

Table of Contents

1	製品開発の根拠.....	9
1.1	多発性骨髄腫.....	9
1.1.1	多発性骨髄腫の疫学.....	9
1.1.2	診断基準、病期分類及び治療効果判定基準.....	10
1.1.3	多発性骨髄腫の治療アルゴリズム.....	10
1.1.4	海外及び国内において多発性骨髄腫に対して承認されている新規薬剤.....	11
1.1.5	国内における再発又は難治性の多発性骨髄腫患者に対する治療.....	12
1.1.6	アンメットメディカルニーズ.....	13
1.1.6.1	多発性骨髄腫の病態.....	13
1.1.6.2	既存治療におけるアンメットメディカルニーズ.....	13
1.1.6.3	アンメットメディカルニーズに対する考察.....	15
1.1.7	Elotuzumab の特性.....	16
1.1.7.1	Elotuzumab の作用機序.....	16
1.1.7.2	NK 細胞の直接的な活性化.....	17
1.1.7.3	NK 細胞を介した ADCC.....	18
1.1.7.3.1	多発性骨髄腫における NK 細胞の役割.....	19
1.1.7.4	Elotuzumab 併用療法の根拠.....	21
1.1.7.4.1	Elotuzumab とレナリドミドの併用療法.....	21
1.2	臨床開発の経緯.....	23
1.2.1	海外での臨床開発の経緯.....	23
1.2.2	日本における臨床開発の経緯.....	23
1.2.3	臨床データパッケージの概要.....	24
1.2.4	主要な無作為化試験の主要評価項目を PFS と設定した妥当性.....	28
1.2.5	日本人における推奨用法及び用量の根拠.....	29
1.2.6	国内における規制当局との協議結果.....	29
1.3	医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）の遵守.....	30
2	生物薬剤学に関する概括評価.....	30
3	臨床薬理に関する概括評価.....	31
3.1	薬物動態.....	32
3.2	曝露－応答解析.....	35
3.3	薬力学.....	35
3.4	薬物間相互作用.....	36

3.5	心電図パラメータに対する影響.....	36
3.6	免疫原性.....	37
4	有効性の概括評価.....	37
4.1	試験デザインの特徴.....	37
4.2	人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性.....	41
4.3	有効性の結果.....	41
4.3.1	無増悪生存期間（PFS）：CA204004 試験の主要評価項目、HuLuc63-1703 試験の第 2 相期の副次評価項目.....	45
4.3.2	奏効割合：CA204004 試験及び HuLuc63-1703 試験の第 2 相期ともに主要評価項目.....	49
4.3.3	全生存期間（OS）：副次評価項目（CA204004 試験）.....	49
4.3.4	日本人での有効性（CA204004 試験）.....	50
4.4	有効性の考察.....	53
5	安全性の概括評価.....	53
5.1	曝露状況.....	54
5.2	有害事象の要約.....	55
5.2.1	比較的良好に見られる有害事象.....	56
5.2.2	死亡.....	58
5.2.3	重篤な有害事象.....	59
5.2.4	投与中止に至った有害事象.....	59
5.2.5	注目すべき有害事象.....	60
5.2.5.1	Infusion reaction.....	60
5.2.5.1.1	本薬を最大 5 mL/min の投与速度で投与した際の infusion reaction.....	61
5.2.5.2	二次発がん.....	62
5.2.5.3	感染.....	63
5.3	臨床検査値.....	65
5.4	安全性の考察.....	68
6	ベネフィットとリスクに関する結論.....	69
6.1	ベネフィット.....	69
6.1.1	新規作用機序による治療効果の向上.....	69
6.1.2	毒性の増強を伴わない治療効果の向上.....	70
6.2	リスク.....	70
6.2.1	抗体製剤特有の Infusion reaction.....	70
6.3	リスク・ベネフィットに対する結論.....	71

7	参考文献.....	73
---	-----------	----

List of in-text Tables

Table 1.2.3-1:	臨床データパッケージに含めた臨床試験一覧.....	25
Table 1.2.4-1:	他製剤の大規模臨床試験における PFS/TTP と OS の関連性	28
Table 3.1-1:	10 mg/kg 投与時 (28 日を 1 サイクルとし、最初の 2 サイクル毎週投与、その後 2 週間間隔投与) の日本人と日本人以外の曝露量推定値の幾何平均値 (CV) (CA204004 試験、CA204005 試験及び CA204007 試験)	33
Table 3.4-1:	用法別曝露量推定値幾何平均値 (CV)	36
Table 4.1-1:	CA204004 試験及び HuLuc63-1703 試験の概要	39
Table 4.3-1:	CA204004 試験及び HuLuc63-1703 試験の主な有効性の結果	42
Table 4.3.1-1:	無増悪生存期間 (PFS) の主解析及び副次解析結果 (CA204004 試験)	45
Table 5-1:	安全性評価に用いた各試験の被験者数.....	54
Table 5.1-1:	治験薬別の relative dose intensity (CA204004 試験、治験薬投与例)	55
Table 5.2-1:	有害事象の概要 (CA204004 試験、治験薬投与例)	56
Table 5.2.5.1.1-1:	本薬の投与速度規定.....	61
Table 5.2.5.3-1:	感染に関連する有害事象の概要 (CA204004 試験、治験薬投与例)	64
Table 5.2.5.3-2:	感染に関連する有害事象の概要 (CA204004 試験の日本人部分集団、治験薬投与例)	65
Table 5.3-1:	Grade 3 又は 4 の臨床検査値異常が認められた被験者の割合 (CA204004 試験、治験薬投与例)	66

List of in-text Figures

Figure 1.1.3-1:	国内における多発性骨髄腫の治療アルゴリズム	11
Figure 1.1.7.1-1:	Elotuzumab の 2 つの作用機序	17
Figure 1.1.7.2-1:	CD16 依存性及び非依存性の elotuzumab による NK 細胞への直接的な作用 (in vitro)	18
Figure 1.1.7.3-1:	NK 細胞を介した ADCC による elotuzumab の SLAMF7 陽性骨髄腫細胞株に対する殺細胞作用 (in vitro)	18
Figure 1.1.7.3.1-1:	骨髄腫のステージ別の NK 細胞の活性	19
Figure 1.1.7.3.1-2:	自家幹細胞移植後の有効性に応じた NK 細胞の機能	20
Figure 1.1.7.4.1-1:	ICAM-1(CD54)と LFA-1(CD18)の結合阻害による elotuzumab 及びレナリドミドの OPM-2 細胞の殺傷及び CD25(IL-2R)誘導効果の抑制 (in vitro)	22
Figure 1.1.7.4.1-2:	Elotuzumab とレナリドミド併用時の SLAMF7 陽性ヒト MM 細胞に対する殺細胞作用	23
Figure 3.1-1:	10 mg/kg 投与時の日本人と日本人以外の曝露量 (CA204004 試験、CA204005 試験及び CA204007 試験)	34
Figure 4.3.1-1:	無増悪生存期間 (PFS) の Kaplan-Meier 曲線 (CA204004 試験)	46
Figure 4.3.1-2:	部分集団別の無増悪生存期間 (PFS) のハザード比及びそれらの 95% 信頼区間の Forest Plot (CA204004 試験)	48
Figure 4.3.3-1:	全生存期間 (OS) の Kaplan-Meier 曲線 (CA204004 試験)	50
Figure 4.3.4-1:	日本人での無増悪生存期間 (PFS) 及び全生存期間 (OS) の Kaplan-Meier 曲線 (CA204004 試験)	52
Figure 5.3-1:	リンパ球絶対数のベースラインからの平均変化量 (CA204004 試験、治験薬投与例)	67

用語及び略号一覧

略号	英語	日本語
ADA	Anti-drug antibody	抗薬物抗体
ADCC	Antibody-Dependent Cell-Mediated Cytotoxicity	抗体依存性細胞傷害
AE	Adverse event	有害事象
AUC	Area under the serum concentration-time curve	血清中濃度時間曲線下面積
AUCSS	Steady-state AUC	定常状態の血清中濃度曲線下面積
Bd	Bortezomib-dexamethasone	ボルテゾミブ+デキサメタゾン
BMS	Bristol-Myers Squibb	ブリストル・マイヤーズスクイブ社
BOR	Best objective response	最良総合効果
CavgSS	Steady-state average concentration	定常状態の平均濃度
CI	Confidence interval	信頼区間
CL or CLT	Total body clearance	全身クリアランス
CmaxSS	Steady-state maximum serum concentration	定常状態の最高血清中濃度
Cmin	Trough serum concentration	血清中トラフ濃度
Cmin1	Trough serum concentration following the first dose (at day 7)	初回投与 (Day 7) 後の血清中トラフ濃度
CminSS	Steady-state trough concentration	定常状態の血清中トラフ濃度
CR	Complete response	-
CSR	Clinical study report	治験総括報告書
CV	Coefficient of variation	変動係数
CYP	Cytochrome P450	チトクローム P450
DDI	Drug-drug interaction	薬物間相互作用
DOR	Duration of response	奏効期間
E-Bd	Elotuzumab and bortezomib/dexamethasone	elotuzumab+ボルテゾミブ+デキサメタゾン
EBMT	The European Group for Blood and Marrow Transplantation	ヨーロッパ血液骨髄移植グループ
ECL	Electrochemiluminescence	電気化学発光
ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group performance status	米国東海岸癌臨床試験グループ performance status
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推定糸球体濾過量
E-Ld	Elotuzumab and lenalidomide/low dose dexamethasone	elotuzumab+レナリドミド+低用量デキサメタゾン

略号	英語	日本語
E-R	Exposure-response analysis	曝露－応答解析
HDAC	Histone deacetylase	ヒストン脱アセチル化酵素
HDT-ASCT	High dose chemotherapy-autologous stem cell transplantation	自家造血幹細胞移植併用大量化学療法
HR	Hazard ratio	ハザード比
HSCT	Hematopoietic stem cell transplantation	自家造血幹細胞移植
Ig	Immunoglobulin	免疫グロブリン
IMiDs	Immunomodulatory Drugs	免疫調整薬
IMWG	International Myeloma Working Group	国際骨髄腫ワーキンググループ
IRC	Independent review committee	独立評価委員会
ISS	International Staging System	国際病期分類
ITT	Intent(ion) to treat	-
Ld	Lenalidomide-low dose dexamethasone	レナリドミド+低用量デキサメタゾン
LDH	Lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	国際医薬用語集
MM	Multiple myeloma	多発性骨髄腫
MTD	Maximum tolerated dose	最大耐量
NAb	Neutralizing antibodies	中和抗体
NCCN	National Comprehensive Cancer Network	-
NE	Non-estimable	-
NK	Natural killer	ナチュラルキラー
OS	Overall survival	全生存期間
PD	Progressive disease	-
PFS	Progression-free survival	無増悪生存期間
PI	Proteasome inhibitor	プロテアソーム阻害薬
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PPK	Population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PR	Partial response	-
PS	Performance status	-
PT	Preferred term	基本語
SAE	Serious adverse event	重篤な有害事象
sCR	Stringent complete response	-
SCT	Stem cell transplantation	幹細胞移植

略号	英語	日本語
SLAMF7	Signaling lymphocyte activation molecule family member 7	-
SOC	System organ class	器官別大分類
Td	Thalidomide-low dose dexamethasone	サリドマイド+低用量デキサメタゾン
TTP	Time to progression	無増悪期間
TTR	Time to response	奏功までの期間
QTc	Corrected QT interval	補正 QT 間隔
QTcF	QTc interval using Fridericia's method	Fridericia の式で補正した QT 間隔
VGPR	Very good partial response	-

1 製品開発の根拠

BMS-901608 (elotuzumab、以下、本薬) は、多発性骨髄腫 (以下、MM) 細胞で、遺伝学的な正常又は異常にかかわらず高発現する細胞表面糖蛋白質であるヒトの signaling lymphocyte activation molecule family member 7 (以下、SLAMF7) を標的としたヒト化組換えモノクローナル免疫グロブリン G1 (以下、IgG1) 抗体である^{1,2}。SLAMF7はナチュラルキラー (以下、NK) 細胞にも高発現しており、特定の免疫細胞サブセットの発現は低い。また、SLAMF7 は造血幹細胞及びその他の正常組織にはほとんど発現していない。本薬の作用機序としては NK 細胞及び MM 細胞上の SLAMF7 に結合することにより、NK 細胞を直接活性化させるが、MM 細胞の活性化はしない。また SLAMF7 を介して MM 細胞に結合し、さらに Fc 受容体を介し NK 細胞を活性化させる。その結果、本薬は正常細胞にほとんど影響を及ぼすことなく選択的に MM 細胞を死滅させる。このような作用機序より BMS 社及び AbbVie 社により MM 治療薬として開発することとした。

海外において、2006 年より本薬単独及びボルテゾミブ若しくはレナリドミド+デキサメタゾン併用の第 1 相又は第 1/2 相試験成績が実施され、本薬の耐容性が確認されたことより、本薬のレナリドミド及びデキサメタゾン療法に対する上乗せ効果を検討する第 3 相ランダム化試験 (CA204004 試験：以下、004 試験) 及び本薬のボルテゾミブ及びデキサメタゾン療法に対する上乗せ効果を検討する併用第 2 相ランダム化試験 (CA204009 試験：以下、009 試験) が計画された。国内では、2011 年 2 月より、本薬と再発又は難治性の MM に対する標準療法であるレナリドミド+低用量デキサメタゾン (以下、Ld) との併用第 1 相臨床試験 (CA204005 試験：以下、005 試験) を実施した。同年 11 月からは、004 試験に参画している。

今般 004 試験の中間解析結果及び 009 試験の最終成績が得られたことから、004 試験を主要試験とし、その他国内及び海外で実施した試験の結果を加え、「再発又は難治性の多発性骨髄腫」を効能・効果とした、本薬 10 mg/kg と Ld 併用療法に対する医薬品製造販売承認申請を行うこととした。

また、本薬は再発又は難治性の多発性骨髄腫の効能・効果で 2015 年 11 月 19 日に希少疾病用医薬品指定を受けている [指定番号 (27 薬) 第 367 号]。

1.1 多発性骨髄腫

1.1.1 多発性骨髄腫の疫学

MM は B リンパ球が分化した形質細胞の腫瘍で、その産物である単クローン性免疫グロブリン (以下、M 蛋白) の産生や、貧血を主とする造血障害、易感染性、腎障害、溶骨性変化などの多彩な臨床症状を呈する原因不明の疾患であり、現時点では治癒が期待できない予後不良の血液悪性腫瘍である。

欧米では、MM は血液悪性疾患の中で非ホジキンリンパ腫に次いで 2 番目に多い疾患であり^{3,4}、診断時の年齢は中央値で 70 歳と高齢で、65 歳未満が 37%、65~74 歳が 26%、75 歳以上が 37%と報告されている。すべての癌患者に占める MM 患者の割合は 1.6%であり⁵、米国の 5 年有病者数は

46,009 人、年間罹患数は 19,626 人、年間死亡数は 11,978 人と推定されている。EU では、5 年有病者数 77,334 人、年間罹患数 33,642 人、年間死亡数 20,462 人と推定されている⁶。

一方国内では、世界保健機関の GLOBOCAN 2012 のデータによると⁶、5 年有病者数は 10,624 人、年間罹患数は 4,984 人と推定されている。年間死亡者数は推計 4,334 人であり、全癌死亡者数に占める MM の割合は 1.1% である。MM は高齢者で多く認められ、40 歳以下での発症は稀である。2011 年のがん対策情報センター⁷による年代別の推計では、海外と同様に高齢であるほど罹患率が高く、全患者のうち 65 歳未満が 21%、65～74 歳が 28%、75 歳以上が 51% であり 70 歳台後半で発症した患者が最も多い。推計罹患数は、年々徐々に増加する傾向がみられている。

1.1.2 診断基準、病期分類及び治療効果判定基準

欧米での MM の診断基準、病期分類及び治療効果判定基準は、National Comprehensive Cancer Network (以下、NCCN) ガイドライン⁸では、診断基準及び治療効果判定基準ともに国際骨髄腫ワーキンググループ (以下、IMWG) の基準が推奨されており、病期分類としては血清 $\beta 2$ マイクログロブリンとアルブミン値による国際病期分類 (以下、ISS) と Durie & Salom 病期分類が併記されている。

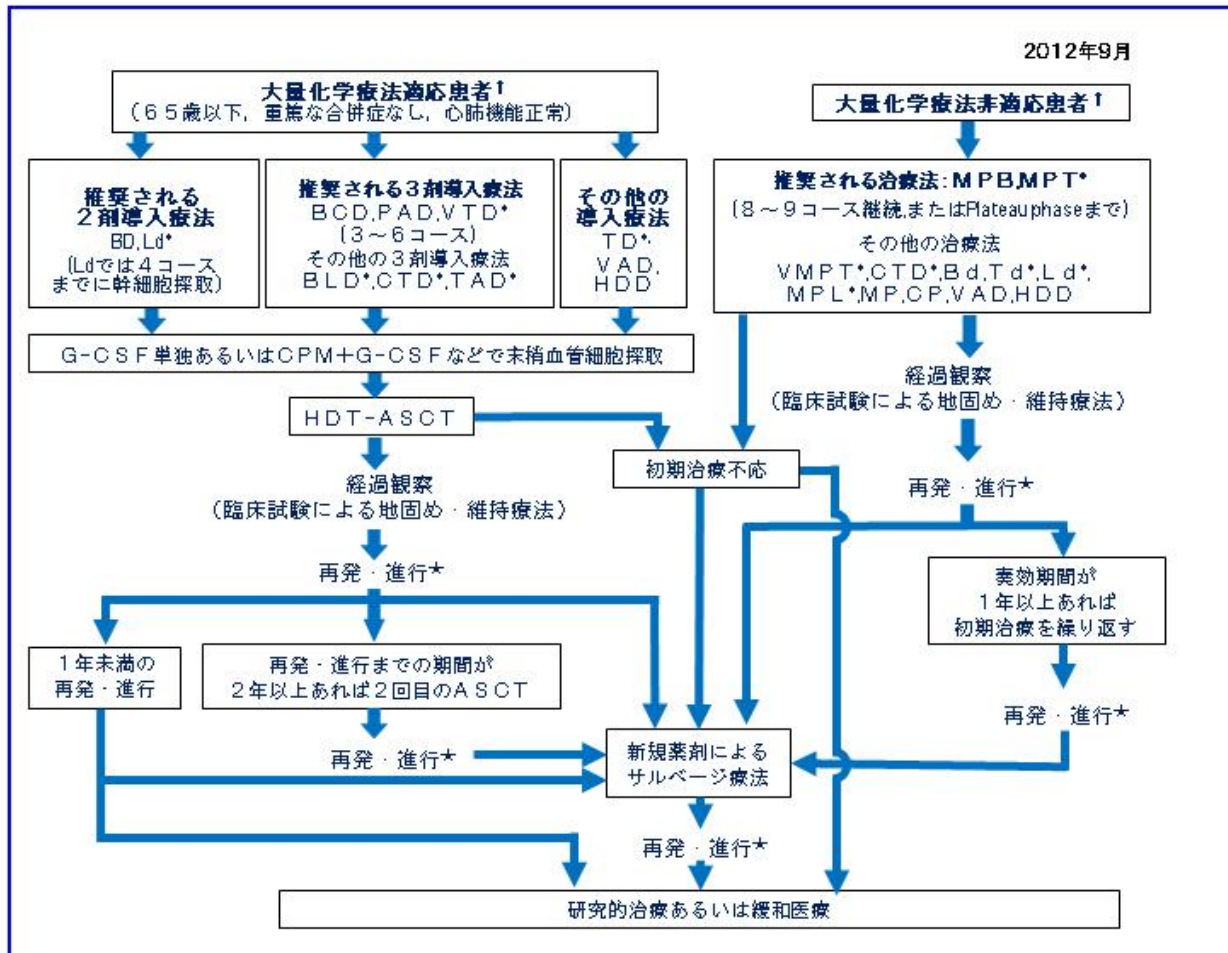
一方国内においては、日本骨髄腫学会の「多発性骨髄腫の診療指針第 3 版」⁹によると、MM の診断基準は欧米と同様に IMWG の国際診断基準が推奨されており、病期分類においても ISS が推奨され、Durie & Salom 病期分類を併記することが多いとされている。また、治療効果判定基準としては、ヨーロッパ血液骨髄移植グループ (以下、EBMT) の規準が推奨されてきたが、IMWG 規準において、より深い奏効を示す厳密な Complete Response (以下、CR) (Stringent CR) が定義されるとともに、Very Good Partial Response (以下、VGPR) も定義され、さらに Partial Response (以下、PR)、Stable Disease 及び Progressive Disease (以下、PD) が細かく規定され、国内で現在広く治療効果判定に利用されている¹⁰。このように、国内で用いられる MM の診断基準、病期分類及び効果判定基準はいずれも国際的な基準であり、海外との特筆すべき違いはないと考える。

1.1.3 多発性骨髄腫の治療アルゴリズム

現在の多発性骨髄腫患者に対する治療としては、新規薬剤を含む多剤併用化学療法、自家造血幹細胞移植併用大量化学療法 (以下、HDT-ASCT)、同種造血幹細胞移植療法及び放射線療法などが行われている。一般的に 65 歳以下で、重篤な感染症や肝・腎障害の合併がなく心肺機能に問題のない症例は、HDT-ASCT が推奨され、66 歳以上の症例と 65 歳以下でも HDT-ASCT 非適応の症例では新規薬剤を含む多剤併用化学療法が、未治療例及び再発又は難治性の MM 患者に対する治療となる。

「多発性骨髄腫の診療指針第 3 版」に記載されている治療アルゴリズムを [Figure 1.1.3-1](#) 示す。

Figure 1.1.3-1: 国内における多発性骨髄腫の治療アルゴリズム



[†]腎機能障害のある場合は、BDRベースの治療が推奨される。 出典：多発性骨髄腫の治療指針 第3版
 *前治療の奏効期間、予後不良因子の出現、合併症の有無、および全身状態を勘案して判断する。
 *2012年9月現在、THALとLENは未治療例に対し保険適用外。

HDT: high dose chemotherapy, ASCT: autologous stem cell transplantation, PAD: bortezomib-doxorubicin-dexamethasone, VTD: bortezomib-thalidomide-dexamethasone, BCD: bortezomib-cyclophosphamide-dexamethasone, BLD: bortezomib-lenalidomide-dexamethasone, CTD: cyclophosphamide-thalidomide-dexamethasone, TAD: thalidomide-doxorubicin-dexamethasone, BD (Bd): bortezomib-dexamethasone, Ld: lenalidomide-low dose dexamethasone, TD (Td): thalidomide-dexamethasone, VAD: vincristine-doxorubicin-dexamethasone, HDD: high-dose dexamethasone, MPB: melphalan-prednisolone-bortezomib, MPT: melphalan-prednisolone-thalidomide, VMPT: bortezomib-melphalan-prednisolone-thalidomide, MPL: melphalan-prednisolone-lenalidomide, MP: melphalan-prednisolone, CP: cyclophosphamide-prednisolone, CPM: cyclophosphamide, G-CSF: granulocyte-colony stimulating factor

1.1.4 海外及び国内において多発性骨髄腫に対して承認されている新規薬剤

2015年12月現在、海外及び国内において使用されているMM治療薬として、サリドマイド、レナリドミドやポマリドミドなどの免疫調整薬（以下、IMiDs）、ボルテゾミブやcarfilzomib（国内未承認）などのプロテアソーム阻害薬（以下、PI）、メルファランやシクロフォスファミド及びドキシルビシンなどの化学療法薬、ヒストン脱アセチル化酵素（以下、HDAC）阻害薬であるパノビノス

タット及び救援療法としての自家幹細胞移植などが、未治療例若しくは再発又は難治性の MM 治療として様々な治療ガイドラインで推奨され^{8, 11}、臨床現場において使用されている。これらの新規薬剤の治療においては、初期治療における奏効の深さ及び期間が、再発又は難治性の MM 患者のその後の予後を図る最も重要な因子である。

このように PI や IMiDs 及び HDAC 阻害薬などの作用機序をもつ多くの新規薬剤が臨床使用されるようになったものの、これらの薬剤は本質的には骨髄腫細胞を標的とした抗腫瘍活性を作用機序として有している。レナリドミドについては、T 細胞や NK 細胞の活性化を含む免疫調整作用を有すると言われているが、レナリドミドの主要な抗腫瘍活性は、これらの特性によるものなのか、MM 細胞に対する直接的な細胞増殖阻害作用及びアポトーシスの誘導なのかは明らかとなっていない。

1.1.5 国内における再発又は難治性の多発性骨髄腫患者に対する治療

国内における再発又は難治性の MM の治療に関しては、2006 年 12 月にボルテゾミブ、2008 年 10 月にサリドマイド、2010 年 6 月にレナリドミド、2015 年 3 月にポマリドミド、同年 7 月にパノビノスタットが承認され、以下に示すように単剤又は併用療法の治療成績が報告されている。

IMiDs であるサリドマイドは、単剤の奏効割合は 30%弱であるが、デキサメタゾンと併用することにより、50%以上の奏効割合を示した。しかし、深部静脈血栓症の発症率が、単剤では 5%未満であったものが 10%まで増加し、デキサメタゾンと併用する際には、深部静脈血栓症の既往がある患者ではアスピリンなどの抗血栓予防薬との併用が推奨されている。

レナリドミドはサリドマイドの誘導体であり、海外ランダム化比較試験の結果より、再発又は難治性の MM 患者に対し、全ての有効性評価項目 [奏効割合、無増悪生存期間 (以下、PFS) 及び全生存期間 (以下、OS)] において、レナリドミド+高用量デキサメタゾン治療が高用量デキサメタゾンと比較して、有意に優れていることが示され、再発又は難治性の MM の標準療法として推奨されている。レナリドミドの副作用としては、骨髄抑制、血栓・塞栓症などが認められており、サリドマイドと同様に血栓・塞栓症の予防としてアスピリンなどの抗血栓薬の併用投与が推奨されている。また、レナリドミドは腎排泄型の薬剤のため、腎機能障害のある患者では、用量の調節 (減量) が必要である。

ポマリドミドはレナリドミドと同様にサリドマイドの誘導体であり、レナリドミド及びボルテゾミブに不応となった再発又は難治性の MM 患者を対象とした大規模第 3 相試験において、デキサメタゾンとの併用で高用量デキサメタゾンに対し、PFS 又は OS などの全ての有効性評価項目において統計学的に有意に優れていることが示され、レナリドミド及びボルテゾミブの前治療歴を有する再発又は難治性の多発性骨髄腫患者に対する治療法として、海外及び日本において承認を取得している。安全性においては、他の IMiDs と同様に催奇形性、骨髄抑制及び血栓・塞栓症などが認められており、血栓・塞栓症の予防薬との併用投与が推奨されている¹²。

PI であるボルテゾミブにおいては、海外大規模第 3 相試験である APEX 試験の結果より¹³、高用量デキサメタゾンに対するボルテゾミブ単剤の有効性が示されたが、単剤よりも Bd 療法で高い奏効

が得られることが海外で報告されており、現在では再発又は難治性の MM の治療には Bd 療法が推奨されている。また皮下注製剤も臨床使用されており、この皮下注製剤により治療効果に差がなく、ボルテゾミブの最大の副作用である末梢神経障害を軽減することが可能となった。

