Table of Contents

1 背景及び概観 8
1.1 試験デザイン 10
1.1.1 CA204004 試験 10
1.1.2 HuLuc63-1703 試験 11
1.1.3 CA204005 試験 11
1.2 評価項目及び解析方法 12
1.2.1 CA204004 試験 12
1.2.2 HuLuc63-1703 試験 14
1.2.3 CA204005 試験 15
2 個々の試験結果の要約 16
2.1 CA204004 試験 16
2.2 HuLuc63-1703 試験 17
2.3 CA204005 試験 17
3 全試験を通しての結果の比較と解析 17
3.1 試験対象集団 17
3.1.1 被験者の内訳 18
3.1.2 人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性 18
3.1.3 前治療歴 19
3.2 全有効性試験の結果の比較検討 20
3.2.1 投与状況 20
3.2.2 無増悪生存期間（PFS）及び奏効割合 21
3.2.3 奏効までの期間（TTR） 25
3.2.4 奏効期間（DOR） 25
3.2.5 全生存期間（OS） 26
3.3 部分集団における結果の比較 28
3.4 日本人での有効性 32
3.4.1 CA204004 試験（日本を含む国際共同第 3 相試験） 32
3.4.2 CA204005 試験（国内第 1 相試験） 36
4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 37
4.1 第 1/2 相試験（HuLuc63-1701 及び HuLuc63-1703 試験） 37
4.2 第 3 相試験（CA204004 試験） 38
4.3 母集団薬物動態解析：体重換算用量 38

4.4 日本人における推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 39
5 効果の持続、耐薬性 39
6 付録 41

List of in-text Tables

Table 1-1: 有効性評価に用いた臨床試験の概要 9
Table 3.2.1-1: Relative dose intensity （CA204004 試験、治験薬投与例） 20
Table 4.1-1: HuLuc63-1703 試験の第 2 相期の有効性（ITT 集団） 38

List of in-text Figures

Figure 1.1.1-1: 試験デザイン図（CA204004 試験） 10
Figure 1.1.2-1: 投与スケジュール（HuLuc63-1703 試験） 11
Figure 1.1.3-1: 投与スケジュール（CA204005 試験） 12
Figure 3.2.2-1: IRC 判定に基づく主要定義の無増悪生存期間（PFS）の Kaplan-Meier 曲線（CA204004 試験、ランダム割付けされた被験者） 22
Figure 3.2.2-2: IRC 判定に基づく ITT 定義の無増悪生存期間（PFS）の Kaplan-Meier 曲線（CA204004 試験、ランダム割付けされた被験者） 23
Figure 3.2.2-3: 無増悪生存期間（PFS）の Kaplan-Meier 曲線（HuLuc63-1703 試験の第 2 相期、ITT 集団） 24
Figure 3.2.4-1: IRC 判定に基づく奏効期間（DOR）の Kaplan-Meier 曲線（CA204004 試験、ランダム割付けされ、PR 以上に到達した被験者） 26
Figure 3.2.5-1: 全生存期間（OS）の Kaplan-Meier 曲線（CA204004 試験、ランダム割付けされた被験者） 27
Figure 3.3-1: 部分集団別の無増悪生存期間（PFS：IRC 判定に基づく主要定義）のハザード比及びそれらの 95%信頼区間の Forest Plot（CA204004 試験、ランダム割付けされた被験者） 29
Figure 3.3-2: 部分集団別の奏効割合（IRC 判定）のオッズ比及びそれらの 95%信頼区間の Forest Plot（CA204004 試験、ランダム割付けされた被験者） 31
Figure 3.4.1-1: IRC 判定に基づく主要定義の無増悪生存期間（PFS）の Kaplan-Meier 曲線（CA204004 試験、ランダム割付けされた日本人被験者） 35
Figure 3.4.1-2: 全生存期間（OS）の Kaplan-Meier 曲線（CA204004 試験、ランダム割付けされた日本人被験者） 36

List of Appendices

APPENDIX 1 Modified EBMT 規準（CA204004 試験）.....41
APPENDIX 2 IMWG 規準（HuLuc63-1703 試験、抗腫瘍効果）.....44
APPENDIX 3 IMWG 規準（HuLuc63-1703 試験、疾患進行）.....45
APPENDIX 4 Modified EBMT 規準（CA204005 試験）.....46
APPENDIX 5 PFS 率（HuLuc63-1703 試験、ITT 集団）.....48
APPENDIX 6 人口統計学的特性（CA204004 試験、ランダム割付けされた日本人被験者）.....49
APPENDIX 7 罹病期間（CA204004 試験、ランダム割付けされた日本人被験者）.....50
APPENDIX 8 ベースライン時の疾患特性（CA204004 試験、ランダム割付けされた日本人被験者）.....51
APPENDIX 9 ベースライン時の体重及び ECOG Performance Status（CA204004 試験、ランダム割付けされた日本人被験者）.....53
APPENDIX 10 細胞遺伝学的リスク層別化因子（CA204004 試験、ランダム割付けされた日本人被験者）.....54
APPENDIX 11 直前の治療に対する治療抵抗性（CA204004 試験、ランダム割付けされた日本人被験者）.....56
APPENDIX 12 前治療歴（CA204004 試験、ランダム割付けされた日本人被験者）.....57
APPENDIX 13 投与サイクル数（CA204004 試験、ランダム割付けされた日本人被験者）.....60
APPENDIX 14 本薬の dose intensity 及び relative dose intensity（CA204004 試験、ランダム割付けされた日本人被験者）.....61
APPENDIX 15 IRC 判定に基づく主要定義の無増悪生存期間（PFS）の要約（CA204004 試験、ランダム割付けされた日本人被験者）.....62
APPENDIX 16 IRC 判定に基づく最良総合効果（CA204004 試験、ランダム割付けされた日本人被験者）.....63
APPENDIX 17 全生存期間（OS）の要約（CA204004 試験、ランダム割付けされた日本人被験者）.....64
APPENDIX 18 治験責任医師等の判定に基づく最良総合効果（CA204005 試験）.....65

用語及び略号一覧

略号	英語	日本語
BOR	Best objective response	最良総合効果
CI	Confidence interval	信頼区間
CR	Complete response	-
CSR	Clinical study report	治験総括報告書
DOR	Duration of response	奏効期間
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
E-Ld	Elotuzumab and lenalidomide/low dose dexamethasone	elotuzumab＋レナリドミド＋低用量デキサメタゾン
HR	Hazard ratio	ハザード比
Ig	Immunoglobulin	免疫グロブリン
IMiDs	Immunomodulatory Drugs	免疫調整薬
IMWG	International Myeloma Working Group	国際骨髄腫ワーキンググループ
IRC	Independent review committee	独立評価委員会
ISS	International Staging System	国際病期分類
ITT	Intent(ion) to treat	-
Ld	Lenalidomide-low dose dexamethasone	レナリドミド＋低用量デキサメタゾン
MM	Multiple myeloma	多発性骨髄腫
MTD	Maximum tolerated dose	最大耐量
NE	Non-estimable	-
OS	Overall survival	全生存期間
PD	Progressive disease	疾患進行
PFS	Progression-free survival	無増悪生存期間
PR	Partial response	-
sCR	Stringent complete response	-
SIFE	Serum immunofixation electrophoresis	血清免疫固定電気泳動
SLAMF7	Signaling lymphocyte activation molecule family member 7	-
SPEP	Serum protein electrophoresis	血清蛋白電気泳動
TTR	Time to response	奏効までの期間
UIFE	Urine immunofixation electrophoresis	尿免疫固定電気泳動
UPEP	Urine protein electrophoresis	尿蛋白電気泳動

略号	英語	日本語
VGPR	Very good partial response	-

1 背景及び概観

再発又は難治性の多発性骨髄腫（以下、MM）に対する elotuzumab（以下、本薬）＋レナリドミド＋低用量デキサメタゾン併用（以下、E-Ld）療法の有効性は、主に、海外第 1b/2 相試験（HuLuc63-1703 試験、以下 1703 試験）の第 2 相期及び日本を含む国際共同第 3 相試験（CA204004 試験、以下 004 試験）の成績に基づいて評価した。また、日本人の再発又は難治性の MM 患者を対象に E-Ld 療法の安全性及び耐容性を評価した国内第 1 相試験（CA204005 試験、以下 005 試験）についても本資料（臨床的有効性）に記載する。これら 3 試験の概要を Table 1-1 に示す。

なお、本資料に示した 004、1703 及び 005 試験の成績は、それぞれ 2014 年 10 月 29 日［全生存期間（以下、OS）を除く］、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日のカットオフデータに基づくものである。004 試験の OS データは、2015 年 10 月 29 日のカットオフデータに基づく中間解析結果を示した。

Table 1-1:　有効性評価に用いた臨床試験の概要

日本人/外国人 開発相	試験番号 （添付資料番号） 区分	試験デザイン 対象患者	ランダム割付け例数[a]又は投与例数	被験群 vs. 対照群[b]	Elotuzumab の用法・用量	主要評価項目
日本人 外国人 3 相	CA204004 （M5.3.5.1-1） 評価資料	ランダム化、非盲検、多施設共同 1～3 レジメンの前治療歴のある r/r MM 患者	＜全体＞計 646 E-Ld 群：321 Ld 群：325 ＜日本人＞計 60 E-Ld 群：31 Ld 群：29	E-Ld vs. Ld	10 mg/kg 4 週間を 1 サイクルとし、最初の 2 サイクルは 1 週間間隔（Day 1, 8, 15 及び 22）、3 サイクル以降は 2 週間間隔（Day 1 及び 15）で静脈内投与	PFS、ORR
外国人 1b/2 相	HuLuc63-1703 （M5.3.5.2-1） 評価資料	非盲検、用量漸増、多施設共同 1～3 レジメンの前治療歴のある r/r MM 患者	第 1b 相：28 第 2 相：73	E-Ld	1b 相：5、10 又は 20 mg/kg 2 相：10 又は 20 mg/kg 4 週間を 1 サイクルとし、最初の 2 サイクルは 1 週間間隔（Day 1, 8, 15 及び 22）、3 サイクル以降は 2 週間間隔（Day 1 及び 15）で静脈内投与	1b 相： 耐容性 2 相： ORR
日本人 1 相	CA204005 （M5.3.3.2-1） 評価資料	非盲検、用量漸増、多施設共同 1～4 レジメンの前治療歴のある r/r MM 患者	6	E-Ld	10 又は 20 mg/kg 4 週間を 1 サイクルとし、最初の 2 サイクルは 1 週間間隔（Day 1, 8, 15 及び 22）、3 サイクル以降は 2 週間間隔（Day 1 及び 15）で静脈内投与	安全性、耐容性

[a] ：ランダム割付けした場合
[b] ：比較試験の場合
r/r：再発又は難治性、PFS：無増悪生存期間、ORR：奏効割合

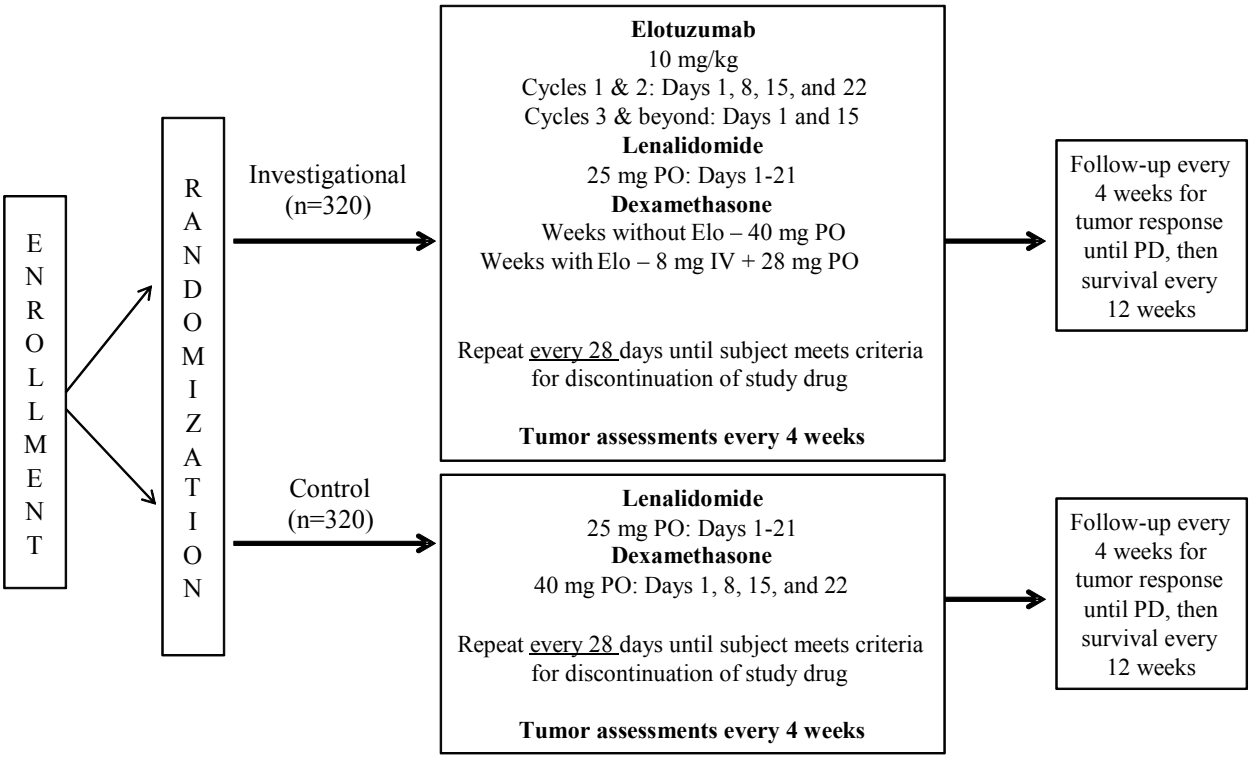
1.1 試験デザイン

1.1.1 CA204004 試験

本試験は、多施設共同、ランダム化、非盲検の国際共同第 3 相試験であり、E-Ld 療法の抗腫瘍効果をレナリドミド＋低用量デキサメタゾン（以下、Ld）療法と比較することを主要目的として実施した。1～3 レジメンの前治療歴のある再発又は難治性の MM 患者を対象とし、640 例の組入れを計画した。β2-ミクログロブリン（< 3.5 mg/L、≥ 3.5 mg/L）、前治療レジメン数（1、2 - 3）及び免疫調整薬（以下、IMiDs）による治療歴（なし、サリドマイドのみ、その他）を層別因子として、E-Ld 群又は Ld 群に被験者を 1：1 の比率でランダムに割り付けた。28 日を 1 サイクルとし、本薬 10 mg/kg を最初の 2 サイクルは Day 1、8、15 及び 22 に、3 サイクル以降は Day 1 及び 15 に静脈内投与した。レナリドミドは 25 mg を Day 1 から 21 まで経口投与した。デキサメタゾンは、Ld 群及び E-Ld 群で本薬を投与しない週は 40 mg を週 1 回経口投与し、E-Ld 群で本薬を投与する週は分割投与（8 mg を静脈内、28 mg を経口投与）とした。

本試験のデザイン図を Figure 1.1.1-1 に示す。

Figure 1.1.1-1: 試験デザイン図（CA204004 試験）



PO: per os, IV: intravenous, PD: progressive disease
Source: CA204004 study CSR Figure 3.1-1

第 1b/2 相試験である 1703 試験の結果から、本試験開始時は無増悪生存期間（以下、PFS）のみを主要評価項目としていた。しかしながら、PFS イベントの発生に計画時の予想よりも遅れがみられた。本状況を踏まえ、米国食品医薬品局（Food and Drug Administration）及び欧州医薬品委員会

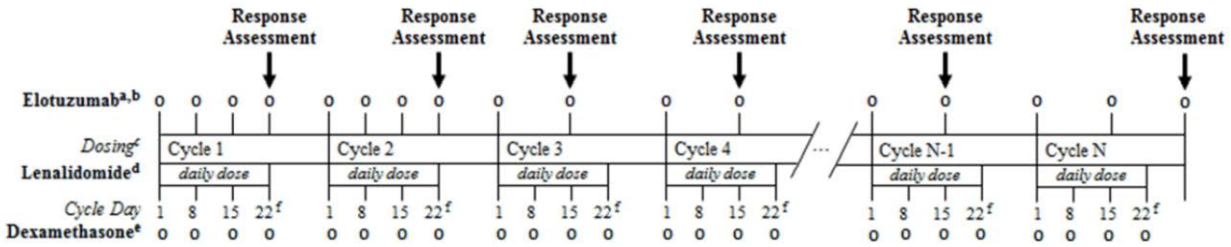
（Committee for Medicinal Products for Human Use）と相談の上、主要評価項目に奏効割合を追加した。また、目標 PFS イベント数の 70%以上が発生し、かつ 2 年以上のフォローアップが終了する時点で、PFS の中間解析を実施することとした。

1.1.2　HuLuc63-1703 試験

1703 試験は、1～3 レジメンの前治療歴のある再発又は難治性の MM 患者を対象とした、多施設共同、非盲検、3+3 デザインを用いた用量漸増の海外第 1b/2 相試験であった。第 1b 相期は、レナリドミド+デキサメタゾンと併用した際の本薬の最大耐量（以下、MTD）を用量漸増により評価することを主要目的として実施した。第 1b 相期の本薬の用量は 5、10 又は 20 mg/kg とし、最大 33 例の組入れを計画した。第 2 相期は E-Ld 療法の有効性を評価することを主要目的とし、70 例の組入れを計画した。第 2 相期では、被験者を本薬 10 mg/kg 群又は 20 mg/kg 群に 1：1 の比率でランダムに割り付けた。本薬は、28 日を 1 サイクルとし、最初の 2 サイクルは Day 1、8、15 及び 22 に、3 サイクル以降は Day 1 及び 15 に静脈内投与した。レナリドミドは 25 mg を Day 1 から 21 まで経口投与した。デキサメタゾンは、本薬を投与しない週は 40 mg を週 1 回経口投与し、本薬を投与する週は分割投与（8 mg を静脈内、28 mg を経口投与）とした。

本試験の投与スケジュールを Figure 1.1.2-1 に示す。

Figure 1.1.2-1:　投与スケジュール（HuLuc63-1703 試験）



a. Dose-limiting toxicity (DLT) Window in Cycle 1 observed in Phase 1b only.
b. Elotuzumab dosed at 5, 10, or 20 mg/kg in Cohorts 1, 2, and 3, respectively, for Phase 1b and at 10 and 20 mg/kg in Phase 2.
c. Drug administration occurred –1 to +3 days.
d. Lenalidomide dosed at 25 mg once daily, from Days 1 –21.
e. Dexamethasone administered as follows: Weeks with elotuzumab, a split dose of 28 mg PO (between 3 –24 hours prior to elotuzumab infusion) AND 8 mg IV (at least 45 minutes prior to infusion); weeks without elotuzumab, 40 mg PO.
f. In each cycle, Days 23 –28 were rest days (no study drugs were administered).
Source: HuLuc63-1703 study CSR Figure 2

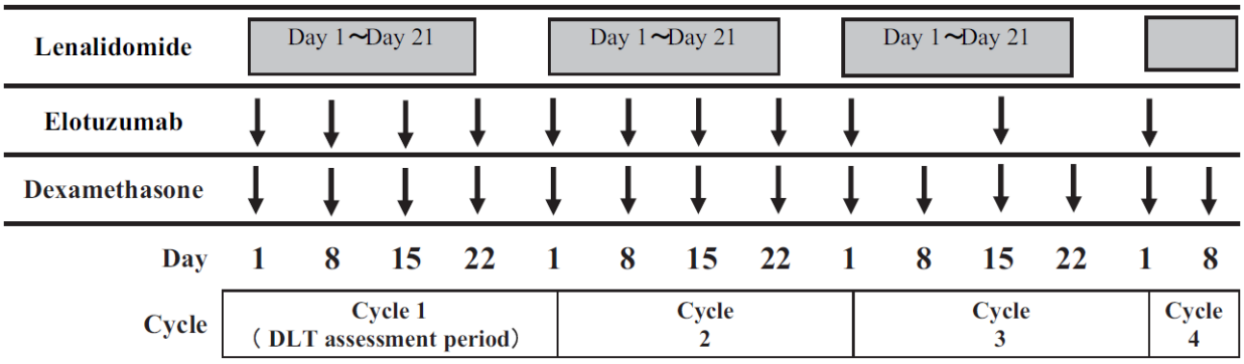
1.1.3　CA204005 試験

005 試験は、多施設共同、非盲検、3+3 デザインを用いた用量漸増の国内第 1 相試験であり、本薬を Ld 療法と併用した際の安全性及び耐容性の評価を主要目的として実施した。1～4 レジメンの前治療歴のある再発又は難治性の MM 患者を対象とし、用量制限毒性評価可能例として最大 12 例を

組み入れることとした。28 日を 1 サイクルとし、本薬 10 又は 20 mg/kg を、最初の 2 サイクルは Day 1、8、15 及び 22 に、3 サイクル以降は Day 1 及び 15 に投与した。レナリドミドは 25 mg を Day 1 から 21 まで経口投与した。デキサメタゾンは、本薬を投与しない週は 40 mg を週 1 回経口投与し、本薬を投与する週は分割投与（8 mg を静脈内、28 mg を経口投与）した。

本試験の投与スケジュールを Figure 1.1.3-1 に示す。

Figure 1.1.3-1:　　投与スケジュール（CA204005 試験）



DLT: dose-limiting toxicity
Source: CA204005 study CSR Table 3.4.5-1

1.2　　評価項目及び解析方法

1.2.1　　CA204004 試験

本試験では、治験実施計画書に定めたスケジュールで実施した、血清蛋白電気泳動（以下、SPEP）、尿蛋白電気泳動（以下、UPEP）、血清免疫固定電気泳動（以下、SIFE）、尿免疫固定電気泳動（以下、UIFE）、補正カルシウム（血清カルシウム及び血清アルブミン）、血清遊離軽鎖、骨髄評価、画像所見による髄外性形質細胞腫及び溶骨性病変の評価結果に基づき抗腫瘍効果を評価した。腫瘍評価は、治験実施計画書に規定した modified ヨーロッパ血液骨髄移植グループ規準（以下、EBMT 規準）（APPENDIX 1）に基づき、独立評価委員会（以下、IRC）及び治験担当医師が実施した。本試験で用いた modified EBMT 規準は、国際骨髄腫ワーキンググループ規準（以下、IMWG 規準）にある stringent complete response（以下、sCR）及び very good partial response（以下、VGPR）を EMBT 規準に取り入れて定義した。腫瘍評価は、疾患進行（以下、PD）、死亡又は有効性評価に用いる臨床検査実施に対する同意の撤回まで、4 週ごとに実施した（治験薬の投与を中止し、骨髄腫に対する後治療を開始した場合でも 4 週ごとに実施）。PD 後は、生存及び骨髄腫に対する後治療について、死亡又は生存確認に対する同意の撤回まで少なくとも 12 週ごとに追跡調査した。

ランダム割付けされた被験者（646 例）を対象に、以下に示す有効性評価項目を評価した。

- PFS（主要定義）—co-primary 評価項目［両側有意水準（以下、α）= 4.5%］：ランダム割付け日から PD が最初に確認された日又は死亡日（死因不問）までの期間と定義した。臨床的な悪化は PD とはみなさないこととした。IRC 判定（主解析）及び治験担当医師判定（副次解析）の両判

定結果に基づき主要定義の PFS を算出した。主要定義の PFS では、後治療開始及びデータ欠測は打ち切りとした（後述の打ち切りの定義参照）。

- PFS［intent(ion) to treat（以下、ITT）定義］：ランダム割付け日から PD が最初に確認された日又は死亡日（死因不問）までの期間と定義した。臨床的な悪化は PD とはみなさないこととした。IRC 判定及び治験担当医師判定の両判定結果に基づき ITT 定義の PFS を算出した（いずれも副次解析）。ITT 定義の PFS では、後治療を開始した場合も打ち切りとはせず、すべてのデータを用いた。
- 奏効割合―co-primary 評価項目（両側 $\alpha = 0.5\%$）：ランダム割付けされた被験者のうち、最良総合効果（以下、BOR）が partial response（以下、PR）以上［sCR、complete response（以下、CR）、VGPR 又は PR］であった被験者の割合と定義した。奏効割合は、IRC 判定（主解析）及び治験担当医師判定（副次解析）の両判定結果に基づき算出した。
- IRC 判定又は治験担当医師判定に基づく奏効までの期間（以下、TTR）：ランダム割付け日から PR 以上に到達したことが最初に確認された日までの期間と定義した。TTR の解析対象は、PR 以上に到達した被験者のみとした。
- IRC 判定又は治験担当医師判定に基づく奏効期間（以下、DOR）：PR 以上に到達したことが最初に確認された日から PD と確認された日までの期間と定義した。DOR の解析対象は、PR 以上に到達した被験者のみとした。
- OS：ランダム割付け日から死亡日（死因不問）までの期間と定義した。死亡していない被験者は、最後に生存が確認された日をもって打ち切りとした。ランダム割付けされたものの追跡調査が行われなかった被験者は、ランダム割付け日をもって打ち切りとした。

PFS（主要定義）の打ち切りの定義は以下のとおりとした。

- PD を認める前に骨髄腫に対する後治療を開始した被験者は、後治療開始前に最後に適切に腫瘍評価を実施した日をもって打ち切り
- 最後に適切に腫瘍評価を実施した日から 10 週以上（評価来院 2 回以上）経過後にイベント（PD 又は死亡）を認めた場合は、最後に適切に腫瘍評価を実施した日をもって打ち切り
- PD の前に骨髄腫に対する後治療を開始せず、イベント（PD 又は死亡）も認めない被験者は、最後に適切に腫瘍評価を実施した日をもって打ち切り
- ランダム割付け日から 10 週以内に死亡しておらず、ベースライン以降に適切な腫瘍評価がない被験者は、ランダム割付け日をもって打ち切り

いずれの場合でも、打ち切りとするための適切な腫瘍評価がない被験者は、ランダム割付け日をもって打ち切りとした。

PFS（ITT 定義）の打ち切りの定義は以下のとおりとした。

- PD 又は死亡を認めない被験者は、最後に適切に腫瘍評価を実施した日をもって打ち切り
- 死亡しておらず、ベースライン以降に腫瘍評価がない被験者は、ランダム割付け日をもって打ち切り

DOR の打ち切りの定義は PFS（主要定義）と同様とした。

本資料に記載した PFS の結果は、最終解析に必要な PFS イベント数の少なくとも 70%が発生し、かつ 2 年以上のフォローアップ完了後として計画した中間解析の結果である。中間解析時点で、384

件の PFS イベントが発生し（最終解析に必要な 466 件の 82.4%）、調整した α は 0.0239（Lan-DeMets の O' Brien-Fleming 型の消費関数を用いて調整）であった。

PFS の主解析は、IRC 判定に基づく主要定義の PFS とし、層別ログランク検定を実施した。副次解析として、IRC 判定に基づく ITT 定義の PFS を同様に解析した。

PFS、TTR、DOR 及び OS は Kaplan-Meier 法を用いて推定した。群間比較には、層別ログランク検定を適宜用いた。中央値の信頼区間（以下、CI）は、Brookmeyer and Crowley 法により log-log 変換を用いて推定した。Ld 群に対する E-Ld 群のハザード比（以下、HR）の CI は、層別 Cox 比例ハザードモデルを用いて推定した。時点ごとの PFS 率（1 年 PFS 率等）は、log-log 変換を適用した 95%CI とともに Kaplan-Meier 法を用いて算出した。

あらかじめ規定した潜在的な予後因子で調整した治療効果の推定のため、層別 Cox 回帰モデルを用いて PFS の感度分析を実施した。

奏効割合の群間比較には、層別 Cochran-Maentel-Haenszel 検定を用いた。2 項比率の CI の算出には Clopper-Pearson 法を用いた。奏効割合の群間差の CI は、DerSimonian and Laird 法により固定効果モデル（Δ^2 を 0 と仮定）を用い、層別因子で調整した。奏効割合の主解析は、IRC 判定による BOR に基づく奏効割合とした。

解析に用いる層別因子（β2-ミクログロブリン値、前治療レジメン数及び IMiDs による治療歴の有無）は、音声自動応答システムに入力されたデータとした。

P 値はいずれも両側とした。主要評価項目である PFS 及び奏効割合、並びに副次評価項目である OS の解析は階層的に実施し、両側 CI の α は主要評価項目の名目有意水準とした。これらの評価項目の両側 95%CI も示した。その他の評価項目の両側 95%CI は推定目的として算出した。

本資料に記載した OS は、PFS の中間解析の 1 年後（PFS の中間解析で統計学的に有意である場合）として計画した中間解析の結果である。副次評価項目である OS の群間比較は、試験全体の第一種の過誤確率を 5%に制御するため、主要評価項目である PFS 及び奏効割合に対して階層的に実施した。PFS 及び奏効割合の結果がともに統計学的に有意であったことから、OS の全体の α は 0.05 とした。OS 中間解析時点で、295 件のイベントが発生し（最終解析に必要な 427 件の 69%）、調整した α は 0.014（O' Brien-Fleming 型の消費関数を用いて調整）であった。

試験全体の解析に加え、E-Ld 療法の一貫性を評価するため、ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性別の PFS 及び奏効割合の部分集団解析も実施した。

1.2.2 HuLuc63-1703 試験

本試験では、治験実施計画書に定めたスケジュールで実施した、SPEP、UPEP、SIFE、UIFE、骨検査及び髄外性形質細胞腫の評価結果（身体所見及び画像所見）に基づき抗腫瘍効果を評価した。腫瘍評価は来院スケジュールに沿って各サイクルで実施した。PD 評価、MM に対する後治療及び生存情報について、投与終了後 60 日までの追跡調査及びそれ以降の追加調査時に確認した。腫瘍評価は、

IMWG 規準（APPENDIX 2 及び APPENDIX 3）に基づき治験担当医師が実施した。腫瘍評価は、スクリーニング時並びにサイクル 1 及び 2 の Day 1 及び 22、サイクル 3 以降の Day 1 及び 15 に実施し、PD 又は耐容不能な毒性が発現するまで継続した。PD 後は、生存及び骨髄腫に対する後治療について、3 ヵ月ごとに追跡調査した。なお、長期の安全性及び生存情報の追跡調査結果に関しては、最終の治験総括報告書（以下、CSR）で要約する予定である。

第 1b 相期では治験薬の投与を受けた被験者（安全性解析対象集団）28 例を、第 2 相期ではランダム割付けされた被験者（ITT 集団）73 例を対象に、以下に示す有効性評価項目を評価した。

- 奏効割合（第 1b 相期：副次評価項目、第 2 相期：主要評価項目）：治験担当医師判定に基づく BOR が PR 以上（sCR、CR、VGPR 又は PR）であった被験者の割合と定義した。

以下、いずれも第 1b 相期及び第 2 相期ともに副次評価項目

- TTR：治験薬初回投与開始日（第 1b 相期）又はランダム割付け日（第 2 相期）から PR 以上に到達したことが最初に確認された日までの期間と定義した。TTR の解析対象は、PR 以上に到達した被験者のみとした。
- DOR：PR 以上に到達したことが最初に確認された日から PD が確認された日までの期間と定義した。DOR の解析対象は、PR 以上に到達した被験者のみとした。
- PFS：本薬初回投与開始日（第 1b 相期）又はランダム割付け日（第 2 相期）から PD 又は死亡までの期間と定義した。
  - PD を認めず生存している被験者は、最後に IMWG 規準に基づき腫瘍評価を実施した日又は後治療開始日のいずれか早い日をもって打ち切りとした。ベースライン以降に IMWG 規準に基づく腫瘍評価が実施されていない被験者は、本薬初回投与開始日（第 1 相期）又はランダム割付け日（第 2 相期）をもって打ち切りとした。

奏効割合は、第 1b 相期では試験全体及び用量コホートごとに、第 2 相期では試験全体及び用量群ごとに示した。95%CI は Clopper-Pearson 法を用いて算出した。

PFS 及び DOR は Kaplan-Meier 法を用いて推定した。TTR は記述統計量を示した。

なお、本資料では、より多くの被験者が登録され、有効性評価を主要目的とした第 2 相期の成績を中心に記載する。また、本試験の第 2 相期では被験者を本薬 10 mg/kg 群又は 20 mg/kg 群にランダムに割り付けたが、両群の奏効割合及び PFS に大きな差は認められなかったことから、両群（計 73 例）を統合した結果を主に記載する。

1.2.3 CA204005 試験

本試験では、治験実施計画書に定めたスケジュールで実施した、SPEP、UPEP、SIFE、UIFE、補正カルシウム（血清カルシウム及び血清アルブミン）、尿中遊離軽鎖、骨髄評価、骨検査及び髄外性形質細胞腫の評価結果（身体所見及び画像所見）に基づき抗腫瘍効果を評価した。腫瘍評価は、治験実施計画書に規定した modified EBMT 規準（APPENDIX 4）に基づき治験責任医師等が実施した。本試験で用いた modified EBMT 規準は、IMWG 規準にある VGPR を EMBT 規準に取り入れて定義した。腫瘍評価は、スクリーニング時及びサイクル 2 以降の Day 1 に（又は各サイクルで少なくとも 1

回）実施し、被験者ごとの BOR の一覧表を作成した。本試験の主要目的は安全性及び耐容性の評価であり、有効性は副次目的として検討した。

2 個々の試験結果の要約

2.1 CA204004 試験

本試験は、1～3 レジメンの前治療歴のある再発又は難治性の MM 患者を対象とした、日本を含む国際共同第 3 相試験であり、E-Ld 療法の抗腫瘍効果を Ld 療法と比較することを主要目的として実施した。本試験では IRC を設置し、modified EBMT 規準に基づき腫瘍評価を実施した。

646 例が E-Ld 群又は Ld 群にランダムに割り付けられ（E-Ld 群 321 例及び Ld 群 325 例）、そのうち 635 例に治験薬が投与された（E-Ld 群 318 例及び Ld 群 317 例：E-Ld 群に割り付けられた 1 例は Ld 療法のみ施行されたため、治験薬投与例を対象とした解析では Ld 群に含めた）。

主要評価項目である PFS 及び奏効割合ともに E-Ld 群は Ld 群と比較して統計学的に有意な改善を認め、主要評価項目はいずれも達成された。

主要評価項目の一つである PFS（主要定義）の中央値は、E-Ld 群 19.35 ヵ月（95%CI：16.62, 22.18）及び Ld 群 14.85 ヵ月（95%CI：12.12, 17.22）であった。HR（E-Ld 群／Ld 群）は 0.70（97.61%CI：0.55, 0.88、両側 p= 0.0004）であり、E-Ld 群では Ld 群に比べて PFS イベントリスクが 30%減少した。後治療を開始した被験者を打ち切りとしない PFS（ITT 定義）の中央値は、E-Ld 群 18.50 ヵ月（95%CI：16.46, 21.42）及び Ld 群 14.32 ヵ月（95%CI：11.99, 15.97）であった。HR は 0.68（97.61%CI：0.55, 0.85）であり、本解析において E-Ld 群では Ld 群に比べ PFS イベントリスクが 32%減少した。

もう一つの主要評価項目である奏効割合は、E-Ld 群 79%（252/321 例、95%CI：73.6, 82.9）及び Ld 群 66%（213/325 例、95%CI：60.1, 70.7）であった。Cochran-Mantel-Haenszel 法による共通オッズ比（E-Ld 群／Ld 群）の推定値は 1.94（99.5%CI：1.17, 3.23、p= 0.0002）であった。

副次評価項目である OS の中央値は、中間解析の結果、E-Ld 群 43.66 ヵ月（95%CI：40.34, NE）及び Ld 群 39.56 ヵ月（95%CI：33.25, NE）であった。HR は 0.77［98.6%CI：0.58, 1.03, p= 0.0257（調整済み α= 0.014）］であり、E-Ld 群では Ld 群に比べて 23%の死亡リスクの減少がみられた。調整した有意水準の下で統計学的に有意な差は得られなかったものの、E-Ld 群では Ld 群よりも OS が延長する傾向がみられた。

その他の有効性評価項目について、TTR の中央値は、両群とも 1.87 ヵ月（範囲：E-Ld 群< 0.1～19.6 ヵ月及び Ld 群 0.8～13.0 ヵ月）であった。DOR の中央値は、E-Ld 群 20.73 ヵ月（95%CI：17.54, 26.78）及び Ld 群 16.62 ヵ月（95%CI：14.78, 19.35）であった。

2.2 HuLuc63-1703 試験

本試験は、1～3 レジメンの前治療歴のある再発又は難治性の MM 患者を対象とした海外第 1b/2 相試験であった。第 1b 相期は、Ld 療法と併用した際の本薬の MTD の評価、第 2 相期は E-Ld 療法の有効性の評価を主要目的として実施した。

第 1b 相期で Ld 療法との併用で本薬 5、10、20 mg/kg をそれぞれ 3 例、3 例、22 例に投与した結果、最大用量の 20 mg/kg でも MTD には到達せず、E-Ld 療法の耐容性は良好であった。

本試験の第 2 相期には、73 例が本薬 10 mg/kg 群又は 20 mg/kg 群にランダムに割り付けられ（10 mg/kg 群 36 例及び 20 mg/kg 群 37 例）、73 例全例に治験薬が投与された。

IMWG 規準に基づき評価した結果、第 2 相期の主要評価項目である奏効割合は、84%（61/73 例、95%CI：73.0, 91.2）であった。副次評価項目について、DOR の中央値は 29.24 ヵ月（95%CI：18.2, NE）、PFS の中央値は 28.62 ヵ月（95%CI：16.6, 43.1）、TTR の中央値は 1.0 ヵ月（範囲：0.7～19.2 ヵ月）であった。

2.3 CA204005 試験

本試験は、1～4 レジメンの前治療歴のある再発又は難治性の MM 患者を対象とした国内第 1 相試験であり、本薬を Ld 療法と併用した際の安全性及び耐容性の評価を主要目的として実施した。副次目的として日本人患者での E-Ld 療法の有効性を検討した。

10 mg/kg 群 3 例、20 mg/kg 群 3 例、計 6 例に治験薬が投与された。用量制限毒性は認められず、日本人の再発又は難治性 MM 患者に対する E-Ld 療法の耐容性は良好であった。

Modified EBMT 規準に基づき評価した結果、6 例中 5 例（83%）が PR 以上の奏効に到達した（CR：1 例、VGPR：3 例、PR：1 例）。残り 1 例は minor (minimal) response と判定された。

3 全試験を通しての結果の比較と解析

本項は、主要な有効性評価試験として用いた、日本を含む国際共同第 3 相試験（004 試験）及び海外第 1b/2 相試験（1703 試験）の第 2 相期を中心に記載する。

004 試験に登録された日本人被験者での部分集団解析結果は 3.4.1 項に示す。また、国内第 1 相試験である 005 試験の主な結果を 3.4.2 項に示す。

3.1 試験対象集団

004 試験及び 1703 試験（第 2 相期）の被験者の年齢、性別、ベースラインの疾患特性、前治療レジメン数及び種類はおおむね同様であった。

3.1.1 被験者の内訳

CA204004 試験

21 ヵ国 168 施設から 761 例が本試験に登録された。欧州からの登録が多く［ランダム割付けされた被験者 646 例中 390 例（60%）］、日本からは 63 例が登録された。646 例が E-Ld 群（321 例）又は Ld 群（325 例）にランダムに割り付けられ、646 例中 635 例（98%）に治験薬が投与された（E-Ld 群 318 例及び Ld 群 317 例：E-Ld 群に割り付けられた 1 例は Ld 療法のみ施行されたため、治験薬投与例を対象とした解析では Ld 群に含めた）。有効性の解析対象は、ランダム割付けされた 646 例とした。

データカットオフ時点で 179 例（28%）［E-Ld 群 113 例（35%）及び Ld 群 66 例（21%）］は投与継続中であり、投与を中止した被験者は 456 例（72%）であった。最も多かった中止理由は PD（計 284 例、E-Ld 群 135 例及び Ld 群 149 例）であった。治験薬の毒性により中止した被験者は、70 例（E-Ld 群 28 例及び Ld 群 42 例）であった。

HuLuc63-1703 試験

1703 試験は、北アメリカ（カナダ及び米国）及び欧州（フランス及びドイツ）の 17 施設で実施され、計 102 例（第 1b 相期 29 例、第 2 相期 73 例）の被験者が登録された。第 2 相期で登録された被験者 73 例全例が 10 mg/kg 群（36 例）又は 20 mg/kg 群（37 例）にランダムに割り付けられ、治験薬の投与を受けた。第 2 相期の有効性の解析対象は、ランダム割付けされた 73 例とした。

ランダム割付けされた 73 例のうち、データカットオフ時点で 13 例（18%）は投与継続中であり、投与を中止した被験者は 60 例（82%）であった。主な中止理由は、PD（34 例）、有害事象（12 例）、被験者判断（8 例）、治験担当医師判断（6 例）であった。

3.1.2 人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性

004 試験の被験者の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は、E-Ld 群及び Ld 群でおおむね同様であった。本項では、群間に大きな差異はないことから、試験全体の結果を記載する。

004 試験では 1703 試験に比べ年齢が高く、高リスクの被験者が多かったが、その差は大きなものではなく、人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は両試験でおおむね同様であった。

- 半数以上の被験者は男性（004 試験 60%、1703 試験 59%）で、多くの被験者は白人（両試験とも 84%）であった。
- 年齢の中央値は、004 試験は 66 歳、1703 試験は 63 歳であり、75 歳以上の割合は、004 試験は 20%、1703 試験は 8%であった。

主なベースラインの疾患特性を試験ごとに以下に示す。

CA204004 試験

- 罹病期間の中央値は 3.5 年であった。

- 多くの被験者（70%）は免疫グロブリン（以下、Ig）G 型 MM であった。
- 国際病期分類（以下、ISS）は、被験者の半数以上（53%）で II 期又は III 期であった。
- 溶骨性骨病変の数は、被験者の半数以上（53%）で 4 ヵ所以上であった。
- 米国東海岸癌臨床試験グループ（以下、ECOG）Performance Status は、ほとんどの被験者で 0 又は 1 であり（0：47%、1：44%）、2 の被験者の割合は 9%であった。
- 多くの被験者（70%）は標準リスクであり、高リスク患者の割合は 20%であった。

HuLuc63-1703 試験

- 罹病期間の中央値は 4.5 年であった。
- ISS は、多くの被験者［64%（47 例）］で II 期又は III 期であった。
- ECOG Performance Status は、ほとんどの被験者で 0 又は 1 であり［0：41%（30 例）、1：55%（40 例）］、2 の被験者の割合は 4%（3 例）であった。
- 多くの被験者［74%（54 例）］は標準リスクであり、被験者の 6%（4 例）は高リスク患者、7%（5 例）は低リスク患者であった［10 例（14%）は不明］。

3.1.3 前治療歴

CA204004 試験

004 試験は、再発又は難治性の MM 患者を対象とした。1～3 レジメンの前治療歴を有し、直前の治療で PD を認めた患者を組み入れた。レナリドミドによる治療歴がある場合は、以下すべての条件を満たすこととした：1）BOR が PR 以上、2）レナリドミド投与中又は最終投与から 9 ヵ月以内に進行を認めていない、3）Grade 3 以上の因果関係のある有害事象によるレナリドミドの中止ではない、4）レナリドミドの投与期間が 9 サイクル以下で、最終投与から PD までの期間が 9 ヵ月以上。

- 35%の被験者は直前の治療に対して難治性であり、残りの 65%は直前の治療後に再発した被験者であった。
- 前治療レジメン数の中央値は 2（範囲：1～4）であった。
- 最も多くの被験者が受けたことのある治療レジメンは、ボルテゾミブ＋デキサメタゾン併用療法（20%）であった。
- その他の治療レジメンでは、シクロホスファミド＋デキサメタゾン＋サリドマイドの併用療法を 9%、ボルテゾミブ＋シクロホスファミド＋デキサメタゾンの併用療法を 9%、メルファラン＋プレドニゾン＋サリドマイドの併用療法を 7%の被験者が受けていた。
- ボルテゾミブ、サリドマイド、レナリドミドによる治療歴のある被験者の割合は、それぞれ 70%、48%、6%であった。
- メルファランによる治療歴のある被験者の割合は、E-Ld 群 69%及び Ld 群 61%であった。
- 幹細胞移植歴のある被験者の割合は 55%、放射線療法歴のある被験者の割合は 23%であった。

HuLuc63-1703 試験

1703 試験は、1～3 レジメンの前治療歴を有する、再発又は難治性の MM 患者を対象とした。レナリドミドによる治療歴がある患者は本試験の対象から除外した。

- 33%（24 例）の被験者は直前の治療に対して難治性であった（1 例は難治性か否か不明）。
- 半数以上［55%（40 例）］の被験者は 2 又は 3 レジメンの前治療歴を有していた［1 レジメン：45%（33 例）、2 レジメン：44%（32 例）、3 レジメン：11%（8 例）］。
- ボルテゾミブ、IMiDs、サリドマイドによる前治療歴のある被験者の割合は、それぞれ 60%（44 例）、63%（46 例）、62%（45 例）であった。
- 多くの被験者［82%（60 例）］が幹細胞移植歴を有していた。
- 放射線療法歴のある被験者の割合は 21%（15 例）であった。

3.2 全有効性試験の結果の比較検討

3.2.1 投与状況

CA204004 試験

投与サイクル数の中央値は、E-Ld 群 19 サイクル及び Ld 群 14 サイクルであり、E-Ld 群では Ld 群よりも 5 サイクル（4.6 ヵ月）長かった。E-Ld 群の各薬剤の投与期間の中央値は、いずれも約 17 ヵ月であった。Ld 群のレナリドミド及びデキサメタゾンの投与期間の中央値は、それぞれ 12.45 ヵ月及び 11.99 ヵ月であった。

Relative dose intensity を Table 3.2.1-1 に示す。

E-Ld 群の多くの被験者で、規定どおりの本薬の投与が可能であった。レナリドミド及びデキサメタゾンの relative dose intensity（規定投与量に対する実際の投与量の比率）が 90%以上であった被験者の割合は、両群で同程度であった。本薬を併用することによるレナリドミド及びデキサメタゾンの dose intensity への影響は認められなかった。

Table 3.2.1-1: Relative dose intensity （CA204004 試験、治験薬投与例）

N (%)	E-Ld (N=318)			Ld (N=317)	
	E	L	D	L	D
Relative Dose intensity					
≥ 90%	**264 (83)**	**163 (51)**	**146 (46)**	**161 (51)**	**148 (47)**
80-89%	35 (11)	41 (13)	61 (19)	46 (15)	51 (16)
70-79%	12 (4)	27 (8)	25 (8)	29 (9)	33 (10)
60-69%	2 (1)	30 (9)	26 (8)	25 (8)	26 (8)
< 60%	5 (2)	56 (18)	60 (19)	55 (17)	59 (19)

Abbreviations: E= elotuzumab; L= lenalidomide; d= dexamethasone
Source: CA204004 study CSR Table 6.1.1-1

HuLuc63-1703 試験

第 2 相期で治験薬投与を受けた 73 例における投与期間の中央値は 14.8 ヵ月であった。本薬の relative dose intensity が 90%以上であった被験者の割合は 81%であり、多くの被験者で規定どおり本

薬の投与が可能であった。本薬の relative dose intensity の中央値は 96%であり、耐容性は良好であった。レナリドミド及びデキサメタゾンの relative dose intensity の中央値は、それぞれ 77%及び 75%であった。

3.2.2 無増悪生存期間（PFS）及び奏効割合

E-Ld 療法による PFS 及び奏効割合は 004 試験及び 1703 試験の第 2 相期で一貫した結果が得られ、再発又は難治性の MM 患者での E-Ld 療法の抗腫瘍効果が確認された。

腫瘍評価は、004 試験では modified EBMT 規準、1703 試験では IMWG 規準に基づき実施した。

無増悪生存期間（PFS）：

CA204004 試験（PFS—主要評価項目）

IRC 判定に基づく主要定義の PFS の Kaplan-Meier 曲線を Figure 3.2.2-1 に、IRC 判定に基づく ITT 定義の PFS の Kaplan-Meier 曲線を Figure 3.2.2-2 に示す。

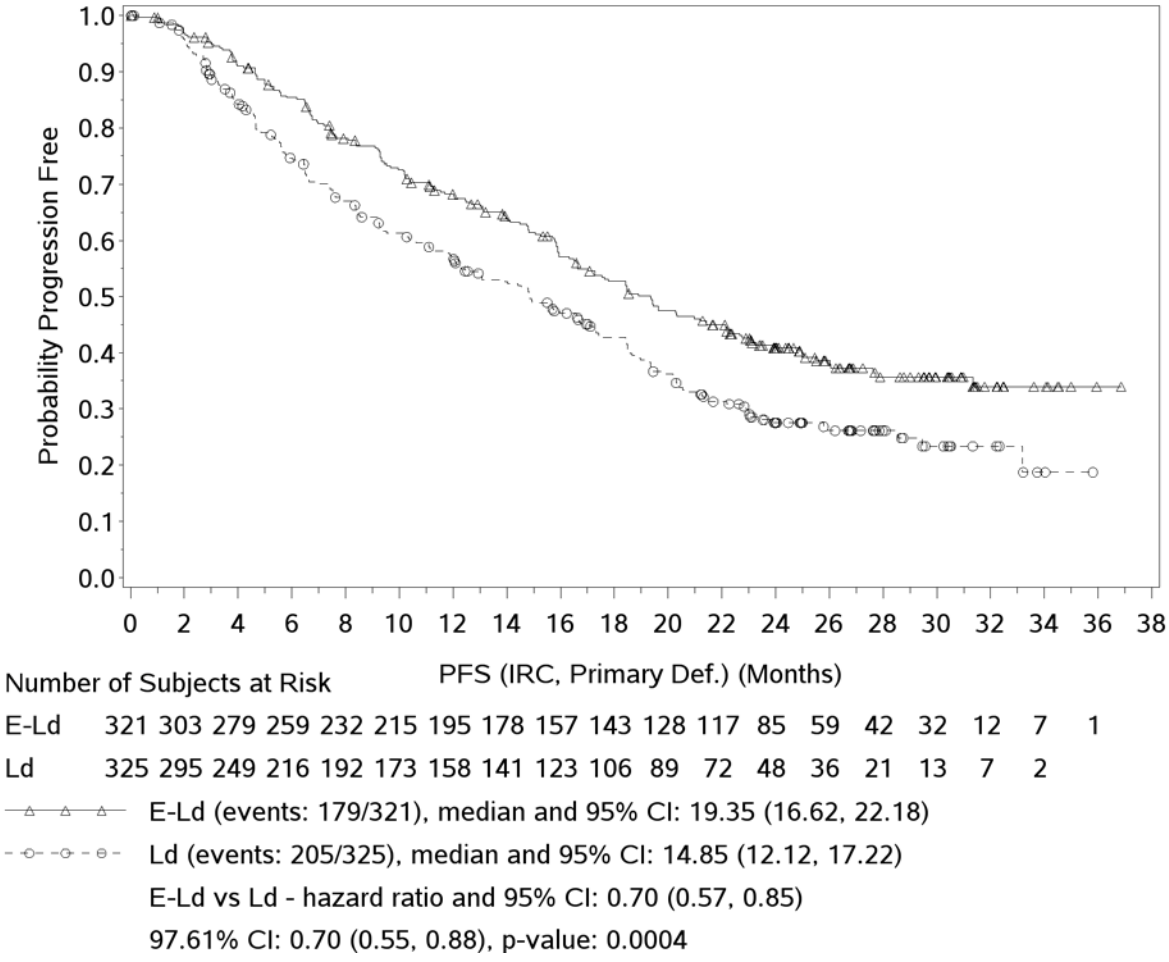
再発又は難治性の MM 患者に対する本薬 10 mg/kg の Ld 療法との併用は、Ld 療法のみの場合と比較し PFS を統計学的に有意に延長することが示され、本試験の主要評価項目の一つが達成された。

- PFS 中間解析時点で、E-Ld 群 179 件（56%）及び Ld 群 205 件（63%）の PFS イベント（PD 又は死亡）が発生した。
  - E-Ld 群 142 例及び Ld 群 120 例が主要定義の PFS において打ち切りとなった。このうち、E-Ld 群 13 例及び Ld 群 26 例は、以下の理由により主要定義では打ち切りとなったが、ITT 定義の PFS ではイベントとみなされた。
    - MM に対する後治療を開始：E-Ld 群 9 例及び Ld 群 18 例
    - 評価無し（最後の評価から 10 週以上経過後に PD 若しくは死亡、又は適切な評価がない）：E-Ld 群 4 例及び Ld 群 7 例
    - 投与期間中に適切な評価がなくランダム割付けから 10 週以上経過後に死亡：E-Ld 群 0 例及び Ld 群 1 例
- PFS イベントを認めなかった被験者での追跡期間の中央値は、24.48 ヵ月（E-Ld 群 24.87 ヵ月及び Ld 群 23.95 ヵ月）であった。
- IRC 判定に基づく主要定義の PFS において、E-Ld 群では Ld 群に比べ PFS イベントリスクが 30%減少した。Ld 群に対する E-Ld 群の HR は 0.70（97.61% CI：0.55, 0.88、p= 0.0004）、調整済み α は 0.0239 であった。
- 1 年 PFS 率は Ld 群の 57%（95%CI：0.51, 0.62）に対し E-Ld 群は 68%（95%CI：0.63, 0.73）、2 年 PFS 率は Ld 群 27%（95%CI：0.22, 0.33）に対し E-Ld 群は 41%（95%CI：0.35, 0.47）であった。
- IRC 判定に基づく主要定義の PFS の中央値は、E-Ld 群 19.35 ヵ月（95%CI：16.62, 22.18）及び Ld 群 14.85 ヵ月（95%CI：12.12, 17.22）であった［HR：0.70（97.61% CI：0.55, 0.88、p= 0.0004；調整済み α= 0.0239）］。両群の Kaplan-Meier 曲線の乖離は時間の経過に伴い拡大した。
- PFS 主解析の結果は、副次解析とした ITT 定義の PFS と一貫していた。
  - ITT 定義では、E-Ld 群 192 件（60%）及び Ld 群 231 件（71%）の PFS イベントが発生した。

– IRC 判定に基づく ITT 定義の PFS において、E-Ld 群では Ld 群に比べ PFS イベントリスクが 32%減少した［HR（E-Ld 群／Ld 群）：0.68（97.61%CI：0.55, 0.85）、p= 0.0001］。
– ITT 定義での 1 年 PFS 率は Ld 群の 56%（95%CI：0.50, 0.61）に対し E-Ld 群は 68%（95%CI：0.63, 0.73）、2 年 PFS 率は Ld 群 26%（95%CI：0.21, 0.31）に対し E-Ld 群は 39%（95%CI：0.34, 0.45）であった。
– IRC 判定に基づく ITT 定義の PFS の中央値は、E-Ld 群 18.50 ヵ月（95%CI：16.46, 21.42）及び Ld 群 14.32 ヵ月（95%CI：11.99, 15.97）であった。

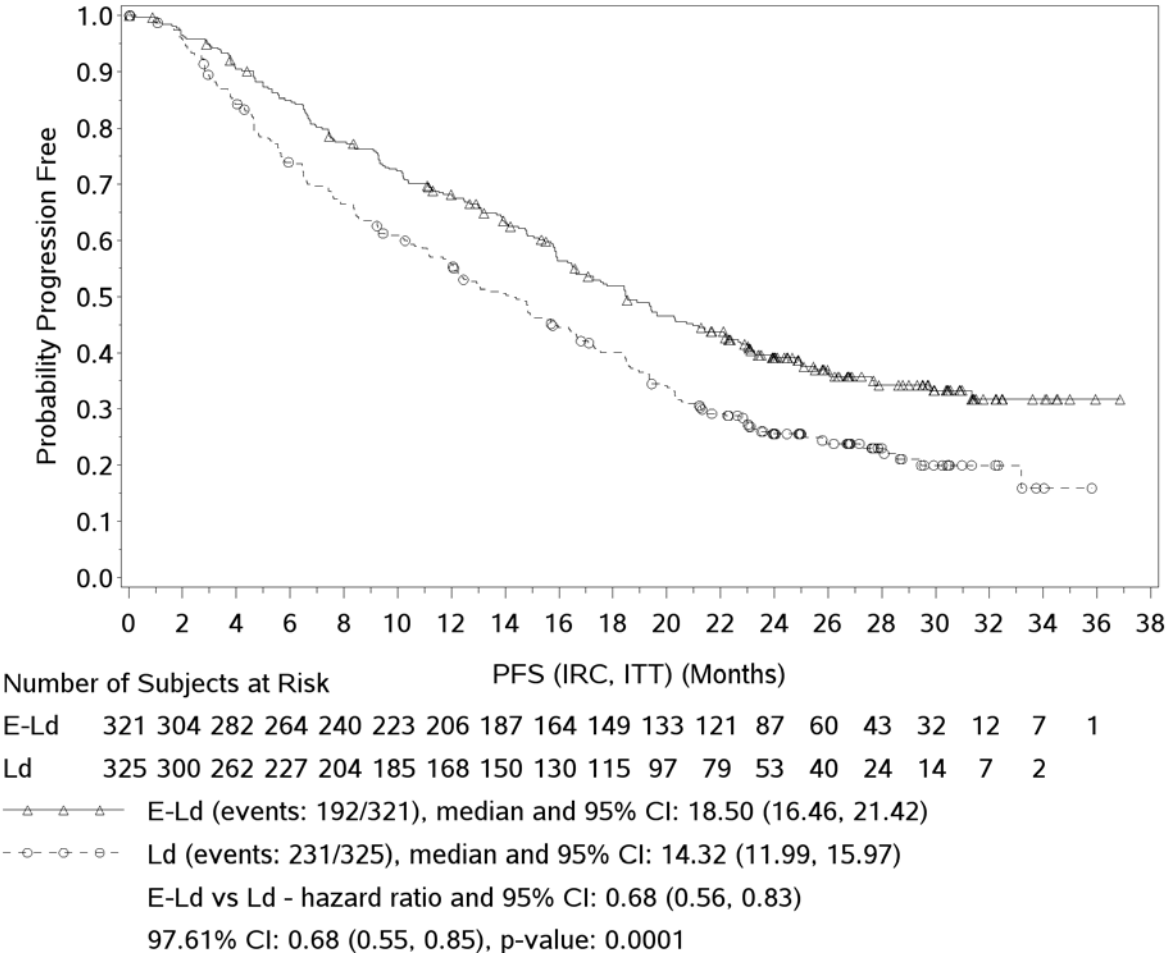
- PFS のその他の副次解析（治験担当医師判定に基づく主要定義及び治験担当医師判定に基づく ITT 定義）の結果も主解析（IRC 判定に基づく主要定義）と一貫しており（それぞれ 35%及び 36%の PFS イベントリスクの減少）、結果の頑健性が示された（004 試験 CSR 7.2.2 項参照）。
- 感度分析（ベースラインの因子で調整した Cox 回帰モデルを用いた解析を含む）の結果（HR：0.69～0.74）も、PFS 主解析の結果を支持するものであった（004 試験 CSR 7.2.1.3 項参照）。

Figure 3.2.2-1: IRC 判定に基づく主要定義の無増悪生存期間（PFS）の Kaplan-Meier 曲線（CA204004 試験、ランダム割付けされた被験者）



Symbols represent censored observations. Adjusted alpha level = 0.0239. Stratified by β2 microglobulin (< 3.5 mg/L vs >= 3.5 mg/L), number of prior lines of therapy (1 vs 2 or 3) and prior IMiD (no vs prior thalidomide only vs other) at randomization.
Source: CA204004 study CSR Figure 7.2.1.1-1

Figure 3.2.2-2: **IRC 判定に基づく ITT 定義の無増悪生存期間（PFS）の Kaplan-Meier 曲線（CA204004 試験、ランダム割付けされた被験者）**



Symbols represent censored observations. Adjusted alpha level = 0.0239. Stratified by β2 microglobulin (< 3.5 mg/L vs >= 3.5 mg/L), number of prior lines of therapy (1 vs 2 or 3) and prior IMiD (no vs prior thalidomide only vs other) at randomization.
Source: CA204004 study CSR Figure 7.2.1.2-1

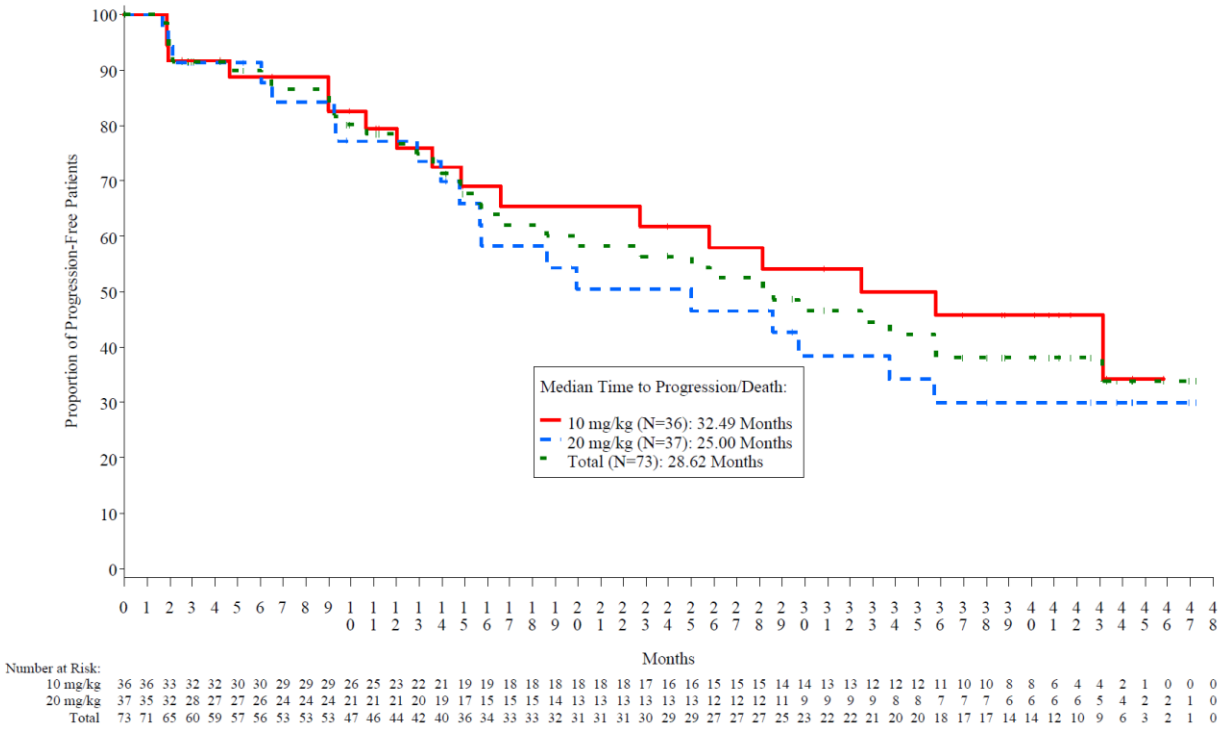
HuLuc63-1703 試験（PFS—副次評価項目）

治験担当医師判定に基づく PFS の Kaplan-Meier 曲線を Figure 3.2.2-3 に示す。

本試験の第 2 相期の PFS の結果（本薬 10 mg/kg 群及び 20 mg/kg 群を統合）は、004 試験の結果を支持するものであった。

- 治験担当医師判定に基づく PFS の中央値は、28.62 ヵ月（95%CI：16.6, 43.1）であった。
- 1 年 PFS 率は 78%、2 年 PFS 率は 56%、3 年 PFS 率は 38%であった（APPENDIX 5 参照）。
- PFS イベントがなく打ち切りとなった被験者（37 例）での追跡期間の中央値は、29.44 ヵ月であった。

Figure 3.2.2-3: **無増悪生存期間（PFS）の Kaplan-Meier 曲線（HuLuc63-1703 試験の第 2 相期、ITT 集団）**



Source: HuLuc63-1703 study CSR Figure 5

奏効割合：

CA204004 試験（奏効割合―主要評価項目）

再発又は難治性の MM 患者に対する本薬 10 mg/kg の Ld 療法との併用は、Ld 療法のみの場合と比較し奏効割合を統計学的に有意に改善することが示され、本試験の主要評価項目の一つが達成された。

- IRC 判定に基づく奏効割合は、E-Ld 群 78.5%（252/321 例、95%CI：73.6, 82.9）及び Ld 群 65.5%（213/325 例、95%CI：60.1, 70.7）であった［共通オッズ比 1.94（99.5%CI：1.17, 3.23）、p= 0.0002；調整済み α= 0.005］。
  - BOR が PR であった被験者の割合は E-Ld 群 45.8%及び Ld 群 37.5%、VGPR は E-Ld 群 28.3%及び Ld 群 20.6%、CR は E-Ld 群 1.6%及び Ld 群 5.8%、sCR は E-Ld 群 2.8%及び Ld 群 1.5%であった。
  - 感度分析（後治療の実施状況を考慮してプログラムで導出した modified BOR に基づく奏効割合）及び副次解析（治験担当医師判定に基づく奏効割合）の結果は、主解析の結果を支持するものであった。後治療の実施状況を考慮してプログラム上で導出した modified BOR に基づく奏効割合は、E-Ld 群 78.5%（252/321 例、95%CI：73.6, 82.9）及び Ld 群 64.9%（211/325 例、95%CI：59.5, 70.1）［共通オッズ比 1.99（95%CI：1.40, 2.84）、p= 0.0001］、治験担当医師判定に基づく奏効割合は、E-Ld 群 84.7%（272/321 例、95%CI：80.3, 88.5）及び Ld 群 73.5%（239/325 例、95%CI：68.4, 78.3）［共通オッズ比 2.03（95%CI：1.37, 3.00）、p= 0.0004］であった。

HuLuc63-1703 試験（奏効割合―主要評価項目）

1703 試験の第 2 相期の奏効割合は 83.5%（61/73 例、95%CI：73.0, 91.2）であった。BOR が PR であった被験者は 20 例（27.4%）、VGPR は 31 例（42.5%）、CR は 7 例（9.6%）、sCR は 3 例（4.1%）であった。

3.2.3 奏効までの期間（TTR）

CA204004 試験

PR 以上に到達した被験者 465 例での IRC 判定に基づく TTR の中央値は、両群とも 1.87 ヵ月（範囲：E-Ld 群< 0.1～19.6 ヵ月及び Ld 群 0.8～13.0 ヵ月）であった。PR 以上に到達した 511 例での治験担当医師判定に基づく TTR の中央値は、両群とも 1.91 ヵ月（範囲：E-Ld 群< 0.1～30.5 ヵ月及び Ld 群< 0.1～26.7 ヵ月）であった。

HuLuc63-1703 試験

PR 以上に到達した 61 例での治験担当医師判定に基づく TTR の中央値は、1.0 ヵ月（範囲：0.7～19.2 ヵ月）であった。

3.2.4 奏効期間（DOR）

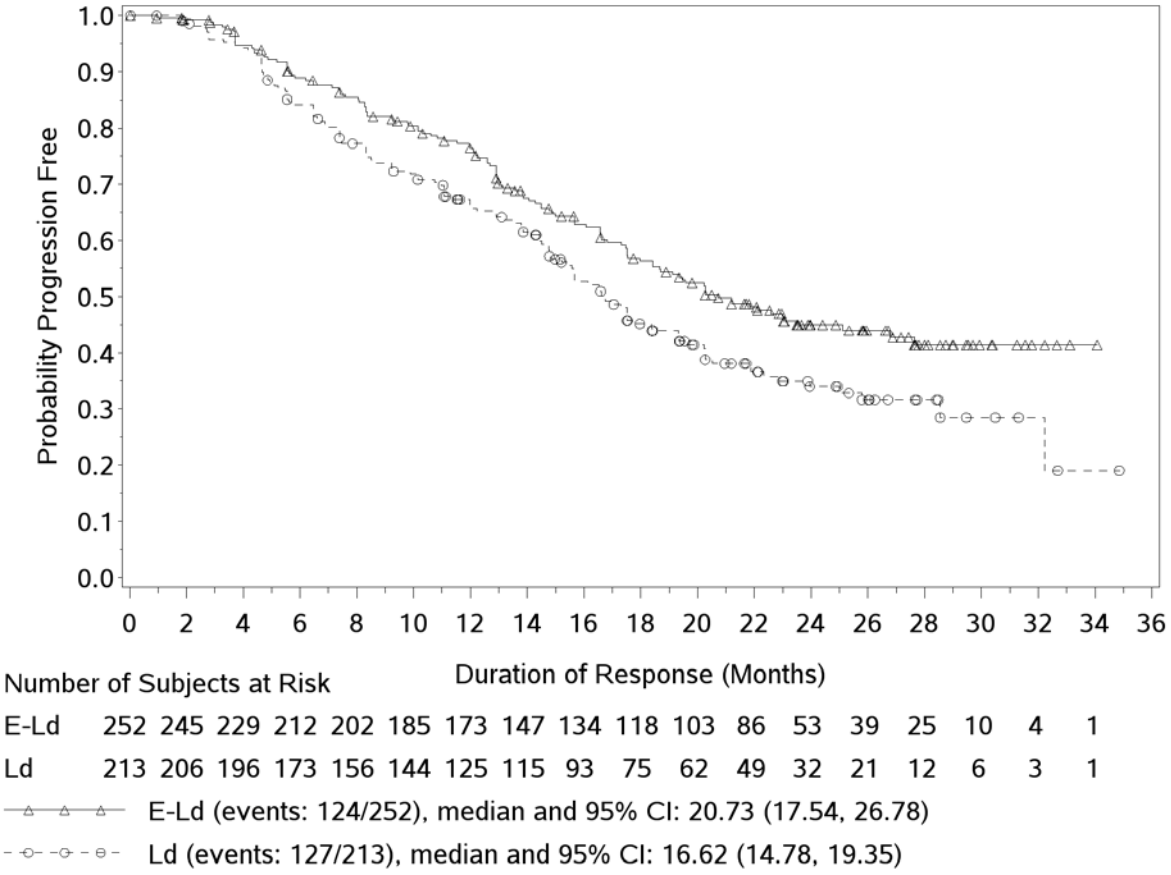
004 試験及び 1703 試験のいずれの結果からも E-Ld 療法の抗腫瘍効果は持続的であった。

