1 緒言

Elotuzumab（BMS-901608、HuLuc63）は、ヒト signaling lymphocyte activation molecule family member 7［SLAMF7、CD2 サブセット 1（CS1）、CRACC、CD319］に特異的に結合するヒト化 IgG1 モノクローナル抗体である。Elotuzumab は、親抗体であるマウス抗体 MuLuc63 の相補性決定領域（CDR）がヒト IgG1 の重鎖及び κ 軽鎖のフレームワーク領域に結合し、2 つの同一重鎖サブユニット及び 2 つの同一軽鎖サブユニットで構成されており、鎖間が 4 ヵ所のジスルフィド結合によって結合している。Elotuzumab の構造と、N-グリコシル化及び鎖内・鎖間のジスルフィド結合の位置を Figure 1-1 に示した。

SLAMF7 は多発性骨髄腫細胞に発現する細胞表面糖蛋白質であり、その発現は細胞遺伝学的な異常とは関連性がなく、病期を通して発現する。SLAMF7 はヒト血液中の白血球サブセット及び健康成人の多くの組織中の浸潤白血球にも発現する。Elotuzumab は骨髄腫細胞の SLAMF7 に結合し、CD16 を介したナチュラルキラー（NK）細胞との相互作用により抗体依存性細胞傷害（ADCC）を誘導し、骨髄腫細胞を殺傷する。また、SLAMF7 は NK 細胞機能の調節因子であることが知られており、*in vitro* で elotuzumab が NK 細胞上の SLAMF7 へ結合することにより、NK 細胞が直接活性化され、骨髄腫細胞への傷害活性が増強する。

Elotuzumab の非臨床プロファイルについて、*in vitro* 及び *in vivo* における薬理試験、薬物動態試験、毒性試験及びトキシコキネティクス試験により評価した結果、単剤又は標準治療薬を含めた他の薬剤との併用において、elotuzumab は多発性骨髄腫を適応とする免疫刺激作用を有する薬剤として有効である可能性が示された。

本申請における効能又は効果及び用法及び用量の案は以下のとおりである。

【効能又は効果】

再発又は難治性の多発性骨髄腫

【用法及び用量】

レナリドミド及びデキサメタゾンとの併用において、通常、成人にはエロツズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 10 mg/kg を点滴静注する。28 日間を 1 サイクルとし、最初の 2 サイクルは 1 週間間隔で 4 回（1、8、15、22 日目）、3 サイクル以降は 2 週間間隔で 2 回（1、15 日目）点滴静注する。

Figure 1-1: **Elotuzumab の構造**

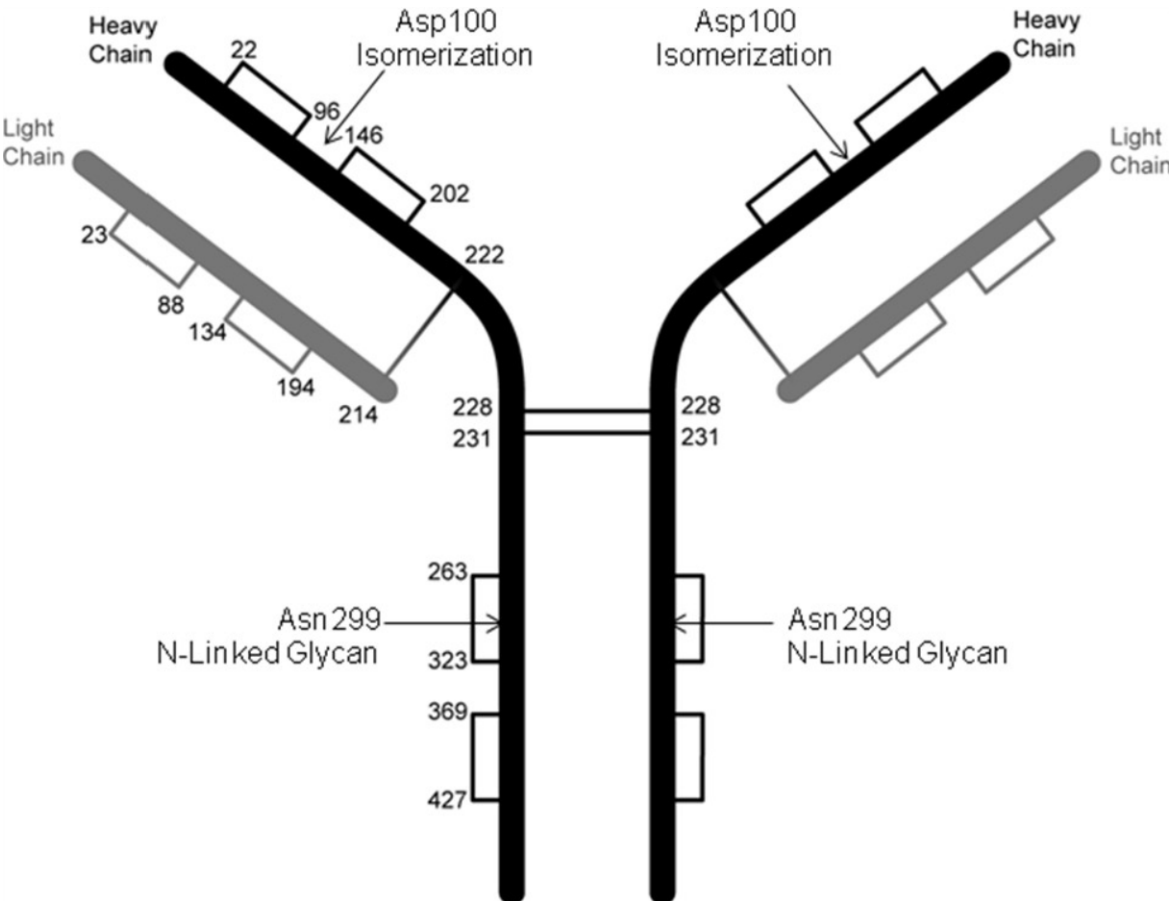


Table of Contents

1 まとめ 4
2 効力を裏付ける試験 5
2.1 Elotuzumab の SLAMF7 への結合 5
2.2 *In vitro* における抗体依存性細胞傷害 5
2.3 *In vivo* における腫瘍の退縮及び消失 9
2.3.1 Elotuzumab 単剤試験 9
2.3.2 Elotuzumab 併用試験 10
3 副次的薬理試験 14
4 安全性薬理試験 14
5 薬力学的薬物相互作用試験 15
6 考察及び結論 15
7 参考文献 17

List of in-text Figures

Figure 2.2-1: *In vitro* における elotuzumab の ADCC 作用 6
Figure 2.2-2: ボルテゾミブ抵抗性患者由来細胞における elotuzumab の ADCC 作用 6
Figure 2.2-3: 初代培養骨髄腫細胞における elotuzumab の ADCC 作用 8
Figure 2.3.1-1: Elotuzumab のマウスにおける *in vivo* での抗腫瘍効果 9
Figure 2.3.2-1: Elotuzumab 及びボルテゾミブ併用の *in vivo* 抗腫瘍効果 10
Figure 2.3.2-2: Elotuzumab 及びレナリドミド併用の *in vivo* 抗腫瘍効果 11
Figure 2.3.2-3: Elotuzumab 及びポマリドミド併用の *in vivo* 抗腫瘍効果 12
Figure 2.3.2-4: Elotuzumab 及び lirilumab 併用の *in vivo* 抗腫瘍効果 13
Figure 2.3.2-5: Elotuzumab 及び抗 CD137 作動性抗体併用の *in vivo* 抗腫瘍効果 14

用語及び略号一覧

略号	英語	日本語
ADCC	antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity	抗体依存性細胞傷害
AICC	antibody-independent cell-mediated cytotoxicity	抗体非依存性細胞傷害
AUC	area under the curve	（血清中）濃度時間曲線下面積
CDC	complement-dependent cytotoxicity	補体依存性細胞傷害
CDR	complementarity determining regions	相補性決定領域
CS1	CD2 subset 1	CD2 サブセット 1
EAT-2	EWS-Fli1-activated transcript-2	－
Fc	fragment crystallizable	－
FITC	fluorescein isothiocyanate	フルオレセインイソチオシアネート
HLA	human leukocyte antigen	ヒト白血球抗原
ICH	International Conference on Harmonization	日米 EU 医薬品規制調和国際会議
IHC	immunohistochemistry	免疫組織化学
Ig	immunoglobulin	免疫グロブリン
IL	interleukin	インターロイキン
IP	intraperitoneally	腹腔内
IV	intravenously	静脈内
Kd	equilibrium dissociation constant	平衡解離定数
KIR	killer-cell immunoglobulin-like receptors	キラー細胞免疫グロブリン様受容体
mAb	monoclonal antibody	モノクローナル抗体
MuLuc63	mouse antihuman SLAMF7	マウス抗ヒト SLAMF7
NK	natural killer	ナチュラルキラー
NKT	natural killer-like T	ナチュラルキラーT
PBMC	peripheral blood mononuclear cells	末梢血単核球
RAG	recombinase activating gene	組換え活性化遺伝子
SCID	severe combined immunodeficient disease (mice)	重症複合型免疫不全（マウス）
SLAMF7	signaling lymphocyte activation molecule family member 7	－
TNF	tumor necrosis factor	腫瘍壊死因子

1 まとめ

Elotuzumab は、細胞表面蛋白質 CD2 ファミリーと相同性を有する細胞表面糖蛋白質であるヒト signaling lymphocyte activation molecule family member 7［SLAMF7、CD2 サブセット 1（CS1）、CD319］[1, 2]を標的としたヒト化 IgG1 モノクローナル抗体（mAb）である。Elotuzumab は、親抗体であるマウス抗ヒト SLAMF7 抗体 MuLuc63 の相補性決定領域（CDR）がヒト IgG1 の重鎖及び κ 軽鎖のフレームワーク領域に結合した構造を有している【モジュール 4.2.1.1-1】。

