205678（DREAMM-2）試験

治験の標題

A Phase II, Open Label, Randomized, Two-Arm Study to Investigate the Efficacy and Safety of Two Doses of the Antibody Drug Conjugate GSK2857916 in Participants with Multiple Myeloma Who Had 3 or More Prior Lines of Treatment, Are Refractory to a Proteasome Inhibitor and an Immunomodulatory Agent and Have Failed an Anti-CD38 Antibody (DREAMM-2)

報告書番号

Primary Analysis Report：2018N386918_00
Final Report：TMF-14585485

治験責任医師及び実施医療機関

多施設共同国際試験（8 ヵ国 58 施設：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、英国及び米国）

公表文献

1. Lancet Oncol. 2020;21(2):207-21.
2. Ophthalmol Ther. 2020;9:889-911.
3. Blood Cancer J. 2020;10:106.
4. Blood Cancer J. 2021;11:103.
5. CPT:Pharmacomet Syst Pharmacol. 2021;10(8):851-863.
6. Cancer. 2021;127(22):4198-212.
7. Adv Ther. 2021;38(11):5501-18.
8. Clin Pharmacol Ther. 2021;110(5):1282-1292.

治験期間

2018 年 6 月 18 日（最初の被験者の最初の来院日）～2022 年 3 月 31 日
（主要な解析のデータカットオフ日：2019 年 6 月 21 日）

開発のフェーズ

第 IIb 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、2 用量のベランタマブ　マホドチンの有効性を評価する。	全奏効率（ORR）：独立評価委員会（IRC）により国際骨髄腫作業部会（IMWG）（2016 年度版）の基準に基づいて部分奏効（PR）以上［PR、最良部分奏効（VGPR）、完全奏効（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。
副次	
RRMM 患者を対象に、ベランタマブ　マホドチンの有効性の臨床的指標を更に評価する。	ORR：治験責任医師により IMWG（2016 年度版）の基準に基づいて PR 以上（PR、VGPR、CR、sCR）の奏効が確定された被験者の割合（%）と定義する[a]。 臨床的有用率（CBR）：IMWG（2016 年度版）の基準に基づいて最小奏効（MR）以上の奏効が確定された被験者の割合（%）と定義する。 奏効期間（DOR）：全奏効、すなわち PR 以上の奏効が確認された被験者において、PR 以上の奏効の所見が最初に確認された日から、IMWG の基準に基づく進行（PD）が確認された日又は PD による死亡日のいずれか早い方までの期間と定義する。 奏効までの期間（TTR）：ランダム化から奏効（PR 以上）の所見が最初に確認された日までの期間と定義する。 無増悪生存期間（PFS）：ランダム化から IMWG の基準に基づく PD が確認された日又は何らかの原因による死亡日のいずれか早い方までの期間と定義する。 無増悪期間（TTP）：ランダム化から IMWG の基準に基づく PD が確認された日又は PD による死亡日のいずれか早い方までの期間と定義する。 全生存期間（OS）：ランダム化から何らかの原因による死亡までの期間と定義する。

RRMM 患者を対象に、ベランタマブ　マホドチンの安全性を評価する。	RRMM 患者を対象に、臨床検査（血液学的検査及び血液生化学検査、理学的診察・検査、バイタルサイン測定、並びに診断検査）、有害事象、重篤な有害事象及び注目すべき有害事象の収集、並びに眼科検査における眼所見を評価し、ベランタマブ　マホドチンの安全性プロファイルを評価する。
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 PK パラメータの算出値［例：血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC）、最高血漿中濃度（Cmax）、最高血漿中濃度到達時間（tmax）、消失半減期（t1/2）］（データが利用可能なもの）
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 の発現率及び力価
患者の自己申告による症候性有害作用について、ベランタマブ　マホドチンの忍容性を評価する。	Patient-Reported Outcome Version of the Common Term Criteria for Adverse Events（PRO-CTCAE）、国立眼科学会 25 項目視覚機能質問票（NEI-VFQ-25）及び眼表面疾患指数（OSDI）で評価する症候性有害作用及び関連する影響
疾患及び治験薬投与に関連する症状、並びに機能及び健康関連の生活の質（QOL）への影響を評価する。	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）で評価した健康関連 QOL

a：最終解析では実施せず。

治験方法

本試験は、RRMM 患者（目標被験者数 130 例、各群 65 例）を対象に、2.5 mg/kg 及び 3.4 mg/kg の用量で 3 週間毎に静脈内投与したベランタマブ　マホドチン単剤療法の有効性及び安全性を評価する第 II 相非盲検 2 群ランダム化多施設共同試験であった。疾患進行又は許容できない毒性が認められるまで、被験者への治験薬の投与を継続し、その後は PFS 及び OS の追跡調査を実施した。本試験は、スクリーニング／ベースライン期、治療期及び後観察期で構成された。

主試験の被験者にベランタマブ　マホドチンの凍結液剤を投与した。本試験のデザインには、ベランタマブ　マホドチンの凍結乾燥製剤を投与する追加の被験者 25 例の独立したコホート（凍結乾燥製剤コホート）も含まれた。すべての必要なスクリーニング評価の完了

後、主試験（凍結液剤）に適格な被験者を、ランダム化スケジュールに従ってベランタマブ マホドチン 3.4 mg/kg 又は 2.5 mg/kg（いずれも 3 週間毎に静脈内投与）のいずれかに 1：1 の比率で割り付けた。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（4 ライン以上／4 ライン未満）及び染色体異常リスクカテゴリ［ハイリスク（t(4;14)、t(14;16)及び 17p13del と定義）／非ハイリスク（その他すべて）］。凍結液剤を投与する 2 群の組入れが完了し、凍結乾燥製剤が利用可能となった後に、凍結乾燥製剤コホート（3.4 mg/kg）を開始した。評価は、スクリーニング期間中、サイクル 1 の初回投与前、及び各サイクル中に実施した。

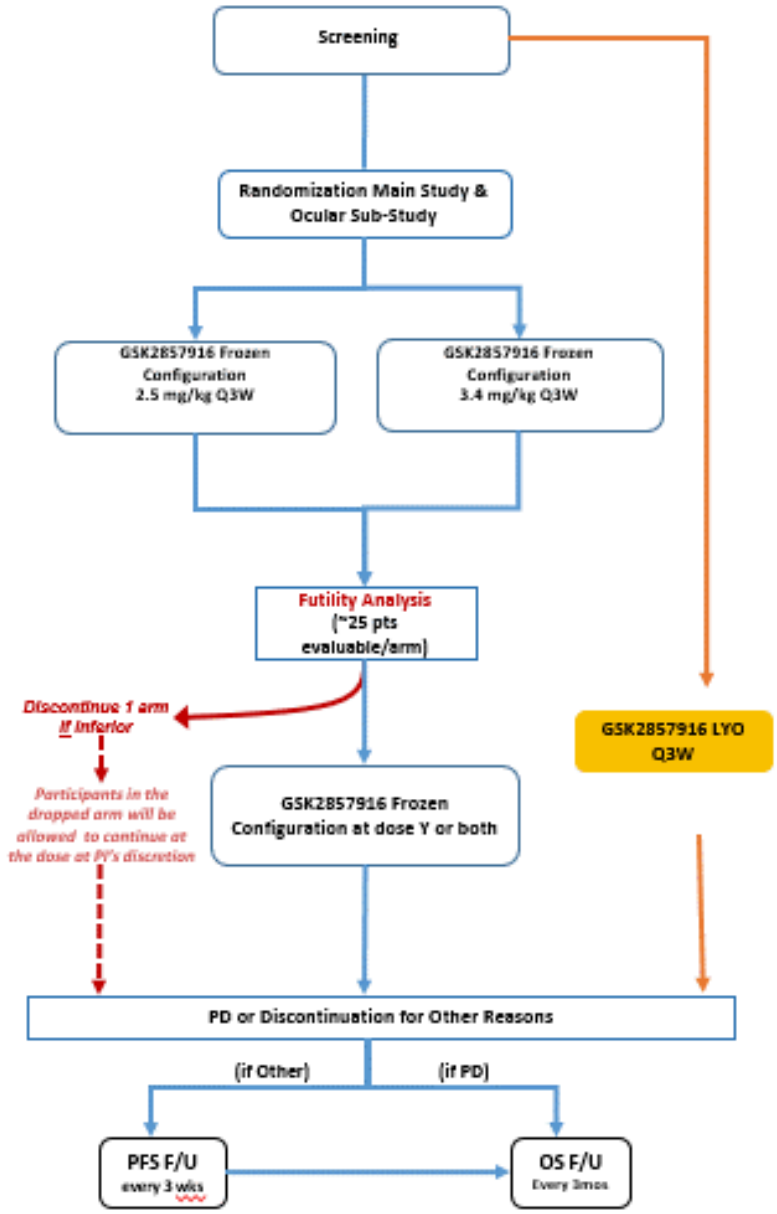
本試験では、無益性の中間解析を 1 回実施した。中間解析の結果により 1 群が中止となった場合は、継続している用量、又は再同意があれば元の用量で、治験薬を投与する機会を被験者に提供することとした。

また、本試験では、サブスタディとして、コルチコステロイド眼科用外用薬がベランタマブ　マホドチンに関連した角膜所見に及ぼす影響を検討し、これらの所見の特徴を更に明らかにするため、主試験の被験者のうち最大 30 例（各用量 15 例）の評価を実施した。

治験実施計画書改訂第 6 版（2021 年 11 月 19 日）において、解析後継続投与（PACT）を追加設定した。本試験の最終解析データカットオフの時点で、治験薬の投与によりベネフィットが得られている被験者については治験薬の投与を継続し、重篤な有害事象、過量投与、妊娠、治験薬投与中止に至った有害事象、及び予め規定されている眼科データのみを治験依頼者に報告することとした。PACT を開始する時点で、治験薬の投与を継続していない被験者からの新たなデータ収集は完全に中止し、治験データベースはクローズした。

本試験のスキームを図 1 に示す。

図 1　試験のスキーム



Abbreviations: OS = overall survival; PD = progressive disease; PFS = progression-free survival; F/U = follow-up; lyo = lyophilized; DP = drug product; pts = participants.

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 の基準に従って組織学的又は細胞学的に多発性骨髄腫（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) 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

  かつ、

b) 抗 CD38 抗体薬（例：ダラツムマブ）単独又は併用治療を含む 3 ライン以上の抗骨髄腫治療後に再発し、かつ免疫調節薬（すなわち、レナリドミド又はポマリドミド）及びプロテアソーム阻害薬（例：ボルテゾミブ、イキサゾミブ又はカルフィルゾミブ）に抵抗性を示す患者

治療及び投与

ベランタマブ　マホドチンは、2.5 mg/kg 又は 3.4 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。疾患進行、許容できない毒性の発現又は死亡まで、被験者への投与を継続した。

統計手法

<u>目標被験者数及びその設定根拠</u>

ベランタマブ　マホドチンの凍結液剤を投与する 2 群には、少なくとも 130 例（各群 65 例）を組み入れる計画とし、そのうち眼科サブスタディに参加する被験者は約 30 例とした。また、独立した凍結乾燥製剤コホートに組み入れられる被験者は、追加の約 25 例とした。

被験者数の計算は、改善された最終的な試験デザインを選択するための出発点として、最初に East 6.4 ソフトウェアを用いて、ベランタマブ　マホドチンとヒストリカルコントロールとの間の ORR の比較に基づいて行った。必要な被験者数の推定では以下の条件を仮定した。

- 二項分布の正規近似
- 奏効率は B 細胞成熟抗原（BCMA）群で 33%以上、ヒストリカルコントロールで 15%以下
- 真の改善がない場合に、誤って BCMA 群の優越性を主張するリスクは片側 1.25%
- 対立仮説が正しい場合に、帰無仮説を棄却する確率は 90%

情報の約 38%が利用可能（すなわち、当初計画した各群 65 例のうち約 25 例が中間解析で評価可能）となった後に、ガンマ消費関数に基づいた無益性の中止基準を用いて中間解析を行った。

群内の無益性中止基準及び比較の無益性中止基準の両方を考慮するため、シミュレーションを用いて動作特性を改善した。当初計画した各群 65 例でのシミュレーション結果に基づくと、第 1 種の過誤確率を片側 1.23%としたとき、各群内の帰無仮説を棄却する検出力は 86.90%であった。

当初の計画を上回る組入れを考慮し、凍結液剤にランダム化される被験者は約 200 例（各群約 100 例）と推定された。最終解析では、奏効率の両側 97.5%の正確な信頼区間（CI）の下限値がヒストリカルコントロールでの奏効率 15%を上回った場合に、帰無仮説は棄却される。

計画した中間解析に変更はなく（すなわち、各群約 25 例が中間解析で評価可能、同じ無益性の中止境界を使用）、シミュレーションの結果、第 1 種の過誤を片側 0.97%としたとき、被験者数が各群 100 例であれば、各群内の帰無仮説を棄却する検出力は 92.38%と示された。

主要な解析

凍結液剤を投与された最後の被験者が、ランダム化後 6 ヵ月に達した時点（2019 年 6 月 21 日）でデータカットオフし、主要な解析を実施した。

最終解析

すべての被験者が最終解析の基準（死亡、疾患進行、同意撤回、又は最後の被験者が最初の治験薬投与を受けてから 39 ヵ月以上経過）のいずれかに該当した時点（2022 年 3 月 31 日）でデータカットオフし、最終解析を実施した。

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：スクリーニングされ、本試験に組み入れられた全被験者。
- Intent-to-Treat（ITT）集団：投与されたか否かに関わらず、凍結液剤にランダム化された全被験者。
- Efficacy 集団：ITT 集団の最初の 130 例。
- Evaluable 集団：凍結液剤を少なくとも 2 回投与され、2 回目投与後に疾患評価を少なくとも 1 回受けた、進行が認められた、死亡した、又はその他の理由で投与を中止した全被験者。
- Safety 集団：ランダム化され、凍結液剤を少なくとも 1 回投与された全被験者。
- Ocular Sub-study 集団：ランダム化され、凍結液剤を少なくとも 1 回投与され、眼科サブスタディに参加した全被験者。
- Lyophilized（Lyo）集団：ランダム化され、凍結乾燥製剤を少なくとも 1 回投与された全被験者。
- Full Analysis 集団：ITT 集団又は Lyo 集団のいずれかに含まれ、ランダム化された全被験者。
- Full Safety 集団：凍結液剤又は凍結乾燥製剤を少なくとも 1 回投与された全被験者。
- Full PK 集団：Full 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

主要な解析では、ORR 及び CBR の解析は、IRC の評価及び治験責任医師による確定された奏効評価に基づいて実施した。ORR 及び CBR 並びにそれぞれの正確な 97.5% CI を算出した。DOR、TTR、PFS 及び TTP の解析は、IRC 及び治験責任医師の両者による奏効評価に基

づいて、主要な解析時に実施した。OS の解析は、主要な解析時に実施した。これらの評価項目は、Kaplan-Meier 法を用いて中央値及び 95% CI を推定した。

最終解析では、主要評価項目は、IRC の評価により確定された奏効評価に基づく ORR とした。副次評価項目は、ORR（治験責任医師による奏効評価、最終解析では実施せず）、CBR、DOR、TTR、PFS、TTP、及び OS とした。

有害事象の解析

有害事象は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Ver. 22.0（主要な解析）及び Ver. 24.1（最終解析）を用いて基本語レベルにコード化し、有害事象共通用語基準（NCI-CTCAE）第 4.03 版に従って治験責任医師が Grade 分類した。

有害事象は、器官別大分類及び基本語、並びに重症度、頻度及び発現割合別に要約した。これとは別に、すべての有害事象、治験薬と因果関係のある有害事象、重篤な有害事象、治験薬投与中断、治験薬投与延期及び治験薬投与中止に至った有害事象を要約した。ベランタマブ　マホドチンの注目すべき有害事象は、眼障害、血小板減少事象、infusion related reactions（IRR）及び角膜事象［グラクソ・スミスクライン（GSK）スケール］とした。臨床的なレビューに基づく MedDRA 用語の包括的なリストを用いて、各事象を特定した。GSK Grade 分類スケールは、ベランタマブ　マホドチンを投与された被験者の眼科所見と視力変化の両方をよりよく評価するために用いた。死亡した被験者の割合及び主要な死因を要約した。

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。NCI-CTCAE 第 4.03 版により Grade 分類が可能なすべての臨床検査値については、Grade（最悪値）におけるベースラインの Grade からの悪化を要約した。NCI-CTCAE 第 4.03 版により Grade 分類が不可能な臨床検査値については、正常範囲内外に関連してベースラインからの変化（最悪値）を要約した。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。各検査項目のベースラインから投与期間中の毒性 Grade（最悪値）までの変化量を示した。

その他の安全性の評価

バイタルサイン、心電図検査、心エコー検査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－時間データを、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もの）。薬力学的

パラメータの注入終了時の血漿中濃度（C-EOI）及び次回投与前の血漿中濃度（Ctrough）は、濃度－時間データセットから直接的に算出した。ノンコンパートメントパラメータは、いずれも実際の検体採取時間に基づいて算出した。

主要な解析の結果

本試験の主要な解析結果（データカットオフ日：2019 年 6 月 21 日）として、Primary analysis report の要約を以下に記載する。

治験対象集団の結果

特記しない限り、凍結液剤の 2.5 mg/kg 群及び 3.4 mg/kg 群の結果を示す。

被験者の内訳

凍結液剤

RRMM 患者 196 例が凍結液剤の 2.5 mg/kg 群及び 3.4 mg/kg 群にランダム化され（それぞれ 97 例及び 99 例）、このうち 2.5 mg/kg 群の 95 例及び 3.4 mg/kg 群の 98 例が、割り付けられた治験薬を投与された。この他に、凍結乾燥製剤の 3.4 mg/kg 群に組み入れられた被験者 1 例は、凍結乾燥製剤を投与されずに凍結液剤 3.4 mg/kg を投与された。そのため、この 1 例は実際に投与された治験薬に基づき、凍結液剤 3.4 mg/kg 群として解析した。データカットオフ日の時点で、ランダム化から最終連絡時点又は死亡までの期間の中央値（範囲）は 2.5 mg/kg 群で 6.28 ヵ月（0.1～10.9 ヵ月）、3.4 mg/kg 群で 6.87 ヵ月（0.1～10.6 ヵ月）であった。

データカットオフ日の時点で、2.5 mg/kg 群（97 例）及び 3.4 mg/kg 群（99 例）のそれぞれ 33%及び 31%が死亡、それぞれ 5%及び 3%が試験を中止、それぞれ 62%及び 66%が試験を継続していた。凍結液剤が投与された 2.5 mg/kg 群の 95 例及び 3.4 mg/kg 群の 99 例のうち、それぞれ 23%及び 25%が治験薬投与を継続中、それぞれ 77%及び 75%が投与を中止していた（表 1）。最も多くみられた投与中止の理由は疾患進行（それぞれ 62%及び 57%）であった。

表 1　治験薬投与状況及び投与中止理由（主要な解析、凍結液剤、Safety 集団）

	GSK2857916	
	2.5 mg/kg (N=95)	3.4 mg/kg (N=99)
Treatment Status		
Ongoing	22 (23)	25 (25)
Discontinued	73 (77)	74 (75)
Primary reason for treatment discontinuation[a]		
Progressive disease	59 (62)	56 (57)
Adverse event	7 (7)[b]	10 (10)
Lack of efficacy	1 (1)	1 (1)
Lost to follow-up	1 (1)	0
Physician decision	4 (4)[c]	4 (4)[c]
Withdrawal by participant	1 (1)[c]	3 (3)[c]

Source: DREAMM-2 Primary Analysis Report Table 1.0020

a. Participant [redacted] in the 3.4 mg/kg cohort does not have information entered in the database for treatment discontinuation related to study treatment.

b. Participant [redacted] had a disease-related headache, but discontinued treatment for the primary reason of disease progression.

c. Decisions to discontinue study treatment were considered treatment-related for 3 participants in the 2.5 mg/kg cohort and 2 participants in the 3.4 mg/kg cohort.

<u>凍結乾燥製剤</u>

RRMM 患者 25 例が凍結乾燥製剤の 3.4 mg/kg 群に組み入れられ、このうち 24 例が割り付けられた治験薬を投与され、1 例は前述のとおり凍結乾燥製剤を投与されずに凍結液剤 3.4 mg/kg を投与された。データカットオフ日の時点で、組入れから最終連絡時点又は死亡までの期間の中央値は 5.29 ヵ月であった。

データカットオフ日の時点で、凍結乾燥製剤の 3.4 mg/kg 群（25 例）の 16%が死亡し、試験を中止した被験者はおらず、84%が試験を継続していた。凍結乾燥製剤が投与された 3.4 mg/kg 群の 24 例のうち、42%が治験薬投与を継続中、58%が投与を中止していた。最も多くみられた投与中止の理由は疾患進行（46%）であった。

解析対象集団

凍結液剤の 2.5 mg/kg 群及び 3.4 mg/kg 群にランダム化された被験者のうち、それぞれ 2 例及び 1 例はいずれの治験薬も投与されなかったため、Safety 集団及び PK 集団から除外された（表 2）。

表 2　解析対象集団（主要な解析、凍結液剤、Enrolled 集団）

Population, n (%)	GSK2857916	
	2.5 mg/kg (N=97)	3.4 mg/kg (N=99)
Enrolled	97 (100)	99 (100)
Intent-to-Treat	97 (100)	99 (100)
Efficacy	64 (66)	66 (67)
Safety	95 (98)	98 (99)
Ocular Sub-Study	17 (18)	13 (13)
Full Analysis	97 (100)	99 (100)
Full Safety[a]	95 (98)	98 (99)
Full Pharmacokinetic[a]	95 (98)	98 (99)

Source: DREAMM-2 Primary Analysis Report Table 1.0070

a. Two participants in the 2.5 mg/kg cohort and 1 participant in the 3.4 mg/kg cohort were randomized but did not receive any dose of study treatment; these participants were excluded from the Safety and PK Populations.

人口統計学的及び他の基準値の特性

凍結液剤を投与された被験者の人口統計学的特性を表 3 に示す。

表 3　人口統計学的特性（主要な解析、凍結液剤、ITT 集団）

	GSK2857916		
	2.5 mg/kg (N=97)	3.4 mg/kg (N=99)	Total (N=196)
Sex, n (%)	97	99	196
Female	46 (47)	43 (43)	89 (45)
Male	51 (53)	56 (57)	107 (55)
Age (years), n	97	99	196
Mean (SD)	64.1 (10.01)	66.0 (9.09)	65.1 (9.58)
Median (range)	65.0 (39 to 85)	67.0 (34 to 84)	66.0 (34 to 85)
Age Group (years), n (%)	97	99	196
<18	0	0	0
18 to <65	45 (46)	36 (36)	81 (41)
65 to <75	39 (40)	46 (46)	85 (43)
≥75	13 (13)	17 (17)	30 (15)
Race Detail, n (%)	95	99	194
Black or African American	16 (16)	11 (11)	27 (14)
Asian - Central/South Asian Heritage	1 (1)	0	1 (<1)
Asian - East Asian Heritage	1 (1)	0	1 (<1)
Asian - South East Asian Heritage	0	1 (1)	1 (<1)
White - Arabic/North African Heritage	4 (4)	2 (2)	6 (3)
White - White/Caucasian/European Heritage	72 (74)	83 (84)	155 (79)
Mixed Asian Race	0	1 (1)	1 (<1)
Mixed White Race	0	1 (1)	1 (<1)
Multiple	1 (1)	0	1 (<1)
Weight (kg), n	97	99	196
Mean (SD)	78.37 (21.758)	73.90 (14.228)	76.11 (18.435)
Median	75.00	71.80	72.75
(range)	(42.4 to 171.0)	(49.0 to 124.2)	(42.4 to 171.0)

Source: DREAMM-2 Primary Analysis Report Table 1.0120, Table1.11050

疾患特性は 2 投与群間で概ね同様であった（表 4）。本試験に組み入れられた被験者のうち、全例が分泌型の RRMM を有し、大部分が IgG 型（2.5 mg/kg 群及び 3.4 mg/kg 群でそれぞれ 67%及び 74%）又は IgA 型（それぞれ 23%及び 16%）であった。被験者の大半がステージ II 又は III の MM を有し（それぞれ 77%及び 82%）、前治療を複数ライン受けていた［中央値（範囲）はそれぞれ 7（3～21）及び 6（3～21）］。いずれの投与群でも、約 30%の被験者がハイリスク染色体異常を有していた。髄外病変は、被験者のそれぞれ 23%及び 18%に認められた。

表 4　ベースラインの疾患特性（主要な解析、凍結液剤、ITT 集団）

	GSK2857916		
	2.5 mg/kg (N=97)	**3.4 mg/kg (N=99)**	**Total (N=196)**
Stage at screening, n (%)			
I	21 (22)	18 (18)	39 (20)
II	33 (34)	51 (52)	84 (43)
III	42 (43)	30 (30)	72 (37)
Unknown	1 (1)[a]	0	1 (<1)
Type of multiple myeloma, n (%)			
Nonsecretory	0	0	0
Secretory	97 (100)	99 (100)	196 (100)
Myeloma light chain, n (%)			
Kappa Light Chain	54 (56)	64 (65)	118 (60)
Lambda Light Chain	36 (37)	29 (29)	65 (33)
Missing	7 (7)	6 (6)	13 (7)
Myeloma immunoglobulin, n (%)			
IgA	22 (23)	16 (16)	38 (19)
IgG	65 (67)	73 (74)	138 (70)
IgM	2 (2)	0	2 (1)
IgD	0	1 (1)	1 (<1)
IgE	0	0	0
Missing	8 (8)	9 (9)	17 (9)
Extramedullary Disease, n (%)			
Yes	22 (23)	18 (18)	40 (20)
No	75 (77)	81 (82)	156 (80)
Lytic Bone Lesions, n (%)			
Yes	69 (71)	75 (76)	144 (73)
No	28 (29)	24 (24)	52 (27)
Lines of therapy completed at screening, n (%)			
3 Lines	5 (5)	8 (8)	13 (7)
4 Lines	11 (11)	9 (9)	20 (10)
5 Lines	17 (18)	14 (14)	31 (16)
6 Lines	14 (14)	21 (21)	35 (18)
7 Lines	19 (20)	17 (17)	36 (18)
8 Lines	14 (14)	11 (11)	25 (13)
9 Lines	6 (6)	5 (5)	11 (6)
10 Lines	5 (5)	5 (5)	10 (5)
More Than 10 Lines	6 (6)	9 (9)	15 (8)
High Risk Cytogenetics[b] n (%)			
Yes	26 (27)	32 (32)	58 (30)
Other (non-high risk, not done, or missing)	71 (73)	67 (68)	138 (70)

Source: DREAMM-2 Primary Analysis Report Table 1.0160, Table 1.11060

a. Participant [redacted] was confirmed as Stage I.

b. If the participant has any of the following cytogenetics: t(4;14), t(14;16), and 17p13del.

有効性の結果

凍結液剤の 2.5 mg/kg 群及び 3.4 mg/kg 群の結果を示す。

全奏効率（ORR）

IRC 及び治験責任医師の評価に基づく最良効果を表 5 に示す。

本試験では、主要評価項目である IRC の評価に基づく ORR は 2.5 mg/kg 群で 31%（97.5% CI：20.8～42.6）及び 3.4 mg/kg 群で 34%（97.5% CI：23.9～46.0）であった。観察された ORR は、多数の前治療歴を有し、ダラツムマブに抵抗性を示す本試験の患者集団で臨床的に意義のある結果であった。奏効例のうち 2.5 mg/kg 群で 60%（18/30 例）、3.4 mg/kg 群で 59%（20/34 例）が、VGPR 以上の奏効を達成し、sCR 又は CR を達成した被験者も含まれていた。

表 5　IRC 及び治験責任医師の評価に基づく最良効果（主要な解析、凍結液剤、ITT 集団）

	GSK2857916			
	2.5 mg/kg (N=97)		3.4 mg/kg (N=99)	
Best Response, n (%)	**IRC**	**INV**	**IRC**	**INV**
Stringent complete response (sCR)	2 (2)	2 (2)	3 (3)	1 (1)
Complete response (CR)	1 (1)	6 (6)	0	2 (2)
Very good partial response (VGPR)	15 (15)	12 (12)	17 (17)	18 (18)
Partial response (PR)	12 (12)	9 (9)	14 (14)	10 (10)
Minimal response (MR)	3 (3)	4 (4)	5 (5)	6 (6)
Stable disease (SD)	30 (31)	30 (31)	23 (23)	25 (25)
Progressive disease (PD)	27 (28)	28 (29)	26 (26)	27 (27)
Not evaluable (NE)[a]	7 (7)	6 (6)	11 (11)	10 (10)
Overall Response Rate, n (%)				
sCR+CR+VGPR+PR	30 (31)	29 (30)	34 (34)	31 (31)
97.5% confidence interval	(20.8, 42.6)	(19.9, 41.5)	(23.9, 46.0)	(21.2, 42.8)
Clinical Benefit Rate, n (%)				
sCRr+CR+VGPR+PR+MR	33 (34)	33 (34)	39 (39)	37 (37)
97.5% confidence interval	(23.5, 45.8)	(23.5, 45.8)	(28.5, 51.1)	(26.6, 49.1)

Source: DREAMM-2 Primary Analysis Report Table 2.0010, Table 2.0020

IRC = Independent Review Committee; INV= Investiagtor

a. NE could be due to response not confirmed or inadequate baseline assessment/ no postbaseline assessment.

奏効期間（DOR）

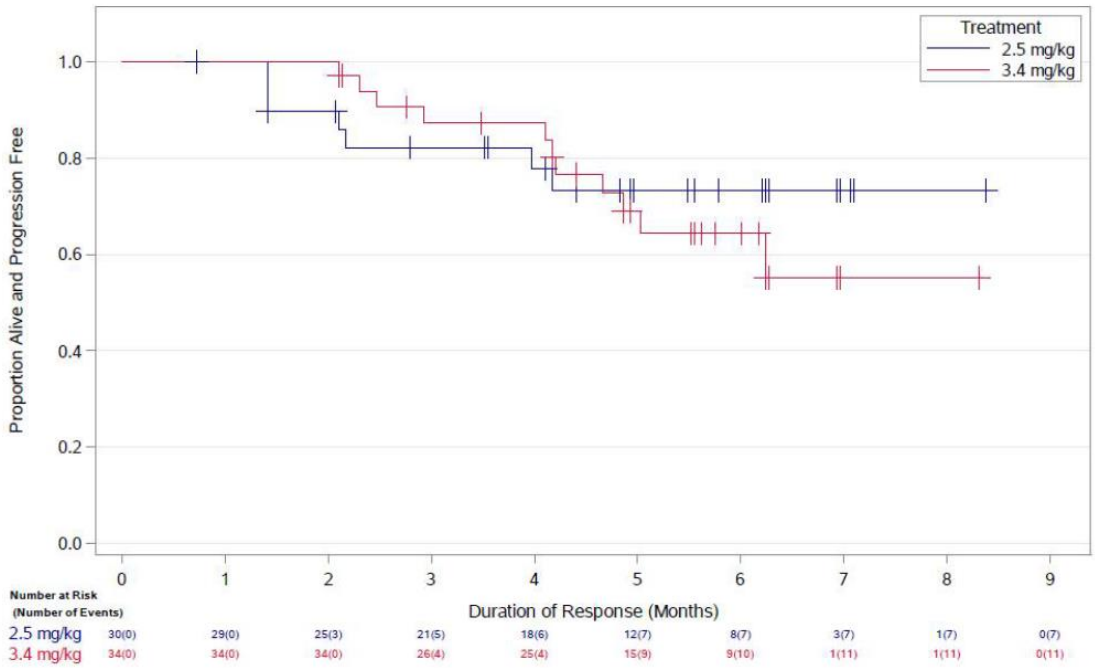
凍結液剤のいずれの投与群でも DOR の中央値は推定できなかった（表 6）。奏効例のうち、2.5 mg/kg 群及び 3.4 mg/kg 群のそれぞれ 23%（7/30 例）及び 32%（11/34 例）が、その後に IRC により PD と評価された。DOR が 4 ヵ月以上である可能性は、それぞれ 78%及び 87%と推定され（図 2）、死亡した奏効例はいなかった。

表 6　IRC の評価に基づく DOR（主要な解析、凍結液剤、ITT 集団）

	GSK2857916	
	2.5 mg/kg (n=97)	**3.4 mg/kg (n=99)**
Number of participants, N	30	34
Progressed or died due to PD (event)	7 (23)	11 (32)
Censored, follow-up ended	3 (10)	4 (12)
Censored, follow-up ongoing	20 (67)	19 (56)
Event summary		
Death due to PD	0	0
Disease progression	7 (23)	11 (32)
Estimates for DoR (months)		
1st quartile	4.2	4.7
95% CI	(1.4, -)	(2.5, 6.2)
Median	NA	NA
95% CI	(-, -)	(4.9, -)
Probability of Maintaining Response		
Time-to-Event Endpoint at 4 Months	0.78	0.87
95% CI	(0.57, 0.89)	(0.69, 0.95)

Source: DREAMM-2 Primary Analysis Report Table 2.0060

図 2　IRC の評価に基づく DOR の Kaplan-Meier 解析（主要な解析、凍結液剤、ITT 集団）



Source: DREAMM-2 Primary Analysis Report Figure 2.0040

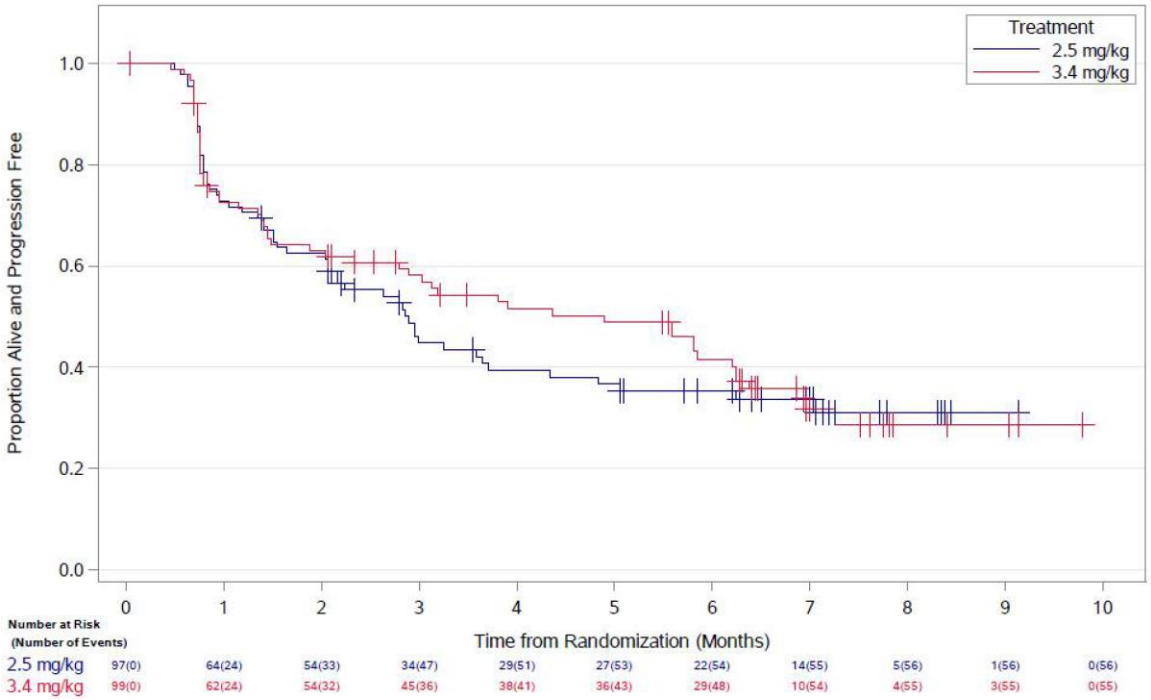
奏効までの期間（TTR）

TTR はいずれの投与群でも短く、投与群間で同様であった［中央値（95% CI）は 2.5 mg/kg 群 1.4 ヵ月（1.0～1.6）、3.4 mg/kg 群 1.4 ヵ月（0.9～2.1）］。

無増悪生存期間（PFS）

IRC の評価に基づく PFS の中央値は、2.5 mg/kg 群で 2.9 ヵ月、3.4 mg/kg 群で 4.9 ヵ月であった（図 3）。ただし、2.5 mg/kg 群に対する 3.4 mg/kg 群のハザード比推定値は 0.92（95% CI：0.63～1.33）であり、2 投与群間の差は中央値の推定値に反映されたものより小さいことが示された（表 7）。また、潜在的な予測因子について調整した場合、2 投与群のハザード比推定値は 0.99（95% CI：0.67～1.46）となり、2 投与群間の PFS の数値的な差は、主にそれらの予測因子の不均衡によるものである可能性が示唆された。

図 3　IRC の評価に基づく PFS の Kaplan-Meier 解析（主要な解析、凍結液剤、ITT 集団）



Source: DREAMM-2 Primary Analysis Report Figure 2.0060

表 7　IRC の評価に基づく PFS の Cox 回帰分析（主要な解析、凍結液剤、ITT 集団）

	HR (95% CI)	p-value
Cox regression without adjusting for covariates		
3.4 mg/kg versus 2.5 mg/kg	0.918 (0.632, 1.333)	0.653
Cox regression including important covariates[a]		
3.4 mg/kg versus 2.5 mg/kg	0.992 (0.674, 1.459)	0.966
ISS Staging at Screening: I to II versus III	0.641 (0.435, 0.944)	0.024
ECOG at Baseline: 0 to 1 versus.≥2	0.626 (0.373, 1.050)	0.076
Number of prior lines of therapy: 3 to 8 versus ≥9	0.640 (0.399, 1.025)	0.063

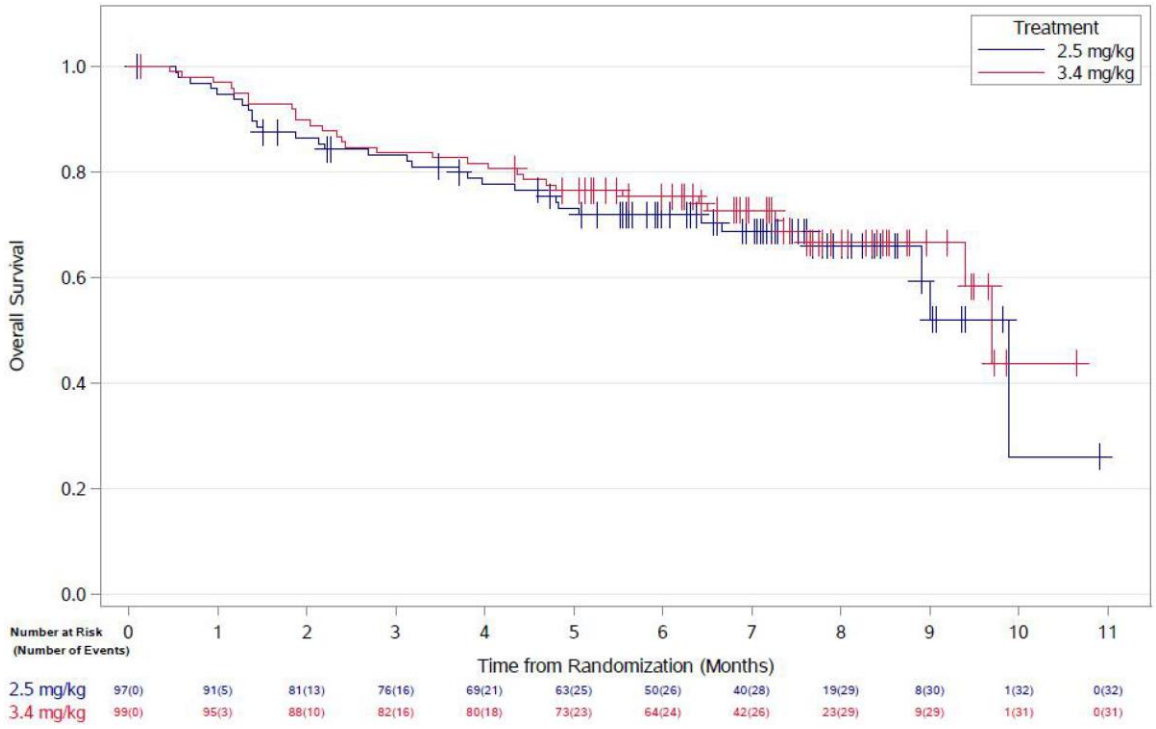
Source: DREAMM-2 Primary Analysis Report Table 2.10100

a. The covariates were selected using backward variable selection with entry/exit criteria of alpha=0.10. The dose group (2.5 mg/kg frozen versus 3.4 mg/kg frozen) was forced in the model. Other candidate covariates included age group (< 65 years versus ≥65 years), cytogenetic risk (Other versus High), ISS stage at Screening (I/II versus III), type of myeloma (Non-IgG versus IgG), number of prior lines of therapy (3 to 8 versus ≥9), ECOG performance status (0 to 1 versus ≥2), and penta-refractory (No versus Yes).

