Table of Contents

1 背景及び概観 4
1.1 Elotuzumab の概要 4
1.2 原薬の製造工程、並びに製剤の臨床試験用処方及び申請した市販用処方の概要 4
1.3 臨床試験用製剤及び市販用製剤の概要 5
1.4 生体試料中薬物濃度分析法 7
1.4.1 ヒト血清中の elotuzumab の定量分析 7
1.4.1.1 [redacted] 社による ELISA 法（[redacted] 法） 9
1.4.1.2 [redacted] 社による ELISA 法（[redacted] 法） 9
1.4.1.3 [redacted] 法と [redacted] 法のクロスバリデーション評価 9
1.4.2 ヒト血清中の抗薬物抗体及び中和抗体の検出 10
1.4.2.1 [redacted] 社／[redacted] 社による抗薬物抗体分析法（[redacted] 法） 12
1.4.2.2 [redacted] 社による試料の前処理を組み合わせた電気化学発光法を用いた抗薬物抗体分析法（[redacted] 法） 12
1.4.2.3 [redacted] 社／[redacted] 社による中和抗体分析法（[redacted] 法） 12
1.4.2.4 BMS による細胞を用いた中和抗体分析法（[redacted] 法） 13
2 個々の試験結果の要約 13
3 全試験を通しての結果の比較と解析 13
3.1 薬物動態に対する製造工程、製剤処方及び分析法の影響 13
4 結論 14
5 参考文献 15

List of in-text Tables

Table 1.2-1: Elotuzumab 原薬の製造履歴及び製剤処方の要約 5
Table 1.3-1: 臨床試験用製剤及び市販用製剤の組成 6
Table 1.4.1-1: Elotuzumab 濃度測定のための生体試料中薬物濃度分析法 8
Table 1.4.2-1: 抗 elotuzumab 抗体検出及び中和抗体検出のための生体試料分析法 11

用語及び略号一覧

略号	英語	日本語
%Diff	Percent difference	差異率
[redacted]	[redacted]	－
ADA	Anti-drug antibody	抗薬物抗体
BMS	Bristol-Myers Squibb	ブリストル・マイヤーズ スクイブ社
CD	Cluster of differentiation	－
CV	Coefficient of variation	変動係数
Dev	Deviation	偏差
ECL	Electrochemiluminescence	電気化学発光
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay	酵素免疫吸着測定法
[redacted]	[redacted]	[redacted]
Ig	Immunoglobulin	免疫グロブリン
LBA	Ligand binding assay	リガンド結合法
mAb	Monoclonal Antibody	モノクローナル抗体
NAb	Neutralizing antibodies	中和抗体
NK	Natural killer	ナチュラルキラー
[redacted]	[redacted]	[redacted]
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PPK	Population pharmacokinetics	母集団薬物動態
[redacted]	[redacted]	[redacted]
SLAMF7	Signaling lymphocyte activation molecule family member 7	－
[redacted]	[redacted]	[redacted]
USA	United States of America	米国

1 背景及び概観

Elotuzumab（BMS-901608／HuLuc63）（以下、本剤又は本薬）は、再発又は難治性の多発性骨髄腫患者の治療を目的として開発されたヒト化遺伝子組換えモノクローナル抗体（以下、mAb）である。本剤の申請用法、用量は以下のとおりである。

- 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。

本項では、臨床評価に用いた本剤の生物薬剤学的特性及び関連する分析法の概要を示す。また、本剤の概要（1.1 項）、原薬の製造工程及び今回の申請資料に含まれる臨床試験で使用した製剤の概要（1.2 項）並びに申請した市販用製剤（1.3 項）について要約する。さらに、本剤の臨床開発過程で用いた生体試料中薬物濃度分析法の概要を 1.4 項、個々の試験結果の要約を 2 項、全試験を通しての結果の比較と解析を 3 項、結論を 4 項に記述する。

1.1 Elotuzumab の概要

本剤は、signaling lymphocyte activation molecule family member 7［以下、SLAMF7（別名 CS1）］を標的とした遺伝子組換えヒト化 mAb である。SLAMF7 は、骨髄腫細胞、ナチュラルキラー（以下、NK）細胞及び免疫細胞の一部に発現する糖蛋白質であり、造血幹細胞や他の正常組織では発現が限られている[1,2]。本薬は SLAMF7 に結合し、NK 細胞を直接的に活性化させるが、骨髄腫細胞は活性化させない。SLAMF7 を介して骨髄腫細胞に結合した本薬は、CD16（別名 FcγRIII）を介した経路により NK 細胞を活性化させ、正常組織にはほとんど影響せずに骨髄腫細胞を選択的に死滅させる。本薬はその強力な抗腫瘍効果に基づき、多発性骨髄腫の治療薬として開発中である。

本薬の主要な作用機序は、NK 細胞を介した抗体依存性細胞傷害（以下、ADCC）と推定される【モジュール 2.6.2、1 項】。

1.2 原薬の製造工程、並びに製剤の臨床試験用処方及び申請した市販用処方の概要

「品質に関する概括資料」（モジュール 2.3）に記載するとおり、本薬はマウスミエローマ（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（[redacted]の変更）、プロセス C.1（[redacted]及び[redacted]の変更）及びプロセス D（[redacted]の追加）］が存在する。各製造工程の概要を以下に示し、Table 1.2-1 に要約する。このうち BMS が実施した臨床試験で使用された薬剤の製造工程は、プロセス C、プロセス C.1 及びプロセス D であり、CA204005 試験ではプロセス C 及びプロセス D、CA204004 試験ではプロセス C.1、CA204007 試験、CA204009 試験及び CA204011 試験ではプロセス C.1 及びプロセス D であった。

Table 1.2-1:　　Elotuzumab 原薬の製造履歴及び製剤処方の要約

製造工程 製造施設 製造スケール	製造時期	製剤	臨床試験
プロセス A [redacted] 社 [a] [redacted] L	20[redacted] 年	[redacted] [redacted] mg/mL	第 1 相試験 HuLuc63-1701 第 1/2 相試験 HuLuc63-1702
プロセス B [redacted] 社 [b] [redacted] L	20[redacted]～20[redacted] 年	凍結乾燥[redacted] mg/バイアル	第 1 相試験 HuLuc63-1701 第 1/2 相試験 HuLuc63-1702 第 1b/2 相試験 HuLuc63-1703
プロセス C [redacted] 社 [c] [redacted] L	20[redacted] 年	凍結乾燥 400 mg/バイアル	第 1/2 相試験 HuLuc63-1702 第 1b/2 相試験 HuLuc63-1703 第 1 相試験 CA204005
プロセス C.1 [redacted] [redacted] L	20[redacted]～20[redacted] 年	凍結乾燥 400 mg/バイアル	第 3 相試験 CA204004 第 1b 相試験 CA204007 第 2 相試験 CA204009 第 2 相試験 CA204011
プロセス D[e] [redacted] [redacted] L	20[redacted] 年以降	凍結乾燥 400 mg/バイアル 凍結乾燥 300 mg/バイアル	第 1 相試験 CA204005[f] 第 1b 相試験 CA204007[f] 第 2 相試験 CA204009[f] 第 2 相試験 CA204011[f]

品質に関する概括資料（モジュール 2.3）、品質に関する文書（モジュール 3.2）参照

[a] [redacted] 社施設（[redacted]）
[b] [redacted] 社施設（[redacted]）
[c] [redacted] 社施設（[redacted]）
[d] [redacted] 社施設（[redacted]）
[e] 市販用製剤の製造工程
[f] 臨床試験では 400 mg バイアルのみが用いられた。

略語：[redacted] 社、[redacted]

1.3　　臨床試験用製剤及び市販用製剤の概要

臨床試験用製剤及び市販用製剤の組成を Table 1.3-1 に示す。

市販用製剤は、300 mg バイアル及び 400 mg バイアルである。これらの製剤は発熱性物質を含まない白色～微黄白色の塊又は粉末の凍結乾燥製剤である。各バイアルには、ラベル表示量の原薬の他、クエン酸ナトリウム水和物、クエン酸水和物、精製白糖及びポリソルベート 80 が含まれる。投与する前に無菌の注射用水で製剤を溶解する。溶解液は無色～微黄色で、目に見える微粒子を含まず、本薬の濃度は 25 mg/mL、pH は約 6.0 となる。バイアル、注射針及びシリンジに残る量を考慮して、300 mg バイアルの各バイアルには 13%を、400 mg バイアルの各バイアルには 10%を過量充填する。

Table 1.3-1:　　臨床試験用製剤及び市販用製剤の組成

成分	プロセス A [redacted]製剤 [a]		プロセス B [redacted]製剤 [redacted] mg バイアル [a]		プロセス C/C.1/D 凍結乾燥製剤 400 mg バイアル [a,b]		プロセス D 凍結乾燥製剤 300 mg バイアル [b]	
	量/mL	含有率 (%)	量/バイアル	含有率 (%)	量/バイアル	含有率 (%)	量/バイアル	含有率 (%)
Elotuzumab	[redacted] mg	[redacted]	[redacted] mg[c]	[redacted]	440 mg[c]	38.97	340 mg[c]	38.97
クエン酸ナトリウム水和物	[redacted] mg	[redacted]	[redacted] mg	[redacted]	21.5 mg	1.90	16.6 mg	1.90
クエン酸水和物	[redacted]	[redacted]	[redacted] mg[d]	[redacted]	3.17 mg	0.28	2.44 mg	0.28
精製白糖	[redacted]	[redacted]	[redacted] mg	[redacted]	660 mg	58.46	510 mg	58.46
塩化ナトリウム	[redacted] mg	[redacted]	[redacted]	[redacted]	NA	NA	NA	NA
ポリソルベート 80	[redacted] mg	[redacted]	[redacted] mg	[redacted]	4.4 mg	0.39	3.40 mg	0.39
計	[redacted] mg	[redacted]	[redacted] mg	[redacted]	1129.1 mg	100	872.4 mg	100
注射用水 [e]	[redacted]	[redacted]	[redacted] mL	[redacted]	[redacted] ～ [redacted] mL	NA	[redacted] ～ [redacted] mL	NA
Elotuzumab 濃度	[redacted] mg/mL	[redacted]	[redacted] mg/mL	[redacted]	[redacted] mg/mL	NA	[redacted] mg/mL	NA
pH	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	6.0	NA	6.0	NA

品質に関する概括資料（モジュール 2.3）参照

[a] 臨床試験用製剤

[b] 市販用製剤

[c] バイアル、注射針及びシリンジに残る量を考慮して、300 mg バイアルには [redacted]%を、[redacted] 又は 400 mg バイアルには [redacted]%を過量充填する。

[d] [redacted] mg [redacted]

[e] 凍結乾燥の際に除去される。

略語： NA = 該当せず、[redacted]

プロセス A 製剤（[redacted]製剤）を一部の第 1 相試験に使用した。プロセス A 製剤については、以降の臨床試験で使用することがなく、また、適切な動物種が存在しないことから、プロセス B との同等性／同質性評価を行わなかった。

プロセス B、プロセス C／C.1 及びプロセス D の各製剤間で添加剤等の処方量に差はあるものの、一連の分析試験及び特性解析試験結果から、プロセス B 原薬～プロセス D 原薬までの同等性／同質性が認められた。したがって、製造工程の変更による、分子特性への影響がないことが示された。上記より、同等性／同質性を評価するための臨床薬物動態試験は不要であると判断した。

1.4 生体試料中薬物濃度分析法

本剤の臨床試験を実施するにあたり、本薬の血清中濃度の定量法、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。BMS 以外（[redacted]社、[redacted]社及び[redacted]社）が実施した臨床試験（HuLuc63-1701 試験、HuLuc63-1702 試験及び HuLuc63-1703 試験）に使用した分析法は、すでにバリデーションされているものの、最新のガイドラインへの適合、分析法の性能改善を目的として、分析法の変更とそれに伴うバリデーションを再び実施した。

血清試料中薬物濃度分析について、2 種［[redacted]法（モジュール 5.3.1.4、TR06112）及び[redacted]法（モジュール 5.3.1.4、TNJS10-217 及びモジュール 5.3.1.4、TNJS10-217、Addendum No. 1）］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。[redacted]法は BMS 以外が実施した臨床試験で使用し、[redacted]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。各血清試料中薬物濃度分析法について 1.4.1 項に記載する。

ヒト血清中 ADA 分析について、電気化学発光（以下、ECL）法を用いた 2 種［[redacted]法（モジュール 5.3.1.4、TR07174）及び[redacted]法（モジュール 5.3.1.4、TNJS10-219）］の分析法のバリデーションを実施した。[redacted]法は、バリデーションを実施した後に、BMS 以外が実施した臨床試験で使用された。[redacted]法は、測定前の試料に前処理を施すことで耐薬剤性を向上させた分析法であり、バリデーション実施した後に、BMS が実施した臨床試験で使用した。

さらに、検出された ADA の中和能分析について、2 種（[redacted]法及び[redacted]法）の NAb 分析法のバリデーションを実施した。[redacted]法は細胞を用いた結合アッセイであり（モジュール 5.3.1.4、TR09294）、BMS 以外が実施した臨床試験で使用した。細胞を用いた機能的生体試料分析法である[redacted]法は（モジュール 5.3.1.4、847）、CA204004 試験で使用した。各 ADA 及び NAb の分析法について、1.4.2 項に記載する。

1.4.1 ヒト血清中の elotuzumab の定量分析

BMS 以外が実施した臨床試験の血清試料中薬物濃度分析（モジュール 5.3.1.4、TR06112、モジュール 5.3.1.4、TR06112、Addendum）には ELISA 法を基にしたリガンド結合法（以下、LBA）が用いられ、[redacted]社（[redacted], [redacted], USA）がバリデーションを実施した。その後分析業務が[redacted]社（[redacted], [redacted], USA）に移管された後、LBA 法の最適化とバリデーションが

行われ、BMS が実施した臨床試験の血清試料中薬物濃度分析で使用された（モジュール 5.3.1.4、TNJS10-217、モジュール 5.3.1.4、TNJS10-217、Addendum No. 1、モジュール 5.3.1.4、TNJS10-217、Addendum No. 2）。[redacted] 法及び [redacted] 法について、要約を Table 1.4.1-1 に、概要を 1.4.1.1 項及び 1.4.1.2 項に示す。

Table 1.4.1-1: Elotuzumab 濃度測定のための生体試料中薬物濃度分析法

バリデートされた分析法	[redacted]	[redacted]
動物種及びマトリックス	ヒト血清	ヒト血清又は血漿
分析対象物質	Elotuzumab（BMS-901608）	Elotuzumab（BMS-901608）
捕捉抗体	[redacted]	[redacted]
検出抗体	[redacted]	[redacted]
回帰モデル、重み付け	4PL、1	4PL、1
クロスバリデーション	NA	[redacted][a]
検量線		
LLOQ（ng/mL）	75	190
ULOQ（ng/mL）	2000	7131
血清の QC 精度（% CV）		
測定内	3.6～16.1	6.3～16.1
測定間	6.5～13.8	3.7～10.9
血清の QC 真度（% Dev）	6.9～25.4	2.6～12.6
血漿の QC 精度（% CV）		
測定内	NA	2.1～7.2
測定間	NA	4.2～8.1
血漿の QC 真度（% Dev）	NA	-19.1～-3.8
安定性（血清）		
RT	4 時間	72 時間
冷蔵	24 時間	NA
凍結／融解	10 サイクル	最大 8 サイクル
-70°C	56 ヵ月間[b]	399 日間
安定性（血漿）		
RT	NA	24 時間
冷蔵	NA	24 時間（5°C）
凍結／融解	NA	最大 6 サイクル
-80°C	NA	200 日間
分析法が使用された試験	HuLuc63-1701、HuLuc63-1702、HuLuc63-1703	CA204004、CA204005、CA204007、CA204009、CA204011

Source：[redacted]（モジュール 5.3.1.4、TR06112、モジュール 5.3.1.4、TR06112、Addendum）、[redacted]（モジュール 5.3.1.4、TNJS10-217、モジュール 5.3.1.4、TNJS10-217、Addendum No. 1、モジュール 5.3.1.4、TNJS10-217、Addendum No. 2）

[a] クロスバリデーションの判定基準に適合しなかった。

[b] [redacted] 法では-60°C

略語：[redacted]、NA = 該当せず、IgG1 = 免疫グロブリン G1、4PL = 4 パラメータロジスティック、LLOQ = 定量下限、ULOQ = 定量上限、QC = 品質管理、CV = 変動係数、Dev = 偏差、RT = 室温

1.4.1.1 [redacted]社による ELISA 法（[redacted]法）

本法は、ELISA 法に基づく LBA であり、[redacted]社、[redacted]社（以下、[redacted]社）がバリデーションを実施した（モジュール 5.3.1.4、TR06112）。捕捉抗体に[redacted]、検出抗体に[redacted]を用いている。希釈前のヒト血清中濃度は 75～2000 ng/mL であった。バリデーション過程での分析性能について Table 1.4.1-1 に要約する。

1.4.1.2 [redacted]社による ELISA 法（[redacted]法）

本法は、ELISA 法に基づく LBA であり、[redacted]社が開発、バリデーションを行った（モジュール 5.3.1.4、TNJS10-217）。捕捉抗体に[redacted]、検出抗体に[redacted]を用いている。希釈前のヒト血清中濃度は 190～7131 ng/mL であった。CA204007 試験では、血清ではなく血漿試料が採取された検体があったため、追加試験を実施してこれらの血漿試料を分析したところ、血清と血漿との間で同様の結果がみられることが確認された。バリデーション過程での分析性能に関する要約を Table 1.4.1-1 に示す。

1.4.1.3 [redacted]法と[redacted]法のクロスバリデーション評価

[redacted]法と[redacted]法との間でクロスバリデーション評価を行った（モジュール 5.3.1.4、930082728）。[redacted]社が、プールした正常ヒト血清を用いて 4 濃度（QC1 = 0.4 µg/mL、QC2 = 0.8 µg/mL、QC3 = 1.0 µg/mL 及び QC4 = 1.5 µg/mL）のバリデーション用試料を調製した。さらに、プールした複数の患者試料を用いて、低濃度（2 検体：A1 及び B1）、Cmax 付近の高濃度（2 検体：A2 及び B2）及び中濃度（2 検体：A3 及び B3）の 6 つの実試料を調製した。実試料の調製には、HuLuc63-1701 試験の患者試料を用いた。各試料は 3 名以上の被験者の 4～6 時点で採取しており、各検体が重複して使用されることはなかった。これらの試料を分割調製したのち、[redacted]社に送付した。

それぞれの測定施設では、各試料の分析を 2 ウェルで 5 回ずつ繰り返した（1 試料につき 10 ウェル）。測定用試薬は共用せず、各測定施設の通常の手順に従って調製した。[redacted]社では分析日ごとにキャリブレーターを調製し、[redacted]社では分析ごとに同一ロットの凍結キャリブレーターを解凍し使用した。BMS の「クロスバリデーションに関するガイダンス」に従い、クロスバリデーションの判定基準は、（1）[redacted]（以下、[redacted]）[redacted]、[redacted]、及び（2）[redacted]（以下、[redacted]）[redacted]とした。

バリデーション用試料の結果はクロスバリデーションの判定基準に適合した。[redacted]は、[redacted]社では-12.4～-8.93%、[redacted]社では 8.93～12.4%、[redacted]は、[redacted]社で 2.24～4.19%、[redacted]社で 11.6～16.6%であった。

実試料の総平均値について、A1 と B1 は 0.558 µg/mL 及び 0.695 µg/mL、A2 と B2 は 772.8 µg/mL 及び 477.1 µg/mL、A3 と B3 は 1.282 µg/mL 及び 1.495 µg/mL であった。[redacted]は、[redacted]社で 7.85～26.7%、[redacted]社で-7.85～-26.7%、[redacted]は[redacted]社で 1.63～5.06%、[redacted]社で 5.73～

22.3%であった。6 つの実試料はすべて [redacted] 社と [redacted] 社が分析したが、そのうち 4 つの実試料（A1、A2、B2 及び B3）は差異率の判定基準に適合しなかった（[redacted] ：±15.4～±26.7%）。ABR 社で分析した患者試料 B2 は測定内精度の判定基準に適合しなかった（[redacted]：22.3%）。[redacted] 値は [redacted] 社の結果よりも [redacted] 社で常に高く、[redacted] は [redacted] 社の結果よりも [redacted] 社で常に低かった。これは、[redacted] 社の結果よりも [redacted] 社が常に高かったバリデーション用試料による検討結果とは異なった。

このような相違の原因を明らかにするために、追加測定を実施し、測定実施者間のばらつき、予備希釈前の相違、バックグラウンド減算法の相違及び最低希釈倍率（minimum required dilution）の差について検討したが、[redacted] 社と [redacted] 社との間の相違の原因を明確にすることはできなかった。

以上を要約すると、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。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（以下、PPK）解析における感度分析の結果、いずれの血清試料中薬物濃度分析法を用いてもパラメータ推定値と個別の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【モジュール 2.7.2、3.2.7 項】。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、本剤の薬物動態（以下、PK）を総合的に評価する上で問題ないものと考える。

1.4.2 ヒト血清中の抗薬物抗体及び中和抗体の検出

2 種の ADA 分析法（[redacted] 法及び [redacted] 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 及び IgA）を検出する定性的 ECL ブリッジング免疫測定法が用いられている（モジュール 5.3.1.4、TR07174、モジュール 5.3.1.4 TNSJ10-219）。このうち [redacted] 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（モジュール 5.3.1.4 TNSJ10-219）。両分析法の概要を 1.4.2.1 項及び 1.4.2.2 項に示す。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（[redacted] 法）を用いて、NAb の活性を分析した（モジュール 5.3.1.4、TR09294）。本分析法については 1.4.2.3 項に記載している。また、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（[redacted] 法）について 1.4.2.4 項に記載する。この分析法は、CA204004 試験で採取した試料中の NAb の検出を目的に開発、バリデーションされた（モジュール 5.3.1.4、847）。すべての分析法を Table 1.4.2-1 に要約する。

Table 1.4.2-1:　抗 elotuzumab 抗体検出及び中和抗体検出のための生体試料分析法

分析法	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
動物種及びマトリックス	ヒト血清	ヒト血清	ヒト血清	ヒト血清
分析対象物質	抗 elotuzumab 抗体	抗 elotuzumab 抗体	抗 elotuzumab 中和抗体	抗 elotuzumab 中和抗体
分析				
陽性対照	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
感度（ng/mL）	24.7	6.19	271	3040
検出限界 （elotuzumab 濃度）	4.5 µg/mL まで （PC 300 ng/mL）	400 µg/mL まで （PC 250 ng/mL）	100 µg/mL まで （NAb PC 1 µg/mL）	424 µg/mL まで （NAb PC 15 µg/mL）
分析法が使用された試験	HuLuc63-1701 HuLuc63-1702 HuLuc63-1703	CA204004、CA204005 CA204007、CA204009 CA204011	HuLuc63-1701 HuLuc63-1702 HuLuc63-1703	CA204004

Source：[redacted]（モジュール 5.3.1.4、TR07174）、[redacted]（モジュール 5.3.1.4、TNJS10-219）、[redacted]（モジュール 5.3.1.4、TR09294）、[redacted]（モジュール 5.3.1.4、847）
略語：[redacted]、PC = 陽性対照、NAb = 中和抗体

1.4.2.1 [redacted]社／[redacted]社による抗薬物抗体分析法（[redacted]法）

本法は、ECL 検出によるブリッジング LBA であり、[redacted]社がバリデーションを実施した（モジュール 5.3.1.4、TR07174）。陽性対照には、[redacted]を使用した。陽性対照抗体が 300 ng/mL 存在した場合、本薬 4.5 µg/mL（15 倍）までの濃度であれば ADA の測定に影響を及ぼさず、偽陰性は生じないと考えられた。また、抗 elotuzumab 抗体を定性的に評価し、統計学的に決定されたカットポイントを用いて 3 段階（スクリーニング、確認及び抗体価測定）で分析を実施した。

本法は BMS 以外が実施した臨床試験で使用された。本剤の申請用量である 10 mg/kg 反復投与後の平均トラフ濃度（以下、Cmin）は約 26 µg/mL（HuLuc63-1701 試験）～435.7 µg/mL（HuLuc63-1702 試験）であり（【モジュール 2.7.2、2.1.1.3 項】、【モジュール 2.7.2、2.1.2.1 項】）、ADA 測定に影響を及ぼさない検体中本薬濃度の上限値である 4.5 µg/mL の約 6～96 倍であった。

1.4.2.2 [redacted]社による試料の前処理を組み合わせた電気化学発光法を用いた抗薬物抗体分析法（[redacted]法）

本法は、[redacted]（以下、[redacted]）を試料の前処理として実施し、耐薬剤性を向上させたブリッジング LBA（[redacted]法）であり、[redacted]社がバリデーションを実施した（モジュール 5.3.1.4、TNJS10-219A）。[redacted]を促進させることを目的として、最初に[redacted]を前処理として実施した後、試料をストレプトアビジンコート磁性ビーズの存在下でインキュベートし、ECL 法による分析用に ADA を溶出させた。陽性対照抗体が 250 ng/mL 以上存在した場合、検体中の本薬濃度が 400 µg/mL までであれば ADA 測定に影響を及ぼさず、偽陰性は生じないと考えられた。陽性対照には[redacted]を使用した。

本法では、抗 elotuzumab 抗体を定性的に評価し、統計学的に決定されたカットポイントを用いて 3 段階（スクリーニング、確認及び抗体価測定）で分析を実施した。

本法は BMS が実施した臨床試験で使用された。本剤の申請用量である 10 mg/kg 反復投与後に観察された Cmin は約 25 µg/mL（CA204005 試験【モジュール 2.7.2、2.1.3.1 項】）～339 µg/mL（CA204009 試験【モジュール 2.7.2、2.1.6.1 項】）であり、ADA の測定に影響を及ぼさない検体中の本薬濃度の上限値である 400 µg/mL を下回っていた。

1.4.2.3 [redacted]社／[redacted]社による中和抗体分析法（[redacted]法）

本法は、ヒト血清中の NAb の分析法であり、[redacted]社（[redacted], [redacted], [redacted]）がバリデーションを実施した（モジュール 5.3.1.4、TR09294）。標的分子である SLAMF7 を発現する細胞を使用している。[redacted]で標識した elotuzumab（以下、[redacted]）が SLAMF7 に結合すると、ECL シグナルが増強する。NAb が存在する試料では、[redacted]とその標的との結合が阻害されるため、NAb を含有しない試料よりも ECL 量が低下する。本法には試料中の遊離の elotuzumab を除去する工程が含まれる。遊離の elotuzumab は[redacted]と SLAMF7 との結合を阻害する可能性があり、偽陽性の原因になり得る。NAb の分析の前に、[redacted]と結合した[redacted]とともに試料をインキュベートすることにより、薬物を完全に除去した。陽性

対照抗体が 1 µg/mL 以上存在した場合、本法は、検体中の本薬濃度が 100 µg/mL までであれば NAb の測定に影響を及ぼさず、偽陰性は生じないと考えられた。本法は、BMS 以外が実施した臨床試験で ADA 陽性が確認された試料の NAb 分析に使用した。

1.4.2.4 BMS による細胞を用いた中和抗体分析法（[redacted] 法）

本法は、ヒト血清中の NAb の分析法であり、BMS（Pinceton, New Jersey, USA）がバリデーションを実施した（モジュール 5.3.1.4、847）。本法では [redacted]（[redacted]）の結合及び活性化を利用し、下流の[redacted]（以下、[redacted]）[redacted]を介した 2 細胞系を用いて測定を行った。[redacted]（[redacted]）[redacted]を操作して[redacted]を過剰発現させ、[redacted]を導入した。[redacted]には[redacted]が含まれており、[redacted]の発現を阻害する。[redacted] は主要な転写因子であり、[redacted]の下流に存在する。SLAMF7 を発現する標的細胞（[redacted]）及びエフェクター細胞（[redacted]）に elotuzumab を添加すると、elotuzumab は用量依存的に[redacted]を増加させた。試料中に elotuzumab に対する NAb が含まれる場合には、NAb は[redacted]細胞上の SLAMF7 との結合を阻害したり、エフェクター機能を阻害するため、細胞を用いた本法において elotuzumab が反応を引き起こすことはない。

陽性対照抗体が 15 µg/mL 以上存在した場合、検体中の本薬濃度が 424 µg/mL までであれば NAb の測定に影響を及ぼさず耐性を示し、偽陰性は生じないと考えられた。本法は CA204004 試験で ADA 陽性が確認された試料の NAb 分析に使用した。

2 個々の試験結果の要約

本剤の臨床開発過程で *in vivo* での同等性／同質性評価を必要とするようなマスターセルバンクの変更や、製剤の大幅な変更は行われなかったため、製造工程を比較するための非臨床薬物動態試験や臨床薬物動態試験は実施しなかった。同等性／同質性を確認した分析学的評価法及び *in vitro* による評価法は、製造工程の変更の程度に照らして妥当と考える。

3 全試験を通しての結果の比較と解析

3.1 薬物動態に対する製造工程、製剤処方及び分析法の影響

本剤の臨床薬理学的評価では異なる分析法が使用されていることから、分析法の相違が本剤の PK に及ぼす影響を評価するため PPK 解析による感度分析を実施した【モジュール 2.7.2、3.2.7 項】。検討にあたり、BMS が実施した CA204004 試験、CA204005 試験、CA204007 試験及び CA204011 試験からなるデータセット（PPK 解析データセット）を用いて PPK モデルを構築した。HuLuc63-1701 試験及び HuLuc63-1703 試験のデータ（追加データ）はこのモデル構築には含めなかった。感度分析では、最終 PPK モデルのパラメータ推定値及び予測値に及ぼす追加データの影響について評価した。PPK 解析データセットを用いた PPK モデルの主要なパラメータ（全身クリアランス、中央コンパートメントの分布容積、コンパートメント間のクリアランス及び末梢コンパートメントの分布容積）の推定値は、追加データを含むデータセットを用いて解析したパラメータ推定値とほぼ一致しており、差異は 6%以下であった。HuLuc63-1701 試験及び HuLuc63-1703 試験では、診断プロットに明らかな違いはなかったが、HuLuc63-1703 試験では高濃度においてのみ多少のバイアスが認められた。

この感度分析及び PPK 解析に基づき、本剤の全臨床試験を通して、分析法の相違が本剤の PK に対して臨床的に意義のある影響を及ぼすことはないと考えられる。

4 結論

本剤の開発過程で実施された製造工程変更については、各製剤間での同等性／同質性が認められたことから、同等性／同質性を評価するための臨床薬物動態試験は不要であると判断した。

本薬の血清中濃度の定量法、並びに ADA および NAb の分析法のバリデーションを実施し、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。ヒトでの第 1 相から 3 相臨床試験にわたるすべての臨床試験を通して、製造工程、製剤処方及び分析法の相違が本剤の薬物動態に臨床的に意義のある影響を及ぼすことはないと考えられた。

5 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;14:2775-2784.

2 Veillette A, Guo H. CS1, a SLAM family receptor involved in immune regulation, is a therapeutic target in multiple myeloma. Crit Rev Oncol Hematol 2013;88:168-177.

Table of Contents

1 背景及び概観 16
2 個々の試験結果の要約 25
2.1 薬物動態 25
2.1.1 第 1 相試験（HuLuc63-1701 試験） 25
2.1.1.1 単回投与時の薬物動態 25
2.1.1.2 用量比例性 26
2.1.1.3 反復投与時の薬物動態 28
2.1.2 第 1 相試験（HuLuc63-1702 試験） 29
2.1.2.1 単回投与時及び反復投与時の薬物動態 29
2.1.2.2 用量比例性 30
2.1.3 第 1 相試験（CA204005 試験） 34
2.1.3.1 薬物動態 34
2.1.4 第 1 相試験（CA204007 試験） 36
2.1.4.1 単回投与時の薬物動態 37
2.1.4.2 ANOVA モデルを用いた薬物動態パラメータの統計解析 37
2.1.4.3 血液透析の影響 38
2.1.5 第 2 相試験（HuLuc63-1703 試験） 40
2.1.5.1 トラフ濃度 40
2.1.6 第 2 相試験（CA204009 試験） 41
2.1.6.1 トラフ濃度 41
2.1.7 第 2 相試験（CA204011 試験） 42
2.1.7.1 トラフ濃度 42
2.1.8 第 3 相試験（CA204004 試験） 42
2.1.8.1 トラフ濃度 42
2.2 薬力学 42
2.2.1 SLAMF7 の受容体の占有率 42
2.2.1.1 第 1 相試験（HuLuc63-1701 試験） 43
2.2.1.2 第 1 相試験（HuLuc63-1702 試験） 45
2.2.1.3 第 2 相試験（HuLuc63-1703 試験） 46
2.2.2 T 細胞、B 細胞、NK 細胞、SLAMF7＋NK 細胞及び総リンパ球の経時変化 47
2.2.2.1 第 1 相試験（HuLuc63-1701 試験） 48
2.2.2.2 第 1 相試験（HuLuc63-1702 試験） 48

2.2.2.3 第 2 相試験（CA204009 試験）.....48
2.2.2.4 第 2 相試験（CA204011 試験）.....49
2.2.3 サイトカイン、ケモカイン、増殖因子の経時変化.....49
2.2.3.1 第 1 相試験（HuLuc63-1701 試験）.....50
2.2.3.2 第 1 相試験（HuLuc63-1702 試験）.....51
2.2.3.3 第 2 相試験（HuLuc63-1703 試験）.....51
2.2.4 可溶性血清蛋白の評価.....53
2.2.4.1 第 1 相試験（HuLuc63-1701 試験）.....53
2.2.4.2 第 1 相試験（HuLuc63-1702 試験）.....53
2.2.4.3 第 2 相試験（HuLuc63-1703 試験）.....53
2.2.4.4 第 2 相試験（CA204011 試験）.....53
2.2.5 細胞数、細胞毒性と臨床効果との関連性.....53
2.2.5.1 第 1 相試験（HuLuc63-1701 試験）.....53
2.2.5.2 第 1 相試験（HuLuc63-1702 試験）.....54
2.2.5.3 第 2 相試験（CA204011 試験）.....54
2.2.6 SLAMF7 発現と臨床効果との関連性.....54
2.2.7 血清中 M 蛋白との関連性.....56
2.2.7.1 第 2 相試験（HuLuc63-1703 試験）：ベースラインの可溶性 SLAMF7 及び血清中 M 蛋白.....56
2.2.7.2 第 2 相試験（CA204011 試験）：$CD56^{dim}$NK 細胞の割合及び血清中 M 蛋白.....56
2.3 薬物代謝.....56
2.4 薬物間相互作用.....57
3 全試験を通しての結果の比較と解析.....58
3.1 薬物動態.....58
3.1.1 単回投与時の薬物動態.....58
3.1.2 反復投与時の薬物動態.....59
3.2 母集団薬物動態解析.....59
3.2.1 母集団薬物動態モデル.....60
3.2.2 薬物動態の時間依存性、定常状態の曝露量への到達時間.....68
3.2.3 累積係数、累積係数から算出した半減期、ウォッシュアウト期間.....72
3.2.4 共変量効果.....73
3.2.4.1 体重の影響.....73
3.2.4.2 人種の影響（日本人及び日本人以外の比較）.....75

3.2.4.3 性別の影響 79
3.2.4.4 併用薬の影響 81
3.2.4.5 ECOG performance status の影響 84
3.2.4.6 β2 ミクログロブリンの影響 85
3.2.4.7 血清中 M 蛋白の影響 87
3.2.4.8 LDH の影響 89
3.2.4.9 アルブミンの影響 89
3.2.5 特別な患者集団における薬物動態 90
3.2.5.1 腎機能障害 90
3.2.5.2 肝機能障害 91
3.2.5.3 高齢者 91
3.2.6 免疫原性の影響 93
3.2.7 生体試料中薬物濃度分析法の影響 98
3.3 曝露－応答解析 100
3.3.1 曝露－応答解析：無増悪生存期間 100
3.3.2 曝露－応答解析：安全性（Grade 3 以上の有害事象） 104
3.3.3 曝露－応答解析：安全性（中止又は死亡に至る有害事象） 107
3.4 推奨用法・用量設定根拠 110
3.4.1 *In vitro* 及び *in vivo* 試験の非臨床薬力学的データ 111
3.4.1.1 *In vitro* での SLAMF7 の受容体占有試験 111
3.4.1.2 *In vitro* ADCC 及びリンパ球サブセット枯渇試験 111
3.4.1.3 ヒト骨髄腫を異種移植したマウスモデルにおける *in vivo* での有効性 112
3.4.2 臨床薬理、有効性及び安全性 113
3.4.2.1 第 1 相単独投与試験データ（HuLuc63-1701 試験） 113
3.4.2.2 レナリドミド＋デキサメタゾンとの併用投与試験のデータ（HuLuc63-1703 試験） 113
3.4.2.3 母集団薬物動態及び曝露－応答解析 118
3.4.2.4 日本人患者における推奨用量の設定根拠 118
3.4.2.5 結論 121
3.5 ヒト生体試料、薬物動態又は薬力学データベースにおける重要な不一致 121
4 特別な試験 122
4.1 心電図パラメータに対する影響 122
4.1.1 第 2 相試験（CA204011 試験） 122

4.1.1.1 中心傾向の解析：QTcF 122
4.1.1.2 中心傾向の解析：PR 間隔 125
4.1.1.3 中心傾向の解析：QRS 間隔 125
4.1.1.4 中心傾向の解析：心拍数 126
4.1.1.5 カテゴリカル解析：QTcF 126
4.1.1.6 カテゴリカル解析：PR 間隔 126
4.1.1.7 カテゴリカル解析：QRS 間隔 127
4.1.1.8 カテゴリカル解析：心拍数 127
4.1.1.9 濃度－反応関係 128
4.1.1.10 心電図所見と関連する可能性がある有害事象 129
4.1.2 第 3 相試験（CA204004 試験） 129
4.1.2.1 中心傾向の解析 129
4.1.2.2 カテゴリカル解析 131
4.1.2.3 心電図所見と関連する可能性がある有害事象及び心電図異常 131
4.2 免疫原性 131
4.2.1 免疫原性に関する統合解析 132
4.2.1.1 Elotuzumab の免疫原性評価に用いた定義 132
4.2.1.2 抗薬物抗体反応及び中和抗体反応 132
4.2.1.3 免疫原性の薬物動態への影響 133
4.2.1.4 免疫原性の安全性への影響 134
4.2.1.5 免疫原性の有効性への影響 135
4.2.1.6 日本人患者での免疫原性の影響 138
4.2.2 個々の試験における免疫原性データ 140
4.2.2.1 第 1 相試験（HuLuc63-1701 試験） 140
4.2.2.2 第 1 相試験（HuLuc63-1702 試験） 140
4.2.2.3 第 1 相試験（CA204005 試験） 141
4.2.2.4 第 1 相試験（CA204007 試験） 141
4.2.2.5 第 2 相試験（HuLuc63-1703 試験） 142
4.2.2.6 第 2 相試験（CA204009 試験） 143
4.2.2.7 第 2 相試験（CA204011 試験） 144
4.2.2.8 第 3 相試験（CA204004 試験） 145
5 全体的結論 147
5.1 薬物動態 147

5.2 薬力学 147
5.3 薬物間相互作用の可能性 147
5.4 免疫原性 147
5.5 心電図パラメータに対する影響 148
5.6 用量設定根拠 148
5.7 曝露－応答関係 148
5.7.1 有効性の E-R 解析 148
5.7.2 安全性の E-R 解析 149
6 参考文献 150
7 付録 152

List of in-text Tables

Table 1-1: Elotuzumab の臨床試験及び臨床薬理学的プロファイルへの寄与の要約 18

Table 2.1.1.1-1: 単回投与時の薬物動態パラメータの要約統計量（HuLuc63-1701 試験） 26

Table 2.1.1.3-1: 反復投与時の薬物動態パラメータの要約統計量（HuLuc63-1701 試験） 29

Table 2.1.2.2-1: サイクル 1 Day 1 及びサイクル 4 Day 11 の薬物動態パラメータの要約統計量（HuLuc63-1702 試験） 32

Table 2.1.3.1-1: サイクル 1～3 における薬物動態パラメータの要約統計量（CA204005 試験） 36

Table 2.1.4.3-1: 薬物動態パラメータ要約統計量並びに ANOVA 及び一対比較法を用いた解析結果（C-G CrCL による腎機能別）（CA204007 試験） 39

Table 3.1.1-1: 10 mg/kg 単回投与時の薬物動態パラメータ 58

Table 3.2.1-1: 最終母集団薬物動態モデルのパラメータ推定値 67

Table 3.2.3-1: 用法別予測ウォッシュアウト期間 73

Table 3.2.4.2-1: 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） 76

Table 3.2.4.4-1: 用法別曝露量推定値幾何平均値（CV） 84

Table 3.3.1-1: 無増悪生存期間に関する最終 CPH モデルのパラメータ推定値（CA204004 試験） 101

Table 3.3.1-2: 投与群別ベースライン血清中 M 蛋白濃度四分位別の無増悪生存期間（CA204004 試験） 103

Table 3.3.2-1: 安全性（AE Gr3＋）に関する最終 CPH モデルのパラメータ推定値（CA204004 試験） 105

Table 3.3.3-1: 安全性（AE DD）に関する最終 CPH モデルのパラメータ推定値（CA204004 試験） 108

Table 3.4.2.2-1: 無増悪生存期間の中央値及び ORR（HuLuc63-1703 第 2 相期） 115

Table 3.4.2.4-1: 日本人及び日本人以外における Elotuzumab 10 mg/kg 投与時の血清中濃度実測値［2 サイクル（1 サイクル 28 日）週 1 回投与、その後 2 週間間隔投与］ 118

Table 4.1.1.1-1: QTcF 及び ΔQTcF の要約統計量（CA204011 試験） 124

Table 4.1.1.5-1: QTcF のカテゴリカル解析：ベースライン後の最大 QTcF 及び最大 ΔQTcF の度数分布（CA204011 試験） 126

Table 4.1.1.6-1: PR 間隔のカテゴリカル解析：ベースライン後の最大 PR 及び最大 ΔPR の度数分布（CA204011 試験） 127

Table 4.1.1.7-1: QRS 間隔のカテゴリカル解析：ベースライン後の最大 QRS 及び最大 ΔQRS の度数分布（CA204011 試験） 127
Table 4.1.2.1-1: QTcF 及び ΔQTcF 要約統計量（CA204004 試験） 130
Table 4.2.1.2-1: 10 mg/kg 投与後の抗 elotuzumab 抗体（CA204004 試験、CA204005 試験、CA204007 試験、及び CA204009 試験の併合） 133
Table 4.2.1.4-1: 抗 elotuzumab 抗体と Infusion Reaction 又は過敏性反応（CA204004 試験） 134
Table 4.2.1.6-1: 抗 elotuzumab 抗体反応（CA204005 試験及び CA204004 試験の日本人被験者） 138
Table 4.2.2.1-1: 抗 elotuzumab 抗体反応（HuLuc63-1701 試験） 140
Table 4.2.2.2-1: 抗 elotuzumab 抗体反応（HuLuc63-1702 試験） 141
Table 4.2.2.3-1: 抗 elotuzumab 抗体反応（CA204005 試験） 141
Table 4.2.2.4-1: 抗 elotuzumab 抗体反応（CA204007 試験） 142
Table 4.2.2.5-1: 抗 elotuzumab 抗体反応（HuLuc63-1703 試験） 143
Table 4.2.2.6-1: 抗 elotuzumab 抗体反応（CA204009 試験） 144
Table 4.2.2.7-1: 抗 elotuzumab 抗体反応（CA204011 試験） 145
Table 4.2.2.8-1: 抗 elotuzumab 抗体反応（CA204004 試験） 146

List of in-text Figures

Figure 2.1.1.1-1: 単回及び反復投与時における平均血清中濃度（±標準偏差）の経時推移（HuLuc63-1701 試験） 25

Figure 2.1.1.2-1: 単回投与時の Cmax、AUC(TAU)及び AUC(INF)の用量比例性（HuLuc63-1701 試験） 27

Figure 2.1.2.2-1: サイクル 1 Day 1 及びサイクル 4 Day 11 の平均血清中濃度（+標準偏差）の経時推移（上図：線形グラフ、下図：対数線形グラフ）（HuLuc63-1702 試験） 31

Figure 2.1.3.1-1: 初回投与後 250 日間（9 サイクル）（上図：線形スケール）及び 39 サイクルまで（下図：対数線形スケール）の平均血清中濃度経時推移（CA204005 試験） 35

Figure 2.1.4.1-1: サイクル 1 Day 1 投与後の腎機能別（C-G CrCL による）平均血清中濃度（+標準偏差）経時推移（上図：線形グラフ、下図：対数線形グラフ）（CA204007 試験） 37

Figure 2.1.5.1-1: 各サイクル終了時（次サイクル初日の投与前）の平均 Cmin（±標準偏差）（HuLuc63-1703 試験） 41

Figure 2.2.1.1-1: Day 56 における末梢血（上図）及び骨髄（下図）NK 細胞 SLAMF7 結合部位の elotuzumab による占有率（HuLuc63-1701 試験） 44

Figure 2.2.1.1-2: Day 56 における骨髄 CD38＋細胞（上図）及び CD138＋細胞（下図）SLAMF7 結合部位の elotuzumab による占有率（HuLuc63-1701 試験） 45

Figure 2.2.1.2-1: CD38＋骨髄形質細胞 SLAMF7 結合部位の elotuzumab による占有率（HuLuc63-1702 試験） 46

Figure 2.2.1.3-1: サイクル 6 Day 28 における骨髄形質細胞 SLAMF7 結合部位の elotuzumab による占有率（HuLuc63-1703 試験） 47

Figure 2.2.2.1-1: サイクル 1 における NK 細胞数の経時変化（HuLuc63-1701 試験） 48

Figure 2.2.2.3-1: 末梢血中の NK 細胞数及びその割合（CA204009 試験） 49

Figure 2.2.3.1-1: サイクル 1 における elotuzumab 投与後の TNF-α、IP-10、MCP-1 の経時変化（HuLuc63-1701 試験） 50

Figure 2.2.3.3-1: Elotuzumab 投与期間の IL-6、TNF-α、IP-10、MCP-1 の経時変化（HuLuc63-1703 試験） 52

Figure 2.2.6-1: ベースライン $CD45^{dim}$CD38＋形質細胞（上図）及び $CD45^{dim}$CD138＋形質細胞（下図）における SLAMF7 発現割合と IMWG 規準最良総合効果との関連性（HuLuc63-1703 試験） 54

Figure 2.2.6-2: ベースライン $CD45^{dim}$CD38＋形質細胞（上図）及び $CD45^{dim}$CD138＋形質細胞（下図）における SLAMF7 発現割合と無増悪生存期間との関連性（HuLuc63-1703 試験） 55

Figure 3.2.1-1: PPK モデルの模式図 61

Figure 3.2.1-2: 母集団薬物動態解析フルモデルのクリアランスに対する共変量の影響 62

Figure 3.2.1-3: 母集団薬物動態解析フルモデルの中央コンパートメント分布容積に対する共変量の影響 64
Figure 3.2.1-4: 母集団薬物動態解析フルモデルの Michaelis-Menten 型消失過程の最大速度に対する共変量の影響 65
Figure 3.2.2-1: 末梢コンパートメントの標的細胞濃度及びベースラインに対する比の経時推移 69
Figure 3.2.2-2: 10 mg/kg 投与後の Cmin 推定値の経時推移：CA204004 試験（上図）、CA204009 試験（下図） 70
Figure 3.2.2-3: 10 mg/kg 投与後に Cmin 推定値が血清中目標濃度を上回った被験者割合の経時推移：CA204004 試験（上図）、CA204009 試験（下図） 71
Figure 3.2.4.1-1: クリアランスとベースライン体重との関係 73
Figure 3.2.4.1-2: 中央コンパートメントの分布容積とベースライン体重との関係 74
Figure 3.2.4.1-3: 10 mg/kg 投与時の体重四分位数別曝露量（CA204004、CA204005、CA204007 試験） 75
Figure 3.2.4.2-1: 10 mg/kg 投与時のアジア人とアジア人以外の曝露量（CA204004 試験、CA204005 試験及び CA204007 試験） 77
Figure 3.2.4.2-2: 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） 78
Figure 3.2.4.2-3: 人種別クリアランス推定値 79
Figure 3.2.4.3-1: 10 mg/kg 投与時の男女別曝露量（CA204004 試験、CA204005 試験及び CA204007 試験） 80
Figure 3.2.4.3-2: 男女別クリアランス推定値 81
Figure 3.2.4.4-1: 併用薬の有無別薬物動態パラメータ推定値の分布 82
Figure 3.2.4.4-2: 併用薬の有無別曝露量推定値の分布 83
Figure 3.2.4.5-1: ECOG performance status 別クリアランス推定値 85
Figure 3.2.4.6-1: クリアランスとベースライン β2 ミクログロブリンの関係 85
Figure 3.2.4.6-2: 10 mg/kg 投与時の β2 ミクログロブリンカテゴリ別曝露量（CA204004、CA204005、CA204007 試験） 86
Figure 3.2.4.7-1: 10 mg/kg 投与時の血清中 M 蛋白四分位別曝露量（CA204004、CA204005、CA204007 試験） 88
Figure 3.2.4.8-1: ベースラインの LDH とクリアランス推定値の関係 89
Figure 3.2.4.9-1: ベースラインのアルブミンとクリアランス推定値の関係 89
Figure 3.2.5.1-1: ベースラインの eGFR とクリアランス推定値の関係 90
Figure 3.2.5.2-1: 肝機能障害とクリアランス推定値の関係 91
Figure 3.2.5.3-1: 年齢とクリアランス推定値の関係 92
Figure 3.2.5.3-2: 年齢カテゴリ別クリアランス推定値 92

Figure 3.2.6-1: レナリドミド＋デキサメタゾンとの併用投与被験者における免疫原性発現の時期と期間 94
Figure 3.2.6-2: レナリドミド＋デキサメタゾンとの併用投与を行った ADA 陽性被験者におけるクリアランスの経時変化 95
Figure 3.2.6-3: ADA 陰性陽性別の共変量と母集団薬物動態モデルパラメータの分布 96
Figure 3.2.6-4: ADA 陰性陽性別に予測された曝露量の分布 97
Figure 3.2.6-5: ADA 陰性陽性別の血清中 M 蛋白濃度の分布 98
Figure 3.2.7-1: Elotuzumab 10 mg/kg＋レナリドミド＋デキサメタゾンを投与した解析データセットの被験者及び HuLuc63-1703 試験の被験者の PK パラメータ推定値の比較 99
Figure 3.3.1-1: 曝露量が定常状態にあるときの無増悪生存期間に関する最終 CPH モデルのハザード比に及ぼす共変量の影響（CA204004 試験） 102
Figure 3.3.1-2: 無増悪生存期間に関する E-R 最終モデルの投与群別の visual predictive check（CA204004 試験） 104
Figure 3.3.2-1: 安全性（AE Gr3+）に関する最終 CPH モデルのハザード比に及ぼす共変量の影響（CA204004 試験） 106
Figure 3.3.2-2: 安全性（AE Gr3+）に関する E-R 最終モデルの投与群別の visual predictive check（CA204004 試験） 107
Figure 3.3.3-1: 安全性（AE DD）に関する最終 CPH モデルのハザード比に及ぼす共変量の影響（CA204004 試験） 109
Figure 3.3.3-2: 安全性（AE DD）に関する E-R 最終モデルの投与群別の visual predictive check（CA204004 試験） 110
Figure 3.4.1.1-1: 精製組換えヒト SLAMF7 蛋白質に対する elotuzumab の結合 111
Figure 3.4.1.2-1: Elotuzumab による ADCC：デキサメタゾン、レナリドミド、ボルテゾミブ、perifosine 又は U0126 の併用時 112
Figure 3.4.1.3-1: ヒト骨髄腫を異種移植したマウスモデルにおける elotuzumab の抗骨髄腫活性： (A) 単剤投与、(B) レナリドミドと併用 113
Figure 3.4.2.2-1: 治験デザイン及び elotuzumab とレナリドミド＋デキサメタゾンの投与方法（HuLuc63-1703 試験） 114
Figure 3.4.2.2-2: 無増悪生存期間の用量別 Kaplan-Meier プロット（上図）及び曝露量四分位別 Kaplan-Meier プロット（下図）（HuLuc63-1703 試験第 2 相期） 116
Figure 3.4.2.2-3: 定常状態の曝露量での無増悪生存期間に関する最終 CPH モデルのハザード比に及ぼす共変量の影響（HuLuc63-1703 試験第 2 相期） 117
Figure 3.4.2.4-1: 日本人及び日本人以外における 10 mg/kg 投与時の Cmax 及び Cmin 119
Figure 4.1.1.1-1: QTcF のベースラインからの平均変化量（CA204011 試験） 125
Figure 4.1.1.9-1: 血清中濃度と ΔQTcF の関係（CA204011 試験） 128

Figure 4.2.1.5-1: 抗 elotuzumab 抗体の発現と無増悪生存期間及び最良総合効果の関係（CA204004 試験） 136
Figure 4.2.1.5-2: 中和抗体発現と無増悪生存期間及び最良総合効果の関係（CA204004 試験） 137
Figure 4.2.1.6-1: 免疫原性陽性日本人被験者における個々の血清中トラフ濃度の経時推移及び各時点の ADA 測定結果 139

List of Appendices

APPENDIX 1 Adverse Event Summary by Individual SMQ - Narrow Scope: All Treated Subjects (CA204004) 152

用語及び略号一覧

略号	英語	日本語
β	Slope	傾き
Δ	Change from baseline	－
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
AE DD	AEs leading to discontinuation or death	中止又は死亡に至る有害事象
AE Gr3+	Grade 3+ AEs	Grade 3 以上の有害事象
ALB	Albumin	アルブミン
ANOVA	Analysis of variance	分散分析
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the serum concentration-time curve	血清中濃度曲線下面積
AUC(INF)	AUC from time zero to infinity	0 時間から無限時間までの血清中濃度曲線下面積
AUCSS	Steady-state AUC	定常状態の血清中濃度曲線下面積
AUC(TAU)	AUC in one dosing interval	1 投与間隔の血清中濃度時間曲線下面積
B2MICG	β2-microglobulin	β2 ミクログロブリン
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
BMSC	Bone marrow stromal cells	骨髄間質細胞
BOR	Best overall response	最良総合効果
CD	Cluster of differentiation	分化抗原群
C-G	Cockcroft-Gault	Cockcroft-Gault 式
CI	Confidence interval	信頼区間
CL or CLT	Total body clearance	全身クリアランス
Cmax	Maximum serum concentration	最高血清中濃度
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

略号	英語	日本語
CminSS	Steady-state trough concentration	定常状態の血清中トラフ濃度
CPH	Cox proportional-hazards	Cox 比例ハザード
CR	Complete response	－
CrCL	Creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CS1	CD2 subset 1 also known as SLAMF7	－
CSR	Clinical study report	治験総括報告書
CTD	Common Technical Document	コモン・テクニカル・ドキュメント
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
DLT	Dose-limiting toxicity	用量制限毒性
EBMT	The European Group for Blood and Marrow Transplantation	ヨーロッパ血液骨髄移植グループ
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸癌臨床試験グループ
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推定糸球体濾過量
EOI	End of infusion	投与終了
E-R	Exposure-response analysis	曝露－応答解析
ESRD	End-stage renal disease	末期腎不全
E-Bd	Elotuzumab and bortezomib/dexamethasone	elotuzumab＋ボルテゾミブ＋デキサメタゾン
E-Ld	Elotuzumab and lenalidomide/dexamethasone	elotuzumab＋レナリドミド＋デキサメタゾン
G-CSF	Granulocyte-colony stimulating factor	－
GM-CSF	Granulocyte macrophage-colony stimulating factor	－
IgG1	Immunoglobulin G1	免疫グロブリン G1
IL	Interleukin	インターロイキン
IMiD	Immunomodulatory drugs	免疫調整剤
IMWG	International Myeloma Working Group	国際骨髄腫ワーキンググループ
IP-10	Interferon inducible protein 10	－
IV	Intravenous administration	静脈内投与
Ld	Lenalidomide/dexamethasone	レナリドミド＋デキサメタゾン
LDH	Lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
mAb	Monoclonal Antibody	モノクローナル抗体

略号	英語	日本語
MCP-1	Monocyte chemoattractant protein 1	－
MCPROT	Monoclonal protein	血清中 M 蛋白
MDRD	Modification of diet in renal disease	－
MIP	Macrophage inflammatory protein	－
MM	Multiple myeloma	多発性骨髄腫
MTD	Maximum tolerated dose	最大耐量
NAb	Neutralizing antibodies	中和抗体
NK	Natural killer	ナチュラルキラー
NRF	Normal renal function	正常腎機能
ORR	Objective response rate	奏効割合
PD	Pharmacodynamics or progressive disease	薬力学又は疾患進行
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PPK	Population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PR	Partial response	－
Q	Inter-compartmental clearance	コンパートメント間のクリアランス
QTc	Corrected QT interval	補正 QT 間隔
QTcB	QT interval using Bazett's correction method	Bazett の式で補正した QT 間隔
QTcF	QT interval using Fridericia’s correction method	Fredericia の式で補正した QT 間隔
RANTES	Regulated on activation, normal T cell expressed and secreted	－
SD	Standard deviation or stable disease	標準偏差又は疾患安定
SLAMF7	Signaling lymphocyte activation molecule family member 7	－
USA	The United States of America	米国

1 背景及び概観

Elotuzumab（BMS-901608／HuLuc63、以下、本薬）は、免疫グロブリン G1（以下、IgG1）モノクローナル抗体（以下、mAb）であり、再発又は難治性の多発性骨髄腫の治療薬として開発中である。本薬の申請用法・用量は以下のとおりである。

- 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。

本薬は骨髄腫細胞及びナチュラルキラー（以下、NK）細胞に発現する糖蛋白質である signaling lymphocyte activation molecule family member 7｛以下、SLAMF7［別名 CS1 又は分化抗原群（以下、CD）2 サブセット 1］｝を標的としている。SLAMF7 は造血幹細胞や他の正常組織では発現が限られている [1,2]。本薬は SLAMF7 に結合し、NK 細胞を直接的に活性化させるが、骨髄腫細胞を活性化させることはない。SLAMF7 を介して骨髄腫細胞に結合した本薬は、CD16（FcγRIII）を介した経路で NK 細胞を活性化させ、正常組織にはほとんど影響せずに骨髄腫細胞を選択的に死滅させる。本薬の作用機序は、NK 細胞を介した抗体依存性細胞傷害（以下、ADCC）と推定されている（モジュール 2.6.2）。本薬は強力な抗腫瘍効果を有することから、多発性骨髄腫の治療薬として開発された。本薬臨床薬理試験ではバリデーションされた生体試料薬物濃度分析法が用いられた。いずれの分析法も、実試料中の濃度分析、抗薬物抗体（以下、ADA）及び中和抗体（以下、NAb）評価を行う上で、十分な精度、真度、感度を有していた。各分析法の詳細については、生物薬剤学及び関連する分析法の概要（モジュール 2.7.1）に要約する。

本項は、個々の試験結果の要約（2 項）、全試験を通しての結果の比較と解析（3 項）、特別な試験（4 項）及び全体的結論（5 項）から構成され、本薬の臨床薬理に関する情報を要約した。

2.1 項は、薬物動態（以下、PK）、2.2 項は薬力学（以下、PD）の結果を要約し、2.3 項では薬物代謝、2.4 項では薬物間相互作用（以下、DDI）について述べた。

3.1 項では本薬の PK パラメータを試験間で比較し、3.2 項「母集団薬物動態解析（以下、PPK 解析）」では、0 次吸収過程、1 次消失過程、中央コンパートメントからの Michaelis-Menten 型消失過程及び末梢コンパートメントからの標的介在性消失を持つ 2 コンパートメントモデルを用いて、再発又は難治性の多発性骨髄腫患者における本薬の薬物動態を明らかにし、各種共変量が PK に及ぼす影響を検討した結果を要約した。3.3 項「曝露－応答解析（以下、E-R 解析）」では、セミパラメトリックな Cox 比例ハザード（以下、CPH）モデルを用いて、主要な評価項目である無増悪生存期間と曝露量の関係を評価した結果を要約した。また、CPH モデルを用いて、安全性の主要評価項目（①Grade 3 以上の有害事象が最初に発現するまでの時間、②投与中止又は死亡に至る有害事象が発現するまでの時間）と曝露量との関係について、共変量の影響を含めて評価し、要約した。3.4 項では本薬の推奨用量（10 mg/kg）選択の根拠、3.5 項ではヒト生体試料、PK 又は PD のデータベースにおける重大な不一致を示した。

4.1 項では本薬が心電図パラメータに及ぼす影響、4.2 項では免疫原性に関する評価を示した。5 項では、本薬の臨床薬理学検討の結論を示した。

再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象に実施した臨床薬理学的評価を含む臨床試験の要約を Table 1-1 に示す。

Table 1-1: Elotuzumab の臨床試験及び臨床薬理学的プロファイルへの寄与の要約

試験番号（添付資料番号） デザイン及び患者集団（治験依頼者）	投与	投与した被験者数	薬物動態用検体採取時点	臨床薬理学的プロファイルへの寄与
第 1 相臨床試験				
HuLuc63-1701 （モジュール 5.3.3.2-2） 進行多発性骨髄腫患者を対象とした elotuzumab の多施設共同オープンラベル増量第 1 相試験 （BMS 以外が実施した海外臨床試験）	Elotuzumab を 2 週間ごとに 4 回静脈内投与 用量コホート： 0.5、1、2.5、5、10、20 mg/kg	34 例	1 回目投与（Day 0）の投与前 30 分、投与後 30 分、2、4、24、48、168 時間 2 回目投与（Day 14）及び 3 回目投与（Day 28）の投与前 30 分、投与後 30 分 4 回目投与（Day 42）の投与前 30 分、投与後 30 分、2、4、24、48、168、336 時間 4 回目投与後 14 日以内 早期中止時は最終投与後 14 日以内 追跡調査 30 日、追跡調査 60 日	薬物動態、バイオマーカー／薬力学、免疫原性、PPK（感度分析）
HuLuc63-1702[a] （モジュール 5.3.3.2-3） 1～3 レジメンの前治療歴のある多発性骨髄腫患者を対象とした elotuzumab とボルテゾミブとの併用療法による多施設共同オープンラベル増量第 1/2 相試験 （BMS 以外が実施した海外臨床試験）	Day 1、4、8、11 のボルテゾミブ静脈内投与と Day 1 及び 11 の elotuzumab 静脈内投与を 4 サイクル投与。1 サイクルは 21 日間。奏効又は stable disease の被験者はさらに 6 サイクル以上又は脱落まで投与を継続する。サイクル 2 終了時又はサイクル 3（Day 11）に疾患進行の被験者は、それ以降の各サイクルの Day 1、2、4、5、8、9、11、12 にデキサメタゾン 20 mg を経口投与 用量コホート： 1 回当たりボルテゾミブ 1.3 mg/m^2＋elotuzumab 2.5、5、10、又は 20 mg/kg を投与。必要に応じて、デキサメタゾ	28 例	サイクル 1 Day 1 のボルテゾミブ投与前、elotuzumab 投与後 30 分、2 時間 Day 4 及び 8 のボルテゾミブ投与前 Day 11 のボルテゾミブ投与前、elotuzumab 投与後 2 時間 サイクル 2 Day 1 及び 11 のボルテゾミブ投与前 elotuzumab 投与後 2 時間 サイクル 3 Day 1 のボルテゾミブ投与前 Day 11 のボルテゾミブ投与前及び elotuzumab 投与後 2 時間 サイクル 4 Day 1 のボルテゾミブ投与前	薬物動態、バイオマーカー／薬力学、免疫原性

試験番号 （添付資料番号） デザイン及び患者集団 （治験依頼者）	投与	投与した被験者数	薬物動態用検体採取時点	臨床薬理学的プロファイルへの寄与
	ンを 1 回当たり 20 mg 投与		Day 11 のボルテゾミブ投与前、 elotuzumab 投与後 30 分、2 時間 Day 18～21 早期中止時は最終投与から 7 日以内 追跡調査 30 日	
HuLuc63-1703 （モジュール 5.3.5.2-1） **（第 1 相期）**[b] 再発多発性骨髄腫患者を対象とした elotuzumab とレナリドミド及びデキサメタゾンとの併用療法による多施設共同オープンラベル増量第 1b/2 相試験（BMS 以外が実施した海外臨床試験）	疾患進行又は容認できない毒性による中止まで 28 日サイクルで elotuzumab を静脈内投与（サイクル 1 及び 2 の Day 1、8、15、22、並びに以降のサイクルの Day 1 及び 15）、レナリドミドを 1 日 1 回経口投与（Day 1～21）、並びにデキサメタゾンを投与（Day 1、8、15、22 に 8 mg を静脈内投与及び Day 1、8、15、22 に 28 mg を経口投与）。 用量コホート： Elotuzumab 5、10、又は 20 mg/kg とレナリドミド 25 mg＋デキサメタゾン 40 mg とを併用投与	28 例	サイクル 1 Day 1 の投与前、投与後 30 分、2 時間 Day 8 の投与前、投与後 2 時間 Day 15 の投与前、投与後 30 分 Day 22 の投与前、投与後 30 分、2 時間 サイクル 2 Day 1 及び Day 22 の投与前、投与後 2 時間 サイクル 3 以降 Day 1 の投与前、投与後 30 分 最終サイクル Day 28 早期中止時 追跡調査 30 日及び 60 日	薬物動態、バイオマーカー／薬力学、免疫原性、PPK（感度分析）、E-R
CA204005 （モジュール 5.3.3.2-1） 日本における再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした、elotuzumab/レナリドミド/低用量デキサメタゾン併用療法における用量増量第 1 相臨床試験	疾患進行又は容認できない毒性による中止まで 28 日サイクルで elotuzumab を静脈内投与（サイクル 1 及び 2 の Day 1、8、15、22、並びにそれ以降のサイクルの Day 1 及び 15）、レナリドミドを 1 日 1 回経口投与（Day 1～21）、デキサメタゾンを週 1 回投与（Day 1、8、15、22） 用量コホート：	日本人 6 例（各用量コホートに 3 例）	サイクル 1 Day 1 の投与前、投与後 30 分、2 時間 Day 8 の投与前、投与後 2 時間 Day 15 の投与前、投与後 30 分 Day 22 の投与前、投与後 30 分、2 時間 サイクル 2 Day 1 及び Day22 の投与前、投与後 2 時間	薬物動態、免疫原性、PPK

試験番号 （添付資料番号） デザイン及び患者集団 （治験依頼者）	投与	投与した被験者数	薬物動態用検体採取時点	臨床薬理学的プロファイルへの寄与
（BMS が実施した国内臨床試験）	Elotuzumab 10 又は 20 mg/kg、レナリドミド 25 mg、デキサメタゾン（elotuzumab を投与しない週は 40 mg を経口投与、elotuzumab と併用する週は 8 mg を静脈内投与 + 28 mg を経口投与）		サイクル 3 Day 1 の投与前、投与後 30 分、2 時間 Day 15 の投与前 サイクル 4、6 及びそれ以降の 3 サイクルごと Day 1 の投与前 試験終了／中止時 追跡調査 30 日、追跡調査 60 日	
CA204007 （モジュール 5.3.3.3-1） 正常腎機能、重度腎機能障害又は透析を必要とする末期腎不全を有する多発性骨髄腫患者を対象としてレナリドミド及びデキサメタゾンと elotuzumab とを併用投与した第 1b 相試験 （BMS が実施した海外臨床試験）	疾患進行又は容認できない毒性による中止まで 28 日サイクルでレナリドミド／デキサメタゾンと elotuzumab（サイクル 1 の Day1 及びサイクル 2 の Day 1、8、15、22、並びに以降のサイクルの Day 1 及び 15 に 10 mg/kg を静脈内投与）を併用投与 用量コホート： Elotuzumab 10 mg/kg、レナリドミド（腎機能に対して用量及び投与スケジュールを調整）、及びデキサメタゾン（elotuzumab を投与しない週は 40 mg を経口投与、elotuzumab と併用する週は 8 mg を静脈内投与 + 28 mg を経口投与）	26 例（NRF が 8 例、SRI が 9、ESRD が 9 例）	サイクル 1（単回投与後の薬物動態用検体） Day 1 の 0 時間（投与前）、投与終了時、投与終了後 30 分、2、4、24、48、168、240、336、504 時間、 Day 2 または Day 3 の透析直前及び直後 [a]、投与後 サイクル 2 Day 1 の投与前、投与後 672 時間 サイクル 2 の Day 8、15、22 及びサイクル 3 の Day 1、8、15、22 投与前 サイクル 4、6、9、12、15、18 Day 1 の投与前 試験終了／中止時 追跡調査 30 日、追跡調査 60 日	SRI 及び ESRD が薬物動態、免疫原性に及ぼす影響、PPK

