on the totality of thrombocytopenic events reported in DREAMM-3 Primary Analysis Report Table 3.0400 and not only on the events presented in DREAMM-3 Primary Analysis CSR Table 72.

Note 2: Thrombocytopenia is based on a hybrid of terms identified in eCRF, and list of terms identified by GSK internal review.

Note 3: Bleeding events are based on preferred terms (MedDRA v22.1) in the AE eCRF page identified by the investigator and on a list of terms identified by GSK internal review as MedDRA "Haemorrhage" terms SMQ (excluding laboratory terms) combined with selected bleeding related terms from the "Haemorrhage laboratory terms" SMQ. Only bleeding events of Grade 2 or above are included in this summary. A bleeding event was considered as associated or not to thrombocytopenia by the investigator and recorded as such in the eCRF. Therefore, this table reports only those events and does not provide a comprehensive summary of all bleeding events reported during the study until data cut-off.

a. Bleeding event is considered as concomitant only if start date is within ±3 days of the laboratory event.

Infusion-related reaction（IRR）

Belamaf 群の Infusion-related reactions（IRR）の発現割合は 18%（38/217 例）であり、最もよくみられた IRR は、注入に伴う反応（8%）、発熱及び悪寒（各 6%）であった。重篤な IRR の発現割合は 3%であった。IRR の多くは Grade 1 又は 2 であり、サイクル 1 での発現が最も多かった。データカットオフ日の時点では多くの被験者で回復がみられた。

臨床検査値の評価

血液学的検査及び血液生化学検査において、Grade 3 以上へ変動した被験者割合が高かったパラメータは、Belamaf 群では血小板数の減少、クレアチニンの増加、ヘモグロビン値の

減少及びリンパ球数の減少であり、Pom/Dex 群では好中球数の減少、白血球数の減少、クレアチニンの増加及びリンパ球数の減少であった。

肝機能検査値に基づく中止基準に該当する被験者は、Belamaf 群及び Pom/Dex 群の各 1 例にみられたが、Hy's law に該当する被験者はいなかった。

薬物動態の結果

ベランタマブ　マホドチン及び総 mAb の血漿中濃度は、0.5 時間の静脈内注入による投与後、速やかに最高値（それぞれ 44.0 µg/mL 及び 43.1 µg/mL）に到達した（表 21、表 22）。cys-mcMMAF の血漿中濃度は、投与後約 24 時間後に最高値（1.13 ng/mL）に到達した（表 23）。

AUC 及び Cmax についてサイクル 1 に対するサイクル 3 の蓄積比を検討した結果、ベランタマブ　マホドチン及び総 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 21　サイクル 1 におけるベランタマブ　マホドチンの PK パラメータ（主要な解析、PK 集団）

Parameter	Belamaf (N=217)	
	n	PK Values[a]
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: DREAMM-3 Primary Analysis Report Table 4.0040

Note: %CVb=sqrt(exp(SD of log values^2) – 1) * 100.

a. Data presented as geometric mean (%CVb), except tmax, presented as median, (minimum, maximum).

表 22　サイクル 1 における総 mAb の PK パラメータ（主要な解析、PK 集団）

Parameter	Belamaf (N=217)	
	n	PK Values[a]
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: DREAMM-3 Primary Analysis Report Table 4.0050

Note: %CVb=sqrt(exp(SD of log values^2) – 1) * 100.

a. Data presented as geometric mean (%CVb), except tmax, presented as median, (minimum, maximum).

表 23　サイクル 1 における cys-mcMMAF の PK パラメータ（主要な解析、PK 集団）

Parameter	Belamaf (N=217)	
	n	PK Values[a]
AUC(0-168) (ng·h/mL)	76	104 (51.4)

Parameter	Belamaf (N=217)	
	n	PK Values[a]
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: DREAMM-3 Primary Analysis Report Table 4.0060

Note: %CVb=sqrt(exp(SD of log values^2) – 1) * 100.

a. Data presented as geometric mean (%CVb), except tlast and tmax, presented as median, (minimum, maximum).

免疫原性の結果

ベランタマブ　マホドチン投与に関連した ADA の発現割合は低く（1%未満）、安全性、有効性及び薬物動態の評価に対する影響はみられなかった。

投与後の ADA の結果が得られた 195 例のうち、投与に関連した ADA 陽性の被験者は 1 例であり、中和抗体陰性であった。投与期間終了時の検査では陰性となっており、一過性の発現と考えられた（ベースラインの ADA 測定値なし）。

バイオマーカーの結果

ベースラインにおける可溶性 B 細胞成熟抗原（sBCMA）の血清中濃度の中央値は、Belamaf 群及び Pom/Dex 群のいずれも、レスポンダーと比較してノンレスポンダーで高かった（Belamaf 群でそれぞれ 61.8 µg/L 及び 183.5 µg/L、Pom/Dex 群で 107.9 µg/L 及び 143.1 µg/L）。しかし、Belamaf 群及び Pom/Dex 群のいずれも、ノンレスポンダー及びレスポンダーの sBCMA 血清中濃度の範囲は大きく重なっていた。

表 24　ベースラインの遊離型 sBCMA の血清中濃度（µg/L）（主要な解析、Safety 集団）

	Belamaf		Pom/Dex	
	Responders	Non-Responders	Responders	Non-Responders
Baseline, n	74	115	37	59
Mean (SD)	61.8 (86.2)	183.5 (226)	107.9 (162)	143.1 (185)
Median (min, max)	35.4 (4.16, 452)	96.5 (2.08, 1180)	42.2 (6.77, 665)	73.0 (4.92, 771)