SLAMF7 は多発性骨髄腫細胞の 95%超に発現し、その発現は細胞遺伝学的な異常とは関連性がなく、病期を通して発現する [3, 4, 5]。Elotuzumab は多発性骨髄腫患者の骨髄穿刺液中の悪性骨髄腫細胞に発現する SLAMF7 に結合する【モジュール 4.2.1.1-2】。また、多発性骨髄腫の組織標本において MuLuc63 の強力な結合が免疫組織化学（IHC）検査により確認された【モジュール 4.2.1.1-3】[4]。SLAMF7 はヒト血液中の白血球サブセット及び健康成人の多くの組織中の浸潤白血球にも発現する【モジュール 4.2.1.1-4】[6]。Elotuzumab 及び MuLuc63 は、ナチュラルキラー（NK）細胞、ナチュラルキラーT（NKT）細胞及び CD8+ T 細胞に結合し、CD4+ T 細胞、静止期単球、循環血中 CD20+ HLA-DR+ B 細胞や顆粒球に明らかな結合はみられなかった【モジュール 4.2.1.1-4】。親抗体 MuLuc63 を用いた各種ヒト組織の IHC 検査の結果、各組織中の浸潤白血球のみに結合が認められた【モジュール 4.2.1.1-5】。これらは主に CD138+ 形質細胞で、CD3+ T 細胞及び CD20+ B 細胞も少数認められた。主要な臓器及び組織の上皮、平滑筋細胞及び血管に結合はみられなかった。また、elotuzumab はヒト SLAMF7 のみを認識し、他の動物種（チンパンジー、カニクイザル、アカゲザル、イヌ、ミニブタ、マウス、ラット及びウサギ）の SLAMF7 には結合しない【モジュール 4.2.1.1-6】【モジュール 4.2.1.1-7】【モジュール 4.2.1.1-8】。

SLAMF7 はセルフリガンドであり、NK 細胞を介した細胞傷害の活性化に関与することが知られている [2, 3]。SLAMF7 は EWS-Fli1-activated transcript-2（EAT-2）分子と結合した場合は活性化受容体として作用するが、EAT-2 を発現していない細胞では抑制性受容体として作用すると考えられている [3]。本概要文に記載した試験結果により、elotuzumab の作用機序が SLAMF7 を発現する多発性骨髄腫細胞に対する抗体依存性細胞傷害（ADCC）作用によることが裏付けられているが、NK 細胞に発現する SLAMF7 との結合により NK 細胞を直接活性化する作用も有すると考えられる [3]。また、SLAMF7 は免疫反応における B 細胞の増殖を調節し、細胞接着、細胞周期の調節又はその他の細胞増殖及び細胞生存のシグナル伝達経路に関与していると考えられる [5, 7]。

非臨床試験の結果から、elotuzumab が SLAMF7 を発現する多発性骨髄腫細胞の ADCC を濃度依存的に惹起することが示されている。これは、骨髄腫細胞株、患者由来の初代培養骨髄腫細胞及び多発性骨髄腫に対する標準治療薬である低分子薬のプロテアソーム阻害剤ボルテゾミブに抵抗性又は難治性の患者由来骨髄腫細胞を用いた *in vitro* 試験において実証されている [5]。また、*in vivo* 試験ではマウスのヒト骨髄腫細胞異種移植モデルにおいて elotuzumab の腹腔内（IP）投与により腫瘍の増殖が抑制され [4, 5]、その作用には用量依存性が認められた [5]。異種移植モデルにおける elotuzumab の抗腫瘍効果は、低分子薬のボルテゾミブ【モジュール 4.2.1.1-14】、レナリドミド [8]又はポマリドミド【モジュール 4.2.1.1-15】との併用や、NK 細胞の抑制性調節分子（KIR2DL3）の阻害抗体【モジュ

ール 4.2.1.1-16】及び NK 細胞の共刺激分子（CD137）の作動性抗体【モジュール 4.2.1.1-17】との併用による NK 細胞の機能亢進によっても増強した。

2 効力を裏付ける試験

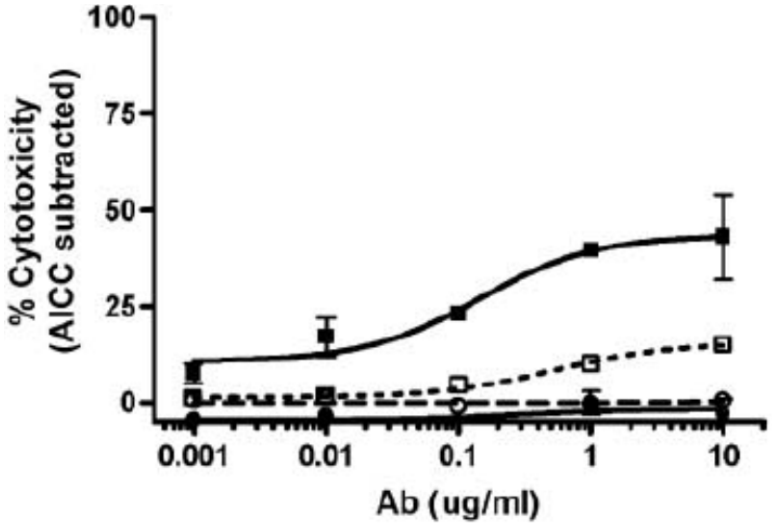
2.1 Elotuzumab の SLAMF7 への結合

表面プラズモン共鳴試験の結果、elotuzumab のヒト SLAMF7 に対する親和性は MuLuc63 と類似しており、平衡解離定数（Kd）は 30～45 nM の範囲であった【モジュール 4.2.1.1-9】。フルオレセインイソチオシアネート（FITC）標識した elotuzumab を用いたフローサイトメトリー解析により、健康成人の全血において、elotuzumab は CD8+ T 細胞の一部と、大部分の NK 及び NKT 細胞に特異的に結合することが示された。Elotuzumab の血液細胞に対する結合を様々な濃度（2.5, 5, 10, 20 及び 40 µg/mL）で評価した結果、各種白血球上の抗原結合部位に対する elotuzumab の結合飽和は 10～20 µg/mL の濃度で認められた。また、elotuzumab の多発性骨髄腫細胞株 L363 及び OPM2 に対する結合をフローサイトメトリーで評価した試験でも同様の結果が得られ、これらの細胞株における elotuzumab の結合飽和は 10～30 µg/mL の濃度で認められた。以上より、末梢血単核球（PBMC）上の elotuzumab の結合飽和は、血中薬物濃度が約 20 µg/mL で生じることが示唆された【モジュール 4.2.1.1-4】【モジュール 4.2.1.1-11】。

2.2 *In vitro* における抗体依存性細胞傷害

Elotuzumab はヒト化 IgG1 の Fc 領域を有することから、NK 細胞及び他のエフェクター細胞上の Fc 受容体との相互作用により ADCC を誘導する可能性について、*in vitro* 試験において検討した。その結果、elotuzumab はヒト PBMC により、SLAMF7 を発現する OPM2 細胞に対し ADCC を濃度依存的に誘導した。PBMC から NK 細胞を除去すると ADCC 活性が著しく低下したことから、本作用の少なくとも一部は NK 細胞に依存すると考えられた（Figure 2.2-1）[4]。Elotuzumab 存在下において SLAMF7 を発現する 12 種類の多発性骨髄腫細胞株でエフェクター細胞を介した ADCC を誘導した結果、最大細胞溶解作用の 50%の反応を惹起する elotuzumab 濃度は 9.29～28.71 ng/mL の範囲であった。なお、SLAMF7 を発現しない多発性骨髄腫細胞株では、elotuzumab による細胞溶解は認められなかった[5]。

Figure 2.2-1: ***In vitro*** **における elotuzumab の ADCC 作用**

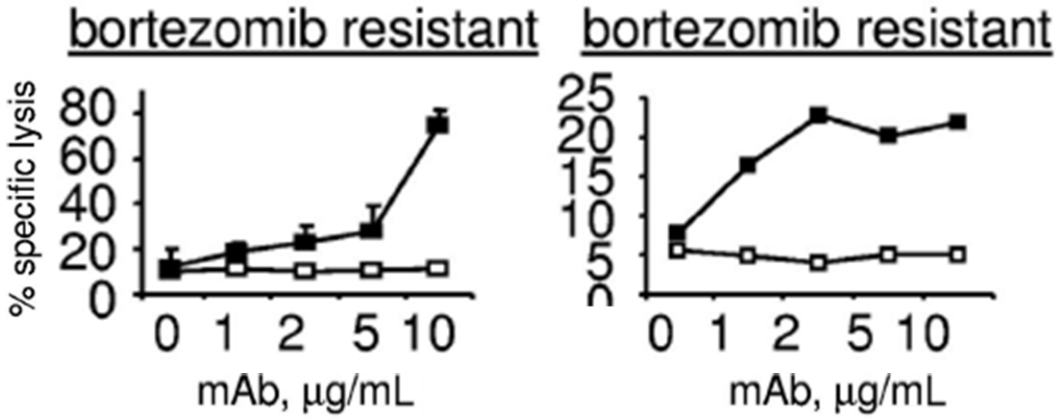


Elotuzumab 存在下（■、実線）又はアイソタイプ対照 mAb 存在下（●、実線）におけるヒト PBMC を介した OPM2 細胞の ADCC を示す。PBMC からの NK 細胞除去により elotuzumab による ADCC が減弱した（□、点線）。対照 mAb は NK 細胞除去 PBMC でも ADCC 活性を示さない（○、破線）。細胞傷害の%値は抗体非依存性細胞傷害（AICC）を減じた値。

出典：Hsi et al.[4]

ボルテゾミブ治療抵抗性患者由来の多発性骨髄腫細胞において、elotuzumab による ADCC への感受性を検討するため、患者から骨髄腫細胞を単離し ADCC の標的として用いた。その結果、elotuzumab は患者の自己 PBMC をエフェクター細胞として用いた場合、ボルテゾミブ抵抗性の患者由来の CD138+ 骨髄腫細胞に対して著明に ADCC を誘導した[5]（Figure 2.2-2）。