試験番号 （添付資料番号） デザイン及び患者集団 （治験依頼者）	投与	投与した被験者数	薬物動態用検体採取時点	臨床薬理学的プロファイルへの寄与
第 2 相臨床試験				
HuLuc63-1703 （モジュール 5.3.5.2-1） **（第 2 相期）**[b] 再発多発性骨髄腫患者を対象とした elotuzumab とレナリドミド及びデキサメタゾンとの併用療法による多施設共同オープンラベル増量第 1b/2 相試験（BMS 以外が実施した海外臨床試験）	疾患進行又は容認できない毒性による中止まで 28 日サイクルで elotuzumab を静脈内投与（サイクル 1 及び 2 の Day 1、8、15、22、並びに以降のサイクルの Day 1 及び 15）、レナリドミドを 1 日 1 回経口投与（Day 1～21）、及びデキサメタゾン（elotuzumab を投与しない週は 40 mg を経口投与、elotuzumab と併用する週は 8 mg を静脈内投与 + 28 mg を経口投与）を週 1 回投与（サイクル 1 及びサイクル 2 の Day 1、8、15、22 並びに以降のさいくるの Day 1 及び Day 15 にデキサメタゾン 8 mg を静脈内投与 + デキサメタゾン 28 mg を経口投与、その他の週は 40 mg を経口投与） 用量コホート： Elotuzumab 10 又は 20 mg/kg とレナリドミド 25 mg＋デキサメタゾン 40 mg との併用投与群にランダムに割り付けた	73 例	サイクル 1 Day 1 の 0 時間（投与前）、投与終了後 30 分、2 時間 Day 8 の 0 時間（投与前）、投与終了後 2 時間 Day 15 の 0 時間（投与前）、投与終了後 30 分 Day 22 の 0 時間（投与前）、投与終了後 30 分、2 時間 サイクル 2 Day 1 及び Day 22 の 0 時間（投与前）、投与終了後 2 時間 サイクル 3 以降 Day 1 の 0 時間（投与前）、投与終了後 30 分 最終サイクルの Day 28 早期中止時 追跡調査 30 日、追跡調査 60 日	薬物動態、バイオマーカー／薬力学、免疫原性、PPK（感度分析）、E-R

試験番号 （添付資料番号） デザイン及び患者集団 （治験依頼者）	投与	投与した被験者数	薬物動態用検体採取時点	臨床薬理学的プロファイルへの寄与
CA204009 （モジュール 5.3.5.1-2） 再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象に、elotuzumab/ボルテゾミブ/デキサメタゾン併用療法とボルテゾミブ/デキサメタゾン併用療法を施行した第 2 相試験 （BMS が実施した海外臨床試験）	ボルテゾミブ／デキサメタゾンと elotuzumab とを併用する群、又は併用しない群に 1：1 の比にランダムに割り付け、サイクル 1～8 は 21 日サイクル、サイクル 9 以降は 28 日サイクルで、疾患進行、容認できない毒性、同意撤回又は被験者が治験薬投与中止の他の基準に適合するまで投与した。 用量コホート： 対照群：ボルテゾミブ 1.3 mg/m^2 を静脈内又は皮下投与（サイクル 1～8 は Day 1、4、8、11、サイクル 9 以降は Day 1、8、15）及びデキサメタゾン 20 mg を経口投与 治験薬投与群：elotuzumab 10 mg/kg を静脈内投与（サイクル 1 及び 2 の Day 1、8、15、サイクル 3～8 の Day 1 及び 11、サイクル 9 以降の Day 1、15）＋ボルテゾミブ（1.3 mg/m^2 静脈内又は皮下投与）及びデキサメタゾン 20 mg を経口投与又は 8 mg を静脈内投与及び 8 mg を経口投与	対照群：74 例 治験薬投与群：76 例	サイクル 1、2、3、4、6、8、9、10、14、18 Day 1 の投与前 投与終了／中止時 追跡調査 30 日、追跡調査 60 日	薬物動態、バイオマーカー／薬力学、PGX、免疫原性、PPK、E-R
CA204011 （モジュール 5.3.4.2-1） 高リスク無症候性骨髄腫を対象として NK 細胞の状態と有効性との関係を評価した、elotuzumab 単	Elotuzumab をサイクル 1 の Day 1 及び 8、並びにサイクル 2 以降の Day 1 に静脈内投与（コホート 1）、又はサイクル 1 及び 2 に週 1 回 4 週間投与、サイクル 3 以降は 2 週間ごとに投与した（コホート 2）。	コホート 1：15 例 コホート 2：16 例	サイクル 1 及び 3 の Day 1 の 0 時間（投与前）及び投与終了後 30 分、2 時間。サイクル 1 の Day 8 の 0 時間（投与前）及び投与終了後 2 時間。サイクル 2、4、6、9、12、15、18 の Day 1 の 0 時間（投与前）。試験終了／中止	薬物動態、バイオマーカー／薬力学、免疫原性、PPK、心電図評価

試験番号 （添付資料番号） デザイン及び患者集団 （治験依頼者）	投与	投与した被験者数	薬物動態用検体採取時点	臨床薬理学的プロファイルへの寄与
剤療法の第 2 相バイオマーカー試験 （BMS が実施した海外臨床試験）	用量コホート： Elotuzumab 20 mg/kg（コホート 1）及び 10 mg/kg（コホート 2）		時。30 日及び 60 日追跡調査時	
第 3 相臨床試験				
CA204004 （モジュール 5.3.5.1-1） ELOQUENT-2：再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした、elotuzumab/レナリドミド/低用量デキサメタゾン併用療法とレナリドミド/低用量デキサメタゾン併用療法のランダム化非盲検第 3 相試験 （BMS が実施した海外臨床試験）	レナリドミド 1 日 1 回経口投与（Day 1～21）／デキサメタゾン経口又は静脈内投与（Day 1、8、15、22）と elotuzumab（サイクル 1 及び 2 の Day 1、8、15、22 に、以降のサイクルの Day 1 及び 15 に 10 mg/kg を静脈内投与）の併用投与群、又は elotuzumab 非併用投与群に 1：1 にランダムに割り付け、疾患進行、容認できない毒性、又は被験者が治験薬投与中止の他の基準に適合するまで、28 日サイクルで投与した。 用量コホート： 対照群：レナリドミド 25 mg 及びデキサメタゾン 40 mg 治験薬投与群：elotuzumab 10 mg/kg、レナリドミド 25 mg、デキサメタゾン（elotuzumab を投与しない週は 40 mg を経口投与、elotuzumab と併用する週は 8 mg を静脈内投与 + 28 mg を経口投与）	対照群： 317 例 治験薬投与群： 318 例 （日本人： 対照群： 29 例 治験薬投与群： 31 例）	サイクル 1 Day 1 の 0 時間（投与前）及び投与終了後 30 分、2 時間 Day 8 の 0 時間（投与前）、投与終了後 2 時間 Day 15 の 0 時間（投与前）、投与終了後 30 分 Day 22 の 0 時間（投与前）、投与終了後 30 分、2 時間 サイクル 2 Day 1 及び Day 22 の 0 時間（投与前）、投与終了後 2 時間 サイクル 3 Day 1 の 0 時間（投与前）、投与終了後 30 分、2 時間 Day 15 の 0 時間（投与前） サイクル 4、6、9、12、15、18 Day 1 の 0 時間（投与前） 試験終了／中止時 追跡調査 30 日、追跡調査 60 日	薬物動態、PGX、免疫原性、PPK、E-R、心電図評価

Source：HuLuc63-1701 CSR（モジュール 5.3.3.2-2）、HuLuc63-1702 CSR（モジュール 5.3.3.2-3）、HuLuc63-1703 CSR（モジュール 5.3.5.2-1）、CA204005 CSR（モジュール 5.3.3.2-1）、CA204007 CSR（モジュール 5.3.3.3-1）、CA204009 CSR（モジュール 5.3.5.1-2）、CA204011 CSR（モジュール 5.3.4.2-1）、CA204004 CSR（モジュール 5.3.5.1-1）

a HuLuc63-1702 の第 1 相期が完了した後、第 2 相期は別の CA204009 ランダム化試験として実施することに決めたため、第 1 相臨床試験に含めた。

b CSR に第 1b 相の結果を 2 相期と併合し、併合した結果を 2.1.5 項に示した。

c 透析が必要な被験者のみから、サイクル 1 の Day 1 に投与を行った後の Day 2 又は 3 の初回透析時に検体を採取した。透析器に入った血液を検体として採取した。

略語：BMS = ブリストル・マイヤーズ スクイブ社、E-R = 曝露－応答解析、ESRD = 末期腎不全、NRF = 正常腎機能、PGX = ファーマコゲノミクス、PPK = 母集団薬物動態、SRI = 重度腎機能障害

2 個々の試験結果の要約

2.1 薬物動態

単回投与及び反復投与時の PK、用量比例性、累積係数及び腎機能障害による影響を評価した。

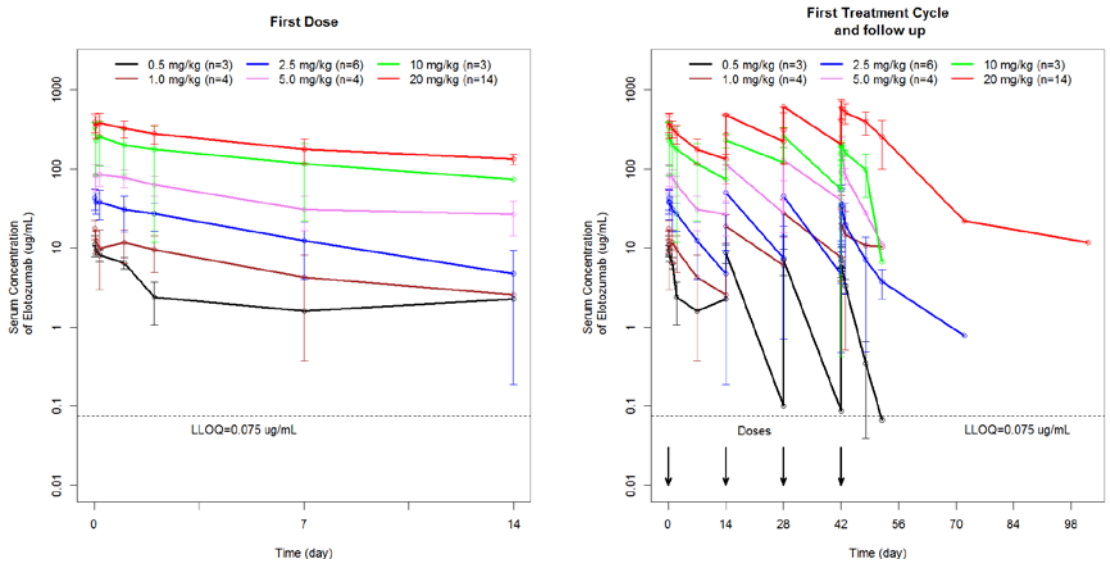
2.1.1 第 1 相試験（HuLuc63-1701 試験）

HuLuc63-1701 試験は、進行多発性骨髄腫患者を対象に 1 サイクル 8 週間として本薬を 2 週間間隔で投与する第 1 相、多施設共同、非盲検、用量漸増単独投与試験である。試験の要約を Table 1-1 に示す。本試験の主要目的は、本薬投与時の最大耐量（以下、MTD）の決定及び安全性の評価、副次目的は本薬の PK、PD、有効性及び免疫原性の評価であった。本薬の安全性プロファイルは管理可能なものであり、MTD は特定されなかった。奏効例は認められなかったが、これは、被験者が多種類の前治療歴を有したためと考えられた。最良効果は、被験者の 26.5%で認められた stable disease（SD）であった。

2.1.1.1 単回投与時の薬物動態

本薬 0.5、1.0、2.5、5.0、10 及び 20 mg/kg を単回投与した時及び反復投与した時の平均血清中濃度（±標準偏差）推移を Figure 2.1.1.1-1 に示し、PK パラメータを Table 2.1.1.1-1 に要約する。本薬の用量増加（0.5 mg/kg～20 mg/kg）に従って、全身クリアランス（以下、CLT）は 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（以下、T-HALF）は延長傾向を示した（Table 2.1.1.1-1）。分布容積（約 3～6 L）はヒトの血漿量と同程度であった。

Figure 2.1.1.1-1: 単回及び反復投与時における平均血清中濃度（±標準偏差）の経時推移（HuLuc63-1701 試験）



Source：HuLuc63-1701 CSR Erratum【モジュール 5.3.3.2-2、Erratum、Figure S-1】
略語：LLOQ = 定量下限未満
右図の下向き矢印は elotuzumab の投与日（2 週間間隔）を示す。平均値（±標準偏差）の算出には ADA 陽性被験者を含めた。

Table 2.1.1.1-1:　単回投与時の薬物動態パラメータの要約統計量（HuLuc63-1701 試験）

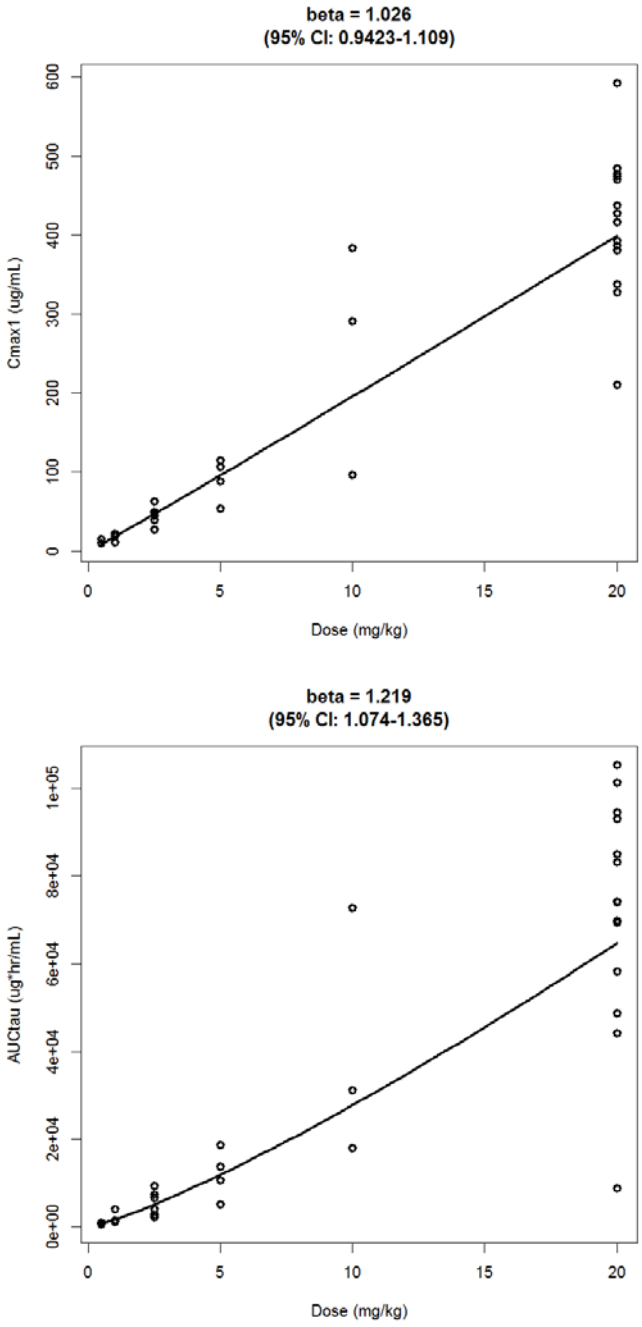
PK パラメータ	統計	Elotuzumab の用量 (mg/kg)					
		0.5 (N = 3)	**1.0 (N = 4)**	**2.5 (N = 6)**	**5.0 (N = 4)**	**10 (N = 3)**	**20 (N = 14)**
Cmax (µg/mL)	GeoMean	11.1	17.0	43.7	86.9	334.1	404.9
	CV%	26.4	27.5	26.8	30.0	19.5	21.7
	N	3	4	6	4	2	14
Tmax (h)	Median	1.4	1.5	2.9	5.2	5.2	4.8
	Range	1.3-2.9	1.5-1.5	1.5-4.0	1.9-5.2	1.5-5.5	3.4-28.3
	N	3	4	6	4	3	14
AUC(Last) (µg•h/mL)	GeoMean	635.1	1799.1	4725.2	14041.4	34442.0	64559.8
	CV%	27.1	63.7	52.6	28.4	70.6	30.2
	N	2	4	6	3	3	5
AUC(INF) (µg•h/mL)	GeoMean	684.8	1425.0	5316.6	13730.3	27196.2	84204.0
	CV%	21.2	15.8	61.8	NC	42.9	31.1
	N	2	3	6	1	2	2
T-HALF (day)	Mean	2.4	3.8	4.3	6.6	4.6	7.8
	SD	0.3	1.6	1.9	NC	0.1	0.3
	N	2	3	6	1	2	2
CLT (mL/h/kg)	GeoMean	0.73	0.70	0.47	0.36	0.37	0.24
	CV%	21.2	16.98	63.18	NC	42.91	31.03
	N	2	3	6	1	2	2
Vz (mL/kg)	GeoMean	60.9	86.3	64.7	83.8	58.5	63.8
	CV%	11.0	60.9	40.9	NC	44.2	27.0
	N	2	3	6	1	2	2

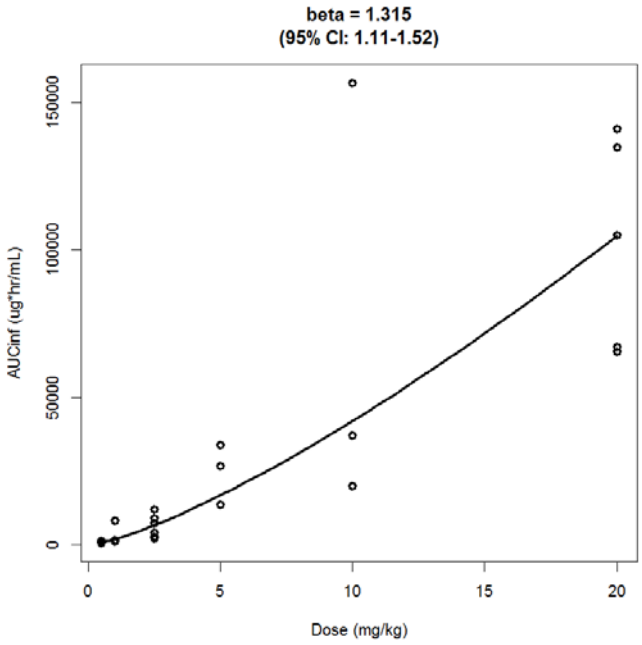
Source: HuLuc63-1701 CSR Erratum【モジュール 5.3.3.2-2、Erratum、Table S-1】
略語：PK = 薬物動態、Cmax = 最高血清中濃度、Tmax = 最高血清中濃度到達時間、AUC(Last) = 0 時間から最終測定可能時間までの血清中濃度曲線下面積、AUC(INF) = 0 時間から無限時間までの血清中濃度曲線下面積、T-HALF = 消失半減期、CLT = 全身クリアランス、Vz = 終末消失相の分布容積（= Vdβ）、GeoMean = 幾何平均値、CV = 変動係数、Median = 中央値、Range = 範囲、SD = 標準偏差、NC = 算出せず、N = 被験者数

2.1.1.2　用量比例性

単回投与時の Cmax は、用量 0.5～20 mg/kg の範囲全体で用量にほぼ比例して上昇し（Figure 2.1.1.2 - 1）、パワーモデルで推定した傾き（β）は 1.026（95%信頼区間：0.9423～1.109）であった。AUC(TAU)及び AUC(INF)の平均推定値は、用量 0.5～20 mg/kg の範囲全体で用量比例性を上回って上昇し（Figure 2.1.1.2-1）、推定した傾きはそれぞれ 1.219（95%信頼区間：1.074～1.365）及び 1.315（95%信頼区間：1.11～1.52）であった。

Figure 2.1.1.2-1: **単回投与時の Cmax、AUC(TAU)及び AUC(INF)の用量比例性（HuLuc63-1701 試験）**





Source：HuLuc63-1701 CSR Erratum【モジュール 5.3.3.2-2、Erratum、Figure 7、Figure 8、Figure 9】
丸印は個々の被験者のデータを示し、実線はパワーモデルを用いた回帰曲線を示す。
略語：C1max = 単回投与後の最高血清中濃度、AUC_{tau} = AUC(TAU) = 1 投与間隔の血清中濃度時間曲線下面積、AUC_{inf} = AUC(INF) = 0 時間から無限時間までの血清中濃度曲線下面積、β = パワーモデルのべき変数、CI = 信頼区間

2.1.1.3 反復投与時の薬物動態

本薬 0.5、1.0、2.5、5.0、10 及び 20 mg/k を反復投与した時の平均血清中濃度（±標準偏差）を Figure 2.1.1.1-1 に示し、PK パラメータを Table 2.1.1.3-1 に要約する。PK の採取時点数が少なく、正式な用量比例性の評価は実施しなかったが、用量依存的な曝露量の増加が認められた。1 サイクルを 8 週間として本薬を 2 週間間隔で反復投与したときのサイクル 1 での本薬の累積係数は、用量間で違いが認められた。累積係数の幾何平均値は、用量 0.5～20 mg/kg の範囲全体で 0.7～1.8 であった（Table 2.1.1.3-1）。

Table 2.1.1.3-1:　反復投与時の薬物動態パラメータの要約統計量（HuLuc63-1701 試験）

PK パラメータ	統計	Elotuzumab の用量（mg/kg）					
		0.5 (N = 2)	**1.0 (N = 3)**	**2.5 (N = 4)**	**5.0 (N = 3)**	**10 (N = 2)**	**20 (N = 9)**
Cmax (µg/mL)	GeoMean	7.3	21.5	50.1	154.1	215.0	553.3
	CV%	33.8	77.3	2.1	36.7	17.2	20.0
	N	2	3	3	3	2	8
Tmax (h)	Median	3.3	1.6	1.5	5.3	4.8	3.4
	Range	1.4-5.1	1.5-3.0	1.5-5.1	1.8-5.4	3.8-5.8	3.2-7.2
	N	2	3	3	3	2	8
AUC(Last) (µg•h/mL)	GeoMean	472.7	2256.1	6881.3	24226.4	35325.1	124300.4
	CV%	27.9	128.6	48.1	80.8	39.7	32.1
	N	2	3	3	2	2	4
AR	GeoMean	0.7	1.1	1.2	1.7	1.5	1.8
	CV%	0.8	82.3	30.6	49.7	1.9	20.5
	N	2	3	3	2	2	4

Source: HuLuc63-1701 CSR Erratum【モジュール 5.3.3.2-2、Erratum、Table S-2】
AR = 累積係数、反復投与時の AUC(TAU)と単回投与時の AUC(TAU)の比
括弧内の N は反復投与時の解析用データが得られた被験者数である。
略語：PK = 薬物動態、Cmax = 最高血清中濃度、Tmax = 最高血清中濃度到達時間、AUC(Last) = 0 時間から最終測定可能時間までの血清中濃度曲線下面積、GeoMean = 幾何平均値、CV = 変動係数、NA = データなし

本薬の血清中トラフ濃度（以下、Cmin）に関しては、データが得られた例数が限られていた（モジュール 5.3.3.2-2、CSR Appendix 16.2.6.2、TR10317）が、Cmin の幾何平均値は 5.0 mg/kg 未満では 10 µg/mL 未満、5.0 mg/kg 以上では約 22～260 µg/mL であった。10 mg/kg 反復投与時の Cmin の幾何平均値は、26～69 µg/mL であった。

2.1.2　第 1 相試験（HuLuc63-1702 試験）

HuLuc63-1702 試験は、1～3 レジメンの前治療歴を有する多発性骨髄腫患者を対象とした第 1/2 相、多施設共同、非盲検、反復投与、用量漸増によるボルテゾミブとの併用試験である。HuLuc63-1702 試験の要約を Table 1-1 に示す。本試験の主要目的はボルテゾミブと併用投与したときの本薬の MTD の特定、副次目的は併用療法における有効性、安全性、PK、PD、免疫原性の評価であった。再発又は難治性の多発性骨髄腫患者の本薬に対する忍容性はおおむね良好であり、ボルテゾミブとの併用投与による有効性が示唆された。MTD は特定されなかった。ヨーロッパ血液骨髄移植グループ（The European Group for Blood and Marrow Transplantation、以下、EBMT）規準に基づく奏効割合（以下、ORR）は 48.1%であった。

2.1.2.1　単回投与時及び反復投与時の薬物動態

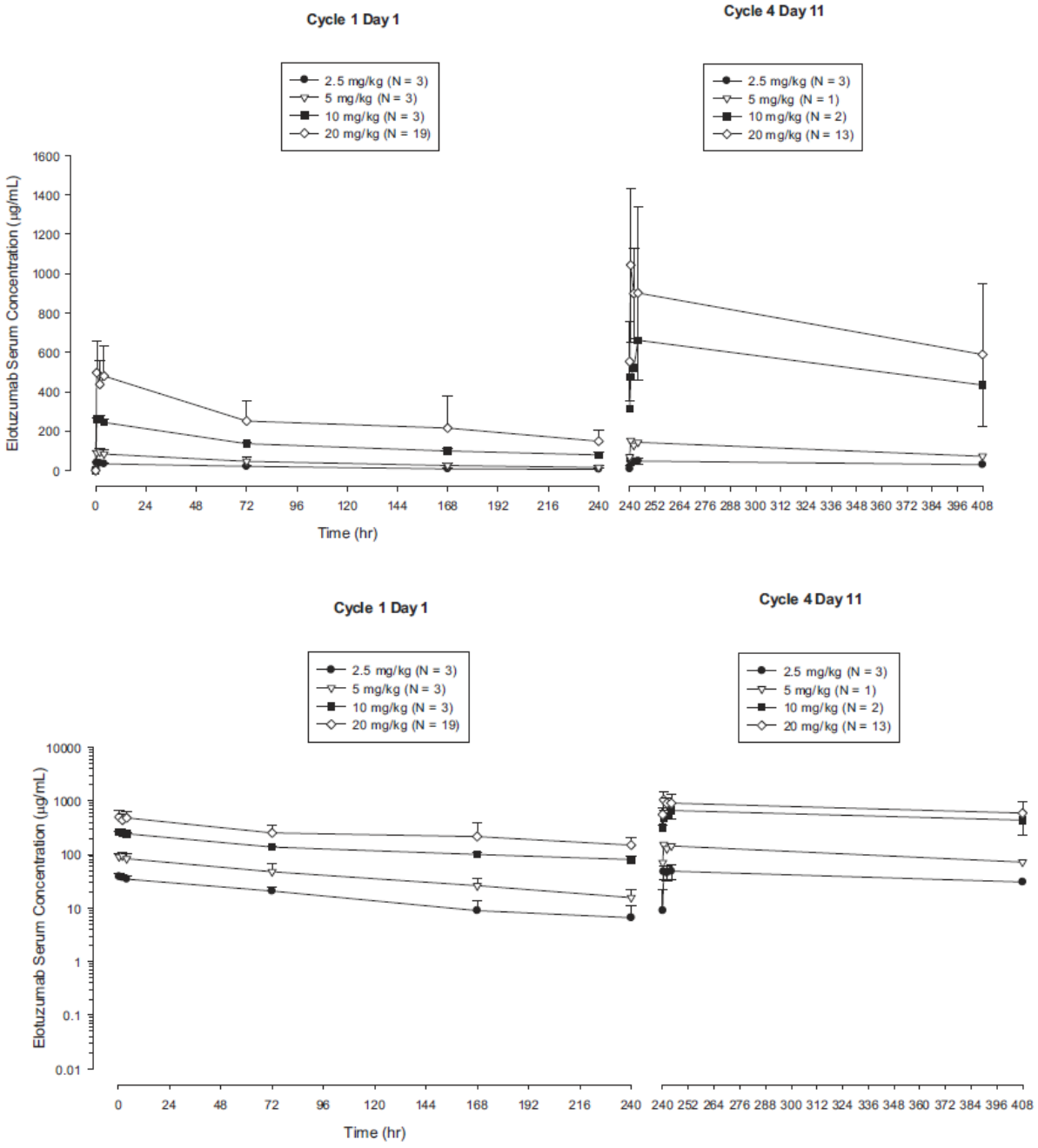
サイクル 1 Day 1 及びサイクル 4 Day 11 に本薬を静脈内投与したときの平均血清中濃度（+標準偏差）の経時推移を Figure 2.1.2.2-1 に示し、PK パラメータを Table 2.1.2.2-1 に要約する。

本薬の用量増加（2.5～20 mg/kg）に従って、平均 CLT の低下及び平均 T-HALF の延長の傾向がみられた。分布容積ではこのような傾向は認められなかった。サイクル 4 Day 11 の平均 Cmin は、2.5 mg/kg では 34.5 μg/mL、5.0 mg/kg では 72.0 μg/mL、10 mg/kg では 435.7 μg/mL、20 mg/kg では 581.9 μg/mL であったことから、Cmin は用量依存的に上昇することが示された。

2.1.2.2 用量比例性

サイクル 1 及びサイクル 4 において、Cmax 及び AUC が 2.5～10 mg/kg の用量比例性を上回って上昇したが、10～20 mg/kg では用量比例性が認められた。用量比例性を上回る Cmax と AUC の上昇は、サイクル 1 Day 1 における用量依存的な CLT の低下と T-HALF の延長に一致した。

Figure 2.1.2.2-1: **サイクル 1 Day 1 及びサイクル 4 Day 11 の平均血清中濃度（+標準偏差）の経時推移（上図：線形グラフ、下図：対数線形グラフ）（HuLuc63-1702 試験）**



Source：HuLuc63-1702 CSR【モジュール 5.3.3.2-3、Figure 6、Figure 7】

Table 2.1.2.2-1:　サイクル 1 Day 1 及びサイクル 4 Day 11 の薬物動態パラメータの要約統計量（HuLuc63-1702 試験）

用量 (mg/kg)	サイクル Day (C D)	N	PK パラメータ							
			Cmax (µg/mL)	Tmax[a] (h)	Cmin (µg/mL)	AUC(TAU)[b] (µg•h/mL)	AUC(INF) (µg•h/mL)	T-HALF[c] (h)	CLT (mL/h/kg)	Vz (mL/kg)
			GeoMean (%CV)	中央値 (Min～Max)	平均値 (SD)	GeoMean (%CV)	GeoMean (%CV)	平均値 (SD)	平均値 (SD)	平均値 (SD)
2.5	C1 D1	3	38.51 （12.6)	2.92 (0.83～3.02)	ND	3905.8 (21.8)	4858.7 (39.3)	98.8 (47.4)	0.54 (0.20)	68.8 (9.4)
	C4 D11	3	47.24 (26.8)	1.70 (1.50～3.00)	34.49 (3.72)	10936[d]	ND	ND	ND	ND
5.0	C1 D1	3	95.30 (15.2)	3.00 (1.45～5.35)	ND	9640.3 (28.4)	12110.8 (31.8)	110.5 (35.1)	0.43 (0.17)	65.7 (18.1)
	C4 D11	1	152.26	1.92	72.04	23224.4	ND	ND	ND	ND
10	C1 D1	3	266.6 (4.61)	4.08 (3.55～5.25)	ND	32925.6 (11.6)	49346.8 (8.9)	140.6 (11.4)	0.20 (0.02)	41.2 (4.1)
	C4 D11	2	644.7 (31.9)	6.69 (6.45～6.93)	435.7 (31.6)	122650.5 (15.0)	ND	ND	ND	ND
20	C1 D1	19	485.2 (29.6)	4.50 (0.00～6.58)	ND	56604.8[e] (43.2)	95028.9[f] (44.3)	185.9[f] (63.1)	0.23[f] (0.09)	56.3[f] (18.1)
	C4 D11	12	980.2 (34.9)	3.49 (2.00～240)	581.9 (359.2)	208600[g] (50.6)	ND	ND	ND	ND

Source：HuLuc63-1702 CSR【モジュール 5.3.3.2-3、Table 24、Table 14.2_4.2.1.1、Table 14.2_4.2.1.3、Table 14.2_4.2.2.1、Table 14.2_4.2.2.3、Table 14.2_4.2.3.1、Table 14.2_4.2.3.3、Table 14.2_4.2.4.1、Table 14.2_4.2.4.3】

a Table 14.2_4.2.1.1、Table 14.2_4.2.1.3、Table 14.2_4.2.2.1、Table 14.2_4.2.2.3、Table 14.2_4.2.3.1、Table 14.2_4.2.3.3、Table 14.2_4.2.4.1、Table 14.2_4.2.4.3 のデータからマニュアルで算出した中央値

b AUC(TAU) = 最終濃度到達時間が 200 時間を超えた場合（TAU = 240 時間）、定量可能な最終時点までの AUC

c 報告された調和平均及び標準偏差

d 1 例

e Table 14.2_4.2.4.1 のデータからマニュアルで算出した幾何平均値、16 例

f 16 例

g Table 14.2_4.2.4.3 のデータからマニュアルで算出した幾何平均値、7 例
略語：C = サイクル、D = Day、PK = 薬物動態、Cmax = 最高血清中濃度、Tmax = 最高血清中濃度到達時間、Cmin = 血清中トラフ濃度、AUC(TAU) = 1 投与間隔の血清中濃度時間曲線下面積［最終濃度到達時間が 200 時間を超えた場合（TAU = 240 時間）］、AUC(INF) = 0 時間から無限時間までの血清中濃度曲線下面積、T-HALF = 消失半減期、CLT = 全身クリアランス、Vz = 終末消失相の分布容積（= Vdβ）、GeoMean = 幾何平均値、CV = 変動係数、Min = 最小値、Max = 最大値、SD = 標準偏差、N = 被験者数、ND = 測定なし

2.1.3 第 1 相試験（CA204005 試験）

CA204005 試験は、日本で実施した再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とする第 1 相、用量漸増による elotuzumab + レナリドミド + 低用量デキサメタゾン（E-Ld）療法試験である。本試験の主要目的は E-Ld 療法の安全性及び忍容性評価、副次目的は本薬の抗腫瘍効果、PK 及び免疫原性評価であった。CA204005 試験の要約を Table 1-1 に示す。日本人の再発又は難治性の多発性骨髄腫患者での本薬の安全性、忍容性プロファイルは許容可能であり、用量制限毒性（以下、DLT）は認められなかった。投与被験者 6 例中 5 例（83%）が、EBMT 基準に基づく partial response（以下、PR）以上の奏効を達成した。

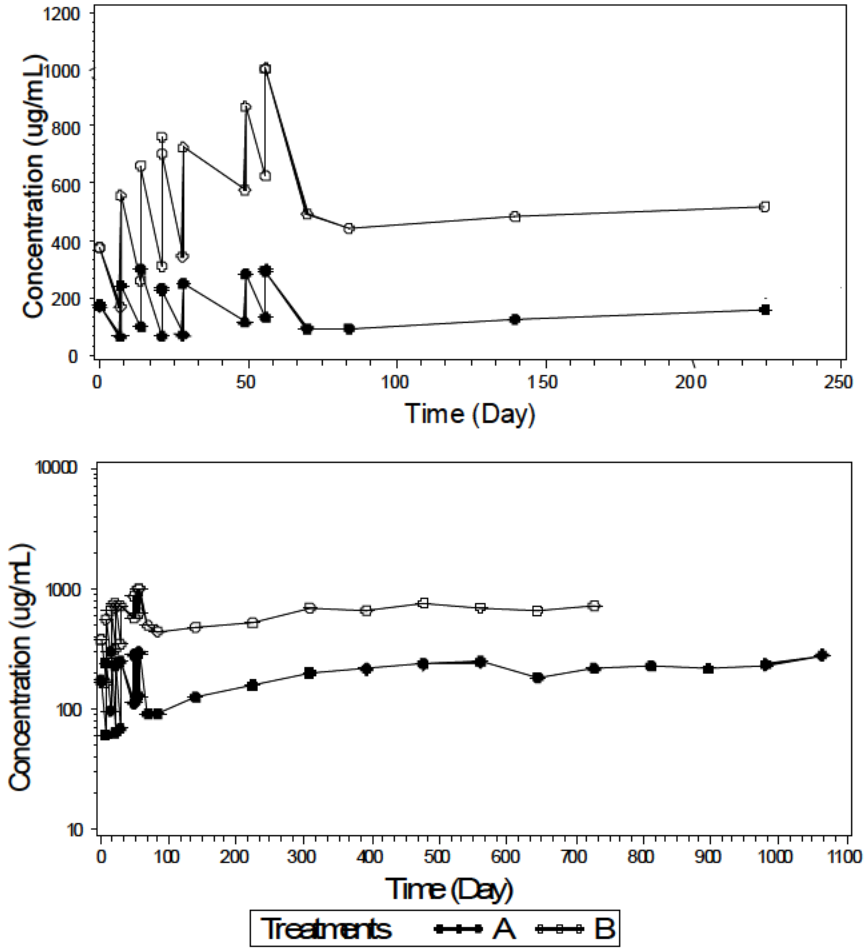
2.1.3.1 薬物動態

本薬の初回投与後 250 日間（9 サイクル）及び 39 サイクルまでの平均血清中濃度の経時推移を Figure 2.1.3.1-1 に示す。サイクル 1～3 における PK パラメータの要約統計量を Table 2.1.3.1-1 に示す。PK の採取時点数が少数であるため、ノンコンパートメント解析（以下、NCA）は実施せず、投与直後と投与前の血清中濃度（それぞれ、Cmax と Cmin）を報告した。

初回投与（サイクル 1 Day 1）時の Cmax の幾何平均値は、10 mg/kg では 173 µg/mL、20 mg/kg では 376 µg/mL であった。反復投与後、サイクル 3 Day 1 の Cmax の幾何平均値は、10 mg/kg では 286 µg/mL、20 mg/kg では 972 µg/mL であり、2 倍の用量増加に対して Cmax の上昇は 3 倍を上回った。サイクル 3 までの Cmax の幾何平均値の範囲は、10 mg/kg では 173～297 µg/mL、20 mg/kg では 376～972 µg/mL であった。

サイクル 3 Day 15 における Cmin の幾何平均値は、10 mg/kg では 59.4 µg/mL、20 mg/kg では 466 µg/mL であり、2 倍の用量増加に対して Cmin は約 8 倍上昇した。サイクル 3 までの Cmin の幾何平均値の範囲は 10 mg/kg では 25～97 µg/mL、20 mg/kg では 165～579 µg/mL であった。

Figure 2.1.3.1-1: **初回投与後 250 日間（9 サイクル）（上図：線形スケール）及び 39 サイクルまで（下図：対数線形スケール）の平均血清中濃度経時推移（CA204005 試験）**



Source：CA204005 CSR【モジュール 5.3.3.2-1、Figure 9.2-1】
Treatment A：E-Ld（Elotuzumab 10 mg/kg）
Treatment B：E-Ld（Elotuzumab 20 mg/kg）

Table 2.1.3.1-1:　サイクル 1～3 における薬物動態パラメータの要約統計量（CA204005 試験）

PK パラメータ	統計	サイクル	Day	Elotuzumab の用量(mg/kg)	
				10 (N = 3)	20 (N = 3)
Cmax (µg/mL)	GeoMean (%CV)	1	1	173 (9)	376 (14)
			8	237 (19)	549 (18)
			15	297 (10)	652 (21)
			22	234 (14)	724 (45)[a]
		2	1	240 (28)	671 (51)
			22	270 (32)	844 (26)
		3	1	286 (32)	972 (32)
Cmin (µg/mL)	GeoMean (%CV)	1	1	NA	NA
			8	59.1 (28)	165 (20)
			15	97.0 (12)	252 (30)
			22	24.6 (87)	280 (62)[a]
		2	1	25.8 (95)[b]	389 (64)[a]
			22	57.8 (82)	547 (41)
		3	1	77.2 (78)[c]	579 (46)
			15	59.4 (78)	466 (38)

Source：CA204005 CSR【モジュール 5.3.3.2-1、Table 9.2-1 及び Table S.8.2.2】

a　2 例のデータ。1 例は有害事象のため elotuzumab を投与しなかったためデータなし。
b　3 例 ADA 陽性（ADA は各サイクルの Day 1 に測定し、Day 8、15、22 には測定せず）
c　1 例 ADA 陽性（ADA は各サイクルの Day 1 に測定し、Day 8、15、22 には測定せず）
略語：PK = 薬物動態、Cmax = 最高血清中濃度、Cmin = トラフ濃度、GeoMean = 幾何平均値、CV = 変動係数、NA = データなし

2.1.4　第 1 相試験（CA204007 試験）

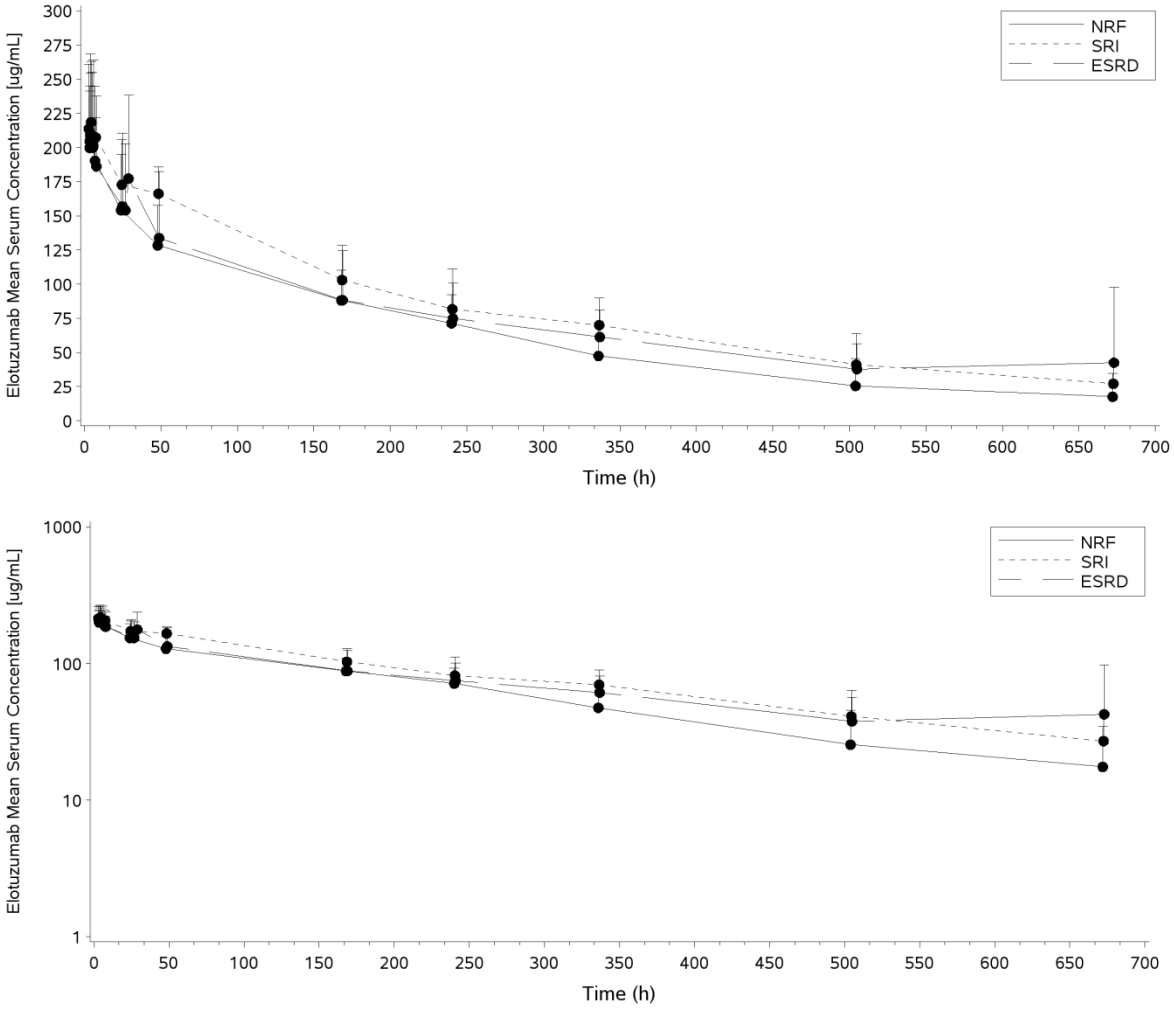
CA204007 試験は、新たに診断された多発性骨髄腫若しくは再発又は難治性の多発性骨髄腫の患者を対象に、正常腎機能（以下、NRF）8 例、血液透析を必要としない重度腎機能障害（以下、SRI）9 例、血液透析を必要とする末期腎不全（以下、ESRD）9 例に E-Ld を施行する第 1b 相試験である。CA204007 試験の要約を Table 1-1 に示す。Cockcroft-Gault 式で算出したクレアチニンクリアランス（以下、CrCL）（以下、C-G CrCL）に基づく方法と、MDRD（以下、Modification of Diet in Renal Disease）式で算出した推定糸球体濾過量（eGFR）（MDRD eGFR）に基づく方法との 2 種の方法を用いて、被験者を腎機能別に 3 つの群に割り付けた [3]。本試験の主要目的は SRI 及び ESRD が単回投与時の PK に及ぼす影響について評価すること、副次目的は安全性及び免疫原性を評価することであった。また、探索的目的として SRI 被験者及び ESRD 被験者の腎機能改善の程度と時間、抗腫瘍効果、腎機能別の PK 成績を評価した。

多発性骨髄腫患者の E-Ld に対する忍容性は、腎機能に関わらず良好であり、全群で有効性が認められた。

2.1.4.1 単回投与時の薬物動態

C-G CrCL に基づく 3 つの腎機能別の、本薬の平均血清中濃度（+標準偏差）の経時推移を Figure 2.1.4.1-1 に示す。

Figure 2.1.4.1-1: サイクル 1 Day 1 投与後の腎機能別（C-G CrCL による）平均血清中濃度（+標準偏差）経時推移（上図：線形グラフ、下図：対数線形グラフ）（CA204007 試験）



Source：CA204007 CSR【モジュール 5.3.3.3-1、Figure 9-1 及び Figure 9-2】
NRF 群 8 例、SRI 群 7 例、ESRD 群 8 例
ESRD 群の 48 時間後透析後平均濃度は 1 例であったため除外した。
評価可能な薬物動態データが不十分であったこと、及び CrCL 基準を一部満たしていなかったこと、不正確な投与（> 10 mg/kg）のため、SRI 群の被験者 2 例及び ESRD 群の 1 例は平均値の要約から除外した。
略語：NRF = 正常腎機能、SRI = 重度腎機能障害、ESRD = 末期腎不全

2.1.4.2 ANOVA モデルを用いた薬物動態パラメータの統計解析

サイクル 1 Day 1 の投与後の PK パラメータ要約統計量並びに ANOVA（分散分析）及び一対比較法を用いた統計解析結果を Table 2.1.4.3-1 に示す。

AUC(INF)及び Cmax の幾何平均値は、SRI 群の方が NRF 群よりもそれぞれ約 30%及び 4%高く、ESRD 群は NRF 群と比較して AUC(INF)が約 10%高く、Cmax に差はなかった。90%信頼区間に 100%が含まれており、統計学的有意差は認められなかった。

3 つの腎機能群間での CLT、Vz、T-HALF の幾何平均値又は平均値の差（Table 2.1.4.3-1）はわずかであった。

2.1.4.3 血液透析の影響

ESRD 群のうち、サイクル 1 Day 1 の投与 24 時間後の血液透析前後に本薬の血清中濃度を測定した被験者はそれぞれ 6 例及び 7 例であった。本薬の平均血清中濃度（標準偏差）[症例数]は、血液透析実施前 154 µg/mL (49) [6]、実施後 177 µg/mL (61) [7]であった。血液透析前後の血清中濃度に有意差はなく、本薬は血液透析により除去されないことが示された。

Table 2.1.4.3-1: **薬物動態パラメータ要約統計量並びに ANOVA 及び一対比較法を用いた解析結果（C-G CrCL による腎機能別）（CA204007 試験）**

腎機能群	Elotuzumab の PK パラメータ						
	Cmax (µg/mL)	**Tmax (h)**	**AUC(0-T) (µg•h/mL)**	**AUC(INF) (µg•h/mL)**	**T-HALF (h)**	**CLT (mL/h/kg)**	**Vz (mL/kg)**
	GeoMean [N] (%CV)	中央値[N] (Min～Max)	GeoMean [N] (%CV)	GeoMean [N] (%CV)	平均値 [N] (SD)	GeoMean [N] (%CV)	GeoMean [N] (%CV)
NRF	217 [8] (24)	3.23 [8] (2.9～4.9)	39559 [8] (28)	46401 [8] (39)	204 [8] (134.11)	0.215 [8] (46)	59.4 [8] (30)
SRI	226 [7] (10)	3.87 [7] (2.8～6.8)	50080 [7] (20)	60255 [7] (31)	237 [7] (107.88)	0.166 [7] (28)	54.6 [7] (20)
ESRD	218 [8] (21)	3.33 [8] (2.82～25.92)	45937 [8] (31)	51227 [8] (39)	218 [8] (98.87)	0.195 [8] (54)	61.2 [8] (43)
ANOVA 及び一対比較法：点推定値及び 90% CI[a]							
SRI 対 NRF	104 (87.0, 125) % p = 0.704	NA	127 (95.5, 168) % p = 0.164	130 (90.4, 187) % p = 0.228	NA	NA	NA
ESRD 対 NRF	100 (84.5, 119) % p = 0.965	NA	116 (88.5, 152) % p = 0.355	110 (76.8, 159) % p = 0.642	NA	NA	NA

Source：CA204007 CSR【モジュール 5.3.3.3-1、Table 9.2-1 及び Table 9.2-2】

a Cmax 及び AUC の対数変換データ及び調整済み幾何平均値の比に基づく

略語：C-G = Cockcroft-Gault、CrCL = クレアチニンクリアランス、PK = 薬物動態、NRF = 正常腎機能、SRI = 重度腎機能障害、ESRD = 末期腎不全、Cmax = 最高血清中濃度、Tmax = 最高血清中濃度到達時間、AUC(0-T) = 投与 0 時間から最終定量可能時間までの血清中濃度時間曲線下面積、AUC(INF) = 0 時間から無限時間までの血清中濃度曲線下面積、T-HALF = 終末相の消失半減期、CLT = 全身クリアランス、Vz = 終末消失相の分布容積、GeoMean = 幾何平均値、CV = 変動係数、Min = 最小値、Max = 最大値、SD = 標準偏差、p = 確率値、NA = データなし、N = 被験者数、ANOVA = 分散分析、CI = 信頼区間

2.1.5 第 2 相試験（HuLuc63-1703 試験）

HuLuc63-1703 試験は、再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした第 1b/2 相、非盲検、用量漸増による E-Ld 療法試験である。第 1b 相期の主要目的は MTD の決定、副次目的は有効性、安全性、PK、PD 及び免疫原性の評価であった。第 2 相期の主要目的は本薬の有効性の評価、副次目的は第 1b 相期と同様であった。HuLuc63-1703 試験の要約を Table 1-1 に示す。

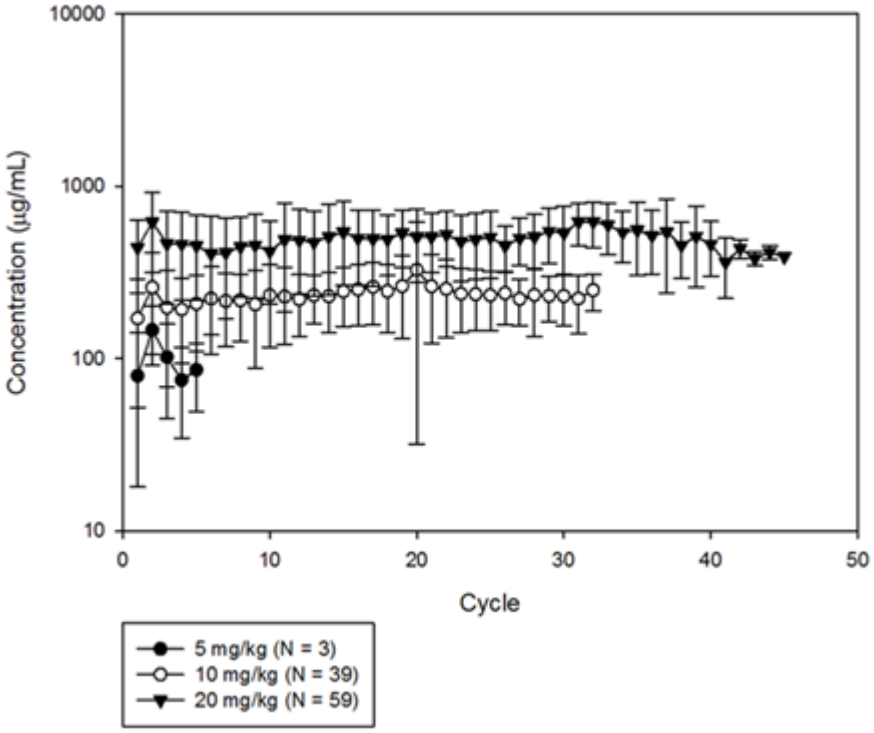
10 mg/kg 群の ORR（92%）及び無増悪生存期間（32.5 ヵ月）は、20 mg/kg 群（76%及び 25.0 ヵ月）を上回ったが、統計学的有意差はなかった。DLT は 3 群のいずれにも認められなかった。安全性成績から、再発又は難治性の多発性骨髄腫患者に対する E-Ld 療法として投与する本薬 5、10、20 mg/kg の安全性が示された。

2.1.5.1 トラフ濃度

被験者 101 例（5、10、20 mg/kg 群それぞれ 3、39、59 例）から本薬の PK データが得られた。1 投与間隔における PK 検体の採取時点数が少なかったため、NCA による PK パラメータは算出しなかった。

本薬を静脈内投与したときの平均 Cmin（±標準偏差）（対数線形スケール）を Figure 2.1.5.1-1 に示す。血清中 Cmin は各サイクルの Day 1 の投与前に測定した。5、10 及び 20 mg/kg 群それぞれの 6、34、46 サイクルのデータが得られた。本薬 5 mg/kg 投与時（サイクル 6 まで）の平均 Cmin は 75～146 μg/mL、10 及び 20 mg/kg 投与時（サイクル 10 まで）の平均 Cmin は 166～252 μg/mL 及び 406～619 μg/mL の範囲であった。

Figure 2.1.5.1-1:　　各サイクル終了時（次サイクル初日の投与前）の平均 Cmin（±標準偏差）（HuLuc63-1703 試験）



Source：HuLuc63-1703 CSR【モジュール 5.3.5.2-1、Figure 10】

2.1.6　　第 2 相試験（CA204009 試験）

CA204009 試験は、再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象に elotuzumab + ボルテゾミブ + 低用量デキサメタゾン（以下、E-Bd）とボルテゾミブ + 低用量デキサメタゾン（以下、Bd）を比較する非盲検、ランダム化、多施設共同、第 2 相試験である。CA204009 試験の要約を Table 1-1 に示す。本試験の主要目的は無増悪生存期間の群間比較、副次目的は奏効率の群間比較及び有効性と少なくとも 1 つの FcγRIIIa V 対立遺伝子との関連性の評価、探索的目的は併用療法に関する追加の有効性評価、安全性、PK、PD、PK／PD 及び免疫原性の検討であった。本試験では本薬 10 mg/kg を用いた E-Bd 療法群の無増悪生存期間が Bd 群を上回り E-Bd 療法は、Bd 療法に比べ無増悪生存期間のイベントリスクが減少した（p 値 = 0.0923）。E-Bd 療法は Bd 療法に比べ、本薬を併用することによる安全性への影響は小さかった。

2.1.6.1　　トラフ濃度

1 投与間隔における PK 検体の採取時点数が少なかったため、NCA による PK パラメータは算出しなかった。サイクル 2 の Day 1 における Cmin の幾何平均値は 148 µg/mL、18 サイクルまでの Cmin の幾何平均値は 148～339 µg/mL の範囲であった【モジュール 5.3.5.1-2、Table S.7.16】。

2.1.7 第 2 相試験（CA204011 試験）

CA204011 試験は、高リスク無症候性骨髄腫患者を対象に、本薬単独投与時の NK 細胞の状態と有効性との関係を評価する第 2 相バイオマーカー試験である。CA204011 試験の要約を Table 1-1 に示す。本試験の主要目的は、ベースラインの骨髄中 $CD56^{dim}$/CD16＋/CD3-/CD45＋（$CD56^{dim}$）細胞の割合と血清中 M 蛋白の最大変化との関係の検討、副次目的は、ORR、無増悪生存期間及び ECG パラメータへの影響の評価、探索的目的は、安全性、PK、PD、ファーマコゲノミクス、免疫原性及び追加の有効性の評価であった。コホート 1（20 mg/kg）の被験者の 1 例［31 例中 1 例（3.2%）］で PR が認められ、被験者の多く［31 例中 22 例（71.0%）］は SD で試験を継続した。本薬単独投与での安全性の懸念は認められなかった。

2.1.7.1 トラフ濃度

1 投与間隔における PK 検体の採取時点数が少なかったため、NCA による PK パラメータは算出しなかった。初回投与後（サイクル 1 Day 8）の Cmin の幾何平均値は、10 mg/kg 群で 78.0 µg/mL（16 例）、20 mg/kg 群で 155.0 µg/mL（15 例）であった【モジュール 5.3.4.2-1、Table S.7.26】。Cmin の幾何平均値は、10 mg/kg 群は 76～275 µg/mL（15 サイクルまでの値）、20 mg/kg 群は 32～155 µg/mL（18 サイクルまでの値）であった。

2.1.8 第 3 相試験（CA204004 試験）

CA204004 試験は、再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象に E-Ld 療法と Ld 療法を比較する非盲検、ランダム化、第 3 相試験である。主要目的及び副次目的は有効性評価、探索的目的は安全性、長期有効性、健康関連生活の質（HRQOL）、PK、ファーマコゲノミクス及び免疫原性の評価であった。また、本薬の心電図パラメータに対する影響を検討するため、心電図を評価するサブスタディに被験者 10 例が参加した。試験の結果、無増悪生存期間及び ORR の両主要評価項目を達成し、本薬の安全性プロファイルは許容できるものであったことから、E-Ld 療法として本薬が安全に使用可能であることが示された。

2.1.8.1 トラフ濃度

1 投与間隔における PK 検体の採取時点数が少なかったため、NCA による PK パラメータは算出しなかった。18 サイクルまでの Cmin の幾何平均値は 72.3～215.8 µg/mL の範囲であった【モジュール 5.3.5.1-1、Table S.7.15】。初回投与後（サイクル 1 Day 8）の Cmin の幾何平均値は 72.3 µg/mL であった。毎週投与 2 サイクル実施（56 日間）後のサイクル 3 Day 1 における Cmin の幾何平均値は 216 µg/mL であった。サイクル 3 以降は、本薬の投与間隔が週 1 回から 2 週 1 回に切り替わる。サイクル 15 Day 1 及びサイクル 18 Day 1 における Cmin の幾何平均値は、204 µg/mL 及び 194 µg/mL であった。

2.2 薬力学

2.2.1 SLAMF7 の受容体の占有率

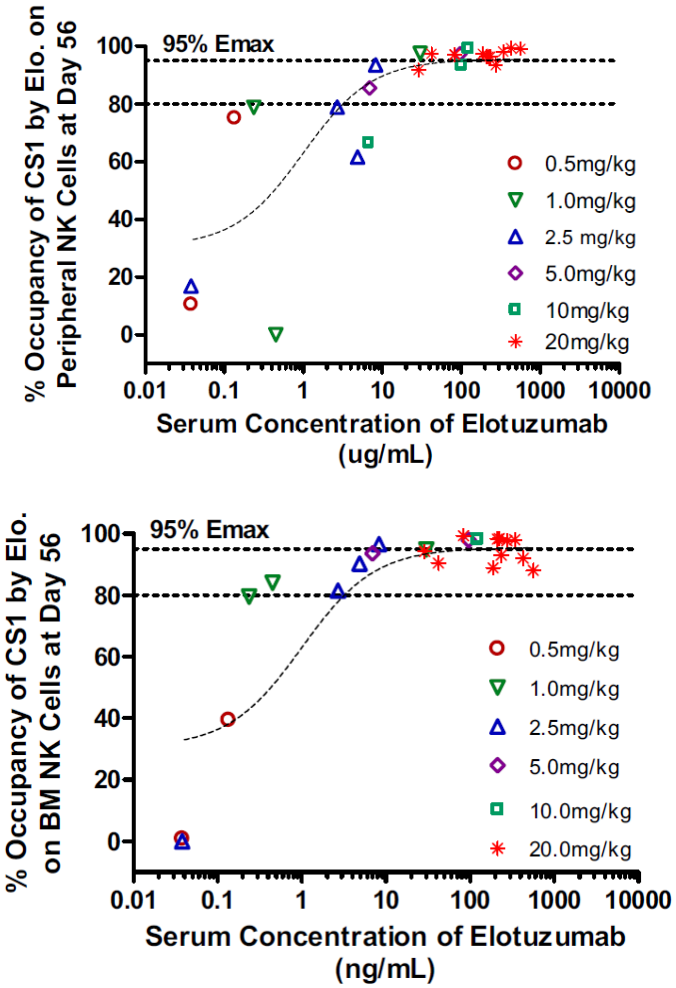
臨床試験において、本薬の投与量と、SLAMF7 に富む末梢血中の NK 細胞、骨髄中 NK 細胞及び形質細胞上の SLAMF7 の受容体占有率との間には有意な関連性が認められた。臨床試験の結果、本薬

の血清中濃度が 10～100 µg/mL のとき、SLAMF7 の受容体占有率は 80%を上回った（Figure 2.2.1.1-1、Figure 2.2.1.1-2、Figure 2.2.1.2-1、Figure 2.2.1.3-1）。上記の臨床試験の結果は、遺伝子組換え精製ヒト SLAMF7 蛋白質や種々のヒト白血球に対する本薬の結合を検討した *in vitro* 試験（モジュール 4.2.1.1、RTR3 及びモジュール 4.2.1.1、RTR8）の結果に一致する。これらの試験における IC50 は 1.3 µg/mL であった。また、本薬の濃度が 10～100 µg/mL のとき SLAMF7 への結合率は 80%を上回り（Figure 3.4.1.1-1）（モジュール 4.2.1.1、RTR3）、10～20 µg/mL のとき白血球表面の結合部位が飽和した（モジュール 4.2.1.1、RTR8）。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（モジュール 5.3.3.2-2、CSR Appendix 16.2.6.2、TR10317）。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 [4]、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 5.3.3.2-2、CSR Appendix 16.2.6.2、TR10317 及びモジュール 4.2.1.1、RTR15）。

2.2.1.1 第 1 相試験（HuLuc63-1701 試験）

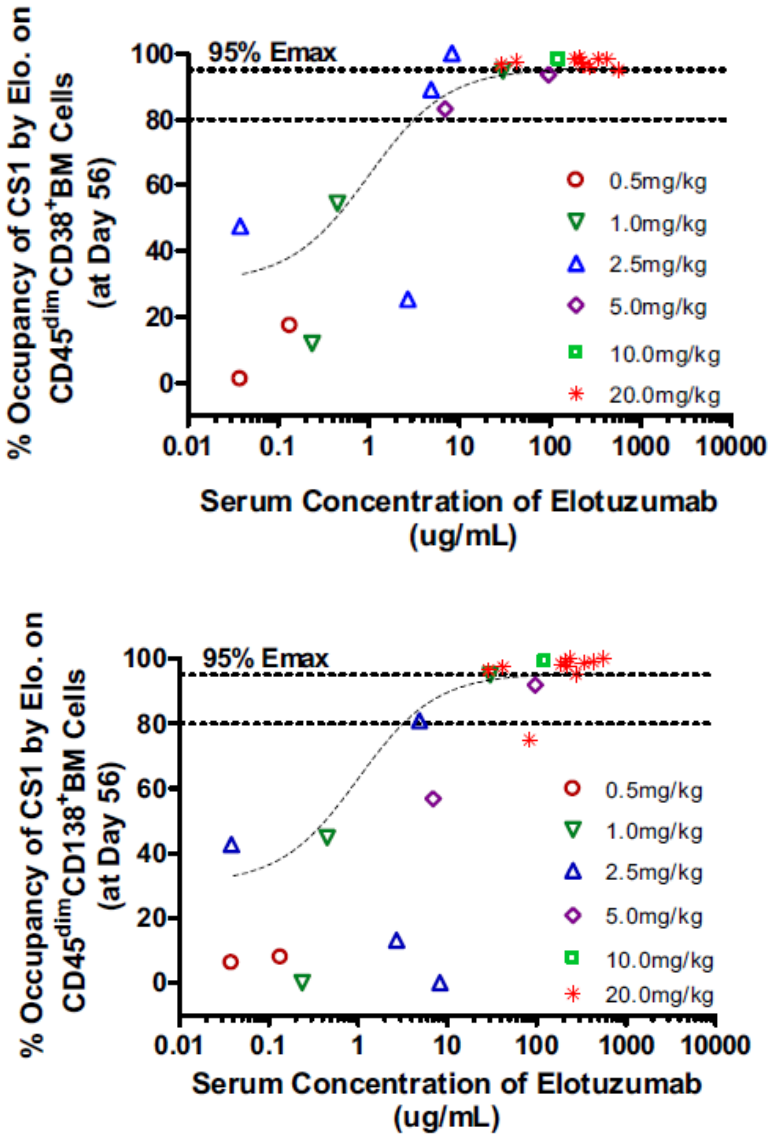
本薬の血清中濃度と、末梢血 NK 細胞上及び骨髄 NK 細胞上の SLAMF7 の受容体占有率との関係、並びに SLAMF7 に富む $CD45^{dim}CD38+$ 及び $CD45^{dim}CD138+$ 形質細胞上の SLAMF7 の受容体占有率との関係を、それぞれ Figure 2.2.1.1-1 及び Figure 2.2.1.1-2 に示す。

Figure 2.2.1.1-1: **Day 56 における末梢血（上図）及び骨髄（下図）NK 細胞 SLAMF7 結合部位の elotuzumab による占有率（HuLuc63-1701 試験）**



Source：HuLuc63-1701 Technical Report 【モジュール 5.3.3.2-2、CSR Appendix 16.2.6.2、TR10317、Figure 11 及び Figure 12】
記号：各用量の各被験者の観察データ、破線曲線：SLAMF7（CS1）の受容体占有率曲線
横破線は Emax の 80%及び 95%を示す。Emax = 100%
略語：SLAMF7 = signaling lymphocyte activation molecule family member 7 = CS1 = CD2 サブセット 1、BM = 骨髄、NK = ナチュラルキラー、Elo. = elotuzumab、Emax = 最大効果
注：下図の Elotuzumab の血清中濃度の単位は正しくは μg/mL であり、ng/mL ではない。

Figure 2.2.1.1-2: **Day 56 における骨髄 CD38＋細胞（上図）及び CD138＋細胞（下図）SLAMF7 結合部位の elotuzumab による占有率（HuLuc63-1701 試験）**

