サノフィ株式会社

サークリサ点滴静注 100mg／同点滴静注 500mg

CTD 第二部－臨床概要

2.7.6 個々の試験のまとめ

Total number of pages: 302

目　　次

2.7.6 個々の試験のまとめ 1

目　　次 2

表 目 次 4

1　　臨床試験一覧表 7

2　　個々の試験の概要 22

2.1　再発性又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象としたイサツキシマブとレナリドミド及びデキサメタゾン併用療法の海外第 1b 相試験（TCD11863 試験、参考資料） 22

2.1.1　TCD11863 試験　概要 22

2.1.2　有害事象 31

2.1.3　個別症例の詳細 57

2.2　未治療の多発性骨髄腫患者を対象としたイサツキシマブとボルテゾミブをベースとしたレジメンとの併用療法の海外第 1b 相試験（TCD13983 試験、参考資料） 58

2.2.1　TCD13983 試験　概要 58

2.2.2　有害事象 67

2.2.3　個別症例の詳細 75

2.3　CD38 陽性造血器腫瘍患者を対象としたイサツキシマブ単剤療法の海外第 1 相試験（TED10893 試験第 1 相パート、参考資料） 76

2.3.1　TED10893 試験第 1 相パート　概要 76

2.3.2　有害事象 88

2.3.3　個別症例の詳細 134

2.4　再発性又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象としたイサツキシマブとポマリドミド及びデキサメタゾン併用療法の海外第 1b 相試験（TCD14079 試験［パート A］、評価資料） 135

2.4.1　TCD14079 試験（パート A）　概要 135

2.4.2　有害事象 142

2.4.3　個別症例の詳細 167

2.5 再発性又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象としたイサツキシマブとポマリドミド及びデキサメタゾン併用療法の海外第 1b 相試験（TCD14079 試験［パート B］、評価資料） 168

2.5.1 TCD14079 試験（パート B） 概要 168

2.5.2 有害事象 172

2.5.3 個別症例の詳細 183

2.6 再発性又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象としたイサツキシマブ単剤療法の海外第 1 相試験（TED14154 試験［パート A］、参考資料） 184

2.6.1 TED14154 試験（パート A） 概要 184

2.6.2 有害事象 190

2.6.3 個別症例の詳細 198

2.7 日本人の再発難治性の多発性骨髄腫患者を対象としたイサツキシマブ単剤療法の国内第 1/2 相試験（TED14095 試験、評価資料） 199

2.7.1 TED14095 試験 概要 199

2.7.2 有害事象 206

2.7.3 個別症例の詳細 216

2.8 難治性又は再発難治性の多発性骨髄腫患者を対象としたイサツキシマブとポマリドミド及びデキサメタゾン併用療法の国際共同第 3 相試験（EFC14335 試験、評価資料） 217

2.8.1 EFC14335 試験 概要 217

2.8.2 有害事象 226

2.8.3 個別症例の詳細 253

2.9 CD38 陽性造血器腫瘍患者を対象としたイサツキシマブ単剤療法の海外第 1/2 相試験（TED10893 試験の第 2 相ステージ 1、参考資料） 254

2.9.1 TED10893 試験 第 2 相ステージ 1 概要 254

2.9.2 有害事象 261

2.9.3 個別症例の詳細 283

2.10 CD38 陽性造血器腫瘍患者を対象としたイサツキシマブ単剤療法の海外第 1/2 相試験（TED10893 試験の第 2 相ステージ 2、参考資料） 284

2.10.1 TED10893 試験 第 2 相ステージ 2 概要 284

2.10.2 有害事象 292

2.10.3 個別症例の詳細 302

表 目 次

表 1 - 臨床薬物動態（PK）試験報告書 7

表 2 - 有効性及び安全性試験報告書 19

表 3 - TCD11863 試験における全ての TEAE（全 Grade 及び Grade 3 以上）－全ての投与集団／安全性解析対象集団 32

表 4 - TCD11863 試験における治験薬との因果関係が否定できない TEAE（全 Grade 及び Grade 3 以上）－全ての投与集団／安全性解析対象集団 44

表 5 - TCD11863 試験における全ての重篤な TEAE（全 Grade 及び Grade 3 以上）－全ての投与集団／安全性解析対象集団 51

表 6 - TCD11863 試験における治験薬との因果関係が否定できない重篤な TEAE（全 Grade 及び Grade 3 以上）－全ての投与集団／安全性解析対象集団 54

表 7 - TCD13893 試験 ICBd 療法における全ての TEAE（全 Grade 及び Grade 3 以上）－全ての投与集団／安全性解析対象集団 67

表 8 - TCD13893 試験 ICBd 療法における治験薬との因果関係が否定できない TEAE（全 Grade 及び Grade 3 以上）－全ての投与集団／安全性解析対象集団 71

表 9 - TCD13893 試験 ICBd 療法における全ての重篤な TEAE（全 Grade 及び Grade 3 以上）－全ての投与集団／安全性解析対象集団 74

表 10 - TCD13893 試験 ICBd 療法における治験薬との因果関係が否定できない重篤な TEAE（全 Grade 及び Grade 3 以上）－全ての投与集団／安全性解析対象集団 75

表 11 - TED10893 第 1 相パートにおける全ての TEAE（全 Grade）－全ての投与集団／安全性解析対象集団 89

表 12 - TED10893 第 1 相パートにおける全ての TEAE（Grade 3 以上）－全ての投与集団／安全性解析対象集団 101

表 13 - TED10893 第 1 相パートにおける治験薬との因果関係が否定できない TEAE（全 Grade）－全ての投与集団／安全性解析対象集団 113

表 14 - TED10893 第 1 相パートにおける治験薬との因果関係が否定できない TEAE（Grade 3 以上）－全ての投与集団／安全性解析対象集団 118

表 15 - TED10893 第 1 相パートにおける重篤な TEAE（全 Grade）－全ての投与集団／安全性解析対象集団 123

表 16 - TED10893 第 1 相パートにおける重篤な TEAE（Grade 3 以上）－全ての投与集団／安全性解析対象集団 127

表 17 - TED10893 第 1 相パートにおける治験薬との因果関係が否定できない重篤な TEAE（全 Grade）－全ての投与集団／安全性解析対象集団 130

表 18 - TED10893 第 1 相パートにおける治験薬との因果関係が否定できない重篤な TEAE（Grade 3 以上）－全ての投与集団／安全性解析対象集団 132

表 19 - TCD14079 試験（パート A）における全ての TEAE（全 Grade 及び Grade 3 以上）－全ての投与集団／安全性解析対象集団 143

表 20 - TCD14079 試験（パート A）における治験薬との因果関係が否定できない TEAE（全 Grade 及び Grade 3 以上）－全ての投与集団／安全性解析対象集団 154

表 21 - TCD14079 試験（パート A）における重篤な TEAE（全 Grade 及び Grade 3 以上）－全ての投与集団／安全性解析対象集団 161

表 22 - TCD14079 試験（パート A）における治験薬との因果関係が否定できない重篤な TEAE（全 Grade 及び Grade 3 以上）－全ての投与集団 164

表 23 - TCD14079 試験（パート B）における全ての TEAE（全 Grade 及び Grade 3 以上）－全ての投与集団／安全性解析対象集団 172

表 24 - TCD14079 試験（パート B）における治験薬との因果関係が否定できない TEAE（全 Grade 及び Grade 3 以上）－全ての投与集団／安全性解析対象集団 177

表 25 - TCD14079 試験（パート B）における重篤な TEAE（全 Grade 及び Grade 3 以上）－全ての投与集団／安全性解析対象集団 180

表 26 - ICD14079 試験（パート B）における治験薬との因果関係が否定できない重篤な TEAE（全 Grade 及び Grade 3 以上）－全ての投与集団／安全性解析対象集団 182

表 27 - TED14154 試験（パート A）における全ての TEAE（全 Grade 及び Grade 3 以上）－全ての投与集団／安全性解析対象集団 191

表 28 - TED14154 試験（パート A）における治験薬との因果関係が否定できない TEAE（全 Grade 及び Grade 3 以上）－全ての投与集団／安全性解析対象集団 195

表 29 - TED14154 試験（パート A）における重篤な TEAE（全 Grade 及び Grade 3 以上）－全ての投与集団／安全性解析対象集団 197

表 30 - TED14154 試験（パート A）における治験薬との因果関係が否定できない重篤な TEAE（全 Grade 及び Grade 3 以上）－全ての投与集団／安全性解析対象集団 198

表 31 - TED14095 試験第 1 相パートにおける全ての TEAE（全 Grade 及び Grade 3 以上）－全ての投与集団／安全性解析対象集団 206

表 32 - TED14095 試験第 2 相パートにおける全ての TEAE（全 Grade 及び Grade 3 以上）－全ての投与集団／安全性解析対象集団 208

表 33 - TED14095 試験第 1 相パートにおける治験薬との因果関係が否定できない TEAE（全 Grade 及び Grade 3 以上）－全ての投与集団／安全性解析対象集団 211

表 34 - TED14095 試験第 2 相パートにおける治験薬との因果関係が否定できない TEAE（全 Grade 及び Grade 3 以上）－全ての投与集団／安全性解析対象集団 212

表 35 - TED14095 試験第 1 相パートにおける重篤な TEAE（全 Grade 及び Grade 3 以上）－全ての投与集団／安全性解析対象集団 214

表 36 - TED14095 試験第 2 相パートにおける重篤な TEAE（全 Grade 及び Grade 3 以上）－全ての投与集団／安全性解析対象集団 215

表 37 - TED14095 試験第 1 相パートにおける治験薬との因果関係が否定できない重篤な TEAE（全 Grade 及び Grade 3 以上）－全ての投与集団／安全性解析対象集団 216

表 38 - TED14095 試験第 2 相パートにおける治験薬との因果関係が否定できない重篤な TEAE（全 Grade 及び Grade 3 以上）－全ての投与集団／安全性解析対象集団 216

表 39 - EFC14335 試験における全ての TEAE（全 Grade 及び Grade 3 以上）－全ての投与集団／安全性解析対象集団 226

表 40 - EFC14335 試験における治験薬との因果関係が否定できない TEAE（全 Grade 及び Grade 3 以上）－全ての投与集団／安全性解析対象集団 239

表 41 - EFC14335 試験における全ての重篤な TEAE（全 Grade 及び Grade 3 以上）－全ての投与集団／安全性解析対象集団 246

表 42 - EFC14335 試験における治験薬との因果関係が否定できない重篤な TEAE（全 Grade 及び Grade 3 以上）－全ての投与集団／安全性解析対象集団 251

表 43 - TED10893 第 2 相ステージ 1 における全ての TEAE（全 Grade 及び Grade 3 以上）－全ての投与集団／安全性解析対象集団 262

表 44 - TED10893 第 2 相ステージ 1 における治験薬との因果関係が否定できない TEAE（全 Grade 及び Grade 3 以上）－全ての投与集団／安全性解析対象集団 274

表 45 - TED10893 第 2 相ステージ 1 における重篤な TEAE（全 Grade 及び Grade 3 以上）－全ての投与集団／安全性解析対象集団 278

表 46 - TED10893 第 2 相ステージ 1 における治験薬との因果関係が否定できない重篤な TEAE（全 Grade 及び Grade 3 以上）－全ての投与集団／安全性解析対象集団 282

表 47 - TED10893 試験の第 2 相ステージ 2 における全ての TEAE（全 Grade 及び Grade 3 以上）－全ての投与集団／安全性解析対象集団 292

表 48 - TED10893 試験の第 2 相ステージ 2 における治験薬との因果関係が否定できない TEAE（全 Grade 及び Grade 3 以上）－全ての投与集団／安全性解析対象集団 297

表 49 - TED10893 試験の第 2 相ステージ 2 における重篤な TEAE（全 Grade 及び Grade 3 以上）－全ての投与集団／安全性解析対象集団 300

表 50 - TED10893 試験の第 2 相ステージ 2 における治験薬との因果関係が否定できない重篤な TEAE（全 Grade 及び Grade 3 以上）－全ての投与集団／安全性解析対象集団 302

1 臨床試験一覧表

表 1 - 臨床薬物動態（PK）試験報告書

Type of study	- Study identifier - Location of study report - Coordinating Investigator (and center) - Number of centers	- Objective(s) of study - Study design and type of control	Test products:[a] - Formulation - Dosage regimen - Route of administration	Number of subjects - Total[b, c, d] - Gender[c] (M/F) - Race[c] (C/B/A/O) - Age[c] mean ± SD (range) - Treatment group[c]	Healthy subjects or diagnosis of patients	Duration of treatment	Study status Type of report
Patient PK and Initial Tolerability Study Reports							
PK, Safety	[TCD11863] Module 5.3.3.2-1 [redacted] USA) 5 centers	- Primary: to determine the maximum tolerated dose (MTD) of isatuximab in combination with lenalidomide/ dexamethasone (LD) in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (MM) for each schedule of administration. For the Expansion Phase, to further evaluate anti-tumor activity (overall response rate	Isatuximab - [redacted]mg of isatuximab (製法Ⅰ*) in a [redacted]-mL glass vial diluted to [redacted]mg/mL ([redacted]mg/[redacted]mL) - Dosage regimen (28-day cycles): Dose Level (DL) 1: 3 mg/kg every 2 weeks (Q2W) DL 2: 5 mg/kg Q2W DL 3: 10 mg/kg Q2W DL 4: 10 mg/kg every week (QW) during Cycle 1, then Q2W thereafter DL 5: 20 mg/kg QW during Cycle 1, then Q2W thereafter - Intravenous Lenalidomide	- 0/57/42 - 32/25 - 46/7/2/2 - 60.3 ± 8.0 years (42 - 76 years) - Treatment groups: DL 1: 4 DL 2: 3 DL 3: 24 DL 4: 12 DL 5: 14	Male or female patients aged ≥18 years with relapsed or refractory MM	Until disease progression; intolerable toxicity; or Investigator, Sponsor, or patient decision to discontinue therapy.	Complete Full

＊新薬承認情報提供時に置換

Type of study	- Study identifier - Location of study report - Coordinating Investigator (and center) - Number of centers	- Objective(s) of study - Study design and type of control	Test products:[a] - Formulation - Dosage regimen - Route of administration	Number of subjects - Total[b, c, d] - Gender[c] (M/F) - Race[c] (C/B/A/O) - Age[c] mean ± SD (range) - Treatment group[c]	Healthy subjects or diagnosis of patients	Duration of treatment	Study status Type of report
		[ORR]) of isatuximab in combination with LD. - Design: open-label dose-escalation (DE) followed by, an expansion cohort.	- 5, 10, 15, or 25 mg capsules - Dosage regimen (28-day cycles): CrCl >60 mL/min: starting dose of 25 mg once daily (QD) on Days 1 to 21 followed by 7-day rest period. CrCl 30 - 60 mL/min: starting dose of 10 mg QD on Days 1 to 21 followed by 7-day rest period. - Oral Dexamethasone - Intravenous solution or tablet - 40 mg QW of each cycle. - Oral or intravenous				
PK, Safety	[TCD13983] Module 5.3.3.2-2 [redacted] ([redacted], [redacted], [redacted], Spain) 5 centers (for the ICBd part of the study)	- Primary: to determine the MTD and the recommended dose (RD) of isatuximab when administered in combination with bortezomib, cyclophosphamide, and dexamethasone (ICBd) based on the dose-limiting toxicities (DLTs)	*ICBd part* Isatuximab - [redacted]mg of isatuximab (製法Ⅰ*) in a [redacted]-mL glass vial diluted to [redacted]mg/mL ([redacted]mg/[redacted]mL) or 500 mg of isatuximab (中間製法*) in a 30-mL glass vial diluted to 20 mg/mL (500 mg/25 mL) - Dosage regimen: Induction phase (12 cycles): the starting dose was 10 mg/kg, administered at the assigned DL on Days 1, 8, 15, 22, and 29 during Cycle 1 (42 days), followed by Q2W administration from Cycle 2 to 12 (28 days per cycle).	ICBd part - 0/17/4 - 9/8 - 17/0/0/0 - 72.0 ± 3.6 years (68 – 80 years) - Treatment groups: 10 mg/kg QW/Q2W: 13	Male or female patients aged ≥18 years, and ineligible for transplant and newly diagnosed with measurable MM (including ultra-high risk smoldering MM fulfilling IMWG	Until precluded by toxicity, progression, death, upon patient's request, or end of the trial.	ICBd part Complete Full IBLd part Ongoing n/a

＊新薬承認情報提供時に置換

Type of study	- Study identifier - Location of study report - Coordinating Investigator (and center) - Number of centers	- Objective(s) of study - Study design and type of control	Test products:[a] - Formulation - Dosage regimen - Route of administration	Number of subjects - Total[b, c, d] - Gender[c] (M/F) - Race[c] (C/B/A/O) - Age[c] mean ± SD (range) - Treatment group[c]	Healthy subjects or diagnosis of patients	Duration of treatment	Study status Type of report
		observed in patients with newly diagnosed multiple myeloma non eligible for transplant; and to evaluate the safety and preliminary efficacy (ORR and complete response rate) of isatuximab administered at the selected dose in combination with two regimens, ICBd and IBLd (bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone). - Design: a sequential evaluation of isatuximab combined with two bortezomib-based regimens: ICBd and IBLd. ICBd part: open-label, uncontrolled, dose-escalation study with induction and maintenance	DL 1: 10 mg/kg DL 2: 20 mg/kg Maintenance phase: patients continued at the assigned DL every 4 weeks (Q4W). Expansion phase dose: 10 mg/kg QW every 28 days - Intravenous <u>Bortezomib</u> - Vials containing 3.5 mg lyophilized powder for reconstitution - Induction phase only: fixed dose of 1.3 mg/m² on Days 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29, and 32 during Cycle 1, then weekly (Days 1, 8, 15, and 22) from Cycle 2 to 12. - Subcutaneous <u>Cyclophosphamide</u> - Oral tablets, commercially available - Induction phase only: fixed dose of 300 mg/m² on Days 1, 8, 22, and 29 during Cycle 1, then Days 1, 8, and 15 on a 4-week cycle schedule from Cycle 2 to 12. - Oral <u>Dexamethasone</u> - 4 mg tablets or IV formulation	20 mg/kg QW/Q2W: 4 <u>IBLd part</u> No results available (ongoing)	criteria).		

Type of study	- Study identifier - Location of study report - Coordinating Investigator (and center) - Number of centers	- Objective(s) of study - Study design and type of control	Test products:[a] - Formulation - Dosage regimen - Route of administration	Number of subjects - Total[b, c, d] - Gender[c] (M/F) - Race[c] (C/B/A/O) - Age[c] mean ± SD (range) - Treatment group[c]	Healthy subjects or diagnosis of patients	Duration of treatment	Study status Type of report
		phases, followed by dose expansion. IBLd part: uncontrolled, open-label study with induction and maintenance phases.	- Dosage regimen: Induction phase (12 cycles): during Cycle 1, 20 mg on Days 1, 4, 8, 11, 15, 22, 25, 29, and 32. During Cycles 2 to 12: 20 mg on Days 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22, and 23 (for patients aged <75 years), or 20 mg on Days 1, 8, 15, and 22 (for patients aged ≥75 years). Maintenance phase: 20 mg Q4W - Oral or intravenous ***IBLd part*** <u>Isatuximab</u> - Formulation: 500 mg of isatuximab (申請製法*) in a 30-mL glass vial diluted to 20 mg/mL (500 mg/25 mL) - Dosage regimen: Induction phase (four 6-week cycles): 10 mg/kg on Days 1, 8, 15, 22, and 29 during the first cycle, followed by Days 1, 15, and 29 from Cycle 2 to 4. Maintenance phase (4-week cycles): 10 mg/kg on Days 1 and 15 of each cycle. - Intravenous <u>Bortezomib</u> - Formulation: see above - Dosage regimen:				

＊新薬承認情報提供時に置換

Type of study	- Study identifier - Location of study report - Coordinating Investigator (and center) - Number of centers	- Objective(s) of study - Study design and type of control	Test products:[a] - Formulation - Dosage regimen - Route of administration	Number of subjects - Total[b, c, d] - Gender[c] (M/F) - Race[c] (C/B/A/O) - Age[c] mean ± SD (range) - Treatment group[c]	Healthy subjects or diagnosis of patients	Duration of treatment	Study status Type of report
			Induction phase only (6-week cycles): fixed dose of 1.3 mg/m^2 on Days 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29, and 32. - Subcutaneous <u>Lenalidomide</u> - Capsules, commercially available - Dosage regimen: Induction phase (four 6-week cycles): 25 mg/day (10 mg/day for patients with CrCl 30-60 mL/min) from Day 1 to 14 and from Day 22 to 35 for each cycle. Maintenance phase (4-week cycles): 25 mg/day (10 mg/day for patients with CrCl 30-60 mL/min) from Day1 to 21 of each cycle. - Oral <u>Dexamethasone</u> - Formulation: see above - Dosage regimen: Induction phase (6-week cycles): duing each cycle, 20 mg on Days 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12, 15, 22, 23, 25, 26, 29, 30, 32, and 33. Maintenance phase (4-week cycles): 40 mg QW. - Oral or intravenous				

Type of study	- Study identifier - Location of study report - Coordinating Investigator (and center) - Number of centers	- Objective(s) of study - Study design and type of control	Test products:[a] - Formulation - Dosage regimen - Route of administration	Number of subjects - Total[b, c, d] - Gender[c] (M/F) - Race[c] (C/B/A/O) - Age[c] mean ± SD (range) - Treatment group[c]	Healthy subjects or diagnosis of patients	Duration of treatment	Study status Type of report
PK, Safety	[TED10893 Phase 1] Module 5.3.3.2-3 [redacted] ([redacted] – [redacted], [redacted], USA) 13 centers	- Primary: to determine the MTD/maximum administered dose (MAD) of isatuximab according to DLTs observed in patients with CD38+ hematological malignancies. - Design: open-label, international, multicenter dose-escalation study	Isatuximab - [redacted]mg of isatuximab (製法 I ＊) in a [redacted]-mL glass vial diluted to [redacted]mg/mL ([redacted]mg/[redacted]mL) - Dosage Regimen: Accelerated DE cohorts: Cohort 1: 0.0001 mg/kg Q2W Cohort 2: 0.001 mg/kg Q2W Cohort 3: 0.01 mg/kg Q2W Cohort 4: 0.03 mg/kg Q2W Cohort 5: 0.1 mg/kg Q2W Basic DE cohorts: Cohort 6: 0.3 mg/kg Q2W Cohort 7: 1 mg/kg Q2W Cohort 8: 3 mg/kg Q2W Cohort 9: 5 mg/kg Q2W Cohort 10: 10 mg/kg Q2W Cohort 11: 10 mg/kg QW Cohort 12: 20 mg/kg Q2W	- 0/89/89 - 53/36 - 71/2/2/14 - 63.2 ± 9.8 years (40 – 85 years) - Treatment groups: ≤1 mg/kg Q2W: 16 3 mg/kg Q2W: 6 5 mg/kg Q2W: 3 10 mg/kg Q2W-DE+EC1: 26 10 mg/kg Q2W-HR (EC2): 18 10 mg/kg QW: 6 20 mg/kg Q2W: 7 20 mg/kg QW: 7	Male or female patients aged ≥18 years with selected CD38+ hematological malignancies, relapsed or refractory to standard therapy	Until unacceptable toxicity, disease progression, death, withdrawal of consent, Investigator's decision, and/or availability of the study treatment.	Complete Full

Type of study	- Study identifier - Location of study report - Coordinating Investigator (and center) - Number of centers	- Objective(s) of study - Study design and type of control	Test products:[a] - Formulation - Dosage regimen - Route of administration	Number of subjects - Total[b, c, d] - Gender[c] (M/F) - Race[c] (C/B/A/O) - Age[c] mean ± SD (range) - Treatment group[c]	Healthy subjects or diagnosis of patients	Duration of treatment	Study status Type of report
			Cohort 13: 20 mg/kg QW Expansion cohorts: EC1 (standard and high risk [HR] MM patients): 10 mg/kg Q2W EC2 (HR MM patients): 10 mg/kg Q2W - Intravenous				

Type of study	- Study identifier - Location of study report - Coordinating Investigator (and center) - Number of centers	- Objective(s) of study - Study design and type of control	Test products:[a] - Formulation - Dosage regimen - Route of administration	Number of subjects - Total[b, c, d] - Gender[c] (M/F) - Race[c] (C/B/A/O) - Age[c] mean ± SD (range) - Treatment group[c]	Healthy subjects or diagnosis of patients	Duration of treatment	Study status Type of report
PK, Safety	[TCD14079 Part A] Module 5.3.3.2-4 [redacted] (USA) 6 centers (Part A)	- Primary: Part A (dose escalation and expansion): to evaluate the safety and determine the RD of SAR650984 in combination with pomalidomide and dexamethasone, in patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM). - Design: multicenter, open label, non-comparative study	Isatuximab (Part A) - [redacted] mg of isatuximab (製法Ⅰ*) in a [redacted]-mL glass vial diluted to [redacted] mg/mL ([redacted] mg/[redacted] mL) or 500 mg of isatuximab (申請製法*) in a 30-mL glass vial diluted to 20 mg/mL (500 mg/25 mL) - Dosage regimen (28-day cycles): isatuximab was administered QW in Cycle 1 and Q2W in subsequent cycles at the following DLs: DL 1: 5 mg/kg QW/Q2W DL 2: 10 mg/kg QW/Q2W DL 3: 20 mg/kg QW/Q2W Dose expansion: 10 mg/kg QW/Q2W - Intravenous Pomalidomide - 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg capsules - 4 mg from Day 1 to 21 in each 28-day cycle - Oral Dexamethasone - Commerically available formulations - 40 mg (20 mg if aged ≥75 years) QW in each 28-day cycle - Oral or intravenous	Part A - 0/45/26 - 30/15 - 41/2/1/1 - 66.6 ± 7.8 years (42–82 years) - Treatment groups: DL 1: 8 DL 2: 31 DL 3: 6	Male or female patients aged ≥18 years with RRMM who have been previously exposed to at least two previous therapies including lenalidomide and proteasome inhibitors	Until disease progression, unacceptable adverse event (AE), or other reason for discontinuation	Part A Complete Full

＊新薬承認情報提供時に置換

Type of study	- Study identifier - Location of study report - Coordinating Investigator (and center) - Number of centers	- Objective(s) of study - Study design and type of control	Test products:[a] - Formulation - Dosage regimen - Route of administration	Number of subjects - Total[b, c, d] - Gender[c] (M/F) - Race[c] (C/B/A/O) - Age[c] mean ± SD (range) - Treatment group[c]	Healthy subjects or diagnosis of patients	Duration of treatment	Study status Type of report
Safety	[TCD14079 Part B] Module 5.3.3.2-5 [redacted] 11 centers (Part B)	- Primary: Part B: to evaluate the feasibility of isatuximab administered from a fixed infusion volume in combination with pomalidomide/dexamethasone as assessed by occurrence of grade ≥3 infusion associated reactions. - Design: multicenter, open label, non-comparative study	Isatuximab (Part B) - 500 mg of isatuximab (申請製法*) in a 30-mL glass vial diluted to 20 mg/mL (500 mg/25 mL) - Dosage regimen (28-day cycles): isatuximab (申請製法*) is administered at 10 mg/kg QW in Cycle 1, and Q2W in subsequent cycles. - Intravenous Pomalidomide - 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg capsules - 4 mg from Day 1 to 21 in each 28-day cycle. - Oral Dexamethasone - Commerically available formulations - 40 mg (20 mg if aged ≥75 years) QW in each 28-day cycle. - Oral or intravenous	Part B - 0/47/17 - 27/20 - 41/3/1/2 - 63.7 ±10.5 years (45–85 years) - 47 (10 mg/kg QW/Q2W)	Male or female patients aged ≥18 years with RRMM who have been previously exposed to at least two previous therapies including lenalidomide and proteasome inhibitors	Until disease progression, unacceptable AE, or other reason for discontinuation	Part B Primary analysis completed Primary analysis clinical study report

＊新薬承認情報提供時に置換

Type of study	- Study identifier - Location of study report - Coordinating Investigator (and center) - Number of centers	- Objective(s) of study - Study design and type of control	Test products:[a] - Formulation - Dosage regimen - Route of administration	Number of subjects - Total[b, c, d] - Gender[c] (M/F) - Race[c] (C/B/A/O) - Age[c] mean ± SD (range) - Treatment group[c]	Healthy subjects or diagnosis of patients	Duration of treatment	Study status Type of report
PK, Safety	[TED14154] Module 5.3.3.2-6 [redacted] (USA) 6 centers	- Primary: Part A: to determine the safety of isatuximab in patients with RRMM. Part B: to evaluate the activity of isatuximab as assessed by ORR in RRMM patients previously treated with daratumumab - Design: open-label, nonrandomized, dose-escalation	Isatuximab - 500 mg of isatuximab (申請製法*) in a 30-mL glass vial diluted to 20 mg/mL (500 mg/25 mL) - Dosage regimen (28-day cycles) Part A: Administered QW during Cycle 1 and Q2W of each subsequent cycle. DL 1: 10 mg/kg QW/Q2W DL 2: 20 mg/kg QW/Q2W Part B: 20 mg/kg QW during Cycle 1 and Q2W of each subsequent cycle - Intravenous	Part A - 0/26/21 - 15/11 - 22/2/0/2 - 67.2 ± 7.5 years (53–81 years) - Treatment groups: DL 1: 12 DL 2: 14 Part B No results available (ongoing)	Part A: Male or female patients aged ≥18 years with RRMM who had received at least 3 prior lines of treatment or whose disease was double refractory to an immuno-modulatory imide (IMiD) and a proteasome inhibitor. Part B: Adult patients with MM who have had prior treatment with daratumumab.	Until unacceptable AE, disease progression, withdrawal of consent, Investigator's decision, Sponsor decision to stop the study, and/or availability of study drug.	Part A Complete Full Part B Ongoing n/a

＊新薬承認情報提供時に置換

Type of study	- Study identifier - Location of study report - Coordinating Investigator (and center) - Number of centers	- Objective(s) of study - Study design and type of control	Test products:[a] - Formulation - Dosage regimen - Route of administration	Number of subjects - Total[b, c, d] - Gender[c] (M/F) - Race[c] (C/B/A/O) - Age[c] mean ± SD (range) - Treatment group[c]	Healthy subjects or diagnosis of patients	Duration of treatment	Study status Type of report
PK, Safety, Efficacy	[TED14095] Module 5.3.3.2-7 [redacted] ([redacted] Japan) 12 active centers	- Primary: Phase 1 part (dose escalation): to evaluate safety and tolerability of isatuximab in Japanese patients with relapsed and refractory multiple myeloma. Phase 2 part: to evaluate efficacy of isatuximab at recommended dose and to further evaluate the ORR of isatuximab in Japanese patients with relapsed and refractory multiple myeloma. - Design: open-label, non-randomized, single arm, local multi-center study conducted in 2 parts, Phase 1 and Phase 2	Isatuximab - 500 mg of isatuximab (申請製法*) in a 30-mL glass vial diluted to 20 mg/mL (500 mg/25 mL) - Dosage regimen (28-day cycles): *Phase 1 part* Cohort 1: 10 mg/kg QW in Cycle 1, then Q2W in subsequent cycles Cohort 2: 20 mg/kg QW in Cycle 1, then Q2W in subsequent cycles *Phase 2 part* 20 mg/kg QW in Cycle 1, then Q2W in subsequent cycles (Recommended dose defined in Phase 1 part). - Intravenous	Phase 1 part - 0/8/3 - 2/6 - 0/0/8/0 - 71.8 ± 6.5 years (59-80 years) - Treatment groups: 10 mg/kg QW/Q2W: 3 20 mg/kg QW/Q2W: 5 Phase 2 part - 0/28/19 - 18/10 - 0/0/28/0 - 70.6 ± 8.1 years (48-82 years) - 28 (20 mg/kg QW/Q2W)	Male or female Japanese patients aged ≥20 years with relapsed and refractory multiple myeloma who had received at least 3 prior lines of therapy including an IMiD and a PI or whose disease was double refractory to an IMiD and a PI	Until disease progression, unacceptable AE or other reason for discontinuation.	Ongoing Interim report

＊新薬承認情報提供時に置換

Type of study	- Study identifier - Location of study report - Coordinating Investigator (and center) - Number of centers	- Objective(s) of study - Study design and type of control	Test products:[a] - Formulation - Dosage regimen - Route of administration	Number of subjects - Total[b, c, d] - Gender[c] (M/F) - Race[c] (C/B/A/O) - Age[c] mean ± SD (range) - Treatment group[c]	Healthy subjects or diagnosis of patients	Duration of treatment	Study status Type of report

a There were no reference therapies in the human PK studies.
b Randomized,
c Treated,
d Completed study drug according to Investigator (end-of-treatment form).
e External Medical Expert.

M: male, F: female, C: Caucasian, B: black, A: Asian/Oriental, O: other, SD: standard deviation, PK: pharmacokinetics, MM: multiple myeloma, DL: dose level, MTD: maximum tolerated dose, DLT: dose-limiting toxicity, MAD: maximum administered dose, DE: dose escalation, RD: recommended dose, ORR: overall response rate, QD: once daily, QW: every week, Q2W: every 2 weeks, Q4W: every 4 weeks, LD: lenalidomide and dexamethasone, ICBd: isatuximab co-administered with bortezomib, cyclophosphamide, and dexamethasone, IBLd: isatuximab co-administered with bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone, IMiD: immunomodulatory drug, [redacted], [redacted], RRMM: relapsed/refractory multiple melanoma, HR: high risk, AE: adverse event

表 2 - 有効性及び安全性試験報告書

Type of study	- Study identifier - Location of study report - Coordinating Investigator (and center) - Number of centers	- Objective(s) of study - Study design and type of control	Test product(s): - Formulation - Dosage regimen - Route of administration	Reference therapy: - Formulation - Dosage regimen - Route of administration	Number of subjects - Total[a, b, c] - Gender[b] (M/F) - Race[b] (C/B/O) - Age[b] mean ± SD (range) - Treatment group[b]	Healthy subjects or diagnosis of patients	Duration of treatment	Study status Type of report
Study Reports of Controlled Clinical Studies Pertinent to the Claimed Indication								
Efficacy, Safety	[EFC14335] Module 5.3.5.1-1 [redacted] (USA) and [redacted] France) 102 active centers	- Primary: to demonstrate the benefit of isatuximab in combination with pomalidomide and low-dose dexamethasone (IPd) in the prolongation of Progression Free Survival (PFS) as compared to pomalidomide and low-dose dexamethasone (Pd) in patients with refractory or relapsed and refractory multiple melanoma. - Design: prospective, multicenter, multinational, randomized, open-label, parallel group, 2-arm study	Isatuximab - 30-mL glass vial containing 20 mg/mL (500 mg/25 mL) of isatuximab (申請製法*) - Dosage regimen (28-day cycles): 10 mg/kg every week (QW) in Cycle 1, then every 2 weeks (Q2W) in subsequent cycles. - Intravenous Pomalidomide - Oral capsules - 4 mg on Days 1 to 21 in each 28-day cycle. - Oral Dexamethasone - Oral tablets or ampoules/vials for intravenous injection - 40 mg (patients aged <75 years) or 20 mg (patients aged ≥75 years), on Days 1, 8, 15 and 22 in each 28-day cycle. - Oral or intravenous	Pomalidomide - Oral capsules - 4 mg on Days 1 to 21 in each 28-day cycle. - Oral Dexamethasone - Oral tablets or ampoules/vials for intravenous injection - 40 mg (patients aged <75 years) or 20 mg (patients aged ≥75 years), on Days 1, 8, 15 and 22 in each 28-day cycle - Oral or intravenous	- 307/301/201 - 159/148 - 244/4/39[d] - 65.9 ±9.3 years (36 - 86 years) - 153 Pd, 154 IPd	Male or female patients aged ≥18 years with refractory or relapsed and refractory multiple melanoma who have received at least two prior lines including lenalidomide and a proteasome inhibitor alone or in combination	Until disease progression, unacceptable AEs, or patient wish; whichever comes first	Final analysis of PFS and Interim analysis of OS completed Full

＊新薬承認情報提供時に置換

Type of study	- Study identifier - Location of study report - Coordinating Investigator (and center) - Number of centers	- Objective(s) of study - Study design and type of control	Test product(s): - Formulation - Dosage regimen - Route of administration	Reference therapy: - Formulation - Dosage regimen - Route of administration	Number of subjects - Total[a, b, c] - Gender[b] (M/F) - Race[b] (C/B/O) - Age[b] mean ± SD (range) - Treatment group[b]	Healthy subjects or diagnosis of patients	Duration of treatment	Study status Type of report
Safety, PK	[TED10893 Phase 2 Stage 1] Module 5.3.5.1-2 [redacted] (USA) 17 centers	- Primary: to evaluate the activity of single agent isatuximab at different doses/schedules and to select dose and regimen for Phase 2 Stage 2. - Design: open-label, international multi-center study conducted in two stages (1a and 1b). Patients in Stage 1a (Arms 1-3) were randomized to 1 of the 3 arms in a 1:1:1 ratio. Patients in Stage 1b were enrolled after completeion of enrollment in Stage 1a.	Isatuximab - [redacted]mg of isatuximab (製法Ⅰ*) in a [redacted]mL glass vial diluted to [redacted]mg/mL ([redacted]mg/[redacted]mL) - Dosage regimen (Cycles were 28 days): *Stage 1a* Arm 1: 3 mg/kg Q2W in each cycle Arm 2: 10 mg/kg Q2W in each cycle Arm 3: 10 mg/kg Q2W in Cycles 1 and 2, then every 4 weeks (Q4W) in subsequent cycles. *Stage 1b* Arm 4: 20 mg/kg QW in Cycle 1, then Q2W in subsequent cycles - Intravenous	Not applicable.	- 72/97/88 - 55/42 - 80/10/7 - 62.2 ± 8.8 years (38 - 85 years) - Treatment groups: Arm 1: 23 Arm 2: 24 Arm 3: 25 Arm 4: 25	Male or female patients aged ≥18 years with MM who have received at least 3 prior lines of therapy including an alkylating agent, an immunomodulatory drug (IMiD), and a proteasome inhibitor	Until disease progression, unacceptable adverse reaction or other reason for discontinuation	Completed Full

＊新薬承認情報提供時に置換

Type of study	- Study identifier - Location of study report - Coordinating Investigator (and center) - Number of centers	- Objective(s) of study - Study design and type of control	Test product(s): - Formulation - Dosage regimen - Route of administration	Reference therapy: - Formulation - Dosage regimen - Route of administration	Number of subjects - Total[a, b, c] - Gender[b] (M/F) - Race[b] (C/B/O) - Age[b] mean ± SD (range) - Treatment group[b]	Healthy subjects or diagnosis of patients	Duration of treatment	Study status Type of report
Safety, PK	[TED10893 Phase 2 Stage 2] Module 5.3.5.1-3 [redacted] ([redacted], Greece) 35 centers	- Primary: to evaluate the activity in terms of ORR of isatuximab at the selected dose/schedule from Phase 2 Stage 1, as single agent (ISA arm) and in combination with dexamethasone (ISAdex arm) in patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM). - Design: open-label, randomized, multicenter study. Patients were randomized 2:1 to ISA or ISAdex.	Isatuximab - 500 mg of isatuximab (申請製法*) in a 30-mL glass vial diluted to 20 mg/mL (500 mg/25 mL) - Dosage regimen (28-day cycles): Isatuximab 20 mg/kg QW in Cycle 1, then Q2W in subsequent cycles. - Intravenous Dexamethasone - Oral tablets or solution for intravenous injection - Dexamethasone 40 mg/day QW (for patients aged <75 years) or 20 mg/day QW (for patients aged ≥75 years) in each cycle. - Oral or intravenous	Not applicable.	- 93/93/39 - 40/53 - 79/3/11 - 64.8 ± 9.3 years (37 - 84 years) - Treatment groups: 63 ISA, 30 ISAdex	Male or female patients aged ≥18 years with RRMM who had previously received an IMiD and a proteasome inhibitor.	Until unacceptable toxicity, disease progression, death, withdrawal of consent, Investigator's decision to withdraw the patient, and/or availability of treatment.	Ongoing Interim safety report

a Randomized,
b Treated,
c Completed study drug according to Investigator (end-of-treatment form).
d Race was missing or not reported for 20 patients.

M: male, F: female, C: Caucasian, B: black, O: other, SD: standard deviation, PFS: progression free survival, IPd: isatuximab in combination with pomalidomide and dexamethasone, Pd: pomalidomide in combination with dexamethasone, ISA: isatuximab administered as a single agent, ISAdex: isatuximab administered in combination with dexamethasone, IMiD: immunomodulatory drug, RRMM: relapsed/refractory multiple melanoma, [redacted], QW: every week, Q2W: every 2 weeks, Q4W: every 4 weeks,

2 個々の試験の概要

2.1 再発性又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象としたイサツキシマブとレナリドミド及びデキサメタゾン併用療法の海外第 1b 相試験（TCD11863 試験、参考資料）

Module 5.3.3.2-1 [TCD11863]

2.1.1 TCD11863 試験 概要

治験実施計画書の識別コード：TCD11863

治験の標題：

A Phase 1b study of SAR650984 (Anti-CD38 mAb) in combination with lenalidomide and dexamethasone for the treatment of relapsed or refractory multiple myeloma

再発性又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象としたイサツキシマブとレナリドミド及びデキサメタゾンの併用投与を検討する第 1b 相試験

治験責任医師又は治験調整医師：

[redacted]

治験実施医療機関：米国の 5 施設

公表文献：

Vij R, Lendvai N, Thomas M, Baz R,Campana F, Mazuir F, et al. A phase Ib trial of isatuximab plus lenalidomide and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma: Interim results from 2 new dose cohorts. ASCO. 2016 Nov 3; Abstract 8009.

治験期間：

最初の患者の組入れ日：2013 年 2 月 6 日

最後の患者の完了日：2016 年 5 月 24 日（データカットオフ前の最終来院の完了日、試験は進行中）

開発のフェーズ：第 1b 相

主要目的：

- 再発性又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象として、各投与スケジュールでレナリドミド＋デキサメタゾンと併用した際のイサツキシマブの最大耐量（MTD）を決定する。
- 拡大フェーズでは、国際骨髄腫作業部会（IMWG）の基準を用いてレナリドミド＋デキサメタゾンと併用した際のイサツキシマブの抗腫瘍効果（奏効率）を検討する。

副次目的：

- 再発性又は難治性の多発性骨髄腫を対象として、レナリドミド＋デキサメタゾンと併用した際のイサツキシマブの免疫原性を含む安全性を検討する。全ての有害事象（AE）、臨床検査値異常、及びバイタルサインの異常について、重症度、頻度及び発現割合を検討する。
- レナリドミド＋デキサメタゾンと併用した際のイサツキシマブの薬物動態（PK）、及びイサツキシマブ＋デキサメタゾンと併用した際のレナリドミドの PK を検討する。

治験実施計画書の識別コード：TCD11863

- 臨床効果（AE 及び抗腫瘍効果）、薬理学的パラメータ（PK／薬力学［PDy］）、生物学的結果（臨床検査値との相関）の関係を検討する。
- IMWG の基準を用いてレナリドミド＋デキサメタゾンと併用した際のイサツキシマブの多発性骨髄腫に対する効果（奏効率）を検討する。
- 本併用療法による治療を受けた患者の無増悪生存期間を検討する。

探索的目的：

- 腫瘍細胞の細胞遺伝学、CD38 標的分子発現量及び標的占有率、マクロファージ機能及び表現型、NK 細胞機能、KIR/HLA 遺伝子型判定、及び FcγR 多型等により薬剤反応性を予測可能とするバイオマーカーを検討する。
- 完全奏効（CR）を達成した患者を対象として微小残存病変と臨床転帰の相関を検討する（週 1 回［QW］／2 週に 1 回［Q2W］投与スケジュールのみ）。

治験方法：

本試験は、2 以上の前治療（又はレジメン）を受けた再発性又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象にレナリドミド＋デキサメタゾンと併用した際のイサツキシマブの最大耐量を 2 通りの投与スケジュールで検討する第 1b 相、オープンラベル、用量漸増試験であった。最大耐量の確定又は計画された最高用量に達したのち拡大コホートに組み入れを行い、レナリドミド＋デキサメタゾンと併用した際のイサツキシマブの安全性を更に確認し、抗腫瘍効果を検討した。

用量漸増フェーズ

イサツキシマブを Q2W 投与したときの以下の用量を逐次的に評価した：

- コホート 1：3 mg/kg（Q2W）
- コホート 2：5 mg/kg（Q2W）
- コホート 3：10 mg/kg（Q2W）

サイクル 1 ではイサツキシマブを QW 投与、その後のサイクルでは Q2W 投与したときの以下の用量を逐次的に評価した：

- コホート 4：10 mg/kg（QW/Q2W）
- コホート 5：20 mg/kg（QW/Q2W）

全てのコホートに 3 名以上の患者が組み入れられた。個々のコホートで用量制限毒性（DLT）が報告された場合、当該用量で評価可能例として最大 6 名を評価した。当該用量で 6 名中 1 名以下に治験薬との因果関係が否定できない DLT が発現した場合、用量漸増し各用量に 3 名以上で継続した。6 名中 2 名以上に治験薬との因果関係が否定できない DLT が発現した場合、最大投与量（MAD）に達したとみなし用量漸増を中止した。最大耐量（MTD）は、治験薬との因果関係が否定できない DLT が評価可能例 6 名中 1 名以下に発現した最高用量と定義した。

治験委員会（治験依頼者及び治験責任［分担］医師の代表者）との会議を定期的に開催し、DLT の可能性のある事象及び臨床検査値異常を検討した。

拡大フェーズ

最大耐量の確定又は計画された最高用量に達した後に、安全性及び有効性の追加データを得るため、拡大

治験実施計画書の識別コード：TCD11863

フェーズに患者を組み入れた。Q2W スケジュールでは、当該用量で合計 24 名に投与するために追加の 18～21 名を組み入れることとした。QW/Q2W スケジュールでは、用量漸増フェーズで 6～12 名に投与し、各用量で合計 12 名に投与するために各拡大コホートで追加の 6～9 名を組み入れることとした。

治験委員会

治験委員会では DLT の可能性のある事象及び臨床検査値異常を定期的に調査し、用量漸増又は拡大コホートへの患者の組み入れについて審議した。用量漸増決定は、サイクル 1 の安全性評価に基づくが、その後の投与で累積的に認められた AE も考慮することとした。また、治験委員会は、すでに探索した用量の安全性データに基づいて、最大投与量又は最大耐量を超えない中間の用量の検討及び拡大、並びに各用量に組み入れる患者数（6～9 名）を決定した。

治療期間

患者は、疾患進行、許容できない毒性、又は治験責任（分担）医師、治験依頼者若しくは患者による治療中止のいずれかが生じるまで併用療法の継続が可能であり、投与終了まで追跡された。QW/Q2W スケジュールの患者は疾患進行、許容できない毒性、又は治験責任（分担）医師、治験依頼者若しくは患者による治療中止の決定まで治療を継続した。

患者を疾患進行まで追跡し、疾患進行以外の理由で中止した場合は、患者を疾患進行、その後の抗腫瘍治療開始、又は試験のカットオフ日のいずれか早い方まで毎月追跡した。

患者数：

予定：60 名

組入れ：57 名

投与：57 名

評価：

有効性／薬力学：52 名

安全性：57 名

薬物動態：53 名

診断及び選択基準：

18 歳以上の男性又は女性で、多発性骨髄腫と診断され、免疫調節薬（IMiD）を含む 2 回以上の前治療歴（導入療法、自家幹細胞移植、地固め療法、及び維持療法は前治療数 1 とみなす）を有し、直近の多発性骨髄腫治療後に疾患進行又は直近の治療に難治性であることが確認された患者。

治験治療

治験薬：

イサツキシマブ

剤形：ガラスバイアルに充填されたイサツキシマブ 100 mg は、5 mg/mL（100 mg/20 mL）に希釈された、注射用水、精製白糖、ヒスチジン（塩基及び塩酸塩として）、及びポリソルベート 80 を含む pH 6.2～6.8 の製剤である。

投与経路：静脈内投与

治験実施計画書の識別コード：TCD11863

用法・用量：3 mg/kg、5 mg/kg 又は 10 mg/kg を 2 週に 1 回（Q2W）投与、並びにサイクル 1 で 10 mg/kg 又は 20 mg/kg を週 1 回（QW）投与後、サイクル 2 以降は Q2W 投与。

レナリドミド

剤形：錠剤

投与経路：経口

用法・用量：各 28 日間サイクルの Day 1、8、15、22 に 25 mg を 1 日 1 回投与し、毒性によって 15 mg、10 mg 又は 5 mg への連続的な減量を可能とした。初回用量は**次に示す** CrCl に基づき調整した：CrCl が 60 mL/min を超える場合、患者は 1 日 25 mg で開始した。CrCl が 30～60 mL/min の場合、患者は 1 日 10 mg で開始した。

デキサメタゾン

剤形：静脈内製剤及び錠剤

投与経路：静脈内投与及び経口

用法・用量：Q2W スケジュールでは、イサツキシマブ投与前（Day 1 及び 15）にデキサメタゾン 40 mg を静脈内投与又は経口投与、並びに Day 8 及び 22 に経口投与した。QW/Q2W スケジュールでは、サイクル 1 の Day 1、8、15 及び 22 のイサツキシマブ投与前にデキサメタゾン 40 mg を静脈内投与又は経口投与、その後は Q2W スケジュールに従って投与した。毒性によって 20 mg 又は 10 mg への連続的な減量を可能とした。レナリドミドを中止した場合、用量は 20 mg へ減量した。

評価基準：

安全性：

安全性評価項目は、DLT、AE、臨床検査パラメータ、並びにバイタルサイン、心電図、及び Karnofsky パフォーマンスステータス（PS）を含む臨床所見であった。AE 及び臨床検査結果の重症度の分類には、米国国立癌研究所の有害事象共通用語規準（NCI-CTCAE）version 4.03 が用いられた。

有効性／薬力学：

有効性は、奏効率（最良総合効果が、厳格な完全奏効［sCR］、完全奏効［CR］、最良部分奏効［VGPR］、又は部分奏効［PR］である患者の割合）、奏効期間（奏効が最初に確認されてから最初の疾患進行又は死亡までの期間）、無増悪生存期間（治験薬投与開始から、進行（PD）、死因を問わない死亡、又は病状が悪化した日のいずれか早い方までの期間）で評価した。

薬物動態／薬力学用検体の採取時間及び分析方法：

コホート 1～3

イサツキシマブの PK 及び薬力学（PDy）解析用血液検体は、サイクル 1 の Day 1 の投与前、投与開始後 2 時間（投与量の半分を投与した時点）、投与終了直前、投与終了後 3 時間及び 5 時間、並びに投与開始後 24 時間（Day 2）、48 時間（Day 3）、72 時間（Day 4）及び 168 時間（Day 8）、サイクル 1 の Day 15 の投与前及び投与終了直前、サイクル 2 の Day 1 の投与前及び投与終了直前、サイクル 2 の Day 15 の投与前、その後のサイクルでは Day 1 の投与前及び投与終了直前、並びに最終投与後 30 及び 60 日に採取した。

レナリドミドの PK 解析用血液検体は、サイクル 1 の Day 1 及び Day 15 の投与前並びに投与後 1 時間、2 時間、4 時間、7 時間及び 24 時間（Day 2 及び Day 16）に採取した。

治験実施計画書の識別コード：TCD11863

コホート 4 及び 5

イサツキシマブの PK 及び PDy 解析用血液検体は、サイクル 1 の Day 1 の投与前、投与終了直前、投与終了後 4 時間、並びに投与開始後 24 時間（Day 2）、48 時間（Day 3）、及び 72 時間（Day 4）、並びに Day 8 の投与前、Day 15 の投与前、及び Day 22 の投与前、サイクル 2 の Day 1 及び Day 15 の投与前、サイクル 3 の Day 1 の投与前、投与終了直前、投与終了後 4 時間、並びに投与開始後 24 時間（Day 2）、48 時間（Day 3）及び 72 時間（Day 4）、並びにその後のサイクルでは Day 1 の投与前に採取した。

レナリドミドの PK 解析用血液検体は、サイクル 1 の Day 1 及びサイクル 3 の Day 1 の投与前並びに投与後 1 時間、2 時間、4 時間、7 時間及び 24 時間（Day 2）に採取した。

血清／血漿マーカーについては、Q2W スケジュールでのみサイトカインの経時測定を行い、QW/Q2W スケジュールでは Grade 2 以上の infusion reaction（IR）発現時に測定した。Q2W スケジュールで CD38 標的分子発現量及び標的占有率が含まれた一方で、QW/Q2W スケジュールでは標的分子発現量のみが含まれた。またキラー細胞 Ig 様受容体（KIR）遺伝子型判定、ヒト白血球抗原（HLA）クラスの遺伝子型判定、FCRgRIIIa 遺伝子多型、NK 細胞表現型、NK 細胞機能、マクロファージ表現型、マクロファージ機能、及び腫瘍細胞の細胞遺伝学が含まれた。

イサツキシマブ及びレナリドミド血漿中濃度は、PKDMS ソフトウェア（Pharsight）又は SAS プログラムでノンコンパートメント法を用いて解析した。薬物動態評価項目は、最高血漿中濃度（C_{max}）、反復投与時の投与直前の血漿中濃度（C_{trough}）、C_{max} 到達時間（t_{max}）、定量可能な最終時点での血漿中濃度（C_{last}）、台形法による投与時点から t_{last} までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{last}：イサツキシマブのみ）、台形法による投与間隔（イサツキシマブは 7 又は 14 日間、レナリドミドは 24 時間）での血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{tau}）、経口投与後の見かけの全身クリアランス（CL/F：レナリドミドのみ）、及び定常 状態での見かけの分布容積（Vss/F：レナリドミドのみ）であった。

免疫原性

抗イサツキシマブ抗体（ADA）解析用血液検体は、サイクル 1 の投与前並びに Day 1 及び Day 15 の投与後（コホート 1～3 ではサイクル 1 の Day 3 にも検体を採取した）、サイクル 2 の Day 1 及び Day 15、その後のサイクルでは Day 1 の投与前、並びに最終投与後 30 日及び 60 日に採取した。

統計手法：

解析対象集団は以下のとおりとした：

- 全ての投与集団／安全性解析対象集団は、文書による同意が得られ、イサツキシマブを少なくとも 1 回（全量でなくとも）投与された全ての患者である。この集団を有効性及び安全性パラメータの主たる解析対象集団とした。本集団を用いた全ての解析は、サイクル 1 の Day 1 に予定された用量に基づいて行われた。
- DLT 評価可能集団は、治験の用量漸増フェーズの患者のうち、サイクル 1 に予定された用量のイサツキシマブ及び 75%以上の用量のレナリドミドが投与され、DLT を発現した場合を除き、治験薬の初回投与後 28 日間の DLT 観察期間を完了した患者である。DLT は治験委員会によって確定された。DLT の評価が不可能な患者は、追加で組み入れられた患者と置き換えられた。
- PK 解析対象集団は、いずれかの評価可能な PK パラメータを有する全ての投与患者である。
- 有効性解析対象集団は、1 サイクルの投与のみを受けて AE 又はその他の理由（PD 以外）により投与を中止した患者を除く、全ての投与患者である。有効性解析対象集団を対象に有効性の感度分析を実施した。

治験実施計画書の識別コード：TCD11863

- 免疫原性評価可能集団は、ADA 観察期間に少なくとも 1 つの評価可能な ADA の結果を有する（すなわち、欠測値がない）患者である。

人口統計学的特性及びベースラインの特性は、全ての投与集団を対象に記述統計量を用いて要約した。

安全性

DLT を発現した患者は DLT 評価可能集団で示した。治験薬投与下の AE（TEAE）については、重症度、重篤度及び治験薬との因果関係別に、AE が発現した患者数（n）とその割合（%）を各用量と全患者に分けて表に示した。投与前及び投与後の AE は、器官別大分類（SOC）、基本語（PT）及び重症度（Grade 3 以上）別に示した。特に注目すべき有害事象（AESI）は、IR 及び IR の症状、DLT、二次性悪性腫瘍、症候性の治験薬過量投与、又は妊娠であった。IR 発現患者数（%）は、用量別にサイクル 1 の初回投与速度及び Grade ごと（全 Grade 及び Grade 3 以上）に要約した。

ベースライン及び投与期間中に臨床検査で異常値が認められた患者の数を用量別及び Grade 別に示した。投与期間中の臨床検査値について、Grade ごとに患者の頻度を要約した。投与期間中に同じ臨床検査項目の異常が複数回発現した患者については、当該患者の最大（最も悪い）Grade を使用した。

バイタルサインについては、投与期間中に potentially clinically significant abnormality（PCSA）が認められた患者の数を用量別に要約した。心電図検査の結果は一覧表に示した。Karnofsky PS は ECOG PS に対応させ、ベースラインの ECOG PS と投与期間中の最も良い／最も悪い ECOG PS 値のシフトテーブルに示した。

有効性

有効性評価項目は、全ての投与集団を対象に解析が行われた。有効性解析対象集団を対象に奏効率及び奏効期間を含む感度分析を実施した。

最良総合効果、奏効率、クリニカルベネフィット率、奏効期間、奏効までの期間及び follow-up 期間について、記述統計量を用いて要約した。また、細胞遺伝学的高リスク患者について奏効率を要約した。

Kaplan-Meier 法を用いて無増悪生存期間を解析した。Kaplan-Meier 推定による 25th、50th 及び 75th パーセンタイル及びその 95%信頼区間を算出し、Kaplan-Meier 曲線をプロットした。

薬力学

CD38 標的分子発現量及び標的占有率は記述統計量を用いて要約した。さらに、CD38 標的分子発現量及び標的占有率は臨床反応別（レスポンダー／ノンレスポンダー）に要約した。

薬物動態

イサツキシマブ及びレナリドミドの患者別の全濃度並びに全薬物動態パラメータは、用量別に、算術平均値及び幾何平均値、中央値、標準偏差、標準誤差、変動係数、最小値及び最大値の記述統計量を用いて表に示した。

最高血漿中濃度（C_{max}）比は、QW/Q2W スケジュールにおける 5 回目と 1 回目のイサツキシマブ投与の間で算出した。最低血漿中濃度（C_{trough}）比は、QW/Q2W スケジュールにおける 4 回目と 1 回目のイサツキシマブ投与の間で算出した。

治験実施計画書の識別コード：TCD11863

免疫原性

ベースラインの ADA 陽性及び ADA 陰性、治験中に発現した ADA（治療誘発性 ADA：治験薬投与前に ADA 陰性で投与期間中に発現した ADA［持続性、一過性及び判定不能の ADA 反応］、及び投与期間中に増強した ADA：投与前に ADA 陰性で投与期間中に増強した ADA）の患者数（%）、並びに治験薬投与の前後に関わらない ADA 陽性率（ADA prevalence）及び治験中に発現した ADA 発現率（ADA incidence）を要約した。

要約：

集団の特性：

合計 57 名の患者が組み入れられ、年齢の中央値は 61 歳（42～76 歳）であった。ほとんどの患者（82.5%）は Karnofsky PS が 80%以上であった。組入れ時、国際病期分類（ISS）の Stage I は 42.1%、Stage II は 38.6%及び stage III は 19.3%であった。前治療ライン数の中央値は 5（1～12）であり、15 名（26.3%）が 8 以上であった。過去にレナリドミドの投与を受けていた 54 名（94.7%）を含む 55 名（96.5%）には過去に IMiD の治療歴があった。診断からの期間は、10 mg/kg QW/Q2W 用量の患者の 58.3%が 5 年以上であった。

57 名が治療を開始し、合計 586 サイクル（1 サイクル 4 週間）、1174 回のイサツキシマブ投与を受けた。サイクル数の中央値は 9（1～37 サイクル）で、12 サイクル以上を実施した患者は 21 名（36.8%）であった。イサツキシマブの相対用量強度の中央値は全用量で 90%超であった。

安全性の結果：

- 用量漸増フェーズで投与を受けた DLT 評価可能な 21 名のうち、20 mg/kg QW/Q2W 投与の 1 件に DLT（肺炎）が報告された。したがって、最大耐量には達しなかったため、イサツキシマブの 3 通りの用量及び投与スケジュールを拡大パートで検討した（10 mg Q2W、10 mg QW/Q2W、20 mg QW/Q2W）。各用量のサンプルサイズが小さいため、結果を慎重に解釈すべきであるが、以下に要約するように用量間の安全性プロファイルに差があるという根拠は示されなかった。
- 治験薬との因果関係にかかわらず、全ての患者に 1 件以上の TEAE が認められた。よく見られた非血液学的 TEAE（患者の 25%超に発現）は、注入に伴う反応（32 名、56.1%）、下痢（30 名、52.6%）、疲労（28 名、49.1%）、上気道感染（23 名、40.4%）、悪心（20 名、35.1%）不眠症及び発熱（各 18 名、31.6%）、呼吸困難（16 名、28.1%）、及び咳嗽（15 名、26.3%）であった。TEAE の発現割合は用量依存的ではないと考えられた。
- 治験薬との因果関係にかかわらず、よく見られた Grade 3 以上の非血液学的 TEAE は、注入に伴う反応及び肺炎（各 5 名、8.8%）、疲労（4 名、7.0%）、並びに低カリウム血症、肺感染、アナフィラキシー反応、及び疾患進行（各 3 名、5.3%）であった。Grade 3 以上の TEAE の発現割合に明らかな用量関係は認められなかった。
- 最終投与後 30 日以内に 5 名が死亡し、うち 2 名は治験薬との因果関係が否定された AE（それぞれ、処置による出血及び細菌性敗血症）による死亡、また 3 名は疾患進行による死亡であった。
- 重篤な TEAE は 32 名（56.1%）に報告された。よく見られた重篤な TEAE は、肺炎（5 名［8.8%］、1 名は治験薬の投与中止、その他の 4 名は投与延期及び／又は減量に至った）、続いて発熱、アナフィラキシー反応、疾患進行、発熱性好中球減少症、注入に伴う反応、肺感染、及び疲労（各 3 名、5.3%）であった。重篤な TEAE の発現割合に用量関係は認められなかった。重篤な下気道および肺感染は 9 名（肺炎 5 名、肺感染 3 名、及び気管支炎 1 名）に認められた。これら 9 名（Grade 3 の肺炎を有する）のうち、1 名は投与中止に至り、4 名は投与の変更なし、その他の患者は投与延期及び／又は減量に至ったが、全ての患者は回復した。
- Infusion reaction

治験実施計画書の識別コード：TCD11863

- 安全性解析対象集団全体において、IR は 32 名（56.1%、Grade 3：5 名［8.8%］）に認められた。Grade 4 の IR は認められなかった。
- IR の全体の発現割合は、10 mg/kg の Q2W 又は QW/Q2W 投与（それぞれ 13 名［54.2%］及び 7 名［58.3%］）に比べて、20 mg/kg QW/Q2W 投与（11 名［78.6%］）の方が高かった。Grade 3 の IR の発現割合も、10 mg/kg の Q2W 又は QW/Q2W 投与（それぞれ 1 名［4.2%］及び 0）に比べて、20 mg/kg QW/Q2W 投与（3 名［21.4%］）の方が高かった。10 mg/kg 以上の用量の患者における IR の発現割合は、イサツキシマブの初回投与速度 250 mg/h の患者（15/18 名［83.3%］）に比べて、初回投与速度 175 mg/h の患者（14/29 名［48.3%］）の方が低かった。初回投与速度 175 mg/h の 38 名中 2 名（5.3%）に Grade 3 の IR が発現し、初回投与速度 250 mg/h の 18 名中 3 名（16.7%）に Grade 3 の IR が発現したが、これはより速い初回投与速度は、より高頻度でより重度の IR と関連することを示唆している。
- よく見られた IR の症状は、呼吸困難、悪心、胸部不快感、嘔吐、高血圧、潮紅、及び鼻閉であった。IR の症状には 3 名に認められた Grade 3 のアナフィラキシー反応が含まれ、うち 2 名はイサツキシマブの初回投与速度が 250 mg/h であった。全てのアナフィラキシー反応はサイクル 1 の Day 1 に発現し、同日に消失、そして治験薬の投与中止に至った。

- TEAE によりイサツキシマブの投与中止に至った患者は 9 名（15.8%）であった。これらの TEAE のうち 7 件は治験薬との因果関係は否定できず、最もよく見られたのは IR（5 名［8.8%］）であった。
- 呼吸器系の TEAE は 42 名（73.7%）に認められ、その発現割合は 10 mg/kg Q2W 投与及び 10 mg/kg QW/Q2W 投与（それぞれ 17 名［70.8%］及び 6 名［50.0%］）に比べて、20 mg/kg QW/Q2W 投与（13 名［92.9%］）の方が高かった。Grade 3 以上の TEAE の発現割合も同様の傾向であった。呼吸器系の TEAE のうち、Grade 3 以上で 2 名以上に認められた TEAE は、呼吸困難及び気管支痙攣（各 3.5%）のみであった。IR の症状を除外して解析した場合、一部の用量で症例数が少ないことを考慮すると、用量間又は初回投与速度により発現割合が大きく異なるという根拠は示されなかった。
- Grade 3 及び 4 の好中球減少症は 55 名中 33 名（60.0%）に臨床検査値異常として発現したが、4 名には好中球減少性の合併症が見られた。Grade 3 又は 4 のリンパ球減少症及び血小板減少症は、それぞれ 55 名中 32 名（58.2%）及び 55 名中 21 名（38.2%）に発現したが、これらの異常値は臨床的合併症を伴わないと考えられた。投与期間中の肝臓及び腎臓に関する臨床検査パラメータについて、臨床的に重要な変化はなかった。
- 治療誘発性 ADA は 55 名中 4 名（7.3%）に認められたが、持続性 ADA 反応を示した患者はいなかった。したがって、治験薬投与の前後にかかわらない ADA 陽性率及び治験中に発現した ADA 発現率はいずれも 7.3%であった。
- Grade 3 の IR が発現した 5 名について、IR の発現とサイトカイン値の変化に明らかな関連性はなかった。

結論として、最大耐量には達しておらず、用量間で安全性プロファイルに差があるという根拠は示されなかった。限られたサンプルサイズであること、また、各用量の投与速度が異なることから、結論は慎重に解釈すべきである。

有効性／薬力学の結果：

- 全ての投与集団を対象とした解析で、奏効率は 50.9%（29 名）であり、sCR 2 名（3.5%）及び VGPR 17 名（29.8%）であった。クリニカルベネフィットが認められた患者は 37 名（クリニカルベネフィット率 64.9%）であった。
- サイクル 1 完了前に AE による治験薬の投与中止に至った 5 名を除外した有効性解析対象集団で、奏効率は 55.8%（29 名）であった。奏効率及びクリニカルベネフィット率は、11 名以上が組み入れ

治験実施計画書の識別コード：TCD11863

られた 3 群でおおむね同様であった。

- 投与群全体で奏効期間の中央値は 10.94 か月（範囲：1.4～31.4）であった。
- 奏効率は、IMiD に難治性の患者（50 名）で 46%、レナリドミドに難治性の患者（42 名）で 47.6%、前治療が 3 以上の患者（49 名）で 42.9%、細胞遺伝学的高リスク患者（15 名）で 26.7%であった。
- 解析時点で、無増悪生存期間イベントを有する患者は 37 名（64.9%）、無増悪生存期間の中央値は 8.5 か月（95%CI：4.73～16.59）であった。
- 試験終了後に抗癌療法を受けた患者は 17 名（29.8%）で、この割合は投与群間で同様であった。
- パラプロテインの最大変化率を評価した 52 名中 32 名（61.5%）が 50%超の減少を示し、22 名が 90%超の減少を示した。
- CD38 標的分子発現量の平均値は 146 581（範囲 58 555～442 110 RD/cell）であった。CD38 標的分子発現量の平均値はレスポンダー及びノンレスポンダーで同様であった（それぞれ 164 951 及び 132 451）。FcgRIIIA の F158V 二形性の解析で、奏効率は遺伝子型 F/F 及び F/V の患者（それぞれ 53.3%［15 名］及び 53.6%［28 名］）に比べて V/V の患者（71.4%［7 名］）で高かった。
- KIR3DL1+及び HLA-B Bw4-80Ile+の患者（21 名）の奏効率は 57.1%で、KIR3DL1-又は HLA-B Bw4-80Ile-の患者（36 名）の 47.2%より僅かに高かった。
- 活性化受容体 KIR3DS1+の患者（19 名）の奏効率は、KIR3DS1-の患者（38 名）と同様であった（それぞれ 52.6%及び 50%）
- 細胞遺伝学的高リスク（17p 欠失、t[4;14]、t[14;16]、t[11;14]、gain[1q]、del[13q]、又は低二倍性）を少なくとも 1 つ有する患者の奏効率（26.7%、15 名中 4 名）は全ての投与集団（50.9%）に比べて低かった。

薬物動態の結果：

- PK の評価（52 名）から、レナリドミド及びデキサメタゾンと併用したイサツキシマブの曝露量は、3～10 mg/kg の用量範囲で用量比例性を上回ることが示され、得られた値の多くについて変動はおおむね中程度であった。サイクル 1 とサイクル 3 の間で反復投与に伴う曝露量の増加が認められ、観察期間中（6 サイクル）に定常状態には到達しなかった。
- イサツキシマブと併用したとき、レナリドミドの曝露量（25 mg 用量）には反復投与に伴う曝露量の増加はみられず、過去に報告された多発性骨髄腫患者を対象にレナリドミドを単剤投与したときの曝露量の範囲内であった。これはイサツキシマブの併用がレナリドミドの PK に影響を与えないことを示唆している。

免疫原性

- 治療誘発性 ADA は 55 名中 4 名（7.3%）に認められたが、持続性 ADA 反応を示した患者はいなかった。したがって、治験薬投与の前後にかかわらない ADA 陽性率及び治験中に発現した ADA 発現率はいずれも 7.3%であった。

結論：

再発性又は難治性の多発性骨髄腫に対するイサツキシマブとレナリドミド及びデキサメタゾンの併用療法において、計画された最高用量（20 mg/kg QW/Q2W）まで忍容性は良好であった。計画された用量では最大耐量に達しなかったため、PK/PDy データに基づき、更なる探索の推奨用量及び投与スケジュールとして 10 mg/kg QW/Q2W が選択された。レナリドミドによる前治療を受けていた患者を含む、複数の前治療歴を有する再発性又は難治性の多発性骨髄腫患者において、本併用療法に対する奏効は良好であった。

報告書の日付：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

治験実施計画書の識別コード：TCD11863

MedDRA ver. 19.0

2.1.2 有害事象

全ての TEAE を表 3 、治験薬との因果関係が否定できない TEAE を表 4 、重篤な TEAE を表 5 、並びに治験薬との因果関係が否定できない重篤な TEAE を表 6 に示す。

表 3 - TCD11863 試験における全ての TEAE（全 Grade 及び Grade 3 以上）ー全ての投与集団／安全性解析対象集団

	Isatuximab (dose level and schedule) + lenalidomide/dexamethasone											
	3 mg/kg Q2W (N=4)		5 mg/kg Q2W (N=3)		10 mg/kg Q2W (N=24)		10 mg/kg QW/Q2W (N=12)		20 mg/kg QW/Q2W (N=14)		All (N=57)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3
Any class	4 (100)	3 (75.0)	3 (100)	3 (100)	24 (100)	21 (87.5)	12 (100)	10 (83.3)	14 (100)	13 (92.9)	57 (100)	50 (87.7)
感染症および寄生虫症	3 (75.0)	0	2 (66.7)	1 (33.3)	16 (66.7)	7 (29.2)	8 (66.7)	3 (25.0)	4 (28.6)	3 (21.4)	33 (57.9)	14 (24.6)
上気道感染	2 (50.0)	0	2 (66.7)	0	10 (41.7)	0	6 (50.0)	0	3 (21.4)	0	23 (40.4)	0
気管支炎	0	0	0	0	2 (8.3)	0	3 (25.0)	1 (8.3)	0	0	5 (8.8)	1 (1.8)
肺炎	0	0	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (4.2)	1 (4.2)	1 (8.3)	1 (8.3)	2 (14.3)	2 (14.3)	5 (8.8)	5 (8.8)
尿路感染	1 (25.0)	0	1 (33.3)	0	2 (8.3)	0	1 (8.3)	0	0	0	5 (8.8)	0
肺感染	0	0	0	0	3 (12.5)	2 (8.3)	0	0	1 (7.1)	1 (7.1)	4 (7.0)	3 (5.3)
口腔カンジダ症	0	0	0	0	2 (8.3)	0	1 (8.3)	0	0	0	3 (5.3)	0
副鼻腔炎	2 (50.0)	0	0	0	1 (4.2)	0	0	0	0	0	3 (5.3)	0
結膜炎	0	0	1 (33.3)	0	0	0	1 (8.3)	0	0	0	2 (3.5)	0
ウイルス性消化管感染	0	0	1 (33.3)	0	1 (4.2)	0	0	0	0	0	2 (3.5)	0
インフルエンザ	0	0	0	0	2 (8.3)	0	0	0	0	0	2 (3.5)	0
ダニ皮膚炎	0	0	1 (33.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0
細菌性敗血症	0	0	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (1.8)
ウイルス性気管支炎	0	0	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (1.8)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	1 (25.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0
毛包炎	1 (25.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0
歯肉膿瘍	1 (25.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0
歯肉炎	0	0	0	0	1 (4.2)	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0
ヘリコバクター感染	0	0	0	0	1 (4.2)	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0
単純ヘルペス性食道炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.1)	0	1 (1.8)	0
好中球減少性感染	0	0	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (1.8)

	Isatuximab (dose level and schedule) + lenalidomide/dexamethasone											
	3 mg/kg Q2W (N=4)		5 mg/kg Q2W (N=3)		10 mg/kg Q2W (N=24)		10 mg/kg QW/Q2W (N=12)		20 mg/kg QW/Q2W (N=14)		All (N=57)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3
中耳炎	0	0	0	0	1 (4.2)	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0
パラインフルエンザウイルス感染	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.1)	0	1 (1.8)	0
直腸周囲膿瘍	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	0	0	0	1 (1.8)	0
咽頭炎	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	0	0	0	1 (1.8)	0
パラインフルエンザウイルス性肺炎	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0	1 (1.8)	1 (1.8)
ウイルス性肺炎	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0	1 (1.8)	1 (1.8)
ＲＳウイルス感染	0	0	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (1.8)
皮膚感染	0	0	0	0	1 (4.2)	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0
ストーマ部感染	0	0	0	0	1 (4.2)	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0
歯感染	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	0	0	0	1 (1.8)	0
ウイルス性上気道感染	0	0	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (1.8)
外陰部腟カンジダ症	1 (25.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0	1 (1.8)	1 (1.8)
前立腺癌	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0	1 (1.8)	1 (1.8)
血液およびリンパ系障害	1 (25.0)	1 (25.0)	2 (66.7)	1 (33.3)	13 (54.2)	9 (37.5)	6 (50.0)	5 (41.7)	6 (42.9)	5 (35.7)	28 (49.1)	21 (36.8)
貧血	0	0	0	0	8 (33.3)	5 (20.8)	3 (25.0)	2 (16.7)	4 (28.6)	3 (21.4)	15 (26.3)	10 (17.5)
好中球減少症	1 (25.0)	1 (25.0)	1 (33.3)	0	5 (20.8)	5 (20.8)	4 (33.3)	4 (33.3)	1 (7.1)	1 (7.1)	12 (21.1)	11 (19.3)
血小板減少症	0	0	0	0	6 (25.0)	5 (20.8)	0	0	3 (21.4)	2 (14.3)	9 (15.8)	7 (12.3)
発熱性好中球減少症	0	0	0	0	3 (12.5)	3 (12.5)	0	0	0	0	3 (5.3)	3 (5.3)
白血球減少症	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	1 (8.3)	1 (7.1)	0	2 (3.5)	1 (1.8)
汎血球減少症	0	0	1 (33.3)	1 (33.3)	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (1.8)

	Isatuximab (dose level and schedule) + lenalidomide/dexamethasone											
	3 mg/kg Q2W (N=4)		5 mg/kg Q2W (N=3)		10 mg/kg Q2W (N=24)		10 mg/kg QW/Q2W (N=12)		20 mg/kg QW/Q2W (N=14)		All (N=57)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3
免疫系障害	1 (25.0)	1 (25.0)	1 (33.3)	0	1 (4.2)	0	0	0	4 (28.6)	2 (14.3)	7 (12.3)	3 (5.3)
アナフィラキシー反応	1 (25.0)	1 (25.0)	0	0	0	0	0	0	2 (14.3)	2 (14.3)	3 (5.3)	3 (5.3)
季節性アレルギー	0	0	0	0	1 (4.2)	0	0	0	2 (14.3)	0	3 (5.3)	0
薬物過敏症	0	0	1 (33.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0
内分泌障害	0	0	0	0	1 (4.2)	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0
クッシング様症状	0	0	0	0	1 (4.2)	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0
代謝および栄養障害	3 (75.0)	0	2 (66.7)	2 (66.7)	10 (41.7)	3 (12.5)	4 (33.3)	2 (16.7)	6 (42.9)	3 (21.4)	25 (43.9)	10 (17.5)
低カリウム血症	0	0	0	0	5 (20.8)	1 (4.2)	3 (25.0)	1 (8.3)	4 (28.6)	1 (7.1)	12 (21.1)	3 (5.3)
脱水	2 (50.0)	0	1 (33.3)	0	2 (8.3)	0	2 (16.7)	0	1 (7.1)	0	8 (14.0)	0
食欲減退	1 (25.0)	0	0	0	2 (8.3)	0	2 (16.7)	0	1 (7.1)	0	6 (10.5)	0
高カルシウム血症	0	0	1 (33.3)	1 (33.3)	2 (8.3)	0	0	0	0	0	3 (5.3)	1 (1.8)
高血糖	0	0	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	1 (7.1)	1 (7.1)	2 (3.5)	2 (3.5)
低ナトリウム血症	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	1 (8.3)	1 (7.1)	1 (7.1)	2 (3.5)	2 (3.5)
高尿酸血症	0	0	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (1.8)
低リン酸血症	0	0	1 (33.3)	1 (33.3)	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (1.8)
精神障害	2 (50.0)	0	2 (66.7)	0	11 (45.8)	1 (4.2)	3 (25.0)	0	7 (50.0)	0	25 (43.9)	1 (1.8)
不眠症	2 (50.0)	0	2 (66.7)	0	9 (37.5)	1 (4.2)	2 (16.7)	0	3 (21.4)	0	18 (31.6)	1 (1.8)
不安	1 (25.0)	0	1 (33.3)	0	3 (12.5)	0	2 (16.7)	0	1 (7.1)	0	8 (14.0)	0
易刺激性	0	0	0	0	2 (8.3)	0	0	0	1 (7.1)	0	3 (5.3)	0
激越	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (14.3)	0	2 (3.5)	0
うつ病	0	0	0	0	1 (4.2)	0	0	0	1 (7.1)	0	2 (3.5)	0
気分変化	1 (25.0)	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.1)	0	2 (3.5)	0
譫妄	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.1)	0	1 (1.8)	0

	Isatuximab (dose level and schedule) + lenalidomide/dexamethasone											
	3 mg/kg Q2W (N=4)		5 mg/kg Q2W (N=3)		10 mg/kg Q2W (N=24)		10 mg/kg QW/Q2W (N=12)		20 mg/kg QW/Q2W (N=14)		All (N=57)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3
パニック発作	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	0	0	0	1 (1.8)	0
神経系障害	3 (75.0)	0	2 (66.7)	0	13 (54.2)	2 (8.3)	8 (66.7)	0	7 (50.0)	1 (7.1)	33 (57.9)	3 (5.3)
頭痛	1 (25.0)	0	0	0	5 (20.8)	0	4 (33.3)	0	3 (21.4)	0	13 (22.8)	0
浮動性めまい	0	0	1 (33.3)	0	6 (25.0)	0	1 (8.3)	0	1 (7.1)	0	9 (15.8)	0
末梢性ニューロパチー	2 (50.0)	0	1 (33.3)	0	3 (12.5)	0	1 (8.3)	0	2 (14.3)	0	9 (15.8)	0
振戦	0	0	1 (33.3)	0	2 (8.3)	0	0	0	1 (7.1)	0	4 (7.0)	0
感覚鈍麻	1 (25.0)	0	0	0	2 (8.3)	0	0	0	0	0	3 (5.3)	0
錯感覚	0	0	1 (33.3)	0	2 (8.3)	0	0	0	0	0	3 (5.3)	0
記憶障害	0	0	0	0	2 (8.3)	0	0	0	0	0	2 (3.5)	0
下肢静止不能症候群	1 (25.0)	0	0	0	0	0	1 (8.3)	0	0	0	2 (3.5)	0
健忘	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	0	0	0	1 (1.8)	0
無嗅覚	0	0	0	0	1 (4.2)	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0
灼熱感	0	0	0	0	1 (4.2)	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0
認知障害	0	0	1 (33.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0
味覚異常	0	0	0	0	1 (4.2)	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0
頭部動揺	0	0	0	0	1 (4.2)	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0
知覚過敏	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	0	0	0	1 (1.8)	0
神経痛	0	0	0	0	1 (4.2)	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0
末梢性感覚ニューロパチー	1 (25.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0
坐骨神経痛	0	0	0	0	1 (4.2)	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0
痙攣発作	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.1)	1 (7.1)	1 (1.8)	1 (1.8)
副鼻腔炎に伴う頭痛	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	0	0	0	1 (1.8)	0
脊髄圧迫	0	0	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (1.8)
一過性脳虚血発作	0	0	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (1.8)

	Isatuximab (dose level and schedule) + lenalidomide/dexamethasone											
	3 mg/kg Q2W (N=4)		5 mg/kg Q2W (N=3)		10 mg/kg Q2W (N=24)		10 mg/kg QW/Q2W (N=12)		20 mg/kg QW/Q2W (N=14)		All (N=57)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3
眼障害	1 (25.0)	0	1 (33.3)	0	6 (25.0)	0	3 (25.0)	0	5 (35.7)	0	16 (28.1)	0
霧視	1 (25.0)	0	1 (33.3)	0	1 (4.2)	0	0	0	1 (7.1)	0	4 (7.0)	0
流涙増加	0	0	0	0	1 (4.2)	0	0	0	2 (14.3)	0	3 (5.3)	0
眼痛	0	0	0	0	2 (8.3)	0	0	0	0	0	2 (3.5)	0
眼充血	0	0	0	0	0	0	2 (16.7)	0	0	0	2 (3.5)	0
白内障	0	0	0	0	1 (4.2)	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0
アレルギー性結膜炎	0	0	0	0	1 (4.2)	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0
眼乾燥	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.1)	0	1 (1.8)	0
眼部腫脹	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	0	0	0	1 (1.8)	0
緑内障	0	0	0	0	1 (4.2)	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0
眼窩周囲浮腫	0	0	0	0	1 (4.2)	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0
光視症	0	0	0	0	1 (4.2)	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0
網膜症	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	0	0	0	1 (1.8)	0
硝子体浮遊物	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.1)	0	1 (1.8)	0
耳および迷路障害	1 (25.0)	0	0	0	1 (4.2)	0	0	0	0	0	2 (3.5)	0
耳閉	0	0	0	0	1 (4.2)	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0
耳痛	1 (25.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0
耳漏	1 (25.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0
心臓障害	0	0	0	0	3 (12.5)	0	1 (8.3)	0	3 (21.4)	0	7 (12.3)	0
心房細動	0	0	0	0	1 (4.2)	0	0	0	1 (7.1)	0	2 (3.5)	0
動悸	0	0	0	0	2 (8.3)	0	0	0	0	0	2 (3.5)	0
洞性頻脈	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	0	1 (7.1)	0	2 (3.5)	0
徐脈	0	0	0	0	1 (4.2)	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0
チアノーゼ	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.1)	0	1 (1.8)	0