全生存期間（OS）

解析時点で、OS のデータは十分に集積されていなかった。データカットオフ日の時点で、6 ヵ月全生存率は 2.5 mg/kg 群で 72%、3.4 mg/kg 群で 75%であった（図 4）。

図 4　OS の Kaplan-Meier 解析（主要な解析、凍結液剤、ITT 集団）



Source: DREAMM-2 Primary Analysis Report Figure 2.0100

安全性の結果

凍結液剤の 2.5 mg/kg 群及び 3.4 mg/kg 群の結果を示す。

治験薬の曝露

曝露

サイクル数の中央値は、いずれの投与群でも 3 回であった。用量強度の中央値は、2.5 mg/kg 群で 2.47 mg/kg/3 weeks、3.4 mg/kg 群で 2.95 mg/kg/3 weeks であった。治験薬投与期間の中央値は、2.5 mg/kg 群で 9.1 週間、3.4 mg/kg 群で 12.0 週間であった。

治験薬の減量

治験薬を少なくとも 1 回減量した被験者の割合は、2.5 mg/kg 群で 29%、3.4 mg/kg 群で 42%であった。治験薬の減量は、2.5 mg/kg 群（サイクル 3 の Day 1 までに 26%）と比較して 3.4 mg/kg 群（サイクル 3 の Day 1 までに 51%）でより早く認められた。

治験薬の投与延期

治験薬を少なくとも 1 回投与延期した被験者の割合は、2.5 mg/kg 群で 39%、3.4 mg/kg 群で 48%であった。初回の治験薬投与延期までの期間の中央値（範囲）は、2.5 mg/kg 群で 106.0 日（28～212 日）、3.4 mg/kg 群で 86.5 日（29～211 日）であった。治験薬投与延期の期間の中央値は、2.5 mg/kg 群で 42.0 日（6～125 日）、3.4 mg/kg 群で 22.5 日（7～149 日）であった。

有害事象

有害事象の発現割合は、2.5 mg/kg 群及び 3.4 mg/kg 群でそれぞれ 98%及び 100%であり、Grade 3 又は 4 の有害事象の発現割合は、いずれの投与群でも 82%であった（表 8）。治験薬減量に至った有害事象の発現割合（それぞれ 29%及び 41%）及び治験薬投与延期に至った有害事象の発現割合（それぞれ 54%及び 62%）は、2.5 mg/kg 群と比較して 3.4 mg/kg 群で高かった。重篤な有害事象の発現割合はそれぞれ 40%及び 47%であり、死亡に至った重篤な有害事象の発現割合はそれぞれ 3%及び 7%であった。

表 8　有害事象の概要（主要な解析、凍結液剤、Safety 集団）

	GSK2857916	
	2.5 mg/kg (N=95)	**3.4 mg/kg (N=99)**
Any AE, n (%)	**93 (98)**	**99 (100)**
AEs related to study treatment	84 (88)	94 (95)
AEs leading to permanent discontinuation of study treatment	8 (8)	10 (10)
AEs leading to dose reduction	28 (29)	41 (41)
AEs leading to dose interruption/delay	51 (54)	61 (62)
AEs related to study treatment and leading to permanent discontinuation of study treatment	6 (6)	4 (4)
Grade 3 or 4 AEs	78 (82)	81 (82)
Grade 3 or 4 AEs related to study treatment	52 (55)	62 (63)
Any SAE, n (%)	**38 (40)**	**47 (47)**
SAEs related to study treatment	10 (11)	19 (19)
Fatal SAEs	3 (3)	7 (7)
Fatal SAEs related to study treatment	1 (1)	1 (1)

Source: DREAMM-2 Primary Analysis Report Table 3.0010

有害事象

器官別大分類別の有害事象の発現割合は、いずれの投与群でも「眼障害」が最も高く（2.5 mg/kg 群及び 3.4 mg/kg 群でそれぞれ 74%及び 77%）、次いで「血液およびリンパ系障害」（それぞれ 36%及び 64%）、「一般・全身障害および投与部位の状態」（それぞれ 49%及び 58%）、「臨床検査」（それぞれ 54%及び 58%）の順であった。

よくみられた基本語別の有害事象は、角膜症（それぞれ 71%及び 75%）、血小板減少症（それぞれ 21%及び 44%）、貧血（それぞれ 24%及び 37%）及び悪心（それぞれ 24%及び 32%）であった。

眼障害

器官別大分類「眼障害」でよくみられた基本語別の有害事象（いずれかの投与群で発現割合が 10%以上）は、上述の角膜症に加えて、霧視（2.5 mg/kg 群及び 3.4 mg/kg 群でそれぞれ 18%及び 25%）及びドライアイ（それぞれ 12%及び 18%）であった。

Grade 3 以上の有害事象

よくみられた Grade 3 以上の有害事象は、血小板減少症（2.5 mg/kg 群及び 3.4 mg/kg 群でそれぞれ 17%及び 27%）、貧血（それぞれ 20%及び 25%）、角膜症（それぞれ 27%及び 21%）、肺炎（それぞれ 4%及び 11%）及び好中球減少症（それぞれ 4%及び 9%）であった（表 9）。これらのうち、血小板減少症、貧血、肺炎及び好中球減少症の発現割合は、2.5 mg/kg 群と比較して 3.4 mg/kg 群で高かった。

表 9　基本語別の最大 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、凍結液剤、Safety 集団）

Preferred Term	GSK2857916			
	2.5 mg/kg (N=95)		3.4 mg/kg (N=99)	
	Grade ≥3	Total	Grade ≥3	Total
Participants with any event, n (%) [a]	**79 (83)**	93 (98)	**82 (83)**	99 (100)
Thrombocytopenia	16 (17)	20 (21)	27 (27)	44 (44)
Anaemia	19 (20)	23 (24)	25 (25)	37 (37)
Keratopathy	26 (27)	67 (71)	21 (21)	74 (75)
Pneumonia	4 (4)	4 (4)	11 (11)	13 (13)
Neutropenia	4 (4)	6 (6)	9 (9)	19 (19)
Gamma-glutamyltransferase increased	3 (3)	8 (8)	8 (8)	13 (13)
Lymphocyte count decreased	12 (13)	13 (14)	8 (8)	12 (12)
Aspartate aminotransferase increased	2 (2)	19 (20)	6 (6)	24 (24)
Hypertension	2 (2)	7 (7)	6 (6)	9 (9)
Platelet count decreased	5 (5)	15 (16)	6 (6)	14 (14)
Fatigue	2 (2)	15 (16)	5 (5)	26 (26)
Hypophosphataemia	5 (5)	7 (7)	4 (4)	7 (7)
Neutrophil count decreased	5 (5)	7 (7)	4 (4)	9 (9)
Hypercalcaemia	7 (7)	13 (14)	3 (3)	16 (16)

Source: DREAMM-2 Primary Analysis Report Table 3.0110, Table 3.0040

a. Number (%) of participants with AEs, sorted in descending frequency of PT in the 3.4 mg/kg cohort

MedDRA Ver. 22.0/ MedDRA J Ver. 22.0

Thrombocytopenia: 血小板減少症、Anaemia: 貧血、Keratopathy: 角膜症、Pneumonia: 肺炎、Neutropenia: 好中球減少症、Gamma-glutamyltransferase increased: γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加、Lymphocyte count decreased: リンパ球数減少、Aspartate aminotransferase increased: アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、Hypertension: 高血圧、Platelet count decreased: 血小板数減少、Fatigue: 疲労、Hypophosphataemia: 低リン酸血症、Neutrophil count decreased: 好中球数減少、Hypercalcaemia: 高カルシウム血症

Grade 3 又は 4 のリンパ球減少事象（リンパ球減少症及びリンパ球数減少の基本語で構成）の発現割合は、2.5 mg/kg 群及び 3.4 mg/kg 群でそれぞれ 17%及び 11%であった。Grade

3 又は 4 の白血球減少事象（白血球減少症及び白血球数減少の基本語で構成）の発現割合は、2.5 mg/kg 群及び 3.4 mg/kg 群でそれぞれ 6%及び 5%であった。いずれの投与群でも Grade 5 のリンパ球減少事象及び白血球減少事象は発現しなかった。

治験薬と因果関係のある有害事象

よくみられた治験薬と因果関係のある有害事象は、角膜症（2.5 mg/kg 群及び 3.4 mg/kg 群でそれぞれ 68%及び 71%）、血小板減少症（それぞれ 13%及び 31%）、霧視（それぞれ 14%及び 24%）、悪心（それぞれ 13%及び 19%）及びドライアイ（それぞれ 12%及び 18%）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 2.5 mg/kg 群及び 3.4 mg/kg 群でそれぞれ 33%及び 31%であった（表 10）。これらの被験者の大半が、治験薬最終投与から 30 日を超えた後に死亡した。死亡の大半は、治験責任医師により治験の対象疾患によるものと判断された（それぞれ 26%及び 23%）。

死亡に至った重篤な有害事象は、それぞれ 3 例及び 7 例に認められた（表 11）。これらのうち、治験薬と因果関係のある事象は、2.5 mg/kg 群で敗血症 1 例、3.4 mg/kg 群で血球貪食性リンパ組織球症 1 例であった。

表 10　死亡の概要（主要な解析、凍結液剤、Safety 集団）

	GSK2857916	
	2.5 mg/kg (N=95)	3.4 mg/kg (N=99)
Participant Status, n (%)		
Dead	31 (33)	31 (31)
Alive at the last contact, follow-up ended	4 (4)	2 (2)
Alive at the last contact, follow-up ongoing	60 (63)	66 (67)
Primary Cause of Death, n (%)		
Disease Under Study	25 (26)	23 (23)
SAE Possibly Related to Study Treatment	1 (1)	1 (1)
Other	2 (2)	7 (7)
Unknown	3 (3)	0
Time to Death From Last Dose, n (%)		
≤30 Days	8 (8)	13 (13)
>30 Days	23 (24)	18 (18)

Source: DREAMM-2 Primary Analysis Report Table 3.0450

表 11　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、凍結液剤、Safety 集団）

Participant identifier	Time from first dose to AE leading to death (days)	Time from last dose to death (days)	Fatal SAE (Preferred term)	SAE Possibly causally related to study drug
GSK2857916: 2.5 mg/kg cohort				
[redacted]	41	20	Cardiac arrest	No
[redacted]	33	13	Sepsis	Yes
[redacted]	88	4	Lung infection	No
GSK2857916: 3.4 mg/kg cohort				
[redacted]	66	8	Cerebral haemorrhage	No
[redacted]	12	12	Cerebral haemorrhage	No
[redacted]	55	14	Pneumonia	No
[redacted]	2 11	2 11	Viral infection Haemophagocytic lymphohistiocytosis	No Yes
[redacted]	114	30	Cardiac arrest	No
[redacted]	131	4	Pneumonia	No
[redacted]	201	94	Acute myeloid leukemia	No

Source: DREAMM-2 Primary Analysis Report Listing 1.0200
MedDRA Ver. 22.0/ MedDRA J Ver. 22.0
Cardiac arrest: 心停止、Sepsis: 敗血症、Lung infection: 肺感染、Cerebral haemorrhage: 脳出血、Pneumonia: 肺炎、Viral infection: ウイルス感染、Haemophagocytic lymphohistiocytosis: 血球貪食性リンパ組織球症、Acute myeloid leukemia: 急性骨髄性白血病

重篤な有害事象

重篤な有害事象の発現割合は、2.5 mg/kg 群及び 3.4 mg/kg 群でそれぞれ 40%及び 47%であった（表 12）。よくみられた重篤な有害事象（いずれかの投与群で発現割合が 3%以上）は、肺炎（それぞれ 4%及び 12%）、発熱（それぞれ 6%及び 5%）、注入に伴う反応（それぞれ 3%及び 2%）、肺感染（それぞれ 3%及び 2%）、高カルシウム血症（それぞれ 4%及び 0%）及び発熱性好中球減少症（それぞれ 0%及び 3%）であった。これらのうち、肺炎及び発熱性好中球減少症の発現割合は、2.5 mg/kg 群と比較して 3.4 mg/kg 群で高かった。
3.4 mg/kg 群の 2 例に脳出血が認められ、いずれも死亡に至った。3.4 mg/kg 群の 3 例に重篤な好中球減少事象が認められ（いずれも発熱性好中球減少症）、いずれも治験薬の投与変更に至ることなく、回復した。

表 12　2 例以上に発現した重篤な有害事象（主要な解析、凍結液剤、Safety 集団）

Preferred Term	GSK2857916	
	2.5 mg/kg (N=95)	3.4 mg/kg (N=99)
Participants with any event, n(%) [a]	**38 (40)**	**47 (47)**
Pneumonia	4 (4)	12 (12)
Pyrexia	6 (6)	5 (5)
Febrile neutropenia	0	3 (3)
Cerebral haemorrhage	0	2 (2)
Epistaxis	1 (1)	2 (2)
Escherichia urinary tract infection	0	2 (2)
General physical health deterioration	0	2 (2)
Hyperviscosity syndrome	0	2 (2)
Influenza	0	2 (2)
Infusion related reaction	3 (3)	2 (2)
Lung infection	3 (3)	2 (2)
Osteolysis	0	2 (2)
Pathological fracture	0	2 (2)
Sepsis	2 (2)	2 (2)
Thrombocytopenia	1 (1)	2 (2)
Upper respiratory tract infection	0	2 (2)
Acute kidney injury	2 (2)	1 (1)
Back pain	1 (1)	1 (1)
Cardiac arrest	1 (1)	1 (1)
Cellulitis	1 (1)	1 (1)
Gastrointestinal haemorrhage	1 (1)	1 (1)
Pleural effusion	2 (2)	1 (1)
Spinal compression fracture	1 (1)	1 (1)
Vomiting	1 (1)	1 (1)
Hypercalcaemia	4 (4)	0
Hypokalaemia	2 (2)	0
Staphylococcal sepsis	2 (2)	0
Vascular device infection	2 (2)	0

Source: DREAMM-2 Primary Analysis Report Table 3.0580

a. Number (%) of participants with AEs, sorted in descending frequency of PT in the 3.4 mg/kg cohort

MedDRA Ver. 22.0/ MedDRA J Ver. 22.0

Pneumonia: 肺炎、Pyrexia: 発熱、Febrile neutropenia: 発熱性好中球減少症、Cerebral haemorrhage: 脳出血、Epistaxis: 鼻出血、Escherichia urinary tract infection: 大腸菌性尿路感染、General physical health deterioration: 全身健康状態悪化、Hyperviscosity syndrome: 過粘稠度症候群、Influenza: インフルエンザ、Infusion related reaction: 注入に伴う反応、Lung infection: 肺感染、Osteolysis: 骨溶解、Pathological fracture: 病的骨折、Sepsis: 敗血症、Thrombocytopenia: 血小板減少症、Upper respiratory tract infection: 上気道感染、Acute kidney injury: 急性腎障害、Back pain: 背部痛、Cardiac arrest: 心停止、Cellulitis: 蜂巣炎、Gastrointestinal haemorrhage: 胃腸出血、Pleural effusion: 胸水、Spinal compression fracture: 脊椎圧迫骨折、Vomiting: 嘔吐、Hypercalcaemia: 高カルシウム血症、Hypokalaemia: 低カリウム血症、Staphylococcal sepsis: ブドウ球菌性敗血症、Vascular device infection: 血管デバイス感染

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、2.5 mg/kg 群及び 3.4 mg/kg 群でそれぞれ 8%及び 10%であった（表 13）。最もよくみられた治験薬投与中止に至った有害事象は、角

膜症（それぞれ 2%及び 3%）であった。その他によくみられた治験薬投与中止に至った有害事象は、脳出血（それぞれ 0%及び 2%）及び肺炎（それぞれ 0%及び 2%）であった。心停止は両投与群で各 1 例に認められた。その他の治験薬投与中止に至った有害事象は、いずれも 1 例に認められた。注入に伴う反応は、2.5 mg/kg 群の 1 例のみに認められた。当該被験者は、注入に伴う反応を複数回発現し、治験を中止した。

表 13　治験薬投与中止に至った有害事象（主要な解析、凍結液剤、Safety 集団）

Preferred Term	GSK2857916	
	2.5 mg/kg (N=95)	3.4 mg/kg (N=99)
Any event, n(%) [a]	**8 (8)**	**10 (10)**
Keratopathy	2 (2)	3 (3)
Cerebral haemorrhage	0	2 (2)
Pneumonia	0	2 (2)
Cardiac arrest	1 (1)	1 (1)
Acute myeloid leukaemia	0	1 (1)
Haemophagocytic lymphohistiocytosis	0	1 (1)
Viral infection	0	1 (1)
Headache	1 (1)	0
Herpes simplex pneumonia	1 (1)	0
Infusion related reaction	1 (1)	0
Sepsis	1 (1)	0
Urine albumin/creatinine ratio increased	1 (1)	0

Source: DREAMM-2 Primary Analysis Report Table 3.0130

a. Number (%) of participants with AEs, sorted in descending frequency of PT in the 3.4 mg/kg cohort

MedDRA Ver. 22.0/ MedDRA J Ver. 22.0

Keratopathy: 角膜症、Cerebral haemorrhage: 脳出血、Pneumonia: 肺炎、Cardiac arrest: 心停止、Acute myeloid leukaemia: 急性骨髄性白血病、Haemophagocytic lymphohistiocytosis: 血球貪食性リンパ組織球症、Viral infection: ウイルス感染、Headache: 頭痛、Herpes simplex pneumonia: 単純ヘルペス性肺炎、Infusion related reaction: 注入に伴う反応、Sepsis: 敗血症、Urine albumin/creatinine ratio increased: 尿中アルブミン／クレアチニン比増加

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、2.5 mg/kg 群及び 3.4 mg/kg 群でそれぞれ 29%及び 41%であった。よくみられた治験薬減量に至った有害事象（いずれかの投与群で発現割合が 3%以上）は、角膜症（それぞれ 23%及び 27%）、血小板減少症（それぞれ 3%及び 11%）及び霧視（それぞれ 2%及び 3%）であった。

治験薬投与延期に至った有害事象

治験薬投与延期に至った有害事象の発現割合は、2.5 mg/kg 群及び 3.4 mg/kg 群でそれぞれ 54%及び 62%であった。よくみられた治験薬投与延期に至った有害事象（いずれかの投与群で発現割合が 3%以上）は、角膜症（それぞれ 47%及び 48%）、霧視（それぞれ 4%及び 8%）、肺炎（それぞれ 3%及び 4%）、血小板減少症（それぞれ 0%及び 4%）、ドライアイ（それぞれ 2%及び 3%）、上気道感染（それぞれ 1%及び 3%）及び尿中アルブミン／クレアチニン比増加（それぞれ 2%及び 3%）であった。最も多かった治験薬投与延期の理由

は、眼に関連する有害事象（角膜症、霧視、ドライアイ、眼瞼炎及び眼圧上昇）であり、いずれの投与群でも約 50%を占めた。

注目すべき有害事象

角膜事象

角膜事象は、臨床で最もよく報告される、ベランタマブ　マホドチンに関連する有害事象であり、角膜症、霧視、ドライアイ及び羞明を含む。検査所見（GSK スケール）に基づく角膜事象の発現割合（2.5 mg/kg 群及び 3.4 mg/kg 群でそれぞれ 71%及び 77%）及び Grade 3 又は 4 の角膜事象の発現割合（それぞれ 47%及び 49%）は、投与群間で同程度であった（表 14）。これらの事象は、高い頻度で治験薬の投与延期又は減量により管理された（それぞれ 46%及び 52%）。

Grade 2 以上の角膜事象（GSK スケール）の初回発現までの期間の中央値は、それぞれ 34.5 日及び 23.0 日であった（表 15）。Grade 2 以上の角膜事象（GSK スケール）が軽度又はベースラインの所見にまで回復した被験者では、回復までの期間（持続期間）の中央値は投与群間で同程度であった（それぞれ 84.5 日及び 86.0 日）。データカットオフ日の時点で転帰が報告された被験者のうち、Grade 2 以上の角膜事象（GSK スケール）が回復した被験者の割合はそれぞれ 63%（38/60 例）及び 57%（41/72 例）であった。ドライアイの病歴を有する被験者では、Grade 2 以上の角膜事象（GSK スケール）を発現するリスクが統計学的に有意に高かった（p=0.014）（表 16）。

表 14　角膜事象（GSK スケール）の特性（主要な解析、凍結液剤、Safety 集団）

	GSK2857916	
	2.5 mg/kg (N=95)	3.4 mg/kg (N=99)
Number of Participants with Event, n (%)	67 (71)	76 (77)
Event Characteristics, n/N (%)		
Study treatment related	66/95 (69)	74/99 (75)
Maximum Grade, n/N (%)		
Grade 1	7/95 (7)	4/99 (4)
Grade 2	15/95 (16)	23/99 (23)
Grade 3	43/95 (45)	46/99 (46)
Grade 4	2/95 (2)[a]	3/99 (3)[a]
Action Taken[c], n/N (%)		
Study treatment discontinued	1/95 (1)	5/99 (5)[b]
Dose reduced	12/95 (13)	23/99 (23)
Dose not changed	57/95 (60)	64/99 (65)
Dose delayed	44/95 (46)	51/99 (52)
Dose reduced or delayed	44/95 (46)	51/99 (52)

Source: DREAMM-2 Primary Analysis Report Table 3.0350

a. Participant [redacted] and Participant [redacted] (2.5 mg/kg) and Participant [redacted] and Participant [redacted] (3.4 mg/kg) had visual acuity-related events. Participant [redacted] (3.4 mg/kg) had a peripheral corneal ulcer with 1 line change in VA.
b. Three participants discontinued due to corneal events: Participant [redacted], Participant [redacted], Participant [redacted]. PD was the primary reason for discontinuation for Participant [redacted] and Participant [redacted].
c. Participants could have more than 1 Action Taken and be represented more than once.

表 15 Grade 2 以上の角膜事象（GSK スケール）の初回発現までの期間及び持続期間（主要な解析、凍結液剤、Safety 集団）

	GSK2857916	
	2.5 mg/kg (N=95)	3.4 mg/kg (N=99)
Participants Experiencing Events of Grade 2 or Above, n (%)	60 (63)	72 (73)
Time of onset, days, n (%)		
n	60	72
1-21	10 (17)	23 (32)
22-42	24 (40)	31 (43)
43-63	16 (27)	12 (17)
64-105	8 (13)	5 (7)
>105	2 (3)	1(1)
Mean	40.7	35.0
SD	23.93	23.97
Median	34.5	23.0
Min.	19	9
Max.	143	150
Duration, days, n (%)		
n	38	41
1-21	4 (11)	7 (17)
22-42	7 (18)	6 (15)
>42	27 (71)	28 (68)
Mean	79.6	81.6
SD	48.86	59.74
Median	84.5	86.0
Min.	8	9
Max.	193	253

Source: DREAMM-2 Primary Analysis Report Table 3.0910, Table 3.0911

表 16 Grade 2 以上の角膜事象（GSK スケール）発現で想定されるリスク因子のロジスティック回帰分析（主要な解析、凍結液剤、Safety 集団）

Variable	Odds Ratio	95% CI	P-value
Belantamab mafodotin 3.4 mg/kg vs 2.5 mg/kg	1.53	(0.824, 2.836)	0.179
Dry eye Presence vs Absence at baseline	3.20	(1.262, 8.118)	0.014

Source: DREAMM-2 Primary Analysis Report Table 3.1280

<u>血小板減少事象</u>

血小板減少事象の特性を表 17 に、基本語別及び最大 Grade 別の血小板減少事象を表 18 に示す。

血小板減少事象の発現割合（2.5 mg/kg 群及び 3.4 mg/kg 群でそれぞれ 35%及び 59%）、Grade 3 又は 4 の血小板減少事象の発現割合（それぞれ 20%及び 33%）及び Grade 3 又は 4 の血小板数減少と Grade 2 以上の出血事象を併発した被験者の割合（それぞれ 1%及び 7%）は、2.5 mg/kg 群と比較して 3.4 mg/kg 群で高かった。

3.4 mg/kg 群の 1 例に、脳出血による死亡が認められた。

表 17　血小板減少事象の特性（主要な解析、凍結液剤、Safety 集団）

	GSK2857916	
	2.5 mg/kg (N=95)	3.4 mg/kg (N=99)
Number of Participants with Event, n (%)	33 (35)	58 (59)
Number of Events	46	88
Event Characteristics, n/N (%)		
Serious	1/95 (1)	3/99 (3)
Study treatment related	19/95 (20)	38/99 (38)
Number of events, n/N (%)		
One	22/95 (23)	42/99 (42)
Two	9/95 (9)	11/99 (11)
Three or more	2/95 (2)	5/99 (5)
Worst Outcome, n/N (%)		
Recovered/Resolved	9/95 (9)	16/99 (16)
Recovered/Resolved with Sequelae	0/95	0/99
Recovering/Resolving	3/95 (3)	3/99 (3)
Not Recovered/Not Resolved	21/95 (22)	38/99 (38)
Fatal	0/95	1/99 (1)
Maximum Grade, n/N (%)		
Grade 1	10/95 (11)	10/99 (10)
Grade 2	4/95 (4)	14/99 (14)
Grade 3	8/95 (8)	11/99 (11)
Grade 4	11/95 (12)	22/99 (22)
Grade 5	0/95	1/99 (1)
Action Taken[a], n/N (%)		
Study treatment discontinued	0/95	1/99 (1)
Dose reduced	5/95 (5)	13/99 (13)
Dose not changed	24/95 (25)	46/99 (46)
Dose delayed	0/95	6/99 (6)
Dose reduced or delayed	5/95 (5)	15/99 (15)

Source: DREAMM-2 Primary Analysis Report Table 3.0280

a. Participants could have more than 1 Action Taken and be represented more than once.

表 18　基本語別及び最大 Grade 別の血小板減少事象（主要な解析、凍結液剤、Safety 集団）

	GSK2857916							
	2.5 mg/kg (N=95)				3.4 mg/kg (N=99)			
Preferred Term	3	4	5	Total	3	4	5	Total
Any event[a], n (%)	8 (8)	11 (12)	0	33 (35)	11 (11)	22 (22)	1 (1)	58 (59)
Thrombocytopenia	7 (7)	9 (9)	0	20 (21)	8 (8)	19 (19)	0	44 (44)
Platelet count decreased	3 (3)	2 (2)	0	15 (16)	3 (3)	3 (3)	0	14 (14)
Cerebral haemorrhage	0	0	0	0	0	0	1 (1)[a]	1 (1)

Source: DREAMM-2 Primary Analysis Report Table 3.0270

Note: Totals are for all Grades (Grade 1 to Grade 5)

a. Designated by the site as a thrombocytopenic AESI for Participant [redacted]; Platelets were 52 Gi/L at the event and were always >50 Gi/L during the study.

MedDRA Ver. 22.0/ MedDRA J Ver. 22.0

Thrombocytopenia: 血小板減少症、Platelet count decreased: 血小板数減少、Cerebral haemorrhage: 脳出血

Infusion related reaction（IRR）

Infusion-related reactions（IRR）の発現割合は、2.5 mg/kg 群及び 3.4 mg/kg 群でそれぞれ 21%及び 16%であった（表 19）。IRR の大半は、Grade 1 又は 2 であり、サイクル 1 でよくみられ、その後の注入では概ね再発しなかった。

表 19　基本語別及び最大 Grade 別の IRR（主要な解析、凍結液剤、Safety 集団）

Preferred Term	GSK2857916							
	2.5 mg/kg (N=95)				3.4 mg/kg (N=99)			
	Maximum Grade, n (%)							
	1	2	3	Total	1	2	3	Total
Any event, n (%)	6 (6)	11 (12)	3 (3)	20 (21)	7 (7)	8 (8)	1 (1)	16 (16)
Infusion related reaction	3 (3)	10 (11)	3 (3)	16 (17)	5 (5)	4 (4)	1 (1)	10 (10)
Pyrexia	3 (3)	1 (1)	1 (1)	5 (5)	4 (4)	2 (2)	0	6 (6)
Chills	1 (1)	1 (1)	0	2 (2)	2 (2)	0	0	2 (2)
Diarrhoea	1 (1)	1 (1)	0	2 (2)	1 (1)	0	0	1 (1)
Nausea	2 (2)	0	0	2 (2)	0	2 (2)	0	2 (2)
Asthenia	0	1 (1)	0	1 (1)	0	0	0	0
Hypertension	0	1 (1)	0	1 (1)	0	0	0	0
Lethargy	0	0	1 (1)	1 (1)	0	0	0	0
Tachycardia	1 (1)	0	0	1 (1)	0	0	0	0
Vomiting	0	0	0	0	1 (1)	1 (1)	0	2 (2)
Hypotension	0	0	0	0	0	1 (1)	0	1 (1)

Source: DREAMM-2 Primary Analysis Report Table 3.0300

MedDRA Ver. 22.0/ MedDRA J Ver. 22.0

Infusion related reaction: 注入に伴う反応、Pyrexia: 発熱、Chills: 悪寒、Diarrhoea: 下痢、Nausea: 悪心、Asthenia: 無力症、Hypertension: 高血圧、Lethargy: 嗜眠、Tachycardia: 頻脈、Vomiting: 嘔吐、Hypotension: 低血圧

臨床検査値の評価

ベランタマブ　マホドチンの投与により、血液生化学パラメータ（CPK、LDH、AST 及び ALT）に一過性で軽度の上昇が認められた。AST 上昇と ALT 上昇の相関は示されなかった。概して、これらの臨床検査値異常に関連する症状又は身体的所見は特定されなかった。

薬物動態及び薬力学の結果

ベランタマブ　マホドチンの PK パラメータを表 20（サイクル 1）及び表 21（サイクル 3）に示す。

ベランタマブ　マホドチンの PK パラメータ［クリアランス（CL）、定常状態分布容積（Vss）及び t1/2 の幾何平均値］は、サイクル 1 及び 3 のいずれでも、3 つの投与群で同様であり、凍結液剤及び凍結乾燥製剤を投与したときの PK は同様であることが示された。サイクル 3 では、サイクル 1 と比較して CL が低く、t1/2 が長かったことから、時間依存性クリアランスが示唆された。ベランタマブ　マホドチンの t1/2 の幾何平均値は、サイクル 1 で 6.9～8.2 日、サイクル 3 で 8.1～11.6 日であった。

Fridericia 式により補正した QT 間隔に、ベランタマブ　マホドチン、総 mAb 又は cys-mcMMAF の濃度依存的なベースラインからの変化は認められなかった。

表 20　サイクル 1 のベランタマブ　マホドチンの PK パラメータ（主要な解析、Full PK 集団）

Parameter	GSK2857916					
	2.5 mg/kg (N=95)		3.4 mg/kg (N=99)		3.4 mg/kg Lyophile (N=24)	
	n	Value	n	Value	n	Value
AUC(0-τ) (μg.h/mL)	30	4666 (46)	20	5678 (40)	22	5946 (37)
AUC(0-∞) (μg.h/mL)	26	5644 (40)	18	6495 (54)	18	6962 (51)
C-EOI (μg/mL)	91	39.6 (48)	97	49.8 (36)	23	49.5 (18)
Cmax (μg/mL)	32	42.5 (26)	21	52.0 (20)	22	51.3 (18)
tmax (h)	32	0.78 (0.42-2.50)	21	0.70 (0.43-2.15)	22	0.75 (0.48-2.88)
Ctrough (μg/mL)	69	2.43 (52)	71	2.54 (88)	20	3.41 (76)
CL (mL/h)	26	36.1 (42)	18	38.0 (51)	18	37.1 (47)
CL (mL/h/kg)	26	0.443 (39)	18	0.524 (54)	18	0.486 (51)
Vss (L)	26	8.03 (30)	18	8.33 (28)	18	9.04 (26)
Vss (mL/kg)	26	98.7 (30)	18	114.9 (26)	18	118.3 (21)
t½ (days)	29	6.85 (46)	19	6.91 (55)	22	8.18 (41)

Source: DREAMM-2 Primary Analysis Report Table 4.0040

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

C-EOI = concentration at the end of the infusion

表 21　サイクル 3 のベランタマブ　マホドチンの重要な PK パラメータ（主要な解析、Full PK 集団）

Parameter	GSK2857916					
	2.5 mg/kg (N=95)		3.4 mg/kg (N=99)		3.4 mg/kg Lyophile (N=24)	
	n	Value	n	Value	n	Value
CL (mL/h)	19	23.7 (43)	21	22.6 (36)	9	23.8 (41)
CL (mL/h/kg)	19	0.284 (38)	21	0.299 (39)	9	0.288 (46)
Vss (L)	19	6.56 (23)	21	6.94 (28)	9	8.54 (17)
Vss (mL/kg)	19	78.7 (26)	21	91.6 (24)	9	103.5 (22)
t½ (days)	26	8.07 (48)	23	8.93 (46)	11	11.64 (40)

Source: DREAMM-2 Primary Analysis Report Table 4.0040

Data presented as geometric mean (%CVb)

免疫原性の結果

投与後の ADA の結果が得られた 203 例のうち、陽性が確認された被験者は 2 例（1%）であり、そのうち 1 例では中和抗体陽性であった（表 22）。

表 22　抗ベランタマブ　マホドチン抗体（ADA）の概要（主要な解析、Full Safety 集団）

	GSK2857916		
	2.5 mg/kg (N=95)	3.4 mg/kg (N=99)	3.4 mg/kg Lyo (N=24)
Number of participants with baseline ADA results	91	98	22
Number of participants with confirmed positive baseline ADA results	3 (3%)	2 (2%)	0
Number of participants with at least one confirmed positive ADA result that tested positive for neutralizing antibodies	0	1 (1%)	0
Number of participants with at least one confirmed positive ADA result that tested negative for neutralizing antibodies	3 (3%)	1 (1%)	0
Number of participants with negative baseline ADA results	88 (97%)	96 (98%)	22 (100%)
Number of participants with post-baseline ADA results	89	92	22
Number of participants with at least one confirmed positive post-baseline ADA result	2 (2%)	0	0
Number of participants with at least one confirmed positive post-baseline ADA result that tested positive for neutralizing antibodies	1 (1%)	0	0
Number of participants with at least one confirmed positive post-baseline ADA result that tested negative for neutralizing antibodies	1 (1%)	0	0
Number of participants with all negative post-baseline ADA results and at least one total mAb concentration ≤500 μg/mL (conclusive negative)	64 (72%)	76 (83%)	19 (86%)
Number of participants with all negative post-baseline ADA results and all total mAb concentrations >500 μg/mL (inconclusive)	23 (26%)	16 (17%)	3 (14%)

Source: DREAMM-2 Primary Analysis Report Table 3.0720

ADA = anti-drug antibodies

Note: A participant is considered to have a positive ADA result if they have a positive screening assay, a positive confirmation assay, and a titer value.

結論

多くの前治療歴を有する RRMM 患者に対するベランタマブ　マホドチンの単独療法において、良好な有効性及び管理可能な安全性プロファイルが示された。

- ORR は 31%（2.5 mg/kg 群）及び 34%（3.4 mg/kg 群）で臨床的及び統計学的に意味のある結果が得られ、ベランタマブ　マホドチンの明確で持続的な奏効が示された。
- ベランタマブ　マホドチンの 2.5 mg/kg 及び 3.4 mg/kg のいずれの用量も、3 週間毎の投与スケジュール（約 30 分間注入）で良好なベネフィット・リスクプロファイルを示した。

- ベランタマブ　マホドチンの 2.5 mg/kg 群では、治験薬の投与延期及び減量を必要とした被験者の割合は低く、血小板減少症、感染及び出血を含む有害事象の発現割合も低いと考えられた。

利用可能な有効性、安全性及び PK データに基づき、ベランタマブ　マホドチンの推奨用量は、2.5 mg/kg/3 weeks とした。

報告書の日付

Primary Analysis Report：2019 年 11 月

最終解析の結果

本試験の最終解析の結果（データカットオフ日：2022 年 3 月 31 日）として、Final report の要約を以下に記載する。

治験対象集団の結果

特記しない限り、凍結液剤の 2.5 mg/kg 群及び 3.4 mg/kg 群の結果を示す。

被験者の内訳

凍結液剤

RRMM 患者 196 例が凍結液剤の 2.5 mg/kg 群及び 3.4 mg/kg 群にランダム化され（それぞれ 97 例及び 99 例）、このうち 2.5 mg/kg 群の 95 例及び 3.4 mg/kg 群の 98 例が、割り付けられた治験薬を投与された。この他に、凍結乾燥製剤の 3.4 mg/kg 群に組み入れられた被験者 1 例は、凍結乾燥製剤を投与されずに凍結液剤 3.4 mg/kg を投与された。そのため、この 1 例は実際に投与された治験薬に基づき、凍結液剤 3.4 mg/kg 群として解析した。最終解析データカットオフ日の時点で、ランダム化から最終連絡時点又は死亡までの期間の中央値（範囲）は 2.5 mg/kg 群で 12.48 ヵ月（0.1～40.4 ヵ月）、3.4 mg/kg 群で 13.77 ヵ月（0.1～42.8 ヵ月）であった。

最終解析データカットオフ日の時点で、2.5 mg/kg 群（97 例）及び 3.4 mg/kg 群（99 例）のそれぞれ 72%及び 81%が死亡し、それぞれ 28%及び 19%が試験を中止した。試験を中止した被験者のうち 7 例はベランタマブ　マホドチンの投与を継続した（3 例は本試験の PACT として投与、4 例は本試験の対象外で投与）。凍結液剤が投与された 2.5 mg/kg 群の 95 例及び 3.4 mg/kg 群の 99 例のうち、最も多くみられた投与中止の理由は疾患進行（それぞれ 77%及び 73%）及び有害事象（それぞれ 12%及び 12%）であった（表 23）。

表 23　治験薬投与状況及び投与中止理由（最終解析、凍結液剤、Safety 集団）

n (%)	GSK2857916	
	2.5 mg/kg (N=95)	3.4 mg/kg (N=99)
Treatment status[a]		
Ongoing[b]	0	0
Discontinued	95 (100)	99 (100)
Primary reason for treatment discontinuation[a]		
Progressive disease	73 (77)	72 (73)
Adverse event	11 (12)	12 (12)
Lack of efficacy	1 (1)	1 (1)
Study treatment period completed	1 (1)	4 (4)
Lost to follow-up	1 (1)	0
Physician decision	5 (5)	5 (5)
Withdrawal by participant	3 (3)	5 (5)
Treatment discontinuation related to study treatment?/Primary reason		
No	3 (3)	6 (6)
Yes	5 (5)	3 (3)
Physician decision	3 (3)	1 (1)
Withdrawal by participant	2 (2)	2 (2)

Source: DREAMM-2 Final Report Table 1.0020

a. Participant [redacted] in the 3.4 mg/kg frozen configuration arm does not have information entered in the database for treatment discontinuation related to study treatment.

b. Three participants that contined study treatment in PACT were considered 'discontinued' in the CRF, but are continuing on study treatment. Participants [redacted] (2.5 mg/kg cohort), [redacted] (3.4 mg/kg cohort) and [redacted] (3.4 mg/kg cohort) are ongoing/continuing treatment under PACT portion of the DREAMM 2 protocol.

<u>凍結乾燥製剤</u>

RRMM 患者 25 例が凍結乾燥製剤の 3.4 mg/kg 群に組み入れられ、このうち 24 例が割り付けられた治験薬を投与され、1 例は前述のとおり凍結乾燥製剤を投与されずに凍結液剤 3.4 mg/kg を投与された。最終解析データカットオフ日の時点で、組入れから最終連絡時点又は死亡までの期間の中央値は 24.48 ヵ月であった。

最終解析データカットオフ日の時点で、凍結乾燥製剤の 3.4 mg/kg 群（25 例）の 64%が死亡し、36%が試験を中止した。凍結乾燥製剤が投与された 3.4 mg/kg 群の 24 例のうち、多くみられた投与中止の理由は疾患進行（79%）及び有害事象（8%）であった（5.3.5.1. DREAMM-2 Final Report Table 1.0020）。

解析対象集団

「主要な解析の結果」の「解析対象集団」の項を参照（表 2）。

人口統計学的及び他の基準値の特性

「主要な解析の結果」の「人口統計学的及び他の基準値の特性」の項を参照（表 3 及び表 4）。

有効性の結果

凍結液剤の 2.5 mg/kg 群及び 3.4 mg/kg 群の結果を示す。

全奏効率（ORR）

IRC の評価に基づく最良効果を表 24 に示す。

IRC の評価に基づく ORR は 2.5 mg/kg 群で 32%、3.4 mg/kg 群で 35%であり、いずれの投与群でも 30%を超える奏効が確認された。奏効例のうち 2.5 mg/kg 群で 58%（18/31 例）、3.4 mg/kg 群で 69%（24/35 例）が、VGPR 以上の深い奏効を達成した。Efficacy 集団における IRC の評価に基づく ORR（感度分析）でも同様の結果であった。

表 24　IRC の評価に基づく最良効果（最終解析、凍結液剤、Full Analysis 集団）

n (%)	GSK2857916	
	2.5 mg/kg (N=97)	3.4 mg/kg (N=99)
Best response		
Stringent complete response (sCR)	2 (2)	3 (3)
Complete response (CR)	7 (7)	2 (2)
Very good partial response (VGPR)	9 (9)	19 (19)
Partial response (PR)	13 (13)	11 (11)
Minimal response (MR)	4 (4)	5 (5)
Stable disease (SD)	27 (28)	22 (22)
Progressive disease (PD)	29 (30)	30 (30)
Not evaluable (NE)	6 (6)	7 (7)
Overall response rate		
sCR+CR+VGPR+PR	31 (32)	35 (35)
95% CI	(22.9, 42.2)	(26.0, 45.6)
97.5% CI	(21.7, 43.6)	(24.8, 47.0)
Clinical benefit rate		
sCR+CR+VGPR+PR+MR	35 (36)	40 (40)
95% CI	(26.6, 46.5)	(30.7, 50.7)
97.5% CI	(25.4, 47.9)	(29.4, 52.2)

Source: DREAMM-2 Final Report Table 2.0010
Confidence intervals are based on the exact method.