Figure 2.2-2: **ボルテゾミブ抵抗性患者由来細胞における elotuzumab の ADCC 作用**

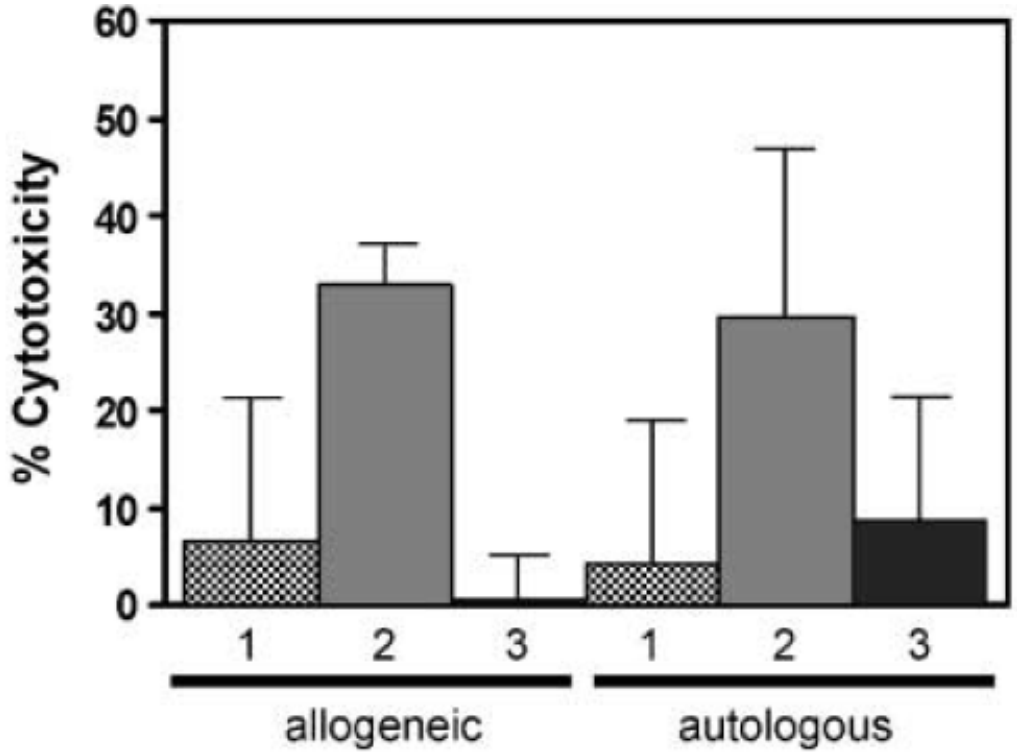


2 例のボルテゾミブ抵抗性患者から単離した CD138+ 骨髄腫細胞を、elotuzumab（■）又はアイソタイプ対照 mAb（□）存在下にてエフェクター細胞として用いた自己 PBMC と共にインキュベートした。3 回測定した結果の平均値±標準誤差を示す。

出典：Tai et al.[5]

健康成人又は多発性骨髄腫患者から採取した PBMC 又は精製 NK 細胞のいずれかをエフェクター細胞として用いた複数のアッセイにおいても、elotuzumab は特異的に骨髄腫細胞の溶解を誘導した [4, 5]。NK 細胞上の Fc 受容体（CD16）を抗 CD16 mAb で阻害した結果、この細胞溶解が著しく阻害されたことから、elotuzumab の殺細胞作用は NK 細胞表面の CD16 との結合に依存的であることが示唆された [4]（Figure 2.2-3）。また、ヒトの PBMC エフェクター細胞群から NK 細胞を除去することにより、骨髄腫細胞株に対する elotuzumab の ADCC 活性は著しく低下した。一方、PBMC エフェクター細胞群から T 細胞、B 細胞又は単球を除去しても、elotuzumab による ADCC に影響はみられなかった [4]。また、他の試験では健康成人から単離した 19 例の PBMC 及び多発性骨髄腫患者から単離した 24 例の PBMC を用い、SLAMF7 を発現する L363 細胞株に対する elotuzumab の殺細胞作用を比較した。その結果、多発性骨髄腫患者から単離した PBMC で elotuzumab による殺細胞作用が認められ、健康成人の PBMC での効果と統計学的有意差はみられなかった【モジュール 4.2.1.1-10】。これらの結果から、elotuzumab による抗骨髄腫作用として以下のような機序が裏付けられる。すなわち、elotuzumab は骨髄腫細胞表面に結合し、循環血中の NK 細胞を骨髄腫細胞の近傍に誘導する。Elotuzumab の Fc 領域を介した NK 細胞表面の CD16 との結合は、NK 細胞の活性化とパーフォリン及びグランザイム B の放出を引き起こし、骨髄腫細胞に対して ADCC による殺作用を誘導する。

Figure 2.2-3: **初代培養骨髄腫細胞における elotuzumab の ADCC 作用**



Elotuzumab による健康成人の NK 細胞又は多発性骨髄腫患者の自己 NK 細胞を介した初代培養骨髄腫細胞に対する ADCC

1：アイソタイプ対照抗体（10 µg/mL）、2：elotuzumab（10 µg/mL）、3：elotuzumab（10 µg/mL）＋抗 CD16 mAb（10 µg/mL）

5 例の健康成人及び 6 例の患者から採取した精製 NK 細胞を用いた試験結果について、特異的細胞溶解の平均値を示す。

出典：Hsi et al.[4]

なお、エフェクター細胞非存在下の *in vitro* 試験において、elotuzumab は試験に用いた最高濃度の 100 µg/mL では、ADCC 以外の直接作用として SLAMF7 陽性多発性骨髄腫細胞の生存率を減少させることが示された [5]。一方、別の試験ではエフェクター細胞非存在下では elotuzumab 処理により L363 及び OPM2 細胞の増殖に明らかな変化はみられなかった [4]。また、elotuzumab が補体依存性細胞傷害（CDC）を誘導する可能性について補体としてヒトの血清を添加し確認した。その結果、CDC 陽性対照の抗ヒト HLA-DR 特異的抗体は L363 細胞に対して殺細胞作用を示したが、elotuzumab は L363 細胞に対し CDC 活性を示さなかった【モジュール 4.2.1.1-11】。以上の結果より、elotuzumab の抗腫瘍効果における主要な作用機序には ADCC が関与していることが裏付けられた【モジュール 4.2.1.1-10】【モジュール 4.2.1.1-11】[4]。

さらに、PBMC と OPM2 細胞との *in vitro* 共培養モデルで、elotuzumab は 20 µg/mL の濃度において NK 細胞を活性化し、OPM2 細胞の細胞死を誘導することが示された。本共培養モデルでは、レナリ

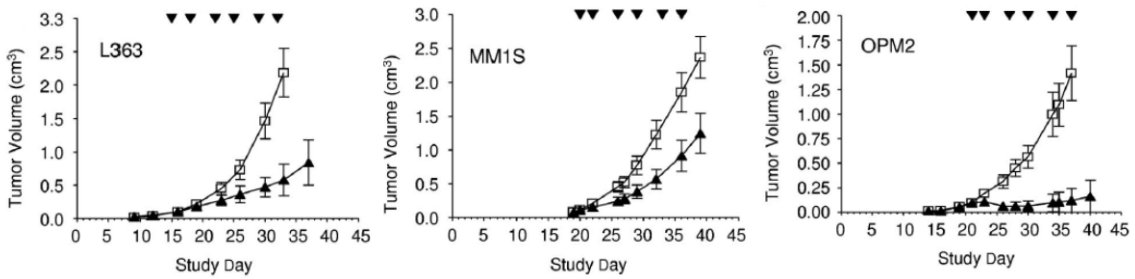
ドミド（1 又は 10 μM）と elotuzumab の併用により、NK 細胞の活性化、サイトカインの生成及び骨髄腫細胞に対する殺細胞作用が増強した。Elotuzumab とレナリドミドの併用は NKT 細胞によるインターロイキン（IL）-2 の生成及び活性化 NK 細胞による IL-2 の取り込みを誘導した。IL-2 添加により elotuzumab による NK 細胞を介した骨髄腫細胞に対する殺細胞作用が増強した。また、腫瘍壊死因子（TNF）-α も NK 細胞の活性化と抗骨髄腫活性に寄与していた [8]。

2.3 *In vivo* における腫瘍の退縮及び消失

2.3.1 Elotuzumab 単剤試験

Elotuzumab の親抗体である IgG2a マウス抗体 MuLuc63【モジュール 4.2.1.1-1】は、ヒト化のために、抗 SLAMF7 抗体パネルからマウス骨髄腫異種移植モデルにおける抗腫瘍活性の強度に基づき選定された【モジュール 4.2.1.1-12】。Elotuzumab のアイソタイプはヒト IgG1 であり、ヒト IgG1 の Fc 領域はマウス NK 細胞を含むマウスエフェクター細胞上の Fc 受容体と相互作用を示すことが知られている [9]。Elotuzumab の抗骨髄腫活性を評価するため、*in vivo* マウス異種移植モデル試験には SLAMF7 陽性ヒト骨髄腫細胞株（L363、OPM2、MM1S）及び SLAMF7 陰性ヒト腫瘍細胞株（NIH-H460、PC3）を用いた。皮下移植した腫瘍が平均 100 mm^3 に達した時点で、マウスへの抗体投与を開始した。マウスにはアイソタイプ対照ヒト化抗体又は elotuzumab を 10 mg/kg の用量で週 2 回、3 週間 IP 投与した。その結果、いずれの SLAMF7 陽性モデルにおいても、elotuzumab は対照抗体と比較し統計学的に有意な抗腫瘍効果を示した（Figure 2.3.1-1）。Elotuzumab 投与により、試験期間を通して L363 モデルでは 10 例中 2 例、OPM2 モデルでは 9 例中 5 例、MM1S モデルでは 8 例中 2 例で腫瘍の消失がみられた。OPM2 モデルでの観察期間は 91 日間であったが、観察終了時まで消失した腫瘍の再発はみられなかった。SLAMF7 陰性の NIH-H460 及び PC3 異種移植モデルでは抗腫瘍効果はみられず、elotuzumab による抗腫瘍効果は SLAMF7 の発現に依存することが示された [5]。また、OPM2 移植マウスを用いた用量設定試験を実施し、elotuzumab を 0.1, 0.5, 1.0, 5.0 及び 10 mg/kg の用量で週 2 回、計 7 回 IP 投与した。対照群には、アイソタイプ対照抗体を 10 mg/kg で投与した。その結果、明確な用量反応性が認められ、0.1 mg/kg 群を除く全用量で統計学的に有意な抗腫瘍効果が認められた。Elotuzumab の血清中濃度測定の結果、最大の抗腫瘍効果を示した時点の血清中濃度は 70～430 μg/mL であり、1 μg/mL 未満では生物学的活性は認められなかった [5]【モジュール 4.2.1.1-13】。

Figure 2.3.1-1: Elotuzumab のマウスにおける *in vivo* での抗腫瘍効果



ヒト骨髄腫異種移植腫瘍が生着したマウスにアイソタイプ対照 mAb（10 mg/kg、□）又は elotuzumab（10 mg/kg、▲）を IP 投与した。▼は投与日を示す。グラフは各群の腫瘍体積平均値を示す。