Source: DREAMM-3 Primary Analysis Report Table 6.0010

ヘルスアウトカムズの結果

疾患関連症状及び HRQOL の重要なドメインにおいて、Belamaf 群で改善が認められ、被験者のヘルスアウトカムに関して良好な効果が確認された。

結論

本試験では、多くの前治療歴を有する RRMM 患者を対象としてベランタマブ　マホドチン単剤療法（2.5 mg/kg の 3 週間隔投与）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の併用療法と比較し評価した。主要評価項目（PFS）は未達であったが、より深い奏

効や持続的な効果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。本試験では、引き続き OS の追跡調査を継続してデータを集積する予定である。安全性については、これまでに得られた安全性プロファイルと一致しており、新たな安全性上の懸念は認められなかった。

報告書の日付

Primary Analysis Report：2023 年 2 月

日本人集団の結果

本試験の主要な解析（データカットオフ日：2022 年 9 月 12 日）の部分集団解析を、日本人集団及び北東アジア人集団を対象に実施した。日本人集団の解析結果の要約を以下に記載し、北東アジア人集団の解析結果は 2.7.6 付録に添付した。

治験対象集団の結果

被験者の内訳

日本人集団では、RRMM 患者 17 例が Belamaf 群又は Pom/Dex 群にランダム化された（それぞれ 12 例及び 5 例）。データカットオフ日の時点で試験継続中の被験者は Belamaf 群 6 例（50%）及び Pom/Dex 群 5 例（100%）であった。Belamaf 群では 11 例（92%）が治験薬の投与を中止し、Pom/Dex 群では 3 例（60%）がすべての治験薬の投与を中止した。治験薬投与中止理由は、ベランタマブ　マホドチンでは疾患進行（5 例）が最も多く、ポマリドミド及びデキサメタゾンではいずれも有害事象、治験責任医師の判断、及び被験者による中止が各 1 例であった。

人口統計学的及び他の基準値の特性

日本人集団では、Belamaf 群と Pom/Dex 群の人口統計学的特性に顕著な群間差はなかった（表 25）。平均年齢は 71.4 歳（各群の合計）であり、全体集団（66.4 歳）と比較してやや高齢の集団であった。

表 25　人口統計学的特性（主要な解析、ITT 集団、日本人集団）

	Japan		
	Belamaf (N=12)	**Pom/Dex (N=5)**	**Total (N=17)**
Sex, n (%)	12	5	17
Female	6 (50)	2 (40)	8 (47)
Male	6 (50)	3 (60)	9 (53)
Age (years), n [a]	12	5	17
Mean (SD)	71.3 (8.94)	71.6 (6.47)	71.4 (8.09)
Median (range)	70.0 (58, 86)	75.0 (6[redacted], 7[redacted])	71.0 (58, 86)
Age group (years), n (%)[a]	12	5	17
<65	2 (17)	1 (20)	3 (18)
≥65 to <75	6 (50)	1 (20)	7 (41)
≥75	4 (33)	3 (60)	7 (41)
Race detail, n (%)	12	5	17
Asian - Japanese heritage	12 (100)	5 (100)	17 (100)
Asian - East Asian heritage	0	0	0
Asian - South East Asian heritage	0	0	0
Mixed Asian race	0	0	0
Weight (kg), n	12	5	17
Mean (SD)	54.40 (10.803)	57.28 (12.322)	55.25 (10.956)
Median (range)	53.35 (37.0, 73.8)	57.30 (38.9, 70.6)	53.60 (37.0, 73.8)

Source: DREAMM-3 JPN/NEA subgroup analysis Table 11.0030

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

ベースラインの疾患特性は、一部の項目を除いて Belamaf 群と Pom/Dex 群との間で顕著な差はなかった（表 26、表 27）。予後不良を示す因子に関してはその被験者分布に群間で差異がみられ、Pom/Dex 群では ISS stage III、溶骨病変及び腎障害を有する被験者が Belamaf 群に比べて少なかった。全体集団ではこれらの予後不良因子を有する被験者は両群で均衡しており、全体集団の Pom/Dex 群と比べても日本人集団の Pom/Dex 群のこれらの予後不良因子を有する被験者の割合は少なかった。

表 26　ベースラインの疾患特性（主要な解析、ITT 集団、日本人集団）

	Japan		
	Belamaf (N=12)	**Pom/Dex (N=5)**	**Total (N=17)**
Stage at screening, n (%)	12	5	17
I	6 (50)	3 (60)	9 (53)
II	3 (25)	1 (20)	4 (24)
III	3 (25)	0	3 (18)
Unknown	0	1 (20)	1 (6)
Type of multiple myeloma, n (%)	12	5	17
Nonsecretory	0	0	0
Secretory	12 (100)	5 (100)	17 (100)
Myeloma light chain, n (%)	11	5	16
Kappa Light Chain	9 (82)	4 (80)	13 (81)
Lambda Light Chain	2 (18)	1 (20)	3 (19)
Myeloma immunoglobulin, n (%)	10	5	15
IgA	2 (20)	1 (20)	3 (20)
IgD	0	0	0
IgE	0	0	0
IgG	8 (80)	4 (80)	12 (80)
IgM	0	0	0
Extramedullary Disease, n (%)	12	5	17
No	11 (92)	4 (80)	15 (88)
Yes	1 (8)	1 (20)	2 (12)
Lytic Bone Lesions, n (%)	12	5	17
No	3 (25)	4 (80)	7 (41)
Yes	9 (75)	1 (20)	10 (59)
High Risk Cytogenetics, n (%)	12	5	17
High risk[a]	0	0	0
Other (non-high risk, negative, not evaluable, not done)	12 (100)	5 (100)	17 (100)
Baseline renal impairment status ~ per eGFR (mL/min/1.73 m^2), n (%)	12	5	17
Normal (≥90)	2 (17)	1 (20)	3 (18)
Mild (≥60, <90)	7 (58)	4 (80)	11 (65)
Moderate (≥30, <60)	3 (25)	0	3 (18)
Severe (≥15, <30)	0	0	0

Source: DREAMM-3 JPN/NEA subgroup analysis Table 11.0040

a. If the subject has any of the following cytogenetics: t(4;14), t(14;16) or 17p13del.