奏効期間（DOR）

DOR の中央値は、2.5 mg/kg 群で 12.5 ヵ月、3.4 mg/kg 群で 6.2 ヵ月であった（表 25、図 5）。奏効例のうち、2.5 mg/kg 群及び 3.4 mg/kg 群のそれぞれ 61%（19/31 例）及び 66%（23/35 例）が、その後に IRC により PD と評価された。DOR が 12 ヵ月以上である可能性は、それぞれ 53%及び 43%と推定された。

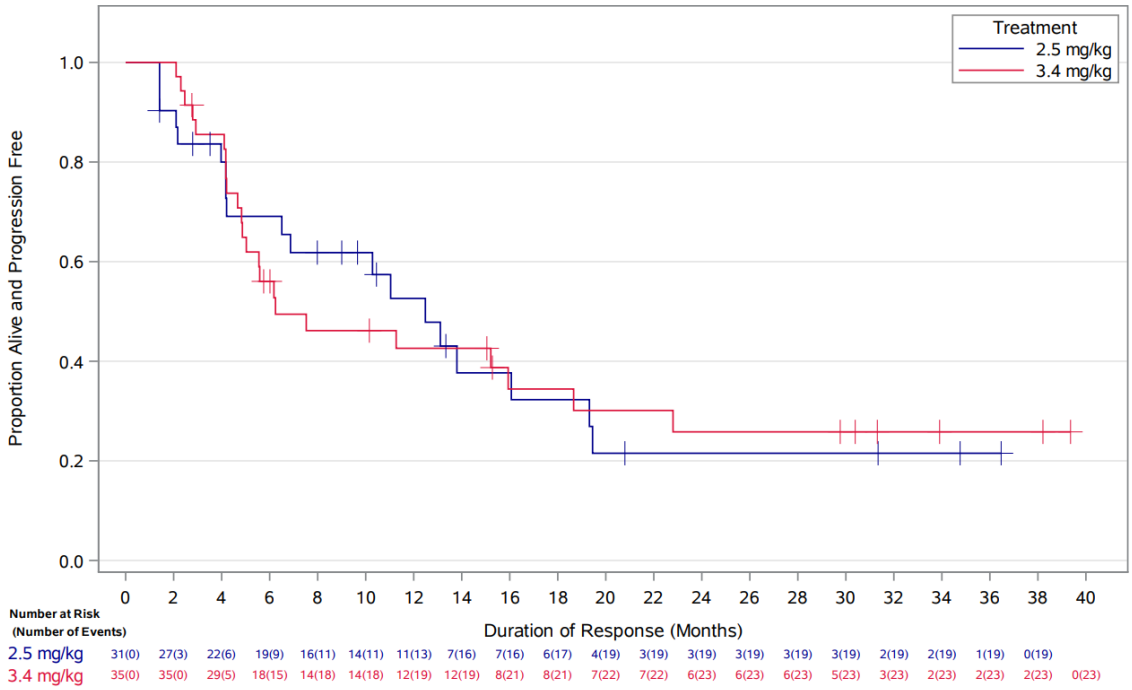
表 25　IRC の評価に基づく DOR（最終解析、凍結液剤、Full Analysis 集団）

n (%)	GSK2857916	
	2.5 mg/kg (N=97)	3.4 mg/kg (N=99)
Number of participants with at least PR, n	31	35
Progressed or Died due to PD (event)	19 (61)	23 (66)
Censored, follow-up ended	12 (39)	12 (34)
Censored, follow-up ongoing	0	0
Estimates for time variable (months)[a]		
1st quartile (95% CI)	4.2 (1.4,10.3)	4.2 (2.8, 5.6)
Median duration of response (95% CI)	12.5 (4.2,19.3)	6.2 (4.8,18.7)
3rd quartile (95% CI)	19.4 (13.1, NA)	NA (15.2, NA)
Probability of maintaining response		
at 4 months (95% CI)	0.80 (0.61, 0.90)	0.86 (0.69, 0.94)
at 6 months (95% CI)	0.69 (0.49, 0.83)	0.56 (0.38, 0.71)
12 months 95% CI	0.53 (0.32, 0.70)	0.43 (0.25, 0.59)

Source: DREAMM-2 Final Report Table 2.0060

a. CIs estimated using the Brookmeyer Crowley method. DoR is defined here as the time from first documented evidence of PR or better until the earliest date of disease progression (PD) per IMWG, or death due to PD among participants who achieve a response (i.e., confirmed PR or better).

図 5　IRC の評価に基づく DOR の Kaplan-Meier 解析（最終解析、凍結液剤、ITT 集団）



Source: DREAMM-2 Final Report Figure 2.0040

奏効までの期間（TTR）

TTR はいずれの投与群でも短く、投与群間で同様であった［中央値（95% CI）は 2.5 mg/kg 群 1.5 ヵ月（1.0～2.1）、3.4 mg/kg 群 1.4 ヵ月（0.9～2.1）］。

無増悪生存期間（PFS）

IRC の評価に基づく PFS の中央値は、2.5 mg/kg 群で 2.8 ヵ月、3.4 mg/kg 群で 3.9 ヵ月であった（表 26、図 6）。PFS イベント（死亡又は進行）が認められた被験者の割合は両群で同程度であった（それぞれ 77%及び 75%）。

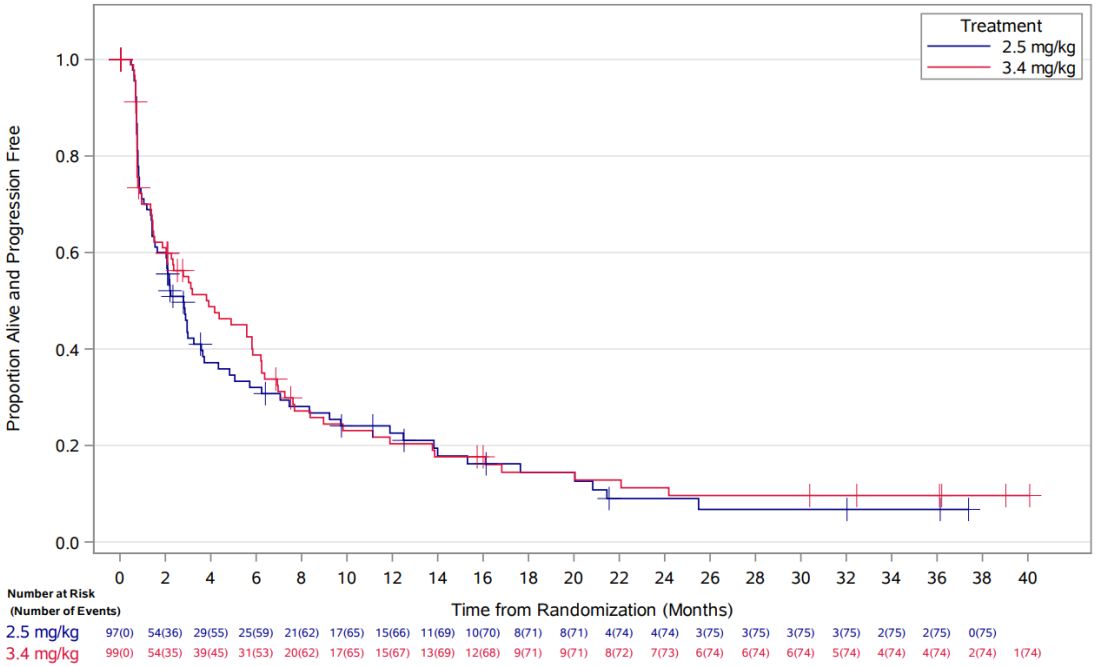
表 26　IRC の評価に基づく PFS（最終解析、凍結液剤、Full Analysis 集団）

	GSK2857916	
	2.5 mg/kg (N=97)	3.4 mg/kg (N=99)
Number of participants, n (%)		
Progressed or died (event)	75 (77)	74 (75)
Censored, follow-up ended	22 (23)	25 (25)
Censored, follow-up ongoing	0	0
Event summary, n (%)		
Disease progression	69 (71)	65 (66)
Death	6 (6)	9 (9)
Estimates for time variable (months)[a]		
1st quartile (95% CI)	0.9 (0.8, 1.4)	0.8 (0.8, 1.4)
Median PFS (95% CI)	2.8 (1.6, 3.6)	3.9 (2.0, 5.8)
3rd quartile (95% CI)	9.7 (4.8, 7.6)	9.0 (6.2, 16.8)
Progression-free survival probability		
at 6 months (95% CI)	0.32 (0.22, 0.42)	0.39 (0.28, 0.49)
at 12 months (95% CI)	0.23 (0.14, 0.32)	0.20 (0.12, 0.30)

Source: DREAMM-2 Final Report Table 2.0080

a. CIs estimated using the Brookmeyer Crowley method.

図 6　IRC の評価に基づく PFS の Kaplan-Meier 解析（最終解析、凍結液剤、ITT 集団）



Source: DREAMM-2 Final Report Figure 2.0060

無増悪期間（TTP）

無増悪期間（TTP）の中央値は、2.5 mg/kg 群（2.9 ヵ月）と比較して 3.4 mg/kg 群（4.9 ヵ月）で長かった（5.3.5.1. DREAMM-2 Final Report Table 2.0100）。

全生存期間（OS）

OS の中央値は、2.5 mg/kg 群で 15.3 ヵ月、3.4 mg/kg 群で 14.0 ヵ月であった（表 27、図 7）。OS イベント（死亡）が認められた被験者の割合は、それぞれ 72%及び 81%であった。最終解析データカットオフ日の時点で、6 ヵ月全生存率は 2.5 mg/kg 群で 72%、3.4 mg/kg 群で 76%であり、12 ヵ月全生存率は 2.5 mg/kg 群及び 3.4 mg/kg 群のいずれも 57%であった。

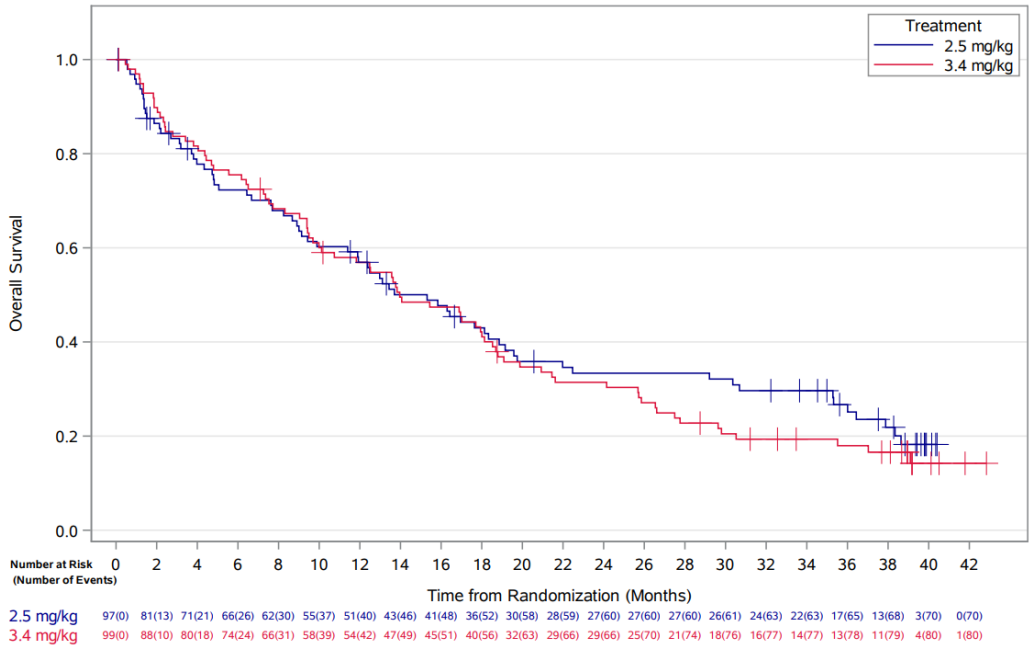
表 27　OS（最終解析、凍結液剤、Full Analysis 集団）

	GSK2857916	
	2.5 mg/kg (N=97)	**3.4 mg/kg (N=99)**
Number of participants, n (%)		
Died (event)	70 (72)	80 (81)
Censored, follow-up ended	27 (28)	19 (19)
Censored, follow-up ongoing	0	0
Event summary, n (%)		
Death	70 (72)	80 (81)
Estimates for time variable (months)[a]		
1st quartile (95% CI)	4.8 (2.7, 8.7)	6.2 (2.8, 9.0)
Median OS (95% CI)	15.3 (9.9, 18.9)	14.0 (10.0, 18.1)
3rd quartile (95% CI)	36.4 (22.0, NA)	26.6 (20.9, 39.1)
Survival probability		
at 6 months (95% CI)	0.72 (0.62, 0.80)	0.76 (0.66, 0.83)
at 12 months (95% CI)	0.57 (0.46, 0.66)	0.57 (0.46, 0.66)

Source: DREAMM-2 Final Report Table 2.0150

a. CIs estimated using the Brookmeyer Crowley method.

図 7　OS の Kaplan-Meier 解析（最終解析、凍結液剤、ITT 集団）



Source: DREAMM-2 Final Report Figure 2.0100

安全性の結果

凍結液剤の 2.5 mg/kg 群及び 3.4 mg/kg 群の結果を示す。

治験薬の曝露

曝露

サイクル数の中央値は、いずれの投与群でも 3 回であった。用量強度の中央値は、2.5 mg/kg 群で 2.39 mg/kg/3 weeks、3.4 mg/kg 群で 2.95 mg/kg/3 weeks であった。治験薬投与期間の中央値は、2.5 mg/kg 群で 9.3 週間、3.4 mg/kg 群で 12.0 週間であった。治験薬投与期間が 6 ヵ月を超えた被験者の割合は、2.5 mg/kg 群で 27%、3.4 mg/kg 群で 32%であり、1 年を超えた被験者の割合は、2.5 mg/kg 群で 15%、3.4 mg/kg 群で 16%であった（5.3.5.1. DREAMM-2 Final Report Table 1.0300, Table 1.60260）。

治験薬の減量

治験薬を少なくとも 1 回減量した被験者の割合は、2.5 mg/kg 群で 36%、3.4 mg/kg 群で 45%であった。治験薬の減量は、2.5 mg/kg 群（サイクル 3 の Day 1 までに 27%）と比較して 3.4 mg/kg 群（サイクル 3 の Day 1 までに 51%）でより早く認められた（5.3.5.1. DREAMM-2 Final Report Table 1.0280）。

治験薬の投与延期

治験薬を少なくとも 1 回投与延期した被験者の割合は、2.5 mg/kg 群で 41%、3.4 mg/kg 群で 48%であった。初回の治験薬投与延期までの期間の中央値（範囲）は、2.5 mg/kg 群で 44.0 日（22～213 日）、3.4 mg/kg 群で 43.0 日（22～147 日）であった。治験薬投与延期の期

間の中央値は、2.5 mg/kg 群で 42.0 日（4～212 日）、3.4 mg/kg 群で 40.0 日（4～149 日）であった（5.3.5.1. DREAMM-2 Final Report Table 1.0290, Table 1.10010）。

有害事象

有害事象の発現割合は、2.5 mg/kg 群及び 3.4 mg/kg 群でそれぞれ 98%及び 100%であり、Grade 3 又は 4 の有害事象の発現割合は、それぞれ 84%及び 83%であった（表 28）。治験薬減量に至った有害事象の発現割合（それぞれ 36%及び 44%）及び治験薬投与延期に至った有害事象の発現割合（それぞれ 54%及び 62%）は、2.5 mg/kg 群と比較して 3.4 mg/kg 群で高かった。重篤な有害事象の発現割合はそれぞれ 45%及び 54%であった。死亡に至った重篤な有害事象の発現割合はそれぞれ 4%及び 9%であり、治験薬と因果関係のある死亡に至った重篤な有害事象の発現割合はそれぞれ 1%及び 2%であった。

表 28　有害事象の概要（最終解析、凍結液剤、Safety 集団）

n (%)	GSK2857916	
	2.5 mg/kg (N=95)	3.4 mg/kg (N=99)
Any AE	93 (98)	99 (100)
AEs related to study treatment	84 (88)	94 (95)
AEs leading to permanent discontinuation of study treatment	11 (12)	12 (12)
AEs leading to dose reduction	34 (36)	44 (44)
AEs leading to dose interruption/delay	51 (54)	61 (62)
AEs related to study treatment and leading to permanent discontinuation of study treatment	9 (9)	5 (5)
Grade 3 or 4 AEs	80 (84)	82 (83)
Grade 3 or 4 AEs related to study treatment	55 (58)	63 (64)
Any SAE	43 (45)	53 (54)
SAEs related to study treatment	14 (15)	21 (21)
Fatal SAEs	4 (4)	9 (9)
Fatal SAEs related to study treatment	1 (1)	2 (2)

Source: DREAMM-2 Final Report Table 3.0010

<u>有害事象</u>

最もよくみられた有害事象は、角膜症（2.5 mg/kg 群及び 3.4 mg/kg 群でそれぞれ 71%及び 75%）であった（表 29）。その他によくみられた有害事象は、貧血（それぞれ 27%及び 38%）、悪心（それぞれ 25%及び 32%）、血小板減少症（それぞれ 24%及び 46%）、霧視（それぞれ 23%及び 30%）及び発熱（それぞれ 23%及び 25%）であった。

表 29　有害事象（いずれかの投与群で発現割合が 10%以上）（最終解析、凍結液剤、Safety 集団）

System Organ Class Preferred Term, n (%)	GSK2857916	
	2.5 mg/kg (N=95)	3.4 mg/kg (N=99)
Any event	93 (98)	99 (100)
Eye disorders		
Keratopathy	67 (71)	74 (75)
Vision blurred	22 (23)	30 (30)
Dry eye	14 (15)	19 (19)
Blood and lymphatic system disorders		
Thrombocytopenia	23 (24)	46 (46)
Anaemia	26 (27)	38 (38)
Neutropenia	7 (7)	18 (18)
General disorders and administration site conditions		
Fatigue	15 (16)	28 (28)
Pyrexia	22 (23)	25 (25)
Asthenia	3 (3)	11 (11)
Gastrointestinal disorders		
Nausea	24 (25)	32 (32)
Vomiting	9 (9)	22 (22)
Diarrhoea	12 (13)	15 (15)
Constipation	12 (13)	9 (9)
Investigations		
Aspartate aminotransferase increased	21 (22)	24 (24)
Gamma-glutamyltransferase increased	10 (11)	14 (14)
Blood alkaline phosphatase increased	9 (9)	11 (11)
Blood creatinine increased	10 (11)	11 (11)
Neutrophil count decreased	7 (7)	11 (11)
Platelet count decreased	15 (16)	11 (11)
Lymphocyte count decreased	13 (14)	10 (10)
Infections and infestations		
Upper respiratory tract infection	10 (11)	22 (22)
Pneumonia	9 (9)	18 (18)
Metabolism and nutrition disorders		
Decreased appetite	12 (13)	19 (19)
Hypercalcaemia	14 (15)	15 (15)
Hypokalaemia	6 (6)	12 (12)
Hyponatraemia	6 (6)	12 (12)
Musculoskeletal and connective tissue disorders		
Arthralgia	19 (20)	16 (16)
Back pain	13 (14)	13 (13)
Pain in extremity	8 (8)	13 (13)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders		
Cough	10 (11)	20 (20)
Epistaxis	9 (9)	19 (19)
Nervous system disorders		
Headache	11 (12)	17 (17)
Injury, poisoning and procedural complications		
Infusion related reaction	17 (18)	10 (10)

Source: DREAMM-2 Final Report Table 3.0020

MedDRA Ver. 24.1/ MedDRA J Ver. 24.1
Eye disorders: 眼障害、Keratopathy: 角膜症、Vision blurred: 霧視、Dry eye: ドライアイ、Blood and lymphatic system disorders: 血液およびリンパ系障害、Thrombocytopenia: 血小板減少症、Anaemia: 貧血、Neutropenia: 好中球減少症、General disorders and administration site conditions: 一般・全身障害および投与部位の状態、Fatigue: 疲労、Pyrexia: 発熱、Asthenia: 無力症、Gastrointestinal disorders: 胃腸障害、Nausea: 悪心、Vomiting: 嘔吐、Diarrhoea: 下痢、Constipation: 便秘、Investigations: 臨床検査、Aspartate aminotransferase increased: アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、Gamma-glutamyltransferase increased: γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加、Blood alkaline phosphatase increased: 血中アルカリホスファターゼ増加、Blood creatinine increased: 血中クレアチニン増加、Neutrophil count decreased: 好中球数減少、Platelet count decreased: 血小板数減少、Lymphocyte count decreased: リンパ球数減少、Infections and infestations: 感染症および寄生虫症、Upper respiratory tract infection: 上気道感染、Pneumonia: 肺炎、Metabolism and nutrition disorders: 代謝および栄養障害、Decreased appetite: 食欲減退、Hypercalcaemia: 高カルシウム血症、Hypokalaemia: 低カリウム血症、Hyponatraemia: 低ナトリウム血症、Musculoskeletal and connective tissue disorders: 筋骨格系および結合組織障害、Arthralgia: 関節痛、Back pain: 背部痛、Pain in extremity: 四肢痛、Respiratory, thoracic and mediastinal disorders: 呼吸器、胸郭および縦隔障害、Cough: 咳嗽、Epistaxis: 鼻出血、Nervous system disorders: 神経系障害、Headache: 頭痛、Injury, poisoning and procedural complications: 傷害、中毒および処置合併症、Infusion related reaction: 注入に伴う反応

眼障害

器官別大分類で最も発現割合が高かった「眼障害」において、よくみられた基本語別の有害事象は、前述のとおり角膜症［2.5 mg/kg 群及び 3.4 mg/kg 群でそれぞれ 71%（67 例）及び 75%（74 例）］であった（5.3.5.1. DREAMM-2 Final Report Table 3.0020）。角膜症の発現例のうち Grade 2 以上が認められたのは、2.5 mg/kg 群で 67 例中 56 例、及び 3.4 mg/kg 群で 74 例中 63 例であり、3.4 mg/kg 群の 1 例（Grade 2）を除き、いずれも治験薬と因果関係のある有害事象であった。

このほかに、器官別大分類「眼障害」でよくみられた基本語別の有害事象（いずれかの投与群で発現割合が 10%以上）は、霧視（2.5 mg/kg 群及び 3.4 mg/kg 群でそれぞれ 23%及び 30%）及びドライアイ（それぞれ 15%及び 19%）であった。

Grade 3 以上の有害事象

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 10%以上）は、角膜症（2.5 mg/kg 群及び 3.4 mg/kg 群でそれぞれ 29%及び 25%）、貧血（それぞれ 21%及び 28%）、血小板減少症（それぞれ 19%及び 29%）、肺炎（それぞれ 7%及び 13%）、リンパ球数減少（それぞれ 13%及び 7%）及び好中球減少症（それぞれ 5%及び 10%）であった（表 30）。これらのうち、血小板減少症、貧血、肺炎及び好中球減少症の発現割合は、2.5 mg/kg 群と比較して 3.4 mg/kg 群で高かった。

表 30　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）（最終解析、凍結液剤、Safety 集団）

Preferred Term, n (%)	GSK2857916	
	2.5 mg/kg (N=95)	3.4 mg/kg (N=99)
Any event	81 (85)	83 (84)
Keratopathy	28 (29)	25 (25)
Anaemia	20 (21)	28 (28)
Thrombocytopenia	18 (19)	29 (29)
Pneumonia	7 (7)	13 (13)
Lymphocyte count decreased	12 (13)	7 (7)
Neutropenia	5 (5)	10 (10)
Gamma-glutamyltransferase increased	3 (3)	9 (9)
Hypercalcaemia	7 (7)	2 (2)
Hypertension	4 (4)	7 (7)
Aspartate aminotransferase increased	2 (2)	8 (8)
Neutrophil count decreased	5 (5)	4 (4)
Platelet count decreased	5 (5)	5 (5)

Source: DREAMM-2 Final Report Table 3.0110
MedDRA Ver. 24.1/ MedDRA J Ver. 24.1
Keratopathy: 角膜症、Anaemia: 貧血、Thrombocytopenia: 血小板減少症、Pneumonia: 肺炎、Lymphocyte count decreased: リンパ球数減少、Neutropenia: 好中球減少症、Gamma-glutamyltransferase increased: γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加、Hypercalcaemia: 高カルシウム血症、Hypertension: 高血圧、Aspartate aminotransferase increased: アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、Neutrophil count decreased: 好中球数減少、Platelet count decreased: 血小板数減少

Grade 3 又は 4 のリンパ球減少事象（リンパ球減少症及びリンパ球数減少の基本語で構成）の発現割合は、2.5 mg/kg 群及び 3.4 mg/kg 群でそれぞれ 17%及び 10%であった。Grade 3 又は 4 の白血球減少事象（白血球減少症及び白血球数減少の基本語で構成）の発現割合は、2.5 mg/kg 群及び 3.4 mg/kg 群でそれぞれ 6%及び 5%であった。

治験薬と因果関係のある有害事象

よくみられた Grade 2 以上の治験薬と因果関係のある有害事象（いずれかの投与群で発現割合が 10%以上）は、角膜症（2.5 mg/kg 群及び 3.4 mg/kg 群でそれぞれ 59%及び 64%）、血小板減少症（それぞれ 14%及び 27%）、霧視（それぞれ 13%及び 18%）、注入に伴う反応（それぞれ 13%及び 5%）、貧血（それぞれ 6%及び 10%）及び好中球減少症（それぞれ 4%及び 10%）であった。

死亡

最終解析データカットオフ日の時点で、死亡例の割合は 2.5 mg/kg 群及び 3.4 mg/kg 群でそれぞれ 73%及び 82%であった（表 31）。これらの被験者の大半が、治験薬最終投与から 30 日を超えた後に死亡した。死亡の大半は、治験責任医師により治験の対象疾患によるものと判断された（それぞれ死亡例の 82%及び 78%）。

死亡に至った重篤な有害事象は、それぞれ 4 例（4%）及び 9 例（9%）に認められた（表 32）。これらのうち、治験薬と因果関係のある事象は、2.5 mg/kg 群で敗血症 1 例、3.4 mg/kg 群で脳出血 1 例及び血球貪食性リンパ組織球症 1 例がそれぞれ認められた。

表 31　死亡の概要（最終解析、凍結液剤、Safety 集団）

n (%)	GSK2857916	
	2.5 mg/kg (N=95)	3.4 mg/kg (N=99)
Participant status		
Dead	69 (73)	81 (82)
Alive at the last contact, follow-up ended	26 (27)	18 (18)
Primary cause of death		
Disease under study	57 (60)	63 (64)
SAE possibly related to study treatment	1 (1)	2 (2)
Other[a]	6 (6)	13 (13)
Unknown	5 (5)	3 (3)
Time to death from last dose		
≤30 days	8 (8)	16 (16)
>30 days	61 (64)	65 (66)

Source: DREAMM-2 Final Report Table 3.0450

a. Category “other” for the primary cause of death included cardiac arrest, hypoxia, sepsis, COVID-19, cerebral haemorrhage, viral infection, respiratory infection, and cancer.

表 32　死亡に至った重篤な有害事象を発現した被験者（最終解析、凍結液剤、Safety 集団）

Participant ID	Fatal SAE Preferred Term	Duration (days)	Time Since First Dose (days)	Time Since Last Dose (days)	Related to Study Treatment
Treatment: GSK2857916 2.5 mg/kg					
[redacted]	Hypoxia with chronic bronchitis and influenza A	17	519	16	No
[redacted]	Cardiac arrest	1	41	20	No
[redacted]	Sepsis	3	33	13	Yes
[redacted]	Pneumonia	9	88	4	No
Treatment: GSK2857916 3.4 mg/kg					
[redacted]	Cerebral haemorrhage	3	66	8	No
[redacted]	Cerebral haemorrhage	18	12	12	No
[redacted]	Device related sepsis	12	404	5	No
[redacted]	Pneumonia	2	55	14	No
[redacted]	Cerebral haemorrhage	2	287	6	Yes
[redacted]	Viral infection	35	2	2	No
	Haemophagocytic lymphohistiocytosis	26	11	11	Yes
[redacted]	Cardiac arrest	1	114	30	No
[redacted]	Pneumonia	2	131	4	No
[redacted]	Acute myeloid leukaemia	20	201	94	No

Source: DREAMM-2 Final Report Listing 1.0200

MedDRA Ver. 24.1/ MedDRA J Ver. 24.1

Hypoxia: 低酸素症、Chronic bronchitis: 慢性気管支炎、Influenza A: A 型インフルエンザ、Cardiac arrest: 心停止、Sepsis: 敗血症、 Pneumonia: 肺炎、Cerebral haemorrhage: 脳出血、Device related sepsis: 医療機器関連敗血症、Viral infection: ウイルス感染、Haemophagocytic lymphohistiocytosis: 血球貪食性リンパ組織球症、Acute myeloid leukaemia: 急性骨髄性白血病

重篤な有害事象

重篤な有害事象の発現割合は、2.5 mg/kg 群及び 3.4 mg/kg 群でそれぞれ 45%及び 54%であった（表 33）。よくみられた重篤な有害事象（いずれかの投与群で発現割合が 3%超）は、肺炎（それぞれ 7%及び 14%）、発熱（それぞれ 7%及び 5%）及び高カルシウム血症（それぞれ 4%及び 0%）であった。肺炎、脳出血及び発熱性好中球減少症は、2.5 mg/kg 群と比較して 3.4 mg/kg 群で発現割合が高かった。3.4 mg/kg 群の 3 例に脳出血が認められ、いずれも死亡に至った。3.4 mg/kg 群の 3 例に重篤な好中球減少事象（いずれも発熱性好中球減少症）が認められ、いずれも治験薬の投与変更に至ることなく、回復した。

表 33　重篤な有害事象（いずれかの投与群で発現割合が 2%以上）（最終解析、凍結液剤、Safety 集団）

Preferred Term, n (%)	GSK2857916	
	2.5 mg/kg (N=95)	3.4 mg/kg (N=99)
Any event	43 (45)	53 (54)
Pneumonia	7 (7)	14 (14)
Pyrexia	7 (7)	5 (5)
Anaemia	1 (1)	3 (3)
Cerebral haemorrhage	0	3 (3)
Febrile neutropenia	0	3 (3)
Thrombocytopenia	1 (1)	3 (3)
Cellulitis	1 (1)	2 (2)
Epistaxis	1 (1)	2 (2)
Escherichia urinary tract infection	0	2 (2)
Gastrointestinal haemorrhage	2 (2)	2 (2)
General physical health deterioration	0	2 (2)
Hyperviscosity syndrome	0	2 (2)
Influenza	0	2 (2)
Infusion related reaction	3 (3)	2 (2)
Osteolysis	0	2 (2)
Sepsis	2 (2)	2 (2)
Upper respiratory tract infection	0	2 (2)
Acute kidney injury	2 (2)	1 (1)
Pleural effusion	2 (2)	1 (1)
Hypercalcaemia	4 (4)	0
Hypokalaemia	2 (2)	0
Staphylococcal sepsis	2 (2)	0
Vascular device infection	2 (2)	0

Source: DREAMM-2 Final Report Table 3.0580
MedDRA Ver. 24.1/ MedDRA J Ver. 24.1

Pneumonia: 肺炎、Pyrexia: 発熱、Anaemia: 貧血、Cerebral haemorrhage: 脳出血、Febrile neutropenia: 発熱性好中球減少症、Thrombocytopenia: 血小板減少症、Cellulitis: 蜂巣炎、Epistaxis: 鼻出血、Escherichia urinary tract infection: 大腸菌性尿路感染、Gastrointestinal haemorrhage: 胃腸出血、General physical health deterioration: 全身健康状態悪化、Hyperviscosity syndrome: 過粘稠度症候群、Influenza: インフルエンザ、Infusion related reaction: 注入に伴う反応、Osteolysis: 骨溶解、Sepsis: 敗血症、Upper respiratory tract infection: 上気道感染、Acute kidney injury: 急性腎障害、Pleural effusion: 胸水、Hypercalcaemia: 高カルシウム血症、Hypokalaemia: 低カリウム血症、Staphylococcal sepsis: ブドウ球菌性敗血症、Vascular device infection: 血管デバイス感染

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、2.5 mg/kg 群及び 3.4 mg/kg 群のいずれも 12%であった（表 34）。最もよくみられた治験薬投与中止に至った有害事象は、角膜症（いずれも 3%）であった。その他によくみられた治験薬投与中止に至った有害事象は、脳出血（それぞれ 0%及び 3%）、心停止（いずれも 1%）及び肺炎（それぞれ 0%及び 2%）であった。その他の治験薬投与中止に至った有害事象は、いずれも 1 例に認められた。
2.5 mg/kg 群の 1 例は、注入に伴う反応を複数回発現し、治験を中止した。

表 34　治験薬投与中止に至った有害事象（最終解析、凍結液剤、Safety 集団）

Preferred Term, n (%)	GSK2857916	
	2.5 mg/kg (N=95)	3.4 mg/kg (N=99)
Any event	11 (12)	12 (12)
Keratopathy	3 (3)	3 (3)
Cerebral haemorrhage	0	3 (3)
Cardiac arrest	1 (1)	1 (1)
Pneumonia	0	2 (2)
Acute myeloid leukaemia	0	1 (1)
Cardiac failure	0	0
Device related sepsis	0	1 (1)
Haemophagocytic lymphohistiocytosis	0	1 (1)
Herpes simplex pneumonia	1 (1)	0
Hypoxia	1 (1)	0
Infusion related reaction	1 (1)	0
Sepsis	1 (1)	0
Urine albumin/creatinine ratio increased	1 (1)	0
Viral infection	0	1 (1)
Vision blurred	1 (1)	0
Visual acuity reduced	1 (1)	0

Source: DREAMM-2 Final Report Table 3.0130
MedDRA Ver. 24.1/ MedDRA J Ver. 24.1
Keratopathy: 角膜症、Cerebral haemorrhage: 脳出血、Cardiac arrest: 心停止、Pneumonia: 肺炎、Acute myeloid leukaemia: 急性骨髄性白血病、Cardiac failure: 心不全、Device related sepsis: 医療機器関連敗血症、Haemophagocytic lymphohistiocytosis: 血球貪食性リンパ組織球症、Herpes simplex pneumonia: 単純ヘルペス性肺炎、Hypoxia: 低酸素症、Infusion related reaction: 注入に伴う反応、Sepsis: 敗血症、Urine albumin/creatinine ratio increased: 尿中アルブミン／クレアチニン比増加、Viral infection: ウイルス感染、Vision blurred: 霧視、Visual acuity reduced: 視力低下

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、2.5 mg/kg 群及び 3.4 mg/kg 群でそれぞれ 36%及び 44%であった。よくみられた治験薬減量に至った有害事象（いずれかの投与群で発現割合が 3%以上）は、角膜症（それぞれ 28%及び 30%）、血小板減少症（それぞれ 4%及び 11%）及び霧視（それぞれ 2%及び 3%）であった（5.3.5.1. DREAMM-2 Final Report Table 3.0150）。

治験薬投与延期に至った有害事象

治験薬投与延期に至った有害事象の発現割合は、2.5 mg/kg 群及び 3.4 mg/kg 群でそれぞれ 54%及び 62%であった。よくみられた治験薬投与延期に至った有害事象（いずれかの投与群で発現割合が 3%以上）は、角膜症（それぞれ 47%及び 49%）、霧視（それぞれ 6%及び 13%）、肺炎（それぞれ 3%及び 6%）、血小板減少症（それぞれ 2%及び 5%）、ドライアイ（いずれも 3%）、上気道感染（それぞれ 1%及び 4%）、尿中アルブミン／クレアチニン比増加（それぞれ 2%及び 4%）及び発熱（それぞれ 1%及び 3%）であった。最も多かった治験薬投与延期の理由は、眼に関連する有害事象（角膜症、霧視、眼痛、ドライアイ、眼瞼炎、羞明及び眼圧上昇）であり、いずれの投与群でも約 50%を占めた。

注目すべき有害事象

<u>眼に関連する事象</u>

眼に関連する事象は、CTCAE グレードに基づく事象［眼事象（CTCAE）］及び GSK スケールに基づく事象［角膜事象（GSK スケール）］の 2 つの集計により検討した。眼事象（CTCAE）の集計では、MedDRA 基本語を用いて各事象を「角膜症」、「ドライアイ」、「霧視」等にグループ化した。

眼事象（CTCAE）のうち、角膜症（CTCAE）は最もよくみられた有害事象であり、発現割合は 2.5 mg/kg 群及び 3.4 mg/kg 群でそれぞれ 71%及び 75%であった。Grade 3 又は 4 の角膜症（CTCAE）の発現割合はそれぞれ 31%及び 25%であった。ドライアイ（CTCAE）の発現割合はそれぞれ 18%及び 25%であり、霧視（CTCAE）の発現割合はそれぞれ 25%及び 36%であった。Grade 3 のドライアイ（CTCAE）及び霧視（CTCAE）の発現割合は低く（5%未満）、Grade 4 の発現はなかった。

角膜事象（GSK スケール）の発現割合（2.5 mg/kg 群及び 3.4 mg/kg 群でそれぞれ 72%及び 77%）は、投与群間で同程度であった（表 35）。Grade 2 以上の角膜事象（GSK スケール）の初回発現までの期間の中央値は、3.4 mg/kg 群（23.0 日）と比較して 2.5 mg/kg 群（36.0 日）で長かったが、初回発現事象の回復までの期間（持続期間）の中央値は投与群間で同程度であった（2.5 mg/kg 群及び 3.4 mg/kg 群でそれぞれ 96.0 日及び 92.0 日）（表 36）。

表 35　角膜事象（GSK スケール）の特性（最終解析、凍結液剤、Safety 集団）

	GSK2857916	
	2.5 mg/kg (N=95)	3.4 mg/kg (N=99)
Number of participants with event, n (%)	68 (72)	76 (77)
Event characteristics (% Based on all participants), n/N (%)[a]		
Study treatment-related	68/95 (72)	74/99 (75)
Maximum grade (% Based on all participants), n/N (%)		
Grade 1	7/95 (7)	4/99 (4)
Grade 2	13/95 (14)	21/99 (21)
Grade 3	44/95 (46)	47/99 (47)
Grade 4	4/95 (4)	4/99 (4)

Source: DREAMM-2 Final Report Table 3.0350

表 36　Grade 2 以上の角膜事象（GSK スケール）の初回発現までの期間及び持続期間（最終解析、凍結液剤、Safety 集団）

	GSK2857916	
	2.5 mg/kg (N=95)	3.4 mg/kg (N=99)
Time to onset of first occurrence, days		
n	61	72
Mean (SD)	41.6 (24.66)	35.0 (23.97)
Median (range)	36.0 (19-143)	23.0 (9-150)
1 - 21, n (%)	10 (16)	23 (32)
22 - 42, n (%)	24 (39)	31 (43)
43 - 63, n (%)	16 (26)	12 (17)
64 - 105, n (%)	9 (15)	5 (7)
>105, n (%)	2 (3)	1 (1)
Duration of first occurrence, days[a, b]		
n	45	49
Mean (SD)	104.6 (77.27)	110.1 (91.49)
Median (range)	96.0 (8-358)	92.0 (9-365)

Source: DREAMM-2 Final Report Table 3.0911

a. The duration is defined as time from onset of any corneal event (Grade 2 or above) to the first time the participant is free of any such event. It requires at least one day gap between the resolution of all events from first occurrence to the onset of second occurrence.

b. Imputed AE stop date was used in the calculation of duration if the outcome of the event was resolved/resolved with sequalae, and AE stop date was partial with day missing. Imputed AE start date was used in the calculation if the start date was partial with day missing.

<u>血小板減少に関連する事象</u>

血小板減少事象の特性を表 37 に、基本語別及び最大 Grade 別の血小板減少事象を表 38 に示す。

血小板減少事象の発現割合は、2.5 mg/kg 群及び 3.4 mg/kg 群でそれぞれ 38%及び 57%であった。Grade 3 以上の血小板減少事象の発現割合は、2.5 mg/kg 群（22%）と比較して

3.4 mg/kg 群（34%）で高かった。3.4 mg/kg 群の 2 例は、出血事象（脳出血）を併発して死亡に至った。

表 37　血小板減少事象の特性（最終解析、凍結液剤、Safety 集団）

	GSK2857916	
	2.5 mg/kg (N=95)	3.4 mg/kg (N=99)
Number of participants with event, n (%)	36 (38)	56 (57)
Number of events	54	106
Event characteristics (% Based on all participants), n/N (%)[a]		
Serious	1/95 (1)	6/99 (6)
Study treatment related	22/95 (23)	39/99 (39)
Number of events (% Based on all participants), n/N (%)		
One	23/95 (24)	39/99 (39)
Two	8/95 (8)	9/99 (9)
Three or more	5/95 (5)	8/99 (8)
Maximum grade (% Based on all participants), n/N (%)		
Grade 1	12/95 (13)	10/99 (10)
Grade 2	3/95 (3)	12/99 (12)
Grade 3	9/95 (9)	9/99 (9)
Grade 4	12/95 (13)	23/99 (23)
Grade 5	0/95	2/99 (2)

Source: DREAMM-2 Final Report Table 3.0280

a. Participants may be included in more than one category for 'Event Characteristics'.