パノビノスタットは、HDAC 阻害薬であり、再発又は難治性の MM 患者を対象とした大規模第 3 相試験において、ボルテゾミブ及びデキサメタゾンとの併用で、ボルテゾミブ及びデキサメタゾンに対し、主要評価項目である PFS が有意に延長したことにより、海外では IMiDs 及びボルテゾミブ治療歴のある再発又は難治性の MM 患者、日本においては MM に対する治療歴を有する再発又は難治性の多発性骨髄腫患者に対して承認を取得している。安全性では、臨床試験において認められた注意すべき有害事象として、重度の下痢、脱水症状、骨髄抑制、出血、感染症、QT 間隔延長、心障害、肝機能障害、腎不全、静脈血栓塞栓症、低血圧、起立性低血圧、失神、意識消失があげられており、本薬の使用に当たってはこれらの有害事象の発現に注意すべきであると考えられている¹⁴。

海外では、これらの薬剤以外に第 2 世代の PI である carfilzomib が少なくとも 2 種類以上の前治療（ボルテゾミブ及び IMiDs を含む）を受け、疾患進行した MM 患者に対して適応を取得しており、国内においても 2015 年 8 月に再発又は難治性の MM 患者を対象とした承認申請を実施している。その他、経口の PI である ixazomib、形質細胞に高発現している CD38 を標的としたモノクローナル抗体である daratumumab の臨床試験が現在国内外において実施中である。

1.1.6 アンメットメディカルニーズ

1.1.6.1 多発性骨髄腫の病態

MM 患者は、支持療法を必要とする感染症や貧血、腎障害など様々な病態を有している。多くの MM 患者における溶骨性病変による骨痛及び骨折には、鎮痛薬や局所放射線療法などの治療が必要となる場合が多い。従って骨病変を有する MM 患者には、パミドロネート、ゾレドロネート、クロドロネート等のビスホスホネート製剤を用いた骨関連事象の治療又は予防投与が推奨されており¹⁵、より重症の骨関連事象には外科的介入（例：椎体形成術、椎骨形成術、観血的整復固定術）も必要な場合がある。加えて、MM 患者では、MM を有していない患者と比較して細菌性感染のリスクが約 7 倍、ウイルス性感染のリスクが約 10 倍に上昇すると言われており¹⁶、MM 患者の入院理由には感染症が多く認められる。従って、MM 患者の病態管理に際し、抗生物質、抗ウイルス薬、又は抗真菌薬の投与が一般的に推奨されている。貧血は MM 患者の最大 73%に発現し¹⁷、輸血や赤血球造血刺激因子製剤による管理を要する。また、MM 患者の約 2%~3%が、多発性骨髄腫による腎不全のために血液透析を必要とする^{18, 19, 20, 21}。このように、MM 及びその続発する臨床症状は、患者や社会に重大な影響力を及ぼしている。

1.1.6.2 既存治療におけるアンメットメディカルニーズ

MM に対する近年承認された治療選択肢（レナリドミドやサリドマイドなどの IMiDs やボルテゾミブなどの PI を含む治療）によって、以前と比べ奏効割合や OS に改善が認められてはいるものの、

MM の患者はその多くで再発が認められる。MM は再発を繰り返すごとに難治化するのが一般的であり、最終的に IMiDs 及び PI の両薬剤に耐性を示す進行性（短い生存期間、特に乏しい患者予後）の病態へと進展していく。IMiDs 及び PI を含む前治療歴を有し（前治療数の中央値は 5 レジメン）、直近の治療に抵抗性を示した MM 患者に対するポマリドミド又は carfilzomib を含む治療を行った際の PFS 中央値は約 4 カ月、OS の中央値は約 1 年であり、十分な治療効果を有しているとは言い難い^{22,23}。

一次治療に抵抗性を示した MM 患者に、現在臨床使用されているレナリドミドなどの標準治療を軸とし、かつより有効な治療選択肢があればアンメットメディカルニーズを満たすことができる可能性がある。また、一次治療による副作用（例：末梢性ニューロパチー、骨髄抑制／感染、血栓塞栓症、二次発がん）のため不耐容になった患者に対し、異なる二次治療レジメンが必要となることもある。実際、新たに診断された患者のうち 1 次治療として Ld 療法を受けた患者の 20%、ボルテゾミブを含む治療を受けた患者の 34%が有害事象のために早期に治療を中止している^{24,25}。MM に対する有効性を増強し、再発率を軽減した上で患者の長期生存を達成するためには、多剤併用療法により増悪していく毒性を最低限に抑え、異なる作用機序を通して MM 細胞を標的とした新規薬剤が必要である。

これまでのデータでは、再発性の MM の治療は単剤療法に比べ多剤併用療法の方が優れた有効性を示している。レナリドミド単剤療法では 24%～29%の患者に奏効がみられたが、レナリドミドに高用量デキサメタゾンを追加することにより、奏効割合をさらに 29%上乗せできる²⁶。一方、ボルテゾミブ単剤による奏効割合は 38% であり¹³、デキサメタゾンの追加により 55%に上昇する²⁷。また、ボルテゾミブとドキシソルビシンの併用により、ボルテゾミブ単独投与よりも PFS が延長する²⁸。ポマリドミドについては、デキサメタゾン併用時の PFS 中央値（4.2 カ月）は、ポマリドミド単独投与時（2.7 カ月）よりも延長していた²⁹。このように、これまでは毒性が重複しない既存の薬剤を併用することにより、再発性の MM の治療成績を改善してきたが、レナリドミドやボルテゾミブと毒性が重複せず、かつより高い有効性が期待できる新規薬剤の開発は依然として MM 領域のアンメットメディカルニーズとなっている。

最近新規で承認されたポマリドミド又は carfilzomib（国内未承認）は、レナリドミドやボルテゾミブ抵抗性の進行 MM 患者に有効性を示しているが、いずれもレナリドミド又はボルテゾミブと同様な作用機序を有する薬剤である。レナリドミドの誘導体であるポマリドミドは、前治療数の中央値が 5 回である患者に対する奏効割合、PFS 及び生存期間が高用量デキサメタゾンと比較して改善されている²²。ボルテゾミブと同じ PI である carfilzomib は、単剤にてポマリドミドと同様な患者集団（前治療数の中央値が 5 回）に対して生存期間の延長を示すことはできなかったものの³⁰、進行患者で良好な奏効割合（22.9%）が報告されている²³。さらに、前治療数 1～3 回の患者を対象にレナリドミドに carfilzomib を加えた結果、奏効割合及び PFS に改善が認められている³¹。MM の治療向上のためには、IMiDs や PI による治療をさらに効果的にするとともに、全く新しい作用機序を有した新規薬剤の開発が求められる。このような状況のもと、HDAC 阻害薬であるパノビノスタットの承認により、MM 治療に対する治療手段として有力な新しい作用機序を持つ薬剤が加わった。しか

しながら、パノビノスタットには重度の下痢（25%）、末梢性ニューロパチー（18%）、致死性心臓事象（1%未満）といった安全性の懸念が報告されている。

モノクローナル抗体は、過去に他の多くの血液悪性腫瘍に有効な治療選択肢を提供してきた。リツキシマブは、非ホジキンリンパ腫や慢性リンパ性白血病の治療成績を改善した。また、obinatuzumab やオファツムマブは慢性リンパ性白血病に対し効果的な治療選択肢を提供し、ブレンツキシマブ ベドチンはホジキンリンパ腫患者に対してベネフィットをもたらす。Gemtuzumab ozogamicin は、急性骨髄性白血病と新たに診断された患者の生存期間を改善した³²。さらに、臨床試験を実施中の免疫チェックポイント阻害薬であるニボルマブは、ホジキンリンパ腫に有望な臨床効果を示すことが報告されている³³。他の血液悪性腫瘍に対しては上記のように効果的なモノクローナル抗体治療が治療選択肢として提供されているが、MM に対しては、免疫システムを直接活性化し、MM 細胞を標的とした細胞破壊をもたらして PFS を延長できるモノクローナル抗体は現段階で一つも存在していない。MM 細胞に独特かつ特異的なエピトープを標的とし、免疫システムに作用して MM の異常形質細胞（MM 細胞）を認識して死滅させ、かつ毒性を最低限に抑えた治療法が、MM の治療選択肢には存在していない。

1.1.6.3 アンメットメディカルニーズに対する考察

2003 年以来、海外において、早期の再発又は難治性の多発性骨髄腫の治療に 4 種の医薬品、後期の治療に 3 種の医薬品が承認されてきた。ボルテゾミブ、サリドマイド/レナリドミド及びリポゾーマルドキソルピシンは、早期の再発又は難治性の MM 患者の PFS や OS を改善してきた。それにもかかわらず、患者の 40%~60%は治療に対して難治性であり、レナリドミド又はボルテゾミブによる治療後多くの患者が再発し、再発性となった患者のほとんどは 3 年以内に死亡している。後期の患者においては、新規の治療（ポマリドミド、carfilzomib、パノビノスタット）が既存治療と比較して有効性を示すものの、いずれの治療においても奏効期間はわずかであり、結果的に短い生存期間しか得られない難治性の疾患であることには変わりがない。さらに、ポマリドミドや carfilzomib はレナリドミド又はボルテゾミブと同系列の薬剤である。

このように、再発又は難治性の MM の治療薬は複数あるものの、その多くは PI や IMiDs である。MM は一般的に現在の治療オプションでは完全治癒に至る患者は少なく、多くの患者は再発・進行を繰り返しているのが現状であり、より長期の治療効果を得られる作用機序の異なる薬剤が求められている。さらに患者の多くは高齢者であるため、耐受性の観点からも、長期投与可能な治療レジメンが望まれている。

1.1.7 Elotuzumab の特性

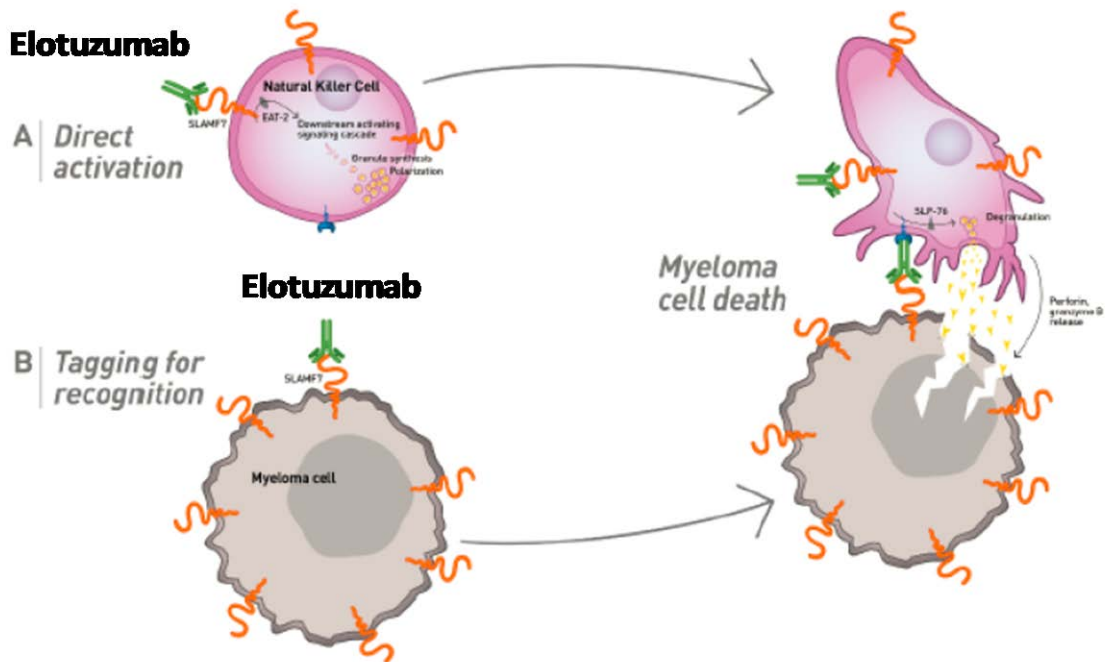
1.1.7.1 Elotuzumab の作用機序

遺伝子発現データの解析によると、SLAMF7 は多発性骨髄腫の骨髄検体で高発現している。同様に、フローサイトメトリー解析でも、MM の骨髄由来 CD138+ 形質細胞と本薬の強い結合を示す結果が得られた¹。

MM 細胞上の SLAMF7 の生物学的意義は、細胞同士の自己接着 (SLAMF7 と SLAMF7 との結合作用) をもたらし、その結果、MM 細胞同士が接近・集合することで他の受容体/リガンド結合を介して、自身の生存を促進していると考えられている。このような MM 細胞上の SLAMF7 の潜在的な役割は、*in vitro* (コロニー形成アッセイ) において、SLAMF7 特異的 shRNA を用いてヒト MM 細胞株から SLAMF7 の遺伝子発現を低減させた結果、細胞増殖が抑制されたことから確認される³⁴。その後、この観察結果を別の細胞株を用いて検証したところ、SLAMF7 mRNA の相当数を安定的に遺伝子ノックダウンした後は、ほとんどの MM 細胞が増殖できなかつた。SLAMF7 mRNA をノックダウンした細胞株のひとつ (MM1S) は、増殖障害及び形態学的変化 (細胞接着の減少) にもかかわらず *in vitro* で生存が確認されたが、SCID-beige マウス異種移植モデルにおける腫瘍形成能は減弱していた。これらの結果は、SLAMF7 が有するその潜在的な役割として、MM 細胞間の細胞接着を媒介して細胞同士の接触を促進することにより、骨髄腫細胞の増殖と生存を亢進する作用があることを示している³⁵。SLAMF7 が MM 細胞に高発現し、正常細胞上では発現が限られていること、並びに MM 細胞の自己接着を促進する作用があることに基づき、SLAMF7 を MM の治療標的として選択した (【モジュール 5.3.5.4-1】)。

本薬は、1) NK 細胞の直接的な活性化³⁶、2) NK 細胞を介した抗体依存性細胞傷害 (以下、ADCC)^{1,2} の 2 つの作用機序を有する (Figure 1.1.7.1-1)。2 つの作用機序の詳細については次項より説明する。

Figure 1.1.7.1-1: Elotuzumab の 2 つの作用機序

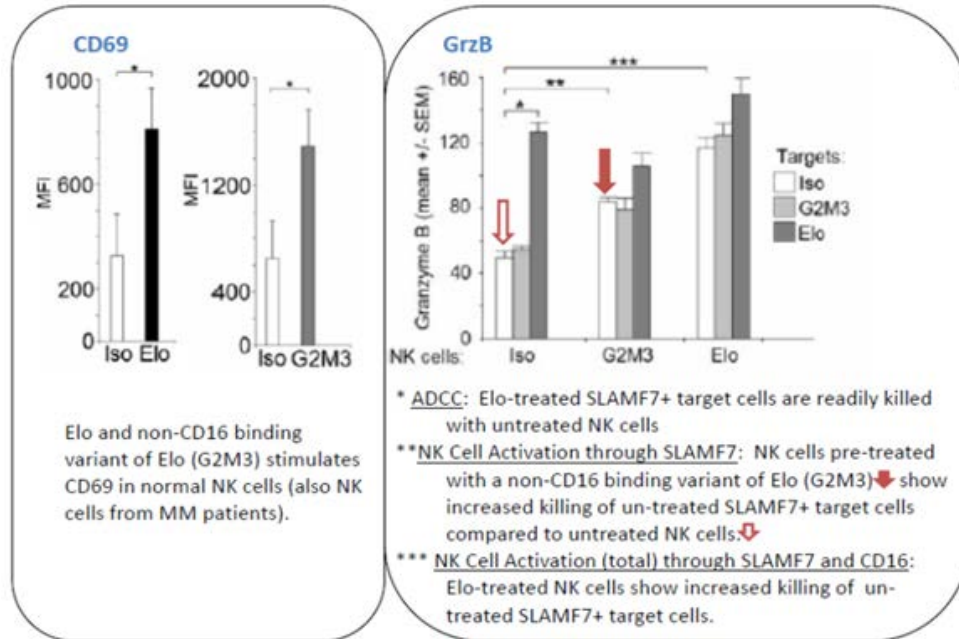


Source:モジュール 5.3.5.4-1、Figure 9

1.1.7.2 NK 細胞の直接的な活性化

SLAMF7 は MM 細胞に高発現しているだけでなく、NK 細胞上にも発現して共活性化受容体として機能することが知られている。NK 細胞上に発現する SLAMF7 によって、本薬が ADCC の重要な要素である CD16 と結合できない条件下でも、NK 細胞の機能調節やヒト多発性骨髄腫細胞株を死滅させる能力を有するかどうかを検証した。その結果、本薬は CD69 やグランザイム B 発現を、CD16 と抗体の Fc 領域との結合とは全く別の方法でアップレギュレーションすることによって NK 細胞を活性化することが示された。これは SLAMF7 が NK 細胞の共活性化受容体として機能することと整合性がとれている (Figure 1.1.7.2-1) ³⁶。

Figure 1.1.7.2-1: CD16 依存性及び非依存性の elotuzumab による NK 細胞への直接的な作用 (in vitro)

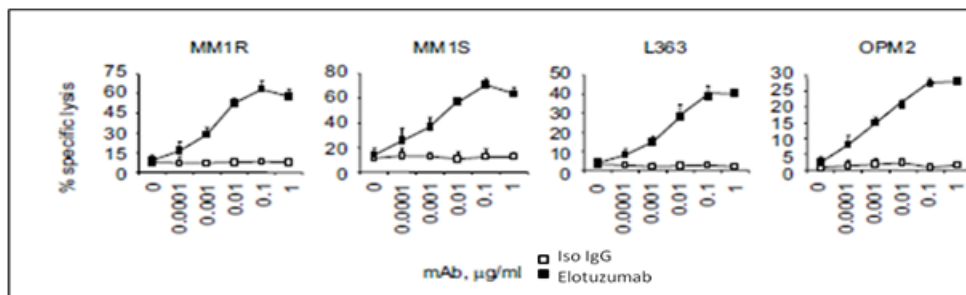


Source: モジュール 5.3.5.4-1、Figure 10

1.1.7.3 NK 細胞を介した ADCC

本薬の作用機序として、NK 細胞を介した ADCC が活性の主要要素であることが in vitro で示されている^{1,2}。

Figure 1.1.7.3-1: NK 細胞を介した ADCC による elotuzumab の SLAMF7 陽性骨髄腫細胞株に対する殺細胞作用 (in vitro)



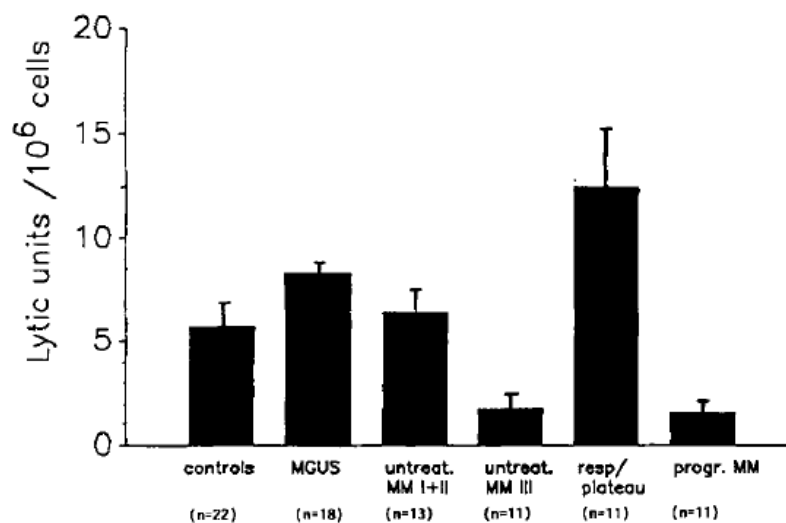
Source: モジュール 5.3.5.4-1、Figure 11

1.1.7.3.1 多発性骨髄腫における NK 細胞の役割

MM 患者は、様々な要素による免疫機能抑制の状態となっている³⁷。中でも最も重要なのは、正常免疫グロブリンの抑制である。この抑制をもたらす要因には、モノクローナル免疫グロブリンの直接作用、可溶性 Fc 受容体又は Fc 発現細胞の増加並びにヘルパー細胞機能、モノクローナル免疫グロブリン及び B 細胞から形質細胞への成熟に関与するマクロファージ関連因子の抑制などがあげられる。MM 患者では、破傷風トキソイドに特異的な B 細胞について、その抗体産生能や抗体産生細胞への分化能が著しく損なわれていたとする研究結果がある。この報告によると著者らは、骨髄腫患者に特定の B 細胞の選択的な減少によって、量的に B 細胞欠乏がみられることに注目し、B 細胞分化の停止を媒介する自己免疫性抑制ネットワークの存在が骨髄腫患者の体液性免疫不全に関与する可能性があるとした仮説を提唱している³⁸。

T 細胞の総数は減少又は正常であるが、骨髄腫ステージに依存した NK 細胞の抑制が認められる。奏効又はプラトー期に達した患者では、未治療のステージ I、II 若しくは III の骨髄腫患者、又は病勢進行患者と比べて高い NK 細胞の活性が確認されている (Figure 1.1.7.3.1-1)³⁹。

Figure 1.1.7.3.1-1: 骨髄腫のステージ別の NK 細胞の活性

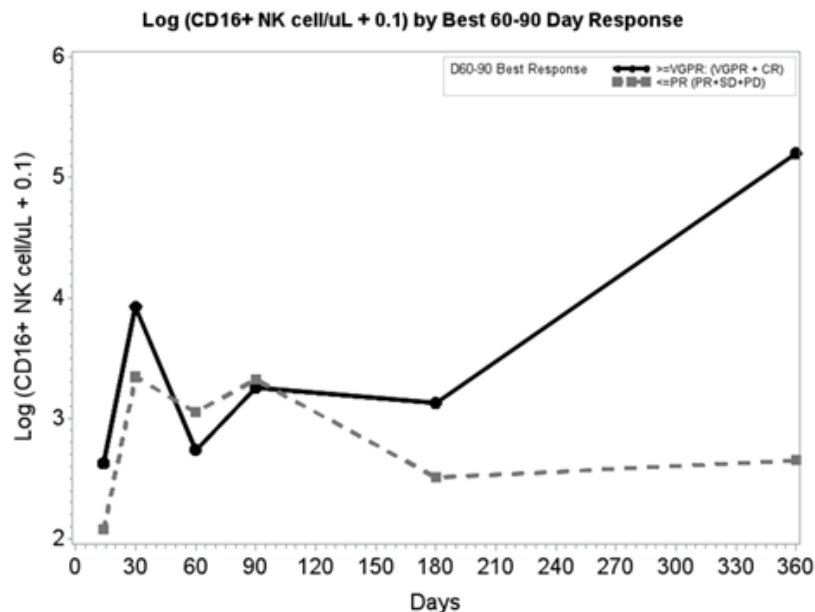


Source: モジュール 5.3.5.4-1、Figure 13

データからは、MM における自家造血幹細胞移植 (以下、HSCT) の抗腫瘍効果に NK 細胞が関与する可能性が示唆されている。自家移植における研究から、MM における幹細胞移植 (以下、SCT) でのリンパ球の早期の回復と生存のアウトカムとの関連性が複数の試験で示されているが^{40, 41, 42, 43}、SCT 後の B 細胞と T 細胞の量及び機能的免疫再構築は相当に遅延することが知られている。一方で、NK 細胞の再構築はその量及び機能面の双方で SCT 後早くて 2 週間ほどで確認できる⁴⁴。HSCT 後に高い免疫応答を有した MM 患者は、より長期の疾勢コントロールを示すことが知られている⁴⁵。早期の免疫応答は NK 細胞や共刺激分子を含む代替的な抑制/刺激経路によって媒介されることが

確認されているが、自家幹細胞移植後の MM 患者における共刺激分子プロファイルの特徴はこれまでのところ明確とはなっていない。そこで、Htut らは HSCT 後の多発性骨髄腫患者における共刺激分子プロファイルの特徴を確認した⁴⁵。奏効例における NK 細胞の状態を確認した結果（1 μ L あたりの CD16+NK 細胞数）を Figure 1.1.7.3.1-2 に示す。

Figure 1.1.7.3.1-2: 自家幹細胞移植後の有効性に応じた NK 細胞の機能



Source: モジュール 5.3.5.4-1、Figure 14

本報告では、NK 細胞は移植後 day 60 で回復状態に達し、総合的に VGPR 以上群の方が PR 以下群と比べて良好な回復がみられた。より高い奏効を示した VGPR 以上群では、PR 以下群と比べて day 360 における CD16 発現が高く、day 30 及び day 60 におけるインターフェロンガンマ量が少なかった。CD16 発現（ADCC の媒介に必要）及び NK 細胞数が多いほど、並びに NK 細胞によるストレス応答が低いことを示すインターフェロンガンマ及び 4-1BB の発現レベルが低いほど、質の高い奏効が予測されると考えられる。別の研究グループからも、幹細胞移植後の NK 細胞の急速な回復、及び NK 細胞回復とアウトカムの関連性について同様の報告がなされている⁴⁶。

Cooperrider らは、少数の患者集団を用いて MM 患者の移植後の転帰に影響を与える自家移植免疫細胞サブセットの潜在的な役割について報告している。彼らは患者の臨床的転帰を検証し、さらに、MM 患者 27 名からのアフエレーシス検体にイムノフェノタイピングを実施して、特定の免疫表現型プロファイルと移植後の早期リンパ球絶対数及び／又は PFS との相関性の有無を検証した。その結果、NK 細胞抑制を抑えることが HSCT 後の転帰の改善につながることを示唆された⁴⁷。

MGUS のように MM のごく初期の病態では、NK 細胞は正常細胞に影響を与えずに MM 細胞を効率的に認識して排除することができる。しかしながら、くすぶり型 MM や症候性 MM と病期が進行す

るにつれ、この作用は NK 細胞の細胞傷害活性の低下を含む様々なレベルで損なわれていく。MM における NK 細胞の免疫抑制には多くの要素が関わっているが、結果として最終的には MM 細胞による高い免疫回避能力の獲得となる^{39, 48, 49}。

健康な成人では NK 細胞は一連の活性化受容体を細胞上に発現しており、NK 細胞が適切に活性化されて異常細胞を認識する能力につながる。NK 細胞上の抑制受容体の発現は相対的に、活性化受容体と比べると少ない。しかし、MM 患者では、活性化受容体と抑制受容体間のバランスに変化が生じて活性化受容体が限定的となっており、NK 細胞の細胞傷害活性を低下させると言われている^{50, 51, 52, 53}。

また、NK 細胞の抑制にも関与する多くの可溶性因子にも変化が生じる。MM では、主要な活性化因子 (IL-2 や IL-15) のレベルが減少し、抑制因子 (TGF- β や IL6) のレベルが上昇するという変化を示す。つまり、骨髄腫細胞は、NK 細胞から主要な増殖及び生存因子を奪うことにより NK 細胞の機能をさらに阻害することとなる^{54, 55, 56, 57}。

本薬は MM 細胞上の SLAMF7 に結合するとともに NK 細胞への直接的な免疫刺激作用を有することで、様々な文献で報告されているような、MM 患者の疾勢進行に関与する可能性のある NK 細胞の抑制を克服できると考えられる。

