1 CA204005 試験（評価資料：モジュール 5.3.3.2-1）

試験の標題：再発又は難治性多発性骨髄腫患者を対象とした、elotuzumab＋レナリドミド＋低用量デキサメタゾン併用療法における用量漸増第 1 相臨床試験

治験実施施設及び地域：日本の 3 施設

試験期間： 試験開始日：2011 年 2 月 17 日
試験終了日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（データカットオフ日）

試験の相：第 1 相

目的

主要目的

再発又は難治性の日本人多発性骨髄腫患者を対象として、elotuzumab＋レナリドミド＋低用量デキサメタゾン（E-Ld）療法の安全性及び耐容性を評価すること。

副次目的

- European Group for Blood and Marrow Transplantation（EBMT）規準を用いて E-Ld 療法の臨床効果を評価すること。
- レナリドミド＋低用量デキサメタゾンと併用した際の elotuzumab の薬物動態を評価すること。
- Elotuzumab の免疫原性を評価すること。

探索的目的

Elotuzumab の薬物動態における曝露-応答関係を探索すること。

試験デザイン

本試験は 1～4 レジメンの前治療歴を有する再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした E-Ld 療法の第 1 相、非盲検、標準 3+3 デザインの用量漸増試験であった。本試験では用量制限毒性（DLT）及びその他の毒性に基づき、E-Ld 療法の安全性及び耐容性を評価した。DLT 評価期間は投与開始日から Day 29 まで（サイクル 1 の elotuzumab の投与を計 4 回実施）とした。DLT 評価期間に発現し、事前に規定した基準に該当する治験薬との関連のある毒性を DLT として集計した。

Elotuzumab の開始用量は 10 mg/kg（コホート 1）とし、まず 3 例に投与した。3 例すべてがサイクル 1 を完了し（DLT 評価可能）、いずれも DLT を発現しなかった場合、elotuzumab の用量を 20 mg/kg（コホート 2）へ移行することとした。3 例中 1 例が DLT を発現した場合、コホート 1 に 3 例を追加し、追加の被験者が DLT を発現しなければコホート 2 へ移行することとした。3～6 例中 2 例以上が DLT を発現した場合、治験依頼者は本試験全体の中止又は 7.5 mg/kg への減量を治験責任医師等と協議し、効果安全性評価委員会に諮問することとした。

コホート 2 では、まず 3 例に elotuzumab を投与した。3 例のいずれも DLT を発現しなかった場合、コホート 2 を最大耐量（MTD）と決定することとした。3 例中 1 例が DLT を発現した場合、コホート 2 に 3 例を追加し、追加の被験者が DLT を発現しなければコホート 2 を MTD と決定することとした。コホート 2 の 3～6 例中 2 例以上が DLT を発現し、コホート 1 の DLT の発現が 3 例中 0 例又は 6 例中 1 例であった場合、コホート 1 を MTD と決定することとした。治験依頼者は効果安全性委員会に諮問し、新たに中間用量として 6 例を組み入れ可能とした。中間用量では被験者の追加は行わないこととした。

すべての被験者は治験薬投与終了後 30 日及び 60 日に治験実施施設で追跡調査を受けることとした。

被験者数（計画時及び解析時）

評価可能例として最大 12 例を計画した。7 例が登録され、6 例（各コホート 3 例）が治験薬の投与を受けた。データカットオフ時、3 例が本試験を継続中であった。

対象集団（選択基準及び除外基準の概要）

1～4 レジメンの前治療歴を有する再発又は難治性の日本人多発性骨髄腫患者。

治験薬及び投与方法

被験薬、用法及び用量、投与期間、ロット番号

4 週間を 1 サイクルとし、elotuzumab（ロット番号：[redacted]6066、[redacted]6066A）10 mg/kg 又は 20 mg/kg を最初の 2 サイクルでは 1 週ごと（Day 1、8、15、22）、その後のサイクルでは 2 週ごと（Day 1、15）に静脈内投与した。

各サイクルの最初の 3 週間にレナリドミド 25 mg を 1 日 1 回経口投与した。レナリドミドの投与は elotuzumab の静脈内投与終了後 2～4 時間以上に行った。レナリドミドは市販のレナリドミド水和物カプセルを使用した。

Elotuzumab の投与を行わない週では、デキサメタゾン 40 mg を週 1 回経口投与した。Elotuzumab の投与を行う週では、デキサメタゾン 28 mg の経口投与（elotuzumab の静脈内投与開始の 3～24 時間前）及び 8 mg の静脈内投与（elotuzumab の静脈内投与開始の 45 分以上前）を 1 週ごとに行った。デキサメタゾンは市販のデキサメタゾン錠及びデキサメタゾンリン酸エステルナトリウム注射液を使用した。

対照薬、用法及び用量、投与期間、ロット番号

該当せず。

評価項目

有効性

有効性は EBMT 規準を用いて評価した。

安全性

安全性評価項目は有害事象、バイタルサイン及び臨床検査値とし、MedDRA version 16.1 及び NCI CTCAE version 3.0 を用いて評価した。

薬物動態

Elotuzumab の血清中濃度を測定し、最高血清中濃度（Cmax）及び血清中トラフ濃度（Cmin）を評価した。

免疫原性

Elotuzumab に対する抗薬物抗体（ADA）を評価した。

統計手法

人口統計学的特性

治験薬投与例を対象に人口統計学的特性及びベースラインの特性の要約統計量を算出した。

安全性

治験薬の投与を受けたすべての被験者を安全性の解析対象とした。有害事象及び臨床検査値異常の最異常 Grade を集計した。すべての有害事象、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象を器官別大分類及び基本語別に集計し、一覧表を作成した。バイタルサイン及び臨床検査値の一覧表及び要約表を作成した。

有効性

EBMT 規準を用いて抗腫瘍効果を評価し、一覧表を作成した。

薬物動態

Elotuzumab の血清中濃度について、被験者別の値及び平均値の推移図を作成した。Cmax 及び Cmin の要約統計量を算出した。定常状態の評価のため、Cmin の幾何平均値の推移図を作成した。

Elotuzumab に対する ADA が陽性であった被験者の Cmin の一覧表を作成した。

免疫原性

Elotuzumab に対する ADA 測定結果の一覧表を作成した。

結果

被験者の内訳、ベースライン及び人口統計学的特性

被験者の内訳を Table 1-1 に、人口統計学的特性を Table 1-2 に示した。

データカットオフ時、3 例が本試験を継続中であった。

全被験者が多発性骨髄腫患者であり、二次性悪性腫瘍は認められなかった。全被験者が 1 レジメン以上の前治療歴を有していた。前治療の中止理由の内訳は、投与完了（3 例）、最大の臨床効果（3 例）、疾患進行（2 例）、治療の変更（1 例）及び毒性（1 例）であった。

癌に関する放射線治療歴又は手術歴を有する被験者はいなかった。全被験者は前治療後に再発又は難治性と判断された。

3 例（CA204005-1-201、CA204005-2-101、CA204005-2-102）は登録前に幹細胞移植を受けていた。ベースライン時の心エコーは全被験者で正常であった。スクリーニング時の胸部 CT 検査は正常が 3

例、異常が 3 例（陳旧性炎症性変化が 1 例、肺気腫が 1 例、肺の瘢痕が 1 例）であった。ベースライン時の 2 次元心エコー及び MUGA スキャンは全被験者で正常であった。

Table 1-1: 被験者の内訳

Subjects Enrolled	**Total**
Subjects Enrolled	7
Subjects Entering Treatment Period (%)	6 (85.7)
Subjects Not Entering Treatment Period (%)	1 (14.3)
Reason for Not Entering Treatment Period (%)	
Subject no longer meets study criteria	1 (14.3)

Subjects Treated	**10 mg/kg Elo + Ld**	**20 mg/kg Elo + Ld**	**Total**
Subjects Treated	3	3	6
Subjects Not Continuing in Treatment Period (%)	1 (33.3)	2 (66.7)	3 (50.0)
Reason for Not Continuing in Treatment Period			
Disease Progression (%)	1 (33.3)	0	1 (16.7)
Subject Request to Discontinue Treatment (%)	0	2 (66.7)	2 (33.3)

Table 1-2: 人口統計学的特性

	BMS 10mg/kg + Ld N = 3	BMS 20mg/kg + Ld N = 3	Total N = 6
AGE			
N	3	3	6
MEDIAN	61.0	66.0	63.5
MIN , MAX	52, 66	60, 75	52, 75
AGE CATEGORIZATION (%)			
< 65	2 (66.7)	1 (33.3)	3 (50.0)
65 - <75	1 (33.3)	1 (33.3)	2 (33.3)
>= 75	0	1 (33.3)	1 (16.7)
NOT REPORTED	0	0	0
GENDER (%)			
MALE	2 (66.7)	1 (33.3)	3 (50.0)
FEMALE	1 (33.3)	2 (66.7)	3 (50.0)
NOT REPORTED	0	0	0
RACE (%)			
JAPANESE	3 (100.0)	3 (100.0)	6 (100.0)
NOT REPORTED	0	0	0

曝露の状況

治験薬の投与を受けた被験者は 10 mg/kg 群（コホート 1）で 3 例、20 mg/kg 群（コホート 2）で 3 例であった。Relative Dose Intensity は両群とも 90%超であった。Elotuzumab の投与期間は 10 mg/kg 群で 8.3～36.6 ヵ月、20 mg/kg 群で 6.3～28.3 ヵ月であり、投与期間の中央値は 10 mg/kg 群で 35.22 ヵ月、20 mg/kg 群で 9.20 ヵ月（全体で 18.76 ヵ月）であった。

10 mg/kg 群では elotuzumab の静脈内投与が中断された被験者はいなかった。20 mg/kg 群の 1 例がサイクル 2 の Day 1 に投与実施上の問題のため、5 分間静脈内投与を中断された。

有効性

Partial response（PR）以上の奏効が 6 例中 5 例で認められた（Table 1-3）。

Table 1-3: **最良総合効果**

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
CA20_005-1-201 (6[redacted] M/JA) [redacted]MS 20mg/kg + Ld	VERY GOOD PARTIAL RESPONSE		10AUG20[redacted]	07SEP20[redacted]	12MAR20[redacted]	
CA20_005-1-203 (6[redacted] F/JA) [redacted]MS 20mg/kg + Ld	VERY GOOD PARTIAL RESPONSE		28OCT20[redacted]	27DEC20[redacted]	10JUL20[redacted]	
CA20_005-2-101 (6[redacted] M/JA) [redacted]MS 10mg/kg + Ld	VERY GOOD PARTIAL RESPONSE		31MAR20[redacted]	27APR20[redacted]	20JUL20[redacted]	
CA20_005-2-102 ([redacted] M/JA) [redacted]MS 10mg/kg + Ld	PARTIAL RESPONSE			04JUL20[redacted]		
CA20_005-3-103 (6[redacted] F/JA) [redacted]MS 10mg/kg + Ld	MINIMAL RESPONSE		14JUN20[redacted]			
CA20_005-3-204 (7[redacted] F/JA) [redacted]MS 20mg/kg + Ld	COMPLETE RESPONSE			28NOV20[redacted]	21FEB20[redacted]	04SEP20[redacted]

Response Based on European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT): MR = Minor (Minimal) Response; PR = Partial Response;
VGPR = Very Good Partial Response;
CR = Complete Response

安全性

有害事象の要約を Table 1-4 に示した。

有害事象の種類及び発現割合は elotuzumab の作用機序から予想される範囲内であり、これまでの E-Ld 投与時の結果と一致した。死亡例又は投与中止に至った有害事象は認められなかった。

治験薬と関連のある重篤な有害事象が 2 例に認められ、10 mg/kg 群で Grade 2 の肝炎が 1 例、20 mg/kg 群で Grade 3 の白内障が 1 例に認められた。DLT は認められなかった。

Grade 3 の有害事象は 4 例（66.7%）に認められ、内訳はリンパ球減少症が 4 例（66.7%）、好中球減少症が 2 例（33.3%）、白血球減少症、気管支肺炎、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）増加、アミラーゼ増加、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加及び白内障が各 1 例（16.7%）であった。Grade 4 の有害事象は 2 例（33.3%）に認められ、内訳はリンパ球減少症及びヘモグロビン減少が各 1 例であった。最もよくみられた有害事象は白血球減少症が 6 例（100%）、リンパ球減少症及び味覚異常が各 5 例（83.3%）、便秘、発熱、鼻咽頭炎及び発疹が各 4 例（66.7%）であった。

二次性悪性腫瘍は認められなかった。Infusion reaction により elotuzumab の投与を中断又は中止した被験者はいなかった。

Grade 3～4（最異常 Grade）の血液学的検査値異常は、ヘモグロビン低値が 1 例（16.7%）、リンパ球数低値が 6 例（100%）、好中球数低値が 5 例（83.3%）、血小板数低値が 1 例（16.7%）、白血球数低値が 2 例（33.3%）であった。

薬物性肝障害の基準［AST 又は ALT が基準値上限（ULN）の 3 倍超、総ビリルビンが ULN の 2 倍超及びアルカリホスファターゼ（ALP）が ULN の 2 倍未満］に該当する異常は認められなかった。Grade 3～4 のアルブミン、ALP、クレアチニン及び総ビリルビンの増加は認められなかった。Grade 3～4 の ALT 及び AST 増加は各 2 例（33.3%）に認められた。

Table 1-4:　有害事象の要約

		10 mg/kg Elotuzumab + Low Dose Lenalidomide/Low Dose Dexamethasone N=3	20 mg/kg Elotuzumab + Low Dose Lenalidomide/Low Dose Dexamethasone N=3	All Treated Treated Subjects N=6
Deaths		0	0	0
All SAEs	Any Grade	1 (33.3)	3 (100.0)	4 (66.7)
	Grade 3-4	0	3 (100.0)	3 (50.0)
	Grade 5	0	0	0
All AEs Leading to Discontinuation	Any Grade	0	0	0
Any AEs	Any Grade	3 (100.0)	3 (100.0)	6 (100.0)
	Grade 3-4	3 (100.0)	3 (100.0)	6 (100.0)
	Grade 5	0	0	0

Abbreviations: SAE - serious adverse event; AE = adverse event.

<u>薬物動態</u>

初回投与時（サイクル 1 の Day 1）の elotuzumab の Cmax の幾何平均値（%CV）は、10 mg/kg 群で 173（9）μg/mL、20 mg/kg 群で 376（14）μg/mL であった。反復投与時（サイクル 3 の Day 1）の elotuzumab の Cmax の幾何平均値（%CV）は、10 mg/kg 群で 286（32）μg/mL、20 mg/kg 群で 972（32）μg/mL であった。すなわち、反復投与時に elotuzumab の用量比（2 倍）を上回る Cmax の増加（3 倍超）が認められた。

サイクル 3 の Day 15 の elotuzumab の Cmin の幾何平均値（%CV）は、10 mg/kg 群で 59.4（78）μg/mL、20 mg/kg 群で 466（38）μg/mL であり、elotuzumab の用量比（2 倍）を上回る増加（8 倍超）が認められた。

後半のサイクルの薬物動態サンプリングが限られていたため、定常状態に到達するまでの時間は不明であった。

<u>免疫原性</u>

10 mg/kg 群の 1 例でサイクル 2、3、4 の Day 1 において ADA 陽性が認められ、ADA 陽性の時点に Cmin の低下がみられた。しかしながら ADA の抗体価は経時的に減少し、サイクル 6 以降（サイクル 39 まで測定）消失した。ADA が陽性であった時期に安全性の問題は認められなかった。20 mg/kg 群では ADA が陽性となった被験者は認められなかった。

結論

- 再発又は難治性の日本人多発性骨髄腫患者における elotuzumab 10 mg/kg 又は 20 mg/kg とレナリドミド／低用量デキサメタゾンの併用療法の安全性及び耐容性は許容可能であった。安全性の結果はこれまでの elotuzumab の臨床試験の結果と一致した。
- E-Ld の投与後に DLT は認められなかった。
- EBMT 規準に基づく PR 以上の奏効が 6 例中 5 例（83%）に認められた。
- Cmax 及び Cmin の個体間変動は大きく（9～95%）、被験者数が少ないことが原因と考えられた。反復投与時に用量比例性を上回る Cmax 及び Cmin の増加が認められた。
- 10 mg/kg 群の 1 例でサイクル 2、3、4 の Day 1 において ADA 陽性が認められたが、infusion reaction による elotuzumab の投与中断又は中止は行われなかった。

付録

APPENDIX 1　　すべての有害事象（CA204005 試験、治験薬投与例）

System Organ Class (%) Preferred Term (%)	BMS 10mg/kg + Ld N = 3	BMS 20mg/kg + Ld N = 3	Total N = 6
TOTAL SUBJECTS WITH AN EVENT	3 (100.0)	3 (100.0)	6 (100.0)
血液およびリンパ系障害	3 (100.0)	3 (100.0)	6 (100.0)
白血球減少症	3 (100.0)	3 (100.0)	6 (100.0)
リンパ球減少症	3 (100.0)	3 (100.0)	6 (100.0)
好中球減少症	3 (100.0)	2 (66.7)	5 (83.3)
血小板減少症	2 (66.7)	0	2 (33.3)
貧血	1 (33.3)	0	1 (16.7)
顆粒球減少症	0	1 (33.3)	1 (16.7)
胃腸障害	3 (100.0)	3 (100.0)	6 (100.0)
便秘	2 (66.7)	2 (66.7)	4 (66.7)
齲歯	0	2 (66.7)	2 (33.3)
下痢	0	2 (66.7)	2 (33.3)
悪心	2 (66.7)	0	2 (33.3)
口内炎	1 (33.3)	1 (33.3)	2 (33.3)
嘔吐	1 (33.3)	1 (33.3)	2 (33.3)
心窩部不快感	1 (33.3)	0	1 (16.7)
おくび	0	1 (33.3)	1 (16.7)

System Organ Class (%) Preferred Term (%)	BMS 10mg/kg + Ld N = 3	BMS 20mg/kg + Ld N = 3	Total N = 6
歯肉びらん	0	1 (33.3)	1 (16.7)
肛門周囲痛	0	1 (33.3)	1 (16.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (100.0)	3 (100.0)	6 (100.0)
発熱	3 (100.0)	1 (33.3)	4 (66.7)
疲労	1 (33.3)	1 (33.3)	2 (33.3)
倦怠感	0	2 (66.7)	2 (33.3)
胸痛	0	1 (33.3)	1 (16.7)
浮腫	1 (33.3)	0	1 (16.7)
感染症および寄生虫症	2 (66.7)	3 (100.0)	5 (83.3)
鼻咽頭炎	2 (66.7)	2 (66.7)	4 (66.7)
気管支肺炎	0	1 (33.3)	1 (16.7)
単純ヘルペス	1 (33.3)	0	1 (16.7)
感染	0	1 (33.3)	1 (16.7)
インフルエンザ	1 (33.3)	0	1 (16.7)
口腔カンジダ症	0	1 (33.3)	1 (16.7)
歯周炎	0	1 (33.3)	1 (16.7)
臨床検査	2 (66.7)	3 (100.0)	5 (83.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (33.3)	2 (66.7)	3 (50.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (33.3)	2 (66.7)	3 (50.0)

System Organ Class (%) Preferred Term (%)	BMS 10mg/kg + Ld N = 3	BMS 20mg/kg + Ld N = 3	Total N = 6
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (33.3)	1 (33.3)	2 (33.3)
腎クレアチニン・クリアランス減少	1 (33.3)	1 (33.3)	2 (33.3)
アミラーゼ増加	0	1 (33.3)	1 (16.7)
心電図 QT 延長	1 (33.3)	0	1 (16.7)
γーグルタミルトランスフェラーゼ増加	0	1 (33.3)	1 (16.7)
ヘモグロビン減少	0	1 (33.3)	1 (16.7)
体重減少	0	1 (33.3)	1 (16.7)
神経系障害	2 (66.7)	3 (100.0)	5 (83.3)
味覚異常	2 (66.7)	3 (100.0)	5 (83.3)
頭痛	1 (33.3)	1 (33.3)	2 (33.3)
浮動性めまい	1 (33.3)	0	1 (16.7)
末梢性ニューロパチー	0	1 (33.3)	1 (16.7)
傾眠	0	1 (33.3)	1 (16.7)
皮膚および皮下組織障害	2 (66.7)	3 (100.0)	5 (83.3)
発疹	2 (66.7)	2 (66.7)	4 (66.7)
皮膚乾燥	0	2 (66.7)	2 (33.3)
皮下出血	1 (33.3)	0	1 (16.7)
陰茎潰瘍形成	1 (33.3)	0	1 (16.7)
傷害、中毒および処置合併症	1 (33.3)	2 (66.7)	3 (50.0)

System Organ Class (%) Preferred Term (%)	BMS 10mg/kg + Ld N = 3	BMS 20mg/kg + Ld N = 3	Total N = 6
節足動物刺傷	1 (33.3)	0	1 (16.7)
擦過傷	0	1 (33.3)	1 (16.7)
創傷	0	1 (33.3)	1 (16.7)
精神障害	2 (66.7)	1 (33.3)	3 (50.0)
不眠症	2 (66.7)	1 (33.3)	3 (50.0)
眼障害	1 (33.3)	1 (33.3)	2 (33.3)
白内障	1 (33.3)	1 (33.3)	2 (33.3)
結膜出血	0	1 (33.3)	1 (16.7)
眼脂	0	1 (33.3)	1 (16.7)
肝胆道系障害	1 (33.3)	1 (33.3)	2 (33.3)
胆石症	0	1 (33.3)	1 (16.7)
肝炎	1 (33.3)	0	1 (16.7)
代謝および栄養障害	1 (33.3)	1 (33.3)	2 (33.3)
高トリグリセリド血症	1 (33.3)	1 (33.3)	2 (33.3)
耐糖能障害	1 (33.3)	0	1 (16.7)
低アルブミン血症	0	1 (33.3)	1 (16.7)

System Organ Class (%) Preferred Term (%)	BMS 10mg/kg + Ld N = 3	BMS 20mg/kg + Ld N = 3	Total N = 6
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (33.3)	1 (33.3)	2 (33.3)
鼻出血	0	1 (33.3)	1 (16.7)
しゃっくり	1 (33.3)	0	1 (16.7)
血管障害	0	2 (66.7)	2 (33.3)
潮紅	0	2 (66.7)	2 (33.3)
心臓障害	0	1 (33.3)	1 (16.7)
第一度房室ブロック	0	1 (33.3)	1 (16.7)
免疫系障害	1 (33.3)	0	1 (16.7)
季節性アレルギー	1 (33.3)	0	1 (16.7)
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (33.3)	1 (16.7)
筋骨格痛	0	1 (33.3)	1 (16.7)

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 Version: 16.1
CTC Version 3.0
Program Source:/gbs/prod/clin/programs/ca/204/pmda-rmm/label/rt-ae-v01.sas 29APR20[redacted]:12:22:12

APPENDIX 2　　治験薬と関連のあるすべての有害事象（CA204005 試験、治験薬投与例）

System Organ Class (%) Preferred Term (%)	BMS 10mg/kg + Ld N = 3	BMS 20mg/kg + Ld N = 3	Total N = 6
TOTAL SUBJECTS WITH AN EVENT	3 (100.0)	3 (100.0)	6 (100.0)
血液およびリンパ系障害	3 (100.0)	3 (100.0)	6 (100.0)
白血球減少症	3 (100.0)	3 (100.0)	6 (100.0)
リンパ球減少症	3 (100.0)	3 (100.0)	6 (100.0)
好中球減少症	3 (100.0)	2 (66.7)	5 (83.3)
血小板減少症	2 (66.7)	0	2 (33.3)
顆粒球減少症	0	1 (33.3)	1 (16.7)
胃腸障害	3 (100.0)	2 (66.7)	5 (83.3)
便秘	2 (66.7)	1 (33.3)	3 (50.0)
悪心	2 (66.7)	0	2 (33.3)
口内炎	1 (33.3)	1 (33.3)	2 (33.3)
齲歯	0	1 (33.3)	1 (16.7)
心窩部不快感	1 (33.3)	0	1 (16.7)
おくび	0	1 (33.3)	1 (16.7)
嘔吐	1 (33.3)	0	1 (16.7)
神経系障害	2 (66.7)	3 (100.0)	5 (83.3)
味覚異常	2 (66.7)	3 (100.0)	5 (83.3)

System Organ Class (%) Preferred Term (%)	BMS 10mg/kg + Ld N = 3	BMS 20mg/kg + Ld N = 3	Total N = 6
浮動性めまい	1 (33.3)	0	1 (16.7)
頭痛	1 (33.3)	0	1 (16.7)
末梢性ニューロパチー	0	1 (33.3)	1 (16.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (100.0)	1 (33.3)	4 (66.7)
発熱	3 (100.0)	0	3 (50.0)
疲労	1 (33.3)	1 (33.3)	2 (33.3)
臨床検査	2 (66.7)	2 (66.7)	4 (66.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (33.3)	1 (33.3)	2 (33.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (33.3)	1 (33.3)	2 (33.3)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (33.3)	0	1 (16.7)
腎クレアチニン・クリアランス減少	1 (33.3)	0	1 (16.7)
心電図 QT 延長	1 (33.3)	0	1 (16.7)
ヘモグロビン減少	0	1 (33.3)	1 (16.7)
体重減少	0	1 (33.3)	1 (16.7)
感染症および寄生虫症	2 (66.7)	1 (33.3)	3 (50.0)
鼻咽頭炎	2 (66.7)	1 (33.3)	3 (50.0)
単純ヘルペス	1 (33.3)	0	1 (16.7)
歯周炎	0	1 (33.3)	1 (16.7)

System Organ Class (%) Preferred Term (%)	BMS 10mg/kg + Ld N = 3	BMS 20mg/kg + Ld N = 3	Total N = 6
眼障害	1 (33.3)	1 (33.3)	2 (33.3)
白内障	1 (33.3)	1 (33.3)	2 (33.3)
眼脂	0	1 (33.3)	1 (16.7)
代謝および栄養障害	1 (33.3)	1 (33.3)	2 (33.3)
高トリグリセリド血症	1 (33.3)	1 (33.3)	2 (33.3)
耐糖能障害	1 (33.3)	0	1 (16.7)
低アルブミン血症	0	1 (33.3)	1 (16.7)
精神障害	2 (66.7)	0	2 (33.3)
不眠症	2 (66.7)	0	2 (33.3)
皮膚および皮下組織障害	2 (66.7)	0	2 (33.3)
陰茎潰瘍形成	1 (33.3)	0	1 (16.7)
発疹	1 (33.3)	0	1 (16.7)
血管障害	0	2 (66.7)	2 (33.3)
潮紅	0	2 (66.7)	2 (33.3)

System Organ Class (%) Preferred Term (%)	BMS 10mg/kg + Ld N = 3	BMS 20mg/kg + Ld N = 3	Total N = 6
肝胆道系障害	1 (33.3)	0	1 (16.7)
肝炎	1 (33.3)	0	1 (16.7)
免疫系障害	1 (33.3)	0	1 (16.7)
季節性アレルギー	1 (33.3)	0	1 (16.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (33.3)	0	1 (16.7)
しゃっくり	1 (33.3)	0	1 (16.7)

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 with related or missing relationship to any study drug
MedDRA Version: 16.1
CTC Version 3.0
Program Source:/gbs/prod/clin/programs/ca/204/pmda-rmm/label/rt-ae-rel-v01.sas 29APR20[redacted]:12:22:11

APPENDIX 3　　被験者の詳細

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を下記に示す。なお、治験薬と関連のない重篤な有害事象を発現した被験者の詳細については、【モジュール 5.3.3.2-1、Table S.6】を参照のこと。

Patient Identifier: CA204005-2-102	**Country**: JAPAN
Event: 肝炎(GRADE 2, RELATED, DAY 596)	
Reason(s) for Narrative:	[ ] Death [X] Related SAE [ ] AE leading to discontinuation [ ] Other significant medical event
Treatment Group: BMS 10mg/kg + Ld	**Date of First Dose**: 11APR20[redacted]

Age: 5[redacted] YEARS	**Gender**: MALE	**Race**: JAPANESE	**Ethnicity**: N/A

Disease History: MULTIPLE MYELOMA. Date of diagnosis: JAN20[redacted]; Staging: Not available; Prior stem cell transplant: YES; Extra medullary plasmacytoma: Not available; Type of myeloma: IGG; Beta-2-microglobulin: Not available; Presence of osteolytic bone lesions: Not available; Number of prior therapies: 2

General Medical History: ASTHENOPIA, PULMONARY EMPHYSEMA, PNEUMOTHORAX, TUBERCULOSIS, HYPERURICEMIA, COMPRESSION FRACTURE, RASH, NUMBNESS

Relevant Concomitant Medications: EYE DROPS (20[redacted] – ONGOING), REBAMIPIDE (APR20[redacted] – ONGOING), SULFAMETHAOXAZOLE/TRIMETHOPRIM (APR20[redacted] – ONGOING), LANSOPRAZOLE (DAY 1 - ONGOING), ACETYLSALICYLIC ACID (DAY 1 - 597), ACETAMINOPHEN/CAFENE/HERB/METH (DAY 216), POVIDONE IODINE (DAY 212 – 252), POVIDONE IODINE (DAY 223 – 280), ACETAMINOPHEN/CAFENE/PROMET/SALICY (253 – 258), POVIDONE IODINE (DAY 362 – 376), ACETAMINOPHEN/CAFENE/PROMET/SALICY (362 – 368), POVIDONE IODINE (377 – 383), LOXOPROFEN (DAY 476), ACETAMINOPHEN/CAFENE/PROMET/SALICY (557 – 561), POVIDONE IODINE (558 – 561), POVIDONE IODINE (562 – 581), ACETAMINOPHEN/CAFENE/PROMET/SALICY (562 – 563), INFLUENZA VACCINE (DAY 578), ACETAMINOPHEN/CAFENE/PROMET/SALICY (588 – 595), CLARITHROMYCIN (DAY 589 – 596), LOXOPROFEN (DAY 589 - 595), ACETAMINOPHEN/ETHEN (DAY 589), TRIAMCINOLONE (DAY 592 – 602), LENOGRASTIM (DAY 596 – 597), MEROPENAM (DAY 597 – 601), ACETAMINOPHEN (DAY 596 – 599), HYDROCORTISONE (DAY 596),

GLYCYRRHIZNIC ACID (DAY 596 – 605), PARENTERAL NUTRITION (DAY 599 – 603), GENTAMICIN (DAY 599 – 604), VALACYCLOVIR (DAY 599 -604), VIDARAMIDE (DAY 599- 604), POVIDONE IODINE (605 – 622), GLYCYRRHIZNIC ACID (DAY 605 – 621), ACETYLSALICYLIC ACID (DAY 621 - ONGOING), POVIDONE IODINE (DAY 623 – 631), ACETAMINOPHEN/CAFENE/PROMET/SALICY (623 – 631), POVIDONE IODINE (DAY 632 – 739), BETA/DEXCH (DAY 801 – 889), ACETAMINOPHEN/CAFENE/PROMET/SALICY (836 – 837), ACETAMINOPHEN/CAFENE/PROMET/SALICY(DAY 931 – 946), POVIDONE IODINE (DAY 932 – 946), POVIDONE IODINE (DAY 952 – ONGOING), ACETAMINOPHEN/CAFENE/PROMET/SALICY(DAY 1040 – 1044), LANINAMIVIR (DAY 1041), ACETAMINOPHEN/CAFENE/ETHEN (DAY 1041), LOXOPROFEN (DAY 1043), ACETAMINOPHEN/CAFENE/PROMET/SALICY (DAY 1070 – 1071), LEVOFLOXACIN (DAY 1072 – ONGOING), EPINASTINA (DAY 1072 – ONGOING)

臨床概要：

被験者 CA204005-2-102 は 5[redacted] 歳男性で、IgG κ軽鎖型多発性骨髄腫の罹患歴は 2 年であった。ベースラインの血清 M 蛋白値は 22 g/L、骨髄穿刺液中の形質細胞は 18.5%であった。被験者は過去に 2 ラインの療法を受けており、内容は以下のとおりである。1）cyclophosphamide、dexamethasone、doxorubicin 及び vincristine、2）bortezomib、dexamethasone 及び melphalan。また、被験者は、幹細胞移植も受けていた。

既往歴には、時々のアルコール摂取（1 ヵ月当たりビール 1～2 杯）も含まれていた。

Day 588、頭痛、疲労が発現し、体温は 37°C であった。
acetaminophen/caffeine/promethazine/salicylamide による治療が行われた。Day 589 に被験者は病院に報告し、感冒のため loxoprofen、acetaminophen 及び clarithromycin による治療を受けた。同日（Day 589）、自宅にて体温が 38.9°C に上昇した。Day 590、食欲不振、鼻汁も発現し、疲労が継続していた。インフルエンザが疑われたが、インフルエンザ検査の結果は陰性であった。Day 596、臨床検査で以下の結果が得られた；アラニン・アミノトランスフェラーゼ（ALT）542 U/L（ベースライン：25 U/L、基準値：NA-42 U/L）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）719 U/L（ベースライン：24 U/L、基準値：NA-33 U/L）、総ビリルビン（TBILI）0.38 mg/dL（ベースライン：0.7 mg/dL、基準値：NA-1.2 mg/dL）、アルカリホスファターゼ（ALP）550 U/L（ベースライン：218 U/L、基準値：NA-359 U/L）、C-反応性蛋白（CRP）12.26 mg/dL（基準値：<0.3 mg/dL）。血清学的検査では、A 型肝炎、B 型肝炎、C 型肝炎ウイルスは陰性であった。治験担当医師は、重篤な有害事象として Grade 2 の肝炎（の疑い）を報告し、被験者は入院に至った。同日（Day 596）、acetaminophen/caffeine/promethazine/salicylamide、loxoprofen、及び clarithromycin による治療が中止された。acetaminophen、hydrocortisone、glycyrrhizinic acid、lenograstim、meropenem 及び parenteral nutrition による治療が行われた。Day 597、コンピュータ断層撮影スキャンが行われた