表 38　基本語別及び最大 Grade 別の血小板減少事象（最終解析、凍結液剤、Safety 集団）

Maximum Grade n (%)	GSK2857916											
	2.5 mg/kg (N=95)						3.4 mg/kg (N=99)					
	1	2	3	4	5	Total	1	2	3	4	5	Total
Any Event	12 (13)	3 (3)	9 (9)	12 (13)	0	36 (38)	10 (10)	12 (12)	9 (9)	23 (23)	2 (2)	56 (57)
Thrombocytopenia	3 (3)	2 (2)	8 (8)	10 (11)	0	23 (24)	9 (9)	8 (8)	8 (8)	21 (21)	0	46 (46)
Platelet count decreased	9 (9)	1 (1)	3 (3)	2 (2)	0	15 (16)	1 (1)	5 (5)	2 (2)	3 (3)	0	11 (11)

Source: DREAMM-2 Final Report Table 3.0270

MedDRA Ver. 24.1/ MedDRA J Ver. 24.1

Thrombocytopenia: 血小板減少症、Platelet count decreased: 血小板数減少

Infusion related reaction（IRR）

Infusion-related reactions（IRR）の発現割合は、2.5 mg/kg 群及び 3.4 mg/kg 群でそれぞれ 21%及び 16%であった（表 39）。IRR の大半は、Grade 1 又は 2 であり、Grade 3 の発現割合はそれぞれ 3%及び 1%であった。Grade 4 又は 5 の IRR はみられなかった。

表 39　基本語別及び最大 Grade 別の IRR（最終解析、凍結液剤、Safety 集団）

Preferred Term	GSK2857916							
	2.5 mg/kg				3.4 mg/kg			
	Maximum Grade, n (%)							
	1	2	3	Total	1	2	3	Total
Any Event	6 (6)	11 (12)	3 (3)	20 (21)	7 (7)	8 (8)	1 (1)	16 (16)
Infusion related reaction	3 (3)	10 (11)	3 (3)	16 (17)	5 (5)	4 (4)	1 (1)	10 (10)
Pyrexia	3 (3)	1 (1)	1 (1)	5 (5)	4 (4)	2 (2)	0	6 (6)
Chills	1 (1)	1 (1)	0	2 (2)	2 (2)	0	0	2 (2)
Diarrhoea	1 (1)	1 (1)	0	2 (2)	0	0	0	0
Nausea	2 (2)	0	0	2 (2)	0	2 (2)	0	2 (2)
Asthenia	0	1 (1)	0	1 (1)	0	0	0	0
Hypertension	0	1 (1)	0	1 (1)	0	0	0	0
Lethargy	0	0	1 (1)	1 (1)	0	0	0	0
Tachycardia	1 (1)	0	0	1 (1)	0	0	0	0
Vomiting	0	0	0	0	1 (1)	1 (1)	0	2 (2)
Hypotension	0	0	0	0	0	1 (1)	0	1 (1)

Source: DREAMM-2 Final Report Table 3.0300
MedDRA Ver. 24.1/ MedDRA J Ver. 24.1
Infusion related reaction: 注入に伴う反応、Pyrexia: 発熱、Chills: 悪寒、Diarrhoea: 下痢、Nausea: 悪心、Asthenia: 無力症、Hypertension: 高血圧、Lethargy: 嗜眠、Tachycardia: 頻脈、Vomiting: 嘔吐、Hypotension: 低血圧

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の割合（いずれかの投与群で発現割合が 10%以上）が高かったパラメータは、リンパ球数減少、血小板数減少、ヘモグロビン減少、好中球数減少、白血球数減少、及びγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加であった（5.3.5.1. DREAMM-2 Final Report Table 3.0480, Table 3.0510）。

薬物動態の結果

「主要な解析の結果」の「薬物動態及び薬力学の結果」の項を参照（表 20 及び表 21）。

免疫原性の結果

投与後の ADA の結果が得られた 205 例のうち、陽性が確認された被験者は 2 例であった。このうち 1 例はベースラインでも陽性であり、投与後の力価の上昇はなかった。もう 1 例は投与後に新たに陽性が確認され、中和抗体陽性であった（表 40）。

表 40　抗ベランタマブ　マホドチン抗体（ADA）の概要（最終解析、Full Safety 集団）

n (%)	GSK2857916		
	2.5 mg/kg Frozen (N=95)	3.4 mg/kg Frozen (N=99)	3.4 mg/kg Lyo (N=24)
Number of participants with baseline ADA results, n	92	98	24
Number of participants with confirmed positive baseline ADA results	3 (3)	2 (2)	0
Number of participants with at least one confirmed positive ADA result that tested positive for neutralizing antibodies	0	1 (1%)	0
Number of participants with at least one confirmed positive ADA result that tested negative for neutralizing antibodies	3 (3)	1 (1)	0
Number of participants with negative baseline ADA results	89 (97)	96 (98)	24 (100)
Number of participants with post-baseline ADA results, n	89	92	24
Number of participants with at least one confirmed positive post-baseline ADA result	2 (2)	0	0
Number of participants with at least one confirmed positive post-baseline ADA result that tested positive for neutralizing antibodies	1 (1)	0	0
Number of participants with at least one confirmed positive post-baseline ADA result that tested negative for neutralizing antibodies	1 (1)	0	0
Number of participants with all negative post-baseline ADA results and at least one GSK2857916 total antibody concentration ≤500000 ng/mL	77 (87)	84 (91)	22 (92)
Number of participants with all negative post-baseline ADA results and and at least one GSK2857916 total antibody concentration >500000 ng/mL	0	0	0

Source: DREAMM-2 Final Report Table 3.0720

ADA = anti-drug antibodies

Note: A participant is considered to have a positive ADA result if they have a positive screening assay, a positive confirmation assay, and a titer value. A baseline ADA result is the closest ADA sample (i.e. either Screening Visit or Cycle 1 Day 1 Visit) prior to the participant receiving the first dose of GSK2857916. Only confirmed ADA positive samples were tested in the Neutralizing Antibody assay.

結論

第 II 相試験である 205678（DREAMM-2）試験の最終解析を実施した。その結果から、多くの前治療歴を有する RRMM 患者に対するベランタマブ　マホドチンの単独療法において、良好な有効性及び管理可能な安全性プロファイルが示された。また、安全性に関する新たな懸念は認められなかった。これらの結果は、主要な解析の結果に基づき Primary Analysis Report で示した結論を支持するものであった。

本試験の最終解析で得られた重要な結果を以下に示す。

- RRMM 患者 196 例が凍結液剤の 2.5 mg/kg 群及び 3.4 mg/kg 群にランダム化され（それぞれ 97 例及び 99 例）、最終解析での追跡期間は 2.5 mg/kg 群で 12.5 ヵ月、3.4 mg/kg

群で 13.8 ヵ月であった。凍結乾燥製剤の 3.4 mg/kg 群には RRMM 患者 25 例が含まれた。

- ORR は 2.5 mg/kg 群で 32%、3.4 mg/kg 群で 35%であり、DOR の中央値は、それぞれ 12.5 ヵ月及び 6.2 ヵ月であった。これらの結果から、ベランタマブ　マホドチンの明確で持続的な奏効が示され、有効な治療選択肢に乏しい患者集団に対して臨床的に意味のある結果が得られた。
- OS の中央値は、2.5 mg/kg 群で 15.3 ヵ月（95% CI：9.9～18.9）、3.4 mg/kg 群で 14.0 ヵ月（95% CI：10.0～18.1）であった
- 有害事象の発現割合は、2.5 mg/kg 群及び 3.4 mg/kg 群でそれぞれ 98%及び 100%であり、Grade 3 又は 4 の有害事象の発現割合は、それぞれ 84%及び 83%であった。重篤な有害事象の発現割合はそれぞれ 45%及び 54%であった。よくみられた有害事象は、角膜症、血小板減少症、貧血、悪心、霧視及び発熱であった。治験薬投与中止に至った有害事象の発現割合は、2.5 mg/kg 群及び 3.4 mg/kg 群のいずれも 12%であった。
- 最終解析において、死亡例の割合は 2.5 mg/kg 群及び 3.4 mg/kg 群でそれぞれ 73%及び 82%であった。死亡に至った重篤な有害事象は、それぞれ 4%及び 9%に認められた。
- ベランタマブ　マホドチンの 2.5 mg/kg 群では、治験薬の投与延期及び減量を必要とした被験者の割合が低く、これは 3.4 mg/kg 群と比較して眼事象、血小板減少症、好中球減少症、感染症及び出血事象を含む有害事象の発現割合及び重症度が低いことと関連していると考えられた。
- ベランタマブ　マホドチンの曝露による角膜事象（GSK スケール）の発現割合は、2.5 mg/kg 群及び 3.4 mg/kg 群でそれぞれ 72%及び 77%であった。GSK スケールにより評価された角膜事象は、治験薬の用量変更及び支持療法により管理可能であり、追跡調査を行った結果、可逆的な事象であることが確認された。
- ベランタマブ　マホドチンの曝露量は、サイクル 1 及び 3 のいずれにおいても、凍結液剤コホート（2.5 mg/kg 及び 3.4 mg/kg）及び凍結乾燥製剤コホート（3.4 mg/kg）の各投与群で同様であり、凍結液剤及び凍結乾燥製剤を投与したときの薬物動態は同様であることが示された。
- 凍結乾燥製剤コホート（3.4 mg/kg）での安全性及び有効性は、凍結液剤コホートと概ね同様であった（5.3.5.1. DREAMM-2 Final Report Section 8）。
- ベランタマブ　マホドチンの 2.5 mg/kg 及び 3.4 mg/kg のいずれの用量も、3 週間毎の投与スケジュールで良好なベネフィット・リスクプロファイルを示した。2.5 mg/kg 群では、治験薬の投与延期及び減量を必要とした被験者の割合は低く、重要な有害事象の発現割合も低いと考えられた。

報告書の日付

Final Report：2022 年 10 月

BMA117159（DREAMM-1）試験

治験の標題

A Phase I Open-label, Dose Escalation Study to Investigate the Safety, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Immunogenicity and Clinical Activity of the Antibody Drug Conjugate GSK2857916 in Subjects with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma and Other Advanced Hematologic Malignancies Expressing BCMA (DREAMM-1)

報告書番号

Primary Analysis Report：2018N357123_00

End-of-Study（EoS）Report：2020N435785_00

治験責任医師及び実施医療機関

多施設共同国際試験（3 ヵ国 9 施設：カナダ、英国及び米国）

公表文献

Trudel S, Lendvai N, Popat R, et al. Antibody-drug conjugate, GSK2857916, in relapsed/refractory multiple myeloma: an update on safety and efficacy from dose expansion phase I study. Blood Cancer J. 2019 Mar;9(4):37.

治験期間

2014 年 7 月 29 日（最初の被験者の最初の来院日）～2019 年 8 月 1 日

開発のフェーズ

第 I 相試験

目的・評価基準

目的	評価基準
主要	
ベランタマブ　マホドチン（遺伝子組換え）の安全性及び忍容性を評価し、最大耐用量（MTD）並びにパート 2 の推奨用量及び投与スケジュールを決定する。	有害事象並びに臨床的徴候及び臨床検査パラメータの変化
副次	
再発・難治性多発性骨髄腫（RRMM）患者及び B 細胞成熟抗原（BCMA）発現が認められるリンパ腫患者を対象とし、静脈内単回及び反復投与後のベランタマブ　マホドチン及びその分解生成物［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）］の薬物動態（PK）プロファイルを評価する。	用量漸増フェーズにおける静脈内単回及び反復投与後のベランタマブ　マホドチン及び cys-mcMMAF の PK パラメータ（データが利用可能なもの）［例：血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC）、最高血漿中濃度（Cmax）、最高血漿中濃度到達時間（tmax）、クリアランス（CL）、定常状態分布容積（Vss）及び消失半減期（t1/2）（単回投与）、並びに注入終了時の血漿中濃度（C-EOI）及び次回投与前の血漿中濃度（Ctrough）（反復投与）］ 拡大コホートにおけるパート 2 の推奨用量でのベランタマブ　マホドチンの母集団 PK パラメータ［例：CL、分布容積（Vd）］、及び曝露に影響する可能性のある関連共変量（例：年齢、体重又は BCMA 発現等の疾患関連共変量）
ベランタマブ　マホドチンの静脈内単回及び反復投与後の抗薬物抗体（ADA）形成を評価する。	ベランタマブ　マホドチンの静脈内単回及び反復投与後の ADA 発現率及び力価
RRMM 患者及び BCMA 発現が認められるリンパ腫患者を対象とし、ベランタマブ　マホドチンの初期の抗腫瘍活性を検討する。	全奏効率（ORR）： • 多発性骨髄腫（MM）：部分奏効（PR）以上の奏効が確定された被験者の割合（%）と定義する。 • リンパ腫：PR 以上の奏効が確認された被験者の割合（%）と定義する。 臨床的有用率（CBR）：最小奏効（MR）以上が確認された被験者の割合（%）と定義する。

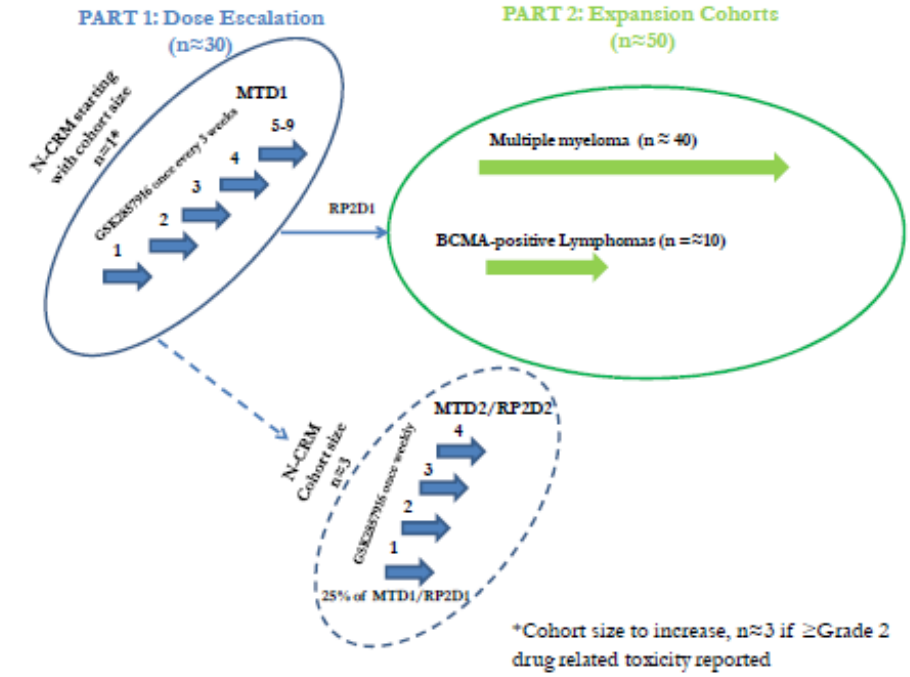
治験方法

本試験は、RRMM 患者及び BCMA 発現が認められるリンパ腫患者を対象として、抗体薬物複合体であるベランタマブ　マホドチンの安全性、PK、薬力学（PD）、免疫原性及び有効性を検討するヒト初回投与非盲検用量漸増試験であった。

本試験は 2 パートで構成された。パート 1 の用量漸増フェーズは、RRMM 患者を対象に、Neuenschwander の連続再評価法（N-CRM）による用量漸増を行い、ベランタマブ　マホドチンの各投与レジメンの安全性及び忍容性を評価するようデザインされた。被験者は MTD 及び／又はパート 2 の推奨用量が選択されるまで、パート 1 に組み入れられることとした。パート 2 の拡大コホートでは、RRMM 患者及び BCMA 発現が認められるリンパ腫患者を対象とし、パート 1 で選択された推奨用量を用いて、ベランタマブ　マホドチンの安全性、忍容性、PK、PD 及び有効性を探索した。選択されたパート 2 の推奨用量でのベランタマブ　マホドチンへの曝露データをさらに評価するため、スパース PK サンプリングを実施した。

本試験のスキームを図 1 に示す。

図 1　試験のスキーム



Abbreviations: MTD=maximum tolerated dose; N-CRM= Neuenschwander Continual Reassessment Method; RP2D=recommended phase 2 dose

1. Part 2 to initiate after once every 3 week recommended dose is determined
2. Dose escalation with once weekly schedule may commence in parallel to Part 2 expansion

治験期間中、ベランタマブ　マホドチンの安全性及び忍容性は、有害事象の発現割合、理学的診察・検査、バイタルサイン、心電図、臨床検査値及び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により評価した。

ベランタマブ　マホドチン、総モノクローナル抗体（mAb）及び cys-mcMMAF の PK 解析のため、治験期間中の事前に規定した時点で血液及び尿検体を収集した。

RRMM の標準疾患評価には、血清検査、骨髄穿刺（細胞診、フローサイトメトリー等）及び骨髄生検が含まれた。有効性は、治験実施計画書で定義した ORR により評価した。

診断及び主要な組入れ基準

本試験には RRMM 又は BCMA 発現が認められるリンパ腫を有する 18 歳以上の男女が組み入れられた。ECOG パフォーマンスステータスが 0 又は 1 であり、以下の主な基準をすべて満たす患者を適格とした。

<u>パート 1／用量漸増フェーズ</u>

RRMM 患者のみが組み入れられた。以下の基準をすべて満たす患者を適格とした。

1） 幹細胞移植（SCT）を受けたことがあるか、移植不適格と判断された患者
2） 少なくともアルキル化薬、プロテアソーム阻害薬及び免疫調整薬の 3 種のクラスの抗骨髄腫薬を投与されていた患者
3） 直近の治療中又は治療終了後 60 日以内に進行が確認された患者

<u>パート 2／拡大コホート</u>

RRMM 患者及び BCMA 発現が認められるリンパ腫［びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（DLBCL）又は濾胞性リンパ腫（FL）の非ホジキンリンパ腫（NHL）サブタイプ］患者が組み入れられた。RRMM 患者を対象としたコホートの基準を以下に示す。

- RRMM コホート

以下の基準をすべて満たす RRMM 患者を適格とした。前向きな BCMA 発現検査は不要とした。

1） SCT を受けたことがあるか、移植不適格と判断された患者
2） 少なくともアルキル化薬、プロテアソーム阻害薬及び免疫調整薬の 3 種のクラスの抗骨髄腫薬を投与されていた患者
3） 直近の治療中又は治療終了後 60 日以内に進行が確認された患者
4） 以下のいずれかに該当する測定可能病変を有する患者
    i) 血清 M タンパク量 0.5 g/dL 以上（5 g/L 以上）
    ii) 尿中 M タンパク量 200 mg/24 時間以上
    iii) 血清遊離軽鎖（FLC）測定：Involved FLC 値 5 mg/dL 以上（50 mg/L 以上）、かつ血清 FLC 比の異常（0.26 未満又は 1.65 超）
    iv) 生検で認められた形質細胞腫

治療及び投与

ベランタマブ　マホドチンは、1 回あたり 60 分以上かけて静脈内投与した。本試験に組み入れられた被験者に対し、3 週間毎に投与（1 サイクル 21 日間）するスケジュール 1、又

は 1 週間毎の投与を 3 週間続け 1 週間休薬（1 サイクル 28 日間）するスケジュール 2 のいずれかで投与することとした。本試験での総投与期間は、16 サイクル（約 1 年間）を上限とし、その後 3 ヵ月間の追跡調査を実施した。被験者が治験薬の投与又は 3 ヵ月の追跡調査来院を完了した時点を試験終了と定義した。

本試験で被験者に投与される最高用量は、5 mg/kg を超えないこととした。

統計手法

Primary Analysis Report に用いた主要な解析のデータカットオフ日は 2018 年 8 月 31 日であり、EoS Report に用いた最終解析のデータカットオフ日は 2019 年 8 月 1 日であった。最新のデータカットオフ以降のデータは、入手可能な場合に示した。

パート 1：最初の被験者に対して、初回投与を行い、PK 評価用の血液検体を連続的に採取した。最初の被験者が、サイクル 1（21 日間）で治験薬との因果関係が否定できない Grade 2 以上の毒性を発現しなかった場合、開始用量の 100%を上限に増量した次の用量レベルに次の被験者を組み入れられることとした。サイクル 1 で治験薬との因果関係が否定できない Grade 2 以上の毒性を発現した場合、次の用量レベルへの組入れを停止した。3 例以上が同じ用量レベルに組み入れられた段階で、N-CRM の手順に従い、認められた用量制限毒性（DLT）に基づき推奨された次の用量レベルに移行した。この DLT からの推奨に加え、安全性、PK 及び PD データの総合的なレビューに基づいて用量漸増を決定した。

パート 2：33 例が評価された後、RRMM コホートに対して無益性の解析が実施された。用いられた方法論は組入れが 40 例まで続いた場合の成功の予測確率に基づくものであった。

<u>目標被験者数</u>

計約 80～95 例の被験者を組み入れる計画とし、そのうちパート 1（用量漸増フェーズ）での RRMM 患者が 30 例、パート 2（拡大コホート）での RRMM 患者が上限 40 例まで、BCMA 発現が認められるリンパ腫患者が上限 10 例までとした。

<u>解析対象集団</u>

本試験では、以下の解析対象集団で評価した。

- Enrolled 集団：スクリーニングされ、本試験に組み入れられた全被験者。
- All Treated 集団：治験薬を少なくとも 1 回投与された適格な全被験者。
- Evaluable 集団：初めに拡大コホートにてパート 2 の推奨用量を投与され、ベースライン後に疾患評価を少なくとも 2 回受けた、進行が認められた、死亡した、又は投与を中止した被験者。
- DLT Evaluable 集団：All Treated 集団のうち、以下の曝露基準を満たした被験者及び曝露に関わらず DLT を発現した被験者。
  スケジュール 1：サイクル 1 での注入が完了した被験者

スケジュール 2：サイクル 1 で 3 回注入し、うち 2 回は注入が完了した被験者

- PD 集団：All Treated 集団のうち、PD 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。
- PK 集団：All Treated 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。

<u>有効性の解析</u>

ORR 及び CBR 並びにそれぞれの正確な 95%信頼区間（CI）を算出した。奏効評価が不明又は欠測している被験者は、ノンレスポンダーとして取り扱った。

パート 2 の RRMM コホートでは、無増悪期間（TTP）、奏効期間（DOR）、奏効までの期間（TTR）及び無増悪生存期間（PFS）を含む time-to-event（TTE）の評価項目も探索的に検討した。これら TTE の評価項目は、Kaplan-Meier 法を用いて中央値及び 95% CI を推定した。

<u>有害事象の解析</u>

有害事象は、有害事象共通用語基準（NCI-CTCAE）第 4.0 版に従って Grade 分類し、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Ver. 21.0（主要な解析）又は Ver.22.1（最終解析）を用いて基本語レベルにコード化した。

有害事象は、重症度（毒性 Grade）、頻度及び発現割合、並びに器官別大分類及び基本語別に要約した。注目すべき有害事象については、選択した基本語で有害事象をグループ分けした。注目すべき有害事象の角膜事象、出血又は血小板数の減少を伴う血小板減少事象、及び感染に伴う好中球減少事象については、臨床的なレビューに基づく MedDRA 用語の包括的なリストを用いて、各事象を特定した。死亡した被験者の割合、及びその主な死因を要約した。

<u>臨床検査値及びその他の安全性の評価</u>

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。バイタルサイン、心電図検査及び心エコー検査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。

主要な解析及び最終解析の結果

本試験の主要な解析結果（データカットオフ日：2018 年 8 月 31 日）及び最終解析結果（データカットオフ日：2019 年 8 月 1 日）として、Primary Analysis Report 及び EoS report の要約を以下に記載する。なお、パート 2 については RRMM コホートの結果のみを示す。

治験対象集団の結果

被験者の内訳（主要な解析、最終解析）

パート 1 では、0.03、0.06、0.12、0.24、0.48、0.96、1.92、2.50、3.40 及び 4.60 mg/kg の 3 週間毎の投与（スケジュール 1）が行われ、計 38 例の被験者が組み入れられた。このうち 89%が試験を完了し、5%が死亡し、5%が試験を中止した。治験薬の投与を完了した被験者は 16%であった。最も多くみられた治験薬投与中止の理由は、疾患進行（71%）であった（表 1）。観察期間の中央値（範囲）は、6.41 ヵ月（1.4～23.5 ヵ月）であった。

本試験では、3 週間毎の投与スケジュール（スケジュール 1）で、安全性、忍容性及び良好な有効性（3.40 mg/kg の用量に組み入れられた 3 例中全 3 例で奏効）が認められ、また被験者にとってより利便性が高かったため、1 週間毎の投与（スケジュール 2）は検討されなかった。

パート 2 では、パート 1 で選択された推奨用量である 3.40 mg/kg の 3 週間毎の投与が行われ、RRMM コホートでは計 35 例の被験者が組み入れられた。このうち 83%が試験を完了し、14%が死亡し、3%が試験を中止した。治験実施計画書の規定に従った治験薬の投与（16 回）を完了した被験者は 26%であった。最も多くみられた治験薬投与中止の理由は、疾患進行（54%）であった（表 1）。治験薬投与開始から最終連絡時点又は死亡までの期間の中央値（範囲）は、12.45 ヵ月（0.7～35.0 ヵ月）であった。

表 1　被験者の内訳及び投与状況

（最終解析、パート 1 及びパート 2 の RRMM コホート、All Treated 集団）

	Part 1 N=38	Part 2 N=35
Subject Status, n (%)		
Completed	34 (89)	29 (83)
Died	2 (5)	5 (14)
Ongoing (in follow-up)	0	0
Withdrawn from study	2 (5)	1 (3)
Primary reason for study withdrawal, n (%)		
Lost to Follow-up	1 (3)	0
Withdrawal by subject	1 (3)	1 (3)
Primary reason for ending treatment, n (%)		
Progressive Disease	27 (71)	19 (54)
Completed Scheduled Treatment (16 cycles)	6 (16)	9 (26)
Adverse Event	4 (11)	4 (11)
Physician decision	1 (3)	1 (3)
Subject decision	0	2 (6)

Source: DREAMM-1 EoS Report Table 1.0010, Table 1.0020, Table 1.0011, Table 1.0021

人口統計学的及び他の基準値の特性（主要な解析）

パート 1 では、全被験者の 53%が男性、87%が白人であった。全被験者の年齢の中央値（範囲）は 60.0 歳（39～79 歳）であった（表 2）。

表 2　人口統計学的特性（主要な解析、パート 1、All Treated 集団）

	GSK2857916 Treatment Group (mg/kg)										
	0.03 N=1	0.06 N=1	0.12 N=4	0.24 N=4	0.48 N=4	0.96 N=3	1.92 N=4	2.50 N=8	3.40 N=3	4.60 N=6	Total N=38
Sex, n (%)											
F	1 (100)	0	3 (75)	2 (50)	2 (50)	1 (33)	2 (50)	5 (63)	1 (33)	1 (17)	18 (47)
M	0	1 (100)	1 (25)	2 (50)	2 (50)	2 (67)	2 (50)	3 (38)	2 (67)	5 (83)	20 (53)
Age (years)[a]											
Median	4[redacted]	7[redacted]	56.0	60.0	63.0	60.0	65.0	60.5	50.0	50.5	60.0
Min.	4[redacted]	7[redacted]	5[redacted]	4[redacted]	4[redacted]	4[redacted]	6[redacted]	4[redacted]	3[redacted]	4[redacted]	39
Max.	4[redacted]	7[redacted]	6[redacted]	6[redacted]	6[redacted]	7[redacted]	7[redacted]	7[redacted]	5[redacted]	7[redacted]	79
Age Group, n (%)[a]											
18-64 years	1 (100)	0	4 (100)	3 (75)	2 (50)	2 (67)	2 (50)	5 (63)	3 (100)	5 (83)	27 (71)
65-74 years	0	1 (100)	0	1 (25)	2 (50)	1 (33)	2 (50)	1 (13)	0	1 (17)	9 (24)
≥75 years	0	0	0	0	0	0	0	2 (25)	0	0	2 (5)
Weight (kg)											
Mean	57.40	103.10	67.65	71.70	94.45	80.73	81.70	72.34	82.97	84.55	78.94
SD			12.459	11.330	7.781	10.865	25.077	13.095	21.469	18.309	16.692
Median	57.40	103.10	64.30	68.50	93.00	77.30	79.90	70.10	84.00	83.90	77.65
Min.	57.4	103.1	56.5	62.9	86.7	72.0	54.9	55.4	61.0	57.5	54.9
Max.	57.4	103.1	85.5	86.9	105.1	92.9	112.1	93.4	103.9	109.0	112.1

Source: DREAMM-1 Primary Analysis Report Table 1.0070

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

パート 2（RRMM コホート）では、全被験者の 51%が女性、80%が白人であった。年齢の中央値（範囲）は 60.0 歳（46～75 歳）であった（表 3）。

表 3　人口統計学的特性（主要な解析、パート 2 の RRMM コホート、All Treated 集団）

	3.40 mg/kg N=35
Sex, n (%)	
F	18 (51)
M	17 (49)
Age, years[a]	
Median	60.0
Min.	46
Max.	75
Age group, years[a]	
<18	0
18-64	21 (60)
65-74	13 (37)
≥75	1 (3)
Ethnicity, n (%)	
Not Hispanic or Latino	35 (100)
Race detail, n (%)	
Black or African American	5 (14)
Asian – Japanese heritage	1 (3)
Asian – South East Asian heritage	1 (3)
White – White/Caucasian/European heritage	28 (80)
Weight [kg]	
Mean	75.75
SD	16.690

Source: DREAMM-1 Primary Analysis Report Table 1.0071

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

パート 1 では、MM の被験者のみが組み入れられた。スクリーニング時の骨髄腫の国際病期分類に基づく病期は、ステージ II がステージ I 又は III と比較して多かった。パート 1 の大半の被験者が多くの前治療歴を有しており、半数超が 6 ライン以上の前治療を受けていた。ほとんどの被験者がベースライン時に分泌性の MM を有しており、骨髄腫軽鎖はほとんどがκ鎖であった（表 4）。骨髄腫免疫グロブリン型については、ベースライン時に IgG 型が 76%（29/38 例）、IgA 型が 21%（8/38 例）、その他の骨髄腫免疫グロブリン型が 3%（1/38 例）であった。IgM 型、IgD 型又は IgE 型の被験者はいなかった。

表 4　スクリーニング時点の疾患特性（主要な解析、パート 1、All Treated 集団）

	GSK2857916 Treatment Group (mg/kg)										
	0.03 N=1	0.06 N=1	0.12 N=4	0.24 N=4	0.48 N=4	0.96 N=3	1.92 N=4	2.50 N=8	3.40 N=3	4.60 N=6	Total N=38
Stage at screening, n (%)											
I	0	0	2 (50)	1 (25)	0	1 (33)	1 (25)	3 (38)	0	1 (17)	9 (24)
II	1 (100)	0	1 (25)	1 (25)	0	2 (67)	2 (50)	3 (38)	1 (33)	2 (33)	13 (34)
III	0	1 (100)	1 (25)	1 (25)	2 (50)	0	0	1 (13)	1 (33)	1 (17)	8 (21)
Unknown	0	0	0	1 (25)	2 (50)	0	1 (25)	1 (13)	1 (33)	2 (33)	8 (21)
Lines of therapy completed at screening[a]											
5 Lines	0	1 (100)	1 (25)	1 (25)	1 (25)	1 (33)	1 (25)	1 (13)	1 (33)	1 (17)	9 (24)
6 Lines	1 (100)	0	0	0	1 (25)	1 (33)	0	2 (25)	2 (67)	2 (33)	9 (24)
7 Lines	0	0	1 (25)	0	1 (25)	1 (33)	0	1 (13)	0	2 (33)	6 (16)
8 Lines	0	0	0	1 (25)	0	0	0	0	0	0	1 (3)
9 Lines	0	0	0	1 (25)	1 (25)	0	1 (25)	0	0	0	3 (8)
10 Lines	0	0	1 (25)	0	0	0	0	2 (25)	0	0	3 (8)
More Than 10 Lines	0	0	1 (25)	0	0	0	0	1 (13)	0	0	2 (5)
Type of multiple myeloma											
Nonsecretory	0	0	0	0	1 (25)	1 (33)	0	0	0	0	2 (5)
Secretory	1 (100)	1 (100)	4 (100)	4 (100)	3 (75)	2 (67)	4 (100)	8 (100)	3 (100)	6 (100)	36 (95)
Myeloma light chain											
Kappa Light Chain	0	1 (100)	4 (100)	3 (75)	4 (100)	3 (100)	3 (75)	8 (100)	2 (67)	6 (100)	34 (89)
Lambda Light Chain	1 (100)	0	0	1 (25)	0	0	1 (25)	0	1 (33)	0	4 (11)

Source: DREAMM-1 Primary Analysis Report Table 1.0100

a. In addition, 1 subject had 2 lines of therapy, 1 subject had 3 lines of therapy, and 3 subjects had 4 lines of therapy completed at Screening. No subject had 1 line of therapy completed at Screening.

パート 2（RRMM コホート）では、組み入れられた全 35 例の被験者が RRMM を有していた。最初の診断からスクリーニングまでの期間の中央値（範囲）は 3.8 年（1.11～9.71 年）であった。スクリーニング時の骨髄腫の国際病期分類に基づく病期は、大半の被験者（54%）でステージ I であった。パート 2（RRMM コホート）の大半の被験者が多くの前治療歴を有しており、57%が 5 ライン以上の前治療を受けていた。すべての被験者がベースライン時に分泌性の MM を有しており、骨髄腫軽鎖は 69%がκ鎖、31%がλ鎖であった（表 5）。骨髄腫免疫グロブリン型については、ベースライン時に IgG 型が 63%（22/35 例）、IgA 型が 23%（8/35 例）、IgM 型が 3%（1/38 例）、その他の骨髄腫免疫グロブリン型が 11%（4/35 例）であった。IgD 型又は IgE 型の被験者はいなかった。

表 5　スクリーニング時点の疾患特性
（主要な解析、パート 2 の RRMM コホート、All Treated 集団）

	3.40 mg/kg N=35
Stage at screening, n (%)	
I	19 (54)
II	6 (17)
III	4 (11)
Unknown	6 (17)
Lines of therapy completed at screening, n (%)	
1 line	1 (3)
2 lines	2 (6)
3 lines	7 (20)
4 lines	5 (14)
5 lines	6 (17)
>5 lines	14 (40)
Type of multiple myeloma, n (%)	
Nonsecretory	1 (3)[a]
Secretory	34 (97)
Myeloma light chain, n (%)	
Kappa light chain	24 (69)
Lambda light chain	11 (31)

Source: DREAMM-1 Primary Analysis Report Table 1.0101

a.　Subject [redacted] had measurable disease ‘Nonsecretory’ was marked incorrectly on the eCRF.

安全性の結果（主要な解析）

パート 1 での有害事象の概要を表 6 に、よくみられた Grade 3 以上の有害事象を表 7 に示す。

表 6　有害事象の概要（主要な解析、パート 1、All Treated 集団）

	GSK2857916 Treatment Group (mg/kg)										
	0.03 N=1	0.06 N=1	0.12 N=4	0.24 N=4	0.48 N=4	0.96 N=3	1.92 N=4	2.50 N=8	3.40 N=3	4.60 N=6	Total N=38
Any AE, n (%)	1 (100)	1 (100)	4 (100)	4 (100)	3 (75)	3 (100)	4 (100)	8 (100)	3 (100)	6 (100)	37 (97)
AEs related to study treatment	1 (100)	0	4 (100)	4 (100)	2 (50)	3 (100)	4 (100)	7 (88)	3 (100)	6 (100)	34 (89)
AEs leading to permanent~ discontinuation of study treatment	0	0	0	0	0	0	1 (25)	1 (13)	0	2 (33)	4 (11)
AEs leading to dose reduction	0	0	0	0	0	1 (33)	2 (50)	1 (13)	3 (100)	5 (83)	12 (32)
AEs leading to dose interruption/delay	0	0	0	0	1 (25)	1 (33)	3 (75)	2 (25)	3 (100)	5 (83)	15 (39)
Any SAE, n (%)	0	0	1 (25)	1 (25)	1 (25)	0	2 (50)	4 (50)	1 (33)	3 (50)	13 (34)
SAEs related to study treatment	0	0	0	0	0	0	1 (25)	2 (25)	0	2 (33)	5 (13)
Fatal SAEs	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Fatal SAEs related to study treatment	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Source: DREAMM-1 Primary Analysis Report Table 3.0010

表 7　よくみられた（パート 1 の全被験者の 5%超）Grade 3 以上の有害事象（主要な解析、パート 1、All Treated 集団）

	GSK2857916 Treatment Group (mg/kg)										
	0.03 N=1	0.06 N=1	0.12 N=4	0.24 N=4	0.48 N=4	0.96 N=3	1.92 N=4	2.50 N=8	3.40 N=3	4.60 N=6	Total N=38
Any event, n (%)	**1 (100)**	**1 (100)**	**2 (50)**	**4 (100)**	**2 (50)**	**2 (67)**	**3 (75)**	**4 (50)**	**3 (100)**	**5 (83)**	**27 (71)**
Thrombocytopenia	1 (100)	1 (100)	1 (25)	1 (25)	1 (25)	0	0	1 (13)	2 (67)	5 (83)	13 (34)
Anaemia	0	1 (100)	1 (25)	1 (25)	0	1 (33)	1 (25)	0	0	1 (17)	6 (16)
Neutropenia	1 (100)	1 (100)	1 (25)	1 (25)	0	0	0	0	0	1 (17)	5 (13)
Hypercalcaemia	0	0	1 (25)	0	0	0	1 (25)	0	0	1 (17)	3 (8)
Hyponatraemia	0	0	1 (25)	0	0	0	0	0	0	1 (17)	2 (5)
Pneumonia	0	0	0	0	0	0	0	1 (13)	1 (33)	0	2 (5)
Lymphocyte count decreased	0	0	0	0	1 (25)	0	0	0	0	1 (17)	2 (5)
Platelet count decreased	0	0	0	0	0	1 (33)	0	0	1 (33)	0	2 (5)
Musculoskeletal chest pain	0	0	0	0	0	0	0	1 (13)	0	1 (17)	2 (5)

Source: DREAMM-1 Primary Analysis Report Table 3.0100

MedDRA Ver. 21.0/ MedDRA J Ver. 21.0

Thrombocytopenia: 血小板減少症、Anaemia: 貧血、Neutropenia: 好中球減少症、Hypercalcaemia: 高カルシウム血症、Hyponatraemia: 低ナトリウム血症、Pneumonia: 肺炎、Lymphocyte count decreased: リンパ球数減少、Platelet count decreased: 血小板数減少、Musculoskeletal chest pain: 筋骨格系胸痛

パート 1 では、RRMM 患者を対象とし、0.03～4.60 mg/kg の用量範囲でベランタマブ　マホドチン投与を評価した。パート 1 でよくみられた有害事象は、角膜事象及び血小板減少事象であり、これらの事象は治験薬の用量調整の最も多くみられた理由であった。

パート 1 では、治験実施計画書で規定した DLT は認められなかったため、MTD には達しなかった。

安全性、忍容性、ターゲットエンゲージメント及び PK のデータを総合的に評価し、パート 2 の推奨用量として、3.40 mg/kg（3 週間毎の投与スケジュール）が決定された。次に検討された 4.60 mg/kg の用量は、DLT の定義を満たす有害事象は発現しなかったが、忍容性に乏しい可能性があった。パート 1 では、推定受容体飽和度は 1.92 mg/kg 以上の用量で約 90%であった。さらに、3.40 mg/kg の用量に組み入れられた 3 例中全 3 例で奏効が達成された（ORR 100%）。これらすべての要因を考慮し、パート 2 の推奨用量として、また今後の試験での用量として、3.40 mg/kg（3 週間毎の投与スケジュール）が選択された。

安全性の結果（最終解析）

パート 1 では、全被験者の 30%超に発現した有害事象は、悪心（47%）、疲労（45%）、血小板減少症（37%）、貧血（32%）及び霧視（32%）であった（表 8）。Grade 3 又は 4 の事象の発現割合は 71%であり、Grade 5 の事象は発現しなかった。

治験期間中、死亡した被験者は 2 例であった。いずれの死因も原疾患であり、最終投与後 30 日超に死亡した。重篤な有害事象の発現割合は 34%であった。2 例以上に発現した重篤な有害事象は、肺炎及び発熱（各 2 例）であった（表 9）。

パート 2（RRMM コホート）では、全被験者の 30%超に発現した有害事象は、霧視（51%）、咳嗽（40%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（37%）、ドライアイ（37%）、血小板数減少（37%）及び悪心（31%）であった（表 8）。Grade 3 又は 4 の事象の発現割合は 83%であり、Grade 5 の事象は発現しなかった。

治験期間中、死亡した被験者は 5 例であった。いずれの死因も原疾患であった。このうち 2 例は治験薬最終投与から 30 日以内に死亡し、3 例は治験薬最終投与から 30 日を超えた後に死亡した。重篤な有害事象の発現割合は 49%であった。2 例以上に発現した重篤な有害事象は、肺炎及び注入に伴う反応（それぞれ 5 例及び 2 例）であった（表 9）。

表 8　パート 1 又はパート 2 で 20%超に発現した有害事象*
（最終解析、パート 1 及びパート 2 の RRMM コホート、All Treated 集団）

Preferred term	Part 1 N=38		Part 2 N=35	
	Total	Grade 3+4	Total	Grade 3+4
Any event	37 (97)	27 (71)	35 (100)	29 (83)
Nausea	18 (47)	0	11 (31)	0
Fatigue	17 (45)	1 (3)	8 (23)	0
Thrombocytopenia	14 (37)	13 (34)	9 (26)	8 (23)
Anaemia	12 (32)	6 (16)	10 (29)	6 (17)
Vision blurred	12 (32)	1 (3)	18 (51)	1 (3)
Aspartate aminotransferase increased	9 (24)	0	13 (37)	2 (6)
Chills	9 (24)	0	9 (26)	0
Dry eye	8 (21)	1 (3)	13 (37)	1 (3)
Pyrexia	8 (21)	0	10 (29)	0
Cough	7 (18)	0	14 (40)	0
Upper respiratory tract infection	6 (16)	0	9 (26)	0
Back pain	5 (13)	1 (3)	7 (20)	2 (6)
Diarrhoea	5 (13)	1 (3)	10 (29)	2 (6)
Photophobia	4 (11)	0	10 (29)	0
Platelet count decreased	4 (11)	2 (5)	13 (37)	5 (14)
ALT increased	3 (8)	0	7 (20)	0
Constipation	3 (8)	0	7 (20)	1 (3)
GGT increased	3 (8)	1 (3)	7 (20)	2 (6)
Pneumonia	3 (8)	2 (5)	8 (23)	6 (17)

Source: DREAMM-1 EoS Report Table 3.0030, Table 3.0031
MedDRA Ver. 22.1/ MedDRA J Ver. 22.1
Nausea: 悪心、Fatigue: 疲労、Thrombocytopenia: 血小板減少症、Anaemia: 貧血、Vision blurred: 霧視、Aspartate aminotransferase increased: アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、Chills: 悪寒、Dry eye: ドライアイ、Pyrexia: 発熱、Cough: 咳嗽、Upper respiratory tract infection: 上気道感染、Back pain: 背部痛、Diarrhoea: 下痢、Photophobia: 羞明、Platelet count decreased: 血小板数減少、Alanine aminotransferase (ALT) increased: アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、Constipation: 便秘、Gamma-glutamyltransferase (GGT) increased: γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加、Pneumonia: 肺炎

表 9　パート 1 又はパート 2 でよくみられた（2 例以上）重篤な有害事象
（最終解析、パート 1 及びパート 2 の RRMM コホート、All Treated 集団）

Preferred term	Part 1 N=38	Part 2 N=35
Any event, n (%)	**13 (34)**	**17 (49)**
Pneumonia	2 (5)	5 (14)
Pyrexia	2 (5)	1 (3)
Infusion related reaction	1 (3)	2 (6)

Source: DREAMM-1 EoS Report Table 3.0700, Table 3.0701
MedDRA Ver. 22.1/ MedDRA J Ver. 22.1
Pneumonia: 肺炎、Pyrexia: 発熱、Infusion related reaction: 注入に伴う反応

注目すべき有害事象（主要な解析）

角膜事象

角膜の有害事象は大半の被験者で発現した［62%（45/73 例）］（表 10）。よくみられた症状は、霧視、眼乾燥及び羞明であった（表 11）。大半が Grade 1 又は 2［52%（38/73 例）］であり、Grade 3 の角膜事象の発現割合は 10%（7/73 例）であった。治験薬の投与中止に至った角膜事象の発現割合は 5%（4/73 例）であった。角膜事象は用量調整及びステロイド点眼により、主として管理可能であった。

追跡調査が短かったため、角膜事象については限られた回復のデータしか得られなかった。全般的に、回復は延長して追跡調査を行った被験者で認められた。回復のデータが得られた 10 例について、角膜事象の最初の発現から回復までの期間の中央値は 148 日（範囲：13～444 日）であった。

表 10　角膜事象の特性（主要な解析、パート 2 の RRMM コホート及び全 RRMM コホート、All Treated 集団）

	3.40 mg/kg N=35	All Treated MM N=73
Number of subjects with event, n (%)	24 (69)	45 (62)
Number of events	101	160
Event characteristics[a]		
Serious	0/24	1/45 (2)
Study treatment related	24/24 (100)	43/45 (96)
Number of occurrences		
One	4/24 (17)	12/45 (27)
Two	3/24 (13)	7/45 (16)
Three or more	17/24 (71)	26/45 (58)
Maximum grade		
Grade 1	3/24 (13)	10/45 (22)
Grade 2	16/24 (67)	28/45 (62)
Grade 3	5/24 (21)	7/45 (16)
Worst Outcome		
Recovered/resolved	5/24 (21)	11/45 (24)
Recovering/resolving	7/24 (29)	11/45 (24)
Recovered/resolved with sequelae	1/24 (4)	2/45 (4)
Not recovered/not resolved	11/24 (46)	21/45 (47)
Action taken[a]		
Study treatment withdrawn	1/24 (4)	4/45 (9)
Dose reduced	16/24 (67)	25/45 (56)
Dose delayed	17/24 (71)	25/45 (56)
Dose reduced or delayed	18/24 (75)	29/45 (64)

Source: DREAMM-1 Primary Analysis Report Table 3.0521, Table 3.0522

a. Subjects may be included in more than one category for ‘Event Characteristics’ and ‘Action Taken’ if the subject experienced multiple events.