1.1.7.4 Elotuzumab 併用療法の根拠

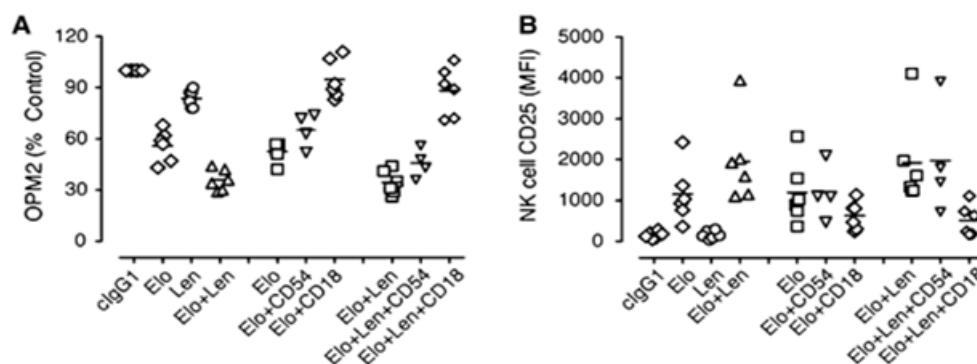
骨髄微小環境は、複数の宿主細胞が MM 細胞と混在して免疫応答の調節を行う複雑な環境である。リンパ性細胞と骨髄性細胞は共に MM 細胞に対する免疫応答に寄与する可能性を有する一方、これらの細胞サブセットの中には一部の免疫応答の抑制に関与するものもある。特に、Treg、pDC、骨髄由来抑制細胞が、CD8+ T 細胞 (獲得免疫システム) や NK 細胞 (自然免疫システム) といった重要なエフェクター細胞の活性を抑制する潜在的な寄与因子として多くの研究報告で言及されている。このことから、これらの重要な細胞タイプやシグナル経路の一部を調節する作用に、MM 細胞を直接標的とする作用を加えることが、現在開発治験中の本薬との併用の機序の根拠となる。IMiDs は、NK 細胞と T 細胞双方の機能を増強する作用を有しており⁵⁸、レナリドミドはサリドマイドと比べこれらの作用が強いと言われている⁵⁹。

1.1.7.4.1 Elotuzumab とレナリドミドの併用療法

非臨床モデルから得られたデータによると、本薬とレナリドミドの併用投与後、CD56^{dim} NK 細胞群 (CD56^{dim}/CD16+/CD45+/CD3-) が腫瘍微小環境で増殖又は誘導される傾向が示されている。NK 細胞の CD56^{dim} サブセットは、CD16 を発現しており ADCC において主なエフェクター細胞として機能する。T 細胞及び B 細胞欠損の免疫不全 ICR-SCID マウスにヒト MM 細胞株 OPM-2 を移植した非臨床 in vivo 異種移植モデルでは、本薬とレナリドミド併用投与により腫瘍部位における NK 細胞の検出頻度 (NK マーカーである NKp46 による検出) が増加した。

また、骨髄中の NK 細胞のフェノタイプ (CD56^{dim}サブセット上の CD54 増加) は、非臨床試験結果と一致している (Figure 1.1.7.4.1-1)。CD54 (ICAM-1) とそのリガンド LFA-1 の相互作用は NK 細胞と腫瘍細胞間の効果的な免疫シナプス形成にとって非常に重要な要素であり、MM 細胞を認識して殺傷する能力をそのまま反映する。非臨床モデルで CD54/LFA-1 結合を阻害すると、本薬による OPM2 骨髄腫細胞の殺傷 (Figure 1.1.7.4.1-1A) や CD25 の活性化 (Figure 1.1.7.4.1-1B) が阻害される。これらのデータは、(本薬/レナリドミド処理後の) CD54+ CD56^{dim} NK 細胞の増加は、MM 細胞を認識・殺傷する能力が向上した活性化 NK 細胞のフェノタイプを示しているという概念を裏付けている。つまり、本薬/レナリドミド併用後には、MM 細胞を認識・殺傷する能力が増強されていることを示すフェノタイプを有し、ADCC を誘導する NK 細胞の数が増加しており、これは当該併用療法の予測される作用機序を支持している⁶⁰。

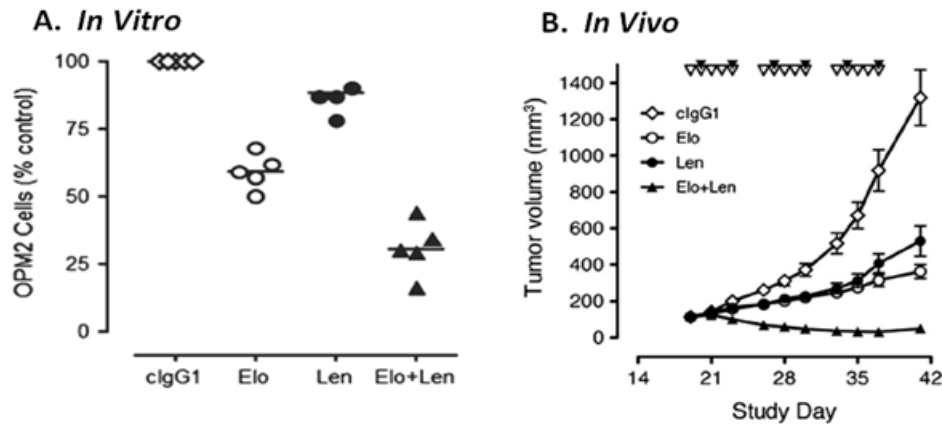
Figure 1.1.7.4.1-1: ICAM-1(CD54)と LFA-1(CD18)の結合阻害による elotuzumab 及びレナリドミドの OPM-2 細胞の殺傷及び CD25(IL-2R)誘導効果の抑制 (in vitro)



Source: モジュール 5.3.5.4-1、Figure 19

本薬とレナリドミド併用後に腫瘍部位に活性化 NK 細胞が増加する機序は、両薬剤の作用機序から予測される効果を支持するものであるが、Figure 1.1.7.4.1-2 のデータはこれらの効果が非臨床モデルにおけるヒト MM 細胞に対する殺傷作用の増強にもつながることを示している。ヒト MMOPM-2 細胞とヒト末梢血単核球を IgG1 コントロール (cIgG1)、本薬、レナリドミド又は本薬とレナリドミド存在下で共培養 (in vitro) したところ、本薬とレナリドミドの併用により MM 細胞の殺細胞効果が増強された (Figure 1.1.7.4.1-2A)。ICR-SCID マウスを用いた in vivo OPM-2 異種移植モデルでは、本薬とレナリドミド併用投与によって腫瘍細胞の殺傷に相乗的效果が認められた (Figure 1.1.7.4.1-2B)⁶⁰。

Figure 1.1.7.4.1-2: Elotuzumab とレナリドミド併用時の SLAMF7 陽性ヒト MM 細胞に対する殺細胞作用



Source: モジュール 5.3.5.4-1、Figure 21

1.2 臨床開発の経緯

1.2.1 海外での臨床開発の経緯

MM 患者を対象とした本薬の臨床開発プログラムは以下の根拠を元に計画された。

- 本薬の作用機序、並びにレナリドミド及びボルテゾミブとの相乗効果を示す非臨床データ^{60,61}
- 本薬とレナリドミド+デキサメタゾン及びボルテゾミブ+デキサメタゾンの併用療法における安全性と効果に関する海外第 1/2 相試験のデータ^{62,63}
- レナリドミド+デキサメタゾンの MM 患者に対する確立した臨床効果

海外では 2006 年より進行性の MM 患者を対象とし、本薬単独投与の耐容性を検討する第 1 相試験 (HuLuc63-1701 試験: 以下、1701 試験) が実施された。その後再発又は難治性の MM 患者を対象とし、ボルテゾミブ又はレナリドミドとの併用時の耐容性を検討する第 1 相試験を計 2 試験 [HuLuc63-1702 試験: 以下、1702 試験 (ボルテゾミブ併用) 及び HuLuc63-1703 試験: 以下、1703 試験 (レナリドミド併用)] を実施した。これらの試験において、本薬単独投与及びボルテゾミブ若しくはレナリドミド併用時の耐容性が確認され、加えて探索的な検討ではあったものの、良好な有効性も認められたことより、Ld に対する本薬の上乗せ効果を検証する国際共同ランダム化非盲検第 3 相試験 (004 試験) を 2011 年より開始した。このランダム化試験の結果、既存の標準療法である、Ld 療法に本薬を追加することにより、有効性の上乗せ効果及び良好な安全性も確認されたことから、米国では 2015 年 6 月に EU では 2015 年 7 月に承認申請を行った。

1.2.2 日本における臨床開発の経緯

日本での本薬の開発は、海外第 1b/2 相試験である 1703 試験 [本薬及び Ld 療法 (以下、E-Ld 療法)] での安全性及び有効性に対する有用な結果を受け、2011 年 2 月より再発又は難治性の MM 患

者を対象とした本薬 10 mg/kg 又は 20 mg/kg と Ld 療法の併用の第 1 相臨床試験 (005 試験) を開始した。005 試験の結果、日本人患者においても Ld 療法との併用下での本薬 20 mg/kg までの耐受性が確認され、E-Ld 療法の有効性も示唆された。本結果を受け、20 年 月より、Ld 療法と E-Ld 療法を比較する 004 試験に参画し、両群合わせて 60 例の日本人 MM 患者を組み入れた (E-Ld 群 : 31 例、Ld 群 : 29 例)。004 試験全体の有効性及び耐容可能な安全性の結果に加え、日本人集団においても全体集団と一貫した結果が認められたことより、「再発又は難治性の多発性骨髄腫」を予定効能・効果とし、本承認申請を実施することとした。

現在までに海外及び日本において本薬の臨床試験は、MM 患者を対象に本薬単剤又は併用療法による 12 試験が実施されている。

1.2.3 臨床データパッケージの概要

本申請に用いる臨床データパッケージを Table 1.2.3-1 に示した。本申請の臨床データパッケージは、再発又は難治性の MM 患者を対象とし、日本も参加した国際共同ランダム化第 3 相試験 (004 試験) を有効性及び安全性を検討するための主要試験とした。また、その他に以下の試験も含めた。

- 未治療若しくは再発又は難治性の MM を対象とした E-Ld 療法の 3 試験 (HuLuc63-1703、CA204005、CA204007)
- 単独療法に関する 2 試験 (再発又は難治性の MM を対象とした HuLuc63-1701、高リスクくすぶり型 MM を対象とした CA204011)
- 再発又は難治性の MM を対象としたボルテゾミブ併用療法の 1 試験 (HuLuc63-1702)
- 再発又は難治性の MM を対象とした本薬とボルテゾミブ及びデキサメタゾン併用療法の 1 試験 (CA204009)
- 再発又は難治性の MM を対象とした本薬とサリドマイド/デキサメタゾン併用療法の 1 試験 (CA204010)

なお、上記以外に本申請の臨床データパッケージに含めていない試験として、未治療若しくは再発又は難治性の MM を対象とし、本薬とレナリドミド+デキサメタゾン併用下での本薬の投与速度を検討した安全性試験 (CA204112 試験)、未治療の MM を対象とし、本薬とレナリドミド+デキサメタゾン併用の 2 試験 (海外ランダム化第 3 相試験である CA204006 試験、国内第 2 相試験である CA204116 試験) が進行中である。

Table 1.2.3-1: 臨床データパッケージに含めた臨床試験一覧

区分	日本人*1 / 外国人	試験番号 (相)	対象患者	投与例数又はランダム割 付け例数 (カットオフ日*2)	被験群 vs 対照群*3	Elotuzumab の用法・用量	主な評価項目
評価	日本人	CA204005 (第1相) モジュール 5.3.3.2-1	再発又は難治性の 多発性骨髄腫	6 (20■■年■■月■■日)	E-Ld	4週間を1サイクルとして、本薬 10 又は 20 mg/kg を、最初の2サイクルは1週間間隔、サイクル3以降は2週間間隔で、Ld*5と併用投与	安全性、耐容性、 PK
	日本人 外国人	CA204004 (第3相) モジュール 5.3.5.1-1	再発又は難治性の 多発性骨髄腫	<全体>計 646 E-Ld 群：321 Ld 群：325 <日本人>計 60 E-Ld 群：31 Ld 群：29 (2014年10月29日*4)	E-Ld vs Ld	①Ld*5 ②E-Ld*6	PFS、ORR
	外国人	HuLuc63-1701 (第1相) モジュール 5.3.3.2-2	進行多発性骨髄腫	34	Elotuzumab 単 剤投与	本薬 0.5、1、2.5、5、10 又は 20 mg/kg を、2週間間隔で4回静脈内投与	耐容性
	外国人	HuLuc63-1703 (第1b/2相) モジュール 5.3.5.2-1	再発又は難治性の 多発性骨髄腫	第1b相：28 第2相：73 (20■■年■■月■■日)	E-Ld	第1b相：5、10 又は 20 mg/kg 第2相：10 又は 20 mg/kg 4週間を1サイクルとして、上記用量を、最初の2サイクルは1週間間隔、サイクル3以降は2週間間隔で、Ld*5と併用投与	第1b相： 耐容性 第2相： 抗腫瘍効果
	外国人	CA204007 (第1b相) モジュール 5.3.3.3-1	新たに診断された 若しくは再発又は 難治性の MM 患者 (腎機能障害を有 する患者を含む)	26 (20■■年■■月■■日)	E-Ld	4週間を1サイクルとして、本薬 10 mg/kg を、サイクル1はDay 1、サイクル2及び3は1週間間隔、サイクル4以降は2週間間隔でLd*5,7と併用投与	PKに対する腎機能 障害の影響

区分	日本人*1 ／ 外国人	試験番号 (相)	対象患者	投与例数又はランダム割 付け例数 (カットオフ日*2)	被験群 vs 対照群*3	Elotuzumab の用法・用量	主な評価項目
参考	外国人	HuLuc63-1702 (第1相) モジュール 5.3.3.2-3	再発又は難治性の 多発性骨髄腫	28	Elotuzumab+ ボルテゾミブ	3週間を1サイクルとして、本薬2.5、5、10又は 20 mg/kgをDay 1及び11に、ボルテゾミブ*8と併用投与	耐容性
	外国人	CA204009 (第2相) モジュール 5.3.5.1-2	再発又は難治性の 多発性骨髄腫	計：152 E-Bd群：77 Bd群：75 (20██年██月██日)	E-Bd vs Bd	①Bd*9 ②E-Bd*10	PFS
	外国人	CA204010 (第2a相) モジュール 5.3.5.2-2	再発又は難治性の 多発性骨髄腫	40 (20██年██月██日)	Elotuzumab+ サリドマイド* +デキサメタ ゾン	10 mg/kg 28日を1サイクルとし、最初の2サイクルはDay 1、8、 15及び22に、サイクル3以降はDay 1及び15にTd*11と 併用投与	安全性、耐容性
		CA204011 (第2相) モジュール 5.3.4.2-1	高リスクの無症候 性骨髄腫	31	Elotuzumab 単 剤投与	コホート1: 4週間を1サイクルとして、本薬20 mg/kgを、サイクル1 はDay 1及び8に、サイクル2以降はDay 1に投与 コホート2: 4週間を1サイクルとして、本薬10 mg/kgを、最初の2 サイクルはDay 1、8、15及び22に、サイクル3以降は Day 1及び15に投与	NK細胞の状態と有 効性との関係

*1：本試験に参加した被験者のうち、国内の治験実施医療機関から登録された被験者を日本人として定義

*2：継続中の試験の場合、*3：比較試験の場合、*4：OSのカットオフ日は2015年10月29日

*5：4週間を1サイクルとし、レナリドミド水和物をDay 1から21まで25 mg/日を経口投与し、その後7日間休薬する。デキサメタゾンは、週1回40 mgを経口投与する。ただし、本薬投与日はデキサメタゾン40 mgを経口投与に代えて、28 mgを経口投与、8 mgを静脈内投与する。

*6：4週間を1サイクルとし、本薬10 mg/kgを、最初の2サイクルは1週間間隔、サイクル3以降は2週間間隔で、Ldと併用投与する。ただし、本薬投与日はデキサメタゾン40 mgの経口投与に代えて、28 mgを経口投与、8 mgを静脈内投与する。

*7：レナリドミドはCockcroft-Gault式で算出したクレアチニンクリアランスの数値により投与量及び投与間隔が調整された。

*8：ボルテゾミブ1.3 mg/m²（体表面積）をDay 1、4、8及び11に静脈内投与

*9：最初の8サイクルは3週間を1サイクルとし、ボルテゾミブ1.3 mg/m²（体表面積）をDay 1、4、8及び11に静脈内又は皮下投与する。デキサメタゾンは、1回20 mgをDay 1、2、4、5、8、9、11及び12に経口投与する。サイクル9以降は4週間を1サイクルとし、ボルテゾミブ1.3 mg/m²（体表面積）を1週間間隔で静脈内又は皮下投与する。デキサメタゾンは、1回20 mgを、Day 1、2、8、9、15及び16に経口投与する。

*10：3週間を1サイクルとし、本薬10 mg/kgを、最初の2サイクルは1週間間隔、サイクル3から8はDay 1及び11に、Bdと併用投与する。サイクル9以降は4週間を1サイクルとし、本薬10 mg/kgを、2週間間隔で静脈内投与する。最初の8サイクルは3週間を1サイクルとし、ボルテゾミブ1.3 mg/m²（体表面積）をDay 1、4、8及び11に静脈内又は皮下

投与する。デキサメタゾン[®]は、1回 20 mg を、最初の 2 サイクルは Day 1、2、4、5、8、9、11 及び 15 に、サイクル 3 から 8 は Day 1、2、4、5、8、9、11 及び 12 に経口投与する。サイクル 9 以降は 4 週間を 1 サイクルとし、ボルテゾミブ 1.3 mg/m² (体表面積) を 1 週間間隔で静脈内又は皮下投与する。デキサメタゾン[®]は、1回 20 mg を、Day 1、2、8、9、15 及び 16 に経口投与する。ただし、本薬投与日はデキサメタゾン[®] 20 mg の経口投与に代えて、8 mg を経口投与、8 mg を静脈内投与する。

*11 : サリドマイドは、サイクル 1 の Day 1~14 は 50 mg、Day 15~28 は 100 mg、サイクル 2 以降は 200 mg を経口投与。デキサメタゾン[®]は、週 1 回 40 mg を経口投与し、本薬の投与日には、分割投与として経口投与 (28 mg) 及び静脈内投与 (8 mg) する。

E-Ld : elotuzumab+レナリドミド+低用量デキサメタゾン、Ld : レナリドミド+低用量デキサメタゾン、E-Bd : elotuzumab+ボルテゾミブ+デキサメタゾン、Bd : ボルテゾミブ+デキサメタゾン、PK : 薬物動態、PFS : 無増悪生存期間、ORR : 奏効割合

1.2.4 主要な無作為化試験の主要評価項目を PFS と設定した妥当性

OS の改善は新規の悪性腫瘍治療に対する最も重要な指標であるが、OS に及ぼす影響を確認するためには大規模で長期間の追跡調査を行う試験が必要となる。したがって、生存期間が比較的長い MM 患者の治療を進歩させるためには、長い時間が必要となる。そのため、PFS 又は無増悪期間（以下、TTP）は様々な薬剤の承認取得の元となった大規模ランダム化第 3 相試験の主要評価項目として設定されており、規制当局からの承認を得るための主要な評価項目として使用されている。

OS と PFS には一定の関連性が認められる。ボルテゾミブ、レナリドミド、リポゾーマルドキソルピシン、サリドマイド、ポマリドミド、carfilzomib 及びパノビノスタットなどの新規薬剤の 10 の臨床試験のうち、6 つの臨床試験の成績において PFS/TTP の延長と OS の延長が一致していた（Table 1.2.4-1）。PFS の延長と OS の延長の一貫性を示せなかった試験は、OS の評価が早期、未成熟なデータであったためであり、長期の PFS/TTP と OS の追跡をしたその後の臨床試験成績で関連性を示すことが可能である。従って、PFS の成績は、長期間の臨床試験における主要評価項目として妥当であるといえる。加えて、最近のメタアナリシスによる報告では、MM において PFS と OS に関連性が認められ、PFS 延長が MM 患者に寄与する臨床的意義は高いといえる⁶⁴。

Table 1.2.4-1: 他製剤の大規模臨床試験における PFS/TTP と OS の関連性

試験名	レジメン	症例数	mPFS/TT P 群間差 (ヵ月)	HR (PFS/TTP)	mOS 群間差 (ヵ月)	HR (OS)	P 値
PANORAMA-1 ²⁷	Bz/dex+/- panobinostat	768	3.9	0.63	3.3	0.87	0.26
MMVAR/IFM2005- 04 ⁶⁵	Bz/Td vs Td	269	5.7	0.59	文献情 報なし	文献情 報なし	0.093
MM002 ²⁹	pom/dex vs pom	221	2.0	0.64	0.7	0.85	0.449
ASPIRE ³¹	Car/len/dex vs len/dex	792	8.7	0.57	OS 未達	0.79	0.04
MMY 3001 ²⁸	Bz +/- Doxil	646	2.8	0.55	文献情 報なし	0.71	0.048
MM-003 ²²	pom/dex vs dex	302	2.1	0.48	4.6	0.74	0.0285
APEX ¹³	Bz vs dex	669	2.7	0.55	6.1	0.77	0.027
MM-010 ⁶⁶	len/dex vs dex	351	6.6	0.35	文献情 報なし	0.66	0.03
MM-009 ⁶⁷	len/dex vs dex	353	6.4	0.35	9.4	0.44	<0.001
MM-009/MM010 ⁶⁸	Pooled	704	6.5	文献情報 なし	6.4	0.71	0.045

Bz：ボルテゾミブ、dex：デキサメタゾン、Td：サリドマイド+デキサメタゾン、pom：ポマリドミド、Car：carfilzomib、len：レナリドミド、Doxil：リポゾーマルドキソルピシン、PFS：無増悪生存期間、TTP：無増悪期間、HR：ハザード比、OS：全生存期間

PFS/TTP の評価は、主に血清若しくは尿中の M 蛋白量に基づいて実施されているが、加えて骨髄中の形質細胞の割合、高カルシウム血症、溶骨性病変及び形質細胞腫の増大なども評価に使用されている。これらの検査結果をもとに、国内外で広く一般に使用されている EBMT 又は IMWG の基準に従い、奏効や疾患進行を評価している。またほとんどの第 3 相試験における主要評価項目は、盲検化されたデータをもとに独立評価委員会（以下、IRC）が評価を実施しており、客観性及び再現性が高い評価であるといえる。

1.2.5 日本人における推奨用法及び用量の根拠

本薬を単独投与又は標準療法（Ld 療法及び Bd 療法）と併用投与した第 1 相及び第 2 相試験の結果から、本薬の推奨用量は 10 mg/kg と設定した。用法は、薬物動態（以下、PK）、PD、有効性及び安全性成績に基づき設定した。設定した用法・用量でランダム化比較試験 [E-Ld 療法：004 試験（第 3 相）] を実施した結果、E-Ld 療法の有効性が示され、安全性も確認された。

また、以下に示す PK、免疫原性、有効性及び安全性の観点から、再発又は難治性の MM に対する本薬の用法・用量は日本人患者にも適応可能と考えられた。

- PK プロファイルに日本人と日本人以外で臨床的に意義のある民族間差は認められなかった。
- 本薬 10 mg/kg 投与時の本薬に対する抗薬物抗体（以下、ADA）の発現割合は、日本人と日本人以外で同程度であった。
- 国際共同第 3 相試験（004 試験）の結果、日本人でも試験全体と一貫した PFS の延長が認められた。日本人の奏効割合に E-Ld 群及び Ld 群で投与群間に大きな差は認められなかったが、日本人の E-Ld 群の奏効割合は試験全体と同様に高かった。また、安全性プロファイルに明らかな国内外差は認められなかった。

1.2.6 国内における規制当局との協議結果

20 年 月 日に医薬品 相談を実施し、 について相談した。その結果、 との助言を得た。

20 年 月 日に医薬品 相談を実施し、 について相談した。その結果、 との助言を得た。

20 年 月 日に医薬品 相談を実施し、 について相談した。その結果、 との助言を得た。

1.3 医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）の遵守

国内におけるすべての臨床試験は、薬事法第 14 条第 3 項の規定に基づく「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」（以下、GCP）又は日米 EU 医薬品規制調和国際会議（以下、ICH）ガイドラインに則って実施された。また、評価及び参考資料として添付した海外臨床試験も、ICH ガイドライン及び実施国の GCP 基準に則って実施された。

2 生物薬剤学に関する概括評価

本項では開発中の原薬の開発経緯とその同質性について述べる。また、本申請に含まれる臨床試験で用いられた定量法について記載する。なお、本薬は点滴静注用製剤であることから、ヒトを対象としたバイオアベイラビリティに関する臨床試験は実施していない。本薬はマウスミエローム（NS0）細胞で産生され、一連のクロマトグラフィー及びろ過工程により精製した。原薬の開発過程には 5 つの製造工程 [プロセス A、プロセス B、プロセス C（ の変更）、プロセス C.1（ 及び の変更）及びプロセス D（ の追加）] が存在する（【モジュール 2.7.1、1.2 項】）。各製造工程間で同等性／同質性を確認したところ、大きな違いはみられなかった。CA204004 試験ではプロセス C.1、その後の臨床試験ではプロセス C.1 及びプロセス D で製造された原薬が用いられ、プロセス D で製造された製剤を市販用製剤として使用する予定である。プロセス C からプロセス C.1 への変更及びプロセス C.1 からプロセス D への変更について、いずれも原薬の同等性／同質性が確認された（【モジュール 2.7.1、1.3 項】）。

本薬の臨床試験を実施するにあたり、本薬の血清試料中薬物濃度、並びに抗薬物抗体（以下、ADA）及び中和抗体（以下、NAb）の分析法のバリデーションを実施した。

血清試料中薬物濃度分析について、2 種（ 法及び 法）の定量的酵素免疫吸着測定法（以下、ELISA）のバリデーションを実施した。 法は BMS 以外が実施した臨床試験（HuLuc63-1701 試験、HuLuc63-1702 試験、HuLuc63-1703 試験）で使用し、 法は BMS が実施した臨床試験（CA204004 試験、CA204005 試験、CA204007 試験、CA204009 試験及び CA204011 試験）で使用した（【モジュール 2.7.1、1.4 項】）。 法と 法との間でクロスバリデーション評価を行った。クロスバリデーションの評価結果は事前に定められた基準に適合せず、上記の相違が生じた理由については綿密に検討したものの明確にできなかった。また、結果は分析法や測定施設によるバイアスの存在を示唆するものではなかった（【モジュール 2.7.1、1.4.1 項】）。上記の相違は、臨床試験で観察された曝露量パラメータにおける変動の範囲内であった。さらに、母集団薬物動態（PPK）解析にて血清試料中薬物濃度分析の影響を検討した感度分析（【モジュール 2.7.2、3.2.7 項】）の結果、 法による測定値の有無によらず母集団パラメータ推定値と個別の濃度予測値はほぼ一致しており、これら分析法の違いによる影響はみられていない。したがって、クロスバリデーションの結果に認められた相違は、本薬の PK を総合的に評価する上で問題ないものとする（【モジュール 2.7.1、1.4.1.3 項】）。

2種の ADA 分析法（**██████████** 法及び **██████████** 法）のバリデーションを実施した。これらの分析法には、すべての抗体アイソタイプ（IgG、IgM、IgE、IgA）を検出する定性的 ECL ブリッジ免疫測定法が用いられている。このうち **██████████** 法は、分析法の耐薬剤性を向上させることを目的として開発されたものである。また、BMS 以外が実施した臨床試験で ADA 陽性が確認された試料については、細胞を用いたバリデーション済みの結合アッセイ（**██████████** 法）を用いて、NAb の活性を分析した。薬物による干渉を最小限に抑えた細胞を用いた機能的分析法（**██████████**）は、CA204004 試験で採取した試料中の NAb の検出を目的に開発された（【モジュール 2.7.1、1.4.2 項】）。