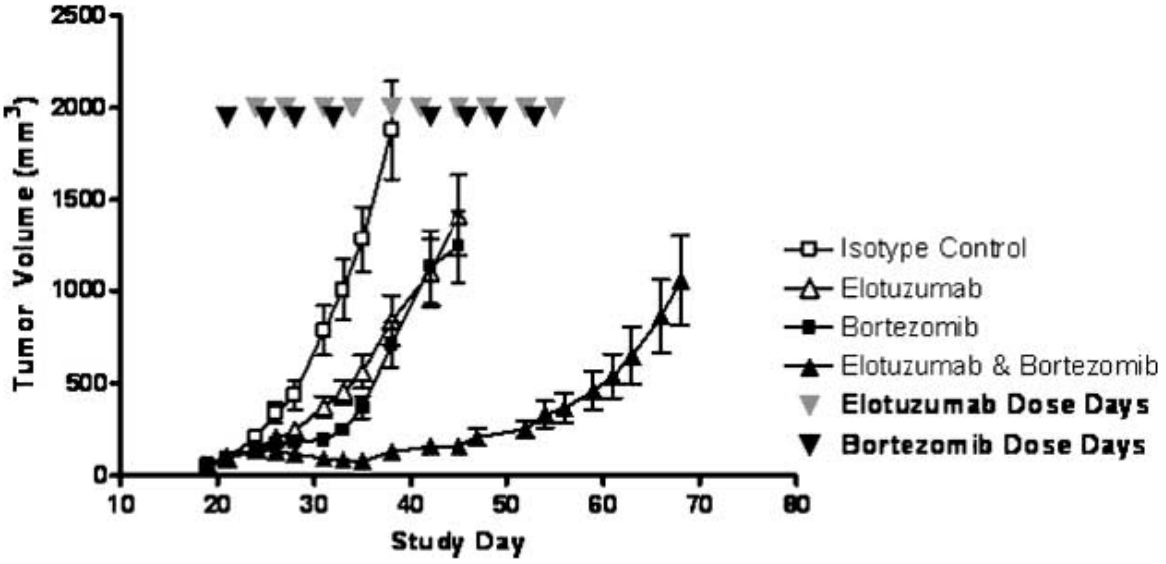
出典：Tai et al.[5]

In vitro 試験の結果より elotuzumab の作用機序は NK 細胞を介した ADCC に依存することが示唆されたため、*in vivo* 抗腫瘍効果に対する NK 細胞の関与について検討した。マウスの NK 細胞を *in vivo* で枯渇させると、OPM2 細胞マウス異種移植モデルにおける elotuzumab の抗腫瘍効果はアイソタイプ対照抗体と統計学的に有意な差が認められない程度まで減少した [4]。また、NK 細胞欠損マウスを用いた場合も、本モデルにおける elotuzumab の抗腫瘍効果はアイソタイプ対照抗体と統計学的に有意な差が認められない程度まで減少した。これらの結果は *in vitro* の試験結果と一致しており、elotuzumab の抗腫瘍効果は NK 細胞の存在に依存することが示された。

2.3.2 Elotuzumab 併用試験

ボルテゾミブ、レナリドミド及びポマリドミドなどの骨髄腫の他の治療薬と elotuzumab の併用効果を *in vivo* で評価した。OPM2 細胞異種移植モデルにおいて（Figure 2.3.2-1）、elotuzumab（1 mg/kg、IP 投与）及びボルテゾミブ（1 mg/kg、IP 投与）の併用により *in vivo* での抗腫瘍効果が統計学的に有意に増強した【モジュール 4.2.1.1-14】。Day 38 における併用投与群のマウスの腫瘍体積は、elotuzumab の単剤投与群と比較して平均 85%縮小し（$p < 0.001$）、ボルテゾミブの単剤投与群と比較して 82%縮小した（$p < 0.001$）。

Figure 2.3.2-1: Elotuzumab 及びボルテゾミブ併用の *in vivo* 抗腫瘍効果

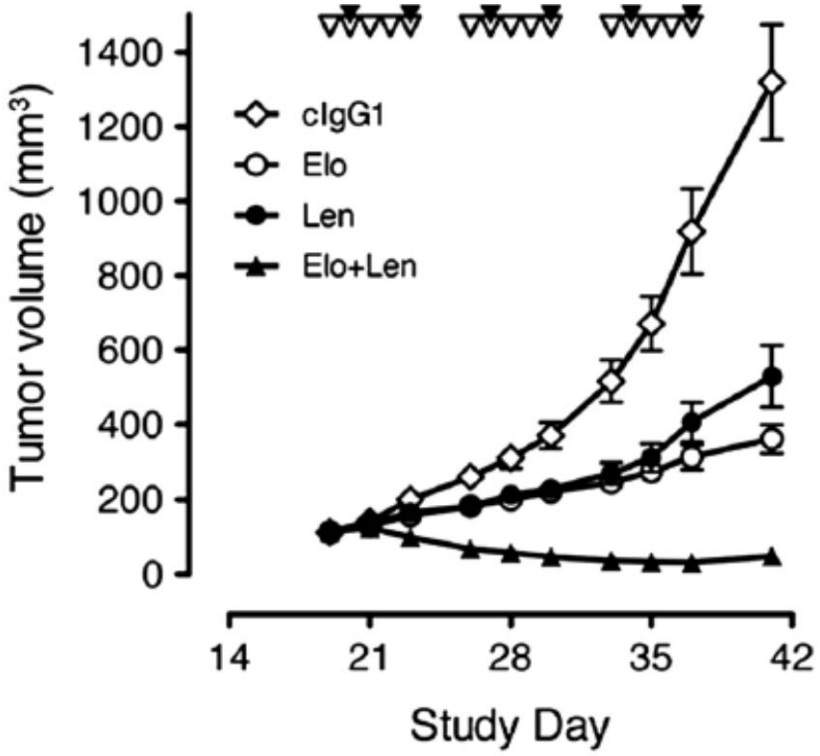


OPM2 異種移植腫瘍が生着したマウスを無作為に 4 群（各群 15 匹）に割り付け、アイソタイプ対照 IgG（1 mg/kg）、elotuzumab（1 mg/kg）、アイソタイプ対照 IgG（1 mg/kg）+ ボルテゾミブ（1 mg/kg）又は elotuzumab（1 mg/kg）+ ボルテゾミブ（1 mg/kg）を IP 投与した。平均値±標準偏差を示す。

出典：【モジュール 4.2.1.1-14】

OPM2 細胞異種移植マウスモデルにおいて（Figure 2.3.2-2）、elotuzumab（1 mg/kg）及びレナリドミド（50 mg/kg）の併用（いずれも IP 投与）により、それぞれの単剤投与と比較し抗腫瘍効果が統計学的に有意に増強した [8]。また、elotuzumab（0.5 mg/kg、IP 投与）及びポマリドミド（5 mg/kg、経口投与）の併用でもそれぞれの単剤投与と比較し抗腫瘍効果が有意に増強した（Figure 2.3.2-3）【モジュール 4.2.1.1-15】。Elotuzumab、ポマリドミド及びデキサメタゾンの併用により、さらに抗腫瘍効果が増強した。

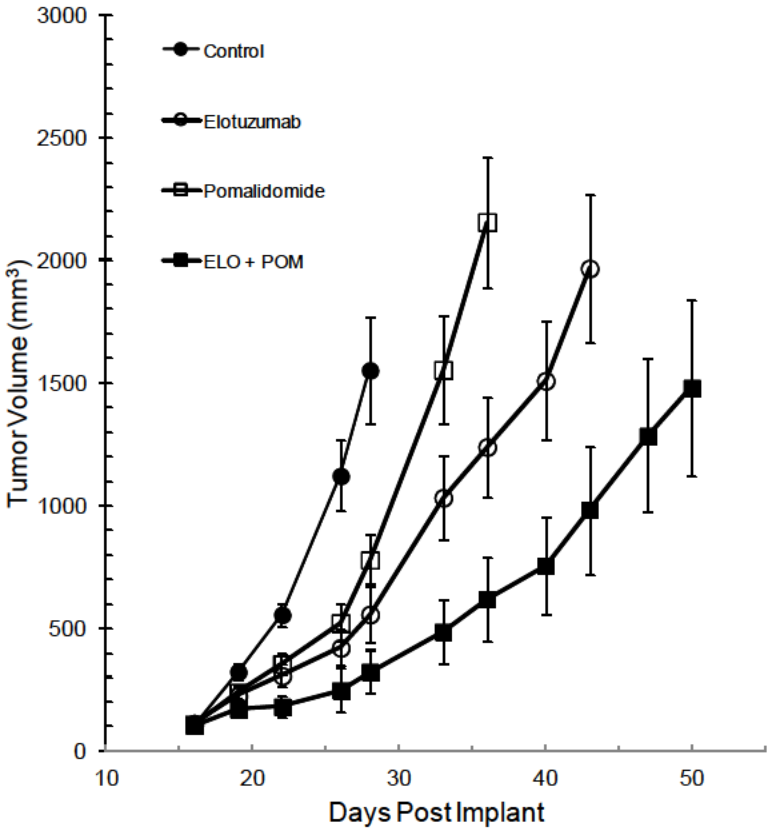
Figure 2.3.2-2: **Elotuzumab 及びレナリドミド併用の *in vivo* 抗腫瘍効果**



OPM2 異種移植腫瘍が生着したマウスを無作為に 4 群（各群 8 匹）に割り付け、アイソタイプ対照 IgG（cIgG）、elotuzumab（Elo）、アイソタイプ対照 IgG + レナリドミド（Len）又は elotuzumab + レナリドミド（Elo + Len）を投与した。▽はレナリドミドの投与日、▼は elotuzumab の投与日を示す。平均値±標準偏差を示す。

出典：Balasa et al.[8]

