目次

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法 3
2.7.1.1 背景及び概観 3
2.7.1.2 個々の試験結果の要約 7
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析 8
2.7.1.4 付録 9

略号一覧表

略号又は略称	名称及び内容
ADA	抗薬物抗体（anti-drug antibody）
BCMA	B 細胞成熟抗原（B-cell maturation antigen）
BQS	bioanalytical quality summary
CD	cluster of differentiation
ECLIA	電気化学発光免疫測定（electrochemiluminescence-based immunoassay）
FISH	fluorescent in situ hybridization
GPRC5D	G タンパク質共役受容体ファミリーC グループ 5 メンバーD（G protein-coupled receptor family C group 5 member D）
HLA-DR	human leukocyte antigen-DR isotype
HTRF	均一系時間分解蛍光（homogenous time resolved fluorescence）
IFN-γ	インターフェロンγ（interferon-γ）
Ig	免疫グロブリン（immunoglobulin）
IgG-4 PAA	免疫グロブリン G4-プロリン，アラニン，アラニン （immunoglobulin G4-proline, alanine, alanine）
IL	インターロイキン （interleukin）
IV	静脈内（intravenous）
LAG-3	lymphocyte activation gene 3
MM	多発性骨髄腫（multiple myeloma）
MRD	微小残存病変（minimal residual disease）
MSD	Meso Scale Discovery
PK	pharmacokinetics （薬物動態）
QC	品質管理（quality control）
sBCMA	可溶性 B 細胞成熟抗原（soluble B-cell maturation antigen）
SC	皮下（subcutaneous）
TIM-3	T-cell immunoglobulin and mucin domain 3
TNF-α	tumor necrosis factor-α

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法

2.7.1.1　背景及び概観

トアルクエタマブは，T 細胞上に発現している CD3 受容体及び MM 細胞の表面に発現している GPRC5D を標的とする，完全長 IgG-4 PAA をベースとするλ軽鎖二重特異性抗体である。二重結合部位を持つため，CD3 陽性 T 細胞を GPRC5D 陽性細胞に近づけて T 細胞を活性化し，続いて GPRC5D 陽性細胞の細胞傷害をもたらす。

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

表 2.7.1-1 本申請にあたり実施した試験の一覧

実施地域 相	試験番号	対象患者	デザイン	主要評価項目
海外及び日本 1/2	64407564 MMY1001 (MMY1001)	第 1 相 再発又は難治性の MM 患者 第 2 相 コホート A 及びコホート C PI，IMiD 及び抗 CD38 抗体を含む 3 ライン以上の治療歴を有し，CAR-T 療法又は二重特異性抗体などの T 細胞リダイレクト療法による治療歴がない，再発又は難治性の MM 患者 コホート B PI，IMiD 及び抗 CD38 抗体を含む 3 ライン以上の治療歴を有し，かつ CAR-T 療法又は二重特異性抗体などの T 細胞リダイレクト療法による治療歴を有する，再発又は難治性の MM 患者 日本人コホート PI，IMiD 及び抗 CD38 抗体を含む 3 ライン以上の治療歴を有し，CAR-T 療法又は二重特異性抗体などの T 細胞リダイレクト療法による治療歴がない，再発又は難治性の日本人 MM 患者	FIH，非盲検，単群，多施設共同	第 1 相 Part 1 DLT，安全性 Part 2 安全性 第 2 相 ORR
国内 1	64407564 MMY1003 (MMY1003)	再発又は難治性の日本人 MM 患者	用量漸増，非盲検，単群，多施設共同	DLT，安全性

CAR-T：キメラ抗原受容体発現 T 細胞，DLT：用量制限毒性，FIH：first-in-human，IMiD：免疫調節薬，MM：多発性骨髄腫，ORR：全奏効率，PI：プロテアソーム阻害剤

本 2.7.1 項では，本申請のために実施した上記試験において，使用した製剤情報及び生体試料分析法（血清中トアルクエタマブ濃度評価，抗トアルクエタマブ抗体評価，抗トアルクエタマブ中和抗体評価，血清中 sBCMA 評価，immunophenotyping 評価，血清中サイトカイン評価，MRD 評価，骨髄中形質細胞上 BCMA 発現量評価，及び細胞遺伝学的評価に用いた生体試料分析法）の要約を示す。

2.7.1.1.1　製剤の開発

トアルクエタマブ製剤は遺伝子組換えチャイニーズハムスター卵巣細胞の培養，分離，クロマトグラフィーによる精製及び製剤化により製造された。

64407564MMY1001 試験（以下，MMY1001 試験）試験では，10 mg/mL 製剤を用いて SC 投与（step-up 投与及び目標用量投与）を開始し，その後市販予定製剤である 2 mg/mL 製剤（step-up 投与用）及び 40 mg/mL 製剤（目標用量投与用）が利用可能となった時点で市販予定製剤に移行した。各製剤の組成は，トアルクエタマブ，酢酸ナトリウム，氷酢酸，精製白糖，ポリソルベート 20，エデト酸ナトリウム水和物及び注射用水である。

臨床試験で使用した製剤情報は表 2.7.1-付録-1 に記載した。臨床試験に使用した製剤の概要を【2.3.P.2.2.1】に示した。また，各製法変更の詳細と，変更前後の同等性／同質性については【2.3.S.2.6】に記載した。製剤変更の臨床試験への影響については，2.7.1.3.2 に記載した。

2.7.1.1.2　生体試料分析法

本申請のために実施した生体試料分析法の一覧を表 2.7.1-2 に示す。

表 2.7.1-2 生体試料分析法の一覧

分析法		報告書番号 添付資料番号
血清中トアルクエタマブ濃度	ECLIA 法	CP2017V-076 【5.3.1.4.1】
抗トアルクエタマブ抗体	ECLIA 法	CP2018V-013 【5.3.1.4.2】
抗トアルクエタマブ中和抗体	Cell-based assay	CP2019V-087 【5.3.1.4.3】
	二重 AlphaLISA™法	CP2023V-028 【5.3.1.4.4】
血清中 sBCMA	ECLIA 法	CP2018QS-019, CP2018QS-024, CP2018QS-024-a1 【5.3.1.4.5】，【5.3.1.4.6】，【5.3.1.4.7】
血清中サイトカイン	ECLIA 法	608444 BQS Report, 608445 BQS Report 【5.3.1.4.8】，【5.3.1.4.9】
	Bead-based Immunoassay 法	608387 BQS Report 【5.3.1.4.10】
Immunophenotyping	フローサイトメトリー法	608976 BQS Report 【5.3.1.4.11】
微小残存病変	次世代シークエンス法	608450 BQS Report 【5.3.1.4.12】
骨髄中形質細胞上 BCMA 発現量	フローサイトメトリー法	TR2021V-014 【5.3.1.4.13】
細胞遺伝学的評価	FISH 法	608446 BQS Report 【5.3.1.4.14】

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

2.7.1.1.3　血清中トアルクエタマブ濃度の分析法

【5.3.1.4.1】

ヒト血清中トアルクエタマブ濃度は MSD ® プラットフォームを用いた ECLIA 法で評価した。

ヒト血清中トアルクエタマブ濃度の分析法の詳細は，バリデーション報告書（【5.3.1.4.1】CP2017V-076）に記載した。クロスバリデーションを実施し，MMY1001 試験実施中に，ヒト血清中トアルクエタマブ濃度の分析を [redacted] から [redacted] に移管した（【5.3.1.4.1】CP2017V-076）。

本分析法のバリデーションパラメータを表 2.7.1-付録-2 に要約する。

血清中トアルクエタマブの定量下限は 0.00050 µg/mL であった。

2.7.1.1.4　抗トアルクエタマブ抗体の分析法

【5.3.1.4.2】

抗トアルクエタマブ抗体は MSD ® プラットフォームを用いた ECLIA 法で評価した。

抗トアルクエタマブ抗体の分析法の詳細は，バリデーション報告書（【5.3.1.4.2】CP2018V-013）に記載した。本分析法のバリデーションパラメータを表 2.7.1-付録-3 に要約する。

抗トアルクエタマブ抗体の分析法は，スクリーニング，特異性確認評価，抗体価評価，及び特性評価のために開発され，バリデーションが行われた。スクリーニングアッセイは，血清試料中のトアルクエタマブに対する ADA 陽性の可能性のある試料を検出するために用いた。特異性確認評価では，血清試料にビオチン標識トアルクエタマブ，Sulfo-Tag 標識トアルクエタマブ及び 100 µg/mL のトアルクエタマブを添加し，ADA 陽性の可能性のある血清試料がトアルクエタマブに特異的かを判別する方法としてバリデートした。抗体価評価法は血清試料中の ADA 反応性を準定量的に評価する方法としてバリデートした。また，特性評価では，試験試料にビオチン標識トアルクエタマブ，Sulfo-Tag 標識トアルクエタマブとともに JNJ-63483043（トアルクエタマブの CD3 結合領域に対する特異的抗体）又は JNJ-64386972（トアルクエタマブの GPRC5D 結合領域に対する特異的抗体）を添加し，ADA 陽性試料が GPRC5D 又は CD3 結合領域に特異的であるかどうかを決定する方法としてバリデートした。

2.7.1.1.5　抗トアルクエタマブ中和抗体の分析法

2.7.1.1.5.1　Cell-based assay

【5.3.1.4.3】

MMY1001 試験第 1 相及び第 2 相（コホート A，コホート B 及びコホート C）では cell-based assay による，抗トアルクエタマブ中和抗体評価を実施した（【5.3.5.2.1-1】MMY1001 試験初版 CSR）。しかしながら，本測定法は共存薬物耐性が低く，結果の解釈に限界がある。

本分析法の詳細は，バリデーション報告書（【5.3.1.4.3】CP2019V-087）に記載した。

2.7.1.1.5.2　二重 AlphaLISA™ 法

【5.3.1.4.4】

共存薬物耐性を改善するため，二重 AlphaLISA™ 法による抗トアルクエタマブ中和抗体測定法を開発した。64407564MMY1003 試験（以下，MMY1003 試験）試験では，二重 AlphaLISA™ 法による，抗トアルクエタマブ中和抗体評価を実施した。

本分析法の詳細は，バリデーション報告書（【5.3.1.4.4】CP2023V-028）に記載した。本分析法のバリデーションパラメータを表 2.7.1-付録-4 に要約する。

本分析法を用いて，GPRC5D 又は CD3 受容体結合領域のいずれかに特異的なトアルクエタマブに対する ADA の中和活性を評価した。

2.7.1.1.6　血清中 sBCMA の分析法

【5.3.1.4.5】,【5.3.1.4.6】,【5.3.1.4.7】

ECLIA 法による血清試料中の sBCMA の分析法の詳細は，バリデーション報告書（【5.3.1.4.5】CP2018QS-019 及び【5.3.1.4.6】CP2018QS-024）に記載した。MMY1001 試験で使用した分析法（CP2018QS-024）は，別の開発プログラムで用いた分析法（CP2018QS-019）を基に検討した。クロスバリデーション（【5.3.1.4.7】CP2018QS-024-a1）を実施し，MMY1001 試験実施中に，ヒト血清試料中の sBCMA の分析を [redacted] から [redacted] に移管した。

本分析法のバリデーションパラメータを表 2.7.1-付録-5 に要約する。

血清中 sBCMA の定量下限は 0.25000 ng/mL であった。

2.7.1.1.7　血清中サイトカインの分析法

2.7.1.1.7.1　MSD ECLIA 法

【5.3.1.4.8】,【5.3.1.4.9】

ECLIA 法による血清試料中の 11 種類のサイトカイン（IFN-γ，IL-10，IL-12p70，IL-13，IL-1β，IL-2，IL-4，IL-6，IL-8，TNF-α 及び IL-2Rα）の分析法の詳細は，バリデーション報告書（【5.3.1.4.8】608444 BQS Report 及び【5.3.1.4.9】608445 BQS Report）に記載した。Proinflammatory Panel 1 (MSD V-PLEX PLUS Human Kit, Catalog #K15049G)を用いて IFN-γ，IL-10，IL-12p70，IL-13，IL-1β，IL-2，IL-4，IL-6，IL-8 及び TNF-α を，MSD U-PLEX Human Kit (Catalog #K151XGK)を用いて IL-2Rα を測定した。

2.7.1.1.7.2　Bead-based Immunoassay 法

【5.3.1.4.10】

MMY1001 試験第 1 相では Bead-based Immunoassay 法である Cytokine Panel 13，Serum assay を用いて 13 種類のサイトカイン（IL-2R，IL-12，IFN-γ，IL-4，IL-5，IL-10，IL-13，IL-1β，IL-6，IL-8，TNF-α，IL-2 及び IL-17）を評価した。Cytokine Panel 13，Serum assay の詳細は，バリデーション報告書（【5.3.1.4.10】608387 BQS Report）に記載した。

2.7.1.1.8　Immunophenotyping

【5.3.1.4.11】

T 細胞活性化は，Navigate BioPharma Services の T-Cell-CD38 フローサイトメトリーパネルを用いて測定した。このパネルには，特定の T 細胞サブセット（CD3，CD8 及び CD4）を検出するための抗体と，CD25，PD-1，CD38，HLA-DR，TIM-3，LAG-3 などの活性化マーカーが含まれる。

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

分析法の詳細は，バリデーション報告書（【5.3.1.4.11】608976 BQS Report）に記載した。

2.7.1.1.9 MRD の分析法

【5.3.1.4.12】

clonoSEQ ® Assay は次世代シークエンスによる MRD 分析法である。本分析法の詳細はバリデーション報告書（【5.3.1.4.12】608450 BQS Report）に記載した。本分析法では，骨髄試料 DNA を用いて，IgH（VDJ），IgH（DJ），IgK，IgL 及び BCL1/IgH(J)/BCL2/IgH(J)転座の同定及び定量が可能であり，MM 患者の検体を用いて 10^{-6}~10^{-4} 感度の MRD 頻度を定量評価可能である。

2.7.1.1.10 骨髄中形質細胞上 GPRC5D 発現量の分析法

【5.3.1.4.13】

フローサイトメトリーによる骨髄中形質細胞上 GPRC5D 発現量の分析法の詳細は，バリデーション報告書（【5.3.1.4.13】TR2021V-014）に記載した。

2.7.1.1.11 細胞遺伝学的評価の分析法

【5.3.1.4.14】

骨髄試料を用いて，FISH 法により，高リスクの予後と関連する遺伝子異常［del(17p13)，t(4;14)，t(14;16)及び 1q21 での増幅］を検出した。骨髄試料から得た形質細胞を CD138 細胞表面マーカーの発現に基づいた磁気細胞ソーティングにより濃縮し，FISH 分析に用いた。細胞遺伝学的評価の分析法の詳細は，バリデーション報告書（【5.3.1.4.14】608446 BQS Report）に記載した。

2.7.1.2 個々の試験結果の要約

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

2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.1.3.1　絶対的バイオアベイラビリティ

トアルクエタマブ SC 投与のトアルクエタマブ IV 投与に対する絶対的バイオアベイラビリティは，MMY1001 試験第 1 相のトアルクエタマブ SC 及び IV 投与データのノンコンパートメント薬物動態解析を用いて推定した。Cycle 3 における投与間隔内の AUC に基づき推定されたトアルクエタマブ SC 投与の絶対的バイオアベイラビリティは 74%であった。MMY1001 試験第 1 相及び第 2 相で得られたデータを用いた母集団薬物動態解析に基づき推定した，トアルクエタマブ SC 投与の絶対的バイオアベイラビリティは 61.9%であり，ノンコンパートメント薬物動態解析に基づいた推定値と同程度の値であった。

2.7.1.3.2　製剤変更の臨床試験への影響

MMY1001 試験では，10 mg/mL 製剤を用いて SC 投与（step-up 投与及び目標用量投与）を開始した。MMY1001 試験第 2 相では，市販予定製剤が利用可能となった時点で市販予定製剤に移行した。第 2 相コホート A 及びコホート B の被験者の大部分が市販予定製剤の投与を 1 回以上受けた。第 2 相コホート C では市販予定製剤を用いて試験を実施した。また，MMY1001 試験第 1 相（目標用量として本薬 0.8 mg/kg を 2 週に 1 回 SC 投与したコホート）において，10 mg/mL 製剤と市販予定製剤の予備的な PK 比較を行った。個体間変動が大きく，限られた例数ではあるが，C_{max} 及び AUC_{tau} に明らかな傾向は認められなかった（表 2.7.1-3）。

MMY1003 試験は 10 mg/mL 製剤を用いて試験を開始し，市販予定製剤が利用可能となった時点で市販予定製剤に移行した。MMY1001 試験第 2 相日本人コホートでは，市販予定製剤を用いて試験を実施した。

製剤開発にあたり，変更の前後での製剤は同等／同質であることが示されていること【2.3.S.2.6】，及び製剤間で C_{max} 及び AUC_{tau} に明らかな傾向は認められなかったことから，製剤変更による臨床試験結果への影響はないと考えられる。

表 2.7.1-3 MMY1001 試験第 1 相における 10 mg/mL 製剤と市販予定製剤：40 mg/mL 製剤の予備的な PK 比較（Cycle 1 Day 1）

	Geometric Mean			
Parameter	10/60/300 then 800 µg/kg Q2W SC (10 mg/mL 製剤– Reference)	10/60/300 then 800 µg/kg Q2W SC (40 mg/mL 製剤– Test)	Geometric Mean Ratio, %	CV, %
n	32	7		
C_{max}, ng/mL	2236	2048	91.61	74.6
AUC_{tau}, ng.h/mL[a]	589857	477750	80.99	69.8

Key: AUC_{tau} = area under the concentration-time curve during a dosing interval; C_{max} = maximum concentration; CV = coefficient of variation; DP = drug product; Q2W = once every 2 weeks; SC = subcutaneous
[a] n=28 for reference.
Test: Cohort 30
Reference: Cohorts 24 + 26

2.7.1.4 付録

表 2.7.1-付録-1 臨床試験に用いた製剤情報

DP Batch Name (DS Batch Number)	Date of Manufacture	Dosage Form (Concentration)	Manufacturing Process	Site of Manufacture	Use (Relevant JNJ-64407564 Clinical Trial (s)[a,b])
[redacted]	20[redacted]	[redacted] (10 mg/mL)	Clinical	[redacted]	Clinical studies (MMY1001 Phase 1)
	20[redacted]	[redacted] (10 mg/mL)	Clinical		Clinical studies (MMY1001 Phase 1)
	20[redacted]	[redacted] (10 mg/mL)	Clinical		Clinical studies (MMY1001 Phase 1 and Phase 2)
	20[redacted]	[redacted] (10 mg/mL)	Clinical		Clinical studies (MMY1001 Phase 1 and Phase 2)
	20[redacted]	[redacted] (10 mg/mL)	Clinical		Clinical studies
	20[redacted]	[redacted] (10 mg/mL)	Clinical		Clinical studies
	20[redacted]	[redacted] (10 mg/mL)	Clinical		Clinical studies
	20[redacted]	[redacted] (90 mg/mL)	Development		[redacted]
	20[redacted]	[redacted] (90 mg/mL)	Clinical		Clinical studies (MMY1001 Phase 1)
	20[redacted]	[redacted] (90 mg/mL)	Clinical		Clinical studies
	20[redacted]	FVP (2 mg/mL)	Development		[redacted]

(Continued)

DP Batch Name (DS Batch Number)	Date of Manufacture	Dosage Form (Concentration)	Manufacturing Process	Site of Manufacture	Use (Relevant JNJ-64407564 Clinical Trial (s)[a,b])
			(Continued)		
	20	FVP (2 mg/mL)	Late Phase/Commercial		Clinical studies (MMY1001 Phase 1 and Phase 2)
	20	FVP (2 mg/mL)	Late Phase/Commercial		Clinical studies/ (MMY1001 Phase 2)
	20	FVP (2 mg/mL)	Late Phase/Commercial		Clinical studies/ (MMY1001 Phase 2)
	20	FVP (2 mg/mL)	Late Phase/Commercial		Clinical studies/
	20	FVP (40 mg/mL)	Development		
	20	FVP (40 mg/mL)	Late Phase/Commercial		Clinical studies (MMY1001 Phase 1 and Phase 2)
	20	FVP (40 mg/mL)	Late Phase/Commercial		Clinical studies/ (MMY1001 Phase 2)
	20	FVP (40 mg/mL)	Late Phase/Commercial		Clinical studies/ (MMY1001 Phase 2)
	20	FVP (40 mg/mL)	Late Phase/Commercial		Clinical studies/

[a]

[b] In the table,

PV = Process validation
FVP = Final vialed product

表 2.7.1-付録-2 血清中トアルクエタマブ濃度の分析法に関する
バリデーションの概要

Bioanalytical Method Validation Report Name, Amendments, and Hyperlinks	CP2017V-076	Source Location All locations are in the CP2017V-076 validation report unless otherwise noted
Method Description	ECLIA for the determination of talquetamab concentrations in human serum	3.2 Method Description
Materials Used for Calibration Curve and Concentration	Standard curve calibrators; 0.12500, 0.25000, 0.50000, 1.00000, 2.00000, 4.00000, 8.00000, 16.00000, 32.00000 ng/mL	Table 2
Validated Assay Range	0.25000 ng/mL to 16.00000 ng/mL define the standard curve	Table 2
Material Used for QC	JNJ-64407564, Lot 17E29 in pooled human serum	3.2 Method Description and Associated Validation ELNs
Minimum Required Dilution	1/2	3.2 Method Description
(LBA) Regression Model	Five PL Auto-estimate regression with $1/Y^2$ weighting in Watson LIMS®	3.2 Method Description
Validation Parameters		
Calibration Curve Performance During Accuracy and Precision	Number of standard curve calibrators from LLOQ to ULOQ: 7	Table 3 Run IDs 1-6
QCs Performance During Accuracy and Precision	Cumulative accuracy (%bias) from LLOQ to ULOQ: 5.72% to 10.59%	Table 9
Selectivity and Matrix Effect	Healthy: acceptable recovery in 10 out of 10 individuals, all results for all un-spiked individuals below LLOQ Multiple myeloma: acceptable recovery in 8 out of 10 individuals, all results for all un-spiked individuals below LLOQ	Table 10 Table 11
Interference and Specificity	The presence of an antibody targeting the CD3 arm of talquetamab at 200 ng/mL and 500 ng/mL does not affect recovery of talquetamab at MQC concentration. The recovery of the LLOQ was inhibited at 500 ng/mL, but not at 200 ng/mL The presence of an antibody targeting the GPRC5D arm of talquetamab at 200 ng/mL and 500 ng/mL does affect recovery of talquetamab at MQC and LLOQ concentrations The presence of a non-neutralizing anti-human Fc antibody at 200 ng/mL and 500 ng/mL does not affect recovery of talquetamab at MQC and LLOQ concentrations	Table 13
Hemolysis Effect	25% level of hemolyzation does not affect the recovery of talquetamab at the LLOQ concentration in 5 out of 5 samples tested	Table 14
Lipemic Effect	High lipemic levels do not affect the recovery of talquetamab at the LLOQ concentration in 5 out of 5 samples tested	Table 14
Dilution Linearity and Hook Effect	Dilutional linearity demonstrated. No hook effect present at 1/2 dilution of a 12.00000 µg/mL spike	Table 12
Bench-top/Process Stability	Room temperature: up to 7 days	Appendix 8

	4°C: 4 weeks -20°C: 4 weeks	Table 20 Table 21
Freeze-thaw Stability	8 cycles	Table 16
Long-term Storage (-70°C)	Up to 5 years (actual: 1,829 days)	Appendix 17
Parallelism	Frontage, Exton PA: 100% passing rate Janssen, Spring House, PA: 100% passing rate	Appendix 15 Appendix 16

BQS=bioanalytical quality summary; CD=cluster of differentiation; ECLIA=electrochemiluminescence-based immunoassay; ELN=electronic laboratory notebook; Fc=fragment crystallizable; GP5B10=an antibody that targets the GPRC5D binding domain of talquetamab; GPRC5D=G-protein coupled receptor family C group 5 member D; JNJ-64407564=talquetamab; LBA=ligand binding assay; LIMS=laboratory information management system; LLOQ=lower limit of quantification; LQC=low quality control; MQC=mid quality control; N/A=not applicable; PL=parameter logistic; QC=quality control; ULOQ=upper limit of quantification.

表 2.7.1-付録-3 抗トアルクエタマブ抗体の分析法に関するバリデーションの概要

<table>
<tr><td>Validation Report</td><td>CP2018V-013</td></tr>
<tr><td>Validation Period</td><td>01 Dec 2017 to 10 Jan 2018; 25 Jul 2022 to 02 Aug 2022</td></tr>
<tr><td>Assay Type</td><td>ECLIA on MSD Platform</td></tr>
<tr><td>Liquid Handling Procedure</td><td>Manual</td></tr>
<tr><td>Assay Result Type</td><td>Normalized ECL value (by the naïve serum consistency control)</td></tr>
<tr><td>Minimum Dilution</td><td>1/20</td></tr>
<tr><td>Replicates</td><td>N=4 for the naive serum consistency control. N=2 for all other controls and samples.</td></tr>
<tr><td>CV Criteria</td><td>≤20% for controls and samples (ECL)</td></tr>
<tr><td>Sensitivity</td><td>The most sensitive value of ADA detected in undiluted naive normal human serum was:
<table>
<tr><th>ADA Description</th><th>Screening Method</th><th>Specificity Method</th></tr>
<tr><td>Control mAb GP5B7 (anti-JNJ-64407564 specific for GPRC5D arm of JNJ-64407564)</td><td>0.4 ng/mL</td><td>0.24 ng/mL</td></tr>
<tr><td>mAb GP5B9 (anti-JNJ-64407564 specific for GPRC5D arm of JNJ-64407564)</td><td>0.4 ng/mL</td><td>Not applicable</td></tr>
<tr><td>Control mAb CD3B278 (anti-JNJ-64407564 specific for CD3 arm of JNJ-64407564)</td><td>6.2 ng/mL</td><td>7.63 ng/mL</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>Specificity</td><td>JNJ-64407564 competitively inhibited an anti-CD3 specific antibody control and an anti-GPRC5D specific antibody control.</td></tr>
<tr><td>Selectivity (Recovery)</td><td>Screening Method: 89.5% and 100.3% for 34 ng/mL CD3B278 and 1.0 ng/mL GP5B7 of JNJ-64407564 specific ADA’s, respectively, in human serum

Specificity Method: 5 out of 5 samples in each series (MM patients, normal volunteers, lipemic and hemolyzed) met specificity method cut-point</td></tr>
<tr><td>Interference</td><td>Drug tolerance:
<table>
<tr><th rowspan="2">Sample Description in nNHS</th><th colspan="2">Maximum Drug Concentration Tolerated in the</th></tr>
<tr><th>Screening Method</th><th>Specificity Method</th></tr>
<tr><td>100 ng/mL CD3B278</td><td>80 µg/mL</td><td>80 µg/mL</td></tr>
<tr><td>250 ng/mL CD3B278</td><td>80 µg/mL</td><td>80 µg/mL</td></tr>
<tr><td>500 ng/mL CD3B278</td><td>160 µg/mL</td><td>160 µg/mL</td></tr>
<tr><td>100 ng/mL GP5B7</td><td>80 µg/mL</td><td>80 µg/mL</td></tr>
<tr><td>250 ng/mL GP5B7</td><td>80 µg/mL</td><td>80 µg/mL</td></tr>
<tr><td>500 ng/mL GP5B7</td><td>160 µg/mL</td><td>160 µg/mL</td></tr>
</table>
Tolerance to unrelated ADA: Pre-incubation with 100 µg/mL of an unrelated ADA CD2B23 did not cause interference in the assay.

Tolerance to unrelated Biologic: Pre-incubation with 100 µg/mL of an unrelated biologic BC3B4 did not cause interference in the assay.

Tolerance to JNJ-64007957 (BCMAxCD3): Pre-incubation with 30 µg/mL of BCMA ADAs did not cause interference in the assay.</td></tr>
</table>

	Tolerance to JNJ-63723283 (PD-1): Pre-incubation with 150 µg/mL of PD-1 ADA did not cause interference in the assay.
Study Phase Bioanalysis Acceptance Criteria for Controls	CC for screening, titration, specificity, and characterization methods. Limits are inclusive: • Diluent CC: ≤2.94 NV • Naive serum CC: ≤145 ECL • Low anti-CD3 ADA CC (34 ng/mL CD3B278 in nNHS): 1.36 to 3.16 NV (CP2018V-013 Technical Memo: EDMS-RIM-783431) • High anti- CD3 ADA CC (3,400 ng/mL CD3B278 in nNHS): ≥17.37 NV CP2018V-013 Technical Memo: EDMS-RIM-783431) • Low anti-GPRC5D ADA CC (1.0 ng/mL GP5B7 in nNHS): 1.73 to 2.85 NV CP2018V-013 Technical Memo: EDMS-RIM-783431) • High anti-GPRC5D ADA CC (1,000 ng/mL GP5B7 in nNHS): ≥741.55 NV CP2018V-013 Technical Memo: EDMS-RIM-783431) Note: At least one set of low and high consistency control must be included on each plate (ie, either low and high anti-CD3 controls or low and high anti-GPRC5D controls). Additional controls for the specificity method (CP2018V-013 Technical Memo: EDMSRIM-783431 and Appendix 4) Limits are inclusive: • Uninhibited low anti-CD3 ADA specificity control (34 ng/mL CD3B278 in nNHS): 1.36 to 3.16 NV • Inhibited low anti-CD3 ADA specificity control (34 ng/mL CD3B278 in nNHS): ≥24.7% inhibition after incubation with JNJ-64407564. • Uninhibited high anti-CD3 ADA specificity control (3,400 ng/mL CD3B278 in nNHS): ≥17.37 NV • Inhibited high anti-CD3 ADA specificity control (3,400 ng/mL CD3B278 in nNHS): ≥24.7% inhibition after incubation with JNJ-64407564. • Uninhibited low anti-GPRC5D ADA specificity control (1.0 ng/mL GP5B7 in nNHS): 1.73 to 2.85 NV • Inhibited low anti-GPRC5D ADA specificity control (1.0 ng/mL GP5B7 in nNHS): ≥24.7% inhibition after incubation with JNJ-64407564. • Uninhibited high anti-GPRC5D ADA specificity control (1,000 ng/mL GP5B7 in nNHS): ≥741.55 NV • Inhibited high anti-GPRC5D ADA specificity control (1,000 ng/mL GP5B7 in nNHS): ≥24.7% inhibition after incubation with JNJ-64407564. Note: At least one set of low and high consistency controls must be included on each plate (ie, either low and high anti-CD3 controls or low and high anti- GPRC5D controls). In addition, the low and high positive consistency controls can also be used as the uninhibited specificity controls on the same plate.
Cut Points (Normal and Multiple Myeloma [MMY])	Screening Method: ≥1.14 NV During study phase bioanalysis, an acceptable false positive rate in baseline samples is within 2.78% to 21.1% for normal and MMY populations or 0% if N <30 and geometric mean ≥0.96 NV. Titration Method: ≥2.95 NV Specificity Method: Samples are classified ADA positive to JNJ-64407564 if the following condition is met: • Inhibited sample: Signal is inhibited by ≥24.7% in the presence of JNJ-64407564
Dilutability	Serial 1/2 dilutions of ADA resulted in a decline in the assay signal and justified relevance of the titration method.

	Specificity method testing may be repeated using a greater dilution of sample if the NV of the sample, in the absence of JNJ-64407564, is ≥20.60 NV and the percent inhibition result is <24.7%. If the NV is ≥20.60 NV and the inhibition result is ≥24.7%, the result is acceptable.
Precision	Screening Method: Average intra-assay CV: 1.9% to 2.4% for the low ADA consistency controls Inter-assay CV: 9.3% to 13.5% for the low ADA consistency controls Specificity Method (% inhibition): Inter-assay %CV: 1.0% to 1.9% for the high ADA specificity controls inhibited by JNJ-64407564 Inter-assay CV: 4.8 to 14.5% for the low ADA specificity controls inhibited by JNJ-64407564
Robustness	Batch size: Up to 6 MSD plates Plate dry time (prior to read buffer addition): Within 5 minutes Read buffer incubation: Within 1 minute
Sample Stability	Freeze/thaw: Up to 5 freeze/thaw cycles when thawed overnight at 4°C Up to 1 freeze/thaw cycle when thawed for 5 minutes at 37°C Storage: The samples are stable up to the timepoints as listed below: NCC: Up to 3 months at 4°C LCC 01 (CD3B278): Up to 3 months at 4°C, 3 months at -20°C, and 40 months at -70°C LCC 02 (GP5B7): Up to 2 months at 4°C, 3 months at -20°C, and 40 months at -70°C

ADA=antidrug antibody; BCMA=B-cell maturation antigen; CC=consistency controls; CD=cluster of differentiation; ECL=electrochemiluminescence units; ECLIA=electrochemiluminescence-based immunoassay; GPRC5D=G-protein coupled receptor family C group 5 member D; JNJ-64407564=talquetamab; LCC=low consistency control; mAb=monoclonal antibody; MM=multiple myeloma; MSD=Meso Scale Discovery; N=number of participants with evaluable data; NCC=negative consistency control; nNHS=naïve normal human serum; NV=normalized variation; PD-1=programmed cell death protein 1; SD=standard deviation.

表 2.7.1-付録-4 抗トアルクエタマブ中和抗体の分析法に関するバリデーションの概要

Validation Report	CP2023V-028
Validation Period	22 Mar 2023 to 16 May 2023
Assay Type	A duplex non-cell-based competitive ligand binding NAb assay method (AlphaPlex platform using the Envision multilabel reader)
Assay Result Type	%INH of the assay signal derived from the Normalization Control %INH = [1-(Mean RLU_Sample-Mean RLU_Background Control) / (Mean RLU_Normalization Control-Mean RLU-Background Control)]X 100
Minimum Required Dilution	1/10 dilution
Cut Point	GPRC5D Binding Domain (Eu channel) NAb assay: %INH ≥20.97% indicates that the test sample is NAb positive. CD3 Binding Domain (Tb channel) NAb assay: %INH ≥12.51% indicates that the test sample is NAb positive.
Study Phase Bioanalytical Acceptance Criteria for the Screening/ Confirmatory Assays and Inter-replicate CV	Acceptance ranges for the assay controls used in the assay: **For GPRC5D Binding Domain:** High Positive Consistency Control: 35.97%INH to 82.76%INH, inclusive Low Positive Consistency Control: 24.99%INH to 55.47%INH, inclusive The %INH of the High Positive Consistency Control should be higher than the %INH of the Low Positive Consistency Control. Negative control: Lower than 20.97%INH. Normalization Control: 6,567.81 RLU to 60,545.45 RLU, inclusive Ratio of Normalization Control/Background Control: 3.91 to 93.18, inclusive **For CD3 Binding Domain:** High Positive Consistency Control: 33.21%INH to 77.40%INH, inclusive Low Positive Consistency Control: 33.49%INH to 53.39%INH, inclusive The %INH of the High Positive Consistency Control should be higher than the %INH of the Low Positive Consistency Control. Negative control: Lower than 12.51%INH Normalization Control: 43,840.62 RLU to 108,209.81 RLU, inclusive Ratio of Normalization Control/Background Control: 249.38 to 2,321.66, inclusive **Inter-replicate CV cut-off:** For mean results greater or equal to 200 RLU, the replicate CV is less than or equal to 25%. For mean results less than 200 RLU, no CV limit is assigned due to the low assay signal and the tendency for high replicate CV.
Sensitivity	**For GPRC5D Binding Domain**: 1,438.53 ng/mL in neat serum as determined by GP5B7 positive NAb control 40.58 ng/mL in neat serum as determined by GP5B9 positive NAb control **For CD3 Binding Domain**: 63.63 ng/mL in neat human serum as determined by CD3B264 positive NAb control 1,509.64 ng/mL in neat serum as determined by goat polyclonal B1214 positive NAb control
Specificity	Five ADAs specific to other antibody therapeutics generated negative results for both arms in the JNJ-64407564 NAb assay.
Selectivity	Drug tolerance limit: **For GPRC5D Binding Domain:** 500 ng/mL of the positive NAb control GP5B9 could be detected in the presence of exogenous JNJ-64407564 at the maximum concentration of 535.60 µg/mL in neat NHS. 1,000 ng/mL of the positive NAb control GP5B9 could be detected in the presence of exogenous JNJ-64407564 at the maximum concentration of 1,159.05 µg/mL in neat NHS.

	For CD3 Binding Domain: 500 ng/mL of the positive NAb control CD3B264 could be detected in the presence of exogenous JNJ-64407564 at the maximum concentration of 148.20 µg/mL in neat NHS. 1,000 ng/mL of the positive NAb control CD3B264 could be detected in the presence of exogenous JNJ-64407564 at the maximum concentration of 298.72 µg/mL in neat NHS. Target tolerance limit: **For GPRC5D Binding Domain:** Soluble GPRC5D target tolerance was not assessed since it is a membrane-bound receptor with undetectable soluble receptor in serum. **For CD3 Binding Domain:** Assay could tolerate up to 213.96 ng/mL of CD3 Matrix Interference from lipemic, hemolyzed, diseased, and normal individual samples is considered negligible.
Precision	Intra-assay CVs: **GPRC5D Binding Domain:** 2.64% mean CV for the High Positive Consistency Control 9.98% mean CV for the Low Positive Consistency Control **CD3 Binding Domain:** 2.89% mean CV for the High Positive Consistency Control 4.69% mean CV for the Low Positive Consistency Control Inter-assay CVs: **GPRC5D Binding Domain:** 8.18% mean CV for the High Positive Consistency Control 9.40% mean CV for the Low Positive Consistency Control **CD3 Binding Domain:** 3.36% mean CV for the High Positive Consistency Control 5.07% mean CV for the Low Positive Consistency Control
Robustness	The JNJ-64407564 NAb assay remained reproducible when different lots of critical reagents or different Envision plate readers were used in the assay. The JNJ-64407564 NAb assay could tolerate changes in assay incubation time at the following steps: Acid treatment of test samples (between 20 minutes and 40 minutes) Alpha donor bead incubation time (between 90 minutes and 150 minutes)
Stability	Freeze/thaw stability for up to 5 cycles: Compared to once-frozen (typical) assay controls, the %Restoration for the consistency controls at 5 F/T cycles is: **Thawed overnight at 4°C** GPRC5D High Positive Consistency Control is 98.17%. GPRC5D Low Positive Consistency Control is 79.66%. CD3 High Positive Consistency Control is 100.43%. CD3 Low Positive Consistency Control is 103.58%. **Thawed for 1 hour at room temperature** GPRC5D High Positive Consistency Control is 99.65%. GPRC5D Low Positive Consistency Control is 96.27%. CD3 High Positive Consistency Control is 103.92%. CD3 Low Positive Consistency Control is 105.30%. Long term storage at 4 °C: All positive controls were stable for 28 days. Compared to the freshly thawed controls, the %Restoration for the 4 °C stored consistency controls at 28 days: **GPRC5D Binding Domain:** High Positive Consistency Control is 100.49%.

	Low Positive Consistency Control is 98.02%. **CD3 Binding Domain:** High Positive Consistency Control is 99.80%. Low Positive Consistency Control is 93.80%.

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

<table>
<tr><td>Qualification Report</td><td>CP2018QS-024</td></tr>
<tr><td>Assay Type</td><td>ECLIA</td></tr>
<tr><td>Standard Curve Fit</td><td>Five PL Auto-estimate regression with $1/Y^2$ weighting in Watson LIMS</td></tr>
<tr><td>Standard Curve Range</td><td>0.01250 ng/mL to 3.20000 ng/mL define the standard curve limits of qualification</td></tr>
<tr><td>Minimum Required Dilution</td><td>1/20</td></tr>
<tr><td>Maximum Required Dilution</td><td>1/2,000</td></tr>
<tr><td>Lowest Quantifiable Concentration in a Sample</td><td>0.25000 ng/mL</td></tr>
<tr><td>Highest Quantifiable Concentration in a Sample</td><td>6,400.00000 ng/mL</td></tr>
<tr><td>Standard/Calibration Curve</td><td>
<table>
<tr><th>Run ID #</th><th>Met Target Performance?</th><th># Meeting Target Performance</th><th>Total # Curve Points</th></tr>
<tr><td>1</td><td>Yes</td><td>18</td><td>18</td></tr>
<tr><td>2</td><td>Yes</td><td>18</td><td>18</td></tr>
<tr><td>3</td><td>Yes</td><td>18</td><td>18</td></tr>
</table>
All calibration curves met standard/calibration curve performance targets. Target Performance Criteria: ≤25% of nominal (±30% of nominal for ULOQ and LLOQ)
</td></tr>
<tr><td>Accuracy and Precision</td><td>
<table>
<tr><th>Control (ng/mL)</th><th>Diluted Conc. (ng/mL)</th><th>Dilution</th><th>%Bias</th><th>Inter-assay %CV</th><th>%Total Error</th></tr>
<tr><td>HQC (48.00000)</td><td>2.40000</td><td>1/20</td><td>0.51</td><td>2.69</td><td>3.20</td></tr>
<tr><td>MQC (4.00000)</td><td>0.20000</td><td>1/20</td><td>-2.26</td><td>6.70</td><td>8.96</td></tr>
<tr><td>LQC (0.75000)</td><td>0.03750</td><td>1/20</td><td>-4.44</td><td>6.32</td><td>10.76</td></tr>
</table>
Target Performance Criteria: ≤30% CV (inter-assay precision) and %RE for each control. ≤40% Total Error; ≤25% CV (intra-assay precision)
</td></tr>
<tr><td>Selectivity</td><td>
<table>
<tr><th>Spike Conc. (ng/mL)</th><th>Number of Participants</th><th>Samples Within Performance Target</th></tr>
<tr><td>4.00000</td><td>5</td><td>5</td></tr>
<tr><td>0.75000</td><td>5</td><td>5</td></tr>
<tr><td>0.25000</td><td>5</td><td>5</td></tr>
<tr><td>Un-spiked</td><td>5</td><td>N/A</td></tr>
</table>
Target Performance Criteria: At least 4 out of 5 individuals within ≤25% (<30% for LLOQ) nominal spike concentration. ≤25% CV between replicates
</td></tr>
<tr><td>Dilutional Linearity</td><td>
<table>
<tr><th>Total sBCMA (ng/mL)</th><th>Dilution</th><th>Result (ng/mL)</th><th>%Bias</th></tr>
<tr><td>500.00000</td><td>1/20</td><td>N.R.</td><td>N/A</td></tr>
<tr><td>500.00000</td><td>1/200</td><td>543.67350</td><td>8.73</td></tr>
<tr><td>500.00000</td><td>1/2,000</td><td>548.81575</td><td>9.76</td></tr>
</table>
The maximum allowable dilution is 1/2,000
</td></tr>
</table>

	Target Performance Criteria: ≤25% of nominal when analyzed at 2 quantifiable dilution. ≤25% CV between replicates

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

目次

2.7.2 臨床薬理試験 4
2.7.2.1 背景及び概観 4
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 6
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 37
2.7.2.4 付録 78

略号一覧表

略号又は略称	名称及び内容
AE	有害事象（adverse event）
AUC	血清中濃度―時間曲線下面積（area under the serum concentration versus time curve）
BCMA	B 細胞成熟抗原（B-cell maturation antigen）
CAR-T	キメラ抗原受容体 T 細胞（chimeric antigen receptor T-cell）
C_{ave}	平均濃度（average concentration）
$C_{ave,4weeks}$	目標用量初回投与後 4 週間の平均濃度
CCO	クリニカルカットオフ（clinical cutoff）
CD	cluster of differentiation
$C_{max,1stdose}$	目標用量の初回投与後の C_{max}
$C_{max,4weeks}$	目標用量の初回投与後 4 週間の C_{max}
CO	カットオフ（cutoff）
CR	complete response
CRS	サイトカイン放出症候群（cytokine release syndrome）
CSR	治験総括報告書（clinical study report）
C_{trough}	トラフ濃度（trough concentration）
$C_{trough,1stdose}$	目標用量初回投与後の C_{trough}
CI	信頼区間（confidence interval）
CL	クリアランス（clearance）
CL_1	時間非依存性クリアランス（time-independent clearance）
CL_t	時間依存性クリアランス（time-dependent clearance）
C_{max}	最高血清中濃度（maximum observed serum concentration）
$C_{max,1stdose}$	目標用量初回投与後の最高血清中濃度
$C_{max,4weeks}$	目標用量初回投与後 4 週間の最高血清中濃度
CV	変動係数（coefficient of variation）
CYP450	cytochrome P450
DOR	奏効期間（duration of response）
DLT	用量依存性毒性（dose-limiting toxicity）
EC_{90}	90%有効濃度（concentration associated with the 90% maximal drug effect）
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EOI	end of infusion
EOT	end of treatment
ER	曝露―反応（exposure-response）
F	バイオアベイラビリティ
IgG	免疫グロブリン G（immunoglobulin G）
IgG-4 PAA	免疫グロブリン G4-プロリン，アラニン，アラニン （immunoglobulin G4-proline, alanine, alanine）
IMiD	免疫調節薬（immunomodulatory drug）
IMWG	International Myeloma Working Group
IRC	Independent Review Committee
ISR	注射部位反応（injection site reaction）
ISS	International Staging System
IV	静脈内（intravenous）
K_a	一時吸収速度定数（first-order absorption rate constant）
K_{DES}	first-order rate constant for CL_2 decrease over time
MM	多発性骨髄腫（multiple myeloma）
MoA	作用機序（mechanism of action）
mPBPK	最小生理学的薬物速度論（minimal physiologically based pharmacokinetic）
Nab	中和抗体（neutralizing antibody）
NCA	ノンコンパートメント解析（non compartment analysis）

NLME	非線形混合効果（nonlinear mixed effects）
ORR	全奏効率（overall response rate）
OS	全生存期間（overall survival）
PBPK	生理学的薬物速度論（physiologically based pharmacokinetic）
PD	薬力学（pharmacodynamics）
PFS	無増悪生存期間（progression-free survival）
PI	プロテアソーム阻害剤（proteasome inhibitor）
PK	薬物動態（pharmacokinetics）
PPK	母集団薬物動態（population pharmacokinetics）
PR	partial response
QTcF	Fridericia 法による補正 QT 間隔 （QTc interval values using Fridericia’s correction）
QW	1 週間に 1 回（every week）
Q2W	2 週間に 1 回（every 2 weeks）
Q4W	4 週間に 1 回（every 4 weeks）
pcVPC	prediction-corrected visual predictive check
RP2D	第 2 相推奨用量（recommended Phase 2 dose）
sARR	全身性投与関連反応（systemic administration-related reaction）
sBCMA	可溶性 BCMA（soluble BCMA）
SC	皮下（subcutaneous）
sCR	stringent complete response
SD	標準偏差（standard deviation）
V_1	中央コンパートメントの分布容積 （volume of distribution of the central compartment）
V_2	末梢コンパートメントの分布容積 （volume of distribution of the peripheral compartment）
VGPR	very good partial response

2.7.2 臨床薬理試験

2.7.2.1 背景及び概観

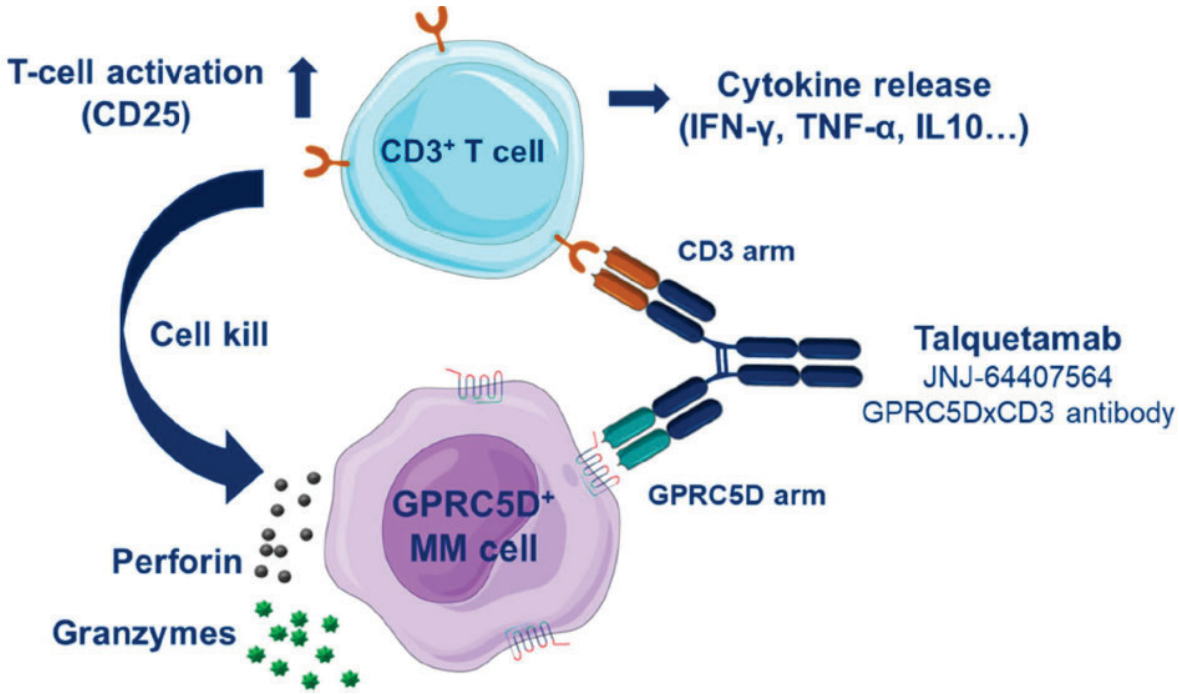
トアルクエタマブ（JNJ-64407564，以下本薬）は，MM 細胞で高発現している GPRC5D 及び T 細胞上の CD3 受容体を標的とするヒト化 IgG4-PAA 二重特異性抗体である。

本薬は，CD3 を発現している T 細胞を GPRC5D 発現細胞に動員し，T 細胞を介した細胞傷害を誘導する。これは細胞傷害性 T 細胞の分泌小胞に貯蔵されているパーフォリン及び種々のグランザイムが分泌されることにより仲介される（図 2.7.2-1）。

再発又は難治性の MM の適応症での本申請にあたり実施した臨床試験の一覧を表 2.7.2-1 に要約した。全ての試験において本薬の PK，PD 及び免疫原性を評価した。本薬は内因性 IgG 抗体と同様の経路でペプチドやアミノ酸に分解され，排泄又は生体内で再利用されると考えられることから，低分子化合物で実施される，従来の分布，代謝，排泄及び薬物動態学的薬物相互作用試験は実施していない。

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

図 2.7.2-1 本薬の作用機序の概略図



CD3=cluster of differentiation 3; CD25=cluster of differentiation 25; GPRC5D=G protein-coupled receptor family C group 5 member D; IFN-γ=interferon gamma; IL-10=interleukin-10; MM=multiple myeloma; TNF-α=tumor necrosis factor alpha.