本薬の血清中濃度の定量法、並びに ADA 及び NAb のいずれの定量法及び分析法においても十分な精度、真度及び感度を有していた。

3 臨床薬理に関する概括評価

本薬の PK は、単独投与試験（HuLuc63-1701 試験及び CA204011 試験）及び併用投与試験（HuLuc63-1702 試験、HuLuc63-1703 試験、CA204004 試験、CA204005 試験、CA204009 試験及び CA204007 試験）の計 8 試験において評価した。また、本薬の薬物特性及び民族間差、併用薬、免疫原性などの共変量が PK に及ぼす影響を PPK 解析にて検討した。さらに、本薬の心電図パラメータ及び心電図上の間隔に及ぼす影響は CA204004 試験及び CA204011 試験の成績を用いて検討した。薬物動態の項では単回投与及び反復投与における薬物動態、PPK 解析及び特別な患者集団における薬物動態の結果、曝露-応答解析（以下、E-R 解析）の項では有効性及び安全性に関する E-R 解析結果、薬力学の項では HuLuc63-1701 試験、HuLuc63-1702 試験及び HuLuc63-1703 試験の成績を用いた SLAMF7 の受容体占有率の評価結果、薬物間相互作用の項では併用薬が及ぼす影響についての評価結果、並びに免疫原性の項では ADA 及び NAb に関する評価結果を示した。

本薬の代謝及び代謝経路の評価において、ICH ガイダンス S6⁶⁹により、ヒトを対象とした代謝経路を評価する試験は実施しなかった。さらに ICH ガイダンスでは、バイオテクノロジー応用医薬品については「マスバランス試験から有益な情報は得られない」と述べられていることから、ヒトを対象とした本薬のマスバランス試験は実施しなかった（【モジュール 2.7.2、2.3 項】）。

一般に、治療用蛋白質は、全身循環における非特異的な蛋白質分解、Fcγ 受容体を介したクリアランス、標的介在性クリアランス、非特異的エンドサイトーシス、免疫複合体形成後の補体又は Fc 受容体を介したクリアランスなど、複数の機序による分解を受けて循環血や間質液から除去される。細胞内に取り込まれた治療用蛋白質はペプチドやアミノ酸に代謝され、内部のサルベージ経路に入る⁷⁰。この過程は循環血中の食細胞、標的抗原を持つ細胞、あるいは組織中の様々な細胞により行われている。この非特異的なクリアランスが、本薬の主な消失経路と考えられる⁷¹。他の治療用蛋白質と同様に本薬は Fc を含む分子の Fc 領域が Fcγ 受容体へ結合すると、細胞内へ移動し、細胞内皮系（マクロファージや単球など）でリソソームにより分解される（【モジュール 2.7.2、2.3 項】）。

3.1 薬物動態

本薬の PK を、投与量 0.5 mg/kg (N = 3)、1.0 mg/kg (N = 4)、2.5 mg/kg (N = 9)、5.0 mg/kg (N = 10)、10 mg/kg (N = 483) 及び 20 mg/kg (N = 110) を投与した多発性骨髄腫患者 619 例を対象に検討した。本薬の投与方法は、単独投与、E-Ld 療法、ボルテゾミブ併用療法（必要に応じてサイクル 2 又は 3 にデキサメタゾンを追加）又は E-Bd 療法のいずれかであった（【モジュール 2.7.2、3.1 項】）。

本薬を単回投与した時の PK を、HuLuc63-1701 試験、HuLuc63-1702 試験、CA204005 試験及び CA204007 試験の 4 試験において初回投与時の結果を基に検討した。本薬を 0.5 から 20 mg/kg の投与量で単回投与した時、用量増加に伴いクリアランスが 17.5 から 5.8 mL/day/kg (0.73 から 0.24 mL/h/kg) の範囲で低下傾向を示し、消失半減期は延長し、AUC では用量比例性を上回る増加が認められた。これらの結果は標的介在性クリアランスの飽和を示唆しており、低用量では標的抗原と結合することで血中から本薬は速やかに消失するが、高用量では標的抗原が枯渇するため、用量比例性を上回る曝露量の増加が認められたと考えられる。このような特徴は他の抗体薬にも認められており、標的介在性消失により、クリアランスが非線形となることが明らかになった。

分布容積 [59.4 mL/kg (体重 70 kg の被験者で約 4 L)] は、ヒトの血漿量とほぼ等しく⁷²、本薬の PK プロファイルは他の治療用モノクローナル抗体と同様と考えられる⁷³。本薬の分子サイズは大きく、親水性であるため、組織への分布が妨げられ、分布容積が小さくなると考えられる（【モジュール 2.7.2、3.1.1 項】）。

本薬を反復投与（週 1 回～2 週 1 回投与）した時の PK を検討した。試験により投与レジメン、PK 検体の採取時点数、併用薬（本薬単独投与、Ld 併用、ボルテゾミブ併用、又は Bd 併用）、投与速度の変更の有無などの相違があるため、反復投与時の PK を試験間で比較することは困難であるものの、曝露量の増加は 0.5～20 mg/kg の用量では用量比例性を上回ることが示された。E-Ld 療法又は E-Bd 療法で本薬 10 mg/kg を毎週～2 週間間隔投与した時の平均 C_{min} は、目標血清中濃度 70 µg/mL（ヒト多発性骨髄腫異種移植モデルマウスにおける最も高い効果を示す血清中薬物濃度の閾値）を上回った²（【モジュール 2.7.2、3.1.2 項】）。

第 1 相試験（CA204005 試験）、第 1b 相試験（CA204007 試験）、第 2 相試験（CA204011 試験）及び第 3 相試験（CA204004 試験）で得られたデータを PPK 解析データセットとし、PPK 解析を行った（被験者 375 例、6958 検体）。これら 4 試験のデータから PPK モデルを構築した後、第 2 相試験（CA204009 試験）で得られたデータ（被験者 74 例、476 検体）を加えてアップデートし解析を行った。本薬の PPK モデルは、0 次吸収過程、中央コンパートメントからの 1 次消失過程とそれに並行する Michaelis-Menten 型消失過程、及び末梢コンパートメントからの時間依存性の標的介在性消失過程を持つ、2 コンパートメントモデルで記述された。PPK 解析によるシミュレーションの結果、E-Ld 療法で本薬 10 mg/kg を投与した時の AUC に基づく累積係数は 7.42、累積係数から算出した平均半減期は 33.5 日であった。本薬の投与を中止すると、血清中濃度は 3 ヶ月後までに当該集団で予測される定常状態の最高血清中濃度のおよそ 3%（97%がウォッシュアウトされる）に減少する。PPK 解析から、年齢、性別、人種（白人、黒人／アフリカ系米国人、アジア人、ハワイ原住民／そ

の他の太平洋諸島系)、ベースラインのLDH、アルブミン、 β 2ミクログロブリン、軽度肝機能、腎機能(eGFRから測定)、ECOG performance statusはPKに明らかな影響はなかった。本薬のクリアランスは体重に伴って上昇し、Michaelis-Menten型クリアランスはベースラインのM蛋白濃度が高いほど高値を示した(【モジュール2.7.2、3.2項】)。

日本人と日本人以外のPKの差について検討した。日本人37例と日本人以外307例の、定常状態における推定曝露量(CmaxSS、CminSS及びAUCSS)の平均値の差は12%以内であった(Table 3.1-1、Figure 3.1-1)(【モジュール2.7.2、3.2.4.2項】)。また、CA204004試験とCA204005試験に組み入れられた日本人及び日本人以外について、サイクル1~3における本薬10 mg/kg投与時の血清中濃度実測値を比較した結果、いずれの測定時点においても本薬の平均血清中濃度の差は±5%以内であり、両集団の血清中濃度は同程度であった(【モジュール2.7.2、3.4.2.4項】)。よって、日本人と日本人以外のPKに臨床的に意義のある差はないと考えられた。

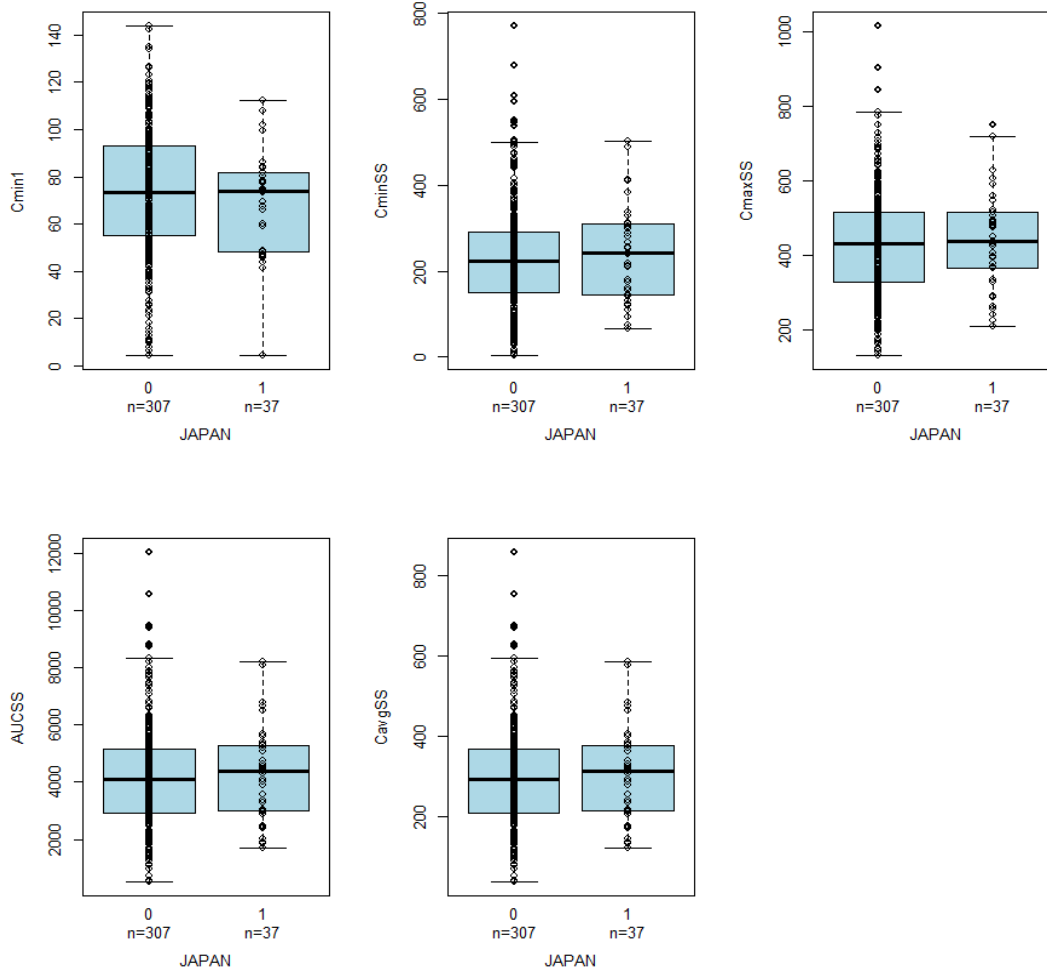
Table 3.1-1: 10 mg/kg 投与時(28日を1サイクルとし、最初の2サイクル毎週投与、その後2週間間隔投与)の日本人と日本人以外の曝露量推定値の幾何平均値(CV)(CA204004試験、CA204005試験及びCA204007試験)

	CminSS ($\mu\text{g/mL}$)	CmaxSS ($\mu\text{g/mL}$)	AUCSS ($\mu\text{g}\cdot\text{day/mL}$)
non-Japanese (N=307)	191 (0.527)	404 (0.335)	3760 (0.43)
Japanese (N=37)	213 (0.468)	419 (0.298)	3990 (0.386)

Source: 【モジュール2.7.2、Table 3.2.4.2-1】

略号: CminSS ($\mu\text{g/mL}$) = 定常状態の血清中トラフ濃度、CmaxSS ($\mu\text{g/mL}$) = 定常状態の最高血清中濃度、AUCSS ($\mu\text{g}\cdot\text{day/mL}$) = 定常状態の血清中濃度曲線下面積、CV = 変動係数

Figure 3.1-1: 10 mg/kg 投与時の日本人と日本人以外の曝露量 (CA204004 試験、CA204005 試験及び CA204007 試験)



Source : 【モジュール 2.7.2、Figure 3.2.4.2-1】

略号 : Cmin1 (µg/mL) = elotuzumab 初回投与 (Day 7) 後の血清中トラフ濃度、CminSS (µg/mL) = 定常状態の血清中トラフ濃度、CmaxSS (µg/mL) = 定常状態の最高血清中濃度、AUCSS (µg·day/mL) = 定常状態の血清中濃度曲線下面積、CavgSS (µg/mL) = 定常状態の平均濃度

注 : レナリドミド+デキサメタゾン併用投与した全被験者の個別予測値 (○)。箱の上端及び下端は曝露量分布の 75 及び 25 パーセンタイル値、箱内の太線は中央値、ひげは 1.5 四分位範囲を表す。

JAPAN : 0 = 日本人以外、1 = 日本人

腎機能障害を有する患者と腎機能が正常な患者を対象に、E-Ld 療法施行時の本薬の PK を検討するための第 1b 相試験 (CA204007 試験) を実施した。本試験には、正常腎機能 8 例、血液透析を必要としない重度腎機能障害 9 例、血液透析を必要とする末期腎不全 9 例が組み入れられた。その結果、腎機能障害を有する被験者 (重度腎機能障害と末期腎不全) の本薬の PK は、正常腎機能被験者と比べて有意な違いはなかった。また、腎機能障害の影響を PPK 解析により評価した。PPK データセットの被験者 (N = 375) の腎機能別の内訳は、ベースラインにおける腎機能が正常 105 例、軽度障

害 169 例、中等度障害 79 例、重度障害 13 例、末期腎不全 9 例であった。その結果、腎機能障害はいずれのモデルパラメータにも影響を及ぼさなかった（【モジュール 2.7.2、3.2.5.1 項】）。

肝機能障害を有する患者を対象とした本薬の PK を検討するための試験は実施しなかった。一方、PPK 解析において、本薬の CL と肝機能（肝機能障害の米国国立がん研究所臓器機能不全ワーキンググループ分類⁷⁴に基づき判定）との関連性を評価した。その結果、肝機能の軽度障害被験者と肝機能正常被験者で本薬の CL に臨床的に意味のある影響はなかった（【モジュール 2.7.2、3.2.5.2 項】）。

3.2 曝露-応答解析

再発又は難治性の多発性骨髄腫患者における本薬の曝露量と有効性（PFS）との関連及び曝露量と安全性（Grade 3 以上の有害事象及び投与中止又は死亡に至った有害事象）との関連、また本グループで E-R 関係に影響する可能性のある内因性因子及び外因性因子の影響を評価するため、E-R 解析を実施した。解析は、CA204004 試験のデータを用いて実施した。PFS に関する E-R 解析では、本薬の曝露量として、その他の曝露量（CminSS 及び CmaxSS）と相関の高い CavgSS を選択した（ピアソンの相関係数： $R \geq 0.95$ ）。しかし、安全性に関する E-R 解析では、曝露の時間依存性を考察するため各投与間隔の Cavg を用いた。

PFS に関する E-R 解析では、E-Ld（CA204004 試験）で本薬 10 mg/kg を投与した時の曝露量範囲において、疾患進行リスクが曝露量の増加に伴って低下することが明らかになった。しかし、曝露量と疾患進行リスク間の E-R 関係には、M 蛋白濃度のベースライン値（及び疾患状態に関わる他の因子）が交絡している可能性が高く、曝露量の低下と疾患進行リスクの上昇との関連性を結論づけることはできなかった。また、疾患進行リスクに対する免疫原性の影響は統計的に有意ではなかった。

安全性に関する E-R 解析では、E-Ld 療法では、本薬 10 mg/kg 投与により得られる曝露量の範囲では、曝露量が増加してもグレード 3 以上の有害事象及び投与中止又は死亡に至る有害事象のリスクは上昇しなかった（【モジュール 2.7.2、3.3 項】）。

3.3 薬力学

臨床試験の結果、本薬の血清中濃度が 10~100 µg/mL のときの SLAMF7 受容体占有率は 80%を上回った。Cmin が 10 µg/mL に到達するのに必要な本薬の投与量は 5 mg/kg 未満である。また、非臨床試験において、ヒト多発性骨髄腫異種移植マウスモデルを使い観察された最大有効濃度は約 70 µg/mL 以上であり、本薬を 10 mg/kg 以上投与すると、最大有効濃度に Cmin を維持することが可能である（【モジュール 2.7.2、2.2.1 項】）。

3.4 薬物間相互作用

モノクローナル抗体は薬物代謝酵素を直接的に阻害や誘導することではなく、CYP 酵素により代謝される低分子薬剤とは異なる代謝経路で消失する。通常はモノクローナル抗体と低分子薬剤との間で直接的薬物間相互作用（以下、DDI）が生じる可能性は低いと考えられるため、本薬の DDI 試験は実施していない。しかし、最近の文献報告では、サイトカインの調節因子である治療用蛋白質が CYP 酵素の発現に間接的に影響を及ぼす可能性があることが示唆されている⁷⁵。本薬 0.5~20 mg/kg の用量範囲全体で一過性の循環サイトカイン量の変化がみられたが、時間や用量に依存した変化ではないため、この間接的な DDI も臨床的に重要ではないと考えられた。したがって本薬が CYP 酵素の活性を変化させる可能性は低く、DDI を起こすリスクは低いと考えられる（【モジュール 2.7.2、2.4 項】）。

一方、PPK 解析から、E-Ld の投与により本薬のクリアランスが単独投与と比較して 35%減少すること明らかになっていることから、本薬の併用投与では定常状態での曝露量が上昇すると予測された（Table 3.4-1）。これは主にデキサメタゾンが関与していると考えられる。デキサメタゾンなどの免疫抑制剤とその同種の薬剤は、全身クリアランスに影響を及ぼすことが知られている⁷⁶。

Table 3.4-1: 用法別曝露量推定値幾何平均値（CV）

Treatment	CminSS ($\mu\text{g/mL}$)	CmaxSS ($\mu\text{g/mL}$)	AUCSS ($\mu\text{g}\cdot\text{day/mL}$)
Concomitant Lenalidomide/Dexamethasone ^a (N = 344)	194 (0.520)	405 (0.331)	3790 (0.425)
Monotherapy ^b (N = 31)	108 (0.705)	357 (0.321)	2710 (0.502)

Source : 【モジュール 2.7.2、Table 3.2.4.4-1】

^a PPK 解析による全被験者の個別予測値（CA204004 試験、CA204005 試験及び CA204007 試験）。

Elotuzumab 10 mg/kg を 2 サイクル（1 サイクル 28 日）毎週投与、その後 2 週間間隔で 10 サイクル投与。

^b PPK 解析による全被験者の個別予測値（CA204011 試験）。Elotuzumab 10 mg/kg を 2 サイクル（1 サイクル 28 日）毎週投与、その後 2 週間間隔で 10 サイクル投与。

略号：CminSS ($\mu\text{g/mL}$) = 定常状態の血清中トラフ濃度、CmaxSS ($\mu\text{g/mL}$) = 定常状態の最高血清中濃度、AUCSS ($\mu\text{g}\cdot\text{day/mL}$) = 定常状態の血清中濃度曲線下面積、CV = 変動係数

3.5 心電図パラメータに対する影響

CA204004 試験及び CA204011 試験から得られた心電図パラメータ及び心電図上の間隔の結果より、本薬 20 mg/kg までの用量において、本薬はいずれの心電図パラメータ（QTc 間隔を含む）にも臨床的に意味のある影響を及ぼさないことが示された。また、血清中本薬濃度と ΔQTcF （QTcF のベースラインからの変化量）との間に明確な関連性はみられず、平均 ΔQTcF の 90%信頼区間（以下、CI）の上限値は 10 msec を超えなかった。

3.6 免疫原性

前述の分析法の相違に基づき、BMS が実施した E-Ld 療法投与試験（CA204004 試験、CA204005 試験及び CA204007 試験）又は E-Bd 療法投与試験（CA204009 試験）のデータを併合し、本薬の免疫原性を総合的に評価した。本薬 10 mg/kg 投与例で、ADA 評価可能例 390 例のうち、ベースライン ADA 陽性例は 9 例（2.3%）、投与期間中 ADA 陽性例は 72 例（18.5%）、ADA 陰性例は 318 例（81.5%）であった。投与期間中 ADA 陽性被験者 72 例中、持続陽性例は 2 例（いずれも中和反応抗体も陽性）、NAb 陽性例は 19 例であった。ADA 陽性被験者の大部分の免疫原性は早期に発現し一過性で、2～4 ヶ月後までに消失し、持続期間は 2～3 ヶ月であった。ADA 発現がみられた時点ではクリアランスが一時的に上昇し、ADA が検出されなくなると、その後の時点のクリアランスもベースラインに戻った。免疫原性が陽性になることにより、その時点で CL は約 110%（95% CI：55.8%-218%）上昇することが推定されたが、被験者間の上昇幅のばらつきは非常に大きかった（%CV：215%、95% CI：161%-258%）。ADA 陽性被験者では定常状態における曝露量の低下が認められたが、これにはベースラインの M 蛋白濃度が交絡している可能性が高く、ADA 陽性と本薬の曝露量との間に明確な関連性は確認できなかった（【モジュール 2.7.2、4.2 項】）。

一方、日本人患者での免疫原性の影響をみるため、第 1 相試験（CA204005 試験）及び第 3 相試験（CA204004 試験）で E-Ld が投与された日本人被験者の ADA を評価した。本薬 10 mg/kg が投与された日本人被験者（CA204004 試験 31 例、CA204005 試験 3 例）から現時点で得られている ADA の発現割合は、約 23.5%（34 例中 8 例）であり、被験者全例での発現割合（18.5%、390 例中 72 例）と同程度であった。ADA 陽性の日本人被験者数が少数であるため、これらの結果の解釈には限界があるが、免疫原性が安全性リスクを上昇させるエビデンスは認められず、また PK に対する臨床的に有意な影響も認められなかった。以上の結果から、本薬の安全性及び有効性に対し、免疫原性による臨床的に有意な影響はないと考えられる（【モジュール 2.7.2、4.2.1.6 項】）。

4 有効性の概括評価

再発又は難治性の MM に対する、Ld 療法と併用した際の本薬の有効性は、主に、海外第 1b/2 相試験（1703 試験）の第 2 相期及び日本を含む国際共同第 3 相試験（004 試験）の成績に基づいて評価した。

4.1 試験デザインの特徴

CA204004 試験

004 試験は、1～3 レジメンの前治療歴のある再発又は難治性の MM 患者を対象とした、多施設共同、ランダム化、非盲検の国際共同第 3 相試験であり、E-Ld 療法の抗腫瘍効果を Ld 療法と比較することを主要目的とした。主要評価項目は PFS 及び奏効割合とし、腫瘍評価は、治験実施計画書に規定した modified EBMT 規準に基づき、IRC が盲検下で実施した。PFS の主解析は主要定義の PFS とし、副次解析として intent(ion) to treat（以下、ITT）定義の PFS 解析も実施した（【モジュール 2.7.3、

1.2.1.1 項】参照)。治験担当医師判定に基づく PFS 及び奏効割合は、副次解析に用いた。その他、奏効までの期間（以下、TTR）、奏効期間（以下、DOR）及び OS 等を副次又は探索的評価項目として評価した。

HuLuc63-1703 試験

1703 試験は、1～3 レジメンの前治療歴のある再発又は難治性の MM 患者を対象とした、多施設共同、非盲検、用量漸増（5～20 mg/kg）の海外第 1b 相試験として、レナリドミド+デキサメタゾンと併用した際の本薬の最大耐量（以下、MTD）の評価を主要目的に開始した。有効性評価は副次的とし、奏効割合、TTR、DOR 及び PFS 等を評価した。腫瘍評価は、IMWG 規準に基づき治験担当医師が実施した。レナリドミドによる治療歴のある患者も登録可能とし、28 例に治験薬が投与された。試験結果（第 1b 相）を受け、E-Ld 療法の有効性及び安全性をさらに確認するため、本試験に第 2 相期を追加した。第 2 相期では、レナリドミドによる治療歴のある患者は対象から除外し、73 例を本薬 10 mg/kg 群又は 20 mg/kg 群にランダムに割り付けた。主要評価項目は奏効割合とし、その他に DOR、TTR 及び PFS 等を副次評価項目として評価した。また、本試験では、治験実施計画書を改訂し長期投与時の安全性も評価している。

004 試験及び 1703 試験の概要を [Table 4.1-1](#) に示す。

Table 4.1-1: CA204004 試験及び HuLuc63-1703 試験の概要

	Phase 3 Study	Phase 2 Study
Study Number	CA204004	HuLuc63-1703
Study Population	Relapsed and/or refractory MM after 1 to 3 prior therapies with documented progression from immediately prior MM therapy per EBMT criteria	Relapsed or refractory MM after 1 to 3 prior therapies with documented progression from immediately prior MM therapy per IMWG criteria
Number Randomized or Treated	N=646 randomized (321 E-Ld, 325 Ld) N=635 treated (318 E-Ld, 317 Ld)	Phase 2: N=73 randomized & treated
Study Design	Phase 3, randomized, controlled, open-label E-Ld vs. Ld	Phase 1b/2, open-label: Phase 2: randomization to 10 or 20 mg/kg Elo +Ld
Treatment Regimen	Elo 10 mg/kg weekly in C1 & C2, Q2W in C3 and beyond + Ld ^a or Ld alone	Phase 2: Elo 10 or 20 mg/kg weekly in C1 & C2, Q2W in C3 and beyond + Ld ^a
Primary Efficacy Endpoints	IRC-assessed ORR and PFS (co-primary) per EBMT criteria ^b	Phase 2: Investigator assessed ORR per IMWG criteria ^c
Additional Efficacy Endpoints	IRC-assessed TTR, DOR (supporting ORR), and OS ^b	Phase 2: Investigator assessed TTR, DOR, and PFS ^c
Study Status	Completed analysis of co-primary endpoints ORR and PFS and additional endpoints TTR and DOR; Subjects remaining in study are on long-term treatment or safety follow-up; OS follow-up ongoing	Completed analysis of primary/secondary endpoints, subjects remaining in study are on long-term treatment or survival follow-up

^a Investigational group: lenalidomide 25 mg po daily on Days 1-21; dexamethasone 40 mg po once weekly on weeks without elo, and as a split dose of 28 mg po + 8 mg IV+ on weeks with elo. Control group: lenalidomide 25 mg po daily on Days 1-21; dexamethasone 40 mg po once weekly.

^b For CA204004, tumor response and progression were assessed based on modification of the EBMT criteria, incorporating sCR and VGPR categories from the IMWG criteria into the IRC assessment of BOR (sCR, CR, VGPR, and PR).

^c For HuLuc63-1703, tumor response and progression were assessed based on IMWG criteria for responders with BOR of PR or better (sCR, CR, VGPR, and PR).

Abbreviations: BOR = best objective response; C1/C2/C3/C8/C9 = Cycle 1/2/3/8/9; CR = complete response; DOR = duration of response; elo = elotuzumab; E-Ld = elotuzumab and lenalidomide/low dose dexamethasone; EBMT = the European Group for Blood and Marrow Transplantation; IMWG = International Myeloma Working Group; IV = intravenous(ly); IRC = independent review committee; Ld = lenalidomide-low dose dexamethasone; MM = multiple myeloma;

ORR = objective response rate; OS = overall survival; PFS = progression-free survival; PR = partial response; Q2W = every 2 weeks; sCR = stringent complete response; TTR = time to first objective response; VGPR = very good partial response.

Notes: Cut off dates are 29-Oct-2014 (except OS) and 29-Oct-2015 (OS) for CA204004; ■-■-20■ for HuLuc63-1703.