	Isatuximab (dose level and schedule) + lenalidomide/dexamethasone											
	3 mg/kg Q2W (N=4)		5 mg/kg Q2W (N=3)		10 mg/kg Q2W (N=24)		10 mg/kg QW/Q2W (N=12)		20 mg/kg QW/Q2W (N=14)		All (N=57)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3
血管障害	1 (25.0)	0	1 (33.3)	0	9 (37.5)	1 (4.2)	6 (50.0)	2 (16.7)	6 (42.9)	1 (7.1)	23 (40.4)	4 (7.0)
潮紅	0	0	1 (33.3)	0	3 (12.5)	0	3 (25.0)	0	3 (21.4)	0	10 (17.5)	0
高血圧	0	0	0	0	3 (12.5)	0	2 (16.7)	2 (16.7)	2 (14.3)	0	7 (12.3)	2 (3.5)
ほてり	0	0	0	0	1 (4.2)	0	1 (8.3)	0	1 (7.1)	0	3 (5.3)	0
低血圧	0	0	0	0	2 (8.3)	1 (4.2)	0	0	1 (7.1)	1 (7.1)	3 (5.3)	2 (3.5)
血腫	1 (25.0)	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.1)	0	2 (3.5)	0
深部静脈血栓症	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	0	0	0	1 (1.8)	0
高血圧前症	0	0	0	0	1 (4.2)	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0
表在性血栓性静脈炎	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	0	0	0	1 (1.8)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (100)	1 (25.0)	2 (66.7)	0	17 (70.8)	1 (4.2)	6 (50.0)	0	13 (92.9)	4 (28.6)	42 (73.7)	6 (10.5)
呼吸困難	0	0	0	0	9 (37.5)	0	2 (16.7)	0	5 (35.7)	2 (14.3)	16 (28.1)	2 (3.5)
咳嗽	3 (75.0)	0	1 (33.3)	0	6 (25.0)	0	2 (16.7)	0	3 (21.4)	0	15 (26.3)	0
鼻閉	1 (25.0)	0	0	0	4 (16.7)	0	3 (25.0)	0	4 (28.6)	0	12 (21.1)	0
湿性咳嗽	0	0	0	0	4 (16.7)	0	1 (8.3)	0	3 (21.4)	0	8 (14.0)	0
発声障害	0	0	1 (33.3)	0	0	0	2 (16.7)	0	3 (21.4)	0	6 (10.5)	0
口腔咽頭痛	1 (25.0)	0	0	0	1 (4.2)	0	0	0	4 (28.6)	0	6 (10.5)	0
労作性呼吸困難	0	0	0	0	1 (4.2)	0	2 (16.7)	0	1 (7.1)	0	4 (7.0)	0
鼻出血	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	0	2 (14.3)	0	3 (5.3)	0
アレルギー性鼻炎	0	0	0	0	2 (8.3)	0	0	0	1 (7.1)	0	3 (5.3)	0
鼻漏	1 (25.0)	0	0	0	0	0	0	0	2 (14.3)	0	3 (5.3)	0
咽喉刺激感	0	0	0	0	2 (8.3)	0	1 (8.3)	0	0	0	3 (5.3)	0
上気道咳症候群	0	0	0	0	1 (4.2)	0	1 (8.3)	0	1 (7.1)	0	3 (5.3)	0
気管支痙攣	1 (25.0)	1 (25.0)	0	0	0	0	0	0	1 (7.1)	1 (7.1)	2 (3.5)	2 (3.5)
副鼻腔うっ血	0	0	1 (33.3)	0	0	0	0	0	1 (7.1)	0	2 (3.5)	0

	Isatuximab (dose level and schedule) + lenalidomide/dexamethasone											
	3 mg/kg Q2W (N=4)		5 mg/kg Q2W (N=3)		10 mg/kg Q2W (N=24)		10 mg/kg QW/Q2W (N=12)		20 mg/kg QW/Q2W (N=14)		All (N=57)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3
喘息	1 (25.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0
無気肺	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.1)	1 (7.1)	1 (1.8)	1 (1.8)
咽喉乾燥	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.1)	0	1 (1.8)	0
しゃっくり	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.1)	0	1 (1.8)	0
胸膜痛	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	0	0	0	1 (1.8)	0
肺塞栓症	0	0	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (1.8)
肺水腫	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.1)	1 (7.1)	1 (1.8)	1 (1.8)
咽喉絞扼感	0	0	0	0	1 (4.2)	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0
上気道うっ血	0	0	1 (33.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0
喘鳴	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	0	0	0	1 (1.8)	0
胃腸障害	3 (75.0)	0	2 (66.7)	0	20 (83.3)	0	7 (58.3)	0	11 (78.6)	2 (14.3)	43 (75.4)	2 (3.5)
下痢	3 (75.0)	0	2 (66.7)	0	15 (62.5)	0	4 (33.3)	0	6 (42.9)	0	30 (52.6)	0
悪心	2 (50.0)	0	2 (66.7)	0	11 (45.8)	0	1 (8.3)	0	4 (28.6)	0	20 (35.1)	0
嘔吐	1 (25.0)	0	1 (33.3)	0	8 (33.3)	0	1 (8.3)	0	2 (14.3)	0	13 (22.8)	0
便秘	1 (25.0)	0	0	0	6 (25.0)	0	1 (8.3)	0	1 (7.1)	0	9 (15.8)	0
胃食道逆流性疾患	0	0	0	0	3 (12.5)	0	0	0	1 (7.1)	0	4 (7.0)	0
消化不良	1 (25.0)	0	0	0	2 (8.3)	0	0	0	0	0	3 (5.3)	0
腹痛	0	0	0	0	1 (4.2)	0	1 (8.3)	0	0	0	2 (3.5)	0
嚥下障害	1 (25.0)	0	0	0	0	0	1 (8.3)	0	0	0	2 (3.5)	0
鼓腸	0	0	0	0	2 (8.3)	0	0	0	0	0	2 (3.5)	0
痔出血	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	0	1 (7.1)	0	2 (3.5)	0
痔核	1 (25.0)	0	0	0	1 (4.2)	0	0	0	0	0	2 (3.5)	0
口内炎	1 (25.0)	0	0	0	1 (4.2)	0	0	0	0	0	2 (3.5)	0
腹部不快感	0	0	0	0	1 (4.2)	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0
腹部膨満	0	0	0	0	1 (4.2)	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0

	Isatuximab (dose level and schedule) + lenalidomide/dexamethasone											
	3 mg/kg Q2W (N=4)		5 mg/kg Q2W (N=3)		10 mg/kg Q2W (N=24)		10 mg/kg QW/Q2W (N=12)		20 mg/kg QW/Q2W (N=14)		All (N=57)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3
上腹部痛	0	0	0	0	1 (4.2)	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0
腹部圧痛	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.1)	0	1 (1.8)	0
齲歯	0	0	0	0	1 (4.2)	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0
小腸炎	0	0	0	0	1 (4.2)	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0
食中毒	0	0	1 (33.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0
血便排泄	0	0	0	0	1 (4.2)	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0
口腔内痛	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.1)	0	1 (1.8)	0
舌腫脹	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.1)	1 (7.1)	1 (1.8)	1 (1.8)
舌障害	0	0	0	0	1 (4.2)	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0
舌浮腫	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.1)	1 (7.1)	1 (1.8)	1 (1.8)
歯痛	0	0	0	0	1 (4.2)	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0
皮膚および皮下組織障害	3 (75.0)	0	0	0	14 (58.3)	1 (4.2)	5 (41.7)	0	5 (35.7)	0	27 (47.4)	1 (1.8)
そう痒症	1 (25.0)	0	0	0	4 (16.7)	0	1 (8.3)	0	1 (7.1)	0	7 (12.3)	0
多汗症	1 (25.0)	0	0	0	2 (8.3)	0	1 (8.3)	0	0	0	4 (7.0)	0
斑状丘疹状皮疹	0	0	0	0	4 (16.7)	1 (4.2)	0	0	0	0	4 (7.0)	1 (1.8)
皮膚乾燥	0	0	0	0	2 (8.3)	0	1 (8.3)	0	0	0	3 (5.3)	0
寝汗	0	0	0	0	3 (12.5)	0	0	0	0	0	3 (5.3)	0
脱毛症	0	0	0	0	2 (8.3)	0	0	0	0	0	2 (3.5)	0
全身性そう痒症	0	0	0	0	1 (4.2)	0	1 (8.3)	0	0	0	2 (3.5)	0
発疹	0	0	0	0	2 (8.3)	0	0	0	0	0	2 (3.5)	0
皮膚腫瘤	0	0	0	0	2 (8.3)	0	0	0	0	0	2 (3.5)	0
皮膚感作	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	0	1 (7.1)	0	2 (3.5)	0
顔面腫脹	0	0	0	0	1 (4.2)	0	0	0	1 (7.1)	0	2 (3.5)	0
光線角化症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.1)	0	1 (1.8)	0
血性水疱	0	0	0	0	1 (4.2)	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0

	Isatuximab (dose level and schedule) + lenalidomide/dexamethasone											
	3 mg/kg Q2W (N=4)		5 mg/kg Q2W (N=3)		10 mg/kg Q2W (N=24)		10 mg/kg QW/Q2W (N=12)		20 mg/kg QW/Q2W (N=14)		All (N=57)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3
ざ瘡様皮膚炎	0	0	0	0	1 (4.2)	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0
剥脱性皮膚炎	0	0	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (1.8)
薬疹	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	0	0	0	1 (1.8)	0
紅斑	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.1)	0	1 (1.8)	0
爪線状隆起	0	0	0	0	1 (4.2)	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0
斑状皮疹	0	0	0	0	1 (4.2)	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0
皮膚亀裂	0	0	0	0	1 (4.2)	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0
皮膚色素過剰	0	0	0	0	1 (4.2)	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0
皮膚潰瘍	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.1)	0	1 (1.8)	0
蕁麻疹	1 (25.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0
筋骨格系および結合組織障害	3 (75.0)	0	2 (66.7)	0	20 (83.3)	0	5 (41.7)	1 (8.3)	6 (42.9)	1 (7.1)	36 (63.2)	2 (3.5)
筋痙縮	2 (50.0)	0	2 (66.7)	0	6 (25.0)	0	2 (16.7)	0	1 (7.1)	0	13 (22.8)	0
関節痛	0	0	0	0	8 (33.3)	0	2 (16.7)	0	1 (7.1)	0	11 (19.3)	0
筋肉痛	0	0	0	0	6 (25.0)	0	3 (25.0)	0	1 (7.1)	0	10 (17.5)	0
筋骨格系胸痛	0	0	1 (33.3)	0	5 (20.8)	0	1 (8.3)	0	2 (14.3)	0	9 (15.8)	0
背部痛	1 (25.0)	0	1 (33.3)	0	3 (12.5)	0	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0	6 (10.5)	1 (1.8)
骨痛	0	0	0	0	2 (8.3)	0	1 (8.3)	0	3 (21.4)	1 (7.1)	6 (10.5)	1 (1.8)
四肢痛	0	0	1 (33.3)	0	4 (16.7)	0	1 (8.3)	0	0	0	6 (10.5)	0
側腹部痛	1 (25.0)	0	0	0	2 (8.3)	0	0	0	0	0	3 (5.3)	0
筋力低下	0	0	0	0	1 (4.2)	0	1 (8.3)	0	1 (7.1)	0	3 (5.3)	0
筋骨格痛	0	0	1 (33.3)	0	2 (8.3)	0	0	0	0	0	3 (5.3)	0
頚部痛	0	0	0	0	3 (12.5)	0	0	0	0	0	3 (5.3)	0
顎痛	1 (25.0)	0	0	0	1 (4.2)	0	0	0	0	0	2 (3.5)	0
病的骨折	0	0	0	0	2 (8.3)	0	0	0	0	0	2 (3.5)	0
滑液包炎	0	0	0	0	1 (4.2)	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0

	Isatuximab (dose level and schedule) + lenalidomide/dexamethasone											
	3 mg/kg Q2W (N=4)		5 mg/kg Q2W (N=3)		10 mg/kg Q2W (N=24)		10 mg/kg QW/Q2W (N=12)		20 mg/kg QW/Q2W (N=14)		All (N=57)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3
椎間板突出	0	0	0	0	1 (4.2)	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0
関節腫脹	0	0	0	0	1 (4.2)	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0
筋肉内出血	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.1)	0	1 (1.8)	0
筋骨格不快感	0	0	0	0	1 (4.2)	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0
筋骨格硬直	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.1)	0	1 (1.8)	0
足底筋膜炎	0	0	0	0	1 (4.2)	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0
腎および尿路障害	0	0	1 (33.3)	1 (33.3)	6 (25.0)	0	1 (8.3)	0	1 (7.1)	0	9 (15.8)	1 (1.8)
急性腎障害	0	0	0	0	2 (8.3)	0	0	0	0	0	2 (3.5)	0
慢性腎臓病	0	0	0	0	1 (4.2)	0	0	0	1 (7.1)	0	2 (3.5)	0
血尿	0	0	0	0	1 (4.2)	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0
頻尿	0	0	0	0	1 (4.2)	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0
蛋白尿	0	0	1 (33.3)	1 (33.3)	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (1.8)
腎嚢胞	0	0	0	0	1 (4.2)	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0
排尿躊躇	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	0	0	0	1 (1.8)	0
尿失禁	0	0	0	0	1 (4.2)	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0
尿閉	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.1)	0	1 (1.8)	0
生殖系および乳房障害	0	0	0	0	1 (4.2)	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0
骨盤痛	0	0	0	0	1 (4.2)	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (75.0)	1 (25.0)	2 (66.7)	0	18 (75.0)	5 (20.8)	9 (75.0)	2 (16.7)	13 (92.9)	3 (21.4)	45 (78.9)	11 (19.3)
疲労	3 (75.0)	1 (25.0)	2 (66.7)	0	12 (50.0)	1 (4.2)	5 (41.7)	2 (16.7)	6 (42.9)	0	28 (49.1)	4 (7.0)
発熱	1 (25.0)	0	0	0	8 (33.3)	0	5 (41.7)	0	4 (28.6)	0	18 (31.6)	0
末梢性浮腫	0	0	0	0	6 (25.0)	0	1 (8.3)	0	2 (14.3)	0	9 (15.8)	0
胸部不快感	0	0	0	0	2 (8.3)	0	3 (25.0)	0	3 (21.4)	1 (7.1)	8 (14.0)	1 (1.8)

	Isatuximab (dose level and schedule) + lenalidomide/dexamethasone											
	3 mg/kg Q2W (N=4)		5 mg/kg Q2W (N=3)		10 mg/kg Q2W (N=24)		10 mg/kg QW/Q2W (N=12)		20 mg/kg QW/Q2W (N=14)		All (N=57)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3
悪寒	0	0	0	0	2 (8.3)	1 (4.2)	2 (16.7)	0	3 (21.4)	0	7 (12.3)	1 (1.8)
疾患進行	0	0	0	0	2 (8.3)	2 (8.3)	0	0	1 (7.1)	1 (7.1)	3 (5.3)	3 (5.3)
インフルエンザ様疾患	0	0	1 (33.3)	0	0	0	1 (8.3)	0	1 (7.1)	0	3 (5.3)	0
顔面浮腫	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (14.3)	2 (14.3)	2 (3.5)	2 (3.5)
倦怠感	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	0	1 (7.1)	0	2 (3.5)	0
疼痛	0	0	0	0	2 (8.3)	1 (4.2)	0	0	0	0	2 (3.5)	1 (1.8)
無力症	0	0	0	0	1 (4.2)	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0
冷感	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.1)	0	1 (1.8)	0
びくびく感	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.1)	0	1 (1.8)	0
歩行障害	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	0	0	0	1 (1.8)	0
注入部位血管外漏出	0	0	0	0	1 (4.2)	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0
注入部位反応	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.1)	0	1 (1.8)	0
非心臓性胸痛	0	0	0	0	1 (4.2)	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0
臨床検査	1 (25.0)	1 (25.0)	1 (33.3)	1 (33.3)	9 (37.5)	6 (25.0)	3 (25.0)	3 (25.0)	5 (35.7)	3 (21.4)	19 (33.3)	14 (24.6)
好中球数減少	1 (25.0)	1 (25.0)	1 (33.3)	1 (33.3)	3 (12.5)	3 (12.5)	3 (25.0)	3 (25.0)	3 (21.4)	2 (14.3)	11 (19.3)	10 (17.5)
血小板数減少	0	0	0	0	2 (8.3)	2 (8.3)	0	0	2 (14.3)	2 (14.3)	4 (7.0)	4 (7.0)
体重減少	0	0	0	0	2 (8.3)	0	1 (8.3)	0	1 (7.1)	0	4 (7.0)	0
血中クレアチニン増加	0	0	0	0	1 (4.2)	0	1 (8.3)	0	0	0	2 (3.5)	0
腎クレアチニン・クリアランス減少	0	0	0	0	1 (4.2)	0	0	0	1 (7.1)	0	2 (3.5)	0
体重増加	0	0	0	0	2 (8.3)	1 (4.2)	0	0	0	0	2 (3.5)	1 (1.8)
血中ビリルビン増加	0	0	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (1.8)
ヒトメタニューモウイルス検査陽性	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	0	0	0	1 (1.8)	0
国際標準比増加	0	0	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (1.8)
傷害、中毒および処置合併症	1 (25.0)	1 (25.0)	0	0	18 (75.0)	2 (8.3)	7 (58.3)	0	12 (85.7)	4 (28.6)	38 (66.7)	7 (12.3)

	Isatuximab (dose level and schedule) + lenalidomide/dexamethasone											
	3 mg/kg Q2W (N=4)		5 mg/kg Q2W (N=3)		10 mg/kg Q2W (N=24)		10 mg/kg QW/Q2W (N=12)		20 mg/kg QW/Q2W (N=14)		All (N=57)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3
注入に伴う反応	1 (25.0)	1 (25.0)	0	0	13 (54.2)	1 (4.2)	7 (58.3)	0	11 (78.6)	3 (21.4)	32 (56.1)	5 (8.8)
転倒	0	0	0	0	4 (16.7)	0	1 (8.3)	0	1 (7.1)	1 (7.1)	6 (10.5)	1 (1.8)
挫傷	0	0	0	0	3 (12.5)	0	0	0	1 (7.1)	0	4 (7.0)	0
肉離れ	0	0	0	0	1 (4.2)	0	0	0	1 (7.1)	0	2 (3.5)	0
関節損傷	0	0	0	0	1 (4.2)	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0
処置による出血	0	0	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (1.8)
歯牙損傷	0	0	0	0	1 (4.2)	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0
外傷性骨折	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.1)	1 (7.1)	1 (1.8)	1 (1.8)

TEAE: Treatment emergent adverse event, SOC: System organ class, PT: Preferred term
MEDDRA 19.0
n (%) = number and percentage of patients with at least one TEAE
Note: Table sorted by SOC internationally agreed order and by decreasing frequency of PT for all grades in All group
PGM=PRODOPS/SAR650984/OVERALL/CTD_2019_IPDMM_JP_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_teae_tcd11863_s_t_j.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_teae_tcd11863_s_t_j_i.rtf (16JAN2019 6:59)

表 4 - TCD11863 試験における治験薬との因果関係が否定できない TEAE（全 Grade 及び Grade 3 以上）ー全ての投与集団／安全性解析対象集団

	Isatuximab (dose level and schedule) + lenalidomide/dexamethasone											
	3 mg/kg Q2W (N=4)		5 mg/kg Q2W (N=3)		10 mg/kg Q2W (N=24)		10 mg/kg QW/Q2W (N=12)		20 mg/kg QW/Q2W (N=14)		All (N=57)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3
Any class	4 (100)	3 (75.0)	3 (100)	2 (66.7)	24 (100)	15 (62.5)	12 (100)	8 (66.7)	14 (100)	12 (85.7)	57 (100)	40 (70.2)
感染症および寄生虫症	2 (50.0)	0	1 (33.3)	0	6 (25.0)	2 (8.3)	3 (25.0)	0	3 (21.4)	3 (21.4)	15 (26.3)	5 (8.8)
上気道感染	1 (25.0)	0	1 (33.3)	0	2 (8.3)	0	0	0	0	0	4 (7.0)	0
口腔カンジダ症	0	0	0	0	2 (8.3)	0	1 (8.3)	0	0	0	3 (5.3)	0
肺感染	0	0	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	1 (7.1)	1 (7.1)	2 (3.5)	2 (3.5)
肺炎	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (14.3)	2 (14.3)	2 (3.5)	2 (3.5)
気管支炎	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	0	0	0	1 (1.8)	0
インフルエンザ	0	0	0	0	1 (4.2)	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0
好中球減少性感染	0	0	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (1.8)
咽頭炎	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	0	0	0	1 (1.8)	0
副鼻腔炎	1 (25.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0	1 (1.8)	1 (1.8)
前立腺癌	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0	1 (1.8)	1 (1.8)
血液およびリンパ系障害	1 (25.0)	1 (25.0)	2 (66.7)	1 (33.3)	12 (50.0)	8 (33.3)	5 (41.7)	4 (33.3)	6 (42.9)	5 (35.7)	26 (45.6)	19 (33.3)
好中球減少症	1 (25.0)	1 (25.0)	1 (33.3)	0	4 (16.7)	4 (16.7)	4 (33.3)	3 (25.0)	1 (7.1)	1 (7.1)	11 (19.3)	9 (15.8)
貧血	0	0	0	0	5 (20.8)	2 (8.3)	1 (8.3)	1 (8.3)	4 (28.6)	3 (21.4)	10 (17.5)	6 (10.5)
血小板減少症	0	0	0	0	5 (20.8)	4 (16.7)	0	0	3 (21.4)	2 (14.3)	8 (14.0)	6 (10.5)
発熱性好中球減少症	0	0	0	0	2 (8.3)	2 (8.3)	0	0	0	0	2 (3.5)	2 (3.5)
白血球減少症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.1)	0	1 (1.8)	0

	Isatuximab (dose level and schedule) + lenalidomide/dexamethasone											
	3 mg/kg Q2W (N=4)		5 mg/kg Q2W (N=3)		10 mg/kg Q2W (N=24)		10 mg/kg QW/Q2W (N=12)		20 mg/kg QW/Q2W (N=14)		All (N=57)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3
汎血球減少症	0	0	1 (33.3)	1 (33.3)	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (1.8)
免疫系障害	1 (25.0)	1 (25.0)	0	0	0	0	0	0	2 (14.3)	2 (14.3)	3 (5.3)	3 (5.3)
アナフィラキシー反応	1 (25.0)	1 (25.0)	0	0	0	0	0	0	2 (14.3)	2 (14.3)	3 (5.3)	3 (5.3)
内分泌障害	0	0	0	0	1 (4.2)	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0
クッシング様症状	0	0	0	0	1 (4.2)	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0
代謝および栄養障害	0	0	0	0	2 (8.3)	1 (4.2)	1 (8.3)	0	4 (28.6)	2 (14.3)	7 (12.3)	3 (5.3)
低カリウム血症	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (21.4)	1 (7.1)	3 (5.3)	1 (1.8)
食欲減退	0	0	0	0	1 (4.2)	0	1 (8.3)	0	0	0	2 (3.5)	0
高血糖	0	0	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	1 (7.1)	1 (7.1)	2 (3.5)	2 (3.5)
精神障害	1 (25.0)	0	2 (66.7)	0	11 (45.8)	1 (4.2)	2 (16.7)	0	5 (35.7)	0	21 (36.8)	1 (1.8)
不眠症	1 (25.0)	0	2 (66.7)	0	9 (37.5)	1 (4.2)	2 (16.7)	0	3 (21.4)	0	17 (29.8)	1 (1.8)
不安	0	0	1 (33.3)	0	3 (12.5)	0	1 (8.3)	0	1 (7.1)	0	6 (10.5)	0
易刺激性	0	0	0	0	2 (8.3)	0	0	0	1 (7.1)	0	3 (5.3)	0
激越	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (14.3)	0	2 (3.5)	0
気分変化	1 (25.0)	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.1)	0	2 (3.5)	0
神経系障害	2 (50.0)	0	1 (33.3)	0	7 (29.2)	1 (4.2)	5 (41.7)	0	3 (21.4)	0	18 (31.6)	1 (1.8)
頭痛	0	0	0	0	1 (4.2)	0	2 (16.7)	0	2 (14.3)	0	5 (8.8)	0
末梢性ニューロパチー	2 (50.0)	0	0	0	1 (4.2)	0	1 (8.3)	0	0	0	4 (7.0)	0
浮動性めまい	0	0	0	0	2 (8.3)	0	1 (8.3)	0	0	0	3 (5.3)	0
記憶障害	0	0	0	0	2 (8.3)	0	0	0	0	0	2 (3.5)	0
下肢静止不能症候群	1 (25.0)	0	0	0	0	0	1 (8.3)	0	0	0	2 (3.5)	0

	Isatuximab (dose level and schedule) + lenalidomide/dexamethasone											
	3 mg/kg Q2W (N=4)		5 mg/kg Q2W (N=3)		10 mg/kg Q2W (N=24)		10 mg/kg QW/Q2W (N=12)		20 mg/kg QW/Q2W (N=14)		All (N=57)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3
振戦	0	0	0	0	1 (4.2)	0	0	0	1 (7.1)	0	2 (3.5)	0
健忘	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	0	0	0	1 (1.8)	0
認知障害	0	0	1 (33.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0
味覚異常	0	0	0	0	1 (4.2)	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0
頭部動揺	0	0	0	0	1 (4.2)	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0
知覚過敏	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	0	0	0	1 (1.8)	0
錯感覚	0	0	1 (33.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0
末梢性感覚ニューロパチー	1 (25.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0
一過性脳虚血発作	0	0	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (1.8)
眼障害	1 (25.0)	0	0	0	3 (12.5)	0	3 (25.0)	0	5 (35.7)	0	12 (21.1)	0
霧視	1 (25.0)	0	0	0	1 (4.2)	0	0	0	1 (7.1)	0	3 (5.3)	0
流涙増加	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (14.3)	0	2 (3.5)	0
眼充血	0	0	0	0	0	0	2 (16.7)	0	0	0	2 (3.5)	0
白内障	0	0	0	0	1 (4.2)	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0
眼乾燥	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.1)	0	1 (1.8)	0
眼部腫脹	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	0	0	0	1 (1.8)	0
緑内障	0	0	0	0	1 (4.2)	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0
眼窩周囲浮腫	0	0	0	0	1 (4.2)	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0
網膜症	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	0	0	0	1 (1.8)	0
硝子体浮遊物	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.1)	0	1 (1.8)	0
心臓障害	0	0	0	0	1 (4.2)	0	0	0	2 (14.3)	0	3 (5.3)	0
チアノーゼ	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.1)	0	1 (1.8)	0
動悸	0	0	0	0	1 (4.2)	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0
洞性頻脈	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.1)	0	1 (1.8)	0

	Isatuximab (dose level and schedule) + lenalidomide/dexamethasone											
	3 mg/kg Q2W (N=4)		5 mg/kg Q2W (N=3)		10 mg/kg Q2W (N=24)		10 mg/kg QW/Q2W (N=12)		20 mg/kg QW/Q2W (N=14)		All (N=57)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3
血管障害	0	0	1 (33.3)	0	7 (29.2)	1 (4.2)	6 (50.0)	2 (16.7)	6 (42.9)	1 (7.1)	20 (35.1)	4 (7.0)
潮紅	0	0	1 (33.3)	0	3 (12.5)	0	3 (25.0)	0	3 (21.4)	0	10 (17.5)	0
高血圧	0	0	0	0	2 (8.3)	0	2 (16.7)	2 (16.7)	1 (7.1)	0	5 (8.8)	2 (3.5)
低血圧	0	0	0	0	2 (8.3)	1 (4.2)	0	0	1 (7.1)	1 (7.1)	3 (5.3)	2 (3.5)
ほてり	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	0	1 (7.1)	0	2 (3.5)	0
深部静脈血栓症	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	0	0	0	1 (1.8)	0
表在性血栓性静脈炎	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	0	0	0	1 (1.8)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (25.0)	1 (25.0)	0	0	8 (33.3)	1 (4.2)	4 (33.3)	0	12 (85.7)	4 (28.6)	25 (43.9)	6 (10.5)
呼吸困難	0	0	0	0	5 (20.8)	0	2 (16.7)	0	4 (28.6)	2 (14.3)	11 (19.3)	2 (3.5)
咳嗽	0	0	0	0	1 (4.2)	0	0	0	3 (21.4)	0	4 (7.0)	0
発声障害	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	0	3 (21.4)	0	4 (7.0)	0
鼻閉	0	0	0	0	1 (4.2)	0	2 (16.7)	0	1 (7.1)	0	4 (7.0)	0
咽喉刺激感	0	0	0	0	2 (8.3)	0	1 (8.3)	0	0	0	3 (5.3)	0
気管支痙攣	1 (25.0)	1 (25.0)	0	0	0	0	0	0	1 (7.1)	1 (7.1)	2 (3.5)	2 (3.5)
労作性呼吸困難	0	0	0	0	0	0	2 (16.7)	0	0	0	2 (3.5)	0
アレルギー性鼻炎	0	0	0	0	1 (4.2)	0	0	0	1 (7.1)	0	2 (3.5)	0
鼻漏	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (14.3)	0	2 (3.5)	0
無気肺	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.1)	1 (7.1)	1 (1.8)	1 (1.8)
咽喉乾燥	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.1)	0	1 (1.8)	0
口腔咽頭痛	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.1)	0	1 (1.8)	0
肺塞栓症	0	0	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (1.8)
肺水腫	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.1)	1 (7.1)	1 (1.8)	1 (1.8)
副鼻腔うっ血	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.1)	0	1 (1.8)	0
咽喉絞扼感	0	0	0	0	1 (4.2)	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0

	Isatuximab (dose level and schedule) + lenalidomide/dexamethasone											
	3 mg/kg Q2W (N=4)		5 mg/kg Q2W (N=3)		10 mg/kg Q2W (N=24)		10 mg/kg QW/Q2W (N=12)		20 mg/kg QW/Q2W (N=14)		All (N=57)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3
上気道咳症候群	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	0	0	0	1 (1.8)	0
喘鳴	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	0	0	0	1 (1.8)	0
胃腸障害	3 (75.0)	0	1 (33.3)	0	18 (75.0)	0	6 (50.0)	0	10 (71.4)	2 (14.3)	38 (66.7)	2 (3.5)
下痢	3 (75.0)	0	1 (33.3)	0	12 (50.0)	0	3 (25.0)	0	6 (42.9)	0	25 (43.9)	0
悪心	0	0	1 (33.3)	0	6 (25.0)	0	1 (8.3)	0	4 (28.6)	0	12 (21.1)	0
嘔吐	0	0	0	0	4 (16.7)	0	1 (8.3)	0	2 (14.3)	0	7 (12.3)	0
便秘	0	0	0	0	2 (8.3)	0	1 (8.3)	0	0	0	3 (5.3)	0
消化不良	1 (25.0)	0	0	0	2 (8.3)	0	0	0	0	0	3 (5.3)	0
胃食道逆流性疾患	0	0	0	0	2 (8.3)	0	0	0	1 (7.1)	0	3 (5.3)	0
嚥下障害	1 (25.0)	0	0	0	0	0	1 (8.3)	0	0	0	2 (3.5)	0
腹痛	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	0	0	0	1 (1.8)	0
痔出血	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	0	0	0	1 (1.8)	0
舌腫脹	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.1)	1 (7.1)	1 (1.8)	1 (1.8)
舌障害	0	0	0	0	1 (4.2)	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0
舌浮腫	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.1)	1 (7.1)	1 (1.8)	1 (1.8)
皮膚および皮下組織障害	3 (75.0)	0	0	0	10 (41.7)	1 (4.2)	3 (25.0)	0	2 (14.3)	0	18 (31.6)	1 (1.8)
そう痒症	1 (25.0)	0	0	0	3 (12.5)	0	1 (8.3)	0	1 (7.1)	0	6 (10.5)	0
斑状丘疹状皮疹	0	0	0	0	3 (12.5)	1 (4.2)	0	0	0	0	3 (5.3)	1 (1.8)
皮膚乾燥	0	0	0	0	1 (4.2)	0	1 (8.3)	0	0	0	2 (3.5)	0
多汗症	1 (25.0)	0	0	0	0	0	1 (8.3)	0	0	0	2 (3.5)	0
全身性そう痒症	0	0	0	0	1 (4.2)	0	1 (8.3)	0	0	0	2 (3.5)	0
ざ瘡様皮膚炎	0	0	0	0	1 (4.2)	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0
剥脱性皮膚炎	0	0	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (1.8)
紅斑	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.1)	0	1 (1.8)	0

	Isatuximab (dose level and schedule) + lenalidomide/dexamethasone											
	3 mg/kg Q2W (N=4)		5 mg/kg Q2W (N=3)		10 mg/kg Q2W (N=24)		10 mg/kg QW/Q2W (N=12)		20 mg/kg QW/Q2W (N=14)		All (N=57)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3
寝汗	0	0	0	0	1 (4.2)	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0
発疹	0	0	0	0	1 (4.2)	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0
斑状皮疹	0	0	0	0	1 (4.2)	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0
皮膚色素過剰	0	0	0	0	1 (4.2)	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0
顔面腫脹	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.1)	0	1 (1.8)	0
蕁麻疹	1 (25.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0
筋骨格系および結合組織障害	2 (50.0)	0	2 (66.7)	0	10 (41.7)	0	4 (33.3)	0	1 (7.1)	0	19 (33.3)	0
筋痙縮	2 (50.0)	0	2 (66.7)	0	6 (25.0)	0	2 (16.7)	0	1 (7.1)	0	13 (22.8)	0
筋肉痛	0	0	0	0	4 (16.7)	0	3 (25.0)	0	0	0	7 (12.3)	0
関節痛	0	0	0	0	1 (4.2)	0	1 (8.3)	0	1 (7.1)	0	3 (5.3)	0
筋力低下	0	0	0	0	1 (4.2)	0	1 (8.3)	0	0	0	2 (3.5)	0
四肢痛	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	0	0	0	1 (1.8)	0
腎および尿路障害	0	0	0	0	1 (4.2)	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0
慢性腎臓病	0	0	0	0	1 (4.2)	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (50.0)	1 (25.0)	1 (33.3)	0	12 (50.0)	1 (4.2)	8 (66.7)	2 (16.7)	12 (85.7)	2 (14.3)	35 (61.4)	6 (10.5)
疲労	2 (50.0)	1 (25.0)	1 (33.3)	0	8 (33.3)	1 (4.2)	5 (41.7)	2 (16.7)	6 (42.9)	0	22 (38.6)	4 (7.0)
胸部不快感	0	0	0	0	2 (8.3)	0	3 (25.0)	0	3 (21.4)	1 (7.1)	8 (14.0)	1 (1.8)
末梢性浮腫	0	0	0	0	5 (20.8)	0	0	0	2 (14.3)	0	7 (12.3)	0
発熱	0	0	0	0	3 (12.5)	0	2 (16.7)	0	2 (14.3)	0	7 (12.3)	0
悪寒	0	0	0	0	1 (4.2)	0	1 (8.3)	0	2 (14.3)	0	4 (7.0)	0
顔面浮腫	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (14.3)	2 (14.3)	2 (3.5)	2 (3.5)
インフルエンザ様疾患	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	0	1 (7.1)	0	2 (3.5)	0
無力症	0	0	0	0	1 (4.2)	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0

	Isatuximab (dose level and schedule) + lenalidomide/dexamethasone											
	3 mg/kg Q2W (N=4)		5 mg/kg Q2W (N=3)		10 mg/kg Q2W (N=24)		10 mg/kg QW/Q2W (N=12)		20 mg/kg QW/Q2W (N=14)		All (N=57)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3
冷感	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.1)	0	1 (1.8)	0
びくびく感	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.1)	0	1 (1.8)	0
歩行障害	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	0	0	0	1 (1.8)	0
注入部位反応	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.1)	0	1 (1.8)	0
非心臓性胸痛	0	0	0	0	1 (4.2)	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0
臨床検査	1 (25.0)	1 (25.0)	1 (33.3)	1 (33.3)	7 (29.2)	5 (20.8)	3 (25.0)	3 (25.0)	5 (35.7)	3 (21.4)	17 (29.8)	13 (22.8)
好中球数減少	1 (25.0)	1 (25.0)	1 (33.3)	1 (33.3)	3 (12.5)	3 (12.5)	3 (25.0)	3 (25.0)	3 (21.4)	2 (14.3)	11 (19.3)	10 (17.5)
血小板数減少	0	0	0	0	2 (8.3)	2 (8.3)	0	0	2 (14.3)	2 (14.3)	4 (7.0)	4 (7.0)
腎クレアチニン・クリアランス減少	0	0	0	0	1 (4.2)	0	0	0	1 (7.1)	0	2 (3.5)	0
体重減少	0	0	0	0	1 (4.2)	0	0	0	1 (7.1)	0	2 (3.5)	0
体重増加	0	0	0	0	2 (8.3)	1 (4.2)	0	0	0	0	2 (3.5)	1 (1.8)
血中ビリルビン増加	0	0	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (1.8)
傷害、中毒および処置合併症	1 (25.0)	1 (25.0)	0	0	13 (54.2)	1 (4.2)	7 (58.3)	0	11 (78.6)	3 (21.4)	32 (56.1)	5 (8.8)
注入に伴う反応	1 (25.0)	1 (25.0)	0	0	13 (54.2)	1 (4.2)	7 (58.3)	0	11 (78.6)	3 (21.4)	32 (56.1)	5 (8.8)
挫傷	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.1)	0	1 (1.8)	0

TEAE: Treatment emergent adverse event, SOC: System organ class, PT: Preferred term
MEDDRA 19.0
n (%) = number and percentage of patients with at least one treatment-related TEAE
Note: Table sorted by SOC internationally agreed order and by decreasing frequency of PT for all grades in All group
PGM=PRODOPS/SAR650984/OVERALL/CTD_2019_IPDMM_JP_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_related_tcd11863_s_t_j.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_related_tcd11863_s_t_j_i.rtf (16JAN2019 6:23)

表 5 - TCD11863 試験における全ての重篤な TEAE（全 Grade 及び Grade 3 以上）ー全ての投与集団／安全性解析対象集団

	Isatuximab (dose level and schedule) + lenalidomide/dexamethasone											
	3 mg/kg Q2W (N=4)		5 mg/kg Q2W (N=3)		10 mg/kg Q2W (N=24)		10 mg/kg QW/Q2W (N=12)		20 mg/kg QW/Q2W (N=14)		All (N=57)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3
Any class	2 (50.0)	1 (25.0)	1 (33.3)	1 (33.3)	15 (62.5)	12 (50.0)	7 (58.3)	6 (50.0)	7 (50.0)	7 (50.0)	32 (56.1)	27 (47.4)
感染症および寄生虫症	1 (25.0)	0	1 (33.3)	1 (33.3)	8 (33.3)	7 (29.2)	3 (25.0)	3 (25.0)	3 (21.4)	3 (21.4)	16 (28.1)	14 (24.6)
肺炎	0	0	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (4.2)	1 (4.2)	1 (8.3)	1 (8.3)	2 (14.3)	2 (14.3)	5 (8.8)	5 (8.8)
肺感染	0	0	0	0	2 (8.3)	2 (8.3)	0	0	1 (7.1)	1 (7.1)	3 (5.3)	3 (5.3)
細菌性敗血症	0	0	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (1.8)
気管支炎	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0	1 (1.8)	1 (1.8)
ウイルス性気管支炎	0	0	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (1.8)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	1 (25.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0
好中球減少性感染	0	0	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (1.8)
パラインフルエンザウイルス性肺炎	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0	1 (1.8)	1 (1.8)
ウイルス性肺炎	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0	1 (1.8)	1 (1.8)
ＲＳウイルス感染	0	0	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (1.8)
上気道感染	0	0	0	0	1 (4.2)	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0
ウイルス性上気道感染	0	0	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (1.8)
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）	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0	1 (1.8)	1 (1.8)
前立腺癌	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0	1 (1.8)	1 (1.8)
血液およびリンパ系障害	0	0	0	0	3 (12.5)	3 (12.5)	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0	4 (7.0)	4 (7.0)
発熱性好中球減少症	0	0	0	0	3 (12.5)	3 (12.5)	0	0	0	0	3 (5.3)	3 (5.3)
貧血	0	0	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (1.8)
白血球減少症	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0	1 (1.8)	1 (1.8)

	Isatuximab (dose level and schedule) + lenalidomide/dexamethasone											
	3 mg/kg Q2W (N=4)		5 mg/kg Q2W (N=3)		10 mg/kg Q2W (N=24)		10 mg/kg QW/Q2W (N=12)		20 mg/kg QW/Q2W (N=14)		All (N=57)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3
免疫系障害	1 (25.0)	1 (25.0)	0	0	0	0	0	0	2 (14.3)	2 (14.3)	3 (5.3)	3 (5.3)
アナフィラキシー反応	1 (25.0)	1 (25.0)	0	0	0	0	0	0	2 (14.3)	2 (14.3)	3 (5.3)	3 (5.3)
代謝および栄養障害	1 (25.0)	0	0	0	1 (4.2)	0	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0	3 (5.3)	1 (1.8)
食欲減退	1 (25.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0
高カルシウム血症	0	0	0	0	1 (4.2)	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0
低カリウム血症	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	0	0	0	1 (1.8)	0
低ナトリウム血症	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0	1 (1.8)	1 (1.8)
神経系障害	0	0	0	0	2 (8.3)	2 (8.3)	0	0	1 (7.1)	1 (7.1)	3 (5.3)	3 (5.3)
痙攣発作	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.1)	1 (7.1)	1 (1.8)	1 (1.8)
脊髄圧迫	0	0	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (1.8)
一過性脳虚血発作	0	0	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (1.8)
血管障害	0	0	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	1 (8.3)	1 (8.3)	1 (7.1)	1 (7.1)	3 (5.3)	3 (5.3)
低血圧	0	0	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	1 (7.1)	1 (7.1)	2 (3.5)	2 (3.5)
高血圧	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0	1 (1.8)	1 (1.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (25.0)	1 (25.0)	0	0	3 (12.5)	1 (4.2)	0	0	2 (14.3)	2 (14.3)	6 (10.5)	4 (7.0)
呼吸困難	0	0	0	0	1 (4.2)	0	0	0	1 (7.1)	1 (7.1)	2 (3.5)	1 (1.8)
無気肺	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.1)	1 (7.1)	1 (1.8)	1 (1.8)
気管支痙攣	1 (25.0)	1 (25.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (1.8)
咳嗽	0	0	0	0	1 (4.2)	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0
肺塞栓症	0	0	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (1.8)
肺水腫	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.1)	1 (7.1)	1 (1.8)	1 (1.8)

	Isatuximab (dose level and schedule) + lenalidomide/dexamethasone											
	3 mg/kg Q2W (N=4)		5 mg/kg Q2W (N=3)		10 mg/kg Q2W (N=24)		10 mg/kg QW/Q2W (N=12)		20 mg/kg QW/Q2W (N=14)		All (N=57)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3
胃腸障害	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.1)	1 (7.1)	1 (1.8)	1 (1.8)
舌浮腫	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.1)	1 (7.1)	1 (1.8)	1 (1.8)
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	1 (8.3)	1 (7.1)	1 (7.1)	2 (3.5)	2 (3.5)
背部痛	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0	1 (1.8)	1 (1.8)
骨痛	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.1)	1 (7.1)	1 (1.8)	1 (1.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (25.0)	0	0	0	4 (16.7)	3 (12.5)	2 (16.7)	1 (8.3)	3 (21.4)	2 (14.3)	10 (17.5)	6 (10.5)
発熱	0	0	0	0	1 (4.2)	0	2 (16.7)	0	1 (7.1)	0	4 (7.0)	0
疾患進行	0	0	0	0	2 (8.3)	2 (8.3)	0	0	1 (7.1)	1 (7.1)	3 (5.3)	3 (5.3)
疲労	1 (25.0)	0	0	0	1 (4.2)	0	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0	3 (5.3)	1 (1.8)
顔面浮腫	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.1)	1 (7.1)	1 (1.8)	1 (1.8)
疼痛	0	0	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (1.8)
臨床検査	0	0	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (1.8)
血中ビリルビン増加	0	0	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (1.8)
傷害、中毒および処置合併症	1 (25.0)	1 (25.0)	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	1 (8.3)	0	3 (21.4)	3 (21.4)	6 (10.5)	5 (8.8)
注入に伴う反応	1 (25.0)	1 (25.0)	0	0	0	0	0	0	2 (14.3)	2 (14.3)	3 (5.3)	3 (5.3)
転倒	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	0	0	0	1 (1.8)	0
処置による出血	0	0	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (1.8)
外傷性骨折	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.1)	1 (7.1)	1 (1.8)	1 (1.8)

TEAE: Treatment emergent adverse event, SOC: System organ class, PT: Preferred term
MEDDRA 19.0
n (%) = number and percentage of patients with at least one serious TEAE
Note: Table sorted by SOC internationally agreed order and by decreasing frequency of PT for all grades in All group

	Isatuximab (dose level and schedule) + lenalidomide/dexamethasone											
	3 mg/kg Q2W (N=4)		5 mg/kg Q2W (N=3)		10 mg/kg Q2W (N=24)		10 mg/kg QW/Q2W (N=12)		20 mg/kg QW/Q2W (N=14)		All (N=57)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3

PGM=PRODOPS/SAR650984/OVERALL/CTD_2019_IPDMM_JP_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_serious_tcd11863_s_t_j.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_serious_tcd11863_s_t_j_i.rtf (16JAN2019 6:37)

表 6 - TCD11863 試験における治験薬との因果関係が否定できない重篤な TEAE（全 Grade 及び Grade 3 以上）－全ての投与集団／安全性解析対象集団

	Isatuximab (dose level and schedule) + lenalidomide/dexamethasone											
	3 mg/kg Q2W (N=4)		5 mg/kg Q2W (N=3)		10 mg/kg Q2W (N=24)		10 mg/kg QW/Q2W (N=12)		20 mg/kg QW/Q2W (N=14)		All (N=57)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3
Any class	1 (25.0)	1 (25.0)	0	0	7 (29.2)	6 (25.0)	2 (16.7)	2 (16.7)	6 (42.9)	6 (42.9)	16 (28.1)	15 (26.3)
感染症および寄生虫症	0	0	0	0	2 (8.3)	2 (8.3)	0	0	3 (21.4)	3 (21.4)	5 (8.8)	5 (8.8)
肺感染	0	0	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	1 (7.1)	1 (7.1)	2 (3.5)	2 (3.5)
肺炎	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (14.3)	2 (14.3)	2 (3.5)	2 (3.5)
好中球減少性感染	0	0	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (1.8)
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）	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0	1 (1.8)	1 (1.8)
前立腺癌	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0	1 (1.8)	1 (1.8)
血液およびリンパ系障害	0	0	0	0	2 (8.3)	2 (8.3)	0	0	0	0	2 (3.5)	2 (3.5)
発熱性好中球減少症	0	0	0	0	2 (8.3)	2 (8.3)	0	0	0	0	2 (3.5)	2 (3.5)

	Isatuximab (dose level and schedule) + lenalidomide/dexamethasone											
	3 mg/kg Q2W (N=4)		5 mg/kg Q2W (N=3)		10 mg/kg Q2W (N=24)		10 mg/kg QW/Q2W (N=12)		20 mg/kg QW/Q2W (N=14)		All (N=57)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3
免疫系障害	1 (25.0)	1 (25.0)	0	0	0	0	0	0	2 (14.3)	2 (14.3)	3 (5.3)	3 (5.3)
アナフィラキシー反応	1 (25.0)	1 (25.0)	0	0	0	0	0	0	2 (14.3)	2 (14.3)	3 (5.3)	3 (5.3)
神経系障害	0	0	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (1.8)
一過性脳虚血発作	0	0	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (1.8)
血管障害	0	0	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	1 (8.3)	1 (8.3)	1 (7.1)	1 (7.1)	3 (5.3)	3 (5.3)
低血圧	0	0	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	1 (7.1)	1 (7.1)	2 (3.5)	2 (3.5)
高血圧	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0	1 (1.8)	1 (1.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (25.0)	1 (25.0)	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	2 (14.3)	2 (14.3)	4 (7.0)	4 (7.0)
無気肺	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.1)	1 (7.1)	1 (1.8)	1 (1.8)
気管支痙攣	1 (25.0)	1 (25.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (1.8)
呼吸困難	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.1)	1 (7.1)	1 (1.8)	1 (1.8)
肺塞栓症	0	0	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (1.8)
肺水腫	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.1)	1 (7.1)	1 (1.8)	1 (1.8)
胃腸障害	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.1)	1 (7.1)	1 (1.8)	1 (1.8)
舌浮腫	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.1)	1 (7.1)	1 (1.8)	1 (1.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	0	0	1 (4.2)	0	1 (8.3)	1 (8.3)	2 (14.3)	1 (7.1)	4 (7.0)	2 (3.5)
発熱	0	0	0	0	1 (4.2)	0	1 (8.3)	0	1 (7.1)	0	3 (5.3)	0
顔面浮腫	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.1)	1 (7.1)	1 (1.8)	1 (1.8)
疲労	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0	1 (1.8)	1 (1.8)
臨床検査	0	0	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (1.8)

	Isatuximab (dose level and schedule) + lenalidomide/dexamethasone											
	3 mg/kg Q2W (N=4)		5 mg/kg Q2W (N=3)		10 mg/kg Q2W (N=24)		10 mg/kg QW/Q2W (N=12)		20 mg/kg QW/Q2W (N=14)		All (N=57)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3
血中ビリルビン増加	0	0	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (1.8)
傷害、中毒および処置合併症	1 (25.0)	1 (25.0)	0	0	0	0	0	0	2 (14.3)	2 (14.3)	3 (5.3)	3 (5.3)
注入に伴う反応	1 (25.0)	1 (25.0)	0	0	0	0	0	0	2 (14.3)	2 (14.3)	3 (5.3)	3 (5.3)

TEAE: Treatment emergent adverse event, SOC: System organ class, PT: Preferred term
MEDDRA 19.0
n (%) = number and percentage of patients with at least one serious treatment-related TEAE
Note: Table sorted by SOC internationally agreed order and by decreasing frequency of PT for all grades in All group
PGM=PRODOPS/SAR650984/OVERALL/CTD_2019_IPDMM_JP_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_serrel_tcd11863_s_t_j.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_serrel_tcd11863_s_t_j_i.rtf (16JAN2019 6:47)

2.1.3 個別症例の詳細

死亡、その他の重篤な有害事象、及びその他の重要な有害事象の個別症例の詳細を Module 5.3.3.2-1 TCD11863 [15.3.3 Comprehensive list of all patient number/narratives] に示す。

2.2 未治療の多発性骨髄腫患者を対象としたイサツキシマブとボルテゾミブをベースとしたレジメンとの併用療法の海外第 1b 相試験（TCD13983 試験、参考資料）

Module 5.3.3.2-2 [TCD13983]

2.2.1 TCD13983 試験 概要

治験実施計画書の識別コード：TCD13983

治験の標題：

A Dose Escalation, Safety, Pharmacokinetic, Pharmacodynamic and Preliminary Efficacy Study of SAR650984 (isatuximab) Administered Intravenously in Combination with Bortezomib-based Regimens in Adult Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma Non Eligible for Transplantation

造血幹細胞移植が適応とならない未治療の多発性骨髄腫患者を対象とした、ボルテゾミブをベースとしたレジメンとの併用でイサツキシマブを静脈内投与したときの安全性、薬物動態、薬力学及び予備的な有効性を検討する用量漸増試験

治験責任医師又は治験調整医師：[redacted], Spain, Europe

治験実施医療機関：本治験の ICBd パートは、スペインの 3 施設及びイタリアの 2 施設で実施された。

公表文献：該当なし

治験期間：

最初の患者の組入れ日：2015 年 9 月 30 日

最後の患者の完了日：2017 年 9 月 22 日（ICBd 療法のデータカットオフ日、試験は進行中）

開発のフェーズ：第 1b 相

主要目的：

- 造血幹細胞移植が適応とならない未治療の多発性骨髄腫患者を対象として、ICBd 療法としてボルテゾミブ（ベルケイド®）＋シクロホスファミド＋デキサメタゾンと併用した際のイサツキシマブの最大耐量及び推奨用量を、確認された用量制限毒性（DLT）に基づいて決定する。
- ICBd 療法として選択された用量でイサツキシマブを併用した際の安全性及び有効性（国際骨髄腫作業部会［IMWG］の基準を用いた奏効率及び完全奏効率）を検討する。

副次目的：

- ボルテゾミブ＋シクロホスファミド＋デキサメタゾンと併用した際のイサツキシマブの安全性について蓄積毒性を含めて検討する。
- ボルテゾミブをベースにしたレジメンと併用した際のイサツキシマブ及び各併用薬の薬物動態（PK）を検討する。
- 奏効期間について、ICBd 療法の有効性を検討する。
- 臨床効果（有害事象［AE］及び抗腫瘍効果）と CD38 標的分子発現量との関係を検討する。

探索的目的：

- 腫瘍細胞の CD38 mRNA 及び多発性骨髄腫の分子サブタイプ（マーカー発現、細胞遺伝学及びゲノ

治験実施計画書の識別コード：TCD13983

ミクスにより定義される）と臨床反応パラメータとの関係を検討する。

- 可溶性 CD38 及び PK と臨床反応パラメータとの関係を検討する。
- 免疫の遺伝的決定基及び免疫表現型と臨床反応パラメータとの関係を検討する。
- 完全奏効（CR）又は最良部分奏効（VGPR）を達成した患者を対象として微小残存病変と臨床転帰との相関を検討する。

治験方法：

本治験の第 1 パートは、造血幹細胞移植が適応とならない未治療の多発性骨髄腫患者を対象として、固定用量のボルテゾミブ＋シクロホスファミド＋デキサメタゾンとイサツキシマブの併用療法（CyBorDSAR/VCDI：ICBd 療法［イサツキシマブ＋シクロホスファミド＋ボルテゾミブ＋デキサメタゾン］とする。）を検討する、第 1b 相、オープンラベル、用量漸増試験として実施した。これに続いて、安全性、PK、薬力学（PDy）、及び抗腫瘍効果を評価する拡大試験を実施した。第 2 パートは、ボルテゾミブ＋レナリドミド＋デキサメタゾンとイサツキシマブの併用療法（VRDI；IBLd 療法［イサツキシマブ＋ボルテゾミブ＋レナリドミド＋デキサメタゾン］とする。）を検討する、導入及び維持療法フェーズとして実施した。本治験総括報告書には本治験の第 1 パート（ICBd パート）の結果を要約する。第 2 パート（IBLd パート）は本報告書作成時には進行中であり、その結果は試験終了後に別の治験総括報告書に要約する。

ICBd 療法－用量漸増フェーズ

標準的な 3 + 3 デザインを用いて 6～12 名の患者を対象に用量漸増を実施した。最初にデキサメタゾンを投与し、その後イサツキシマブを静脈内投与、ボルテゾミブを皮下投与、シクロホスファミドを経口投与した。治療は導入フェーズ及び維持フェーズの 2 つのフェーズで構成された。導入フェーズでは、患者は最大 12 サイクルの投与を受けるか、疾患進行、許容できない毒性、又は治験責任（分担）医師若しくは患者による中止決定のいずれかが生じるまで ICBd による治療が継続された。サイクル 12 の後、疾患進行が認められない患者は、割り付けられた用量のイサツキシマブ＋デキサメタゾン 20 mg（いずれも各 4 週間サイクルの Day 1 に投与された）による治療を継続した。

ICBd 療法－拡大フェーズ

イサツキシマブの最大耐量又は予備的な推奨用量が確定したのち、更に 6～9 名の患者を組み入れることとし、同じ用量でボルテゾミブ＋シクロホスファミド＋デキサメタゾン（CBd 療法）と併用し、合計 12 名に投与することとした。拡大フェーズ終了時に、報告された治験薬投与下の AE（TEAE）を評価した。本プロセスは推奨用量が決定するまで繰り返された。

治験委員会：

治験委員会は、AE 及び安全性データ、特に報告された DLT の可能性のある事象を評価し、イサツキシマブとの関連性を確認した上で用量漸増の決定を行った。さらに、治験委員会は、各用量で認められた安全性及び DLT に応じて、イサツキシマブの用量（中間若しくは低い用量）、又はボルテゾミブの代替スケジュール（例えば、サイクル 1 から開始するボルテゾミブ 1.3 mg/m^2 を週 1 回投与へ切り替える）の検討を行った。

治療期間

患者は、疾患進行、許容できない毒性、又は治験責任（分担）医師、治験依頼者、若しくは患者による治療中止のいずれかが生じるまで併用療法を継続した。投与終了まで全ての患者を追跡した。

治験実施計画書の識別コード：TCD13983

患者：

予定：ICBd 療法で 15～18 名

組入れ：17 名

投与：17 名

評価：

薬力学：17 名

安全性：17 名

薬物動態：17 名

診断及び選択基準：

次の基準の一つ以上で定義される測定可能病変を有する未治療の多発性骨髄腫患者：血清 M 蛋白 1 g/dL 以上、尿中 M 蛋白 200 mg/24h 以上、又は血清遊離軽鎖（sFLC）検査で involved FLC が 10 mg/dL 以上かつ異常な sFLC 比。IMWG の基準を満たす超ハイリスクのくすぶり型多発性骨髄腫患者も適格とした。ただし、形質細胞性白血病、孤立性形質細胞腫、又はアミロイドーシス患者は不適格とした。さらに、患者は造血幹細胞移植の適応とならないこととした。

治験治療

治験薬：

<u>イサツキシマブ</u>

剤形：ICBd 療法では、[redacted]、[redacted]、[redacted]（製法Ⅰ＊）のイサツキシマブは、ヒスチジン [redacted]mmol/L、精製白糖 [redacted]%（w/v）、ポリソルベート 80 [redacted]%（w/v）、pH [redacted] 緩衝溶液中に [redacted]mg/mL（[redacted]mg/[redacted]mL）のイサツキシマブ（イサツキシマブの表示量は [redacted] mg）を含む [redacted] mL ガラスバイアルに充填された静脈内投与用濃縮液として提供された。イサツキシマブ 製法Ⅰ＊ 製剤は、IBLd パートの組入れが開始されるまで使用された。その後、IBLd パートの組入れ開始時に ICBd 療法としてイサツキシマブが投与されていた患者は、[redacted]、[redacted]、[redacted]（申請製法*）のイサツキシマブへ切り替えられた。申請製法* 製剤は、ヒスチジン 20 mmol/L、精製白糖 10%（w/v）、ポリソルベート 80 0.02%（w/v）、pH 6.0 緩衝溶液中に 20 mg/mL（500 mg/25 mL）のイサツキシマブ（イサツキシマブの表示量は 500 mg）を含む 30 mL バイアルに充填された静脈内投与用濃縮液として提供された。

投与経路：静脈内投与

用法・用量：導入フェーズでは、初回用量を 10 mg/kg とし、割り付けられた用量をサイクル 1 の Day 1、8、15、22 及び 29 に投与し、その後サイクル 2～12 までは 2 週に 1 回投与した。維持フェーズでは、患者は疾患進行、許容できない毒性、又は患者若しくは治験責任（分担）医師による治療中止のいずれかが生じるまで、割り付けられた用量のイサツキシマブ投与を継続した。

<u>ボルテゾミブ</u>

剤形：ボルテゾミブ 3.5 mg 含有のバイアルにマンニトール 35 mg を含有する。

投与経路：皮下注射

用法・用量：固定用量 1.3 mg/m^2 をサイクル 1 の Day 1、4、8、11、22、25、29、及び 32、その後サイクル 2 からは週 1 回（Day 1、8、15、及び 22）投与した。患者はイサツキシマブの投与中止まで投与を継続した。

＊新薬承認情報提供時に置換

治験実施計画書の識別コード：TCD13983

シクロホスファミド

剤形：錠剤

投与経路：経口

用法・用量：固定用量 300 mg/m^2 をサイクル 1 の Day 1、8、22、及び 29、その後サイクル 2 からの 4 週間サイクルスケジュールの Day 1、8、及び 15 に投与した。患者はイサツキシマブの投与中止まで投与を継続した。

デキサメタゾン

剤形：錠剤又は静脈内製剤

投与経路：経口又は静脈内投与

用法・用量：導入フェーズでは、20 mg をサイクル 1 の Day 1、4、8、11、15、22、25、29、及び 32 に投与した。その後のサイクルでは、75 歳未満の患者には 20 mg を Day 1、2、8、9、15、16、22、及び 23 に、75 歳以上の患者には 20 mg を Day 1、8、15、及び 22 に投与した。患者はイサツキシマブの投与中止まで投与を継続した。

投与期間：

投与期間は、導入フェーズ及び維持フェーズで構成された。導入フェーズのサイクルの期間は、サイクル 1 が 42 日間（6 週間）、その後のサイクルでは 28 日間（4 週間）とした。患者は最大 12 サイクル（50 週間）まで導入療法の継続が可能であった。維持フェーズのサイクルの期間は 28 日間（4 週間）とした。

観察期間：

個々の患者の試験期間は、最長 3 週間の適格性評価期間（スクリーニング期又はベースライン期）、最大 12 サイクルの導入療法（サイクル 1 を 6 週間、その後のサイクルを 4 週間）を含む投与期間、続いて 4 週間のサイクルの維持期間、並びに治験薬の最終投与後 30 日以降の最終投与後来院（又は患者が他の抗癌療法を受けるまでのいずれか早い方）が含まれた。AE、疾患進行、死亡、又は治験責任（分担）医師／患者の希望による中止まで治験薬の投与を継続することを可能とした。

評価基準：

薬力学／有効性：

有効性評価項目は、最良総合効果（治験薬投与開始から次治療開始までの試験全体を通して、治験責任［分担］医師評価により連続して確認された最良効果。評価は、厳格な完全奏効［sCR］、完全奏効［CR］、最良部分奏効［VGPR］、部分奏効［PR］、安定［SD］、進行［PD］、評価不能［NE］とした）、奏効率（最良総合効果として PR 以上を達成した患者の割合）、奏効期間（奏効［sCR、CR、VGPR、PR］が最初に認められてから PD 又は死亡までの期間）、奏効までの期間（治験薬投与開始から奏効［PR 以上］が最初に認められるまでの期間）、最良効果までの期間（治験薬投与開始から最良効果［PR 以上］が最初に認められるまでの期間）、follow-up 期間（治験薬投与開始から他療法開始前の最終疾患評価までの期間）、パラプロテインの最大変化率（他療法開始後の時点を除き、ベースラインで定義した測定可能なパラプロテインのパラメータについて算出した）であった。

治験実施計画書の識別コード：TCD13983

安全性：

安全性評価項目は、DLT、AE（TEAE 及び SAE を含む）、特に注目すべき AE（AESI）、死亡、標準的な血液学的及び血液生化学的検査、バイタルサイン、身体所見、心電図、infusion reaction（IR）の臨床検査、下垂体ホルモン値、胸部 X 線、米国東海岸がん臨床試験グループパフォーマンスステータス（ECOG PS）スコア、免疫原性の状態、並びに腫瘍崩壊症候群（TLS）の状態であった。AE は米国国立癌研究所の有害事象共通用語規準（NCI-CTCAE）version 4.03 に従って Grade を付け、最新版の ICH 国際医薬用語集（MedDRA）を用いて下層語、基本語（PT）、高位語（HLT）、高位グループ語（HLGT）及び関連するプライマリー器官別大分類（SOC）にコード化された。

薬物動態：

解析対象の PK パラメータは、投与終了時の濃度（C_{eoi}）、最高血漿中濃度（C_{max}）、最低血漿中濃度（C_{trough}）、C_{max} 到達時間（t_{max}）、血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{tau}）、全身クリアランス（CL/F）、及び分布容積（Vss/F）であった。

薬物動態／薬力学用検体の採取時間及び分析方法：

イサツキシマブ、ボルテゾミブ、及びシクロホスファミドの PK 解析用血液検体は、投与前、投与終了時、及び投与終了後の規定の時点に採取した。血漿中イサツキシマブは、定量下限 0.500 ng/mL の酵素結合免疫吸着測定法（ELISA）を用いて分析した。ボルテゾミブ定量は、酸性化したヒト血漿で定量下限 0.500 ng/mL の液体クロマトグラフィタンデム質量分析法（LC-MS/MS）を用いて分析した。シクロホスファミドは、ヒト血漿で定量下限 200 ng/mL の LC-MS/MS を用いて分析した。

血清／血漿マーカーは、骨髄における標的分子発現量、抗イサツキシマブ抗体（ADA）、及びサイトカインであった。

統計手法：

解析対象集団は以下のとおりとした：

- ICBd 療法の全ての投与集団は、イサツキシマブ、シクロホスファミド、ボルテゾミブ、又はデキサメタゾンを少なくとも 1 回分又は一部を実際に投与された全ての登録患者である。
- ICBd 療法の DLT 評価可能集団は、DLT による投与中止の場合を除き、全ての投与集団（用量漸増フェーズの全ての患者を含む）のうち、サイクル 1 において予定された全量のイサツキシマブ並びにボルテゾミブ、シクロホスファミド及びデキサメタゾンの 75%以上が投与され DLT 観察期間終了時に DLT が評価され、必要な全ての安全性評価を完了した患者である。
- 各治験薬の PK 解析対象集団は、全ての投与集団のうち、評価された各治験薬について少なくとも 1 つの PK パラメータを有する患者である。
- PDy 解析対象集団は、全ての投与集団のうち、少なくとも 1 つの PDy パラメータを有する患者である。
- バイオマーカー及び免疫応答の評価項目は、全ての投与集団の患者のうち、評価可能なバイオマーカーを有する患者を対象に解析した。ADA 観察期間に少なくとも 1 つの ADA の結果を有する（すなわち、欠測値がない）患者を ADA 評価可能とした。

人口統計学的特性及びベースラインの特性は、全ての投与集団を対象に記述統計量を用いて要約した。

安全性

全ての安全性解析は全ての投与集団を対象に実施した。安全性評価項目の観察期間は、投与前、投与中、及び投与後の 3 つの期間に分けられた。

治験実施計画書の識別コード：TCD13983

AE 報告では主に TEAE に着目した。投与前及び投与後の AE をプライマリーSOC 及び PT 並びに Grade（NCI-CTCAE の最も高い Grade）別に、全体及び用量別に分けて記述した。SAE、TEAE（治験薬との因果関係が否定できない TEAE、重篤若しくは死亡に至った TEAE、治験又は投与中止に至った TEAE を含む）、AESI、及び IR 発現患者数及びその割合を示した。また、他の一覧表として、用量変更に至った TEAE、ICBd 療法における DLT、呼吸器系の TEAE、及び血液学的 AE を示した。死亡については、治験期間（投与期間及び投与後期間）及び治験薬投与開始から 60 日以内の別で死亡した患者数（%）並びに死亡理由を要約し、一覧表に示した。

ベースライン及び投与期間中に臨床検査値異常を示した患者数（%）を全 Grade 及び Grade 別に示した（複数回発現した場合は最も高い Grade を使用した）。Grade を付けられないパラメータについては、ベースライン及び投与期間中に基準範囲外であった評価可能患者の割合をそれぞれ示した。

バイタルサイン及び理学所見については、投与期間中の potentially clinically significant abnormalities の発現率を要約した。心電図、IR の臨床検査、サイトカイン、胸部 X 線、及び TLS マーカーを有する患者を評価した。ベースラインの ECOG PS スコアと投与期間中の最も良い及び最も悪い ECOG PS スコアをシフトテーブルに示した。

有効性

有効性評価項目は全ての投与集団を対象に解析した。最良総合効果、奏効率、奏効期間、奏効までの期間、及び follow-up 期間の評価項目は記述統計量を用いて要約した。

投与期間（曝露期間）の swimmer plot も示した。患者は最良総合効果及び曝露期間の順に記載した。細胞遺伝学的高リスク患者について奏効率を要約した。

薬力学

CD38 標的分子発現量及び遺伝学的バイオマーカーは、全体及び用量別で記述統計量を用いて要約した。奏効率及び CD38 標的分子発現量の関係は、図（例えば、loess plot 及び mosaic plot）で示すことも可能とした。各遺伝学的バイオマーカーは、奏効率に対する潜在的な予後／予測効果について検討した。各遺伝学的バイオマーカーと投与効果、バイオマーカー効果、及びバイオマーカー×投与相互作用について、ロジスティック回帰を別々に実施した。P 値の分布を示し、Benjamini-Hochberg の多重補正法を用いて偽発見率を制御した。

ADA 評価対象集団を対象とする ADA 関連の解析が計画されたが、ADA 陽性の患者がいなかったため実施しなかった。

薬物動態

サイクル 1 及び 3 の初回投与後のイサツキシマブ、ボルテゾミブ、及びシクロホスファミドの個々の血漿中濃度及び PK パラメータは、用量別に記述統計量（算術平均値及び幾何平均値、中央値、標準偏差、標準誤差［任意］、変動係数、最小値、最大値及び利用可能な観察値の数）を用いて、Translational Medicine and Early Development, Pharmacokinetic, Dynamic and Metabolism (PKDM), Sanofi の責任下で要約した。

サイクル 1 及び 3 の初回投与後の患者ごとの血漿中濃度推移、並びに患者ごと及び平均の PK パラメータを用量別に図に示した。

治験実施計画書の識別コード：TCD13983

要約：

集団の特性：

本試験は、造血幹細胞移植が適応とならない未治療の多発性骨髄腫患者の治療として、3剤レジメン（ボルテゾミブ＋シクロホスファミド＋デキサメタゾン）にイサツキシマブを追加したときの安全性及び予備的有効性を検討した最初の試験であった。2015年9月から2016年10月までに17名の患者が本治験のICBdパートに組み入れられた。本解析時点で、13名は投与中であり、曝露期間の中央値は1年であった。計4名（23.5%）がイサツキシマブ投与を中止した。中止理由は、AE（2名［11.8%］）、疾患進行（1名［5.9%］）、及びその他の理由（1名［5.9%］）であった。投与別の中止理由は、イサツキシマブ10 mg/kg QW/Q2W投与患者のうち、AE1名（7.7%）及び疾患進行1名（7.7%）の計2名（15.4%）、イサツキシマブ20 mg/kg QW/Q2W投与では、AE1名（25.0%）及び自家移植の希望1名（25.0%）の計2名（50.0%）であった。さらに、イサツキシマブ20 mg/kg QW/Q2Wコホートの1名（25.0%）はAE（早期の投与中止）によりデキサメタゾン投与を中止したが、ボルテゾミブ又はシクロホスファミドを早期に中止した患者はいなかった。患者の年齢の中央値は71.0歳（範囲：68～80歳）であり、予想されたとおり、全ての患者が65歳超であり（本試験は造血幹細胞移植が適応とならない患者を対象に実施されたため）、75歳以上の患者4名（23.5%）が含まれていた。ほとんどの患者（15名［88.2%］）がECOG PSスコア0又は1であり、スコア2の患者は2名（いずれもイサツキシマブ10 mg/kg QW/Q2W投与）であった。

安全性の結果：

- イサツキシマブ曝露の中央値は12.0サイクル（範囲：1～23サイクル、両投与の全体）、曝露期間の中央値は52.29週間（範囲：1.0～99.1週間、両投与の全体）であった。解析時点で、合計8名（10 mg/kg用量6名、20 mg/kg用量2名）が導入フェーズを完了し、維持療法を開始していた。
- DLTが認められた患者はいなかったため、最大耐量には達しなかった。
- Grade 3以上のTEAEは13名（76.5%）に発現し、重篤なTEAEを1件以上発現した患者は5名（29.4%）であった。TEAEの分布は用量依存的でないと考えられた。
- いずれかの重症度で、また治験薬との因果関係にかかわらずよく見られた（患者の25%超）TEAEは、背部痛（8名［47.1%］）、注入に伴う反応（8名［47.1%］）、下痢（7名［41.2%］）、末梢性感覚ニューロパチー（7名［41.2%］）、咳嗽（6名［35.3%］）、悪心（6名［35.3%］）、末梢性浮腫（6名［35.3%］）、気管支炎（5名［29.4%］）、非心臓性胸痛（5名［29.4%］）、発疹（5名［29.4%］）、及び気道感染（5名［29.4%］）であった。
- 全体で、2名以上に報告されたGrade 3以上のAEは、高血圧3名（17.6%）、及び好中球減少症2名（11.8%）であった。
- 予想されたとおり、よく見られた（患者の25%超）治験薬との因果関係が否定できないTEAEは、注入に伴う反応（8名［47.1%］）、及び末梢性感覚ニューロパチー（7名［41.2%］）であった。
- 治験開始から本総括報告書の解析までに2名が死亡した（治験薬との因果関係が否定された投与期間中の突然死、並びに投与後期間中の疾患進行）。
- 治験薬との因果関係にかかわらず、重篤なTEAEは5名（29.4%）に報告され、Grade 3以上は4名（23.5%）に認められた。重篤なTEAEとして、背部痛、気管支痙攣（治験薬との因果関係が否定できないAE）、胃腸炎、突然死、及び腸間膜静脈血栓症が各1名（5.9%）に認められた。
- 全体で、いずれかのGradeで減量に至ったTEAEは、高血圧3名（17.6%）、気管支炎2名（11.8%）、好中球減少症2名（11.8%）、末梢性感覚ニューロパチー2名（11.8%）、気道感染、胃腸炎、気分変化、錯乱状態、眼瞼浮腫、下痢、便秘、腸間膜静脈血栓症、及び末梢性浮腫が各1名（5.9%）に認められた。これらのTEAEによるイサツキシマブ用量の減量はなかった。
- イサツキシマブの中止に至ったGrade 3以上の重篤なTEAEは2名（11.8%）に認められ、うち、1

治験実施計画書の識別コード：TCD13983

名には気管支痙攣及び注入に伴う反応が認められ、他の 1 名には突然死が認められた。

- ボルテゾミブ又はシクロホスファミドの早期中止に至る TEAE は認められなかった。イサツキシマブ 20 mg/kg QW/Q2W コホートの 1 名は、Grade 2 の健忘によりデキサメタゾンの早期中止に至った。
- 全体で、IR は 8 名（47.1%）に発現した。Grade 2 の IR は 7 名（41.2%）、永続的な治験薬の投与中止に至った Grade 3 の IR は 1 名（5.9%）に認められた。Grade 3 超の IR は報告されなかった。ほとんどの患者において IR は初回投与中に発現し、1 名を除く全ての患者に発現した IR は 1 回であった。よく見られた IR の症状は、非心臓性胸痛（3 名［17.6%］、Grade 3 以上は報告されなかった）、続いて、気管支痙攣、呼吸困難及び悪心（各 2 名［11.8%］、重篤な気管支痙攣の 1 事象は Grade 3 以上）であった。
- イサツキシマブの初回投与速度 250 mg/h の 1 名は Grade 3 の IR を発現し、投与中止に至った。その後の全ての患者に対して初回投与速度は 175 mg/h に減速され、他に Grade 3 又は 4 の IR を発現した患者はいなかった。
- 治験薬との因果関係にかかわらず、イサツキシマブ投与から 24 時間以内に発現した TEAE のうち、よく見られた（患者の 20%超）TEAE は、注入に伴う反応（8 名［47.1%］）、末梢性感覚ニューロパチー（7 名［41.2%］）、高血圧（4 名［23.5%］）、背部痛（4 名［23.5%］）、及び末梢性浮腫（4 名［23.5%］）であった。イサツキシマブ投与から 24 時間以内に Grade 3 以上の TEAE は合計 4 名（23.5%）に 5 事象が認められ、無力症、気管支痙攣、高血圧、注入に伴う反応、及び好中球減少症が各 1 名（5.9%）に認められた。注目すべき点として、高血圧の事象はコントロールされている高血圧の既往歴を有する患者に発現し、Grade 3 の高血圧がサイクル 1～3 及びサイクル 7 に数回発現した。これらの事象は IR とはみなされなかった。
- 全体で、約半数の患者に下気道の毒性及び呼吸器感染が認められ、このうち、それぞれ 44.4%及び 55.6%は IR の症状として報告された。肺炎の TEAE は報告されなかった。
- 末梢性感覚ニューロパチーはボルテゾミブ累積曝露に関連する既知の事象である。末梢性感覚ニューロパチーの TEAE を 1 件以上発現した患者は 7 名（41.2%）で、Grade 3 以上の患者はいなかった。治験薬との因果関係（特にボルテゾミブ投与に関連）が否定できない末梢性感覚ニューロパチーの TEAE は合計 6 名（35.3%）に認められた。末梢性感覚ニューロパチーにより投与中止に至った患者はいなかった。
- 投与期間中、臨床検査評価に基づく好中球減少症は合計 7 名にみられた。これらの患者のうち 2 名には、非重篤の Grade 3 又は Grade 4 の TEAE として報告された好中球減少症が認められたが、AE ページにおいて好中球減少症の合併症が報告された患者はいなかった。重度又は末期腎疾患の範囲の GFR 値を示した患者はいなかった。投与期間中、肝臓及び腎臓の臨床検査パラメータに臨床的に重要な変化はみられなかった。
- 二次性悪性腫瘍は報告されなかった。
- 17 名の評価可能患者のうち、イサツキシマブの投与前又は投与後に ADA 陽性であった患者はいなかった。
- 限られたデータであったこと、並びに全ての患者において適切なベースライン値が利用可能であったわけではないことから、IR の発現と補体（C3a、C4、CH50）、トリプターゼ又はサイトカイン（IFN-γ、IL-1β、IL-6、TFN-α）レベルの間に明らかな関連性を見出すことはできなかった。
- イサツキシマブ 10 mg/kg 及び 20 mg/kg 用量で DLT が報告されなかったため、MAD 及び最大耐量には達しなかった。AE の頻度及び重症度の分布は用量比例的ではなく、また、用量間に差がなかったことから、TCD11863 試験で用いられた PK/PD モデリングシミュレーションに基づき、10 mg/kg の推奨用量が選択された。試験シミュレーション及び血清モノクローナル蛋白（M 蛋白）のシミュレーションを含む TCD11863 試験のデータを用いて実施された PK/PD 解析は、8 及び 12 週時に 10 mg/kg 以上の用量で奏効率上昇及び M 蛋白減少が予想されることを示した。しかし、奏効率上昇又は血清 M 蛋白減少に関するベネフィットは、イサツキシマブ用量を 10 から 20 mg/kg QW×4、Q2W

治験実施計画書の識別コード：TCD13983

に増量させた場合に限定されるようであった。したがって、PK シミュレーション及び PK/PD 解析に基づき、更なるイサツキシマブ併用試験における用量として 10 mg/kg QW×4 投与後に 10 mg/kg Q2W 投与が選択された。

- ICBd 併用は良好な忍容性を示し、安全性プロファイルは個々の薬剤の安全性プロファイルと一貫していた。

薬物動態の結果：

- シクロホスファミド＋ボルテゾミブ＋デキサメタゾンと併用した際、初回投与後のイサツキシマブ 10 mg/kg QW/Q2W の曝露量（AUC1week の平均値：12800 µg•h/mL、CV%：6%、n = 4）は、イサツキシマブ単剤投与時の曝露量（AUC1week の平均値：17000 µg•h/mL、CV%：22%、n = 4［TED10893 試験の第 1 相の QW］、14800 µg•h/mL、CV%：41%、n = 23［TED10893 試験の第 1 相、TED10893 試験の第 1 相の QW と Q2W 併合］及び 14 215 µg•h/mL、CV%：26%、n = 46［TED10893 試験の第 2 相ステージ 1 の Q2W と Q2W/Q4W を併合したモデル解析による推定値］）と同様であると考えられた。
- さらに、20 mg/kg QW/Q2W における PK 評価可能例の曝露量（AUC1week：25900 µg•h/mL）は、イサツキシマブ単剤投与時の曝露量（AUC1week：31700 µg•h/mL、CV%：31%、n = 5［TED10893 試験の第 1 相の QW］及び 26206 µg•h/mL、CV%：22%、n = 24［TED10893 試験の第 2 相ステージ 1 の QW/Q2W からのモデル解析による推定値］）と同様であった。これらの結果から、シクロホスファミド／ボルテゾミブ／デキサメタゾンの投与は、イサツキシマブの PK に影響を与えないことが示唆された。
- イサツキシマブと併用したとき、反復経口投与に伴うシクロホスファミド（300 mg/m^2）の濃度増加はみられなかった。シクロホスファミドの C_{max}／用量及び AUC／用量は、過去に報告されたイサツキシマブ以外と併用したときのシクロホスファミドの曝露量の値の範囲内であった。この結果から、イサツキシマブ／ボルテゾミブ／デキサメタゾンの併用は、シクロホスファミドの薬物動態に影響を与えないことが示唆された。

薬力学／有効性の結果：

- ICBd パートの全ての投与集団の解析において、奏効率は 82.4%（14/17 名）であり、sCR 5 名（29.4%）、CR 1 名（5.9%）、VGPR 5 名（29.4%）、及び PR 3 名（17.6%）であった。
- 奏効は早期に認められた。全ての投与集団において、最良効果までの期間の中央値は 3.37 か月であり、VGPR が最初に認められるまでの期間の中央値は 1.45 か月、CR 又は sCR が最初に認められるまでの期間の中央値は 5.17 か月であった。
- 奏効が認められた全ての患者で、一次解析時に奏効が継続していた。follow-up 期間の中央値が 11.79 か月（範囲：4.3～21.9 か月）の時点で、奏効期間の中央値は 10.04 か月（範囲：5.6～20.5 か月）であり、イサツキシマブの用量間で同様であった（10 mg/kg QW/Q2W 用量：9.66 か月、20 mg/kg QW/Q2W 用量：11.30 か月）。
- 組入れ時に、細胞遺伝学的高リスクの多発性骨髄腫として特定されたイサツキシマブ 10 mg/kg QW/Q2W 用量の 1 名が sCR を達成した。
- 最良総合効果のサブグループ解析では、患者の奏効に対する年齢又は改訂版国際病期分類（R-ISS）の影響は認められなかった。ECOG PS スコアが 2 であった 2 名では奏効は認められなかった。
- パラプロテインが 50%超減少した患者は 12 名、100%減少した患者は 9 名であった。
- CD19 陽性 B 細胞、CD4 陽性 T 細胞、NK 細胞、CD56 陽性 bright CD16 陽性 low NK 細胞、CD56 陽性 dim CD16 陽性 bright NK 細胞及び TREG 細胞の割合は、ベースラインに比べてサイクル 3 の Day 1 で減少した。症例数が少なく（併合した全ての投与集団 2 名）、最終投与後来院時の評価の解釈は困難であった。CD3 陽性 T 細胞の割合は、ベースラインに比べてサイクル 3 の Day 1 で増加した。

治験実施計画書の識別コード：TCD13983

- バイオマーカー別のサブグループ解析では、全ての患者が HLA-B BW4-80Ile-又は KIR3DL1-であった。したがって、HLA-B、KIR3、及び臨床ステータスの相関を示すことができなかった。唯一 SD であった患者は F/F 変異体であった。
- 欠測データのない全ての患者で、CD38 標的分子発現量は 150 000/cell 未満であった。

結論：

3 剤併用レジメンにイサツキシマブを加えた 4 剤併用レジメンは、臨床的に有用であり、個々の薬剤プロファイルと一貫した安全性が示されたことにより、実用可能であることを示唆している。検討したイサツキシマブの最高用量で最大耐量に達せず、拡大コホートではイサツキシマブ 10 mg/kg QW/Q2W 用量及び投与スケジュールが選択された。本試験のデータは未治療の多発性骨髄腫におけるイサツキシマブの更なる検討を裏付けるものである。

報告書の日付：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

MedDRA ver. 20.0

2.2.2 有害事象

全ての TEAE を表 7、治験薬との因果関係が否定できない TEAE を表 8、重篤な TEAE を表 9、並びに治験薬との因果関係が否定できない重篤な TEAE を表 10 に示す。