表 2.7.2-1 本申請にあたり実施した試験の一覧

実施地域 相	試験番号	対象患者	デザイン	主要評価項目	用法・用量	例数
海外及び日本 1/2	64407564 MMY1001 (MMY1001)	第 1 相 再発又は難治性の MM 患者 第 2 相 コホート A 及びコホート C PI，IMiD 及び抗 CD38 抗体を含む 3 ライン以上の治療歴を有し，CAR-T 又は二重特異性抗体などの T 細胞リダイレクト療法による治療歴がない，再発又は難治性の MM 患者 コホート B PI，IMiD 及び抗 CD38 抗体を含む 3 ライン以上の治療歴を有し，かつ CAR-T 又は二重特異性抗体などの T 細胞リダイレクト療法による治療歴を有する，再発又は難治性の MM 患者 日本人コホート PI，IMiD 及び抗 CD38 抗体を含む 3 ライン以上の治療歴を有し，CAR-T 又は二重特異性抗体などの T 細胞リダイレクト療法による治療歴がない，再発又は難治性の日本人 MM 患者	FIH，非盲検，単群，多施設共同	第 1 相 Part 1 DLT，安全性 Part 2 安全性 第 2 相 ORR	第 1 相 Part 1 0.0005～0.00338 mg/kg を 2 週に 1 回若しくは 0.0015～0.180 mg/kg を週 1 回 IV 投与，又は 0.005～0.8 mg/kg を週 1 回，0.8 mg/kg 若しくは 1.2 mg/kg を 2 週に 1 回，若しくは 1.6 mg/kg を月 1 回 SC 投与 Part 2 Step-up 投与後，0.405 mg/kg を週 1 回 SC 投与又は 0.8 mg/kg を 2 週に 1 回 SC 投与 第 2 相 コホート A，コホート B 及び日本人コホート Step-up 投与後，0.4 mg/kg を週 1 回 SC 投与 コホート C Step-up 投与後，0.8 mg/kg を 2 週に 1 回 SC 投与	第 1 相 IV 投与：102 例 SC 投与：134 例 第 2 相 コホート A：122 例 コホート B：34 例 コホート C：109 例 日本人コホート：36 例
国内 1	64407564 MMY1003 (MMY1003)	再発又は難治性の日本人 MM 患者	用量漸増，非盲検，単群，多施設共同	DLT，安全性	Step-up 投与後，0.135 若しくは 0.4 mg/kg を週 1 回 SC 投与又は 0.8 mg/kg を 2 週に 1 回 SC 投与	0.135 mg/kg：4 例 0.4 mg/kg：5 例 0.8 mg/kg：6 例

CAR-T 細胞：キメラ抗原受容体発現 T 細胞，DLT：用量制限毒性，FIH：first-in-human，IMiD：免疫調節薬，IV：静脈内，MM：多発性骨髄腫，ORR：全奏効率，PI：プロテアソーム阻害剤，SC：皮下

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1 64407564MMY1001 試験第 1 相及び第 2 相（コホート A，コホート B 及びコホート C）（第 1/2 相試験，海外）【5.3.5.2.1-1】，【5.3.5.2.1-2】

64407564MMY1001 試験（MMY1001 試験）は，本薬の First in Human 試験であり PI，IMiD 及び抗 CD38 抗体を含む前治療歴を有する再発又は難治性の MM 患者を対象に，本薬の単剤療法の忍容性，PK，免疫原性，PD 及び有効性を検討する，非盲検，多施設共同，用量漸増の第 I/II 相試験である。MMY1001 試験の第 1 相は 2 つのパートからなり，用量漸増パートで本薬の IV 投与または SC 投与で投与量を漸増して推定 RP2D を決定し，用量拡大パートではパート 1 で決定した推定 RP2D の安全性を評価した。第 2 相では本薬の RP2D の有効性を検討した。

第 1 相用量漸増パートでは，PI，IMiD 及び抗 CD38 抗体を含む前治療歴を有する再発又は難治性の MM 患者を対象に，本薬を IV 投与（0.0005～0.00338 mg/kg を Q2W 投与，又は 0.0015～0.18 mg/kg を QW 投与）又は SC 投与（0.005～0.8 mg/kg を QW 投与，0.8 もしくは 1.2 mg/kg を Q2W 投与，又は 1.6 mg/kg を Q4W 投与）した。第 1 相用量拡大パートでは第 1 相用量漸増パートで決定した推定 RP2D である 0.405 mg/kg QW SC（0.01 及び 0.06 mg/kg の step-up 投与後，目標用量として 0.405 mg/kg を QW SC 投与）及び 0.8 mg/kg Q2W SC（0.01，0.06 及び 0.3 mg/kg の step-up 投与後，目標用量として 0.8 mg/kg を Q2W SC 投与）の安全性を評価した。第 1 相の予備的な結果に基づき，本薬の RP2D は 0.4 mg/kg QW SC（0.01 及び 0.06 mg/kg の step-up 投与後，目標用量として 0.4 mg/kg の QW SC 投与）及び 0.8 mg/kg Q2W SC（0.01，0.06 及び 0.3 mg/kg の step-up 投与後，目標用量として 0.8 mg/kg を Q2W SC 投与）とした。

第 2 相では，用法用量又は前治療歴に基づくコホート（A，B 及び C）を設定した。コホート A は PI，IMiD 及び抗 CD38 抗体を含む 3 ライン以上の前治療歴を有し，T 細胞リダイレクト療法による治療歴がない再発又は難治性の MM 患者を対象としており，0.4 mg/kg QW を SC 投与した。コホート B は PI，IMiD，抗 CD38 抗体に加えて CAR-T 又は二重特異性抗体などの T 細胞リダイレクト療法を含む 3 ライン以上の前治療歴を有する再発又は難治性の MM 患者を対象とし，0.4 mg/kg QW を SC 投与した。コホート C は PI，IMiD 及び抗 CD38 抗体を含む 3 ライン以上の前治療歴を有し，T 細胞リダイレクト療法による治療歴がない再発又は難治性の MM 患者を対象とし，0.8 mg/kg Q2W を SC 投与した。

初版 CSR の CCO は 2022 年 5 月 16 日であり，PK，sBCMA，免疫原性及びバイオマーカーの CO は 2022 年 4 月 22 日であった。更新 CSR の CCO は 2023 年 1 月 17 日であり，PK，sBCMA，免疫原性及びバイオマーカーの CO は 2022 年 12 月 19 日であった。更新 CSR では，第 1 相の PK 及びバイオマーカーについては，初版 CSR からのデータの更新はなかった。そのため，本 2.7.2.2.1 項では第 1 相の PK 及びバイオマーカーは初版 CSR に基づいて，その他の項目（免疫原性，sBCMA 及び QT 評価等）については更新 CSR に基づいて，本薬の臨床薬理特性を説明した。

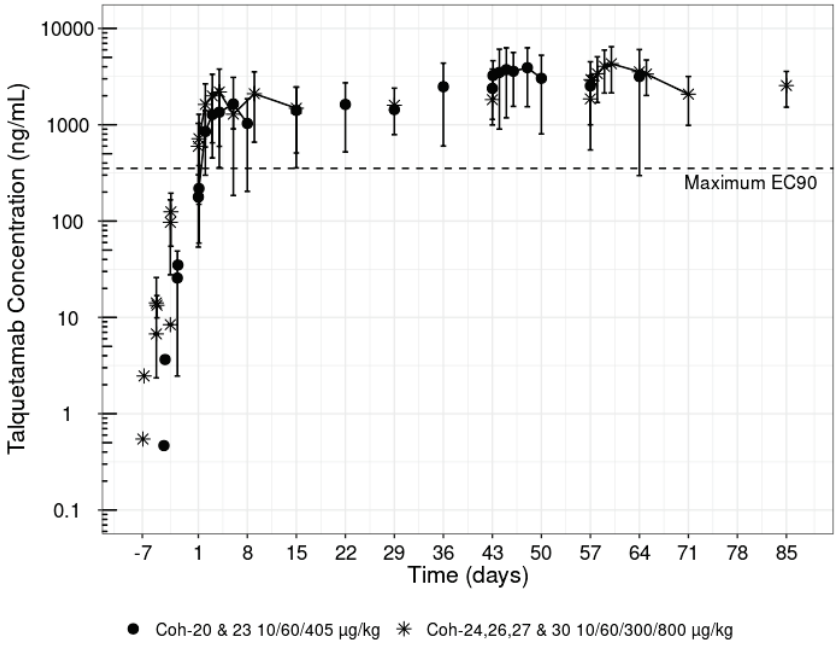
(1) RP2D の設定根拠

第 1 相で得られた以下の PK，PD，安全性及び有効性データに基づき，本薬の RP2D（0.4 mg/kg QW SC 及び 0.8 mg/kg Q2W SC）を決定した。第 1 相の結果を以下に示す。

- PK：

  Step-up 投与後に，0.405 mg/kg 又は 0.8 mg/kg を初回 SC 投与した後の平均 C_{trough} は，有効性の目標濃度である *ex vivo* 細胞傷害アッセイで特定された EC_{90} の最大値（353 ng/mL）（2.6.2.2.1.6）と同程度以上であり，以降の平均 C_{trough} は EC_{90} の最大値を上回った（図 2.7.2-2）。

図 2.7.2-2 0.4 mg/kg QW SC 及び 0.8 mg/kg Q2W SC 投与後の本薬の平均血清中濃度-時間プロファイル



Coh = cohort; EC_{90} = 90% maximal effective concentration; SC = subcutaneous.
10/60/405 µg/kg: 0.01，及び 0.06 mg/kg の step-up 投与後，目標用量として 0.405 mg/kg を QW SC 投与
10/60/300/800 µg/kg: 0.01，0.06 及び 0.3 mg/kg の step-up 投与後，目標用量として 0.8 mg/kg を Q2W SC 投与

- PD:

  0.135 mg/kg QW（0.01 及び 0.045 mg/kg の step-up 投与後，目標用量として 0.135 mg/kg の QW SC 投与）及びそれ以上の用量で SC 投与した被験者では，T 細胞活性化，サイトカイン誘導及び T 細胞再分布など，本薬の作用機序に基づく薬力学的変化が認められた。T 細胞活性化マーカー（PD-1，CD25，CD38，LAG-3，及び TIM-3）及びサイトカイン（IL-10，IL-2Rα 及び IL-6）のベースラインからの変化率の中央値は，0.405 mg/kg QW 及び 0.8 mg/kg Q2W を SC 投与した被験者の方が，0.135 mg/kg QW を投与した被験者よりも高かった。0.405 mg/kg QW SC 及び 0.8 mg/kg Q2W SC 投与した被験者で認められた薬力学的変

化は同程度であり，より高用量（目標用量として 0.8 mg/kg QW 及び 1.2 mg/kg Q2W）を SC 投与した被験者で認められた薬力学的変化と同程度であった。

- 安全性：
  2020 年 10 月 24 日の CCO 時点における 0.405 mg/kg QW SC で投与した被験者（19 例）では DLT の発現は認められず，認められた有害事象は概ね管理可能であった。
  2021 年 4 月 6 日の CCO 時点における 0.8 mg/kg Q2W SC で投与した被験者（15 例）で認められた安全性プロファイルは 0.405 mg/kg QW SC で投与した被験者で認められた安全性プロファイルと明らかな差異は認められなかった。1 例で DLT（Grade 3 斑状丘疹状皮疹）が認められたものの，本薬の投与中断と支持療法により本薬の減量をすることなく投与再開可能であった。
- 有効性：
  2020 年 10 月 24 日 CCO 時点における 0.405 mg/kg QW SC で投与した被験者（評価可能であった 13 例）における ORR は 69.2%（9 例/13 例，うち VGPR 以上：5 例）であり，低用量群（0.045 mg/kg 群：14%，0.135 mg/kg：50%）と比較してその ORR は良好であった。
  2021 年 4 月 6 日の CCO 時点における 0.8 mg/kg Q2W SC で投与した被験者（評価可能であった 11 例）における ORR は 72.7%（8 例/11 例，うち VGPR 以上：7 例）であった。
- 0.4 mg/kg QW SC については，薬剤調製時の負担軽減及び用量調整過誤の防止のため，MMY1001 試験第 1 相で検討された 0.405 mg/kg から，より用量計算が容易な 0.4 mg/kg へ用量を変更した。

(2) PK

IV 投与（第 1 相）

第 1 相では，本薬を 0.0005～0.00338 mg/kg Q2W 又は 0.0015～0.18 mg/kg QW で IV 投与した 102 例の PK が評価可能であった。大部分の被験者で C_{max} は EOI 又は EOI から 2 時間後までに認められ，半減期の範囲は 2.1～4.9 日であった。初回 IV 投与後の曝露量（C_{max} 及び AUC）は，0.0005～0.18 mg/kg の範囲でほぼ用量に比例して増加した。

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

本薬を IV 投与したときの Cycle 1 及び Cycle 3 における C_{max} 及び AUC_{tau} に基づく平均累積率は，それぞれ 1.1～1.5 倍及び 1.4～2.2 倍であったが，大半のコホートでは step-up 投与後に目標用量を投与しており，累積率の解釈には注意が必要である。

SC 投与（第 1 相）

第 1 相では，本薬を 0.005～0.8 mg/kg の用量範囲で QW SC 投与，0.8～1.2 mg/kg の用量範囲で Q2W SC 投与，及び 1.6 mg/kg で Q4W SC 投与した 134 例から PK データが得られた。t_{max} の中央

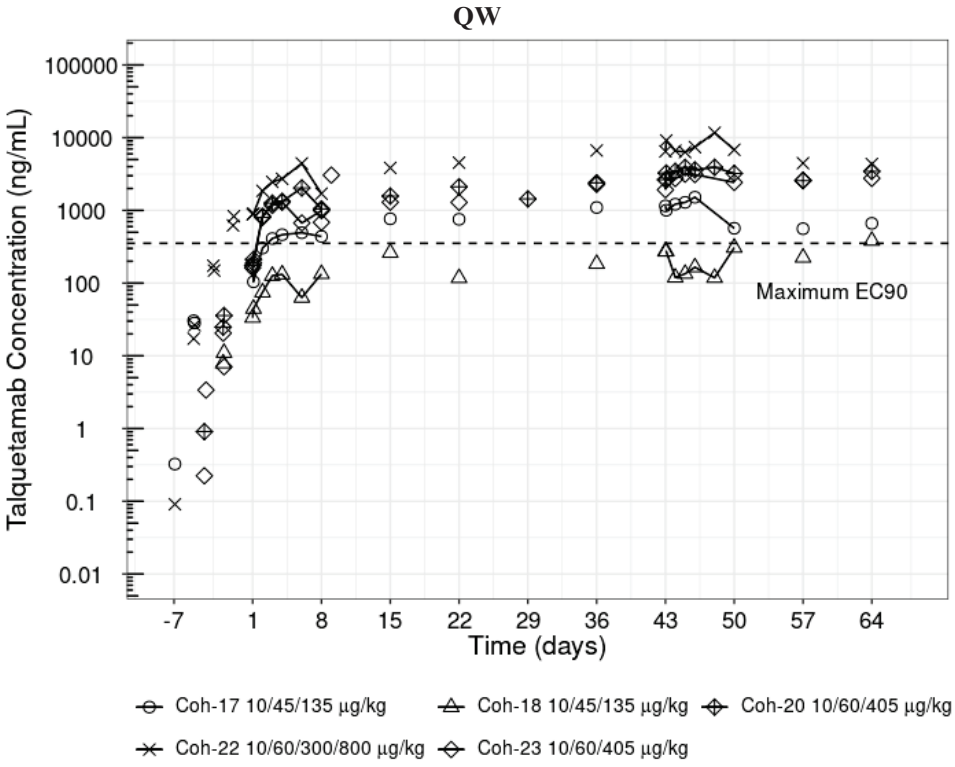
値は 2.75～7.71 days であった。目標用量の初回 SC 投与後の曝露量（C_{max} 及び AUC）は，用量にほぼ比例して増加した。

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

本薬を QW SC 投与したときの Cycle 1 及び Cycle 3 における C_{max} 及び AUC_{tau} に基づく平均累積率は，それぞれ 3.0～4.1 倍及び 4.9～5.8 倍であった。本薬を Q2W SC 投与したときの Cycle 1 及び Cycle 3 における C_{max} 及び AUC_{tau} に基づく平均累積率は，それぞれ 1.6～2.7 倍及び 1.9～3.0 倍であった。しかしながら，step-up 投与後に目標用量を投与しており，累積率の解釈には注意が必要である。

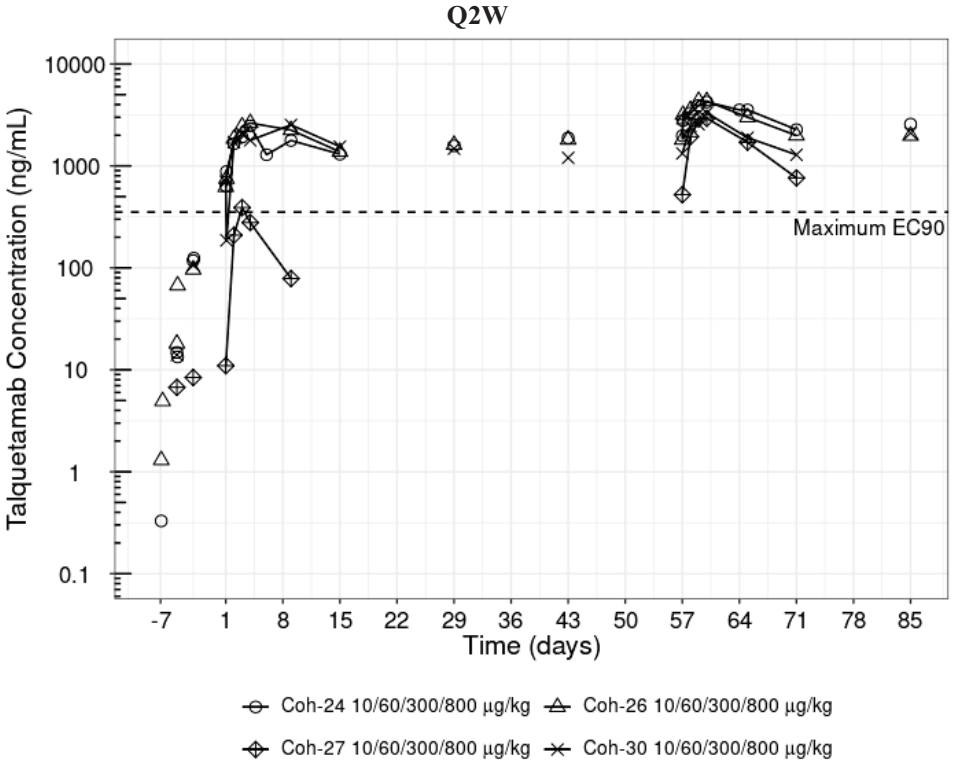
図 2.7.2-3 SC 投与後の本薬の平均血清中濃度-時間プロファイル
（A: QW, B: Q2W）

A



10/45/135 µg/kg: 0.01，及び 0.045 mg/kg の step-up 投与後，目標用量として 0.135 mg/kg を QW SC 投与
10/60/405 µg/kg: 0.01，及び 0.06 mg/kg の step-up 投与後，目標用量として 0.405 mg/kg を QW SC 投与
10/60/300/800 µg/kg: 0.01，0.06 及び 0.3 mg/kg の step-up 投与後，目標用量として 0.8 mg/kg を QW SC 投与

B



10/60/300/800 µg/kg: 0.01，0.06 及び 0.3 mg/kg の step-up 投与後，目標用量として 0.8 mg/kg を Q2W SC 投与

Key: Coh = cohort; EC_{90} = 90% maximal effective concentration; Q2W = once every 2 weeks; SC = subcutaneous

T 細胞リダイレクト療法の治療歴のない 3 ライン以上の前治療歴を有する再発又は難治性の MM 患者

0.405 mg/kg QW SC（第 1 相）

第 1 相では，合計 21 例が 0.405 mg/kg QW SC で投与を受け，PK データが得られた。PK パラメータの要約を表 2.7.2-2 に，本薬の平均血清中濃度-時間プロファイルを図 2.7.2-4 にそれぞれ示す。

Cycle 1 Day 1 に 0.405 mg/kg の用量で SC 投与後の t_{max} の中央値は，2.93 days であり，目標用量の初回投与後の C_{max} 及び C_{trough} の平均値（SD）はそれぞれ 1568（1185）ng/mL（n=21）及び 178（124）ng/mL（n=19）であった。

Cycle 3 Day 1 に 0.405 mg/kg の用量で SC 投与後の t_{max} の中央値は 2.01 days であり，C_{max} 及び C_{trough} の平均値（SD）はそれぞれ 3799（2411）ng/mL（n=13）及び 2548（1308）ng/mL（n=13）であった。Cycle 1 及び Cycle 3 における C_{max} 及び AUC_{tau} に基づく平均累積率は，それぞれ 3.9 倍及び 4.5 倍であった。しかしながら，step-up 投与後に目標用量を投与しており，累積率の解釈には注意が必要である。

表 2.7.2-2 0.405 mg/kg QW SC で投与後の本薬の PK パラメータ

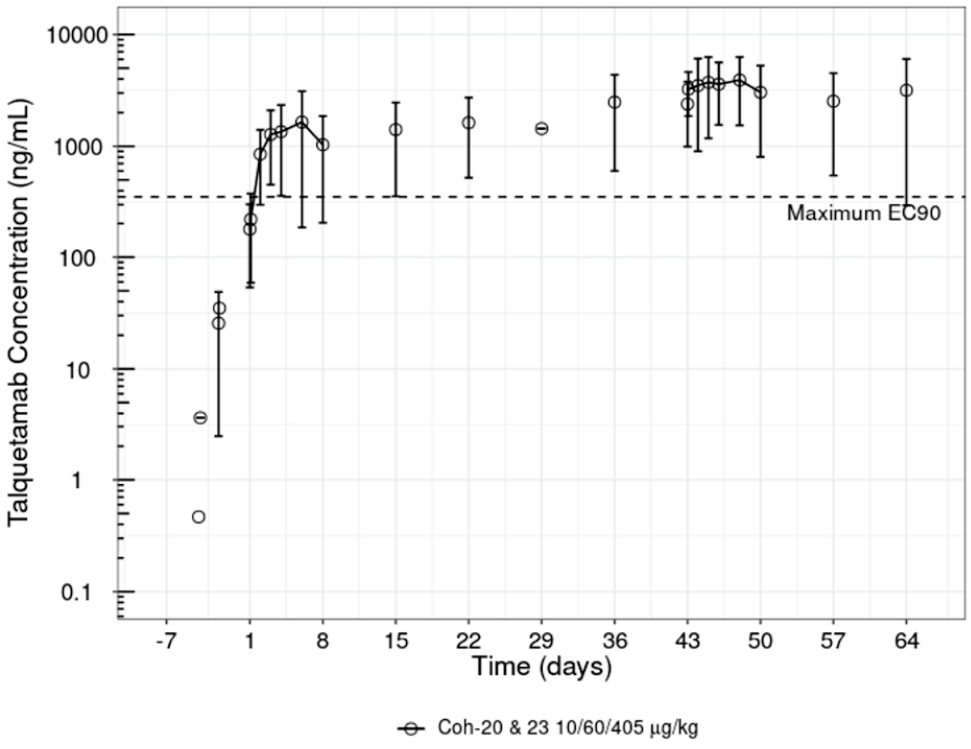
Parameter	Mean (SD), t_{max}: Median (Range) 0.01，及び 0.06 mg/kg の step-up 投与後，目標用量として 0.405 mg/kg を QW SC 投与
Cycle 1 Day 1	
n	21[a]
C_{max}, ng/mL	1568 (1185)
t_{max}, day	2.93 (0.98 – 7.75)
AUC_{tau}, ng.h/mL	178101 (130802)
AUC_{last}, ng.h/mL	173356 (125935)
C_{trough}, ng/mL	178 (124)
$t_{1/2}$, day	7.9
Cycle 3 Day 1	
n	13[b]
C_{max}, ng/mL	3799 (2411)
t_{max}, day	2.01 (0.94 – 5.97)
AUC_{tau}, ng.h/mL	607297 (371399)
AUC_{last}, ng.h/mL	522329 (362478)
C_{trough}, ng/mL	2548 (1308)
CL/F, L/h	0.0773 (0.0409)
V_d/F, L	9.34
$t_{1/2}$, day	4.9
AR_{Cmax}	3.94 (2.79)
AR_{AUCtau}	4.50 (3.85)

AR_{AUCtau}=accumulation ratio for AUC_{tau}; AR_{Cmax}=accumulation ratio for C_{max}; AUC_{last}=area under the concentration-time curve up to the last measurable concentration; AUC_{tau}=area under the concentration-time curve during a dosing interval; CL/F=oral clearance; C_{max}=maximum observed serum concentration; C_{trough}=trough serum concentration; SC=subcutaneous(ly); SD=standard deviation; $t_{1/2}$=half-life; t_{max}=time to reach the maximum observed serum concentration; V_d/F=apparent volume of distribution.

[a] n=19 for C_{trough} and n=17 for AUC_{tau}.

[b] n=10 for AUC_{tau} and CL/F, and n=8 for AR_{AUCtau}.

図 2.7.2-4 0.405 mg/kg QW SC で投与後の本薬の平均血清中濃度-時間プロファイル



10/60/405 µg/kg: 0.01，及び 0.06 mg/kg の step-up 投与後，目標用量として 0.405 mg/kg を QW SC 投与

Coh=cohort; EC_{90}=90% maximal effective concentration; RP2D=recommended Phase 2 dose; SC=subcutaneous(ly); SD=standard deviation.

0.4 mg/kg QW SC（第 2 相コホート A）

第 2 相コホート A で 0.4 mg/kg QW SC 投与した際の本薬の血清中 C_{trough} 値は，第 1 相（0.405 mg/kg QW SC 投与）と同程度であり，定常状態の平均 C_{trough} は EC_{90} 最大値を上回る値を維持した（表 2.7.2-付録-3）。なお，第 1 相は 21 日間サイクルであったのに対し，第 2 相は 28 日間サイクルであった。

0.8 mg/kg Q2W SC （第 1 相）

第 1 相では，合計 33 例が 0.8 mg/kg Q2W SC で投与を受け，PK データが得られた。PK パラメータの要約を表 2.7.2-3 に，本薬の平均血清中濃度-時間プロファイルを図 2.7.2-5 にそれぞれ示す。

Cycle 1 Day 1 に 0.8 mg/kg の SC 投与後の t_{max} の中央値は，2.83 days であり，目標用量の初回投与後の C_{max} 及び C_{trough} の平均値（SD）はそれぞれ 2507（1568）ng/mL（n=33）及び 597（437）ng/mL（n=32）であった。

Cycle 3 Day 1 に 0.8 mg/kg の用量で SC 投与後の t_{max} の中央値は 2.85 days であり，C_{max} 及び C_{trough} の平均値（SD）はそれぞれ 4161（2021）ng/mL（n=19）及び 1831（841）ng/mL（n=17）であった。Cycle 1 及び Cycle 3 における C_{max} 及び AUC_{tau} に基づく平均累積率は，それぞれ 2.3 倍及び 2.2 倍であった。しかしながら，step-up 投与後に目標用量を投与しており，累積率の解釈には注意が必要である。

表 2.7.2-3 0.8 mg/kg Q2W SC で投与後の本薬の PK パラメータ

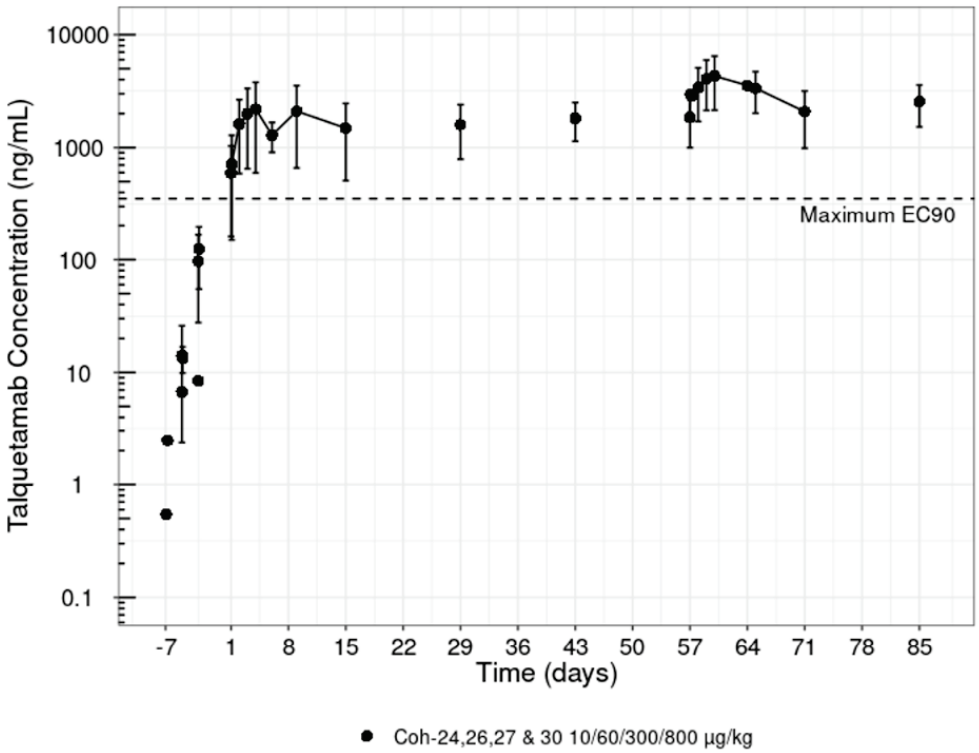
Parameter	Mean(SD), t_{max}: Median (Range) 0.01，0.06 及び 0.3 mg/kg の step-up 投与後，目標用量として 0.8 mg/kg を Q2W SC 投与
Cycle 1 Day 1	
n	33[a]
C_{max}, ng/mL	2507 (1568)
t_{max}, day	2.83 (1.68 – 13.98)
AUC_{tau}, ng.h/mL	675764 (399680)
AUC_{last}, ng.h/mL	595284 (417502)
C_{trough}, ng/mL	597 (437)
$t_{1/2}$, day	10.4 (4.6)
Cycle 3 Day 1	
n	19[b]
C_{max}, ng/mL	4161 (2021)
t_{max}, day	2.85 (0.96 – 7.82)
AUC_{tau}, ng.h/mL	1021059 (383417)
AUC_{last}, ng.h/mL	965885 (399705)
C_{trough}, ng/mL	1831 (841)
CL/F, L/h	0.0641 (0.0341)
V_d/F, L	288
$t_{1/2}$, day	NR
AR_{Cmax}	2.33 (1.79)
AR_{AUCtau}	2.17 (1.78)

AR_{AUCtau}=accumulation ratio for AUC_{tau}; AR_{Cmax}=accumulation ratio for C_{max}; AUC=area under the concentration-time curve; AUC_{last}=area under the concentration-time curve up to the last measurable concentration; AUC_{tau}=area under the concentration-time curve during a dosing interval; CL/F=oral clearance; C_{max}=maximum observed serum concentration; C_{trough}=trough serum concentration; NR=not reportable; Q2W=every 2 weeks; SC=subcutaneous(ly); SD=standard deviation; $t_{1/2}$=half-life; T_{max}=time to reach the maximum observed serum concentration; V_d/F=apparent volume of distribution.

[a] n=32 for C_{trough}, n=28 for AUC_{tau}, and n=4 for $t_{1/2}$.

[b] n=17 for AUC_{tau}, C_{trough}, and CL/F, and n=14 for AR_{AUCtau}.

図 2.7.2-5 0.8 mg/kg Q2W SC で投与後の本薬の平均血清中濃度-時間プロファイル



10/60/300/800 µg/kg: 0.01，0.06 及び 0.3 mg/kg の step-up 投与後，目標用量として 0.8 mg/kg を Q2W SC 投与

Coh=cohort; EC_{90}=90% maximal effective concentration; Q2W=every 2 weeks; RP2D=recommended Phase 2 dose; SC=subcutaneous(ly); SD=standard deviation.

0.8 mg/kg Q2W SC（第 2 相コホート C）

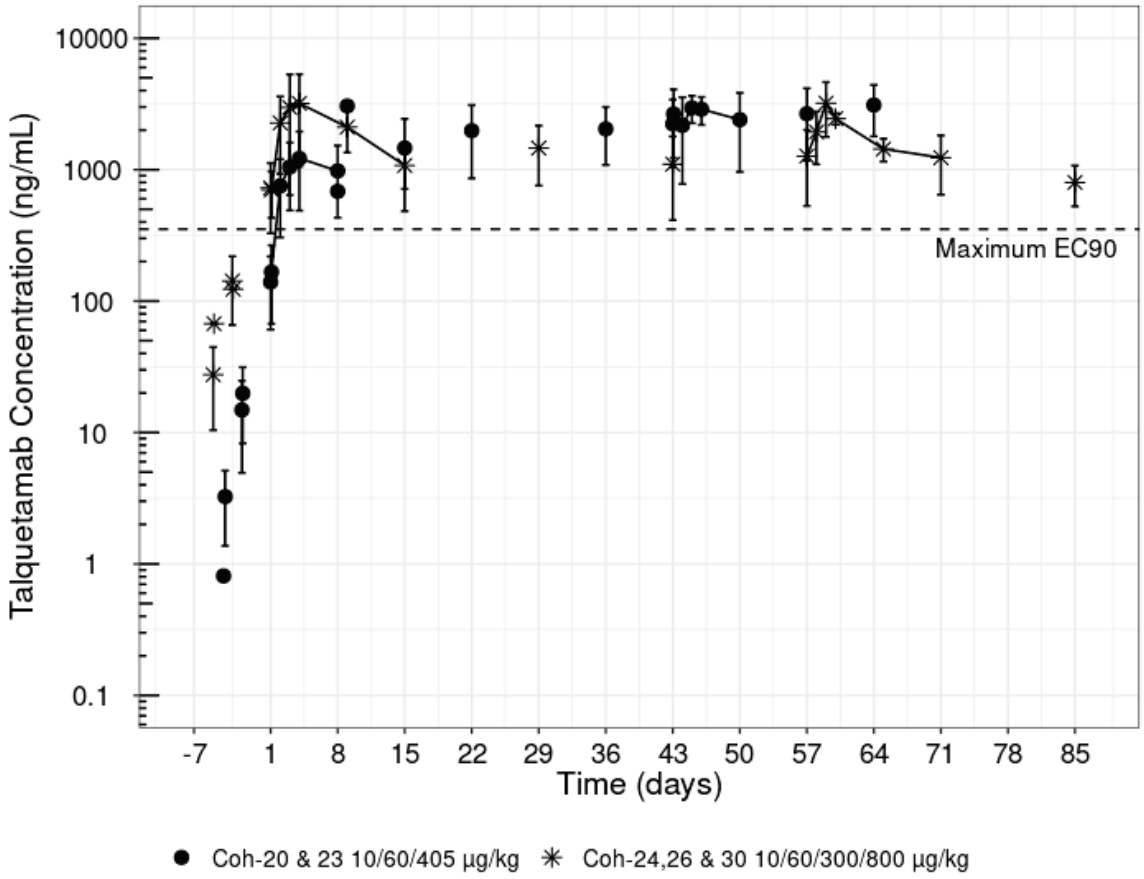
第 2 相コホート C で 0.8 mg/kg Q2W SC 投与した際の本薬の血清中 C_{trough} 値は，第 1 相と同程度であり，定常状態の平均 C_{trough} は EC_{90} 最大値を上回る値を維持した（表 2.7.2-付録-4）。

T 細胞リダイレクト療法の治療歴を含む 3 ライン以上の前治療歴を有する被験者

第 1 相では，0.405 mg/kg QW SC 又は 0.8 mg/kg Q2W SC で投与した T 細胞リダイレクト療法の治療歴を含む被験者 16 例から PK データが得られた。0.405 mg/kg QW SC 又は 0.8 Q2W SC で投与後の平均 C_{trough} は EC_{90} 最大値を上回る値を維持した（図 2.7.2-6）。

第 2 相コホート B で 0.4 mg/kg QW SC で本薬を投与した際の本薬の平均血清中 C_{trough} 値（N=18）は，第 1 相（0.405 mg/kg QW SC 投与）と同程度であり，定常状態の平均 C_{trough} は EC_{90} 最大値を上回る値を維持した（表 2.7.2-付録-5）。

図 2.7.2-6 0.405 mg/kg QW SC 又は 0.8 mg/kg Q2W SC で投与後の本薬の平均血清中濃度-時間プロファイル（T 細胞リダイレクト療法の治療歴を含む 3 ライン以上の前治療歴を有する被験者）



Coh = cohort; EC_{90} = 90% maximal effective concentration; SC = subcutaneous.
10/60/405 µg/kg: 0.01，及び 0.06 mg/kg の step-up 投与後，目標用量として 0.405 mg/kg を QW SC 投与
10/60/300/800 µg/kg: 0.01，0.06 及び 0.3 mg/kg の step-up 投与後，目標用量として 0.8 mg/kg を Q2W SC 投与

(3) 免疫原性

投与前検体で抗トアルクエタマブ抗体が検出された被験者では，投与後検体で投与前検体と比較して抗体価が 2 倍以上上昇した場合，抗トアルクエタマブ抗体陽性と判定した。

IV 投与（第 1 相）及び SC 投与（第 1 相）

第 1 相で抗トアルクエタマブ抗体評価が可能であった IV 投与被験者 99 例（うち，本薬の初回投与後 6 カ月以上の評価可能例数：31 例，1 年以上の評価可能例数：17 例）のうち，14 例（14.1%）が抗トアルクエタマブ抗体陽性であった。

第 1 相で抗トアルクエタマブ抗体評価が可能であった SC 投与被験者 133 例（うち，本薬の初回投与後 6 カ月以上の評価可能例数：45 例，1 年以上の評価可能例数：25 例）のうち，33 例（24.8%）が抗トアルクエタマブ抗体陽性であった。

抗トアルクエタマブ抗体の発現状況を表 2.7.2-4 に示す。

表 2.7.2-4 IV 投与（Part 1 及び Part 2）及び SC 投与（Part 1 及び Part 2）後の抗トアルクエタマブ抗体発現状況

	Phase 1 IV				Phase 1 SC						
	Weekly (µg/kg)				Weekly (µg/kg)			Bi-weekly (µg/kg)		Monthly (µg/kg)	
	1.5/1.5 or 10 then 20	1.5/10 then 60	1.5/10/60 then 180	IV Total	10/45 then 135	10/60 then 405	10/60/300 then 800	10/60/300 then 800	10/60/300 or 5/20/80/400 then 1200	5/20/80/400 then 1600	SC Total
Analysis set: Talquetamab immunogenicity-evaluable for subjects with appropriate samples[a]	9	6	3	99	8	30	11	44	16	11	133
Subjects positive for anti-talquetamab antibodies at baseline[b]	0	0	0	6 (6.1%)	0	1 (3.3%)	0	0	1 (6.3%)	0	3 (2.3%)
Subjects positive for anti-talquetamab antibodies at baseline who were treatment-boosted for anti-talquetamab antibodies[d]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Subjects positive for anti-talquetamab antibodies at baseline who were not treatment-boosted for anti-talquetamab antibodies[d]	0	0	0	6 (6.1%)	0	1 (3.3%)	0	0	1 (6.3%)	0	3 (2.3%)
Subjects positive for treatment-emergent anti-talquetamab antibodies[b,c]	2 (22.2%)	0	0	14 (14.1%)	2 (25.0%)	7 (23.3%)	3 (27.3%)	13 (29.5%)	2 (12.5%)	3 (27.3%)	33 (24.8%)
Subjects negative for anti-talquetamab antibodies[b]	7 (77.8%)	6 (100.0%)	3 (100.0%)	85 (85.9%)	6 (75.0%)	23 (76.7%)	8 (72.7%)	31 (70.5%)	14 (87.5%)	8 (72.7%)	100 (75.2%)

Key: IV = intravenous; SC = subcutaneous

[a] Subjects who received at least one injection of talquetamab and had appropriate plasma samples for detection of antibodies to talquetamab (at least 1 sample after the start of the first injection of talquetamab).

[b] Percentages are calculated with the number of subjects with appropriate sample as the denominators.

[c] Includes all subjects who had at least 1 positive subject status at any time after start of treatment, including those who did not have a baseline sample.

[d] Baseline positive subjects were included only if post-treatment sample titers increased by at least 2-fold compared to baseline.

[TPKIR03PH1.RTF] [PROD/JNJ-64407564/MMY1001_P3/DBR_SBLA/RE_SBLA/TPKIR03PH1.SAS] 20MAR2023, 11:16

T 細胞リダイレクト療法の治療歴のない 3 ライン以上の前治療歴を有する再発又は難治性の MM 患者

RP2D：0.4 mg/kg QW SC（第 1 相及び第 2 相コホート A）

第 1 相において，0.405 mg/kg QW SC で投与した被験者と第 2 相コホート A において，0.4 mg/kg QW SC で投与した被験者から得られた結果を併合して解析した。抗トアルクエタマブ抗体評価が可能であった 138 例（本薬の初回投与後 6 カ月以上の評価可能例数：85 例，1 年以上の評価可能例数：34 例）のうち，47 例（34.1%）が抗トアルクエタマブ抗体陽性であった。抗トアルクエタマブ抗体陽性の被験者の抗体価は 1:20 から 1:20480 の範囲であり，被験者の大半の抗体価は最小希釈倍率（20 倍希釈）に等しい低値であった。

抗トアルクエタマブ抗体の発現状況を表 2.7.2-5 に示す。

表 2.7.2-5 0.4 mg/kg QW SC で投与後の抗トアルクエタマブ抗体発現状況
（第 1 相及び第 2 相コホート A）

	RP2D: 400 ug/kg Weekly Subcutaneous		
	Phase 1	Phase 2 Cohort A	Total
Analysis set: Talquetamab immunogenicity-evaluable for subjects with appropriate samples[a]	21	117	138
Subjects positive for anti-talquetamab antibodies at baseline[b]	1 (4.8%)	6 (5.1%)	7 (5.1%)
Subjects positive for anti-talquetamab antibodies at baseline who were treatment-boosted for anti-talquetamab antibodies[d]	0	1 (0.9%)	1 (0.7%)
Subjects positive for anti-talquetamab antibodies at baseline who were not treatment-boosted for anti-talquetamab antibodies[d]	1 (4.8%)	5 (4.3%)	6 (4.3%)
Subjects positive for treatment-emergent anti-talquetamab antibodies[b,c]	6 (28.6%)	41 (35.0%)	47 (34.1%)
Subjects negative for anti-talquetamab antibodies[b]	15 (71.4%)	76 (65.0%)	91 (65.9%)

Key: RP2D = recommended Phase 2 dose; SC = subcutaneous
[a] Subjects who received at least one injection of talquetamab SC and had appropriate plasma samples for detection of antibodies to talquetamab (at least 1 sample after the start of the first injection of talquetamab).
[b] Percentages are calculated with the number of subjects with appropriate sample as the denominators.
[c] Includes all subjects who had at least 1 positive subject status at any time after start of treatment, including those who did not have a baseline sample.
[d] Baseline positive subjects were included only if post-treatment sample titers increased by at least 2-fold compared to baseline.

[TPKIR03RP2DCOHORTA.RTF] [PROD/JNJ-64407564/MMY1001_P3/DBR_SBLA/RE_SBLA/TPKIR03RP2DCOHORTA.SAS]
16MAR2023, 10:48

RP2D：0. 8 mg/kg QW SC（第 1 相及び第 2 相コホート C）

第 1 相及び第 2 相コホート C において，0.8 mg/kg Q2W SC で投与した被験者で抗トアルクエタマブ抗体評価が可能であった 139 例（本薬の初回投与後 6 カ月以上の評価可能例数：86 例，1 年以上の評価可能例数：13 例）のうち，49 例（35.3%）が抗トアルクエタマブ抗体陽性であった。抗トアルクエタマブ抗体陽性の被験者の抗体価は 1:20 から 1:40960 の範囲であり，被験者の大半の抗体価は最小希釈倍率（20 倍希釈）に等しい低値であった。

抗トアルクエタマブ抗体の発現状況を表 2.7.2-6 に示す。

表 2.7.2-6 0.8 mg/kg Q2W SC で投与後の抗トアルクエタマブ抗体発現状況
（Part 1，Part 2 及び Part 3 コホート A）

	RP2D: 800 ug/kg Every 2 Weeks Subcutaneous		
	Phase 1	Phase 2 Cohort C	Total
Analysis set: Talquetamab immunogenicity-evaluable for subjects with appropriate samples[a]	36	103	139
Subjects positive for anti-talquetamab antibodies at baseline[b]	0	4 (3.9%)	4 (2.9%)
Subjects positive for anti-talquetamab antibodies at baseline who were treatment-boosted for anti-talquetamab antibodies[d]	0	0	0
Subjects positive for anti-talquetamab antibodies at baseline who were not treatment-boosted for anti-talquetamab antibodies[d]	0	4 (3.9%)	4 (2.9%)
Subjects positive for treatment-emergent anti-talquetamab antibodies[b,c]	12 (33.3%)	37 (35.9%)	49 (35.3%)
Subjects negative for anti-talquetamab antibodies[b]	24 (66.7%)	66 (64.1%)	90 (64.7%)

Key: IV = intravenous; SC = subcutaneous
[a] Subjects who received at least one injection of talquetamab and had appropriate plasma samples for detection of antibodies to talquetamab (at least 1 sample after the start of the first injection of talquetamab).
[b] Percentages are calculated with the number of subjects with appropriate sample as the denominators.
[c] Includes all subjects who had at least 1 positive subject status at any time after start of treatment, including those who did not have a baseline sample.
[d] Baseline positive subjects were included only if post-treatment sample titers increased by at least 2-fold compared to baseline.

[TPKIR03RP2DCOHORTC.RTF] [PROD/JNJ-64407564/MMY1001_P3/DBR_SBLA/RE_SBLA/TPKIR03RP2DCOHORTC.SAS]
16MAR2023, 10:48

T 細胞リダイレクト療法の治療歴を含む 3 ライン以上の前治療歴を有する被験者

第 1 相及び第 2 相コホート B において，0.405 mg/kg QW SC，0.4 mg/kg QW SC 又は 0.8 mg/kg Q2W SC で投与した，T 細胞リダイレクト療法の治療歴を含む 3 ライン以上の前治療歴を有する被験者で抗トアルクエタマブ抗体評価が可能であった 51 例（本薬の初回投与後 6 カ月以上の評価可能例数：25 例，1 年以上の評価可能例数：8 例）のうち，10 例（19.6%）が抗トアルクエタマブ抗体陽性であった。

抗トアルクエタマブ抗体の発現状況を表 2.7.2-7 に示す。

表 2.7.2-7 T 細胞リダイレクト療法の治療歴を含む 3 ライン以上の前治療歴を有する被験者の抗トアルクエタマブ抗体発現状況

（第 1 相及び第 2 相コホート B）

	RP2D: 400 ug/kg Weekly Subcutaneous		RP2D: 800 ug/kg Every 2 Weeks Subcutaneous	
	Phase 1	Phase 2 Cohort B	Phase 1	Total
Analysis set: Talquetamab immunogenicity-evaluable for subjects with appropriate samples[a]	9	34	8	51
Subjects positive for anti-talquetamab antibodies at baseline[b]	0	3 (8.8%)	0	3 (5.9%)
Subjects positive for anti-talquetamab antibodies at baseline who were treatment-boosted for anti-talquetamab antibodies[d]	0	2 (5.9%)	0	2 (3.9%)
Subjects positive for anti-talquetamab antibodies at baseline who were not treatment-boosted for anti-talquetamab antibodies[d]	0	1 (2.9%)	0	1 (2.0%)
Subjects positive for treatment-emergent anti-talquetamab antibodies[b,c]	1 (11.1%)	8 (23.5%)	1 (12.5%)	10 (19.6%)
Subjects negative for anti-talquetamab antibodies[b]	8 (88.9%)	26 (76.5%)	7 (87.5%)	41 (80.4%)

Key: RP2D = recommended Phase 2 dose; SC = subcutaneous

[a] Subjects who received at least one injection of talquetamab SC and had appropriate plasma samples for detection of antibodies to talquetamab (at least 1 sample after the start of the first injection of talquetamab).

[b] Percentages are calculated with the number of subjects with appropriate sample as the denominators.

[c] Includes all subjects who had at least 1 positive subject status at any time after start of treatment, including those who did not have a baseline sample.

[d] Baseline positive subjects were included only if post-treatment sample titers increased by at least 2-fold compared to baseline.