CA204004 試験

IRC 判定に基づく DOR の Kaplan-Meier 曲線を Figure 3.2.4-1 に示す。

PR 以上に到達した 465 例での IRC 判定に基づく DOR の中央値は、E-Ld 群 20.73 ヵ月（95%CI：17.54, 26.78）及び Ld 群 16.62 ヵ月（95%CI：14.78, 19.35）であり、E-Ld 群では Ld 群よりも効果は持続的であった。PR 以上に到達した 511 例での治験担当医師判定に基づく DOR の中央値は、E-Ld 群 22.11 ヵ月（95%CI：17.58, 25.10）及び Ld 群 16.13 ヵ月（95%CI：14.42, 18.99）であった。

Figure 3.2.4-1: **IRC 判定に基づく奏効期間（DOR）の Kaplan-Meier 曲線（CA204004 試験、ランダム割付けされ、PR 以上に到達した被験者）**



Symbols represent censored observations.
Source: CA204004 study CSR Figure 7.4.2-1

HuLuc63-1703 試験

PR 以上に到達した 61 例での治験担当医師判定に基づく DOR の中央値は、29.24 ヵ月（95%CI：18.2, NE）であった。

3.2.5 全生存期間（OS）

CA204004 試験

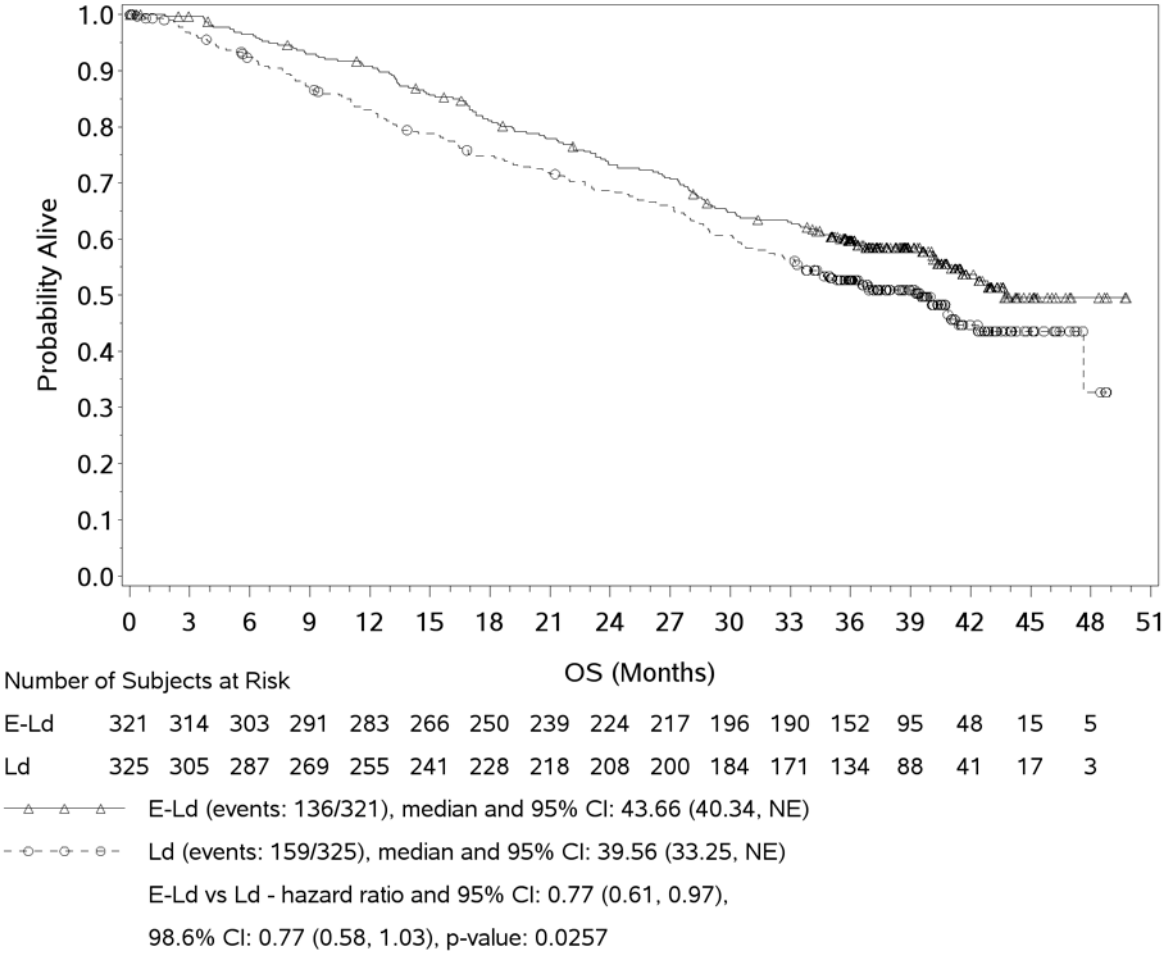
2015 年 10 月 29 日のカットオフデータに基づく中間解析結果を示した。

OS の Kaplan-Meier 曲線を Figure 3.2.5-1 に示す。

調整した有意水準の下で統計学的に有意な差は得られなかったものの、本薬 10 mg/kg を Ld 療法と併用することにより、OS を延長する傾向がみられた。

- OS 中間解析までに認められた死亡イベント数は 295 件（最終解析に必要な 427 件の 69%）であった。
- 死亡イベントがなかった被験者での追跡期間の中央値は、38.67 ヵ月（E-Ld 群 38.70 ヵ月及び Ld 群 38.60 ヵ月）であった。
- E-Ld 群では Ld 群に比べ 23%の死亡リスクの減少がみられた。Ld 群に対する E-Ld 群の HR は 0.77（98.6% CI：0. 58, 1.03、p= 0.0257）、調整済み α は 0.014 であった。
- 1 年生存率は、E-Ld 群 91%（95%CI：0.87, 0.93）及び Ld 群 83%（95%CI：0.78, 0.87）、2 年生存率は E-Ld 群 73%（95%CI：0.68, 0.78）及び Ld 群 69%（95%CI：0.63, 0.73）、3 年生存率は E-Ld 群 60%（95%CI：0.54, 0.65）及び Ld 群 53%（95%CI：0.47, 0.58）であった。
- OS の中央値は、E-Ld 群では 43.66 ヵ月（95%CI：40.34, NE）、Ld 群では 39.56 ヵ月（95%CI：33.25, NE）であった。

Figure 3.2.5-1: **全生存期間（OS）の Kaplan-Meier 曲線（CA204004 試験、ランダム割付けされた被験者）**



Symbols represent censored observations.
Adjusted alpha level = 0.014.
Stratified by B2 microglobulin (<3.5 mg/L vs >=3.5 mg/L), number of prior lines of therapy (1 vs 2 or 3) and prior IMiD (no vs prior thalidomide only vs other) at randomization.
NE = Non-estimable.
Source: CA204004 study CSR addendum 01 Figure 5.2-1

HuLuc63-1703 試験

本試験では OS は評価していない。

3.3 部分集団における結果の比較

本項には、有効性の主な評価資料のうちランダム化比較試験である 004 試験の PFS 及び奏効割合について、部分集団解析の結果を示す。

なお、004 試験に登録された日本人部分集団における有効性解析結果は 3.4.1 項に示した。

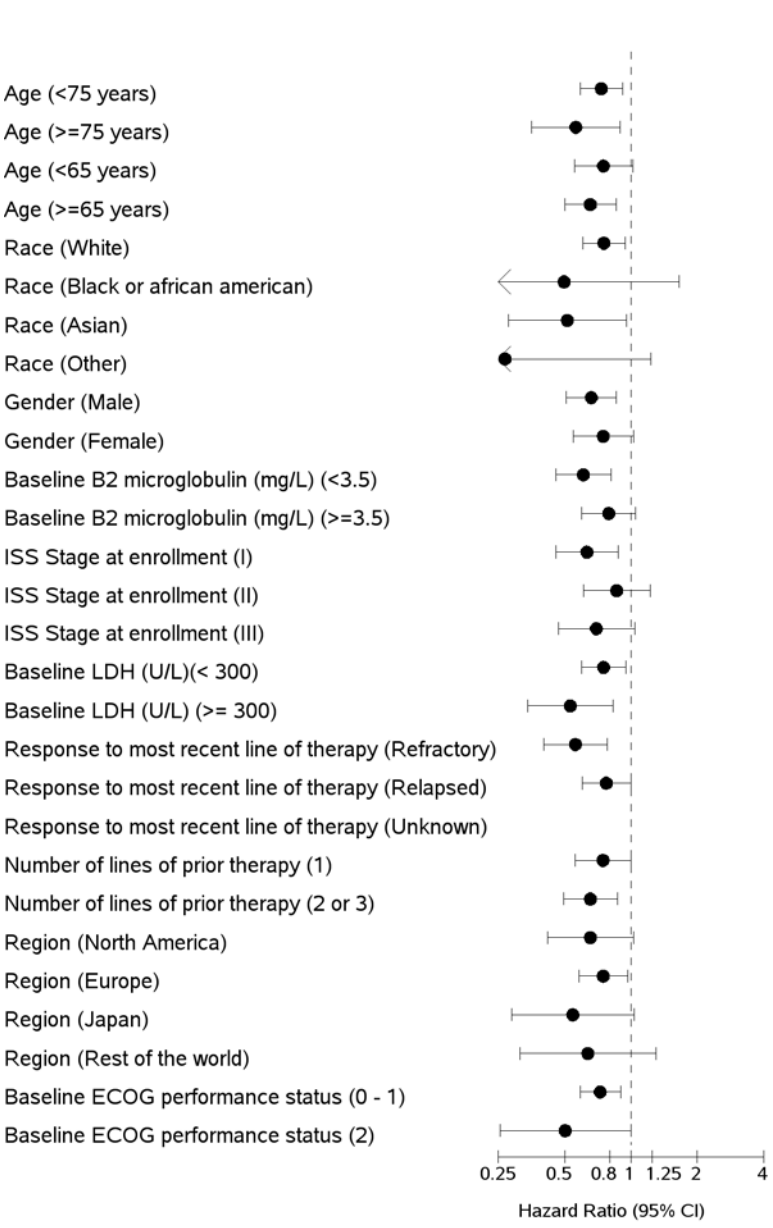
004 試験において、人口統計学的特性、ベースラインの疾患特性及び前治療歴について PFS 及び奏効割合の部分集団解析を行い、再発又は難治性の MM 患者に対する E-Ld 療法の治療効果の一貫性を評価した。その結果、ほとんどの部分集団において一貫した有効性が示された。

無増悪生存期間（PFS）

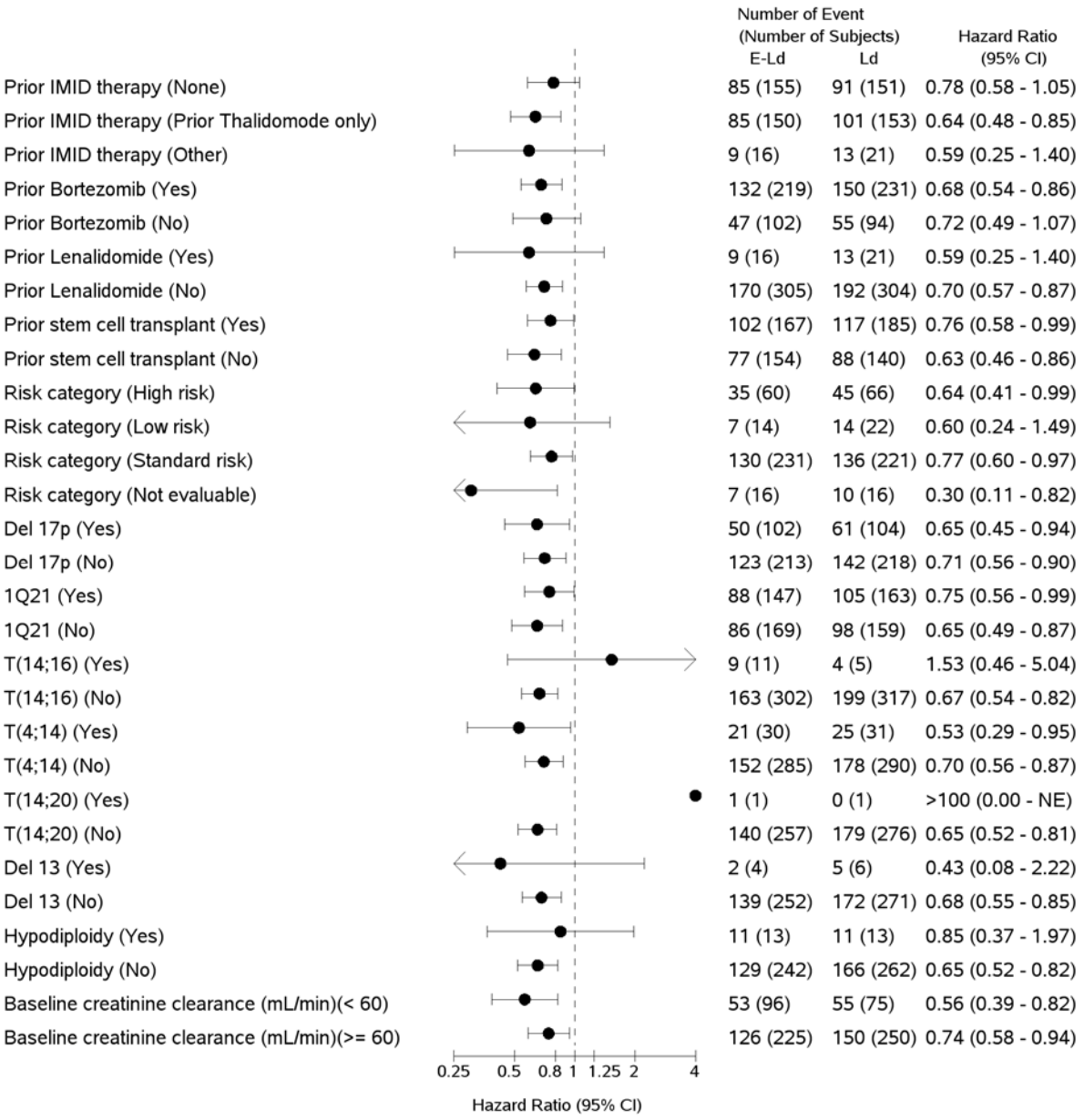
部分集団別の PFS の HR 及びそれらの 95%CI の Forest Plot を Figure 3.3-1 に示す。

潜在的な予後因子別の部分集団解析の結果、ほとんどの部分集団において HR は 1 未満であり、E-Ld 群の PFS は Ld 群よりも一貫して良好であった。

Figure 3.3-1: 部分集団別の無増悪生存期間（PFS：IRC 判定に基づく主要定義）のハザード比及びそれらの 95%信頼区間の Forest Plot（CA204004 試験、ランダム割付けされた被験者）



	Number of Event (Number of Subjects) E-Ld	Ld	Hazard Ratio (95% CI)
Age (<75 years)	146 (253)	165 (264)	0.73 (0.59 - 0.92)
Age (>=75 years)	33 (68)	40 (61)	0.56 (0.35 - 0.89)
Age (<65 years)	78 (134)	87 (142)	0.75 (0.55 - 1.02)
Age (>=65 years)	101 (187)	118 (183)	0.65 (0.50 - 0.85)
Race (White)	153 (264)	170 (280)	0.75 (0.61 - 0.94)
Race (Black or african american)	5 (13)	6 (10)	0.50 (0.15 - 1.65)
Race (Asian)	17 (33)	25 (31)	0.51 (0.28 - 0.95)
Race (Other)	4 (10)	4 (4)	0.27 (0.06 - 1.23)
Gender (Male)	107 (192)	120 (193)	0.66 (0.51 - 0.86)
Gender (Female)	72 (129)	85 (132)	0.75 (0.55 - 1.03)
Baseline B2 microglobulin (mg/L) (<3.5)	82 (173)	107 (179)	0.61 (0.46 - 0.81)
Baseline B2 microglobulin (mg/L) (>=3.5)	97 (147)	98 (146)	0.79 (0.60 - 1.05)
ISS Stage at enrollment (I)	68 (141)	80 (138)	0.63 (0.46 - 0.87)
ISS Stage at enrollment (II)	60 (102)	67 (105)	0.86 (0.61 - 1.22)
ISS Stage at enrollment (III)	48 (66)	50 (68)	0.70 (0.47 - 1.04)
Baseline LDH (U/L)(< 300)	136 (241)	153 (239)	0.75 (0.60 - 0.95)
Baseline LDH (U/L) (>= 300)	37 (69)	45 (76)	0.53 (0.34 - 0.83)
Response to most recent line of therapy (Refractory)	67 (113)	77 (114)	0.56 (0.40 - 0.78)
Response to most recent line of therapy (Relapsed)	112 (207)	128 (211)	0.77 (0.60 - 1.00)
Response to most recent line of therapy (Unknown)	0 (1)	0 (0)	NE (NE - NE)
Number of lines of prior therapy (1)	85 (151)	101 (159)	0.75 (0.56 - 1.00)
Number of lines of prior therapy (2 or 3)	94 (170)	104 (166)	0.65 (0.49 - 0.87)
Region (North America)	37 (66)	39 (68)	0.65 (0.42 - 1.03)
Region (Europe)	113 (196)	124 (194)	0.75 (0.58 - 0.97)
Region (Japan)	16 (31)	23 (29)	0.54 (0.29 - 1.03)
Region (Rest of the world)	13 (28)	19 (34)	0.64 (0.31 - 1.29)
Baseline ECOG performance status (0 - 1)	166 (297)	181 (291)	0.73 (0.59 - 0.90)
Baseline ECOG performance status (2)	13 (24)	24 (34)	0.50 (0.25 - 1.00)



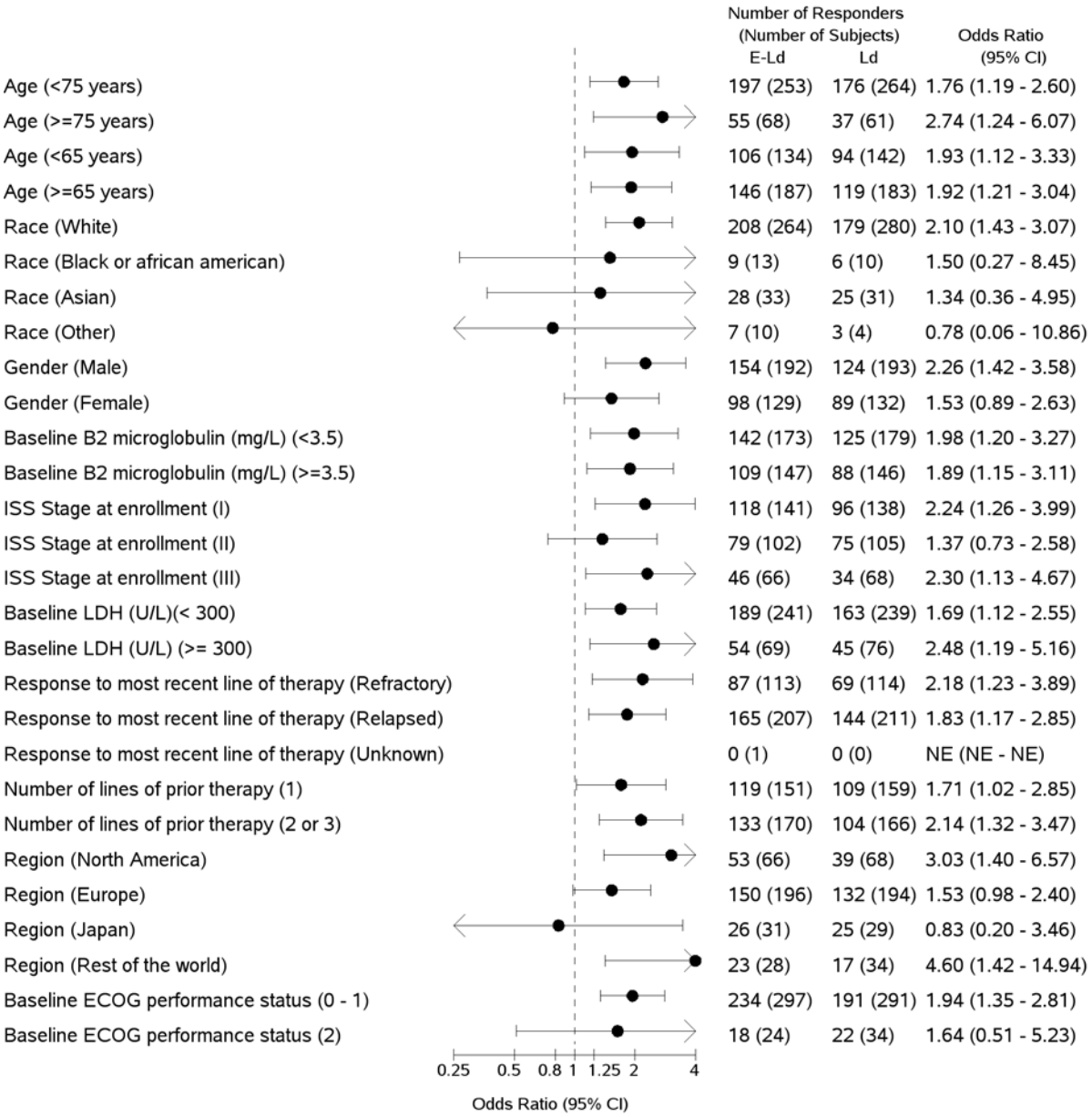
Native Hawaiian or other Pacific Islander is grouped under Other.
NE = Non-estimable.
Source: CA204004 study CSR Figure 7.2.4-1

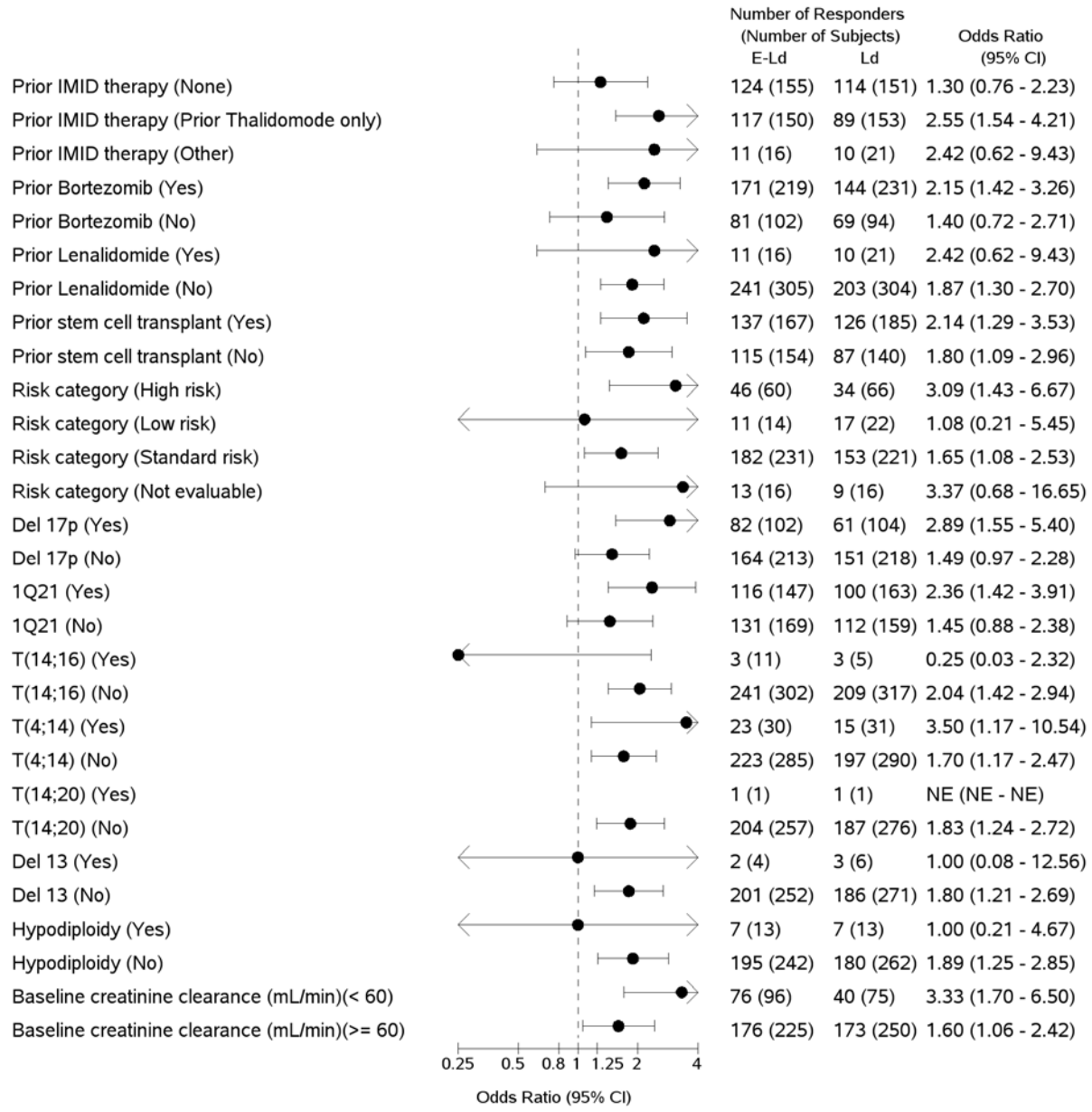
奏効割合

部分集団別の奏効割合のオッズ比及びそれらの 95%CI の Forest Plot を Figure 3.3-2 に示す。

ほとんどの部分集団においてオッズ比は 1 を超えており、E-Ld 群の奏効割合は Ld 群よりも一貫して良好であった。

Figure 3.3-2: **部分集団別の奏効割合（IRC 判定）のオッズ比及びそれらの 95%信頼区間の Forest Plot（CA204004 試験、ランダム割付けされた被験者）**





Native Hawaiian or other Pacific Islander is grouped under Other.
NE = Non-estimable.
Source: CA204004 study CSR Figure 7.3.4-1

3.4 日本人での有効性

3.4.1 CA204004 試験（日本を含む国際共同第 3 相試験）

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て有効性解析を実施した。

本試験では、計 60 例の日本人が E-Ld 群（31 例）又は Ld 群（29 例）にランダムに割り付けられた。日本人での人口統計学的特性、主な疾患特性、前治療歴及び投与状況は両群で同様であり、試験全体ともおおむね類似していた（試験全体：3.1 項参照）。

人口統計学的特性及び疾患特性：

日本人でのベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性を APPENDIX 6～10 に示す。

- 半数以上（60%）の被験者は男性であった。
- 年齢の中央値は 67 歳、75 歳以上の割合は 27%であった。
- 罹病期間の中央値は 3.3 年であった。
- 多くの被験者（73%）は IgG 型 MM であった。
- ISS が II 期又は III 期であった被験者の割合は 33%であった。
- 溶骨性病変の数が 4 ヵ所以上の被験者の割合は 35%であった。
- ECOG Performance Status は、ほとんどの被験者で 0 又は 1 であり（0：67%、1：30%）、2 の被験者の割合は 3%であった。
- 多くの被験者（85%）は(標準) リスクであり、高リスク患者の割合は 12%であった。

前治療歴：

日本人での直前の治療に対する治療抵抗性及び前治療歴を APPENDIX 11 及び APPENDIX 12 に示す。

- 40%の被験者は直前の治療に対して難治性であり、残りの 60%は直前の治療後に再発した被験者であった。
- 前治療レジメン数の中央値は 1（範囲：1～3）であった。
- 最も多くの被験者が受けたことのある治療レジメンはメルファラン＋プレドニゾロン併用療法（30%）であり、次いでボルテゾミブ＋デキサメタゾン併用療法（23%）であった。
- 幹細胞移植歴のある被験者の割合は 40%、放射線療法歴のある被験者の割合は 13%であった。

投与状況：

日本人での投与サイクル数、本薬の dose intensity 及び relative dose intensity を APPENDIX 13 及び APPENDIX 14 に示す。

投与サイクル数の中央値は、E-Ld 群 22 サイクル及び Ld 群 16 サイクルであり、E-Ld 群では Ld 群よりも投与期間（中央値）は約 5.5 ヵ月長かった。E-Ld 群の日本人の 84%（26/31 例）で本薬の relative dose intensity は 90%以上であった。

有効性の結果：

日本人での IRC 判定に基づく主要定義の PFS の Kaplan-Meier 曲線及び OS の Kaplan-Meier 曲線を Figure 3.4.1-1 及び Figure 3.4.1-2 に示す。IRC 判定に基づく主要定義の PFS の要約、IRC 判定に基づく BOR 及び OS の要約は APPENDIX 15、APPENDIX 16 及び APPENDIX 17 に示した。

無増悪生存期間（PFS）

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

日本人での IRC 判定に基づく主要定義の PFS の中央値は、E-Ld 群 22.18 ヵ月（95%CI：17.54, NE）、Ld 群 18.50 ヵ月（95%CI：11.10, 21.19）であった［HR：0.51（95%CI：0.25, 1.06）］。1 年 PFS 率は E-Ld 群 74%（95%CI：0.55, 0.86）及び Ld 群 66%（95%CI：0.45, 0.80）、2 年 PFS 率は E-Ld 群 48%（95%CI：0.29, 0.65）及び Ld 群 18%（95%CI：0.07, 0.34）であった。

日本人の PFS は試験全体の成績と一貫していた［試験全体の PFS 中央値：E-Ld 群 19.35 ヵ月、Ld 群 14.85 ヵ月、HR：0.70（97.61%CI：0.55, 0.88）］。

奏効割合

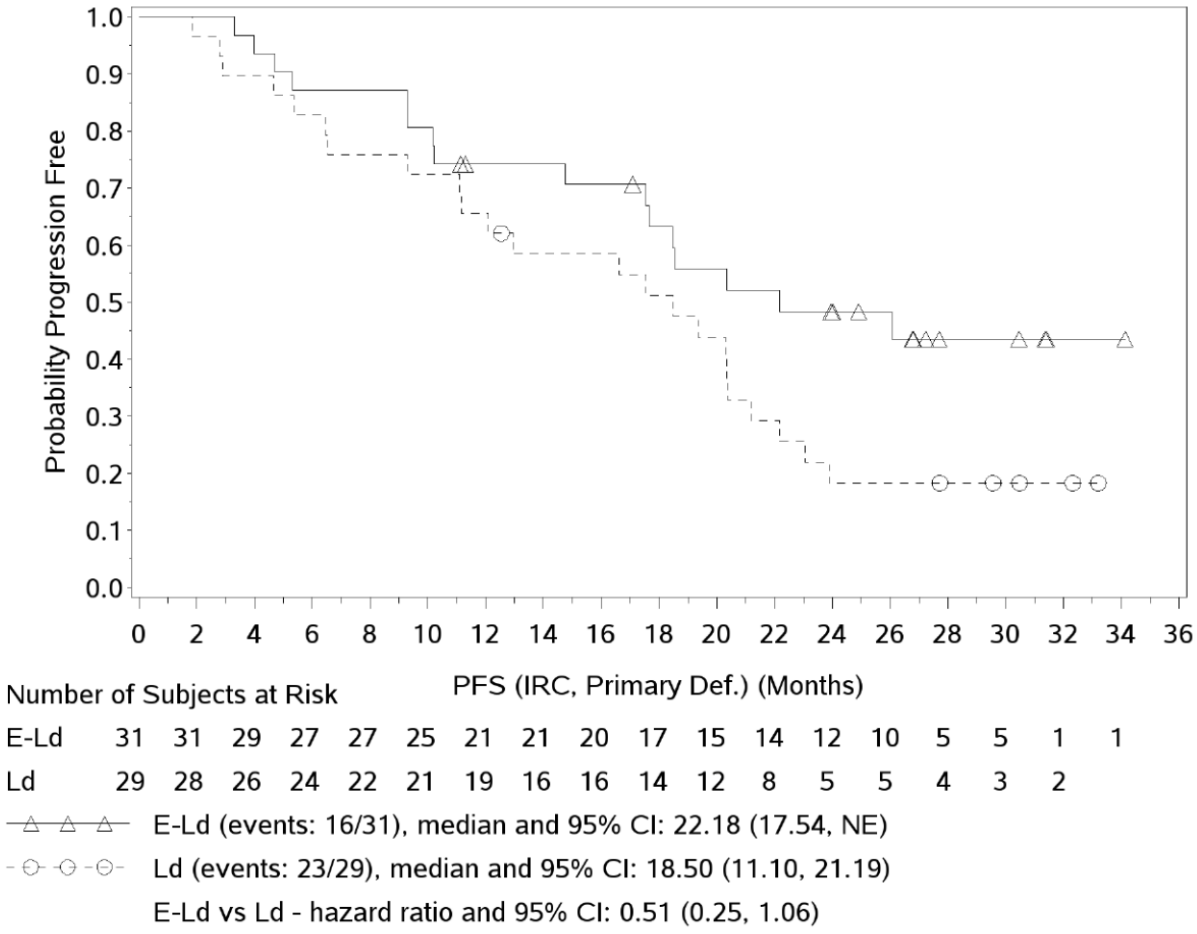
日本人での IRC 判定に基づく奏効割合は、E-Ld 群 84%（26/31 例、95%CI：66.3, 94.5）、Ld 群 86%（25/29 例、95%CI：68.3, 96.1）であった［オッズ比 0.68（95%CI：0.16, 2.90）］。群間に大きな差は認められなかったものの、日本人の E-Ld 群の奏効割合は試験全体の E-Ld 群（79%）と同程度であった。

全生存期間（OS）

OS 中間解析時点で、日本人では 24 例（E-Ld 群 12 例及び Ld 群 12 例）が死亡した。日本人での OS の中央値は両群とも推定できなかった。Ld 群に対する E-Ld 群の HR は 0.81（95%CI：0.35, 1.87）であった。1 年生存率は、E-Ld 群 100%（95%CI：NE, NE）及び Ld 群 97%（95%CI：0.78, 1.00）、2 年生存率は E-Ld 群 90%（95%CI：0.73, 0.97）及び Ld 群 86%（95%CI：0.67, 0.94）、3 年生存率は E-Ld 群 68%（95%CI：0.48, 0.81）及び Ld 群 64%（95%CI：0.44, 0.79）であった。

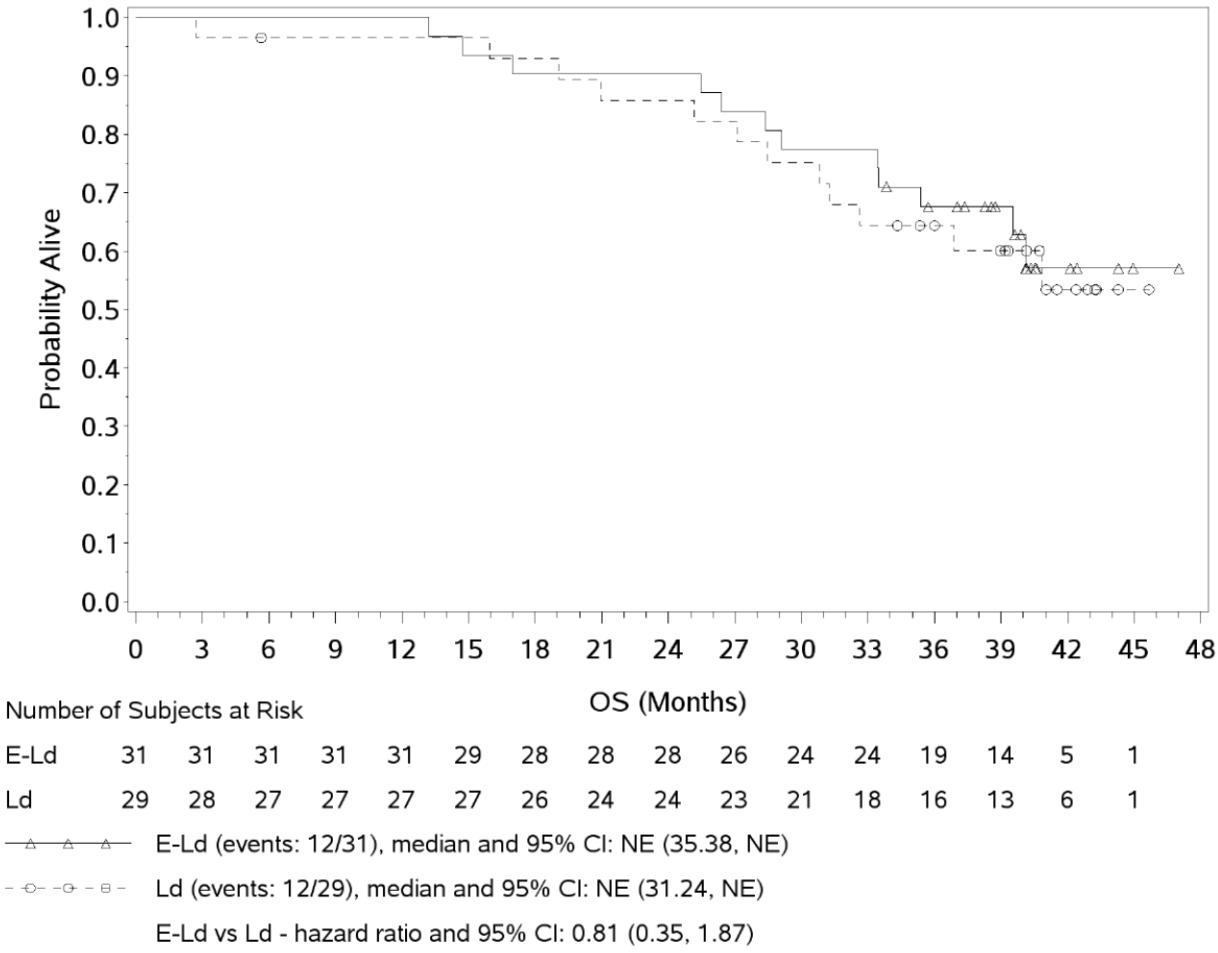
死亡数が少なく厳密な比較は困難であるものの、日本人の OS は試験全体の成績と矛盾しない結果であった（HR：日本人 0.81、試験全体 0.77）。

Figure 3.4.1-1: **IRC 判定に基づく主要定義の無増悪生存期間（PFS）の Kaplan-Meier 曲線（CA204004 試験、ランダム割付けされた日本人被験者）**



Symbols represent censored observations.
Stratified by B2 microglobulin (<3.5 mg/L vs >=3.5 mg/L), number of prior lines of therapy (1 vs 2 or 3) and prior IMiD (no vs prior thalidomide only vs other) at randomization.
NE = Non-estimable.
Program Source: /projects/bms111382/stats/Japan/prog/graphs
Program Name: rg-ef-km.sas 22JAN2015:05:47:23

Figure 3.4.1-2: **全生存期間（OS）の Kaplan-Meier 曲線（CA204004 試験、ランダム割付けされた日本人被験者）**



Symbols represent censored observations.
Stratified by B2 microglobulin (<3.5 mg/L vs >=3.5 mg/L), number of prior lines of therapy (1 vs 2 or 3) and prior IMiD (no vs prior thalidomide only vs other) at randomization.
NE = Non-estimable.
Program Source: /projects/bms111382/stats/OS/prog/graphs
Program Name: rg-ef-km.sas 10NOV2015:09:48:11

3.4.2 CA204005 試験（国内第 1 相試験）

<u>人口統計学的特性及び前治療歴</u>

治験薬投与例 6 例の性別の内訳は、男性 3 例及び女性 3 例、年齢は 52～75 歳であった。

6 例全例が直前の治療に対して難治性であった。レナリドミド又はサリドマイドによる治療歴を有する被験者はなく、ボルテゾミブによる治療歴のある被験者は 2 例であった。3 例は幹細胞移植歴を有していた。放射線療法歴を有する被験者はいなかった。

投与状況

投与期間の中央値は 18.8 ヵ月、本薬の relative dose intensity は 6 例全例で 90%以上であった。

有効性の結果

治験責任医師等の判定に基づく BOR を APPENDIX 18 に示す。

Modified EBMT 規準（1.2.3 項参照）に基づき治験責任医師等が評価した結果、6 例中 5 例（83.3%）が PR 以上の奏効に到達した（CR：1 例、VGPR：3 例、PR：1 例）。残り 1 例は minor (minimal) response と判定された。

4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

本薬の推奨用法・用量（案）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。

再発又は難治性の MM に対する本薬の推奨用法・用量は、*in vitro*、非臨床及び臨床試験成績に基づき設定した（【モジュール 2.7.2、3.4 項】参照）。次項以降に臨床情報を要約する。

4.1 第 1/2 相試験（HuLuc63-1701 及び HuLuc63-1703 試験）

非臨床試験において、elotuzumab の抗腫瘍活性が確認されたことから、再発又は難治性の MM に対する臨床開発が進められた。初めに、海外第 1 相試験（1701 試験）において、本薬 0.5～20 mg/kg を 2 週間間隔で単剤投与した。いずれの用量でも MTD には到達せず、本薬の毒性は耐容可能であった。非臨床試験の結果と同様に、被験者に対し 10 mg/kg 以上の本薬を 2 週間間隔で投与したとき血清中濃度（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 Signaling lymphocyte activation molecule family member 7（以下、SLAMF7）は飽和した（【モジュール 2.7.2、2.2.1 項及び 3.4.2.1 項】参照）。

本薬を他剤（レナリドミド又はデキサメタゾン等）と併用した際の非臨床試験の結果に基づき（【モジュール 2.7.2、3.4 項】参照）、本薬と標準療法である Ld 療法との併用療法の臨床開発が進められた。海外第 1b/2 相試験（1703 試験）では、第 1b 相期として Ld 療法との併用で本薬 5、10 又は 20 mg/kg を投与した。本試験では、SLAMF7 受容体飽和及び elotuzumab の最小有効濃度により早く到達させるため、28 日を 1 サイクルとした最初の 2 サイクルは、本薬の投与頻度を 1 週間間隔とした。最大用量 20 mg/kg で MTD には到達せず、E-Ld 療法の耐容性は良好であった。治験薬を投与された被験者での奏効割合は 82.1%で、抗腫瘍効果は持続的であった。また、薬物動態及び薬力学

的検討の結果、本薬の用量 10 又は 20 mg/kg 投与で、目標とした曝露量に到達することが確認された。

第 1b 相期の結果に基づき、第 2 相期では被験者を本薬 10 mg/kg 群又は 20 mg/kg 群にランダムに割り付けた。投与頻度は、第 1b 相期と同様に、最初の 2 サイクルは 1 週間間隔、3 サイクル以降は 2 週間間隔とした。第 2 相期の有効性の結果を Table 4.1-1 に示す。

Table 4.1-1: HuLuc63-1703 試験の第 2 相期の有効性（ITT 集団）

Efficacy Parameter	10 mg/kg (N = 36)	20 mg/kg (N = 37)	Total (N = 73)
ORR, N (%)	33 (91.7)	28 (75.7)	61 (83.6)
Median TTR (months)	1.0	1.7	1.0
Median DOR (months)	34.83	29.01	29.24
Median PFS (months)	32.49	25.00	28.62

ORR：奏効割合
Source: HuLuc63-1703 study CSR Table 31, Table 32, and Table 33

1703 試験（第 2 相期）の結果、E-Ld 療法の耐容性はおおむね良好であり、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異は認められなかった。また、レトロスペクティブな解析では、奏効割合及び PFS の群間差に統計学的な知見は認められなかった。さらに、曝露—応答（E-R）解析の結果から、PFS は定常状態の曝露量に非依存的であることが示され、いずれの用量でも十分な有効性が認められた。これらの結果から、第 3 相試験の用量として 10 mg/kg を選択した。

4.2 第 3 相試験（CA204004 試験）

再発又は難治性の MM 患者を対象とした国際共同第 3 相試験（004 試験）では、本薬 10 mg/kg を Ld 療法との併用で、4 週間を 1 サイクルとして最初の 2 サイクルは 1 週間間隔、3 サイクル以降は 2 週間間隔で投与した。その結果、IRC による modified EMBT 規準に基づく評価において、E-Ld 療法の PFS 及び奏効割合は Ld 療法と比較して統計学的に有意な改善を認めた。さらに、本薬 10 mg/kg を Ld 療法と併用することにより、OS を延長する傾向もみられた。

E-Ld 療法の安全性プロファイルは、infusion reaction を除き、Ld 療法とおおむね同様であった。Infusion reaction は特徴的な有害事象であるが、適切な前投与により管理可能であると考えられた。

4.3 母集団薬物動態解析：体重換算用量

004、005、CA204007 及び CA204011 試験で得られたデータ（体重の範囲：40.5～150 kg、体重の平均値：76.4 kg）を用いて母集団薬物動態解析を実施し、曝露量に及ぼす体重の影響を評価した（【モジュール 2.7.2、3.2 項】参照）。母集団薬物動態解析の結果、いずれのパラメータも体重の

増加に伴い上昇し、体重は本薬のクリアランス及び中央コンパートメントの分布容積に影響を与える有意な共変量であることが示された。

さらに、004 試験の 10 mg/kg 投与後の本薬の曝露量に関するモデルを用いたシミュレーションの結果、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ことから、体重当たりの用量で本薬を投与することが妥当であると考えられた。

4.4 日本人における推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

以下に示す薬物動態、免疫原性、有効性及び安全性の観点から、再発又は難治性の MM に対する本薬の用法・用量は、日本人患者にも適用可能と判断した。

- 薬物動態及び免疫原性：004 試験及び 005 試験に組み入れられた日本人及び日本人以外で本薬の曝露量を比較した結果、いずれの測定時点においても本薬の平均血清中濃度の差は± 5%以内であり、両集団の血清中濃度の分布に差や偏りはなく分布範囲はほぼ一致していた（【モジュール 2.7.2、3.4.2.4 項】参照）。また、母集団薬物動態解析に含まれる被験者のうち、E-Ld 療法を受けた被験者 344 例から得られた血清中 elotuzumab 濃度データを用いて実施したシミュレーション結果からも、薬物動態プロファイルに日本人と日本人以外で臨床的に意味のある民族間差は認められなかった（【モジュール 2.7.2、3.2.4.2 項】参照）。さらに、日本人での本薬に対する抗薬物抗体の発現割合［24%（8/34 例）］は、004、005、007 及び CA204009 試験の本薬 10 mg/kg 投与を受けた被験者から得られた結果［18%（72/390 例）］と同程度であった（【モジュール 2.7.2、4.2.1.2 項及び 4.2.1.6 項】参照）。
- 有効性：4.2 項に記載した用法・用量［本薬の推奨用法・用量（案）と同一］で実施した国際共同第 3 相試験（004 試験）の結果、日本人でも試験全体と一貫した PFS の延長が認められた。日本人の奏効割合に E-Ld 群及び Ld 群で群間に大きな差は認められなかったが、日本人の E-Ld 群の奏効割合は試験全体と同様に高かった（3.4.1 項参照）。
- 安全性：国内第 1 相試験（005 試験）の結果、本薬 20 mg/kg までの投与において用量制限毒性は認められず、日本人の再発又は難治性 MM 患者に対する E-Ld 療法の耐容性は良好であった。国際共同第 3 相試験（004 試験）の結果、安全性プロファイルに明らかな国内外差は認められなかった（【モジュール 2.7.4】参照）。日本人では肺炎の発現割合が Ld 群と比べて E-Ld 群で高い傾向がみられたことを除き、有害事象の種類、発現頻度及び重症度に試験全体と大きな差異は認められなかった。肺炎に関しては、試験全体に比べて発現割合は高かったものの、日本人で投与中止に至った事象は認められず、本薬の休薬及び抗生剤の投与等によりいずれも回復していることから、管理可能と考えられる。

5 効果の持続、耐薬性

004 試験の結果より、再発又は難治性の MM 患者に対する E-Ld 療法の効果は持続的であることが示された。PFS の中央値は E-Ld 群 19.35 ヵ月及び Ld 群 14.85 ヵ月、1 年 PFS 率は E-Ld 群 68%及び Ld 群 57%、2 年 PFS 率は E-Ld 群 41%及び 27%であった。DOR の中央値でも一貫した効果の持続性が認められ、E-Ld 群 20.73 ヵ月及び Ld 群 16.62 ヵ月であった。データカットオフ時点（PFS 中間解析）で投与継続中であった被験者は E-Ld 群 113 例（35%）及び Ld 群 66 例（21%）であり、Ld 群よりも E-Ld 群で多かった（PFS 追跡期間の中央値：24.48 ヵ月）。OS の中間解析では、最終解析に必

要なイベント数の 69%の死亡を認めた。OS の中央値は E-Ld 群 43.66 ヵ月及び Ld 群 39.56 ヵ月であり、本薬の併用投与が OS の延長に寄与する可能性が示唆された（HR：0.77）。1 年生存率は E-Ld 群 91%及び Ld 群 83%、2 年生存率は E-Ld 群 73%及び Ld 群 69%、3 年生存率は E-Ld 群 60%及び Ld 群 53%であった。

6 付録

APPENDIX 1 Modified EBMT 規準（CA204004 試験）

Subcategory	Criteria
Complete Response (CR) /stringent CR (sCR)	A CR requires that all of the following criteria be achieved: 1. Negative immunofixation (“IF”) on both serum and urine, maintained for a minimum of 6 weeks and 2. A bone marrow aspirate or biopsy containing < 5% plasma cells. It is not essential to perform a trephine biopsy, but if a biopsy is performed this must also contain < 5% plasma cells (although not required for documentation of CR using the EBMT criteria, light chain restriction [flow or IHC for kappa and lambda light chain] in the bone marrow should also be assessed to assist in classification of stringent CR using the IMWG criteria) and 3. If skeletal survey showed osteolytic bone lesions, there should be no increase in the size or number (development of a compression fracture does not exclude response) and 4. If screening scans showed extramedullary plasmacytomas, complete disappearance of any must be noted. For assessment of stringent CR, per IMWG criteria, all criteria for CR must be upheld. In addition, bone marrow sample must be assessed for light chain restriction (as mentioned in bullet 2 above) and serum free light chains must be normalized at two time points at least 6 weeks apart, at the time of CR assessment.
Partial Response (PR)	Subjects in whom some, but not all, the criteria for CR are fulfilled are classified as PR, providing the remaining criteria satisfy the requirements for PR. This includes subjects in whom routine electrophoresis is negative but in whom IF has not been performed. 1. Greater than or equal to 50% reduction in serum M-protein, maintained for a minimum of 6 weeks. 2. Reduction of ≥ 90% in urinary light chain excretion or a decrease to < 200 mg/24 hours, maintained for a minimum of 6 weeks. 3. Greater than or equal to 50% reduction in the size of extramedullary plasmacytomas present at baseline (by radiography or clinical examination using bidimensional measurements). 4. If a skeletal survey is performed, no increase in the size or number of lytic lesions (development of a compression fracture does not exclude response).

Subcategory	Criteria
Very Good Partial Response (VGPR)	VGPR, a subset of PR, is not formally included in the EBMT criteria but is derived from the IMWG criteria. Because VGPR is commonly used to measure depth of response in MM, this response must be reported by investigator and IRC and is defined by: 1. Serum and Urine M-protein detectable by immunofixation but not on electrophoresis and that is confirmed in a subsequent assessment OR 2. 90% or greater reduction in serum M-protein plus urine M-protein level < 100 mg per 24 h and that is confirmed in a subsequent assessment.
Minor (Minimal) Response (MR)	Subjects who have reduction in M-protein or plasmacytoma but do not meet the criteria for PR are classified as MR if they meet all the following definition: 1. Between 25 - 49% reduction in serum M-protein, maintained for a minimum of 6 weeks. 2. Between 50 - 89% reduction in urinary light chain excretion which still exceeds 200 mg/24 hours, maintained for a minimum of 6 weeks. 3. Between 25 - 49% reduction in the size of extramedullary plasmacytomas. 4. If a skeletal survey is performed, no increase in the size or number of lytic lesions (development of a compression fracture does not exclude response).
Progression of Disease (PD)	
Progression	Progression describes a definite increase in disease activity relative to the nadir in 2 consecutive assessments in subjects not in CR, whereas the term “relapse from CR” applies to a recurrence of evident disease in subjects previously in CR. The date of EBMT based disease progression is the first date of two consecutive values fulfilling the criteria for disease progression. Any of the following list is sufficient for PD: 1. Increase of > 25% in serum M-protein (also an absolute increase of at least 5 g/L) and confirmed by at least 1 investigation. 2. Increase of > 25% urinary light chain excretion (which must also be an absolute increase of at least 200 mg/24 hours and confirmed by at least 1 investigation. 3. Increase of > 25% plasma cell percentage in the marrow (which must also be an absolute increase of at least 10%). 4. Definite increase in the size or number of lytic bone lesions or extramedullary plasmacytomas (development of a compression fracture does not exclude continued response and may not indicate progression). 5. Development of hypercalcemia (corrected serum calcium greater than 11.5 mg/dL; 2.8 mmol/L) not attributable to any other cause.

Subcategory	Criteria
Relapse from CR (for subjects in CR)	Subjects who have documented CR and then achieve at least one of the following criteria are classified as relapse from CR. According to the EBMT criteria, relapse from CR is considered to be progression of disease. The date of EBMT based relapse from CR is the first date of two consecutive values fulfilling the criteria for relapse. 1. Reappearance of serum or urinary M-protein on immunofixation or routine electrophoresis, confirmed by at least one further investigation and excluding oligoclonal reconstitution. 2. Greater than or equal to 5% plasma cells in a bone marrow aspirate or on trephine bone biopsy. 3. Any of the definitions met for Progression
Stable Disease/No Change	Does not meet criteria for any of the categories above.

Source: CA204004 study protocol section 5.4.6

APPENDIX 2　　IMWG 規準（HuLuc63-1703 試験、抗腫瘍効果）

Response Subcategory	Response Criteria[a]
Stringent complete response (sCR)	CR, as defined below, plus the following: Normal FLC ratio and absence of clonal cells in bone marrow[b] by immunohistochemistry or immunofluorescence.[c]
Complete response (CR)	All of the following: • Negative immunofixation on the serum and urine. • Disappearance of any soft tissue plasmacytomas. • ≤ 5% plasma cells in bone marrow.[b]
Very good partial response (VGPR)	Serum and urine M-protein detectable by immunofixation but not on electrophoresis or ≥ 90% reduction in serum M-protein level plus urine M-protein level < 100 mg per 24-hour.
Partial response (PR)	≥ 50% reduction of serum M-protein and reduction in 24-hour urinary M-protein by ≥ 90% or to ≤ 200 mg per 24-hour.
	If serum and urine M-protein are unmeasurable,[d] a ≥ 50% decrease in the difference between involved and uninvolved FLC levels is required in place of the M-protein criteria.
	If serum and urine M-protein are unmeasurable, and serum FLC is also unmeasurable, a ≥ 50% reduction in plasma cells is required in place of M-protein, provided baseline bone marrow plasma cell percentage was ≥ 30%.
	In addition to the above criteria, if present at baseline, a ≥ 50% reduction in the size of soft tissue plasmacytomas is also required.
Stable disease (SD) (not recommended for use as an indicator of response; stability of disease is best described by providing the TTP estimates)	Not meeting criteria for CR, VGPR, PR, or progressive disease.

FLC = free light chain; M-protein = monoclonal protein; TTP = time to progression

a. All response categories require 2 consecutive assessments made at any time before the institution of any new therapy; all categories also require no known evidence of progressive or new bone lesions if radiographic studies were performed. Radiographic studies are not required to satisfy these response requirements.

b. Confirmation with repeat bone marrow biopsy not needed.

c. Presence or absence of clonal cells is based upon the k/λ. An abnormal k/λ ratio by immunohistochemistry and/or immunofluorescence requires a minimum of 100 plasma cells for analysis. An abnormal ratio reflecting presence of an abnormal clone is k/λ of > 4:1 or < 1:2.

d. Refer to source for definitions of measurable disease.

Source: HuLuc63-1703 study CSR Table 12

APPENDIX 3 IMWG 規準（HuLuc63-1703 試験、疾患進行）

Relapse Subcategory	Relapse Criteria
Progressive disease [a] To be used for calculation of TTP and PFS survival endpoints for all subjects, including those in CR (includes primary progressive disease and disease progression on or off therapy)	Requires an increase of ≥ 25% from lowest response level in any one or more of the following: • Serum M component (the absolute increase must be ≥ 0.5 g/dL).[b] • Urine M component (the absolute increase must be ≥ 200 mg/24-hour). • Only in subjects without measurable serum and urine M-protein levels: the difference between involved and uninvolved FLC levels. The absolute increase must be > 10 mg/dL. • Bone marrow plasma cell percentage: the absolute % must be ≥ 10%. • Definite development of new bone lesions or soft tissue plasmacytomas or definite increase in the size of existing bone lesions or soft tissue plasmacytomas. • Development of hypercalcemia (corrected serum calcium > 11.5 mg/dL or 2.65 mmol/L) that can be attributed solely to the plasma cell proliferative disorder.

CR = complete response; FLC = free light chain; M-protein = monoclonal protein; PFS = progression-free survival; TTP = time to progression

[a] For progressive disease, serum M-component increase of ≥ 1 gm/dL is sufficient to define relapse if starting M-component is ≥ 5 g/dL (all relapse categories require two consecutive assessments made at any time before classification as relapse or disease progression and/or the institution of new therapy).

[b] For purposes of calculating time to progression and progression-free survival, CR subjects should also be evaluated using criteria listed above for progressive disease.

Source: HuLuc63-1703 study CSR Table 13

APPENDIX 4 Modified EBMT 規準（CA204005 試験）

Subcategory	Criteria
Complete Response (CR)	A CR required that all of the following criteria were achieved: 1. Negative immunofixation (“IF”) on both serum and urine, maintained for a minimum of 6 weeks, and 2. A bone marrow aspirate or biopsy containing < 5% plasma cells. It was not essential to perform a trephine biopsy, but if a biopsy was performed this must also have contained < 5% plasma cells, and 3. If skeletal survey was performed, no increase in the size or number of lytic lesions occurred (development of a compression fracture did not exclude response), and 4. Complete disappearance of any extramedullary plasmacytoma.
Partial Response (PR)	Patients in whom some, but not all, the criteria for CR were fulfilled were classified as PR, providing the remaining criteria satisfied the requirements for PR. This included patients in whom routine electrophoresis was negative but in whom IF was not performed. 1. Greater than or equal to 50% reduction in serum M-protein, maintained for a minimum of 6 weeks, and 2. Reduction of ≥ 90% in urinary light chain excretion or a decrease to < 200 mg/24 hours, maintained for a minimum of 6 weeks, and 3. Greater than or equal to 50% reduction in the size of extramedullary plasmacytomas present at baseline (by radiography or clinical examination using bidimensional measurements), and 4. If a skeletal survey was performed, no increase in the size or number of lytic lesions (development of a compression fracture did not exclude response).
Very Good Partial Response (VGPR)	VGPR, a subset of PR, is not formally included in the EBMT criteria but is derived from the International Myeloma Working Group (IMWG) criteria. Because VGPR is commonly used to measure depth of response in previously untreated MM, this response must be reported by investigator and was defined by: 1. Serum and urine M-protein detectable by immunofixation but not on electrophoresis, OR 2. 90% or greater reduction in serum M-protein plus urine M-protein level < 100 mg per 24 hours.

Subcategory	Criteria
Minor (Minimal) Response (MR)	Subjects who had a reduction in M-protein or plasmacytoma but did not meet the criteria for PR were classified as MR if they met all the following definitions: 1. Between 25 - 49% reductions in serum M-protein, maintained for a minimum of 6 weeks. 2. Between 50 - 89% reduction in urinary light chain excretion which still exceeds 200 mg/24 hours, maintained for a minimum of 6 weeks. 3. Between 25 - 49% reduction in the size of extrameduallary plasmacytomas. 4. If a skeletal survey was performed, no increase in the size or number of lytic lesions (development of a compression fracture did not exclude response).
Progression of Disease (PD)	
Progression	Progression describes a definite increase in disease activity relative to the nadir in 2 consecutive assessments in patients not in CR, whereas the term “relapse from CR” applies to a recurrence of evident disease in patients previously in CR. Any of the items on the following list are sufficient for PD. 1. Increase of > 25% in serum M-protein (also an absolute increase of at least 5 g/L) and confirmed by at least one investigation. 2. Increase of > 25% urinary light chain excretion (which must also be an absolute increase of at least 200 mg/24 hours and confirmed by at least one investigation. 3. Increase of > 25% plasma cell percentage in the marrow (which must also be an absolute increase of at least 10%). 4. Definite increase in the size or number of lytic bone lesions or extramedullary plasmacytomas. (development of a compression fracture does not exclude continued response and may not indicate progression). 5. Development of hypercalcemia (corrected serum calcium greater than 11.5 mg/dL; 2.8 mmol/L) not attributable to any other cause.
Relapse from CR (for Subjects in CR)	Subjects who had documented CR and then achieved at least one of the following criteria were classified as relapsed from CR. According to the EBMT criteria, relapse from CR was considered to be progression of disease. 1. Reappearance of serum or urinary M-protein on IF or routine electrophoresis, confirmed by at least one further investigation and excluding oligoclonal reconstitution. 2. Greater than or equal to 5% plasma cells in a bone marrow aspirate or on trephine bone biopsy. 3. Any of the definitions met for Progression.
Stable Disease/No Change	Did not meet criteria for any of the categories above.