表 11　基本語及び最大 Grade 別の角膜事象（主要な解析、パート 2 の RRMM コホート及び全 RRMM コホート、All Treated 集団）

	3.40 mg/kg N=35				All Treated MM N=73
	Maximum Grade				
Preferred term	1	2	3	Total	Total
Any event, n (%)	3 (9)	16 (46)	5 (14)	24 (69)	45 (62)
Vision blurred	2 (6)	15 (43)	1 (3)	18 (51)	30 (41)
Dry eye	6 (17)	6 (17)	1 (3)	13 (37)	21 (29)
Photophobia	7 (20)	3 (9)	0	10 (29)	14 (19)
Eye pain	3 (9)	0	1 (3)	4 (11)	5 (7)
Lacrimation increased	1 (3)	3 (9)	0	4 (11)	4 (5)
Keratitis	0	1 (3)	2 (6)	3 (9)	4 (5)
Keratopathy	1 (3)	2 (6)	0	3 (9)	4 (5)
Ocular toxicity	1 (3)	1 (3)	0	2 (6)	4 (5)
Corneal oedema	0	1 (3)	0	1 (3)	2 (3)
Eye pruritus	1 (3)	0	0	1 (3)	2 (3)
Abnormal sensation in eye	1 (3)	0	0	1 (3)	1 (1)
Night blindness	0	1 (3)	0	1 (3)	1 (1)
Visual acuity tests abnormal	0	0	1 (3)	1 (3)	1 (3)
Punctate keratitis	0	0	0	0	2 (3)
Corneal deposits	0	0	0	0	1 (1)
Corneal disorder	0	0	0	0	1 (1)
Corneal irritation	0	0	0	0	1 (1)
Corneal opacity	0	0	0	0	1 (1)
Diplopia	0	0	0	0	1 (1)
Foreign body sensation in eyes	0	0	0	0	1 (1)
Limbal stem cell deficiency	0	0	0	0	1 (1)
Photopsia	0	0	0	0	1 (1)

Source: DREAMM-1 Primary Analysis Report Table 3.0431, Table 3.0432
MedDRA Ver. 21.0/ MedDRA J Ver. 21.0
Vision blurred: 霧視、Dry eye: 眼乾燥、Photophobia: 羞明、Eye pain: 眼痛、Lacrimation increased: 流涙増加、Keratitis: 角膜炎、Keratopathy: 角膜症、Ocular toxicity: 眼毒性、Corneal oedema: 角膜浮腫、Eye pruritus: 眼そう痒症、Abnormal sensation in eye: 眼の異常感、Night blindness: 夜盲、Visual acuity tests abnormal: 視力検査異常、Punctate keratitis: 点状角膜炎、Corneal deposits: 角膜沈着物、Corneal disorder: 角膜障害、Corneal irritation: 角膜刺激、Corneal opacity: 角膜混濁、Diplopia: 複視、Foreign body sensation in eyes: 眼の異物感、Limbal stem cell deficiency: 輪部幹細胞欠乏、Photopsia: 光視症

眼科所見はよくみられ、多くは点状表層角膜症であり、しばしば角膜上皮浮腫（小嚢胞様）、時折角膜実質浮腫又は角膜内の混濁を伴っていた。治験薬投与期間中、最高矯正視力の悪化が認められた被験者の割合は、左眼で 54%（38/71 例）、右眼で 48%（34/71 例）であった。治験薬投与終了までに、視力は大半の被験者でベースライン近くまで改善した（いずれか片眼の logMAR スコアの中央値の変化は 0.12 未満）。延長した追跡調査が可能であった 7 例のうち、6 例で診察にて眼科所見の消失が認められた。

<u>血小板減少事象</u>

血小板減少事象は、本試験で最もよくみられた血液系の有害事象であった。血小板減少事象の発現割合は 55%（40/73 例）であり、Grade 3 又は 4 の事象の発現割合は 38%（28/73 例）であった。治験薬の投与中止に至った血小板減少事象の発現割合は 3%（2/73 例）であった（表 12）。血小板減少事象を管理するために用量調整が行われた。血小板減少事象は、重大な出血合併症の増加に至るとは考えられなかった。

表 12　血小板減少事象の特性（主要な解析、パート 2 の RRMM コホート及び全 RRMM コホート、All Treated 集団）

	3.40 mg/kg N=35	All Treated MM N=73
Number of subjects with event, n (%)	22 (63)	40 (55)
Number of events	46	77
Event characteristics[a]		
Serious	0/22	1/40 (3)
Study treatment related	20/22 (91)	32/40 (80)
Number of occurrences		
One	14/22 (64)	27/40 (68)
Two	4/22 (18)	6/40 (15)
Three or more	4/22 (18)	7/40 (18)
Maximum grade		
Grade 1	3/22 (14)	5/40 (13)
Grade 2	6/22 (27)	7/40 (18)
Grade 3	10/22 (45)	21/40 (53)
Grade 4	3/22 (14)	7/40 (18)
Worst Outcome		
Recovered/resolved	8/22 (36)	17/40 (43)
Recovering/resolving	4/22 (18)	5/40 (13)
Recovered/resolved with sequelae	1/22 (5)	1/40 (3)
Not recovered/not resolved	9/22 (41)	17/40 (43)
Action taken[a]		
Study treatment withdrawn	1/22 (5)	2/40 (5)
Dose reduced	6/22 (27)	9/40 (23)
Dose interrupted/delayed	5/22 (23)	7/40 (18)
Dose reduced or interrupted/delayed	7/22 (32)	12/40 (30)

Source: DREAMM-1 Primary Analysis Report Table 3.0531, Table 3.0532

a. Subjects may be included in more than one category for ‘Event Characteristics’ and ‘Action Taken’.

<u>好中球減少事象</u>

好中球減少事象の発現割合は低く（表 13）、概して重度の感染を伴わなかった。

表 13　好中球減少事象の特性（主要な解析、パート 2 の RRMM コホート及び全 RRMM コホート、All Treated 集団）

	3.40 mg/kg N=35	All Treated N=73
Number of subjects with event, n (%)	5 (14)	16 (22)
Number of events	9	22
Event characteristics[a]		
Serious	1/5 (20)	2/16 (13)
Study treatment related	1/5 (20)	7/16 (44)
Number of occurrences		
One	2/5 (40)	11/16 (69)
Two	2/5 (40)	4/16 (25)
Three or more	1/5 (20)	1/16 (6)
Maximum grade		
Grade 1	0	4/16 (25)
Grade 2	0	1/16 (6)
Grade 3	4/5 (80)	9/16 (56)
Grade 4	1/5 (20)	2/16 (13)
Worst Outcome		
Recovered/resolved	5/5 (100	12/16 (75)
Recovering/resolving	0	1/16 (6)
Not recovered/not resolved	0	3/16 (19)
Action taken[a]		
Study treatment withdrawn	0/5	0/16
Dose reduced	0/5	0/16
Dose interrupted/delayed	2/5 (40)	3/16 (19)

Source: DREAMM-1 Primary Analysis Report Table 3.0591, Table 3.0592

a. Subjects may be included in more than one category for ‘Event Characteristics’ and ‘Action Taken’.

Infusion related reaction（IRR）事象

真の発現割合を確認するため、初回投与前の IRR の予防のための前投薬は許容しなかった。IRR 事象の発現割合は 32%（23/73 例）であり、大半が初回注入中に発現し、大半［29%（21/73 例）］が Grade 1 又は 2 であった（表 14）。IRR 事象を発現した被験者では、標準的な前投薬により、その後の IRR 事象の発現リスクが軽減された。

表 14　IRR 事象の特性（主要な解析、パート 2 の RRMM コホート及び全 RRMM コホート、All Treated 集団）

	3.40 mg/kg N=35	All Treated N=73
Number of subjects with event, n (%)	12 (34)	23 (32)
Number of events	24	45
Event characteristics[a]		
Serious	2/12 (17)	3/23 (13)
Study treatment related	12/12 (100)	23/23 (100)
Number of occurrences		
One	7/12 (58)	12/23 (52)
Two	0/12	4/23 (17)
Three or more	5/12 (42)	7/23 (30)
Maximum grade		
Grade 1	7/12 (58)	12/23 (52)
Grade 2	3/12 (25)	9/23 (39)
Grade 3	2/12 (17)	2/23 (9)
Worst Outcome		
Recovered/resolved	11/12 (92)	22/23 (96)
Recovered/resolved with sequelae	1/12 (8)	1/23 (4)
Action taken[a]		
Study treatment withdrawn	0/12	0/23
Dose reduced	2/12 (17)	3/23 (13)
Dose not changed	10/12 (83)	21/23 (91)
Dose interrupted/delayed	0/12	0/23
Dose reduced or interrupted/delayed	2/12 (17)	3/23 (13)
Infusion interrupted but completed	1/12 (8)	1/23 (4)
Infusion stopped early and not completed	1/12 (8)	1/23 (4)

Source: DREAMM-1 Primary Analysis Report Table 3.0601, Table 3.0602

a.　Subjects may be included in more than one category for ‘Event Characteristics’ and ‘Action Taken’.

薬物動態の結果（主要な解析）

ベランタマブ　マホドチン、mAb 及び cys-mcMMAF の血漿中曝露量（AUC、Cmax）は、用量増加に比例して増加した（表 15、表 16、表 17）。

パート 1 のサイクル 1 中の全用量を併合すると、1 時間の静脈内注入による投与後、ベランタマブ　マホドチンの PK パラメータの幾何平均値（18 例）は、CL が 18 mL/h、Vss が 4.1 L、半減期が 6.7 日であり、tmax の中央値（28 例）は 2.0 時間であった。3 週間毎の投与における、以降のサイクル中のベランタマブ　マホドチンの蓄積は限られており、約 7～12 日の半減期と一致していた。mAb の PK パラメータはベランタマブ　マホドチンと同様であった。

ベランタマブ　マホドチン投与後、cys-mcMMAF の tmax の中央値（23 例）は 24.0 時間であり、3.40 mg/kg 投与時の cys-mcMMAF の Cmax の幾何平均値（3 例）は 1.2 ng/mL であった。初回注入終了時、cyc-mcMMAF/ADC 比の幾何平均値は約 0.001 であった。

表 15　サイクル 1 の Day 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、パート 1 及びパート 2 の RRMM コホート、PK 集団）

	Treatment Group (Part 1)											Part 2
Parameter	0.03 mg/kg (N=1)	0.06 mg/kg (N=1)	0.12 mg/kg (N=4)	0.24 mg/kg (N=4)	0.48 mg/kg (N=4)	0.96 mg/kg (N=3)	1.92 mg/kg (N=4)	2.50 mg/kg (N=8)	3.40 mg/kg (N=3)	4.60 mg/kg (N=6)	Total (N=38)	3.40 mg/kg (N=35)
AUC(0-τ) (μg.h/mL)	NC	200.5	633.4 (35)	729.4 (91)	2389[3] (51)	4448 (80)	9893[3] (52)	NC	23122[2] (7)	9739 (39)	NC	NC
AUC(0-∞) (μg.h/mL)	NC	215.8	767.3 (50)	632.3[3] (101)	2992[3] (72)	9235[2] (47)	18469[1]	NC	NC	8355[4] (25)	NC	NC
C-EOI (ng/mL)	409	1259	2909 (21)	4227 (20)	11288[3] (15)	17324 (13)	38141[3] (51)	67783 (36)	66486 (23)	114033 (25)	NC	78687[6] (23)
Cmax (ng/mL)	429	1323	2957 (18)	4548 (20)	11876[3] (24)	23050 (23)	43774[3] (45)	NC	68128 (21)	117386 (24)	NC	NC
tmax (h)	2.08	4.08	1.19 (1.00-2.00)	3.09 (2.00-8.78)	1.00[3] (1.00-4.00)	2.05 (2.00-2.08)	1.00[3] (0.50-24.00)	NC	6.92 (2.02-8.78)	1.56 (0.95-2.07)	2.00[7] (0.50-24.00)	NC
Ctrough (ng/mL)	NC	NC	382 (106)	1331[2] (44)	4307[1]	3720 (114)	11421[3] (36)	3727 (50)	28134[2] (36)	2301 (76)	NC	3486[7] (86)
CL (mL/h)	NC	28.3	10.5 (59)	25.0[3] (89)	15.1[3] (75)	8.46[2] (27)	11.7[1]	NC	NC	38.8[4] (38)	17.9[5] (83)	NC
CL (mL/h/kg)	NC	0.274	0.157 (50)	0.377[3] (100)	0.156[3] (68)	0.103[2] (48)	0.104[1]	NC	NC	0.525[4] (28)	0.228[5] (88)	NC
Vss (mL)	NC	5239	2900 (29)	4286[3] (31)	4388[3] (22)	3224[2] (22)	5156[1]	NC	NC	5215[4] (19)	4079[5] (32)	NC
Vss (mL/kg)	NC	50.8	43.4 (17)	64.5[3] (31)	45.3[3] (19)	39.4[2] (4)	46.0[1]	NC	NC	70.5[4] (22)	52.1[5] (29)	NC
t½ (days)	NC	5.26	7.84 (37)	4.91[3] (76)	8.27[3] (50)	11.04[2] (47)	12.85[1]	NC	NC	4.32[4] (17)	6.69[5] (54)	NC

Source: DREAMM-1 Primary Analysis Report Table 4.0050, Table 4.0051

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

C-EOI = concentration at the end of the infusion; NC = not calculated

[1] n=1; [2] n=2; [3] n=3; [4] n=4; [5] n=18; [6] n=32; [7] n=28

表 16　サイクル 1 の Day 1 における mAb の PK パラメータ（主要な解析、パート 1 及びパート 2 の RRMM コホート、PK 集団）

	Treatment Group (Part 1)											Part 2
Parameter	0.03 mg/kg (N=1)	0.06 mg/kg (N=1)	0.12 mg/kg (N=4)	0.24 mg/kg (N=4)	0.48 mg/kg (N=4)	0.96 mg/kg (N=3)	1.92 mg/kg (N=4)	2.50 mg/kg (N=8)	3.40 mg/kg (N=3)	4.60 mg/kg (N=6)	Total (N=38)	3.40 mg/kg (N=35)
AUC(0-τ) (μg.h/mL)	NC	160.3	550.3[3] (34)	582.6 (77)	1729[3] (41)	3285 (54)	9028[2] (4)	NC	12973 (39)	12945[5] (39)	NC	NC
AUC(0-∞) (μg.h/mL)	NC	172.9	675.5[3] (45)	678.9 (100)	2032[3] (52)	2949[2] (57)	11372[1]	NC	9559[1]	16222[4] (71)	NC	NC
C-EOI (ng/mL)	408	1413	3013 (16)	4354 (18)	11371[3] (16)	16589 (10)	39969[3] (38)	65014 (25)	75566 (18)	94786 (17)	NC	73207[7] (24)
Cmax (ng/mL)	476	1440	3046 (16)	4672 (19)	11966[3] (25)	21114 (12)	45231[3] (29)	NC	76289 (18)	96484 (18)	NC	NC
tmax (h)	9.05	2.07	1.60 (1.17-8.88)	2.00 (1.03-2.07)	1.00[3] (1.00-4.00)	4.08 (2.05-9.05)	1.00[3] (0.50-2.00)	NC	1.05 (0.97-2.27)	2.00 (1.00-2.07)	2.00[8] (0.50-9.05)	NC
Ctrough (ng/mL)	NC	NC	391 (68)	808[2] (65)	2473[1]	2103 (112)	5875[3] (42)	7687 (62)	16631[2] (20)	4545 (93)	NC	8493[8] (94)
CL (mL/h)	NC	35.3	12.2[3] (62)	25.0 (79)	22.2[3] (53)	24.3[2] (63)	19.0[1]	NC	21.7[1]	21.6[4] (61)	21.1[6] (58)	NC
CL (mL/h/kg)	NC	0.342	0.180[3] (47)	0.351 (99)	0.230[3] (48)	0.325[2] (57)	0.169[1]	NC	0.356[1]	0.265[4] (72)	0.266[6] (61)	NC
Vss (mL)	NC	4386	3433[3] (38)	4973 (20)	5465[3] (23)	4825[2] (50)	5519[1]	NC	4833[1]	5540[4] (26)	4842[6] (29)	NC
Vss (mL/kg)	NC	42.5	50.8[3] (19)	70.0 (22)	56.4[3] (22)	64.7[2] (44)	49.2[1]	NC	79.2[1]	68.0[4] (13)	61.0[6] (24)	NC
t½ (days)	NC	3.59	8.13[3] (26)	5.76 (73)	7.04[3] (30)	5.83[2] (13)	8.37[1]	NC	6.43[1]	7.60[4] (57)	6.67[6] (44)	NC

Source: DREAMM-1 Primary Analysis Report Table 4.0060, Table 4.0061

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

C-EOI = concentration at the end of the infusion; NC = not calculated

[1] n=1; [2] n=2; [3] n=3; [4] n=4; [5] n=5; [6] n=19; [7] n=32; [8] n=28

表 17　サイクル 1 の Day 1 における cys-mcMMAF の PK パラメータ（主要な解析、パート 1 及びパート 2 の RRMM コホート、PK 集団）

	Treatment Group (Part 1)											Part 2
Parameter	0.03 mg/kg (N=1)	0.06 mg/kg (N=1)	0.12 mg/kg (N=4)	0.24 mg/kg (N=4)	0.48 mg/kg (N=4)	0.96 mg/kg (N=3)	1.92 mg/kg (N=4)	2.50 mg/kg (N=8)	3.40 mg/kg (N=3)	4.60 mg/kg (N=6)	Total (N=38)	3.40 mg/kg (N=35)
AUC(0-t) (pg.h/mL)	NC	NC	1157[1]	1624 (41)	14682[3] (92)	20787 (209)	72608[3] (18)	NC	119177 (36)	181148 (94)	NC	NC
tlast (days)	NC	NC	2.05[1]	1.01 (0.99-1.03)	7.00[3] (1.08-7.28)	6.98 (0.95-7.02)	9.95[3] (6.94-12.95)	NC	6.96 (6.93-13.85)	7.63 (1.00-13.95)	NC	NC
C-EOI (pg/mL)	NC	NC	NC	NC	83.7[3] (2)	106 (30)	285[3] (62)	381 (43)	378 (28)	918 (95)	NC	477[4] (47)
Cmax (pg/mL)	NC	NC	51.5[1]	91.5 (32)	261[3] (16)	488 (39)	1054[3] (19)	NC	1200 (35)	2544 (87)	NC	NC
tmax (h)	NC	NC	49.13[1]	23.88 (9.00-24.63)	24.73[3] (24.00-25.83)	9.05 (8.78-22.83)	8.75[3] (7.75-24.00)	NC	23.70 (23.17-24.97)	24.04 (7.83-25.00)	24.00[5] (7.75-49.13)	NC
Ctrough (pg/mL)	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC

Source: DREAMM-1 Primary Analysis Report Table 4.0080, Table 4.0081

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

C-EOI = concentration at the end of the infusion; NC = not calculated

[1] n=1; [2] n=2; [3] n=3; [4] n=32; [5] n=23

免疫原性の結果（主要な解析）

ADA の結果から、ベランタマブ　マホドチンは免疫原性のリスクが低いことが示された。ベースライン及びベランタマブ　マホドチン投与後に ADA 陽性となった被験者はいなかった。

有効性の結果（主要な解析）

パート 1 では、0.03～0.48 mg/kg までの低用量を通して、奏効は確認されなかった。0.96、1.92 及び 2.50 mg/kg の用量ではそれぞれ 1 例で奏効が確認された。3.40 mg/kg の用量では 3 例中 3 例で奏効が確認された。

パート 2（RRMM コホート 35 例）では、パート 2 の推奨用量として選択された 3.40 mg/kg を 3 週間毎に静脈内投与したとき、相当程度の有効性が確認された。

- 治験責任医師による確定された奏効評価に基づく ORR は、60%（95% CI：42.1～76.1）であり，このうち VGPR 以上が 54%（19/35 例）であった（表 18）。
- TTR の中央値は，1.2 ヵ月（95% CI：0.7～1.4）と短かった（表 19）。
- DOR の中央値は，14.3 ヵ月［95% CI：10.6～推定不能（NE）］であった（表 20）。
- PFS の中央値は，12.0 ヵ月（95% CI：3.1～NE）であった（図 2）。

奏効は、免疫調節薬及びプロテアソーム阻害薬の両薬剤に対して抵抗性のある被験者、以前にダラツムマブを投与された被験者、及びハイリスクの細胞遺伝学的異常を有する被験者で認められた。

表 18　治験責任医師が評価した最良効果（確定）
（主要な解析、パート 2 の RRMM コホート、All Treated 集団）

	3.40 mg/kg N=35
Best Response, n (%)	
Stringent complete response (sCR)	2 (6)
Complete response (CR)	3 (9)
Very good partial response (VGPR)	14 (40)
Partial response (PR)	2 (6)
Minimal response (MR)	0
Stable disease (SD)	5 (14)
Progressive disease (PD)	6 (17)
Not evaluable (NE)	3 (9)
Overall Response Rate	
sCR+CR+VGPR+PR, n (%)	21 (60)
95% confidence interval	(42.1%,76.1%)
Clinical Benefit Rate	
sCR+CR+VGPR+PR+MR, n (%)	21 (60)
95% confidence interval	(42.1%,76.1%)

Source: DREAMM-1 Primary Analysis Report Table 2.0021

表 19　奏効及び最良効果までの期間
（主要な解析、パート 2 の RRMM コホート、All Treated 集団）

	Time to Response	Time Best to Response
	3.40 mg/kg N=35	3.40 mg/kg N=35
Number of subjects, n	21	21
Median time (months)	1.2	2.7
95% confidence interval	(0.7,1.4)	(1.4,3.5)

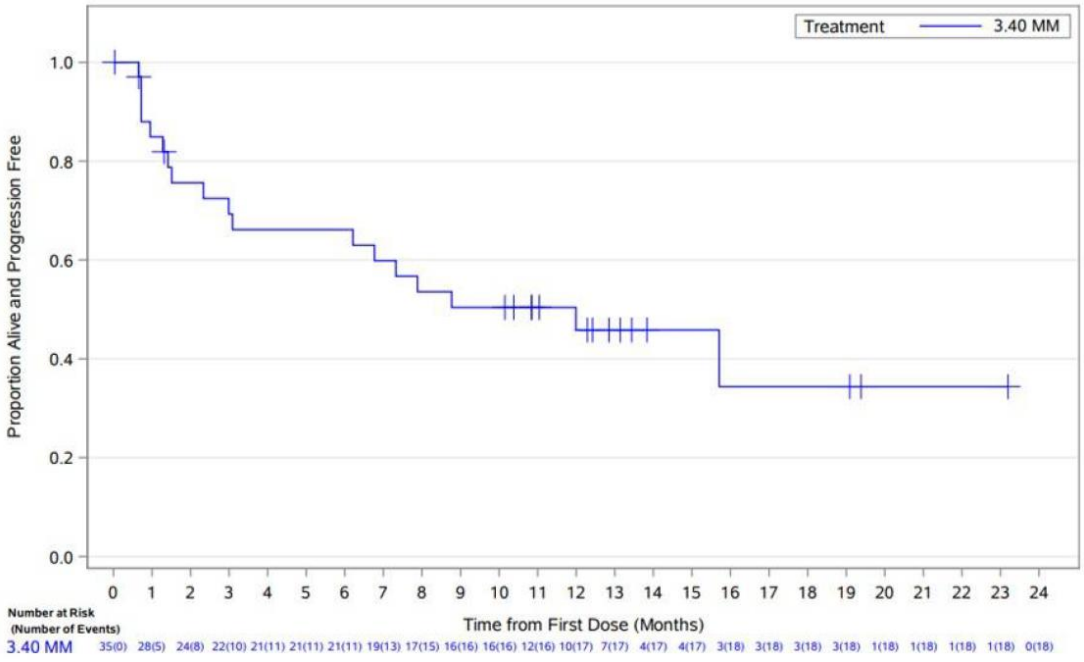
Source: DREAMM-1 Primary Analysis Report Table 2.0091, Table 2.0311

表 20　DOR（主要な解析、パート 2 の RRMM コホート、All Treated 集団）

	3.40 mg/kg N=35
Status of subjects	
Number of subjects with a treatment response, n	21
Progressed or died due to PD (event), n (%)	7 (33)
Censored, follow-up ended, n (%)	13 (62)
Censored, follow-up ongoing, n (%)	1 (5)
Median duration of response (months)	14.3
95% confidence interval	(10.6,-)

Source: DREAMM-1 Primary Analysis Report Table 2.0081

図 2　PFS の Kaplan Meier 曲線
（主要な解析、パート 2 の RRMM コホート、All Treated 集団）



Source: DREAMM-1 Primary Analysis Report Figure 12.0041

結論

本試験の結果に基づき、ベランタマブ　マホドチンは RRMM 患者に安全に投与可能であった。0.03～4.60 mg/kg の用量範囲で DLT の報告はなく、MTD には達しなかった。拡大コホートで検討する推奨用量には、有効性及び忍容性がみられた 3.40 mg/kg（3 週間毎の投与スケジュール）が選択された。

ベランタマブ　マホドチンの安全性プロファイルとして、主に角膜事象及び血小板減少事象が特定され、これらの事象は主として用量調整により管理可能であった。3.40 mg/kg で良好な有効性が認められ、60%の被験者で持続的な有効性が確認された。さらなる試験において、RRMM 患者におけるベランタマブ　マホドチンの安全性及び有効性プロファイルをより詳細に評価する。

報告書の日付

Primary Analysis Report：2019 年 8 月

EoS Report：2020 年 8 月

209626（DREAMM-12）試験

治験の標題

A Phase I Study to Evaluate the Pharmacokinetics and Safety of belantamab mafodotin Monotherapy in Participants with Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma (RRMM) Who Have Normal and Varying Degrees of Impaired Renal Function (DREAMM-12)

報告書番号

Interim Report：TMF-15720938

治験責任医師及び実施医療機関

多施設共同国際試験（パート 1、4 ヵ国 25 施設：ギリシャ、韓国、米国及びシンガポール）

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 10 月 9 日（最初の被験者の最初の来院日）～継続中
データカットオフ日：2022 年 6 月 22 日（薬物動態データ）、2022 年 9 月 15 日（その他の全データ）

開発のフェーズ

第 I 相試験

目的・評価基準

目的	評価項目
主要	
重度の腎機能障害、末期腎不全（ESRD）（非透析又は透析）を有する再発・難治性多発性骨髄腫（RRMM）被験者において、ベランタマブ　マホドチンの薬物動態（PK）に対する腎機能障害の影響を、腎機能が正常又は軽度の腎機能障害を有する RRMM 被験者と比較し記述する。	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プロイルモノメチルアウリスタチン F（cys-mcMMAF）の血漿中 PK パラメータ
副次	
腎機能が正常又は腎機能障害を有する RRMM 被験者を対象に、有害事象、バイタ	有害事象のモニタリング及び発現割合、臨床検査の毒性 Grade 及び理学的診察、バイ

ルサイン、臨床検査を含む臨床パラメータを用いて安全性及び忍容性を評価する。	タルサイン（血圧及び心拍数）のベースラインからの変化量
探索的	
パート 1 において尿中への cys-mcMMAF の排泄を評価する。	初回投与後の複数の時点での 24 時間にわたる尿中への排泄
腎機能が正常又は腎機能障害を有する RRMM 被験者におけるベランタマブ　マホドチンの有効性の臨床的指標を評価する。	全奏効率（ORR）、臨床的有用率（CBR）、奏効期間（DoR）、奏効までの期間（TTR）、無増悪期間（TTP）
正常／軽度又は重度の腎機能障害を有する被験者の涙液中のベランタマブ　マホドチン及び遊離 cys-mcMMAF の有無／濃度を評価し（パート 1 のみ）、涙液と血漿中濃度の関係を探索する。	ベースライン時及び投与中の涙液中のベランタマブ　マホドチン及び遊離 cys-mcMMAF の有無／濃度（データが利用可能なもの） ベランタマブ　マホドチン及び遊離 cys-mcMMAF の涙液と血漿中濃度の関係（データが利用可能なもの）

治験方法

本試験は、腎機能が正常又は腎機能障害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 PK、安全性及び忍容性を評価する第 I 相、非盲検試験である。

本試験は 2 つのパートで構成され、パート 1 の結果を本項に示す。

パート 1 では、腎機能が正常又は軽度の腎機能障害を有する被験者（グループ 1）及び重度の腎機能障害を有する被験者（グループ 2）を組み入れた。パート 1 は完了している。

パート 2 では、ESRD の被験者を、血液透析を受けていない被験者（グループ 3）と血液透析中の被験者（グループ 4）の 2 つのグループに組み入れ、総括報告書の作成時点において進行中である。

本試験の両パートには、スクリーニング期間、投与期間及び安全性追跡調査期間（ベランタマブ　マホドチンの最終投与から少なくとも 70 日間）が含まれる。パート 1 の被験者は、進行（PD）、許容不能な毒性が認められる、同意の撤回、有害事象による中止、追跡不能、死亡、又は治験終了（EoS）のいずれか早い時点まで投与を受ける。EoS は、最後の被験者が最終来院（最後の被験者の最終投与＋70 日間の重篤な有害事象報告期間）をした時点と定義した。

診断及び主要な組入れ基準

パート 1 には、重度［個々の GFR（iGFR）：15～29 mL/min］の又は正常／軽度（iGFR：60 mL/min 以上）の腎機能障害を有し、少なくとも 3 ラインの前治療（又は自家造血幹細胞移植に不適格な場合は 2 ライン以上の前治療）を受け、十分な臓器機能を有する RRMM 被験者［18 歳以上（韓国では 19 歳以上）］を組み入れた。グループ 1 のうち 8 例は、重度の

腎機能障害を有するグループ 2 の 8 例とベースラインの体重（±20%）及びベースラインのアルブミン濃度（±10%）が同程度の被験者を組み入れた。

治療及び投与

ベランタマブ　マホドチンは、パート 1（グループ 1 及びグループ 2）において、2.5 mg/kg の体重換算用量（治験実施医療機関で体重に基づいて実際の用量を算出）で、21 日サイクルごとの Day 1 に約 30 分かけて静脈内投与した。

統計手法

被験者数（パート 1）：計画 32 例（最大 36 例）

本試験では、各評価項目に対して正式な仮説検定は実施しなかった。

全ての解析は iGFR による腎機能グループごとに示した。

主要及び探索的 PK 解析は、PK 評価可能な解析対象集団に基づいて実施した。血漿中ベランタマブ　マホドチン［抗体薬物複合体（ADC）、総 mAb 及び cys-mcMMAF］濃度－時間データは、標準的なノンコンパートメント法で解析した。

安全性の解析は、安全性解析対象集団に基づいて実施した。有害事象（注目すべき有害事象を含む）は、標準的な医学用語を用いて記録し、有害事象共通用語基準（NCI-CTCAE）第 5 版に従って Grade 分類した。角膜事象は、Keratopathy Visual Acuity（KVA）スケールを用いて特定し、Grade 分類した。

探索的有効性の解析は、安全性解析対象集団に基づいて実施した。

治験対象集団の結果

被験者の内訳

データカットオフ日時点で、11 例（死亡例 4 例、追跡調査完了例 7 例を含む）が試験を完了し、8 例（治験薬の投与継続中 5 例、追跡調査中 3 例）が試験を継続し、4 例が試験を中止した。

合計 18 例が治験薬の投与を中止した。投与中止の理由は、進行（11 例）、同意撤回（4 例）及び有害事象（3 例）であった（表 1）。

解析対象集団は 23 例（グループ 1：10 例、グループ 2：9 例、その他：4 例）であった。なお、治験実施計画書改訂第 2 版では、腎機能の判定が推算糸球体濾過量（eGFR）から iGFR に変更されたため、4 例が事前に規定したグループの組入れ基準を満たさなくなった。これらの被験者は、「その他の腎機能」と呼ばれる新しいグループに分類された。

表 1　治験及び治療の内訳（パート 1）

Status	**Group 1 (N=10) n (%)**	**Group 2 (N=9) n (%)**	**Other[a] (N=4) n (%)**	**Total (N=23) n (%)**
Participant on study				
Completed[b]	4 (40)	6 (67)	1 (25)	11 (48)

Status	Group 1 (N=10) n (%)	Group 2 (N=9) n (%)	Other[a] (N=4) n (%)	Total (N=23) n (%)
Completed follow-up	2 (20)	4 (44)	1 (25)	7 (30)
Died	2 (20)	2 (22)	0	4 (17)
Ongoing	5 (50)	2 (22)	1 (25)	8 (35)
On study intervention	3 (30)	1 (11)	1 (25)	5 (22)
In follow-up	2 (20)	1 (11)	0	3 (13)
Withdrawn	1 (10)	1 (11)	2 (50)	4 (17)
Primary reason for study withdrawal				
Withdrawal by participant	1 (10)	1 (11)	2 (50)	4 (17)
Study intervention				
Ongoing	3 (30)	1 (11)	1 (25)	5 (22)
Discontinued	7 (70)	8 (89)	3 (75)	18 (78)
Primary reason for study intervention withdrawal[c]				
PD	4 (40)	6 (67)	1 (25)	11 (48)
Withdrawal by participant	2 (20)	0	2 (50)	4 (17)
AE	1 (10)	2 (22)	0	3 (13)

Source: DREAMM-12 Interim report Table 1.0010, Table 1.0020

a. "Other" group included 4 participants who had moderately impaired renal function or ESRD based on iGFR, and therefore did not meet the pre-specified criteria of enrollment into Group 1 or Group 2.

b. Participants who died or progressed or had been followed for a minimum of 12 months from last participant first dose were considered to have completed the study.

c. Includes participants who had discontinued study intervention or died prior to EOT visit.

人口統計学的及び他の基準値の特性

各グループの被験者の大半は男性であった（グループ 1：10 例中 6 例、グループ 2：9 例中 8 例）。グループ 2 の年齢の中央値は、グループ 1 よりも 12 歳高かった（表 2）。

表 2　ベースラインの人口統計学的特性（パート 1）（安全性解析対象集団）

	Group 1 (N=10)	Group 2 (N=9)	Other (N=4)	Total (N=23)
Sex, n (%)	10	9	4	23
Female	4 (40)	1 (11)	3 (75)	8 (35)
Male	6 (60)	8 (89)	1 (25)	15 (65)
Age (years)[a], n	10	9	4	23
Mean (SD)	60.3 (8.21)	74.6 (6.11)	67.5 (10.79)	67.1 (10.04)
Median (min, max)	61.0 (4[redacted], 7[redacted])	73.0 (6[redacted], 8[redacted])	66.0 (5[redacted], 8[redacted])	69.0 (48, 84)
Age group (years)[a], n (%)	**10**	**9**	**4**	**23**
18-64	7 (70)	1 (11)	2 (50)	10 (43)
65-84	3 (30)	8 (89)	2 (50)	13 (57)
Race, n (%)	10	9	4	23
White	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])	[redacted] ([redacted])

	Group 1 (N=10)	Group 2 (N=9)	Other (N=4)	Total (N=23)
Asian	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Black or African American	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Body mass index (kg/m^2), n	10	9	4	23
Mean (SD)	27.08 (6.501)	23.30 (2.850)	31.35 (9.919)	26.34 (6.500)
Median (min, max)	25.43 (19.7, 41.6)	23.84 (18.7, 26.6)	32.14 (18.5, 42.6)	25.06 (18.5, 42.6)

Source: DREAMM-12 Interim report Table 1.0060
Note1: Age was calculated at date of screening.
Note2: Body mass index was summarized at baseline.
a. Only year of birth was collected: day and month of birth were imputed as 30th June.

ベースラインの疾患特性は、グループ間で均衡しており、本試験の対象集団に期待される特性を表していた。グループ 1 及びグループ 2 の被験者の大半は国際病期分類（ISS）ステージ II 又はステージ III で、前治療ライン数の中央値は 5 であった。iGFR 中央値（最小値、最大値）は、グループ 1 では 83.85 mL/min（67.1、128.5）、グループ 2 では 25.28 mL/min（19.8、27.6）であった（表 3）。両グループの iGFR 中央値は、治験実施計画書に規定された範囲内であった。

表 3 ベースラインの疾患特性（パート 1）（安全性解析対象集団）

	Group 1 (N=10)	Group 2 (N=9)	Other (N=4)	Total (N=23)
MM stage at screening, n (%)				
I	2 (20)	0	0	2 (9)
II	3 (30)	3 (33)	3 (75)	9 (39)
III	5 (50)	6 (67)	1 (25)	12 (52)
Lines of therapy completed at screening, n	10	9	4	23
Mean (SD)	6.3 (3.56)	5.0 (2.92)	3.0 (0.82)	5.2 (3.13)
Median (min, max)	5.0 (3, 14)	5.0 (2, 11)	3.0 (2, 4)	4.0 (2, 14)
Renal impairment status per iGFR (mL/min)[a], n	10	9	4	23
Mean (SD)	88.68 (20.357)	24.60 (3.085)	38.55 (18.540)	54.89 (34.101)
Median (min, max)	83.85 (67.1, 128.5)	25.28 (19.8, 27.6)	41.70 (14.4, 56.4)	49.10 (14.4, 128.5)

Source: DREAMM-12 Interim report Table 1.0080
a. iGFR (mL/min)=eGFR (mL/min/1.73 m^2)×Individual BSA (m^2)/1.73. Individual BSA was calculated based on Mosteller BSA (m^2)=(height [cm]×weight [kg]/3600)$^{0.5}$.