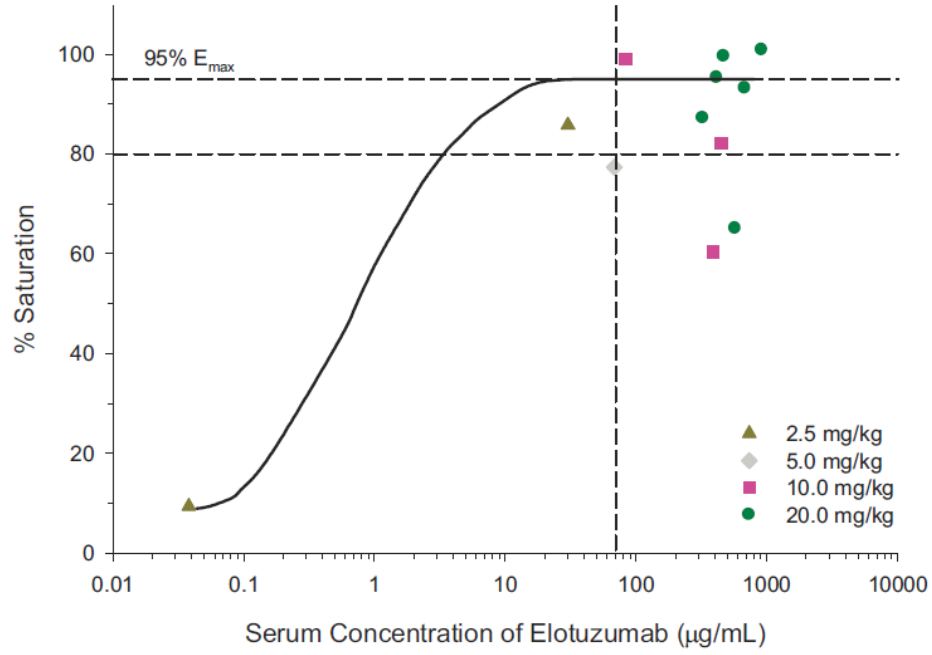


Source：HuLuc63-1701 Technical Report 【モジュール 5.3.3.2-2、CSR Appendix 16.2.6.2、TR10317、Figure 13 及び Figure 14】
記号：各用量の各被験者の観察データ、破線曲線：SLAMF7（CS1）の受容体占有率曲線
横破線は Emax の 80%及び 95%を示す。Emax = 100%
略語：SLAMF7 = signaling lymphocyte activation molecule family member 7 = CS1 = CD2 サブセット 1、BM = 骨髄、Elo. = elotuzumab、Emax = 最大効果

2.2.1.2 第 1 相試験（HuLuc63-1702 試験）

CD38＋形質細胞上 SLAMF7 の elotuzumab による受容体占有率と本薬の血清中濃度との関係を Figure 2.2.1.2-1 に示す。

Figure 2.2.1.2-1:　　CD38＋骨髄形質細胞 SLAMF7 結合部位の elotuzumab による占有率（HuLuc63-1702 試験）

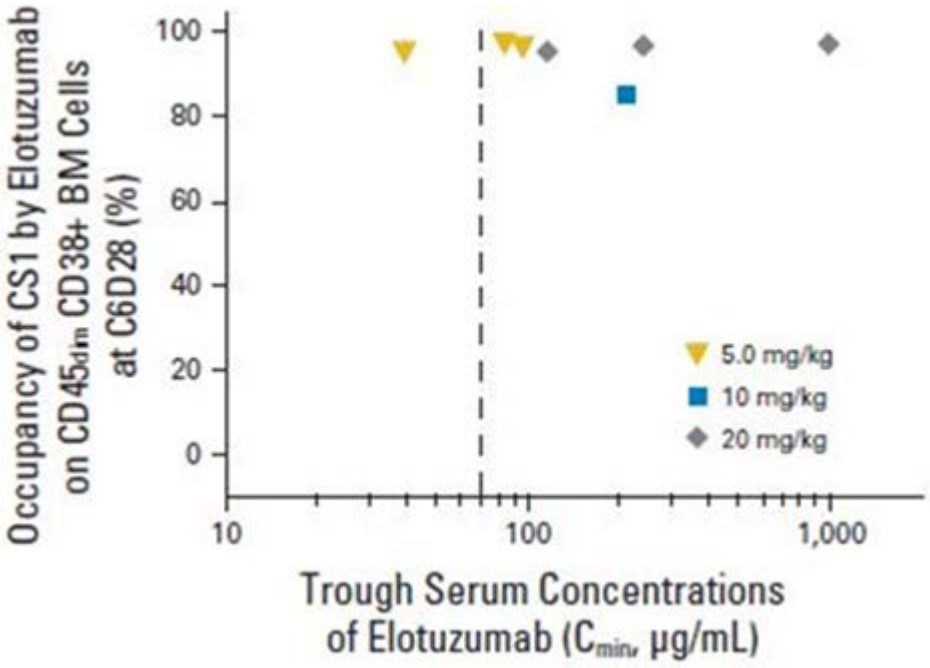


Source：HuLuc63-1702 CSR【モジュール 5.3.3.2-3、Figure 8】
Saturation = 受容体占有率
横破線は Emax の 80%及び 95%を示す。Emax = 100%
縦破線は、80%を上回る飽和が得られる目標 elotuzumab 血清中濃度 70 µg/mL を示す。
略語：SLAMF7 = signaling lymphocyte activaton molecule family member 7 = CS1 = CD2 サブセット 1、Emax = 最大効果

2.2.1.3　　第 2 相試験（HuLuc63-1703 試験）

SLAMF7 結合部位の受容体占有率の解析は、本試験の第 1b 相期の被験者についてのみ実施した。本薬に競合的な結合抗体と、サイクル 6 Day 28 の投与前に採取した骨髄穿刺液の抗 CD45、抗 CD38＋、抗 CD138＋とを組み合わせ、フローサイトメトリーを用いて形質細胞を解析した（Figure 2.2.1.3 - 1）。5、10、20 mg/kg の投与により、本薬が骨髄形質細胞の SLAMF7 へ結合することが明らかとなった。サイクル 6 Day 28 では、目標血清中濃度 70 µg/mL 以上で、SLAMF7 が豊富な CD38＋骨髄腫細胞の 80%超の SLAMF7 受容体部位が飽和したと考えられた。

Figure 2.2.1.3-1: **サイクル 6 Day 28 における骨髄形質細胞 SLAMF7 結合部位の elotuzumab による占有率（HuLuc63-1703 試験）**



Source：HuLuc63-1703 CSR【モジュール 5.3.5.2-1、Figure 12】
縦破線は、80%を上回る飽和が得られる elotuzumab の目標血清中トラフ濃度（Cmin）70 µg/mL を示す。
略語：SLAMF7 = signaling lymphocyte activation molecule family member 7 = CS1 = CD2 サブセット 1、BM = 骨髄、Cmin = 血清中トラフ濃度

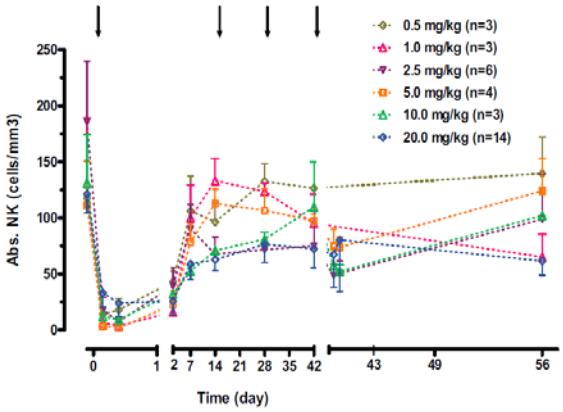
2.2.2 T 細胞、B 細胞、NK 細胞、SLAMF7＋NK 細胞及び総リンパ球の経時変化

HuLuc63-1701 試験では、初回投与後に NK 細胞数（Figure 2.2.2.1-1）、CD4＋細胞数、CD8＋細胞数、B 細胞数及び総リンパ球数並びに SLAMF7＋NK 細胞数が一過性に減少する傾向が認められたが、2 週間間隔による 4 回目投与（Day 42）後の変化は、初回投与後に比べて小さかった（モジュール 5.3.3.2-2、CSR Appendix 16.2.6.2、TR09312）。HuLuc63-1702 試験（モジュール 5.3.3.2-3）の結果は、HuLuc63-1701 試験（モジュール 5.3.3.2-2、CSR Appendix 16.2.6.2、TR10319）に類似していた [5]。CA204009 試験の Day 22（サイクル 2 Day 1）（Figure 2.2.2.3-1）、CA204011 試験の Day 29（サイクル 2 Day 1）に、NK 細胞数の減少が認められた。CA204011 試験では Day 29 以降の評価を行っていないが、CA204009 試験では投与終了時までに NK 細胞数がベースライン付近に戻った。初回投与後、細胞数が一過性に減少した一方で、IP-10 の一過性上昇がみられている（2.2.3 項）。IP-10 は活性化 T 細胞や NK 細胞の遊走を促進するケモカインであることから、本薬投与後にみられた細胞数減少の原因のひとつが、末梢血からのリンパ球輸送であった可能性が示唆される。臨床試験では、本薬の反復投与とリンパ球枯渇との関連性を示唆するエビデンスは認められておらず [6]、健康被験者の全血を様々な濃度の本薬と培養した *in vitro* 試験においても、NK 細胞や他の主要リンパ球の大幅な減少は認められていない [1]。

2.2.2.1 第 1 相試験（HuLuc63-1701 試験）

初回投与後に一過性の NK 細胞（絶対数）の減少が認められたが、Day 42 の 4 回目投与後の変化は初回投与後に比べ小さかった（Figure 2.2.2.1-1）。同様に、CD4＋細胞、CD8＋細胞、B 細胞、総リンパ球、SLAMF7＋NK 細胞数も、初回投与後に一時的に減少する傾向がみられたが、反復投与後の変化は初回投与後に比べて小さかった（モジュール 5.3.3.2-2、CSR Appendix 16.2.6.2、TR09312）。

Figure 2.2.2.1-1: サイクル 1 における NK 細胞数の経時変化（HuLuc63-1701 試験）



Source：HuLuc63-1701 Technical Report 【モジュール 5.3.3.2-2、CSR Appendix 16.2.6.2、TR09312、Figure 8.1.4】
各投与群の平均値（+標準誤差）を、サイクル 1 の規定来院ごとに示す。下向き矢印は投与日。投与後の採血は、Day 0 及び Day 42 の投与 2 時間後及び 4 時間後に行った。
略語：Abs. ＝絶対数、NK＝ナチュラルキラー

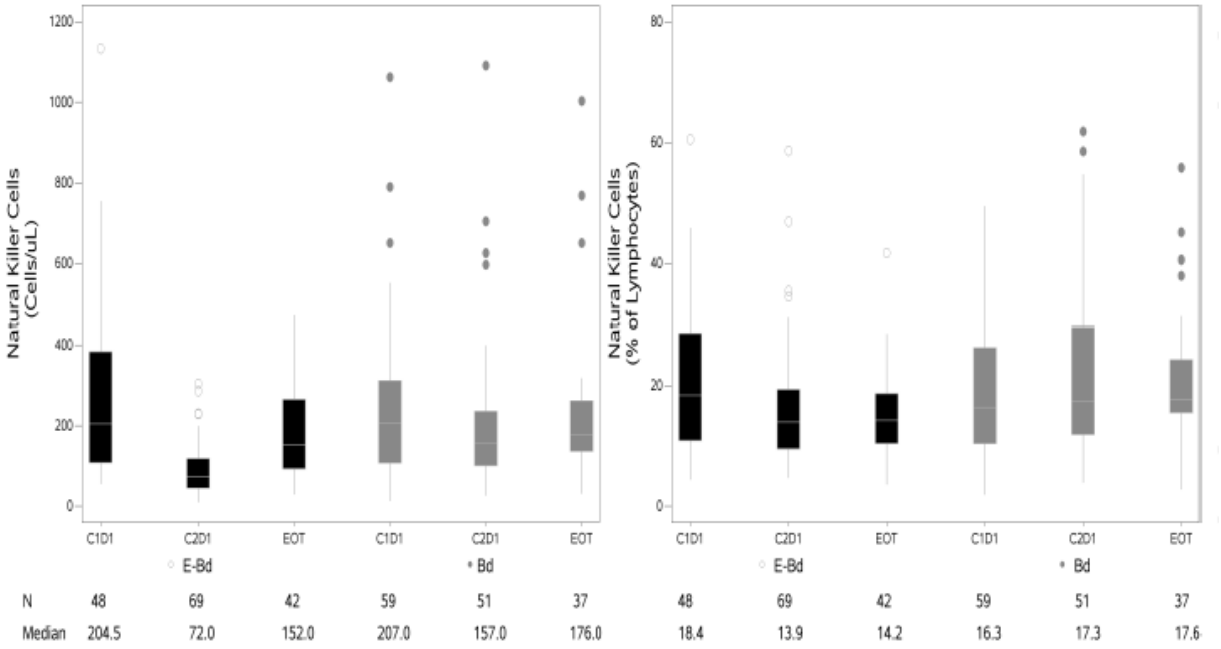
2.2.2.2 第 1 相試験（HuLuc63-1702 試験）

ベースライン（スクリーニング時）の骨髄形質細胞（$CD45^{dim}CD38$＋又は $CD45^{dim}CD138$＋）、NK 細胞（CD45＋/CD3-/CD16＋56＋）及び CD56＋T 細胞（CD45＋/CD3＋CD16＋56＋）の SLAMF7 発現細胞の割合は 9.2%～99.7%であった。サイクル 4 Day 18～21 の SLAMF7 発現 CD138＋細胞、NK 細胞及び CD56＋T 細胞の割合は、スクリーニング時点よりもばらつきが認められた。CD38＋細胞でのばらつきはさらに顕著であり、サイクル 4 Day 18～21 では、SLAMF7 発現 CD38＋細胞の割合がスクリーニング時と比べて全被験者で低下した。

2.2.2.3 第 2 相試験（CA204009 試験）

E-Bd 療法及び Bd 療法施行時の末梢血中 NK 細胞の薬力学的変化を検討するため、サイクル 1 Day 1、サイクル 2 Day 1 及び投与終了時に試料を採取した。両群において、初回投与後（サイクル 1 Day 1）に NK 細胞数の減少がみられた（Figure 2.2.2.3-1）。しかし E-Bd 群（黒色）の方が Bd 群（灰色）より減少の程度がやや大きいことから、本薬が末梢血 NK 細胞数の減少に影響を与えた可能性が示唆される。この影響は一過性で、NK 細胞数は投与終了時までにベースライン時付近に戻った。

Figure 2.2.2.3-1:　　末梢血中の NK 細胞数及びその割合（CA204009 試験）



Source：CA204009 CSR【モジュール 5.3.5.1-2、Figure 10.1-1】
略語：NK = ナチュラルキラー、C1D1 = サイクル 1 Day 1、C2D1 = サイクル 2 Day 1、EOT = 投与終了、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
注：箱は第一四分位から第三四分位の範囲（四分位範囲）、箱内の水平線は中央値、ひげは 1.5 四分位範囲を示す。ひげの外側の丸印は外れ値。ベースラインの NK 細胞数はサイクル 1 Day 1 の測定値。

2.2.2.4　　第 2 相試験（CA204011 試験）

スクリーニング時に採取した骨髄並びにサイクル 1 Day 1 及びサイクル 2 Day 1 に採取した末梢血の NK 細胞を測定した。その結果、腫瘍微小環境と末梢部のいずれにおいても、NK 細胞は大半が $CD56^{dim}$ サブセットであることが明らかになった。$CD56^{dim}$ 及び $CD56^{brt}$（CD45+/CD3-/$CD56^{brt}$/CD16-）NK 細胞はいずれもサイクル 2 Day 1 に減少し、10 mg/kg 群（コホート 2）の方が 20 mg/kg 群（コホート 1）よりも減少の程度が大きかった。

2.2.3　　サイトカイン、ケモカイン、増殖因子の経時変化

培養全血を用いた *in vitro* 試験において、本薬の添加によりサイトカイン放出が認められた（モジュール 5.3.1.4、Technical Report RD-14-0759）。評価した 22 種のサイトカイン、ケモカイン、増殖因子のうち、本薬により大幅に増加したのは MCP-1 と IP-10 の 2 種のみであった。これらのケモカインは活性化免疫細胞の遊走を促進することが知られており、本薬が免疫細胞に結合して活性化を誘導するという仮説を裏付けるものと考えられる。さらに 8 種類のサイトカイン［IL-2、IL-6、IL-8、IL-12（p40）、IFNγ、MIP-1α、RANTES、TNF-α］でも統計学的に有意な増加が認められたが、増加が認められた検体は少数であり、増加の程度も比較的小さかった（100 pg/mL 未満）。9 種のサイトカイン［IL-1α、IL-1β、IL-3、IL-4、IL-12（p70）、IL-13、IL-15、エオタキシン、GM-CSF］は本

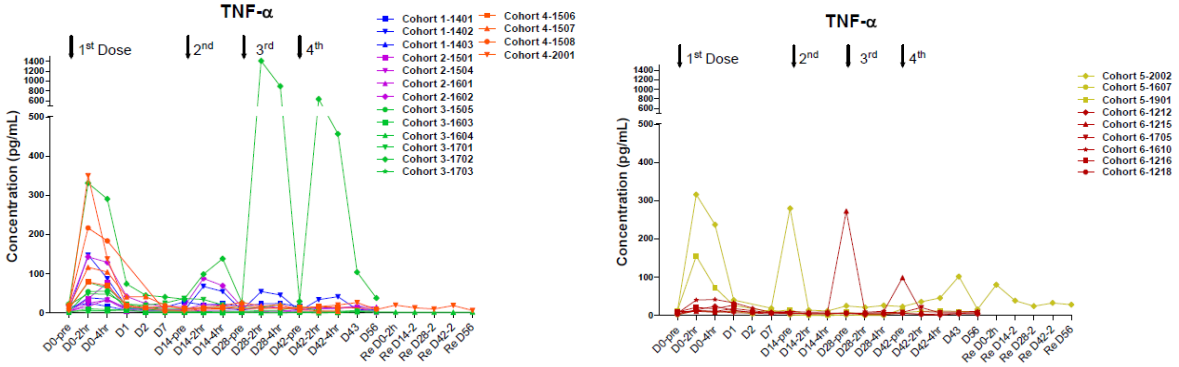
薬による影響を受けず、3 種類のサイトカイン（IL-5、IL-7、IL-10）はいずれの検体からも検出されなかった（モジュール 5.3.1.4、Technical Report RD-14-0759）。

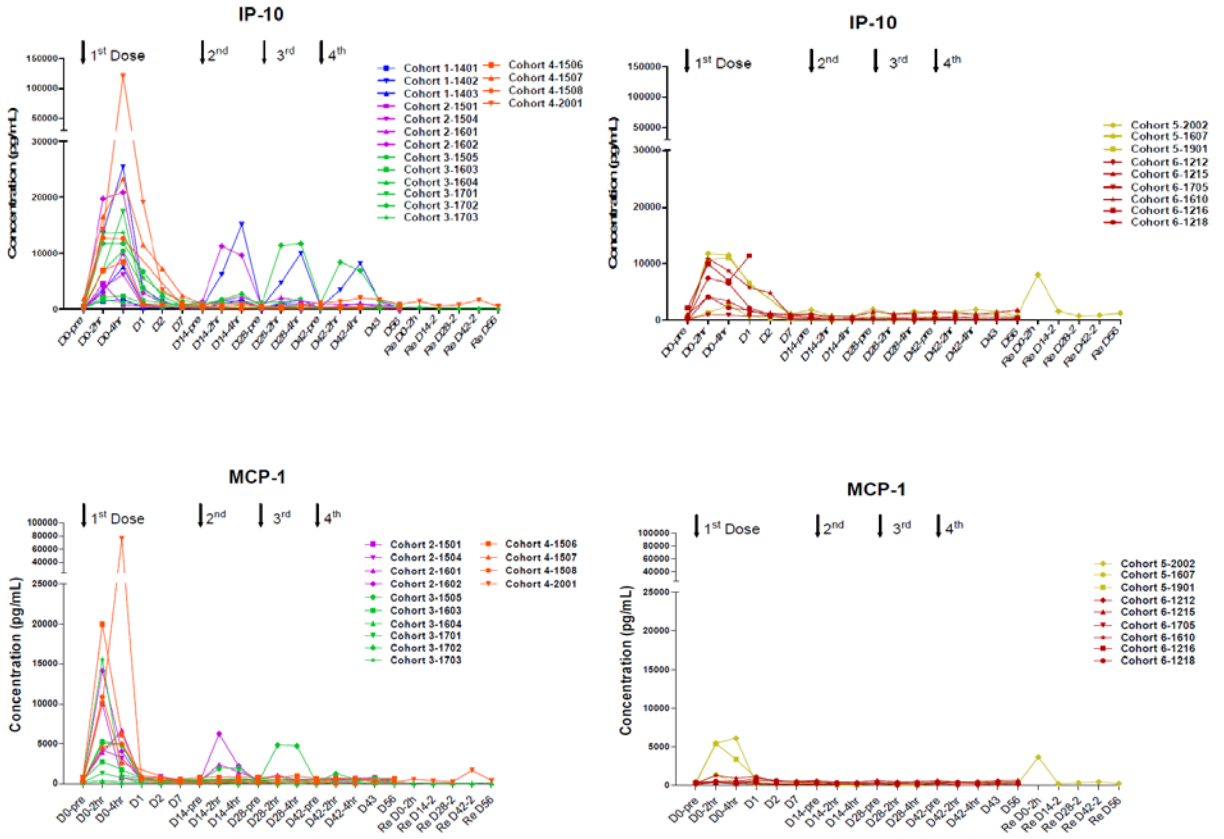
サイトカイン、ケモカイン、増殖因子の経時変化を、3 つの臨床試験［HuLuc63-1701（モジュール 5.3.3.2-2、CSR Appendix 16.2.6.2、TR10319）、HuLuc63-1702（モジュール 5.3.3.2-3）、HuLuc63-1703（モジュール 5.3.5.2-1）］で検討した。HuLuc63-1701 試験では、初回投与後、被験者の多くで 3 種のサイトカイン又はケモカイン（TNF-α、IP-10、MCP-1）が増加したが（Figure 2.2.3.1-1）、Day 7 までにベースラインに戻る傾向が認められた。Day 7 以降の投与では、一部の被験者でのみこれらのサイトカイン又はケモカインの上昇が認められたが、その程度は概して初回投与後の変化に比べ小さかった。その他のサイトカイン（IL-1α、IL-1Ra、IL-6、IL-8、IL-10、フラクタルカイン、GM-CSF、MIP-1α、MIP-1β）も、TNF-α、IP-10、MCP-1 と同様のパターンを示した。HuLuc63-1702 試験と HuLuc63-1703 試験の結果（Figure 2.2.3.3-1）も、HuLuc63-1701 試験と同様であった [5]（モジュール 5.3.3.2-2、CSR Appendix 16.2.6.2、TR10319、モジュール 5.3.3.2-3、モジュール 5.3.5.2-1）。ヒドロコルチゾン、メチルプレドニゾロン、デキサメタゾンなどの前投薬により、サイトカインの産生や放出が抑制されると考えられる（モジュール 5.3.3.2-2、CSR Appendix 16.2.6.2、TR10319）。サイトカイン放出による反応は、適切な水分補給や利尿、前投薬、投与速度の慎重な漸増を確実に行うことで最小限に抑えることができる [7]。

2.2.3.1 第 1 相試験（HuLuc63-1701 試験）

初回投与後（Day 0 の投与 2 時間後及び 4 時間後）、被験者の多くで TNF-α、IP-10、MCP-1 の増加が認められた（Figure 2.2.3.1-1）。増加の程度は、10 及び 20 mg/kg 群の被験者の方が、低用量群の被験者よりも概して小さかった。これらの増加は Day 7 までにベースラインに戻った。以降の投与では、数例にのみサイトカイン又はケモカインの上昇が認められ、その程度は Day 0 の初回投与後に認められたものより概して小さかったが、例外も認められた。他のサイトカイン又はケモカイン、IL-1α、IL-1Ra、IL-6、IL-8、IL-10、フラクタルカイン、G-CSF、MIP-1α、MIP-1β でも、TNF-α、IP-10、MCP-1 と同様のパターンが示された。しかし、ヒドロコルチゾンやメチルプレドニゾロンなどの前投薬により、サイトカインの産生や放出が抑制されると考えられるため、結果の解釈には注意が必要である（モジュール 5.3.3.2-2、CSR Appendix 16.2.6.2、TR10319）。

Figure 2.2.3.1-1: サイクル 1 における elotuzumab 投与後の TNF-α、IP-10、MCP-1 の経時変化（HuLuc63-1701 試験）





Source：HuLuc63-1701 Technical Report 【モジュール 5.3.3.2-2、CSR Appendix 16.2.6.2、TR10319、Figure 1、Figure 2、Figure 3】
コホート 1、2、3、4、5、6 は、それぞれ elotuzumab 0.5、1.0、2.5、5.0、10、20 mg/kg 群である。
略語：D = Day、 pre = 投与前、Re = 再投与（静脈内投与終了 2 時間後に試料を採取した）

2.2.3.2 第 1 相試験（HuLuc63-1702 試験）

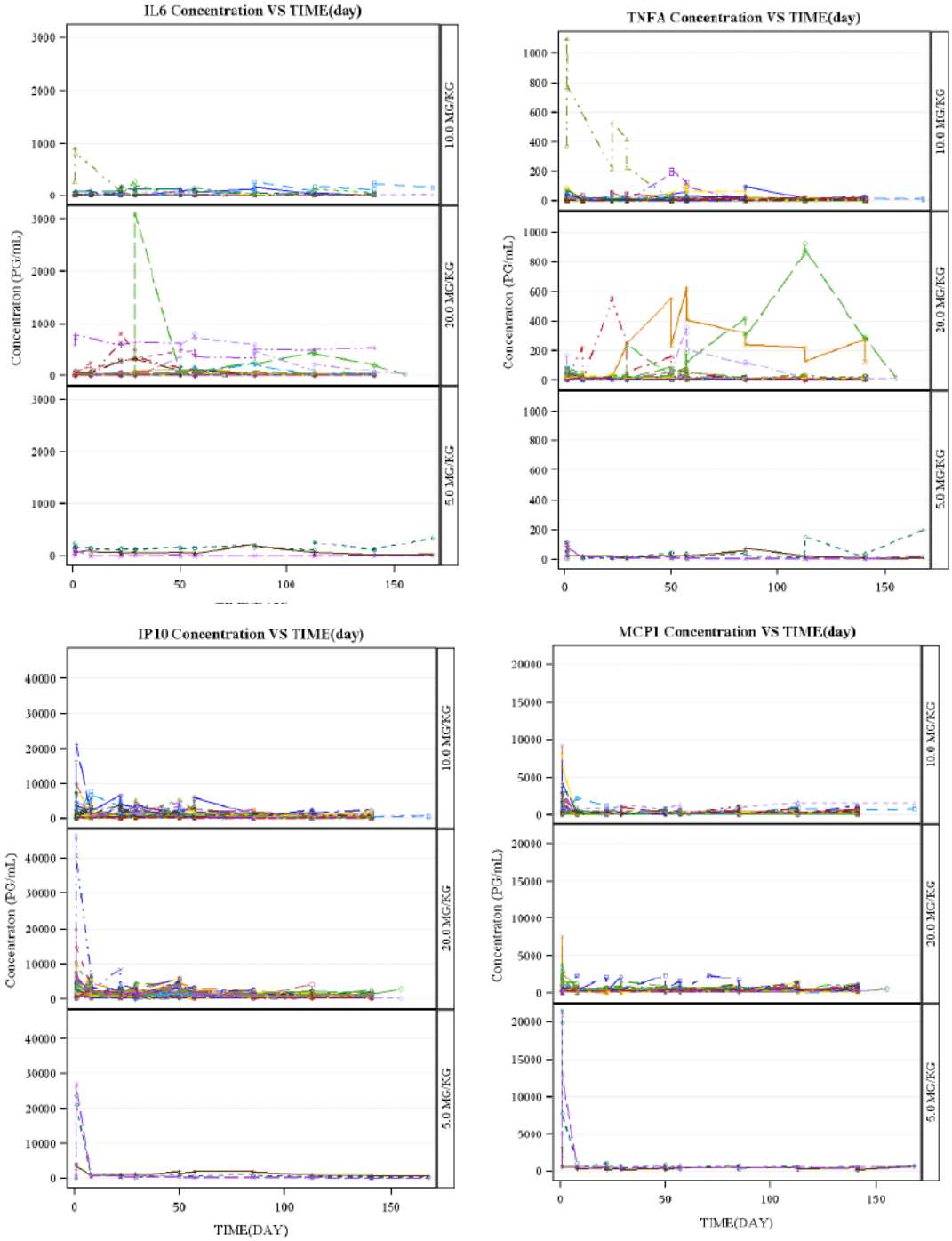
本試験で評価したサイトカイン、ケモカイン及び増殖因子のうち、IP-10、MCP-1、TNF-α などが初回投与後に一過性に増加したが、以降の投与では認められなかった。こうした増加の傾向は HuLuc63-1701 試験での結果と同様であった（Figure 2.2.3.1-1）。

2.2.3.3 第 2 相試験（HuLuc63-1703 試験）

本試験では、投与後の血清中サイトカイン、ケモカイン、増殖因子を測定した。測定した物質のうち、IL-6、TNF-α、MCP-1 及び IP-10 の結果を Figure 2.2.3.3-1 に示す。

血清中のサイトカイン、ケモカイン、増殖因子に対して、いずれの用量（5、10、20 mg/kg）でも本薬による明らかな経時的又は用量依存的影響は認められなかった。本試験の結果から、一部の被験者で一過性の変化が認められたが、被験者内の変化の程度や傾向には一貫性がなく、変動がみられる時点にも傾向はなかった。よって、本薬の投与とサイトカイン、ケモカイン及び増殖因子の変化との間に、明らかな関連性はないと考えられた。

Figure 2.2.3.3-1:　　Elotuzumab 投与期間の IL-6、TNF-α、IP-10、MCP-1 の経時変化（HuLuc63-1703 試験）



Source：HuLuc63-1703 CSR【モジュール 5.3.5.2-1、14.4 項】
略語：PG＝ピコグラム、IL-6＝インターロイキン 6（IL6）、TNF-α＝腫瘍壊死因子-α（TNFA）、IP-10＝インターフェロン-γ 誘導蛋白 10（IP10）、MCP-1＝単球走化性蛋白 1（MCP1）

2.2.4 可溶性血清蛋白の評価

2.2.4.1 第 1 相試験（HuLuc63-1701 試験）

ベースラインの血清中可溶性 SLAMF7（sSLAMF7）濃度を測定したところ、34 例中 16 例は 1～10 ng/mL の範囲、10 例は 10 ng/mL を上回り、8 例は検出不能（< 1 ng/mL）であった。よって、被験者の大半（26/34、76%）に測定可能な濃度の血清中 sSLAMF7 が認められた（モジュール 5.3.3.2-2、CSR Appendix 16.2.6.2、TR10319）。

2.2.4.2 第 1 相試験（HuLuc63-1702 試験）

被験者 28 例のうち、スクリーニング時は 19 例、30 日追跡調査時は 10 例の sSLAMF7 濃度が測定可能であった。データが少数であることに加え、血清中の本薬が測定結果に影響を与えた可能性があり、投与後の sSLAMF7 濃度に明らかなパターンは認められなかった。

2.2.4.3 第 2 相試験（HuLuc63-1703 試験）

被験者 99 例のベースラインの血清中 sSLAMF7 濃度を測定したところ、広範囲の値を示した（1 ng/mL 未満～194 ng/mL、中央値 4.3 ng/mL）。投与前及びベースラインの 2 時点の測定値（最長測定間隔：14 日）を有する被験者の血清中 sSLAMF7 濃度は、2 時点間で有意な相関が認められた（$p < 0.0001$）。ベースラインの血清中 sSLAMF7 濃度と、その後評価した IMWG 規準に基づく最良総合効果との間には明らかな相関はなかった。無増悪生存期間との間には逆相関の傾向が認められたが、統計学的に有意ではなかった（$p > 0.21$）。血清中 sSLAMF7 濃度と腫瘍のステージや細胞遺伝学的評価に基づく多発性骨髄腫のリスク評価との間に、明らかな関連性は認められなかった。さらに、血清中 sSLAMF7 濃度とベースラインの血清中 M 蛋白濃度との間にも関連性はみられなかった（モジュール 5.3.5.2-1、RD14-1313）。

2.2.4.4 第 2 相試験（CA204011 試験）

サイクル 1 Day 1 及びサイクル 2 Day 1 の投与前に血清試料を採取し、sSLAMF7 及び可溶性主要組織適合遺伝子複合体クラス I–関連鎖 A（以下、sMICA）の濃度を評価した。10 mg/kg 群（コホート 2）及び 20 mg/kg 群（コホート 1）のいずれにおいても、サイクル 2 Day 1 において sSLAMF7 が大幅に増加したが、増加の程度は 10 mg/kg 群（コホート 2）の方が大きかった。sMICA は測定可能な検体が少なく、結果の解釈が困難であった。本薬投与被験者における sSLAMF7 の増加は、本薬との複合体形成による sSLAMF7 の安定性増加（クリアランス減少）を反映していると考えられる。試料採取時点の本薬の血清中濃度はコホート 2 の方が高かったことからも、PK／PD 関係を示す結果であると考えられる。

2.2.5 細胞数、細胞毒性と臨床効果との関連性

2.2.5.1 第 1 相試験（HuLuc63-1701 試験）

ベースラインのリンパ球数と、初回投与サイクル Day 56 までの臨床効果（SD）との間に関連性は認められなかった。本試験は有効性が検証できるデザインの試験ではなかったが、リンパ球数と同様に、NK 細胞、CD4+ T 細胞、B 細胞、単球、CD8+T 細胞数についても、臨床効果（SD）との間に関係性は認められなかった（モジュール 5.3.3.2-2、CSR Appendix 16.2.6.2、TR09312）。

2.2.5.2 第 1 相試験（HuLuc63-1702 試験）

被験者から採取して凍結保存した末梢血単核細胞（以下、PBMC）検体の活性を、健康成人ドナーの陽性対照 PBMC 検体と比較したところ、3 試験の細胞毒性試験［（1）本薬存在下での L363（CS1＋）骨髄腫細胞、（2）リツキシマブ存在下での Raji（CD20＋）B リンパ腫細胞、（3）K562 標的細胞を用いた抗体非依存性自然細胞傷害］のいずれにおいても大きなばらつきが認められた。ばらつきの一因として、被験者の状態、実施医療機関ごとの検体採取、採血前のステロイド使用などの要因が組み合わさったことが考えられる（モジュール 5.3.3.2-3、RD-12-1078）。本試験の結果からは、PBMC 検体の細胞毒性と臨床効果との間に意味のある相関性は認められなかった。

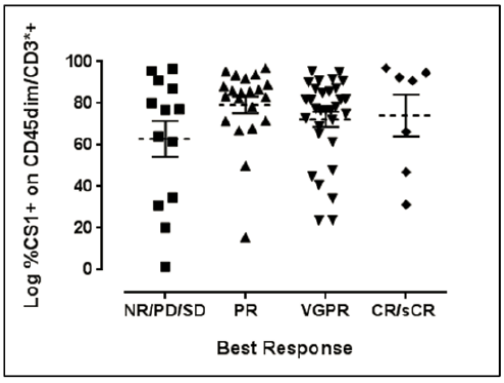
2.2.5.3 第 2 相試験（CA204011 試験）

ベースラインの骨髄 $CD56^{dim}$ 細胞の割合と抗腫瘍効果［minor（minimal）response 以上］との間に意味のある関連性は認められなかった。抗腫瘍効果と骨髄 $CD56^{dim}$ 細胞の割合との関連を、コホート 1（20 mg/kg、パラメータ推定値 0.166）及びコホート 2（10 mg/kg、パラメータ推定値－ 0.109）について検討したが、結果に一貫性がなく結論は得られなかった。

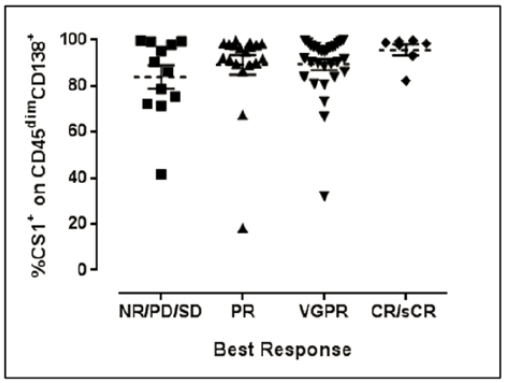
2.2.6 SLAMF7 発現と臨床効果との関連性

第 2 相試験（HuLu63-1703 試験）結果より、ベースラインの骨髄穿刺液中の形質細胞に発現する SLAMF7 と、IMWG 規準に基づく臨床効果との関連性について統計解析を行った。E-Ld 投与被験者から、$CD45^{dim}$CD38＋形質細胞 72 例、$CD45^{dim}$CD138＋形質細胞 68 例のデータを得た（モジュール 5.3.5.2-1、RD14-1313）。SLAMF7 の染色が 1%未満である $CD45^{dim}$CD38＋又は $CD45^{dim}$CD138＋のいずれかを含む試料を除外した後のベースラインの骨髄形質細胞における SLAMF7 発現割合中央値（範囲）は、$CD45^{dim}$CD38＋形質細胞は 81%（1.3%～97.1%）、$CD45^{dim}$CD138＋形質細胞は 95%（32.2%～99.7%）であった。被験者を最良効果別にグループ化すると、ベースラインの形質細胞での SLAMF7 発現割合と、IMWG 規準に基づく臨床効果との間に相関は認められなかった（Figure 2.2.6-1）。

Figure 2.2.6-1: **ベースライン $CD45^{dim}$CD38＋形質細胞（上図）及び $CD45^{dim}$CD138＋形質細胞（下図）における SLAMF7 発現割合と IMWG 規準最良総合効果との関連性（HuLuc63-1703 試験）**



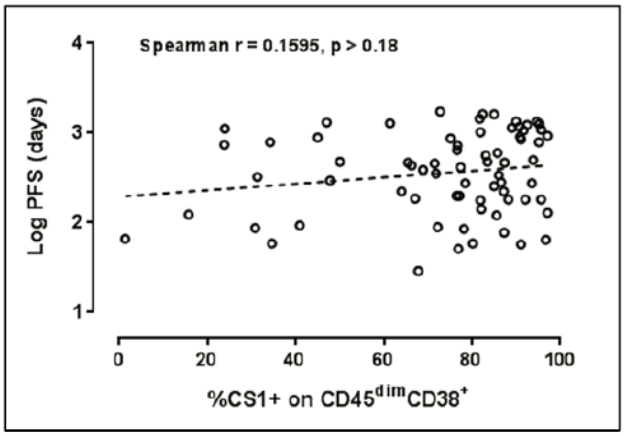
最良総合効果：NR/PD/SD 13 例、PR 21 例、VGPR 31 例、CR/sCR 7 例

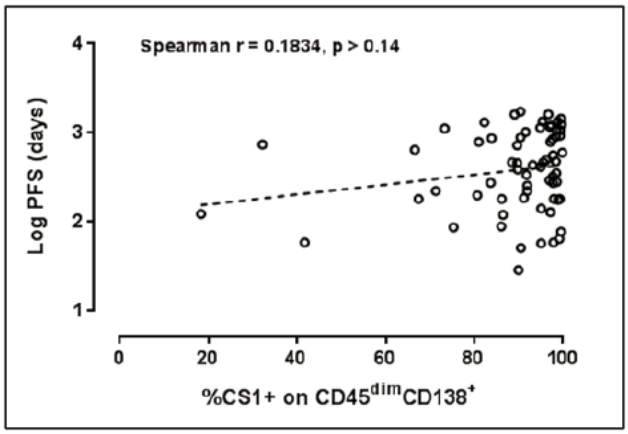


Source：HuLuc63-1703 Exploratory Biomarker Research Report【モジュール 5.3.5.2-1、RD14-1313、Figure 10 及び Figure 11】
最良総合効果：NR/PD/SD 12 例、PR 19 例、VGPR 30 例、CR/sCR 7 例
略語：CS1 = CD2 サブセット 1 = SLAMF7 = signaling lymphocyte activation molecule family member 7、IMWG = 国際骨髄腫ワーキンググループ、NR = 無効、PD = 疾患進行、SD = stable disease、PR = partial response、VGPR = very good partial response、CR = complete response、sCR = stringent complete response
注：水平破線はグループの平均値、縦線は標準誤差を示す。

さらに、ベースラインの骨髄形質細胞における SLAMF7 の発現と無増悪生存期間との相関について、線形回帰分析を行った（モジュール 5.3.5.2-1、RD14-1313）。Figure 2.2.6-2 に示すように、両者の間に相関は認められなかった（スピアマン順位相関係数 ≧ 0.1595、p > 0.14）

Figure 2.2.6-2: **ベースライン CD45^{dim}CD38＋形質細胞（上図）及び CD45^{dim}CD138＋形質細胞（下図）における SLAMF7 発現割合と無増悪生存期間との関連性（HuLuc63-1703 試験）**





Source：HuLuc63-1703 Exploratory Biomarker Research Report【モジュール 5.3.5.2-1、RD14-1313、Figure 12 及び Figure 13】
略語：CS1 = CD2 サブセット 1 = SLAMF7 = signaling lymphocyte activation molecule family member 7
注：破線は線形回帰分析を示す。

2.2.7 血清中 M 蛋白との関連性

2.2.7.1 第 2 相試験（HuLuc63-1703 試験）：ベースラインの可溶性 SLAMF7 及び血清中 M 蛋白

ベースラインの sSLAMF7 濃度と血清中 M 蛋白濃度との関連性を検討したが、両者の間に関連性は認められなかった（モジュール 5.3.5.2-1、RD14-1313）。

2.2.7.2 第 2 相試験（CA204011 試験）：$CD56^{dim}$NK 細胞の割合及び血清中 M 蛋白

ベースラインの $CD56^{dim}$ NK 細胞（骨髄）の割合と血清中 M 蛋白の最大変化量との関連性について回帰分析を実施したところ、関連性は認められなかった（傾き推定値：0.274）。同様の解析をコホート別に実施したところ、回帰直線の傾きの推定値の正負がコホート 1（20 mg/kg、－2.562）とコホート 2（10 mg/kg、2.464）で異なっており、結論は得られなかった。

2.3 薬物代謝

日米 EU 医薬品規制調和国際会議（ICH）ガイダンス S6[8]によれば、「バイオ医薬品の期待される代謝は、小さなペプチド及び各アミノ酸への分解である。その代謝経路は一般によく分かっている。一般の医薬品で実施される従来の生体内変化を調べる試験は必要ない」とされている。したがって、ヒトを対象とした代謝及び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。

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[9,10]。細胞内に取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 [11]。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 [12]。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、細網内皮系（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 [10]。

なお、本薬は血液透析では除去されないことが明らかになっている（2.1.4.3 項）。

2.4 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したり誘導したりせず、CYP 酵素で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 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 [13]。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動がみられたが、時間や本薬投与量には依存していないことから、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 を起こす可能性は低いと考えられる。

本薬は IgG1 モノクローナル抗体であり、他の抗体と同様、異化作用や蛋白質分解（主に細網内皮系細胞内の酵素による）、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及び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と考えられる [9,10]。これらの酵素や経路が他の薬物によって阻害又は誘導を受けることはないと考えられるため、他の薬物が本薬の PK に影響を及ぼす可能性は低い。しかし PPK 解析により、E-Ld や E-Bd の投与により本薬のクリアランスがそれぞれ 35%及び 50%減少することが明らかになり、本薬の単独投与に比べ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る（3.2.4.4 項）。これには主にデキサメタゾンが関与していると考えられており、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 [14]。

3 全試験を通しての結果の比較と解析

3.1 薬物動態

本薬の薬物動態は、用量 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（モジュール 5.3.3.2-2、CSR Appendix 16.2.6.2、TR10317）、E-Ld 療法、E-B 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。

3.1.1 単回投与時の薬物動態

単回投与時の PK を、HuLuc63-1701 試験、HuLuc63-1702 試験、CA204005 試験及び CA204007 試験の 4 試験の初回投与時の結果を基に検討した。HuLuc63-1701 試験では、Cmax が 0.5～20 mg/kg の範囲で用量に比例して上昇したが、AUC は用量比例性を上回って上昇した（Figure 2.1.1.2-1）（モジュール 5.3.3.2-2、CSR Appendix 16.2.6.2、TR10317）。このような AUC の上昇は他の抗体薬でも認められており、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 [15]。本薬の場合、用量が 0.5 mg/kg から 20 mg/kg に増加するとクリアランスは 17.5 mL/day/kg から 5.8 mL/day/kg（0.73 mL/h/kg から 0.24 mL/h/kg）に低下し、消失半減期は延長した（モジュール 5.3.3.2-2、CSR Appendix 16.2.6.2、TR10317）。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。

本薬の推奨用量である 10 mg/kg を単回投与したときの PK パラメータを、Table 3.1.1-1 に示す。

Table 3.1.1-1: 10 mg/kg 単回投与時の薬物動態パラメータ

PK パラメータ [a]	統計	臨床試験 [b]			
		HuLuc63-1701	HuLuc63-1702	CA204005	CA204007
Cmax（µg/mL）	GeoMean（%CV）N	334（20）2	267（4.6）3	173（9）3	217（24）8
AUC(INF)（µg•h/mL）	GeoMean（%CV）N	27196（43）2	49347（8.9）3	NA	46401（39）8
T-HALF（h）	Mean（SD）N	110（2.4）2	141（11.4）3	NA	204（134）8
CLT（mL/h/kg）	GeoMean（%CV）N	0.37（43）2	0.20[c]（0.02）3	NA	0.22（46）8
Vz（mL/kg）	GeoMean（%CV）N	58.5（44.2）2	41.2[c]（4.1）3	NA	59.4（30）8

Source：Table 2.1.1.1-1、Table 2.1.2.2-1、Table 2.1.3.1-1、Table 2.1.4.3-1

a 各要約統計量は有効桁数 1～3 桁に丸めた。
b HuLuc63-1701 試験（第 1 相単独投与試験）、HuLuc63-1702 試験（第 1/2 相 E-B 療法試験）、CA204005 試験（第 1 相 E-Ld 療法試験）、CA204007 試験（第 1b 相 E-Ld 療法試験）（試験の概要は Table 1-1 を参照する）
c 算術平均（SD）
略語：PK = 薬物動態、Cmax = 最高血清中濃度、AUC(INF) = 0 時間から無限時間までの血清中濃度時間曲線下面積、T-HALF = 終末相の消失半減期、CLT = 全身クリアランス、Vz = 終末消失相の分布容積、SD = 標準偏差、GeoMean = 幾何平均値、CV = 変動係数、NA = データなし、N = 被験者数

これら 4 試験では、全体的に被験者数が少ないこと（N = 2～8）、試験によって用法（単独投与と併用投与）が異なること、2 種の生体試料中薬物濃度分析法が存在することに留意が必要である。PPK 解析では、単回投与時の Cmin1 は単独投与と併用投与で類似しており、Cmin1 の幾何平均値は単独投与で 74.4 µg/mL、E-Ld 療法で 66.1 µg/mL、E-Bd 療法で 73.6 µg/mL であった。T-HALF の観測値は、HuLuc63-1701 試験（110 時間）や HuLuc63-1702 試験（141 時間）の方が CA204007 試験（204 時間）よりも短かった（Table 3.1.1-1）。これは、PK 検体を採取した期間が、HuLuc63-1701 試験（336 時間）や HuLuc63-1702 試験（240 時間）の方が CA204007 試験（672 時間）よりも短かったことが理由と考えられる（PPK 解析による累積係数から算出した半減期については 3.2.3 項を参照する）。

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 [16]、他の治療用 mAb と同程度であった [9]。本薬はサイズの大きな親水性の分子であり、組織への分布が妨げられるため、分布容積が比較的小さいと考えられる。

3.1.2 反復投与時の薬物動態

本薬の反復投与（週 1 回～隔週投与）時の PK を検討した。試験によって用法、PK 検体の採取時点数、併用薬（単独投与、E-Ld 療法、E-B 療法、又は E-Bd 療法）、投与速度の変更の有無などの相違があるため、PK を試験間で比較することは難しい。曝露量は 0.5～20 mg/kg の範囲で用量比例性を上回って増加した。クリアランスが用量の増加に伴って低下し非線形を示したことから、標的介在性クリアランスの飽和に伴って、曝露量が用量比例性を上回って増加したと考えられる [15]。

E-Ld 療法又は E-Bd 療法として本薬 10 mg/kg を毎週～2 週間間隔で投与した時の平均 Cmin 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で最も高い効果を示す血清中薬物濃度の閾値）を上回った [4]。

3.2 母集団薬物動態解析

本項では、PPK 解析の結果から再発又は難治性の多発性骨髄腫患者における本薬の PK を示すとともに、内因性因子と外因性因子が本薬の PK に及ぼす影響について述べる（モジュール 5.3.3.5-1）。PPK 解析には、第 1 相試験（CA204005 試験）、第 1b 相試験（CA204007 試験）、第 2 相試験（CA204011 試験）、第 3 相試験（CA204004 試験）から得られたデータを用い解析データセットとした（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（モジュール 5.3.3.5-2）。

BMS が実施した臨床試験と、BMS 以外が実施した臨床試験（HuLuc63-1701 試験、HuLuc63-1702 試験及び HuLuc63-1703 試験）とでは生体試料中薬物濃度分析法が異なる。2 種の分析法間で実施したクロスバリデーションが事前に設定した基準を満たさなかったため、BMS 以外が実施した臨床試験のデータは PPK 解析データセットに含めないこととしたが、HuLuc63-1701 試験と HuLuc63-1703 試験のデータ（被験者 135 例、4899 検体）を追加した場合の影響を解析（感度分析）した。この感度分析には被験者 510 例の 11857 検体を使用した（【モジュール 5.3.3.5-1、3.4.1 項】）。

PPK モデルは、ベースモデル、フルモデル及び最終モデルの 3 段階で構築し、固定効果と変量効果の共変量効果パラメータを設定し、非線形混合効果モデルで推定した（モジュール 5.3.3.5-1）。

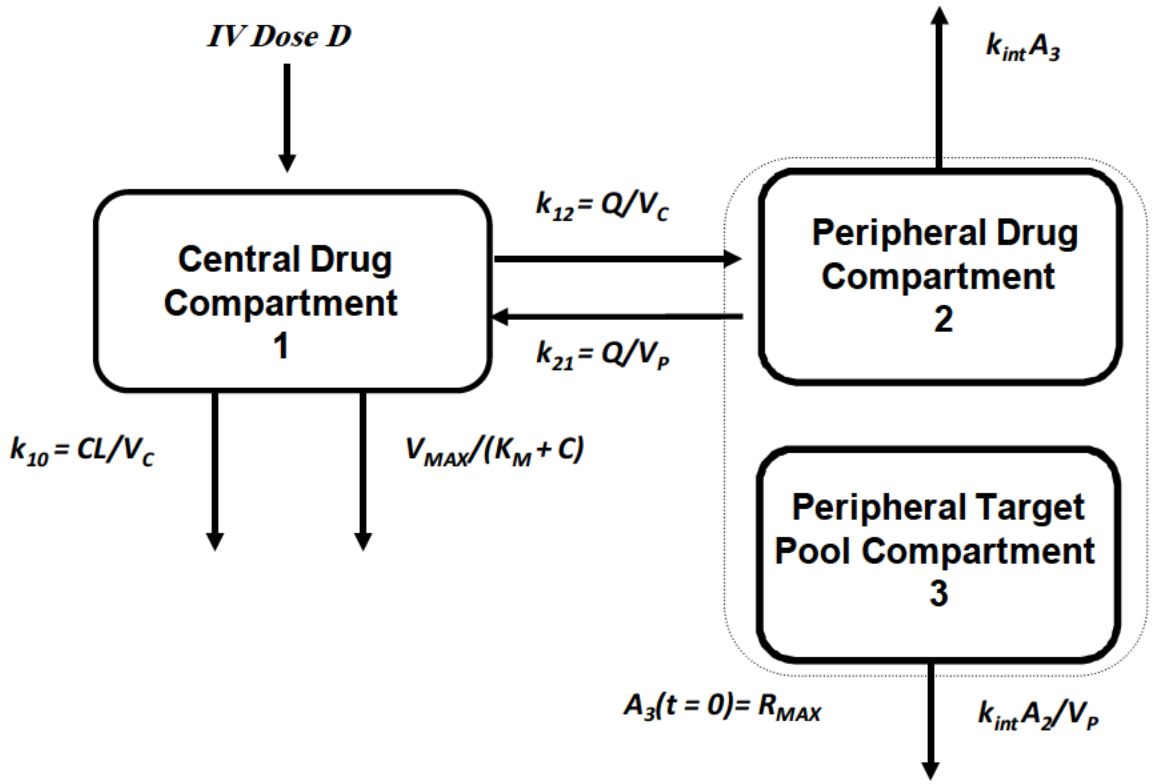
CA204009 試験の PK データを含めた後、個々の PK パラメータについては経験ベイズによる事後推定値として求めた（モジュール 5.3.3.5-2）。

3.2.1 母集団薬物動態モデル

本薬の PPK モデルは、0 次吸収過程を持つ 2 コンパートメントモデルに、中央コンパートメントからの線形消失に並行する Michaelis-Menten 型消失過程、及び末梢コンパートメントからの標的介在性消失過程を加えたモデルで適切に表現された。PPK モデルの概略を Figure 3.2.1-1 に示す。

本薬が細胞表面の SLAMF7 と結合後、内在化した結合体は再び表出しないと考えられることから、末梢コンパートメントからの標的介在性消失は経時的に非常にわずかなものとなる。このため定常状態の全身クリアランスは中央コンパートメントからの非特異的な経路と Michaelis-Menten 型の経路の和として考えられる。

Figure 3.2.1-1: **PPK モデルの模式図**



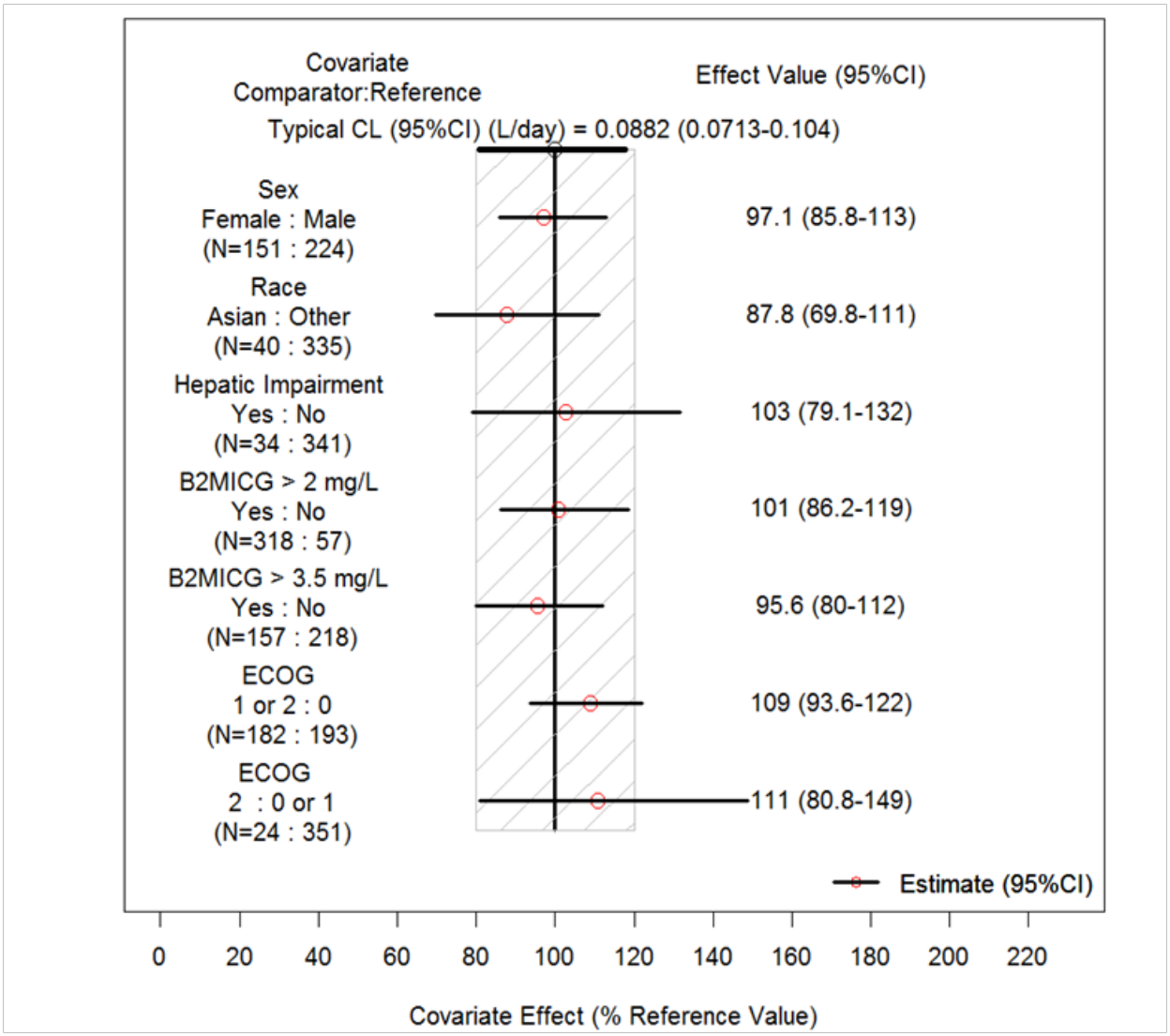
Source：PPK & E-R Analyses Elotuzumab/Lenalidomide/Dexamethasone Report【モジュール 5.3.3.5-1、Figure 5.1.1.1-1】
Note: Elimination from compartments 2 and 3 is described by the second-order term kintA2A3 resulting in elimination rate kintA3 from compartment 2 and kintA2/VP from compartment 3. Division by VP is required as A2 is amount while A3 is concentration.
略語：CL＝非特異的クリアランス、V_C＝中央コンパートメントの分布容積、Q＝コンパートメント間のクリアランス、V_P＝末梢コンパートメントの分布容積、R_{MAX}＝ベースラインの末梢コンパートメント中標的細胞濃度（最大値）、k_{int}＝末梢コンパートメントからの elotuzumab 標的介在性消失速度、k_{10}＝中央コンパートメントからの消失速度、k_{12}＝中央コンパートメントから末梢コンパートメントへの移動速度、k_{21}＝末梢から中央コンパートメントへの移動速度、V_{MAX}＝Michaelis-Menten 型消失過程の最大速度、K_M＝Michaelis-Menten 定数、IV＝静脈内投与

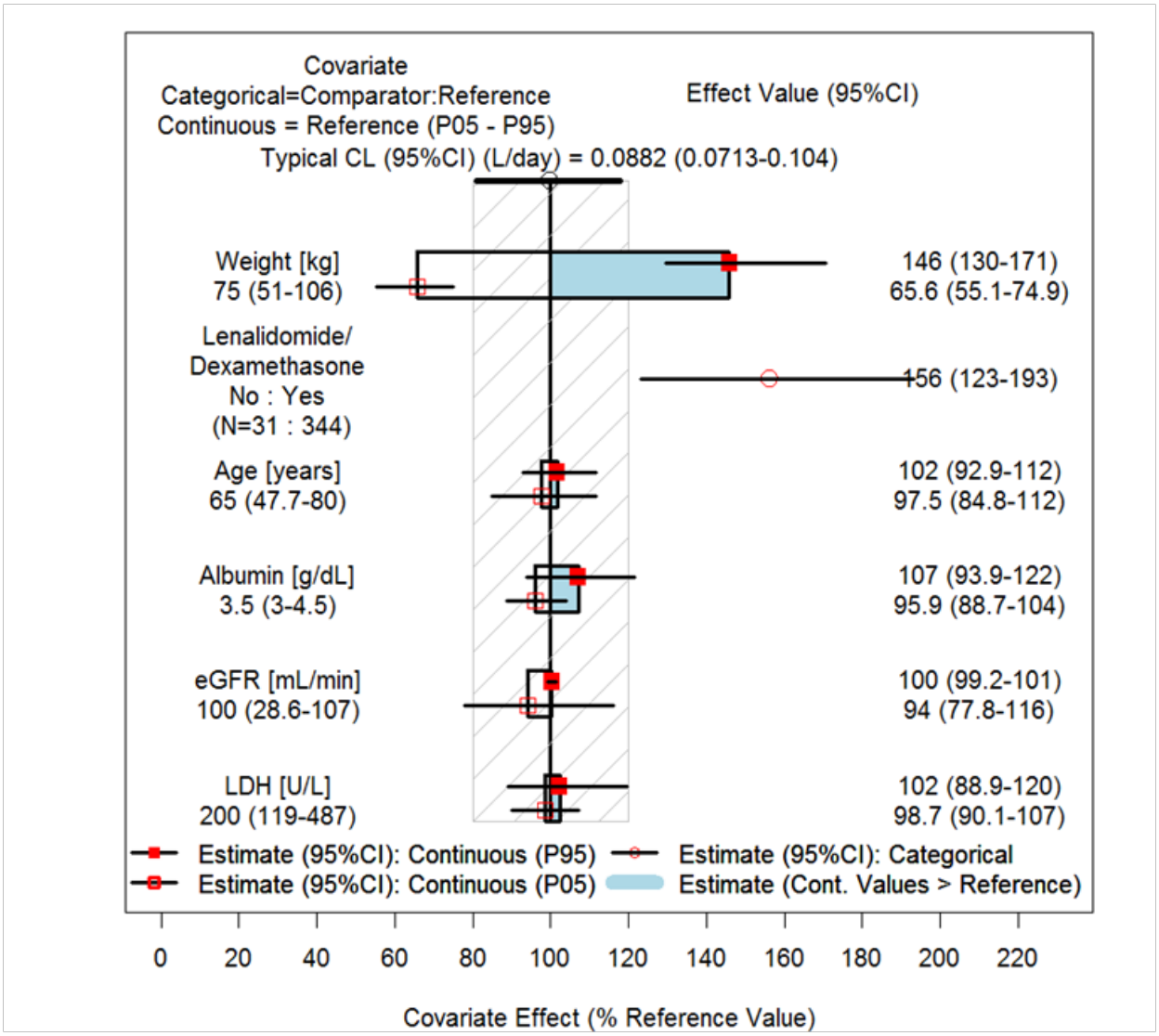
本モデルで解析した結果、以下の 6 種が影響のある共変量であった：

- 各パラメータに対する体重
- CL に対する Ld 併用の有無
- 中央コンパートメントの分布容積（V_C）に対する性別
- V_Cに対する人種（アジア人とそれ以外）
- V_Cに対する β2 ミクログロブリン（B2MICG）
- Michaelis-Menten 型消失過程の最大速度（V_{MAX}）に対する血清中 M 蛋白

共変量探索において、影響の大きさは標準被験者に対する効果として推定した。CL、V_C、及び V_{MAX} の標準値に対する共変量効果を表した共変量プロットにおいて、95%信頼区間が基準値（カテゴリカル変数の場合は 1、連続変数の場合は 0）を含まない場合に影響のある共変量とした。各種共変量効果の詳細を Figure 3.2.1-2、Figure 3.2.1-3、及び Figure 3.2.1-4 に示す。

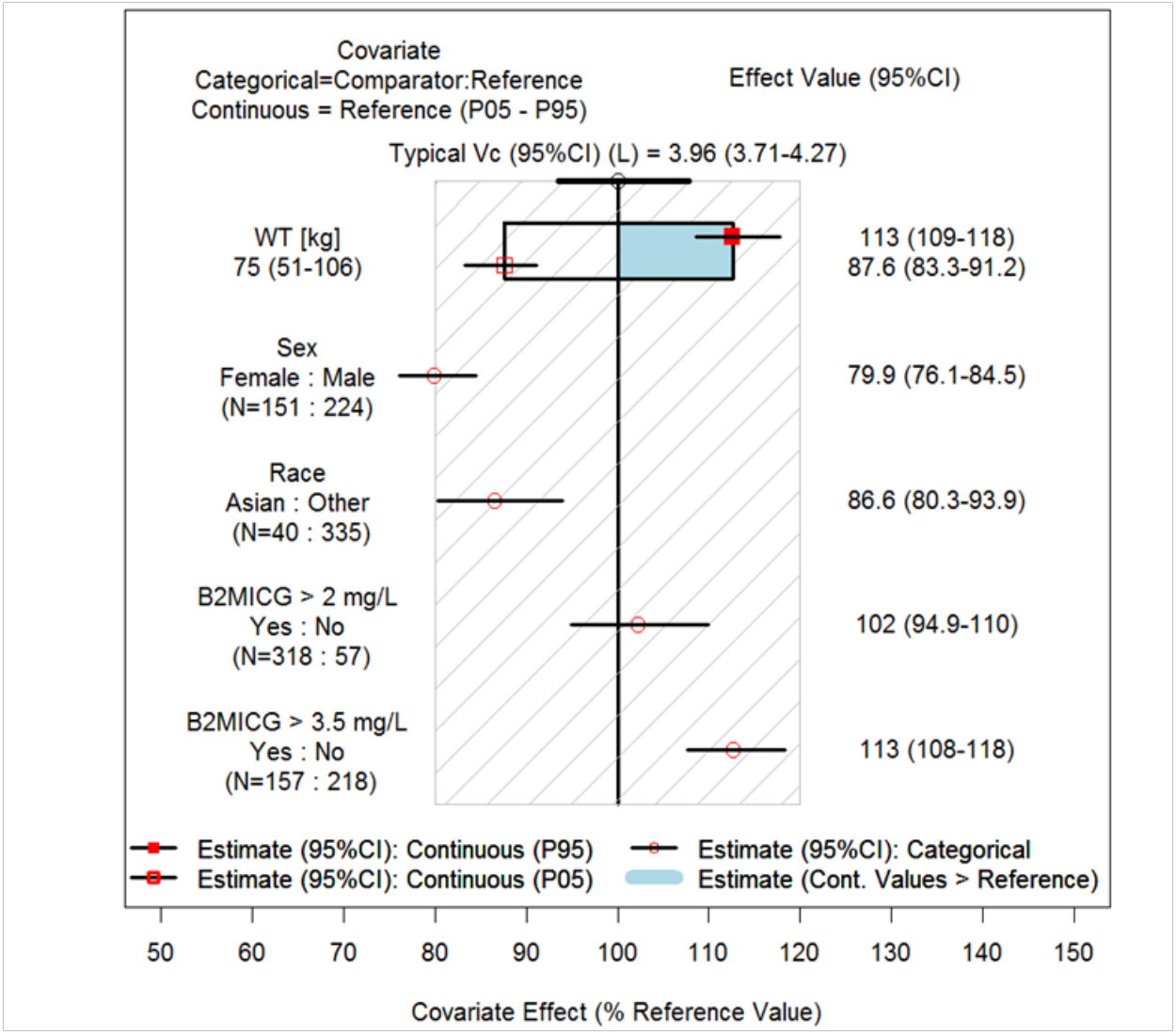
Figure 3.2.1-2:　　母集団薬物動態解析フルモデルのクリアランスに対する共変量の影響