Figure 2.3.2-3: **Elotuzumab 及びポマリドミド併用の *in vivo* 抗腫瘍効果**



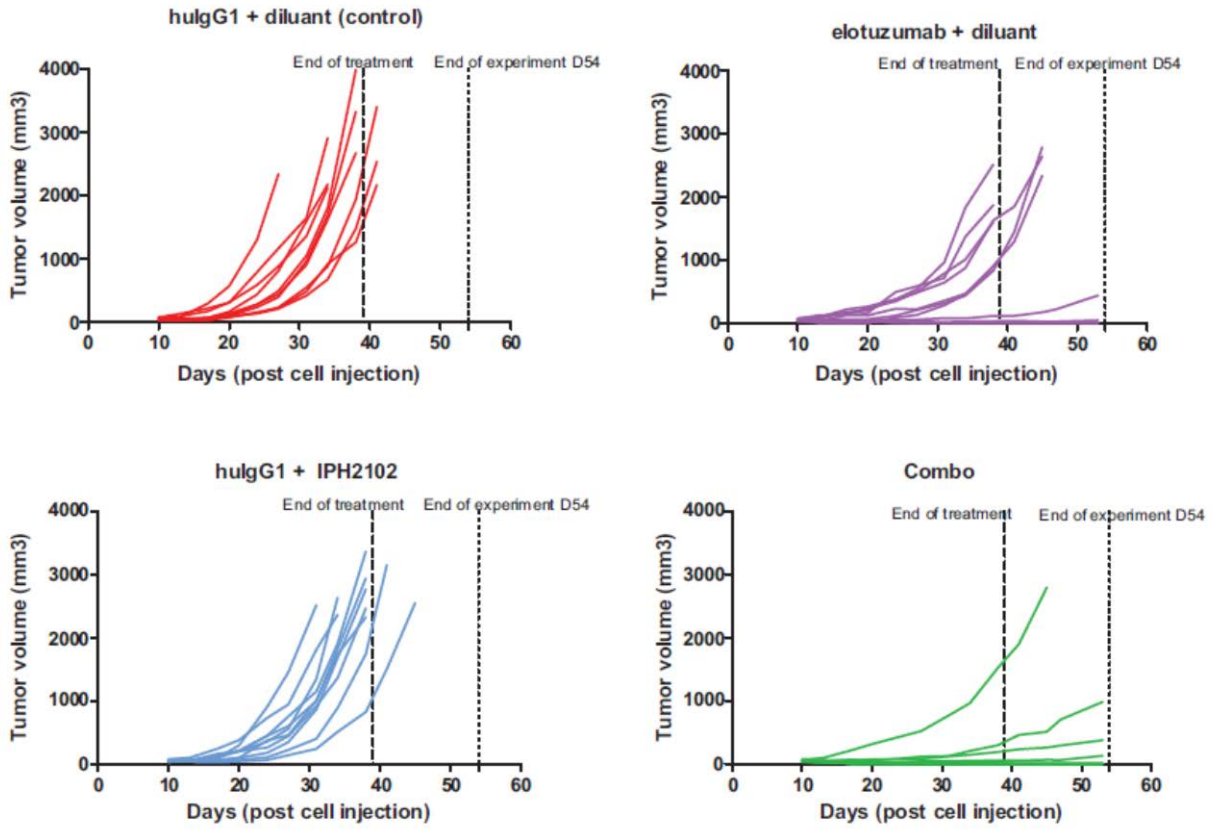
OPM2 異種移植腫瘍が生着したマウスを無作為に 4 群（各群 8 匹）に割り付け、無処置対照（Control、●）、elotuzumab（○）、ポマリドミド（□）又は elotuzumab + ポマリドミド（ELO + POM、■）を投与した。Elotuzumab は、0.5 mg/kg で Day 16 以降週 2 回計 7 回の IP 投与を行い、ポマリドミドは、5 mg/kg で Day 16 から 1 日 1 回 5 日間の経口投与を行い、さらに Day 23 から再度 5 日間投与した。平均値±標準偏差を示す。

出典：【モジュール 4.2.1.1-15】

Elotuzumab と現在開発中の他の mAb、具体的には抗 KIR2DL1/2/3 mAb（lirilumab, IPH2102）及び抗 CD137 mAb との併用の非臨床試験を実施した。Lirilumab は、ヒトの NK 細胞及び一部の T 細胞上に発現する抑制性のキラー細胞免疫グロブリン様受容体（KIR）である KIR2DL1、KIR2DL2 及び KIR2DL3 に結合する mAb である。これらの KIR2DL 受容体は、OPM2 細胞にも発現するリガンドである HLA-C に結合し、NK 細胞に抑制性シグナルを伝達する。Lirilumab はこの結合を阻害し、抑制性シグナルを遮断する。NK 細胞上にヒト KIR2DL3 導入遺伝子を発現する RAG 欠損マウスを用い、OPM2 異種移植モデルにおける elotuzumab と lirilumab の併用効果を評価した。本モデルでは、elotuzumab と lirilumab の併用により、それぞれの単剤と比較して抗骨髄腫効果が増強した【モジュール 4.2.1.1-16】（Figure 2.3.2-4）。アイソタイプ対照抗体投与群及び lirilumab 単剤投与群ではいずれも 10 例全例で腫瘍が増殖した。Elotuzumab 投与群では、試験終了時までに 10 例中 2 例で腫瘍の

部分縮小、1 例で完全縮小が認められた。Elotuzumab と lirilumab の併用投与群では、10 例中 6 例で完全縮小、1 例で部分縮小が認められた。

Figure 2.3.2-4:　　Elotuzumab 及び lirilumab 併用の *in vivo* 抗腫瘍効果



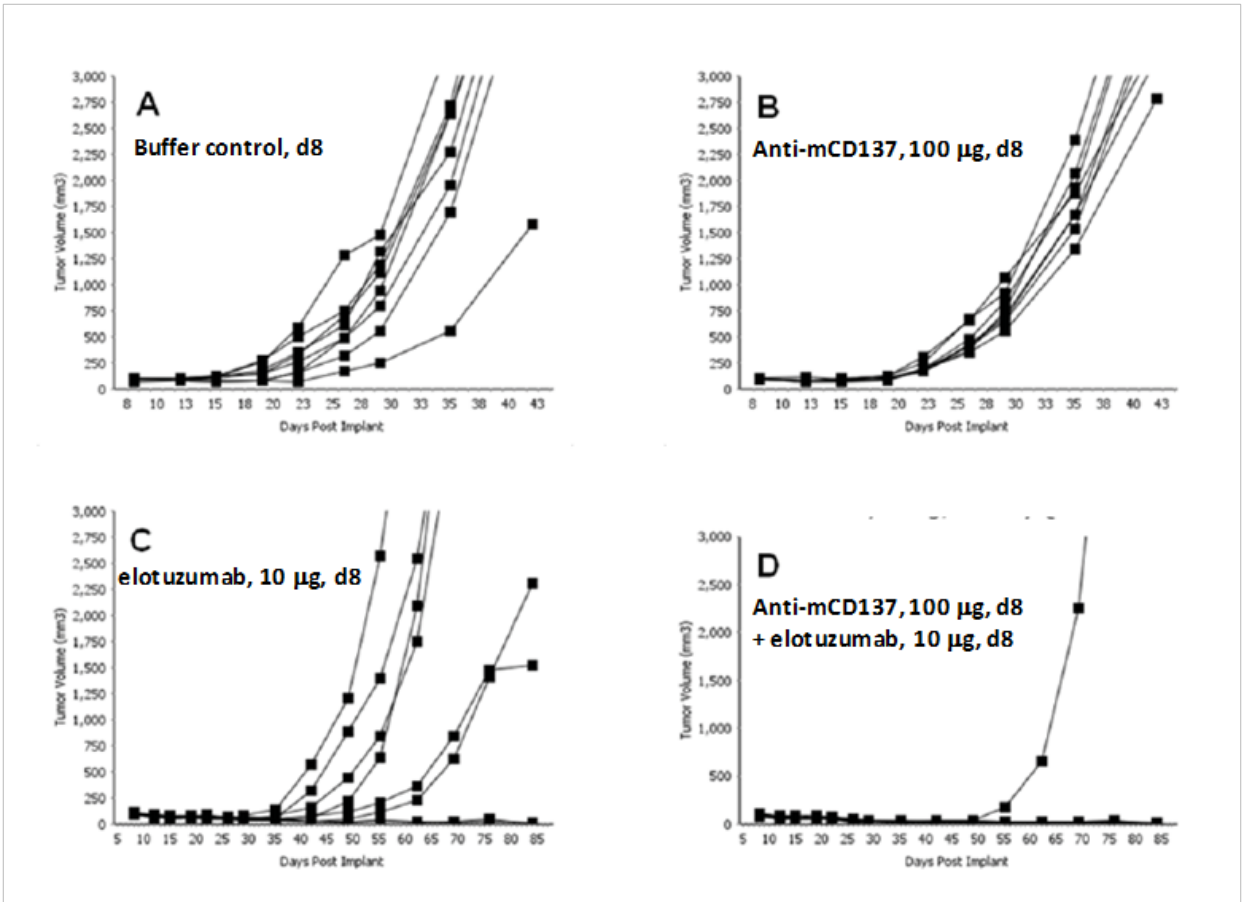
OPM2 異種移植腫瘍が生着したマウスを無作為に 4 群（各群 10 匹）に割り付け、アイソタイプ対照 IgG1（0.5 mg/kg を Day 11 より週 2 回、計 7 回 IP 投与）、elotuzumab（0.5 mg/kg を Day 11 より週 2 回、計 7 回 IP 投与）、アイソタイプ対照 IgG1 + lirilumab（IPH2102、15 mg/kg を Day 11 及び 24 に IV 投与）又は elotuzumab（0.5 mg/kg を Day 11 より週 2 回、計 7 回 IP 投与）+ lirilumab（15 mg/kg を Day 11 及び 24 に IV 投与）を投与した。各個体の腫瘍体積を示す。

出典：【モジュール 4.2.1.1-16】

また、elotuzumab と抗 CD137 作動性 mAb の併用試験も実施した。CD137 は活性化 T 細胞及び NK 細胞に発現する共刺激分子である。重症複合型免疫不全（SCID）マウスを用い、OPM2 異種移植モデルにおける elotuzumab と抗マウス CD137 mAb の併用効果を評価した。本モデルでは、elotuzumab と抗マウス CD137 mAb の併用により、それぞれの単剤と比較して抗腫瘍効果が統計学的に有意に増強した【モジュール 4.2.1.1-17】（Figure 2.3.2-5）。溶媒対照群及び抗 CD137 mAb 単剤投与群では、いずれも 8 例全例で腫瘍が増殖した。Elotuzumab 単剤投与群では、試験終了時までに 8 例中 1