[TPKIR03COHORTB.RTF] [PROD/JNJ-64407564/MMY1001_P3/DBR_SBLA/RE_SBLA/TPKIR03COHORTB.SAS] 16MAR2023, 10:48

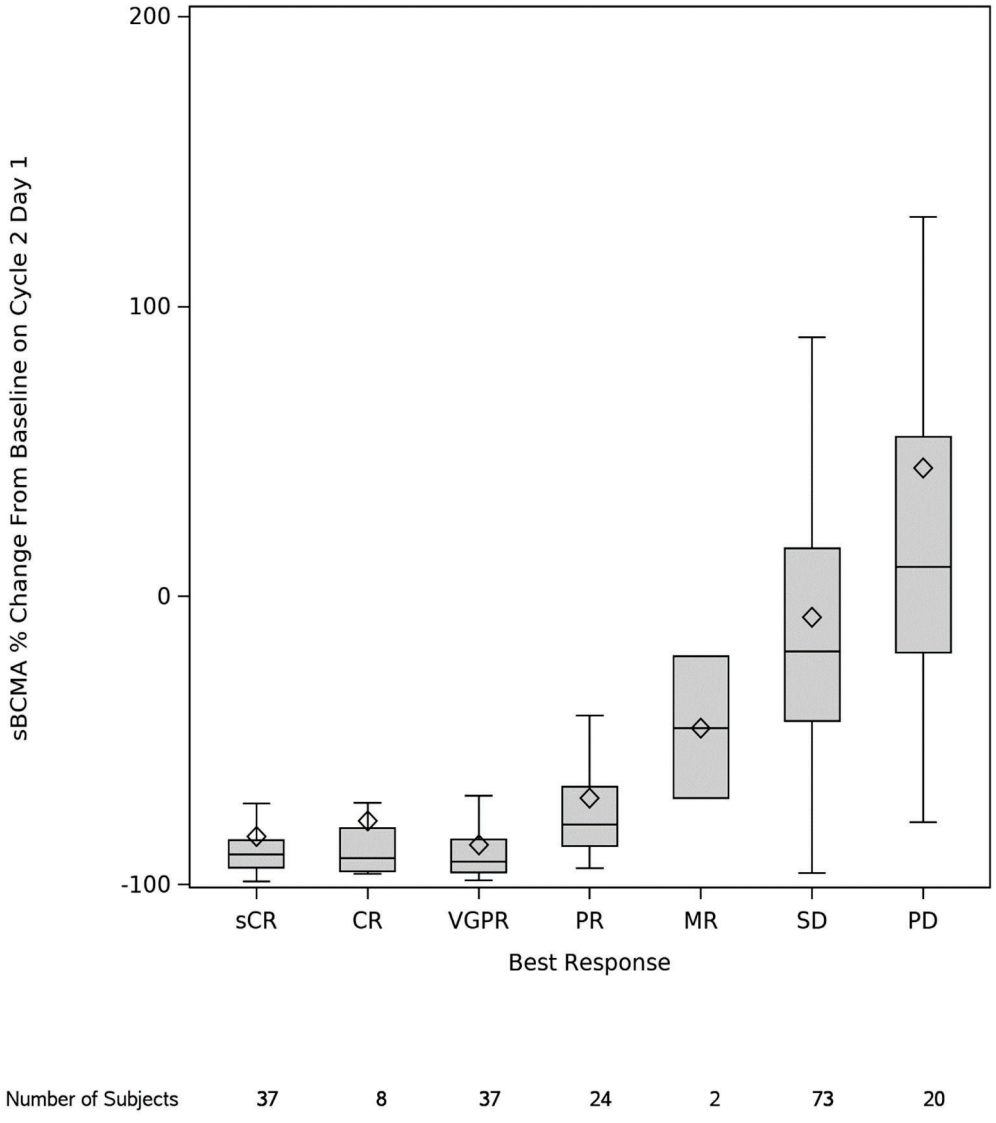
(4) 薬力学

a) 血清中 sBCMA

IV 投与及び SC 投与（第 1 相）

第 1 相で本薬を IV 投与又は SC 投与した奏効例 106 例中 104 例（98.1%）ではベースライン値と比較して Cycle 2 Day 1 の時点で血清中 sBCMA が減少していた。さらに，VGPR 以上の奏効例では，血清中 sBCMA の大幅な減少が認められた（図 2.7.2-7）。

図 2.7.2-7 最良効果別の Cycle 2 Day 1 の血清中 sBCMA のベースラインからの変化率（Part 1 及び Part 2）



CR=complete response; MR=minimal response; PD=progressive disease; PR=partial response; (s)BCMA=(soluble) B cell maturation antigen; sCR=stringent complete response; SD=stable disease; VGPR=very good partial response.

b) CRS と本薬曝露量の関連性（第 2 相）

CRS の有無又は Grade と本薬の血清中濃度との間に明らかな相関は認められなかった（図 2.7.2-付録-2，図 2.7.2-付録-3，図 2.7.2-付録-4 及び図 2.7.2-付録-5）。

c) CRS，sARR 及び ISR と免疫原性の関連性（第 1 相及び第 2 相）

抗トアルクエタマブ抗体は，CRS，sARR 及び ISR の発現に影響を及ぼさないと考えられた（5.3.5.2.1-2_CSR_4.4.5.2，5.4.5.2，及び 6.4.5.2）。しかしながら，抗トアルクエタマブ抗体陽性かつ CRS，sARR 又は ISR を発現した患者数は少なかったため，抗トアルクエタマブ抗体の影響に関しては限定的な結論しか得られなかった。

d) 免疫原性と有効性の関連性（第 1 相及び第 2 相）

抗トアルクエタマブ抗体陽性又は抗トアルクエタマブ抗体陰性被験者の ORR を比較することにより，免疫原性と臨床的有効性との潜在的な関連性を探索した。

第 1 相で本薬を 0.405 mg/kg QW SC で投与した被験者又は第 2 相で本薬を 0.4 mg/kg QW SC で投与した被験者の併合 ORR は，抗トアルクエタマブ抗体陽性の 47 例で 91.5%，抗トアルクエタマブ抗体陰性の 91 例で 69.2%であった（表 2.7.2-付録-6 及び表 2.7.2-付録-7）。また，第 1 相又は第 2 相で本薬を 0.8 mg/kg Q2W SC で投与した被験者の併合 ORR は，抗トアルクエタマブ抗体陽性の 49 例で 89.8%，抗トアルクエタマブ抗体陰性の 90 例で 66.7%であった（表 2.7.2-付録-8 及び表 2.7.2-付録-9）。抗トアルクエタマブ抗体陽性例で有効性が減弱する傾向は認められなかったが，被験者数が少ないため，有効性に対する抗トアルクエタマブ抗体の影響に関しては限定的な結論しか得られなかった。

e) バイオマーカー（第 1 相）

本薬を 0.135 mg/kg QW SC 以上の用量で投与した被験者では，T 細胞活性化，サイトカイン誘導及び T 細胞再分布など，作用機序に基づく一貫した薬力学的変化が認められた。PD-1（図 2.7.2-付録-6 及び図 2.7.2-付録-7），CD25（図 2.7.2-付録-8 及び図 2.7.2-付録-9），CD38（図 2.7.2-付録-10 及び図 2.7.2-付録-11），LAG-3（図 2.7.2-付録-12 及び図 2.7.2-付録-13），TIM-3（図 2.7.2-付録-14 及び図 2.7.2-付録-15）などの T 細胞活性化マーカーのベースラインからの変化率の中央値は，0.4 mg/kg QW SC 及び 0.8 mg/kg Q2W SC で投与された被験者の方が，0.135 mg/kg QW SC で投与された被験者よりも高かった。IL-10（図 2.7.2-付録-16），IL-2Rα（図 2.7.2-付録-17）及び IL-6（図 2.7.2-付録-18）などのサイトカインの増加も，0.4 mg/kg QW SC 及び 0.8 mg/kg Q2W SC で投与された被験者の方が，0.135 mg/kg QW SC で投与された被験者と比較して一貫して高かった。0.4 mg/kg QW SC 及び 0.8 mg/kg Q2W SC で認められた薬力学的変化は同程度であり，より高用量（目標用量として，0.8 mg/kg Q2W SC 投与及び 1.2 mg/kg Q2W SC 投与）で認められた薬力学的変化と概ね一致していた。

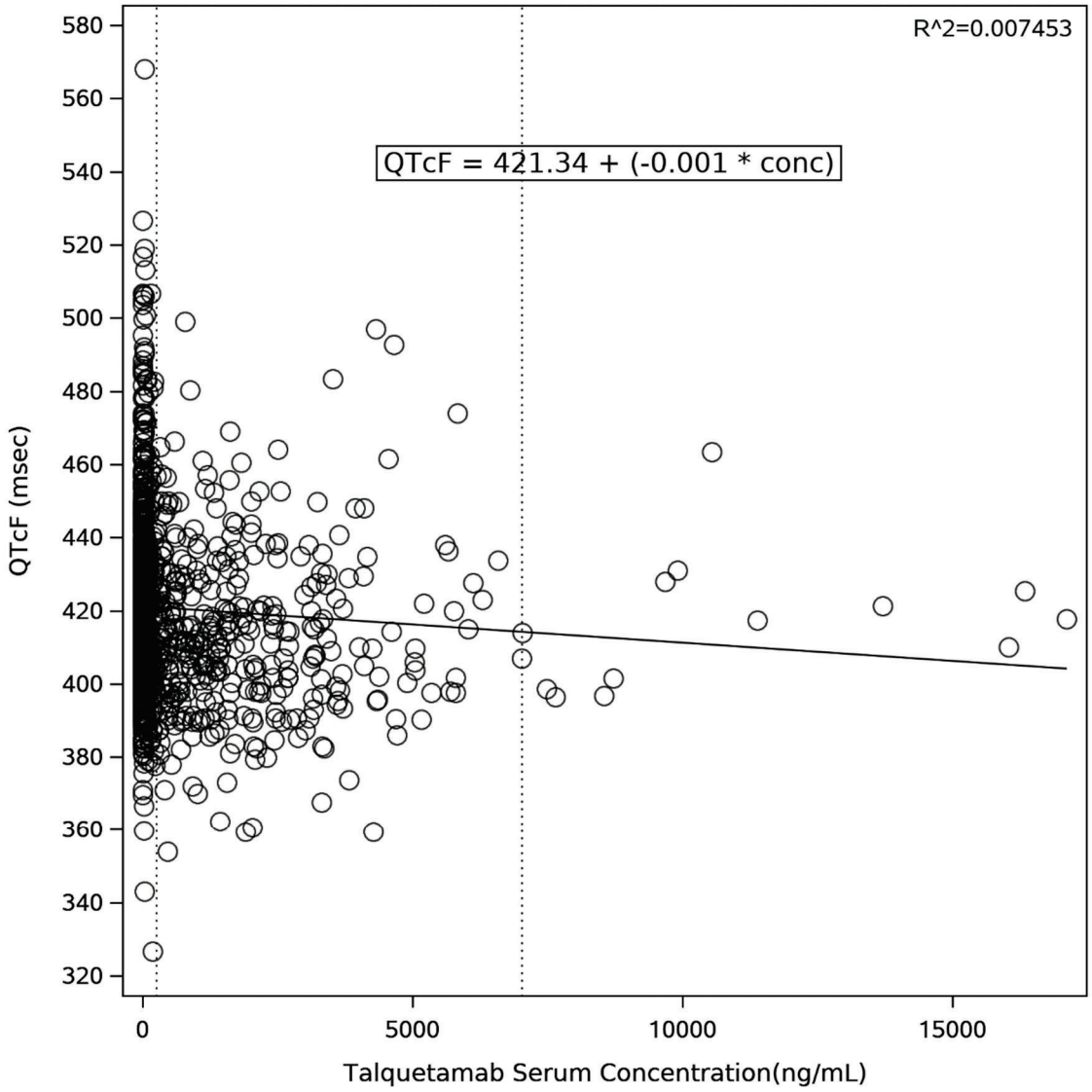
(5) QTc 評価

IV 投与及び SC 投与（第 1 相）

第 1 相で本薬の投与を受けた 4 例（0.0015 mg/kg Q2W IV 投与コホート，0.00338 mg/kg Q2W IV 投与コホート，0.0015 mg/kg QW IV 投与コホート及び 0.0075 mg/kgQW IV 投与コホートの各 1 例）では，いずれかの評価時点で QTcF が 500 msec を上回った。これら 4 例のベースラインの QTcF 間隔はそれぞれ 527，385，504 及び 472 msec であった。QTcF のベースラインからの変化量がいずれかの評価時点で 60 msec を上回った被験者は，3 例（1.3%，0.8 mg/kg QW SC 投与コホートの 1 例及び QTcF が 500 msec 超であった 0.00338 mg/kg Q2W IV 投与コホート並びに 0.0015 mg/kg QW IV 投与コホートの被験者各 1 例）であった。これら 3 例のベースライン QTcF 値はそれぞれ 402，385 及び 504 msec であり，QTcF のベースラインからの変化量はそれぞれ 61，116 及び 64 msec であった。

ベースライン後のいずれの時点でも QTcF の平均値（3 回の測定）は 500 msec 以下であった（図 2.7.2-付録-19）。QTcF 値及び ΔQTcF 値の推移に一定の傾向は認められなかったことから，時間依存性 QT 延長はないことが示唆された（図 2.7.2-付録-19 及び図 2.7.2-付録-20）。また，QTcF 値及び ΔQTcF 値は，同じ時点で採取した本薬の血清中濃度と相関を示さなかったことから，曝露量に依存した QT 延長はないことが示唆された（図 2.7.2-8 及び図 2.7.2-9）。

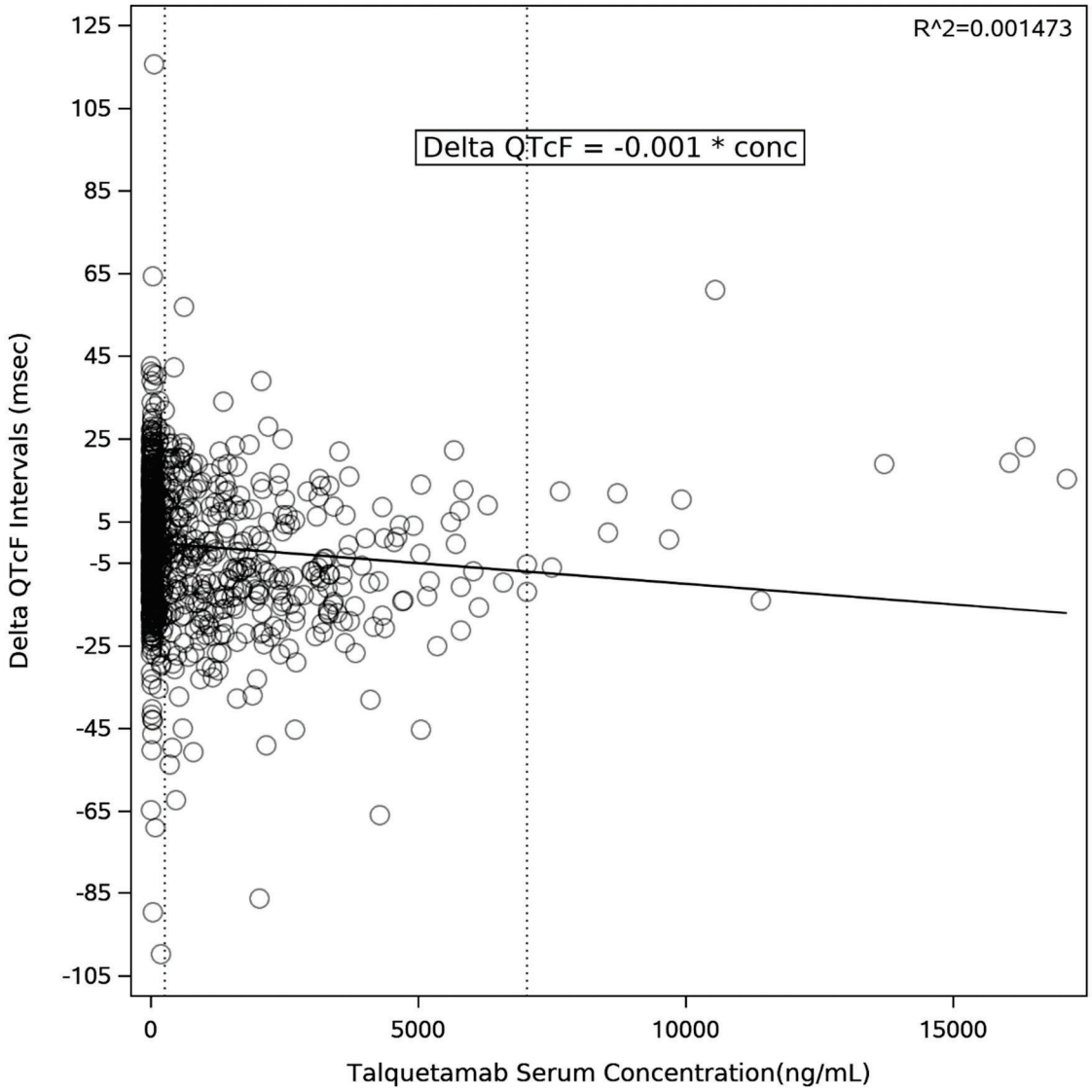
図 2.7.2-8 本薬濃度と平均 QTcF 値の比較



Key: conc = concentration; QTcF = QTc interval values using Fridericia's correction; RP2D = recommended Phase 2 dose
Note: The vertical lines indicate the range of maximum serum talquetamab concentration at Cycle 3 for subjects in the Phase 1 RP2D treatment groups.

[GSFECG03APH1.RTF] [PROD/JNJ-64407564/MMY1001_P3/DBR_SBLA/RE_SBLA/GSFECG03APH1.SAS] 16MAR2023, 10:48

図 2.7.2-9 本薬濃度と平均ΔQTcF 値の比較



Key: conc = concentration; QTcF = QTc interval values using Fridericia's correction; RP2D = recommended Phase 2 dose
Note: The vertical lines indicate the range of maximum serum talquetamab concentration at Cycle 3 for subjects in the Phase 1 RP2D treatment groups.

[GSFECG03PH1.RTF] [PROD/JNJ-64407564/MMY1001_P3/DBR_SBLA/RE_SBLA/GSFECG03PH1.SAS] 16MAR2023, 10:48

2.7.2.2.2 64407564MMY1003 試験（第 1 相試験，日本人）【5.3.5.2.2】

MMY1003 試験は，PI，IMiD 及び抗 CD38 抗体を含む前治療歴を有する再発又は難治性の MM 患者を対象に，MMY1001 試験で特定された本薬の RP2D を投与したときの安全性，忍容性，PK，免疫原性，PD 及び予備的有効性を評価する，用量漸増，非盲検，多施設共同，単群，国内第 1 相試験である。CCO は 2024 年 2 月 9 日であり，PK，sBCMA 及び免疫原性の CO は 2023 年 7 月 31 日であった。

(1) PK

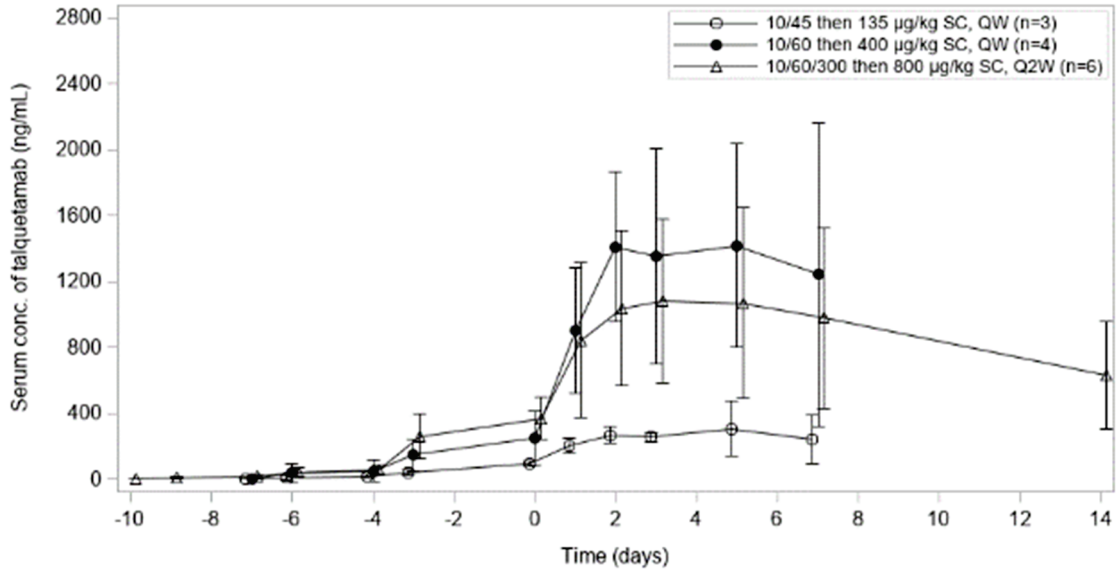
本薬を 0.135 mg/kg QW SC（4 例），0.4 mg/kg QW SC（5 例）及び 0.8 mg/kg Q2W SC（6 例）で投与した PK 評価対象 15 例から PK データが得られた。t_{max} の個別値は 1.88～7.95 days であった。

SC 投与後の本薬の平均血清中濃度-時間プロファイルを図 2.7.2-10 に，目標用量の初回 SC 投与後及び反復 SC 投与後の PK パラメータをそれぞれ表 2.7.2-8 及び表 2.7.2-9 に示す。

平均血清中濃度は，Cycle 1 Day 1 及び Cycle 3 Day 1 のいずれにおいても，0.135 mg/kg QW SC から 0.4 mg/kg QW SC への用量の増加に伴って上昇した。0.4 mg/kg QW SC から 0.8 mg/kg Q2W SC への増量では，Cycle 1 Day 1 の平均血清中濃度は 0.4 mg/kg QW SC の方が高く，Cycle 3 Day 1 の平均血清中濃度は同程度であった。いずれも，用量間で血清中濃度の個別値の範囲は大きく重なっていた。定常状態における平均 C_{trough} は，0.4 mg/kg QW SC と 0.8 mg/kg Q2W SC で同程度であった（図 2.7.2-11）。

図 2.7.2-10 SC 投与後の本薬の平均血清中濃度-時間プロファイル

Cycle 1



Cycle 3

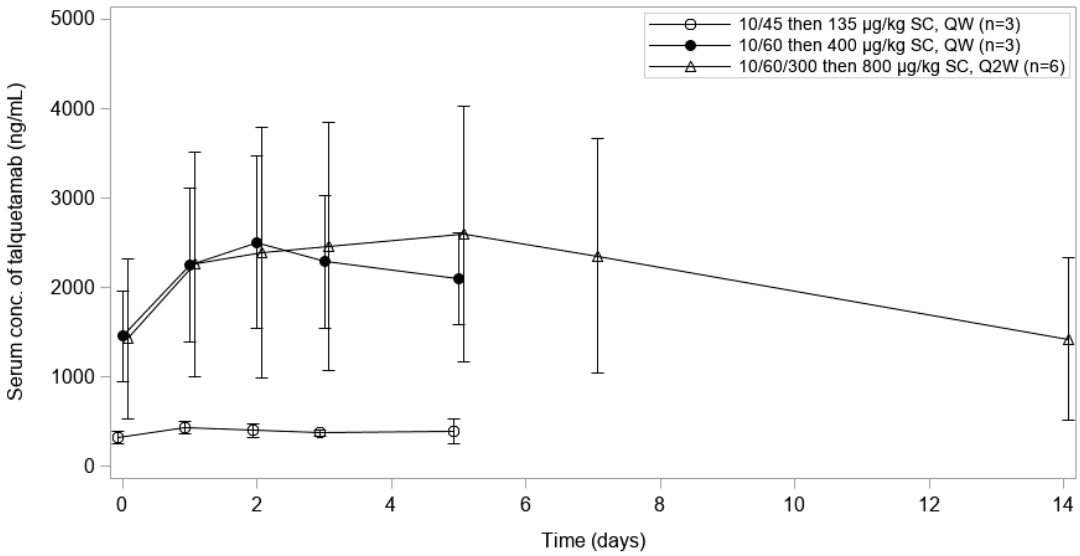


図 2.7.2-11 SC 投与後の本薬の平均血清中濃度-時間プロファイル（C_{trough}）

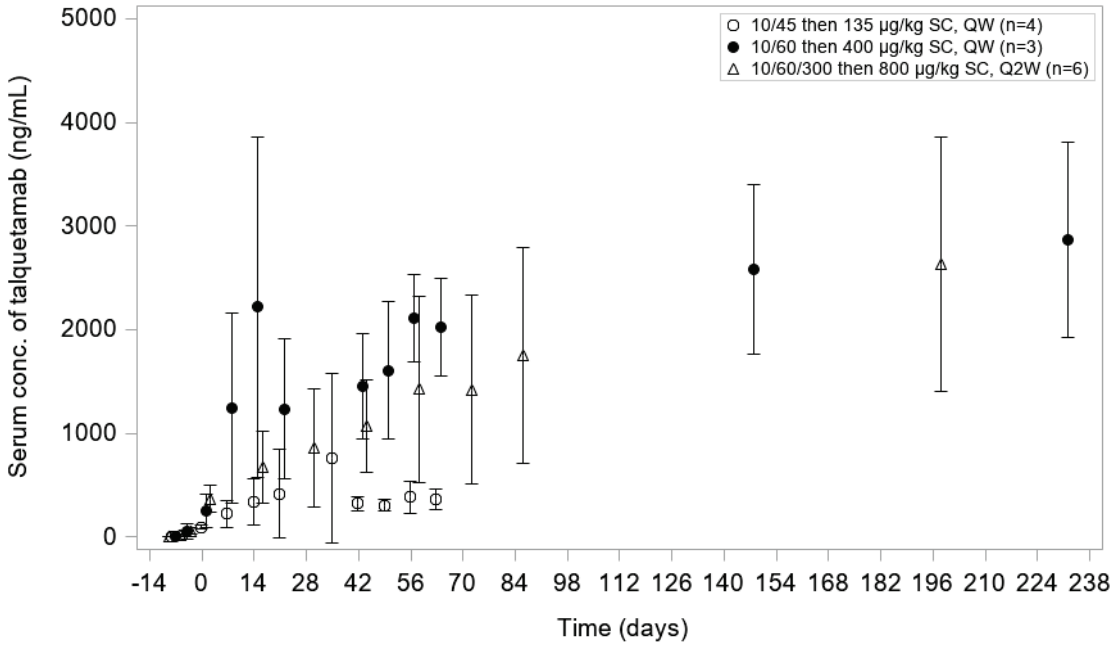


表 2.7.2-8 SC 投与後の本薬の PK パラメータ（Cycle 1）

Pharmacokinetics of talquetamab (mean [SD], $t_{max,}$ & t_{last}: median [range])	**10/45 then 135 µg/kg SC, QW**	**10/60 then 400 µg/kg SC, QW**	**10/60/300 then 800 µg/kg SC, Q2W**
Cycle 1 Day 1			
n	3	4	6[a]
C_{trough}, ng/mL	94.2 (18.8)	247 (164)	367 (129)
C_{max}, ng/mL	338 (143)	1632 (701)	1220 (574)
t_{max}, days	2.82 (1.90 - 4.01)	3.45 (1.96 - 7.95)	3.45 (1.88 - 6.05)
C_{avg}, ng/mL	254 (94.4)	1244 (547)	884 (442)
AUC_{last}, ng.h/mL	40428 (16866)	211281 (113188)	307331 (158652)
t_{last}, days	6.83 (5.97 - 6.92)	6.95 (5.95 - 7.95)	14.43 (13.05 - 15.92)
AUC_{tau}, ng.h/mL	40428 (16866)	211281 (113188)	307331 (158652)
AUC_{∞}, ng.h/mL	-	-	-
$t_{1/2}$, days	-	-	10.4 (1.1)
$C_{max, dn}$, ng/mL/µg[b]	0.0432 (0.0253)	0.0773 (0.0616)	0.0297 (0.0133)
$AUC_{last, dn}$, ng.h/mL/µg[b]	5.11 (2.97)	10.4 (9.62)	7.41 (3.48)
$AUC_{tau, dn}$, ng.h/mL/µg[b]	5.11 (2.97)	10.4 (9.62)	7.41 (3.48)
$AUC_{\infty, dn}$, ng.h/mL/µg[b]	-	-	-

[a] n=3 for $t_{1/2}$.
[b] Dose normalized to 1 µg.

表 2.7.2-9 SC 投与後の本薬の PK パラメータ（Cycle 3）

Pharmacokinetics of talquetamab (mean [SD], t_{max} & t_{last}: median [range])	**10/45 then 135 µg/kg SC, QW**	**10/60 then 400 µg/kg SC, QW**	**10/60/300 then 800 µg/kg SC, Q2W**
Cycle 3 Day 1			
n	3	3	6
C_{trough}, ng/mL	320 (69.6)	1457 (510)	1426 (899)
C_{max}, ng/mL	454 (96.3)	2517 (949)	2534 (1398)
t_{max}, days	1.73 (0.97 - 4.00)	1.95 (1.81 - 4.94)	2.93 (0.92 - 7.78)
C_{avg}, ng/mL	373 (75.3)	2123 (734)	2091 (1177)
AUC_{last}, ng.h/mL	70820 (16154)	366491 (46363)	731347 (400993)
t_{last}, days	7.98 (6.92 - 8.83)	7.98 (5.79 - 8.84)	14.93 (13.93 - 15.04)
AUC_{tau}, ng.h/mL	70820 (16154)	366491 (46363)	731347 (400993)
AUC_{∞}, ng.h/mL	-	-	-
$t_{1/2}$, days	-	-	-
CL/F, L/h	0.119 (0.0214)	0.0749 (0.00705)	0.0710 (0.0388)
V_d/F, L	-	-	-
AR_{Cmax}	-	1.94 (0.49)	2.12 (0.72)
AR_{AUCtau}	-	2.43 (0.59)	2.51 (1.02)
$C_{trough, dn}$, ng/mL/µg[a]	0.0394 (0.0109)	0.0538 (0.0189)	0.0344 (0.0211)
$C_{max, dn}$, ng/mL/µg[a]	0.0553 (0.00942)	0.0918 (0.0317)	0.0605 (0.0289)
$AUC_{last, dn}$, ng.h/mL/µg[a]	8.62 (1.69)	13.4 (1.27)	17.6 (8.78)
$AUC_{tau, dn}$, ng.h/mL/µg[a]	8.62 (1.69)	13.4 (1.27)	17.6 (8.78)
$AUC_{\infty, dn}$, ng.h/mL/µg[a]	-	-	-

[a] Dose normalized to 1 µg.

(2) 免疫原性

抗トアルクエタマブ抗体評価が可能であった 14 例（本薬の初回投与後 6 カ月以上の評価可能例数：9 例，1 年以上の評価可能例数：2 例）のうち，9 例（64.3%）が抗トアルクエタマブ抗体陽性であった（表 2.7.2-10）。抗トアルクエタマブ抗体陽性の被験者の抗体価は 1:20 から 1:10240 の範囲であり，被験者の大半の抗体価は最小希釈倍率（20 倍希釈）に等しい低値であった（表 2.7.2-11）。

表 2.7.2-10SC 投与後の抗トアルクエタマブ抗体発現状況-1（MMY1003 試験）

	135 ug/kg Weekly Subcutaneous	400 ug/kg Weekly Subcutaneous	800 ug/kg Every 2 Weeks Subcutaneous	Total
Analysis set: Immunogenicity	4	4	6	14
Subjects positive for anti-talquetamab antibodies at baseline[a]	0	0	0	0
Baseline samples positive for neutralizing antibodies[b]	0	0	0	0
Subjects positive for anti-talquetamab antibodies at baseline who were treatment-boosted for anti-talquetamab antibodies[c]	0	0	0	0
Subjects positive for anti-talquetamab antibodies at baseline who were not treatment-boosted for anti-talquetamab antibodies[c]	0	0	0	0
Subjects positive for treatment-emergent anti-talquetamab antibodies[a, d]	2 (50.0%)	3 (75.0%)	4 (66.7%)	9 (64.3%)
Subjects positive for neutralizing antibodies to talquetamab[b]	0	0	1 (16.7%)	1 (7.1%)
Subjects negative for anti-talquetamab antibodies[a]	2 (50.0%)	1 (25.0%)	2 (33.3%)	5 (35.7%)

[a] Percentages are calculated with the number of subjects with appropriate sample as the denominators.
[b] Only samples positive for anti-talquetamab antibodies from anti-talquetamab positive subjects were assayed for neutralizing antibodies.
[c] Baseline positive subjects were included only if post-treatment sample titers increased by at least 2-fold compared to baseline.
[d] Includes all subjects who had at least 1 positive subject status at any time after start of treatment, including those who did not have a baseline sample.

[tpkir02.rtf] [jnj-64407564/mmy1003/dbr_csr/re_csr/tpkir02.sas] 31MAY2024, 03:28

表 2.7.2-11 SC 投与後の抗トアルクエタマブ抗体発現状況-2（MMY1003 試験）

	135 ug/kg Weekly Subcutaneous	400 ug/kg Weekly Subcutaneous	800 ug/kg Every 2 Weeks Subcutaneous
Analysis set: Immunogenicity	4	4	6
Subjects positive for antibodies to talquetamab at baseline[a]	0	0	0
Baseline titers			
No data to report	-	-	-
Subjects positive for treatment-emergent antibodies to talquetamab[b]	2 (50.0%)	3 (75.0%)	4 (66.7%)
Peak titers			
1:20	2	3	3
1:10240	0	0	1
Subjects positive for neutralizing antibodies[c]	0	0	1 (16.7%)
Subjects negative for treatment-emergent talquetamab[d]	2 (50.0%)	1 (25.0%)	2 (33.3%)

[a] Subjects positive for antibodies to talquetamab at baseline, regardless of status after first talquetamab administration.
[b] Subjects positive for treatment-emergent antibodies to talquetamab includes all subjects who were positive (treatment-boosted or treatment-induced) at any time after their first talquetamab administration. Subjects with baseline positive samples and without 2-fold increased titer after treatment are not considered treatment-boosted
[c] Only samples positive for antibodies to talquetamab were assayed for neutralizing antibodies.
[d] Excludes subjects who were treatment-emergent positive at any time.

[tpkir01.rtf] [jnj-64407564/mmy1003/dbr_csr/re_csr/tpkir01.sas] 31MAY2024, 03:28

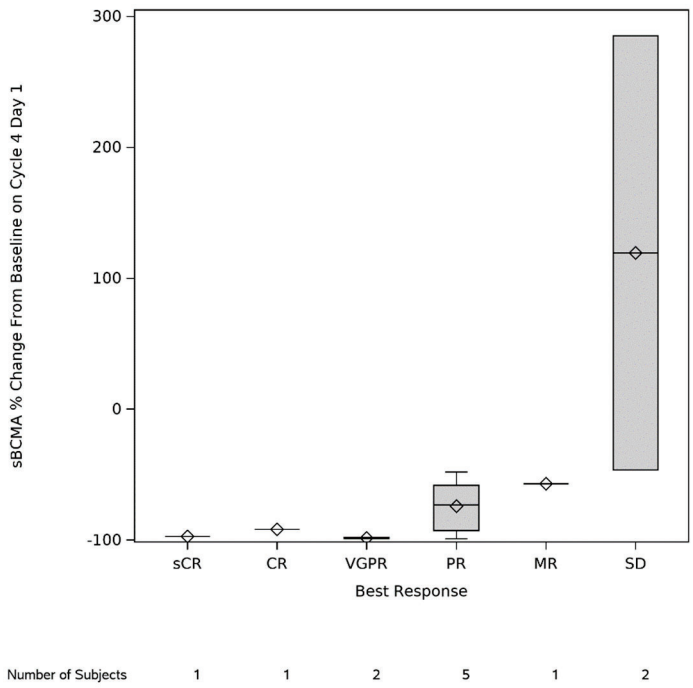
(3) 薬力学

13 例（0.135 mg/kg QW SC：4 例，0.4 mg/kg QW SC：3 例及び 0.8 mg/kg Q2W SC：6 例）で Cycle 2 Day 1 時点の sBCMA 評価が可能であった。Cycle 2 Day 1 でのベースラインからの sBCMA の減少は，奏効例 9 例中 9 例（100%），非奏効例 4 例中 3 例（75.0%）で認められた。

12 例（0.135 mg/kg QW SC：3 例，0.4 mg/kg QW SC：3 例及び 0.8 mg/kg Q2W SC：6 例）で Cycle 4 Day 1 時点の sBCMA 評価が可能であった。Cycle 4 Day 1 でのベースラインからの sBCMA の減少は，奏効が認められた被験者 9 例中 9 例（100%），非奏効例 3 例中 2 例（66.7%）で認められた。

さらに，VGPR 以上の奏効例では，血清中 sBCMA の大幅な減少が認められた（図 2.7.2-12）。

図 2.7.2-12 最良効果別の Cycle 4 Day 1 の血清中 sBCMA のベースラインからの変化率



Key: sCR = stringent complete response; CR = complete response; VGPR = very good partial response; PR = partial response; MR = minimal response; SD = stable disease; PD = progressive disease; sBCMA = Soluble B Cell Maturation Antigen; C4D1 = Cycle 4 Day 1

[gpkconc01.rtf] [jnj-64407564/mmy1003/dbr_csr/re_csr/gpkconc01.sas] 11APR2024, 05:13

2.7.2.2.3 64407564MMY1001 試験日本人コホート（第 2 相試験，日本人）【5.3.5.2.2】

MMY1001 試験第 2 相日本人コホートで，PI，IMiD，及び抗 CD38 抗体を含む 3 ライン以上の前治療歴を有する再発又は難治性の日本人 MM 患者を対象に RP2D である 0.4 mg/kg QW SC の有効性を検討した。36 例の被験者に本薬を投与し，CCO は 2024 年 5 月 6 日であった。PK，sBCMA 及び免疫原性の CO は 2024 年 2 月 14 日であった。

(1) PK

0.4 mg/kg QW SC で本薬を投与した際に，目標用量の初回投与後以降の平均 C_{trough} は EC_{90} 最大値を上回る値を維持した（表 2.7.2-付録-10）

(2) 免疫原性

抗トアルクエタマブ抗体評価が可能であった 34 例（本薬の初回投与後 6 カ月以上の評価可能例数：10 例，1 年以上の評価可能例数：2 例）のうち，14 例（41.2 %）が抗トアルクエタマブ抗体陽性であった。抗トアルクエタマブ抗体陽性の被験者の抗体価は 1:20 から 1:1310720 の範囲であった。抗トアルクエタマブ抗体の本薬への PK への明確な影響は認められなかった（図 2.7.2-付録-21）。

表 2.7.2-12 SC 投与後の抗トアルクエタマブ抗体発現状況
（MMY1001 試験日本人コホート）-1

	Japan Cohort
Analysis set: Talquetamab immunogenicity-evaluable for subjects with appropriate samples[a]	34
Subjects positive for anti-talquetamab antibodies at baseline[b]	3 (8.8%)
Subjects positive for anti-talquetamab antibodies at baseline who were treatment-boosted for anti-talquetamab antibodies[b,d]	1 (2.9%)
Subjects positive for anti-talquetamab antibodies at baseline who were not treatment-boosted for anti-talquetamab antibodies[b,d]	2 (5.9%)
Subjects positive for treatment-emergent anti-talquetamab antibodies[b,c]	14 (41.2%)
Subjects negative for anti-talquetamab antibodies[b]	20 (58.8%)

[a] Subjects who received at least one injection of talquetamab SC and had appropriate plasma samples for detection of antibodies to talquetamab (at least 1 sample after the start of the first injection of talquetamab).
[b] Percentages are calculated with the number of subjects with appropriate sample as the denominators.
[c] Includes all subjects who had at least 1 positive subject status at any time after start of treatment, including those who did not have a baseline sample.
[d] Baseline positive subjects were included only if post-treatment sample titers increased by at least 2-fold compared to baseline.

[TPKIR03JPN.RTF] [PROD/JNJ-64407564/MMY1001_P3/DBR_CSR_JAPAN/RE_CSR_JAPAN/TPKIR03JPN.SAS] 15JUL2024, 09:05

表 2.7.2-13 SC 投与後の抗トアルクエタマブ抗体発現状況
（MMY1001 試験日本人コホート）-2

	Japan Cohort
Analysis set: Immunogenicity	34
Subjects with appropriate samples[a]	34
Subjects positive for antibodies to talquetamab[b,c]	14 (41.2%)
Peak Titer	
1:20	4
1:40	1
1:80	1
1:160	2
1:320	1
1:640	1
1:1280	1
1:2560	2
1:1310720	1
Subjects negative for antibodies to talquetamab[b]	20 (58.8%)

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

[TPKIR01JPN.RTF] [PROD/JNJ-64407564/MMY1001_P3/DBR_CSR_JAPAN/RE_CSR_JAPAN/TPKIR01JPN.SAS] 15JUL2024, 09:05

(3) 薬力学

0.4 mg/kg QW SC で本薬を SC 投与された奏効例 28 例中 27 例（96.4%）ではベースライン値と比較して Cycle 2 Day 1 時点で血清中 sBCMA が減少していた（表 2.7.2-付録-11）。

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1 母集団薬物動態解析

2.7.2.3.1.1 MMY1001 試験（非日本人）【5.3.3.5.1】

MMY1001 試験第 1 相及び第 2 相（コホート A，コホート B 及びコホート C）のデータを用いて PPK 解析を実施した。

(1) データ，方法

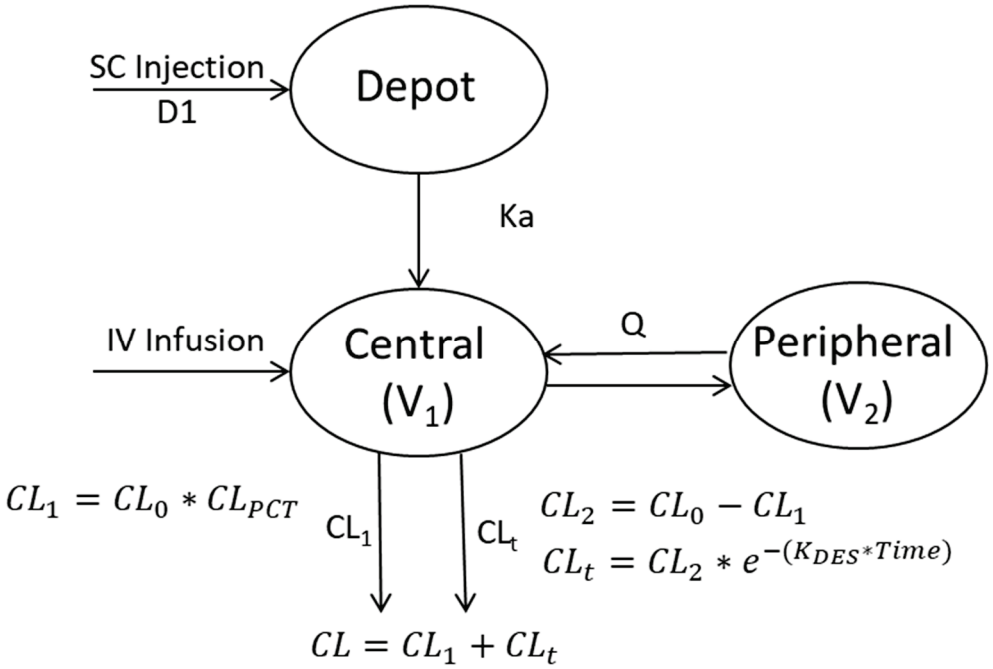
PPK 解析では，2022 年 4 月 22 日の PK データカットオフ時点の MMY1001 試験第 1 相及び第 2 相（コホート A，コホート B 及びコホート C）の本薬の血清中濃度データを使用した。

1 回以上の本薬の投与（IV 投与：n=100，SC 投与：n=392）を受けた再発又は難治性 MM 患者 492 例から得られた計 5354 の本薬の血清中濃度値を用いて，Perl-speaks-NONMEM（PsN, version 4.8.1）の環境下で NONMEM（バージョン 7.4.3，ICON, Hanover, Maryland）を用いた非線形混合効果モデリングを実施した。

(2) PK モデル，パラメータ推定

本薬の時間濃度推移は 0 次吸収，一次吸収並びに時間非依存性及び時間依存性消失経路を伴う 2 コンパートメントモデルによって適切に記述された。PPK モデル図を図 2.7.2-13 に示す。このモデルは，初回 step-up 投与直後の総クリアランス（CL_0），時間非依存的クリアランスにより記述される定常状態でのクリアランスフラクション（CL_{PCT}），時間依存的クリアランスの一次減衰係数（K_{DES}），中心コンパートメントの分布容積（V_1），コンパートメント間クリアランス（Q），末梢コンパートメントの分布容積（V_2），一次吸収速度定数（K_a），SC バイオアベイラビリティ（F）及び 0 次吸収項に相当する SC 投与のインプット時間（D_1）をパラメータとして設定した。総クリアランスは時間非依存的クリアランスである $CL_1=CL_0$・CL_{PCT} と時間依存的クリアランスである $CL_t= CL_0$・（1-CL_{PCT}）・exp（-K_{DES}・Time）の和で示された。CL_0 及び V_1 に対する体重の影響を予め構造モデルに組み込んだ。一般化加法モデルを用いて注目すべき共変量をスクリーニングした後，ステップワイズ共変量解析及び生物学的な観点から妥当性を検討した結果，CL_0 に対する ISS 病期分類の影響（stage II 及び stage III vs stage I）及び骨髄腫の型（IgG 型 vs 非 IgG 型）の影響が最終モデルに組み込まれた。

図 2.7.2-13 本薬の PPK モデル



CL=total clearance; CL_0=total clearance at time 0; CL_1=time-independent clearance; CL_{PCT}=fraction clearance at steady state described by the time-independent clearance component; CL_2=time-dependent clearance (CL_t) at time 0, which decreases over time through a first-order rate constant K_{DES}; D1=input duration for SC administration; IV=intravenous; K_a=first-order absorption rate constant; K_{DES}=first-order decay coefficient of the time-dependent clearance; Q=inter-compartmental clearance; SC=subcutaneous(ly); V_1=volume of distribution of the central compartment; V_2=volume of distribution of the peripheral compartment.

本薬の最終 PPK モデルのパラメータ推定値を表 2.7.2-14 に要約した。全てのモデルパラメータは，相対標準誤差＜30%で良好に推定された。

F の母集団平均値は 61.9 %であり，モノクローナル抗体で一般的に想定される値と同程度であった。K_a は 0.138 day^{-1} であった。シミュレーションに基づく t_{max} の中央値は概ね投与後 3.5 日であった。中央コンパートメントの分布容積は 4.3 L であり，モノクローナル抗体で想定されるように，血漿容積に近かった。末梢コンパートメントの分布容積は 5.8 L であった。定常状態における総分布容積（V_1+V_2）の推定値の平均値は 10.1 L であった。体重 74.8 kg，骨髄腫の型が IgG 型及び ISS 病期分類 stage I の典型的な被験者における CL の推定値の平均値は，初回投与時で 2.08 L/day，定常状態で 1.06 L/day であった。本薬の時間依存的なクリアランス CL_t は，初回 step-up 投与直後には総クリアランスの 48.8%を占めていたが，その後急速に減少し，投与 16 週間後には 5%未満になった。SC 投与集団（392 例）の消失相半減期の中央値は，初回 step-up 投与直後で 7.56 日，定常状態で 12.2 日であった。

表 2.7.2-14 本薬の最終 PPK モデルのパラメータ推定値

Parameters, unit	Estimate	RSE (%)	IIV (%CV)	IIV RSE (%)	Shrinkage (%)
CL_0 (L/day) [a]	2.08	6.58	51.7	4.89	20.0
BWT on CL_0	0.672	20.7			
TPMMG=Non-IgG on CL_0	-0.547	5.43			
ISS=Stage II or III on CL_0	0.318	26.3			
CL_{PCT}	0.512	4.32	59.7	4.43	22.5
V_1 (L) [b]	4.30	2.54	22.3	8.58	53.2
BWT on V_1	0.670	17.0			
K_{DES} (day^{-1})	0.0229	7.21	67.4	10.2	52.9
Q (L/day)	1.01	6.10	39.4	13.1	65.9
V_2 (L)	5.78	8.59	82.8	8.99	45.1
K_a (day^{-1})	0.138	5.47	65.9	4.79	25.7
F	0.619	4.58	80.8	11.3	47.0
D1 (day)	0.142	19.6	145.3	9.98	60.8
Proportional Error	0.220	0.569			

BWT=baseline body weight in kilograms; CL_0=total clearance at time 0; CL_{PCT}=fraction clearance at steady state described by the time-independent clearance component; CV=coefficient of variation; D1=input duration of subcutaneous administration; F=subcutaneous bioavailability; IgG=immunoglobulin G; IIV=inter-individual variability; calculated as $(\text{variance})^{1/2}\times 100\%$; ISS=International Staging System; K_a=first-order absorption rate constant; K_{DES}=first-order decay coefficient of the time- dependent clearance; Q=inter-compartmental clearance; RSE=relative standard error, reported from NONMEM output; TPMMG=multiple myeloma subtype category group (0=IgG,1=Non-IgG); V_1=volume of distribution of the central compartment; V_2=volume of distribution of the peripheral compartment.