が、閉塞又は肝転移の徴候は認められず、出血の徴候も認められなかった。dexamethasone/elotuzumab/lenalidomide の試験投与は、肝炎の事象のため中断された。Day 599、臨床検査で、ALT（248 U/L）、AST（145 U/L）、ALP（603 U/L）、TBILI（0.32 mg/dL）及び CRP（3.71 mg/dL）の改善が認められた。Day 603、臨床検査で、ALT 122 U/L、AST 39 U/L、ALP 562 U/L、TBILI 0.43 mg/dL 及び CRP 1.25 mg/dL であった。Day 605、被験者は病状が改善し、退院した。Day 618、臨床検査で、ALT 16 U/L、AST 18 U/L、ALP 396 U/L、TBILI 0.66 mg/dL 及び CRP 0.86 mg/dL であった。Day 621、elotuzumab、dexamethasone 及び lenalidomide の試験投与が再開された。Day 626、ALT 18 U/L、AST 17 U/L、ALP 306 U/L 及び TBILI 0.4 mg/dL で、肝炎の事象は回復したと判定された。

本報告時点では、被験者は治験を継続していた。

治験担当医師は、肝炎の事象について elotuzumab、dexamethasone 及び lenalidomide の試験投与と関連ありと判定した。

Laboratory results in SI units

RENAL

	HCO3	CREAT	K	NA	BUN
Units	mEq/L	µmol/L	mmol/L	mmol/L	mmol/L
Range		(53 - 97)	(3.6 – 4.9)	(138 – 146)	(2.9 – 7.9)
DAY -20	NA	79	3.9	138	4.3
DAY -3	NA	74	4.1	138	4.6
DAY 5	NA	61	4.0	139	4.3
DAY 12	NA	66	3.9	137	4.6
DAY 22	NA	72	4.1	139	5.0
DAY 26	NA	65	4.0	139	4.3
DAY 33	NA	67	3.9	137	5.0
DAY 40	NA	69	3.7	138	3.9
DAY 47	NA	68	3.9	136	3.6
DAY 54	NA	68	3.9	143	3.9
DAY 68	NA	70	4.0	138	3.9
DAY 82	NA	70	4.2	139	4.6
DAY 100	NA	73	3.9	140	3.9
DAY 110	NA	75	3.9	138	3.9
DAY 124	NA	69	3.9	138	3.2

DAY 138	NA	75	4.1	144	3.6
DAY 152	NA	74	3.8	141	3.6
DAY 169	NA	77	4.0	139	4.3
DAY 184	NA	81	4.0	141	3.2
DAY 197	NA	87	4.1	142	4.3
DAY 211	NA	76	3.8	141	3.6
DAY 225	NA	74	3.6	140	3.9
DAY 236	NA	73	3.7	140	2.9
DAY 250	NA	74	4.0	141	3.9
DAY 269	NA	72	3.6	142	4.3
DAY 281	NA	65	3.9	140	4.3
DAY 292	NA	68	3.4	138	3.2
DAY 306	NA	70	3.7	140	3.2
DAY 320	NA	77	4.1	136	3.6
DAY 334	NA	72	3.6	143	3.6
DAY 348	NA	74	3.4	139	3.6
DAY 362	NA	68	3.8	141	3.6
DAY 376	NA	72	4.0	139	3.6
DAY 393	NA	72	4.0	141	3.9
DAY 404	NA	73	3.6	143	3.9
DAY 418	NA	80	4.0	140	3.2
DAY 432	NA	76	3.7	140	3.2
DAY 446	NA	82	3.8	140	5.0
DAY 464	NA	76	3.8	142	3.6
DAY 474	NA	79	3.9	142	3.9
DAY 488	NA	73	4.1	140	3.2
DAY 502	NA	86	3.7	139	3.2
DAY 516	NA	80	3.7	139	2.5
DAY 530	NA	79	4.1	139	3.6
DAY 548	NA	71	3.7	142	2.9
DAY 558	NA	82	3.8	142	3.6
DAY 572	NA	78	3.8	141	3.9
DAY 589	NA	95	3.7	137	4.3
DAY 596	NA	84	3.8	139	4.3
DAY 597	NA	78	3.3	135	3.2

DAY 598	NA	80	4.0	133	2.9
DAY 599	NA	67	3.7	139	3.6
DAY 601	NA	58	3.8	141	NA
DAY 603	NA	58	3.9	139	NA
DAY 605	NA	65	3.8	142	3.9
DAY 618	NA	69	3.5	144	2.5
DAY 626	NA	72	3.3	142	4.6
DAY 635	NA	66	3.7	140	3.9
DAY 649	NA	78	3.9	143	4.3
DAY 663	NA	76	3.7	138	3.2
DAY 680	NA	80	3.9	140	4.3
DAY 691	NA	80	3.5	141	4.3
DAY 705	NA	80	3.8	140	3.6
DAY 719	NA	74	3.8	142	3.6
DAY 733	NA	75	3.6	140	4.3
DAY 751	NA	80	3.8	139	3.2
DAY 761	NA	78	3.7	144	4.6
DAY 775	NA	76	3.6	139	3.2
DAY 789	NA	77	3.6	139	4.3
DAY 803	NA	76	3.5	141	2.5
DAY 817	NA	80	3.9	140	5.0
DAY 831	NA	78	3.7	138	3.2
DAY 845	NA	72	3.4	139	3.2
DAY 859	NA	73	3.6	140	4.6
DAY 873	NA	72	3.9	142	3.9
DAY 891	NA	77	3.7	142	3.2
DAY 901	NA	72	3.5	142	4.3
DAY 919	NA	75	3.8	142	3.6
DAY 929	NA	84	3.3	141	3.6
DAY 943	NA	75	3.6	141	2.9
DAY 946	NA	79	3.8	140	3.2
DAY 957	NA	76	3.4	141	3.2
DAY 971	NA	79	3.6	141	3.2
DAY 989	NA	80	3.7	141	3.9
DAY 1004	NA	84	4.0	143	2.9

DAY 1019	NA	80	3.8	144	3.6
DAY 1034	NA	78	3.7	145	3.2
DAY 1055	NA	88	3.7	144	4.3
DAY 1069	NA	80	3.6	142	2.9

Blood chemistry

	CA	ALB
Units	mmol/L	g/L
Range	-	(38 – 48)
DAY -20	2.4	45
DAY -3	2.3	43
DAY 5	2.35	37
DAY 12	2.28	37
DAY 22	2.3	35
DAY 26	2.3	37
DAY 33	2.33	39
DAY 40	2.35	40
DAY 47	2.25	41
DAY 54	2.28	37
DAY 68	2.35	40
DAY 82	2.28	38
DAY 100	2.38	42
DAY 110	2.13	41
DAY 124	2.4	40
DAY 138	2.38	39
DAY 152	2.35	41
DAY 169	2.38	41
DAY 184	2.3	45
DAY 197	2.38	45
DAY 211	2.25	41
DAY 225	2.23	39
DAY 236	2.3	42
DAY 250	2.28	41
DAY 269	2.25	40
DAY 281	2.28	39

DAY 292	2.3	44
DAY 306	2.35	37
DAY 320	2.3	40
DAY 334	2.28	41
DAY 348	2.28	42
DAY 362	2.25	38
DAY 376	2.28	42
DAY 393	2.18	40
DAY 404	2.2	39
DAY 418	2.35	39
DAY 432	2.3	39
DAY 446	2.33	41
DAY 464	2.25	39
DAY 474	2.35	40
DAY 488	2.35	35
DAY 502	2.25	39
DAY 516	2.28	39
DAY 530	2.25	37
DAY 548	2.13	37
DAY 558	2.23	40
DAY 572	2.3	42
DAY 589	2.23	43
DAY 596	2.48	31
DAY 597	2.35	26
DAY 598	2.33	25
DAY 599	NA	24
DAY 601	NA	26
DAY 603	NA	29
DAY 605	2.35	29
DAY 618	2.35	40
DAY 626	NA	38
DAY 635	2.3	36
DAY 649	2.43	39
DAY 663	2.35	39
DAY 680	2.3	38

DAY 691	2.28	40
DAY 705	2.23	38
DAY 719	2.33	42
DAY 733	2.2	38
DAY 751	2.3	41
DAY 761	2.23	37
DAY 775	2.35	39
DAY 789	2.23	36
DAY 803	2.28	37
DAY 817	2.28	38
DAY 831	2.28	38
DAY 845	2.18	35
DAY 859	2.25	40
DAY 873	2.23	34
DAY 891	2.2	39
DAY 901	2.25	37
DAY 919	2.2	40
DAY 929	2.2	37
DAY 943	2.35	35
DAY 946	2.25	34
DAY 957	2.25	35
DAY 971	2.18	38
DAY 989	2.18	41
DAY 1004	2.15	39
DAY 1019	2.2	38
DAY 1034	2.23	41
DAY 1055	2.18	37
DAY 1069	2.25	38

CBC

	PLAT	WBC	HCT	HB	LYMPH	ANC	EOSA	NEUT
Units	10^9c/L	10^9c/L	vol	g/L	10^9c/L	10^9c/L	10^9c/L	10^9c/L
Range	(150 – 350)	(3.5 – 8.5)	(0.40-0.50)	(135 – 170)	-	-	-	-
DAY-20	189	5.4	0.401	134	1.026	4.05	-	4.05

DAY-3	149	3.7	0.389	129	1.443	1.92	-	1.887
DAY5	117	2.8	0.382	126	0.448	1.79	0.112	1.792
DAY12	115	4.8	0.362	125	0.528	3.70	0.24	3.552
DAY22	111	3.5	0.362	119	0.42	2.14	0.49	1.995
DAY26	150	4.4	0.371	117	1.32	2.24	0.176	2.244
DAY 33	202	4.5	0.385	120	0.9	2.88	0.225	2.7
DAY40	164	3.7	0.392	126	0.851	2.15	0.444	2.146
DAY47	130	3.9	0.407	126	1.17	1.99	0.351	1.989
DAY54	144	3.7	0.370	124	1.517	1.44	0.148	1.443
DAY68	135	3.9	0.397	134	0.741	2.18	0.312	2.184
DAY82	125	3.4	0.395	124	1.02	1.53	0.204	1.53
DAY100	112	5.4	0.417	128	0.918	3.83	0.108	3.726
DAY110	121	3.3	0.408	130	1.254	1.49	0.198	1.452
DAY124	114	4.8	0.413	127	1.248	3.12	0.288	3.12
DAY138	112	3.4	0.402	130	1.088	1.50	0.272	1.496
DAY152	118	3.9	0.414	132	0.468	2.85	0.195	2.847
DAY169	122	3.5	0.4	125	1.155	1.72	0.07	1.715
DAY184	98	3.6	0.441	141	1.044	1.58	0.324	1.548
DAY197	151	3.5	0.435	141	0.945	1.96	0.105	1.89
DAY211	108	4.3	0.404	128	1.075	2.80	0.086	2.795
DAY225	108	3.5	0.4	129	1.295	1.68	0.14	1.68
DAY236	106	4.4	0.402	128	1.1	1.68	NA	2.772
DAY250	91	3.5	0.389	132	1.19	2.82	0.175	1.68
DAY269	81	2.6	0.39	127	0.468	1.69	0.338	1.664
DAY281	108	3.2	0.406	130	0.992	1.66	0.064	1.6
DAY292	86	3.9	0.425	136	0.663	2.54	0.546	2.535
DAY306	86	2.6	0.368	123	0.962	1.01	0.078	0.962
DAY320	99	3	0.398	127	0.435	1.86	0.15	1.83
DAY334	116	4	0.397	129	1.2	2.16	0.2	2.16
DAY348	116	4	0.396	130	1.4	2.16	0.24	2.08
DAY362	104	3.8	0.392	126	0.912	2.47	0.114	2.394
DAY376	123	4.2	0.41	136	0.714	2.65	0.252	2.268
DAY393	117	2.8	0.409	131	0.728	1.62	0.028	1.54
DAY404	114	3.9	0.382	127	0.702	2.30	0.39	2.223
DAY418	119	3.3	0.396	132	0.99	1.88	0.099	1.881

DAY432	128	4.1	0.404	132	1.025	2.30	0.369	2.173
DAY446	124	4.5	0.408	131	1.035	2.79	0.135	2.79
DAY464	121	3.3	0.402	127	0.825	1.91	0.264	1.881
DAY474	132	4	0.409	132	0.92	2.08	0.04	2.06
DAY488	155	3.7	0.398	126	0.666	2.26	0.111	2.257
DAY502	151	4.2	0.395	129	1.092	2.44	0.084	2.352
DAY516	116	3.5	0.403	129	0.595	2.56	0.175	2.555
DAY530	157	4.1	0.358	117	1.394	2.21	-	2.091
DAY548	102	2.4	0.379	121	0.528	1.42	0.168	1.2
DAY558	110	2.4	0.392	125	0.528	1.44	0.096	1.416
DAY572	138	4.1	0.401	130	0.861	2.71	0.287	2.665
DAY589	126	3.6	0.424	138	0.756	2.27	NA	2.016
DAY596	49	0.9	0.413	137	0.054	0.77	NA	0.504
DAY597	46	3.6	0.353	118	0.108	3.20	NA	2.448
DAY598	41	5.9	0.352	116	0.413	4.90	NA	3.599
DAY599	47	4.6	0.356	115	1.058	2.99	0.092	2.668
DAY601	56	4.3	0.358	121	2.559	1.31	0.06	1.312
DAY603	75	3.8	0.348	114	1.771	1.29	0.148	1.288
DAY605	83	3.4	0.346	109	0.884	1.84	0.272	1.836
DAY618	123	4.6	0.366	118	1.886	2.12	-	2.116
DAY626	133	6.5	0.354	109	0.845	5.14	0.065	5.07
DAY635	149	6	0.363	116	1.26	4.50	0.12	4.44
DAY649	247	4.4	0.363	118	1.496	1.80	0.132	1.76
DAY663	176	3.8	0.376	123	0.722	2.13	0.304	1.976
DAY680	175	2.9	0.387	125	1.218	1.25	0.058	1.247
DAY691	142	3.5	0.408	126	1.155	1.86	0.14	1.855
DAY705	131	3.5	0.384	125	0.98	1.61	0.385	1.61
DAY719	153	4.4	0.4	132	0.836	2.82	0.22	2.684
DAY733	138	3.2	0.376	124	1.44	1.15	0.32	1.152
DAY751	147	3.1	0.396	123	0.372	2.17	0.124	2.108
DAY761	146	3.8	0.395	126	1.178	1.94	0.228	1.9
DAY775	152	4.1	0.407	131	1.025	2.50	0.123	2.46
DAY789	132	3.6	0.386	122	1.08	2.09	0.108	1.98
DAY803	144	4.2	0.403	129	0.504	2.86	0.21	2.604
DAY817	137	3.6	0.393	130	0.9	1.84	0.432	1.836

DAY831	155	4.5	0.397	131	1.125	3.20	0.045	3.15
DAY845	135	4.2	0.37	123	1.26	2.44	0.042	2.436
DAY859	161	4.1	0.399	131	0.984	2.34	0.164	2.296
DAY873	131	3.9	0.389	124	0.936	2.30	0.117	2.301
DAY891	145	4.5	0.426	133	1.35	2.57	0.27	2.475
DAY901	143	3.9	0.395	128	1.131	2.18	0.195	2.184
DAY919	149	4.1	0.425	134	1.558	2.09	0.205	2.091
DAY929	136	3.8	0.385	127	0.95	1.94	0.209	1.9
DAY943	183	6.7	0.386	126	0.630	5.23	0.134	5.092
DAY946	178	4.3	0.406	133	1.161	2.49	0.258	2.451
DAY957	179	5	0.391	126	1.05	3.55	-	3.55
DAY971	204	5.2	0.416	130	0.936	3.17	0.52	3.172
DAY989	181	4.6	0.433	137	1.196	2.48	0.184	2.438
DAY1004	149	4.3	0.438	138	1.29	2.28	0.215	2.279
DAY1019	177	3.6	0.3-88	125	1.548	1.62	0.036	1.62
DAY1034	161	5.2	0.477	143	1.352	3.17	0.104	3.172
DAY1055	238	4.3	0.389	127	1.118	2.88	0.086	2.881
DAY1069	176	5.6	0.409	132	0.812	3.39	0.952	3.388

Laboratory results in US units:

RENAL

	HCO3	CREAT	K	NA	BUN
Units	mEq/L	mg/dL	mEq/L	mEq/L	mg/dL
Range		(0.6 – 1.1)	(3.6 – 4.9)	(138 – 146)	(8 - 22)
DAY-20	NA	0.89	3.9	138	12
DAY-3	NA	0.84	4.1	138	13
DAY5	NA	0.69	4.0	139	12
DAY12	NA	0.75	3.9	137	13
DAY22	NA	0.81	4.1	139	14
DAY26	NA	0.73	4.0	139	12
DAY33	NA	0.76	3.9	137	14
DAY40	NA	0.78	3.7	138	11
DAY47	NA	0.77	3.9	136	10
DAY54	NA	0.77	3.9	143	11

DAY68	NA	0.79	4.0	138	11
DAY82	NA	0.79	4.2	139	13
DAY100	NA	0.83	3.9	140	11
DAY110	NA	0.85	3.9	138	11
DAY124	NA	0.78	3.9	138	9
DAY138	NA	0.85	4.1	144	10
DAY152	NA	0.84	3.8	141	10
DAY169	NA	0.87	4	139	12
DAY184	NA	0.92	4	141	9
DAY197	NA	0.98	4.1	142	12
DAY211	NA	0.86	3.8	141	10
DAY225	NA	0.84	3.6	140	11
DAY236	NA	0.83	3.7	140	8
DAY250	NA	0.84	4	141	11
DAY269	NA	0.81	3.6	142	12
DAY281	NA	0.73	3.9	140	9
DAY292	NA	0.77	3.4	138	9
DAY306	NA	0.79	3.7	140	10
DAY320	NA	0.87	4.1	136	10
DAY334	NA	0.81	3.6	143	10
DAY348	NA	0.84	3.4	139	10
DAY362	NA	0.77	3.8	141	10
DAY376	NA	0.81	4	139	10
DAY393	NA	0.82	4	141	11
DAY404	NA	0.83	3.6	143	11
DAY418	NA	0.9	4	140	9
DAY432	NA	0.86	3.7	140	9
DAY446	NA	0.93	3.8	140	14
DAY464	NA	0.86	3.8	142	10
DAY474	NA	0.89	3.9	142	11
DAY488	NA	0.83	4.1	140	9
DAY502	NA	0.97	3.7	139	9
DAY516	NA	0.9	3.7	139	7
DAY530	NA	0.89	4.1	139	10
DAY548	NA	0.8	3.7	142	8

DAY558	NA	0.93	3.8	142	10
DAY572	NA	0.88	3.8	141	11
DAY589	NA	1.07	3.7	137	12
DAY596	NA	0.95	3.8	139	12
DAY597	NA	0.88	3.3	135	9
DAY598	NA	0.9	4	133	8
DAY599	NA	0.76	3.7	139	10
DAY601	NA	0.66	3.8	141	NA
DAY603	NA	0.66	3.9	139	NA
DAY605	NA	0.73	3.8	142	11
DAY618	NA	0.78	3.5	144	7
DAY626	NA	0.82	3.3	142	13
DAY635	NA	0.75	3.7	140	11
DAY649	NA	0.88	3.9	143	12
DAY663	NA	0.86	3.7	138	9
DAY680	NA	0.91	3.9	140	12
DAY691	NA	0.9	3.5	141	11
DAY705	NA	0.9	3.8	140	10
DAY719	NA	0.84	3.8	142	10
DAY733	NA	0.85	3.6	140	12
DAY751	NA	0.9	3.8	139	9
DAY761	NA	0.88	3.7	144	13
DAY775	NA	0.86	3.6	139	9
DAY789	NA	0.87	3.6	139	12
DAY803	NA	0.86	3.5	141	7
DAY817	NA	0.9	3.9	140	14
DAY831	NA	0.88	3.7	138	9
DAY845	NA	0.81	3.4	139	9
DAY859	NA	0.83	3.6	140	13
DAY873	NA	0.81	3.9	142	11
DAY891	NA	0.87	3.7	142	9
DAY901	NA	0.81	3.5	142	12
DAY919	NA	0.85	3.8	142	10
DAY929	NA	0.95	3.3	141	10
DAY943	NA	0.85	3.6	141	8

DAY946	NA	0.89	3.8	140	9
DAY957	NA	0.86	3.4	141	9
DAY971	NA	0.89	3.6	141	9
DAY989	NA	0.91	3.7	141	11
DAY1004	NA	0.95	4	143	8
DAY1019	NA	0.9	3.8	144	10
DAY1034	NA	0.88	3.7	145	9
DAY1055	NA	0.99	3.7	144	12
DAY1069	NA	0.9	3.6	142	8

Blood chemistry

	CA	ALB
Units	mg/dL	g/dL
Range	-	(3.8 – 4.8)
DAY-20	9.6	4.5
DAY-3	9.2	4.3
DAY5	9.4	3.7
DAY12	9.1	3.7
DAY22	9.2	3.5
DAY26	9.2	3.7
DAY33	9.3	3.9
DAY40	9.4	4.0
DAY47	9	4.1
DAY54	9.1	3.7
DAY68	9.4	4.0
DAY82	9.1	3.8
DAY100	9.5	4.2
DAY110	8.5	4.1
DAY124	9.6	4.0
DAY138	9.5	3.9
DAY152	9.4	4.1
DAY169	9.5	4.1
DAY184	9.2	4.5
DAY197	9.5	4.5
DAY211	9	4.1

DAY225	8.9	3.9
DAY236	9.2	4.2
DAY250	9.1	4.1
DAY269	9	4.0
DAY281	9.1	3.9
DAY292	9.2	4.4
DAY306	9.4	3.7
DAY320	9.2	4.0
DAY334	9.1	4.1
DAY348	9.1	4.2
DAY362	9	3.8
DAY376	9.1	4.2
DAY393	8.7	4.0
DAY404	8.8	3.9
DAY418	9.4	3.9
DAY432	9.2	3.9
DAY446	9.3	4.1
DAY464	9	3.9
DAY474	9.4	4.0
DAY488	9.4	3.5
DAY502	9	3.9
DAY516	9.1	3.9
DAY530	9	3.7
DAY548	8.5	3.7
DAY558	8.9	4.0
DAY572	9.2	4.2
DAY589	8.9	4.3
DAY596	9.9	3.1
DAY597	9.4	2.6
DAY598	9.3	2.5
DAY599	NA	2.4
DAY601	NA	2.6
DAY603	NA	2.9
DAY605	9.4	2.9
DAY618	9.4	4.0

DAY626	NA	3.8
DAY635	9.2	3.6
DAY649	9.7	3.9
DAY663	9.4	3.9
DAY680	9.2	3.8
DAY691	9.1	4.0
DAY705	8.9	3.8
DAY719	9.3	4.2
DAY733	8.8	3.8
DAY751	9.2	4.1
DAY761	8.9	3.7
DAY775	9.4	3.9
DAY789	8.9	3.6
DAY803	9.1	3.7
DAY817	9.1	3.8
DAY831	9.1	3.8
DAY845	8.7	3.5
DAY859	9	4.0
DAY873	8.9	3.4
DAY891	8.8	3.9
DAY901	9	3.7
DAY919	8.8	4.0
DAY929	8.8	3.7
DAY943	9.4	3.5
DAY946	9	3.4
DAY957	9	3.5
DAY971	8.7	3.8
DAY989	8.7	4.1
DAY1004	8.6	3.9
DAY1019	8.8	3.8
DAY1034	8.9	4.1
DAY1055	8.7	3.7
DAY1069	9	3.8

CBC

	PLAT	WBC	HCT	HB	LYMPH	ANC	EOSA	NEUT
Units	10^9c/L	10^3c/uL	%	g/dL	10^3c/uL	10^3c/UL	10^3c/uL	10^3c/uL
Range	(150 – 350)	(3.5 – 8.5)	(40- 50)	(13.5 – 17.0)	-	-	-	-
DAY-20	189	5.4	40.1	13.4	1.026	4.05	NA	4.05
DAY-3	149	3.7	38.9	12.9	1.443	1.92	NA	1.887
DAY5	117	2.8	38.2	12.6	0.448	1.79	0.112	1.792
DAY12	115	4.8	36.2	12.5	0.528	3.70	0.24	3.552
DAY22	111	3.5	36.2	11.9	0.42	2.14	0.49	1.995
DAY26	150	4.4	37.1	11.7	1.32	2.24	0.176	2.244
DAY 33	202	4.5	38.5	12.0	0.9	2.88	0.225	2.7
DAY40	164	3.7	39.2	12.6	0.851	2.15	0.444	2.146
DAY47	130	3.9	40.7	12.6	1.17	1.99	0.351	1.989
DAY54	144	3.7	37.0	12.4	1.517	1.44	0.148	1.443
DAY68	135	3.9	39.7	13.4	0.741	2.18	0.312	2.184
DAY82	125	3.4	39.5	12.4	1.02	1.53	0.204	1.53
DAY100	112	5.4	41.7	12.8	0.918	3.83	0.108	3.726
DAY110	121	3.3	40.8	13.0	1.254	1.49	0.198	1.452
DAY124	114	4.8	41.3	12.7	1.248	3.12	0.288	3.12
DAY138	112	3.4	40.2	13.0	1.088	1.50	0.272	1.496
DAY152	118	3.9	41.4	13.2	0.468	2.85	0.195	2.847
DAY169	122	3.5	40.0	12.5	1.155	1.72	0.07	1.715
DAY184	98	3.6	44.1	14.1	1.044	1.58	0.324	1.548
DAY197	151	3.5	43.5	14.1	0.945	1.96	0.105	1.89
DAY211	108	4.3	40.4	12.8	1.075	2.80	0.086	2.795
DAY225	108	3.5	40	12.9	1.295	1.68	0.14	1.68
DAY236	106	4.4	40.2	12.8	1.1	1.68	-	2.772
DAY250	91	3.5	38.9	13.2	1.19	2.82	0.175	1.68
DAY269	81	2.6	39.0	12.7	0.468	1.69	0.338	1.664
DAY281	108	3.2	40.6	13.0	0.992	1.66	0.064	1.6
DAY292	86	3.9	42.5	13.6	0.663	2.54	0.546	2.535
DAY306	86	2.6	36.8	12.3	0.962	1.01	0.078	0.962
DAY320	99	3	39.8	12.7	0.435	1.86	0.15	1.83
DAY334	116	4	39.7	12.9	1.2	2.16	0.2	2.16

DAY348	116	4	39.6	13.0	1.4	2.16	0.24	2.08
DAY362	104	3.8	39.2	12.6	0.912	2.47	0.114	2.394
DAY376	123	4.2	41.0	13.6	0.714	2.65	0.252	2.268
DAY393	117	2.8	40.9	13.1	0.728	1.62	0.028	1.54
DAY404	114	3.9	38.2	12.7	0.702	2.30	0.39	2.223
DAY418	119	3.3	39.6	13.2	0.99	1.88	0.099	1.881
DAY432	128	4.1	40.4	13.2.	1.025	2.30	0.369	2.173
DAY446	124	4.5	40.8	13.1	1.035	2.79	0.135	2.79
DAY464	121	3.3	40.2	12.7	0.825	1.91	0.264	1.881
DAY474	132	4	40.9	13.2	0.92	2.08	0.04	2.06
DAY488	155	3.7	39.8	12.6	0.666	2.26	0.111	2.257
DAY502	151	4.2	39.5	12.9	1.092	2.44	0.084	2.352
DAY516	116	3.5	40.3	12.9	0.595	2.56	0.175	2.555
DAY530	157	4.1	35.8	11.7	1.394	2.21	NA	2.091
DAY548	102	2.4	37.9	12.1	0.528	1.42	0.168	1.2
DAY558	110	2.4	39.2	12.5	0.528	1.44	0.096	1.416
DAY572	138	4.1	40.1	13.0	0.861	2.71	0.287	2.665
DAY589	126	3.6	42.4	13.8	0.756	2.27	NA	2.016
DAY596	49	0.9	41.3	13.7	0.054	0.77	NA	0.504
DAY597	46	3.6	35.3	11.8	0.108	3.20	NA	2.448
DAY598	41	5.9	35.2	11.6	0.413	4.90	NA	3.599
DAY599	47	4.6	35.6	11.5	1.058	2.99	0.092	2.668
DAY601	56	4.3	35.8	12.1	2.559	1.31	0.06	1.312
DAY603	75	3.8	34.8	11.4	1.771	1.29	0.148	1.288
DAY605	83	3.4	34.6	10.9	0.884	1.84	0.272	1.836
DAY618	123	4.6	36.6	11.8	1.886	2.12	NA	2.116
DAY626	133	6.5	35.4	10.9	0.845	5.14	0.065	5.07
DAY635	149	6	36.3	11.6	1.26	4.50	0.12	4.44
DAY649	247	4.4	36.3	11.8	1.496	1.80	0.132	1.76
DAY663	176	3.8	37.6	12.3	0.722	2.13	0.304	1.976
DAY680	175	2.9	38.7	12.5	1.218	1.25	0.058	1.247
DAY691	142	3.5	40.8	12.6	1.155	1.86	0.14	1.855
DAY705	131	3.5	38.4	12.5	0.98	1.61	0.385	1.61
DAY719	153	4.4	40.0	13.2	0.836	2.82	0.22	2.684
DAY733	138	3.2	37.6	12.4	1.44	1.15	0.32	1.152

DAY751	147	3.1	39.6	12.3	0.372	2.17	0.124	2.108
DAY761	146	3.8	39.5	12.6	1.178	1.94	0.228	1.9
DAY775	152	4.1	40.7	13.1	1.025	2.50	0.123	2.46
DAY789	132	3.6	38.6	12.2	1.08	2.09	0.108	1.98
DAY803	144	4.2	40.3	12.9	0.504	2.86	0.21	2.604
DAY817	137	3.6	39.3	13.0	0.9	1.84	0.432	1.836
DAY831	155	4.5	39.7	13.1	1.125	3.20	0.045	3.15
DAY845	135	4.2	37.0	12.3	1.26	2.44	0.042	2.436
DAY859	161	4.1	39.9	13.1	0.984	2.34	0.164	2.296
DAY873	131	3.9	38.9	12.4	0.936	2.30	0.117	2.301
DAY891	145	4.5	42.6	13.3	1.35	2.57	0.27	2.475
DAY901	143	3.9	39.5	12.8	1.131	2.18	0.195	2.184
DAY919	149	4.1	42.5	13.4	1.558	2.09	0.205	2.091
DAY929	136	3.8	38.5	12.7	0.95	1.94	0.209	1.9
DAY943	183	6.7	38.6	12.6	0.630	5.23	0.134	5.092
DAY946	178	4.3	40.6	13.3	1.161	2.49	0.258	2.451
DAY957	179	5	39.1	12.6	1.05	3.55	NA	3.55
DAY971	204	5.2	41.6	13.0	0.936	3.17	0.52	3.172
DAY989	181	4.6	43.3	13.7	1.196	2.48	0.184	2.438
DAY1004	149	4.3	43.8	13.8	1.29	2.28	0.215	2.279
DAY1019	177	3.6	38.8	12.5	1.548	1.62	0.036	1.62
DAY1034	161	5.2	47.7	14.3	1.352	3.17	0.104	3.172
DAY1055	238	4.3	38.9	12.7	1.118	2.88	0.086	2.881
DAY1069	176	5.6	40.9	13.2	0.812	3.39	0.952	3.388

Patient Identifier: CA204005-3-204	**Country**: JAPAN

Event: 白内障 (GRADE 3, RELATED, DAY 478)

Reason(s) for Narrative:	[ ] Death [X] Related SAE [ ] AE leading to discontinuation [ ] Other significant medical event

Treatment Group: BMS 20mg/kg + Ld	**Date of First Dose**:01NOV20[redacted]

Age:7[redacted] YEARS	**Gender**: FEMALE	**Race**: JAPANESE	**Ethnicity**: N/A

Disease History: : MULTIPLE MYELOMA. Date of diagnosis: 03DEC20[redacted]; Staging: Not available; Prior stem cell transplant: NO; Extra medullary plasmacytoma: Not available; Type of myeloma: IGA; Beta-2-microglobulin: Not available; Presence of osteolytic bone lesions: Not available; Number of prior therapies: 1