表 27　抗骨髄腫治療の前治療数（主要な解析、ITT 集団、日本人集団）

	Japan	
	Belamaf (N=12)	**Pom/Dex (N=5)**
Lines of therapy completed prior to screening Median (range)	4.0 (3, 7)	5.0 (3, 13)
Lines of therapy completed prior to screening, n (%)		
2 Lines	0	0
3 Lines	4 (33)	1 (20)
4 Lines	3 (25)	1 (20)
5 Lines	0	2 (40)
6 Lines	1 (8)	0
7 Lines	4 (33)	0
8 Lines	0	0
9 Lines	0	0
10 Lines	0	0
More Than 10 Lines	0	1 (20)

Source: DREAMM-3 JPN/NEA subgroup analysis Table 11.0040

有効性の結果

無増悪生存期間（PFS）

日本人集団における治験責任医師の評価に基づく PFS の要約を表 28 に示し、Kaplan-Meier 解析を図 5 に示す。

日本人集団の PFS の中央値は Belamaf 群で 7.9 ヵ月（95% CI：1.1～NE）、Pom/Dex 群で未到達であった。

日本人集団の Belamaf 群の PFS の中央値（7.9 ヵ月）は全体集団（11.2 ヵ月）よりも短かったが、日本人被験者数は限られており、またデータカットオフ時点で日本人集団で認められた PFS イベント（Belamaf 群：6 件、Pom/Dex 群：1 件）が少ないことに留意する必要がある。

表 28　治験責任医師の評価に基づく PFS の要約（主要な解析、ITT 集団、日本人集団）

	Japan	
	Belamaf (N=12)	**Pom/Dex (N=5)**
Number of participants, n (%)		
Progressed or died (event)	6 (50)	1 (20)
Censored, follow-up ended	5 (42)	1 (20)
Censored, follow-up ongoing	1 (8)	3 (60)
Event summary, n (%)		
Disease progression	5 (42)	1 (20)
Death	1 (8)	0
Estimates for time variable (months)[a]		
1st quartile (95% CI)	3.6 (0.9, 7.9)	11.3 (11.3, NE)
Median (95% CI)	7.9 (1.1, NE)	NE (11.3, NE)
3rd quartile (95% CI)	14.7 (5.7, NE)	NE (11.3, NE)
Unstratified hazard ratio[b]		
Estimate (95% CI)	4.31 (0.51, 36.39)	
PFS probability at 6 months (95% CI)	0.60 (0.23, 0.84)	1.00 (NE, NE)

Source: DREAMM-3 JPN/NEA subgroup analysis Table 12.0030

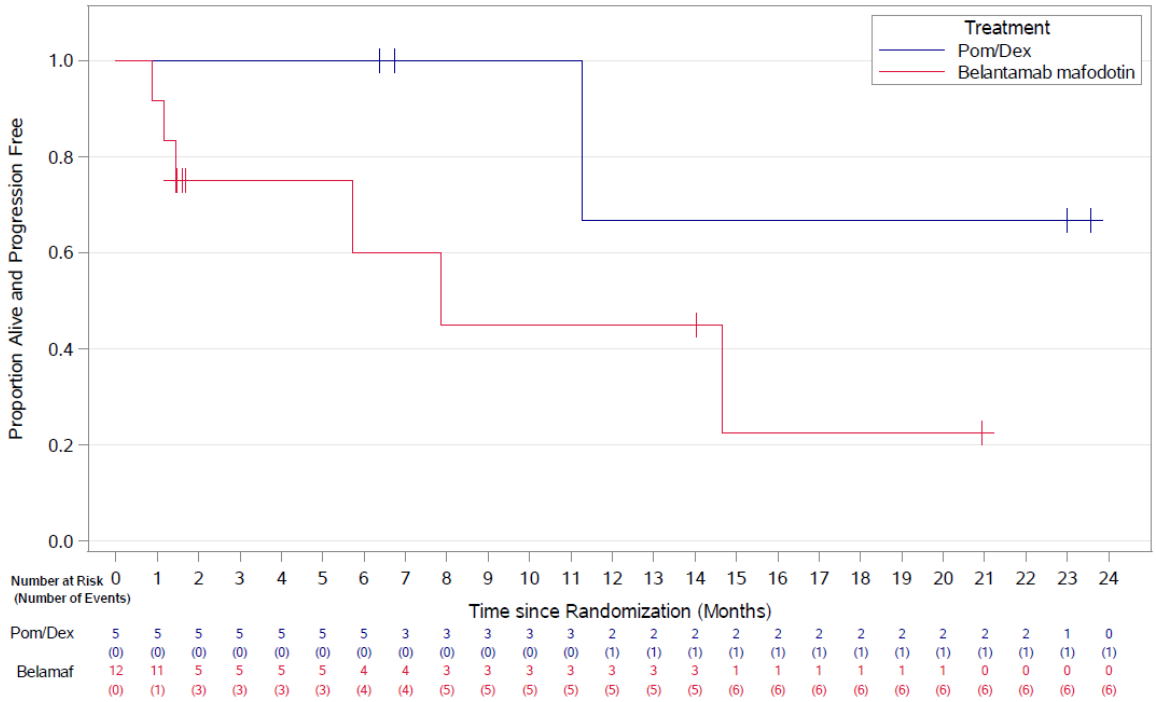
NE: Not estimable

a. Confidence intervals for time variables are estimated using the Brookmeyer-Crowley method.

b. Hazard ratios are estimated using the Cox Proportional Hazards. A hazard ratio <1 indicates a lower risk with this treatment compared with Pom/Dex.