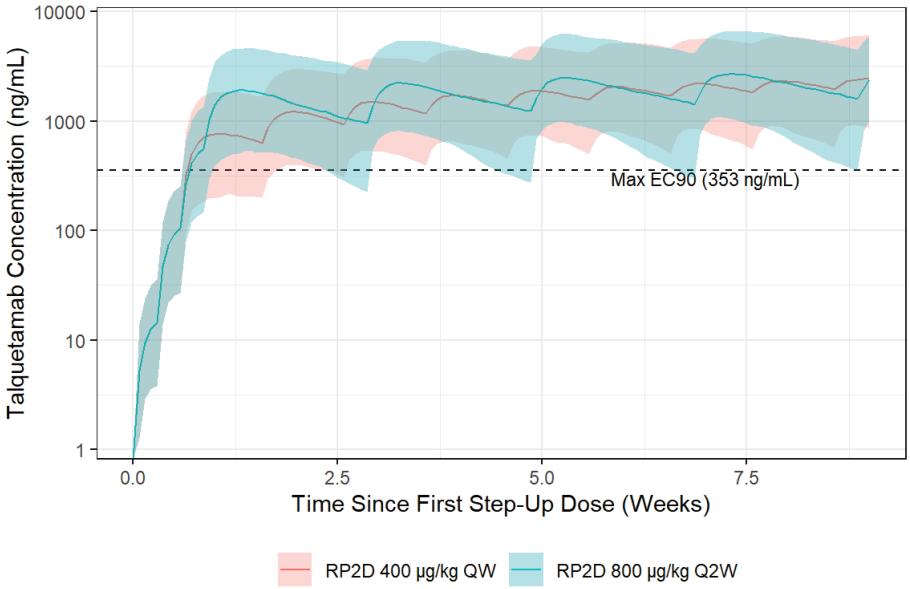
[a] $CL_0(L/day) = 2.08 \times \left(\frac{BWT}{74.8}\right)^{0.672} \times 0.453^{TPMMG=Non-IgG} \times 1.318^{ISS=\text{Gr 2 } or \text{ 3}}$

$CL = CL_0 * CL_{PCT} + CL_0 * (1 - CL_{PCT}) \times e^{-0.0229 \times Time\ (in\ days)}$

[b] $V_1(L) = 4.30 \times (\frac{BWT}{74.8})^{0.670}$

最終 PPK モデルを用いて RP2D（0.4 mg/kg QW SC 又は 0.8 mg/kg Q2W SC）で本薬を投与したときの本薬の血清中濃度-時間推移のシミュレーションを行った（図 2.7.2-14）。目標用量の初回投与後の C_{trough} の中央値は，EC_{90} 最大値（353 ng/mL）と同程度であった。また，定常状態における C_{avg} は 0.4 mg/kg QW SC と 0.8 mg/kg Q2W SC で同程度であった。

図 2.7.2-14 RP2D（0.4 mg/kg QW SC 又は 0.8 mg/kg Q2W SC）で投与したときの本薬の血清中濃度予測値－時間推移（母集団推定値）



EC90=concentration associated with the 90% maximal drug effect; Max=maximum; Q2W=every 2 weeks; RP2D=recommended Phase 2 dose; SC=subcutaneous(ly).
RP2D 400 µg/kg QW: step-up doses of 0.01 mg/kg and 0.06 mg/kg on Days -4 and -2 respectively, followed by 0.4 mg/kg weekly.
RP2D 800 µg/kg Q2W: step-up doses of 0.01 mg/kg, 0.06 mg/kg, and 0.3 mg/kg on Days -6, -4, and -2 respectively, followed by 0.8 mg/kg Q2W.
Note: Solid line represents median and shaded region represents 90% prediction interval.

表 2.7.2-15 RP2D（0.4 mg/kg QW SC 又は 0.8 mg/kg Q2W SC）で投与したときの本薬の血清中濃度（母集団推定値）

Time Span	PK Parameters[a] (ng/mL)	RP2D 0.4 mg/kg Weekly[b] n=392	RP2D 0.8 mg/kg Q2W[c] n=392	Differences (%)[d]
First full dose	C_{max}	798 (236, 1990)	1980 (604, 4880)	147.5
	C_{trough}	634 (199, 1680)	961 (224, 2940)	51.7
	C_{avg}	661 (183, 1570)	1460 (492, 3710)	121.6
First 2 weeks	C_{max}	1230 (419, 3080)	1980 (604, 4880)	61.2
	C_{avg}	880 (283, 2170)	1460 (492, 3710)	66.4
First 4 weeks	C_{max}	1730 (667, 4550)	2280 (821, 5670)	32.0
	C_{avg}	1180 (418, 2980)	1560 (570, 4170)	32.7
Weeks 3-4	C_{avg}	1450 (534, 3900)	1680 (617, 4550)	15.9
Steady state	C_{max}	3110 (1150, 8750)	3530 (1460, 9250)	13.5
	C_{trough}	2640 (757, 7800)	2160 (478, 7150)	-18.2
	C_{avg}	2920 (1030, 7940)	2920 (1030, 7910)	-0.06

C_{avg}=predicted average concentration; C_{max}=predicted maximum concentration; C_{trough}=predicted trough concentration; PK=pharmacokinetic(s); Q2W=every 2 weeks; RP2D=recommended Phase 2 dose; SC=subcutaneous(ly).

[a] All PK metrics are derived from the start of the first full dose of Cycle 1 Day 1.

[b] Analysis assumed all n=total 392 SC participants with posthoc PK parameters dosed with step-up doses of 0.01 mg/kg and 0.06 mg/kg on Days -4 and -2 respectively, followed by 0.4 mg/kg weekly.

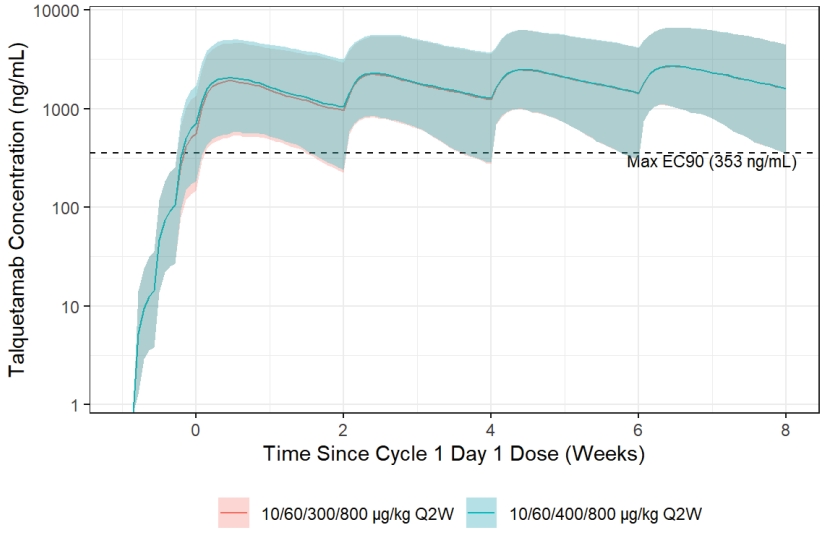
[c] Analysis assumed all n=total 392 SC participants with posthoc PK parameters dosed with step-up doses of 0.01 mg/kg, 0.06 mg/kg, and 0.3 mg/kg on Days -6, -4, and -2 respectively, followed by 0.8 mg/kg Q2W.

[d] Calculated using median values, differences (%)=[(0.8 mg/kg Q2W-0.4 mg/kg weekly)/0.4 mg/kg weekly]*100%.

Note: Median (5^{th}, 95^{th}) values are presented.

さらに 0.8 mg/kg Q2W SC 投与時の step-up 用量について，最終 PPK モデルを用いて，MMY1001 試験で検討した用量（0.01，0.06 及び 0.3 mg/kg）と本承認申請で提案する用量（0.01，0.06 及び 0.4 mg/kg）を比較した（図 2.7.2-15 及び表 2.7.2-16）。3 回目の step-up 用量を 0.3 mg/kg から 0.4 mg/kg に変更しても，本薬の濃度推移は同様であった。安全性の ER 解析において，CRS の発現は step-up 投与後の C_{max} と相関しないことが示されたことも踏まえ（2.7.2.3.2.1(3)），0.8 mg/kg Q2W SC における 3 回目の step-up 用量のわずかな変更は，有効性及び CRS を含む安全性プロファイルに影響を及ぼさないと想定された。

図 2.7.2-15 MMY1001 試験で検討した step-up 用量または本承認申請で提案する step-up 用量で投与した際の本薬の血清中濃度予測値ー時間推移
（母集団推定値，目標用量：0.8 mg/kg Q2W SC 投与）



EC90=concentration associated with the 90% maximal drug effect; Max=maximum; Q2W=every 2 weeks; RP2D=recommended Phase 2 dose; SC=subcutaneous(ly).
Note: Solid line represents median and shaded region represents 90% prediction interval.

表 2.7.2-16 MMY1001 試験で検討した step-up 用量または本承認申請で提案する step-up 用量で投与した際の本薬の血清中濃度

（母集団推定値，目標用量：0.8 mg/kg Q2W SC 投与）

Dosing Period	PK Parameters[a] (ng/mL)	Studied 0.01/0.06/0.3/ 0.8 mg/kg Q2W[b] n=392	Proposed 0.01/0.06/0.4 0.8 mg/kg Q2W[c] n=392	Differences (%)[d]
First step-up dose	C_{max}	14.5 (3.80, 35.9)	14.5 (3.80, 35.9)	0.0
Second step-up dose	C_{max}	105 (27.5, 252)	105 (27.5, 252)	0.0
Third step-up dose	C_{max}	562 (150, 1340)	713 (189, 1700)	27.0
First full dose	C_{max}	1980 (604, 4880)	2140 (655, 5290)	8.3
	C_{trough}	961 (224, 2940)	1040 (240, 3170)	8.0
	C_{avg}	1460 (492, 3710)	1590 (531, 4030)	8.3
First 2 weeks	C_{max}	1980 (604, 4880)	2140 (655, 5290)	8.3
	C_{avg}	1460 (492, 3710)	1590 (531, 4030)	8.3
First 4 weeks	C_{max}	2280 (821, 5670)	2390 (846, 5920)	5.1
	C_{avg}	1560 (570, 4170)	1650 (601, 4430)	5.6
Weeks 3-4	C_{avg}	1680 (617, 4550)	1730 (630, 4680)	2.8
Steady state	C_{max}	3530 (1460, 9250)	3530 (1460, 9250)	0.0
	C_{trough}	2160 (478, 7150)	2160 (478, 7150)	0.0
	C_{avg}	2920 (1030, 7910)	2920 (1030, 7910)	0.0

C_{avg}=predicted average concentration; C_{max}=predicted maximum concentration; C_{trough}=predicted trough concentration; PK=pharmacokinetic(s); Q2W=every 2 weeks; SC=subcutaneous(ly).

[a] All PK metrics are derived from the start of Cycle 1 Day 1 first full dose except for the C_{max} reported for each step-up dose.

[b] Analysis assumed all n=total 392 SC participants with posthoc PK parameters dosed with step-up doses of 0.01, 0.06, and 0.3 mg/kg on Days -6, -4, and -2 respectively, followed by 0.8 mg/kg Q2W.

[c] Analysis assumed all n=total 392 SC participants with posthoc PK parameters dosed with step-up doses of 0.01, 0.06, and 0.4 mg/kg on Days -6, -4, and -2 respectively, followed by 0.8 mg/kg Q2W.

[d] Calculated using median values, differences (%)=[(proposed-studied)/studied] *100%.

Note: Median (5^{th}, 95^{th}) values are presented.

(3) 共変量

最終 PPK モデルから得られた被験者の個別パラメータを用いて，0.4 mg/kg QW SC 又は 0.8 mg/kg Q2W SC で投与したときの本薬の曝露量（$C_{ave, 4weeks}$，$C_{max, 4weeks}$ 及び $C_{trough, 1stdose}$）をシミュレーションし，注目すべき影響因子について検討した（図 2.7.2-16，図 2.7.2-17，図 2.7.2-付録-22，図 2.7.2-付録-23，図 2.7.2-付録-24 及び図 2.7.2-付録-25）。

以下にその概略を示す。

1) 年齢

年齢は統計学的に有意な共変量として検出されなかった。

2) 性別

性別は統計学的に有意な共変量として検出されなかった。

3) 体重

最終 PPK モデルには CL_1 及び V_0 に対する共変量として体重を含めた。PPK 解析データセット（中央値 74.8 kg，範囲 40.2～143kg）の体重範囲内では，0.4 mg/kg QW SC 及び 0.8 mg/kg Q2W SC で投与した際の $C_{ave, 4weeks}$ は，四分位の体重別サブグループ間で同程度であった。

4) 肝機能

肝機能障害は統計学的に有意な共変量として検出されなかった。本薬の曝露量の予測値は，正常肝機能被験者（n=414，84.1%），軽度肝機能障害被験者（n=74，15.0%）及び中等度度肝機能障害被験者（n=2，0.4%）の間で同程度であった。重度の肝機能障害を有する被験者に関するデータは得られていないため，重度の肝機能障害が本薬の PK に及ぼす影響は不明である。

5) 腎機能

Modification of Diet in Renal Disease 式を用いて定義した腎機能障害［正常（n=119，24.2%），軽度（n=231，47.0%），中等度（n=142，28.9%）］は，統計学的に有意な共変量として検出されなかった。本薬の曝露量の予測値は，正常腎機能障害被験者と軽度腎機能障害被験者との間，及び正常腎機能障害被験者と中等度機能障害被験者との間で類似していた。重度の腎機能障害を有する被験者に関するデータは得られていないため，重度の腎機能障害が本薬の PK に及ぼす影響は不明である。

6) 人種，民族

人種又は民族は統計学的に有意な共変量として検出されなかった。

7) 骨髄腫の型

骨髄腫の型［IgG 型（n=247，50.2 %），非 IgG 型（n=245，49.8 %）］は最終 PPK モデルにおいて本薬のクリアランスの有意な共変量として特定された。

IgG 型骨髄腫を有する被験者に対する非 IgG 型骨髄腫を有する被験者の $C_{ave, 4weeks}$ の幾何平均比は 0.4 mg/kg QW SC で 1.9（95%信頼区間:1.8, 2.0）であり，0.8 mg/kg Q2W SC で 2.0（95%信頼区間:1.8, 2.1）であった。

多変量解析（2.7.2.3.2.1(2)1)）から，非 IgG 型の被験者でやや ORR が高い傾向が認められたが，骨髄腫の型で層別化した追加の ER 解析では IgG 型の被験者又は非 IgG 型の被験者における本薬の曝露量と ORR の間に明らかな ER 関係は認められなかったことから（2.7.2.3.2.1(2)1)），骨髄腫の型を考慮した用量調節は不要であると考えられた。

8) ISS 病期分類

ベースライン時の ISS 病期分類［stage I（217 例，44.1%），stage II（165 例，33.5%）又は stage III（103 例，20.9%）］は最終 PPK モデルにおいて本薬のクリアランスの有意な共変量として特定された。0.4 QW SC で投与した際の予測 $C_{ave,\ 4weeks}$ における，stage I に対する stage II の幾何平均比及び stage I に対する stage III の幾何平均比はそれぞれ 0.77（95%信頼区間:0.70, 0.86），0.72（95%信頼区間:0.63, 0.82）であり，0.8 mg/kg Q2W SC で投与した際の予測 $C_{ave,\ 4weeks}$ における，stage I に対する stage II の幾何平均比及び stage I に対する stage III の幾何平均比はそれぞれ 0.77（95%信頼区間:0.69, 0.85），0.71（95%信頼区間:0.62, 0.89）であった。しかしながら，本薬の有効性に対する部分集団解析【2.7.3.3.3】及び ER 解析（2.7.2.3.2.1(2)1)）から，ISS 病期分類は RP2D 投与時の ORR に影響しておらず，有効性に対して臨床的な影響を及ぼさないことが示された。

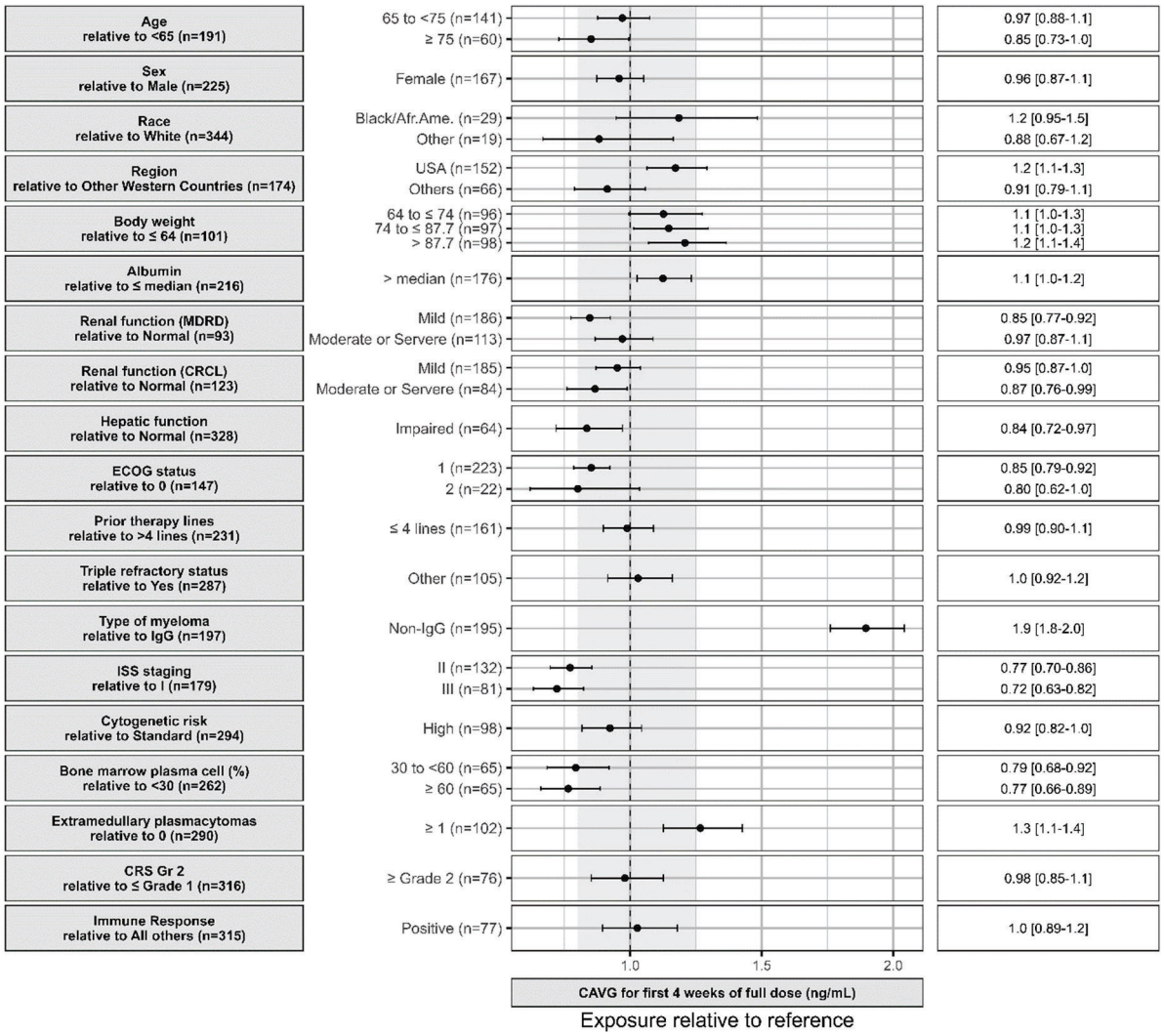
9) 免疫原性

抗トアルクエタマブ抗体の発現は，統計学的に有意な共変量として検出されなかった。本薬の曝露量の予測値は，抗トアルクエタマブ抗体陽性であった被験者（91 例，18.5%）と抗トアルクエタマブ抗体陰性又は評価不能であった被験者（401 例，81.5%）との間で類似していた。

10) 製剤

製剤は統計学的に有意な共変量として検出されなかった。市販予定製剤と臨床試験用製剤で本薬の曝露量に差は認められなかった。

図 2.7.2-16 本薬を 0.4 mg/kg QW SC で投与したときの $C_{ave,4weeks}$ の予測値についての部分集団解析のフォレストプロット



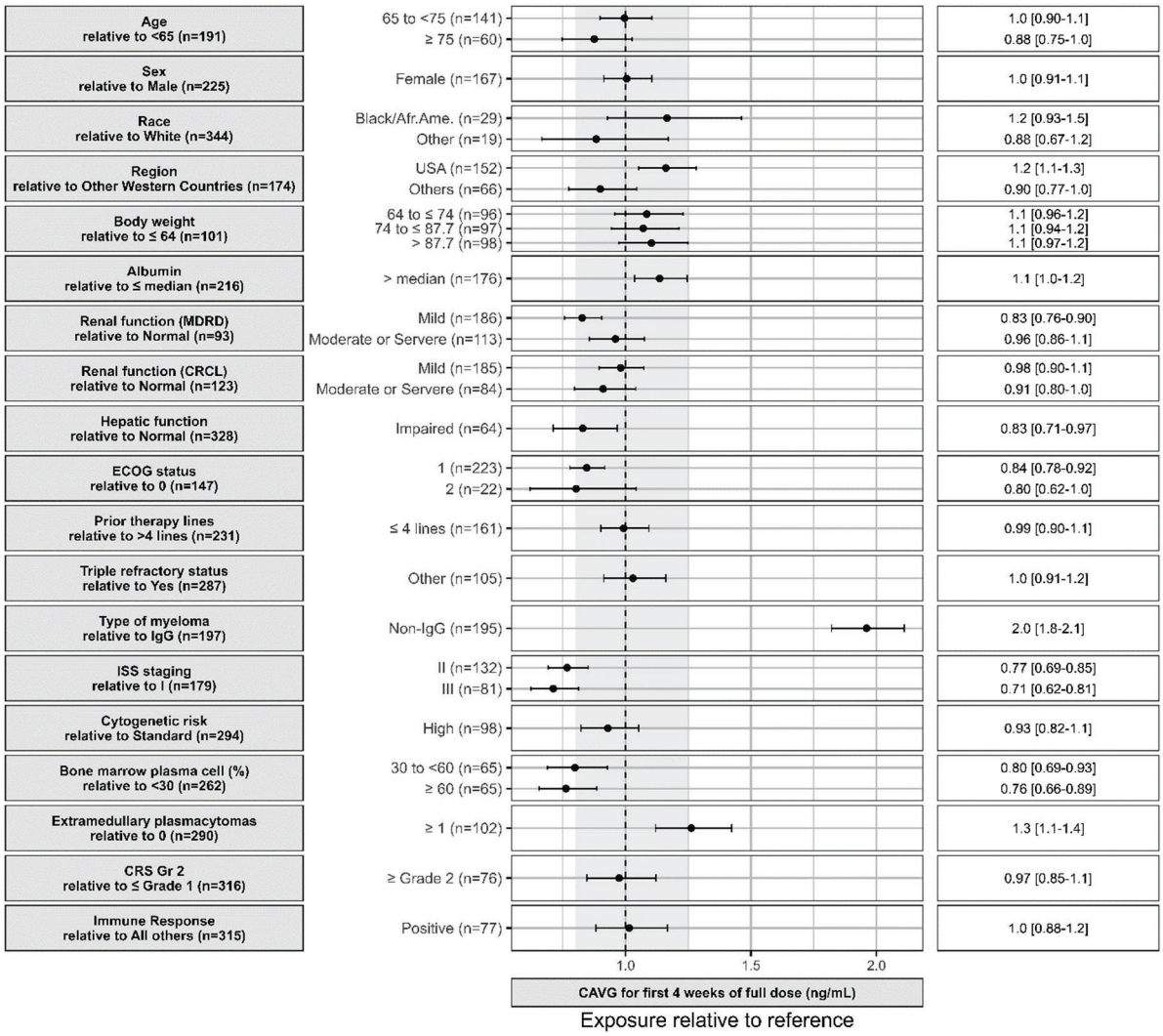
ADA=anti-drug antibody; Afr. Ame.=African American; CI=confidence interval; CAVG=predicted average concentration; $C_{avg,4weeks}$=predicted average concentration over the first 4 weeks of treatment full doses; CRCL=creatinine clearance; CRS=cytokine release syndrome; ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group; Hepatic impaired=hepatic mild and moderate functions; IgG=immunoglobulin G; ISS=International Staging System; MDRD=Modification of Diet in Renal Disease; Other (for race)=Asian+other races; RP2D=recommended Phase 2 dose; SC=subcutaneous; USA=United States of America.

Note: Immune Response refers to those participants with at least 1 positive ADA measurement, all others refer to participants with all negative ADAs or missing. High cytogenetic risk refers to del17p, t(4;14), or t(14;16).

Solid circle represents geometric mean ratio and error bar represents 95% CI. Dashed line represents reference value of 1. The associated numeric values are shown in the right-hand column. The shaded grey area spans ratios of 0.8 and 1.25.

Analysis assumed all n=total 392 SC participants with posthoc pharmacokinetics parameters dosed at RP2D 0.4 mg/kg weekly SC with 2 step-up doses of 0.01, 0.06 mg/kg on Day -4 and -2 before the first full dose on Day 0.

図 2.7.2-17 本薬を 0.8 mg/kg Q2W SC で投与したときの $C_{max,4weeks}$ 予測値についての部分集団解析のフォレストプロット



Afr.Ame.=African American; CAVG=predicted average concentration; CI=confidence interval; CRCL=creatinine clearance; CRS=cytokine release syndrome; ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group; Hepatic impaired=hepatic mild and moderate functions; IgG=immunoglobulin G; ISS=International Staging System; MDRD=Modification of Diet in Renal Disease; Other (for race)=Asian+other races; PK=pharmacokinetic(s); Q2W=every 2 weeks; RP2D=recommended Phase 2 dose; SC=subcutaneous.

Note: Immune Response refers to those participants with at least 1 positive ADA measurement, all others refer to participants with all negative ADAs or missing. Solid circle represents geometric mean ratio and error bar represents 95% CI. Dashed line represents reference value of 1. The associated numeric values are shown in the right-hand column. The shaded grey area spans ratios of 0.8 and 1.25.

Analysis assumed all n=total 392 SC participants with posthoc PK parameters dosed with RP2D 0.8 mg/kg Q2W SC with 3 step-up doses of 0.01, 0.06, and 0.3 mg/kg on Day -6, -4, and -2 before the first dose on Day 0.

2.7.2.3.1.2 MMY1003 試験及び MMY1001 試験日本人コホート（日本人）【5.3.3.5.3】

日本人集団に本薬を SC 投与したときの PK 特性を明らかにするため，MMY1001 試験において得られた非日本人集団のデータを用いて構築した本薬の最終 PPK モデル（2.7.2.3.1.1(2)）への日本人集団データの適合性を評価するとともに，日本人集団の曝露量を予測し，非日本人集団と比較した。

(1) データ，方法

MMY1003 試験（N=15）及び MMY1001 試験第 2 相日本人コホート（N=36）の日本人集団のデータを，非日本人集団のデータを用いて構築した本薬の最終 PPK モデル（2.7.2.3.1.1(2)）を用いて評価した。MMY1003 試験のデータは PK CO 日である 2023 年 7 月 31 日，MMY1001 試験日本人コホートのデータは PK CO 日である 2024 年 2 月 14 日時点のデータを用いて解析した。

日本人集団データのモデル適合性評価

非日本人集団のデータを用いて構築した最終 PPK モデルのパラメータ推定値（表 2.7.2-14）を用いて，経験的ベイズ推定を行った。Goodness-of Fit plots 及び pcVPC をそれぞれ図 2.7.2-付録-26 及び図 2.7.2-付録-27 に示した。その結果，MMY1001 試験において得られた非日本人集団のデータを用いて構築した最終 PPK モデルは，MMY1003 試験及び MMY1001 試験日本人コホートで得られた日本人集団の PK データについても，適切に説明可能であった。

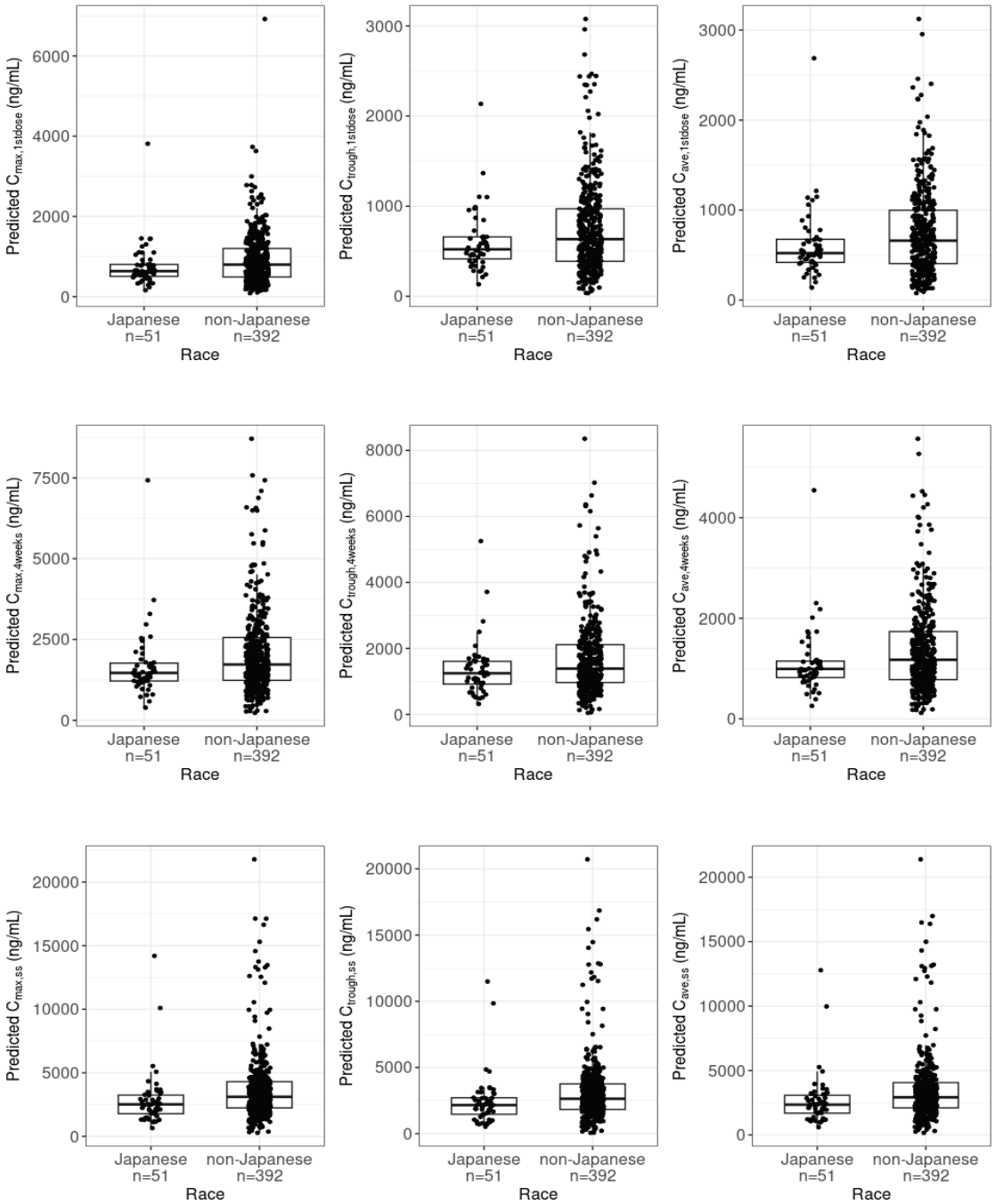
(2) 曝露量予測

最終 PPK モデルで推定された個別 PK パラメータを用いて，RP2D で本薬を投与したときの本薬の曝露量（$C_{max,1stdose}$，$C_{trough,1stdose}$，$C_{avg,1stdose}$，$C_{max,4thdoses}$，$C_{trough,4thdoses}$, $C_{avg,4thdoses}$, $C_{max,ss}$，$C_{trough,ss}$ 及び $C_{avg,ss}$）を予測した。日本人集団と非日本人集団の本薬の曝露量の予測値の比較を図 2.7.2-18 及び図 2.7.2-19 に示す。その結果，本薬の予測曝露量の中央値は非日本人集団に比べて日本人集団でやや低い値であったが，範囲は重複していた。RP2D を投与した被験者の曝露量と ORR の間にほぼ平坦な ER 関係が認められたことから（2.7.2.3.2.1），臨床的に意義のある差ではないと考える。

なお，非日本人集団（体重の中央値：74.0 kg）と比較して日本人被験者（体重の中央値：53.2 kg）の体重が低いこと，非日本人集団（IgG 型の骨髄腫の型の割合：50.3%）と比較して日本人被験者（IgG 型の骨髄腫の型の割合：64.7 %）の IgG 型の骨髄腫の型の割合が高かったことが，日本人集団の予測曝露量が非日本人集団と比較してやや低い値であったことの要因であると考えられる。

図 2.7.2-18 最終 PPK モデルに基づく日本人集団と非日本人集団の本薬を 0.4 mg/kg QW SC で投与したときの予測曝露量

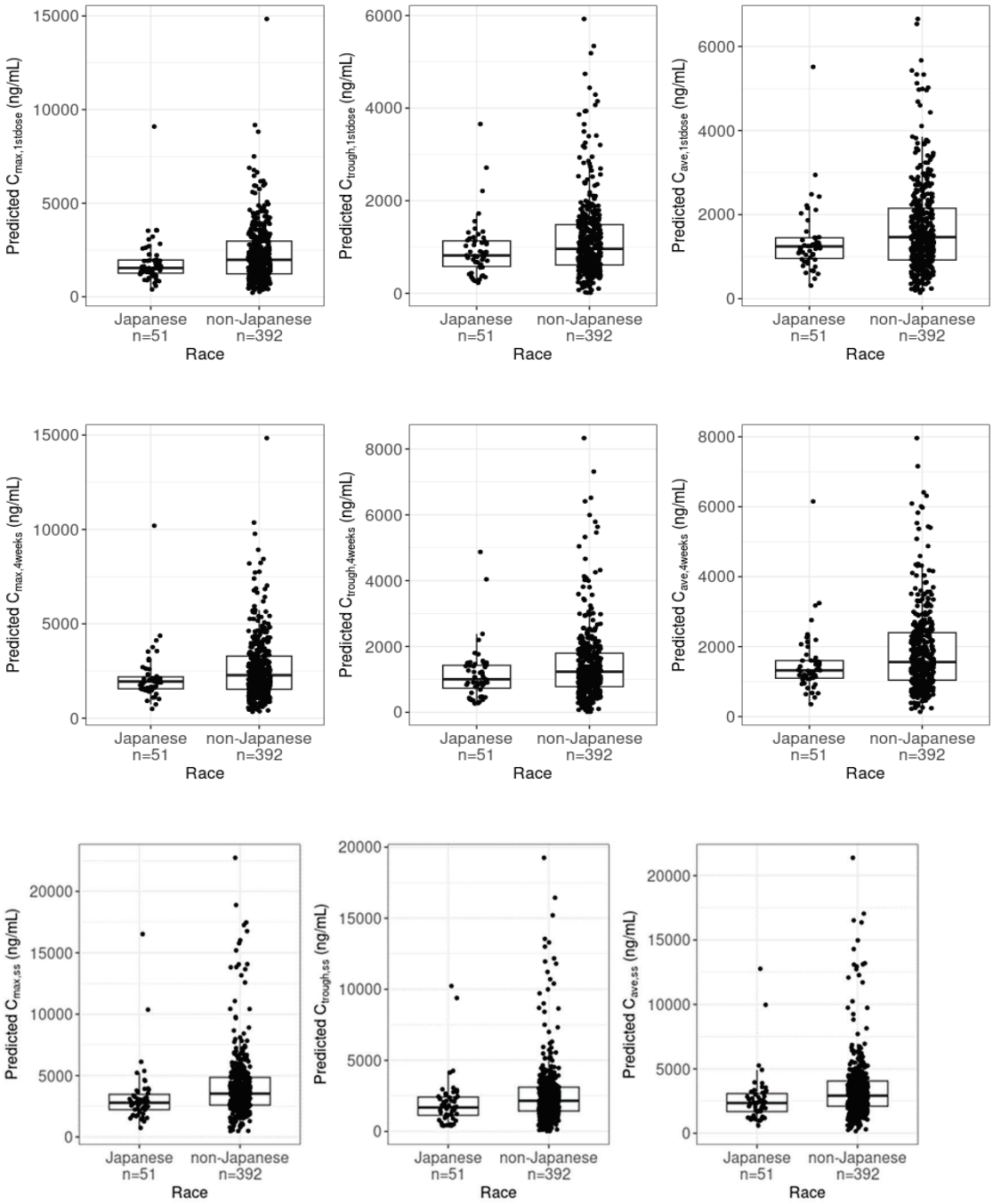
（上段：$C_{max,1stdose}$， $C_{trough,1stdose}$ 及び $C_{avg,1stdose}$，
中段：$C_{max,4thdoses}$， $C_{trough,4thdoses}$ 及び $C_{avg,4thdoses}$，
下段：$C_{max,ss}$， $C_{trough,ss}$ 及び $C_{avg,ss}$）



$C_{ave,1stdose}$=average concentration after the first treatment dose; $C_{max,1stdose}$=maximum concentration after the first treatment dose; $C_{trough,1stdose}$=trough concentration after the first treatment dose; $C_{ave,4weeks}$=average concentration during the dosing period of the first 4 weeks of full dose treatment; $C_{max,4weeks}$=maximum concentration during the dosing period of the first 4 weeks of full dose treatment; $C_{trough,4weeks}$=trough concentration after the first 4 weeks of full dose treatment; $C_{ave,ss}$=average concentration at steady state; $C_{max,ss}$=maximum concentration at steady state; $C_{trough,ss}$=trough concentration at steady state;
N=number of participants; PK=pharmacokinetics; QW=once weekly; RP2D=recommended Phase 2 dose; SC=subcutaneous.
Analysis assumed all Japanese (N=51) and non-Japanese (N=392) participants with post hoc pharmacokinetic parameters were dosed with step-up doses of 10 and 60 µg/kg on Days -4 and -2, respectively, followed by 400 µg/kg QW.
Black-filled circles represent the individually predicted exposure.

図 2.7.2-19 最終 PPK モデルに基づく日本人集団と非日本人集団の本薬を 0.8 mg/kg Q2W SC で投与したときの予測曝露量

（上段：$C_{max,1stdose}$， $C_{trough,1stdose}$ 及び $C_{avg,1stdose}$，
中段：$C_{max,4thdoses}$， $C_{trough,4thdoses}$ 及び $C_{avg,4thdoses}$，
下段：$C_{max,ss}$， $C_{trough,ss}$ 及び $C_{avg,ss}$）



$C_{ave,1stdose}$=average concentration after the first treatment dose; $C_{max,1stdose}$=maximum concentration after the first treatment dose; $C_{trough,1stdose}$=trough concentration after the first treatment dose; $C_{ave,4weeks}$=average concentration during the dosing period of the first 4 weeks of full dose treatment; $C_{max,4weeks}$=maximum concentration during the dosing period of the first 4 weeks of full dose treatment; $C_{trough,4weeks}$=trough concentration after the first 4 weeks of full dose treatment; $C_{ave,ss}$=average concentration at steady state; $C_{max,ss}$=maximum concentration at steady state; $C_{trough,ss}$=trough concentration at steady state;
N=number of participants; PK=pharmacokinetics; Q2W=every 2 weeks; RP2D=recommended Phase 2 dose; SC=subcutaneous.
Analysis assumed all Japanese (N=51) and non-Japanese (N=392) participants with post hoc pharmacokinetic parameters were dosed with step-up doses of 10, 60, and 300 µg/kg on Days -6, -4, and -2, respectively, followed by 800 µg/kg Q2W.
Black-filled circles represent the individually predicted exposure.

2.7.2.3.2 曝露—反応解析

2.7.2.3.2.1 MMY1001 試験（非日本人）【5.3.3.5.1】

(1) データ，方法

2022 年 5 月 16 日を CCO 日とする解析で得られた臨床効果（有効性及び安全性）の個別データに基づき，ER 解析を実施した。なお，フォローアップ期間が短いため，2022 年 4 月 20 日より後に組み入れられた被験者のデータは解析に含めなかった。第 1 相で本薬の SC 投与を受けた被験者，並びに第 2 相（コホート A，コホート B 及びコホート C）の被験者を有効性及び安全性の ER 解析に含めた。

以下の最終 PPK モデルで推定した曝露量パラメータ及び有効性の評価項目を用いて有効性 ER 解析を実施した。

- 曝露量パラメータ予測値
  - $C_{ave,4weeks}$：目標用量初回投与後 4 週間の平均濃度
  - $C_{trough,1stdose}$：目標用量初回投与後の C_{trough}
- 有効性の評価項目
  - 主要評価項目である ORR
  - 副次評価項目である PFS，DOR 及び OS

以下の曝露量パラメータ予測値及び安全性の評価項目を用いて安全性 ER 解析を実施した。

- 曝露量パラメータ予測値
  - $C_{max,1stdose}$：目標用量初回投与後の C_{max}
  - $C_{max,4weeks}$：目標用量初回投与後 4 週間の C_{max}
- 安全性の評価項目：本薬投与後に発現した AE
  - Grade 3 以上の神経毒性，腫瘍崩壊症候群，感染症，ベースライン時から悪化した血球減少症（血小板減少症，貧血，好中球減少症，白血球減少症，及びリンパ球減少症），ベースライン時からの悪化を反映した血液学的検査値異常，血球減少症，低 γ グロブリン血症及び皮膚毒性（発疹）を含むすべての TEAE
  - Grade 2 以上の口腔毒性（味覚消失又は味覚不全），爪毒性，体重減少及び CRS
  - Grade を考慮しない CRS
  - サイクルの延期，休薬，減量，投与中断及び投与中止を含む用量変更に至った TEAE

有効性及び安全性 ER 解析のエンドポイント及び各データセットに含めた解析対象集団を表 2.7.2-17 に示す。

表 2.7.2-17 有効性及び安全性 ER 解析データセット

E-R Analyses	Endpoint	Population
RP2Ds with at least 3-month follow-up Efficacy E-R[a] (n=254)	Primary: RP2D ORR Secondary: other clinical response endpoints (PFS, DOR, and OS)	Participants who received the SC talquetamab RP2D in Phase 1 (Part 1 and Part 2) who had not been exposed to either CAR-T or other bispecific antibodies, and Phase 2 Part 3 Cohort A and Phase 2 Part 3 Cohort C **who were treated on or prior to 15 February 2022**, based on IRC criteria (ie, 2016 IRC-based criteria)
RP2Ds All Efficacy E-R (n=288)	Primary: RP2D ORR Secondary: other clinical response endpoints (PFS, DOR, and OS)	Participants who received the SC talquetamab RP2D in Phase 1 (Part 1 and Part 2) who had not been exposed to either CAR-T or other bispecific antibodies, and Phase 2 Part 3 Cohort A and Phase 2 Part 3 Cohort C based on IRC criteria (ie, 2016 IRC-based criteria)
Phase 1 Efficacy E-R (n=134)	Phase 1 ORR, PFS, and DOR	SC cohorts in Phase 1 (Part 1 and Part 2) (non-RP2D and RP2D doses) based on investigator's criteria (ie, 2011 investigator-based criteria)
Safety E-R (n=365)	Select Grade 2 or 3 TEAEs and other safety endpoints	SC cohorts in Phase 1 (Part 1 and Part 2), and Phase 2 Part 3 Cohort A and Cohort C
Prior use of CAR-T or bispecific participants RP2D efficacy and safety E-R (n=51)	Prior use of CAR-T or bispecific prticipants RP2D ORR and selected safety endpoints	Phase 2 Part 3 Cohort B and participants in Phase 1 (Part 1 and Part 2) who had been exposed to CAR-T or other bispecific antibodies with RP2D doses. Efficacy analysis of ORR will be based on IRC criteria (ie, 2016 IRC-based criteria)

CAR-T=chimeric antigen receptor T cells; DOR=duration of response; E-R=exposure-response; IRC=Independent Review Committee; ORR=overall response rate; OS=overall survival; PFS=progression-free survival; Q2W=every 2 weeks; RP2D=recommended Phase 2 dose, which is 0.4 mg/kg weekly with 2 step-up doses of 0.01, 0.06 mg/kg before the first full dose and 0.8 mg/kg Q2W with 3 step-up doses of 0.01, 0.06, 0.3 mg/kg before the first full dose; SC=subcutaneous(ly); TEAE=treatment-emergent adverse event.

[a] To examine efficacy in participants with a minimum of 3 months of follow-up as of the clinical cutoff date, a response analysis was performed for participants who were treated with 0.8 mg/kg Q2W SC on or prior to 15 February 2022.

Note: E-R analyses focused on SC cohorts and participants included in the population pharmacokinetics analysis with estimable exposure metrics and response values.