例で腫瘍の完全縮小が認められた。一方、elotuzumab と抗 CD137 mAb の併用投与群では、8 例中 7 例で完全縮小が認められた。SCID マウスは T 細胞を有さないことから、抗 CD137 mAb 投与により認められた作用は、NK 細胞活性化の増強によるものと考えられた。

Figure 2.3.2-5:　　Elotuzumab 及び抗 CD137 作動性抗体併用の *in vivo* 抗腫瘍効果



OPM2 異種移植腫瘍が生着したマウスを無作為に 4 群（各群 8 匹）に割り付け、溶媒、抗マウス CD137 mAb、elotuzumab 又は抗マウス CD137 mAb + elotuzumab を Day 8 に IP 投与した。各個体の腫瘍体積を示す。

出典：【モジュール 4.2.1.1-17】

3　　副次的薬理試験

該当なし。

4　　安全性薬理試験

Elotuzumab はがん患者の治療を目的とした選択的な作用機序を有する mAb であり、心血管系へ影響が懸念される医薬品及び化学物質のいずれにも該当しない。ICH S6(R1)ガイドライン（バイオテク

ノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価）、ICH S7A ガイドライン（安全性薬理試験ガイドライン）、ICH S9 ガイドライン（抗悪性腫瘍薬の非臨床評価に関するガイドライン）に記載されているように、抗悪性腫瘍モノクローナル抗体のような特異的受容体を標的としたバイオテクノロジー応用医薬品に対しては個別の安全性薬理試験は求められていない。

また、elotuzumab はヒト SLAMF7 のみを認識し、他の動物種（チンパンジー、カニクイザル、アカゲザル、イヌ、ミニブタ、マウス、ラット及びウサギ）の SLAMF7 には結合しない。種特異的な交差反応性がみられず、安全性薬理試験及び毒性試験の実施に適した動物種が存在しない。アカゲザルを用いて単回持続静脈内投与毒性及びトキシコキネティクス試験を実施した結果、elotuzumab は試験の最高用量 100 mg/kg（AUC 値：335～447 mg•h/mL）まで一般症状に標的外作用を示唆する所見は認められなかった（モジュール 2.6.6 毒性試験の概要文参照）。

さらに、elotuzumab の血液及び免疫系への影響を評価するため、*in vitro* でヒト骨髄幹細胞分化能試験、ヒト全血における溶血性試験及びヒト全血における白血球サブセット枯渇評価試験を実施した。その結果、elotuzumab は骨髄幹細胞分化能試験において 500 µg/mL 以下の濃度で、赤芽球や骨髄球のコロニー形成に有害な影響を及ぼさなかった。また、elotuzumab はヒト全血において 10 mg/mL の濃度まで溶血性を示さなかった。白血球サブセットへの影響に関しては、elotuzumab（100 及び 200 µg/mL）により健康成人の末梢血中の総リンパ球、CD3+、CD4+及び CD8+T 細胞並びに B 細胞数に影響は認められなかったが、NK 細胞数は両濃度において平均 20%（0%～45%）減少した（モジュール 2.6.6 毒性試験の概要文参照）。

5 薬力学的薬物相互作用試験

Elotuzumab の直接的な薬力学的薬物相互作用試験は、適切な薬理モデルが存在しないことから実施しなかった。しかし、elotuzumab と他の抗悪性腫瘍薬との併用試験を、ヒト腫瘍細胞株異種移植マウスを用いて実施した。これらの試験の詳細は 2 項に記載した。

6 考察及び結論

Elotuzumab は、悪性骨髄腫細胞及び一部のヒト正常白血球サブセット（NK 細胞、NKT 細胞、CD8+T 細胞及び形質細胞）に発現する分子である SLAMF7 に結合する。SLAMF7 の発現は、脳、乳房、結腸、心臓、腎臓、肝臓、肺、卵巣、膵臓、前立腺、皮膚、小腸、脾臓、胃、精巣、扁桃、子宮及び膀胱の組織には浸潤白血球を除いて認められなかった。

Elotuzumab の主要な作用機序は、NK 細胞を介した ADCC である。Elotuzumab による ADCC は NK 細胞及び CD16 のいずれにも依存している。Elotuzumab はプロテアソーム阻害剤のボルテゾミブ治療抵抗性患者由来の骨髄腫細胞に ADCC を誘導したことから、ボルテゾミブ抵抗性の多発性骨髄腫患者において elotuzumab が効果を示すことが示唆される。ボルテゾミブは腫瘍細胞死を誘導することにより、直接的な抗腫瘍効果を示す。ボルテゾミブ抵抗性患者の骨髄腫細胞は SLAMF7 を発現し、

elotuzumab による ADCC を回避できないことから、骨髄腫細胞の ADCC による細胞死とボルテゾミブによる細胞死は異なる経路を介したものと示唆される。

ヒト PBMC 存在下でヒト多発性骨髄腫細胞を培養した共培養モデルにおいて、elotuzumab により骨髄腫細胞の細胞死を誘導する NK 細胞活性化が認められた。本共培養モデルでレナリドミドを併用することにより、骨髄腫細胞の細胞死増加が認められ、これはエフェクター細胞と標的細胞の接着増加やサイトカインの IL-2 及び TNF-α による NK 細胞の活性化亢進によるものと考えられた。

非臨床動物モデルにおいて、elotuzumab は単剤で SLAMF7 を発現する多発性骨髄腫異種移植モデルの腫瘍増殖を用量依存的に阻害したが、この *in vivo* における薬効はボルテゾミブ、レナリドミド又はポマリドミドとの併用によりさらに増強した。また、抗 KIR2DL1/2/3 特異的 mAb（lirilumab）及び抗マウス CD137 作動性 mAb との併用試験においても、elotuzumab の *in vivo* 活性は KIR2DL3 阻害及び CD137 活性化により増強することが示された。Lirilumab は、HLA-C と NK 細胞上の KIR2DL1/2/3 受容体との相互作用を介した抑制性シグナルを阻害し、NK 細胞の細胞傷害活性を増加させる [10]。また、CD137 の活性化は NK 細胞の ADCC 活性の増強により [11]、*in vivo* での薬効を増強した。これらの知見は、elotuzumab とその効果を増強させる他の mAb を併用する今後の臨床試験の裏付けとなり得ると考えられる。

また、elotuzumab には種特異的な交差反応性がみられず、安全性薬理試験に適した動物種が存在しないが、実施した *in vitro* 及び *in vivo* 毒性試験においては、心血管系、呼吸系及び中枢神経系に有害な影響を及ぼす可能性は認められなかった。

7 参考文献

[1] Boles KS, Mathew PA. Molecular cloning of CS1, a novel human natural killer cell receptor belonging to the CD2 subset of the immunoglobulin superfamily. Immunogenetics. 2001;52:302-307.

[2] Bouchon A, Cella M, Grierson HL, et al. Activation of NK-cell-mediated cytotoxicity by a SAP-independent receptor of the CD2 family. J Immunol. 2001;167:5517-5521.

[3] Veillette A and Guo H. CS1, a SLAM famly receptor involved in immune regulation, is a therapeutic target in multiple myeloma. Critical Reviews in Oncology/Hematology. 2013; 88(1):168-177.

[4] 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):2775-2784.

[5] Tai YT, 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):1329-1337.

[6] Zonder JA, Mohrbacher AF, Singhal S, et. al. A phase 1, multicenter, open-label, dose escalation study of elotuzumab in patients with advanced multiple myeloma. Blood. 2012;120(3):552-559.

[7] Lee JK, Mathew SO, Vaidya SV, et. al. CS1 (CRACC, CD319) induces proliferation and autocrine cytokine expression on human B lymphocytes. J Immunol. 2007;179:4672-4678.

[8] 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: 64:61-73.

[9] Overdijk MB, Verploegen S, Buijsse AO, et al. Crosstalk between human IgG isotypes and murine effector cells. J Immunol. 2012; 189: 3430-3438.

[10] Kohrt HE, Thielens A, Marabelle A, et al. Anti-KIR antibody enhancement of anti-lymphoma activity of natural killer cells as monotherapy and in combination with anti-CD20 antibodies. Blood. 2014;123:678-686.

[11] Kohrt HE, Houot R, Goldstein MJ, et al. CD137 stimulation enhances the antilymphoma activity of anti-CD20 antibodies. Blood. 2011;117:2423-2432.

Table of Contents

1 薬理試験：一覧表 2
2 効力を裏付ける試験 8
3 副次的薬理試験 17
4 安全性薬理試験 18
5 薬力学的薬物相互作用試験 19

1 薬理試験：一覧表

Table 2.6.3.1: Pharmacology Overview

Test Article: BMS-901608

Type of Study	Test System	Method of Administration	Testing Facility	Study No./ Document Control Number	Location in Dossier
Primary Pharmacodynamics					
BMS-901608 binding to human immune cells	Flow cytometric binding of BMS-901608 to human immune cells	In vitro	PDL Biopharma	RTR8/ 930046282	4.2.1.1-4
BMS-901608 binding to immune cells of non-human primates	Flow cytometric binding of BMS-901608 to non-human primate immune cells	In vitro	PDL Biopharma	RTR21/ 930046209	4.2.1.1-7
BMS-901608 binding to human immune cells and to bone marrow samples from multiple myeloma patients	Flow cytometric binding of BMS-901608 to human immune and cancer cells	In vitro	PDL Biopharma	RTR9/ 930045543	4.2.1.1-2
MuLuc63 binding to human plasmacytoma tissue samples by IHC	Binding of MuLuc63 to tissue by IHC	In vitro	PDL Biopharma	RTR11/ 930046385	4.2.1.1-3
BMS-901608 cross-reactivity to human and non-human tissues by IHC	Binding of BMS-901608 to tissue by IHC	In vitro	PDL Biopharma	RTR12/ 930046207	4.2.1.1-6

Table 2.6.3.1: Pharmacology Overview

Test Article: BMS-901608

Type of Study	Test System	Method of Administration	Testing Facility	Study No./ Document Control Number	Location in Dossier
Binding to human tissues by IHC	Binding of murine anti-huSLAMF7 to human tissues by IHC	In vitro	PDL Biopharma	RTR10/ 930045542	4.2.1.1-5
BMS-901608 binding to recombinant SLAMF7 from human and non-human primates	Binding by ELISA to soluble recombinant SLAMF7 or binding by flow cytometry to recombinant SLAMF7 expressed by the 293s human embryonic kidney fibroblast line	In vitro	PDL Biopharma	RTR18/ 930046216	4.2.1.1-8
BMS-901608 in vitro cytotoxicity assay	BMS-901608-mediated ADCC of primary MM cells by purified human NK cells	In vitro	Academic publication	Hsi ED et al. Clin Cancer Res 2008;14:2775	4.3