Source: CA204005 study CSR Table 3.5.2.1

APPENDIX 5　　PFS 率（HuLuc63-1703 試験、ITT 集団）

	10 mg/kg (N=36)	20 mg/kg (N=37)	Total (N=73)
Estimated proportion of subjects progression free at:			
1 Year	79.42	77.22	78.42
2 Years	61.79	50.46	56.36
3 Years	45.75	29.89	38.10

PX: ¥cafreas115¥1Share¥BIOM¥BIOM-Studies-Analysis¥HuLuc63¥Luc-1703¥20[redacted]-01-16_Adhoc¥programs¥t_p2_pfs_yr123.sas (12MAY[redacted] - 11:55)

APPENDIX 6　　人口統計学的特性（CA204004 試験、ランダム割付けされた日本人被験者）

	E-Ld N = 31	Ld N = 29	Total N = 60
AGE (YEARS)			
N	31	29	60
MEAN	68.3	66.2	67.3
MEDIAN	69.0	66.0	66.5
MIN , MAX	45 , 80	47 , 84	45 , 84
Q1 , Q3	63.0 , 75.0	62.0 , 74.0	62.5 , 75.0
STANDARD DEVIATION	8.58	8.40	8.48
AGE CATEGORIZATION (%)			
< 65	10 (32.3)	13 (44.8)	23 (38.3)
>= 65 AND < 75	11 (35.5)	10 (34.5)	21 (35.0)
>= 75	10 (32.3)	6 (20.7)	16 (26.7)
GENDER (%)			
MALE	18 (58.1)	18 (62.1)	36 (60.0)
FEMALE	13 (41.9)	11 (37.9)	24 (40.0)
RACE (%)			
WHITE	0	0	0
BLACK OR AFRICAN AMERICAN	0	0	0
AMERICAN INDIAN OR ALASKA NATIVE	0	0	0
ASIAN	31 (100.0)	29 (100.0)	60 (100.0)
NATIVE HAWAIIAN OR OTHER PACIFIC ISLANDER	0	0	0
OTHER	0	0	0

Program Source: /projects/bms111382/stats/Japan/prog/tables/rt-dm-summ.sas　　14JAN2015:09:22:25

APPENDIX 7　　罹病期間（CA204004 試験、ランダム割付けされた日本人被験者）

	E-Ld N = 31	Ld N = 29	Total N = 60
TIME FROM DISEASE DIAGNOSIS TO RANDOMIZATION (MONTHS)			
N	31	29	60
MEAN	48.18	43.60	45.96
MEDIAN	38.57	42.32	39.61
MIN , MAX	5.6 , 131.8	5.0 , 131.5	5.0 , 131.8
Q1 , Q3	25.69 , 63.01	21.06 , 59.17	22.69 , 60.55
STANDARD DEVIATION	32.518	28.915	30.656

APPENDIX 8　　ベースライン時の疾患特性（CA204004 試験、ランダム割付けされた日本人被験者）

	E-Ld N = 31	Ld N = 29	Total N = 60
M-PROTEIN, SERUM (QUANTITATIVE SPE) (G/L)			
N	31	29	60
MEAN	20.3	23.7	22.0
MEDIAN	19.0	23.0	20.0
MIN , MAX	0 , 49	0 , 64	0 , 64
Q1 , Q3	15.0 , 25.0	18.0 , 28.0	15.5 , 26.0
STANDARD DEVIATION	9.84	14.61	12.39
M-PROTEIN, URINE (G/DAY)			
N	31	29	60
MEAN	0.179	0.330	0.252
MEDIAN	0.000	0.000	0.000
MIN , MAX	0.00 , 2.65	0.00 , 3.58	0.00 , 3.58
Q1 , Q3	0.000 , 0.050	0.000 , 0.090	0.000 , 0.085
STANDARD DEVIATION	0.5374	0.8527	0.7055
NUMBER OF LYTIC BONE LESIONS			
0	12 (38.7)	12 (41.4)	24 (40.0)
1 - 3	7 (22.6)	8 (27.6)	15 (25.0)
> 3	12 (38.7)	9 (31.0)	21 (35.0)
PLASMACYTOMA			
YES	1 (3.2)	2 (6.9)	3 (5.0)
NO	28 (90.3)	27 (93.1)	55 (91.7)
NOT REPORTED	2 (6.5)	0	2 (3.3)

	E-Ld N = 31	Ld N = 29	Total N = 60
MYELOMA TYPE			
IGG	23 (74.2)	21 (72.4)	44 (73.3)
IGA	7 (22.6)	6 (20.7)	13 (21.7)
IGM	0	0	0
IGD	0	1 (3.4)	1 (1.7)
LIGHT CHAIN DISEASE	0	1 (3.4)	1 (1.7)
BICLONAL	1 (3.2)	0	1 (1.7)
NOT CLASSIFIED	0	0	0
ISS STAGE			
STAGE I	23 (74.2)	17 (58.6)	40 (66.7)
STAGE II	7 (22.6)	12 (41.4)	19 (31.7)
STAGE III	1 (3.2)	0	1 (1.7)

Imaging for extramedullary plasmacytomas was not performed. Computed tomography or MRI was to be performed at screening to assess extramedullary plasmacytomas only if clinically indicated.
Subjects for whom not all 8 sites of skeletal survey were assessed will be classified according to the number of lytic lesions reported for the sites that were assessed.
Conversion factors to US Units: Serum M-Protein x 0.1, Urine M-Protein x 1000.
Program Source: /projects/bms111382/stats/Japan/prog/tables/rt-dm-myel-charac.sas 21JAN2015:09:34:16

APPENDIX 9　　ベースライン時の体重及び ECOG Performance Status（CA204004 試験、ランダム割付けされた日本人被験者）

	E-Ld N = 31	Ld N = 29	Total N = 60
BASELINE			
WEIGHT (KG)			
N	31	29	60
MEAN	60.18	60.52	60.34
MEDIAN	57.20	60.80	59.40
MIN , MAX	43.3 , 92.9	38.7 , 86.5	38.7 , 92.9
Q1 , Q3	51.30 , 68.20	48.60 , 69.00	51.20 , 68.75
STANDARD DEVIATION	11.537	12.905	12.114
PERFORMANCE STATUS (ECOG) [%]			
0	20 (64.5)	20 (69.0)	40 (66.7)
1	10 (32.3)	8 (27.6)	18 (30.0)
2	1 (3.2)	1 (3.4)	2 (3.3)

Program Source: /projects/bms111382/stats/Japan/prog/tables/rt-pm-bsl.sas　　21JAN2015:06:13:45

APPENDIX 10　　細胞遺伝学的リスク層別化因子（CA204004 試験、ランダム割付けされた日本人被験者）

	E-Ld N = 31	Ld N = 29	Total N = 60
RISK CATEGORY			
HIGH RISK	2 (6.5)	5 (17.2)	7 (11.7)
LOW RISK	1 (3.2)	1 (3.4)	2 (3.3)
STANDARD RISK	28 (90.3)	23 (79.3)	51 (85.0)
DEL 17P			
YES	6 (19.4)	8 (27.6)	14 (23.3)
NO	24 (77.4)	21 (72.4)	45 (75.0)
NOT REPORTED	1 (3.2)	0	1 (1.7)
1Q21			
YES	12 (38.7)	11 (37.9)	23 (38.3)
NO	18 (58.1)	18 (62.1)	36 (60.0)
NOT REPORTED	1 (3.2)	0	1 (1.7)
T(14;16)			
YES	2 (6.5)	0	2 (3.3)
NO	28 (90.3)	29 (100.0)	57 (95.0)
NOT REPORTED	1 (3.2)	0	1 (1.7)
T(14;20)			
YES	0	0	0
NO	30 (96.8)	29 (100.0)	59 (98.3)
NOT REPORTED	1 (3.2)	0	1 (1.7)
T(4;14)			
YES	4 (12.9)	7 (24.1)	11 (18.3)
NO	26 (83.9)	22 (75.9)	48 (80.0)
NOT REPORTED	1 (3.2)	0	1 (1.7)

	E-Ld N = 31	Ld N = 29	Total N = 60
DEL 13			
YES	1 (3.2)	2 (6.9)	3 (5.0)
NO	29 (93.5)	27 (93.1)	56 (93.3)
NOT REPORTED	1 (3.2)	0	1 (1.7)
HYPODIPLOIDY			
YES	0	1 (3.4)	1 (1.7)
NO	30 (96.8)	28 (96.6)	58 (96.7)
NOT REPORTED	1 (3.2)	0	1 (1.7)

High risk: ISS stage II or III and t(4;14) or del(17p) abnormality.
Low risk: ISS stage I or II and absence of t(4;14), del(17p) and 1q21 abnormalities and age <55.
Standard risk: subjects not meeting the definition of high or low risk.
Not Evaluable: subjects having missing data preventing the classification in the other 3 categories.
Program Source: /projects/bms111382/stats/Japan/prog/tables/rt-dm-risk.sas 23JAN2015:04:12:02

APPENDIX 11　　直前の治療に対する治療抵抗性（CA204004 試験、ランダム割付けされた日本人被験者）

	E-Ld N = 31	Ld N = 29	Total N = 60
RESPONSE TO MOST RECENT LINE OF THERAPY			
REFRACTORY	11 (35.5)	13 (44.8)	24 (40.0)
RELAPSED	20 (64.5)	16 (55.2)	36 (60.0)

Subjects with SD or worse response for most recent prior therapy are classified as refractory.
Subjects with MR or better but whose disease relapsed within 60 days of last dosing date of most recent prior therapy are classified as refractory.
Subjects with MR or better but whose disease did not relapse within 60 days of last dosing date of most recent prior therapy are classified as relapsed.
Program Source: /projects/bms111382/stats/Japan/prog/tables/rt-dm-priorther.sas　　21JAN2015:06:15:07

APPENDIX 12　　前治療歴（CA204004 試験、ランダム割付けされた日本人被験者）

	E-Ld N = 31	Ld N = 29	Total N = 60
NUMBER OF SUBJECTS WITH AT LEAST ONE PRIOR SYSTEMIC THERAPY	31 (100.0)	29 (100.0)	60 (100.0)
NUMBER OF REGIMENS			
MEDIAN	1.0	2.0	1.0
MIN , MAX	1 , 3	1 , 3	1 , 3
NUMBER OF REGIMENS			
1	17 (54.8)	14 (48.3)	31 (51.7)
2	7 (22.6)	9 (31.0)	16 (26.7)
3	7 (22.6)	6 (20.7)	13 (21.7)
PRIOR THERAPY			
STEM CELL TRANSPLANT	11 (35.5)	13 (44.8)	24 (40.0)
RADIOTHERAPY	5 (16.1)	3 (10.3)	8 (13.3)
SURGERY	0	0	0
TYPE OF SURGERY			
KYPHOPLASTY	0	0	0
ORTHOPEDIC SURGERY	0	0	0
DEBULKING SURGERY	0	0	0
OTHER	0	0	0

	E-Ld N = 31	Ld N = 29	Total N = 60
NUMBER OF SUBJECTS WITH AT LEAST ONE PRIOR SYSTEMIC THERAPY	31 (100.0)	29 (100.0)	60 (100.0)
REGIMEN			
MELPHALAN/PREDNISOLONE	8 (25.8)	10 (34.5)	18 (30.0)
BORTEZOMIB/DEXAMETHASONE	5 (16.1)	9 (31.0)	14 (23.3)
CYCLOPHOSPHAMIDE/DEXAMETHASONE/DOXORUBICIN/MELPHALAN/VINCRISTINE	4 (12.9)	6 (20.7)	10 (16.7)
BORTEZOMIB/MELPHALAN/PREDNISOLONE	6 (19.4)	3 (10.3)	9 (15.0)
THALIDOMIDE	3 (9.7)	2 (6.9)	5 (8.3)
BORTEZOMIB/DEXAMETHASONE/DOXORUBICIN	3 (9.7)	1 (3.4)	4 (6.7)
DEXAMETHASONE/DOXORUBICIN/VINCRISTINE	2 (6.5)	2 (6.9)	4 (6.7)
BORTEZOMIB/CYCLOPHOSPHAMIDE/DEXAMETHASONE	0	3 (10.3)	3 (5.0)
DEXAMETHASONE/MELPHALAN/RANIMUSTINE/VINCRISTINE	3 (9.7)	0	3 (5.0)
MELPHALAN/PREDNISOLONE/THALIDOMIDE	1 (3.2)	2 (6.9)	3 (5.0)
OTHER	15 (48.4)	11 (37.9)	26 (43.3)
DRUGS			
ANTINEOPLASTIC & IMMUNOMODULATING AGENT	31 (100.0)	29 (100.0)	60 (100.0)
ANTINEOPLASTIC AGENTS	31 (100.0)	29 (100.0)	60 (100.0)
MELPHALAN	28 (90.3)	26 (89.7)	54 (90.0)
BORTEZOMIB	21 (67.7)	16 (55.2)	37 (61.7)
VINCRISTINE	14 (45.2)	13 (44.8)	27 (45.0)
DOXORUBICIN	13 (41.9)	13 (44.8)	26 (43.3)
CYCLOPHOSPHAMIDE	9 (29.0)	14 (48.3)	23 (38.3)
ETOPOSIDE	2 (6.5)	1 (3.4)	3 (5.0)
RANIMUSTINE	3 (9.7)	0	3 (5.0)
FLUDARABINE	1 (3.2)	0	1 (1.7)
INVESTIGATIONAL ANTINEOPLASTIC	1 (3.2)	0	1 (1.7)
METHOTREXATE	1 (3.2)	0	1 (1.7)
IMMUNOMODULATING AGENT	1 (3.2)	1 (3.4)	2 (3.3)
INTERFERON ALFA	1 (3.2)	1 (3.4)	2 (3.3)

	E-Ld N = 31	Ld N = 29	Total N = 60
SYSTEMIC HORMONAL PREP, EXCL SEX HORMONE	31 (100.0)	29 (100.0)	60 (100.0)
CORTICOSTEROID FOR SYSTEMIC USE	31 (100.0)	29 (100.0)	60 (100.0)
DEXAMETHASONE	20 (64.5)	20 (69.0)	40 (66.7)
PREDNISOLONE	16 (51.6)	14 (48.3)	30 (50.0)
PREDNISONE	1 (3.2)	0	1 (1.7)
NERVOUS SYSTEM	6 (19.4)	6 (20.7)	12 (20.0)
PSYCHOLEPTIC	6 (19.4)	6 (20.7)	12 (20.0)
THALIDOMIDE	6 (19.4)	6 (20.7)	12 (20.0)
VARIOUS	2 (6.5)	1 (3.4)	3 (5.0)
ALL OTHER THERAPEUTIC PRODUCT	2 (6.5)	1 (3.4)	3 (5.0)
INVESTIGATIONAL DRUG	2 (6.5)	1 (3.4)	3 (5.0)
BLOOD & BLOOD FORMING ORGAN	1 (3.2)	0	1 (1.7)
PLASMA SUBSTITUTE & PERFUSION SOLUTION	1 (3.2)	0	1 (1.7)
STEM CELL RESCUE	1 (3.2)	0	1 (1.7)

Regimens with < 5% frequency are grouped in the OTHER category.
Program Source: /projects/bms111382/stats/Japan/prog/tables/rt-th.sas 21JAN2015:04:45:24
Program Source: /projects/bms111382/stats/Japan/prog/tables/rt-th.sas 21JAN2015:04:45:17

APPENDIX 13　　投与サイクル数（CA204004 試験、ランダム割付けされた日本人被験者）

	E-Ld N = 31	Ld N = 29
NUMBER OF CYCLES		
N	31	29
MEAN	21.0	18.1
MEDIAN	22.0	16.0
MIN , MAX	2 , 38	3 , 36
Q1 , Q3	12.0 , 30.0	9.0 , 25.0
STANDARD DEVIATION	10.62	9.87

A Cycle is 28 days.
Program Source: /projects/bms111382/stats/Japan/prog/tables/rt-ex-cycles.sas　　14JAN2015:08:36:57

APPENDIX 14　　本薬の dose intensity 及び relative dose intensity（CA204004 試験、ランダム割付けされた日本人被験者）

	E-Ld N = 31
CYCLE 1 AND 2	
DOSE INTENSITY (MG/KG/WEEK)	
N	31
MEAN	9.30
MEDIAN	9.95
MIN , MAX	5.6 , 10.2
Q1 , Q3	8.77 , 10.00
STANDARD DEVIATION	1.281
CYCLE 3 AND BEYOND	
DOSE INTENSITY (MG/KG/WEEK)	
N	29
MEAN	4.73
MEDIAN	4.76
MIN , MAX	3.9 , 5.0
Q1 , Q3	4.60 , 4.91
STANDARD DEVIATION	0.249
RELATIVE DOSE INTENSITY	
>= 90%	26 (83.9)
80% TO < 90%	3 (9.7)
70% TO < 80%	1 (3.2)
60% TO < 70%	1 (3.2)
< 60%	0

Program Source: /projects/bms111382/stats/Japan/prog/tables/rt-ex-elo-di.sas　　14JAN2015:08:37:15

APPENDIX 15　IRC 判定に基づく主要定義の無増悪生存期間（PFS）の要約（CA204004 試験、ランダム割付けされた日本人被験者）

	E-Ld N = 31	Ld N = 29
PFS		
#EVENTS/#SUBJECTS (%)	16/ 31 (51.6)	23/ 29 (79.3)
MEDIAN (95% CI), MONTHS	22.18 (17.54, NE)	18.50 (11.10, 21.19)
1-YEAR PFS RATE (95% CI)	0.74 (0.55, 0.86)	0.66 (0.45, 0.80)
2-YEAR PFS RATE (95% CI)	0.48 (0.29, 0.65)	0.18 (0.07, 0.34)
HAZARD RATIO (95% CI) (1) (2)	0.51 (0.25, 1.06)	

(1) Stratified by B2 microglobulin (<3.5 mg/L vs >=3.5 mg/L), number of prior lines of therapy (1 vs 2 or 3) and prior IMiD (no vs prior thalidomide only vs other) at randomization.
(2) Hazard Ratio of E-Ld to Ld.
NE = Non-estimable.
Program Source: /projects/bms111382/stats/Japan/prog/tables/rt-ef.sas　22JAN2015:05:17:37

APPENDIX 16　　IRC 判定に基づく最良総合効果（CA204004 試験、ランダム割付けされた日本人被験者）

	E-Ld N = 31		Ld N = 29
BEST OVERALL RESPONSE			
STRINGENT COMPLETE RESPONSE (SCR)	0		1 (3.4)
COMPLETE RESPONSE (CR)	0		3 (10.3)
VERY GOOD PARTIAL RESPONSE (VGPR)	8 (25.8)		6 (20.7)
PARTIAL RESPONSE (PR)	18 (58.1)		15 (51.7)
MINIMAL RESPONSE (MR)	2 (6.5)		0
STABLE DISEASE (SD)	3 (9.7)		2 (6.9)
PROGRESSIVE DISEASE (PD)	0		2 (6.9)
NOT EVALUABLE (NE)	0		0
OBJECTIVE RESPONSE RATE (1)	26 / 31 (83.9%)		25 / 29 (86.2%)
95% CI FOR OBJECTIVE RESPONSE RATE	(66.3, 94.5)		(68.3, 96.1)
CMH ESTIMATE OF COMMON ODDS RATIO (2)(3)		0.68	
95% CI FOR COMMON ODDS RATIO		(0.16, 2.90)	
DIFFERENCE IN OBJECTIVE RESPONSE RATE (4)		-1.0%	
95% CI FOR DIFFERENCE IN OBJECTIVE RESPONSE RATE		(-20.1, 18.0)	

(1) SCR+CR+VGPR+PR, confidence interval is based on the Clopper and Pearson method.
(2) Stratified by B2 microglobulin (<3.5 mg/L vs >=3.5 mg/L), number of prior lines of therapy (1 vs 2 or 3) and prior IMiD (no vs prior thalidomide only vs other) at randomization.
(3) Ratio of E-Ld to Ld.
(4) Computed using the method of DerSimonian and Laird (weighted average over the strata).
Program Source: /projects/bms111382/stats/Japan/prog/tables/rt-ef-bor.sas　　22JAN2015:05:29:58

APPENDIX 17　　全生存期間（OS）の要約（CA204004 試験、ランダム割付けされた日本人被験者）

	E-Ld N = 31	Ld N = 29
OS		
#EVENTS/#SUBJECTS (%)	12/ 31 (38.7)	12/ 29 (41.4)
MEDIAN (95% CI), MONTHS	NE (35.38, NE)	NE (31.24, NE)
1-YEAR OS RATE (95% CI)	1.00 (NE, NE)	0.97 (0.78, 1.00)
2-YEAR OS RATE (95% CI)	0.90 (0.73, 0.97)	0.86 (0.67, 0.94)
3-YEAR OS RATE (95% CI)	0.68 (0.48, 0.81)	0.64 (0.44, 0.79)
HAZARD RATIO (95% CI) (1) (2)	0.81 (0.35, 1.87)	

(1) Stratified by B2 microglobulin (<3.5 mg/L vs >=3.5 mg/L), number of prior lines of therapy (1 vs 2 or 3) and prior IMiD (no vs prior thalidomide only vs other) at randomization.
(2) Hazard Ratio of E-Ld to Ld.
NE = Non-estimable.
Program Source: /projects/bms111382/stats/OS/prog/tables/rt-ef.sas　　17NOV2015:04:44:31

APPENDIX 18　　治験責任医師等の判定に基づく最良総合効果（CA204005 試験）

Subject ID (Age/Gender/Race) Treatment Group	Best Response	Reason for not Evaluable	Date of MR	Date of PR	Date of VGPR	Date of CR
CA204005-1-201 (66/M/JA) BMS 20mg/kg + Ld	VERY GOOD PARTIAL RESPONSE		10AUG2011	07SEP2011	12MAR2012	
CA204005-1-203 (60/F/JA) BMS 20mg/kg + Ld	VERY GOOD PARTIAL RESPONSE		28OCT2011	27DEC2011	10JUL2012	
CA204005-2-101 (61/M/JA) BMS 10mg/kg + Ld	VERY GOOD PARTIAL RESPONSE		31MAR2011	27APR2011	20JUL2011	
CA204005-2-102 (52/M/JA) BMS 10mg/kg + Ld	PARTIAL RESPONSE			04JUL2011		
CA204005-3-103 (66/F/JA) BMS 10mg/kg + Ld	MINIMAL RESPONSE		14JUN2011			
CA204005-3-204 (75/F/JA) BMS 20mg/kg + Ld	COMPLETE RESPONSE			28NOV2011	21FEB2012	04SEP2012

Response Based on EBMT: MR = Minor (Minimal) Response; PR = Partial Response; VGPR = Very Good Partial Response;
CR = Complete Response
Program Source: /gbs/prod/clin/programs/ca/204/005/csr01/rpt/rl-va-bor-v02.sas　　21MAY20[redacted]:07:51:11

Source: CA204005 study CSR Table 7.2-1

Table of Contents

1 医薬品への曝露 13
1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 13
1.1.1 安全性評価に用いた試験の概略 13
1.1.2 解析方法 15
1.1.2.1 解析対象集団 15
1.1.2.2 統合解析 15
1.1.2.3 安全性の評価項目 16
1.2 全般的な曝露状況 21
1.2.1 E-Ld 併用療法（004 試験及び統合 E-Ld 群）での曝露状況 21
1.2.1.1 日本人集団（004 試験の日本人部分集団及び 005 試験）での曝露状況 29
1.2.2 E-Bd 併用療法（009 試験及び 1702 試験）での曝露状況 36
1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 39
1.3.1 E-Ld 併用療法（004 試験及び統合 E-Ld 群）での被験者の内訳 39
1.3.1.1 日本人集団（004 試験の日本人部分集団及び 005 試験）での被験者の内訳 41
1.3.2 E-Bd 併用療法（009 試験及び 1702 試験）での被験者の内訳 44
1.3.3 E-Ld 併用療法（004 試験及び統合 E-Ld 群）での人口統計学的特性及び疾患特性 46
1.3.3.1 日本人集団（004 試験の日本人部分集団及び 005 試験）での人口統計学的特性及び疾患特性 54
1.3.4 E-Bd 併用療法（009 試験及び 1702 試験）での人口統計学的特性及び疾患特性 63
2 有害事象 68
2.1 比較的よく見られる有害事象 68
2.1.1 E-Ld 併用療法（004 試験及び統合 E-Ld 群） 68
2.1.1.1 日本人集団（004 試験の日本人部分集団及び 005 試験） 80
2.1.2 E-Bd 併用療法（009 試験及び 1702 試験） 92
2.2 死亡 102
2.2.1 E-Ld 併用療法（004 試験及び統合 E-Ld 群） 102
2.2.1.1 日本人集団（004 試験の日本人部分集団及び 005 試験） 106
2.2.2 E-Bd 併用療法（009 試験及び 1702 試験） 108

2.3 その他の重篤な有害事象 109
2.3.1 E-Ld 併用療法（004 試験及び統合 E-Ld 群） 109
2.3.1.1 日本人集団（004 試験の日本人部分集団及び 005 試験） 113
2.3.2 E-Bd 併用療法（009 試験及び 1702 試験） 119
2.4 その他の重要な有害事象 125
2.4.1 E-Ld 併用療法（004 試験及び統合 E-Ld 群） 125
2.4.1.1 日本人集団（004 試験の日本人部分集団及び 005 試験） 133
2.4.2 E-Bd 併用療法（009 試験及び 1702 試験） 136
2.5 器官別又は症候群別有害事象の解析 140
2.5.1 Infusion Reaction 140
2.5.1.1 E-Ld 併用療法（004 試験及び統合 E-Ld 群） 140
2.5.1.1.1 日本人集団（004 試験の日本人部分集団及び 005 試験） 144
2.5.1.2 E-Bd 併用療法（009 試験及び 1702 試験） 146
2.5.1.3 本薬を最大 5 mL/min の投与速度で投与した際の infusion reaction 148
2.5.2 二次発がん 152
2.5.2.1 E-Ld 併用療法（004 試験及び統合 E-Ld 群） 152
2.5.2.1.1 日本人集団（004 試験の日本人部分集団及び 005 試験） 155
2.5.2.2 E-Bd 併用療法（009 試験及び 1702 試験） 157
2.5.3 感染 159
2.5.3.1 CA204004 試験 159
2.5.3.1.1 CA204004 試験の日本人部分集団 164
2.5.3.2 CA204009 試験 168
2.5.4 投与開始 24 ヵ月以降の有害事象 171
2.6 参考資料とした臨床試験における有害事象の概要 171
2.6.1 CA204010 試験（E-Td） 171
2.6.2 HuLuc63-1701 試験（単独療法） 173
2.6.3 CA204011 試験（単独療法） 174
2.7 個別有害事象の文章による説明 175
2.8 Adverse Drug Reaction 175

2.9 安全性の追加情報 176
3 臨床検査値の評価 176
3.1 血液学的検査 176
3.1.1 E-Ld 併用療法（004 試験及び統合 E-Ld 群） 176
3.1.1.1 日本人集団（004 試験の日本人部分集団及び 005 試験） 181
3.1.2 E-Bd 併用療法（009 試験及び 1702 試験） 184
3.2 血液生化学検査 188
3.2.1 E-Ld 併用療法 188
3.2.1.1 日本人集団（004 試験の日本人部分集団及び 005 試験） 188
3.2.2 E-Bd 併用療法（009 試験及び 1702 試験） 195
3.3 肝機能検査 195
3.3.1 E-Ld 併用療法（004 試験及び統合 E-Ld 群） 195
3.3.1.1 日本人集団（004 試験の日本人部分集団及び 005 試験） 196
3.3.2 E-Bd 併用療法（009 試験及び 1702 試験） 201
3.4 腎機能検査 201
3.4.1 E-Ld 併用療法（004 試験及び統合 E-Ld 群） 201
3.4.1.1 日本人集団（004 試験の日本人部分集団及び 005 試験） 202
3.4.2 E-Bd 併用療法（009 試験及び 1702 試験） 202
4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 202
4.1 バイタルサイン及び身体的所見 202
4.2 心電図 203
4.3 免疫原性 204
5 特別な患者集団及び状況下における安全性 205
5.1 内因性要因 205
5.1.1 人口統計学的特性 205
5.1.1.1 年齢 205
5.1.1.2 人種 207
5.1.1.3 性別 211
5.1.2 疾患特性 212

5.1.2.1 細胞遺伝学的リスク（FISH 法）を含むリスク分類 212
5.1.3 腎機能障害（CA204007 試験） 215
5.2 外因性要因 217
5.3 薬物相互作用 218
5.4 妊娠及び授乳時の使用 218
5.5 過量投与 218
5.6 薬物乱用 219
5.7 離脱症状及び反跳現象 219
5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 219
6 市販後データ 219
7 参考文献 220

List of in-text Tables

Table 1.1.1-1: 安全性評価に用いた試験一覧 14
Table 1.1.2.2-1: 統合解析の E-Ld 群に含めた被験者数 16
Table 1.1.2.3-1: 各試験で用いた MedDRA バージョン 17
Table 1.1.2.3-2: 本薬の投与速度規定 19
Table 1.2.1-1: 治験薬別の relative dose intensity（004 試験の E-Ld 群及び統合 E-Ld 群、本薬 10 mg/kg 投与例） 23
Table 1.2.1-2: 投与サイクル数（004 試験及び統合 E-Ld 群、治験薬投与例） 24
Table 1.2.1-3: 本薬を投与中に中断した被験者の割合及び理由（004 試験、治験薬投与例） 27
Table 1.2.1.1-1: 本薬の relative dose intensity（004 試験の日本人部分集団、治験薬投与例） 30
Table 1.2.1.1-2: 投与サイクル数（004 試験の日本人部分集団、治験薬投与例） 31
Table 1.2.1.1-3: 本薬の relative dose intensity（005 試験、治験薬投与例） 32
Table 1.2.1.1-4: 治験薬の投与期間（005 試験、治験薬投与例） 33
Table 1.2.1.1-5: 本薬を投与中に中断した被験者の割合及び理由（004 試験、日本人部分集団、治験薬投与例） 35
Table 1.2.2-1: 治験薬別の relative dose intensity（009 試験、治験薬投与例） 36
Table 1.2.2-2: 投与サイクル数（009 試験、治験薬投与例） 37
Table 1.3.1-1: 被験者の内訳（004 試験及び統合 E-Ld 群、治験薬投与例） 40
Table 1.3.1.1-1: 被験者の内訳（004 試験、日本人部分集団、ランダム割付例） 42
Table 1.3.1.1-2: 被験者の内訳（005 試験、治験薬投与例） 43
Table 1.3.2-1: 被験者の内訳（009 試験、ランダム割付例） 45
Table 1.3.3-1: ベースラインの人口統計学的特性（004 試験及び統合 E-Ld 群、治験薬投与例） 48
Table 1.3.3-2: ベースラインの血液生化学検査（004 試験及び統合 E-Ld 群、治験薬投与例） 49
Table 1.3.3-3: ベースラインの疾患特性（004 試験及び統合 E-Ld 群、治験薬投与例） 50
Table 1.3.3-4: ベースラインの細胞遺伝学的リスク（FISH 法）を含むリスク分類（004 試験及び統合 E-Ld 群、治験薬投与例） 52

Table 1.3.3-5: 多発性骨髄腫に対する前治療歴（004 試験及び統合 E-Ld 群、治験薬投与例） 53
Table 1.3.3.1-1: ベースラインの人口統計学的特性（004 試験、日本人部分集団、ランダム割付例） 56
Table 1.3.3.1-2: ベースラインの血液生化学検査（004 試験、日本人部分集団、ランダム割付例） 57
Table 1.3.3.1-3: ベースラインの疾患特性（004 試験、日本人部分集団、ランダム割付例） 58
Table 1.3.3.1-4: ベースラインの細胞遺伝学的リスク（FISH 法）（004 試験、日本人部分集団、ランダム割付例） 60
Table 1.3.3.1-5: 多発性骨髄腫に対する前治療歴（004 試験、日本人部分集団、ランダム割付例） 62
Table 1.3.4-1: ベースラインの人口統計学的特性（009 試験、ランダム割付例） 65
Table 1.3.4-2: ベースラインの疾患特性 （009 試験、ランダム割付例） 66
Table 2.1.1-1: いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象（004 試験及び統合 E-Ld 群、治験薬投与例） 70
Table 2.1.1-2: 投与期間を考慮した有害事象（いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象）（004 試験及び統合 E-Ld 群、治験薬投与例） 75
Table 2.1.1.1-1: いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象（004 試験、日本人部分集団、治験薬投与例） 82
Table 2.1.1.1-2: 投与期間を考慮した有害事象（いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象）（004 試験、日本人部分集団、治験薬投与例） 87
Table 2.1.2-1: いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象（009 試験、治験薬投与例） 94
Table 2.1.2-2: 投与期間を考慮した有害事象（いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象）（009 試験、治験薬投与例） 98
Table 2.2.1-1: 死亡理由の内訳（004 試験及び統合 E-Ld 群、治験薬投与例） 103
Table 2.2.1-2: 死亡理由の内訳：最終投与後 60 日以内の死亡（004 試験及び統合 E-Ld 群、治験薬投与例） 105
Table 2.2.1.1-1: 死亡理由の内訳（004 試験、日本人部分集団、治験薬投与例） 107
Table 2.2.2-1: 死亡理由の内訳（009 試験、治験薬投与例） 108

Table 2.2.2-2: 死亡理由の内訳：最終投与後 60 日以内の死亡（009 試験、治験薬投与例） 109
Table 2.3.1-1: 重篤な有害事象（いずれかの群で 1%以上）（004 試験及び統合 E-Ld 群、治験薬投与例） 110
Table 2.3.1.1-1: 重篤な有害事象（004 試験、日本人部分集団、治験薬投与例） 114
Table 2.3.1.1-2: 重篤な有害事象（005 試験、治験薬投与例） 117
Table 2.3.2-1: 重篤な有害事象（009 試験、治験薬投与例） 120
Table 2.4.1-1: いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象（004 試験及び統合 E-Ld 群、治験薬投与例） 126
Table 2.4.1.1-1: いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象（004 試験、日本人部分集団、治験薬投与例） 134
Table 2.4.2-1: いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象（009 試験、治験薬投与例） 137
Table 2.5.1.1-1: Infusion reaction（004 試験及び統合 E-Ld 群、本薬投与例） 141
Table 2.5.1.1.1-1: Infusion reaction（004 試験、日本人部分集団、本薬投与例） 145
Table 2.5.1.2-1: Infusion reaction（009 試験、本薬投与例） 147
Table 2.5.1.3-1: 投与速度ごとの投与回数及び被験者の割合（1703 試験、本薬投与例） 148
Table 2.5.1.3-2: 投与速度ごとの infusion reation の発現割合（1703 試験の第 2 相期、本薬投与例） 150
Table 2.5.1.3-3: 投与速度ごとの投与回数及び被験者の割合（009 試験、本薬投与例） 151
Table 2.5.2.1-1: 二次発がん（004 試験及び統合 E-Ld 群、治験薬投与例） 154
Table 2.5.2.1.1-1: 二次発がん（004 試験、日本人部分集団、治験薬投与例） 156
Table 2.5.2.2-1: 二次発がん（009 試験、治験薬投与例） 158
Table 2.5.3.1-1: 感染に関連する最終投与後 60 日以内の死亡（004 試験） 160
Table 2.5.3.1-2: 感染に関連する死亡例一覧（最終投与後 60 日以内）（004 試験） 160
Table 2.5.3.1-3: SOC「感染および寄生虫症」に該当した有害事象の概要（004 試験、治験薬投与例） 162
Table 2.5.3.1-4: 初回の「感染症および寄生虫症」発現までの期間（004 試験、発現例） 163
Table 2.5.3.1-5: 初回の「感染症および寄生虫症」の持続期間（004 試験、発現例） 163

Table 2.5.3.1.1-1: 初回の「感染症および寄生虫症」発現までの期間（004 試験、日本人部分集団、発現例）.....166
Table 2.5.3.1.1-2: 初回の「感染症および寄生虫症」の持続期間（004 試験、日本人部分集団、発現例）.....167
Table 2.5.3.2-1: 感染に関連する死亡例一覧（最終投与後 60 日以内）（009 試験）.....168
Table 2.5.3.2-2: SOC「感染および寄生虫症」に該当した有害事象の概要（009 試験、治験薬投与例）.....169
Table 2.5.3.2-3: 初回の「感染症および寄生虫症」発現までの期間（009 試験、発現例）.....170
Table 2.5.3.2-4: 初回の「感染症および寄生虫症」の持続期間（009 試験、発現例）.....170
Table 2.6.1-1: 有害事象の概要（010 試験、治験薬投与例）.....172
Table 2.6.2-1: 有害事象の概要（1701 試験、治験薬投与例）.....173
Table 2.6.3-1: 有害事象の概要（011 試験、治験薬投与例）.....174
Table 2.8-1: 本薬の ADR.....175
Table 3.1.1-1: 血液学的検査値の最異常 grade（004 試験及び統合 E-Ld 群、治験薬投与例）.....177
Table 3.1.1.1-1: 血液学的検査値の最異常 grade（004 試験、日本人部分集団、治験薬投与例）.....182
Table 3.1.2-1: 血液学的検査値の最異常 grade（009 試験、治験薬投与例）.....185
Table 3.2.1-1: Grade 3 又は 4 の血液生化学検査値異常（004 試験、治験薬投与例）.....188
Table 3.2.1.1-1: 血液生化学検査の最異常 grade（004 試験、日本人部分集団、治験薬投与例）.....190
Table 3.2.2-1: Grade 3 又は 4 の血液生化学検査値異常（009 試験、治験薬投与例）.....195
Table 3.3.1-1: pDILI に該当した被験者一覧（004 試験、E-Ld 群）.....196
Table 3.3.1.1-1: 肝機能及び腎機能検査値の最異常 grade（004 試験、日本人部分集団、治験薬投与例）.....198
Table 3.3.1.1-2: pDILI に該当した被験者の割合（004 試験、日本人部分集団、治験薬投与例）.....200
Table 5.1.1.1-1: 年齢別の有害事象の概要（統合 E-Ld 群、治験薬投与例）.....206
Table 5.1.1.1-2: 年齢別の有害事象の概要（009 試験、治験薬投与例）.....207
Table 5.1.1.2-1: 人種別の有害事象の概要（統合 E-Ld 群、治験薬投与例）.....209

Table 5.1.1.2-2: 人種別の有害事象の概要（009 試験、治験薬投与例） 210
Table 5.1.1.3-1: 性別ごとの有害事象の概要（統合 E-Ld 群、治験薬投与例） 211
Table 5.1.1.3-2: 性別ごとの有害事象の概要（009 試験、治験薬投与例） 212
Table 5.1.2.1-1: 細胞遺伝学的リスク別の有害事象の概要（統合 E-Ld 群、治験薬投与例） 214
Table 5.1.2.1-2: 細胞遺伝学的リスク別の有害事象の概要（009 試験、治験薬投与例） 215
Table 5.1.3-1: 有害事象の概要（007 試験、治験薬投与例） 217

List of in-text Figures

Figure 3.1.1-1: リンパ球絶対数のベースラインからの平均変化量（004 試験、治験薬投与例） 180
Figure 3.1.2-1: リンパ球絶対数のベースラインからの平均変化量（009 試験、治験薬投与例） 187
Figure 4.2-1: 本薬の血中濃度と QTcF との相関（011 試験） 204

用語及び略号一覧

略号	英語	日本語
ADA	Anti-drug antibody	抗薬物抗体
ADR	Adverse drug reaction	-
AE	Adverse event	有害事象
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
Bd	Bortezomib-dexamethasone	ボルテゾミブ＋デキサメタゾン
CrCl	Creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
E-Bd	Elotuzumab and bortezomib/ dexamethasone	elotuzumab＋ボルテゾミブ＋デキサメタゾン
ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group performance status	米国東海岸癌臨床試験グループ performance status
E-Ld	Elotuzumab and lenalidomide/low dose dexamethasone	elotuzumab＋レナリドミド＋低用量デキサメタゾン
ESRD	End-stage renal disease	末期の腎疾患
E-Td	Elotuzumab and thalidomide/low dose dexamethasone	elotuzumab＋サリドマイド＋低用量デキサメタゾン
FISH	Fluorescence in situ hybridization	-
IgG	Immunostimulatory immunoglobulin G	免疫グロブリン G
IR	Infusion reaction	-
ISS	International Staging System	国際病期分類
Ld	Lenalidomide-low dose dexamethasone	レナリドミド＋低用量デキサメタゾン
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	国際医薬用語集
MM	Multiple myeloma	多発性骨髄腫
NAb	Neutralizing antibodies	中和抗体
NK	Natural killer (cells)	ナチュラルキラー
NRF	Normal renal function	正常な腎機能
pDILI	Potential drug-induced liver injury	薬物性肝障害の可能性
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PS	Performance status	-

略号	英語	日本語
PT	Preferred term	基本語
P-Y	Patient-years	人年
QTc	Corrected QT interval	補正 QT 間隔
QTcB	QTc interval using Bazett's method	Bazett の式で補正した QT 間隔
QTcF	QTc interval using Fridericia's method	Fridericia の式で補正した QT 間隔
SAE	Serious adverse event	重篤な有害事象
SLAMF7	Signaling lymphocyte activation molecule family member 7	-
SOC	System organ class	器官別大分類
SRI	Severe renal impairment	重度の腎機能障害
Td	Thalidomide-low dose dexamethasone	サリドマイド＋低用量デキサメタゾン
ULN	Upper limit of normal	基準値上限

1 医薬品への曝露

1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

1.1.1 安全性評価に用いた試験の概略

再発又は難治性の多発性骨髄腫（以下、MM）に対する elotuzumab（以下、本薬）＋レナリドミド＋低用量デキサメタゾン（以下、E-Ld）療法の安全性は、主に、日本を含む国際共同第 3 相試験（CA204004 試験、以下 004 試験）及び国内第 1 相試験（CA204005 試験、以下 005 試験）の結果に基づき評価した。また、上記 2 試験に加えて海外第 1b/2 相試験（HuLuc63-1703 試験、以下 1703 試験）及び重度又は末期の腎障害を有する MM 患者を対象とした海外第 1b 相試験（CA204007 試験、以下 007 試験）を統合し評価した。

また、本薬の安全性評価の参考として、再発又は難治性の MM に対する、本薬＋ボルテゾミブ＋デキサメタゾン（以下、E-Bd）療法の安全性は、海外第 2 相試験（CA204009 試験、以下 009 試験）及び第 1 相試験（HuLuc63-1702 試験、以下 1702 試験）の成績を用いた。さらに、再発又は難治性の MM 患者に対する本薬＋サリドマイド＋低用量デキサメタゾン（以下、E-Td）療法の安全性を評価した海外第 2a 相試験（CA204010 試験、以下 010 試験）、再発又は難治性の MM 患者に対する本薬単独療法での安全性及び最大耐量を評価した海外第 1 相試験（HuLuc63-1701 試験、以下 1701 試験）及び本薬単剤を高リスクの無症候性骨髄腫患者に投与する際の安全性を評価した海外第 2 相試験（CA204011、以下 011 試験）を参考として用いた。

本項では、主に、004 試験の結果を記載し、日本人の結果として 004 試験の日本人部分集団及び 005 試験の成績を示した。また、E-Bd 療法における本薬の安全性の結果（009 試験及び 1702 試験）を参考として示した。

なお、本概要に評価資料として示した試験成績のカットオフ日は、004 試験 2014 年 10 月 29 日、005 試験 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、1703 試験 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、007 試験 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日であった。

本概要で安全性の評価に用いた試験の一覧を Table 1.1.1-1 に示す。各試験の概要はモジュール 2.7.6 に示す。

Table 1.1.1-1:　　安全性評価に用いた試験一覧

実施地域	相	試験番号 資料区分	対象	治験薬投与例	用法・用量の概略	主な評価項目
国際共同	3	CA204004 （評価）	再発又は難治性のMM患者	635 ①317 ②318	①Ld[a] ②E-Ld[a,b]	有効性 安全性 PK
国内	1	CA204005 （評価）	再発又は難治性のMM患者	6	4週間を1サイクルとして、本薬10又は20 mg/kgを、最初の2サイクルは1週間間隔、サイクル3以降は2週間間隔で、Ld[a]と併用投与	安全性 耐容性 PK
海外	1b/2	HuLuc63-1703 （評価）	再発又は難治性のMM患者	第1b相：28 第2相：73	第1b相：5、10又は20 mg/kg 第2相：10又は20 mg/kg 4週間を1サイクルとして、上記用量を、最初の2サイクルは1週間間隔、サイクル3以降は2週間間隔で、Ld[a]と併用投与	第1b相： 耐容性 第2相： 有効性
	1b	CA204007 （評価）	新たに診断された若しくは再発又は難治性のMM患者（腎機能障害を有する患者を含む）	26	4週間を1サイクルとして、本薬10 mg/kgを、サイクル1はDay 1、サイクル2及び3は1週間間隔、サイクル4以降は2週間間隔でLd[a,c]と併用投与	PKに対する腎機能障害の影響
	2	CA204009 （参考）	再発又は難治性のMM患者	150 ①75 ②75	①Bd[d] ②E-Bd[e]	有効性
	1	HuLuc63-1702 （参考）	再発又は難治性のMM患者	28	3週間を1サイクルとして、本薬2.5、5、10又は20 mg/kgをDay 1及び11に、ボルテゾミブ[f]と併用投与。	耐容性
	2a	CA204010 （参考）	再発又は難治性のMM患者	40	4週間を1サイクルとし、本薬10 mg/kgを、最初の2サイクルはDay 1、8、15及び22に、サイクル3以降はDay 1及び15にTd[g]と併用投与	安全性 耐容性
	1	HuLuc63-1701 （評価）	進行多発性骨髄腫	34	本薬0.5、1、2.5、5、10又は20 mg/kgを、2週間間隔で4回静脈内投与	耐容性
	2	CA204011 （参考）	高リスクの無症候性骨髄腫	31	コホート1: 4週間を1サイクルとして、本薬20 mg/kgを、サイクル1はDay 1及び8に、サイクル2以降はDay 1に投与 コホート2: 4週間を1サイクルとして、本薬10 mg/kgを、最初の2サイクルはDay 1、8、15及び22に、サイクル3以降はDay 1及び15に投与	NK細胞の状態と有効性との関係

E-Ld：elotuzumab＋レナリドミド＋低用量デキサメタゾン、Ld：レナリドミド＋低用量デキサメタゾン、E-Bd：elotuzumab＋ボルテゾミブ＋デキサメタゾン、Bd：ボルテゾミブ＋デキサメタゾン、MM：多発性骨髄腫、PK：薬物動態、Td：サリドマイド＋低用量デキサメタゾン

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

[b] 4 週間を 1 サイクルとし、本薬 10 mg/kg を、最初の 2 サイクルは 1 週間間隔、サイクル 3 以降は 2 週間間隔で、Ld と併用投与する。

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

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

[e] サイクル 8 までは 3 週間を 1 サイクルとし、本薬 10 mg/kg を、最初の 2 サイクルは 1 週間間隔、サイクル 3 から 8 は Day 1 及び 11 に、Bd と併用投与する。サイクル 9 以降は 4 週間を 1 サイクルとし、本薬 10 mg/kg を、2 週間間隔で投与する。最初の 8 サイクルは 3 週間を 1 サイクルとし、ボルテゾミブ 1.3 mg/m^2（体表面積）を Day 1、4、8 及び 11 に静脈内又は皮下投与する。デキサメタゾンは、1 回 20 mg を、最初の 2 サイクルは Day 1、2、4、5、8、9、11 及び 15 に、サイクル 3 から 8 は Day 1、2、4、5、8、9、11 及び 12 に経口投与する。サイクル 9 以降は 4 週間を 1 サイクルとし、ボルテゾミブ 1.3 mg/m^2（体表面積）を 1 週間間隔で静脈内又は皮下投与する。デキサメタゾンは、1 回 20 mg を、Day 1、2、8、9、15 及び 16 に経口投与する。ただし、本薬投与日はデキサメタゾン 20 mg の経口投与に代えて、8 mg を経口投与、8 mg を静脈内投与する。

[f] ボルテゾミブ 1.3 mg/m2（体表面積）を Day 1、4、8 及び 11 に静脈内投与。デキサメタゾンは、1 回 20mg を、Day 1、2、4、5、8、9、11 及び 12 に経口投与する。

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

1.1.2 解析方法

1.1.2.1 解析対象集団

安全性評価の解析対象集団は、治験薬の投与を 1 回以上受けた被験者とした。

1.1.2.2 統合解析

1702 試験及び 1703 試験の結果、本薬 10 mg/kg 以上の用量で、治療標的である signaling lymphocyte activation molecule family member 7（以下、SLAMF7）との結合が飽和することが示された。さらに、1703 試験の第 2 相期において、本薬 10 mg/kg 群と 20 mg/kg 群は有害事象の発現割合及び重症度に臨床的に意味のある差は認められなかった。以上より、より多くの被験者集団での結果を用いて本薬の安全性プロファイルを評価するため、4 試験（004 試験、005 試験、007 試験及び 1703 試験）の

E-Ld 群を本薬の投与量にかかわらず統合した。加えて、本薬 10 mg/kg 未満の用量や患者背景の違いにかかわらず統合した理由は以下のとおりである。

- 1703 試験：3 例が本薬 5 mg/kg の投与を受けたが、少数であり全体の結果の考察には影響を及ぼさないと考えられた。
- 007 試験：重度の腎機能障害及び末期の腎疾患患者が含まれていたが、本薬の治療標的である SLAMF7 は腎臓には発現しないため、本薬の安全性は腎障害を有している患者でも変わらないと考えられた。また、新たに診断された MM 患者が 3 例含まれているが、少数であり全体の結果の考察には影響を及ぼさないと考えられた。

統合解析に用いた各試験の E-Ld 群の被験者数を Table 1.1.2.2-1 に示す。統合解析の詳細は統合解析用の解析計画書に示す（モジュール 5.3.5.3-1）。統合 E-Ld 群の結果は、004 試験の E-Ld 群及び Ld 群の結果と並べて示した。

Table 1.1.2.2-1: 統合解析の E-Ld 群に含めた被験者数

		Elotuzumab Dose (mg/kg)		
Study (Phase)	**Population**	**5**	**10**	**20**
CA204004 (Phase 3)	再発又は難治性の MM 患者		318	
HuLuc63-1703 (Phase 1b/2)	再発又は難治性の MM 患者	3	39	59
CA204005 (Phase 1)	再発又は難治性の日本人 MM 患者		3	3
CA204007 (Phase 1b)	新たに診断された若しくは再発又は難治性の MM 患者（腎機能障害を有する患者を含む）		26	
TOTAL		**3**	**386**	**62**

MM = multiple myeloma

1.1.2.3 安全性の評価項目

曝露状況

治験薬の投与サイクル数及び投与期間を集計した。本薬の投与調整理由は、各試験で異なる基準で収集されたため、投与調整については各試験の治験総括報告書に基づき記載した。

本薬の累積投与量及び relative dose intensity（規定投与量に対する実際の投与量の比率）の集計には、申請用量である本薬 10 mg/kg の投与を受けた被験者のみ含めた。併用薬であるレナリドミド及びデ

キサメタゾンの relative dose intensity は各試験の解析計画書及び統合解析用の解析計画書（モジュール 5.3.5.3-1）に基づき集計した。

有害事象

有害事象はすべて国際医薬用語集（以下、MedDRA）を使用してコーディングした。各試験の結果は、それぞれのデータベースロック時点での最新 MedDRA バージョンを使用し、統合解析に含めた試験は統合解析の際にバージョン 17.0 に変換して集計した（Table 1.1.2.3-1）。器官別大分類（以下、SOC）及び基本語（以下、PT）は、該当するバージョンの MedDRA/J を用いて和訳した。

Table 1.1.2.3-1:　　各試験で用いた MedDRA バージョン

Study	MedDRA Version
CA204004, CA204009, CA204007, CA204011	Version 17.0
HuLuc63-1703, CA204005	Version 16.1; AEs were converted to Version17.0 for the SCS
CA204010	Version 16.1
HuLuc63-1702	Version 14.1
HuLuc63-1701	Version 11.0

AEs = adverse events, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, SCS = Summary of Clinical Safety

有害事象及び臨床検査値異常の重症度は、米国国立がん研究所の有害事象共通用語規準（以下、CTCAE）version 3.0 に基づいて分類し、報告された最異常 grade を集計した。有害事象は、治験薬との因果関係によらず、治験薬の投与開始から最終投与後 60 日以内に発現したものを集計した。死亡は、治験薬の投与開始から最終投与後 60 日以内までの集計に加え、報告されたすべての死亡例を集計した。なお、死亡例の集計は、有害事象であるかにかかわらず、症例報告書の死亡のページに入力された情報に基づき出力した。ただし、死亡例を対象とした有害事象の一覧については、grade 5 又は転帰が死亡の事象を発現した被験者を対象に作成した。また、重篤な有害事象発現例の有害事象一覧は、登録された被験者で報告されたすべての事象を示した。

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

因果関係は、いずれかの治験薬について「関連あり」及び「関連なし」の 2 段階で評価し、重篤な有害事象については、治験薬ごとに因果関係の情報を収集した。

特に注目すべき有害事象

Infusion reaction、二次発がん及び感染を特に注目すべき有害事象とし、以下に基づき評価した。これらの結果は、本概要では器官別又は症候群別有害事象の解析の項（2.5 項）に記載した。

Infusion reaction

開発当初は本薬投与に際し前投薬は定められていなかった。1701 試験では、本薬 20 mg/kg の投与の開始後の段階で副腎皮質ステロイドの前投薬の手順を追加した。1701 試験では、59%（20 例）の被験者が本薬の初回投与で infusion reaction を発現し、半数はその後の投与でも infusion reaction を発現した。その後開始した 1702 試験及び 1703 試験の第 1 相期では、臨床的に意味のある infusion reaction の発現割合を予測するため、peri-infusional adverse event（以下、AE）の一覧を作成した（APPENDIX 1 及び APPENDIX 2）。Peri-infusional AE は、本薬投与開始後 24 時間以内に発現し、複合語「peri-infusional AE」に該当する有害事象（因果関係は問わない）と定義した。Peri-infusional AE は、1702 試験では 67.9%（19 例）、1703 試験の第 1 相期では 89.3%（25 例）で認められた。1702 試験及び 1703 試験の第 1 相期でも grade 3 の infusion reaction が認められたため、進行中のすべての臨床試験の治験実施計画書を以下のとおり改訂した。前投薬として、副腎皮質ステロイドの静脈内投与、ジフェンヒドラミンの経口又は静脈内投与、アセトアミノフェンの経口投与をすべての被験者において本薬の各投与前に実施することとした。1703 試験の第 2 相期で上述の治験実施計画書の改訂が行われ、以降に開始した試験では、同様の前投薬を実施することとされていた。

本薬の臨床試験成績が蓄積され、臨床的に意味のある infusion reaction の定義は、1703 試験の第 2 相期では、治験担当医師により本薬の注入と関連があると判断された事象に変更した。さらに、004 試験、007 試験、009 試験、010 試験及び 011 試験では、本薬の投与後から翌日までに発現した有害事象のうち治験担当医師により本薬の注入と関連があると判断された事象を、臨床的に意味のある infusion reaction として評価した。

統合解析においては、004 試験、007 試験及び 1703 試験の第 2 相期では、本薬の投与後から翌日までに発現した有害事象のうち治験担当医師により本薬の注入と関連があると判断された事象、005 試験及び 1703 試験の第 1 相期では、MedDRA 基本語の「注入に伴う反応」としてコーディングされた事象を infusion reaction として集計した。

本薬を最大 5 mL/min の投与速度で投与する際の耐容性

第 1 相及び第 2 相試験で infusion reaction が発現したため、本薬の投与速度は 2 mL/min（投与時間は約 2.5 時間）までとされていた。その後安全性情報が蓄積され、本薬の平均投与時間を約 2.5 時間か

ら約 1 時間に短縮することで被験者の生活の質及び治験薬投与の遵守を改善することを目的として、投与速度を最大 5 mL/min まで上げるよう進行中のすべての試験の治験実施計画書を改訂した（Table 1.1.2.3-2）。さらに、本改訂以降に開始する試験は同様の投与速度規定で実施することとした。本概要では、最大 5 mL/min の投与速度で投与する際の安全性を評価した。

Table 1.1.2.3-2:　　本薬の投与速度規定

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

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

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

1703 試験の第 2 相期、009 試験及び 004 試験では、投与速度ごとの投与回数とともに infusion reaction を発現した被験者の割合を評価した。

<u>二次発がん</u>

MM 患者において、レナリドミドで二次発がんのリスクが上昇することが知られている [1,2,3,4,5]。004 試験、005 試験、007 試験及び 009 試験では、症例報告書の特定のページで二次発がんとして報告された事象について評価した。1703 試験では、SOC「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」に含まれる PT をレトロスペクティブに評価した。収集方法の違いにより、二次発がんの集計表は、症例報告書の特定のページで収集していない事象も含まれる。

発現割合を集計し、004 試験及び統合 E-Ld 群については投与期間を考慮した発現数についても評価した。

感染

MM は免疫機能の低下を呈する疾患であり、疾患の進行に伴い感染のリスクが上昇するため（モジュール 5.3.5.4-1）、感染は患者の身体機能低下及び疾患進行の目安となっている。このことに加えて、本薬は免疫系細胞を抑制する可能性があるため（モジュール 5.3.5.4-1）、感染について詳細に検討した。MedDRA SOC の「感染症および寄生虫症」に含まれる PT に基づき、すべての有害事象、最終投与後 60 日以内の死亡、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象について集計し、有害事象の発現傾向及び重症度を評価した。さらに、004 試験及び 009 試験については、投与期間を考慮した有害事象の発現数、発現時期と持続期間、日和見感染を含む感染の発現割合、感染発現時のリンパ球絶対数、幹細胞移植歴の有無別の発現割合について、投与群間で比較した。日和見感染に含めた PT は APPENDIX 3 に示す。

臨床検査値

治験薬の投与開始から最終投与後 60 日以内に認められた臨床検査値異常は、CTCAE version 3.0 の grade 分類を用いて集計した。肝機能検査値については、薬物性肝障害の可能性（以下、pDILI）に該当する被験者数を集計した。pDILI は、被験者が以下の基準すべてを満たした場合と定義した[6]。

1) アラニンアミノトランスフェラーゼ（以下、ALT）又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下、AST）が基準値上限の 3 倍超かつ総ビリルビンが基準値上限の 2 倍超かつアルカリフォスファターゼ（以下、ALP）が基準値上限の 2 倍未満
2) ALT 又は AST が基準値上限の 3 倍超に上昇後、30 日以内に総ビリルビンが基準値上限の 2 倍超に上昇
3) 上記に該当した時点から過去 2 週間以内の ALP が基準値上限の 2 倍未満

肝機能及び腎機能検査値、並びに血液学的検査については、統合 E-Ld 群についても集計した。

バイタルサイン

004 試験、005 試験及び 009 試験では、本薬投与後に毎回、バイタルサインを測定した。統合解析は実施しなかった。

心電図

本薬の QT/QTc 間隔への影響は、011 試験、004 試験の E-Ld 群（事前に同意が得られた被験者のみ）及び 005 試験の結果に基づき評価した。心電図異常に関連する有害事象についても検討した。

011 試験では、本薬 10 及び 20 mg/kg の単独投与が補正 QT 間隔（以下、QTc）などの心電図に及ぼす影響を評価した。心電図は、各試験実施計画書で規定されたタイムポイントで、12 誘導心電図を用い、1 回あたり 4 分間の測定を 3 回連続で実施した。測定記録は、投与群、被験者及び投与サイクルについて盲検化された中央判読機関で判読した。

004 試験では、サイクル 1 から 3 までに 13 回（ベースライン含む）測定し、1 回あたり 3 回連続で測定した。測定記録は、投与群、被験者及び投与サイクルについて盲検化された中央判読機関で判読した。

005 試験では、本薬投与前の測定はすべてのサイクルの Day 1 に実施し、サイクル 1 の Day 1, 8, 15 及び 22 では本薬投与後 1 時間の時点でも測定した。

免疫原性

004 試験、005 試験、007 試験及び 009 試験の統合解析結果に基づき評価した。

部分集団解析

いずれかの部分集団で 5%以上に認められた有害事象、投与中止に至った有害事象、重篤な有害事象、最終投与後 60 日以内の死亡、infusion reaction 及び二次発がんについて、以下の部分集団解析を実施した。

- 年齢：65 歳未満、65 歳以上 75 歳未満及び 75 歳以上
- 性別：男性、女性
- 人種：白人、黒人／アフリカ系アメリカ人、アジア人、その他
- 細胞遺伝学的リスク：高リスク［国際病期分類（以下、ISS）ステージ II 又は III かつ t(4;14)又は del (17p)を有する患者］、低リスク［ISS ステージ I 又は II かつ染色体異常（t (4:14)、del (17p)、1q21）を有さない 55 歳未満の患者］、標準リスク（高リスク又は低リスクに該当しない患者）、評価不能（カテゴリー分類に影響するデータが欠損している患者）
- 地域：北米、EU、日本、その他
- 前治療のレジメン数：1 vs 2 又は 3
- 米国東海岸癌臨床試験グループ Performance Status（以下、ECOG PS）：0 vs 1 又は 2

1.2 全般的な曝露状況

1.2.1 E-Ld 併用療法（004 試験及び統合 E-Ld 群）での曝露状況

004 試験の E-Ld 群及び統合 E-Ld 群（本薬 10 mg/kg が投与された被験者）における、それぞれの治験薬の relative dose intensity を Table 1.2.1-1 に、投与サイクル数の要約統計量を Table 1.2.1-2 に示す。

004 試験の E-Ld 群では、relative dose intensity が 90%以上であった被験者の割合は、本薬 83.0%、レナリドミド 51.3%及びデキサメタゾン 45.9%であった。投与サイクル数の中央値は、E-Ld 群 19 サイクル（範囲：1～42）及び Ld 群 14 サイクル（範囲：1～40）であり、E-Ld 群では Ld 群よりも 5 サイクル（4.6 ヵ月）長かった。E-Ld 群の各薬剤の投与期間の中央値は、いずれも約 17 ヵ月であった。Ld 群のレナリドミド及びデキサメタゾンの投与期間の中央値は、それぞれ、12.5 ヵ月及び 12.0 ヵ月であった（APPENDIX 4）。データベースロック時点で、E-Ld 群の 35.5%の被験者は投与を継続していた（Table 1.3.1-1 参照）。

統合 E-Ld 群では、relative dose intensity が 90%以上であった被験者の割合は、本薬 81.6%、レナリドミド 49.2%及びデキサメタゾン 43.0%であった。投与サイクル数の中央値は 18 サイクル（範囲：1～63）であった。統合解析のデータセット固定時点で、統合 E-Ld 群の 31.9%の被験者は投与を継続していた（Table 1.3.1-1 参照）。投与を継続中であった被験者の投与期間の中央値は、本薬 27.2 ヵ月（範囲：8.1～58.9)、レナリドミド 26.5 ヵ月（範囲：2.6～58.6）及びデキサメタゾン 27.2 ヵ月（範囲：8.1～57.5）であった。

Table 1.2.1-1: 治験薬別の relative dose intensity（004 試験の E-Ld 群及び統合 E-Ld 群、本薬 10 mg/kg 投与例）

	CA204004 E-Ld N=318			Pooled E-Ld[a] N= 386		
	Elotuzumab	**Lenalidomide**	**Dexamethasone**	**Elotuzumab**	**Lenalidomide**	**Dexamethasone**
Relative dose intensity						
≥ 90%	**264 (83.0)**	**163 (51.3)**	**146 (45.9)**	**315 (81.6)**	**190 (49.2)**	**166 (43.0)**
80% to < 90%	35 (11.0)	41 (12.9)	61 (19.2)	47 (12.2)	50 (13.0)	74 (19.2)
70% to < 80%	12 (3.8)	27 (8.5)	25 (7.9)	14 (3.6)	33 (8.5)	34 (8.8)
60% to <70%	2 (0.6)	30 (9.4)	26 (8.2)	3 (0.8)	45 (11.7)	32 (8.3)
<60%	5 (1.6)	56 (17.6)	60 (18.9)	7 (1.8)	66 (17.1)	80 (20.7)

[a] Pooled E-Ld: CA204004 (E-Ld), CA204005, CA204007, and HuLuc63-1703
Source: US SCS Table S.43 Appendix 3

Table 1.2.1-2:　　投与サイクル数（004 試験及び統合 E-Ld 群、治験薬投与例）

	CA204-004		Pooled E-Ld
	E-Ld N = 318	Ld N = 317	E-Ld N = 451
NUMBER OF CYCLES			
N	318	317	451
MEAN	19.2	15.3	19.4
MEDIAN	19.0	14.0	18.0
MIN , MAX	1 , 42	1 , 40	1 , 63
Q1 , Q3	9.0 , 28.0	6.0 , 25.0	8.0 , 28.0
STANDARD DEVIATION	10.83	10.12	12.87

A Cycle is 28 days.
Pooled E-Ld: HuLuc63-1703, CA204-004 (E-Ld), CA204-005, and CA204-007.
Program Source: /projects/bms211263/stats/primary/prog/tables/rt-ex-cycles.sas　　13FEB2015:01:15:51

本薬の投与調整

本薬の投与調整理由は、各試験で同一の方法で収集されていなかった。004 試験の投与調整方法を以下に示す。他の試験については、各試験の治験総括報告書に示した。

004 試験では、有害事象によりいずれかの治験薬を中止した場合でも試験の継続が可能であった。本薬と関連がある有害事象のために 28 日（関連がない場合は 42 日）以上すべての治験薬の投与を延期した場合は、すべての治験薬の投与を中止した。

004 試験では、本薬の減量は認められていなかったため、投与延期、投与スキップ及び投与中の中断により用量を調整した。レナリドミド及びデキサメタゾンは毒性のため減量することが可能であった。

投与延期、投与スキップ及び投与中の中断の定義は以下のとおりであった。サイクル 1 及び 2 では、規定の許容範囲（投与予定日から-1 日～+3 日）を超える場合は、本薬の投与はスキップとした。サイクル 3 以降の投与は、最長 1 週間延期することができ、投与予定日から 1 週間以内に投与することが不可能な場合はスキップとし、以降の投与はスケジュール通りに継続した。投与中の中断は、本薬の静脈内投与中に投与を中断することと定義した。

004 試験において本薬を投与延期した被験者の割合及び理由を APPENDIX 5 に、投与が延期された期間を APPENDIX 6 に示す。本薬を 1 回以上投与延期した被験者の割合は 58.5%（186/318 例）で、26.1%（83 例）は 1 回のみの投与延期であった。投与が延期された期間は、2 日から 3 日が 45.5%、4 日から 7 日が 54.5%であった。最も多く見られた投与延期理由はその他 49.1%であり、その内訳は、日程調整の都合、祝日などであった。

本薬を投与スキップした被験者の割合及び理由を APPENDIX 7 に、投与がスキップされた期間を APPENDIX 8 に示す。本薬を 1 回以上スキップした被験者の割合は、55.3%（176/318 例）で、27.4%（87 例）は 1 回のみの投与スキップであった。投与がスキップされた期間は、28 日以上が最も多く 71.8%であった。投与スキップの主な理由は、有害事象 41.5%及びその他 18.6%であった。その他の内訳は、日程調整の都合、祝日などであった。

本薬を投与中に中断した被験者の割合及び理由を Table 1.2.1-3 に、中断された時間を APPENDIX 9 に示す。本薬を投与中に中断した被験者の割合は、12.9%（41/318 例）であり、4.7%（15 例）は infusion reaction による投与中の中断であった。中断された時間の中央値は 15 分であった。

本薬の投与速度を下げた被験者の割合及び理由を APPENDIX 10 に示す。本薬の投与速度を下げた被験者の割合は 4.1%（13/318 例）であり、3.5%（11 例）が 1 回、0.6%（2 例）が 2 回投与速度を下げて投与された。Infusion reaction のために投与速度を下げたのは 1.9%（6 例）で、その他の理由により投与速度を下げた被験者の割合は 2.5%（8 例）であった。

Table 1.2.1-3:　　本薬を投与中に中断した被験者の割合及び理由（004 試験、治験薬投与例）

	E-Ld N = 318
NUMBER OF SUBJECTS WITH AT LEAST ONE INFUSION INTERRUPTION	41 (12.9)
NUMBER OF INFUSION INTERRUPTIONS	
1	30 (9.4)
2	9 (2.8)
3	1 (0.3)
>=4	1 (0.3)
REASON FOR INFUSION INTERRUPTION	
INFUSION REACTION	15 (4.7)
INFUSION ADMINISTRATION ISSUES	14 (4.4)
OTHER	16 (5.0)

Subjects may have more than one reason for infusion interruption.
Program Source: /projects/bms111382/stats/primary/prog/tables/rt-ex-elo-doir.sas　　10MAR2015:14:29:23

レナリドミド及びデキサメタゾンの投与調整

004 試験において、レナリドミドを減量した被験者の割合及び理由を APPENDIX 11 に示す。レナリドミドの減量は、前日の投与量より下回った場合（サイクル 1 の初回投与を除く）とし、症例報告書に入力された投与量をプログラムを用いて比較し特定した。レナリドミドを減量した被験者の割合は、E-Ld 群 117 例（44.3%）及び Ld 群 103 例（38.7%）（以下同順）であった。最も多く見られた減量理由は、有害事象（29.2%及び 24.0%）及び血液毒性（8.2%及び 9.5%）であった。

レナリドミドの投与をスキップした被験者の割合及び理由を APPENDIX 12 に示す。レナリドミドのスキップは、サイクル内で投与間隔が 2 日以上あった場合と定義した。レナリドミドをスキップした被験者の割合は、E-Ld 群 220 例（69.2%）及び Ld 群 200 例（63.1%）であった。このうち、1 回のみスキップした被験者の割合が最も高く、それぞれ 24.2%及び 19.9%であった。最も多く見られた投与スキップの理由は有害事象（52.5%及び 50.8%）であった。

デキサメタゾンは、004 試験の E-Ld 群では静脈内投与（本薬の投与日のみ）及び経口投与、Ld 群では経口投与にて投与された。

デキサメタゾン（静脈内投与）を投与延期した被験者の割合及び理由を APPENDIX 13 に示す。デキサメタゾンの静脈内投与を投与延期した被験者の割合は、E-Ld 群 208 例（65.4%）であった。2 回以上投与延期した被験者の割合は 39.3%であった。最も多く見られた投与延期の理由は、有害事象（26.1%）であった。

デキサメタゾン（静脈内投与）を投与スキップした被験者の割合及び理由を APPENDIX 14 に示す。デキサメタゾンの静脈内投与をスキップした被験者の割合は、E-Ld 群 181 例（56.9%）であった。2 回以上投与をスキップした被験者の割合は 34.6%であった。最も多く見られた投与延期は、有害事象（43.4%）であった。

デキサメタゾン（静脈内投与）を減量した被験者の割合及び理由を APPENDIX 15 に示す。デキサメタゾンの静脈内投与を減量した被験者の割合は、E-Ld 群 5 例（1.6%）であった。減量の理由は、有害事象（2 例）、毒性（血液毒性を除く）、調剤過誤及びその他（誤った用量が投与された）（各 1 例）であった。

デキサメタゾン（経口投与）の用量が調整された被験者の割合及び理由を APPENDIX 16 に示す。デキサメタゾンの経口投与の用量が調整された被験者の割合は、E-Ld 群 267 例（84.0%）及び Ld 群 242 例（76.3%）であった。4 回以上用量が調整された被験者は、それぞれ 56.0%及び 39.7%であっ

た。最も多く見られた投与調整の理由は、いずれの投与群でも有害事象（65.7%及び 61.2%）であった。

1.2.1.1 日本人集団（004 試験の日本人部分集団及び 005 試験）での曝露状況

004 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て安全性解析を実施した。本試験では、計 60 例の日本人が E-Ld 群（31 例）又は Ld 群（29 例）にランダムに割り付けられ、全例が治験薬の投与を受けた。

004 試験の日本人部分集団における、本薬の relative dose intensity を Table 1.2.1.1-1 に、レナリドミド及びデキサメタゾンの relative dose intensity をそれぞれ APPENDIX 17 及び APPENDIX 18 に示す。投与サイクル数の要約統計量を Table 1.2.1.1-2 に示す。本薬の relative dose intensity が 90%以上であった被験者は 83.9%（26/31 例）であり、投与サイクル数の中央値は E-Ld 群 22 サイクル（範囲：2～38）及び Ld 群 16 サイクル（範囲：3～36）であり、E-Ld 群では Ld 群よりも投与期間（中央値）は約 5.5 ヵ月長かった。投与サイクルの中央値は、004 試験全体と比較しいずれの投与群でも日本人部分集団の方がわずかに長かった。

005 試験における、本薬の relative dose intensity を Table 1.2.1.1-3 に、治験薬の投与期間を Table 1.2.1.1-4 に示す。本薬の relative dose intensity は 6 例全例で 90%以上であった。治験薬の投与期間の中央値は 18.8 ヵ月であった。

Table 1.2.1.1-1: 本薬の relative dose intensity（004 試験の日本人部分集団、治験薬投与例）

	E-Ld N = 31
CYCLE 1 AND 2	
DOSE INTENSITY (MG/KG/WEEK)	
N	31
MEAN	9.30
MEDIAN	9.95
MIN , MAX	5.6 , 10.2
Q1 , Q3	8.77 , 10.00
STANDARD DEVIATION	1.281
CYCLE 3 AND BEYOND	
DOSE INTENSITY (MG/KG/WEEK)	
N	29
MEAN	4.73
MEDIAN	4.76
MIN , MAX	3.9 , 5.0
Q1 , Q3	4.60 , 4.91
STANDARD DEVIATION	0.249
RELATIVE DOSE INTENSITY	
>= 90%	26 (83.9)
80% TO < 90%	3 (9.7)
70% TO < 80%	1 (3.2)
60% TO < 70%	1 (3.2)
< 60%	0

Program Source: /projects/bms111382/stats/Japan/prog/tables/rt-ex-elo-di.sas 14JAN2015:08:37:15

Table 1.2.1.1-2:　　投与サイクル数（004 試験の日本人部分集団、治験薬投与例）

	E-Ld N = 31	Ld N = 29
NUMBER OF CYCLES		
N	31	29
MEAN	21.0	18.1
MEDIAN	22.0	16.0
MIN , MAX	2 , 38	3 , 36
Q1 , Q3	12.0 , 30.0	9.0 , 25.0
STANDARD DEVIATION	10.62	9.87

A Cycle is 28 days.
Program Source: /projects/bms111382/stats/Japan/prog/tables/rt-ex-cycles.sas　　14JAN2015:08:36:57

Table 1.2.1.1-3: 本薬の relative dose intensity（005 試験、治験薬投与例）

	BMS 10mg/kg + Ld N = 3	BMS 20mg/kg + Ld N = 3
CYCLE 1 AND 2		
DOSE INTENSITY (mg/kg/week)		
N	3	3
MEAN	10.01	19.16
MEDIAN	10.00	19.99
MIN, MAX	10.0, 10.0	17.5, 20.0
Q1, Q3	10.00, 10.02	17.49, 20.00
STANDARD DEVIATION	0.010	1.445
CYCLE 3 AND BEYOND		
DOSE INTENSITY (mg/kg/week)		
N	3	3
MEAN	4.86	9.49
MEDIAN	4.85	9.82
MIN, MAX	4.8, 5.0	8.7, 10.0
Q1, Q3	4.76, 4.97	8.67, 10.00
STANDARD DEVIATION	0.103	0.722
RELATIVE DOSE INTENSITY		
>= 90%	3 (100.0)	3 (100.0)
80% to < 90%	0	0
70% to < 80%	0	0
60% to < 70%	0	0
< 60%	0	0

Program Source: /gbs/prod/clin/programs/ca/204/005/csr01/rpt/rt-ex-elo-di-v02.sas 21MAY20[redacted]:07:51:29