薬物動態の結果

グループ 1 の被験者 2 例及びグループ 2 の被験者 1 例は、サイクル 1 において計画された血漿中 PK データ取得時点に対して、得られた欠測でないデータが 80%未満であったため、PK 評価可能な解析対象集団から除外された。平均して、グループ 2 の被験者はグループ 1 の被験者と比較して ADC、総 mAb、cys-mcMMAF の血漿中濃度が低かったが（表 4）、両

グループの個々の被験者の曝露量のプロットでは分布の重なりが大きかった。これらの差異に臨床的な意義はないと考えられた。

表 4　サイクル 1 における血漿中 ADC、総 mAb 及び cys-mcMMAF の PK パラメータ(PK 評価可能な解析対象集団)

PK parameter	Group 1 (N=8)		Group 2 (N=8)		Comparison Group 2 vs.Group 1
	n	PK values Geometric mean (%CVb)[a]	n	PK values Geometric mean (%CVb)[a]	Geometric LS mean ratio (90% CI)
ADC					
AUC(0-tlast) (h･μg/mL)	8	4021.3 (54.3)	8	3704.7 (32.4)	-
AUC(0-tau) (h･μg/mL)	4	4379.2 (32.4)	8	3683.1 (32.6)	0.841 (0.591; 1.196)
C-EOI (μg/mL)	8	54.43 (31.5)	7	45.66 (20.8)	-
Cmax (μg/mL)	8	62.01 (38.4)	8	47.62 (24.8)	0.768 (0.582; 1.013)
tmax[b] (h)	8	1.508 (0.650, 2.083)	8	3.000 (0.667, 7.400)	-
Ctrough (μg/mL)	4	1.954 (63.8)	8	2.178 (39.9)	-
tlast[b] (h)	8	396.3 (163.0, 579.9)	8	506.4 (503.3, 528.4)	-
Total mAb					
AUC(0-tlast) (h･μg/mL)	7	5591.2 (76.4)	8	5443.7 (27.4)	-
AUC(0-tau) (h･μg/mL)	3	6543.6 (69.0)	7	5217.0 (28.4)	0.797 (0.481; 1.323)
C-EOI (μg/mL)	8	46.72 (35.0)	8	29.61 (71.4)	-
Cmax (μg/mL)	8	49.49 (30.3)	8	39.33 (33.6)	0.795 (0.604; 1.046)
tmax[b] (h)	8	2.050 (0.583, 4.067)	8	2.008 (0.467, 7.000)	-
Ctrough (μg/mL)	4	8.651 (251.3)	8	6.489 (103.2)	-
tlast[b] (h)	8	346.9 (23.7, 579.9)	8	505.5 (334.3, 528.4)	
cys-mcMMAF					
AUC(0-tlast) (h･ng/mL)	8	127.3 (81.3)	8	77.1 (53.1)	-
AUC(0-168) (h･ng/mL)	6	134.7 (99.8)	8	75.2 (48.2)	0.558 (0.301; 1.034)
C-EOI (ng/mL)	8	0.84 (61.4)	7	0.41 (78.2)	-
Cmax (ng/mL)	8	1.63 (64.0)	8	0.71 (48.2)	0.436 (0.274; 0.693)
tmax[b] (h)	8	16.017 (0.917, 92.600)	8	23.400 (7.400, 30.700)	-
tlast[b] (h)	8	190.6 (163.0, 359.5)	8	167.7 (166.6, 334.3)	

Source: DREAMM-12 Interim report Table 4.0080, Table 4.0090, Table 4.0100, Table 4.0120

Note1: Results for geometric LS mean and ratio are obtained from a linear regression model with PK parameters analyzed on the log-scale. Renal function group (iGFR) was included as a categorical fixed effect.

ADC=antibody-drug conjugate; AUC(0-tau)=area under the plasma concentration-time curve from time 0 to the end of the dosing interval (i.e., tau); AUC(0-tlast)=area under the plasma concentration-time curve from time 0 to the time of the last measured concentration; AUC(0-168)=area under the plasma concentration-time curve from time 0 to dosing of 168 h; C-EOI=concentration at end of infusion; Cmax=maximum observed plasma concentration; CI=confidence interval; Ctrough=drug concentration reached prior to next dose; %CV=coefficient of variation; cys-mcMMAF=cysteine maleimidocaproyl monomethyl auristatin F; h=hour(s); iGFR=individual glomerular filtration rate; LS=least square; mAb=monoclonal antibody; max=maximum; min=minimum; PK=pharmacokinetic; tlast=time of last measurable concentration, tmax=time to reach Cmax

a. %CVb = square root (exp[standard deviation of log values^2]−1)×100.

b. tmax and tlast are presented as median (min, max) of untransformed values.

安全性の結果

治験薬の曝露

ベランタマブ　マホドチンの曝露は、グループ 1 とグループ 2 で同程度であった。全体でベランタマブ　マホドチンの投与サイクルの中央値（最小値、最大値）は 2.0（1、8）であり、3 週毎 1 回あたりの用量強度の中央値（最小値、最大値）は 2.461 mg/kg（0.62、2.64）であった。

有害事象

ベランタマブ　マホドチンの安全性プロファイルは、グループ 1 とグループ 2 で同様であり、有害事象の発現割合及び種類に臨床的に意義のある差は認められなかった。

表 5　有害事象の概要（パート 1）（安全性解析対象集団）

	Group 1 (N=10)	Group 2 (N=9)	Other (N=4)	Total (N=23)
Any AE per CTCAE grade, n (%)	**10 (100)**	**8 (89)**	**4 (100)**	**22 (96)**
Related to study intervention	8 (80)	7 (78)	4 (100)	19 (83)
Leading to permanent discontinuation of study intervention [a]	1 (10)	1 (11)	0	2 (9)
Related to study intervention	0	1 (11)	0	1 (4)
Leading to dose reduction	0	2 (22)	0	2 (9)
Leading to dose interruption/delay	0	2 (22)	0	2 (9)
Grade 3 or 4 or 5 AEs	7 (70)	5 (56)	2 (50)	14 (61)
Related to study intervention	2 (20)	3 (33)	0	5 (22)
Any SAE per CTCAE grade, n (%)	**3 (30)**	**4 (44)**	**2 (50)**	**9 (39)**
Related to study intervention	1 (10)	2 (22)	0	3 (13)
Fatal	1 (10)	2 (22)	0	3 (13)
Related to study intervention	0	1 (11)	0	1 (4)

Source: DREAMM-12 Interim report Table 3.0080
Note1: Included all treatment-emergent AEs defined as the time from first dose to last dose plus 70 days or start of new anti-cancer therapy, whichever came first.
AE=adverse event; CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events; SAE=serious adverse event
a. There was another participant in Group 2 who had an AE of cerebral hemorrhage leading to permanent discontinuation of study intervention and who is not included in this table. Refer to DREAMM-12 Interim report Section 7.2.3.1 for more details.

器官別大分類別（SOC）の「眼障害」、「胃腸障害」、「筋骨格系および結合組織障害」、「一般・全身障害および投与部位の状態」、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」並びに「臨床検査」の有害事象は、グループ 2 と比較してグループ 1 で数値的に高い発現割合（2 例超の差）であった。

最も多く報告された有害事象は「眼障害」であり、次いで「血液およびリンパ系障害」、「胃腸障害」であった。基本語（PT）別で最も多く報告された有害事象（5 例超）は、霧視、ドライアイ、眼刺激、眼の異物感及び貧血であった（表 6）。

表 6　合計で 2 例以上に発現した有害事象（パート 1）（安全性解析対象集団）

SOC, n (%) PT, n (%)	Group 1 (N=10)	Group 2 (N=9)	Other (N=4)	Total (N=23)
Any AE	**10 (100)**	**8 (89)**	**4 (100)**	**22 (96)**

SOC, n (%) PT, n (%)		Group 1 (N=10)	Group 2 (N=9)	Other (N=4)	Total (N=23)
Eye disorders	眼障害	**8 (80)**	**5 (56)**	**3 (75)**	**16 (70)**
Vision blurred	霧視	5 (50)	5 (56)	2 (50)	12 (52)
Dry eye	ドライアイ	4 (40)	4 (44)	2 (50)	10 (43)
Eye irritation	眼刺激	5 (50)	3 (33)	1 (25)	9 (39)
Foreign body sensation in eyes	眼の異物感	5 (50)	2 (22)	1 (25)	8 (35)
Eye pain	眼痛	4 (40)	1 (11)	0	5 (22)
Photophobia	羞明	2 (20)	3 (33)	0	5 (22)
Visual impairment	視力障害	3 (30)	0	0	3 (13)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	**5 (50)**	**3 (33)**	**2 (50)**	**10 (43)**
Anaemia	貧血	4 (40)	1 (11)	1 (25)	6 (26)
Thrombocytopenia	血小板減少症	2 (20)	3 (33)	0	5 (22)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	**6 (60)**	**2 (22)**	**2 (50)**	**10 (43)**
Nausea	悪心	2 (20)	0	1 (25)	3 (13)
Abdominal pain upper	上腹部痛	1 (10)	1 (11)	0	2 (9)
Diarrhoea	下痢	1 (10)	1 (11)	0	2 (9)
Vomiting	嘔吐	1 (10)	0	1 (25)	2 (9)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	**4 (40)**	**2 (22)**	**2 (50)**	**8 (35)**
COVID-19 pneumonia	COVID-19 肺炎	1 (10)	1 (11)	0	2 (9)
Urinary tract infection	尿路感染	1 (10)	0	1 (25)	2 (9)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	**3 (30)**	**3 (33)**	**2 (50)**	**8 (35)**
Hypokalaemia	低カリウム血症	2 (20)	2 (22)	1 (25)	5 (22)
Hypercalcaemia	高カルシウム血症	1 (10)	0	2 (50)	3 (13)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	**5 (50)**	**2 (22)**	**0**	**7 (30)**
Pain in extremity	四肢痛	2 (20)	1 (11)	0	3 (13)
Back pain	背部痛	1 (10)	1 (11)	0	2 (9)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	**2 (20)**	**3 (33)**	**2 (50)**	**7 (30)**
Acute kidney injury	急性腎障害	1 (10)	1 (11)	2 (50)	4 (17)
Chronic kidney disease	慢性腎臓病	0	2 (22)	0	2 (9)
Haematuria	血尿	1 (10)	0	1 (25)	2 (9)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	**3 (30)**	**0**	**3 (75)**	**6 (26)**
Oedema peripheral	末梢性浮腫	2 (20)	0	1 (25)	3 (13)
Pyrexia	発熱	2 (20)	0	1 (25)	3 (13)
Asthenia	無力症	1 (10)	0	1 (25)	2 (9)
Chills	悪寒	0	0	2 (50)	2 (9)
Nervous system disorders	神経系障害	**3 (30)**	**3 (33)**	**0**	**6 (26)**
Headache	頭痛	2 (20)	0	0	2 (9)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	**4 (40)**	**1 (11)**	**0**	**5 (22)**
Dyspnoea	呼吸困難	1 (10)	1 (11)	0	2 (9)
Epistaxis	鼻出血	2 (20)	0	0	2 (9)

SOC, n (%) **PT, n (%)**		**Group 1 (N=10)**	**Group 2 (N=9)**	**Other (N=4)**	**Total (N=23)**
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	**1 (10)**	**1 (11%)**	**1 (25)**	**3 (13)**
Investigations	臨床検査	3 (30)	0	0	3 (13)
White blood cell count decreased	白血球数減少	2 (20)	0	0	2 (9)
Vascular disorders	血管障害	**0**	**2 (22)**	**1 (25)**	**3 (13)**
Hypertension	高血圧	0	1 (11)	1 (25)	2 (9)

Source: DREAMM-12 Interim report Table 3.0100
Note1: Included all treatment-emergent AEs defined as the time from first dose to last dose plus 70 days or start of new anti-cancer therapy, whichever came first.
MedDRA J Ver. 26.0

死亡

試験期間中の死亡例は 5 例であり、その内訳はグループ 1 で 2 例、グループ 2 で 3 例であった。原疾患の悪化により、グループ 1 で 1 例、グループ 2 で 1 例が死亡した。死亡に至った重篤な有害事象は、グループ 1 で 1 例（腸管虚血）とグループ 2 で 2 例（脳出血及び肺炎）であった。治験薬との因果関係があると評価されたのは肺炎のみであった。

重篤な有害事象

重篤な有害事象が発現した被験者は全体で 9 例であった。重篤な有害事象を発現した被験者数は、グループ 1（3 例）とグループ 2（4 例）で同程度であった。全体で最も多く報告された重篤な有害事象（2 例以上）は、COVID-19 肺炎、慢性腎臓病及び急性腎障害であった。

治験薬投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象を発現した被験者は 3 例（グループ 1 で 1 例、グループ 2 で 2 例）であり、すべてが死亡に至った事象（腸管虚血、脳出血、肺炎）であった。

治験薬の投与変更に至った有害事象

治験薬の減量／投与中断に至った有害事象を発現した被験者は全体でグループ 2 の 2 例のみであり、いずれも Grade 3 の血小板減少症の有害事象によるものであった。

注目すべき有害事象

眼事象（CTCAE）及び角膜事象（KVA）、血小板減少症及び注入に伴う反応の発現割合、重症度、発現までの時間、治験薬に対する処置及び転帰に、グループ 1 及びグループ 2 間で明確な差は認められなかった。

Grade 3 以上の有害事象

Grade 3 以上の有害事象が発現した被験者は全体で 14 例であり、グループ 1（7 例）及びグループ 2（5 例）で同程度であった。全体で最も多く報告された有害事象（2 例以上）

は、血小板減少症、貧血、急性腎障害、COVID-19 肺炎、慢性腎臓病、低カリウム血症、尿路感染であった。

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を発現した被験者数は、グループ 1（8 例）及びグループ 2（7 例）で同程度であった。

臨床検査値及びその他の安全性の評価

血液生化学検査パラメータ、血液学的検査パラメータ及びバイタルサインに、臨床的に意義のあるベースラインからの変化は認められなかった。

探索的結果

- 投与間隔における cys-mcMMAF の尿中排泄率は、グループ 1［幾何平均値（%CVb）：18.2873%（35.7）］及びグループ 2［幾何平均値（%CVb）：6.0468%（88.4）］のいずれも投与量の 20%未満と低かった。cys-mcMMAF の尿中排泄量は、グループ 2［幾何平均値（%CVb）：0.2649 mg（69.8）］においてグループ 1［幾何平均値（%CVb）：0.8151 mg（29.7）］よりも低かった。
- 両グループの被験者数が非常に少なかったことから、グループ 1 及びグループ 2 の奏効率に明確な差は認められなかった。治験責任医師の評価に基づく有効性の要約を以下に示す。
  - ORR 及び CBR は両グループで類似していた［グループ 1：いずれも 50%［95%信頼区間（CI）：18.7、81.3］、グループ 2：いずれも 44%（95% CI：13.7、78.8）］。グループ 1 の 1 例は厳格な完全奏効を達成した。
  - 部分奏効以上が確認された被験者のサブセットでは、グループ 1 及びグループ 2 でそれぞれ 1 例に PD が認められた。データカットオフ時点で、Kaplan-Meier 法で推定した DoR は中央値に達していなかった。
  - TTR の中央値（最小値、最大値）は、グループ 1 では 0.76 ヵ月（0.7、3.4）、グループ 2 では 1.41 ヵ月（0.7、2.9）であった。
  - Kaplan-Meier 法により推定した TTP の中央値（95% CI）は、グループ 1 では 9.8 ヵ月［0.7、推定不能（NE）］、グループ 2 では 2.1 ヵ月（0.3、NE）であった。
- パート 1 では被験者から涙液を採取して定性的な手法で分析し、cys-mcMMAF 及び／又は ADC の有無を評価した。サイクル 1 の投与終了時及び／又は投与 24 時間後の 2 つの投与後の時点で、ほとんどの被験者で両分析対象物が検出可能であった。

結論

本中間解析から得られた安全性及び PK データから、2.5 mg/kg の用量は本試験のパート 2 の被験者（iGFR は 15 mL/min 以下で、透析中あるいは透析を必要としない ESRD の被験

者）にとって忍容かつ許容可能な用量であることが示唆された。パート 2 の用量を 2.5 mg/kg とすることは、2023 年 1 月にすべての治験責任医師により支持された。

本試験の主要な結果を以下に示す。

- ベランタマブ　マホドチンの PK は、重度の腎機能障害により顕著な影響を受けなかった。重度の腎機能障害を有する被験者では、ADC、総 mAb 及び cys-mcMMAF の血漿中曝露量の平均値が、腎機能が正常又は軽度の腎機能障害を有する被験者と比較して低かったが、両グループ間で個々の被験者の曝露量に大きな重複が認められた。
- cys-mcMMAF の尿中排泄率は両グループともに低かった（投与量の 20%未満）。cys-mcMMAF の尿中排泄量は、グループ 2 の被験者においてグループ 1 より低かった。
- ベランタマブ　マホドチンの静脈内投与後、涙液中に ADC 及び cys-mcMMAF の両方が検出可能であった。
- 本試験で観察されたベランタマブ　マホドチンの安全性プロファイルは、プログラム全体で過去に報告された安全性プロファイルと一致しており、新たな安全性の懸念は特定されなかった。本試験の安全性所見に基づくと、腎機能が正常又は軽度の腎機能障害を有する被験者及び重度の腎機能障害を有する被験者において、ベランタマブ　マホドチンの安全性プロファイルに臨床的に意義のある差は認められなかった。
- 被験者数が非常に少なかったことから、腎機能が正常又は軽度の腎機能障害を有する被験者と重度の腎機能障害を有する被験者の間で、有効性の反応に有意な差は認められなかった。

報告書の日付

2024 年 4 月

207504（DREAMM-11）試験

治験の標題

A Phase I Open-Label, Dose Escalation Study to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Immunogenicity and Clinical Activity of the Antibody Drug Conjugate GSK2857916 in Japanese Participants with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (DREAMM-11)

報告書

Primary analysis report (for Part 1)
Primary analysis report (for Part 2)

治験責任医師及び実施医療機関

多施設共同試験［日本 3 施設（パート 1）及び 4 施設（パート 2）］

公表文献

Iida S, Sunami K, Mishima Y, et al. Safety, pharmacokinetics, and efficacy of belantamab mafodotin monotherapy in Japanese patients with relapsed or refractory multiple myeloma: DREAMM-11. Int J Hematol. 2023; 118(5): 596-608.

治験期間

2019 年 3 月 14 日（最初の被験者の最初の来院日）～実施中［パート 1 のデータカットオフ日：2021 年 11 月 25 日（パート 1 最終被験者の最終来院後）、パート 2 のデータカットオフ日：2023 年 4 月 6 日（パート 2 最終被験者の初回投与から 21 ヵ月後）］

開発のフェーズ

第 I 相試験

目的・評価基準

目的	評価項目
主要	
日本人再発・難治性多発性骨髄腫（RRMM）患者を対象とし、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。	• 用量制限毒性（DLT）を発現した被験者数 • 有害事象並びに臨床的徴候及び臨床検査パラメータの変化
副次	
日本人 RRMM 患者を対象とし、静脈内単回及び反復投与後のベランタマブ　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）の薬物動態（PK）プロファイルを評価する。	静脈内単回及び反復投与後のベランタマブ　マホドチン及び cys-mcMMAF の PK パラメータ（データが利用可能なもの）［例：血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC）、最高血漿中濃度（Cmax）、最高血漿中濃度到達時間（tmax）、クリアランス（CL）、定常状態における分布容積（Vss）及び消失半減期（t1/2）（単回投与）、並びに注入終了時の血漿中濃度（C-EOI）、次回投与前の血漿中濃度（Ctrough）及び蓄積率（Rac）（C-EOI 及び Ctrough）（反復投与）］
ベランタマブ　マホドチンの静脈内単回及び反復投与後の抗薬物抗体（ADA）形成を評価する。	ベランタマブ　マホドチンの静脈内単回及び反復投与後の ADA 発現率及び力価
日本人 RRMM 患者を対象とし、ベランタマブ　マホドチンの初期の抗腫瘍活性を検討する。	以下に定義する全奏効率（ORR）及び臨床的有用率（CBR）で評価される有効性 • ORR：部分奏効（PR）以上の奏効が確定された被験者の割合（%） • CBR：最小奏効（MR）以上の奏効が確認された被験者の割合（%）
探索的	
日本人 RRMM 患者を対象とし、薬力学（PD）マーカーを評価する。	可溶性 B 細胞成熟抗原（sBCMA）の血清中濃度（遊離型及びベランタマブ　マホドチンとの結合型）
ベランタマブ　マホドチンの血漿中濃度／曝露と PD の関連性を評価する。	ベランタマブ　マホドチンと sBCMA の血漿 PK パラメータの関連性

治験方法

本試験は 2 つのパートからなる第 I 相非盲検非対照用量漸増試験であり、ベランタマブ　マホドチンの単剤療法（パート 1）、ボルテゾミブ及びデキサメタゾン（Bor/Dex）との併

用療法（パート 2 A 群）、又はポマリドミド及びデキサメタゾン（Pom/Dex）との併用療法（パート 2 B 群）における、安全性、忍容性、PK、PD、免疫原性及び有効性を検討した。パート 1 では、3＋3 用量漸増法に従って、ベランタマブ　マホドチンの 2 用量（2.5 mg/kg 又は 3.4 mg/kg）を 3 週間毎に投与した。パート 2 A 群ではベランタマブ　マホドチン 1 用量（2.5 mg/kg）と Bor/Dex を 3 週間毎に、パート 2 B 群ではベランタマブ　マホドチン 1 用量（サイクル 1 で 2.5 mg/kg、以降のサイクルは 1.9 mg/kg）と Pom/Dex を 4 週間毎にそれぞれ投与した。

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

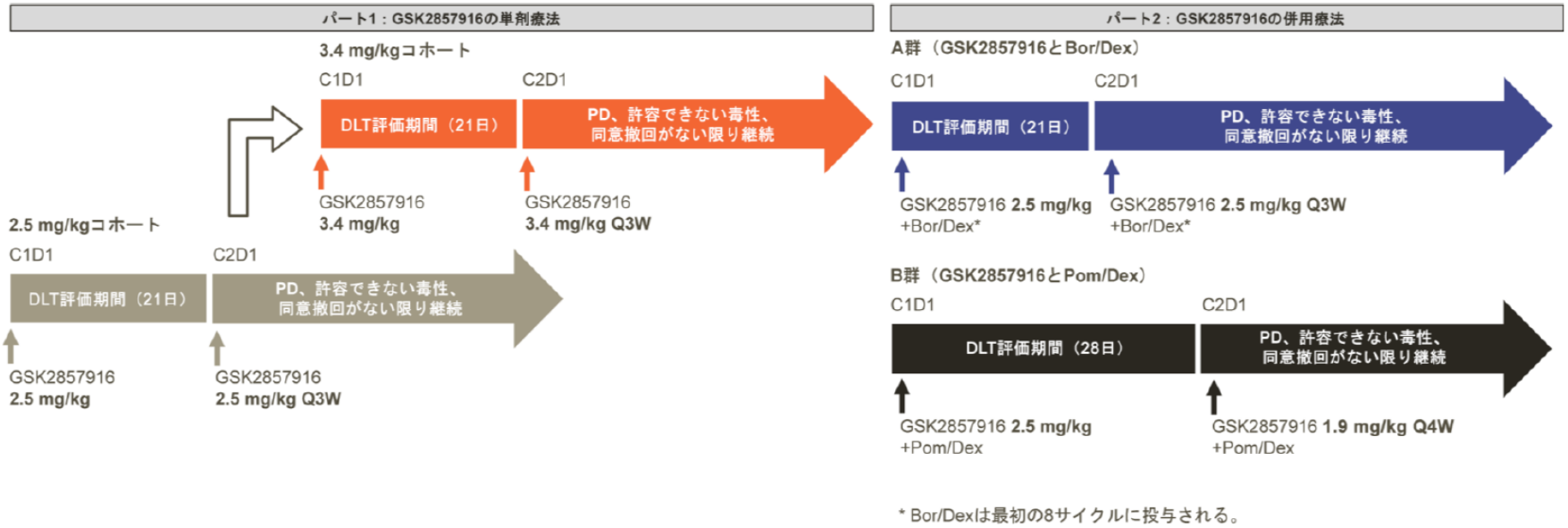
本試験では中間解析を計画した。パート 1 については、DLT 評価期間後に利用可能な安全性データをレビューし、2019 年 7 月 23 日に用量漸増の適切性を判断した。更に、2019 年 11 月 22 日に PK データをレビューし、日本人被験者集団と外国人被験者集団の PK の類似性を評価した。パート 1 の最後の被験者の最終来院完了後である 2021 年 11 月 25 日時点でデータカットオフを行い、主要な解析結果としてパート 1 の Primary analysis report を作成した。

パート 2 については、DLT 評価期間後に利用可能な安全性データをレビューし、A 群は 2021 年 6 月 9 日、B 群は 2021 年 11 月 2 日に併用投与レジメンの忍容性を評価した。本試験は、最後の被験者の初回投与から 21 ヵ月後の 2023 年 4 月 6 日時点で最終データカットオフを実施し、安全性、有効性及び PK プロファイルを評価する目的で投与群毎に主要な解析を実施し、パート 2 の Primary analysis report を作成した。

最終データカットオフ後、本試験は解析後継続投与（PACT）に移行し、治験薬投与による臨床的ベネフィットが得られる被験者では治験薬投与を継続することとした。PACT に移行した被験者については、治験薬の投与を継続し、重篤な有害事象、治験薬投与中止に至った有害事象、過量投与、妊娠、及び予め規定されている眼科データのみを治験依頼者に報告することとした。

本試験のスキームを図 1 に示す。

図 1　試験のスキーム



Abbreviations: C1D1 = サイクル 1 の Day 1; C2D1 = サイクル 2 の Day 1; PD =疾患進行; Q3W = 3 週間毎; Q4W = 4 週間毎

診断及び主要な組入れ基準

組入れの 101 日以上前の自家造血幹細胞移植歴を有する又は移植非適応の RRMM を有する 20 歳以上の男女が組み入れられた。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が 0 から 2 であり、国際骨髄腫作業部会（IMWG）（2014 年度版）の基準に基づいて、以下の多発性骨髄腫（MM）の確定診断基準を満たす患者を適格とした。

パート 1

1） 2 ライン以上（1 ライン以上のプロテアソーム阻害薬及び 1 ライン以上の免疫調節薬を含む）の骨髄腫の前治療歴がある。
2） 直近の治療中又は治療後 60 日以内に疾患進行が認められている。

パート 2

1） 1 ライン以上の骨髄腫の前治療歴がある。
2） 直近の治療中又は治療後に疾患進行が認められている。

スクリーニング時に症候性アミロイドーシス、活動性 POEMS 症候群（多発神経炎、臓器腫大、内分泌障害、M 蛋白及び皮膚症状）若しくは活動性形質細胞性白血病を罹患している患者、過去に同種幹細胞移植を受けている患者、現在角膜上皮の疾患がある患者（軽度の点状角膜症を除く）、又は症状が不安定な肝疾患若しくは胆道疾患（腹水、脳症、凝血異常、低アルブミン血症、食道若しくは胃の静脈瘤、持続性黄疸又は肝硬変の発現により定義）を有すると治験責任医師が判断する患者は除外された。更に、パート 2 では以下の患者も除外された。

パート 2 A 群

1） ボルテゾミブに忍容性がない又は抵抗性がある。
2） 持続する Grade 2 以上の末梢性ニューロパチー又は神経障害性疼痛がある。
3） 帯状疱疹予防薬に忍容性がない又は禁忌である。

パート 2 B 群

1） ポマリドミドの前治療歴がある。
2） 抗血栓薬に忍容性がない又は禁忌である。
3） 静脈血栓塞栓症を発症している又は治験薬の初回投与前 3 ヵ月以内に既往歴がある。

治療及び投与

パート 1

ベランタマブ　マホドチン（2.5 mg/kg 又は 3.4 mg/kg）を 3 週間毎に静脈内投与した。

パート 2 A 群

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

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

パート 2 B 群

- ベランタマブ　マホドチン：C1D1 には 2.5 mg/kg を、C2D1 以降には 1.9 mg/kg を各 28 日サイクルの D1 に静脈内投与した。
- ポマリドミド：1 日 4 mg を各 28 日サイクルの D1～D21 に経口投与した。
- デキサメタゾン：1 日 40 mg を各 28 日サイクルの D1、D8、D15、D22 に経口投与した。

統計手法

<u>目標被験者数</u>

パート 1

3＋3 用量漸増法に基づき、被験者数を最大 12 例（2.5 mg/kg 群及び 3.4 mg/kg 群、各 6 例）とした。

パート 2

3＋3 デザインに基づき、被験者数を最大 12 例（A 群及び B 群、各 6 例）とした。

<u>解析対象集団</u>

解析対象として、以下の解析対象集団を定義した。各解析対象集団をパート 1、パート 2 A 群及びパート 2 B 群でそれぞれ作成した。

- Screened 集団：スクリーニングを受けた全被験者。
- All Treated 集団：治験薬を少なくとも 1 回投与された適格な全被験者。
- DLT Evaluable 集団：All Treated 集団のうち、少なくとも投与期間中の最初の 21 日間を完了した、又は 21 日間の完了前に DLT を発現した全被験者。
- PK 集団：All Treated 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。
- PD 集団：All Treated 集団のうち、PD 検体を少なくとも 1 回採取、分析され、測定可能であった全被験者。

<u>安全性の解析</u>

<u>DLT</u>

パート 1

DLT 評価期間（投与期間中の最初の 21 日間）に発現した DLT は、用量別及び全体で要約した。

パート 2

DLT 評価期間（A 群及び B 群それぞれで投与期間中の最初の 21 日間及び 28 日間）に発現した DLT を要約した。

有害事象：パート 1、パート 2 A 群及びパート 2 B 群それぞれで以下を実施した。

有害事象は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Ver. 24.1（パート 1）又は Ver. 26.0（パート 2 A 群及びパート 2 B 群）を用いてコード化し、有害事象共通用語基準（NCI-CTCAE）第 4.03 版に従って治験責任医師が Grade を評価した。

すべての有害事象、治験薬と因果関係のある有害事象、重篤な有害事象、治験薬減量に至った有害事象、治験薬投与中断に至った有害事象、治験薬投与延期に至った有害事象、治験薬投与中止に至った有害事象及び注目すべき有害事象について発現割合を要約した。ベランタマブ　マホドチンの注目すべき有害事象は、角膜事象、血小板減少事象及び infusion related reactions（IRR）とした。これらの潜在的事象を特定するため、治験責任医師が注目すべき有害事象と判定した事象に関して、グラクソ・スミスクライン（GSK）が MedDRA 基本語の包括的なリストに基づきレビューした。ベランタマブ　マホドチンと関連する角膜事象については、CTCAE の評価に加え、眼科検査所見又は視力の変化に基づき GSK スケールを用いた評価も行った。死亡した被験者の割合及び主要な死因を要約した。

臨床検査値の評価：パート 1、パート 2 A 群及びパート 2 B 群それぞれで以下を実施した。

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、各規定来院時の測定値及びベースラインからの変化量を要約した。また、NCI-CTCAE 第 4.03 版に基づく Grade 評価について、ベースラインから投与期間中の最悪値への変動をシフトテーブルに示した。

その他の安全性の評価：パート 1、パート 2 A 群及びパート 2 B 群それぞれで以下を実施した。

ECOG パフォーマンスステータス、バイタルサイン、心電図検査及び心エコー検査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：パート 1 の用量群別、パート 2 A 群及びパート 2 B 群それぞれで以下を実施した。

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（mAb）］及び cys-mcMMAF について、線形及び片対数の個別血漿中濃度－時間プロファイル（サイクル 1 及び全サイクル）並びに平均値及び中央値プロファイルを群別にプロットした。ベランタマブ　マホドチン（ADC 及び総 mAb）及び cys-mcMMAF の濃度－時間データを、各時点での記述統計により、群別に要約した。サイクル 1 で収集した濃度－時間データは、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［平均値、標準偏差、中央値、最小値、最大値、幾何平均値、並びに対数変換したパラメータの標準偏差、変動係数（CV%）及び 95%信頼区間］を用いて、群別に要約した。ベランタマブ　マホドチン（ADC 及び総 mAb）及び

cys-mcMMAF に対する Rac は、算出可能な場合、初回投与後の C-EOI 及び Ctrough に対する定常状態の C-EOI 及び Ctrough の比として示した。

免疫原性の解析：パート 1、パート 2 A 群及びパート 2 B 群それぞれで以下を実施した。

ADA の結果及び力価は、各評価時点について各被験者で一覧にし、各評価時点及び全体について群別に要約した。

有効性の解析：パート 1、パート 2 A 群及びパート 2 B 群それぞれで以下を実施した。

抗腫瘍効果データは、群別に要約した。

パート 1（単独療法）の結果

パート 1 の主要な解析結果（データカットオフ日：2021 年 11 月 25 日）について、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 8 例がスクリーニングされ、2.5 mg/kg 群（4 例）又は 3.4 mg/kg 群（4 例）に組み入れられて治験薬の投与を受けた。パート 1 は、3＋3 用量漸増法に基づく計画であったが、以下の理由から各用量群 4 例の組入れとなった。

- 2.5 mg/kg 群：計画通りに PK 検体採取が実施されず、サイクル 1 の投与後に有害事象により連続して投与をスキップした 1 例を補うため、追加で 1 例が組み入れられた。
- 3.4 mg/kg 群：1 例が DLT 評価期間の完了前に疾患進行により治験薬投与を中止した。そのため治験実施計画書に従い、当該被験者の代わりに追加で 1 例が組み入れられた。

各用量群 4 例全例が試験を完了し、このうち 3.4 mg/kg 群の 1 例は死亡した。

データカットオフ日の時点で、8 例全例が治験薬投与を中止した（表 1）。最も多くみられた投与中止の理由は疾患進行［2.5 mg/kg 群及び 3.4 mg/kg 群でそれぞれ 2 例（50%）及び 4 例（100%）］であり、次いで有害事象及び被験者の同意撤回［2.5 mg/kg 群で各 1 例（25%）］であった。

表 1　治験薬投与状況及び投与中止理由（パート 1、All Treated 集団）

Treatment Status	2.5 mg/kg (N=4)	3.4 mg/kg (N=4)	Total (N=8)
Discontinued	4 (100%)	4 (100%)	8 (100%)
Primary Reason for Treatment Discontinuation [1]			
AE	1 (25%)	0	1 (13%)
Withdrawal by participant	1 (25%)	0	1 (13%)
Progressive disease	2 (50%)	4 (100%)	6 (75%)
Physician decision	0	0	0
Investigator site closed	0	0	0
Lost to follow-up	0	0	0
Lack of efficacy	0	0	0
Protocol deviation	0	0	0
Study terminated by Sponsor	0	0	0
Sponsor terminated study treatment	0	0	0
Protocol-specified withdrawal criterion met	0	0	0

Source: DREAMM-11 Primary analysis report (for Part 1) Table 1.2

[1] Participants could have only 1 primary reason for discontinuation.

解析対象集団

スクリーニングされた 8 例全例が All Treated 集団、PK 集団及び PD 集団に含まれた（表 2）。DLT Evaluable 集団には、2.5 mg/kg 群 4 例（100%）及び 3.4 mg/kg 群 3 例（75%）が含まれた。3.4 mg/kg 群の 1 例は、治験期間中、21 日間の DLT 評価期間の完了前に原疾患により死亡したため、DLT Evaluable 集団から除外された。

表 2　解析対象集団（パート 1、All Treated 集団）

Populations	2.5 mg/kg (N=4)	3.4 mg/kg (N=4)	All treated (N=8)	Total (N=8)
All Screened	4 (100%)	4 (100%)	8 (100%)	8 (100%)
All Treated	4 (100%)	4 (100%)	8 (100%)	8 (100%)
DLT Evaluable	4 (100%)	3 (75%)	7 (88%)	7 (88%)
PK	4 (100%)	4 (100%)	8 (100%)	8 (100%)
PD	4 (100%)	4 (100%)	8 (100%)	8 (100%)

Source: DREAMM-11 Primary analysis report (for Part 1) Table 1.6

人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的特性を表 3 に示す。

表 3　人口統計学的特性（パート 1、All Treated 集団）

	2.5 mg/kg (N=4)	3.4 mg/kg (N=4)	Total (N=8)
Sex			
n	4	4	8
Female	1 (25%)	2 (50%)	3 (38%)
Male	3 (75%)	2 (50%)	5 (63%)
Age (Years)			
n	4	4	8
Mean (SD)	63.5 (8.23)	66.8 (3.30)	65.1 (6.06)
Median (range)	63.0 (5[redacted] to 7[redacted])	68.0 (6[redacted] to 6[redacted])	65.5 (5[redacted] to 7[redacted])
Age Group (Years)			
n	4	4	8
<18	0	0	0
18 to <65	3 (75%)	1 (25%)	4 (50%)
65 to <75	1 (25%)	3 (75%)	4 (50%)
≥75	0	0	0
Race Detail			
n	4	4	8
Asian - Japanese Heritage	4 (100%)	4 (100%)	8 (100%)
Weight (kg)			
n	4	4	8
Mean (SD)	58.88 (8.230)	54.60 (9.785)	56.74 (8.677)
Median (range)	59.00 (51.5 to 66.0)	52.00 (46.9 to 67.5)	54.45 (46.9 to 67.5)

Source: DREAMM-11 Primary analysis report (for Part 1) Table 1.8

パート 1 に組み入れられた 8 例全例が分泌性の RRMM を有し、IgG 型［2.5 mg/kg 群及び 3.4 mg/kg 群でそれぞれ 2 例（50%）及び 4 例（100%）］又はその他の免疫グロブリン型

［2.5 mg/kg 群で 2 例（50%）］の骨髄腫を有していた（表 4）。被験者の大半で、骨髄腫の国際病期分類に基づく病期がステージ I［それぞれ 3 例（75%）及び 2 例（50%）］又は III［3.4 mg/kg 群で 2 例（50%）］であり、前治療を複数ライン受けていた［範囲は、それぞれ 2～6 ライン及び 5～18 ライン］。髄外病変は 2.5 mg/kg 群で 3 例（75%）に認められ、3.4 mg/kg 群では認められなかった。また、ハイリスク染色体異常を有する被験者は 2.5 mg/kg 群では認められず、3.4 mg/kg 群で 3 例（75%）に認められた。

表 4　ベースラインの疾患特性（パート 1、All Treated 集団）

	2.5 mg/kg (N=4)	3.4 mg/kg (N=4)	Total (N=8)
Stage			
I	3 (75%)	2 (50%)	5 (63%)
II	1 (25%)	0	1 (13%)
III	0	2 (50%)	2 (25%)
Unknown	0	0	0
Lines of therapy completed at Screening			
1 Line	0	0	0
2 lines	1 (25%)	0	1 (13%)
3 lines	0	0	0
4 lines	1 (25%)	0	1 (13%)
5 lines	1 (25%)	1 (25%)	2 (25%)
6 lines	1 (25%)	0	1 (13%)
7 lines	0	0	0
8 lines	0	0	0
9 lines	0	2 (50%)	2 (25%)
10 lines	0	0	0
More than 10 lines	0	1 (25%)	1 (13%)
Type of MM			
Nonsecretory	0	0	0
Secretory	4 (100%)	4 (100%)	8 (100%)
Myeloma light chain			
Kappa Light Chain	2 (50%)	2 (50%)	4 (50%)
Lambda Light Chain	2 (50%)	2 (50%)	4 (50%)
Myeloma Immunoglobulin			
IgA	0	0	0
IgD	0	0	0
IgE	0	0	0
IgG	2 (50%)	4 (100%)	6 (75%)
IgM	0	0	0
Other	2 (50%)	0	2 (25%)
Extramedullary Disease			
Yes	3 (75%)	0	3 (38%)
No	1 (25%)	4 (100%)	5 (63%)
Lytic bone lesions			
Yes	3 (75%)	3 (75%)	6 (75%)
No	1 (25%)	1 (25%)	2 (25%)
Genetic Type			
17p13del	0	3 (75%)	3 (38%)
t(11:14)	1 (25%)	0	1 (13%)
t(4;14)	0	1 (25%)	1 (13%)
High Cytogenetic Risk Type			
High Risk	0	3 (75%)	3 (38%)
Other (non-high risk, not done, or missing)	4 (100%)	1 (25%)	5 (63%)

Source: DREAMM-11 Primary analysis report (for Part 1) Table 1.12, Table 1.15

Note: High cytogenetics risk type included any of genetic types of t(4;14), t(14;16), and 17p13del.

Note: The number of the genetic type was the number of participants with positive results only.