表 7 - TCD13893 試験 ICBd 療法における全ての TEAE（全 Grade 及び Grade 3 以上）－全ての投与集団／安全性解析対象集団

	Isatuximab(dose level and schedule) + cyclophosphamide/bortezomib/dexamethasone					
	10 mg/kg QW/Q2W (N=13)		20 mg/kg QW/Q2W (N=4)		All (N=17)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3
Any class	13 (100)	11 (84.6)	4 (100)	2 (50.0)	17 (100)	13 (76.5)
感染症および寄生虫症	10 (76.9)	2 (15.4)	3 (75.0)	0	13 (76.5)	2 (11.8)
気管支炎	4 (30.8)	0	1 (25.0)	0	5 (29.4)	0
気道感染	3 (23.1)	1 (7.7)	2 (50.0)	0	5 (29.4)	1 (5.9)
インフルエンザ	4 (30.8)	0	0	0	4 (23.5)	0
胃腸炎	1 (7.7)	1 (7.7)	2 (50.0)	0	3 (17.6)	1 (5.9)
結膜炎	1 (7.7)	0	1 (25.0)	0	2 (11.8)	0
上気道感染	1 (7.7)	0	1 (25.0)	0	2 (11.8)	0
ウイルス性上気道感染	1 (7.7)	0	1 (25.0)	0	2 (11.8)	0
耳感染	1 (7.7)	0	0	0	1 (5.9)	0
陰部単純ヘルペス	1 (7.7)	0	0	0	1 (5.9)	0
歯肉炎	1 (7.7)	0	0	0	1 (5.9)	0
下気道感染	1 (7.7)	0	0	0	1 (5.9)	0

	Isatuximab(dose level and schedule) + cyclophosphamide/bortezomib/dexamethasone					
	10 mg/kg QW/Q2W (N=13)		20 mg/kg QW/Q2W (N=4)		All (N=17)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3
咽頭炎	1 (7.7)	0	0	0	1 (5.9)	0
鼻炎	1 (7.7)	0	0	0	1 (5.9)	0
副鼻腔炎	1 (7.7)	0	0	0	1 (5.9)	0
血液およびリンパ系障害	2 (15.4)	2 (15.4)	1 (25.0)	1 (25.0)	3 (17.6)	3 (17.6)
好中球減少症	2 (15.4)	2 (15.4)	0	0	2 (11.8)	2 (11.8)
血小板減少症	0	0	1 (25.0)	1 (25.0)	1 (5.9)	1 (5.9)
免疫系障害	1 (7.7)	0	0	0	1 (5.9)	0
季節性アレルギー	1 (7.7)	0	0	0	1 (5.9)	0
内分泌障害	1 (7.7)	0	1 (25.0)	0	2 (11.8)	0
副腎機能不全	0	0	1 (25.0)	0	1 (5.9)	0
ステロイド離脱症候群	1 (7.7)	0	0	0	1 (5.9)	0
代謝および栄養障害	3 (23.1)	0	0	0	3 (17.6)	0
食欲減退	1 (7.7)	0	0	0	1 (5.9)	0
水分過負荷	1 (7.7)	0	0	0	1 (5.9)	0
高トリグリセリド血症	1 (7.7)	0	0	0	1 (5.9)	0
精神障害	7 (53.8)	0	2 (50.0)	0	9 (52.9)	0
不眠症	3 (23.1)	0	1 (25.0)	0	4 (23.5)	0
不安	2 (15.4)	0	0	0	2 (11.8)	0
気分変化	1 (7.7)	0	1 (25.0)	0	2 (11.8)	0
抑うつ気分を伴う適応障害	1 (7.7)	0	0	0	1 (5.9)	0
激越	0	0	1 (25.0)	0	1 (5.9)	0
錯乱状態	0	0	1 (25.0)	0	1 (5.9)	0
うつ病	1 (7.7)	0	0	0	1 (5.9)	0
落ち着きのなさ	1 (7.7)	0	0	0	1 (5.9)	0
神経系障害	8 (61.5)	0	3 (75.0)	0	11 (64.7)	0
末梢性感覚ニューロパチー	5 (38.5)	0	2 (50.0)	0	7 (41.2)	0
頭痛	3 (23.1)	0	0	0	3 (17.6)	0
浮動性めまい	1 (7.7)	0	1 (25.0)	0	2 (11.8)	0
味覚異常	2 (15.4)	0	0	0	2 (11.8)	0
健忘	0	0	1 (25.0)	0	1 (5.9)	0
失声症	0	0	1 (25.0)	0	1 (5.9)	0
錯感覚	0	0	1 (25.0)	0	1 (5.9)	0
眼障害	2 (15.4)	0	2 (50.0)	0	4 (23.5)	0
結膜出血	0	0	1 (25.0)	0	1 (5.9)	0

	Isatuximab(dose level and schedule) + cyclophosphamide/bortezomib/dexamethasone					
	10 mg/kg QW/Q2W (N=13)		20 mg/kg QW/Q2W (N=4)		All (N=17)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3
結膜充血	1 (7.7)	0	0	0	1 (5.9)	0
眼瞼浮腫	1 (7.7)	0	0	0	1 (5.9)	0
視力低下	0	0	1 (25.0)	0	1 (5.9)	0
耳および迷路障害	3 (23.1)	0	0	0	3 (17.6)	0
回転性めまい	2 (15.4)	0	0	0	2 (11.8)	0
片耳難聴	1 (7.7)	0	0	0	1 (5.9)	0
心臓障害	2 (15.4)	0	0	0	2 (11.8)	0
動悸	1 (7.7)	0	0	0	1 (5.9)	0
頻脈	1 (7.7)	0	0	0	1 (5.9)	0
血管障害	6 (46.2)	3 (23.1)	0	0	6 (35.3)	3 (17.6)
高血圧	4 (30.8)	3 (23.1)	0	0	4 (23.5)	3 (17.6)
低血圧	4 (30.8)	0	0	0	4 (23.5)	0
深部静脈血栓症	1 (7.7)	0	0	0	1 (5.9)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	10 (76.9)	1 (7.7)	1 (25.0)	0	11 (64.7)	1 (5.9)
咳嗽	5 (38.5)	0	1 (25.0)	0	6 (35.3)	0
気管支痙攣	2 (15.4)	1 (7.7)	0	0	2 (11.8)	1 (5.9)
呼吸困難	1 (7.7)	0	1 (25.0)	0	2 (11.8)	0
労作性呼吸困難	2 (15.4)	0	0	0	2 (11.8)	0
鼻閉	1 (7.7)	0	1 (25.0)	0	2 (11.8)	0
カタル	1 (7.7)	0	0	0	1 (5.9)	0
口腔咽頭不快感	1 (7.7)	0	0	0	1 (5.9)	0
口腔咽頭痛	1 (7.7)	0	0	0	1 (5.9)	0
湿性咳嗽	1 (7.7)	0	0	0	1 (5.9)	0
アレルギー性鼻炎	1 (7.7)	0	0	0	1 (5.9)	0
咽喉刺激感	1 (7.7)	0	0	0	1 (5.9)	0
胃腸障害	9 (69.2)	1 (7.7)	3 (75.0)	0	12 (70.6)	1 (5.9)
下痢	6 (46.2)	1 (7.7)	1 (25.0)	0	7 (41.2)	1 (5.9)
悪心	4 (30.8)	0	2 (50.0)	0	6 (35.3)	0
便秘	3 (23.1)	0	1 (25.0)	0	4 (23.5)	0
嘔吐	1 (7.7)	0	2 (50.0)	0	3 (17.6)	0
上腹部痛	2 (15.4)	0	0	0	2 (11.8)	0
鼓腸	1 (7.7)	0	1 (25.0)	0	2 (11.8)	0
腹部膨満	1 (7.7)	0	0	0	1 (5.9)	0
腹痛	1 (7.7)	0	0	0	1 (5.9)	0
消化不良	1 (7.7)	0	0	0	1 (5.9)	0
歯肉痛	1 (7.7)	0	0	0	1 (5.9)	0

	Isatuximab(dose level and schedule) + cyclophosphamide/bortezomib/dexamethasone					
	10 mg/kg QW/Q2W (N=13)		20 mg/kg QW/Q2W (N=4)		All (N=17)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3
腸間膜静脈血栓症	1 (7.7)	0	0	0	1 (5.9)	0
嚥下痛	0	0	1 (25.0)	0	1 (5.9)	0
歯痛	0	0	1 (25.0)	0	1 (5.9)	0
皮膚および皮下組織障害	8 (61.5)	1 (7.7)	2 (50.0)	0	10 (58.8)	1 (5.9)
発疹	5 (38.5)	1 (7.7)	0	0	5 (29.4)	1 (5.9)
そう痒症	1 (7.7)	0	1 (25.0)	0	2 (11.8)	0
脱毛症	1 (7.7)	0	0	0	1 (5.9)	0
湿疹	0	0	1 (25.0)	0	1 (5.9)	0
斑状皮疹	0	0	1 (25.0)	0	1 (5.9)	0
丘疹性皮疹	1 (7.7)	0	0	0	1 (5.9)	0
筋骨格系および結合組織障害	10 (76.9)	2 (15.4)	2 (50.0)	0	12 (70.6)	2 (11.8)
背部痛	6 (46.2)	1 (7.7)	2 (50.0)	0	8 (47.1)	1 (5.9)
筋骨格痛	3 (23.1)	0	0	0	3 (17.6)	0
関節痛	2 (15.4)	0	0	0	2 (11.8)	0
筋骨格系胸痛	2 (15.4)	0	0	0	2 (11.8)	0
四肢痛	2 (15.4)	1 (7.7)	0	0	2 (11.8)	1 (5.9)
顎痛	2 (15.4)	0	0	0	2 (11.8)	0
骨痛	1 (7.7)	0	0	0	1 (5.9)	0
側腹部痛	1 (7.7)	0	0	0	1 (5.9)	0
筋痙縮	1 (7.7)	0	0	0	1 (5.9)	0
筋骨格不快感	1 (7.7)	0	0	0	1 (5.9)	0
筋肉痛	1 (7.7)	0	0	0	1 (5.9)	0
生殖系および乳房障害	0	0	1 (25.0)	1 (25.0)	1 (5.9)	1 (5.9)
腟出血	0	0	1 (25.0)	1 (25.0)	1 (5.9)	1 (5.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	10 (76.9)	1 (7.7)	4 (100)	1 (25.0)	14 (82.4)	2 (11.8)
末梢性浮腫	5 (38.5)	0	1 (25.0)	0	6 (35.3)	0
非心臓性胸痛	4 (30.8)	0	1 (25.0)	0	5 (29.4)	0
無力症	3 (23.1)	1 (7.7)	1 (25.0)	0	4 (23.5)	1 (5.9)
疲労	2 (15.4)	0	1 (25.0)	0	3 (17.6)	0
発熱	1 (7.7)	0	2 (50.0)	0	3 (17.6)	0
投与部位紅斑	1 (7.7)	0	0	0	1 (5.9)	0
重力性浮腫	1 (7.7)	0	0	0	1 (5.9)	0
インフルエンザ様疾患	1 (7.7)	0	0	0	1 (5.9)	0
疼痛	1 (7.7)	0	0	0	1 (5.9)	0
突然死	0	0	1 (25.0)	1 (25.0)	1 (5.9)	1 (5.9)
恥骨上痛	0	0	1 (25.0)	0	1 (5.9)	0

	Isatuximab(dose level and schedule) + cyclophosphamide/bortezomib/dexamethasone					
	10 mg/kg QW/Q2W (N=13)		20 mg/kg QW/Q2W (N=4)		All (N=17)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3
臨床検査	2 (15.4)	0	2 (50.0)	0	4 (23.5)	0
体重減少	1 (7.7)	0	1 (25.0)	0	2 (11.8)	0
グルココルチコイド減少	1 (7.7)	0	0	0	1 (5.9)	0
酸素飽和度低下	0	0	1 (25.0)	0	1 (5.9)	0
傷害、中毒および処置合併症	8 (61.5)	1 (7.7)	2 (50.0)	0	10 (58.8)	1 (5.9)
注入に伴う反応	6 (46.2)	1 (7.7)	2 (50.0)	0	8 (47.1)	1 (5.9)
偶発的過量投与	1 (7.7)	0	0	0	1 (5.9)	0
転倒	1 (7.7)	0	0	0	1 (5.9)	0
処置による疼痛	1 (7.7)	0	0	0	1 (5.9)	0
製品の問題	1 (7.7)	0	0	0	1 (5.9)	0
医療機器閉塞	1 (7.7)	0	0	0	1 (5.9)	0

TEAE: Treatment emergent adverse event, SOC: System organ class, PT: Preferred term
MEDDRA 20.0
n (%) = number and percentage of patients with at least one TEAE
Note: Table sorted by SOC internationally agreed order and by decreasing frequency of PT for all grades in All group
PGM=PRODOPS/SAR650984/OVERALL/CTD_2019_IPDMM_JP_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_teae_tcd13983_s_t_j.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_teae_tcd13983_s_t_j_i.rtf (16JAN2019 7:01)

表 8 - TCD13893 試験 ICBd 療法における治験薬との因果関係が否定できない TEAE（全 Grade 及び Grade 3 以上）ー全ての投与集団／安全性解析対象集団

	Isatuximab(dose level and schedule) + cyclophosphamide/bortezomib/dexamethasone					
	10 mg/kg QW/Q2W (N=13)		20 mg/kg QW/Q2W (N=4)		All (N=17)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3
Any class	13 (100)	6 (46.2)	3 (75.0)	1 (25.0)	16 (94.1)	7 (41.2)
感染症および寄生虫症	4 (30.8)	1 (7.7)	1 (25.0)	0	5 (29.4)	1 (5.9)
気管支炎	2 (15.4)	0	0	0	2 (11.8)	0
気道感染	1 (7.7)	1 (7.7)	1 (25.0)	0	2 (11.8)	1 (5.9)
結膜炎	0	0	1 (25.0)	0	1 (5.9)	0
陰部単純ヘルペス	1 (7.7)	0	0	0	1 (5.9)	0
血液およびリンパ系障害	2 (15.4)	2 (15.4)	1 (25.0)	1 (25.0)	3 (17.6)	3 (17.6)
好中球減少症	2 (15.4)	2 (15.4)	0	0	2 (11.8)	2 (11.8)

	Isatuximab(dose level and schedule) + cyclophosphamide/bortezomib/dexamethasone					
	10 mg/kg QW/Q2W (N=13)		20 mg/kg QW/Q2W (N=4)		All (N=17)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3
血小板減少症	0	0	1 (25.0)	1 (25.0)	1 (5.9)	1 (5.9)
内分泌障害	0	0	1 (25.0)	0	1 (5.9)	0
副腎機能不全	0	0	1 (25.0)	0	1 (5.9)	0
精神障害	5 (38.5)	0	1 (25.0)	0	6 (35.3)	0
不眠症	3 (23.1)	0	0	0	3 (17.6)	0
気分変化	1 (7.7)	0	1 (25.0)	0	2 (11.8)	0
不安	1 (7.7)	0	0	0	1 (5.9)	0
錯乱状態	0	0	1 (25.0)	0	1 (5.9)	0
落ち着きのなさ	1 (7.7)	0	0	0	1 (5.9)	0
神経系障害	7 (53.8)	0	2 (50.0)	0	9 (52.9)	0
末梢性感覚ニューロパチー	5 (38.5)	0	2 (50.0)	0	7 (41.2)	0
味覚異常	2 (15.4)	0	0	0	2 (11.8)	0
健忘	0	0	1 (25.0)	0	1 (5.9)	0
眼障害	1 (7.7)	0	1 (25.0)	0	2 (11.8)	0
眼瞼浮腫	1 (7.7)	0	0	0	1 (5.9)	0
視力低下	0	0	1 (25.0)	0	1 (5.9)	0
心臓障害	2 (15.4)	0	0	0	2 (11.8)	0
動悸	1 (7.7)	0	0	0	1 (5.9)	0
頻脈	1 (7.7)	0	0	0	1 (5.9)	0
血管障害	5 (38.5)	3 (23.1)	0	0	5 (29.4)	3 (17.6)
高血圧	4 (30.8)	3 (23.1)	0	0	4 (23.5)	3 (17.6)
低血圧	2 (15.4)	0	0	0	2 (11.8)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	7 (53.8)	1 (7.7)	1 (25.0)	0	8 (47.1)	1 (5.9)
気管支痙攣	2 (15.4)	1 (7.7)	0	0	2 (11.8)	1 (5.9)
咳嗽	1 (7.7)	0	1 (25.0)	0	2 (11.8)	0
呼吸困難	1 (7.7)	0	1 (25.0)	0	2 (11.8)	0
労作性呼吸困難	1 (7.7)	0	0	0	1 (5.9)	0
鼻閉	1 (7.7)	0	0	0	1 (5.9)	0
アレルギー性鼻炎	1 (7.7)	0	0	0	1 (5.9)	0
咽喉刺激感	1 (7.7)	0	0	0	1 (5.9)	0
胃腸障害	6 (46.2)	0	3 (75.0)	0	9 (52.9)	0
悪心	3 (23.1)	0	1 (25.0)	0	4 (23.5)	0
便秘	3 (23.1)	0	0	0	3 (17.6)	0

	Isatuximab(dose level and schedule) + cyclophosphamide/bortezomib/dexamethasone					
	10 mg/kg QW/Q2W (N=13)		20 mg/kg QW/Q2W (N=4)		All (N=17)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3
下痢	3 (23.1)	0	0	0	3 (17.6)	0
嘔吐	1 (7.7)	0	2 (50.0)	0	3 (17.6)	0
鼓腸	1 (7.7)	0	1 (25.0)	0	2 (11.8)	0
腹部膨満	1 (7.7)	0	0	0	1 (5.9)	0
上腹部痛	1 (7.7)	0	0	0	1 (5.9)	0
消化不良	1 (7.7)	0	0	0	1 (5.9)	0
皮膚および皮下組織障害	2 (15.4)	0	1 (25.0)	0	3 (17.6)	0
湿疹	0	0	1 (25.0)	0	1 (5.9)	0
発疹	1 (7.7)	0	0	0	1 (5.9)	0
丘疹性皮疹	1 (7.7)	0	0	0	1 (5.9)	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (7.7)	0	0	0	1 (5.9)	0
関節痛	1 (7.7)	0	0	0	1 (5.9)	0
筋肉痛	1 (7.7)	0	0	0	1 (5.9)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	8 (61.5)	0	2 (50.0)	0	10 (58.8)	0
末梢性浮腫	3 (23.1)	0	1 (25.0)	0	4 (23.5)	0
無力症	3 (23.1)	0	0	0	3 (17.6)	0
非心臓性胸痛	2 (15.4)	0	1 (25.0)	0	3 (17.6)	0
投与部位紅斑	1 (7.7)	0	0	0	1 (5.9)	0
疲労	1 (7.7)	0	0	0	1 (5.9)	0
臨床検査	0	0	2 (50.0)	0	2 (11.8)	0
酸素飽和度低下	0	0	1 (25.0)	0	1 (5.9)	0
体重減少	0	0	1 (25.0)	0	1 (5.9)	0
傷害、中毒および処置合併症	6 (46.2)	1 (7.7)	2 (50.0)	0	8 (47.1)	1 (5.9)
注入に伴う反応	6 (46.2)	1 (7.7)	2 (50.0)	0	8 (47.1)	1 (5.9)

TEAE: Treatment emergent adverse event, SOC: System organ class, PT: Preferred term
MEDDRA 20.0
n (%) = number and percentage of patients with at least one treatment-related TEAE
Note: Table sorted by SOC internationally agreed order and by decreasing frequency of PT for all grades in All group
PGM=PRODOPS/SAR650984/OVERALL/CTD_2019_IPDMM_JP_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_related_tcd13983_s_t_j.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_related_tcd13983_s_t_j_i.rtf (16JAN2019 6:24)

表 9 - TCD13893 試験 ICBd 療法における全ての重篤な TEAE（全 Grade 及び Grade 3 以上）ー全ての投与集団／安全性解析対象集団

	Isatuximab(dose level and schedule) + cyclophosphamide/bortezomib/dexamethasone					
	10 mg/kg QW/Q2W (N=13)		20 mg/kg QW/Q2W (N=4)		All (N=17)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3
Any class	4 (30.8)	3 (23.1)	1 (25.0)	1 (25.0)	5 (29.4)	4 (23.5)
感染症および寄生虫症	1 (7.7)	1 (7.7)	0	0	1 (5.9)	1 (5.9)
胃腸炎	1 (7.7)	1 (7.7)	0	0	1 (5.9)	1 (5.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (7.7)	1 (7.7)	0	0	1 (5.9)	1 (5.9)
気管支痙攣	1 (7.7)	1 (7.7)	0	0	1 (5.9)	1 (5.9)
胃腸障害	1 (7.7)	0	0	0	1 (5.9)	0
腸間膜静脈血栓症	1 (7.7)	0	0	0	1 (5.9)	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (7.7)	1 (7.7)	0	0	1 (5.9)	1 (5.9)
背部痛	1 (7.7)	1 (7.7)	0	0	1 (5.9)	1 (5.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	1 (25.0)	1 (25.0)	1 (5.9)	1 (5.9)
突然死	0	0	1 (25.0)	1 (25.0)	1 (5.9)	1 (5.9)

TEAE: Treatment emergent adverse event, SOC: System organ class, PT: Preferred term
MEDDRA 20.0
n (%) = number and percentage of patients with at least one serious TEAE
Note: Table sorted by SOC internationally agreed order and by decreasing frequency of PT for all grades in All group
PGM=PRODOPS/SAR650984/OVERALL/CTD_2019_IPDMM_JP_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_serious_tcd13983_s_t_j.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_serious_tcd13983_s_t_j_i.rtf (16JAN2019 6:38)

表 10 - TCD13893 試験 ICBd 療法における治験薬との因果関係が否定できない重篤な TEAE（全 Grade 及び Grade 3 以上）－全ての投与集団／安全性解析対象集団

	Isatuximab(dose level and schedule) + cyclophosphamide/bortezomib/dexamethasone					
	10 mg/kg QW/Q2W (N=13)		20 mg/kg QW/Q2W (N=4)		All (N=17)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3
Any class	1 (7.7)	1 (7.7)	0	0	1 (5.9)	1 (5.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (7.7)	1 (7.7)	0	0	1 (5.9)	1 (5.9)
気管支痙攣	1 (7.7)	1 (7.7)	0	0	1 (5.9)	1 (5.9)

TEAE: Treatment emergent adverse event, SOC: System organ class, PT: Preferred term
MEDDRA 20.0
n (%) = number and percentage of patients with at least one serious treatment-related TEAE
Note: Table sorted by SOC internationally agreed order and by decreasing frequency of PT for all grades in All group
PGM=PRODOPS/SAR650984/OVERALL/CTD_2019_IPDMM_JP_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_serrel_tcd13983_s_t_j.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_serrel_tcd13983_s_t_j_i.rtf (16JAN2019 6:49)

2.2.3 個別症例の詳細

死亡、その他の重篤な有害事象、及びその他の重要な有害事象の個別症例の詳細を Module 5.3.3.2-2 TCD13983 [15.3.3 Comprehensive list of all patient number/narratives] に示す。

2.3 CD38 陽性造血器腫瘍患者を対象としたイサツキシマブ単剤療法の海外第 1 相試験（TED10893 試験第 1 相パート、参考資料）

Module 5.3.3.2-3 [TED10893 Phase 1]

2.3.1 TED10893 試験第 1 相パート　概要

治験実施計画書の識別コード：TED10893（第 1 相パート）

治験の標題：

A Phase 1/2 Dose Escalation Safety, Pharmacokinetic and Efficacy Study of Multiple Intravenous Administrations of a Humanized Monoclonal Antibody (SAR650984) Against CD38 In Patients with Selected CD38+ Hematological Malignancies

CD38 陽性造血器腫瘍患者を対象としたイサツキシマブの複数の静脈内投与を検討する第 1/2 相、用量漸増、安全性、薬物動態及び有効性試験

治験責任医師又は治験調整医師：[redacted], USA.

治験実施医療機関：本治験の第 1 相パートは、フランスの 3 施設、スペインの 2 施設、及び米国の 8 施設で実施された。

公表文献：

- Martin T, Hsu K, Strickland S, Glenn M, Mikhael J, and Charpentier E. A phase I trial of SAR650984, a CD38 monoclonal antibody, in relapsed or refractory multiple myeloma. J Clin Oncol (Meeting Abstracts) May 2014 vol. 32 no. 15_suppl 8532.
- Martin T, Strickland S, Glenn M, Charpentier E, Guillemin H, and Hsu K. Phase I trial of isatuximab monotherapy in the treatment of refractory multiple myeloma and other hematologic malignancies. (Manuscript submitted for publication).

治験期間：

最初の患者の組入れ日：2010 年 6 月 10 日

最後の患者の完了日：2016 年 8 月 31 日

開発のフェーズ：第 1 相

背景：イサツキシマブのヒト初回投与試験である TED10893 試験は、当初、第 1 相用量漸増試験としてデザインされた。その後、第 2 相パートを含むように治験実施計画書は改訂された。治験総括報告書は第 1 相及び第 2 相のステージごとに作成された。本治験総括報告書では第 1 相パートの結果のみを示す。

治験実施計画書の識別コード：TED10893（第 1 相パート）

主要目的：

CD38 陽性造血器腫瘍患者に認められた治験薬に関連した用量制限毒性（DLT）に基づいて、イサツキシマブの最大耐量／最大投与量（MAD）を決定する。

副次目的：

- 蓄積毒性を含む安全性を検討する。
- 投与スケジュールにおけるイサツキシマブの薬物動態（PK）を検討する。
- 薬力学（PDy）、免疫応答、及び治療効果を検討する。

治験方法：本試験の第 1 相パートは、標準治療実施中若しくは終了後に進行が認められた、又は標準治療が存在しない CD38 陽性造血器腫瘍患者を対象として、イサツキシマブ単剤投与の最大耐量を決定するためにデザインされたオープンラベル、国際多施設共同、用量漸増試験であった。最大耐量が決定した後又は計画された最高用量に達した後にコホートを拡大し、イサツキシマブの忍容性、PK 及び治療効果を検討した。

2 つの用量漸増法（accelerated dose escalation 及び basic dose-escalation）を用いて行った。用量漸増の決定は、最初の 2 サイクル（1 サイクルは 14 日間）又は 28 日間の投与期間に認められた毒性に基づき、治験委員会により行われた。また、用量漸増プロセス及び用量選択には、その後の投与で認められた累積毒性も考慮した。安全性評価は、米国国立癌研究所の有害事象共通用語規準（NCI-CTCAE）version 4.03 に従った。

Accelerated dose-escalation scheme

accelerated dose escalation では、各用量に評価可能例として 1 名を組み入れることとした。0.1 mg/kg まで対数の用量漸増を用いて、探索する用量を決定した：

- コホート 1：0.0001 mg/kg 2 週に 1 回（Q2W）
- コホート 2：0.001 mg/kg 2 週に 1 回（Q2W）
- コホート 3：0.01 mg/kg 2 週に 1 回（Q2W）
- コホート 4：0.03 mg/kg 2 週に 1 回（Q2W）
- コホート 5：0.1 mg/kg 2 週に 1 回（Q2W）

急性の安全性モニタリング、コホートの拡大及び次のコホートへの用量漸増の決定には、最初の 2 サイクル（4 週間）から得られたデータを用いた。薬物動態及び CD38 標的占有率のデータを収集し、用量漸増の決定に用いることも可能とした。

治験薬投与下において、Grade 1 以上の治験薬との因果関係が否定できない、発熱を含む非血液学的毒性が発現した場合、コホートを 3 名に拡大し、その後の全ての用量について用量間で片対数の漸増を用いることとした。その後の連続する全てのコホートには各用量に 3 名を組み入れた。さらに、治験薬投与下において、Grade 2 以上の（治験薬との因果関係を問わない）悪心、嘔吐、下痢、疲労、無力症、食欲不振、アルカリホスファターゼ増加、又は局所（注射部位）反応が発現した場合、コホートを 3 名に拡大して片対数の用量漸増に切り替えることとした。accelerated dose escalation の用量で DLT が報告された場合、当該用量で最大 6 名を評価した。当該用量の 6 名中 1 名以下に DLT が発現した場合、用量漸増は各用量に 3 名で次のレベルへ進んだ。最大 6 名中 2 名以上に治験薬との因果関係が否定できない DLT が発現した場合、MAD に達したと見なし、用量漸増を中止することとした。

治験実施計画書の識別コード：TED10893（第 1 相パート）

Basic dose-escalation scheme

basic dose-escalation では、DLT の可能性のある事象が報告されなければ、連続するコホートに評価可能例として少なくとも 3 名を組み入れた。コホートの最初の 3 名中 1 名に DLT の可能性のある事象が認められた場合、評価可能例として最大 6 名を組み入れることとした。各コホートでは、最初の患者の投与開始から 7 日以上経過するまで次の患者に投与しないこととした。コホートは以下のとおりとした：

- コホート 6：0.3 mg/kg 2 週に 1 回（Q2W）
- コホート 7：1 mg/kg 2 週に 1 回（Q2W）
- コホート 8：3 mg/kg 2 週に 1 回（Q2W）
- コホート 9：5 mg/kg 2 週に 1 回（Q2W）
- コホート 10：10 mg/kg 2 週に 1 回（Q2W）
- コホート 11：10 mg/kg 週 1 回（QW）
- コホート 12：20 mg/kg 2 週に 1 回（Q2W）

急性の安全性モニタリングには、投与期間及び投与後観察期間から得られたデータを用いた。薬物動態及び CD38 標的占有率のデータを収集し、次のコホートへの用量漸増の決定に用いることも可能とした。

MAD/最大耐量

用量漸増は MAD（又は計画された最高用量）に達した時点で中止することとした。MAD は、3〜6 名のコホートにおいて、最初の 2 サイクル（28 日間）の間に DLT が評価可能例の 33%以上に発現した用量とした。最大耐量は、DLT が最大 6 名中 1 名以下に発現した最高用量とした（通常、最大耐量は MAD よりも 1 用量低い）。

拡大コホート

コホート 1〜12（最大 20 mg/kg Q2W）に基づき最大耐量又は第 2 相試験の推奨用量が決定した後、用量漸増中に認められた全般的な安全性、PK、及び有効性に基づき拡大コホートの開始を決定した。多発性骨髄腫に特有の 2 つの拡大コホートとして、標準リスクと高リスク（HR）コホート（拡大コホート 1［EC 1］）並びに高リスク（HR）コホート（拡大コホート 2［EC 2］）が計画された。

選択されたイサツキシマブ用量及び投与スケジュールにおける安全性、忍容性、PK 及び治療効果を更に検討するため、各コホートに最大 18 名（合計 36 名増加）を追加で組み入れることとした。拡大コホートに組み入れられた患者は、コホート 10 の用法・用量に相当する 10 mg/kg Q2W で投与された。

コホート 13（20 mg/kg QW）

拡大コホート 1 から得られたデータの予備的解析後、治験委員会は本試験の第 1 相パートにおける追加の用量である 20 mg/kg QW（すなわち、コホート 13）の探索を決定した。患者は 1 週間間隔で 4 回のイサツキシマブ投与を受け、その後 1 週間の観察が行われた。

患者数：

予定：85 名

組入れ：89 名

治験実施計画書の識別コード：TED10893（第 1 相パート）

投与：89 名

評価：

薬力学：56 名

安全性：89 名

薬物動態：87 名（ノンコンパートメント解析［NCA］）、75 名（母集団 PK 解析）

有効性：84 名（多発性骨髄腫患者のみ）

診断及び選択基準：

患者は 18 歳以上で、Karnofsky パフォーマンスステータス（PS）が 60 以上、十分な血液機能、腎機能、及び肝機能を有することとした。

上述の基準に加えて、組み入れられた患者は、重篤な活動性疾患若しくは併発疾患がなく、また、適切に治療された皮膚の基底細胞癌若しくは扁平上皮癌、子宮頸部上皮内癌若しくは無病期間が 5 年以上のその他の腫瘍を除いた腫瘍の併発若しくは既往がないこととした。抗癌療法（化学療法、分子標的療法、放射線療法、又は免疫療法）を 21 日以内に、アルキル化剤の場合は 28 日以内に受けた患者は不適格とした。ヒドロキシウレアは治験薬の初回投与の 24 時間前まで、白血球アフェレーシスは初回投与の 1 週間前まで使用することができた。自家造血幹細胞移植（ASCT）を受けた患者は適格としたが、組入れ前 1 年以内に同種骨髄移植若しくは同種末梢造血幹細胞移植を受けた患者又は 10 mg 超のプレドニゾンを必要とする移植片対宿主病（GVHD）の既往がある患者は不適格とした。

特定のコホートにおける選択基準は以下のとおりとした：

用量漸増コホート 1～10、及び拡大コホート 10：

標準治療実施中若しくは終了後に進行が認められる、又は有効な標準治療が存在しない CD38 陽性造血器腫瘍が確認されている患者（再発性又は難治性の患者）。

用量漸増コホート 11、12 及び 13：

免疫調節薬（IMiD）及びプロテアソーム阻害薬を含む標準治療実施中又は終了後に進行が認められ、測定可能な M 蛋白（血清 M 蛋白 0.5 g/dL 超又は尿中 M 蛋白 200 mg 超［24 時間尿］）又は血清遊離軽鎖（FLC）10 mg/dL 超の上昇と異常な FLC 比を有する再発性又は難治性の多発性骨髄腫患者。

拡大コホート（EC 1）：

コホート 11、12、及び 13 と同じ選択基準。ただし、IMiD 及びプロテアソーム阻害薬を含む 2 ライン以上の標準治療実施中又は終了後に進行が認められた患者を含めた。

ハイリスクコホート（EC 2）：

EC 1 と同じ選択基準。ただし、以下の基準のうち 1 つを満たす患者も含めた：自家移植から 6 か月以内の再発、17p 欠失、t (4,14)、t (14,16)、t (14,20)若しくは 1q21 領域の増幅が 4 コピー以上、又はハイリスクの遺伝子発現プロファイリング（GEP）の特徴を有する（可能な場合）。

治験治療

治験薬：

イサツキシマブ（[redacted]、[redacted]、[redacted] ［製法 I＊］）

剤形：ヒスチジン [redacted]mmol/L、精製白糖 [redacted]%（w/v）、ポリソルベート 80 [redacted]%（w/v）、pH [redacted] 緩衝溶液中にイサツキシマブ [redacted] mg/mL（[redacted] mg/[redacted] mL）を含む。

＊新薬承認情報提供時に置換

治験実施計画書の識別コード：TED10893（第 1 相パート）

投与経路：静脈内投与

用法・用量：

Accelerated dose-escalation コホート：

0.0001 mg/kg Q2W、0.001 mg/kg Q2W、0.01 mg/kg Q2W、0.03 mg/kg Q2W、0.1 mg/kg Q2W

Basic dose-escalation コホート及び拡大コホート：

0.3 mg/kg Q2W、1 mg/kg Q2W、3 mg/kg Q2W、5 mg/kg Q2W、10 mg/kg Q2W、10 mg/kg QW、20 mg/kg Q2W

投与期間：患者は、許容できない毒性、疾患進行、死亡、同意撤回、治験責任（分担）医師による患者の治験中止決定、又は治験薬投与が可能な期間まで投与を継続可能とした。

観察期間：患者は、最長 2 週間のスクリーニング期間、2 週間（1 サイクル）の治験薬投与期間とその後 2 週間の観察期間、クリニカルベネフィットが認められる場合は追加のサイクル又は観察期間、そして、少なくとも 30 日間の投与後 follow-up 期間、又は未回復の治験薬投与下の有害事象（TEAE）が認められた場合若しくは他の抗癌療法を開始した場合は 30 日超の投与後 follow-up 期間にわたって観察された。

評価基準：

安全性：

安全性評価項目は、DLT、有害事象（AE）、臨床検査パラメータ、身体所見、バイタルサイン、心電図、Karnofsky PS、免疫原性、及びサイトカイン（腫瘍壊死因子-α［TNF-α］、インターロイキン-6［IL-6］、インターロイキン-1β［IL-1β］及びインターフェロン-γ［IFN-γ］）であった。AE 及び臨床検査結果の重症度は、NCI-CTCAE version 4.03 を用いて Grade を付けた。

用量制限毒性：最初の 28 日間（サイクル 1 及びサイクル 2）に発現した DLT は、Grade 3 以上の非血液学的毒性（発熱は含めるが、悪心、嘔吐、下痢、疲労、無力症、食欲不振、アルカリホスファターゼ増加、及びアレルギー反応／過敏症以外の局所［注射部位］反応を除く）、及び 5 日を超えて持続する Grade 4 の好中球減少症又は Grade 4 の血小板減少症と定義した。

免疫原性：抗イサツキシマブ抗体（ADA）測定用検体は、サイクル 1 及び 2 のイサツキシマブ投与前、サイクル 1 の Day 3、サイクル 2 の Day 14、その後のサイクルでは投与終了前、並びにイサツキシマブ最終投与後 30 日及び 60 日に採取された。さらに、検体が ADA 陽性の場合は、陰性になるまで 30 日ごとに採取した。

有効性：

有効性評価は、多発性骨髄腫患者を対象に欧州骨髄移植学会（EBMT）の基準を用いて 1 サイクルおきに実施した。副次有効性評価項目は、最良総合効果（治験薬投与開始から次治療開始までの試験全体を通して、治験責任［分担］医師評価により連続して確認された最良効果。評価は、完全奏効［CR］、部分奏効［PR］、安定［SD］、進行［PD］、及び評価不能とした。）であった。その他の有効性評価項目は、クリニカルベネフィット率、奏効期間、奏効までの期間、follow-up 期間、及びパラプロテインの最大変化率であった。

薬物動態：

イサツキシマブ血漿中濃度から、ノンコンパートメント解析（NCA）を用いて以下の PK パラメータを算出した：静脈内投与終了直前の濃度（C_{eoi}）、最高血漿中濃度（C_{max}）、最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）、台形法による投与時点から投与後 168 時間又は 336 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{tau}）、台形法による投与時点から t_{last} までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{last}）、最終血

治験実施計画書の識別コード：TED10893（第 1 相パート）

漿中濃度（C_{last}）、反復投与中の投与前の血漿中濃度（C_{trough}）。

母集団 PK 解析：単回及び反復投与後のイサツキシマブ血漿中濃度を用いて、MONOLIX ソフトウェア version 4.3.2（Lixoft）を使用して、非線形混合効果モデルにより母集団 PK 解析を行った。母集団 PK 基本モデルを構築し、1 mg/kg 以上の用量について以下の PK パラメータを患者ごとに算出した：

- 1、2、又は 4 週間間隔の累積 AUC（AUC1W、AUC2W、AUC4W）
- 1、2、又は 4 週時の C_{trough}（投与前の濃度）（C_{trough} 1W、C_{trough} 2W、C_{trough} 4W）
- 非特異的消失経路を介した線形クリアランス（CL）

薬物動態用検体の採取時間及び分析方法：

コホート 1～5

イサツキシマブの PK 解析用血液検体は、サイクル 1 の Day 1 の投与前、投与量の半量を投与した時点、投与終了直前、投与終了後 3 時間及び 7 時間、投与開始後 24 時間（Day 2）、48 時間（Day 3）及び 168 時間（Day 8）、サイクル 2 の Day 1 の投与前、投与量の半量を投与した時点、投与終了直前、投与終了後 3 時間及び 7 時間、投与開始後 24 時間（Day 2）、48 時間（Day 3）、168 時間（Day 8）及び 312 時間（Day 14）、以降のサイクルの投与終了直前、並びに治験薬の最終投与後 30 日及び 60 日に採取した。

コホート 6～10

イサツキシマブの PK 解析用血液検体は、サイクル 1 の Day 1 の投与前、投与量の半量を投与した時点、投与終了直前、投与終了後 3 時間及び 7 時間、投与開始後 24 時間（Day 2）、48 時間（Day 3）及び 168 時間（Day 8）、サイクル 2 の Day 1 の投与前、及び投与開始後 312 時間（Day 14）、以降のサイクルの投与終了、並びに治験薬の最終投与後 30 日及び 60 日に採取した。

コホート 11 及び 13

イサツキシマブの PK 解析用血液検体は、サイクル 1 の Day 1 及びサイクル 3 の Day 1 の投与前、投与量の半量を投与した時点、投与終了直前、投与終了後 4 時間、投与開始後 24 時間（Day 2）、48 時間（Day 3）、72 時間（Day 4）及び 168 時間（Day 8 の投与直前）、サイクル 2 及び以降のサイクルの Day 1 及び Day 8 の投与前、並びに治験薬の最終投与後 30 日及び 60 日に採取した。

コホート 12 及び EC

イサツキシマブの PK 解析用血液検体は、サイクル 1 の Day 1 の投与前、投与量の半量を投与した時点、投与終了直前、投与終了後 4 時間、投与開始後 24 時間（Day 2）、48 時間（Day 3）、72 時間（Day 4）及び 168 時間（Day 8）、サイクル 2 及び以降のサイクルの投与前、並びに治験薬の最終投与後 30 日及び 60 日に採取した。

イサツキシマブ血漿中濃度は、定量下限が 0.500 ng/mL のバリデーション済みの酵素結合免疫吸着測定法（ELISA）を用いて測定した。

薬力学：

CD38 標的占有率及び標的分子発現量は、サイクル 1 の Day 1 のイサツキシマブ投与前、及びサイクル 2 の Day 14 の骨髄穿刺液で評価した。

治験実施計画書の識別コード：TED10893（第 1 相パート）

サイトカイン：

サイトカイン（TNF-α、IL-1β、IL-6、及び IFN-γ）用検体は、サイクル 1 の治験薬の初回投与前、及び以下の時点で採取した：

- Accelerated dose-escalation コホート 1～5：各サイクルの投与後 6 時間及び 24 時間
- Basic dose-escalation コホート 6～10：各サイクルの投与後 6 時間及び 24 時間
- コホート 11 及び 13 の任意漸増：各サイクルの Day 1 及び Day 8 の投与後 6 時間、並びにサイクル 1 及び 2 の Day 2（投与後 24 時間）
- コホート 12 及び EC の任意漸増：サイクル 1 及び 2 の投与後 6 時間及び 24 時間、以降のサイクルの投与後 6 時間

統計手法：

統計解析では 5 つの解析対象集団を定義した：

- 全ての投与集団／安全性解析対象集団は、文書による同意が得られ、イサツキシマブを少なくとも 1 回（全量でなくとも）投与された全ての患者である。
- DLT 評価可能集団は、治験の用量漸増フェーズに治験薬が投与され、サイクル 2 終了時に DLT 評価を有する全ての投与集団の部分集団である。当該集団は、観察期間終了まで追跡された患者又は治験委員会により評価された DLT を有する患者である。
- 治験薬が投与された多発性骨髄腫集団は、全ての投与集団／安全性解析対象集団のうち、全ての多発性骨髄腫患者である。
- PK 解析対象集団は、いずれかの評価可能な PK パラメータを有する患者である。
- PDy 解析対象集団は、全ての投与集団／安全性解析対象集団のうちベースラインの評価可能な標的分子発現量及び投与期間中の評価可能な標的占有率を有する患者である。

安全性

DLT を発現した患者は DLT 評価可能集団で示した。治験薬投与下の有害事象（TEAE）は全体及び用量別の発現割合を表に示した。全ての投与集団を対象に、国際医薬用語集［MedDRA］version 19.1 を用いてプライマリー器官別大分類（SOC）別及び基本語（PT）別の TEAE 発現患者数（%）を、CTCAE Grade（全 Grade 及び Grade 3 以上）ごとに要約した。また、治験薬との因果関係が否定できない TEAE、重篤な TEAE、及び投与前／後の期間に発現した AE／SAE についても同様の表に示した。Infusion reaction（IR）は、治験責任（分担）医師からの報告及び各イサツキシマブ投与後 24 時間以内に発現した TEAE の両方を用いて解析した。その他の重要な AE は、呼吸器系の AE、好中球減少性合併症、二次性悪性腫瘍、症候性過量投与及び妊娠とした。

ベースライン及び投与期間中に臨床検査値異常が認められた患者数を用量及び Grade 別に示した。ベースライン及び投与期間中の臨床検査値については、各 Grade の患者の頻度を要約した。投与期間中、同じ臨床検査項目に複数のデータが存在する患者は、その患者の最大（最も悪い）Grade を使用した。バイタルサイン及び心電図については、投与期間中に potentially clinically significant abnormality（PCSA）が認められた患者数を用量別に要約した。尿酸塩（臨床検査パラメータの尿酸）は、ベースライン及び投与期間中の PCSA を用いて解析した。Karnofsky PS は米国東海岸がん臨床試験グループ（ECOG）パフォーマンスステータス（PS）に対応させ、ベースラインの ECOG PS（Karnofsky PS）と投与期間中の最も良い／最も悪い ECOG PS（Karnofsky PS）値のシフトテーブルで示した。

治験実施計画書の識別コード：TED10893（第 1 相パート）

免疫原性

Polyethylene glycol precipitation and acid dissociation assay（PandA 法）を構築及び検証し、ヒト血清中 ADA を検出した。

ベースラインの ADA 陽性及び ADA 陰性、治験中に発現した ADA（治療誘発性 ADA：治験薬投与前に ADA 陰性で投与期間中に発現した ADA［持続性、一過性、及び判定不能の ADA 反応］、及び投与期間中に増強した ADA：治験薬投与前に ADA 陽性で投与期間中に増強した ADA）の患者数（%）、並びに治験薬投与の前後にかかわらない ADA 陽性率（ADA prevalence）及び治験中に発現した ADA 発現率（ADA incidence）を要約した。

有効性

有効性評価項目は治験薬が投与された多発性骨髄腫集団を対象に解析した。最良総合効果、奏効率、クリニカルベネフィット率、奏効期間、奏効までの期間、及び follow-up 期間について、確定された最良効果及び未確定の最良効果を、全体及び用量別で記述統計量を用いて要約した。最良総合効果、奏効率及びクリニカルベネフィット率は、ベースラインの測定可能なパラプロテイン及び CD38 標的占有率別でも要約した。また奏効率は CD38 標的分子発現量の閾値別に要約した。

薬力学

CD38 標的分子発現量及び標的占有率は記述統計量を用いて要約した。さらに、CD38 標的分子発現量及び標的占有率は臨床反応別（レスポンダー／ノンレスポンダー）に要約した。

薬物動態

すべての患者におけるイサツキシマブの患者ごとの血漿中濃度及び PK パラメータは、用量別に算術平均値及び幾何平均値、中央値、標準偏差、標準誤差、変動係数、最小値、最大値の記述統計量を用いて表に示した。最高血漿中濃度（C_{max}）比は、QW スケジュールにおける 5 回目と 1 回目のイサツキシマブ投与の間で算出した。最低血漿中濃度（C_{trough}）比は、QW スケジュールにおける 4 回目と 1 回目のイサツキシマブ投与の間で算出した。

治験実施計画書の識別コード：TED10893（第 1 相パート）

要約：

集団の特性：

合計 89 名の患者が治験薬を少なくとも 1 回（全量でなくとも）投与された。89 名のうち、多発性骨髄腫患者は 84 名（94.4%）、慢性リンパ性白血病（CLL）患者は 2 名（2.2%）、及び非ホジキンリンパ腫（NHL）患者は 3 名（3.4%）であった。治験薬が投与された集団の年齢の中央値は 64.0 歳（範囲：40～85 歳）、65 歳未満は集団の 52.8%であった。ECOG パフォーマンススコアは、0、1 及び 2 がそれぞれ 13.5%、69.7%及び 16.9%であった。

多発性骨髄腫集団において、多発性骨髄腫と診断されてから治験薬の初回投与までの期間の中央値は 5.84 年（範囲：1.2～22.8 年）であった。多発性骨髄腫患者 84 名のうち、初回診断時の国際病期分類（ISS）の Stage I、Stage II、及び Stage III はそれぞれ 13.1%、27.4%、及び 33.3%であり、残りの 26.2%は不明であった。選択基準で定められたとおり、84 名の多発性骨髄腫患者全員が抗癌療法の前治療を受けていた。前治療ライン数の中央値は 5.0（範囲：1～13）で、8 以上の前治療を受けていた患者は 10.7%であった。アルキル化剤が投与されていた患者（92.9%）のうち、多くはメルファラン（77.4%）、続いてシクロホスファミド（72.6%）及びドキソルビシン（23.8%）が投与されていた。IMiD（レナリドミド、サリドマイド、ポマリドミド）は全ての患者に投与されており、多くはレナリドミド（94.0%）、続いてサリドマイド（63.1%）であった。同様に、PI（ボルテゾミブ、カルフィルゾミブ、イキサゾミブ）は全ての患者に投与されており、多くはボルテゾミブ（98.8%）、続いてカルフィルゾミブ（42.9%）であった。患者の 94.0%にレナリドミドとボルテゾミブの両方が投与され、21.4%にカルフィルゾミブとポマリドミドが投与されていた。最終データベースロック時点で、89 名全てが治験薬の投与を中止していた。投与中止の主な理由は、疾患進行（86.5%）、「その他」の理由（9.0%）、及び有害事象（4.5%）であった。

治験実施計画書の識別コード：TED10893（第 1 相パート）

安全性の結果：

本治験の basic dose-escalation において、0.3 mg/kg Q2W 及び 3 mg/kg Q2W 投与の各 1 名のサイクル 1 において、IR（当初 DLT の定義に含まれていた）と一致する DLT が発現した。その後、これらの反応は用量依存的ではないことから、DLT の定義を変更し、IR を含めないこととした。その他の DLT は認められず、計画された治験薬の最高用量（20 mg/kg QW）で最大耐量に達しなかった。

合計 89 名の患者は、867 サイクル、954 回のイサツキシマブ投与を受けた。治験薬に対する全体の曝露量の中央値は 5.0 サイクルで、曝露期間の中央値は 10.1 週間、相対用量強度の中央値は 98%であった。サイクルの延期は患者の 48.8%に認められた。イサツキシマブの投与中断は全投与回数の 2.7%に認められ、その多く（88.5%）は初回投与中に生じた。

合計 98.9%の患者に 1 件以上の TEAE が認められ、55.1%の患者には Grade 3 以上の TEAE が 1 件以上認められた。治験中止に至った TEAE は 4 名（4.5%）に認められ、その TEAE は骨痛、無呼吸、注入に伴う反応、急性冠動脈症候群、高血圧クリーゼ及び急性腎障害があった。全体でよく見られた TEAE（全 Grade）は、注入に伴う反応（49.4%）、疲労（37.1%）、悪心（32.6%）、貧血（28.1%）、咳嗽及び上気道感染（各 22.5%）、並びに背部痛及び下痢（各 20.2%）であった。TEAE の発現割合及び重症度に関して明らかな用量依存性は認められなかった。

3 名（3.4%）の患者には死亡に至った TEAE が認められた。1 名は急性腎障害により治験薬の最終投与後 30 日以内に死亡した。他の 2 名はそれぞれ疾患進行及び急性腎障害により、また、細菌性髄膜炎により、治験薬の最終投与後 30 日を過ぎてから死亡した。これらの AE はいずれも治験薬との因果関係が否定された。

重篤な TEAE は 40.4%の患者に認められ、よく見られた Grade 3 以上の重篤な TEAE は、肺炎（6.7%）、敗血症及び貧血（各 3.4%）、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、高カルシウム血症、骨痛、及び急性腎障害（各 2.2%）であった。肺炎を除いて、これらの AE はいずれも治験薬との因果関係が否定された。

IR（症状を除く）（全 Grade）は、Grade 4 の IR（Grade 3 の IR は報告されなかった）が認められた 2 名（2.2%）を含め、47.2%の患者に認められた。Grade 4 の IR が認められた 2 名はいずれも IR により治験薬の投与を中止した。最初の IR 発現は、IR が発現した患者の 92.9%（42 名中 39 名）の初回投与時に見られた。Grade 1～2 の IR は、IR が発現した患者の 95.2%（42 名中 40 名）に認められた。よく見られた IR 及び関連する TEAE は、傷害、中毒および処置合併症（SOC）（全 Grade、47.2%）、続いて呼吸器、胸郭および縦隔障害（SOC）（全 Grade、27.0%）であった。よく見られた関連する TEAE は、呼吸困難、悪心及び悪寒（各 11.2%）、頭痛（7.9%）、胸部不快感（6.7%）、発熱（5.6%）、並びに嘔吐（4.5%）であった。全ての患者は IR から回復し、TEAE の 70.9%は 2 日以内に消失した。

下気道の TEAE（全 Grade）は 44.9%の患者に認められ、よく見られたのは、咳嗽および関連症状（27.0%）、続いて呼吸異常（19.1%）、及び気管支痙攣および閉塞（9.0%）であった。20 名の患者に見られた下気道の TEAE は IR の徴候であった。27 名では、これらの AE は IR との関連はなかった。Grade 1～2 の咳嗽は、IR に関連した TEAE ではなく、頻繁に発現すると考えられる唯一の呼吸器系の TEAE であった。Grade 3 以上の下気道の TEAE は患者の 7.9%に認められ、気管支痙攣（2 名）、無呼吸、呼吸困難、低酸素症、喀血、及び急性呼吸不全（各 1 名）であった。呼吸器、胸郭および縦隔障害（SOC）に属する TEAE の発現割合、重症度、及び重篤性は、用量依存性を示さないと考えられた。

全体で、下気道および肺感染（HLT）は患者の 15.7%（Grade 3 以上は 7.9%）に発現し、上気道感染（HLT）は患者の 29.2%に発現した（Grade 3 以上はなかった）。呼吸器系の既往のある 34 名のうち 5 名（14.7%）には下気道および肺感染の TEAE が認められた（Grade 3 以上は 8.8%）。呼吸器系の既往のない 54 名のうち 9 名（16.7%）には下気道および肺感染の TEAE が認められた（Grade 3 以上は 7.4%）。上気道感染の発現割合は、呼吸器系の既往のある患者で 35.3%、呼吸器系の既往歴のない患者

治験実施計画書の識別コード：TED10893（第 1 相パート）

で 25.9%であったが、いずれの群でも Grade 3 以上の上気道感染は認められなかった。本解析から、呼吸器疾患の既往は、治験中の呼吸器感染の発現割合の頻度及び重症度の程度に寄与しないと考えられた。

投与期間中によく見られた Grade 3 又は 4 の血液学的異常（臨床検査値で評価）は、リンパ球数減少（Grade 3 又は 4：33.3%）、貧血（Grade 3：18.4%、Grade 4：0）、血小板数減少（Grade 3 又は 4：15.9%）、好中球数減少（Grade 3 及び 4：12.6%）、及び白血球数減少（Grade 3 又は 4：8.0%）であった。全体として、血液学的異常の発現割合、重症度及び重篤性は、用量依存性を示さないと考えられた。投与期間中、臨床検査で好中球減少症が認められた 41 名のうち、Grade 3 の好中球減少症は 6 名（14.6%）、Grade 4 の好中球減少症は 5 名（12.2%）であった。Grade 3 の発熱性好中球減少症は 10 mg Q2W-HR 投与の 1 名に認められた。TEAE として報告された好中球減少性感染はなかった。全体で、好中球減少症及びその合併症の発現割合、重症度、及び重篤性は、用量依存性を示さないと考えられた。

投与期間中、2 名以上に認められた肝障害（臨床検査値で評価）は、Grade 3 のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加及び Grade 3 のアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）増加（各 3.4%、Grade 4 の異常は認められなかった）であった。投与期間中の腎機能異常については、Grade 3 の高クレアチニン血症が 4.5%に認められたが、Grade 4 の異常は認められなかった。尿酸値 408 µmol/L 超の発現割合は 51.1%であったが、明らかな用量依存性はなかった。投与期間中、3 名以上に発現した代謝異常は高血糖（Grade 3 又は 4：20.4%）であったが、明らかな用量依存性はなかった。投与期間中、3 名以上に認められた Grade 3 又は 4 の電解質異常は、低リン酸血症（Grade 3 又は 4：34.1%）、低ナトリウム血症（Grade 3：20.5%、Grade 4：0）、及び低カリウム血症（Grade 3 又は 4：3.4%）であった。

全体で、肝酵素、腎機能、代謝、電解質の異常に関する臨床検査値の解析、並びに心拍数、脈拍数、QRS、QTc Bazett 及び QTc Fridericia 間隔の解析で明らかな用量依存性は示されなかった。

免疫原性の結果：

評価可能例 88 名のうち、イサツキシマブ初回投与前の ADA 陽性は 1 名、投与後の ADA 陽性は 7 名であった。治験中に発現した ADA 発現率は 8.0%であり、治験薬投与の前後にかかわらない ADA 陽性率は 9.1%であった。ADA 陽性の 8 名のうち、1 名は治験薬投与前に一過性の ADA 陽性と判断されたが以降は ADA 陰性と判断され、5 名は一過性の ADA 陽性、2 名は持続性の ADA 陽性と判断された。

有効性の結果：

治験薬が投与された多発性骨髄腫集団の 1 mg/kg 以上の用量（74 名）における奏効率の評価では、CR が 1 名（1.4%）及び PR が 21.6%で、奏効率は 23.0%であった。CR の患者は 10 mg/kg QW 用量であった。奏効率は 10 mg/kg 以上の用量において同様であり、奏効は概して 2 週間サイクル 2 回の後に認められ、持続的であった。10 mg/kg Q2W-HR 用量において、奏効率は 16.7%で持続的な奏効と長期的な安定が認められた（曝露期間が 24 週間を超える 5 名）。

奏効期間の中央値は 7.16 か月（範囲：1.4～23.4 か月）であり、奏効期間が 20.21 か月であった 1 mg/kg Q2W 用量の 1 名及び奏効期間の中央値が 14.31 か月（範囲：9.0～19.6 か月）であった 10 mg/kg QW 用量の 2 名を除き、全ての用量（10 mg/kg Q2W-HR 用量を含む）で同様であった。一方、3 名（10 mg/kg Q2W-DE+EC1 用量の 2 名及び 10 mg/kg Q2W-HR 用量の 1 名）では奏効期間が短かった（2 か月未満）。

50%以上のパラプロテイン減少が患者の 28.9%に認められ、90%超の減少が患者の 14.4%に認められた。

治験実施計画書の識別コード：TED10893（第 1 相パート）

薬力学の結果：

1 mg/kg 以上の用量で投与を受けた 56 名のうち、CD38 標的分子発現量が 150000 未満の患者は 31 名（55.4%）で、150000 以上の患者は 25 名（44.6%）であった。CD38 標的分子発現量が 150000 未満の 31 名のうち、PR は 6 名（19.4%）（CR はなかった）で、奏効率は 19.4%であった。CD38 標的分子発現量が 150000 以上の 25 名のうち、CR は 4%及び PR は 32.0%で、奏効率は 36.0%であった。3 名（CD38 標的分子発現量が 150000 未満の 2 名［6.5%］及び 150000 以上の 1 名［4.0%］）は評価不能であった。

サイトカインの結果：

イサツキシマブ投与後、IL-1、IL-6、TNF-α、及び IFN-γ のサイトカイン値はベースラインに比べて高く、IFN-γ、IL-1β、IL-6、及び TNF-α の最高値（イサツキシマブ初回投与時から最終投与の最大 30 日後の期間での最高値として定義した）の中央値は、それぞれ 0.44、0.34、6.48、及び 24.66 pg/mL、ベースラインからの相対変化の中央値は 4 つのサイトカインで 6%～184%の範囲であり、明らかな用量依存性はなかった。最高値は、IFN-γ、IL-1β、及び TNF-α では主にイサツキシマブの初回投与終了後 6 時間、IL-6 ではイサツキシマブの初回投与終了後 24 時間に認められた。

各サイトカインの最高値の中央値は、投与期間中に IR が 1 回も発現しなかった患者と投与期間中に IR が少なくとも 1 回発現した患者でおおむね同様であった。したがって、一過性のサイトカイン上昇と IR 発現の間に関連性は示されなかった。

薬物動態の結果：

88 名の患者を対象としたノンコンパートメント解析による PK の評価から、イサツキシマブの曝露は 1～20 mg/kg の用量範囲で用量比例性を上回ることが示された。サイクル 1 及び 3 の後に全ての用量範囲及びスケジュールで、C_{max}（CV%=20%～67%）及び AUC（AUC1week 又は AUC2weeks）（CV%=14%～81%）について低度から高度のばらつきが認められた。t_{last} は最小用量から最高用量で、50 時間から 383 時間となるばらつきが認められた。

10 及び 20 mg/kg で QW 反復投与したとき、サイクル 3 ではサイクル 1 に比べて 1.7～2.6 倍の血漿中曝露量の増加が認められた。観察期間（Q2W スケジュールで 9 サイクル及び QW スケジュールで 7 サイクル）内では定常状態に到達しなかった。

患者 89 名のうち用量が 1 mg/kg 以上であった 75 名から得られたデータを用いて、イサツキシマブの母集団 PK 解析を実施した。イサツキシマブの PK は中心コンパートメントから線形及び Michaelis-Menten 型（標的分子を介した薬物動態モデルの近似）の 2 つの並行する消失過程を有する 2-コンパートメントモデルにより、最も良好に記述された。典型的な線形クリアランスは 0.00708 L/h（0.170 L/day）と推定され、中心コンパートメントの典型的な分布容積は 4.41 L であり、線形消失過程における消失半減期は 18 日と算出された。Michaelis-Menten 式で記述される非線形消失過程における最大消失速度（V_{max}）は 0.185 mg/L•h（4.4 mg/L•day）であり、最大消失速度の 1/2 を与えるイサツキシマブ濃度（Km）は 0.142 µg/mL であった。モデルのパラメータに対する変量効果の個体間変動は 36.4%（Vp）～97.0%（CL）であった。残差誤差は小さく、比例誤差は 25%で相加誤差は 0.0047 µg/mL であった。曝露量のパラメータを推定したところ、NCA で推定されたデータと一貫していた。PK/PDy 関係から、標的占有率はサイクル 2 終了時のイサツキシマブ濃度と相関することが示された。イサツキシマブ用量 20 mg/kg に相当する濃度で最大効果（すなわち、標的占有率: 80%）に達した。

治験実施計画書の識別コード：TED10893（第 1 相パート）

結論：

再発性又は難治性の多発性骨髄腫又は CD38 陽性造血器腫瘍患者において、イサツキシマブの忍容性は計画された最高用量（20 mg/kg QW）まで良好であり、再発性又は難治性の多発性骨髄腫患者において予備的な効果を示した。しかし、最大耐量には達しておらず、投与に対する明確な用量反応を特定することができなかったため、第 1 相試験は、用量及びスケジュールを設定するステージ 1 を含む第 2 相試験へ拡大された。

報告書の日付：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

MedDRA ver. 19.1

2.3.2 有害事象

全ての TEAE を表 11 及び表 12 、治験薬との因果関係が否定できない TEAE を表 13 及び表 14 、重篤な TEAE を表 15 及び表 16 、並びに治験薬との因果関係が否定できない重篤な TEAE を表 17 及び表 18 に示す。

表 11 - TED10893 第 1 相パートにおける全ての TEAE（全 Grade）ー全ての投与集団／安全性解析対象集団

	Isatuximab (dose level and schedule)								
	≤ 1 mg/kg Q2W (N=16)	3 mg/kg Q2W (N=6)	5 mg/kg Q2W (N=3)	10 mg/kg Q2W-DE+EC1 (N=26)	10 mg/kg Q2W-HR (N=18)	10 mg/kg QW (N=6)	20 mg/kg Q2W (N=7)	20 mg/kg QW (N=7)	All (N=89)
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	All Grades	All Grades	All Grades	All Grades	All Grades	All Grades	All Grades	All Grades	All Grades
Any class	16 (100)	6 (100)	3 (100)	26 (100)	18 (100)	6 (100)	7 (100)	6 (85.7)	88 (98.9)
感染症および寄生虫症	6 (37.5)	5 (83.3)	2 (66.7)	16 (61.5)	8 (44.4)	4 (66.7)	4 (57.1)	3 (42.9)	48 (53.9)
上気道感染	1 (6.3)	1 (16.7)	1 (33.3)	7 (26.9)	3 (16.7)	3 (50.0)	3 (42.9)	1 (14.3)	20 (22.5)
気管支炎	1 (6.3)	0	0	2 (7.7)	3 (16.7)	0	0	1 (14.3)	7 (7.9)
肺炎	0	2 (33.3)	0	4 (15.4)	0	1 (16.7)	0	0	7 (7.9)
副鼻腔炎	1 (6.3)	0	1 (33.3)	2 (7.7)	1 (5.6)	0	1 (14.3)	0	6 (6.7)
尿路感染	2 (12.5)	1 (16.7)	0	1 (3.8)	0	1 (16.7)	1 (14.3)	0	6 (6.7)
中耳炎	1 (6.3)	0	0	1 (3.8)	2 (11.1)	0	0	1 (14.3)	5 (5.6)
敗血症	0	0	0	2 (7.7)	1 (5.6)	0	0	0	3 (3.4)
単純ヘルペス	1 (6.3)	0	0	1 (3.8)	0	0	0	0	2 (2.2)
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	0	0	0	0	1 (5.6)	1 (16.7)	0	0	2 (2.2)
膿尿	0	0	0	0	1 (5.6)	0	0	1 (14.3)	2 (2.2)
歯感染	0	0	0	2 (7.7)	0	0	0	0	2 (2.2)
腹部敗血症	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)
口角口唇炎	0	0	0	0	1 (5.6)	0	0	0	1 (1.1)
耳感染	0	0	0	1 (3.8)	0	0	0	0	1 (1.1)
毛包炎	0	0	0	1 (3.8)	0	0	0	0	1 (1.1)
ウイルス性胃腸炎	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)
ウイルス性消化管感染	0	0	0	1 (3.8)	0	0	0	0	1 (1.1)
歯肉炎	0	0	0	0	1 (5.6)	0	0	0	1 (1.1)
ヘモフィルス性敗血症	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (1.1)

	Isatuximab (dose level and schedule)								
	≤ 1 mg/kg Q2W (N=16)	3 mg/kg Q2W (N=6)	5 mg/kg Q2W (N=3)	10 mg/kg Q2W-DE+EC1 (N=26)	10 mg/kg Q2W-HR (N=18)	10 mg/kg QW (N=6)	20 mg/kg Q2W (N=7)	20 mg/kg QW (N=7)	All (N=89)
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	All Grades	All Grades	All Grades	All Grades	All Grades	All Grades	All Grades	All Grades	All Grades
帯状疱疹	0	0	0	1 (3.8)	0	0	0	0	1 (1.1)
麦粒腫	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (1.1)
感染性大腸炎	0	0	0	0	1 (5.6)	0	0	0	1 (1.1)
インフルエンザ	0	0	0	1 (3.8)	0	0	0	0	1 (1.1)
下気道感染	0	0	0	0	1 (5.6)	0	0	0	1 (1.1)
肺感染	0	0	0	0	1 (5.6)	0	0	0	1 (1.1)
細菌性髄膜炎	1 (6.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)
鼻咽頭炎	0	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	1 (1.1)
口腔ヘルペス	0	0	0	1 (3.8)	0	0	0	0	1 (1.1)
パラインフルエンザウイルス感染	0	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	1 (1.1)
肺炎球菌性菌血症	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (1.1)
レンサ球菌性肺炎	0	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	1 (1.1)
気道感染	1 (6.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)
鼻炎	0	0	0	0	1 (5.6)	0	0	0	1 (1.1)
歯膿瘍	0	0	0	0	1 (5.6)	0	0	0	1 (1.1)
水痘	0	0	0	1 (3.8)	0	0	0	0	1 (1.1)
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 (6.3)	0	1 (33.3)	1 (3.8)	2 (11.1)	1 (16.7)	0	0	6 (6.7)
基底細胞癌	0	0	0	0	1 (5.6)	1 (16.7)	0	0	2 (2.2)
骨髄異形成症候群	1 (6.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)
前立腺癌	0	0	0	0	1 (5.6)	0	0	0	1 (1.1)
扁平上皮癌	0	0	0	1 (3.8)	0	0	0	0	1 (1.1)
腫瘍疼痛	0	0	1 (33.3)	0	0	0	0	0	1 (1.1)

	Isatuximab (dose level and schedule)								
	≤ 1 mg/kg Q2W (N=16)	3 mg/kg Q2W (N=6)	5 mg/kg Q2W (N=3)	10 mg/kg Q2W-DE+EC1 (N=26)	10 mg/kg Q2W-HR (N=18)	10 mg/kg QW (N=6)	20 mg/kg Q2W (N=7)	20 mg/kg QW (N=7)	All (N=89)
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	All Grades	All Grades	All Grades	All Grades	All Grades	All Grades	All Grades	All Grades	All Grades
血液およびリンパ系障害	7 (43.8)	2 (33.3)	0	10 (38.5)	6 (33.3)	2 (33.3)	1 (14.3)	0	28 (31.5)
貧血	6 (37.5)	2 (33.3)	0	10 (38.5)	5 (27.8)	1 (16.7)	1 (14.3)	0	25 (28.1)
血小板減少症	2 (12.5)	1 (16.7)	0	3 (11.5)	1 (5.6)	1 (16.7)	0	0	8 (9.0)
好中球減少症	0	0	0	1 (3.8)	1 (5.6)	1 (16.7)	0	0	3 (3.4)
発熱性好中球減少症	0	0	0	0	1 (5.6)	0	0	0	1 (1.1)
免疫系障害	1 (6.3)	0	0	1 (3.8)	0	0	0	0	2 (2.2)
サイトカイン放出症候群	1 (6.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)
低γグロブリン血症	0	0	0	1 (3.8)	0	0	0	0	1 (1.1)
内分泌障害	0	0	0	1 (3.8)	0	0	0	0	1 (1.1)
甲状腺機能低下症	0	0	0	1 (3.8)	0	0	0	0	1 (1.1)
代謝および栄養障害	3 (18.8)	3 (50.0)	2 (66.7)	8 (30.8)	7 (38.9)	2 (33.3)	3 (42.9)	1 (14.3)	29 (32.6)
食欲減退	0	0	1 (33.3)	5 (19.2)	3 (16.7)	1 (16.7)	1 (14.3)	1 (14.3)	12 (13.5)
低カリウム血症	0	2 (33.3)	1 (33.3)	1 (3.8)	1 (5.6)	0	1 (14.3)	0	6 (6.7)
高カルシウム血症	3 (18.8)	1 (16.7)	0	0	1 (5.6)	0	0	0	5 (5.6)
高カリウム血症	0	0	0	3 (11.5)	1 (5.6)	0	0	0	4 (4.5)
低マグネシウム血症	0	1 (16.7)	1 (33.3)	0	2 (11.1)	0	0	0	4 (4.5)
低リン酸血症	0	0	0	0	1 (5.6)	1 (16.7)	0	0	2 (2.2)
脱水	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (1.1)
高血糖	0	0	0	1 (3.8)	0	0	0	0	1 (1.1)
高尿酸血症	0	0	0	1 (3.8)	0	0	0	0	1 (1.1)
低カルシウム血症	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (1.1)
偽性低ナトリウム血症	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)
腫瘍崩壊症候群	0	0	0	0	1 (5.6)	0	0	0	1 (1.1)

	Isatuximab (dose level and schedule)								
	≤ 1 mg/kg Q2W (N=16)	3 mg/kg Q2W (N=6)	5 mg/kg Q2W (N=3)	10 mg/kg Q2W-DE+EC1 (N=26)	10 mg/kg Q2W-HR (N=18)	10 mg/kg QW (N=6)	20 mg/kg Q2W (N=7)	20 mg/kg QW (N=7)	All (N=89)
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	All Grades	All Grades	All Grades	All Grades	All Grades	All Grades	All Grades	All Grades	All Grades
精神障害	4 (25.0)	1 (16.7)	0	8 (30.8)	2 (11.1)	2 (33.3)	1 (14.3)	1 (14.3)	19 (21.3)
不眠症	1 (6.3)	1 (16.7)	0	3 (11.5)	0	0	0	1 (14.3)	6 (6.7)
錯乱状態	0	0	0	2 (7.7)	1 (5.6)	1 (16.7)	0	0	4 (4.5)
不安	0	0	0	0	1 (5.6)	1 (16.7)	1 (14.3)	0	3 (3.4)
激越	1 (6.3)	0	0	1 (3.8)	0	0	0	0	2 (2.2)
うつ病	1 (6.3)	0	0	1 (3.8)	0	0	0	0	2 (2.2)
落ち着きのなさ	0	0	0	1 (3.8)	0	1 (16.7)	0	0	2 (2.2)
異常な夢	1 (6.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)
精神緩慢	1 (6.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)
易刺激性	1 (6.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)
悪夢	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (1.1)
神経系障害	8 (50.0)	2 (33.3)	1 (33.3)	10 (38.5)	5 (27.8)	3 (50.0)	2 (28.6)	3 (42.9)	34 (38.2)
頭痛	5 (31.3)	0	1 (33.3)	5 (19.2)	2 (11.1)	0	2 (28.6)	1 (14.3)	16 (18.0)
浮動性めまい	1 (6.3)	1 (16.7)	0	2 (7.7)	1 (5.6)	1 (16.7)	0	1 (14.3)	7 (7.9)
味覚異常	2 (12.5)	1 (16.7)	1 (33.3)	0	0	0	0	1 (14.3)	5 (5.6)
感覚鈍麻	0	0	0	0	1 (5.6)	0	2 (28.6)	0	3 (3.4)
下肢静止不能症候群	0	0	0	1 (3.8)	0	1 (16.7)	0	1 (14.3)	3 (3.4)
健忘	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (1.1)
平衡障害	1 (6.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)
認知障害	0	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	1 (1.1)
脳神経麻痺	0	0	0	0	1 (5.6)	0	0	0	1 (1.1)
頭部不快感	1 (6.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)
精神的機能障害	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (1.1)
錯感覚	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (1.1)

	Isatuximab (dose level and schedule)								
	≤ 1 mg/kg Q2W (N=16)	3 mg/kg Q2W (N=6)	5 mg/kg Q2W (N=3)	10 mg/kg Q2W-DE+EC1 (N=26)	10 mg/kg Q2W-HR (N=18)	10 mg/kg QW (N=6)	20 mg/kg Q2W (N=7)	20 mg/kg QW (N=7)	All (N=89)
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	All Grades	All Grades	All Grades	All Grades	All Grades	All Grades	All Grades	All Grades	All Grades
末梢性感覚ニューロパチー	1 (6.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)
坐骨神経痛	0	0	0	1 (3.8)	0	0	0	0	1 (1.1)
中毒性脳症	0	0	0	0	1 (5.6)	0	0	0	1 (1.1)
振戦	0	0	0	1 (3.8)	0	0	0	0	1 (1.1)
第６脳神経麻痺	0	0	0	0	1 (5.6)	0	0	0	1 (1.1)
眼障害	2 (12.5)	0	1 (33.3)	3 (11.5)	1 (5.6)	3 (50.0)	1 (14.3)	0	11 (12.4)
霧視	2 (12.5)	0	0	1 (3.8)	1 (5.6)	0	0	0	4 (4.5)
結膜出血	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (1.1)
複視	0	0	1 (33.3)	0	0	0	0	0	1 (1.1)
眼乾燥	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (1.1)
流涙増加	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (1.1)
散瞳	0	0	0	1 (3.8)	0	0	0	0	1 (1.1)
光視症	0	0	0	1 (3.8)	0	0	0	0	1 (1.1)
強膜変色	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (1.1)
視力障害	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (1.1)
耳および迷路障害	0	0	0	1 (3.8)	0	0	0	0	1 (1.1)
耳垢栓塞	0	0	0	1 (3.8)	0	0	0	0	1 (1.1)
耳痛	0	0	0	1 (3.8)	0	0	0	0	1 (1.1)
心臓障害	1 (6.3)	0	0	1 (3.8)	2 (11.1)	1 (16.7)	2 (28.6)	1 (14.3)	8 (9.0)
急性冠動脈症候群	0	0	0	1 (3.8)	0	0	0	0	1 (1.1)
狭心症	0	0	0	0	1 (5.6)	0	0	0	1 (1.1)
心房細動	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (1.1)
徐脈	1 (6.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)

	Isatuximab (dose level and schedule)								
	≤ 1 mg/kg Q2W (N=16)	3 mg/kg Q2W (N=6)	5 mg/kg Q2W (N=3)	10 mg/kg Q2W-DE+EC1 (N=26)	10 mg/kg Q2W-HR (N=18)	10 mg/kg QW (N=6)	20 mg/kg Q2W (N=7)	20 mg/kg QW (N=7)	All (N=89)
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	All Grades	All Grades	All Grades	All Grades	All Grades	All Grades	All Grades	All Grades	All Grades
右脚ブロック	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (1.1)
動悸	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (1.1)
右室肥大	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (1.1)
洞性頻脈	0	0	0	0	1 (5.6)	0	0	0	1 (1.1)
ストレス心筋症	0	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	1 (1.1)
血管障害	1 (6.3)	0	1 (33.3)	2 (7.7)	3 (16.7)	3 (50.0)	1 (14.3)	2 (28.6)	13 (14.6)
高血圧	1 (6.3)	0	0	1 (3.8)	2 (11.1)	1 (16.7)	0	0	5 (5.6)
潮紅	0	0	1 (33.3)	0	0	1 (16.7)	0	2 (28.6)	4 (4.5)
ほてり	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (1.1)
高血圧クリーゼ	0	0	0	1 (3.8)	0	0	0	0	1 (1.1)
低血圧	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (1.1)
蒼白	0	0	0	0	1 (5.6)	0	0	0	1 (1.1)
末梢冷感	0	0	0	0	1 (5.6)	0	0	0	1 (1.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (31.3)	2 (33.3)	2 (66.7)	16 (61.5)	9 (50.0)	4 (66.7)	5 (71.4)	4 (57.1)	47 (52.8)
咳嗽	3 (18.8)	2 (33.3)	1 (33.3)	6 (23.1)	2 (11.1)	3 (50.0)	1 (14.3)	2 (28.6)	20 (22.5)
呼吸困難	2 (12.5)	1 (16.7)	0	4 (15.4)	5 (27.8)	1 (16.7)	3 (42.9)	0	16 (18.0)
喘鳴	0	0	0	1 (3.8)	2 (11.1)	0	1 (14.3)	1 (14.3)	5 (5.6)
湿性咳嗽	1 (6.3)	0	0	1 (3.8)	0	1 (16.7)	0	1 (14.3)	4 (4.5)
鼻漏	0	0	0	0	3 (16.7)	1 (16.7)	0	0	4 (4.5)
気管支痙攣	0	0	0	2 (7.7)	1 (5.6)	0	0	0	3 (3.4)
鼻出血	0	0	0	3 (11.5)	0	0	0	0	3 (3.4)
低酸素症	0	0	1 (33.3)	1 (3.8)	0	1 (16.7)	0	0	3 (3.4)
鼻閉	0	0	1 (33.3)	0	1 (5.6)	0	0	1 (14.3)	3 (3.4)
アレルギー性鼻炎	0	0	0	0	1 (5.6)	1 (16.7)	0	1 (14.3)	3 (3.4)

	Isatuximab (dose level and schedule)								
	≤ 1 mg/kg Q2W (N=16)	3 mg/kg Q2W (N=6)	5 mg/kg Q2W (N=3)	10 mg/kg Q2W-DE+EC1 (N=26)	10 mg/kg Q2W-HR (N=18)	10 mg/kg QW (N=6)	20 mg/kg Q2W (N=7)	20 mg/kg QW (N=7)	All (N=89)
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	All Grades	All Grades	All Grades	All Grades	All Grades	All Grades	All Grades	All Grades	All Grades
喉頭痙攣	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	1 (14.3)	2 (2.2)
口腔咽頭痛	0	0	0	0	1 (5.6)	0	1 (14.3)	0	2 (2.2)
副鼻腔うっ血	0	0	0	0	2 (11.1)	0	0	0	2 (2.2)
上気道咳症候群	0	1 (16.7)	0	1 (3.8)	0	0	0	0	2 (2.2)
急性呼吸不全	0	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	1 (1.1)
無呼吸	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (1.1)
発声障害	0	0	0	1 (3.8)	0	0	0	0	1 (1.1)
喀血	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (1.1)
しゃっくり	0	0	0	1 (3.8)	0	0	0	0	1 (1.1)
喉頭不快感	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)
喉頭浮腫	0	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	1 (1.1)
胸水	0	0	0	1 (3.8)	0	0	0	0	1 (1.1)
くしゃみ	0	0	0	0	1 (5.6)	0	0	0	1 (1.1)
咽喉刺激感	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (1.1)
咽喉病変	1 (6.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)
咽喉絞扼感	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (1.1)
気管狭窄	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (1.1)
胃腸障害	9 (56.3)	2 (33.3)	3 (100)	14 (53.8)	12 (66.7)	5 (83.3)	3 (42.9)	3 (42.9)	51 (57.3)
悪心	4 (25.0)	2 (33.3)	1 (33.3)	10 (38.5)	6 (33.3)	4 (66.7)	1 (14.3)	1 (14.3)	29 (32.6)
下痢	3 (18.8)	0	1 (33.3)	6 (23.1)	4 (22.2)	1 (16.7)	1 (14.3)	2 (28.6)	18 (20.2)
嘔吐	2 (12.5)	1 (16.7)	1 (33.3)	6 (23.1)	4 (22.2)	1 (16.7)	1 (14.3)	1 (14.3)	17 (19.1)
腹痛	1 (6.3)	0	0	4 (15.4)	1 (5.6)	1 (16.7)	1 (14.3)	0	8 (9.0)
便秘	1 (6.3)	0	2 (66.7)	2 (7.7)	1 (5.6)	2 (33.3)	0	0	8 (9.0)
口内乾燥	1 (6.3)	0	0	1 (3.8)	0	1 (16.7)	1 (14.3)	0	4 (4.5)
腹部膨満	0	0	0	1 (3.8)	1 (5.6)	1 (16.7)	0	0	3 (3.4)

	Isatuximab (dose level and schedule)								
	≤ 1 mg/kg Q2W (N=16)	3 mg/kg Q2W (N=6)	5 mg/kg Q2W (N=3)	10 mg/kg Q2W-DE+EC1 (N=26)	10 mg/kg Q2W-HR (N=18)	10 mg/kg QW (N=6)	20 mg/kg Q2W (N=7)	20 mg/kg QW (N=7)	All (N=89)
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	All Grades	All Grades	All Grades	All Grades	All Grades	All Grades	All Grades	All Grades	All Grades
消化不良	0	0	0	1 (3.8)	2 (11.1)	0	0	0	3 (3.4)
腹部不快感	0	0	0	1 (3.8)	1 (5.6)	0	0	0	2 (2.2)
上腹部痛	1 (6.3)	0	0	0	1 (5.6)	0	0	0	2 (2.2)
口内炎	1 (6.3)	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	2 (2.2)
歯痛	0	0	0	1 (3.8)	1 (5.6)	0	0	0	2 (2.2)
下腹部痛	0	0	0	1 (3.8)	0	0	0	0	1 (1.1)
腹部圧痛	0	0	0	0	1 (5.6)	0	0	0	1 (1.1)
憩室	0	0	0	1 (3.8)	0	0	0	0	1 (1.1)
嚥下障害	0	0	0	1 (3.8)	0	0	0	0	1 (1.1)
胃腸出血	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (1.1)
消化器痛	1 (6.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)
胃食道逆流性疾患	1 (6.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)
舌炎	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (1.1)
舌痛	1 (6.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)
血便排泄	0	0	0	1 (3.8)	0	0	0	0	1 (1.1)
口腔内出血	0	0	0	1 (3.8)	0	0	0	0	1 (1.1)
口腔内潰瘍形成	0	0	0	0	1 (5.6)	0	0	0	1 (1.1)
胃閉塞	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (1.1)
直腸出血	0	0	0	0	1 (5.6)	0	0	0	1 (1.1)
小腸閉塞	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (1.1)
肝胆道系障害	0	0	0	1 (3.8)	0	0	0	0	1 (1.1)
肝損傷	0	0	0	1 (3.8)	0	0	0	0	1 (1.1)
皮膚および皮下組織障害	2 (12.5)	2 (33.3)	0	9 (34.6)	3 (16.7)	2 (33.3)	2 (28.6)	3 (42.9)	23 (25.8)
そう痒症	0	0	0	2 (7.7)	1 (5.6)	0	1 (14.3)	1 (14.3)	5 (5.6)