General Medical History: DRY EYE, CATARACT, CHRONIC COUGH, ALLERGIC CONJUNCTIVITIS, FLOATER BEFORE THE EYE, FACIAL SPASM, REFLUX ESOPHAGITIS, HYPERLIPIDAEMIA, SERUM AMYLASE ELEVATION DUE TO THE PRODUCTION BY MYELOMA CELLS, VERTEBRAL COMPRESSION FRACTURES

Relevant Concomitant Medications: SIMVASTATIN (DAY -2580 – ONGOING), ALENDRONATE (DAY -2426 – ONGOING), TRANILAST (DAY -61 – 282), LANSOPRAZOLE (DAY 1 – 406), REBAMIPIDE (DAY 1 – 252), FLUCONAZOLE (DAY 1 – ONGOING), ACYCLOVIR (DAY 1 – 41), ACETYLSALICYLIC ACID (DAY 1 –ONGOING), MAGNESIUM (DAY 11 – 211), PANTETHINE (DAY 11 – 211), PICOSULPHATE (DAY 13 – 98), SENNA (DAY 13 – 98), REBAMIPIDE (DAY 281 – 295), HYALURONATE (DAY 283 – 437), AZITHROMYCIN (DAY 407 – 409), ACETAMINOPHEN/CAFENE/PROMET/SALICY (DAY 407 – 411), AMBROXOL (407 – 411), SENNA (DAY 442 – 448), LEVOFLOXACIN (DAY 478 – 554), CEFCAPENE PIVOXIL (DAY 480 – 482), DICLOFENAC (DAY 480 – 578), FLUOROMETHOLONE (DAY 480 – 554), BETAMETHASONE (DAY 480 – 487), CEFCAPENE PIVOXIL (DAY 485 – 487), AMOXCILLIN (DAY 529 – 535), ACETAMINOPHEN (DAY 529 – 531), CLARITHROMYCIN (DAY 568 – 571), ACETAMINOPHEN/CAFENE/PROMET/SALICY (DAY 568 – 571), CLOPERASTINE (DAY 568 – 571), PARENTERAL NUTRITION (DAY 575 – 581), LEVOFLOXACIN (DAY 617 – 731), FLUOROMETHOLONE (DAY 617 – 731), HYALURONATE (DAY 732 – ONGOING), TRIAMCINOLONE (DAY 827 – ONGOING)

臨床概要：

被験者 CA204005-3-204 は 7[redacted] 歳女性で、IgA λ軽鎖型多発性骨髄腫の罹患歴は 8 年であった。ベー

スラインの血清 M 蛋白値は 14.67 g/L、骨髄穿刺液中の形質細胞は 9.8%であった。被験者は過去に 1 ラインの療法を受けており、内容は bortezomib、melphalan、prednisolone であった。

関連する既往歴は、眼乾燥、白内障、アレルギー性結膜炎及び眼浮遊物である。

Day 346、治験担当医師は非重篤な有害事象として Grade 1 の白内障（両眼）を報告した。Day 478、白内障の事象が悪化し、Grade 3 となった。同日（Day 478）、被験者は白内障の治療のため入院した。白内障の種類は、検査時に「後嚢下」と記録された。Day 479 に右眼、Day 484 に左眼の手術が行われた。Grade 3 の白内障の事象のため、elotuzumab、dexamethasone 及び lenalidomide の試験投与は中断された。Day 487、白内障の事象は回復したと判定され、同日に被験者は退院した。Day 492、elotuzumab、dexamethasone 及び lenalidomide の試験投与が再開された。本報告時点では、被験者は治験を継続していた。

治験担当医師は、白内障の事象について elotuzumab、dexamethasone 及び lenalidomide の試験投与と関連ありと判定した。

Laboratory results in SI units

RENAL

	HCO3	CREAT	K	NA	BUN
Units	-	µmol/L	mmol/L	mmol/L	mmol/L
Range	-	(35 - 62)	(3.4 – 4.6)	(137 – 144)	(3.2 – 7.9)
Day-6	NA	62	4.1	143	6.4
Day-4	NA	62	4	143	4.6
Day-1	NA	53	3.8	144	5
Day 7	NA	53	4	143	5
Day 14	NA	53	3.3	143	5
Day 21	NA	53	3.6	142	3.9
Day 24	NA	62	3.6	145	6.1
Day 28	NA	53	4.4	143	6.8
Day 35	NA	62	3.8	140	3.9
Day 42	NA	71	4.5	143	4.6
Day 49	NA	62	4	143	4.3
Day 56	NA	62	3.9	142	5
Day 71	NA	62	3.8	142	5.4
Day 85	NA	71	4.1	142	5.7
Day 99	NA	62	4.1	142	5

Day 113	NA	62	3.6	144	5
Day 127	NA	62	4	142	4.6
Day 140	NA	62	3.9	143	5
Day 155	NA	71	3.8	141	5
Day 169	NA	62	4.1	143	5.7
Day 183	NA	62	3.7	146	4.3
Day 197	NA	53	3.8	145	3.9
Day 211	NA	62	3.7	145	5
Day 225	NA	53	4.3	144	5.7
Day 239	NA	53	3.9	142	4.3
Day 253	NA	71	4.2	141	5.7
Day 267	NA	53	3.9	144	4.3
Day 281	NA	53	4	144	5.4
Day 295	NA	62	3.7	142	5
Day 309	NA	53	3.7	143	4.6
Day 323	NA	62	3.6	145	3.9
Day 337	NA	62	4.1	144	5.4
Day 351	NA	62	3.5	143	3.9
Day 365	NA	62	3.8	144	4.6
Day 379	NA	71	3.7	143	5.4
Day 393	NA	71	4	143	4.6
Day 407	NA	53	3.5	142	4.3
Day 421	NA	62	3.7	144	4.6
Day 435	NA	62	3.4	145	4.3
Day 449	NA	53	3.7	147	3.6
Day 463	NA	62	3.2	146	3.9
Day 477	NA	62	3	145	4.3
Day 491	NA	53	3.4	146	4.3
Day 505	NA	53	3.6	145	5.4
Day 519	NA	62	3.5	147	3.6
Day 533	NA	62	3.9	144	3.9
Day 547	NA	62	3.9	143	5.4
Day 561	NA	62	3.7	143	6.1
Day 575	NA	71	3.9	148	2.5
Day 589	NA	62	3.9	145	4.6

Day 603	NA	62	3.7	144	3.9
Day 617	NA	62	4	143	5
Day 631	NA	62	3.6	144	4.6
Day 645	NA	62	4.2	144	5
Day 659	NA	62	3.7	146	3.9
Day 673	NA	62	3.8	145	5.4
Day 687	NA	62	3.4	144	3.2
Day 701	NA	62	3.9	144	4.6
Day 715	NA	62	3.4	144	3.2
Day 729	NA	62	4	143	3.6
Day 743	NA	62	3.5	145	3.9
Day 757	NA	71	3.7	146	3.2
Day 771	NA	62	3.7	145	3.6
Day 785	NA	71	3.7	143	5.7
Day 799	NA	62	3.3	146	3.9
Day 813	NA	62	3.7	145	5
Day 827	NA	62	3.5	146	3.9
Day 841	NA	71	3.6	144	4.3
Day 855	NA	71	3.4	146	4.3

Blood chemistry

	CA	ALB
Units	mmol/L	g/L
Range	(2.1-2.5)	(40 – 51)
Day-6	2.4	46
Day-4	2.35	44
Day-1	2.2	41
Day 7	2.15	39
Day 14	2.2	40
Day 21	2.18	41
Day 24	2.15	40
Day 28	2.3	38
Day 35	2.23	42
Day 42	2.23	40
Day 49	2.28	39

Day 56	2.21	42
Day 71	2.15	41
Day 85	2.33	43
Day 99	2.25	43
Day 113	2.3	42
Day 127	2.35	43
Day 140	2.3	42
Day 155	2.3	43
Day 169	NA	NA
Day 170	2.33	NA
Day 183	2.25	40
Day 197	2.25	40
Day 211	2.25	41
Day 225	2.34	38
Day 239	2.22	39
Day 253	2.35	41
Day 267	2.27	38
Day 281	2.28	41
Day 295	2.25	40
Day 309	2.18	40
Day 323	2.25	39
Day 337	2.237	39
Day 351	2.19	38
Day 365	2.38	48
Day 379	2.25	42
Day 393	2.33	41
Day 407	2.28	38
Day 421	2.2	41
Day 435	2.23	40
Day 449	2.2	41
Day 463	2.2	40
Day 477	2.18	41
Day 491	2.18	42
Day 505	2.2	42
Day 519	2.28	41

Day 533	2.25	42
Day 547	2.18	40
Day 561	2.33	42
Day 575	2.4	35
Day 589	2.15	40
Day 603	2.19	38
Day 617	2.25	41
Day 631	2.2	40
Day 645	2.2	39
Day 659	2.1	40
Day 673	2.2	40
Day 687	2.25	41
Day 701	2.1	40
Day 715	2.18	42
Day 729	2.2	41
Day 743	2.15	39
Day 757	2.13	42
Day 771	2.1	40
Day 785	2.18	44
Day 799	2.08	42
Day 827	2.15	39
Day 841	2.15	42
Day 855	2.1	41

CBC

	PLAT	WBC	HCT	HB	LYMPH	ANC	EOSA	NEUT
Units	10^9c/L	10^9c/L	vol	g/L	10^9c/L	10^9c/L	10^9c/L	10^9c/L
Range	(150 – 500)	(3.5 – 8.5)	(0.33 – 0.44)	(115 – 140)	-	-	-	-
Day-6	243	4.9	.349	116	1.813	2.70	0.098	2.499
Day-1	249	4.2	.347	111	1.302	2.60	0.042	2.478
Day 7	218	3.6	.348	114	.468	2.99	0.072	2.772
Day 14	180	4.3	.351	116	.774	2.92	0.172	2.752
Day 21	188	3.1	.357	119	.465	2.17	0.248	1.674
Day 24	205	5.3	.314	105	1.431	3.29	0	2.756

Day 28	215	2.8	.324	106	.532	1.76	0.14	1.512
Day 35	196	3.1	.369	122	.465	2.29	0.248	1.922
Day 42	166	2.9	.372	122	1.334	1.22	0.174	0.928
Day 49	188	2.4	.364	120	1.008	1.03	00.144	0.912
Day 56	244	3.5	.362	119	1.295	1.82	0.035	1.54
Day 71	225	3.7	.359	118	1.184	2.00	0.222	1.702
Day 85	224	4.2	.357	119	1.134	2.60	0	2.310
Day 99	215	3.9	.363	121	.819	2.57	0.156	2.262
Day 113	240	3.3	.345	116	1.056	1.95	0.033	1.914
Day 127	230	4.3	.391	129	1.634	2.28	0.086	2.15
Day 140	224	4.2	.386	130	1.428	2.35	0.084	2.226
Day 155	221	4.0	.391	129	1.2	2.36	0.12	2.16
Day 169	253	3.4	.365	121	1.156	1.73	0.034	1.564
Day 183	215	3.7	.364	120	1.221	2.00	0.074	1.924
Day 197	254	4.8	.367	124	1.872	2.40	0.096	2.304
Day 211	216	4.2	.366	122	1.26	2.35	0.168	2.184
Day 225	256	4.4	.357	120	1.54	2.46	0	2.376
Day 239	229	4.8	.346	117	1.152	2.98	0.192	2.832
Day 253	239	4.4	.361	122	1.364	2.64	0.044	2.596
Day 267	207	3.5	.348	119	1.155	1.93	0.105	1.715
Day 281	242	4.1	.352	121	1.394	2.26	0.041	2.173
Day 295	222	4.3	.353	119	1.462	2.32	0.172	2.236
Day 309	242	4.0	.341	115	1.44	2.28	0	2.28
Day 323	233	4.2	.352	117	1.176	2.69	0	2.394
Day 337	257	4.5	.341	115	1.395	2.52	0.135	2.34
Day 351	195	3.8	.334	113	1.292	2.05	0.114	2.014
Day 365	250	4.5	.367	124	2.025	2.12	0.045	2.07
Day 379	231	4.0	.372	125	1.2	1.88	0.32	1.72
Day 393	294	4.2	.374	127	1.134	2.56	0	2.562
Day 407	186	5.4	.375	123	1.566	3.35	0.054	2.97
Day 421	268	3.6	.375	125	1.584	1.84	0.072	1.764
Day 435	215	3.4	.381	129	1.19	1.70	0.17	1.564
Day 449	185	3.4	.380	127	1.7	1.29	0.034	1.224
Day 463	191	2.8	.386	128	.896	1.65	0.056	1.428
Day 477	214	3.4	.375	127	1.36	1.67	0.034	1.598

Day 491	233	2.8	.374	129	1.344	1.18	0.056	1.12
Day 505	194	4.9	.376	130	1.666	2.70	0.098	2.597
Day 519	228	4.2	.389	132	1.176	2.56	0.084	2.31
Day 533	211	3.3	.395	133	1.254	1.62	0.033	1.551
Day 547	181	4.3	.392	131	1.505	2.06	0.172	1.978
Day 561	238	4.2	.391	136	1.764	2.06	0.084	1.932
Day 575	293	4.2	.368	123	1.134	2.39	0.126	2.394
Day 589	247	4.1	.360	120	1.394	2.26	0.082	2.214
Day 603	212	4.6	.353	117	1.564	2.62	0.046	2.622
Day 617	212	4.8	.371	125	1.536	2.74	0	2.64
Day 631	232	3.6	.359	122	1.26	1.73	0.216	1.656
Day 645	222	3.6	.362	123	1.728	1.62	0.036	1.44
Day 659	178	3.9	.353	120	1.365	2.22	0.039	2.184
Day 673	198	4.1	.367	125	1.64	1.89	0.082	1.845
Day 687	190	3.4	.355	123	1.02	1.90	0.136	1.87
Day 701	202	4.0	.363	125	1.44	1.96	0.04	1.92
Day 715	207	3.9	.374	128	1.092	2.18	0.117	2.106
Day 729	232	3.7	.389	133	1.702	1.44	0.185	1.443
Day 743	208	4.3	.375	126	1.247	2.49	0.172	2.365
Day 757	211	2.9	.372	126	.957	1.62	0.029	1.45
Day 771	193	3.6	.365	125	1.188	1.94	0.036	1.692
Day 785	234	4.1	.379	132	1.435	2.26	0.082	2.255
Day 799	206	3.6	.355	123	1.008	1.91	0.252	1.872
Day 813	220	3.8	.352	121	1.672	1.75	0.038	1.672
Day 827	209	3.6	.348	120	1.188	1.94	0.108	1.800
Day 841	208	3.3	.358	123	1.353	1.55	0.066	1.518
Day 855		3.1	.353	122	.868	1.92	0.062	1.767

Laboratory results in US units:

RENAL

	HCO3	CREAT	K	NA	BUN
Units	-	mg/dL	mEq/L	mEq/L	mg/dL
Range	-	(0.6 – 1.0)	(3.4 – 4.6)	(137 – 144)	(9 – 22)
Day-6		.7	4.1	143	18

Day-4		.7	4	143	13
Day-1		.6	3.8	144	14
Day 7		.6	4	143	14
Day 14		.6	3.3	143	14
Day 21		.6	3.6	142	11
Day 24		.7	3.6	145	17
Day 28		.6	4.4	143	19
Day 35		.7	3.8	140	11
Day 42		.8	4.5	143	13
Day 49		.7	4	143	12
Day 56		.7	3.9	142	14
Day 71		.7	3.8	142	15
Day 85		.8	4.1	142	16
Day 99		.7	4.1	142	14
Day 113		.7	3.6	144	14
Day 127		.7	4	142	13
Day 140		.7	3.9	143	14
Day 155		.8	3.8	141	14
Day 169		.7	4.1	143	16
Day 183		.7	3.7	146	12
Day 197		.6	3.8	145	11
Day 211		.7	3.7	145	14
Day 225		.6	4.3	144	16
Day 239		.6	3.9	142	12
Day 253		.8	4.2	141	16
Day 267		.6	3.9	144	12
Day 281		.6	4	144	15
Day 295		.7	3.7	142	14
Day 309		.6	3.7	143	13
Day 323		.7	3.6	145	11
Day 337		.7	4.1	144	15
Day 351		.7	3.5	143	11
Day 365		.7	3.8	144	13
Day 379		.8	3.7	143	15
Day 393		.8	4	143	13

Day 407		.6	3.5	142	12
Day 421		.7	3.7	144	13
Day 435		.7	3.4	145	12
Day 449		.6	3.7	147	10
Day 463		.7	3.2	146	11
Day 477		.7	3	145	12
Day 491		.6	3.4	146	12
Day 505		.6	3.6	145	15
Day 519		.7	3.5	147	10
Day 533		.7	3.9	144	11
Day 547		.7	3.9	143	15
Day 561		.7	3.7	143	17
Day 575		.8	3.9	148	7
Day 589		.7	3.9	145	13
Day 603		.7	3.7	144	11
Day 617		.7	4	143	14
Day 631		.7	3.6	144	13
Day 645		.7	4.2	144	14
Day 659		.7	3.7	146	11
Day 673		.7	3.8	145	15
Day 687		.7	3.4	144	9
Day 701		.7	3.9	144	13
Day 715		.7	3.4	144	9
Day 729		.7	4	143	10
Day 743		.7	3.5	145	11
Day 757		.8	3.7	146	9
Day 771		.7	3.7	145	10
Day 785		.8	3.7	143	16
Day 799		.7	3.3	146	11
Day 813		.7	3.7	145	14
Day 827		.7	3.5	146	11
Day 841		.8	3.6	144	12
Day 855		.8	3.4	146	12

Blood chemistry

	CA	ALB
Units	mg/dL	g/dL
Range	-	(4 – 5.1)
Day-6	9.6	4.6
Day-4	9.4	4.4
Day-1	8.8	4.1
Day 7	8.6	3.9
Day 14	8.8	4
Day 21	8.7	4.1
Day 24	8.6	4
Day 28	9.2	3.8
Day 35	8.9	4.2
Day 42	8.9	4
Day 49	9.1	3.9
Day 56	8.8	4.2
Day 71	8.6	4.1
Day 85	9.3	4.3
Day 99	9	4.3
Day 113	9.2	4.2
Day 127	9.4	4.3
Day 140	9.2	4.2
Day 155	9.2	4.3
Day 169	NA	NA
Day 170	9.3	NA
Day 183	9	4
Day 197	9	4
Day 211	9	4.1
Day 225	9.4	3.8
Day 239	8.9	3.9
Day 253	9.4	4.1
Day 267	9.1	3.8
Day 281	9.1	4.1
Day 295	9	4
Day 309	8.7	4

Day 323	9	3.9
Day 337	9.5	3.9
Day 351	8.8	3.8
Day 365	9.5	4.8
Day 379	9	4.2
Day 393	9.3	4.1
Day 407	9.2	3.8
Day 421	8.8	4.1
Day 435	8.9	4
Day 449	8.8	4.1
Day 463	8.8	4
Day 477	8.7	4.1
Day 491	8.7	4.2
Day 505	8.8	4.2
Day 519	9.1	4.1
Day 533	9	4.2
Day 547	8.7	4
Day 561	9.3	4.2
Day 575	9.6	3.5
Day 589	8.6	4
Day 603	8.8	3.8
Day 617	9	4.1
Day 631	8.8	4
Day 645	8.8	3.9
Day 659	8.4	4
Day 673	8.8	4
Day 687	9	4.1
Day 701	8.4	4
Day 715	8.7	4.2
Day 729	8.8	4.1
Day 743	8.6	3.9
Day 757	8.5	4.2
Day 771	8.4	4
Day 785	8.7	4.4
Day 799	8.3	4.2

Day 827	8.6	3.9
Day 841	8.6	4.2
Day 855	8.4	4.1

CBC

	PLAT	WBC	HCT	HB	LYMPH	ANC	EOSA	NEUT
Units	10^9c/L	10^3c/uL	%	g/dL	10^3c/uL	10^3c/UL	10^3c/uL	%
Range	(150 – 500)	(3.5 – 8.5)	(33 – 44)	(11.5 – 14.0)	-	-	-	-
Day-6	243	4.9	34.9	11.6	1.813	2.499	0.098	51
Day-1	249	4.2	34.7	11.1	1.302	2.478	0.042	59
Day 7	218	3.6	34.8	11.4	.468	2.772	0.072	77
Day 14	180	4.3	35.1	11.6	.774	2.752	0.172	64
Day 21	188	3.1	35.7	11.9	.465	1.674	0.248	54
Day 24	205	5.3	31.4	10.5	1.431	2.756	0	52
Day 28	215	2.8	32.4	10.6	.532	1.512	0.14	54
Day 35	196	3.1	36.9	12.2	.465	1.922	0.248	62
Day 42	166	2.9	37.2	12.2	1.334	0.928	0.174	32
Day 49	188	2.4	36.4	12.0	1.008	0.912	00.144	38
Day 56	244	3.5	36.2	11.9	1.295	1.54	0.035	44
Day 71	225	3.7	35.9	11.8	1.184	1.702	0.222	46
Day 85	224	4.2	35.7	11.9	1.134	2.310	0	55
Day 99	215	3.9	36.3	12.1	.819	2.262	0.156	58
Day 113	240	3.3	34.5	11.6	1.056	1.914	0.033	58
Day 127	230	4.3	39.1	12.9	1.634	2.15	0.086	50
Day 140	224	4.2	38.6	13.0	1.428	2.226	0.084	53
Day 155	221	4.0	39.1	12.9	1.2	2.16	0.12	54
Day 169	253	3.4	36.5	12.1	1.156	1.564	0.034	46
Day 183	215	3.7	36.4	12	1.221	1.924	0.074	52
Day 197	254	4.8	36.7	12.4	1.872	2.304	0.096	48
Day 211	216	4.2	36.6	12.2	1.26	2.184	0.168	52
Day 225	256	4.4	35.7	12.0	1.54	2.376	0	54
Day 239	229	4.8	34.6	11.7	1.152	2.832	0.192	59
Day 253	239	4.4	36.1	12.2	1.364	2.596	0.044	59
Day 267	207	3.5	34.8	11.9	1.155	1.715	0.105	49

Day 281	242	4.1	35.2	12.1	1.394	2.173	0.041	53
Day 295	222	4.3	35.3	11.9	1.462	2.236	0.172	52
Day 309	242	4.0	34.1	11.5	1.44	2.28	0	57
Day 323	233	4.2	35.2	11.7	1.176	2.394	0	57
Day 337	257	4.5	34.1	11.5	1.395	2.34	0.135	52
Day 351	195	3.8	33.4	11.3	1.292	2.014	0.114	53
Day 365	250	4.5	36.7	12.4	2.025	2.07	0.045	46
Day 379	231	4.0	37.2	12.5	1.2	1.72	0.32	43
Day 393	294	4.2	37.4	12.7	1.134	2.562	0	61
Day 407	186	5.4	37.5	12.3	1.566	2.97	0.054	55
Day 421	268	3.6	37.5	12.5	1.584	1.764	0.072	49
Day 435	215	3.4	38.1	12.9	1.19	1.564	0.17	46
Day 449	185	3.4	38.0	12.7	1.7	1.224	0.034	36
Day 463	191	2.8	38.6	12.8	.896	1.428	0.056	51
Day 477	214	3.4	37.5	12.7	1.36	1.598	0.034	47
Day 491	233	2.8	37.4	12.9	1.344	1.12	0.056	40
Day 505	194	4.9	37.6	13.0	1.666	2.597	0.098	53
Day 519	228	4.2	38.9	13.2	1.176	2.31	0.084	55
Day 533	211	3.3	39.5	13.3	1.254	1.551	0.033	47
Day 547	181	4.3	39.2	13.1	1.505	1.978	0.172	46
Day 561	238	4.2	39.1	13.6	1.764	1.932	0.084	46
Day 575	293	4.2	36.8	12.3	1.134	2.394	0.126	57
Day 589	247	4.1	36.0	12.0	1.394	2.214	0.082	54
Day 603	212	4.6	35.3	11.7	1.564	2.622	0.046	57
Day 617	212	4.8	37.1	12.5	1.536	2.64	0	55
Day 631	232	3.6	35.9	12.2	1.26	1.656	0.216	46
Day 645	222	3.6	36.2	12.3	1.728	1.44	0.036	40
Day 659	178	3.9	35.3	12.0	1.365	2.184	0.039	56
Day 673	198	4.1	36.7	12.5	1.64	1.845	0.082	45
Day 687	190	3.4	35.5	12.3	1.02	1.87	0.136	55
Day 701	202	4.0	36.3	12.5	1.44	1.92	0.04	48
Day 715	207	3.9	37.4	12.8	1.092	2.106	0.117	54
Day 729	232	3.7	38.9	13.3	1.702	1.443	0.185	39
Day 743	208	4.3	37.5	12.6	1.247	2.365	0.172	55
Day 757	211	2.9	37.2	12.6	.957	1.45	0.029	50

Day 771	193	3.6	36.5	12.5	1.188	1.692	0.036	47
Day 785	234	4.1	37.9	13.2	1.435	2.255	0.082	55
Day 799	206	3.6	35.5	12.3	1.008	1.872	0.252	52
Day 813	220	3.8	35.2	12.1	1.672	1.672	0.038	44
Day 827	209	3.6	34.8	12.0	1.188	1.800	0.108	50
Day 841	208	3.3	35.8	12.3	1.353	1.518	0.066	46
Day 855	208	3.1	35.3	12.2	.868	1.767	0.062	57

2 HuLuc63-1701 試験（評価資料：モジュール 5.3.3.2-2）

試験の標題：多発性骨髄腫患者を対象とした elotuzumab（ヒト化抗 SLAMF7 モノクローナル免疫グロブリン G1 抗体）の第 1 相、多施設共同、非盲検、用量漸増試験

治験実施施設及び地域：米国及びフランスの 11 施設

試験期間：　試験開始日：2006 年 11 月 28 日
試験終了日：2009 年 7 月 2 日

試験の相：第 1 相

目的

主要目的

- Elotuzumab を静脈内投与した際の最大耐量（MTD）を決定すること。
- Elotuzumab を 2 週ごとに静脈内投与した際の安全性を評価すること。

副次目的

- Elotuzumab の薬物動態を評価すること。
- Elotuzumab の免疫原性を評価すること。
- 再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象として、European Group for Blood and Marrow Transplantation（EBMT）規準を用いて elotuzumab の臨床効果を評価すること。
- Elotuzumab を 2 週ごとに静脈内投与した際の長期安全性を評価すること。
- Elotuzumab の薬力学を評価すること。

試験デザイン

本試験は進行性多発性骨髄腫患者を対象として、最大 7 用量（0.5～20 mg/kg）の elotuzumab を静脈内投与する第 1 相、多施設共同、非盲検、反復投与、用量漸増試験であった。Elotuzumab は 2 週ごとに計 4 回静脈内投与した。最初のコホートではまず 1 例に 0.5 mg/kg を投与した。Day 14 に最初の被験者の安全性を治験依頼者が評価した後、2 例目の被験者の投与を行った。同様に、Day 14 に 2 例目の被験者の安全性を治験依頼者が評価した後、3 例目の被験者の投与を行った。

最初のコホートの投与及び安全性の評価が終了した後、次のコホートでは先行被験者の Day 14 の評価を待たずに次の被験者への投与を開始可能（ただし同日は不可）とした。

最初のコホートの 8 週間の投与期間中にすべての被験者が用量制限毒性（DLT）を発現しなかった場合、次のコホートへの増量を行うこととした。以降のコホートでは、3 例目の被験者の 4 回目の

投与までにすべての被験者が DLT を発現しなかった場合、次のコホートへの増量を行うこととした。次のコホートへの増量はデータ安全性モニタリング委員会の勧告及び治験依頼者の承認に基づき行った。

あるコホートで 1 例が DLT を発現した場合、そのコホートに 3 例を追加することとした。追加した被験者のいずれも DLT を発現しなかった場合、次のコホートへの増量を行うこととした。

あるコホートで 2 例以上が DLT を発現した場合、そのコホートの投与を中止することとした。その後 1 段階下の用量のコホートに 3 例を追加し（既に 6 例となっている場合は除く）、計 6 例を対象に MTD の評価を行うこととした。MTD は DLT の発現が 6 例中 1 例以下であった最大の用量と定義した。治験実施計画書では、20 mg/kg のコホートで 2 例以上が DLT を発現した場合、7 番目のコホートとして最大 6 例に 15 mg/kg を投与することとしていたが、20 mg/kg のコホートで DLT が 2 例未満であったため、7 番目のコホートは追加しなかった。

被験者数（計画時及び解析時）

最大 7 用量のコホートに 18～42 例を登録することを計画した。6 コホートに計 35 例が登録され、35 例中 34 例が治験薬の投与を受けた。

対象集団（選択基準及び除外基準の概要）

2 レジメン以上の前治療歴を有する 18 歳以上の進行性多発性骨髄腫患者。

治験薬及び投与方法

被験薬、用法及び用量、投与期間、ロット番号

Elotuzumab は液剤（ロット番号：[redacted]10601、[redacted]10602）又は凍結乾燥製剤（ロット番号：[redacted]027）を使用し、6 コホート（0.5、1、2.5、5、10、20 mg/kg）のいずれかの用量で 2 週ごとに計 4 回投与した。

対照薬、用法及び用量、投与期間、ロット番号

該当せず。

評価項目

有効性

EBMT 規準を用いて抗腫瘍効果を評価した。

安全性

有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、心電図、身体所見、Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）performance status、心エコー及び MUGA スキャンを評価した。

薬物動態

最終投与 60 日後までの elotuzumab の血清中濃度及び薬物動態パラメータ［最高血清中濃度（Cmax）、0 時間から無限時間までの血清中濃度曲線下面積（AUC(INF)）、分布容積（V）、消失半減期（T-HALF）、全身クリアランス（CLT）、最高血清中濃度到達時間（Tmax）、血清中トラフ濃度（Cmin）、1 投与間隔の血清中濃度時間曲線下面積（AUC(TAU)）、累積係数］を評価した。

薬力学

SLAMF7 を発現しているナチュラルキラー（NK）細胞、NKT 細胞及び CD8 陽性 T 細胞の割合を評価した。また、T 細胞、B 細胞及び NK 細胞の数を測定した。

免疫原性

Elotuzumab に対する抗薬物抗体（ADA）及び ADA と Cmin の関係を評価した。

統計手法

臨床薬理及び安全性の評価をするために十分な被験者数として、最大で 7 コホートで 42 例（各コホート 3～6 例）に投与を行うことを計画した。治験実施計画書の改訂 D 版により、MTD の安全性及び予備的な有効性を評価するため、MTD のコホートに 12 例を追加することを可能とした。コホート間の統計学的な比較は行わなかった。

薬物動態パラメータは投与量ごとに記述統計量にて要約した。AUC(TAU)、AUC(INF)及び Cmax の用量比例性をパワーモデルにより評価した。

結果

被験者の内訳、ベースライン及び人口統計学的特性

6 コホートに計 35 例が登録され、内訳は 0.5 mg/kg コホート 3 例、1 mg/kg コホート 4 例、2.5 mg/kg コホート 6 例、5 mg/kg コホート 4 例、10 mg/kg コホート 4 例、20 mg/kg コホート 14 例であった。34 例に治験薬が投与された。

平均年齢は 65.6 歳（範囲：46～87 歳）であり、ほとんどの被験者は白人であった。診断からの期間の中央値は 4.4 年であった。多発性骨髄腫に対する前治療のレジメン数の平均値は 4.5 であった。骨髄移植歴を有する被験者は 17 例（50.0%）、放射線治療歴を有する被験者は 10 例（29.4%）であった。

曝露の状況

治験薬投与例 34 例における投与サイクル数は、1 サイクルが 26 例（76.5%）、2 サイクルが 6 例（17.6%）、3 サイクルが 2 例（5.9%）であった。投与回数の平均値は 4.6 であった。投与期間の中央値は 43 日であった。投与中断、投与中止又は投与速度の減速を行った被験者は 5 例（14.7%）であり［2.5 mg/kg コホートで 2 例（33.3%）、10 mg/kg コホートで 2 例（66.7%）、20 mg/kg コホートで 1 例（7.1%）］、いずれも有害事象が原因であった。

<u>有効性</u>

治験薬投与例 34 例における投与期間中の最良総合効果は安定（SD）が 9 例（26.5%）、疾患進行（PD）が 23 例（67.6%）であった。34 例中 2 例では EBMT に基づく抗腫瘍効果の評価が実施されなかった（1 例は Day 2 に疾患進行のため試験中止、1 例は Day 3 に DLT のため試験中止）。

<u>安全性</u>

本試験の主要目的は elotuzumab の MTD の決定であった。2.5 mg/kg コホートで最初の 3 例中 1 例に DLT（血中クレアチニン増加）が認められたが、追加の 3 例には DLT は認められなかった。その後は 20 mg/kg コホートまで DLT は認められなかった。20 mg/kg コホートでは 1 例に DLT（過敏症）が認められた。本試験で計画した最高用量である 20 mg/kg が耐容されたため、MTD は決定されなかった。

最もよくみられた有害事象は、悪寒（13 例、38.2%）、疲労（13 例、38.2%）、発熱（13 例、38.2%）、咳嗽（10 例、29.4%）、頭痛（10 例、29.4%）、貧血（9 例、26.5%）であった。最もよくみられた治験薬と関連のある有害事象は、infusion reaction［悪寒（11 例、32.4%）、発熱（6 例、