Table 1.2.1.1-4:　　治験薬の投与期間（005 試験、治験薬投与例）

Treatment	N	Mean	Median	Min - Max	Standard Deviation
BMS 10mg/kg + Ld	3	26.721	35.220	8.34 - 36.60	15.9294
BMS 20mg/kg + Ld	3	14.598	9.199	6.28 - 28.32	11.9733
TOTAL	6	20.660	18.760	6.28 - 36.60	14.2455

Duration of study therapy in month is defined as (Treatment Stop Date - Treatment Start Date + 1) / 30.4375
Program Source: /gbs/prod/clin/programs/ca/204/005/csr01/rpt/rt-ex-dosexp-v01.sas　　21MAY20[redacted]:07:51:28

本薬の投与調整

004 試験の日本人部分集団において本薬を投与延期した被験者の割合及び理由を APPENDIX 19 に、投与が延期された期間を APPENDIX 20 に示す。本薬を 1 回以上投与延期した被験者の割合は 74.2%（23/31 例）で、22.6%（7 例）は 1 回のみの投与延期であった。投与が延期された期間は、2 日から 3 日が 41.0%、4 日から 7 日が 59.0%であった。最も多く見られた投与延期理由はその他 61.3%であった。

本薬を投与スキップした被験者の割合及び理由を APPENDIX 21 に、投与がスキップされた期間を APPENDIX 22 に示す。本薬を 1 回以上スキップした被験者の割合は、58.1%（18/31 例）で、29.0%（9 例）は 1 回のみの投与スキップであった。

本薬を投与中に中断した被験者の割合及び理由を Table 1.2.1.1-5 に、中断された時間を APPENDIX 23 に示す。本薬を投与中に中断した被験者の割合は、22.6%（7/31 例）であり、6.5%（2 例）は infusion reaction による投与中の中断であった。中断された時間の中央値は 22.5 分であった。

本薬の投与速度を下げた被験者の割合及び理由を APPENDIX 24 に示す。本薬の投与速度を下げた被験者の割合は 16.1%（5/31 例）であり、12.9%（4 例）が 1 回、3.2%（1 例）が 2 回投与速度を下げて投与された。Infusion reaction のために投与速度を下げたのは 6.5%（2 例）で、その他の理由により投与速度を下げた被験者の割合は 9.7%（3 例）であった。

日本人部分集団における本薬の投与調整の結果は、004 試験全体の結果と大きな差はなかった。

005 試験でも、本薬の減量は認められていなかったため、投与延期、投与スキップ及び投与中の中断により用量を調整した。レナリドミド及びデキサメタゾンは毒性のため減量することが可能であった。

005 試験において、本薬を 1 回以上投与延期した被験者は 6 例中 5 例、1 回以上スキップした被験者は 5 例、投与中に中断した被験者は 1 例であった。本薬の投与延期及び投与スキップした被験者一覧は【モジュール 5.3.3.2-1、Appendix 4.1】に、投与中に中断した被験者の一覧は【モジュール 5.3.3.2-1、Appendix 4.2】に示す。

Table 1.2.1.1-5:　　本薬を投与中に中断した被験者の割合及び理由（004 試験、日本人部分集団、治験薬投与例）

	E-Ld N = 31
NUMBER OF SUBJECTS WITH AT LEAST ONE INFUSION INTERRUPTION	7 (22.6)
NUMBER OF INFUSION INTERRUPTIONS	
1	7 (22.6)
2	0
3	0
>=4	0
REASON FOR INFUSION INTERRUPTION	
INFUSION REACTION	2 (6.5)
INFUSION ADMINISTRATION ISSUES	2 (6.5)
OTHER	3 (9.7)

Subjects may have more than one reason for infusion interruption.
Program Source: /projects/bms111382/stats/Japan/prog/tables/rt-ex-elo-doir.sas　　14JAN2015:08:37:19

1.2.2 E-Bd 併用療法（009 試験及び 1702 試験）での曝露状況

009 試験におけるそれぞれの治験薬の relative dose intensity を Table 1.2.2-1 に、投与サイクル数の要約統計量を Table 1.2.2-2 に示す。

E-Bd 群で、それぞれの治験薬の relative dose intensity が 90%以上であった被験者の割合は、本薬 73.3%、ボルテゾミブ 36.0%及びデキサメタゾン 41.3%であり、Bd 群では、ボルテゾミブ 38.7%、デキサメタゾン 52.0%であった。いずれの投与群でも、ボルテゾミブの relative dose intensity が 90%以上であった被験者の割合が低かった。投与サイクル数の中央値は、E-Bd 群 12 サイクル（範囲：2～32）及び Bd 群 7 サイクル（範囲：1～29）であり、E-Bd 群では Bd 群よりも投与期間が長かった。E-Bd 群の各薬剤の投与期間の中央値は、本薬 8.8 ヵ月、ボルテゾミブ 6.0 ヵ月、デキサメタゾン 8.8 ヵ月であった。Bd 群のボルテゾミブ及びデキサメタゾンの投与期間の中央値は、それぞれ 4.4 ヵ月及び 4.5 ヵ月であった。

1702 試験において、本薬の投与サイクル数の中央値は 6 サイクル（範囲：1～53）、投与回数の中央値は 11 回（範囲：1～104）であった。本薬の投与期間の中央値は、114.5 日（範囲：1～1124）であった。それぞれの治験薬の曝露状況は、【モジュール 5.3.3.2-3、TABLE 14.1_3.1】、【モジュール 5.3.3.2-3、TABLE 14.1_3.2】及び【モジュール 5.3.3.2-3、TABLE 14.1_3.3】に示す。

Table 1.2.2-1: 治験薬別の relative dose intensity（009 試験、治験薬投与例）

	E-Bd (N=75)			Bd (N=75)	
Relative Dose Intensity	**Elotuzumab N (%)**	**Bortezomib N (%)**	**Dexamethasone N (%)**	**Bortezomib N (%)**	**Dexamethasone N (%)**
≥ 90%	55 (73.3)	27 (36.0)	31 (41.3)	29 (38.7)	39 (52.0)
80% to < 90%	12 (16.0)	18 (24.0)	10 (13.3)	21 (28.0)	11 (14.7)
70% to < 80%	5 (6.7)	16 (21.3)	13 (17.3)	8 (10.7)	12 (16.0)
60% to < 70%	1 (1.3)	10 (13.3)	6 (8.0)	10 (13.3)	3 (4.0)
< 60%	2 (2.7)	4 (5.3)	15 (20.0)	6 (8.0)	10 (13.3)

Source: refer to Tables S.4.13, S.4.18, and S.4.23 in CA204009 CSR

Table 1.2.2-2:　　投与サイクル数（009 試験、治験薬投与例）

	E-Bd N = 75	Bd N = 75
NUMBER OF CYCLES		
N	75	75
MEAN	12.5	8.8
MEDIAN	12.0	7.0
MIN , MAX	2 , 32	1 , 29
Q1 , Q3	6.0 , 19.0	3.0 , 13.0
STANDARD DEVIATION	7.74	7.33

A Cycle is defined as 21 days for Cycles 1 through 8 and 28 days for Cycles 9 and beyond.
Program Source: /projects/bms209459/stats/primary/prog/tables/rt-ex-cycles.sas　　29APR2[redacted]:05:54:18

本薬の投与調整

009 試験では、有害事象によりいずれか 1 つの治験薬を中止した場合でも試験の継続が可能であった。本薬と関連がある有害事象のために 21 日（関連がない場合は 42 日）以上すべての治験薬の投与を延期した場合は、すべての治験薬の投与を中止した。

009 試験では、本薬の減量は認められていなかったため、投与延期、投与スキップ及び投与中の中断により用量を調整した。ボルテゾミブ及びデキサメタゾンは毒性のため減量することが可能であった。

投与延期、投与スキップ及び投与中の中断の定義は以下のとおりであった。サイクル 1～8 では、規定の許容範囲（投与予定日から±3 日）を超える場合は、本薬の投与はスキップとした。サイクル 9 以降の許容範囲は、投与予定日から±7 日とした。投与中の中断は、本薬の静脈内投与中に投与を中断することと定義した。

009 試験において本薬を投与延期した被験者の割合及び理由を APPENDIX 25 に、投与が延期された期間を APPENDIX 26 に示す。本薬を 1 回以上投与延期した被験者の割合は 42.7%（32/75 例）で、20.0%（15 例）は 1 回のみの投与延期であった。投与が延期された期間は、2 日から 3 日が 84.1%、4 日から 7 日が 15.9%であった。最も多く見られた投与延期理由はその他 28.0%であり、その内訳は、日程調整の都合、祝日などであった。

本薬を投与スキップした被験者の割合及び理由を APPENDIX 27 に、投与がスキップされた期間を APPENDIX 28 に示す。本薬を 1 回以上スキップした被験者の割合は、61.3%（46/75 例）で、38.7%（29 例）は 1 回のみの投与スキップであった。投与がスキップされた期間は、15 日から 21 日及び 28 日以上が多く、それぞれ 36.8%及び 32.4%であった。投与スキップの主な理由は、有害事象 34.7%及びその他 18.7%であった。その他の内訳は、日程調整の都合、非血液毒性などであった。

本薬を投与中に中断した被験者の割合及び理由を APPENDIX 29 に、中断された時間を APPENDIX 30 に示す。本薬を投与中に中断した被験者の割合は、2.7%（2/75 例）であった。1 例の被験者は、ニューロパチーのためサイクル 1 の Day 1 に 30 分間投与を中断し、もう 1 例は、infusion reaction のためサイクル 1 の Day 1 に 40 分間投与を中断し、サイクル 11 の Day 1 にもその他の理由（耳の痒み）により 18 分間投与を中断した。

1702 試験では、本薬の投与中の中断、中止又は投与速度を下げた被験者は 28.5%（8/28 例）に認められた。このうち 6 例は、peri-infusion reaction のため本薬を投与中に中断した又は投与速度を下げ

て投与した。なお、本試験は infusion reaction の発現を抑制するための前投薬の手順を導入する前に実施した試験であった。

ボルテゾミブ及びデキサメタゾンの投与調整

009 試験におけるボルテゾミブ及びデキサメタゾンの投与延期などの投与調整については治験実施計画書で規定されていた。投与延期、投与スキップ及び投与中の中断の結果については、【モジュール 5.3.5.1-2、6.2.2 項】及び【モジュール 5.3.5.1-2、6.2.3 項】に詳細を示す。

1702 試験では、ボルテゾミブを 1 回以上スキップした被験者は 19 例、有害事象により投与を延期又は投与中に中断した被験者は 11 例であった。

1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

1.3.1 E-Ld 併用療法（004 試験及び統合 E-Ld 群）での被験者の内訳

004 試験及び統合 E-Ld 群の被験者の内訳を Table 1.3.1-1 に示す。

004 試験では、E-Ld 群に 321 例及び Ld 群に 325 例が割り付けられ、それぞれ 318 例及び 317 例が治験薬の投与を受けた。データカットオフ時点までに E-Ld 群 64.5%（205/318 例）及び Ld 群 79.2%（251/317 例）（以下同順）が治験薬の投与を中止した。中止に至った主な理由は、疾患進行（42.5%及び 47.0%）及び毒性（8.8%及び 13.2%）であった。

E-Ld 群に割り付けられた 1 例は、実際には Ld 併用療法を受けため、治験薬投与例を用いた解析では Ld 群として扱った。

統合 E-Ld 群では、データカットオフ時点までに 307 例（68.1%）が本薬の投与を中止し、投与中止に至った主な理由は、疾患進行（41.0%）及び毒性（6.4%）であった。

Table 1.3.1-1:　　被験者の内訳（004 試験及び統合 E-Ld 群、治験薬投与例）

	CA204004		Pooled E-Ld
	E-Ld	Ld	E-Ld
SUBJECTS TREATED	318	317	451
SUBJECTS STILL ON TREATMENT	113 (35.5)	66 (20.8)	144 (31.9)
SUBJECTS OFF TREATMENT	205 (64.5)	251 (79.2)	307 (68.1)
REASON OFF TREATMENT			
DISEASE PROGRESSION	135 (42.5)	149 (47.0)	185 (41.0)
STUDY DRUG TOXICITY	28 (8.8)	42 (13.2)	29 (6.4)
SUBJECT REQUEST TO DISCONTINUE STUDY TREATMENT	20 (6.3)	13 (4.1)	22 (4.9)
ADVERSE EVENT	0	0	17 (3.8)
ADVERSE EVENT UNRELATED TO STUDY DRUG	15 (4.7)	26 (8.2)	16 (3.5)
SUBJECT WITHDREW CONSENT	4 (1.3)	8 (2.5)	16 (3.5)
PHYSICIAN DECISION	0	0	12 (2.7)
OTHER	1 (0.3)	10 (3.2)	4 (0.9)
COMPLETED	0	0	4 (0.9)
DEATH	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.2)
SUBJECT NO LONGER MEETS STUDY CRITERIA	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.2)
POOR/NON-COMPLIANCE	0	1 (0.3)	0

Pooled E-Ld: HuLuc63-1703, CA204004 (E-Ld), CA204005, and CA204007.
Program Source: /projects/bms211263/stats/primary/prog/tables/rt-ds-endoftrt.sas　　13FEB2015:01:15:02

1.3.1.1 日本人集団（004 試験の日本人部分集団及び 005 試験）での被験者の内訳

004 試験の日本人部分集団の被験者の内訳を Table 1.3.1.1-1 に示す。

E-Ld 群に 31 例及び Ld 群に 29 例が割り付けられ、全例が治験薬の投与を受けた。データカットオフ時点までに E-Ld 群 61.3%（19/31 例）及び Ld 群 82.8%（24/29 例）（以下同順）が治験薬の投与を中止した。中止に至った主な理由は、疾患進行（45.2%及び 58.6%）及び毒性（12.9%及び 10.3%）であった。

005 試験の被験者の内訳を Table 1.3.1.1-2 に示す。

005 試験では、登録された 7 例のうち、6 例が治験薬の投与を受けた。3 例が治験薬の投与を中止し、中止に至った理由は、被験者の要望（2 例）及び疾患進行（1 例）であった。

Table 1.3.1.1-1:　　被験者の内訳（004 試験、日本人部分集団、ランダム割付例）

	E-Ld	Ld	Total
SUBJECTS RANDOMIZED (A)	31	29	60
SUBJECTS NEVER TREATED	0	0	0
SUBJECTS TREATED	31 (100.0)	29 (100.0)	60 (100.0)
SUBJECTS STILL ON TREATMENT (B)	12 (38.7)	5 (17.2)	17 (28.3)
SUBJECTS OFF TREATMENT	19 (61.3)	24 (82.8)	43 (71.7)
REASON OFF TREATMENT (B)			
DISEASE PROGRESSION	14 (45.2)	17 (58.6)	31 (51.7)
STUDY DRUG TOXICITY	4 (12.9)	3 (10.3)	7 (11.7)
SUBJECT REQUEST TO DISCONTINUE STUDY TREATMENT	1 (3.2)	1 (3.4)	2 (3.3)
ADVERSE EVENT UNRELATED TO STUDY DRUG	0	1 (3.4)	1 (1.7)
OTHER	0	1 (3.4)	1 (1.7)
POOR/NON-COMPLIANCE	0	1 (3.4)	1 (1.7)

(A) All randomized subjects, by treatment arm as randomized.
(B) Percentages based on treated subjects.
Program Source: /projects/bms111382/stats/Japan/prog/tables/rt-ds-endoftrt.sas　　22JAN2015:02:11:39

Table 1.3.1.1-2:　　被験者の内訳（005 試験、治験薬投与例）

	BMS 10mg/kg + Ld	BMS 20mg/kg + Ld	Total
SUBJECTS	3	3	6
SUBJECTS CONTINUING IN THE TREATMENT PERIOD (%)	0	0	0
SUBJECTS NOT CONTINUING IN THE TREATMENT PERIOD (%)	1 (33.3)	2 (66.7)	3 (50.0)
REASON FOR NOT CONTINUING IN THE TREATMENT PERIOD (%)			
DISEASE PROGRESSION	1 (33.3)	0	1 (16.7)
SUBJ REQUEST TO DISCONTINUE STUDY TRT	0	2 (66.7)	2 (33.3)
SUBJECTS CONTINUING IN THE STUDY (%)	1 (33.3)	2 (66.7)	3 (50.0)
SUBJECTS NOT CONTINUING IN THE STUDY (%)	0	0	0

Percentages based on subjects entering period
SUBJECTS CONTINUING IN THE STUDY (%): Subjects continue to follow up according to protocol
Program Source: /gbs/prod/clin/programs/ca/204/005/csr01/rpt/rt-ds-tx007-v01.sas　　21MAY20[redacted]:07:51:32

1.3.2 E-Bd 併用療法（009 試験及び 1702 試験）での被験者の内訳

009 試験の被験者の内訳を Table 1.3.2-1 に示す。

009 試験では、E-Bd 群に 77 例及び Bd 群に 75 例が割り付けられ、それぞれ 76 例及び 74 例が治験薬の投与を受けた。データカットオフ時点までに E-Bd 群 81.6%（62/76 例）及び Bd 群 90.5%（67/74 例）（以下同順）が治験薬の投与を中止した。投与中止に至った主な理由は、疾患進行（60.5%及び 43.2%）及び毒性（10.5%及び 17.6%）であった。

E-Bd 群に割り付けられた 1 例は、デキサメタゾンの投与しか受けなかったため、治験薬投与例を用いた解析では Bd 群として扱った。

1702 試験の被験者の内訳を APPENDIX 31 に示す。

1702 試験では、登録された全 28 例に治験薬が投与され、本薬 20 mg/kg 群の 1 例を除き、27 例がサイクル 1 の投与を完遂した。投与中止に至った主な理由は、疾患進行（42.9%）及び有害事象（32.1%）であった。

Table 1.3.2-1:　　被験者の内訳（009 試験、ランダム割付例）

	E-Bd	Bd	Total
SUBJECTS RANDOMIZED (A)	77	75	152
SUBJECTS NEVER TREATED	1 (1.3)	1 (1.3)	2 (1.3)
SUBJECTS TREATED	76 (98.7)	74 (98.7)	150 (98.7)
SUBJECTS STILL ON TREATMENT (B)	14 (18.4)	7 (9.5)	21 (14.0)
SUBJECTS OFF TREATMENT	62 (81.6)	67 (90.5)	129 (86.0)
REASON OFF TREATMENT (B)			
DISEASE PROGRESSION	46 (60.5)	32 (43.2)	78 (52.0)
STUDY DRUG TOXICITY	8 (10.5)	13 (17.6)	21 (14.0)
ADVERSE EVENT UNRELATED TO STUDY DRUG	1 (1.3)	9 (12.2)	10 (6.7)
SUBJECT REQUEST TO DISCONTINUE STUDY TREATMENT	1 (1.3)	5 (6.8)	6 (4.0)
SUBJECT WITHDREW CONSENT	2 (2.6)	4 (5.4)	6 (4.0)
OTHER	1 (1.3)	3 (4.1)	4 (2.7)
POOR/NON-COMPLIANCE	1 (1.3)	1 (1.4)	2 (1.3)
SUBJECT NO LONGER MEETS STUDY CRITERIA	1 (1.3)	0	1 (0.7)
NOT REPORTED	1 (1.3)	0	1 (0.7)

(A) All randomized subjects, by treatment arm as randomized.
(B) Percentages based on treated subjects.
There is 1 subject randomized to treatment E-Bd but who received treatment Bd.
Program Source: /projects/bms209459/stats/primary/prog/tables/rt-ds-endoftrt.sas　　29APR2[redacted]:05:52:39

1.3.3 E-Ld 併用療法（004 試験及び統合 E-Ld 群）での人口統計学的特性及び疾患特性

ベースラインの人口統計学的特性

004 試験及び統合 E-Ld 群におけるベースラインの人口統計学的特性及び血液生化学検査をそれぞれ Table 1.3.3-1 及び Table 1.3.3-2 に示す。

004 試験では、年齢の中央値は E-Ld 群 67 歳及び Ld 群 66 歳（以下同順）、75 歳以上の被験者の割合は 20.8%及び 18.6%、男性の割合は 60.1%及び 59.0%、白人の割合は 82.7%及び 85.5%であり、人口統計学的特性は両群間でおおむね同様であり、全被験者が、ベースラインの ECOG PS が 2 以下であった（【モジュール 5.3.5.1-1、Table S.3.2】）。

統合 E-Ld 群では、年齢の中央値は 65 歳、75 歳以上の被験者の割合は 18.2%、男性の割合は 59.0%、白人の割合は 79.8%であり、004 試験の人口統計学的特性とおおむね同様であった。ほぼ全被験者（99.8%）が、ベースラインの ECOG PS が 2 以下であった。

ベースラインの β2-ミクログロブリン、アルブミン、LDH、クレアチニンクリアランス（Cockcroft-Gault 式）の値は、一般的に MM 患者で見られる傾向と一致しており、004 試験と統合 E-Ld 群でおおむね同様であった。

ベースラインの疾患特性

疾患特性

004 試験及び統合 E-Ld 群のベースラインの疾患特性を Table 1.3.3-3 に示す。

004 試験では、約半数が ISS ステージ II 又は III であり、溶骨性病変を有する被験者の割合は E-Ld 群 65.1%及び Ld 群 68.8%（以下同順）、形質細胞腫を有する被験者の割合は 6.6%及び 11.4%であった。多くの被験者が IgG 型であった。人口統計学的特性は両群間でおおむね同様であった。

統合 E-Ld 群では、半数以上が ISS ステージ II 又は III であり、溶骨性病変を有する被験者は 63.6%、形質細胞腫を有する被験者の割合は 6.9%であった。多くの被験者が IgG 型であった。004 試験のベースラインの疾患特性とおおむね同様であった。

多発性骨髄腫のリスク要因

MM の予後不良因子を基に、ベースラインのリスク因子を評価した。ベースラインの細胞遺伝学的リスクを Table 1.3.3-4 に示す。

004 試験では、高リスク（ISS ステージ II 又は III かつ t(4;14)又は 17p 欠失）に該当した被験者の割合は、E-Ld 群 18.2%及び Ld 群 20.2%であり、多くの被験者（それぞれ 72.3%及び 67.8%）が標準リスクに該当した。ベースラインの細胞遺伝学的リスクは両群間でおおむね同様であった。

統合 E-Ld 群では、高リスクに該当した被験者の割合は 15.1%であり、多くの被験者（73.0%）が標準リスクに該当した。004 試験のベースラインの細胞遺伝学的リスクとおおむね同様であった。

前治療レジメン

004 試験は、再発（奏効を認めたものの最終投与から 60 日以降に再発）又は難治性（奏効を認めない若しくは治療中又は最終投与後 60 日以内に疾患進行）の MM 患者を対象とした。1～3 レジメンの前治療歴を有し、直前の治療で疾患進行を認めた患者を組み入れた。

前治療歴を Table 1.3.3-5 に示す。

004 試験では、前治療レジメン数の中央値はいずれの投与群でも 2（範囲：1～4）であった。4 レジメン以上の前治療歴がある被験者は、各投与群で 1 例であった。いずれの投与群でも約半数が幹細胞移植歴があった。ボルテゾミブ、メルファラン、サリドマイド、レナリドミドによる治療歴のある被験者の割合は、両群間でおおむね同様であった（【モジュール 5.3.5.1-1、Table S.3.15】）。

統合 E-Ld 群では、36.1%の被験者は直前の治療に対して難治性であり、61.9%の被験者は直前の治療後に再発した被験者であった。前治療レジメン数の中央値は 2（範囲：1～10）であった。約半数は幹細胞移植歴があった。ボルテゾミブ、メルファラン、サリドマイド、レナリドミドによる治療歴のある被験者の割合は、004 試験とおおむね同様であった。

Table 1.3.3-1:　　ベースラインの人口統計学的特性（004 試験及び統合 E-Ld 群、治験薬投与例）

	CA204004		Pooled E-Ld
	E-Ld N = 318	Ld N = 317	E-Ld N = 451
AGE (YEARS)			
N	318	317	451
MEAN	66.1	65.3	64.8
MEDIAN	67.0	66.0	65.0
MIN , MAX	37 , 88	38 , 87	37 , 88
Q1 , Q3	60.0 , 73.0	58.0 , 73.0	58.0 , 72.0
STANDARD DEVIATION	9.33	10.05	9.89
AGE CATEGORIZATION (%)			
< 65	133 (41.8)	137 (43.2)	215 (47.7)
>= 65 AND < 75	119 (37.4)	121 (38.2)	154 (34.1)
>= 75	66 (20.8)	59 (18.6)	82 (18.2)
GENDER (%)			
MALE	191 (60.1)	187 (59.0)	266 (59.0)
FEMALE	127 (39.9)	130 (41.0)	185 (41.0)
RACE (%)			
WHITE	263 (82.7)	271 (85.5)	360 (79.8)
BLACK OR AFRICAN AMERICAN	12 (3.8)	11 (3.5)	41 (9.1)
AMERICAN INDIAN OR ALASKA NATIVE	0	0	0
ASIAN	33 (10.4)	31 (9.8)	40 (8.9)
NATIVE HAWAIIAN OR OTHER PACIFIC ISLANDER	1 (0.3)	0	1 (0.2)
OTHER	9 (2.8)	4 (1.3)	9 (2.0)
ETHNICITY (%)			
HISPANIC OR LATINO	5 (1.6)	1 (0.3)	11 (2.4)
NOT HISPANIC OR LATINO	27 (8.5)	34 (10.7)	146 (32.4)
NOT REPORTED	286 (89.9)	282 (89.0)	294 (65.2)

Pooled E-Ld: HuLuc63-1703, CA204004 (E-Ld), CA204005, and CA204007.
Program Source: /projects/bms211263/stats/primary/prog/tables/rt-dm-summ.sas　　13FEB2015:01:15:07

Table 1.3.3-2: ベースラインの血液生化学検査（004 試験及び統合 E-Ld 群、治験薬投与例）

	CA204-004		Pooled E-Ld
	E-Ld N = 318	Ld N = 317	E-Ld N = 451
BETA 2 MICROGLOBULIN, SERUM (MG/L)			
< 3.5	173 (54.4)	175 (55.2)	243 (53.9)
3.5 - < 5.5	80 (25.2)	76 (24.0)	114 (25.3)
>= 5.5	64 (20.1)	66 (20.8)	90 (20.0)
NOT REPORTED	1 (0.3)	0	4 (0.9)
ALBUMIN (G/L)			
< 35	75 (23.6)	75 (23.7)	106 (23.5)
>= 35	220 (69.2)	219 (69.1)	322 (71.4)
NOT REPORTED	23 (7.2)	23 (7.3)	23 (5.1)
LDH (U/L)			
< 300	239 (75.2)	234 (73.8)	356 (78.9)
>= 300	68 (21.4)	73 (23.0)	82 (18.2)
NOT REPORTED	11 (3.5)	10 (3.2)	13 (2.9)
CREATININE CLEARANCE (ML/SEC)			
< 0.5	4 (1.3)	3 (0.9)	11 (2.4)
0.5 - < 1	90 (28.3)	71 (22.4)	110 (24.4)
1 - < 1.5	121 (38.1)	125 (39.4)	165 (36.6)
>= 1.5	103 (32.4)	118 (37.2)	156 (34.6)
NOT REPORTED	0	0	9 (2.0)

Conversion factors to US Units: Beta 2 Microglobulin x 0.1, Albumin x 0.1, CrCl x 60.
Creatinine not required for subjects in the ESRD cohort on CA204007. Therefore creatinine clearance is not reported for ESRD group.
Pooled E-Ld: HuLuc63-1703, CA204004 (E-Ld), CA204005, and CA204007.
Program Source: /projects/bms211263/stats/primary/prog/tables/rt-dm-bsl-labs.sas 13FEB2015:01:15:14

Table 1.3.3-3: ベースラインの疾患特性（004 試験及び統合 E-Ld 群、治験薬投与例）

	CA204-004		Pooled E-Ld
	E-Ld N = 318	Ld N = 317	E-Ld N = 451
M-PROTEIN, SERUM (QUANTITATIVE SPE) (G/L)			
N	318	317	450
MEAN	24.0	25.2	22.7
MEDIAN	21.0	23.0	20.0
MIN , MAX	0 , 77	0 , 78	0 , 90
Q1 , Q3	12.0 , 35.0	14.0 , 35.0	12.0 , 32.0
STANDARD DEVIATION	16.21	15.41	16.01
M-PROTEIN, URINE (G/DAY)			
N	316	317	415
MEAN	0.404	0.402	0.359
MEDIAN	0.020	0.020	0.030
MIN , MAX	0.00 , 12.13	0.00 , 9.01	0.00 , 12.13
Q1 , Q3	0.000 , 0.215	0.000 , 0.350	0.000 , 0.240
STANDARD DEVIATION	1.1017	0.9075	0.9829
PRESENCE OF LYTIC BONE LESIONS			
YES	207 (65.1)	218 (68.8)	287 (63.6)
NO	107 (33.6)	94 (29.7)	154 (34.1)
UNKNOWN	0	1 (0.3)	0
NOT REPORTED	4 (1.3)	4 (1.3)	10 (2.2)

Imaging for extramedullary plasmacytomas was not performed. Computed tomography or MRI was to be performed at screening to assess extramedullary plasmacytomas only if clinically indicated.
Subjects for whom not all 8 sites of skeletal survey were assessed will be classified according to the number of lytic lesions reported for the sites that were assessed.
Presence of lytic lesion will not be presented for study CA204-005 since data were not collected.
Conversion factors to US Units: Serum M-Protein x 0.1, Urine M-Protein x 1000.
Pooled E-Ld: HuLuc63-1703, CA204-004 (E-Ld), CA204-005, and CA204-007.
Program Source: /projects/bms211263/stats/primary/prog/tables/rt-dm-myel-charac.sas 13FEB2015:01:15:11

	CA204-004		Pooled E-Ld
	E-Ld N = 318	Ld N = 317	E-Ld N = 451
PLASMACYTOMA			
YES	21 (6.6)	36 (11.4)	31 (6.9)
NO	241 (75.8)	221 (69.7)	262 (58.1)
UNKNOWN	0	2 (0.6)	2 (0.4)
NOT REPORTED	56 (17.6)	58 (18.3)	156 (34.6)
MYELOMA TYPE			
IGG	216 (67.9)	228 (71.9)	303 (67.2)
IGA	69 (21.7)	62 (19.6)	96 (21.3)
IGM	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.4)
IGD	3 (0.9)	5 (1.6)	5 (1.1)
LIGHT CHAIN DISEASE	26 (8.2)	18 (5.7)	40 (8.9)
BICLONAL	2 (0.6)	3 (0.9)	2 (0.4)
NOT CLASSIFIED	1 (0.3)	0	1 (0.2)
NOT REPORTED	0	0	2 (0.4)
ISS STAGE			
STAGE I	141 (44.3)	134 (42.3)	180 (39.9)
STAGE II	101 (31.8)	103 (32.5)	135 (29.9)
STAGE III	64 (20.1)	66 (20.8)	122 (27.1)
NOT REPORTED	12 (3.8)	14 (4.4)	14 (3.1)

Imaging for extramedullary plasmacytomas was not performed. Computed tomography or MRI was to be performed at screening to assess extramedullary plasmacytomas only if clinically indicated.
Subjects for whom not all 8 sites of skeletal survey were assessed will be classified according to the number of lytic lesions reported for the sites that were assessed.
Presence of lytic lesion will not be presented for study CA204-005 since data were not collected.
Conversion factors to US Units: Serum M-Protein x 0.1, Urine M-Protein x 1000.
Pooled E-Ld: HuLuc63-1703, CA204-004 (E-Ld), CA204-005, and CA204-007.
Program Source: /projects/bms211263/stats/primary/prog/tables/rt-dm-myel-charac.sas 13FEB2015:01:15:11

Table 1.3.3-4: ベースラインの細胞遺伝学的リスク（FISH 法）を含むリスク分類（004 試験及び統合 E-Ld 群、治験薬投与例）

	CA204004		Pooled E-Ld
	E-Ld N = 318	Ld N = 317	E-Ld N = 445
RISK CATEGORY			
HIGH RISK	58 (18.2)	64 (20.2)	67 (15.1)
LOW RISK	14 (4.4)	22 (6.9)	23 (5.2)
STANDARD RISK	230 (72.3)	215 (67.8)	325 (73.0)
NOT EVALUABLE	16 (5.0)	16 (5.0)	30 (6.7)

Study CA204005 is excluded because data were not collected.
High risk: ISS stage II or III and t(4;14) or del(17p) abnormality.
Low risk: ISS stage I or II and absence of t(4;14), del(17p) and 1q21 abnormalities and age <55.
Standard risk: subjects not meeting the definition of high or low risk.
Not Evaluable: subjects having missing data preventing the classification in the other 3 categories.
Pooled E-Ld: HuLuc63-1703, CA204004 (E-Ld), CA204005, and CA204007.
Program Source: /projects/bms211263/stats/primary/prog/tables/rt-dm-risk.sas 13FEB2015:01:15:19

Table 1.3.3-5:　　多発性骨髄腫に対する前治療歴（004 試験及び統合 E-Ld 群、治験薬投与例）

	CA204004		Pooled E-Ld
	E-Ld N = 318	Ld N = 317	E-Ld N = 451
NUMBER OF SUBJECTS WITH AT LEAST ONE PRIOR SYSTEMIC THERAPY	318 (100.0)	317 (100.0)	448 (99.3)
NUMBER OF REGIMENS			
MEDIAN	2.0	2.0	2.0
MIN , MAX	1 , 4	1 , 4	1 , 10
NUMBER OF REGIMENS			
1	149 (46.9)	158 (49.8)	205 (45.5)
2	117 (36.8)	109 (34.4)	160 (35.5)
3	51 (16.0)	49 (15.5)	68 (15.1)
>3	1 (0.3)	1 (0.3)	15 (3.3)
PRIOR THERAPY			
STEM CELL TRANSPLANT	167 (52.5)	178 (56.2)	262 (58.1)
RADIOTHERAPY	90 (28.3)	59 (18.6)	117 (25.9)
SURGERY	36 (11.3)	35 (11.0)	39 (8.6)
TYPE OF SURGERY			
KYPHOPLASTY	4 (1.3)	10 (3.2)	4 (0.9)
ORTHOPEDIC SURGERY	23 (7.2)	17 (5.4)	24 (5.3)
DEBULKING SURGERY	3 (0.9)	2 (0.6)	3 (0.7)
OTHER	10 (3.1)	7 (2.2)	12 (2.7)

Pooled E-Ld: HuLuc63-1703, CA204004 (E-Ld), CA204005, and CA204007.
Program Source: /projects/bms211263/stats/primary/prog/tables/rt-th-prior-mm.sas　　13FEB2015:01:15:43

1.3.3.1 日本人集団（004 試験の日本人部分集団及び 005 試験）での人口統計学的特性及び疾患特性

1) 004 試験の日本人部分集団

ベースラインの人口統計学的特性

004 試験の日本人部分集団におけるベースラインの人口統計学的特性及び血液生化学検査をそれぞれ Table 1.3.3.1-1 及び Table 1.3.3.1-2 に示す。004 試験の日本人部分集団では、年齢の中央値は E-Ld 群 69 歳及び Ld 群 66 歳（以下同順）、75 歳以上の被験者の割合は 32.3%及び 20.7%、男性の割合は 58.1%及び 62.1%であった。日本人部分集団におけるベースラインの人口統計学的特性は、両群間で同様であり、004 試験全体の人口統計学的特性とおおむね類似していた。

ベースラインの疾患特性

- 疾患特性

004 試験の日本人部分集団におけるベースラインの疾患特性を Table 1.3.3.1-3 に示す。004 試験の日本人部分集団では、半数以上が ISS ステージ I であり、いずれの投与群でも半数以上の被験者が溶骨性病変を有しており、形質細胞腫を有する被験者の割合は E-Ld 群 3.2%（1 例）及び Ld 群 6.9%（2 例）であった。多くの被験者が IgG 型であった。日本人部分集団におけるベースラインの疾患特性は、両群間で同様であり、004 試験全体とおおむね類似していた。

- 多発性骨髄腫のリスク要因

004 試験の日本人部分集団におけるベースラインの細胞遺伝学的リスクを Table 1.3.3.1-4 に示す。004 試験の日本人部分集団では、高リスクに該当した被験者の割合は、E-Ld 群 6.5%及び Ld 群 17.2%であり、多くの被験者（それぞれ 90.3%及び 79.3%）が標準リスクに該当した。日本人部分集団におけるベースラインの細胞遺伝学的リスクは、E-Ld 群及び Ld 群で特筆すべき差はなく、004 試験全体とおおむね類似していた。

前治療レジメン

004 試験の日本人部分集団における前治療歴を Table 1.3.3.1-5 に示す。004 試験の日本人部分集団では、前治療レジメン数の中央値は E-Ld 群 1（範囲：1～3）、Ld 群 2（範囲：1～3）であった。4 レジメン以上の前治療歴がある被験者はいなかった。幹細胞移植歴がある被験者は、それぞれ 35.5%及び 44.8%であった。ボルテゾミブ、メルファラン、サリドマイドによる治療歴のある被験者の割合は、投与群間で同様であり、レナリドミドによる治療を受けた被験者はいなかった（APPENDIX 32）。前治療歴は 004 試験全体とおおむね類似していた。

2) 005 試験

005 試験のベースラインの人口統計学的特性を APPENDIX 33 に示す。治験薬投与例 6 例の年齢の中央値は 63.5 歳、75 歳以上の被験者は 1 例（16.7%）、男性の割合は 50.0%であった。

ベースラインの疾患特性は APPENDIX 34 に、前治療歴を治験総括報告書に示す（【モジュール 5.3.3.2-1、Appendix 3.4】）。

Table 1.3.3.1-1: ベースラインの人口統計学的特性（004 試験、日本人部分集団、ランダム割付例）

	E-Ld N = 31	Ld N = 29	Total N = 60
AGE (YEARS)			
N	31	29	60
MEAN	68.3	66.2	67.3
MEDIAN	69.0	66.0	66.5
MIN , MAX	45 , 80	47 , 84	45 , 84
Q1 , Q3	63.0 , 75.0	62.0 , 74.0	62.5 , 75.0
STANDARD DEVIATION	8.58	8.40	8.48
AGE CATEGORIZATION (%)			
< 65	10 (32.3)	13 (44.8)	23 (38.3)
>= 65 AND < 75	11 (35.5)	10 (34.5)	21 (35.0)
>= 75	10 (32.3)	6 (20.7)	16 (26.7)
GENDER (%)			
MALE	18 (58.1)	18 (62.1)	36 (60.0)
FEMALE	13 (41.9)	11 (37.9)	24 (40.0)
RACE (%)			
WHITE	0	0	0
BLACK OR AFRICAN AMERICAN	0	0	0
AMERICAN INDIAN OR ALASKA NATIVE	0	0	0
ASIAN	31 (100.0)	29 (100.0)	60 (100.0)
NATIVE HAWAIIAN OR OTHER PACIFIC ISLANDER	0	0	0
OTHER	0	0	0

Program Source: /projects/bms111382/stats/Japan/prog/tables/rt-dm-summ.sas 14JAN2015:09:22:25

Table 1.3.3.1-2:　　ベースラインの血液生化学検査（004 試験、日本人部分集団、ランダム割付例）

	E-Ld N = 31	Ld N = 29	Total N = 60
BETA 2 MICROGLOBULIN, SERUM (MG/L)			
< 3.5	25 (80.6)	25 (86.2)	50 (83.3)
3.5 - < 5.5	5 (16.1)	4 (13.8)	9 (15.0)
>= 5.5	1 (3.2)	0	1 (1.7)
ALBUMIN (G/L)			
< 35	3 (9.7)	11 (37.9)	14 (23.3)
>= 35	28 (90.3)	18 (62.1)	46 (76.7)
LDH (U/L)			
< 300	29 (93.5)	28 (96.6)	57 (95.0)
>= 300	2 (6.5)	1 (3.4)	3 (5.0)
CREATININE CLEARANCE (ML/SEC)			
< 0.5	0	0	0
0.5 - < 1	9 (29.0)	8 (27.6)	17 (28.3)
1 - < 1.5	14 (45.2)	12 (41.4)	26 (43.3)
>= 1.5	8 (25.8)	9 (31.0)	17 (28.3)

Conversion factors to US Units: Beta 2 Microglobulin x 0.1, Albumin x 0.1, CrCl x 60.
Program Source: /projects/bms111382/stats/Japan/prog/tables/rt-dm-bsl-labs.sas　　26JAN2015:05:36:16

Table 1.3.3.1-3:　　ベースラインの疾患特性（004 試験、日本人部分集団、ランダム割付例）

	E-Ld N = 31	Ld N = 29	Total N = 60
M-PROTEIN, SERUM (QUANTITATIVE SPE) (G/L)			
N	31	29	60
MEAN	20.3	23.7	22.0
MEDIAN	19.0	23.0	20.0
MIN , MAX	0 , 49	0 , 64	0 , 64
Q1 , Q3	15.0 , 25.0	18.0 , 28.0	15.5 , 26.0
STANDARD DEVIATION	9.84	14.61	12.39
M-PROTEIN, URINE (G/DAY)			
N	31	29	60
MEAN	0.179	0.330	0.252
MEDIAN	0.000	0.000	0.000
MIN , MAX	0.00 , 2.65	0.00 , 3.58	0.00 , 3.58
Q1 , Q3	0.000 , 0.050	0.000 , 0.090	0.000 , 0.085
STANDARD DEVIATION	0.5374	0.8527	0.7055
NUMBER OF LYTIC BONE LESIONS			
0	12 (38.7)	12 (41.4)	24 (40.0)
1 - 3	7 (22.6)	8 (27.6)	15 (25.0)
> 3	12 (38.7)	9 (31.0)	21 (35.0)
PLASMACYTOMA			
YES	1 (3.2)	2 (6.9)	3 (5.0)
NO	28 (90.3)	27 (93.1)	55 (91.7)
NOT REPORTED	2 (6.5)	0	2 (3.3)

Imaging for extramedullary plasmacytomas was not performed. Computed tomography or MRI was to be performed at screening to assess extramedullary plasmacytomas only if clinically indicated.
Subjects for whom not all 8 sites of skeletal survey were assessed will be classified according to the number of lytic lesions reported for the sites that were assessed.
Conversion factors to US Units: Serum M-Protein x 0.1, Urine M-Protein x 1000.
Program Source: /projects/bms111382/stats/Japan/prog/tables/rt-dm-myel-charac.sas　　21JAN2015:09:34:16

	E-Ld N = 31	Ld N = 29	Total N = 60
MYELOMA TYPE			
IGG	23 (74.2)	21 (72.4)	44 (73.3)
IGA	7 (22.6)	6 (20.7)	13 (21.7)
IGM	0	0	0
IGD	0	1 (3.4)	1 (1.7)
LIGHT CHAIN DISEASE	0	1 (3.4)	1 (1.7)
BICLONAL	1 (3.2)	0	1 (1.7)
NOT CLASSIFIED	0	0	0
ISS STAGE			
STAGE I	23 (74.2)	17 (58.6)	40 (66.7)
STAGE II	7 (22.6)	12 (41.4)	19 (31.7)
STAGE III	1 (3.2)	0	1 (1.7)

Imaging for extramedullary plasmacytomas was not performed. Computed tomography or MRI was to be performed at screening to assess extramedullary plasmacytomas only if clinically indicated.
Subjects for whom not all 8 sites of skeletal survey were assessed will be classified according to the number of lytic lesions reported for the sites that were assessed.
Conversion factors to US Units: Serum M-Protein x 0.1, Urine M-Protein x 1000.
Program Source: /projects/bms111382/stats/Japan/prog/tables/rt-dm-myel-charac.sas 21JAN2015:09:34:16

Table 1.3.3.1-4:　　ベースラインの細胞遺伝学的リスク（FISH 法）（004 試験、日本人部分集団、ランダム割付例）

	E-Ld N = 31	Ld N = 29	Total N = 60
RISK CATEGORY			
HIGH RISK	2 (6.5)	5 (17.2)	7 (11.7)
LOW RISK	1 (3.2)	1 (3.4)	2 (3.3)
STANDARD RISK	28 (90.3)	23 (79.3)	51 (85.0)
DEL 17P			
YES	6 (19.4)	8 (27.6)	14 (23.3)
NO	24 (77.4)	21 (72.4)	45 (75.0)
NOT REPORTED	1 (3.2)	0	1 (1.7)
1Q21			
YES	12 (38.7)	11 (37.9)	23 (38.3)
NO	18 (58.1)	18 (62.1)	36 (60.0)
NOT REPORTED	1 (3.2)	0	1 (1.7)
T(14;16)			
YES	2 (6.5)	0	2 (3.3)
NO	28 (90.3)	29 (100.0)	57 (95.0)
NOT REPORTED	1 (3.2)	0	1 (1.7)
T(14;20)			
YES	0	0	0
NO	30 (96.8)	29 (100.0)	59 (98.3)
NOT REPORTED	1 (3.2)	0	1 (1.7)
T(4;14)			
YES	4 (12.9)	7 (24.1)	11 (18.3)
NO	26 (83.9)	22 (75.9)	48 (80.0)
NOT REPORTED	1 (3.2)	0	1 (1.7)

High risk: ISS stage II or III and t(4;14) or del(17p) abnormality.
Low risk: ISS stage I or II and absence of t(4;14), del(17p) and 1q21 abnormalities and age <55.
Standard risk: subjects not meeting the definition of high or low risk.
Not Evaluable: subjects having missing data preventing the classification in the other 3 categories.
Program Source: /projects/bms111382/stats/Japan/prog/tables/rt-dm-risk.sas　　23JAN2015:04:12:02

	E-Ld N = 31	Ld N = 29	Total N = 60
DEL 13			
YES	1 (3.2)	2 (6.9)	3 (5.0)
NO	29 (93.5)	27 (93.1)	56 (93.3)
NOT REPORTED	1 (3.2)	0	1 (1.7)
HYPODIPLOIDY			
YES	0	1 (3.4)	1 (1.7)
NO	30 (96.8)	28 (96.6)	58 (96.7)
NOT REPORTED	1 (3.2)	0	1 (1.7)

High risk: ISS stage II or III and t(4;14) or del(17p) abnormality.
Low risk: ISS stage I or II and absence of t(4;14), del(17p) and 1q21 abnormalities and age <55.
Standard risk: subjects not meeting the definition of high or low risk.
Not Evaluable: subjects having missing data preventing the classification in the other 3 categories.
Program Source: /projects/bms111382/stats/Japan/prog/tables/rt-dm-risk.sas 23JAN2015:04:12:02

Table 1.3.3.1-5:　　多発性骨髄腫に対する前治療歴（004 試験、日本人部分集団、ランダム割付例）

	E-Ld N = 31	Ld N = 29	Total N = 60
NUMBER OF SUBJECTS WITH AT LEAST ONE PRIOR SYSTEMIC THERAPY	31 (100.0)	29 (100.0)	60 (100.0)
NUMBER OF REGIMENS			
MEDIAN	1.0	2.0	1.0
MIN , MAX	1 , 3	1 , 3	1 , 3
NUMBER OF REGIMENS			
1	17 (54.8)	14 (48.3)	31 (51.7)
2	7 (22.6)	9 (31.0)	16 (26.7)
3	7 (22.6)	6 (20.7)	13 (21.7)
PRIOR THERAPY			
STEM CELL TRANSPLANT	11 (35.5)	13 (44.8)	24 (40.0)
RADIOTHERAPY	5 (16.1)	3 (10.3)	8 (13.3)
SURGERY	0	0	0
TYPE OF SURGERY			
KYPHOPLASTY	0	0	0
ORTHOPEDIC SURGERY	0	0	0
DEBULKING SURGERY	0	0	0
OTHER	0	0	0

Program Source: /projects/bms111382/stats/Japan/prog/tables/rt-th.sas　　21JAN2015:04:45:17

1.3.4 E-Bd 併用療法（009 試験及び 1702 試験）での人口統計学的特性及び疾患特性

1) 009 試験

ベースラインの人口統計学的特性

ベースラインの人口統計学的特性を Table 1.3.4-1 に示す。年齢の中央値は E-Bd 群 66 歳及び Bd 群 66 歳（以下同順）、75 歳以上の被験者の割合は 19.5%及び 18.7%、男性の割合は 54.5%及び 49.3%、白人の割合は 88.3%及び 86.7%であり、人口統計学的特性は両群間でおおむね同様であった。ほぼ全被験者（99%）が、ベースラインの ECOG PS が 2 以下であった（【モジュール 5.3.5.1-2、Table S.3.2】）。

ベースラインの疾患特性

- 疾患特性

ベースラインの疾患特性を Table 1.3.4-2 に示す。半数以上が ISS ステージ I 又は II であり、形質細胞腫を有する被験者の割合は E-Bd 群 6.5%及び Bd 群 8.0%であった。半数以上（それぞれ 55.8%及び 53.3%）の被験者が IgG 型であった。疾患特性は両群間でおおむね同様であった。

- 多発性骨髄腫のリスク要因

ベースラインの細胞遺伝学的リスクを APPENDIX 35 に示す。高リスクに該当した被験者は、E-Bd 群にはおらず、Bd 群 6.7%であり、いずれの投与群でも標準リスクに該当する被験者が多かった（それぞれ 46.8%及び 33.3%）。ベースラインの細胞遺伝学的リスクは両群間でおおむね同様であった。

前治療レジメン

前治療歴を APPENDIX 36 に示す。009 試験では、前治療レジメン数の中央値はいずれの投与群でも 1（範囲：1～3）であった。いずれの投与群でも約半数に幹細胞移植歴があった。ボルテゾミブによる治療歴を有していた被験者の割合は、E-Bd 群 49.4%及び Bd 群 53.3%であった。ボルテゾミブ、メルファラン、サリドマイド、レナリドミドによる治療歴のある被験者の割合は、投与群間でおおむね同様であった。

2) 1702 試験

1702 試験のベースラインの人口統計学的特性を APPENDIX 37 に示す。年齢の中央値は 63.3 歳（範囲：41.2～77.4）、男性の割合は 64.3%、白人の割合は 85.7%であった。ベースラインの ECOG PS が 0 の被験者の割合は 35.7%、1 の被験者は 53.6%であった。

ベースラインの疾患特性は【モジュール 5.3.3.2-3、11.2 項】に示す。1702 試験では、細胞遺伝学的リスクが高リスクに該当した被験者の割合は 28.6%であった。

前治療歴を【モジュール 5.3.3.2-3、Table 16】に示す。1702 試験では、前治療レジメン数の中央値は 2（範囲：1〜3）であった。幹細胞移植歴のある被験者の割合は 67.9%、放射線療法歴のある被験者の割合は 21.4%であった。

Table 1.3.4-1: ベースラインの人口統計学的特性（009 試験、ランダム割付例）

	E-Bd N = 77	Bd N = 75	Total N = 152
AGE (YEARS)			
N	77	75	152
MEAN	65.4	65.1	65.3
MEDIAN	66.0	66.0	66.0
MIN , MAX	25 , 82	30 , 85	25 , 85
Q1 , Q3	61.0 , 72.0	58.0 , 73.0	59.5 , 72.5
STANDARD DEVIATION	9.48	10.34	9.88
AGE CATEGORIZATION (%)			
< 65	34 (44.2)	33 (44.0)	67 (44.1)
>= 65 AND < 75	28 (36.4)	28 (37.3)	56 (36.8)
>= 75	15 (19.5)	14 (18.7)	29 (19.1)
GENDER (%)			
MALE	42 (54.5)	37 (49.3)	79 (52.0)
FEMALE	35 (45.5)	38 (50.7)	73 (48.0)
RACE (%)			
WHITE	68 (88.3)	65 (86.7)	133 (87.5)
BLACK OR AFRICAN AMERICAN	4 (5.2)	7 (9.3)	11 (7.2)
AMERICAN INDIAN OR ALASKA NATIVE	0	0	0
ASIAN	0	1 (1.3)	1 (0.7)
NATIVE HAWAIIAN OR OTHER PACIFIC ISLANDER	1 (1.3)	0	1 (0.7)
OTHER	3 (3.9)	2 (2.7)	5 (3.3)
NOT REPORTED	1 (1.3)	0	1 (0.7)
ETHNICITY (%)			
HISPANIC OR LATINO	7 (9.1)	4 (5.3)	11 (7.2)
NOT HISPANIC OR LATINO	44 (57.1)	47 (62.7)	91 (59.9)
NOT REPORTED	26 (33.8)	24 (32.0)	50 (32.9)

Program Source: /projects/bms209459/stats/primary/prog/tables/rt-dm-summ.sas 29APR2[redacted]:05:53:24

Table 1.3.4-2: ベースラインの疾患特性 （009 試験、ランダム割付例）

	E-Bd N = 77	Bd N = 75	Total N = 152
M-PROTEIN, SERUM (QUANTITATIVE SPE) (G/L)			
N	77	74	151
MEAN	23.2	22.1	22.6
MEDIAN	22.0	20.0	21.0
MIN , MAX	0 , 91	0 , 73	0 , 91
Q1 , Q3	7.0 , 33.0	7.0 , 31.0	7.0 , 33.0
STANDARD DEVIATION	19.51	16.97	18.26
M-PROTEIN, URINE (G/DAY)			
N	60	58	118
MEAN	0.348	1.259	0.795
MEDIAN	0.000	0.000	0.000
MIN , MAX	0.00 , 6.70	0.00 , 39.60	0.00 , 39.60
Q1 , Q3	0.000 , 0.180	0.000 , 0.510	0.000 , 0.410
STANDARD DEVIATION	1.0337	5.3000	3.7991
NUMBER OF LYTIC BONE LESIONS			
0	30 (39.0)	32 (42.7)	62 (40.8)
1 - 3	11 (14.3)	12 (16.0)	23 (15.1)
> 3	31 (40.3)	24 (32.0)	55 (36.2)
NOT REPORTED	5 (6.5)	7 (9.3)	12 (7.9)
PLASMACYTOMA			
YES	5 (6.5)	6 (8.0)	11 (7.2)
NO	7 (9.1)	12 (16.0)	19 (12.5)
UNKNOWN	1 (1.3)	1 (1.3)	2 (1.3)
NOT REPORTED	64 (83.1)	56 (74.7)	120 (78.9)

Imaging for extramedullary plasmacytomas was not performed. Computed tomography or MRI was to be performed at screening to assess extramedullary plasmacytomas only if clinically indicated.
Subjects for whom not all 8 sites of skeletal survey were assessed will be classified according to the number of lytic lesions reported for the sites that were assessed.
Conversion factors to US Units: Serum M-Protein x 0.1, Urine M-Protein x 1000.
Program Source: /projects/bms209459/stats/primary/prog/tables/rt-dm-myel-charac.sas 30APR2[redacted]:05:20:53

	E-Bd N = 77	Bd N = 75	Total N = 152
MYELOMA TYPE			
IGG	43 (55.8)	40 (53.3)	83 (54.6)
IGA	16 (20.8)	13 (17.3)	29 (19.1)
IGM	0	1 (1.3)	1 (0.7)
IGD	0	2 (2.7)	2 (1.3)
LIGHT CHAIN ONLY	6 (7.8)	5 (6.7)	11 (7.2)
BICLONAL	1 (1.3)	0	1 (0.7)
TRICLONAL	0	3 (4.0)	3 (2.0)
NOT CLASSIFIED	3 (3.9)	1 (1.3)	4 (2.6)
NOT REPORTED	8 (10.4)	10 (13.3)	18 (11.8)
ISS STAGE			
STAGE I	26 (33.8)	19 (25.3)	45 (29.6)
STAGE II	23 (29.9)	20 (26.7)	43 (28.3)
STAGE III	11 (14.3)	16 (21.3)	27 (17.8)
NOT REPORTED	17 (22.1)	20 (26.7)	37 (24.3)

Imaging for extramedullary plasmacytomas was not performed. Computed tomography or MRI was to be performed at screening to assess extramedullary plasmacytomas only if clinically indicated.
Subjects for whom not all 8 sites of skeletal survey were assessed will be classified according to the number of lytic lesions reported for the sites that were assessed.
Conversion factors to US Units: Serum M-Protein x 0.1, Urine M-Protein x 1000.
Program Source: /projects/bms209459/stats/primary/prog/tables/rt-dm-myel-charac.sas 30APR20[redacted]:05:20:53

2 有害事象

2.1 比較的よく見られる有害事象

2.1.1 E-Ld 併用療法（004 試験及び統合 E-Ld 群）

004 試験及び統合 E-Ld 群のいずれかの群で 5%以上に見られた有害事象を grade 別に Table 2.1.1-1 に、004 試験のいずれかの治験薬と関連のある有害事象を APPENDIX 38 に示す。004 試験で認められたすべての有害事象はモジュール 2.7.6.6 に示す。

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

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

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

統合 E-Ld 群では、ほとんどの被験者（99.6%、449/451 例）に有害事象が認められた。比較的よく見られた有害事象（30%以上）は、疲労（50.1%）、下痢（50.3%）、貧血（39.5%）、便秘（39.5%）、発熱（38.4%）、筋痙縮（34.8%）、好中球減少症（32.8%）、咳嗽（30.6%）及び背部痛（30.4%）であった。

Grade 3 又は 4 の有害事象は、78.0%に認められた。比較的よく見られた grade 3 又は 4 の有害事象（10%以上）は、好中球減少症（24.4%）、貧血（14.2%）、血小板減少症（13.3%）及びリンパ球減少症（11.8%）であった。

いずれかの治験薬と関連のある有害事象は、92.9%に認められた。比較的よく見られた関連のある有害事象（10%以上）は、疲労（35.0%）、好中球減少症（27.3%）、下痢（24.6%）、筋痙縮

（20.6%）、血小板減少症（19.5%）、貧血（19.3%）、不眠症（18.0%）、便秘（18.0%）、悪心（17.3%）、高血糖（16.0%）、末梢性浮腫（14.4%）、リンパ球減少症（13.5%）、発熱（12.9%）、無力症（11.8%）、白血球減少症（10.0%）及び末梢性ニューロパチー（10.0%）であった。

治験薬の投与期間は Ld 群と比較し E-Ld 群で長かったため、100 人年あたりの有害事象の発現数を評価した。5%以上に認められた有害事象について投与期間を考慮した発現数を Table 2.1.1-2 に示す。観察人年は、E-Ld 群 512.2 人年、Ld 群 418.1 人年及び統合 E-Ld 群 734.4 人年（以下同順）であった。比較的よく見られた有害事象における、100 人年あたりの発現数は、疲労（40.0、34.7 及び 42.1）、下痢（59.2、49.3 及び 63.2）、貧血（44.9、51.2 及び 43.0）、発熱（43.0、27.7 及び 40.7）、便秘（32.2、26.6 及び 33.1）、好中球減少症（55.6、106.7 及び 52.8）及び咳嗽（28.5、19.4 び 27.2）であった。疲労、下痢、発熱、便秘及び咳嗽については、Ld 群と比較し E-Ld 群での発現数が数値的に高かった。

Table 2.1.1-1:　　いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象（004 試験及び統合 E-Ld 群、治験薬投与例）

System Organ Class (%) Preferred Term (%)	CA204-004 E-Ld N = 318			CA204-004 Ld N = 317			Pooled E-Ld E-Ld N = 451		
	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5
TOTAL SUBJECTS WITH AN EVENT	316 (99.4)	247 (77.7)	31 (9.7)	314 (99.1)	208 (65.6)	39 (12.3)	449 (99.6)	352 (78.0)	35 (7.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	263 (82.7)	63 (19.8)	10 (3.1)	237 (74.8)	49 (15.5)	12 (3.8)	384 (85.1)	82 (18.2)	11 (2.4)
疲労	149 (46.9)	27 (8.5)	0	123 (38.8)	26 (8.2)	0	226 (50.1)	38 (8.4)	0
発熱	119 (37.4)	8 (2.5)	0	78 (24.6)	9 (2.8)	0	173 (38.4)	10 (2.2)	0
末梢性浮腫	82 (25.8)	4 (1.3)	0	70 (22.1)	1 (0.3)	0	118 (26.2)	5 (1.1)	0
無力症	70 (22.0)	15 (4.7)	0	53 (16.7)	12 (3.8)	0	99 (22.0)	17 (3.8)	0
悪寒	24 (7.5)	0	0	13 (4.1)	0	0	41 (9.1)	0	0
胸痛	26 (8.2)	2 (0.6)	0	11 (3.5)	1 (0.3)	0	32 (7.1)	4 (0.9)	0
局所腫脹	10 (3.1)	0	0	5 (1.6)	0	0	26 (5.8)	0	0
倦怠感	18 (5.7)	4 (1.3)	0	11 (3.5)	0	0	26 (5.8)	4 (0.9)	0
インフルエンザ様疾患	19 (6.0)	1 (0.3)	0	15 (4.7)	1 (0.3)	0	25 (5.5)	2 (0.4)	0
胃腸障害	254 (79.9)	31 (9.7)	0	213 (67.2)	27 (8.5)	1 (0.3)	372 (82.5)	49 (10.9)	1 (0.2)
下痢	149 (46.9)	16 (5.0)	0	114 (36.0)	13 (4.1)	0	227 (50.3)	29 (6.4)	0
便秘	113 (35.5)	4 (1.3)	0	86 (27.1)	1 (0.3)	0	178 (39.5)	5 (1.1)	0
悪心	76 (23.9)	3 (0.9)	0	68 (21.5)	2 (0.6)	0	133 (29.5)	4 (0.9)	0
嘔吐	46 (14.5)	1 (0.3)	0	28 (8.8)	3 (0.9)	0	72 (16.0)	2 (0.4)	0
腹痛	39 (12.3)	1 (0.3)	0	27 (8.5)	0	0	57 (12.6)	1 (0.2)	0
消化不良	32 (10.1)	0	0	19 (6.0)	0	0	47 (10.4)	0	0
口内炎	27 (8.5)	0	0	14 (4.4)	0	0	41 (9.1)	0	0
上腹部痛	22 (6.9)	1 (0.3)	0	17 (5.4)	0	0	31 (6.9)	1 (0.2)	0

System Organ Class (%) Preferred Term (%)	CA204-004 E-Ld N = 318 Any Grade	 Grade 3-4	 Grade 5	CA204-004 Ld N = 317 Any Grade	 Grade 3-4	 Grade 5	Pooled E-Ld E-Ld N = 451 Any Grade	 Grade 3-4	 Grade 5
感染症および寄生虫症	259 (81.4)	89 (28.0)	8 (2.5)	236 (74.4)	77 (24.3)	7 (2.2)	368 (81.6)	121 (26.8)	10 (2.2)
上気道感染	72 (22.6)	2 (0.6)	0	55 (17.4)	4 (1.3)	0	120 (26.6)	6 (1.3)	0
鼻咽頭炎	78 (24.5)	0	0	61 (19.2)	0	0	105 (23.3)	0	0
気管支炎	55 (17.3)	5 (1.6)	0	51 (16.1)	7 (2.2)	0	79 (17.5)	8 (1.8)	0
肺炎	48 (15.1)	33 (10.4)	2 (0.6)	37 (11.7)	23 (7.3)	0	66 (14.6)	43 (9.5)	3 (0.7)
尿路感染	27 (8.5)	4 (1.3)	0	31 (9.8)	7 (2.2)	0	45 (10.0)	5 (1.1)	0
鼻炎	23 (7.2)	0	0	12 (3.8)	0	0	38 (8.4)	0	0
気道感染	34 (10.7)	8 (2.5)	0	30 (9.5)	4 (1.3)	0	36 (8.0)	8 (1.8)	0
インフルエンザ	19 (6.0)	2 (0.6)	1 (0.3)	21 (6.6)	4 (1.3)	0	32 (7.1)	4 (0.9)	1 (0.2)
副鼻腔炎	20 (6.3)	1 (0.3)	0	14 (4.4)	1 (0.3)	0	32 (7.1)	2 (0.4)	0
下気道感染	27 (8.5)	3 (0.9)	1 (0.3)	17 (5.4)	4 (1.3)	0	28 (6.2)	4 (0.9)	1 (0.2)
帯状疱疹	19 (6.0)	5 (1.6)	0	9 (2.8)	2 (0.6)	0	24 (5.3)	6 (1.3)	0
蜂巣炎	12 (3.8)	5 (1.6)	0	7 (2.2)	1 (0.3)	0	23 (5.1)	6 (1.3)	1 (0.2)
筋骨格系および結合組織障害	219 (68.9)	42 (13.2)	0	215 (67.8)	36 (11.4)	0	325 (72.1)	61 (13.5)	0
筋痙縮	95 (29.9)	1 (0.3)	0	84 (26.5)	3 (0.9)	0	157 (34.8)	3 (0.7)	0
背部痛	90 (28.3)	16 (5.0)	0	89 (28.1)	14 (4.4)	0	137 (30.4)	22 (4.9)	0
関節痛	53 (16.7)	4 (1.3)	0	39 (12.3)	2 (0.6)	0	85 (18.8)	7 (1.6)	0
四肢痛	52 (16.4)	3 (0.9)	0	32 (10.1)	1 (0.3)	0	82 (18.2)	3 (0.7)	0
筋骨格痛	41 (12.9)	5 (1.6)	0	28 (8.8)	2 (0.6)	0	55 (12.2)	8 (1.8)	0
骨痛	33 (10.4)	1 (0.3)	0	40 (12.6)	3 (0.9)	0	48 (10.6)	3 (0.7)	0
筋力低下	37 (11.6)	6 (1.9)	0	25 (7.9)	4 (1.3)	0	43 (9.5)	7 (1.6)	0
筋骨格系胸痛	32 (10.1)	1 (0.3)	0	26 (8.2)	0	0	42 (9.3)	2 (0.4)	0
筋肉痛	22 (6.9)	0	0	23 (7.3)	0	0	34 (7.5)	1 (0.2)	0
神経系障害	203 (63.8)	35 (11.0)	0	172 (54.3)	29 (9.1)	2 (0.6)	303 (67.2)	50 (11.1)	0
頭痛	49 (15.4)	1 (0.3)	0	24 (7.6)	1 (0.3)	0	78 (17.3)	2 (0.4)	0
末梢性ニューロパチー	45 (14.2)	5 (1.6)	0	26 (8.2)	5 (1.6)	0	73 (16.2)	6 (1.3)	0
浮動性めまい	45 (14.2)	2 (0.6)	0	37 (11.7)	0	0	70 (15.5)	2 (0.4)	0
味覚異常	32 (10.1)	0	0	20 (6.3)	0	0	55 (12.2)	0	0
錯感覚	32 (10.1)	1 (0.3)	0	29 (9.1)	1 (0.3)	0	45 (10.0)	1 (0.2)	0

System Organ Class (%) Preferred Term (%)	CA204-004 E-Ld N = 318 Any Grade	 Grade 3-4	 Grade 5	CA204-004 Ld N = 317 Any Grade	 Grade 3-4	 Grade 5	Pooled E-Ld E-Ld N = 451 Any Grade	 Grade 3-4	 Grade 5
末梢性感覚ニューロパチー	29 (9.1)	4 (1.3)	0	35 (11.0)	2 (0.6)	0	39 (8.6)	4 (0.9)	0
振戦	29 (9.1)	2 (0.6)	0	29 (9.1)	1 (0.3)	0	39 (8.6)	2 (0.4)	0
感覚鈍麻	22 (6.9)	1 (0.3)	0	11 (3.5)	0	0	31 (6.9)	1 (0.2)	0
血液およびリンパ系障害	201 (63.2)	137 (43.1)	1 (0.3)	193 (60.9)	143 (45.1)	0	293 (65.0)	204 (45.2)	1 (0.2)
貧血	124 (39.0)	48 (15.1)	0	117 (36.9)	52 (16.4)	0	178 (39.5)	64 (14.2)	0
好中球減少症	107 (33.6)	79 (24.8)	0	135 (42.6)	105 (33.1)	0	148 (32.8)	110 (24.4)	0
血小板減少症	86 (27.0)	37 (11.6)	0	72 (22.7)	36 (11.4)	0	124 (27.5)	60 (13.3)	0
リンパ球減少症	42 (13.2)	28 (8.8)	0	22 (6.9)	10 (3.2)	0	76 (16.9)	53 (11.8)	0
白血球減少症	24 (7.5)	13 (4.1)	0	25 (7.9)	12 (3.8)	0	51 (11.3)	24 (5.3)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	193 (60.7)	30 (9.4)	2 (0.6)	164 (51.7)	24 (7.6)	1 (0.3)	284 (63.0)	47 (10.4)	2 (0.4)
咳嗽	100 (31.4)	1 (0.3)	0	57 (18.0)	0	0	138 (30.6)	1 (0.2)	0
呼吸困難	69 (21.7)	6 (1.9)	0	59 (18.6)	11 (3.5)	0	101 (22.4)	12 (2.7)	0
口腔咽頭痛	32 (10.1)	0	0	14 (4.4)	0	0	44 (9.8)	0	0
発声障害	24 (7.5)	0	0	30 (9.5)	1 (0.3)	0	37 (8.2)	0	0
労作性呼吸困難	18 (5.7)	0	0	13 (4.1)	0	0	36 (8.0)	0	0
鼻出血	19 (6.0)	2 (0.6)	0	19 (6.0)	0	0	32 (7.1)	3 (0.7)	0
湿性咳嗽	19 (6.0)	0	0	4 (1.3)	0	0	28 (6.2)	0	0
鼻閉	10 (3.1)	0	0	6 (1.9)	0	0	24 (5.3)	0	0
皮膚および皮下組織障害	185 (58.2)	9 (2.8)	0	144 (45.4)	8 (2.5)	0	269 (59.6)	13 (2.9)	0
発疹	58 (18.2)	1 (0.3)	0	58 (18.3)	5 (1.6)	0	91 (20.2)	3 (0.7)	0
多汗症	37 (11.6)	0	0	22 (6.9)	0	0	54 (12.0)	0	0
そう痒症	32 (10.1)	0	0	28 (8.8)	0	0	43 (9.5)	0	0
寝汗	22 (6.9)	0	0	9 (2.8)	0	0	41 (9.1)	0	0
紅斑	22 (6.9)	0	0	17 (5.4)	0	0	34 (7.5)	0	0
代謝および栄養障害	177 (55.7)	63 (19.8)	0	153 (48.3)	51 (16.1)	0	257 (57.0)	92 (20.4)	1 (0.2)
食欲減退	66 (20.8)	5 (1.6)	0	40 (12.6)	4 (1.3)	0	92 (20.4)	6 (1.3)	0
高血糖	55 (17.3)	23 (7.2)	0	43 (13.6)	14 (4.4)	0	87 (19.3)	36 (8.0)	0