Note: Some of the statistics are missing because an insufficient number of events have been observed, making calculation of these statistics impossible.

図 5　治験責任医師の評価に基づく PFS の Kaplan-Meier 解析（主要な解析、ITT 集団、日本人集団）



Source: DREAMM-3 JPN/NEA subgroup analysis Figure 12.0010

全生存期間（OS）

日本人集団では、両群ともに OS の中央値は未到達であった（表 29）。日本人集団の OS イベント割合は、Pom/Dex 群と比べて Belamaf 群で高かったが、Belamaf 群の OS イベントの割合（42%）は全体集団（39%）と同程度であった。

表 29　OS の要約（主要な解析、ITT 集団、日本人集団）

	Japan	
	Belamaf (N=12)	**Pom/Dex (N=5)**
Number of participants, n (%)		
Died (event)	5 (42)	0
Censored, follow-up ended	1 (8)	0
Censored, follow-up ongoing	6 (50)	5 (100)
Event summary, n (%)		
Death	5 (42)	0
Estimates for OS (months)[a]		
1st quartile (95% CI)	5.7 (2.4, NE)	NE
Median OS (95% CI)	NE (5.1, NE)	NE
3rd quartile (95% CI)	NE (14.5, NE)	NE
Unstratified hazard ratio[b]		
Estimate (95% CI)	Valid HR could not be estimated	
Survival probability		
at 6 months (95% CI)	0.73 (0.37, 0.90)	1.00 (NE, NE)
at 12 months (95% CI)	0.64 (0.30, 0.85)	1.00 (NE, NE)

	Japan	
	Belamaf (N=12)	**Pom/Dex (N=5)**
at 18 months (95% CI)	0.51 (0.18, 0.77)	1.00 (NE, NE)

Source: DREAMM-3 JPN/NEA subgroup analysis Table 12.0060

NE: Not estimable

a. Confidence intervals for time variables are estimated using the Brookmeyer-Crowley method.

b. Hazard ratios are estimated using the Cox Proportional Hazards. A hazard ratio <1 indicates a lower risk with this treatment compared with Pom/Dex.

Note: Some of the statistics are missing because an insufficient number of events have been observed, making calculation of these statistics impossible.

全奏効率（ORR）

日本人集団の ORR は Belamaf 群で 33%、Pom/Dex 群で 40%であった（表 30）。より深い奏効を達成した被験者の割合（sCR+CR+VGPR）は Pom/Dex 群と比較して Belamaf 群で高かった。

日本人集団の Belamaf 群の ORR（33%）は、日本人被験者数が限られていることを考慮すると、全体集団の Belamaf 群の ORR（41%）と同程度と考えられた。日本人集団において Pom/Dex 群よりも Belamaf 群でより深い奏効が認められた傾向は全体集団と同様であった。

表 30　治験責任医師の評価に基づく最良効果（主要な解析、ITT 集団、日本人集団）

	Japan	
	Belamaf (N=12)	**Pom/Dex (N=5)**
Best response, n (%)		
Stringent complete response (sCR)	0	0
Complete response (CR)	0	0
Very good partial response (VGPR)	2 (17)	0
Partial response (PR)	2 (17)	2 (40)
Minimal response (MR)	0	1 (20)
Stable disease (SD)	6 (50)	2 (40)
Progressive disease (PD)	2 (17)	0
Not evaluable (NE)	0	0
Overall response rate, n (%)		
sCR+CR+VGPR+PR	4 (33)	2 (40)
95% CI	(9.9, 65.1)	(5.3, 85.3)
Clinical benefit rate, n (%)		
sCRr+CR+VGPR+PR+MR	4 (33)	3 (60)
95% CI	(9.9, 65.1)	(14.7, 94.7)

Source: DREAMM-3 JPN/NEA subgroup analysis Table 12.0010

Note: The confidence intervals are based on exact method.

奏効期間（DOR）

日本人集団の DOR の中央値は Belamaf 群及び Pom/Dex 群ともに未到達であったが、DOR の第 1 四分位は Belamaf 群で 12.5 ヵ月、Pom/Dex 群で 8.2 ヵ月であった（表 31）。日本人集団の Belamaf 群の DOR の第 1 四分位は Pom/Dex 群よりも長く、全体集団と同様の傾向がみられた。

表 31　治験責任医師の評価に基づく DOR（主要な解析、ITT 集団の奏効例、日本人集団）

	Japan	
	Belamaf (N=12)	**Pom/Dex (N=5)**
Number of Subjects		
N	4	2
Progressed or died (event)	1 (25)	1 (50)
Censored, follow-up ended	2 (50)	0
Censored, follow-up ongoing	1 (25)	1 (50)
Event summary		
Disease progression	1 (25)	1 (50)
Death due to PD	0	0
Estimates for DoR (months) – PD and deaths due to PD [a]		
1st quartile (95% CI)	12.5 (12.5, NE)	8.2 (8.2, NE)
Median (95% CI)	NE (12.5, NE)	NE (8.2, NE)
3rd quartile (95% CI)	NE (12.5, NE)	NE (8.2, NE)
Estimates for DoR (months) – PD and all deaths [a]		
1st quartile (95% CI)	12.5 (12.5, NE)	8.2 (8.2, NE)
Median (95% CI)	NE (12.5, NE)	NE (8.2, NE)
3rd quartile (95% CI)	NE (12.5, NE)	NE (8.2, NE)

Source: DREAMM-3 JPN/NEA subgroup analysis Table 12.0040

NE: Not estimable

a. Confidence intervals for time variables are estimated using the Brookmeyer-Crowley method.

Note: Some of the statistics are missing because an insufficient number of events have been observed, making calculation of these statistics impossible.