4.2 人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性

- 004 試験：被験者の 35%は直前の治療に対して難治性で、両群とも前治療レジメン数の中央値は 2 であった。最も多くの被験者が受けていた前治療レジメンは Bd 療法であった (20%)。ボルテゾミブ、サリドマイド及びレナリドミドそれぞれの治療歴を有する被験者の割合は、70%、48%及び 6%であった。半数以上の被験者 (55%) は幹細胞移植歴を有していた。メルファランによる治療歴を有する被験者の割合は、E-Ld 群 69%及び Ld 群 61%であった。ほとんどの被験者 (91%) で ECOG PS は 0 又は 1 であった。
- 1703 試験 (第 2 相期、被験者数 73 例)：被験者の 33% (24 例) は直前の治療に対して難治性で、前治療レジメン数の中央値は 2 であった。ボルテゾミブ及びサリドマイドそれぞれの治療歴を有する被験者の割合は、60% (44 例) 及び 62% (45 例) であった。本試験では、レナリドミドによる治療歴がある患者は対象から除外した。多くの被験者 [82% (60 例)] が幹細胞移植歴を有していた。ほとんどの被験者 [96% (70 例)] で ECOG PS は 0 又は 1 であった。

4.3 有効性の結果

004 試験及び 1703 試験の主な有効性の結果を [Table 4.3-1](#) に示す。

Table 4.3-1: CA204004 試験及び HuLuc63-1703 試験の主な有効性の結果

	CA204004 Phase 3		HuLuc63-1703 Phase 2
	Treatment Groups ^a		Elotuzumab Dose Groups + Ld ^a
Endpoint ^{b, c}	Elotuzumab 10 mg/kg + Ld	Ld	Total (10- and 20-mg/kg Doses Combined)
	N=321	N=325	N=73
PFS			
Number of Events (%)	179 (55.8)	205 (63.1)	36 (49.3)
Hazard Ratio : E-Ld/Ld		0.70	Not applicable
95%CI		(0.57, 0.85)	
97.61%CI		(0.55, 0.88)	
P-value		0.0004 (Significance Level = 0.0239)	
1-year PFS rate (95%CI)	0.68 (0.63, 0.73)	0.57 (0.51, 0.62)	0.78* -
2-year PFS rate (95%CI)	0.41 (0.35, 0.47)	0.27 (0.22, 0.33)	0.56* -
Median (95%CI) (Months)	19.4 (16.6, 22.2)	14.9 (12.1, 17.2)	28.6 (16.6, 43.1)
ORR^d			
Number of Responders (%)	252 (78.5)	213 (65.5)	61 (83.6)
Exact 95%CI	(73.6, 82.9)	(60.1, 70.7)	73.0, 91.2
Common Odds Ratio		1.94	Not applicable
95%CI		(1.36, 2.77)	
99.5%CI		(1.17, 3.23)	
P-value		0.0002 (Significance Level = 0.005)	
Difference in ORR 95%CI	12.6% (6.1, 19.2)		

CA204004 Phase 3			HuLuc63-1703 Phase 2
Treatment Groups ^a			Elotuzumab Dose Groups + Ld ^a
Endpoint ^{b, c}	Elotuzumab 10 mg/kg + Ld	Ld	Total (10- and 20-mg/kg Doses Combined)
	N=321	N=325	N=73
TTR^c			
Number of responders (%)	252 (78.5)	213 (65.5)	61 (83.6)
Median and range (months)	1.9 (<0.1 - 19.6)	1.9 (0.8 - 13.0)	1.0 (0.7 - 19.2)
DOR^c			
Number of responders (%)	252 (78.5)	213 (65.5)	61 (83.6)
Median (95% CI)	20.7 (17.5, 26.8)	16.6 (14.8, 19.4)	29.2 (18.2, NE)
OS			
Number of Events (%)	136 (42.4)	159 (48.9)	Not applicable
Median (95% CI) (Months)	43.7 (40.3, NE)	39.6 (33.3, NE)	
1-year OS rate (95% CI) ^f	0.91 (0.87, 0.93)	0.83 (0.78, 0.87)	
2-year OS rate (95% CI) ^f	0.73 (0.68, 0.78)	0.69 (0.63, 0.73)	
3-year OS rate (95% CI) ^f	0.60 (0.54, 0.65)	0.53 (0.47, 0.58)	
Hazard Ratio: E-Ld/Ld	0.77		
95%CI	(0.61, 0.97)		
98.6%CI	(0.58, 1.03)		
P-value	0.0257 (Significance Level = 0.014)		

^a Treatment with E-Ld or Ld was administered in 28-day cycles: elotuzumab administered as an IV infusion weekly in C1 & C2 on Days 1, 8, 15, and 22; and in C3 and beyond Q2W on Days 1 and 15; lenalidomide 25 mg po daily on Days 1-21; dexamethasone 40 mg po once weekly on weeks without elotuzumab, and as a split dose of 8 mg IV+28 mg po on weeks with elotuzumab (for Study HuLuc63-1703, this dexamethasone dosing regimen started with Protocol Amendment E).

^b Endpoint assessments are per IRC (primary definition, using censoring rules) for CA204004 and per investigator for HuLuc63-1703.

^c Hazard ratio (E-Ld/Ld) and corresponding 2-sided CI calculated using a stratified Cox proportional hazards model with stratification factors used in randomization (β_2 microglobulin, number of prior lines of therapy [1 vs. 2 or 3], and prior IMiD [no vs. prior thalidomide only vs. other]) and treatment as sole covariate.

^d ORR calculated for subjects with BOR of PR or better (sCR, CR, VGPR, and PR) per modified EBMT criteria for CA204004, and for subjects with BOR of PR or better (sCR, CR, VGPR, and PR) per IMWG criteria for HuLuc63-1703; CI computed using the Clopper and Pearson method.

^e TTR and DOR calculated for subjects with best response of PR or better (sCR, CR, VGPR, and PR).

^f OS rates derived from K-M estimations. CIs computed using the Greenwood's formula with the log-log transformation of the survivor function.

* Derived from the K-M plot for PFS in the HuLuc63-1703 Phase 2 ITT population.

Abbreviations: BOR = best objective response; C1/C2/C3/C8/C9 = Cycle 1/2/3/8/9; CI = confidence interval; CR = complete response; DOR = duration of response; EBMT = the European Group for Blood and Marrow Transplantation; E-Ld = elotuzumab and lenalidomide/low dose dexamethasone; IMiD = immunomodulatory drug; IMWG = International Myeloma Working Group; IV = intravenous(ly); Ld = lenalidomide-low dose dexamethasone; NA = not applicable; NE = not estimable; ORR = objective response rate; OS = overall survival; PFS = progression-free survival; PR = partial response; Q2W = every 2 weeks; sCR = stringent complete response; TTR = time to first objective response; VGPR = very good partial response.

Source: Table S.5.3, Table 7.3.1.1-1, Table 7.4.1-1, and Figure 7.4.2-1 of the CA204004 CSR; Table 5.2-1 of the CA204004 CSR addendum 01; Table 31, Table 32, and Table 33 of the HuLuc63-1703 CSR; Appendix 7 of Module 2.7.3

4.3.1 無増悪生存期間（PFS）：CA204004 試験の主要評価項目、HuLuc63-1703 試験の第 2 相期の副次評価項目

004 試験の PFS の主解析及び副次解析結果を Table 4.3.1-1 に示す。また、004 試験の PFS の Kaplan-Meier 曲線を Figure 4.3.1-1 に示す。

004 試験の PFS 中間解析までに発生したイベント数は、384 件（E-Ld 群 179 件及び Ld 群 205 件）であった（最終解析に必要な 466 件の 82%）。PFS 中間解析の結果、再発又は難治性の MM 患者に対する本薬 10 mg/kg の Ld 療法との併用は、Ld 療法のみの場合と比較して PFS を統計学的に有意に延長することが示された。

- 主解析である IRC 判定に基づく主要定義の PFS において、E-Ld 群は Ld 群に比べ PFS イベント（PD 又は死亡）リスクが 30%減少した [ハザード比（以下、HR）（E-Ld 群/Ld 群）：0.70（97.61%CI：0.55, 0.88）、p= 0.0004；調整済み有意水準=0.0239]。1 年 PFS 率は E-Ld 群 68%及び Ld 群 57%、2 年 PFS 率は E-Ld 群 41%及び Ld 群 27%であった。PFS 率の相対改善率*は、1 年時に 19%、2 年時に 52%であり、群間差は時間の経過に伴い拡大した。
- IRC 判定に基づく主要定義の PFS の中央値は、E-Ld 群 19.4 ヶ月（95%CI：16.6, 22.2）及び Ld 群 14.9 ヶ月（95%CI：12.1, 17.2）であった。
- PFS 中間解析時点で、追跡期間の中央値は 24.5 ヶ月であった。

*相対改善率：（E-Ld 群の PFS 率－Ld 群の PFS 率）／Ld 群の PFS 率

副次解析である IRC 判定に基づく ITT 定義の PFS において、E-Ld 群は Ld 群に比べ PFS イベントリスクが 32%減少した [HR（E-Ld 群/Ld 群）：0.68（97.61%CI：0.55, 0.85）、p=0.0001]。1 年 PFS 率は E-Ld 群 68%及び Ld 群 56%、2 年 PFS 率は E-Ld 群 39%及び Ld 群 26%であった。IRC 判定に基づく ITT 定義の PFS の中央値は、E-Ld 群 18.5 ヶ月及び Ld 群 14.3 ヶ月であった。また、治験担当医師判定に基づく PFS も、主要定義及び ITT 定義ともに主解析と一貫した結果であった。副次解析の結果はいずれも主解析と一貫しており、PFS の結果の頑健性が示された。

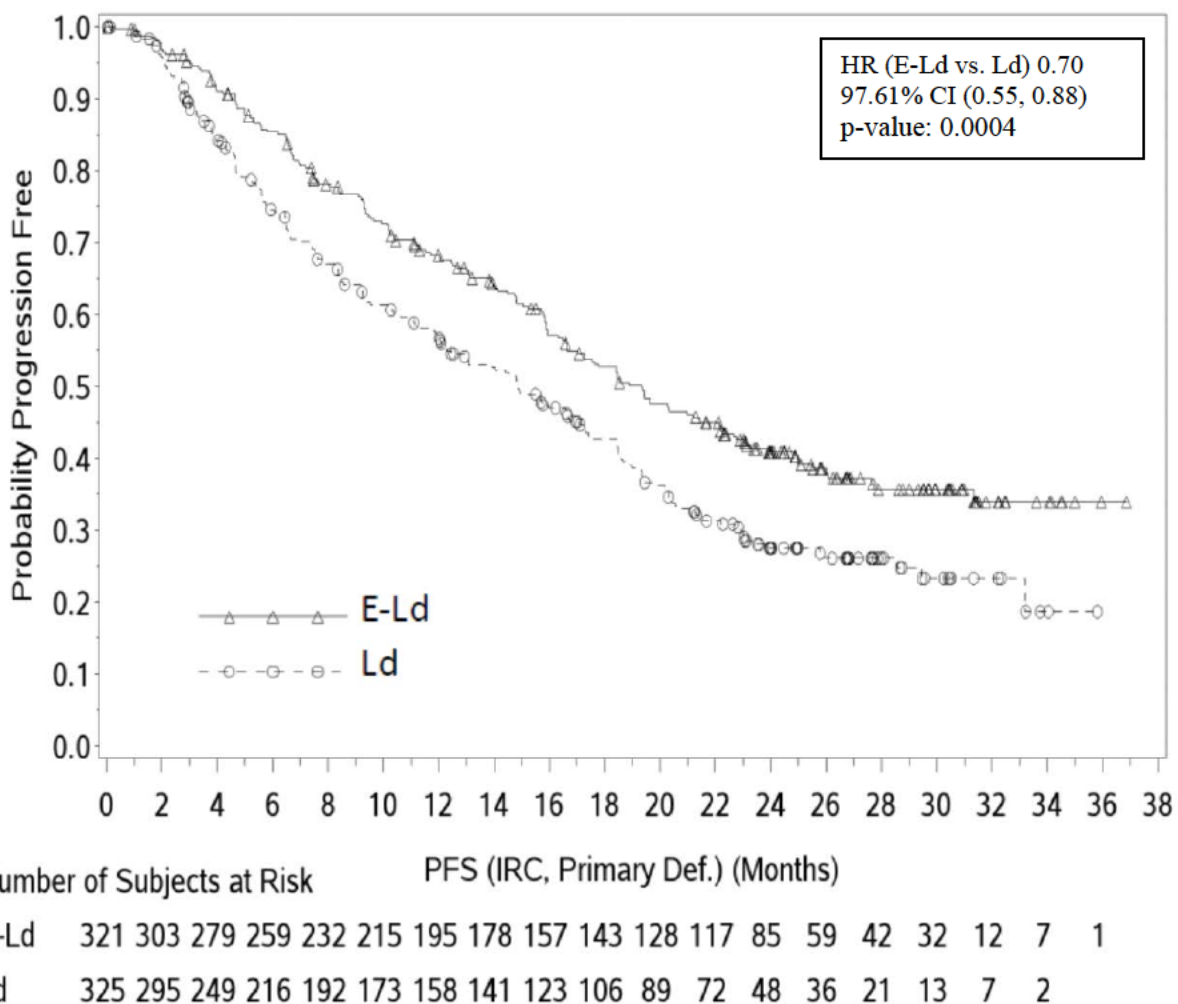
Table 4.3.1-1: 無増悪生存期間（PFS）の主解析及び副次解析結果（CA204004 試験）

Parameter	PFS (Primary Definition)				PFS (Intention-to-Treat Definition)			
	IRC		Investigator		IRC		Investigator	
	E-Ld	Ld	E-Ld	Ld	E-Ld	Ld	E-Ld	Ld
Hazard ratio (97.61%CI)	0.70 (0.55-0.88)		0.65 (0.51-0.83)		0.68 (0.55- 0.85)		0.64 (0.51-0.81)	
1-year PFS	68%	57%	72%	61%	68%	56%	71%	59%
2-year PFS	41%	27%	47%	31%	39%	26%	45%	29%
mPFS (months)	19.4	14.9	22.7	16.7	18.5	14.3	21.4	16.5
P-value	0.0004		<0.0001		0.0001		<0.0001	

mPFS= median progression-free survival

Source: CA204004 study CSR Table S.5.3, Table S.5.7, Table S.5.8, and Table S.5.12

Figure 4.3.1-1: 無増悪生存期間 (PFS) の Kaplan-Meier 曲線 (CA204004 試験)



Symbols represent censored observations. Adjusted alpha level = 0.0239. Stratified by B2 microglobulin (< 3.5 mg/L vs ≥ 3.5 mg/L), number of prior lines of therapy (1 vs 2 or 3) and prior IMiDs (no vs prior thalidomide only vs other) at randomization. E-Ld events: 179/321. Median and 95%CI: 19.35 (16.62, 22.18); Ld events: 205/325. Median and 95%CI: 14.85 (12.12, 17.22); E-Ld vs. Ld hazard ratio (HR) and 95%CI: 0.70 (0.57, 0.85).
Source: CA204004 study CSR Figure 7.2.1.1-1

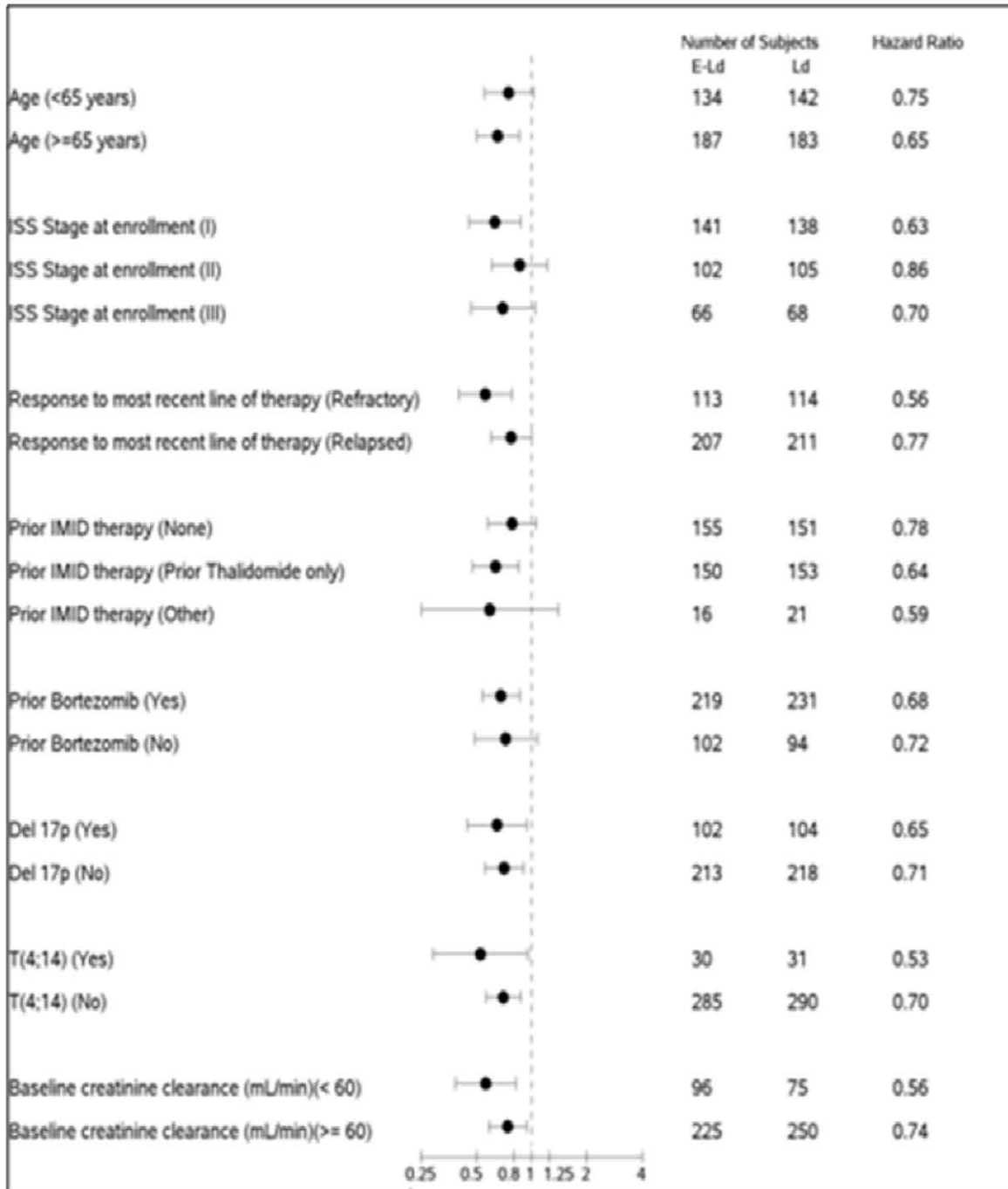
1703 試験 (第 2 相期) の結果は、004 試験の PFS の結果を支持するものであった。PFS の中央値 (本薬 10 mg/kg 群及び 20 mg/kg 群を統合) は、28.6 ヶ月 (95%CI : 16.6, 43.1) であった。追跡期間の中央値は 29.4 ヶ月であった。

部分集団解析

004 試験で実施した、主な背景因子に関する部分集団別の PFS の HR 及びそれらの 95%CI の Forest Plot を Figure 4.3.1-2 に示す。なお、004 試験に登録された日本人部分集団における有効性解析結果は 4.3.4 項に示す。

部分集団解析の結果、主な背景因子「細胞遺伝学的カテゴリー：17番染色体短腕欠失〔del(17p)〕及びt(4;14)転座、年齢（65歳未満、65歳以上）、ISS（ステージI、II、III）、IMiDsによる前治療歴の有無等、ボルテゾミブによる前治療歴の有無、再発又は難治性の別並びに腎機能の状態（クレアチニンクリアランス：< 60 mL/min、≥ 60 mL/min）」について、いずれもE-Ld群のPFSはLd群よりも一貫して良好であった。

Figure 4.3.1-2: 部分集団別の無増悪生存期間（PFS）のハザード比及びそれらの95%信頼区間の Forest Plot（CA204004 試験）



Source: CA204004 study CSR Figure 7.2.4-1

4.3.2 奏効割合：CA204004 試験及び HuLuc63-1703 試験の第 2 相期ともに主要評価項目

004 試験の結果より、再発又は難治性の MM 患者に対し、E-Ld 療法は Ld 療法と比較して奏効割合を統計学的に有意に改善することが示された。

- IRC 判定 (modified EBMT 規準) に基づく奏効割合 (主解析) は、E-Ld 群 78.5% (252/321 例、95%CI : 73.6, 82.9) 及び Ld 群 65.5% (213/325 例、95%CI : 60.1, 70.7) であった [共通オッズ比 1.94 (99.5% CI : 1.17, 3.23) 、 $p=0.0002$] 。
 - 感度分析 (後治療の実施状況をプログラム上で反映させた modified 最良総合効果に基づく奏効割合) の結果は、主解析の結果を支持するものであった。
 - IRC 判定及び治験担当医師判定のいずれの判定結果においても、E-Ld 群の奏効割合は Ld 群と比較して高かった [治験担当医師判定に基づく奏効割合 : E-Ld 群 84.7% (272/321 例、95%CI : 80.3, 88.5) 及び Ld 群 73.5% (239/325 例、95%CI : 68.4, 78.3)] 。

1703 試験 (第 2 相期) の奏効割合 (IMWG 規準に基づく治験担当医師判定) は、004 試験と一貫した結果であった [本薬 10 mg/kg 群及び 20 mg/kg 群を統合した奏効割合 : 83.5% (61/73 例、95%CI : 73.0, 91.2)] 。

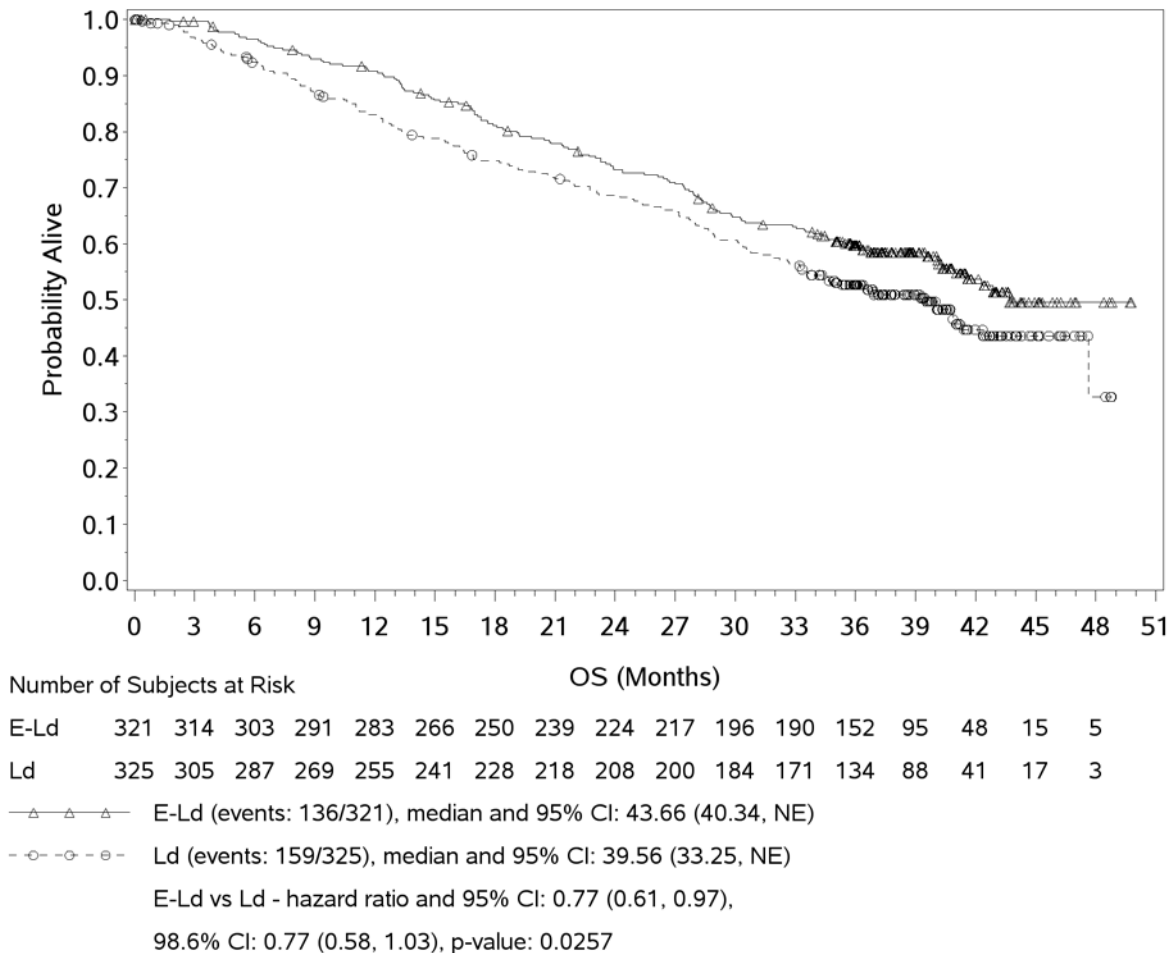
4.3.3 全生存期間 (OS) : 副次評価項目 (CA204004 試験)

004 試験の OS の Kaplan-Meier 曲線を [Figure 4.3.3-1](#) に示す。

004 試験の OS 中間解析 (2015 年 10 月 29 日カットオフ) までに認められた死亡イベント数は 295 件 (最終解析に必要な 427 件の 69%) であった。調整した有意水準の下で統計学的に有意な差は得られなかったものの、本薬 10 mg/kg を Ld 療法と併用することにより OS を延長する傾向がみられた。

- 死亡イベントがなかった被験者での追跡期間の中央値は、38.67 カ月 (E-Ld 群 38.70 カ月及び Ld 群 38.60 カ月) であった。
- E-Ld 群では Ld 群に比べ 23%の死亡リスクの減少がみられた [HR (E-Ld 群/Ld 群) : 0.77 (98.6% CI : 0.58, 1.03) 、 $p=0.0257$; 調整済み有意水準= 0.014)] 。
- 1 年生存率は、E-Ld 群 91%及び Ld 群 83%、2 年生存率は E-Ld 群 73%及び Ld 群 69%、3 年生存率は E-Ld 群 60%及び Ld 群 53%であった。
- OS の中央値は、E-Ld 群では 43.7 カ月 (95%CI : 40.3, NE) 、Ld 群では 39.6 カ月 (95%CI : 33.3, NE) であった。

Figure 4.3.3-1: 全生存期間 (OS) の Kaplan-Meier 曲線 (CA204004 試験)



Symbols represent censored observations.

Adjusted alpha level = 0.014.

Stratified by B2 microglobulin (<3.5 mg/L vs ≥3.5 mg/L), number of prior lines of therapy (1 vs 2 or 3) and prior IMiD (no vs prior thalidomide only vs other) at randomization.

NE = Non-estimable.