System Organ Class (%) Preferred Term (%)	CA204-004 E-Ld N = 318 Any Grade	 Grade 3-4	 Grade 5	 Ld N = 317 Any Grade	 Grade 3-4	 Grade 5	Pooled E-Ld E-Ld N = 451 Any Grade	 Grade 3-4	 Grade 5
低カリウム血症	53 (16.7)	15 (4.7)	0	47 (14.8)	15 (4.7)	0	80 (17.7)	22 (4.9)	0
低カルシウム血症	43 (13.5)	10 (3.1)	0	31 (9.8)	4 (1.3)	0	56 (12.4)	13 (2.9)	0
低ナトリウム血症	19 (6.0)	4 (1.3)	0	12 (3.8)	5 (1.6)	0	28 (6.2)	6 (1.3)	0
低アルブミン血症	15 (4.7)	0	0	11 (3.5)	1 (0.3)	0	25 (5.5)	0	0
臨床検査	153 (48.1)	35 (11.0)	0	122 (38.5)	31 (9.8)	1 (0.3)	216 (47.9)	55 (12.2)	0
体重減少	44 (13.8)	4 (1.3)	0	19 (6.0)	0	0	59 (13.1)	4 (0.9)	0
血中クレアチニン増加	30 (9.4)	1 (0.3)	0	22 (6.9)	0	1 (0.3)	45 (10.0)	5 (1.1)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	24 (7.5)	1 (0.3)	0	32 (10.1)	8 (2.5)	0	39 (8.6)	5 (1.1)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	20 (6.3)	0	0	28 (8.8)	7 (2.2)	0	31 (6.9)	2 (0.4)	0
精神障害	135 (42.5)	17 (5.3)	1 (0.3)	121 (38.2)	14 (4.4)	0	201 (44.6)	23 (5.1)	1 (0.2)
不眠症	73 (23.0)	6 (1.9)	0	82 (25.9)	8 (2.5)	0	114 (25.3)	8 (1.8)	0
不安	23 (7.2)	0	0	21 (6.6)	1 (0.3)	0	36 (8.0)	0	0
うつ病	16 (5.0)	0	0	14 (4.4)	4 (1.3)	0	26 (5.8)	1 (0.2)	0
錯乱状態	20 (6.3)	5 (1.6)	0	11 (3.5)	2 (0.6)	0	25 (5.5)	7 (1.6)	0
気分変化	22 (6.9)	0	0	8 (2.5)	0	0	23 (5.1)	0	0
血管障害	116 (36.5)	29 (9.1)	1 (0.3)	85 (26.8)	23 (7.3)	0	159 (35.3)	40 (8.9)	1 (0.2)
低血圧	30 (9.4)	3 (0.9)	0	12 (3.8)	3 (0.9)	0	39 (8.6)	3 (0.7)	0
高血圧	29 (9.1)	4 (1.3)	0	19 (6.0)	6 (1.9)	0	37 (8.2)	6 (1.3)	0
深部静脈血栓症	23 (7.2)	18 (5.7)	0	12 (3.8)	7 (2.2)	0	33 (7.3)	23 (5.1)	0
潮紅	16 (5.0)	0	0	6 (1.9)	0	0	25 (5.5)	0	0
傷害、中毒および処置合併症	109 (34.3)	10 (3.1)	0	85 (26.8)	14 (4.4)	2 (0.6)	156 (34.6)	12 (2.7)	0
挫傷	36 (11.3)	1 (0.3)	0	26 (8.2)	0	0	48 (10.6)	1 (0.2)	0
転倒	13 (4.1)	0	0	11 (3.5)	0	0	25 (5.5)	0	0

System Organ Class (%) Preferred Term (%)	CA204-004 E-Ld N = 318 Any Grade	 Grade 3-4	 Grade 5	CA204-004 Ld N = 317 Any Grade	 Grade 3-4	 Grade 5	Pooled E-Ld E-Ld N = 451 Any Grade	 Grade 3-4	 Grade 5
眼障害	98 (30.8)	25 (7.9)	0	71 (22.4)	10 (3.2)	0	143 (31.7)	30 (6.7)	0
白内障	38 (11.9)	20 (6.3)	0	20 (6.3)	9 (2.8)	0	50 (11.1)	24 (5.3)	0
霧視	27 (8.5)	1 (0.3)	0	16 (5.0)	1 (0.3)	0	48 (10.6)	1 (0.2)	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.
Sorting is done by decreasing order based on the 'any grade' column of the pooled E-Ld arm. The 5% cutoff is applied based on the 'any grade' column of the Pooled E-Ld group.
Pooled E-Ld: HuLuc63-1703, CA204-004 (E-Ld), CA204-005, and CA204-007.
MedDRA 17.0
CTC Version 3.0
Program Source: /projects/bms211263/stats/primary/prog/tables/rt-ae-sum-comb.sas 13FEB2015:00:50:11

Table 2.1.1-2: **投与期間を考慮した有害事象（いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象）（004 試験及び統合 E-Ld 群、治験薬投与例）**

	CA204-004				Phase 1/2 Pooled E-Ld		Pooled E-Ld	
	E-Ld N = 318 P-Y = 512.21		Ld N = 317 P-Y = 418.05		E-Ld N = 133 P-Y = 222.16		E-Ld N = 451 P-Y = 734.37	
SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	Event Count	Rate (IR/100 P-Y)	Event Count	Rate (IR/100 P-Y)	Event Count	Rate (IR/100 P-Y)	Event Count	Rate (IR/100 P-Y)
TOTAL EVENTS	8197	1600.3	6325	1513.0	3898	1754.6	12095	1647.0
胃腸障害	1025	200.1	695	166.2	513	230.9	1538	209.4
下痢	303	59.2	206	49.3	161	72.5	464	63.2
便秘	165	32.2	111	26.6	78	35.1	243	33.1
悪心	107	20.9	91	21.8	80	36.0	187	25.5
嘔吐	69	13.5	40	9.6	31	14.0	100	13.6
腹痛	43	8.4	33	7.9	21	9.5	64	8.7
消化不良	46	9.0	22	5.3	16	7.2	62	8.4
口内炎	32	6.2	17	4.1	17	7.7	49	6.7
上腹部痛	23	4.5	22	5.3	12	5.4	35	4.8
感染症および寄生虫症	1009	197.0	824	197.1	455	204.8	1464	199.4
上気道感染	129	25.2	95	22.7	114	51.3	243	33.1
鼻咽頭炎	151	29.5	116	27.7	52	23.4	203	27.6
気管支炎	86	16.8	69	16.5	37	16.7	123	16.7
肺炎	57	11.1	43	10.3	25	11.3	82	11.2
尿路感染	39	7.6	46	11.0	35	15.8	74	10.1
気道感染	50	9.8	50	12.0	2	0.9	52	7.1
副鼻腔炎	29	5.7	34	8.1	17	7.7	46	6.3
下気道感染	43	8.4	23	5.5	1	0.5	44	6.0
鼻炎	25	4.9	15	3.6	19	8.6	44	6.0
インフルエンザ	20	3.9	28	6.7	15	6.8	35	4.8
蜂巣炎	13	2.5	7	1.7	15	6.8	28	3.8
帯状疱疹	21	4.1	9	2.2	5	2.3	26	3.5

	CA204-004				Phase 1/2 Pooled E-Ld		Pooled E-Ld	
	E-Ld N = 318 P-Y = 512.21		Ld N = 317 P-Y = 418.05		E-Ld N = 133 P-Y = 222.16		E-Ld N = 451 P-Y = 734.37	
SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	Event Count	Rate (IR/100 P-Y)	Event Count	Rate (IR/100 P-Y)	Event Count	Rate (IR/100 P-Y)	Event Count	Rate (IR/100 P-Y)
血液およびリンパ系障害	877	171.2	960	229.6	440	198.1	1317	179.3
好中球減少症	285	55.6	446	106.7	103	46.4	388	52.8
貧血	230	44.9	214	51.2	86	38.7	316	43.0
血小板減少症	166	32.4	150	35.9	75	33.8	241	32.8
リンパ球減少症	88	17.2	57	13.6	84	37.8	172	23.4
白血球減少症	70	13.7	65	15.5	65	29.3	135	18.4
一般・全身障害および投与部位の状態	894	174.5	575	137.5	422	190.0	1316	179.2
疲労	205	40.0	145	34.7	104	46.8	309	42.1
発熱	220	43.0	116	27.7	79	35.6	299	40.7
末梢性浮腫	119	23.2	84	20.1	61	27.5	180	24.5
無力症	105	20.5	78	18.7	43	19.4	148	20.2
悪寒	29	5.7	13	3.1	21	9.5	50	6.8
胸痛	29	5.7	12	2.9	7	3.2	36	4.9
局所腫脹	10	2.0	5	1.2	25	11.3	35	4.8
倦怠感	23	4.5	11	2.6	11	5.0	34	4.6
インフルエンザ様疾患	24	4.7	19	4.5	7	3.2	31	4.2
筋骨格系および結合組織障害	689	134.5	540	129.2	314	141.3	1003	136.6
筋痙縮	130	25.4	109	26.1	77	34.7	207	28.2
背部痛	107	20.9	106	25.4	63	28.4	170	23.1
関節痛	67	13.1	41	9.8	39	17.6	106	14.4
四肢痛	64	12.5	35	8.4	31	14.0	95	12.9
筋骨格痛	47	9.2	34	8.1	14	6.3	61	8.3
骨痛	41	8.0	44	10.5	14	6.3	55	7.5
筋骨格系胸痛	38	7.4	27	6.5	13	5.9	51	6.9
筋力低下	40	7.8	28	6.7	6	2.7	46	6.3
筋肉痛	24	4.7	26	6.2	14	6.3	38	5.2

SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	CA204-004 E-Ld N = 318 P-Y = 512.21 Event Count	 Rate (IR/100 P-Y)	 Ld N = 317 P-Y = 418.05 Event Count	 Rate (IR/100 P-Y)	Phase 1/2 Pooled E-Ld E-Ld N = 133 P-Y = 222.16 Event Count	 Rate (IR/100 P-Y)	Pooled E-Ld E-Ld N = 451 P-Y = 734.37 Event Count	 Rate (IR/100 P-Y)
代謝および栄養障害	655	127.9	469	112.2	296	133.2	951	129.5
高血糖	118	23.0	87	20.8	71	32.0	189	25.7
低カルシウム血症	122	23.8	90	21.5	19	8.6	141	19.2
低カリウム血症	81	15.8	90	21.5	55	24.8	136	18.5
食欲減退	83	16.2	45	10.8	31	14.0	114	15.5
低ナトリウム血症	48	9.4	18	4.3	18	8.1	66	9.0
低アルブミン血症	20	3.9	21	5.0	17	7.7	37	5.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	549	107.2	348	83.2	275	123.8	824	112.2
咳嗽	146	28.5	81	19.4	54	24.3	200	27.2
呼吸困難	95	18.5	72	17.2	42	18.9	137	18.7
口腔咽頭痛	45	8.8	17	4.1	17	7.7	62	8.4
発声障害	26	5.1	31	7.4	13	5.9	39	5.3
労作性呼吸困難	19	3.7	13	3.1	20	9.0	39	5.3
鼻出血	20	3.9	22	5.3	15	6.8	35	4.8
湿性咳嗽	23	4.5	4	1.0	10	4.5	33	4.5
鼻閉	14	2.7	6	1.4	15	6.8	29	3.9
神経系障害	504	98.4	368	88.0	239	107.6	743	101.2
頭痛	88	17.2	40	9.6	37	16.7	125	17.0
浮動性めまい	63	12.3	43	10.3	30	13.5	93	12.7
末梢性ニューロパチー	48	9.4	29	6.9	33	14.9	81	11.0
味覚異常	35	6.8	20	4.8	27	12.2	62	8.4
錯感覚	34	6.6	33	7.9	13	5.9	47	6.4
振戦	33	6.4	35	8.4	11	5.0	44	6.0
末梢性感覚ニューロパチー	33	6.4	42	10.0	10	4.5	43	5.9
感覚鈍麻	25	4.9	12	2.9	9	4.1	34	4.6
臨床検査	486	94.9	398	95.2	235	105.8	721	98.2
血中クレアチニン増加	63	12.3	30	7.2	24	10.8	87	11.8

	CA204-004				Phase 1/2 Pooled E-Ld		Pooled E-Ld	
	E-Ld N = 318 P-Y = 512.21		Ld N = 317 P-Y = 418.05		E-Ld N = 133 P-Y = 222.16		E-Ld N = 451 P-Y = 734.37	
SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	Event Count	Rate (IR/100 P-Y)	Event Count	Rate (IR/100 P-Y)	Event Count	Rate (IR/100 P-Y)	Event Count	Rate (IR/100 P-Y)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	35	6.8	61	14.6	25	11.3	60	8.2
体重減少	44	8.6	20	4.8	16	7.2	60	8.2
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	24	4.7	45	10.8	16	7.2	40	5.4
皮膚および皮下組織障害	375	73.2	288	68.9	214	96.3	589	80.2
発疹	89	17.4	90	21.5	55	24.8	144	19.6
多汗症	45	8.8	30	7.2	20	9.0	65	8.9
寝汗	31	6.1	12	2.9	22	9.9	53	7.2
そう痒症	42	8.2	30	7.2	11	5.0	53	7.2
紅斑	29	5.7	22	5.3	14	6.3	43	5.9
精神障害	227	44.3	205	49.0	97	43.7	324	44.1
不眠症	81	15.8	102	24.4	44	19.8	125	17.0
不安	24	4.7	22	5.3	13	5.9	37	5.0
錯乱状態	30	5.9	11	2.6	5	2.3	35	4.8
うつ病	16	3.1	14	3.3	11	5.0	27	3.7
気分変化	23	4.5	8	1.9	1	0.5	24	3.3
血管障害	208	40.6	117	28.0	75	33.8	283	38.5
高血圧	48	9.4	27	6.5	13	5.9	61	8.3
低血圧	41	8.0	13	3.1	11	5.0	52	7.1
深部静脈血栓症	26	5.1	12	2.9	10	4.5	36	4.9
潮紅	21	4.1	6	1.4	14	6.3	35	4.8
眼障害	156	30.5	102	24.4	94	42.3	250	34.0
霧視	29	5.7	19	4.5	26	11.7	55	7.5
白内障	41	8.0	20	4.8	13	5.9	54	7.4

	CA204-004				Phase 1/2 Pooled E-Ld		Pooled E-Ld	
	E-Ld N = 318 P-Y = 512.21		Ld N = 317 P-Y = 418.05		E-Ld N = 133 P-Y = 222.16		E-Ld N = 451 P-Y = 734.37	
SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	Event Count	Rate (IR/100 P-Y)	Event Count	Rate (IR/100 P-Y)	Event Count	Rate (IR/100 P-Y)	Event Count	Rate (IR/100 P-Y)
傷害、中毒および処置合併症	154	30.1	123	29.4	78	35.1	232	31.6
挫傷	44	8.6	31	7.4	12	5.4	56	7.6
転倒	13	2.5	16	3.8	12	5.4	25	3.4

Includes AE and SAE with onset on or after the first dosing date and on or prior to the last dosing date +60 days.
P-Y = person-years of exposure.
Incidence rate per 100 person-years of exposure (IR/100 P-Y) = event count * 100 / person-years of exposure.
Pooled E-Ld: HuLuc63-1703, CA204-004 (E-Ld), CA204-005, and CA204-007.
Phase 1/2 Pooled E-Ld: HuLuc63-1703, CA204-005, and CA204-007.
MedDRA 17.0
Program Source: /projects/bms211263/stats/primary/prog/tables/rt-ae-mer.sas 13FEB2015:00:49:47

2.1.1.1 日本人集団（004 試験の日本人部分集団及び 005 試験）

004 試験の日本人部分集団でいずれかの群で 5%以上に見られた有害事象を grade 別に Table 2.1.1.1-1 に、いずれかの治験薬と関連のある有害事象を APPENDIX 39 に示す。

すべての被験者（E-Ld 群 31 例及び Ld 群 29 例、以下同順）に有害事象が認められた。比較的よく見られた有害事象（いずれかの群で 30%以上）は、鼻咽頭炎（48.4%及び 51.7%）、便秘（45.2%及び 41.4%）、発熱（41.9%及び 27.6%）、発疹（35.5%及び 24.1%）、好中球減少症（29.0%及び 34.5%）及び不眠症（12.9%及び 37.9%）であった。

Grade 3 又は 4 の有害事象は、それぞれ 93.5%及び 75.9%に認められた。比較的よく見られた grade 3 又は 4 の有害事象（いずれかの群で 10%以上）は、好中球減少症（25.8%及び 31.0%）、白内障（19.4%及び 13.8%）、肺炎（19.4%及び 3.4%）、リンパ球減少症（19.4%及び 3.4%）、食欲減退（6.5%及び 13.8%）、貧血（6.5%及び 10.3%）、高血糖（6.5%及び 10.3%）及び血小板減少症（3.2%及び 13.8%）であった。

いずれかの治験薬と関連のある有害事象は、それぞれ 96.8%及び 96.6%に認められた。比較的よく見られた関連のある有害事象（いずれかの群で 10%以上）は、発熱（32.3%及び 13.8%）、好中球減少症（29.0%及び 31.0%）、肺炎（29.0%及び 6.9%）、便秘（25.8%及び 34.5%）、発疹（25.8%及び 13.8%）、末梢性浮腫（22.6%及び 17.2%）、味覚異常（19.4%及び 17.2%）、貧血（19.4%及び 10.3%）、倦怠感（16.1%及び 13.8%）、筋痙縮（16.1%及び 6.9%）、リンパ球減少症（16.1%及び 3.4%）、不眠症（12.9%及び 27.6%）、鼻咽頭炎（12.9%及び 24.1%）、感覚鈍麻（12.9%及び 3.4%）、末梢性ニューロパチー（9.7%及び 20.7%）、しゃっくり（9.7%及び 17.2%）、気管支炎（9.7%及び 13.8%）、食欲減退（9.7%及び 13.8%）、高血糖（9.7%及び 10.3%）、末梢性感覚ニューロパチー（9.7%及び 10.3%）、白内障（6.5%及び 17.2%）、下痢（6.5%及び 13.8%）、発声障害（6.5%及び 10.3%）、疲労（3.2%及び 10.3%）、そう痒症（3.2%及び 10.3%）、胃腸炎（0%及び 10.3%）及び味覚減退（0%及び 10.3%）であった。

5%以上に認められた有害事象について投与期間を考慮した発現数を Table 2.1.1.1-2 に示す。

投与期間を考慮した発現数の解析では、観察人年は、E-Ld 群 53.88 人年及び Ld 群 44.17 人年であった。比較的よく見られた有害事象若しくは grade 3 又は 4 の有害事象における、100 人年あたりの発現数は、鼻咽頭炎（68.7 及び 86.6）、便秘（37.1 及び 31.7）、貧血（13.0 及び 11.3）、発熱（40.8 及び 24.9）、発疹（31.6 及び 31.7）、好中球減少症（52.0 及び 52.1）、不眠症（7.4 及び 24.9）、白内障（11.1 及び 13.6）、肺炎（16.7 及び 4.5）、リンパ球減少症（13.0 及び 2.3）、食欲減退（16.7

及び 18.1）、高血糖（5.6 及び 6.8）及び血小板減少症（7.4 及び 13.6）であった。肺炎及びリンパ球減少症については、Ld 群と比較し E-Ld 群での発現数が多く、肺炎については 004 試験全体の E-Ld 群と比較し日本人での発現数が数値的に高かった（004 試験全体の 100 人年あたりの肺炎の発現数：11.1）。肺炎を含む感染についての詳細は 2.5.3 項に示す。

005 試験で認められたすべての有害事象及びいずれかの治験薬と関連のある有害事象はモジュール 2.7.6.1 に示す。

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

Table 2.1.1.1-1: いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象（004 試験、日本人部分集団、治験薬投与例）

System Organ Class (%) Preferred Term (%)	E-Ld N = 31			Ld N = 29		
	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5
TOTAL SUBJECTS WITH AN EVENT	31 (100.0)	29 (93.5)	0	29 (100.0)	22 (75.9)	1 (3.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	26 (83.9)	2 (6.5)	0	21 (72.4)	2 (6.9)	0
発熱	13 (41.9)	0	0	8 (27.6)	1 (3.4)	0
末梢性浮腫	8 (25.8)	0	0	7 (24.1)	1 (3.4)	0
倦怠感	6 (19.4)	0	0	5 (17.2)	0	0
疲労	3 (9.7)	0	0	5 (17.2)	0	0
悪寒	2 (6.5)	0	0	0	0	0
インフルエンザ様疾患	2 (6.5)	0	0	2 (6.9)	0	0
顔面浮腫	0	0	0	2 (6.9)	0	0
胃腸障害	25 (80.6)	2 (6.5)	0	21 (72.4)	0	0
便秘	14 (45.2)	0	0	12 (41.4)	0	0
下痢	9 (29.0)	0	0	7 (24.1)	0	0
悪心	5 (16.1)	1 (3.2)	0	2 (6.9)	0	0
口内炎	5 (16.1)	0	0	3 (10.3)	0	0
齲歯	3 (9.7)	0	0	1 (3.4)	0	0
腸炎	3 (9.7)	0	0	1 (3.4)	0	0
胃炎	3 (9.7)	0	0	0	0	0
嘔吐	3 (9.7)	0	0	1 (3.4)	0	0
上腹部痛	1 (3.2)	0	0	2 (6.9)	0	0
腹部不快感	0	0	0	2 (6.9)	0	0
感染症および寄生虫症	25 (80.6)	12 (38.7)	0	23 (79.3)	5 (17.2)	0
鼻咽頭炎	15 (48.4)	0	0	15 (51.7)	0	0
肺炎	9 (29.0)	6 (19.4)	0	2 (6.9)	1 (3.4)	0
気管支炎	5 (16.1)	0	0	8 (27.6)	1 (3.4)	0
結膜炎	3 (9.7)	0	0	0	0	0
インフルエンザ	3 (9.7)	0	0	2 (6.9)	0	0
膀胱炎	2 (6.5)	0	0	0	0	0
単純ヘルペス	2 (6.5)	0	0	0	0	0

System Organ Class (%) Preferred Term (%)	E-Ld N = 31			Ld N = 29		
	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5
帯状疱疹	2 (6.5)	0	0	1 (3.4)	1 (3.4)	0
口腔カンジダ症	2 (6.5)	0	0	1 (3.4)	0	0
歯周炎	2 (6.5)	0	0	2 (6.9)	0	0
咽頭炎	2 (6.5)	0	0	1 (3.4)	0	0
胃腸炎	1 (3.2)	0	0	3 (10.3)	0	0
ウイルス性胃腸炎	1 (3.2)	0	0	2 (6.9)	1 (3.4)	0
上気道感染	1 (3.2)	0	0	3 (10.3)	0	0
皮膚および皮下組織障害	21 (67.7)	1 (3.2)	0	15 (51.7)	0	0
発疹	11 (35.5)	0	0	7 (24.1)	0	0
蕁麻疹	4 (12.9)	0	0	2 (6.9)	0	0
皮膚乾燥	2 (6.5)	0	0	0	0	0
そう痒症	2 (6.5)	0	0	3 (10.3)	0	0
紫斑	0	0	0	2 (6.9)	0	0
神経系障害	19 (61.3)	3 (9.7)	0	15 (51.7)	1 (3.4)	0
味覚異常	7 (22.6)	0	0	5 (17.2)	0	0
感覚鈍麻	4 (12.9)	0	0	1 (3.4)	0	0
末梢性ニューロパチー	4 (12.9)	0	0	6 (20.7)	1 (3.4)	0
傾眠	4 (12.9)	1 (3.2)	0	2 (6.9)	0	0
頭痛	3 (9.7)	0	0	1 (3.4)	0	0
末梢性感覚ニューロパチー	3 (9.7)	1 (3.2)	0	4 (13.8)	0	0
認知障害	2 (6.5)	0	0	0	0	0
味覚減退	0	0	0	3 (10.3)	0	0
記憶障害	0	0	0	2 (6.9)	0	0
振戦	0	0	0	2 (6.9)	0	0
血液およびリンパ系障害	17 (54.8)	14 (45.2)	0	13 (44.8)	12 (41.4)	0
好中球減少症	9 (29.0)	8 (25.8)	0	10 (34.5)	9 (31.0)	0
貧血	6 (19.4)	2 (6.5)	0	5 (17.2)	3 (10.3)	0
リンパ球減少症	6 (19.4)	6 (19.4)	0	1 (3.4)	1 (3.4)	0
白血球減少症	3 (9.7)	3 (9.7)	0	2 (6.9)	2 (6.9)	0

System Organ Class (%) Preferred Term (%)	E-Ld N = 31 Any Grade	 Grade 3-4	 Grade 5	Ld N = 29 Any Grade	 Grade 3-4	 Grade 5
血小板減少症	3 (9.7)	1 (3.2)	0	4 (13.8)	4 (13.8)	0
臨床検査	17 (54.8)	5 (16.1)	0	11 (37.9)	5 (17.2)	0
体重減少	5 (16.1)	1 (3.2)	0	2 (6.9)	0	0
腎クレアチニン・クリアランス減少	4 (12.9)	0	0	2 (6.9)	0	0
フィブリン分解産物増加	3 (9.7)	0	0	0	0	0
血小板数減少	3 (9.7)	0	0	1 (3.4)	1 (3.4)	0
白血球数減少	3 (9.7)	2 (6.5)	0	0	0	0
好中球数減少	2 (6.5)	2 (6.5)	0	1 (3.4)	1 (3.4)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (3.2)	0	0	5 (17.2)	2 (6.9)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (3.2)	0	0	2 (6.9)	0	0
C一反応性蛋白増加	1 (3.2)	0	0	2 (6.9)	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	4 (13.8)	1 (3.4)	0
筋骨格系および結合組織障害	17 (54.8)	2 (6.5)	0	12 (41.4)	2 (6.9)	0
筋痙縮	7 (22.6)	0	0	3 (10.3)	0	0
背部痛	5 (16.1)	1 (3.2)	0	4 (13.8)	0	0
筋骨格痛	3 (9.7)	0	0	0	0	0
筋肉痛	3 (9.7)	0	0	1 (3.4)	0	0
関節痛	2 (6.5)	0	0	2 (6.9)	0	0
筋力低下	2 (6.5)	1 (3.2)	0	1 (3.4)	1 (3.4)	0
筋骨格系胸痛	2 (6.5)	0	0	1 (3.4)	0	0
頚部痛	2 (6.5)	0	0	1 (3.4)	0	0
傷害、中毒および処置合併症	16 (51.6)	0	0	8 (27.6)	0	0
挫傷	7 (22.6)	0	0	3 (10.3)	0	0
脊椎圧迫骨折	2 (6.5)	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害	16 (51.6)	7 (22.6)	0	12 (41.4)	8 (27.6)	0
食欲減退	6 (19.4)	2 (6.5)	0	7 (24.1)	4 (13.8)	0
脱水	4 (12.9)	0	0	0	0	0
糖尿病	3 (9.7)	2 (6.5)	0	1 (3.4)	0	0

System Organ Class (%) Preferred Term (%)	E-Ld N = 31			Ld N = 29		
	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5
高血糖	3 (9.7)	2 (6.5)	0	3 (10.3)	3 (10.3)	0
低カリウム血症	3 (9.7)	2 (6.5)	0	3 (10.3)	1 (3.4)	0
高カリウム血症	2 (6.5)	0	0	0	0	0
低ナトリウム血症	2 (6.5)	1 (3.2)	0	1 (3.4)	1 (3.4)	0
低アルブミン血症	1 (3.2)	0	0	2 (6.9)	1 (3.4)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	16 (51.6)	1 (3.2)	0	14 (48.3)	1 (3.4)	0
上気道の炎症	5 (16.1)	0	0	5 (17.2)	0	0
咳嗽	4 (12.9)	0	0	2 (6.9)	0	0
しゃっくり	4 (12.9)	0	0	5 (17.2)	0	0
発声障害	3 (9.7)	0	0	3 (10.3)	0	0
呼吸困難	2 (6.5)	0	0	0	0	0
肺臓炎	2 (6.5)	0	0	0	0	0
眼障害	15 (48.4)	7 (22.6)	0	13 (44.8)	4 (13.8)	0
白内障	6 (19.4)	6 (19.4)	0	6 (20.7)	4 (13.8)	0
眼乾燥	3 (9.7)	0	0	2 (6.9)	0	0
結膜出血	2 (6.5)	0	0	0	0	0
眼瞼浮腫	0	0	0	2 (6.9)	0	0
精神障害	7 (22.6)	1 (3.2)	0	11 (37.9)	0	0
不眠症	4 (12.9)	0	0	11 (37.9)	0	0
気分変化	2 (6.5)	0	0	0	0	0
血管障害	7 (22.6)	1 (3.2)	0	7 (24.1)	3 (10.3)	0
ほてり	3 (9.7)	0	0	1 (3.4)	0	0
深部静脈血栓症	2 (6.5)	1 (3.2)	0	2 (6.9)	2 (6.9)	0
起立性低血圧	0	0	0	2 (6.9)	0	0
腎および尿路障害	6 (19.4)	2 (6.5)	0	4 (13.8)	1 (3.4)	0
頻尿	2 (6.5)	0	0	0	0	0

System Organ Class (%) Preferred Term (%)	E-Ld N = 31			Ld N = 29		
	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	5 (16.1)	5 (16.1)	0	3 (10.3)	1 (3.4)	1 (3.4)
形質細胞性骨髄腫	2 (6.5)	2 (6.5)	0	0	0	0
心臓障害	4 (12.9)	0	0	3 (10.3)	1 (3.4)	0
動悸	2 (6.5)	0	0	1 (3.4)	0	0
心房細動	1 (3.2)	0	0	2 (6.9)	1 (3.4)	0
肝胆道系障害	4 (12.9)	0	0	3 (10.3)	0	0
肝機能異常	4 (12.9)	0	0	2 (6.9)	0	0
内分泌障害	3 (9.7)	0	0	0	0	0
クッシング様症状	2 (6.5)	0	0	0	0	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/Japan/prog/tables/rt-ae-sum-comb.sas 20JAN2015:04:51:51

Table 2.1.1.1-2: **投与期間を考慮した有害事象（いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象）（004 試験、日本人部分集団、治験薬投与例）**

SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	E-Ld N = 31 P-Y = 53.88 Event Count	 Rate (IR/100 P-Y)	Ld N = 29 P-Y = 44.17 Event Count	 Rate (IR/100 P-Y)	Total N = 60 P-Y = 98.05 Event Count	 Rate (IR/100 P-Y)
TOTAL EVENTS	578	1072.8	423	957.7	1001	1020.9
感染症および寄生虫症	93	172.6	81	183.4	174	177.5
鼻咽頭炎	37	68.7	38	86.0	75	76.5
気管支炎	5	9.3	12	27.2	17	17.3
肺炎	9	16.7	2	4.5	11	11.2
胃腸炎	1	1.9	5	11.3	6	6.1
上気道感染	3	5.6	3	6.8	6	6.1
インフルエンザ	3	5.6	2	4.5	5	5.1
歯周炎	2	3.7	2	4.5	4	4.1
咽頭炎	2	3.7	2	4.5	4	4.1
結膜炎	3	5.6	0	0.0	3	3.1
膀胱炎	3	5.6	0	0.0	3	3.1
ウイルス性胃腸炎	1	1.9	2	4.5	3	3.1
帯状疱疹	2	3.7	1	2.3	3	3.1
口腔カンジダ症	2	3.7	1	2.3	3	3.1
単純ヘルペス	2	3.7	0	0.0	2	2.0
胃腸障害	77	142.9	46	104.1	123	125.4
便秘	20	37.1	14	31.7	34	34.7
下痢	14	26.0	10	22.6	24	24.5
嘔吐	12	22.3	1	2.3	13	13.3
悪心	5	9.3	3	6.8	8	8.2
口内炎	5	9.3	3	6.8	8	8.2
腸炎	3	5.6	2	4.5	5	5.1
上腹部痛	1	1.9	3	6.8	4	4.1
齲歯	3	5.6	1	2.3	4	4.1
胃炎	4	7.4	0	0.0	4	4.1

SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	E-Ld N = 31 P-Y = 53.88 Event Count	 Rate (IR/100 P-Y)	Ld N = 29 P-Y = 44.17 Event Count	 Rate (IR/100 P-Y)	Total N = 60 P-Y = 98.05 Event Count	 Rate (IR/100 P-Y)
腹部不快感	0	0.0	2	4.5	2	2.0
一般・全身障害および投与部位の状態	60	111.4	45	101.9	105	107.1
発熱	22	40.8	11	24.9	33	33.7
末梢性浮腫	10	18.6	10	22.6	20	20.4
倦怠感	7	13.0	5	11.3	12	12.2
疲労	4	7.4	5	11.3	9	9.2
インフルエンザ様疾患	5	9.3	2	4.5	7	7.1
悪寒	2	3.7	0	0.0	2	2.0
顔面浮腫	0	0.0	2	4.5	2	2.0
血液およびリンパ系障害	53	98.4	38	86.0	91	92.8
好中球減少症	28	52.0	23	52.1	51	52.0
貧血	7	13.0	5	11.3	12	12.2
血小板減少症	4	7.4	6	13.6	10	10.2
リンパ球減少症	7	13.0	1	2.3	8	8.2
白血球減少症	5	9.3	2	4.5	7	7.1
神経系障害	38	70.5	30	67.9	68	69.4
味覚異常	8	14.8	5	11.3	13	13.3
末梢性ニューロパチー	4	7.4	7	15.8	11	11.2
感覚鈍麻	6	11.1	1	2.3	7	7.1
末梢性感覚ニューロパチー	3	5.6	4	9.1	7	7.1
傾眠	4	7.4	2	4.5	6	6.1
頭痛	3	5.6	1	2.3	4	4.1
味覚減退	0	0.0	3	6.8	3	3.1
認知障害	2	3.7	0	0.0	2	2.0
記憶障害	0	0.0	2	4.5	2	2.0
振戦	0	0.0	2	4.5	2	2.0

SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	E-Ld N = 31 P-Y = 53.88 Event Count	 Rate (IR/100 P-Y)	Ld N = 29 P-Y = 44.17 Event Count	 Rate (IR/100 P-Y)	Total N = 60 P-Y = 98.05 Event Count	 Rate (IR/100 P-Y)
皮膚および皮下組織障害	33	61.2	35	79.2	68	69.4
発疹	17	31.6	14	31.7	31	31.6
蕁麻疹	5	9.3	4	9.1	9	9.2
そう痒症	2	3.7	3	6.8	5	5.1
皮膚乾燥	2	3.7	0	0.0	2	2.0
紫斑	0	0.0	2	4.5	2	2.0
臨床検査	40	74.2	26	58.9	66	67.3
腎クレアチニン・クリアランス減少	10	18.6	5	11.3	15	15.3
体重減少	5	9.3	2	4.5	7	7.1
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	1.9	5	11.3	6	6.1
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0.0	4	9.1	4	4.1
血中アルカリホスファターゼ増加	1	1.9	3	6.8	4	4.1
フィブリン分解産物増加	4	7.4	0	0.0	4	4.1
好中球数減少	2	3.7	2	4.5	4	4.1
血小板数減少	3	5.6	1	2.3	4	4.1
C一反応性蛋白増加	1	1.9	2	4.5	3	3.1
白血球数減少	3	5.6	0	0.0	3	3.1
筋骨格系および結合組織障害	35	65.0	20	45.3	55	56.1
筋痙縮	11	20.4	3	6.8	14	14.3
背部痛	5	9.3	4	9.1	9	9.2
筋肉痛	4	7.4	1	2.3	5	5.1
関節痛	2	3.7	2	4.5	4	4.1
筋力低下	2	3.7	2	4.5	4	4.1
筋骨格系胸痛	2	3.7	1	2.3	3	3.1
筋骨格痛	3	5.6	0	0.0	3	3.1
頚部痛	2	3.7	1	2.3	3	3.1
代謝および栄養障害	33	61.2	21	47.5	54	55.1
食欲減退	9	16.7	8	18.1	17	17.3

SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	E-Ld N = 31 P-Y = 53.88 Event Count	 Rate (IR/100 P-Y)	Ld N = 29 P-Y = 44.17 Event Count	 Rate (IR/100 P-Y)	Total N = 60 P-Y = 98.05 Event Count	 Rate (IR/100 P-Y)
低カリウム血症	4	7.4	3	6.8	7	7.1
高血糖	3	5.6	3	6.8	6	6.1
脱水	5	9.3	0	0.0	5	5.1
糖尿病	3	5.6	1	2.3	4	4.1
低アルブミン血症	1	1.9	2	4.5	3	3.1
低ナトリウム血症	2	3.7	1	2.3	3	3.1
高カリウム血症	2	3.7	0	0.0	2	2.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	32	59.4	20	45.3	52	53.0
上気道の炎症	7	13.0	5	11.3	12	12.2
しゃっくり	4	7.4	5	11.3	9	9.2
咳嗽	5	9.3	2	4.5	7	7.1
発声障害	3	5.6	3	6.8	6	6.1
呼吸困難	3	5.6	0	0.0	3	3.1
肺臓炎	2	3.7	0	0.0	2	2.0
眼障害	21	39.0	17	38.5	38	38.8
白内障	6	11.1	6	13.6	12	12.2
眼乾燥	3	5.6	2	4.5	5	5.1
結膜出血	2	3.7	0	0.0	2	2.0
眼瞼浮腫	0	0.0	2	4.5	2	2.0
傷害、中毒および処置合併症	18	33.4	9	20.4	27	27.5
挫傷	7	13.0	3	6.8	10	10.2
脊椎圧迫骨折	2	3.7	0	0.0	2	2.0
精神障害	8	14.8	11	24.9	19	19.4
不眠症	4	7.4	11	24.9	15	15.3
気分変化	2	3.7	0	0.0	2	2.0

SYSTEM ORGAN CLASS PREFERRED TERM	E-Ld N = 31 P-Y = 53.88 Event Count	 Rate (IR/100 P-Y)	Ld N = 29 P-Y = 44.17 Event Count	 Rate (IR/100 P-Y)	Total N = 60 P-Y = 98.05 Event Count	 Rate (IR/100 P-Y)
血管障害	8	14.8	8	18.1	16	16.3
深部静脈血栓症	2	3.7	2	4.5	4	4.1
ほてり	3	5.6	1	2.3	4	4.1
起立性低血圧	0	0.0	2	4.5	2	2.0
心臓障害	8	14.8	4	9.1	12	12.2
動悸	5	9.3	1	2.3	6	6.1
心房細動	1	1.9	2	4.5	3	3.1
腎および尿路障害	6	11.1	4	9.1	10	10.2
頻尿	2	3.7	0	0.0	2	2.0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	6	11.1	3	6.8	9	9.2
形質細胞性骨髄腫	2	3.7	0	0.0	2	2.0
肝胆道系障害	4	7.4	3	6.8	7	7.1
肝機能異常	4	7.4	2	4.5	6	6.1
内分泌障害	3	5.6	0	0.0	3	3.1
クッシング様症状	2	3.7	0	0.0	2	2.0

Includes AE and SAE with onset on or after the first dosing date and on or prior to the last dosing date +60 days.
P-Y = person-years of exposure.
Incidence rate per 100 person-years of exposure (IR/100 P-Y) = event count * 100 / person-years of exposure.
MedDRA 17.0
Program Source: /projects/bms111382/stats/Japan/prog/tables/rt-ae-mer.sas 21JAN2015:08:51:59

2.1.2 E-Bd 併用療法（009 試験及び 1702 試験）

009 試験のいずれかの群で 5%以上に見られた有害事象を grade 別に Table 2.1.2-1 に示す。009 試験で認められたすべての有害事象及びいずれかの治験薬と関連のある有害事象はモジュール 2.7.6.7 に示す。

ほとんどの被験者［E-Bd 群 100%（全 75 例）及び Bd 群 96.0%（72/75 例）、以下同順］に有害事象が認められた。比較的よく見られた有害事象（いずれかの群で 30%以上）は、下痢（42.7%及び 33.3%）、便秘（38.7%及び 29.3%）、咳嗽（38.7%及び 22.7%）、貧血（37.3%及び 28.0%）、末梢性ニューロパチー（34.7%及び 33.3%）及び発熱（33.3%及び 26.7%）であった。

Grade 3 又は 4 の有害事象は、それぞれ、68.0%及び 60.0% に認められた。比較的よく見られた grade 3 又は 4 の有害事象（いずれかの群で 10%以上）は、高血糖（12.0%及び 5.3%）及び血小板減少症（9.3%及び 17.3%）であった。

いずれかの治験薬と関連のある有害事象は、いずれの群でも 84.0%に認められた。比較的よく見られた関連のある有害事象（いずれかの群で 10%以上）は、末梢性ニューロパチー（29.3%及び 29.3%）、下痢（22.7%及び 17.3%）、便秘（17.3%及び 16.0%）、錯感覚（16.0%及び 10.7%）、無力症（16.0%及び 9.3%）、高血糖（12.0%及び 8.0%）、不眠症（10.7%及び 10.7%）、悪心（9.3%及び 12.0%）、末梢性感覚ニューロパチー（8.0%及び 10.7%）及び血小板減少症（6.7%及び 17.3%）であった。

5%以上に認められた有害事象について投与期間を考慮した発現数を Table 2.1.2-2 に示す。観察人年は、E-Bd 群 72.4 人年及び Bd 群 53.3 人年（以下同順）であった。比較的よく見られた有害事象における、100 人年あたりの発現数は、下痢（74.6 及び 75.1）、便秘（45.6 及び 63.8）、咳嗽（49.8 及び 35.7）、貧血（58.1 及び 43.2）、末梢性ニューロパチー（49.8 及び 54.4）及び発熱（48.4 及び 45.0）であった。咳嗽、貧血及び発熱については、Bd 群と比較し E-Bd 群での発現数が数値的に高かった。

1702 試験で 10%以上に見られた有害事象を grade 別に APPENDIX 40 に示す。1702 試験で認められたすべての有害事象及びいずれかの治験薬と関連のある有害事象をモジュール 2.7.6.3 に示す。

すべての被験者（28 例）に有害事象が認められた。比較的よく見られた有害事象（30%以上）は、疲労（85.7%）、下痢（75.0%）、貧血（67.9%）、血小板減少症（67.9%）、悪心（64.3%）、高血糖（57.1%）、リンパ球減少症（53.6%）、白血球減少症（46.4%）、好中球減少症（46.4%）、末梢

性ニューロパチー（46.4%）、便秘（46.4%）、頭痛（39.3%）、嘔吐（35.7%）、上気道感染（35.7%）、発熱（35.7%）、悪寒（32.1%）及び末梢性浮腫（32.1%）であった。

Grade 3 又は 4 の有害事象は 82.1%に認められた。比較的よく見られた grade 3 又は 4 の有害事象（10%以上）は、リンパ球減少症（25.0%）、血小板減少症（14.3%）、疲労（14.3%）、好中球減少症（10.7%）、低カリウム血症（10.7%）、末梢性ニューロパチー（10.7%）及び高血糖（10.7%）であった。

いずれかの治験薬と関連のある有害事象は、92.9%に認められた。比較的よく見られた関連のある有害事象（10%以上）は、疲労（67.9%）、貧血（57.1%）、血小板減少症（57.1%）、下痢（53.6%）、リンパ球減少症（50.0%）、白血球減少症（46.4%）、好中球減少症（42.9%）、悪心（42.9%）、末梢性ニューロパチー（42.9%）、便秘（32.1%）、悪寒（25.0%）、末梢性感覚ニューロパチー（25.0%）、発熱（17.9%）、浮動性めまい（17.9%）、頭痛（14.3%）、嘔吐（14.3%）、無力症（10.7%）、腹痛（10.7%）、錯感覚（10.7%）、関節痛（10.7%）、四肢痛（10.7%）、血中アルカリホスファターゼ増加（10.7%）、高血糖（10.7%）及び呼吸困難（10.7%）であった。

Table 2.1.2-1:　　いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象（009 試験、治験薬投与例）

System Organ Class (%) Preferred Term (%)	E-Bd N = 75			Bd N = 75		
	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5
TOTAL SUBJECTS WITH AN EVENT	75 (100.0)	51 (68.0)	4 (5.3)	72 (96.0)	45 (60.0)	6 (8.0)
胃腸障害	58 (77.3)	12 (16.0)	0	52 (69.3)	7 (9.3)	1 (1.3)
下痢	32 (42.7)	6 (8.0)	0	25 (33.3)	3 (4.0)	0
便秘	29 (38.7)	1 (1.3)	0	22 (29.3)	0	0
悪心	19 (25.3)	1 (1.3)	0	16 (21.3)	1 (1.3)	0
嘔吐	12 (16.0)	1 (1.3)	0	8 (10.7)	2 (2.7)	0
腹部膨満	10 (13.3)	1 (1.3)	0	2 (2.7)	0	0
腹痛	10 (13.3)	2 (2.7)	0	10 (13.3)	1 (1.3)	0
消化不良	4 (5.3)	0	0	5 (6.7)	0	0
上腹部痛	2 (2.7)	1 (1.3)	0	6 (8.0)	0	0
胃食道逆流性疾患	1 (1.3)	0	0	6 (8.0)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	58 (77.3)	12 (16.0)	0	61 (81.3)	8 (10.7)	0
発熱	25 (33.3)	0	0	20 (26.7)	3 (4.0)	0
末梢性浮腫	22 (29.3)	3 (4.0)	0	18 (24.0)	0	0
無力症	20 (26.7)	3 (4.0)	0	21 (28.0)	2 (2.7)	0
疲労	20 (26.7)	3 (4.0)	0	19 (25.3)	1 (1.3)	0
インフルエンザ様疾患	7 (9.3)	0	0	3 (4.0)	0	0
胸痛	5 (6.7)	2 (2.7)	0	2 (2.7)	0	0
顔面浮腫	4 (5.3)	0	0	4 (5.3)	0	0
浮腫	4 (5.3)	0	0	3 (4.0)	0	0
注射部位紅斑	3 (4.0)	0	0	4 (5.3)	0	0
神経系障害	52 (69.3)	11 (14.7)	0	55 (73.3)	15 (20.0)	0
末梢性ニューロパチー	26 (34.7)	6 (8.0)	0	25 (33.3)	7 (9.3)	0
錯感覚	20 (26.7)	0	0	14 (18.7)	4 (5.3)	0
浮動性めまい	9 (12.0)	0	0	9 (12.0)	3 (4.0)	0

System Organ Class (%) Preferred Term (%)	E-Bd N = 75 Any Grade	 Grade 3-4	 Grade 5	Bd N = 75 Any Grade	 Grade 3-4	 Grade 5
頭痛	7 (9.3)	0	0	6 (8.0)	0	0
末梢性感覚ニューロパチー	7 (9.3)	0	0	8 (10.7)	0	0
振戦	3 (4.0)	0	0	5 (6.7)	0	0
味覚異常	1 (1.3)	0	0	4 (5.3)	0	0
傾眠	0	0	0	7 (9.3)	1 (1.3)	0
筋骨格系および結合組織障害	51 (68.0)	8 (10.7)	0	40 (53.3)	5 (6.7)	0
四肢痛	17 (22.7)	1 (1.3)	0	12 (16.0)	1 (1.3)	0
背部痛	14 (18.7)	2 (2.7)	0	14 (18.7)	1 (1.3)	0
骨痛	14 (18.7)	2 (2.7)	0	7 (9.3)	1 (1.3)	0
筋痙縮	7 (9.3)	0	0	5 (6.7)	0	0
筋力低下	6 (8.0)	1 (1.3)	0	2 (2.7)	0	0
関節痛	5 (6.7)	0	0	11 (14.7)	1 (1.3)	0
筋骨格系胸痛	5 (6.7)	0	0	8 (10.7)	1 (1.3)	0
筋骨格痛	4 (5.3)	0	0	3 (4.0)	0	0
感染症および寄生虫症	49 (65.3)	13 (17.3)	1 (1.3)	40 (53.3)	10 (13.3)	1 (1.3)
上気道感染	10 (13.3)	0	0	4 (5.3)	0	0
結膜炎	7 (9.3)	0	0	5 (6.7)	0	0
鼻咽頭炎	6 (8.0)	0	0	8 (10.7)	0	0
肺炎	6 (8.0)	5 (6.7)	0	9 (12.0)	5 (6.7)	0
気管支炎	5 (6.7)	0	0	7 (9.3)	0	0
帯状疱疹	5 (6.7)	1 (1.3)	0	3 (4.0)	0	0
蜂巣炎	4 (5.3)	1 (1.3)	0	0	0	0
インフルエンザ	3 (4.0)	0	0	7 (9.3)	0	0
尿路感染	3 (4.0)	1 (1.3)	0	5 (6.7)	0	0
気道感染	1 (1.3)	0	0	4 (5.3)	1 (1.3)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	45 (60.0)	6 (8.0)	0	41 (54.7)	5 (6.7)	0
咳嗽	29 (38.7)	1 (1.3)	0	17 (22.7)	0	0

System Organ Class (%) Preferred Term (%)	E-Bd N = 75 Any Grade	 Grade 3-4	 Grade 5	Bd N = 75 Any Grade	 Grade 3-4	 Grade 5
呼吸困難	13 (17.3)	1 (1.3)	0	8 (10.7)	0	0
鼻出血	8 (10.7)	1 (1.3)	0	2 (2.7)	0	0
発声障害	5 (6.7)	0	0	0	0	0
口腔咽頭痛	4 (5.3)	0	0	7 (9.3)	0	0
湿性咳嗽	3 (4.0)	0	0	6 (8.0)	0	0
臨床検査	38 (50.7)	12 (16.0)	0	25 (33.3)	6 (8.0)	0
血小板数減少	11 (14.7)	5 (6.7)	0	12 (16.0)	6 (8.0)	0
体重減少	7 (9.3)	0	0	3 (4.0)	0	0
血中クレアチニン増加	4 (5.3)	1 (1.3)	0	3 (4.0)	0	0
体重増加	4 (5.3)	0	0	4 (5.3)	0	0
血液およびリンパ系障害	34 (45.3)	11 (14.7)	0	35 (46.7)	23 (30.7)	0
貧血	28 (37.3)	5 (6.7)	0	21 (28.0)	5 (6.7)	0
血小板減少症	12 (16.0)	7 (9.3)	0	20 (26.7)	13 (17.3)	0
好中球減少症	5 (6.7)	2 (2.7)	0	10 (13.3)	5 (6.7)	0
代謝および栄養障害	31 (41.3)	15 (20.0)	0	30 (40.0)	8 (10.7)	0
食欲減退	12 (16.0)	0	0	11 (14.7)	0	0
高血糖	10 (13.3)	9 (12.0)	0	6 (8.0)	4 (5.3)	0
低カルシウム血症	9 (12.0)	0	0	2 (2.7)	0	0
低カリウム血症	9 (12.0)	4 (5.3)	0	5 (6.7)	0	0
低ナトリウム血症	5 (6.7)	2 (2.7)	0	2 (2.7)	1 (1.3)	0
精神障害	29 (38.7)	0	0	21 (28.0)	1 (1.3)	0
不眠症	22 (29.3)	0	0	14 (18.7)	1 (1.3)	0
不安	7 (9.3)	0	0	2 (2.7)	0	0
錯乱状態	4 (5.3)	0	0	3 (4.0)	0	0

System Organ Class (%) Preferred Term (%)	E-Bd N = 75 Any Grade	E-Bd N = 75 Grade 3-4	E-Bd N = 75 Grade 5	Bd N = 75 Any Grade	Bd N = 75 Grade 3-4	Bd N = 75 Grade 5
皮膚および皮下組織障害	24 (32.0)	2 (2.7)	0	23 (30.7)	0	0
発疹	8 (10.7)	0	0	5 (6.7)	0	0
多汗症	4 (5.3)	0	0	2 (2.7)	0	0
そう痒症	3 (4.0)	0	0	6 (8.0)	0	0
皮膚乾燥	2 (2.7)	0	0	5 (6.7)	0	0
血管障害	22 (29.3)	4 (5.3)	0	20 (26.7)	3 (4.0)	0
高血圧	11 (14.7)	2 (2.7)	0	4 (5.3)	0	0
低血圧	4 (5.3)	1 (1.3)	0	6 (8.0)	1 (1.3)	0
傷害、中毒および処置合併症	16 (21.3)	1 (1.3)	0	11 (14.7)	3 (4.0)	1 (1.3)
肋骨骨折	5 (6.7)	0	0	2 (2.7)	0	0
眼障害	15 (20.0)	1 (1.3)	0	17 (22.7)	1 (1.3)	0
霧視	4 (5.3)	0	0	6 (8.0)	0	0
白内障	1 (1.3)	0	0	4 (5.3)	1 (1.3)	0
心臓障害	11 (14.7)	2 (2.7)	0	11 (14.7)	4 (5.3)	1 (1.3)
頻脈	3 (4.0)	0	0	5 (6.7)	1 (1.3)	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/bms209459/stats/primary/prog/tables/rt-ae-sum-comb.sas 30APR20[redacted]:01:44:51

Table 2.1.2-2:　投与期間を考慮した有害事象（いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象）（009 試験、治験薬投与例）

System Organ Class Preferred Term	E-Bd N = 75 P-Y = 72.4		Bd N = 75 P-Y = 53.3		Total N = 150 P-Y = 125.6	
	Event Count	Rate (IR/100 P-Y)	Event Count	Rate (IR/100 P-Y)	Event Count	Rate (IR/100 P-Y)
TOTAL EVENTS	1281	1770.5	990	1858.1	2271	1807.7
胃腸障害	185	255.7	158	296.5	343	273.0
下痢	54	74.6	40	75.1	94	74.8
便秘	33	45.6	34	63.8	67	53.3
悪心	29	40.1	17	31.9	46	36.6
嘔吐	14	19.4	9	16.9	23	18.3
腹痛	10	13.8	10	18.8	20	15.9
腹部膨満	10	13.8	2	3.8	12	9.6
消化不良	6	8.3	5	9.4	11	8.8
上腹部痛	2	2.8	6	11.3	8	6.4
胃食道逆流性疾患	1	1.4	6	11.3	7	5.6
一般・全身障害および投与部位の状態	158	218.4	120	225.2	278	221.3
発熱	35	48.4	24	45.0	59	47.0
無力症	25	34.6	23	43.2	48	38.2
末梢性浮腫	24	33.2	21	39.4	45	35.8
疲労	24	33.2	19	35.7	43	34.2
インフルエンザ様疾患	10	13.8	3	5.6	13	10.3
顔面浮腫	4	5.5	5	9.4	9	7.2
胸痛	6	8.3	2	3.8	8	6.4
注射部位紅斑	3	4.1	4	7.5	7	5.6
浮腫	4	5.5	3	5.6	7	5.6
神経系障害	116	160.3	107	200.8	223	177.5
末梢性ニューロパチー	36	49.8	29	54.4	65	51.7
錯感覚	25	34.6	17	31.9	42	33.4
浮動性めまい	10	13.8	10	18.8	20	15.9
末梢性感覚ニューロパチー	9	12.4	9	16.9	18	14.3

System Organ Class Preferred Term	E-Bd N = 75 P-Y = 72.4		Bd N = 75 P-Y = 53.3		Total N = 150 P-Y = 125.6	
	Event Count	Rate (IR/100 P-Y)	Event Count	Rate (IR/100 P-Y)	Event Count	Rate (IR/100 P-Y)
頭痛	7	9.7	6	11.3	13	10.3
振戦	3	4.1	6	11.3	9	7.2
傾眠			7	13.1	7	5.6
味覚異常	1	1.4	4	7.5	5	4.0
感染症および寄生虫症	106	146.5	90	168.9	196	156.0
上気道感染	16	22.1	4	7.5	20	15.9
気管支炎	8	11.1	11	20.6	19	15.1
肺炎	7	9.7	11	20.6	18	14.3
結膜炎	10	13.8	5	9.4	15	11.9
鼻咽頭炎	6	8.3	8	15.0	14	11.1
尿路感染	3	4.1	8	15.0	11	8.8
インフルエンザ	3	4.1	7	13.1	10	8.0
帯状疱疹	5	6.9	3	5.6	8	6.4
気道感染	1	1.4	6	11.3	7	5.6
蜂巣炎	4	5.5			4	3.2
筋骨格系および結合組織障害	109	150.7	86	161.4	195	155.2
四肢痛	25	34.6	15	28.2	40	31.8
背部痛	16	22.1	16	30.0	32	25.5
骨痛	15	20.7	9	16.9	24	19.1
関節痛	6	8.3	12	22.5	18	14.3
筋骨格系胸痛	6	8.3	11	20.6	17	13.5
筋痙縮	7	9.7	5	9.4	12	9.6
筋骨格痛	7	9.7	3	5.6	10	8.0
筋力低下	6	8.3	2	3.8	8	6.4
血液およびリンパ系障害	90	124.4	93	174.5	183	145.7
貧血	42	58.1	23	43.2	65	51.7
血小板減少症	20	27.6	38	71.3	58	46.2
好中球減少症	9	12.4	18	33.8	27	21.5

System Organ Class Preferred Term	E-Bd N = 75 P-Y = 72.4		Bd N = 75 P-Y = 53.3		Total N = 150 P-Y = 125.6	
	Event Count	Rate (IR/100 P-Y)	Event Count	Rate (IR/100 P-Y)	Event Count	Rate (IR/100 P-Y)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	106	146.5	65	122.0	171	136.1
咳嗽	36	49.8	19	35.7	55	43.8
呼吸困難	18	24.9	8	15.0	26	20.7
口腔咽頭痛	7	9.7	7	13.1	14	11.1
鼻出血	8	11.1	2	3.8	10	8.0
湿性咳嗽	3	4.1	6	11.3	9	7.2
発声障害	5	6.9			5	4.0
代謝および栄養障害	95	131.3	55	103.2	150	119.4
高血糖	24	33.2	12	22.5	36	28.7
食欲減退	16	22.1	11	20.6	27	21.5
低カリウム血症	18	24.9	5	9.4	23	18.3
低カルシウム血症	16	22.1	2	3.8	18	14.3
低ナトリウム血症	5	6.9	2	3.8	7	5.6
臨床検査	96	132.7	50	93.8	146	116.2
血小板数減少	26	35.9	20	37.5	46	36.6
体重減少	7	9.7	3	5.6	10	8.0
体重増加	4	5.5	4	7.5	8	6.4
血中クレアチニン増加	4	5.5	3	5.6	7	5.6
皮膚および皮下組織障害	43	59.4	37	69.4	80	63.7
発疹	12	16.6	5	9.4	17	13.5
そう痒症	4	5.5	6	11.3	10	8.0
皮膚乾燥	2	2.8	6	11.3	8	6.4
多汗症	5	6.9	2	3.8	7	5.6
精神障害	49	67.7	30	56.3	79	62.9
不眠症	25	34.6	16	30.0	41	32.6
不安	7	9.7	2	3.8	9	7.2

System Organ Class Preferred Term	E-Bd N = 75 P-Y = 72.4 Event Count	E-Bd N = 75 P-Y = 72.4 Rate (IR/100 P-Y)	Bd N = 75 P-Y = 53.3 Event Count	Bd N = 75 P-Y = 53.3 Rate (IR/100 P-Y)	Total N = 150 P-Y = 125.6 Event Count	Total N = 150 P-Y = 125.6 Rate (IR/100 P-Y)
錯乱状態	5	6.9	3	5.6	8	6.4
血管障害	31	42.8	22	41.3	53	42.2
高血圧	16	22.1	4	7.5	20	15.9
低血圧	4	5.5	6	11.3	10	8.0
眼障害	21	29.0	21	39.4	42	33.4
霧視	4	5.5	6	11.3	10	8.0
白内障	1	1.4	4	7.5	5	4.0
傷害、中毒および処置合併症	23	31.8	11	20.6	34	27.1
肋骨骨折	5	6.9	2	3.8	7	5.6
心臓障害	14	19.4	13	24.4	27	21.5
頻脈	3	4.1	6	11.3	9	7.2

Includes AE and SAE with onset on or after the first dosing date and on or prior to the last dosing date +60 days.
P-Y = person-years of exposure.
Incidence rate per 100 person-years of exposure (IR/100 P-Y) = event count * 100 / person-years of exposure.
MedDRA 17.0
Program Source: /projects/bms209459/stats/primary/prog/tables/rt-ae-mer.sas 30APR2[redacted]:01:42:58

2.2 死亡

2.2.1 E-Ld 併用療法（004 試験及び統合 E-Ld 群）

追跡期間を含め、004 試験及び統合 E-Ld 群で認められた死亡理由の内訳を Table 2.2.1-1 に示す。統合解析に含めた試験における死亡例の一覧を APPENDIX 41（004 試験）及び APPENDIX 42（1703 試験）に示す。005 試験及び 007 試験では死亡例は認められなかった。

004 試験では、E-Ld 群 29.6%（94/318 例）及び Ld 群 36.6%（116/317 例）（以下同順）の被験者が死亡した。死亡理由として最も多く報告されたのは、疾患進行（18.9%及び 24.6%）であった。次いで多く報告された死亡理由は、感染（5.0%及び 2.8%）、治験薬の毒性（1.6%及び 1.9%）及び心血管障害（0.9%及び 2.2%）であった。感染についての詳細な検討結果は 2.5.3 項に示す。

統合 E-Ld 群では、22.0%（99/451 例）の被験者が死亡した。死亡理由として最も多く報告されたのは、疾患進行（13.3%）であった。次いで多く報告された死亡理由は、感染（3.5%）、治験薬の毒性（1.1%）、有害事象（0.9%）及び心血管障害（0.7%）であった。

なお、統合解析に含めた試験では、被験者の生存情報の収集期間は、試験ごとに異なっていた。004 試験では、投与開始 30 日及び 60 日、以降は 12 週ごとと規定されていた。005 試験及び 007 試験では、投与開始 60 日以降は任意での報告であった。1703 試験では、治験実施計画書の改訂第 I 版で、最終投与後 60 日以降は 3 ヵ月ごとに生存情報を収集するよう変更され、適用時期は施設及び被験者によって異なっていた。

Table 2.2.1-1:　　死亡理由の内訳（004 試験及び統合 E-Ld 群、治験薬投与例）

	CA204004		Pooled E-Ld
	E-Ld N = 318	Ld N = 317	E-Ld N = 451
NUMBER OF SUBJECTS WHO DIED	94 (29.6)	116 (36.6)	99 (22.0)
PRIMARY CAUSE OF DEATH:			
DISEASE	60 (18.9)	78 (24.6)	60 (13.3)
STUDY DRUG TOXICITY	5 (1.6)	6 (1.9)	5 (1.1)
INFECTION	16 (5.0)	9 (2.8)	16 (3.5)
OTHER MALIGNANCY/NEOPLASM	2 (0.6)	3 (0.9)	2 (0.4)
CARDIOVASCULAR DISEASE	3 (0.9)	7 (2.2)	3 (0.7)
FATAL BLEEDING	1 (0.3)	4 (1.3)	1 (0.2)
ADVERSE EVENT	0	0	4 (0.9)
OTHER	2 (0.6)	6 (1.9)	3 (0.7)
UNKNOWN	5 (1.6)	3 (0.9)	5 (1.1)

Pooled E-Ld: HuLuc63-1703, CA204004 (E-Ld), CA204005, and CA204007.
Program Source: /projects/bms211263/stats/primary/prog/tables/rt-dt-all.sas　　13FEB2015:01:15:22

004 試験及び統合 E-Ld 群で認められた最終投与後 60 日以内の死亡理由の内訳を Table 2.2.1-2 に示す。疾患進行により死亡した被験者を除き、最終投与後 60 日以内の死亡例の詳細はモジュール 2.7.6 に示す。

最終投与後 60 日以内の死亡は、004 試験の E-Ld 群 9.7%（31/318 例）及び Ld 群 12.3%（39/317 例）（以下同順）に認められた。死亡理由として最も多く報告されたのは、疾患進行（4.7%及び 6.3%）であった。次いで多く報告された死亡理由は、感染（2.2%及び 0.6%）及び治験薬の毒性（1.3%及び 1.6%）であった。感染についての詳細な検討結果は 2.5.3 項に示す。

統合 E-Ld 群では、最終投与後 60 日以内の死亡は 7.8%（35/451 例）に認められた。死亡理由として最も多く報告されたのは、疾患進行（3.3%）であった。004 試験以外で最終投与後 60 日以内の死亡が認められたのは 1703 試験の 4 例であり、005 試験及び 007 試験では、最終投与後 60 日以内に死亡した被験者はいなかった。

Table 2.2.1-2:　　死亡理由の内訳：最終投与後 60 日以内の死亡（004 試験及び統合 E-Ld 群、治験薬投与例）

	CA204004		Pooled E-Ld
	E-Ld N = 318	Ld N = 317	E-Ld N = 451
NUMBER OF SUBJECTS WHO DIED WITHIN 60 DAYS OF LAST DOSE	31 (9.7)	39 (12.3)	35 (7.8)
PRIMARY CAUSE OF DEATH:			
DISEASE	15 (4.7)	20 (6.3)	15 (3.3)
STUDY DRUG TOXICITY	4 (1.3)	5 (1.6)	4 (0.9)
INFECTION	7 (2.2)	2 (0.6)	7 (1.6)
OTHER MALIGNANCY/NEOPLASM	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.2)
CARDIOVASCULAR DISEASE	1 (0.3)	3 (0.9)	1 (0.2)
FATAL BLEEDING	0	2 (0.6)	0
ADVERSE EVENT	0	0	4 (0.9)
OTHER	2 (0.6)	5 (1.6)	2 (0.4)
UNKNOWN	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.2)

Includes death within 60 days of last dose.
Pooled E-Ld: HuLuc63-1703, CA204004 (E-Ld), CA204005, and CA204007.
Program Source: /projects/bms211263/stats/primary/prog/tables/rt-dt-60.sas　　13FEB2015:01:15:24

2.2.1.1 日本人集団（004 試験の日本人部分集団及び 005 試験）

追跡期間を含め、004 試験の日本人部分集団で認められた死亡理由の内訳を Table 2.2.1.1-1 に示す。

004 試験の日本人部分集団では、E-Ld 群 16.1%（5/31 例）及び Ld 群 20.7%（6/29 例）（以下同順）の被験者が死亡した。死亡理由として最も多く報告されたのは、疾患進行［2 例（6.5%）及び 4 例（13.8%）］であり、次いで多く報告された死亡理由は、不明［2 例（6.5%）及び 0 例］、治験薬の毒性［1 例（3.2%）及び 0 例］、心血管疾患［0 例及び 1 例（3.4%）］及び致死的な出血［0 例及び 1 例（3.4%）］であった。死亡理由が治験薬の毒性として報告された E-Ld 群の 1 例（CA204004-6014-36）は、骨髄異形成症候群のため死亡し、治験責任医師により本薬との因果関係は否定され、レナリドミドとの因果関係ありと判断された。

最終投与後 60 日以内の死亡は Ld 群の 1 例のみで認められ、死亡理由は疾患進行であった（APPENDIX 43）。

005 試験ではデータカットオフ時点までに死亡は認められなかった。

Table 2.2.1.1-1:　　死亡理由の内訳（004 試験、日本人部分集団、治験薬投与例）

	E-Ld N = 31	Ld N = 29	Total N = 60
NUMBER OF SUBJECTS WHO DIED	5 (16.1)	6 (20.7)	11 (18.3)
PRIMARY CAUSE OF DEATH:			
DISEASE	2 (6.5)	4 (13.8)	6 (10.0)
STUDY DRUG TOXICITY	1 (3.2)	0	1 (1.7)
INFECTION	0	0	0
OTHER MALIGNANCY/NEOPLASM	0	0	0
CARDIOVASCULAR DISEASE	0	1 (3.4)	1 (1.7)
FATAL BLEEDING	0	1 (3.4)	1 (1.7)
OTHER	0	0	0
UNKNOWN	2 (6.5)	0	2 (3.3)