Table 2.6.3.1: Pharmacology Overview

Test Article: BMS-901608

Type of Study	Test System	Method of Administration	Testing Facility	Study No./ Document Control Number	Location in Dossier
BMS-901608 in vitro cytotoxicity assay	BMS-901608-mediated ADCC of L363, OPM2, and of 293s, PC3, H460, NS0 expressing recombinant SLAMF7 by human PBMC. CDC of L363 cell line	In vitro	PDL Biopharma	RTR13/ 930046391	4.2.1.1-11
BMS-901608 in vitro cytotoxicity assay	BMS-901608-mediated ADCC of the L363 cell line by human PBMC isolated from either normal, healthy donors or from patients with MM	In vitro	PDL Biopharma	RTR16/ 930046383	4.2.1.1-10
BMS-901608 in vitro cytotoxicity assay	BMS-901608-mediated ADCC of primary MM and a panel of 12 MM cell lines by PBMC effector cells from MM patients or normal donors	In vitro	Academic Publication	Tai Y-T, et al. Blood 2008; 112:1329	4.3

Table 2.6.3.1: Pharmacology Overview

Test Article: BMS-901608

Type of Study	Test System	Method of Administration	Testing Facility	Study No./ Document Control Number	Location in Dossier
Humanization of BMS-901608	Antibody humanization	In vitro	PDL Biopharma	RTR3/ 930045541	4.2.1.1-1
BMS-901608 SPR Kd for soluble human SLAMF7	Biacore-based binding	In vitro	PDL Biopharma	RTR5/ 930046281	4.2.1.1-9
BMS-901608 in vitro cytotoxicity and co-culture assay	BMS-901608 in vitro co-culture with human PBMC, OPM2 cells, and lenalidomide	In vitro	Academic publication	Balasa B, et al. Cancer Immunol Immunother 2015; 64:61	4.3
Comparing in vivo efficacy of BMS-901608 to its murine version, MuLuc63	In vivo, OPM2 and L363 subcutaneous human xenograft tumor models	In vivo, IP	PDL BioPharma	RTR14/ 930046388	4.2.1.1-12
Determining minimal and optimal serum levels of BMS-901608 required for efficacy	In vivo, OPM2 subcutaneous human xenograft tumor model	In vivo, IP	PDL BioPharma	RTR15/ 930046215	4.2.1.1-13
Assessing in vivo anti-tumor activity of BMS-901608	In vivo, OPM2 subcutaneous human xenograft tumor model	In vivo, IP	Academic publication	Hsi ED et al. Clin Cancer Res 2008;14:2775	4.3
Assessing in vivo anti-tumor activity of BMS-901608	In vivo, OPM2, MM1S, and L363 subcutaneous human xenograft tumor models	In vivo, IP	Academic publication	Tai Y-T, et al. Blood 2008; 112:1329	4.3

Table 2.6.3.1: Pharmacology Overview

Test Article: BMS-901608

Type of Study	Test System	Method of Administration	Testing Facility	Study No./ Document Control Number	Location in Dossier
Assessing in vivo anti-tumor activity of BMS-901608 in combination with bortezomib	In vivo, OPM2 subcutaneous human xenograft tumor model	In vivo, IP	PDL BioPharma	RTR26/ 930046534	4.2.1.1-14
Assessing in vivo anti-tumor activity of BMS-901608 in combination with lenalidomide	In vivo, OPM2 subcutaneous human xenograft tumor model	In vivo, IP	Academic publication	Balasa B, et al. Cancer Immunol Immunother 2015; 64:61	4.3
Assessing in vivo anti-tumor activity of BMS-901608 in combination with pomalidomide and dexamethasone	In vivo, OPM2 subcutaneous human xenograft tumor model	In vivo, IP and oral	Bristol-Myers Squibb	IO00047/ 930089324	4.2.1.1-15
Assessing in vivo anti-tumor activity of BMS-901608 in combination with lirilumab	In vivo, OPM2 subcutaneous human xenograft tumor model	In vivo, IP or IV	[redacted]	IPH2102-M2-DP-5205/ 930078092	4.2.1.1-16
Assessing in vivo anti-tumor activity of BMS-901608 in combination with anti-CD137	In vivo, OPM2 subcutaneous human xenograft tumor model	In vivo, IP	Bristol-Myers Squibb	930078221	4.2.1.1-17

Table 2.6.3.1: Pharmacology Overview

Test Article: BMS-901608

Type of Study	Test System	Method of Administration	Testing Facility	Study No./ Document Control Number	Location in Dossier
Secondary Pharmacodynamics					
There were no secondary pharmacodynamics studies.					
Safety Pharmacology					
Module 2.6.6, Toxicology Written Summary.					2.6.6
Pharmacodynamic Drug Interactions					
Studies of pharmacodynamic drug interactions for elotuzumab were not conducted due to a lack of a relevant pharmacology model.					

Abbreviations: ADCC: antibody-dependent cell mediated cytotoxicity; CDC: complement-dependent cytotoxicity; ELISA: enzyme-linked immunosorbent assay; IHC: immunohistochemistry; IP: intraperitonealy; IV: intravenously; Kd: equilibrium dissociation constant; MM: multiple myeloma; MuLuc63: mouse anti-human SLAMF7; NK: natural killer; SLAMF7: signaling lymphocyte activation molecule family member 7; SPR: surface plasmon resonance

2 効力を裏付ける試験

Table 2.6.3.2 Primary Pharmacodynamics

Test Article: BMS-901608

In Vitro

Type of Study	Test System	Noteworthy Findings	Testing Facility	Document Control Number	Location in Dossier
BMS-901608 binding to human immune cells	Flow cytometric binding of BMS-901608 (10 µg/mL for 30 minutes) to human immune cells	BMS-901608, at saturating levels, bound to an average of 93.6% of NK cells, 90% of NKT cells, and to 53.5% of CD8+ T cells. Less binding to CD4+ T cells (11.6%) and no binding above control to B cells or monocytes was detected.	PDL Biopharma	930046282	4.2.1.1-4
BMS-901608 binding to immune cells of non-human primates	Flow cytometric binding of BMS-901608 (20 µg/mL for 30 minutes) to non-human primate immune cells	No specific binding of BMS-901608 to blood cells from cynomolgus monkey, rhesus monkey, and chimpanzee was observed, indicating that elotuzumab does not recognize non-human primate SLAMF7.	PDL Biopharma	930046209	4.2.1.1-7
BMS-901608 binding to human immune cells and to bone marrow samples from multiple myeloma patients	Flow cytometric binding of BMS-901608 (10 µg/mL or 20 µg/mL for 30 minutes) to human immune and cancer cells	Binding to a majority (average of 90.4%) of plasma cells in MM bone marrow was detected. Binding to hematopoietic stem cells was not detected.	PDL Biopharma	930045543	4.2.1.1-2
MuLuc63 binding to human plasmacytoma tissue samples by IHC	Binding of MuLuc63 (5 µg/mL for 60 minutes) to tissue by IHC	Staining of fresh frozen tissues from patients with MM revealed strong staining of tumor cells by MuLuc63	PDL Biopharma	930046385	4.2.1.1-3
Binding to human tissues by IHC	Binding of MuLuc63 (5 µg/mL for 60 minutes) to human tissues by IHC	MuLuc63 staining of fresh frozen human tissues revealed specific staining of mononuclear cells, identified as plasma cells, in certain tissues was detected.	PDL Biopharma	930045542	4.2.1.1-5

Table 2.6.3.2 Primary Pharmacodynamics

Test Article: BMS-901608

In Vitro

Type of Study	Test System	Noteworthy Findings	Testing Facility	Document Control Number	Location in Dossier
BMS-901608 and MuLuc63 binding to recombinant SLAMF7 from human and non-human primates by ELISA and flow cytometry	Binding by ELISA to soluble recombinant SLAMF7 or binding (from 0.1 to 100 µg/mL) by flow cytometry to recombinant SLAMF7 expressed by the 293s human embryonic kidney fibroblast line	BMS-901608 and MuLuc63 bound only to human SLAMF7 and not to cynomolgus monkey, rhesus monkey, or chimpanzee SLAMF7 either by ELISA to soluble recombinant SLAMF7 or by flow cytometry to cell lines transfected with SLAMF7	PDL Biopharma	930046216	4.2.1.1-8
BMS-901608 in vitro cytotoxicity assay	Antibody-dependent cell mediated cytotoxicity (ADCC). Concentrations of BMS-901608 used ranged from 0.001 to 10 µg/mL. Primary MM cells or the OPM2 cell line was used as target and PBMC or purified NK cells were used as effector cells	Significant ADCC (~30% specific lysis at 10 µg/mL) was observed using primary MM cells as targets and both allogeneic and autologous NK cells as effectors. ADCC was inhibited by anti-CD16 to the level of isotype control (<10% specific lysis)	Academic publication	Hsi ED et al. Clin Cancer Res 2008;14:2775	4.3
BMS-901608 in vitro cytotoxicity assay	BMS-901608-mediated ADCC of L363, OPM2, and of 293s, PC3, H460, NS0 expressing recombinant SLAMF7 by human PBMC. CDC of L363 cell line	PBMC-mediated ADCC of L363 cells was reduced to isotype control levels when NK cells, but not B cells, T cells, or monocytes were depleted from the PBMC. ADCC EC50 value for L363 was 0.7972 µg/mL, for SLAMF7-expressing PC3 was 0.06211 µg/mL, for SLAMF7-expressing H460 was 0.2593 µg/mL, and for SLAMF7-expressing NS0 was 0.03760 µg/mL. No CDC activity of L363 cells was detected above isotype control	PDL Biopharma	930046391	4.2.1.1-11