Source: CA204004 study CSR addendum 01 Figure 5.2-1

4.3.4 日本人での有効性 (CA204004 試験)

日本人での PFS 及び OS の Kaplan-Meier 曲線を Figure 4.3.4-1 に示す。

004 試験には、日本人被験者 60 例が E-Ld 群 (31 例) 及び Ld 群 (29 例) にランダムに割り付けられた。ランダム割付けされた 60 例の日本人被験者を対象に部分集団解析を実施した結果、主な有効性評価項目の結果は試験全体と一貫していた。

無増悪生存期間 (PFS)

PFS 中間解析までに、日本人では E-Ld 群 16 件 (52%) 及び Ld 群 23 件 (79%) の PFS イベント (PD 又は死亡) が発生した。

日本人での IRC 判定に基づく主要定義の PFS の中央値は、E-Ld 群 22.2 ヶ月 (95%CI : 17.54, NE)、Ld 群 18.5 ヶ月 (95%CI : 11.10, 21.19) であった [HR : 0.51 (95%CI : 0.25, 1.06)]。1年 PFS 率は E-Ld 群 74% (95%CI : 0.55, 0.86) 及び Ld 群 66% (95%CI : 0.45, 0.80)、2年 PFS 率は E-Ld 群 48% (95%CI : 0.29, 0.65) 及び Ld 群 18% (95%CI : 0.07, 0.34) であった。

日本人の PFS は試験全体の成績と一貫していた [試験全体の PFS 中央値 : E-Ld 群 19.4 ヶ月、Ld 群 14.9 ヶ月、HR : 0.70 (97.61%CI : 0.55, 0.88)]。

奏効割合

日本人での IRC 判定に基づく奏効割合は、E-Ld 群 84% (26/31 例、95%CI : 66.3, 94.5)、Ld 群 86% (25/29 例、95%CI : 68.3, 96.1) であった [オッズ比 0.68 (95%CI : 0.16, 2.90)]。群間に大きな差は認められなかったものの、日本人の E-Ld 群の奏効割合は試験全体の E-Ld 群 (79%) と同程度であった。

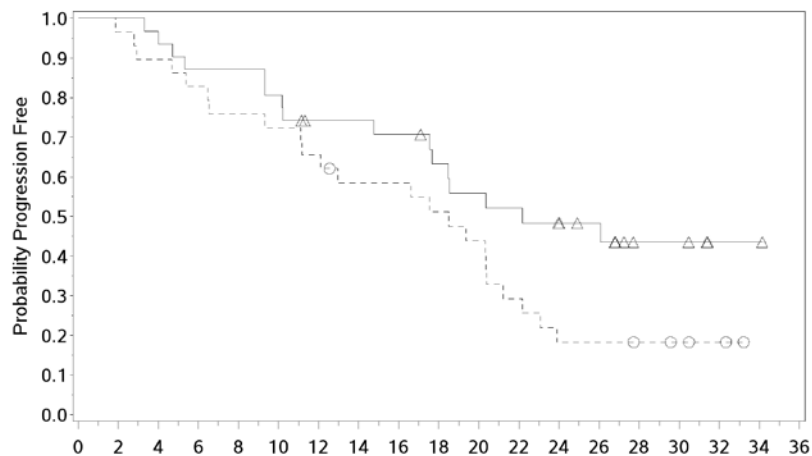
全生存期間 (OS)

OS 中間解析までに、日本人では E-Ld 群 12 例 (39%) 及び Ld 群 12 例 (41%) が死亡した。日本人での OS の中央値は両群とも推定できなかった。Ld 群に対する E-Ld 群の HR は 0.81 (95%CI : 0.35, 1.87) であった。1年生存率は、E-Ld 群 100% (95%CI : NE, NE) 及び Ld 群 97% (95%CI : 0.78, 1.00)、2年生存率は E-Ld 群 90% (95%CI : 0.73, 0.97) 及び Ld 群 86% (95%CI : 0.67, 0.94)、3年生存率は E-Ld 群 68% (95%CI : 0.48, 0.81) 及び Ld 群 64% (95%CI : 0.44, 0.79) であった。

死亡数が少なく厳密な比較は困難であるものの、日本人の OS は試験全体の成績と矛盾しない結果であった (HR : 日本人 0.81、試験全体 0.77)。

Figure 4.3.4-1: 日本人での無増悪生存期間 (PFS) 及び全生存期間 (OS) の Kaplan-Meier 曲線 (CA204004 試験)

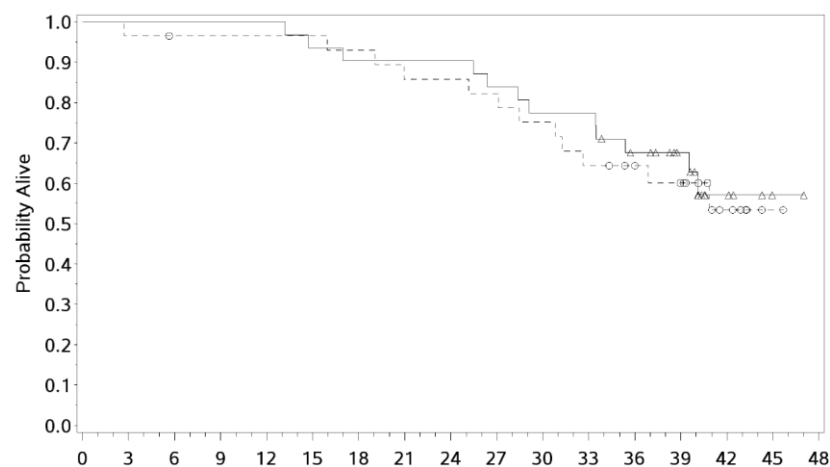
無増悪生存期間 (PFS)



	Number of Subjects at Risk																PFS (IRC, Primary Def.) (Months)				
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	36	Median	95% CI
E-Ld	31	31	29	27	27	25	21	21	20	17	15	14	12	10	5	5	1	1		22.18	(17.54, NE)
Ld	29	28	26	24	22	21	19	16	16	14	12	8	5	5	4	3	2			18.50	(11.10, 21.19)

—△—△—△— E-Ld (events: 16/31), median and 95% CI: 22.18 (17.54, NE)
 -○-○-○-○- Ld (events: 23/29), median and 95% CI: 18.50 (11.10, 21.19)
 E-Ld vs Ld - hazard ratio and 95% CI: 0.51 (0.25, 1.06)

全生存期間 (OS)



	Number of Subjects at Risk																OS (Months)			
	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	Median	95% CI	
E-Ld	31	31	31	31	31	29	28	28	28	26	24	24	19	14	5	1			NE	(35.38, NE)
Ld	29	28	27	27	27	27	26	24	24	23	21	18	16	13	6	1			NE	(31.24, NE)

—△—△—△— E-Ld (events: 12/31), median and 95% CI: NE (35.38, NE)
 -○-○-○-○- Ld (events: 12/29), median and 95% CI: NE (31.24, NE)
 E-Ld vs Ld - hazard ratio and 95% CI: 0.81 (0.35, 1.87)

Program Source: /projects/bms111382/stats/Japan/prog/graphs
Program Name: rg-ef-km.sas 22JAN2015:05:47:23

Program Source: /projects/bms111382/stats/OS/prog/graphs
Program Name: rg-ef-km.sas 10NOV2015:09:48:11

Symbols represent censored observations.

Stratified by B2 microglobulin (<3.5 mg/L vs ≥3.5 mg/L), number of prior lines of therapy (1 vs 2 or 3) and prior IMiDs (no vs prior thalidomide only vs other) at randomization.

NE = Non-estimable.

4.4 有効性の考察

再発又は難治性の MM 患者を対象とした 004 試験において 2 年以上追跡した結果、Ld 療法に本薬を併用することで、統計学的に有意で臨床的にも意義のある PFS の延長が認められた (HR : 0.70) 。部分集団解析及び感度分析の結果からも本結果の頑健性が示された。第 2 相試験である 1703 試験の PFS も 004 試験と同様であった。また、治験担当医師判定に基づく奏効割合も、004 試験の E-Ld 群では Ld 群と比較して統計学的に有意な改善を認め、E-Ld 群の奏効割合は 1703 試験と同程度であった。さらに、004 試験の結果、約 30% の PFS イベントリスクの減少と共に、23% の死亡リスクの減少もみられた。

004 試験の主要評価項目は、国際的な判定規準である EBMT 規準を基にした modified EBMT 規準を用いた IRC による盲検下での判定に基づくものである。また、PD の主な評価となる血清及び尿の蛋白電気泳動及び免疫固定電気泳動は中央測定機関で実施したものであり、試験結果は信頼度の高いものであった。004 試験及び 1703 試験 (第 2 相) の有効性の結果は SLAMF7 を標的とした新規腫瘍免疫療法の妥当性を示しており、本薬を Ld 療法と併用することにより、臨床的ベネフィットが向上することが示された。本薬による腫瘍免疫療法は、長期持続的な治療効果をもたらし、MM 治療の重要な選択肢になると考えられる。

また、004 試験でランダム割付けされた 60 例の日本人被験者集団での部分集団解析の結果、主要評価項目の一つである PFS は試験全体の結果と一貫していた。もう一つの主要評価項目である奏効割合は、日本人の E-Ld 群及び Ld 群で群間に大きな差は認められなかったものの、E-Ld 群の奏効割合は試験全体の E-Ld 群と同様に高い値であった。さらに、副次評価項目である OS も、死亡数が少なく厳密な比較は困難であるものの、試験全体の成績と矛盾しない結果であった。これらの結果は、本薬の有効性に日本人と日本人以外で大きな違いはないことを示唆しており、日本人でも本薬を含む併用レジメンによる臨床的ベネフィットが得られると考えられる。

5 安全性の概括評価

再発又は難治性の MM に対する、Ld 療法と併用した際の本薬の安全性は、主に、日本を含む国際共同第 3 相試験 (004 試験) 及び国内第 1 相試験 (005 試験) の成績に基づき評価した。また、上記 2 試験並びに海外第 1b/2 相試験 (1703 試験) 及び重度又は末期の腎障害を有する MM 患者を対象とした海外第 1b 相試験 (007 試験) の結果を統合し評価した。

また、本薬の安全性評価の参考として、再発又は難治性の MM に対する、Bd 療法と併用した際の本薬の安全性は、海外第 2 相試験 (009 試験) 及び第 1 相試験 (1702 試験) の成績を用いた。さらに、再発又は難治性の MM 患者に対する本薬+サリドマイド+低用量デキサメタゾン (以下、E-Td) 療法の安全性を評価した海外第 2a 相試験 (010 試験)、再発又は難治性の MM 患者に対する本薬単独療法での安全性及び MTD を評価した海外第 1 相試験 (1701 試験) 及び本薬単剤を高リスクの無症候性骨髄腫患者に投与する際の安全性を評価した海外第 2 相試験 (011 試験) を参考として用いた。

本項では、主に 004 試験の結果を記載し、日本人の結果として 004 試験の日本人部分集団及び 005 試験の成績を示した。004 試験及び 005 試験以外の結果及び統合解析の結果については、モジュール 2.7.4 に示す。

本薬の安全性評価に用いた各試験の被験者数を [Table 5-1](#) に示す。

Table 5-1: 安全性評価に用いた各試験の被験者数

Population	Elotuzumab Dose (mg/kg)	Enrolled/ Randomized ^a N	Elotuzumab treated N	Safety Data Provided for Submission
Elotuzumab in Combination with Lenalidomide/Dexamethasone				
CA204004, RR MM	10	646	318 (31 Japanese included)	- Pooled E-Ld population; - Full CSR
HuLuc63-1703, RR MM	5, 10, 20	102	101	
CA204005, RR MM	10, 20	7	6	
CA204007, RI MM	10	35	26	
Total E-Ld			451	
Elotuzumab in Combination with Bortezomib/Dexamethasone				
CA204009, RR MM	10	152	75	Full CSR
HuLuc63-1702, RR MM	2.5, 5, 10, 20	28	28	Full CSR
Elotuzumab in Combination with Thalidomide				
CA204010, RR MM	10	51	40	Full CSR
Other Studies - Elotuzumab Monotherapy				
CA204011, SM	10, 20	41	31	Full CSR
HuLuc63-1701, RR MM	0.5, 1.0, 2.5, 5.0, 10, or 20	35	34	Full CSR

^a N's reflect number randomized for CA204004, CA204009 and number enrolled for all other studies.

E-Ld = elotuzumab and lenalidomide/low dose dexamethasone; MM = multiple myeloma; RI = renally impaired; RR = Relapsed/Refractory; SM = smoldering myeloma.

5.1 曝露状況

004 試験における、それぞれの治験薬の relative dose intensity（規定投与量に対する実際の投与量の比率）を [Table 5.1-1](#) に示す。

004 試験では、レナリドミド及びデキサメタゾンの relative dose intensity が 90%以上であった被験者の割合は、投与群間でほぼ同様であった。本薬の relative dose intensity が 90%以上であった被験者の割合は 83.0%であり、レナリドミド（51.3%）及びデキサメタゾン（45.9%）と比較して数値的に高

かった。投与サイクルの中央値は、E-Ld 群 19 サイクル（範囲：1～42）及び Ld 群 14 サイクル（範囲 1～40）であり、E-Ld 群では Ld 群よりも 5 サイクル（4.6 ヶ月）長かった。

004 試験の日本人部分集団及び 005 試験における、本薬の relative dose intensity を【モジュール 2.7.4、Table 1.2.1.1-1】及び【モジュール 2.7.4、Table 1.2.1.1-3】に示す。本薬の relative dose intensity が 90%以上であった被験者の割合は、004 試験の日本人部分集団で 83.9%、005 試験では 100%であった。投与サイクルの中央値は 004 試験の日本人部分集団では E-Ld 群 22 サイクル（20.2 ヶ月）（範囲：2～38）及び Ld 群 16 サイクル（範囲 3～36）であった。005 試験では、治験薬の投与期間の中央値は 18.8 ヶ月であった。

本薬の relative dose intensity はレナリドミド及びデキサメタゾンと比較して数値的に高かったことから、本薬は 3 剤の中で最も耐容性のある薬剤であることが示唆された。

Table 5.1-1: 治験薬別の relative dose intensity（CA204004 試験、治験薬投与例）

	CA204004				
	E-Ld N=318			Ld N=317	
	Elo N (%)	Len N (%)	Dex N (%)	Len N (%)	Dex N (%)
Relative Dose Intensity					
≥ 90%	264 (83.0)	163 (51.3)	146 (45.9)	161 (50.7)	148 (46.7)
80% to < 90%	35 (11.0)	41 (12.9)	61 (19.2)	46 (14.5)	51 (16.1)
70% to < 80%	12 (3.8)	27 (8.5)	25 (7.9)	29 (9.1)	33 (10.4)
60% to < 70%	2 (0.6)	30 (9.4)	26 (8.2)	25 (7.9)	26 (8.2)
< 60%	5 (1.6)	56 (17.6)	60 (18.9)	55 (17.4)	59 (18.6)

Abbreviations: Dex = dexamethasone; Elo = elotuzumab; E-Ld = elotuzumab and lenalidomide/low dose dexamethasone; Ld = lenalidomide-low dose dexamethasone; Len = lenalidomide.

Source: Table S.4.14, Table S.4.17, Table S.4.22 in CA204004 CSR.

5.2 有害事象の要約

有害事象はすべて国際医薬用語集（以下、MedDRA）を使用してコーディングし、004 試験ではバージョン 17.0 を、005 試験ではバージョン 16.1 を用いた。有害事象及び臨床検査値異常の重症度は、米国国立がん研究所の有害事象共通用語規準 version 3.0 に基づいて分類し、報告された最異常 grade を集計した。因果関係は、いずれかの治験薬について「関連あり」及び「関連なし」の 2 段階で評価し、重篤な有害事象については、治験薬ごとに因果関係の情報を収集した。

有害事象は、治験薬との因果関係によらず、治験薬の投与開始から最終投与後 60 日以内に発現したものを集計した。死亡は、治験薬の投与開始から最終投与後 60 日以内までの集計に加え、報告され

たすべての死亡例を集計した。さらに、投与期間を考慮した有害事象の発現数を評価するため、最終投与後 60 日以内に発現した有害事象について 100 人年あたりの発現数を算出した。

004 試験（全体及び日本人部分集団）の有害事象の概要を Table 5.2-1 に示す。なお、本薬の副作用として特定された有害事象は【モジュール 2.7.4、2.8 項】に示す。

Table 5.2-1: 有害事象の概要（CA204004 試験、治験薬投与例）

	CA204004 N (%) Subjects											
	Overall						Japanese					
	E-Ld (N=318)			Ld (N=317)			E-Ld (N=31)			Ld (N=29)		
	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5
All deaths	94 (29.6)			116 (36.6)			5 (16.1)			6 (20.7)		
Deaths within 60 days of last dose	31 (9.7)			39 (12.3)			0			1 (3.4)		
All AEs	316 (99.4)	247 (77.7)	31 (9.7)	314 (99.1)	208 (65.6)	39 (12.3)	31 (100)	29 (93.5)	0	29 (100)	22 (75.9)	1 (3.4)
All SAEs	208 (65.4)	153 (48.1)	31 (9.7)	179 (56.5)	116 (36.6)	39 (12.3)	25 (80.6)	22 (71.0)	0	18 (62.1)	14 (48.3)	1 (3.4)
All AEs leading to DC	83 (26.1)	51 (16.0)	17 (5.3)	85 (26.8)	50 (15.8)	20 (6.3)	5 (16.1)	5 (16.1)	0	4 (13.8)	2 (6.9)	0
Infusion Reactions	33 (10.4)	4 (1.3)	0	NA	NA	NA	4 (12.9)	0	0	NA	NA	NA
Secondary Primary Malignancies	22 (6.9)	NA	NA	13 (4.1)	NA	NA	3 (9.7)	NA	NA	0	NA	NA
Infections and infestations	259 (81.4)	89 (28.0)	8 (2.5)	236 (74.4)	77 (24.3)	7 (2.2)	25 (80.6)	12 (38.7)	0	23 (79.3)	5 (17.2)	0

Abbreviations: AE = adverse event; DC = discontinuation; E-Ld = elotuzumab and lenalidomide/low dose dexamethasone; Ld = lenalidomide-low dose dexamethasone; NA = not applicable; SAE = serious adverse event.

Sources: モジュール 2.7.4、Table 2.1.1-1、Table 2.2.1-1、Table 2.2.1-2、Table 2.3.1-1、Table 2.4.1-1、Table 2.5.1.1-1、Table 2.5.2.1-1、Table 2.1.1.1-1、Table 2.2.1.1-1、Table 2.3.1.1-1、Table 2.4.1.1-1、Table 2.5.1.1.1-1、Table 2.5.2.1.1-1 及び Appendix 43.

5.2.1 比較的良好に見られる有害事象

004 試験

004 試験では、ほとんどの被験者 [E-Ld 群 99.4% (316/318 例) 及び Ld 群 99.1% (314/317 例) 、以下同順] に有害事象が認められた。比較的良好に見られた有害事象（いずれかの群で 30%以上）は、疲労（46.9%及び 38.8%）、下痢（46.9%及び 36.0%）、貧血（39.0%及び 36.9%）、発熱（37.4%及び 24.6%）、便秘（35.5%及び 27.1%）、好中球減少症（33.6%及び 42.6%）及び咳嗽（31.4%及び 18.0%）であった。

Grade 3 又は 4 の有害事象は、それぞれ 77.7%及び 65.6%に認められた。比較的良好に見られた grade 3 又は 4 の有害事象（いずれかの群で 10%以上）は、好中球減少症（24.8%及び 33.1%）、貧血（15.1%及び 16.4%）、血小板減少症（11.6%及び 11.4%）及び肺炎（10.4%及び 7.3%）であった。

いずれかの治験薬と関連のある有害事象は、それぞれ 92.1%及び 87.4%に認められた。比較的良好に見られた関連のある有害事象（いずれかの群で 10%以上）は、疲労（28.9%及び 21.5%）、好中球減少症（27.0%及び 36.3%）、下痢（18.6%及び 13.9%）、血小板減少症（17.6%及び 16.4%）、筋痙縮（16.4%及び 16.7%）、不眠症（16.0%及び 18.0%）、貧血（15.1%及び 18.0%）、便秘（14.5%及び 13.6%）、末梢性浮腫（14.5%及び 9.1%）、高血糖（13.8%及び 11.0%）、発熱（12.6%及び 5.7%）、悪心（12.3%及び 9.1%）及び無力症（11.6%及び 6.0%）であった。

治験薬の投与期間は Ld 群と比較し E-Ld 群で長かったため、100 人年あたりの有害事象の発現数を評価した。観察人年は、E-Ld 群 512.2 人年及び Ld 群 418.1 人年であった。本試験で比較的良好に見られた（いずれかの群で 30%以上）各有害事象の 100 人年あたりの発現数は、疲労（40.0 及び 34.7）、下痢（59.2 及び 49.3）、貧血（44.9 及び 51.2）、発熱（43.0 及び 27.7）、便秘（32.2 及び 26.6）、好中球減少症（55.6 及び 106.7）及び咳嗽（28.5 及び 19.4）であった。疲労、下痢、発熱、便秘及び咳嗽については、Ld 群と比較し E-Ld 群での発現数が数値的に多かった。

日本人集団

004 試験の日本人部分集団では、すべての被験者（E-Ld 群 31 例及び Ld 群 29 例、以下同順）に有害事象が認められた。比較的良好に見られた有害事象（いずれかの群で 30%以上）は、鼻咽頭炎（48.4%及び 51.7%）、便秘（45.2%及び 41.4%）、発熱（41.9%及び 27.6%）、発疹（35.5%及び 24.1%）、好中球減少症（29.0%及び 34.5%）及び不眠症（12.9%及び 37.9%）であった。

Grade 3 又は 4 の有害事象は、それぞれ 93.5%及び 75.9%に認められた。比較的良好に見られた grade 3 又は 4 の有害事象（いずれかの群で 10%以上）は、好中球減少症（25.8%及び 31.0%）、白内障（19.4%及び 13.8%）、肺炎（19.4%及び 3.4%）、リンパ球減少症（19.4%及び 3.4%）、食欲減退（6.5%及び 13.8%）、貧血（6.5%及び 10.3%）、高血糖（6.5%及び 10.3%）及び血小板減少症（3.2%及び 13.8%）であった。白内障、肺炎、リンパ球減少症は Ld 群と比較して E-Ld 群で発現割合が数値的に高かった。

いずれかの治験薬と関連のある有害事象は、それぞれ 96.8%及び 96.6%に認められた。比較的良好に見られた関連のある有害事象（いずれかの群で 10%以上）は、発熱（32.3%及び 13.8%）、好中球減少症（29.0%及び 31.0%）、肺炎（29.0%及び 6.9%）、便秘（25.8%及び 34.5%）、発疹（25.8%及び 13.8%）、末梢性浮腫（22.6%及び 17.2%）、味覚異常（19.4%及び 17.2%）、貧血（19.4%及び 10.3%）、倦怠感（16.1%及び 13.8%）、筋痙縮（16.1%及び 6.9%）、リンパ球減少症（16.1%及び 3.4%）、不眠症（12.9%及び 27.6%）、鼻咽頭炎（12.9%及び 24.1%）、感覚鈍麻（12.9%及び 3.4%）、末梢性ニューロパチー（9.7%及び 20.7%）、しゃっくり（9.7%及び 17.2%）、気管支炎（9.7%及び 13.8%）、食欲減退（9.7%及び 13.8%）、高血糖（9.7%及び 10.3%）、末梢性感覚ニューロパチー（9.7%及び 10.3%）、白内障（6.5%及び 17.2%）、下痢（6.5%及び 13.8%）、発声障害

(6.5%及び 10.3%)、疲労 (3.2%及び 10.3%)、そう痒症 (3.2%及び 10.3%)、胃腸炎 (0%及び 10.3%) 及び味覚減退 (0%及び 10.3%) であった。

投与期間を考慮した発現数の解析では、観察人年は、E-Ld 群 53.88 人年及び Ld 群 44.17 人年であった。上述の比較的良好に見られた有害事象 (いずれかの群で 30%以上) 若しくは比較的良好に見られた grade 3 又は 4 の有害事象 (いずれかの群で 10%以上) について、100 人年あたりの発現数を以下に示す; 鼻咽頭炎 (68.7 及び 86.6)、便秘 (37.1 及び 31.7)、貧血 (13.0 及び 11.3)、発熱 (40.8 及び 24.9)、発疹 (31.6 及び 31.7)、好中球減少症 (52.0 及び 52.1)、不眠症 (7.4 及び 24.9)、白内障 (11.1 及び 13.6)、肺炎 (16.7 及び 4.5)、リンパ球減少症 (13.0 及び 2.3)、食欲減退 (16.7 及び 18.1)、高血糖 (5.6 及び 6.8) 及び血小板減少症 (7.4 及び 13.6)。肺炎及びリンパ球減少症については、Ld 群と比較し E-Ld 群での発現数が多く、肺炎については 004 試験全体の E-Ld 群と比較し日本人での発現数が数値的に多かった (004 試験全体の E-Ld 群における 100 人年あたりの肺炎の発現数: 11.1)。

005 試験では、すべての被験者 (6 例) に有害事象が認められた。比較的良好に見られた有害事象は、白血球減少症 (100%)、リンパ球減少症 (100%)、好中球減少症 (83.3%) 及び味覚異常 (83.3%) であり、いずれも治験薬との因果関係はありと判断された。

5.2.2 死亡

004 試験

004 試験では、E-Ld 群 29.6% (94/318 例) 及び Ld 群 36.6% (116/317 例) (以下同順) の被験者が死亡した。死亡理由として最も多く報告されたのは、疾患進行 (18.9%及び 24.6%) であった。次いで多く報告された死亡理由は、感染 (5.0%及び 2.8%)、治験薬の毒性 (1.6%及び 1.9%) 及び心血管障害 (0.9%及び 2.2%) であった。

最終投与後 60 日以内の死亡は、それぞれ 9.7% (31 例) 及び 12.3% (39 例) に認められた。死亡理由として最も多く報告されたのは、疾患進行 (4.7%及び 6.3%) であった。次いで多く報告された死亡理由は、感染 (2.2%及び 0.6%) 及び治験薬の毒性 (1.3%及び 1.6%) であった。

日本人集団

004 試験の日本人部分集団では、E-Ld 群 16.1% (5/31 例) 及び Ld 群 20.7% (6/29 例) (以下同順) の被験者が死亡した。死亡理由として最も多く報告されたのは、疾患進行 (2 例及び 4 例) であり、次いで多く報告された死亡理由は、不明 (2 例及び 0 例)、治験薬の毒性 (1 例及び 0 例)、心血管疾患 (0 例及び 1 例) 及び致死的な出血 (0 例及び 1 例) であった。死亡理由が治験薬の毒性として報告された E-Ld 群の 1 例 (CA204004-6014-36) は、骨髄異形成症候群のため死亡し、治験責任医師により本薬との因果関係は否定され、レナリドミドとの因果関係ありと判断された。最終投与後 60 日以内の死亡は Ld 群の 1 例のみで認められ、死亡理由は疾患進行であった。

005 試験ではデータカットオフ時点までに死亡は認められなかった。

5.2.3 重篤な有害事象

004 試験

004 試験では、重篤な有害事象は E-Ld 群 65.4% (208/318 例) 及び Ld 群 56.5% (179/317 例) (以下同順) に認められた。いずれかの群で 5%以上に認められた重篤な有害事象は、肺炎 (11.0%及び 8.5%) 及び発熱 (6.9%及び 4.7%) であった。

Grade 3 又は 4 の重篤な有害事象は、それぞれ 48.1%及び 36.6%に認められ、Ld 群と比較し E-Ld 群での発現割合が数値的に高かった。

日本人集団

004 試験の日本人部分集団では、重篤な有害事象は E-Ld 群 80.6% (25/31 例) 及び Ld 群 62.1% (18/29 例) (以下同順) に認められた。いずれかの群で 5%以上に認められた重篤な有害事象は、肺炎 (29.0%及び 6.9%)、白内障 (12.9%及び 10.3%)、形質細胞性骨髄腫 (6.5%及び 0%)、食欲減退 (6.5%及び 3.4%) 及び深部静脈血栓症 (0%及び 6.9%) であった。肺炎は、004 試験全体の E-Ld 群 (11.0%) と比較して、日本人部分集団の E-Ld 群で数値的に高かったが、その他の重篤な有害事象については、日本人被験者数が 31 例と少数であったことを考慮すると、大きな違いはないと考えられた。

005 試験では、重篤な有害事象は 6 例中 4 例 (66.7%) に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象はなかった。