17.6%）、潮紅（4 例、11.8%）］であった。有害事象又は治験薬と関連のある有害事象の発現割合又は重症度に明らかな用量反応性は認められなかった。

試験期間中に 4 例が死亡した。3 例は疾患進行による死亡であった。5 mg/kg を投与した 1 例が治験薬と関連のない腎不全により死亡した。

重篤な有害事象は 34 例中 15 例（44.1%）に認められた。重篤な有害事象の種類及び発現割合に用量に依存した傾向は認められなかった。ほとんどの重篤な有害事象は 1 例のみに認められ、治験薬と関連なしと判断された。

感染症関連の有害事象及び重篤な有害事象に用量に依存した傾向は認められず、Grade 3 又は 4 のウイルス性又は真菌性の日和見感染は認められなかった。

臨床検査値、バイタルサイン、心エコー、MUGA スキャン又は ECOG performance status に elotuzumab による有害な影響は認められなかった。一部の被験者で血液学的検査値などの異常が認められたが、臨床的に意味のある傾向は認められなかった。低用量のコホートでは ADA 陽性の割合が高かったが、ADA 又は中和抗体の発現と安全性の間に明らかな関係は認められなかった。

薬物動態

Elotuzumab の薬物動態は他のモノクローナル免疫グロブリン G1 抗体と同様であった。初回投与後の elotuzumab の Cmax は用量比例的に増加した（傾き β = 1.026）が、AUC(TAU)（傾き β = 1.219）及び AUC(INF)（傾き β = 1.315）は用量比を上回って増加した。用量の増加（0.5～20 mg/kg）に伴い CLT の幾何平均値（0.24～0.73 mL/h/kg）は減少し、T-HALF の平均値（2.4～7.8 日）は延長した。V の幾何平均値（3～6 L）は各用量で同様であり、血清容積と同程度であった。Cmin の変動に基づくと 0.5～2.5 mg/kg の用量で elotuzumab を 2 週ごとに静脈内投与した時 2 回目の投与後に定常状態に達したが、5 mg/kg 以上の用量では 4 回目の投与後も定常状態に達しなかった。

各用量の 4 回目の投与後の累積係数の幾何平均値は 0.7～1.8 であった。

薬力学

Elotuzumab 初回投与後に末梢血中の T 細胞、B 細胞及び NK 細胞の数の減少が認められた。減少は SLAMF7 を発現している NK 細胞及び T 細胞並びに SLAMF7 を発現していない T 細胞及び B 細胞について認められた。これらの減少は一過性であり、次の elotuzumab の投与前には細胞数はほぼベースラインの値に戻った。また、elotuzumab の反復投与によるリンパ球の減少は認められなかった。

Elotuzumab の投与前後で SLAMF7 を発現している骨髄腫細胞の割合の変化は認められなかった。

免疫原性

ADA 陽性の割合は各用量でばらつきがあり、elotuzumab の高用量（10 及び 20 mg/kg）では ADA 陽性の割合は低かった。ADA 陽性の多くは中和抗体が陽性であり、5 mg/kg 未満の用量で陽性の割合が高かった。中和抗体が陽性であった場合でも、標的細胞の SLAMF7 受容体は飽和していた。

低用量（5 mg/kg 以下）のコホートでは、ADA 陰性の被験者と比べて ADA 陽性の被験者で Cmin が低かった。

結論

本試験は多発性骨髄腫患者を対象とした用量漸増試験であり、elotuzumab 0.5～20 mg/kg を投与した。すべての用量で安全性は管理可能であり、MTD は決定されなかった。最もよくみ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。Elotuzumab の投与期間中に EBMT 規準に基づく奏効を示した被験者は認められなかったが、一部の被験者の最良総合効果は SD であり、複数のサイクルの投与継続が可能であった。

付録

APPENDIX 1　すべての有害事象（HuLuc63-1701 試験、治験薬投与例）

System Organ Class (%) Preferred Term (%)	0.5 mg/kg (N= 3)	1.0 mg/kg (N= 4)	2.5 mg/kg (N= 6)	5.0 mg/kg (N= 4)	10.0 mg/kg (N= 3)	20.0 mg/kg (N=14)	Total (N=34)
Number of subjects who reported at least one TEAE	3(100%)	3(75.0%)	6(100%)	4(100%)	2(66.7%)	12(85.7%)	30(88.2%)
全身障害および投与局所様態	3(100%)	3(75.0%)	6(100%)	4(100%)	2(66.7%)	7(50.0%)	25(73.5%)
悪寒	1(33.3%)	1(25.0%)	4(66.7%)	3(75.0%)	2(66.7%)	2(14.3%)	13(38.2%)
疲労	2(66.7%)	2(50.0%)	2(33.3%)	2(50.0%)	1(33.3%)	4(28.6%)	13(38.2%)
発熱	0	3(75.0%)	3(50.0%)	3(75.0%)	0	4(28.6%)	13(38.2%)
末梢性浮腫	1(33.3%)	0	0	2(50.0%)	1(33.3%)	2(14.3%)	6(17.6%)
胸部不快感	0	0	0	1(25.0%)	1(33.3%)	1(7.1%)	3(8.8%)
胸痛	0	0	1(16.7%)	0	0	1(7.1%)	2(5.9%)
無力症	0	0	0	0	0	1(7.1%)	1(2.9%)
冷感	1(33.3%)	0	0	0	0	0	1(2.9%)
注入に伴う反応	0	0	0	0	0	1(7.1%)	1(2.9%)
圧痕浮腫	0	0	1(16.7%)	0	0	0	1(2.9%)
胃腸障害	2(66.7%)	0	6(100%)	3(75.0%)	2(66.7%)	8(57.1%)	21(61.8%)
悪心	1(33.3%)	0	2(33.3%)	2(50.0%)	1(33.3%)	2(14.3%)	8(23.5%)
腹痛	1(33.3%)	0	0	1(25.0%)	1(33.3%)	3(21.4%)	6(17.6%)
嘔吐	0	0	3(50.0%)	1(25.0%)	0	2(14.3%)	6(17.6%)
便秘	2(66.7%)	0	0	0	0	3(21.4%)	5(14.7%)
下痢	0	0	1(16.7%)	1(25.0%)	0	2(14.3%)	4(11.8%)

System Organ Class (%) Preferred Term (%)	0.5 mg/kg (N= 3)	1.0 mg/kg (N= 4)	2.5 mg/kg (N= 6)	5.0 mg/kg (N= 4)	10.0 mg/kg (N= 3)	20.0 mg/kg (N=14)	Total (N=34)
上腹部痛	0	0	1(16.7%)	0	0	2(14.3%)	3(8.8%)
口内乾燥	1(33.3%)	0	0	0	0	0	1(2.9%)
歯肉出血	0	0	0	0	0	1(7.1%)	1(2.9%)
歯肉腫脹	0	0	0	0	0	1(7.1%)	1(2.9%)
口唇潰瘍	0	0	1(16.7%)	0	0	0	1(2.9%)
メレナ	0	0	0	0	0	1(7.1%)	1(2.9%)
代謝および栄養障害	2(66.7%)	1(25.0%)	5(83.3%)	4(100%)	1(33.3%)	4(28.6%)	17(50.0%)
食欲不振	1(33.3%)	0	0	2(50.0%)	1(33.3%)	2(14.3%)	6(17.6%)
低カリウム血症	1(33.3%)	0	2(33.3%)	1(25.0%)	0	1(7.1%)	5(14.7%)
低マグネシウム血症	0	0	1(16.7%)	1(25.0%)	0	2(14.3%)	4(11.8%)
高血糖	0	0	1(16.7%)	0	0	2(14.3%)	3(8.8%)
低カルシウム血症	1(33.3%)	0	0	0	0	2(14.3%)	3(8.8%)
食欲減退	0	0	1(16.7%)	1(25.0%)	0	0	2(5.9%)
高カルシウム血症	0	1(25.0%)	1(16.7%)	0	0	0	2(5.9%)
低アルブミン血症	0	0	0	0	0	2(14.3%)	2(5.9%)
脱水	0	0	0	0	0	1(7.1%)	1(2.9%)
糖尿病	0	0	1(16.7%)	0	0	0	1(2.9%)
高カリウム血症	0	0	1(16.7%)	0	0	0	1(2.9%)
低クロール血症	0	0	0	0	0	1(7.1%)	1(2.9%)
低ナトリウム血症	0	0	0	0	0	1(7.1%)	1(2.9%)
低リン酸血症	0	0	0	0	0	1(7.1%)	1(2.9%)

System Organ Class (%) Preferred Term (%)	0.5 mg/kg (N= 3)	1.0 mg/kg (N= 4)	2.5 mg/kg (N= 6)	5.0 mg/kg (N= 4)	10.0 mg/kg (N= 3)	20.0 mg/kg (N=14)	Total (N=34)
代謝性アシドーシス	0	0	1(16.7%)	0	0	0	1(2.9%)
感染症および寄生虫症	2(66.7%)	1(25.0%)	3(50.0%)	3(75.0%)	2(66.7%)	5(35.7%)	16(47.1%)
副鼻腔炎	0	0	1(16.7%)	1(25.0%)	1(33.3%)	1(7.1%)	4(11.8%)
鼻咽頭炎	1(33.3%)	0	0	0	0	2(14.3%)	3(8.8%)
菌血症	0	0	0	1(25.0%)	0	1(7.1%)	2(5.9%)
肺炎	0	0	0	0	1(33.3%)	1(7.1%)	2(5.9%)
敗血症	0	0	1(16.7%)	1(25.0%)	0	0	2(5.9%)
尿路感染	0	0	0	1(25.0%)	0	1(7.1%)	2(5.9%)
気管支炎	0	0	0	0	0	1(7.1%)	1(2.9%)
蜂巣炎	0	1(25.0%)	0	0	0	0	1(2.9%)
帯状疱疹	0	0	0	1(25.0%)	0	0	1(2.9%)
麦粒腫	0	0	1(16.7%)	0	0	0	1(2.9%)
口腔ヘルペス	0	0	1(16.7%)	0	0	0	1(2.9%)
ブドウ球菌性菌血症	0	0	0	0	0	1(7.1%)	1(2.9%)
上気道感染	1(33.3%)	0	0	0	0	0	1(2.9%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1(33.3%)	1(25.0%)	2(33.3%)	2(50.0%)	2(66.7%)	8(57.1%)	16(47.1%)
咳嗽	1(33.3%)	1(25.0%)	2(33.3%)	1(25.0%)	2(66.7%)	3(21.4%)	10(29.4%)
呼吸困難	1(33.3%)	1(25.0%)	0	0	1(33.3%)	2(14.3%)	5(14.7%)
鼻閉	0	0	1(16.7%)	1(25.0%)	0	1(7.1%)	3(8.8%)
咽喉頭疼痛	0	0	0	1(25.0%)	0	2(14.3%)	3(8.8%)

System Organ Class (%) Preferred Term (%)	0.5 mg/kg (N= 3)	1.0 mg/kg (N= 4)	2.5 mg/kg (N= 6)	5.0 mg/kg (N= 4)	10.0 mg/kg (N= 3)	20.0 mg/kg (N=14)	Total (N=34)
労作性呼吸困難	0	0	0	0	0	2(14.3%)	2(5.9%)
湿性咳嗽	0	0	0	1(25.0%)	0	1(7.1%)	2(5.9%)
副鼻腔分泌過多	0	0	0	0	0	1(7.1%)	1(2.9%)
後鼻漏	0	0	0	1(25.0%)	0	0	1(2.9%)
ラ音	0	0	0	0	0	1(7.1%)	1(2.9%)
呼吸不全	0	0	0	1(25.0%)	0	0	1(2.9%)
副鼻腔うっ血	0	0	0	0	0	1(7.1%)	1(2.9%)
筋骨格系および結合組織障害	2(66.7%)	2(50.0%)	0	2(50.0%)	1(33.3%)	7(50.0%)	14(41.2%)
背部痛	0	1(25.0%)	0	1(25.0%)	0	5(35.7%)	7(20.6%)
四肢痛	1(33.3%)	0	0	1(25.0%)	1(33.3%)	2(14.3%)	5(14.7%)
筋力低下	0	1(25.0%)	0	0	0	3(21.4%)	4(11.8%)
関節痛	0	0	0	0	1(33.3%)	2(14.3%)	3(8.8%)
側腹部痛	0	0	0	0	0	2(14.3%)	2(5.9%)
筋痙縮	0	0	0	0	0	2(14.3%)	2(5.9%)
骨痛	0	1(25.0%)	0	0	0	0	1(2.9%)
関節硬直	0	0	0	0	0	1(7.1%)	1(2.9%)
筋骨格痛	1(33.3%)	0	0	0	0	0	1(2.9%)
筋骨格硬直	1(33.3%)	0	0	0	0	0	1(2.9%)
滑液嚢腫	0	0	0	1(25.0%)	0	0	1(2.9%)

System Organ Class (%) Preferred Term (%)	0.5 mg/kg (N= 3)	1.0 mg/kg (N= 4)	2.5 mg/kg (N= 6)	5.0 mg/kg (N= 4)	10.0 mg/kg (N= 3)	20.0 mg/kg (N=14)	Total (N=34)
神経系障害	2(66.7%)	1(25.0%)	3(50.0%)	2(50.0%)	0	6(42.9%)	14(41.2%)
頭痛	0	1(25.0%)	2(33.3%)	2(50.0%)	0	5(35.7%)	10(29.4%)
意識変容状態	0	0	1(16.7%)	0	0	0	1(2.9%)
浮動性めまい	0	0	0	0	0	1(7.1%)	1(2.9%)
片頭痛	1(33.3%)	0	0	0	0	0	1(2.9%)
神経痛	0	0	0	0	0	1(7.1%)	1(2.9%)
末梢性ニューロパチー	0	0	0	1(25.0%)	0	0	1(2.9%)
麻痺	1(33.3%)	0	0	0	0	0	1(2.9%)
末梢性感覚ニューロパチー	0	0	0	0	0	1(7.1%)	1(2.9%)
鎮静	0	0	1(16.7%)	0	0	0	1(2.9%)
傾眠	0	0	1(16.7%)	0	0	0	1(2.9%)
振戦	1(33.3%)	0	0	0	0	0	1(2.9%)
三叉神経痛	0	0	0	0	0	1(7.1%)	1(2.9%)
血液およびリンパ系障害	1(33.3%)	1(25.0%)	3(50.0%)	2(50.0%)	1(33.3%)	5(35.7%)	13(38.2%)
貧血	0	0	2(33.3%)	1(25.0%)	1(33.3%)	5(35.7%)	9(26.5%)
血小板減少症	0	1(25.0%)	2(33.3%)	0	0	2(14.3%)	5(14.7%)
凝血異常	1(33.3%)	0	0	0	0	0	1(2.9%)
発熱性好中球減少症	0	0	0	0	0	1(7.1%)	1(2.9%)
リンパ球減少症	0	0	1(16.7%)	0	0	0	1(2.9%)
好中球減少症	0	0	0	1(25.0%)	0	0	1(2.9%)
汎血球減少症	0	1(25.0%)	0	0	0	0	1(2.9%)

System Organ Class (%) Preferred Term (%)	0.5 mg/kg (N= 3)	1.0 mg/kg (N= 4)	2.5 mg/kg (N= 6)	5.0 mg/kg (N= 4)	10.0 mg/kg (N= 3)	20.0 mg/kg (N=14)	Total (N=34)
血管障害	2(66.7%)	0	2(33.3%)	1(25.0%)	0	6(42.9%)	11(32.4%)
潮紅	2(66.7%)	0	1(16.7%)	0	0	3(21.4%)	6(17.6%)
低血圧	0	0	1(16.7%)	1(25.0%)	0	2(14.3%)	4(11.8%)
起立性低血圧	0	0	0	0	0	2(14.3%)	2(5.9%)
高血圧	0	0	0	0	0	1(7.1%)	1(2.9%)
心臓障害	1(33.3%)	0	2(33.3%)	2(50.0%)	1(33.3%)	4(28.6%)	10(29.4%)
洞性頻脈	0	0	1(16.7%)	1(25.0%)	0	2(14.3%)	4(11.8%)
頻脈	0	0	2(33.3%)	1(25.0%)	0	1(7.1%)	4(11.8%)
動悸	0	0	0	0	0	2(14.3%)	2(5.9%)
徐脈	0	0	0	0	1(33.3%)	0	1(2.9%)
うっ血性心不全	1(33.3%)	0	0	0	0	0	1(2.9%)
臨床検査	0	0	4(66.7%)	0	2(66.7%)	3(21.4%)	9(26.5%)
血中クレアチニン増加	0	0	3(50.0%)	0	0	1(7.1%)	4(11.8%)
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	1(7.1%)	2(5.9%)
ヘモグロビン減少	0	0	1(16.7%)	0	0	1(7.1%)	2(5.9%)
好中球数減少	0	0	0	0	0	2(14.3%)	2(5.9%)
血中重炭酸塩増加	0	0	0	0	0	1(7.1%)	1(2.9%)
血中マグネシウム減少	0	0	0	0	0	1(7.1%)	1(2.9%)
呼吸音異常	0	0	0	0	1(33.3%)	0	1(2.9%)
二酸化炭素減少	0	0	0	0	0	1(7.1%)	1(2.9%)

System Organ Class (%) Preferred Term (%)	0.5 mg/kg (N= 3)	1.0 mg/kg (N= 4)	2.5 mg/kg (N= 6)	5.0 mg/kg (N= 4)	10.0 mg/kg (N= 3)	20.0 mg/kg (N=14)	Total (N=34)
二酸化炭素増加	0	0	0	0	0	1(7.1%)	1(2.9%)
心拍数増加	0	0	0	0	0	1(7.1%)	1(2.9%)
酸素飽和度低下	0	0	0	0	1(33.3%)	0	1(2.9%)
血小板数減少	0	0	0	0	0	1(7.1%)	1(2.9%)
血小板数増加	0	0	0	0	0	1(7.1%)	1(2.9%)
呼吸数増加	0	0	0	0	0	1(7.1%)	1(2.9%)
皮膚および皮下組織障害	1(33.3%)	0	2(33.3%)	1(25.0%)	1(33.3%)	2(14.3%)	7(20.6%)
発疹	0	0	1(16.7%)	0	0	2(14.3%)	3(8.8%)
皮膚乾燥	0	0	0	1(25.0%)	0	0	1(2.9%)
紅斑	0	0	0	0	1(33.3%)	0	1(2.9%)
多汗症	0	0	1(16.7%)	0	0	0	1(2.9%)
点状出血	0	0	1(16.7%)	0	0	0	1(2.9%)
そう痒症	0	0	1(16.7%)	0	0	0	1(2.9%)
皮膚病変	1(33.3%)	0	0	0	0	0	1(2.9%)
皮膚潰瘍	0	0	1(16.7%)	0	0	0	1(2.9%)
眼障害	2(66.7%)	0	0	1(25.0%)	0	2(14.3%)	5(14.7%)
霧視	1(33.3%)	0	0	0	0	1(7.1%)	2(5.9%)
結膜出血	0	0	0	0	0	1(7.1%)	1(2.9%)
眼乾燥	1(33.3%)	0	0	0	0	0	1(2.9%)
眼痛	0	0	0	0	0	1(7.1%)	1(2.9%)

System Organ Class (%) Preferred Term (%)	0.5 mg/kg (N= 3)	1.0 mg/kg (N= 4)	2.5 mg/kg (N= 6)	5.0 mg/kg (N= 4)	10.0 mg/kg (N= 3)	20.0 mg/kg (N=14)	Total (N=34)
眼部腫脹	0	0	0	1(25.0%)	0	0	1(2.9%)
精神障害	0	0	3(50.0%)	0	1(33.3%)	1(7.1%)	5(14.7%)
不眠症	0	0	2(33.3%)	0	1(33.3%)	0	3(8.8%)
錯乱状態	0	0	1(16.7%)	0	0	1(7.1%)	2(5.9%)
腎および尿路障害	0	1(25.0%)	3(50.0%)	1(25.0%)	0	0	5(14.7%)
急性腎不全	0	1(25.0%)	1(16.7%)	0	0	0	2(5.9%)
水腎症	0	0	1(16.7%)	0	0	0	1(2.9%)
腎不全	0	0	0	1(25.0%)	0	0	1(2.9%)
尿異常	0	0	1(16.7%)	0	0	0	1(2.9%)
傷害、中毒および処置合併症	1(33.3%)	0	1(16.7%)	0	1(33.3%)	1(7.1%)	4(11.8%)
偶発的過量投与	0	0	1(16.7%)	0	0	0	1(2.9%)
転倒・転落	1(33.3%)	0	0	0	0	0	1(2.9%)
四肢損傷	0	0	0	0	1(33.3%)	0	1(2.9%)
脊椎圧迫骨折	0	0	0	0	0	1(7.1%)	1(2.9%)
耳および迷路障害	0	0	0	0	0	1(7.1%)	1(2.9%)
耳閉	0	0	0	0	0	1(7.1%)	1(2.9%)

System Organ Class (%) Preferred Term (%)	0.5 mg/kg (N= 3)	1.0 mg/kg (N= 4)	2.5 mg/kg (N= 6)	5.0 mg/kg (N= 4)	10.0 mg/kg (N= 3)	20.0 mg/kg (N=14)	Total (N=34)
内分泌障害	0	0	0	0	0	1(7.1%)	1(2.9%)
甲状腺機能低下症	0	0	0	0	0	1(7.1%)	1(2.9%)
肝胆道系障害	0	0	0	0	0	1(7.1%)	1(2.9%)
肝機能異常	0	0	0	0	0	1(7.1%)	1(2.9%)
免疫系障害	0	0	0	0	0	1(7.1%)	1(2.9%)
過敏症	0	0	0	0	0	1(7.1%)	1(2.9%)
生殖系および乳房障害	0	0	0	0	0	1(7.1%)	1(2.9%)
骨盤痛	0	0	0	0	0	1(7.1%)	1(2.9%)

Note: A subject who reported multiple events mapped to the same SOC/preferred term was counted once for that SOC/preferred term.
SOCs are sorted in descending total frequency, then alphabetically. PTs within SOC are also sorted in descending total frequency, then alphabetically.
TEAE includes AEs that occurred on or after the first dosing date to within 60 days after the last dosing date.
Note: MedDRA Dictionary (Version 11.0) was used for coding adverse events.
PM: ShareBIOMBIOM-Studies-AnalysisHuLuc63Luc-1701uc-170104-06_BMSJapanRequestUpdateprogramst_aesum.sas (17APR[redacted] - 16:17)

APPENDIX 2　　治験薬と関連のあるすべての有害事象（HuLuc63-1701 試験、治験薬投与例）

System Organ Class (%) Preferred Term (%)	0.5 mg/kg (N= 3)	1.0 mg/kg (N= 4)	2.5 mg/kg (N= 6)	5.0 mg/kg (N= 4)	10.0 mg/kg (N= 3)	20.0 mg/kg (N=14)	Total (N=34)
Number of subjects who reported at least one TEAE	3(100%)	2(50.0%)	4(66.7%)	3(75.0%)	2(66.7%)	4(28.6%)	18(52.9%)
全身障害および投与局所様態	2(66.7%)	2(50.0%)	3(50.0%)	3(75.0%)	2(66.7%)	4(28.6%)	16(47.1%)
悪寒	1(33.3%)	1(25.0%)	3(50.0%)	2(50.0%)	2(66.7%)	2(14.3%)	11(32.4%)
発熱	0	2(50.0%)	1(16.7%)	1(25.0%)	0	2(14.3%)	6(17.6%)
胸部不快感	0	0	0	1(25.0%)	1(33.3%)	1(7.1%)	3(8.8%)
疲労	1(33.3%)	0	0	1(25.0%)	1(33.3%)	0	3(8.8%)
冷感	1(33.3%)	0	0	0	0	0	1(2.9%)
注入に伴う反応	0	0	0	0	0	1(7.1%)	1(2.9%)
臨床検査	0	0	3(50.0%)	0	1(33.3%)	1(7.1%)	5(14.7%)
血中クレアチニン増加	0	0	2(33.3%)	0	0	0	2(5.9%)
ヘモグロビン減少	0	0	1(16.7%)	0	0	0	1(2.9%)
心拍数増加	0	0	0	0	0	1(7.1%)	1(2.9%)
酸素飽和度低下	0	0	0	0	1(33.3%)	0	1(2.9%)
心臓障害	0	0	1(16.7%)	1(25.0%)	1(33.3%)	1(7.1%)	4(11.8%)
洞性頻脈	0	0	1(16.7%)	1(25.0%)	0	1(7.1%)	3(8.8%)
徐脈	0	0	0	0	1(33.3%)	0	1(2.9%)

System Organ Class (%) Preferred Term (%)	0.5 mg/kg (N= 3)	1.0 mg/kg (N= 4)	2.5 mg/kg (N= 6)	5.0 mg/kg (N= 4)	10.0 mg/kg (N= 3)	20.0 mg/kg (N=14)	Total (N=34)
胃腸障害	0	0	1(16.7%)	1(25.0%)	0	2(14.3%)	4(11.8%)
嘔吐	0	0	1(16.7%)	1(25.0%)	0	1(7.1%)	3(8.8%)
腹痛	0	0	0	1(25.0%)	0	0	1(2.9%)
上腹部痛	0	0	0	0	0	1(7.1%)	1(2.9%)
悪心	0	0	0	1(25.0%)	0	0	1(2.9%)
血管障害	2(66.7%)	0	1(16.7%)	0	0	1(7.1%)	4(11.8%)
潮紅	2(66.7%)	0	1(16.7%)	0	0	1(7.1%)	4(11.8%)
血液およびリンパ系障害	0	0	2(33.3%)	0	1(33.3%)	0	3(8.8%)
貧血	0	0	0	0	1(33.3%)	0	1(2.9%)
リンパ球減少症	0	0	1(16.7%)	0	0	0	1(2.9%)
血小板減少症	0	0	1(16.7%)	0	0	0	1(2.9%)
代謝および栄養障害	1(33.3%)	0	1(16.7%)	1(25.0%)	0	0	3(8.8%)
食欲不振	1(33.3%)	0	0	1(25.0%)	0	0	2(5.9%)
低マグネシウム血症	0	0	1(16.7%)	0	0	0	1(2.9%)
神経系障害	0	0	0	1(25.0%)	0	2(14.3%)	3(8.8%)
頭痛	0	0	0	1(25.0%)	0	2(14.3%)	3(8.8%)

System Organ Class (%) Preferred Term (%)	0.5 mg/kg (N= 3)	1.0 mg/kg (N= 4)	2.5 mg/kg (N= 6)	5.0 mg/kg (N= 4)	10.0 mg/kg (N= 3)	20.0 mg/kg (N=14)	Total (N=34)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1(33.3%)	0	0	0	1(33.3%)	1(7.1%)	3(8.8%)
呼吸困難	1(33.3%)	0	0	0	1(33.3%)	0	2(5.9%)
咽喉頭疼痛	0	0	0	0	0	1(7.1%)	1(2.9%)
筋骨格系および結合組織障害	1(33.3%)	0	0	1(25.0%)	0	0	2(5.9%)
背部痛	0	0	0	1(25.0%)	0	0	1(2.9%)
筋骨格痛	1(33.3%)	0	0	0	0	0	1(2.9%)
四肢痛	1(33.3%)	0	0	0	0	0	1(2.9%)
免疫系障害	0	0	0	0	0	1(7.1%)	1(2.9%)
過敏症	0	0	0	0	0	1(7.1%)	1(2.9%)
感染症および寄生虫症	0	0	0	0	0	1(7.1%)	1(2.9%)
尿路感染	0	0	0	0	0	1(7.1%)	1(2.9%)
腎および尿路障害	0	0	1(16.7%)	0	0	0	1(2.9%)
急性腎不全	0	0	1(16.7%)	0	0	0	1(2.9%)

Note: A subject who reported multiple events mapped to the same SOC/preferred term was counted once for that SOC/preferred term.
SOCs are sorted in descending total frequency, then alphabetically. PTs within SOC are also sorted in descending total frequency, then alphabetically.
TEAE includes AEs that occurred on or after the first dosing date to within 60 days after the last dosing date.
Note: MedDRA Dictionary (Version 11.0) was used for coding adverse events.
PM: ShareBIOMBIOM-Studies-AnalysisHuLuc63Luc-1701uc-170104-06_BMSJapanRequestUpdateprogramst_aerelsum.sas (07MA[redacted] - 9:35)

APPENDIX 3 被験者の詳細

疾患進行により死亡した被験者を除く死亡例及び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を下記に示す。なお、疾患進行により死亡した被験者及び治験薬と関連のない重篤な有害事象を発現した被験者の詳細については、【モジュール 5.3.3.2-2、Table 14-1】を参照のこと。

Subject No.: 1216

Demographics: 6[redacted]-year-old female

Serious Adverse Event: Allergic reaction (Preferred Term:過敏症)

6[redacted] 歳女性。当該被験者を試験 HuLuc63-1701 に登録し、Cohort 6 で 20.0 mg/kg での投与を行った。

*Day 1 に elotuzumab を 1 回投与した。

* 治験薬投与開始約7年半前 、当該被験者は multiple myeloma と診断された。

過去に行われた multiple myeloma の治療では、dexamethasone、thalidomide、doxorubicin、cisplatin、cyclophosphamide、etoposide、lenalidomide、bortezomib、autologous peripheral blood cell transplant、rapamycin、melphalan などが用いられた。

ベースラインの既往歴は、aspergillosis、aspergillosis pneumonia、bacteremia、cellulitis、congestive heart failure、cytomegalovirus、fatigue、hypertriglyceridemia、hypothyroidism、immune-compromised、low back pain、neuropathy、pancytopenia、right frontal sinus bone cyst tumor、right shoulder benign tumor などであった。

ベースラインの手術歴は、hysterectomy などであった。

有害事象発現前に服用していた併用薬は、levothyroxine、multivitamin、conjugated estrogens、erythropoietin、acyclovir、immunoglobulin、calcium、folic acid、duloxetine、oxycodone などであった。

当該被験者には、lidocaine 及び rofecoxib に対する薬物アレルギーがあった。

*Day 1 （Cycle 1、Day 0）、elotuzumab（20.0 mg/kg 又は 1258 mg IV）の初回投与を行った。

*Day 2 午前 2 時（elotuzumab 注入終了から 13 時間後）、headache、chills、fever （体温 101.1 °F）、chest discomfort、facial flushing 及び stomach cramps が発現した。

当該被験者の報告によると、午前 2 時 30 分から午前 4 時にかけて体温 100.3 °F、101.1 °F、101.5 °F、血圧 138/90 mmHg、脈拍数 124 bpm 及び体温 104.6 °F であった。

午前 3 時、当該被験者の体温は 101.1 °F であった。

午前 4 時、当該被験者は自分で oxycodone/acetaminophen を服用し、午前 6 時 30 分まで睡眠した。

午前 6 時 30 分、当該被験者の報告によると体温は 104 °F であった。

午前 8 時、当該被験者は fever、headache（疼痛レベル 4/10）及び mild abdominal cramping（疼痛レベル 4/10）を主訴としてクリニックを受診した。バイタルサインは、体温 100.3 °F、血圧 124/73 mmHg、脈拍数 129 bpm 及び呼吸数 18 回／分であった。

午前 9 時、当該被験者はグレード 3 の allergic reaction のために救命救急室で評価を受けた。入院時のバイタルサインは、体温 99.1 °F、血圧 115/78 mmHg 及び脈拍数 117 bpm であった。胸部 X 線検査では、右側横隔膜の軽度な上昇、それに伴う右無気肺様の変化及び安定した左肋骨横隔膜角の無気肺が認められた。ECG では、sinus tachycardia が認められ、心拍数 114 bpm であった。臨床検査値は、WBC 2.47 K/uL（3～12）、ヘモグロビン 10.6 g/dL（11.5～16）、ヘマトクリット 31.5%（34～47）及び血小板数 55 K/uL（150～500）であった。

*Day 2 （時刻未報告）、allergic reaction が回復したと報告された。

*Day 3 、グレード 3 の allergic reaction が用量制限毒性であったため、当該被験者では試験中止に至った。

治験責任医師は、allergic reaction と elotuzumab の因果関係を「関連あり」と評価した。

Subject No.: 1505

Demographics: 5[redacted]-year-old male

Serious Adverse Event: Rigors (Preferred Term:悪寒)

Fever (Preferred Term:発熱)

5[redacted] 歳男性。当該被験者を試験 HuLuc63-1701 に登録し、Cohort 3 で 2.5 mg/kg での IV 投与を行った。[redacted]*Day 1 から[redacted]*Day 43 までに elotuzumab を 4 回投与した。

[redacted]* 治験薬投与開始約7年前 、当該被験者は multiple myeloma と診断された。

過去の抗がん治療では、dexamethasone、cyclophosphamide、autologous peripheral blood stem cell transplant、melphalan、thalidomide、bortezomib、cisplatin、etoposide、doxorubicin、lenalidomide などが用いられた。

ベースラインの既往歴は、alopecia、dexamethasone-induced diabetes mellitus、gastroesophageal reflux disease、hemachromatosis、herpes zoster、peripheral neuropathy などであった。既知のアレルギーはなかった。