安全性の結果

治験薬の曝露

曝露

治験薬の投与サイクル数の中央値は、2.5 mg/kg 群及び 3.4 mg/kg 群でそれぞれ 3 回及び 4 回であった。用量強度の中央値は、サイクル毎ではそれぞれ 2.355 mg/kg 及び 2.823 mg/kg、3 週間毎ではそれぞれ 1.775 mg/kg/3 weeks 及び 1.283 mg/kg/3 weeks であった。治験薬投与期間の中央値は、それぞれ 10.3 週間及び 27.1 週間であった。

治験薬の減量

治験薬を少なくとも 1 回減量した被験者は、2.5 mg/kg 群及び 3.4 mg/kg 群でそれぞれ 2 例（50%）及び 3 例（75%）であった。治験薬の減量はいずれの群でもサイクル 2 からサイクル 4 までに行われ、サイクル 5 以降での減量はなかった。

治験薬の投与延期

治験薬を少なくとも 1 回投与延期した被験者は、2.5 mg/kg 群及び 3.4 mg/kg 群でそれぞれ 2 例（50%）及び 3 例（75%）であった。初回の治験薬投与延期までの期間の中央値（範囲）は、それぞれ 292.0 日（79～505 日）及び 106.0 日（86～127 日）であった。治験薬投与延期の期間は、いずれの用量群でも 42 日超となる傾向がみられた。

DLT の評価

DLT は 2.5 mg/kg 群及び 3.4 mg/kg 群でそれぞれ 4 例及び 3 例で評価した。DLT はいずれの用量群でも発現しなかった。

有害事象

パート 1 に組み入れられた 8 例全例に有害事象が認められた（表 5）。Grade 3 又は 4 の有害事象は、2.5 mg/kg 群及び 3.4 mg/kg 群でそれぞれ 4 例（100%）及び 3 例（75%）に認められた。治験薬減量に至った有害事象はそれぞれ 2 例（50%）及び 1 例（25%）に、治験薬投与中断／延期に至った有害事象は各 2 例（50%）に認められた。治験薬投与中止に至った有害事象は、2.5 mg/kg 群で 1 例（25%）に認められ、3.4 mg/kg 群では認められなかった。重篤な有害事象は、2.5 mg/kg 群で 2 例（50%）に認められ、3.4 mg/kg 群では認められなかった。死亡に至った重篤な有害事象は認められなかった。

表 5　有害事象の概要（パート 1、All Treated 集団）

	2.5 mg/kg (N=4)	3.4 mg/kg (N=4)	Total (N=8)
Any AE	4 (100%)	4 (100%)	8 (100%)
AEs related to treatment	4 (100%)	4 (100%)	8 (100%)
Grade 3/4 AEs	4 (100%)	3 (75%)	7 (88%)
Grade 3/4 AEs related to treatment	4 (100%)	3 (75%)	7 (88%)
AEs leading to dose reduction	2 (50%)	1 (25%)	3 (38%)
AEs leading to dose interruption/delay	2 (50%)	2 (50%)	4 (50%)
AEs leading to incomplete infusion	0	0	0
AEs leading to infusion interruption	0	0	0
AEs leading to study treatment withdrawal	1 (25%)	0	1 (13%)
Any SAE	2 (50%)	0	2 (25%)
SAEs related to study treatment	2 (50%)	0	2 (25%)
Fatal SAEs	0	0	0
Fatal SAEs related to study treatment	0	0	0

Source: DREAMM-11 Primary analysis report (for Part 1) Table 3.2

<u>よくみられた有害事象</u>

全体で最もよくみられた器官別大分類別の有害事象は、「血液およびリンパ系障害」6 例（75%）［両用量群で各 3 例（75%）］及び「臨床検査」6 例（75%）［2.5 mg/kg 群及び 3.4 mg/kg 群でそれぞれ 4 例（100%）及び 2 例（50%）］であり、次いで「眼障害」5 例（63%）［それぞれ 2 例（50%）及び 3 例（75%）］であった。

全体でよくみられた（全体で 3 例以上）有害事象は、血小板数減少 5 例（63%）［それぞれ 4 例（100%）及び 1 例（25%）］及び注入に伴う反応 3 例（38%）［それぞれ 2 例（50%）及び 1 例（25%）］であった（表 6）。また、血小板減少症が 2 例［3.4 mg/kg 群で 2 例（50%）］に認められた。更に好中球減少症が 2 例［両用量群で各 1 例（25%）］、好中球数減少が 1 例［2.5 mg/kg 群で 1 例（25%）］に認められた。

表 6　よくみられた有害事象（全体で 2 例以上）（パート 1、All Treated 集団）

PT	2.5 mg/kg (N=4)	3.4 mg/kg (N=4)	Total (N=8)
Any Event	4 (100%)	4 (100%)	8 (100%)
Platelet count decreased	4 (100%)	1 (25%)	5 (63%)
Infusion related reaction	2 (50%)	1 (25%)	3 (38%)
Alanine aminotransferase increased	2 (50%)	0	2 (25%)
Anaemia	1 (25%)	1 (25%)	2 (25%)
Aspartate aminotransferase increased	2 (50%)	0	2 (25%)
Blood alkaline phosphatase increased	1 (25%)	1 (25%)	2 (25%)
Corneal oedema	1 (25%)	1 (25%)	2 (25%)
Diarrhoea	0	2 (50%)	2 (25%)
Enterocolitis	0	2 (50%)	2 (25%)
Gamma-glutamyltransferase increased	1 (25%)	1 (25%)	2 (25%)
Headache	0	2 (50%)	2 (25%)
Leukopenia	2 (50%)	0	2 (25%)
Lymphocyte count decreased	1 (25%)	1 (25%)	2 (25%)
Lymphopenia	1 (25%)	1 (25%)	2 (25%)
Nausea	1 (25%)	1 (25%)	2 (25%)
Neutropenia	1 (25%)	1 (25%)	2 (25%)
Thrombocytopenia	0	2 (50%)	2 (25%)
Vomiting	1 (25%)	1 (25%)	2 (25%)

Source: DREAMM-11 Primary analysis report (for Part 1) Table 3.3
MedDRA ver. 24.1/ MedDRA J Ver. 24.1
Platelet count decreased: 血小板数減少、Infusion related reaction: 注入に伴う反応、Alanine aminotransferase increased: アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、Anaemia: 貧血、Aspartate aminotransferase increased: アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、Blood alkaline phosphatase increased: 血中アルカリホスファターゼ増加、Corneal oedema: 角膜浮腫、Diarrhoea: 下痢、Enterocolitis: 腸炎、Gamma-glutamyltransferase increased: γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、Headache: 頭痛、Leukopenia: 白血球減少症、Lymphocyte count decreased: リンパ球数減少、Lymphopenia: リンパ球減少症、Nausea: 悪心、Neutropenia: 好中球減少症、Thrombocytopenia: 血小板減少症、Vomiting: 嘔吐

Grade 3 以上の有害事象

Grade 3 以上の有害事象は、2.5 mg/kg 群及び 3.4 mg/kg 群でそれぞれ 4 例（100%）及び 3 例（75%）に認められた。よくみられた（いずれかの用量群で 2 例以上）Grade 3 以上の有害事象は、血小板数減少［それぞれ 4 例（100%）及び 1 例（25%）］及び血小板減少症［3.4 mg/kg 群で 2 例（50%）］であった（表 7）。

表 7　Grade 3 以上の有害事象（いずれかの用量群で 2 例以上）（パート 1、All Treated 集団）

	Maximum Grade			
	Treatment: 2.5 mg/kg (N=4)		Treatment: 3.4 mg/kg (N=4)	
PT	Grade ≥3	Total	Grade ≥3	Total
Any Event	4 (100%)	4 (100%)	3 (75%)	4 (100%)
Platelet count decreased	4 (100%)	4 (100%)	1 (25%)	1 (25%)
Thrombocytopenia	0	0	2 (50%)	2 (50%)

Source: DREAMM-11 Primary analysis report (for Part 1) Table 3.4
MedDRA ver. 24.1/ MedDRA J Ver. 24.1
Platelet count decreased: 血小板数減少、Thrombocytopenia: 血小板減少症

治験期間中、Grade 5 の有害事象は認められなかった。Grade 4 の有害事象は全体で 3 例に認められ、リンパ球減少症が 2.5 mg/kg 群で 1 例（25%）、血小板減少症及びリンパ球数減少が 3.4 mg/kg 群でそれぞれ 2 例（50%）及び 1 例（25%）であった。Grade 4 の有害事象は、いずれも重篤ではなかった。

最もよくみられた Grade 3 の有害事象は、血小板数減少［それぞれ 4 例（100%）及び 1 例（25%）］であり、次いでγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加及び好中球減少症［いずれも両用量群で各 1 例（25%）］であった。その他の Grade 3 の有害事象は、いずれもいずれかの用量群で 1 例（25%）に認められた。Grade 3 の有害事象のうち、腫瘍内血腫［2.5 mg/kg 群の 1 例（25%）］のみ重篤と判断された。

治験薬と因果関係のある有害事象

全体でよくみられた（全体で 3 例以上）治験薬と因果関係のある有害事象は、血小板数減少 5 例（63%）［2.5 mg/kg 群及び 3.4 mg/kg 群でそれぞれ 4 例（100%）及び 1 例（25%）］及び注入に伴う反応 3 例（38%）［それぞれ 2 例（50%）及び 1 例（25%）］であった。

死亡

治験期間中、3.4 mg/kg 群の 1 例（25%）が治験薬初回投与後 7 日目に死亡した。死因は原疾患によるものであった。治験実施計画書の規定に基づき、本事象は重篤な有害事象として報告されなかった。本被験者はベースライン時点で、高血圧、肝機能障害及び低アルブミン血症を有していた。本被験者では治験期間中、サイクル 1 の Day 1 の 8 日前に原疾患の悪化［血小板、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、γ-グルタミルトランスフェラーゼ（GGT）及びアルブミンの急激な悪化］が認められた。2.5 mg/kg 群では、死亡例の報告はなかった（表 8）。

表 8　死亡の概要（パート 1、All Treated 集団）

	2.5 mg/kg (N=4)	3.4 mg/kg (N=4)	Total (N=8)
Participant Status			
Dead	0	1 (25%)	1 (13%)
Alive at the last contact	4 (100%)	3 (75%)	7 (88%)
Primary Cause of Death			
Cancer: Disease Under Clinical Study	0	1 (25%)	1 (13%)
Time to Death From Last Dose			
≤30 Days	0	1 (25%)	1 (13%)
>30 Days	0	0	0
Unknown	0	0	0

Source: DREAMM-11 Primary analysis report (for Part 1) Table 3.8

重篤な有害事象

治験期間中、死亡に至った有害事象は認められなかった（表 5）。非致死性の重篤な有害事象が 2.5 mg/kg 群の 2 例で認められ、1 例は Grade 2 の発熱、もう 1 例は Grade 3 の腫瘍内

血腫であった（表 9）。いずれの重篤な有害事象も、治験責任医師により治験薬との因果関係はありと判断された。3.4 mg/kg 群では、重篤な有害事象は認められなかった。

発熱については、治験薬に対する処置は実施されず、転帰は発現日から 2 日目に回復となった。重症度／毒性は、追跡調査の報告において軽度に変更された。本事象に付随する症状はなかったことが確認された。本事象は、注目すべき有害事象の IRR としても報告された。

腫瘍内血腫については、右肋骨の骨格付近の腫瘍で認められ、治験薬の投与延期／中断に至った。本被験者はスクリーニング時に右肋骨に髄外病変を有していた。治験薬投与開始後、その髄外病変に血管破裂が認められ、コンピュータ断層撮影に基づき、治験薬投与により病変が縮小したことに起因すると判断された。本事象の転帰は、最終追跡調査時点で軽快であった。

表 9　重篤な有害事象を発現した被験者（パート 1、All Treated 集団）

Participant ID	Age (years)	Sex	PT	Grade	Onset Date (days) [1]	Duration (days)	Action(s) taken with study treatment	Outcome	Related with study treatment
2.5 mg/kg (N=4)									
[redacted]	6[redacted]	[redacted]	Intratumoural haematoma	3	90/ 12	Not applicable	Drug interrupted/ delayed	Recovering/ Resolving	Yes
[redacted]	6[redacted]	[redacted]	Pyrexia	2	25/ 3	2	Dose not changed	Recovered/ Resolved	Yes

Source: DREAMM-11 Primary analysis report (for Part 1) Listing 22
[1] Time since first dose/last dose (days)
MedDRA ver. 24.1/ MedDRA J Ver. 24.1
Intratumoural haematoma: 腫瘍内血腫、Pyrexia: 発熱

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は、2.5 mg/kg 群の 1 例に認められ、3.4 mg/kg 群では認められなかった（表 10）。発現した事象は心不全であり、治験薬初回投与後約 2 年で認められ、治験責任医師により治験薬との因果関係はありと判断された。本事象の転帰は、最終追跡調査時点で未回復であった。本事象は Grade 2 であり、非重篤であった。本被験者はベースライン時点で、高脂血症及び高血圧の心血管系疾患のリスク因子を有していた。

表 10　治験薬投与中止に至った有害事象を発現した被験者（パート 1、All Treated 集団）

Participant ID	Age (years)	Sex	PT	Grade	Serious	Onset Date (days) [1]	Duration (days)	Outcome	Related with study treatment
2.5 mg/kg (N=4)									
[redacted]	7[redacted]	[redacted]	Cardiac failure	2	No	671/41	Not applicable	Not recovered/ Not resolved	Yes

Source: DREAMM-11 Primary analysis report (for Part 1) Listing 23
[1] Time since first dose/last dose (days)
MedDRA ver. 24.1/ MedDRA J Ver. 24.1
Cardiac failure: 心不全

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は、2.5 mg/kg 群及び 3.4 mg/kg 群でそれぞれ 2 例（50%）及び 1 例（25%）に認められた。発現した事象は、2.5 mg/kg 群では血小板数減少［2 例（50%）］、白血球減少症及び好中球減少症［各 1 例（25%）］、3.4 mg/kg 群では血小板減少症［1 例（25%）］であった。

治験薬投与延期に至った有害事象

治験薬投与延期に至った有害事象は、両用量群で各 2 例（50%）に認められた。発現した事象は、2.5 mg/kg 群では角膜浮腫、心不全、呼吸困難、鼻出血、腫瘍内血腫、白血球減少症、好中球減少症、血小板数減少及び霧視［各 1 例（25%）］、3.4 mg/kg 群では角膜浮腫、腸炎、咽頭炎及び細菌性肺炎［各 1 例（25%）］であった。

注目すべき有害事象

<u>角膜事象</u>

CTCAE に基づく角膜事象は、両用量群で各 1 例（25%）に認められ、発現した事象は、角膜浮腫［両用量群で各 1 例（25%）］及び羞明［2.5 mg/kg 群で 1 例（25%）、角膜浮腫を発現した被験者と同一］であった。角膜事象はいずれも Grade 2 であった。各被験者での角膜事象の初回発現までの期間は、2.5 mg/kg 群及び 3.4 mg/kg 群でそれぞれ 37 日及び 66 日であった。角膜浮腫により 2 例とも治験薬投与は延期／中断され、羞明により治験薬投与は変更されなかった。いずれの角膜事象も治験期間中に回復した。治験薬投与中止に至った角膜事象は認められなかった。

GSK スケールに基づく角膜事象は、それぞれ 4 例（100%）及び 3 例（75%）に認められ、大半の事象が Grade 3 であった（表 11）。Grade 2 以上の角膜事象が最初の 3 サイクル以内に発現した被験者は、それぞれ 2 例及び 3 例であった。角膜事象の最も遅かった初回発現は、サイクル 12 に報告された。Grade 3 の角膜事象により、治験薬投与は減量又は延期／中断された。視力低下を含む Grade 2 以上の角膜事象の転帰は、いずれも治験期間中又は最終追跡調査来院までに回復となった。Grade 4 の角膜事象及び治験薬投与中止に至った角膜事象は認められなかった。Grade 2 以上の角膜事象の初回発現までの期間及び持続期間を表 12 に示す。

表 11　角膜事象（GSK スケール）の特性（パート 1、All Treated 集団）

	2.5 mg/kg (N=4)	3.4 mg/kg (N=4)	Total (N=8)
Number of Participants with Event	4 (100%)	3 (75%)	7 (88%)
Event Characteristics (% based on all participants)[1]			
Study treatment related	4/4 (100%)	3/4 (75%)	7/8 (88%)
Maximum Grade (% based on all participants)			
Grade 1	1/4 (25%)	0/4	1/8 (13%)
Grade 2	0/4	0/4	0/8
Grade 3	3/4 (75%)	3/4 (75%)	6/8 (75%)
Grade 4	0/4	0/4	0/8
Action Taken (% based on all participants)[2]			
Study treatment withdrawn	0/4	0/4	0/8
Dose reduced	0/4	3/4 (75%)	3/8 (38%)
Dose not changed	0/4	0/4	0/8
Dose interrupted/delayed	3/4 (75%)	3/4 (75%)	6/8 (75%)
Dose reduced or interrupted/delayed	3/4 (75%)	3/4 (75%)	6/8 (75%)

Source: DREAMM-11 Primary analysis report (for Part 1) Table 3.18
[1] Participants could be included in more than 1 category for 'Event Characteristics'.
[2] Participants were counted once under each action that was taken.

表 12　Grade 2 以上の角膜事象（GSK スケール）の初回発現までの期間及び持続期間（パート 1、All Treated 集団）

	2.5 mg/kg (N=4)	3.4 mg/kg (N=4)	Total (N=8)
Number of Participants Experiencing Corneal Events (GSK Scale) of Grade 2 or Above	3 (75%)	3 (75%)	6 (75%)
Time of onset, days			
n	3	3	6
1-21	0	1 (33%)	1 (17%)
22-42	0	1 (33%)	1 (17%)
43-63	2 (67%)	1 (33%)	3 (50%)
64-105	0	0	0
>105	1 (33%)	0	1 (17%)
Mean (SD)	106.7 (108.54)	28.0 (13.08)	67.3 (81.47)
Median (range)	44.0 (44 to 232)	22.0 (19 to 43)	43.5 (19 to 232)
Duration, days			
n	3	3	6
1-21	0	0	0
22-42	0	0	0
>42	3 (100%)	3 (100%)	6 (100%)
Mean (SD)	155.3 (17.95)	79.0 (13.08)	117.2 (44.11)
Median (range)	162.0 (135 to 169)	85.0 (64 to 88)	111.5 (64 to 169)

Source: DREAMM-11 Primary analysis report (for Part 1) Table 3.20
Note: The duration was defined as time from onset of first Grade 2 or above corneal events (GSK scale) to the first time that GSK scale improved to Grade 1 or better.

眼科検査所見では、軽度又は中等度の点状角膜症がベースライン後によくみられた［2.5 mg/kg 群及び 3.4 mg/kg 群でそれぞれ 2/4 例（50%）及び 3/3 例（100%）］。角膜内皮に異常所見は認められなかった。GSK スケールにより視力にベースラインからの変化が認

められた全例で、いずれかの眼に視力の低下又は悪化が認められ、治験期間中に回復又は軽快した。

<u>血小板減少事象</u>

血小板減少事象は、2.5 mg/kg 群及び 3.4 mg/kg 群でそれぞれ 4 例（100%）及び 3 例（75%）に認められた（表 13）。血小板減少事象はいずれも Grade 3 又は 4 であった（表 14）。血小板減少事象に関連した出血事象は認められなかった。

表 13　血小板減少事象の特性（パート 1、All Treated 集団）

	2.5 mg/kg (N=4)	3.4 mg/kg (N=4)	Total (N=8)
Number of Participants with Event	4 (100%)	3 (75%)	7 (88%)
Number of Events	6	5	11
Event Characteristics (% based on all participants) [1]			
Serious	0/4	0/4	0/8
Related to study treatment	4/4 (100%)	3/4 (75%)	7/8 (88%)
Withdrawal from clinical study	0/4	0/4	0/8
Number of occurrence (% based on all participants)			
One	2/4 (50%)	2/4 (50%)	4/8 (50%)
Two	2/4 (50%)	0/4	2/8 (25%)
Three or more	0/4	1/4 (25%)	1/8 (13%)
Outcome (% based on all participants) [2]			
Recovered/resolved	2/4 (50%)	2/4 (50%)	4/8 (50%)
Recovering/resolving	0/4	0/4	0/8
Recovered/resolved with sequelae	0/4	0/4	0/8
Not recovered/not resolved	2/4 (50%)	1/4 (25%)	3/8 (38%)
Fatal	0/4	0/4	0/8
Maximum grade (% based on all participants)			
Grade 1	0/4	0/4	0/8
Grade 2	0/4	0/4	0/8
Grade 3	4/4 (100%)	1/4 (25%)	5/8 (63%)
Grade 4	0/4	2/4 (50%)	2/8 (25%)
Grade 5	0/4	0/4	0/8
Action taken (% based on all participants) [3]			
Study treatment withdrawn	0/4	0/4	0/8
Dose reduced	2/4 (50%)	1/4 (25%)	3/8 (38%)
Dose not changed	2/4 (50%)	3/4 (75%)	5/8 (63%)
Dose interrupted/delayed	1/4 (25%)	0/4	1/8 (13%)
Dose reduced or interrupted/delayed	2/4 (50%)	1/4 (25%)	3/8 (38%)
Infusion interrupted but completed	0/4	0/4	0/8
Infusion stopped early and not completed	0/4	0/4	0/8

Source: DREAMM-11 Primary analysis report (for Part 1) Table 3.25
[1] Participants could be included in more than one category for 'Event Characteristics'
[2] Outcome worst case hierarchy: fatal >not recovered/not resolved >recovered/resolved with sequelae >recovering/resolving >recovered/resolved.
[3] Participants were counted once under each action that was taken.

表 14　基本語別及び最大 Grade 別の血小板減少事象（パート 1、All Treated 集団）

	Maximum Grade							
	Treatment: 2.5 mg/kg (N=4)				Treatment: 3.4 mg/kg (N=4)			
PT	3	4	5	Total	3	4	5	Total
Any Event	4 (100%)	0	0	4 (100%)	1 (25%)	2 (50%)	0	3 (75%)
Platelet count decreased	4 (100%)	0	0	4 (100%)	1 (25%)	0	0	1 (25%)
Thrombocytopenia	0	0	0	0	0	2 (50%)	0	2 (50%)

Source: DREAMM-11 Primary analysis report (for Part 1) Table 3.24
MedDRA ver. 24.1/ MedDRA J Ver. 24.1
Platelet count decreased: 血小板数減少、Thrombocytopenia: 血小板減少症

Infusion related reaction（IRR）

IRR は、両用量群で各 2 例（50%）に認められ、いずれの事象も Grade 1 又は 2 であった（表 15）。重篤な IRR は 2.5 mg/kg 群の 1 例（発熱）に認められ、3.4 mg/kg 群では認められなかった。

表 15　基本語別及び最大 Grade 別の IRR（パート 1、All Treated 集団）

	Maximum Grade							
	Treatment: 2.5 mg/kg (N=4)				Treatment: 3.4 mg/kg (N=4)			
PT	1	2	≥3	Total	1	2	≥3	Total
Any Event	0	2 (50%)	0	2 (50%)	1 (25%)	1 (25%)	0	2 (50%)
Infusion related reaction	0	2 (50%)	0	2 (50%)	0	1 (25%)	0	1 (25%)
Pyrexia	0	1 (25%)	0	1 (25%)	1 (25%)	0	0	1 (25%)

Source: DREAMM-11 Primary analysis report (for Part 1) Table 3.27
MedDRA ver. 24.1/ MedDRA J Ver. 24.1
Infusion related reaction: 注入に伴う反応、Pyrexia: 発熱

臨床検査値の評価

血液生化学検査項目では、GGT について Grade 3 への悪化が 3 例［2.5 mg/kg 群及び 3.4 mg/kg 群でそれぞれ 1 例（25%）及び 2 例（50%）］、AST について Grade 3 への悪化が 2 例［両用量群で各 1 例（25%）］に認められたが、肝機能検査値に基づく中止基準に該当する肝事象が認められた被験者はいなかった。

血液学的検査項目の Grade 3 又は 4 への悪化は、血小板［Grade 3 が 2.5 mg/kg 群及び 3.4 mg/kg 群でそれぞれ 4 例（100%）及び 1 例（25%）、Grade 4 が 3.4 mg/kg 群で 2 例（50%）］、及びリンパ球（リンパ球数減少）［Grade 3 が 2.5 mg/kg 群及び 3.4 mg/kg 群でそれぞれ 2 例（50%）及び 1 例（25%）、Grade 4 が 2.5 mg/kg 群及び 3.4 mg/kg 群で各 1 例（25%）］等で認められた。

有効性の結果

ORR は 2.5 mg/kg 群及び 3.4 mg/kg 群でそれぞれ 50%及び 25%であり、最良部分奏効（VGPR）が 2.5 mg/kg 群の 2 例（50%）に認められた。CBR はそれぞれ 50%及び 75%であった（表 16）。

表 16　ORR 及び CBR（パート 1、All Treated 集団）

	2.5 mg/kg (N=4)	3.4 mg/kg (N=4)	Total (N=8)
Best Response			
sCR	0	0	0
CR	0	0	0
VGPR	2 (50%)	0	2 (25%)
PR	0	1 (25%)	1 (13%)
MR	0	2 (50%)	2 (25%)
Stable disease	1 (25%)	0	1 (13%)
Progressive disease	1 (25%)	0	1 (13%)
NE	0	1 (25%)	1 (13%)
ORR			
sCR+CR+VGPR+PR	2 (50%)	1 (25%)	3 (38%)
95% CI	(6.8%,93.2%)	(0.6%,80.6%)	(8.5%,75.5%)
CBR			
sCR+CR+VGPR+PR+MR	2 (50%)	3 (75%)	5 (63%)
95% CI	(6.8%,93.2%)	(19.4%,99.4%)	(24.5%,91.5%)

Source: DREAMM-11 Primary analysis report (for Part 1) Table 2.1
The 95% CI was based on Exact method.

薬物動態の結果

RRMM を有する日本人被験者において、静脈内単回（サイクル 1）投与後の ADC、総 mAb 及び cys-mcMMAF の PK を評価した（表 17、表 18）。ADC 及び総 mAb の血漿中濃度は、2.5 mg/kg 群及び 3.4 mg/kg 群でそれぞれ投与後約 2.7 時間及び約 1.7 時間までに最高値に達した。一方、cys-mcMMAF の血漿中濃度は、両用量群で投与後約 16 時間までに最高値に達した。ADC 及び総 mAb の t1/2 は、2.5 mg/kg 群と 3.4 mg/kg 群で同程度であった。

表 17　サイクル 1 における ADC 及び総 mAb の PK パラメータの要約（パート 1、PK 集団）

Parameter	Visit	Statistic	ADC		Total antibody	
			2.5 mg/kg (N=4)	3.4 mg/kg (N=4)	2.5 mg/kg (N=4)	3.4 mg/kg (N=4)
Cmax (µg/mL)	C1	N	4	4	4	4
		Geometric Mean (%CVb)	36.35 (19.12)	41.25 (12.80)	39.51 (17.00)	48.89 (14.07)
		Arithmetic Mean (SD)	36.83 (6.632)	41.50 (5.316)	39.93 (6.538)	49.25 (6.918)
tmax (h)	C1	n	4	4	4	4
		Median (Minimum-Maximum)	2.600 (1.58-3.68)	1.635 (0.67-1.68)	2.695 (1.62-8.53)	1.675 (0.63-3.65)
Last time point where the concentration is above the limit of quantification (tlast) (day)	C1	n	4	4	4	4
		Geometric Mean (%CVb)	19.869 (18.42)	9.957 (306.19)	17.969 (24.53)	9.957 (306.19)
		Arithmetic Mean (SD)	20.104 (3.3479)	16.297 (10.2052)	18.363 (4.3570)	16.297 (10.2052)
AUC(0-tau) (h*µg/mL)	C1	n	4	3	4	3
		Geometric Mean (%CVb)	3695 (26.33)	3808 (41.80)	6358 (33.08)	7144 (45.60)
		Arithmetic Mean (SD)	3786 (947)	4023 (1667)	6608 (2098)	7620 (3422)
AUC(0-inf) (h*µg/mL)	C1	n	4	3	3	2
		Geometric Mean (%CVb)	4178 (28.48)	4243 (48.78)	6939 (31.13)	6789 (11.80)
		Arithmetic Mean (SD)	4299 (1157)	4570 (2235)	7155 (2152)	6813 (799)
AUC from 0 to tlast (AUC(0-tlast)) (h*µg/mL)	C1	n	4	4	4	4
		Geometric Mean (%CVb)	3606 (22.64)	2392 (129)	5839 (32.96)	4046 (179.35)
		Arithmetic Mean (SD)	3672 (776)	3170 (2192)	6055 (1764)	5919 (4442)
CL (mL/h)	C1	n	4	3	3	2
		Geometric Mean (%CVb)	35.03 (37.38)	45.34 (37.25)	22.02 (34.80)	25.92 (25.61)
		Arithmetic Mean (SD)	36.81 (13.71)	47.37 (17.29)	22.92 (8.297)	26.33 (6.567)
t1/2 (day)	C1	n	4	3	3	2
		Geometric Mean (%CVb)	7.488 (8.96)	7.318 (27.64)	9.027 (23.42)	9.289 (31.74)
		Arithmetic Mean (SD)	7.511 (0.6805)	7.493 (1.9270)	9.182 (1.9729)	9.512 (2.9006)
Vss (L)	C1	n	4	3	3	2
		Geometric Mean (%CVb)	7.48 (29.10)	8.22 (36.05)	6.390 (18.84)	6.718 (59.09)
		Arithmetic Mean (SD)	7.71 (2.30)	8.54 (2.74)	6.466 (1.2410)	7.228 (3.7691)

Source: DREAMM-11 Primary analysis report (for Part 1) Table 4.7, Table 4.8

表 18　サイクル 1 における cys-mcMMAF の PK パラメータの要約（パート 1、PK 集団）

Parameter	Visit	Statistic	2.5 mg/kg (N=4)	3.4 mg/kg (N=4)
Cmax (pg/mL)	C1	n	4	4
		Geometric Mean (%CVb)	748.94 (30.49)	2797.27 (326.50)
		Arithmetic Mean (SD)	774.73 (237.321)	8160.20 (13683.496)
tmax (h)	C1	n	4	4
		Median (Minimum-Maximum)	16.380 (8.55-24.58)	16.240 (8.45-24.10)
AUC(0-tlast) (h*ng/mL)	C1	n	4	4
		Geometric Mean (%CVb)	73.3412 (44.73)	141.9031 (77.03)
		Arithmetic Mean (SD)	79.1811 (39.60516)	172.5104 (136.86375)
tlast (day)	C1	n	4	4
		Geometric Mean (%CVb)	8.368 (39.90)	4.289 (124.59)
		Arithmetic Mean (SD)	8.902 (3.9941)	5.471 (2.9779)

Source: DREAMM-11 Primary analysis report (for Part 1) Table 4.9

免疫原性の結果

ADA の結果が得られた全例で、ベースライン時（8 例）及びベースライン後（7 例）に陰性が確認された。

結論

本試験の対象集団では、利用可能な治療選択肢が限られる状況下で、ベランタマブ　マホドチンは重要な治療選択肢になりうると考えられる。ベランタマブ　マホドチンは新しい作用メカニズムを示し、現在利用可能な治療に対する抵抗性を克服する機会を提供する。

パート 1 の結果より、多くの前治療歴を有する患者を含めた日本人 RRMM 患者に対するベランタマブ　マホドチンの投与において、管理可能な安全性プロファイル及び有効性が示された。

- ベランタマブ　マホドチン単剤療法 2.5 mg/kg 及び 3.4 mg/kg において、DLT は発現せず、日本人被験者における忍容性は良好であった。
- ベランタマブ　マホドチン 2.5 mg/kg 及び 3.4 mg/kg のいずれの用量でも、安全性プロファイルは管理可能であり、これまでに報告された安全性プロファイルと一致していた。日本人被験者集団に特有の新たな安全性に関する徴候は、特定されなかった。
- ベランタマブ　マホドチン単剤療法の両用量群において有効性が認められた。
- RRMM を有する日本人被験者において、静脈内単回（サイクル 1）投与後の ADC、総 mAb 及び cys-mcMMAF の PK を評価した結果、ADC 及び総 mAb の血漿中濃度は、2.5 mg/kg 群及び 3.4 mg/kg 群でそれぞれ投与後約 2.7 時間及び約 1.7 時間までに最高値に達した。一方、cys-mcMMAF の血漿中濃度は、両用量群で投与後約 16 時間までに最高値に達した。
- ADC 及び総 mAb の t1/2 は、2.5 mg/kg 群と 3.4 mg/kg 群で同程度であった。

以上の結果に基づき、ベランタマブ　マホドチンは日本人 RRMM 患者に安全に投与可能であると考えられる。ベランタマブ　マホドチンの安全性及び有効性プロファイルを更に評価するため、日本人を含む RRMM 患者を対象とした臨床試験が進行中である。

報告書の日付

Primary analysis report (for Part 1)：2022 年 11 月

パート 2 A 群（Bor/Dex との併用療法）の結果

パート 2 A 群の主要な解析結果（データカットオフ日：2023 年 4 月 6 日）について、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 3 例がスクリーニングされ、パート 2 A 群（ベランタマブ　マホドチン 2.5 mg/kg と Bor/Dex の併用群）に組み入れられて治験薬の投与を受けた。

データカットオフ日の時点で、1 例（33%）が同意撤回によりベランタマブ　マホドチンの投与を中止した。2 例（67%）が試験を完了し、ベランタマブ　マホドチン投与を継続するため PACT に移行した。3 例全例が Bor/Dex の 8 サイクルの投与を完了した。

解析対象集団

スクリーニングされた 3 例全例が All Treated 集団、DLT Evaluable 集団、PK 集団及び PD 集団に含まれた（表 19）。

表 19　解析対象集団（パート 2 A 群、All Screened 集団）

Populations, n (%)	Belantamab mafodotin 2.5 mg/kg+Bor/Dex (N=3)
All Screened	3 (100)
All Treated	3 (100)
DLT Evaluable	3 (100)
PK	3 (100)
PD	3 (100)

Source: DREAMM-11 Primary analysis report (for Part 2) Table 1.013

人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性を表 20 に示す。

パート 2 A 群に組み入れられた 3 例全例が分泌型の RRMM を有し、いずれも IgA 型であった。すべての被験者で、骨髄腫の国際病期分類に基づく病期がステージ I であり、前治療を 4～7 ライン受けていた。髄外病変を有する被験者は認められなかった。また、ハイリスク染色体異常は 2 例（67%）で認められた。

表 20　人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性（パート 2 A 群、All Treated 集団）

	Belantamab mafodotin 2.5 mg/kg+Bor/Dex (N=3)
Sex	
Female	1 (33%)
Male	2 (67%)
Age (years)	
Mean (SD)	70.0 (5.20)

	Belantamab mafodotin 2.5 mg/kg+Bor/Dex (N=3)
Median (range)	67.0 (6[redacted] to 7[redacted])
Race Detail	
Asian – Japanese Heritage	3 (100%)
Weight (kg)	
Mean (SD)	61.30 (10.346)
Median (range)	59.30 (52.1 to 72.5)
Stage	
I	3 (100%)
Lines of therapy completed at Screening	
4 lines	1 (33%)
5 lines	1 (33%)
7 lines	1 (33%)
Type of MM	
Secretory	3 (100%)
Myeloma light chain	
Kappa light chain	1 (33%)
Lambda light chain	1 (33%)
Missing	1 (33%)
Myeloma Ig	
IgA	3 (100%)
Extramedullary disease	
No	3 (100%)
Lytic bone lesions	
Yes	2 (67%)
No	1 (33%)
Genetic type	
17p13del	1 (33%)
t(14;16)	2 (67%)
High cytogenetic risk type	
High risk	2 (67%)
Other (non-high risk, not done, or missing)	1 (33%)

Source: DREAMM-11 Primary analysis report (for Part 2) Table 1.015, Table 1.017, Table 1.021, Listing 30.005, Listing 30.025, DREAMM-11 (Part 2) Errata
Note: High cytogenetics risk type included any of genetic types of t(4;14), t(14;16), and 17p13del.
Note: The number of the genetic type was the number of participants with positive results only.

安全性の結果

治験薬の曝露

曝露

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 回であった。用量強度の中央値は、サイクル毎では 2.020 mg/kg、3 週間毎では 0.386 mg/kg であった。投与期間の中央値は、90.4 週間であった。

ボルテゾミブ及びデキサメタゾンは、3 例全例で治験実施計画書の規定に基づく投与サイクル数 8 回を完了した。用量強度の中央値は、サイクル毎ではそれぞれ 3.538 mg/m^2 及び 122.000 mg、3 週間毎ではそれぞれ 3.339 mg/m^2 及び 114.503 mg であった。投与期間の中央値は、それぞれ 25.4 週間及び 25.6 週間であった。

治験薬の減量

ベランタマブ　マホドチンを少なくとも 1 回減量した被験者は、2 例（67%）であった。いずれの被験者も 2 回目の投薬時に減量した。

ボルテゾミブ及びデキサメタゾンを少なくとも 1 回減量した被験者は、それぞれ 3 例（100%）及び 2 例（67%）であった。

治験薬の投与延期

パート 2 A 群に組み入れられた 3 例全例が、ベランタマブ　マホドチンを少なくとも 1 回投与延期した。初回の投与延期までの期間の中央値（範囲）は、106.0 日（67～169 日）であった。投与延期の期間は、42 日超であった。

3 例全例が、ボルテゾミブ及びデキサメタゾンを少なくとも 1 回投与延期した。

DLT の評価

DLT は発現しなかった。

有害事象

パート 2 A 群に組み入れられた 3 例全例で、Grade 3 又は 4 の有害事象、治験薬の減量及び投与中断／延期に至った有害事象が認められた（表 21）。治験薬の投与中止に至った有害事象及び重篤な有害事象は認められなかった。

表 21　有害事象の概要（パート 2 A 群、All Treated 集団）

AE overview, n (%)	Belantamab mafodotin 2.5 mg/kg+Bor/Dex (N=3)
Any AE	3 (100)
AEs related to any study intervention	3 (100)
AEs related to belantamab mafodotin	3 (100)
AEs related to bortezomib	3 (100)
AEs related to dexamethasone	2 (67)
Grade 3/4 AEs	3 (100)
Grade 3/4 AEs related to any study intervention	3 (100)
Grade 3/4 AEs related to belantamab mafodotin	3 (100)
AEs leading to dose reduction of any study intervention	3 (100)
AEs leading to dose reduction of belantamab mafodotin	0
AEs leading to dose interruption/delay of any study intervention	3 (100)
AEs leading to dose interruption/delay of belantamab mafodotin	1 (33)
AEs leading to incomplete infusion of belantamab mafodotin	0
AEs leading to infusion interruption of belantamab mafodotin	0
AEs leading to study intervention withdrawal of any study intervention	0
AEs leading to study intervention withdrawal of belantamab mafodotin	0
Any SAE	0
SAEs related to any study intervention	0
SAEs related to belantamab mafodotin	0
Fatal SAEs	0
Fatal SAEs related to study intervention	0
Fatal SAEs related to belantamab mafodotin	0

Source: DREAMM-11 Primary analysis report (for Part 2) Table 3.001

<u>よくみられた有害事象</u>

最もよくみられた有害事象は血小板減少症で 3 例全例に認められた（後述の「注目すべき有害事象」を参照）（表 22）。次いで下痢、不眠症、リンパ球減少症及び末梢性感覚ニューロパチーがそれぞれ 2 例（67%）に認められた。

表 22　すべての有害事象（パート 2 A 群、All Treated 集団）

PT, n (%)	Belantamab mafodotin 2.5 mg/kg+Bor/Dex (N=3)
Any event	3 (100)
Thrombocytopenia	3 (100)
Diarrhoea	2 (67)
Insomnia	2 (67)
Lymphopenia	2 (67)
Peripheral sensory neuropathy	2 (67)
Abdominal pain upper	1 (33)
Arthritis	1 (33)
Back pain	1 (33)
Hiccups	1 (33)
Hypertension	1 (33)
Hypokalaemia	1 (33)
Iron deficiency anaemia	1 (33)
Tinea nigra	1 (33)

Data Source: DREAMM-11 Primary analysis report (for Part 2)Table 3.003
MedDRA ver. 26.0/ MedDRA J Ver. 26.0
Thrombocytopenia: 血小板減少症、Diarrhoea: 下痢、Insomnia: 不眠症、Lymphopenia: リンパ球減少症、Peripheral sensory neuropathy: 末梢性感覚ニューロパチー、Abdominal pain upper: 上腹部痛、Arthritis: 関節炎、Back pain: 背部痛、Hiccups: しゃっくり、Hypertension: 高血圧、Hypokalaemia: 低カリウム血症、Iron deficiency anaemia: 鉄欠乏性貧血、Tinea nigra: 黒癬

Grade 3 以上の有害事象

よくみられた Grade 3 以上の有害事象は、血小板減少症［3 例（100%）］及びリンパ球減少症［2 例（67%）］であった（表 23）。その他の Grade 3 以上の有害事象は、いずれも 1 例（33%）に認められた。Grade 3 以上の有害事象のうち、重篤と判断されたものはなかった。

表 23　Grade 3 以上の有害事象（パート 2 A 群、All Treated 集団）

		Maximum Grade		
PT, n (%)		**3**	**4**	**3+4**
Belantamab mafodotin 2.5 mg/kg+Bor/Dex (N=3)				
Any event		1 (33)	2 (67)	3 (100)
Thrombocytopenia	血小板減少症	1 (33)	2 (67)	3 (100)
Lymphopenia	リンパ球減少症	2 (67)	0	2 (67)
Diarrhoea	下痢	1 (33)	0	1 (33)
Insomnia	不眠症	1 (33)	0	1 (33)
Hypertension	高血圧	1 (33)	0	1 (33)
Hypokalaemia	低カリウム血症	1 (33)	0	1 (33)
Iron deficiency anaemia	鉄欠乏性貧血	1 (33)	0	1 (33)

Source: DREAMM-11 Primary analysis report (for Part 2) Table 3.003
MedDRA ver. 26.0/ MedDRA J Ver. 26.0

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うちよくみられた事象は、血小板減少症［3 例（100%）］、次いでリンパ球減少症、下痢、末梢性感覚ニューロパチー及び不眠症［それぞれ 2 例（67%）］であった。このうちベランタマブ　マホドチンと因果関係のある有害事

象は、血小板減少症［3 例（100%）］及びリンパ球減少症［2 例（67%）］であり、いずれの事象も他の治験薬とも因果関係があった。

死亡

パート 2 A 群の治験期間中、死亡例の報告はなかった。

重篤な有害事象

重篤な有害事象の報告はなかった（表 21）。

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報告はなかった。

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は、3 例全例に認められた。よくみられた事象は、血小板減少症及び末梢性感覚ニューロパチーで、それぞれ 2 例（67%）に認められた。いずれもボルテゾミブの減量に至った。

治験薬投与延期に至った有害事象

治験薬投与延期に至った有害事象は、3 例全例に認められた。よくみられた事象は、末梢性感覚ニューロパチー及び血小板減少症で、それぞれ 2 例（67%）に認められ、いずれもボルテゾミブの投与延期に至った。ベランタマブ　マホドチンの投与延期に至った有害事象は、下痢［1 例（33%）］で、ボルテゾミブも投与延期された。

注目すべき有害事象

<u>角膜事象</u>

CTCAE に基づく角膜事象の報告はなかった。

GSK スケールに基づく角膜事象は、3 例全例に認められ、すべての症例で最大で Grade 3 であった（表 24）。GSK スケールに基づく角膜事象により、治験薬の減量又は投与延期／中断に至ったが、投与中止に至った角膜事象はなかった。GSK スケールに基づく Grade 2 以上の角膜事象の初回発現までの期間の中央値（範囲）は、22.0 日（22～25 日）であり、いずれの被験者も、最初の 2 サイクル以内に初回の GSK スケールに基づく Grade 2 以上の角膜事象を発現した。すべての初回発現の GSK スケールに基づく Grade 2 以上の角膜事象は、データカットオフ日までに回復し、その持続期間の中央値（範囲）は、127.0 日（85～253 日）であった。Grade 2 以上の角膜事象の初回発現までの期間及び持続期間を表 25 に示す。

表 24　角膜事象（GSK スケール）の特性（パート 2 A 群、All Treated 集団）

	Belantamab mafodotin 2.5 mg/kg+Bor/Dex (N=3)
Number of participants with event, n (%)	3 (100)
Event characteristics (% based on all participants)[1]	
Study intervention related	3/3 (100)
Maximum grade (% based on all participants)	
Grade 1	0/3
Grade 2	0/3
Grade 3	3/3 (100)
Grade 4	0/3
Action taken (% based on all participants)[2]	
Study intervention withdrawn	0/3
Dose reduced	2/3 (67)
Dose not changed	0/3
Dose interrupted/delayed	3/3 (100)
Dose reduced or interrupted/delayed	3/3 (100)

Source: DREAMM-11 Primary analysis report (for Part 2) Table 3.025
[1]: Participants could be included in more than 1 category for 'Event characteristics'.
[2]: Participants were counted once under each action that was taken.