Program Source: /projects/bms111382/stats/Japan/prog/tables/rt-dt-all.sas　　21JAN2015:09:14:26

2.2.2 E-Bd 併用療法（009 試験及び 1702 試験）

追跡期間を含め、009 試験で認められた死亡理由の内訳を Table 2.2.2-1 に、死亡例の一覧を APPENDIX 44 に示す。

009 試験では、E-Bd 群 22.7%（17/75 例）及び Bd 群 30.7%（23/75 例）（以下同順）の被験者が死亡した。死亡理由として最も多く報告されたのは、疾患進行（18.7%及び 21.3%）であった。次いで多く報告された死亡理由は、感染（1.3%及び 4.0%）及び心血管障害（0%及び 2.7%）であった。

最終投与後 60 日以内の死亡理由の内訳を Table 2.2.2-2 に示す。疾患進行により死亡した被験者を除き、最終投与後 60 日以内の死亡例の詳細はモジュール 2.7.6.7 に示す。

最終投与後 60 日以内の死亡は、それぞれ 2.7%（2/75 例）及び 8.0%（6/75 例）に認められた。死亡理由として最も多く報告されたのは、疾患進行（2.7%及び 2.7%）であり、E-Bd 群の死亡理由はすべて疾患進行であった。

最終投与後 60 日以内ではないが、治験薬と関連のある事象により最終投与後 61 日目に死亡した被験者は 1 例であった。本被験者（CA204009-4946-101）は 6[redacted] 歳の白人女性で、本薬の最終投与はサイクル 5 Day 11 であった。最終投与から 6 日目に重篤な真菌性肺炎を発現し、最終投与後 51 日目に試験を中止した。最終投与後 61 日目に真菌性肺炎により死亡した。治験担当医師により真菌性肺炎はすべての治験薬と因果関係ありと判断された。感染についての詳細な検討結果は 2.5.3 項に示す。

1702 試験では試験期間中の死亡は認められなかった。

Table 2.2.2-1: 死亡理由の内訳（009 試験、治験薬投与例）

	E-Bd N = 75	Bd N = 75	Total N = 150
NUMBER OF SUBJECTS WHO DIED	17 (22.7)	23 (30.7)	40 (26.7)
PRIMARY CAUSE OF DEATH:			
DISEASE	14 (18.7)	16 (21.3)	30 (20.0)
STUDY DRUG TOXICITY	1 (1.3)	0	1 (0.7)
INFECTION	1 (1.3)	3 (4.0)	4 (2.7)
OTHER MALIGNANCY/NEOPLASM	0	0	0
CARDIOVASCULAR DISEASE	0	2 (2.7)	2 (1.3)
FATAL BLEEDING	0	1 (1.3)	1 (0.7)
OTHER	1 (1.3)	1 (1.3)	2 (1.3)
UNKNOWN	0	0	0

Source: Table S.6.13 in CA204009 CSR

Table 2.2.2-2:　死亡理由の内訳：最終投与後 60 日以内の死亡（009 試験、治験薬投与例）

	E-Bd N = 75	Bd N = 75	Total N = 150
NUMBER OF SUBJECTS WHO DIED WITHIN 60 DAYS OF LAST DOSE	2 (2.7)	6 (8.0)	8 (5.3)
PRIMARY CAUSE OF DEATH:			
DISEASE	2 (2.7)	2 (2.7)	4 (2.7)
STUDY DRUG TOXICITY	0	0	0
INFECTION	0	1 (1.3)	1 (0.7)
OTHER MALIGNANCY/NEOPLASM	0	0	0
CARDIOVASCULAR DISEASE	0	2 (2.7)	2 (1.3)
FATAL BLEEDING	0	1 (1.3)	1 (0.7)
OTHER	0	0	0
UNKNOWN	0	0	0

Includes death within 60 days of last dose.
Source: Table S.6.14 in CA204009 CSR

2.3　その他の重篤な有害事象

2.3.1　E-Ld 併用療法（004 試験及び統合 E-Ld 群）

004 試験及び統合 E-Ld 群のいずれかの群で 1%以上に認められた重篤な有害事象を Table 2.3.1-1 に示す。統合解析に含めた試験において重篤な有害事象を発現した被験者の一覧を、APPENDIX 45（004 試験）、APPENDIX 46（005 試験）、APPENDIX 47（1703 試験）及び APPENDIX 48（007 試験）に示す。治験薬と関連のある重篤な有害事象を発現した被験者の詳細は試験ごとにモジュール 2.7.6 に示す。

重篤な有害事象は、004 試験の E-Ld 群 65.4%（208/318 例）及び Ld 群 56.5%（179/317 例）（以下同順）の被験者に認められた。いずれかの群で 5%以上に認められた重篤な有害事象は、肺炎（11.0%及び 8.5%）及び発熱（6.9%及び 4.7%）であった。感染についての詳細な検討結果は 2.5.3 項に示す。

統合 E-Ld 群では、63.0%の被験者に重篤な有害事象が認められた。2%以上に認められた重篤な有害事象は、肺炎（10.4%）、発熱（5.5%）、肺塞栓症（3.1%）、疾患進行（2.9%）、気管支炎（2.4%）、敗血症（2.4%）、発熱性好中球減少症（2.2%）、急性腎不全（2.2%）、心房細動（2.2%）、気道感染（2.2%）及び貧血（2.0%）であった。

Table 2.3.1-1: 重篤な有害事象（いずれかの群で 1%以上）（004 試験及び統合 E-Ld 群、治験薬投与例）

System Organ Class (%) Preferred Term (%)	CA204-004						Pooled E-Ld		
	E-Ld N = 318			Ld N = 317			E-Ld N = 451		
	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5
TOTAL SUBJECTS WITH AN EVENT	208 (65.4)	153 (48.1)	31 (9.7)	179 (56.5)	116 (36.6)	39 (12.3)	284 (63.0)	213 (47.2)	35 (7.8)
感染症および寄生虫症	99 (31.1)	76 (23.9)	8 (2.5)	80 (25.2)	63 (19.9)	7 (2.2)	133 (29.5)	102 (22.6)	10 (2.2)
肺炎	35 (11.0)	29 (9.1)	2 (0.6)	27 (8.5)	20 (6.3)	0	47 (10.4)	38 (8.4)	3 (0.7)
気管支炎	7 (2.2)	4 (1.3)	0	7 (2.2)	4 (1.3)	0	11 (2.4)	7 (1.6)	0
敗血症	5 (1.6)	3 (0.9)	2 (0.6)	6 (1.9)	2 (0.6)	3 (0.9)	11 (2.4)	6 (1.3)	4 (0.9)
気道感染	10 (3.1)	7 (2.2)	0	4 (1.3)	3 (0.9)	0	10 (2.2)	7 (1.6)	0
蜂巣炎	5 (1.6)	4 (1.3)	0	0	0	0	8 (1.8)	5 (1.1)	1 (0.2)
気管支肺炎	6 (1.9)	6 (1.9)	0	3 (0.9)	2 (0.6)	1 (0.3)	7 (1.6)	7 (1.6)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	46 (14.5)	16 (5.0)	10 (3.1)	29 (9.1)	7 (2.2)	12 (3.8)	53 (11.8)	19 (4.2)	11 (2.4)
発熱	22 (6.9)	4 (1.3)	0	15 (4.7)	5 (1.6)	0	25 (5.5)	5 (1.1)	0
疾患進行	13 (4.1)	5 (1.6)	7 (2.2)	10 (3.2)	2 (0.6)	7 (2.2)	13 (2.9)	5 (1.1)	7 (1.6)
全身健康状態低下	6 (1.9)	2 (0.6)	2 (0.6)	4 (1.3)	0	4 (1.3)	6 (1.3)	2 (0.4)	2 (0.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	32 (10.1)	23 (7.2)	2 (0.6)	19 (6.0)	12 (3.8)	1 (0.3)	44 (9.8)	33 (7.3)	2 (0.4)
肺塞栓症	10 (3.1)	9 (2.8)	1 (0.3)	8 (2.5)	7 (2.2)	1 (0.3)	14 (3.1)	12 (2.7)	1 (0.2)
肺障害	4 (1.3)	2 (0.6)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	7 (1.6)	5 (1.1)	1 (0.2)
呼吸困難	4 (1.3)	2 (0.6)	0	4 (1.3)	3 (0.9)	0	6 (1.3)	4 (0.9)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	32 (10.1)	22 (6.9)	7 (2.2)	28 (8.8)	15 (4.7)	10 (3.2)	39 (8.6)	29 (6.4)	7 (1.6)
皮膚有棘細胞癌	6 (1.9)	4 (1.3)	0	2 (0.6)	1 (0.3)	0	6 (1.3)	4 (0.9)	0
悪性新生物進行	5 (1.6)	2 (0.6)	3 (0.9)	4 (1.3)	0	4 (1.3)	5 (1.1)	2 (0.4)	3 (0.7)
形質細胞性骨髄腫	5 (1.6)	3 (0.9)	2 (0.6)	5 (1.6)	1 (0.3)	4 (1.3)	5 (1.1)	3 (0.7)	2 (0.4)

System Organ Class (%) Preferred Term (%)	CA204-004						Pooled E-Ld		
	E-Ld N = 318			Ld N = 317			E-Ld N = 451		
	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5
胃腸障害	18 (5.7)	10 (3.1)	0	22 (6.9)	15 (4.7)	1 (0.3)	28 (6.2)	16 (3.5)	1 (0.2)
下痢	5 (1.6)	3 (0.9)	0	8 (2.5)	7 (2.2)	0	7 (1.6)	5 (1.1)	0
血液およびリンパ系障害	20 (6.3)	16 (5.0)	1 (0.3)	15 (4.7)	13 (4.1)	0	27 (6.0)	23 (5.1)	1 (0.2)
発熱性好中球減少症	5 (1.6)	3 (0.9)	1 (0.3)	4 (1.3)	3 (0.9)	0	10 (2.2)	8 (1.8)	1 (0.2)
貧血	9 (2.8)	7 (2.2)	0	6 (1.9)	6 (1.9)	0	9 (2.0)	7 (1.6)	0
血小板減少症	5 (1.6)	5 (1.6)	0	2 (0.6)	2 (0.6)	0	5 (1.1)	5 (1.1)	0
腎および尿路障害	17 (5.3)	9 (2.8)	1 (0.3)	16 (5.0)	9 (2.8)	1 (0.3)	22 (4.9)	13 (2.9)	2 (0.4)
急性腎不全	8 (2.5)	4 (1.3)	0	6 (1.9)	4 (1.3)	1 (0.3)	10 (2.2)	6 (1.3)	0
腎不全	4 (1.3)	3 (0.9)	0	5 (1.6)	5 (1.6)	0	6 (1.3)	4 (0.9)	1 (0.2)
心臓障害	15 (4.7)	11 (3.5)	1 (0.3)	22 (6.9)	15 (4.7)	3 (0.9)	21 (4.7)	14 (3.1)	1 (0.2)
心房細動	6 (1.9)	4 (1.3)	0	8 (2.5)	6 (1.9)	0	10 (2.2)	6 (1.3)	0
筋骨格系および結合組織障害	16 (5.0)	15 (4.7)	0	14 (4.4)	12 (3.8)	0	21 (4.7)	20 (4.4)	0
背部痛	5 (1.6)	5 (1.6)	0	5 (1.6)	5 (1.6)	0	6 (1.3)	6 (1.3)	0
代謝および栄養障害	13 (4.1)	11 (3.5)	0	10 (3.2)	6 (1.9)	0	20 (4.4)	17 (3.8)	1 (0.2)
高カルシウム血症	3 (0.9)	2 (0.6)	0	2 (0.6)	2 (0.6)	0	5 (1.1)	4 (0.9)	0
神経系障害	14 (4.4)	12 (3.8)	0	16 (5.0)	11 (3.5)	2 (0.6)	19 (4.2)	16 (3.5)	0
失神	3 (0.9)	3 (0.9)	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	5 (1.1)	5 (1.1)	0
血管障害	11 (3.5)	9 (2.8)	1 (0.3)	10 (3.2)	8 (2.5)	0	18 (4.0)	15 (3.3)	1 (0.2)
深部静脈血栓症	5 (1.6)	4 (1.3)	0	4 (1.3)	4 (1.3)	0	8 (1.8)	6 (1.3)	0
精神障害	7 (2.2)	3 (0.9)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	9 (2.0)	5 (1.1)	1 (0.2)
錯乱状態	4 (1.3)	2 (0.6)	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	6 (1.3)	4 (0.9)	0

System Organ Class (%) Preferred Term (%)	CA204-004						Pooled E-Ld		
	E-Ld N = 318			Ld N = 317			E-Ld N = 451		
	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5
眼障害	7 (2.2)	6 (1.9)	0	4 (1.3)	4 (1.3)	0	8 (1.8)	7 (1.6)	0
白内障	5 (1.6)	4 (1.3)	0	4 (1.3)	4 (1.3)	0	6 (1.3)	5 (1.1)	0

Includes SAE with onset on or after the first dosing date and on or prior to the last dosing date +60 days.
Sorting is done by decreasing order based on the 'any grade' column of the pooled E-Ld arm. The 1% cutoff is applied based on the 'any grade' column of the Pooled E-Ld group.
Pooled E-Ld: HuLuc63-1703, CA204-004 (E-Ld), CA204-005, and CA204-007.
MedDRA 17.0
CTC Version 3.0
Program Source: /projects/bms211263/stats/primary/prog/tables/rt-ae-sum-comb.sas 13FEB2015:00:51:12

2.3.1.1 日本人集団（004 試験の日本人部分集団及び 005 試験）

004 試験の日本人部分集団で認められた重篤な有害事象を Table 2.3.1.1-1 に示す。

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

005 試験で認められた重篤な有害事象を Table 2.3.1.1-2 に示す。治験薬と関連のある重篤な有害事象を発現した被験者の詳細はモジュール 2.7.6.1 に示す。

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

Table 2.3.1.1-1: 重篤な有害事象（004 試験、日本人部分集団、治験薬投与例）

SYSTEM ORGAN CLASS (%) PREFERRED TERM (%)	E-Ld N = 31			Ld N = 29		
	ANY GRADE	Grade 3-4	Grade 5	ANY GRADE	Grade 3-4	Grade 5
TOTAL SUBJECTS WITH AN EVENT	25 (80.6)	22 (71.0)	0	18 (62.1)	14 (48.3)	1 (3.4)
感染症および寄生虫症	14 (45.2)	11 (35.5)	0	6 (20.7)	4 (13.8)	0
肺炎	9 (29.0)	6 (19.4)	0	2 (6.9)	1 (3.4)	0
気管支肺炎	1 (3.2)	1 (3.2)	0	0	0	0
感染性腸炎	1 (3.2)	1 (3.2)	0	0	0	0
大葉性肺炎	1 (3.2)	1 (3.2)	0	0	0	0
肺炎球菌性肺炎	1 (3.2)	1 (3.2)	0	0	0	0
腎盂腎炎	1 (3.2)	1 (3.2)	0	0	0	0
敗血症	1 (3.2)	1 (3.2)	0	0	0	0
気管支炎	0	0	0	1 (3.4)	0	0
ウイルス性胃腸炎	0	0	0	1 (3.4)	1 (3.4)	0
帯状疱疹	0	0	0	1 (3.4)	1 (3.4)	0
歯周炎	0	0	0	1 (3.4)	0	0
インフルエンザ性肺炎	0	0	0	1 (3.4)	1 (3.4)	0
眼障害	5 (16.1)	5 (16.1)	0	3 (10.3)	3 (10.3)	0
白内障	4 (12.9)	4 (12.9)	0	3 (10.3)	3 (10.3)	0
核性白内障	1 (3.2)	1 (3.2)	0	0	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	5 (16.1)	5 (16.1)	0	2 (6.9)	1 (3.4)	1 (3.4)
形質細胞性骨髄腫	2 (6.5)	2 (6.5)	0	0	0	0
結腸腺癌	1 (3.2)	1 (3.2)	0	0	0	0
基底細胞癌	1 (3.2)	1 (3.2)	0	0	0	0
悪性新生物進行	1 (3.2)	1 (3.2)	0	1 (3.4)	0	1 (3.4)
骨髄異形成症候群	1 (3.2)	1 (3.2)	0	0	0	0
腫瘍熱	0	0	0	1 (3.4)	1 (3.4)	0

SYSTEM ORGAN CLASS (%) PREFERRED TERM (%)	E-Ld N = 31			Ld N = 29		
	ANY GRADE	Grade 3-4	Grade 5	ANY GRADE	Grade 3-4	Grade 5
代謝および栄養障害	3 (9.7)	3 (9.7)	0	3 (10.3)	2 (6.9)	0
食欲減退	2 (6.5)	2 (6.5)	0	1 (3.4)	1 (3.4)	0
糖尿病	1 (3.2)	1 (3.2)	0	0	0	0
高血糖	0	0	0	1 (3.4)	0	0
低ナトリウム血症	0	0	0	1 (3.4)	1 (3.4)	0
神経系障害	3 (9.7)	2 (6.5)	0	1 (3.4)	0	0
脳梗塞	1 (3.2)	1 (3.2)	0	0	0	0
認知症	1 (3.2)	0	0	0	0	0
傾眠	1 (3.2)	1 (3.2)	0	0	0	0
一過性脳虚血発作	1 (3.2)	1 (3.2)	0	0	0	0
末梢性ニューロパチー	0	0	0	1 (3.4)	0	0
腎および尿路障害	2 (6.5)	2 (6.5)	0	1 (3.4)	1 (3.4)	0
神経因性膀胱	1 (3.2)	1 (3.2)	0	0	0	0
尿閉	1 (3.2)	1 (3.2)	0	0	0	0
急性腎不全	0	0	0	1 (3.4)	1 (3.4)	0
胃腸障害	1 (3.2)	1 (3.2)	0	0	0	0
大腸炎	1 (3.2)	1 (3.2)	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (3.2)	0	0	2 (6.9)	1 (3.4)	0
疾患進行	1 (3.2)	0	0	1 (3.4)	0	0
発熱	0	0	0	1 (3.4)	1 (3.4)	0
傷害、中毒および処置合併症	1 (3.2)	0	0	0	0	0
腸骨骨折	1 (3.2)	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (3.2)	1 (3.2)	0	1 (3.4)	1 (3.4)	0
背部痛	1 (3.2)	1 (3.2)	0	0	0	0
横紋筋融解症	0	0	0	1 (3.4)	1 (3.4)	0

SYSTEM ORGAN CLASS (%) PREFERRED TERM (%)	E-Ld N = 31 ANY GRADE	 Grade 3-4	 Grade 5	Ld N = 29 ANY GRADE	 Grade 3-4	 Grade 5
精神障害	1 (3.2)	0	0	0	0	0
うつ病	1 (3.2)	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (3.2)	1 (3.2)	0	1 (3.4)	0	0
閉塞性細気管支炎	1 (3.2)	1 (3.2)	0	0	0	0
間質性肺疾患	0	0	0	1 (3.4)	0	0
皮膚および皮下組織障害	1 (3.2)	1 (3.2)	0	0	0	0
膿疱性乾癬	1 (3.2)	1 (3.2)	0	0	0	0
心臓障害	0	0	0	1 (3.4)	1 (3.4)	0
心房細動	0	0	0	1 (3.4)	1 (3.4)	0
生殖系および乳房障害	0	0	0	1 (3.4)	0	0
良性前立腺肥大症	0	0	0	1 (3.4)	0	0
血管障害	0	0	0	2 (6.9)	2 (6.9)	0
深部静脈血栓症	0	0	0	2 (6.9)	2 (6.9)	0

Includes 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/Japan/prog/tables/rt-ae-sum-comb.sas 20JAN2015:04:52:05

Table 2.3.1.1-2:　　重篤な有害事象（005 試験、治験薬投与例）

System Organ Class (%) Preferred Term (%)	I	II	III	IV	V	Unknown	Total
Treatment Group: BMS 10mg/kg + Ld N = 3							
TOTAL SUBJECTS WITH AN EVENT	0	1 (33.3)	0	0	0	0	1 (33.3)
肝胆道系障害	0	1 (33.3)	0	0	0	0	1 (33.3)
肝炎	0	1 (33.3)	0	0	0	0	1 (33.3)
Treatment Group: BMS 20mg/kg + Ld N = 3							
TOTAL SUBJECTS WITH AN EVENT	0	0	3 (100.0)	0	0	0	3 (100.0)
眼障害	0	0	1 (33.3)	0	0	0	1 (33.3)
白内障	0	0	1 (33.3)	0	0	0	1 (33.3)
肝胆道系障害	0	1 (33.3)	0	0	0	0	1 (33.3)
胆石症	0	1 (33.3)	0	0	0	0	1 (33.3)
感染症および寄生虫症	0	0	1 (33.3)	0	0	0	1 (33.3)
気管支肺炎	0	0	1 (33.3)	0	0	0	1 (33.3)
臨床検査	0	0	1 (33.3)	0	0	0	1 (33.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (33.3)	0	0	0	1 (33.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (33.3)	0	0	0	1 (33.3)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	1 (33.3)	0	0	0	0	1 (33.3)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (33.3)	0	0	0	1 (33.3)

System Organ Class (%) Preferred Term (%)	I	II	III	IV	V	Unknown	Total
Treatment Group: TOTAL N = 6							
TOTAL SUBJECTS WITH AN EVENT	0	1 (16.7)	3 (50.0)	0	0	0	4 (66.7)
肝胆道系障害	0	2 (33.3)	0	0	0	0	2 (33.3)
胆石症	0	1 (16.7)	0	0	0	0	1 (16.7)
肝炎	0	1 (16.7)	0	0	0	0	1 (16.7)
眼障害	0	0	1 (16.7)	0	0	0	1 (16.7)
白内障	0	0	1 (16.7)	0	0	0	1 (16.7)
感染症および寄生虫症	0	0	1 (16.7)	0	0	0	1 (16.7)
気管支肺炎	0	0	1 (16.7)	0	0	0	1 (16.7)
臨床検査	0	0	1 (16.7)	0	0	0	1 (16.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (16.7)	0	0	0	1 (16.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (16.7)	0	0	0	1 (16.7)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	1 (16.7)	0	0	0	0	1 (16.7)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (16.7)	0	0	0	1 (16.7)

Includes SAE with onset on or after the first dosing date and on or prior the last dosing date +60 days
CTC version 3.0
MedDRA Version: 16.1
Program Source: /gbs/prod/clin/programs/ca/204/005/csr01/rpt/rt-ae-tx007s-v01.sas 21MAY20[redacted]:07:51:29

2.3.2 E-Bd 併用療法（009 試験及び 1702 試験）

009 試験で認められた重篤な有害事象を Table 2.3.2-1 に示す。重篤な有害事象を発現した被験者の一覧は APPENDIX 49 に示す。治験薬と関連のある重篤な有害事象を発現した被験者の詳細はモジュール 2.7.6.7 に示す。

重篤な有害事象は、009 試験の E-Bd 群 46.7%（35/75 例）及び Bd 群 41.3%（31/75 例）（以下同順）の被験者に認められた。いずれかの群で 5%以上に認められた重篤な有害事象は、肺炎（8.0%及び 5.3%）及び下痢（5.3%及び 1.3%）であった。

1702 試験で重篤な有害事象を発現した被験者の一覧を APPENDIX 50 に示す。治験薬と関連のある重篤な有害事象を発現した被験者の詳細はモジュール 2.7.6.3 に示す。

重篤な有害事象は、10 例（2.5 mg/kg 群 1 例、5 mg/kg 群 1 例、10 mg/kg 群なし、20 mg/kg 群 8 例）に認められた。

Table 2.3.2-1: 重篤な有害事象（009 試験、治験薬投与例）

System Organ Class (%) Preferred Term (%)	E-Bd N = 75			Bd N = 75		
	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5
TOTAL SUBJECTS WITH AN EVENT	35 (46.7)	28 (37.3)	4 (5.3)	31 (41.3)	20 (26.7)	6 (8.0)
感染症および寄生虫症	16 (21.3)	11 (14.7)	1 (1.3)	12 (16.0)	9 (12.0)	1 (1.3)
肺炎	6 (8.0)	5 (6.7)	0	4 (5.3)	3 (4.0)	0
蜂巣炎	2 (2.7)	1 (1.3)	0	0	0	0
アスペルギルス感染	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0	0	0
気管支炎	1 (1.3)	0	0	0	0	0
サイトメガロウイルス性大腸炎	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0	0	0
サイトメガロウイルス感染	1 (1.3)	0	0	0	0	0
B 型肝炎	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0	0	0
真菌性肺炎	1 (1.3)	0	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0
敗血症	1 (1.3)	1 (1.3)	0	2 (2.7)	1 (1.3)	1 (1.3)
敗血症性ショック	1 (1.3)	1 (1.3)	0	1 (1.3)	1 (1.3)	0
尿路感染	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0	0	0
細菌性腎盂腎炎	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)	0
憩室炎	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)	0
細菌性肺炎	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)	0
気道感染	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)	0
胃腸障害	9 (12.0)	7 (9.3)	0	6 (8.0)	5 (6.7)	1 (1.3)
下痢	4 (5.3)	3 (4.0)	0	1 (1.3)	1 (1.3)	0
腹痛	2 (2.7)	2 (2.7)	0	1 (1.3)	1 (1.3)	0
悪心	2 (2.7)	1 (1.3)	0	1 (1.3)	1 (1.3)	0
大腸炎	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0	0	0
便秘	1 (1.3)	1 (1.3)	0	1 (1.3)	0	0
イレウス	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0	0	0
膵炎	1 (1.3)	0	0	0	0	0
嘔吐	1 (1.3)	1 (1.3)	0	2 (2.7)	2 (2.7)	0
胃炎	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)	0

System Organ Class (%) Preferred Term (%)	E-Bd N = 75			Bd N = 75		
	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5
胃腸出血	0	0	0	1 (1.3)	0	1 (1.3)
麻痺性イレウス	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)	0
胃排出不全	0	0	0	1 (1.3)	0	0
食道炎	0	0	0	1 (1.3)	0	0
小腸閉塞	0	0	0	2 (2.7)	2 (2.7)	0
代謝および栄養障害	6 (8.0)	6 (8.0)	0	1 (1.3)	0	0
高血糖	2 (2.7)	2 (2.7)	0	0	0	0
コントロール不良の糖尿病	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0	0	0
高ナトリウム血症	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0	0	0
低カリウム血症	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0	0	0
低ナトリウム血症	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0	0	0
乳酸アシドーシス	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0	0	0
高尿酸血症	0	0	0	1 (1.3)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (5.3)	3 (4.0)	0	5 (6.7)	4 (5.3)	0
末梢性浮腫	2 (2.7)	2 (2.7)	0	0	0	0
全身健康状態低下	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0	0	0
発熱	1 (1.3)	0	0	3 (4.0)	2 (2.7)	0
無力症	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)	0
歩行障害	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)	0
非心臓性胸痛	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	4 (5.3)	2 (2.7)	2 (2.7)	4 (5.3)	1 (1.3)	2 (2.7)
悪性新生物進行	2 (2.7)	1 (1.3)	1 (1.3)	1 (1.3)	0	1 (1.3)
基底細胞癌	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0	0	0
形質細胞性骨髄腫	1 (1.3)	0	1 (1.3)	1 (1.3)	0	1 (1.3)
形質細胞腫	0	0	0	1 (1.3)	0	0
扁平上皮癌	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)	0

System Organ Class (%) Preferred Term (%)	E-Bd N = 75			Bd N = 75		
	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (5.3)	3 (4.0)	0	4 (5.3)	3 (4.0)	0
呼吸困難	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0	0	0
間質性肺疾患	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0	0	0
器質化肺炎	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0	0	0
胸水	1 (1.3)	0	0	0	0	0
急性肺水腫	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)	0
血胸	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)	0
肺臓炎	0	0	0	1 (1.3)	0	0
肺高血圧症	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)	0
神経系障害	3 (4.0)	3 (4.0)	0	2 (2.7)	2 (2.7)	0
失神	3 (4.0)	3 (4.0)	0	1 (1.3)	1 (1.3)	0
浮動性めまい	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)	0
心臓障害	2 (2.7)	2 (2.7)	0	6 (8.0)	4 (5.3)	1 (1.3)
心房細動	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0	0	0
冠動脈疾患	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0	0	0
狭心症	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)	0
心房粗動	0	0	0	1 (1.3)	0	0
心肺停止	0	0	0	2 (2.7)	1 (1.3)	1 (1.3)
心筋梗塞	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)	0
洞性頻脈	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)	0
頻脈	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)	0
臨床検査	2 (2.7)	2 (2.7)	0	1 (1.3)	1 (1.3)	0
血中クレアチニン増加	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0	0	0
血小板数減少	1 (1.3)	1 (1.3)	0	1 (1.3)	1 (1.3)	0
筋骨格系および結合組織障害	2 (2.7)	2 (2.7)	0	3 (4.0)	2 (2.7)	0
関節炎	1 (1.3)	1 (1.3)	0	1 (1.3)	1 (1.3)	0
背部痛	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0	0	0
筋骨格系胸痛	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)	0

System Organ Class (%) Preferred Term (%)	E-Bd N = 75			Bd N = 75		
	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5
変形性関節症	0	0	0	1 (1.3)	0	0
腎および尿路障害	2 (2.7)	1 (1.3)	1 (1.3)	3 (4.0)	2 (2.7)	0
腎不全	2 (2.7)	1 (1.3)	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0
急性腎不全	0	0	0	2 (2.7)	2 (2.7)	0
血液およびリンパ系障害	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0	0	0
血小板減少症	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0	0	0
眼障害	1 (1.3)	0	0	1 (1.3)	0	0
複視	1 (1.3)	0	0	0	0	0
霧視	0	0	0	1 (1.3)	0	0
肝胆道系障害	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0	0	0
肝炎	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	1 (1.3)	1 (1.3)	0	6 (8.0)	3 (4.0)	1 (1.3)
上腕骨骨折	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0	0	0
硬膜下血腫	1 (1.3)	0	0	1 (1.3)	0	1 (1.3)
大腿骨骨折	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)	0
四肢損傷	0	0	0	1 (1.3)	0	0
肋骨骨折	0	0	0	1 (1.3)	0	0
胸骨骨折	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)	0
手首関節骨折	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)	0
生殖系および乳房障害	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0	0	0
性器脱	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0	0	0

System Organ Class (%) Preferred Term (%)	E-Bd N = 75			Bd N = 75		
	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5
血管障害	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)	0
起立性低血圧	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)	0

Includes 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/bms209459/stats/primary/prog/tables/rt-ae-sum-comb.sas 30APR20[redacted]:01:44:53

2.4 その他の重要な有害事象

2.4.1 E-Ld 併用療法（004 試験及び統合 E-Ld 群）

004 試験及び統合 E-Ld 群で、有害事象によりいずれかの治験薬の投与中止に至った被験者の割合を Table 2.4.1-1 に示す。

004 試験で、有害事象によりいずれかの治験薬の投与中止に至った被験者の割合は、E-Ld 群 26.1%（83/318 例）及び Ld 群 26.8%（85/317 例）（以下同順）であった。いずれの群でも疾患進行を除き 2%以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象はなかった。Grade 3 又は 4 の治験薬の投与中止に至った有害事象は、それぞれ 16.0%及び 15.8%に認められた。投与中止に至った有害事象の発現割合は、両群間で同様であった。

統合 E-Ld 群で、有害事象によりいずれかの治験薬の投与中止に至った被験者の割合は、24.4%（110/451 例）であった。Grade 3 又は 4 の治験薬の投与中止に至った有害事象は、15.5%に認められた。投与中止に至った有害事象の発現割合は、004 試験とほぼ同様であった。

Table 2.4.1-1: いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象（004 試験及び統合 E-Ld 群、治験薬投与例）

System Organ Class (%) Preferred Term (%)	CA204-004 E-Ld N = 318			CA204-004 Ld N = 317			Pooled E-Ld E-Ld N = 451		
	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5
TOTAL SUBJECTS WITH AN EVENT	83 (26.1)	51 (16.0)	17 (5.3)	85 (26.8)	50 (15.8)	20 (6.3)	110 (24.4)	70 (15.5)	19 (4.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	20 (6.3)	11 (3.5)	6 (1.9)	19 (6.0)	7 (2.2)	6 (1.9)	21 (4.7)	11 (2.4)	7 (1.6)
疾患進行	10 (3.1)	6 (1.9)	4 (1.3)	4 (1.3)	1 (0.3)	3 (0.9)	10 (2.2)	6 (1.3)	4 (0.9)
無力症	2 (0.6)	1 (0.3)	0	4 (1.3)	3 (0.9)	0	2 (0.4)	1 (0.2)	0
疲労	2 (0.6)	1 (0.3)	0	5 (1.6)	4 (1.3)	0	2 (0.4)	1 (0.2)	0
全身健康状態低下	2 (0.6)	1 (0.3)	1 (0.3)	5 (1.6)	1 (0.3)	3 (0.9)	2 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.2)
胸痛	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0
死亡	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
インフルエンザ様疾患	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0
粘膜出血	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0
多臓器不全	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
発熱	1 (0.3)	0	0	2 (0.6)	0	0	1 (0.2)	0	0
倦怠感	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	11 (3.5)	6 (1.9)	4 (1.3)	13 (4.1)	5 (1.6)	7 (2.2)	17 (3.8)	10 (2.2)	6 (1.3)
肺炎	2 (0.6)	1 (0.3)	1 (0.3)	3 (0.9)	3 (0.9)	0	3 (0.7)	1 (0.2)	2 (0.4)
敗血症	1 (0.3)	1 (0.3)	0	3 (0.9)	0	3 (0.9)	3 (0.7)	1 (0.2)	2 (0.4)
アスペルギルス感染	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0
蜂巣炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
脳アスペルギルス症	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0
サイトメガロウイルス感染	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0
インフルエンザ	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
下気道感染	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
髄膜炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0
ブドウ球菌性髄膜炎	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
真菌性肺炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0
腎盂腎炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0

System Organ Class (%) Preferred Term (%)	CA204-004 E-Ld N = 318 Any Grade	 Grade 3-4	 Grade 5	CA204-004 Ld N = 317 Any Grade	 Grade 3-4	 Grade 5	Pooled E-Ld E-Ld N = 451 Any Grade	 Grade 3-4	 Grade 5
軟部組織感染	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0
尿路感染	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0
内臓リーシュマニア症	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0
四肢膿瘍	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0
細菌性関節炎	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
気管支肺炎	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0
ウイルス性胃腸炎	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
帯状疱疹	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
大葉性肺炎	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
肺膿瘍	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
腹膜炎	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0
敗血症性ショック	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	13 (4.1)	8 (2.5)	3 (0.9)	8 (2.5)	6 (1.9)	2 (0.6)	17 (3.8)	12 (2.7)	3 (0.7)
骨髄異形成症候群	2 (0.6)	2 (0.6)	0	2 (0.6)	2 (0.6)	0	4 (0.9)	4 (0.9)	0
形質細胞性骨髄腫	2 (0.6)	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.6)	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.2)
膀胱移行上皮癌	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0
乳癌	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0
赤白血病	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0
消化器新生物	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
悪性新生物進行	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
悪性胸水	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0
髄膜腫	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0
中皮腫	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0
形質細胞腫	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0
前立腺癌	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0
皮膚有棘細胞癌	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0
子宮内膜癌	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0

System Organ Class (%) Preferred Term (%)	CA204-004 E-Ld N = 318 Any Grade	 Grade 3-4	 Grade 5	CA204-004 Ld N = 317 Any Grade	 Grade 3-4	 Grade 5	Pooled E-Ld E-Ld N = 451 Any Grade	 Grade 3-4	 Grade 5
遠隔転移を伴う肺癌	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
原発巣不明の悪性新生物	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0
扁桃癌	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
血液およびリンパ系障害	8 (2.5)	7 (2.2)	0	12 (3.8)	12 (3.8)	0	10 (2.2)	9 (2.0)	0
貧血	3 (0.9)	2 (0.6)	0	4 (1.3)	3 (0.9)	0	3 (0.7)	2 (0.4)	0
好中球減少症	1 (0.3)	1 (0.3)	0	5 (1.6)	5 (1.6)	0	2 (0.4)	2 (0.4)	0
血小板減少症	1 (0.3)	1 (0.3)	0	6 (1.9)	4 (1.3)	0	2 (0.4)	2 (0.4)	0
好酸球増加症	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0
発熱性好中球減少症	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0
白血球減少症	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0
リンパ球減少症	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0
汎血球減少症	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0
出血性素因	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
神経系障害	9 (2.8)	7 (2.2)	0	13 (4.1)	9 (2.8)	2 (0.6)	9 (2.0)	7 (1.6)	0
脳血管発作	1 (0.3)	1 (0.3)	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0
認知障害	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0
感覚鈍麻	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0
末梢性ニューロパチー	1 (0.3)	0	0	2 (0.6)	2 (0.6)	0	1 (0.2)	0	0
視神経炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0
末梢性感覚ニューロパチー	1 (0.3)	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0
傾眠	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0
脊髄圧迫	1 (0.3)	1 (0.3)	0	2 (0.6)	2 (0.6)	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0
振戦	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0
脳出血	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0
脳虚血	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
味覚異常	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0
脳症	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0
不全片麻痺	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
精神運動亢進	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0

System Organ Class (%) Preferred Term (%)	CA204-004						Pooled E-Ld		
	E-Ld N = 318			Ld N = 317			E-Ld N = 451		
	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5
てんかん重積状態	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
精神障害	7 (2.2)	3 (0.9)	1 (0.3)	2 (0.6)	1 (0.3)	0	8 (1.8)	3 (0.7)	1 (0.2)
激越	2 (0.6)	0	0	0	0	0	3 (0.7)	0	0
錯乱状態	2 (0.6)	2 (0.6)	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	2 (0.4)	2 (0.4)	0
自殺既遂	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
抑うつ気分	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0
うつ病	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	1 (0.2)	0	0
攻撃性	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
不眠症	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6 (1.9)	3 (0.9)	2 (0.6)	5 (1.6)	2 (0.6)	1 (0.3)	8 (1.8)	4 (0.9)	2 (0.4)
肺塞栓症	3 (0.9)	2 (0.6)	1 (0.3)	3 (0.9)	2 (0.6)	1 (0.3)	3 (0.7)	2 (0.4)	1 (0.2)
慢性閉塞性肺疾患	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0
低酸素症	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0
間質性肺疾患	0	0	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.2)	0	0
肺障害	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
閉塞性細気管支炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0
上気道性喘鳴	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0
喀血	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	4 (1.3)	1 (0.3)	0	3 (0.9)	1 (0.3)	0	8 (1.8)	2 (0.4)	0
斑状丘疹状皮疹	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	2 (0.4)	1 (0.2)	0
アレルギー性皮膚炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0
薬疹	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0
多汗症	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0
全身性皮疹	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0
皮膚腫瘤	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0
蕁麻疹	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0
脱毛症	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0
発疹	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0

System Organ Class (%) Preferred Term (%)	CA204-004 E-Ld N = 318 Any Grade	 Grade 3-4	 Grade 5	 Ld N = 317 Any Grade	 Grade 3-4	 Grade 5	Pooled E-Ld E-Ld N = 451 Any Grade	 Grade 3-4	 Grade 5
黄色皮膚	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	5 (1.6)	2 (0.6)	0	3 (0.9)	2 (0.6)	0	7 (1.6)	4 (0.9)	0
筋力低下	2 (0.6)	2 (0.6)	0	0	0	0	3 (0.7)	3 (0.7)	0
筋萎縮症	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0
骨痛	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0
ミオパチー	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0
四肢痛	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0
筋痙縮	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0
横紋筋融解症	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
脊椎痛	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
腎および尿路障害	5 (1.6)	3 (0.9)	0	4 (1.3)	4 (1.3)	0	7 (1.6)	5 (1.1)	0
急性腎不全	2 (0.6)	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	3 (0.7)	1 (0.2)	0
腎不全	2 (0.6)	2 (0.6)	0	3 (0.9)	3 (0.9)	0	2 (0.4)	2 (0.4)	0
糸球体腎炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0
神経因性膀胱	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0
胃腸障害	4 (1.3)	4 (1.3)	0	7 (2.2)	3 (0.9)	0	6 (1.3)	6 (1.3)	0
下痢	3 (0.9)	3 (0.9)	0	0	0	0	3 (0.7)	3 (0.7)	0
胃腸出血	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	2 (0.4)	2 (0.4)	0
憩室穿孔	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0
上腹部痛	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0
消化不良	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0
嚥下障害	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0
痔出血	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0
イレウス	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
閉塞性臍径ヘルニア	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
悪心	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
膵炎	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
嘔吐	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0

System Organ Class (%) Preferred Term (%)	CA204-004 E-Ld N = 318 Any Grade	 Grade 3-4	 Grade 5	CA204-004 Ld N = 317 Any Grade	 Grade 3-4	 Grade 5	Pooled E-Ld E-Ld N = 451 Any Grade	 Grade 3-4	 Grade 5
代謝および栄養障害	5 (1.6)	5 (1.6)	0	4 (1.3)	3 (0.9)	0	6 (1.3)	6 (1.3)	0
高血糖	3 (0.9)	3 (0.9)	0	2 (0.6)	1 (0.3)	0	3 (0.7)	3 (0.7)	0
食欲減退	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0
高カルシウム血症	1 (0.3)	1 (0.3)	0	2 (0.6)	2 (0.6)	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0
代謝性アシドーシス	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0
心臓障害	3 (0.9)	3 (0.9)	0	4 (1.3)	2 (0.6)	2 (0.6)	5 (1.1)	4 (0.9)	0
うっ血性心不全	2 (0.6)	2 (0.6)	0	0	0	0	2 (0.4)	2 (0.4)	0
心房細動	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0
完全房室ブロック	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0
徐脈	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0
心停止	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0
上室性不整脈	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
心筋梗塞	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0
心筋虚血	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0
結節性不整脈	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
心室性不整脈	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
臨床検査	3 (0.9)	0	0	1 (0.3)	0	0	5 (1.1)	1 (0.2)	0
血中クレアチニン増加	1 (0.3)	0	0	0	0	0	2 (0.4)	0	0
血中カルシウム減少	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0
血中マグネシウム減少	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0
血中リン減少	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0
C一反応性蛋白増加	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0
ヘモグロビン減少	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0
体重減少	1 (0.3)	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0
血中クレアチニン	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0
血管障害	5 (1.6)	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0	0	5 (1.1)	2 (0.4)	1 (0.2)
深部静脈血栓症	2 (0.6)	2 (0.6)	0	0	0	0	2 (0.4)	2 (0.4)	0
潮紅	2 (0.6)	0	0	0	0	0	2 (0.4)	0	0

System Organ Class (%) Preferred Term (%)	CA204-004 E-Ld N = 318			CA204-004 Ld N = 317			Pooled E-Ld E-Ld N = 451		
	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5
大動脈瘤破裂	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)
傷害、中毒および処置合併症	0	0	0	3 (0.9)	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.4)	0	0
転倒	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0
注入に伴う反応	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0
頭蓋脳損傷	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0
大腿骨骨折	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
骨盤骨折	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0
交通事故	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0
軟部組織損傷	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0
眼障害	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0
緑内障	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0
肝胆道系障害	1 (0.3)	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0
肝炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0
肝機能異常	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0
免疫系障害	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0
アナフィラキシー反応	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	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.
AE and SAE leading to discontinuation are events with an action of discontinuation of any study drug.
Sorting is done by decreasing order based on the 'any grade' column of the pooled E-Ld arm.
Pooled E-Ld: HuLuc63-1703, CA204-004 (E-Ld), CA204-005, and CA204-007.
MedDRA 17.0
CTC Version 3.0
Program Source: /projects/bms211263/stats/primary/prog/tables/rt-ae-sum-comb.sas 13FEB2015:00:50:20

2.4.1.1 日本人集団（004 試験の日本人部分集団及び 005 試験）

004 試験の日本人部分集団で、有害事象によりいずれかの治験薬の投与中止に至った被験者の割合を Table 2.4.1.1-1 に示す。

有害事象によりいずれかの治験薬の投与中止に至った被験者の割合は、E-Ld 群 16.1%（5/31 例）及び Ld 群 13.8%（4/29 例）（以下同順）であった。2 例以上に認められた投与中止に至った有害事象はなかった。Grade 3 又は 4 の治験薬の投与中止に至った有害事象は、それぞれ 16.1%及び 6.9%に認められた。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、投与群間でほぼ同様であった。

005 試験では投与中止に至った有害事象は認められなかった。

Table 2.4.1.1-1: いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象（004 試験、日本人部分集団、治験薬投与例）

	E-Ld N = 31			Ld N = 29		
SYSTEM ORGAN CLASS (%) PREFERRED TERM (%)	ANY GRADE	Grade 3-4	Grade 5	ANY GRADE	Grade 3-4	Grade 5
TOTAL SUBJECTS WITH AN EVENT	5 (16.1)	5 (16.1)	0	4 (13.8)	2 (6.9)	0
感染症および寄生虫症	2 (6.5)	2 (6.5)	0	0	0	0
腎盂腎炎	1 (3.2)	1 (3.2)	0	0	0	0
敗血症	1 (3.2)	1 (3.2)	0	0	0	0
血液およびリンパ系障害	1 (3.2)	1 (3.2)	0	0	0	0
リンパ球減少症	1 (3.2)	1 (3.2)	0	0	0	0
臨床検査	1 (3.2)	0	0	0	0	0
体重減少	1 (3.2)	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害	1 (3.2)	1 (3.2)	0	0	0	0
食欲減退	1 (3.2)	1 (3.2)	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (3.2)	1 (3.2)	0	0	0	0
筋力低下	1 (3.2)	1 (3.2)	0	0	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (3.2)	1 (3.2)	0	0	0	0
骨髄異形成症候群	1 (3.2)	1 (3.2)	0	0	0	0
神経系障害	1 (3.2)	1 (3.2)	0	0	0	0
傾眠	1 (3.2)	1 (3.2)	0	0	0	0
精神障害	1 (3.2)	0	0	0	0	0
うつ病	1 (3.2)	0	0	0	0	0
腎および尿路障害	1 (3.2)	1 (3.2)	0	1 (3.4)	1 (3.4)	0
神経因性膀胱	1 (3.2)	1 (3.2)	0	0	0	0
急性腎不全	0	0	0	1 (3.4)	1 (3.4)	0

SYSTEM ORGAN CLASS (%) PREFERRED TERM (%)	E-Ld N = 31			Ld N = 29		
	ANY GRADE	Grade 3-4	Grade 5	ANY GRADE	Grade 3-4	Grade 5
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (3.2)	1 (3.2)	0	1 (3.4)	0	0
低酸素症	1 (3.2)	1 (3.2)	0	0	0	0
閉塞性細気管支炎	1 (3.2)	1 (3.2)	0	0	0	0
間質性肺疾患	0	0	0	1 (3.4)	0	0
心臓障害	0	0	0	1 (3.4)	1 (3.4)	0
心房細動	0	0	0	1 (3.4)	1 (3.4)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	0	1 (3.4)	0	0
倦怠感	0	0	0	1 (3.4)	0	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.
AE and SAE leading to discontinuation are events with an action of discontinuation of any study drug.
MedDRA 17.0
CTC Version 3.0
Program Source: /projects/bms111382/stats/Japan/prog/tables/rt-ae-sum-comb.sas 20JAN2015:04:51:55

2.4.2 E-Bd 併用療法（009 試験及び 1702 試験）

009 試験で、有害事象によりいずれかの治験薬の投与中止に至った被験者の割合を Table 2.4.2-1 に示す。

有害事象によりいずれかの治験薬の投与中止に至った被験者の割合は、E-Bd 群 28.0%（21/75 例）及び Bd 群 34.7%（26/75 例）であった。Grade 3 又は 4 の治験薬の投与中止に至った有害事象は、それぞれ 14.7%及び 21.3%に認められた。2%以上に認められた grade 3 又は 4 の投与中止に至った有害事象は、E-Bd 群では、血小板減少症及び下痢（各 2.7%）で、Bd 群では肺炎、末梢性ニューロパチー、錯感覚（各 4.0%）及び起立性低血圧（2.7%）であった。投与中止に至った有害事象の発現割合は、両群間でほぼ同様であった。

1702 試験で、有害事象によりいずれかの治験薬の投与中止に至った被験者の割合は【モジュール 5.3.3.2-3、Table 36】に示す。有害事象によりいずれかの治験薬の投与中止に至った被験者の割合は、32.1%（9/28 例）であった。重篤な有害事象のため、治験薬の投与を中止したのは 4 例であり、5 mg/kg コホートでは敗血症、20 mg/kg コホートでは急性心筋梗塞、胃腸炎及び代謝性脳症であった。

Table 2.4.2-1:　　いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象（009 試験、治験薬投与例）

System Organ Class (%) Preferred Term (%)	E-Bd N = 75			Bd N = 75		
	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5
TOTAL SUBJECTS WITH AN EVENT	21 (28.0)	11 (14.7)	1 (1.3)	26 (34.7)	16 (21.3)	5 (6.7)
神経系障害	7 (9.3)	1 (1.3)	0	13 (17.3)	8 (10.7)	0
末梢性ニューロパチー	3 (4.0)	1 (1.3)	0	6 (8.0)	3 (4.0)	0
神経痛	2 (2.7)	0	0	0	0	0
軸索型ニューロパチー	1 (1.3)	0	0	0	0	0
浮動性めまい	1 (1.3)	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)	0
錯感覚	1 (1.3)	0	0	3 (4.0)	3 (4.0)	0
神経毒性	0	0	0	1 (1.3)	0	0
末梢性運動ニューロパチー	0	0	0	1 (1.3)	0	0
末梢性感覚運動ニューロパチー	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)	0
末梢性感覚ニューロパチー	0	0	0	1 (1.3)	0	0
血液およびリンパ系障害	4 (5.3)	2 (2.7)	0	0	0	0
血小板減少症	3 (4.0)	2 (2.7)	0	0	0	0
貧血	2 (2.7)	1 (1.3)	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	4 (5.3)	2 (2.7)	1 (1.3)	4 (5.3)	3 (4.0)	1 (1.3)
サイトメガロウイルス感染	1 (1.3)	0	0	0	0	0
B型肝炎	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0	0	0
真菌性肺炎	1 (1.3)	0	1 (1.3)	0	0	0
尿路感染	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0	0	0
肺炎	0	0	0	3 (4.0)	3 (4.0)	0
敗血症	0	0	0	1 (1.3)	0	1 (1.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (4.0)	1 (1.3)	0	3 (4.0)	1 (1.3)	0
無力症	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0	0	0
悪寒	1 (1.3)	0	0	0	0	0
疼痛	1 (1.3)	0	0	0	0	0
非心臓性胸痛	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)	0
末梢性浮腫	0	0	0	1 (1.3)	0	0

System Organ Class (%) Preferred Term (%)	E-Bd N = 75			Bd N = 75		
	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5
発熱	0	0	0	3 (4.0)	1 (1.3)	0
筋骨格系および結合組織障害	3 (4.0)	1 (1.3)	0	1 (1.3)	0	0
背部痛	2 (2.7)	1 (1.3)	0	0	0	0
四肢痛	1 (1.3)	0	0	0	0	0
筋骨格系胸痛	0	0	0	1 (1.3)	0	0
胃腸障害	2 (2.7)	2 (2.7)	0	2 (2.7)	1 (1.3)	1 (1.3)
下痢	2 (2.7)	2 (2.7)	0	0	0	0
胃炎	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)	0
胃腸出血	0	0	0	1 (1.3)	0	1 (1.3)
臨床検査	2 (2.7)	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)	0
血中クレアチニン増加	2 (2.7)	0	0	0	0	0
血小板数減少	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)	0
腎および尿路障害	2 (2.7)	1 (1.3)	0	2 (2.7)	0	0
腎不全	2 (2.7)	1 (1.3)	0	1 (1.3)	0	0
緊張性膀胱	0	0	0	1 (1.3)	0	0
心臓障害	1 (1.3)	0	0	2 (2.7)	1 (1.3)	1 (1.3)
心房細動	1 (1.3)	0	0	0	0	0
心肺停止	0	0	0	2 (2.7)	1 (1.3)	1 (1.3)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (1.3)	1 (1.3)	0	1 (1.3)	0	1 (1.3)
悪性新生物進行	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0	0	0
形質細胞性骨髄腫	0	0	0	1 (1.3)	0	1 (1.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1.3)	1 (1.3)	0	2 (2.7)	2 (2.7)	0
器質化肺炎	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0	0	0
呼吸困難	0	0	0	1 (1.3)	0	0
血胸	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)	0

System Organ Class (%) Preferred Term (%)	E-Bd N = 75 Any Grade	 Grade 3-4	 Grade 5	Bd N = 75 Any Grade	 Grade 3-4	 Grade 5
肺高血圧症	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)	0
皮膚および皮下組織障害	1 (1.3)	0	0	0	0	0
結節性紅斑	1 (1.3)	0	0	0	0	0
血管障害	1 (1.3)	1 (1.3)	0	2 (2.7)	2 (2.7)	0
低血圧	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0	0	0
起立性低血圧	0	0	0	2 (2.7)	2 (2.7)	0
傷害、中毒および処置合併症	0	0	0	3 (4.0)	1 (1.3)	1 (1.3)
大腿骨骨折	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)	0
肋骨骨折	0	0	0	1 (1.3)	0	0
硬膜下血腫	0	0	0	1 (1.3)	0	1 (1.3)
代謝および栄養障害	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)	0
高カルシウム血症	0	0	0	1 (1.3)	1 (1.3)	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.
AE and SAE leading to discontinuation are events with an action of discontinuation of any study drug.
MedDRA 17.0
CTC Version 3.0
Program Source: /projects/bms209459/stats/primary/prog/tables/rt-ae-sum-comb.sas 30APR20[redacted]:01:44:58

2.5 器官別又は症候群別有害事象の解析

2.5.1 Infusion Reaction

本薬の投与後から翌日までに発現した有害事象のうち、治験担当医師により本薬の注入と関連があると判断された infusion reaction について評価した。

2.5.1.1 E-Ld 併用療法（004 試験及び統合 E-Ld 群）

004 試験及び統合 E-Ld 群で認められた infusion reaction を Table 2.5.1.1-1 に示す。

004 試験の E-Ld 群では、infusion reaction は 10.4%（33/318 例）に認められた。最も多く認められた事象は発熱（3.1%）であり、次いで悪寒及び高血圧（各 1.3%）であった。ほとんどの infusion reaction は grade 1 又は 2 であり、grade 3 の infusion reaction は 4 例（胸痛、高血圧、下痢及びうっ血性心不全）に認められ、grade 4 又は 5 に分類されたものはなかった。Infusion reaction のため本薬の投与を中止した被験者は 2 例（胸痛及びうっ血性心不全）で、infusion reaction により本薬を投与中に中断した被験者は 4.7%（15 例）であった。複数の visit で infusion reaction を発現した被験者は 9 例（2.8%）であった。Infusion reaction の多く（7.2%、23 例）は、初回投与時に発現しており、ほとんどがサイクル 2 までに発現していた（【モジュール 5.3.5.1-1、TABLE S 6.86】及び APPENDIX 51）。

統合 E-Ld 群では、infusion reaction は 9.8%（44/451 例）に認められた。Grade 3 又は 4 の infusion reaction は 5 例（004 試験で発現した 4 例及び発疹 1 例）に認められた。Grade 5 に分類されたものはなかった。Infusion reaction の多くは、サイクル 2 までに発現しており、32 例はサイクル 1 で発現した（APPENDIX 50）。

Table 2.5.1.1-1: Infusion reaction（004 試験及び統合 E-Ld 群、本薬投与例）

	CA204-004			Pooled E-Ld		
	E-Ld N = 318			E-Ld N = 451		
SYSTEM ORGAN CLASS (%) PREFERRED TERM (%)	ANY GRADE	Grade 3-4	Grade 5	ANY GRADE	Grade 3-4	Grade 5
TOTAL SUBJECTS WITH AN EVENT	33 (10.4)	4 (1.3)	0	44 (9.8)	5 (1.1)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	14 (4.4)	1 (0.3)	0	20 (4.4)	1 (0.2)	0
発熱	10 (3.1)	0	0	13 (2.9)	0	0
悪寒	4 (1.3)	0	0	6 (1.3)	0	0
胸部不快感	1 (0.3)	0	0	2 (0.4)	0	0
無力症	1 (0.3)	0	0	1 (0.2)	0	0
胸痛	1 (0.3)	1 (0.3)	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0
顔面浮腫	1 (0.3)	0	0	1 (0.2)	0	0
冷感	1 (0.3)	0	0	1 (0.2)	0	0
疼痛	0	0	0	1 (0.2)	0	0
血管障害	6 (1.9)	1 (0.3)	0	8 (1.8)	1 (0.2)	0
高血圧	4 (1.3)	1 (0.3)	0	4 (0.9)	1 (0.2)	0
潮紅	1 (0.3)	0	0	2 (0.4)	0	0
ほてり	0	0	0	1 (0.2)	0	0
低血圧	1 (0.3)	0	0	1 (0.2)	0	0
皮膚および皮下組織障害	5 (1.6)	0	0	7 (1.6)	1 (0.2)	0
多汗症	1 (0.3)	0	0	2 (0.4)	0	0
発疹	1 (0.3)	0	0	2 (0.4)	1 (0.2)	0
紅斑	1 (0.3)	0	0	1 (0.2)	0	0
そう痒症	1 (0.3)	0	0	1 (0.2)	0	0
顔面腫脹	1 (0.3)	0	0	1 (0.2)	0	0
蕁麻疹	1 (0.3)	0	0	1 (0.2)	0	0
傷害、中毒および処置合併症	3 (0.9)	0	0	6 (1.3)	0	0
注入に伴う反応	3 (0.9)	0	0	6 (1.3)	0	0

SYSTEM ORGAN CLASS (%) PREFERRED TERM (%)	CA204-004 E-Ld N = 318 ANY GRADE	 Grade 3-4	 Grade 5	Pooled E-Ld E-Ld N = 451 ANY GRADE	 Grade 3-4	 Grade 5
眼障害	3 (0.9)	0	0	4 (0.9)	0	0
眼球浮腫	1 (0.3)	0	0	1 (0.2)	0	0
眼瞼浮腫	1 (0.3)	0	0	1 (0.2)	0	0
眼窩周囲浮腫	0	0	0	1 (0.2)	0	0
霧視	1 (0.3)	0	0	1 (0.2)	0	0
胃腸障害	2 (0.6)	1 (0.3)	0	4 (0.9)	1 (0.2)	0
悪心	0	0	0	2 (0.4)	0	0
腹痛	0	0	0	1 (0.2)	0	0
下痢	1 (0.3)	1 (0.3)	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0
消化不良	1 (0.3)	0	0	1 (0.2)	0	0
神経系障害	4 (1.3)	0	0	4 (0.9)	0	0
浮動性めまい	1 (0.3)	0	0	1 (0.2)	0	0
味覚異常	1 (0.3)	0	0	1 (0.2)	0	0
頭痛	1 (0.3)	0	0	1 (0.2)	0	0
振戦	1 (0.3)	0	0	1 (0.2)	0	0
心臓障害	2 (0.6)	1 (0.3)	0	2 (0.4)	1 (0.2)	0
徐脈	1 (0.3)	0	0	1 (0.2)	0	0
うっ血性心不全	1 (0.3)	1 (0.3)	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0
疫系障害	2 (0.6)	0	0	2 (0.4)	0	0
過敏症	2 (0.6)	0	0	2 (0.4)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.3)	0	0	2 (0.4)	0	0
背部痛	0	0	0	1 (0.2)	0	0
筋肉痛	1 (0.3)	0	0	1 (0.2)	0	0

SYSTEM ORGAN CLASS (%) PREFERRED TERM (%)	CA204-004 E-Ld N = 318 ANY GRADE	 Grade 3-4	 Grade 5	Pooled E-Ld E-Ld N = 451 ANY GRADE	 Grade 3-4	 Grade 5
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (0.6)	0	0	2 (0.4)	0	0
咳嗽	1 (0.3)	0	0	1 (0.2)	0	0
呼吸困難	1 (0.3)	0	0	1 (0.2)	0	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.
AE or SAE reported as infusion reaction and that start on the day or the date after the Elotuzumab infusion.
Infusion reaction based on investigator assessment per CRF for studies CA204-004, CA204-007 and the phase 2 of HuLuc63-1703,
and based on the preferred term of 'infusion related reaction' for study CA204-005 and the phase 1 of HuLuc63-1703.
Sorting is done by decreasing order based on the 'any grade' column of the pooled E-Ld arm.
Pooled E-Ld: HuLuc63-1703, CA204-004 (E-Ld), CA204-005, and CA204-007.
MedDRA 17.0
CTC Version 3.0
Program Source: /projects/bms211263/stats/primary/prog/tables/rt-ae-sum-comb.sas 13FEB2015:00:51:29

2.5.1.1.1 日本人集団（004 試験の日本人部分集団及び 005 試験）

004 試験の日本人部分集団の E-Ld 群で認められた infusion reaction を Table 2.5.1.1.1-1 に示す。Infusion reaction は 12.9%（4 例）に認められ、いずれも grade 1 であった。Infusion reaction により本薬を中止した被験者はいなかった。

005 試験では、MedDRA 基本語の「注入に伴う反応」を用いて infusion reaction を評価したが、注入に伴う反応に該当した有害事象は認められなかった。

Table 2.5.1.1.1-1: Infusion reaction（004 試験、日本人部分集団、本薬投与例）

Treatment Group: E-Ld N = 31

System Organ Class (%) Preferred Term (%)	I	II	III	IV	V	Unknown	Total
TOTAL SUBJECTS WITH AN EVENT	4 (12.9)	0	0	0	0	0	4 (12.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (12.9)	0	0	0	0	0	4 (12.9)
発熱	4 (12.9)	0	0	0	0	0	4 (12.9)
無力症	1 (3.2)	0	0	0	0	0	1 (3.2)
悪寒	1 (3.2)	0	0	0	0	0	1 (3.2)
神経系障害	1 (3.2)	0	0	0	0	0	1 (3.2)
頭痛	1 (3.2)	0	0	0	0	0	1 (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.
AE or SAE reported as infusion reaction and that start on the day or the date after the Elotuzumab infusion.
MedDRA 17.0
CTC Version 3.0
Program Source: /projects/bms111382/stats/Japan/prog/tables/rt-ae-sum-ctc.sas 20JAN2015:04:52:18

2.5.1.2 E-Bd 併用療法（009 試験及び 1702 試験）

009 試験で認められた infusion reaction を Table 2.5.1.2-1 に示す。

009 試験の E-Bd 群では、infusion reaction は 6.7%（5/75 例）に認められ、その内訳は、発熱（2 例）、骨痛、悪寒、潮紅、悪心及び末梢性感覚ニューロパチー（各 1 例）であった。すべて軽度又は中等度であり、投与中止に至った infusion reaction はなかった。複数の visit で infusion reaction を発現した被験者はいなかった。Infusion reaction を発現した 5 例中 4 例は、サイクル 1 の初回投与時に発現した。

1702 試験は前投薬の手順を導入する前に実施した試験であり、peri-infusional AE の定義に従い、infusion reaction の情報を収集した。Peri-infusional AE は、67.9%（19/28 例）に認められた。10%以上の被験者に認められた peri-infusional AE は、悪心（35.7%）、呼吸困難（25.0%）、悪寒（17.9%）、頭痛（17.9%）、浮動性めまい（14.3%）及び嘔吐（10.7%）であった。1702 試験で認められた infusion reaction を【モジュール 5.3.3.2-3、Table 38】に示す。

Table 2.5.1.2-1: Infusion reaction（009 試験、本薬投与例）

	E-Bd N = 75		
Preferred Term (%)	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5
TOTAL SUBJECTS WITH AN EVENT	5 (6.7)	0	0
発熱	2 (2.7)	0	0
骨痛	1 (1.3)	0	0
悪寒	1 (1.3)	0	0
潮紅	1 (1.3)	0	0
悪心	1 (1.3)	0	0
末梢性感覚ニューロパチー	1 (1.3)	0	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/bms209459/stats/primary/prog/tables/rt-ae-infu-summ.sas 30APR2[redacted]:01:42:54

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

本薬の投与速度を最大 2 mL/min から最大 5 mL/min に上げ、投与時間を約 2.5 時間から約 1 時間に短縮できるよう検討した（1.1.2.3 項参照）。1703 試験の第 2 相期、009 試験及び 004 試験では、投与速度ごとの投与回数とともに infusion reaction を発現した被験者の割合を評価した。

1703 試験の第 2 相期における投与速度ごとの投与回数及び被験者の割合を Table 2.5.1.3-1 に、投与速度ごとの infusion reaction の発現割合を Table 2.5.1.3-2 に示す。5 mL/min の投与を受けた被験者は 42.5%（31/73 例）であった。全投与回数 3412 回のうち、1127 回（33.0%）は 5 mL/min で投与された。2 mL/min 超の速度で投与された被験者で認められた infusion reaction は、grade 1 の悪心を発現した 1 例（10 mg/kg 群、投与速度：3 mL/min）のみであった。

Table 2.5.1.3-1: 投与速度ごとの投与回数及び被験者の割合（1703 試験、本薬投与例）

	HuLuc63-1703 Phase 2[a] N=73
Total number of infusions, n (%)[b]	3412
< 2 mL/min	54 (1.6)
2 mL/min	1771 (51.9)
3 mL/min	263 (7.7)
4 mL/min	183 (5.4)
5 mL/min	1127 (33)
Not reported	14 (0.4)
Subjects who received elotuzumab with infusion rate	
< 2 mL/min	72 (98.6)
2 mL/min	73 (100)
3 mL/min	44 (60.3)
4 mL/min	35 (47.9)
5 mL/min	31 (42.5)
Not reported	8 (11.0)

	HuLuc63-1703 Phase 2[a] N=73
Subjects at the highest infusion rate	
< 2 mL/min	0
2 mL/min	28 (38.4)
3 mL/min	8 (11.0)
4 mL/min	6 (8.2)
5 mL/min	31 (42.5)
Not reported	0

[a] Elotuzumab 10 mg/kg and 20 mg/kg dose groups are included.
[b] The total number of infusions is the denominator for the percentages.
Source: refer to Table 57 in Study HuLuc63-1703 CSR

Table 2.5.1.3-2: 投与速度ごとの infusion reation の発現割合（1703 試験の第 2 相期、本薬投与例）

	Rate <= 2 ml/min[a]		Rate > 2 ml/min[a]		
Event	Grade 1+2	Grade 3+4	Grade 1+2	Grade 3+4	Total
Total # of Subjects	7	1	1	0	8
発熱	3	0	0	0	3
悪心	1	0	1	0	2
腹痛	1	0	0	0	1
胸部不快感	1	0	0	0	1
悪寒	1	0	0	0	1
潮紅	1	0	0	0	1
ほてり	1	0	0	0	1
多汗症	1	0	0	0	1
疼痛	1	0	0	0	1
眼窩周囲浮腫	1	0	0	0	1
発疹	1	1	0	0	1
斑状丘疹状皮疹	1	0	0	0	1

Note: MedDRA Dictionary (Version 16.1) was used for coding infusion reaction adverse events.
[a] Flow rate prior to IR occurred.
Note: Numbe[redacted] b[redacted]cts [redacted]o had maximum infusion flow rate: <= 2 ml/min (N=27); > 2 ml/min (N=46).
Data as of [redacted], 20[redacted]
PX: \[redacted]fre[redacted]3[redacted]re\[redacted]OM¥BIOM-Studies-Analysis\HuLuc63\Luc-1703\CSR_P2\programs\t_p2_eloflr_ir.sas
(19MAY[redacted] - 14:59)

009 試験における、投与速度ごとの投与回数及び被験者の割合を Table 2.5.1.3-3 に示す。009 試験では、5 mL/min の投与を受けた被験者は 36.0%（27/75 例）であった。全投与回数 1931 回のうち、369 回（19.1%）は 5 mL/min で投与された。最大 2 mL/min 超の速度で注入された 40 例の被験者のうち、infusion reaction を発現した被験者はいなかった（【モジュール 5.3.5.1-2、Table S.6.18】）。なお、009 試験では、前投薬の手順が追加されたため、infusion reaction の発現割合は比較的低く、重症度も軽度であった。

Table 2.5.1.3-3:　投与速度ごとの投与回数及び被験者の割合（009 試験、本薬投与例）

	CA204009 N=75
Total number of infusions, n (%)[a]	**1931**
< 2 mL/min[b]	105 (5.4)
2 mL/min	1168 (60.5)
> 2 mL/min - < 3 mL/min	12 (0.6)
3 mL/min	56 (2.9)
> 3 mL/min - < 4 mL/min	20 (1.0)
4 mL/min	92 (4.8)
> 4 mL/min - < 5 mL/min	25 (1.3)
5 mL/min	369 (19.1)
> 5 mL/min	2 (0.1)
Not reported	82 (4.2)
Number of Subjects who received elotuzumab with infusion rate[c]	
< 2 mL/min	19 (25.3)
2 mL/min	70 (93.3)
>2 mL/min - <3 mL/min	8 (10.7)
3 mL/min	26 (34.7)
>3 mL/min - <4 mL/min	8 (10.7)
4 mL/min	28 (37.3)
>4 mL/min - <5 mL/min	11 (14.7)
5 mL/min	27 (36.0)
> 5 mL/min	2 (2.7)
Not reported	35 (46.7)