	Isatuximab (dose level and schedule)								
	≤ 1 mg/kg Q2W (N=16)	3 mg/kg Q2W (N=6)	5 mg/kg Q2W (N=3)	10 mg/kg Q2W-DE+EC1 (N=26)	10 mg/kg Q2W-HR (N=18)	10 mg/kg QW (N=6)	20 mg/kg Q2W (N=7)	20 mg/kg QW (N=7)	All (N=89)
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	All Grades	All Grades	All Grades	All Grades	All Grades	All Grades	All Grades	All Grades	All Grades
紅斑	0	0	0	1 (3.8)	2 (11.1)	0	0	0	3 (3.4)
ざ瘡様皮膚炎	0	0	0	0	0	0	2 (28.6)	0	2 (2.2)
爪破損	1 (6.3)	0	0	1 (3.8)	0	0	0	0	2 (2.2)
皮膚疼痛	0	0	0	1 (3.8)	0	1 (16.7)	0	0	2 (2.2)
発疹	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (14.3)	2 (2.2)
斑状皮疹	0	1 (16.7)	0	0	0	1 (16.7)	0	0	2 (2.2)
斑状丘疹状皮疹	0	1 (16.7)	0	1 (3.8)	0	0	0	0	2 (2.2)
光線角化症	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (1.1)
脱毛症	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)
接触皮膚炎	1 (6.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)
毛質異常	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)
多汗症	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (1.1)
寝汗	0	0	0	1 (3.8)	0	0	0	0	1 (1.1)
丘疹膿疱性酒さ	0	0	0	1 (3.8)	0	0	0	0	1 (1.1)
全身性そう痒症	0	0	0	1 (3.8)	0	0	0	0	1 (1.1)
紅斑性皮疹	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (1.1)
そう痒性皮疹	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (1.1)
皮膚障害	0	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	1 (1.1)
皮膚色素過剰	0	0	0	1 (3.8)	0	0	0	0	1 (1.1)
皮膚病変	0	0	0	1 (3.8)	0	0	0	0	1 (1.1)
皮膚潰瘍	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)
蕁麻疹	0	0	0	1 (3.8)	0	0	0	0	1 (1.1)
筋骨格系および結合組織障害	6 (37.5)	1 (16.7)	3 (100)	14 (53.8)	13 (72.2)	3 (50.0)	1 (14.3)	1 (14.3)	42 (47.2)
背部痛	1 (6.3)	0	1 (33.3)	6 (23.1)	8 (44.4)	1 (16.7)	0	1 (14.3)	18 (20.2)
骨痛	2 (12.5)	0	2 (66.7)	4 (15.4)	4 (22.2)	0	0	0	12 (13.5)

	Isatuximab (dose level and schedule)								
	≤ 1 mg/kg Q2W (N=16)	3 mg/kg Q2W (N=6)	5 mg/kg Q2W (N=3)	10 mg/kg Q2W-DE+EC1 (N=26)	10 mg/kg Q2W-HR (N=18)	10 mg/kg QW (N=6)	20 mg/kg Q2W (N=7)	20 mg/kg QW (N=7)	All (N=89)
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	All Grades	All Grades	All Grades	All Grades	All Grades	All Grades	All Grades	All Grades	All Grades
四肢痛	2 (12.5)	0	0	3 (11.5)	0	2 (33.3)	0	0	7 (7.9)
筋骨格系胸痛	1 (6.3)	0	1 (33.3)	1 (3.8)	2 (11.1)	0	0	1 (14.3)	6 (6.7)
筋痙縮	1 (6.3)	0	0	3 (11.5)	0	1 (16.7)	0	0	5 (5.6)
筋肉痛	1 (6.3)	0	0	1 (3.8)	0	2 (33.3)	1 (14.3)	0	5 (5.6)
関節痛	0	0	0	1 (3.8)	2 (11.1)	1 (16.7)	0	0	4 (4.5)
病的骨折	0	0	0	2 (7.7)	2 (11.1)	0	0	0	4 (4.5)
側腹部痛	0	1 (16.7)	0	2 (7.7)	0	0	0	0	3 (3.4)
筋骨格痛	0	0	1 (33.3)	0	1 (5.6)	0	1 (14.3)	0	3 (3.4)
鼡径部痛	1 (6.3)	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	2 (2.2)
筋力低下	0	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (14.3)	0	2 (2.2)
滑液包炎	0	0	0	0	1 (5.6)	0	0	0	1 (1.1)
関節腫脹	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (1.1)
四肢の変形	0	0	0	1 (3.8)	0	0	0	0	1 (1.1)
四肢不快感	1 (6.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)
筋肉疲労	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (1.1)
頚部痛	0	0	0	0	1 (5.6)	0	0	0	1 (1.1)
変形性関節症	0	0	0	1 (3.8)	0	0	0	0	1 (1.1)
変形性脊椎症	0	0	0	0	1 (5.6)	0	0	0	1 (1.1)
脊椎痛	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (1.1)
腎および尿路障害	2 (12.5)	0	0	2 (7.7)	1 (5.6)	1 (16.7)	0	0	6 (6.7)
急性腎障害	2 (12.5)	0	0	0	1 (5.6)	0	0	0	3 (3.4)
排尿困難	0	0	0	1 (3.8)	0	0	0	0	1 (1.1)
血尿	0	0	0	1 (3.8)	0	0	0	0	1 (1.1)
尿失禁	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (1.1)

	Isatuximab (dose level and schedule)								
	≤ 1 mg/kg Q2W (N=16)	3 mg/kg Q2W (N=6)	5 mg/kg Q2W (N=3)	10 mg/kg Q2W-DE+EC1 (N=26)	10 mg/kg Q2W-HR (N=18)	10 mg/kg QW (N=6)	20 mg/kg Q2W (N=7)	20 mg/kg QW (N=7)	All (N=89)
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	All Grades	All Grades	All Grades	All Grades	All Grades	All Grades	All Grades	All Grades	All Grades
生殖系および乳房障害	0	0	0	0	1 (5.6)	0	2 (28.6)	0	3 (3.4)
乳頭痛	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (1.1)
前立腺炎	0	0	0	0	1 (5.6)	0	0	0	1 (1.1)
外陰腟痛	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (1.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	13 (81.3)	3 (50.0)	2 (66.7)	20 (76.9)	13 (72.2)	5 (83.3)	6 (85.7)	1 (14.3)	63 (70.8)
疲労	8 (50.0)	2 (33.3)	1 (33.3)	8 (30.8)	5 (27.8)	4 (66.7)	4 (57.1)	1 (14.3)	33 (37.1)
発熱	4 (25.0)	1 (16.7)	1 (33.3)	5 (19.2)	3 (16.7)	1 (16.7)	1 (14.3)	0	16 (18.0)
悪寒	4 (25.0)	1 (16.7)	0	3 (11.5)	1 (5.6)	2 (33.3)	0	0	11 (12.4)
末梢性浮腫	2 (12.5)	0	0	2 (7.7)	3 (16.7)	1 (16.7)	0	0	8 (9.0)
無力症	0	0	0	4 (15.4)	2 (11.1)	0	0	0	6 (6.7)
胸部不快感	0	0	0	1 (3.8)	1 (5.6)	2 (33.3)	2 (28.6)	0	6 (6.7)
疼痛	1 (6.3)	0	0	2 (7.7)	0	0	1 (14.3)	0	4 (4.5)
熱感	0	0	0	1 (3.8)	2 (11.1)	0	0	0	3 (3.4)
倦怠感	1 (6.3)	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	2 (2.2)
非心臓性胸痛	0	0	1 (33.3)	1 (3.8)	0	0	0	0	2 (2.2)
疾患進行	1 (6.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)
顔面浮腫	0	0	1 (33.3)	0	0	0	0	0	1 (1.1)
埋込み部位疼痛	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (1.1)
インフルエンザ様疾患	1 (6.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)
注入部位静脈炎	0	0	0	1 (3.8)	0	0	0	0	1 (1.1)
注射部位疼痛	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (1.1)
活動状態低下	0	0	0	1 (3.8)	0	0	0	0	1 (1.1)
末梢腫脹	0	0	0	0	1 (5.6)	0	0	0	1 (1.1)

	Isatuximab (dose level and schedule)								
	≤ 1 mg/kg Q2W (N=16)	3 mg/kg Q2W (N=6)	5 mg/kg Q2W (N=3)	10 mg/kg Q2W-DE+EC1 (N=26)	10 mg/kg Q2W-HR (N=18)	10 mg/kg QW (N=6)	20 mg/kg Q2W (N=7)	20 mg/kg QW (N=7)	All (N=89)
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	All Grades	All Grades	All Grades	All Grades	All Grades	All Grades	All Grades	All Grades	All Grades
臨床検査	4 (25.0)	0	0	8 (30.8)	2 (11.1)	1 (16.7)	2 (28.6)	0	17 (19.1)
血中クレアチニン増加	2 (12.5)	0	0	1 (3.8)	1 (5.6)	1 (16.7)	1 (14.3)	0	6 (6.7)
リンパ球数減少	2 (12.5)	0	0	1 (3.8)	0	0	0	0	3 (3.4)
体重減少	0	0	0	3 (11.5)	0	0	0	0	3 (3.4)
一酸化炭素拡散能減少	0	0	0	1 (3.8)	1 (5.6)	0	0	0	2 (2.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	1 (3.8)	0	0	0	0	1 (1.1)
心電図異常Ｔ波	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (1.1)
ＱＲＳ軸異常	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (1.1)
白血球数増加	0	0	0	1 (3.8)	0	0	0	0	1 (1.1)
傷害、中毒および処置合併症	7 (43.8)	3 (50.0)	2 (66.7)	15 (57.7)	12 (66.7)	4 (66.7)	5 (71.4)	5 (71.4)	53 (59.6)
注入に伴う反応	5 (31.3)	3 (50.0)	2 (66.7)	12 (46.2)	10 (55.6)	4 (66.7)	5 (71.4)	3 (42.9)	44 (49.4)
挫傷	2 (12.5)	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	3 (3.4)
関節損傷	0	0	1 (33.3)	0	1 (5.6)	0	0	0	2 (2.2)
偶発的過量投与	0	0	0	0	1 (5.6)	0	0	0	1 (1.1)
節足動物咬傷	0	0	0	1 (3.8)	0	0	0	0	1 (1.1)
転倒	0	0	0	1 (3.8)	0	0	0	0	1 (1.1)
骨折	0	0	0	1 (3.8)	0	0	0	0	1 (1.1)
裂傷	0	0	0	1 (3.8)	0	0	0	0	1 (1.1)
処置による疼痛	0	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	1 (1.1)
肩甲骨骨折	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (1.1)
皮膚擦過傷	0	0	0	1 (3.8)	0	0	0	0	1 (1.1)
スポーツ損傷	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (1.1)

TEAE: Treatment emergent adverse event, SOC: System organ class, PT: Preferred term
MEDDRA 19.1
n (%) = number and percentage of patients with at least one TEAE

	Isatuximab (dose level and schedule)								
	≤ 1 mg/kg Q2W (N=16)	3 mg/kg Q2W (N=6)	5 mg/kg Q2W (N=3)	10 mg/kg Q2W-DE+EC1 (N=26)	10 mg/kg Q2W-HR (N=18)	10 mg/kg QW (N=6)	20 mg/kg Q2W (N=7)	20 mg/kg QW (N=7)	All (N=89)
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	All Grades	All Grades	All Grades	All Grades	All Grades	All Grades	All Grades	All Grades	All Grades

Note: Table sorted by SOC internationally agreed order and by decreasing frequency of PT for All group
PGM=PRODOPS/SAR650984/OVERALL/CTD_2019_IPDMM_JP_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_teae_ted10893p1_al_s_t_j.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_teae_ted10893p1_al_s_t_j_i.rtf (16JAN2019 7:14)

表 12 - TED10893 第 1 相パートにおける全ての TEAE（Grade 3 以上）ー全ての投与集団／安全性解析対象集団

	Isatuximab (dose level and schedule)								
	≤ 1 mg/kg Q2W (N=16)	3 mg/kg Q2W (N=6)	5 mg/kg Q2W (N=3)	10 mg/kg Q2W-DE+EC1 (N=26)	10 mg/kg Q2W-HR (N=18)	10 mg/kg QW (N=6)	20 mg/kg Q2W (N=7)	20 mg/kg QW (N=7)	All (N=89)
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	Grade ≥ 3	Grade ≥ 3	Grade ≥ 3	Grade ≥ 3	Grade ≥ 3	Grade ≥ 3	Grade ≥ 3	Grade ≥ 3	Grade ≥ 3
Any class	8 (50.0)	3 (50.0)	2 (66.7)	13 (50.0)	9 (50.0)	5 (83.3)	5 (71.4)	4 (57.1)	49 (55.1)
感染症および寄生虫症	1 (6.3)	3 (50.0)	0	7 (26.9)	2 (11.1)	2 (33.3)	1 (14.3)	1 (14.3)	17 (19.1)
上気道感染	0	0	0	0	0	0	0	0	0
気管支炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肺炎	0	1 (16.7)	0	4 (15.4)	0	1 (16.7)	0	0	6 (6.7)
副鼻腔炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0
尿路感染	0	1 (16.7)	0	1 (3.8)	0	0	0	0	2 (2.2)
中耳炎	0	0	0	1 (3.8)	0	0	0	0	1 (1.1)
敗血症	0	0	0	2 (7.7)	1 (5.6)	0	0	0	3 (3.4)
単純ヘルペス	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	0	0	0	0	1 (5.6)	1 (16.7)	0	0	2 (2.2)
膿尿	0	0	0	0	0	0	0	0	0

	Isatuximab (dose level and schedule)								
	≤ 1 mg/kg Q2W (N=16)	3 mg/kg Q2W (N=6)	5 mg/kg Q2W (N=3)	10 mg/kg Q2W-DE+EC1 (N=26)	10 mg/kg Q2W-HR (N=18)	10 mg/kg QW (N=6)	20 mg/kg Q2W (N=7)	20 mg/kg QW (N=7)	All (N=89)
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	Grade ≥ 3	Grade ≥ 3	Grade ≥ 3	Grade ≥ 3	Grade ≥ 3	Grade ≥ 3	Grade ≥ 3	Grade ≥ 3	Grade ≥ 3
歯感染	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腹部敗血症	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)
口角口唇炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0
耳感染	0	0	0	0	0	0	0	0	0
毛包炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ウイルス性胃腸炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ウイルス性消化管感染	0	0	0	0	0	0	0	0	0
歯肉炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ヘモフィルス性敗血症	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (1.1)
帯状疱疹	0	0	0	0	0	0	0	0	0
麦粒腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0
感染性大腸炎	0	0	0	0	1 (5.6)	0	0	0	1 (1.1)
インフルエンザ	0	0	0	0	0	0	0	0	0
下気道感染	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肺感染	0	0	0	0	1 (5.6)	0	0	0	1 (1.1)
細菌性髄膜炎	1 (6.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)
鼻咽頭炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0
口腔ヘルペス	0	0	0	0	0	0	0	0	0
パラインフルエンザウイルス感染	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肺炎球菌性菌血症	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (1.1)
レンサ球菌性肺炎	0	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	1 (1.1)
気道感染	0	0	0	0	0	0	0	0	0
鼻炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0
歯膿瘍	0	0	0	0	0	0	0	0	0
水痘	0	0	0	1 (3.8)	0	0	0	0	1 (1.1)

	Isatuximab (dose level and schedule)								
	≤ 1 mg/kg Q2W (N=16)	3 mg/kg Q2W (N=6)	5 mg/kg Q2W (N=3)	10 mg/kg Q2W-DE+EC1 (N=26)	10 mg/kg Q2W-HR (N=18)	10 mg/kg QW (N=6)	20 mg/kg Q2W (N=7)	20 mg/kg QW (N=7)	All (N=89)
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	Grade ≥ 3	Grade ≥ 3	Grade ≥ 3	Grade ≥ 3	Grade ≥ 3	Grade ≥ 3	Grade ≥ 3	Grade ≥ 3	Grade ≥ 3
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (6.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)
基底細胞癌	0	0	0	0	0	0	0	0	0
骨髄異形成症候群	1 (6.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)
前立腺癌	0	0	0	0	0	0	0	0	0
扁平上皮癌	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腫瘍疼痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血液およびリンパ系障害	5 (31.3)	1 (16.7)	0	6 (23.1)	4 (22.2)	2 (33.3)	1 (14.3)	0	19 (21.3)
貧血	3 (18.8)	1 (16.7)	0	6 (23.1)	3 (16.7)	1 (16.7)	1 (14.3)	0	15 (16.9)
血小板減少症	2 (12.5)	1 (16.7)	0	2 (7.7)	1 (5.6)	1 (16.7)	0	0	7 (7.9)
好中球減少症	0	0	0	1 (3.8)	1 (5.6)	1 (16.7)	0	0	3 (3.4)
発熱性好中球減少症	0	0	0	0	1 (5.6)	0	0	0	1 (1.1)
免疫系障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0
サイトカイン放出症候群	0	0	0	0	0	0	0	0	0
低γグロブリン血症	0	0	0	0	0	0	0	0	0
内分泌障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0
甲状腺機能低下症	0	0	0	0	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害	1 (6.3)	2 (33.3)	1 (33.3)	1 (3.8)	2 (11.1)	1 (16.7)	0	0	8 (9.0)
食欲減退	0	0	0	0	0	0	0	0	0
低カリウム血症	0	1 (16.7)	1 (33.3)	0	0	0	0	0	2 (2.2)
高カルシウム血症	1 (6.3)	1 (16.7)	0	0	1 (5.6)	0	0	0	3 (3.4)

	Isatuximab (dose level and schedule)								
	≤ 1 mg/kg Q2W (N=16)	3 mg/kg Q2W (N=6)	5 mg/kg Q2W (N=3)	10 mg/kg Q2W-DE+EC1 (N=26)	10 mg/kg Q2W-HR (N=18)	10 mg/kg QW (N=6)	20 mg/kg Q2W (N=7)	20 mg/kg QW (N=7)	All (N=89)
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	Grade ≥ 3	Grade ≥ 3	Grade ≥ 3	Grade ≥ 3	Grade ≥ 3	Grade ≥ 3	Grade ≥ 3	Grade ≥ 3	Grade ≥ 3
高カリウム血症	0	0	0	0	0	0	0	0	0
低マグネシウム血症	0	0	0	0	0	0	0	0	0
低リン酸血症	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (1.1)
脱水	0	0	0	0	0	0	0	0	0
高血糖	0	0	0	1 (3.8)	0	0	0	0	1 (1.1)
高尿酸血症	0	0	0	0	0	0	0	0	0
低カルシウム血症	0	0	0	0	0	0	0	0	0
偽性低ナトリウム血症	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腫瘍崩壊症候群	0	0	0	0	1 (5.6)	0	0	0	1 (1.1)
精神障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0
不眠症	0	0	0	0	0	0	0	0	0
錯乱状態	0	0	0	0	0	0	0	0	0
不安	0	0	0	0	0	0	0	0	0
激越	0	0	0	0	0	0	0	0	0
うつ病	0	0	0	0	0	0	0	0	0
落ち着きのなさ	0	0	0	0	0	0	0	0	0
異常な夢	0	0	0	0	0	0	0	0	0
精神緩慢	0	0	0	0	0	0	0	0	0
易刺激性	0	0	0	0	0	0	0	0	0
悪夢	0	0	0	0	0	0	0	0	0
神経系障害	1 (6.3)	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	2 (2.2)
頭痛	1 (6.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)
浮動性めまい	0	0	0	0	0	0	0	0	0
味覚異常	0	0	0	0	0	0	0	0	0

	Isatuximab (dose level and schedule)								
	≤ 1 mg/kg Q2W (N=16)	3 mg/kg Q2W (N=6)	5 mg/kg Q2W (N=3)	10 mg/kg Q2W-DE+EC1 (N=26)	10 mg/kg Q2W-HR (N=18)	10 mg/kg QW (N=6)	20 mg/kg Q2W (N=7)	20 mg/kg QW (N=7)	All (N=89)
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	Grade ≥ 3	Grade ≥ 3	Grade ≥ 3	Grade ≥ 3	Grade ≥ 3	Grade ≥ 3	Grade ≥ 3	Grade ≥ 3	Grade ≥ 3
感覚鈍麻	0	0	0	0	0	0	0	0	0
下肢静止不能症候群	0	0	0	0	0	0	0	0	0
健忘	0	0	0	0	0	0	0	0	0
平衡障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0
認知障害	0	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	1 (1.1)
脳神経麻痺	0	0	0	0	0	0	0	0	0
頭部不快感	0	0	0	0	0	0	0	0	0
精神的機能障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0
錯感覚	0	0	0	0	0	0	0	0	0
末梢性感覚ニューロパチー	0	0	0	0	0	0	0	0	0
坐骨神経痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0
中毒性脳症	0	0	0	0	0	0	0	0	0
振戦	0	0	0	0	0	0	0	0	0
第６脳神経麻痺	0	0	0	0	0	0	0	0	0
眼障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0
霧視	0	0	0	0	0	0	0	0	0
結膜出血	0	0	0	0	0	0	0	0	0
複視	0	0	0	0	0	0	0	0	0
眼乾燥	0	0	0	0	0	0	0	0	0
流涙増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0
散瞳	0	0	0	0	0	0	0	0	0
光視症	0	0	0	0	0	0	0	0	0
強膜変色	0	0	0	0	0	0	0	0	0
視力障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0

	Isatuximab (dose level and schedule)								
	≤ 1 mg/kg Q2W (N=16)	3 mg/kg Q2W (N=6)	5 mg/kg Q2W (N=3)	10 mg/kg Q2W-DE+EC1 (N=26)	10 mg/kg Q2W-HR (N=18)	10 mg/kg QW (N=6)	20 mg/kg Q2W (N=7)	20 mg/kg QW (N=7)	All (N=89)
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	Grade ≥ 3	Grade ≥ 3	Grade ≥ 3	Grade ≥ 3	Grade ≥ 3	Grade ≥ 3	Grade ≥ 3	Grade ≥ 3	Grade ≥ 3
耳および迷路障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0
耳垢栓塞	0	0	0	0	0	0	0	0	0
耳痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0
心臓障害	0	0	0	1 (3.8)	0	1 (16.7)	0	1 (14.3)	3 (3.4)
急性冠動脈症候群	0	0	0	1 (3.8)	0	0	0	0	1 (1.1)
狭心症	0	0	0	0	0	0	0	0	0
心房細動	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (1.1)
徐脈	0	0	0	0	0	0	0	0	0
右脚ブロック	0	0	0	0	0	0	0	0	0
動悸	0	0	0	0	0	0	0	0	0
右室肥大	0	0	0	0	0	0	0	0	0
洞性頻脈	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ストレス心筋症	0	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	1 (1.1)
血管障害	0	0	0	1 (3.8)	2 (11.1)	1 (16.7)	1 (14.3)	0	5 (5.6)
高血圧	0	0	0	0	2 (11.1)	1 (16.7)	0	0	3 (3.4)
潮紅	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ほてり	0	0	0	0	0	0	0	0	0
高血圧クリーゼ	0	0	0	1 (3.8)	0	0	0	0	1 (1.1)
低血圧	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (1.1)
蒼白	0	0	0	0	0	0	0	0	0
末梢冷感	0	0	0	0	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0	1 (3.8)	2 (11.1)	1 (16.7)	2 (28.6)	1 (14.3)	7 (7.9)
咳嗽	0	0	0	0	0	0	0	0	0

	Isatuximab (dose level and schedule)								
	≤ 1 mg/kg Q2W (N=16)	3 mg/kg Q2W (N=6)	5 mg/kg Q2W (N=3)	10 mg/kg Q2W-DE+EC1 (N=26)	10 mg/kg Q2W-HR (N=18)	10 mg/kg QW (N=6)	20 mg/kg Q2W (N=7)	20 mg/kg QW (N=7)	All (N=89)
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	Grade ≥ 3	Grade ≥ 3	Grade ≥ 3	Grade ≥ 3	Grade ≥ 3	Grade ≥ 3	Grade ≥ 3	Grade ≥ 3	Grade ≥ 3
呼吸困難	0	0	0	0	1 (5.6)	0	0	0	1 (1.1)
喘鳴	0	0	0	0	0	0	0	0	0
湿性咳嗽	0	0	0	0	0	0	0	0	0
鼻漏	0	0	0	0	0	0	0	0	0
気管支痙攣	0	0	0	1 (3.8)	1 (5.6)	0	0	0	2 (2.2)
鼻出血	0	0	0	0	0	0	0	0	0
低酸素症	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (1.1)
鼻閉	0	0	0	0	0	0	0	0	0
アレルギー性鼻炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0
喉頭痙攣	0	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	1 (1.1)
口腔咽頭痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0
副鼻腔うっ血	0	0	0	0	0	0	0	0	0
上気道咳症候群	0	0	0	0	0	0	0	0	0
急性呼吸不全	0	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	1 (1.1)
無呼吸	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (1.1)
発声障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0
喀血	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (1.1)
しゃっくり	0	0	0	0	0	0	0	0	0
喉頭不快感	0	0	0	0	0	0	0	0	0
喉頭浮腫	0	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	1 (1.1)
胸水	0	0	0	0	0	0	0	0	0
くしゃみ	0	0	0	0	0	0	0	0	0
咽喉刺激感	0	0	0	0	0	0	0	0	0
咽喉病変	0	0	0	0	0	0	0	0	0
咽喉絞扼感	0	0	0	0	0	0	0	0	0
気管狭窄	0	0	0	0	0	0	0	0	0

	Isatuximab (dose level and schedule)								
	≤ 1 mg/kg Q2W (N=16)	3 mg/kg Q2W (N=6)	5 mg/kg Q2W (N=3)	10 mg/kg Q2W-DE+EC1 (N=26)	10 mg/kg Q2W-HR (N=18)	10 mg/kg QW (N=6)	20 mg/kg Q2W (N=7)	20 mg/kg QW (N=7)	All (N=89)
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	Grade ≥ 3	Grade ≥ 3	Grade ≥ 3	Grade ≥ 3	Grade ≥ 3	Grade ≥ 3	Grade ≥ 3	Grade ≥ 3	Grade ≥ 3
胃腸障害	1 (6.3)	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (14.3)	0	3 (3.4)
悪心	0	0	0	0	0	0	0	0	0
下痢	0	0	0	0	0	0	0	0	0
嘔吐	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腹痛	1 (6.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)
便秘	0	0	0	0	0	0	0	0	0
口内乾燥	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腹部膨満	0	0	0	0	0	0	0	0	0
消化不良	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腹部不快感	0	0	0	0	0	0	0	0	0
上腹部痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0
口内炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0
歯痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0
下腹部痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腹部圧痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0
憩室	0	0	0	0	0	0	0	0	0
嚥下障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胃腸出血	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (1.1)
消化器痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胃食道逆流性疾患	0	0	0	0	0	0	0	0	0
舌炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0
舌痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血便排泄	0	0	0	0	0	0	0	0	0
口腔内出血	0	0	0	0	0	0	0	0	0
口腔内潰瘍形成	0	0	0	0	0	0	0	0	0

	Isatuximab (dose level and schedule)								
	≤ 1 mg/kg Q2W (N=16)	3 mg/kg Q2W (N=6)	5 mg/kg Q2W (N=3)	10 mg/kg Q2W-DE+EC1 (N=26)	10 mg/kg Q2W-HR (N=18)	10 mg/kg QW (N=6)	20 mg/kg Q2W (N=7)	20 mg/kg QW (N=7)	All (N=89)
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	Grade ≥ 3	Grade ≥ 3	Grade ≥ 3	Grade ≥ 3	Grade ≥ 3	Grade ≥ 3	Grade ≥ 3	Grade ≥ 3	Grade ≥ 3
胃閉塞	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (1.1)
直腸出血	0	0	0	0	0	0	0	0	0
小腸閉塞	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肝胆道系障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肝損傷	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0
そう痒症	0	0	0	0	0	0	0	0	0
紅斑	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ざ瘡様皮膚炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0
爪破損	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚疼痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0
発疹	0	0	0	0	0	0	0	0	0
斑状皮疹	0	0	0	0	0	0	0	0	0
斑状丘疹状皮疹	0	0	0	0	0	0	0	0	0
光線角化症	0	0	0	0	0	0	0	0	0
脱毛症	0	0	0	0	0	0	0	0	0
接触皮膚炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0
毛質異常	0	0	0	0	0	0	0	0	0
多汗症	0	0	0	0	0	0	0	0	0
寝汗	0	0	0	0	0	0	0	0	0
丘疹膿疱性酒さ	0	0	0	0	0	0	0	0	0
全身性そう痒症	0	0	0	0	0	0	0	0	0
紅斑性皮疹	0	0	0	0	0	0	0	0	0
そう痒性皮疹	0	0	0	0	0	0	0	0	0

	Isatuximab (dose level and schedule)								
	≤ 1 mg/kg Q2W (N=16)	3 mg/kg Q2W (N=6)	5 mg/kg Q2W (N=3)	10 mg/kg Q2W-DE+EC1 (N=26)	10 mg/kg Q2W-HR (N=18)	10 mg/kg QW (N=6)	20 mg/kg Q2W (N=7)	20 mg/kg QW (N=7)	All (N=89)
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	Grade ≥ 3	Grade ≥ 3	Grade ≥ 3	Grade ≥ 3	Grade ≥ 3	Grade ≥ 3	Grade ≥ 3	Grade ≥ 3	Grade ≥ 3
皮膚障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚色素過剰	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚病変	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚潰瘍	0	0	0	0	0	0	0	0	0
蕁麻疹	0	0	0	0	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	0	0	1 (33.3)	2 (7.7)	2 (11.1)	0	0	1 (14.3)	6 (6.7)
背部痛	0	0	0	1 (3.8)	1 (5.6)	0	0	1 (14.3)	3 (3.4)
骨痛	0	0	1 (33.3)	1 (3.8)	1 (5.6)	0	0	0	3 (3.4)
四肢痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0
筋骨格系胸痛	0	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	1 (1.1)
筋痙縮	0	0	0	0	0	0	0	0	0
筋肉痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0
関節痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0
病的骨折	0	0	0	0	0	0	0	0	0
側腹部痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0
筋骨格痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0
鼡径部痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0
筋力低下	0	0	0	0	0	0	0	0	0
滑液包炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0
関節腫脹	0	0	0	0	0	0	0	0	0
四肢の変形	0	0	0	0	0	0	0	0	0
四肢不快感	0	0	0	0	0	0	0	0	0
筋肉疲労	0	0	0	0	0	0	0	0	0
頚部痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0
変形性関節症	0	0	0	0	0	0	0	0	0

	Isatuximab (dose level and schedule)								
	≤ 1 mg/kg Q2W (N=16)	3 mg/kg Q2W (N=6)	5 mg/kg Q2W (N=3)	10 mg/kg Q2W-DE+EC1 (N=26)	10 mg/kg Q2W-HR (N=18)	10 mg/kg QW (N=6)	20 mg/kg Q2W (N=7)	20 mg/kg QW (N=7)	All (N=89)
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	Grade ≥ 3	Grade ≥ 3	Grade ≥ 3	Grade ≥ 3	Grade ≥ 3	Grade ≥ 3	Grade ≥ 3	Grade ≥ 3	Grade ≥ 3
変形性脊椎症	0	0	0	0	0	0	0	0	0
脊椎痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腎および尿路障害	2 (12.5)	0	0	0	1 (5.6)	0	0	0	3 (3.4)
急性腎障害	2 (12.5)	0	0	0	1 (5.6)	0	0	0	3 (3.4)
排尿困難	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血尿	0	0	0	0	0	0	0	0	0
尿失禁	0	0	0	0	0	0	0	0	0
生殖系および乳房障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0
乳頭痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0
前立腺炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0
外陰腟痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (6.3)	1 (16.7)	0	4 (15.4)	1 (5.6)	1 (16.7)	2 (28.6)	0	10 (11.2)
疲労	0	0	0	0	1 (5.6)	0	2 (28.6)	0	3 (3.4)
発熱	0	1 (16.7)	0	0	0	1 (16.7)	0	0	2 (2.2)
悪寒	0	0	0	0	0	0	0	0	0
末梢性浮腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0
無力症	0	0	0	1 (3.8)	0	0	0	0	1 (1.1)
胸部不快感	0	0	0	0	0	0	0	0	0
疼痛	0	0	0	1 (3.8)	0	0	0	0	1 (1.1)
熱感	0	0	0	0	0	0	0	0	0
倦怠感	0	0	0	0	0	0	0	0	0
非心臓性胸痛	0	0	0	1 (3.8)	0	0	0	0	1 (1.1)

	Isatuximab (dose level and schedule)								
	≤ 1 mg/kg Q2W (N=16)	3 mg/kg Q2W (N=6)	5 mg/kg Q2W (N=3)	10 mg/kg Q2W-DE+EC1 (N=26)	10 mg/kg Q2W-HR (N=18)	10 mg/kg QW (N=6)	20 mg/kg Q2W (N=7)	20 mg/kg QW (N=7)	All (N=89)
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	Grade ≥ 3	Grade ≥ 3	Grade ≥ 3	Grade ≥ 3	Grade ≥ 3	Grade ≥ 3	Grade ≥ 3	Grade ≥ 3	Grade ≥ 3
疾患進行	1 (6.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)
顔面浮腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0
埋込み部位疼痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0
インフルエンザ様疾患	0	0	0	0	0	0	0	0	0
注入部位静脈炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0
注射部位疼痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0
活動状態低下	0	0	0	1 (3.8)	0	0	0	0	1 (1.1)
末梢腫脹	0	0	0	0	0	0	0	0	0
臨床検査	2 (12.5)	0	0	1 (3.8)	0	1 (16.7)	0	0	4 (4.5)
血中クレアチニン増加	1 (6.3)	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	2 (2.2)
リンパ球数減少	1 (6.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)
体重減少	0	0	0	0	0	0	0	0	0
一酸化炭素拡散能減少	0	0	0	0	0	0	0	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	1 (3.8)	0	0	0	0	1 (1.1)
心電図異常Ｔ波	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ＱＲＳ軸異常	0	0	0	0	0	0	0	0	0
白血球数増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	0	0	0	1 (3.8)	0	0	1 (14.3)	0	2 (2.2)
注入に伴う反応	0	0	0	1 (3.8)	0	0	1 (14.3)	0	2 (2.2)
挫傷	0	0	0	0	0	0	0	0	0
関節損傷	0	0	0	0	0	0	0	0	0
偶発的過量投与	0	0	0	0	0	0	0	0	0
節足動物咬傷	0	0	0	0	0	0	0	0	0

	Isatuximab (dose level and schedule)								
	≤ 1 mg/kg Q2W (N=16)	3 mg/kg Q2W (N=6)	5 mg/kg Q2W (N=3)	10 mg/kg Q2W-DE+EC1 (N=26)	10 mg/kg Q2W-HR (N=18)	10 mg/kg QW (N=6)	20 mg/kg Q2W (N=7)	20 mg/kg QW (N=7)	All (N=89)
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	Grade ≥ 3	Grade ≥ 3	Grade ≥ 3	Grade ≥ 3	Grade ≥ 3	Grade ≥ 3	Grade ≥ 3	Grade ≥ 3	Grade ≥ 3
転倒	0	0	0	0	0	0	0	0	0
骨折	0	0	0	0	0	0	0	0	0
裂傷	0	0	0	0	0	0	0	0	0
処置による疼痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肩甲骨骨折	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚擦過傷	0	0	0	0	0	0	0	0	0
スポーツ損傷	0	0	0	0	0	0	0	0	0

TEAE: Treatment emergent adverse event, SOC: System organ class, PT: Preferred term
MEDDRA 19.1
n (%) = number and percentage of patients with at least one TEAE
Note: Table sorted by SOC internationally agreed order and by decreasing frequency of PT for All group
PGM=PRODOPS/SAR650984/OVERALL/CTD_2019_IPDMM_JP_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_teae_ted10893p1_g3_s_t_j.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_teae_ted10893p1_g3_s_t_j_i.rtf (16JAN2019 7:16)

表 13 - TED10893 第 1 相パートにおける治験薬との因果関係が否定できない TEAE（全 Grade）ー全ての投与集団／安全性解析対象集団

	Isatuximab (dose level and schedule)								
	≤ 1 mg/kg Q2W (N=16)	3 mg/kg Q2W (N=6)	5 mg/kg Q2W (N=3)	10 mg/kg Q2W-DE+EC1 (N=26)	10 mg/kg Q2W-HR (N=18)	10 mg/kg QW (N=6)	20 mg/kg Q2W (N=7)	20 mg/kg QW (N=7)	All (N=89)
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	All Grades	All Grades	All Grades	All Grades	All Grades	All Grades	All Grades	All Grades	All Grades
Any class	10 (62.5)	4 (66.7)	2 (66.7)	21 (80.8)	13 (72.2)	5 (83.3)	7 (100)	3 (42.9)	65 (73.0)
感染症および寄生虫症	2 (12.5)	1 (16.7)	1 (33.3)	3 (11.5)	0	1 (16.7)	2 (28.6)	0	10 (11.2)
上気道感染	1 (6.3)	0	1 (33.3)	1 (3.8)	0	1 (16.7)	1 (14.3)	0	5 (5.6)

	Isatuximab (dose level and schedule)								
	≤ 1 mg/kg Q2W (N=16)	3 mg/kg Q2W (N=6)	5 mg/kg Q2W (N=3)	10 mg/kg Q2W-DE+EC1 (N=26)	10 mg/kg Q2W-HR (N=18)	10 mg/kg QW (N=6)	20 mg/kg Q2W (N=7)	20 mg/kg QW (N=7)	All (N=89)
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	All Grades	All Grades	All Grades	All Grades	All Grades	All Grades	All Grades	All Grades	All Grades
肺炎	0	1 (16.7)	0	2 (7.7)	0	1 (16.7)	0	0	4 (4.5)
単純ヘルペス	1 (6.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)
尿路感染	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (1.1)
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 (6.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)
骨髄異形成症候群	1 (6.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)
血液およびリンパ系障害	0	0	0	2 (7.7)	2 (11.1)	1 (16.7)	0	0	5 (5.6)
貧血	0	0	0	1 (3.8)	1 (5.6)	0	0	0	2 (2.2)
好中球減少症	0	0	0	1 (3.8)	0	1 (16.7)	0	0	2 (2.2)
血小板減少症	0	0	0	0	1 (5.6)	1 (16.7)	0	0	2 (2.2)
発熱性好中球減少症	0	0	0	0	1 (5.6)	0	0	0	1 (1.1)
免疫系障害	1 (6.3)	0	0	1 (3.8)	0	0	0	0	2 (2.2)
サイトカイン放出症候群	1 (6.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)
低γグロブリン血症	0	0	0	1 (3.8)	0	0	0	0	1 (1.1)
内分泌障害	0	0	0	1 (3.8)	0	0	0	0	1 (1.1)
甲状腺機能低下症	0	0	0	1 (3.8)	0	0	0	0	1 (1.1)
代謝および栄養障害	0	0	0	3 (11.5)	1 (5.6)	1 (16.7)	0	0	5 (5.6)
高カリウム血症	0	0	0	3 (11.5)	0	0	0	0	3 (3.4)
低リン酸血症	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (1.1)
腫瘍崩壊症候群	0	0	0	0	1 (5.6)	0	0	0	1 (1.1)

	Isatuximab (dose level and schedule)								
	≤ 1 mg/kg Q2W (N=16)	3 mg/kg Q2W (N=6)	5 mg/kg Q2W (N=3)	10 mg/kg Q2W-DE+EC1 (N=26)	10 mg/kg Q2W-HR (N=18)	10 mg/kg QW (N=6)	20 mg/kg Q2W (N=7)	20 mg/kg QW (N=7)	All (N=89)
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	All Grades	All Grades	All Grades	All Grades	All Grades	All Grades	All Grades	All Grades	All Grades
精神障害	1 (6.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)
異常な夢	1 (6.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)
易刺激性	1 (6.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)
神経系障害	5 (31.3)	1 (16.7)	1 (33.3)	4 (15.4)	0	0	1 (14.3)	2 (28.6)	14 (15.7)
頭痛	4 (25.0)	0	1 (33.3)	2 (7.7)	0	0	1 (14.3)	1 (14.3)	9 (10.1)
味覚異常	2 (12.5)	1 (16.7)	0	0	0	0	0	1 (14.3)	4 (4.5)
浮動性めまい	0	0	0	1 (3.8)	0	0	0	1 (14.3)	2 (2.2)
頭部不快感	1 (6.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)
振戦	0	0	0	1 (3.8)	0	0	0	0	1 (1.1)
眼障害	1 (6.3)	0	0	1 (3.8)	0	1 (16.7)	0	0	3 (3.4)
霧視	1 (6.3)	0	0	1 (3.8)	0	0	0	0	2 (2.2)
流涙増加	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (1.1)
心臓障害	0	0	0	0	1 (5.6)	0	0	0	1 (1.1)
洞性頻脈	0	0	0	0	1 (5.6)	0	0	0	1 (1.1)
血管障害	0	0	1 (33.3)	2 (7.7)	1 (5.6)	2 (33.3)	0	2 (28.6)	8 (9.0)
潮紅	0	0	1 (33.3)	0	0	1 (16.7)	0	2 (28.6)	4 (4.5)
高血圧	0	0	0	1 (3.8)	1 (5.6)	0	0	0	2 (2.2)
ほてり	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (1.1)
高血圧クリーゼ	0	0	0	1 (3.8)	0	0	0	0	1 (1.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (6.3)	1 (16.7)	1 (33.3)	5 (19.2)	7 (38.9)	3 (50.0)	5 (71.4)	2 (28.6)	25 (28.1)
呼吸困難	1 (6.3)	1 (16.7)	0	2 (7.7)	4 (22.2)	1 (16.7)	2 (28.6)	0	11 (12.4)

	Isatuximab (dose level and schedule)								
	≤ 1 mg/kg Q2W (N=16)	3 mg/kg Q2W (N=6)	5 mg/kg Q2W (N=3)	10 mg/kg Q2W-DE+EC1 (N=26)	10 mg/kg Q2W-HR (N=18)	10 mg/kg QW (N=6)	20 mg/kg Q2W (N=7)	20 mg/kg QW (N=7)	All (N=89)
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	All Grades	All Grades	All Grades	All Grades	All Grades	All Grades	All Grades	All Grades	All Grades
咳嗽	1 (6.3)	0	0	0	1 (5.6)	1 (16.7)	0	1 (14.3)	4 (4.5)
気管支痙攣	0	0	0	2 (7.7)	1 (5.6)	0	0	0	3 (3.4)
鼻閉	0	0	1 (33.3)	0	1 (5.6)	0	0	1 (14.3)	3 (3.4)
喘鳴	0	0	0	0	1 (5.6)	0	1 (14.3)	1 (14.3)	3 (3.4)
低酸素症	0	0	1 (33.3)	1 (3.8)	0	0	0	0	2 (2.2)
鼻漏	0	0	0	0	1 (5.6)	1 (16.7)	0	0	2 (2.2)
無呼吸	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (1.1)
喉頭不快感	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)
喉頭痙攣	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (1.1)
アレルギー性鼻炎	0	0	0	0	1 (5.6)	0	0	0	1 (1.1)
副鼻腔うっ血	0	0	0	0	1 (5.6)	0	0	0	1 (1.1)
くしゃみ	0	0	0	0	1 (5.6)	0	0	0	1 (1.1)
咽喉刺激感	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (1.1)
咽喉絞扼感	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (1.1)
気管狭窄	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (1.1)
胃腸障害	3 (18.8)	1 (16.7)	2 (66.7)	6 (23.1)	5 (27.8)	2 (33.3)	1 (14.3)	2 (28.6)	22 (24.7)
悪心	1 (6.3)	1 (16.7)	1 (33.3)	5 (19.2)	3 (16.7)	1 (16.7)	1 (14.3)	0	13 (14.6)
下痢	0	0	0	1 (3.8)	2 (11.1)	0	0	1 (14.3)	4 (4.5)
嘔吐	0	0	1 (33.3)	1 (3.8)	1 (5.6)	0	0	1 (14.3)	4 (4.5)
腹痛	0	0	0	1 (3.8)	1 (5.6)	0	1 (14.3)	0	3 (3.4)
口内乾燥	1 (6.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)
舌炎	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (1.1)
口内炎	1 (6.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)
皮膚および皮下組織障害	0	2 (33.3)	0	5 (19.2)	2 (11.1)	0	1 (14.3)	1 (14.3)	11 (12.4)

	Isatuximab (dose level and schedule)								
	≤ 1 mg/kg Q2W (N=16)	3 mg/kg Q2W (N=6)	5 mg/kg Q2W (N=3)	10 mg/kg Q2W-DE+EC1 (N=26)	10 mg/kg Q2W-HR (N=18)	10 mg/kg QW (N=6)	20 mg/kg Q2W (N=7)	20 mg/kg QW (N=7)	All (N=89)
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	All Grades	All Grades	All Grades	All Grades	All Grades	All Grades	All Grades	All Grades	All Grades
そう痒症	0	0	0	2 (7.7)	1 (5.6)	0	1 (14.3)	0	4 (4.5)
斑状丘疹状皮疹	0	1 (16.7)	0	1 (3.8)	0	0	0	0	2 (2.2)
脱毛症	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)
紅斑	0	0	0	0	1 (5.6)	0	0	0	1 (1.1)
爪破損	0	0	0	1 (3.8)	0	0	0	0	1 (1.1)
皮膚障害	0	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	1 (1.1)
蕁麻疹	0	0	0	1 (3.8)	0	0	0	0	1 (1.1)
筋骨格系および結合組織障害	1 (6.3)	0	0	3 (11.5)	0	1 (16.7)	0	0	5 (5.6)
筋痙縮	1 (6.3)	0	0	2 (7.7)	0	0	0	0	3 (3.4)
側腹部痛	0	0	0	1 (3.8)	0	0	0	0	1 (1.1)
筋肉痛	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (1.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	7 (43.8)	2 (33.3)	0	8 (30.8)	7 (38.9)	3 (50.0)	3 (42.9)	0	30 (33.7)
悪寒	4 (25.0)	1 (16.7)	0	3 (11.5)	1 (5.6)	2 (33.3)	0	0	11 (12.4)
疲労	3 (18.8)	1 (16.7)	0	3 (11.5)	1 (5.6)	1 (16.7)	0	0	9 (10.1)
発熱	3 (18.8)	1 (16.7)	0	1 (3.8)	1 (5.6)	0	1 (14.3)	0	7 (7.9)
胸部不快感	0	0	0	1 (3.8)	1 (5.6)	2 (33.3)	2 (28.6)	0	6 (6.7)
無力症	0	0	0	1 (3.8)	2 (11.1)	0	0	0	3 (3.4)
熱感	0	0	0	1 (3.8)	2 (11.1)	0	0	0	3 (3.4)
注射部位疼痛	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (1.1)
倦怠感	1 (6.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)
臨床検査	0	0	0	1 (3.8)	0	0	0	0	1 (1.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	1 (3.8)	0	0	0	0	1 (1.1)

	Isatuximab (dose level and schedule)								
	≤ 1 mg/kg Q2W (N=16)	3 mg/kg Q2W (N=6)	5 mg/kg Q2W (N=3)	10 mg/kg Q2W-DE+EC1 (N=26)	10 mg/kg Q2W-HR (N=18)	10 mg/kg QW (N=6)	20 mg/kg Q2W (N=7)	20 mg/kg QW (N=7)	All (N=89)
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	All Grades	All Grades	All Grades	All Grades	All Grades	All Grades	All Grades	All Grades	All Grades
傷害、中毒および処置合併症	5 (31.3)	2 (33.3)	2 (66.7)	11 (42.3)	11 (61.1)	4 (66.7)	5 (71.4)	3 (42.9)	43 (48.3)
注入に伴う反応	5 (31.3)	2 (33.3)	2 (66.7)	11 (42.3)	10 (55.6)	4 (66.7)	5 (71.4)	3 (42.9)	42 (47.2)
偶発的過量投与	0	0	0	0	1 (5.6)	0	0	0	1 (1.1)

TEAE: Treatment emergent adverse event, SOC: System organ class, PT: Preferred term
MEDDRA 19.1
n (%) = number and percentage of patients with at least one treatment-related TEAE
Note: Table sorted by SOC internationally agreed order and by decreasing frequency of PT for All group
PGM=PRODOPS/SAR650984/OVERALL/CTD_2019_IPDMM_JP_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_related_ted10893p1_al_s_t_j.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_related_ted10893p1_al_s_t_j_i.rtf (16JAN2019 6:26)

表 14 - TED10893 第 1 相パートにおける治験薬との因果関係が否定できない TEAE（Grade 3 以上）ー全ての投与集団／安全性解析対象集団

	Isatuximab (dose level and schedule)								
	≤ 1 mg/kg Q2W (N=16)	3 mg/kg Q2W (N=6)	5 mg/kg Q2W (N=3)	10 mg/kg Q2W-DE+EC1 (N=26)	10 mg/kg Q2W-HR (N=18)	10 mg/kg QW (N=6)	20 mg/kg Q2W (N=7)	20 mg/kg QW (N=7)	All (N=89)
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	Grade ≥ 3	Grade ≥ 3	Grade ≥ 3	Grade ≥ 3	Grade ≥ 3	Grade ≥ 3	Grade ≥ 3	Grade ≥ 3	Grade ≥ 3
Any class	1 (6.3)	1 (16.7)	0	5 (19.2)	3 (16.7)	3 (50.0)	1 (14.3)	0	14 (15.7)
感染症および寄生虫症	0	1 (16.7)	0	2 (7.7)	0	1 (16.7)	0	0	4 (4.5)
上気道感染	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肺炎	0	1 (16.7)	0	2 (7.7)	0	1 (16.7)	0	0	4 (4.5)
単純ヘルペス	0	0	0	0	0	0	0	0	0
尿路感染	0	0	0	0	0	0	0	0	0

	Isatuximab (dose level and schedule)								
	≤ 1 mg/kg Q2W (N=16)	3 mg/kg Q2W (N=6)	5 mg/kg Q2W (N=3)	10 mg/kg Q2W-DE+EC1 (N=26)	10 mg/kg Q2W-HR (N=18)	10 mg/kg QW (N=6)	20 mg/kg Q2W (N=7)	20 mg/kg QW (N=7)	All (N=89)
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	Grade ≥ 3	Grade ≥ 3	Grade ≥ 3	Grade ≥ 3	Grade ≥ 3	Grade ≥ 3	Grade ≥ 3	Grade ≥ 3	Grade ≥ 3
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (6.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)
骨髄異形成症候群	1 (6.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)
血液およびリンパ系障害	0	0	0	1 (3.8)	1 (5.6)	1 (16.7)	0	0	3 (3.4)
貧血	0	0	0	0	0	0	0	0	0
好中球減少症	0	0	0	1 (3.8)	0	1 (16.7)	0	0	2 (2.2)
血小板減少症	0	0	0	0	1 (5.6)	1 (16.7)	0	0	2 (2.2)
発熱性好中球減少症	0	0	0	0	1 (5.6)	0	0	0	1 (1.1)
免疫系障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0
サイトカイン放出症候群	0	0	0	0	0	0	0	0	0
低γグロブリン血症	0	0	0	0	0	0	0	0	0
内分泌障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0
甲状腺機能低下症	0	0	0	0	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害	0	0	0	0	1 (5.6)	1 (16.7)	0	0	2 (2.2)
高カリウム血症	0	0	0	0	0	0	0	0	0
低リン酸血症	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (1.1)
腫瘍崩壊症候群	0	0	0	0	1 (5.6)	0	0	0	1 (1.1)
精神障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0
異常な夢	0	0	0	0	0	0	0	0	0
易刺激性	0	0	0	0	0	0	0	0	0

	Isatuximab (dose level and schedule)								
	≤ 1 mg/kg Q2W (N=16)	3 mg/kg Q2W (N=6)	5 mg/kg Q2W (N=3)	10 mg/kg Q2W-DE+EC1 (N=26)	10 mg/kg Q2W-HR (N=18)	10 mg/kg QW (N=6)	20 mg/kg Q2W (N=7)	20 mg/kg QW (N=7)	All (N=89)
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	Grade ≥ 3	Grade ≥ 3	Grade ≥ 3	Grade ≥ 3	Grade ≥ 3	Grade ≥ 3	Grade ≥ 3	Grade ≥ 3	Grade ≥ 3
神経系障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0
頭痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0
味覚異常	0	0	0	0	0	0	0	0	0
浮動性めまい	0	0	0	0	0	0	0	0	0
頭部不快感	0	0	0	0	0	0	0	0	0
振戦	0	0	0	0	0	0	0	0	0
眼障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0
霧視	0	0	0	0	0	0	0	0	0
流涙増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0
心臓障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0
洞性頻脈	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血管障害	0	0	0	1 (3.8)	1 (5.6)	0	0	0	2 (2.2)
潮紅	0	0	0	0	0	0	0	0	0
高血圧	0	0	0	0	1 (5.6)	0	0	0	1 (1.1)
ほてり	0	0	0	0	0	0	0	0	0
高血圧クリーゼ	0	0	0	1 (3.8)	0	0	0	0	1 (1.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0	1 (3.8)	1 (5.6)	0	1 (14.3)	0	3 (3.4)
呼吸困難	0	0	0	0	0	0	0	0	0
咳嗽	0	0	0	0	0	0	0	0	0
気管支痙攣	0	0	0	1 (3.8)	1 (5.6)	0	0	0	2 (2.2)
鼻閉	0	0	0	0	0	0	0	0	0

	Isatuximab (dose level and schedule)								
	≤ 1 mg/kg Q2W (N=16)	3 mg/kg Q2W (N=6)	5 mg/kg Q2W (N=3)	10 mg/kg Q2W-DE+EC1 (N=26)	10 mg/kg Q2W-HR (N=18)	10 mg/kg QW (N=6)	20 mg/kg Q2W (N=7)	20 mg/kg QW (N=7)	All (N=89)
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	Grade ≥ 3	Grade ≥ 3	Grade ≥ 3	Grade ≥ 3	Grade ≥ 3	Grade ≥ 3	Grade ≥ 3	Grade ≥ 3	Grade ≥ 3
喘鳴	0	0	0	0	0	0	0	0	0
低酸素症	0	0	0	0	0	0	0	0	0
鼻漏	0	0	0	0	0	0	0	0	0
無呼吸	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (1.1)
喉頭不快感	0	0	0	0	0	0	0	0	0
喉頭痙攣	0	0	0	0	0	0	0	0	0
アレルギー性鼻炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0
副鼻腔うっ血	0	0	0	0	0	0	0	0	0
くしゃみ	0	0	0	0	0	0	0	0	0
咽喉刺激感	0	0	0	0	0	0	0	0	0
咽喉絞扼感	0	0	0	0	0	0	0	0	0
気管狭窄	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胃腸障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0
悪心	0	0	0	0	0	0	0	0	0
下痢	0	0	0	0	0	0	0	0	0
嘔吐	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腹痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0
口内乾燥	0	0	0	0	0	0	0	0	0
舌炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0
口内炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0
そう痒症	0	0	0	0	0	0	0	0	0
斑状丘疹状皮疹	0	0	0	0	0	0	0	0	0
脱毛症	0	0	0	0	0	0	0	0	0

	Isatuximab (dose level and schedule)								
	≤ 1 mg/kg Q2W (N=16)	3 mg/kg Q2W (N=6)	5 mg/kg Q2W (N=3)	10 mg/kg Q2W-DE+EC1 (N=26)	10 mg/kg Q2W-HR (N=18)	10 mg/kg QW (N=6)	20 mg/kg Q2W (N=7)	20 mg/kg QW (N=7)	All (N=89)
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	Grade ≥ 3	Grade ≥ 3	Grade ≥ 3	Grade ≥ 3	Grade ≥ 3	Grade ≥ 3	Grade ≥ 3	Grade ≥ 3	Grade ≥ 3
紅斑	0	0	0	0	0	0	0	0	0
爪破損	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0
蕁麻疹	0	0	0	0	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0
筋痙縮	0	0	0	0	0	0	0	0	0
側腹部痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0
筋肉痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)
悪寒	0	0	0	0	0	0	0	0	0
疲労	0	0	0	0	0	0	0	0	0
発熱	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)
胸部不快感	0	0	0	0	0	0	0	0	0
無力症	0	0	0	0	0	0	0	0	0
熱感	0	0	0	0	0	0	0	0	0
注射部位疼痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0
倦怠感	0	0	0	0	0	0	0	0	0
臨床検査	0	0	0	1 (3.8)	0	0	0	0	1 (1.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	1 (3.8)	0	0	0	0	1 (1.1)
傷害、中毒および処置合併症	0	0	0	1 (3.8)	0	0	1 (14.3)	0	2 (2.2)

	Isatuximab (dose level and schedule)								
	≤ 1 mg/kg Q2W (N=16)	3 mg/kg Q2W (N=6)	5 mg/kg Q2W (N=3)	10 mg/kg Q2W-DE+EC1 (N=26)	10 mg/kg Q2W-HR (N=18)	10 mg/kg QW (N=6)	20 mg/kg Q2W (N=7)	20 mg/kg QW (N=7)	All (N=89)
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	Grade ≥ 3	Grade ≥ 3	Grade ≥ 3	Grade ≥ 3	Grade ≥ 3	Grade ≥ 3	Grade ≥ 3	Grade ≥ 3	Grade ≥ 3
注入に伴う反応	0	0	0	1 (3.8)	0	0	1 (14.3)	0	2 (2.2)
偶発的過量投与	0	0	0	0	0	0	0	0	0

TEAE: Treatment emergent adverse event, SOC: System organ class, PT: Preferred term
MEDDRA 19.1
n (%) = number and percentage of patients with at least one treatment-related TEAE
Note: Table sorted by SOC internationally agreed order and by decreasing frequency of PT for All group
PGM=PRODOPS/SAR650984/OVERALL/CTD_2019_IPDMM_JP_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_related_ted10893p1_g3_s_t_j.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_related_ted10893p1_g3_s_t_j_i.rtf (16JAN2019 6:28)

表 15 - TED10893 第 1 相パートにおける重篤な TEAE（全 Grade）ー全ての投与集団／安全性解析対象集団

	Isatuximab (dose level and schedule)								
	≤ 1 mg/kg Q2W (N=16)	3 mg/kg Q2W (N=6)	5 mg/kg Q2W (N=3)	10 mg/kg Q2W-DE+EC1 (N=26)	10 mg/kg Q2W-HR (N=18)	10 mg/kg QW (N=6)	20 mg/kg Q2W (N=7)	20 mg/kg QW (N=7)	All (N=89)
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	All Grades	All Grades	All Grades	All Grades	All Grades	All Grades	All Grades	All Grades	All Grades
Any class	3 (18.8)	3 (50.0)	1 (33.3)	10 (38.5)	10 (55.6)	3 (50.0)	3 (42.9)	3 (42.9)	36 (40.4)
感染症および寄生虫症	1 (6.3)	3 (50.0)	0	6 (23.1)	2 (11.1)	2 (33.3)	1 (14.3)	1 (14.3)	16 (18.0)
肺炎	0	1 (16.7)	0	4 (15.4)	0	1 (16.7)	0	0	6 (6.7)
敗血症	0	0	0	2 (7.7)	1 (5.6)	0	0	0	3 (3.4)
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	0	0	0	0	1 (5.6)	1 (16.7)	0	0	2 (2.2)
腹部敗血症	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)
気管支炎	0	0	0	1 (3.8)	0	0	0	0	1 (1.1)

	Isatuximab (dose level and schedule)								
	≤ 1 mg/kg Q2W (N=16)	3 mg/kg Q2W (N=6)	5 mg/kg Q2W (N=3)	10 mg/kg Q2W-DE+EC1 (N=26)	10 mg/kg Q2W-HR (N=18)	10 mg/kg QW (N=6)	20 mg/kg Q2W (N=7)	20 mg/kg QW (N=7)	All (N=89)
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	All Grades	All Grades	All Grades	All Grades	All Grades	All Grades	All Grades	All Grades	All Grades
ヘモフィルス性敗血症	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (1.1)
帯状疱疹	0	0	0	1 (3.8)	0	0	0	0	1 (1.1)
感染性大腸炎	0	0	0	0	1 (5.6)	0	0	0	1 (1.1)
肺感染	0	0	0	0	1 (5.6)	0	0	0	1 (1.1)
細菌性髄膜炎	1 (6.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)
中耳炎	0	0	0	1 (3.8)	0	0	0	0	1 (1.1)
パラインフルエンザウイルス感染	0	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	1 (1.1)
肺炎球菌性菌血症	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (1.1)
レンサ球菌性肺炎	0	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	1 (1.1)
尿路感染	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)
水痘	0	0	0	1 (3.8)	0	0	0	0	1 (1.1)
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 (6.3)	0	0	0	1 (5.6)	1 (16.7)	0	0	3 (3.4)
基底細胞癌	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (1.1)
骨髄異形成症候群	1 (6.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)
前立腺癌	0	0	0	0	1 (5.6)	0	0	0	1 (1.1)
血液およびリンパ系障害	0	0	0	1 (3.8)	2 (11.1)	0	1 (14.3)	0	4 (4.5)
貧血	0	0	0	1 (3.8)	1 (5.6)	0	1 (14.3)	0	3 (3.4)
発熱性好中球減少症	0	0	0	0	1 (5.6)	0	0	0	1 (1.1)
代謝および栄養障害	1 (6.3)	1 (16.7)	0	0	1 (5.6)	0	0	0	3 (3.4)
高カルシウム血症	1 (6.3)	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	2 (2.2)
腫瘍崩壊症候群	0	0	0	0	1 (5.6)	0	0	0	1 (1.1)

	Isatuximab (dose level and schedule)								
	≤ 1 mg/kg Q2W (N=16)	3 mg/kg Q2W (N=6)	5 mg/kg Q2W (N=3)	10 mg/kg Q2W-DE+EC1 (N=26)	10 mg/kg Q2W-HR (N=18)	10 mg/kg QW (N=6)	20 mg/kg Q2W (N=7)	20 mg/kg QW (N=7)	All (N=89)
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	All Grades	All Grades	All Grades	All Grades	All Grades	All Grades	All Grades	All Grades	All Grades
心臓障害	0	0	0	1 (3.8)	0	1 (16.7)	0	1 (14.3)	3 (3.4)
急性冠動脈症候群	0	0	0	1 (3.8)	0	0	0	0	1 (1.1)
心房細動	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (1.1)
ストレス心筋症	0	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	1 (1.1)
血管障害	0	0	0	1 (3.8)	0	0	1 (14.3)	0	2 (2.2)
高血圧クリーゼ	0	0	0	1 (3.8)	0	0	0	0	1 (1.1)
低血圧	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (1.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0	0	0	0	2 (28.6)	1 (14.3)	3 (3.4)
急性呼吸不全	0	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	1 (1.1)
無呼吸	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (1.1)
喀血	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (1.1)
喉頭浮腫	0	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	1 (1.1)
喉頭痙攣	0	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	1 (1.1)
胃腸障害	0	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (14.3)	0	2 (2.2)
胃腸出血	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (1.1)
胃閉塞	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (1.1)
小腸閉塞	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (1.1)
筋骨格系および結合組織障害	0	0	1 (33.3)	0	4 (22.2)	0	0	0	5 (5.6)
背部痛	0	0	0	0	2 (11.1)	0	0	0	2 (2.2)
骨痛	0	0	1 (33.3)	0	1 (5.6)	0	0	0	2 (2.2)
病的骨折	0	0	0	0	1 (5.6)	0	0	0	1 (1.1)

	Isatuximab (dose level and schedule)								
	≤ 1 mg/kg Q2W (N=16)	3 mg/kg Q2W (N=6)	5 mg/kg Q2W (N=3)	10 mg/kg Q2W-DE+EC1 (N=26)	10 mg/kg Q2W-HR (N=18)	10 mg/kg QW (N=6)	20 mg/kg Q2W (N=7)	20 mg/kg QW (N=7)	All (N=89)
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	All Grades	All Grades	All Grades	All Grades	All Grades	All Grades	All Grades	All Grades	All Grades
腎および尿路障害	1 (6.3)	0	0	0	1 (5.6)	0	0	0	2 (2.2)
急性腎障害	1 (6.3)	0	0	0	1 (5.6)	0	0	0	2 (2.2)
生殖系および乳房障害	0	0	0	0	1 (5.6)	0	0	0	1 (1.1)
前立腺炎	0	0	0	0	1 (5.6)	0	0	0	1 (1.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (6.3)	1 (16.7)	0	3 (11.5)	0	0	0	0	5 (5.6)
疾患進行	1 (6.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)
非心臓性胸痛	0	0	0	1 (3.8)	0	0	0	0	1 (1.1)
疼痛	0	0	0	1 (3.8)	0	0	0	0	1 (1.1)
活動状態低下	0	0	0	1 (3.8)	0	0	0	0	1 (1.1)
発熱	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)
臨床検査	0	0	0	0	1 (5.6)	0	0	0	1 (1.1)
血中クレアチニン増加	0	0	0	0	1 (5.6)	0	0	0	1 (1.1)
傷害、中毒および処置合併症	0	0	0	0	1 (5.6)	0	1 (14.3)	0	2 (2.2)
注入に伴う反応	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (1.1)
関節損傷	0	0	0	0	1 (5.6)	0	0	0	1 (1.1)

TEAE: Treatment emergent adverse event, SOC: System organ class, PT: Preferred term
MEDDRA 19.1
n (%) = number and percentage of patients with at least one serious TEAE
Note: Table sorted by SOC internationally agreed order and by decreasing frequency of PT for All group
PGM=PRODOPS/SAR650984/OVERALL/CTD_2019_IPDMM_JP_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_serious_ted10893p1_al_s_t_j.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_serious_ted10893p1_al_s_t_j_i.rtf (16JAN2019 7:10)

表 16 - TED10893 第 1 相パートにおける重篤な TEAE（Grade 3 以上）ー全ての投与集団／安全性解析対象集団

	Isatuximab (dose level and schedule)								
	≤ 1 mg/kg Q2W (N=16)	3 mg/kg Q2W (N=6)	5 mg/kg Q2W (N=3)	10 mg/kg Q2W-DE+EC1 (N=26)	10 mg/kg Q2W-HR (N=18)	10 mg/kg QW (N=6)	20 mg/kg Q2W (N=7)	20 mg/kg QW (N=7)	All (N=89)
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	Grade ≥ 3	Grade ≥ 3	Grade ≥ 3	Grade ≥ 3	Grade ≥ 3	Grade ≥ 3	Grade ≥ 3	Grade ≥ 3	Grade ≥ 3
Any class	3 (18.8)	3 (50.0)	1 (33.3)	10 (38.5)	6 (33.3)	3 (50.0)	3 (42.9)	3 (42.9)	32 (36.0)
感染症および寄生虫症	1 (6.3)	3 (50.0)	0	6 (23.1)	2 (11.1)	2 (33.3)	1 (14.3)	1 (14.3)	16 (18.0)
肺炎	0	1 (16.7)	0	4 (15.4)	0	1 (16.7)	0	0	6 (6.7)
敗血症	0	0	0	2 (7.7)	1 (5.6)	0	0	0	3 (3.4)
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	0	0	0	0	1 (5.6)	1 (16.7)	0	0	2 (2.2)
腹部敗血症	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)
気管支炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ヘモフィルス性敗血症	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (1.1)
帯状疱疹	0	0	0	0	0	0	0	0	0
感染性大腸炎	0	0	0	0	1 (5.6)	0	0	0	1 (1.1)
肺感染	0	0	0	0	1 (5.6)	0	0	0	1 (1.1)
細菌性髄膜炎	1 (6.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)
中耳炎	0	0	0	1 (3.8)	0	0	0	0	1 (1.1)
パラインフルエンザウイルス感染	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肺炎球菌性菌血症	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (1.1)
レンサ球菌性肺炎	0	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	1 (1.1)
尿路感染	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)
水痘	0	0	0	1 (3.8)	0	0	0	0	1 (1.1)
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 (6.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)
基底細胞癌	0	0	0	0	0	0	0	0	0

	Isatuximab (dose level and schedule)								
	≤ 1 mg/kg Q2W (N=16)	3 mg/kg Q2W (N=6)	5 mg/kg Q2W (N=3)	10 mg/kg Q2W-DE+EC1 (N=26)	10 mg/kg Q2W-HR (N=18)	10 mg/kg QW (N=6)	20 mg/kg Q2W (N=7)	20 mg/kg QW (N=7)	All (N=89)
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	Grade ≥ 3	Grade ≥ 3	Grade ≥ 3	Grade ≥ 3	Grade ≥ 3	Grade ≥ 3	Grade ≥ 3	Grade ≥ 3	Grade ≥ 3
骨髄異形成症候群	1 (6.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)
前立腺癌	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血液およびリンパ系障害	0	0	0	1 (3.8)	2 (11.1)	0	1 (14.3)	0	4 (4.5)
貧血	0	0	0	1 (3.8)	1 (5.6)	0	1 (14.3)	0	3 (3.4)
発熱性好中球減少症	0	0	0	0	1 (5.6)	0	0	0	1 (1.1)
代謝および栄養障害	1 (6.3)	1 (16.7)	0	0	1 (5.6)	0	0	0	3 (3.4)
高カルシウム血症	1 (6.3)	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	2 (2.2)
腫瘍崩壊症候群	0	0	0	0	1 (5.6)	0	0	0	1 (1.1)
心臓障害	0	0	0	1 (3.8)	0	1 (16.7)	0	1 (14.3)	3 (3.4)
急性冠動脈症候群	0	0	0	1 (3.8)	0	0	0	0	1 (1.1)
心房細動	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (1.1)
ストレス心筋症	0	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	1 (1.1)
血管障害	0	0	0	1 (3.8)	0	0	1 (14.3)	0	2 (2.2)
高血圧クリーゼ	0	0	0	1 (3.8)	0	0	0	0	1 (1.1)
低血圧	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (1.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0	0	0	0	2 (28.6)	1 (14.3)	3 (3.4)
急性呼吸不全	0	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	1 (1.1)
無呼吸	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (1.1)
喀血	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (1.1)
喉頭浮腫	0	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	1 (1.1)
喉頭痙攣	0	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	1 (1.1)

	Isatuximab (dose level and schedule)								
	≤ 1 mg/kg Q2W (N=16)	3 mg/kg Q2W (N=6)	5 mg/kg Q2W (N=3)	10 mg/kg Q2W-DE+EC1 (N=26)	10 mg/kg Q2W-HR (N=18)	10 mg/kg QW (N=6)	20 mg/kg Q2W (N=7)	20 mg/kg QW (N=7)	All (N=89)
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	Grade ≥ 3	Grade ≥ 3	Grade ≥ 3	Grade ≥ 3	Grade ≥ 3	Grade ≥ 3	Grade ≥ 3	Grade ≥ 3	Grade ≥ 3
胃腸障害	0	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (14.3)	0	2 (2.2)
胃腸出血	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (1.1)
胃閉塞	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (1.1)
小腸閉塞	0	0	0	0	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	0	0	1 (33.3)	0	2 (11.1)	0	0	0	3 (3.4)
背部痛	0	0	0	0	1 (5.6)	0	0	0	1 (1.1)
骨痛	0	0	1 (33.3)	0	1 (5.6)	0	0	0	2 (2.2)
病的骨折	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腎および尿路障害	1 (6.3)	0	0	0	1 (5.6)	0	0	0	2 (2.2)
急性腎障害	1 (6.3)	0	0	0	1 (5.6)	0	0	0	2 (2.2)
生殖系および乳房障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0
前立腺炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (6.3)	1 (16.7)	0	3 (11.5)	0	0	0	0	5 (5.6)
疾患進行	1 (6.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)
非心臓性胸痛	0	0	0	1 (3.8)	0	0	0	0	1 (1.1)
疼痛	0	0	0	1 (3.8)	0	0	0	0	1 (1.1)
活動状態低下	0	0	0	1 (3.8)	0	0	0	0	1 (1.1)
発熱	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)
臨床検査	0	0	0	0	0	0	0	0	0

	Isatuximab (dose level and schedule)								
	≤ 1 mg/kg Q2W (N=16)	3 mg/kg Q2W (N=6)	5 mg/kg Q2W (N=3)	10 mg/kg Q2W-DE+EC1 (N=26)	10 mg/kg Q2W-HR (N=18)	10 mg/kg QW (N=6)	20 mg/kg Q2W (N=7)	20 mg/kg QW (N=7)	All (N=89)
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	Grade ≥ 3	Grade ≥ 3	Grade ≥ 3	Grade ≥ 3	Grade ≥ 3	Grade ≥ 3	Grade ≥ 3	Grade ≥ 3	Grade ≥ 3
血中クレアチニン増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (1.1)
注入に伴う反応	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (1.1)
関節損傷	0	0	0	0	0	0	0	0	0

TEAE: Treatment emergent adverse event, SOC: System organ class, PT: Preferred term
MEDDRA 19.1
n (%) = number and percentage of patients with at least one serious TEAE
Note: Table sorted by SOC internationally agreed order and by decreasing frequency of PT for All group
PGM=PRODOPS/SAR650984/OVERALL/CTD_2019_IPDMM_JP_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_serious_ted10893p1_g3_s_t_j.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_serious_ted10893p1_g3_s_t_j_i.rtf (16JAN2019 7:11)

表 17 - TED10893 第 1 相パートにおける治験薬との因果関係が否定できない重篤な TEAE（全 Grade）－全ての投与集団／安全性解析対象集団

	Isatuximab (dose level and schedule)								
	≤ 1 mg/kg Q2W (N=16)	3 mg/kg Q2W (N=6)	5 mg/kg Q2W (N=3)	10 mg/kg Q2W-DE+EC1 (N=26)	10 mg/kg Q2W-HR (N=18)	10 mg/kg QW (N=6)	20 mg/kg Q2W (N=7)	20 mg/kg QW (N=7)	All (N=89)
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	All Grades	All Grades	All Grades	All Grades	All Grades	All Grades	All Grades	All Grades	All Grades
Any class	1 (6.3)	1 (16.7)	0	3 (11.5)	1 (5.6)	1 (16.7)	1 (14.3)	0	8 (9.0)
感染症および寄生虫症	0	1 (16.7)	0	2 (7.7)	0	1 (16.7)	0	0	4 (4.5)
肺炎	0	1 (16.7)	0	2 (7.7)	0	1 (16.7)	0	0	4 (4.5)

	Isatuximab (dose level and schedule)								
	≤ 1 mg/kg Q2W (N=16)	3 mg/kg Q2W (N=6)	5 mg/kg Q2W (N=3)	10 mg/kg Q2W-DE+EC1 (N=26)	10 mg/kg Q2W-HR (N=18)	10 mg/kg QW (N=6)	20 mg/kg Q2W (N=7)	20 mg/kg QW (N=7)	All (N=89)
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	All Grades	All Grades	All Grades	All Grades	All Grades	All Grades	All Grades	All Grades	All Grades
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 (6.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)
骨髄異形成症候群	1 (6.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)
血液およびリンパ系障害	0	0	0	0	1 (5.6)	0	0	0	1 (1.1)
発熱性好中球減少症	0	0	0	0	1 (5.6)	0	0	0	1 (1.1)
代謝および栄養障害	0	0	0	0	1 (5.6)	0	0	0	1 (1.1)
腫瘍崩壊症候群	0	0	0	0	1 (5.6)	0	0	0	1 (1.1)
血管障害	0	0	0	1 (3.8)	0	0	0	0	1 (1.1)
高血圧クリーゼ	0	0	0	1 (3.8)	0	0	0	0	1 (1.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (1.1)
無呼吸	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (1.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)
発熱	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)
傷害、中毒および処置合併症	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (1.1)
注入に伴う反応	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (1.1)

TEAE: Treatment emergent adverse event, SOC: System organ class, PT: Preferred term
MEDDRA 19.1
n (%) = number and percentage of patients with at least one serious treatment-related TEAE
Note: Table sorted by SOC internationally agreed order and by decreasing frequency of PT for All group

	Isatuximab (dose level and schedule)								
	≤ 1 mg/kg Q2W (N=16)	3 mg/kg Q2W (N=6)	5 mg/kg Q2W (N=3)	10 mg/kg Q2W-DE+EC1 (N=26)	10 mg/kg Q2W-HR (N=18)	10 mg/kg QW (N=6)	20 mg/kg Q2W (N=7)	20 mg/kg QW (N=7)	All (N=89)
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	All Grades	All Grades	All Grades	All Grades	All Grades	All Grades	All Grades	All Grades	All Grades

PGM=PRODOPS/SAR650984/OVERALL/CTD_2019_IPDMM_JP_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_serrel_ted10893p1_al_s_t_j.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_serrel_ted10893p1_al_s_t_j_i.rtf (16JAN2019 7:12)

表 18 - TED10893 第 1 相パートにおける治験薬との因果関係が否定できない重篤な TEAE（Grade 3 以上）－全ての投与集団／安全性解析対象集団

	Isatuximab (dose level and schedule)								
	≤ 1 mg/kg Q2W (N=16)	3 mg/kg Q2W (N=6)	5 mg/kg Q2W (N=3)	10 mg/kg Q2W-DE+EC1 (N=26)	10 mg/kg Q2W-HR (N=18)	10 mg/kg QW (N=6)	20 mg/kg Q2W (N=7)	20 mg/kg QW (N=7)	All (N=89)
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	Grade ≥ 3	Grade ≥ 3	Grade ≥ 3	Grade ≥ 3	Grade ≥ 3	Grade ≥ 3	Grade ≥ 3	Grade ≥ 3	Grade ≥ 3
Any class	1 (6.3)	1 (16.7)	0	3 (11.5)	1 (5.6)	1 (16.7)	1 (14.3)	0	8 (9.0)
感染症および寄生虫症	0	1 (16.7)	0	2 (7.7)	0	1 (16.7)	0	0	4 (4.5)
肺炎	0	1 (16.7)	0	2 (7.7)	0	1 (16.7)	0	0	4 (4.5)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (6.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)
骨髄異形成症候群	1 (6.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)
血液およびリンパ系障害	0	0	0	0	1 (5.6)	0	0	0	1 (1.1)
発熱性好中球減少症	0	0	0	0	1 (5.6)	0	0	0	1 (1.1)
代謝および栄養障害	0	0	0	0	1 (5.6)	0	0	0	1 (1.1)

	Isatuximab (dose level and schedule)								
	≤ 1 mg/kg Q2W (N=16)	3 mg/kg Q2W (N=6)	5 mg/kg Q2W (N=3)	10 mg/kg Q2W-DE+EC1 (N=26)	10 mg/kg Q2W-HR (N=18)	10 mg/kg QW (N=6)	20 mg/kg Q2W (N=7)	20 mg/kg QW (N=7)	All (N=89)
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	Grade ≥ 3	Grade ≥ 3	Grade ≥ 3	Grade ≥ 3	Grade ≥ 3	Grade ≥ 3	Grade ≥ 3	Grade ≥ 3	Grade ≥ 3
腫瘍崩壊症候群	0	0	0	0	1 (5.6)	0	0	0	1 (1.1)
血管障害	0	0	0	1 (3.8)	0	0	0	0	1 (1.1)
高血圧クリーゼ	0	0	0	1 (3.8)	0	0	0	0	1 (1.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (1.1)
無呼吸	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (1.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)
発熱	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)
傷害、中毒および処置合併症	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (1.1)
注入に伴う反応	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (1.1)

TEAE: Treatment emergent adverse event, SOC: System organ class, PT: Preferred term
MEDDRA 19.1
n (%) = number and percentage of patients with at least one serious treatment-related TEAE
Note: Table sorted by SOC internationally agreed order and by decreasing frequency of PT for All group
PGM=PRODOPS/SAR650984/OVERALL/CTD_2019_IPDMM_JP_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_serrel_ted10893p1_g3_s_t_j.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_serrel_ted10893p1_g3_s_t_j_i.rtf (16JAN2019 7:13)

2.3.3 個別症例の詳細

死亡、その他の重篤な有害事象、及びその他の重要な有害事象の個別症例の詳細を Module 5.3.3.2-3 TED10893 Phase 1 [15.3.3 Comprehensive list of all patient number/narratives] に示す。

2.4 再発性又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象としたイサツキシマブとポマリドミド及びデキサメタゾン併用療法の海外第 1b 相試験（TCD14079 試験［パート A］、評価資料）

Module 5.3.3.2-4 [TCD14079 Part A]

2.4.1 TCD14079 試験（パート A） 概要

治験実施計画書の識別コード：TCD14079（パート A）

治験の標題：

A Phase 1b Study of SAR650984 (isatuximab) in Combination with Pomalidomide and Dexamethasone for the Treatment of Relapsed/Refractory Multiple Myeloma

再発性又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象としたイサツキシマブとポマリドミド及びデキサメタゾン併用投与を検討する第 1b 相試験

治験責任医師又は治験調整医師：[redacted]

治験実施医療機関：米国の 6 施設

公表文献：該当なし

治験期間：

最初の患者の組入れ日：2015 年 5 月 15 日

最後の患者の完了日：2017 年 11 月 29 日

開発のフェーズ：第 1b 相

目的：本試験は、パート A 及びパート B の 2 つのパートで実施された。本項ではパート A の治験の目的のみを示す。

主要目的

- 再発性又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象として、ポマリドミド＋デキサメタゾンと併用した際のイサツキシマブの安全性を検討し、推奨用量を決定する。

副次目的

- ポマリドミド＋デキサメタゾンと併用した際のイサツキシマブの免疫原性を検討する。
- 併用投与した際のイサツキシマブの薬物動態（PK）及びポマリドミドの PK に対する影響を検討する。
- 再発性又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象に、国際骨髄腫作業部会（IMWG）の基準に基づく奏効率（完全奏効［CR］＋最良部分奏効［VGPR］＋部分奏効［PR］）及びクリニカルベネフィット率（CR＋VGPR＋PR＋最小奏効［MR］）並びに奏効期間に関して、ポマリドミド＋デキサメタゾンと併用した際のイサツキシマブの有効性を検討する。
- 臨床効果（有害事象［AE］及び抗腫瘍効果）とベースラインの CD38 標的分子発現量との関係を検討する。

治験方法：多施設共同、オープンラベル、非対照

患者：

予定：36～42 名

治験実施計画書の識別コード：TCD14079（パート A）

組入れ：54 名

投与：45 名

評価：

安全性：45 名

薬物動態：45 名

免疫原性：45 名

用量漸増フェーズ：23 名

用量制限毒性：19 名

診断及び選択基準：標準的な基準に基づき多発性骨髄腫と診断され、IMWG の基準に従って、奏効後に多発性骨髄腫が再発したため治療を要する患者。レナリドミド及びプロテアソーム阻害薬を含む 2 回以上の前治療歴を有し、直近の治療実施中又は終了後に疾患進行が認められた患者。以下に定義される測定可能病変のうち、1 つ以上を有する患者：血清 M 蛋白 0.5 g/dL 以上（5 g/L 以上）、尿中 M 蛋白 200 mg/24 時間以上、又は血清遊離軽鎖（FLC）の検査で involved FLC 10 mg/dL 以上（100 mg/L 以上）かつ異常な血清 FLC 比（0.26 未満又は 1.65 超）。

治験治療

治験薬

イサツキシマブ

剤形：漸増コホートの 23 名には 製法 I＊ 製剤で調製された注入液を投与した。これはイサツキシマブ [redacted]mg/mL（各バイアル中 [redacted]mg/[redacted] mL）の製剤である。2017 年 4 月に、イサツキシマブが投与されていた漸増コホートの 11 名は 申請製法＊ 製剤（各バイアル中 20 mg/mL 又は 500 mg/25 mL）へ切り替えた。拡大コホートの 22 名の注入液は全て 申請製法＊ 製剤（各バイアル中 20 mg/mL 又は 500 mg/25 mL）で調製された。

投与経路：静脈内

用法・用量：漸増コホートの患者には、5 mg/kg、10 mg/kg、又は 20 mg/kg の 3 用量を投与した。拡大コホートの患者には、2～10 mg/kg の用量を Day 1、Day 8、Day 15、Day 22（サイクル 1）、それ以降は Day 1、Day 15 に 28 日間サイクルで静脈内投与した。

ポマリドミド

剤形：該当なし

投与経路：経口

用法・用量：4 mg を 28 日間のサイクルで Day 1～21 に反復投与した。イサツキシマブとの併用投与日では、用量漸増コホートの患者にはポマリドミドをイサツキシマブ投与終了時に実施施設で投与した。拡大コホートの患者にはサイクル 1 及び 3 にポマリドミドをイサツキシマブ投与 1 時間前に実施施設で投与した。