手術歴は hernia repair、tonsillectomy などであった。

有害事象発現前に服用していた併用薬は、acyclovir、darbepoetin alpha、glipizide、insulin lispro、multivitamin、pantoprazole、fluconazole などであった。

[redacted]*Day 1 （Cycle 1、Day 0）、elotuzumab（2.5 mg/kg 又は 188 mg IV）を初回投与した。

同日午後 2 時、elotuzumab 注入終了から約 10 分後にグレード 2 の rigors が発現した。バイタルサインは、体温 97°F、呼吸数（RR）18 回／分、心拍数（HR）97 bpm、血圧（BP）128/82 mmHg、酸素飽和度（O_2 sat）96%であった。

同日午後 2 時 5 分、meperidine（25 mg IV プッシュ）を投与した。3 分後に症状は回復した。

同日午後 2 時 30 分、更なる治療としてカリウム（40 meq IV）を注入した。

同日午後 6 時 40 分、rigors は回復した。

同日午後 6 時 54 分、グレード 2 の fever（体温 102.7 °F）が発現した。バイタルサインは、RR 20、HR 120、BP 141/69 mmHg 及び O_2 sat 95%であった。当該被験者は精密検査及び経過観察のために 1 晩入院した。血液及び尿の培養を行った。

入院時、更なる治療として acetaminophen を投与した。

翌日午前 3 時 30 分、発熱は回復した。

*Day 2 、臨床検査でグレード 3 の hemoglobin（7.7 g/dL）及びグレード 3 の lymphocyte count（0.2）が判明した。血液及び尿の培養では細菌の増殖は認められなかった。被験者に輸血をすすめたが、被験者はこれを拒否した。

*Day 59 、病勢進行のために試験中止に至った。

治験責任医師は、rigors 及び fever と elotuzumab の因果関係を「関連あり」と評価した。

Subject No.: 1507

Demographics: 7[redacted]-year-old female

Serious Adverse Event: Fever (Preferred Term:発熱)

Tachycardia (Preferred Term:頻脈)

Renal failure (Preferred Term:腎不全)

Sepsis (Preferred Term:敗血症)

Urinary tract infection (Preferred Term:泌尿生殖器感染)

Anemia (Preferred Term:貧血)

7[redacted] 歳女性。当該被験者を試験 HuLuc63-1701 に登録し、Cohort 4 で 5.0 mg/kg での IV 投与を行った。*Day 1 から *Day 42 までに elotuzumab を 4 回投与した。

* 治験薬投与開始約10年前、当該被験者は multiple myeloma と診断された。

過去に行われた multiple myeloma の治療では、dexamethasone、melphalan、prednisone、clarithromycin、thalidomide、radiotherapy（left femur and humerus）、bortezomib、cyclophosphamide、lenalidomide などが用いられた。

ベースラインの既往歴は、anemia、bone pain、chronic renal insufficiency、dehydration、dyspnea、epigastric discomfort、fatigue、fever、gastroesophageal reflux disease、hypertension、peripheral neuropathy、shingles、tachycardia、upper respiratory tract infection、vertebral fractures、hoarseness、weight loss などであった。当該被験者は lenalidomide アレルギーであった。

手術歴は報告されなかった。当該被験者は revlimid アレルギーでもあった。

有害事象発現前に服用していた併用薬は、gabapentin、amlodipine、oxycodone などであった。

*Day 1（Cycle 1、Day 0）の午前 8 時、当該被験者は elotuzumab の初回投与を受けるためにクリニックに来院した。バイタルサインは、グレード 1 の fever（体温 100.4°F）及び心拍数 108 bpm であった。

同日午前 11 時 5 分、治験実施計画書において推奨される前投薬を行った。バイタルサインは、体温 100.2 °F、心拍数 100 bpm であった。同日午前 11 時 37 分、elotuzumab の初回投与を 2 mL/分で開始した。

同日午後 0 時 7 分、バイタルサインは体温 99.3 °F、心拍数 103 bpm であった。当該被験者からの主訴はなく、食事したのちに睡眠した。

同日午後 0 時 45 分、elotuzumab 投与中に当該被験者は軽度の rigors を訴えた。

同日午後 0 時 48 分、meperidine を投与したところ、2～3 分後に rigors は軽快した。

同日午後 0 時 51 分、elotuzumab 投与が完了した。バイタルサインは、体温 100.2 °F、心拍数 108 bpm であった。

同日午後 1 時 21 分、バイタルサインは、体温 99.1 °F、心拍数 106 bpm であった。

同日午後 2 時 51 分、バイタルサインは、体温 100.2 °F、心拍数 114 bpm であった。

同日午後 4 時 10 分、acetaminophen を投与した。

同日午後 4 時 51 分、依然としてグレード 1 の fever 及びグレード 1 の tachycardia が継続していた。その後、当該被験者は経過観察のために 1 晩入院した。

入院後、夕方全体を通して体温及び心拍数は上昇したままであった。

*Day 2 の朝、fever 及び tachycardia は回復した。バイタルサインは、体温 99.7 °F、心拍数 103 bpm であった。当該被験者は退院した。

治験責任医師は、fever 及び tachycardia と elotuzumab の因果関係を「関連なし」と評価した。

*Day 8 、当該被験者はグレード 3 の anemia のために再入院した。入院時の臨床検査値はヘモグロビン 7.3 g/dL（11.6～15.4）であった。薬物療法を行った。

*同月中に 、anemia は回復した。治験薬に対する措置は取らなかった。

治験責任医師は anemia と elotuzumab の因果関係を「関連なし」と評価した。他の病因として試験対象とした適応症が考えられた。

*Day 16 （Cycle 1、Day 14）、elotuzumab の 2 回目の投与を行った。

*Day 31 （Cycle 1、Day 28）、elotuzumab の 3 回目の投与を行った。

*Day 42 （Cycle 1、Day 42）、elotuzumab の 4 回目の投与を行った。

*Day 49 、病勢進行のために試験中止に至った。

*同月 、当該被験者はグレード 4 の urinary tract infection（留置フォーリーカテーテルの結果）のために入院した。薬物療法を行った。

入院時、当該被験者はグレード 4 の sepsis 及びグレード 4 の renal failure と診断された。薬剤は投与しなかった。

*Day 62 、当該被験者は renal failure のために死亡した。当該被験者の死亡時、urinary tract infection 及び sepsis は継続していた。

治験責任医師は、urinary tract infection、sepsis 及び renal failure と elotuzumab の因果関係を「関連なし」と評価したが、試験対象とした疾患及び併発症と elotuzumab の因果関係は「関連あり」と評価した。

Subject No.: 1701

Demographics: 6[redacted]-year-old female

Serious Adverse Event: Sepsis (Preferred Term:敗血症)

Acute renal failure (Preferred Term:急性腎不全)

6[redacted] 歳女性。当該被験者を試験 HuLuc63-1701 に登録し、Cohort 3 で 2.5 mg/kg での投与を行った。*Day 1 から*Day 15 まで elotuzumab を 2 回投与した。

* 治験薬投与開始約2.5年前 、当該被験者は multiple myeloma と診断された。

過去に行われた multiple myeloma の治療では、decadron、doxorubicin、bortezomib、lenalidomide、dexamethasone などが用いられた。

ベースラインの既往歴は、anemia、asthma、benign breast biopsies、bilateral eyelid droop、chronic bronchitis、depression、diabetes、dyspnea、fatigue、gastroesophageal reflux disease、hypoalbuminemia、hypocalcemia、hypokalemia、hyponatremia、low back pain、peripheral neuropathy、rectal bleeding、renal insufficiency、thrombocytopenia、urinary tract infection、vaginal bleeding などであった。当該被験者には、penicillin 及び phenothiazine に対するアレルギーがあった。

ベースラインの手術歴は、bladder repair、total abdominal hysterectomy with bilateral salpingo-oopherectomy、large benign abdominal tumor removal などであった。

有害事象発現前に服用していた併用薬は、seretide、sertraline、naproxen、omeprazole、hydromorphone、glipizide、metformin、pregabalin などであった。

*Day 1 （Cycle 1、Day 0）、elotuzumab（2.5 mg/kg 又は 231.2 mg IV）を初回投与した。Elotuzumab 投与前のベースライン時、クレアチニンは 1.7 mg/dL、推定クレアチニンクリアランス（CrCl）は 38.7 mL/分で、elotuzumab 投与前のベースライン時に renal insufficiency の悪化が認められた。ベースライン時の血糖値は 180 であった。

*Day 3 、クレアチニンは 1.7 mg/dL で安定していた。

*Day 8 、クレアチニンは 1.5 mg/dL であった。

*Day 15 （Cycle 1、Day 14）、elotuzumab の 2 回目の投与を行った。この投与前のクレアチニンは 1.9 mg/dL であった。

*Day 21 、家族から当該被験者の意識状態が変容し熱っぽい感じであると報告された。 救急車が要請された。地域の救急救命士によると、血糖値 349、酸素飽和度 99%、血圧 138/71 mmHg、心拍数 145 bpm 及び呼吸数 18 回／分であった。

当該被験者は病院に搬送され、救命救急室での評価後に集中治療室（ICU）に入院した。入院時のバイタルサインは、血圧 161/63 mmHg、心拍数 155 bpm、呼吸数 22 回／分、体温 102.6°F 及び酸素飽和度 92%であった。初期治療として、鼻カニューラによる 2～4 L の酸素吸入、生理食塩水の補液静注、vancomycin、moxifloxacin、acetaminophen、insulin 及び blood transfusion の投与を行った。

入院時のポータブル胸部 X 線撮影で「両肺浸潤の斑状影」が認められ、脳 CT では軽度の容量減少及び軽微な蝶形骨洞疾患が認められた。

入院時の臨床検査値は、血糖値 297、ナトリウム 138、カリウム 2.7、塩化物 109、重炭酸塩 14、クレアチニン 3.5、血中尿素窒素 26、WBC 5.4、ヘモグロビン 7.2、ヘマトクリット 20.9%、血小板数 89,000、グロブリン 10.9、蛋白 14.3、トロポニン I 陰性であった。動脈血ガスは pH 7.47、pCO_2 22、pO_2 117、重炭酸塩 16 及び酸素飽和度 96.8%であった。尿検査では蛋白 3+であった。

時刻は未報告であるが、「相当量の補液静注」への反応が認められたのちに、当該被験者の精神状態が正常に戻り始めた。心拍数は、抗生物質、静脈内輸液及び acetaminophen 投与後に低下し始めた。

*Day 22　、当該被験者はグレード 3 の sepsis と診断された。更なる治療として ciprofloxacin を投与した。また、当該被験者は、elotuzumab に関連するグレード 3 の elevated creatinine とも診断された。これは用量制限毒性であったため、当該被験者ではその後に試験中止に至った。

*Day 25　、当該被験者の sepsis は「改善」したが、腎機能の悪化が認められた。更なる臨床検査では BUN 102 及びクレアチニン 7.3 であった。当該被験者はグレード 4 の acute renal failure と診断された。薬物療法を行った。

*Day 30　、acute renal failure はグレード 3 に改善し、当該被験者は病院から退院した。

*Day 33　、sepsis は回復した。

病院からの退院時に血液透析が必要とされた。

治験責任医師は、sepsis と elotuzumab の因果関係を「関連なし」と評価し、acute renal failure と elotuzumab の因果関係を「関連あり」と評価した。

Subject No.: 2002

Demographics: 6[redacted]-year-old female

Serious Adverse Event: Chest pressure (Preferred Term:胸部不快感)

Bradycardia (Preferred Term:徐脈)

6[redacted] 歳女性。当該被験者を試験 HuLuc63-1701 に登録し、Cohort 5 で 10.0 mg/kg での投与を行った。*Day 1 から*Day 115 まで elotuzumab を 8 回投与した。

* 治験薬投与開始約7年前、当該被験者は multiple myeloma と診断された。

過去に行われた multiple myeloma の治療では、thalidomide、radiotherapy (spine)、lenalidomide、cyclophosphamide、bortezomib、doxorubicin などが用いられた。

ベースラインの既往歴は、anemia、anicteric sclera、bleeding ulcer、bronchitis、chronic kidney disease、decreased range of motion、diarrhea、diffuse itching、early satiety、elevated BUN、elevated creatine、elevated total protein、folliculitis bilateral axilla、fatigue、headache、insomnia、left arm pain、peripheral neuropathy、low back pain、peripheral edema、multiple compression fractures、lytic lesions、pneumonia、right shoulder pain、spinal stenosis、spondylolisthesis、thrombocytopenia などであった。

ベースラインの手術歴は、cholecystectomy などであった。

有害事象発現前に服用していた併用薬は、escitalopram、lansoprazole、prochlorperazine、darbepoetin alfa、multivitamins などであった。

当該被験者には、levaquin に対する薬物アレルギーがあった。

*Day 1 （Cycle 1、Day 0）、elotuzumab（10.0 mg/kg 又は 444.9 mg IV）を初回投与した。

この初回投与中（時刻未報告）に、グレード 2 の chills とグレード 2 の chest pressure radiating to the neck and face が発現した。Elotuzumab の投与を中止した。Hydrocortisone、acetaminophen 及び meperidine による治療を行った。心電図検査で、正常洞調律と判明した。

*Day 2 夕方、elotuzumab（444.9 mg IV）の投与を再開する前に、acetaminophen、diphenhydramine、meperidine 及び hydrocortisone を前投薬した。Elotuzumab の忍容性は良好で、副作用は認められなかった。

*Day 3 午前 4 時、自宅にてグレード 2 の chest discomfort radiating to her face and jaws が発現した。時刻は未報告であるが、当該被験者の評価を行った。心電図検査でグレード 2 の sinus bradycardia（心拍数 40 台）及び sinus arrhythmia と判明した。臨床検査値は、ヘモグロビン 7.9、カリウム 3.6、マグネシウム 1.8、トロポニン 0.012 未満であった。心酵素値は正常範囲内であった。輸血による治療を行った。他の薬剤は投与しなかった。

*Day 8 、bradycardia は回復した。治験薬に対する措置は取らなかった。

当該被験者では試験を継続し、更に elotuzumab を 7 回投与した。

*Day 135 、当該被験者は治験実施計画書に従って試験を完了した。

治験責任医師は、chest pressure 及び bradycardia と elotuzumab の因果関係を「関連あり」と評価した。

3 HuLuc63-1702 試験（参考資料：モジュール 5.3.3.2-3）

試験の標題：1～3 レジメンの前治療歴を有する多発性骨髄腫患者を対象とした elotuzumab（ヒト化抗 SLAMF7 モノクローナル免疫グロブリン G1 抗体）とボルテゾミブの第 1/2 相、多施設共同、非盲検、用量漸増試験

治験実施施設及び地域：米国の 7 施設

試験期間： 試験開始日：2008 年 5 月 21 日
試験終了日：2012 年 4 月 3 日

試験の相：第 1/2 相

目的

主要目的

第 1 相パート

- 1～3 レジメンの前治療歴を有する多発性骨髄腫患者を対象として、elotuzumab とボルテゾミブを併用した際の最大耐量（MTD）を決定すること。MTD は用量制限毒性（DLT）の発現が 6 例中 1 例以下であった最大の用量と定義した。

第 2 相パート（実施せず）

- 1～3 レジメンの前治療歴を有する多発性骨髄腫患者を対象として、elotuzumab とボルテゾミブを併用した際の有効性を評価すること。

副次目的

第 1 相パート

- 1～3 レジメンの前治療歴を有する多発性骨髄腫患者を対象として、elotuzumab とボルテゾミブを併用した際の有効性を評価すること。

第 1 相パート及び第 2 相パート（第 2 相パートは実施せず）

- Elotuzumab とボルテゾミブを併用した際の安全性を評価すること。
- Elotuzumab とボルテゾミブを併用した際の薬物動態パラメータを評価すること。
- Elotuzumab とボルテゾミブを併用した際の免疫原性を評価すること。
- Elotuzumab とボルテゾミブを併用した際の薬力学を評価すること。

試験デザイン

本試験は 1～3 レジメンの前治療歴を有する多発性骨髄腫患者を対象として、elotuzumab とボルテゾミブを併用した際の安全性、有効性、薬物動態、薬力学及び免疫原性を評価する第 1/2 相、多施設共同、非盲検、反復投与、用量漸増試験であった。本試験は第 1 相パート（MTD の決定）と第 2 相パート（有効性）で構成された。第 1 相パート終了後、第 2 相パートは別のランダム化試験として実施することが決定された。

3 + 3 用量漸増デザインにより、21 日間のサイクルの Day 1 及び 11 に elotuzumab（2.5、5.0、10 又は 20 mg/kg）を静脈内投与し、Day 1、4、8、11 にボルテゾミブ（1.3 mg/m^2）を静脈内投与した。4 サイクル実施後に stable disease（SD）以上の抗腫瘍効果が認められた被験者は、疾患進行（PD）又は予測できない毒性の発現まで治験薬の投与を継続可能とした。抗腫瘍効果は各サイクルで European Group for Blood and Marrow Transplantation（EBMT）規準を用いて評価した。

PD 以外の理由による中止例は、PD、新たな治療の開始、死亡又は本試験の完了（最終の被験者の治験薬投与中止 30 日後）まで、1 ヵ月ごとに追跡調査することとした。

被験者数（計画時及び解析時）

15～42 例を登録することを計画した（第 1 相パート）。28 例が解析対象とされた。

対象集団（選択基準及び除外基準の概要）

1～3 レジメンの前治療歴を有する 18 歳以上の多発性骨髄腫患者で、血清中又は尿中に M 蛋白の増加が認められ、Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）performance status が 0～2 で、3 ヵ月以上の生存が期待できる、ボルテゾミブによる治療歴がない患者又は治療歴がある場合はボルテゾミブによる治療に対して奏効を示した患者。

治験薬及び投与方法

被験薬、用法及び用量、投与期間、ロット番号

21 日間のサイクルの Day 1 及び 11 に elotuzumab（2.5、5.0、10 又は 20 mg/kg）を静脈内投与し、Day 1、4、8、11 にボルテゾミブ（1.3 mg/m^2）を静脈内投与した。Elotuzumab はボルテゾミブの静脈内投与後 30 分以内に投与した。サイクル 11 以降は治験担当医師の判断で Day 4 及び 8 のボルテゾミブの投与を省略可能とした。

サイクル 2 又は 3 の終了時（Day 11）に PD が認められた被験者は、以降のサイクルの Day 1、2、4、5、8、9、11、12 にデキサメタゾン 20 mg を追加で経口投与することとした。

サイクル 4 終了時に complete response（CR）、partial response（PR）又は SD が認められた被験者は、PD 又は予測できない毒性の発現まで治験薬の投与を継続可能とした。サイクル 4 終了時に PD が認められた被験者は治験薬の投与を中止することとした。

Elotuzumab は凍結乾燥製剤 110 mg バイアル（ロット番号：[redacted]024、[redacted]10601、[redacted]-04-004）又は 440 mg バイアル（ロット番号：[redacted]6066）を使用した。ボルテゾミブ及びデキサメタゾンは市販の製剤を使用した。

対照薬、用法及び用量、投与期間、ロット番号

該当せず。

評価項目

<u>有効性</u>

EBMT 規準に基づく奏効割合（CR 又は PR）、奏効期間（PR 以上の奏効が最初に認められてから PD 又は死亡までの期間）、無増悪期間（治験薬投与開始から PD までの期間）及び無増悪生存期間（治験薬投与開始から PD 又はあらゆる原因による死亡までの期間）を評価した。

<u>薬物動態</u>

最高血清中濃度（Cmax）、最高血清中濃度到達時間（Tmax）、0 時間から無限時間までの血清中濃度曲線下面積（AUC(INF)）、全身クリアランス（CLT）、分布容積（V）及び消失半減期（T-HALF）を評価した。

<u>免疫原性</u>

Elotuzumab に対する抗薬物抗体（ADA）を評価した。

<u>薬力学</u>

SLAMF7 を発現している骨髄細胞の割合、形質細胞／多発性骨髄腫細胞及びリンパ球サブセットにおける SLAMF7 受容体の飽和、標準的な染色体分析又は蛍光 in situ ハイブリダイゼーションによる

骨髄腫細胞の細胞遺伝子学的分類、血清中及び組織中のバイオマーカー（SLAMF7 及び血清中 β2-ミクログロブリンなどの予後因子を含む）濃度及び末梢血単核球におけるナチュラルキラー（NK）細胞の活性（細胞毒性）を評価した。

安全性

有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、身体所見及び ECOG performance status を評価した。

統計手法

最大 5 コホートに 15～42 例を登録することを計画した。

有効性

2 サイクルの投与を完了した被験者又は 2 サイクル完了前に PD が認められた被験者を有効性の解析対象とした。奏効割合及びその両側 95%信頼区間（Clopper-Pearson 法）を算出した。奏効期間、無増悪期間及び無増悪生存期間は Kaplan-Meier 法により推定した。

薬物動態

Elotuzumab の血清中濃度プロファイルより、ノンコンパートメントモデルによる薬物動態パラメータ（Cmax、Tmax、AUC(INF)、CLT、V 及び T-HALF）をコホート別、被験者別にリストした。

安全性

Elotuzumab の投与を 1 回以上受けた被験者を安全性の解析対象とした。初回サイクルにおける DLT の発現割合をコホート別に要約した。Elotuzumab の投与開始から投与終了 30 日後までに発現又は悪化した有害事象を集計し、コホート別及びサイクル別に要約した。特に注目した有害事象（infusion reaction、心血管系障害、白血球障害、感染症及び神経障害）の要約表を作成した。臨床検査値の有害事象共通用語規準（CTCAE）Grade のベースラインからの変動一覧を作成し、Grade 3 及び 4 の臨床検査値異常を要約した。バイタルサイン（脈拍数、呼吸数、血圧、体温）の要約表を作成した。

結果

被験者の内訳、ベースライン及び人口統計学的特性

本試験には 28 例が登録され、全例が治験薬の投与を受けた。解析時点で全例が治験薬の投与を中止しており、主な中止理由は疾患進行（12/28 例、42.9%）、有害事象（9/28 例、32.1%）及び同意撤回（6/28 例、21.4%）であった。

被験者の多くは男性及び白人であり、平均年齢は 61 歳であった。多発性骨髄腫の初回診断からの期間の平均値は 4.2 年であり、前治療後に 1～2 回の再発が認められた被験者の割合は 75.0%、直近の前治療に対して難治性であった被験者の割合は 46.4%であった。ベースライン時の ECOG performance status が 0 又は 1 であった被験者の割合は 89.3%であった。

曝露の状況

投与サイクル数の平均値（標準偏差）は 10.0 サイクル（11.5 サイクル）、elotuzumab の投与回数の平均値（標準偏差）は 19.3 回（22.66 回）であった。投与サイクル数の中央値（範囲）は 6 サイクル（1～53 サイクル）、elotuzumab の投与回数の中央値（範囲）は 11 回（1～104 回）であった。Elotuzumab の投与期間の平均値は 204.9 日、中央値は 114.5 日であった。

Elotuzumab の投与中断、投与中止又は投与速度の減速を行った被験者は 8 例であり、このうち 6 例では有害事象が原因であった。

有効性

有効性の解析対象とされた 27 例のうち、EBMT 規準に基づく CR は 2 例、PR は 11 例に認められ、奏効割合は 48.1%であった。10 mg/kg コホート（N = 3）では奏効割合が 100%であり、20 mg/kg コホート（N = 18）では奏効割合が 44.4%であった。1～2 レジメンの前治療歴を有する被験者における奏効割合は 54.5%であり、3 レジメンの前治療歴を有する被験者における奏効割合は 20.0%であった。直近の前治療に対して難治性であった 12 例中 5 例（41.7%）が奏効に到達し、ボルテゾミブに対して難治性であった 3 例中 2 例が奏効に到達した。

奏効に到達した 13 例における奏効までの期間の中央値は 2.1 ヵ月、奏効期間の中央値（範囲）は 6.6 ヵ月（1.4～33.9 ヵ月）であった。

治験薬投与中に PD は 14 例（51.9%）に認められ、死亡例は認められなかった。無増悪期間の中央値は 9.5 ヵ月（10 mg/kg コホート 24.5 ヵ月、20 mg/kg コホート 7.8 ヵ月）であった。ボルテゾミブによる治療歴を有する被験者では、無増悪期間の中央値は 5.8 ヵ月であった。

薬物動態

Elotuzumab の血清中濃度は、ほとんどの被験者で静脈内投与開始後 7 時間以内に最高濃度に到達した。サイクル 1 の Day 1 では、elotuzumab 2.5、5、10、20 mg/kg 単回投与後の T-HALF の調和平均値はそれぞれ 4.1、4.6、5.9、7.7 日、CLT の平均値はそれぞれ 0.54、0.43、0.20、0.23 mL/h/kg であり、V の範囲は 41～69 mL/kg であった。サイクル 4 の Day 11 では、elotuzumab 2.5、5、10、20 mg/kg 反復投与後の血清中トラフ濃度（Cmin）の平均値はそれぞれ 34.5、72.0、435.7、581.9 µg/mL であった。サイクル 1 とサイクル 4 の両方で、Cmax 及び AUC は用量 2.5～10 mg/kg の間は用量比を上回って増加し、用量 10～20 mg/kg の間は用量比例的に増加した。

免疫原性

Elotuzumab の投与を受けた 28 例のうち、試験期間中に ADA が陽性の被験者は 5 例（17.9%）認められた。このうち 1 例は投与前のサンプルで ADA 陽性であり、投与の 30 日以内で ADA 陽性であった。被験者数が少なく、ADA 陽性であったサンプル数も比較的少ないため、elotuzumab 2.5～20 mg/kg 投与時の免疫原性について結論を得ることはできなかった。

薬力学

Elotuzumab の初回投与時に IP-10、MCP-1、TNF-α などの因子の一過性の増加が認められたが、その後の投与時には認められなかった。Elotuzumab 10 mg/kg 及び 20 mg/kg 投与時に形質細胞の標的部位における SLAMF7 受容体が飽和（elotuzumab による占有）に達した。末梢血単核球における細胞毒性と臨床効果の間に意味のある相関は認められなかった。

安全性

本試験の主要目的は 1～3 レジメンの前治療歴を有する多発性骨髄腫患者に elotuzumab とボルテゾミブを併用した際の MTD の決定であった。本試験では DLT は認められず、本試験で計画した最高用量である 20.0 mg/kg が耐容されたため、MTD は決定されなかった。

ほとんどの有害事象は原疾患又はボルテゾミブの薬理作用と関連していた。比較的よくみられた（10%以上）elotuzumab と関連のある有害事象は、疲労（53.6%）、下痢（32.1%）、悪心（32.1%）、悪寒（21.4%）、血小板減少症（17.9%）、リンパ球減少症（14.3%）、貧血（10.7%）、嘔吐（10.7%）、発熱（10.7%）、頭痛（10.7%）、呼吸困難（10.7%）であった。

死亡例は認められなかった。CTCAE Grade 3 以上の有害事象、elotuzumab と関連のある有害事象、重篤な有害事象又は投与中止に至った有害事象の発現割合は、各用量でほぼ同様であった。

Elotuzumab と関連のある重篤な有害事象は 1 例に 2 件（胸痛及び胃腸炎）認められた。Elotuzumab と関連のある投与中止に至った有害事象は 2 例（胃腸炎及び体重減少）に認められた。

Grade 3 の過敏症 1 件（投与中断及び治療により 1 日で回復）を除き、infusion reaction は Grade 1 又は 2 であった。重篤な infusion reaction 又は投与中止に至った infusion reaction は認められなかった。サイクル 1 の Day 1 に 2 例以上に認められた infusion reaction は悪寒、発熱及び頭痛であった。心血管系障害、白血球障害、感染症及び神経障害の発現割合は、ボルテゾミブ単独療法の既知の安全性情報と全体的に同様であった。リンパ球減少症（53.6%）の発現割合はボルテゾミブ単独療法と比べて高かったが、重篤なリンパ球減少症又は投与中止に至ったリンパ球減少症は認められなかった。神経障害に関して明らかな問題は認められず、末梢性ニューロパチー（46%）の発現割合はボルテゾミブ単独療法（36%）と同様であった。ボルテゾミブ単独療法との比較は本試験での被験者数が少ないことに注意して解釈すべきである。

臨床検査値の評価では、ベースライン時に Grade 0 又は 1 であったリンパ球数が、ベースライン後に Grade 3 又は 4 となった被験者の割合が 39.3%であった。他の臨床検査値には臨床的に意味のある変化は認められなかった。心拍数の平均値は投与前と比べて投与終了時で 12.0 bpm、投与終了 30 分後で 14.6 bpm、投与終了 2 時間後で 18.9 bpm 上昇した。他のバイタルサインには臨床的に意味のある変化は認められなかった。

結論

本試験は 1～3 レジメンの前治療歴を有する多発性骨髄腫患者を対象とした用量漸増試験であり、ボルテゾミブと併用して elotuzumab 2.5～20 mg/kg を投与した。MTD は決定されなかった。サイクル 1 とサイクル 4 の両方で、Cmax 及び AUC は用量 2.5～10 mg/kg の間は用量比を上回って増加し、用量 10～20 mg/kg の間は用量比例的に増加した。Elotuzumab と関連のある主な有害事象は軽度～中等度の infusion reaction であり、多くは無処置又は治療により 1 日以内で回復した。Elotuzumab の耐容性は全体的に良好であり、ボルテゾミブとの併用療法は再発又は難治性の多発性骨髄腫の治療として有用であると考えられた。

4 CA204007 試験（評価資料：モジュール 5.3.3.3-1）

試験の標題：正常な腎機能、重度の腎機能障害又は透析を必要とする末期の腎疾患を有する多発性骨髄腫患者を対象とした、elotuzumab＋レナリドミド＋デキサメタゾン併用療法の第 1b 相試験

治験実施施設及び地域：米国の 8 施設

試験期間：　試験開始日：2012 年 1 月 6 日
試験終了日：2014 年 3 月 21 日（主要評価項目の最終評価日）
（治験総括報告書のデータカットオフ日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）

試験の相：第 1b 相

目的

主要目的

重度の腎機能障害（SRI）及び末期の腎疾患（ESRD）が elotuzumab 単回投与時の薬物動態に与える影響を評価すること。

副次目的

- 正常な腎機能（NRF）、SRI 又は ESRD を有する多発性骨髄腫患者を対象として、elotuzumab＋レナリドミド＋低用量デキサメタゾン（E-Ld）療法の安全性を評価すること。
- NRF、SRI 又は ESRD を有する多発性骨髄腫患者を対象として、elotuzumab の免疫原性を評価すること。

探索的目的

- SRI 又は ESRD を有する多発性骨髄腫患者を対象として、E-Ld 投与時の腎機能改善の程度及び速度を評価すること。
- SRI 又は ESRD を有する多発性骨髄腫患者を対象として、E-Ld 投与時の抗腫瘍効果を評価すること。
- 薬物動態と Modification of Diet in Renal Disease（MDRD）式で算出した推定糸球体ろ過速度（eGFR）の関係を評価すること。

試験デザイン

本試験は NRF、SRI 又は ESRD を有する 18 歳以上の男女の多発性骨髄腫患者を対象に elotuzumab の薬物動態を評価する第 1b 相、非盲検、多施設共同試験であった。試験デザインを Figure 4-1 に示した。NRF 群［クレアチニンクリアランス（CrCl）が 90 mL/min 以上］、SRI 群（CrCl が 30 mL/min 未満で血液透析が不要）及び ESRD 群（血液透析が必要）の 3 群に各 8 例を登録することを計画した。