有効性解析の主要評価項目は ORR であり，IRC が IMWG 2016 効果判定規準に基づき PR 以上（PR，VGPR，CR 及び sCR）を達成した被験者の割合と定義した。RP2D で初回投与を受け，フォローアップ期間が 3 カ月以上であった被験者 254 例の ORR を RP2D ORR with at least 3-months follow-up とし，曝露量パラメータとの間の ER 関係をグラフによる探索及び単変量ロジスティック回帰分析により評価した。さらに，予後因子と成り得る，ベースライン時の特性や本薬の PK の有意な共変量が ORR に及ぼす影響を，多変量ロジスティック回帰分析により評価した。これらの被験者を対象に，選択した曝露量パラメータとその他の有効性評価項目（PFS，DOR 及び OS）との間の ER 関係も検討した。また，Cox 比例ハザード回帰を用いて，これらの被験者における OS を探索した。SC 投与を受けた第 1 相の被験者 134 例を対象に，補助的な有効性の解析を実施した。第 1 相では治験責任医師が評価した ORR（IMWG 基準 2011）を第 1 相 ORR とし，曝露量パラメータと第 1 相 ORR との ER 関係を検討した。DOR 及び PFS と曝露量パラメータとの間の ER 関係も検討した。

第 1 相で本薬の SC 投与を受けた被験者，並びに第 2 相（コホート A 及びコホート C）の被験者を主要な安全性 ER 解析に含めた。本薬投与後に発現した AE について，曝露量の四分位値に従って ER の関連性を探索した。また，Grade 3 以上の各 AE の発現例と非発現例の曝露量パラメータをグラフで比較した。さらに，第 2 相コホート B に組み入れられた T 細胞リダイレクト療法

の治療歴を含む 3 ライン以上の前治療歴を有する被験者 51 例を対象とした補助的な安全性の解析も実施した。

(2) 有効性 ER 解析

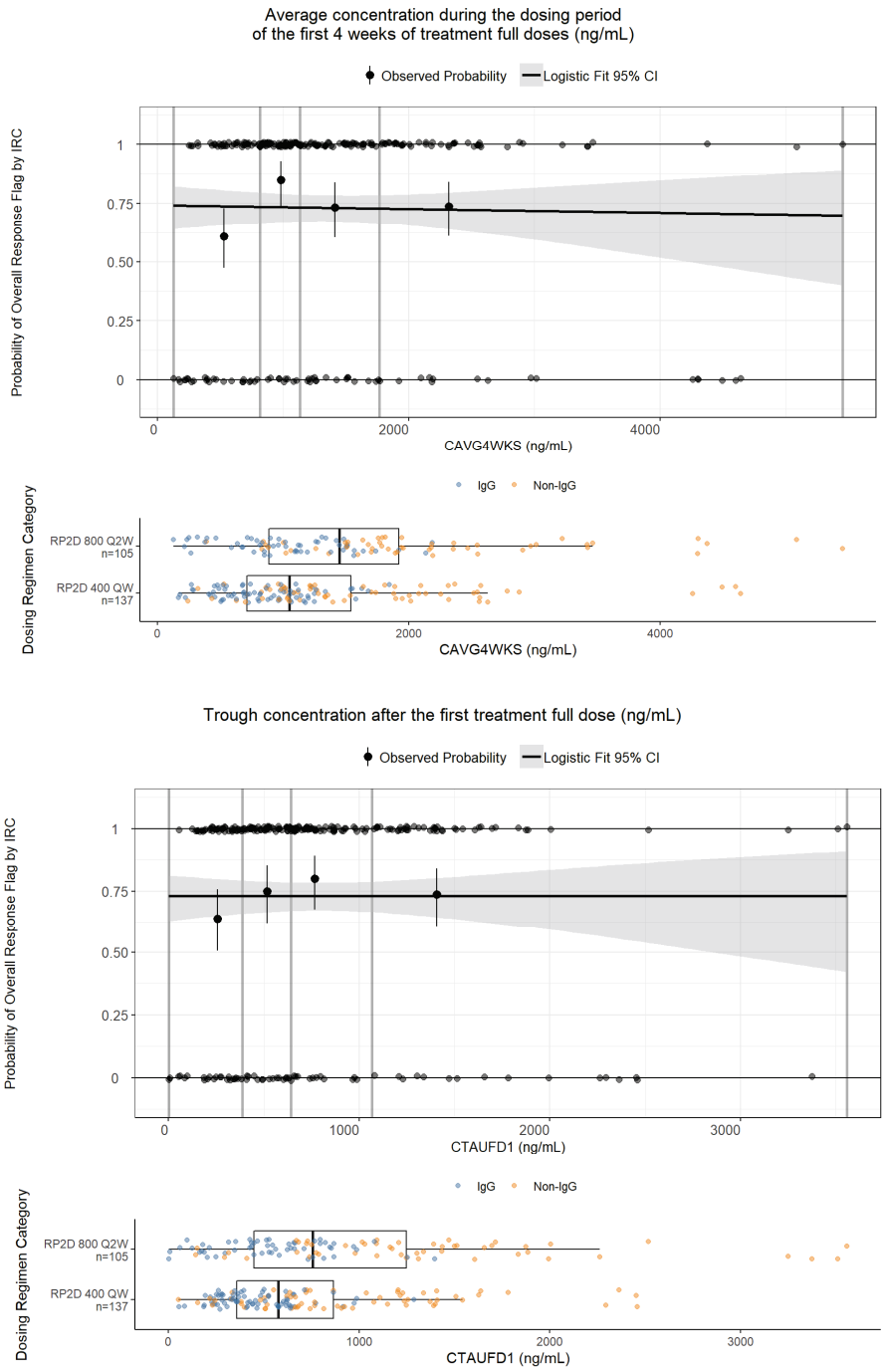
1) RP2D で投与し，追跡調査期間が 3 カ月以上であった被験者の ORR

RP2D で投与し，追跡調査期間が 3 カ月以上であった被験者の ORR と $C_{ave,4weeks}$ 及び $C_{trough,1stdose}$ の間にほぼ平坦な ER 関係が認められた（図 2.7.2-20）。

ORR の部分集団解析から，年齢，性別，人種，体重，目標用量（0.4 mg/kg QW SC vs 0.8 mg/kg Q2W SC），ECOG performance score，前治療数，ベースライン時の前治療に対する治療抵抗性，自家幹細胞移植歴，同種幹細胞移植歴，ISS 病期分類（改訂版 ISS 病期分類），細胞遺伝学的リスク，ベースライン時の腫瘍での GPRC5D 発現量，ベースライン時の形質細胞割合及びベースライン時のバイオマーカー（CD4 陽性 T 細胞，CD8 陽性 T 細胞，総 T 細胞，PD-1 発現及び CD25 発現などが含まれる）などの臨床的に重要な部分集団のいずれでも，一貫した臨床的ベネフィットをもたらすことが示された（図 2.7.2-21）。また，目標用量（0.4 mg/kg QW SC vs 0.8 mg/kg Q2W SC）は ORR の有意な共変量として特定されず，0.4 mg/kg QW SC での投与と 0.8 mg/kg Q2W SC での投与で ORR は同程度であることが示唆された。

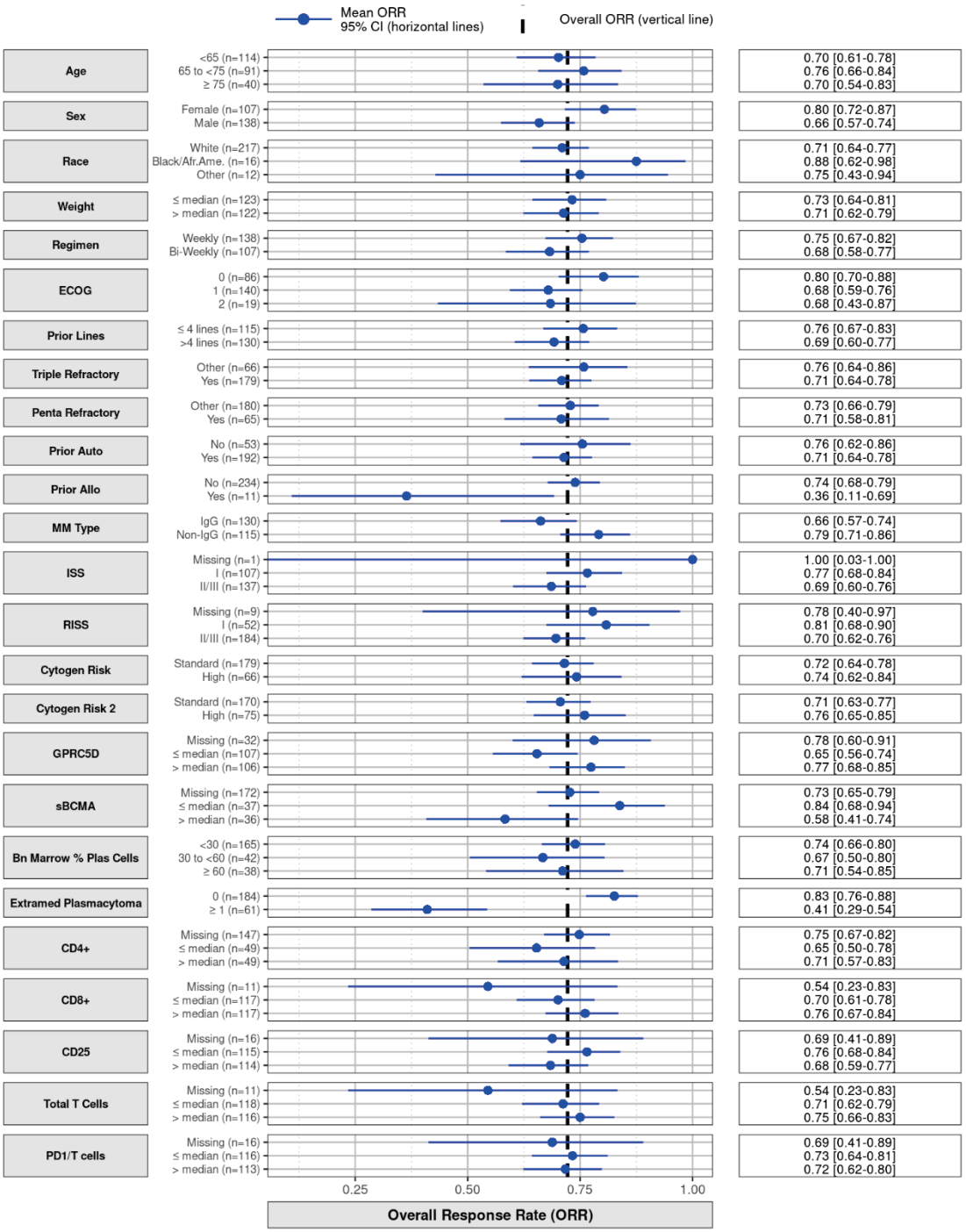
本薬の曝露量（$C_{ave,4weeks}$ 及び $C_{trough,1stdose}$）と ORR との関連性は，多変数ロジスティック回帰分析の結果，統計学的に有意ではなかった（表 2.7.2-18）。RP2D で得られる曝露量範囲では，曝露量と ORR の ER 関係は比較的平坦であり，被験者の大部分で有効性が得られるために適切な曝露量であったことが示された。多変量解析から，ORR に影響を及ぼす可能性のある予後因子として，骨髄腫の型（非 IgG 型の被験者で ORR がやや高い）及び髄外性形質細胞腫（髄外性形質細胞腫がない被験者で ORR が高い）が特定された（図 2.7.2-21，表 2.7.2-18）。これら 2 つの予後因子のうち，骨髄腫の型は曝露量との交絡因子であり，曝露量の変化と関連していた（非 IgG 型の被験者で曝露量が高い）。骨髄腫の型で層別化した追加の ER 解析では，IgG 型の被験者又は非 IgG 型の被験者における本薬の曝露量（$C_{trough,1stdose}$）と ORR に明らかな ER 関係は認められなかった（図 2.7.2-22）。

図 2.7.2-20 RP2D ORR with at least 3-months follow-up と $C_{ave,4weeks}$ 及び $C_{trough,1stdose}$ 予測値との ER 解析



CAR-T=chimeric antigen receptor T cells; CAVG4WKS=predicted average concentration over the first 4 weeks of treatment full doses ($C_{avg,4weeks}$); CTAUFD1=predicted trough concentration after the first treatment full dose (Ctrough,1stdose); CI=confidence interval; E R=exposure-response; IgG=immunoglobulin G; IRC=Independent Review Committee; ORR=overall response rate; Q2W=every 2 weeks; QW=weekly; RP2D=recommended Phase 2 dose.
Note: Error bars represent the 95% CI of ORR in the respective exposure quartile groups. Shaded areas of the logistic regression plots represent the 95% CI of the predicted ORR.
n=254 total RP2Ds with 3-month follow-up; n=242 included in E-R analysis and n=12 participants with missing exposure metrics and/or not evaluable efficacy response.

図 2.7.2-21 ベースライン時の特性による RP2D ORR with at least 3-months follow-up の部分集団解析



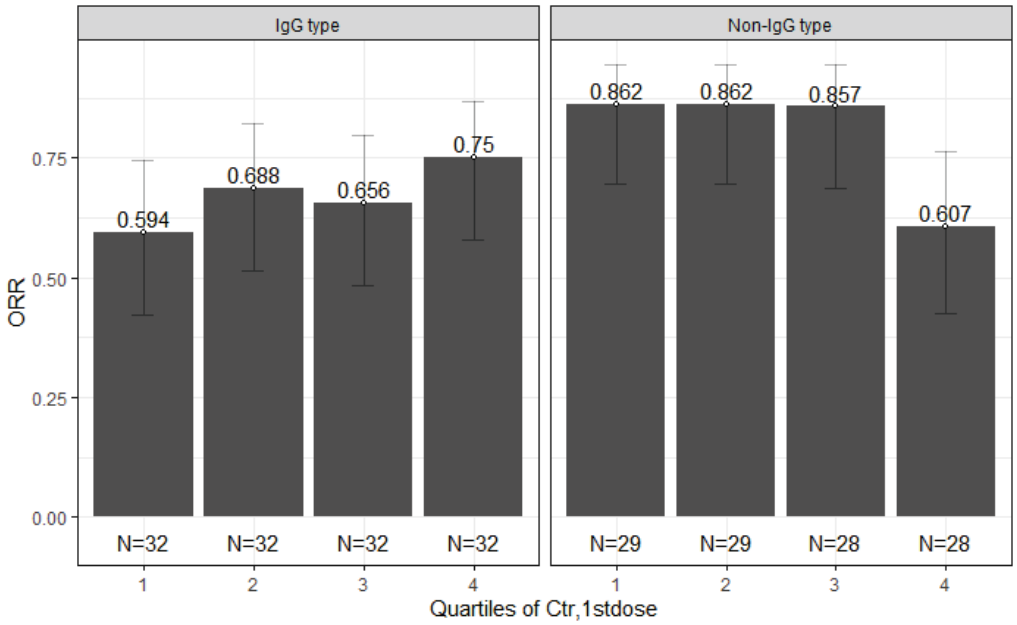
Afr. Ame.=African American; Allo=allogenic transplantation; Auto=autologous transplantation; Bn=bone; CAR-T=chimeric antigen receptor T cells; CD=cluster of differentiation; CI=confidence interval; ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group; GPRC5D=G protein-coupled receptor family C group 5 member D; IgG=immunoglobulin G; ISS=International Staging System; MM=multiple myeloma; ORR=overall response rate; Other (for race)=Asian+other races; PD1=programmed cell death protein 1; Plas=plasma; RISS=revised ISS staging; RP2D=recommended Phase 2 dose; sBCMA=soluble B cell maturation antigen; SC=subcutaneous.
Cytogenetic risk: standard vs high (del17p, t(4;14), or t(14;16)); cytogenetic risk 2: standard vs high (del17p, t(4;14), t(14;16) or Amp1q21).
Note: Solid circle represents proportion with overall response and error bar represents 95% CI. Dashed line represents overall response rate of 69.7%. The associated numeric values are shown in the right-hand column.

表 2.7.2-18 RP2D ORR with at least 3-months follow-up に関するロジスティック回帰分析

Univariate Analyses With $C_{avg,4weeks}$		Odds Ratio	95% CI	p-value
$C_{avg,4weeks}$ (per ng/mL)		1.00	1.00-1.00	0.794
Univariate Analyses With $C_{trough,1stdose}$		Odds Ratio	95% CI	p-value
$C_{trough,1stdose}$ (per ng/mL)		1.00	1.00-1.00	0.996
Multivariable Analyses	N	Odds Ratio	95% CI	p-value
Baseline multiple myeloma type				
non-IgG vs IgG	114 vs 128	2.68	1.38-5.41	**0.0045**
Baseline number of extramedullary plasmacytoma category				
≥1 vs 0	61 vs 181	0.111	0.0547-0.218	**<0.001**

$C_{avg,4weeks}$=predicted average concentration over the first 4 weeks of treatment full doses; CI=confidence interval; $C_{trough,1stdose}$=predicted trough concentration after the first treatment full dose; IgG=immunoglobulin G; ORR=overall response rate; RP2D=recommended Phase 2 dose; SC=subcutaneous; vs=versus.

図 2.7.2-22 骨髄腫の型で層別化した，RP2D ORR with at least 3-months follow-up の ER 解析



Ctr,1stdose=predicted trough concentration after the first treatment full dose; IgG=immunoglobulin G; ORR=overall response rate; RP2D=recommended Phase 2 dose.

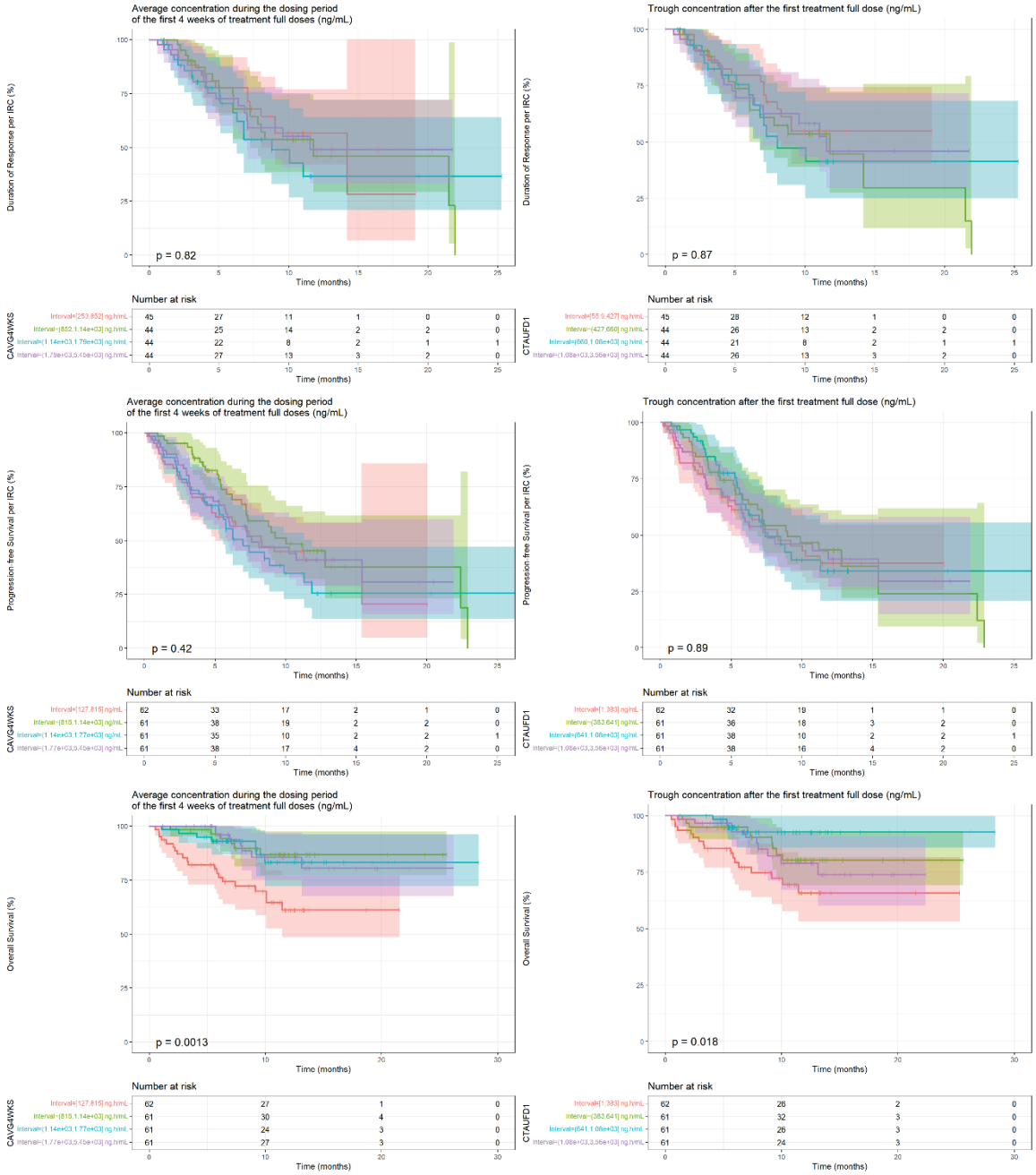
2) RP2D で投与し，追跡調査期間が 3 カ月以上であった被験者の DOR，PFS 及び OS

RP2D で投与し，追跡調査期間が 3 カ月以上であった被験者における DOR，PFS 及び OS の ER 解析結果を図 2.7.2-23 に示す。$C_{ave,4weeks}$ 及び $C_{trough,1stdose}$ のいずれにおいても，曝露量の四分位サブグループ間で DOR 及び PFS の Kaplan-Meier 曲線の CI は概ね重なっており，統計学的に有意な関連は認められなかった。RP2D で投与された被験者において，曝露量と DOR 及び PFS の ER 関係はプラトーに達していることが示唆された。

OS に関して，曝露量の第一四分位範囲の被験者の OS は不良であった。その原因を特定するため，曝露量及び予後に関係する因子（ISS 病期分類，ECOG，骨髄腫の型，髄外性形質細胞

腫，及び骨髄中形質細胞の割合等）を組み込んだ Cox 比例ハザードモデルを構築した。目標用量投与後 4 週間以内に発現した死亡事象のために ER 関係にバイアスが生じる可能性があるため，曝露量の指標として $C_{ave,4weeks}$ は用いず，$C_{trough,1stdose}$ のみ用いた。変数減少法により共変量を検討した結果，曝露量（$C_{trough,1stdose}$）は Cox 比例ハザードモデルに保持されなかった。最終モデルには，髄外性形質細胞腫及び ISS 病期分類が OS の予測因子として含まれた（表 2.7.2-19）。従って，第一四分位群の被験者の OS が他の群と比較して短かった理由は，曝露量が低かったことに起因したからではなく，予後不良の予測因子であり，本薬の PK の共変量である ISS stage II 及び III を有する被験者が第一四分位群に多く含まれたことであったと考えられる。

図 2.7.2-23 RP2D で投与し，追跡調査期間が 3 カ月以上であった被験者において，
$C_{ave,4weeks}$ 及び $C_{trough,1stdose}$ 予測値の
四分位値で層別化した DOR，PFS 及び OS の Kaplan-Meier 曲線



CAR-T=chimeric antigen receptor T cells; CAVG4WKS=predicted average concentration over the first 4 weeks of treatment full doses ($C_{avg,4weeks}$); CTAUFD1=predicted trough concentration after the first treatment full dose ($C_{trough,1stdose}$); DOR=duration of response; IRC=Independent Review Committee; OS=overall survival; PFS=progression-free survival; RP2D=recommended Phase 2 dose.
Note: Numbers below the plots represent the number of participants at risk at each timepoint. The total number of participants with available $C_{avg,4weeks}$ and $C_{trough,1stdose}$ are 245. Each month is 28 days.

表 2.7.2-19 RP2D で投与し，追跡調査期間が 3 カ月以上であった被験者における OS の有意な予測因子

	Odds Ratio	95% CI	p-value
Baseline number of extramedullary plasmacytoma			
≥1 vs 0	2.181	1.1489-4.1415	0.0171
International Staging System			
Stage II and III vs Stage I	0.363	0.1771-0.7420	0.0055

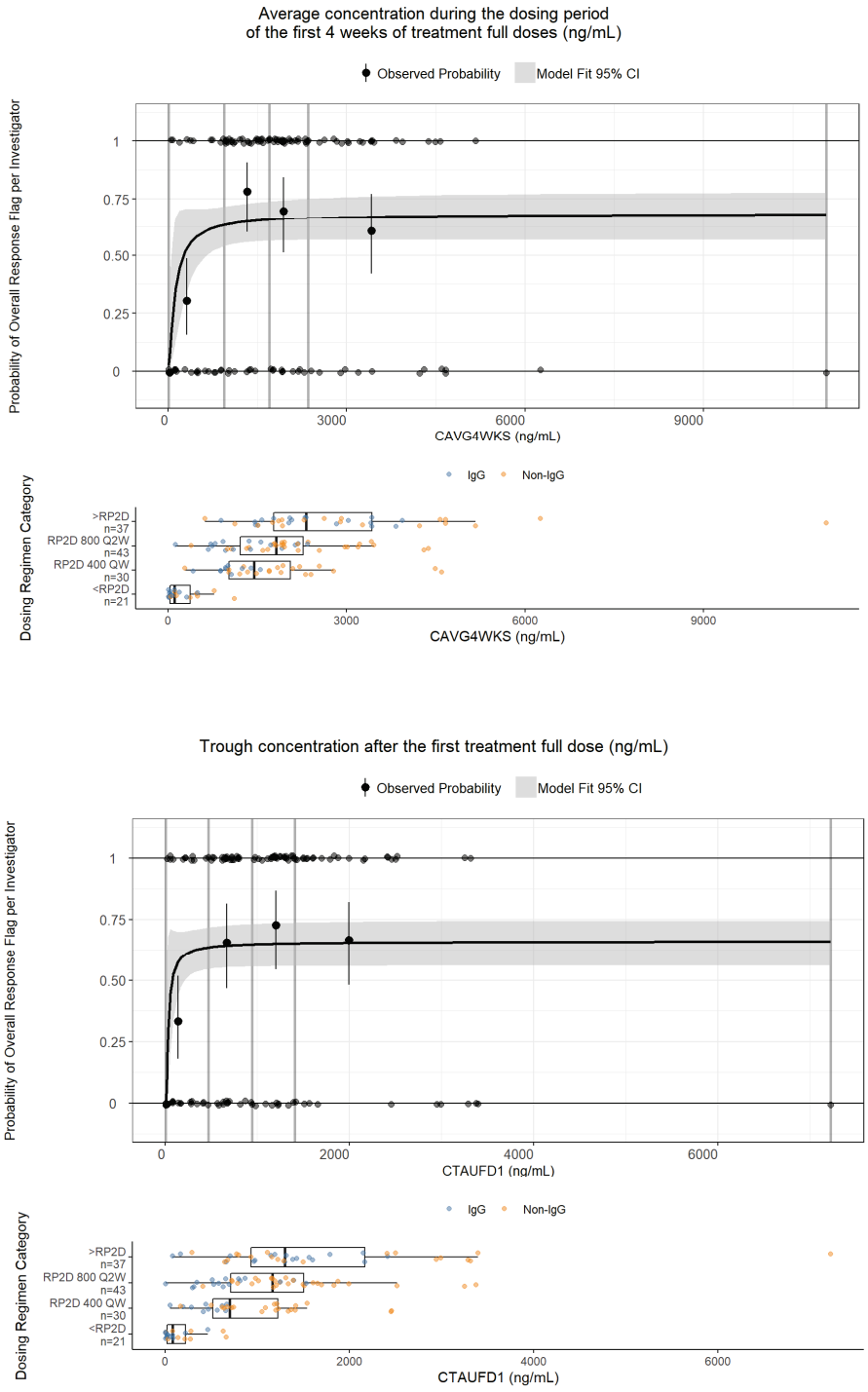
CI=confidence interval; OS=overall survival; RP2D=recommended Phase 2 dose; vs=versus.
Note: $C_{trough,1stdose}$ (predicted trough concentration after the first treatment full dose) was not significant (p-value >0.05).

3) 第 1 相 ORR，DOR，PFS 及び OS

第 1 相では ORR を IMWG 2011 criteria に従って治験責任医師が評価した。第 1 相において本薬を SC 投与された 134 例のうち，131 例（21 例：＜RP2D，30 例：0.4 mg/kg QW SC，43 例：0.8 mg/kg Q2W SC，37 例：＞RP2D）（3 例は曝露量欠損及び又は有効性評価不能のため解析から除外）における ORR と $C_{ave,4weeks}$ 及び $C_{trough,1stdoses}$ の間の ER 関係を図 2.7.2-24 に示す。正の ER 関係が認められ，RP2D 以上の用量で投与された被験者で認められた本薬の血清中濃度範囲では ORR はプラトーに達した。

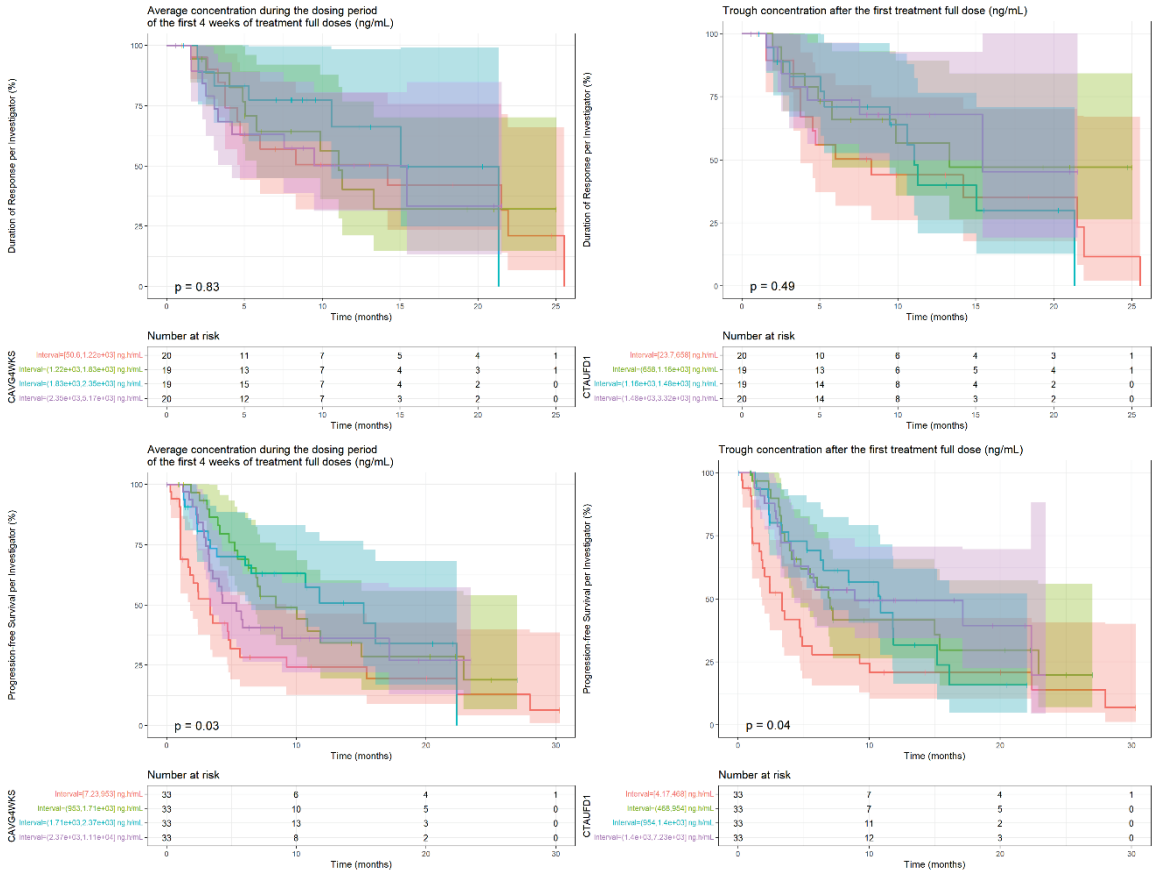
DOR 及び PFS の ER 解析結果を図 2.7.2-25 に示す。奏効例における DOR の Kaplan-Meier 曲線では曝露量の四分位値間で CI が重複しており，統計的に有意な ER 関係は認められなかった。PFS に関する Kaplan-Meier 曲線では，第一四分位群と比較して RP2D 以上の用量で投与した被験者に対応する第二四～第四四分位群で長い PFS が認められたことから，RP2D の適切性が支持された。

図 2.7.2-24 第 1 相の被験者における ORR と $C_{ave,4weeks}$ 及び $C_{trough,1stdose}$ 予測値との ER 解析



CAVG4WKS=predicted average concentration over the first 4 weeks of treatment full doses ($C_{avg,4weeks}$); CI=confidence interval; CTAUFD1=predicted trough concentration after the first treatment full dose ($C_{trough,1stdose}$); E R=exposure-response; IgG=immunoglobulin G; Q2W=every 2 weeks; QW=weekly; RP2D=recommended Phase 2 dose; SC=subcutaneous.
Note: Error bars represent the 95% CI of ORR in the respective exposure quartile groups. Shaded areas of the logistic regression plots represent the 95% CI of the predicted ORR.
n=134 total Phase 1 participants; n=131 included in E-R analysis and n=3 participants with missing exposure metrics and/or not evaluable efficacy response.

図 2.7.2-25 第 1 相の被験者における，$C_{ave,4weeks}$ 及び $C_{trough,1stdose}$ 予測値の四分位値で層別化した DOR（上段）及び PFS（下段）の Kaplan-Meier 曲線



CAVG4WKS=predicted average concentration over the first 4 weeks of treatment full doses ($C_{avg,4weeks}$); CTAUFD1=predicted trough concentration after the first treatment full dose ($C_{trough,1stdose}$); DOR=duration of response; PFS=progression-free survival.
Note: Numbers below the plots represent the number of participants at risk at each timepoint. The total number of participants with available $C_{avg,4weeks}$ and $C_{trough,1stdose}$ are 132. Each month is 28 days.

(3) 安全性 ER 解析

本薬を SC 投与した第 1 相及び第 2 相コホート A 及び C の安全性解析対象集団のすべての被験者 365 例（22 例：＜RP2D，305 例：=RP2D，38 例：＞RP2D）を主要な安全性 ER 解析の対象とした。CRS に関する評価項目を除き，$C_{max,4weeks}$ に基づく安全性 ER 解析結果を示した。CRS に関する評価項目については，各 step-up 投与後の C_{max} に基づく ER 解析結果を示した。

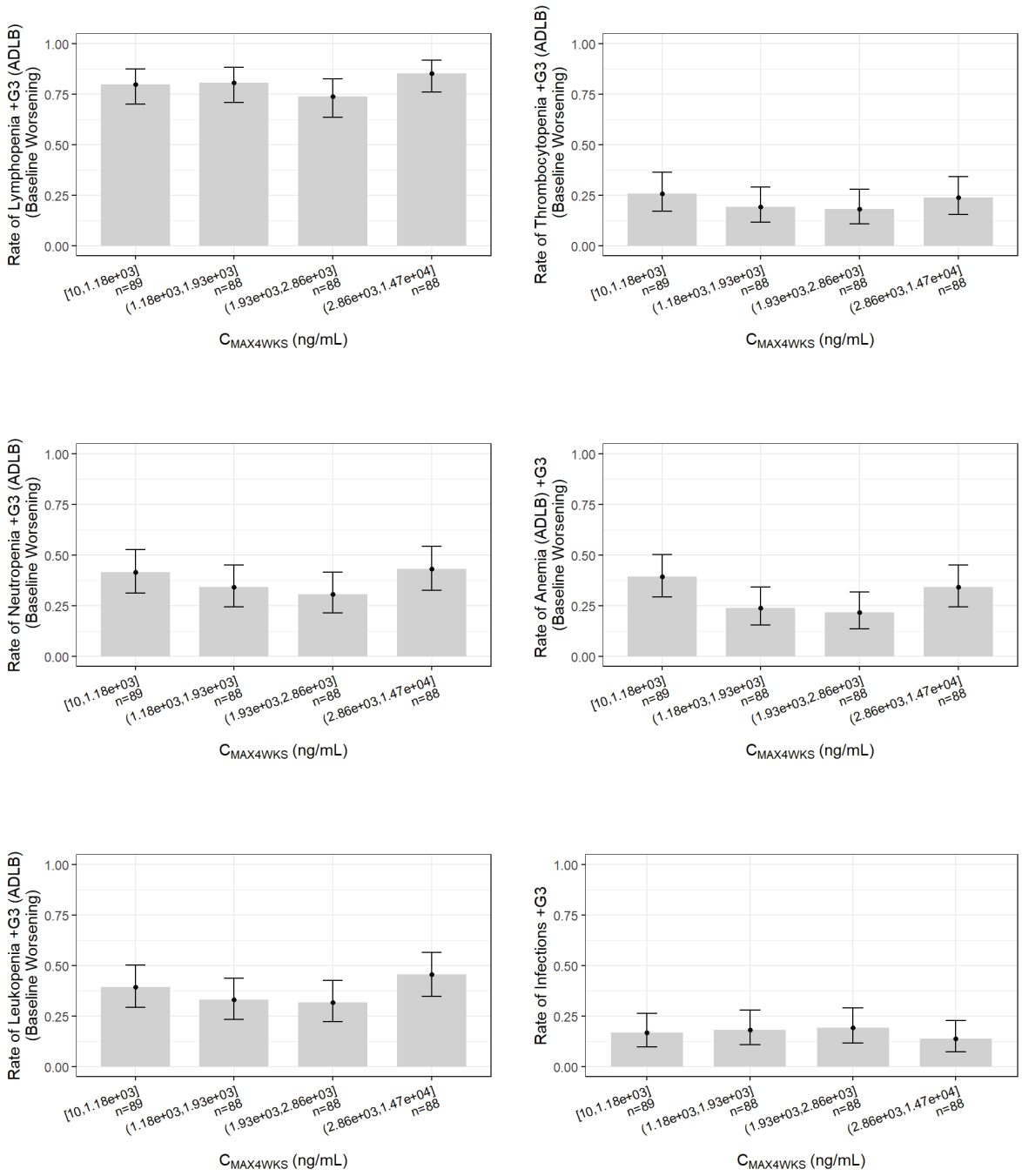
Grade 3 以上の血球減少症の悪化（貧血，白血球減少症，好中球減少症，リンパ球減少症及び血小板減少症）及び Grade 3 以上の感染症の発現との ER 関係を図 2.7.2-26 に示す。いずれも四分位群間で曝露量の増加に伴う発現割合の有意な増加傾向は認められなかった。Grade 3 以上の TEAE，Grade 3 以上の感染症，サイクル延期，投与中断，減量及び投与中止を含む用量調節に至った TEAE との ER 関係に特定の傾向は認められなかった（図 2.7.2-27）。Grade 2 以上の味覚不全及び Grade を問わない味覚不全との ER 関係については，第一四分位群と第二四分位群では曝露量の増加に伴い味覚不全の発現割合が上昇する傾向が示され，第二四分位群～第四四分位群では味覚不全の発現割合は同程度であった（図 2.7.2-28）。0.4 mg/kg QW SC 及び 0.8 mg/kg Q2W SC で投与した際の味覚不全の発現割合は同程度であり，Grade を問わない味覚不全の発現割合は 0.4 mg/kg QW SC で 48.3%，0.8 mg/kg Q2W SC で 46.2%，Grade 2 以上の味覚不全の発現割合は 0.4 mg/kg QW SC で 20.3%，0.8 mg/kg Q2W SC で 19.3%であった。PK の主要な共変量である骨髄腫の型及び ISS 病期分類は，Grade 2 以上及び Grade を問わない味覚不全の発現に影響を及ぼさないことが示された（図 2.7.2-29）。

Grade 2 以上の味覚消失及び体重減少に ER 関係は認められなかった（図 2.7.2-30）。Grade 3 以上の発疹，Grade 3 以上の低 γ グロブリン血症，Grade 3 以上の腫瘍崩壊症候群，Grade 3 以上の神経毒性，Grade 3 以上の CRS 及び Grade 2 以上の爪毒性を含む安全性評価項目の発現割合は低く（0.0%～1.7%），ER 解析は実施できなかった。

CRS（Grade 1 以上の CRS 及び Grade 2 以上の CRS）と各 step-up 投与後の C_{max}（$C_{max,P1}$, $C_{max,P2}$ 及び $C_{max,P3}$）に有意な ER 関係は認められず（図 2.7.2-31），トシリズマブ投与の有無に関わらず，CRS の発現割合は検討した用量範囲での本薬の曝露量と相関しないことが示唆された（図 2.7.2-32 及び図 2.7.2-33）。

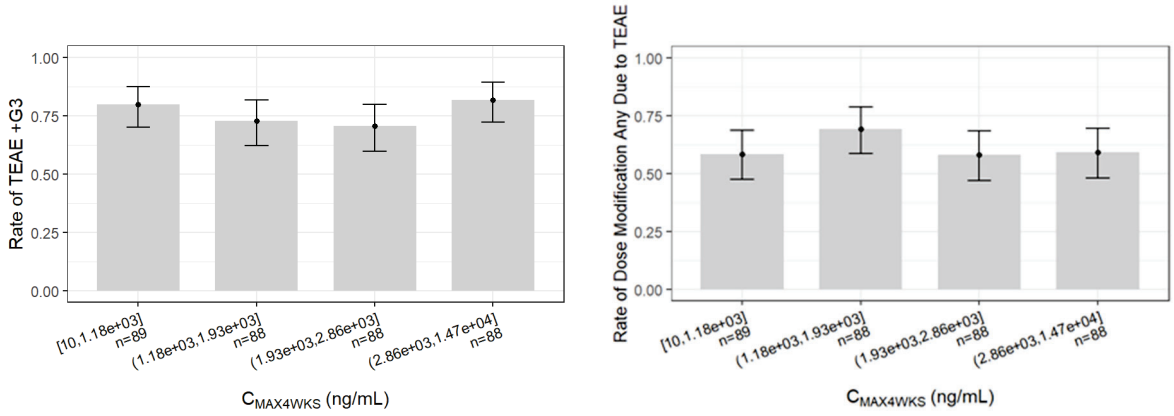
補助的な解析として，T 細胞リダイレクト療法の治療歴を含む被験者を対象に，0.4 mg/kg QW SC 又は 0.8 mg/kg Q2W SC で本薬を投与した際の安全性の ER 解析を実施した。限られた症例数（n=51）ではあるが，CRS 等の上記の安全性評価項目に ER 関係は認められなかった。

図 2.7.2-26 ベースラインから悪化した Grade 3 以上の血球減少症及び Grade 3 以上の感染症の発現割合の比較



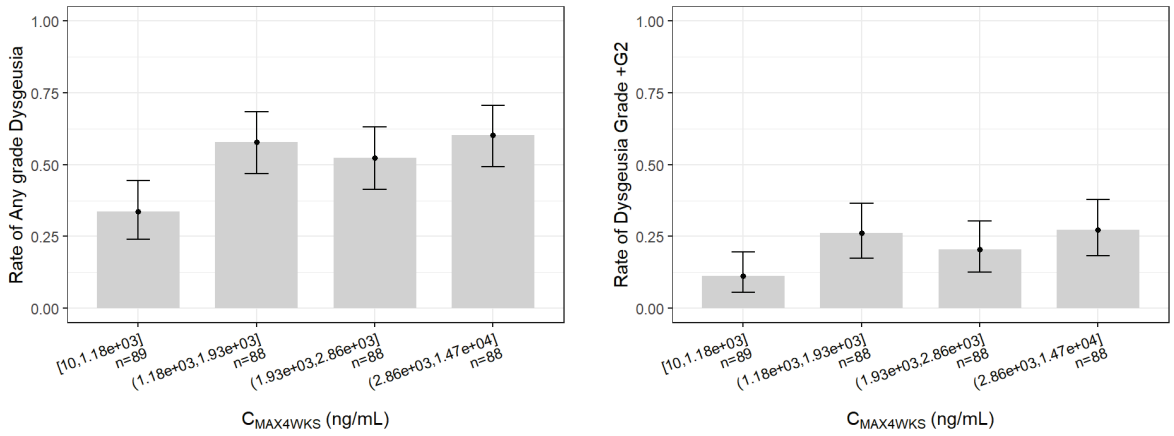
ADLB=Laboratory Analysis Data Set; $C_{MAX4WKS}$=predicted maximum concentration during the dosing period of the first 4 weeks of full doses treatment ($C_{max,4weeks}$); +G3=Grade ≥3; TEAE=treatment-emergent adverse event.

図 2.7.2-27 Grade 3 以上の TEAE 及び用量調節に至った TEAE の発現割合の比較



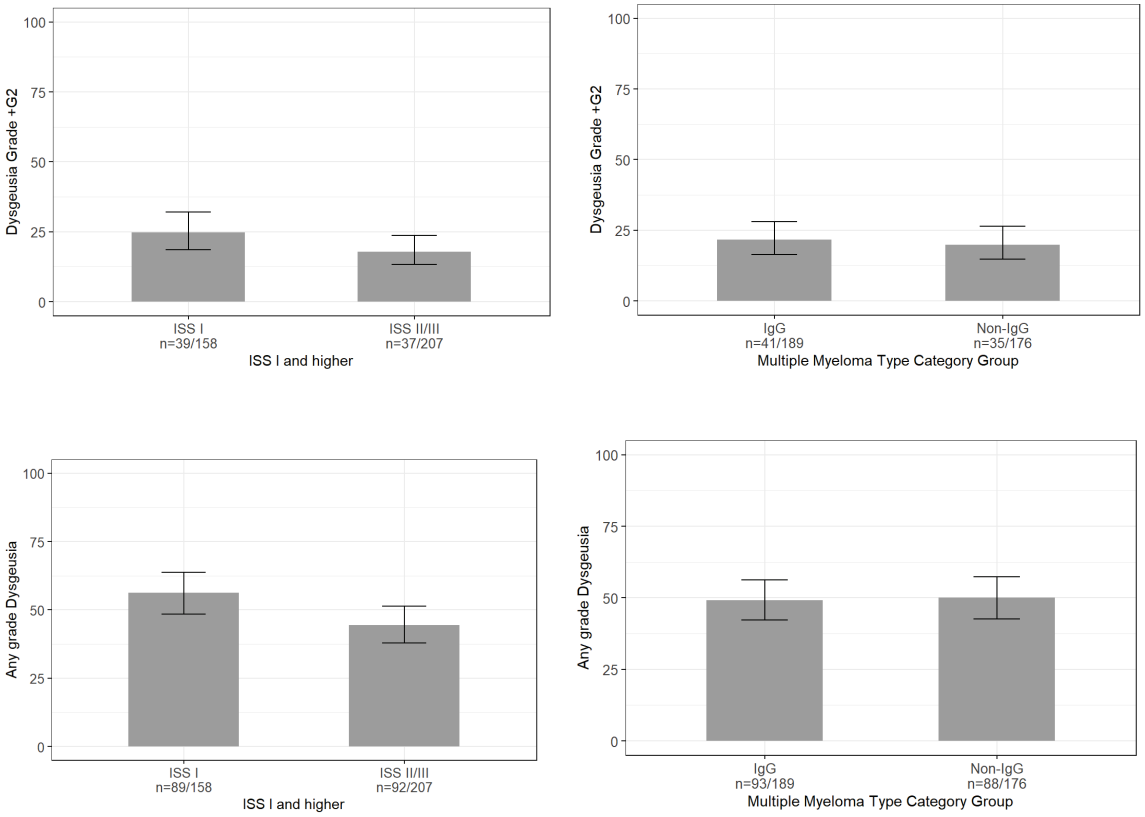
$C_{MAX4WKS}$=predicted maximum concentration during the dosing period of the first 4 weeks of full doses treatment ($C_{max,4weeks}$); +G3=Grade ≥3; TEAE=treatment-emergent adverse event.

図 2.7.2-28 味覚不全の発現割合の比較



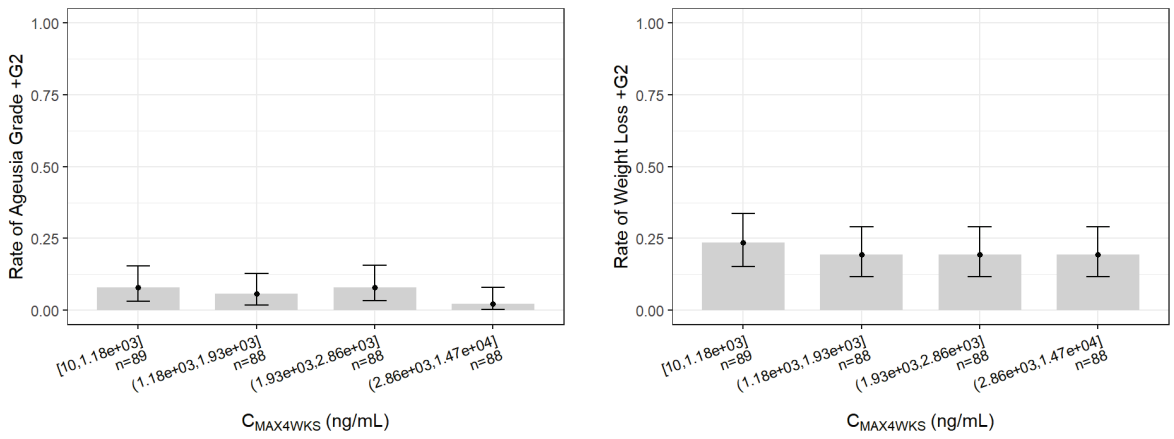
$C_{MAX4WKS}$=predicted maximum concentration during the dosing period of the first 4 weeks of full doses treatment ($C_{max,4weeks}$); +G2=Grade ≥2; TEAE=treatment-emergent adverse event.

図 2.7.2-29 味覚不全の発現割合の比較
（主要な PK の共変量である ISS 病期分類及び骨髄腫の型）



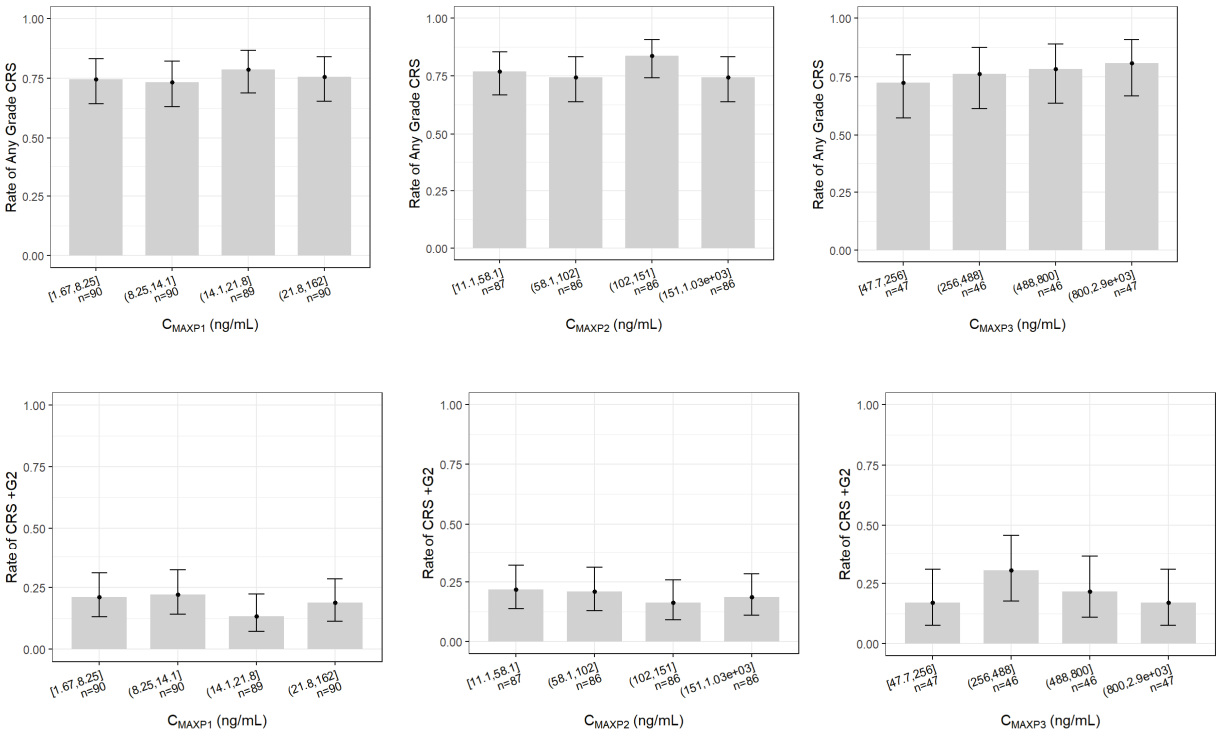
AE=adverse event; CI=confidence interval; +G2=Grade ≥2; n=number of participants; IgG=immunoglobulin G; ISS=International Staging System.
Note: Error bars are the 95% CI of AE occurrence rates in the respective exposure quartile groups.

図 2.7.2-30 Grade 2 以上の味覚消失及び Grade 2 以上の体重減少の発現割合の比較



$C_{MAX4WKS}$=predicted maximum concentration during the dosing period of the first 4 weeks of full doses treatment ($C_{max,4weeks}$); +G2=Grade ≥2.