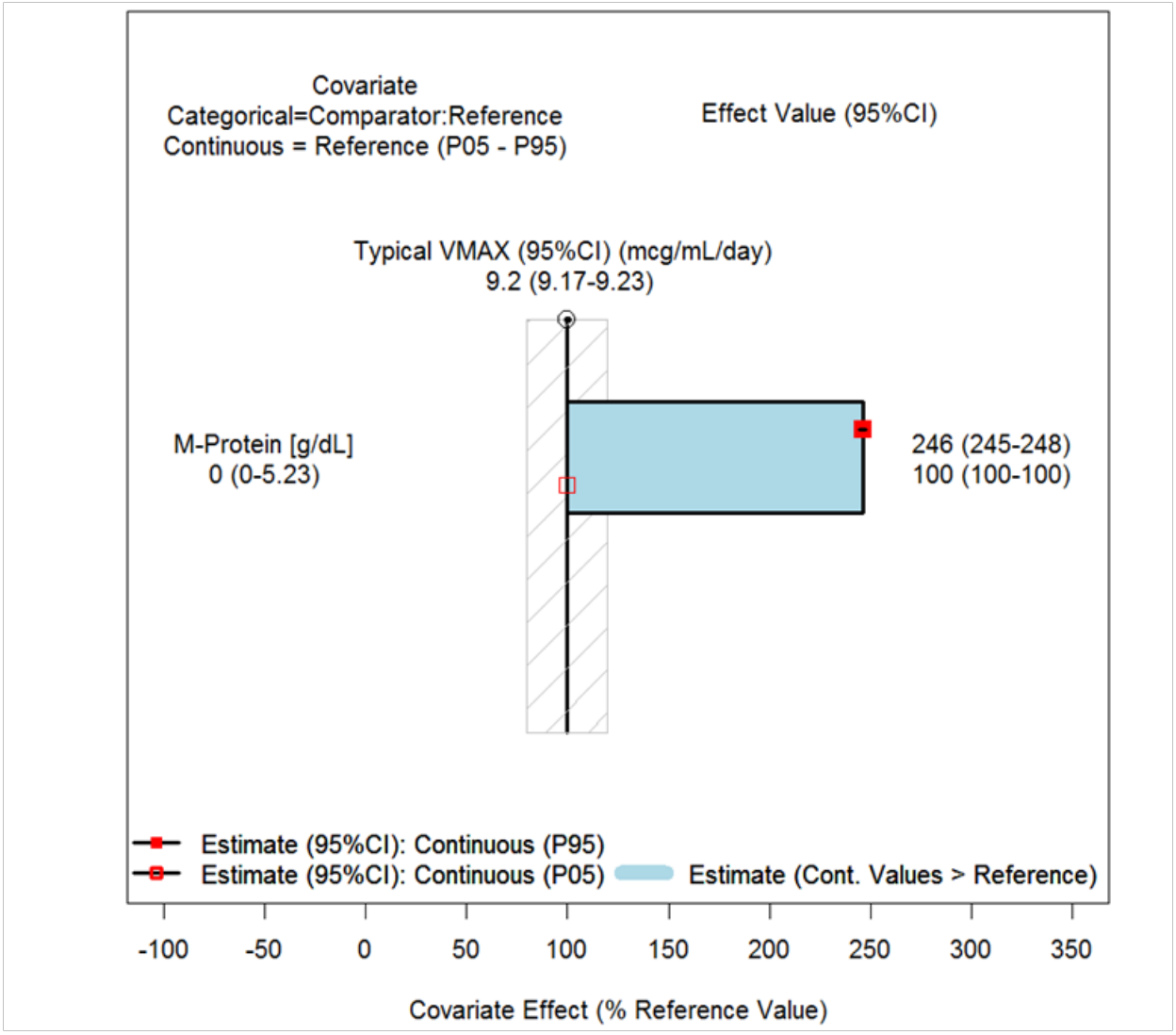
Source：PPK & E-R Analyses Elotuzumab/Lenalidomide/Dexamethasone Report【モジュール 5.3.3.5-1、Figure 5.1.1.2-1 及び Figure 5.1.1.2-2】
略語：CI = 信頼区間、CL = クリアランス、P05 = 5 パーセンタイル値、P95 = 95 パーセンタイル値、N = 被験者数、ALB = アルブミン、eGFR = 推算糸球体濾過量、B2MICG = β2 ミクログロブリン、LDH = 乳酸脱水素酵素、Cont.Values = 連続変数
注：水平の箱は、共変量値の分布の 5 及び 95 パーセンタイル値における連続共変量効果（95%信頼区間）を示す。箱の空白及び陰影部分は、共変量値中央値から共変量効果 5 及び 95 パーセンタイル値までの範囲を示す。白丸（水平線）はカテゴリカル共変量効果（95%信頼区間）を示す。標準被験者は、肝機能正常、レナリドミド+デキサメタゾン併用、体重 75 kg、eGFR 100 mL/min、LDH 200 U/L、ALB 3.5 g/dL、年齢 65 歳、ECOG PS 0、B2MICG 3.5 mg/L 未満の非アジア人男性とした。標準被験者のパラメータ推定値を 100%（縦の垂直線）とし、パラメータ推定値の 80%～120%を斜線で示す。

Figure 3.2.1-3: **母集団薬物動態解析フルモデルの中央コンパートメント分布容積に対する共変量の影響**



Source：PPK & E-R Analyses Elotuzumab/Lenalidomide/Dexamethasone Report【モジュール 5.3.3.5-1、Figure 5.1.1.2-3】
略語：CI = 信頼区間、V_C = 中央コンパートメントの分布容積、WT = 体重、P05 = 5 パーセンタイル値、P95 = 95 パーセンタイル値、Cont.Values = 連続変数、N = 被験者数、ALB = アルブミン、B2MICG = β2 ミクログロブリン、LDH = 乳酸脱水素酵素
注：水平の箱は、共変量値の分布の 5 及び 95 パーセンタイル値における連続共変量効果（95%信頼区間）を示す。箱の空白及び陰影部分は、共変量値中央値から 5 及び 95 パーセンタイル値までの共変量効果の範囲を示す。白丸（水平線）はカテゴリカル共変量効果（95%信頼区間）を示す。標準被験者は、肝機能正常、レナリドミド＋デキサメタゾン併用、体重 75 kg、eGFR 100 mL/min、LDH 200 U/L、ALB 3.5 g/dL、年齢 65 歳、ECOG PS 0、B2MICG 3.5 mg/L 未満の非アジア人男性とした。標準被験者のパラメータ推定値を 100%（縦の垂直線）とし、パラメータ推定値の 80%～120%を斜線で示す。

Figure 3.2.1-4: **母集団薬物動態解析フルモデルの Michaelis-Menten 型消失過程の最大速度に対する共変量の影響**



Source：PPK & E-R Analyses Elotuzumab/Lenalidomide/Dexamethasone Report【モジュール 5.3.3.5-1、Figure 5.1.1.2-4】
略語：P05 = 5 パーセンタイル値、P95 = 95 パーセンタイル値、V_{MAX} = Michaelis-Menten 型消失過程の最大速度、M-Protein / MCPROT = 血清中 M 蛋白、CI = 信頼区間、Cont.Values = 連続変数
注：水平の箱は、共変量値の分布の 5 及び 95 パーセンタイル値における連続共変量効果（95%信頼区間）を示す。箱の空白及び陰影部分は、共変量値中央値から 5 及び 95 パーセンタイル値までの共変量効果の範囲を示す。標準被験者は、MCPROT = 0 g/dL。標準被験者のパラメータ推定値を 100%（縦の垂直線）とし、パラメータ推定値の 80%～120%を斜線で示す。

統計学的に有意であった共変量を残すことによって最終モデルを構築した。共変量効果を含めた最終モデルを以下に示す。

$$CL_{TV} = CL_{REF}\left(\frac{WT}{75}\right)^{CL_{WT}}\left(CL_{LenDex}\right)^{LenDex-1}$$

$$V_{C,TV} = V_{C,REF}\left(\frac{WT}{75}\right)^{V_{C,WT}}\left(V_{C,female}\right)^{female}\left(V_{C,ASIAN}\right)^{ASIAN}\left(V_{C,B2MICG>3.5}\right)^{B2MICG>3.5}$$

$$V_{P,TV} = V_{P,REF}\left(\frac{WT}{75}\right)^{V_{P,WT}}$$

$$Q_{TV} = Q_{REF}\left(\frac{WT}{75}\right)^{Q_{WT}}$$

$$V_{MAX,TV} = V_{MAX,REF}\exp\left(V_{MAX,MCPROT}\,MCPROT\right)$$

E-Ld 療法を受けた体重 75 kg、β2 ミクログロブリン（B2MICG）3.5 mg/L 未満、血清中 M 蛋白量（MCPROT）が 0 g/L の非アジア人男性を標準被験者とし、式中の CL_{REF} は、ベースラインの体重（WT）、Ld 併用有無（LenDex）の標準値における非特異的クリアランスの母集団平均値（モデルから推定された幾何平均値）、$V_{C,REF}$ はベースラインの体重、β2 ミクログロブリン、性別、アジア人/非アジア人の標準値における V_C（中央コンパートメントの分布容積）の母集団平均値（モデルから推定された幾何平均値）、$V_{p,REF}$ 及び Q_{REF} はベースラインの体重の標準値における末梢コンパートメントの分布容積（V_p）及びコンパートメント間のクリアランス（Q）の母集団平均値（モデルから推定された幾何平均値）、$V_{MAX,REF}$ はベースラインの血清中 M 蛋白の標準値における Michaelis-Menten 型消失過程の最大速度の母集団平均値（モデルから推定された幾何平均値）である。CL_{WT}、CL_{LenDex}、$V_{C,WT}$、$V_{C,female}$、$V_{C,ASIAN}$、$V_{C,B2MICG > 3 5}$、Q_{WT}、$V_{P,WT}$、$V_{MAX,MCPROT}$ は共変量効果パラメータである。

β2 ミクログロブリン、性別及びアジア人種で予測された平均曝露量の差異は 17.5%以下であったため、これらの共変量は統計学的に有意ではあるが、臨床的に重要ではないと考えられた。各パラメータへの影響が認められたのは、ベースラインの体重、Ld 併用投与、ベースラインの血清中 M 蛋白であった。

最終モデルの各パラメータ推定値及びそれぞれのブートストラップ法による 95%信頼区間を Table 3.2.1-1 に示す。構造モデルパラメータはすべて正確に推定され［相対的標準誤差（RSE）≤11.4%］、共変量効果のパラメータは体重が V_C 及び V_P に及ぼす影響（RSE はそれぞれ 17.3%及び 23.4%）を除きすべて正確に推定された（RSE≤12%）。個体間変動及び残差変動パラメータも高い精度で推定された（RSE≤24.2%）。

体重の影響を含めたモデルに他の共変量を加えたところ、CL 及び V_C の個体間変動がそれぞれ 39%及び 24%（ベースモデル）から 32%及び 20%（最終モデル）に減少した。残差の大きさは、ベースモデルと最終モデルで同程度であった。

Table 3.2.1-1:　　最終母集団薬物動態モデルのパラメータ推定値

パラメータ（単位）		値	RSE（%）	95% CI[a]	CV[b]	減少率
構造モデルパラメータ						
CL_{REF}（L/日）	exp（θ_1）	0.0895	3.22	0.0791～0.0962	NA	NA
$V_{C,REF}$（L）	exp（θ_2）	4.04	1.89	3.87～4.2	NA	NA
Q_{REF}（L/day）	exp（θ_3）	0.676	9.11	0.548～0.806	NA	NA
$V_{P,REF}$（L）	exp（θ_4）	2.22	4.41	1.99～2.48	NA	NA
R_{MAX}（μg/mL）	exp（θ_5）	790	8.23	678～938	NA	NA
k_{int}（10^{-3}/day/[μg/mL]）	exp（θ_6）	0.191	11.4	0.144～0.25	NA	NA
$V_{MAX,REF}$（μg/mL/day）	exp（θ_7）	9.21	0.85	9.17～9.23	NA	NA
K_M（μg/mL）	exp（θ_8）	253	7.43	205～297	NA	NA
共変量効果パラメータ						
CL_{WT}	θ_9	1.16	12	0.886～1.49	NA	NA
$CL_{Len/Dex}$	exp（θ_{20}）	0.666	7.82	0.546～0.802	NA	NA
$V_{C,WT}$	θ_{10}	0.332	17.3	0.237～0.472	NA	NA
$V_{C,female}$	exp（θ_{17}）	0.796	2.57	0.76～0.844	NA	NA
$V_{C,\ ASIAN}$	exp（θ_{18}）	0.861	3.87	0.801～0.931	NA	NA
$V_{C,B2MICG\ >\ 3\ 5}$	exp（θ_{19}）	1.13	2.33	1.08～1.18	NA	NA
Q_{WT}	θ_{11}	0.75	NA	固定[c]	NA	NA
$V_{P,WT}$	θ_{12}	0.617	23.4	0.333～0.92	NA	NA
$V_{MAX,MCPROT}$（g/dL）$^{-1}$	θ_{21}	0.178	0.842	0.177～0.179	NA	NA
個体間変動（IIV）パラメータ						
ω^2_{CL}	Ω（1：1）	0.101	15.7	0.0616～0.134	31.8%	40.6%
ω^2_{VC}	Ω（2：2）	0.0396	9.86	0.031～0.0473	19.9%	8.5%
ω^2_{Q}	Ω（3：3）	0.495	18	0.321～0.6	70.4%	34.3%
ω^2_{VP}	Ω（4：4）	0.123	20.4	0.0644～0.181	35.1%	32.8%

パラメータ（単位）		値	RSE（%）	95% CI[a]	CV[b]	減少率
ω^2_{RMAX}	Ω（5：5）	0.217	24.2	0.104～0.327	46.5%	40.3%
ω^2_{KINT}	Ω（6：6）	1.66	14.1	1.18～2.3	128.9%	17.9%
ω^2_{VMAX}	Ω（7：7）	0.0001	NA	固定[d]	1%	NA
ω^2_{KM}	Ω（8：8）	0.956	10.3	0.706～1.19	97.8%	17.1%
ω^2_{ε}	Ω（9：9）	0.192	9.42	0.156～0.227	43.8%	3.0%
残差変動パラメータ						
SD_L	θ_{13}	2.5	15.2	1.59～3.61	NA	NA
SD_H	θ_{14}	0.0994	6.55	0.0873～0.115	NA	NA
SD_{50}（μg/mL）	θ_{15}	6.76	19.8	4.13～11.9	NA	NA
$SD_{phase1,2}$	θ_{16}	0.67	6.14	0.597～0.756	NA	NA

Source：PPK & E-R Analyses Elotuzumab/Lenalidomide/Dexamethasone Report【モジュール 5.3.3.5-1、Table 5.1.1.3-1】

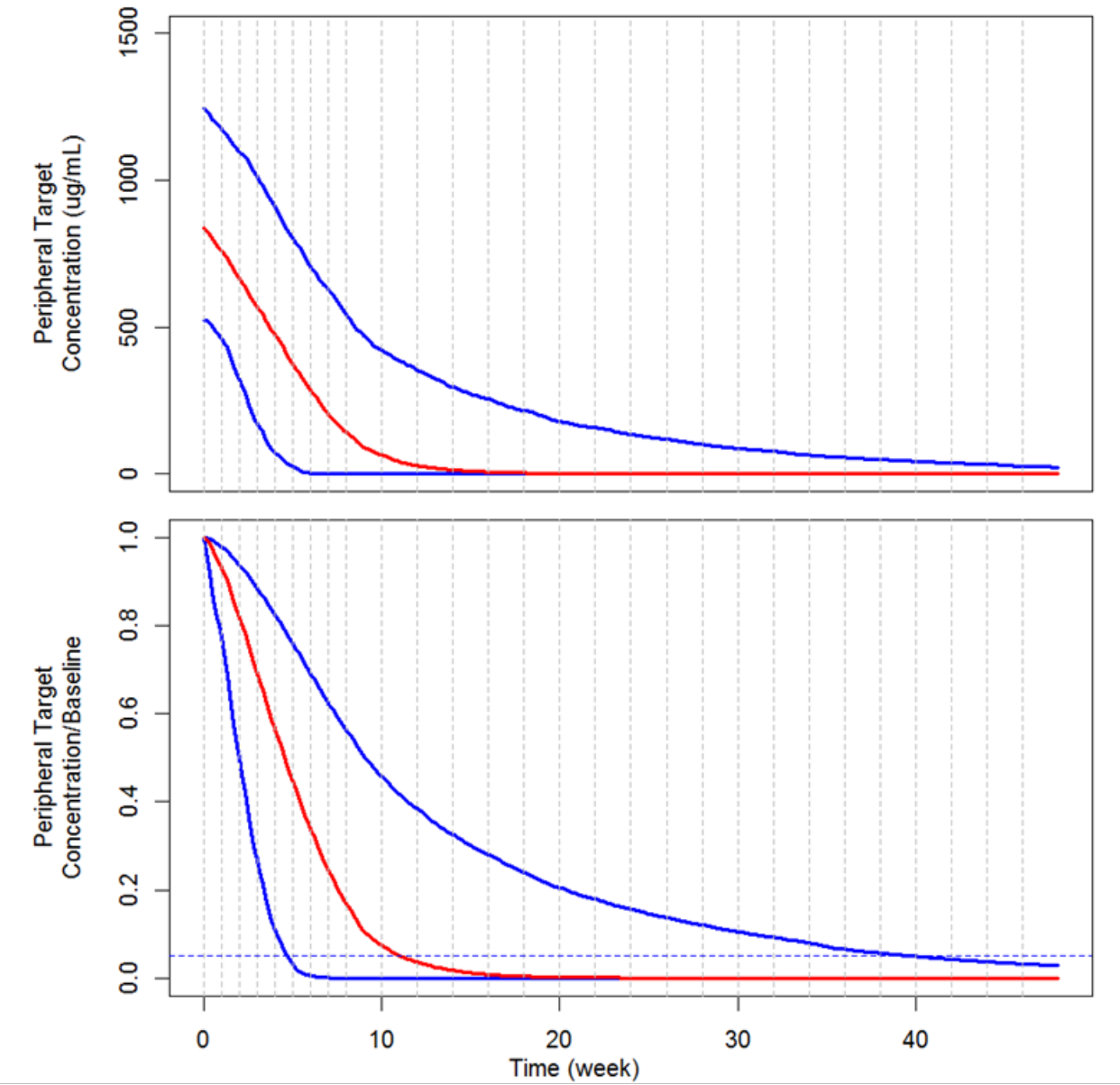
a ブートストラップ法による 95%信頼区間
b 変動係数（CV%）は $100*\omega^2_P$ として算出した（ω_P は対応する分散パラメータ ω^2_P の平方根）。
c Q の指数は、モデルのパラメータ推定値相対値 0.75 として固定。指数推定値は正確ではないが 0.75 に近似した。
d 最終モデル確定後、値が小さく shrinkage が高い V_{MAX} の変動効果分散を 0 に固定し、重点サンプリング法を用いることで、パラメータの分散は無視できるほど小さい安定したモデルとなった。
略語：RSE = 相対標準誤差、CI = 信頼区間、CV = 変動係数、NA = データなし

さらに、CA204009 試験の PK データを PPK 解析に含めてアップデートしたところ、それまでに特定した共変量に加え、Bd の併用投与が PK パラメータに影響することが示された。アップデートされたパラメータ推定値は最終モデルのパラメータ推定値（Table 3.2.1-1）の 95%信頼区間に含まれたことから、2 つのモデル間に大きな差は認められなかった。特に主要な構造モデルパラメータ（CL、V_C、V_P、Q）の推定値は類似しており、その差は 3.7%を超えなかった。非線形性の消失経路のパラメータモデル間の差は最大 11.5%であった【モジュール 5.3.3.5-2、Table 5.1.1.2-2】。

3.2.2 薬物動態の時間依存性、定常状態の曝露量への到達時間

反復投与時本薬の血清中トラフ濃度から、定常状態に到達するまでの時間及び定常状態における血清中濃度推移について評価した。最終モデルには仮説に基づいた末梢コンパートメントからの標的介在性消失が含まれている。その結果、末梢コンパートメントから経時的に標的細胞が減少することが予想された（Figure 3.2.2-1）。標的細胞が 20 分の 1 に枯渇するまでの時間の中央値は 11 週であった（90%予測区間：5～40 週）。

Figure 3.2.2-1: **末梢コンパートメントの標的細胞濃度及びベースラインに対する比の経時推移**



Source：PPK & E-R Analyses Elotuzumab/Lenalidomide/Dexamethasone Report【モジュール 5.3.3.5-1、Figure 5.1.5.2-1】
注：本薬と結合していない標的細胞濃度（上図）及びベースラインに対する比（下図）の経時推移の中央値（赤線）並びに 5 及び 95 パーセンタイル値（青線）を示す。レナリドミド＋デキサメタゾンを併用投与した全被験者の個別予測値を使って算出した。

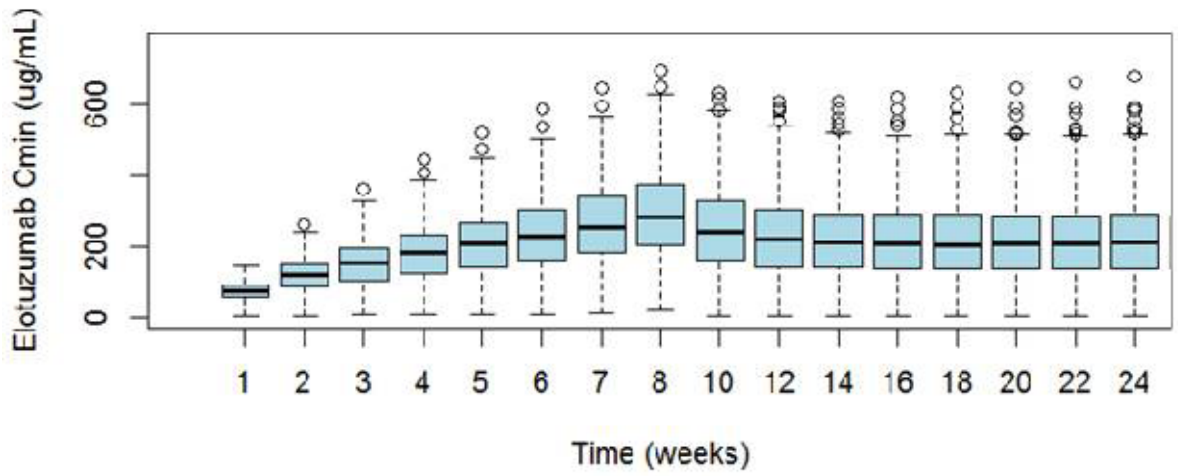
CA204004 試験（1 サイクル 28 日、用量 10 mg/kg、サイクル 1 と 2 は毎週投与、サイクル 3 以降は 2 週間間隔投与に切り替え）における Cmin の分布を経時的に示す（Figure 3.2.2-2、上図）。本薬の毎週投与開始後約 6 週間で定常状態の曝露量に到達し、その後 3 回の毎週投与では血清中濃度の上昇

が続いた。2 週間間隔投与への切り替え後、定常状態に達した。PPK 解析によるシミュレーションより E-Ld 療法施行時の Cmin1 及び CminSS の幾何平均値はそれぞれ、66.1 µg/mL 及び 194 µg/mL であった。

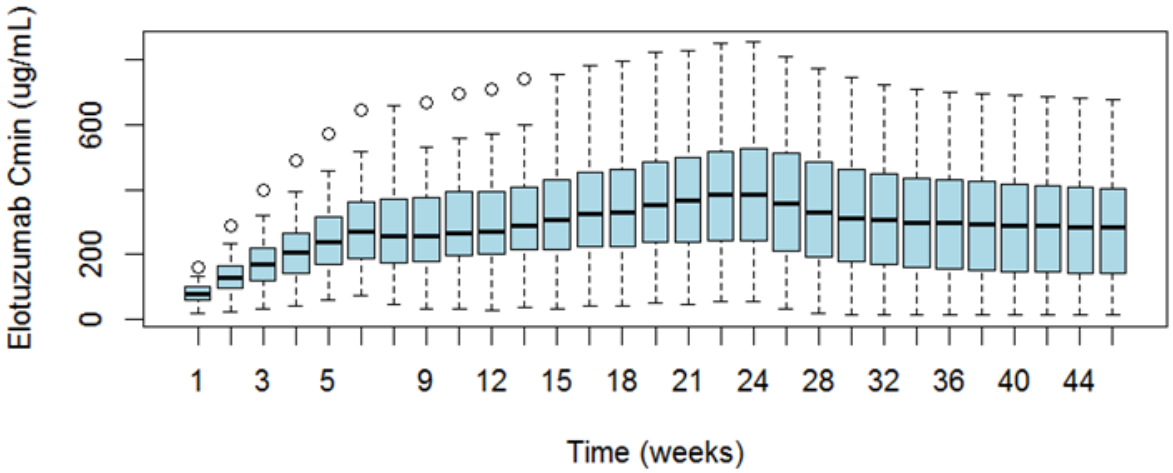
CA204009 試験（1 サイクル 21 日、用量 10 mg/kg、サイクル 1 と 2 は毎週投与、サイクル 3～8 は Day 1 及び 11 投与、サイクル 9 以降は 1 サイクル 28 日、2 週間間隔投与）における Cmin の分布を経時的に示す（Figure 3.2.2-2）。本薬の毎週投与開始後約 15 週間で定常状態の曝露量に到達し、その後 9 週間（Day 1 及び 11 投与）血清中濃度の上昇が続いた。2 週間間隔投与への切り替え後、定常状態に達した。PPK 解析によるシミュレーションより E-Bd 療法施行時の Cmin1 及び CminSS の幾何平均値はそれぞれ、73.6 µg/mL 及び 219 µg/mL であった。

サイクル 1 の終了後に、Cmin が目標血清中濃度の 70 µg/mL（非臨床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）を上回った被験者の割合は 90%以上であった（Figure 3.2.2-3）。

Figure 3.2.2-2: **10 mg/kg 投与後の Cmin 推定値の経時推移：CA204004 試験（上図）、CA204009 試験（下図）**

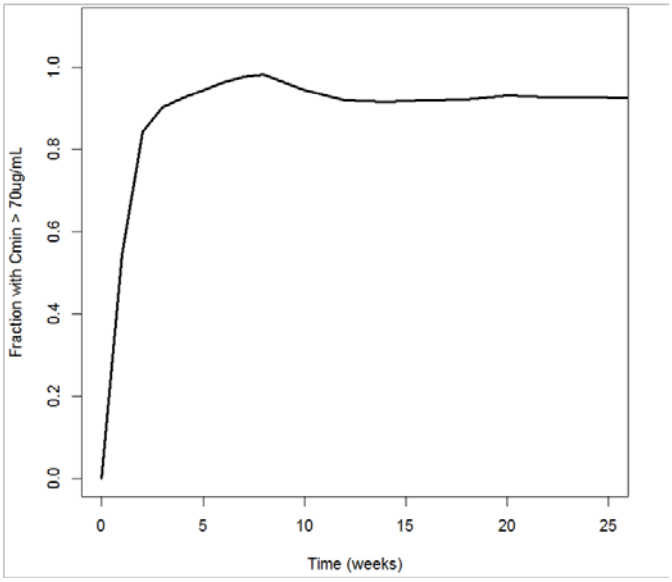


Source：PPK & E-R Analyses Elotuzumab/Lenalidomide/Dexamethasone Report【モジュール 5.3.3.5-1、Figure 5.1.5.2-3】

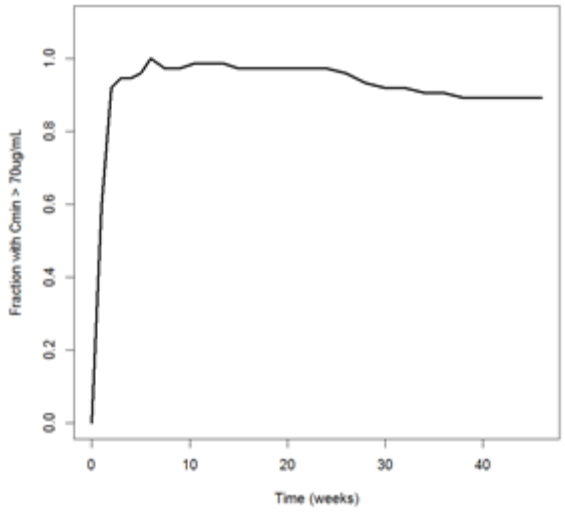


Source：PPK & E-R Analyses Elotuzumab/Bortezomib/Dexamethasone Report【モジュール 5.3.3.5-2、Figure 5.1.4.1-2】
注：レナリドミド＋デキサメタゾン併用（上図）及びボルテゾミブ＋デキサメタゾン併用（下図）の全被験者の個別予測値を使って算出した。箱の上端及び下端は Cmin 濃度の分布範囲の 75 及び 25 パーセンタイル値を示す。箱内の太線は中央値、ひげは 1.5 四分位範囲を示す。外れ値をひげの外側の白丸で示す。

Figure 3.2.2-3: **10 mg/kg 投与後に Cmin 推定値が血清中目標濃度を上回った被験者割合の経時推移：CA204004 試験（上図）、CA204009 試験（下図）**



Source：PPK & E-R Analyses Elotuzumab/Lenalidomide/Dexamethasone Report【モジュール 5.3.3.5-1、Figure 5.1.5.2-4】



Source：PPK & E-R Analyses Elotuzumab/Bortezomib/Dexamethasone Report【モジュール 5.3.3.5-2、Figure 5.1.4.1-3】
略語：Cmin = 血清中トラフ濃度（µg/mL）

3.2.3 累積係数、累積係数から算出した半減期、ウォッシュアウト期間

本解析では E-Ld 療法を受けた体重 75 kg、B2MICG 3.5 mg/L 未満、血清中 M 蛋白量が 0 g/L の非アジア人男性を標準被験者とし、標準被験者に本薬 10 mg/kg を毎週単独投与又は Ld 若しくは Bd と併用投与した場合の濃度－時間曲線をシミュレーションし、AUC の累積係数及び累積係数から算出した半減期を求めたところ、Ld 併用時は 7.42 及び 33.5 日、Bd 併用時は 9.40 及び 43.1 日であった。本薬単独投与時は、AUC の累積係数 5.32、累積係数から算出した半減期 23.3 日であった。PPK 解析で予測した累積係数は、HuLuc63-1701 試験において NCA で推定した累積係数（Table 2.1.1.3-1）と異なる結果であった。PPK 解析で推定した用法は毎週投与であったのに対し、HuLuc63-1701 試験では 2 週間間隔投与によるものであったことが理由として考えられる。

本薬の PPK モデルは非線形であるため、線形消失の半減期では体循環からの薬物の消失を正確に解明できない。そのため、ウォッシュアウト期間を、定常状態における最高血清中濃度（以下、CmaxSS）の予測値を 100%としたとき、予測血清中濃度の値が約 3%になるまでの時間（つまり 32 分の 1、約 97%がウォッシュアウトすることに相当する）と定義した。線形消失の薬剤の場合、ウォッシュアウト期間は半減期の 5 倍と定義されるが、本薬では血清中濃度が 32 分の 1 まで減少する期間と定義した。ウォッシュアウト期間の要約を Table 3.2.3-1 に示す。本薬のウォッシュアウト期間は、Ld 併用時と Bd 併用時とで類似していた（およそ 3 ヵ月）が、本薬単独投与時のウォッシュアウト期間は Ld や Bd 併用時よりも短かった。この結果は、本薬単独投与を行った被験者の累積係数から算出した半減期が、Ld や Bd 併用被験者よりも短いことに一致する。

Table 3.2.3-1:　用法別予測ウォッシュアウト期間

	平均値（SD）[日]	幾何平均値（CV）[日]	中央値（範囲）[日]
レナリドミド＋デキサメタゾン併用 [a]（N = 344）	92.7（44.5）	82.4（0.480）	84.5（12～264）
ボルテゾミブ＋デキサメタゾン併用 [b]（N = 74）	96.0（55.6）	81.1（0.579）	88.0（18～265）
単独投与 [a]（N = 31）	59.9（34.0）	51.1（0.567）	50（13～146）

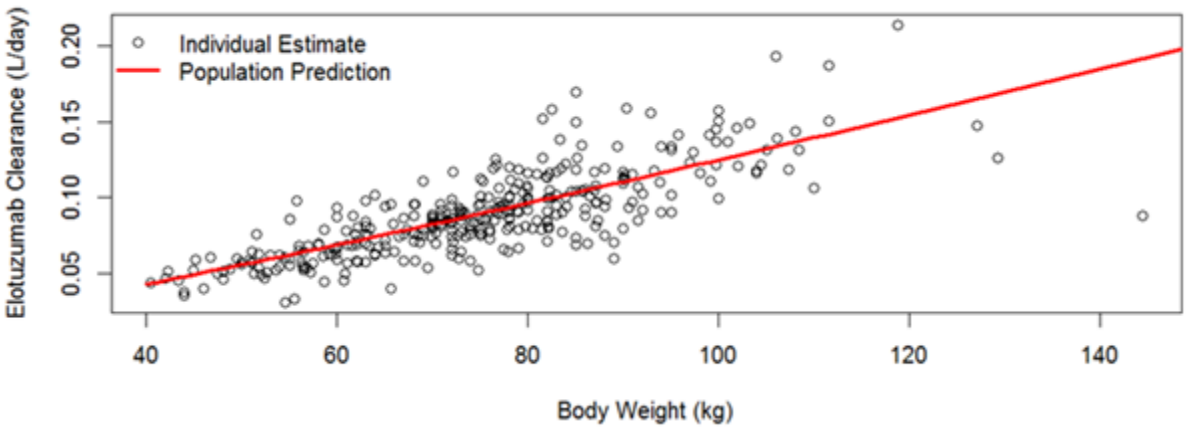
Source： PPK & E-R Analyses Elotuzumab/Bortezomib/Dexamethasone Report【モジュール 5.3.3.5-2、Table 5.1.4.1-1】
略語：SD = 標準偏差、CV = 変動係数、N = 被験者数
a　Elotuzumab 10 mg/kg を 2 サイクル（1 サイクル 28 日）毎週投与、その後 2 週間間隔で 10 サイクル投与。
b　Elotuzumab 10 mg/kg を 2 サイクル（1 サイクル 21 日）毎週投与、その後 10 日ごとに 6 サイクル（1 サイクル 21 日）投与、さらにその後 2 週間間隔で 6 サイクル（1 サイクル 28 日）投与。

3.2.4　共変量効果

3.2.4.1　体重の影響

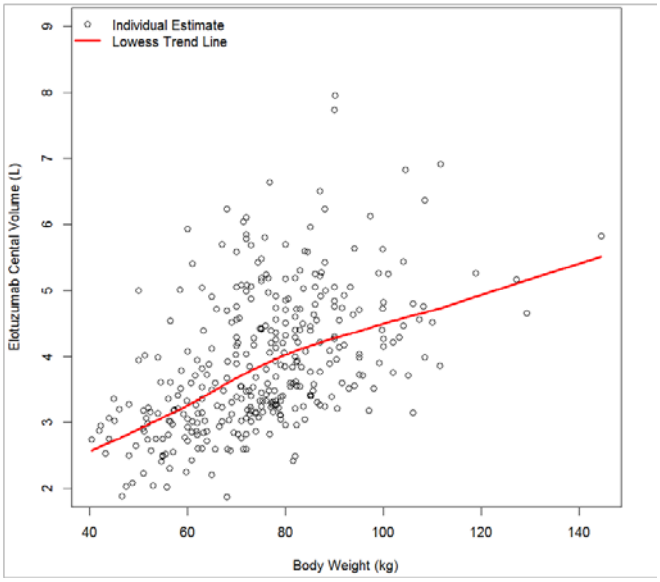
PPK 解析データセットに含まれる被験者のベースラインの体重は 40.5～150 kg、平均体重は 76.4 kg、5 及び 95 パーセンタイル値は 51 及び 106 kg であった。PPK 解析により、本薬の CL 及び V_C はいずれも体重の増加に伴って増加することが示された。体重と個々の CL 及び V_C 推定値との関係を Figure 3.2.4.1-1 及び Figure 3.2.4.1-2 に示す。

Figure 3.2.4.1-1:　クリアランスとベースライン体重との関係



Source：PPK & E-R Analyses Elotuzumab/Lenalidomide/Dexamethasone Report【モジュール 5.3.3.5-1、Figure 5.1.5.3-1】
注：実線は体重に応じたクリアランスの標準値を示す。レナリドミド＋デキサメタゾンを併用投与した全被験者の個別予測値を用いて、個々のパラメータ推定値を求めた。

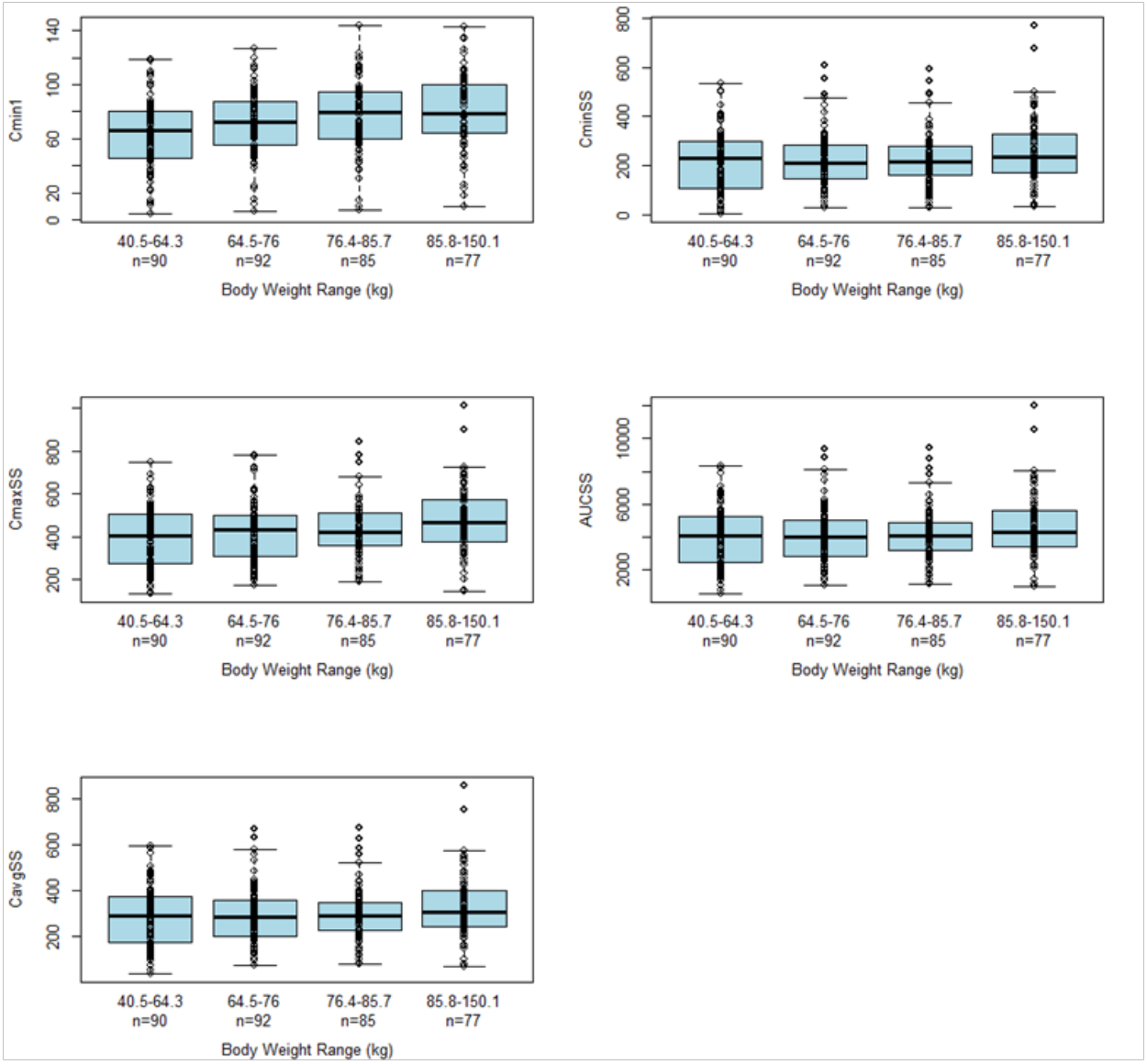
Figure 3.2.4.1-2: 中央コンパートメントの分布容積とベースライン体重との関係



Source：PPK & E-R Analyses Elotuzumab/Lenalidomide/Dexamethasone Report【モジュール 5.3.3.5-1、Figure 5.1.5.3-2】
注：実線は体重の lowess 回帰線を示す。中央コンパートメントの分布容積は体重以外にも様々な共変量に依存するため、lowess 回帰線を用いた。レナリドミド＋デキサメタゾンを併用投与した全被験者の個別予測値を用いて、各パラメータ推定値を求めた。

E-Ld 療法にて本薬 10 mg/kg 投与後の曝露量を、モデルを用いてシミュレーションしたところ、体重に基づいて投与を行った場合、初回投与時及び定常状態のいずれにおいても、曝露量はほぼ体重に依存しないことが予測された（Figure 3.2.4.1-3）。これらの結果から、体重当たりの用量で本薬を投与することが適切であると考えられた。

Figure 3.2.4.1-3: **10 mg/kg 投与時の体重四分位数別曝露量（CA204004、CA204005、CA204007 試験）**



Source：PPK & E-R Analyses Elotuzumab/Lenalidomide/Dexamethasone Report【モジュール 5.3.3.5-1、Figure 5.1.5.3-4】
略語：Cmin1（μg/mL）＝elotuzumab 初回投与後（Day 7）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＋デキサメタゾンを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。

3.2.4.2 人種の影響（日本人及び日本人以外の比較）

PPK データセット（E-Ld 療法施行被験者 344 例）の人種の内訳は、白人 274 例、黒人／アフリカ系米国人 20 例、アジア人 40 例（うち日本人 37 例）、ハワイ原住民／その他の太平洋諸島系 10 例で

あった。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部分集団とした。大部分のアジア人被験者が日本人であったため、日本人を共変量としたモデルはアジア人種を共変量としたモデルと同一の結果であった。PPK 解析及びシミュレーションを行ったところ、すべての曝露量範囲でアジア人とアジア人以外との曝露量の差は 15%以内であった（Figure 3.2.4.2-1）。個々の CL 推定値は、白人よりもアジア人の方が低く、黒人の方が高かったが（Figure 3.2.4.2-3 左図）、体重で補正した CL 値の分布はすべての人種間で同程度（Figure 3.2.4.2-3 右図）であるため、人種による体重差を反映した結果と考えられた。

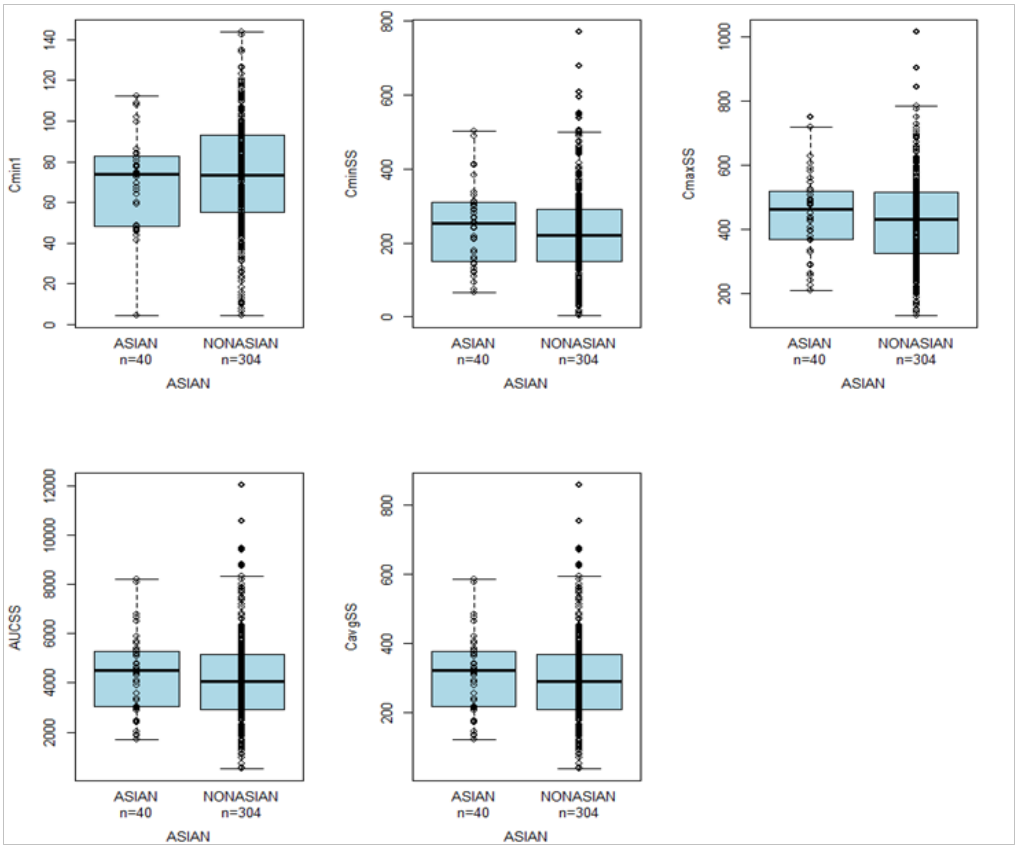
日本人と日本人以外の PK の差について検討した。日本人 37 例と日本人以外 307 例の、定常状態における推定曝露量（CmaxSS、CminSS 及び AUCSS）の平均値の差は 12%以内であった（Table 3.2.4.2-1、Figure 3.2.4.2-2）。よって、日本人と日本人以外の PK に臨床的に意義のある差はないと考えられた。

Table 3.2.4.2-1: 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 (µg/mL)	CmaxSS (µg/mL)	AUCSS (µg•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)

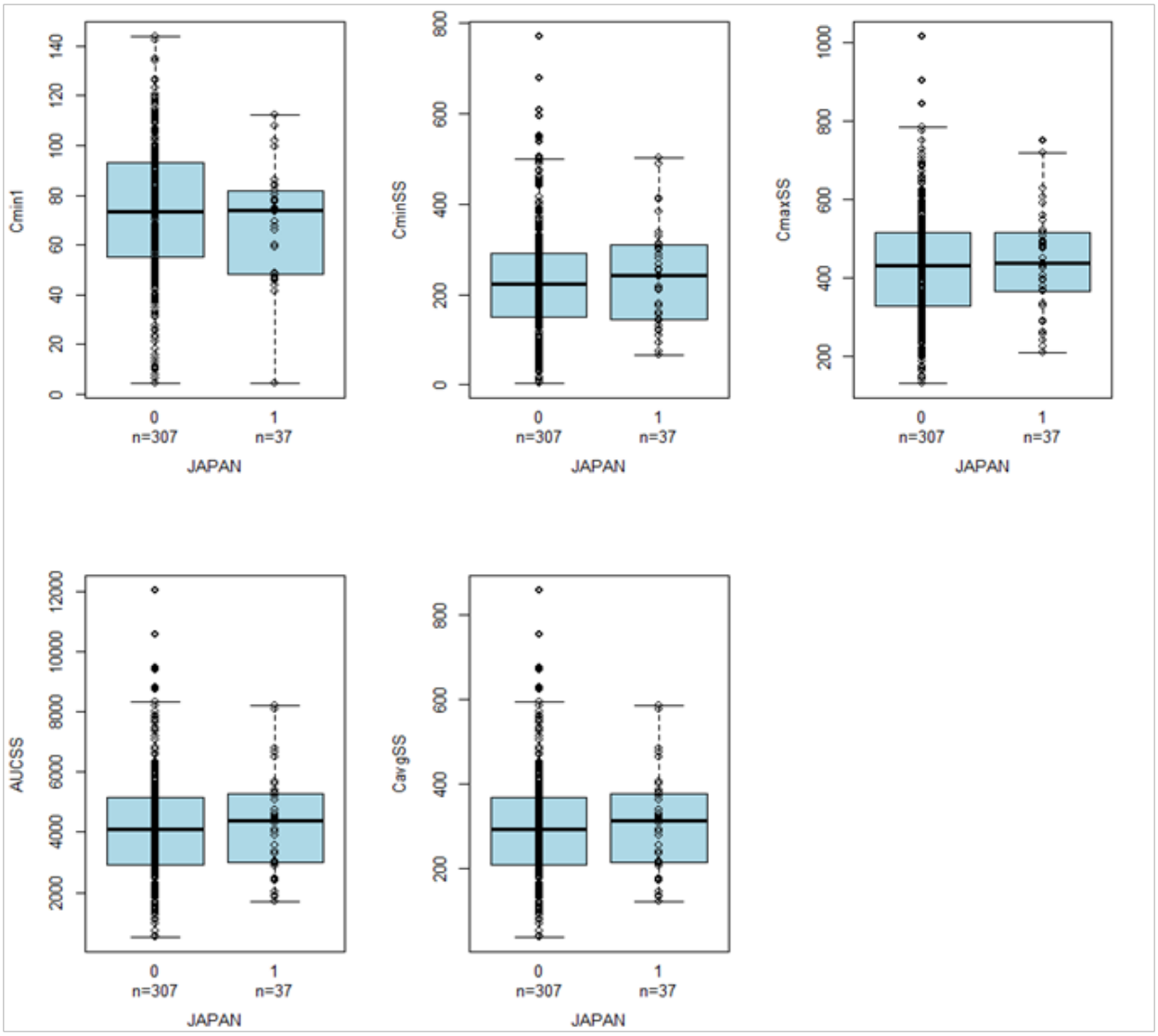
Source：PPK & E-R Analyses Elotuzumab/Lenalidomide/Dexamethasone Report【モジュール 5.3.3.5-1、Table 5.1.5-2】
略語：CminSS（µg/mL）＝定常状態の血清中トラフ濃度、CmaxSS（µg/mL）＝定常状態の最高血清中濃度、AUCSS（µg•day/mL）＝定常状態の血清中濃度曲線下面積、CV＝変動係数

Figure 3.2.4.2-1: **10 mg/kg 投与時のアジア人とアジア人以外の曝露量（CA204004 試験、CA204005 試験及び CA204007 試験）**



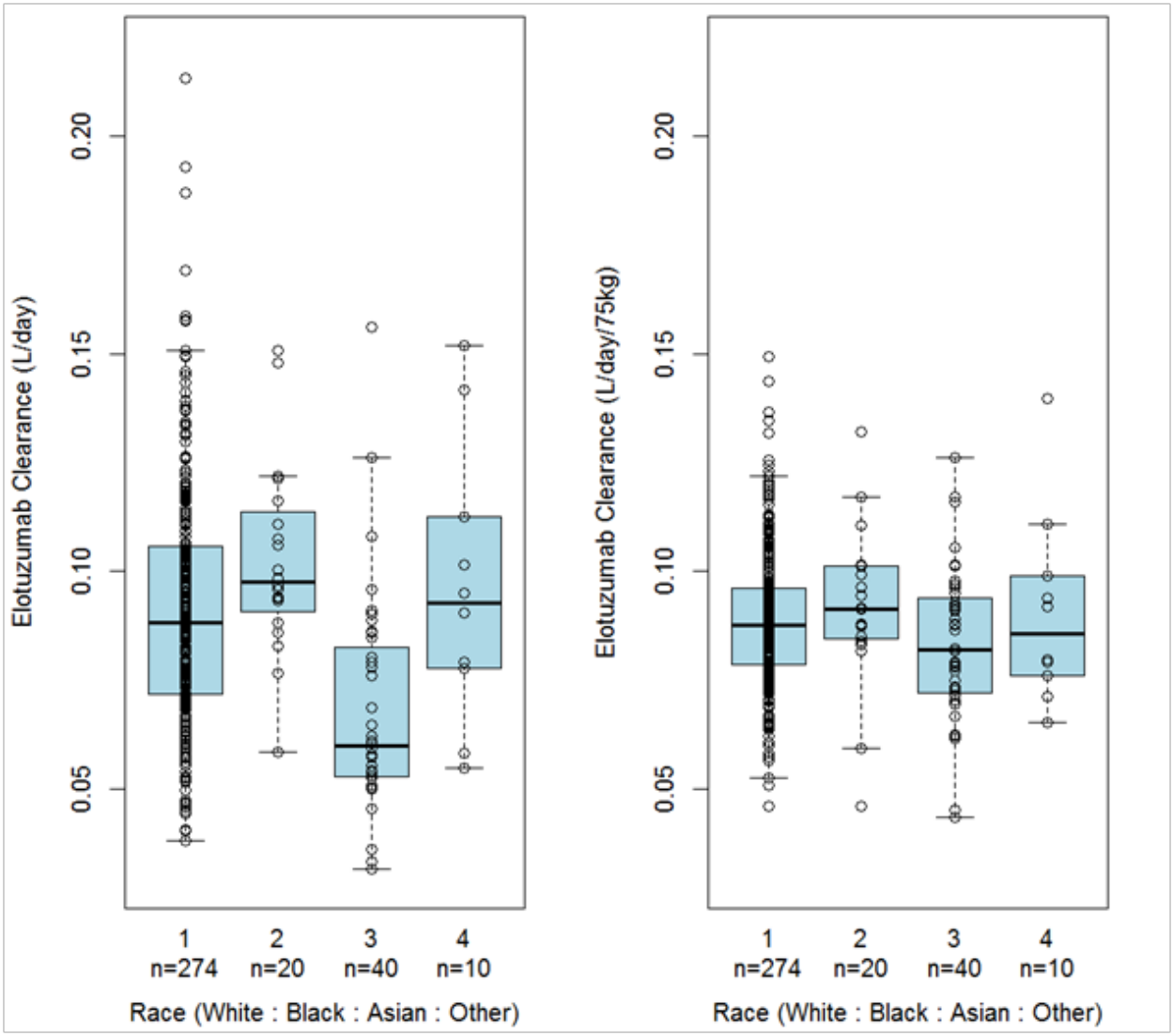
Source：PPK & E-R Analyses Elotuzumab/Lenalidomide/Dexamethasone Report【モジュール 5.3.3.5-1、Figure 5.1.5.7-1】
略語：Cmin1（μg/mL）＝elotuzumab 初回投与後（Day 7）の血清中トラフ濃度、CminSS（μg/mL）＝定常状態の血清中トラフ濃度、CmaxSS（μg/mL）＝定常状態の最高血清中濃度、AUCSS（μg•day/mL）＝定常状態の血清中濃度曲線下面積、CavgSS（μg/mL）＝定常状態の平均濃度
注：レナリドミド＋デキサメタゾンを併用投与した全被験者の個別予測値（○）。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。

Figure 3.2.4.2-2: **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：PPK & E-R Analyses Elotuzumab/Lenalidomide/Dexamethasone Report【モジュール 5.3.3.5-1、Figure 5.1.5.7-2】
略語：Cmin1（µg/mL）＝elotuzumab 初回投与後（Day 7）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＋デキサメタゾンを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

Figure 3.2.4.2-3:　　人種別クリアランス推定値

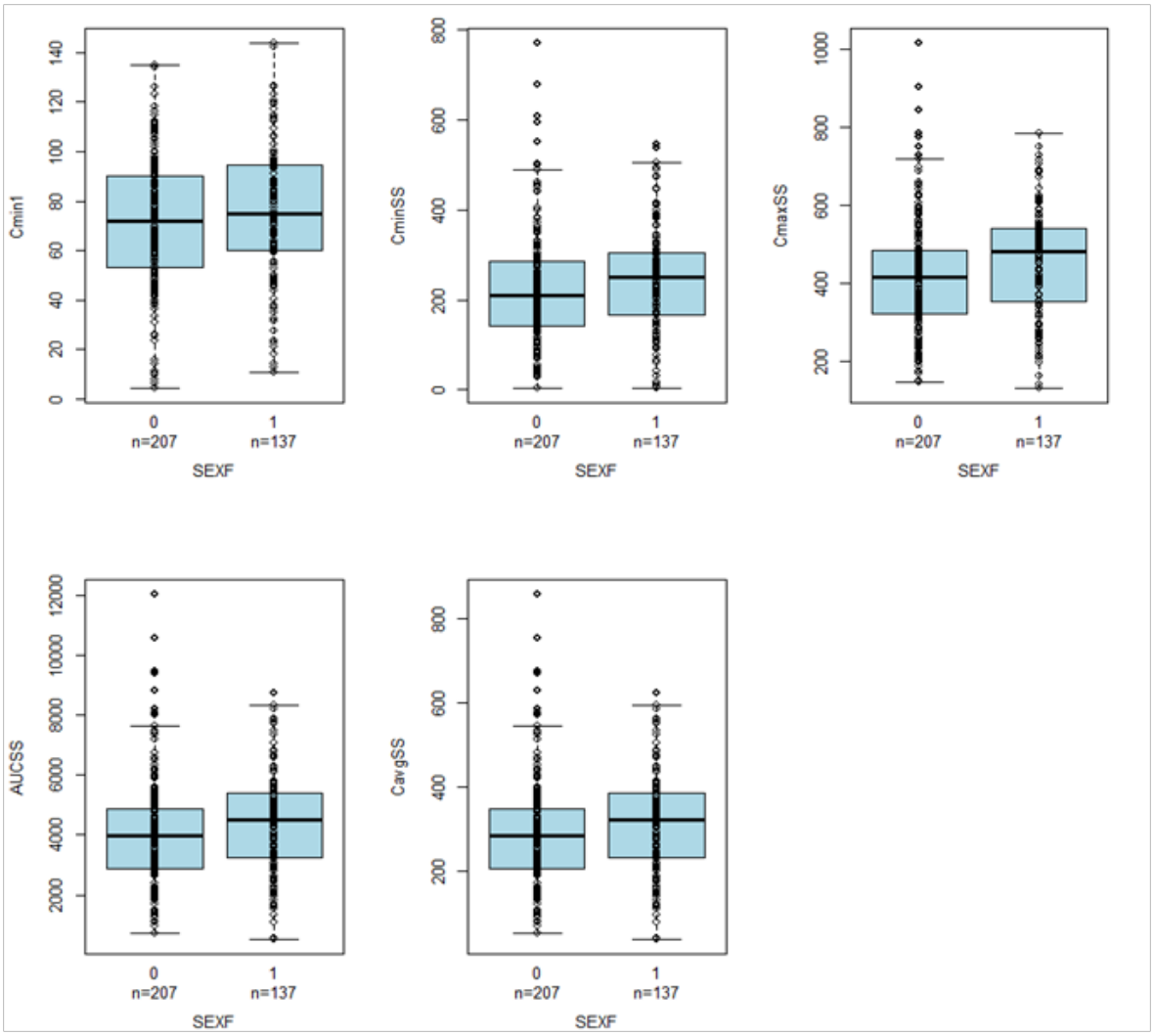


Source：PPK & E-R Analyses Elotuzumab/Lenalidomide/Dexamethasone Report【モジュール 5.3.3.5-1、Figure 5.1.5.7-3】
注：レナリドミド＋デキサメタゾンを併用投与した全被験者の個別予測値（○）。箱の上端及び下端は分布の 75 及び 25 パーセンタイル値、箱内の太線は中央値、ひげは 1.5 四分位範囲を表す。右図は体重 75 kg で補正した個々のクリアランス推定値を示す。推定値は CLi/(WTi/75)で算出した（CLi は個々のクリアランス推定値、WTi は個々の体重）。

3.2.4.3　　性別の影響

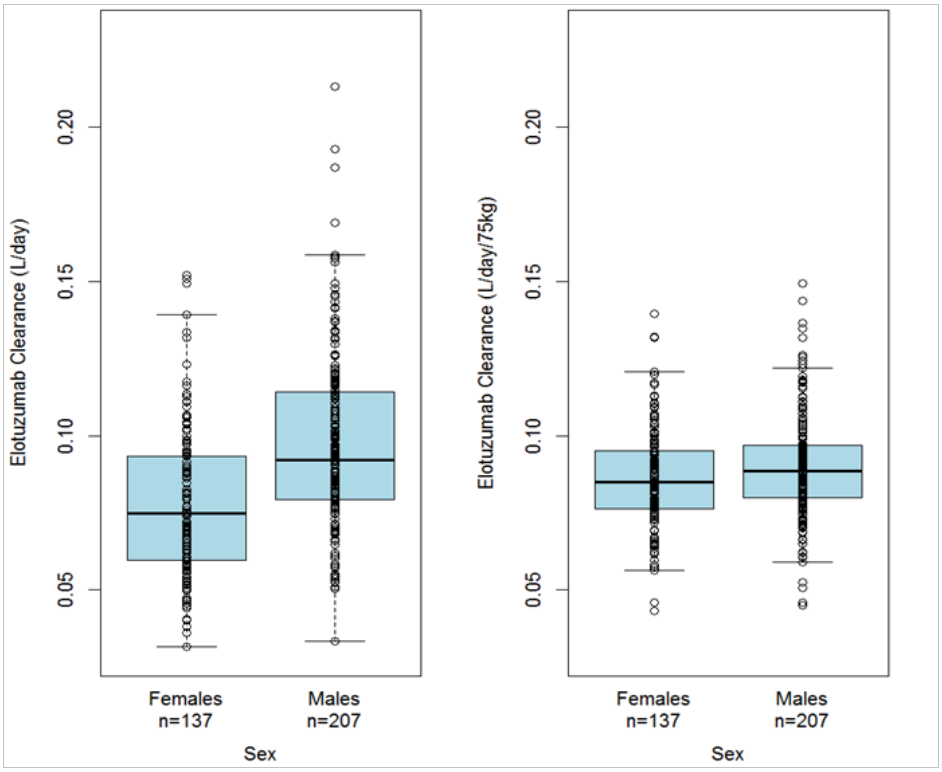
PPK データセット（E-Ld 療法施行被験者 344 例）の性別の内訳は、男性 207 例及び女性 137 例であった。PPK 解析から、性別は PK パラメータに影響を及ぼさないことが示されたが、中央コンパートメントの分布容積は女性の方が 20%小さかった。しかしシミュレーションの結果、男女間の曝露量の差はどの曝露量範囲でも 10%を上回らない（Figure 3.2.4.3-1）ことから、性別は臨床的に重要な共変量ではないと考えられた。

Figure 3.2.4.3-1: **10 mg/kg 投与時の男女別曝露量（CA204004 試験、CA204005 試験及び CA204007 試験）**



Source：PPK & E-R Analyses Elotuzumab/Lenalidomide/Dexamethasone Report【モジュール 5.3.3.5-1、Figure 5.1.5.8-1】
略語：Cmin1（µg/mL）＝elotuzumab 初回投与後（Day 7）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＋デキサメタゾンを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。
SEXF：0＝男性、1＝女性

Figure 3.2.4.3-2:　　男女別クリアランス推定値



Source：PPK & E-R Analyses Elotuzumab/Lenalidomide/Dexamethasone Report【モジュール 5.3.3.5-1、Figure 5.1.5.8-2】
注：レナリドミド＋デキサメタゾンを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。右図は体重 75 kg で補正した個々のクリアランス推定値を示す。推定値は CLi/(WTi/75)で算出した（CLi は個々のクリアランス推定値、WTi は個々の体重）。

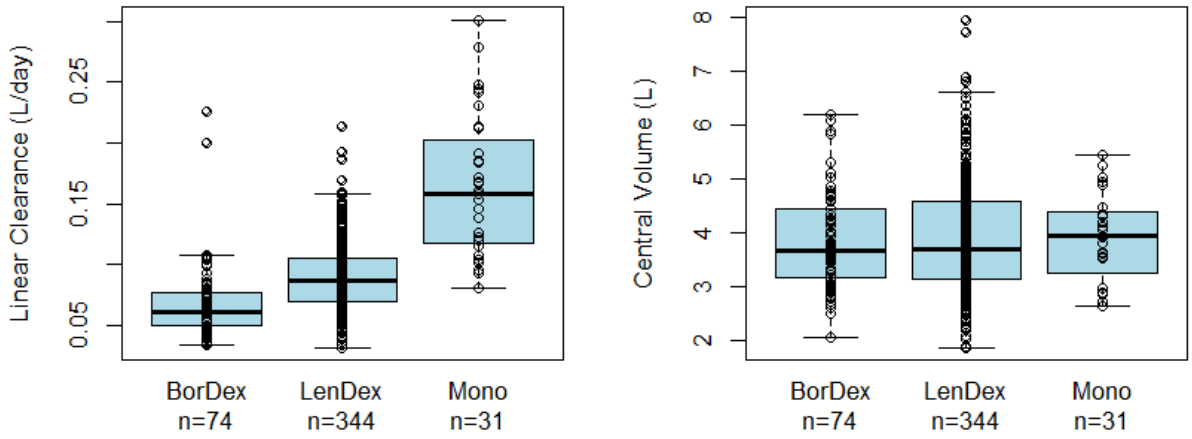
3.2.4.4　　併用薬の影響

BMS が実施した臨床試験で本薬を投与し PPK 解析に含めた被験者 449 例の併用薬の内訳は、単独投与 31 例（CA204011 試験）、E-Ld 療法 344 例（CA204004 試験、CA204005 試験及び CA204007 試験）、E-Bd 療法 74 例（CA204009 試験）であった。

PPK 解析から、E-Ld 療法では本薬のクリアランスがおよそ 35%低下することが示された。V_C については変化がなかった（Figure 3.2.4.4-1）。E-Ld 療法施行被験者の定常状態における曝露量は、単独投与を行った被験者よりも高かった。単独投与の被験者では E-Ld 療法施行被験者より、CminSS が 44%、CmaxSS が 12%、AUCSS が 28%、CavgSS が 29%低いと推定された（Figure 3.2.4.4-2、Table 3.2.4.4-1）。

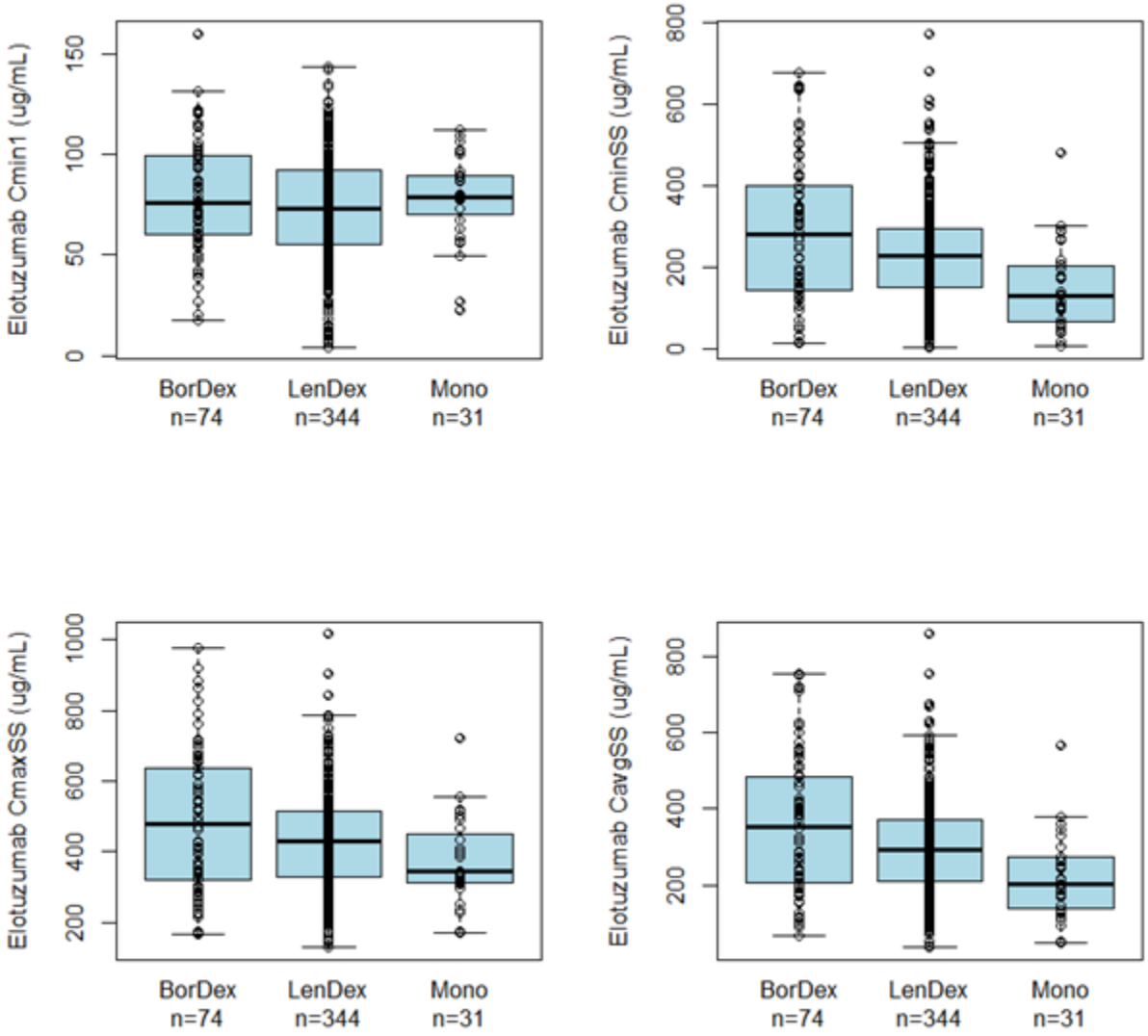
また、Ld との併用投与により、末梢コンパートメントからの標的介在性消失が有意に高くなる（k_{int} の増加）と考えられたが、この影響は一過性であり、定常状態の曝露量には影響を及ぼさないと予測された。

Figure 3.2.4.4-1:　　併用薬の有無別薬物動態パラメータ推定値の分布



Source：PPK & E-R Analyses Elotuzumab/Bortezomib/Dexamethasone Report【モジュール 5.3.3.5-2、Figure 5.1.1.2-1】
略語：BorDex = elotuzumab＋ボルテゾミブ＋デキサメタゾン、LenDex = elotuzumab＋レナリドミド＋デキサメタゾン、Mono = elotuzumab 単独
注：全被験者の個別予測値（○）。箱の上端及び下端は分布の 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。