安全性の結果

治験薬の曝露

日本人集団の 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（範囲）は、2.0 回（1～13 回）であり、全体集団（中央値：5.0 回）と比較して少ない傾向がみられた。

日本人集団の Pom/Dex 群では、ポマリドミドの投与期間の中央値（範囲）は、8.25 ヵ月（6.4～24.0 ヵ月）であり、全体集団（中央値：5.19 ヵ月）より長い傾向がみられた。低用量デキサメタゾンの投与期間の中央値は、日本人集団（75 歳未満：10.60 ヵ月、75 歳以上：6.70 ヵ月）では全体集団（75 歳未満：4.60 ヵ月、75 歳以上：6.44 ヵ月）よりやや長い傾向がみられた。

有害事象の概略

日本人集団の有害事象の発現状況は、全体集団と比べて特筆すべき差異はなかった（表 32）。日本人集団の有害事象の発現割合は、すべての有害事象、重篤な有害事象、Grade 3 又は 4 の有害事象、治験薬投与中止に至った有害事象、治験薬投与中断／延期に至った有害事象、治験薬減量に至った有害事象のいずれも、Pom/Dex 群と比較して Belamaf 群で同程度又は低かった。

表 32　有害事象の概要（主要な解析、Safety 集団、日本人集団）

Adverse events, n (%)	Japan	
	Belamaf (N=12)	Pom/Dex (N=5)
Any AE	11 (92)	5 (100)
AEs related to study treatment	10 (83)	5 (100)
Grade 3 or 4 AEs	10 (83)	5 (100)
Grade 3 or 4 AEs related to study treatment	8 (67)	3 (60)
Any SAE	2 (17)	2 (40)
SAEs related to study treatment	1 (8)	1 (20)
Fatal SAEs	1 (8)	0
Fatal SAEs related to study treatment	0	0
AEs leading to dose modification		
AEs leading to dose interruption/delay	7 (58)	4 (80)
AEs leading to dose reduction	3 (25)	3 (60)
AEs leading to permanent discontinuation of study treatment	1 (8)	1 (20)

Source: DREAMM-3 JPN/NEA subgroup analysis Table 13.0140

Note: Summary only includes treatment emergent adverse events.

有害事象

日本人集団でみられた有害事象の傾向に、全体集団と比べて特筆すべき差異はなかった（表 33）。日本人集団の Belamaf 群でみられた有害事象のうち上位 3 事象は、血小板減少症（7 例）、注入に伴う反応（4 例）、血小板数減少、視力障害及び肝機能異常（各 3 例）であった。Pom/Dex 群では、血小板減少症（4 例）、好中球減少症、便秘、疲労、白血球減少症、リンパ球減少症及び倦怠感（各 2 例）がみられた。

器官別大分類でみると日本人集団でも全体集団と同様に「眼障害」の有害事象の発現が最も多く、Belamaf 群で 67%及び Pom/Dex 群で 60%であった。

表 33　よくみられた有害事象（いずれかの投与群で 2 例以上に発現）（主要な解析、Safety 集団、日本人集団）

Preferred Term, n (%)		Belamaf (N=12)	Pom/Dex (N=5)
Any Event		**11 (92)**	**5 (100)**
Thrombocytopenia	血小板減少症	7 (58)	4 (80)
Infusion related reaction	注入に伴う反応	4 (33)	0
Platelet count decreased	血小板数減少	3 (25)	1 (20)
Visual impairment	視力障害	3 (25)	0
Hepatic function abnormal	肝機能異常	3 (25)	0
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (17)	1 (20)
Anaemia	貧血	2 (17)	1 (20)
Pyrexia	発熱	2 (17)	1 (20)
Vomiting	嘔吐	2 (17)	1 (20)
Neutropenia	好中球減少症	1 (8)	2 (40)
Constipation	便秘	0	2 (40)
Fatigue	疲労	0	2 (40)
Leukopenia	白血球減少症	0	2 (40)

Preferred Term, n (%)		Belamaf (N=12)	Pom/Dex (N=5)
Lymphopenia	リンパ球減少症	0	2 (40)
Malaise	倦怠感	0	2 (40)

Source: DREAMM-3 JPN/NEA subgroup analysis Table 13.0150
Note: Summary only includes treatment emergent adverse events.
MedDRA ver. 25.0/ MedDRA J Ver. 25.0

Grade 3 以上の有害事象

日本人集団で Grade 3 以上の有害事象は、Belamaf 群では 10 例に、Pom/Dex 群では 5 例全例に発現した（表 34）。Belamaf 群でみられた Grade 3 以上の有害事象のうち上位 3 事象は、血小板減少症（6 例）、血小板数減少（3 例）、貧血及び視力障害（各 2 例）であり、いずれも Pom/Dex 群では認められなかった。Pom/Dex 群では、好中球減少症、白血球減少症が各 2 例にみられた。

表 34　Grade 3 以上の有害事象（主要な解析、Safety 集団、日本人集団）

Preferred Term, n (%)		Japan	
		Belamaf (N=12)	Pom/Dex (N=5)
Any Event		**10 (83)**	**5 (100)**
Thrombocytopenia	血小板減少症	6 (50)	0
Platelet count decreased	血小板数減少	3 (25)	0
Anaemia	貧血	2 (17)	0
Visual impairment	視力障害	2 (17)	0
Neutropenia	好中球減少症	1 (8)	2 (40)
Neutrophil count decreased	好中球数減少	1 (8)	0
Hypokalaemia	低カリウム血症	1 (8)	0
Bacterial infection	細菌感染	1 (8)	0
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (8)	0
Cardiac failure	心不全	1 (8)	0
Hepatic function abnormal	肝機能異常	1 (8)	0
Hypertension	高血圧	1 (8)	0
Infusion related reaction	注入に伴う反応	1 (8)	0
Pleural effusion	胸水	1 (8)	0
Leukopenia	白血球減少症	0	2 (40)
Acute myocardial infarction	急性心筋梗塞	0	1 (20)
Bowen's disease	ボーエン病	0	1 (20)
Glaucoma	緑内障	0	1 (20)
Lymphopenia	リンパ球減少症	0	1 (20)
Pulmonary nocardiosis	肺ノカルジア症	0	1 (20)
Syncope	失神	0	1 (20)