デキサメタゾン

剤形：該当なし

投与経路：経口／静脈内

用法・用量：40 mg（又は 75 歳以上の患者には 20 mg）を Day 1、8、15 及び 22 に 28 日ごとに反復

＊新薬承認情報提供時に置換

治験実施計画書の識別コード：TCD14079（パート A）

投与した。イサツキシマブとの併用投与日には、デキサメタゾンを前投薬の一部としてイサツキシマブ投与前に静脈内又は経口投与した。

投与期間：組入れのためのスクリーニング期間：最長 21 日間。投与期間：疾患進行、許容できない有害事象（AE）、又はその他の理由による中止まで継続することが可能であった。

観察期間：観察期間は、投与前期間、投与期間、及び投与後期間の 3 つに分けられた。最終投与後来院は治験薬の最終投与後 30 日に実施した。

評価基準：

安全性：

安全性評価項目は、DLT、AE、臨床検査パラメータ、身体所見、バイタルサイン、心電図、及び Karnofsky パフォーマンスステータス（PS）であった。AE 及び臨床検査結果の重症度は、米国国立癌研究所の有害事象共通用語規準（NCI-CTCAE）version 4.03 を用いて Grade を付けた。

有効性／薬力学：

有効性は、奏効率（最良総合効果が、厳格な完全奏効［sCR］、完全奏効［CR］、最良部分奏効［VGPR］、又は部分奏効［PR］である患者の割合）、クリニカルベネフィット率（sCR＋CR＋VGPR＋PR＋MR を含む）、奏効期間（奏効が最初に確認されてから最初の進行（PD）又は死亡までの期間）、無増悪生存期間（治験薬投与開始から PD、原因を問わない死亡、又は病状が悪化した日のいずれか早い方までの期間）で評価した。免疫応答は、抗イサツキシマブ抗体（ADA）評価可能集団を対象に既存の ADA、ベースラインの ADA 陽性及び ADA 陰性、治験中に発現した ADA（治療誘発性 ADA：治験薬投与前に ADA 陰性で投与期間中に発現した ADA［持続性、一過性、及び判定不能の ADA 反応］、及び投与期間中に増強した ADA：治験薬投与前に ADA 陽性で投与期間中に増強した ADA）の患者数（%）、並びに治験薬投与の前後にかかわらない ADA 陽性率（ADA prevalence）及び治験中に発現した ADA 発現率（ADA incidence）を要約した。

薬物動態／薬力学用検体の採取時間及び分析方法：

イサツキシマブの PK 解析用血液検体は、サイクル 1 の Day 1 の投与開始前、投与終了直前、及び投与終了後 4 時間、投与開始後 24 時間（Day 2）、48 時間（Day 3）、72 時間（Day 4）、Day 8、Day 15、及び Day 22、サイクル 2 の Day 1 及び Day 15 の投与開始前、サイクル 3 の Day 1 の投与開始前、投与終了直前、投与終了後 4 時間、投与開始後 24 時間（Day 2）、48 時間（Day 3）、72 時間（Day 4）、Day 8、及び Day 15 の投与開始前、サイクル 10 までの Day 1 の投与開始前、Day 15 の投与開始前に採取した。サイクル 10 時点で ADA 陽性又は不確定の患者については、3 か月後に追加の ADA 検体を採取した。

用量漸増コホートでポマリドミドの PK 解析用血液検体は、サイクル 1 の Day 1 のイサツキシマブ投与終了時（ポマリドミド投与直前）、投与終了後 1 時間、2 時間、3 時間、4 時間、投与開始後 28 時間（Day 2）、サイクル 3 の Day 1 のイサツキシマブ投与終了時（ポマリドミド投与直前）、投与終了後 1 時間、2 時間、3 時間、4 時間、投与開始後 28 時間（Day 2）に採取した。

用量拡大コホートでポマリドミドの PK 解析用血液検体は、サイクル 1 の Day 1 のイサツキシマブ投与前 1 時間（ポマリドミド投与直前）、投与開始時、投与開始後 1 時間、2 時間、3 時間、投与終了後 1 時間及び 5 時間、投与開始後 23 時間（Day 2）、サイクル 3 の Day 1 のイサツキシマブ投与前 1 時間（ポマリドミド投与直前）、投与開始時、投与開始後 1 時間、2 時間、3 時間、投与終了後 1 時間及び 5 時間、投与開始後 23 時間（Day 2）に採取した。

薬力学（PDy）解析用血液検体は、サイクル 1 の Day 1 の投与開始前、Day 15 の投与開始前、サイクル 2 の Day 1 の投与開始前、サイクル 3 の Day 1 の投与開始前、サイクル 10 までの Day 1 の投与開始前に採取した。サイクル 10 時点で ADA 陽性又は不確定の患者については、3 か月後に追加の ADA 検体を採取

治験実施計画書の識別コード：TCD14079（パート A）

した。

統計手法：

解析対象集団は以下のとおりとした：

- 全ての投与集団／安全性解析対象集団は、文書による同意が得られ、治験薬（イサツキシマブ＋ポマリドミド＋デキサメタゾン）を少なくとも 1 回（全量でなくとも）投与された全ての患者である。
- DLT 評価可能集団は、用量漸増フェーズの患者のうち、DLT により早期中止した場合を除き、サイクル 1 に予定された用量のイサツキシマブが 4 回投与され、また、少なくとも 75%（21 回の投与中 16 回）のポマリドミドが投与された、DLT 観察期間終了時に DLT 評価を有する患者である。
- PK 解析対象集団は、全ての投与集団／安全性解析対象集団の部分集団で、PK パラメータを有する患者である。
- 抗イサツキシマブ抗体解析対象集団は、全ての投与集団のうち ADA 観察期間中に少なくとも 1 つの評価可能な ADA 評価を有する患者である。
- バイオマーカー及び免疫応答は、全ての投与集団／安全性解析対象集団の患者のうち、評価可能なバイオマーカーを有する患者を対象に解析した。

人口統計学的特性及びベースライン特性は、全ての投与集団を対象に記述統計量を用いて要約した。

安全性

全ての安全性解析は全ての投与集団で実施した。安全性評価項目の観察期間は、投与前期間、投与期間、及び投与後期間の 3 つに分けた。

AE は主に TEAE に着目して評価した。投与前 AE 及び投与後 AE は別々に示し、プライマリー器官別大分類（SOC）及び PT 別、並びに NCI-CTCAE の Grade（最も悪い Grade）別に、全体及び用量別の集計を行った。SAE、TEAE（治験薬との因果関係が否定できない TEAE、重篤な TEAE、死亡に至った TEAE、治験又は投与中止に至った TEAE を含む）、AESI、及び infusion reaction（IR）が認められた患者数及びその割合を示した。その他の一覧表には、用量変更に至った TEAE、イサツキシマブの投与レジメンにおける DLT、呼吸器系の TEAE、及び血液学的 AE が含まれた。死亡した患者数（%）を死亡時期（投与中、投与後、初回投与後 60 日以内）別並びに死亡理由別に要約し、さらに一覧表に示した。

ベースライン及び投与期間中に臨床検査値異常を示した患者数（%）を全 Grade 及び Grade 別に示した（複数発現した場合は最も悪い Grade を使用した）。尿酸塩、クロール及び BUN については、文献レビューに基づいてあらかじめ規定した基準／基準値に従って、治験依頼者が医学的に重要な異常値と定義した potentially clinically significant abnormality（PCSA）を用いて解析した。

バイタルサイン及び身体所見については、投与期間中の PCSA の発現割合を要約した。心電図、IR の臨床検査、サイトカイン、胸部 X 線及び TLS マーカーを有する患者を評価した。ベースラインの ECOG PS スコアに対する投与期間中の最も良い及び最も悪い ECOG PS スコアをシフトテーブルで示した。

有効性

有効性評価項目は全ての投与集団を対象に解析した。奏効率、クリニカルベネフィット率、最良総合効果、奏効期間、奏効までの期間、及び無増悪生存期間の評価項目は記述統計量を用いて要約した。

投与期間（曝露期間）の swimmer plot も示した。患者は最良総合効果及び曝露期間の順に記載した。細胞遺伝学的高リスク患者について奏効率も要約した。

治験実施計画書の識別コード：TCD14079（パート A）

薬力学

CD38 標的分子発現量及び CD38 陽性細胞の割合は、全体及び用量別で記述統計量を用いて要約した。さらに、CD38 標的分子発現量は臨床反応別（レスポンダー／ノンレスポンダー）に要約した。奏効率／ノンレスポンダーの割合（y 軸）を示した図を CD38 標的分子発現量のレベルごと（0 から 500000 の範囲で 1000 きざみの x 軸）に提示した。以下の患者については最良総合効果の要約を示した：ハイリスクの細胞遺伝学的マーカー（17p 欠失及び t[4;14]）、FcGR3A 型（F/F、F/V、V/V 及び欠失）、HLA 及び KIR 遺伝子型（HLA-B BW4-80Ile+及び KIR3DL1+対 HLA-B BW4-80Ile-又は KIR3DL1-、並びに KIR3DS1-対 KIR3DS1+を含む）。奏効率及びノンレスポンダーの割合を示した図をバイオマーカーレベルごと、すなわち以下のパラメータのベースライン値ごとに提示した：可溶性 CD38、CD38 mRNA、及び免疫細胞数（血液及び骨髄液検体中のそれぞれ B 細胞、T 細胞及び NK 細胞サブセット）。

MRD を有する患者について奏効データの一覧表を示した。

薬物動態

イサツキシマブ及びポマリドミドの患者別の血漿中濃度及び PK パラメータは、用量別に記述統計量（利用可能な実測値の数、算術平均値及び幾何平均値、中央値、標準偏差、標準誤差［任意］、変動係数、最小値、及び最大値）を用いて、Translational Medicine and Early Development, Pharmacokinetic, Dynamic and Metabolism (PKDM), Sanofi の責任下で要約した。

要約：

集団の特性：

2015 年 5 月 15 日から 2017 年 3 月 29 日までに再発性又は難治性の多発性骨髄腫患者 45 名がポマリドミド＋デキサメタゾンと併用したイサツキシマブによる治療に組み入れられた。解析時点で、19 名が投与継続中であり、曝露期間の中央値は 41.7 週間であった。前治療ライン数の中央値は 3 で、ポマリドミドによる前治療を受けていた患者は 6 名（13.3%）であった。解析時点で、治験薬の投与を中止していた 26 名（57.8%）の中止理由は、疾患進行（18 名、40.0%）、AE（2 名、4.4%）及びその他の理由（6 名、13.3%）であった。全体として、再発難治性の多発性骨髄腫患者に対するポマリドミド＋デキサメタゾンと併用したイサツキシマブによる治療において、計画された最高用量（20 mg/kg）まで忍容性は良好であった。

安全性の結果：

治験薬との因果関係が否定できない TEAE（全 Grade）は全ての患者に認められ、Grade 3 以上の TEAE は 39 名（86.7%）に認められた。Grade 3 以上の治験薬との因果関係が否定できない TEAE は 34 名（75.6%）に認められた。

- 治験薬に曝露された患者のサイクル数の中央値は 10.0 サイクル、曝露期間の中央値は 41.7 週間であった。
- イサツキシマブ、ポマリドミド、及びデキサメタゾンの相対用量強度の中央値は、それぞれ 93.44%、69.92%、及び 68.29%であった。イサツキシマブの休薬は 22 名（48.9%）に生じた。ポマリドミドの休薬は 28 名（62.2%）、減量は 31 名（68.9%）に生じた。デキサメタゾンの休薬は 36 名（80.0%）、減量は 27 名（60.0%）に生じた。
- よく見られた非血液学的 TEAE（患者の 25%超）は、疲労、注入に伴う反応、上気道感染（HLT）、呼吸困難、便秘、下痢、咳嗽、頭痛、不眠症、及び悪心であった。治験薬の用量群を通して、イサツキシマブの明らかな用量依存性は認められず、TEAE の発現割合は用量依存的ではな

治験実施計画書の識別コード：TCD14079（パート A）

いと考えられた。

- 治験薬との因果関係にかかわらず、よく見られた Grade 3 以上の非血液学的 TEAE（患者の 5%超）は、肺炎、疾患進行、疲労、呼吸困難、尿路感染、高血圧、外傷性骨折、及び失神であった。Grade 3 以上の TEAE の発現割合では、イサツキシマブの明らかな用量関係は認められなかった。
- 治験薬との因果関係が否定できない TEAE（全 Grade）は全ての患者に認められ、Grade 3 以上の TEAE は 39 名（86.7%）に認められた。Grade 3 以上の治験薬との因果関係が否定できない TEAE は 34 名（75.6%）に認められた。解析時点で、19 名が投与継続中であった。
- DLT は 3 件報告された。その内訳は、5 mg/kg 群の 1 名に Grade 4 の好中球減少症、10 mg/kg 群の 1 名に Grade 4 の好中球減少性感染、20 mg/kg 群の 1 名に Grade 3 の錯乱状態がみられた。全ての DLT は休薬又は減量により消失し、治験薬の投与中止には至らなかった。
- 治験薬の投与中止に至った TEAE は 2 名（4.4%）に認められた。その内訳は、イサツキシマブ 製法 I＊ 群の 1 名は Grade 3 以上の腸管穿孔（治験薬との因果関係は否定された）による中止、イサツキシマブ ＊＊＊＊ 群の他の 1 名は Grade 3 以上の注入に伴う反応（イサツキシマブとの因果関係は否定されなかった）による中止であった。
- IR がみられた患者の割合は、イサツキシマブ 製法 I＊ 群（66.7%）でイサツキシマブ ＊＊＊＊ 群（36.4%）より高かった。TEAE、治験薬との因果関係が否定できない TEAE、重篤な TEAE、及び治験薬との因果関係が否定できない重篤な TEAE に関して、イサツキシマブ 製法 I＊ 群と ＊＊＊＊ 群の間に大きな違いはみられなかった。しかし、10 mg/kg 群の患者の 30%未満のみに 製法 I＊ 製剤が投与されたこと、並びに最初に 製法 I＊ 製剤が投与された患者の多くはその後 ＊＊＊＊ 製剤に切り替えられたという事実を考慮すると、これらの結果の解釈には注意が必要である。
- 重篤な TEAE は 26 名（57.8%）に認められた。よく見られた SAE（3 名以上）は、肺炎、好中球減少症、疾患進行、及び外傷性骨折であった。SAE の発現割合に用量関係は認められなかった。重篤な下気道および肺感染は 9 名（20%）に認められた（Grade 3 以上の肺炎 8 名［17.8%］、Grade 3 以上の気管支炎 1 名［2.2%］）。
- 治験薬の最終投与後 30 日以内に 5 名（11.1%）が死亡した。1 名（2.2%）は SAE として腸管穿孔（治験薬との因果関係は否定された）による死亡、4 名（8.9%）は疾患進行による死亡であった。投与後期間中に別の 5 名が疾患進行により死亡した。
- Infusion reactions：
  - 安全性解析対象集団全体で、IR は 19 名（42.2%）に認められた（Grade 3 は 1 名［2.2%］に発現）。Grade 4 の IR は認められなかった。
  - 18 回目の投与時に最初の IR が認められた 1 名を除き、18 名の患者には最初の IR が初回投与時に見られた。18 名のうち、2 名には最初の IR 発現の後にも IR がみられた（それぞれ、2 及び 3 回目の投与時）。また、1 名には初回投与時に 2 回の IR がみられた。全体として、10 mg/kg 群の患者においてイサツキシマブ 製法 I＊ に比べてイサツキシマブ ＊＊＊＊ が投与された患者の方が IR の発現は少なかった。
  - 2 名以上に認められた IR の症状は、注入に伴う反応、呼吸困難、鼻閉、悪寒、眼充血、流涙増加、潮紅、咳嗽、鼻漏、くしゃみ、咽喉刺激感、咽喉絞扼感、非心臓性胸痛、及び胸部不快感であった。Grade 3 以上の注入に伴う反応は 1 名に認められ、他の 1 名には Grade 3 以上の高血圧が認められた。
- 下気道の TEAE は 28 名（62.2%）に認められたが、これは呼吸器系の既往歴との関連性はないと考えられた。よく見られた下気道の TEAE は呼吸困難であり、続いて咳嗽及び湿性咳嗽であった。
- 呼吸器感染の TEAE は 28 名（62.2%）に認められたが、呼吸器感染の既往歴との関連性はないと考えられた。
- ポマリドミドの減量又は休薬に至った TEAE の発現割合は高く、34 名（75.6%）に認められた。そ

＊新薬承認情報提供時に置換

治験実施計画書の識別コード：TCD14079（パート A）

の原因としてよく見られた TEAE は、好中球減少症、上気道感染、肺炎、及び疲労であった。これらの用量変更にもかかわらず、ポマリドミドのサイクルの中央値は 10.0 サイクル（最大 28 サイクル）で、AE によりポマリドミドを中止した患者はいなかった。

- デキサメタゾンの減量又は休薬に至った TEAE の発現割合は高く、34 名（75.6%）に認められた。その原因としてよく見られた TEAE は、不眠症、肺炎、疲労、好中球減少症、上気道感染、及び気分動揺であった。これらの用量変更にもかかわらず、デキサメタゾンのサイクルの中央値は 10.0 サイクル（最大 29 サイクル）で、AE により 1 名（3.2%）はデキサメタゾンの投与を中止した。
- よく見られた Grade 3 以上の血液学的異常は好中球減少症であり、37 名（82.2%）に認められ、好中球減少性の合併症（Grade 4 の好中球減少性感染）は 1 名（2.2%）に認められた。Grade 3 以上の好中球減少症の全てのケースで用量変更（投与延期 16 名［35.6%］、減量 22 名［48.9%］）及び／又は顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）の使用（26 名［57.8%］）によりコントロール可能であった。好中球減少症による投与中止はなかった。
- 全体として感染の発現割合は 73.3%（Grade 3 以上は 22.2%）、重篤な感染は 20.0%（肺炎は 17.8%）であり、抗感染症治療、G-CSF の併用（患者の 57.8%）並びに用量変更（感染により 42.2%の患者はポマリドミドを減量、また、35.6%の患者はデキサメタゾンを減量した）によりコントロール可能であった。感染によって、治験薬投与の中止又は死亡に至った患者はいなかった。45 名中 3 名（6.7%）は血小板輸血を必要とした。
- 免疫原性に関しては、45 名中 1 名（2.2%）がサイクル 1 の Day 15 に、一過性の治験薬投与前に ADA 陰性で投与期間中に ADA 陽性を示したが、その後は陰性であった（サイクル 2 からサイクル 17 まで）。本試験を通して持続性 ADA 陽性の検体は認められなかった。治験中に発現した ADA 発現率及び治験薬投与の前後にかかわらない ADA 陽性率はいずれも 2.2%と算出された。
- 結論として、最大耐量には達しておらず、検討したイサツキシマブの用量間で安全性プロファイルに差があるというエビデンスは認められなかった。全体として、好中球減少症の発現割合が予想より高かったこと（コントロール可能で、臨床的結果に重大な影響を与えるものではない）を除き、イサツキシマブとポマリドミドを併用した際の安全性プロファイルは、個々の薬物の安全性プロファイルと一貫していると考えられる。

薬物動態の結果：

- イサツキシマブの AUC1week は、検討した 5～20 mg/kg QW/Q2W の用量範囲で用量比例性を上回って増加した（用量が 4.74 倍増加したとき、曝露は 5.46 倍増加）。しかし、検討した高い方の 2 用量（10 及び 20 mg/kg）間では、用量比例性からの大きな逸脱は認められなかった（用量が 2 倍増加したとき、曝露は 2.18 倍増加）。
- イサツキシマブの週 1 回投与時に反復投与に伴う血漿中濃度の増加が認められ、イサツキシマブ 5、10 及び 20 mg/kg QW/Q2W 用量の併合で C_{trough} 比の幾何平均値（サイクル 2 の Day 1 対サイクル 1 の Day 8）は 2.22 であった。サイクル 1（1 回目の投与）に対するサイクル 3 時点（7 回目の投与）での比は、5、10 及び 20 mg/kg 用量の併合で C_{eoi} 比の幾何平均値が 2.28、C_{max} 比の幾何平均値が 2.35 と同様であった。
- ポマリドミド＋デキサメタゾンと併用した際、初回投与後のイサツキシマブ 10 mg/kg QW の曝露量（AUC1week の平均値：12800 µg•h/mL、CV%：18.9%、n = 16）は、イサツキシマブ単剤投与時の推定値（AUC1week の平均値：17000 µg•h/mL、CV%：22%、n = 3［TED10893 試験の第 1 相の QW］、14400 µg•h/mL、CV%：41%、n = 23［TED10893 試験の第 1 相、TED10893 試験の第 1 相の QW/Q2W 併合］及び 14215 µg•h/mL、CV%：26%、n = 46［TED10893 試験の第 2 相ステージ 1 の Q2W/Q4W を併合したモデル解析による推定値］）と同様であると考えられた。さらに、20 mg/kg QW における PK 評価可能例の曝露量（AUC1week：27000 µg•h/mL、CV%：20.8%、n = 6［20 mg/kg 群］）は、イサツキシマブ単剤投与時の推定値（AUC1week：31700 µg•h/mL、CV%：31%、n = 5［TED10893 試験の第 1 相の QW］）と同様であった。これらの結果から、ポマリドミド＋デキサメタゾンの投与は、イサツキ

治験実施計画書の識別コード：TCD14079（パート A）

シマブの PK に影響を与えないことが示唆された。

- イサツキシマブと併用投与した際、反復経口投与に伴うポマリドミド（2、3、及び 4 mg）の濃度増加はみられなかった。ポマリドミドの C_{max} 及び AUC は、過去に報告されたポマリドミドの曝露量の範囲内であった。これらの結果から、イサツキシマブ＋デキサメタゾンの併用は、ポマリドミドの PK に影響を与えないことが示唆された。

薬力学／有効性の結果：

- follow-up 期間の中央値が 8.61 か月の時点で、全体での奏効率は 62.2%（28/45 名）であり、CR 又は sCR が 2 名、VGPR が 10 名、及び PR が 16 名であった。10 mg/kg 群で奏効率は 64.5%であった。
- 10 mg/kg 群で認められた奏効率が 43%を超えたため、真の奏効率が 30%以下であるという帰無仮説は棄却された。
- 10 mg/kg 群では、イサツキシマブ 製法 1* 製剤及びイサツキシマブ 申請製法* 製剤が投与された患者で奏効率は同程度であった（それぞれ 66.7%及び 63.6%）。
- M 蛋白量の最大変化率は、100%の減少が 7 名（17.1%）、90%超の減少が 17 名（41.5%）、50%超の減少が 33 名（80.5%）であった。奏効は投与開始後の早期に認められ、奏効が最初に確認されるまでの期間の中央値は 0.95 か月であった。奏効は持続的で、奏効期間の中央値は 18.7 か月であった。
- IMiD に難治性の患者（37 名）、PI に難治性の患者（38 名）、及び IMiD と PI の両剤に難治性の患者（32 名）において、奏効率はそれぞれ 56.8%、63.2%、及び 59.4%であった。
- 最良総合効果のサブグループ解析では、70 歳以上の患者（奏効率 47.1%）を除いて、検討した全てのパラメータのサブグループで、最良の奏効率が 50%以上であった。細胞遺伝学的高リスク患者の 6 名中 2 名（VGPR 1 名［10 mg/kg 群］、PR 1 名［20 mg/kg 群］）に奏効が認められ、別の 1 名（10 mg/kg 群）に MR が認められた。
- 全ての投与集団及び 10 mg/kg 群で無増悪生存期間の中央値は 17.6 か月であった。24 か月の無増悪生存期間の推定値は、10 mg/kg 群で 45.2%（95%CI：16.1%～74.2%）であった。
- 腫瘍細胞の CD38 標的分子発現量の中央値は 108 172 RD/cell で、範囲は 12 950～337 335 RD/cell であった。CD38 標的分子発現量の中央値は、レスポンダーでノンレスポンダーに比べて高かった（中央値は、それぞれ 120 931、85 370）。
- 奏効率は FCGR3 V/V 変異体集団（5 名）で最も高く（80.0%）、F/V 変異体（17 名）では 70.6%、F/F 変異体（22 名）では 50.0%であった。クリニカルベネフィット率も V/V 変異体で最も高かった（100%）。

結論：

イサツキシマブ＋ポマリドミドの併用において良好な忍容性と有効性が認められた。イサツキシマブ＋ポマリドミド＋デキサメタゾン併用療法をポマリドミド＋デキサメタゾン併用療法と比較する第 3 相試験が進行中である。

報告書の日付：20■ 年 ■ 月 ■ 日

MedDRA ver. 20.1

2.4.2 有害事象

全ての TEAE を表 19 、治験薬との因果関係が否定できない TEAE を表 20 、重篤な TEAE を表 21 、並びに治験薬との因果関係が否定できない重篤な TEAE を表 22 に示す。

＊新薬承認情報提供時に置換

表 19 - TCD14079 試験（パート A）における全ての TEAE（全 Grade 及び Grade 3 以上）ー全ての投与集団／安全性解析対象集団

	Isatuximab (dose level) + pomalidomide/dexamethasone							
	5 mg/kg (N=8)		10 mg/kg (N=31)		20 mg/kg (N=6)		All (N=45)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3
Any class	8 (100)	8 (100)	31 (100)	26 (83.9)	6 (100)	5 (83.3)	45 (100)	39 (86.7)
感染症および寄生虫症	5 (62.5)	0	22 (71.0)	8 (25.8)	6 (100)	2 (33.3)	33 (73.3)	10 (22.2)
上気道感染	4 (50.0)	0	12 (38.7)	0	3 (50.0)	0	19 (42.2)	0
肺炎	0	0	8 (25.8)	7 (22.6)	2 (33.3)	1 (16.7)	10 (22.2)	8 (17.8)
尿路感染	1 (12.5)	0	6 (19.4)	2 (6.5)	1 (16.7)	1 (16.7)	8 (17.8)	3 (6.7)
上咽頭炎	1 (12.5)	0	2 (6.5)	0	2 (33.3)	0	5 (11.1)	0
気管支炎	0	0	3 (9.7)	0	1 (16.7)	1 (16.7)	4 (8.9)	1 (2.2)
副鼻腔炎	0	0	3 (9.7)	0	1 (16.7)	0	4 (8.9)	0
蜂巣炎	0	0	2 (6.5)	1 (3.2)	0	0	2 (4.4)	1 (2.2)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	0	0	1 (3.2)	1 (3.2)	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (4.4)	2 (4.4)
結膜炎	1 (12.5)	0	1 (3.2)	0	0	0	2 (4.4)	0
憩室炎	0	0	1 (3.2)	1 (3.2)	1 (16.7)	0	2 (4.4)	1 (2.2)
インフルエンザ	0	0	2 (6.5)	1 (3.2)	0	0	2 (4.4)	1 (2.2)
中耳炎	1 (12.5)	0	1 (3.2)	0	0	0	2 (4.4)	0
ＲＳウイルス感染	0	0	2 (6.5)	2 (6.5)	0	0	2 (4.4)	2 (4.4)
鼻炎	0	0	2 (6.5)	0	0	0	2 (4.4)	0
細気管支炎	0	0	1 (3.2)	0	0	0	1 (2.2)	0
クロストリジウム・ディフィシレ感染	0	0	1 (3.2)	1 (3.2)	0	0	1 (2.2)	1 (2.2)
せつ	0	0	1 (3.2)	0	0	0	1 (2.2)	0
胃腸炎	0	0	1 (3.2)	0	0	0	1 (2.2)	0
限局性感染	0	0	1 (3.2)	0	0	0	1 (2.2)	0
好中球減少性感染	0	0	1 (3.2)	1 (3.2)	0	0	1 (2.2)	1 (2.2)
耳下腺炎	0	0	1 (3.2)	1 (3.2)	0	0	1 (2.2)	1 (2.2)

	Isatuximab (dose level) + pomalidomide/dexamethasone							
	5 mg/kg (N=8)		10 mg/kg (N=31)		20 mg/kg (N=6)		All (N=45)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3
気道感染	0	0	1 (3.2)	0	0	0	1 (2.2)	0
敗血症	0	0	1 (3.2)	1 (3.2)	0	0	1 (2.2)	1 (2.2)
ブドウ球菌性菌血症	0	0	1 (3.2)	1 (3.2)	0	0	1 (2.2)	1 (2.2)
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)	1 (12.5)	2 (6.5)	1 (3.2)	0	0	3 (6.7)	2 (4.4)
基底細胞癌	0	0	1 (3.2)	0	0	0	1 (2.2)	0
結膜の悪性新生物	0	0	1 (3.2)	0	0	0	1 (2.2)	0
悪性新生物進行	0	0	1 (3.2)	1 (3.2)	0	0	1 (2.2)	1 (2.2)
扁平上皮癌	1 (12.5)	1 (12.5)	0	0	0	0	1 (2.2)	1 (2.2)
血液およびリンパ系障害	6 (75.0)	6 (75.0)	22 (71.0)	21 (67.7)	5 (83.3)	5 (83.3)	33 (73.3)	32 (71.1)
好中球減少症	6 (75.0)	6 (75.0)	20 (64.5)	20 (64.5)	4 (66.7)	4 (66.7)	30 (66.7)	30 (66.7)
血小板減少症	1 (12.5)	1 (12.5)	2 (6.5)	2 (6.5)	2 (33.3)	1 (16.7)	5 (11.1)	4 (8.9)
貧血	0	0	3 (9.7)	1 (3.2)	1 (16.7)	1 (16.7)	4 (8.9)	2 (4.4)
白血球減少症	0	0	1 (3.2)	1 (3.2)	1 (16.7)	0	2 (4.4)	1 (2.2)
リンパ節炎	0	0	1 (3.2)	0	0	0	1 (2.2)	0
汎血球減少症	0	0	1 (3.2)	1 (3.2)	0	0	1 (2.2)	1 (2.2)
特発性血腫	0	0	1 (3.2)	1 (3.2)	0	0	1 (2.2)	1 (2.2)
免疫系障害	0	0	2 (6.5)	0	0	0	2 (4.4)	0
複合アレルギー	0	0	1 (3.2)	0	0	0	1 (2.2)	0
季節性アレルギー	0	0	1 (3.2)	0	0	0	1 (2.2)	0
内分泌障害	0	0	1 (3.2)	1 (3.2)	0	0	1 (2.2)	1 (2.2)
悪性腫瘍に伴う高カルシウム血症	0	0	1 (3.2)	1 (3.2)	0	0	1 (2.2)	1 (2.2)

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	Isatuximab (dose level) + pomalidomide/dexamethasone 5 mg/kg (N=8)		10 mg/kg (N=31)		20 mg/kg (N=6)		All (N=45)	
	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3
代謝および栄養障害	2 (25.0)	1 (12.5)	6 (19.4)	2 (6.5)	0	0	8 (17.8)	3 (6.7)
高血糖	1 (12.5)	0	4 (12.9)	1 (3.2)	0	0	5 (11.1)	1 (2.2)
食欲減退	0	0	2 (6.5)	0	0	0	2 (4.4)	0
低マグネシウム血症	0	0	2 (6.5)	0	0	0	2 (4.4)	0
脱水	0	0	1 (3.2)	1 (3.2)	0	0	1 (2.2)	1 (2.2)
高カルシウム血症	1 (12.5)	1 (12.5)	0	0	0	0	1 (2.2)	1 (2.2)
低アルブミン血症	0	0	1 (3.2)	0	0	0	1 (2.2)	0
低カリウム血症	0	0	1 (3.2)	0	0	0	1 (2.2)	0
代謝性アシドーシス	0	0	1 (3.2)	0	0	0	1 (2.2)	0
腫瘍崩壊症候群	0	0	1 (3.2)	0	0	0	1 (2.2)	0
精神障害	2 (25.0)	0	21 (67.7)	5 (16.1)	1 (16.7)	1 (16.7)	24 (53.3)	6 (13.3)
不眠症	2 (25.0)	0	11 (35.5)	1 (3.2)	0	0	13 (28.9)	1 (2.2)
気分変化	0	0	5 (16.1)	2 (6.5)	0	0	5 (11.1)	2 (4.4)
気分動揺	0	0	5 (16.1)	1 (3.2)	0	0	5 (11.1)	1 (2.2)
不安	1 (12.5)	0	3 (9.7)	0	0	0	4 (8.9)	0
易刺激性	0	0	4 (12.9)	0	0	0	4 (8.9)	0
うつ病	1 (12.5)	0	2 (6.5)	0	0	0	3 (6.7)	0
錯乱状態	0	0	1 (3.2)	0	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (4.4)	1 (2.2)
精神状態変化	0	0	2 (6.5)	1 (3.2)	0	0	2 (4.4)	1 (2.2)
激越	0	0	1 (3.2)	0	0	0	1 (2.2)	0
躁病	0	0	1 (3.2)	0	0	0	1 (2.2)	0
落ち着きのなさ	0	0	1 (3.2)	0	0	0	1 (2.2)	0
睡眠障害	0	0	1 (3.2)	0	0	0	1 (2.2)	0
神経系障害	6 (75.0)	2 (25.0)	19 (61.3)	4 (12.9)	5 (83.3)	1 (16.7)	30 (66.7)	7 (15.6)
頭痛	4 (50.0)	0	8 (25.8)	0	2 (33.3)	0	14 (31.1)	0

	Isatuximab (dose level) + pomalidomide/dexamethasone							
	5 mg/kg (N=8)		10 mg/kg (N=31)		20 mg/kg (N=6)		All (N=45)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3
浮動性めまい	4 (50.0)	1 (12.5)	5 (16.1)	0	2 (33.3)	0	11 (24.4)	1 (2.2)
振戦	2 (25.0)	0	6 (19.4)	0	0	0	8 (17.8)	0
末梢性感覚ニューロパチー	2 (25.0)	0	2 (6.5)	1 (3.2)	2 (33.3)	0	6 (13.3)	1 (2.2)
失神	1 (12.5)	1 (12.5)	2 (6.5)	2 (6.5)	0	0	3 (6.7)	3 (6.7)
記憶障害	0	0	1 (3.2)	0	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (4.4)	1 (2.2)
錯感覚	1 (12.5)	0	1 (3.2)	0	0	0	2 (4.4)	0
坐骨神経痛	1 (12.5)	0	1 (3.2)	0	0	0	2 (4.4)	0
灼熱感	0	0	1 (3.2)	0	0	0	1 (2.2)	0
認知障害	0	0	1 (3.2)	0	0	0	1 (2.2)	0
注意力障害	0	0	1 (3.2)	0	0	0	1 (2.2)	0
味覚異常	0	0	1 (3.2)	0	0	0	1 (2.2)	0
ジスキネジア	0	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (2.2)	0
脳症	0	0	1 (3.2)	1 (3.2)	0	0	1 (2.2)	1 (2.2)
頭蓋内出血	1 (12.5)	1 (12.5)	0	0	0	0	1 (2.2)	1 (2.2)
感覚鈍麻	1 (12.5)	0	0	0	0	0	1 (2.2)	0
嗜眠	0	0	1 (3.2)	0	0	0	1 (2.2)	0
前兆を伴う片頭痛	0	0	1 (3.2)	0	0	0	1 (2.2)	0
ヘルペス後神経痛	1 (12.5)	0	0	0	0	0	1 (2.2)	0
精神運動亢進	0	0	1 (3.2)	0	0	0	1 (2.2)	0
下肢静止不能症候群	1 (12.5)	0	0	0	0	0	1 (2.2)	0
眼障害	2 (25.0)	1 (12.5)	7 (22.6)	0	1 (16.7)	0	10 (22.2)	1 (2.2)
眼充血	1 (12.5)	0	2 (6.5)	0	1 (16.7)	0	4 (8.9)	0
白内障	0	0	1 (3.2)	0	1 (16.7)	0	2 (4.4)	0
眼痛	0	0	2 (6.5)	0	0	0	2 (4.4)	0
流涙増加	0	0	2 (6.5)	0	0	0	2 (4.4)	0
複視	1 (12.5)	1 (12.5)	0	0	0	0	1 (2.2)	1 (2.2)

	Isatuximab (dose level) + pomalidomide/dexamethasone							
	5 mg/kg (N=8)		10 mg/kg (N=31)		20 mg/kg (N=6)		All (N=45)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3
眼そう痒症	0	0	1 (3.2)	0	0	0	1 (2.2)	0
霧視	0	0	1 (3.2)	0	0	0	1 (2.2)	0
耳および迷路障害	1 (12.5)	0	3 (9.7)	0	1 (16.7)	0	5 (11.1)	0
耳鳴	1 (12.5)	0	1 (3.2)	0	0	0	2 (4.4)	0
回転性めまい	0	0	2 (6.5)	0	0	0	2 (4.4)	0
耳垢栓塞	0	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (2.2)	0
心臓障害	3 (37.5)	0	5 (16.1)	0	2 (33.3)	1 (16.7)	10 (22.2)	1 (2.2)
徐脈	0	0	3 (9.7)	0	0	0	3 (6.7)	0
洞性頻脈	3 (37.5)	0	0	0	0	0	3 (6.7)	0
心房細動	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (2.2)	1 (2.2)
うっ血性心不全	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (2.2)	1 (2.2)
動悸	0	0	1 (3.2)	0	0	0	1 (2.2)	0
洞性徐脈	0	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (2.2)	0
頻脈	0	0	1 (3.2)	0	0	0	1 (2.2)	0
血管障害	4 (50.0)	1 (12.5)	8 (25.8)	3 (9.7)	1 (16.7)	0	13 (28.9)	4 (8.9)
高血圧	2 (25.0)	1 (12.5)	4 (12.9)	2 (6.5)	1 (16.7)	0	7 (15.6)	3 (6.7)
潮紅	1 (12.5)	0	2 (6.5)	0	0	0	3 (6.7)	0
ほてり	1 (12.5)	0	1 (3.2)	0	0	0	2 (4.4)	0
低血圧	2 (25.0)	1 (12.5)	0	0	0	0	2 (4.4)	1 (2.2)
深部静脈血栓症	0	0	1 (3.2)	1 (3.2)	0	0	1 (2.2)	1 (2.2)
末梢冷感	0	0	1 (3.2)	0	0	0	1 (2.2)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	8 (100)	1 (12.5)	21 (67.7)	1 (3.2)	6 (100)	2 (33.3)	35 (77.8)	4 (8.9)
呼吸困難	5 (62.5)	1 (12.5)	11 (35.5)	1 (3.2)	2 (33.3)	1 (16.7)	18 (40.0)	3 (6.7)

	Isatuximab (dose level) + pomalidomide/dexamethasone							
	5 mg/kg (N=8)		10 mg/kg (N=31)		20 mg/kg (N=6)		All (N=45)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3
咳嗽	3 (37.5)	0	9 (29.0)	0	2 (33.3)	0	14 (31.1)	0
鼻閉	2 (25.0)	0	5 (16.1)	0	0	0	7 (15.6)	0
口腔咽頭痛	1 (12.5)	0	2 (6.5)	0	1 (16.7)	0	4 (8.9)	0
鼻漏	1 (12.5)	0	3 (9.7)	0	0	0	4 (8.9)	0
湿性咳嗽	1 (12.5)	0	0	0	2 (33.3)	0	3 (6.7)	0
発声障害	0	0	2 (6.5)	0	0	0	2 (4.4)	0
くしゃみ	0	0	2 (6.5)	0	0	0	2 (4.4)	0
咽喉刺激感	1 (12.5)	0	1 (3.2)	0	0	0	2 (4.4)	0
咽喉絞扼感	0	0	2 (6.5)	0	0	0	2 (4.4)	0
上気道咳症候群	0	0	2 (6.5)	0	0	0	2 (4.4)	0
喘鳴	0	0	2 (6.5)	0	0	0	2 (4.4)	0
息詰まり	0	0	1 (3.2)	0	0	0	1 (2.2)	0
労作性呼吸困難	0	0	1 (3.2)	0	0	0	1 (2.2)	0
鼻出血	0	0	1 (3.2)	0	0	0	1 (2.2)	0
非心原性肺水腫	1 (12.5)	0	0	0	0	0	1 (2.2)	0
胸水	0	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (2.2)	0
肺塞栓症	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (2.2)	1 (2.2)
呼吸器症状	0	0	1 (3.2)	0	0	0	1 (2.2)	0
アレルギー性鼻炎	1 (12.5)	0	0	0	0	0	1 (2.2)	0
副鼻腔うっ血	0	0	1 (3.2)	0	0	0	1 (2.2)	0
胃腸障害	5 (62.5)	0	24 (77.4)	3 (9.7)	5 (83.3)	0	34 (75.6)	3 (6.7)
便秘	4 (50.0)	0	10 (32.3)	0	2 (33.3)	0	16 (35.6)	0
下痢	2 (25.0)	0	11 (35.5)	1 (3.2)	3 (50.0)	0	16 (35.6)	1 (2.2)
悪心	2 (25.0)	0	7 (22.6)	0	3 (50.0)	0	12 (26.7)	0
嘔吐	3 (37.5)	0	4 (12.9)	0	1 (16.7)	0	8 (17.8)	0
腹痛	1 (12.5)	0	2 (6.5)	0	1 (16.7)	0	4 (8.9)	0

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	Isatuximab (dose level) + pomalidomide/dexamethasone 5 mg/kg (N=8)		10 mg/kg (N=31)		20 mg/kg (N=6)		All (N=45)	
	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3
消化不良	1 (12.5)	0	3 (9.7)	0	0	0	4 (8.9)	0
胃食道逆流性疾患	1 (12.5)	0	1 (3.2)	0	1 (16.7)	0	3 (6.7)	0
腹部膨満	0	0	2 (6.5)	0	0	0	2 (4.4)	0
口内炎	1 (12.5)	0	1 (3.2)	0	0	0	2 (4.4)	0
憩室	0	0	1 (3.2)	1 (3.2)	0	0	1 (2.2)	1 (2.2)
嚥下障害	0	0	1 (3.2)	0	0	0	1 (2.2)	0
消化管アミロイドーシス	0	0	1 (3.2)	1 (3.2)	0	0	1 (2.2)	1 (2.2)
消化器痛	0	0	1 (3.2)	0	0	0	1 (2.2)	0
歯肉出血	1 (12.5)	0	0	0	0	0	1 (2.2)	0
歯肉痛	0	0	1 (3.2)	0	0	0	1 (2.2)	0
痔核	1 (12.5)	0	0	0	0	0	1 (2.2)	0
腸管穿孔	0	0	1 (3.2)	1 (3.2)	0	0	1 (2.2)	1 (2.2)
歯痛	0	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (2.2)	0
肝胆道系障害	1 (12.5)	0	0	0	0	0	1 (2.2)	0
胆石症	1 (12.5)	0	0	0	0	0	1 (2.2)	0
皮膚および皮下組織障害	7 (87.5)	1 (12.5)	9 (29.0)	0	4 (66.7)	0	20 (44.4)	1 (2.2)
発疹	3 (37.5)	0	2 (6.5)	0	1 (16.7)	0	6 (13.3)	0
多汗症	0	0	5 (16.1)	0	0	0	5 (11.1)	0
そう痒症	2 (25.0)	0	0	0	1 (16.7)	0	3 (6.7)	0
全身性そう痒症	3 (37.5)	0	0	0	0	0	3 (6.7)	0
脱毛症	1 (12.5)	0	1 (3.2)	0	0	0	2 (4.4)	0
寝汗	1 (12.5)	0	0	0	1 (16.7)	0	2 (4.4)	0
斑状丘疹状皮疹	1 (12.5)	0	0	0	1 (16.7)	0	2 (4.4)	0
顔面腫脹	1 (12.5)	1 (12.5)	1 (3.2)	0	0	0	2 (4.4)	1 (2.2)
血管浮腫	1 (12.5)	0	0	0	0	0	1 (2.2)	0

	Isatuximab (dose level) + pomalidomide/dexamethasone							
	5 mg/kg (N=8)		10 mg/kg (N=31)		20 mg/kg (N=6)		All (N=45)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3
皮膚乾燥	0	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (2.2)	0
紅斑	0	0	1 (3.2)	0	0	0	1 (2.2)	0
男性型多毛症	0	0	1 (3.2)	0	0	0	1 (2.2)	0
嵌入爪	0	0	1 (3.2)	0	0	0	1 (2.2)	0
爪の障害	0	0	1 (3.2)	0	0	0	1 (2.2)	0
紫斑	1 (12.5)	0	0	0	0	0	1 (2.2)	0
皮膚病変	0	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (2.2)	0
皮膚感作	0	0	1 (3.2)	0	0	0	1 (2.2)	0
筋骨格系および結合組織障害	6 (75.0)	1 (12.5)	23 (74.2)	6 (19.4)	3 (50.0)	1 (16.7)	32 (71.1)	8 (17.8)
四肢痛	2 (25.0)	0	7 (22.6)	1 (3.2)	1 (16.7)	1 (16.7)	10 (22.2)	2 (4.4)
筋痙縮	4 (50.0)	0	5 (16.1)	0	0	0	9 (20.0)	0
背部痛	1 (12.5)	0	7 (22.6)	1 (3.2)	0	0	8 (17.8)	1 (2.2)
関節痛	3 (37.5)	1 (12.5)	4 (12.9)	1 (3.2)	0	0	7 (15.6)	2 (4.4)
骨痛	2 (25.0)	0	3 (9.7)	1 (3.2)	1 (16.7)	0	6 (13.3)	1 (2.2)
筋骨格痛	1 (12.5)	0	5 (16.1)	1 (3.2)	0	0	6 (13.3)	1 (2.2)
筋肉痛	1 (12.5)	0	2 (6.5)	0	1 (16.7)	0	4 (8.9)	0
筋力低下	0	0	3 (9.7)	2 (6.5)	0	0	3 (6.7)	2 (4.4)
病的骨折	0	0	3 (9.7)	2 (6.5)	0	0	3 (6.7)	2 (4.4)
滑液包炎	1 (12.5)	0	0	0	1 (16.7)	0	2 (4.4)	0
関節炎	1 (12.5)	0	0	0	0	0	1 (2.2)	0
鼡径部痛	0	0	1 (3.2)	0	0	0	1 (2.2)	0
関節腫脹	1 (12.5)	0	0	0	0	0	1 (2.2)	0
筋攣縮	0	0	1 (3.2)	0	0	0	1 (2.2)	0
筋骨格系胸痛	0	0	1 (3.2)	0	0	0	1 (2.2)	0
筋骨格不快感	0	0	1 (3.2)	0	0	0	1 (2.2)	0
筋骨格硬直	0	0	1 (3.2)	0	0	0	1 (2.2)	0

	Isatuximab (dose level) + pomalidomide/dexamethasone							
	5 mg/kg (N=8)		10 mg/kg (N=31)		20 mg/kg (N=6)		All (N=45)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3
頚部腫瘤	1 (12.5)	0	0	0	0	0	1 (2.2)	0
頚部痛	0	0	1 (3.2)	0	0	0	1 (2.2)	0
骨溶解	0	0	1 (3.2)	0	0	0	1 (2.2)	0
肩回旋筋腱板症候群	0	0	1 (3.2)	0	0	0	1 (2.2)	0
脊椎痛	1 (12.5)	0	0	0	0	0	1 (2.2)	0
腱鞘炎	1 (12.5)	0	0	0	0	0	1 (2.2)	0
腎および尿路障害	4 (50.0)	1 (12.5)	3 (9.7)	1 (3.2)	1 (16.7)	0	8 (17.8)	2 (4.4)
急性腎障害	1 (12.5)	1 (12.5)	1 (3.2)	1 (3.2)	0	0	2 (4.4)	2 (4.4)
排尿困難	1 (12.5)	0	1 (3.2)	0	0	0	2 (4.4)	0
夜間頻尿	1 (12.5)	0	0	0	1 (16.7)	0	2 (4.4)	0
頻尿	1 (12.5)	0	1 (3.2)	0	0	0	2 (4.4)	0
尿閉	0	0	1 (3.2)	0	1 (16.7)	0	2 (4.4)	0
血尿	0	0	1 (3.2)	0	0	0	1 (2.2)	0
尿意切迫	1 (12.5)	0	0	0	0	0	1 (2.2)	0
腎結石症	0	0	1 (3.2)	0	0	0	1 (2.2)	0
排尿躊躇	1 (12.5)	0	0	0	0	0	1 (2.2)	0
生殖系および乳房障害	0	0	1 (3.2)	0	1 (16.7)	0	2 (4.4)	0
子宮付属器腫瘤	0	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (2.2)	0
骨盤不快感	0	0	1 (3.2)	0	0	0	1 (2.2)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	7 (87.5)	2 (25.0)	26 (83.9)	4 (12.9)	5 (83.3)	1 (16.7)	38 (84.4)	7 (15.6)
疲労	5 (62.5)	1 (12.5)	18 (58.1)	1 (3.2)	5 (83.3)	1 (16.7)	28 (62.2)	3 (6.7)
発熱	2 (25.0)	0	5 (16.1)	1 (3.2)	3 (50.0)	0	10 (22.2)	1 (2.2)
悪寒	1 (12.5)	0	4 (12.9)	0	1 (16.7)	0	6 (13.3)	0
非心臓性胸痛	1 (12.5)	0	3 (9.7)	0	1 (16.7)	0	5 (11.1)	0

	Isatuximab (dose level) + pomalidomide/dexamethasone							
	5 mg/kg (N=8)		10 mg/kg (N=31)		20 mg/kg (N=6)		All (N=45)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3
疾患進行	1 (12.5)	1 (12.5)	3 (9.7)	3 (9.7)	0	0	4 (8.9)	4 (8.9)
末梢性浮腫	2 (25.0)	0	2 (6.5)	0	0	0	4 (8.9)	0
末梢腫脹	0	0	4 (12.9)	0	0	0	4 (8.9)	0
胸部不快感	0	0	3 (9.7)	0	0	0	3 (6.7)	0
疼痛	0	0	2 (6.5)	0	0	0	2 (4.4)	0
胸痛	0	0	1 (3.2)	0	0	0	1 (2.2)	0
不快感	0	0	1 (3.2)	0	0	0	1 (2.2)	0
異常感	0	0	1 (3.2)	0	0	0	1 (2.2)	0
びくびく感	0	0	1 (3.2)	0	0	0	1 (2.2)	0
歩行障害	0	0	1 (3.2)	0	0	0	1 (2.2)	0
注入部位血管外漏出	0	0	1 (3.2)	0	0	0	1 (2.2)	0
注射部位過敏反応	1 (12.5)	0	0	0	0	0	1 (2.2)	0
限局性浮腫	1 (12.5)	0	0	0	0	0	1 (2.2)	0
浮腫	0	0	1 (3.2)	0	0	0	1 (2.2)	0
温度変化不耐症	0	0	1 (3.2)	0	0	0	1 (2.2)	0
臨床検査	0	0	6 (19.4)	1 (3.2)	1 (16.7)	0	7 (15.6)	1 (2.2)
体重増加	0	0	3 (9.7)	0	0	0	3 (6.7)	0
血中クレアチニン増加	0	0	2 (6.5)	1 (3.2)	0	0	2 (4.4)	1 (2.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (3.2)	0	0	0	1 (2.2)	0
前立腺特異性抗原増加	0	0	1 (3.2)	0	0	0	1 (2.2)	0
体重減少	0	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (2.2)	0
傷害、中毒および処置合併症	5 (62.5)	2 (25.0)	23 (74.2)	4 (12.9)	4 (66.7)	2 (33.3)	32 (71.1)	8 (17.8)
注入に伴う反応	4 (50.0)	0	14 (45.2)	1 (3.2)	1 (16.7)	0	19 (42.2)	1 (2.2)
転倒	1 (12.5)	1 (12.5)	4 (12.9)	1 (3.2)	1 (16.7)	0	6 (13.3)	2 (4.4)
外傷性骨折	2 (25.0)	2 (25.0)	3 (9.7)	1 (3.2)	1 (16.7)	0	6 (13.3)	3 (6.7)

	Isatuximab (dose level) + pomalidomide/dexamethasone							
	5 mg/kg (N=8)		10 mg/kg (N=31)		20 mg/kg (N=6)		All (N=45)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3
歯牙破折	0	0	3 (9.7)	0	0	0	3 (6.7)	0
挫傷	0	0	0	0	2 (33.3)	0	2 (4.4)	0
動物咬傷	0	0	1 (3.2)	1 (3.2)	0	0	1 (2.2)	1 (2.2)
眼挫傷	1 (12.5)	1 (12.5)	0	0	0	0	1 (2.2)	1 (2.2)
靭帯捻挫	0	0	1 (3.2)	0	0	0	1 (2.2)	0
筋断裂	0	0	1 (3.2)	1 (3.2)	0	0	1 (2.2)	1 (2.2)
爪裂離	0	0	1 (3.2)	0	0	0	1 (2.2)	0
処置後出血	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (2.2)	1 (2.2)
処置による疼痛	0	0	1 (3.2)	0	0	0	1 (2.2)	0
腱損傷	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (2.2)	1 (2.2)
熱傷	0	0	1 (3.2)	0	0	0	1 (2.2)	0

TEAE: Treatment emergent adverse event, SOC: System organ class, PT: Preferred term
MEDDRA 20.1
n (%) = number and percentage of patients with at least one TEAE
Note: Table sorted by SOC internationally agreed order and by decreasing frequency of PT for all grades in All group
PGM=PRODOPS/SAR650984/OVERALL/CTD_2019_IPDMM_JP_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_teae_tcd14079_s_t_j.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_teae_tcd14079_s_t_j_i.rtf (16JAN2019 7:02)

表 20 - TCD14079 試験（パート A）における治験薬との因果関係が否定できない TEAE（全 Grade 及び Grade 3 以上）－全ての投与集団／安全性解析対象集団

	Isatuximab (dose level) + pomalidomide/dexamethasone							
	5 mg/kg (N=8)		10 mg/kg (N=31)		20 mg/kg (N=6)		All (N=45)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3
Any class	8 (100)	7 (87.5)	31 (100)	23 (74.2)	6 (100)	4 (66.7)	45 (100)	34 (75.6)
感染症および寄生虫症	2 (25.0)	0	15 (48.4)	5 (16.1)	2 (33.3)	1 (16.7)	19 (42.2)	6 (13.3)
上気道感染	1 (12.5)	0	8 (25.8)	0	1 (16.7)	0	10 (22.2)	0
尿路感染	0	0	5 (16.1)	2 (6.5)	0	0	5 (11.1)	2 (4.4)
肺炎	0	0	4 (12.9)	4 (12.9)	0	0	4 (8.9)	4 (8.9)
気管支炎	0	0	1 (3.2)	0	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (4.4)	1 (2.2)
蜂巣炎	0	0	2 (6.5)	1 (3.2)	0	0	2 (4.4)	1 (2.2)
ＲＳウイルス感染	0	0	2 (6.5)	2 (6.5)	0	0	2 (4.4)	2 (4.4)
副鼻腔炎	0	0	2 (6.5)	0	0	0	2 (4.4)	0
細気管支炎	0	0	1 (3.2)	0	0	0	1 (2.2)	0
クロストリジウム・ディフィシレ感染	0	0	1 (3.2)	1 (3.2)	0	0	1 (2.2)	1 (2.2)
結膜炎	1 (12.5)	0	0	0	0	0	1 (2.2)	0
憩室炎	0	0	1 (3.2)	1 (3.2)	0	0	1 (2.2)	1 (2.2)
せつ	0	0	1 (3.2)	0	0	0	1 (2.2)	0
インフルエンザ	0	0	1 (3.2)	1 (3.2)	0	0	1 (2.2)	1 (2.2)
限局性感染	0	0	1 (3.2)	0	0	0	1 (2.2)	0
上咽頭炎	0	0	1 (3.2)	0	0	0	1 (2.2)	0
好中球減少性感染	0	0	1 (3.2)	1 (3.2)	0	0	1 (2.2)	1 (2.2)
耳下腺炎	0	0	1 (3.2)	1 (3.2)	0	0	1 (2.2)	1 (2.2)
気道感染	0	0	1 (3.2)	0	0	0	1 (2.2)	0
敗血症	0	0	1 (3.2)	1 (3.2)	0	0	1 (2.2)	1 (2.2)
ブドウ球菌性菌血症	0	0	1 (3.2)	1 (3.2)	0	0	1 (2.2)	1 (2.2)

	Isatuximab (dose level) + pomalidomide/dexamethasone							
	5 mg/kg (N=8)		10 mg/kg (N=31)		20 mg/kg (N=6)		All (N=45)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3
血液およびリンパ系障害	6 (75.0)	6 (75.0)	22 (71.0)	21 (67.7)	4 (66.7)	4 (66.7)	32 (71.1)	31 (68.9)
好中球減少症	6 (75.0)	6 (75.0)	20 (64.5)	20 (64.5)	4 (66.7)	4 (66.7)	30 (66.7)	30 (66.7)
血小板減少症	1 (12.5)	1 (12.5)	2 (6.5)	2 (6.5)	2 (33.3)	1 (16.7)	5 (11.1)	4 (8.9)
貧血	0	0	3 (9.7)	1 (3.2)	0	0	3 (6.7)	1 (2.2)
白血球減少症	0	0	1 (3.2)	1 (3.2)	1 (16.7)	0	2 (4.4)	1 (2.2)
リンパ節炎	0	0	1 (3.2)	0	0	0	1 (2.2)	0
汎血球減少症	0	0	1 (3.2)	1 (3.2)	0	0	1 (2.2)	1 (2.2)
特発性血腫	0	0	1 (3.2)	1 (3.2)	0	0	1 (2.2)	1 (2.2)
代謝および栄養障害	1 (12.5)	0	5 (16.1)	2 (6.5)	0	0	6 (13.3)	2 (4.4)
高血糖	1 (12.5)	0	3 (9.7)	1 (3.2)	0	0	4 (8.9)	1 (2.2)
低マグネシウム血症	0	0	2 (6.5)	0	0	0	2 (4.4)	0
食欲減退	0	0	1 (3.2)	0	0	0	1 (2.2)	0
脱水	0	0	1 (3.2)	1 (3.2)	0	0	1 (2.2)	1 (2.2)
低カリウム血症	0	0	1 (3.2)	0	0	0	1 (2.2)	0
精神障害	2 (25.0)	0	19 (61.3)	2 (6.5)	1 (16.7)	1 (16.7)	22 (48.9)	3 (6.7)
不眠症	2 (25.0)	0	10 (32.3)	0	0	0	12 (26.7)	0
気分動揺	0	0	5 (16.1)	1 (3.2)	0	0	5 (11.1)	1 (2.2)
不安	1 (12.5)	0	3 (9.7)	0	0	0	4 (8.9)	0
易刺激性	0	0	4 (12.9)	0	0	0	4 (8.9)	0
気分変化	0	0	4 (12.9)	1 (3.2)	0	0	4 (8.9)	1 (2.2)
うつ病	1 (12.5)	0	1 (3.2)	0	0	0	2 (4.4)	0
激越	0	0	1 (3.2)	0	0	0	1 (2.2)	0
錯乱状態	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (2.2)	1 (2.2)
躁病	0	0	1 (3.2)	0	0	0	1 (2.2)	0
睡眠障害	0	0	1 (3.2)	0	0	0	1 (2.2)	0

	Isatuximab (dose level) + pomalidomide/dexamethasone							
	5 mg/kg (N=8)		10 mg/kg (N=31)		20 mg/kg (N=6)		All (N=45)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3
神経系障害	4 (50.0)	1 (12.5)	14 (45.2)	3 (9.7)	4 (66.7)	1 (16.7)	22 (48.9)	5 (11.1)
浮動性めまい	2 (25.0)	1 (12.5)	4 (12.9)	0	2 (33.3)	0	8 (17.8)	1 (2.2)
振戦	2 (25.0)	0	6 (19.4)	0	0	0	8 (17.8)	0
頭痛	2 (25.0)	0	2 (6.5)	0	1 (16.7)	0	5 (11.1)	0
末梢性感覚ニューロパチー	0	0	2 (6.5)	1 (3.2)	1 (16.7)	0	3 (6.7)	1 (2.2)
錯感覚	1 (12.5)	0	1 (3.2)	0	0	0	2 (4.4)	0
失神	0	0	2 (6.5)	2 (6.5)	0	0	2 (4.4)	2 (4.4)
灼熱感	0	0	1 (3.2)	0	0	0	1 (2.2)	0
認知障害	0	0	1 (3.2)	0	0	0	1 (2.2)	0
注意力障害	0	0	1 (3.2)	0	0	0	1 (2.2)	0
味覚異常	0	0	1 (3.2)	0	0	0	1 (2.2)	0
感覚鈍麻	1 (12.5)	0	0	0	0	0	1 (2.2)	0
嗜眠	0	0	1 (3.2)	0	0	0	1 (2.2)	0
記憶障害	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (2.2)	1 (2.2)
前兆を伴う片頭痛	0	0	1 (3.2)	0	0	0	1 (2.2)	0
精神運動亢進	0	0	1 (3.2)	0	0	0	1 (2.2)	0
眼障害	1 (12.5)	0	4 (12.9)	0	0	0	5 (11.1)	0
流涙増加	0	0	2 (6.5)	0	0	0	2 (4.4)	0
眼充血	1 (12.5)	0	1 (3.2)	0	0	0	2 (4.4)	0
白内障	0	0	1 (3.2)	0	0	0	1 (2.2)	0
眼そう痒症	0	0	1 (3.2)	0	0	0	1 (2.2)	0
耳および迷路障害	0	0	1 (3.2)	0	0	0	1 (2.2)	0
回転性めまい	0	0	1 (3.2)	0	0	0	1 (2.2)	0

	Isatuximab (dose level) + pomalidomide/dexamethasone							
	5 mg/kg (N=8)		10 mg/kg (N=31)		20 mg/kg (N=6)		All (N=45)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3
心臓障害	2 (25.0)	0	2 (6.5)	0	1 (16.7)	0	5 (11.1)	0
洞性頻脈	2 (25.0)	0	0	0	0	0	2 (4.4)	0
徐脈	0	0	1 (3.2)	0	0	0	1 (2.2)	0
動悸	0	0	1 (3.2)	0	0	0	1 (2.2)	0
洞性徐脈	0	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (2.2)	0
血管障害	2 (25.0)	1 (12.5)	6 (19.4)	2 (6.5)	0	0	8 (17.8)	3 (6.7)
潮紅	1 (12.5)	0	2 (6.5)	0	0	0	3 (6.7)	0
高血圧	1 (12.5)	1 (12.5)	2 (6.5)	1 (3.2)	0	0	3 (6.7)	2 (4.4)
ほてり	1 (12.5)	0	1 (3.2)	0	0	0	2 (4.4)	0
深部静脈血栓症	0	0	1 (3.2)	1 (3.2)	0	0	1 (2.2)	1 (2.2)
末梢冷感	0	0	1 (3.2)	0	0	0	1 (2.2)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (62.5)	1 (12.5)	17 (54.8)	0	3 (50.0)	2 (33.3)	25 (55.6)	3 (6.7)
呼吸困難	3 (37.5)	1 (12.5)	8 (25.8)	0	2 (33.3)	1 (16.7)	13 (28.9)	2 (4.4)
咳嗽	1 (12.5)	0	4 (12.9)	0	1 (16.7)	0	6 (13.3)	0
鼻閉	1 (12.5)	0	2 (6.5)	0	0	0	3 (6.7)	0
鼻漏	0	0	3 (9.7)	0	0	0	3 (6.7)	0
くしゃみ	0	0	2 (6.5)	0	0	0	2 (4.4)	0
咽喉刺激感	1 (12.5)	0	1 (3.2)	0	0	0	2 (4.4)	0
咽喉絞扼感	0	0	2 (6.5)	0	0	0	2 (4.4)	0
発声障害	0	0	1 (3.2)	0	0	0	1 (2.2)	0
鼻出血	0	0	1 (3.2)	0	0	0	1 (2.2)	0
口腔咽頭痛	0	0	1 (3.2)	0	0	0	1 (2.2)	0
胸水	0	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (2.2)	0
肺塞栓症	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (2.2)	1 (2.2)
副鼻腔うっ血	0	0	1 (3.2)	0	0	0	1 (2.2)	0

	Isatuximab (dose level) + pomalidomide/dexamethasone							
	5 mg/kg (N=8)		10 mg/kg (N=31)		20 mg/kg (N=6)		All (N=45)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3
喘鳴	0	0	1 (3.2)	0	0	0	1 (2.2)	0
胃腸障害	3 (37.5)	0	17 (54.8)	2 (6.5)	3 (50.0)	0	23 (51.1)	2 (4.4)
下痢	0	0	7 (22.6)	1 (3.2)	2 (33.3)	0	9 (20.0)	1 (2.2)
悪心	1 (12.5)	0	7 (22.6)	0	1 (16.7)	0	9 (20.0)	0
便秘	2 (25.0)	0	4 (12.9)	0	1 (16.7)	0	7 (15.6)	0
嘔吐	1 (12.5)	0	3 (9.7)	0	1 (16.7)	0	5 (11.1)	0
消化不良	1 (12.5)	0	3 (9.7)	0	0	0	4 (8.9)	0
腹部膨満	0	0	2 (6.5)	0	0	0	2 (4.4)	0
胃食道逆流性疾患	1 (12.5)	0	1 (3.2)	0	0	0	2 (4.4)	0
憩室	0	0	1 (3.2)	1 (3.2)	0	0	1 (2.2)	1 (2.2)
嚥下障害	0	0	1 (3.2)	0	0	0	1 (2.2)	0
口内炎	0	0	1 (3.2)	0	0	0	1 (2.2)	0
皮膚および皮下組織障害	4 (50.0)	1 (12.5)	6 (19.4)	0	4 (66.7)	0	14 (31.1)	1 (2.2)
発疹	2 (25.0)	0	2 (6.5)	0	1 (16.7)	0	5 (11.1)	0
多汗症	0	0	3 (9.7)	0	0	0	3 (6.7)	0
そう痒症	2 (25.0)	0	0	0	1 (16.7)	0	3 (6.7)	0
全身性そう痒症	3 (37.5)	0	0	0	0	0	3 (6.7)	0
斑状丘疹状皮疹	1 (12.5)	0	0	0	1 (16.7)	0	2 (4.4)	0
脱毛症	0	0	1 (3.2)	0	0	0	1 (2.2)	0
血管浮腫	1 (12.5)	0	0	0	0	0	1 (2.2)	0
紅斑	0	0	1 (3.2)	0	0	0	1 (2.2)	0
男性型多毛症	0	0	1 (3.2)	0	0	0	1 (2.2)	0
爪の障害	0	0	1 (3.2)	0	0	0	1 (2.2)	0
寝汗	0	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (2.2)	0
紫斑	1 (12.5)	0	0	0	0	0	1 (2.2)	0

	Isatuximab (dose level) + pomalidomide/dexamethasone							
	5 mg/kg (N=8)		10 mg/kg (N=31)		20 mg/kg (N=6)		All (N=45)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3
皮膚感作	0	0	1 (3.2)	0	0	0	1 (2.2)	0
顔面腫脹	1 (12.5)	1 (12.5)	0	0	0	0	1 (2.2)	1 (2.2)
筋骨格系および結合組織障害	5 (62.5)	0	10 (32.3)	2 (6.5)	2 (33.3)	0	17 (37.8)	2 (4.4)
筋痙縮	4 (50.0)	0	4 (12.9)	0	0	0	8 (17.8)	0
筋力低下	0	0	3 (9.7)	2 (6.5)	0	0	3 (6.7)	2 (4.4)
筋肉痛	1 (12.5)	0	1 (3.2)	0	1 (16.7)	0	3 (6.7)	0
背部痛	0	0	2 (6.5)	0	0	0	2 (4.4)	0
関節痛	1 (12.5)	0	0	0	0	0	1 (2.2)	0
骨痛	0	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (2.2)	0
関節腫脹	1 (12.5)	0	0	0	0	0	1 (2.2)	0
筋攣縮	0	0	1 (3.2)	0	0	0	1 (2.2)	0
四肢痛	0	0	1 (3.2)	0	0	0	1 (2.2)	0
腱鞘炎	1 (12.5)	0	0	0	0	0	1 (2.2)	0
腎および尿路障害	2 (25.0)	0	1 (3.2)	0	0	0	3 (6.7)	0
頻尿	1 (12.5)	0	1 (3.2)	0	0	0	2 (4.4)	0
尿意切迫	1 (12.5)	0	0	0	0	0	1 (2.2)	0
夜間頻尿	1 (12.5)	0	0	0	0	0	1 (2.2)	0
排尿躊躇	1 (12.5)	0	0	0	0	0	1 (2.2)	0
生殖系および乳房障害	0	0	1 (3.2)	0	0	0	1 (2.2)	0
骨盤不快感	0	0	1 (3.2)	0	0	0	1 (2.2)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	6 (75.0)	1 (12.5)	20 (64.5)	1 (3.2)	5 (83.3)	1 (16.7)	31 (68.9)	3 (6.7)
疲労	4 (50.0)	1 (12.5)	16 (51.6)	1 (3.2)	3 (50.0)	1 (16.7)	23 (51.1)	3 (6.7)
発熱	1 (12.5)	0	2 (6.5)	0	2 (33.3)	0	5 (11.1)	0

	Isatuximab (dose level) + pomalidomide/dexamethasone							
	5 mg/kg (N=8)		10 mg/kg (N=31)		20 mg/kg (N=6)		All (N=45)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3
悪寒	1 (12.5)	0	2 (6.5)	0	1 (16.7)	0	4 (8.9)	0
非心臓性胸痛	1 (12.5)	0	1 (3.2)	0	1 (16.7)	0	3 (6.7)	0
胸部不快感	0	0	2 (6.5)	0	0	0	2 (4.4)	0
びくびく感	0	0	1 (3.2)	0	0	0	1 (2.2)	0
限局性浮腫	1 (12.5)	0	0	0	0	0	1 (2.2)	0
浮腫	0	0	1 (3.2)	0	0	0	1 (2.2)	0
末梢性浮腫	1 (12.5)	0	0	0	0	0	1 (2.2)	0
末梢腫脹	0	0	1 (3.2)	0	0	0	1 (2.2)	0
温度変化不耐症	0	0	1 (3.2)	0	0	0	1 (2.2)	0
臨床検査	0	0	4 (12.9)	0	0	0	4 (8.9)	0
体重増加	0	0	3 (9.7)	0	0	0	3 (6.7)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (3.2)	0	0	0	1 (2.2)	0
傷害、中毒および処置合併症	4 (50.0)	0	15 (48.4)	1 (3.2)	1 (16.7)	0	20 (44.4)	1 (2.2)
注入に伴う反応	4 (50.0)	0	14 (45.2)	1 (3.2)	1 (16.7)	0	19 (42.2)	1 (2.2)
転倒	0	0	1 (3.2)	0	0	0	1 (2.2)	0

TEAE: Treatment emergent adverse event, SOC: System organ class, PT: Preferred term
MEDDRA 20.1
n (%) = number and percentage of patients with at least one treatment-related TEAE
Note: Table sorted by SOC internationally agreed order and by decreasing frequency of PT for all grades in All group
PGM=PRODOPS/SAR650984/OVERALL/CTD_2019_IPDMM_JP_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_related_tcd14079_s_t_j.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_related_tcd14079_s_t_j_i.rtf (16JAN2019 6:25)

表 21 - TCD14079 試験（パート A）における重篤な TEAE（全 Grade 及び Grade 3 以上）ー全ての投与集団／安全性解析対象集団

	Isatuximab (dose level) + pomalidomide/dexamethasone							
	5 mg/kg (N=8)		10 mg/kg (N=31)		20 mg/kg (N=6)		All (N=45)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3
Any class	5 (62.5)	5 (62.5)	17 (54.8)	16 (51.6)	4 (66.7)	4 (66.7)	26 (57.8)	25 (55.6)
感染症および寄生虫症	0	0	7 (22.6)	7 (22.6)	2 (33.3)	2 (33.3)	9 (20.0)	9 (20.0)
肺炎	0	0	7 (22.6)	7 (22.6)	1 (16.7)	1 (16.7)	8 (17.8)	8 (17.8)
憩室炎	0	0	1 (3.2)	1 (3.2)	1 (16.7)	0	2 (4.4)	1 (2.2)
ＲＳウイルス感染	0	0	2 (6.5)	2 (6.5)	0	0	2 (4.4)	2 (4.4)
気管支炎	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (2.2)	1 (2.2)
蜂巣炎	0	0	1 (3.2)	1 (3.2)	0	0	1 (2.2)	1 (2.2)
クロストリジウム・ディフィシレ感染	0	0	1 (3.2)	1 (3.2)	0	0	1 (2.2)	1 (2.2)
インフルエンザ	0	0	1 (3.2)	1 (3.2)	0	0	1 (2.2)	1 (2.2)
好中球減少性感染	0	0	1 (3.2)	1 (3.2)	0	0	1 (2.2)	1 (2.2)
耳下腺炎	0	0	1 (3.2)	1 (3.2)	0	0	1 (2.2)	1 (2.2)
敗血症	0	0	1 (3.2)	1 (3.2)	0	0	1 (2.2)	1 (2.2)
尿路感染	0	0	1 (3.2)	1 (3.2)	0	0	1 (2.2)	1 (2.2)
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）	0	0	2 (6.5)	1 (3.2)	0	0	2 (4.4)	1 (2.2)
結膜の悪性新生物	0	0	1 (3.2)	0	0	0	1 (2.2)	0
悪性新生物進行	0	0	1 (3.2)	1 (3.2)	0	0	1 (2.2)	1 (2.2)
血液およびリンパ系障害	2 (25.0)	2 (25.0)	4 (12.9)	4 (12.9)	2 (33.3)	2 (33.3)	8 (17.8)	8 (17.8)
好中球減少症	2 (25.0)	2 (25.0)	3 (9.7)	3 (9.7)	1 (16.7)	1 (16.7)	6 (13.3)	6 (13.3)
貧血	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (2.2)	1 (2.2)
白血球減少症	0	0	1 (3.2)	1 (3.2)	0	0	1 (2.2)	1 (2.2)
特発性血腫	0	0	1 (3.2)	1 (3.2)	0	0	1 (2.2)	1 (2.2)
血小板減少症	0	0	1 (3.2)	1 (3.2)	0	0	1 (2.2)	1 (2.2)

	Isatuximab (dose level) + pomalidomide/dexamethasone							
	5 mg/kg (N=8)		10 mg/kg (N=31)		20 mg/kg (N=6)		All (N=45)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3
内分泌障害	0	0	1 (3.2)	1 (3.2)	0	0	1 (2.2)	1 (2.2)
悪性腫瘍に伴う高カルシウム血症	0	0	1 (3.2)	1 (3.2)	0	0	1 (2.2)	1 (2.2)
代謝および栄養障害	1 (12.5)	1 (12.5)	2 (6.5)	2 (6.5)	0	0	3 (6.7)	3 (6.7)
脱水	0	0	1 (3.2)	1 (3.2)	0	0	1 (2.2)	1 (2.2)
高カルシウム血症	1 (12.5)	1 (12.5)	0	0	0	0	1 (2.2)	1 (2.2)
高血糖	0	0	1 (3.2)	1 (3.2)	0	0	1 (2.2)	1 (2.2)
代謝性アシドーシス	0	0	1 (3.2)	0	0	0	1 (2.2)	0
精神障害	0	0	2 (6.5)	1 (3.2)	1 (16.7)	1 (16.7)	3 (6.7)	2 (4.4)
精神状態変化	0	0	2 (6.5)	1 (3.2)	0	0	2 (4.4)	1 (2.2)
錯乱状態	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (2.2)	1 (2.2)
神経系障害	0	0	2 (6.5)	2 (6.5)	0	0	2 (4.4)	2 (4.4)
脳症	0	0	1 (3.2)	1 (3.2)	0	0	1 (2.2)	1 (2.2)
失神	0	0	1 (3.2)	1 (3.2)	0	0	1 (2.2)	1 (2.2)
心臓障害	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (2.2)	1 (2.2)
心房細動	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (2.2)	1 (2.2)
うっ血性心不全	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (2.2)	1 (2.2)
血管障害	0	0	1 (3.2)	1 (3.2)	0	0	1 (2.2)	1 (2.2)
深部静脈血栓症	0	0	1 (3.2)	1 (3.2)	0	0	1 (2.2)	1 (2.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	1 (3.2)	1 (3.2)	2 (33.3)	2 (33.3)	3 (6.7)	3 (6.7)
呼吸困難	0	0	1 (3.2)	1 (3.2)	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (4.4)	2 (4.4)

	Isatuximab (dose level) + pomalidomide/dexamethasone							
	5 mg/kg (N=8)		10 mg/kg (N=31)		20 mg/kg (N=6)		All (N=45)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3
肺塞栓症	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (2.2)	1 (2.2)
胃腸障害	0	0	2 (6.5)	2 (6.5)	0	0	2 (4.4)	2 (4.4)
下痢	0	0	1 (3.2)	0	0	0	1 (2.2)	0
憩室	0	0	1 (3.2)	1 (3.2)	0	0	1 (2.2)	1 (2.2)
消化管アミロイドーシス	0	0	1 (3.2)	1 (3.2)	0	0	1 (2.2)	1 (2.2)
腸管穿孔	0	0	1 (3.2)	1 (3.2)	0	0	1 (2.2)	1 (2.2)
皮膚および皮下組織障害	1 (12.5)	0	0	0	0	0	1 (2.2)	0
血管浮腫	1 (12.5)	0	0	0	0	0	1 (2.2)	0
発疹	1 (12.5)	0	0	0	0	0	1 (2.2)	0
筋骨格系および結合組織障害	0	0	3 (9.7)	3 (9.7)	0	0	3 (6.7)	3 (6.7)
背部痛	0	0	1 (3.2)	1 (3.2)	0	0	1 (2.2)	1 (2.2)
四肢痛	0	0	1 (3.2)	1 (3.2)	0	0	1 (2.2)	1 (2.2)
病的骨折	0	0	1 (3.2)	1 (3.2)	0	0	1 (2.2)	1 (2.2)
腎および尿路障害	1 (12.5)	1 (12.5)	1 (3.2)	1 (3.2)	0	0	2 (4.4)	2 (4.4)
急性腎障害	1 (12.5)	1 (12.5)	1 (3.2)	1 (3.2)	0	0	2 (4.4)	2 (4.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (12.5)	1 (12.5)	3 (9.7)	3 (9.7)	0	0	4 (8.9)	4 (8.9)
疾患進行	1 (12.5)	1 (12.5)	3 (9.7)	3 (9.7)	0	0	4 (8.9)	4 (8.9)
発熱	0	0	1 (3.2)	1 (3.2)	0	0	1 (2.2)	1 (2.2)
臨床検査	0	0	1 (3.2)	1 (3.2)	0	0	1 (2.2)	1 (2.2)
血中クレアチニン増加	0	0	1 (3.2)	1 (3.2)	0	0	1 (2.2)	1 (2.2)

	Isatuximab (dose level) + pomalidomide/dexamethasone							
	5 mg/kg (N=8)		10 mg/kg (N=31)		20 mg/kg (N=6)		All (N=45)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3
傷害、中毒および処置合併症	2 (25.0)	2 (25.0)	3 (9.7)	3 (9.7)	1 (16.7)	1 (16.7)	6 (13.3)	6 (13.3)
外傷性骨折	2 (25.0)	2 (25.0)	1 (3.2)	1 (3.2)	0	0	3 (6.7)	3 (6.7)
動物咬傷	0	0	1 (3.2)	1 (3.2)	0	0	1 (2.2)	1 (2.2)
注入に伴う反応	0	0	1 (3.2)	1 (3.2)	0	0	1 (2.2)	1 (2.2)
処置後出血	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (2.2)	1 (2.2)

TEAE: Treatment emergent adverse event, SOC: System organ class, PT: Preferred term
MEDDRA 20.1
n (%) = number and percentage of patients with at least one serious TEAE
Note: Table sorted by SOC internationally agreed order and by decreasing frequency of PT for all grades in All group
PGM=PRODOPS/SAR650984/OVERALL/CTD_2019_IPDMM_JP_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_serious_tcd14079_s_t_j.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_serious_tcd14079_s_t_j_i.rtf (16JAN2019 6:39)

表 22 - TCD14079 試験（パート A）における治験薬との因果関係が否定できない重篤な TEAE（全 Grade 及び Grade 3 以上）ー全ての投与集団

	Isatuximab (dose level) + pomalidomide/dexamethasone							
	5 mg/kg (N=8)		10 mg/kg (N=31)		20 mg/kg (N=6)		All (N=45)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3
Any class	2 (25.0)	2 (25.0)	8 (25.8)	8 (25.8)	3 (50.0)	3 (50.0)	13 (28.9)	13 (28.9)
感染症および寄生虫症	0	0	4 (12.9)	4 (12.9)	1 (16.7)	1 (16.7)	5 (11.1)	5 (11.1)
肺炎	0	0	4 (12.9)	4 (12.9)	0	0	4 (8.9)	4 (8.9)
ＲＳウイルス感染	0	0	2 (6.5)	2 (6.5)	0	0	2 (4.4)	2 (4.4)
気管支炎	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (2.2)	1 (2.2)
蜂巣炎	0	0	1 (3.2)	1 (3.2)	0	0	1 (2.2)	1 (2.2)
クロストリジウム・ディフィシレ感染	0	0	1 (3.2)	1 (3.2)	0	0	1 (2.2)	1 (2.2)

	Isatuximab (dose level) + pomalidomide/dexamethasone							
	5 mg/kg (N=8)		10 mg/kg (N=31)		20 mg/kg (N=6)		All (N=45)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3
憩室炎	0	0	1 (3.2)	1 (3.2)	0	0	1 (2.2)	1 (2.2)
インフルエンザ	0	0	1 (3.2)	1 (3.2)	0	0	1 (2.2)	1 (2.2)
好中球減少性感染	0	0	1 (3.2)	1 (3.2)	0	0	1 (2.2)	1 (2.2)
耳下腺炎	0	0	1 (3.2)	1 (3.2)	0	0	1 (2.2)	1 (2.2)
敗血症	0	0	1 (3.2)	1 (3.2)	0	0	1 (2.2)	1 (2.2)
尿路感染	0	0	1 (3.2)	1 (3.2)	0	0	1 (2.2)	1 (2.2)
血液およびリンパ系障害	2 (25.0)	2 (25.0)	4 (12.9)	4 (12.9)	1 (16.7)	1 (16.7)	7 (15.6)	7 (15.6)
好中球減少症	2 (25.0)	2 (25.0)	3 (9.7)	3 (9.7)	1 (16.7)	1 (16.7)	6 (13.3)	6 (13.3)
白血球減少症	0	0	1 (3.2)	1 (3.2)	0	0	1 (2.2)	1 (2.2)
特発性血腫	0	0	1 (3.2)	1 (3.2)	0	0	1 (2.2)	1 (2.2)
血小板減少症	0	0	1 (3.2)	1 (3.2)	0	0	1 (2.2)	1 (2.2)
代謝および栄養障害	0	0	2 (6.5)	2 (6.5)	0	0	2 (4.4)	2 (4.4)
脱水	0	0	1 (3.2)	1 (3.2)	0	0	1 (2.2)	1 (2.2)
高血糖	0	0	1 (3.2)	1 (3.2)	0	0	1 (2.2)	1 (2.2)
精神障害	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (2.2)	1 (2.2)
錯乱状態	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (2.2)	1 (2.2)
神経系障害	0	0	1 (3.2)	1 (3.2)	0	0	1 (2.2)	1 (2.2)
失神	0	0	1 (3.2)	1 (3.2)	0	0	1 (2.2)	1 (2.2)
血管障害	0	0	1 (3.2)	1 (3.2)	0	0	1 (2.2)	1 (2.2)
深部静脈血栓症	0	0	1 (3.2)	1 (3.2)	0	0	1 (2.2)	1 (2.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0	0	2 (33.3)	2 (33.3)	2 (4.4)	2 (4.4)