表 25　Grade 2 以上の角膜事象（GSK スケール）の初回発現までの期間及び持続期間（パート 2 A 群、All Treated 集団）

	Belantamab mafodotin 2.5 mg/kg+Bor/Dex (N=3)
Number of participants experiencing corneal events (GSK scale) of Grade 2 or above	3 (100%)
Time of onset (days)	
n	3
1-21	0
22-42	3 (100%)
43-63	0
64-105	0
>105	0
Mean (SD)	23.0 (1.73)
Median (range)	22.0 (22 to 25)
Duration (days)	
n	3
1-21	0
22-42	0
>42	3 (100%)
Mean (SD)	155.0 (87.43)
Median (range)	127.0 (85 to 253)

Source: DREAMM-11 Primary analysis report (for Part 2) Table 3.027
Note: The duration was defined as time from onset of first Grade 2 or above corneal events (GSK scale) to the first time that GSK scale improved to Grade 1 or better.

データカットオフ日前に治験薬を終了した被験者において、治療終了来院時に GSK スケールに基づく眼科検査所見及び視力変化が認められたが、いずれも最終の追跡調査までに改

善及び回復した。データカットオフ日の時点で治験薬の投与を継続していた被験者 2 例は PACT に移行した。

<u>血小板減少事象</u>

血小板減少事象は、3 例全例に発現し（表 26）、いずれも Grade 3 又は 4 であった（表 27）。血小板減少事象に関連した出血事象は認められなかった。

表 26　血小板減少事象の特性（パート 2 A 群、All Treated 集団）

	Belantamab mafodotin 2.5 mg/kg+Bor/Dex (N=3)
Number of participants with event, n (%)	3 (100)
Number of events	3
Event characteristics (% based on all participants)[1]	
Serious	0/3
Related to study intervention	3/3 (100)
Withdrawal from clinical study	0/3
Number of occurrence (% based on all participants)	
One	3/3 (100)
Two	0/3
Three or more	0/3
Outcome (% based on all participants)[2]	
Recovered/resolved	1/3 (33)
Recovering/resolving	0/3
Recovered/resolved with sequelae	0/3
Not recovered/not resolved	2/3 (67)
Fatal	0/3
Maximum grade (% based on all participants)	
Grade 1	0/3
Grade 2	0/3
Grade 3	1/3 (33)
Grade 4	2/3 (67)
Grade 5	0/3
Action taken (% based on all participants)[3]	
Study intervention withdrawn	0/3
Dose reduced	2/3 (67)
Dose not changed	1/3 (33)
Dose interrupted/delayed	2/3 (67)
Infusion interrupted but completed	0/3
Infusion stopped early and not completed	0/3
Not applicable	0/3

Source: DREAMM-11 Primary analysis report (for Part 2) Table 3.035
[1]: Participants could be included in more than 1 category for 'Event characteristics'.
[2]: Outcome worst case hierarchy: fatal >not recovered/not resolved >recovered/resolved with sequelae >recovering/resolving >recovered/resolved.
[3]: Participants were counted once under each action that was taken.

表 27　基本語別及び最大 Grade 別の血小板減少事象（パート 2 A 群、All Treated 集団）

	Maximum Grade		
	Belantamab mafodotin 2.5 mg/kg+Bor/Dex (N=3)		
PT, n (%)	**3**	**4**	**Total**
Any event	1 (33)	2 (67)	3 (100)
Thrombocytopenia	1 (33)	2 (67)	3 (100)

Source: DREAMM-11 Primary analysis report (for Part 2) Table 3.033
MedDRA ver. 26.0/ MedDRA J Ver. 26.0
Thrombocytopenia: 血小板減少症

Infusion related reaction（IRR）

IRR は認められなかった。

臨床検査値の評価

血液生化学検査項目の Grade 3 への悪化は、低カリウム血症が 1 例（33%）に認められた。Grade 4 への悪化はなかった。肝機能検査値に基づく中止基準に該当する肝事象が認められた被験者はいなかった。

血液学的検査項目の Grade 3 又は Grade 4 への悪化は、血小板［Grade 3 及び Grade 4 がそれぞれ 1 例（33%）及び 2 例（67%）］及びリンパ球（リンパ球数減少）［Grade 3 が 2 例（67%）］等で認められた。

有効性の結果

ORR は 100%であり、全例で VGPR が認められた。CBR は 100%であった（表 28）。

表 28　ORR 及び CBR（パート 2 A 群、All Treated 集団）

	Belantamab mafodotin 2.5 mg/kg+Bor/Dex (N=3)
Best response, n (%)	
sCR	0
CR	0
VGPR	3 (100)
PR	0
MR	0
Stable disease	0
Progressive disease	0
Not evaluable	0
ORR, n (%)	
sCR+CR+VGPR+PR	3 (100)
95% CI	(29.2, 100.0)
CBR, n (%)	
sCR+CR+VGPR+PR+MR	3 (100)
95% CI	(29.2, 100.0)

Source: DREAMM-11 Primary analysis report (for Part 2) Table 2.001
The 95% CI was based on Exact method.
Note: Unknown or missing response was treated as Not evaluable, such participants were included in the denominator when calculating the rates.

薬物動態の結果

RRMM を有する日本人被験者において、Bor/Dex の併用下でのベランタマブ　マホドチン静脈内単回（サイクル 1）投与後の ADC、総 mAb 及び cys-mcMMAF の PK を評価した（表 29、表 30）。ADC 及び総 mAb の血漿中濃度は、投与後約 0.7 時間及び約 1.9 時間までに最高値に達した。一方、cys-mcMMAF の血漿中濃度は、投与後約 22 時間までに最高値に達した。ADC 及び総 mAb の t1/2 は、約 9.5 日及び約 18 日であった。

表 29　サイクル 1 における ADC 及び総 mAb の PK パラメータの要約（パート 2 A 群、PK 集団）

Parameter	Statistic	Belantamab mafodotin 2.5 mg/kg+Bor/Dex (N=3)	
		ADC	Total antibody
Cmax (µg/mL)	N	3	3
	Geometric mean (%CVb)	47.62 (25.07)	43.51 (15.05)
	Arithmetic mean (SD)	48.63 (12.594)	43.83 (6.405)
tmax (h)	N	3	3
	Median	0.780	1.850
	Minimum	0.72	1.75
	Maximum	1.85	2.20
tlast (day)	N	3	3
	Median	21.080	21.080
	Minimum	20.99	20.99
	Maximum	24.14	24.14
AUC(0-tau) (h*µg/mL)	N	3	3
	Geometric mean (%CVb)	5077 (13.10)	9214 (6.50)
	Arithmetic mean (SD)	5106 (666)	9227 (588)
AUC(0-inf) (h*µg/mL)	N	2	-
	Minimum	5442.783	-
	Maximum	7066.586	-
AUC(0-tlast) (h*µg/mL)	N	3	3
	Geometric mean (%CVb)	5160 (10.83)	9472 (1.97)
	Arithmetic mean (SD)	5181 (565)	9473 (186)
CL (mL/h)	N	2	-
	Minimum	23.92158	-
	Maximum	25.47199	-
t1/2 (day)	N	3	3
	Geometric mean (%CVb)	9.542 (15.54)	18.065 (22.83)
	Arithmetic mean (SD)	9.620 (1.54)	18.385 (4.37)
Vss (L)	N	2	-
	Minimum	6.58028	-
	Maximum	7.02926	-

Source: DREAMM-11 Primary analysis report (for Part 2) Table 4.013, Table 4.015
Note: Caution had to be used in interpreting the t1/2 results of ADC and total antibody as Lambdaz interval <2× estimated t1/2 in 1 out of 3 participants and in 3 out of 3 participants, respectively.

表 30　サイクル 1 における cys-mcMMAF の PK パラメータの要約（パート 2 A 群、PK 集団）

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

Source: DREAMM-11 Primary analysis report (for Part 2) Table 4.017

免疫原性の結果

ADA の結果が得られた 3 例全例で、ベースライン時及びベースライン後に陰性が確認された。

結論

パート 2 A 群にて、多くの前治療歴を有する患者を含めた日本人 RRMM 患者に対しベランタマブ　マホドチンと Bor/Dex を併用投与した結果、これまでに他試験で報告されている結果と同様に、以下の安全性及び有効性が示された。

- 日本人被験者 3 例において、ベランタマブ　マホドチンと Bor/Dex の併用療法の忍容性は良好であった。安全性プロファイルはそれぞれの治験薬の安全性プロファイルと一致しており、新たな安全性に関する徴候は特定されなかった。ほとんどの有害事象は、治験薬の減量及び／又は投与延期／中断により管理可能であった。
- 被験者数は 3 例と少数であったが全例で VGPR が得られており、ベランタマブ　マホドチンと Bor/Dex との併用療法が日本人で奏効を示すことが確認できた。
- RRMM を有する日本人被験者において、Bor/Dex 併用下でベランタマブ　マホドチン 2.5 mg/kg を静脈内単回（サイクル 1）投与後の曝露パラメータは、パート 1 の結果と比べてわずかに高かった。これは、被験者数が少なかったこと及び被験者の疾患負荷（例：ベースラインの sBCMA、IgG 及び β2 ミクログロブリン）のばらつきによるものと考えられた。

以上の結果に基づき、ベランタマブ　マホドチンと Bor/Dex の併用療法は日本人 RRMM 患者に安全に投与可能であると考えられる。ベランタマブ　マホドチンの安全性及び有効性プロファイルを更に評価するため、日本人を含む RRMM 患者を対象とした臨床試験が進行中である。

パート 2 B 群（ポマリドミド/デキサメタゾンとの併用療法）の結果

パート 2 B 群の主要な解析結果（データカットオフ日：2023 年 4 月 6 日）について、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 4 例がスクリーニングされ、パート 2 B 群［ベランタマブ　マホドチン（サイクル 1 で 2.5 mg/kg、以降のサイクルは 1.9 mg/kg）と Pom/Dex の併用群］に組み入れられて治験薬の投与を受けた。

データカットオフ日の時点で、2 例（50%）が疾患進行又は有害事象により治験薬投与を中止した。残る 2 例（50%）は試験を完了し、治験薬投与を継続するため PACT に移行した。2 例中 1 例は、治験実施計画書の規定に基づきデータカットオフ日の時点でポマリドミドを中止していた。

解析対象集団

スクリーニングされた 4 例全例が All Treated 集団、DLT Evaluable 集団、PK 集団及び PD 集団に含まれた（表 31）。最初に組み入れられた 3 例のうち 1 例が DLT を発現したため、3＋3 デザインに基づき追加で 3 例を組み入れ 6 例での DLT 評価を行う予定であったが、治験依頼者は 4 例目の組入れ後に組入れを中止することとした（後述の「DLT の評価」を参照）。

表 31　解析対象集団（パート 2 B 群、All Screened 集団）

Populations, n (%)	Belantamab mafodotin 2.5 mg/kg+Pom/Dex (N=4)
All Screened	4 (100)
All Treated	4 (100)
DLT Evaluable	4 (100)
PK	4 (100)
PD	4 (100)

Source: DREAMM-11 Primary analysis report (for Part 2) Table 1.014

人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性を表 32 に示す。

パート 2 B 群に組み入れられた 4 例全例が分泌型の RRMM を有し、IgG 型が 3 例（75%）及びその他の免疫グロブリン型が 1 例（25%）であった。骨髄腫の国際病期分類に基づく病期は、ステージ I が 3 例（75%）及びステージ II が 1 例（25%）であり、前治療を 1～4 ライン受けていた。髄外病変を有する被験者は認められなかった。また、ハイリスク染色体異常は 1 例（25%）で認められた。

表 32　人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性（パート 2 B 群、All Treated 集団）

	Belantamab mafodotin 2.5 mg/kg+Pom/Dex (N=4)
Sex	
Female	1 (25%)
Male	3 (75%)
Age (years)	
Mean (SD)	61.8 (14.93)
Median (range)	63.5 (4[redacted] to 7[redacted])
Race Detail	
Asian - Japanese Heritage	4 (100%)
Weight (kg)	
Mean (SD)	59.75 (16.679)
Median (range)	59.55 (39.6 to 80.3)
Stage	
I	3 (75%)
II	1 (25%)
Lines of therapy completed at Screening	
1 line	1 (25%)
2 lines	2 (50%)
4 lines	1 (25%)
Type of MM	
Secretory	4 (100%)
Myeloma light chain	
Kappa light chain	4 (100%)
Myeloma Ig	
IgG	3 (75%)
Other	1 (25%)
Extramedullary disease	
No	4 (100%)
Lytic bone lesions	
Yes	4 (100%)
Genetic type	
t(4:14)	1 (25%)
High cytogenetic risk type	
High risk	1 (25%)
Other (non-high risk, not done, or missing)	3 (75%)

Source: DREAMM-11 Primary analysis report (for Part 2) Table 1.016, Table 1.018, Table 1.022, Listing 30.006, Listing 30.026, DREAMM-11 (Part 2) Errata
Note: High cytogenetics risk type included any of genetic types of t(4;14), t(14;16), and 17p13del.
Note: The number of the genetic type was the number of participants with positive results only.

安全性の結果

治験薬の曝露

曝露

ベランタマブ　マホドチンの投与サイクル数の中央値は、3.5 回であった。用量強度の中央値は、サイクル毎では 2.250 mg/kg、4 週間毎では 1.500 mg/kg であった。投与期間の中央値は、50.0 週間であった。

ポマリドミド及びデキサメタゾンの投与サイクル数の中央値は、6.5 回及び 14.0 回であった。用量強度の中央値は、サイクル毎ではそれぞれ 49.467 mg 及び 74.800 mg、4 週間毎ではそれぞれ 42.987 mg 及び 70.682 mg であった。投与期間の中央値は、それぞれ 29.9 週間及び 59.0 週間であった。

<u>治験薬の減量</u>

ベランタマブ　マホドチンの減量は、治験実施計画書で許容されなかった。

ポマリドミド及びデキサメタゾンを少なくとも 1 回減量した被験者は、それぞれ 3 例（75%）及び 1 例（25%）であった。

<u>治験薬の投与延期</u>

ベランタマブ　マホドチンを少なくとも 1 回投与延期した被験者は、2 例（50%）であった。初回の投与延期までの期間の中央値（範囲）は、99.0 日（85～113 日）であった。投与延期の期間は、56 日超が多い傾向がみられた。

ポマリドミド及びデキサメタゾンを少なくとも 1 回投与延期した被験者は、それぞれ 3 例（75%）及び 2 例（50%）であった。

DLT の評価

パート 2 B 群に組み入れられた最初の 3 例中 1 例で、Grade 3 の肝損傷が認められ、DLT と判断された。本被験者では、サイクル 1 の Day 8 に基準値上限の 5 倍以上の ALT 増加及びその他の肝機能パラメータ（AST、ALP 及び GGT）の増加が認められ、肝機能検査値に基づく中止基準に従い治験薬投与中止に至った。本事象は、治験責任医師により治験薬との因果関係はありと判断されたため、治験実施計画書の規定に基づき DLT と判断された。本事象は非重篤で、ALT を含む肝機能パラメータは治験薬投与中止後に基準値内に戻り、Day 43 に回復した。

4 例目の被験者を組み入れた後、治験依頼者は、その時点までに入手したデータについて安全性データレビューを実施し、以下の結果からベランタマブ　マホドチンと Pom/Dex との併用療法に日本人 RRMM 患者特有の安全性の懸念はないと考えた。この評価が効果安全性評価委員会による安全性評価でも確認されたことから、治験依頼者は、本試験の被験者の組入れを 4 例で終了することを決定した。なお、日本人におけるベランタマブ　マホドチンと Pom/Dex との併用療法の安全性評価は、同併用療法の第 III 相試験（207499 試験）で引き続き実施することとした。

- 海外の第 I/II 相試験（209418 試験）及び 207499 試験の安全性データからは、ベランタマブ　マホドチンと Pom/Dex との併用療法に肝毒性を含む安全性の懸念はなかったこと。
- その他の第 III 相試験（207495 試験及び 207503 試験）に組み入れられた日本人被験者においても、肝関連の安全性の懸念及び重篤な有害事象は認められなかったこと。

- 本試験パート 1 の日本人被験者では、Grade 2 以上の ALT 増加は認められなかったこと。
- ベランタマブ　マホドチン単剤療法（本試験パート 1、BMA117159 試験及び 205678 試験）の結果を比較したところ、日本人及び日本人以外の間でベランタマブ　マホドチンの PK パラメータの顕著な差は認められなかったこと。
- ポマリドミドは肝機能検査値の上昇を伴う肝毒性が知られていること。

有害事象

パート 2 B 群に組み入れられた 4 例全例で、Grade 3 又は 4 の有害事象が認められた（表 33）。治験薬の減量、投与中断／延期及び投与中止に至った有害事象は、それぞれ 3 例（75%）、3 例（75%）及び 2 例（50%）に認められた。重篤な有害事象は 1 例（25%）に認められた。死亡に至った重篤な有害事象は認められなかった。

表 33　有害事象の概要（パート 2 B 群、All Treated 集団）

AE overview, n (%)	Belantamab mafodotin 2.5 mg/kg+Pom/Dex (N=4)
Any AE	4 (100)
AEs related to any study intervention	4 (100)
AEs related to belantamab mafodotin	4 (100)
AEs related to pomalidomide	4 (100)
AEs related to dexamethasone	4 (100)
Grade 3/4 AEs	4 (100)
Grade 3/4 AEs related to any study intervention	4 (100)
Grade 3/4 AEs related to belantamab mafodotin	4 (100)
AEs leading to dose reduction of any study intervention[1]	3 (75)
AEs leading to dose interruption/delay of any study intervention	3 (75)
AEs leading to dose interruption/delay of belantamab mafodotin	1 (25)
AEs leading to incomplete infusion of belantamab mafodotin	0
AEs leading to infusion interruption of belantamab mafodotin	0
AEs leading to study intervention withdrawal of any study intervention	2 (50)
AEs leading to study intervention withdrawal of belantamab mafodotin	1 (25)
Any SAE	1 (25)
SAEs related to any study intervention	0
SAEs related to belantamab mafodotin	0
Fatal SAEs	0
Fatal SAEs related to study intervention	0
Fatal SAEs related to belantamab mafodotin	0

Source: DREAMM-11 Primary analysis report (for Part 2) Table 3.002
[1]: No dose reduction for belantamab mafodotin was allowed in accordance with the protocol.

よくみられた有害事象

よくみられた有害事象は、血小板減少事象［血小板数減少及び血小板減少症（各 2 例）］で 4 例全例に認められた（後述の「注目すべき有害事象」を参照）（表 34）。次いで便秘、好中球数減少、末梢性浮腫がそれぞれ 2 例（50%）に認められた。

表 34　すべての有害事象（パート 2 B 群、All Treated 集団）

PT, n (%)	Belantamab mafodotin 2.5 mg/kg+Pom/Dex (N=4)
Any event	4 (100)
Constipation	2 (50)
Neutrophil count decreased	2 (50)
Oedema peripheral	2 (50)
Platelet count decreased	2 (50)
Thrombocytopenia	2 (50)
Abnormal faeces	1 (25)
Alanine aminotransferase increased	1 (25)
Amylase increased	1 (25)
Anaemia	1 (25)
Aspartate aminotransferase increased	1 (25)
Asteatosis	1 (25)
Asthenopia	1 (25)
Blood phosphorus decreased	1 (25)
COVID-19	1 (25)
Candida infection	1 (25)
Cataract	1 (25)
Dermatophytosis of nail	1 (25)
Faeces soft	1 (25)
Fall	1 (25)
Hepatic function abnormal	1 (25)
Hiccups	1 (25)
Hyperglycaemia	1 (25)
Hypoacusis	1 (25)
Infusion related reaction	1 (25)
Ingrowing nail	1 (25)
Insomnia	1 (25)
Liver injury	1 (25)
Lymphopenia	1 (25)
Nasopharyngitis	1 (25)
Nausea	1 (25)
Neuropathy peripheral	1 (25)
Oral mucosa erosion	1 (25)
Periodontitis	1 (25)
Plantar fasciitis	1 (25)
Pruritus	1 (25)
Rash	1 (25)
Seborrhoeic keratosis	1 (25)
Stomatitis	1 (25)
Tongue haemorrhage	1 (25)

Source: DREAMM-11 Primary analysis report (for Part 2) Table 3.004
MedDRA ver. 26.0/ MedDRA J Ver. 26.0

Constipation: 便秘、Neutrophil count decreased: 好中球数減少、Oedema peripheral: 末梢性浮腫、Platelet count decreased: 血小板数減少、Thrombocytopenia: 血小板減少症、Abnormal faeces: 異常便、Alanine aminotransferase increased: アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、Amylase increased: アミラーゼ増加、Anaemia: 貧血、Aspartate aminotransferase increased: アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、Asteatosis: 皮脂欠乏症、Asthenopia: 眼精疲労、Blood phosphorus decreased: 血中リン減少、COVID-19: COVID-19、Candida infection: カンジダ感染、Cataract: 白内障、Dermatophytosis of nail: 爪の皮膚糸状菌症、Faeces soft: 軟便、Fall: 転倒、Hepatic function abnormal: 肝機能異常、Hiccups: しゃっくり、Hyperglycaemia: 高血糖、Hypoacusis: 聴力低下、Infusion related reaction: 注入に伴う反応、Ingrowing nail: 陥入爪、Insomnia: 不眠症、Liver injury: 肝損傷、Lymphopenia: リンパ球減少症、Nasopharyngitis: 上咽頭炎、Nausea: 悪心、Neuropathy peripheral: 末梢性ニューロパチー、Oral mucosa erosion: 口腔粘膜びらん、Periodontitis: 歯周炎、Plantar fasciitis: 足底筋膜炎、Pruritus: そう痒症、Rash: 発疹、Seborrhoeic keratosis: 脂漏性角化症、Stomatitis: 口内炎、Tongue haemorrhage: 舌出血

Grade 3 以上の有害事象

よくみられた Grade 3 以上の有害事象は、好中球数減少及び血小板減少症でそれぞれ 2 例（50%）であった（表 35）。その他の Grade 3 以上の有害事象は、いずれも 1 例（25%）に認められた。Grade 3 以上の有害事象のうち、重篤と判断されたものはなかった。

表 35　Grade 3 以上の有害事象（パート 2 B 群、All Treated 集団）

		Maximum Grade		
PT, n (%)		**3**	**4**	**3+4**
Belantamab mafodotin 2.5 mg/kg+Pom/Dex (N=4)				
Any event		1 (25)	3 (75)	4 (100)
Neutrophil count decreased	好中球数減少	0	2 (50)	2 (50)
Thrombocytopenia	血小板減少症	1 (25)	1 (25)	2 (50)
Amylase increased	アミラーゼ増加	1 (25)	0	1 (25)
Anaemia	貧血	1 (25)	0	1 (25)
Blood phosphorus decreased	血中リン減少	1 (25)	0	1 (25)
Liver injury	肝損傷	1 (25)	0	1 (25)
Lymphopenia	リンパ球減少症	1 (25)	0	1 (25)

Source: DREAMM-11 Primary analysis report (for Part 2) Table 3.004
MedDRA ver. 26.0/ MedDRA J Ver. 26.0

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うちよくみられた事象は、血小板減少症、便秘、好中球数減少及び血小板数減少［それぞれ 2 例（50%）］であった。このうちベランタマブ　マホドチンと因果関係のある有害事象は、血小板減少症、好中球数減少及び血小板数減少［それぞれ 2 例（50%）］であり、いずれの事象も他の治験薬とも因果関係があった。

死亡

パート 2 B 群の治験期間中、死亡例の報告はなかった。

重篤な有害事象

パート 2 B 群の治験期間中、死亡に至った重篤な有害事象は認められなかった。非致死性の重篤な有害事象は、Grade 2 の COVID-19 が 1 例で、治験責任医師により治験薬との因果

関係はなしと判断された（表 36）。本事象は、入院に至ったため重篤と判断され、すべての治験薬が投与延期／中断となり、発現日から 19 日後に回復となった。

表 36　重篤な有害事象を発現した被験者（パート 2 B 群、All Treated 集団）

Participant ID	Age (years)	Sex	PT	Grade	Onset date (days) [1]	Duration (days)	Action(s) taken with study intervention	Outcome	Related with study intervention
Belantamab mafodotin 2.5 mg/kg+Pom/Dex (N=4)									
[redacted]	7[redacted]	[redacted]	COVID-19	2	275/2	20	All study interventions: Drug interrupted/delayed	Recovered / Resolved	No

Source: DREAMM-11 Primary analysis report (for Part 2) Listing 1.048
MedDRA ver. 26.0/ MedDRA J Ver. 26.0
COVID-19: COVID-19
[1] Time since first dose/last dose (days)

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は、2 例（50%）に認められた（表 37）。1 例は Grade 4 の非重篤な好中球数減少で、ポマリドミドを中止し、発現日から 84 日後に回復した。本事象は、治験責任医師によりポマリドミドとの因果関係はありと判断された。もう 1 例は、Grade 3 の非重篤な肝損傷であった。本事象は、肝機能検査値に基づく中止基準に従いすべての治験薬投与を中止し、発現日から 36 日後に回復した。本事象は、治験責任医師によりすべての治験薬との因果関係はありと判断され、DLT と判断された。

表 37　治験薬投与中止に至った有害事象を発現した被験者（パート 2 B 群、All Treated 集団）

Participant ID	PT	Grade	Serious	Onset date (days) [1]	Duration (days)	Outcome	Discontinuation of study intervention	Related with study intervention
Belantamab mafodotin 2.5 mg/kg+Pom/Dex (N=4)								
[redacted]	Neutrophil count decreased	4	No	225/1	85	Recovered/ Resolved	Pomalidomide	Yes (Pomalidomide)
[redacted]	Liver injury	3	No	7/7	37	Recovered/ Resolved	Belantamab mafodotin, pomalidomide, dexamethasone	Yes (Belantamab mafodotin, pomalidomide, dexamethasone)

Source: DREAMM-11 Primary analysis report (for Part 2) Listing 1.050
MedDRA ver. 26.0/ MedDRA J Ver. 26.0
Neutrophil count decreased: 好中球数減少、Liver injury: 肝損傷
[1] Time since first dose/last dose (days)

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は、3 例（75%）に認められた。なお、ベランタマブ　マホドチンの減量は治験実施計画書で許容されなかった。よくみられた事象は、好中球数減少［2 例（50%）］で、次いでアミラーゼ増加、白内障及び血小板減少症［各 1 例（25%）］であった。いずれもポマリドミド又はデキサメタゾンの減量に至った。

治験薬投与延期に至った有害事象

治験薬投与延期に至った有害事象は、3 例（75%）に認められた。よくみられた事象は、好中球数減少［2 例（50%）］で、1 例はポマリドミドのみ、もう 1 例はポマリドミド及び／又はベランタマブ　マホドチンの投与延期に至った。治験薬投与延期に至ったその他の有害事象のうち、ベランタマブ　マホドチンの投与延期に至った事象は、貧血及び COVID-19 で、それぞれ 1 例であった。

注目すべき有害事象

<u>角膜事象</u>

CTCAE に基づく角膜事象の報告はなかった。

GSK スケールに基づく角膜事象は、4 例全例に認められ、すべての症例で最大で Grade 3 であった（表 38）。GSK スケールに基づく角膜事象により、3 例で治験薬の投与延期／中断に至った。残り 1 例も、治験実施計画書の規定に従って治験薬を投与延期すべきであったが、投与を継続し逸脱となった。治験薬の投与中止に至った角膜事象はなかった。GSK スケールに基づく Grade 2 以上の角膜事象の初回発現までの期間の中央値（範囲）は、29.0 日（29～57 日）であり、いずれの被験者も、最初の 3 サイクル以内に初回の GSK スケールに基づく Grade 2 以上の角膜事象を発現した。すべての初回発現の GSK スケールに基づく Grade 2 以上の角膜事象は、データカットオフ日までに回復し、その持続期間の中央値（範囲）は、78.0 日（57～197 日）であった。Grade 2 以上の角膜事象の初回発現までの期間及び持続期間を表 39 に示す。

表 38　角膜事象（GSK スケール）の特性（パート 2 B 群、All Treated 集団）

	Belantamab mafodotin 2.5 mg/kg+Pom/Dex (N=4)
Number of participants with event, n (%)	4 (100)
Event characteristics (% based on all participants)[1]	
Study intervention related	4/4 (100)
Maximum grade (% based on all participants)	
Grade 1	0/4
Grade 2	0/4
Grade 3	4/4 (100)
Grade 4	0/4
Action taken (% based on all participants)[2]	
Study intervention withdrawn	0/4
Dose not changed	0/4
Dose interrupted/delayed	3/4 (75)

Source: DREAMM-11 Primary analysis report (for Part 2) Table 3.026
[1]: Participants could be included in more than 1 category for ‘Event characteristics’.

[2]: Participants were counted once under each action that was taken.

表 39　Grade 2 以上の角膜事象（GSK スケール）の初回発現までの期間及び持続期間（パート 2 B 群、All Treated 集団）

	Belantamab mafodotin 2.5 mg/kg+Pom/Dex (N=4)
Number of participants experiencing corneal events (GSK scale) of Grade 2 or above	4 (100%)
Time of onset (days)	
n	4
1-28	0
29-56	3 (75%)
57-84	1 (25%)
85-112	0
>112	0
Mean (SD)	36.0 (14.00)
Median (range)	29.0 (29 to 57)
Duration (days)	
n	4
1-28	0
29-56	0
>56	4 (100%)
Mean (SD)	102.5 (64.03)
Median (range)	78.0 (57 to 197)

Source: DREAMM-11 Primary analysis report (for Part 2) Table 3.028
Note: The duration was defined as time from onset of first Grade 2 or above corneal events (GSK scale) to the first time that GSK scale improved to Grade 1 or better.

データカットオフ日前に治験薬を終了した被験者において、治療終了来院時に GSK スケールに基づく眼科検査所見及び視力変化が認められたが、いずれも最終の追跡調査までに改善及び回復した。データカットオフ日の時点で治験薬の投与を継続していた被験者 2 例は PACT に移行した。

<u>血小板減少事象</u>

血小板減少事象は、4 例全例に発現し（表 40）、Grade 3 又は Grade 4 が 1 例ずつにみられた（表 41）。血小板減少事象に関連した出血事象は認められなかった。

表 40　血小板減少事象の特性（パート 2 B 群、All Treated 集団）

	Belantamab mafodotin 2.5 mg/kg+Pom/Dex (N=4)
Number of participants with event, n (%)	4 (100)
Number of events	5
Event characteristics (% based on all participants)[1]	
Serious	0/4
Related to study intervention	4/4 (100)
Withdrawal from clinical study	0/4
Number of occurrence (% based on all participants)	
One	3/4 (75)

	Belantamab mafodotin 2.5 mg/kg+Pom/Dex (N=4)
Two	1/4 (25)
Three or more	0/4
Outcome (% based on all participants)[2]	
Recovered/resolved	4/4 (100)
Recovering/resolving	0/4
Recovered/resolved with sequelae	0/4
Not recovered/not resolved	0/4
Fatal	0/4
Maximum grade (% based on all participants)	
Grade 1	0/4
Grade 2	2/4 (50)
Grade 3	1/4 (25)
Grade 4	1/4 (25)
Grade 5	0/4
Action taken (% based on all participants)[3]	
Study intervention withdrawn	0/4
Dose reduced	1/4 (25)
Dose not changed	3/4 (75)
Dose interrupted/delayed	1/4 (25)
Infusion interrupted but completed	0/4
Infusion stopped early and not completed	0/4
Not applicable	0/4

Source: DREAMM-11 Primary analysis report (for Part 2) Table 3.036
[1]: Participants could be included in more than 1 category for 'Event characteristics'.
[2]: Outcome worst case hierarchy: fatal >not recovered/not resolved >recovered/resolved with sequelae >recovering/resolving >recovered/resolved.
[3]: Participants were counted once under each action that was taken.

表 41　基本語別及び最大 Grade 別の血小板減少事象（パート 2 B 群、All Treated 集団）

	Maximum Grade			
	Belantamab mafodotin 2.5 mg/kg+Pom/Dex (N=4)			
PT, n (%)	**2**	**3**	**4**	**Total**
Any event	2 (50)	1 (25)	1 (25)	4 (100)
Platelet count decrease	2 (50)	0	0	2 (50)
Thrombocytopenia	0	1 (25)	1 (25)	2 (50)

Source: DREAMM-11 Primary analysis report (for Part 2) Table 3.034
MedDRA ver. 26.0/ MedDRA J Ver. 26.0
Platelet count decreased: 血小板数減少、Thrombocytopenia: 血小板減少症

Infusion related reaction（IRR）

IRR は認められなかった。

臨床検査値の評価

血液生化学検査項目では、4 例全例でグルコース（高血糖）及び ALP の Grade の悪化が認められた。その他によく変動がみられた検査項目は、GGT、ALT 及びアルブミンであった［各 3 例（75%）］。ベースライン後に Grade 4 へ悪化した血液生化学臨床検査項目はなかった。Grade 3 への悪化は、リン酸及び ALT でそれぞれ 1 例（25%）に認められた。このう

ち ALT 増加の 1 例は、DLT 該当症例であった（パート 2 B 群「DLT の評価」を参照）。ALT 増加を含め、Hy's law に該当する肝機能検査値異常はなかった。

血液学的検査項目の Grade 3 又は Grade 4 への悪化は、白血球（白血球数減少）［Grade 3 及び Grade 4 各 1 例（25%）］、好中球［Grade 4 が 2 例（50%）］及び血小板［Grade 3 及び Grade 4 各 1 例（25%）］等で認められた。

有効性の結果

ORR は 50%であり、1 例（25%）で CR が認められた。CBR は 50%であった（表 42）。

表 42 ORR 及び CBR（パート 2 B 群、All Treated 集団）

	Belantamab mafodotin 2.5 mg/kg+Pom/Dex (N=4)
Best response, n (%)	
sCR	0
CR	1 (25)
VGPR	0
PR	1 (25)
MR	0
Stable disease	2 (50)
Progressive disease	0
Not evaluable	0
ORR, n (%)	
sCR+CR+VGPR+PR	2 (50)
95% CI	(6.8, 93.2)
CBR, n (%)	
sCR+CR+VGPR+PR+MR	2 (50)
95% CI	(6.8, 93.2)

Source: DREAMM-11 Primary analysis report (for Part 2) Table 2.002
The 95% CI was based on Exact method.
Note: Unknown or missing response was treated as Not evaluable, such participants were included in the denominator when calculating the rates.

薬物動態の結果

RRMM を有する日本人被験者において、Pom/Dex の併用下でのベランタマブ　マホドチン静脈内単回（サイクル 1）投与後の ADC、総 mAb 及び cys-mcMMAF の PK を評価した（表 43、表 44）。ADC 及び総 mAb の血漿中濃度は、投与後約 1.9 時間までに最高値に達した。一方、cys-mcMMAF の血漿中濃度は、投与後約 23 時間までに最高値に達した。ADC 及び総 mAb の t1/2 は、約 6.1 日及び約 9.4 日であった。

表 43　サイクル 1 における ADC 及び総 mAb の PK パラメータの要約（パート 2 B 群、PK 集団）

Parameter	Statistic	Belantamab mafodotin 2.5 mg/kg+Pom/Dex (N=4)	
		ADC	Total antibody
Cmax (µg/mL)	n	4	4
	Geometric mean (%CVb)	61.70 (26.51)	52.33 (22.64)
	Arithmetic mean (SD)	63.38 (17.86)	53.28 (11.16)
tmax (h)	n	4	4
	Median	1.865	1.900
	Minimum	0.82	1.75
	Maximum	2.20	2.20
tlast (day)	n	4	4
	Median	27.958	27.958
	Minimum	6.93	6.93
	Maximum	27.98	27.98
AUC(0-tau) (h*µg/mL)	n	4	4
	Geometric mean (%CVb)	5490 (25.39)	9591 (23.71)
	Arithmetic mean (SD)	5619 (1393)	9797 (2418)
AUC(0-inf) (h*µg/mL)	n	3	2
	Geometric mean (%CVb)	6178 (30.75)	9146.230[1]
	Arithmetic mean (SD)	6356 (1737)	10763.273[2]
AUC(0-tlast) (h*µg/mL)	n	4	4
	Geometric mean (%CVb)	5167 (31.90)	8496 (36.72)
	Arithmetic mean (SD)	5357 (1656)	8911 (3215)
CL (mL/h)	n	3	2
	Geometric mean (%CVb)	20.90 (7.20)	10.82413[1]
	Arithmetic mean (SD)	20.94 (1.52)	13.93628[2]
t1/2 (day)	n	4	4
	Geometric mean (%CVb)	6.136 (59.70)	9.443 (45.34)
	Arithmetic mean (SD)	6.857 (3.70)	10.065 (3.79)
Vss (L)	n	3	2
	Geometric mean (%CVb)	4.54 (22.01)	4.09044[1]
	Arithmetic mean (SD)	4.61 (0.995)	4.66362[2]

Source: DREAMM-11 Primary analysis report (for Part 2) Table 4.014, Table 4.016
Note: Caution had to be used in interpreting the t1/2 results of ADC and total antibody as Lambdaz interval <2× estimated t1/2 in 2 out of 4 participants.
[1]: Presented as minimum rather than geometric mean (%CVb) since parameter was calculated for only 2 subjects.
[2]: Presented as maximum rather than arithmetic mean (SD) since parameter was calculated for only 2 subjects.

表 44　サイクル 1 における cys-mcMMAF の PK パラメータの要約（パート 2 B 群、PK 集団）

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

Source: DREAMM-11 Primary analysis report (for Part 2) Table 4.018

免疫原性の結果

ADA の結果が得られた 4 例全例で、ベースライン時及びベースライン後に陰性が確認された。

結論

パート 2 B 群にて、日本人 RRMM 患者に対しベランタマブ　マホドチンと Pom/Dex を併用投与した結果、以下の通り新たな安全性に関する徴候は特定されなかったと考えられ、これまでに他試験で報告されている結果と同様に、安全性及び有効性が示された。

- DLT 評価期間中、1 例で肝損傷（基準値上限の 5 倍以上の Grade 3 の ALT 増加）の DLT が認められた。本事象は非重篤であり、治験薬投与中止後に回復した。
  - 治験依頼者は、進行中の他の臨床試験を含め利用可能なすべての安全性及び PK データをレビューし、ベランタマブ　マホドチンと Pom/Dex との併用療法に日本人特有の安全性の懸念はないと考え、本試験の被験者の組入れを 4 例で終了することを決定した。
  - 主要な解析時点までの本試験のデータ、更に第 III 相試験（207495 試験）の日本人における肝関連臨床検査の結果から、日本人 RRMM 患者でのベランタマブ　マホドチンと Pom/Dex の併用療法において、肝毒性の安全性の懸念はないと考えられた。
- RRMM を有する日本人被験者におけるベランタマブ　マホドチンと Pom/Dex の併用療法の安全性プロファイルは、それぞれの治験薬の安全性プロファイルと一致しており、新たな安全性に関する徴候は特定されなかった。ほとんどの有害事象は、治験薬の投与延期／中断及び／又は減量により管理可能であった。

- 被験者数は 4 例と少数であったが、ベランタマブ　マホドチンと Pom/Dex の併用療法が日本人で奏効を示すことが確認できた。
- RRMM を有する日本人被験者において、Pom/Dex 併用下でベランタマブ　マホドチン 2.5 mg/kg を静脈内単回（サイクル 1）投与後の曝露パラメータは、パート 1 の結果と比べてわずかに高かった。これは、被験者数が少なかったこと及び被験者の疾患負荷（例：ベースラインの sBCMA、IgG 及び β2 ミクログロブリン）のばらつきによるものと考えられた。

以上の結果に基づき、ベランタマブ　マホドチンと Pom/Dex の併用療法には日本人 RRMM 患者特有の安全性の懸念はないと考えられる。日本人におけるベランタマブ　マホドチンと Pom/Dex との併用療法の安全性評価は、207499 試験で引き続き実施する。ベランタマブ　マホドチンの安全性及び有効性プロファイルを更に評価するため、日本人を含む RRMM 患者を対象とした臨床試験が進行中である。

報告書の日付

Primary analysis report (for Part 2)：2023 年 9 月