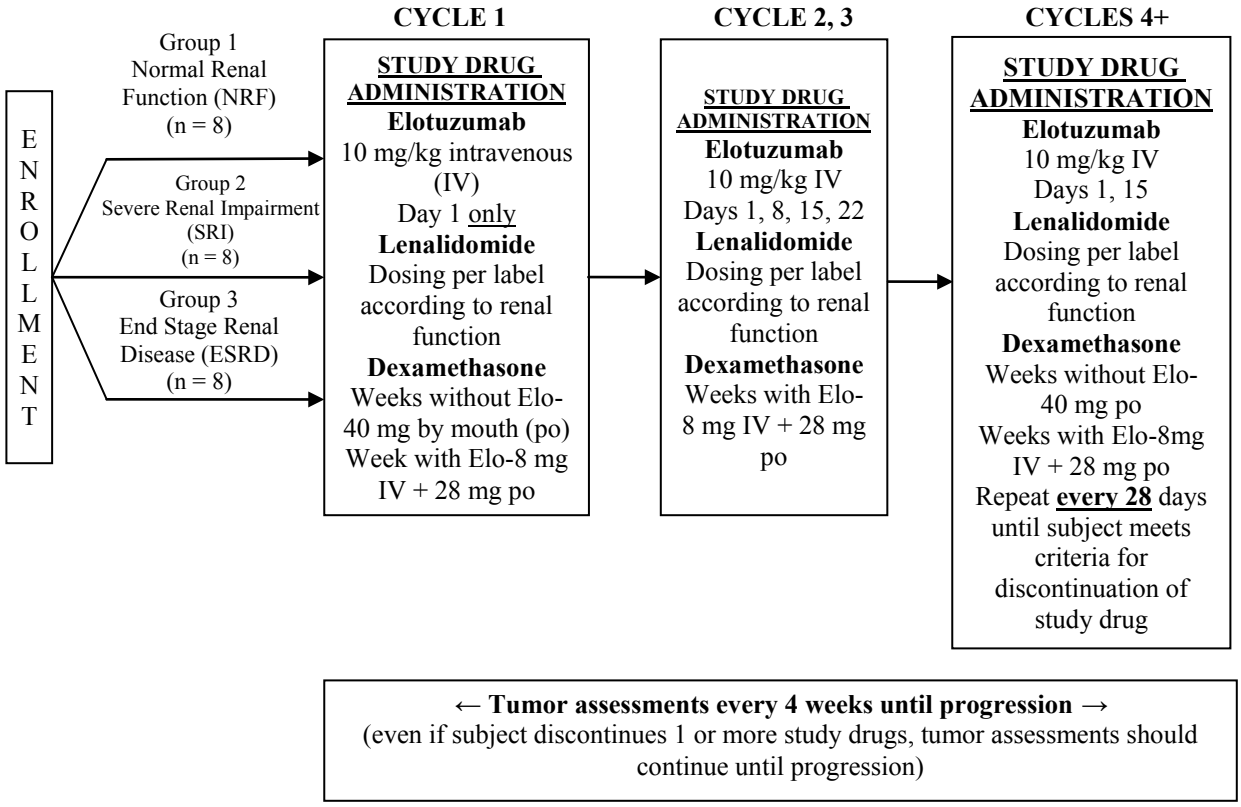
28 日間を 1 サイクルとし、elotuzumab 10 mg/kg をサイクル 1 では Day 1 のみ、サイクル 2 及び 3 では 1 週ごと、サイクル 4 以降は 2 週ごとに静脈内投与した。レナリドミドの用量は各サイクルの Day 1 のクレアチニン及び体重から Cockcroft-Gault 式により算出した CrCl に基づき決定した。Elotuzumab の投与を行わない週では、デキサメタゾン 40 mg を週 1 回経口投与した。Elotuzumab の投与を行う週では、デキサメタゾン 28 mg の経口投与（elotuzumab の静脈内投与開始の 3～24 時間前）及び 8 mg の静脈内投与（elotuzumab の静脈内投与開始の 45 分以上前）を 1 週ごとに行った。

薬物動態解析用の採血は、サイクル 1（単回投与時の評価）、その後のサイクル（トラフ濃度の評価）及び追跡調査期（投与終了 30 及び 60 日後）にすべての被験者で行った。ESRD 群では elotuzumab 投与後の最初の透析の直前及び直後に追加で採血を行った。

免疫原性解析用の採血は、試験期間中及び追跡調査期（投与終了 30 及び 60 日後）に行った。

本試験はスクリーニング期、投与期及び追跡調査期の 3 期から構成された。E-Ld の投与は、疾患進行（PD）、許容できない毒性の発現又はその他の理由による投与中止まで行うこととした。追跡調査期では、治験薬の投与を中止した被験者に対して投与終了 30 及び 60 日後に薬物動態及び免疫原性の評価を行った。PD が認められる前に治験薬を 1 剤以上中止した場合は、PD が認められるまで腫瘍評価を 4 週ごとに実施した。

Figure 4-1: **試験デザイン**



被験者数（計画時及び解析時）

NRF 群、SRI 群及び ESRD 群に各 8 例を登録することを計画した。計 26 例（NRF 群 8 例、SRI 群 9 例、ESRD 群 9 例）が治験薬の投与を受け、安全性、有効性、薬物動態及び免疫原性の解析対象とした。

対象集団（選択基準及び除外基準の概要）

以下の基準を満たす 18 歳以上の男女。

- SRI 群及び ESRD 群は、可逆性の急性腎不全（脱水、高カルシウム血症、高尿酸血症、過粘稠又は急性薬物性腎毒性など）の可能性を考慮した上で腎機能が評価されていること。
- 14 日間のスクリーニング期間中に 24 時間以上の間隔で 2 回測定したクレアチニン及び CrCl（Cockcroft-Gault 式）が安定している者。NRF 群及び SRI 群では 2 回の測定でともにそれぞれの群の基準を満たすこととし、elotuzumab 投与開始時に透析を継続中の被験者では再測定は不要とした。
- Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status が 2 以下の者

- 新たに診断された又は再発／難治性の症候性多発性骨髄腫患者
- International Myeloma Working Group（IMWG）規準に基づく評価可能又は測定可能病変を有する者
- レナリドミドによる前治療歴を有する被験者では、Grade 3 以上のレナリドミドとの関連のある有害事象による投与中止が行われていない者

治験薬及び投与方法

被験薬、用法及び用量、投与期間、ロット番号

Elotuzumab（ロット番号：[redacted]5443、[redacted]7291、[redacted]0868、[redacted]1837、[redacted]7447、[redacted]5554、[redacted]5692）10 mg/kg（各サイクルの Day 1 の体重に基づく）をサイクル 1 では Day 1 のみ、サイクル 2 及び 3 では 1 週ごと（Day 1、8、15、22）、サイクル 4 以降は 2 週ごと（Day 1、15）に静脈内投与した。Elotuzumab の減量は許容しなかった。Elotuzumab の投与前にジフェンヒドラミン（又は同等のヒスタミン H1 受容体遮断薬）、ラニチジン（又は同等のヒスタミン H2 受容体遮断薬）及びアセトアミノフェンを投与した。

レナリドミドの用量は各サイクルの Day 1 のクレアチニン及び体重から Cockcroft-Gault 式により算出した CrCl に基づき決定した。レナリドミドの投与は elotuzumab の静脈内投与終了後 2 時間に行った。National Cancer Institute（NCI）有害事象共通用語規準（CTCAE）Grade 3 及び 4 のレナリドミドと関連のある血小板減少症、好中球減少症又は他の毒性の発現時には、添付文書に基づきレナリドミドの用量調整を行うことを推奨した。レナリドミドの投与延期は治験担当医師の判断により可能とした。レナリドミドは市販のレナリドミド水和物カプセル 5、10、15 及び 25 mg を使用した。

Elotuzumab の投与を行わない週では、デキサメタゾン 40 mg を週 1 回経口投与した。Elotuzumab の投与を行う週では、デキサメタゾン 28 mg の経口投与（elotuzumab の静脈内投与開始の 3～24 時間前）及び 8 mg の静脈内投与（elotuzumab の静脈内投与開始の 45 分以上前）を 1 週ごとに行った。デキサメタゾンの減量及び投与延期は治験担当医師の判断により可能とした。

対照薬、用法及び用量、投与期間、ロット番号

該当せず。

評価項目

薬物動態

主要評価項目として、Cockcroft-Gault 式による CrCl に基づく腎機能別に血清中 elotuzumab 濃度プロファイルより薬物動態パラメータを評価した。薬物動態パラメータは最高血清中濃度（Cmax）、投与 0 時間から最終定量可能時間までの血清中濃度時間曲線下面積（AUC(0-T)）及び投与 0 時間から無限時間までの血清中濃度曲線下面積（AUC(INF)）を評価した。

探索的評価項目として、MDRD 式による eGFR に基づく腎機能別に血清中 elotuzumab 濃度プロファイルより薬物動態パラメータを評価した。薬物動態パラメータは、Cmax、AUC(0-T)、AUC(INF)、消失半減期（T-HALF）、最高血清中濃度到達時間（Tmax）、全身クリアランス（CLT）及び消失相の分布容積（Vz）を評価した。

安全性

副次評価項目として、有害事象及び臨床検査値を評価した。特に注目した有害事象として infusion reaction を評価した。有害事象は国際医薬用語集（MedDRA）version 17.0 を用いて分類した。有害事象及び臨床検査値の Grade は NCI CTCAE version 3.0 を用いて評価した。

有効性

探索的評価項目として、腎機能改善の程度及び速度、奏効割合、最良総合効果、奏効までの期間（TTR）、奏効期間（DOR）及び無増悪生存期間（PFS）を評価した。

- 奏効割合は治験薬投与例のうち、最良総合効果として IMWG 規準に基づく stringent complete response（sCR）、complete response（CR）、very good partial response（VGPR）又は partial response（PR）に到達した被験者の割合と定義した。
- TTR は治験薬投与開始から PR 以上の奏効が最初に認められるまでの期間と定義した。
- DOR は PR 以上の奏効が最初に認められてから PD 又は死亡までの期間と定義した。
- PFS は治験薬投与開始から PD 又はあらゆる原因による死亡までの期間と定義した。

免疫原性

副次評価項目として、elotuzumab に対する抗薬物抗体（ADA）を評価した。

統計手法

腎機能の群の分類基準を Table 4-1 に示した。

安全性及び有効性の解析は Cockcroft-Gault 式により算出した CrCl に基づき腎機能の群を分類した。

薬物動態の主要評価項目の解析は、Cockcroft-Gault 式により算出した CrCl に基づく腎機能別に、探索的評価項目の解析は MDRD 式で算出した eGFR に基づく腎機能別に実施した。

Table 4-1:　　腎機能の群の分類基準

SAFETY AND EFFICACY ANALYSES[a]			
	NRF group	**SRI group**	**ESRD group**
	All subjects with at least one pretreatment value ≥ 90 mL/min were assigned to the NRF group.	Treated subjects not in the NRF and ESRD groups were assigned to the SRI group.	All subjects with a screening diagnosis of ESRD, as noted in the CRF, were assigned to the ESRD group.
PHARMACOKINETIC ANALYSES			
	NRF group	**SRI group**	**ESRD group**
C-G Method[b]	All subjects with at least one pretreatment value ≥ 90 mL/min were assigned to the NRF group.	All subjects with at least one pretreatment value < 30 mL/min were assigned to the SRI group.	All subjects with a screening diagnosis of ESRD, as noted in the CRF, were assigned to the ESRD group
MDRD Method[c]	All subjects with at least one pretreatment eGFR value ≥ 90mL/min were assigned to the NRF group.	All subjects with at least one pretreatment eGFR value < 30 mL/min were assigned to the SRI group.	All subjects with a screening diagnosis of ESRD, as noted in the CRF, were assigned to the ESRD group

[a] Creatinine clearance (CrCl) values (calculated using C-G formula) entered by clinical site in the CRF were used for subject placement in the NRF or SRI groups, and renal group entered by site.
[b] Creatinine clearance (CrCl) values (calculated using C-G formula) entered by clinical site in the CRF were used for subject placement in the NRF or SRI groups.
[c] PK summary and statistical analyses based on eGFR calculation (using MDRD formula).
Abbreviations: C-G = Cockcroft-Gault; CRF = case report form; eGFR = estimated glomerular filtration rate; ESRD = end stage renal disease; MDRD = Modification of Diet in Renal Disease; NRF = normal renal function; SRI = severe renal impairment.

Elotuzumab の薬物動態パラメータの一覧表及び腎機能の群別の要約表を作成した。Elotuzumab の薬物動態への腎機能障害の影響を評価するため、対数変換した AUC(0-T)、AUC(INF)及び Cmax について、腎機能の群を因子とする分散分析を行った。

安全性の解析では、死亡、有害事象、治験薬との関連のある有害事象、重篤な有害事象、治験薬と関連のある重篤な有害事象、infusion reaction、投与中止に至った有害事象、治験薬と関連のある投与中止に至った有害事象及び臨床検査値異常を集計した。

有効性の解析は、治験担当医師が IMWG 規準を用いて評価した抗腫瘍効果に基づき実施した。奏効割合及びその両側 95%信頼区間（Clopper-Pearson 法）を腎機能の群別に要約した。

免疫原性の解析では、Baseline ADA Positive（ベースライン時の ADA が陽性の被験者）、ADA Positive（ベースライン時の ADA が陰性で投与開始後の 1 サンプル以上で ADA が陽性であった被験者又はベースライン時の ADA が陽性で投与開始後の 1 サンプル以上で ADA 抗体価がベースライン値の 9 倍を上回った被験者）、Persistent Positive（12 週以上離れた 2 つ以上の連続した測定時点で ADA が陽性）、Last Sample Positive（Persistent Positive ではなく、最終測定時点のサンプルが陽性）、Other Positive（Persistent Positive ではなく、最終測定時点のサンプルが陰性）及び ADA Negative（投与開始後に ADA が陽性のサンプルがない被験者）について、腎機能の群別に要約した。

結果

被験者の内訳、ベースライン及び人口統計学的特性

被験者の内訳を Table 4-2 に、人口統計学的特性を Table 4-3 に示した。

本試験には 35 例が登録され、26 例（NRF 群 8 例、SRI 群 9 例、ESRD 群 9 例）が治験薬の投与を受けた。治験薬投与未実施の主な理由は選択／除外基準違反であった。薬物動態の腎機能の群の分類基準に基づき、3 例が薬物動態パラメータの要約及び統計解析から除外された。

データカットオフ時（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）、11 例［NRF 群 2 例（25.0%）、SRI 群 5 例（55.6%）、ESRD 群 4 例（44.4%）］が本試験を継続中であった。

半数以上の被験者は男性［16 例（61.5%）］及び白人［15 例（57.7%）］であった。黒人／アフリカ系アメリカ人の被験者は 10 例（38.5%）で、いずれも SRI 群（2 例）又は ESRD 群（8 例）であり、ESRD 群で抗腫瘍効果が評価可能であった 8 例はいずれも黒人／アフリカ系アメリカ人であった。ヒスパニック又はラテン系の被験者はいなかった。年齢の中央値は 63 歳であり、65 歳未満の被験者が多く［16 例（61.5%）］、75 歳以上の被験者は 6 例（23.1%）であった。

新たに診断され、化学療法歴のない被験者は 3 例（11.5%、NRF 群 1 例、SRI 群 2 例）であり、直近の前治療に対して難治性の被験者は 10 例（38.5%）、再発が認められた被験者は 11 例（42.3%）であった。NRF 群及び SRI 群の各 1 例では難治性の状態が不明（増悪日が不明）であった。

Table 4-2: 被験者の内訳

	NRF Group	SRI Group	ESRD Group	Overall
Number of Subjects Enrolled	-	-	-	35
Number of Subjects Treated	8	9	9	26
Number of Subjects Still on Treatment	2 (25.0)	5 (55.6)	4 (44.4)	11
Number of Subjects Off Treatment	6 (75.0)	4 (44.4)	5 (55.6)	15
Reason for Treatment Discontinuation				
Disease progression	3 (37.5)	3 (33.3)	3 (33.3)	9
Study drug toxicity	1 (12.5)	0	0	1
Adverse event unrelated to study drug	0	1 (11.1)	0	1
Subject Withdrew Consent	0	0	1 (11.1)	1
Other	2 (25.0)	0	1 (11.1)	3

Abbreviations: ESRD = end stage renal disease; NRF = normal renal function; SRI = severe renal impairment.

Table 4-3: 人口統計学的特性（治験薬投与例）

	NRF N = 8	SRI N = 9	ESRD N = 9	Total N = 26
AGE (YEARS)				
N	8	9	9	26
MEAN	57.8	75.9	55.6	63.3
MEDIAN	59.5	75.0	56.0	62.5
MIN , MAX	42 , 68	63 , 87	39 , 80	39 , 87
Q1 , Q3	54.0 , 62.5	73.0 , 81.0	48.0 , 59.0	56.0 , 74.0
STANDARD DEVIATION	8.05	7.70	11.70	13.02
AGE CATEGORIZATION (%)				
< 65	7 (87.5)	1 (11.1)	8 (88.9)	16 (61.5)
>= 65 AND < 75	1 (12.5)	3 (33.3)	0	4 (15.4)
>= 75	0	5 (55.6)	1 (11.1)	6 (23.1)
GENDER (%)				
MALE	5 (62.5)	6 (66.7)	5 (55.6)	16 (61.5)
FEMALE	3 (37.5)	3 (33.3)	4 (44.4)	10 (38.5)
RACE (%)				
WHITE	8 (100.0)	6 (66.7)	1 (11.1)	15 (57.7)
BLACK OR AFRICAN AMERICAN	0	2 (22.2)	8 (88.9)	10 (38.5)
AMERICAN INDIAN OR ALASKA NATIVE	0	0	0	0
ASIAN	0	1 (11.1)	0	1 (3.8)
NATIVE HAWAIIAN OR OTHER PACIFIC ISLANDER	0	0	0	0
OTHER	0	0	0	0
ETHNICITY (%)				
HISPANIC OR LATINO	0	0	0	0
NOT HISPANIC OR LATINO	8 (100.0)	9 (100.0)	9 (100.0)	26 (100.0)

Abbreviations: ESRD = end stage renal disease; NRF = normal renal function; SRI = severe renal impairment.

薬物動態

Cockcroft-Gault 式による CrCl に基づく腎機能の群別の elotuzumab の薬物動態パラメータの解析結果を Table 4-4 に示した。Elotuzumab の薬物動態パラメータ（Cmax、AUC(0-T)、AUC(INF)）について、NRF 群と SRI 群及び ESRD 群の間に統計学的有意差は認められなかった。AUC(INF)の調整済み幾何平均値は NRF 群と比べて SRI 群で 29.9%、ESRD 群で 10.4%高かったが、90%信頼区間はいずれも 100%を含んでいた。

ADA 陽性であった NRF 群の 2 例及びサイクル 2 の投与前に ADA 陽性であった ESRD 群の 1 例を除外した場合、AUC(INF)は 3 群で同程度であった。

さらに、回帰分析の結果、elotuzumab の薬物動態パラメータ（Cmax、AUC(0-T)、AUC(INF)）と腎機能（NRF 群及び SRI 群のデータに基づく）の間に相関は認められなかった。

Table 4-4: **Cockcroft-Gault式によるCrClに基づく腎機能の群別のelotuzumabの薬物動態パラメータの解析結果**

Renal Function Group and Comparison	Adjusted Geometric Mean (90 %CI)		
	Cmax (µg/mL)	AUC(0-T) (µg•h/mL)	AUC(INF) (µg•h/mL)
NRF (n=8)	217 (192, 245)	39559 (32635, 47953)	46401 (36221, 59442)
SRI (n=7)	226 (198, 257)	50080 (40769, 61518)	60225 (46238, 78522)
ESRD (n=8)	218 (193, 246)	45937 (37896, 55684)	51227 (39310, 66756)
SRI vs NRF (%)	104 (87.0, 125) p=0.704	127 (95.5, 168) p=0.164	130 (90.4, 187) p=0.228
ESRD vs NRF (%)	100 (84.5, 119) p=0.965	116 (88.5, 152) p=0.355	110 (76.8, 159) p=0.642

Abbreviations: AUC(0-T) = area under the serum concentration-time curve from time zero to time of last quantifiable concentration; AUC(INF) = area under the serum concentration-time curve from time zero extrapolated to infinite time; CI = confidence interval; Cmax = maximum observed serum concentration; ESRD = end stage renal disease; NRF = normal renal function; SRI = severe renal impairment.

安全性

有害事象の要約を Table 4-5 に示した。

試験期間中及び治験薬投与終了 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。ほとんどの重篤な有害事象は Grade 3 であった。

Grade 3～4 の重篤な有害事象の発現割合が最も高かった器官別大分類（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）。

有害事象は 26 例すべてに認められた。Grade 3～4 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。

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 3～4 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。

二次発がん及び妊娠は認められなかった。

特に注目した有害事象では、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［被験者 CA204007-1708-151、サイクル 2 の投与前に ADA 陽性（抗体価：6561）であった被験者］に認められた。

臨床検査値の推移は全体的に安定しており、心電図又はバイタルサインに治験薬と関連のある臨床的に問題となる所見は認められなかった。

Table 4-5:　有害事象の要約（治験薬投与例）

	NRF N = 8	SRI N = 9	ESRD N = 9
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 (%)	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

Abbreviations: ESRD = end stage renal disease; NRF = normal renal function; SRI = severe renal impairment.

有効性

最良総合効果を Table 4-6 に示した。

奏効割合は NRF 群で 75%、SRI 群で 67%、ESRD 群で 56%であった。

SRI 群では腎機能のわずかな変化（ベースライン時に 15 mL/min 未満であった CrCl が 15～29 mL/min に改善又はベースライン時に 15～29 mL/min であった CrCl が 30～59 mL/min に改善し、2 ヵ月以上持続）が 2 例（22.2%）に認められた。

Table 4-6: 最良総合効果（治験薬投与例）

Response	NRF N = 8	SRI N = 9	ESRD N = 9
ORR			
Number (%) of Responders	6/8 (75.0)	6/9 (66.7)	5/9 (55.6)
95% CI	34.9, 96.8	29.9, 92.5	21.2, 86.3
BOR, n (%)			
Stringent CR (sCR)	0	1 (11.1)	0
Complete Response (CR)	2 (25.0)	0	0
Very Good Partial Response (VGPR)	1 (12.5)	4 (44.4)	1 (11.1)
Partial Response (PR)	3 (37.5)	1 (11.1)	4 (44.4)
Minimal Response (MR)	0	3 (33.3)	2 (22.2)
Stable Disease (SD)	1 (12.5)	0	1 (11.1)
Progressive Disease (PD)	0	0	0
Not Evaluable (NE)	1 (12.5)	0	1 (11.1)

Abbreviations: BOR = best overall response; CI = confidence interval; CR = complete response; ESRD = end stage renal disease; NE = not evaluable; NRF = normal renal function; ORR = objective response rate; PFS = progression-free survival; PR = partial response; sCR = stringent complete response; SD = stable disease; SRI = severe renal impairment; TTR = time to response; VGPR = very good partial response.

<u>免疫原性</u>

E-Ld 投与後に 1 サンプル以上で ADA が陽性であった被験者は 4 例（NRF 群 2 例、SRI 群 1 例、ESRD 群 1 例）認められた。サイクル 2 の投与前に ADA が陽性であった被験者では同時に Cmin の低下が認められたが、1 例を除き ADA 抗体価は時間とともに減少し、消失した。1 例（被験者 CA204007-1708-151）では Day 29（最終測定時点）の ADA が陽性であり、infusion reaction が認められた（ADA 陽性と infusion reaction との関連は不明）。事前に定義した Persistent Positive は認められなかった。中和抗体の分析は行わなかった。

結論

<u>薬物動態</u>

Elotuzumab の薬物動態パラメータ（Cmax、AUC(0-T)、AUC(INF)）について、NRF 群と SRI 群及び ESRD 群の間に統計学的有意差は認められなかった。したがって、腎機能障害を有する多発性骨髄腫患者に対して用量調整は不要と考えられた。

AUC(INF)の調整済み幾何平均値は NRF 群と比べて SRI 群で 29.9%、ESRD 群で 10.4%高かったが、薬物動態の個体間変動が大きかったことが原因と考えられ、90%信頼区間はいずれも 100%を含んでいた。

NRF 群と SRI 群及び ESRD 群の間で認められた薬物動態パラメータのわずかな差は、臨床的に意味のある差ではないと考えられた。

免疫原性

ADA が陽性であった被験者は NRF 群で 2 例、SRI 群で 1 例、ESRD 群で 1 例認められたが、免疫原性への腎機能障害の影響を評価するにはデータが不十分であった。事前に定義した Persistent Positive は認められなかった。

安全性

多発性骨髄腫患者における E-Ld 療法の耐容性は、腎機能の程度にかかわらず良好であった。

有効性

すべての腎機能の群で奏効が認められた。NRF 群における奏効割合はこれまでの E-Ld 療法の臨床試験の結果と一致した。SRI 群及び ESRD 群では NRF 群と比べて奏効割合が低かったが、いずれの群でも半数以上の被験者が奏効に到達した。

付録

APPENDIX 1　　すべての有害事象（CA204007 試験、治験薬投与例）

System Organ Class (%) Preferred Term (%)	NRF N = 8	SRI N = 9	ESRD N = 9	Total N = 26
TOTAL SUBJECTS WITH AN EVENT	8 (100.0)	9 (100.0)	9 (100.0)	26 (100.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	7 (87.5)	7 (77.8)	9 (100.0)	23 (88.5)
疲労	6 (75.0)	4 (44.4)	6 (66.7)	16 (61.5)
末梢性浮腫	1 (12.5)	4 (44.4)	4 (44.4)	9 (34.6)
発熱	4 (50.0)	1 (11.1)	4 (44.4)	9 (34.6)
悪寒	2 (25.0)	0	2 (22.2)	4 (15.4)
倦怠感	3 (37.5)	1 (11.1)	0	4 (15.4)
無力症	1 (12.5)	1 (11.1)	1 (11.1)	3 (11.5)
胸痛	1 (12.5)	0	1 (11.1)	2 (7.7)
インフルエンザ様疾患	2 (25.0)	0	0	2 (7.7)
局所腫脹	0	0	2 (22.2)	2 (7.7)
胸部不快感	0	0	1 (11.1)	1 (3.8)
嚢胞	0	1 (11.1)	0	1 (3.8)
異常感	1 (12.5)	0	0	1 (3.8)
注入部位内出血	0	1 (11.1)	0	1 (3.8)
注射部位漏出	1 (12.5)	0	0	1 (3.8)
限局性浮腫	1 (12.5)	0	0	1 (3.8)
非心臓性胸痛	1 (12.5)	0	0	1 (3.8)
胃腸障害	7 (87.5)	7 (77.8)	7 (77.8)	21 (80.8)
下痢	2 (25.0)	5 (55.6)	4 (44.4)	11 (42.3)

System Organ Class (%) Preferred Term (%)	NRF N = 8	SRI N = 9	ESRD N = 9	Total N = 26
便秘	6 (75.0)	3 (33.3)	1 (11.1)	10 (38.5)
悪心	2 (25.0)	1 (11.1)	3 (33.3)	6 (23.1)
口内炎	1 (12.5)	4 (44.4)	1 (11.1)	6 (23.1)
消化不良	2 (25.0)	2 (22.2)	0	4 (15.4)
腹痛	0	2 (22.2)	1 (11.1)	3 (11.5)
嘔吐	1 (12.5)	0	2 (22.2)	3 (11.5)
痔核	1 (12.5)	1 (11.1)	0	2 (7.7)
腹部膨満	1 (12.5)	0	0	1 (3.8)
下腹部痛	0	1 (11.1)	0	1 (3.8)
口内乾燥	1 (12.5)	0	0	1 (3.8)
単径ヘルニア	0	0	1 (11.1)	1 (3.8)
口腔内痛	0	0	1 (11.1)	1 (3.8)
筋骨格系および結合組織障害	8 (100.0)	7 (77.8)	5 (55.6)	20 (76.9)
背部痛	3 (37.5)	3 (33.3)	4 (44.4)	10 (38.5)
関節痛	1 (12.5)	2 (22.2)	2 (22.2)	5 (19.2)
筋痙縮	3 (37.5)	1 (11.1)	1 (11.1)	5 (19.2)
四肢痛	1 (12.5)	2 (22.2)	1 (11.1)	4 (15.4)
筋肉痛	1 (12.5)	1 (11.1)	1 (11.1)	3 (11.5)
筋力低下	1 (12.5)	1 (11.1)	0	2 (7.7)
筋骨格痛	2 (25.0)	0	0	2 (7.7)
顎痛	1 (12.5)	1 (11.1)	0	2 (7.7)
骨痛	0	0	1 (11.1)	1 (3.8)
筋膜炎	1 (12.5)	0	0	1 (3.8)
瘻孔	0	0	1 (11.1)	1 (3.8)

System Organ Class (%) Preferred Term (%)	NRF N = 8	SRI N = 9	ESRD N = 9	Total N = 26
痛風性関節炎	0	1 (11.1)	0	1 (3.8)
関節腫脹	0	1 (11.1)	0	1 (3.8)
四肢不快感	0	1 (11.1)	0	1 (3.8)
筋骨格系胸痛	0	0	1 (11.1)	1 (3.8)
筋骨格不快感	0	0	1 (11.1)	1 (3.8)
頚部痛	0	0	1 (11.1)	1 (3.8)
変形性関節症	0	0	1 (11.1)	1 (3.8)
血液およびリンパ系障害	6 (75.0)	6 (66.7)	6 (66.7)	18 (69.2)
貧血	2 (25.0)	5 (55.6)	3 (33.3)	10 (38.5)
血小板減少症	1 (12.5)	4 (44.4)	3 (33.3)	8 (30.8)
リンパ球減少症	2 (25.0)	1 (11.1)	2 (22.2)	5 (19.2)
好中球減少症	3 (37.5)	1 (11.1)	1 (11.1)	5 (19.2)
白血球減少症	1 (12.5)	1 (11.1)	2 (22.2)	4 (15.4)
発熱性好中球減少症	1 (12.5)	0	1 (11.1)	2 (7.7)
白血球増加症	0	0	1 (11.1)	1 (3.8)
血小板増加症	0	0	1 (11.1)	1 (3.8)
代謝および栄養障害	5 (62.5)	7 (77.8)	6 (66.7)	18 (69.2)
高血糖	3 (37.5)	3 (33.3)	2 (22.2)	8 (30.8)
低カリウム血症	1 (12.5)	3 (33.3)	3 (33.3)	7 (26.9)
低カルシウム血症	0	3 (33.3)	3 (33.3)	6 (23.1)
食欲減退	0	2 (22.2)	3 (33.3)	5 (19.2)
高カリウム血症	1 (12.5)	2 (22.2)	2 (22.2)	5 (19.2)
低ナトリウム血症	1 (12.5)	2 (22.2)	1 (11.1)	4 (15.4)

System Organ Class (%) Preferred Term (%)	NRF N = 8	SRI N = 9	ESRD N = 9	Total N = 26
低マグネシウム血症	1 (12.5)	0	2 (22.2)	3 (11.5)
脱水	0	2 (22.2)	0	2 (7.7)
低リン酸血症	1 (12.5)	0	1 (11.1)	2 (7.7)
痛風	0	1 (11.1)	0	1 (3.8)
高カルシウム血症	0	0	1 (11.1)	1 (3.8)
高マグネシウム血症	0	1 (11.1)	0	1 (3.8)
高ナトリウム血症	0	1 (11.1)	0	1 (3.8)
高リン酸塩血症	0	0	1 (11.1)	1 (3.8)
低アルブミン血症	0	0	1 (11.1)	1 (3.8)
感染症および寄生虫症	6 (75.0)	6 (66.7)	4 (44.4)	16 (61.5)
上気道感染	2 (25.0)	2 (22.2)	2 (22.2)	6 (23.1)
尿路感染	0	3 (33.3)	1 (11.1)	4 (15.4)
蜂巣炎	1 (12.5)	2 (22.2)	0	3 (11.5)
肺炎	2 (25.0)	0	1 (11.1)	3 (11.5)
気管支炎	0	1 (11.1)	1 (11.1)	2 (7.7)
インフルエンザ	1 (12.5)	0	1 (11.1)	2 (7.7)
異型肺炎	1 (12.5)	0	0	1 (3.8)
クロストリジウム・ディフィシレ感染	1 (12.5)	0	0	1 (3.8)
皮膚真菌感染	0	0	1 (11.1)	1 (3.8)
ウイルス性胃腸炎	1 (12.5)	0	0	1 (3.8)
帯状疱疹	1 (12.5)	0	0	1 (3.8)
鼻咽頭炎	0	1 (11.1)	0	1 (3.8)
RS ウイルス肺炎	0	1 (11.1)	0	1 (3.8)
処置後感染	0	0	1 (11.1)	1 (3.8)

System Organ Class (%) Preferred Term (%)	NRF N = 8	SRI N = 9	ESRD N = 9	Total N = 26
術後創感染	1 (12.5)	0	0	1 (3.8)
膿疱性皮疹	0	1 (11.1)	0	1 (3.8)
敗血症	1 (12.5)	0	0	1 (3.8)
副鼻腔炎	0	1 (11.1)	0	1 (3.8)
軟部組織感染	0	1 (11.1)	0	1 (3.8)
ブドウ球菌性菌血症	0	0	1 (11.1)	1 (3.8)
ブドウ球菌感染	0	1 (11.1)	0	1 (3.8)
神経系障害	5 (62.5)	7 (77.8)	4 (44.4)	16 (61.5)
末梢性ニューロパチー	2 (25.0)	1 (11.1)	3 (33.3)	6 (23.1)
失神	0	4 (44.4)	0	4 (15.4)
浮動性めまい	0	2 (22.2)	1 (11.1)	3 (11.5)
頭痛	1 (12.5)	1 (11.1)	1 (11.1)	3 (11.5)
末梢性感覚ニューロパチー	0	0	2 (22.2)	2 (7.7)
振戦	0	2 (22.2)	0	2 (7.7)
体位性めまい	0	0	1 (11.1)	1 (3.8)
味覚異常	1 (12.5)	0	0	1 (3.8)
神経痛	1 (12.5)	0	0	1 (3.8)
皮膚および皮下組織障害	6 (75.0)	6 (66.7)	4 (44.4)	16 (61.5)
発疹	2 (25.0)	4 (44.4)	1 (11.1)	7 (26.9)
多汗症	4 (50.0)	1 (11.1)	0	5 (19.2)
そう痒症	1 (12.5)	0	3 (33.3)	4 (15.4)
紅斑	2 (25.0)	1 (11.1)	0	3 (11.5)
皮膚乾燥	1 (12.5)	1 (11.1)	0	2 (7.7)