	Isatuximab (dose level) + pomalidomide/dexamethasone							
	5 mg/kg (N=8)		10 mg/kg (N=31)		20 mg/kg (N=6)		All (N=45)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3
呼吸困難	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (2.2)	1 (2.2)
肺塞栓症	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (2.2)	1 (2.2)
胃腸障害	0	0	1 (3.2)	1 (3.2)	0	0	1 (2.2)	1 (2.2)
憩室	0	0	1 (3.2)	1 (3.2)	0	0	1 (2.2)	1 (2.2)
皮膚および皮下組織障害	1 (12.5)	0	0	0	0	0	1 (2.2)	0
血管浮腫	1 (12.5)	0	0	0	0	0	1 (2.2)	0
発疹	1 (12.5)	0	0	0	0	0	1 (2.2)	0
傷害、中毒および処置合併症	0	0	1 (3.2)	1 (3.2)	0	0	1 (2.2)	1 (2.2)
注入に伴う反応	0	0	1 (3.2)	1 (3.2)	0	0	1 (2.2)	1 (2.2)

TEAE: Treatment emergent adverse event, SOC: System organ class, PT: Preferred term
MEDDRA 20.1
n (%) = number and percentage of patients with at least one serious treatment-related TEAE
Note: Table sorted by SOC internationally agreed order and by decreasing frequency of PT for all grades in All group
PGM=PRODOPS/SAR650984/OVERALL/CTD_2019_IPDMM_JP_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_serrel_tcd14079_s_t_j.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_serrel_tcd14079_s_t_j_i.rtf (16JAN2019 6:50)

2.4.3 個別症例の詳細

死亡、その他の重篤な有害事象、及びその他の重要な有害事象の個別症例の詳細を Module 5.3.3.2-4 TCD14079 Part A [15.3.3 Comprehensive list of all patient number/narratives] に示す。

2.5 再発性又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象としたイサツキシマブとポマリドミド及びデキサメタゾン併用療法の海外第 1b 相試験（TCD14079 試験［パート B］、評価資料）

Module 5.3.3.2-5 [TCD14079 Part B]

2.5.1 TCD14079 試験（パート B） 概要

治験実施計画書の識別コード：TCD14079（パート B）

治験の標題：

A Phase 1b Study of SAR650984 (isatuximab) in Combination with Pomalidomide and Dexamethasone for the Treatment of Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (TCD14079 Part B)

再発性又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象としたイサツキシマブとポマリドミド及びデキサメタゾン併用投与を検討する第 1b 相試験（パート B）

治験責任医師又は治験調整医師：[redacted]

治験実施医療機関：米国の 12 施設で実施し、11 施設で患者を組み入れた。

公表文献：該当なし

治験期間：

最初の患者の組入れ日：2018 年 4 月 3 日

最後の患者の完了日：2019 年 2 月 26 日（データカットオフ日）

開発のフェーズ：第 1b 相

目的：ポマリドミド併用下でイサツキシマブを固定輸注量で投与した際の Grade 3 以上の infusion reaction（IR）を評価し、実施可能性を検討する。

治験方法：本治験のパート B は、プロテアソーム阻害薬及び免疫調節薬による前治療歴を有し、直近の治療実施中又は終了後に疾患進行が認められた再発性又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象に、標準用量のポマリドミド及びデキサメタゾン併用下におけるイサツキシマブの固定輸注量での投与実施可能性を検討する、オープンラベル、非対照、多施設共同、第 1b 相試験であった。

患者：

予定：40 名

組入れ：54 名

投与：47 名

評価：

安全性：47 名

治験実施計画書の識別コード：TCD14079（パート B）

診断及び選択基準：標準的な基準に基づき多発性骨髄腫と診断され、国際骨髄腫作業部会（IMWG）の基準に従って、奏効後に多発性骨髄腫が再発したため治療を要する患者。レナリドミド及びプロテアソーム阻害薬を含む 2 回以上の前治療歴を有し、直近の治療実施中又は終了後に疾患進行が認められた患者。以下に定義される測定可能病変のうち、1 つ以上を有する患者：

- 血清 M 蛋白 0.5 g/dL 以上（5 g/L 以上）
- 尿中 M 蛋白 200 mg/24 時間以上
- 血清清遊離軽鎖（FLC）の検査で involved FLC 10 mg/dL 以上（100 mg/L 以上）かつ異常な血清 FLC 比（0.26 未満又は 1.65 超）

治験治療

治験薬

イサツキシマブ

剤形：ヒスチジン 20 mmol/L、精製白糖 10%（w/v）、ポリソルベート 80 0.02%（w/v）、pH 6.0 の緩衝溶液中にイサツキシマブ 20 mg/mL（500 mg/25 mL）を含む静脈内投与用濃縮液

投与経路：静脈内

用法・用量：10 mg/kg を 250 mL の固定量で、サイクル 1 は週 1 回（Day 1、8、15、及び 22）、以降のサイクルは Day 1、及び 15 に、28 日間サイクルで静脈内投与した。

初回投与は 25 mL/h で開始し、60 分間投与した。Grade 2 の IR を認めない場合には、以後 30 分毎に流速が 150 mL/ h に達するまで 25 mL/ h ずつ増加させた。

初回投与中に Grade 2 の IR が発現した場合には、Grade 1 以下へ回復するまで投与を中断した。投与再開時の流速は 12.5 mL/h とし、30 分間投与した。IR の症状を再び認めない場合には、以後 30 分毎に投与が完了するまで 25 mL/ h ずつ増加させた。

2 回目の投与は 50 mL/h で開始し、30 分間投与した。Grade 2 の IR を認めない場合には、100 mL/h に増加させ、30 分間投与した。引き続き IR を認めない場合には、200 mL/h に増加させ、30 分間投与した。さらに IR を認めない場合には、投与が完了するまで 300 mL/h で投与した。

2 回目の投与中に Grade 2 の IR が発現した場合には、Grade 1 以下へ回復するまで投与を中断した。投与再開時の流速は 25 mL/ h とし、30 分間投与した。IR の症状を再び認めない場合には、以後 30 分毎に投与が完了するまで 50 mL/ h ずつ増加させた。

3 回目以降の投与は 200 mL/h で開始し、投与が完了するまで流速は増加させなかった。

3 回目以降の投与中に Grade 2 の IR が発現した場合には、Grade 1 以下へ回復するまで投与を中断した。投与再開時の流速は 100 mL/ h とし、30 分間投与した。IR の症状を再び認めない場合には、以後 30 分毎に投与が完了するまで 50 mL/ h ずつ増加させた。

ポマリドミド

剤形：該当なし

投与経路：経口

用法・用量：4 mg を 28 日間のサイクルで Day 1～21 に反復投与した。ポマリドミドは上市品を使用した。

治験実施計画書の識別コード：TCD14079（パート B）

デキサメタゾン

剤形：該当なし

投与経路：経口／静脈内

用法・用量：40 mg（又は 75 歳以上の患者には 20 mg）をイサツキシマブ投与前に静脈内又は経口投与した。デキサメタゾンは上市品を使用した。

投与期間：28 日間の投与サイクルを、疾患進行、許容できない有害事象（AE）、又はその他の理由による中止まで継続した。

観察期間：治験薬の最終投与 60 日後までとした。

評価基準：

安全性：

ポマリドミド併用下におけるイサツキシマブを固定輸注量で投与した際の実施可能性を検討するため、Grade 3 以上の IR を評価した。さらに、AE、臨床検査パラメータも評価した。

有効性／薬力学：

本報告書では、有効性を評価しなかった。

治験実施計画書の識別コード：TCD14079（パート B）

薬物動態／薬力学用検体の採取時間及び分析方法：

該当せず

統計手法：

評価は全て記述的に実施した。

全ての投与集団／安全性解析対象集団を、文書による同意が得られ、治験薬（イサツキシマブ＋ポマリドミド＋デキサメタゾン）を少なくとも 1 回（全量でなくとも）投与された全ての患者と定義した。この集団を有効性及び安全性パラメータの主たる解析対象集団とした。

要約：

集団の特性：

合計 54 名の患者をスクリーニングし、そのうち 7 名（13.0%）が脱落し、47 名（87.0%）が治験薬を少なくとも 1 回投与された。

全ての投与集団／安全性解析対象集団（47 名）における年齢の中央値は 65.0 歳（範囲：45～85）であり、大半が 75 歳未満であった。人種は大部分が白人（87.2%［41/47 名］）であり、民族は不明の 2 名を除く 45 名のうち 41 名が非ヒスパニック／ラテン系であった。ECOG パフォーマンスステータス（PS）は、0 が 15 名（31.9%）、1 が 30 名（63.8%）、2 が 2 名（4.3%）であった。組み入れ時点の国際病期分類（ISS）は、Stage I が 23 名（48.9%）、Stage II が 12 名（25.5%）、Stage III が 7 名（14.9%）であり、残りの 5 名（10.6%）は不明であった。組み入れ時点で 70.2%（33/47 名）の患者が血清 M 蛋白を測定可能病変として有していた。

患者の骨髄形質細胞の割合について、組み入れ時点における中央値は 17.5%（範囲：0～96.0）であり、20%以上 50%未満の患者、及び 50%以上の患者はどちらも 23.4%（11/47 名）であった。組み入れ時点で 70.2%（33/47 名）の患者は骨病変を、29.8%（14/47 名）の患者が形質細胞腫を有していた。

安全性の結果：

IR（全 Grade）は 19/47 名（40.4%）に発現し、イサツキシマブの全投与回数（490 回）のうち 19 回（3.9%）の投与で発現した。発現した IR は全て Grade 2 であり、Grade 3 以上の IR は認めなかった。19 名に発現した IR は全て、患者の初回投与の投与初日に発現し、発現から 24 時間以内に回復した。

TEAE（全 Grade）は、1 名の患者を除く 46 名（97.9%）に少なくとも 1 件発現した。Grade 3 以上の TEAE は 32 名（68.1%）に発現し、重篤な TEAE は 23 名（48.9%）に発現した。死亡に至った TEAE は 6 名（12.8%）に発現した。解析実施時点において、治験中止に至った TEAE は 4 名（8.5%）に発現し、ポマリドミドの投与中止に至った TEAE が 1 名（2.1%）に発現した。

薬物動態の結果：

該当せず

薬力学／有効性の結果：

本報告書では、有効性を評価しなかった。

結論：

本治験では Grade 3 または Grade 4 の IR の発現を認めず、IR に関する安全性プロファイルは TCD14079 試験パート A と同様であり、イサツキシマブの固定輸注量による投与の実施可能性が示された。新たな安全性上の懸念も認められなかった。

報告書の日付：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

治験実施計画書の識別コード：TCD14079（パート B）

MedDRA ver. 21.1

2.5.2 有害事象

全ての TEAE を表 23 、治験薬との因果関係が否定できない TEAE を表 24 、重篤な TEAE を表 25 、並びに治験薬との因果関係が否定できない重篤な TEAE を表 26 に示す。

表 23 - TCD14079 試験（パート B）における全ての TEAE（全 Grade 及び Grade 3 以上）－全ての投与集団／安全性解析対象集団

	Isatuximab (dose level) + pomalidomide/dexamethasone 10 mg/kg QW/Q2W (N=47)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	All Grades	Grade ≥ 3
Any class	46 (97.9)	32 (68.1)
感染症および寄生虫症	34 (72.3)	9 (19.1)
上気道感染	18 (38.3)	2 (4.3)
肺炎	7 (14.9)	3 (6.4)
尿路感染	5 (10.6)	0
インフルエンザ	3 (6.4)	2 (4.3)
上咽頭炎	3 (6.4)	0
気管支炎	2 (4.3)	0
敗血症	2 (4.3)	2 (4.3)
細菌尿	1 (2.1)	0
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	1 (2.1)	1 (2.1)
医療機器関連感染	1 (2.1)	1 (2.1)
細菌性耳感染	1 (2.1)	0
ＲＳウイルス感染	1 (2.1)	0
ウイルス性気道感染	1 (2.1)	1 (2.1)
副鼻腔炎	1 (2.1)	0
尿路性敗血症	1 (2.1)	1 (2.1)
ウイルス感染	1 (2.1)	0
ウイルス性上気道感染	1 (2.1)	0
外陰腟真菌感染	1 (2.1)	0
血液およびリンパ系障害	22 (46.8)	22 (46.8)
好中球減少症	18 (38.3)	18 (38.3)
血小板減少症	6 (12.8)	5 (10.6)
貧血	2 (4.3)	1 (2.1)
発熱性好中球減少症	1 (2.1)	1 (2.1)

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	Isatuximab (dose level) + pomalidomide/dexamethasone 10 mg/kg QW/Q2W (N=47) All Grades	 Grade ≥ 3
白血球減少症	1 (2.1)	1 (2.1)
免疫系障害	3 (6.4)	1 (2.1)
薬物過敏症	2 (4.3)	1 (2.1)
低γグロブリン血症	1 (2.1)	0
内分泌障害	2 (4.3)	0
副腎機能不全	1 (2.1)	0
クッシング様症状	1 (2.1)	0
代謝および栄養障害	9 (19.1)	4 (8.5)
脱水	4 (8.5)	2 (4.3)
食欲減退	3 (6.4)	1 (2.1)
糖尿病	1 (2.1)	0
高カルシウム血症	1 (2.1)	1 (2.1)
食欲亢進	1 (2.1)	0
精神障害	16 (34.0)	2 (4.3)
不眠症	9 (19.1)	0
不安	4 (8.5)	0
易刺激性	4 (8.5)	0
気分変化	3 (6.4)	2 (4.3)
激越	1 (2.1)	0
錯乱状態	1 (2.1)	0
落ち着きのなさ	1 (2.1)	0
神経系障害	24 (51.1)	6 (12.8)
末梢性感覚ニューロパチー	8 (17.0)	0
浮動性めまい	6 (12.8)	1 (2.1)
振戦	4 (8.5)	0
錯感覚	3 (6.4)	0
下肢静止不能症候群	2 (4.3)	0
傾眠	2 (4.3)	0
脊髄圧迫	2 (4.3)	1 (2.1)
一過性脳虚血発作	2 (4.3)	1 (2.1)
手根管症候群	1 (2.1)	0
脳出血	1 (2.1)	1 (2.1)
頚髄圧迫	1 (2.1)	1 (2.1)
認知障害	1 (2.1)	0
意識レベルの低下	1 (2.1)	1 (2.1)
注意力障害	1 (2.1)	0
味覚異常	1 (2.1)	0

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	Isatuximab (dose level) + pomalidomide/dexamethasone 10 mg/kg QW/Q2W (N=47) All Grades	Grade ≥ 3
顔面不全麻痺	1 (2.1)	0
頭痛	1 (2.1)	0
記憶障害	1 (2.1)	0
眼障害	3 (6.4)	1 (2.1)
複視	1 (2.1)	1 (2.1)
眼痛	1 (2.1)	0
霧視	1 (2.1)	0
視力障害	1 (2.1)	0
耳および迷路障害	2 (4.3)	1 (2.1)
感音性難聴	1 (2.1)	1 (2.1)
耳鳴	1 (2.1)	0
心臓障害	10 (21.3)	3 (6.4)
心房細動	3 (6.4)	2 (4.3)
洞性頻脈	3 (6.4)	0
動悸	2 (4.3)	0
急性心筋梗塞	1 (2.1)	1 (2.1)
狭心症	1 (2.1)	0
頻脈	1 (2.1)	1 (2.1)
血管障害	7 (14.9)	3 (6.4)
高血圧	3 (6.4)	2 (4.3)
潮紅	2 (4.3)	0
低血圧	2 (4.3)	1 (2.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	29 (61.7)	3 (6.4)
呼吸困難	14 (29.8)	1 (2.1)
咳嗽	11 (23.4)	0
鼻閉	5 (10.6)	0
口腔咽頭痛	3 (6.4)	0
低酸素症	2 (4.3)	1 (2.1)
咽喉刺激感	2 (4.3)	0
労作性呼吸困難	1 (2.1)	0
湿性咳嗽	1 (2.1)	0
呼吸窮迫	1 (2.1)	1 (2.1)
気道うっ血	1 (2.1)	0
鼻漏	1 (2.1)	0
副鼻腔うっ血	1 (2.1)	0
くしゃみ	1 (2.1)	0
上気道咳症候群	1 (2.1)	0

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	Isatuximab (dose level) + pomalidomide/dexamethasone 10 mg/kg QW/Q2W (N=47) All Grades	Grade ≥ 3
喘鳴	1 (2.1)	0
胃腸障害	29 (61.7)	4 (8.5)
便秘	13 (27.7)	0
下痢	13 (27.7)	1 (2.1)
悪心	12 (25.5)	0
嘔吐	6 (12.8)	0
腹痛	3 (6.4)	1 (2.1)
腹部膨満	2 (4.3)	0
消化不良	2 (4.3)	0
嚥下障害	2 (4.3)	1 (2.1)
上腹部痛	1 (2.1)	0
胃食道逆流性疾患	1 (2.1)	0
大腸閉塞	1 (2.1)	1 (2.1)
食道炎	1 (2.1)	0
直腸出血	1 (2.1)	1 (2.1)
肝胆道系障害	2 (4.3)	1 (2.1)
胆嚢炎	2 (4.3)	1 (2.1)
皮膚および皮下組織障害	8 (17.0)	0
そう痒症	3 (6.4)	0
褥瘡性潰瘍	2 (4.3)	0
発疹	2 (4.3)	0
脱毛症	1 (2.1)	0
皮膚乾燥	1 (2.1)	0
多汗症	1 (2.1)	0
寝汗	1 (2.1)	0
うっ滞性皮膚炎	1 (2.1)	0
筋骨格系および結合組織障害	25 (53.2)	7 (14.9)
関節痛	10 (21.3)	3 (6.4)
背部痛	9 (19.1)	2 (4.3)
筋骨格痛	5 (10.6)	3 (6.4)
筋力低下	4 (8.5)	0
筋痙縮	3 (6.4)	0
骨痛	2 (4.3)	1 (2.1)
頚部痛	2 (4.3)	0
病的骨折	2 (4.3)	1 (2.1)
関節炎	1 (2.1)	0
頚部脊柱管狭窄症	1 (2.1)	1 (2.1)
尾骨痛	1 (2.1)	0

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	Isatuximab (dose level) + pomalidomide/dexamethasone 10 mg/kg QW/Q2W (N=47) All Grades	 Grade ≥ 3
筋骨格系胸痛	1 (2.1)	0
筋骨格不快感	1 (2.1)	0
筋肉痛	1 (2.1)	0
ミオパチー	1 (2.1)	1 (2.1)
四肢痛	1 (2.1)	0
顎痛	1 (2.1)	0
腎および尿路障害	6 (12.8)	1 (2.1)
排尿困難	4 (8.5)	0
急性腎障害	2 (4.3)	1 (2.1)
夜間頻尿	1 (2.1)	0
尿閉	1 (2.1)	0
生殖系および乳房障害	2 (4.3)	0
骨盤痛	1 (2.1)	0
前立腺炎	1 (2.1)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	33 (70.2)	7 (14.9)
疲労	26 (55.3)	2 (4.3)
末梢性浮腫	6 (12.8)	1 (2.1)
悪寒	3 (6.4)	0
非心臓性胸痛	3 (6.4)	0
無力症	2 (4.3)	0
胸部不快感	2 (4.3)	0
疾患進行	2 (4.3)	2 (4.3)
びくびく感	2 (4.3)	0
注入部位血管外漏出	2 (4.3)	0
発熱	2 (4.3)	0
胸痛	1 (2.1)	0
薬物不耐性	1 (2.1)	0
歩行障害	1 (2.1)	0
疼痛	1 (2.1)	1 (2.1)
突然死	1 (2.1)	1 (2.1)
臨床検査	3 (6.4)	2 (4.3)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (2.1)	1 (2.1)
肝機能検査値上昇	1 (2.1)	1 (2.1)
体重増加	1 (2.1)	0
傷害、中毒および処置合併症	24 (51.1)	5 (10.6)
注入に伴う反応	19 (40.4)	0
転倒	6 (12.8)	1 (2.1)

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	Isatuximab (dose level) + pomalidomide/dexamethasone 10 mg/kg QW/Q2W (N=47) All Grades	 Grade ≥ 3
外傷性骨折	3 (6.4)	2 (4.3)
挫傷	1 (2.1)	0
硬膜外血腫	1 (2.1)	1 (2.1)
皮膚裂傷	1 (2.1)	0
硬膜下血腫	1 (2.1)	1 (2.1)

TEAE: Treatment emergent adverse event, SOC: System organ class, PT: Preferred term
MEDDRA 21.1
n (%) = number and percentage of patients with at least one TEAE
Note: Table sorted by SOC internationally agreed order and by decreasing frequency of PT for all grades in All group
PGM=PRODOPS/SAR650984/OVERALL/CTD_2019_IPDMM_JP_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_teae_tcd14079b_s_t_j.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_teae_tcd14079b_s_t_j_i.rtf (05JUL2019 7:26)

表 24 - TCD14079 試験（パート B）における治験薬との因果関係が否定できない TEAE（全 Grade 及び Grade 3 以上）－全ての投与集団／安全性解析対象集団

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	Isatuximab (dose level) + pomalidomide/dexamethasone 10 mg/kg QW/Q2W (N=47) All Grades	 Grade ≥ 3
Any class	45 (95.7)	26 (55.3)
感染症および寄生虫症	15 (31.9)	4 (8.5)
上気道感染	10 (21.3)	2 (4.3)
肺炎	4 (8.5)	1 (2.1)
細菌性耳感染	1 (2.1)	0
上咽頭炎	1 (2.1)	0
副鼻腔炎	1 (2.1)	0
尿路感染	1 (2.1)	0
尿路性敗血症	1 (2.1)	1 (2.1)
ウイルス感染	1 (2.1)	0
外陰腟真菌感染	1 (2.1)	0
血液およびリンパ系障害	20 (42.6)	20 (42.6)
好中球減少症	17 (36.2)	17 (36.2)
血小板減少症	3 (6.4)	3 (6.4)
貧血	1 (2.1)	0
発熱性好中球減少症	1 (2.1)	1 (2.1)
白血球減少症	1 (2.1)	1 (2.1)

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	Isatuximab (dose level) + pomalidomide/dexamethasone 10 mg/kg QW/Q2W (N=47) All Grades	 Grade ≥ 3
内分泌障害	2 (4.3)	0
副腎機能不全	1 (2.1)	0
クッシング様症状	1 (2.1)	0
代謝および栄養障害	4 (8.5)	1 (2.1)
食欲減退	2 (4.3)	1 (2.1)
糖尿病	1 (2.1)	0
食欲亢進	1 (2.1)	0
精神障害	15 (31.9)	2 (4.3)
不眠症	8 (17.0)	0
不安	4 (8.5)	0
易刺激性	4 (8.5)	0
気分変化	3 (6.4)	2 (4.3)
激越	1 (2.1)	0
落ち着きのなさ	1 (2.1)	0
神経系障害	12 (25.5)	2 (4.3)
末梢性感覚ニューロパチー	5 (10.6)	0
振戦	3 (6.4)	0
浮動性めまい	2 (4.3)	1 (2.1)
脳出血	1 (2.1)	1 (2.1)
記憶障害	1 (2.1)	0
錯感覚	1 (2.1)	0
一過性脳虚血発作	1 (2.1)	0
眼障害	2 (4.3)	1 (2.1)
複視	1 (2.1)	1 (2.1)
霧視	1 (2.1)	0
心臓障害	2 (4.3)	1 (2.1)
心房細動	1 (2.1)	1 (2.1)
動悸	1 (2.1)	0
血管障害	5 (10.6)	1 (2.1)
潮紅	2 (4.3)	0
高血圧	2 (4.3)	1 (2.1)
低血圧	1 (2.1)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	18 (38.3)	2 (4.3)
呼吸困難	11 (23.4)	1 (2.1)
咳嗽	6 (12.8)	0

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	Isatuximab (dose level) + pomalidomide/dexamethasone 10 mg/kg QW/Q2W (N=47) All Grades	Grade ≥ 3
鼻閉	2 (4.3)	0
口腔咽頭痛	2 (4.3)	0
咽喉刺激感	2 (4.3)	0
労作性呼吸困難	1 (2.1)	0
低酸素症	1 (2.1)	1 (2.1)
気道うっ血	1 (2.1)	0
くしゃみ	1 (2.1)	0
喘鳴	1 (2.1)	0
胃腸障害	23 (48.9)	2 (4.3)
下痢	10 (21.3)	1 (2.1)
悪心	8 (17.0)	0
便秘	6 (12.8)	0
嘔吐	3 (6.4)	0
腹痛	2 (4.3)	1 (2.1)
消化不良	2 (4.3)	0
腹部膨満	1 (2.1)	0
上腹部痛	1 (2.1)	0
胃食道逆流性疾患	1 (2.1)	0
肝胆道系障害	1 (2.1)	1 (2.1)
胆嚢炎	1 (2.1)	1 (2.1)
皮膚および皮下組織障害	4 (8.5)	0
そう痒症	2 (4.3)	0
多汗症	1 (2.1)	0
発疹	1 (2.1)	0
筋骨格系および結合組織障害	5 (10.6)	1 (2.1)
筋力低下	3 (6.4)	0
筋痙縮	2 (4.3)	0
背部痛	1 (2.1)	0
ミオパチー	1 (2.1)	1 (2.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	26 (55.3)	3 (6.4)
疲労	20 (42.6)	2 (4.3)
末梢性浮腫	4 (8.5)	1 (2.1)
悪寒	3 (6.4)	0
無力症	2 (4.3)	0
胸部不快感	2 (4.3)	0
びくびく感	2 (4.3)	0
胸痛	1 (2.1)	0

	Isatuximab (dose level) + pomalidomide/dexamethasone 10 mg/kg QW/Q2W (N=47)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	All Grades	Grade ≥ 3
薬物不耐性	1 (2.1)	0
歩行障害	1 (2.1)	0
注入部位血管外漏出	1 (2.1)	0
非心臓性胸痛	1 (2.1)	0
臨床検査	3 (6.4)	2 (4.3)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (2.1)	1 (2.1)
肝機能検査値上昇	1 (2.1)	1 (2.1)
体重増加	1 (2.1)	0
傷害、中毒および処置合併症	21 (44.7)	1 (2.1)
注入に伴う反応	19 (40.4)	0
転倒	2 (4.3)	0
硬膜外血腫	1 (2.1)	1 (2.1)

TEAE: Treatment emergent adverse event, SOC: System organ class, PT: Preferred term
MEDDRA 21.1
n (%) = number and percentage of patients with at least one treatment-related TEAE
Note: Table sorted by SOC internationally agreed order and by decreasing frequency of PT for all grades in All group
PGM=PRODOPS/SAR650984/OVERALL/CTD_2019_IPDMM_JP_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_related_tcd14079b_s_t_j.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_related_tcd14079b_s_t_j_i.rtf (05JUL2019 6:41)

表 25 - TCD14079 試験（パート B）における重篤な TEAE（全 Grade 及び Grade 3 以上）ー全ての投与集団／安全性解析対象集団

	Isatuximab (dose level) + pomalidomide/dexamethasone 10 mg/kg QW/Q2W (N=47)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	All Grades	Grade ≥ 3
Any class	23 (48.9)	20 (42.6)
感染症および寄生虫症	8 (17.0)	7 (14.9)
肺炎	3 (6.4)	2 (4.3)
敗血症	2 (4.3)	2 (4.3)
医療機器関連感染	1 (2.1)	1 (2.1)
インフルエンザ	1 (2.1)	1 (2.1)
ウイルス性気道感染	1 (2.1)	1 (2.1)
上気道感染	1 (2.1)	1 (2.1)
尿路性敗血症	1 (2.1)	1 (2.1)

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	Isatuximab (dose level) + pomalidomide/dexamethasone 10 mg/kg QW/Q2W (N=47) All Grades	 Grade ≥ 3
血液およびリンパ系障害	3 (6.4)	3 (6.4)
好中球減少症	2 (4.3)	2 (4.3)
血小板減少症	1 (2.1)	1 (2.1)
代謝および栄養障害	3 (6.4)	3 (6.4)
脱水	2 (4.3)	2 (4.3)
高カルシウム血症	1 (2.1)	1 (2.1)
精神障害	1 (2.1)	1 (2.1)
気分変化	1 (2.1)	1 (2.1)
神経系障害	7 (14.9)	5 (10.6)
脊髄圧迫	2 (4.3)	1 (2.1)
一過性脳虚血発作	2 (4.3)	1 (2.1)
脳出血	1 (2.1)	1 (2.1)
頚髄圧迫	1 (2.1)	1 (2.1)
意識レベルの低下	1 (2.1)	1 (2.1)
心臓障害	4 (8.5)	3 (6.4)
心房細動	3 (6.4)	2 (4.3)
急性心筋梗塞	1 (2.1)	1 (2.1)
頻脈	1 (2.1)	1 (2.1)
血管障害	2 (4.3)	2 (4.3)
高血圧	1 (2.1)	1 (2.1)
低血圧	1 (2.1)	1 (2.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (2.1)	0
呼吸困難	1 (2.1)	0
低酸素症	1 (2.1)	0
胃腸障害	2 (4.3)	2 (4.3)
腹痛	1 (2.1)	1 (2.1)
大腸閉塞	1 (2.1)	1 (2.1)
直腸出血	1 (2.1)	1 (2.1)
肝胆道系障害	1 (2.1)	1 (2.1)
胆嚢炎	1 (2.1)	1 (2.1)
筋骨格系および結合組織障害	3 (6.4)	3 (6.4)
背部痛	1 (2.1)	1 (2.1)
筋骨格痛	1 (2.1)	1 (2.1)

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	Isatuximab (dose level) + pomalidomide/dexamethasone 10 mg/kg QW/Q2W (N=47) All Grades	Grade ≥ 3
病的骨折	1 (2.1)	1 (2.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (8.5)	3 (6.4)
疾患進行	2 (4.3)	2 (4.3)
非心臓性胸痛	1 (2.1)	0
突然死	1 (2.1)	1 (2.1)
傷害、中毒および処置合併症	5 (10.6)	5 (10.6)
外傷性骨折	2 (4.3)	2 (4.3)
硬膜外血腫	1 (2.1)	1 (2.1)
転倒	1 (2.1)	1 (2.1)
硬膜下血腫	1 (2.1)	1 (2.1)

TEAE: Treatment emergent adverse event, SOC: System organ class, PT: Preferred term
MEDDRA 21.1
n (%) = number and percentage of patients with at least one serious TEAE
Note: Table sorted by SOC internationally agreed order and by decreasing frequency of PT for all grades in All group
PGM=PRODOPS/SAR650984/OVERALL/CTD_2019_IPDMM_JP_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_serious_tcd14079b_s_t_j.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_serious_tcd14079b_s_t_j_i.rtf (05JUL2019 6:56)

表 26 - ICD14079 試験（パート B）における治験薬との因果関係が否定できない重篤な TEAE（全 Grade 及び Grade 3 以上）－全ての投与集団／安全性解析対象集団

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	Isatuximab (dose level) + pomalidomide/dexamethasone 10 mg/kg QW/Q2W (N=47) All Grades	Grade ≥ 3
Any class	12 (25.5)	10 (21.3)
感染症および寄生虫症	4 (8.5)	3 (6.4)
肺炎	2 (4.3)	1 (2.1)
上気道感染	1 (2.1)	1 (2.1)
尿路性敗血症	1 (2.1)	1 (2.1)
血液およびリンパ系障害	3 (6.4)	3 (6.4)
好中球減少症	2 (4.3)	2 (4.3)
血小板減少症	1 (2.1)	1 (2.1)
精神障害	1 (2.1)	1 (2.1)
気分変化	1 (2.1)	1 (2.1)

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	Isatuximab (dose level) + pomalidomide/dexamethasone 10 mg/kg QW/Q2W (N=47) All Grades	Grade ≥ 3
神経系障害	2 (4.3)	1 (2.1)
脳出血	1 (2.1)	1 (2.1)
一過性脳虚血発作	1 (2.1)	0
心臓障害	1 (2.1)	1 (2.1)
心房細動	1 (2.1)	1 (2.1)
血管障害	1 (2.1)	1 (2.1)
高血圧	1 (2.1)	1 (2.1)
胃腸障害	1 (2.1)	1 (2.1)
腹痛	1 (2.1)	1 (2.1)
肝胆道系障害	1 (2.1)	1 (2.1)
胆嚢炎	1 (2.1)	1 (2.1)
傷害、中毒および処置合併症	1 (2.1)	1 (2.1)
硬膜外血腫	1 (2.1)	1 (2.1)

TEAE: Treatment emergent adverse event, SOC: System organ class, PT: Preferred term
MEDDRA 21.1
n (%) = number and percentage of patients with at least one serious treatment-related TEAE
Note: Table sorted by SOC internationally agreed order and by decreasing frequency of PT for all grades in All group
PGM=PRODOPS/SAR650984/OVERALL/CTD_2019_IPDMM_JP_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_serrel_tcd14079b_s_t_j.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_serrel_tcd14079b_s_t_j_i.rtf (05JUL2019 7:10)

2.5.3 個別症例の詳細

死亡、その他の重篤な有害事象、及びその他の重要な有害事象の個別症例の詳細を Module 5.3.3.2-5 TCD14079 Part B [15.3.3 Comprehensive list of all patient number/narratives] に示す。

2.6 再発性又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象としたイサツキシマブ単剤療法の海外第 1 相試験（TED14154 試験［パート A］、参考資料）

Module 5.3.3.2-6 [TED14154]

2.6.1 TED14154 試験（パート A） 概要

治験実施計画書の識別コード：TED14154（パート A）

治験の標題：

An open-label, dose-escalation and multi-center study to evaluate the safety, pharmacokinetics and efficacy of SAR650984 (isatuximab) in patients with relapsed/refractory multiple myeloma

再発性又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象としたイサツキシマブの安全性、薬物動態及び有効性を検討するオープンラベル、用量漸増、多施設共同試験

治験責任医師又は治験調整医師：[redacted] USA

治験実施医療機関：米国の 6 施設

公表文献：該当なし

治験期間：

最初の患者の組入れ日：2015 年 10 月 9 日

最後の患者の完了日：2017 年 7 月 21 日（データカットオフ日）

開発のフェーズ：第 1 相

パート A の目的

主要目的：再発性又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象にイサツキシマブの安全性を検討する。

副次目的：再発性又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象にイサツキシマブの薬物動態（PK）を検討する。

探索的目的：再発性又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象にイサツキシマブの薬力学（PDy）及び有効性を検討する。

治験方法：

TED14154 試験のパート A は、イサツキシマブ 申請製法* 製剤を用いた初めてのヒト投与試験であった。本治験は、成人の再発性又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象として、イサツキシマブ 申請製法* 製剤を週 1 回（QW）4 週間、その後 2 週に 1 回（Q2W）単剤投与したときの安全性、PK、及び有効性を検討する第 1 相、オープンラベル、非ランダム化、用量漸増、多施設共同試験であった。

患者は、許容できない有害事象（AE）、疾患進行、同意撤回、治験責任（分担）医師若しくは治験依頼者による治験中止の決定、又は治験薬投与が可能な時期まで継続可能とした。

計画された用量：

初回用量（用量 1）は、TED10893 試験のイサツキシマブの最大耐量又は安全であると判断された最高用量とし、用量 2 は用量 1 の 2 倍とした：

- 用量 1：10 mg/kg QW を 4 週間、その後 Q2W 投与

＊新薬承認情報提供時に置換

治験実施計画書の識別コード：TED14154（パート A）

- 用量 2：20 mg/kg QW を 4 週間、その後 Q2W 投与

追加用量：

- 各用量で認められた安全性、DLT 並びに TED10893 試験の結果に応じて、治験委員会との協議の上、イサツキシマブの中間用量（15 mg/kg）、低用量（5 mg/kg）又は異なる投与スケジュール（すなわち、投与間隔終了時の濃度［C_{trough}］を増加させるために週 1 回投与を 8 週間）について検討することとした。
- 用量 2 が安全であると判断された場合、データを検討し、治験委員会との協議の上、より高用量へ漸増又は投与頻度の増加（すなわち、C_{trough} を増加させるため週 1 回投与を 8 週間）を検討することとした。

患者：

予定：15～18 名

組入れ：26 名

投与：26 名

評価：

有効性：26 名

安全性：26 名

薬物動態：23 名

標的分子発現量／標的占有率：9 名／7 名

診断及び選択基準：18 歳以上、測定可能病変を有する再発性又は難治性の多発性骨髄腫患者で、前治療ライン数が 3 以上又は IMiD 及びプロテアソーム阻害薬に対して難治性（double refractory）であり、国際骨髄腫作業部会（IMWG）の基準に基づく疾患進行が認められる患者。

治験治療

治験薬：イサツキシマブ

剤形：イサツキシマブ（申請製法*）は、ヒスチジン 20 mmol/L、精製白糖 10%（w/v）、ポリソルベート 80 0.02%（w/v）、緩衝溶液中にイサツキシマブ 20 mg/mL（500 mg/25 mL）を含む pH 6.0（5.7～6.3）の静脈内投与用濃縮液としてバイアルで提供された。

投与経路：静脈内投与

用法・用量：QW を 4 週間、その後 Q2W 投与した。初回投与は、10 mg/kg 又は 20 mg/kg の両用量において 175 mg/h の投与速度で開始した。投与後 1 時間に関連する infusion reaction（IR）が認められない場合、最高 400 mg/h まで、30 分ごとに 50 mg/h ずつ投与速度を上げた。治験実施計画書改訂 1 以前の投与速度は、20 mg/kg 用量において 250 mg/h であった。

前投薬：

アセトアミノフェン 650～1000 mg 経口

ラニチジン 50 mg 静脈内投与（又は同等物）

ジフェンヒドラミン 25～50 mg 静脈内投与（又は同等物）

メチルプレドニゾロン 100 mg 静脈内投与（又は同等物）

＊新薬承認情報提供時に置換

治験実施計画書の識別コード：TED14154（パート A）

治療期間：患者は許容できない有害事象（AE）、疾患進行、同意撤回、治験責任（分担）医師若しくは治験依頼者による治験中止の決定、又は治験薬投与が可能な時期まで継続可能とした。

投与期間：投与期間は治験薬投与開始から治験薬の最終投与後最長 30 日間とした。治験薬の投与中止時点で持続していた治験薬との因果関係が否定できない全ての AE 及び全ての SAE（治験薬との因果関係を問わない）については、投与終了後 follow-up 期間で消失又は安定するまで追跡した。

評価基準：

安全性：

安全性評価項目は、DLT、AE、臨床検査パラメータ、バイタルサイン及び胸部 X 線を含む身体所見、米国東海岸がん臨床試験グループパフォーマンスステータス（ECOG PS）、並びに抗イサツキシマブ抗体（ADA）であった。AE 及び臨床検査結果の重症度は、米国国立癌研究所の有害事象共通用語規準 version 4.03 を用いて Grade を付けた。

有効性／薬力学：

有効性の評価項目は、奏効率（部分奏効［PR］以上の奏効が認められた患者の割合）、最良総合効果（治験薬投与開始から次治療開始までの試験全体を通して、治験責任［分担］医師評価により連続して確認された最良効果。評価は、厳格な完全奏効［sCR］、完全奏効［CR］、最良部分奏効［VGPR］、PR、安定［SD］、進行［PD］、評価不能［NE］とした）、奏効期間（奏効［PR 以上］が最初に確認されてから、最初の PD 又は死亡日のいずれか早い方までの期間）、奏効までの期間（治験薬投与開始から奏効［PR 以上］が最初に確認されるまでの期間）、follow-up 期間（治験薬投与開始から次治療開始前の最終疾患評価までの期間）、パラプロテインの最大変化率（ベースラインに定義した測定可能なパラプロテインパラメータについて、他療法開始後の時点を除き、算出した。）であった。

薬力学：CD38 標的占有率及び標的分子発現量は骨髄穿刺液で評価した。

薬物動態：薬物動態評価項目を以下に要約する。

薬物動態パラメータ

パラメータ	薬剤／分析対象物	マトリクス	定義／算出方法
C_{eoi}	SAR650984	血漿	静脈内（IV）投与終了直前の濃度
C_{max}	SAR650984	血漿	最高血漿中濃度
C_{trough}	SAR650984	血漿	反復投与時の投与直前の血漿中濃度
t_{max}	SAR650984	血漿	Cmax 到達時間
AUC_{1week}	SAR650984	血漿	台形法による投与間隔（1 週間、すなわち 168 時間）の血漿中濃度－時間曲線下面積

薬物動態／薬力学用検体の採取時間及び分析方法：

PK 用検体は、サイクル 1 の Day 1 の投与前、投与中、投与終了直前、及び投与終了後 4 時間、Day 2、3、及び 4、並びに Day 8、15、及び 22 の投与前、サイクル 2 及び 3 の Day 1 及び 15 の投与前、サイクル 4 の投与前、投与終了直前、及び投与後 1 時間、その後の来院では Day 1 及び 15 の投与前に採取した。

CD38 標的分子発現量及び標的占有率用検体は、サイクル 1 の Day 1 の投与前及び Grade 2 以上の注入に伴う反応が発現した場合に採取した。

免疫原性：ADA 用検体は、サイクル 1 の Day 1 の投与前、Day 8、15 及び 22、並びにその後の各サイク

治験実施計画書の識別コード：TED14154（パート A）

ルの Day 1、投与後 30 日及び検体が陰性になるまで毎月採取した。

統計手法：

解析対象集団

- 全ての投与集団／安全性解析対象集団は、文書による同意が得られ、イサツキシマブを少なくとも 1 回（全量でなくとも）投与された全ての患者である。この集団を、有効性及び安全性パラメータの主たる解析対象集団とした。
- DLT 評価可能集団は、治験の用量漸増フェーズの患者のうち、サイクル 1 で計画された 4 回全てのイサツキシマブ投与を受け、DLT 観察期間終了までの全ての安全性評価を完了した患者、又はサイクル 1 で DLT を発現した患者である。
- PK 解析対象集団は、評価可能な PK パラメータを有する患者であり、全ての投与集団／安全性解析対象集団の部分集団である。
- PDy 解析対象集団は、標的分子発現量及び標的占有率の評価対象集団である。これら 2 つの集団は、全ての投与集団／安全性解析対象集団の部分集団であり、評価可能な PDy を有する患者である。
- ADA 解析対象集団は、安全性解析対象集団のうち、ADA 観察期間に少なくとも 1 つの評価可能な ADA 評価を有する患者である。

安全性

DLT を発現した患者は DLT 評価可能集団で示した。AE の発現割合の集計表には、AE が認められた患者数及びその割合を示した。全ての TEAE の集計表は器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に示し、国際的に合意された SOC 順、並びに SOC 内は全患者集団（「All」列）の PT の降順で示した。

死亡した患者数及びその割合を死亡時期（投与中、投与後、初回投与後 60 日以内）別並びに死亡理由別に示した。

投与期間中の臨床検査値について、Grade 別に患者の頻度を要約した。投与期間中、同じ臨床検査項目に複数のデータが存在する患者は、その患者の最大の（最も悪い）Grade を使用した。臨床検査値の変化を要約した。

心電図検査の結果を一覧表に示した。ベースラインの ECOG PS 値と投与期間中の最も良い／最も悪いの ECOG PS 値をシフトテーブルに示した。

有効性

最良総合効果、奏効率、クリニカルベネフィット率、奏効期間、奏効までの期間及び follow-up 期間は記述統計量を用いて要約した。奏効率、クリニカルベネフィット率及び奏効期間について、両側 95%信頼区間（CI）を算出した。奏効率及びクリニカルベネフィット率について、Clopper-Pearson 法を用いて CI を算出した。最良総合効果及び奏効期間は、関連する患者又は疾患特性とともに一覧表に示した。

パラプロテインの最大変化率を waterfall plot に示した。PR 以上の最良総合効果であった患者はマイナスの変化率として示し、パラプロテインの増加が 100%超の患者は 100%の増加として示した。

薬物動態

初回投与後のイサツキシマブの患者別の血漿中濃度及び PK パラメータは、用量別に記述統計量（算術平

治験実施計画書の識別コード：TED14154（パート A）

均値及び幾何平均値、中央値、標準偏差、標準誤差（SEM）（任意）、変動係数（CV）、最小値、最大値、及び利用可能な実測値の数）を用いて、Sanofi Translational Medicine and Early Development, Pharmacokinetics, Dynamics and Metabolism の責任下で要約した。

C_{trough} の比（最初のサイクル）及び投与終了直前での濃度の比（サイクル 4 対サイクル 1、初回投与）は、用量別に記述統計量（算術平均値及び幾何平均値、中央値、標準偏差、SEM（任意）、CV、最小値、最大値、及び利用可能な実測値の数）を用いて要約した。初回投与後の投与時点から投与後 168 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC0-168 h）（20 mg 対 10 mg 用量）の比は記述統計量を用いて要約した。

免疫原性

ベースラインの ADA 陽性及び ADA 陰性、治験中に発現した ADA（治療誘発性 ADA：治験薬投与前に ADA 陰性で投与期間中に発現した ADA［持続性、一過性、及び判定不能の ADA 反応］、及び投与期間中に増強した ADA：治験薬投与前に ADA 陽性で投与期間中に増強した ADA）の患者数（%）、並びに治験薬投与の前後にかかわらない ADA 陽性率（ADA prevalence）及び治験中に発現した ADA 発現率（ADA incidence）を要約した。

要約：

安全性の結果：

曝露

- 全体で、患者当たりのサイクル数の中央値は 4.5 サイクル（範囲：1～22 サイクル）、治験薬曝露期間の中央値は 17.8 週間（範囲：4～89 週間）であった。サイクル延期は患者の 26.9%に生じた。投与中断は全投与回数の 4.6%に認められ、主な理由は IR の発現であった。
- 相対用量強度の中央値は 100.14%（範囲：91.5%～113.7%）であった。

有害事象

- 用量漸増パートにおいて DLT は認められなかった。
- 1 件以上の TEAE は合計で 96.2%の患者に認められ、Grade 3 以上の TEAE は 34.6%の患者に認められた。TEAE の発現割合及び重症度に関して明らかな用量効果は認められなかった。
- 治験薬の投与中止又は死亡に至った TEAE は認められなかった。3 名は治験薬の最終投与後 30 日を超えてから死亡した。いずれの死亡も治験薬との因果関係が否定され、1 名は疾患進行、2 名はその他の理由により死亡した。2 名以上に認められた投与延期に至った TEAE は、貧血（4 名、15.4%）のみであった。IR による投与中断は 57.7%の患者に認められた。
- 全体でよく見られた TEAE（20%超、全 Grade）は、IR（69.2%）、疲労及び悪心（各 42.3%）、頭痛（38.5%）、背部痛及び咳嗽（各 30.8%）、下痢（26.9%）、及び貧血（23.1%）であった。
- 重篤な TEAE は 6 名（23.1%）に認められた。その内訳は、肺炎が 3 名、小腸炎及びイレウスの両方が認められた 1 名、気管支炎及び発熱が各 1 名であった。
- 重篤な TEAE として認められた肺炎（1 名、3.8%）及び発熱（1 名、3.8%）は、治験薬との因果関係が否定できないと判断された。
- MedDRA 個別対応検索式（CMQ）に包含された IR は患者の 69.2%に報告され、全てが Grade 1 又は 2 であった。

治験実施計画書の識別コード：TED14154（パート A）

- 最初の IR が初回投与中にみられた患者は 94.4%（18 名中 17 名）であった。初回投与後に IR がみられたのは 11.1%（18 名中 2 名）であり、うち、1 名は初回投与時にも IR がみられた。また、1 名には 1 回の投与で 2 つの異なる IR が見られたが、その他の患者では 1 回の投与で 1 つの IR が見られた。6 回目の投与の後に IR は見られなかった。
- 1 名に見られた 1 事象を除いて、全ての IR は 1 日以内に消失した。
- 合計 369 回の投与のうち、IR は 5.1%の投与で報告され、全ての IR は Grade 1（0.8%）又は Grade 2（4.3%）であった。
- よく見られた IR に関連する TEAE（SOC）は、一般・全身障害および投与部位の状態（34.6%）、及び呼吸器、胸郭および縦隔障害（30.8%）であった。よく見られた症状は、咳嗽、呼吸困難、悪心、及び悪寒（各 15.4%）、潮紅、胸部不快感（各 11.5%）、並びに咽喉刺激感、頭痛、発疹、及び背部痛（各 7.7%）であった。
- IR の発現割合又は重症度に明らかな用量関係は認められなかった。

- 呼吸器系の TEAE
  - 11 名（42.3%）に呼吸器、胸郭および縦隔障害（SOC）に包含される下気道の TEAE（全 Grade）が認められた。認められた事象（PT）は咳嗽（30.8%）及び呼吸困難（19.2%）であり、全て Grade 1 又は 2 であった。
- 呼吸器感染の TEAE
  - よく見られた呼吸器感染の TEAE（全 Grade）は、上気道感染（5 名［19.2%］、Grade 3 以上：0）及び肺炎（3 名［11.5%］、Grade 3 以上：11.5%）であった。
  - 患者数は少ないが、下気道感染は呼吸器疾患の既往との関連性はないと考えられた。

臨床検査パラメータ

- 投与期間中に見られた Grade 3 又は 4 の血液学的異常は、リンパ球数減少（Grade 3 又は 4：12/26 名、46.2%）、好中球数減少（Grade 3 又は 4：5/26 名、19.2%）、貧血及び白血球減少（Grade 3：5/26 名、19.2%、Grade 4：0）、並びに血小板数減少（Grade 3 又は 4：3/26 名、11.5%）であった。
- 投与期間中に Grade 3 又は 4 の血液生化学的検査値は認められなかった。

バイタルサイン

- バイタルサインについて臨床的に重要な変化は認められなかった。

ECOG パフォーマンスステータス

- ECOG PS では、ベースラインから 1 ポイントの改善が 4 名（15.4%）に認められた（1 から 0：3 名、2 から 1：1 名）。

抗イサツキシマブ抗体

- ベースライン又は治験中に ADA 陽性の患者はいなかった。

薬物動態の結果：

ノンコンパートメント PK 解析では、10 mg/kg QW/Q2W の投与を受けた 12 名中 4 名、20 mg/kg QW/Q2W の投与を受けた 14 名中 6 名から評価可能な PK パラメータが得られた。

治験実施計画書の識別コード：TED14154（パート A）

サイクル 1 の初回投与後、10 及び 20 mg/kg QW/Q2W の間でイサツキシマブの AUC1week は 1.3 倍増加した。これは 20 mg/kg QW/Q2W で曝露量が高く、サイクル 1 に投与を中断した患者を除外したことにより、同程度の曝露量になったものと考えられる。

サイクル 1 に比べてサイクル 4 時点（8 回目の投与）で反復投与に伴う血漿中濃度の増加が認められ、10 及び 20 mg/kg の併合した用量で C_{eoi} 比の幾何平均値は 2.7、C_{trough} 比の幾何平均値は 3.0 であった。

サイクル 2 の Day 1 の投与前における標的占有率とイサツキシマブ血漿中濃度の関係を検討したところ、血漿中濃度が 150 µg/mL を超えたところでプラトーに達し、このときの標的占有率は約 80%（61%～94%の範囲）であった。

有効性／薬力学の結果：

有効性及び PDy の評価は、治験のパート A における探索的目的であった。

- 奏効率は 23.1%であった（VGPR 3 名［11.5%］及び PR 3 名［11.5%］）。奏効率は 10 mg/kg QW/Q2W 群で 25.0%及び 20 mg/kg QW/Q2W 群で 21.4%であった。クリニカルベネフィット率は 38.5%であった（10 mg/kg QW/Q2W 群 33.3%及び 20 mg/kg QW/Q2W 群 42.9%）。
- 奏効が認められた 6 名における奏効期間の中央値は 7.92 か月（範囲：2.8～15.9 か月）であり、20 mg/kg QW/Q2W 群（13.67 か月、範囲：7.3～15.9 か月）より 10 mg/kg QW/Q2W 群（3.45 か月、範囲：2.8～8.5 か月）で短かった。
- follow-up 期間の中央値は 3.52 か月（範囲：0.9～20.3 か月）であり、10 mg/kg QW/Q2W 群で 2.89 か月（範囲：1.0～20.3 か月）、20 mg/kg QW/Q2W 群で 4.40 か月（範囲：0.9～16.9 か月）であった。奏効期間の中央値は 20 mg/kg QW/Q2W 群で長かったが、これは組入れ順序による影響が示唆された。患者は最初に 20 mg/kg QW/Q2W 群に組み入れられ、10 mg/kg QW/Q2W 群で奏効が認められた 2 名は最後の方に組み入れられた患者であった。
- パラプロテインが 50%以上減少した患者は 9 名（37.5%）で、そのうち 3 名では 90%以上減少し、1 名では 100%減少した。

結論：

イサツキシマブの安全性及び効果は、多発性骨髄腫を対象とした他のイサツキシマブの試験とおおむね同様であった。イサツキシマブは 10 mg/kg QW/Q2W 及び 20 mg/kg QW/Q2W の用量で再発性又は難治性の多発性骨髄腫患者において良好な忍容性を示し、新たな安全性についての懸念は認められなかった。3 分の 1 を超える患者にイサツキシマブ投与によるクリニカルベネフィットが示された。これらの結果により、更なるイサツキシマブの臨床的評価の妥当性が裏付けられた。

報告書の日付：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

MedDRA ver. 20.0

2.6.2 有害事象

全ての TEAE を表 27 、治験薬との因果関係が否定できない TEAE を表 28 、重篤な TEAE を表 29 、並びに治験薬との因果関係が否定できない重篤な TEAE を表 30 に示す。

表 27 - TED14154 試験（パート A）における全ての TEAE（全 Grade 及び Grade 3 以上）ー全ての投与集団／安全性解析対象集団

	Isatuximab (dose level and schedule)					
	10 mg/kg QW/Q2W (N=12)		20 mg/kg QW/Q2W (N=14)		All (N=26)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3
Any class	12 (100)	5 (41.7)	13 (92.9)	4 (28.6)	25 (96.2)	9 (34.6)
感染症および寄生虫症	9 (75.0)	2 (16.7)	7 (50.0)	1 (7.1)	16 (61.5)	3 (11.5)
上気道感染	1 (8.3)	0	4 (28.6)	0	5 (19.2)	0
肺炎	2 (16.7)	2 (16.7)	1 (7.1)	1 (7.1)	3 (11.5)	3 (11.5)
気管支炎	1 (8.3)	0	1 (7.1)	0	2 (7.7)	0
インフルエンザ	0	0	2 (14.3)	0	2 (7.7)	0
尿路感染	2 (16.7)	0	0	0	2 (7.7)	0
結膜炎	0	0	1 (7.1)	0	1 (3.8)	0
精巣上体炎	1 (8.3)	0	0	0	1 (3.8)	0
ウイルス性胃炎	1 (8.3)	0	0	0	1 (3.8)	0
帯状疱疹	1 (8.3)	0	0	0	1 (3.8)	0
気道感染	1 (8.3)	0	0	0	1 (3.8)	0
副鼻腔炎	1 (8.3)	0	0	0	1 (3.8)	0
細菌性副鼻腔炎	0	0	1 (7.1)	0	1 (3.8)	0
ウイルス性上気道感染	1 (8.3)	0	0	0	1 (3.8)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0	1 (7.1)	0	1 (3.8)	0
皮膚乳頭腫	0	0	1 (7.1)	0	1 (3.8)	0
血液およびリンパ系障害	3 (25.0)	3 (25.0)	3 (21.4)	2 (14.3)	6 (23.1)	5 (19.2)
貧血	3 (25.0)	2 (16.7)	3 (21.4)	2 (14.3)	6 (23.1)	4 (15.4)
好中球減少症	2 (16.7)	2 (16.7)	0	0	2 (7.7)	2 (7.7)
血小板減少症	2 (16.7)	2 (16.7)	0	0	2 (7.7)	2 (7.7)
白血球減少症	1 (8.3)	0	0	0	1 (3.8)	0
内分泌障害	1 (8.3)	0	0	0	1 (3.8)	0
甲状腺機能低下症	1 (8.3)	0	0	0	1 (3.8)	0
代謝および栄養障害	2 (16.7)	1 (8.3)	2 (14.3)	0	4 (15.4)	1 (3.8)
食欲減退	1 (8.3)	0	0	0	1 (3.8)	0
脱水	0	0	1 (7.1)	0	1 (3.8)	0
低カリウム血症	1 (8.3)	0	0	0	1 (3.8)	0
低マグネシウム血症	0	0	1 (7.1)	0	1 (3.8)	0
体重変動	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0	1 (3.8)	1 (3.8)
精神障害	2 (16.7)	0	4 (28.6)	0	6 (23.1)	0
不眠症	2 (16.7)	0	2 (14.3)	0	4 (15.4)	0

	Isatuximab (dose level and schedule)					
	10 mg/kg QW/Q2W (N=12)		20 mg/kg QW/Q2W (N=14)		All (N=26)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3
注意欠陥多動性障害	0	0	1 (7.1)	0	1 (3.8)	0
錯乱状態	0	0	1 (7.1)	0	1 (3.8)	0
うつ病	1 (8.3)	0	0	0	1 (3.8)	0
易刺激性	0	0	1 (7.1)	0	1 (3.8)	0
パニック発作	1 (8.3)	0	0	0	1 (3.8)	0
落ち着きのなさ	0	0	1 (7.1)	0	1 (3.8)	0
神経系障害	6 (50.0)	0	9 (64.3)	0	15 (57.7)	0
頭痛	4 (33.3)	0	6 (42.9)	0	10 (38.5)	0
浮動性めまい	1 (8.3)	0	2 (14.3)	0	3 (11.5)	0
味覚異常	1 (8.3)	0	1 (7.1)	0	2 (7.7)	0
感覚鈍麻	0	0	2 (14.3)	0	2 (7.7)	0
末梢性感覚ニューロパチー	0	0	2 (14.3)	0	2 (7.7)	0
嗜眠	0	0	1 (7.1)	0	1 (3.8)	0
錯感覚	0	0	1 (7.1)	0	1 (3.8)	0
ヘルペス後神経痛	1 (8.3)	0	0	0	1 (3.8)	0
下肢静止不能症候群	0	0	1 (7.1)	0	1 (3.8)	0
眼障害	1 (8.3)	0	1 (7.1)	0	2 (7.7)	0
眼乾燥	1 (8.3)	0	0	0	1 (3.8)	0
眼出血	0	0	1 (7.1)	0	1 (3.8)	0
耳および迷路障害	0	0	1 (7.1)	0	1 (3.8)	0
耳閉	0	0	1 (7.1)	0	1 (3.8)	0
心臓障害	0	0	3 (21.4)	1 (7.1)	3 (11.5)	1 (3.8)
心房細動	0	0	1 (7.1)	1 (7.1)	1 (3.8)	1 (3.8)
心房頻脈	0	0	1 (7.1)	0	1 (3.8)	0
洞性頻脈	0	0	1 (7.1)	0	1 (3.8)	0
血管障害	4 (33.3)	0	1 (7.1)	0	5 (19.2)	0
潮紅	4 (33.3)	0	0	0	4 (15.4)	0
高血圧	0	0	1 (7.1)	0	1 (3.8)	0
低血圧	1 (8.3)	0	0	0	1 (3.8)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	8 (66.7)	0	9 (64.3)	0	17 (65.4)	0
咳嗽	4 (33.3)	0	4 (28.6)	0	8 (30.8)	0
呼吸困難	3 (25.0)	0	2 (14.3)	0	5 (19.2)	0
鼻閉	2 (16.7)	0	2 (14.3)	0	4 (15.4)	0
鼻出血	2 (16.7)	0	1 (7.1)	0	3 (11.5)	0
鼻漏	2 (16.7)	0	1 (7.1)	0	3 (11.5)	0
咽喉刺激感	1 (8.3)	0	1 (7.1)	0	2 (7.7)	0

	Isatuximab (dose level and schedule)					
	10 mg/kg QW/Q2W (N=12)		20 mg/kg QW/Q2W (N=14)		All (N=26)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3
口腔咽頭痛	0	0	1 (7.1)	0	1 (3.8)	0
くしゃみ	0	0	1 (7.1)	0	1 (3.8)	0
上気道うっ血	1 (8.3)	0	0	0	1 (3.8)	0
胃腸障害	9 (75.0)	0	9 (64.3)	1 (7.1)	18 (69.2)	1 (3.8)
悪心	8 (66.7)	0	3 (21.4)	0	11 (42.3)	0
下痢	3 (25.0)	0	4 (28.6)	0	7 (26.9)	0
便秘	1 (8.3)	0	2 (14.3)	0	3 (11.5)	0
嘔吐	2 (16.7)	0	1 (7.1)	0	3 (11.5)	0
口内乾燥	0	0	2 (14.3)	0	2 (7.7)	0
鼓腸	0	0	2 (14.3)	0	2 (7.7)	0
腹部不快感	0	0	1 (7.1)	0	1 (3.8)	0
腹部膨満	0	0	1 (7.1)	0	1 (3.8)	0
上腹部痛	1 (8.3)	0	0	0	1 (3.8)	0
嚥下障害	1 (8.3)	0	0	0	1 (3.8)	0
小腸炎	0	0	1 (7.1)	1 (7.1)	1 (3.8)	1 (3.8)
胃食道逆流性疾患	0	0	1 (7.1)	0	1 (3.8)	0
舌痛	1 (8.3)	0	0	0	1 (3.8)	0
イレウス	0	0	1 (7.1)	1 (7.1)	1 (3.8)	1 (3.8)
口の錯感覚	1 (8.3)	0	0	0	1 (3.8)	0
口内炎	0	0	1 (7.1)	0	1 (3.8)	0
皮膚および皮下組織障害	6 (50.0)	0	2 (14.3)	0	8 (30.8)	0
そう痒症	2 (16.7)	0	0	0	2 (7.7)	0
発疹	1 (8.3)	0	1 (7.1)	0	2 (7.7)	0
脱毛症	0	0	1 (7.1)	0	1 (3.8)	0
紅斑	1 (8.3)	0	0	0	1 (3.8)	0
寝汗	1 (8.3)	0	0	0	1 (3.8)	0
皮膚色素過剰	1 (8.3)	0	0	0	1 (3.8)	0
筋骨格系および結合組織障害	5 (41.7)	0	8 (57.1)	1 (7.1)	13 (50.0)	1 (3.8)
背部痛	2 (16.7)	0	6 (42.9)	0	8 (30.8)	0
関節痛	1 (8.3)	0	3 (21.4)	0	4 (15.4)	0
筋痙縮	1 (8.3)	0	1 (7.1)	0	2 (7.7)	0
筋骨格系胸痛	0	0	2 (14.3)	1 (7.1)	2 (7.7)	1 (3.8)
筋肉痛	1 (8.3)	0	1 (7.1)	0	2 (7.7)	0
鼡径部痛	0	0	1 (7.1)	0	1 (3.8)	0
筋骨格痛	0	0	1 (7.1)	0	1 (3.8)	0
頚部痛	1 (8.3)	0	0	0	1 (3.8)	0
四肢痛	1 (8.3)	0	0	0	1 (3.8)	0
顎痛	0	0	1 (7.1)	0	1 (3.8)	0
病的骨折	0	0	1 (7.1)	1 (7.1)	1 (3.8)	1 (3.8)

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	Isatuximab (dose level and schedule) 10 mg/kg QW/Q2W (N=12) All Grades	 Grade ≥ 3	 20 mg/kg QW/Q2W (N=14) All Grades	 Grade ≥ 3	 All (N=26) All Grades	 Grade ≥ 3
腎および尿路障害	0	0	1 (7.1)	0	1 (3.8)	0
排尿困難	0	0	1 (7.1)	0	1 (3.8)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	9 (75.0)	0	9 (64.3)	0	18 (69.2)	0
疲労	4 (33.3)	0	7 (50.0)	0	11 (42.3)	0
悪寒	3 (25.0)	0	1 (7.1)	0	4 (15.4)	0
末梢性浮腫	1 (8.3)	0	3 (21.4)	0	4 (15.4)	0
胸部不快感	2 (16.7)	0	1 (7.1)	0	3 (11.5)	0
発熱	0	0	3 (21.4)	0	3 (11.5)	0
倦怠感	1 (8.3)	0	0	0	1 (3.8)	0
非心臓性胸痛	1 (8.3)	0	0	0	1 (3.8)	0
臨床検査	2 (16.7)	0	5 (35.7)	1 (7.1)	7 (26.9)	1 (3.8)
体重減少	2 (16.7)	0	3 (21.4)	0	5 (19.2)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (7.1)	0	1 (3.8)	0
血中クレアチニン増加	1 (8.3)	0	0	0	1 (3.8)	0
尿中血陽性	0	0	1 (7.1)	0	1 (3.8)	0
好中球数減少	0	0	1 (7.1)	1 (7.1)	1 (3.8)	1 (3.8)
白血球数減少	0	0	1 (7.1)	1 (7.1)	1 (3.8)	1 (3.8)
傷害、中毒および処置合併症	10 (83.3)	0	9 (64.3)	0	19 (73.1)	0
注入に伴う反応	10 (83.3)	0	8 (57.1)	0	18 (69.2)	0
節足動物咬傷	0	0	1 (7.1)	0	1 (3.8)	0
挫傷	1 (8.3)	0	0	0	1 (3.8)	0
眼挫傷	1 (8.3)	0	0	0	1 (3.8)	0
転倒	1 (8.3)	0	0	0	1 (3.8)	0
皮膚擦過傷	0	0	1 (7.1)	0	1 (3.8)	0
製品の問題	0	0	1 (7.1)	0	1 (3.8)	0
医療機器の電気的インピーダンス問題	0	0	1 (7.1)	0	1 (3.8)	0

TEAE: Treatment emergent adverse event, SOC: System organ class, PT: Preferred term
MEDDRA 20.0
n (%) = number and percentage of patients with at least one TEAE
Note: Table sorted by SOC internationally agreed order and by decreasing frequency of PT for all grades in All group
PGM=PRODOPS/SAR650984/OVERALL/CTD_2019_IPDMM_JP_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_teae_ted14154_s_t_j.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_teae_ted14154_s_t_j_i.rtf (16JAN2019 7:09)

表 28 - TED14154 試験（パート A）における治験薬との因果関係が否定できない TEAE（全 Grade 及び Grade 3 以上）ー全ての投与集団／安全性解析対象集団

	Isatuximab (dose level and schedule)					
	10 mg/kg QW/Q2W (N=12)		20 mg/kg QW/Q2W (N=14)		All (N=26)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3
Any class	10 (83.3)	0	10 (71.4)	2 (14.3)	20 (76.9)	2 (7.7)
感染症および寄生虫症	1 (8.3)	0	1 (7.1)	1 (7.1)	2 (7.7)	1 (3.8)
帯状疱疹	1 (8.3)	0	0	0	1 (3.8)	0
肺炎	0	0	1 (7.1)	1 (7.1)	1 (3.8)	1 (3.8)
血液およびリンパ系障害	0	0	1 (7.1)	1 (7.1)	1 (3.8)	1 (3.8)
貧血	0	0	1 (7.1)	1 (7.1)	1 (3.8)	1 (3.8)
代謝および栄養障害	0	0	1 (7.1)	0	1 (3.8)	0
脱水	0	0	1 (7.1)	0	1 (3.8)	0
神経系障害	1 (8.3)	0	4 (28.6)	0	5 (19.2)	0
頭痛	1 (8.3)	0	1 (7.1)	0	2 (7.7)	0
浮動性めまい	0	0	1 (7.1)	0	1 (3.8)	0
味覚異常	0	0	1 (7.1)	0	1 (3.8)	0
嗜眠	0	0	1 (7.1)	0	1 (3.8)	0
下肢静止不能症候群	0	0	1 (7.1)	0	1 (3.8)	0
血管障害	3 (25.0)	0	0	0	3 (11.5)	0
潮紅	3 (25.0)	0	0	0	3 (11.5)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (33.3)	0	5 (35.7)	0	9 (34.6)	0
咳嗽	2 (16.7)	0	3 (21.4)	0	5 (19.2)	0
呼吸困難	2 (16.7)	0	2 (14.3)	0	4 (15.4)	0
鼻漏	1 (8.3)	0	1 (7.1)	0	2 (7.7)	0
咽喉刺激感	1 (8.3)	0	1 (7.1)	0	2 (7.7)	0
鼻閉	0	0	1 (7.1)	0	1 (3.8)	0
くしゃみ	0	0	1 (7.1)	0	1 (3.8)	0
胃腸障害	5 (41.7)	0	7 (50.0)	0	12 (46.2)	0
悪心	4 (33.3)	0	3 (21.4)	0	7 (26.9)	0
下痢	0	0	3 (21.4)	0	3 (11.5)	0
嘔吐	1 (8.3)	0	1 (7.1)	0	2 (7.7)	0
腹部膨満	0	0	1 (7.1)	0	1 (3.8)	0
便秘	0	0	1 (7.1)	0	1 (3.8)	0
口内乾燥	0	0	1 (7.1)	0	1 (3.8)	0
鼓腸	0	0	1 (7.1)	0	1 (3.8)	0
胃食道逆流性疾患	0	0	1 (7.1)	0	1 (3.8)	0

	Isatuximab (dose level and schedule)					
	10 mg/kg QW/Q2W (N=12)		20 mg/kg QW/Q2W (N=14)		All (N=26)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3
口の錯感覚	1 (8.3)	0	0	0	1 (3.8)	0
皮膚および皮下組織障害	3 (25.0)	0	2 (14.3)	0	5 (19.2)	0
発疹	1 (8.3)	0	1 (7.1)	0	2 (7.7)	0
脱毛症	0	0	1 (7.1)	0	1 (3.8)	0
紅斑	1 (8.3)	0	0	0	1 (3.8)	0
寝汗	1 (8.3)	0	0	0	1 (3.8)	0
筋骨格系および結合組織障害	2 (16.7)	0	1 (7.1)	0	3 (11.5)	0
背部痛	2 (16.7)	0	0	0	2 (7.7)	0
関節痛	1 (8.3)	0	0	0	1 (3.8)	0
筋痙縮	0	0	1 (7.1)	0	1 (3.8)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	6 (50.0)	0	5 (35.7)	0	11 (42.3)	0
悪寒	3 (25.0)	0	1 (7.1)	0	4 (15.4)	0
胸部不快感	2 (16.7)	0	1 (7.1)	0	3 (11.5)	0
疲労	0	0	2 (14.3)	0	2 (7.7)	0
非心臓性胸痛	1 (8.3)	0	0	0	1 (3.8)	0
発熱	0	0	1 (7.1)	0	1 (3.8)	0
臨床検査	0	0	1 (7.1)	0	1 (3.8)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (7.1)	0	1 (3.8)	0
傷害、中毒および処置合併症	10 (83.3)	0	8 (57.1)	0	18 (69.2)	0
注入に伴う反応	10 (83.3)	0	8 (57.1)	0	18 (69.2)	0

TEAE: Treatment emergent adverse event, SOC: System organ class, PT: Preferred term
MEDDRA 20.0
n (%) = number and percentage of patients with at least one treatment-related TEAE
Note: Table sorted by SOC internationally agreed order and by decreasing frequency of PT for all grades in All group
PGM=PRODOPS/SAR650984/OVERALL/CTD_2019_IPDMM_JP_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_related_ted14154_s_t_j.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_related_ted14154_s_t_j_i.rtf (16JAN2019 6:35)

表 29 - TED14154 試験（パート A）における重篤な TEAE（全 Grade 及び Grade 3 以上）ー全ての投与集団／安全性解析対象集団

	Isatuximab (dose level and schedule)					
	10 mg/kg QW/Q2W (N=12)		20 mg/kg QW/Q2W (N=14)		All (N=26)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3
Any class	2 (16.7)	2 (16.7)	4 (28.6)	2 (14.3)	6 (23.1)	4 (15.4)
感染症および寄生虫症	2 (16.7)	2 (16.7)	2 (14.3)	1 (7.1)	4 (15.4)	3 (11.5)
肺炎	2 (16.7)	2 (16.7)	1 (7.1)	1 (7.1)	3 (11.5)	3 (11.5)
気管支炎	0	0	1 (7.1)	0	1 (3.8)	0
胃腸障害	0	0	1 (7.1)	1 (7.1)	1 (3.8)	1 (3.8)
小腸炎	0	0	1 (7.1)	1 (7.1)	1 (3.8)	1 (3.8)
イレウス	0	0	1 (7.1)	1 (7.1)	1 (3.8)	1 (3.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	1 (7.1)	0	1 (3.8)	0
発熱	0	0	1 (7.1)	0	1 (3.8)	0

TEAE: Treatment emergent adverse event, SOC: System organ class, PT: Preferred term
MEDDRA 20.0
n (%) = number and percentage of patients with at least one serious TEAE
Note: Table sorted by SOC internationally agreed order and by decreasing frequency of PT for all grades in All group
PGM=PRODOPS/SAR650984/OVERALL/CTD_2019_IPDMM_JP_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_serious_ted14154_s_t_j.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_serious_ted14154_s_t_j_i.rtf (16JAN2019 6:45)

表 30 - TED14154 試験（パート A）における治験薬との因果関係が否定できない重篤な TEAE（全 Grade 及び Grade 3 以上）－全ての投与集団／安全性解析対象集団

	Isatuximab (dose level and schedule)					
	10 mg/kg QW/Q2W (N=12)		20 mg/kg QW/Q2W (N=14)		All (N=26)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3
Any class	0	0	2 (14.3)	1 (7.1)	2 (7.7)	1 (3.8)
感染症および寄生虫症	0	0	1 (7.1)	1 (7.1)	1 (3.8)	1 (3.8)
肺炎	0	0	1 (7.1)	1 (7.1)	1 (3.8)	1 (3.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	1 (7.1)	0	1 (3.8)	0
発熱	0	0	1 (7.1)	0	1 (3.8)	0

TEAE: Treatment emergent adverse event, SOC: System organ class, PT: Preferred term
MEDDRA 20.0
n (%) = number and percentage of patients with at least one serious treatment-related TEAE
Note: Table sorted by SOC internationally agreed order and by decreasing frequency of PT for all grades in All group
PGM=PRODOPS/SAR650984/OVERALL/CTD_2019_IPDMM_JP_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_serrel_ted14154_s_t_j.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_serrel_ted14154_s_t_j_i.rtf (16JAN2019 6:57)

2.6.3 個別症例の詳細

死亡、その他の重篤な有害事象、及びその他の重要な有害事象の個別症例の詳細を Module 5.3.3.2-6 TED14154 [15.3.3 Comprehensive list of all patient number/narratives] に示す。

2.7 日本人の再発難治性の多発性骨髄腫患者を対象としたイサツキシマブ単剤療法の国内第1/2 相試験（TED14095 試験、評価資料）

Module 5.3.3.2-7 [TED14095]

2.7.1 TED14095 試験 概要

治験実施計画書の識別コード：TED14095

治験の標題：

A Phase I/II Study of isatuximab (Anti-CD38 mAb) Administered as a Single Agent in Japanese Patients with Relapsed AND Refractory Multiple Myeloma

再発難治性の多発性骨髄腫の日本人患者を対象としたイサツキシマブの単剤投与を検討する第 1/2 相試験

外部医学専門家：[redacted], Japan

治験実施医療機関：1 名以上がスクリーニングされた施設（第 1 相及び第 2 相）は 13 施設、1 名以上が組み入れられた施設（第 1 相及び第 2 相）は 12 施設であった。全ての施設の所在地は日本であった。

公表文献：該当なし

治験期間：

最初の患者の組入れ日：2016 年 9 月 5 日

最後の患者の完了日：2018 年 7 月 31 日（最初のデータカットオフ日、試験は進行中）

開発のフェーズ：第 1 相及び第 2 相

主要目的：

第 1 相パート

- 再発難治性の多発性骨髄腫の日本人患者を対象としてイサツキシマブの忍容性及び安全性を検討する。

第 2 相パート

- 再発難治性の多発性骨髄腫の日本人患者を対象としてイサツキシマブの推奨用量による有効性、特に奏効率を検討する。

副次目的：

- イサツキシマブの免疫原性を含む安全性を検討する。全ての有害事象（AE）の重症度、頻度、及び発現割合を検討する。
- 本投与スケジュールでのイサツキシマブの薬物動態（PK）を検討する。
- 国際骨髄腫作業部会（IMWG）の統一効果判定基準を用いて有効性を検討する。
- ベースラインの多発性骨髄腫細胞の CD38 標的分子発現量と有効性の関係を検討する。

探索的目的：

- 完全奏効（CR）を達成した患者を対象として微小残存病変と臨床転帰の相関を検討する。

治験実施計画書の識別コード：TED14095

- 可溶性 CD38 及び PK と臨床反応パラメータの関係を検討する。
- 多発性骨髄腫の分子サブタイプ（細胞遺伝学／蛍光 in situ ハイブリダイゼーション法により定義される）と臨床反応パラメータの関係を検討する。
- 免疫の遺伝的決定基及び免疫表現型と臨床反応パラメータの関係を検討する。

治験方法：

本試験は、再発難治性の多発性骨髄腫の患者を対象としたオープンラベル、非ランダム化、単群、日本の多施設共同試験である。試験は第 1 相及び第 2 相の 2 つのパートで構成された。

第 1 相パートは、イサツキシマブ単剤の安全性、PK 及び有効性を検討する用量漸増試験としてデザインされた。第 1 相パートでは、適格性の確認後に組入れが開始された 2 つのコホート（コホート 1：サイクル 1［4 週間］では 10 mg/kg を週 1 回［FQW］、その後のサイクルでは 10 mg/kg を 2 週に 1 回［Q2W］投与［単剤療法の海外 TED10893 試験で検討した最高用量の 1/2］。コホート 2：サイクル 1［4 週間］では 20 mg/kg QW、その後のサイクルでは 20 mg/kg Q2W 投与［TED10893 試験で決定した単剤療法の国際推奨用量］）のうちの 1 つに患者を順次割り付け、標準的な 3 + 3 デザインを用いて 2 用量（10 mg/kg 又は 20 mg/kg）を逐次的に評価した。用量漸増の決定は、サイクル 1 で認められた用量制限毒性（DLT）に基づいて行われた。

第 2 相パートは、単群試験としてデザインされ、第 1 相パートのコホート 2 で投与を受けた最後の患者の DLT 評価が完了し、第 2 相で使用する推奨用量の決定後に開始された。最終的に選択された第 2 相の用量は、第 1 相で決定した推奨用量であるサイクル 1（4 週間）で 20 mg/kg QW、その後のサイクルで 20 mg/kg Q2W 投与であった。

患者：

予定：

第 1 相：評価可能例 6～12 名（各コホート 3～6 名）

第 2 相：約 30 名

組入れ：

第 1 相：8 名

第 2 相：28 名

投与：

第 1 相：8 名

第 2 相：28 名

評価：

有効性：

第 1 相：8 名

第 2 相：28 名

安全性：

第 1 相：8 名

第 2 相：28 名

治験実施計画書の識別コード：TED14095

用量制限毒性：7 名（第 1 相のみ）

薬物動態：

第 1 相：8 名

第 2 相：28 名

診断及び選択基準：

- 症候性多発性骨髄腫と診断されている患者
- 免疫調節薬（IMiD）及びプロテアソーム阻害薬（PI）を含む 3 ライン以上の前治療歴を有する患者。ただし、IMiD 及び PI が 2 サイクル以上又は 2 ヵ月以上投与されていること。

  又は

  IMiD 及び PI の両剤に難治性（double refractory）である患者。患者は、それぞれ 1 種類以上の IMiD 及び PI 投与を受け、直近の治療に対し難治性を示しており、IMiD 及び PI は 2 サイクル以上又は 2 か月以上投与されていること。
- 以下に示す測定可能病変を 1 つ以上有している患者：
  - IgG Type: 血清 M タンパク ≥1 g/dL (≥10 g/L)
  - IgA Type: 血清 M タンパク ≥0.5 g/dL (≥5 g/L)
  - IgD Type: 血清 M タンパク ≥0.5 g/dL (≥5 g/L)
  - 尿中 M タンパク ≥200 mg/24 時間

治験治療

治験薬：イサツキシマブ（[redacted]、[redacted]、[redacted] ［申請製法*］製剤）

剤形：ヒスチジン 20 mmol/L、精製白糖 10%（w/v）、ポリソルベート 80 0.02%（w/v）、pH 6.0 緩衝溶液中にイサツキシマブ 20 mg/mL（500 mg/25mL）を含む。

投与経路：静脈内

用法・用量：

第 1 相：イサツキシマブ 10 mg/kg 又は 20 mg/kg をサイクル 1 の Day 1、8、15、及び 22 に 1 週間に 1 回（QW）投与、その後のサイクルでは Day 1 及び 15 に 2 週間に 1 回（Q2W）投与。

第 2 相：イサツキシマブ 20 mg/kg をサイクル 1 の Day 1、8、15、及び 22 に 1 週間に 1 回（QW）投与、その後のサイクルでは Day 1 及び 15 に 2 週間に 1 回（Q2W）投与。

投与期間：1 サイクルの期間を 28 日間とした。患者は、疾患進行、許容できない AE、又はその他の理由による中止まで治験薬の投与を継続することが可能であった。

観察期間：個々の患者の試験期間は、最長 21 日間にわたる組入れのためのスクリーニング期間、28 日間のサイクルからなる投与期間、及び follow-up 期間から構成された。投与終了時来院は治験薬の最終投与後 30 日、follow-up 来院は治験薬の最終投与後 60 日に実施した。生存状態は約 3 か月ごとに確認し、死亡まで追跡することとした。

評価基準：

安全性：

DLT（第 1 相パートのサイクル 1 のみ）、AE、臨床検査の安全性パラメータ（血液及び尿）、バイタルサイン、心電図（スクリーニング時及び臨床的に必要な場合）、免疫原性、及びその他の安全性所見（米

＊新薬承認情報提供時に置換

治験実施計画書の識別コード：TED14095

国東海岸がん臨床試験グループ［ECOG］パフォーマンスステータス、サイトカイン、infusion reaction［IR］の臨床検査、胸部 X 線、腫瘍崩壊症候群）。AE 及び臨床検査結果の重症度の分類には、米国国立癌研究所の有害事象共通用語規準（NCI-CTCAE）version 4.03 が用いられた。

免疫原性：

抗イサツキシマブ抗体（ADA）用血液検体は、follow-up 期間まで各サイクルの特定の時点で採取した。バリデーション済みの PandA（Polyethylene glycol precipitation and acid dissociation）を用いて ADA 用検体を分析した（DOH1297）。

有効性：

主要評価項目：奏効率（IMWG の統一効果判定基準を用いた独立効果判定委員会の評価に基づく最良総合効果が、厳格な完全奏効［sCR］、完全奏効［CR］、最良部分奏効［VGPR］、又は部分奏効［PR］である患者の割合）

副次評価項目：クリニカルベネフィット率（最小奏効［MR］以上）、奏効期間、全生存期間、無増悪生存期間、奏効までの期間、follow-up 期間、パラプロテインの最大変化率

バイオマーカーの評価項目：CD38 標的分子発現量、可溶性 CD38、免疫の遺伝的決定基、及び免疫表現型

薬物動態：

イサツキシマブの PK 用血液検体は、各サイクルの特定の時点で採取し、第 1 相のサイクル 1 では経時的な多点採血、第 1 相のサイクル 2 以降及び第 2 相の投与終了まではスパースサンプリングとした。イサツキシマブ血漿中濃度は、定量下限が 0.500 ng/mL のバリデーション済みの酵素結合免疫吸着測定法（ELISA）を用いて測定した（DOH0176）。

イサツキシマブ血漿中濃度から、標準的なノンコンパートメント解析（NCA）を用いて第 1 相のサイクル 1 時点における以下の PK パラメータを算出した：投与終了時の濃度（C_{eoi}）、最高血漿中濃度（C_{max}）、C_{max} 到達時間（t_{max}）、台形法による投与間隔の血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC1week）。サイクル 10 までの反復投与中の投与直前の血漿中濃度（C_{trough}）を示した。

統計手法：

症例数の決定

本試験の第 1 相パートでは、イサツキシマブの安全性及び忍容性を確認することを目的とした。評価可能な患者数を 6～12 名とし、DLT の評価が不可能な患者は追加の患者で置き換えられることとした。第 2 相パートでは、第 1 相パートで決定した推奨用量が投与された 33～36 名の患者（第 1 相パートの患者を含む）の有効性を評価することを目的とした。真の奏効率を 28%と仮定すると、24.2%（奏効例 8 名）以上の奏効率が得られた場合、片側の正確な二項検定（有意水準 0.025）により、帰無仮説（奏効率≤ 10%）が棄却される。また、設定した例数（33～36 名）での検出力は 80%以上となる。