Source: DREAMM-3 JPN/NEA subgroup analysis Table 13.0160
Note: Summary only includes treatment emergent adverse events.
MedDRA ver. 25.0/ MedDRA J Ver. 25.0

治験薬と因果関係のある有害事象

日本人集団で治験薬と因果関係のある有害事象は、Belamaf 群では 10 例に、Pom/Dex 群では 5 例全例に発現した。Belamaf 群でみられた治験薬と因果関係のある有害事象のうち上位 3 事象は、血小板減少症（7 例）、注入に伴う反応（4 例）、視力障害及び肝機能異常

（各 3 例）であった。Pom/Dex 群では、血小板減少症（4 例）、好中球減少症、白血球減少症、リンパ球減少症、便秘、疲労及び倦怠感（各 2 例）がみられた。

死亡

日本人集団では、死亡例は Belamaf 群で 5 例報告され、Pom/Dex 群ではなかった（表 35）。Belamaf 群の 5 例の死因は、がん（原疾患由来：4 例）及びその他の非心血管系の死因（突然死：1 例）であった。5 例のいずれも治験薬最終投与から 30 日を超えた後の死亡であった。

表 35　死亡の概要（主要な解析、Safety 集団、日本人集団）

Category, n (%)	**Belamaf (N=12)**	**Pom/Dex (N=5)**
Participant Status		
Dead	5 (42)	0
Alive at last contact, follow-up ended	1 (8)	0
Alive at last contact, follow-up ongoing	6 (50)	5 (100)
Primary Cause of Death		
Cancer	4 (33)	0
Unequivocally due to disease under study	4 (33)	0
Other Non-Cardiovascular Cause	1 (8)	0
Time from Last Dose to Death		
≤30 Days	0	0
>30 Days	5 (42)	0

Source: DREAMM-3 JPN/NEA subgroup analysis Table 13.0280

重篤な有害事象

日本人集団で重篤な有害事象は、Belamaf 群及び Pom/Dex 群の各 2 例に認められた（表 36）。報告された事象は、Belamaf 群では心不全、注入に伴う反応及び胸水（各 1 例）、Pom/Dex 群では急性心筋梗塞、肺ノカルジア症及びボーエン病（各 1 例）であった。

表 36　重篤な有害事象（主要な解析、Safety 集団、日本人集団）

Preferred Term, n (%)		**Belamaf (N=12)**	**Pom/Dex (N=5)**
Any Event		**2 (17)**	**2 (40)**
Cardiac failure	心不全	1 (8)	0
Infusion related reaction	注入に伴う反応	1 (8)	0
Pleural effusion	胸水	1 (8)	0
Acute myocardial infarction	急性心筋梗塞	0	1 (20)
Pulmonary nocardiosis	肺ノカルジア症	0	1 (20)
Bowen's disease	ボーエン病	0	1 (20)

Source: DREAMM-3 JPN/NEA subgroup analysis Table 13.0290

Note: Summary only includes treatment emergent adverse events.

MedDRA ver. 25.0/ MedDRA J Ver. 25.0

治験薬投与中止に至った有害事象

日本人集団で治験薬投与中止に至った有害事象は、Belamaf 群及び Pom/Dex 群の各 1 例に認められた（Belamaf 群：胸水、Pom/Dex 群：肺ノカルジア症）。

治験薬減量に至った有害事象

日本人集団で治験薬減量に至った有害事象は、Belamaf 群及び Pom/Dex 群の各 3 例に認められた。報告された事象は、Belamaf 群では血小板数減少、点状角膜炎及び血小板減少症（各 1 例）であり、Pom/Dex 群では倦怠感及び好中球減少症（各 2 例）、疲労、ステロイド糖尿病及び頭位性回転性めまい（各 1 例）であった。

治験薬投与中断／延期に至った有害事象

日本人集団で治験薬投与中断／延期に至った有害事象は、Belamaf 群の 7 例及び Pom/Dex 群の 4 例に認められた。報告された事象は、Belamaf 群では血小板減少症（3 例）、視力障害（2 例）、好中球減少症、乱視、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、角膜上皮小嚢胞、角膜浮腫、血小板数減少及び視力低下（各 1 例）であり、Pom/Dex 群では好中球減少症（2 例）、ボーエン病、慢性気管支炎、疲労、B 型肝炎 DNA 測定陽性、倦怠感、副鼻腔炎及び頭位性回転性めまい（各 1 例）であった。

注目すべき有害事象

<u>眼の有害事象、その他の眼に関連する事象</u>

日本人集団で眼の有害事象（CTCAE）は、Belamaf 群の 8 例及び Pom/Dex 群の 2 例に認められた（表 37）。Grade 3 以上の眼の有害事象（CTCAE）は Belamaf 群の 2 例に認められ、Pom/Dex 群では認められなかった。

日本人集団で角膜事象（KVA）は、Belamaf 群の 11 例及び Pom/Dex 群の 2 例に認められた（表 38）。Grade 3 以上の角膜事象（KVA）は Belamaf 群の 6 例に認められ、Pom/Dex 群では認められなかった。