System Organ Class (%) Preferred Term (%)	NRF N = 8	SRI N = 9	ESRD N = 9	Total N = 26
脱毛症	0	0	1 (11.1)	1 (3.8)
薬疹	0	1 (11.1)	0	1 (3.8)
斑状出血	0	1 (11.1)	0	1 (3.8)
汗疹	0	1 (11.1)	0	1 (3.8)
点状出血	1 (12.5)	0	0	1 (3.8)
痂皮	1 (12.5)	0	0	1 (3.8)
皮膚剥脱	0	0	1 (11.1)	1 (3.8)
皮膚病変	1 (12.5)	0	0	1 (3.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (62.5)	5 (55.6)	3 (33.3)	13 (50.0)
咳嗽	4 (50.0)	2 (22.2)	1 (11.1)	7 (26.9)
呼吸困難	3 (37.5)	2 (22.2)	2 (22.2)	7 (26.9)
鼻閉	1 (12.5)	2 (22.2)	2 (22.2)	5 (19.2)
口腔咽頭痛	2 (25.0)	2 (22.2)	0	4 (15.4)
発声障害	2 (25.0)	1 (11.1)	0	3 (11.5)
労作性呼吸困難	1 (12.5)	0	1 (11.1)	2 (7.7)
低酸素症	1 (12.5)	0	0	1 (3.8)
上気道分泌増加	0	0	1 (11.1)	1 (3.8)
胸膜痛	0	1 (11.1)	0	1 (3.8)
湿性咳嗽	1 (12.5)	0	0	1 (3.8)
肺塞栓症	1 (12.5)	0	0	1 (3.8)
肺水腫	0	1 (11.1)	0	1 (3.8)
副鼻腔うっ血	1 (12.5)	0	0	1 (3.8)
頻呼吸	1 (12.5)	0	0	1 (3.8)

System Organ Class (%) Preferred Term (%)	NRF N = 8	SRI N = 9	ESRD N = 9	Total N = 26
臨床検査	2 (25.0)	7 (77.8)	3 (33.3)	12 (46.2)
血中クレアチニン増加	0	5 (55.6)	1 (11.1)	6 (23.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (12.5)	1 (11.1)	1 (11.1)	3 (11.5)
ヘモグロビン減少	0	1 (11.1)	2 (22.2)	3 (11.5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (12.5)	0	1 (11.1)	2 (7.7)
体重減少	0	2 (22.2)	0	2 (7.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ減少	0	1 (11.1)	0	1 (3.8)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	1 (11.1)	0	1 (3.8)
血中乳酸脱水素酵素増加	0	1 (11.1)	0	1 (3.8)
血中カリウム減少	0	1 (11.1)	0	1 (3.8)
血中尿素増加	0	0	1 (11.1)	1 (3.8)
血中尿酸増加	0	1 (11.1)	0	1 (3.8)
心雑音	1 (12.5)	0	0	1 (3.8)
血小板数減少	1 (12.5)	0	0	1 (3.8)
体重増加	0	0	1 (11.1)	1 (3.8)
白血球数減少	0	1 (11.1)	0	1 (3.8)
精神障害	5 (62.5)	2 (22.2)	3 (33.3)	10 (38.5)
不眠症	2 (25.0)	0	2 (22.2)	4 (15.4)
不安	1 (12.5)	1 (11.1)	1 (11.1)	3 (11.5)
激越	1 (12.5)	1 (11.1)	0	2 (7.7)
錯乱状態	0	1 (11.1)	0	1 (3.8)
気分変化	0	0	1 (11.1)	1 (3.8)
気分動揺	1 (12.5)	0	0	1 (3.8)
人格変化	1 (12.5)	0	0	1 (3.8)

System Organ Class (%) Preferred Term (%)	NRF N = 8	SRI N = 9	ESRD N = 9	Total N = 26
ストレス	1 (12.5)	0	0	1 (3.8)
傷害、中毒および処置合併症	1 (12.5)	4 (44.4)	2 (22.2)	7 (26.9)
挫傷	0	2 (22.2)	1 (11.1)	3 (11.5)
転倒	0	1 (11.1)	1 (11.1)	2 (7.7)
注入に伴う反応	1 (12.5)	0	1 (11.1)	2 (7.7)
偶発的過量投与	0	0	1 (11.1)	1 (3.8)
足関節部骨折	0	1 (11.1)	0	1 (3.8)
靭帯捻挫	0	0	1 (11.1)	1 (3.8)
創傷	0	0	1 (11.1)	1 (3.8)
血管障害	1 (12.5)	4 (44.4)	2 (22.2)	7 (26.9)
深部静脈血栓症	0	1 (11.1)	1 (11.1)	2 (7.7)
高血圧	1 (12.5)	1 (11.1)	0	2 (7.7)
高血圧クリーゼ	0	1 (11.1)	0	1 (3.8)
収縮期高血圧	0	1 (11.1)	0	1 (3.8)
血栓症	1 (12.5)	0	0	1 (3.8)
四肢静脈血栓症	0	0	1 (11.1)	1 (3.8)
心臓障害	4 (50.0)	0	2 (22.2)	6 (23.1)
頻脈	2 (25.0)	0	2 (22.2)	4 (15.4)
心房細動	0	0	1 (11.1)	1 (3.8)
徐脈	1 (12.5)	0	0	1 (3.8)
心拡大	0	0	1 (11.1)	1 (3.8)
洞性徐脈	1 (12.5)	0	0	1 (3.8)

System Organ Class (%) Preferred Term (%)	NRF N = 8	SRI N = 9	ESRD N = 9	Total N = 26
眼障害	3 (37.5)	2 (22.2)	1 (11.1)	6 (23.1)
霧視	2 (25.0)	2 (22.2)	1 (11.1)	5 (19.2)
眼の異常感	1 (12.5)	0	0	1 (3.8)
眼乾燥	1 (12.5)	0	0	1 (3.8)
眼出血	1 (12.5)	0	0	1 (3.8)
流涙増加	1 (12.5)	0	0	1 (3.8)
眼窩周囲浮腫	1 (12.5)	0	0	1 (3.8)
強膜充血	1 (12.5)	0	0	1 (3.8)
視力障害	0	1 (11.1)	0	1 (3.8)
腎および尿路障害	1 (12.5)	3 (33.3)	0	4 (15.4)
下部尿路症状	1 (12.5)	0	0	1 (3.8)
夜間頻尿	0	1 (11.1)	0	1 (3.8)
腎不全	0	1 (11.1)	0	1 (3.8)
尿閉	0	1 (11.1)	0	1 (3.8)
内分泌障害	0	0	2 (22.2)	2 (7.7)
甲状腺機能低下症	0	0	2 (22.2)	2 (7.7)
クッシング様症状	0	0	1 (11.1)	1 (3.8)
甲状腺機能亢進症	0	0	1 (11.1)	1 (3.8)
生殖系および乳房障害	0	1 (11.1)	1 (11.1)	2 (7.7)
骨盤痛	0	1 (11.1)	0	1 (3.8)
外陰腟不快感	0	0	1 (11.1)	1 (3.8)

System Organ Class (%) Preferred Term (%)	NRF N = 8	SRI N = 9	ESRD N = 9	Total N = 26
耳および迷路障害	1 (12.5)	0	0	1 (3.8)
耳痛	1 (12.5)	0	0	1 (3.8)
肝胆道系障害	0	1 (11.1)	0	1 (3.8)
胆嚢炎	0	1 (11.1)	0	1 (3.8)
免疫系障害	0	1 (11.1)	0	1 (3.8)
過敏症	0	1 (11.1)	0	1 (3.8)
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 (12.5)	0	0	1 (3.8)
基底細胞癌	1 (12.5)	0	0	1 (3.8)

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/bms210667/stats/primary/prog/tables/rt-ae-ca204007.sas 24APR2[redacted]:10:53:41

APPENDIX 2　　治験薬と関連のあるすべての有害事象（CA204007 試験、治験薬投与例）

System Organ Class (%) Preferred Term (%)	NRF N = 8	SRI N = 9	ESRD N = 9	Total N = 26
TOTAL SUBJECTS WITH AN EVENT	8 (100.0)	6 (66.7)	7 (77.8)	21 (80.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	7 (87.5)	5 (55.6)	5 (55.6)	17 (65.4)
疲労	6 (75.0)	4 (44.4)	4 (44.4)	14 (53.8)
末梢性浮腫	0	3 (33.3)	0	3 (11.5)
発熱	2 (25.0)	0	1 (11.1)	3 (11.5)
無力症	0	1 (11.1)	1 (11.1)	2 (7.7)
悪寒	1 (12.5)	0	1 (11.1)	2 (7.7)
異常感	1 (12.5)	0	0	1 (3.8)
注射部位漏出	1 (12.5)	0	0	1 (3.8)
局所腫脹	0	0	1 (11.1)	1 (3.8)
限局性浮腫	1 (12.5)	0	0	1 (3.8)
倦怠感	1 (12.5)	0	0	1 (3.8)
血液およびリンパ系障害	4 (50.0)	4 (44.4)	5 (55.6)	13 (50.0)
貧血	2 (25.0)	2 (22.2)	2 (22.2)	6 (23.1)
血小板減少症	1 (12.5)	3 (33.3)	1 (11.1)	5 (19.2)
好中球減少症	2 (25.0)	1 (11.1)	1 (11.1)	4 (15.4)
白血球減少症	1 (12.5)	1 (11.1)	1 (11.1)	3 (11.5)
リンパ球減少症	0	1 (11.1)	1 (11.1)	2 (7.7)
発熱性好中球減少症	0	0	1 (11.1)	1 (3.8)
血小板増加症	0	0	1 (11.1)	1 (3.8)

System Organ Class (%) Preferred Term (%)	NRF N = 8	SRI N = 9	ESRD N = 9	Total N = 26
胃腸障害	5 (62.5)	4 (44.4)	3 (33.3)	12 (46.2)
便秘	4 (50.0)	2 (22.2)	1 (11.1)	7 (26.9)
下痢	1 (12.5)	2 (22.2)	2 (22.2)	5 (19.2)
悪心	0	1 (11.1)	2 (22.2)	3 (11.5)
消化不良	1 (12.5)	1 (11.1)	0	2 (7.7)
口内炎	0	1 (11.1)	1 (11.1)	2 (7.7)
痔核	0	1 (11.1)	0	1 (3.8)
代謝および栄養障害	4 (50.0)	3 (33.3)	2 (22.2)	9 (34.6)
高血糖	3 (37.5)	3 (33.3)	1 (11.1)	7 (26.9)
食欲減退	0	1 (11.1)	1 (11.1)	2 (7.7)
高カリウム血症	1 (12.5)	0	0	1 (3.8)
低カリウム血症	0	0	1 (11.1)	1 (3.8)
筋骨格系および結合組織障害	4 (50.0)	2 (22.2)	2 (22.2)	8 (30.8)
筋痙縮	2 (25.0)	1 (11.1)	1 (11.1)	4 (15.4)
筋力低下	1 (12.5)	1 (11.1)	0	2 (7.7)
背部痛	0	0	1 (11.1)	1 (3.8)
筋膜炎	1 (12.5)	0	0	1 (3.8)
筋骨格痛	1 (12.5)	0	0	1 (3.8)
頚部痛	0	0	1 (11.1)	1 (3.8)
皮膚および皮下組織障害	4 (50.0)	3 (33.3)	0	7 (26.9)
多汗症	3 (37.5)	1 (11.1)	0	4 (15.4)
薬疹	0	1 (11.1)	0	1 (3.8)

System Organ Class (%) Preferred Term (%)	NRF N = 8	SRI N = 9	ESRD N = 9	Total N = 26
紅斑	1 (12.5)	0	0	1 (3.8)
そう痒症	1 (12.5)	0	0	1 (3.8)
発疹	0	1 (11.1)	0	1 (3.8)
臨床検査	1 (12.5)	5 (55.6)	0	6 (23.1)
血中クレアチニン増加	0	2 (22.2)	0	2 (7.7)
体重減少	0	2 (22.2)	0	2 (7.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (12.5)	0	0	1 (3.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (12.5)	0	0	1 (3.8)
血中乳酸脱水素酵素増加	0	1 (11.1)	0	1 (3.8)
血中カリウム減少	0	1 (11.1)	0	1 (3.8)
血中尿酸増加	0	1 (11.1)	0	1 (3.8)
ヘモグロビン減少	0	1 (11.1)	0	1 (3.8)
神経系障害	3 (37.5)	1 (11.1)	1 (11.1)	5 (19.2)
末梢性ニューロパチー	2 (25.0)	1 (11.1)	1 (11.1)	4 (15.4)
味覚異常	1 (12.5)	0	0	1 (3.8)
頭痛	0	0	1 (11.1)	1 (3.8)
末梢性感覚ニューロパチー	0	0	1 (11.1)	1 (3.8)
精神障害	3 (37.5)	1 (11.1)	1 (11.1)	5 (19.2)
不眠症	1 (12.5)	0	1 (11.1)	2 (7.7)
激越	0	1 (11.1)	0	1 (3.8)
気分動揺	1 (12.5)	0	0	1 (3.8)
人格変化	1 (12.5)	0	0	1 (3.8)

System Organ Class (%) Preferred Term (%)	NRF N = 8	SRI N = 9	ESRD N = 9	Total N = 26
血管障害	1 (12.5)	3 (33.3)	1 (11.1)	5 (19.2)
深部静脈血栓症	0	1 (11.1)	1 (11.1)	2 (7.7)
高血圧	1 (12.5)	0	0	1 (3.8)
高血圧クリーゼ	0	1 (11.1)	0	1 (3.8)
収縮期高血圧	0	1 (11.1)	0	1 (3.8)
血栓症	1 (12.5)	0	0	1 (3.8)
感染症および寄生虫症	2 (25.0)	1 (11.1)	1 (11.1)	4 (15.4)
上気道感染	0	1 (11.1)	1 (11.1)	2 (7.7)
気管支炎	0	1 (11.1)	0	1 (3.8)
帯状疱疹	1 (12.5)	0	0	1 (3.8)
肺炎	1 (12.5)	0	0	1 (3.8)
敗血症	1 (12.5)	0	0	1 (3.8)
軟部組織感染	0	1 (11.1)	0	1 (3.8)
ブドウ球菌性菌血症	0	0	1 (11.1)	1 (3.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (25.0)	2 (22.2)	0	4 (15.4)
咳嗽	0	1 (11.1)	0	1 (3.8)
呼吸困難	0	1 (11.1)	0	1 (3.8)
労作性呼吸困難	1 (12.5)	0	0	1 (3.8)
口腔咽頭痛	0	1 (11.1)	0	1 (3.8)
湿性咳嗽	1 (12.5)	0	0	1 (3.8)
肺塞栓症	1 (12.5)	0	0	1 (3.8)

System Organ Class (%) Preferred Term (%)	NRF N = 8	SRI N = 9	ESRD N = 9	Total N = 26
傷害、中毒および処置合併症	1 (12.5)	0	2 (22.2)	3 (11.5)
注入に伴う反応	1 (12.5)	0	1 (11.1)	2 (7.7)
挫傷	0	0	1 (11.1)	1 (3.8)
心臓障害	2 (25.0)	0	0	2 (7.7)
洞性徐脈	1 (12.5)	0	0	1 (3.8)
頻脈	1 (12.5)	0	0	1 (3.8)
内分泌障害	0	0	2 (22.2)	2 (7.7)
甲状腺機能低下症	0	0	2 (22.2)	2 (7.7)
クッシング様症状	0	0	1 (11.1)	1 (3.8)
甲状腺機能亢進症	0	0	1 (11.1)	1 (3.8)
眼障害	1 (12.5)	1 (11.1)	0	2 (7.7)
霧視	1 (12.5)	1 (11.1)	0	2 (7.7)
視力障害	0	1 (11.1)	0	1 (3.8)

AE or SAE with related or missing relationship to 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.
MedDRA 17.0
CTC Version 3.0
Program Source: /projects/bms210667/stats/primary/prog/tables/rt-ae-ca204007.sas 24APR20[redacted]:10:53:47

APPENDIX 3 被験者の詳細

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を下記に示す。なお、治験薬と関連のない重篤な有害事象を発現した被験者の詳細については、【モジュール 5.3.3.3-1、Table S.6】を参照のこと。

Patient Identifier: CA204007-1708-151		**Country:** United States	
Event: 敗血症 (GRADE 3, ELO RELATED, LEN RELATED, DEX RELATED, DAY 14); 注入に伴う反応 (GRADE 2, RELATED, DAY 29)			
Reason(s) for Narrative:	[ ] Death [X] Related SAE [X] AE leading to discontinuation [X] Other significant medical event		
Treatment Group: OPEN-LABEL		**Date of First Dose:** 24JUL20[redacted]	
Age: 6[redacted] YEARS	**Gender:** FEMALE	**Race:** WHITE	**Ethnicity:** NOT HISPANIC OR LATINO
Disease History: MULTIPLE MYELOMA. Date of diagnosis: 01APR20[redacted] Staging: NOT REPORTED; Prior stem cell transplant: YES; Extra medullary plasmacytoma: NOT REPORTED; Risk category: NOT EVALUABLE; Type of myeloma: IGA; Beta-2-microglobulin: 3.1 mg/L (0.31 mg/dL); Presence of osteolytic bone lesions: NO; Number of prior therapies: 3			
General Medical History: HYPERTENSION, FATIGUE; BILATERAL PAIN TO OUTER THUMB/WRIST; SHORTNESS OF BREATH			
Relevant Concomitant Medications start and stop date: PROCHLORPERAZINE (DAY -17 - ONGOING); ACETYLSALICYLIC ACID (DAY 1 - ONGOING); METRONIDAZOLE (DAY 4 - 31); AZTREONAM (DAY 14 - ONGOING); MORPHINE (DAY 14 - ONGOING); RANITIDINE (DAY 14 - ONGOING); SODIUM CHLORIDE (DAY 14 - ONGOING); VANCOMYCIN (DAY 14 - ONGOING); ACETAMINOPHEN (DAY 14 - 14); MAGNESIUM SULFATE (DAY 14 - 14); OXYCODONE (DAY 15 - ONGOING); POTASSIUM (DAY 15 - ONGOING); COLD AND ALLERGY REMEDY (DAY 29 - 29); FAMOTIDINE (DAY 29 - 29); HYDROCORTISONE (DAY 29 - 29)			

Patient Identifier: CA204007-1705-1	**Country:** United States

Event: ブドウ球菌性菌血症(GRADE 4, ELO NOT RELATED, LEN RELATED, DEX RELATED, DAY 23); 発熱 (GRADE 2, ELO NOT RELATED, LEN NOT RELATED, DEX NOT RELATED, DAY 183); 上気道感染 (GRADE 3, ELO NOT RELATED, LEN NOT RELATED, DEX NOT RELATED, DAY 305)

Reason(s) for Narrative:	[ ] Death [X] SAE [ ] AE leading to discontinuation [ ] Other significant medical event

Treatment Group: OPEN-LABEL	**Date of First Dose:**17JAN20[redacted]

Age:4[redacted] YEARS	**Gender**: FEMALE	**Race:** WHITE	**Ethnicity**: NOT HISPANIC OR LATINO

Disease History: MULTIPLE MYELOMA. Date of diagnosis: 15JAN20[redacted]; Staging: I; Prior stem cell transplant: YES; Extra medullary plasmacytoma: NOT REPORTED; Risk category: LOW; Type of myeloma: IGG; Beta-2-microglobulin: 23.3 mg/L (2.33 mg/dL); Presence of osteolytic bone lesions: NO; Number of prior therapies: 3

General Medical History: ALCOHOL USE: 2-3 PER WEEK; NO KNOWN ALLERGIES; HYPERTENSION; NAUSEA, GASTROPARESIS, CONSTIPATION; INTERMITTENT BACK AND KNEE PAIN; INTERMITTENT NEUROPATHY; DEPRESSION; ESRD; ON DIALYSIS; EDEMA IN LOWER EXTREMITIES; INTERMITTENT INSOMNIA

Relevant Concomitant Medications start and stop date: ERYTHROPOIETIN (DAY -125 - ONGOING); ACETYLSALICYLIC ACID (DAY -16 - ONGOING); LANTHANUM (DAY -11 - ONGOING); LORAZEPAM (DAY -11 - ONGOING); MULTIVITAMIN (DAY -11 - ONGOING); ONDANSETRON (DAY -11 - ONGOING); OXYCODONE (DAY -11 - ONGOING); PANTOPRAZOLE (DAY -11 - ONGOING); PARICALCITOL (DAY -11 - ONGOING); SERTRALINE (DAY -11 - ONGOING); ZOLPIDEM (DAY -11 - ONGOING); PIPER/TAZO (DAY 24 - 27); VANCOMYCIN (DAY 24 - 37); SEVELAMER (DAY 24 - 38); DOCUSATE (DAY 33 - ONGOING); METHIMAZOLE (DAY 33 - 59); FUROSEMIDE (DAY 59 - ONGOING); ANTIBACTERIAL (DAY 85 - 95); LEVOTHYROXINE (DAY 87 - ONGOING); LIOTHYRONINE (DAY 87 - 101); CETIRIZINE (DAY 94 - 115); ALBUTEROL (DAY 101 - ONGOING); PIPER/TAZO (DAY 183 - 186); LEVOFLOXACIN (DAY 229 - 262); AMPICILLIN (DAY 254 - 258); CETIRIZINE (DAY 254 - 262); GUAIFENESIN (DAY 254 - 262); CEFTRIAXONE (DAY 305 - 309); DOXYCYCLINE (DAY 305 - 309)

Patient Identifier: CA204007-1705-2 **Country:** United States

Event: 上気道感染 (GRADE 3, ELO NOT RELATED, LEN RELATED, DEX RELATED, DAY 49); 痛風 (GRADE 3, ELO NOT RELATED, LEN NOT RELATED, DEX NOT RELATED, DAY 58); 軟部組織感染 (GRADE 3, ELO NOT RELATED, LEN RELATED, DEX RELATED, DAY 82)

Reason(s) for Narrative:	[ ] Death [ ] Related SAE [X] AE leading to discontinuation [ ] Other significant medical event

Treatment Group: OPEN-LABEL **Date of First Dose:**31JAN20[redacted]

Age:7[redacted] YEARS	**Gender**: MALE	**Race:** BLACK OR AFRICAN AMERICAN	**Ethnicity**: NOT HISPANIC OR LATINO

Disease History: MULTIPLE MYELOMA. Date of diagnosis: 19[redacted]; Staging: I; Prior stem cell transplant: NO; Extra medullary plasmacytoma: NOT REPORTED; Risk category: STANDARD; Type of myeloma: IGG; Beta-2-microglobulin: 5.6 mg/L (0.56 mg/dL); Presence of osteolytic bone lesions: UNKNOWN; Number of prior therapies: >4

General Medical History: CORONARY DISEASE; NO EVIDENCE OF CURRENT ISCHEMIA; HYPERTENSION; PAST HISTORY OF DVT; DIABETES CONTROLLED; CONSTIPATION; GRADE 1 PERIPHERAL NEUROPATHY; CHRONIC RENAL INSUFFICIENCY; DIALYSIS NOT REQUIRED; PERIPHERAL VASCULAR DISEASE; REPAIRED ABDOMINAL AORTIC ANEURYSM

Relevant Concomitant Medications start and stop date: ACETAMINOPHEN (DAY -4 - ONGOING); ACETYLSALICYLIC ACID (DAY -4 - ONGOING); AMLODIPINE (DAY -4 - ONGOING); APAP/HYDCOD (DAY -4 - ONGOING); ATORVASTATIN (DAY -4 - ONGOING); CLONIDINE (DAY -4 - ONGOING); CLOPIDOGREL (DAY -4 - ONGOING); DIGOXIN (DAY -4 - ONGOING); DOCUSATE (DAY -4 - ONGOING); FUROSEMIDE (DAY -4 - ONGOING); HYDRALAZINE (DAY -4 - ONGOING); INSULIN (DAY -4 - ONGOING); ISOSORBIDE (DAY -4 - ONGOING); OMEPRAZOLE (DAY -4 - ONGOING); PREGABALIN (DAY -4 - ONGOING); SENNA (DAY -4 - ONGOING); SOLIFENACIN (DAY -4 - ONGOING); TERAZOSIN (DAY -4 - ONGOING); AZITHROMYCIN (DAY 20 - 30); ALBUTEROL (DAY 20 - 49); AZITHROMYCIN (DAY 50 - 50); CEFTRIAXONE (DAY 50 - 50); VANCOMYCIN (DAY 54 - 56); CEFEPIME (DAY 58 - ONGOING); BETA LACTAMASE INHIBITOR (DAY 82 - ONGOING)

Patient Identifier: CA204007-1705-3	**Country:** United States

Event: 高カルシウム血症 (GRADE 3, ELO NOT RELATED, LEN NOT RELATED, DEX NOT RELATED, DAY 58); 発熱性好中球減少症(GRADE 3, ELO NOT RELATED, LEN RELATED, DEX RELATED, DAY 68)

Reason(s) for Narrative:	[ ] Death [X] SAE [ ] AE leading to discontinuation [ ] Other significant medical event

Treatment Group: OPEN-LABEL	**Date of First Dose:** 20MAR20[redacted]

Age:3[redacted] YEARS	**Gender**: MALE	**Race:** BLACK OR AFRICAN AMERICAN	**Ethnicity**: NOT HISPANIC OR LATINO

Disease History: MULTIPLE MYELOMA. Date of diagnosis: 08JUL20[redacted]; Staging: III; Prior stem cell transplant: YES; Extra medullary plasmacytoma: PRESENT; Risk category: HIGH; Type of myeloma: LIGHT CHAIN DISEASE; Beta-2-microglobulin: 21 mg/L (2.1 mg/dL); Presence of osteolytic bone lesions: YES; Number of prior therapies: 1

General Medical History: NO KNOWN DRUG ALERGIES BUT GI INTOLERANCE TO VICODIN, PERCOCET, AND TYLENOL NO. 3; HYPERTENSION; VITILIGO; DIABETES TYPE II; PLASMACYTOMA; BONE PAIN FROM MM; DIALYSIS DEPENDANT, ESRD, GOUT; SLEEP APNEA

Relevant Concomitant Medications start and stop date: ALLOPURINOL (DAY -11 - ONGOING); BCOM/VITC (DAY -11 - ONGOING); SEVELAMER (DAY -11 - ONGOING); IBUPROFEN (DAY -1 - ONGOING); LORAZEPAM (DAY -1 - ONGOING); METOPROLOL (DAY -1 - ONGOING); VANCOMYCIN (DAY 58 - 60); CALCITONIN (DAY 59 - 59); MOXIFLOXACIN (DAY 60 - 64); CEFEPIME (DAY 68 - ONGOING); VANCOMYCIN (DAY 68 - ONGOING)

Patient Identifier: CA204007-1706-102	**Country:** United States

Event: 肺炎 (GRADE 3, ELO NOT RELATED, LEN RELATED, DEX RELATED, DAY 158); 肺炎 (GRADE 3, ELO NOT RELATED, LEN RELATED, DEX NOT RELATED, DAY 282)

Reason(s) for Narrative:	[ ] Death [X] SAE [ ] AE leading to discontinuation [ ] Other significant medical event

Treatment Group: OPEN-LABEL	**Date of First Dose:** 12AUG20[redacted]

Age:5[redacted] YEARS	**Gender**: MALE	**Race:** WHITE	**Ethnicity**: NOT HISPANIC OR LATINO

Disease History: MULTIPLE MYELOMA. Date of diagnosis: JUN20[redacted]; Staging: III; Prior stem cell transplant: NO; Extra medullary plasmacytoma: NOT REPORTED; Risk category: STANDARD; Type of myeloma: IGM; Beta-2-microglobulin: 1.4 mg/L (0.14 mg/dL); Presence of osteolytic bone lesions: YES; Number of prior therapies: 3

General Medical History: GRADE 1 PERIPHERAL NEUROPATHY

Relevant Concomitant Medications start and stop date: ZOLEDRONIC ACID (DAY -164 - ONGOING); ACETYLSALICYLIC ACID (DAY 30 - ONGOING); LANSOPRAZOLE (DAY 30 - ONGOING); ATRP/DPNOX (DAY 51 - 51); OSELTAMIVIR (DAY 143 - 163); DXMETH/GUAIF (DAY 143 - 173); SACCHAROMYCES BOULARDII (DAY 143 - 173); LEVOFLOXACIN (DAY 158 - 161); LEVOFLOXACIN (DAY 162 - 169); ACETAMINOPHEN (DAY 283 - 283); ALTEPLASE (DAY 283 - 283); VANCOMYCIN (DAY 283 - 283); AZITHROMYCIN (DAY 283 - 284); CEFEPIME (DAY 283 - 284); SODIUM CHLORIDE (DAY 283 - 286); OXYCODONE (DAY 283 - 290); LORAZEPAM (DAY 284 - 284); MAGNESIUM SULFATE (DAY 284 - 284); MEPERIDINE (DAY 284 - 284); PIPER/TAZO (DAY 284 - 284); MINERAL (DAY 284 - 285); LEVOFLOXACIN (DAY 284 - 289); MEROPENEM (DAY 284 - 289); ACETAMINOPHEN (DAY 284 - 290); DOCUSATE (DAY 284 - 290); ENOXAPARIN (DAY 284 - 290); MORPHINE (DAY 284 - 290); POTASSIUM (DAY 284 - 290); SENNA (DAY 284 - 290); ALBUTEROL (DAY 285 - 290); GUAIFENESIN (DAY 287 - 290); BENZONATATE (DAY 288 - 290); IPRATROPIUM (DAY 288 - 290); PANTOPRAZOLE (DAY 288 - 290); AMOX/CLAV (DAY 289 - 290); ALBUT/IPRAT (DAY 290 - 290); ERTAPENEM (DAY 290 - 290); MOXIFLOXACIN (DAY 290 - 304); ACYCLOVIR (DAY 290 - 321); OMEPRAZOLE (DAY 290 - 321); MOXIFLOXACIN (DAY 404 - 417); VALACYCLOVIR (DAY 412 - 418); LEVOFLOXACIN (DAY 426 - 436); ACYCLOVIR (DAY 437 - ONGOING); MOXIFLOXACIN (DAY 437 - ONGOING); DOXYCYCLINE (DAY 632 - 642); CLARITHROMYCIN (DAY 648 - 658)

Patient Identifier: CA204007-1706-108 **Country:** United States

Event: 深部静脈血栓症 (GRADE 3, ELO NOT RELATED, LEN RELATED, DEX NOT RELATED, DAY 70)

Reason(s) for Narrative:	[ ] Death [X] SAE [ ] AE leading to discontinuation [ ] Other significant medical event

Treatment Group: OPEN-LABEL	**Date of First Dose:**20JUN20[redacted]

Age:5[redacted] YEARS	**Gender**: FEMALE	**Race:** BLACK OR AFRICAN AMERICAN	**Ethnicity**: NOT HISPANIC OR LATINO

Disease History: MULTIPLE MYELOMA. Date of diagnosis: 12DEC20[redacted]; Staging: III; Prior stem cell transplant: NO; Extra medullary plasmacytoma: NOT REPORTED; Risk category: STANDARD; Type of myeloma: LIGHT CHAIN DISEASE; Beta-2-microglobulin: 10.9 mg/L (1.09 mg/dL); Presence of osteolytic bone lesions: YES; Number of prior therapies: 1

General Medical History: DRINKS SOCIALLY; ABDOMINAL PAIN; BACK PAIN; MUTIPLE MYELOMA; SEIZURES; ACUTE KIDNEY FAILURE; TOBACCO USE: PACK PER DAY FOR 20+ YEARS; HYPERTENSION; CONSTIPATION

Relevant Concomitant Medications start and stop date: DEXAMETHASONE (DAY -188 - ONGOING); AMLODIPINE (DAY -149 - ONGOING); CYANOCOBALAMIN (DAY -149 - ONGOING); SEVELAMER (DAY -149 - ONGOING); ALLOPURINOL (DAY -133 - ONGOING); POLYBT/TMP (DAY -133 - ONGOING); CALCIUM CARBONATE (DAY -127 - ONGOING); MULTIVITAMIN (DAY -112 - ONGOING); APAP/OXYCOD (DAY -97 - ONGOING); LEVETIRACETAM (DAY -57 - ONGOING); ERYTHROPOIETIN (DAY -45 - ONGOING); PROCHLORPERAZINE (DAY 70 - ONGOING); ACETYLSALICYLIC ACID (DAY 71 - ONGOING); BCOM/VITC (DAY 71 - ONGOING); CLONIDINE (DAY 71 - ONGOING); DOCUSATE (DAY 71 - ONGOING); PANTOPRAZOLE (DAY 71 - ONGOING); POLYETHYLENE GLYCOL (DAY 71 - ONGOING); SEVELAMER (DAY 71 - ONGOING); POTASSIUM (DAY 71 - 71); WARFARIN (DAY 71 - 73); HEPARIN (DAY 71 - 81); WARFARIN (DAY 74 - ONGOING); ACETAMINOPHEN (DAY 79 - 81); SODIUM POLYSTYRENE SULFONATE (DAY 81 - 81)