5.2.4 投与中止に至った有害事象

004 試験

004 試験で、いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、E-Ld 群 26.1% (83/318 例) 及び Ld 群 26.8% (85/317 例) (以下同順) であった。Grade 3 又は 4 の治験薬の投与中止に至った有害事象は、それぞれ 16.0%及び 15.8%に認められた。2%以上に認められた grade 3 又は 4 の投与中止に至った有害事象はなかった。投与中止に至った有害事象の発現割合は投与群間で同様であった。

日本人集団

004 試験の日本人部分集団で、いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、E-Ld 群 16.1% (5/31 例) 及び Ld 群 13.8% (4/29 例) (以下同順) であり、投与群間でほぼ同様であった。2 例以上に認められた投与中止に至った有害事象はなかった。E-Ld 群で治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、004 試験の全体の E-Ld 群と大きく異なることはなかった。Grade 3 又は 4 の治験薬の投与中止に至った有害事象は、それぞれ 16.1%及び 6.9%に認められた。

005 試験では投与中止に至った有害事象は認められなかった。

比較的良好に見られた有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象の発現割合及び重症度について、E-Ld 群と Ld 群で大きな差はなかった。また、日本人集団における有害事象の発現割合及び重症度は、004 試験全体の結果とほぼ同様であった。

5.2.5 注目すべき有害事象

特に注目すべき有害事象として、infusion reaction、二次発がん及び感染を評価した。それぞれの有害事象の発現割合は Table 5.2-1 に示す。

5.2.5.1 Infusion reaction

004 試験では、本薬の投与後から翌日までに発現した有害事象のうち、治験担当医師により本薬の注入と関連があると判断された事象を infusion reaction として評価した。005 試験では、MedDRA PT の「注入に伴う反応」としてコーディングされた事象を評価した。

さらに、被験者の生活の質及び治験薬投与の遵守を改善することを目的として、投与速度を 5 mL/min まで上げ、本薬の平均投与時間を約 2.5 時間から約 1 時間に短縮する際の安全性を評価した。本薬を最大 5 mL/min の投与速度で投与した際の infusion reaction については、1703 試験の第 2 相期及び 009 試験の結果を用いて評価した。

なお、004 試験を含む本薬の開発後期の臨床試験では、infusion reaction の軽減のため、本薬の投与前には毎回下記の前投薬を実施した。

- 経口又は静注のデキサメタゾン
- ジフェンヒドラミンなどの H1 阻害薬
- ラニチジンなどの H2 阻害薬
- アセトアミノフェン

004 試験

004 試験の E-Ld 群では、infusion reaction は 10.4% (33/318 例) に認められた。最も多く認められた事象は発熱 (3.1%) であり、次いで悪寒及び高血圧 (各 1.3%) であった。ほとんどの infusion reaction は grade 1 又は 2 であり、grade 3 の infusion reaction は 4 例 (胸痛、高血圧、下痢及びうっ血性心不全の各 1 例) に認められ、grade 4 又は 5 に分類されたものはなかった。Infusion reaction のため本薬の投与を中止した被験者は 2 例 (胸痛及びうっ血性心不全の各 1 例) で、infusion reaction により本薬を投与中に中断した被験者は 4.7% であった。複数の投与で infusion reaction を発現した被験者は 9 例 (2.8%) であった。Infusion reaction の多く (7.2%、23 例) は、初回投与時に発現していた。

日本人集団

004 試験の E-Ld 群の日本人部分集団では、infusion reaction は 12.9%（4 例：発熱、無力症、悪寒及び頭痛、各 1 例）に認められ、いずれも grade 1 であった。Infusion reaction により本薬を中止した被験者はいなかった。

005 試験では、MedDRA PT の「注入に伴う反応」に該当した有害事象は認められなかった。

5.2.5.1.1 本薬を最大 5 mL/min の投与速度で投与した際の infusion reaction

第 1 相及び第 2 相試験で infusion reaction が発現したため、本薬の投与速度は 2 mL/min（投与時間は約 2.5 時間）までとされていた。その後安全性情報が蓄積され、本薬の平均投与時間を約 2.5 時間から約 1 時間に短縮することで被験者の生活の質及び治験薬投与の遵守を改善することを目的として、投与速度を 5 mL/min まで上げるよう進行中のすべての臨床試験の治験実施計画書を改訂した（Table 5.2.5.1.1-1）。さらに、本改訂以降に開始する試験は同様の投与速度規定で実施することとした。

投与速度規定について治験実施計画書を変更した時点で、1703 試験の第 2 相期、004 試験及び 009 試験はすでに進行中であったため、本薬の投与が開始されていた被験者は、本薬の投与速度 2 mL/min で 4 サイクル以上 infusion reaction が発現しなかった被験者は、各サイクル 1 mL/min ずつ投与速度を上げ、grade 2 以上の infusion reaction が発現しなかった場合は最大 5 mL/min（投与時間：約 1 時間）まで投与速度を上げることが許容されていた。なお、本薬の投与速度に関しては、サイクル 1 から 5 mL/min の投与速度で投与する際の安全性を評価する海外第 2 相試験（CA204112 試験）が実施中である。

Table 5.2.5.1.1-1: 本薬の投与速度規定

Cycle 1, Dose 1		Cycle 1, Dose 2		Cycle 1, Dose 3 and 4 And all subsequent Cycles
Time Interval	Rate	Time Interval	Rate	Rate
0-30 min	0.5 mL/min	0-30 min	3 mL/min	5 mL/min ^a
30-60 min	1 mL/min	≥ 30 min	4 mL/min ^a	
≥ 60 min	2 mL/min ^a	-	-	

^a Continue this rate until infusion is completed, approximately 1 hour based on patient weight
Source: CA204004 protocol Table 1.

1703 試験の第 2 相期では、5 mL/min で投与を受けた被験者は 42.5%（31/73 例）であった。73 例の全投与回数 3412 回のうち、1127 回（33.0%）は 5 mL/min で投与された。2 mL/min 超の速度で投与

された被験者で認められた infusion reaction は、grade 1 の悪心を発現した 1 例（10 mg/kg 群、投与速度：3 mL/min）のみであった。

009 試験では、5 mL/min で投与を受けた被験者は 36.0%（27/75 例）であった。75 例の全投与回数 1931 回のうち、369 回（19.1%）は 5 mL/min で投与された。最大 2 mL/min 超の速度で注入された 40 例の被験者のうち、infusion reaction を発現した被験者はいなかった（モジュール 5.3.5.1-2、Table S.6.18）。

本薬を最大 5 mL/min の投与速度で投与した際に、最大 2 mL/min での投与と比較し infusion reaction の発現割合が増加することはなく、最大 5 mL/min での本薬の投与は耐容可能であった。

5.2.5.2 二次発がん

MM 患者において、レナリドミドで二次発がんのリスクが上昇することが知られているため^{77,78,79,80,81}、注目すべき有害事象として二次発がんの発現割合を評価した。治験担当医師により二次発がんとして判断された事象を集計した。

004 試験

004 試験では、二次発がんを発現した被験者の割合は E-Ld 群 6.9%（22/318 例）及び Ld 群 4.1%（13/317 例）（以下同順）であり、過去のレナリドミドの臨床試験で報告された割合（7% – 8%）と同程度であった^{77,78,79}。投与期間を考慮した 100 人年あたりの発現数は 4.2 及び 3.1 であった。E-Ld 群で最もよく見られた二次発がんは、皮膚有棘細胞癌であり、Ld 群と比較し発現割合が数値的に高かった（2.2%及び 0.6%）。発現時期については、明らかな傾向はみられなかった。E-Ld 群の 3 例及び Ld 群の 1 例は、二次発がんの診断は治験薬投与後であったが、スクリーニング時の検査で発がんの兆候が認められていた。また、発がん性があることが報告されているアルキル化剤のメルファラン（静注又は錠剤）⁸²の治療歴のある被験者は、E-Ld 群 68.5%及び Ld 群 60.6%であり、Ld 群と比較して E-Ld 群の方が数値的に高かった。

日本人集団

004 試験の日本人部分集団では、二次発がんは E-Ld 群 9.7%（3/31 例）に認められ、その内訳は、基底細胞癌、骨髄異形成症候群及び皮膚有棘細胞癌（各 1 例）であった。Ld 群では認められなかった。

005 試験では二次発がんは認められなかった。

二次発がんの発現割合は、投与群間に明らかな差は認められず、本薬の投与は二次発がんの発現割合を増加させることはなかった。

5.2.5.3 感染

MM は免疫機能の低下を呈する疾患であり、疾患の進行に伴い感染のリスクが上昇するため（【モジュール 5.3.5.4-1】）、感染は患者の身体機能低下及び疾患進行の目安となっている。このことに加えて、本薬は免疫系細胞を抑制する可能性があるため、感染について詳細に検討した。004 試験で発現した MedDRA SOC の「感染症および寄生虫症」に含まれる PT について投与群間で比較した。さらに、感染に関連する死亡、投与期間を考慮した有害事象の発現数、発現時期と持続期間、日和見感染を含む感染の発現割合、「感染症および寄生虫症」発現時のリンパ球絶対数、幹細胞移植歴の有無別の「感染症および寄生虫症」の発現割合を投与群間で比較した。日和見感染は、事前に定義した PT（【モジュール 2.7.4、APPENDIX 3】）に基づき評価した。

004 試験

004 試験で認められた感染に関連する有害事象の概要を Table 5.2.5.3-1 に示す。

004 試験における「感染症および寄生虫症」の発現割合は、E-Ld 群 81.4%（259/318 例）及び Ld 群 74.4%（236/317 例）（以下同順）であり、E-Ld 群の方が数値的に高かったが、投与期間を考慮した 100 人年あたりの発現数は、197.0 及び 197.1 であり同様であった。感染に関連する死亡は、E-Ld 群 3.1%及び Ld 群 2.2%、投与中止に至った「感染症および寄生虫症」の発現割合は、E-Ld 群 3.5%及び Ld 群 4.1%であり、投与群間に大きな差はみられなかった。

投与開始から初回の「感染症および寄生虫症」の発現までの期間の中央値は、E-Ld 群 2.3 ヶ月（範囲：0～32.7）及び Ld 群 2.7 ヶ月（範囲：0.0～22.6）、初回の「感染症および寄生虫症」の持続期間の中央値は 13 日（範囲：1.0～1118.0）及び 12.5 日（範囲：1.0～384.0）であり、投与群間でおおむね同様であった。日和見感染の発現割合は、E-Ld 群 22.0%及び Ld 群 12.9%であった。帯状疱疹を除き、日和見感染の発現割合はいずれの投与群でもおおむね同様であった。帯状疱疹の発現割合は、それぞれ 6.0%及び 2.8%であり、Ld 群と比較し E-Ld 群で数値的に高かったが、MM 患者で報告されている発現割合（5%～13%）と同程度であった⁸³。幹細胞移植歴のある被験者での「感染症および寄生虫症」の発現割合は、Ld 群と比較し E-Ld 群で数値的に高かった（E-Ld 群 87.4%及び Ld 群 75.8%）。Grade 3 又は 4 のリンパ球絶対数の減少は、幹細胞移植歴の有無によらず、Ld 群と比較して E-Ld 群で多く認められた（全体：E-Ld 群 76.7%及び Ld 群 48.7%、幹細胞移植歴のない被験者：E-Ld 群 78.1%及び Ld 群 44.2%、幹細胞移植歴のある被験者：E-Ld 群 75.4%及び Ld 群 52.2%）。

リンパ球絶対数の減少は、いずれの投与群でも、投与初期（サイクル 1）に認められ、サイクル 2 開始までには改善が認められた。サイクル 2 以降は、Ld 群ではベースラインを少し下回る程度で推移し、E-Ld 群ではベースラインと比較して 30%程度低い値で推移した。リンパ球絶対数の減少は投与初期に認められたものの、「感染症および寄生虫症」の初回発現までの期間の中央値は 2.3 ヶ月であり、リンパ球絶対数の減少と「感染症および寄生虫症」の発現との関連性は示唆されなかった。

Table 5.2.5.3-1: 感染に関連する有害事象の概要 (CA204004 試験、治験薬投与例)

Parameter N (%)	E-Ld N=318	Ld N=317
Infection associated deaths	10 (3.1)	7 (2.2)
Infection (any grade)	259 (81.4)	236 (74.4)
Infection (grade 3-4)	89 (28.0)	77 (24.3)
Exposure adjusted infections	197.0/100 P-Y	197.1/100 P-Y
Discontinuation due to infection	11 (3.5)	13 (4.1)
Serious infections (any grade)	99 (31.1)	80 (25.2)
Median time to onset of first infection	2.3 months	2.7 months
Median duration of first infection	13.0 days	12.5 days

E-Ld = elotuzumab and lenalidomide/low dose dexamethasone; Ld = lenalidomide-low dose dexamethasone.

Source: CA204004 CSR Table 8.2-3, Table 8.3.1-1, Table 8.4.1-2, Table 8.5-1, Table 8.7-1, Table 8.7-2 and Table S.6.5.

日本人集団

004 試験の日本人部分集団で認められた感染に関連する有害事象の概要を [Table 5.2.5.3-2](#) に示す。

004 試験の日本人部分集団における「感染症および寄生虫症」の発現割合は、E-Ld 群 80.6% (25/31 例) 及び 79.3% (23/29 例) (以下同順) であり、投与群間に差はなかった。投与期間を考慮した 100 人年あたりの発現数は、172.6 及び 183.4 であり明らかな差はなかった。感染に関連する死亡は認められなかった。重篤な「感染症および寄生虫症」の発現割合は、E-Ld 群 45.2% (14/31 例) 及び Ld 群 20.7% (6/29 例) であり、Ld 群と比較して E-Ld 群で発現割合が高かった。投与中止に至った「感染症および寄生虫症」の発現割合は、それぞれ 6.5% 及び 0% であった。

PT 別では、肺炎の発現割合は、それぞれ 29.0% (9/31 例) 及び 6.9% (2/29 例)、100 人年あたりの発現数はそれぞれ 16.7 及び 4.5 であり、E-Ld 群の方が数値的に多かった。肺炎はすべて重篤な有害事象として報告された。日本人部分集団において肺炎の発現割合は高い傾向が認められたが、本薬の休薬及び抗生剤の投与等によりすべて回復し、肺炎により本薬の投与を中止した被験者はいなかった。

投与開始から初回の「感染症および寄生虫症」の発現までの期間の中央値は、E-Ld 群 3.4 ヶ月 (範囲: 0.2~17.9) 及び Ld 群 3.7 ヶ月 (範囲: 0.4~22.6)、初回の「感染症および寄生虫症」の持続期間の中央値は 15.0 日 (範囲: 3~824) 及び 9.0 日 (範囲: 2~271) であった。日和見感染の発現割合は、E-Ld 群 19.4% 及び Ld 群 6.9% であった。帯状疱疹の発現割合は、それぞれ 6.5% 及び 3.4% であった。幹細胞移植歴のある被験者での「感染症および寄生虫症」の発現割合は、Ld 群と比較し E-Ld 群で数値的に多かった (E-Ld 群 100% 及び Ld 群 76.9%)。Grade 3 又は 4 のリンパ球絶対数の減少は、幹細胞移植歴の有無によらず、Ld 群と比較して E-Ld 群で多く認められた (幹細胞移植歴

のない被験者：E-Ld 群 85.0%及び Ld 群 50.0%、幹細胞移植歴のある被験者：E-Ld 群 81.8%及び Ld 群 69.2%）。Grade 3 又は 4 のリンパ球絶対数の減少は、Ld 群（58.6%）と比較し、E-Ld 群（83.9%）で数値的に多かったが、004 試験全体でも E-Ld 群で数値的に高く（E-Ld 群 76.7%及び Ld 群 48.7%）、日本人部分集団及び試験全体の結果はおおむね同様であった。

Table 5.2.5.3-2: 感染に関連する有害事象の概要（CA204004 試験の日本人部分集団、治験薬投与例）

Parameter N (%)	E-Ld N=31	Ld N=29
Infection associated deaths	0	0
Infection (any grade)	25 (80.6)	23 (79.3)
Infection (grade 3-4)	12 (38.7)	5 (17.2)
Exposure adjusted infections	172.6/100 P-Y	183.4/100 P-Y
Discontinuation due to infection	2 (6.5)	0
Serious infections (any grade)	14 (45.2)	6 (20.7)
Median time to onset of first infection	3.4 months	3.7 months
Median duration of first infection	15.0 days	9.0 days
Pneumonia	9 (29.0)	2 (6.9)
Exposure adjusted pneumonia	16.7/100 P-Y	4.5/100 P-Y

E-Ld = elotuzumab and lenalidomide/low dose dexamethasone; Ld = lenalidomide-low dose dexamethasone.

Source: モジュール 2.7.4、Table 2.1.1.1-1、Table 2.1.1.1-2、Table 2.2.1.1-1、Table 2.3.1.1-1、Table 2.4.1.1-1、Table 2.5.3.1.1-1 及び Table 2.5.3.1.1-2.

MM は免疫機能の低下を呈する疾患であり、感染は MM 患者では発現しやすい事象である。004 試験では、本薬の投与により「感染症および寄生虫症」の発現割合が明らかに高くなることはなく、初回の「感染症および寄生虫症」の発現までの期間及び持続期間についても投与群間で明らかな差は見られなかった。004 試験の日本人部分集団において認められた「感染症および寄生虫症」のうち、肺炎の発現割合は高い傾向が認められたが、本薬の休薬及び抗生剤の投与等によりすべて回復し、肺炎により本薬の投与を中止した被験者はおらず、管理可能であると考えられた。

5.3 臨床検査値

004 試験で認められた血液学的検査値異常（全 grade）の発現割合はいずれの投与群でもほぼ同様であった。Grade 3 又は 4 のリンパ球絶対数の減少は、対照群と比較し本薬を含む投与群で数値的に高かった（E-Ld 群 76.7%及び Ld 群 48.7%）（Table 5.3-1）。E-Ld 群では、grade 3 又は 4 のリンパ球絶対数の減少は、幹細胞移植歴の有無による差は見られなかった（幹細胞移植歴のない被験者：78.1%、幹細胞移植歴のある被験者：75.4%）（モジュール 2.7.4、2.5.3.1 項）。

E-Ld 群におけるリンパ球絶対数の減少は、投与初期（サイクル 1）に認められ、サイクル 2 開始までには改善し、以降は悪化することはなかった（Figure 5.3-1）。Grade 3 又は 4 のリンパ球絶対数の減少は、いずれの試験でも本薬を含む投与群で多く認められたが、投与期間を考慮した 100 人年あたりの「感染症および寄生虫症」の発現数は、いずれの投与群でも 197 と同様であり、リンパ球絶対数の減少に伴い「感染症および寄生虫症」の発現割合が高くなることはなかった。

004 試験の日本人部分集団で認められた血液学的検査値異常（全 grade）の割合はいずれの投与群でもほぼ同様であった。Grade 3 又は 4 のリンパ球絶対数の減少の発現割合は、004 試験の全体の結果と同様に、対照群と比較し本薬を含む投与群で数値的に高かった（E-Ld 群 83.9%及び Ld 群 58.6%）（Table 5.3-1）。

リンパ球絶対数の減少を除き、Ld 併用療法に本薬を追加することにより血液学的検査値異常の発現割合が増加することはなかった。

肝機能検査値及び腎機能検査値異常が認められた被験者の割合は、いずれの試験においても投与群間で大きな差は認められず、Ld 併用療法に本薬を追加することにより肝機能検査値及び腎機能検査値異常の割合が増加することはなかった。Grade 3 又は 4 の肝機能検査値異常については、対照群と比較し本薬を含む投与群で数値的に高かったものの（Table 5.3-1）、薬物性肝障害の可能性（pDILI）に該当した被験者のうち、本薬との因果関係が否定できない 1 例を除き、肝機能検査値の上昇は薬物性肝障害以外に起因するものと考えられた。

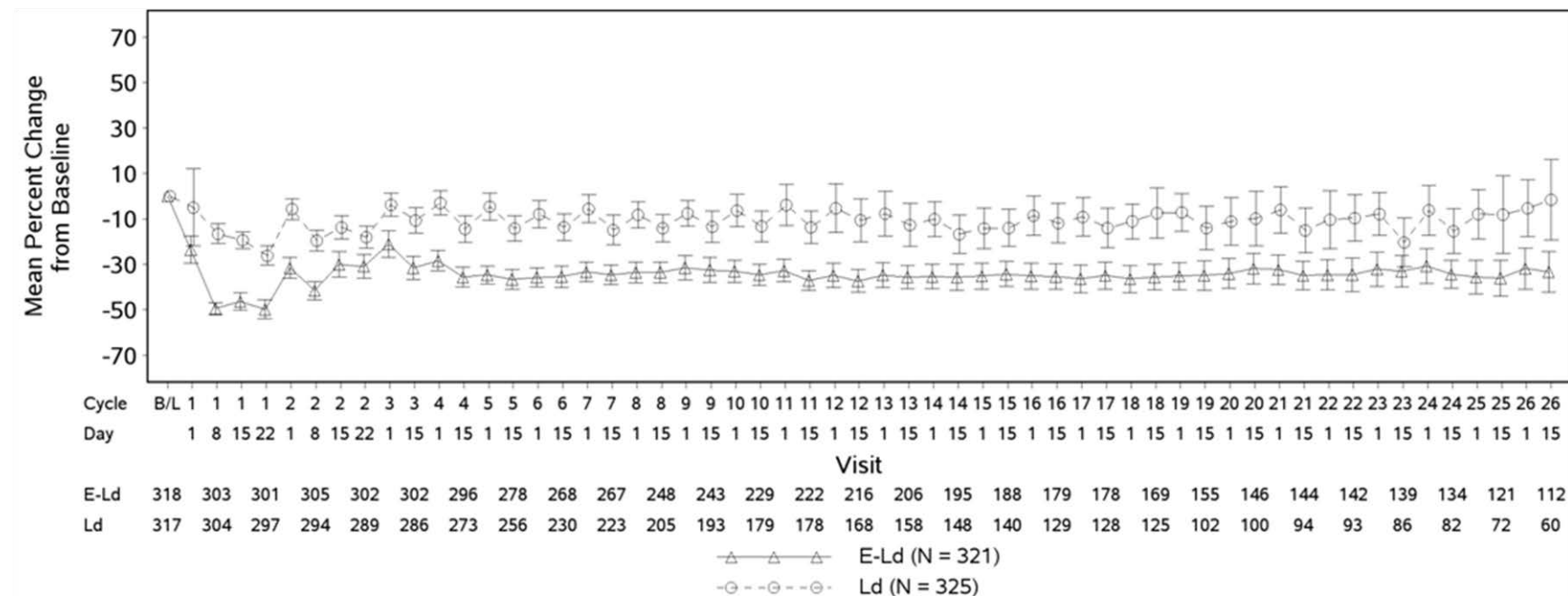
Table 5.3-1: Grade 3 又は 4 の臨床検査値異常が認められた被験者の割合（CA204004 試験、治験薬投与例）

	CA204004			
	Overall		Japanese	
Hematologic Laboratory Tests n (%)	E-Ld N=318	Ld N=317	E-Ld N=31	Ld N=29
Leukocytes	103 (32.4)	81 (25.6)	7 (22.6)	3 (10.3)
Lymphocytes (Absolute)	244 (76.7)	154 (48.7)	26 (83.9)	17 (58.6)
Calculated Absolute Neutrophil Count	107 (33.6)	138 (43.7)	11 (35.5)	10 (34.5)
Renal and Hepatic Laboratory Tests n (%)				
Creatinine	8 (2.5)	9 (2.8)	1 (3.2)	1 (3.4)
Aspartate aminotransferase	9 (2.8)	8 (2.5)	1 (3.2)	1 (3.4)
Alanine aminotransferase	16 (5.0)	13 (4.1)	1 (3.2)	1 (3.4)
Total bilirubin	8 (2.5)	2 (0.6)	1 (3.2)	0

E-Ld = elotuzumab and lenalidomide/low dose dexamethasone; Ld = lenalidomide-low dose dexamethasone.

Source: モジュール 2.7.4、Table 3.1.1-1, Table 3.1.1.1-1, Table 3.3.1.1-1 及び Appendix 68.

Figure 5.3-1: リンパ球絶対数のベースラインからの平均変化量 (CA204004 試験、治験薬投与例)



Number of Subjects with baseline value and visit X.

C = cycle; D = day; E-Ld = elotuzumab and lenalidomide/low dose dexamethasone; Ld = lenalidomide-low dose dexamethasone.