表 37　眼の有害事象（CTCAE）（主要な解析、Safety 集団、日本人集団）

Ocular AESIs (by CTCAE) Preferred Term, n (%)		**Belamaf (N=12)**		**Pom/Dex (N=5)**	
		Grade ≥3	**Total**	**Grade ≥3**	**Total**
Any Event		**2 (17)**	**8 (67)**	**0**	**2 (40)**
Visual impairment	視力障害	2 (17)	3 (25)	0	0
Dry eye	ドライアイ	0	1 (8)	0	1 (20)
Visual acuity reduced	視力低下	0	1 (8)	0	1 (20)
Astigmatism	乱視	0	1 (8)	0	0
Corneal degeneration	角膜変性	0	1 (8)	0	0
Corneal epithelial microcysts	角膜上皮小嚢胞	0	1 (8)	0	0
Corneal epithelium defect	角膜上皮欠損	0	1 (8)	0	0
Corneal oedema	角膜浮腫	0	1 (8)	0	0
Foreign body sensation in eyes	眼の異物感	0	1 (8)	0	0
Lacrimation increased	流涙増加	0	1 (8)	0	0

Ocular AESIs (by CTCAE) Preferred Term, n (%)		Belamaf (N=12)		Pom/Dex (N=5)	
		Grade ≥3	Total	Grade ≥3	Total
Punctate keratitis	点状角膜炎	0	1 (8)	0	0
Vision blurred	霧視	0	1 (8)	0	0

Source: DREAMM-3 JPN/NEA subgroup analysis Table 13.0250

Note: Corneal Adverse Events are based on a hybrid of terms identified in eCRF, and list of terms identified by GSK internal review.

Note: Summary only includes treatment emergent adverse events.

MedDRA ver. 22.1/ MedDRA J Ver. 22.1

表 38　最大 Grade 別の角膜事象（KVA）（主要な解析、Safety 集団、日本人集団）

Corneal Events (by KVA Scale) Characteristics, n (%)	Japan	
	Belamaf (N=12)	Pom/Dex (N=5)
Worst Case Post-Baseline		
N	12	5
Any Event	11 (92)	2 (40)
Grade 1	1 (8)	2 (40)
Grade 2	4 (33)	0
Grade 3	5 (42)	0
Grade 4	1 (8)	0

Source: DREAMM-3 JPN/NEA subgroup analysis Table 13.0342

Note: n is the number of subjects with non-missing assessment for a particular visit.

Note: Summary includes investigator reported KVA grades and additionally derived KVA grades when investigator KVA grades are not available.

Note: If a subject has multiple assessments on the same date, then only the worst case grade will be reported. For example, subject 207495[redacted] has Cycle 3 Day 1 and Week 7 values reported on the same date. Only the worst case value associated with the Week 7 visit is presented.

<u>血小板減少に関連する事象</u>

日本人集団で血小板減少関連事象（血小板減少症及び血小板数減少の基本語で構成）は、Belamaf 群の 10 例及び Pom/Dex 群の 5 例全例に認められた（表 39）。Grade 3 以上の血小板減少関連事象は、Belamaf 群の 9 例に認められ、Pom/Dex 群では認められなかった。

日本人集団で、Grade 3 又は 4 への血小板数減少を示しかつ出血事象を伴った被験者は、Belamaf 群で 2 例に認められ、Pom/Dex 群では認められなかった（表 40）。

表 39　基本語別及び最大 Grade 別の血小板減少関連事象（主要な解析、Safety 集団、日本人集団）

Thrombocytopenic AESIs Preferred Term, n (%)		Belamaf (N=12)		Pom/Dex (N=5)	
		Grade ≥3	Total	Grade ≥3	Total
Any Event		**9 (75)**	**10 (83)**	**0**	**5 (100)**
Thrombocytopenia	血小板減少症	6 (50)	7 (58)	0	4 (80)
Platelet count decreased	血小板数減少	3 (25)	3 (25)	0	1 (20)
Epistaxis	鼻出血	0	1 (8)	0	0
Mouth haemorrhage	口腔内出血	0	1 (8)	0	0
Retinal haemorrhage	網膜出血	0	1 (8)	0	0
Skin haemorrhage	皮膚出血	0	1 (8)	0	0
Stoma site haemorrhage	ストーマ部出血	0	1 (8)	0	0

Source: DREAMM-3 JPN/NEA subgroup analysis Table 13.0180
Note: Thrombocytopenia is based on a hybrid of terms identified in eCRF, and list of terms identified by GSK internal review.
Note: Summary only includes treatment emergent adverse events.
MedDRA ver. 25.0/ MedDRA J Ver. 25.0

表 40　血小板減少に関連した出血事象（主要な解析、Safety 集団、日本人集団）

Thrombocytopenia and Bleeding Events, n (%)	Belamaf (N=12)	Pom/Dex (N=5)
Any Grade 3/4 Platelet Count Decreased	3 (25)	0
Any Grade 2 or Above Bleeding Event	3 (25)	0
Concomitant Grade 3/4 Platelet Count Decreased and Grade 2 or above Bleeding Event [a]	2 (17)	0

Source: DREAMM-3 JPN/NEA subgroup analysis Table 13.0210
a. Bleeding event is considered as concomitant only if start date is within +/- 3 days of the lab event.
Note: Bleeding Event is based on a hybrid of terms identified in eCRF, and list of terms identified by GSK internal review.
Note: Summary only includes treatment emergent adverse events.