解析対象集団は以下のとおりとした：

- 全ての投与集団／安全性解析対象集団は、文書による同意が得られ、イサツキシマブを少なくとも 1 回（全量でなくとも）投与された全ての患者である。この集団を有効性及び安全性パラメータの主たる解析対象集団とした。本集団を用いた全ての解析は、実際の投与に基づいて行われた。
- DLT 評価可能集団は、本試験の第 1 相パートのみに適用された。DLT 評価可能集団は、全ての投与集団の部分集団であり、サイクル 1 に 4 回の治験薬の投与を完了した患者、又はサイクル 1 完了前に DLT により治験薬投与を中止した患者である。DLT の評価に影響を与える欠測値や不完全なデー

治験実施計画書の識別コード：TED14095

タがある場合、当該患者は DLT 評価不可能とした。本集団から除外された患者は置き換えられることとした。

- 薬物動態解析対象集団は、全ての投与集団のうち少なくとも 1 つの薬物濃度データを有する患者である。
- ADA 評価可能集団は、全ての投与集団のうち ADA 観察期間に少なくとも 1 つの評価可能な ADA 評価を有する患者である。

人口統計学的特性及びベースラインの特性は、全ての投与集団を対象に記述統計量を用いて要約した。

安全性

データの解析は、DLT 評価を除く、全ての投与集団／安全性解析対象集団に基づいた。第 1 相パートでは、DLT 評価可能集団を用いて DLT を用量別に要約した。文書による同意取得から治験薬の最終投与後少なくとも 30 日までの期間、NCI-CTCAE version 4.03 を用いて AE を評価した。AE は、最新版の MedDRA を用いて器官別大分類／基本語（SOC/PT）にコード化された。AE は主に治験薬投与下の有害事象（TEAE）に着目して評価された。治験薬投与前及び投与後に発現した AE については、別途、記述した。死亡については一覧表に示した。投与期間中に同じ臨床検査項目に複数のデータが存在する場合は、当該患者の最も高い（最も悪い）Grade を使用した。血液学的毒性及び血液生化学的毒性については、臨床検査パラメータから評価した。各検査結果は、NCI-CTCAE version 4.03 を用いて Grade を付けた。ベースラインに臨床検査値異常を有する患者数を Grade 別に示した。投与期間中の臨床検査値については、Grade ごとに患者の頻度を要約した。バイタルサインについては、各来院時又は最終投与来院時の全ての変数の記述統計量を算出した。

免疫原性

評価可能な患者数、ベースラインの ADA 陽性及び陰性の患者数（%）、並びに投与期間中に増強した ADA：治験薬投与前に ADA 陽性で投与期間中に増強した ADA、及び治療誘発性 ADA：治験薬投与前に ADA 陰性で投与期間中に発現した ADA（一過性、持続性、又は判定不能の ADA 反応）を有する患者数（%）を抗体価の記述統計量とともに報告した。治験薬投与の前後に関わらない ADA 陽性率（ADA prevalence）及び治験中に発現した ADA 発現率（ADA incidence）も示した。

有効性

主要評価項目：主要有効性評価項目（奏効率［PR 以上］）は、第 1 相及び第 2 相パートで少なくとも 1 回の推奨用量（20 mg/kg QW/Q2W）が投与された全ての患者を対象に実施した。独立効果判定委員会によって評価された奏効率を要約し、Clopper-Pearson 法を用いて奏効率の両側 95%信頼区間（CI）を算出した。真の奏効率が 10%未満であるとする帰無仮説に対して有意水準 0.025 で片側の正確な二項検定を実施した。奏効率及び最良総合効果は、第 1 相及び第 2 相で要約した。

副次評価項目：クリニカルベネフィット率（MR 以上）は、第 1 相及び第 2 相パートで少なくとも 1 回の推奨用量が投与された全ての患者を対象に、主要評価項目の奏効率と同様の方法を用いて解析した。第 1 相及び第 2 相について、クリニカルベネフィット率、奏効期間及び奏効が最初に確認されるまでの期間（PR 以上の奏効を達成した患者）、並びに follow-up 期間を記述統計量を用いて要約した。第 2 相では、Kaplan-Meier 法を用いて無増悪生存期間及び全生存期間を解析した。3 か月ごとの生存率の Kaplan-Meier 推定による 25、50、及び 75 パーセンタイル及び 95%CI を算出し、Kaplan-Meier 曲線をプロットした。パラプロテインのベースラインからの変化量及び変化率は、各サイクルについて記述統計量を用いて要約した。投与期間の swimmer plot 及びパラプロテインの最大変化率の waterfall plot を示した。

バイオマーカーの評価項目：CD38 標的分子発現量のレベルは、全ての投与集団（第 1 相及び第 2 相）でレスポンダー／ノンレスポンダーについて記述統計量を用いて要約した。レスポンダーは、独立効果判定委員会の評価で PR 以上の奏効を有する患者とした。最良総合効果、奏効率、及びクリニカルベネフィッ

治験実施計画書の識別コード：TED14095

ト率は CD38 標的分子発現量の閾値別（150 000/cell 未満、150 000/cell 以上）に示し、奏効率については CD38 標的分子発現量の閾値別に図に示した。奏効率について、可溶性 CD38、免疫の遺伝的決定基、及び免疫表現型との関係を探索的に解析した。

薬物動態

第 1 相の患者において、サイクル 1 の初回投与後のイサツキシマブの PK パラメータをノンコンパートメント PK 解析によって推定し、記述統計量を用いて要約した。イサツキシマブの C_{trough} の一覧表及び要約は、第 1 相及び第 2 相パート別に治験期間を通して表に示した。また、平均値の時間推移を図に示した。

要約：治験実施計画書に規定した解析の最初のカットオフ日（最後の患者の初回投与日から 4 か月後）は 2018 年 7 月 31 日であった。本解析時点の結果を示す。

集団の特性：

第 1 相パートには 8 名（コホート 1：10 mg/kg QW/Q2W 群 3 名、コホート 2：20 mg/kg QW/Q2W 群 5 名）、第 2 相パートには 28 名（20 mg/kg QW/Q2W 群）の患者が登録され、イサツキシマブを少なくとも 1 回投与された。

全ての投与集団において、年齢の中央値は、第 1 相パートでは 72.0 歳、第 2 相パートでは 71.5 歳であった。抗癌治療の前治療ライン数の中央値は、第 1 相パートで 4.5、第 2 相パートで 5.0 であった。細胞遺伝学的高リスクが 1 つ以上認められた患者は、第 1 相パートの 10 mg/kg QW/Q2W 群で 2 名（66.7%）、20 mg/kg QW/Q2W 群で 1 名（20.0%）、第 2 相パートの 20 mg/kg QW/Q2W 群で 8 名（28.6%）であった。

開始されたサイクル数の中央値は、第 1 相パートの 10 mg/kg QW/Q2W 群で 22.0（範囲：2～24）、20 mg/kg QW/Q2W 群で 15.0（範囲：1～21）、第 2 相パートの 20 mg/kg QW/Q2W 群で 6.0（範囲：1～13）であった。

データカットオフ日（2018 年 7 月 31 日）時点で、治験薬の投与を中止していた患者は、第 1 相パートの 10 mg/kg QW/Q2W 群で 1 名（33.3%）、20 mg/kg QW/Q2W 群で 2 名（40.0%）、第 2 相パートの 20 mg/kg QW/Q2W 群で 19 名（67.9%）であった。投与中止の主な理由は疾患進行（第 1 相パートで 8 名中 2 名［25.0%］、第 2 相パートで 28 名中 15 名［53.6%］）、AE（第 1 相パートで 8 名中 1 名［12.5%］及び第 2 相パートで 28 名中 2 名［7.1%］）であった。

有効性の結果：

全ての投与集団（第 1 相及び 2 相）で、推奨用量（20 mg/kg QW/Q2W）における独立効果判定委員会の評価に基づく奏効率（PR 以上）は 36.4%（12/33 名、95%CI：20.4%～54.9%）であった。片側有意水準 0.025 の正確な二項検定を用いて帰無仮説（真の奏効率が 10%未満）を検定し、結果は統計学的に有意であった（p<0.0001）。クリニカルベネフィット率（MR 以上）は 54.5%（18/33 名、95%CI：36.4%～71.9%）であった。

奏効は、第 1 相の 10 mg/kg QW/Q2W 群で 3 名中 2 名に、20 mg/kg QW/Q2W 群で 5 名中 3 名に認められ、第 2 相での奏効率は 20 mg/kg QW/Q2W 群で 32.1%（9/28 名）であった。クリニカルベネフィットは、第 1 相の 10 mg/kg QW/Q2W 群で 3 名中 2 名に、20 mg/kg QW/Q2W 群で 5 名中 3 名に認められ、クリニカルベネフィット率は第 2 相の 20 mg/kg QW/Q2W 群で 53.6%（15/28 名）であった。第 2 相において、奏効率は 70 歳未満の患者で 45.5%（5/11 名）、70 歳以上の患者で 23.5%（4/17 名）であった。奏効率について、前治療ライン数（6 以下、6 超）又は細胞遺伝学的高リスクの有無による明らかな差は認められなかった。

奏効期間の中央値は、第 1 相の 10 mg/kg QW/Q2W 群で 82.64 週間及び 20 mg/kg QW/Q2W 群で 48.14 週間であった。奏効が最初に確認されるまでの期間の中央値は、10 mg/kg QW/Q2W 群で 4.86 週間、

治験実施計画書の識別コード：TED14095

20 mg/kg QW/Q2W 群で 5.43 週間あった。第 2 相では、follow-up 期間の時点で、奏効期間の中央値は 24.14 週間、奏効が最初に確認されるまでの期間は 4.29 週間であった。奏効は投与開始後の早期に認められ、持続的であった。また奏効は予後不良の部分集団でも認められた。無増悪生存期間の中央値は 4.7 か月であり、全生存期間の中央値は得られていない。follow-up は継続中である。

ベースラインの CD38 標的分子発現量にかかわらず、治療による効果が得られた。

全ての投与集団で、血液中のナチュラルキラー細胞、CD56+ bright CD16-ナチュラルキラー細胞、CD56+ dim CD16+ナチュラルキラー細胞及び TREG 細胞の割合は、ベースラインに比べてサイクル 3 の Day 1 及び投与終了時に減少した。

全ての投与集団で、FCGR3A V/V、F/V 又は F/F 変異体を有する患者の奏効率は 30%超であり、治療による効果は変異体にかかわらず得られることが示された。

安全性の結果：

第 1 相パートにおいて DLT は報告されなかった。

TEAE（全 Grade）は、第 1 相パートの 10 mg/kg QW/Q2W 群の 3 名全員、20 mg/kg QW/Q2W 群では 5 名中 4 名、第 2 相パートの 20 mg/kg QW/Q2W 群では 89.3%（25/28 名）に認められ、Grade 3 以上の TEAE は、第 1 相パートの 10 mg/kg QW/Q2W 群では 3 名中 1 名、20 mg/kg QW/Q2W 群で 5 名中 2 名、第 2 相パートの 20 mg/kg QW/Q2W 群では 42.9%（12/28 名）に認められた。重篤な TEAE は、第 1 相パートの 2 名及び第 2 相パートの 25%（7/28 名）に認められた。死亡に至った TEAE は、第 1 相パートの 20 mg/kg が投与された 1 名に 1 件のみ報告された（死亡理由は疾患進行）。さらに、第 1 相パートの 10 mg/kg QW/Q2W 群の 1 名及び第 2 相パートの 20 mg/kg QW/Q2W 群の 2 名は、投与後期間中に死亡した（治験薬の最終投与後 30 日超）。投与中止に至った TEAE は、第 1 相パートの 20 mg/kg QW/Q2W 群に 1 名（両麻痺及び神経因性膀胱）、第 2 相パートの 20 mg/kg QW/Q2W 群で 7.1%（2/28 名）（1 名には椎間板炎、播種性血管内凝固及び血栓性脳梗塞、別の 1 名には肺炎）に認められた。全体として、IR は、第 1 相パートの 10 mg/kg QW/Q2W 群の 3 名中 2 名、20 mg/kg QW/Q2W 群の 5 名中 1 名に認められた。第 2 相パートでは、IR は 42.9%（12/28 名）に認められた。Grade 3 以上の IR は認められなかった。

Grade 3 以上の TEAE は、肺炎（第 1 相パートの 8 名中 2 名、第 2 相パートで 7.1%［2/28 名］）、リンパ球減少症、両麻痺、深部静脈血栓症、神経因性膀胱、疾患進行（それぞれ第 1 相パートの 8 名中 1 名）、感染、椎間板炎、肺感染、白血球減少症、播種性血管内凝固、好中球減少症、痙攣発作、血栓性脳梗塞、白内障、高血圧、呼吸困難、イレウス、黄疸、皮膚潰瘍、滑液嚢腫、発熱、末梢性浮腫、リンパ球数減少及び白血球数減少（第 2 相パートで各 3.6%［1/28 名］）であった。

TEAE に加えて ADA のデータも評価した。第 1 相パートでは、全ての患者が ADA 陰性であった。第 2 相パートでは、データカットオフ日時点で、治療誘発性 ADA が 28 名中 4 名に認められ、その発現率は 14.3%であった。ADA と C_{trough} の関係性を検討したところ、イサツキシマブ濃度と ADA の間に明らかな関係性は認められなかった。

薬物動態の結果：

第 1 相パート（7 名）において、NCA による PK の評価から、サイクル 1 の初回投与後に 10 及び 20 mg/kg の用量範囲でイサツキシマブの曝露に低度から中等度のばらつきが認められたが、用量比例性からの大きな逸脱は認められなかった。カットオフ日時点において、定常状態への到達は明確には示されなかった。

結論：

前治療が効果不十分な再発難治性の多発性骨髄腫の日本人集団において、第 1 相パートで DLT は認められず、全般的な安全性プロファイルはイサツキシマブのこれまでに得られている知見と一貫していた。第

治験実施計画書の識別コード：TED14095

2 相パートの用量は 20 mg/kg に決定した。

全ての投与集団（第 1 相［5 名］及び第 2 相［28 名］）で、推奨用量（20 mg/kg QW/Q2W）における奏効率は 36.4%（12/33 名）であり、クリニカルベネフィット率は 54.5%（18/33 名）であった。

本試験の結果として、複数の前治療歴を有する再発難治性の多発性骨髄腫の日本人患者において、イサツキシマブは忍容性が良好で安全な薬剤であり、有効性が認められた。

報告書の日付：20■年■月■日

MedDRA ver. 21.0

2.7.2 有害事象

全ての TEAE を表 31 及び表 32、治験薬との因果関係が否定できない TEAE を表 33 及び表 34、重篤な TEAE を表 35 及び表 36、並びに治験薬との因果関係が否定できない重篤な TEAE を表 37 及び表 38 に示す。

表 31 - TED14095 試験第 1 相パートにおける全ての TEAE（全 Grade 及び Grade 3 以上）－全ての投与集団／安全性解析対象集団

	Isatuximab (dose level and schedule)					
	10 mg/kg QW/Q2W (N=3)		20 mg/kg QW/Q2W (N=5)		All (N=8)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3
Any class	3 (100)	1 (33.3)	4 (80.0)	2 (40.0)	7 (87.5)	3 (37.5)
感染症および寄生虫症	3 (100)	1 (33.3)	2 (40.0)	1 (20.0)	5 (62.5)	2 (25.0)
上咽頭炎	2 (66.7)	0	1 (20.0)	0	3 (37.5)	0
肺炎	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (20.0)	1 (20.0)	2 (25.0)	2 (25.0)
結膜炎	1 (33.3)	0	0	0	1 (12.5)	0
咽頭炎	1 (33.3)	0	0	0	1 (12.5)	0
副鼻腔炎	1 (33.3)	0	0	0	1 (12.5)	0
上気道感染	1 (33.3)	0	0	0	1 (12.5)	0
血液およびリンパ系障害	1 (33.3)	1 (33.3)	0	0	1 (12.5)	1 (12.5)
白血球減少症	1 (33.3)	0	0	0	1 (12.5)	0
リンパ球減少症	1 (33.3)	1 (33.3)	0	0	1 (12.5)	1 (12.5)
神経系障害	0	0	1 (20.0)	1 (20.0)	1 (12.5)	1 (12.5)
両麻痺	0	0	1 (20.0)	1 (20.0)	1 (12.5)	1 (12.5)
眼障害	1 (33.3)	0	0	0	1 (12.5)	0

	Isatuximab (dose level and schedule)					
	10 mg/kg QW/Q2W (N=3)		20 mg/kg QW/Q2W (N=5)		All (N=8)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3
白内障	1 (33.3)	0	0	0	1 (12.5)	0
耳および迷路障害	0	0	1 (20.0)	0	1 (12.5)	0
回転性めまい	0	0	1 (20.0)	0	1 (12.5)	0
血管障害	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (20.0)	0	2 (25.0)	1 (12.5)
深部静脈血栓症	1 (33.3)	1 (33.3)	0	0	1 (12.5)	1 (12.5)
ほてり	0	0	1 (20.0)	0	1 (12.5)	0
高血圧	1 (33.3)	0	0	0	1 (12.5)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (33.3)	0	1 (20.0)	0	2 (25.0)	0
鼻漏	1 (33.3)	0	1 (20.0)	0	2 (25.0)	0
咳嗽	1 (33.3)	0	0	0	1 (12.5)	0
上気道の炎症	0	0	1 (20.0)	0	1 (12.5)	0
胃腸障害	1 (33.3)	0	3 (60.0)	0	4 (50.0)	0
嘔吐	1 (33.3)	0	2 (40.0)	0	3 (37.5)	0
下痢	1 (33.3)	0	0	0	1 (12.5)	0
悪心	0	0	1 (20.0)	0	1 (12.5)	0
皮膚および皮下組織障害	1 (33.3)	0	0	0	1 (12.5)	0
接触皮膚炎	1 (33.3)	0	0	0	1 (12.5)	0
筋骨格系および結合組織障害	2 (66.7)	0	1 (20.0)	0	3 (37.5)	0
背部痛	1 (33.3)	0	0	0	1 (12.5)	0
骨痛	1 (33.3)	0	0	0	1 (12.5)	0
病的骨折	0	0	1 (20.0)	0	1 (12.5)	0
腎および尿路障害	0	0	1 (20.0)	1 (20.0)	1 (12.5)	1 (12.5)
神経因性膀胱	0	0	1 (20.0)	1 (20.0)	1 (12.5)	1 (12.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	2 (40.0)	1 (20.0)	2 (25.0)	1 (12.5)
疾患進行	0	0	1 (20.0)	1 (20.0)	1 (12.5)	1 (12.5)
疲労	0	0	1 (20.0)	0	1 (12.5)	0
臨床検査	0	0	1 (20.0)	0	1 (12.5)	0
血小板数減少	0	0	1 (20.0)	0	1 (12.5)	0
傷害、中毒および処置合併症	2 (66.7)	0	1 (20.0)	0	3 (37.5)	0
注入に伴う反応	2 (66.7)	0	1 (20.0)	0	3 (37.5)	0

TEAE: Treatment emergent adverse event, SOC: System organ class, PT: Preferred term
MEDDRA 21.0

	Isatuximab (dose level and schedule)					
	10 mg/kg QW/Q2W (N=3)		20 mg/kg QW/Q2W (N=5)		All (N=8)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3

n (%) = number and percentage of patients with at least one TEAE
Note: Table sorted by SOC internationally agreed order and by decreasing frequency of PT for all grades in All group
PGM=PRODOPS/SAR650984/OVERALL/CTD_2019_IPDMM_JP_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_teae_ted14095p1_s_t_j.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_teae_ted14095p1_s_t_j_i.rtf (16JAN2019 7:07)

表 32 - TED14095 試験第 2 相パートにおける全ての TEAE（全 Grade 及び Grade 3 以上）ー全ての投与集団／安全性解析対象集団

	Isatuximab (dose level and schedule) 20 mg/kg QW/Q2W (N=28)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	All Grades	Grade ≥ 3
Any class	25 (89.3)	12 (42.9)
感染症および寄生虫症	16 (57.1)	5 (17.9)
上咽頭炎	6 (21.4)	0
肺炎	3 (10.7)	2 (7.1)
気管支炎	2 (7.1)	0
インフルエンザ	2 (7.1)	0
咽頭炎	2 (7.1)	0
副鼻腔炎	2 (7.1)	0
急性副鼻腔炎	1 (3.6)	0
口角口唇炎	1 (3.6)	0
サイトメガロウイルス感染	1 (3.6)	0
胃腸炎	1 (3.6)	0
帯状疱疹	1 (3.6)	0
感染	1 (3.6)	1 (3.6)
椎間板炎	1 (3.6)	1 (3.6)
肺感染	1 (3.6)	1 (3.6)
口腔ヘルペス	1 (3.6)	0
中耳炎	1 (3.6)	0
鼻炎	1 (3.6)	0
上気道感染	1 (3.6)	0
血液およびリンパ系障害	3 (10.7)	2 (7.1)
白血球減少症	2 (7.1)	1 (3.6)
播種性血管内凝固	1 (3.6)	1 (3.6)
リンパ球減少症	1 (3.6)	0
好中球減少症	1 (3.6)	1 (3.6)

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	Isatuximab (dose level and schedule) 20 mg/kg QW/Q2W (N=28) All Grades	Grade ≥ 3
免疫系障害	1 (3.6)	0
季節性アレルギー	1 (3.6)	0
代謝および栄養障害	2 (7.1)	0
食欲減退	2 (7.1)	0
精神障害	1 (3.6)	0
不眠症	1 (3.6)	0
神経系障害	4 (14.3)	2 (7.1)
頭痛	1 (3.6)	0
嗅覚錯誤	1 (3.6)	0
末梢性感覚ニューロパチー	1 (3.6)	0
痙攣発作	1 (3.6)	1 (3.6)
血栓性脳梗塞	1 (3.6)	1 (3.6)
眼障害	4 (14.3)	1 (3.6)
白内障	3 (10.7)	1 (3.6)
眼瞼炎	1 (3.6)	0
眼乾燥	1 (3.6)	0
心臓障害	1 (3.6)	0
頻脈	1 (3.6)	0
血管障害	2 (7.1)	1 (3.6)
深部静脈血栓症	1 (3.6)	0
高血圧	1 (3.6)	1 (3.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	10 (35.7)	1 (3.6)
鼻漏	3 (10.7)	0
低酸素症	2 (7.1)	0
鼻閉	2 (7.1)	0
アレルギー性鼻炎	2 (7.1)	0
気管支狭窄	1 (3.6)	0
咳嗽	1 (3.6)	0
呼吸困難	1 (3.6)	1 (3.6)
鼻出血	1 (3.6)	0
喀血	1 (3.6)	0
口腔咽頭痛	1 (3.6)	0
胸膜痛	1 (3.6)	0
上気道の炎症	1 (3.6)	0

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	Isatuximab (dose level and schedule) 20 mg/kg QW/Q2W (N=28) All Grades	Grade ≥ 3
胃腸障害	11 (39.3)	1 (3.6)
下痢	3 (10.7)	0
悪心	2 (7.1)	0
口内炎	2 (7.1)	0
口唇炎	1 (3.6)	0
歯肉痛	1 (3.6)	0
痔核	1 (3.6)	0
イレウス	1 (3.6)	1 (3.6)
口腔内痛	1 (3.6)	0
歯周病	1 (3.6)	0
嘔吐	1 (3.6)	0
肝胆道系障害	2 (7.1)	1 (3.6)
薬物性肝障害	1 (3.6)	0
肝機能異常	1 (3.6)	0
黄疸	1 (3.6)	1 (3.6)
皮膚および皮下組織障害	4 (14.3)	1 (3.6)
そう痒症	2 (7.1)	0
皮膚炎	1 (3.6)	0
発疹	1 (3.6)	0
皮膚潰瘍	1 (3.6)	1 (3.6)
筋骨格系および結合組織障害	5 (17.9)	1 (3.6)
背部痛	4 (14.3)	0
関節痛	1 (3.6)	0
筋痙縮	1 (3.6)	0
顎骨壊死	1 (3.6)	0
滑液嚢腫	1 (3.6)	1 (3.6)
腎および尿路障害	2 (7.1)	0
非感染性膀胱炎	1 (3.6)	0
腎機能障害	1 (3.6)	0
生殖系および乳房障害	1 (3.6)	0
骨盤痛	1 (3.6)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	12 (42.9)	2 (7.1)
発熱	6 (21.4)	1 (3.6)
末梢性浮腫	3 (10.7)	1 (3.6)
胸部不快感	2 (7.1)	0
悪寒	2 (7.1)	0

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	Isatuximab (dose level and schedule) 20 mg/kg QW/Q2W (N=28) All Grades	 Grade ≥ 3
非心臓性胸痛	1 (3.6)	0
臨床検査	1 (3.6)	1 (3.6)
リンパ球数減少	1 (3.6)	1 (3.6)
血小板数減少	1 (3.6)	0
白血球数減少	1 (3.6)	1 (3.6)
傷害、中毒および処置合併症	13 (46.4)	0
注入に伴う反応	12 (42.9)	0
処置による疼痛	1 (3.6)	0
引っかき傷	1 (3.6)	0
外傷性骨折	1 (3.6)	0

TEAE: Treatment emergent adverse event, SOC: System organ class, PT: Preferred term
MEDDRA 21.0
n (%) = number and percentage of patients with at least one TEAE
Note: Table sorted by SOC internationally agreed order and by decreasing frequency of PT for all grades
PGM=PRODOPS/SAR650984/OVERALL/CTD_2019_IPDMM_JP_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_teae_ted14095p2_s_t_j.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_teae_ted14095p2_s_t_j_i.rtf (16JAN2019 7:08)

表 33 - TED14095 試験第 1 相パートにおける治験薬との因果関係が否定できない TEAE（全 Grade 及び Grade 3 以上）ー全ての投与集団／安全性解析対象集団

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	Isatuximab (dose level and schedule) 10 mg/kg QW/Q2W (N=3) All Grades	 Grade ≥ 3	 20 mg/kg QW/Q2W (N=5) All Grades	 Grade ≥ 3	 All (N=8) All Grades	 Grade ≥ 3
Any class	2 (66.7)	1 (33.3)	1 (20.0)	0	3 (37.5)	1 (12.5)
感染症および寄生虫症	1 (33.3)	1 (33.3)	0	0	1 (12.5)	1 (12.5)
肺炎	1 (33.3)	1 (33.3)	0	0	1 (12.5)	1 (12.5)
血液およびリンパ系障害	1 (33.3)	1 (33.3)	0	0	1 (12.5)	1 (12.5)
白血球減少症	1 (33.3)	0	0	0	1 (12.5)	0
リンパ球減少症	1 (33.3)	1 (33.3)	0	0	1 (12.5)	1 (12.5)
血管障害	0	0	1 (20.0)	0	1 (12.5)	0
ほてり	0	0	1 (20.0)	0	1 (12.5)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (33.3)	0	1 (20.0)	0	2 (25.0)	0
鼻漏	1 (33.3)	0	1 (20.0)	0	2 (25.0)	0

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	Isatuximab (dose level and schedule) 10 mg/kg QW/Q2W (N=3) All Grades	 Grade ≥ 3	 20 mg/kg QW/Q2W (N=5) All Grades	 Grade ≥ 3	 All (N=8) All Grades	 Grade ≥ 3
咳嗽	1 (33.3)	0	0	0	1 (12.5)	0
上気道の炎症	0	0	1 (20.0)	0	1 (12.5)	0
胃腸障害	1 (33.3)	0	1 (20.0)	0	2 (25.0)	0
嘔吐	1 (33.3)	0	1 (20.0)	0	2 (25.0)	0
下痢	1 (33.3)	0	0	0	1 (12.5)	0
臨床検査	0	0	1 (20.0)	0	1 (12.5)	0
血小板数減少	0	0	1 (20.0)	0	1 (12.5)	0
傷害、中毒および処置合併症	2 (66.7)	0	1 (20.0)	0	3 (37.5)	0
注入に伴う反応	2 (66.7)	0	1 (20.0)	0	3 (37.5)	0

TEAE: Treatment emergent adverse event, SOC: System organ class, PT: Preferred term
MEDDRA 21.0
n (%) = number and percentage of patients with at least one treatment-related TEAE
Note: Table sorted by SOC internationally agreed order and by decreasing frequency of PT for all grades in All group
PGM=PRODOPS/SAR650984/OVERALL/CTD_2019_IPDMM_JP_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_related_ted14095p1_s_t_j.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_related_ted14095p1_s_t_j_i.rtf (16JAN2019 6:32)

表 34 - TED14095 試験第 2 相パートにおける治験薬との因果関係が否定できない TEAE（全 Grade 及び Grade 3 以上）ー全ての投与集団／安全性解析対象集団

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	Isatuximab (dose level and schedule) 20 mg/kg QW/Q2W (N=28) All Grades	 Grade ≥ 3
Any class	18 (64.3)	3 (10.7)
感染症および寄生虫症	5 (17.9)	2 (7.1)
肺炎	2 (7.1)	2 (7.1)
サイトメガロウイルス感染	1 (3.6)	0
帯状疱疹	1 (3.6)	0
口腔ヘルペス	1 (3.6)	0
上気道感染	1 (3.6)	0
血液およびリンパ系障害	2 (7.1)	1 (3.6)
白血球減少症	2 (7.1)	1 (3.6)
リンパ球減少症	1 (3.6)	0
好中球減少症	1 (3.6)	1 (3.6)

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	Isatuximab (dose level and schedule) 20 mg/kg QW/Q2W (N=28) All Grades	Grade ≥ 3
神経系障害	1 (3.6)	0
頭痛	1 (3.6)	0
心臓障害	1 (3.6)	0
頻脈	1 (3.6)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6 (21.4)	0
鼻漏	3 (10.7)	0
低酸素症	2 (7.1)	0
鼻閉	2 (7.1)	0
気管支狭窄	1 (3.6)	0
咳嗽	1 (3.6)	0
口腔咽頭痛	1 (3.6)	0
胃腸障害	2 (7.1)	0
下痢	1 (3.6)	0
悪心	1 (3.6)	0
皮膚および皮下組織障害	2 (7.1)	0
そう痒症	1 (3.6)	0
発疹	1 (3.6)	0
筋骨格系および結合組織障害	2 (7.1)	0
背部痛	2 (7.1)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	6 (21.4)	0
発熱	3 (10.7)	0
胸部不快感	2 (7.1)	0
悪寒	2 (7.1)	0
臨床検査	1 (3.6)	1 (3.6)
リンパ球数減少	1 (3.6)	1 (3.6)
血小板数減少	1 (3.6)	0
白血球数減少	1 (3.6)	1 (3.6)
傷害、中毒および処置合併症	12 (42.9)	0
注入に伴う反応	12 (42.9)	0

TEAE: Treatment emergent adverse event, SOC: System organ class, PT: Preferred term
MEDDRA 21.0
n (%) = number and percentage of patients with at least one treatment-related TEAE
Note: Table sorted by SOC internationally agreed order and by decreasing frequency of PT for all grades

	Isatuximab (dose level and schedule)	
	20 mg/kg QW/Q2W (N=28)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	All Grades	Grade ≥ 3

PGM=PRODOPS/SAR650984/OVERALL/CTD_2019_IPDMM_JP_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_related_ted14095p2_s_t_j.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_related_ted14095p2_s_t_j_i.rtf (16JAN2019 6:34)

表 35 - TED14095 試験第 1 相パートにおける重篤な TEAE（全 Grade 及び Grade 3 以上）ー全ての投与集団／安全性解析対象集団

	Isatuximab (dose level and schedule)					
	10 mg/kg QW/Q2W (N=3)		20 mg/kg QW/Q2W (N=5)		All (N=8)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3
Any class	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (20.0)	1 (20.0)	2 (25.0)	2 (25.0)
感染症および寄生虫症	1 (33.3)	1 (33.3)	0	0	1 (12.5)	1 (12.5)
肺炎	1 (33.3)	1 (33.3)	0	0	1 (12.5)	1 (12.5)
神経系障害	0	0	1 (20.0)	1 (20.0)	1 (12.5)	1 (12.5)
両麻痺	0	0	1 (20.0)	1 (20.0)	1 (12.5)	1 (12.5)
血管障害	1 (33.3)	1 (33.3)	0	0	1 (12.5)	1 (12.5)
深部静脈血栓症	1 (33.3)	1 (33.3)	0	0	1 (12.5)	1 (12.5)
腎および尿路障害	0	0	1 (20.0)	1 (20.0)	1 (12.5)	1 (12.5)
神経因性膀胱	0	0	1 (20.0)	1 (20.0)	1 (12.5)	1 (12.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	1 (20.0)	1 (20.0)	1 (12.5)	1 (12.5)
疾患進行	0	0	1 (20.0)	1 (20.0)	1 (12.5)	1 (12.5)

TEAE: Treatment emergent adverse event, SOC: System organ class, PT: Preferred term
MEDDRA 21.0
n (%) = number and percentage of patients with at least one serious TEAE
Note: Table sorted by SOC internationally agreed order and by decreasing frequency of PT for all grades in All group
PGM=PRODOPS/SAR650984/OVERALL/CTD_2019_IPDMM_JP_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_serious_ted14095p1_s_t_j.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_serious_ted14095p1_s_t_j_i.rtf (16JAN2019 6:43)

表 36 - TED14095 試験第 2 相パートにおける重篤な TEAE（全 Grade 及び Grade 3 以上）ー全ての投与集団／安全性解析対象集団

	Isatuximab (dose level and schedule) 20 mg/kg QW/Q2W (N=28)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	All Grades	Grade ≥ 3
Any class	7 (25.0)	7 (25.0)
感染症および寄生虫症	4 (14.3)	4 (14.3)
肺炎	2 (7.1)	2 (7.1)
椎間板炎	1 (3.6)	1 (3.6)
肺感染	1 (3.6)	1 (3.6)
血液およびリンパ系障害	1 (3.6)	1 (3.6)
播種性血管内凝固	1 (3.6)	1 (3.6)
神経系障害	2 (7.1)	2 (7.1)
痙攣発作	1 (3.6)	1 (3.6)
血栓性脳梗塞	1 (3.6)	1 (3.6)
胃腸障害	1 (3.6)	1 (3.6)
イレウス	1 (3.6)	1 (3.6)
筋骨格系および結合組織障害	1 (3.6)	1 (3.6)
滑液嚢腫	1 (3.6)	1 (3.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (3.6)	0
非心臓性胸痛	1 (3.6)	0

TEAE: Treatment emergent adverse event, SOC: System organ class, PT: Preferred term
MEDDRA 21.0
n (%) = number and percentage of patients with at least one serious TEAE
Note: Table sorted by SOC internationally agreed order and by decreasing frequency of PT for all grades
PGM=PRODOPS/SAR650984/OVERALL/CTD_2019_IPDMM_JP_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_serious_ted14095p2_s_t_j.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_serious_ted14095p2_s_t_j_i.rtf (16JAN2019 6:44)

表 37 - TED14095 試験第 1 相パートにおける治験薬との因果関係が否定できない重篤な TEAE（全 Grade 及び Grade 3 以上）－全ての投与集団／安全性解析対象集団

	Isatuximab (dose level and schedule)					
	10 mg/kg QW/Q2W (N=3)		20 mg/kg QW/Q2W (N=5)		All (N=8)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3
Any class	1 (33.3)	1 (33.3)	0	0	1 (12.5)	1 (12.5)
感染症および寄生虫症	1 (33.3)	1 (33.3)	0	0	1 (12.5)	1 (12.5)
肺炎	1 (33.3)	1 (33.3)	0	0	1 (12.5)	1 (12.5)

TEAE: Treatment emergent adverse event, SOC: System organ class, PT: Preferred term
MEDDRA 21.0
n (%) = number and percentage of patients with at least one serious treatment-related TEAE
Note: Table sorted by SOC internationally agreed order and by decreasing frequency of PT for all grades in All group
PGM=PRODOPS/SAR650984/OVERALL/CTD_2019_IPDMM_JP_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_serrel_ted14095p1_s_t_j.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_serrel_ted14095p1_s_t_j_i.rtf (16JAN2019 6:53)

表 38 - TED14095 試験第 2 相パートにおける治験薬との因果関係が否定できない重篤な TEAE（全 Grade 及び Grade 3 以上）－全ての投与集団／安全性解析対象集団

	Isatuximab (dose level and schedule)	
	20 mg/kg QW/Q2W (N=28)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	All Grades	Grade ≥ 3
Any class	2 (7.1)	2 (7.1)
感染症および寄生虫症	2 (7.1)	2 (7.1)
肺炎	2 (7.1)	2 (7.1)

TEAE: Treatment emergent adverse event, SOC: System organ class, PT: Preferred term
MEDDRA 21.0
n (%) = number and percentage of patients with at least one serious treatment-related TEAE
Note: Table sorted by SOC internationally agreed order and by decreasing frequency of PT for all grades
PGM=PRODOPS/SAR650984/OVERALL/CTD_2019_IPDMM_JP_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_serrel_ted14095p2_s_t_j.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_serrel_ted14095p2_s_t_j_i.rtf (16JAN2019 6:55)

2.7.3 個別症例の詳細

死亡、その他の重篤な有害事象、及びその他の重要な有害事象の個別症例の詳細を Module 5.3.3.2-7 TED14095 [15.3.3 Comprehensive list of all patient number/narratives] に示す。

2.8 難治性又は再発難治性の多発性骨髄腫患者を対象としたイサツキシマブとポマリドミド及びデキサメタゾン併用療法の国際共同第 3 相試験（EFC14335 試験、評価資料）

Module 5.3.5.1-1 [EFC14335]

2.8.1 EFC14335 試験　概要

治験実施計画書の識別コード：EFC14335

治験の標題：

A Phase 3 randomized, open-label, multicenter study comparing isatuximab (SAR650984) in combination with pomalidomide and low-dose dexamethasone versus pomalidomide and low-dose dexamethasone in patients with refractory or relapsed and refractory multiple myeloma

難治性又は再発難治性の多発性骨髄腫患者を対象にイサツキシマブとポマリドミド及び低用量デキサメタゾンの併用投与をポマリドミド及び低用量デキサメタゾンの併用投与と比較する第 3 相、ランダム化、オープンラベル、多施設共同試験

治験責任医師又は治験調整医師：

[redacted]

[redacted]

治験実施医療機関：24 の国・地域の 102 施設

公表文献：該当なし

治験期間：

最初の患者の組入れ日：2017 年 1 月 10 日

最後の患者の完了日：2018 年 11 月 22 日（本報告書に含まれる最終来院日、試験進行中）

開発のフェーズ：第 3 相

主要目的：

難治性又は再発難治性の多発性骨髄腫患者を対象として、ポマリドミド及びデキサメタゾン（Pd）と比較し、イサツキシマブとポマリドミド及びデキサメタゾン（IPd）の無増悪生存期間の延長効果を検証する。

重要な副次目的：

- 国際骨髄腫作業部会（IMWG）の基準に基づいて、各投与群の奏効率を検討する。
- 全生存期間を両群間で比較する。

その他の副次目的：

- 各投与群の無増悪期間を検討する。
- 各投与群の細胞遺伝学的高リスク集団（17p 欠失、t[4;14]転座、t[14;16]転座を有する患者と定義する）の無増悪生存期間を検討する。
- 各投与群の奏効期間を検討する。
- 両投与群の安全性を検討する。
- ポマリドミドと併用した際のイサツキシマブの薬物動態（PK）プロファイルを明らかにする。

治験実施計画書の識別コード：EFC14335

- イサツキシマブの免疫原性を検討する。
- 疾患特異的及び全般的な健康関連の生活の質（HRQL）、疾患及び治療に関連する症状、健康効用値及び健康状態を検討する。

探索的目的：

- 免疫の遺伝的決定基と有効性評価項目の関係を検討する。
- PK と薬力学（PDy）の関係を検討する。
- 両投与群の微小残存病変率を検討する。

治験方法：

本治験は、骨髄腫に対してレナリドミド及び PI（ボルテゾミブ、カルフィルゾミブ又はイキサゾミブ）の単剤又は併用療法を含む 2 ライン以上の前治療歴を有し、直近の前治療実施中又は完了後 60 日以内に疾患進行が認められた難治性又は再発難治性の MM 患者を対象に、IPd と Pd の有効性を比較する、多施設国際共同、ランダム化、オープンラベル、並行群間比較、第 3 相試験であった。イサツキシマブ、ポマリドミド及びデキサメタゾンはすべて治験薬とみなした。

治験責任（分担）医師による組入れ基準の確認後、双方向自動応答技術（IRT）を用いて患者を IPd（被験薬）群又は Pd（対照）群に 1：1 の比でランダム化した。ランダム化にあたり、年齢（75 歳未満、75 歳以上）及び前治療のライン数（2 又は 3、4 以上）を層別因子として用いた。全移植術（導入療法、動員、移植前処置、移植、地固め療法及び維持療法）はライン数 1 とみなした。

イサツキシマブはオープンラベルで投与されたが、疾患評価は投与群を盲検化した状態で、独立効果判定委員会により画像診断及び中央検査機関の所見に基づいて検討された。さらに、非盲検化した情報へのアクセスは、データレビュー又は試験実施に特に必要とされる場合に制限された。

患者：

予定：300 名

ランダム化：307 名

投与：301 名

評価：

有効性／薬力学：307 名

安全性：301 名

診断及び選択基準：測定可能病変を有する多発性骨髄腫と診断され、多発性骨髄腫に対してレナリドミド及びプロテアソーム阻害薬（PI）の単剤又は併用療法を含む 2 ライン以上の前治療歴を有し、直近の治療実施中又は終了後 60 日以内に疾患進行が認められた患者。

治験治療

治験薬：

<u>イサツキシマブ（IPd 群のみ）</u>

剤形：本剤は、ヒスチジン 20 mmol/L、精製白糖 10%（w/v）、ポリソルベート 80 0.02%（w/v）、pH 6.0 緩衝溶液中にイサツキシマブ 20 mg/mL（500 mg/25 mL）を含む濃縮液としてバイアルで提供された。

投与経路：静脈内

用法・用量：10 mg/kg をサイクル 1 の Day 1、8、15、及び 22 に週 1 回（QW）4 週間、その後の各サ

治験実施計画書の識別コード：EFC14335

イクルでは Day 1 及び 15 に 2 週に 1 回（Q2W）投与。

ポマリドミド（IPd 群及び Pd 群）

剤形：カプセル剤

投与経路：経口

用法・用量：4 mg を 28 日間サイクルの Day 1～21 に投与。

デキサメタゾン（IPd 群及び Pd 群）

剤形：静脈内製剤又は錠剤

投与経路：経口（優先経路）又は静脈内（経口投与ができない場合）

用法・用量：40 mg（又は 75 歳以上の患者には 20 mg）を 28 日間サイクルの Day 1、8、15、及び 22 に投与（IPd 群では、デキサメタゾンを経口投与する場合は前投薬の前、静脈内投与する場合は前投薬の後に投与）。

前投薬（IPd 群）：
IPd 群では、イサツキシマブ投与前 15～30 分（60 分を超えない）に以下の順序で前投薬を実施。

- アセトアミノフェン 650～1000 mg 経口
- ラニチジン 50 mg 静脈内投与（又は同等物）
- ジフェンヒドラミン 25～50 mg 静脈内投与（又は同等物）

投与期間：患者は、疾患進行、許容できない有害事象（AE）、患者の希望、又はその他の理由が生じるまで投与を継続した。治験薬の 1 つを早期に中止した場合、その他の治験薬は、疾患進行、許容できない AE、又は患者の希望による投与中止まで継続可能とした。

観察期間：観察期間は治験薬投与開始から治験薬の最終投与後少なくとも 30 日間とした。治験薬の投与中止時点で持続していた治験薬との因果関係が否定できない全ての AE 及び重篤な有害事象（SAE）（治験薬との因果関係を問わない）については、follow-up 期間で消失又は安定するまで追跡した。疾患進行により治験薬の投与を中止した患者については、follow-up 期間で次治療、二次性悪性腫瘍、及び生存状態について、死亡又は全生存期間のカットオフ日のいずれか早い方までの 3 か月ごとに追跡した。疾患進行が確認される前に治験薬の投与を中止した患者については、疾患進行が確認される（次治療の開始を含む）まで毎月追跡し、疾患進行が確認された後は、次治療、二次性悪性腫瘍、及び生存状態について、死亡又は全生存期間のカットオフ日のいずれか早い方までの 3 か月ごとに追跡した。

治験実施計画書の識別コード：EFC14335

評価基準：

有効性／薬力学：

主要有効性評価項目は、無増悪生存期間（ランダム化された日から、独立効果判定委員会の判定による進行［PD］が最初に確認された日、又は死因を問わない死亡日のいずれか早い方までの期間）とした。主要評価項目の主解析は中央検査機関の所見及び独立効果判定委員会の評価に基づき、これには以下のものが含まれた：M 蛋白定量、遊離軽鎖（FLC）定量、免疫グロブリン（Ig）定量、骨髄穿刺、骨病変評価、髄外疾患（形質細胞腫）の評価（骨形質細胞腫を含む）。

副次有効性評価項目は、IMWG の基準に基づく奏効率（厳格な完全奏効［sCR］、完全奏効［CR］、最良部分奏効［VGPR］、及び部分奏効［PR］が認められた患者の割合）、全生存期間、無増悪期間、細胞遺伝学的高リスク集団における無増悪生存期間、奏効期間、最良総合効果、クリニカルベネフィット率、初回奏効までの期間、最良効果までの期間、並びに患者報告アウトカム（欧州癌研究治療機関［EORTC］の 30 項目からなる QOL 質問票［C30］、EORTC の 20 項目からなる骨髄腫モジュール［MY20］、及び欧州 QOL グループの 5 項目 5 水準からなる質問票［EQ-5D-5L］）とした。

探索的評価項目は CR を達成した患者における微小残存病変とした。

安全性：

安全性は、治験薬投与下の有害事象（TEAE）／重篤な TEAE、臨床検査パラメータ、バイタルサイン、身体所見、抗イサツキシマブ抗体（ADA）、及び米国東海岸がん臨床試験グループパフォーマンスステータス（ECOG PS）に基づいて評価した。特に注目すべき有害事象（AESI）は、Grade 3 以上の IR、妊娠、症候性の治験薬過量投与、及び二次性悪性腫瘍とした。その他の重要な有害事象には、好中球減少症及び好中球減少性の合併症、呼吸器系の AE、感染、血小板減少症及び Grade 3 以上の出血、腫瘍崩壊症候群、Grade 3 以上のサイトカイン放出症候群（IR のサブセット）、Grade 3 以上の自己免疫障害、並びに交差適合試験及び赤血球抗体スクリーニング（IAT／間接クームス試験）への干渉によって生じる合併症が含まれた。

薬物動態：

PK 解析用の血液検体は IPd 群の患者から採取した。PK 解析の結果は母集団 PK 報告書に別途示す。

薬物動態／薬力学用検体の採取時間及び分析方法：

PK 解析用検体は IPd 群の患者から以下の時点で採取した。

- サイクル 1：Day 1 の投与前、投与終了直前、及び投与終了後 1 時間、Day 8 の投与前、Day 15 の投与前、投与終了直前、及び投与終了後 1 時間、並びに Day 22 の投与前
- サイクル 2 及び 4：Day 1 の投与前、投与終了直前、及び投与終了後 1 時間並びに Day 15 の投与前
- サイクル 3：Day 1 及び Day 15 の投与前
- サイクル 5 以降：その後のサイクルでは Day 1 の投与前及び最終投与後 30 日

ADA 測定用検体は、IPd 群の患者からサイクル 1 の Day 1 及び Day 15 の投与前、その後のサイクルでは Day 1 の投与前、投与終了時、最終投与後 60 日、さらに Day 60 に ADA 陽性又は不確定の場合は、陰性になるまで 30 日ごとに採取した。バリデーション済みのポリエチレングリコール沈殿及び酸性化による方法を用いて抗イサツキシマブ抗体を測定した。

治験実施計画書の識別コード：EFC14335

統計手法：

有効性

主解析は、独立効果判定委員会評価に基づく無増悪生存期間の IPd 群と Pd 群間での比較とし、IRT に入力された層別因子（年齢及び前治療のライン数）で層別化した有意水準 0.025（片側）の log-rank 検定を用いて実施した。

無増悪生存期間の解析カットオフ日は、162 件のイベント（最初の PD 又原因を問わない死亡）が確認された日とした。無増悪生存期間について、IRT に入力された層別因子を用いて層別化した Cox 比例ハザードモデルにより、ハザード比とその 95%信頼区間（CI）の推定値の算出、Kaplan-Meier 法による投与群別の解析、並びに有効性の一貫性を示すための部分集団解析を行った。

独立効果判定委員会及び治験責任（分担）医師の評価による最良総合効果、奏効率、及びクリニカルベネフィット率は、ITT 集団を対象に記述統計量を用いて要約した（無増悪生存期間に対する解析のカットオフ日までに収集されたデータを用いた）。Clopper-Pearson 法を用いて信頼区間を算出した。独立効果判定委員会の評価による奏効率は、IRT に入力された層別因子で層別化した Cochran-Mantel-Haenszel（CMH）検定を用いて投与群間で比較した。

全生存期間の解析では、IRT に入力された層別因子（年齢及び前治療数）で層別化した片側 log-rank 検定を用いて IPd 群と Pd 群を比較した。O’Brien-Fleming の α 消費関数を用いて、OS の中間及び最終解析における名目有意水準を求めた。最終的な OS の比較における名目有意水準（片側）は、220 件のイベント（死亡）に対して 0.0244（HR 0.767 に相当）と推定された。

Kaplan-Meier 法を用いて、無増悪期間、細胞遺伝学的高リスク集団における無増悪生存期間、奏効期間、初回奏効までの期間、及び最良奏効までの期間を解析した。

CR を達成した患者の骨髄検体を用いて次世代シーケンシングにより微小残存病変を評価し、分子レベルでの奏効の程度を検討した。ベースライン／スクリーニング時及び CR 確認時に骨髄穿刺液を採取した。微小残存病変陰性の患者数及び微小残存病変陰性までの期間は、3 つの閾値（10^{-4}、10^{-5} 及び 10^{-6}）で投与群別に要約した。CR が認められたが微小残存病変陽性と判定された患者では、3 か月（3 サイクル）後に別の骨髄検体を採取することとし、患者が微小残存病変陽性のまま投与を継続している場合、必要であれば、さらに 3 か月後に 3 回目の検体採取を可能とした。投与期間中、骨髄検体は 3 回を超えて採取しないこととした。

患者報告アウトカム

安全性解析対象集団を対象に、各質問票の継時的なコンプライアンスプロファイルを要約した（受領した質問票と受領予定の質問票の数及び割合、評価可能な質問票と評価予定の質問票の数及び割合）。安全性解析対象集団を対象に、質問票が未完了であった理由を要約した。各患者報告アウトカムについて、投与群別にスコアの変化量の平均値（ベースラインから各サイクル、ベースラインから投与終了時及びベースラインから治験薬の最終投与後 60 日）の記述統計量を示した。

安全性

TEAE 及び重篤な TEAE については、重症度、重篤度及び治験薬との因果関係別に、TEAE が発現した患者数（n）とその割合（%）を投与群別に示した。TEAE、重篤な TEAE、及び死亡の曝露補正解析を実施した。治験薬の投与中止に至った TEAE は、投与群全体及び治験薬ごとに要約した。IPd 群の患者については infusion reaction（IR）の発現割合、発現数、重症度、発現時期、及び持続期間を要約した。臨床検査値異常の発現割合は、可能であれば NCI-CTCAE version 4.03 を用いて Grade 別に要約し、また貧血、血小板減少症及び好中球減少症についてはシフトテーブルに示した。ECOG PS の変化量をシフトテーブルに要約した。

治験実施計画書の識別コード：EFC14335

薬物動態

薬物動態解析用のイサツキシマブ血漿中濃度は、規定されたサンプリング時点別に記述統計量を用いて要約した。蓄積係数は、投与終了直前の濃度（C_{eoi}）（サイクル 2 の Day 1 対サイクル 1 の Day 1 及びサイクル 4 の Day 1 対サイクル 1 の Day 1）並びに C_{trough}（サイクル 2 の Day 1 対サイクル 1 の Day 8 及びサイクル 4 の Day 1 対サイクル 1 の Day 8）から算出し、記述統計量を用いて要約した。

要約：

集団の特性：

EFC14335 試験の対象集団には、予後不良の特性を有する患者からなる重要なサブグループ（ISS Stage III［25.1%］、腎機能障害［36.2%］、細胞遺伝学的高リスク［19.5%］、75 歳以上の高齢者［19.9%］、ECOG PS が 2［10.4%］及び LDH 高値［32.2%］）が含まれており、典型的な再発又は難治性の MM の患者集団であった。患者は複数の前治療歴（中央値：3 ライン）を有し、全ての患者は直近のレジメンに対して再発難治性であった。

ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性は、投与群間でおおむね同様であった。関連する予後因子のうち、細胞遺伝学的高リスクを有する患者は IPd 群で Pd 群より少なく（それぞれ 15.6%及び 23.5%）、IPd 群では 65 歳以上の患者が多く（64.9%及び 54.2%）、腎機能障害（クレアチニンクリアランスが 60 mL/min/1.73 m^2 未満）の患者も多い（38.6%及び 33.3%）傾向が認められた。

有効性／薬力学の結果：

- 主要有効性評価項目
  - Pd 療法へのイサツキシマブ併用により、Pd 療法に比べて、独立効果判定委員会の評価に基づく無増悪生存期間の有意な延長が認められた。カットオフ日時点で、無増悪生存期間のイベントは IPd 群及び Pd 群でそれぞれ 73 件（47.4%）及び 89 件（58.2%）であった。無増悪生存期間の中央値は、IPd 群（11.53 か月[95% CI：8.936～13.897]）で Pd 群（6.47 か月[95%CI：4.468～8.279]）に比べての有意な延長が示された。ハザード比は 0.596（95%CI：0.436～0.814）であり、これは Pd 群に比べて IPd 群における疾患進行又は死亡のリスクが 40.4%低減することが示された。無増悪生存期間を両投与群間で比較した片側層別 log-rank 検定では、P 値は 0.001 で統計的に有意であり、事前に規定した有効性の棄却限界値である 0.025 を下回った。
  - 予後不良の特性（細胞遺伝学的高リスク集団、高齢患者、腎機能障害、前治療歴が多い［前治療ライン数は 3 超］、及び前治療に難治性の患者等）を含む事前に規定した全ての部分集団において、IPd 群で Pd 群を上回る無増悪生存期間の一貫した改善が認められた。
  - 感度分析の結果は主解析と一貫しており、結果の頑健性が示された。各実施施設の M 蛋白の結果及び治験責任（分担）医師の画像診断に基づく治験責任（分担）医師による無増悪生存期間の評価は、独立効果判定委員会による無増悪生存期間の評価と一貫していた。IPd 群の無増悪生存期間の中央値は 11.14 か月（95%CI：7.491～14.784）であり、Pd 群の 6.54 か月（95%CI：4.468～7.885）に比べて延長した（ハザード比：0.602、p=0.0009）。
  - 多変量解析において、解析計画書で規定した人口統計学的特性及びベースライン特性により補正した無増悪生存期間のハザード比は 0.484（95%CI：0.334～0.702）であった。無増悪生存期間の主解析に比べて補正済みのハザード比は小さく、主解析における無増悪生存期間の結果の頑健性を裏付ける結果であった。また解析した共変量の一部が、主解析時に交絡因子として Pd 群の治療効果に良い影響を及ぼした可能性が示唆された。
- 重要な副次評価項目
  - IPd 群（60.4%）では Pd 群（35.3%）に比べて奏効率の改善が認められた。片側層別 CMH の P 値は< 0.0001 であり、片側 0.025 の有意水準で両群間の奏効率に有意差が認められ、IPd 群が有意

治験実施計画書の識別コード：EFC14335

に高かった。事前に規定した部分集団でも奏効率の一貫した改善が認められた。

- Follow-up 期間の中央値（IPd 群 11.56 か月、Pd 群 11.73 か月）の時点で、IPd 群では Pd 群に比べて全生存期間の延長を示す傾向が認められた（ハザード比：0.687）が、いずれの投与群でも全生存期間の中央値は未達であった。解析時点で、12 か月時点の生存率は IPd 群で 0.720（95%CI：0.636～0.787）、Pd 群で 0.633（95%CI：0.545～0.709）であった。

- その他の副次評価項目
  - Pd 療法へのイサツキシマブ併用により、無増悪期間の中央値に改善が認められた（IPd 群 12.71 か月、Pd 群 7.75 か月）。
  - IPd 群では Pd 群に比べて奏効期間の延長が認められた（IPd 群 13.27 か月 、Pd 群 11.07 か月）。
  - IPd 群における奏効は早期に見られ、初回奏効まで期間の中央値は IPd 群で 1.94 か月、Pd 群で 3.02 か月であった。レスポンダーにおける初回奏効までの期間の中央値は、IPd 群で 35 日、Pd 群で 58 日であった。最良奏効までの期間の中央値は IPd 群及び Pd 群で同様であった（IPd 群 76 日、Pd 群 85 日）。
  - 細胞遺伝学的高リスク集団では、Pd 療法へのイサツキシマブ併用により、独立効果判定委員会の評価に基づく無増悪生存期間の中央値に改善が認められた（IPd 群 7.491 か月、 Pd 群 3.745 か月）。ハザード比の推定値は 0.655（95%CI：0.334～1.283）であり、IPd 群における進行又は死亡のリスクが Pd 群に比べて 34.5%低減することが示された。
- 健康関連生活の質に関する評価項目
  - EORTC-QLQ-C30 GHS スコアによって測定された全般的な生活の質は、長期間維持され、両投与群で同様であった。
- クリニカルベネフィットに関するその他の根拠
  - Pd 療法へのイサツキシマブ併用は次治療の開始を遅らせた。次治療までの期間の中央値は、IPd 群では未達、Pd 群では 9.10 か月（ハザード比：0.538）であり、次治療を受けた患者は IPd 群で少なかった（IPd 群 39.0%、Pd 群 54.2%）。
  - ベースラインの eGFR が 50 mL/min/1.73 m^2 未満の患者では、腎機能の完全奏効を示した患者は IPd 群（71.9%）で Pd 群（38.1%）より多く、腎機能の完全奏効が持続した患者も IPd 群（31.3%）で Pd 群（19.0%）より多かった。さらに、全体で重度又は末期腎疾患へ進行した患者は IPd 群（12.1%）で Pd 群（18.6%）に比べて少なかったが、これは末期腎疾患を有する患者が IPd 群（2.9%）で Pd 群（7.9%）に比べて少なかったためである。
  - 10^{-5} の閾値で微小残存病変が陰性であった患者の割合は、IPd 群（8 名、5.2%）で Pd 群（0 名）に比べて多かった。
- 探索的解析
  - Pd 療法へのイサツキシマブ併用により、FCGR3A 遺伝子多型の異なる遺伝子型の部分集団で無増悪生存期間の改善及び高い奏効率が認められた。
  - イサツキシマブが M 蛋白の測定と干渉することで、IPd 群の CR 割合が過小評価された可能性があることが示唆された。質量分析計を用いた解析から、IPd 群で near-CR の 22 名中 11 名において免疫固定法により残存が認められた M 蛋白は、イサツキシマブによる干渉によるものであったことが示された。

治験実施計画書の識別コード：EFC14335

安全性の結果：

- IPd 群の投与期間は Pd 群より長く（中央値：41 週間及び 24 週間）、IPd 群における長期の疾患コントロールを反映している。データカットオフ時点で、ほぼ 2 倍多い患者が投与中であった（IPd 群及び Pd 群でそれぞれ 42.2%及び 22.9%）。
- 相対用量強度の中央値は全ての投与で 85%超であり、イサツキシマブは 92.28%、ポマリドミドは IPd 群及び Pd 群でそれぞれ 85.14%及び 93.33%、デキサメタゾンは IPd 群及び Pd 群でそれぞれ 87.76%及び 96.32%であった。
- イサツキシマブの投与時間は初回投与の後に短縮し、初回投与時間の中央値は 3.3 時間、その後の投与では 2.8 時間であった。IRs による投与中断はイサツキシマブ全投与回数（2860 回）の 2.1%（60 回）のみに認められ、その多く（50/60 回）はサイクル 1 に生じた。
- イサツキシマブによる IRs は患者の 38.2%に認められたが、大部分の IR は Grade 1～2（Grade 1～2：35.5%、Grade 3 以上：2.6%）であり、全て初回投与時に発現した。最大投与速度までの時間は初回投与の後に短縮されたが、少数の患者（3.3%）では複数回の IR が認められ、4 回目の投与の後に IR は認められなかった。IR は薬物治療又は一時的な投与中断によりコントロール可能であり、Grade 3～4 の IR により必要に応じて中止した患者は 4 名のみであった。イサツキシマブ全投与回数の 2.1%のみで中断が必要とされ、中断までの時間の中央値は 55 分であった。全ての IRs は可逆的であった。予防的前投薬はイサツキシマブ全投与回数 2860 回のうち 92 回では実施されなかった。予防的後投薬は、治験実施計画書で必須とされなかった。
- 投与期間中、Grade 3～4 の好中球減少症は IPd 群全体で Pd 群よりも多く発現し、Grade 4 の発現割合も IPd 群で高かった（60.5%及び 30.9%）。Grade 3～4 の好中球減少症発現までの期間の中央値は、IPd 群及び Pd 群でそれぞれ 21 日及び 22 日であった。発熱性好中球減少症の TEAE の発現割合は IPd 群で Pd 群に比べて高く（11.8%及び 2.0%）、好中球減少性感染も同様であった（25.0%及び 19.5%）。好中球減少症は、コロニー刺激因子による支持療法（69.1%及び 53.0%）及び投与の変更により対処された。好中球減少症は可逆的で、Grade 3～4 の好中球減少症の発現期間の中央値は両投与群で同様であり（IPd 群及び Pd 群でそれぞれ 11 日及び 9 日）、Pd 群の 2 名では治験薬の投与中止に至った。コロニー刺激因子が投与された患者のみを対象として好中球減少性感染を解析したところ、好中球減少性感染の割合は両投与群で同様であり（IPd 群及び Pd 群でそれぞれ 31.4%及び 32.9%）、好中球減少症の合併症に関連するリスクは支持療法によって低減したことを示唆している。
- IRs 及び好中球減少症を除いて、よく見られた TEAE のうち、発現割合が IPd 群で Pd 群より高かった事象は、上気道感染（28.3%及び 17.4%）、下痢（25.7%及び 19.5%）、気管支炎（23.7%及び 8.7%）、及び肺炎（20.4%及び 17.4%）であった。下気道の TEAE の発現割合及び重症度は IPd 群（36.8%、Grade 3 以上： 7.9%）で Pd 群（25.5%、Grade 3 以上： 3.4%）に比べて高く、最もよく見られた事象は呼吸困難（IPd 群及び Pd 群でそれぞれ 15.1%及び 10.1%）であった。注入に伴う反応は IPd 群の患者の 38.2%に認められ、その多くは Grade 1～2 であった（Grade 1～2：35.5%、Grade 3 以上：2.6%）。
- 心臓障害の発現割合は IPd 群で Pd 群より高く（14.5%及び 4.0%）、主に IPd 群で不整脈が多いためであった（IPd 群及び Pd 群でそれぞれ 11.2%及び 2.0%）。心房細動は、IPd 群の 7 名（4.6%）及び Pd 群の 3 名（2.0%）に認められた。
- Grade 3 以上の TEAE は IPd 群及び Pd 群でそれぞれ患者の 86.8%及び 70.5%に認められ、よく見られた事象は好中球減少症（IPd 群及び Pd 群でそれぞれ 46.1%及び 32.2%）、肺炎（16.4%及び 15.4%）、血小板減少症（11.8%及び 12.1%）、及び発熱性好中球減少症（11.8%及び 2.0%）であった。
- 重篤な TEAE の発現割合は、IPd 群で Pd 群より高かった（61.8%及び 53.7%）。しかし、曝露補正した重篤な TEAE の発現率は両投与群で同様であった（人年あたり 1.36 及び 1.30）。よく見られた重

治験実施計画書の識別コード：EFC14335

篤な TEAE は、肺炎（IPd 群及び Pd 群でそれぞれ 15.1%及び 15.4%）、及び発熱性好中球減少症（6.6%及び 2.0%）であった。

- 投与期間又は投与後期間に合計 102 名が死亡した（IPd 群で 45 名、Pd 群で 57 名）。イサツキシマブの追加による致死的な TEAE の増加は認められなかった（IPd 群で 7.9%及び Pd 群で 9.4%）。IPd 群の 1 名は敗血症により死亡し、治験薬との因果関係が否定できないと判断された。Pd 群の 2 名はそれぞれ肺炎及び尿路感染により死亡し、いずれも治験薬との因果関係が否定できないと判断された。
- 治験薬の投与中止に至った TEAE はまれで、発現割合は両投与群で同様であった（IPd 群 7.2%及び Pd 群 12.8%）。治験薬の投与中止に至った理由で多かったものは、感染（IPd 群及び Pd 群でそれぞれ 2.6%及び 5.4%）及び血液障害（0.7%及び 4.7%）であった。IPd 群の 4 名（2.6%）がイサツキシマブを早期に中止したが、4 名とも Grade 3～4 の IR 後の強制的な中止であった。
- ポマリドミドの減量は IPd 群で Pd 群より多く（70.4%及び 40.3%）、主に好中球減少症及び感染によるものであった。デキサメタゾンの減量も IPd 群で Pd 群より多く（63.8%及び 43.6%）、同様に主に感染によるものであった。
- その他の重要な有害事象
  - Grade 3 以上の感染（42.8%及び 30.2%）及び感染の SAE（39.5%及び 30.9%）の発現割合は IPd 群で Pd 群に比べて高かった。最もよく見られた感染は呼吸器系であった（Grade 3 以上の呼吸器感染は 36.2%及び 24.2%）。感染は抗感染症薬（抗菌薬の全身投与［IPd 群及び Pd 群でそれぞれ 90.3%及び 82.4%］、抗ウイルス薬の全身投与［78.6%及び 73.2%］、抗真菌薬の全身投与［27.9%及び 26.1%］）を含む支持療法、並びにポマリドミド及びデキサメタゾンの減量によりコントロール可能であった。IPd 群では Pd 群に比べて感染の発現割合が増加したが、致死的な転帰に至った感染（3.3%及び 4.0%）の増加又は治験薬の投与中止に至った感染（2.6%及び 5.4%）の増加は認められなかった。
  - 二次性悪性腫瘍は IPd 群で 6 名（皮膚有棘細胞癌 4 名、乳房血管肉腫 1 名、MDS 1 名）に認められた。全ての患者において、癌の既往歴及び／又は過去の抗癌療法から素因が特定された。骨髄異形成症候群の患者を除き、その他の二次性悪性腫瘍は外科的に切除され、患者は治験薬の投与を継続した。Pd 群の 1 名には皮膚有棘細胞癌が認められ、疾患進行により投与を中止した。
  - 臨床検査値所見における Grade 3 の血小板減少症の発現割合は IPd 群で高かった（14.5%及び 9.5%）が、全 Grade（83.6%及び 80.3%）及び Grade 4（16.4%及び 15.0%）では同様であった。血小板輸血の実施に大きな違いは見られず（IPd 群で 14.5%、Pd 群で 15.4%）、また治験薬投与下の出血にも大きな違いは見られなかった（8.6%及び 11.4%）。
  - Grade 3 以上のサイトカイン放出症候群は認められなかった。
  - Pd へのイサツキシマブの追加で、血栓血管性の合併症、自己免疫障害、又は貧血の増加は認められなかった。Grade 3 の TLS の臨床検査所見は IPd 群の 1 名に認められた。
  - 投与期間中に IPd 群で間接抗グロブリン試験が実施された 99 名のうち、すべて IAT 陰性であったのは 32 名（32.3%）であった。投与期間中に IAT 陽性であった 67 名（67.7%）のうち 20 名が赤血球輸血を受けたが、赤血球輸血後の溶血性の合併症は認められなかった。
- バイタルサインに臨床的に意味のある変化は認められなかった。
- 投与期間中、IPd 群で ADA 陽性患者はいなかった。
- IPd は、異なる部分集団（75 歳超の高齢者、クレアチニンクリアランスが 60 mL/min/1.73 m^2 未満、及びベースラインに COPD／喘息を有する患者）に対して安全に投与することができる。

薬物動態の結果：

サイクル 1 の Day 8（1 回目の投与）に比べて、C_{trough} はサイクル 2 の Day 1（5 回目の投与）及びサイ

治験実施計画書の識別コード：EFC14335

クル 4 の Day 1（7 回目の投与）で、それぞれ 2.7 倍及び 2.6 倍増加した。サイクル 1 の Day 1（1 回目の投与）に比べて、C_{eoi} はサイクル 2 の Day 1（5 回目の投与）及びサイクル 4 の Day 1（7 回目の投与）で、それぞれ 1.9 倍及び 1.8 倍増加した。

結論：

全体として、IPd 療法の安全性プロファイルから、主に低い Grade の IRs 並びに好中球減少症及び感染の増加との関連が認められたが、投与期間及びクリニカルベネフィットの持続には影響を与えなかった。結果として、本試験では再発難治性の多発性骨髄腫患者において IPd 療法の全般的な安全性プロファイルはよく特徴づけられ、コントロール可能であり、また個々の薬剤の既知の安全性プロファイルとおおむね一貫していた。

IPd 療法の有効性プロファイルは、独立効果判定委員会による評価及び治験責任（分担）医師の評価によって確認された無増悪生存期間の臨床的に意味のある延長、並びに予後不良の患者を含む事前に規定した部分集団における一貫した投与効果を特徴とするものであった。抗腫瘍効果の発現は迅速かつ持続的であり、奏効の割合及び程度は Pd 療法に比べて良好であった。現在実施中の follow-up では、Pd 療法へのイサツキシマブ併用により、全生存期間に明らかな改善の傾向が認められている。

本試験は Pd 療法とイサツキシマブの併用及び非併用を比較するために実施された最初の第 3 相試験である。Pd 療法へのイサツキシマブ併用によって示された全般的なベネフィット及び管理可能な安全性プロファイルは、再発難治性の多発性骨髄腫患者集団におけるアンメットニーズを満たすものである。

報告書の日付：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

MedDRA ver. 21.0

2.8.2 有害事象

全ての TEAE を表 39、治験薬との因果関係が否定できない TEAE を表 40、重篤な TEAE を表 41、並びに治験薬との因果関係が否定できない重篤な TEAE を表 42に示す。

表 39 - EFC14335 試験における全ての TEAE（全 Grade 及び Grade 3 以上）－全ての投与集団／安全性解析対象集団

	Pd (N=149)		IPd (N=152)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3
Any class	146 (98.0)	105 (70.5)	151 (99.3)	132 (86.8)
感染症および寄生虫症	96 (64.4)	45 (30.2)	123 (80.9)	65 (42.8)
上気道感染	26 (17.4)	1 (0.7)	43 (28.3)	5 (3.3)
気管支炎	13 (8.7)	1 (0.7)	36 (23.7)	5 (3.3)
肺炎	26 (17.4)	23 (15.4)	31 (20.4)	25 (16.4)
尿路感染	14 (9.4)	2 (1.3)	15 (9.9)	7 (4.6)
上咽頭炎	7 (4.7)	0	14 (9.2)	0

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	Pd (N=149) All Grades	Pd (N=149) Grade ≥ 3	IPd (N=152) All Grades	IPd (N=152) Grade ≥ 3
インフルエンザ	8 (5.4)	1 (0.7)	9 (5.9)	4 (2.6)
下気道感染	8 (5.4)	4 (2.7)	8 (5.3)	5 (3.3)
口腔ヘルペス	3 (2.0)	0	7 (4.6)	0
気道感染	6 (4.0)	2 (1.3)	6 (3.9)	2 (1.3)
帯状疱疹	1 (0.7)	0	5 (3.3)	0
鼻炎	5 (3.4)	0	5 (3.3)	0
敗血症	2 (1.3)	2 (1.3)	4 (2.6)	4 (2.6)
細気管支炎	0	0	3 (2.0)	1 (0.7)
蜂巣炎	3 (2.0)	0	3 (2.0)	2 (1.3)
憩室炎	2 (1.3)	1 (0.7)	3 (2.0)	1 (0.7)
肺感染	5 (3.4)	3 (2.0)	3 (2.0)	2 (1.3)
咽頭炎	1 (0.7)	0	3 (2.0)	0
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	4 (2.7)	4 (2.7)	3 (2.0)	3 (2.0)
ウイルス性肺炎	0	0	3 (2.0)	3 (2.0)
ウイルス性気道感染	2 (1.3)	0	3 (2.0)	0
皮膚感染	0	0	3 (2.0)	1 (0.7)
ダニ皮膚炎	0	0	2 (1.3)	0
異型肺炎	0	0	2 (1.3)	2 (1.3)
胃腸炎	2 (1.3)	1 (0.7)	2 (1.3)	0
単純ヘルペス	0	0	2 (1.3)	0
喉頭炎	1 (0.7)	0	2 (1.3)	1 (0.7)
急性中耳炎	0	0	2 (1.3)	0
細菌性肺炎	0	0	2 (1.3)	2 (1.3)
ヘモフィルス性肺炎	0	0	2 (1.3)	1 (0.7)
インフルエンザ性肺炎	2 (1.3)	2 (1.3)	2 (1.3)	2 (1.3)
扁桃炎	0	0	2 (1.3)	0
気管炎	0	0	2 (1.3)	0
四肢膿瘍	0	0	1 (0.7)	0
アデノウイルス感染	0	0	1 (0.7)	0
口角口唇炎	0	0	1 (0.7)	0
細菌性関節炎	0	0	1 (0.7)	0
気管支肺アスペルギルス症	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
クロストリジウム感染	0	0	1 (0.7)	0
クロストリジウム性大腸炎	0	0	1 (0.7)	0
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	0	0	1 (0.7)	0
クロストリジウム・ディフィシレ感染	0	0	1 (0.7)	0
結膜炎	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0
サイトメガロウイルス性胃炎	0	0	1 (0.7)	0
サイトメガロウイルス感染	0	0	1 (0.7)	0
医療機器関連敗血症	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
眼感染	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0
毛包炎	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0
真菌性咽頭炎	0	0	1 (0.7)	0

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	Pd (N=149) All Grades	Pd (N=149) Grade ≥ 3	IPd (N=152) All Grades	IPd (N=152) Grade ≥ 3
せつ	0	0	1 (0.7)	0
エンテロウイルス性胃腸炎	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
性器カンジダ症	0	0	1 (0.7)	0
ヘモフィルス感染	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
播種性帯状疱疹	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
感染	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)	0
リンパ管炎	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
医療機器使用部位感染	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
爪感染	0	0	1 (0.7)	0
食道カンジダ症	0	0	1 (0.7)	0
口腔カンジダ症	5 (3.4)	0	1 (0.7)	0
口腔真菌感染	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0
精巣炎	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
パラインフルエンザウイルス感染	0	0	1 (0.7)	0
真菌性肺炎	1 (0.7)	0	1 (0.7)	1 (0.7)
肺炎球菌性肺炎	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
術後創感染	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
シュードモナス性菌血症	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
シュードモナス感染	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
膿尿	0	0	1 (0.7)	0
敗血症性ショック	3 (2.0)	3 (2.0)	1 (0.7)	1 (0.7)
副鼻腔炎	4 (2.7)	1 (0.7)	1 (0.7)	0
皮膚カンジダ	0	0	1 (0.7)	0
軟部組織感染	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
ブドウ球菌性菌血症	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
皮下組織膿瘍	0	0	1 (0.7)	0
歯感染	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0
細菌性上気道感染	0	0	1 (0.7)	0
水痘	0	0	1 (0.7)	0
外陰部腟カンジダ症	0	0	1 (0.7)	0
細菌性肛門直腸感染	1 (0.7)	0	0	0
体部白癬	1 (0.7)	0	0	0
ウイルス性気管支炎	2 (1.3)	0	0	0
カンジダ性肺炎	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
慢性副鼻腔炎	1 (0.7)	0	0	0
膀胱炎	3 (2.0)	0	0	0
サイトメガロウイルス性消化管感染	1 (0.7)	0	0	0
耳感染	2 (1.3)	0	0	0
包虫症	1 (0.7)	0	0	0
丹毒	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
大腸菌性敗血症	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
真菌性消化管感染	1 (0.7)	0	0	0
真菌性性器感染	1 (0.7)	0	0	0

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	Pd (N=149) All Grades	Pd (N=149) Grade ≥ 3	IPd (N=152) All Grades	IPd (N=152) Grade ≥ 3
感染性皮膚潰瘍	1 (0.7)	0	0	0
ウイルス性下気道感染	1 (0.7)	0	0	0
中咽頭カンジダ症	1 (0.7)	0	0	0
中耳炎	2 (1.3)	0	0	0
レンサ球菌性肺炎	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
腎盂腎炎	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
急性腎盂腎炎	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
膿性痰	1 (0.7)	0	0	0
足部白癬	1 (0.7)	0	0	0
歯膿瘍	1 (0.7)	0	0	0
腟感染	1 (0.7)	0	0	0
創傷感染	1 (0.7)	0	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (1.3)	1 (0.7)	7 (4.6)	4 (2.6)
皮膚有棘細胞癌	1 (0.7)	0	4 (2.6)	2 (1.3)
乳房血管肉腫	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
脂肪腫	0	0	1 (0.7)	0
骨髄異形成症候群	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
メラノサイト性母斑	1 (0.7)	0	0	0
腫瘍熱	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
血液およびリンパ系障害	65 (43.6)	60 (40.3)	89 (58.6)	87 (57.2)
好中球減少症	50 (33.6)	48 (32.2)	71 (46.7)	70 (46.1)
血小板減少症	18 (12.1)	18 (12.1)	19 (12.5)	18 (11.8)
発熱性好中球減少症	3 (2.0)	3 (2.0)	18 (11.8)	18 (11.8)
貧血	2 (1.3)	1 (0.7)	6 (3.9)	5 (3.3)
好酸球増加症	0	0	1 (0.7)	0
溶血	0	0	1 (0.7)	0
過粘稠度症候群	2 (1.3)	2 (1.3)	1 (0.7)	0
リンパ節症	0	0	1 (0.7)	0
縦隔リンパ節腫脹	0	0	1 (0.7)	0
汎血球減少症	2 (1.3)	2 (1.3)	1 (0.7)	1 (0.7)
白血球減少症	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
リンパ節炎	1 (0.7)	0	0	0
特発性出血	2 (1.3)	0	0	0
免疫系障害	4 (2.7)	1 (0.7)	6 (3.9)	0
サイトカイン放出症候群	0	0	2 (1.3)	0
薬物過敏症	2 (1.3)	0	2 (1.3)	0
肺移植片対宿主病	0	0	1 (0.7)	0
低γグロブリン血症	0	0	1 (0.7)	0
皮膚移植片対宿主病	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	Pd (N=149) All Grades	Pd (N=149) Grade ≥ 3	IPd (N=152) All Grades	IPd (N=152) Grade ≥ 3
季節性アレルギー	1 (0.7)	0	0	0
内分泌障害	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0
クッシング様症状	0	0	1 (0.7)	0
副腎機能不全	1 (0.7)	0	0	0
代謝および栄養障害	20 (13.4)	8 (5.4)	28 (18.4)	13 (8.6)
食欲減退	7 (4.7)	1 (0.7)	15 (9.9)	2 (1.3)
高血糖	1 (0.7)	0	5 (3.3)	4 (2.6)
糖尿病	1 (0.7)	0	4 (2.6)	3 (2.0)
耐糖能障害	0	0	2 (1.3)	1 (0.7)
高カルシウム血症	6 (4.0)	5 (3.4)	2 (1.3)	1 (0.7)
脱水	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)
痛風	0	0	1 (0.7)	0
低カリウム血症	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
腫瘍崩壊症候群	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
コントロール不良の糖尿病	1 (0.7)	0	0	0
低ナトリウム血症	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
栄養障害	1 (0.7)	0	0	0
多飲症	2 (1.3)	0	0	0
２型糖尿病	1 (0.7)	0	0	0
精神障害	29 (19.5)	4 (2.7)	26 (17.1)	4 (2.6)
不眠症	12 (8.1)	1 (0.7)	13 (8.6)	1 (0.7)
錯乱状態	5 (3.4)	1 (0.7)	5 (3.3)	1 (0.7)
不安	1 (0.7)	0	4 (2.6)	1 (0.7)
激越	2 (1.3)	1 (0.7)	2 (1.3)	1 (0.7)
易刺激性	3 (2.0)	1 (0.7)	2 (1.3)	1 (0.7)
落ち着きのなさ	0	0	2 (1.3)	0
急性精神病	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
感情障害	0	0	1 (0.7)	0
攻撃性	0	0	1 (0.7)	0
譫妄	0	0	1 (0.7)	0
うつ病	5 (3.4)	0	1 (0.7)	0
多幸気分	0	0	1 (0.7)	0
気分変化	3 (2.0)	0	1 (0.7)	0
気分動揺	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0
神経系障害	43 (28.9)	8 (5.4)	62 (40.8)	12 (7.9)
頭痛	8 (5.4)	0	15 (9.9)	0
振戦	6 (4.0)	0	12 (7.9)	3 (2.0)
末梢性感覚ニューロパチー	9 (6.0)	0	11 (7.2)	1 (0.7)
浮動性めまい	4 (2.7)	0	8 (5.3)	0

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	Pd (N=149) All Grades	Pd (N=149) Grade ≥ 3	IPd (N=152) All Grades	IPd (N=152) Grade ≥ 3
失神	3 (2.0)	3 (2.0)	6 (3.9)	5 (3.3)
錯感覚	3 (2.0)	0	4 (2.6)	0
嗜眠	2 (1.3)	0	3 (2.0)	0
失神寸前の状態	1 (0.7)	0	3 (2.0)	0
声帯麻痺	0	0	2 (1.3)	1 (0.7)
無嗅覚	0	0	1 (0.7)	0
注意力障害	2 (1.3)	0	1 (0.7)	0
非痙攣性全般てんかん	0	0	1 (0.7)	0
感覚鈍麻	2 (1.3)	0	1 (0.7)	0
嗅覚減退	0	0	1 (0.7)	0
頭蓋内動脈瘤	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
記憶障害	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0
精神的機能障害	0	0	1 (0.7)	0
末梢性ニューロパチー	0	0	1 (0.7)	0
ヘルペス後神経痛	0	0	1 (0.7)	0
精神運動亢進	0	0	1 (0.7)	0
下肢静止不能症候群	0	0	1 (0.7)	0
感覚障害	0	0	1 (0.7)	0
傾眠	0	0	1 (0.7)	0
一過性脳虚血発作	0	0	1 (0.7)	0
第６脳神経不全麻痺	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
健忘	1 (0.7)	0	0	0
失声症	1 (0.7)	0	0	0
運動失調	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
馬尾症候群	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
大脳障害	1 (0.7)	0	0	0
脳出血	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
脳血管障害	1 (0.7)	0	0	0
意識レベルの低下	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
味覚異常	2 (1.3)	0	0	0
頭蓋内出血	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
虚血性脳卒中	2 (1.3)	0	0	0
筋痙直	1 (0.7)	0	0	0
パーキンソン病	1 (0.7)	0	0	0
末梢性感覚運動ニューロパチー	2 (1.3)	0	0	0
脊髄硬膜下血腫	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
眼障害	15 (10.1)	3 (2.0)	13 (8.6)	1 (0.7)
白内障	7 (4.7)	2 (1.3)	7 (4.6)	1 (0.7)
霧視	0	0	2 (1.3)	0
眼乾燥	2 (1.3)	0	1 (0.7)	0
眼出血	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0
眼刺激	0	0	1 (0.7)	0