Figure 3.2.4.4-2:　　併用薬の有無別曝露量推定値の分布



Source：PPK & E-R Analyses Elotuzumab/Bortezomib/Dexamethasone Report【モジュール 5.3.3.5-2、Figure 5.1.4-1】
略語：Cmin1（μg/mL）＝elotuzumab 初回投与後（Day 7）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、CavgSS（μg/mL）＝定常状態の平均濃度、BorDex ＝ elotuzumab＋ボルテゾミブ＋デキサメタゾン、LenDex ＝ elotuzumab＋レナリドミド＋デキサメタゾン、Mono = elotuzumab 単独
注：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。

さらに、CA204009 試験の成績を用いた PPK 解析により、E-Bd 療法ではクリアランスがおよそ 50%まで低下し、Bd 併用時の定常状態における曝露量は単独投与よりも上昇することが明らかになった（Figure 3.2.4.4-1、Figure 3.2.4.4-2、Table 3.2.4.4-1）。V_Cについては変化がなかった（Figure 3.2.4.4 -1）。E-Bd 療法施行被験者では、本薬を単独投与した被験者より CavgSS、CmaxSS、CminSS、及び

AUCSS の幾何平均値がそれぞれ 59%、24%、106%、及び 59%高いと予測された（Figure 3.2.4.4-2、Table 3.2.4.4-1）。一方、E-Bd 療法及び E-Ld 療法施行時の曝露量に臨床的に重要な差はみられなかった。E-Bd 療法施行被験者の CavgSS、CmaxSS、CminSS、及び AUCSS の幾何平均値は E-Ld 療法施行被験者に比べ、それぞれ 12%、9%、13%、及び 12%高かった。

Table 3.2.4.4-1:　　用法別曝露量推定値幾何平均値（CV）

Treatment	Cmin1 (µg/mL)	CminSS (µg/mL)	CmaxSS (µg/mL)	AUCSS (µg•day/mL)	CavgSS (µg/mL)
Concomitant Lenalidomide/Dexamethasone[a] (N = 344)	66.1 (0.364)	194 (0.520)	405 (0.331)	3790 (0.425)	271 (0.425)
Concomitant Bortezomib/Dexamethasone[b] (N = 74)	73.6 (0.348)	219 (0.611)	443 (0.408)	4260 (0.512)	304 (0.512)
Monotherapy[c] (N = 31)	74.4 (0.272)	108 (0.705)	357 (0.321)	2710 (0.502)	193 (0.502)

Source：PPK & E-R Analyses Elotuzumab/Bortezomib/Dexamethasone Report【モジュール 5.3.3.5-2、Table 5.1.4-2】

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（CA204009 試験）。Elotuzumab 10 mg/kg を 2 サイクル（1 サイクル 21 日）毎週投与、その後 10 日ごとに 6 サイクル（1 サイクル 21 日）投与、さらにその後 2 週間間隔で 6 サイクル（1 サイクル 28 日）投与。

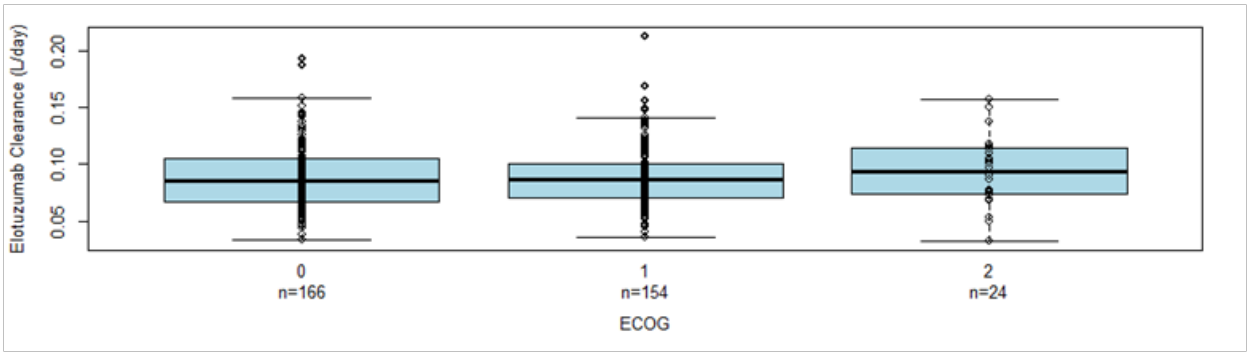
c PPK 解析による全被験者の個別予測値（CA204011 試験）。Elotuzumab 10 mg/kg を 2 サイクル（1 サイクル 28 日）毎週投与、その後 2 週間間隔で 10 サイクル投与。

略語：Cmin1（µg/mL）＝elotuzumab 初回投与後（Day 7）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、CV＝変動係数

3.2.4.5　　ECOG performance status の影響

PPK データセット（E-Ld 療法施行被験者 344 例）の ECOG performance status の内訳は、0 が 166 例、1 が 154 例、2 が 24 例であった。PPK 解析から、ECOG performance status はいずれのモデルパラメータにも影響を及ぼさないことが示された。ECOG performance status 別の CL の個々の推定値を Figure 3.2.4.5-1 に示す。

Figure 3.2.4.5-1:　　ECOG performance status 別クリアランス推定値

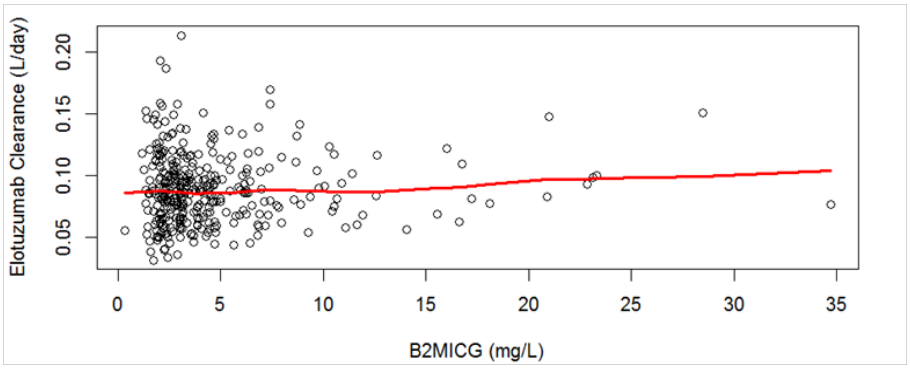


Source：PPK & E-R Analyses Elotuzumab/Lenalidomide/Dexamethasone Report【モジュール 5.3.3.5-1、Figure 5.1.5.9-4】
注：レナリドミド＋デキサメタゾンを併用投与した全被験者の個別予測値（○）。箱の上端及び下端は分布の 75 及び 25 パーセンタイル値、箱内の太線は中央値、ひげは 1.5 四分位範囲を表す。

3.2.4.6　　β2 ミクログロブリンの影響

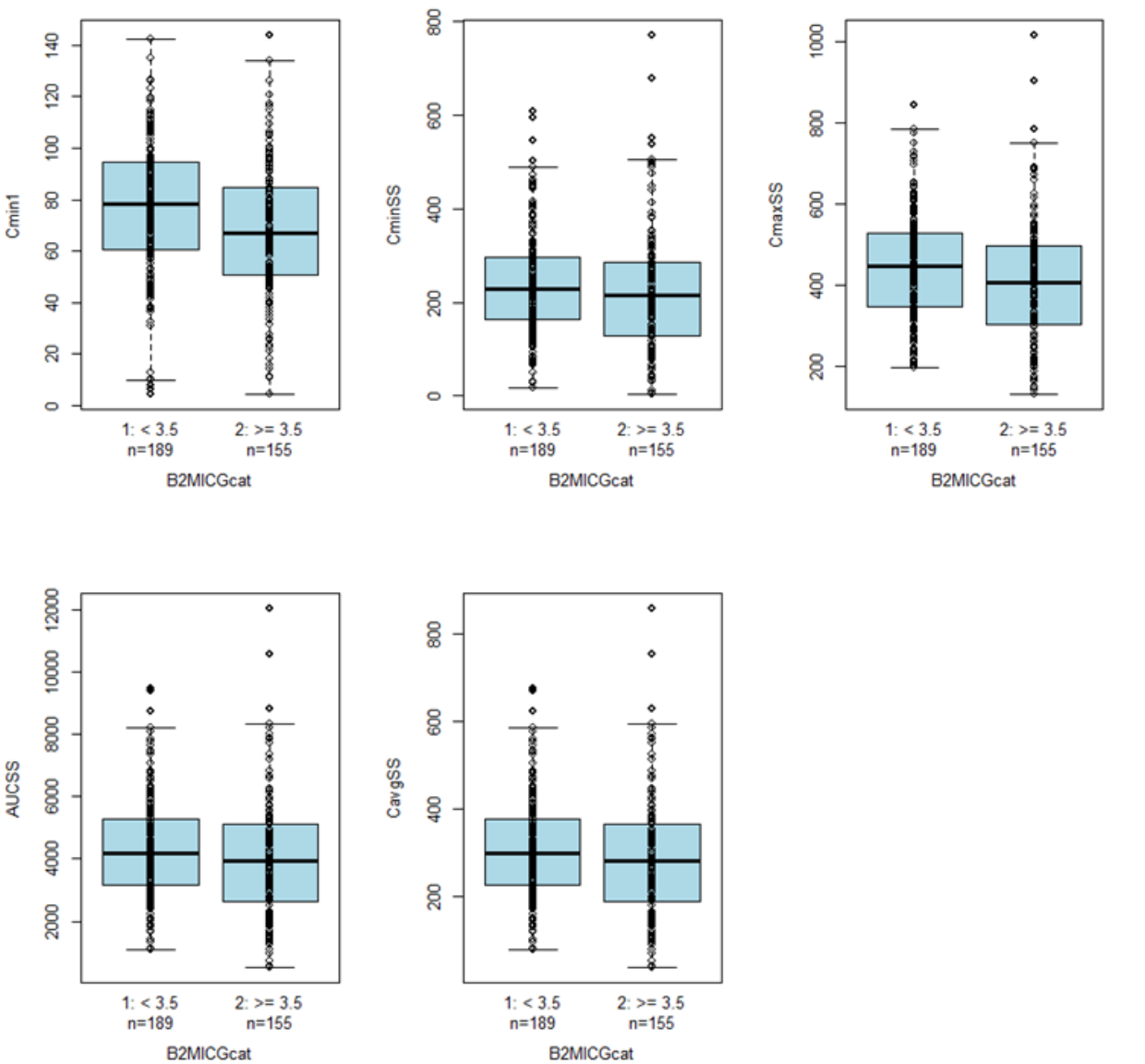
PPK データセットに含まれる被験者のベースライン B2MICG の範囲は 0.35～34.7 mg/L、平均値は 4.44 mg/L（N = 371）であった。PPK 解析から、ベースライン B2MICG は本薬の CL に影響を及ぼさないことが示された（Figure 3.2.4.6-1）が、B2MICG が 3.5 mg/L（CA204004 試験の層別化カットオフ値）を超える被験者では、3.5 mg/L 以下の被験者と比較して、中央コンパートメントの分布容積が 13%増加することが明らかになった。しかしながら、両集団で予測される定常状態の曝露量の差は 17.5%を上回らなかったため、ベースライン B2MICG は臨床的に重要な共変量ではないと考えられた（Figure 3.2.4.6-2）。

Figure 3.2.4.6-1:　　クリアランスとベースライン β2 ミクログロブリンの関係



Source：PPK & E-R Analyses Elotuzumab/Lenalidomide/Dexamethasone Report【モジュール 5.3.3.5-1、Figure 5.1.5.6-1】
略語：B2MICG = β2 ミクログロブリン
注：レナリドミド＋デキサメタゾンを併用投与した全被験者の個別予測値（○）を用いて、個々のパラメータ推定値を求めた。実線は、Lowess 曲線を表す。

Figure 3.2.4.6-2: **10 mg/kg 投与時の β2 ミクログロブリンカテゴリ別曝露量（CA204004、CA204005、CA204007 試験）**



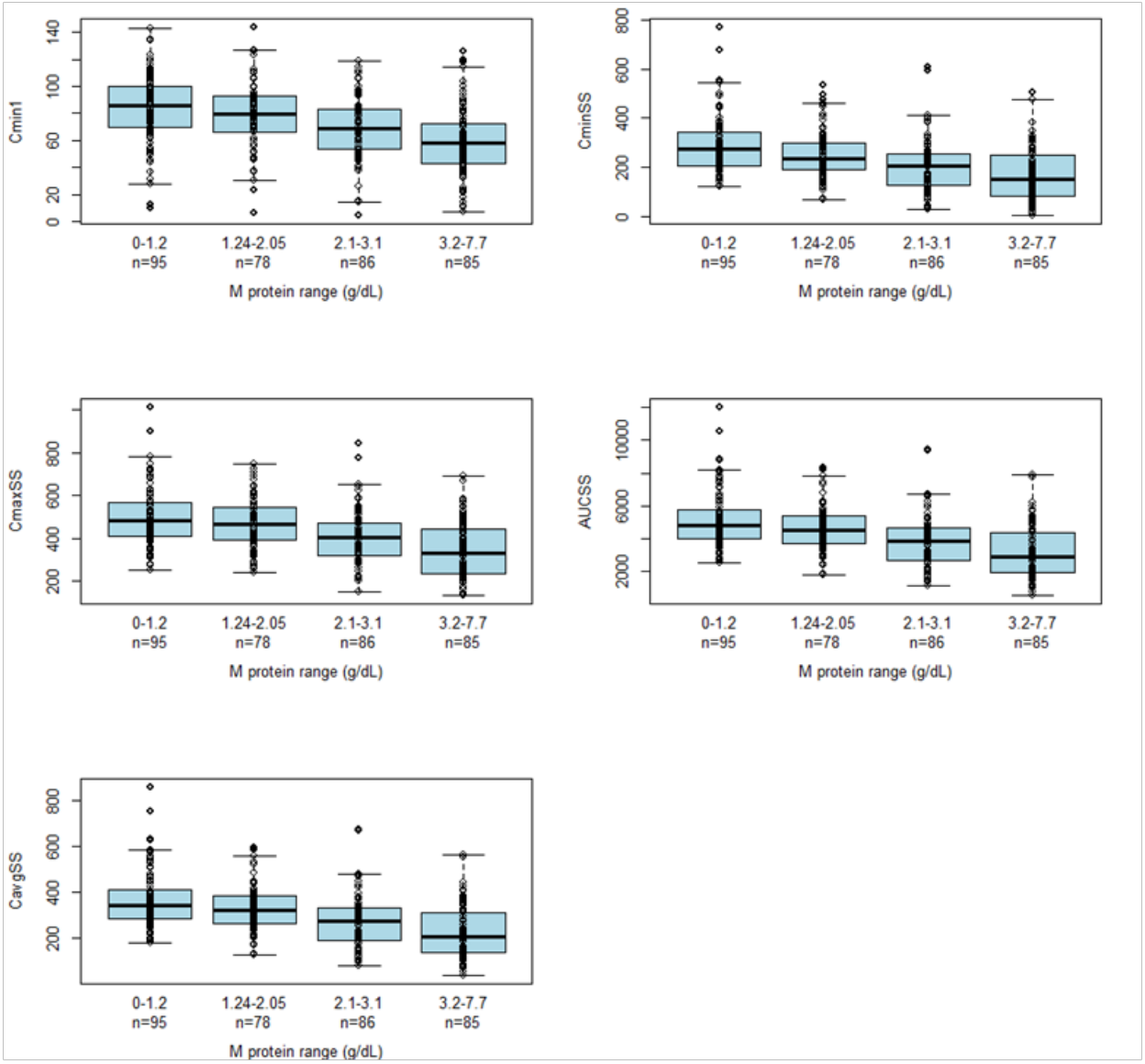
Source：PPK & E-R Analyses Elotuzumab/Lenalidomide/Dexamethasone Report【モジュール 5.3.3.5-1、Figure 5.1.5.6-2】
略語：Cmin1（μg/mL）＝elotuzumab 初回投与後（Day 7）の血清中トラフ濃度、CminSS（μg/mL）＝定常状態の血清中トラフ濃度、CmaxSS（μg/mL）＝定常状態の最高血清中濃度、AUCSS（μg•day/mL）＝定常状態の血清中濃度曲線下面積、CavgSS（μg/mL）＝定常状態の平均濃度、B2MICGcat＝β2 ミクログロブリンカテゴリ
注：レナリドミド＋デキサメタゾンを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。

3.2.4.7 血清中 M 蛋白の影響

PPK データセットに含まれる被験者のベースラインの血清中 M 蛋白の範囲は 0.0～7.7 g/dL、平均値は 2.27 g/dL（N = 368）であった。

PPK 解析の結果から、Michaelis-Menten 型消失経路の最大速度（V_{MAX}）は、ベースラインの血清中 M 蛋白濃度の上昇に伴って増加することが明らかになり、曝露量が減少することが予測された。ベースラインの血清中 M 蛋白の四分位別曝露量を Figure 3.2.4.7-1 に示す。ベースラインの血清中 M 蛋白濃度が上位 4 分の 1 に入る被験者は、下位 4 分の 1 に入り曝露量が同程度の被験者よりも CavgSS、CmaxSS、CminSS がそれぞれ 39%、32%及び 46%低かった。血清中 M 蛋白は腫瘍細胞から分泌される蛋白質であるため、血清中 M 蛋白は腫瘍量を反映していると考えられる。そのため血清中 M 蛋白濃度が高いほど腫瘍量が多く、標的へ結合する本薬の分子数が増す結果、標的介在性消失速度が上昇すると考えられた。

Figure 3.2.4.7-1: **10 mg/kg 投与時の血清中 M 蛋白四分位別曝露量（CA204004、CA204005、CA204007 試験）**

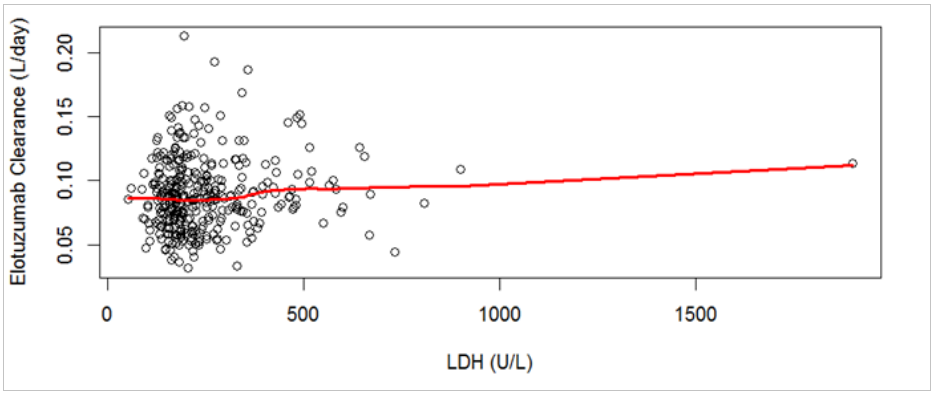


Source：PPK & E-R Analyses Elotuzumab/Lenalidomide/Dexamethasone Report【モジュール 5.3.3.5-1、Figure 5.1.5.4-4】
略語：Cmin1（µg/mL）＝elotuzumab 初回投与後（Day 7）の血清中トラフ濃度、CminSS（µg/mL）＝定常状態の血清中トラフ濃度、CmaxSS（µg/mL）＝定常状態の最高血清中濃度、AUCSS（µg•day/mL）＝定常状態の血清中濃度曲線下面積、CavgSS（µg/mL）＝定常状態の平均濃度、M-protein＝血清中 M 蛋白
注：レナリドミド＋デキサメタゾンを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。

3.2.4.8 LDH の影響

PPK データセットに含まれる被験者のベースライン LDH の範囲は 54～1900 U/L、平均値は 243 U/L（N＝372）であった。PPK 解析から、LDH はいずれのモデルパラメータにも影響を及ぼさないことが示された。本薬の CL の個々の推定値と LDH の関係を Figure 3.2.4.8-1 に示す。

Figure 3.2.4.8-1: ベースラインの LDH とクリアランス推定値の関係

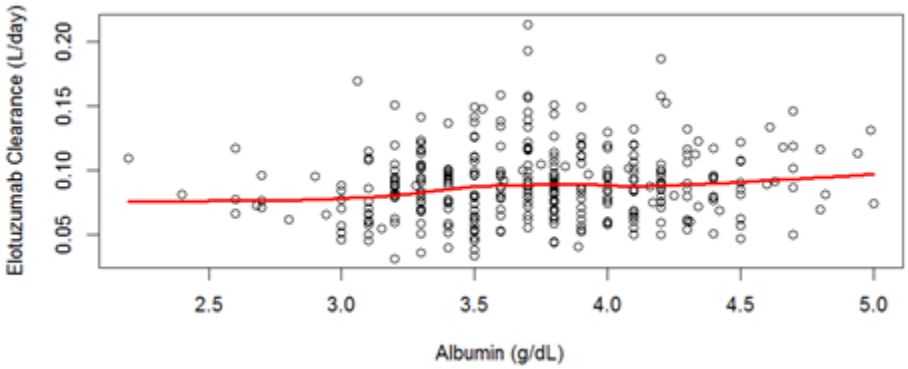


Source：PPK & E-R Analyses Elotuzumab/Lenalidomide/Dexamethasone Report【モジュール 5.3.3.5-1、Figure 5.1.5.9-2】
注：デキサメタゾン＋レナリドミドを併用投与した全被験者の個別予測値（○）を用いて、個々のパラメータ推定値を求めた。実線は、Lowess 曲線を表す。

3.2.4.9 アルブミンの影響

PPK データセットに含まれる被験者のベースライン血清中アルブミン濃度の範囲は 2.2～5.0 g/dL、平均値は 3.75 g/dL（N＝375）であった。PPK 解析から、ベースラインアルブミンはいずれのモデルパラメータにも影響を及ぼさないことが示された。CL の個々の推定値とベースラインアルブミン濃度の関係を Figure 3.2.4.9-1 に示す。

Figure 3.2.4.9-1: ベースラインのアルブミンとクリアランス推定値の関係



Source：PPK & E-R Analyses Elotuzumab/Lenalidomide/Dexamethasone Report【モジュール 5.3.3.5-1、Figure 5.1.5.9-2】
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（○）を用いて、個々のパラメータ推定値を求めた。実線は、Lowess 曲線を表す。

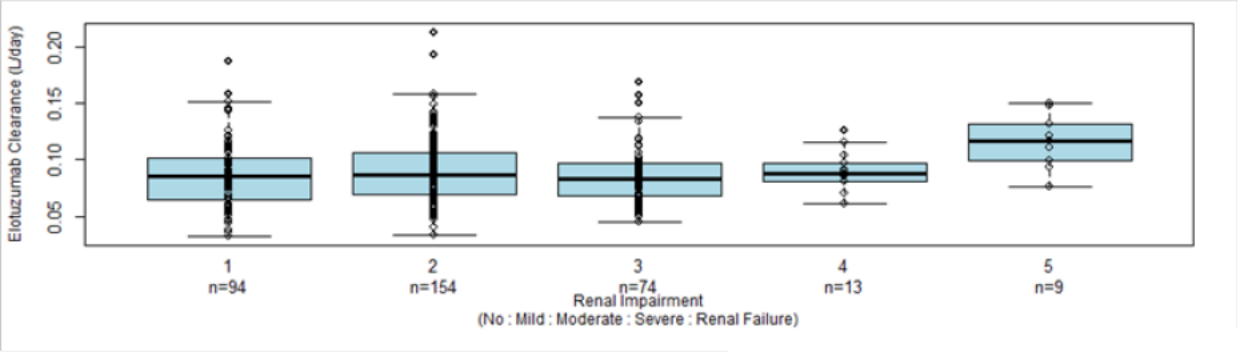
3.2.5 特別な患者集団における薬物動態

3.2.5.1 腎機能障害

本薬は分子量約 144 kDa の高分子化合物であるため、腎排泄を受けることは考えにくい。一方で多発性骨髄腫患者は、新たに診断された患者、再発／難治性患者のいずれにおいても、腎機能障害を合併していることが多い [17,18,19]。そのため、多発性骨髄腫患者で腎機能障害を有する患者及び正常腎機能（NRF）患者を対象に、E-Ld 療法施行時の本薬の PK を検討する第 1b 相試験（CA204007 試験）を実施した。本試験には、NRF 8 例（CrCL 90 mL/min 以上）、血液透析を必要としない重度腎機能障害（SRI）9 例（CrCL 30 mL/min 未満）、血液透析を必要とする末期腎不全（ESRD）9 例（CrCL 30 mL/min 未満）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。したがって、腎機能障害患者に対して用量調整は必要ないと考えられる（2.1.4 項）。

腎機能障害の影響を PPK 解析により評価した。PPK データセットに含まれる被験者（N = 375）の内訳は、ベースラインにおいて eGFR が正常（GFR ≥ 90 mL/min/1.73 m^2）が 105 例、軽度障害（60 ≤ GFR < 90 mL/min/1.73 m^2）が 169 例、中等度障害（30 ≤ GFR < 60 mL/min/1.73 m^2）が 79 例、重度障害（15 ≤ GFR < 30 mL/min/1.73 m^2）が 13 例、末期腎不全が（GFR < 15 mL/min/1.73 m^2）が 9 例であった。eGFR の範囲は 4.58～124 mL/min/1.73 m^2、平均値は 73.3 mL/min/1.73 m^2 であった。E-Ld 療法施行被験者 344 例の腎機能分類別の内訳は、ベースラインにおいて eGFR が正常が 94 例、軽度障害が 154 例、中等度障害が 74 例、重度障害が 13 例、末期腎不全が 9 例であった。PPK 解析から、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いことが示された。本薬の個々の CL 推定値とベースラインの eGFR の関係を Figure 3.2.5.1-1 に示す。

Figure 3.2.5.1-1: ベースラインの eGFR とクリアランス推定値の関係

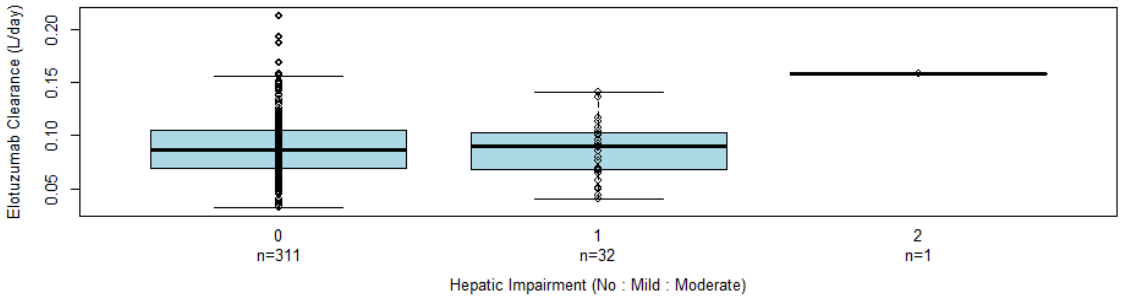


Source：PPK & E-R Analyses Elotuzumab/Lenalidomide/Dexamethasone Report【モジュール 5.3.3.5-1、Figure 5.1.5.9-4】
略語：eGFR = 推定糸球体濾過量、No = eGFR が正常
注：レナリドミド+デキサメタゾンを併用投与した全被験者の個別予測値（○）。箱の上端及び下端は分布の 75 及び 25 パーセンタイル値、箱内の太線は中央値、ひげは 1.5 四分位範囲を表す。eGFR は Chromik Kidney Disease Epidemiology Colaboration 式により算出した。

3.2.5.2 肝機能障害

本薬は IgG1 モノクローナル抗体であり、他の抗体と同様、主に非特異的な細網内皮経路や標的介在性の経路により消失すると考えられる。よって本薬の主要な消失経路はこのような非特異的経路であり、肝 CYP 系酵素によって代謝されることはないため、肝機能障害が本薬の PK に有意な影響を及ぼす可能性は低く、肝機能障害患者を対象とした本薬の PK 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 [20]に基づき判定）との関連性を評価した。PPK データセットに含まれる被験者（E-Ld 療法施行被験者 344 例）の内訳は、ベースラインにおける肝機能が正常［総ビリルビン（以下、TB）≤ 施設基準値上限（以下、ULN）かつアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下、AST）≤ ULN］が 311 例、肝機能障害が軽度（TB ≤ ULN かつ AST > ULN 又は TB > 1.0～1.5×ULN かつ AST 規定なし）が 32 例、肝機能障害が中等度（TB > 1.5～3.0×ULN かつ AST 規定なし）が 1 例であった。PPK 解析の結果、肝機能は本薬の CL に影響を及ぼさないことが示された（Figure 3.2.5.2-1）。したがって、肝機能障害が軽度の患者に対して、用量調節は必要ないと考えられる。肝機能障害が中等度及び重度（TB > 3.0×ULN かつ AST が規定なし）の患者については検討していない。

Figure 3.2.5.2-1: 肝機能障害とクリアランス推定値の関係

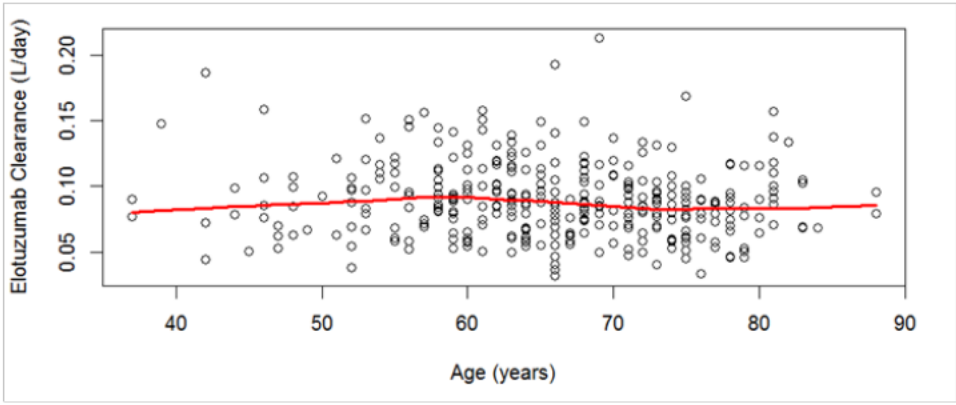


Source：PPK & E-R Analyses Elotuzumab/Lenalidomide/Dexamethasone Report【モジュール 5.3.3.5-1、Figure 5.1.5.9-4】
注：Hepatic Impairment 0 (No)：肝機能が正常、1 (Mild)：肝機能障害が軽度、2 (Moderate)：肝機能障害が中等度。レナリドミド＋デキサメタゾンを併用投与した全被験者の個別予測値（○）。箱の上端及び下端は分布の 75 及び 25 パーセンタイル値、箱内の太線は中央値、ひげは 1.5 四分位範囲を表す。

3.2.5.3 高齢者

高齢患者を対象とした本薬の PK 試験は実施していない。高齢患者集団における本薬の PK を、PPK 解析により推定した。PPK データセットに含まれる被験者（N = 375）の年齢の範囲は 37～88 歳、平均値は 65.3 歳であった。PPK 解析から、年齢はいずれのモデルパラメータにも影響を及ぼさないことが示された。本薬の個々の CL 推定値と年齢との関係を Figure 3.2.5.3-1 に示す。

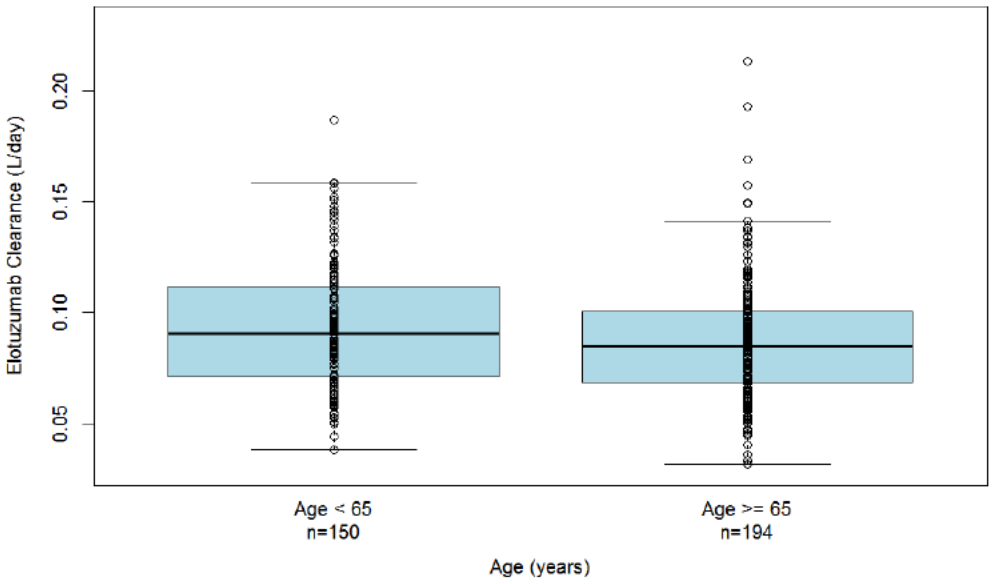
Figure 3.2.5.3-1: 年齢とクリアランス推定値の関係



Source：PPK & E-R Analyses Elotuzumab/Lenalidomide/Dexamethasone Report【モジュール 5.3.3.5-1、Figure 5.1.5.9-2】
注：レナリドミド+デキサメタゾンを併用投与した全被験者の個別予測値（○）を用いて、個々のパラメータ推定値を求めた。実線は、Lowess 曲線を表す。

E-Ld 療法施行被験者 344 例のうち、194 例（56.4%）が 65 歳以上、150 例（43.6%）が 65 歳未満であった。高齢患者（65 歳以上）と非高齢患者（65 歳未満）を比較したところ、本薬のクリアランスに対する年齢の有意な影響は認められなかった（Figure 3.2.5.3-2）。

Figure 3.2.5.3-2: 年齢カテゴリ別クリアランス推定値



Source：PPK & E-R Analyses Elotuzumab/Lenalidomide/Dexamethasone Report【モジュール 5.3.3.5-1、Figure 5.1.5.9-1】
注：レナリドミド+デキサメタゾンを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。

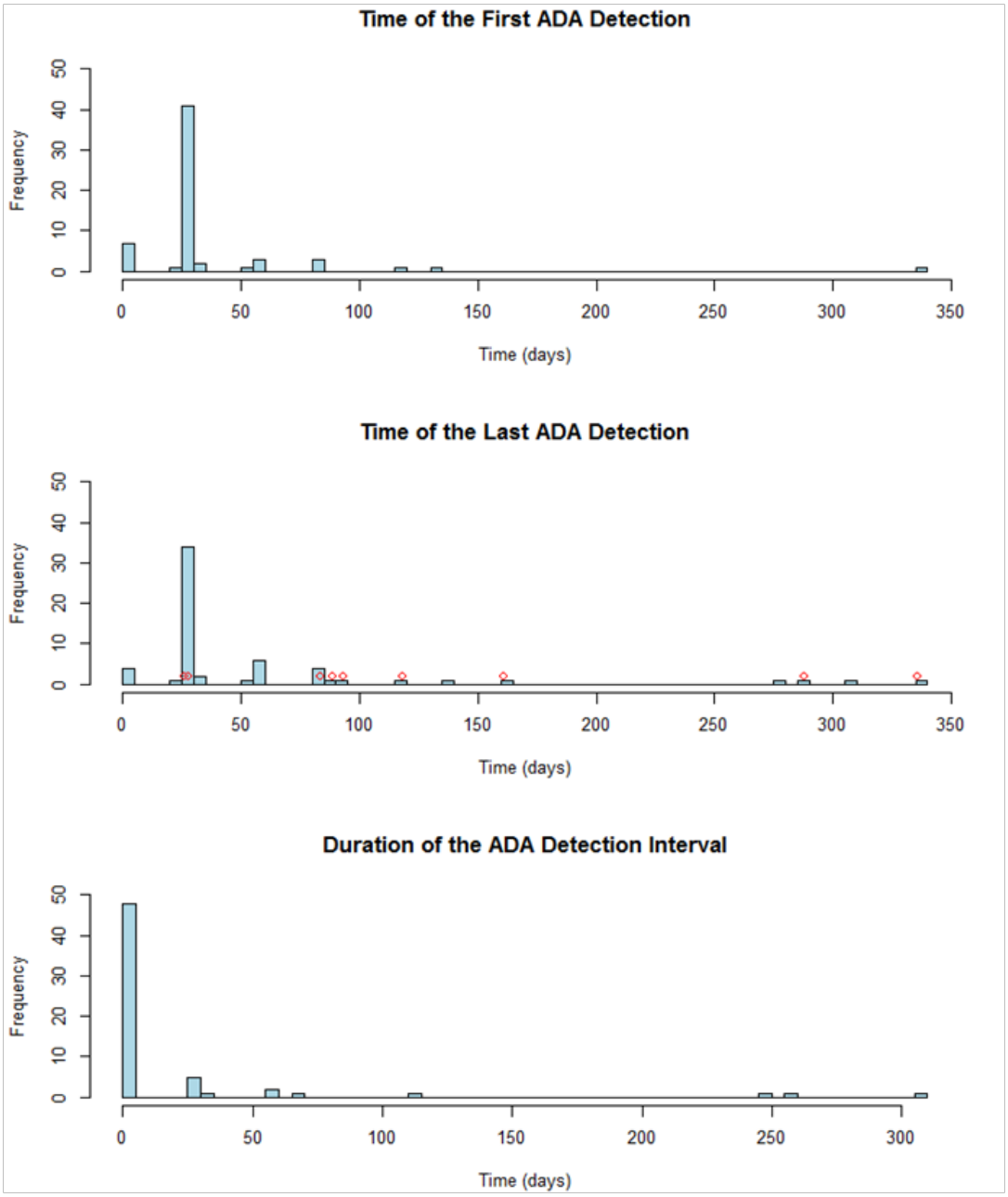
3.2.6 免疫原性の影響

PPK 解析のためのデータベースロックは、本申請のためのデータベースロックよりも前に行われた。PPK データセットでは、ベースライン ADA 評価可能試料がない被験者を解析に含め、ベースラインのみ ADA 陽性の場合を ADA 陽性被験者として扱った。PPK データセットに含まれる被験者（N = 375）のうち、1 回以上 ADA 陽性が認められた被験者は 76 例（20.3%）であった。免疫原性の発現割合は、E-Ld 療法の方が本薬単独投与よりも全般的に低かった。単独投与の免疫原性データは、高リスク無症候性骨髄腫患者 31 例を対象とした CA204011 試験の被験者から得られたものである。E-Ld 投与被験者における免疫原性反応の発現時期、発現期間を Figure 3.2.6-1 に示す。大半の被験者の ADA 陽性は一過性であった。投与開始後の早期に発現し、2～4 ヵ月までに消失し、発現期間は 2～3 ヵ月間以内であった。E-Ld 投与被験者で免疫原性反応が認められた 61 例のうち、7 例はベースラインで検出されたものであった。61 例中 48 例は 1 時点のみであった。投与開始後 3 ヵ月以上持続的に ADA 陽性が認められた被験者は 8 例のみであった。ADA 陽性が認められて以降も継続して ADA が陽性だった被験者は 9 例のみであった。

一過性の免疫原性を解釈するため、潜在的な共変量として免疫原性データに依存して変化する時間依存的 CL を検討する PPK 解析を実施したが、このモデルと最終モデルとで各パラメータ推定値に違いは見られなかった。また、免疫原性陽性被験者における ADA 陰性時で推定される本薬の濃度は、免疫原性陰性被験者で推定される濃度と同程度であった。免疫原性が陽性になると、その時点で CL は約 110%（95%信頼区間：55.8%～218%）上昇すると推定され、上昇幅のばらつきは非常に大きかった（%CV：215%、95%信頼区間：161%～258%）。ADA 陽性被験者の CL の経時変化を Figure 3.2.6-2 に示す。被験者の大部分は、早期に一過性の ADA が検出され、その時点のクリアランスが一過性に上昇するが、その後 ADA が検出されなくなることによりクリアランスがベースライン値に戻ると考えられた。

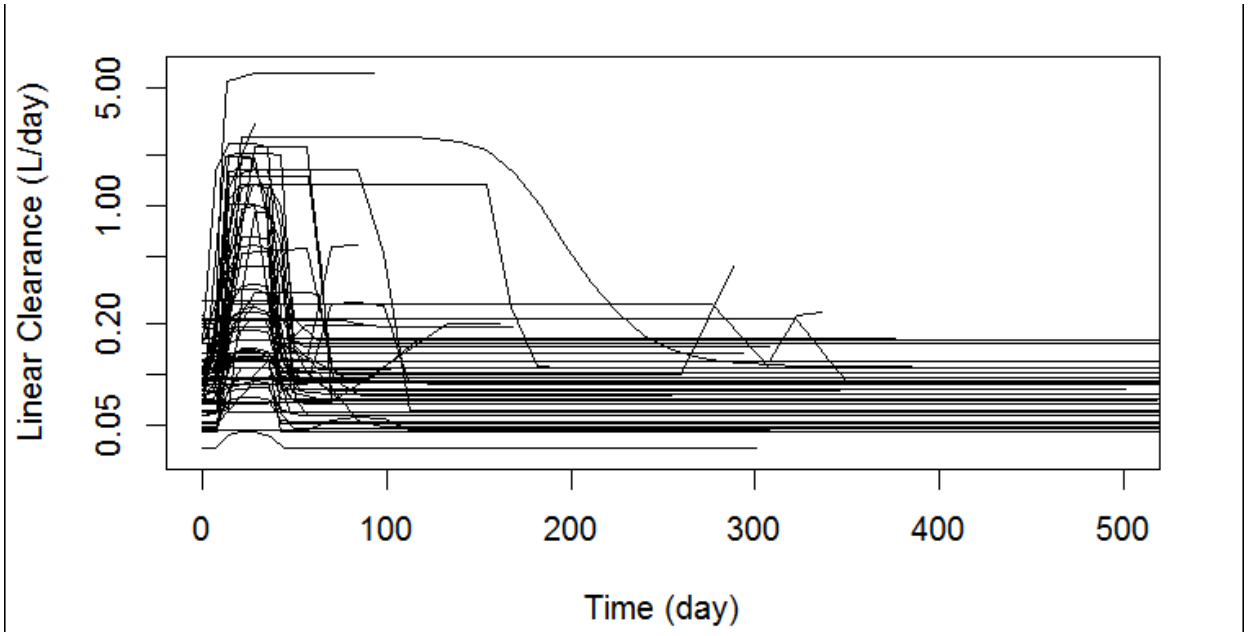
CA204009 試験の E-Bd 療法施行被験者における免疫原性の発現と持続期間のパターンは、E-Ld 療法と類似していた。4.2.2 項に個々の試験における免疫原性の結果を記載した。

Figure 3.2.6-1: レナリドミド＋デキサメタゾンとの併用投与被験者における免疫原性発現の時期と期間



Source：PPK & E-R Analyses Elotuzumab/Lenalidomide/Dexamethasone Report【モジュール 5.3.3.5-1、Figure 5.1.3.1-1】
略語：ADA = 抗 elotuzumab 抗体
注：最初の ADA 陽性が観察されるまでの時間（上図）、最後の ADA 陽性が観察されるまでの時間（中図）、免疫原性持続期間（下図）（= 最後の ADA 陽性が観察されるまでの時間と最初に ADA 陽性が観察されるまでの時間の差）。赤の点は、ADA 陽性が認められて以降、ADA が消失しなかった 9 例の最後に観察された ADA 陽性の時点。

Figure 3.2.6-2: レナリドミド+デキサメタゾンとの併用投与を行った ADA 陽性被験者におけるクリアランスの経時変化

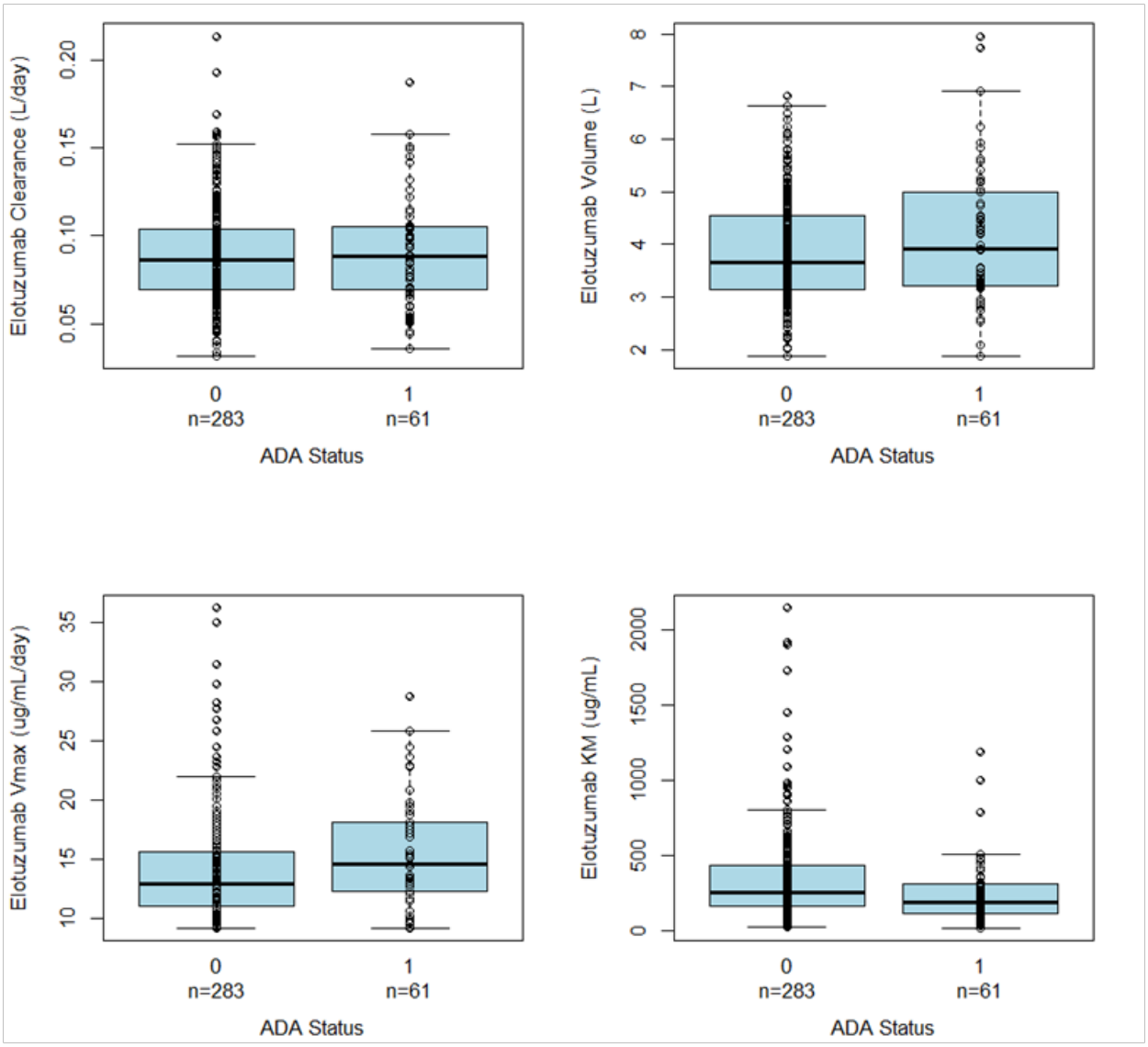


Source：PPK & E-R Elotuzumab/Lenalidomide/Dexamethasone Report【モジュール 5.3.3.5-1、Figure 5.1.3.1-4】
略語：ADA = 抗 elotuzumab 抗体

PPK 解析から、E-Ld 療法施行患者における本薬の CL 及び V_C の個々の推定値は、ADA の状態の影響をほとんど受けず、ADA 陽性被験者では標的介在性消失速度が増加することが示された（V_{MAX} は高く K_M は低かった）（Figure 3.2.6-3）。モデルを用いたシミュレーションによって曝露量を算出したところ、ADA 陽性被験者の曝露量は低く、ADA 陰性被験者と比較して、CavgSS が 29%、CmaxSS が 22%、CminSS が 36%、Cmin1 が 48%低いことが予測された（Figure 3.2.6-4）。免疫原性発現による消失速度上昇が起こる前の時点である Cmin1（初回投与後の血清中トラフ濃度）で最大差がみられたことからは、曝露量の減少が免疫原性によるものであったと考えにくい。したがって、ADA 陽性被験者の曝露量低下は、免疫原性による直接的影響ではなく、これら被験者の他の因子の影響によるものと考えられる。ADA 陽性被験者ではベースラインの血清中 M 蛋白濃度が陰性被験者よりも高く（Figure 3.2.6-5）、ベースラインの血清中 M 蛋白が高値の患者では本薬の曝露量が低下すると予測されること（3.2.4.7 項）から、断定はできないものの免疫原性と本薬の PK との関連性は、ベースラインの血清中 M 蛋白濃度の交絡によって本薬の PK が影響を受けた可能性があると考えられる。

CA204009 試験における E-Bd 療法施行被験者の ADA と曝露量、又は PK パラメータとの関連を検討した PPK 解析の結果は、上記の結論を支持するものであった。

Figure 3.2.6-3:　　ADA 陰性陽性別の共変量と母集団薬物動態モデルパラメータの分布

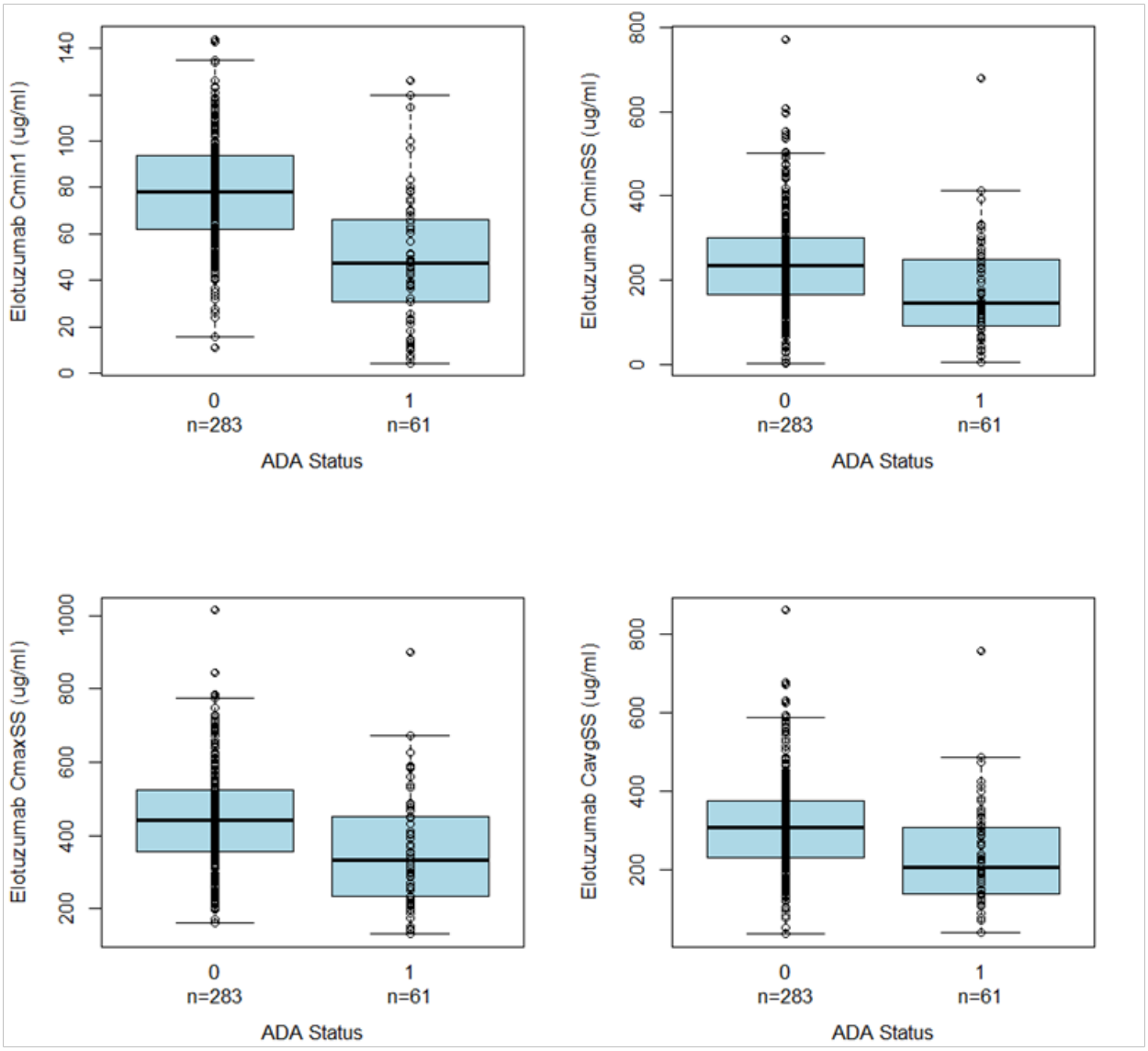


Source： PPK & E-R Analyses Elotuzumab/Lenalidomide/Dexamethasone Repot【モジュール 5.3.3.5-1、Figure 5.1.5.10-1】

略語：ADA = 抗 elotuzumab 抗体、V_{MAX} (Vmax) = Michaelis-Menten 型消失過程の最大速度、K_M (KM) = Michaelis-Menten 定数

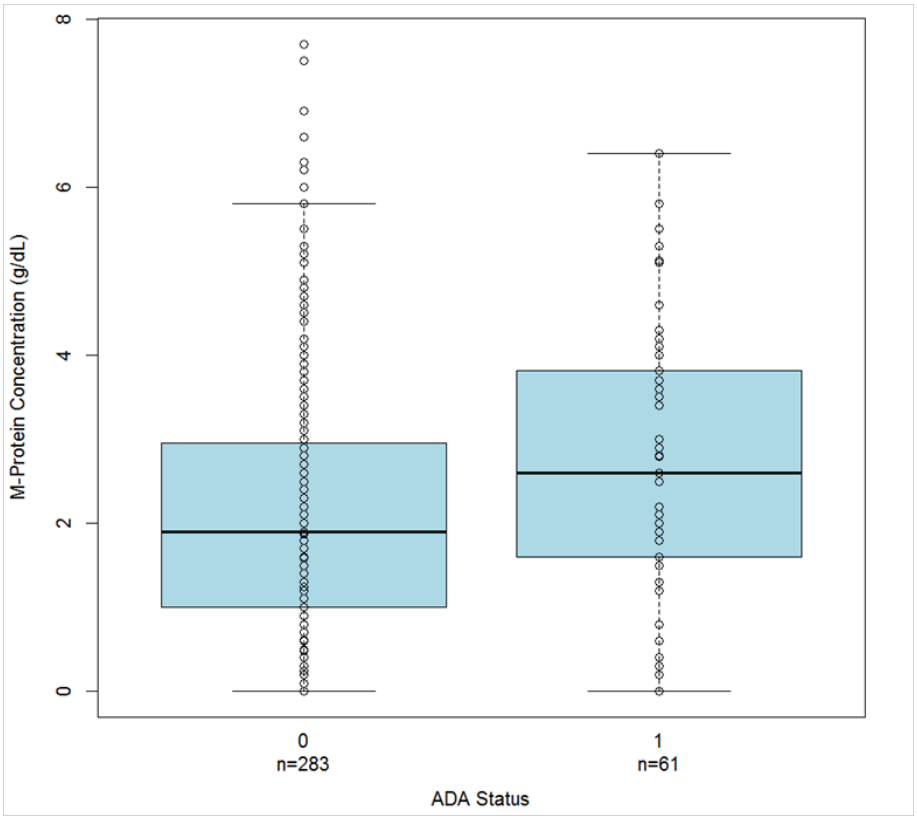
注：箱の上端及び下端は分布の 75 及び 25 パーセンタイル値、箱内の太線は中央値、ひげは 1.5 四分位範囲を表す。ADA status：0 = ADA 陰性、1 = ADA 陽性（ベースライン時含む）

Figure 3.2.6-4:　　ADA 陰性陽性別に予測された曝露量の分布



Source：PPK & E-R Analyses Elotuzumab/Lenalidomide/Dexamethasone Report【モジュール 5.3.3.5-1、Figure 5.1.5.10-2】
略語：ADA = 抗 elotuzumab 抗体、Cmin1 (µg/mL) = elotuzumab 初回投与後（Day 7）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、CavgSS (µg/mL) = 定常状態の平均濃度
注：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。ADA status：0 = ADA 陰性、1 = ADA 陽性（ベースライン時含む）

Figure 3.2.6-5:　　ADA 陰性陽性別の血清中 M 蛋白濃度の分布



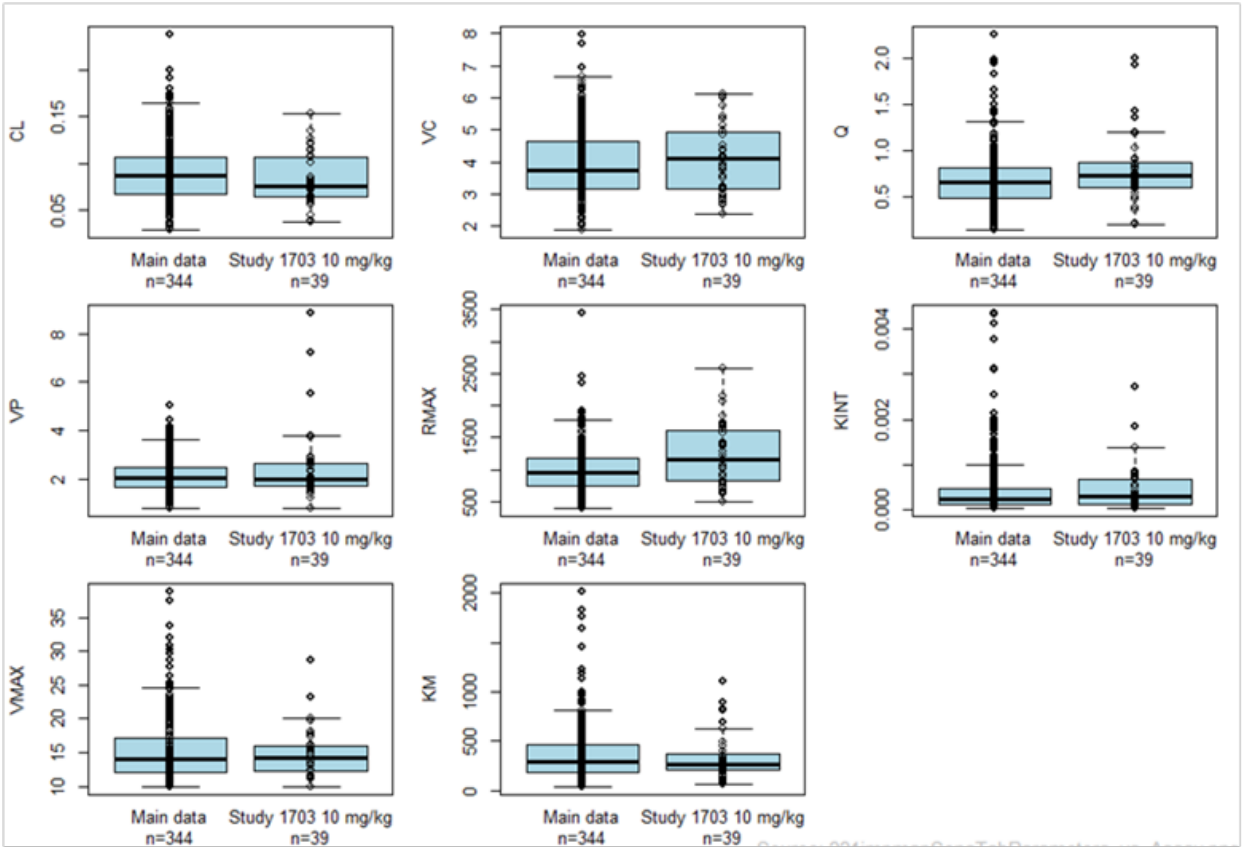
Source：PPK & E-R Analyses Elotuzumab/Lenalidomide/Dexamethasone Report【モジュール 5.3.3.5-1、Figure 5.1.5.10-3】
略語：ADA = 抗薬物抗体、M Protein = 血清中 M 蛋白
注：箱の上端及び下端は分布の 75 及び 25 パーセンタイル値、箱内の太線は中央値、ひげは 1.5 四分位範囲を表す。ADA status：0 = ADA 陰性、1 = ADA 陽性（ベースライン時含む）

3.2.7　　生体試料中薬物濃度分析法の影響

本薬の臨床試験では BMS が実施した臨床試験と BMS 以外が実施した臨床試験で異なる 2 種の生体試料中薬物濃度分析法が用いられている。そこで、PPK 解析にて、分析法の違いが本薬の PK に及ぼす影響を検討した（感度分析）。PPK モデル構築には、BMS が実施した臨床試験 CA204004 試験、CA204005 試験、CA204007 試験、CA204011 試験から得たデータセット（解析データセット）を使用し、BMS 以外が実施した HuLuc63-1701 試験及び HuLuc63-1703 試験の濃度データ（追加データ）は含めなかった。感度分析では解析データセットに追加データを加えた併合データセットを用いて、最終 PPK モデルのパラメータに及ぼす影響を評価した。解析データセットと併合データセットそれぞれで得られた PPK モデルパラメータ（CL、V_C、Q、V_P）の推定値はほぼ一致し、差は 6%を上回らなかった。非線形性の消失経路のパラメータの差は最大 16.4%であり、共変量効果のパラメータの差は最大 27.6%であった。最も影響を受けたのは個体間変量効果の分散推定値であり、併合データセットにおけるモデルで概して高く、差は最大 70.6%であった。残差も、併合データセットにおけるモデル及び個体間変動が大きいモデルで高いと推定された。

一方、解析データセット中の CA204004 試験、CA204005 試験及び CA204007 試験の被験者と、HuLuc63-1703 試験で E-Ld 療法本薬 10 mg/kg を投与した被験者の各パラメータ推定値の分布は類似していた（Figure 3.2.7-1）。さらに、最終 PPK モデルの集団予測と個別予測はほぼ等しかった。HuLuc63-1701 試験ではデータの良好な一致が基本的診断プロット図で示された。しかし HuLuc63-1703 試験では、高濃度領域で観察値をわずかに上回る予測値が見られ、若干のバイアスが観察された。この感度分析及び全体的な PPK 解析の結果から、本薬の生体試料中薬物動態分析法の差が本薬の PK に臨床的に重要な影響を及ぼす可能性は低いと考えられた。

Figure 3.2.7-1: **Elotuzumab 10 mg/kg＋レナリドミド＋デキサメタゾンを投与した解析データセットの被験者及び HuLuc63-1703 試験の被験者の PK パラメータ推定値の比較**



Source：PPK & E-R Analyses Elotuzumab/Lenalidomide/Dexamethasone Report【モジュール 5.3.3.5-1、Figure 5.1.4-1】

略語：CL (L/day) = クリアランス、K_{int} (KINT) (10^{-3}/day/[µg/mL]) = 末梢コンパートメントからの elotuzumab 標的介在性消失速度、K_M (KM) (µg/mL) = Michaelis-Menten 定数、Q (L/day) = コンパートメント間のクリアランス、R_{MAX} (RMAX) (µg/mL) = ベースラインの末梢コンパートメント中標的細胞濃度（最大値）、V_C (VC) (L) = 中央コンパートメントの分布容積、V_{MAX} (VMAX) (µg/mL/day) = Michaelis-Menten 型消失過程の最大速度、V_P (VP) (L) = 末梢コンパートメントの分布容積、Study 1703 = HuLuc63-1703 試験

注：CA204004 試験、CA204005 試験及び CA20407 試験の被験者 344 例のデータ。箱の上端及び下端は分布の 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。

3.3 曝露－応答解析

本項では E-R 解析の結果を示し、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（無増悪生存期間）との関連及び曝露量と安全性［Grade 3 以上（Grade 3 及び 4）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、本集団で 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説明する。解析は、CA204004 試験（モジュール 5.3.5.1-1、PPK&ER-E-Ld）のデータを用いて実施した。有効性及び安全性パラメータの場合、E-R 関係はそれぞれ別の CPH モデルで説明し、E-R 関係に及ぼす共変量効果の検討も含めた。CPH モデルは 3 段階で構成した。はじめに、基本となる CPH モデルを用いて本薬の曝露量と安全性又は有効性との関係を評価した。

CPH モデルのハザード関数は下式で表現される。

$\lambda(t) = \lambda_0(t) \exp(\boldsymbol{\beta}^T \boldsymbol{X}_i)$

$\lambda_0(t)$ はベースラインのハザード関数、$\boldsymbol{X}_i$ は予測変数ベクトルとした。$\boldsymbol{\beta}$ はパラメータベクトルであり、部分尤度を最大化して推定した。ベースモデルにすべての共変量を単変量として加えることにより、共変量効果の予備的な検討を行った。

次に、ベースモデルに影響が予測されるすべての共変量を組み込み、フルモデルを構築した。最後に、統計学的に有意であると予測された共変量を残し、有効性又は安全性との関数形式が適切である最終モデルを構築した。無増悪生存期間の 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、安全性の 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。

3.3.1 曝露－応答解析：無増悪生存期間

E-Ld 群の被験者 313 例と、Ld 群（対照群）の被験者 316 例の計 629 例を解析対象とした。

無増悪生存期間のフルモデルから、CavgSS、ベースラインの LDH、免疫調整剤（以下、IMiD）治療歴の有無（あり：なし）、幹細胞移植歴の有無（あり：なし）、T(4,14)染色体異常の有無（あり：なし又は不明）、疾患診断からの期間（中央値以上：中央値未満、中央値 3.5 年）及び 17p 染色体欠損の有無（あり：なし又は不明）が疾患進行リスクに影響を与えることが示された。B2MICG は無増悪生存期間のフルモデル中の他の共変量が含まれる時には有意ではなかったが、最終モデルでは有意であることが示された。最終モデルに残った有意な共変量は、CavgSS、ベースラインの LDH 及び B2MICG、IMiD 治療歴、幹細胞移植歴、T(4,14)染色体異常、疾患診断からの期間であった。また、無増悪生存期間の最終モデルにカテゴリカルな共変量として ADA（ベースラインを含め ADA が少なくとも 1 回以上検出された被験者は 1、検出されなかった被験者は 0 を与えた）を加え、無増悪生存期間に対する免疫原性の影響を検討した。その結果、免疫原性が疾患進行のリスクとなる統計学的な有意差は認められなかった。最終 CPH モデルの CavgSS の変化に対応する無増悪生存期間のハザード比及び 95%信頼区間、パラメータ推定値並びに対応するハザード比及び 95%信頼区間を Table 3.3.1-1 及び Figure 3.3.1-1 に要約する。