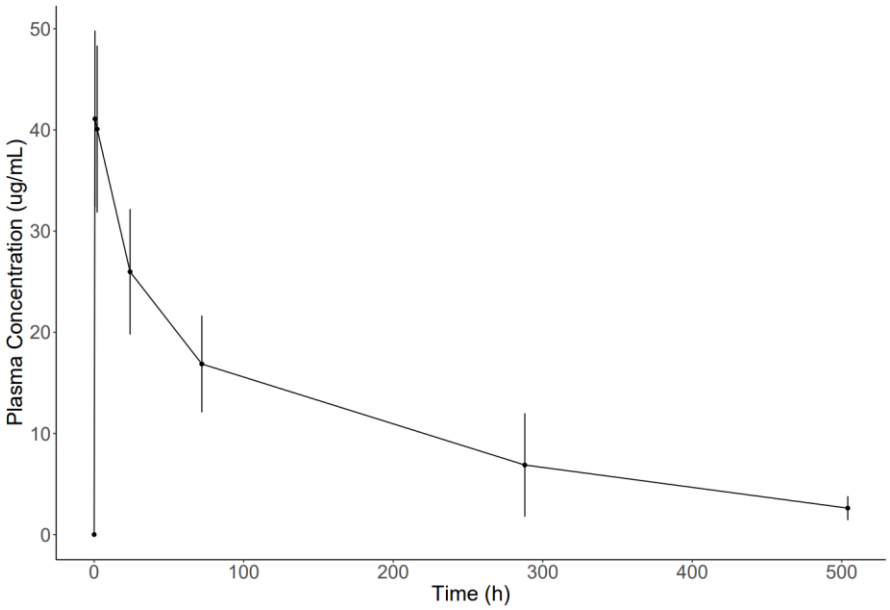
Infusion-related reaction（IRR）

日本人集団で Infusion-related reactions（IRR）は Belamaf 群の 5 例に発現した。報告された事象は、注入に伴う反応（4 例）、発熱及び嘔吐（各 1 例）であった。Grade 3 以上の IRR は、注入に伴う反応の 1 例（Grade 3）のみであった。

薬物動態の結果

日本人集団におけるサイクル 1 のベランタマブ　マホドチンの平均血漿中濃度推移を図 6 に示す。ベランタマブ　マホドチン、総 mAb 及び cys-mcMMAF のいずれについても、日本人集団と非日本人集団の間で PK パラメータは概ね同様であった（表 41、表 42 及び表 43）。

図 6　サイクル 1 におけるベランタマブ　マホドチンの平均血漿中濃度推移（主要な解析、PK 集団、日本人集団）



Source: DREAMM-3 JPN/NEA subgroup analysis Table 14.0010
Note: Data presented as mean ± SD.

表 41　サイクル 1 及び 3 におけるベランタマブ　マホドチンの PK パラメータ（主要な解析、PK 集団）

Parameter	Japan (N=12)		Non-Japan (N=205)	
	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: DREAMM-3 JPN/NEA subgroup analysis Table 14.0040, Table 14.0041
Note: %CVb = sqrt(exp(SD of log values^2) - 1) * 100.
Note: Median (min, max) for tlast and tmax, geometric mean (%CVb) for other parameters.

表 42　サイクル 1 及び 3 における総 mAb の PK パラメータ（主要な解析、PK 集団）

Parameter	Japan (N=12)		Non-Japan (N=205)	
	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)

Parameter	Japan (N=12)		Non-Japan (N=205)	
	n	PK Values	n	PK Values
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: DREAMM-3 JPN/NEA subgroup analysis Table 14.0050, Table 14.0051

Note: %CVb = sqrt(exp(SD of log values^2) - 1) * 100.

Note: Median (min, max) for tlast and tmax, geometric mean (%CVb) for other parameters.

表 43　サイクル 1 及び 3 における cys-mcMMAF の PK パラメータ（主要な解析、PK 集団）

Parameter	Japan (N=12)		Non-Japan (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: DREAMM-3 JPN/NEA subgroup analysis Table 14.0060, Table 14.0061

Note: %CVb = sqrt(exp(SD of log values^2) - 1) * 100.

Note: Median (min, max) for tlast and tmax, geometric mean (%CVb) for other parameters.

免疫原性の結果

日本人集団の Belamaf 群の全例で、投与期間中に ADA 陽性を示した被験者は認められなかった。

結論

有効性に関して、日本人集団の Belamaf 群の PFS の中央値は全体集団より短かった。日本人被験者数は限られており、また、データカットオフ時に日本人集団で認められた PFS イベントが少ないことに留意する必要があると考えられた。OS の中央値は日本人集団では両群共に未到達であったが、Belamaf 群の OS イベントの割合は全体集団と同程度であった。日本人集団の ORR は、日本人被験者数を考慮すると全体集団の ORR と明らかな差異はないものと考えられ、更により深い奏効を達成した被験者の割合は、日本人集団では全体集団と同様に Pom/Dex 群と比較して Belamaf 群で高かった。以上のことから、日本人で確認された有効性プロファイルに、全体集団でみられた Belamaf 単独療法の有効性プロファイルとの明らかな違いはないと考えられた。なお、日本人集団の Pom/Dex 群では、全体集団と比べ

良好な PFS が示されたものの、Pom/Dex 療法の予後不良因子である溶骨病変及び腎障害、並びに ISS stage III を有する被験者が全体集団と比べ日本人集団で少なく割り付けられており、これらの患者背景の差異が PFS の結果に影響した可能性があると考えられた。

安全性に関して、日本人集団における有害事象の発現状況は全体集団と比べて異なる傾向はみられなかった。重篤な有害事象、Grade 3 以上の有害事象、治験薬の中止・中断・延期・減量に至った有害事象は、Belamaf 群と Pom/Dex 群の間で特筆すべき差異はなかった。眼の有害事象のうち Grade 3 以上は Belamaf 群でのみ認められたが、日本人集団でみられた眼の有害事象の発現状況は全体集団と大きく異ならなかった。Grade 3 以上の血小板減少に関連する事象は Belamaf 群でのみ認められ、また全体集団に比べて日本人集団で高い発現割合にある傾向がみられたものの、いずれも非重篤であり、投与中止に至った事象はなく、臨床的に管理可能であった。

PK に関して、ベランタマブ　マホドチン、総 mAb 及び cys-mcMMAF の PK パラメータは、日本人集団と非日本人集団の間で概ね同様であった。