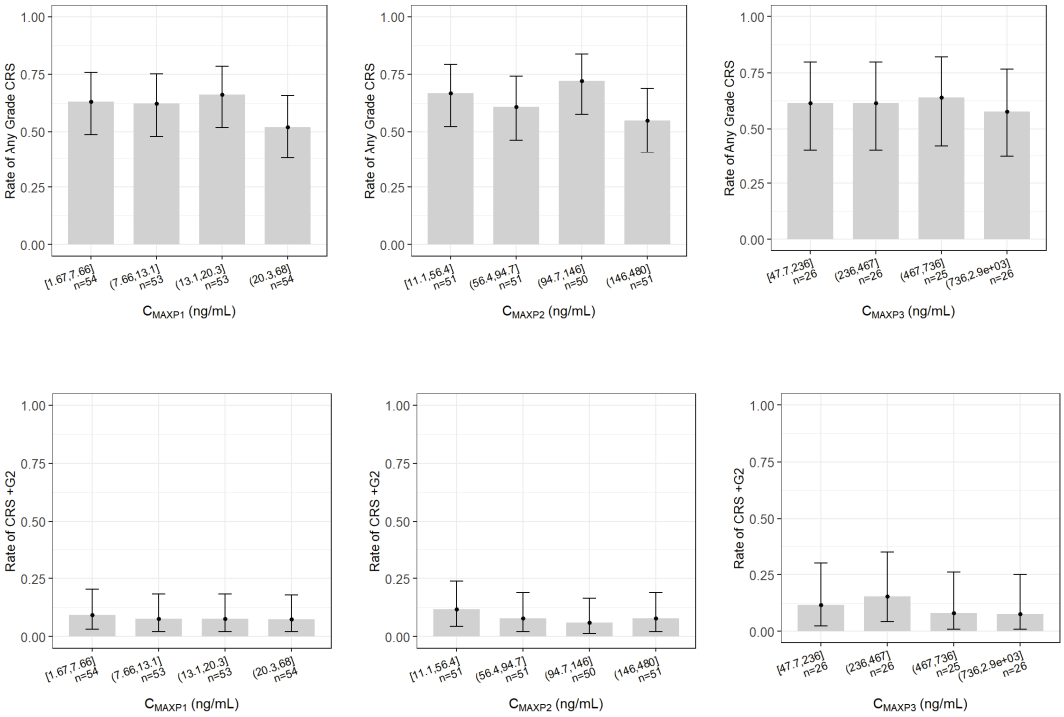
図 2.7.2-31 CRS の発現割合の比較



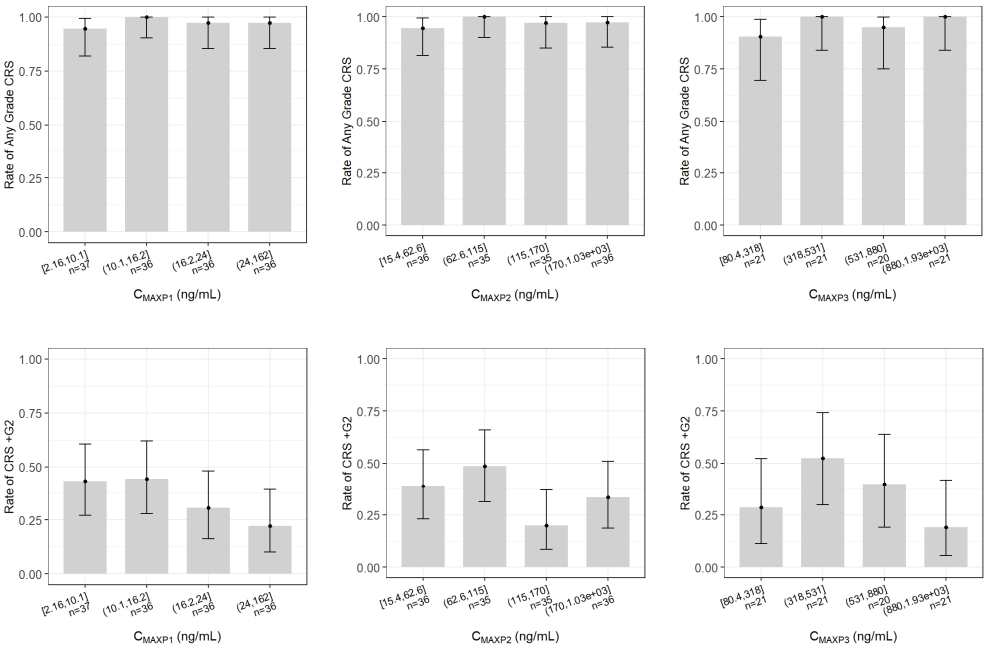
$C_{max,P1}$=predicted maximal concentration over the 1st step-up dose period; $C_{max,P2}$=predicted maximal concentration over the 2nd step-up dose period; $C_{max,P3}$=predicted maximal concentration over the 3rd step-up dose period; CRS=cytokine release syndrome; +G2=Grade ≥2.

図 2.7.2-32 CRS の発現割合の比較（トシリズマブ投与の有無で層別化）

A. トシリズマブ投与無



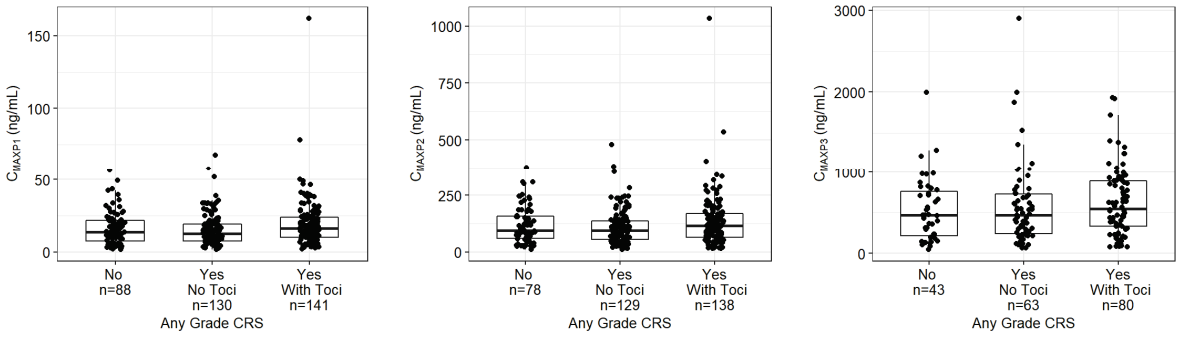
B. トシリズマブ投与有



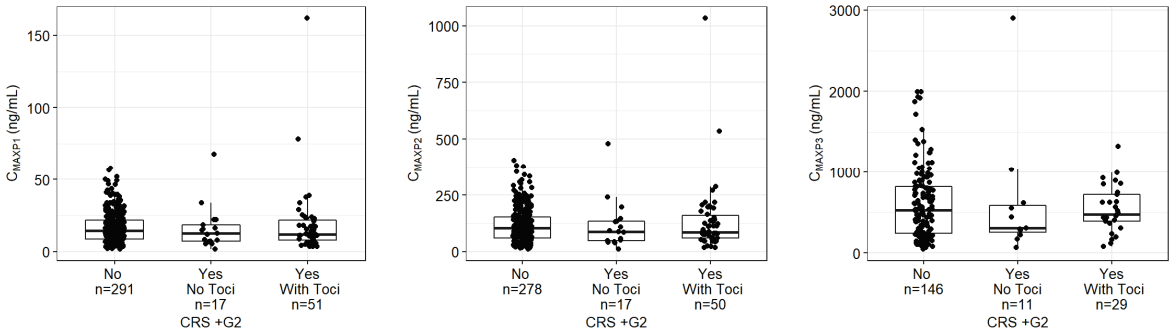
CI=confidence interval; $C_{max,P1}$=predicted maximal concentration over the 1st step-up dose period; $C_{max,P2}$=predicted maximal concentration over the 2nd step-up dose period; $C_{max,P3}$=predicted maximal concentration over the 3rd step-up dose period; CRS=cytokine release syndrome; +G2=Grade ≥2; n=number of participants.
Note: Error bars are the 95% CI of CRS occurrence rates in the respective exposure quartile groups.

図 2.7.2-33 CRS の Grade 及びトシリズマブの投与状況による曝露量予測値の比較
（A：Grade 1 以上，B：Grade 2 以上，及び C：最高 Grade）

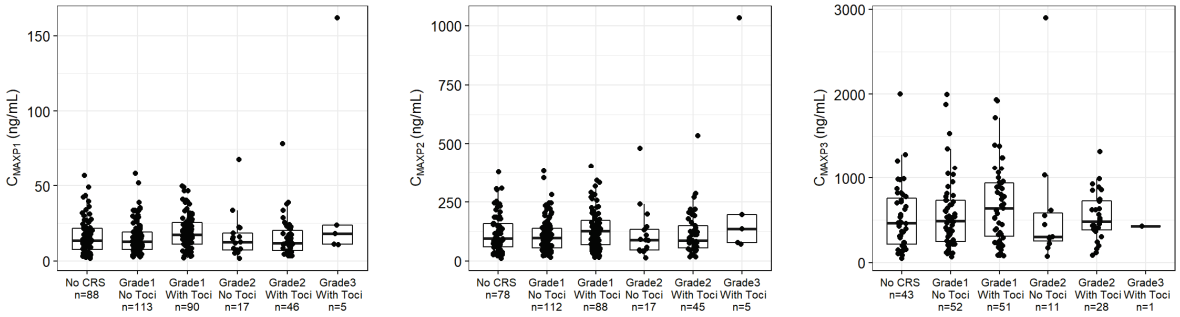
A. Grade ≥1 CRS



B. Grade ≥2 CRS



C. Maximum CRS Grade



$C_{max,P1}$=predicted maximal concentration over the 1st step-up dose period; $C_{max,P2}$=predicted maximal concentration over the 2nd step-up dose period; $C_{max,P3}$=predicted maximal concentration over the 3rd step-up dose period; CRS=cytokine release syndrome; +G2=Grade ≥2; Toci=tocilizumab administration

2.7.2.3.3 PBPK 解析

2.7.2.3.3.1 MMY1001 試験【5.3.3.5.X】

本薬を投与した際に，IL-6 濃度の変化を介してカフェイン（CYP1A2 基質），s-ワルファリン（CYP2C9 基質），オメプラゾール（CYP2C19 基質），ミダゾラム及びシクロスポリン（CYP3A4 及び CYP3A5 基質），シンバスタチン（CYP3A4 基質）などの様々な CYP450 基質の曝露量に与える影響を評価するために，PBPK モデルによるシミュレーションを実施した。MMY1001 試験で観察された血清中 IL-6 の C_{max} の中央値及び個別値の最大値を用いた 2 つの条件で検討した。シミュレーションでは，CYP450 活性が最小値（CYP1A2 では CYP450 活性が最大値）に達した時点で各 CYP450 基質を単回投与することを仮定した。IL-6 が各 CYP450 活性に及ぼす影響を予測する PBPK モデルは，公表文献のモデルに基づいて構築した（Jiang 2016）。IL-6 の分布容積は mPBPK モデルを用いて，クリアランスは non-mechanistic モデルを用いてモデル化した。

MMY1001 試験で本薬を 0.4 mg/kg QW SC 投与した際に観察された血清中 IL-6 の C_{max} の中央値及び個別値の最大値はそれぞれ 18.4 pg/mL 及び 213 pg/mL であり，本 PBPK モデルで再現可能であった（図 2.7.2-付録-28）。血清中 IL-6 の C_{max} の中央値である 18.4 pg/mL を用いた解析では，CYP1A2，CYP2C9，CYP2C19，CYP3A4 及び CYP3A5 基質との間の薬物相互作用は予測されなかった（0.89 ≤AUC 比 ≤ 1.13）（表 2.7.2-20）。一方，血清中 IL-6 の C_{max} の個別値の最大値である 213 pg/mL を用いた解析では，CYP2C19 及び CYP3A4/5 の基質（オメプラゾール，ミダゾラム，シンバスタチン，及びシクロスポリン等）の曝露量に対する影響は軽度から中等度であり（1.82 ≤AUC 比 ≤ 2.14），CYP1A2 及び CYP2C9 の基質（カフェイン及び s-ワルファリン）の曝露量に対する影響はごくわずかであることが示唆された（AUC 比：それぞれ 0.83 及び 1.21）（表 2.7.2-20）。いずれの条件においても，検討した CYP450 基質の曝露量の最大変化は目標用量の初回投与後 2～4 日，つまり初回 step-up 投与後 6～8 日に生じた。血清中 IL-6 は最高濃度に達した後，速やかに濃度が低下するため，血清中 IL-6 の C_{max} の個別値の最大値を用いた場合，目標用量の初回投与後約 7 日，つまり初回 step-up 投与後約 11 日でベースラインの酵素活性の 80%に戻ると予測された（表 2.7.2-21）。

MMY1001 試験で本薬を 0.8 mg/kg Q2W SC 投与した際に観察された血清中 IL-6 の C_{max} の中央値及び個別値の最大値はそれぞれ 7.1 pg/mL 及び 3503 pg/mL であり，本 PBPK モデルで再現可能であった（図 2.7.2-付録-29）。血清中 IL-6 の C_{max} の中央値である 7.1 pg/mL を用いた解析では，CYP1A2，CYP2C9，CYP2C19，CYP3A4 及び CYP3A5 基質との間の薬物相互作用は予測されなかった（0.91 ≤AUC 比 ≤1.08）（表 2.7.2-22）。一方，血清中 IL-6 の C_{max} の個別値の最大値である 3503 pg/mL を用いた解析では CYP2C9，CYP2C19 及び CYP3A4/5 の基質（オメプラゾール，s-ワルファリン，ミダゾラム，シンバスタチン，及びシクロスポリン等）の曝露量に対する影響は軽度から中等度であり（1.46 ≤AUC 比 ≤3.41），CYP1A2 の基質（カフェイン）の曝露量に対する影響はごくわずかであることが示唆された（AUC 比=0.82）（表 2.7.2-22）。いずれの条件においても，検討した CYP450 基質の曝露量の最大変化は目標用量の初回投与後 3 日，つまり初回 step-up 投与後 10 日に生じた。血清中 IL-6 は C_{max} に達した後，速やかに濃度が低下するため，血

清中 IL-6 の C_{max} の個別値の最大値を用いた場合，目標用量の初回投与後約 9 日，つまり初回 step-up 投与後約 16 日でベースラインの酵素活性の 80%に戻ると予測された（表 2.7.2-23）。

表 2.7.2-20 本薬を 0.4 mg/kg QW SC で投与した際に認められた IL-6 上昇に基づく，各 CYP450 基質の AUC_{inf} 及び C_{max} 変化の予測

		C_{max} ratio Mean	**AUC_{inf} ratio** Mean	**DDI liability**
Caffeine	**中央値**	0.97	0.89	No interaction
	個別値の最大値	0.95	0.83	No interaction
S-warfarin	**中央値**	1.00	1.03	No interaction
	個別値の最大値	1.01	1.21	No interaction
Omeprazole	**中央値**	1.07	1.13	No interaction
	個別値の最大値	1.43	2.14	Weak/Moderate inhibition
Midazolam	**中央値**	1.07	1.11	No interaction
	個別値の最大値	1.43	1.82	Weak inhibition
Simvastatin	**中央値**	1.11	1.13	No interaction
	個別値の最大値	1.80	2.00	Weak/Moderate inhibition
Cyclosporin	**中央値**	1.06	1.11	No interaction
	個別値の最大値	1.33	1.83	Weak inhibition

Note: predicted ratios expressing the fold increase and are calculated as follows: parameters with IL-6/without IL-6 inhibitor

表 2.7.2-21 本薬を 0.4 mg/kg QW SC で投与した際に認められた IL-6 上昇に基づく，CYP450 活性の最小活性（CYP1A2 は最大活性）及びベースラインの CYP450 活性の 80%に戻るまでの時間

CYP	Minimum activity reached in liver due to IL-6	Corresponding time **after 1st step-up dose**	Corresponding time **after start of Cycle** 1	Time to return to 80% of the baseline enzymatic activity, after **start of Cycle 1**
		With median IL-6 kinetics profile		
1A2	114% *	149h (6d)	53h (2d)	-
2C9	97%	169h (7d)	73h (3d)	-
2C19	91%	141h (6d)	45h (2d)	-
3A4	93%	147h (6d)	51h (2d)	-
3A5	93%	147h (6d)	51h (2d)	-
		With IL-6 kinetics profile of subject presenting the highest IL-6 C_{max}		
1A2	127% *	182h (8d)	86h (4d)	162h (7d)
2C9	79%	195h (8d)	99h (4d)	133h (6d)
2C19	58%	164h (7d)	68h (3d)	167h (7d)
3A4	65%	172h (7d)	76h (3d)	174h (7d)
3A5	65%	172h (7d)	76h (3d)	174h (7d)

*maximum activity.

表 2.7.2-22 本薬を 0.8 mg/kg Q2W SC で投与した際に認められた IL-6 上昇に基づく，各 CYP450 基質の AUC_{inf} 及び C_{max} 変化の予測

		C_{max} ratio Mean	**AUC_{inf} ratio** Mean	**DDI liability**
Caffeine	**中央値**	0.98	0.91	No interaction
	個別値の最大値	0.95	0.82	No interaction
S-warfarin	**中央値**	1.00	1.02	No interaction
	個別値の最大値	1.02	1.46	No interaction/Weak inhibition
Omeprazole	**中央値**	1.04	1.08	No interaction
	個別値の最大値	1.68	3.41	Weak/Moderate inhibition
Midazolam	**中央値**	1.04	1.07	No interaction
	個別値の最大値	1.66	2.49	Weak/Moderate inhibition
Simvastatin	**中央値**	1.07	1.08	No interaction
	個別値の最大値	2.35	2.84	Moderate inhibition
Cyclosporin	**中央値**	1.04	1.07	No interaction
	個別値の最大値	1.49	2.51	Weak/Moderate inhibition

Note : predicted ratios expressing the fold increase and are calculated as follows: parameters with IL-6/without IL-6 inhibitor

表 2.7.2-23 本薬を 0.8 mg/kg Q2W SC で投与した際に認められた IL-6 上昇に基づく，CYP450 活性の最小活性（CYP1A2 は最大活性）及びベースラインの CYP450 活性の 80% に戻るまでの時間

CYP	Minimum activity reached in liver due to IL-6	Corresponding time **after 1st step-up dose**	Corresponding time **after start of Cycle 1**	Time to return to 80% of the baseline enzymatic activity, after **start of Cycle 1**
		With median IL-6 kinetics profile		
1A2	111% *	232h (10d)	64h (3d)	-
2C9	98%	246h (10d)	78h (3d)	-
2C19	95%	229h (10d)	61h (3d)	-
3A4	95%	232h (10d)	64h (3d)	-
3A5	95%	233h (10d)	65h (3d)	-
		With IL-6 kinetics profile of subject presenting the highest IL-6 C_{max} **		
1A2	127% *	162h (7d)	NA	98h (4d)
2C9	65%	180h (8d)	12	207h (9d)
2C19	43%	131h (5d)	NA	149h (6d)
3A4	52%	146h (6d)	NA	163h (7d)
3A5	51%	147h (6d)	NA	166h (7d)

*maximum activity

** since the subject received tocilizumab on Day 4 after the 1st step-up dose, only IL-6 concentrations up to 72h after the 1st step-up dose (so before the start of cycle 1) were kept for the analysis. However, time relative to start of cycle 1 was reported to allow cross comparison with other profiles

NA : not available (negative value) – minimum activity was reached before start of Cycle 1

2.7.2.3.4 薬物動態の特徴

2.7.2.3.4.1 吸収

MMY1001 試験第 1 相において，Cycle 1 Day 1 及び Cycle 3 Day 1 に 0.4 mg/kg QW SC で SC 投与した際の t_{max} の中央値はそれぞれ 2.93 days 及び 2.01 days であった。Cycle 1 Day 1 及び Cycle 3 Day 1 に 0.8 mg/kg Q2W SC で SC 投与した際の t_{max} の中央値はそれぞれ 2.83 days 及び 2.85 days であった。MMY1001 試験第 1 相及び第 2 相（コホート A，コホート B 及びコホート C）で得られたデータを用いた最終 PPK モデルを用いた解析に基づくと，本薬を SC 投与したときの K_a は約 0.138 day^{-1} であった。

本薬 SC 投与の IV 投与に対する絶対的バイオアベイラビリティは，MMY1001 試験の PK データから推定した。NCA により算出した第 1 相の，Cycle 3 の AUC_{tau} に基づくと，絶対的バイオアベイラビリティは 74%と推定された。MMY1001 試験第 1 相及び第 2 相で得られたデータを用いた PPK 解析に基づき推定した本薬 SC 投与の絶対的バイオアベイラビリティは 61.9%であり，NCA に基づいた推定値と同程度の値であった。

2.7.2.3.4.2 分布

PPK 解析により中央コンパートメントの分布容積，末梢コンパートメントの分布容積及び総分布容積はそれぞれ 4.3 L，5.8 L 及び 10.1 L と推定された。

2.7.2.3.4.3 代謝

本薬は IgG4 モノクローナル抗体であり，内因性 IgG と同様に生体内の非特異的な異化経路を介して小ペプチド，さらにはアミノ酸レベルへと分解されるものと考えられる。したがって，腎排泄及び肝酵素を介した代謝は本薬の主要な消失経路ではないと考えられる。

2.7.2.3.4.4 排泄・消失

PPK モデルにおいて，本薬の総クリアランスは時間非依存的クリアランスである $CL_1=CL_0$・CL_{PCT} と時間依存的クリアランスである $CL_t= CL_0$・（1-CL_{PCT}）・exp（-K_{DES}・Time）の和で示された。CL_1 は IgG 分解の内因性異化過程を反映していると考えられた。CL_t は，本薬投与後に疾患状態が経時的に改善し，標的の MM 細胞が減少することによる薬物クリアランスの低下に相当していると考えられた。骨髄腫の型が IgG 型及び ISS stage I の被験者における CL の推定値の平均値は，初回投与時で 2.08 L/day，定常状態で 1.06 L/day であった。本薬の時間依存的なクリアランス CL_t は，初回 step-up 投与直後には総クリアランスの 48.8%を占めていたが，その後急速に減少し，投与 16 週間後には 5%未満になった。SC 投与集団（392 例）の消失相半減期の中央値は，初回投与で 7.56 日，定常状態で 12.2 日であった。また，腎機能及び肝機能の変動は，本薬の消失に影響を及ぼさないと考えられた（2.7.2.3.1.1(3)）。

2.7.2.3.5 日本人と非日本人の比較

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

NCA に基づく PK の比較

国内第 1 相試験（MMY1003 試験）及び海外第 1 相試験（MMY1001 試験第 1 相）の PK パラメータを表 2.7.2-24 に示す。0.4 mg/kg QW SC 投与の Cycle 1 Day 1 の本薬の血清中 PK パラメータの平均値は日本人集団と非日本人集団で同程度であった。一方，0.4 mg/kg QW SC 投与の Cycle 3 Day 1，0.8 mg/kg Q2W SC 投与の Cycle 1 Day 1 及び Cycle 3 Day 1 の本薬の曝露量パラメータの平均値は非日本人集団と比較して日本人集団は低い値を示した。

PPK モデルに基づく解析から，IgG 型の骨髄腫の型を有する被験者は非 IgG 型の被験者と比べて本薬の曝露量が低くなることが示されており，日本人集団で曝露量が低かった要因の一つとして，MMY1003 試験に組み入れられた日本人被験者の骨髄腫の型の影響があった可能性がある。

表 2.7.2-24 MMY1003 試験（日本人）及び MMY1001 試験（非日本人）における SC 投与後の本薬の PK パラメータ

PK parameter [mean (SD), t_{max}: median (range)]	**0.4 mg/kg QW SC**		**0.8 mg/kg Q2W SC**	
Cycle 1 Day 1	日本人	非日本人*	日本人	非日本人
n	4	21[a]	6	33[b]
t_{max}, days	3.45 (1.96 - 7.95)	2.93 (0.98 – 7.75)	3.45 (1.88 - 6.05)	2.83 (1.68 – 13.98)
C_{max}, ng/mL	1632 (701)	1568 (1185)	1220 (574)	2507 (1568)
AUC_{tau}, ng.h/mL	211281 (113188)	178101 (130802)	307331 (158652)	675764 (399680)
Cycle 3 Day 1				
n	3	13[c]	6	19[d]
t_{max}, days	1.95 (1.81 - 4.94)	2.01 (0.94 – 5.97)	2.93 (0.92 - 7.78)	2.85 (0.96 – 7.82)
C_{max}, ng/mL	2517 (949)	3799 (2411)	2534 (1398)	4161 (2021)
AUC_{tau}, ng.h/mL	366491 (46363)	607297 (371399)	731347 (400993)	1021059 (383417)

AUC_{tau}=area under the concentration-time curve during a dosing interval; C_{max}=maximum serum concentration; QW=weekly; Q2W=biweekly; SD=standard deviation; t_{max}=time to reach the maximum serum concentration.
* 目標用量として 0.405 mg/kg QW 投与した。
a n= 17 for AUC_{tau}.
b n=28 for AUC_{tau}.
c n=10 for AUC_{tau}
d n=17 for AUC_{tau} .

C_{trough} の比較

国内第 2 相試験（MMY1001 試験第 2 相日本人コホート）及び海外第 2 相試験（MMY1001 試験第 2 相コホート A）の本薬の C_{trough} を表 2.7.2-付録-12 に示す。0.4 mg/kg QW SC 投与後の本薬の C_{trough} は，両試験で同程度であった。

PPK に基づく PK の比較

最終 PPK モデルで推定された個別 PK パラメータを用いた RP2D で本薬を投与したときの本薬の予測曝露量の中央値は，非日本人集団と比較して日本人集団でやや低い値であったが，範囲は重複していた（図 2.7.2-18 及び図 2.7.2-19）。

日本人集団の予測曝露量が非日本人集団と比較してやや低い値であったことの要因として，非日本人集団と比較して日本人被験者の体重が低いこと，及び非日本人集団と比較して日本人被験者の IgG 型の骨髄腫の型の割合が高かったことが考えられる（2.7.2.3.1.2(2)）

2.7.2.3.6 薬物相互作用

本薬は IgG4 モノクローナル抗体であり，内因性 IgG と同様に生体内の非特異的な異化経路を介して小ペプチド，さらにはアミノ酸レベルへと分解されるものと考えられる。本薬は CYP450 を介して代謝されないため，CYP450 の阻害剤又は誘導剤の影響は受けないと考えられる。また，本薬は抗体薬であり標的特異性が高いことから，CYP450 に直接影響を及ぼすことはないと考えられる。しかしながら，本薬の投与により放出されたサイトカインによって一過的に CYP450 の発現量が低下する可能性がある。

PBPK 解析の結果から，本薬の step-up 投与開始から目標用量の初回投与後 9 日目まで及び CRS の発現中並びに発現後に，薬物相互作用のリスクが最も高くなると予想された（2.7.2.3.3.1）。

上記を踏まえ，本薬の step-up 投与開始から目標用量の初回投与後 9 日目まで及び CRS の発現中並びに発現後は治療域が狭い CYP450 の基質となる併用薬を投与している患者では，毒性又は薬物濃度をモニタリングし，必要に応じて併用薬の用量を調節する必要がある。

2.7.2.3.7 要約

薬物動態

- MMY1001 試験において，初回 IV 投与後の本薬の血清中曝露量は，0.0005～0.18 mg/kg の範囲で，ほぼ用量に比例して増加した。本薬を IV 投与したときの Cycle 1 及び Cycle 3 における C_{max} 及び AUC_{tau} に基づく平均累積率は，それぞれ 1.1～1.5 倍及び 1.4～2.2 倍であったが，大半のコホートでは step-up 投与後に目標用量を投与しており，累積率の解釈には注意が必要である。

- MMY1001 試験において，初回 SC 投与後の本薬の血清中曝露量は，0.005～1.6 mg/kg の範囲で，ほぼ用量に比例して増加した。本薬を QW SC 投与したときの Cycle 1 及び Cycle 3 における C_{max} 及び AUC_{tau} に基づく平均累積率は，それぞれ 3.0～4.1 倍及び 4.9～5.8 倍であった。本薬を Q2W SC 投与したときの Cycle 1 及び Cycle 3 における C_{max} 及び AUC_{tau} に基づく平均累積率は，それぞれ 1.6～2.7 倍及び 1.9～3.0 倍であった。しかしながら，step-up 投与後に目標用量を投与しており，累積率の解釈には注意が必要である。

- MMY1001 試験において，0.405 mg/kg QW SC で本薬を投与した際に，Cycle 1 Day 1 の SC 投与後の t_{max} の中央値は 2.93 days であり，C_{max} 及び C_{trough} の平均値（SD）はそれぞれ 1568（1185）ng/mL（n=21）及び 178（124）ng/mL（n=19）であった。Cycle 3 Day 1 に投与後の t_{max} の中央値は 2.01 days であり，C_{max} 及び C_{trough} の平均値（SD）はそれぞれ 3799（2411）µg/mL（n=13）及び 2548（1308）µg/mL（n=13）であった。Cycle 1 及び Cycle 3 における C_{max} 及び AUC_{tau} に基づく平均累積率は，それぞれ 3.9 倍，及び 4.5 倍であった。しかしながら，step-up 投与後に目標用量を投与しており，累積率の解釈には注意が必要である。

- MMY1001 試験において，0.8 mg/kg Q2W SC で本薬を投与した際に，Cycle 1 Day 1 の SC 投与後の t_{max} の中央値は 2.83 days であり，C_{max} 及び C_{trough} の平均値（SD）はそれぞれ 2507（1568）ng/mL（n=33）及び 597（437）ng/mL（n=32）であった。Cycle 3 Day 1 に投与後の t_{max} の中央値は 2.85 days であり，C_{max} 及び C_{trough} の平均値（SD）はそれぞれ 4161（2021）µg/mL（n=19）及び 1831（841）µg/mL（n=17）であった。Cycle 1 及び Cycle 3 における C_{max} 及び AUC_{tau} に基づく平均累積率は，それぞれ 2.3 倍，及び 2.2 倍であった。しかしながら，step-up 投与後に目標用量を投与しており，累積率の解釈には注意が必要である。

- MMY1001 試験において，0.4 mg/kg QW SC 又は 0.8 mg/kg Q2W SC で投与した際の定常状態の平均 C_{trough} は目標濃度である EC_{90} 最大値（353 ng/mL）を上回る値を維持した。

- NCA から推定した SC 投与の絶対的バイオアベイラビリティは 74 %であった。PPK 解析から推定した SC 投与の絶対的バイオアベイラビリティは 61.9 %であり，NCA の推定値と同程度であった。

- 日本人 MM 患者を対象にした MMY1003 試験において，Cycle 1 Day 1 及び Cycle 3 Day 1 のいずれにおいても，0.135 mg/kg QW SC 投与から 0.4 mg/kg QW SC 投与への用量の増加に伴って本薬の曝露量は上昇した。0.4 mg/kg QW SC 投与から 0.8 mg/kg Q2W SC 投与への増量では，Cycle 1 Day 1 の平均血清中濃度は 0.4 mg/kg QW SC 投与の方が高く，Cycle 3 Day 1 の平均血清中濃度は同程度であったが，用量間で血清中濃度の個別値の分布はおおむね重

なっていた。定常状態における平均 C_{trough} は，0.4 mg/kg QW SC 投与と 0.8 mg/kg Q2W SC 投与で同程度であった。

- 本薬を SC 投与したとき，日本人 MM 患者と非日本人 MM 患者で明確な PK の差異は認められなかった。

薬力学

- 本薬を投与した後，大半の奏効例で血清中 sBCMA の減少が認められた。

心電図

- MMY1001 試験の結果に基づくと，ベースライン後のいずれの時点でも平均 QTcF 値は 500 msec 以下であった。QTcF 値及び ΔQTcF 値の推移に一定の傾向が認められなかったことから，時間依存性 QT 延長はないことが示唆された。また，QTcF 値及び ΔQTcF 値は，同じ時点で採取した本薬の血清中濃度と相関を示さなかったことから，曝露量に依存した QT 延長はないことが示唆された。

免疫原性

- MMY1001 試験第 1 相及び第 2 相コホート A において，0.4 mg/kg QW SC で投与した被験者で抗トアルクエタマブ抗体評価が可能であった 138 例のうち，47 例（34.1%）が抗トアルクエタマブ抗体陽性であった。
- MMY1001 試験第 1 相及び第 2 相コホート C において，0.8 mg/kg Q2W SC で投与した被験者で抗トアルクエタマブ抗体評価が可能であった 139 例のうち，49 例（35.3%）が抗トアルクエタマブ抗体陽性であった。
- MMY1001 試験第 2 相日本人コホートにおいて，0.4 mg/kg QW SC で投与した被験者でトアルクエタマブ抗体評価が可能であった 34 例のうち，14 例（41.2 %）が抗トアルクエタマブ抗体陽性であった。
- PPK 解析において，抗トアルクエタマブ抗体の発現は，統計学的に有意な共変量として検出されなかった。本薬の曝露量の予測値は，抗トアルクエタマブ抗体陽性であった被験者と抗トアルクエタマブ抗体陰性又は評価不能であった被験者との間で類似していた。

PPK 解析（MMY1001 試験及び MMY1003 試験）

- 本薬濃度の時間推移の実測値は，0 次吸収，一次吸収及び時間非依存性（IgG の非特異的クリアランスを表す）並びに時間依存性（標的介在性クリアランスの変化を表す）消失経路を伴う 2 コンパートメントモデルによって適切に記述された。総クリアランスは時間非依存的クリアランスと時間依存的クリアランスの和で示された。

- CL_0 及び V_1 に対する体重の影響，CL_0 に対する ISS 病期分類の影響及び骨髄腫の型の影響が最終モデルに組み込まれた。体重別用量で本薬を投与したとき，曝露量の分布は体重サブグループ間でおおむね重なっていた。
- 骨髄腫の型は本薬の曝露量に影響を与えたが，骨髄腫の型で層別化した追加の ER 解析では ORR と本薬の曝露量の間に明らかな ER 関係は認められなかったことから，骨髄腫の型を考慮した用量調節は不要であると考えられた。
- ISS 病期分類は本薬の曝露量に影響を与えたが，臨床的有効性の部分集団解析及び ER 解析の結果，ISS 病期分類は RP2D では有効性に対して臨床的な影響を及ぼさないことが示された。
- MMY1001 試験において得られた非日本人集団のデータを用いて構築した最終 PPK モデルは，MMY1003 試験及び MMY1001 試験第 2 相日本人コホートで得られた日本人集団の PK データについても，適切に説明可能であった。本薬を RP2D で投与した際の本薬の予測曝露量の中央値は非日本人集団と比較して日本人集団でやや低い値であったが，範囲は重複していた。

ER 解析（MMY1001 試験第 1 相及び第 2 相コホート A～C）

- RP2D で投与し，追跡調査期間が 3 カ月以上であった T 細胞リダイレクト療法の治療歴がない被験者において，RP2D で投与した際の ORR と曝露量の間にほぼ平坦な ER 関係が認められた。
- 目標用量（0.4 mg/kg QW SC vs 0.8 mg/kg Q2W SC）は RP2D で投与した際の ORR の有意な共変量として特定されず，0.4 mg/kg QW SC と 0.8 mg/kg Q2W SC で投与した際の ORR は同程度であることが示唆された。
- 第 1 相において，本薬を SC 投与された有効性 ER 解析集団 131 例（21 例：＜RP2D，30 例：0.4 mg/kg QW SC，43 例：0.8 mg/kg Q2W SC，37 例：＞RP2D）における ORR と曝露量の間に正の ER 関係が認められ，RP2D 以上の用量で投与された被験者で認められた本薬の血清中濃度範囲では ORR はプラトーに達した。
- Grade 3 以上の血球減少症の悪化（貧血，白血球減少症，好中球減少症，リンパ球減少症及び血小板減少症），Grade 3 以上の感染症，Grade 3 以上の TEAE，用量調節に至った TEAE，Grade 2 以上の味覚消失及び体重減少の ER 関係からは，曝露量の増加に伴う AE 発現割合の明らかな上昇は認められなかった。
- Grade 2 以上の味覚不全及び Grade を問わない味覚不全との ER 関係については第一四分位群に比べて第二四分位群では曝露量の増加に伴い味覚不全の発現割合が上昇する傾向が示され，第二四分位群～第四四分位群では味覚不全の発現割合は同程度であった。
  0.4 mg/kg QW SC 及び 0.8 mg/kg Q2W SC で投与した際の味覚不全の発現割合は同程度であった。

- Grade 3 以上の発疹，Grade 3 以上の低 γ グロブリン血症，Grade 3 以上の腫瘍崩壊症候群，Grade 3 以上の神経毒性，Grade 3 以上の CRS 及び Grade 2 以上の爪毒性を含む安全性評価項目の発現割合は低く，ER 解析は実施できなかった。
- CRS（Grade 1 以上及び Grade 2 以上）と各 step-up 投与後の C_{max} に有意な ER 関係は認められず，トシリズマブ投与の有無に関わらず，CRS の発現割合は検討した用量範囲での本薬の曝露量と相関しないことが示唆された。
- T 細胞リダイレクト療法の治療歴を含む被験者を対象に，0.4 mg/kg QW SC 又は 0.8 mg/kg Q2W SC で本薬を投与した際の安全性の ER 解析を実施した。限られた症例数（n=51）ではあるが，CRS を含む上記の安全性評価項目に ER 関係は認められなかった。

2.7.2.3.8 用法・用量の設定根拠

再発又は難治性の MM 患者に対する本薬の用法・用量（案）を示す。

【用法・用量（案）】

通常、成人にはトアルクエタマブ（遺伝子組換え）として、以下の用法及び用量に従い、週に 1 回又は 2 週に 1 回の投与間隔で皮下投与する。

投与間隔	投与期	用量		前回投与からの間隔
週に 1 回投与	漸増期	漸増用量 1	0.01 mg/kg	非該当
		漸増用量 2	0.06 mg/kg	2 から 4 日
		治療用量	0.4 mg/kg	2 から 4 日
	維持投与期	治療用量	0.4 mg/kg	1 週間
2 週に 1 回投与	漸増期	漸増用量 1	0.01 mg/kg	非該当
		漸増用量 2	0.06 mg/kg	2 から 4 日
		漸増用量 3	0.4 mg/kg	2 から 4 日
		治療用量	0.8 mg/kg	2 から 4 日
	維持投与期	治療用量	0.8 mg/kg	2 週間

再発又は難治性の MM 患者に対する本薬の用法・用量（案）の設定根拠は以下のとおりである。

MMY1001 試験第 1 相で得られた PK，PD，安全性及び有効性データに基づき，本薬の RP2D（0.4 mg/kg QW SC 及び 0.8 mg/kg Q2W SC）を決定した（2.7.2.2.1）。

MMY1001 試験及び MMY1003 試験において，本薬を 0.4 mg/kg QW 又は 0.8 mg/kg Q2W で SC 投与後の平均 C_{trough} は有効性の目標濃度である EC_{90} の最大値を上回る値を維持した。

本薬を SC 投与したときの PK に，明らかな国内外差は認められず（2.7.2.3.5），日本人集団に 0.4 mg/kg QW で SC 投与した MMY1001 試験第 2 相日本コホートの結果から，海外のコホート A と同様の有効性及び安全性が確認された（2.7.6.1-1 及び 2.7.6.1-2）。

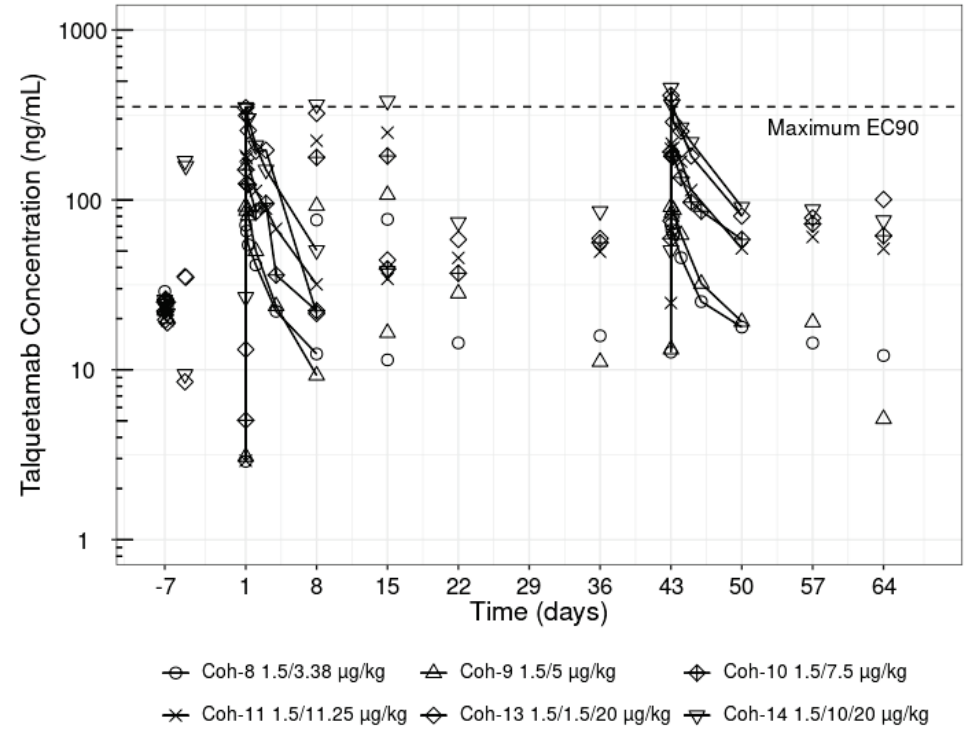
MMY1003 試験における予備的な有効性データでは，日本人被験者 6 例における 0.8 mg/kg Q2W で SC 投与した際の ORR は 83.3%（5 例/6 例）と良好であり，認められた有害事象も臨床的に管理可能で安全性上の新たな懸念は認められなかった（2.7.6.2）。MMY1001 試験では 0.8 mg/kg Q2W SC の日本人被験者のデータは含まれなかったが，日本人 MM 患者に 0.8 mg/kg Q2W で SC 投与した際には，非日本人 MM 患者と同様の有効性及び安全性が期待される曝露が得られると想定され（2.7.2.3.1.2(2)），日本人 MM 患者に 0.8 mg/kg Q2W で SC 投与した際には，非日本人 MM 患者と同様の有効性及び安全性が期待できると考える。

なお，0.8 mg/kg Q2W SC の step-up 用量について，臨床試験では 0.3 mg/kg としていた 3 回目の投与用量を，投与過誤のリスクを減少させるため 0.4 mg/kg QW SC の 3 回目の投与用量と統一し，0.4 mg/kg に変更した。最終 PPK モデルを用いて，MMY1001 試験で検討した用量（0.01，0.06 及び 0.3 mg/kg）と本承認申請で提案する用量（0.01，0.06 及び 0.4 mg/kg）を比較したところ，3 回目の step-up 用量を 0.3 mg/kg から 0.4 mg/kg に変更しても，本薬の曝露量は同程度であった。安全性の ER 解析において，CRS の発現割合は step-up 投与後の C_{max} と相関しないことが示されたことも踏まえ，0.8 mg/kg Q2W SC における 3 回目の step-up 用量の変更は，CRS を含む有効性及び安全性プロファイルに影響を及ぼさないと想定された。

以上を考慮して申請用法・用量を決定した。

2.7.2.4 付録

図 2.7.2-付録-1 IV 投与後の本薬の平均血清中濃度-時間プロファイル



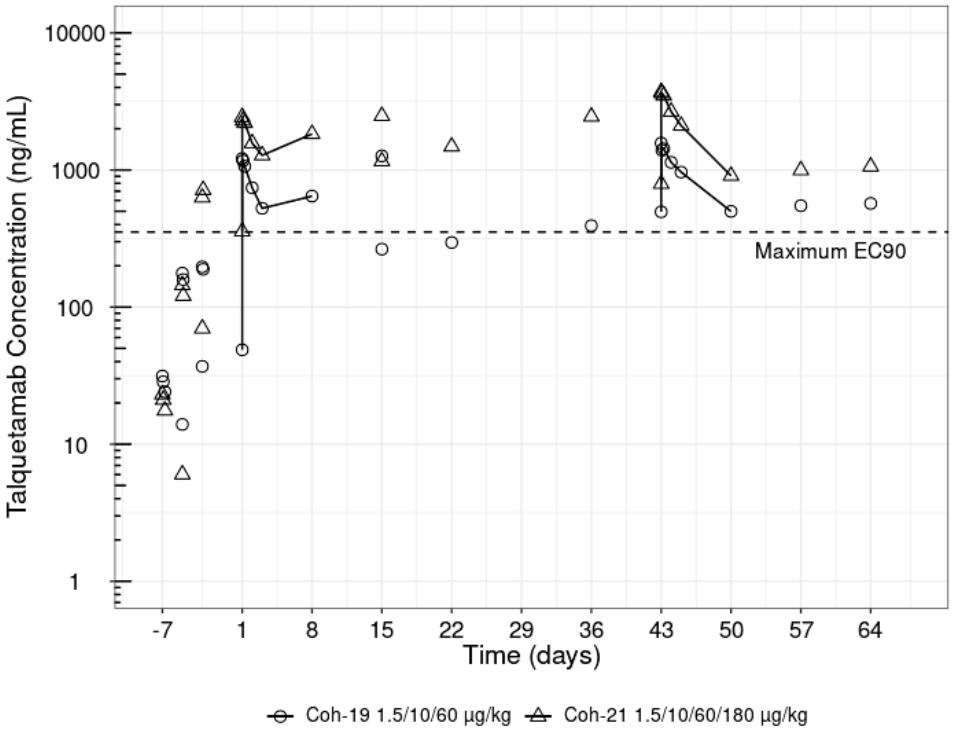


表 2.7.2-付録-1 IV 投与後の本薬の PK パラメータ

Parameter	Mean(SD), $T_{max\ from\ EOI}$: Median (Range) Talquetamab IV, Q2W (μg/kg)				
	0.5	1	1.5	2.25	3.38
Cycle 1 Day 1					
N	1	2	10[a]	10[b]	2
C_{max}, ng/mL	16.6	18.4 – 20.6	22.2 (2.91)	31.8 (11.2)	26.5 – 54.7
$T_{max\ from\ EOI}$, day	-	-	0.00 (0.00 – 0.08)	0.00 (0.00 – 0.02)	0.00 – 0.00
AUC_{tau}, ng.h/mL	1494	778 – 1423	1903 (1011)	2233 (1488)	510 – 1397
AUC_{last}, ng.h/mL	1494	697 – 1423	1886 (1031)	2080 (1491)	476 – 1259
AUC_{∞}, ng.h/mL	-	764 – 1519	1651 (672)	2280 (1528)	491
$t_{1/2}$, day	7.6	2.0 – 3.1	4.9 (1.9)	3.9 (2.2)	0.6
Cycle 3 Day 1					
N	0	2	8[c]	6[d]	0
C_{max}, ng/mL	-	13.5 – 23.0	24.7 (7.76)	40.0 (17.2)	-
$T_{max\ from\ EOI}$, day	-	-	0.00 (0.00 – 0.08)	0.04 (0.00 – 0.24)	-
AUC_{tau}, ng.h/mL	-	1268 – 1833	2821 (2015)	3292 (2382)	-
AUC_{last}, ng.h/mL	-	1268 – 1833	2740 (2077)	2950 (2564)	-
C_{trough}, ng/mL	-	BQL – 1.30	3.38 (3.77)	2.80 (2.87)	-
CL, L/h	-	0.0480 – 0.0536	0.0543 (0.0382)	0.0706 (0.0438)	-
V_{ss}, L	-	4.54 – 4.97	6.65 (2.20)	5.68 (1.17)	-
$t_{1/2}$, day	-	2.7 – 4.4	5.6 (4.1)	4.5 (1.7)	-
AR_{Cmax}	-	0.65 – 1.25	1.13 (0.42)	1.08 (0.24)	-
AR_{AUCtau}	-	1.29 – 1.63	1.60 (0.41)	1.45 (0.29)	-

AR_{AUCtau}=accumulation ratio for AUC_{tau}; AR_{Cmax}=accumulation ratio for C_{max}; AUC_{last}=area under the concentration-time curve up to the last measurable concentration; AUC_{tau}=area under the concentration-time curve during a dosing interval; AUC_{∞}=area under the concentration-time curve from zero to infinity; BQL=below quantification limit; CL=total clearance; C_{max}=maximum observed serum concentration; C_{trough}=trough serum concentration; IV=intravenous; Q2W=every 2 weeks; SD=standard deviation; $t_{1/2}$=half-life; $T_{max\ from\ EOI}$=time to reach the maximum observed serum concentration from end of infusion; V_{ss}=volume of distribution at steady state.

BQL: <0.50000 ng/mL

If n<3, individual values are displayed.

[a] n=8 for $T_{max\ from\ EOI}$ and $t_{1/2}$ and n=6 for AUC_{∞}.

[b] n=9 for AUC_{tau}, n=7 for $t_{1/2}$, n=6 for AUC_{∞}, and n=4 for $T_{max\ from\ EOI}$.

[c] n=7 for $T_{max\ from\ EOI}$, AR_{Cmax}, and AR_{AUCtau}.

[d] n=4 for V_{ss} and $t_{1/2}$.

Parameter	Mean(SD), $T_{max\ from\ EOI}$: Median (Range) Talquetamab IV, Weekly (µg/kg)	
	2.25	1.5
Cycle 1 Day 1		
N	11[a]	6[b]
C_{max}, ng/mL	42.6 (10.5)	30.4 (8.87)
$T_{max\ from\ EOI}$, day	0.00 (0.00 – 6.77)	0.00 (0.00 – 0.15)
AUC_{tau}, ng.h/mL	3068 (1773)	2145 (1399)
AUC_{last}, ng.h/mL	3068 (1773)	2145 (1399)
AUC_{∞}, ng.h/mL	2666 (1034)	2175 (883)
$t_{1/2}$, day	3.0 (1.7)	4.5 (4.6)
Cycle 3 Day 1		
N	9[c]	3
C_{max}, ng/mL	56.6 (19.8)	45.9 (5.12)
$T_{max\ from\ EOI}$, day	0.15 (0.00 – 0.25)	0.08 (0.00 – 6.97)
AUC_{tau}, ng.h/mL	4901 (2961)	3311 – 4445
AUC_{last}, ng.h/mL	4786 (2791)	3007 (1612)
C_{trough}, ng/mL	18.7 (18.5)	23.5 (13.0)
CL, L/h	0.0394 (0.0138)	0.0277 – 0.0350
V_{ss}, L	4.65 (0.802)	4.60
$t_{1/2}$, day	3.0 (0.4)	3.9
AR_{Cmax}	1.39 (0.54)	1.51 (0.29)
AR_{AUCtau}	2.18 (0.90)	1.84 – 2.66

AR_{AUCtau}=accumulation ratio for AUC_{tau}; AR_{Cmax}=accumulation ratio for C_{max}; AUC_{last}=area under the concentration-time curve up to the last measurable concentration; AUC_{tau}=area under the concentration-time curve during a dosing interval; AUC_{∞}=area under the concentration-time curve from zero to infinity; CL=total clearance; C_{max}=maximum observed serum concentration; C_{trough}=trough serum concentration; IV=intravenous; SD=standard deviation; $t_{1/2}$=half-life; $T_{max\ from\ EOI}$=time to reach the maximum observed serum concentration from end of infusion; V_{ss}=volume of distribution at steady state.

[a] n=10 for $T_{max\ from\ EOI}$, n=8 for $t_{1/2}$, and n=6 for AUC_{∞}.

[b] n=4 for AUC_{∞}.

[c] n=8 for $T_{max\ from\ EOI}$, AUC_{tau}, CL, and AR_{AUCtau}, and n=4 for V_{ss} and $t_{1/2}$.