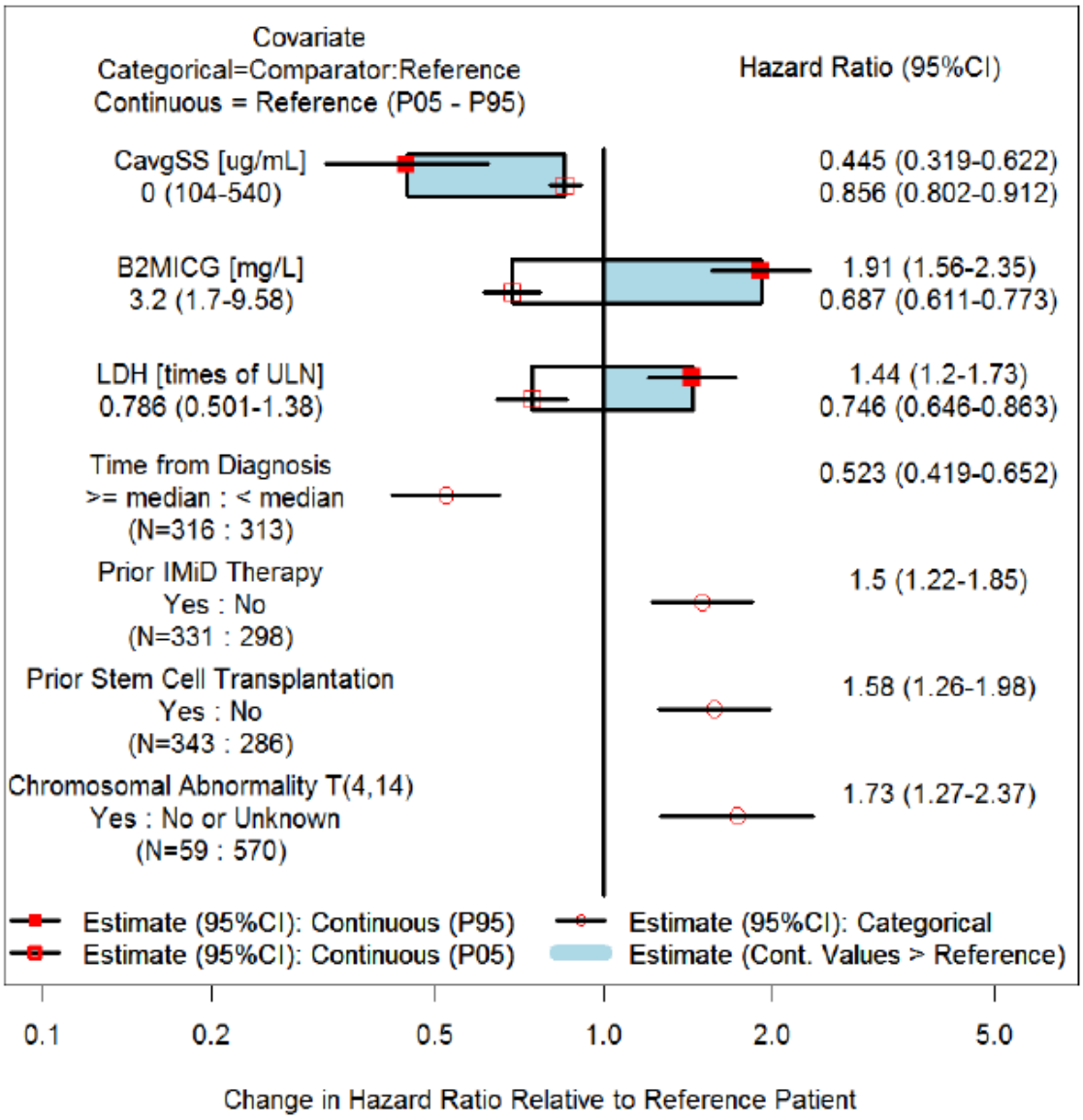
Table 3.3.1-1: **無増悪生存期間に関する最終 CPH モデルのパラメータ推定値（CA204004 試験）**

変数	係数	SE	RSE (%)	ハザード比	
				推定値	95%信頼区間
CavgSS (μg/mL)[a]	-0.001497	0.0003151	21.05	0.9985	0.9979 - 0.9991
LDH (LDH_{ULN}の時間)[a,b]	0.6491	0.1639	25.25	1.914	1.388 - 2.639
B2MICG (mg/L)[a,c]	0.5925	0.09455	15.96	1.809	1.503 - 2.177
疾患診断からの期間 (≥ 中央値：< 中央値 [d])	-0.6479	0.1127	17.4	0.5232	0.4195 - 0.6525
IMiD 治療歴 (あり：なし [d])	0.4069	0.1058	26.01	1.502	1.221 - 1.848
幹細胞移植歴 (あり：なし [d])	0.4581	0.1153	25.16	1.581	1.261 - 1.982
T(4,14)染色体異常 (あり：なし又は不明 [d])	0.5505	0.1595	28.97	1.734	1.269 - 2.37

Source：PPK & E-R Analyses Elotuzumab/Lenalidomide/Dexamethasone Report【モジュール 5.3.3.5-1、Table 5.2.1.3-1】

a ハザード比係数は、予測変数が 1 単位変化したときのハザード比を表す
b LDH／LDH_{ULN}比は対数変換した。対数変換後の値は LDH が約 2.7 倍増加すると 1 単位増加する
c B2MICG は対数変換した。対数変換後の値は、B2MICG が約 2.7 倍増加すると 1 単位増加する
d Comparator：Reference
略語：CPH = Cox 比例ハザード、SE = 標準誤差、RSE = 相対標準誤差、CavgSS = 定常状態における平均濃度、B2MICG = β2 ミクログロブリン、ULN = 正常値上限、IMiD = 免疫調整剤

Figure 3.3.1-1: **曝露量が定常状態にあるときの無増悪生存期間に関する最終 CPH モデルのハザード比に及ぼす共変量の影響（CA204004 試験）**



Source：PPK & E-R Analyses Elotuzumab/Lenalidomide/Dexamethasone Report【モジュール 5.3.3.5-1、Figure 5.2.1.3-1】
略語：CPH = Cox 比例ハザード、CI = 信頼区間、P05 = 5 パーセンタイル値、P95 = 95 パーセンタイル値、CavgSS =定常状態における平均濃度、B2MICG = β2 ミクログロブリン、ULN =正常値上限、IMiD = 免疫調整剤
注：水平の箱は、共変量値の分布の 5 及び 95 パーセンタイル値における連続共変量効果（95%信頼区間）を示す。箱の空白及び陰影部分は、共変量値中央値から共変量効果 5 及び 95 パーセンタイル値までの範囲を示す。白丸（水平線）はカテゴリカル共変量効果（95%信頼区間）を示す。ハザード比は標準被験者に対する各共変量のイベントの比。

E-R 解析では、用量 10 mg/kg で到達する曝露量範囲内で CavgSS が高値となるほど疾患進行リスクが低下することが示された。また、ベースライン LDH が高値であるほど疾患進行リスクが高くなること、IMiD 治療歴、幹細胞移植歴、T(4,14)染色体異常がある被験者は、なしの被験者と比較して疾患進行リスクが高くなること、一方で疾患診断からの期間により疾患進行リスクが低下することが示された。B2MICG は無増悪生存期間の最終 CPH モデルで影響のある共変量として含まれているが、無増悪生存期間のフルモデル中に他の共変量が含まれる時に有意である結果は得られなかった（モジュール 5.3.3.5-1）。

ベースラインの血清中 M 蛋白は本薬の曝露量に対して強い影響を与えるため、ベースラインの血清中 M 蛋白が CavgSS と疾患進行の E-R 関係に及ぼす影響を検討した。PPK 解析では、V_{MAX} がベースラインの血清中 M 蛋白に依存するため（Figure 3.2.1-4）、ベースラインの血清中 M 蛋白濃度が高いほど本薬の曝露量は低下した（Figure 3.2.4.7-1）。一方で、Table 3.3.1-2 に示したように、Ld 群と E-Ld 群ともベースラインの血清中 M 蛋白濃度が高いほど無増悪生存期間が短くなることが予測された。すなわち、CavgSS が低いほど疾患進行リスクは高まるが、この関連性にはベースラインの血清中 M 蛋白濃度が交絡している可能性が高く、本薬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い。

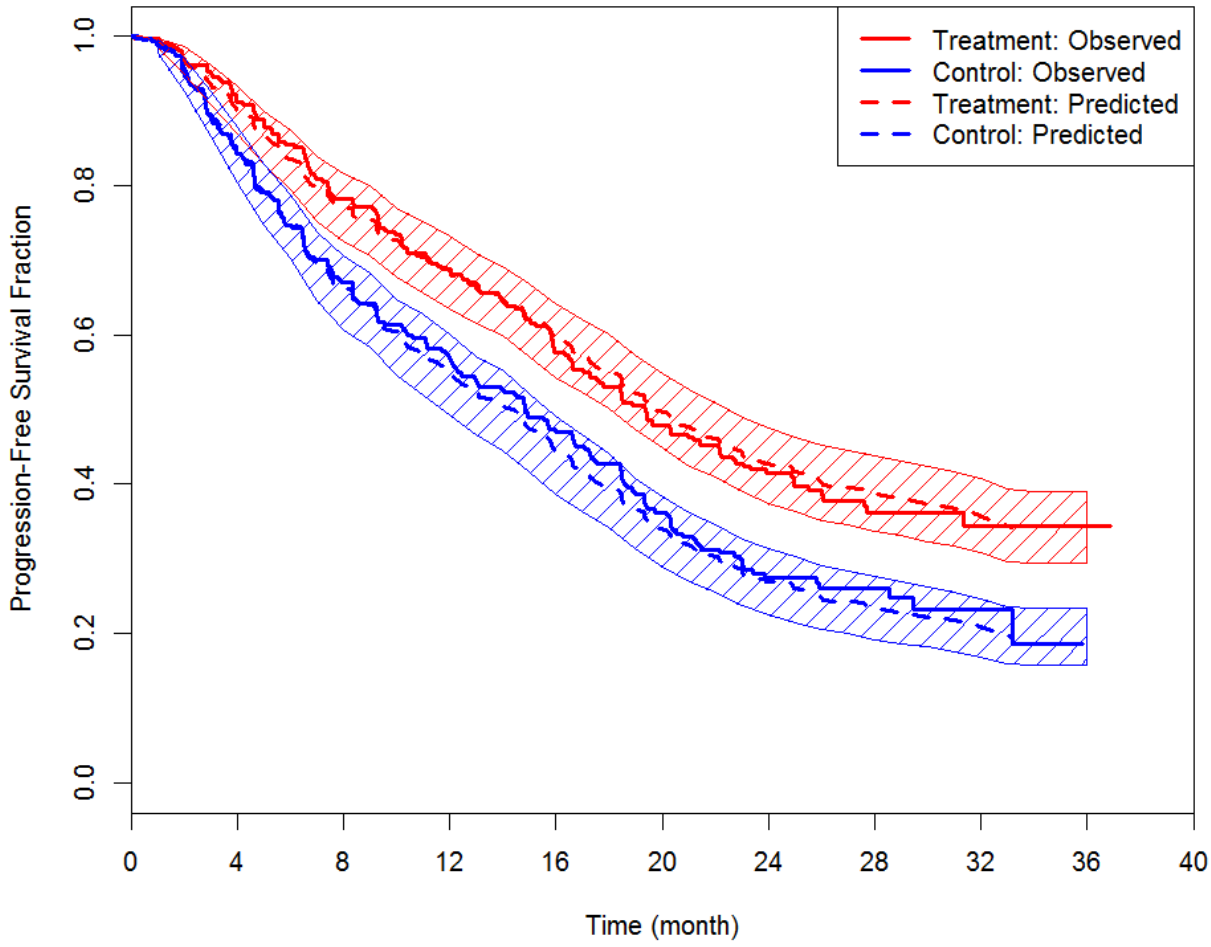
Figure 3.3.1-2 に投与群別に層別化した Kaplan-Meier プロットについて visual predictive check で示す。このプロットから、無増悪生存期間の観察値とモデル予測値が一致していることが示されている。

Table 3.3.1-2: 投与群別ベースライン血清中 M 蛋白濃度四分位別の無増悪生存期間（CA204004 試験）

Active Arm (Elotuzumab + Lenalidomide/Dexamethasone)		**Control Arm (Lenalidomide/Dexamethasone)**	
M-protein Quartile (g/dL) [N]	Median PFS (months) [Min - Max]	M-protein Quartile (g/dL) [N]	Median PFS (months) [Min - Max]
Q1 (< 1.2) [71]	20.27 [0.13 - 34.99]	Q1 (< 1.4) [76]	15.52 [0.03 - 34.04]
Q2 (≥ 1.2 to < 2.1) [84]	18.5 [0.03 - 34.53]	Q2 (≥ 1.4 to < 2.3) [74]	11.58 [1.54 - 28.68]
Q3 (≥ 2.1 to < 3.3) [76]	13.96 [0.03 - 36.86]	Q3 (≥ 2.3 to < 3.425) [87]	10.28 [0.03 - 33.22]
Q4 (≥ 3.3) [82]	14.31 [0.03 - 35.94]	Q4 (≥ 3.425) [79]	10.25 [0.03 - 35.81]

Source：Analysis-Directory/Elotuzumab/Reports/ReportTablesPFS/jointSummary.csv
略語：M-protein＝血清中 M 蛋白、PFS＝無増悪生存期間、Min = minimum、Max = maximum、N = 被験者数、Q = 四分位

Figure 3.3.1-2: **無増悪生存期間に関する E-R 最終モデルの投与群別の visual predictive check（CA204004 試験）**



Source：PPK & E-R Analyses Elotuzumab/Lenalidomide/Dexamethasone Report【モジュール 5.3.3.5-1、PPK&ER-E-Ld、Figure 5.2.2-1】
略語：E-R = 曝露－応答解析、CPH = Cox 比例ハザード
注：破線は CPH モデルから予測した無増悪生存期間を示す。斜線を引いた領域は CPH モデル予測値の 95%信頼区間を示す。実線はカプランマイヤー推定値を示す。
Treatment：elotuzumab＋レナリドミド＋デキサメタゾン療法群
Control：レナリドミド＋デキサメタゾン療法群

3.3.2 曝露－応答解析：安全性（Grade 3 以上の有害事象）

安全性（Grade 3 以上の有害事象）に関する E-R 最終モデルは CPH モデルとした。曝露量の時間依存性を説明するため、このモデルには各投与間隔の Cavg を用いた。ハザード比は Cavg に依存しなかったものの、E-R 解析の目的は曝露量との関係を評価することであるため、最終モデルに Cavg を残した。点推定値が負の値であったことから、曝露量の増加とともに有害事象発現リスクが低下することが示唆されたが、影響は極めて小さく、95%信頼区間は 1 の近傍であった。フルモデルでは、ベースラインのアルブミンが低く、LDH と B2MICG が高く、ECOG performance status が 2 である被験者の Grade 3 以上の有害事象発現リスクが高かった（モジュール 5.3.3.5-1）。しかし最終モデルで

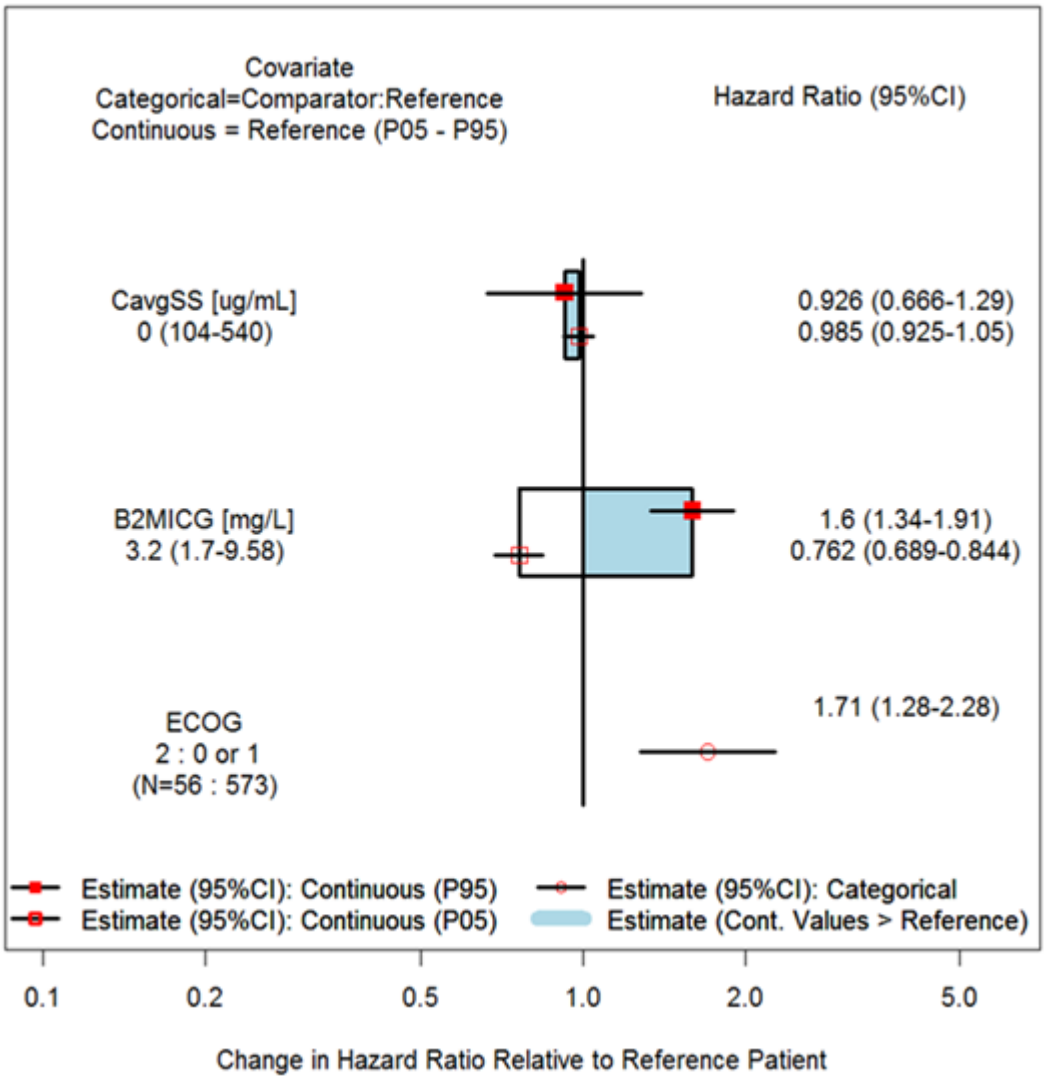
残った有意な共変量は、ベースラインの B2MICG 及び ECOG performance status（2：0 又は 1）であった。ベースラインの B2MICG が高いほど、またベースラインの ECOG performance status が高いほど、有害事象発現リスクが上昇した。最終 CPH モデルのパラメータ推定値並びに対応するハザード比及び 95%信頼区間を Table 3.3.2-1 及び Figure 3.3.2-1 に要約する。この解析により本薬 10 mg/kg を投与したときの曝露量範囲にある Cavg が 1 μg/mL 上昇したときの Grade 3 以上の有害事象のハザード比は上昇しないことが示された。

Table 3.3.2-1:　安全性（AE Gr3＋）に関する最終 CPH モデルのパラメータ推定値（CA204004 試験）

変数	係数	SE	RSE (%)	ハザード比	
				推定値	95%信頼区間
Cavg (μg/mL)[a]	-0.00014	0.000312	220.21	0.9999	0.9992 - 1
B2MICG (mg/L)[a,b]	0.4289	0.08225	19.18	1.536	1.307 - 1.804
ECOG performance status (2:0 又は 1[c])	0.536	0.1476	27.53	1.709	1.280 - 2.282

Source：PPK & E-R Analyses Elotuzumab/Lenalidomide/Dexamethasone Report【モジュール 5.3.3.5-1、Table 5.3.1.3-1】
a ハザード比係数は、予測変換が 1 単位変化したときのハザード比を表す
b B2MICG は対数変換した：対数変換後の値は、B2MICG が約 2.7 倍増加すると 1 単位増加する
c Comparator：Reference
略語：CPH = Cox 比例ハザード、AE Gr3+ = Grade 3 以上の有害事象、SE =標準誤差、RSE =相対標準誤差、Cavg = 投与間隔での平均濃度、B2MICG = β2 ミクログロブリン

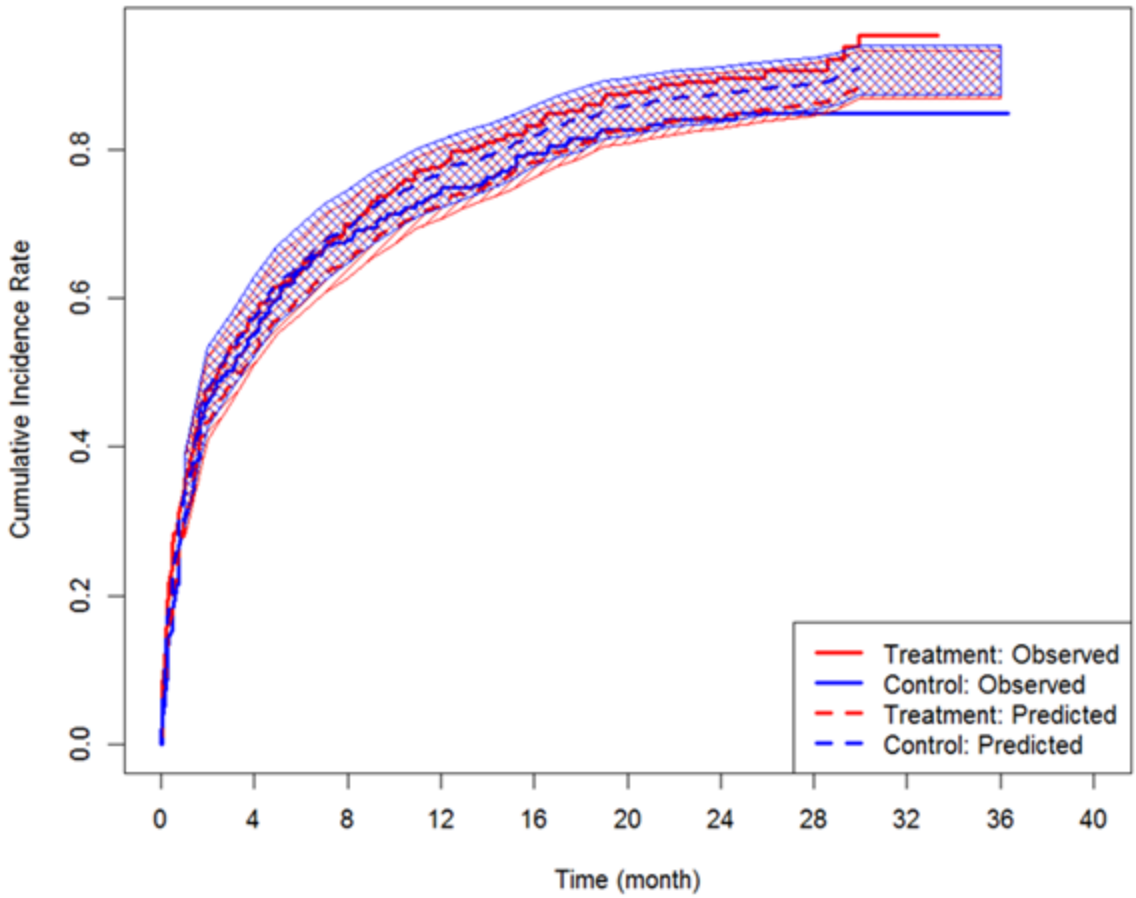
Figure 3.3.2-1: **安全性（AE Gr3+）に関する最終 CPH モデルのハザード比に及ぼす共変量の影響（CA204004 試験）**



Source：PPK & E-R Analyses Elotuzumab/Lenalidomide/Dexamethasone Report【モジュール 5.3.3.5-1、Figure 5.3.1.3-1】
略語：CPH = Cox 比例ハザード、AE Gr3+ =Grade 3 以上の有害事象、CI =信頼区間、P05 = 5 パーセンタイル値、P95 = 95 パーセンタイル値、CavgSS =定常状態における平均濃度、B2MICG = β2 ミクログロブリン
注：水平の箱は、共変量値の分布の 5 及び 95 パーセンタイル値における連続共変量効果（95%信頼区間）を示す。箱の空白及び陰影部分は、共変量値中央値から共変量効果 5 及び 95 パーセンタイル値までの範囲を示す。白丸（水平線）はカテゴリカル共変量効果（95%信頼区間）を示す。モデリングには時間に依存する Cavg を用いたが、共変量の影響の図示には時間に依存しない CavgSS を用いる。ハザード比は標準被験者に対する各共変量のイベントの比。

投与群別に層別化した Kaplan-Meier プロットについて visual predictive check で示す（Figure 3.3.2-2）。このプロットから、Grade 3 以上の有害事象の観測値とモデル予測値が一致していることが示されている。

Figure 3.3.2-2: **安全性（AE Gr3+）に関する E-R 最終モデルの投与群別の visual predictive check（CA204004 試験）**



Source：PPK & E-R Analyses Elotuzumab/Lenalidomide/Dexamethasone Report【モジュール 5.3.3.5-1、Figure 5.3.2-1】
略語：E-R = 曝露－応答解析、AE Gr3+ = Grade 3 以上の有害事象、CPH = Cox 比例ハザード
注：破線は CPH モデルから予測した累積発現率を示す。斜線を引いた領域は CPH モデル予測値の 95%信頼区間を示す。実線はカプランマイヤー推定値を示す。
Treatment：elotuzumab＋レナリドミド＋デキサメタゾンの併用投与例
Control：レナリドミド＋デキサメタゾン投与例

3.3.3 曝露－応答解析：安全性（中止又は死亡に至る有害事象）

安全性（中止又は死亡に至る有害事象）に関する E-R 関係を CPH モデルにより評価した。曝露量の時間依存性を考察するため、このモデルでは各投与間隔の Cavg を用いた。曝露量が増加しても、中止又は死亡に至る有害事象（以下、AE DD）のリスクは増加しなかった。点推定値が負の値であっ

たことから、曝露量の増加とともにハザード比が減少することが示唆された。フルモデルではベースラインの血清中 M 蛋白が低く、LDH 及び B2MICG が高い被験者ほど AE DD のリスクが増すことが示された。最終モデルに残った有意な共変量は、Cavg 及びベースライン B2MICG であった。ベースライン B2MICG が高いほどハザード比が増加した。最終 CPH モデルのパラメータ推定値並びに対応するハザード比及び 95%信頼区間を Table 3.3.3-1 及 Figure 3.3.3-1 に要約する。この解析により本薬 10 mg/kg を投与したときの曝露量範囲にある Cavg が 1 µg/mL 上昇したときの AE DD のハザード比は上昇しないことが示された。

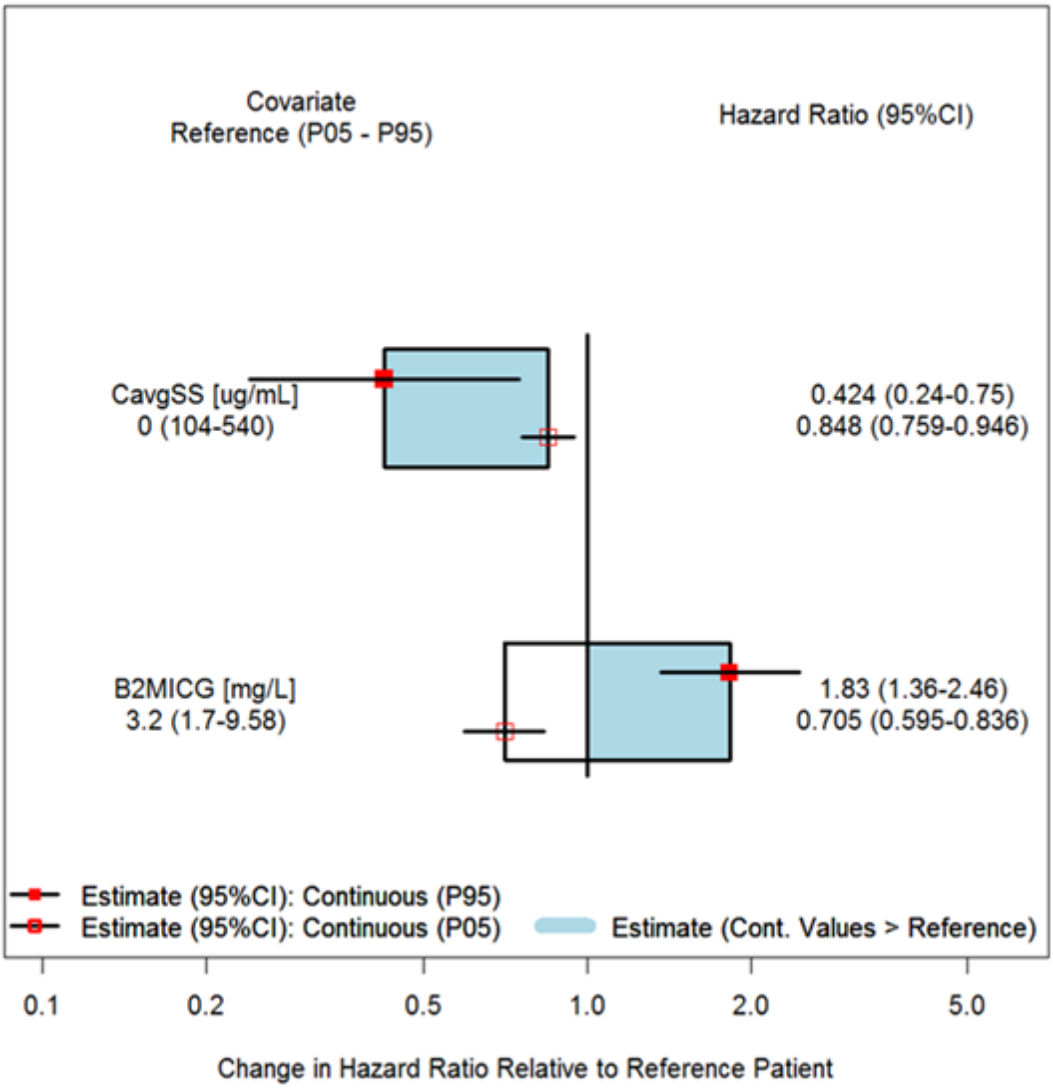
Table 3.3.3-1: 安全性（AE DD）に関する最終 CPH モデルのパラメータ推定値（CA204004 試験）

変数	係数	SE	RSE (%)	ハザード比	
				推定値	95%信頼区間
Cavg (µg/mL)[a]	-0.00159	0.000539	33.95	0.9984	0.9974 - 0.9995
B2MICG (mg/L)[a,b]	0.5524	0.1372	24.83	1.737	1.328 - 2.273

Source：PPK & E-R Analyses Elotuzumab/Lenalidomide/Dexamethasone Report【モジュール 5.3.3.5-1、Table 5.4.1.3-1】

a ハザード比係数は、予測変数が 1 単位変化したときのハザード比を表す
b B2MICG は対数変換した：対数変換後の値は、B2MICG が約 2.7 倍増加すると 1 単位増加する
略語：CPH = Cox 比例ハザード、AE DD = 中止又は死亡に至る有害事象、SE =標準誤差、RSE =相対標準誤差、Cavg =投与間隔での平均濃度、B2MICG = β2 ミクログロブリン

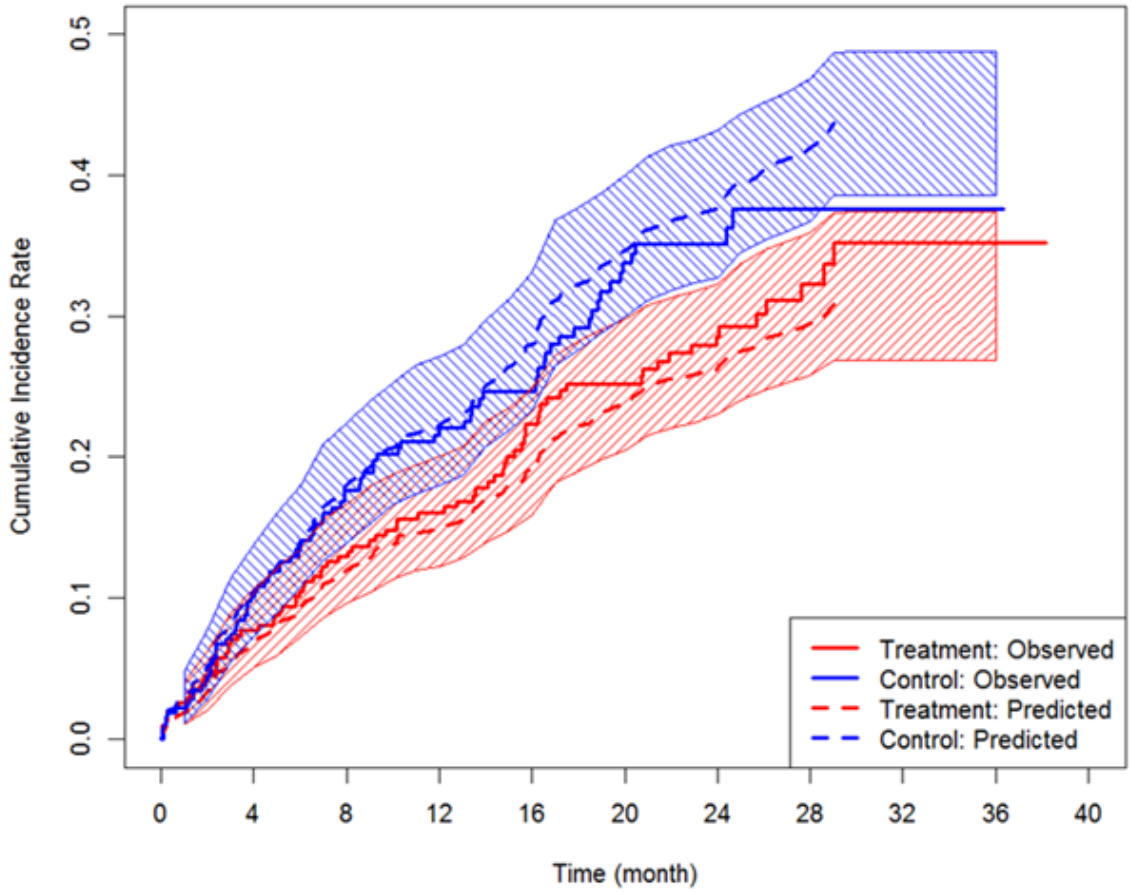
Figure 3.3.3-1: **安全性（AE DD）に関する最終 CPH モデルのハザード比に及ぼす共変量の影響（CA204004 試験）**



Source：PPK & E-R Analyses Elotuzumab/Lenalidomide/Dexamethasone Report【モジュール 5.3.3.5-1、Figure 5.4.1.3-1】
略語：CPH = Cox 比例ハザード、AE DD =中止又は死亡に至る有害事象、CI =信頼区間、P05 =5 パーセンタイル値、P95 =95 パーセンタイル値、CavgSS =定常状態における平均濃度、B2MICG = β2 ミクログロブリン
注：水平の箱は、共変量値の分布の 5 及び 95 パーセンタイル値における連続共変量効果（95%信頼区間）を示す。箱の空白及び陰影部分は、共変量値中央値から共変量効果 5 及び 95 パーセンタイル値までの範囲を示す。モデリングには時間に依存する Cavg を用いたが、共変量の影響の図示には時間に依存しない CavgSS を用いる。ハザード比は標準被験者に対する各共変量のイベントの比。

Figure 3.3.3-2 に投与群別に層別化した Kaplan-Meier プロットについて visual predictive check で示す。このプロットから、AE DD の観測値とモデル予測値が一致していることが示されている。

Figure 3.3.3-2: **安全性（AE DD）に関する E-R 最終モデルの投与群別の visual predictive check（CA204004 試験）**



Source：PPK & E-R Analyses Elotuzumab/Lenalidomide/Dexamethasone Report【モジュール 5.3.3.5-1、Figure 5.4.2-1】
略語：E-R =曝露－応答解析、AE DD =中止又は死亡に至る有害事象、CPH =Cox 比例ハザード
注：破線は CPH モデルから予測した累積発現率を示す。斜線を引いた領域は CPH モデル予測値の 95%信頼区間を示す。実線はカプランマイヤー推定値を示す。
Treatment：elotuzumab＋レナリドミド＋デキサメタゾンの併用投与例
Control：レナリドミド＋デキサメタゾン投与例

3.4 推奨用法・用量設定根拠

本薬の推奨用量・用法は、定常状態で目標とする曝露量が得られ、有効性が持続し、安全性プロファイルが許容できるものとして設定した。本薬の推奨用法用量を次に示す。

- 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。

上記の用量・用法を、*in vitro* 試験、非臨床試験及び臨床試験のデータの総合評価に基づき選択した。

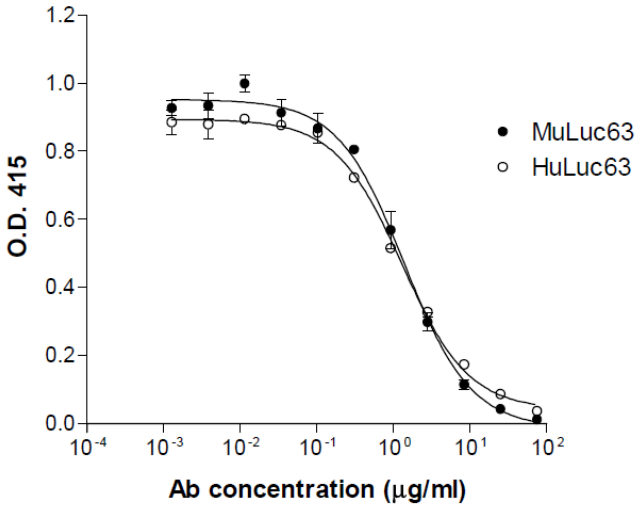
3.4.1 *In vitro* 及び *in vivo* 試験の非臨床薬力学的データ

SLAMF7 は多発性骨髄腫細胞で高頻度かつ普遍的に発現する。健康なヒト組織での SLAMF7 発現はより限局的であり、発現がみられるのは NK 細胞及び活性化リンパ球の一部のみである [1,21]。また、化学療法剤の投与歴がある多発性骨髄腫患者では、再発時点で SLAMF7 の発現が継続していることから、化学療法は骨髄腫細胞における SLAMF7 の発現状態に影響を及ぼさないことが報告されている [1,22]。したがって、骨髄腫治療の標的として SLAMF7 を検討した。

3.4.1.1 *In vitro* での SLAMF7 の受容体占有試験

In vitro 試験から、精製組換えヒト SLAMF7 蛋白質に対して本薬の結合割合が 50%となる IC_{50} は 1.3 µg/mL、80%超となるのは 10～100 µg/mL であった（Figure 3.4.1.1-1）（モジュール 4.2.1.1、RTR3）。また、ヒト血液試料中の種々の白血球を用いた *in vitro* 試験では、本薬の濃度が 10～20 µg/mL の時、白血球上の抗原結合部位の飽和が認められた（モジュール 4.2.1.1、RTR8）。

Figure 3.4.1.1-1: 精製組換えヒト SLAMF7 蛋白質に対する elotuzumab の結合



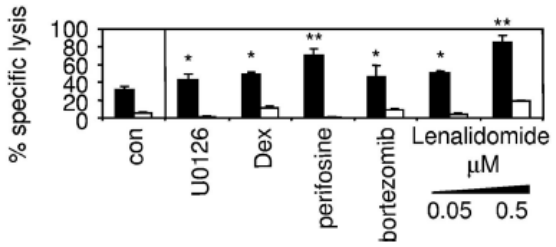
Source：Research Technical Report【モジュール 4.2.1.1、RTR3、Figure 16】
略語：HuLuc63 = elotuzumab、MuLuc63 =マウス抗 SLAMF7 抗体、O.D. = 光学密度、Ab=抗体

3.4.1.2 *In vitro* ADCC 及びリンパ球サブセット枯渇試験

3.4.1.1 項で設定した濃度で本薬が抗腫瘍活性を示すことを確認するため、複数の試験で本薬の ADCC について検討した。健康な同種ドナーの精製 NK 細胞又は多発性骨髄腫ドナーの自家 NK 細胞をエフェクター細胞として用いた試験では、複数のアッセイで本薬（10 µg/mL）により特異的に骨髄腫細胞の溶解が誘導された [1]。PBMC をエフェクターとする別の試験でも同様の成績が得られ [4]、0.1 µg/mL で腫瘍細胞の溶解が最大となった。しかし、一部の多発性骨髄腫患者の細胞では、100 µg/mL と高濃度で、骨髄間質細胞存在下において増殖及び生存を阻害した [4]。

Ld 療法は、再発又は難治性の多発性骨髄腫に対する化学療法として承認されている [23]。デキサメタゾン及びレナリドミドは骨髄腫細胞に対して異なる殺細胞効果の作用機序を持つため、モノクローナル抗体を併用した場合でも交差耐性を示すことはなく、多発性骨髄腫細胞モデルに対して本薬をデキサメタゾン及びレナリドミドと併用すると相乗的な細胞毒性が誘導されると考えられた。本薬をデキサメタゾン及びレナリドミドと併用すると、いずれかを単独で使用した場合と比較して、*in vitro* で共培養した腫瘍細胞に対する殺細胞作用が亢進した（Figure 3.4.1.2-1）[4,24]。

Figure 3.4.1.2-1: Elotuzumab による ADCC：デキサメタゾン、レナリドミド、ボルテゾミブ、perifosine 又は U0126 の併用時



Source：参考文献 4 の Figure 5D
略語：ADCC =抗体依存性細胞傷害、con=対照、U0126 =マイトジェン活性化プロテインキナーゼ／細胞外シグナル調節キナーゼ（MEK）阻害薬、Dex＝デキサメタゾン、μM＝マイクロモル
* = P < 0.05、** = P < 0.01

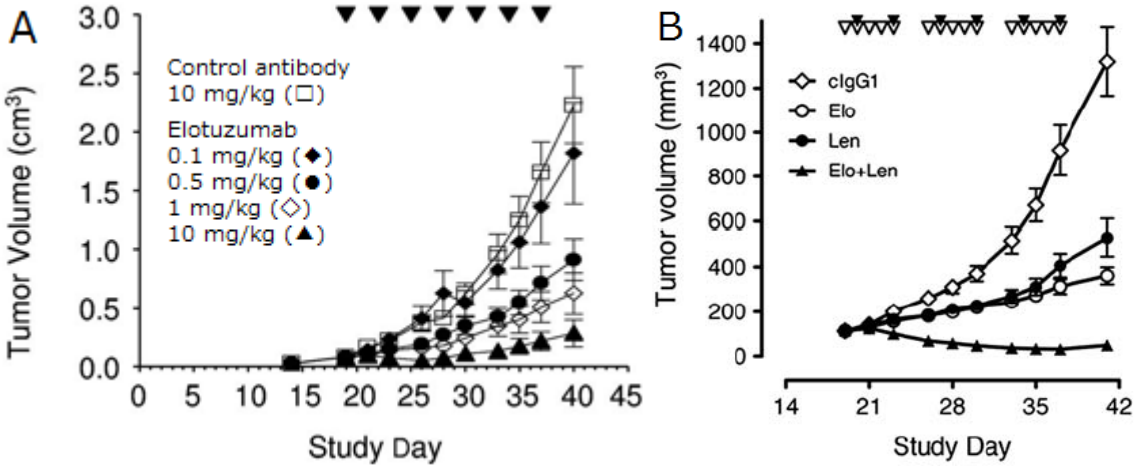
本薬の薬理活性は NK 細胞に依存するため、NK 細胞及びその他のリンパ球サブセットが枯渇すると活性を失う可能性がある。そのため、健康ドナーの全血試料を用いた枯渇試験を実施した [1]。本薬濃度 100 又は 200 μg/mL での T 細胞、NK 細胞、B 細胞及びメモリーB 細胞の枯渇について検討した結果、本薬は総リンパ球数、T 細胞数及び B 細胞数には明らかな影響を及ぼさず、NK 細胞に軽度の影響（20%減少）を及ぼすことが示された。よってこれらのデータから、本薬の投与により主なリンパ球サブセットが大幅に枯渇することはないことが示された。

3.4.1.3 ヒト骨髄腫を異種移植したマウスモデルにおける *in vivo* での有効性

本薬の *in vitro* での薬力学的データ所見と同様に、ヒト骨髄腫異種移植マウスモデルに対して、本薬は単独投与 [1,4,24] でも、デキサメタゾン及びレナリドミドとの併用投与でも有効性がみられた [24,25]。

Tai ら [4] は単独投与試験において、本薬を週 2 回、6～7 回腹腔内投与したところ、0.1～10 mg/kg の用量範囲で顕著な用量依存性の抗腫瘍活性がみられ、最高用量で活性が最大となることを示した（Figure 3.4.1.3-1 A）。血清中濃度を測定したところ、抗腫瘍活性は 70～430 μg/mL のときに最大となり、2～13 μg/mL のときに最小となった [4]。

Figure 3.4.1.3-1: ヒト骨髄腫を異種移植したマウスモデルにおける elotuzumab の抗骨髄腫活性： (A) 単剤投与、(B) レナリドミドと併用



Source：(A) 参考文献 4 の Figure 6D、(B) 参考文献 25 の Figure 1A
略語：cIgG1 = 対照抗体、Elo = elotuzumab、Len = レナリドミド
(A) ▼elotuzumab 投与日、(B) ▼elotuzumab 投与日、▽レナリドミド投与日

併用投与試験では、本薬（1 又は 10 mg/kg）をレナリドミド（50 mg/kg）と週 2 回 3 週間腹腔内投与した。本薬をレナリドミド（Figure 3.4.1.3-1 B）と併用投与した場合、各薬剤を単独投与した場合に比べ、抗腫瘍活性は亢進し腫瘍増殖がより強く抑制された。本薬をデキサメタゾン（10 mg/kg）と併用投与したときにも同様の成績が得られた [24]。上記の結果から、これらの化学療法剤に耐性が生じた多発性骨髄腫患者の治療法として、本薬とレナリドミドとの併用療法が有効である可能性が示唆された。さらに、これらの試験から、非臨床異種移植モデルで効果がみとめられた 70～430 µg/mL を目標曝露量とすることとした。

3.4.2 臨床薬理、有効性及び安全性

3.4.2.1 第 1 相単独投与試験データ（HuLuc63-1701 試験）

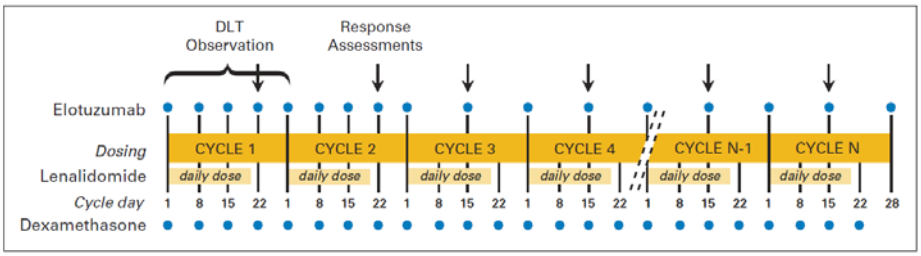
前項の非臨床試験の結果を踏まえ、再発又は難治性の多発性骨髄腫患者 35 例を対象とした第 1 相単独投与試験（HuLuc63-1701 試験）を実施した [6]。8 週間を 1 サイクルとして本薬を 2 週間間隔で投与し、用量は 0.5～20 mg/kg の範囲で漸増した。本試験で MTD は特定されず、最もよく報告された有害事象は Grade 1～2 の infusion reaction であった。非臨床試験の結果と同様に、10 mg/kg 以上を 2 週間間隔で投与した時に血清中濃度（Cmin）は目標濃度の 70 µg/mL 付近に達し、骨髄由来多発性骨髄腫細胞上の SLAMF7 は飽和した（2.2.1 項）。したがって以降の試験では、より速やかに目標 Cmin に到達させるために 1 週間間隔でのレジメンを採用し、本薬の用量を 10 mg/kg もしくはそれ以上の用量にて検討した。

3.4.2.2 レナリドミド＋デキサメタゾンとの併用投与試験のデータ（HuLuc63-1703 試験）

第 1 相期

本薬と他の薬剤（デキサメタゾン、レナリドミド及びボルテゾミブ）との併用を *in vitro*（3.4.1.2 項）及び *in vivo*（3.4.1.3 項）で検討した非臨床試験の結果、並びに多発性骨髄腫の標準治療がレナリドミド＋デキサメタゾンであることから [26]、続く臨床試験では併用療法を検討した。まず、再発又は難治性の多発性骨髄腫患者 28 例を対象とした第 1 相試験（HuLuc63-1703 試験の第 1 相期）[27]では E-Ld 療法を検討した。本薬の用量は 5 mg/kg から開始し、10 及び 20 mg/kg へ漸増した（2.1.5 項）。本試験では、単独投与試験で用いた 8 週間を 1 サイクルとした投与方法から、Ld の投与サイクルに合わせた 1 サイクル 28 日とする投与方法に変更した（Figure 3.4.2.2-1）。サイクル 1 及び 2 では毎週投与による負荷投与を行い、サイクル 3 以降では 2 週間間隔で投与した。サイクル 1 及び 2 の毎週投与により、標的細胞上の SLAMF7 を飽和する目標 Cmin 濃度に速やかに到達することが可能となった。

Figure 3.4.2.2-1:　治験デザイン及び elotuzumab とレナリドミド＋デキサメタゾンの投与方法（HuLuc63-1703 試験）



Source：HuLuc63-1703 CSR【モジュール 5.3.5.2-1、Figure 2】及び参考文献 27
略語：DLT = 用量制限毒性

被験者の E-Ld 療法に対する忍容性は概して良好であり、ORR は持続した。最高用量の 20 mg/kg まで MTD は認められなかった。投与例における ORR は 82%（28 例中 23 例）、無増悪生存期間の中央値は約 33 ヵ月であった（モジュール 5.3.5.2-1）。過去のデータによると、同様の患者集団を対象としたときのレナリドミド＋高用量デキサメタゾンの ORR は約 61%、無増悪生存期間の中央値は 11 ヵ月である [28,29]。PK 及び PD 試験成績より、本薬を 10 又は 20 mg/kg 投与した場合に、目標とする Cmin 値に達することが示された。単独投与では限定的であった有効性は、Ld との併用により向上した。これらの結果は、第 2 相試験での本薬の用量、有効性及び安全性の妥当性を裏付けるものであった。

第 2 相期

HuLuc63-1703 試験の第 2 相期では、本薬 10 及び 20 mg/kg を用いた E-Ld 療法を検討した。用法は第 1 相期と同様であった。本薬 10 mg/kg 群には 36 例、20 mg/kg 群には 37 例をランダムに割り付けた。主要評価項目である有効性の結果を Table 3.4.2.2-1 に示す（モジュール 5.3.5.2-1）。

Table 3.4.2.2-1:　無増悪生存期間の中央値及び ORR（HuLuc63-1703 第 2 相期）

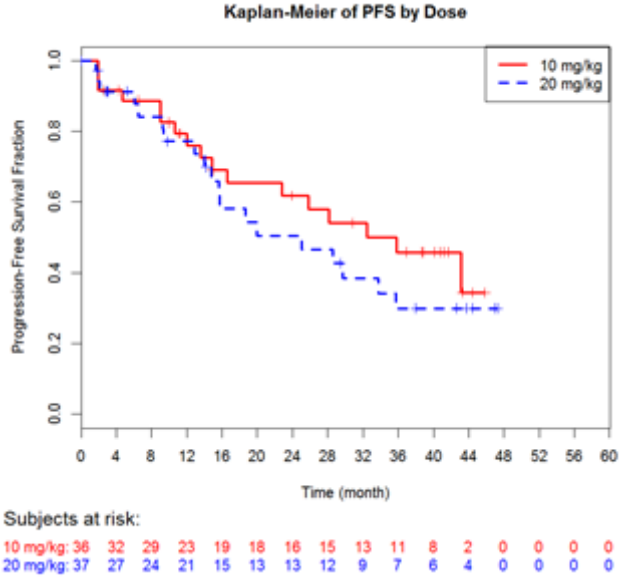
有効性指標	10 mg/kg (N = 36)	20 mg/kg (N = 37)	計 (N = 73)
ORR, N (%)	33 (92)	28 (76)	61 (84)
TTR 中央値 (月)	1.0	1.7	1.0
DOR 中央値 (月)	34.8	29.0	29.2
PFS 中央値 (月)	32.5	25.0	28.6

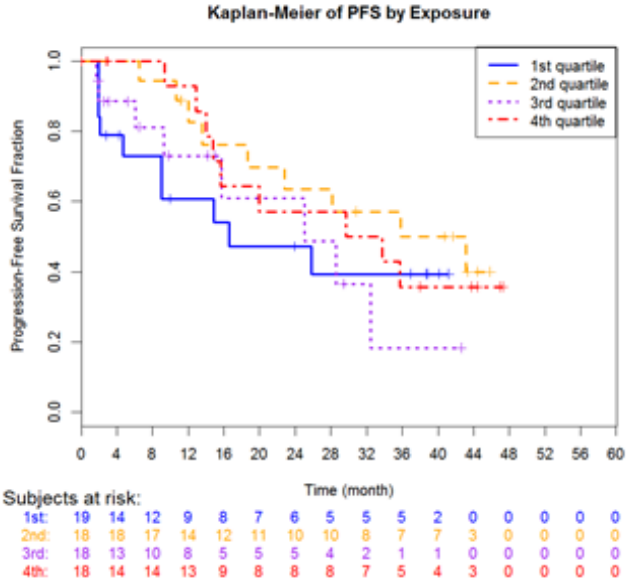
Source：HuLuc63-1703 試験 CSR【モジュール 5.3.5.2-1、Table 31、Table 32、Table 33】
略語：ORR =奏効割合、TTR =奏効までの期間、DOR =奏効期間、PFS =無増悪生存期間

被験者の E-Ld 療法に対する忍容性は概して良好であり、10 mg/kg 群及び 20 mg/kg 群の安全性プロファイルに明らかな差はなかった。ORR 及び無増悪生存期間に関する両群の差を解析したところ、両群の差は、ORR では–16.0%（95%信頼区間：–33.6%～1.4%）、無増悪生存期間では 0.65（95%信頼区間：0.34%～1.23%）であった。信頼区間に 1 が含まれたことから、いずれの差も統計学的に有意ではないことが示された。

HuLuc63-1703 試験の第 2 相期データを用いて、曝露量（CavgSS）と無増悪生存期間との関連性を検討する E-R 解析を実施した結果、用量又は曝露量と有効性との間に関連性は認められなかった（Figure 3.4.2.2-2）。曝露量の四分位ごとの Kaplan-Meier 曲線は、複数部分で交叉していた（Figure 3.4.2.2-2、下図）。さらに、HuLuc63-1703 試験の第 2 相期のデータを用いて E-R 解析の最終 CPH モデル（3.3.1 項）にて解析を行ったところ、定常状態での曝露量が高いほど疾患進行リスクの減少がみられる結論は得られなかった（Figure 3.4.2.2-3）。このことから、10 mg/kg 及び 20 mg/kg のいずれの用量においても、有効性が最大に達していることが示唆された。用量間に有効性と安全性の違いが認められないことから、第 3 相試験では 10 mg/kg の用量、用法（Figure 3.4.2.2-1）を用いることとした。

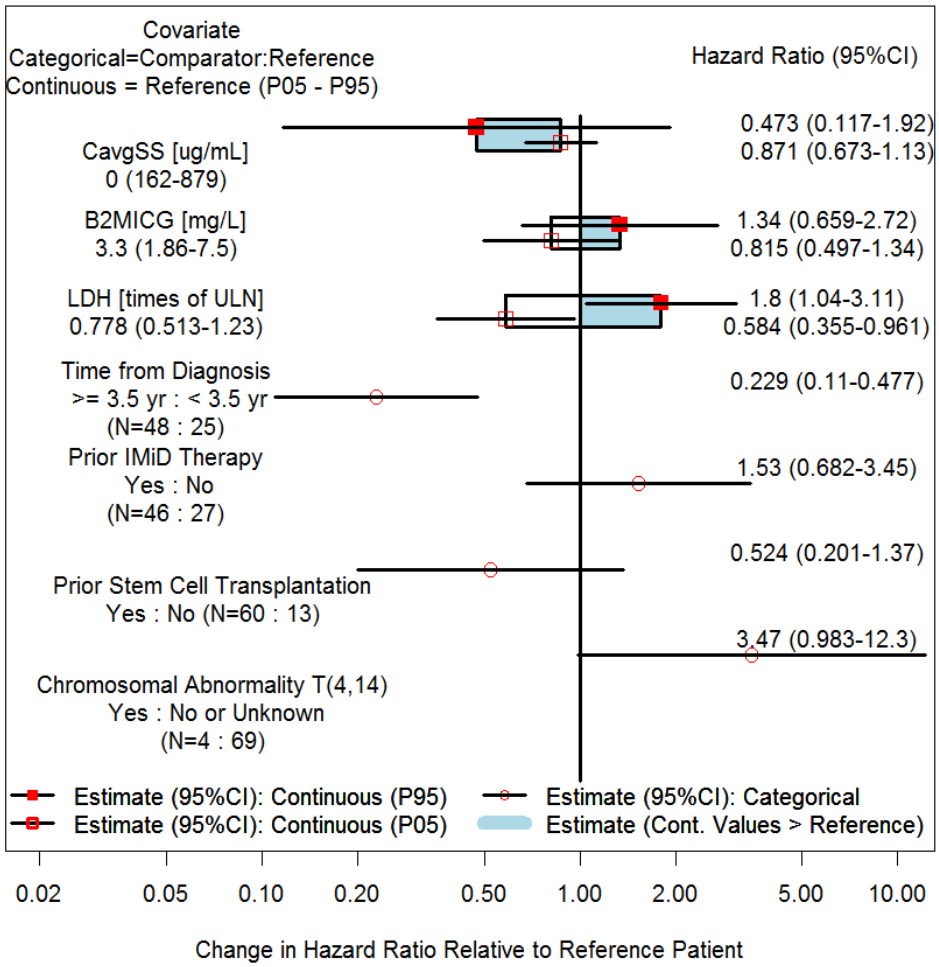
Figure 3.4.2.2-2: **無増悪生存期間の用量別 Kaplan-Meier プロット（上図）及び曝露量四分位別 Kaplan-Meier プロット（下図）（HuLuc63-1703 試験第 2 相期）**





Analysis-Directory: /global/pkms/data/CA/204/C01/prd/QuantPharm-1703/
Source: Analysis-Directory/Elotuzumab_1703_Update_All/Reports/ReportFiguresPFS_1703_Phase_2_Update/1703_Phase_2_KM_vs_DOSE.png
Source: Analysis-Directory/Elotuzumab_1703_Update_All/Reports/ReportFiguresPFS_1703_Phase_2_Update/1703_Phase_2_KM_vs_TRT2.png
略語：Progression-Free Survival = 無増悪生存期間

Figure 3.4.2.2-3: **定常状態の曝露量での無増悪生存期間に関する最終 CPH モデルのハザード比に及ぼす共変量の影響（HuLuc63-1703 試験第 2 相期）**



Analysis-Directory: /global/pkms/data/CA/204/C01/prd/QuantPharm-1703/
Source: Analysis-Directory/sd/Elotuzumab_1703_Update_All/Reports/
ReportFiguresPFS_1703_Phase_2_Update/1703_Phase_2_PFS_Final_ Model_CovEffects.png
略語：CPH = Cox 比例ハザード、CI =信頼区間、P05 = 5 パーセンタイル値、P95 = 95 パーセンタイル値、CavgSS =定常状態における平均濃度、ULN =正常値上限
注：水平の箱は、共変量値の分布の 5 及び 95 パーセンタイル値における連続共変量効果（95%信頼区間）を示す。箱の空白及び陰影部分は、共変量値中央値から共変量効果 5 及び 95 パーセンタイル値までの範囲を示す。白丸（水平線）はカテゴリカル共変量効果（95%信頼区間）を示す。

第 3 相試験 （CA204004 試験）

再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした第 3 相試験（CA204004 試験）では、本薬 10 mg/kg による E-Ld 群（321 例）の無増悪生存期間及び ORR（EBMT 規準に基づく IRC 判定）が、Ld 群（325 例）に対して有意に改善した（p 値≤ 0.0004）。安全性成績は両群間で同程度であった（モジュール 5.3.5.1-1）。

3.4.2.3 母集団薬物動態及び曝露－応答解析

PPK 解析から、体重は本薬の CL 及び V_C に影響を及ぼす有意な共変量であることが示された。いずれのパラメータも体重により増加する（Figure 3.2.4.1-1 及び Figure 3.2.4.1-2）が、本薬を体重あたりの用量で投与した場合、定常状態における曝露量に体重はほとんど影響しなかった（3.2.4 項）。よって、本薬は体重あたりの用量で投与することが推奨される。

E-R 解析では、本薬 10 mg/kg で達する曝露量の範囲で、曝露量の増加に伴って疾患進行のリスクが減少することを示した。疾患進行のリスクと曝露量との E-R 関係には、ベースラインの血清中 M 蛋白による交絡が関係している可能性が高いことから、本薬の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出来なかった。本薬 10 mg/kg で達する曝露量の範囲では、曝露量増加に伴う Grade 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発現リスクの増加はみられなかった（3.3 項）。この E-R 解析の結果は、CA204004 試験で示された良好なベネフィット／リスクと併せて、推奨用量である本薬の 10 mg/kg の臨床的な有用性を支持するものであった。

3.4.2.4 日本人患者における推奨用量の設定根拠

日本人患者における本薬の推奨用量の妥当性を検討するため、PK 解析及び E-R 解析の結果を、臨床試験での有効性、安全性及び免疫原性評価の結果と合わせて評価した。なお、PPK 解析では、日本人と日本人以外の間に臨床的に意味のある PK の民族間差は認められなかった（3.2.4.2 項）。

CA204004 試験と CA204005 試験に組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 Table 3.4.2.4-1 にそれぞれ要約した。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。また Figure 3.4.2.4-1 に示したように、サイクル 1～3 のいずれにおいても両集団の血清中濃度の分布に差や偏りはなく、分布範囲はほぼ一致していた。

したがって、本薬 10 mg/kg 投与時の血清中濃度実測値から、日本人と日本人以外の間の PK に差はないと考えられる。

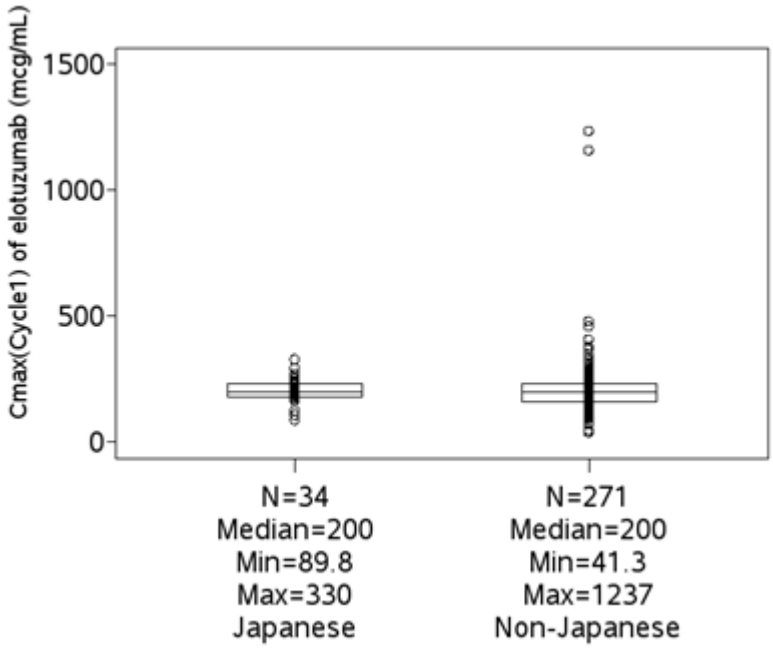
Table 3.4.2.4-1: 日本人及び日本人以外における Elotuzumab 10 mg/kg 投与時の血清中濃度実測値［2 サイクル（1 サイクル 28 日）週 1 回投与、その後 2 週間間隔投与］

対象集団	用量	Statistic	Cmax (サイクル 1 Day1) (µg/mL)	Cmin (サイクル 3 Day1) (µg/mL)	Cmin (サイクル 4 Day 1) (µg/mL)
日本人	10 mg/kg	N	34	32	31
		平均値（SD）	204(47.4)	264(124)	204(96.0)
日本人以外	10 mg/kg	N	271	238	241
		平均値（SD）	209(105)	274(141)	205(124)

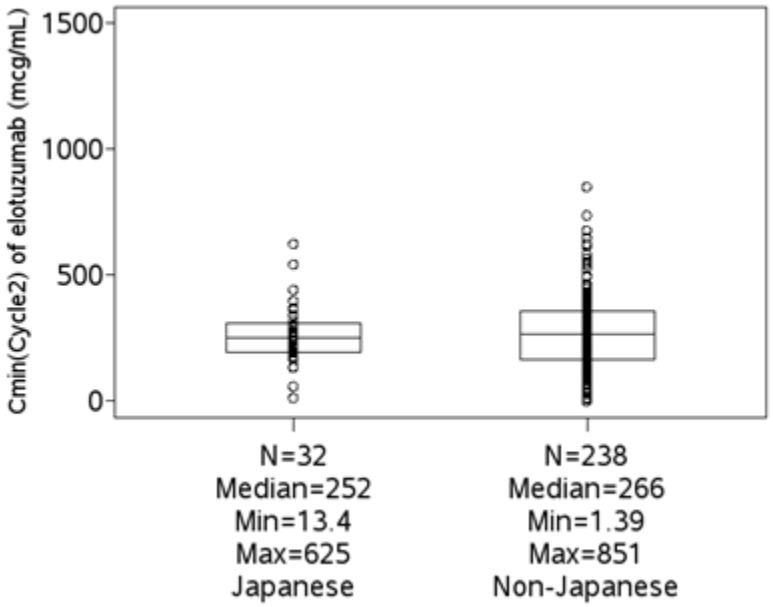
Analysis Directory /global/pkms/data/CA/204/C01/prd/pmda/final/
Program Source: Analysis Directory/sas/q150319_t.cmaxc1.cminc3.sas
Source：Analysis Directory/report/q150319_t_cmaxc1_cminc3_2.rtf

Figure 3.4.2.4-1: **日本人及び日本人以外における 10 mg/kg 投与時の Cmax 及び Cmin**

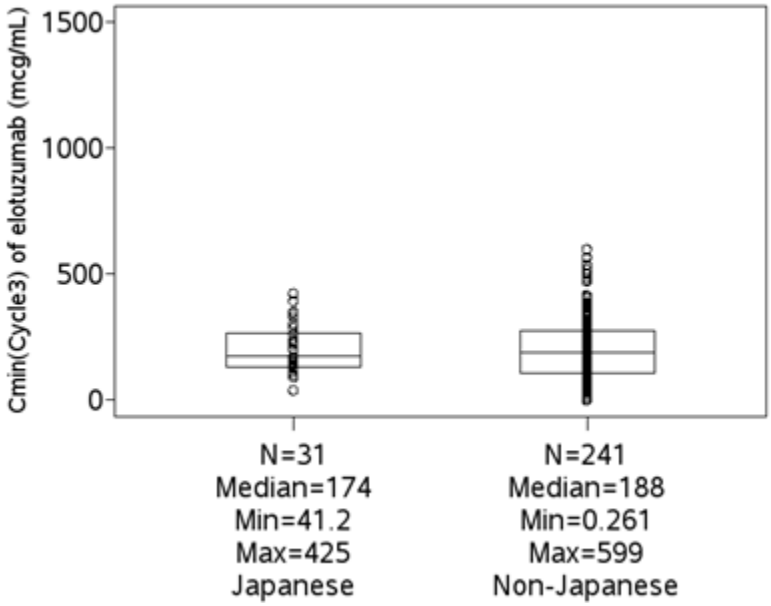
（A）Cmax（サイクル 1 Day 1）



（B）Cmin（サイクル 3 Day 1）



（C）Cmin（サイクル 4 Day 1）



Analysis Directory /global/pkms/data/CA/204/C01/prd/pmda/final/
Program Source: Analysis Directory/sas/ q150319_box.cmaxcmin.jp.dose10.sas
Source：Analysis Directory/report/q150319_box_cmax_c1_jp_dose10.png
Source：Analysis Directory/report/ q150319_box_cmin_c2_jp_dose10.png
Source：Analysis Directory/report/ q150319_box_cmin_c3_jp_dose10.png

E-R 解析に含めた計 629 例（実薬群 313 例、対照群 316 例）のうち、アジア人被験者は 64 例（うち日本人被験者は 60 例）であり、アジア人及び試験実施国（日本か日本以外か）のいずれも統計学的に有意な共変量ではなかった。したがって、疾患進行、Grade 3 以上の有害事象発現リスク、投与中止や死亡に至る有害事象の発現リスクのいずれに対しても民族の違いは臨床的に重要な影響を及ぼさないことが明らかになった。

また、CA204004 試験で E-Ld を投与した被験者において、被験者全例と日本人被験者の有効性はほぼ同じであった。安全性については、被験者全例と日本人被験者に発現した有害事象はいずれも管理可能であった。したがって、臨床的観点から、被験者全例と日本人における本薬の有効性と安全性は同様であると考えられる（モジュール 2.7.3 及び 2.7.4）。

日本人被験者での ADA の発現割合は 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 陽性被験者では、ほとんどが早期に ADA 検出されるものの一過性であり、投与開始後 2～4 カ月後に消失するため、ADA 陽性となる持続期間は 2～3 ヵ月である。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。よって、日本人以外の患者と同様に日本人患者においても、免疫原性が本薬の安全性や有効性に臨床的に意味のある影響を及ぼすことはないと考えられる。