	CA204009 N=75
Number of Subjects at the highest infusion rate[d]	
< 2 mL/min	2 (2.7)
2 mL/min	33 (44.0)
>2 mL/min - <3 mL/min	2 (2.7)
3 mL/min	2 (2.7)
>3 mL/min - <4 mL/min	0
4 mL/min	6 (8.0)
>4 mL/min - <5 mL/min	1 (1.3)
5 mL/min	25 (33.3)
> 5 mL/min	2 (2.7)
Not reported	2 (2.7)

[a] Percentage computed based on the total number of infusions.
[b] Percentage computed based on the total number of infusions at the specific maximum infusion rate.
[c] Each subject may have received infusions at different max rates and thus is included in multiple rows.
[d] This is the highest infusion rate among all infusions received by the subject. Each subject was counted only once.
Source: refer to Tables S.6.18 and S.4.12A in CA204009 CSR; Tables 6 and 7 in Appendix 5

004 試験では、全投与回数 12,851 回のうち、40 回は 2 mL/min 超の速度で投与され、このうち 11 回は 5 mL/min 以上での投与であった。2 mL/min 超の速度での投与では、infusion reaction は認められなかった（【モジュール 5.3.5.1-1、Table S.6.79】）。

2.5.2 二次発がん

各試験における二次発がんの評価方法は 1.1.2.3 項に示した。

2.5.2.1 E-Ld 併用療法（004 試験及び統合 E-Ld 群）

004 試験及び統合 E-Ld 群で見られた二次発がんの発現割合を Table 2.5.2.1-1 に、投与期間を考慮した二次発がんの発現数を APPENDIX 52 に示す。

004 試験では、二次発がんは E-Ld 群 6.9%（22/318 例）及び Ld 群 4.1%（13/317 例）（以下同順）に認められた。投与期間を考慮した 100 人年あたりの発現数は 4.2 及び 3.1 であった。E-Ld 群で最もよく見られた二次発がんは、皮膚有棘細胞癌であり、Ld 群と比較し発現割合が数値的に高かった（2.2%及び 0.6%）。E-Ld 群の 3 例及び Ld 群の 1 例は、二次発がんの診断は治験薬投与後であった

が、スクリーニング時の検査で発がんの兆候が認められていた。発現時期の範囲は、治験薬の投与当日から投与後 911 日であり、明らかな傾向はみられなかった（【モジュール 5.3.5.1-1、Appendix 6.6】）。

統合 E-Ld 群では、二次発がんは 7.8%（35/451 例）に認められた。投与期間を考慮した発現数は、100 人年あたり 5.0 であった。二次発がんの発現割合及び投与期間を考慮した発現数は、004 試験の結果とおおむね同様であった。

Table 2.5.2.1-1:　二次発がん（004 試験及び統合 E-Ld 群、治験薬投与例）

	NUMBER OF SUBJECTS (%)		
	CA204-004		Pooled E-Ld
	E-Ld N = 318	Ld N = 317	E-Ld N = 451
NUMBER OF SUBJECTS WITH SECOND PRIMARY MALIGNANCY	22 (6.9)	13 (4.1)	35 (7.8)
DIAGNOSIS (PREFERRED TERM)			
皮膚有棘細胞癌	7 (2.2)	2 (0.6)	8 (1.8)
骨髄異形成症候群	3 (0.9)	5 (1.6)	5 (1.1)
基底細胞癌	3 (0.9)	3 (0.9)	5 (1.1)
扁平上皮癌	1 (0.3)	1 (0.3)	4 (0.9)
肺の悪性新生物	3 (0.9)	1 (0.3)	3 (0.7)
原発巣不明の悪性新生物	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.2)
前立腺癌	0	1 (0.3)	1 (0.2)
膀胱癌	1 (0.3)	0	1 (0.2)
乳癌	1 (0.3)	0	1 (0.2)
慢性リンパ性白血病	1 (0.3)	0	1 (0.2)
赤白血病	1 (0.3)	0	1 (0.2)
消化器新生物	1 (0.3)	0	1 (0.2)
肺腺癌	1 (0.3)	0	1 (0.2)
胸膜悪性中皮腫	1 (0.3)	0	1 (0.2)
膀胱移行上皮癌	0	0	1 (0.2)
脂肪腫	0	0	1 (0.2)
乳腺上皮内小葉癌	0	0	1 (0.2)
悪性黒色腫	0	0	1 (0.2)
乳頭腫	0	0	1 (0.2)
形質細胞腫	0	0	1 (0.2)
皮膚乳頭腫	0	0	1 (0.2)
子宮平滑筋腫	0	0	1 (0.2)
結腸腺癌	0	1 (0.3)	0
子宮内膜癌	0	1 (0.3)	0
芽球増加を伴う不応性貧血	0	1 (0.3)	0
扁桃癌	0	1 (0.3)	0

MedDRA 17.0
Based on CRF for studies CA204-004, CA204-005 and CA204-007. For study HuLuc63-1703 based on all PT under the SOC of 'neoplasms benign, malignant and unspecified (including cysts and polyps)'.
Pooled E-Ld: HuLuc63-1703, CA204-004 (E-Ld), CA204-005, and CA204-007.
Program Source: /projects/bms211263/stats/primary/prog/tables/rt-malignancy.sas　13FEB2015:01:16:01

2.5.2.1.1　日本人集団（004 試験の日本人部分集団及び 005 試験）

004 試験の日本人部分集団で見られた二次発がんの発現割合を Table 2.5.2.1.1-1 に示す。004 試験の日本人部分集団では、二次発がんは E-Ld 群 9.7%（3/31 例）に認められ、その内訳は、基底細胞癌、骨髄異形成症候群及び皮膚有棘細胞癌（各 1 例）であった。Ld 群では認められなかった。

005 試験では二次発がんは認められなかった。

Table 2.5.2.1.1-1:　二次発がん（004 試験、日本人部分集団、治験薬投与例）

	NUMBER OF SUBJECTS (%)		
	E-Ld N = 31	Ld N = 29	Total N = 60
NUMBER OF SUBJECTS WITH SECOND PRIMARY MALIGNANCY	3 (9.7)	0	3 (5.0)
DIAGNOSIS (PREFERRED TERM)			
基底細胞癌	1 (3.2)	0	1 (1.7)
骨髄異形成症候群	1 (3.2)	0	1 (1.7)
皮膚有棘細胞癌	1 (3.2)	0	1 (1.7)

MedDRA 17.0
Program Source: /projects/bms111382/stats/Japan/prog/tables/rt-malignancy.sas　15JAN2015:11:30:26

2.5.2.2 E-Bd 併用療法（009 試験及び 1702 試験）

009 試験で見られた二次発がんの発現割合を Table 2.5.2.2-1 に示す。009 試験では、二次発がんは E-Bd 群 2.7%（2/75 例、基底細胞癌及び乳癌）及び Bd 群 1.3%（1/75 例、皮膚有棘細胞癌）に認められた。

1702 試験では、二次発がんは 2.5 mg/kg コホートの 1 例で認められた。Grade 1 の消化器の良性新生物であり、治験薬との因果関係は否定された（【モジュール 5.3.3.2-3、Appendix 16.2_7.1.1】）。

Table 2.5.2.2-1:　　二次発がん（009 試験、治験薬投与例）

	Number of Subjects (%)		
	E-Bd N = 75	Bd N = 75	Total N = 150
NUMBER OF SUBJECTS WITH SECOND PRIMARY MALIGNANCY	2 (2.7)	1 (1.3)	3 (2.0)
DIAGNOSIS (PREFERRED TERM)			
基底細胞癌	1 (1.3)	0	1 (0.7)
乳癌	1 (1.3)	0	1 (0.7)
皮膚有棘細胞癌	0	1 (1.3)	1 (0.7)

MedDRA 17.0
Program Source: /projects/bms209459/stats/primary/prog/tables/rt-malignancy.sas　　29APR20[redacted]:04:14:57

2.5.3 感染

004 試験及び 009 試験については、MedDRA SOC の「感染症および寄生虫症」に含まれる PT に基づき、感染の発現傾向や重症度を評価した。さらに、投与期間を考慮した感染の発現数、発現時期と持続期間、日和見感染を含む感染の発現割合、感染発現時のリンパ球絶対数、幹細胞移植歴の有無別の感染の発現割合を投与群間で比較した。日和見感染は、事前に定義した PT（APPENDIX 3）に基づき評価した。

2.5.3.1 CA204004 試験

最終投与後 60 日以内の死亡

004 試験における感染に関連する最終投与後 60 日以内の死亡を Table 2.5.3.1-1 に、被験者一覧を Table 2.5.3.1-2 に示す。

004 試験の症例報告書の死亡のページでは、死亡理由として、疾患進行、治験薬の毒性、感染、その他など 7 つの項目から選択するようになっていた。最終投与後 60 日以内の死亡のうち、死亡理由として感染が報告されたのは、E-Ld 群 7/318 例（2.2%）及び Ld 群 2/317 例（0.6%）であった。死亡理由としては疾患進行、治験薬の毒性及びその他が選択されたが、詳細として感染（因果関係を問わない）に関連する記述がされたものをすべて合わせると、感染に関連する死亡は、E-Ld 群 10 例及び Ld 群 7 例で認められ、死亡に関連する感染が報告された被験者の割合は投与群間でおおむね同様であった。E-Ld 群では、10 例中 4 例は死亡時に疾患進行が認められ、死亡理由は、肺炎（2 例）、敗血症、敗血症性ショック、緑膿菌性敗血症、右肺の肺疾患、B 型インフルエンザ、化膿性髄膜炎、デキサメタゾンによる下気道感染、疾患進行及び感染による合併症（各 1 例）であった。Ld 群では、7 例中 1 例は死亡時に疾患進行が認められ、死亡理由は、敗血症（3 例）、致死的な気管支肺炎、ニューモシスティス肺炎、急性腹膜炎、敗血症性ショックの疑い（各 1 例）であった。治験薬の投与開始から感染による死亡までの期間の中央値は、E-Ld 群 281 日（範囲：110～908）及び Ld 群 105 日（範囲：23～438）であった。

Table 2.5.3.1-1: 感染に関連する最終投与後 60 日以内の死亡（004 試験）

Infection-related category, N	E-Ld N=10	Ld N=7
Infection		
Sepsis/septic shock	3	2
Pneumonia	2	0
Pneumopathy	1	0
Meningitis, purulent	1	0
Study drug toxicity		
Influenza	1	0
Lower respiratory tract infection	1	0
Pneumonia	0	1
Sepsis	0	2
Peritonitis	0	1
Disease		
Complications due to infection	1	0
Other		
Bronchopneumonia, fatal	0	1

Source: Refer to Table 8.2-3 in the CA204004 CSR

Table 2.5.3.1-2: 感染に関連する死亡例一覧（最終投与後 60 日以内）（004 試験）

Subject ID Age/gender/race	Study day of death	Days since last dose	Assessed as progression per Investigator at time of death? (Y/N)	Primary cause of death
E-Ld treatment group (N=10)				
CA204004-4404-433 7[redacted]/F/C	Day 110	10	Y	Infection: sepsis
CA204004-4600-363 6[redacted]/F/C	Day 114	36	Y	Infection: septic shock
CA204004-5303-516 6[redacted]/F/C	Day 119	14	N	Infection: Pseudomonas aeruginosa sepsis
CA204004-5006-343 7[redacted]/F/C	Day 252	34	N	Infection: pneumonia
CA204004-4414-462 8[redacted]/F/C	Day 279	13	N	Infection: right pneumopathy
CA204004-4102-327 6[redacted]/M/C	Day 283	11	N	Infection: influenza virus B infection
CA204004-4201-736 7[redacted]/F/C	Day 524	6	N	Infection: purulent meningitis
CA204004-4600-274 8[redacted]/M/C	Day 709	14	N	Infection: pneumonia

Subject ID Age/gender/race	Study day of death	Days since last dose	Assessed as progression per Investigator at time of death? (Y/N)	Primary cause of death
CA204004-5900-151 7[redacted]/F/C	Day 741	9	Y	Study drug toxicity: lower respiratory tract infection related to dex IV
CA204004-5202-232 7[redacted]/M/C	Day 908	46	Y	Disease: progression of disease; complications due to infection
Ld treatment group (N=7)				
CA204004-4700-520 5[redacted]/F/C	Day 23	4	N	Study drug toxicity: sepsis
CA204004-4700-322 5[redacted]/M/C	Day 67	30	N	Study drug toxicity: sepsis
CA204004-4512-59 6[redacted]/M/C	Day 80	9	Y	Study drug toxicity: Pneumocystis pneumonia
CA204004-4600-78 7[redacted]/M/C	Day 105	6	N	Infection: possible septic shock
CA204004-1442-667 5[redacted]/F/C	Day 130	5	N	Infection: sepsis
CA204004-3400-161 6[redacted]/M/C	Day 130	0	N	Other: fatal bronchopneumonia
CA204004-5303-141 6[redacted]/M/C	Day 438	25	N	Study drug toxicity: acute peritonitis

Source: Refer to Table 8.2-4 in CA204004 CSR
Abbreviations: C= Caucasian, F= female, M= male

SOC「感染症および寄生虫症」に該当した有害事象の概要

SOC「感染症および寄生虫症」に該当した有害事象の概要を Table 2.5.3.1-3 に示す。

004 試験における「感染症および寄生虫症」の発現割合は、E-Ld 群 81.4%（259/318 例）及び Ld 群 74.4%（236/317 例）（以下同順）であり、E-Ld 群の方が数値的に高かったが、投与期間を考慮した 100 人年あたりの発現数は、197.0 及び 197.1 であり同様であった。

重篤な「感染症および寄生虫症」に該当した有害事象の発現割合は、それぞれ 31.1%及び 25.2%であり、最も多く認められた PT は、肺炎（11.0%及び 8.5%）であった。

投与中止に至った「感染症および寄生虫症」に該当した有害事象の発現割合は、それぞれ 3.5%及び 4.1%であり、投与群間に大きな差はみられなかった。

Table 2.5.3.1-3: **SOC「感染および寄生虫症」に該当した有害事象の概要（004 試験、治験薬投与例）**

	Number (%) of subjects					
	E-Ld N= 318			Ld N= 317		
		Worst Grade			Worst Grade	
Infections and Infestations	**Any Grade**	**Grade 3-4**	**Grade 5**	**Any Grade**	**Grade 3-4**	**Grade 5**
SAEs of Inf	**99 (31.1)**	**76 (23.9)**	**8 (2.5)**	**80 (25.2)**	**63 (19.9)**	**7 (2.2)**
Any AE of Inf leading to DC	**11 (3.5)**	**6 (1.9)**	**4 (1.3)**	**13 (4.1)**	**5 (1.6)**	**7 (2.2)**
Any AE Inf	**259 (81.4)**	**89 (28.0)**	**8 (2.5)**	**236 (74.4)**	**77 (24.3)**	**7 (2.2)**
Inf AEs ≥ 5%						
鼻咽頭炎	78 (24.5)	0	0	61 (19.2)	0	0
上気道感染	72 (22.6)	2 (0.6)	0	55 (17.4)	4 (1.3)	0
気管支炎	55 (17.3)	5 (1.6)	0	51 (16.1)	7 (2.2)	0
肺炎	48 (15.1)	33 (10.4)	2 (0.6)	37 (11.7)	23 (7.3)	0
気道感染	34 (10.7)	8 (2.5)	0	30 (9.5)	4 (1.3)	0
下気道感染	27 (8.5)	3 (0.9)	1 (0.3)	17 (5.4)	4 (1.3)	0
尿路感染	27 (8.5)	4 (1.3)	0	31 (9.8)	7 (2.2)	0
鼻炎	23 (7.2)	0	0	12 (3.8)	0	0
副鼻腔炎	20 (6.3)	1 (0.3)	0	14 (4.4)	1 (0.3)	0
帯状疱疹	19 (6.0)	5 (1.6)	0	9 (2.8)	2 (0.6)	0
インフルエンザ	19 (6.0)	2 (0.6)	1 (0.3)	21 (6.6)	4 (1.3)	0
口腔ヘルペス	17 (5.3)	0	0	13 (4.1)	0	0
咽頭炎	17 (5.3)	1 (0.3)	0	12 (3.8)	1 (0.3)	0

Source: refer to Table S.6.2, Table S.6.7, and Table S.6.9 in CA204004 CSR
Abbreviations: AE, adverse event; DC, discontinuation; Inf, infection; NA, not applicable; SAE, serious adverse event

投与開始から初回の「感染症および寄生虫症」発現までの期間及び持続期間

投与開始から初回の「感染症および寄生虫症」発現までの期間及びその持続期間を Table 2.5.3.1-4 及び Table 2.5.3.1-5 に示す。投与開始から初回発現までの期間の中央値は、E-Ld 群 2.3 ヵ月（範囲：0.0～32.7）及び Ld 群 2.7 ヵ月（範囲：0.0～22.6）、初回の「感染症および寄生虫症」の持続期間の

中央値は 13 日（範囲：1.0～1118.0）及び 12.5 日（範囲：1.0～384.0）であり、両群間でおおむね同様であった。

Table 2.5.3.1-4: 初回の「感染症および寄生虫症」発現までの期間（004 試験、発現例）

	E-Ld N=259	Ld N=236
TIME TO FIRST INFECTION OF ANY GRADE (MONTHS)		
N	259	236
MEAN	4.1	3.9
MEDIAN	2.3	2.7
MIN , MAX	0.0 , 32.7	0.0 , 22.6
Q1 , Q3	0.7 , 5.6	1.2 , 5.7
STANDARD DEVIATION	4.79	3.89

Includes AE and SAE with onset on or after the first dosing date and on or prior to the last dosing date +60 days. Infection is based on SOC= Infections and Infestations. MedDRA 17.0, CTC Version 3.0
Source: refer to Table 8.7-1 in CA204004 CSR

Table 2.5.3.1-5: 初回の「感染症および寄生虫症」の持続期間（004 試験、発現例）

	E-Ld N=259	Ld N=236
DURATION OF FIRST INFECTION OF ANY GRADE (DAYS)		
N	259	236
MEAN	41.1	23.4
MEDIAN	13.0	12.5
MIN , MAX	1.0 , 1118.0	1.0 , 384.0
Q1 , Q3	8.0 , 22.0	7.0 , 20.0
STANDARD DEVIATION	123.45	51.27

Includes AE and SAE with onset on or after the first dosing date and on or prior to the last dosing date +60 days. Infection is based on SOC= Infections and Infestations. MedDRA 17.0, CTC Version 3.0
Source: refer to Table 8.7-2 in CA204004 CSR

日和見感染

日和見感染の発現割合を APPENDIX 53 に示す。

日和見感染の発現割合は、E-Ld 群 22.0%及び Ld 群 12.9%（以下同順）であった。帯状疱疹を除き、日和見感染の発現割合はいずれの投与群でもおおむね同様であった。帯状疱疹の発現割合は、それぞれ 6.0%及び 2.8%であり、投与期間を考慮した 100 人年あたりの発現数は、それぞれ 4.1 及び 2.2 であった。

初回の「感染症および寄生虫症」発現時のリンパ球絶対数

初回の「感染症および寄生虫症」発現時のリンパ球絶対数の中央値は、E-Ld 群 0.7 x 10^9/L 及び Ld 群 1.0 x 10^9/L であった【モジュール 5.3.5.1-1、Table S.7.23】。

幹細胞移植歴の有無別の「感染症および寄生虫症」の発現割合

幹細胞移植歴のない被験者における「感染症および寄生虫症」の発現割合は、E-Ld 群 74.8%及び Ld 群 72.7%、幹細胞移植歴のある被験者における発現割合は、E-Ld 群 87.4%及び Ld 群 75.8%であった。幹細胞移植歴のある被験者では Ld 群と比較し E-Ld 群で数値的に高かった（【モジュール 5.3.5.1-1、Table S.6.87】）。

E-Ld 群での grade 3 又は 4 のリンパ球絶対数の減少は、幹細胞移植歴の有無による差は見られなかった（幹細胞移植歴のない被験者：E-Ld 群 78.1%及び Ld 群 44.2%、幹細胞移植歴のある被験者：E-Ld 群 75.4%及び Ld 群 52.2%）（【モジュール 5.3.5.1-1、Table S.7.21】）。

2.5.3.1.1 CA204004 試験の日本人部分集団

最終投与後 60 日以内の死亡

004 試験の日本人部分集団において、最終投与後 60 日以内の死亡のうち、感染に関連する死亡は認められなかった。

SOC「感染症および寄生虫症」に該当した有害事象の概要

SOC「感染症および寄生虫症」に該当した有害事象の発現割合は、E-Ld 群 80.6%（25/31 例）及び Ld 群 79.3%（23/29 例）（以下同順）であり、投与群間で差はなかった。「感染症および寄生虫症」の投与期間を考慮した 100 人年あたりの発現数は、E-Ld 群 172.6 及び Ld 群 183.4 であり、明らかな差はなかった。PT 別では、肺炎の発現割合は、それぞれ 29.0%及び 6.9%であり、E-Ld 群の方が数値的に高く、100 人年あたりの発現数はそれぞれ 16.7 及び 4.5 であった。

重篤な「感染症および寄生虫症」に該当した有害事象の発現割合は、E-Ld 群 45.2%（14/31 例）及び Ld 群 20.7%（6/29 例）であり、Ld 群と比較して E-Ld 群で発現割合が高かった。このうち、2 例以上の被験者で認められた PT は肺炎のみであった。

投与中止に至った「感染症および寄生虫症」に該当した有害事象の発現割合は、それぞれ 6.5%及び 0%であった。

日本人部分集団において肺炎の発現割合は高い傾向が認められたが、本薬の休薬及び抗生剤の投与等によりすべて回復し、肺炎により本薬の投与を中止した被験者はいなかった。

投与開始から初回の「感染症および寄生虫症」発現までの期間及び持続期間

投与開始から初回の「感染症および寄生虫症」の発現までの期間及びその持続期間を Table 2.5.3.1.1-1 及び Table 2.5.3.1.1-2 に示す。投与開始から初回発現までの期間の中央値は、E-Ld 群 3.4 ヵ月（範囲：0.2～17.9）及び Ld 群 3.7 ヵ月（範囲：0.4～22.6）、初回の「感染症および寄生虫症」の持続期間の中央値は 15.0 日（範囲：3～824）及び 9.0 日（範囲：2～271）であった。

日和見感染

日和見感染の発現割合を APPENDIX 54 に示す。日和見感染の発現割合は、E-Ld 群 19.4%及び Ld 群 6.9%であった。帯状疱疹の発現割合は、それぞれ 6.5%及び 3.4%であった。

初回の「感染症および寄生虫症」発現時のリンパ球絶対数

初回の「感染症および寄生虫症」発現時のリンパ球絶対数の中央値は、E-Ld 群 0.7 x 10^9/L 及び Ld 群 1.0 x 10^9/L であった（APPENDIX 55）。

幹細胞移植歴の有無別の「感染症および寄生虫症」の発現割合

幹細胞移植歴のない被験者における「感染症および寄生虫症」の発現割合は、E-Ld 群 70.0%及び Ld 群 81.3%、幹細胞移植歴のある被験者における発現割合は、E-Ld 群 100%及び Ld 群 76.9%であった。幹細胞移植歴のある被験者では Ld 群と比較し E-Ld 群で数値的に高かった（APPENDIX 56）。

Grade 3 又は 4 のリンパ球絶対数の減少は、幹細胞移植歴の有無によらず、Ld 群と比較して E-Ld 群で多く認められた（幹細胞移植歴のない被験者：E-Ld 群 85.0%及び Ld 群 50.0%、幹細胞移植歴のある被験者：E-Ld 群 81.8%及び Ld 群 69.2%）（APPENDIX 57）。

Table 2.5.3.1.1-1:　　初回の「感染症および寄生虫症」発現までの期間（004 試験、日本人部分集団、発現例）

	E-Ld N = 25	Ld N = 23
TIME TO FIRST INFECTION OF ANY GRADE (MONTHS)		
N	25	23
MEAN	5.07	5.64
MEDIAN	3.35	3.68
MIN , MAX	0.2 , 17.9	0.4 , 22.6
Q1 , Q3	0.46 , 8.28	2.76 , 8.64
STANDARD DEVIATION	5.274	5.150

Includes AE and SAE with onset on or after the first dosing date and on or prior to the last dosing date +60 days.
Infection is based on SOC=Infections and Infestations.
MedDRA 17.0
CTC Version 3.0
Program Source: /projects/bms111382/stats/Japan/prog/tables/rt-ae-infection-it.sas　　19JUN2015:07:24:43

Table 2.5.3.1.1-2:　　初回の「感染症および寄生虫症」の持続期間（004 試験、日本人部分集団、発現例）

	E-Ld N = 25	Ld N = 23
DURATION OF FIRST INFECTION OF ANY GRADE (DAYS)		
N	25	23
MEAN	66.3	23.3
MEDIAN	15.0	9.0
MIN , MAX	3 , 824	2 , 271
Q1 , Q3	9.0 , 31.0	5.0 , 18.0
STANDARD DEVIATION	167.42	54.92

Includes AE and SAE with onset on or after the first dosing date and on or prior to the last dosing date +60 days.
Infection is based on SOC=Infections and Infestations.
MedDRA 17.0
CTC Version 3.0
Program Source: /projects/bms111382/stats/Japan/prog/tables/rt-ae-infection-it.sas　　19JUN2015:07:24:44

2.5.3.2 CA204009 試験

最終投与後 60 日以内の死亡

009 試験における感染に関連する最終投与後 60 日以内の死亡例の一覧を Table 2.5.3.2-1 に示す。

009 試験における最終投与後 60 日以内の死亡のうち、感染に関連する死亡（因果関係を問わない）は E-Bd 群 1 例及び Bd 群 2 例に報告された。感染に関連する死亡の発現割合は、いずれの投与群でも少なかった。E-Bd 群の 1 例は、真菌性肺炎のため死亡し、Bd 群の 2 例は、それぞれ、敗血症及び敗血症性ショックのため死亡した。死亡時に疾患進行が認められた被験者はいなかった。

Table 2.5.3.2-1: 感染に関連する死亡例一覧（最終投与後 60 日以内）（009 試験）

Subject ID Age/gender/race	Study day of death	Days since last dose	Assessed as progression per Investigator at time of death? (Y/N)	Primary cause of death
E-Bd treatment group (N=75)				
CA204009-4946-101 6[redacted]/F/C	102	61	N	Study drug toxicity: Fungal pneumonia
Bd treatment group (N=75)				
CA204009-4934-112 7[redacted]/F/C	56	44	N	Infection: Sepsis
CA204009-4947-68 5[redacted]/F/C	267	81	N	Disease: Septic shock

Source: refer to Appendix 6.6 in CA204009 CSR
Abbreviations: C= Caucasian, F= female

SOC「感染症および寄生虫症」に該当した有害事象の概要

SOC「感染症および寄生虫症」に該当した有害事象の概要を Table 2.5.3.2-2 に示す。「感染症および寄生虫症」の発現割合は、E-Bd 群 65.3%（49/75 例）及び Bd 群 53.3%（40/75 例）（以下同順）であった。投与期間を考慮した 100 人年あたりの発現数は、それぞれ、146.5 及び 168.9 であり、E-Bd 群と比較し Bd 群で数値的に高かった。肺炎の 100 人年あたりの発現数はそれぞれ 9.7 及び 20.6 であった。

重篤な「感染症および寄生虫症」に該当した有害事象の発現割合は、それぞれ 21.3%及び 16.0%であった。最も多く認められた PT は、肺炎（8.0%及び 5.3%）であり、grade 3 又は 4 の肺炎は 6.7%及び 4.0%に認められた。

投与中止に至った「感染症および寄生虫症」に該当した有害事象の発現割合は、いずれの投与群でも 5.3%と同様であった。

Table 2.5.3.2-2: **SOC「感染および寄生虫症」に該当した有害事象の概要（009 試験、治験薬投与例）**

	Number (%) of subjects					
	E-Bd N= 75 Worst Grade			Bd N= 75 Worst Grade		
Infections and Infestations	**Any Grade**	**Grade 3-4**	**Grade 5**	**Any Grade**	**Grade 3-4**	**Grade 5**
SAEs of Inf	**16 (21.3)**	**11 (14.7)**	**1 (1.3)**	**12 (16.0)**	**9 (12.0)**	**1 (1.3)**
AEs of Inf leading to DC	**4 (5.3)**	**2 (2.7)**	**1 (1.3)**	**4 (5.3)**	**3 (4.0)**	**1 (1.3)**
AEs of Inf	**49 (65.3)**	**13 (17.3)**	**1 (1.3)**	**40 (53.3)**	**10 (13.3)**	**1 (1.3)**
Inf AEs ≥ 5%						
上気道感染	10 (13.3)	0	0	4 (5.3)	0	0
結膜炎	7 (9.3)	0	0	5 (6.7)	0	0
鼻咽頭炎	6 (8.0)	0	0	8 (10.7)	0	0
肺炎	6 (8.0)	5 (6.7)	0	9 (12.0)	5 (6.7)	0
気管支炎	5 (6.7)	0	0	7 (9.3)	0	0
帯状疱疹	5 (6.7)	1 (1.3)	0	3 (4.0)	0	0
蜂巣炎	4 (5.3)	1 (1.3)	0	0	0	0
インフルエンザ	3 (4.0)	1 (1.3)	0	7 (9.3)	0	
尿路感染	3 (4.0)	1 (1.3)	0	5 (6.7)	0	0
気道感染	1 (1.3)	0	0	4 (5.3)	1 (1.3)	0

Source: Refer to Table S.6.2, Table S.6.8, and Table S.6.12 in CA204009 CSR
Abbreviations: AE, adverse event; DC, discontinuation; Inf, infection; SAE, serious adverse event

投与開始から初回の「感染症および寄生虫症」発現までの期間及び持続期間

投与開始から初回の「感染症および寄生虫症」発現までの期間及びその持続期間を Table 2.5.3.2-3 及び Table 2.5.3.2-4 に示す。投与開始から初回発現までの期間の中央値は、E-Bd 群 1.87 ヵ月（範囲：0.1～12.5）及び Bd 群 1.41 ヵ月（範囲：0～11.2）、初回の「感染症および寄生虫症」の持続期間の

中央値は 16.0 日（範囲：1～819）及び 14.5 日（範囲：1～415）であり、両群間に大きな差はなかった。

Table 2.5.3.2-3: 初回の「感染症および寄生虫症」発現までの期間（009 試験、発現例）

	E-Bd N = 49	Bd N = 40
TIME TO FIRST INFECTION OF ANY GRADE (MONTHS)		
N	49	40
MEAN	3.05	2.20
MEDIAN	1.87	1.41
MIN , MAX	0.1 , 12.5	0.0 , 11.2
Q1 , Q3	1.12 , 3.75	0.67 , 2.48
STANDARD DEVIATION	3.056	2.443

Includes AE and SAE with onset date on or after first dosing date and on or prior to the last dosing date +60 days.
Infection is based on SOC=Infections and Infestations.
MedDRA 17.0
CTC Version 3.0
Source: Refer to Table 8.8.1-1 in CA204009 CSR

Table 2.5.3.2-4: 初回の「感染症および寄生虫症」の持続期間（009 試験、発現例）

	E-Bd N = 49	Bd N = 40
DURATION OF FIRST INFECTION OF ANY GRADE (DAYS)		
N	49	40
MEAN	70.2	37.0
MEDIAN	16.0	14.5
MIN , MAX	1 , 819	1 , 415
Q1 , Q3	9.0 , 50.0	7.5 , 34.0
STANDARD DEVIATION	151.32	74.01

Includes AE and SAE with onset date on or after first dosing date and on or prior to the last dosing date +60 days.
Infection is based on SOC=Infections and Infestations.
MedDRA 17.0
CTC Version 3.0
Source: Refer to Table 8.8.2-1 in CA204009 CSR

日和見感染

日和見感染の発現割合を【モジュール 5.3.5.1-2、Table 8.8.3-1】に示す。日和見感染の発現割合は、E-Bd 群 12.0%及び Bd 群 9.3%であった。帯状疱疹の発現割合は、それぞれ 6.7%及び 4.0%であった。

初回の「感染症および寄生虫症」発現時のリンパ球絶対数

初回の「感染症および寄生虫症」発現時のリンパ球絶対数の中央値は、E-Bd 群 0.8 x 10^9/L 及び Bd 群 0.9 x 10^9/L であった【モジュール 5.3.5.1-2、Table S.7.23】。

幹細胞移植歴の有無別の「感染症および寄生虫症」の発現割合

幹細胞移植歴のない被験者における「感染症および寄生虫症」の発現割合は、E-Bd 群 71.1%及び Bd 群 48.5%、幹細胞移植歴のある被験者における発現割合は、E-Bd 群 59.5%及び Bd 群 57.1%であった。幹細胞移植歴のない被験者では Bd 群と比較し E-Bd 群で数値的に高かった（【モジュール 5.3.5.1-2、Table S.6.87】）。

リンパ球絶対数の減少は、幹細胞移植歴の有無による差は見られなかった。Grade 3 又は 4 のリンパ球絶対数の減少は、幹細胞移植歴の有無によらず、E-Bd 群での発現割合が数値的に高かった（幹細胞移植歴のない被験者：E-Bd 群 68.4%及び Bd 群 48.5%、幹細胞移植歴のある被験者：E-Bd 群 51.4%及び Bd 群 48.8%）（【モジュール 5.3.5.1-2、Table S.7.21】）。

2.5.4 投与開始 24 ヵ月以降の有害事象

004 試験及び統合 E-Ld 群において、発現時期別（投与開始 24 ヵ月以内及び 24 ヵ月超）の有害事象の発現割合を APPENDIX 58 に、grade 3 又は 4 の有害事象の発現割合を APPENDIX 59 に示す。

004 試験及び統合 E-Ld 群のいずれでも、投与開始 24 ヵ月以降に、臨床的に問題となる新たな有害事象の発現はみられなかった。投与開始 24 ヵ月以内に多く認められた有害事象のほとんどは、投与開始 24 ヵ月超での発現割合は低くなった。ただし、grade 3 又は 4 の下痢は、投与開始 24 ヵ月超の発現割合は、004 試験の E-Ld 群 4.0%、Ld 群 0%及び統合 E-Ld 群 5.7%であり、投与開始 24 ヵ月以内の発現割合（それぞれ 4.1%、4.1%及び 5.1%）とほぼ同様であった。

2.6 参考資料とした臨床試験における有害事象の概要

2.6.1 CA204010 試験（E-Td）

010 試験は、再発又は難治性の MM 患者を対象として、E-Td 療法（本薬 10 mg/kg）の安全性及び耐容性を評価する第 2a 相、多施設共同、オープンラベル、単群試験であった。E-Td 療法に対し効果不十分であった被験者には、シクロホスファミドを追加投与した。有害事象の概要を Table 2.6.1-1

に、死亡例の一覧を APPENDIX 60 に、重篤な有害事象を発現した被験者の一覧を APPENDIX 61 に示す。試験結果の詳細はモジュール 2.7.6.9 及び治験総括報告書（モジュール 5.3.5.2-2）に示す。

認められた有害事象の種類及び発現割合は Td 療法時に予測されたものであり、E-Td 療法の安全性は、耐容可能であった。認められた infusion reaction は全体的に軽度であり、投与中止に至った infusion reaction はなかった。

Table 2.6.1-1: 有害事象の概要（010 試験、治験薬投与例）

	Elotuzumab 10 mg/kg
	All Treated[a] N=40
	n (%)
Deaths	15 (37.5)
Deaths within 60 days of last dose of study treatment	10 (25.0)
All SAEs	23 (57.5)
Grade 3-4	11 (27.5)
Grade 5	10 (25.0)
All AEs Leading to Discontinuation[b]	13 (32.5)
Grade 3-4	6 (15.0)
Grade 5	6 (15.0)
Any AEs	40 (100.0)
Grade 3-4	17 (42.5)
Grade 5	10 (25.0)
Most frequent AEs (≥ 20%)	
貧血	15 (37.5)
無力症	14 (35.0)
末梢性浮腫	10 (25.0)
発熱	10 (25.0)
気道感染	9 (22.5)
末梢性ニューロパチー	9 (22.5)
背部痛	8 (20.0)
便秘	8 (20.0)
Infusion Reactions	6 (15.0)
Grade 3-4	3 (7.5)
Grade 5	0
Secondary Malignancies	0

Source: Refer to Table 8.1-.2, Table S.6.2,Table S.6.5, Table S.6.7, and Table S.6.14 in CA204010 CSR

[a] All Treated includes subjects treated with E-Td/E-CTd (of these 40 subjects, 11 subjects had cyclophosphamide added to their treatment).

[b] AEs leading to discontinuation of at least 1 study medication.

Abbreviations: AE = adverse event; E-CTd = elotuzumab, thalidomide, dexamethasone, and cyclophosphamide; E-Td = elotuzumab, thalidomide, and dexamethasone; SAE = serious adverse event.

2.6.2 HuLuc63-1701 試験（単独療法）

1701 試験は、再発又は難治性の MM 患者を対象として、本薬の単独療法で静脈内投与した際の安全性及び最大耐量を評価する、第 1 相、多施設共同、オープンラベル、反復投与、用量漸増試験（0.5～20 mg/kg）であった。有害事象の概要を Table 2.6.2-1 に、死亡例の一覧を APPENDIX 62 に、重篤な有害事象を発現した被験者の一覧を APPENDIX 63 に示す。試験結果の詳細はモジュール 2.7.6.2 及び治験総括報告書（モジュール 5.3.3.2-2）に示す。

本薬 0.5～20 mg/kg の用量で有害事象は耐容可能であり、最大耐量は決定されなかった。最もよく見られた治験薬と関連のある有害事象は infusion reaction（悪寒、発熱、潮紅）であった。

Table 2.6.2-1: 有害事象の概要（1701 試験、治験薬投与例）

	Elotuzumab total
	All Treated N=34
	n (%)
Deaths	4(11.8)
All SAEs	15(44.1)
Grade 3-4	12(35.3)
Grade 5	0
All AEs Leading to Discontinuation	2(5.9)
Grade 3-4	2(5.9)
Grade 5	0
Any AEs	30(88.2)
Grade 3-4	18(52.9)
Grade 5	0
Most frequent AEs (≥ 20%)	
悪寒	13(38.2)
疲労	13(38.2)
発熱	13(38.2)
頭痛	10(29.4)
咳嗽	10(29.4)
貧血	9(26.5)
悪心	8(23.5)
背部痛	7(20.6)

Source: refer to Table 9,Table 11,Table 13,Listing 20,Listing 21 and Listing 23 in Study HuLuc63-1701 CSR
Abbreviations: AE = adverse event; SAE = serious adverse event.

2.6.3 CA204011 試験（単独療法）

011 試験は、高リスク無症候性 MM 患者を対象として、本薬の単独療法（10 又は 20 mg/kg）で静脈内投与した際のベースライン時の骨髄中 $CD56^{dim}$ NK 細胞の割合と血清中 M 蛋白の最大変化量の関連性を評価する第 2 相、オープンラベル、多施設共同試験であった。副次的目的として、本薬が QTc などの心電図に及ぼす影響を評価した。有害事象の概要を Table 2.6.3-1 に、重篤な有害事象を発現した被験者の一覧を APPENDIX 64 に示す。試験結果の詳細はモジュール 2.7.6.5 及び治験総括報告書（モジュール 5.3.4.2-1）に示す。

本薬の単独療法による安全性の懸念は認められなかった。発現した infusion reaction はすべて軽度であり、投与中止に至った infusion reaction は認められなかった。本薬 10 又は 20 mg/kg の投与後に臨床的に意味のある用量又は濃度に依存した心電図（QTc を含む）の延長は認められなかった。

Table 2.6.3-1: 有害事象の概要（011 試験、治験薬投与例）

	Elotuzumab 20 mg/kg	Elotuzumab 10 mg/kg
	All Treated N=15	All Treated N=16
	n (%)	n (%)
Deaths	0	0
Deaths within 60 days of last dose of study treatment	0	0
All SAEs	6(40.0)	6(37.5)
Grade 3-4	4(26.7)	5(31.3)
Grade 5	0	0
All AEs Leading to Discontinuation	4(26.7)	1(6.3)
Grade 3-4	3(20.0)	1(6.3)
Grade 5	0	0
Any AEs	15(100.0)	14(87.5)
Grade 3-4	5(33.3)	5(31.3)
Grade 5	0	0
Most frequent AEs (≥ 20%)		
上気道感染	6(40.0)	6(37.5)
疲労	5(33.3)	4(25.0)
不眠症	4(26.7)	5(31.3)
Infusion Reactions	3(20.0)	1(6.3)
Grade 3-4	0	0
Grade 5	0	0

Source: Refer to Table S.6.2,Table S.6.7,Table S.6.10, Table S.6.14,Table S.6.16, and Table S.6.17 in CA204011 CSR
Abbreviations: AE = adverse event; SAE = serious adverse event.

2.7 個別有害事象の文章による説明

死亡及び重篤な有害事象の個別症例の詳細な経過は、各試験の治験総括報告書に示す。評価資料については、最終投与後 60 日以内の死亡（疾患進行を除く）及び治験薬と関連のある重篤な有害事象の個別症例の詳細な経過をモジュール 2.7.6 に示す。

2.8 Adverse Drug Reaction

本薬の Adverse drug reaction（以下、ADR）は、004 試験及び 009 試験の統合データの結果を用いて、本薬投与群の 5%以上に認められ、発現割合が対照群の 2 倍以上であった有害事象と定義した。本薬の ADR として特定された有害事象を Table 2.8-1 に示す。

Table 2.8-1: 本薬の ADR

System Organ Class Primary Term	Elotuzumab + Additional Therapies[a] N = 393		Control[a] N = 392	
	All Grades (%)	Grade 3/4 (%)	All Grades (%)	Grade 3/4 (%)
臨床検査				
体重減少	13.0	1.0	5.6	0
一般・全身障害および投与部位の状態				
胸痛	7.9	1.0	3.3	0.3
神経系障害				
感覚鈍麻	5.9	0.3	2.8	0
精神障害				
気分変化	5.6	0	2.3	0
皮膚および皮下組織障害				
寝汗	5.6	0	2.6	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
湿性咳嗽	5.6	0	2.6	0

[a] Additional therapies were: CA204004: lenalidomide and dexamethasone, and CA204009: bortezomib and dexamethasone.
MedDRA version 17.0

さらに、上記のカテゴリーには該当しないが、本薬の臨床試験の結果を総合的に判断し、臨床的に重要と考えられる以下の事象も本薬の ADR に含めた。

- 「血液およびリンパ系障害」：リンパ球減少症（リンパ球数減少を含む）

- 「免疫系障害」：過敏症
- 「感染および寄生虫症」：帯状疱疹
- 「傷害、中毒および処置合併症」：注入に伴う反応
- 「呼吸器、胸郭および縦隔障害」：咳嗽、上気道咳症候群

2.9 安全性の追加情報

米国では、承認申請後に 90-Day Safety Update として、追加の安全性情報を提出した（【モジュール 5.3.5.3-2】）。本概要に評価資料として示した試験（004 試験、005 試験、1703 試験及び 007 試験）の 90-Day Safety Update でのカットオフ日は、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日であった。いずれの試験においても、本薬の新たな安全性シグナルは認められず、安全性プロファイルの評価に変更はなかった。

3 臨床検査値の評価

3.1 血液学的検査

3.1.1 E-Ld 併用療法（004 試験及び統合 E-Ld 群）

004 試験及び統合 E-Ld 群における血液学的検査値異常を Table 3.1.1-1 に示す。

004 試験で認められた血液学的検査値異常（全 grade）の割合はいずれの投与群でもほぼ同様であった。Grade 3 又は 4 の血液学的検査値異常の発現割合については、ヘモグロビン、血小板数、好中球絶対数は、E-Ld 群及び Ld 群で同様であった。Grade 3 又は 4 のリンパ球絶対数の減少の発現割合は Ld 群（48.7%）と比較し、E-Ld 群（76.7%）で数値的に高かった。

004 試験における、リンパ球絶対数のベースラインからの平均変化量の推移（サイクル 26 まで）を Figure 3.1.1-1 に示す。Visit ごとの平均変化量の要約統計量を APPENDIX 65 に示す。リンパ球絶対数の減少は、いずれの投与群でも、投与初期（サイクル 1）に認められ、サイクル 2 開始までには改善が認められた。サイクル 2 以降は、Ld 群ではベースラインを少し下回る程度で推移し、E-Ld 群ではベースラインと比較して 30%程度低い値で推移した。Grade 3 又は 4 のリンパ球絶対数の減少は E-Ld 群で多く認められたが、投与期間を考慮した感染の発現数は 100 人年あたり 197 と両群間で同様であり、リンパ球絶対数の減少に伴い感染の発現割合が高くなることはなかった。

統合 E-Ld 群の血液学的検査の結果は、004 試験の E-Ld 群とおおむね同様であった。

Table 3.1.1-1:　　血液学的検査値の最異常 grade（004 試験及び統合 E-Ld 群、治験薬投与例）

Lab Test Description Toxicity Grade	CA204-004 E-Ld N = 318	CA204-004 Ld N = 317	Pooled E-Ld E-Ld N = 451
HEMOGLOBIN			
GRADE 0	12 (3.8)	15 (4.7)	16 (3.6)
GRADE 1	93 (29.2)	117 (37.0)	136 (30.2)
GRADE 2	153 (48.1)	117 (37.0)	216 (48.0)
GRADE 3	51 (16.0)	52 (16.5)	69 (15.3)
GRADE 4	9 (2.8)	15 (4.7)	13 (2.9)
NOT REPORTED	0	1	1
ANY GRADE	306 (96.2)	301 (95.3)	434 (96.4)
GRADE 3-4	60 (18.9)	67 (21.2)	82 (18.2)
PLATELET COUNT			
GRADE 0	52 (16.4)	70 (22.2)	92 (20.4)
GRADE 1	152 (47.8)	140 (44.3)	204 (45.3)
GRADE 2	53 (16.7)	42 (13.3)	75 (16.7)
GRADE 3	35 (11.0)	37 (11.7)	48 (10.7)
GRADE 4	26 (8.2)	27 (8.5)	31 (6.9)
NOT REPORTED	0	1	1
ANY GRADE	266 (83.6)	246 (77.8)	358 (79.6)
GRADE 3-4	61 (19.2)	64 (20.3)	79 (17.6)

Toxicity Scale: CTC version 3.0
Includes laboratory test results with date after the first dosing date and on or prior to the last dosing date +60 days.
Percentages for each lab test are out of the number of treated subjects with labs recorded in the period.
Pooled E-Ld: HuLuc63-1703, CA204-004 (E-Ld), CA204-005, and CA204-007.
Program Source: /projects/bms211263/stats/primary/prog/tables/rt-lb.sas　　13FEB2015:00:57:56

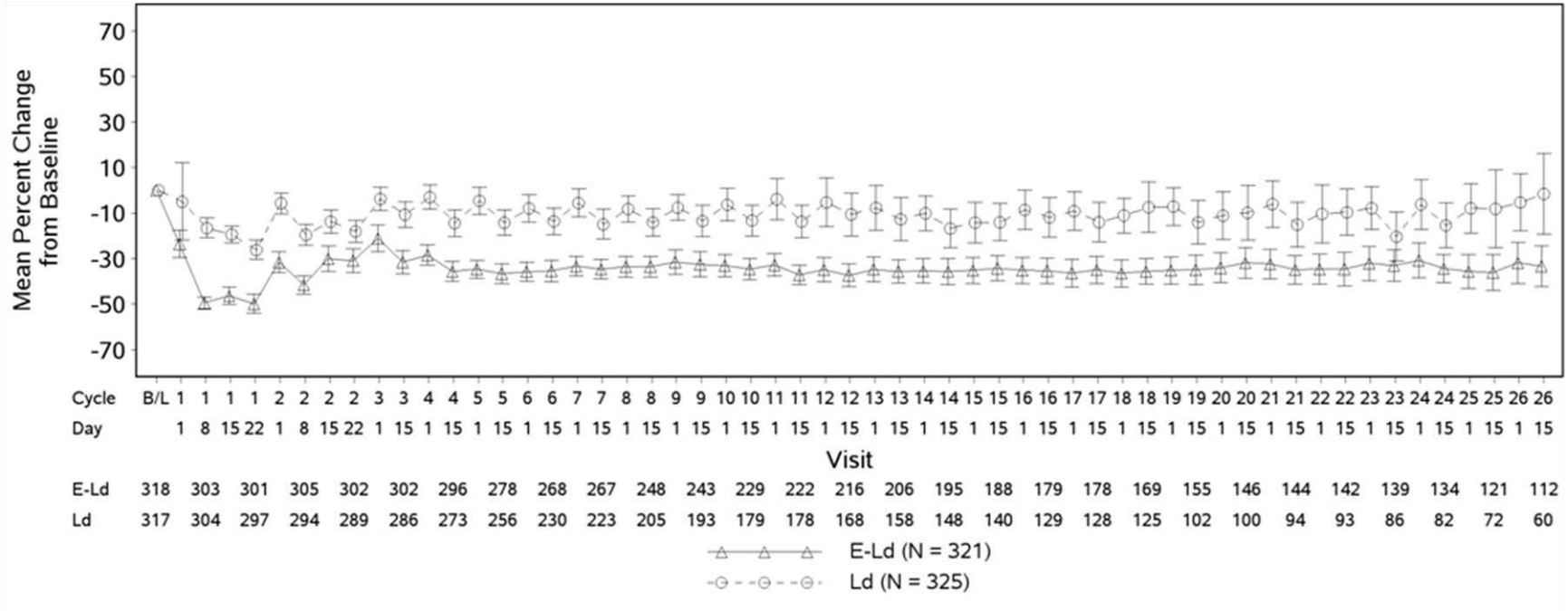
Lab Test Description Toxicity Grade	CA204-004 E-Ld N = 318	CA204-004 Ld N = 317	Pooled E-Ld E-Ld N = 451
LEUKOCYTES			
GRADE 0	30 (9.4)	37 (11.7)	43 (9.6)
GRADE 1	72 (22.6)	73 (23.1)	102 (22.7)
GRADE 2	113 (35.5)	125 (39.6)	161 (35.8)
GRADE 3	88 (27.7)	69 (21.8)	122 (27.1)
GRADE 4	15 (4.7)	12 (3.8)	22 (4.9)
NOT REPORTED	0	1	1
ANY GRADE	288 (90.6)	279 (88.3)	407 (90.4)
GRADE 3-4	103 (32.4)	81 (25.6)	144 (32.0)
LYMPHOCYTES (ABSOLUTE)			
GRADE 0	2 (0.6)	5 (1.6)	3 (0.7)
GRADE 1	16 (5.0)	64 (20.3)	19 (4.3)
GRADE 2	56 (17.6)	93 (29.4)	75 (16.9)
GRADE 3	170 (53.5)	130 (41.1)	245 (55.1)
GRADE 4	74 (23.3)	24 (7.6)	103 (23.1)
NOT REPORTED	0	1	6
ANY GRADE	316 (99.4)	311 (98.4)	442 (99.3)
GRADE 3-4	244 (76.7)	154 (48.7)	348 (78.2)

Toxicity Scale: CTC version 3.0
Includes laboratory test results with date after the first dosing date and on or prior to the last dosing date +60 days.
Percentages for each lab test are out of the number of treated subjects with labs recorded in the period.
Pooled E-Ld: HuLuc63-1703, CA204-004 (E-Ld), CA204-005, and CA204-007.
Program Source: /projects/bms211263/stats/primary/prog/tables/rt-lb.sas 13FEB2015:00:57:56

Lab Test Description Toxicity Grade	CA204-004 E-Ld N = 318	CA204-004 Ld N = 317	Pooled E-Ld E-Ld N = 451
CALCULATED ABSOLUTE NEUTROPHIL COUNT			
GRADE 0	58 (18.2)	35 (11.1)	94 (21.1)
GRADE 1	68 (21.4)	58 (18.4)	93 (20.9)
GRADE 2	85 (26.7)	85 (26.9)	114 (25.6)
GRADE 3	77 (24.2)	106 (33.5)	108 (24.3)
GRADE 4	30 (9.4)	32 (10.1)	36 (8.1)
NOT REPORTED	0	1	6
ANY GRADE	260 (81.8)	281 (88.9)	351 (78.9)
GRADE 3-4	107 (33.6)	138 (43.7)	144 (32.4)

Toxicity Scale: CTC version 3.0
Includes laboratory test results with date after the first dosing date and on or prior to the last dosing date +60 days.
Percentages for each lab test are out of the number of treated subjects with labs recorded in the period.
Pooled E-Ld: HuLuc63-1703, CA204-004 (E-Ld), CA204-005, and CA204-007.
Program Source: /projects/bms211263/stats/primary/prog/tables/rt-lb.sas 13FEB2015:00:57:56

Figure 3.1.1-1: リンパ球絶対数のベースラインからの平均変化量（004 試験、治験薬投与例）



Number of Subjects with baseline value and visit X.
Source: Refer to Figure 8.8.1-1 in CA204004 CSR

3.1.1.1 日本人集団（004 試験の日本人部分集団及び 005 試験）

004 試験の日本人部分集団における血液学的検査値異常を Table 3.1.1.1-1 に示す。

004 試験の日本人部分集団で認められた血液学的検査値異常（全 grade）の発現割合はいずれの投与群でもほぼ同様であった。Grade 3 又は 4 の血液学的検査値異常の発現割合については、ヘモグロビン、血小板数、好中球絶対数は、E-Ld 群及び Ld 群に明らかな差は認められず、004 試験の全体の結果とおおむね同様であった。Grade 3 又は 4 のリンパ球絶対数の減少の発現割合は Ld 群（58.6%）と比較し、E-Ld 群（83.9%）で数値的に高かったが、004 試験全体でも E-Ld 群で Ld 群よりも異常の割合が高く、日本人と試験全体でおおむね同様であった。リンパ球絶対数の平均変化量の要約統計量を Visit ごとに APPENDIX 66 に示す。

005 試験における grade 3 又は 4 の血液学的検査値異常は、【モジュール 5.3.3.2-1、Table S.7.1.1】に示す。

Table 3.1.1.1-1: 血液学的検査値の最異常 grade（004 試験、日本人部分集団、治験薬投与例）

Lab Test Description Toxicity Grade	E-Ld N = 31	Ld N = 29	Total N = 60
HEMOGLOBIN			
GRADE 0	2 (6.5)	1 (3.4)	3 (5.0)
GRADE 1	9 (29.0)	13 (44.8)	22 (36.7)
GRADE 2	14 (45.2)	11 (37.9)	25 (41.7)
GRADE 3	4 (12.9)	2 (6.9)	6 (10.0)
GRADE 4	2 (6.5)	2 (6.9)	4 (6.7)
ANY GRADE	29 (93.5)	28 (96.6)	57 (95.0)
GRADE 3-4	6 (19.4)	4 (13.8)	10 (16.7)
PLATELET COUNT			
GRADE 0	4 (12.9)	4 (13.8)	8 (13.3)
GRADE 1	17 (54.8)	16 (55.2)	33 (55.0)
GRADE 2	9 (29.0)	5 (17.2)	14 (23.3)
GRADE 3	1 (3.2)	3 (10.3)	4 (6.7)
GRADE 4	0	1 (3.4)	1 (1.7)
ANY GRADE	27 (87.1)	25 (86.2)	52 (86.7)
GRADE 3-4	1 (3.2)	4 (13.8)	5 (8.3)
LEUKOCYTES			
GRADE 0	0	7 (24.1)	7 (11.7)
GRADE 1	5 (16.1)	5 (17.2)	10 (16.7)
GRADE 2	19 (61.3)	14 (48.3)	33 (55.0)
GRADE 3	6 (19.4)	3 (10.3)	9 (15.0)
GRADE 4	1 (3.2)	0	1 (1.7)
ANY GRADE	31 (100.0)	22 (75.9)	53 (88.3)
GRADE 3-4	7 (22.6)	3 (10.3)	10 (16.7)

Toxicity Scale: CTC version 3.0
Includes laboratory test results with date after the first dosing date and on or prior to the last dosing date +60 days.
Percentages for each lab test are out of the number of treated subjects with labs recorded in the period.
Program Source: /projects/bms111382/stats/Japan/prog/tables/rt-lb.sas 21JAN2015:06:10:01

Lab Test Description Toxicity Grade	E-Ld N = 31	Ld N = 29	Total N = 60
LYMPHOCYTES (ABSOLUTE)			
GRADE 0	0	0	0
GRADE 1	1 (3.2)	4 (13.8)	5 (8.3)
GRADE 2	4 (12.9)	8 (27.6)	12 (20.0)
GRADE 3	17 (54.8)	14 (48.3)	31 (51.7)
GRADE 4	9 (29.0)	3 (10.3)	12 (20.0)
ANY GRADE	31 (100.0)	29 (100.0)	60 (100.0)
GRADE 3-4	26 (83.9)	17 (58.6)	43 (71.7)
CALCULATED ABSOLUTE NEUTROPHIL COUNT			
GRADE 0	2 (6.5)	3 (10.3)	5 (8.3)
GRADE 1	8 (25.8)	9 (31.0)	17 (28.3)
GRADE 2	10 (32.3)	7 (24.1)	17 (28.3)
GRADE 3	9 (29.0)	9 (31.0)	18 (30.0)
GRADE 4	2 (6.5)	1 (3.4)	3 (5.0)
ANY GRADE	29 (93.5)	26 (89.7)	55 (91.7)
GRADE 3-4	11 (35.5)	10 (34.5)	21 (35.0)

Toxicity Scale: CTC version 3.0
Includes laboratory test results with date after the first dosing date and on or prior to the last dosing date +60 days.
Percentages for each lab test are out of the number of treated subjects with labs recorded in the period.
Program Source: /projects/bms111382/stats/Japan/prog/tables/rt-lb.sas 21JAN2015:06:10:01

3.1.2 E-Bd 併用療法（009 試験及び 1702 試験）

009 試験における血液学的検査値異常を Table 3.1.2-1 に示す。

009 試験で認められた血液学的検査値異常（全 grade）の割合はいずれの投与群でもほぼ同様であった。Grade 3 又は 4 の血液学的検査値異常の発現割合については、Bd 群と比較して E-Bd 群で発現割合が数値的に高かったものは、リンパ球絶対数の減少であった（E-Bd 群 60.3%、Bd 群 48.6%）。

009 試験における、リンパ球絶対数のベースラインからの平均変化量の推移（サイクル 21 まで）を Figure 3.1.2-1 に示す。Visit ごとの平均変化量の要約統計量を APPENDIX 67 に示す。E-Bd 群では、リンパ球絶対数の減少は、投与初期（サイクル 1）からみられ、サイクル 3 Day 1 以降は Bd 群との差は見られなかった。Grade 3 又は 4 のリンパ球絶対数の減少は E-Bd 群で多く認められたが、投与期間を考慮した感染の発現数は、100 人年あたり E-Bd 群 147 及び Bd 群 169 であり Bd 群の方が数値的に高かった。

1702 試験では、ベースラインで grade 1 以下だった血液学的検査値が投与後に grade 3 又は 4 となったものは、リンパ球絶対数の減少（39.3%、11/28 例）、血小板数減少（14.3%、11/28 例）、好中球絶対数の減少（10.7%、11/28 例）及び白血球数の減少（7.1%、2/28 例）に認められた（【モジュール 5.3.3.2-3、Table 14.3_4.1】）。

Table 3.1.2-1:　　血液学的検査値の最異常 grade（009 試験、治験薬投与例）

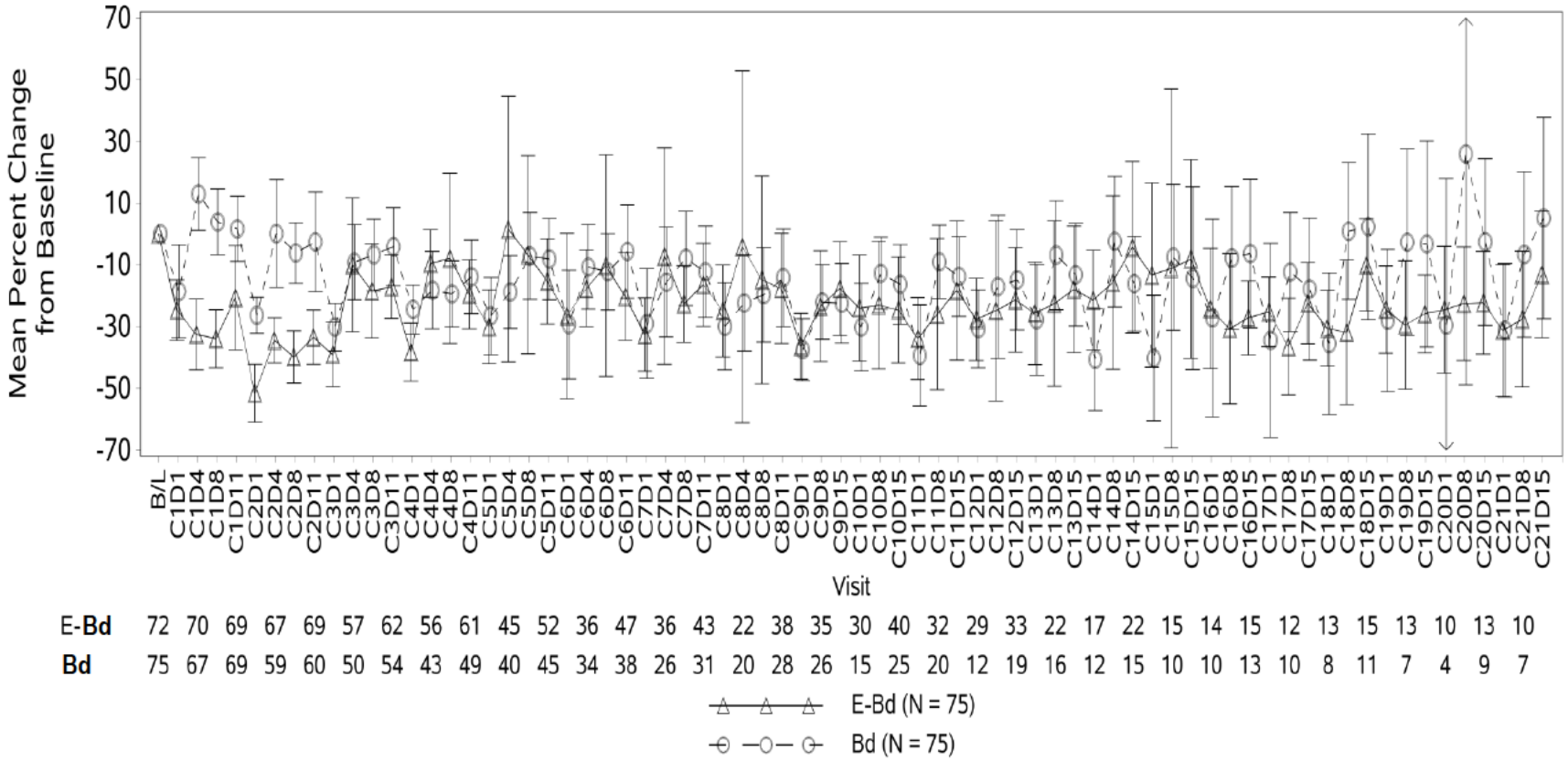
Lab Test Description Toxicity Grade	E-Bd N = 75	Bd N = 75	Total N = 150
HEMOGLOBIN			
GRADE 0	0	1 (1.4)	1 (0.7)
GRADE 1	36 (49.3)	35 (47.3)	71 (48.3)
GRADE 2	35 (47.9)	28 (37.8)	63 (42.9)
GRADE 3	2 (2.7)	9 (12.2)	11 (7.5)
GRADE 4	0	1 (1.4)	1 (0.7)
NOT REPORTED	2	1	3
ANY GRADE	73 (100.0)	73 (98.6)	146 (99.3)
GRADE 3-4	2 (2.7)	10 (13.5)	12 (8.2)
PLATELET COUNT			
GRADE 0	11 (15.1)	12 (16.2)	23 (15.6)
GRADE 1	29 (39.7)	24 (32.4)	53 (36.1)
GRADE 2	15 (20.5)	13 (17.6)	28 (19.0)
GRADE 3	13 (17.8)	16 (21.6)	29 (19.7)
GRADE 4	5 (6.8)	9 (12.2)	14 (9.5)
NOT REPORTED	2	1	3
ANY GRADE	62 (84.9)	62 (83.8)	124 (84.4)
GRADE 3-4	18 (24.7)	25 (33.8)	43 (29.3)
LEUKOCYTES			
GRADE 0	32 (43.8)	28 (37.8)	60 (40.8)
GRADE 1	21 (28.8)	17 (23.0)	38 (25.9)
GRADE 2	15 (20.5)	19 (25.7)	34 (23.1)
GRADE 3	5 (6.8)	10 (13.5)	15 (10.2)
GRADE 4	0	0	0
NOT REPORTED	2	1	3
ANY GRADE	41 (56.2)	46 (62.2)	87 (59.2)
GRADE 3-4	5 (6.8)	10 (13.5)	15 (10.2)

Toxicity Scale: CTC version 3.0
Includes laboratory test results with date after the first dosing date and on or prior to the last dosing date +60 days.
Percentages for each lab test are out of the number of treated subjects with labs recorded in the period.
Program Source: /projects/bms209459/stats/primary/prog/tables/rt-lb.sas　　29APR2[redacted]:04:10:45

Lab Test Description Toxicity Grade	E-Bd N = 75	Bd N = 75	Total N = 150
LYMPHOCYTES (ABSOLUTE)			
GRADE 0	1 (1.4)	1 (1.4)	2 (1.4)
GRADE 1	5 (6.8)	17 (23.0)	22 (15.0)
GRADE 2	23 (31.5)	20 (27.0)	43 (29.3)
GRADE 3	33 (45.2)	31 (41.9)	64 (43.5)
GRADE 4	11 (15.1)	5 (6.8)	16 (10.9)
NOT REPORTED	2	1	3
ANY GRADE	72 (98.6)	73 (98.6)	145 (98.6)
GRADE 3-4	44 (60.3)	36 (48.6)	80 (54.4)
CALCULATED ABSOLUTE NEUTROPHIL COUNT			
GRADE 0	51 (69.9)	34 (45.9)	85 (57.8)
GRADE 1	7 (9.6)	13 (17.6)	20 (13.6)
GRADE 2	11 (15.1)	16 (21.6)	27 (18.4)
GRADE 3	3 (4.1)	10 (13.5)	13 (8.8)
GRADE 4	1 (1.4)	1 (1.4)	2 (1.4)
NOT REPORTED	2	1	3
ANY GRADE	22 (30.1)	40 (54.1)	62 (42.2)
GRADE 3-4	4 (5.5)	11 (14.9)	15 (10.2)

Toxicity Scale: CTC version 3.0
Includes laboratory test results with date after the first dosing date and on or prior to the last dosing date +60 days.
Percentages for each lab test are out of the number of treated subjects with labs recorded in the period.
Program Source: /projects/bms209459/stats/primary/prog/tables/rt-lb.sas 29APR2[redacted]:04:10:45

Figure 3.1.2-1: リンパ球絶対数のベースラインからの平均変化量（009 試験、治験薬投与例）



Number of Subjects with baseline value and visit X.
Source: Refer to Figure 8.9.1-1 in CA204009 CSR

3.2 血液生化学検査

3.2.1 E-Ld 併用療法

血液生化学検査項目については、統合解析を実施していないため、各試験の結果に基づき記載する。

004 試験における grade 3 又は 4 の血液生化学検査値異常を Table 3.2.1-1 に示す。004 試験の血液生化学検査値の異常は投与群間で大きな違いはなかった。Grade 3 又は 4 の血液生化学検査値の異常のうち、いずれかの群で 5%以上の被験者で認められたものは、ナトリウム低値、カリウム高値及び低値、カルシウム低値、血糖高値であった。

1703 試験で、最もよく見られた血液生化学検査値の異常は、血糖高値であった。

005 試験の結果については、日本人集団として 3.2.1.1 項に示す。

007 試験では、grade 3 又は 4 の血液生化学検査値の異常のうち、全体で 5%以上の被験者で認められたものは、血糖高値（30.8%）、カルシウム低値（11.5%）、ナトリウム低値（7.7%）及びカリウム高値（7.7%）であった。（【モジュール 5.3.3.3-1、Table S.7.3】）。

Table 3.2.1-1: Grade 3 又は 4 の血液生化学検査値異常（004 試験、治験薬投与例）

Chemistry laboratory tests, N (%)	E-Ld N=318	Ld N=317
SODIUM, SERUM, HIGH	1 (0.3)	1 (0.3)
SODIUM, SERUM, LOW	34 (10.7)	32 (10.1)
POTASSIUM, SERUM, HIGH	21 (6.6)	5 (1.6)
POTASSIUM, SERUM, LOW	37 (11.6)	29 (9.2)
CALCIUM, TOTAL, HIGH	7 (2.2)	9 (2.8)
CALCIUM, TOTAL, LOW	36 (11.3)	16 (5.0)
GLUCOSE, SERUM, HIGH	54 (17.0)	32 (10.2)