Source: Refer to Figure 8.8.1-1 in CA204004 CSR

5.4 安全性の考察

再発又は難治性の MM に対する E-Ld 療法の安全性のプロファイルは、既存の標準療法である Ld 療法とほぼ同様であった。

Ld 療法に関するこれまでの報告では、grade 3 又は 4 の有害事象の発現割合は 85%であり、grade 3 又は 4 の好中球減少症は 30~41%程度及び grade 3 又は 4 の血小板減少症は 11~15%程度発現するとされている^{67,68}。投与中止に至った有害事象は、9~20%の被験者に認められた。静脈血栓塞栓症及び感染の発現割合は、デキサメタゾンのみの投与時より高く、予防的抗凝固療法及び感染の対症療法により対処されている。

004 試験の結果、Ld 療法に本薬を追加した際の有害事象、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現割合及び重症度は、Ld 療法とほぼ同様であった。本薬の relative dose intensity はレナリドミド及びデキサメタゾンと比較して数値的に高く、治験薬の毒性により投与を中止した被験者の割合は Ld 群とほぼ同様であったことから、本薬は 3 剤の中で最も耐容性のある薬剤であることが示唆され、本薬の追加によってレナリドミド及びデキサメタゾンの耐容性に影響を与えないと考えられた。Grade 3 又は 4 の有害事象の多くは投与開始 24 ヶ月以内に認められ、本薬の投与開始 24 ヶ月以降には臨床的に問題となる新たな有害事象の発現は認められなかったことから、E-Ld 療法は MM 患者にとって長期投与可能な薬剤になり得ることが示唆された。

MM 患者の多くは高齢者であり、有害事象の発現割合が年齢によって異なることも重要である。E-Ld 療法における有害事象の発現割合は、年齢によらず、おおむね同様であり、65 歳以上の患者についても 65 歳未満の患者と同様に、本薬による治療を実施できることが示唆された。

MM 患者において、レナリドミドで二次発がんのリスクが上昇することが知られているが^{77,78,79,80,81}、本薬を追加することにより二次発がんのリスクが上がる傾向は認められなかった。

007 試験の結果より、重度の腎機能障害及び末期の腎疾患を有する患者においても、本薬 10 mg/kg は耐容可能であった（モジュール 2.7.4、5.1.3 項）。

また、本薬による QT 延長は認められず、心機能に関連する安全性上の懸念も見られなかった（モジュール 2.7.4、4.2 項）。

Infusion reaction は、本薬投与に起因する最も重要な有害事象である。Infusion reaction は本薬の初回投与時に最も多く発現するが、本薬の投与中断等の処置により管理可能であった。004 試験では、約 5%の被験者が infusion reaction により本薬の投与を中断した（中断期間の中央値：25 分）ものの、ほとんどの被験者（94%）は症状が改善した後に本薬の投与を再開することが可能であった。本薬を最大 5 mL/min の投与速度（投与時間としておよそ 1 時間）で投与した際に、infusion reaction の発現割合が増加することなく、最大 5 mL/min での本薬の投与は耐容可能であった。ADA 持続陽性例はわずか（0.7%）であり、免疫原性に関連した ADA/NAbs の発現は、infusion reaction を含め安全性に対して臨床的に意味のある影響はなかった。MM 治療に標準的に使用されている副腎皮質ステロイドを含む前投薬を実施することにより、infusion reaction の発現割合を 7~10%程度に抑えること

ができ、重篤な症状も少数報告されているものの、多くは軽度であり、infusion reaction は管理可能であった。

日本人における本薬の安全性の考察

日本人における E-Ld 療法の安全性プロファイルは、004 試験全体の結果とおおむね同様であった。004 試験の日本人部分集団において、infusion reaction は 4 例に認められたが、いずれも grade 1 であり、infusion reaction により本薬を中止した被験者は認められなかった。比較的好く見られた grade 3 又は 4 の有害事象のうち、白内障、肺炎、リンパ球減少症は Ld 群と比較して E-Ld 群で発現割合が数値的に高かった。肺炎については、投与期間を考慮した 100 人年あたりの発現数（全 grade）においても Ld 群（4.5）と比較して E-Ld 群（16.7）での発現数が多く、試験全体の E-Ld 群（11.1）と比較しても日本人部分集団の E-Ld 群で発現数が多かった。肺炎は、すべて重篤な有害事象として報告されたが、本薬の休薬及び抗生剤の投与等によりすべて回復し、肺炎により本薬の投与を中止した被験者はいなかった。日本人部分集団で発現した有害事象の種類及び発現割合は、004 試験全体の結果と同様に明らかな安全性の懸念はなく、管理可能であった。

6 ベネフィットとリスクに関する結論

6.1 ベネフィット

本薬は MM 細胞と NK 細胞に高発現している SLAMF7 を標的とした新規のヒト化 IgG1 モノクローナル抗体であり、他のモノクローナル抗体と違い特有の免疫刺激作用を有する薬剤である。再発又は難治性の多発性骨髄腫に対し、本薬は Ed 療法又は Bd 療法に上乘せすることにより以下のようなベネフィットを有しているものと結論できる。

6.1.1 新規作用機序による治療効果の向上

本薬は、従来の標準療法である IMiDs と全く異なる作用機序を有し、かつ、この標準療法に上乘せすることで、安全性に関し大きな懸念を付加することなく治療効果の向上をもたらすことが期待できる。国際共同ランダム化第 3 相試験である 004 試験において、本薬 10 mg/kg は既存の標準療法（Ld 療法）に対して統計学的に有意で臨床的に意義のある PFS の延長を示した（PFS の中央値として、E-Ld 群 vs Ld 群：19.4 ヶ月 vs 14.9 ヶ月）。また、1 年及び 2 年時点での PFS 率は、004 試験において E-Ld 群が 68%及び 41%、Ld 群が 57%及び 27%であり、1 年及び 2 年時点での PFS 率の両群の差は 11%及び 14%であった。また、奏効割合については、E-Ld 群が 79%であり、Ld 群の 66%と比較して、統計学的に有意な改善が認められた（共通オッズ比 1.94、 $p=0.0002$ ）。奏効割合の向上に伴い、DOR の中央値は E-Ld 群で 20.7 ヶ月（Ld 群：16.6 ヶ月）であり、対照群より延長が認められた。OS の中間解析の結果では、本薬を標準療法に追加することにより OS を延長する傾向がみられ（HR=0.77）、E-Ld 療法では 1 年、2 年及び 3 年生存率はそれぞれ 91%、73%及び 60%であった。

一方、004 試験に組み入れられた日本人患者 60 例（E-Ld 群：31 例、Ld 群：29 例）における部分集団解析の結果、主要評価項目の一つである PFS において、全体集団の結果と一貫した結果が認めら

れた（PFSの中央値：E-Ld群 22.2 ヶ月、Ld群 18.5 ヶ月、HR=0.51）。また1年及び2年PFS率についてもE-Ld群がそれぞれ74%及び48%であったのに対し、Ld群では66%及び18%と、いずれの時点においてもE-Ld群のPFS率が高かった。奏効割合については、E-Ld群 84%（26/31例）、Ld群 86%（25/29例）と投与群間に大きな差は認められなかったものの、日本人部分集団のE-Ld群の奏効割合は試験全体と同程度であった。OSの中間解析の結果においても、日本人部分集団（HR=0.81）は試験全体（HR=0.77）と矛盾のない結果を示し、1年、2年及び3年生存率はそれぞれ、100%、90%及び68%であった。

これらの結果から、日本人での結果は試験全体と同様であり、日本人でもE-Ld療法の臨床的ベネフィットが得られると考える。

以上から、前治療として1~3レジメンを有するような早期の再発又は難治性のMM患者に対して、E-Ld療法はPFSの延長をもたらす新たな選択肢であり、その特異的な作用機序を有する本薬は、再発又は難治性のMMにおける新規の腫瘍免疫戦略を構築するベネフィットを有している。さらに、本薬の特徴的な作用機序は、IMiDsに対して不応であった再発又は難治性のMM患者に対して重要な選択肢になり得る可能性がある。

6.1.2 毒性の増強を伴わない治療効果の向上

6.1.1項に記載したように、本薬を含むMM治療は既存の標準療法（Ld療法）に対してPFSの延長など臨床的に意義のある有効性の上乗せ効果を示している。一方SLAMF7を標的とした新規の作用機序を有する本薬を含むMM治療は、大規模臨床試験（004試験）及び本薬のその他に実施された臨床試験の結果、有害事象、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の頻度又は重症度は、既存の標準療法であるLd療法と同様であり、本薬併用時特有の有害事象の増加も認められていない。また、レナリドミド及びデキサメタゾンのrelative dose intensityについて、90%以上であった被験者の割合は、E-Ld療法及びLd療法において同様であり、本薬を追加することにより、標準治療薬剤の減量又は中断を増加させず治療を継続することが可能であることが示唆された。

また、多剤併用療法による耐容性が懸念される高齢者に対し、004試験の65歳以上集団及び75歳以上集団での層別解析結果では、Ld療法に対しE-Ld療法はPFSの延長（65歳以上：HR=0.65、95%CI [0.50, 0.85]、75歳以上：HR=0.56、95%CI [0.35, 0.89]）を示した。

以上のことより、高齢者の多いMM患者において、標準療法に追加することにより、明らかな毒性の増悪なく臨床的に意義のある有効性の上乗せ効果を示す本薬のベネフィットは、非常に高いものであると考えられる。

6.2 リスク

6.2.1 抗体製剤特有の Infusion reaction

Infusion reaction は、抗体製剤特有の有害事象として知られている。本薬の臨床試験においてもその発現が報告されており、本薬投与に起因する最も重要な有害事象であり適切な対処が必要である。

本薬の初期の臨床試験においては前投薬の実施を必須としてはいなかったが、2つの大規模臨床試験を含む開発後期の臨床試験において、投与前処置として、副腎皮質ステロイドの静脈内投与、ジフェンヒドラミンの経口又は静脈内投与、アセトアミノフェンの経口投与を本薬投与前に実施することを必須と定義した。その結果、004試験において、約5%の被験者が infusion reaction により本薬の投与を中断した（中断期間の中央値：25分）ものの、ほとんどの被験者（94%）は症状が改善した後に本薬の投与を再開することが可能であった。また、臨床試験で認められた infusion reaction の多くは本薬の初回投与時に発現したが、投与の中断や適切な処置により管理可能であった。一方、日本人において infusion reaction は、4例の被験者に認められたが、いずれも grade 1 であり、infusion reaction で本薬の投与中止に至る被験者は認められず、管理可能であった。なお、患者の生活の質と治験薬投与順守を目的に、投与速度を最大 5 mL/分（投与時間としておよそ 1 時間）まで上げた場合でも耐容可能であった。

以上のことより、本薬の最も重要な有害事象は infusion reaction である。MM 治療に標準的に使用されている副腎皮質ステロイドを含む適切な前投薬を実施することにより、その発現は約 10%の発現割合と予想される。前投薬を実施することにより、発現した infusion reaction は重篤な事象は少数であり、ほとんどの事象が軽度であったことから、管理可能な範囲であると考えられるが、適切な処置が必要であり、本薬投与に際し注意が必要である。

6.3 リスク・ベネフィットに対する結論

再発又は難治性 MM に対する治療は、ボルテゾミブやレナリドミドなどによる治療選択肢は増えてきているものの、依然として 40%~60%の患者が治療に対して不応であり、多くの患者がこれらの治療後に再発を認め、二次治療開始後 3 年以内に死亡に至る。また、ポマリドミド、パノビノスタット及び carfilzomib などの新規薬剤が、後期の再発又は難治性の MM 患者に対して有効な効果を示しているものの、ポマリドミド及び carfilzomib はレナリドミドやボルテゾミブと同様な作用機序を有するものであり、新規の作用機序を有するパノビノスタットにおいても、重篤な下痢（19%）、末梢性ニューロパチー（18%）や致死的な心血管イベント（< 1%）が認められている^{14, 27}。このような状況のもと、新規作用機序を持ち、高齢者の多い MM 患者に対して耐容可能な安全性を示す薬剤を開発することが最も高いアンメットメディカルニーズである。

本薬は MM 細胞と NK 細胞に高発現している SLAMF7 を標的とした新規のヒト化 IgG1 モノクローナル抗体であり、他のモノクローナル抗体と違い特有の免疫刺激作用を有する薬剤である。本薬は NK 細胞を介した ADCC 及び直接 NK 細胞を活性化させるという 2 つの作用機序を有している。標的である SLAMF7 の発現は生体内で非常に限局的で、オフターゲット効果は限られており良好な安全性プロファイルを有している。本薬の非臨床試験の結果より、本薬をレナリドミド及びボルテゾミブと併用することにより MM に対する相乗効果が認められており⁶⁰、非臨床試験で示された、IMiDs と併用した際の NK 細胞の直接活性化及び ADCC を介した殺細胞作用については、国際共同第 3 相試験の結果からも説明できる。

国際共同第 3 相試験を含む様々な臨床試験（004 試験及び 1703 試験など）の結果より、PFS、奏効割合に対する本薬の上乗せ効果は一貫しており、また、OS に対する本薬の上乗せ効果は良好で、本薬を含む併用療法は臨床的に意義のある有効性を示すものと考えられた。また、再発又は難治性 MM に対する 004 試験の結果、標準治療に対して PFS の延長を示し、また OS の中間解析の結果では、PFS の結果と一貫し、OS が延長する傾向がみられた。004 試験における日本人部分集団の結果は、PFS 及び OS ともに全体集団と矛盾のない結果を示した。

本薬は再発又は難治性の MM 患者に対して耐容可能な安全性プロファイルを示した。本薬の有害事象はレナリドミド又はボルテゾミブを含む治療と関連のある有害事象に対して、投与期間を考慮した際の発現数の増加はわずかであった。本薬の最も重要な有害事象である infusion reaction については、標準的な前投薬を実施することにより、症状を抑えることが可能であり、投与速度を 5 mL/分まで上げた場合においても、耐容可能であった。E-Ld 療法での relative dose intensity の結果より、本薬は 3 剤の中で最も耐容性の高い薬剤であることが示唆された。このような本薬の安全性プロファイルより、本薬を含む MM 治療は長期間の投与、65 歳以上の高齢者及び腎機能異常の患者に対して、適応可能であると考えられた。

本薬による治療は、NK 細胞が MM 細胞を選択的に攻撃するという、ヒトが有する先天性免疫システムを用いた新規の特異的な治療法である。ほとんどが既存治療に対して再発し、最終的に死に至る MM 患者に対して、臨床試験の結果から、本薬は Ld 療法との併用により有用なベネフィット・リスクのプロファイルを示した。これらの結果は、致死的な血液疾患である MM に対し、SLAMF7 を標的とした新規の腫瘍免疫戦略が、臨床的に有効であることを証明している。すなわち、大規模ランダム化試験である 004 試験の結果は、本薬による治療は長期的な治療効果を示し、MM 患者に対して重要な選択肢の一つになり得ることを示している。

7 参考文献

- 1 Hsi ED, Steinle R, Balasa B, et al. CS1, a potential new therapeutic antibody target for the treatment of multiple myeloma. *Clin Cancer Res* 2008;14(9):2775-84.
- 2 Tai Y-T, Dillon M, Song W, et al. Anti-CS1 humanized monoclonal antibody HuLuc63 inhibits myeloma cell adhesion and induces antibody-dependent cellular cytotoxicity in the bone marrow milieu. *Blood* 2008;112(4):1329-37.
- 3 Palumbo A, Anderson K. Multiple Myeloma Review – Medical Progress. *N Engl J Med* 2011;364:1046-60.
- 4 Dimopoulos MA, Kastritis E, Anagnostopoulos A. Hematological malignancies: myeloma. *Ann Oncol*, 2006;17(Suppl 10):137-43.
- 5 SEER fact sheet: Myeloma. 2015. Available at seer.cancer.gov/statfacts/html/mulmy.html. Accessed 11/9/2015.
- 6 GLOBOCAN 2012. Available at globocan.iarc.fr/. Accessed 6/5/2015.
- 7 がん対策情報センター がん情報サービス; http://ganjoho.jp/reg_stat/index.html.
- 8 National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical practice guidelines in oncology Multiple Myeloma. Version 2. 2016.
- 9 日本骨髄腫学会 (編) . 多発性骨髄腫の診療指針. 第3版. 文光堂; 2012.
- 10 Durie BGM, Harousseau J-L, Miguel JS, et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia*. 2006;20;1467-73.
- 11 Moreau P, San Miguel J, Ludwig H, et al. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2013 Oct 24; Suppl 6:133-7.
- 12 ポマリスト®カプセル 1mg、2mg、3mg 及び 4mg: 適正使用ガイド. セルジーン株式会社, 2015年9月改訂.
- 13 Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, et al. Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2005;352:2487-98.
- 14 ファリーダック®カプセル 10mg 及び 15mg: 適正使用ガイド. ノバルティス ファーマ株式会社, 2015年8月改訂.
- 15 Terpos E, Morgan G, Dimopoulos M, et al. International Myeloma Working Group Recommendations for the treatment of multiple myeloma-related bone disease. *J Clin Oncol* 2013;31(18):2347-2357.
- 16 Blimark C, Holmberg E, Mellqvist UH, et al. Multiple myeloma and infections: a population-based study on 9253 multiple myeloma patients. *Haematologica*. 2014 Oct 24; pii: haematol.2014.107714. [Epub ahead of print]
- 17 Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc*. 2003;78:21-33.
- 18 Blade J, Fernandez-Llama P, Bosch F, et al. Renal failure in multiple myeloma: presenting features and predictors of outcome in 94 patients from a single institution. *Arch Intern Med* 1998;158:1889-93.
- 19 Knudsen LM, Hjorth M, Hippe E. Renal failure in multiple myeloma: reversibility and impact on the prognosis. Nordic Myeloma Study Group. *Eur J Haematol* 2000;65:175-81.
- 20 Alexanian R, Barlogie B, Dixon D. Renal failure in multiple myeloma. Pathogenesis and prognostic implications. *Arch Intern Med* 1990;150:1693-95.

- 21 Clark AD, Shetty A, Soutar R. Renal failure and multiple myeloma: pathogenesis and treatment of renal failure and management of underlying myeloma. *Blood Rev* 1999;13:79-90.
- 22 San Miguel J, Weisel K, Moreau P, et al. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): a randomized, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013 Oct; 14(11):1055-66.
- 23 Siegel DS, Martin T, Wang M, et al. A phase 2 study of single-agent carfilzomib (PX-171-003-A1) in patients with relapsed and refractory multiple myeloma. *Blood*. 2012;120(14):2817-25.
- 24 Benboubker L, Dimopoulos MA, Dispenzieri A, et al. Lenalidomide and dexamethasone in transplant-ineligible patients with myeloma. *N Engl J Med*. 2014 Sep 4;371(10):906-17.
- 25 San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2008 Aug 28;359(9):906-17.
- 26 Richardson PG, Blood E, Mitsiades CS, et al. A randomized phase 2 study of lenalidomide therapy for patients with relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma. *Blood* 2006;108:3458-64.
- 27 San-Miguel JF, Hungria VT, Yoon SS, et al. Panobinostat plus bortezomib and dexamethasone versus placebo plus bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma: a multicentre, randomized, double-blind phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014 Oct;15(11):1195-206.
- 28 Orlovski RZ, Nagler A, Sonneveld P, et al. Randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin plus bortezomib compared with bortezomib alone in relapsed or refractory multiple myeloma: combination therapy improves time to progression. *J Clin Oncol* 2007;25:3892-901.
- 29 Richardson PG, Siegel DS, Vij R, et al. Pomalidomide alone or in combination with low-dose dexamethasone in relapsed and refractory multiple myeloma: a randomized phase 2 study. *Blood*. 2014 Mar 20;123(12):1826-32.
- 30 Ludwig H, Masszi T, Petrucci MT, et al. Carfilzomib vs low-dose corticosteroid and optional cyclophosphamide in patients with relapsed and refractory multiple myeloma: results from a phase 3 study (FOCUS). *Ann Oncol* 2014;25(suppl 5):1-41.
- 31 Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, et al. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2015;372(2):142-52.
- 32 Castaigne S, Pautas C, Terre C, et al. Effect of gemtuzumab ozogamicin on survival of adult patients with de-novo acute myeloid leukaemia (ALFA-0701): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 2012 Apr 21;379(9825):1508-16.
- 33 Ansell SM, Lesokhin AM, Borrello I, et al. PD-1 Blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 2015 Jan 22;372(4):311-9.
- 34 Xie Z, Gunaratne J, Cheong LL, et al. Plasma membrane proteomics identifies biomarkers associated with MMSET overexpression in T(4;14) multiple myeloma. *Oncotarget*. 2013 Jul;4(7):1008-18.
- 35 Glavey S, Reagan M, Manier S, et al. Dissecting the mechanisms of activity of SLAMF7 and the targeting antibody elotuzumab in multiple myeloma. *Blood* 2014;124: published ahead of print December 6. 2014.
- 36 Collins SM, Bakan CE, Swartzel GD, et al. Elotuzumab directly enhances NK cell cytotoxicity against myeloma via CS1 ligation: evidence for augmented NK cell function complementing ADCC. *Cancer Immunol Immunother*. 2013 Dec;62(12):1841-9.
- 37 DeVita V, Lawrence T, Rosenberg S, editors. DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles and practice of oncology. 10th ed. Wolters-Kluwer Health; 2015.
- 38 Pilarski LM, Andrews EJ, Mant MJ, et al. Humoral immune deficiency in multiple myeloma patients due to compromised B-cell function. *J Clin Immunol*. 1986 Nov;6(6):491-501.

- 39 Osterborg A, Nilsson B, Bjorkholm M, et al. Natural killer cell activity in monoclonal gammopathies: relation to disease activity. *Eur J Haematol* 1990;45:153-7.
- 40 Porrata LF, Gertz MA, Inwards DJ, et al. Early lymphocyte recovery predicts superior survival after autologous hematopoietic stem cell transplantation in multiple myeloma or non-Hodgkin lymphoma. *Blood* 2001;98:579-85.
- 41 Porrata LF, Gertz MA, Geyer SM, et al. The dose of infused lymphocytes in the autograft directly correlates with clinical outcome after autologous peripheral blood hematopoietic stem cell transplantation in multiple myeloma. *Leukemia* 2004;18:1085-92.
- 42 Kim H, Sohn HJ, Kim S, et al. Early lymphocyte recovery predicts longer survival after autologous peripheral blood stem cell transplantation in multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant* 2006;37:1037-42.
- 43 Hiwase DK, Hiwase S, Bailey M, et al. Higher infused lymphocyte dose predicts higher lymphocyte recovery, which in turn, predicts superior overall survival following autologous hematopoietic stem cell transplantation for multiple myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008;14:116-24.
- 44 Porrata LF, Inwards DJ, Lacy MQ, et al. Immunomodulation of early engrafted natural killer cells with interleukin-2 and interferon-alpha in autologous stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2001;28:673-80.
- 45 Htut M, Gallez-Hawkins G, Palmer J, et al. NK cell recovery and costimulatory molecule profiles after autologous hematopoietic cell transplantation (AHCT) in multiple myeloma (MM) patients. *Blood* 2014; 124 (21):2039.
- 46 Rueff J, Medinger M, Heim D, et al. Lymphocyte subset recovery and outcome after autologous hematopoietic stem cell transplantation for plasma cell myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2014 Jun;20(6):896-9.
- 47 Cooperrider J, Ciarlariello D, Hughes T, et al. A potential role for auto-graft immune cell subsets to influence post-transplant outcomes in multiple myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015;21(2):S131.
- 48 Frohn C, Hoppner M, Schlenke P, et al. Anti-myeloma activity of natural killer lymphocytes. *Br J Haematol* 2002;119:660-4.
- 49 Sawanobori M, Suzuki K, Nakagawa Y, et al. Natural killer cell frequency and serum cytokine levels in monoclonal gammopathies: correlation of bone marrow granular lymphocytes to prognosis. *Acta Haematol*. 1997;98(3):150-4.
- 50 Carbone E, Neri P, Mesuraca M, et al. HLA class I, NKG2D, and natural cytotoxicity receptors regulate multiple myeloma cell recognition by natural killer cells. *Blood*. 2005 Jan 1;105(1):251-8.
- 51 Bernal M, Garrido P, Jiménez P, et al. Changes in activatory and inhibitory natural killer (NK) receptors may induce progression to multiple myeloma: implications for tumor evasion of T and NK cells. *Hum Immunol*. 2009 Oct;70(10):854-7.
- 52 Jinushi M, Vanneman M, Munshi NC, et al. MHC class I chain-related protein A antibodies and shedding are associated with the progression of multiple myeloma. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008 Jan 29;105(4):1285-90.
- 53 von Lilienfeld-Toal M, Frank S, Leyendecker C, et al. Reduced immune effector cell NKG2D expression and increased levels of soluble NKG2D ligands in multiple myeloma may not be causally linked. *Cancer Immunol Immunother*. 2010 Jun;59(6):829-39.
- 54 Cook G, Campbell JD, Carr CE, et al. Transforming growth factor beta from multiple myeloma cells inhibits proliferation and IL-2 responsiveness in T lymphocytes. *J Leukoc Biol*. 1999 Dec;66(6):981-8.

- 55 Nielsen H, Nielsen HJ, Tvede N, et al. Immune dysfunction in multiple myeloma. Reduced natural killer cell activity and increased levels of soluble interleukin-2 receptors. *APMIS*. 1991 Apr;99(4):340-6.
- 56 Henney CS, Kuribayashi K, Kern DE, et al. Interleukin-2 augments natural killer cell activity. *Nature*. 1981 May 28;291(5813):335-8.
- 57 Tanner J, Tosato G. Impairment of natural killer functions by interleukin 6 increases lymphoblastoid cell tumorigenicity in athymic mice. *J Clin Invest*. 1991 Jul;88(1):239-47.
- 58 Kawano Y, Moschetta M, Manier S, et al. Targeting the bone marrow microenvironment in multiple myeloma. *Immunol Rev*. 2015 Jan;263(1):160-72.
- 59 半田 寛, 斉藤 貴之, 村上 博和. レナリドミドの免疫調整作用. *日本臨床* 2015; 73: 156-61.
- 60 Balasa B, Yun R, Belmar NA, et al. Elotuzumab enhances natural killer cell activation and myeloma cell killing through interleukin-2 and TNF- α pathways. *Cancer Immunol Immunother*. 2015 Jan;64(1):61-73. doi: 10.1007/s00262-014-1610-3. Epub 2014 Oct 7.
- 61 van Rhee F, Szmania SM, Dillon M, et al. Combinatorial efficacy of anti-CS1 monoclonal antibody elotuzumab (HuLuc63) and bortezomib against multiple myeloma. *Mol Cancer*. 2009;8(9):2616-24.
- 62 Jakubowiak AJ, Benson DM, Bensinger W, et al. Phase I trial of anti-CS1 monoclonal antibody elotuzumab in combination with bortezomib in the treatment of relapsed/refractory multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2012 Jun 1;30(16):1960-5. doi: 10.1200/JCO.2011.37.7069. Epub 2012 Jan 30.
- 63 Lonial S, Vij R, Harousseau JL, et al. Elotuzumab in combination with lenalidomide and low-dose dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2012 Jun 1;30(16):1953-9. doi: 10.1200/JCO.2011.37.2649. Epub 2012 Apr 30.
- 64 Cartier S, Zhang B, Rosen VM, et al. Relationship between treatment effects on progression-free survival and overall survival in multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis of published clinical trial data. *Oncol Res Treat*. 2015;38(3):88-94.
- 65 Garderet L, Iacobelli S, Moreau P, et al. Superiority of the triple combination of bortezomib-thalidomide-dexamethasone over the dual combination of thalidomide-dexamethasone in patients with multiple myeloma progressing or relapsing after autologous transplantation: the MMVAR/IFM 2005-04 Randomized Phase III Trial from the Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol*. 2012 Jul 10;30(20):2475-82.
- 66 Dimopoulos M, Spencer A, Attal M, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 2007;357:2123-32.
- 67 Weber DM, Chen C, Niesvizky R, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North America. *N Engl J Med*. 2007;357:2133-42.
- 68 Dimopoulos MA, Chen C, Spencer A, et al. Long-term follow-up on overall survival from the MM-009 and MM-010 phase III trials of lenalidomide plus dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Leukemia*. 2009;23:2147-52.
- 69 U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). Guidance for Industry. S6 Addendum to preclinical safety evaluation of biotechnology-derived pharmaceuticals. May 2012.
- 70 Tang L, Persky AM, Hochhaus G, et al. Pharmacokinetic aspects of biotechnology products. *J Pharm Sci*. 2004; 93: 2184-204.
- 71 Batra SK, Jain M, Wittel UA, et al. Pharmacokinetics and biodistribution of genetically engineered antibodies. *Curr Opin Biotechnol* 2002; 13: 603-8.

- 72 Davies B, Morris T. Physiological parameters in laboratory animals and humans. *Pharm Res* 1993;10:1093-95.
- 73 Keizer RJ, Huitema ADR, Schellens JHM, et al. Clinical pharmacokinetics of therapeutic monoclonal antibodies. *Clin Pharmacokinet* 2010;49:493-507.
- 74 National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group Criteria for Hepatic Dysfunction; Table 1. In: Ramalingam SS, Kummar S, Sarantopoulos J, et al. Phase 1 study of vorinostat in patients with advanced solid tumors and hepatic dysfunction: A National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group Study. *J Clin Oncol* 2010;28:4507-08.
- 75 Lee J-I, Zhang L, Men AY, et al. CYP mediated therapeutic protein-drug interactions: clinical findings, proposed mechanisms, and regulatory implications. *Clin Pharmacokinet* 2010;9:295-310.
- 76 HUMIRA (adalimumab) injection, for subcutaneous use. Prescribing Information. AbbVie Inc., North Chicago, IL 60064, U.S.A. 2015.
- 77 Attal M, Lauwers-Cances V, Marit G, et al. Lenalidomide maintenance after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2012;366:1782-91.
- 78 McCarthy PL, Owzar K, Hofmeister CC, et al. Lenalidomide after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2012;366:1770-81.
- 79 Palumbo A, Hajek R, Delforge M, et al. Continuous lenalidomide treatment for newly diagnosed multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2012;366:1759-69.
- 80 Dimopoulos MA, Richardson PG, Brandenburg N, et al. A review of second primary malignancy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma treated with lenalidomide. *Blood* 2012;119:2764-7.
- 81 レブラミド®カプセル 5mg 添付文書. 第9版, セルジーン株式会社, 2015年2月改訂.
- 82 Makita S, Maruyama D. Second primary malignancies after the treatment of multiple myeloma. *Nihon Rinsho*. 2015;73(1):162-6. in Japanese.
- 83 Chanan-Khan A, Sonneveld P, Schuster MW, et al. Analysis of herpes zoster events among bortezomib-treated patients in the phase III APEX study. *J Clin Oncol*. 2008;26:4784-90.