このように、日本人を対象としたサブグループ解析の結果、本薬の有効性、安全性、PK 及び免疫原性について、日本人集団と日本人以外の集団との間に臨床的に重要な差は認められなかった。そのことから、グローバル集団での推奨用量は日本人患者に適用可能であることが示唆される。

3.4.2.5 結論

本薬の単独投与又は E-Ld 療法を検討した第 1 相及び第 2 相試験の結果から、本薬の推奨用量を 10 mg/kg と設定した。用法は、PK、PD、有効性及び安全性成績に基づき改良したが、Ld 療法の投与方法にあわせて設定した。安全性と有効性に関しては、CA204004 試験（ランダム化、比較試験）で詳細に検討した。有効性成績において統計学的有意かつ臨床上意味のある改善がみられたこと（モジュール 2.7.3）及び安全性成績（モジュール 2.7.4）並びに PPK 解析及び E-R 解析の成績を含めて総合的に判断したところ、本薬 10 mg/kg を用いた E-Ld 療法は安全かつ有効であり、再発又は難治性の多発性骨髄腫患者に対する重要な臨床的ベネフィットを提供する治療法であることが示された。

3.5 ヒト生体試料、薬物動態又は薬力学データベースにおける重要な不一致

- 生体試料中薬物濃度分析法：

BMS 以外が実施した臨床試験に使用した生体試料中薬物濃度分析法（[redacted]法）と、BMS が実施した臨床試験に使用した生体試料中薬物濃度分析法（[redacted]法）は、事前に設定したクロスバリデーションの基準を満たさなかった。PPK 解析にてこれら生体試料中薬物濃度分析法の影響を検討するため感度分析を実施したところ、BMS が実施した臨床試験の PK データに BMS 以外が実施した 2 試験の PK データを含めたときの PPK モデルパラメータの推定値の差は 6%以内であった（3.2.7 項）。差はわずかであったものの分析法の違いが見られたことから、添付文書に記載する PK 成績は、BMS が実施した臨床試験の PK データ及びこれらの試験のデータセットの PPK 解析のみを使用した。BMS 以外が実施した臨床試験の PK データは本要約文書に含めた。

- 検体の種類：

CA204007 試験では、血清ではなく血漿試料が採取された検体があったため、追加試験を実施してこれらの血漿試料を分析したところ、血清と血漿との間で同様の結果がみられることが確認された。

- 解析プログラム：

PK 解析には、Kinetica v5.0、eToolbox（EP v2.7、Thermo Fisher Scientific, Philadelphia, Pennsylvania, USA）及び Phoenix WinNonlin® 6.3（Certara, L.P., Saint Louis, Missouri, USA）の 2 種類のバリデーション済みプログラムを用いた。いずれのプログラムも NCA の PK 解析に用いた。

- 投与速度：

Infusion reaction の発現リスクがあるため、治験実施計画書では本薬の投与速度を被験者内で段階的に上げることを許容した。PK 解析には実際の投与時間を用いたため、PK パラメータにはほとんど影響を及ぼさなかった。

上記の検討に基づき、これらの不一致は本申請に用いた評価結果に基づく全体的な結論に影響しないと考えられる。

4 特別な試験

4.1 心電図パラメータに対する影響

第 3 相試験（CA204004 試験）で本薬が投与された被験者のうち心電図サブスタディへの参加に同意した被験者及び第 2 相試験（CA204011 試験）に参加した被験者を対象に、本薬が心電図パラメータ及び心電図上の間隔に及ぼす影響を検討した。CA204011 試験は 2 用量（10 又は 20 mg/kg）による単独投与試験であり、広範囲の濃度データから血清中濃度と補正 QT（以下、QTc）間隔との関連性を評価することが可能である。

4.1.1 第 2 相試験（CA204011 試験）

CA204011 試験（モジュール 5.3.4.2-1）において、QTc 間隔などの心電図パラメータに対する本薬の影響を評価した（2.1.7 項）。CA204011 試験の要約は Table 1-1 に示す。被験者ごとに各時点の心電図波形から心電図上の間隔（RR、PR、QRS、及び QT）を 3 回測定し、治療内容、被験者及び試験日が判別できない状態で、独立した心電図中央判定機関が結果を評価した。計 31 例の心電図データを解析した。

コホート 1（20 mg/kg、15 例）では、以下の 9 時点で心電図評価を実施した：

- サイクル 1 Day 1 の投与-1.5～-0.5 時間、投与前 0 時間、投与終了（以下、EOI）後 30 分、EOI 後 2 時間
- サイクル 1 Day 8 の投与前 0 時間及び EOI 後 2 時間
- サイクル 3 Day 1 の投与前 0 時間、EOI 後 30 分、EOI 後 2 時間

コホート 2（10 mg/kg、16 例）では、以下の 11 時点で心電図評価を実施した：

- サイクル 1 Day 1 の投与-1.5～-0.5 時間、投与前 0 時間、EOI 後 30 分、EOI 後 2 時間
- サイクル 1 Day 8 の投与前 0 時間及び EOI 後 2 時間
- サイクル 1 Day 15 の投与前 0 時間
- サイクル 3 Day 1 の投与前 0 時間、EOI 後 30 分、EOI 後 2 時間
- サイクル 3 Day 15 の投与前 0 時間

心電図の測定には、Fridericia の式で補正した QT 間隔（以下、QTcF）及び Bazett の式で補正した QT 間隔（以下、QTcB）の 2 種類の QT 補正法を用いた。過去の観察結果に基づき、主要解析ではあらかじめ QTcF を選択した。ピアソン相関係数によるベースラインの心拍数に対するベースラインの QTcF 及び QTcB の散布図から、QTc の補正因子には QTcF の方が適切であることが確認された。散布図では、QTcB は心拍数と正の相関（ピアソン相関係数 = 0.45）を示したが、QTcF では QT 補正後に心拍数の影響が減少しピアソン相関係数（-0.03）は小さくなった。

4.1.1.1 中心傾向の解析：QTcF

すべての時点において、いずれの用量でも QTcF 及び ΔQTcF（QTcF のベースラインからの変化量）に特定の傾向は認められなかった（Table 4.1.1.1-1）。両用量群のデータを併合した QTcF のベース

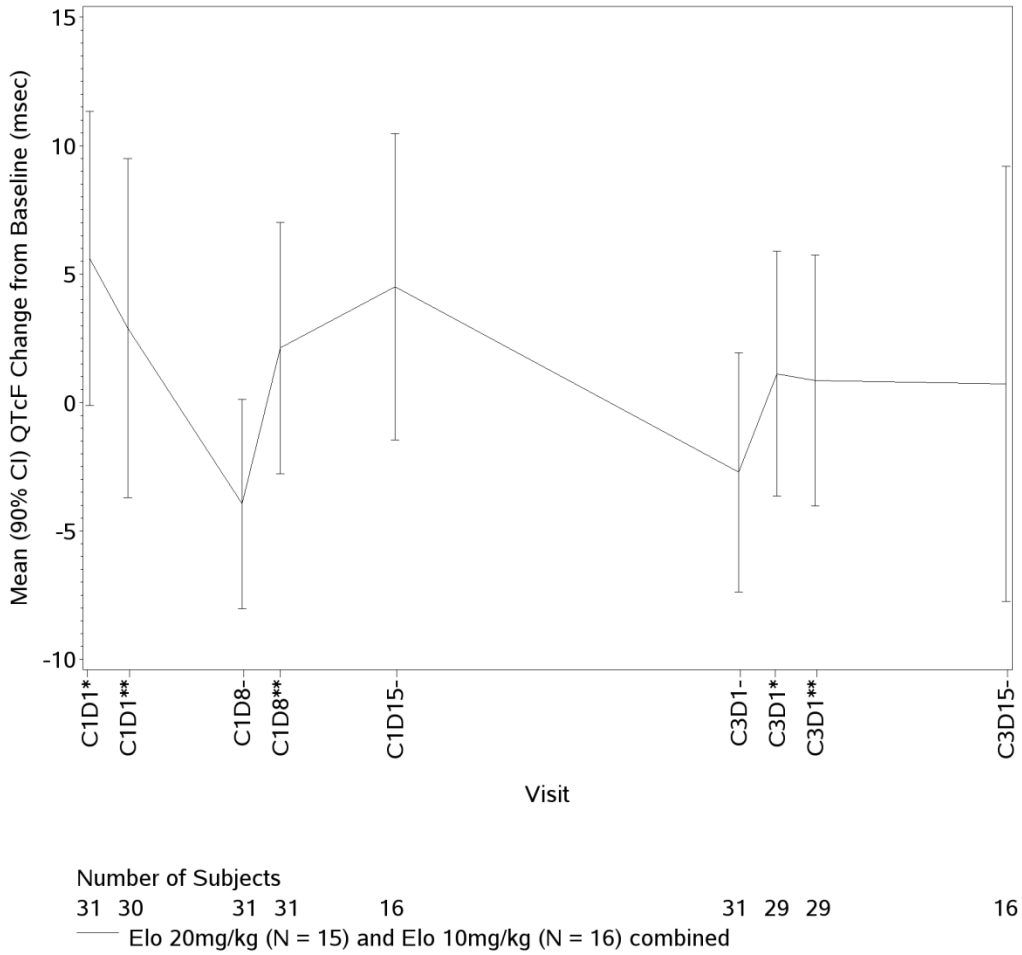
ラインからの平均変化量の推移を Figure 4.1.1.1-1 に示す。図が示すように、ΔQTcF の経時的な平均変化量は最大でも 5 msec を超えなかった。

Table 4.1.1.1-1: QTcF 及び ΔQTcF の要約統計量（CA204011 試験）

投与日	測定時間	Elotuzumab 用量別 QTcF 及び ΔQTcF 平均値（標準偏差）								
		20 mg/kg			10 mg/kg			全例		
		QTcF (msec)	ΔQTcF (msec)	N	QTcF (msec)	ΔQTcF (msec)	N	QTcF (msec)	ΔQTcF (msec)	N
サイクル 1 Day 1	投与前	424.95 (18.002)	NA	15	414.80 (13.603)	NA	16	419.71 (16.441)	NA	31
	EOI 後 0.5 時間	427.67 (17.676)	2.72 (12.017)	15	423.11 (25.869)	8.31 (23.567)	16	425.32 (22.040)	5.61 (18.793)	31
	EOI 後 2 時間	419.89 (17.397)	-5.68 (15.706)	14	425.19 (26.763)	10.39 (23.091)	16	422.72 (22.658)	2.89 (21.281)	30
サイクル 1 Day 8	投与前	418.30 (21.797)	-6.65 (15.167)	15	413.37 (20.125)	-1.43 (11.274)	16	415.75 (20.748)	-3.95 (13.339)	31
	EOI 後 2 時間	418.70 (23.768)	-6.25 (14.536)	15	424.78 (20.218)	9.98 13.500)	16	421.84 (21.853)	2.13 (16.051)	31
サイクル 1 Day 15	投与前	NA	NA	NA	419.30 (17.695)	4.50 (13.605)	16	419.30 (17.695)	4.50 (13.605)	16
サイクル 3 Day 1	投与前	421.39 (25.325)	-3.55 (15.004)	15	412.86 (20.095)	-1.94 (16.028)	16	416.99 (22.804)	-2.72 (15.302)	31
	EOI 後 0.5 時間	418.60 (25.212)	-6.96 (12.805)	14	423.85 (17.529)	8.66 (13.316)	15	421.31 (21.351)	1.12 (15.097)	29
	EOI 後 2 時間	420.44 (25.493)	-5.13 (13.769)	14	421.63 (19.662)	6.45 (15.274)	15	421.06 (22.258)	0.86 (15.470)	29
サイクル 3 Day 15	投与前	NA	NA	NA	415.53 (18.141)	0.73 (19.312)	16	415.53 (18.141)	0.73 (19.312)	16

Source：CA204011 CSR【モジュール 5.3.4.2-1、Table 8.8.1.1-1】
略語：QTcF = Fridericia の式で補正した QT 間隔、ΔQTcF = QTcF のベースラインからの変化量、EOI = 投与終了、N = 被験者数、NA = 該当せず

Figure 4.1.1.1-1:　　QTcF のベースラインからの平均変化量（CA204011 試験）



Source：CA204011 CSR【モジュール 5.3.4.2-1、Figure 8.8.1.1-1】
略語：QTcF = Fridericia の式で補正した QT 間隔、CI = 信頼区間、
C = サイクル、D = Day、Elo = elotuzumab

4.1.1.2　　中心傾向の解析：PR 間隔

いずれの心電図測定時点でも、PR 間隔のベースラインからの変化量に特定の傾向は認められなかった。両用量で、平均変化量はすべて 7 msec 未満であった。

4.1.1.3　　中心傾向の解析：QRS 間隔

いずれの心電図測定時点でも、QRS 間隔のベースラインからの変化量に特定の傾向は認められなかった。

4.1.1.4 中心傾向の解析：心拍数

いずれの心電図測定時点でも、心拍数のベースラインからの変化量に特定の傾向は認められなかった。

4.1.1.5 カテゴリカル解析：QTcF

いずれの用量でも、QTcF が 480 msec を超えた被験者や ΔQTcF が 60 msec を超えた被験者は認められなかった。QTcF が 450 msec を超えて 480 msec 以下だった症例は 5 例［コホート 1（20 mg/kg）の 2 例とコホート 2（10 mg/kg）の 3 例］、ΔQTcF が 30 msec を超えて 60 msec 以下だった症例は 3 例（コホート 2）であった（Table 4.1.1.5-1）。

Table 4.1.1.5-1: QTcF のカテゴリカル解析：ベースライン後の最大 QTcF 及び最大 ΔQTcF の度数分布（CA204011 試験）

Elotuzamab 用量	最大 QTcF (msec) N (%)			最大 ΔQTcF (msec) N (%)		
	≤ 450	> 450 - ≤ 480	> 480	≤ 30	> 30 - ≤ 60	> 60
10 mg/kg, IV (N = 16)	13 (81.3)	3 (18.8)	0	13 (81.3)	3 (18.8)	0
20 mg/kg, IV (N = 15)	13 (86.7)	2 (13.3)	0	15 (10.0)	0	0
Total (N = 31)	26 (83.9)	5 (16.1)	0	28 (90.3)	3 (9.7)	0

Source：CA204011 CSR【モジュール 5.3.4.2-1、Table 8.8.2.1-1】
略語：QTcF = Fridericia の式で補正した QT 間隔、ΔQTcF = QTcF のベースラインからの変化量、N = 被験者数、IV = 静脈内投与

4.1.1.6 カテゴリカル解析：PR 間隔

最大 PR 間隔又は PR 間隔のベースラインからの最大変化量が規定した値を超えた被験者は、PR 間隔が延長したとみなした。PR 間隔が 200 msec 超 220 msec 以下が 4 例［コホート 1（20 mg/kg）］、220 msec 超が 3 例［コホート 1 の 2 例とコホート 2（10 mg/kg）の 1 例］であった。また、コホート 1 の 1 例で、PR 間隔のベースラインからの変化量が 25%以上であった（Table 4.1.1.6-1）。

Table 4.1.1.6-1: PR 間隔のカテゴリカル解析：ベースライン後の最大 PR 及び最大 ΔPR の度数分布（CA204011 試験）

Elotuzamab 用量	最大 PR 間隔 (msec) N (%)			最大 ΔPR (msec) N (%)
	≤ 200	> 200 - ≤ 220	>220	≥ 25
10 mg/kg, IV (N = 16)	14 (87.5)	0	1 (6.3)	0
20 mg/kg, IV (N = 15)	9 (60.0)	4 (26.7)	2 (13.3)	1 (6.7)
Total (N = 31)	23 (74.2)	4 (12.9)	3 (9.7)	1 (3.2)

Source：CA204011 CSR【モジュール 5.3.4.2-1、Table 8.8.2.2-1】
略語：ΔPR = PR のベースラインからの変化量、N = 被験者数、IV = 静脈内投与

4.1.1.7 カテゴリカル解析：QRS 間隔

最大 QRS 間隔又は QRS 間隔のベースラインからの最大変化量が規定した値を超えた被験者は、QRS 間隔が延長したとみなした。QRS 間隔が 110 msec 超の被験者は 6 例［コホート 1（20 mg/kg）の 2 例とコホート 2（10 mg/kg）の 4 例］であった。また、コホート 2 の 1 例で、QRS 間隔のベースラインからの変化量が 25%以上であった（Table 4.1.1.7-1）。

Table 4.1.1.7-1: QRS 間隔のカテゴリカル解析：ベースライン後の最大 QRS 及び最大 ΔQRS の度数分布（CA204011 試験）

Elotuzamab 用量	最大 QRS 間隔 (msec) N (%)			最大 ΔQRS (msec) N (%)
	≤ 100	> 110 - ≤ 120	> 120	≥ 25
10 mg/kg, IV (N = 16)	12 (75.0)	2 (12.5)	2 (12.5)	1 (6.3)
20 mg/kg, IV (N = 15)	13 (86.7)	1 (6.7)	1 (6.7)	0
Total (N = 31)	25 (80.6)	3 (9.7)	3 (9.7)	1 (3.2)

Source：CA204011 CSR【モジュール 5.3.4.2-1、Table 8.8.2.3-1】
略語：ΔQRS = QRS 間隔のベースラインからの変化量、N = 被験者数、IV = 静脈内投与

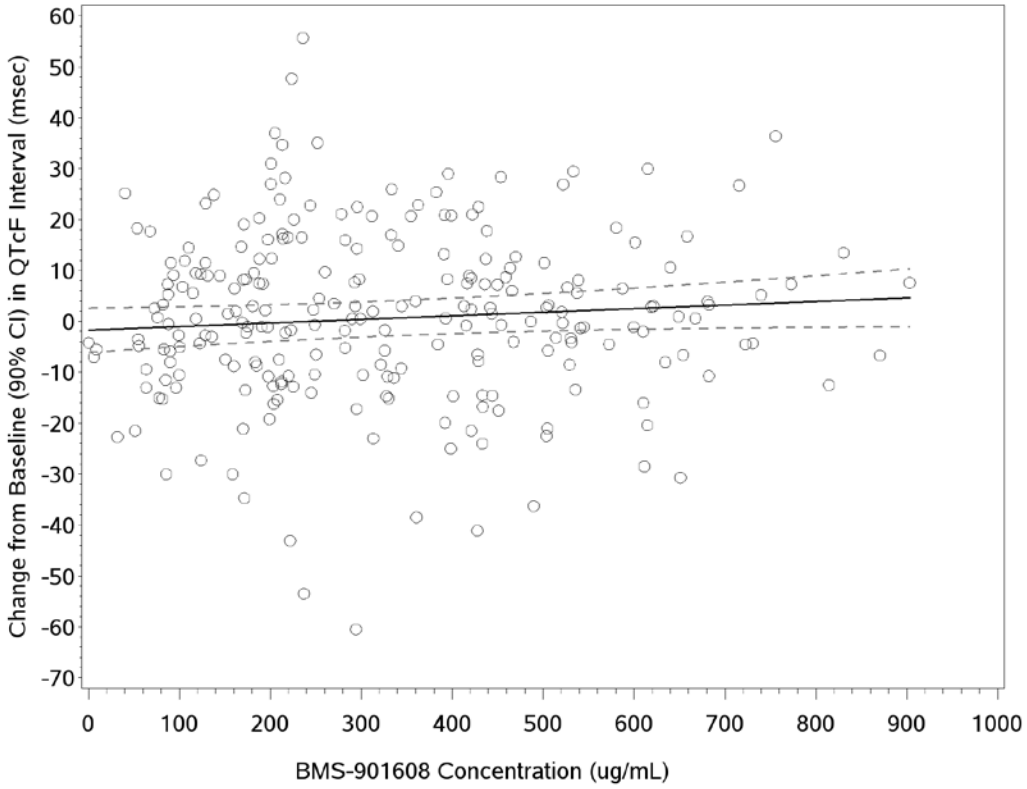
4.1.1.8 カテゴリカル解析：心拍数

心拍数は、50 拍／分（bpm）超 90 bpm 以下が 17 例［コホート 1（20 mg/kg）の 9 例とコホート 2（10 mg/kg）の 8 例］、90 bpm 以上が 14 例（コホート 1 の 6 例とコホート 2 の 8 例）であった。心拍数が 50 bpm 以下の被験者は認められなかった。

4.1.1.9 濃度－反応関係

本薬の血清中濃度と ΔQTcF との関係を、線形混合効果モデルで解析した。すべての投与日及び用量のデータを併合した時の傾きの点推定値は 0.0071、傾きの 90%信頼区間が 0 を含み、p 値は 0.1424 であった（Figure 4.1.1.9-1）。本薬血清中濃度と ΔQTcF との関連性はみられなかった。また、ΔQTcF の平均変化量に対する 90%信頼区間の上限値は、本薬の血清中濃度の観察値全範囲にわたって 10 msec 未満であった。

Figure 4.1.1.9-1: 血清中濃度と ΔQTcF の関係（CA204011 試験）



Parameter	Estimate	SE	90% Confidence Interval		p-value
Intercept	-1.7532	2.6264	-6.2110	2.7046	0.5095
Slope	0.0071	0.0048	-0.0009	0.0150	0.1424

Source：CA204011 CSR【モジュール 5.3.4.2-1、Figure 8.8.3-1】
モデル：濃度を説明変数とした、固定係数、反復測定、線形モデル
実線は母集団平均の推定値を示す。破線は真の母集団平均値に対する両側 90%信頼区間を示す。
略語：QTcF = Fridericia の式で補正した QT 間隔、ΔQTcF = QTcF のベースラインからの変化量、SE = 標準誤差、CI = 信頼区間、BMS-901608 = elotuzumab

4.1.1.10 心電図所見と関連する可能性がある有害事象

心電図所見と関連する可能性がある有害事象が数例に認められた（モジュール 5.3.4.2-1）。本薬 20 mg/kg の投与後、動悸、頻脈又は失神が各 1 例に認められた。動悸が認められたのは心電図測定日（サイクル 3 Day 1）の投与前であったが、心電図には、スクリーニング時や同日の投与前と比べて変化は認められなかった。頻脈も心電図測定日に認められた有害事象であったが、投与後の心電図に変化は認められなかった。最大心拍数は 103 bpm で、治療に関連して発現した心電図変化ではないと判断された。当該被験者では、QTc の延長が投与前後に散見された。失神は投与終了後 60 日目に発現した。治験期間中を通して、心電図上の所見は認められなかった。

4.1.2 第 3 相試験（CA204004 試験）

CA204004 試験（【モジュール 5.3.5.1-1】）で本薬が投与された被験者で、心電図を評価するサブスタディへの参加に同意した被験者を対象に、本薬が QTc などの心電図パラメータに及ぼす影響を検討した（試験の概要は 2.1.8 項及び Table 1-1、心電図を評価するサブグループに日本人は含まれていない）。心電図はサイクル 1～3 の 13 時点で各 3 回測定し、独立した心電図中央判定機関（[redacted], [redacted], [redacted]）が、治療内容、被験者及び試験日が判別できない状態で評価した。心電図の測定時点は、ベースライン、Cmax 及び治療期間中の定期的な評価の時点に設定した。ベースライン値は、2 時点（サイクル 1 Day 1 の初回投与－1 時間と投与前 0 時間）の測定値の平均値と定義し、計 10 例の心電図データを解析した。

心電図は時点ごとに読み取った。データ補正に Fridericia 補正法及び Bazett 補正法の両方を使用したが、過去の観察結果に基づき、解析にはあらかじめ QTcF を選択した。要約統計量には時点ごとに各 3 回測定した測定値の平均値を使用した。心電図所見は心臓専門医が判読し、正常か異常かを判定した。

4.1.2.1 中心傾向の解析

サイクル 1 Day 1 及びサイクル 2 Day 22 それぞれの時点における投与前後の QTcF の差は 10 msec 未満であり、これらの時点の ΔQTcF は個体間変動が大きかった（-12.3～56.0 msec）（Table 4.1.2.1 -1）。サイクル 1 Day 1 及び Day 8、サイクル 2 Day 22 及びサイクル 3 Day 1 における本薬投与前の QTcF はいずれも、本薬投与－1.0 時間（前投薬前）又はベースライン値と比較してある程度の延長（28.33 msec 未満）がみられた。しかしながら、サイクル 1 Day 1 及びサイクル 2 Day 22 における本薬投与後には、これ以上の QTc 延長は認められなかった（Table 4.1.2.1-1）。試験期間を通して、PR 間隔、QRS 間隔及び心拍数についてはおおむね変動が認められなかった。

Table 4.1.2.1-1: QTcF 及び ΔQTcF 要約統計量（CA204004 試験）

サイクル	Day	測定時間	QTcF 平均値 (SD) [範囲] (msec)	ΔQTcF 平均値 (SD) [範囲] (msec)
1	1	-1.0 時間（前投薬前）	404.21 (28.51) [351.0, 444.3]	NA
		0 時間（本薬投与前）	418.89 (31.43) [358.7, 475.7]	NA
		ベースライン [a]	410.52 (28.46) [354.8, 458.1]	0
		EOI	416.27 (30.59) [355.7, 454.3]	5.75 (19.36) [-12.3, 56.0]
		EOI 後 30 分	414.78 (27.40) [355.7, 443.3]	7.23 (17.02) [-14.8, 41.0]
		EOI 後 2 時間	416.30 (27.17) [357.7, 447.0]	8.76 (18.38) [-18.4, 45.0]
	8	-1.0 時間（前投薬前）	422.82 (30.20) [371.0, 466.0]	12.30 (20.14) [-14.0, 53.5]
		0 時間（本薬投与前）	428.93 (25.19) [387.3, 460.3]	18.41 (12.30) [0.8, 32.5]
2	22	-1.0 時間（前投薬前）	419.94 (21.93) [380.0, 440.0]	12.99 (18.46) [-27.8, 25.2]
		0 時間（本薬投与前）	436.23 (24.58) [388.3, 462.0]	29.27 (22.94) [-5.8, 49.5]
		EOI	435.29 (23.87) [393.0, 463.0]	28.33 (23.14) [-3.0, 50.5]
		EOI 後 2 時間	430.73 (21.13) [384.3, 448.0]	23.77 (20.36) [-10.1, 51.3]
3	1	-1.0 時間（前投薬前）	408.40 (22.04) [364.7, 436.3]	- 2.21 (24.15) [-47.8, 32.0]
		0 時間（本薬投与前）	419.59 (25.79) [369.7, 457.0]	14.91 (13.83) [-3.2, 35.7]

Source：CA204004 CSR【モジュール 5.3.5.1-1、Table 8.10.1-1、Table S.7.10、Table S.7.11】

a サイクル 1 Day 1 の elotuzumab 投与前の-1.0 時間及び 0 時間の 2 時点の平均

略語：QTcF = Fridericia の式で補正した QT 間隔、ΔQTcF = 各時点の QTcF 測定値のベースラインからの変化量、SD = 標準偏差、NA = 該当なし、EOI = 投与終了

4.1.2.2 カテゴリカル解析

心電図を評価するサブスタディへ参加した被験者数が少数であるため、カテゴリカル解析は実施しなかった。試験期間中に QTcF が 480 msec を上回る被験者及び ΔQTcF が 60 msec を上回る被験者は認められなかった（Table 4.1.2.1-1）。ΔQTcF が 30 msec を超える被験者は 5 例であった。また、PR 間隔が 200 msec を超え又は QRS 間隔が 110 msec を上回る被験者が数例認められた。ベースラインに対する ΔPR 又は ΔQRS が 25%を超える被験者は認められなかった。

4.1.2.3 心電図所見と関連する可能性がある有害事象及び心電図異常

心電図異常

心電図異常については、中央判定機関が「正常」と「異常」を判定した。心電図異常は全般的に臨床的に重要ではないものと判断され、治験担当医師によって有害事象と判断された心電図異常は少数であった。中央判定機関での評価により、1 例においてスクリーニングの時点の QTc 延長が判定されたが、当該被験者の治験担当医師は有害事象と判断しなかった。

心電図所見と関連する可能性のある有害事象

心電図を評価するサブスタディへ参加した被験者において、心電図の異常所見と関連する可能性のある有害事象は認められなかった。サイクル 13 で Grade 3 の重篤な失神が 1 例に認められた。事象発現の前後に心電図は測定されていなかった。本事象は治験担当医師により治験薬との関連なしと判断された。この心電図を評価するサブスタディの期間中、当該被験者の QTc は 470 msec 未満であった。

QTc 延長や他の心電図所見に関連する可能性のある有害事象について、臨床試験の安全性データベースを用いて評価した。けいれん発作／けいれん、失神／失神寸前の状態、QTc 延長及び頻脈について詳細な検討を実施したが、不整脈誘発に関連する可能性のある心電図異常所見を示唆する有害事象は認められなかった。

4.2 免疫原性

治療用蛋白質には ADA を誘導する可能性がある。抗体反応は、infusion reaction や過敏性反応など免疫系を介した全身性の有害事象を引き起こす可能性がある。また、予期しない免疫応答により、治療用蛋白質の生物学的活性が中和される可能性もある。本薬は静脈内に投与するヒト化 IgG1 mAb である。特に本薬は長期間にわたり反復投与する薬剤であるため、免疫応答を引き起こす可能性がある。そのため本薬の臨床試験では、免疫原性評価（ADA 誘導及び NAb 発現）のための血清試料を定期的に採取した。

免疫原性評価を実施した臨床試験は Table 1-1 に示す 8 試験である。8 試験中 3 試験（HuLuc63-1701 試験、HuLuc63-1702 試験及び HuLuc63-1703 試験）は BMS 以外が実施し、5 試験（CA204004 試験、CA204005 試験、CA204007 試験、CA204009 試験及び CA204011 試験）は BMS が実施した試験であ

る。NAb 評価を実施した臨床試験は HuLuc63-1701 試験、HuLuc63-1702 試験、HuLuc63-1703 試験及び CA204004 試験であった。なお、PPK データセットを用いた免疫原性評価では、ベースライン ADA 評価可能試料がない被験者を解析に含めたこと、ベースラインのみ ADA 陽性の場合に ADA 陽性被験者として扱ったこと（3.2.6 項）が本項での定義と異なる。

免疫原性の結果の概要を 4.2.1 項に示し、個々の試験での免疫原性の結果を 4.2.2 項に示す。

4.2.1 免疫原性に関する統合解析

前述の分析法の相違に基づき、BMS が実施した E-Ld 投与試験（CA204004 試験、CA204005 試験及び CA204007 試験）又は E-Bd 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。免疫原性の評価及び解釈に用いた用語の定義を 4.2.1.1 項に示す。免疫原性が本薬の PK、安全性及び有効性に与える影響をそれぞれ 4.2.1.3 項、4.2.1.4 項及び 4.2.1.5 項に記述する。

4.2.1.1 Elotuzumab の免疫原性評価に用いた定義

BMS が実施した試験での ADA には次の定義を用いた。

ADA 評価可能例：ベースライン及び投与期間中の最低 1 時点に免疫原性評価を行った投与被験者の全例。ベースライン後の定義は、投与開始から最終投与 60 日後までとした。

ベースライン ADA 陽性試料：投与開始前の試料のうち最後に ADA が検出された試料。

ADA 陽性試料：（1）ベースラインの ADA が陰性であった被験者で、投与開始後 ADA 陽性が検出された試料、又は（2）ベースラインの ADA が陽性であった被験者で、投与開始後 ADA 陽性が検出され、抗体価がベースラインの 9 倍以上の ADA 陽性試料。

ADA 陰性試料：投与開始後、ADA 陰性が確認されるか、抗体価がベースラインよりも低い試料。

ベースライン ADA 陽性被験者：ベースライン ADA 陽性試料が得られた被験者。

ADA 陽性被験者：投与開始後の任意の時点で ADA 陽性試料が最低 1 検体得られた被験者。

- 持続陽性被験者：3 ヵ月以上の間隔をおいて 2 回以上連続して ADA 陽性試料が得られた被験者。
- 最終試料陽性被験者：最終試料採取時点のみで ADA 陽性試料が得られた被験者。
- その他の陽性被験者：ADA 陽性被験者のうち、持続陽性でなく、最終試料陽性でない被験者。

ADA 陰性被験者：投与開始後に ADA 陽性試料が得られなかった被験者。

4.2.1.2 抗薬物抗体反応及び中和抗体反応

再発又は難治性の多発性骨髄腫患者における本薬の免疫原性について、Table 4.2.1.2-1 に要約する。この集計はデキサメタゾン（免疫原性陽性割合に影響する）を併用した CA204004 試験、CA204005 試験、CA204007 試験及び CA204009 試験のうち 10 mg/kg 投与時のデータを対象とした。免疫原性

の分析法が異なる HuLuc63-1701 試験、HuLuc63-1702 試験及び HuLuc63-1703 試験のデータは除外した。

Table 4.2.1.2-1: 10 mg/kg 投与後の抗 elotuzumab 抗体（CA204004 試験、CA204005 試験、CA204007 試験、及び CA204009 試験の併合）

	Elotuzumab 投与被験者の数(%)
	10 mg/kg (N = 390)
ベースライン ADA 陽性	9 (2.3)
投与期間中 ADA 陽性	72 (18.5)
持続陽性	2 (0.5)
最終試料陽性	16 (4.1)
その他の陽性	54 (13.9)
NAb 陽性 [a]	19
投与期間中 ADA 陰性	318 (81.5)

Source：Table 4.2.2.3-1、Table 4.2.2.4-1、Table 4.2.2.6-1、Table 4.2.2.8-1
a CA204004 試験でのみ測定。ADA 陽性が確認された試料の中和抗体を測定。
略語：N = 被験者数、ADA =抗 elotuzumab 抗体、NAb =中和抗体
注：百分率はマニュアルで計算した。

本薬の投与例で、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 陽性が確認された試料の NAb を測定した試験は CA204004 試験のみである。これらの被験者の大部分の NAb は、最初の ADA 評価で発現し、2 回目の ADA 評価時に消失していた。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 ヵ月後までに消失し、持続期間は 2～3 ヵ月であった（3.2.6 項）。

4.2.1.3 免疫原性の薬物動態への影響

免疫原性が本薬の PK に及ぼす影響について PPK 解析で検討した（3.2.6 項）。PPK 解析の結果、CL 及び V_C の個々の推定値は被験者の ADA の状態に依存しなかった。ADA が検出された時点では、免疫原性により CL が 110%（95%信頼区間：55.8%～218%）に上昇したが、変動が非常に大きかった（%CV = 215%）。大部分の被験者の ADA は早期に発現し、一過性であるため、ADA 陽性がみられた時点でのクリアランスは上昇する（Figure 3.2.6-2）が、ADA が検出されなくなると、以降のクリアランスはベースラインに戻る。

しかし、ADA 陽性被験者では標的介在性消失が上昇した（V_{MAX} が上昇、K_M が低下）。本薬の曝露量を、モデルを用いてシミュレーションしたところ、ADA 陽性被験者での CavgSS、CmaxSS、

CminSS、及び Cmin1 は、ADA 陰性被験者よりそれぞれ 29%、22%、36%及び 48%低かった。最も大きな違いが認められたのは Cmin1、すなわち ADA の発現前と考えられるため、本薬の曝露量低下は ADA を介した影響によるものではない可能性がある。ベースラインの血清中の M 蛋白濃度は ADA 陽性被験者で高く、また、PPK 解析から、ベースラインの M 蛋白濃度が上昇するとともに V_{MAX}（Michaelis-Menten 型消失過程の最大速度）が増加し、曝露量が低下することが明らかになっている（3.2.4.7 項）。しかし、ほとんどの被験者の ADA は一過性で、当該時点におけるクリアランスは上昇するが、ADA が検出されなくなると、それ以降の曝露量はベースラインに戻ったと考えられる。よって、免疫原性が本薬の曝露量に及ぼす影響には、ベースラインの血清中 M 蛋白濃度の影響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の因果関係を結論づけることができない。

4.2.1.4 免疫原性の安全性への影響

CA204004 試験において、本薬投与後に過敏性反応又は infusion reaction が認められた被験者の ADA の影響を検討した（Table 4.2.1.4-1）（モジュール 5.3.5.1-1）。本試験では、E-Ld を投与し、ベースラインとベースライン後の最低 1 時点で ADA が評価された被験者のうちの 116 例に過敏性反応又は infusion reaction［ICH 国際医薬品用語集（MedDRA）標準検索式、狭域検索に基づく］が発現したが、このうち 21 例（18.1%）が ADA 陽性、95 例（81.9%）が ADA 陰性であった。infusion reaction 又は過敏症反応が認められた 116 例のうち、NAb 陽性は 10 例であった。これに対して、Ld のみ（対照群）を投与した被験者のうち 88 例が過敏性反応を発現した。対照群では infusion reaction は認められなかった（APPENDIX 1）。ADA の発現と過敏症又は infusion reaction 発現との時間的関連性については明確な結論が得られていない。

Table 4.2.1.4-1: 抗 elotuzumab 抗体と Infusion Reaction 又は過敏性反応（CA204004 試験）

	Elotuzumab 投与被験者の数(%)
	10 mg/kg (N = 116)
ベースライン ADA 陽性	4 (3.4)
投与期間中 ADA 陽性	21 (18.1)
持続陽性	2 (1.7)
最終試料陽性	3 (2.6)
その他の陽性	16 (13.8)
NAb 陽性	10
投与期間中 ADA 陰性	95 (81.9)

Source：/projects/bms111382/stats/primary/prog/tables/rt-ha-adasum.sas [redacted]20[redacted]:07:10:05
略語：N = 被験者数、ADA = 抗 elotuzumab 抗体、NAb = 中和抗体
注：ベースラインとベースライン後の 1 時点以上で ADA が測定された elotuzumab 投与例全例を含めた。

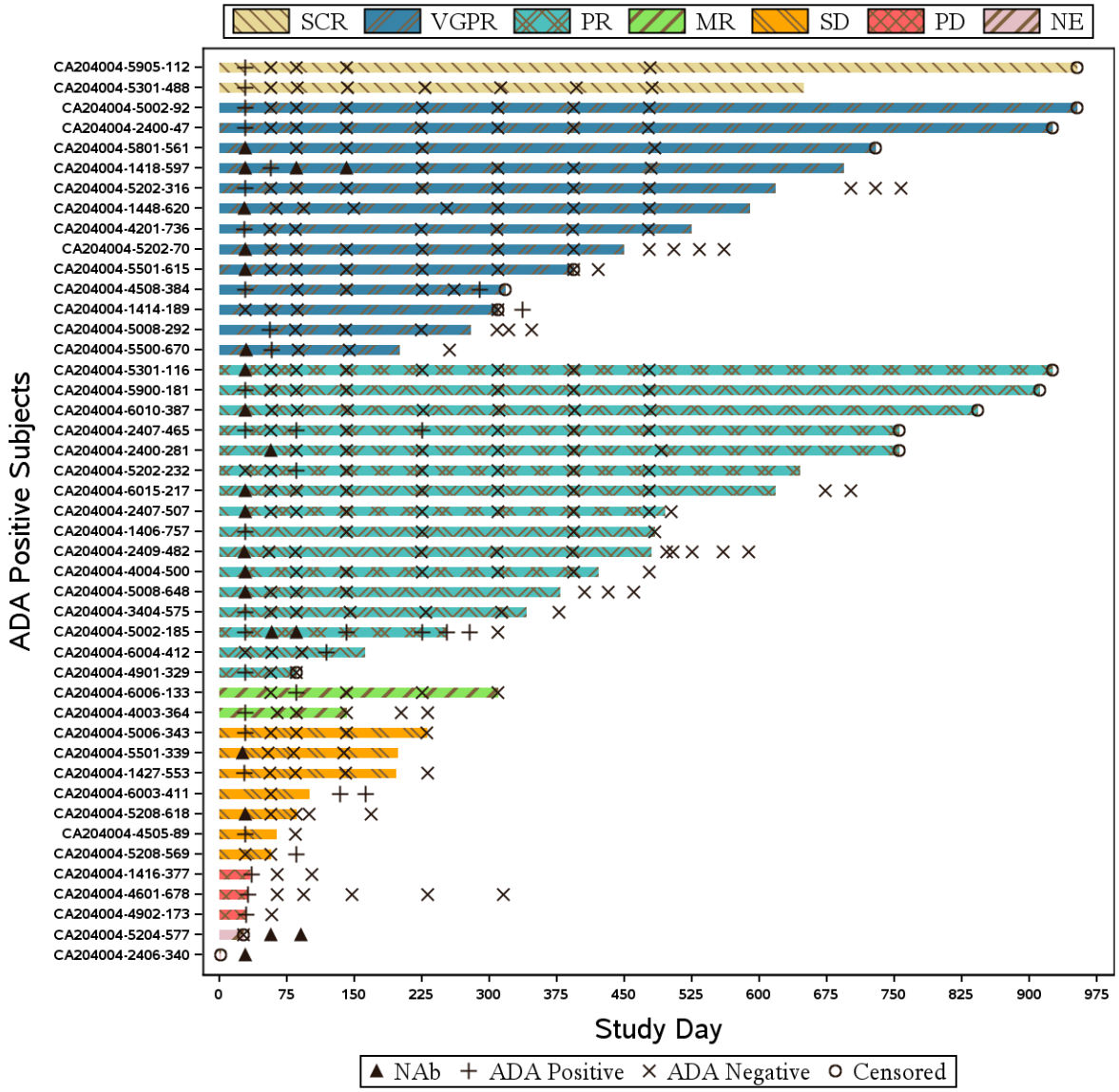
CA204004 試験の NAb 陽性被験者 19 例の安全性プロファイルは、ほかの被験者と差がなかった（モジュール 5.3.5.1-1）。

4.2.1.5 免疫原性の有効性への影響

ADA 陽性被験者の大部分の免疫原性は一過性で、早期に発現し、2～4 ヵ月後までに消失し、持続期間は 2～3 ヵ月であった。ADA 陽性と有効性の減弱との関連性は明らかでない。

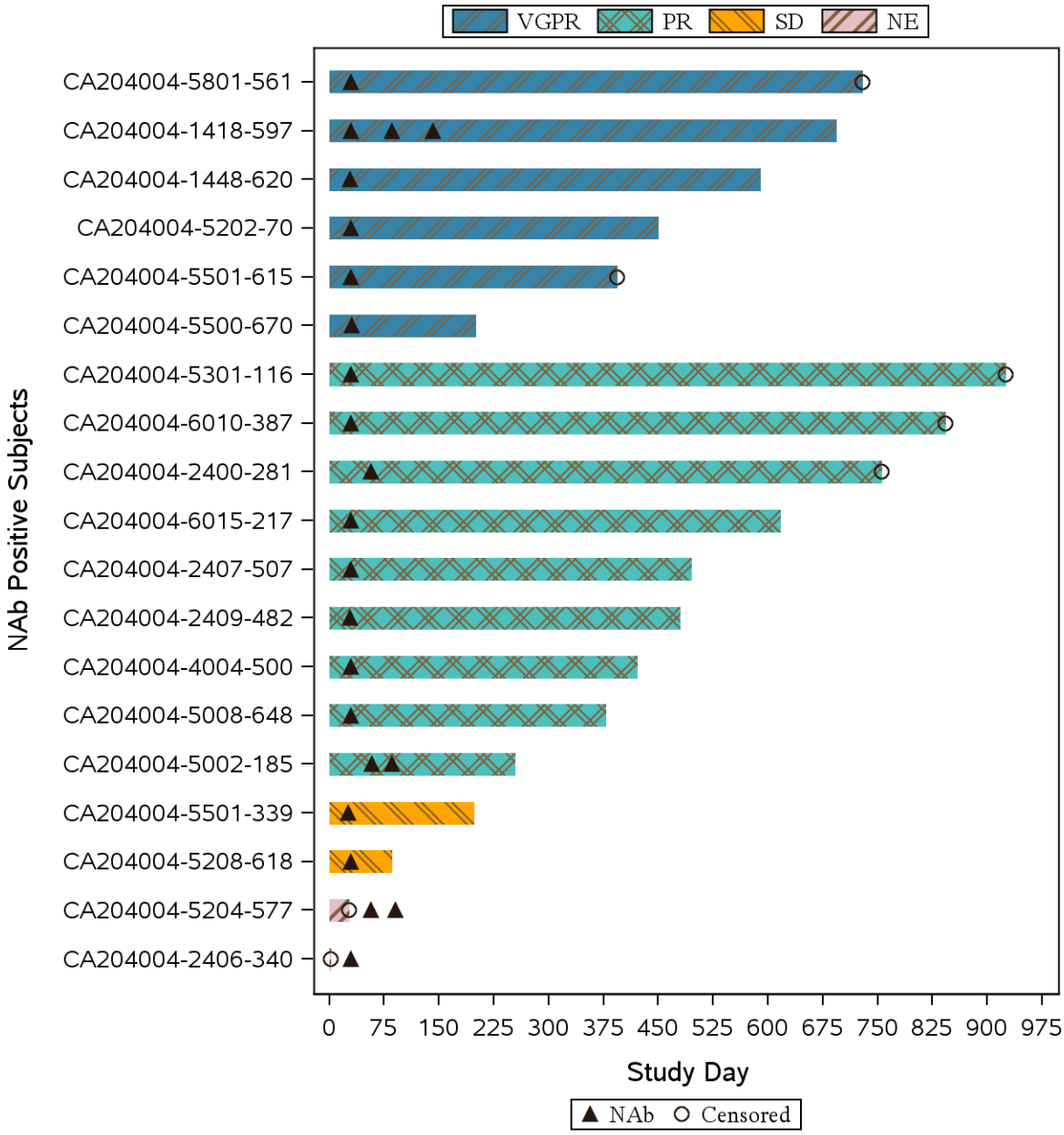
CA204004 試験で 19 例に認められた NAb のほとんどが、本薬の投与後 1 回目の ADA 評価の時点で認められており、2 回目の ADA 評価時に消失した。2 回目の ADA 評価時点以降、1 時点以上に NAb 陽性が認められたのは、19 例中 3 例のみであった。これらの被験者で疾患進行が認められた時期は、ADA（Figure 4.2.1.5-1）や NAb（Figure 4.2.1.5-2）検出時点から相当の期間が経過していた。試験全体での ORR は 78.5%（321 例中 252 例）であったが、NAb 陽性被験者における ORR は 78.9%（19 例中 15 例）であった。よって、NAb 陽性が認められた被験者においても、E-Ld 療法の有効性は持続すると考えられる。さらに、無増悪生存期間に対する免疫原性の影響について、E-R 解析の最終無増悪生存期間モデルにカテゴリカル共変量（ベースラインを含む 1 時点以上で ADA 陽性の被験者 = 1、その他被験者 = 0）を加えて検討した。その結果、免疫原性の影響は疾患進行のリスクに対して統計的に有意ではなかった（3.3.1 項）

Figure 4.2.1.5-1: **抗 elotuzumab 抗体の発現と無増悪生存期間及び最良総合効果の関係（CA204004 試験）**



Program Source: /projects/bms111382/stats/primary/prog/graphs
Program Name: rg-ha-swimplot-col.sas [redacted]20[redacted]:08:32:53
略語：NAb = 中和抗体、ADA = 抗 elotuzumab 抗体、CR = complete response、VGPR = very good partial response、PR = partial response、MR = minimal response、SD = stable disease、PD = 疾患進行、NE = 評価不能
注：IRC 判定に基づく無増悪生存期間及び最良総合効果を用いた。棒グラフは無増悪生存期間を示す。

Figure 4.2.1.5-2: 中和抗体発現と無増悪生存期間及び最良総合効果の関係（CA204004 試験）



Program Source: /projects/bms111382/stats/primary/prog/graphs
Program Name: rg-ha-swimplot-col.sas [redacted] 20[redacted]:08:33:05
略語：NAb = 中和抗体、CR = complete response、VGPR = very good partial response、PR = partial response、SD = stable disease、NE = 評価不能
注：IRC 判定に基づく無増悪生存期間及び最良総合効果を用いた。棒グラフは無増悪生存期間を示す。

4.2.1.6 日本人患者での免疫原性の影響

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 37 例の 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）であった（Table 4.2.1.6-1）。

Table 4.2.1.6-1: 抗 elotuzumab 抗体反応（CA204005 試験及び CA204004 試験の日本人被験者）

	Elotuzumab 用量(mg/kg)と投与された被験者(%)	
	10 (N=34)	**20 (N = 3)**
ベースライン ADA 陽性	1 (2.9)	0
投与期間中 ADA 陽性	8 (23.5)	0
持続陽性	0	0
最終試料陽性	2 (5.9)	0
その他の陽性	6 (17.6)	0
NAb 陽性	2 (5.9)	NA
投与期間中 ADA 陰性	26 (76.5)	3 (100)

Source for 10 mg/kg:
Analysis Directory: /global/pkms/data/CA/204/C01/prd/jnda/final
Program Source: Analysis Directory/sas/tab_ada_jpn_v01.sas
Source: Analysis Directory/report/tab_ada_jpn_v01.rtf
Source for 20mg/kg:
Source： CA204005 CSR【モジュール 5.3.3.2-1、Table 11.1-1】
略語：N = 被験者数、ADA = 抗 elotuzmab 抗体、NAb = 中和抗体
注： CA204005 試験では中和活性は評価していない。

ADA 陽性被験者では、ほとんど（6 例/8 例）が本薬投与後早期に ADA が検出されたものの一過性であり、投与開始後 3 ヵ月未満で消失した。ADA 陽性持続期間は 2～3 ヵ月であった。持続陽性被験者はなく、最終試料陽性被験者 2 例の ADA が検出された時点は追跡調査期間中のみであった（治療期はいずれの試料も陰性であった）。

また、ADA 陽性被験者における血清中トラフ濃度の推移を Figure 4.2.1.6-1 に示し、CA204004 試験での血清中濃度の各時点における血清中トラフ濃度平均と比較した。CA204005 試験において、初期のみ ADA 陽性時点でのトラフ濃度が低くなった 1 症例を除いて、いずれの症例についても ADA 陽性時点での血清中濃度は陰性時点と著しく異なることはなく、NAb 陽性被験者にても濃度推移は同様であった（Figure 4.2.1.6-1）。さらに、ADA 陽性被験者における定常状態の血清中濃度は、CA204004 試験での血清中トラフ濃度平均と類似していた。

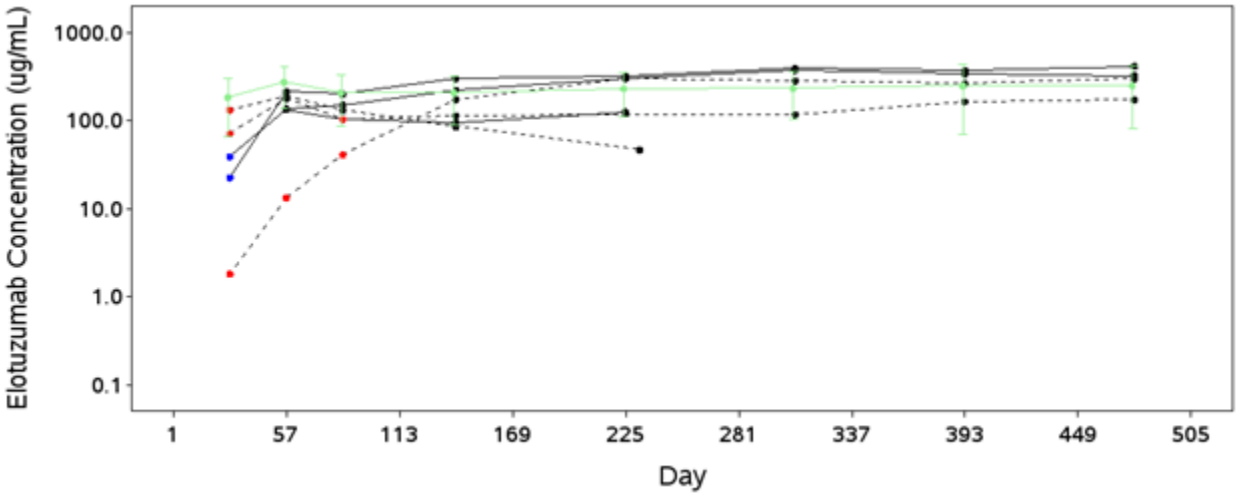
ADA 陽性の日本人被験者 8 例のうち、2 例がサイクル 1 にのみ infusion reaction を発現した。しかし、その後の投与において再発はなかった。さらに、これらの事象は ADA 発現時期とは一致していなかった（これらの被験者の ADA 陽性が認められた時点は追跡調査期間中のみ）。

NAb 陽性が確認された 2 例では、本薬投与後の最初の ADA 評価時点において NAb が発現し、2 回目の ADA 評価時点には消失した。いずれの NAb 陽性被験者の総合最良効果も PR（1 例は VGPR）であり、サイクル 18 以降まで投与を継続した。よって、NAb 陽性被験者においても、E-Ld 投与によるベネフィットが持続したと考えられる。

日本人被験者数が少数であるため、これらの結果の解釈は困難である。しかし、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、ADA の発現は一過性であった。さらに、PK に対する臨床的に有意な免疫原性の影響も認められなかった。よって、ADA の発現が本薬の安全性や有効性に臨床的に意味のある影響を及ぼすことはないと考えられる。

日本人以外の患者と同様に日本人患者においても、免疫原性が本薬の安全性や有効性に臨床的に意味のある影響を及ぼすことはないと考えられる。

Figure 4.2.1.6-1:　免疫原性陽性日本人被験者における個々の血清中トラフ濃度の経時推移及び各時点の ADA 測定結果



Analysis Directory: /global/pkms/data/CA/204/C01/prd/jnda/final
Program Source: Analysis Directory/sas/fig_ada_v01.sas
Source: Analysis Directory/report/fig_ada_v01.png
注：CA204004 試験の全被験者の血清中トラフ濃度平均（±標準偏差）値を緑線で示す。CA204004 試験の被験者は実線、CA204005 の被験者は破線で示す。CA204005 試験では NAb は評価していない。青丸は ADA 及び NAb 陽性、赤丸は ADA 陽性を示す。

4.2.2 個々の試験における免疫原性データ

4.2.2.1 第 1 相試験（HuLuc63-1701 試験）

HuLuc63-1701 試験では単独投与した（概要は Table 1-1 に示す）。免疫原性の評価のため、治験実施計画書に規定した時点で血液試料を採取し、血清を分離し、モジュール 2.7.1、1.4 項に記載した段階的分析法で本薬に対する抗体を測定した。31 例から ADA 評価可能試料が得られた。Table 4.2.2.1-1 に示すとおり、免疫原性の発現割合は用量間でばらついていた。各用量コホートの被験者数が少数（20 mg/kg 以外）であるため、コホート間で結果を比較することは困難である。ADA 陽性の被験者は、低用量コホート（9/15 例）よりも、高用量の 10 及び 20 mg/kg コホート（3/16 例）の方が少数であった。BMS 以外が実施した臨床試験で使用した ADA 分析法は、本薬 4.5 µg/mL の存在下で陽性対照 300 ng/mL を検出可能であり、偽陰性は生じないと考えられている。高用量コホートでは、ADA 検出に薬剤が干渉した結果、ADA 陽性が少数となった可能性がある。確認された陽性反応はすべて本薬の Fv 領域を指向しており、これらの ADA の大半は NAb も陽性であった。本試験では、再投与サイクルにおいても免疫原性の影響は認められなかった（モジュール 5.3.3.2-2、CSR Appendix 16.2.6.2、TR10316）。

Table 4.2.2.1-1: 抗 elotuzumab 抗体反応（HuLuc63-1701 試験）

	Elotuzumab 用量(mg/kg)と投与された被験者の数(%)						
	0.5 (N = 3)	1.0 (N = 4)	2.5 (N = 5)	5.0 (N = 3)	10 (N = 3)	20 (N = 13)	計 (N = 31)
ADA 陽性被験者	3 (100)	1 (25.0)	3 (60.0)	2 (66.7)	1 (33.3)	2 (15.4)	12 (38.7)
NAb 陽性被験者	2 (66.7)	1 (25.0)	3 (60.0)	2 (66.7)	1 (33.3)	2 (15.4)	11 (35.5)

Source：HuLuc63-1701 Technical Report【モジュール 5.3.3.2-2、CSR Appendix 16.2.6.2、TR10316】、Table 1
略語：N =被験者数、ADA =抗 elotuzumab 抗体、NAb =中和抗体
注：投与後の 1 時点以上で ADA が測定された被験者。百分率はマニュアルで計算した。

4.2.2.2 第 1 相試験（HuLuc63-1702 試験）

HuLuc63-1702 試験では E-B 療法を施行した（概要は Table 1-1 に示す）。血液試料を採取し、血清を分離し、モジュール 2.7.1、1.4 項に記載した段階的分析法で本薬に対する抗体を測定した。免疫原性を評価した被験者 28 例のうち、1 時点以上で ADA 陽性が確認された被験者は 5 例（17.9%）であった。各用量コホートの ADA 及び NAb 陽性被験者の数を Table 4.2.2.2-1 に示す。各用量コホートの被験者数が少数（20 mg/kg 群以外）であり、ADA 陽性が少なかったため、2.5～20 mg/kg の用量範囲での免疫原性について結論を得ることはできない（モジュール 5.3.3.2-3、RD-12-1078）。

Table 4.2.2.2-1: 抗 elotuzumab 抗体反応（HuLuc63-1702 試験）

	Elotuzumab 用量(mg/kg)と投与された被験者の数(%)				
	2.5 (N = 3)	5.0 (N = 3)	10 (N = 3)	20 (N = 19)	計 (N = 28)
ADA 陽性被験者	2 (66.7)	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (5.3)	5 (17.9)
NAb 陽性被験者	2 (66.7)	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (5.3)	5 (17.9)

Source：HuLuc63-1702 CSR【モジュール 5.3.3.2-3、Table 26】及び HuLuc63-1702 Analytical Report【モジュール 5.3.3.2-3、RD-12-1078、ADA Analysis Table】
略語：N =被験者数、ADA =抗 elotuzumab 抗体、NAb =中和抗体
注：投与後の 1 時点以上で ADA が測定された被験者

4.2.2.3 第 1 相試験（CA204005 試験）

CA204005 試験では E-Ld 療法を実施した（概要は Table 1-1 に示す）。血液試料を採取し、血清を分離し、モジュール 2.7.1、1.4 項に記載した段階的分析法で本薬に対する抗体を測定した。NAb は測定しなかった。結果を Table 4.2.2.3-1 に要約する。ベースライン及び投与期間中の ADA 評価可能例 6 例のうち、10 mg/kg 群の 3 例が投与期間中 ADA 陽性、20 mg/kg 群の 3 例が投与期間中 ADA 陰性であった。本試験では、ベースライン ADA 陽性試料及び持続陽性試料はなかった。

Table 4.2.2.3-1: 抗 elotuzumab 抗体反応（CA204005 試験）

	Elotuzumab 用量(mg/kg)と投与された被験者の数(%)	
	10 (N = 3)	20 (N = 3)
ベースライン ADA 陽性	0	0
投与期間中 ADA 陽性	3 (100)	0
持続陽性	0	0
最終試料陽性	0	0
その他の陽性	3 (100)	0
投与期間中 ADA 陰性	0	3 (100)

Source： CA204005 CSR【モジュール 5.3.3.2-1、Table 11.1-1】
略語：N = 被験者数、ADA =抗 elotuzumab 抗体
注：百分率はマニュアルで計算した。

4.2.2.4 第 1 相試験（CA204007 試験）

CA204007 試験では E-Ld 療法として本薬 10 mg/kg を投与した（概要は Table 1-1 に示す）。血液試料を採取し、血清を分離し、モジュール 2.7.1、1.4 項に記載した段階的分析法で本薬に対する抗体を測定した。NAb は測定しなかった。ベースライン及び投与期間中の ADA 評価可能例 16 例のうち、

投与期間中に 1 時点以上で ADA 陽性となった被験者は 4 例（NRF 群 2 例、SRI 群及び ESRD 群の各 1 例）であった。持続陽性は認められなかった。結果を Table 4.2.2.4-1 に要約する。少数のデータはあるが、本試験において免疫原性による臨床上の問題となる影響は認められなかった。

Table 4.2.2.4-1: 抗 elotuzumab 抗体反応（CA204007 試験）

	Elotuzumab 用量(mg/kg)と投与された被験者の数(%)（C-G CrCL による腎機能別）		
	NRF (N = 6)	**SRI (N = 4)**	**ESRD (N = 6)**
ベースライン ADA 陽性	1 (16.7)	0	0
投与期間中 ADA 陽性	2 (33.3)	1 (25.0)	1 (16.7)
持続陽性	0	0	0
最終試料陽性	1 (16.7)	0	1 (16.7)
その他の陽性	1 (16.7)	1 (25.0)	0
投与期間中 ADA 陰性	4 (66.7)	3 (75.0)	5 (83.3)

Source： CA204007 CSR【モジュール 5.3.3.3-1、Table 11.1.2-1】
略語：N = 被験者数、ADA = 抗 elotuzumab 抗体、NRF = 正常腎機能、SRI = 重度腎機能障害、ESRD = 末期腎不全（血液透析を要する）
注：NRF 群、SRI 群、及び ESRD 群のそれぞれ 2 例、5 例、及び 3 例はベースライン又は投与期間中の ADA 欠測のため評価不可能であった。

4.2.2.5 第 2 相試験（HuLuc63-1703 試験）

HuLuc63-1703 試験では E-Ld 療法を実施した（概要は Table 1-1 に示す）。血液試料を採取し、血清を分離し、モジュール 2.7.1、1.4 項に記載した段階的分析法で本薬に対する抗体を測定した。ベースライン ADA 評価可能例 101 例のうち、99 例が投与期間中 ADA 評価可能であった。そのうち 5 例はベースライン ADA 陽性で投与期間中 ADA 陰性、11 例は投与期間中 ADA 陽性、83 例は投与期間中 ADA 陰性であった（Table 4.2.2.5-1）。投与期間中 ADA 陽性及び NAb 陽性が確認された 11 例のうち、3 例が持続陽性と判断された。ADA 陽性被験者のほとんどの ADA 陽性は一過性であり、安全性の問題や有効性の減弱との時間的関係はみられなかった。

1 例に Grade 3 の発疹が発現し、発現時期は NAb が認められた時点にあたる。本例では一時的に（3.1 ヵ月間）PR がみられている。しかし、ADA の発現割合及び試験の規模が比較的小さいため、免疫原性が安全性及び有効性に及ぼす影響については不明であった。本試験では、免疫原性と本薬投与との間に関連性はないと考えられた。

Table 4.2.2.5-1:　抗 elotuzumab 抗体反応（HuLuc63-1703 試験）

	Elotuzumab 用量(mg/kg)と投与された被験者の数(%)[a]		
	5 (N = 3)	**10 (N = 39)**	**20 (N = 57)**
ベースライン ADA 陽性	0	1 (2.6)	4 (7.0)
投与期間中 ADA 陽性	0	6 (15.4)	5 (8.8)
持続陽性	0	2 (5.1)	1 (1.8)
一過性の陽性	0	4 (10.3)	4 (7.0)
NAb 陽性	0	6	5
投与期間中 ADA 陰性	3 (100)	32 (82.1)	48 (84.2)

Source：HuLuc63-1703 CSR【モジュール 5.3.5.2-1、Table 36 及び Table 37】
a　投与後の 1 時点以上で評価可能な被験者。
略語：N = 被験者数、ADA =抗 elotuzumab 抗体、NAb =中和抗体
注：百分率はマニュアルで計算した。N は 1 時点以上で評価可能被験者数とした。ベースライン ADA 陽性：投与前に陽性で、以降の時点で陰性、投与期間中 ADA 陽性：2 時点以上／最終時点で陽性、持続陽性：2 時点以上／最終時点で陽性、一過性の陽性：1 時点のみ陽性で、以降の時点で陰性

4.2.2.6　第 2 相試験（CA204009 試験）

CA204009 試験では E-Bd 療法として本薬 10 mg/kg を投与した（概要は Table 1-1 に示す）。血液試料を採取し、血清を分離し、モジュール 2.7.1、1.4 項に記載した段階的分析法で本薬に対する抗体を測定した。NAb は測定しなかった。ランダム割り付けされた被験者 77 例のうち、ベースライン及び投与期間中の ADA 評価可能例は 72 例であった（Table 4.2.2.6-1）。ベースライン ADA 陽性例は 2 例（2.8%）、投与期間中 ADA 陽性例は 20 例（27.8%）、投与期間中 ADA 陰性例は 52 例（72.2%）であった。投与期間中 ADA 陽性例 20 例のうち、ADA の持続陽性被験者は 0 例であった。安全性及び有効性に対して ADA 陽性による臨床上意味のある影響はなかった。

Table 4.2.2.6-1:　　抗 elotuzumab 抗体反応（CA204009 試験）

	Elotuzumab の用量と投与された被験者の数(%)
	10 mg/kg とボルテゾミブ／デキサメタゾンを併用 (N = 72)
ベースライン ADA 陽性	2 (2.8)
投与期間中 ADA 陽性	20 (27.8)
持続陽性	0
最終試料陽性	7 (9.7)
その他の陽性	13 (18.1)
投与期間中 ADA 陰性	52 (72.2)

Source： CA204009 CSR【モジュール 5.3.5.1-2、Table 11.1-1】
略語：N = 被験者数、ADA =抗 elotuzumab 抗体

4.2.2.7　　第 2 相試験（CA204011 試験）

CA204011 試験では本薬を単独投与した（概要は Table 1-1 に示す）。血液試料を採取し、血清を分離し、モジュール 2.7.1、1.4 項に記載した段階的分析法で本薬に対する抗体を測定した。NAb は測定しなかった。ADA 評価可能例 29 例のデータを Table 4.2.2.7-1 に示す。本試験では ADA の持続陽性が数例に認められた。20 mg/kg コホートでは 14 例中 7 例に投与期間中 ADA 陽性が認められ、そのうち 2 例は持続陽性だった。10 mg/kg コホートでは 15 例中 5 例に投与期間中 ADA 陽性が認められ、そのうち 1 例の ADA は持続陽性であった。持続陽性の 3 例の安全性プロファイルは投与期間中 ADA 陰性被験者と比較して臨床的に差がなく、過敏性反応及び新たな有害事象は認められなかった。ADA 陽性被験者の一部では、陽性反応がみられた時点に Cmin の低下がみられた。4 例を除く全例で、ADA の抗体価は減少した後に消失した。ADA が陽性であった被験者において安全上の問題はなかった。

Table 4.2.2.7-1:　抗 elotuzumab 抗体反応（CA204011 試験）

	Elotuzumab の用量(mg/kg)と投与された被験者の数(%)	
	20 (N = 14)	**10 (N = 15)**
ベースライン ADA 陽性	1 (7.1)	0
投与期間中 ADA 陽性	7 (50.0)	5 (33.3)
持続陽性	2 (14.3)	1 (6.7)
最終試料陽性	1 (7.1)	1 (6.7)
その他の陽性	4 (28.6)	3 (20.0)
投与期間中 ADA 陰性	7 (50.0)	10 (66.7)

Source：CA204011 CSR【モジュール 5.3.4.2-1、Table 11.1-1】
略語：N = 被験者数、ADA =抗 elotuzumab 抗体
注：各投与群の 1 例は、ベースラインの試料がなかったため、評価できなかった。

4.2.2.8　第 3 相試験（CA204004 試験）

CA204004 試験では E-Ld 療法として本薬 10 mg/kg を投与した（概要は Table 1-1 に示す）。血液試料を採取し、血清を分離し、モジュール 2.7.1、1.4 項に記載した段階的分析法で本薬に対する抗体を測定した。ランダム割り付けされた被験者 321 例のうち、ベースライン及び投与期間中の ADA 評価可能例は 299 例であった。投与期間中 ADA 陽性例は 45 例（15.1%）、ベースライン ADA 陽性例は 6 例（2.0%）、投与期間中 ADA 陰性例は 254 例（84.9%）であった（Table 4.2.2.8-1）。投与期間中 ADA 陽性例 45 例のうち、持続陽性だった被験者は 2 例（0.7%）（いずれも NAb 陽性）、NAb 陽性例は 19 例であった。ベースライン ADA 陽性例の 6 例のうち、投与期間中 ADA 陽性が認められたのは 1 例のみであった。試験への参加基準を満たさなくなったために試験を中止した 1 例を除き、NAb 陽性試料の抗体価は経時的に減少した。ADA が発現後も安全性及び有効性に対して臨床上意味のある影響はなかった（モジュール 5.3.5.1-1）。

Table 4.2.2.8-1:　　抗 elotuzumab 抗体反応（CA204004 試験）

	Elotuzumab の用量と投与された被験者の数(%)
	10 mg/kg とレナリドミド／デキサメタゾンを併用 (N = 299)
ベースライン ADA 陽性	6 (2.0)
投与期間中 ADA 陽性	45 (15.1)
持続陽性	2 (0.7)
最終試料陽性	7 (2.3)
その他の陽性	36 (12.0)
NAb 陽性	19
投与期間中 ADA 陰性	254 (84.9)

Source：CA204004 CSR【モジュール 5.3.5.1-1、Table 11.1-1】
略語：N = 被験者数、ADA =抗 elotuzumab 抗体

5 全体的結論

5.1 薬物動態

- 多発性骨髄腫患者における本薬の PK は非線形である。0.5～20 mg/kg の用量範囲では、単回投与時のクリアランスが 17.5 mL/day/kg から 5.8 mL/day/kg に低下し、AUC は用量比例性を上回って上昇した。
- 本薬の PK は、0 次吸収過程、中央コンパートメントからの線形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。本薬のクリアランスは体重の増加に伴って上昇し、Michaelis-Menten 型クリアランスはベースラインの血清中 M 蛋白が高いほど高値を示す。
- PPK 解析によるシミュレーションの結果、E-Ld 療法として本薬 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。半減期の延長は併用薬のデキサメタゾンによる影響の可能性が考えられる。
- PPK 解析によるシミュレーションの結果、本薬の投与を中止すると、血清中濃度は 3 ヵ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。
- 腎機能障害は本薬の PK に有意な影響を及ぼさなかったため、腎機能障害患者（血液透析を受けている ESRD 患者含む）においても用量調節は必要ない。
- 軽度の肝機能障害患者（TB ≤ ULN かつ AST > ULN 又は TB 1.0～1.5×ULN かつ AST 規定なし）と肝機能が正常な患者との間で、本薬のクリアランスに臨床的に有意な差はなかった。
- PPK 解析から、年齢、性別、人種、ベースラインの LDH、アルブミン、β2 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 に明らかな影響を及ぼさなかった。
- 日本人と日本人以外の PK の違いについて検討した結果、両民族間の曝露量の違いはわずかであり、日本人と日本人以外の PK に臨床的に意義のある違いはないと考えられた。

5.2 薬力学

- 本薬 10 mg/kg を複数サイクル投与したとき、SLAMF7 受容体占有率は高レベル（80%超）で維持される。

5.3 薬物間相互作用の可能性

- 本薬は末梢血中のサイトカインに対して臨床的に有意な影響を及ぼさないことから、他の薬剤の PK に影響を及ぼす可能性は低いと考えられる。
- 本薬は Ld を併用投与することにより、クリアランスがおよそ 35%低下し、その結果、曝露量が本薬の単独投与の被験者に比べ上昇した。本薬は Ld との併用投与の有効性及び安全性が示されており、併用薬による曝露量の上昇には臨床的な問題はないと考えられる。

5.4 免疫原性

- 本薬を投与した被験者 390 例のうち 72 例（18.5%）に、ADA 陽性が認められた。CA204004 試験では、E-Ld が投与された被験者の 19 例に NAb が認められた。

- ADA 陽性被験者の大部分の ADA は早期に発現し、一過性で、2～4 ヵ月までに消失した。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。
- 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。これにはベースラインの血清中 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間に明確な関連性は確認できなかった。
- 日本人被験者での ADA の発現割合は 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は困難であるが、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。
- 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日本人及び日本人以外ともに認められなかった。

5.5 心電図パラメータに対する影響

- 検討した用量での濃度範囲では、QTc などの心電図の波形間隔に対して、本薬の用量や濃度に相関した影響は認められなかった。
- CA204011 試験では、平均 ΔQTcF のほとんどが 5 msec を超えなかった。平均 ΔQTcF の 90%信頼区間の上限値は、観察された濃度範囲では 10 msec 未満であった。

5.6 用量設定根拠

E-Ld での本薬 10 mg/kg 投与は、再発又は難治性の多発性骨髄腫患者において、許容できるベネフィットリスクプロファイルを示した。

- E-Ld で本薬 10 mg/kg を投与することにより、定常状態での目標曝露量である約 70 µg/mL 以上（ヒト多発性骨髄腫異種移植マウスモデルを用いた非臨床試験で最も高い効果が認められた血清中濃度）に達する。
- 本薬 10 mg/kg を複数サイクル投与したとき、SLAMF7 受容体占有率は高レベル（80%超）で維持される。
- 再発又は難治性の多発性骨髄腫患者において、本薬 10 mg/kg を投与した時にみられた有害事象の特徴、頻度及び重症度、並びに臨床有効性は、20 mg/kg 投与と同程度であった。さらに、第 2 相試験（HuLuc63-1703 試験）の E-R 解析の結果、曝露量の上昇に伴う疾患進行ハザードの減少がみられていないことから、10 mg/kg と 20 mg/kg のいずれにおいても有効性が最大に達していることが示唆される。

5.7 曝露－応答関係

5.7.1 有効性の E-R 解析

- 再発又は難治性の多発性骨髄腫患者に E-Ld（CA204004 試験）を投与すると、本薬 10 mg/kg の投与で得られる曝露量の範囲において、疾患進行のリスクが曝露量の増加に伴って減少する。しかし、曝露量と疾患進行のリスク間の E-R 関係には、ベースラインの血清中 M 蛋白濃度（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い。E-R 解析、非臨床試験成績、第 2 相試験

（HuLuc63-1703 試験）の臨床データ及び CA204004 試験で認められた良好なリスクベネフィットは、本薬の推奨用量である 10 mg/kg の臨床的有用性を支持する結果であった。

- E-Ld を投与した再発又は難治性の多発性骨髄腫患者では、疾患診断からの期間が長い（臨床試験での中央値を上回る）被験者で、疾患進行リスクが低かった。
- E-Ld を投与した再発又は難治性の多発性骨髄腫患者では、ベースラインの LDH が高いこと、もしくは IMiD 又は幹細胞移植による治療歴を有すること、T(4,14)染色体異常を有することが、疾患進行のリスクを上昇させる要因であった。
- 疾患進行の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。

5.7.2 安全性の E-R 解析

- E-Ld を投与した再発又は難治性の多発性骨髄腫患者において、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 Grade 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い。
- E-Ld を投与した再発又は難治性の多発性骨髄腫患者では、β2 ミクログロブリン若しくはベースラインの LDH が高い被験者で、Grade 3 以上の有害事象及び中止又は死亡に至る有害事象のリスクが高かった。
- E-Ld を投与した再発又は難治性の多発性骨髄腫患者では、ベースラインのアルブミン値低値、若しくは ECOG performance status が 0 又は 1 よりも 2 の被験者で、Grade 3 以上の有害事象のリスクが高い。投与中止又は死亡に至る有害事象については、ベースラインの血清中 M 蛋白が低い被験者で発現リスクが高かった。

6 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: 2775-2784.