Patient Identifier: CA204007-1713-26	**Country:** United States
Event: 薬疹 (GRADE 3, RELATED, DAY 2); 高血糖 (GRADE 3, ELO NOT RELATED, LEN NOT RELATED, DEX RELATED, DAY 30)	
Reason(s) for Narrative:	[ ] Death [X] SAE [X] AE leading to discontinuation [ ] Other significant medical event
Treatment Group: OPEN-LABEL	**Date of First Dose:**21MAR20[redacted]

Age:6[redacted] YEARS	**Gender**: MALE	**Race:** WHITE	**Ethnicity**: NOT HISPANIC OR LATINO

Disease History: MULTIPLE MYELOMA. Date of diagnosis: 02JUN20[redacted]; Staging: III; Prior stem cell transplant: YES; Extra medullary plasmacytoma: ABSENT; Risk category: STANDARD; Type of myeloma: IGG; Beta-2-microglobulin: NOT REPORTED; Presence of osteolytic bone lesions: YES; Number of prior therapies: 1

General Medical History: HYPERTENSION; HYPERPARATHYROIDISM, ENLARGED PROSTATE; GERD; BACK PAIN; ANXIETY,NEUROPATHIC PAIN, HERPES ZOSTER 2011; ANXIETY; CHRONIC RENAL INSUFFICIENCY; ANEMIA, HYPERNATREMIA

Relevant Concomitant Medications start and stop date: MAGNESIUM (DAY -1328 - ONGOING); PARICALCITOL (DAY -1116 - ONGOING); PREGABALIN (DAY -394 - ONGOING); TAMSULOSIN (DAY -394 - ONGOING); FINASTERIDE (DAY -386 - ONGOING); ACETAMINOPHEN (DAY -20 - ONGOING); ACETYLSALICYLIC ACID (DAY 1 - 22); COLD AND ALLERGY REMEDY (DAY 8 - 22); INSULIN (DAY 31 - ONGOING); NYSTATIN (DAY 58 - 65); CHLRPH/HYDCOD (DAY 175 - ONGOING); LEVOFLOXACIN (DAY 175 - ONGOING)

Patient Identifier: CA204007-1713-30 **Country:** United States

Event: 肺塞栓症 (GRADE 3, ELO NOT RELATED, LEN RELATED, DEX NOT RELATED, DAY 41)

Reason(s) for Narrative:	[ ] Death [X] SAE [ ] AE leading to discontinuation [ ] Other significant medical event

Treatment Group: OPEN-LABEL	**Date of First Dose:** 22OCT20[redacted]

Age:[redacted] YEARS	**Gender**: MALE	**Race:** WHITE	**Ethnicity**: NOT HISPANIC OR LATINO

Disease History: MULTIPLE MYELOMA. Date of diagnosis: 01NOV20[redacted]; Staging: III; Prior stem cell transplant: NO; Extra medullary plasmacytoma: ABSENT; Risk category: HIGH; Type of myeloma: IGG; Beta-2-microglobulin: 2.4 mg/L (0.24 mg/dL); Presence of osteolytic bone lesions: YES; Number of prior therapies: 1

General Medical History: APPENDECTOMY 19[redacted]; ANKLE RECONSTRUCTION 19[redacted]; SURGERY TO REMOVE SHRAPNEL (COMBAT INJURY) 20[redacted]

Relevant Concomitant Medications start and stop date: ACETYLSALICYLIC ACID (DAY 1 - 41); ENOXAPARIN (DAY 41 - 50); LEVOFLOXACIN (DAY 41 - 50); WARFARIN (DAY 41 - 99); GUAIFENESIN (DAY 44 - 55); APAP/CHLRPH/PSEUD (DAY 74 - ONGOING); ASA/DIPHEN (DAY 74 - ONGOING); GUAIFENESIN (DAY 74 - ONGOING); ZOLPIDEM (DAY 78 - ONGOING); LEVOFLOXACIN (DAY 78 - 85); LORAT/PSEUD (DAY 82 - ONGOING); CILAST/IMIPEN (DAY 93 - 93); LEVOFLOXACIN (DAY 93 - 99); ALBUTEROL (DAY 93 - 108); AZITHROMYCIN (DAY 99 - 104); LEVOFLOXACIN (DAY 120 - 122); AZITHROMYCIN (DAY 127 - 131)

Patient Identifier: CA204007-1713-31	**Country:** United States
Event: 高血圧クリーゼ (GRADE 4, ELO NOT RELATED, LEN NOT RELATED, DEX RELATED, DAY 112)	
Reason(s) for Narrative:	[ ] Death [X] SAE [ ] AE leading to discontinuation [ ] Other significant medical event
Treatment Group: OPEN-LABEL	**Date of First Dose:**27FEB20[redacted]

Age:8[redacted] YEARS	**Gender**: MALE	**Race:** BLACK OR AFRICAN AMERICAN	**Ethnicity**: NOT HISPANIC OR LATINO

Disease History: MULTIPLE MYELOMA. Date of diagnosis: 07OCT20[redacted]; Staging: II; Prior stem cell transplant: NO; Extra medullary plasmacytoma: ABSENT; Risk category: STANDARD; Type of myeloma: IGA; Beta-2-microglobulin: 4.8 mg/L (0.48 mg/dL); Presence of osteolytic bone lesions: YES; Number of prior therapies: 2

General Medical History: SEASONAL ALLERGIES; HYPERTENSION; GERD, CHRONIC CONSTIPATION, LOSS OF APPETITE; DEGENERATIVE DISC DISEASE, BILATERAL KNEE PAIN, GENERALIZED WEAKNESS, FATIGUE; NEUROPATHY; INSOMNIA; CHRONIC RENAL INSUFFICIENCY; CHRONIC COUGH, SOB WITH EXCERTION; ANEMIA, ELEVATED CREATININE (G1); HOARSENESS

Relevant Concomitant Medications start and stop date: ATENOLOL (DAY -736 - 269); CLONIDINE (DAY -552 - ONGOING); ACETYLSALICYLIC ACID (DAY -420 - ONGOING); ACYCLOVIR (DAY 1 - ONGOING); BISACODYL (DAY 7 - ONGOING); PROCHLORPERAZINE (DAY 8 - ONGOING); COLD AND ALLERGY REMEDY (DAY 62 - ONGOING); NIFEDIPINE (DAY 112 - ONGOING); NICARDIPINE (DAY 112 - 113); HYDROCHLOROTHIAZIDE (DAY 113 - 233); ALLOPURINOL (DAY 140 - ONGOING); POTASSIUM (DAY 161 - 175); BESIFLOXACIN (DAY 204 - ONGOING); LOTEPREDNOL (DAY 204 - ONGOING); POTASSIUM (DAY 206 - ONGOING); POTASSIUM (DAY 241 - 241); DEXTROMETHORPHAN (DAY 296 - 299); PANTOPRAZOLE (DAY 304 - ONGOING); INFLUENZA VACCINE (DAY 318 - 318); AZITHROMYCIN (DAY 421 - 431)

5 CA204011 試験（参考資料：モジュール 5.3.4.2-1）

試験の標題：高リスク無症候性多発性骨髄腫患者を対象として、elotuzumab（ヒト化抗 SLAMF7 モノクローナル免疫グロブリン G1 抗体）の単独療法実施時の NK 細胞の状態と有効性の関連性を評価する第 2 相バイオマーカー試験

治験実施施設及び地域：米国の 8 施設

試験期間： 試験開始日：2012 年 2 月 20 日
試験終了日：2014 年 5 月 30 日

試験の相：第 2 相

目的

主要目的

Elotuzumab（10 又は 20 mg/kg）の単独療法を受けた高リスク無症候性多発性骨髄腫患者におけるベースライン時の骨髄中 $CD56^{dim}$/CD16+/CD3-/CD45+（$CD56^{dim}$）ナチュラルキラー（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こと。

副次目的

- Modified International Myeloma Working Group（IMWG）規準を用いて奏効割合を推定すること。
- Elotuzumab が補正 QT 間隔（QTc）などの心電図の間隔に及ぼす影響を評価すること。
- 2 年無増悪生存率を推定すること（結果はすべての被験者の疾患進行若しくは死亡又は最終の被験者の投与開始から 2 年後のいずれか早い時点に提示する予定）。

探索的目的

- Elotuzumab（10 及び 20 mg/kg）の安全性を評価すること。
- 薬物動態を評価すること並びに曝露量と安全性、有効性及びバイオマーカーの関係を探索すること。
- Elotuzumab の免疫原性を評価すること。
- 2 用量における無増悪生存率の分布を推定すること（結果は 2 年の評価時点到達後に別の報告書で提示する予定）。

- 2 用量における奏効までの期間及び奏効期間を推定すること。
- ベースライン時の予後因子となる可能性のある他のバイオマーカー（sSLAMF7、sMICA など）を特定及び評価すること。
- 遺伝子発現プロファイリングを用いて elotuzumab 投与時の奏効／非奏効の薬力学マーカー及び予測のマーカーを特定すること（結果は投与終了時の評価時点到達後に別の報告書で提示する予定）。

試験デザイン

本試験は elotuzumab の単独療法を受けた高リスク無症候性多発性骨髄腫患者における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、非盲検、多施設共同試験であった。被験者の登録は 20 mg/kg コホート、10 mg/kg コホートの順番で行った。

Modified IMWG 規準に基づく抗腫瘍効果の評価は、治験薬投与開始から疾患進行、死亡又は同意撤回まで、4 週（± 7 日）ごとに行った。安全性の評価では National Cancer Institute（NCI）有害事象共通用語規準（CTCAE）version 3.0 を用いて有害事象の Grade を評価した。

治験薬の投与は、modified IMWG 規準に基づく疾患進行（抗腫瘍効果の疾患進行又は症候性多発性骨髄腫への進行）、許容できない毒性の発現又はその他の理由による投与中止まで行うこととした。疾患進行と関連のある評価項目を除くすべての評価項目の主要解析は、最終の被験者の投与開始から 6 ヵ月後又はすべての被験者の投与中止のいずれか早い時点で行うこととした。疾患進行と関連のある評価項目（2 年無増悪生存率や無増悪生存期間の分布など）の主要解析は、すべての被験者の疾患進行、死亡又は最終の被験者の投与開始から 2 年後のいずれか早い時点で行うこととした。本報告書では主要評価項目の結果を提示した。2 年無増悪生存率の結果は評価時点到達後に別の報告書で提示することとした。

被験者数（計画時及び解析時）

投与例として 30 例を計画した。41 例が登録され、31 例（20 mg/kg コホートが 15 例、10 mg/kg コホートが 16 例）が elotuzumab の投与を受けた。

対象集団（選択基準及び除外基準の概要）

以下の基準を満たす 18 歳以上の男女。

- Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status が 2 以下の者
- IMWG 規準に基づき無症候性多発性骨髄腫と確定診断され、以下の CRAB 基準を含む末端臓器障害がない者

  (C) 高カルシウム血症がない（カルシウムの補正値が 10.5 mg/dL 未満）

  (R) 骨髄腫と関連のある腎不全がない（24 時間蓄尿又は Cockcroft-Gault 式に基づくクレアチニンクリアランスが 50 ml/min 以上）

  (A) 貧血がない（ヘモグロビンが 10 g/dL 以上）

  (B) 標準的な全骨格検査で溶骨性病変が認められない

  また、以下の基準にいずれかに該当し高リスクと判断される者

  – 血清中 M 蛋白が 3 g/dL 以上及び骨髄形質細胞の割合が 10%以上
  – 血清中 M 蛋白が 1～3 g/dL、骨髄形質細胞の割合が 10%以上及び血清中遊離軽鎖比が 0.125 未満又は 8.0 超
  – 24 時間の尿中 M 蛋白が 200 mg 超、骨髄形質細胞の割合が 10%以上及び血清中遊離軽鎖比が 0.125 以下又は 8.0 以上

治験薬及び投与方法

被験薬、用法及び用量、投与期間、ロット番号

以下のコホートに対して elotuzumab（ロット番号：[redacted]5443、[redacted]7291、[redacted]0868、[redacted]1837、[redacted]1727、[redacted]1785、[redacted]1786、[redacted]7447）の投与を行った。

20 mg/kg コホート：28 日間を 1 サイクルとし、elotuzumab 20 mg/kg をサイクル 1 では Day 1 及び 8 に、サイクル 2 以降は 1 ヵ月ごとに静脈内投与した。

10 mg/kg コホート：28 日間を 1 サイクルとし、elotuzumab 10 mg/kg をサイクル 1 及び 2 では 1 週ごと、サイクル 3 以降は 2 週ごと（1 ヵ月に 2 回）に静脈内投与した。

Elotuzumab の減量は許容しなかった。

Elotuzumab 投与開始の 45 分以上前にメチルプレドニゾロン 50 mg を静脈内投与した。また、elotuzumab 投与開始の 30～90 分前に、ヒスタミン H1 受容体遮断薬［ジフェンヒドラミン（20～

50 mg 経口若しくは静脈内投与）又は同等の薬剤］、ヒスタミン H2 受容体遮断薬［ラニチジン（50 mg 静脈内投与）又は同等の薬剤］、及びアセトアミノフェン（650～1000 mg 経口投与）又は同等の鎮痛薬／解熱薬の投与を行った。

Grade 1 の infusion reaction の既往を有する被験者では、elotuzumab 投与開始前に infusion reaction の既往がない被験者と同様のステロイドの静脈内投与を行った。

Grade 2 の infusion reaction の既往を有する被験者では、elotuzumab 投与開始の 3～24 時間前にデキサメタゾン 4 mg の経口投与を追加で実施し、elotuzumab 投与開始の 45 分以上前にメチルプレドニゾロン 50 mg を静脈内投与した。

Grade 3 の infusion reaction 又は再発した Grade 2 の infusion reaction を有する被験者では、治験依頼者又はその指名した者との相談を推奨し、elotuzumab 投与開始の 3～24 時間前にデキサメタゾン 8 mg の経口投与を追加で実施した。

対照薬、用法及び用量、投与期間、ロット番号

該当せず。

評価項目

有効性

主要評価項目は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とした。副次評価項目は modified IMWG 規準に基づく奏効割合とした。

安全性

安全性の評価項目は、有害事象、バイタルサイン、身体所見、performance status 及び臨床検査値とした。

有害事象は Medical Dictionary for Regulatory Activities（MedDRA）version 17.0 を用いて集計した。有害事象及び臨床検査値の Grade は NCI CTCAE version 3.0 を用いて評価した。

Elotuzumab の QTc などの心電図の間隔に及ぼす影響を評価するため、心電図の連続測定を行った。

薬物動態

投与前及び投与後の elotuzumab の血清中濃度を測定し、サイクルごと及び日ごとに要約した。要約統計量は、n、算術平均、標準偏差を各投与後に示した。

薬力学

酵素免疫測定法を用いてサイクル 2 Day 1 における血清中 SLAMF7 及び血清中 sMICA のベースラインからの変化量を評価した。フローサイトメトリーを用いてベースライン及びサイクル 2 Day 1 における末梢血中の NK 細胞のサブセット及び SLAMF7 を発現している NK 細胞のサブセットを評価した。

サイクル 1 Day 1（ベースライン）及びサイクル 2 Day 1 における末梢血中 $CD56^{dim}$ NK 細胞の割合の要約統計量（n、平均値、中央値、最小値、最大値、Q1、Q3）を算出した。投与後の各来院日におけるベースラインからの変化量も要約した。

サイクル 1 Day 1（ベースライン）及びサイクル 2 Day 1 における血清中 SLAMF7 及び血清中 sMICA の要約統計量（n、平均値、中央値、最小値、最大値、Q1、Q3）を算出した。投与後の各来院日におけるベースラインからの変化量も要約した。

免疫原性

Elotuzumab に対する抗薬物抗体（ADA）を評価し、以下の項目に該当する被験者を集計した。

- Baseline ADA Positive（ベースライン時の ADA が陽性の被験者）
- ADA Positive（ベースライン時の ADA が陰性で投与開始後のいずれかの時点で ADA が陽性であった被験者又はベースライン時の ADA が陽性で投与開始後のいずれかの時点で ADA 抗体価がベースライン値の 9 倍を上回った被験者）
- Persistent Positive（3 ヵ月以上離れた 2 つ以上の連続した測定時点で ADA が陽性）
- Last Sample Positive（ADA 陽性の持続が認められず、最終測定時点のサンプルが陽性）
- Other Positive（ADA 陽性の持続が認められず、最終測定時点のサンプルが陰性）
- ADA Negative（投与開始後に ADA が陽性のサンプルがない被験者）

統計手法

主要評価項目である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について、ベースライン時の骨髄中 $CD56^{dim}$ NK 細胞の割合が大きいほど、elotuzumab 投与後の血清中 M 蛋白の減少率が大きくなると仮定し、単回帰分析により傾き（目的変数：血清中 M 蛋白の変化量、説明変数：$CD56^{dim}$ NK 細胞の割合の変化量）を評価した。

以下の設定に基づき、目標被験者数は 30 例とした。

- 片側有意水準：0.10（両側有意水準：0.20）
- 検出力：91%
- 真の傾き：−2
- 二乗平均平方根：24
- ベースライン時の骨髄中 $CD56^{dim}$ NK 細胞の割合の標準偏差：6

解析対象集団は以下のとおりとした。

- 登録例：同意取得したすべての被験者
- 治験薬投与例：登録例のうち、治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者
- 心電図解析対象集団：治験薬投与例のうち、ベースライン及び試験期間中の 1 時点以上で心電図が測定されたすべての被験者
- 薬物動態解析対象集団：治験薬投与例のうち、1 時点以上で利用可能な血清中濃度データを有するすべての被験者

結果

被験者の内訳、ベースライン及び人口統計学的特性

本試験には 41 例が登録され、31 例が elotuzumab 10 mg/kg（16 例）又は 20 mg/kg（15 例）の投与を受けた（Table 5-1）。10 例は選択基準に合致せず、elotuzumab の投与を受けなかった。

データベースロック時点（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）で投与を継続中の被験者は 18 例（58.1%）、投与を中止した被験者は 13 例（41.9%）であった。最も多かった中止理由は疾患進行［6 例（19.4%）］であった。治験薬と関連のない有害事象による試験中止例が 20 mg/kg コホートで 3 例（9.7%）認められ、治験薬の毒性による中止は認められなかった。また、別の 2 例で投与中止に至った有害事象が認め

られた。10 mg/kg コホートの 1 例は心アミロイドーシスにより投与を中止したが、本事象は有害事象ではなく疾患進行による症状と判断され、中止理由として「その他」が選択された。

年齢の中央値は 61 歳であり、65 歳未満の割合は 74.2%、65 歳以上 75 歳未満の割合は 22.6%、75 歳以上の割合は 3.2%であった（Table 5-2）。半数以上（54.8%）の被験者は男性であり、男性の割合は 10 mg/kg コホート（43.8%）と比べて 20 mg/kg コホート（66.7%）で高かった。ほとんど（93.5%）の被験者は白人であった。

ベースライン時の疾患の特性は無症候性多発性骨髄腫患者に予想されるものであった。

Table 5-1:　　被験者の内訳

	All Treated Subjects		
	Elo-20mg/kg	Elo-10mg/kg	Total
SUBJECTS ENROLLED			41
SUBJECTS TREATED (A)	15	16	31
SUBJECTS STILL ON TREATMENT (%) (B)	7 (46.7)	11 (68.8)	18 (58.1)
SUBJECTS OFF TREATMENT	8 (53.3)	5 (31.3)	13 (41.9)
REASON OFF TREATMENT (%) (B)			
DISEASE PROGRESSION	4 (26.7)	2 (12.5)	6 (19.4)
ADVERSE EVENT UNRELATED TO STUDY DRUG (C)	3 (20.0)	0	3 (9.7)
SUBJECT REQUEST TO DISCONTINUE STUDY TREATMENT	1 (6.7)	1 (6.3)	2 (6.5)
POOR/NON-COMPLIANCE	0	1 (6.3)	1 (3.2)
OTHER	0	1 (6.3)	1 (3.2)
STUDY DRUG TOXICITY	0	0	0
DEATH	0	0	0
SUBJECT WITHDREW CONSENT	0	0	0
LOST TO FOLLOW-UP	0	0	0
MAXIMUM CLINICAL BENEFIT	0	0	0
PREGNANCY	0	0	0
SUBJECT NO LONGER MEETS STUDY CRITERIA	0	0	0
ADMINISTRATIVE REASON BY SPONSOR	0	0	0

(A) All treated subjects.
(B) Percentages based on treated subjects.
(C) Two additional subjects had AEs that led to discontinuation of study drug treatment: 1 had an SAE of pathological fracture that was considered to be a symptom of disease progression and thus was not considered as primarily being discontinued due to an AE; and 1 had an SAE of renal cell carcinoma that was included on the AE page as leading to discontinuation but not on the disposition table because the end of treatment case report form page was not filled out for this subject.

Table 5-2: 人口統計学的特性及びベースラインの特性

	Elo-20mg/kg N = 15	Elo-10mg/kg N = 16	Total N = 31
AGE (YEARS)			
N	15	16	31
MEAN	59.0	59.3	59.2
MEDIAN	58.0	61.0	61.0
MIN , MAX	45 , 74	39 , 75	39 , 75
Q1 , Q3	49.0 , 67.0	55.5 , 63.5	52.0 , 66.0
STANDARD DEVIATION	9.75	9.37	9.40
AGE CATEGORIZATION (%)			
< 65	10 (66.7)	13 (81.3)	23 (74.2)
>= 65 AND < 75	5 (33.3)	2 (12.5)	7 (22.6)
>= 75	0	1 (6.3)	1 (3.2)
GENDER (%)			
MALE	10 (66.7)	7 (43.8)	17 (54.8)
FEMALE	5 (33.3)	9 (56.3)	14 (45.2)
RACE (%)			
WHITE	14 (93.3)	15 (93.8)	29 (93.5)
BLACK OR AFRICAN AMERICAN	1 (6.7)	1 (6.3)	2 (6.5)
OTHER	0	0	0
M-PROTEIN, SERUM (QUANTITATIVE SPE) (G/L)			
N	15	16	31
MEAN	29.5	21.9	25.6
MEDIAN	23.0	18.0	23.0
MIN , MAX	10 , 60	0 , 43	0 , 60
Q1 , Q3	19.0 , 43.0	13.5 , 30.0	16.0 , 34.0
STANDARD DEVIATION	15.19	11.46	13.72
M-PROTEIN, URINE (G/DAY)			
N	15	16	31
MEAN	0.208	0.094	0.149
MEDIAN	0.000	0.020	0.010
MIN , MAX	0.00 , 2.43	0.00 , 0.75	0.00 , 2.43
Q1 , Q3	0.000 , 0.090	0.000 , 0.045	0.000 , 0.070
STANDARD DEVIATION	0.6199	0.2131	0.4532
SERUM FREE LIGHT CHAIN RATIO			
N	15	16	31
MEAN	30.788	88.520	60.585
MEDIAN	6.850	0.080	0.090
MIN , MAX	0.00 , 233.59	0.01 , 600.95	0.00 , 600.95
Q1 , Q3	0.010 , 36.540	0.025 , 86.555	0.020 , 37.980
STANDARD DEVIATION	60.8947	171.6765	131.6321
TIME SINCE DIAGNOSIS TO ENROLMENT (MONTHS)			
N	15	16	31
MEAN	31.75	36.81	34.37
MEDIAN	15.34	27.24	20.01
MIN , MAX	0.8 , 100.1	1.2 , 132.7	0.8 , 132.7
Q1 , Q3	3.45 , 67.65	8.95 , 48.10	4.70 , 48.72
STANDARD DEVIATION	37.572	35.103	35.798

Baseline assessment is the last available assessment within 60 days of and prior to the 1st dosing date.
Conversion factors to US Units: Serum M-Protein x 0.1, Urine M-Protein x 1000.

曝露の状況

サイクル数の中央値（範囲）は 20 mg/kg コホートの 15 例では 18.0（3～29）、10 mg/kg コホートの 16 例では 15.0（3～19）であった。

投与期間の中央値（範囲）は 10 mg/kg コホート（13 ヵ月）と比べて 20 mg/kg コホート（17 ヵ月）で長かったが、これは 20 mg/kg コホートから先に被験者の登録を行ったためと考えられた。

有効性

ベースライン時の骨髄中 $CD56^{dim}$ NK 細胞の割合と血清中 M 蛋白の最大変化量に関連性は認められなかった（Table 5-3）。

ベースライン時の骨髄中 $CD56^{dim}$ NK 細胞の割合と minimal response（MR）以上の奏効に関連性は認められなかった。

ほとんどの被験者は投与期間中の最良総合効果が stable disease（SD、31 例中 22 例、71.0%）又は MR（31 例中 8 例、25.8%）であった（Table 5-4）。Partial response（PR）が 31 例中 1 例（3.2%、20 mg/kg コホート）で認められた。

Table 5-3: **ベースライン時の骨髄中 $CD56^{dim}$ NK 細胞の割合と血清中 M 蛋白の最大減少率の回帰分析**

	Elo-20mg/kg N = 15	Elo-10mg/kg N = 16	Total N = 31
NO. PTS WITH REQUIRED DATA	13	12	25
BASELINE % CD56DIM CELLS IN BONE MARROW			
PARAMETER ESTIMATE (95% CI)	-2.562 (-5.439, 0.316)	2.464 (0.086, 4.842)	0.274 (-1.722, 2.270)
P-VALUE	0.076	0.044	0.779

Linear regression model with baseline CD56DIM as independent covariate and maximal percent reduction in serum M-protein as the dependent variable.
For patient CA204011-1102-128, who had non-measurable disease at baseline, the % change in |K-L| was used instead of the % change in serum M-protein.
Six patients were excluded due to unavailable CD56DIM data

Table 5-4: 最良総合効果（治験薬投与例）

	Elo-20mg/kg N = 15	Elo-10mg/kg N = 16	Total N = 31
BEST OVERALL RESPONSE			
SCR	0	0	0
CR	0	0	0
VGPR	0	0	0
PR	1 (6.7)	0	1 (3.2)
MR	2 (13.3)	6 (37.5)	8 (25.8)
SD	12 (80.0)	10 (62.5)	22 (71.0)
PD	0	0	0
NE	0	0	0
ORR (1)	1 / 15 (6.7%)	0 / 16 (0.0%)	1 / 31 (3.2%)
90% CI FOR ORR (2)	(0.3, 27.9)	(0.0, 17.1)	(0.2, 14.4)

(1) Number of responders (sCR+CR+VGPR+PR)/number of subjects.
(2) Confidence intervals computed using the Clopper and Pearson method.
CR = complete response; Elo = elotuzumab; MR = minimal response; NE = not evaluable; ORR = objective response rate; PD = progressive disease; PR = partial response; SCR = stringent complete response; SD = stable disease; VGPR = very good partial response.

安全性

高リスク無症候性多発性骨髄腫患者において elotuzumab 20 又は 10 mg/kg の単独療法は耐容可能な安全性プロファイルを有していた（Table 5-5）。

死亡例は認められなかった。

重篤な有害事象は 20 mg/kg コホートで 6 例（40.0%）、10 mg/kg コホートで 6 例（37.5%）に認められた。2 例以上に発現した重篤な有害事象は肺炎［20 mg/kg コホートで 1 例（6.7%）、10 mg/kg コホートで 1 例（6.3%）］であった。Grade 3 又は 4 の重篤な有害事象は 20 mg/kg コホートで 4 例（26.7%）、10 mg/kg コホートで 5 例（31.3%）に認められた。

投与中止に至った有害事象は 31 例中 5 例［20 mg/kg コホートで 15 例中 4 例（26.7%）、10 mg/kg コホートで 16 例中 1 例（6.3%）］に認められた。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。Grade 3 又は 4 の投与中止に至った有害事象は 20 mg/kg コホートで 15 例中 3 例（20.0%）、10 mg/kg コホートで 16 例中 1 例（6.3%）に認められた。

Infusion reaction は 20 mg/kg コホートで 15 例中 3 例（20.0%）、10 mg/kg コホートで 16 例中 1 例（6.3%）に認められた。これらの 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。

二次発がんは 10 mg/kg コホートの 2 例（腎細胞癌及び前立腺癌、各 1 例）に認められた。

Elotuzumab 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。心電図所見と関連する有害事象は認められなかった。

Table 5-5:　　安全性の結果（治験薬投与例）

		Elo 20mg/kg N=15	Elo 10 mg/kg N=16	Total N=31
Deaths				
All deaths		0	0	0
All SAEs	Any Grade	6 (40.0)	6 (37.5)	12 (38.7)
	Grade 3-4	4 (26.7)	5 (31.3)	9 (29.0)
AEs leading to discontinuation	Any Grade	4 (26.7)	1 (6.3)	5 (16.1)
	Grade 3-4	3 (20.0)	1 (6.3)	4 (12.9)
Any AEs	Any Grade	15 (100.0)	14 (87.5)	
	Grade 3-4	5 (33.3)	5 (31.3)	10 (32.3)
Infusion Reactions	Any Grade	3 (20.0)	1 (6.3)	4 (12.9)
	Grade 3-4	0	0	0

AE = adverse event; Elo = elotuzumab; SAE = serious adverse event

<u>薬物動態</u>

初回の静脈内投与終了 30 分後（サイクル 1 Day 1）の elotuzumab の平均血清中濃度は、10 mg/kg コホートで 223 μg/mL（n = 16）、20 mg/kg コホートで 451 μg/mL（n = 15）であり、用量依存的な増加が認められた。サイクル 6 Day 1 の投与前は、いずれのコホートも維持投与が 3 サイクル（12 週）以上完了した後の測定時点であり、定常状態に十分到達していると考えられることから、定常状態の血清中トラフ濃度の評価に用いた。維持投与サイクルにおいて 10 mg/kg の投与は 2 週ごと、20 mg/kg の投与は 4 週ごとに行ったことから予想されたとおり、20 mg/kg コホートにおける定常状態の血清中トラフ濃度は 10 mg/kg コホートと比べて低かった。

<u>薬力学</u>

腫瘍微小環境及び末梢血中の NK 細胞の多くは $CD56^{dim}$ サブセットであった。サイクル 2 Day 1 における $CD56^{dim}$ 及び $CD56^{brt}$（CD45+/CD3-/$CD56^{brt}$/CD16-）NK 細胞はいずれも投与前と比べて減少し、10 mg/kg コホートで減少が大きかった。

投与開始前の sSLAMF7 は定量下限（LLOQ：0.051 ng/mL）を上回っており、20 mg/kg コホートで 1.7 ng/mL、10 mg/kg コホートで 2.6 ng/mL であった。いずれのコホートでもサイクル 2 Day 1 に sSLAMF7 が大きく増加し、10 mg/kg コホートの方が増加が大きかった。sMICA の定量下限（LLOQ：80 ng/mL）を上回ったサンプルは 8 サンプル（サイクル 1 Day 1 で 6 サンプル、サイクル 2 Day 1 で 2 サンプル）のみであり、sMICA の変化量の解釈は困難であった。

<u>免疫原性</u>

20 mg/kg コホートでは 15 例中 14 例が ADA の測定が可能であった。残り 1 例はベースラインサンプルがなく、評価できなかった。少なくとも 1 回 ADA が陽性だった被験者は 14 例中 8 例であり、8 例中 2 例では Persistent Positive が認められ、1 例は Baseline ADA Positive であった。10 mg/kg コホートでは 16 例中 15 例が ADA の測定が可能であった。残り 1 例はベースラインサンプルがなく、評価できなかった。少なくとも 1 回 ADA が陽性だった被験者は 15 例中 5 例であり、5 例中 1 例では Persistent Positive が認められた。いずれのコホートにおいても ADA が陽性の被験者の一部では、ADA が陽性であった測定日の elotuzumab の血清中トラフ濃度が低下したが、4 例の被験者（20 mg/kg コホート：3 例、10 mg/kg コホート：1 例）を除いて、ADA の抗体価は時間とともに減少し、消失した。

結論

<u>有効性</u>

ベースライン時の骨髄中 $CD56^{dim}$ NK 細胞の割合と血清中 M 蛋白の最大変化量に関連性は認められなかった。

ベースライン時の骨髄中 $CD56^{dim}$ 細胞と MR 以上の奏効に関連性は認められなかった。

ほとんどの被験者は投与期間中の最良総合効果が SD（31 例中 22 例、71.0%）又は MR（31 例中 8 例、25.8%）であった。20 mg/kg コホートの 1 例（3.2%）で PR が認められた。

安全性

Elotuzumab の単独療法による安全性の懸念は認められなかった。Elotuzumab 投与時の 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。

Elotuzumab 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（QTc を含む）の変化は認められなかった。

薬物動態

Elotuzumab 10 及び 20 mg/kg の初回の静脈内投与終了時の elotuzumab の血清中濃度及び定常状態の血清中トラフ濃度は同様の投与方法の結果と一致した。

薬力学

Elotuzumab の単独療法を受けた高リスク無症候性多発性骨髄腫患者において、予後因子となるバイオマーカーは認められなかった。

Elotuzumab の投与後に sSLAMF7 が大きく増加したことから、多発性骨髄腫及び elotuzumab による治療のバイオマーカーとして今後も sSLAMF7 の評価を行うことは妥当であり、sSLAMF7 の遊離体と結合体の差を明らかにする必要があると考えられた。

免疫原性

ADA が陽性の被験者の一部では、ADA が陽性であった測定日の elotuzumab の血清中トラフ濃度が低下したが、ADA が陽性の被験者に安全性の問題は認められなかった。