Source: refer to Table S.7.3 in CA204004 CSR

3.2.1.1 日本人集団（004 試験の日本人部分集団及び 005 試験）

004 試験の日本人部分集団における血液生化学検査値異常を Table 3.2.1.1-1 に示す。Grade 3 又は 4 の血液生化学検査値の異常のうち、E-Ld 群で 10%以上の被験者で認められたものは、血糖高値（E-Ld 群 16.1%及び Ld 群 6.9%）であった。

005 試験で検査を実施した項目（ナトリウム及びカリウム）について、grade 3 又は 4 の血液生化学検査値異常は認められなかった（【モジュール 5.3.3.2-1、Table S.7.1.5】）。

Table 3.2.1.1-1:　　血液生化学検査の最異常 grade（004 試験、日本人部分集団、治験薬投与例）

Lab Test Description Toxicity Grade	E-Ld N = 31	Ld N = 29	Total N = 60
SODIUM, SERUM, HIGH			
GRADE 0	27 (87.1)	27 (93.1)	54 (90.0)
GRADE 1	4 (12.9)	1 (3.4)	5 (8.3)
GRADE 2	0	1 (3.4)	1 (1.7)
GRADE 3	0	0	0
GRADE 4	0	0	0
ANY GRADE	4 (12.9)	2 (6.9)	6 (10.0)
GRADE 3-4	0	0	0
SODIUM, SERUM, LOW			
GRADE 0	12 (38.7)	10 (34.5)	22 (36.7)
GRADE 1	17 (54.8)	17 (58.6)	34 (56.7)
GRADE 2	0	0	0
GRADE 3	2 (6.5)	1 (3.4)	3 (5.0)
GRADE 4	0	1 (3.4)	1 (1.7)
ANY GRADE	19 (61.3)	19 (65.5)	38 (63.3)
GRADE 3-4	2 (6.5)	2 (6.9)	4 (6.7)

Toxicity Scale: CTC version 3.0
Includes laboratory test results with date after the first dosing date and on or prior to the last dosing date +60 days.
Percentages for each lab test are out of the number of treated subjects with labs recorded in the period.
Random glucose is reported.
Program Source: /projects/bms111382/stats/Japan/prog/tables/rt-lb-chemistry.sas　　21JAN2015:06:12:00

Lab Test Description Toxicity Grade	E-Ld N = 31	Ld N = 29	Total N = 60
POTASSIUM, SERUM, HIGH			
GRADE 0	18 (58.1)	18 (62.1)	36 (60.0)
GRADE 1	10 (32.3)	9 (31.0)	19 (31.7)
GRADE 2	2 (6.5)	1 (3.4)	3 (5.0)
GRADE 3	1 (3.2)	1 (3.4)	2 (3.3)
GRADE 4	0	0	0
ANY GRADE	13 (41.9)	11 (37.9)	24 (40.0)
GRADE 3-4	1 (3.2)	1 (3.4)	2 (3.3)
POTASSIUM, SERUM, LOW			
GRADE 0	15 (48.4)	15 (51.7)	30 (50.0)
GRADE 1	14 (45.2)	11 (37.9)	25 (41.7)
GRADE 2	0	0	0
GRADE 3	2 (6.5)	3 (10.3)	5 (8.3)
GRADE 4	0	0	0
ANY GRADE	16 (51.6)	14 (48.3)	30 (50.0)
GRADE 3-4	2 (6.5)	3 (10.3)	5 (8.3)

Toxicity Scale: CTC version 3.0
Includes laboratory test results with date after the first dosing date and on or prior to the last dosing date +60 days.
Percentages for each lab test are out of the number of treated subjects with labs recorded in the period.
Random glucose is reported.
Program Source: /projects/bms111382/stats/Japan/prog/tables/rt-lb-chemistry.sas 21JAN2015:06:12:00

Lab Test Description Toxicity Grade	E-Ld N = 31	Ld N = 29	Total N = 60
BICARBONATE			
GRADE 0	2 (100.0)	2 (100.0)	4 (100.0)
GRADE 1	0	0	0
GRADE 2	0	0	0
GRADE 3	0	0	0
GRADE 4	0	0	0
NOT REPORTED	29	27	56
ANY GRADE	0	0	0
GRADE 3-4	0	0	0
CALCIUM, TOTAL, HIGH			
GRADE 0	30 (96.8)	27 (93.1)	57 (95.0)
GRADE 1	1 (3.2)	2 (6.9)	3 (5.0)
GRADE 2	0	0	0
GRADE 3	0	0	0
GRADE 4	0	0	0
ANY GRADE	1 (3.2)	2 (6.9)	3 (5.0)
GRADE 3-4	0	0	0

Toxicity Scale: CTC version 3.0
Includes laboratory test results with date after the first dosing date and on or prior to the last dosing date +60 days.
Percentages for each lab test are out of the number of treated subjects with labs recorded in the period.
Random glucose is reported.
Program Source: /projects/bms111382/stats/Japan/prog/tables/rt-lb-chemistry.sas 21JAN2015:06:12:00

Lab Test Description Toxicity Grade	E-Ld N = 31	Ld N = 29	Total N = 60
CALCIUM, TOTAL, LOW			
GRADE 0	2 (6.5)	7 (24.1)	9 (15.0)
GRADE 1	17 (54.8)	11 (37.9)	28 (46.7)
GRADE 2	10 (32.3)	11 (37.9)	21 (35.0)
GRADE 3	1 (3.2)	0	1 (1.7)
GRADE 4	1 (3.2)	0	1 (1.7)
ANY GRADE	29 (93.5)	22 (75.9)	51 (85.0)
GRADE 3-4	2 (6.5)	0	2 (3.3)
GLUCOSE, SERUM, HIGH			
GRADE 0	0	2 (6.9)	2 (3.3)
GRADE 1	14 (45.2)	11 (37.9)	25 (41.7)
GRADE 2	12 (38.7)	14 (48.3)	26 (43.3)
GRADE 3	5 (16.1)	2 (6.9)	7 (11.7)
GRADE 4	0	0	0
ANY GRADE	31 (100.0)	27 (93.1)	58 (96.7)
GRADE 3-4	5 (16.1)	2 (6.9)	7 (11.7)

Toxicity Scale: CTC version 3.0
Includes laboratory test results with date after the first dosing date and on or prior to the last dosing date +60 days.
Percentages for each lab test are out of the number of treated subjects with labs recorded in the period.
Random glucose is reported.
Program Source: /projects/bms111382/stats/Japan/prog/tables/rt-lb-chemistry.sas 21JAN2015:06:12:00

Lab Test Description Toxicity Grade	E-Ld N = 31	Ld N = 29	Total N = 60
GLUCOSE, SERUM, LOW			
GRADE 0	30 (96.8)	28 (96.6)	58 (96.7)
GRADE 1	1 (3.2)	1 (3.4)	2 (3.3)
GRADE 2	0	0	0
GRADE 3	0	0	0
GRADE 4	0	0	0
ANY GRADE	1 (3.2)	1 (3.4)	2 (3.3)
GRADE 3-4	0	0	0

Toxicity Scale: CTC version 3.0
Includes laboratory test results with date after the first dosing date and on or prior to the last dosing date +60 days.
Percentages for each lab test are out of the number of treated subjects with labs recorded in the period.
Random glucose is reported.
Program Source: /projects/bms111382/stats/Japan/prog/tables/rt-lb-chemistry.sas 21JAN2015:06:12:00

3.2.2 E-Bd 併用療法（009 試験及び 1702 試験）

009 試験における grade 3 又は 4 の血液生化学検査値異常を Table 3.2.2-1 に示す。009 試験の血液生化学検査値の異常は投与群間で大きな違いはなかった。Grade 3 又は 4 の血液生化学検査値の異常のうち、いずれかの群で 5%以上の被験者で認められたものは、ナトリウム低値、カリウム高値及び低値及び血糖高値であった。

1702 試験では、ベースラインで grade 1 以下だった血液生化学検査値が投与後に grade 3 又は 4 となったものは、カリウム（10.7%、3/28 例）、カルシウム（7.1%、2/28 例）、随時血糖（7.1%、2/28 例）及びナトリウム（3.6%、1/28 例）であった（【モジュール 5.3.3.2-3、Table 14.3_4.1】）。

Table 3.2.2-1: Grade 3 又は 4 の血液生化学検査値異常（009 試験、治験薬投与例）

Chemistry laboratory tests, N (%)	E-Bd N=75	Bd N=75
SODIUM, SERUM, HIGH	0	1 (1.4)
SODIUM, SERUM, LOW	7 (9.6)	8 (10.8)
POTASSIUM, SERUM, HIGH	4 (5.5)	1 (1.4)
POTASSIUM, SERUM, LOW	6 (8.2)	3 (4.1)
CALCIUM, TOTAL, HIGH	0	1 (1.4)
CALCIUM, TOTAL, LOW	2 (2.7)	3 (4.1)
GLUCOSE, SERUM, HIGH	13 (17.8)	6 (8.1)

Source: refer to Table S.7.3 in CA204009 CSR

3.3 肝機能検査

3.3.1 E-Ld 併用療法（004 試験及び統合 E-Ld 群）

004 試験における肝機能検査異常を APPENDIX 68 に、ベースラインにおける肝機能検査値の最異常 grade は APPENDIX 69 に示す。

004 試験では、grade 3 又は 4 の肝機能検査値異常の発現割合は、ALP 高値（E-Ld 群 1.3%及び Ld 群 0%、以下同順）、AST 高値（2.8%及び 2.5%）、ALT 高値（5.0%及び 4.1%）及び総ビリルビン高値（2.5%及び 0.6%）であり、いずれも Ld 群と比較し E-Ld 群で数値的に高かった。投与後の ALT 又は AST の値が得られている 632 例の被験者のうち、pDILI に該当したのは、それぞれ、1.9%（6/318 例）及び 0.6%（2/314 例）であった。E-Ld 群において pDILI に該当した被験者の一覧を Table 3.3.1 -

1 に示す。本薬との因果関係が否定できない 1 例（CA204004-4401-513）を除き、肝機能検査値の上昇は薬物性肝障害以外に起因するものと考えられた。

1703 試験、005 試験及び 007 試験では、pDILI に該当した被験者はいなかった（【モジュール 5.3.5.2-1、Table 71】、【モジュール 5.3.3.2-1、Appendix 7.1.3.3】及び【モジュール 5.3.3.3-1、Table S.7.4】）。

統合 E-Ld 群では、肝機能検査値異常の発現割合は 004 試験の結果と同様であった。

Table 3.3.1-1: pDILI に該当した被験者一覧（004 試験、E-Ld 群）

Subject ID Age/gender/race	Medical History	Study drug discontinued due to the event? (Y/N)	Final Diagnosis
CA204004-2400-484 5[redacted]/M/C	Hypertension, eczema, diabetes, gastroesophageal reflux, constipation, kidney stones, rectal bleeding, prostatic hypertrophy, joint pain, asthma, hyperuricemia	N	not reported
CA204004-4401-513 5[redacted]/M/C	Hepatic steatosis, hypertension, rhinitis, diabetes, depression	Y	Hepatitis
CA204004-4405-759 6[redacted]/F/C	Ovarian cyst, hypoxic pulmonary disease, back pain	N	Cholelithiasis
CA204004-4510-647 7[redacted]/F/C	Thyroidectomy, anemia, thrombocytopenia, renal insufficiency, hypertension, hip pain, dyspnea	N	Porta hepatis tumor
CA204004-4600-251 7[redacted]/M/C	Hypertension, coronary artery disease, renal insufficiency disease, hyperlipidemia, hyperuricemia, anemia	N	Elevated LFTs concurrent with respiratory tract infection
CA204004-5208-568 6[redacted]/M/C	Thrombophilia, ischemic stroke, hypertension, right bundle branch block	N	Cholangitis

Potential DILI defined as AST or ALT > 3 ULN and TBILI > 2 ULN and ALP < 2 ULN
Source: refer to Table 8.8.3-2 in CA204004 CSR

3.3.1.1 日本人集団（004 試験の日本人部分集団及び 005 試験）

004 試験の日本人部分集団における肝機能検査値異常を Table 3.3.1.1-1 に示す。

004 試験日本人部分集団では、grade 3 又は 4 の肝機能検査値異常の発現割合は全体的に低かった。pDILI に該当した被験者はいなかった（Table 3.3.1.1-2）。

005 試験では、grade 3 又は 4 の ALT 高値及び AST 高値が各群 1 例ずつに認められた。pDILI に該当した被験者はいなかった（【モジュール 5.3.3.2-1、Table S.7.1.3】及び【モジュール 5.3.3.2-1、Appendix 7.1.3.1】）。

Table 3.3.1.1-1: 肝機能及び腎機能検査値の最異常 grade（004 試験、日本人部分集団、治験薬投与例）

Lab Test Description Toxicity Grade	E-Ld N = 31	Ld N = 29	Total N = 60
ALKALINE PHOSPHATASE (ALP)			
GRADE 0	17 (54.8)	19 (65.5)	36 (60.0)
GRADE 1	8 (25.8)	8 (27.6)	16 (26.7)
GRADE 2	5 (16.1)	2 (6.9)	7 (11.7)
GRADE 3	1 (3.2)	0	1 (1.7)
GRADE 4	0	0	0
ANY GRADE	14 (45.2)	10 (34.5)	24 (40.0)
GRADE 3-4	1 (3.2)	0	1 (1.7)
ASPARTATE AMINOTRANSFERASE (AST)			
GRADE 0	16 (51.6)	10 (34.5)	26 (43.3)
GRADE 1	13 (41.9)	14 (48.3)	27 (45.0)
GRADE 2	1 (3.2)	4 (13.8)	5 (8.3)
GRADE 3	1 (3.2)	1 (3.4)	2 (3.3)
GRADE 4	0	0	0
ANY GRADE	15 (48.4)	19 (65.5)	34 (56.7)
GRADE 3-4	1 (3.2)	1 (3.4)	2 (3.3)
ALANINE AMINOTRANSFERASE (ALT)			
GRADE 0	10 (32.3)	10 (34.5)	20 (33.3)
GRADE 1	16 (51.6)	12 (41.4)	28 (46.7)
GRADE 2	4 (12.9)	6 (20.7)	10 (16.7)
GRADE 3	1 (3.2)	1 (3.4)	2 (3.3)
GRADE 4	0	0	0
ANY GRADE	21 (67.7)	19 (65.5)	40 (66.7)
GRADE 3-4	1 (3.2)	1 (3.4)	2 (3.3)

Toxicity Scale: CTC version 3.0
Includes laboratory test results with date after the first dosing date and on or prior to the last dosing date +60 days.
Percentages for each lab test are out of the number of treated subjects with labs recorded in the period.
Program Source: /projects/bms111382/stats/Japan/prog/tables/rt-lb.sas 21JAN2015:06:10:58

Lab Test Description Toxicity Grade	E-Ld N = 31	Ld N = 29	Total N = 60
BILIRUBIN, TOTAL			
GRADE 0	19 (61.3)	19 (65.5)	38 (63.3)
GRADE 1	8 (25.8)	6 (20.7)	14 (23.3)
GRADE 2	3 (9.7)	4 (13.8)	7 (11.7)
GRADE 3	1 (3.2)	0	1 (1.7)
GRADE 4	0	0	0
ANY GRADE	12 (38.7)	10 (34.5)	22 (36.7)
GRADE 3-4	1 (3.2)	0	1 (1.7)
CREATININE			
GRADE 0	13 (41.9)	17 (58.6)	30 (50.0)
GRADE 1	16 (51.6)	10 (34.5)	26 (43.3)
GRADE 2	1 (3.2)	1 (3.4)	2 (3.3)
GRADE 3	1 (3.2)	0	1 (1.7)
GRADE 4	0	1 (3.4)	1 (1.7)
ANY GRADE	18 (58.1)	12 (41.4)	30 (50.0)
GRADE 3-4	1 (3.2)	1 (3.4)	2 (3.3)
ALBUMIN			
GRADE 0	0	0	0
GRADE 1	14 (45.2)	19 (65.5)	33 (55.0)
GRADE 2	17 (54.8)	9 (31.0)	26 (43.3)
GRADE 3	0	1 (3.4)	1 (1.7)
GRADE 4	0	0	0
ANY GRADE	31 (100.0)	29 (100.0)	60 (100.0)
GRADE 3-4	0	1 (3.4)	1 (1.7)

Toxicity Scale: CTC version 3.0
Includes laboratory test results with date after the first dosing date and on or prior to the last dosing date +60 days.
Percentages for each lab test are out of the number of treated subjects with labs recorded in the period.
Program Source: /projects/bms111382/stats/Japan/prog/tables/rt-lb.sas 21JAN2015:06:10:58

Table 3.3.1.1-2: pDILI に該当した被験者の割合（004 試験、日本人部分集団、治験薬投与例）

	E-Ld N = 31	Ld N = 29	Total N = 60
SUBJECTS WITH AT LEAST ONE ALT OR AST ASSESSMENT	31	29	60
AST OR ALT > 3ULN AND TBILI > 2ULN AND ALP < 2ULN	0	0	0

Percentages are out of the number of treated subjects with at least one ALT or AST assessment with date after the first dosing date and on or prior to the last dosing date +60 days.
The timing for total bilirubin rising to >2xULN needs to be concomitant with or within 30 days after ALT or AST rising to >3xULN. ALP needs to be <2xULN at the time of or within 2 weeks before ALT or AST rising to >3xULN or TBILI>2xULN. This means a normal ALP value (< 2xULN) must be present within 2 weeks of either the ALT/AST criteria or the TBILI criteria.
Program Source: /projects/bms111382/stats/Japan/prog/tables/rt-lb-pdili.sas 22JAN2015:03:55:04

3.3.2 E-Bd 併用療法（009 試験及び 1702 試験）

009 試験における肝機能検値査異常を APPENDIX 70 に、ベースラインにおける肝機能検査値の最異常 grade は APPENDIX 71 に示す。

009 試験では、grade 3 又は 4 の肝機能検査値異常が認められたのは E-Bd 群のみであり、発現割合は、ALP 高値 1.4%、AST 高値 2.8%、ALT 高値 4.1%であった。Grade 3 又は 4 の総ビリルビン高値は認められなかった。投与後の ALT 又は AST の値が得られている 147 例の被験者のうち、pDILI に該当した被験者は、E-Bd 群の 1 例（CA204009-4963-70）であった。本被験者は 6[redacted] 歳男性で、Day 158 に grade 3 の B 型肝炎を発現し、Day 200、209、216、217、230 にも DILI に該当した肝機能検査値異常が認められた。治験薬は Day 277 に中止され、最終追跡時点では転帰は未回復であった。治験担当医師により治験薬との因果関係はなしとされた。

1702 試験の本薬 10 mg/kg 群では、grade 3 又は 4 の肝機能検査値異常が認められた被験者はいなかった。本薬 20 mg/kg 群では grade 4 の総ビリルビンの上昇（PT：血中ビリルビン増加）が 1 例で認められた。本薬との因果関係はなしとされた。

3.4 腎機能検査

004 試験及び 009 試験では、クレアチニンクリアランスが 0.5 mL/sec（30 mL/min）以上であった被験者を組み入れた。

3.4.1 E-Ld 併用療法（004 試験及び統合 E-Ld 群）

004 試験における腎機能検査値異常を APPENDIX 68 に、ベースラインにおける腎機能検査値の最異常 grade は APPENDIX 69 に示す。

004 試験では、ベースラインのクレアチニンの最異常 grade ごとの被験者の割合は投与群間で差はなかったが、クレアチニンクリアランスが 0.5 mL/sec 以上 1.0 mL/sec 未満であった被験者は、Ld 群（22.8%）と比較し E-Ld 群（28.3%）の方が多かった（【モジュール 5.3.5.1-1、Table S.3.11】）。投与後の grade 3 又は 4 のクレアチニン異常値の発現割合は投与群間で差はなかった（E-Ld 群 2.5%及び Ld 群 2.8%）。

統合 E-Ld 群では、投与後の grade 3 又は 4 のクレアチニン異常値が認められた被験者の割合は 4.9%であり、004 試験と比較し数値的にわずかに高かった。

3.4.1.1 日本人集団（004 試験の日本人部分集団及び 005 試験）

004 試験の日本人部分集団における腎機能検査値異常を Table 3.3.1.1-1 に示す。

004 試験の日本人部分集団では、grade 3 又は 4 の腎機能検査値異常の発現割合は、全体的に低く、E-Ld 群で特に高い傾向はみられなかった。

005 試験における、grade 3 又は 4 の腎機能検査値異常は認められなかった（【モジュール 5.3.3.2-1、Table S.7.1.3】）。

3.4.2 E-Bd 併用療法（009 試験及び 1702 試験）

009 試験における腎機能検査値異常を APPENDIX 70 に、ベースラインにおける腎機能検査値の最異常 grade は APPENDIX 71 に示す。

Grade 2 以下のクレアチニン異常については、投与群間に差はみられなかったが、grade 3 又は 4 のクレアチニン高値は Bd 群では認められなかったのに対し、E-Bd 群では 5.5%に認められた。

1702 試験では、grade 3 又は 4 のクレアチニン高値は認められなかった。

4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

4.1 バイタルサイン及び身体的所見

バイタルサインについては、統合解析を実施しなかったため、各試験の結果を基に評価した。004 試験、005 試験及び 009 試験では、本薬投与後に毎回、バイタルサインを測定した。004 試験及び 009 試験のバイタルサイン及び身体的所見の結果、005 試験のバイタルサインの結果からは、臨床的に重要と考えられる知見は得られなかった。

被験者ごとのバイタルサインの結果は各治験総括報告書に示した（004 試験：モジュール 5.3.5.1-1、Appendix 7.5、005 試験：モジュール 5.3.3.2-1、Appendix 7.3.1、009 試験：モジュール 5.3.5.1-2、Appendix 7.5）。

被験者ごとの身体的所見は各治験総括報告書に示した（004 試験：モジュール 5.3.5.1-1、Table S.3.2 及び Appendix 3.1、009 試験：モジュール 5.3.5.1-2、Table S.3.2 及び Appendix 3.1）。

4.2 心電図

本薬の QT/QTc 間隔への影響は、011 試験、004 試験の E-Ld 群（事前に同意が得られた被験者のみ）及び 005 試験の結果に基づき評価した。心電図異常に関連する有害事象についても検討した。

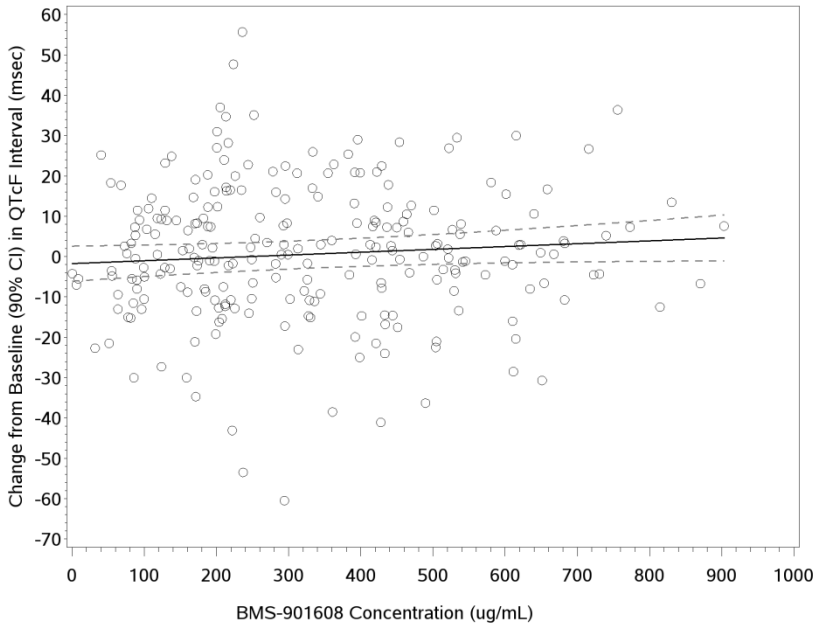
011 試験における、Fridericia の式で補正した QT 間隔（以下、QTcF）と本薬の血中濃度の関連を Figure 4.2-1 に示す。心電図の解析は、31 例の被験者を対象に実施された。本薬 10 又は 20 mg/kg の投与後に臨床的に意味のある用量又は濃度に依存した心電図の間隔の変化は認められなかった。466 msec を超える QT 間隔（補正なし）は認められなかった。あらかじめ規定した延長又は延長の境界に該当した被験者は、5 例であったが、480 msec を超える QTcF 又はベースラインから 60 msec 超の延長が認められた被験者はいなかった。また、PR 間隔が 200 msec を超えた被験者は 3 例、QRS 間隔が 120 msec を超えた被験者は 3 例、90 bpm 超の心拍数が観察された被験者は 14 例であった。心電図異常と関連性が疑われる有害事象は認められなかった。

004 試験における心電図の解析は、10 例の被験者を対象に実施された。480 msec を超える QT 間隔（補正なし）若しくは QTcF 又はベースラインから 60 msec 超の QTcF の延長が認められた被験者はいなかった。ベースラインからの QTcF の変化量は、サイクル 1 の Day 1 及びサイクル 2 の Day 22 では、10 msec 未満であったが、ばらつきが大きかった（範囲：-12.3～56 msec）。PR 間隔が 200 msec を超えた被験者、QRS 間隔が 110 msec を超えた被験者はいずれも少数であり、ベースラインと比較して 25%超の PR 間隔又は QRS 間隔の延長が認められた被験者はいなかった。心電図異常と関連性が疑われる有害事象は認められなかった。

005 試験では、2 例に心電図異常が認められた。1 例（CA204005-1-201）ではサイクル 1 の Day 8 に房室ブロックが認められた。もう 1 例（CA204005-2-101）では、Bazett の式で補正した QT 間隔（以下、QTcB）はベースラインでは 410 msec であったが、サイクル 1 の Day 8 には 447 msec となった。本被験者は治験薬の投与を 40 サイクル継続したが、サイクル 1 以降の QTcB は、427 msec を超えることはなかった。いずれの被験者も心血管障害の既往はなかった。これらの心電図異常は、治験責任医師等によりいずれも臨床的に重要とは考えられず、本薬の投与は継続された。

本薬が心電図に及ぼす影響については、【モジュール 2.7.2、4.1 項】に詳細を示す。

Figure 4.2-1:　　本薬の血中濃度と QTcF との相関（011 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

Model: Fixed coefficients repeated measures linear model, where the concentration is the explanatory variable.

The bold solid line represents the estimated population average and dashed lines represent corresponding 2-sided 90% confidence interval for the true population average.

Source: refer to Figure 8.8.3-1 in CA204011 CSR

4.3　　免疫原性

E-Ld 療法又は E-Bd 療法を評価した 004 試験、005 試験、007 試験及び 009 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。免疫原性に関する統合解析の結果は、【モジュール 2.7.2、4.2.1 項】に、各試験の結果は【モジュール 2.7.2、4.2.2 項】に示す。

本薬 10 mg/kg にて E-Ld 療法又は E-Bd 療法を受け、抗薬物抗体（以下、ADA）評価可能であった 390 例のうち、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。ADA 陽性が確認された試料の NAb を測定した試験は 004 試験のみであり、004 試験における投与期間中 ADA 陽性例のうち、持続陽性例は 2 例（いずれも NAb も陽性）、NAb 陽性例は 19 例であった。NAb 陽性例における本薬の安全性プロファイルは、他の被験者と同様であった。

全体的に、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 の抗体価は比較的低く、持続陽性例及び NAb 陽性例は少なかった。免疫原性に関連した

ADA/NAb の発現は、安全性に対して臨床的に意味のある影響はなかった。免疫原性が本薬のクリアランスに与える影響は、母集団薬物動態解析として評価した（【モジュール 2.7.2、3.2.6 項】）。

5 特別な患者集団及び状況下における安全性

004 試験、統合 E-Ld 群及び 009 試験の結果に基づき、［内因性要因年齢、人種、性別、細胞遺伝学的リスク（FISH 法）及び腎機能障害］及び外因性要因（地域、前治療及び ECOG PS）が E-Ld 療法及び E-Bd 療法の安全性に及ぼす影響を評価した。腎機能障害の影響については、007 試験の結果を用いて評価した。それぞれの項目について、すべての有害事象、死亡、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象及び注目すべき有害事象の発現割合を用いて検討した。

5.1 内因性要因

5.1.1 人口統計学的特性

5.1.1.1 年齢

年齢別（65 歳未満、65 歳以上 75 歳未満及び 75 歳以上）の有害事象の要約を Table 5.1.1.1-1（統合 E-Ld 群）及び Table 5.1.1.1-2（009 試験）に示す。

004 試験では、二次発がんを除き、年齢別の有害事象の発現割合はおおむね同様であった。二次発がんは、65 歳以上の被験者（65 歳以上 75 歳未満：10.1%、75 歳以上：9.1%）で 65 歳未満の被験者（3.0%）と比較し発現割合が数値的に高かった。

統合 E-Ld 群での年齢別の有害事象の発現割合は、004 試験の E-Ld 群の結果と同様に、二次発がんを除き、年齢別の有害事象の発現割合はおおむね同様であった。

009 試験においても、年齢によらず有害事象の発現割合はおおむね同様であった。

E-Ld 療法及び E-Bd 療法のいずれにおいても、年齢別の有害事象の発現割合はおおむね同様であった。

Table 5.1.1.1-1: 年齢別の有害事象の概要（統合 E-Ld 群、治験薬投与例）

	Pooled E-Ld Population[a], n (%)					
	<65 years N=215		≥65 to <75 years N=154		≥75 years N=82	
Deaths within 60 days of last dose	7 (3.3)		19 (12.3)		9 (11.0)	
	Any Grade	**Grade 3/4**	**Any Grade**	**Grade 3/4**	**Any Grade**	**Grade 3/4**
All SAEs	131 (60.9)	109 (50.7)	96 (62.3)	65 (42.2)	57 (65.9)	39 (47.6)
All AEs leading to DC	43 (20.0)	32 (14.9)	44 (28.6)	24 (15.6)	23 (28.0)	14 (17.1)
All AEs	214 (99.5)	175 (81.4)	153 (99.4)	116 (75.3)	82 (100.0)	61 (74.4)
AEs reported ≥ 30% of subjects by PT						
疲労	122 (56.7)	18 (8.4)	73 (47.4)	13 (8.4)	31 (37.8)	7 (8.5)
発熱	96 (44.7)	6 (2.8)	55 (35.7)	2 (1.3)	22 (26.8)	2 (2.4)
末梢性浮腫	42 (19.5)	2 (0.9)	44 (28.6)	1 (0.6)	32 (39.0)	2 (2.4)
下痢	114 (53.0)	14 (6.5)	72 (46.8)	11 (7.1)	41 (50.0)	4 (4.9)
便秘	83 (38.6)	1 (0.5)	63 (40.9)	2 (1.3)	32 (39.0)	2 (2.4)
悪心	72 (33.5)	1 (0.5)	41 (26.6)	2 (1.3)	20 (24.4)	1 (1.2)
筋痙縮	92 (42.8)	2 (0.9)	49 (31.8)	1 (0.6)	16 (19.5)	0
背部痛	72 (33.5)	12 (5.6)	45 (29.2)	7 (4.5)	20 (24.4)	3 (3.7)
貧血	73 (34.0)	26 (12.1)	73 (47.4)	27 (17.5)	32 (39.0)	11 (13.4)
好中球減少症	81 (37.7)	56 (26.0)	45 (29.2)	37 (24.0)	22 (26.8)	17 (20.7)
咳嗽	69 (32.1)	1 (0.5)	45 (29.2)	0	24 (29.3)	0
上気道感染	70 (32.6)	4 (1.9)	38 (24.7)	1 (0.6)	12 (14.6)	1 (1.2)
血小板減少症	57 (26.5)	29 (13.5)	41 (26.6)	22 (14.3)	26 (31.7)	9 (11.0)
AEs of interest						
Infusion reactions	21 (9.8)	1 (0.5)	17 (11)	2 (1.3)	6 (7.3)	2 (2.4)
Secondary primary malignancies	10 (4.7)	NA	18 (11.7)	NA	7 (8.5)	NA
Infections and infestations	177 (82.3)	60 (27.9)	121 (78.6)	36 (23.4)	70 (85.4)	25 (30.5)

[a] Pooled E-Ld population: CA204004 (E-Ld), CA204005, CA204007, and HuLuc63-1703
Includes AEs and SAEs with an onset on or after the first dosing date and on or prior to the last dosing date +60 days.
Abbreviations: AE = adverse event, DC = discontinuation, E-Ld = elotuzumab and lenalidomide and low-dose dexamethasone, NA = not applicable, PT = preferred term, SAE = serious adverse event
Source: Table S.48, Table S.55, Table S.62, Table S.69, Table S.76 and Table S.83 in Appendix 3

Table 5.1.1.1-2:　　年齢別の有害事象の概要（009 試験、治験薬投与例）

	E-Bd Arm, n (%)					
	<65 years N=33		≥65 to <75 years N=27		≥75 years N=15	
Deaths within 60 days of last dose	2 (6.1)		**0**		**0**	
	Any Grade	**Grade 3/4**	**Any Grade**	**Grade 3/4**	**Any Grade**	**Grade 3/4**
All SAEs	12 (36.4)	9 (27.3)	16 (59.3)	13 (48.1)	7 (46.7)	6 (40.0)
All AEs leading to DC	7 (21.2)	3 (9.1)	8 (29.6)	5 (18.5)	6 (40.0)	3 (20.0)
All AEs	33 (100.0)	18 (54.5)	27 (100.0)	22 (81.5)	15 (100.0)	11 (73.3)
AEs reported ≥ 30% of subjects by PT						
下痢	12 (36.4)	2 (6.1)	13 (48.1)	2 (7.4)	7 (46.7)	2 (13.3)
便秘	12 (36.4)	0	10 (37.0)	1 (3.7)	7 (46.7)	0
発熱	11 (33.3)	0	13 (48.1)	0	1 (6.7)	0
末梢性浮腫	6 (18.2)	1 (3.0)	10 (37.0)	1 (3.7)	6 (40.0)	1 (6.7)
無力症	4 (12.1)	0	10 (37.0)	1 (3.7)	6 (40.0)	2 (13.3)
疲労	12 (36.4)	1 (3.0)	6 (22.2)	2 (7.4)	2 (13.3)	0
末梢性ニューロパチー	8 (24.2)	3 (9.1)	11 (40.7)	3 (11.1)	7 (46.7)	0
錯感覚	7 (21.2)	0	8 (29.6)	0	5 (33.3)	0
咳嗽	13 (39.4)	0	11 (40.7)	1 (3.7)	5 (33.3)	0
貧血	11 (33.3)	3 (9.1)	12 (44.4)	2 (7.4)	5 (33.3)	0
不眠症	10 (30.3)	0	9 (33.3)	0	3 (20.0)	0
AEs of interest						
Infusion reactions	4 (12.1)	0	1 (3.7)	0	0	0

Includes AEs and SAEs with an onset on or after the first dosing date and on or prior to the last dosing date +60 days.
Abbreviations: AE = adverse event, DC = discontinuation, E-Ld = elotuzumab and lenalidomide and low-dose dexamethasone, NA = not applicable, PT = preferred term, SAE = serious adverse event
Source: Table S.6.31, Table S.6.38, Table S.6.45, Table S.6.52, Table S.6.59, Table S.6.66, Table S.6.73 and Table S.6.80 in CA204009 CSR

5.1.1.2　　人種

人種別の有害事象の要約を Table 5.1.1.2-1（統合 E-Ld 群）及び Table 5.1.1.2-2（009 試験）に示す。

004 試験の E-Ld 群で最も多かった人種は白人（82.7%）で、次いで多かった人種はアジア人（10.4%）及び黒人／アフリカ系アメリカ人（3.8%）であった（Table 1.3.3-1）。人種（白人、黒人／アフリカ系アメリカ人、アジア人、その他）によらず有害事象の発現割合はおおむね同様であった【モジュール 5.3.5.1-1、8.9.1.1 項】。

統合 E-Ld 群においても、最も多かった人種は白人であった（79.8%）。人種別の有害事象の発現割合は、004 試験の E-Ld 群とおおむね同様であり、人種によらず有害事象の発現割合に大きな差はな

かった。白人以外の各部分集団の被験者数は少なかったため、結果の解釈には限界があるが、grade 3 又は 4 の有害事象の発現割合は、アジア人 90.0%、黒人／アフリカ系アメリカ人 85.4%、白人 76.1%及びその他 70.0%であり、アジア人での発現割合が数値的に高かった。他の人種と比較しアジア人で発現割合が数値的に高かった事象は、鼻咽頭炎（アジア人 47.5%、白人 22.5%、黒人／アフリカ系アメリカ人 9.8%及びその他 10.0%、以下同順）、肺炎（22.5%、15.0%、7.3%及び 0%）、発熱（45.0%、37.5%、43.9%及び 20.0%）及び倦怠感（22.5%、4.7%、0%及び 0%）であった。60 日以内の死亡及び二次発がんは、白人での発現割合が数値的に高かった。

009 試験の E-Bd 群においても、最も多かった人種は白人であった（89.2%）。人種別の有害事象の発現割合はおおむね同様であった。なお、白人以外の各部分集団の被験者数は少ないため、結果の解釈には限界があった。

E-Ld 療法及び E-Bd 療法のいずれにおいても、人種によらず有害事象の発現割合はおおむね同様であった。

Table 5.1.1.2-1: 人種別の有害事象の概要（統合 E-Ld 群、治験薬投与例）

	Pooled E-Ld Population[a], n (%)							
	White N=360		Black or African American N=41		Asian N=40		Other N=10	
Deaths within 60 days of last dose	34 (9.4)		0		0		1 (10.0)	
	Any Grade	**Grade 3/4**	**Any Grade**	**Grade 3/4**	**Any Grade**	**Grade 3/4**	**Any Grade**	**Grade 3/4**
All SAEs	222 (61.7)	161(44.7)	27 (65.9)	23 (56.1)	30 (75.0)	25 (62.5)	5 (50.0)	4 (40.0)
All AEs leading to DC	98 (27.2)	59 (16.4)	5 (12.2)	4 (9.8)	5 (12.5)	5 (12.5)	2 (20.0)	2 (20.0)
All AEs	358 (99.4)	274(76.1)	41(100.0)	35 (85.4)	40(100.0)	36 (90.0)	10(100.0)	7 (70.0)
AEs reported ≥ 30% of subjects by PT								
疲労	188 (52.2)	36 (10.0)	28 (68.3)	2 (4.9)	7 (17.5)	0	3 (30.0)	0
発熱	135 (37.5)	8 (2.2)	18 (43.9)	2 (4.9)	18 (45.0)	0	2 (20.0)	0
末梢性浮腫	91 (25.3)	5 (1.4)	15 (36.6)	0	8 (20.0)	0	4 (40.0)	0
無力症	88 (24.4)	17 (4.7)	4 (9.8)	0	1 (2.5)	0	6 (60.0)	0
下痢	188 (52.2)	26 (7.2)	21 (51.2)	3 (7.3)	13 (32.5)	0	5 (50.0)	0
便秘	136 (37.8)	4 (1.1)	16 (39.0)	0	20 (50.0)	0	6 (60.0)	1 (10.0)
悪心	106 (29.4)	3 (0.8)	19 (46.3)	0	7 (17.5)	1 (2.5)	1 (10.0)	0
上気道感染	99 (27.5)	4 (1.1)	19 (46.3)	2 (4.9)	1 (2.5)	0	1 (10.0)	0
鼻咽頭炎	81 (22.5)	0	4 (9.8)	0	19 (47.5)	0	1 (10.0)	0
気管支炎	64 (17.8)	7 (1.9)	6 (14.6)	1 (2.4)	5 (12.5)	0	4 (40.0)	0
筋痙縮	128 (35.6)	2 (0.6)	18 (43.9)	1 (2.4)	8 (20.0)	0	3 (30.0)	0
背部痛	118 (32.8)	20 (5.6)	11 (26.8)	1 (2.4)	7 (17.5)	1 (2.5)	1 (10.0)	0
四肢痛	66 (18.3)	3 (0.8)	11 (26.8)	0	2 (5.0)	0	3 (30.0)	0
筋肉痛	21 (5.8)	1 (0.3)	6 (14.6)	0	3 (7.5)	0	4 (40.0)	0
味覚異常	39 (10.8)	0	4 (9.8)	0	12 (30.0)	0	0	0
貧血	146 (40.6)	57 (15.8)	21 (51.2)	4 (9.8)	8 (20.0)	2 (5.0)	3 (30.0)	1 (10.0)
好中球減少症	119 (33.1)	87 (24.2)	14 (34.1)	12 (29.3)	15 (37.5)	11 (27.5)	0	0
血小板減少症	102 (28.3)	52 (14.4)	14 (34.1)	7 (17.1)	8 (20.0)	1 (2.5)	0	0
リンパ球減少症	57 (15.8)	40 (11.1)	6 (14.6)	2 (4.9)	12 (30.0)	11 (27.5)	1 (10.0)	0
咳嗽	116 (32.2)	0	16 (39.0)	1 (2.4)	4 (10.0)	0	2 (20.0)	0
呼吸困難	79 (21.9)	10 (2.8)	13 (31.7)	2 (4.9)	4 (10.0)	0	5 (50.0)	0
発疹	69 (19.2)	2 (0.6)	5 (12.2)	1 (2.4)	16 (40.0)	0	1 (10.0)	0
高血糖	70 (19.4)	31 (8.6)	13 (31.7)	3 (7.3)	4 (10.0)	2 (5.0)	0	0
低カリウム血症	61 (16.9)	14 (3.9)	15 (36.6)	6 (14.6)	3 (7.5)	2 (5.0)	1 (10.0)	0
不眠症	95 (26.4)	7 (1.9)	8 (19.5)	0	8 (20.0)	0	3 (30.0)	1 (10.0)
AEs of interest								
Infusion reactions	32 (8.9)	4 (1.1)	7 (17.1)	1 (2.4)	5 (12.5)	0	0	0
Secondary primary malignancies	31 (8.6)	NA	0	NA	3 (7.5)	NA	1 (10.0)	NA

[a] Pooled E-Ld population: CA204004 (E-Ld), CA204005, CA204007, and HuLuc63-1703
Includes AEs and SAEs with an onset on or after the first dosing date and on or prior to the last dosing date +60 days.
Abbreviations: AE = adverse event, DC = discontinuation, E-Ld = elotuzumab and lenalidomide and low-dose dexamethasone, NA = not applicable, PT = preferred term, SAE = serious adverse event
Source: Table S.50, Table S.57, Table S.64, Table S.71, Table S.78 and Table S.85 in Appendix 3

Table 5.1.1.2-2: 人種別の有害事象の概要（009 試験、治験薬投与例）

	E-Bd Arm, n (%)							
	White N=66		Black or African American N=4		Asian N=0		Other N=4	
Deaths within 60 days of last dose	2 (3.0)		0		0		0	
	Any Grade	**Grade 3/4**	**Any Grade**	**Grade 3/4**	**Any Grade**	**Grade 3/4**	**Any Grade**	**Grade 3/4**
All SAEs	29 (43.9)	22 (33.3)	1 (25.0)	1 (25.0)	0	0	4 (100.0)	4 (100.0)
All AEs leading to DC	17 (25.8)	10 (15.2)	1 (25.0)	0	0	0	2 (50.0)	1 (25.0)
All AEs	66 (100.0)	18 (54.5)	4 (100.0)	22 (81.5)	0	0	4 (100.0)	
AEs reported ≥ 30% of subjects by PT								
下痢	28 (42.4)	5 (7.6)	2 (50.0)	0	0	0	2 (50.0)	1 (25.0)
便秘	26 (39.4)	1 (1.5)	2 (50.0)	0	0	0	1 (25.0)	0
悪心	16 (24.2)	0	2 (50.0)	1 (25.0)	0	0	1 (25.0)	0
発熱	22 (33.3)	0	1 (25.0)	0	0	0	2 (50.0)	0
末梢性浮腫	20 (30.3)	3 (4.5)	1 (25.0)	0	0	0	1 (25.0)	0
疲労	18 (27.3)	3 (4.5)	2 (50.0)	0	0	0	0	0
無力症	16 (24.2)	3 (4.5)	0	0	0	0	3 (75.0)	0
胸痛	3 (4.5)	1 (1.5)	0	0	0	0	2 (50.0)	1 (25.0)
末梢性ニューロパチー	20 (30.3)	4 (6.1)	4 (100.0)	1 (25.0)	0	0	1 (25.0)	1 (25.0)
錯感覚	18 (27.3)	0	0	0	0	0	2 (50.0)	0
四肢痛	14 (21.2)	1 (1.5)	1 (25.0)	0	0	0	2 (50.0)	0
筋痙縮	5 (7.6)	0	0	0	0	0	2 (50.0)	0
筋骨格系胸痛	2 (3.0)	0	0	0	0	0	2 (50.0)	0
上気道感染	7 (10.6)	0	3 (75.0)	0	0	0	0	0
咳嗽	21 (31.8)	0	4 (100.0)	0	0	0	4 (100.0)	1 (25.0)
呼吸困難	10 (15.2)	1 (1.5)	1 (25.0)	0	0	0	2 (50.0)	0
鼻出血	6 (9.1)	1 (1.5)	0	0	0	0	2 (50.0)	0
体重減少	4 (6.1)	0	0	0	0	0	3 (75.0)	0
貧血	26 (39.4)	5 (7.6)	1 (25.0)	0	0	0	0	0
好中球減少症	3 (4.5)	1 (1.5)	2 (50.0)	1 (25.0)	0	0	0	0
食欲減退	10 (15.2)	0	0	0	0	0	2 (50.0)	0
低カリウム血症	5 (7.6)	1 (1.5)	3 (75.0)	3 (75.0)	0	0	1 (25.0)	0
不眠症	17 (25.8)	0	2 (50.0)	0	0	0	3 (75.0)	0
不安	5 (7.6)	0	0	0	0	0	2 (50.0)	0
高血圧	8 (12.1)	0	3 (75.0)	2 (50.0)	0	0	0	0
AEs of interest								
Infusion reactions	4 (6.1)	0	1 (25.0)	0	0	0	0	0

Includes AEs and SAEs with an onset on or after the first dosing date and on or prior to the last dosing date +60 days.
Abbreviations: AE = adverse event, DC = discontinuation, E-Ld = elotuzumab and lenalidomide and low-dose dexamethasone, NA = not applicable, PT = preferred term, SAE = serious adverse event
Source: Table S.6.33, Table S.6.40, Table S.6.47, Table S.6.54, Table S.6.61, Table S.6.68, Table S.6.75 and Table S.6.82 in CA204009 CSR

5.1.1.3 性別

性別ごとの有害事象の要約を Table 5.1.1.3-1（統合 E-Ld 群）及び Table 5.1.1.3-2（009 試験）に示す。

004 試験の E-Ld 群では、男性の割合は 60.1%であった（Table 1.3.3-1）。性別によらず有害事象の発現割合はおおむね同様であった【モジュール 5.3.5.1-1、8.9.1.1 項】。

統合 E-Ld 群では、男性の割合は 59.0%であった。性別ごとの有害事象の発現割合は、004 試験の E-Ld 群の結果とおおむね同様であり、性別によらず有害事象の発現割合に大きな差はなかった。

009 試験の E-Bd 群では、男性の割合は 56.0%であった。性別によらず有害事象の発現割合はおおむね同様であった。

E-Ld 療法及び E-Bd 療法のいずれにおいても性別によらず有害事象の発現割合はおおむね同様であった。

Table 5.1.1.3-1: 性別ごとの有害事象の概要（統合 E-Ld 群、治験薬投与例）

	Pooled E-Ld Population[a], n (%)			
	Male N=266		Female N=185	
Deaths within 60 days of last dose	18 (6.8)		17 (9.2)	
	Any Grade	**Grade 3/4**	**Any Grade**	**Grade 3/4**
All SAEs	168 (63.2)	130 (48.9)	116 (62.7)	83 (44.9)
All AEs leading to DC	68 (25.6)	47 (17.7)	42 (22.7)	23 (12.4)
All AEs	266 (100.0)	214 (80.5)	183 (98.9)	138 (74.6)
AEs reported ≥ 30% of subjects by PT				
疲労	132 (49.6)	26 (9.8)	94 (50.8)	12 (6.5)
発熱	99 (37.2)	4 (1.5)	74 (40.0)	6 (3.2)
下痢	128 (48.1)	13 (4.9)	99 (53.5)	16 (8.6)
便秘	107 (40.2)	4 (1.5)	71 (38.4)	1 (0.5)
悪心	66 (24.8)	0	67 (36.2)	4 (2.2)
筋痙縮	98 (36.8)	1 (0.4)	59 (31.9)	2 (1.1)
背部痛	77 (28.9)	14 (5.3)	60 (32.4)	8 (4.3)
貧血	91 (34.2)	37 (13.9)	87 (47.0)	27 (14.6)
好中球減少症	90 (33.8)	68 (25.6)	58 (31.4)	42 (22.7)
咳嗽	79 (29.7)	1 (0.4)	59 (31.9)	0
AEs of interest				
Infusion reactions	31 (11.7)	4 (1.5)	13 (7.0)	1 (0.5)
Secondary primary malignancies	23 (8.6)	NA	12 (6.5)	NA

[a] Pooled E-Ld population: CA204004 (E-Ld), CA204005, CA204007, and HuLuc63-1703
Includes AEs and SAEs with an onset on or after the first dosing date and on or prior to the last dosing date +60 days.
Abbreviations: AE = adverse event, DC = discontinuation, E-Ld = elotuzumab and lenalidomide and low-dose dexamethasone, NA = not applicable, PT = preferred term, SAE = serious adverse event
Source: Table S.49, Table S.56, Table S.63, Table S.70, Table S.77 and Table S.84 in Appendix 3

Table 5.1.1.3-2:　性別ごとの有害事象の概要（009 試験、治験薬投与例）

	E-Bd Arm, n (%)			
	Male N=42		Female N=33	
Deaths within 60 days of last dose	1 (2.4)		1 (3.0)	
	Any Grade	**Grade 3/4**	**Any Grade**	**Grade 3/4**
All SAEs	19 (45.2)	17 (40.5)	16 (48.5)	11 (33.3)
All AEs leading to DC	13 (31.0)	6 (14.3)	8 (24.2)	5 (15.2)
All AEs	42 (100)	30 (71.4)	33 (100)	21 (63.6)
AEs reported ≥ 30% of subjects by PT				
下痢	16 (38.1)	2 (4.8)	16 (48.5)	4 (12.1)
便秘	16 (38.1)	0	13 (39.4)	1 (3.0)
発熱	17 (40.5)	0	8 (24.2)	0
末梢性浮腫	13 (31.0)	2 (4.8)	9 (27.3)	1 (3.0)
無力症	8 (19.0)	2 (4.8)	12 (36.4)	1 (3.0)
疲労	15 (35.7)	3 (7.1)	5 (15.2)	0
末梢性ニューロパチー	14 (33.3)	5 (11.9)	12 (36.4)	1 (3.0)
咳嗽	14 (33.3)	1 (2.4)	15 (45.5)	0
貧血	15 (35.7)	3 (7.1)	13 (39.4)	2 (6.1)
不眠症	16 (38.1)	0	6 (18.2)	0
AEs of interest				
Infusion reactions	4 (9.5)	0	1 (3.0)	0

Includes AEs and SAEs with an onset on or after the first dosing date and on or prior to the last dosing date +60 days.
Abbreviations: AE = adverse event, DC = discontinuation, E-Ld = elotuzumab and lenalidomide and low-dose dexamethasone, NA = not applicable, PT = preferred term, SAE = serious adverse event
Source: Table S.6.32, Table S.6.39, Table S.6.46, Table S.6.53, Table S.6.60, Table S.6.67, Table S.6.74 and Table S.6.81 in CA204009 CSR

5.1.2　疾患特性

5.1.2.1　細胞遺伝学的リスク（FISH 法）を含むリスク分類

細胞遺伝学的リスク別の有害事象の要約を Table 5.1.2.1-1（統合 E-Ld 群）及び Table 5.1.2.1-2（009 試験）に示す。

004 試験の E-Ld 群では、ISS 病期分類及び細胞遺伝学的リスクに基づく高リスク患者は 18.2%、低リスク患者は 4.4%、標準リスク患者は 72.3%であった（Table 1.3.3-4）。リスク分類によらず有害事象の発現割合はおおむね同様であった【モジュール 5.3.5.1-1、8.9.1.2 項】。

統合 E-Ld 群では、高リスク患者は 15.1%、低リスク患者は 5.2%、標準リスク患者は 73.0%であった。有害事象の発現割合は、004 試験の E-Ld 群の結果とおおむね同様であり、リスク分類によらず有害事象の発現割合に大きな差はなかった。

009 試験の E-Bd 群では、高リスク患者及び低リスク患者はおらず、標準リスク患者が 48.0%、半数以上（52.0%）の被験者は評価不能であった。リスク分類によらず有害事象の発現割合はおおむね同様であった。

E-Ld 療法及び E-Bd 療法のいずれにおいても、細胞遺伝学的リスク分類によらず有害事象の発現割合はおおむね同様であった。

Table 5.1.2.1-1: 細胞遺伝学的リスク別の有害事象の概要（統合 E-Ld 群、治験薬投与例）

	Pooled E-Ld Population[a], n (%)							
	High Risk N = 67		Low Risk N = 23		Standard Risk N = 325		Not Evaluable N = 30	
Deaths within 60 days of last dose	8 (11.9)		0		27 (8.3)		0	
	Any Grade	**Grade 3/4**	**Any Grade**	**Grade 3/4**	**Any Grade**	**Grade 3/4**	**Any Grade**	**Grade 3/4**
All SAEs	49 (73.1)	36 (53.7)	15 (65.2)	15 (65.2)	204 (62.8)	147(45.2)	12 (40.0)	12 (40.0)
All AEs leading to DC	19 (28.4)	12 (17.9)	4 (17.4)	4 (17.4)	79 (24.3)	48 (14.8)	8 (26.7)	6 (20.0)
All AEs	67(100.0)	52 (77.6)	22 (95.7)	19 (82.6)	324 (99.7)	252(77.5)	30(100.0)	23 (76.7)
AEs reported ≥ 30% of subjects by PT								
疲労	31 (46.3)	7 (10.4)	13 (56.5)	0	167 (51.4)	29 (8.9)	13 (43.3)	2 (6.7)
発熱	21 (31.3)	0	12 (52.2)	1 (4.3)	127 (39.1)	9 (2.8)	9 (30.0)	0
末梢性浮腫	15 (22.4)	1 (1.5)	4 (17.4)	0	90 (27.7)	4 (1.2)	9 (30.0)	0
無力症	17 (25.4)	6 (9.0)	5 (21.7)	0	64 (19.7)	10 (3.1)	13 (43.3)	1 (3.3)
下痢	33 (49.3)	4 (6.0)	13 (56.5)	1 (4.3)	165 (50.8)	23 (7.1)	14 (46.7)	1 (3.3)
便秘	26 (38.8)	0	8 (34.8)	0	130 (40.0)	5 (1.5)	10 (33.3)	0
悪心	20 (29.9)	1 (1.5)	9 (39.1)	0	93 (28.6)	3 (0.9)	9 (30.0)	0
上気道感染	15 (22.4)	0	11 (47.8)	1 (4.3)	89 (27.4)	5 (1.5)	5 (16.7)	0
鼻咽頭炎	12 (17.9)	0	7 (30.4)	0	72 (22.2)	0	10 (33.3)	0
気管支炎	5 (7.5)	1 (1.5)	5 (21.7)	0	59 (18.2)	7 (2.2)	10 (33.3)	0
筋痙縮	22 (32.8)	0	11 (47.8)	1 (4.3)	111 (34.2)	2 (0.6)	13 (43.3)	0
背部痛	15 (22.4)	3 (4.5)	12 (52.2)	1 (4.3)	101 (31.1)	17 (5.2)	9 (30.0)	1 (3.3)
関節痛	14 (20.9)	1 (1.5)	6 (26.1)	0	56 (17.2)	5 (1.5)	9 (30.0)	1 (3.3)
四肢痛	10 (14.9)	1 (1.5)	3 (13.0)	0	60 (18.5)	2 (0.6)	9 (30.0)	0
頭痛	8 (11.9)	0	7 (30.4)	0	55 (16.9)	1 (0.3)	6 (20.0)	1 (3.3)
貧血	34 (50.7)	18 (26.9)	10 (43.5)	0	126 (38.8)	43 (13.2)	7 (23.3)	3 (10.0)
好中球減少症	24 (35.8)	18 (26.9)	10 (43.5)	6 (26.1)	104 (32.0)	79 (24.3)	5 (16.7)	5 (16.7)
リンパ球減少症	6 (9.0)	3 (4.5)	5 (21.7)	3 (13.0)	50 (15.4)	33 (10.2)	9 (30.0)	9 (30.0)
咳嗽	21 (31.3)	0	11 (47.8)	0	98 (30.2)	1 (0.3)	8 (26.7)	0
不眠症	13 (19.4)	1 (1.5)	7 (30.4)	1 (4.3)	81 (24.9)	6 (1.8)	10 (33.3)	0
低カリウム血症	14 (20.9)	3 (4.5)	7 (30.4)	1 (4.3)	54 (16.6)	16 (4.9)	5 (16.7)	2 (6.7)
AEs of interest								
Infusion reactions	8 (11.9)	3 (4.5)	3 (13.0)	0	30 (9.2)	2 (0.6)	3 (10.0)	0
Secondary primary malignancies	3 (4.5)	NA	0	NA	29 (8.9)	NA	3 (10.0)	NA

[a] Pooled E-Ld population: CA204004 (E-Ld),CA204007, and HuLuc63-1703
Includes AEs and SAEs with an onset on or after the first dosing date and on or prior to the last dosing date +60 days.
Abbreviations: AE = adverse event, DC = discontinuation, E-Ld = elotuzumab and lenalidomide and low-dose dexamethasone, NA = not applicable, PT = preferred term, SAE = serious adverse event
Source: Table S.52, Table S.59, Table S.66, Table S.73, Table S.80 and Table S.87 in Appendix 3

Table 5.1.2.1-2: 細胞遺伝学的リスク別の有害事象の概要（009 試験、治験薬投与例）

	E-Bd Arm, n (%)							
	High Risk N = 0		Low Risk N = 0		Standard Risk N = 36		Not Evaluable N = 39	
Deaths within 60 days of last dose	0		0		1 (2.8)		1 (2.6)	
	Any Grade	Grade 3/4	Any Grade	Grade 3/4	Any Grade	Grade 3/4	Any Grade	Grade 3/4
All SAEs	0	0	0	0	13 (36.1)	9 (25.0)	22 (56.4)	19 (48.7)
All AEs leading to DC	0	0	0	0	8 (22.2)	5 (13.9)	13 (33.3)	6 (15.4)
All AEs	0	0	0	0	36 (100)	22 (61.1)	39 (100)	29 (74.4)
AEs reported ≥ 30% of subjects by PT								
下痢	0	0	0	0	15 (41.7)	2 (5.6)	17 (43.6)	4 (10.3)
便秘	0	0	0	0	14 (38.9)	0	15 (38.5)	1 (2.6)
悪心	0	0	0	0	11 (30.6)	0	8 (20.5)	1 (2.6)
発熱	0	0	0	0	11 (30.6)	0	14 (35.9)	0
末梢性浮腫	0	0	0	0	14 (38.9)	1 (2.8)	8 (20.5)	2 (5.1)
無力症	0	0	0	0	7 (19.4)	1 (2.8)	13 (33.3)	2 (5.1)
疲労	0	0	0	0	14 (38.9)	2 (5.6)	6 (15.4)	1 (2.6)
末梢性ニューロパチー	0	0	0	0	13 (36.1)	3 (8.3)	13 (33.3)	3 (7.7)
咳嗽	0	0	0	0	15 (41.7)	0	14 (35.9)	1 (2.6)
貧血	0	0	0	0	11 (30.6)	1 (2.8)	17 (43.6)	4 (10.3)
不眠症	0	0	0	0	12 (33.3)	0	10 (25.6)	0
AEs of interest								
Infusion reactions	0	0	0	0	2 (5.6)	0	3 (7.7)	0

Includes AEs and SAEs with an onset on or after the first dosing date and on or prior to the last dosing date +60 days.
Abbreviations: AE = adverse event, DC = discontinuation, E-Ld = elotuzumab and lenalidomide and low-dose dexamethasone, NA = not applicable, PT = preferred term, SAE = serious adverse event
Source: Table S.6.35, Table S.6.42, Table S.6.49, Table S.6.56, Table S.6.63, Table S.6.70, Table S.6.77 and Table S.6.84 in CA204009 CSR

5.1.3 腎機能障害（CA204007 試験）

007 試験では、重度の腎機能障害（以下、SRI）及び末期の腎疾患（以下、ESRD）が本薬の単回投与時の薬物動態に与える影響を評価した。正常な腎機能（以下、NRF）群［クレアチニンクリアランス（以下、CrCl）が 90 mL/min 以上］に 8 例、SRI 群（CrCl が 30 mL/min 未満で血液透析が不要）に 9 例及び ESRD 群（血液透析が必要）に 9 例が登録され、治験薬の投与を受けた。

007 試験の有害事象の概要を Table 5.1.3-1 に示す。

有害事象は 26 例（NRF 群 8 例、SRI 群 9 例及び ESRD 群 9 例）（以下同順）すべてに認められた。Grade 3 又は 4 の有害事象は 22 例［NRF 群 7 例（87.5%）、SRI 群 8 例（88.9%）、ESRD 群 7 例（77.8%）］に認められた。Grade 3 又は 4 の有害事象のうち、いずれかの群で 20%以上に認められた事象は、リンパ球減少症（25.0%、11.1%及び 11.1%）、好中球減少症（25.0%、11.1%及び 11.1%）、高血糖（12.5%、22.2%及び 11.1%））、低カルシウム血症（0%、0%及び 22.2%）、失神（0%、44.4%及び 0%）、疲労（25.0%、0%及び 0%）及び貧血（0%、22.2%及び 0%）であった。

試験期間中及び治験薬最終投与 60 日後までに死亡例は認められなかった。

重篤な有害事象は 15 例［NRF 群 3 例（37.5%）、SRI 群 5 例（55.6%）、ESRD 群 7 例（77.8%）］に認められた。重篤な有害事象はすべて grade 3 であった。Grade 3 又は 4 の重篤な有害事象の発現割合が最も高かった SOC は「感染症および寄生虫症」であり、6 例［NRF 群 2 例（25.0%）、SRI 群 1 例（11.1%）、ESRD 群 3 例（33.3%）］に認められた。また、SOC の「代謝および栄養障害」では grade 3～4 の重篤な有害事象が SRI 群及び ESRD 群で各 2 例（22.2%）に認められた（NRF 群では発現なし）。

投与中止に至った有害事象は 4 例［NRF 群 1 例（12.5%）、SRI 群 3 例（33.3%）］に認められた。このうち grade 3 又は 4 の治験薬との関連のある投与中止に至った有害事象は SRI 群で 2 例（軟部組織感染及び薬疹が各 1 例）に認められた。投与中止に至った有害事象は ESRD 群では認められず、2 例以上に発現した投与中止に至った有害事象はなかった。投与中止に至った有害事象はいずれも治験担当医師により治験薬と関連ありと判断された。

特に注目すべき有害事象では、grade 2 の infusion reaction が 3 例（NRF 群 1 例、ESRD 群 2 例）に認められた。SRI 群では infusion reaction は認められなかった。投与中止に至った infusion reaction は NRF 群で 1 例（サイクル 2 の投与前に ADA 陽性であった被験者）に認められた。二次発がんは認められなかった。

Table 5.1.3-1: 有害事象の概要（007 試験、治験薬投与例）

	NRF N = 8[a]	SRI N = 9[a]	ESRD N = 9[a]
Deaths	0	0	0
Subjects with any SAE, All Grade 3, N (%)	3 (37.5)	5 (55.6)	7 (77.8)
Subjects with an AE			
Any Grade, N (%)	8 (100.0)	9 (100.0)	9 (100.0)
Grade 3 - 4	7 (87.5)	8 (88.9)	7 (77.8)
Subjects with AEs Leading to Study Discontinuation, N (%)[b]	1 (12.5)	3 (33.3)	0
Infusion Reactions (all Grade 2), N (%)	1 (12.5)	0	2 (22.2)
Secondary Malignancies	0	0	0

[a] All Treated include subjects treated with E-Ld
[b] AE and SAE leading to discontinuation are events with an action of discontinuation of any study drug.
Includes AE and SAE with onset on or after the first dosing date and on or prior to the last dosing date +60 days.
Abbreviations: AE = adverse event; ESRD - end stage renal disease; N = number; NRF = normal renal function; SAE = serious adverse event; SRI = severe renal impairment.
Source: refer to Table 8.1-1 in CA204007 CSR

5.2 外因性要因

E-Ld 療法及び E-Bd 療法の安全性に及ぼす外因性要因の影響について、004 試験、統合 E-Ld 群及び 009 試験の結果に基づき検討した。検討した外因性要因は、地域、前治療のレジメン数及び ECOG PS であった。これらの外因性要因について、すべての有害事象、最終投与後 60 日以内の死亡、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象、infusion reaction 及び二次発がんの発現割合に基づき評価した。

004 試験、統合 E-Ld 群及び 009 試験のいずれにおいても、地域、前治療のレジメン数及び ECOG PS について、有害事象の発現割合に数値的な違いはあったものの、各部分集団の被験者数が少なく、各集団での有害事象の発現割合が解釈をつけるには十分ではなかった。

それぞれの外因性要因について、本薬を Ld 療法及び Bd 療法に追加したことによる、有害事象の発現割合の増加はみられず、新たな安全性上の懸念は認められなかった。

5.3 薬物相互作用

ヒトにおける本薬の代謝及び代謝経路を評価する臨床薬理試験、又は本薬と他の分子との薬物間相互作用を検証する臨床薬理試験は実施していない。一般に、モノクローナル抗体などの治療用蛋白製剤では代謝試験は実施しない。これらの製剤はアミノ酸へ分解され、他のタンパク質の成分として再利用される。

他の多くのモノクローナル抗体と同様に、本薬は肝チトクローム P450 又は他の薬物代謝酵素による代謝を受けず、肝チトクローム P450 又は他の薬物代謝酵素に対し阻害や誘導などの影響を及ぼさないと推測される。したがって、肝チトクローム P450 代謝酵素により代謝される分子と本薬が重要な相互作用を生じるとは考えられない。このため本薬の薬物間相互作用試験は実施していない。

5.4 妊娠及び授乳時の使用

本薬の投与期間中及び最終投与後 60 日以内の妊娠例又は妊娠検査陽性例は、本薬の投与を受けた被験者のパートナーも含め、報告されていない。

本薬が胎児に及ぼす影響又は生殖能に対する影響は不明である。動物の生殖発生毒性試験や妊娠に対する影響を評価した臨床試験は実施されていない。レナリドミドはサリドマイド誘導体であり、妊娠中又は妊娠している可能性のある女性に対する投与は禁忌である。

本薬のヒト母乳中への移行に関するデータはないものの、新生児に有害な作用を及ぼす可能性があることから、授乳中の女性に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止すること。

5.5 過量投与

本薬の最大耐量は決定されていない。本薬 20 mg/kg 超の用量を検討した第 1 相試験は実施されておらず、本薬 20 mg/kg までの用量での耐容性は、第 1 相試験（1701 試験、1702 試験及び 1703 試験）により確認されている。体重換算用量であることを考慮し、20 mg/kg より 10%多い 22 mg/kg 超を臨床試験における過量投与と定義した。なお、本薬の過量投与に対する解毒剤は知られていない。

実施中の CA204006 試験において、本薬の過量投与が 1 件報告された。被験者は 6[redacted] 歳女性であり、22 サイクルの Day 1 に本薬 23.3 mg/kg を投与された。被験者は入院により体重が減少したが、治験担当医師が本薬の用量を再計算しなかったため、過量投与となった。過量投与による臨床症状は認

められず、infusion reaction も認められなかった。治験薬の投与は継続し、被験者は治療を要することもなかった。

5.6 薬物乱用

本薬に対する依存のリスクを示唆する情報は得られていない。

5.7 離脱症状及び反跳現象

臨床試験において離脱症状は報告されていない。

5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

自動車運転及び機械操作に対する本薬の影響は認められていない。

6 市販後データ

該当せず。

7 参考文献

1 Attal M, Lauwers-Cances V, Marit G. et al. Lenalidomide maintenance after stem-cell transplantation for multiple myeloma. N Engl J Med. 2012;366:1782–91.

2 McCarthy PL, Owzar K, Hofmeister CC, et al. Lenalidomide after stem-cell transplantation for multiple myeloma. N Engl J Med. 2012;366:1770–81.

3 Palumbo A, Hajek R, Delforge M, et al. Continuous lenalidomide treatment for newly diagnosed multiple myeloma. N Engl J Med. 2012;366:1759–69.

4 Dimopoulos MA, Richardson PG, Brandenburg N, et al. A review of second primary malignancy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma treated with lenalidomide. Blood. 2012;119:2764–7.

5 レブラミド®カプセル 5mg 添付文書. 第 9 版, セルジーン株式会社, 2015 年 2 月改訂.

6 Guidance for industry. Drug-induced liver injury: premarketing clinical evaluation. US Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. July 2009.