[2] Veillette A, Guo H. CS1, a SLAM family receptor involved in immune regulation, is a therapeutic target in multiple myeloma. Crit Rev Oncol Hematol 2013; 88: 168-177.

[3] Guidance for Industry. Pharmacokinetics in Patients with Impaired Renal Function - Study Design Data Analysis, and Impact on Dosing and Labeling. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER); 2010.

[4] 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: 1329-1337.

[5] Neyer L, Ding H, Chen D, et al. Effect of elotuzumab on circulating lymphocytes, chemokines, and cytokines in multiple myeloma patients. Blood 2010; 116 (Issue 21): Abstract 4070.

[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: 552-559.

[7] Hansel TT, Kropshofer H, Singer T, et al. The safety and side effects of monoclonal antibodies. Nat Rev 2010; 9:325-338.

[8] Guidance for Industry. S6 Addendum to Preclinical Safety Evaluation of Biotechnology-Derived Pharmaceuticals. 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). May 2012.

[9] Keizer RJ, Huitema AD, Schellens JH, et al. Clinical pharmacokinetics of therapeutic monoclonal antibodies. Clin Pharmacokinet 2010; 49: 493–507.

[10] Vugmeyster Y, Xu X, Theil F-P, et al. Pharmacokinetics and toxicology of therapeutic proteins: Advances and challenges. World J Biol Chem 2012; 3: 73-92.

[11] Tang L, Persky AM, Hochhau G, et al. Pharmacokinetic aspects of biotechnology products, J Pharm. Sci 2004; 93: 2184-2204.

[12] Batra S, Jain M, Wittel U, et al. Pharmacokinetics and biodistribution of genetically engineered antibodies. Curr Opin Biotechnol 2002; 13: 603-608.

[13] Lee J-I, Zhang L, Men AY, Kenna LA, et al. CYP mediated therapeutic protein-drug interactions- clinical findings, proposed mechanisms, and regulatory implications. Clin Pharmacokinet 2010; 49:295-310.

[14] HUMIRA (adalimumab) injection, for subcutaneous use. Prescribing Information. AbbVie Inc., North Chicago, IL 60064, U.S.A. 2015.

[15] Wang W, Wang EQ, Balthasar JP. Monoclonal antibody pharmacokinetics and pharmacodynamics. Clin Pharmacol Ther 2008; 84: 548–558.

[16] Davies B, Morris T. Physiological parameters in laboratory animals and humans. Pharm Res 1993; 10： 1093-1094.

[17] Bladé J, Fernández-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： 1889-1893.

[18] San Miguel JF, Richardson PG, Sonneveld P, et al. Efficacy and safety of bortezomib in patients with renal impairment: results from the APEX phase 3 study. Leukemia 2008; 22: 842-849.

[19] 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.

[20] 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: 4507-4512.

[21] Liu T-C, Szmania S, van Rhee R. Profile of elotuzumab and its potential in the treatment of multiple myeloma. Blood Lymph Can Targ Ther 2014; 4: 15-27.

[22] Barlogie B, Tricot G, Anaissie E, et al. Thalidomide and hematopoietic-cell transplantation for multiple myeloma. N Engl J Med 2006; 354: 1021-1030.

[23] Anderson KC. The 39th David A. Karnofsky Lecture: Bench-to-Bedside Translation of Targeted Therapies in Multiple Myeloma. J Clin Oncol 2012; 30: 445-452.

[24] Rice AG, Dillon MBC, Van Abbema AM, et al. HuLuc63 in combination regimens with conventional and targeted therapies has additive and synergistic anti-tumor activity in pre-clinical models of myeloma. Blood 2007; 110: Abstract 2517.

[25] Balasa B, Yun R, Belmar N, et al. Elotuzumab enhances natural killer cell activation and myeloma cell killing through interleukin-2 and TNF-α pathways. Cancer Immunol Immunother DOI 10.1007/s00262-014-1610-3; Published online 07 October 2014.

[26] NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Multiple Myeloma. National Comprehensive Cancer Network; Version 2. 2016.

[27] Lonial S, Vij R, Harousseau J-L, et al. Elotuzumab in combination with lenalidomide and low-dose dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma. J Clin Oncol 2012; 30: 1953-1959.

[28] Dimopoulos M, Spencer A, Attal M, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. N Engl J Med 2007; 357: 2123-2132.

[29] Weber DM, Chen C, Niesvizky R, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North America. N Engl J Med 2007;357:2133-2142.

7 付録

APPENDIX 1 Adverse Event Summary by Individual SMQ - Narrow Scope: All Treated Subjects (CA204004)

Protocol: CA204004 Page 1 of 24

Adverse Event Summary by Individual SMQ - Narrow Scope
All Treated Subjects

Standardised MedDRA Queries Preferred Terms	E-Ld N = 318	Ld N = 317
GASTROINTESTINAL NONSPECIFIC INFLAMMATION AND DYSFUNCTIONAL CONDITIONS (SMQ)	235 (73.9)	197 (62.1)
DIARRHOEA	149 (46.9)	114 (36.0)
CONSTIPATION	113 (35.5)	86 (27.1)
NAUSEA	76 (23.9)	68 (21.5)
VOMITING	46 (14.5)	28 (8.8)
ABDOMINAL PAIN	39 (12.3)	27 (8.5)
DYSPEPSIA	32 (10.1)	19 (6.0)
ABDOMINAL PAIN UPPER	22 (6.9)	17 (5.4)
GASTROOESOPHAGEAL REFLUX DISEASE	11 (3.5)	6 (1.9)
NON-CARDIAC CHEST PAIN	10 (3.1)	5 (1.6)
GASTRITIS	8 (2.5)	6 (1.9)
ABDOMINAL DISCOMFORT	7 (2.2)	5 (1.6)
ABDOMINAL DISTENSION	7 (2.2)	6 (1.9)
FLATULENCE	7 (2.2)	7 (2.2)
ABDOMINAL PAIN LOWER	5 (1.6)	2 (0.6)
ENTERITIS	3 (0.9)	1 (0.3)
COLITIS	2 (0.6)	4 (1.3)
GASTROINTESTINAL PAIN	2 (0.6)	1 (0.3)
OESOPHAGEAL PAIN	2 (0.6)	0
ABDOMINAL TENDERNESS	1 (0.3)	0
AEROPHAGIA	1 (0.3)	0
GASTRITIS EROSIVE	1 (0.3)	0
GASTROINTESTINAL SOUNDS ABNORMAL	1 (0.3)	0
DEFAECATION URGENCY	0	1 (0.3)
DUODENOGASTRIC REFLUX	0	1 (0.3)
EPIGASTRIC DISCOMFORT	0	2 (0.6)
FAECES SOFT	0	1 (0.3)
OESOPHAGITIS	0	1 (0.3)
REFLUX GASTRITIS	0	1 (0.3)
HAEMATOPOIETIC CYTOPENIAS (SMQ)	180 (56.6)	162 (51.1)
NEUTROPENIA	107 (33.6)	135 (42.6)

Includes AE and SAE with onset on or after the first dosing date and on or prior to the last dosing date +60 days.
MedDRA 17.0
CTC Version 3.0
Program Source: /projects/bms111382/stats/primary/prog/tables/rt-smq-core.sas [redacted]20[redacted]:05:54:18

Protocol: CA204004

Adverse Event Summary by Individual SMQ - Narrow Scope
All Treated Subjects

Standardised MedDRA Queries Preferred Terms	E-Ld N = 318	Ld N = 317
THROMBOCYTOPENIA	86 (27.0)	72 (22.7)
LYMPHOPENIA	42 (13.2)	22 (6.9)
LEUKOPENIA	24 (7.5)	25 (7.9)
PLATELET COUNT DECREASED	15 (4.7)	5 (1.6)
FEBRILE NEUTROPENIA	10 (3.1)	7 (2.2)
NEUTROPHIL COUNT DECREASED	8 (2.5)	6 (1.9)
PANCYTOPENIA	8 (2.5)	0
WHITE BLOOD CELL COUNT DECREASED	8 (2.5)	4 (1.3)
LYMPHOCYTE COUNT DECREASED	2 (0.6)	0
BONE MARROW FAILURE	1 (0.3)	0
GRANULOCYTOPENIA	1 (0.3)	0
NEUTROPENIC SEPSIS	1 (0.3)	2 (0.6)
ANAEMIA MACROCYTIC	0	1 (0.3)
MONOCYTOPENIA	0	1 (0.3)
NONINFECTIOUS DIARRHOEA (SMQ)	149 (46.9)	114 (36.0)
DIARRHOEA	149 (46.9)	114 (36.0)
DEFAECATION URGENCY	0	1 (0.3)
OROPHARYNGEAL DISORDERS (SMQ)	122 (38.4)	84 (26.5)
OROPHARYNGEAL PAIN	32 (10.1)	14 (4.4)
STOMATITIS	27 (8.5)	14 (4.4)
ORAL HERPES	17 (5.3)	13 (4.1)
PHARYNGITIS	17 (5.3)	12 (3.8)
DRY MOUTH	13 (4.1)	10 (3.2)
ORAL CANDIDIASIS	11 (3.5)	7 (2.2)
MOUTH ULCERATION	7 (2.2)	2 (0.6)
ORAL DISORDER	5 (1.6)	1 (0.3)
ORAL PAIN	5 (1.6)	1 (0.3)
APHTHOUS STOMATITIS	4 (1.3)	5 (1.6)
ORAL INFECTION	4 (1.3)	0
GINGIVAL PAIN	3 (0.9)	3 (0.9)

Includes AE and SAE with onset on or after the first dosing date and on or prior to the last dosing date +60 days.
MedDRA 17.0
CTC Version 3.0
Program Source: /projects/bms111382/stats/primary/prog/tables/rt-smq-core.sas [redacted]20[redacted]:05:54:18

Protocol: CA204004

Adverse Event Summary by Individual SMQ - Narrow Scope
All Treated Subjects

Standardised MedDRA Queries Preferred Terms	E-Ld N = 318	Ld N = 317
LIP INFECTION	3 (0.9)	1 (0.3)
PARAESTHESIA ORAL	3 (0.9)	1 (0.3)
PERIODONTAL DISEASE	3 (0.9)	0
PERIODONTITIS	3 (0.9)	2 (0.6)
GINGIVAL ABSCESS	2 (0.6)	0
GINGIVAL ULCERATION	2 (0.6)	0
GLOSSODYNIA	2 (0.6)	1 (0.3)
HYPOAESTHESIA ORAL	2 (0.6)	0
MOUTH HAEMORRHAGE	2 (0.6)	0
ODYNOPHAGIA	2 (0.6)	5 (1.6)
ORAL FUNGAL INFECTION	2 (0.6)	3 (0.9)
ORAL MUCOSAL ERYTHEMA	2 (0.6)	0
TONGUE COATED	2 (0.6)	1 (0.3)
TONGUE DISORDER	2 (0.6)	0
TONGUE ULCERATION	2 (0.6)	0
ACUTE TONSILLITIS	1 (0.3)	0
ANGIOEDEMA	1 (0.3)	0
APTYALISM	1 (0.3)	0
GINGIVAL ERYTHEMA	1 (0.3)	0
GINGIVAL INFLAMMATION	1 (0.3)	0
GINGIVAL SWELLING	1 (0.3)	1 (0.3)
GINGIVITIS	1 (0.3)	3 (0.9)
LIP INJURY	1 (0.3)	0
MOUTH INJURY	1 (0.3)	0
ORAL DISCOMFORT	1 (0.3)	1 (0.3)
ORAL VIRAL INFECTION	1 (0.3)	0
OROPHARYNGEAL PLAQUE	1 (0.3)	0
PAROTID GLAND ENLARGEMENT	1 (0.3)	0
PHARYNGEAL ERYTHEMA	1 (0.3)	0
PHARYNGOTONSILLITIS	1 (0.3)	0
SALIVARY GLAND CALCULUS	1 (0.3)	0
STOMATITIS NECROTISING	1 (0.3)	0

Includes AE and SAE with onset on or after the first dosing date and on or prior to the last dosing date +60 days.
MedDRA 17.0
CTC Version 3.0
Program Source: /projects/bms111382/stats/primary/prog/tables/rt-smq-core.sas [redacted]20[redacted]:05:54:18

Protocol: CA204004

Adverse Event Summary by Individual SMQ - Narrow Scope
All Treated Subjects

Standardised MedDRA Queries Preferred Terms	E-Ld N = 318	Ld N = 317
THROAT IRRITATION	1 (0.3)	1 (0.3)
TONGUE BLISTERING	1 (0.3)	0
TONSILLAR HYPERTROPHY	1 (0.3)	0
TONSILLITIS	1 (0.3)	2 (0.6)
VIRAL PHARYNGITIS	1 (0.3)	0
ABSCESS ORAL	0	1 (0.3)
DRY THROAT	0	1 (0.3)
GINGIVAL DISORDER	0	1 (0.3)
ORAL DYSAESTHESIA	0	1 (0.3)
OROPHARYNGEAL DISCOMFORT	0	1 (0.3)
TONGUE DISCOLOURATION	0	1 (0.3)
TONSIL CANCER	0	1 (0.3)
TONSILLAR ULCER	0	1 (0.3)
HYPERSENSITIVITY (SMQ)	99 (31.1)	88 (27.8)
RASH	58 (18.2)	58 (18.3)
URTICARIA	14 (4.4)	4 (1.3)
RHINITIS ALLERGIC	7 (2.2)	2 (0.6)
HYPERSENSITIVITY	6 (1.9)	3 (0.9)
RASH MACULO-PAPULAR	5 (1.6)	4 (1.3)
RASH PRURITIC	4 (1.3)	1 (0.3)
FACE OEDEMA	3 (0.9)	3 (0.9)
DERMATITIS	2 (0.6)	3 (0.9)
DERMATITIS ALLERGIC	2 (0.6)	2 (0.6)
EYELID OEDEMA	2 (0.6)	2 (0.6)
LIP SWELLING	2 (0.6)	0
RASH GENERALISED	2 (0.6)	0
RASH MACULAR	2 (0.6)	1 (0.3)
SWELLING FACE	2 (0.6)	1 (0.3)
ALLERGY TO IMMUNOGLOBULIN THERAPY	1 (0.3)	0
ANGIOEDEMA	1 (0.3)	0
BRONCHOSPASM	1 (0.3)	0

Includes AE and SAE with onset on or after the first dosing date and on or prior to the last dosing date +60 days.
MedDRA 17.0
CTC Version 3.0
Program Source: /projects/bms111382/stats/primary/prog/tables/rt-smq-core.sas [redacted]20[redacted]:05:54:18

Protocol: CA204004

Adverse Event Summary by Individual SMQ - Narrow Scope
All Treated Subjects

Standardised MedDRA Queries Preferred Terms	E-Ld N = 318	Ld N = 317
CATHETER SITE RASH	1 (0.3)	0
CATHETER SITE URTICARIA	1 (0.3)	0
CONJUNCTIVITIS ALLERGIC	1 (0.3)	1 (0.3)
DERMATITIS CONTACT	1 (0.3)	1 (0.3)
DRUG ERUPTION	1 (0.3)	2 (0.6)
DRUG HYPERSENSITIVITY	1 (0.3)	1 (0.3)
EYE OEDEMA	1 (0.3)	0
EYE SWELLING	1 (0.3)	1 (0.3)
GINGIVAL SWELLING	1 (0.3)	1 (0.3)
PERIORBITAL OEDEMA	1 (0.3)	1 (0.3)
RASH PUSTULAR	1 (0.3)	1 (0.3)
SKIN NECROSIS	1 (0.3)	0
SKIN REACTION	1 (0.3)	0
TOXIC SKIN ERUPTION	1 (0.3)	2 (0.6)
ALLERGIC SINUSITIS	0	1 (0.3)
DERMATITIS ACNEIFORM	0	1 (0.3)
DERMATITIS EXFOLIATIVE	0	1 (0.3)
ECZEMA	0	1 (0.3)
RASH ERYTHEMATOUS	0	2 (0.6)
SCROTAL OEDEMA	0	1 (0.3)
VACCINATION SITE RASH	0	1 (0.3)
HAEMODYNAMIC OEDEMA, EFFUSIONS AND FLUID OVERLOAD (SMQ)	98 (30.8)	84 (26.5)
OEDEMA PERIPHERAL	82 (25.8)	70 (22.1)
LOCAL SWELLING	10 (3.1)	5 (1.6)
OEDEMA	8 (2.5)	4 (1.3)
JOINT SWELLING	5 (1.6)	9 (2.8)
PLEURAL EFFUSION	5 (1.6)	4 (1.3)
FLUID RETENTION	3 (0.9)	0
GENERALISED OEDEMA	3 (0.9)	1 (0.3)
BRONCHIAL OEDEMA	1 (0.3)	0
GASTROINTESTINAL OEDEMA	1 (0.3)	0

Includes AE and SAE with onset on or after the first dosing date and on or prior to the last dosing date +60 days.
MedDRA 17.0
CTC Version 3.0
Program Source: /projects/bms111382/stats/primary/prog/tables/rt-smq-core.sas [redacted]20[redacted]:05:54:18

Protocol: CA204004

Adverse Event Summary by Individual SMQ - Narrow Scope
All Treated Subjects

Standardised MedDRA Queries Preferred Terms	E-Ld N = 318	Ld N = 317
INJECTION SITE SWELLING	1 (0.3)	0
LYMPHOEDEMA	1 (0.3)	0
PULMONARY OEDEMA	1 (0.3)	0
ACUTE PULMONARY OEDEMA	0	1 (0.3)
FLUID OVERLOAD	0	1 (0.3)
SWELLING	0	1 (0.3)
HAEMORRHAGES (SMQ)	92 (28.9)	79 (24.9)
CONTUSION	36 (11.3)	26 (8.2)
EPISTAXIS	19 (6.0)	19 (6.0)
HAEMATOMA	14 (4.4)	8 (2.5)
ECCHYMOSIS	7 (2.2)	2 (0.6)
HAEMATURIA	7 (2.2)	6 (1.9)
PETECHIAE	7 (2.2)	2 (0.6)
HAEMATOCHEZIA	5 (1.6)	3 (0.9)
PURPURA	5 (1.6)	3 (0.9)
RECTAL HAEMORRHAGE	5 (1.6)	2 (0.6)
CONJUNCTIVAL HAEMORRHAGE	4 (1.3)	4 (1.3)
EYE HAEMORRHAGE	2 (0.6)	2 (0.6)
GASTROINTESTINAL HAEMORRHAGE	2 (0.6)	1 (0.3)
INCREASED TENDENCY TO BRUISE	2 (0.6)	3 (0.9)
INJECTION SITE HAEMATOMA	2 (0.6)	0
MOUTH HAEMORRHAGE	2 (0.6)	0
MUSCLE HAEMORRHAGE	2 (0.6)	0
SUBCUTANEOUS HAEMATOMA	2 (0.6)	0
TRAUMATIC HAEMATOMA	2 (0.6)	0
ANAL HAEMORRHAGE	1 (0.3)	1 (0.3)
AORTIC ANEURYSM RUPTURE	1 (0.3)	0
HAEMARTHROSIS	1 (0.3)	0
HAEMATEMESIS	1 (0.3)	0
HAEMORRHAGE	1 (0.3)	0
HAEMORRHAGE URINARY TRACT	1 (0.3)	0

Includes AE and SAE with onset on or after the first dosing date and on or prior to the last dosing date +60 days.
MedDRA 17.0
CTC Version 3.0
Program Source: /projects/bms111382/stats/primary/prog/tables/rt-smq-core.sas [redacted]20[redacted]:05:54:18

Protocol: CA204004

Adverse Event Summary by Individual SMQ - Narrow Scope
All Treated Subjects

Standardised MedDRA Queries Preferred Terms	E-Ld N = 318	Ld N = 317
HAEMORRHOIDAL HAEMORRHAGE	1 (0.3)	2 (0.6)
INFUSION SITE BRUISING	1 (0.3)	1 (0.3)
INJECTION SITE BRUISING	1 (0.3)	2 (0.6)
INJECTION SITE HAEMORRHAGE	1 (0.3)	0
INTRA-ABDOMINAL HAEMATOMA	1 (0.3)	0
MUCOSAL HAEMORRHAGE	1 (0.3)	0
NAIL BED BLEEDING	1 (0.3)	1 (0.3)
PULMONARY ALVEOLAR HAEMORRHAGE	1 (0.3)	0
PULMONARY HAEMORRHAGE	1 (0.3)	0
SKIN HAEMORRHAGE	1 (0.3)	0
CEREBRAL HAEMORRHAGE	0	1 (0.3)
DISSEMINATED INTRAVASCULAR COAGULATION	0	1 (0.3)
HAEMATURIA TRAUMATIC	0	1 (0.3)
HAEMOPTYSIS	0	3 (0.9)
HAEMORRHAGIC DIATHESIS	0	1 (0.3)
INTESTINAL HAEMORRHAGE	0	2 (0.6)
LOWER GASTROINTESTINAL HAEMORRHAGE	0	1 (0.3)
MELAENA	0	1 (0.3)
POST PROCEDURAL HAEMORRHAGE	0	2 (0.6)
SCROTAL HAEMATOCOELE	0	1 (0.3)
SUBDURAL HAEMATOMA	0	1 (0.3)
UPPER GASTROINTESTINAL HAEMORRHAGE	0	1 (0.3)
VAGINAL HAEMORRHAGE	0	3 (0.9)
PERIPHERAL NEUROPATHY (SMQ)	92 (28.9)	67 (21.1)
NEUROPATHY PERIPHERAL	45 (14.2)	26 (8.2)
PERIPHERAL SENSORY NEUROPATHY	29 (9.1)	35 (11.0)
POLYNEUROPATHY	11 (3.5)	6 (1.9)
PERIPHERAL MOTOR NEUROPATHY	6 (1.9)	0
NEURALGIA	4 (1.3)	1 (0.3)
DECREASED VIBRATORY SENSE	2 (0.6)	0
AMYOTROPHY	1 (0.3)	0

Includes AE and SAE with onset on or after the first dosing date and on or prior to the last dosing date +60 days.
MedDRA 17.0
CTC Version 3.0
Program Source: /projects/bms111382/stats/primary/prog/tables/rt-smq-core.sas [redacted]20[redacted]:05:54:18

Protocol: CA204004

Adverse Event Summary by Individual SMQ - Narrow Scope
All Treated Subjects

Standardised MedDRA Queries Preferred Terms	E-Ld N = 318	Ld N = 317
SENSORY LOSS	1 (0.3)	1 (0.3)
AXONAL NEUROPATHY	0	1 (0.3)
ACCIDENTS AND INJURIES (SMQ)	89 (28.0)	77 (24.3)
CONTUSION	36 (11.3)	26 (8.2)
FALL	13 (4.1)	11 (3.5)
SPINAL COMPRESSION FRACTURE	7 (2.2)	2 (0.6)
RIB FRACTURE	5 (1.6)	4 (1.3)
LIMB INJURY	4 (1.3)	3 (0.9)
TOOTH FRACTURE	4 (1.3)	1 (0.3)
LIGAMENT SPRAIN	3 (0.9)	1 (0.3)
MUSCLE STRAIN	3 (0.9)	2 (0.6)
UPPER LIMB FRACTURE	3 (0.9)	0
FEMUR FRACTURE	2 (0.6)	1 (0.3)
HEAD INJURY	2 (0.6)	1 (0.3)
HUMERUS FRACTURE	2 (0.6)	0
LUMBAR VERTEBRAL FRACTURE	2 (0.6)	1 (0.3)
THERMAL BURN	2 (0.6)	0
TRAUMATIC HAEMATOMA	2 (0.6)	0
CHEMICAL INJURY	1 (0.3)	0
CLAVICLE FRACTURE	1 (0.3)	0
FACE INJURY	1 (0.3)	0
FEMORAL NECK FRACTURE	1 (0.3)	1 (0.3)
HIP FRACTURE	1 (0.3)	2 (0.6)
ILIUM FRACTURE	1 (0.3)	0
JOINT DISLOCATION	1 (0.3)	1 (0.3)
LACERATION	1 (0.3)	5 (1.6)
LIP INJURY	1 (0.3)	0
LIVER INJURY	1 (0.3)	0
LOWER LIMB FRACTURE	1 (0.3)	0
MOUTH INJURY	1 (0.3)	0
PELVIC FRACTURE	1 (0.3)	1 (0.3)

Includes AE and SAE with onset on or after the first dosing date and on or prior to the last dosing date +60 days.
MedDRA 17.0
CTC Version 3.0
Program Source: /projects/bms111382/stats/primary/prog/tables/rt-smq-core.sas [redacted]20[redacted]:05:54:18

Protocol: CA204004

Adverse Event Summary by Individual SMQ - Narrow Scope
All Treated Subjects

Standardised MedDRA Queries Preferred Terms	E-Ld N = 318	Ld N = 317
SCRATCH	1 (0.3)	1 (0.3)
SUNBURN	1 (0.3)	0
TENDON INJURY	1 (0.3)	0
TENDON RUPTURE	1 (0.3)	1 (0.3)
ANKLE FRACTURE	0	1 (0.3)
COMPRESSION FRACTURE	0	2 (0.6)
CONCUSSION	0	1 (0.3)
CRANIOCEREBRAL INJURY	0	3 (0.9)
DEAFNESS TRAUMATIC	0	1 (0.3)
FACIAL BONES FRACTURE	0	1 (0.3)
FOOT FRACTURE	0	1 (0.3)
HAEMATURIA TRAUMATIC	0	1 (0.3)
INJURY	0	1 (0.3)
MENISCUS INJURY	0	1 (0.3)
MUSCLE RUPTURE	0	1 (0.3)
NAIL INJURY	0	1 (0.3)
PATELLA FRACTURE	0	2 (0.6)
RADIUS FRACTURE	0	2 (0.6)
ROAD TRAFFIC ACCIDENT	0	2 (0.6)
SCAPULA FRACTURE	0	1 (0.3)
SKIN INJURY	0	1 (0.3)
SOFT TISSUE INJURY	0	2 (0.6)
THORACIC VERTEBRAL FRACTURE	0	1 (0.3)
TRAUMATIC AMPUTATION	0	1 (0.3)
TRAUMATIC FRACTURE	0	2 (0.6)
HYPERGLYCAEMIA/NEW ONSET DIABETES MELLITUS (SMQ)	67 (21.1)	49 (15.5)
HYPERGLYCAEMIA	55 (17.3)	43 (13.6)
DIABETES MELLITUS	7 (2.2)	2 (0.6)
BLOOD GLUCOSE INCREASED	5 (1.6)	0
GLUCOSE TOLERANCE IMPAIRED	3 (0.9)	3 (0.9)
GLYCOSURIA	2 (0.6)	0

Includes AE and SAE with onset on or after the first dosing date and on or prior to the last dosing date +60 days.
MedDRA 17.0
CTC Version 3.0
Program Source: /projects/bms111382/stats/primary/prog/tables/rt-smq-core.sas [redacted]20[redacted]:05:54:18

Protocol: CA204004

Adverse Event Summary by Individual SMQ - Narrow Scope
All Treated Subjects

Standardised MedDRA Queries Preferred Terms	E-Ld N = 318	Ld N = 317
TYPE 2 DIABETES MELLITUS	1 (0.3)	1 (0.3)
GLYCOSYLATED HAEMOGLOBIN INCREASED	0	1 (0.3)
HEPATIC DISORDERS (SMQ)	51 (16.0)	56 (17.7)
ALANINE AMINOTRANSFERASE INCREASED	24 (7.5)	32 (10.1)
ASPARTATE AMINOTRANSFERASE INCREASED	20 (6.3)	28 (8.8)
HYPERBILIRUBINAEMIA	9 (2.8)	5 (1.6)
GAMMA-GLUTAMYLTRANSFERASE INCREASED	7 (2.2)	13 (4.1)
INTERNATIONAL NORMALISED RATIO INCREASED	7 (2.2)	4 (1.3)
HEPATIC FUNCTION ABNORMAL	4 (1.3)	3 (0.9)
LIVER FUNCTION TEST ABNORMAL	3 (0.9)	0
HEPATOMEGALY	2 (0.6)	1 (0.3)
BLOOD BILIRUBIN INCREASED	1 (0.3)	3 (0.9)
CHOLESTASIS	1 (0.3)	0
DRUG-INDUCED LIVER INJURY	1 (0.3)	0
HEPATIC ENZYME INCREASED	1 (0.3)	3 (0.9)
HEPATIC FAILURE	1 (0.3)	0
HEPATITIS	1 (0.3)	0
HEPATOCELLULAR INJURY	1 (0.3)	0
HEPATOTOXICITY	1 (0.3)	0
LIVER INJURY	1 (0.3)	0
ALCOHOLIC LIVER DISEASE	0	1 (0.3)
BILIRUBIN CONJUGATED INCREASED	0	1 (0.3)
INTERNATIONAL NORMALISED RATIO ABNORMAL	0	1 (0.3)
EMBOLIC AND THROMBOTIC EVENTS (SMQ)	47 (14.8)	45 (14.2)
DEEP VEIN THROMBOSIS	23 (7.2)	12 (3.8)
PULMONARY EMBOLISM	11 (3.5)	8 (2.5)
THROMBOPHLEBITIS SUPERFICIAL	5 (1.6)	2 (0.6)
THROMBOSIS	3 (0.9)	5 (1.6)
THROMBOPHLEBITIS	2 (0.6)	6 (1.9)
VENOUS THROMBOSIS	2 (0.6)	2 (0.6)

Includes AE and SAE with onset on or after the first dosing date and on or prior to the last dosing date +60 days.
MedDRA 17.0
CTC Version 3.0
Program Source: /projects/bms111382/stats/primary/prog/tables/rt-smq-core.sas [redacted]20[redacted]:05:54:18

Protocol: CA204004

Adverse Event Summary by Individual SMQ - Narrow Scope
All Treated Subjects

Standardised MedDRA Queries Preferred Terms	E-Ld N = 318	Ld N = 317
VENOUS THROMBOSIS LIMB	2 (0.6)	0
CEREBRAL INFARCTION	1 (0.3)	0
CEREBRAL ISCHAEMIA	1 (0.3)	2 (0.6)
CEREBROVASCULAR ACCIDENT	1 (0.3)	2 (0.6)
JUGULAR VEIN THROMBOSIS	1 (0.3)	0
MONOPARESIS	1 (0.3)	0
PARAPARESIS	1 (0.3)	1 (0.3)
PELVIC VENOUS THROMBOSIS	1 (0.3)	0
PERIPHERAL ARTERY THROMBOSIS	1 (0.3)	0
SUBCLAVIAN VEIN THROMBOSIS	1 (0.3)	0
TRANSIENT ISCHAEMIC ATTACK	1 (0.3)	1 (0.3)
ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION	0	2 (0.6)
DISSEMINATED INTRAVASCULAR COAGULATION	0	1 (0.3)
EMBOLISM	0	1 (0.3)
HEMIPARESIS	0	2 (0.6)
MYOCARDIAL INFARCTION	0	3 (0.9)
PARAPLEGIA	0	1 (0.3)
SPLENIC INFARCTION	0	1 (0.3)
LENS DISORDERS (SMQ)	39 (12.3)	21 (6.6)
CATARACT	38 (11.9)	20 (6.3)
CATARACT NUCLEAR	1 (0.3)	1 (0.3)
MALIGNANCIES (SMQ)	34 (10.7)	25 (7.9)
SQUAMOUS CELL CARCINOMA OF SKIN	6 (1.9)	2 (0.6)
BASAL CELL CARCINOMA	5 (1.6)	3 (0.9)
MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION	5 (1.6)	4 (1.3)
PLASMA CELL MYELOMA	5 (1.6)	5 (1.6)
PLASMACYTOMA	3 (0.9)	2 (0.6)
LUNG NEOPLASM MALIGNANT	2 (0.6)	0
ADENOCARCINOMA OF COLON	1 (0.3)	1 (0.3)
BLADDER TRANSITIONAL CELL CARCINOMA	1 (0.3)	0

Includes AE and SAE with onset on or after the first dosing date and on or prior to the last dosing date +60 days.
MedDRA 17.0
CTC Version 3.0
Program Source: /projects/bms111382/stats/primary/prog/tables/rt-smq-core.sas [redacted]20[redacted]:05:54:18

Protocol: CA204004

Adverse Event Summary by Individual SMQ - Narrow Scope
All Treated Subjects

Standardised MedDRA Queries Preferred Terms	E-Ld N = 318	Ld N = 317
BREAST CANCER	1 (0.3)	0
CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKAEMIA	1 (0.3)	0
ERYTHROLEUKAEMIA	1 (0.3)	0
GASTROINTESTINAL NEOPLASM	1 (0.3)	0
MALIGNANT PLEURAL EFFUSION	1 (0.3)	0
MESOTHELIOMA	1 (0.3)	0
PROSTATIC SPECIFIC ANTIGEN INCREASED	1 (0.3)	0
SKIN CANCER	1 (0.3)	0
SKIN NEOPLASM EXCISION	1 (0.3)	0
SQUAMOUS CELL CARCINOMA	1 (0.3)	0
THYROID NEOPLASM	1 (0.3)	0
ENDOMETRIAL CANCER	0	1 (0.3)
LUNG CANCER METASTATIC	0	1 (0.3)
MALIGNANT MELANOMA IN SITU	0	1 (0.3)
MALIGNANT NEOPLASM OF UNKNOWN PRIMARY SITE	0	1 (0.3)
PROSTATE CANCER	0	1 (0.3)
TONSIL CANCER	0	1 (0.3)
TUMOUR ASSOCIATED FEVER	0	1 (0.3)
TUMOUR LYSIS SYNDROME	0	1 (0.3)
CARDIAC ARRHYTHMIAS (SMQ)	33 (10.4)	25 (7.9)
ATRIAL FIBRILLATION	10 (3.1)	18 (5.7)
EXTRASYSTOLES	6 (1.9)	1 (0.3)
ARRHYTHMIA	4 (1.3)	3 (0.9)
SINUS TACHYCARDIA	4 (1.3)	0
SINUS BRADYCARDIA	3 (0.9)	2 (0.6)
ATRIAL FLUTTER	2 (0.6)	0
SUPRAVENTRICULAR EXTRASYSTOLES	2 (0.6)	0
ARRHYTHMIA SUPRAVENTRICULAR	1 (0.3)	1 (0.3)
ATRIOVENTRICULAR BLOCK COMPLETE	1 (0.3)	0
ATRIOVENTRICULAR BLOCK FIRST DEGREE	1 (0.3)	1 (0.3)
SUPRAVENTRICULAR TACHYCARDIA	1 (0.3)	1 (0.3)

Includes AE and SAE with onset on or after the first dosing date and on or prior to the last dosing date +60 days.
MedDRA 17.0
CTC Version 3.0
Program Source: /projects/bms111382/stats/primary/prog/tables/rt-smq-core.sas [redacted]20[redacted]:05:54:18

Protocol: CA204004

Adverse Event Summary by Individual SMQ - Narrow Scope
All Treated Subjects

Standardised MedDRA Queries Preferred Terms	E-Ld N = 318	Ld N = 317
TACHYARRHYTHMIA	1 (0.3)	0
VENTRICULAR EXTRASYSTOLES	1 (0.3)	0
ATRIAL TACHYCARDIA	0	1 (0.3)
NODAL ARRHYTHMIA	0	1 (0.3)
SICK SINUS SYNDROME	0	1 (0.3)
VENTRICULAR ARRHYTHMIA	0	1 (0.3)
TASTE AND SMELL DISORDERS (SMQ)	33 (10.4)	24 (7.6)
DYSGEUSIA	32 (10.1)	20 (6.3)
AGEUSIA	2 (0.6)	0
PAROSMIA	1 (0.3)	1 (0.3)
HYPOGEUSIA	0	3 (0.9)
HYPERTENSION (SMQ)	31 (9.7)	21 (6.6)
HYPERTENSION	29 (9.1)	19 (6.0)
BLOOD PRESSURE INCREASED	2 (0.6)	1 (0.3)
BLOOD PRESSURE SYSTOLIC INCREASED	0	1 (0.3)
CONJUNCTIVAL DISORDERS (SMQ)	28 (8.8)	23 (7.3)
CONJUNCTIVITIS	12 (3.8)	12 (3.8)
DRY EYE	8 (2.5)	7 (2.2)
CONJUNCTIVAL HAEMORRHAGE	4 (1.3)	4 (1.3)
SEASONAL ALLERGY	3 (0.9)	1 (0.3)
CONJUNCTIVAL HYPERAEMIA	2 (0.6)	0
CONJUNCTIVITIS ALLERGIC	1 (0.3)	1 (0.3)
KERATITIS	1 (0.3)	1 (0.3)
HEARING AND VESTIBULAR DISORDERS (SMQ)	26 (8.2)	22 (6.9)
VERTIGO	12 (3.8)	8 (2.5)
HYPOACUSIS	5 (1.6)	3 (0.9)
TINNITUS	5 (1.6)	6 (1.9)
DEAFNESS	3 (0.9)	2 (0.6)

Includes AE and SAE with onset on or after the first dosing date and on or prior to the last dosing date +60 days.
MedDRA 17.0
CTC Version 3.0
Program Source: /projects/bms111382/stats/primary/prog/tables/rt-smq-core.sas [redacted]20[redacted]:05:54:18

Protocol: CA204004

Adverse Event Summary by Individual SMQ - Narrow Scope
All Treated Subjects

Standardised MedDRA Queries Preferred Terms	E-Ld N = 318	Ld N = 317
DEAFNESS BILATERAL	2 (0.6)	0
BAROTITIS MEDIA	1 (0.3)	0
DEAFNESS UNILATERAL	1 (0.3)	0
HEARING IMPAIRED	1 (0.3)	1 (0.3)
MIDDLE EAR INFLAMMATION	1 (0.3)	0
PRESBYACUSIS	0	1 (0.3)
VERTIGO POSITIONAL	0	1 (0.3)
GASTROINTESTINAL PERFORATION, ULCERATION, HAEMORRHAGE OR OBSTRUCTION (SMQ)	25 (7.9)	20 (6.3)
HAEMATOCHEZIA	5 (1.6)	3 (0.9)
RECTAL HAEMORRHAGE	5 (1.6)	2 (0.6)
GASTROINTESTINAL HAEMORRHAGE	2 (0.6)	1 (0.3)
GASTROINTESTINAL MOTILITY DISORDER	2 (0.6)	0
INTESTINAL OBSTRUCTION	2 (0.6)	1 (0.3)
ULCER	2 (0.6)	0
ANAL HAEMORRHAGE	1 (0.3)	1 (0.3)
DUODENAL ULCER	1 (0.3)	0
GASTRIC ULCER	1 (0.3)	1 (0.3)
GASTRITIS EROSIVE	1 (0.3)	0
HAEMATEMESIS	1 (0.3)	0
HAEMORRHOIDAL HAEMORRHAGE	1 (0.3)	2 (0.6)
INTRA-ABDOMINAL HAEMATOMA	1 (0.3)	0
LARGE INTESTINE PERFORATION	1 (0.3)	0
MUCOSAL HAEMORRHAGE	1 (0.3)	0
PERIRECTAL ABSCESS	1 (0.3)	0
ABDOMINAL ABSCESS	0	1 (0.3)
ILEUS	0	1 (0.3)
ILEUS PARALYTIC	0	1 (0.3)
INTESTINAL HAEMORRHAGE	0	2 (0.6)
LARGE INTESTINAL ULCER	0	1 (0.3)
LOWER GASTROINTESTINAL HAEMORRHAGE	0	1 (0.3)
MELAENA	0	1 (0.3)

Includes AE and SAE with onset on or after the first dosing date and on or prior to the last dosing date +60 days.
MedDRA 17.0
CTC Version 3.0
Program Source: /projects/bms111382/stats/primary/prog/tables/rt-smq-core.sas [redacted]20[redacted]:05:54:18

Adverse Event Summary by Individual SMQ - Narrow Scope
All Treated Subjects

Standardised MedDRA Queries Preferred Terms	E-Ld N = 318	Ld N = 317
PERITONITIS	0	1 (0.3)
SUBILEUS	0	1 (0.3)
UPPER GASTROINTESTINAL HAEMORRHAGE	0	1 (0.3)
ACUTE RENAL FAILURE (SMQ)	23 (7.2)	21 (6.6)
RENAL FAILURE	11 (3.5)	11 (3.5)
RENAL FAILURE ACUTE	8 (2.5)	7 (2.2)
RENAL IMPAIRMENT	6 (1.9)	4 (1.3)
AZOTAEMIA	1 (0.3)	0
PRERENAL FAILURE	1 (0.3)	0
OLIGURIA	0	1 (0.3)
ANGIOEDEMA (SMQ)	23 (7.2)	13 (4.1)
URTICARIA	14 (4.4)	4 (1.3)
FACE OEDEMA	3 (0.9)	3 (0.9)
EYELID OEDEMA	2 (0.6)	2 (0.6)
LIP SWELLING	2 (0.6)	0
SWELLING FACE	2 (0.6)	1 (0.3)
ANGIOEDEMA	1 (0.3)	0
EYE OEDEMA	1 (0.3)	0
EYE SWELLING	1 (0.3)	1 (0.3)
GINGIVAL SWELLING	1 (0.3)	1 (0.3)
PERIORBITAL OEDEMA	1 (0.3)	1 (0.3)
DEPRESSION AND SUICIDE/SELF-INJURY (SMQ)	22 (6.9)	17 (5.4)
DEPRESSION	16 (5.0)	14 (4.4)
DEPRESSED MOOD	5 (1.6)	3 (0.9)
COMPLETED SUICIDE	1 (0.3)	0
HYPONATRAEMIA/SIADH (SMQ)	21 (6.6)	12 (3.8)
HYPONATRAEMIA	19 (6.0)	12 (3.8)
BLOOD SODIUM DECREASED	2 (0.6)	0

Includes AE and SAE with onset on or after the first dosing date and on or prior to the last dosing date +60 days.
MedDRA 17.0
CTC Version 3.0
Program Source: /projects/bms111382/stats/primary/prog/tables/rt-smq-core.sas [redacted]20[redacted]:05:54:18

Protocol: CA204004

Adverse Event Summary by Individual SMQ - Narrow Scope
All Treated Subjects

Standardised MedDRA Queries Preferred Terms	E-Ld N = 318	Ld N = 317
AGRANULOCYTOSIS (SMQ)	20 (6.3)	9 (2.8)
FEBRILE NEUTROPENIA	10 (3.1)	7 (2.2)
PANCYTOPENIA	8 (2.5)	0
BONE MARROW FAILURE	1 (0.3)	0
NEUTROPENIC SEPSIS	1 (0.3)	2 (0.6)
BILIARY DISORDERS (SMQ)	19 (6.0)	8 (2.5)
HYPERBILIRUBINAEMIA	9 (2.8)	5 (1.6)
CHOLECYSTITIS	3 (0.9)	0
CHOLELITHIASIS	3 (0.9)	1 (0.3)
BLOOD BILIRUBIN INCREASED	1 (0.3)	3 (0.9)
CHOLANGITIS	1 (0.3)	0
CHOLECYSTITIS ACUTE	1 (0.3)	0
CHOLECYSTITIS CHRONIC	1 (0.3)	0
CHOLESTASIS	1 (0.3)	0
BILIRUBIN CONJUGATED INCREASED	0	1 (0.3)
LACRIMAL DISORDERS (SMQ)	16 (5.0)	10 (3.2)
DRY EYE	8 (2.5)	7 (2.2)
LACRIMATION INCREASED	6 (1.9)	3 (0.9)
DACRYOSTENOSIS ACQUIRED	1 (0.3)	0
LACRIMAL GLAND ENLARGEMENT	1 (0.3)	0
CHRONIC KIDNEY DISEASE (SMQ)	12 (3.8)	12 (3.8)
RENAL FAILURE	11 (3.5)	11 (3.5)
AZOTAEMIA	1 (0.3)	0
HYPERPARATHYROIDISM SECONDARY	1 (0.3)	0
RENAL FAILURE CHRONIC	0	1 (0.3)
OSTEONECROSIS (SMQ)	10 (3.1)	11 (3.5)
OSTEONECROSIS	6 (1.9)	2 (0.6)
OSTEONECROSIS OF JAW	4 (1.3)	10 (3.2)

Includes AE and SAE with onset on or after the first dosing date and on or prior to the last dosing date +60 days.
MedDRA 17.0
CTC Version 3.0
Program Source: /projects/bms111382/stats/primary/prog/tables/rt-smq-core.sas [redacted]20[redacted]:05:54:18

Protocol: CA204004

Adverse Event Summary by Individual SMQ - Narrow Scope
All Treated Subjects

Standardised MedDRA Queries Preferred Terms	E-Ld N = 318	Ld N = 317
SKIN NEOPLASMS, MALIGNANT AND UNSPECIFIED (SMQ)	10 (3.1)	6 (1.9)
SQUAMOUS CELL CARCINOMA OF SKIN	6 (1.9)	2 (0.6)
BASAL CELL CARCINOMA	5 (1.6)	3 (0.9)
SKIN CANCER	1 (0.3)	0
MALIGNANT MELANOMA IN SITU	0	1 (0.3)
ARTHRITIS (SMQ)	9 (2.8)	10 (3.2)
ARTHRITIS	4 (1.3)	3 (0.9)
GOUT	4 (1.3)	2 (0.6)
TEMPOROMANDIBULAR JOINT SYNDROME	1 (0.3)	2 (0.6)
ARTHRITIS BACTERIAL	0	2 (0.6)
GOUTY ARTHRITIS	0	1 (0.3)
SPINAL OSTEOARTHRITIS	0	2 (0.6)
RHABDOMYOLYSIS/MYOPATHY (SMQ)	8 (2.5)	7 (2.2)
MYOPATHY	8 (2.5)	5 (1.6)
RHABDOMYOLYSIS	0	2 (0.6)
THROMBOPHLEBITIS (SMQ)	8 (2.5)	8 (2.5)
THROMBOPHLEBITIS SUPERFICIAL	5 (1.6)	2 (0.6)
THROMBOPHLEBITIS	2 (0.6)	6 (1.9)
PELVIC VENOUS THROMBOSIS	1 (0.3)	0
INTERSTITIAL LUNG DISEASE (SMQ)	7 (2.2)	7 (2.2)
PNEUMONITIS	4 (1.3)	3 (0.9)
BRONCHIOLITIS	1 (0.3)	0
INTERSTITIAL LUNG DISEASE	1 (0.3)	4 (1.3)
OBLITERATIVE BRONCHIOLITIS	1 (0.3)	0
ISCHAEMIC HEART DISEASE (SMQ)	7 (2.2)	14 (4.4)
ANGINA PECTORIS	4 (1.3)	6 (1.9)
MYOCARDIAL ISCHAEMIA	2 (0.6)	4 (1.3)

Includes AE and SAE with onset on or after the first dosing date and on or prior to the last dosing date +60 days.
MedDRA 17.0
CTC Version 3.0
Program Source: /projects/bms111382/stats/primary/prog/tables/rt-smq-core.sas [redacted]20[redacted]:05:54:18

Protocol: CA204004

Adverse Event Summary by Individual SMQ - Narrow Scope
All Treated Subjects

Standardised MedDRA Queries Preferred Terms	E-Ld N = 318	Ld N = 317
ACUTE CORONARY SYNDROME	1 (0.3)	2 (0.6)
TROPONIN INCREASED	1 (0.3)	0
ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION	0	2 (0.6)
MYOCARDIAL INFARCTION	0	3 (0.9)
OCULAR INFECTIONS (SMQ)	7 (2.2)	6 (1.9)
EYE INFECTION	4 (1.3)	3 (0.9)
BLEPHARITIS	2 (0.6)	0
CONJUNCTIVITIS VIRAL	1 (0.3)	0
ENDOPHTHALMITIS	0	1 (0.3)
OPHTHALMIC HERPES SIMPLEX	0	1 (0.3)
OPHTHALMIC HERPES ZOSTER	0	1 (0.3)
PREMALIGNANT DISORDERS (SMQ)	7 (2.2)	8 (2.5)
ACTINIC KERATOSIS	3 (0.9)	4 (1.3)
MYELODYSPLASTIC SYNDROME	2 (0.6)	3 (0.9)
GASTRIC POLYPS	1 (0.3)	1 (0.3)
LARGE INTESTINE POLYP	1 (0.3)	1 (0.3)
CARDIAC FAILURE (SMQ)	6 (1.9)	8 (2.5)
CARDIAC FAILURE	2 (0.6)	3 (0.9)
CARDIAC FAILURE CONGESTIVE	2 (0.6)	3 (0.9)
PULMONARY OEDEMA	1 (0.3)	0
VENTRICULAR FAILURE	1 (0.3)	0
ACUTE PULMONARY OEDEMA	0	1 (0.3)
LEFT VENTRICULAR FAILURE	0	1 (0.3)
EXTRAPYRAMIDAL SYNDROME (SMQ)	6 (1.9)	1 (0.3)
HYPERTONIA	2 (0.6)	0
DYSKINESIA	1 (0.3)	0
DYSTONIA	1 (0.3)	0
PARKINSONISM	1 (0.3)	0

Includes AE and SAE with onset on or after the first dosing date and on or prior to the last dosing date +60 days.
MedDRA 17.0
CTC Version 3.0
Program Source: /projects/bms111382/stats/primary/prog/tables/rt-smq-core.sas [redacted]20[redacted]:05:54:18

Protocol: CA204004

Adverse Event Summary by Individual SMQ - Narrow Scope
All Treated Subjects

Standardised MedDRA Queries Preferred Terms	E-Ld N = 318	Ld N = 317
TRISMUS	1 (0.3)	0
PARKINSON'S DISEASE	0	1 (0.3)
ASTHMA/BRONCHOSPASM (SMQ)	5 (1.6)	0
ASTHMA	2 (0.6)	0
BRONCHIAL HYPERREACTIVITY	2 (0.6)	0
BRONCHOSPASM	1 (0.3)	0
PERIORBITAL AND EYELID DISORDERS (SMQ)	5 (1.6)	3 (0.9)
BLEPHARITIS	2 (0.6)	0
EYELID OEDEMA	2 (0.6)	2 (0.6)
PERIORBITAL OEDEMA	1 (0.3)	1 (0.3)
PSEUDOMEMBRANOUS COLITIS (SMQ)	5 (1.6)	4 (1.3)
CLOSTRIDIUM DIFFICILE COLITIS	3 (0.9)	1 (0.3)
CLOSTRIDIUM TEST POSITIVE	2 (0.6)	2 (0.6)
CLOSTRIDIUM DIFFICILE INFECTION	1 (0.3)	1 (0.3)
ACUTE CENTRAL RESPIRATORY DEPRESSION (SMQ)	4 (1.3)	4 (1.3)
HYPOVENTILATION	2 (0.6)	1 (0.3)
ACUTE RESPIRATORY FAILURE	1 (0.3)	0
RESPIRATORY FAILURE	1 (0.3)	2 (0.6)
BREATH SOUNDS ABNORMAL	0	1 (0.3)
CONVULSIONS (SMQ)	4 (1.3)	3 (0.9)
CONVULSION	2 (0.6)	2 (0.6)
CONVULSIONS LOCAL	2 (0.6)	0
STATUS EPILEPTICUS	0	1 (0.3)
EOSINOPHILIC PNEUMONIA (SMQ)	4 (1.3)	3 (0.9)
PNEUMONITIS	4 (1.3)	3 (0.9)

Includes AE and SAE with onset on or after the first dosing date and on or prior to the last dosing date +60 days.
MedDRA 17.0
CTC Version 3.0
Program Source: /projects/bms111382/stats/primary/prog/tables/rt-smq-core.sas [redacted]20[redacted]:05:54:18

Protocol: CA204004

Adverse Event Summary by Individual SMQ - Narrow Scope
All Treated Subjects

Standardised MedDRA Queries Preferred Terms	E-Ld N = 318	Ld N = 317
GLAUCOMA (SMQ)	4 (1.3)	5 (1.6)
INTRAOCULAR PRESSURE INCREASED	2 (0.6)	0
GLAUCOMA	1 (0.3)	3 (0.9)
INTRAOCULAR PRESSURE TEST ABNORMAL	1 (0.3)	0
NORMAL TENSION GLAUCOMA	0	1 (0.3)
OCULAR HYPERTENSION	0	1 (0.3)
SHOCK (SMQ)	4 (1.3)	6 (1.9)
SEPTIC SHOCK	2 (0.6)	5 (1.6)
CARDIAC ARREST	1 (0.3)	1 (0.3)
CARDIO-RESPIRATORY ARREST	1 (0.3)	0
CEREBROVASCULAR DISORDERS (SMQ)	3 (0.9)	10 (3.2)
CEREBRAL INFARCTION	1 (0.3)	0
CEREBRAL ISCHAEMIA	1 (0.3)	2 (0.6)
CEREBROVASCULAR ACCIDENT	1 (0.3)	2 (0.6)
TRANSIENT ISCHAEMIC ATTACK	1 (0.3)	1 (0.3)
CEREBRAL HAEMORRHAGE	0	1 (0.3)
HEMIPARESIS	0	2 (0.6)
SUBDURAL HAEMATOMA	0	1 (0.3)
VASCULAR ENCEPHALOPATHY	0	1 (0.3)
EXTRAVASATION EVENTS (INJECTIONS, INFUSIONS AND IMPLANTS) (SMQ)	3 (0.9)	0
INFUSION SITE EXTRAVASATION	2 (0.6)	0
EXTRAVASATION	1 (0.3)	0
NONINFECTIOUS ENCEPHALOPATHY/DELIRIUM (SMQ)	3 (0.9)	3 (0.9)
DELIRIUM	3 (0.9)	0
ENCEPHALOPATHY	0	2 (0.6)
VASCULAR ENCEPHALOPATHY	0	1 (0.3)

Includes AE and SAE with onset on or after the first dosing date and on or prior to the last dosing date +60 days.
MedDRA 17.0
CTC Version 3.0
Program Source: /projects/bms111382/stats/primary/prog/tables/rt-smq-core.sas [redacted]20[redacted]:05:54:18

Protocol: CA204004

Adverse Event Summary by Individual SMQ - Narrow Scope
All Treated Subjects

Standardised MedDRA Queries Preferred Terms	E-Ld N = 318	Ld N = 317
RETINAL DISORDERS (SMQ)	3 (0.9)	2 (0.6)
MACULAR OEDEMA	1 (0.3)	0
PHOTOPSIA	1 (0.3)	1 (0.3)
RETINAL DETACHMENT	1 (0.3)	0
VITREOUS FLOATERS	0	1 (0.3)
RETROPERITONEAL FIBROSIS (SMQ)	3 (0.9)	0
CHOLANGITIS	1 (0.3)	0
HYDRONEPHROSIS	1 (0.3)	0
OBSTRUCTIVE UROPATHY	1 (0.3)	0
THYROID DYSFUNCTION (SMQ)	3 (0.9)	4 (1.3)
HYPOTHYROIDISM	2 (0.6)	3 (0.9)
HYPERTHYROIDISM	1 (0.3)	1 (0.3)
ACUTE PANCREATITIS (SMQ)	2 (0.6)	2 (0.6)
PANCREATITIS ACUTE	2 (0.6)	0
PANCREATITIS	0	2 (0.6)
GENERALISED CONVULSIVE SEIZURES FOLLOWING IMMUNISATION (SMQ)	2 (0.6)	3 (0.9)
CONVULSION	2 (0.6)	2 (0.6)
STATUS EPILEPTICUS	0	1 (0.3)
HAEMOLYTIC DISORDERS (SMQ)	2 (0.6)	0
HAEMOGLOBINURIA	1 (0.3)	0
MICROANGIOPATHIC HAEMOLYTIC ANAEMIA	1 (0.3)	0
MYELODYSPLASTIC SYNDROME (SMQ)	2 (0.6)	3 (0.9)
MYELODYSPLASTIC SYNDROME	2 (0.6)	3 (0.9)
PSYCHOSIS AND PSYCHOTIC DISORDERS (SMQ)	2 (0.6)	2 (0.6)
HALLUCINATION	1 (0.3)	1 (0.3)

Includes AE and SAE with onset on or after the first dosing date and on or prior to the last dosing date +60 days.
MedDRA 17.0
CTC Version 3.0
Program Source: /projects/bms111382/stats/primary/prog/tables/rt-smq-core.sas [redacted]20[redacted]:05:54:18

Protocol: CA204004

Adverse Event Summary by Individual SMQ - Narrow Scope
All Treated Subjects

Standardised MedDRA Queries Preferred Terms	E-Ld N = 318	Ld N = 317
PARANOIA	1 (0.3)	0
HALLUCINATION, AUDITORY	0	1 (0.3)
HALLUCINATION, VISUAL	0	1 (0.3)
SEVERE CUTANEOUS ADVERSE REACTIONS (SMQ)	2 (0.6)	3 (0.9)
SKIN NECROSIS	1 (0.3)	0
TOXIC SKIN ERUPTION	1 (0.3)	2 (0.6)
DERMATITIS EXFOLIATIVE	0	1 (0.3)
BREAST NEOPLASMS, MALIGNANT AND UNSPECIFIED (SMQ)	1 (0.3)	0
BREAST CANCER	1 (0.3)	0
CORNEAL DISORDERS (SMQ)	1 (0.3)	3 (0.9)
KERATITIS	1 (0.3)	1 (0.3)
CORNEAL SCAR	0	1 (0.3)
ULCERATIVE KERATITIS	0	1 (0.3)
DEMENTIA (SMQ)	1 (0.3)	0
DEMENTIA	1 (0.3)	0
DEMYELINATION (SMQ)	1 (0.3)	0
OPTIC NEURITIS	1 (0.3)	0
DRUG ABUSE, DEPENDENCE AND WITHDRAWAL (SMQ)	1 (0.3)	0
DRUG WITHDRAWAL SYNDROME	1 (0.3)	0
HOSTILITY/AGGRESSION (SMQ)	1 (0.3)	3 (0.9)
ANGER	1 (0.3)	0
AGGRESSION	0	3 (0.9)
ISCHAEMIC COLITIS (SMQ)	1 (0.3)	0
LARGE INTESTINE PERFORATION	1 (0.3)	0

Includes AE and SAE with onset on or after the first dosing date and on or prior to the last dosing date +60 days.
MedDRA 17.0
CTC Version 3.0
Program Source: /projects/bms111382/stats/primary/prog/tables/rt-smq-core.sas [redacted]20[redacted]:05:54:18

Protocol: CA204004

Adverse Event Summary by Individual SMQ - Narrow Scope
All Treated Subjects

Standardised MedDRA Queries Preferred Terms	E-Ld N = 318	Ld N = 317
LACK OF EFFICACY/EFFECT (SMQ)	1 (0.3)	0
DEVICE FAILURE	1 (0.3)	0
LIPODYSTROPHY (SMQ)	1 (0.3)	1 (0.3)
LIPODYSTROPHY ACQUIRED	1 (0.3)	0
LIPOHYPERTROPHY	0	1 (0.3)
NONINFECTIOUS MENINGITIS (SMQ)	1 (0.3)	0
PHOTOPHOBIA	1 (0.3)	0
OPTIC NERVE DISORDERS (SMQ)	1 (0.3)	1 (0.3)
OPTIC NEURITIS	1 (0.3)	0
OPTIC ATROPHY	0	1 (0.3)
PREGNANCY AND NEONATAL TOPICS (SMQ)	1 (0.3)	3 (0.9)
PHIMOSIS	1 (0.3)	0
ATRIAL SEPTAL DEFECT	0	1 (0.3)
ODONTOGENIC CYST	0	1 (0.3)
PERONEAL MUSCULAR ATROPHY	0	1 (0.3)
PROSTATE NEOPLASMS, MALIGNANT AND UNSPECIFIED (SMQ)	1 (0.3)	1 (0.3)
PROSTATIC SPECIFIC ANTIGEN INCREASED	1 (0.3)	0
PROSTATE CANCER	0	1 (0.3)
SCLERAL DISORDERS (SMQ)	1 (0.3)	0
SCLERAL HYPERAEMIA	1 (0.3)	0
DYSLIPIDAEMIA (SMQ)	0	5 (1.6)
HYPERCHOLESTEROLAEMIA	0	4 (1.3)
HYPERLIPIDAEMIA	0	1 (0.3)

Includes AE and SAE with onset on or after the first dosing date and on or prior to the last dosing date +60 days.
MedDRA 17.0
CTC Version 3.0
Program Source: /projects/bms111382/stats/primary/prog/tables/rt-smq-core.sas [redacted]20[redacted]:05:54:18

Protocol: CA204004

Adverse Event Summary by Individual SMQ - Narrow Scope
All Treated Subjects

Standardised MedDRA Queries Preferred Terms	E-Ld N = 318	Ld N = 317
LACTIC ACIDOSIS (SMQ)	0	1 (0.3)
LACTIC ACIDOSIS	0	1 (0.3)
OCULAR MOTILITY DISORDERS (SMQ)	0	1 (0.3)
NYSTAGMUS	0	1 (0.3)
PULMONARY HYPERTENSION (SMQ)	0	1 (0.3)
PULMONARY HYPERTENSION	0	1 (0.3)
TUMOUR LYSIS SYNDROME (SMQ)	0	1 (0.3)
TUMOUR LYSIS SYNDROME	0	1 (0.3)
UTERINE AND FALLOPIAN TUBE NEOPLASMS, MALIGNANT AND UNSPECIFIED (SMQ)	0	1 (0.3)
ENDOMETRIAL CANCER	0	1 (0.3)

Includes AE and SAE with onset on or after the first dosing date and on or prior to the last dosing date +60 days.
MedDRA 17.0
CTC Version 3.0
Program Source: /projects/bms111382/stats/primary/prog/tables/rt-smq-core.sas [redacted]20[redacted]:05:54:18