Table 2.6.3.2 Primary Pharmacodynamics

Test Article: BMS-901608

In Vitro

Type of Study	Test System	Noteworthy Findings	Testing Facility	Document Control Number	Location in Dossier
BMS-901608 in vitro cytotoxicity assay	BMS-901608-mediated ADCC of the L363 cell line by human PBMC isolated from either normal, healthy donors or from patients with MM. Doses ranged from 0.01 µg/mL to 10 µg/mL.	PBMC isolated from 24 MM patients samples were able to mediate elotuzumab-dependent cytotoxicity at a level that was not statistically different from PBMC isolated from 19 normal donors samples. Average % specific lysis +/- standard deviation at 1 µg/mL for normal donors was 25.3 +/- 8.75, and for MM patients, 21.8 +/- 9.40	PDL Biopharma	930046383	4.2.1.1-10
BMS-901608 in vitro cytotoxicity assay	ADCC using PBMC as effector cells from MM patients or normal donors. Targets were tumor cells from MM patients or a panel of 12 tumor cell lines.	ADCC was triggered against MM cells resistant to conventional or novel therapies by autologous effector cells. EC50 values for ADCC of 12 tumor lines ranged from 9.29 to 28.71 ng/mL	Academic Publication	Tai Y-T, et al. Blood 2008;112: 1329	4.3
Humanization of BMS-901608	Humanization	Methods for humanization of MuLuc63 to BMS-901608 described. The affinity of the humanized mab for SLAMF7 was comparable MuLuc63 in a competition ELISA.	PDL Biopharma	930045541	4.2.1.1-1
BMS-901608 SPR Kd for soluble human SLAMF7	Biacore-based binding	The affinity of the humanized mab for SLAMF7 was comparable MuLuc63; the Kd ranged from 30 nM to 45 nM.	PDL Biopharma	930046281	4.2.1.1-9

Table 2.6.3.2 Primary Pharmacodynamics

Test Article: BMS-901608

In Vitro

Type of Study	Test System	Noteworthy Findings	Testing Facility	Document Control Number	Location in Dossier
BMS-901608 in vitro cytotoxicity and co-culture assay	In vitro 24-72 hour co-culture containing OPM2 cells, PBMC, elotuzumab (20 μg/mL) and lenalidomide (1 μM or 10 μM)	Elotuzumab activated NK cells to mediated MM cell death. This was augmented by lenalidomide by approximately 50%.	Academic publication	Balasa B, et al. Cancer Immunol Immunother 2015; 64:61	4.3

Abbreviations: ADCC: antibody-dependent cell mediated cytotoxicity; CDC: complement-dependent cytotoxicity; ELISA: enzyme-linked immunosorbent assay; IHC: immunohistochemistry; Kd: equilibrium dissociation constant; MM: multiple myeloma; MuLuc63: mouse anti-human SLAMF7; NK: natural killer; NKT: natural killer-like T cell; SLAMF7: signaling lymphocyte activating molecule family 7; SPR: surface plasmon resonance

Table 2.6.3.2 Primary Pharmacodynamics

Test Article: BMS-901608

In Vivo

Type of Study/ Species/Strain	Schedule/ Route/ Duration of Study/ Vehicle/ Formulation	Range of Doses	Gender and No. per group	Noteworthy Findings	Testing Facility	Report No.	Location in Dossier
Efficacy/mouse/ SCID using OPM2 or L363 subcutaneous xenograft tumor models	2-3 doses per week for 3 weeks/IP/ 70-130 d/saline	1-10 mg/kg	Male and female, 8-9 per group	The in vivo efficacy of elotuzumab and MuLuc63 were compared using two MM xenograft models. Each exhibited substantial anti-tumor activity compared to controls	PDL BioPharma	930046388	4.2.1.1-12
Efficacy/mouse/ SCID using OPM2 subcutaneous xenograft tumor model	Dosed once every three days for a total of 7 doses/ IP/45 days/saline	Doses given were 0.1, 0.5, 1.0, 5.0, and 10.0 mg/kg	Male and female, 8-9 per group	Maximal anti-tumor activity correlated with a serum concentration of 70 to 430 µg/mL and minimal activity was 2-13 µg/mL of elotuzumab	PDL BioPharma	930046215	4.2.1.1-13
Efficacy/mouse/ SCID using OPM2 subcutaneous xenograft tumor model	3 doses per week for 3 weeks (9 doses) /IP/45d/saline	5-10 mg/kg	Female, 8-10 per group	Elotuzumab exerted significant anti-tumor activity which was dependent on Fc-CD16 interactions as well as on the presence of NK cells	Academic publication	Hsi ED et al. Clin Cancer Res 2008;14:2775	4.3

Table 2.6.3.2 Primary Pharmacodynamics

Test Article: BMS-901608

In Vivo

Type of Study/ Species/Strain	Schedule/ Route/ Duration of Study/ Vehicle/ Formulation	Range of Doses	Gender and No. per group	Noteworthy Findings	Testing Facility	Report No.	Location in Dossier
Efficacy/mouse/ SCID using OPM2, L363, and MM1S subcutaneous xenograft tumor model	2 doses per week for 3 weeks (6-7 doses) / IP/45d/saline	0.1-10 mg/kg	Female, 8-10 per group	Elotuzumab significantly induced tumor regression in multiple xenograft models of MM. Elotuzumab-mediated tumor eradication was observed in 2 of 10 mice bearing L363 tumors, 5 of 9 mice bearing OPM2 tumors, and 2 of 8 mice bearing MM1S tumors.	Academic publication	Tai Y-T, et al. Blood 2008;112: 1329	4.3
Efficacy/mouse/ SCID	Elotuzumab -2 doses per week for 5 weeks (10 doses)/IP Bortezomib - 2 doses per week for 2 weeks, 1 week off, 2 doses per week (8 doses) / 70d/IP/saline	Elotuzumab 1-10 mg/kg Bortezomib 1 mg/kg	Male and female, 15 per group	Combined treatment of elotuzumab at a suboptimal dose with bortezomib resulted in a significant increase in anti-tumor activity over elotuzumab or bortezomib as single agent. At day 38 of the study tumors from mice in the combination group were, on average, 85% smaller than tumors from mice in the elotuzumab monotherapy group ($p<0.001$), and 82% smaller than tumors from mice in the bortezomib monotherapy group ($p<0.001$).	PDL BioPharma	930046534	4.2.1.1-14

Table 2.6.3.2 Primary Pharmacodynamics

Test Article: BMS-901608

In Vivo

Type of Study/ Species/Strain	Schedule/ Route/ Duration of Study/ Vehicle/ Formulation	Range of Doses	Gender and No. per group	Noteworthy Findings	Testing Facility	Report No.	Location in Dossier
Efficacy/mouse/ SCID	Elotuzumab -2 doses per week for 3 weeks (6 doses)/IP, Lenalidomide - 5 doses per week for 3 weeks (15 doses)/IP/ 45d/saline for elotuzumab, DMSO for lenalidomide	Elotuzumab 1mg/kg, Lenalidomide 50 mg/kg	Female, 8 per group	Combined treatment of elotuzumab at a suboptimal dose with lenalidomide resulted in a significant increase in anti-tumor activity over elotuzumab or lenalidomide as single agent.	Academic publication	Balasa B, et al. Cancer Immunol Immunother 2015; 64:61	4.3
Efficacy/mouse/ SCID	Elotuzumab -2 doses per week for 3 weeks (7 doses)/IP, Pomalidomide - 5 doses per week for 2 weeks (10 doses)/oral, Dexamethasone - 7 daily doses/IP 50d/saline for elotuzumab, DMSO for pomalidomide and saline for dexamethasone	Elotuzumab 0.5 mg/kg, Pomalidomide 5 mg/kg, Dexamethasone 5mg/kg	Female, 8 per group	Combined treatment of elotuzumab at a suboptimal dose with pomalidomide at a suboptimal dose resulted in a significant increase in anti-tumor activity over elotuzumab or pomalidomide as single agent. Additional treatment with dexamethasone further enhanced efficacy.	Bristol-Myers Squibb	930089324	4.2.1.1-15

Table 2.6.3.2 Primary Pharmacodynamics

Test Article: BMS-901608

In Vivo

Type of Study/ Species/Strain	Schedule/ Route/ Duration of Study/ Vehicle/ Formulation	Range of Doses	Gender and No. per group	Noteworthy Findings	Testing Facility	Report No.	Location in Dossier
Efficacy/mouse/ KIR2DL3 transgenic RAG deficient	Elotuzumab and Lirilumab - 2 doses per week (7 doses)/IP or IV /54d/saline	Elotuzumab, 0.5 mg/kg, Lirilumab 15 mg/kg	Male and female, 10 per group	Tumors progressed in all 10 of the mice treated with either isotype control antibody or with lirilumab (15 mg/kg) alone. Of the 10 mice treated with elotuzumab (0.5 mg/kg) alone, 2 achieved partial regressions and 1 achieved a complete regression by the end of the study. Six of 10 mice in the group treated with both elotuzumab and lirilumab achieved complete regressions and 1 mouse achieved a partial regression.	[redacted]	930078092	4.2.1.1-16

Table 2.6.3.2 Primary Pharmacodynamics

Test Article: BMS-901608

In Vivo

Type of Study/ Species/Strain	Schedule/ Route/ Duration of Study/ Vehicle/ Formulation	Range of Doses	Gender and No. per group	Noteworthy Findings	Testing Facility	Report No.	Location in Dossier
Efficacy/mouse/ SCID	Elotuzumab and anti-CD137 - variable dosing schedule/IP/84d/ saline	Elotuzumab, 1,10, or 100 µg/mouse, Anti-CD137, 100 µg/mouse	Female, 8 per group	In a study where treatments were administered once on day 8, tumors progressed in all 8 of the mice treated with either buffer control or with anti-CD137 mab alone. Of the 8 mice treated with 10 µg of elotuzumab alone, 1 achieved a complete regression, and of the 8 mice treated with 100 µg of elotuzumab alone, 2 achieved a complete regression by the end of the study. In contrast, 7 of 8 mice in the group treated with both elotuzumab (10 µg) and anti-CD137 mab and 6 of 8 mice treated mice in the group treated with both elotuzumab (100 µg) and anti-CD137 mab achieved complete regressions at study's end.	Bristol-Myers Squibb	930078221	4.2.1.1-17

Abbreviations: d: day; DMSO: dimethyl sulfoxide; IP: intraperitonealy; IV: intravenously; KIR: killer cell immunoglobulin-like receptor(s); MM: multiple myeloma; MuLuc63: mouse anti-human SLAMF7; NK: natural killer; SCID: severe combined immunodeficient disease (mice); SLAMF7: signaling lymphocyte activating molecule family 7; RAG: recombinase activating gene

3 副次的薬理試験

該当試験なし

4 安全性薬理試験

安全性薬理評価を行った試験については、モジュール 2.6.6（毒性試験の概要文）参照。

5 薬力学的薬物相互作用試験

該当試験なし