Parameter	Mean (SD), $T_{max\ from\ EOI}$: Median (Range) Talquetamab IV, Weekly (µg/kg)			
	1.5 then 3.38	1.5 then 5	1.5 then 7.5	1.5 then 11.25
Cycle 1 Day 1				
N	12[a]	11[b]	8[c]	6
C_{max}, ng/mL	69.6 (14.6)	95.0 (25.5)	144 (35.2)	197 (25.1)
$T_{max\ from\ EOI}$, day	0.01 (0.00 – 1.00)	0.00 (0.00 – 0.09)	0.01 (0.00 – 0.08)	0.01 (0.00 – 0.01)
AUC_{tau}, ng.h/mL	4378 (1593)	4890 (1976)	10789 (4886)	12289 (3858)
AUC_{last}, ng.h/mL	4378 (1593)	4620 (2007)	10789 (4886)	11960 (4623)
C_{trough}, ng/mL	2.89 (1.92)	3.08 (3.21)	5.05 (3.81)	2.91 (0.853)
$t_{1/2}$, day	2.3 (0.7)	2.1 (0.7)	3.2 (1.1)	2.6 (1.0)
Cycle 3 Day 1				
N	6[d]	4	6[e]	4[f]
C_{max}, ng/mL	75.7 (18.5)	93.0 (24.5)	196 (39.9)	217 (28.2)
$T_{max\ from\ EOI}$, day	0.01 (0.00 – 0.08)	0.04 (0.00 – 0.25)	0.00 (0.00 – 0.23)	0.05 (0.00 – 0.08)
AUC_{tau}, ng.h/mL	5532 (2600)	6484 (4104)	16482 (4282)	18199 (6096)
AUC_{last}, ng.h/mL	5532 (2600)	6378 (4212)	16482 (4282)	16592 (8120)
C_{trough}, ng/mL	17.7 (14.0)	13.2 (11.5)	59.2 (16.8)	22.1 – 27.3
CL, L/h	0.0667 (0.0397)	0.0748 (0.0416)	0.0415 (0.0142)	0.0479 (0.0126)
V_{ss}, L	5.86 (1.41)	5.10 (1.86)	6.14 (1.91)	5.09 (1.33)
$t_{1/2}$, day	3.3 (1.2)	2.7 (1.5)	4.3 (0.8)	3.3 (1.8)
AR_{Cmax}	1.07 (0.26)	1.06 (0.17)	1.48 (0.08)	1.06 (0.16)
AR_{AUCtau}	1.49 (0.32)	1.43 (0.17)	1.77 (0.24)	1.66 (0.68)

AR_{AUCtau}=accumulation ratio for AUC_{tau}; AR_{Cmax}=accumulation ratio for C_{max}; AUC_{last}=area under the concentration-time curve up to the last measurable concentration; AUC_{tau}=area under the concentration-time curve during a dosing interval; CL=total clearance; C_{max}=maximum observed serum concentration; C_{trough}=trough serum concentration; IV=intravenous; SD=standard deviation; $t_{1/2}$=half-life; $T_{max\ from\ EOI}$=time to reach the maximum observed serum concentration from end of infusion; V_{SS}=volume of distribution at steady state.

[a] n=11 for $t_{1/2}$ and n=10 for $T_{max\ from\ EOI}$ and C_{trough}.

[b] n=12 for C_{trough} and n=10 for AUC_{tau} and $t_{1/2}$.

[c] n=7 for C_{trough}.

[d] n=7 for C_{max}, $T_{max\ from\ EOI}$, and AR_{Cmax}, and n=4 for C_{trough}.

[e] n=5 for C_{trough}, V_{ss}, and $t_{1/2}$.

[f] n=3 for V_{ss} and $t_{1/2}$.

Parameter	Mean(SD), $T_{max\ from\ EOI}$: Median (Range) Talquetamab IV, Weekly (µg/kg)			
	1.5/1.5 then 20	1.5/10 then 20	1.5/10 then 60	1.5/10/60 then 180
Cycle 1 Day 1				
N	3	6[a]	5	3
C_{max}, ng/mL	353 (108)	354 (59.1)	1196 (238)	2519 (775)
$T_{max\ from\ EOI}$, day	0.00 (0.00 – 0.08)	0.01 (0.00 – 0.08)	0.00 (0.00 – 0.01)	0.08 – 0.26
AUC_{tau}, ng.h/mL	23802 (16582)	23344 (9436)	85916 (23576)	204794 (128213)
AUC_{last}, ng.h/mL	12375 (2060)	23344 (9436)	85916 (23576)	204794 (128213)
C_{trough}, ng/mL	13.2 (16.8)	26.7 (19.2)	51.8 (31.3)	357 (280)
$t_{1/2}$, day	1.4 – 2.3	2.5 (0.4)	3.5 (1.4)	2.0 – 3.3
Cycle 3 Day 1				
N	2	3[b]	5	2
C_{max}, ng/mL	348 – 476	411 (103)	1541 (225)	3309 – 4103
$T_{max\ from\ EOI}$, day	0.00 – 0.00	0.08 (0.00 – 0.09)	0.04 (0.00 – 0.23)	0.00 – 0.01
AUC_{tau}, ng.h/mL	24800 – 30412	40709 (13018)	149415 (23840)	237541 – 392710
AUC_{last}, ng.h/mL	24800 – 30412	33897 (17280)	149415 (23840)	237541 – 392710
C_{trough}, ng/mL	60.2 – 90.3	50.4 (32.2)	495 (112)	432 – 1153
CL, L/h	0.0309 – 0.0629	0.0379 (0.00291)	0.0285 (0.00354)	0.0325 – 0.0682
V_{ss}, L	3.24 – 6.06	4.30	5.60 (1.98)	4.83 – 6.70
$t_{1/2}$, day	3.2 – 3.5	4.0	6.0 (1.4)	3.2 – 4.7
AR_{Cmax}	1.37 – 1.41	1.14 (0.16)	1.25 (0.22)	1.47 – 2.01
AR_{AUCtau}	1.86 – 2.01	1.59 (0.56)	1.69 (0.42)	2.14 – 2.69

AR_{AUCtau}=accumulation ratio for AUC_{tau}; AR_{Cmax}=accumulation ratio for C_{max}; AUC_{last}=area under the concentration-time curve up to the last measurable concentration; AUC_{tau}=area under the concentration-time curve during a dosing interval; CL=total clearance; C_{max}=maximum observed serum concentration; C_{trough}=trough serum concentration; IV=intravenous; SD=standard deviation; $t_{1/2}$=half-life; $T_{max\ from\ EOI}$=time to reach the maximum observed serum concentration from end of infusion; V_{SS}=volume of distribution at steady state.

If n<3, individual values are displayed.

[a] n=5 for C_{trough}.

[b] n=5 for C_{max}, $T_{max\ from\ EOI}$, and AR_{Cmax}, and n=4 for AUC_{last}.

表 2.7.2-付録-2 SC 投与後の本薬の PK パラメータ

Parameter	Mean(SD), T_{max}: Median (Range) Talquetamab SC, Weekly (μg/kg)		
	1.5 then 5	5 then 15	10 then 45
Cycle 1 Day 1			
N	4	4	4[a]
C_{max}, ng/mL	11.9 (3.21)	46.2 (35.7)	108 (75.2)
T_{max}, day	2.91 (2.78 – 4.99)	3.85 (2.84 – 6.99)	2.92 (2.05 – 5.09)
AUC_{tau}, ng.h/mL	1519 (407)	7334 (6957)	9529 (6700)
AUC_{last}, ng.h/mL	1519 (407)	7334 (6957)	9048 (5554)
C_{trough}, ng/mL	1.62 (0.777)	11.1 (7.33)	9.93 (5.68)
$t_{1/2}$, day	-	-	-
Cycle 3 Day 1			
N	1	0	2
C_{max}, ng/mL	23.2	-	71.5 – 115
T_{max}, day	0.79	-	0.96 – 1.72
AUC_{tau}, ng.h/mL	3107	-	10136 – 16302
AUC_{last}, ng.h/mL	3107	-	10136 – 16302
C_{trough}, ng/mL	14.9 – 26.6	-	57.6 – 63.7
CL/F, L/h	0.167	-	0.282 – 0.453
V_d/F, L	36.9	-	-
$t_{1/2}$, day	6.4	-	-
AR_{Cmax}	1.58	-	1.67 – 2.36
AR_{AUCtau}	1.78	-	1.53 – 3.41

AR_{AUCtau}=accumulation ratio for AUC_{tau}; AR_{Cmax}=accumulation ratio for C_{max}; AUC_{last}=area under the concentration-time curve up to the last measurable concentration; AUC_{tau}=area under the concentration-time curve during a dosing interval; CL/F=oral clearance; C_{max}=maximum observed serum concentration; C_{trough}=trough serum concentration; SC=subcutaneous(ly); SD=standard deviation; $t_{1/2}$=half-life; T_{max}=time to reach the maximum observed serum concentration; V_d/F=apparent volume of distribution.

If n<3, individual values are displayed.

[a] n=3 for AUC_{tau} and C_{trough}.

Confidential

Parameter	Mean(SD), T_{max}: Median (Range) Talquetamab SC, Weekly (μg/kg)			
	10/45 then 135 (Cohort 17)	10/45 then 135 (Cohort 18)	10/60 then 405 (Cohort 20)	10/60/300 then 800 (Cohort 22)
Cycle 1 Day 1				
N	5	3	12[a]	10[b]
C_{max}, ng/mL	499 (221)	140 (132)	1481 (1169)	2976 (3262)
T_{max}, day	2.75 (1.01 – 7.01)	4.74 (2.67 – 6.97)	2.90 (1.74 – 6.97)	4.77 (1.52 – 7.94)
AUC_{tau}, ng.h/mL	68096 (29829)	19645 (19572)	160032 (135730)	277399 (139320)
AUC_{last}, ng.h/mL	68096 (29829)	19645 (19572)	165163 (128196)	341896 (279731)
C_{trough}, ng/mL	162 (63.5)	33.4 (31.1)	175 (125)	880 (931)
$t_{1/2}$, day	-	-	-	-
Cycle 3 Day 1				
N	3	1[c]	10[d]	6[e]
C_{max}, ng/mL	1288 (1148)	165	3574 (1722)	7521 (5822)
T_{max}, day	2.02 (1.90 – 2.03)	2.84	2.96 (1.93 – 6.78)	2.44 (1.96 – 6.76)
AUC_{tau}, ng.h/mL	89730 – 104893	18163	622194 (332322)	700404 (156578)
AUC_{last}, ng.h/mL	123822 (46539)	18163	507267 (332202)	839833 (506729)
C_{trough}, ng/mL	1152 (1179)	272 (265)	2644 (1362)	6466 (5814)
CL/F, L/h	0.0605 – 0.113	0.476	0.0661 (0.0251)	0.0899 (0.0308)
V_d/F, L	-	-	9.34	13.1
$t_{1/2}$, day	-	-	4.9	5.1
AR_{Cmax}	3.04 (1.09)	2.83	4.11 (2.66)	4.03 (3.28)
AR_{AUCtau}	2.28 – 3.12	2.32	4.86 (4.04)	5.79 (4.69)

AR_{AUCtau}=accumulation ratio for AUC_{tau}; AR_{Cmax}=accumulation ratio for C_{max}; AUC_{last}=area under the concentration-time curve up to the last measurable concentration; AUC_{tau}=area under the concentration-time curve during a dosing interval; CL/F=oral clearance; C_{max}=maximum observed serum concentration; C_{trough}=trough serum concentration; SC=subcutaneous(ly); SD=standard deviation; $t_{1/2}$=half-life; T_{max}=time to reach the maximum observed serum concentration; V_d/F=apparent volume of distribution.

If n<3, individual values are displayed.

[a] n=9 for AUC_{tau}.

[b] n=9 for C_{trough} and n=8 for AUC_{tau}.

[c] n=3 for C_{trough}.

[d] n=12 for C_{trough}, n=7 for AUC_{tau} and CL/F, and n=6 for AR_{AUCtau}.

[e] n=7 for C_{trough} and n=4 for AUC_{tau}, CL/F, and AR_{AUCtau}.

Parameter	Mean(SD), T_{max}: Median (Range) Talquetamab SC, Q2W (μg/kg)			
	10/60/300 then 800 (Cohort 24)	10/60/300 then 1200 (Cohort 28)	5/20/80/400 then 1200 (Cohort 29)	10/60/300 then 800 (Cohort 30)
Cycle 1 Day 1				
N	11[a]	10[b]	6	7[c]
C_{max}, ng/mL	2415 (1564)	4460 (2297)	2567 (1627)	3059 (2925)
T_{max}, day	2.84 (1.79 – 6.70)	2.84 (1.85 – 8.00)	2.91 (1.93 – 3.00)	7.71 (1.88 – 13.98)
AUC_{tau}, ng.h/mL	600896 (386749)	1089755 (478260)	663768 (426045)	654075 (528546)
AUC_{last}, ng.h/mL	566890 (383847)	1027221 (492365)	663768 (426045)	654075 (528546)
C_{trough}, ng/mL	636 (406)	849 (504)	761 (614)	701 (695)
$t_{1/2}$, day	5.2 – 16.2	7.1 (2.4)	-	4.6
Cycle 3 Day 1				
N	7[d]	3[e]	5[f]	4[e]
C_{max}, ng/mL	3911 (1381)	4953 (1460)	5906 (2692)	3480 (1466)
T_{max}, day	2.87 (1.93 – 3.08)	1.94 (1.72 – 2.66)	2.45 (1.83 – 2.93)	2.33 (1.01 – 3.02)
AUC_{tau}, ng.h/mL	1088277 (418408)	1270053 (408946)	1449081 (763112)	572935 – 1433530
AUC_{last}, ng.h/mL	1088277 (418408)	1270053 (408946)	1384741 (676353)	680036 (512675)
C_{trough}, ng/mL	1949 (581)	2776 (1602)	2585 (1121)	1325 (588)
CL/F, L/h	0.0620 (0.0330)	0.0708 (0.0297)	0.116 (0.133)	0.0329 – 0.113
V_d/F, L	43.0	24.7 – 53.0	-	-
$t_{1/2}$, day	9.4	12.2 – 14.6	-	-
AR_{Cmax}	1.90 (1.57)	1.58 (0.88)	2.67 (1.36)	1.76 (1.29)
AR_{AUCtau}	2.35 (2.31)	1.87 (0.87)	2.99 (1.48)	1.31 – 1.96

AR_{AUCtau}=accumulation ratio for AUC_{tau}; AR_{Cmax}=accumulation ratio for C_{max}; AUC_{last}=area under the concentration-time curve up to the last measurable concentration; AUC_{tau}=area under the concentration-time curve during a dosing interval; CL/F=oral clearance; C_{max}=maximum observed serum concentration; C_{trough}=trough serum concentration; Q2W=every 2 weeks; SC=subcutaneous(ly); SD=standard deviation; $t_{1/2}$=half-life; T_{max}=time to reach the maximum observed serum concentration; V_d/F=apparent volume of distribution.

[a] n=12 for C_{trough} and n=10 for AUC_{tau}.

[b] n=9 for AUC_{tau} and C_{trough}, and n=4 for $t_{1/2}$.

[c] n=6 for C_{trough}.

[d] n=6 for C_{trough} and AR_{AUCtau}.

[e] n=5 for C_{trough}.

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

Parameter	Mean(SD), T_{max}: Median (Range) Talquetamab SC, Monthly (µg/kg) 5/20/80/400 then 1600 (Cohort 31)
Cycle 1 Day 1	
N	10[a]
C_{max}, ng/mL	3863 (1376)
T_{max}, day	2.83 (1.93 – 7.61)
AUC_{tau}, ng.h/mL	1529080 (522638)
AUC_{last}, ng.h/mL	1529080 (522638)
C_{trough}, ng/mL	913 (432)
$t_{1/2}$, day	-
Cycle 3 Day 1	
N	1
C_{max}, ng/mL	3757
T_{max}, day	1.99
AUC_{tau}, ng.h/mL	1816901
AUC_{last}, ng.h/mL	1816901
C_{trough}, ng/mL	356 – 674
CL/F, L/h	0.0594
V_d/F, L	-
$t_{1/2}$, day	-
AR_{Cmax}	0.82
AR_{AUCtau}	0.94

AR_{AUCtau}=accumulation ratio for AUC_{tau}; AR_{Cmax}=accumulation ratio for C_{max}; AUC_{last}=area under the concentration-time curve up to the last measurable concentration; AUC_{tau}=area under the concentration-time curve during a dosing interval; CL/F=oral clearance; C_{max}=maximum observed serum concentration; C_{trough}=trough serum concentration; SC=subcutaneous(ly); SD=standard deviation; $t_{1/2}$=half-life; T_{max}=time to reach the maximum observed serum concentration; V_d/F=apparent volume of distribution.

If n<3, individual values are displayed.

[a] n=9 for C_{trough}.

表 2.7.2-付録-3 0.4 mg/kg QW SC 投与後の本薬の血清中濃度（ng/ml）
（MMY1001 試験第 2 相コホート A）

	RP2D: 400 ug/kg Weekly Subcutaneous
	Phase 2 Cohort A
Analysis set: Pharmacokinetics Evaluable	38
Step-up Dose 1 Predose	
N	27
Mean (SD)	BQL (NE)
Geometric mean	BQL
Median	BQL
Range	(BQL; BQL)
CV (%)	NE
Cycle 01 Day 1 Predose	
N	27
Mean (SD)	118 (78.7)
Geometric mean	96.1
Median	90.1
Range	(24.4; 330)
CV (%)	66.7%
Cycle 01 Day 8 Predose	
N	29
Mean (SD)	684 (587)
Geometric mean	468
Median	510
Range	(27.8; 2663)
CV (%)	85.8%
Cycle 02 Day 1 Predose	
N	24
Mean (SD)	1938 (1362)
Geometric mean	1576
Median	1535
Range	(432; 6559)
CV (%)	70.3%
Cycle 03 Day 1 Predose	
N	20
Mean (SD)	2321 (1938)
Geometric mean	1684
Median	1983
Range	(47.4; 9304)
CV (%)	83.5%
Cycle 04 Day 1 Predose	
N	19
Mean (SD)	2487 (1117)
Geometric mean	2200
Median	2369
Range	(596; 4349)
CV (%)	44.9%

	RP2D: 400 ug/kg Weekly Subcutaneous
	Phase 2 Cohort A
Cycle 06 Day 1 Predose	
N	14
Mean (SD)	2948 (1070)
Geometric mean	2713
Median	3197
Range	(818; 4464)
CV (%)	36.3%
Cycle 07 Day 1 Predose	
N	11
Mean (SD)	3875 (1391)
Geometric mean	3633
Median	3790
Range	(1871; 5843)
CV (%)	35.9%
Cycle 10 Day 1 Predose	
N	5
Mean (SD)	3128 (1085)
Geometric mean	2982
Median	2786
Range	(1885; 4736)
CV (%)	34.7%
Cycle 13 Day 1 Predose	
N	3
Mean (SD)	2231 (645)
Geometric mean	2168
Median	2168
Range	(1619; 2905)
CV (%)	28.9%
End of Treatment	
N	0
Mean (SD)	
Median	
Range	

Key: RP2D=recommended Phase 2 dose; SD = standard deviation; CV = coefficient of variation; BQL=Below quantifiable level; NE=Not evaluable
Note: Samples with a collection time out of defined windows are excluded.
Note: Pre-dose samples include those collected at the same time as start of injection.
Note: The Lower Limit of Quantification (LLOQ) for talquetamab is 0.5000 ng/ml.
Note: Geometric mean was calculated by using half of lowest quantifiable concentration in a sample (0.5000 ng/ml) in place of BQL values (i.e. 0.5*0.5000).
Note: When more than half (>50%) of the values at a single time point are BQL, mean and median values would be reported as BQL; standard deviation and coefficient of variation would be not reported (e.g. reported as “NE”); maximum and minimum values would be reported as observed (including BQL).
Note: Subjects who have had a dose change, dose skipped, or dosing frequency change are excluded from the population.

[TPKCONC01RP2DCOHORTA.RTF] [PROD/JNJ-64407564/MMY1001_P3/DBR_SBLA/RE_SBLA/TPKCONC01RP2DCOHORTA.SAS] 16MAR2023, 10:48

表 2.7.2-付録-4 800 Q2W 投与後の本薬の血清中濃度（ng/ml）

（MMY1001 試験第 2 相コホート C）

	RP2D: 800 ug/kg Every 2 Weeks Subcutaneous
	Phase 2 Cohort C
Analysis set: Pharmacokinetics Evaluable	64
Step-up Dose 1 Predose	
N	52
Mean (SD)	BQL (NE)
Geometric mean	BQL
Median	BQL
Range	(BQL; BQL)
CV (%)	NE
Cycle 01 Day 1 Predose	
N	52
Mean (SD)	651 (626)
Geometric mean	438
Median	489
Range	(38.6; 3280)
CV (%)	96.2%
Cycle 01 Day 15 Predose	
N	46
Mean (SD)	909 (850)
Geometric mean	602
Median	702
Range	(31.0; 4728)
CV (%)	93.5%
Cycle 02 Day 1 Predose	
N	48
Mean (SD)	1189 (866)
Geometric mean	867
Median	966
Range	(18.8; 4236)
CV (%)	72.8%
Cycle 03 Day 1 Predose	
N	43
Mean (SD)	1345 (720)
Geometric mean	1073
Median	1262
Range	(5.50; 3688)
CV (%)	53.5%
Cycle 04 Day 1 Predose	
N	39
Mean (SD)	1555 (676)
Geometric mean	1407
Median	1419
Range	(222; 3877)
CV (%)	43.5%

	RP2D: 800 ug/kg Every 2 Weeks Subcutaneous
	Phase 2 Cohort C
Cycle 06 Day 1 Predose	
N	29
Mean (SD)	2107 (1217)
Geometric mean	1817
Median	1873
Range	(224; 6636)
CV (%)	57.8%
Cycle 07 Day 1 Predose	
N	31
Mean (SD)	1872 (743)
Geometric mean	1338
Median	1940
Range	(BQL; 3535)
CV (%)	39.7%
Cycle 10 Day 1 Predose	
N	24
Mean (SD)	1993 (613)
Geometric mean	1884
Median	2117
Range	(674; 3064)
CV (%)	30.8%
Cycle 13 Day 1 Predose	
N	13
Mean (SD)	2374 (488)
Geometric mean	2320
Median	2476
Range	(1335; 3135)
CV (%)	20.5%
End of Treatment	
N	0
Mean (SD)	
Median	
Range	

Key: RP2D=recommended Phase 2 dose; SD = standard deviation; CV = coefficient of variation; BQL=Below quantifiable level; NE=Not evaluable
Note: Samples with a collection time out of defined windows are excluded.
Note: Pre-dose samples include those collected at the same time as start of injection.
Note: The Lower Limit of Quantification (LLOQ) for talquetamab is 0.5000 ng/ml.
Note: Geometric mean was calculated by using half of lowest quantifiable concentration in a sample (0.5000 ng/ml) in place of BQL values (i.e. 0.5*0.5000).
Note: When more than half (>50%) of the values at a single time point are BQL, mean and median values would be reported as BQL; standard deviation and coefficient of variation would be not reported (e.g. reported as “NE”); maximum and minimum values would be reported as observed (including BQL).
Note: Subjects who have had a dose change, dose skipped, or dosing frequency change are excluded from the population.

[TPKCONC01RP2DCOHORTC.RTF] [PROD/JNJ-64407564/MMY1001_P3/DBR_SBLA/RE_SBLA/TPKCONC01RP2DCOHORTC.SAS] 16MAR2023, 10:48

表 2.7.2-付録-5 0.4 mg/kg QW SC 投与後の本薬の血清中濃度（ng/ml）
（MMY1001 試験第 2 相コホート B）

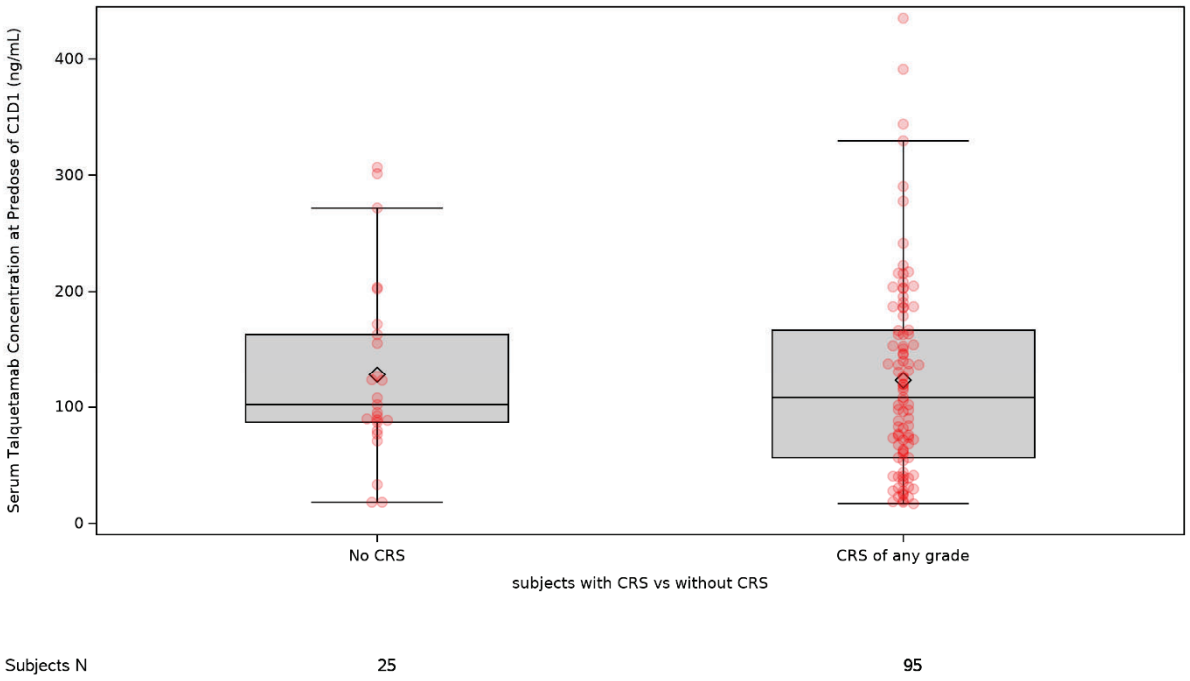
	RP2D: 400 ug/kg Weekly Subcutaneous
	Phase 2 Cohort B
Analysis set: Pharmacokinetics Evaluable	18
Step-up Dose 1 Predose	
N	15
Mean (SD)	BQL (NE)
Geometric mean	BQL
Median	BQL
Range	(BQL; BQL)
CV (%)	NE
Cycle 01 Day 1 Predose	
N	16
Mean (SD)	114 (82.2)
Geometric mean	86.9
Median	106
Range	(24.8; 322)
CV (%)	72.0%
Cycle 01 Day 8 Predose	
N	13
Mean (SD)	792 (560)
Geometric mean	617
Median	786
Range	(137; 2243)
CV (%)	70.7%
Cycle 02 Day 1 Predose	
N	13
Mean (SD)	2447 (2198)
Geometric mean	1827
Median	1612
Range	(361; 8781)
CV (%)	89.8%
Cycle 03 Day 1 Predose	
N	6
Mean (SD)	1959 (803)
Geometric mean	1806
Median	2050
Range	(965; 2849)
CV (%)	41.0%
Cycle 04 Day 1 Predose	
N	4
Mean (SD)	1871 (638)
Geometric mean	1794
Median	1746
Range	(1264; 2728)
CV (%)	34.1%

	RP2D: 400 ug/kg Weekly Subcutaneous
	Phase 2 Cohort B
Cycle 06 Day 1 Predose	
N	3
Mean (SD)	2840 (155)
Geometric mean	2837
Median	2806
Range	(2705; 3010)
CV (%)	5.5%
Cycle 07 Day 1 Predose	
N	3
Mean (SD)	2468 (693)
Geometric mean	2404
Median	2386
Range	(1820; 3198)
CV (%)	28.1%
Cycle 10 Day 1 Predose	
N	2
Mean (SD)	1784 (428)
Geometric mean	1758
Median	1784
Range	(1482; 2086)
CV (%)	24.0%
Cycle 13 Day 1 Predose	
N	2
Mean (SD)	2575 (794)
Geometric mean	2513
Median	2575
Range	(2014; 3137)
CV (%)	30.8%
End of Treatment	
N	0
Mean (SD)	
Median	
Range	

Key: SD = standard deviation; CV = coefficient of variation; BQL=Below quantifiable level; NE=Not evaluable
Note: Samples with a collection time out of defined windows are excluded.
Note: Pre-dose samples include those collected at the same time as start of injection.
Note: The Lower Limit of Quantification (LLOQ) for talquetamab is 0.5000 ng/ml.
Note: Geometric mean was calculated by using half of lowest quantifiable concentration in a sample (0.5000 ng/ml) in place of BQL values (i.e. 0.5*0.5000).
Note: When more than half (>50%) of the values at a single time point are BQL, mean and median values would be reported as BQL; standard deviation and coefficient of variation would be not reported (e.g. reported as “NE”); maximum and minimum values would be reported as observed (including BQL).
Note: Subjects who have had a dose change, dose skipped, or dosing frequency change are excluded from the population.

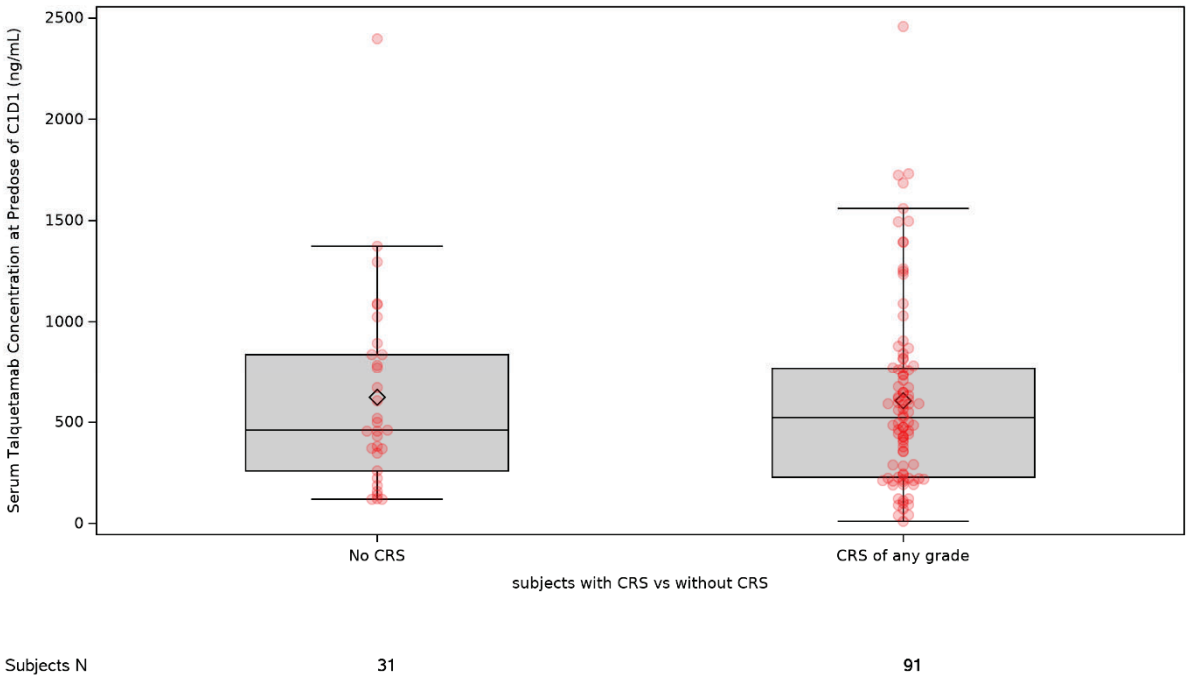
[TPKCONC01COHORTB.RTF] [PROD/JNJ-64407564/MMY1001_P3/DBR_SBLA/RE_SBLA/TPKCONC01COHORTB.SAS]
20MAR2023, 11:15

図 2.7.2-付録-2 CRS が発現した被験者と発現しなかった被験者の Cycle 1 Day 1 投与前の血清中濃度の比較（MMY1001 試験第 2 相コホート A）



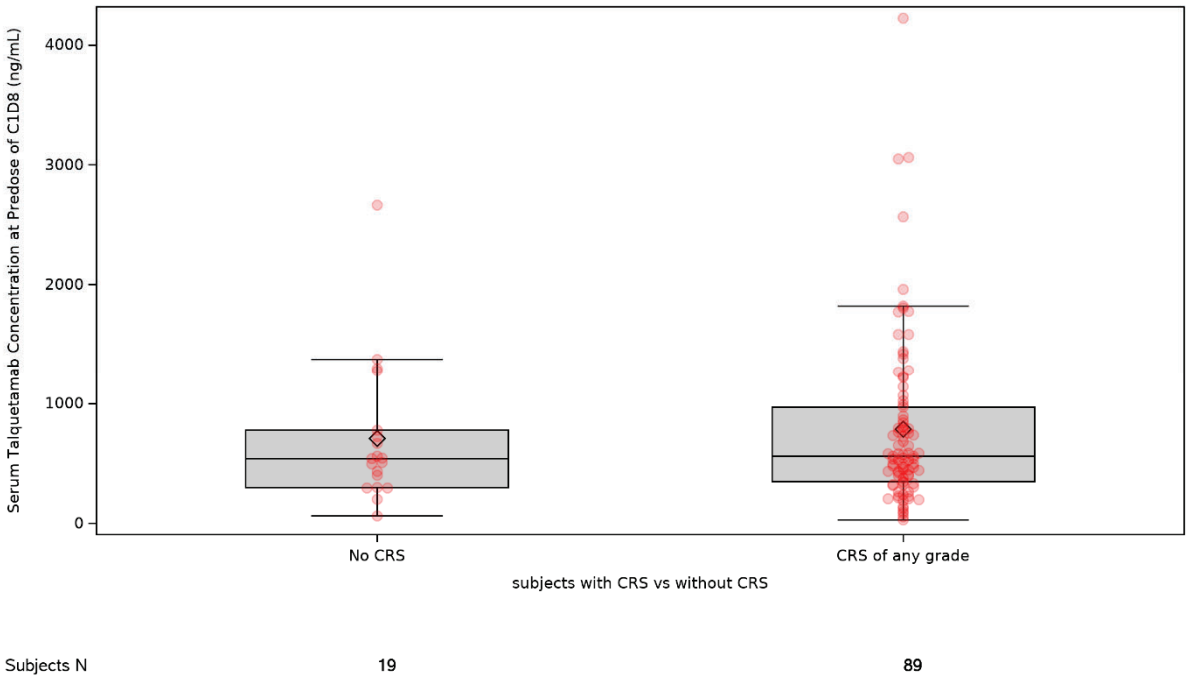
Key: CRS = cytokine release syndrome; C1D1 = Cycle 1 Day 1

図 2.7.2-付録-3 CRS が発現した被験者と発現しなかった被験者の Cycle 1 Day 1 投与前の血清中濃度の比較（MMY1001 試験第 2 相コホート C）



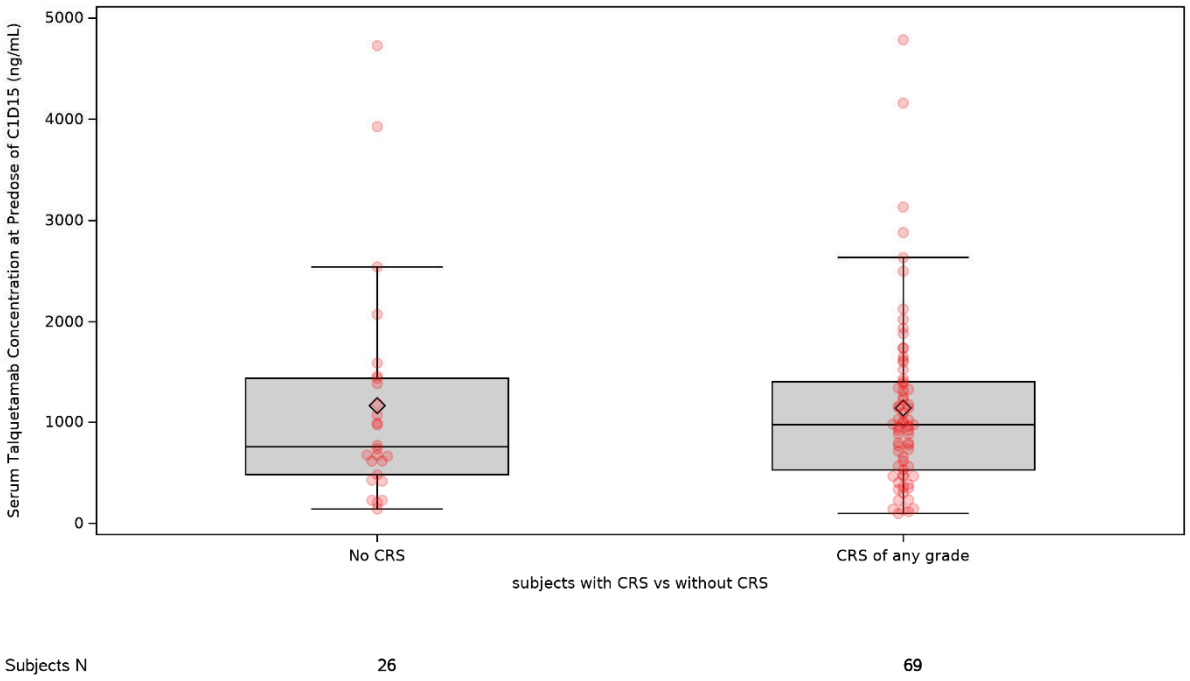
Key: CRS = cytokine release syndrome; C1D1 = Cycle 1 Day 1

図 2.7.2-付録-4 CRS が発現した被験者と発現しなかった被験者の Cycle 1 Day 8 投与前の血清中濃度の比較（MMY1001 試験第 2 相コホート A）



Key: CRS = cytokine release syndrome; C1D8 = Cycle 1 Day 8

図 2.7.2-付録-5 CRS が発現した被験者と発現しなかった被験者の Cycle 1 Day 15 投与前の血清中濃度の比較（MMY1001 試験第 2 相コホート C）



Key: CRS = cytokine release syndrome; C1D15 = Cycle 1 Day 15

表 2.7.2-付録-6 ADA 陰性被験者における ORR（0.4 mg/kg QW SC）

	RP2D: 400 ug/kg Weekly Subcutaneous					
	Phase 1		Phase 2 Cohort A		Total	
	n (%)	95% CI for %	n (%)	95% CI for %	n (%)	95% CI for %
Analysis set: All Treated, Negative ADA	15		76		91	
Response category						
Stringent complete response (sCR)	4 (26.7%)	(7.8%, 55.1%)	14 (18.4%)	(10.5%, 29.0%)	18 (19.8%)	(12.2%, 29.4%)
Complete response (CR)	1 (6.7%)	(0.2%, 31.9%)	7 (9.2%)	(3.8%, 18.1%)	8 (8.8%)	(3.9%, 16.6%)
Very good partial response (VGPR)	3 (20.0%)	(4.3%, 48.1%)	21 (27.6%)	(18.0%, 39.1%)	24 (26.4%)	(17.7%, 36.7%)
Partial response (PR)	1 (6.7%)	(0.2%, 31.9%)	12 (15.8%)	(8.4%, 26.0%)	13 (14.3%)	(7.8%, 23.2%)
Minimal response (MR)	0	(NE, NE)	1 (1.3%)	(0.0%, 7.1%)	1 (1.1%)	(0.0%, 6.0%)
Stable disease (SD)	6 (40.0%)	(16.3%, 67.7%)	14 (18.4%)	(10.5%, 29.0%)	20 (22.0%)	(14.0%, 31.9%)
Progressive disease (PD)	0	(NE, NE)	4 (5.3%)	(1.5%, 12.9%)	4 (4.4%)	(1.2%, 10.9%)
Not evaluable	0	(NE, NE)	3 (3.9%)	(0.8%, 11.1%)	3 (3.3%)	(0.7%, 9.3%)
Overall response (sCR + CR + VGPR + PR)	9 (60.0%)	(32.3%, 83.7%)	54 (71.1%)	(59.5%, 80.9%)	63 (69.2%)	(58.7%, 78.5%)
VGPR or better (sCR + CR + VGPR)	8 (53.3%)	(26.6%, 78.7%)	42 (55.3%)	(43.4%, 66.7%)	50 (54.9%)	(44.2%, 65.4%)
CR or better (sCR + CR)	5 (33.3%)	(11.8%, 61.6%)	21 (27.6%)	(18.0%, 39.1%)	26 (28.6%)	(19.6%, 39.0%)

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

[TEFRESP01_PK1RP2DCOHORTA.RTF] [PROD/JNJ-64407564/MMY1001_P3/DBR_SBLA/RE_SBLA/TEFRESP01_PK1RP2DCOHORTA.SAS] 16MAR2023, 10:48

表 2.7.2-付録-7 ADA 陽性被験者における ORR（0.4 mg/kg QW SC）

	RP2D: 400 ug/kg Weekly Subcutaneous					
	Phase 1		Phase 2 Cohort A		Total	
	n (%)	95% CI for %	n (%)	95% CI for %	n (%)	95% CI for %
Analysis set: All Treated, Positive ADA	6		41		47	
Response category						
Stringent complete response (sCR)	1 (16.7%)	(0.4%, 64.1%)	15 (36.6%)	(22.1%, 53.1%)	16 (34.0%)	(20.9%, 49.3%)
Complete response (CR)	1 (16.7%)	(0.4%, 64.1%)	5 (12.2%)	(4.1%, 26.2%)	6 (12.8%)	(4.8%, 25.7%)
Very good partial response (VGPR)	4 (66.7%)	(22.3%, 95.7%)	9 (22.0%)	(10.6%, 37.6%)	13 (27.7%)	(15.6%, 42.6%)
Partial response (PR)	0	(NE, NE)	8 (19.5%)	(8.8%, 34.9%)	8 (17.0%)	(7.6%, 30.8%)
Minimal response (MR)	0	(NE, NE)	0	(NE, NE)	0	(NE, NE)
Stable disease (SD)	0	(NE, NE)	3 (7.3%)	(1.5%, 19.9%)	3 (6.4%)	(1.3%, 17.5%)
Progressive disease (PD)	0	(NE, NE)	1 (2.4%)	(0.1%, 12.9%)	1 (2.1%)	(0.1%, 11.3%)
Not evaluable	0	(NE, NE)	0	(NE, NE)	0	(NE, NE)
Overall response (sCR + CR + VGPR + PR)	6 (100.0%)	(54.1%, 100.0%)	37 (90.2%)	(76.9%, 97.3%)	43 (91.5%)	(79.6%, 97.6%)
VGPR or better (sCR + CR + VGPR)	6 (100.0%)	(54.1%, 100.0%)	29 (70.7%)	(54.5%, 83.9%)	35 (74.5%)	(59.7%, 86.1%)
CR or better (sCR + CR)	2 (33.3%)	(4.3%, 77.7%)	20 (48.8%)	(32.9%, 64.9%)	22 (46.8%)	(32.1%, 61.9%)

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

[TEFRESP01_PK2RP2DCOHORTA.RTF] [PROD/JNJ-64407564/MMY1001_P3/DBR_SBLA/RE_SBLA/TEFRESP01_PK2RP2DCOHORTA.SAS] 16MAR2023, 10:48

表 2.7.2-付録-8 ADA 陰性被験者における ORR（0.8 mg/kg Q2W SC）

	RP2D: 800 ug/kg Every 2 Weeks Subcutaneous					
	Phase 1		Phase 2 Cohort C		Total	
	n (%)	95% CI for %	n (%)	95% CI for %	n (%)	95% CI for %
Analysis set: All Treated, Negative ADA	24		66		90	
Response category						
Stringent complete response (sCR)	5 (20.8%)	(7.1%, 42.2%)	18 (27.3%)	(17.0%, 39.6%)	23 (25.6%)	(16.9%, 35.8%)
Complete response (CR)	2 (8.3%)	(1.0%, 27.0%)	5 (7.6%)	(2.5%, 16.8%)	7 (7.8%)	(3.2%, 15.4%)
Very good partial response (VGPR)	5 (20.8%)	(7.1%, 42.2%)	14 (21.2%)	(12.1%, 33.0%)	19 (21.1%)	(13.2%, 31.0%)
Partial response (PR)	3 (12.5%)	(2.7%, 32.4%)	8 (12.1%)	(5.4%, 22.5%)	11 (12.2%)	(6.3%, 20.8%)
Minimal response (MR)	0	(NE, NE)	0	(NE, NE)	0	(NE, NE)
Stable disease (SD)	8 (33.3%)	(15.6%, 55.3%)	14 (21.2%)	(12.1%, 33.0%)	22 (24.4%)	(16.0%, 34.6%)
Progressive disease (PD)	1 (4.2%)	(0.1%, 21.1%)	6 (9.1%)	(3.4%, 18.7%)	7 (7.8%)	(3.2%, 15.4%)
Not evaluable	0	(NE, NE)	1 (1.5%)	(0.0%, 8.2%)	1 (1.1%)	(0.0%, 6.0%)
Overall response (sCR + CR + VGPR + PR)	15 (62.5%)	(40.6%, 81.2%)	45 (68.2%)	(55.6%, 79.1%)	60 (66.7%)	(55.9%, 76.3%)
VGPR or better (sCR + CR + VGPR)	12 (50.0%)	(29.1%, 70.9%)	37 (56.1%)	(43.3%, 68.3%)	49 (54.4%)	(43.6%, 65.0%)
CR or better (sCR + CR)	7 (29.2%)	(12.6%, 51.1%)	23 (34.8%)	(23.5%, 47.6%)	30 (33.3%)	(23.7%, 44.1%)

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

[TEFRESP01_PK1RP2DCOHORTC.RTF] [PROD/JNJ-64407564/MMY1001_P3/DBR_SBLA/RE_SBLA/TEFRESP01_PK1RP2DCOHORTC.SAS] 16MAR2023, 10:48

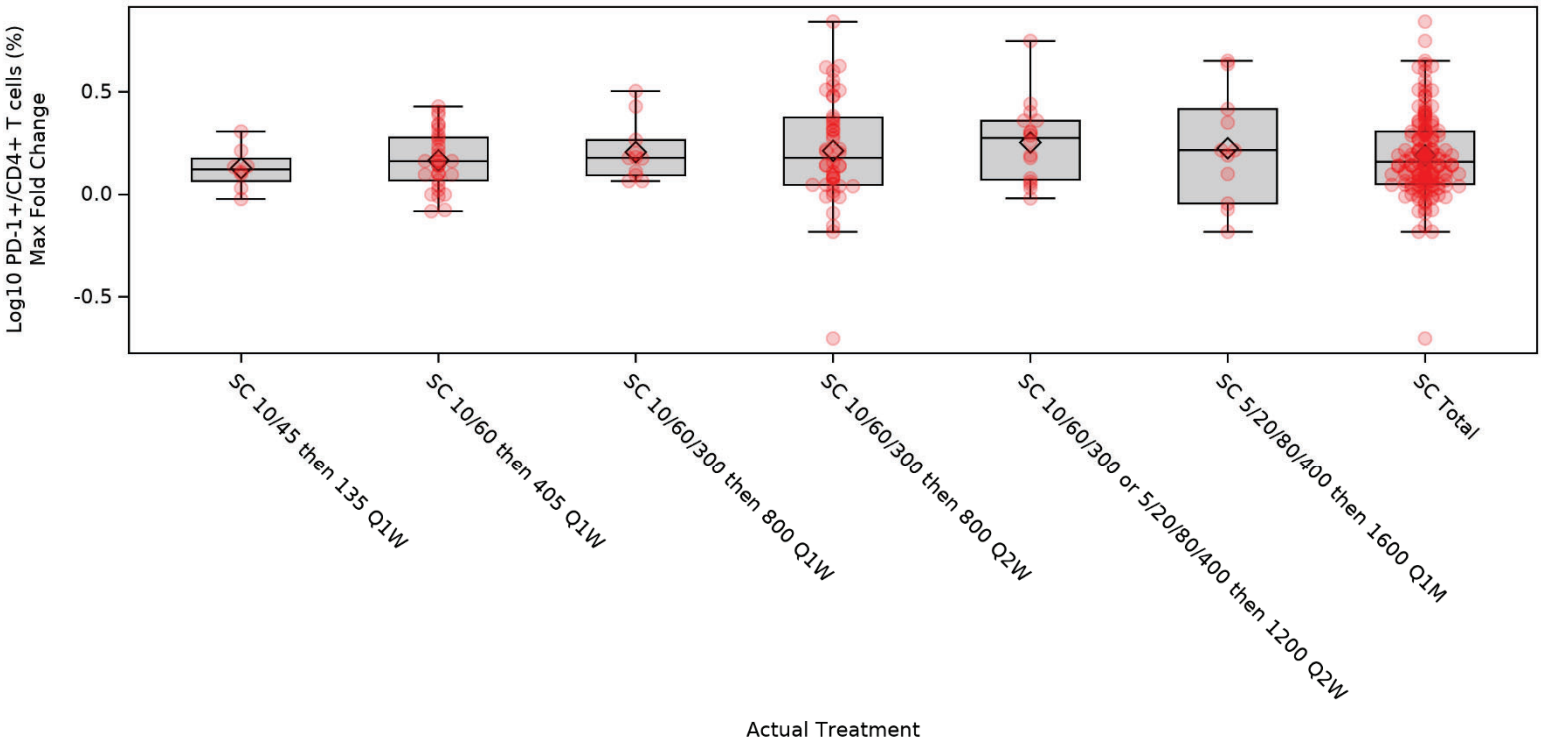
表 2.7.2-付録-9 ADA 陽性被験者における ORR（0.8 mg/kg Q2W SC）

	RP2D: 800 ug/kg Every 2 Weeks Subcutaneous					
	Phase 1		Phase 2 Cohort C		Total	
	n (%)	95% CI for %	n (%)	95% CI for %	n (%)	95% CI for %
Analysis set: All Treated, Positive ADA	12		37		49	
Response category						
Stringent complete response (sCR)	4 (33.3%)	(9.9%, 65.1%)	16 (43.2%)	(27.1%, 60.5%)	20 (40.8%)	(27.0%, 55.8%)
Complete response (CR)	1 (8.3%)	(0.2%, 38.5%)	5 (13.5%)	(4.5%, 28.8%)	6 (12.2%)	(4.6%, 24.8%)
Very good partial response (VGPR)	3 (25.0%)	(5.5%, 57.2%)	10 (27.0%)	(13.8%, 44.1%)	13 (26.5%)	(14.9%, 41.1%)
Partial response (PR)	2 (16.7%)	(2.1%, 48.4%)	3 (8.1%)	(1.7%, 21.9%)	5 (10.2%)	(3.4%, 22.2%)
Minimal response (MR)	0	(NE, NE)	0	(NE, NE)	0	(NE, NE)
Stable disease (SD)	2 (16.7%)	(2.1%, 48.4%)	2 (5.4%)	(0.7%, 18.2%)	4 (8.2%)	(2.3%, 19.6%)
Progressive disease (PD)	0	(NE, NE)	1 (2.7%)	(0.1%, 14.2%)	1 (2.0%)	(0.1%, 10.9%)
Not evaluable	0	(NE, NE)	0	(NE, NE)	0	(NE, NE)
Overall response (sCR + CR + VGPR + PR)	10 (83.3%)	(51.6%, 97.9%)	34 (91.9%)	(78.1%, 98.3%)	44 (89.8%)	(77.8%, 96.6%)
VGPR or better (sCR + CR + VGPR)	8 (66.7%)	(34.9%, 90.1%)	31 (83.8%)	(68.0%, 93.8%)	39 (79.6%)	(65.7%, 89.8%)
CR or better (sCR + CR)	5 (41.7%)	(15.2%, 72.3%)	21 (56.8%)	(39.5%, 72.9%)	26 (53.1%)	(38.3%, 67.5%)

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

[TEFRESP01_PK2RP2DCOHORTC.RTF] [PROD/JNJ-64407564/MMY1001_P3/DBR_SBLA/RE_SBLA/TEFRESP01_PK2RP2DCOHORTC.SAS] 16MAR2023, 10:48

図 2.7.2-付録-6 Log10 PD-1/CD4 陽性 T 細胞最大変化率（%）

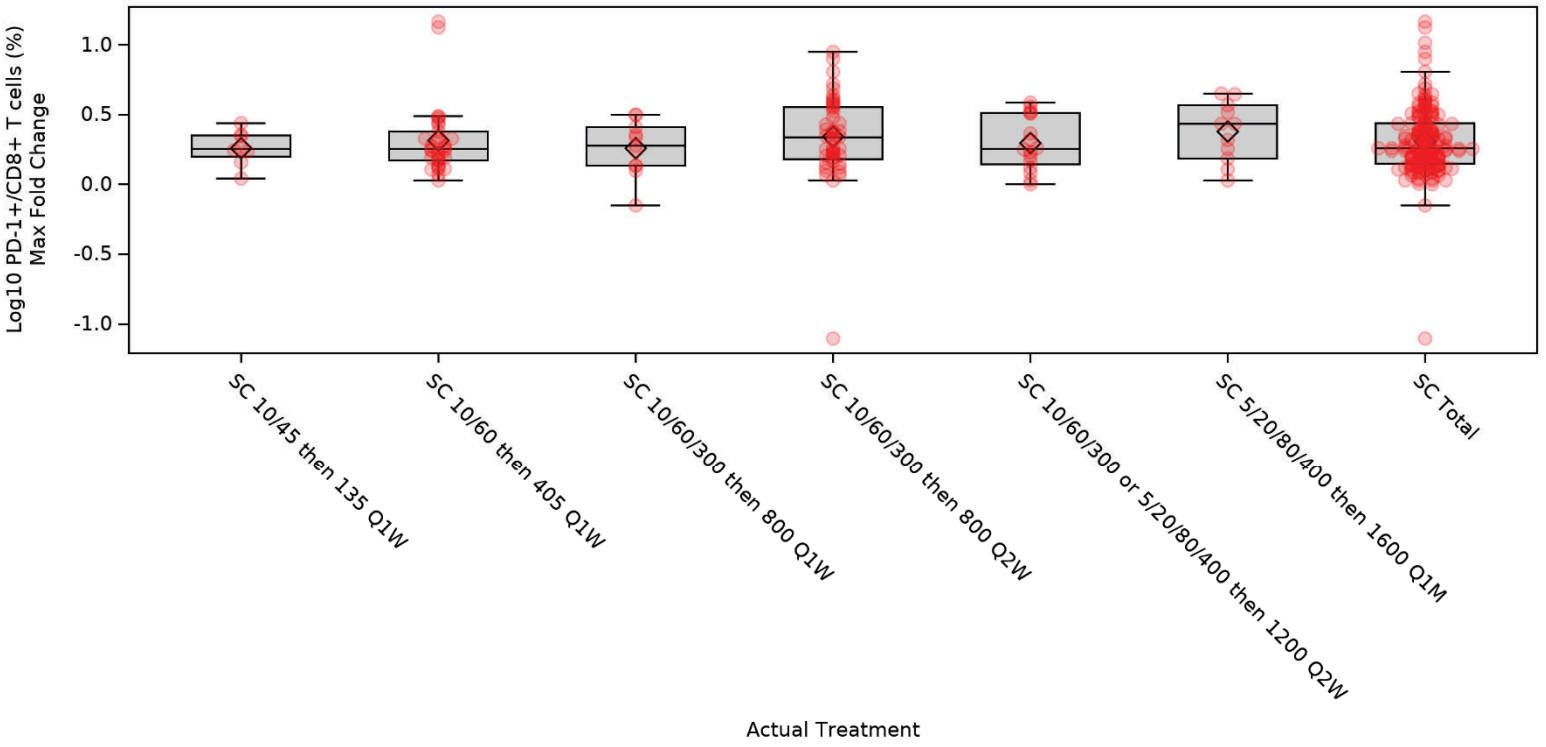


Subjects N	8	30	11	44	16	11	134

Key: SC= Subcutaneous; Q1W= Weekly; Q2W= Every 2 Weeks; Q1M= Monthly.

Confidential

図 2.7.2-付録-7 Log10 PD-1/CD8 陽性 T 細胞最大変化率（%）

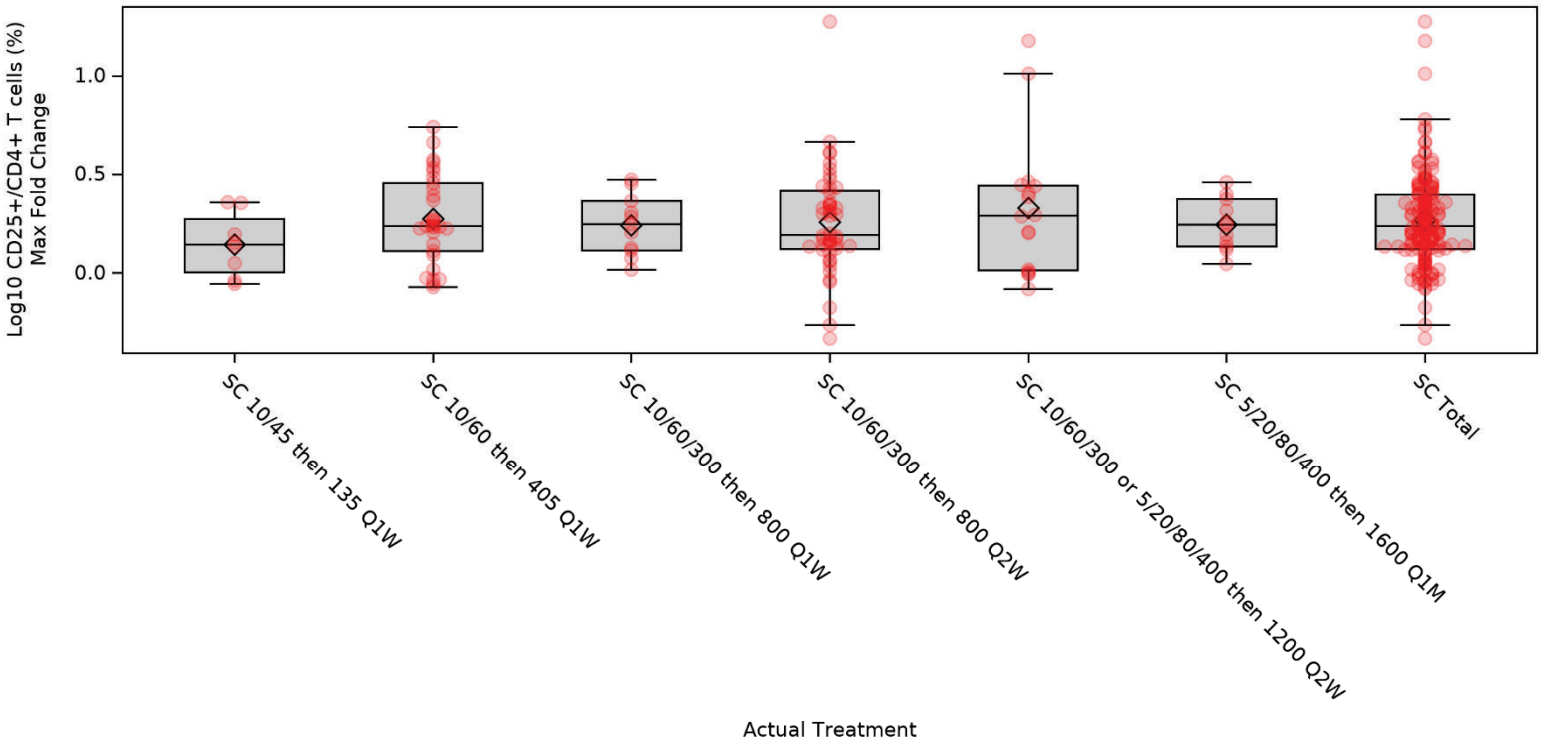


Subjects N	8	30	11	44	16	11	134

Key: SC= Subcutaneous; Q1W= Weekly; Q2W= Every 2 Weeks; Q1M= Monthly.

Confidential

図 2.7.2-付録-8 Log10 CD25/CD4 陽性 T 細胞最大変化率（%）

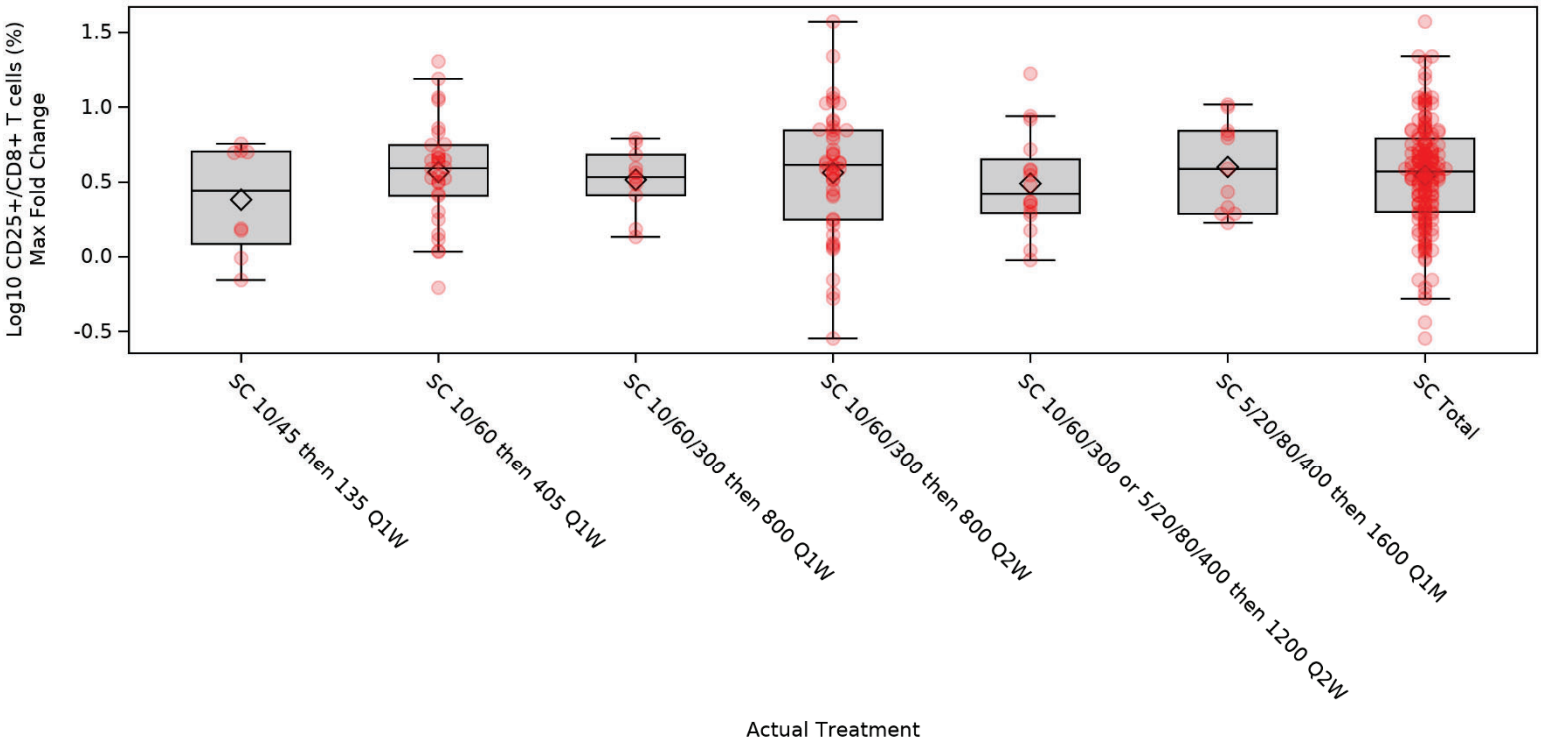


Subjects N	8	30	11	44	16	11	134

Key: SC= Subcutaneous; Q1W= Weekly; Q2W= Every 2 Weeks; Q1M= Monthly.

Confidential

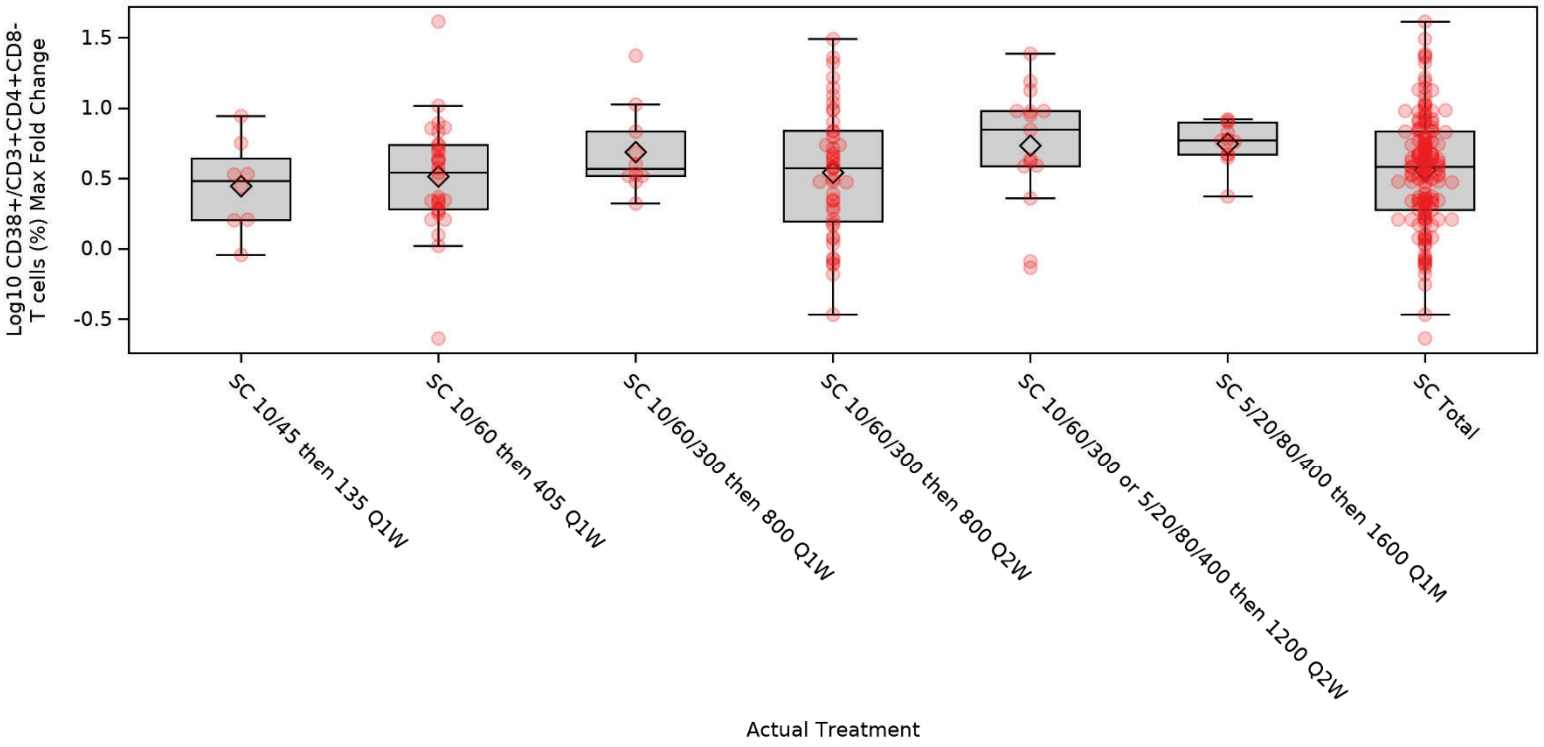
図 2.7.2-付録-9 Log10 CD25/CD8 陽性 T 細胞最大変化率（%）



Subjects N	8	30	11	44	16	11	134

Key: SC= Subcutaneous; Q1W= Weekly; Q2W= Every 2 Weeks; Q1M= Monthly.

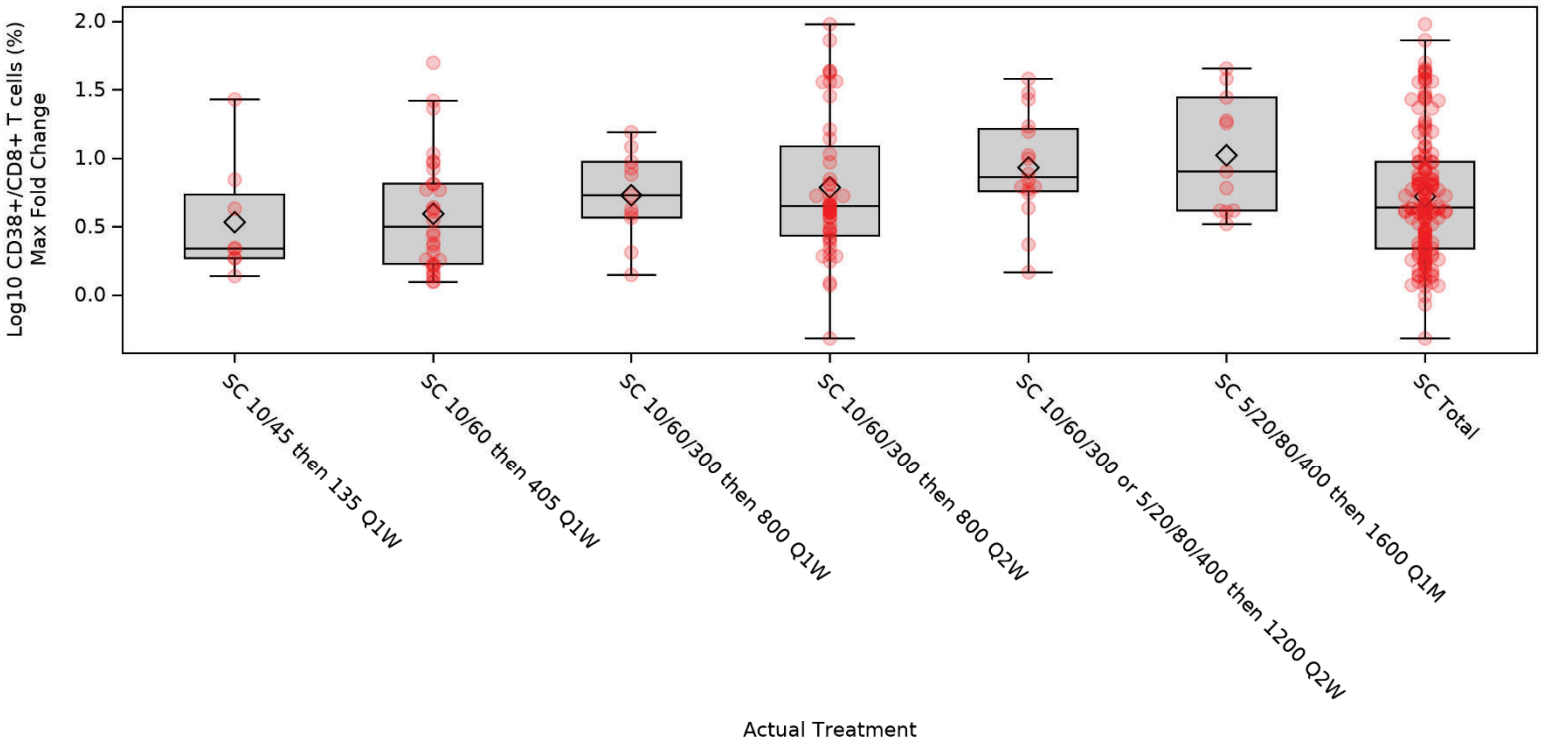
図 2.7.2-付録-10 Log10 CD38/CD3/CD4 陽性 CD8 陰性 T 細胞最大変化率（%）



Subjects N	8	29	10	44	15	11	131

Key: SC= Subcutaneous; Q1W= Weekly; Q2W= Every 2 Weeks; Q1M= Monthly.

図 2.7.2-付録-11 Log10 CD38/CD8 陽性 T 細胞最大変化率（%）

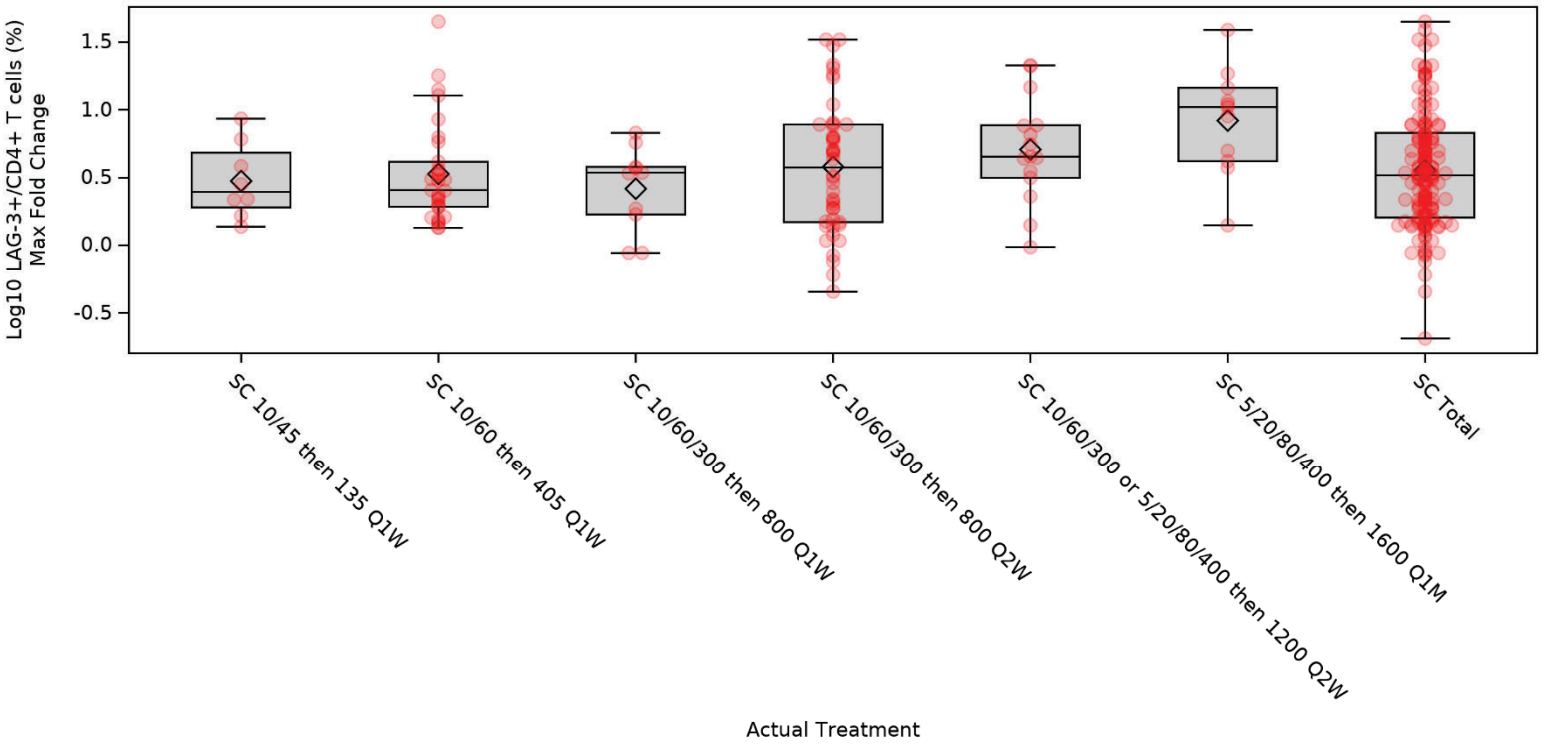


Subjects N	8	30	11	44	16	11	134

Key: SC= Subcutaneous; Q1W= Weekly; Q2W= Every 2 Weeks; Q1M= Monthly.

Confidential

図 2.7.2-付録-12 Log10 LAG-3/CD4 陽性 T 細胞最大変化率（%）

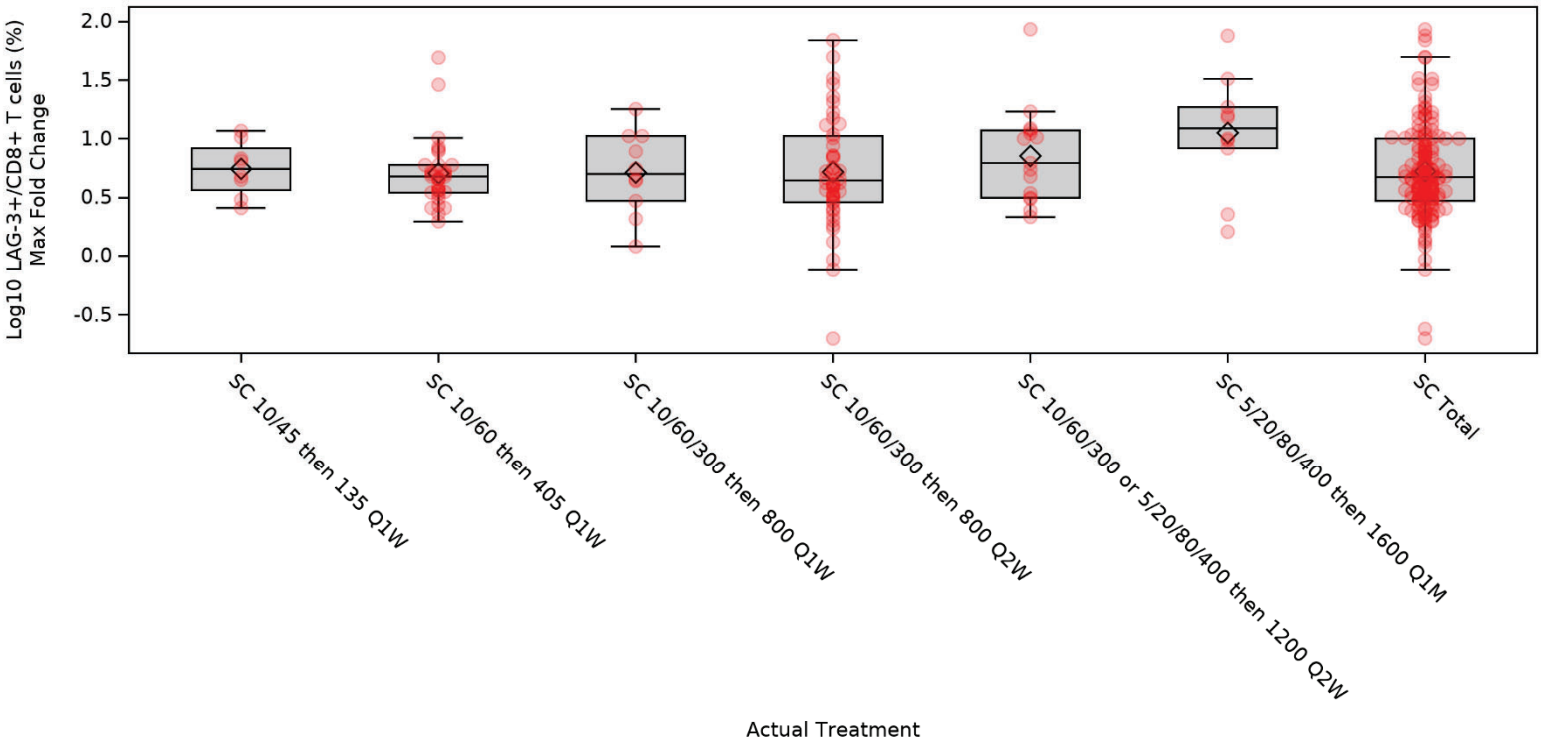


Subjects N	8	29	10	44	15	11	131

Key: SC= Subcutaneous; Q1W= Weekly; Q2W= Every 2 Weeks; Q1M= Monthly.

Confidential

図 2.7.2-付録-13 Log10 LAG-3/CD8 陽性 T 細胞最大変化率（%）

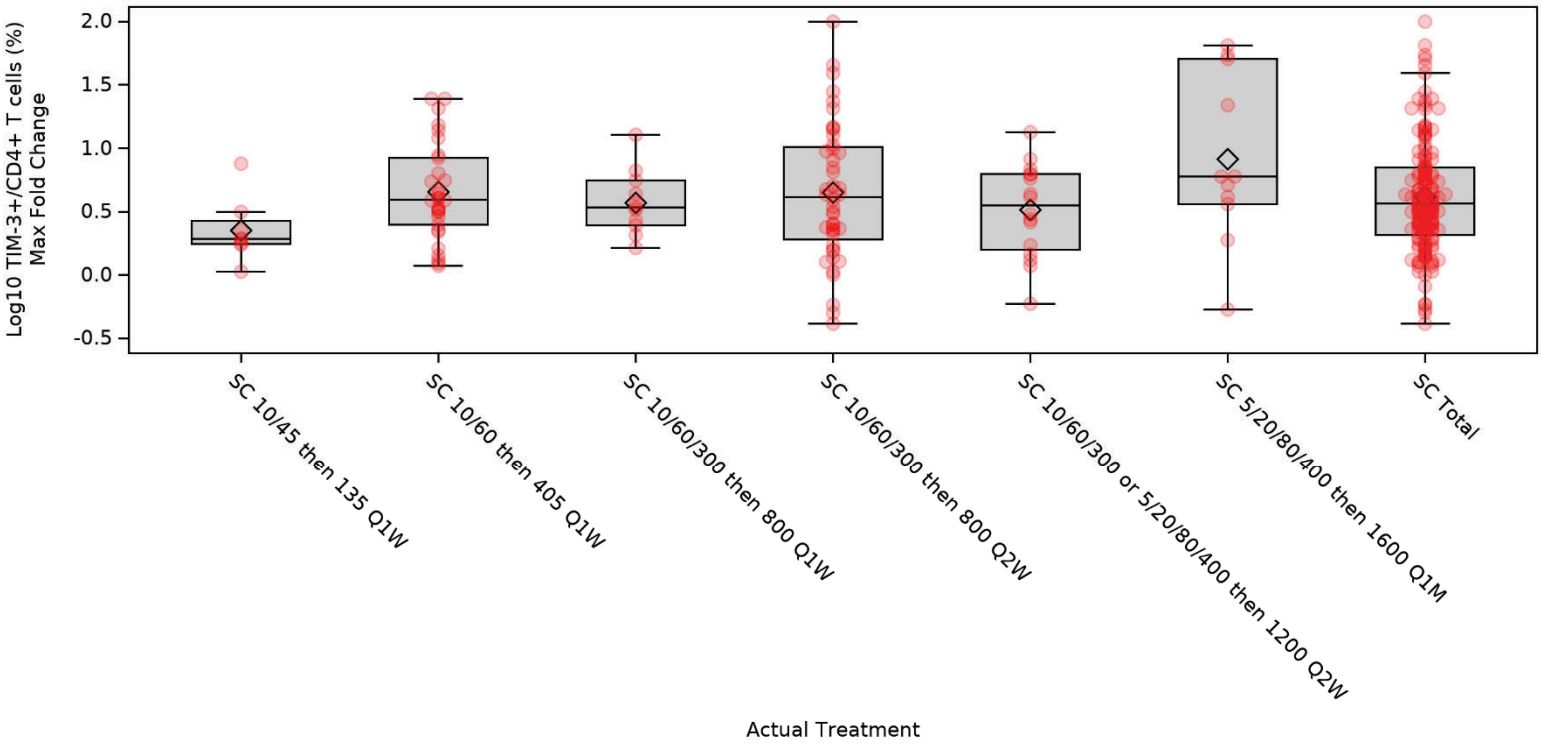


Subjects N	8	29	10	44	15	10	130

Key: SC= Subcutaneous; Q1W= Weekly; Q2W= Every 2 Weeks; Q1M= Monthly.

Confidential

図 2.7.2-付録-14 Log10 TIM-3/CD4 陽性 T 細胞最大変化率（%）

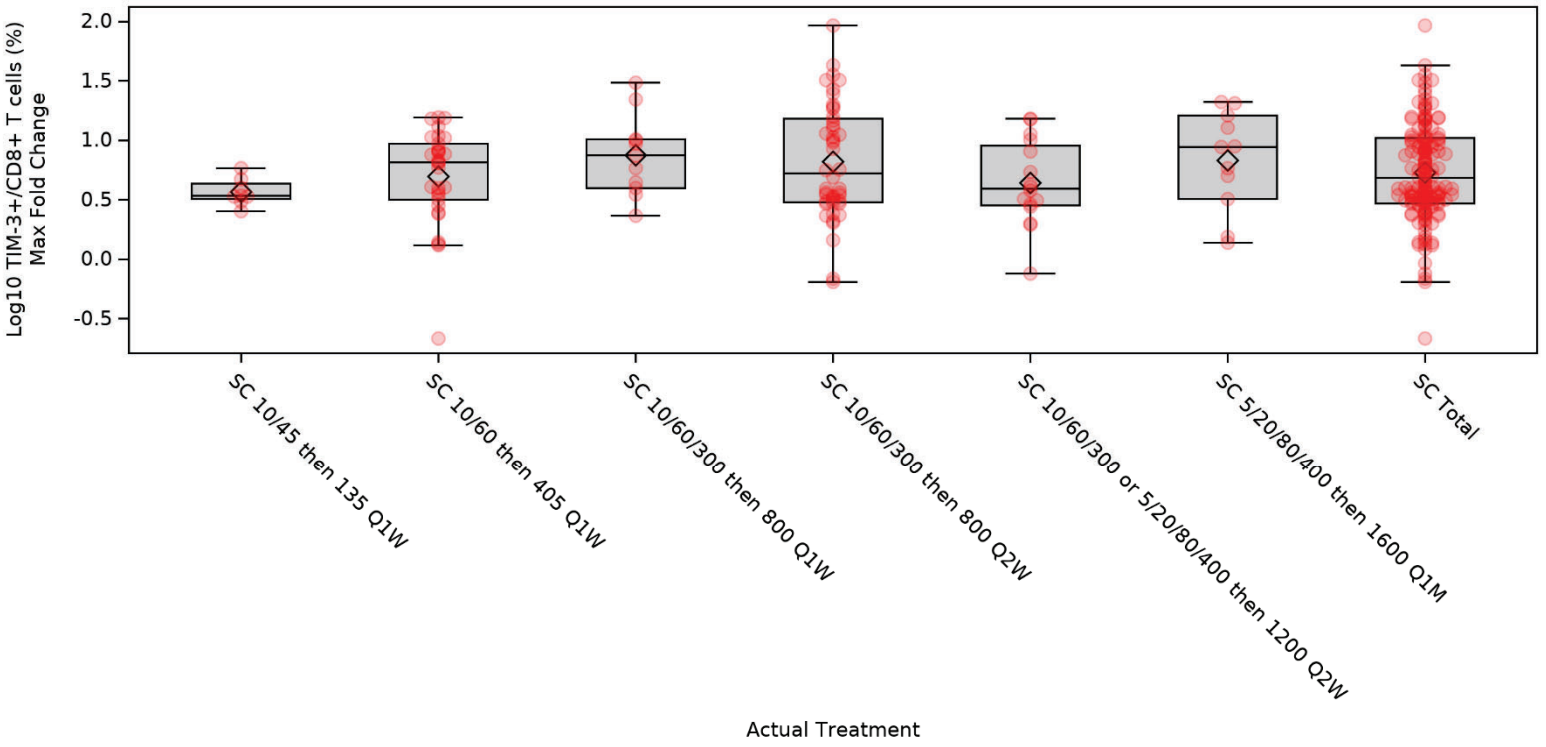


Subjects N	8	30	11	44	16	11	134

Key: SC= Subcutaneous; Q1W= Weekly; Q2W= Every 2 Weeks; Q1M= Monthly.

Confidential

図 2.7.2-付録-15 Log10 TIM-3/CD8 陽性 T 細胞最大変化率（%）

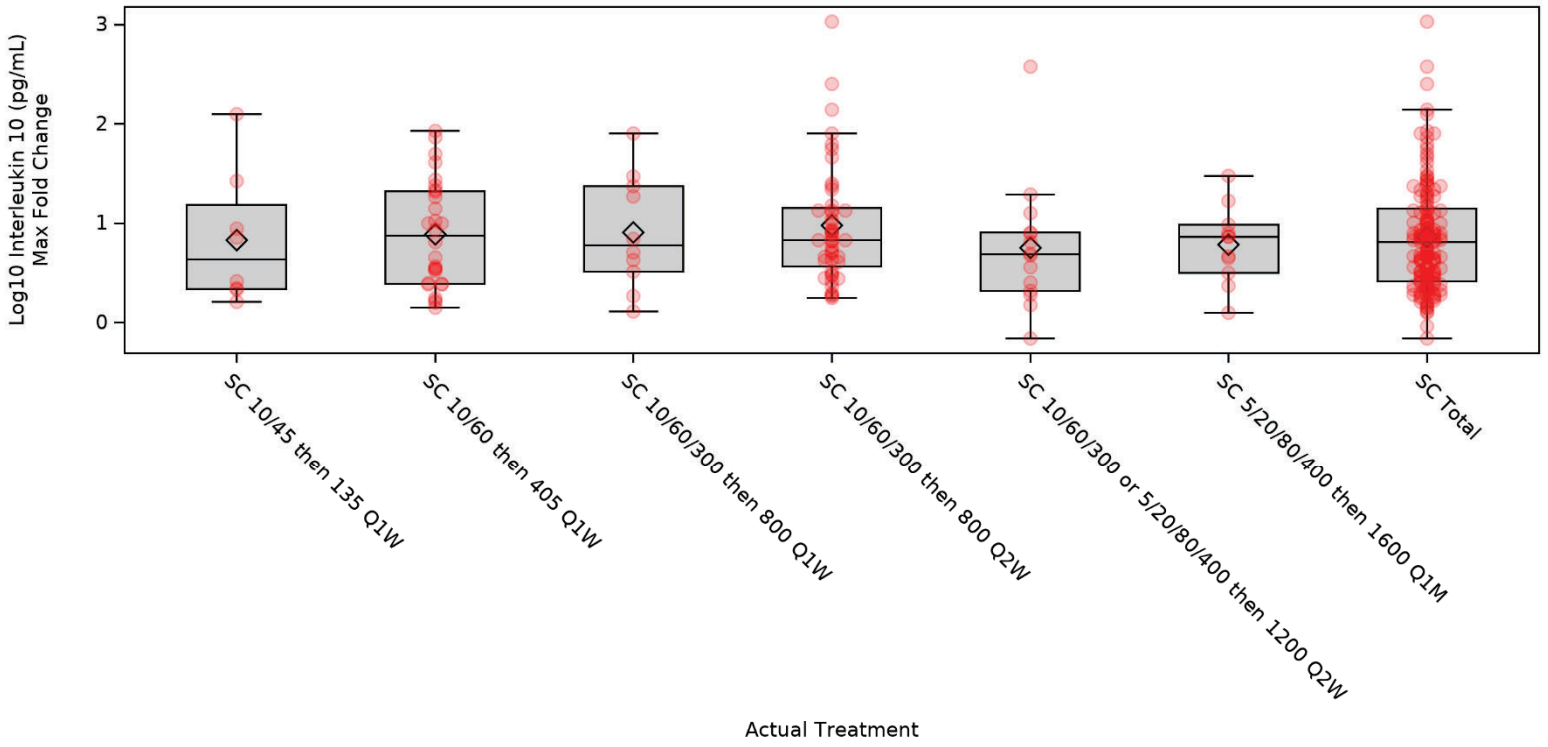


Subjects N	8	30	11	44	16	11	134

Key: SC= Subcutaneous; Q1W= Weekly; Q2W= Every 2 Weeks; Q1M= Monthly.

Confidential

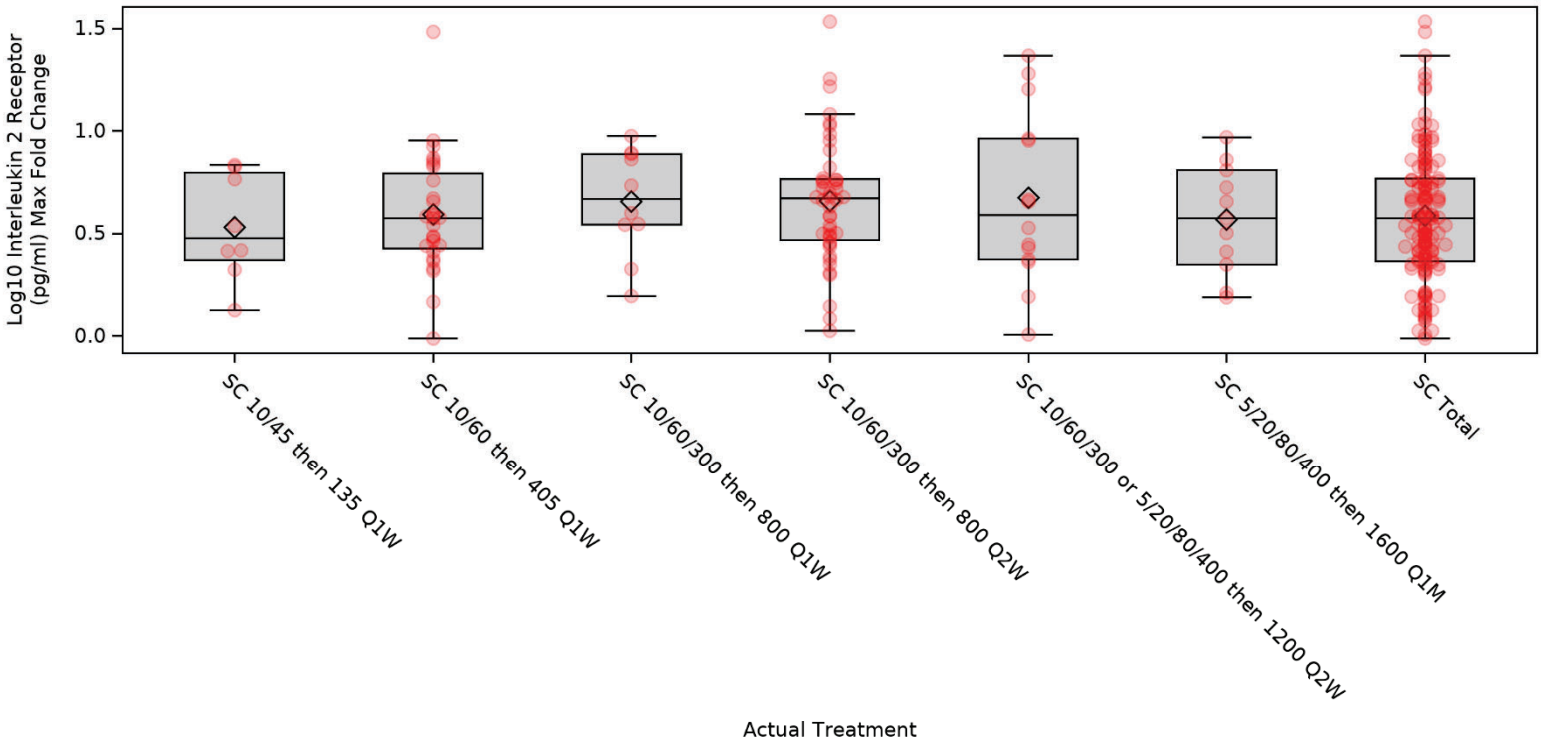
図 2.7.2-付録-16 Log10 IL-10 最大変化率（%）



Subjects N	8	28	10	44	14	11	129

Key: SC= Subcutaneous; Q1W= Weekly; Q2W= Every 2 Weeks; Q1M= Monthly.

図 2.7.2-付録-17 Log10 IL-2Rα 最大変化率（%）

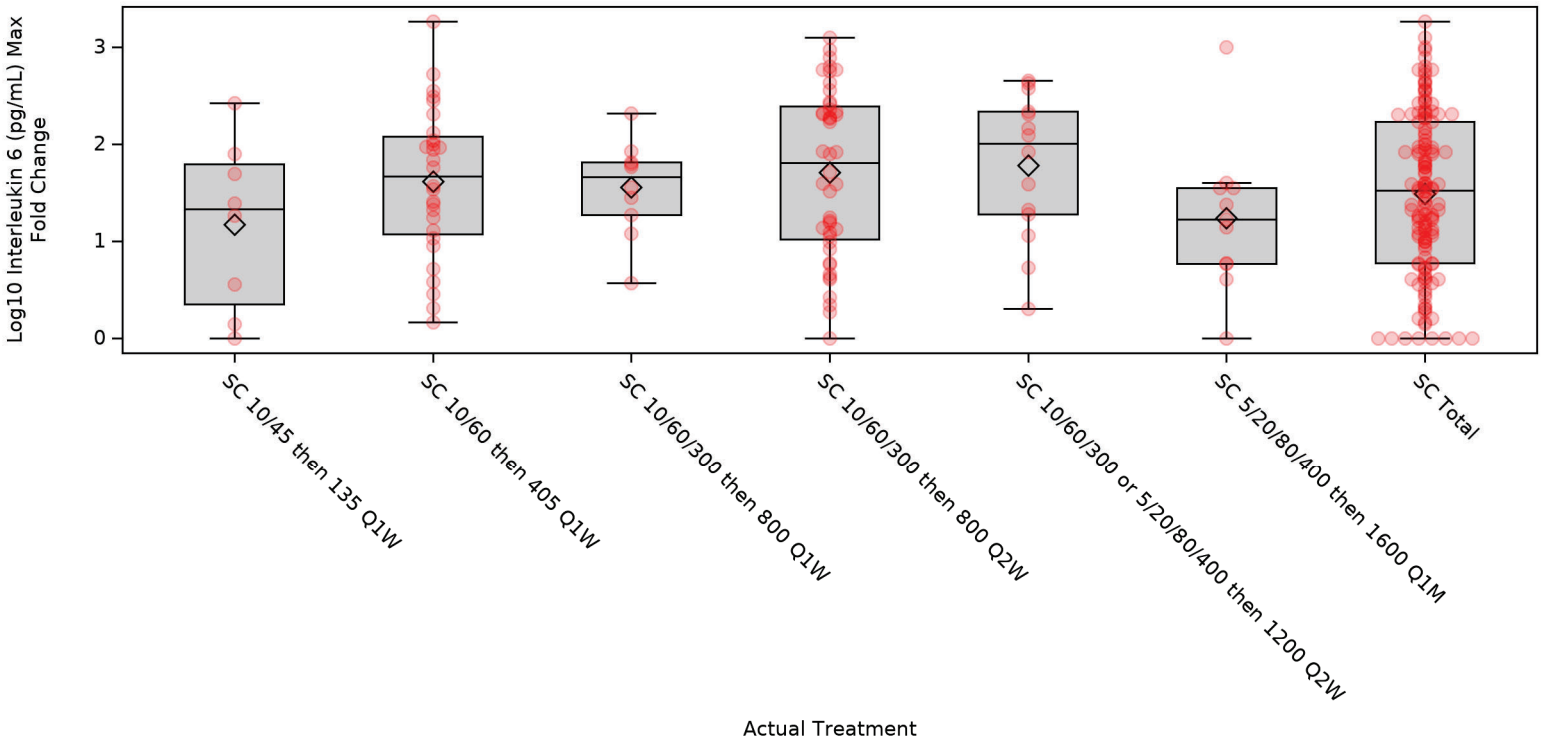


Subjects N	8	28	10	44	14	11	129

Key: SC= Subcutaneous; Q1W= Weekly; Q2W= Every 2 Weeks; Q1M= Monthly.

Confidential

図 2.7.2-付録-18 Log10 IL-6 最大変化率（%）



Subjects N	8	28	10	44	14	11	129

Key: SC= Subcutaneous; Q1W= Weekly; Q2W= Every 2 Weeks; Q1M= Monthly.