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	Pd (N=149) All Grades	Pd (N=149) Grade ≥ 3	IPd (N=152) All Grades	IPd (N=152) Grade ≥ 3
眼瞼浮腫	0	0	1 (0.7)	0
視力低下	0	0	1 (0.7)	0
視力障害	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0
動脈硬化性網膜症	1 (0.7)	0	0	0
眼瞼炎	1 (0.7)	0	0	0
結膜出血	1 (0.7)	0	0	0
複視	1 (0.7)	0	0	0
眼部不快感	1 (0.7)	0	0	0
視神経乳頭浮腫	1 (0.7)	0	0	0
網膜剥離	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
網膜静脈閉塞	1 (0.7)	0	0	0
耳および迷路障害	8 (5.4)	0	7 (4.6)	0
回転性めまい	3 (2.0)	0	5 (3.3)	0
耳痛	0	0	2 (1.3)	0
聴力低下	2 (1.3)	0	1 (0.7)	0
耳鳴	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0
耳垢栓塞	1 (0.7)	0	0	0
中耳滲出液	1 (0.7)	0	0	0
心臓障害	6 (4.0)	3 (2.0)	22 (14.5)	7 (4.6)
心房細動	3 (2.0)	1 (0.7)	7 (4.6)	3 (2.0)
狭心症	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (1.3)	0
洞性徐脈	1 (0.7)	0	2 (1.3)	0
心室性不整脈	0	0	2 (1.3)	0
急性冠動脈症候群	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
不安定狭心症	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
上室性不整脈	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
徐脈	0	0	1 (0.7)	0
右脚ブロック	0	0	1 (0.7)	0
慢性心不全	0	0	1 (0.7)	0
心筋虚血	0	0	1 (0.7)	0
右室機能不全	0	0	1 (0.7)	0
洞性頻脈	0	0	1 (0.7)	0
頻脈	0	0	1 (0.7)	0
心室性期外収縮	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
心不全	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
動悸	1 (0.7)	0	0	0
血管障害	17 (11.4)	6 (4.0)	23 (15.1)	4 (2.6)
高血圧	8 (5.4)	3 (2.0)	7 (4.6)	2 (1.3)
低血圧	2 (1.3)	1 (0.7)	6 (3.9)	0
深部静脈血栓症	4 (2.7)	1 (0.7)	4 (2.6)	1 (0.7)

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	Pd (N=149) All Grades	Pd (N=149) Grade ≥ 3	IPd (N=152) All Grades	IPd (N=152) Grade ≥ 3
血腫	0	0	2 (1.3)	0
ほてり	0	0	2 (1.3)	0
動脈硬化症	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
潮紅	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0
表在性血栓性静脈炎	0	0	1 (0.7)	0
起立性低血圧	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
静脈瘤性静脈炎	1 (0.7)	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	48 (32.2)	10 (6.7)	62 (40.8)	14 (9.2)
呼吸困難	15 (10.1)	2 (1.3)	23 (15.1)	6 (3.9)
咳嗽	11 (7.4)	1 (0.7)	14 (9.2)	0
口腔咽頭痛	3 (2.0)	0	8 (5.3)	0
湿性咳嗽	2 (1.3)	0	7 (4.6)	0
鼻漏	4 (2.7)	0	5 (3.3)	0
発声障害	4 (2.7)	0	4 (2.6)	0
鼻出血	3 (2.0)	0	3 (2.0)	0
しゃっくり	2 (1.3)	0	3 (2.0)	1 (0.7)
肺塞栓症	3 (2.0)	3 (2.0)	3 (2.0)	3 (2.0)
上気道の炎症	0	0	3 (2.0)	0
労作性呼吸困難	5 (3.4)	0	2 (1.3)	0
肺高血圧症	2 (1.3)	0	2 (1.3)	0
喘息	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0
気管支拡張症	0	0	1 (0.7)	0
気管支肺症	0	0	1 (0.7)	0
慢性閉塞性肺疾患	2 (1.3)	0	1 (0.7)	1 (0.7)
安静時呼吸困難	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
血胸	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
低酸素症	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
鼻閉	2 (1.3)	0	1 (0.7)	0
鼻閉塞	0	0	1 (0.7)	0
口腔咽頭不快感	0	0	1 (0.7)	0
胸水	2 (1.3)	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)
肺臓炎	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
肺線維症	0	0	1 (0.7)	0
睡眠時無呼吸症候群	0	0	1 (0.7)	0
無気肺	1 (0.7)	0	0	0
カタル	1 (0.7)	0	0	0
息詰まり	1 (0.7)	0	0	0
咽喉乾燥	1 (0.7)	0	0	0
夜間呼吸困難	1 (0.7)	0	0	0
副鼻腔嚢胞	1 (0.7)	0	0	0
胸膜炎	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
肺水腫	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	Pd (N=149) All Grades	Pd (N=149) Grade ≥ 3	IPd (N=152) All Grades	IPd (N=152) Grade ≥ 3
呼吸不全	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
副鼻腔痛	1 (0.7)	0	0	0
咽喉絞扼感	1 (0.7)	0	0	0
胃腸障害	74 (49.7)	3 (2.0)	81 (53.3)	9 (5.9)
下痢	29 (19.5)	1 (0.7)	39 (25.7)	3 (2.0)
便秘	26 (17.4)	0	24 (15.8)	0
悪心	14 (9.4)	0	23 (15.1)	0
嘔吐	5 (3.4)	0	18 (11.8)	2 (1.3)
口内炎	4 (2.7)	0	10 (6.6)	1 (0.7)
腹痛	4 (2.7)	0	7 (4.6)	0
腹部膨満	3 (2.0)	0	6 (3.9)	0
歯痛	2 (1.3)	0	4 (2.6)	0
上腹部痛	5 (3.4)	0	3 (2.0)	0
口内乾燥	3 (2.0)	0	3 (2.0)	0
胃食道逆流性疾患	1 (0.7)	0	3 (2.0)	0
齲歯	1 (0.7)	0	2 (1.3)	0
憩室穿孔	0	0	2 (1.3)	0
消化不良	5 (3.4)	0	2 (1.3)	0
嚥下障害	0	0	2 (1.3)	0
口腔内潰瘍形成	1 (0.7)	0	2 (1.3)	0
腹部不快感	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0
下腹部痛	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0
腹部硬直	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0
肛門潰瘍	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
虚血性大腸炎	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
憩室	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0
腸炎	0	0	1 (0.7)	0
おくび	0	0	1 (0.7)	0
軟便	0	0	1 (0.7)	0
鼓腸	3 (2.0)	0	1 (0.7)	0
びらん性胃炎	0	0	1 (0.7)	0
消化器痛	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0
歯肉不快感	0	0	1 (0.7)	0
痔出血	0	0	1 (0.7)	0
痔核	0	0	1 (0.7)	0
過敏性腸症候群	0	0	1 (0.7)	0
口唇障害	0	0	1 (0.7)	0
嚥下痛	0	0	1 (0.7)	0
食道炎	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
上部消化管出血	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0
肛門失禁	1 (0.7)	0	0	0
水疱性出血性口峡炎	1 (0.7)	0	0	0

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	Pd (N=149) All Grades	Pd (N=149) Grade ≥ 3	IPd (N=152) All Grades	IPd (N=152) Grade ≥ 3
小腸炎	1 (0.7)	0	0	0
心窩部不快感	1 (0.7)	0	0	0
胃拡張	1 (0.7)	0	0	0
消化管運動障害	1 (0.7)	0	0	0
歯肉痛	1 (0.7)	0	0	0
歯肉潰瘍	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
大腸穿孔	1 (0.7)	0	0	0
口腔内不快感	1 (0.7)	0	0	0
口腔内痛	1 (0.7)	0	0	0
急性膵炎	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
直腸出血	1 (0.7)	0	0	0
流涎過多	1 (0.7)	0	0	0
歯の脱落	1 (0.7)	0	0	0
肝胆道系障害	1 (0.7)	0	2 (1.3)	1 (0.7)
胆嚢炎	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
肝不全	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
肝腫大	0	0	1 (0.7)	0
肝機能異常	1 (0.7)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	36 (24.2)	0	39 (25.7)	2 (1.3)
紅斑	5 (3.4)	0	5 (3.3)	0
多汗症	4 (2.7)	0	5 (3.3)	0
そう痒症	9 (6.0)	0	5 (3.3)	0
発疹	8 (5.4)	0	5 (3.3)	0
褥瘡性潰瘍	0	0	3 (2.0)	1 (0.7)
全身性そう痒症	2 (1.3)	0	3 (2.0)	0
光線角化症	0	0	2 (1.3)	0
皮膚炎	0	0	2 (1.3)	0
全身性皮疹	0	0	2 (1.3)	0
斑状丘疹状皮疹	1 (0.7)	0	2 (1.3)	1 (0.7)
アトピー性皮膚炎	0	0	1 (0.7)	0
皮膚乾燥	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0
皮脂欠乏性湿疹	0	0	1 (0.7)	0
多形紅斑	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0
全身紅斑	0	0	1 (0.7)	0
嵌入爪	0	0	1 (0.7)	0
寝汗	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0
点状出血	0	0	1 (0.7)	0
紫斑	0	0	1 (0.7)	0
皮膚潰瘍	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0
蕁麻疹	0	0	1 (0.7)	0
脱毛症	3 (2.0)	0	0	0

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	Pd (N=149) All Grades	Pd (N=149) Grade ≥ 3	IPd (N=152) All Grades	IPd (N=152) Grade ≥ 3
水疱	1 (0.7)	0	0	0
糖尿病性潰瘍	1 (0.7)	0	0	0
薬疹	1 (0.7)	0	0	0
斑状出血	1 (0.7)	0	0	0
湿疹	1 (0.7)	0	0	0
紅色症	1 (0.7)	0	0	0
紅斑性皮疹	3 (2.0)	0	0	0
斑状皮疹	1 (0.7)	0	0	0
丘疹性皮疹	1 (0.7)	0	0	0
そう痒性皮疹	2 (1.3)	0	0	0
皮膚病変	1 (0.7)	0	0	0
顔面腫脹	2 (1.3)	0	0	0
中毒性皮疹	1 (0.7)	0	0	0
慢性蕁麻疹	1 (0.7)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	74 (49.7)	8 (5.4)	86 (56.6)	12 (7.9)
背部痛	22 (14.8)	2 (1.3)	25 (16.4)	3 (2.0)
関節痛	13 (8.7)	1 (0.7)	16 (10.5)	4 (2.6)
筋痙縮	15 (10.1)	0	14 (9.2)	0
筋骨格系胸痛	7 (4.7)	0	13 (8.6)	0
骨痛	8 (5.4)	2 (1.3)	12 (7.9)	1 (0.7)
筋力低下	7 (4.7)	0	11 (7.2)	1 (0.7)
筋肉痛	5 (3.4)	0	10 (6.6)	0
病的骨折	8 (5.4)	3 (2.0)	9 (5.9)	3 (2.0)
筋骨格痛	5 (3.4)	0	7 (4.6)	0
四肢痛	4 (2.7)	0	7 (4.6)	0
関節腫脹	2 (1.3)	0	3 (2.0)	0
頚部痛	3 (2.0)	1 (0.7)	3 (2.0)	0
脊椎痛	2 (1.3)	0	3 (2.0)	0
鼡径部痛	0	0	2 (1.3)	1 (0.7)
筋骨格硬直	1 (0.7)	0	2 (1.3)	0
顎痛	0	0	2 (1.3)	0
滑液包炎	0	0	1 (0.7)	0
骨折痛	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
出血性関節症	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0
脊柱後弯症	0	0	1 (0.7)	0
筋萎縮	0	0	1 (0.7)	0
ミオパチー	0	0	1 (0.7)	0
変形性関節症	2 (1.3)	0	1 (0.7)	0
顎骨壊死	0	0	1 (0.7)	0
骨粗鬆症性骨折	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
関節周囲炎	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0
関節硬直	1 (0.7)	0	0	0

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	Pd (N=149) All Grades	Pd (N=149) Grade ≥ 3	IPd (N=152) All Grades	IPd (N=152) Grade ≥ 3
筋固縮	1 (0.7)	0	0	0
筋骨格不快感	1 (0.7)	0	0	0
肩回旋筋腱板症候群	1 (0.7)	0	0	0
滑液嚢腫	1 (0.7)	0	0	0
腱炎	1 (0.7)	0	0	0
腎および尿路障害	23 (15.4)	12 (8.1)	18 (11.8)	9 (5.9)
急性腎障害	8 (5.4)	6 (4.0)	7 (4.6)	4 (2.6)
尿失禁	3 (2.0)	0	3 (2.0)	1 (0.7)
夜間頻尿	1 (0.7)	0	2 (1.3)	0
頻尿	0	0	2 (1.3)	0
腎不全	4 (2.7)	4 (2.7)	2 (1.3)	1 (0.7)
腎機能障害	2 (1.3)	1 (0.7)	2 (1.3)	1 (0.7)
非感染性膀胱炎	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0
排尿困難	3 (2.0)	0	1 (0.7)	0
血尿	0	0	1 (0.7)	0
水腎症	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
尿意切迫	0	0	1 (0.7)	0
腎結石症	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
出血性膀胱炎	1 (0.7)	0	0	0
多尿	1 (0.7)	0	0	0
腎動脈瘤	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
生殖系および乳房障害	4 (2.7)	0	10 (6.6)	3 (2.0)
骨盤痛	1 (0.7)	0	4 (2.6)	3 (2.0)
良性前立腺肥大症	0	0	2 (1.3)	0
前立腺炎	0	0	2 (1.3)	0
前立腺閉塞	0	0	1 (0.7)	0
腟出血	0	0	1 (0.7)	0
亀頭包皮炎	1 (0.7)	0	0	0
骨盤不快感	1 (0.7)	0	0	0
陰部そう痒症	1 (0.7)	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	89 (59.7)	18 (12.1)	82 (53.9)	23 (15.1)
疲労	32 (21.5)	0	26 (17.1)	6 (3.9)
無力症	27 (18.1)	4 (2.7)	23 (15.1)	5 (3.3)
発熱	21 (14.1)	2 (1.3)	22 (14.5)	2 (1.3)
末梢性浮腫	16 (10.7)	0	20 (13.2)	1 (0.7)
疾患進行	8 (5.4)	8 (5.4)	8 (5.3)	8 (5.3)
非心臓性胸痛	3 (2.0)	0	5 (3.3)	0
末梢腫脹	0	0	5 (3.3)	2 (1.3)
インフルエンザ様疾患	5 (3.4)	0	3 (2.0)	0
疼痛	3 (2.0)	0	3 (2.0)	1 (0.7)

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	Pd (N=149) All Grades	Pd (N=149) Grade ≥ 3	IPd (N=152) All Grades	IPd (N=152) Grade ≥ 3
死亡	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (1.3)	2 (1.3)
顔面浮腫	1 (0.7)	0	2 (1.3)	0
熱感	0	0	2 (1.3)	0
全身健康状態低下	3 (2.0)	2 (1.3)	1 (0.7)	1 (0.7)
全身性浮腫	0	0	1 (0.7)	0
炎症	0	0	1 (0.7)	0
注入部位血管外漏出	0	0	1 (0.7)	0
注射部位漏出	0	0	1 (0.7)	0
多臓器機能不全症候群	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
投与部位内出血	1 (0.7)	0	0	0
カテーテル留置部位出血	1 (0.7)	0	0	0
胸部不快感	1 (0.7)	0	0	0
歩行障害	1 (0.7)	0	0	0
限局性浮腫	2 (1.3)	0	0	0
倦怠感	2 (1.3)	0	0	0
突然死	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
腫脹	1 (0.7)	0	0	0
臨床検査	10 (6.7)	2 (1.3)	17 (11.2)	5 (3.3)
体重減少	2 (1.3)	0	10 (6.6)	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	2 (1.3)	2 (1.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (1.3)	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)
血中コレステロール増加	0	0	1 (0.7)	0
Ｃ－反応性蛋白増加	0	0	1 (0.7)	0
腎クレアチニン・クリアランス減少	0	0	1 (0.7)	0
心拍数増加	0	0	1 (0.7)	0
肝酵素上昇	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
好中球数減少	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)
トランスアミナーゼ上昇	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
体重増加	2 (1.3)	0	1 (0.7)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
血中クレアチニン増加	1 (0.7)	0	0	0
血圧上昇	1 (0.7)	0	0	0
便潜血陽性	1 (0.7)	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	17 (11.4)	1 (0.7)	72 (47.4)	8 (5.3)
注入に伴う反応	2 (1.3)	0	56 (36.8)	4 (2.6)
転倒	8 (5.4)	1 (0.7)	8 (5.3)	0
偶発的過量投与	3 (2.0)	0	5 (3.3)	0
外傷性骨折	1 (0.7)	0	5 (3.3)	2 (1.3)
節足動物咬傷	0	0	2 (1.3)	0
裂傷	0	0	2 (1.3)	0

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	Pd (N=149) All Grades	Pd (N=149) Grade ≥ 3	IPd (N=152) All Grades	IPd (N=152) Grade ≥ 3
肉離れ	0	0	2 (1.3)	1 (0.7)
挫傷	0	0	1 (0.7)	0
頭部損傷	1 (0.7)	0	1 (0.7)	1 (0.7)
関節脱臼	0	0	1 (0.7)	0
口唇損傷	0	0	1 (0.7)	0
処置後出血	0	0	1 (0.7)	0
処置による頭痛	0	0	1 (0.7)	0
舌損傷	0	0	1 (0.7)	0
創合併症	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
四肢損傷	2 (1.3)	0	0	0
処置後発熱	1 (0.7)	0	0	0
腱断裂	1 (0.7)	0	0	0
各種物質毒性	1 (0.7)	0	0	0
輸血反応	1 (0.7)	0	0	0
製品の問題	0	0	1 (0.7)	0
医療機器閉塞	0	0	1 (0.7)	0

TEAE: Treatment emergent adverse event, SOC: System organ class, PT: Preferred term
MEDDRA 21.0
n (%) = number and percentage of patients with at least one TEAE
Note: Table sorted by SOC internationally agreed order and by decreasing frequency of PT for all grades in IPd group
PGM=PRODOPS/SAR650984/OVERALL/CTD_2019_IPDMM_JP_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_teae_efc14335_s_t_j.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_teae_efc14335_s_t_j_i.rtf (11APR2019 8:29)

表 40 - EFC14335 試験における治験薬との因果関係が否定できない TEAE（全 Grade 及び Grade 3 以上）－全ての投与集団／安全性解析対象集団

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	Pd (N=149) All Grades	Pd (N=149) Grade ≥ 3	IPd (N=152) All Grades	IPd (N=152) Grade ≥ 3
Any class	119 (79.9)	71 (47.7)	138 (90.8)	109 (71.7)
感染症および寄生虫症	34 (22.8)	15 (10.1)	58 (38.2)	31 (20.4)
肺炎	9 (6.0)	9 (6.0)	15 (9.9)	15 (9.9)
上気道感染	6 (4.0)	0	15 (9.9)	2 (1.3)
気管支炎	3 (2.0)	0	13 (8.6)	2 (1.3)
帯状疱疹	0	0	3 (2.0)	0
口腔ヘルペス	1 (0.7)	0	3 (2.0)	0
気道感染	3 (2.0)	2 (1.3)	3 (2.0)	1 (0.7)
尿路感染	4 (2.7)	2 (1.3)	3 (2.0)	2 (1.3)

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	Pd (N=149) All Grades	Pd (N=149) Grade ≥ 3	IPd (N=152) All Grades	IPd (N=152) Grade ≥ 3
インフルエンザ	1 (0.7)	0	2 (1.3)	1 (0.7)
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	0	0	2 (1.3)	2 (1.3)
敗血症	0	0	2 (1.3)	2 (1.3)
異型肺炎	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
気管支肺アスペルギルス症	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
蜂巣炎	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0
サイトメガロウイルス感染	0	0	1 (0.7)	0
真菌性咽頭炎	0	0	1 (0.7)	0
単純ヘルペス	0	0	1 (0.7)	0
播種性帯状疱疹	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
感染	0	0	1 (0.7)	0
下気道感染	2 (1.3)	0	1 (0.7)	1 (0.7)
肺感染	3 (2.0)	1 (0.7)	1 (0.7)	0
上咽頭炎	0	0	1 (0.7)	0
食道カンジダ症	0	0	1 (0.7)	0
口腔カンジダ症	2 (1.3)	0	1 (0.7)	0
口腔真菌感染	0	0	1 (0.7)	0
精巣炎	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
急性中耳炎	0	0	1 (0.7)	0
咽頭炎	0	0	1 (0.7)	0
細菌性肺炎	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
ヘモフィルス性肺炎	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
肺炎球菌性肺炎	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
扁桃炎	0	0	1 (0.7)	0
気管炎	0	0	1 (0.7)	0
細菌性上気道感染	0	0	1 (0.7)	0
ウイルス性気管支炎	1 (0.7)	0	0	0
カンジダ性肺炎	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
膀胱炎	1 (0.7)	0	0	0
憩室炎	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
眼感染	1 (0.7)	0	0	0
真菌性性器感染	1 (0.7)	0	0	0
感染性皮膚潰瘍	1 (0.7)	0	0	0
中耳炎	1 (0.7)	0	0	0
真菌性肺炎	1 (0.7)	0	0	0
インフルエンザ性肺炎	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
鼻炎	1 (0.7)	0	0	0
敗血症性ショック	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
副鼻腔炎	1 (0.7)	0	0	0
歯膿瘍	1 (0.7)	0	0	0
歯感染	1 (0.7)	0	0	0

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	Pd (N=149) All Grades	Pd (N=149) Grade ≥ 3	IPd (N=152) All Grades	IPd (N=152) Grade ≥ 3
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0	2 (1.3)	2 (1.3)
皮膚有棘細胞癌	0	0	2 (1.3)	2 (1.3)
血液およびリンパ系障害	58 (38.9)	56 (37.6)	82 (53.9)	82 (53.9)
好中球減少症	48 (32.2)	46 (30.9)	65 (42.8)	64 (42.1)
血小板減少症	17 (11.4)	17 (11.4)	17 (11.2)	16 (10.5)
発熱性好中球減少症	3 (2.0)	3 (2.0)	16 (10.5)	16 (10.5)
貧血	1 (0.7)	1 (0.7)	5 (3.3)	4 (2.6)
汎血球減少症	2 (1.3)	2 (1.3)	1 (0.7)	1 (0.7)
白血球減少症	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
免疫系障害	1 (0.7)	1 (0.7)	4 (2.6)	0
サイトカイン放出症候群	0	0	2 (1.3)	0
薬物過敏症	0	0	1 (0.7)	0
肺移植片対宿主病	0	0	1 (0.7)	0
皮膚移植片対宿主病	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
内分泌障害	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0
クッシング様症状	0	0	1 (0.7)	0
副腎機能不全	1 (0.7)	0	0	0
代謝および栄養障害	3 (2.0)	0	14 (9.2)	7 (4.6)
食欲減退	2 (1.3)	0	5 (3.3)	1 (0.7)
糖尿病	0	0	4 (2.6)	3 (2.0)
高血糖	1 (0.7)	0	4 (2.6)	3 (2.0)
耐糖能障害	0	0	1 (0.7)	0
腫瘍崩壊症候群	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
精神障害	19 (12.8)	3 (2.0)	19 (12.5)	4 (2.6)
不眠症	11 (7.4)	1 (0.7)	10 (6.6)	1 (0.7)
不安	0	0	3 (2.0)	1 (0.7)
錯乱状態	2 (1.3)	0	3 (2.0)	1 (0.7)
激越	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (1.3)	1 (0.7)
易刺激性	3 (2.0)	1 (0.7)	2 (1.3)	1 (0.7)
落ち着きのなさ	0	0	2 (1.3)	0
急性精神病	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
攻撃性	0	0	1 (0.7)	0
多幸気分	0	0	1 (0.7)	0
気分変化	3 (2.0)	0	1 (0.7)	0
気分動揺	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0
神経系障害	23 (15.4)	0	28 (18.4)	5 (3.3)

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	Pd (N=149) All Grades	Pd (N=149) Grade ≥ 3	IPd (N=152) All Grades	IPd (N=152) Grade ≥ 3
振戦	5 (3.4)	0	10 (6.6)	3 (2.0)
末梢性感覚ニューロパチー	6 (4.0)	0	8 (5.3)	1 (0.7)
浮動性めまい	1 (0.7)	0	4 (2.6)	0
頭痛	3 (2.0)	0	3 (2.0)	0
嗜眠	1 (0.7)	0	2 (1.3)	0
感覚鈍麻	0	0	1 (0.7)	0
嗅覚減退	0	0	1 (0.7)	0
記憶障害	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0
末梢性ニューロパチー	0	0	1 (0.7)	0
錯感覚	3 (2.0)	0	1 (0.7)	0
ヘルペス後神経痛	0	0	1 (0.7)	0
精神運動亢進	0	0	1 (0.7)	0
感覚障害	0	0	1 (0.7)	0
失神	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
一過性脳虚血発作	0	0	1 (0.7)	0
注意力障害	2 (1.3)	0	0	0
味覚異常	2 (1.3)	0	0	0
筋痙直	1 (0.7)	0	0	0
末梢性感覚運動ニューロパチー	1 (0.7)	0	0	0
眼障害	5 (3.4)	1 (0.7)	10 (6.6)	0
白内障	2 (1.3)	1 (0.7)	5 (3.3)	0
霧視	0	0	2 (1.3)	0
眼乾燥	0	0	1 (0.7)	0
眼瞼浮腫	0	0	1 (0.7)	0
視力低下	0	0	1 (0.7)	0
眼出血	1 (0.7)	0	0	0
視神経乳頭浮腫	1 (0.7)	0	0	0
網膜静脈閉塞	1 (0.7)	0	0	0
耳および迷路障害	3 (2.0)	0	1 (0.7)	0
回転性めまい	3 (2.0)	0	1 (0.7)	0
心臓障害	2 (1.3)	1 (0.7)	6 (3.9)	0
心房細動	2 (1.3)	1 (0.7)	2 (1.3)	0
徐脈	0	0	1 (0.7)	0
心筋虚血	0	0	1 (0.7)	0
右室機能不全	0	0	1 (0.7)	0
心室性不整脈	0	0	1 (0.7)	0
洞性徐脈	1 (0.7)	0	0	0
血管障害	8 (5.4)	3 (2.0)	12 (7.9)	4 (2.6)
高血圧	3 (2.0)	2 (1.3)	4 (2.6)	2 (1.3)

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	Pd (N=149) All Grades	Pd (N=149) Grade ≥ 3	IPd (N=152) All Grades	IPd (N=152) Grade ≥ 3
深部静脈血栓症	3 (2.0)	1 (0.7)	3 (2.0)	1 (0.7)
ほてり	0	0	2 (1.3)	0
動脈硬化症	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
潮紅	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0
表在性血栓性静脈炎	0	0	1 (0.7)	0
静脈瘤性静脈炎	1 (0.7)	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	18 (12.1)	4 (2.7)	20 (13.2)	7 (4.6)
呼吸困難	6 (4.0)	1 (0.7)	8 (5.3)	2 (1.3)
しゃっくり	2 (1.3)	0	3 (2.0)	1 (0.7)
肺塞栓症	2 (1.3)	2 (1.3)	3 (2.0)	3 (2.0)
気管支肺症	0	0	1 (0.7)	0
発声障害	3 (2.0)	0	1 (0.7)	0
労作性呼吸困難	2 (1.3)	0	1 (0.7)	0
口腔咽頭不快感	0	0	1 (0.7)	0
肺臓炎	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
湿性咳嗽	0	0	1 (0.7)	0
肺高血圧症	0	0	1 (0.7)	0
鼻漏	0	0	1 (0.7)	0
息詰まり	1 (0.7)	0	0	0
咳嗽	2 (1.3)	0	0	0
咽喉乾燥	1 (0.7)	0	0	0
胸膜炎	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
胃腸障害	42 (28.2)	2 (1.3)	42 (27.6)	5 (3.3)
下痢	12 (8.1)	0	17 (11.2)	2 (1.3)
悪心	6 (4.0)	0	10 (6.6)	0
便秘	16 (10.7)	0	9 (5.9)	0
口内炎	3 (2.0)	0	6 (3.9)	1 (0.7)
嘔吐	1 (0.7)	0	6 (3.9)	1 (0.7)
腹痛	3 (2.0)	0	3 (2.0)	0
胃食道逆流性疾患	0	0	3 (2.0)	0
腹部膨満	1 (0.7)	0	2 (1.3)	0
上腹部痛	0	0	2 (1.3)	0
腹部硬直	0	0	1 (0.7)	0
憩室穿孔	0	0	1 (0.7)	0
口内乾燥	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0
消化不良	3 (2.0)	0	1 (0.7)	0
びらん性胃炎	0	0	1 (0.7)	0
消化器痛	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0
口腔内潰瘍形成	0	0	1 (0.7)	0
食道炎	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
腹部不快感	1 (0.7)	0	0	0

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	Pd (N=149) All Grades	Pd (N=149) Grade ≥ 3	IPd (N=152) All Grades	IPd (N=152) Grade ≥ 3
下腹部痛	1 (0.7)	0	0	0
肛門失禁	1 (0.7)	0	0	0
心窩部不快感	1 (0.7)	0	0	0
鼓腸	2 (1.3)	0	0	0
胃拡張	1 (0.7)	0	0	0
歯肉潰瘍	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
口腔内痛	1 (0.7)	0	0	0
急性膵炎	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
流涎過多	1 (0.7)	0	0	0
上部消化管出血	1 (0.7)	0	0	0
肝胆道系障害	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
胆嚢炎	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
皮膚および皮下組織障害	22 (14.8)	0	17 (11.2)	1 (0.7)
紅斑	4 (2.7)	0	3 (2.0)	0
多汗症	3 (2.0)	0	3 (2.0)	0
そう痒症	6 (4.0)	0	3 (2.0)	0
全身性そう痒症	2 (1.3)	0	2 (1.3)	0
発疹	5 (3.4)	0	2 (1.3)	0
褥瘡性潰瘍	0	0	1 (0.7)	0
多形紅斑	0	0	1 (0.7)	0
寝汗	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0
点状出血	0	0	1 (0.7)	0
紫斑	0	0	1 (0.7)	0
全身性皮疹	0	0	1 (0.7)	0
斑状丘疹状皮疹	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
脱毛症	1 (0.7)	0	0	0
水疱	1 (0.7)	0	0	0
皮膚乾燥	1 (0.7)	0	0	0
紅色症	1 (0.7)	0	0	0
紅斑性皮疹	1 (0.7)	0	0	0
斑状皮疹	1 (0.7)	0	0	0
丘疹性皮疹	1 (0.7)	0	0	0
そう痒性皮疹	1 (0.7)	0	0	0
顔面腫脹	1 (0.7)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	18 (12.1)	0	21 (13.8)	1 (0.7)
筋力低下	4 (2.7)	0	9 (5.9)	0
筋痙縮	11 (7.4)	0	5 (3.3)	0
関節腫脹	1 (0.7)	0	3 (2.0)	0
筋肉痛	3 (2.0)	0	3 (2.0)	0
関節痛	1 (0.7)	0	2 (1.3)	1 (0.7)

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	Pd (N=149) All Grades	Pd (N=149) Grade ≥ 3	IPd (N=152) All Grades	IPd (N=152) Grade ≥ 3
骨痛	0	0	1 (0.7)	0
筋骨格系胸痛	0	0	1 (0.7)	0
ミオパチー	0	0	1 (0.7)	0
顎痛	0	0	1 (0.7)	0
筋固縮	1 (0.7)	0	0	0
筋骨格硬直	1 (0.7)	0	0	0
頚部痛	1 (0.7)	0	0	0
四肢痛	1 (0.7)	0	0	0
病的骨折	1 (0.7)	0	0	0
腎および尿路障害	1 (0.7)	0	4 (2.6)	1 (0.7)
尿失禁	1 (0.7)	0	2 (1.3)	1 (0.7)
夜間頻尿	0	0	1 (0.7)	0
腎機能障害	0	0	1 (0.7)	0
生殖系および乳房障害	0	0	1 (0.7)	0
前立腺炎	0	0	1 (0.7)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	45 (30.2)	4 (2.7)	43 (28.3)	6 (3.9)
疲労	23 (15.4)	0	20 (13.2)	3 (2.0)
無力症	13 (8.7)	3 (2.0)	12 (7.9)	3 (2.0)
末梢性浮腫	8 (5.4)	0	11 (7.2)	1 (0.7)
発熱	3 (2.0)	0	6 (3.9)	1 (0.7)
末梢腫脹	0	0	2 (1.3)	1 (0.7)
顔面浮腫	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0
熱感	0	0	1 (0.7)	0
全身健康状態低下	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
インフルエンザ様疾患	1 (0.7)	0	0	0
限局性浮腫	2 (1.3)	0	0	0
非心臓性胸痛	1 (0.7)	0	0	0
疼痛	1 (0.7)	0	0	0
腫脹	1 (0.7)	0	0	0
臨床検査	7 (4.7)	2 (1.3)	8 (5.3)	3 (2.0)
体重減少	1 (0.7)	0	4 (2.6)	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	2 (1.3)	2 (1.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (1.3)	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)
好中球数減少	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)
体重増加	2 (1.3)	0	1 (0.7)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
血圧上昇	1 (0.7)	0	0	0

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	Pd (N=149) All Grades	Pd (N=149) Grade ≥ 3	IPd (N=152) All Grades	IPd (N=152) Grade ≥ 3
傷害、中毒および処置合併症	3 (2.0)	0	57 (37.5)	5 (3.3)
注入に伴う反応	0	0	55 (36.2)	4 (2.6)
偶発的過量投与	2 (1.3)	0	2 (1.3)	0
裂傷	0	0	1 (0.7)	0
外傷性骨折	0	0	1 (0.7)	0
創合併症	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
各種物質毒性	1 (0.7)	0	0	0
製品の問題	0	0	1 (0.7)	0
医療機器閉塞	0	0	1 (0.7)	0

TEAE: Treatment emergent adverse event, SOC: System organ class, PT: Preferred term
MEDDRA 21.0
n (%) = number and percentage of patients with at least one treatment-related TEAE
Note: Table sorted by SOC internationally agreed order and by decreasing frequency of PT for all grades in IPd group
TEAEs with a start date before the operational cut-off date and becoming serious after the operational cut-off date were excluded from this analysis.
PGM=PRODOPS/SAR650984/OVERALL/CTD_2019_IPDMM_JP_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_related_efc14335_s_t_j.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_related_efc14335_s_t_j_i.rtf (11APR2019 8:29)

表 41 - EFC14335 試験における全ての重篤な TEAE（全 Grade 及び Grade 3 以上）ー全ての投与集団／安全性解析対象集団

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	Pd (N=149) All Grades	Pd (N=149) Grade ≥ 3	IPd (N=152) All Grades	IPd (N=152) Grade ≥ 3
Any class	80 (53.7)	70 (47.0)	94 (61.8)	89 (58.6)
感染症および寄生虫症	46 (30.9)	42 (28.2)	60 (39.5)	57 (37.5)
肺炎	23 (15.4)	22 (14.8)	23 (15.1)	22 (14.5)
尿路感染	2 (1.3)	2 (1.3)	6 (3.9)	6 (3.9)
下気道感染	3 (2.0)	3 (2.0)	4 (2.6)	4 (2.6)
敗血症	2 (1.3)	2 (1.3)	4 (2.6)	4 (2.6)
気管支炎	1 (0.7)	1 (0.7)	3 (2.0)	3 (2.0)
インフルエンザ	2 (1.3)	1 (0.7)	3 (2.0)	3 (2.0)
肺感染	3 (2.0)	2 (1.3)	3 (2.0)	2 (1.3)
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	4 (2.7)	4 (2.7)	3 (2.0)	3 (2.0)
ウイルス性肺炎	0	0	3 (2.0)	3 (2.0)
異型肺炎	0	0	2 (1.3)	2 (1.3)
細気管支炎	0	0	2 (1.3)	1 (0.7)
憩室炎	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (1.3)	1 (0.7)

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	Pd (N=149) All Grades	Pd (N=149) Grade ≥ 3	IPd (N=152) All Grades	IPd (N=152) Grade ≥ 3
細菌性肺炎	0	0	2 (1.3)	2 (1.3)
ヘモフィルス性肺炎	0	0	2 (1.3)	1 (0.7)
インフルエンザ性肺炎	2 (1.3)	2 (1.3)	2 (1.3)	2 (1.3)
気道感染	2 (1.3)	2 (1.3)	2 (1.3)	2 (1.3)
上気道感染	2 (1.3)	1 (0.7)	2 (1.3)	1 (0.7)
ダニ皮膚炎	0	0	1 (0.7)	0
医療機器関連敗血症	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
エンテロウイルス性胃腸炎	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
ヘモフィルス感染	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
播種性帯状疱疹	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
喉頭炎	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
リンパ管炎	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
医療機器使用部位感染	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
精巣炎	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
真菌性肺炎	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
肺炎球菌性肺炎	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
術後創感染	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
シュードモナス性菌血症	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
シュードモナス感染	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
ウイルス性気道感染	0	0	1 (0.7)	0
敗血症性ショック	3 (2.0)	3 (2.0)	1 (0.7)	1 (0.7)
皮膚感染	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
軟部組織感染	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
ブドウ球菌性菌血症	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
水痘	0	0	1 (0.7)	0
カンジダ性肺炎	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
サイトメガロウイルス性消化管感染	1 (0.7)	0	0	0
大腸菌性敗血症	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
胃腸炎	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
感染	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
レンサ球菌性肺炎	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
腎盂腎炎	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
急性腎盂腎炎	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
副鼻腔炎	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (0.7)	1 (0.7)	4 (2.6)	3 (2.0)
皮膚有棘細胞癌	0	0	3 (2.0)	2 (1.3)
骨髄異形成症候群	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
腫瘍熱	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
血液およびリンパ系障害	10 (6.7)	9 (6.0)	18 (11.8)	18 (11.8)
発熱性好中球減少症	3 (2.0)	3 (2.0)	10 (6.6)	10 (6.6)

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	Pd (N=149) All Grades	Pd (N=149) Grade ≥ 3	IPd (N=152) All Grades	IPd (N=152) Grade ≥ 3
好中球減少症	2 (1.3)	2 (1.3)	5 (3.3)	5 (3.3)
貧血	1 (0.7)	0	3 (2.0)	2 (1.3)
血小板減少症	1 (0.7)	1 (0.7)	3 (2.0)	3 (2.0)
汎血球減少症	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)
過粘稠度症候群	2 (1.3)	2 (1.3)	0	0
代謝および栄養障害	6 (4.0)	5 (3.4)	8 (5.3)	7 (4.6)
高血糖	0	0	3 (2.0)	3 (2.0)
高カルシウム血症	3 (2.0)	3 (2.0)	2 (1.3)	1 (0.7)
食欲減退	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
脱水	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)
腫瘍崩壊症候群	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
低ナトリウム血症	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
栄養障害	1 (0.7)	0	0	0
精神障害	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (1.3)	1 (0.7)
急性精神病	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
錯乱状態	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)	0
神経系障害	7 (4.7)	5 (3.4)	8 (5.3)	7 (4.6)
失神	1 (0.7)	1 (0.7)	4 (2.6)	4 (2.6)
頭蓋内動脈瘤	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
一過性脳虚血発作	0	0	1 (0.7)	0
第６脳神経不全麻痺	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
声帯麻痺	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
運動失調	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
馬尾症候群	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
脳出血	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
頭蓋内出血	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
虚血性脳卒中	1 (0.7)	0	0	0
失神寸前の状態	1 (0.7)	0	0	0
脊髄硬膜下血腫	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
眼障害	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
網膜剥離	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
心臓障害	3 (2.0)	3 (2.0)	6 (3.9)	6 (3.9)
心房細動	1 (0.7)	1 (0.7)	3 (2.0)	3 (2.0)
急性冠動脈症候群	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
不安定狭心症	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
上室性不整脈	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
狭心症	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
心不全	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	Pd (N=149) All Grades	Pd (N=149) Grade ≥ 3	IPd (N=152) All Grades	IPd (N=152) Grade ≥ 3
血管障害	3 (2.0)	3 (2.0)	2 (1.3)	1 (0.7)
動脈硬化症	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
低血圧	0	0	1 (0.7)	0
深部静脈血栓症	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
高血圧	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
起立性低血圧	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	8 (5.4)	7 (4.7)	10 (6.6)	9 (5.9)
呼吸困難	2 (1.3)	1 (0.7)	4 (2.6)	3 (2.0)
肺塞栓症	2 (1.3)	2 (1.3)	3 (2.0)	3 (2.0)
気管支肺症	0	0	1 (0.7)	0
慢性閉塞性肺疾患	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
血胸	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
しゃっくり	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
低酸素症	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
胸水	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)
咳嗽	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
肺水腫	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
呼吸不全	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
胃腸障害	2 (1.3)	2 (1.3)	5 (3.3)	3 (2.0)
憩室穿孔	0	0	2 (1.3)	0
虚血性大腸炎	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
下痢	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)
食道炎	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
急性膵炎	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
肝胆道系障害	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
胆嚢炎	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
肝不全	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
皮膚および皮下組織障害	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
褥瘡性潰瘍	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
筋骨格系および結合組織障害	6 (4.0)	4 (2.7)	13 (8.6)	9 (5.9)
病的骨折	3 (2.0)	2 (1.3)	5 (3.3)	2 (1.3)
関節痛	2 (1.3)	1 (0.7)	4 (2.6)	4 (2.6)
背部痛	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (1.3)	2 (1.3)
骨痛	0	0	2 (1.3)	1 (0.7)
筋力低下	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
骨粗鬆症性骨折	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	Pd (N=149) All Grades	Pd (N=149) Grade ≥ 3	IPd (N=152) All Grades	IPd (N=152) Grade ≥ 3
腎および尿路障害	10 (6.7)	8 (5.4)	9 (5.9)	6 (3.9)
急性腎障害	6 (4.0)	4 (2.7)	5 (3.3)	3 (2.0)
腎機能障害	0	0	2 (1.3)	1 (0.7)
水腎症	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
腎不全	3 (2.0)	3 (2.0)	1 (0.7)	1 (0.7)
腎動脈瘤	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
生殖系および乳房障害	0	0	2 (1.3)	1 (0.7)
骨盤痛	0	0	2 (1.3)	1 (0.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	13 (8.7)	12 (8.1)	16 (10.5)	14 (9.2)
疾患進行	7 (4.7)	7 (4.7)	7 (4.6)	7 (4.6)
発熱	2 (1.3)	1 (0.7)	3 (2.0)	1 (0.7)
死亡	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (1.3)	2 (1.3)
無力症	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
全身健康状態低下	2 (1.3)	2 (1.3)	1 (0.7)	1 (0.7)
多臓器機能不全症候群	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
末梢腫脹	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
突然死	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
臨床検査	0	0	2 (1.3)	2 (1.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
肝酵素上昇	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
傷害、中毒および処置合併症	2 (1.3)	0	11 (7.2)	8 (5.3)
注入に伴う反応	1 (0.7)	0	6 (3.9)	4 (2.6)
外傷性骨折	0	0	3 (2.0)	2 (1.3)
転倒	0	0	1 (0.7)	0
頭部損傷	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
創合併症	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
偶発的過量投与	1 (0.7)	0	0	0

TEAE: Treatment emergent adverse event, SOC: System organ class, PT: Preferred term
MEDDRA 21.0
n (%) = number and percentage of patients with at least one serious TEAE
Note: Table sorted by SOC internationally agreed order and by decreasing frequency of PT for all grades in IPd group
TEAEs with a start date before the operational cut-off date and becoming serious after the operational cut-off date were excluded from this analysis.
PGM=PRODOPS/SAR650984/OVERALL/CTD_2019_IPDMM_JP_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_serious_efc14335_s_t_j.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_serious_efc14335_s_t_j_i.rtf (11APR2019 8:29)

表 42 - EFC14335 試験における治験薬との因果関係が否定できない重篤な TEAE（全 Grade 及び Grade 3 以上）－全ての投与集団／安全性解析対象集団

	Pd (N=149)		IPd (N=152)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3
Any class	24 (16.1)	23 (15.4)	54 (35.5)	52 (34.2)
感染症および寄生虫症	14 (9.4)	13 (8.7)	29 (19.1)	28 (18.4)
肺炎	8 (5.4)	8 (5.4)	15 (9.9)	15 (9.9)
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	0	0	2 (1.3)	2 (1.3)
敗血症	0	0	2 (1.3)	2 (1.3)
尿路感染	2 (1.3)	2 (1.3)	2 (1.3)	2 (1.3)
異型肺炎	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
気管支炎	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
播種性帯状疱疹	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
インフルエンザ	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
下気道感染	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
肺感染	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0
精巣炎	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
細菌性肺炎	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
ヘモフィルス性肺炎	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
肺炎球菌性肺炎	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
気道感染	2 (1.3)	2 (1.3)	1 (0.7)	1 (0.7)
上気道感染	0	0	1 (0.7)	0
カンジダ性肺炎	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
憩室炎	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
インフルエンザ性肺炎	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
敗血症性ショック	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0	2 (1.3)	2 (1.3)
皮膚有棘細胞癌	0	0	2 (1.3)	2 (1.3)
血液およびリンパ系障害	7 (4.7)	7 (4.7)	16 (10.5)	16 (10.5)
発熱性好中球減少症	3 (2.0)	3 (2.0)	10 (6.6)	10 (6.6)
好中球減少症	2 (1.3)	2 (1.3)	3 (2.0)	3 (2.0)
血小板減少症	1 (0.7)	1 (0.7)	3 (2.0)	3 (2.0)
貧血	0	0	2 (1.3)	1 (0.7)
汎血球減少症	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)
代謝および栄養障害	0	0	2 (1.3)	2 (1.3)
高血糖	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
腫瘍崩壊症候群	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
精神障害	0	0	2 (1.3)	1 (0.7)

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	Pd (N=149) All Grades	Pd (N=149) Grade ≥ 3	IPd (N=152) All Grades	IPd (N=152) Grade ≥ 3
急性精神病	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
錯乱状態	0	0	1 (0.7)	0
神経系障害	0	0	2 (1.3)	1 (0.7)
失神	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
一過性脳虚血発作	0	0	1 (0.7)	0
心臓障害	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
心房細動	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
血管障害	2 (1.3)	2 (1.3)	1 (0.7)	1 (0.7)
動脈硬化症	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
深部静脈血栓症	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
高血圧	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (2.0)	3 (2.0)	6 (3.9)	4 (2.6)
肺塞栓症	2 (1.3)	2 (1.3)	3 (2.0)	3 (2.0)
気管支肺症	0	0	1 (0.7)	0
呼吸困難	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)	0
しゃっくり	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
胃腸障害	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (1.3)	1 (0.7)
憩室穿孔	0	0	1 (0.7)	0
食道炎	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
急性膵炎	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
肝胆道系障害	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
胆嚢炎	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
筋骨格系および結合組織障害	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
関節痛	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
腎および尿路障害	0	0	1 (0.7)	0
腎機能障害	0	0	1 (0.7)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.7)	1 (0.7)	3 (2.0)	2 (1.3)
発熱	0	0	2 (1.3)	1 (0.7)
無力症	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
全身健康状態低下	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
臨床検査	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	Pd (N=149) All Grades	Pd (N=149) Grade ≥ 3	IPd (N=152) All Grades	IPd (N=152) Grade ≥ 3
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.7)	0	8 (5.3)	5 (3.3)
注入に伴う反応	0	0	6 (3.9)	4 (2.6)
外傷性骨折	0	0	1 (0.7)	0
創合併症	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
偶発的過量投与	1 (0.7)	0	0	0

TEAE: Treatment emergent adverse event, SOC: System organ class, PT: Preferred term
MEDDRA 21.0
n (%) = number and percentage of patients with at least one treatment-related TEAE
Note: Table sorted by SOC internationally agreed order and by decreasing frequency of PT for all grades in IPd group
TEAEs with a start date before the operational cut-off date and becoming serious after the operational cut-off date were excluded from this analysis.
PGM=PRODOPS/SAR650984/OVERALL/CTD_2019_IPDMM_JP_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_serrel_efc14335_s_t_j.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_serrel_efc14335_s_t_j_i.rtf (11APR2019 8:29)

2.8.3 個別症例の詳細

死亡、その他の重篤な有害事象、及びその他の重要な有害事象の個別症例の詳細を Module 5.3.5.1-1 EFC14335 [15.3.3 Comprehensive list of all patient number/narratives] に示す。

2.9　CD38 陽性造血器腫瘍患者を対象としたイサツキシマブ単剤療法の海外第 1/2 相試験（TED10893 試験の第 2 相ステージ 1、参考資料）

Module 5.3.5.1-2 [TED10893 Phase 2 Stage 1]

2.9.1　TED10893 試験　第 2 相ステージ 1　概要

治験実施計画書の識別コード：TED10893（第 2 相ステージ 1）

治験の標題：

A Phase 1/2 Dose Escalation Safety, Pharmacokinetic and Efficacy Study of Multiple Intravenous Administrations of a Humanized Monoclonal Antibody (SAR650984) Against CD38 In Patients with Selected CD38+ Hematological Malignancies

CD38 陽性造血器腫瘍患者を対象としたイサツキシマブの複数の静脈内投与を検討する第 1/2 相、用量漸増、安全性、薬物動態及び有効性試験

治験責任医師又は治験調整医師：[redacted], USA

治験実施医療機関：17 施設

公表文献：該当なし

治験期間：

最初の患者の組入れ日：2014 年 7 月 2 日

最後の患者の完了日：カットオフ日時点で進行中

開発のフェーズ：第 2 相

背景：

イサツキシマブのヒト初回投与試験である TED10893 試験は、当初、第 1 相用量漸増試験としてデザインされた。その後、治験実施計画書は第 2 相パートを含むように改訂された。第 2 相パートは、第 2 相ステージ 1（ステージ 1a 及び 1b）並びに第 2 相ステージ 2 の 2 つのステージで構成されている。治験総括報告書は第 1 相及び第 2 相のステージごとに作成された。本治験総括報告書では第 2 相ステージ 1 の結果のみを示す。

主要目的：

異なる用量及び投与スケジュールでイサツキシマブ単剤の効果を検討し、第 2 相ステージ 2 における用量及びレジメンを選択する。

副次目的：

イサツキシマブ単剤の安全性、有効性（奏効期間、クリニカルベネフィット率、無増悪生存期間、全生存期間）、患者報告による健康関連の生活の質、多発性骨髄腫の症状及び全般的健康状態の変化、薬物動態、免疫原性、並びに多発性骨髄腫細胞における CD38 標的分子発現量及び CD38 標的占有率と臨床反応パラメータとの関係を検討する。

探索的目的：

完全奏効（CR）を達成した患者を対象として微小残存病変と臨床転帰との相関を検討する。腫瘍細胞の CD38 mRNA 及び多発性骨髄腫の分子サブタイプ（マーカー発現、細胞遺伝学又はゲノミクスにより定義

治験実施計画書の識別コード：TED10893（第 2 相ステージ 1）

される）と臨床反応パラメータとの関係を検討する。可溶性 CD38 及び PK と臨床反応パラメータとの関係を検討する。免疫の遺伝的決定基及び免疫表現型と臨床反応パラメータとの関係を検討する。

治験方法：

本試験の第 2 相ステージ 1 は、再発性又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象に 2 つのステージ（1a 及び 1b）で構成されたオープンラベル、国際多施設共同試験であった。第 2 相ステージ 1a では、患者は 3 投与群（3 mg/kg Q2W、10 mg/kg Q2W、10 mg/kg Q2W/Q4W）のうちの 1 つにランダムに 1：1：1 の比で割り付けられた。第 2 相第ステージ 1b の患者は 20 mg/kg QW/Q2W 投与を受けた。

患者：

予定：96 名

ランダム化：72 名

投与：97 名

評価：

有効性：97 名

安全性：97 名

薬物動態：母集団 PK 解析 168 名（第 2 相ステージ 1 の 95 名を含む）

診断及び選択基準：

患者は測定可能病変を有し、多発性骨髄腫と診断されていること。アルキル化剤、免疫調節薬（IMiD）及びプロテアソーム阻害薬（PI）による前治療を受けていること。多発性骨髄腫に対する 3 ライン以上の前治療を受けていること。

治験治療

治験薬：イサツキシマブ

剤形：[redacted]、[redacted]、[redacted]（製法Ⅰ＊）製剤は、ヒスチジン [redacted]mmol/L、精製白糖 [redacted]%（w/v）、ポリソルベート 80 [redacted]%（w/v）、pH [redacted] 緩衝溶液中にイサツキシマブ [redacted]mg/mL（[redacted]mg/[redacted]mL）を含む静脈内投与用濃縮液としてバイアルで提供された。

投与経路：静脈内投与

用法・用量：イサツキシマブを以下のように投与した：

- 投与群 1：各 28 日間サイクルの Day 1 及び 15 に 3 mg/kg
- 投与群 2：各 28 日間サイクルの Day 1 及び 15 に 10 mg/kg
- 投与群 3：サイクル 1 及び 2 の Day 1 及び 15 に 10 mg/kg、その後、各 28 日間サイクルの Day 1 に 10 mg/kg
- 投与群 4：サイクル 1 の Day 1、8、15 及び 22 に 20 mg/kg、その後、各 28 日間サイクルの Day 1 及び 15 に 20 mg/kg

投与期間：患者は疾患進行、許容できない有害反応又はその他の理由による中止まで投与を受けた。

観察期間：患者は最長 3 週間のスクリーニング期間、治験薬投与期間及び follow-up 期間にわたって追跡された。最終投与後来院時に疾患進行が確認された患者は、最終投与後 30、60 及び 90 日に follow-up 調査のため来院した。

治験実施計画書の識別コード：TED10893（第 2 相ステージ 1）

評価基準：

有効性／薬力学：

主要有効性評価項目は、独立効果判定委員会の評価に基づく奏効率とした。副次有効性評価項目は、治験薬投与開始から多発性骨髄腫に対する他の抗癌剤治療開始までの期間における独立効果判定委員会の評価による最良総合効果であった。評価は、厳格な完全奏効（sCR）、完全奏効（CR）、最良部分奏効（VGPR）、部分奏効（PR）、安定（SD）、進行（PD）、及び評価不能（NE）とした。その他の有効性評価項目は、クリニカルベネフィット率、奏効期間、奏効までの期間、follow-up 期間、及びパラプロテインの最大変化率であった。

安全性：

安全性評価項目は、有害事象（AE）、臨床検査パラメータ、身体所見、バイタルサイン、心電図、Karnofsky PS、免疫原性、及びサイトカイン（Grade 2 以上の IR が発現した患者については腫瘍壊死因子-α［TNF-α］、インターロイキン-6［IL-6］、インターロイキン-1β［IL-1β］及びインターフェロン-γ［IFN-γ］）であった。AE 及び臨床検査結果の重症度は、米国国立癌研究所の有害事象共通用語規準（NCI-CTCAE）version 4.03 を用いて Grade を付けた。

免疫原性：

抗イサツキシマブ抗体（ADA）測定用検体は、サイクル 1 の Day 1 及び 15 並びにその後のサイクルの Day 1 のイサツキシマブ投与直前、さらにイサツキシマブ最終投与後 30 及び 60 日に採取した。最終投与後 60 日に ADA 陽性の場合は、何らかの解釈が可能又は陰性になるまで 30 日ごとに採取した。

薬物動態：

母集団 PK 解析：単回及び反復投与後のイサツキシマブ血漿中濃度を用いて、MONOLIX ソフトウェア version 4.4.0（Lixoft）を使用して、非線形混合効果モデルにより母集団 PK 解析を行った。母集団 PK 基本モデルを構築し、以下の PK パラメータを患者ごとに算出した：

- 1、2、又は 4 週間間隔内での累積 AUC（AUC1W、AUC2W、AUC4W）
- 1、2、又は 4 週時の C_{trough}（投与前の濃度）（C_{trough} 1W、C_{trough} 2W、C_{trough} 4W）
- サイクル 1 の Day 1、サイクル 2 の Day 1 及びサイクル 4 の Day 1 における C_{max}
- 非特異的消失経路を介した線形クリアランス
- 蓄積係数：投与群 3 及び投与群 4 ではサイクル 4 の Day 1 対サイクル 1 の Day 1 の C_{eoi} 比、投与群 1、2 及び 3 ではサイクル 2 の Day 1 対サイクル 1 の Day 15 及びサイクル 4 の Day 1 対サイクル 1 の Day 15 の C_{trough} 比、投与群 4 ではサイクル 2 の Day 1 対サイクル 1 の Day 8 及びサイクル 4 の Day 1 対サイクル 1 の Day 8 の C_{trough} 比
- 分布容積（V1 及び V2）及び線形消失過程における消失半減期

薬物動態／薬力学用検体の採取時間及び分析方法：

投与群 1 及び 2

イサツキシマブの PK 解析用血液検体は、サイクル 1 の Day 1 の投与前、投与終了直前及び投与終了後 1 時間、Day 15 の投与前及び投与終了直前、その後の各サイクルでは Day 1 及び Day 15 の投与前、並びに治験薬の最終投与後 30 及び 60 日に採取した。

投与群 3

イサツキシマブの PK 解析用血液検体は、サイクル 1 の Day 1 及びサイクル 4 の Day 1 の投与前、投与終了直前及び投与終了後 1 時間、サイクル 1 の Day 15 の投与前及び投与終了直前、サイクル 2 及び 3 の

治験実施計画書の識別コード：TED10893（第 2 相ステージ 1）

Day 1 及び Day 15 の投与前、その後の各サイクルでは Day 1 の投与前、並びに治験薬の最終投与後 30 及び 60 日に採取した。

投与群 4

イサツキシマブの PK 解析用血液検体は、サイクル 1 の Day 1 及びサイクル 4 の Day 1 の投与前、投与終了直前及び投与終了後 1 時間、サイクル 1 の Day 8 の投与前、サイクル 1 の Day 15 の投与前及び投与終了直前、サイクル 1 の Day 22 の投与前、サイクル 2 及び 3 の Day 1 及び Day 15 の投与前、その後の各サイクルでは Day 1 及び Day 15 の投与前、並びに治験薬の最終投与後 30 及び 60 日に採取した。

イサツキシマブ血漿中濃度は、定量下限が 0.500 ng/mL のバリデーション済みの酵素結合免疫吸着測定法（ELISA）を用いて測定した。

薬力学：CD38 標的占有率は、サイクル 2 の Day 1 のイサツキシマブ投与前、最終投与後来院時の骨髄穿刺液で評価した。CD38 標的分子発現量は、スクリーニング来院時の骨髄穿刺液で評価した。

統計手法：

症例数の決定

本試験の第 2 相ステージ 1 は、評価項目として奏効率を用い、ステージ 1 で検討したイサツキシマブ 4 用量のうち至適用量を選択できる試験デザインとした。3 mg/kg 投与群の奏効率を 10%と仮定し、至適用量と 3 mg/kg 投与群の奏効率の差を 15%以上と仮定した場合、合計 96 名（各投与群 24 名）の患者において 80%以上の確率でイサツキシマブの至適用量を選択できる。

統計解析では 3 つの解析対象集団を定義した：

- 全ての投与集団／安全性解析対象集団は、文書による同意が得られ、イサツキシマブを少なくとも 1 回（全量でなくとも）投与された全ての患者である。
- PK 解析対象集団は、評価可能な PK パラメータを有する患者である。
- PDy 解析対象集団は、全ての投与集団／安全性解析対象集団のうち、ベースラインの評価可能な標的分子発現量及び投与期間中の評価可能な標的占有率のデータを有する患者である。

安全性

治験薬投与下の AE（TEAE）については、全体及び用量別の発現割合を表に示した。全ての投与集団を対象に、プライマリー器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別（MedDRA に従う）の TEAE 発現患者数（%）を、CTCAE Grade（全 Grade 及び Grade 3 以上）ごとに要約した。また、治験薬との因果関係が否定できない TEAE、重篤な TEAE、及び投与前／後期間に発現した AE／重篤な有害事象（SAE）についても同様の表を示した。Infusion reaction（IR）は、治験責任（分担）医師の報告及び各イサツキシマブ投与後 24 時間以内に発現した TEAE の両方を用いて解析した。その他の重要な AE は、呼吸器系の AE、好中球減少性合併症、二次性悪性腫瘍、症候性過量投与及び妊娠とした。

ベースライン及び投与期間中に臨床検査値異常が認められた患者数及びその割合を、用量及び Grade 別並びに全体で示した。投与期間中、同じ臨床検査項目に複数のデータが存在する患者は、その患者の最大（最も悪い）の Grade を使用した。尿酸塩は、ベースライン及び投与期間中に potentially clinically significant abnormality（PCSA）が認められた患者数及びその割合を、全体及び用量別で要約した。バイタルサインについては、投与期間中に PCSA が認められた患者数を全体及び用量別で要約した。Karnofsky PS は米国東海岸がん臨床試験グループ（ECOG）パフォーマンスステータス（PS）に対応させ、ベースラインの ECOG PS（Karnofsky PS）と投与期間中の最も良い／最も悪い ECOG PS（Karnofsky PS）値のシフトテーブルで示した。

治験実施計画書の識別コード：TED10893（第 2 相ステージ 1）

有効性

有効性評価項目は、全ての投与集団を対象に解析した。独立効果判定委員会の評価による最良総合効果、奏効率、クリニカルベネフィット率、奏効期間、奏効までの期間、及び follow-up 期間は、全体及び用量別で記述統計量を用いて要約した。また、治験責任（分担）医師の評価による最良総合効果、奏効率及びクリニカルベネフィット率も要約した。さらに奏効率は探索的なバイオマーカー（例えば、CD38 標的分子発現量）ごとに要約した。

免疫原性

Polyethylene glycol precipitation and acid dissociation assay（PandA 法）を構築及び検証し、ヒト血清中 ADA を検出した。

ベースラインの ADA 陽性及び ADA 陰性、治験中に発現した ADA（治療誘発性 ADA：治験薬投与前に ADA 陰性で投与期間中に発現した ADA［持続性、一過性、及び判定不能の ADA 反応］、及び投与期間中に増強した ADA：治験薬投与前に ADA 陽性で投与期間中に増強した ADA）を有する患者数（%）、並びに治験薬投与の前後にかかわらない ADA 陽性率（ADA prevalence）及び治験中に発現した ADA 発現率（ADA incidence）を要約した。

薬力学

CD38 標的分子発現量及び標的占有率は記述統計量を用いて要約した。さらに、CD38 標的分子発現量及び標的占有率は臨床反応別（レスポンダー／ノンレスポンダー）に要約した。

薬物動態

すべての患者におけるイサツキシマブの患者ごとの血漿中濃度及び PK パラメータは、投与群ごとに算術平均値及び幾何平均値、中央値、標準偏差、変動係数、最小値、最大値の記述統計量を用いて表に示した。最高血漿中濃度（C_{max}）比及び最低血漿中濃度（C_{trough}）比は、イサツキシマブのサイクル 2 と初回投与の間及びサイクル 6 と初回投与の間で算出した。Q2W スケジュールでは AUC 比も算出した。

要約：

集団の特性：

TED10893 試験の第 2 相ステージ 1 では、2014 年 7 月から 2015 年 4 月までに合計 97 名が 4 通りの異なる用量、投与スケジュールで投与を受けた。年齢の中央値は 62 歳であった。選択基準に定めたとおり、患者は複数の前治療歴を有し、前治療ライン数の中央値は 5（2～14）であり、8 以上の前治療を受けていた患者は 15 名（26.3%）であった。組入れ前に受けた直近の多発性骨髄腫治療に対する奏効率は 28%であり、CR が 1 名（1.0%）、VGPR が 7 名（7.2%）、PR が 19 名（19.6%）であった。本治験中のイサツキシマブのサイクル数の中央値は 3 であった。

曝露期間の結果：

曝露期間の中央値は 13.0 週間（範囲：2～77 週間）であり、3 mg/kg Q2W 投与群（6.0 週間）が最も短く、10 mg/kg 以上の投与群では一貫して 14 週間以上であった。

有効性の結果：

全ての投与集団を対象とした解析では、独立効果判定委員会の評価に基づく奏効率は 19.6%（19/97 名）で、3 mg/kg Q2W 群 4.3%、10 mg/kg Q2W 群 29.2%、10 mg/kg Q2W/Q4W 群 20%、及び 20 mg/kg

治験実施計画書の識別コード：TED10893（第 2 相ステージ 1）

QW/Q2W 群 24%であった。3 mg/kg Q2W 群、10 mg/kg Q2W 群及び 10 mg/kg Q2W/Q4W 群への組入れ完了後に 20 mg/kg QW/Q2W 群が開始されたため、4 投与群間の結果の解釈には注意が必要である。有効性データから 3 mg/kg Q2W 群（奏効率は 10%未満）と 10 mg/kg 以上の全ての投与群（奏効率は 20%以上）の間で用量反応関係が示されているが、各投与群の症例数が少ないことを考慮すると 10 mg/kg 以上の用量において奏効率に基づく結論は得られていない。独立効果判定委員会の評価に基づき、VGPR を達成した患者は 11 名（11.3%）、PR は 8 名（8.2%）であった。10 mg/kg Q2W 群では VGPR が 6 名（25.0%）、20 mg/kg QW/Q2W 群では VGPR が 2 名（9.0%）であった。全体で、クリニカルベネフィット率（MR 以上）は 28.9%（28 名）であった。SD は 31 名（32.0%）に認められた。サブグループ解析では、70 歳未満の患者の奏効率（PR 以上）は 16.5%（13/79 名）であり、VGPR が 7 名（8.9%）、PR が 6 名（7.6%）であった。70 歳以上の患者の奏効率（PR 以上）は 33.3%（6/18 名）であり、VGPR が 4 名（22.2%）、PR が 2 名（11.1%）であった。組入れ時、IMiD に難治性の患者は 97 名中 89 名で認められた。当該患者の奏効率（PR 以上）は 21.3%（19 名）であり、VGPR が 11 名（12.4%）、PR が 8 名（9.0%）であった。組入れ時 IMiD に難治性を示さなかった 8 名では、PR 以上の奏効はみられなかった。組入れ時、PI に難治性の患者は 97 名中 87 名であった。当該患者の奏効率は 19.5%（17 名）で、VGPR が 10 名（11.5%）、PR が 7 名（8.0%）であった。組入れ時 PI に難治性を示さなかった 10 名の奏効率は 20.0%（2 名）で、VGPR が 1 名（10.0%）、PR が 1 名（10.0%）であった。3 mg/kg 超の用量における奏効は持続的で、概して初回の疾患評価時に確認された。独立効果判定委員会の評価に基づく奏効期間の中央値は 8.31 か月（範囲：1.9～16.6 か月）、奏効までの期間の中央値は 1.84 か月（範囲：0.9～5.7 か月）であった。奏効期間の中央値は、3 mg/kg Q2W 群、10 mg/kg Q2W 群、10 mg/kg Q2W/Q4W 群、及び 20 mg/kg QW/Q2W 群でそれぞれ 1.91、14.78、8.31 及び 8.33 か月、奏効までの期間の中央値はそれぞれ 0.95、1.02、2.07 及び 1.43 か月であった。解析時点で、全体の無増悪生存期間の中央値は 3.6 か月（95%CI：1.91～9.20 か月）で、3 mg/kg 用量の無増悪生存期間は短かった。Kaplan-Meier による全生存期間の推定値は異なる投与群間で同様であった。follow-up 期間が短かったため、ほとんどの投与群で中央値に達しなかった。奏効率は FcGR3 V/V 変異体集団で最も高かった（60.0%）。クリニカルベネフィットも V/V 変異体で最も高かった（60.0%）。奏効率及びクリニカルベネフィット率は HLA-B/KIR3DL1 変異体による各集団間及び KIR3DS1 変異体による各集団間で同様であった。ノンレスポンダーに比べてレスポンダーの血液検体では、TREG 及び CD4 T 細胞の絶対数が低下していた。HRQL データのある特定のサイクル時点で、身体的機能、疲労及び疼痛スケールにおいて臨床的に意味のあるいくつかの改善が認められた。しかし、症例数が少ないこと、サイクル間の臨床的に意味のある改善に対して曝露が限定的で一貫していないこと、及び試験の比較対照が欠如していることを考慮すると、HRQL データの解釈には注意が必要である。

安全性の結果：

AE 発現割合が 3 mg/kg Q2W 投与では低く、その他の用量では次第に増加した治験薬との因果関係が否定できない TEAE（全 Grade）を除き、全体として AE の発現割合に明らかな用量依存性は示されなかった。治験薬との因果関係にかかわらず、全用量を通してよく見られた TEAE（全 Grade の PT）は、注入に伴う反応（52 名、53.6%）、続いて悪心（33 名、34.0%）、疲労（31 名、32.0%）、上気道感染（28 名、28.9%）、貧血（27 名、27.8%）、下痢及び咳嗽（各 26 名、26.8%）、頭痛（23 名、23.7%）、呼吸困難（22 名、22.7%）であった。投与期間中に 8 名が死亡し、うち、3 名（3.1%）は AE（心房細動、脳出血、及び突然死）による、5 名（5.2%）は疾患進行による死亡であった。死亡に至ったいずれの AE も治験薬との因果関係が否定された。よく見られた重篤な TEAE は、肺炎（7.2%、全て Grade 3 以上）、続いて疾患進行（6 名、6.2%）、敗血症（5 名、5.2%）、急性腎障害（4 名、4.1%）、上気道感染及び病的骨折（各 3 名、3.1%）、背部痛、過粘稠度症候群、胸水、無力症、脱水（各 2 名、2.1%）であった。重篤な TEAE の発現割合に明らかな用量依存性は示されなかった。治験薬の投与中止に至った TEAE は 5 名（5.2%）に認められ、そのうち、よく見られた TEAE は注入に伴う反応（2 名、2.1%）であった。永続的な中止に至った TEAE の発現割合の分布に明らかな用量依存性は示されなかった。全体で、IR（全 Grade）は 50 名（51.5%）に認められた。IR の多くは Grade 2（44 名、45.4%）であった。

治験実施計画書の識別コード：TED10893（第 2 相ステージ 1）

Grade 3 以上の IR の発現割合は 2.1%で、うち、Grade 4 の IR は 1 名に認められた。IR の発現割合は、他の用量（10 mg/kg Q2W、10 mg/kg Q2W/Q4W、及び 20 mg/kg QW/Q2W でそれぞれ 50.0%、48.0%、及び 48.0%）に比べて 3 mg/kg Q2W（34.8%）が最も低かった。この結果は TED10893 試験の第 1 相パートでは認められず、明らかな要因を特定することはできなかった。下気道の TEAE は、全 Grade で 55 名（56.7%）、Grade 3 以上で 5 名（5.2%）に認められた。IR としての下気道の TEAE は全 Grade で 22 名及び Grade 3 以上で 2 名に認められ、非 IR としての下気道の TEAE は全 Grade で 41 名及び Grade 3 以上で 3 名に認められた。呼吸器、胸郭および縦隔障害（SOC）は全 Grade で 55 名（56.7%）及び Grade 3 以上で 5 名（5.2%）に認められた。IR としての下気道の TEAE は全 Grade で 55 名中 22 名及び Grade 3 以上で 2 名に認められた。全患者 97 名のうち、呼吸器系の既往歴のある患者は 35 名、呼吸器系の既往歴のない患者は 61 名であった。臨床検査所見に基づく治験薬投与下の Grade 3～4 の異常は、リンパ球減少症（29.0%）、貧血（24.7%、Grade 4 はなかった）、好中球減少症（19.4%）、及び血小板減少症（16.1%）であった。Grade 3 の発熱性好中球減少症は 1 名に認められたが、好中球減少性感染は報告されなかった。

薬物動態の結果：

TED10893 試験の第 1 相及び第 2 相ステージ 1 で用量が 1 mg/kg 以上であった患者 168 名から得られたデータを用いて、イサツキシマブの母集団 PK 解析を実施した。イサツキシマブの PK は中心コンパートメントから線形及び Michaelis-Menten 型（標的分子を介した薬物動態モデルの近似）の 2 つの並行する消失過程を有する 2-コンパートメントモデルにより、最も良好に記述された。典型的な線形クリアランスは 0.00753 L/h（0.181 L/day）と推定され、中心コンパートメントの典型的な分布容積は 4.85 L であり、線形消失過程における消失半減期は 18.6 日と算出された。Michaelis-Menten 式で記述される非線形消失過程における最大消失速度（V_{max}）は 0.146 mg/L•h（3.5 mg/L•day）であり、最大消失速度の 1/2 を与えるイサツキシマブ濃度（Km）は 0.046 µg/mL であった。母集団 PK モデルのパラメータに対する変量効果の個体間変動は 32.1%（V1）～93.9%（CL）であった。残差誤差は小さく、比例誤差は 24%で相加誤差は 0.018 µg/mL であった。第 2 相パートステージ 1 で得られた PK パラメータは第 1 相パートで得られた結果と同様であった。イサツキシマブの C_{max} 及び AUC1W は、検討した 3～20 mg/kg の用量範囲で用量比例性を上回って増加した（用量が 6.67 倍増加したとき、C_{max} は 12 倍増加、AUC1W は 8 倍増加）。このことによりイサツキシマブの標的分子を介した薬物動態が関与することが示唆される。
20 mg/kg QW/Q2W 投与スケジュールでは、反復投与に伴い、サイクル 1 に比べてサイクル 2 時点で C_{max} 及び C_{trough} にそれぞれ 2.2 倍及び 3.3 倍の増加が認められた。この血漿中濃度の増加比はサイクル 6 時点と同様であり、本投与スケジュールではサイクル 2 で定常状態に到達していたことを示している。

結論：

治験に組み入れられた患者は複数の前治療歴を有し、効果のあった治療法を含む多数の治療に対し難治性であった。イサツキシマブは検討した全ての用量で忍容性が良好であり、主な AE は IR であった。
10 mg/kg 以上の用量で奏効率、奏効期間及び無増悪生存期間は、近年、他の新薬の試験で認められた多発性骨髄腫に対する効果と一貫しており、本疾患におけるイサツキシマブの更なる開発を支持するものであった。PK/PD モデリングシミュレーションに基づき、イサツキシマブの用法及び用量として 20 mg/kg QW/Q2W が選択された。

報告書の日付：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

MedDRA ver. 19.1

2.9.2 有害事象

全ての TEAE を表 43 、治験薬との因果関係が否定できない TEAE を表 44 、重篤な TEAE を表 45 、並びに治験薬との因果関係が否定できない重篤な TEAE を表 46 に示す。

表 43 - TED10893 第 2 相ステージ 1 における全ての TEAE（全 Grade 及び Grade 3 以上）ー全ての投与集団／安全性解析対象集団

	Isatuximab (dose level and schedule)									
	3 mg/kg Q2W (N=23)		10 mg/kg Q2W (N=24)		10 mg/kg Q2W/Q4W (N=25)		20 mg/kg QW/Q2W (N=25)		All (N=97)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3
Any class	22 (95.7)	17 (73.9)	24 (100)	19 (79.2)	25 (100)	15 (60.0)	25 (100)	15 (60.0)	96 (99.0)	66 (68.0)
感染症および寄生虫症	12 (52.2)	7 (30.4)	15 (62.5)	8 (33.3)	15 (60.0)	2 (8.0)	14 (56.0)	5 (20.0)	56 (57.7)	22 (22.7)
上気道感染	6 (26.1)	2 (8.7)	7 (29.2)	0	9 (36.0)	0	6 (24.0)	1 (4.0)	28 (28.9)	3 (3.1)
口腔カンジダ症	2 (8.7)	0	3 (12.5)	0	2 (8.0)	0	1 (4.0)	0	8 (8.2)	0
肺炎	2 (8.7)	1 (4.3)	4 (16.7)	4 (16.7)	2 (8.0)	2 (8.0)	0	0	8 (8.2)	7 (7.2)
インフルエンザ	1 (4.3)	1 (4.3)	2 (8.3)	1 (4.2)	2 (8.0)	0	0	0	5 (5.2)	2 (2.1)
鼻咽頭炎	1 (4.3)	0	2 (8.3)	0	2 (8.0)	0	0	0	5 (5.2)	0
敗血症	4 (17.4)	4 (17.4)	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	0	5 (5.2)	5 (5.2)
気管支炎	1 (4.3)	1 (4.3)	1 (4.2)	0	1 (4.0)	0	1 (4.0)	0	4 (4.1)	1 (1.0)
尿路感染	1 (4.3)	0	1 (4.2)	0	0	0	2 (8.0)	0	4 (4.1)	0
パラインフルエンザウイルス感染	1 (4.3)	0	1 (4.2)	0	0	0	1 (4.0)	0	3 (3.1)	0
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	1 (4.3)	0	0	0	1 (4.0)	0	0	0	2 (2.1)	0
口腔ヘルペス	1 (4.3)	0	0	0	1 (4.0)	0	0	0	2 (2.1)	0
鼻炎	1 (4.3)	0	0	0	1 (4.0)	0	0	0	2 (2.1)	0
副鼻腔炎	1 (4.3)	0	0	0	0	0	1 (4.0)	0	2 (2.1)	0
ウイルス性上気道感染	0	0	0	0	1 (4.0)	0	1 (4.0)	0	2 (2.1)	0
急性副鼻腔炎	0	0	0	0	0	0	1 (4.0)	0	1 (1.0)	0
異型肺炎	1 (4.3)	1 (4.3)	0	0	0	0	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)
カテーテル留置部位感染	1 (4.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.0)	0
脳炎	1 (4.3)	1 (4.3)	0	0	0	0	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)
毛包炎	0	0	0	0	0	0	1 (4.0)	0	1 (1.0)	0
胃腸炎	0	0	0	0	0	0	1 (4.0)	1 (4.0)	1 (1.0)	1 (1.0)
ロタウイルス胃腸炎	0	0	0	0	0	0	1 (4.0)	1 (4.0)	1 (1.0)	1 (1.0)

	Isatuximab (dose level and schedule)									
	3 mg/kg Q2W (N=23)		10 mg/kg Q2W (N=24)		10 mg/kg Q2W/Q4W (N=25)		20 mg/kg QW/Q2W (N=25)		All (N=97)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3
サルモネラ菌性胃腸炎	0	0	0	0	0	0	1 (4.0)	1 (4.0)	1 (1.0)	1 (1.0)
ウイルス性胃腸炎	0	0	0	0	1 (4.0)	0	0	0	1 (1.0)	0
帯状疱疹	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)
感染性大動脈炎	0	0	1 (4.2)	0	0	0	0	0	1 (1.0)	0
髄膜炎菌性敗血症	0	0	0	0	0	0	1 (4.0)	1 (4.0)	1 (1.0)	1 (1.0)
爪真菌症	0	0	1 (4.2)	0	0	0	0	0	1 (1.0)	0
レンサ球菌性咽頭炎	0	0	0	0	1 (4.0)	0	0	0	1 (1.0)	0
マイコプラズマ性肺炎	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)
ＲＳウイルス肺炎	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)
ウイルス性肺炎	0	0	1 (4.2)	0	0	0	0	0	1 (1.0)	0
歯髄炎	0	0	0	0	1 (4.0)	0	0	0	1 (1.0)	0
敗血症性ショック	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)
ブドウ球菌性敗血症	0	0	0	0	0	0	1 (4.0)	0	1 (1.0)	0
歯感染	0	0	0	0	1 (4.0)	0	0	0	1 (1.0)	0
細菌性上気道感染	0	0	1 (4.2)	0	0	0	0	0	1 (1.0)	0
細菌性尿路感染	0	0	0	0	1 (4.0)	0	0	0	1 (1.0)	0
水痘帯状疱疹ウイルス感染	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (8.7)	1 (4.3)	0	0	3 (12.0)	1 (4.0)	0	0	5 (5.2)	2 (2.1)
基底細胞癌	0	0	0	0	1 (4.0)	0	0	0	1 (1.0)	0
悪性黒色腫	1 (4.3)	1 (4.3)	0	0	0	0	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)
皮膚乳頭腫	1 (4.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.0)	0
皮膚有棘細胞癌	0	0	0	0	1 (4.0)	0	0	0	1 (1.0)	0
口腔内扁平上皮癌	0	0	0	0	1 (4.0)	1 (4.0)	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)
腫瘍壊	0	0	0	0	1 (4.0)	0	0	0	1 (1.0)	0

	Isatuximab (dose level and schedule)									
	3 mg/kg Q2W (N=23)		10 mg/kg Q2W (N=24)		10 mg/kg Q2W/Q4W (N=25)		20 mg/kg QW/Q2W (N=25)		All (N=97)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3
血液およびリンパ系障害	10 (43.5)	9 (39.1)	5 (20.8)	4 (16.7)	8 (32.0)	7 (28.0)	11 (44.0)	7 (28.0)	34 (35.1)	27 (27.8)
貧血	9 (39.1)	8 (34.8)	3 (12.5)	2 (8.3)	7 (28.0)	6 (24.0)	8 (32.0)	5 (20.0)	27 (27.8)	21 (21.6)
血小板減少症	3 (13.0)	3 (13.0)	0	0	0	0	6 (24.0)	4 (16.0)	9 (9.3)	7 (7.2)
好中球減少症	1 (4.3)	1 (4.3)	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	3 (12.0)	3 (12.0)	5 (5.2)	5 (5.2)
過粘稠度症候群	1 (4.3)	1 (4.3)	1 (4.2)	1 (4.2)	1 (4.0)	1 (4.0)	0	0	3 (3.1)	3 (3.1)
汎血球減少症	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	1 (4.0)	1 (4.0)	2 (2.1)	2 (2.1)
発熱性好中球減少症	1 (4.3)	1 (4.3)	0	0	0	0	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)
白血球減少症	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)
リンパ節症	0	0	0	0	0	0	1 (4.0)	0	1 (1.0)	0
リンパ球減少症	0	0	0	0	1 (4.0)	1 (4.0)	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)
免疫系障害	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	1 (4.0)	0	1 (4.0)	0	3 (3.1)	1 (1.0)
アナフィラキシー反応	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)
低γグロブリン血症	0	0	0	0	1 (4.0)	0	0	0	1 (1.0)	0
季節性アレルギー	0	0	0	0	0	0	1 (4.0)	0	1 (1.0)	0
内分泌障害	0	0	0	0	0	0	1 (4.0)	0	1 (1.0)	0
男性性腺機能低下	0	0	0	0	0	0	1 (4.0)	0	1 (1.0)	0
代謝および栄養障害	9 (39.1)	3 (13.0)	12 (50.0)	4 (16.7)	7 (28.0)	1 (4.0)	8 (32.0)	2 (8.0)	36 (37.1)	10 (10.3)
食欲減退	4 (17.4)	0	3 (12.5)	0	3 (12.0)	0	5 (20.0)	0	15 (15.5)	0
高カルシウム血症	3 (13.0)	1 (4.3)	4 (16.7)	2 (8.3)	0	0	1 (4.0)	0	8 (8.2)	3 (3.1)
脱水	0	0	4 (16.7)	1 (4.2)	1 (4.0)	0	2 (8.0)	1 (4.0)	7 (7.2)	2 (2.1)
低カリウム血症	1 (4.3)	0	3 (12.5)	1 (4.2)	1 (4.0)	0	0	0	5 (5.2)	1 (1.0)
高尿酸血症	3 (13.0)	2 (8.7)	0	0	1 (4.0)	1 (4.0)	0	0	4 (4.1)	3 (3.1)
高カリウム血症	0	0	1 (4.2)	0	1 (4.0)	0	1 (4.0)	0	3 (3.1)	0
低血糖	0	0	1 (4.2)	0	0	0	1 (4.0)	0	2 (2.1)	0

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	Isatuximab (dose level and schedule) 3 mg/kg Q2W (N=23)		10 mg/kg Q2W (N=24)		10 mg/kg Q2W/Q4W (N=25)		20 mg/kg QW/Q2W (N=25)		All (N=97)	
	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3
低マグネシウム血症	1 (4.3)	0	0	0	1 (4.0)	0	0	0	2 (2.1)	0
低ナトリウム血症	0	0	1 (4.2)	0	0	0	1 (4.0)	0	2 (2.1)	0
低リン酸血症	0	0	0	0	1 (4.0)	0	1 (4.0)	1 (4.0)	2 (2.1)	1 (1.0)
高血糖	1 (4.3)	1 (4.3)	0	0	0	0	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)
高リン酸塩血症	0	0	0	0	0	0	1 (4.0)	0	1 (1.0)	0
低カルシウム血症	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)
血液量減少症	0	0	0	0	1 (4.0)	0	0	0	1 (1.0)	0
精神障害	3 (13.0)	1 (4.3)	5 (20.8)	0	3 (12.0)	0	6 (24.0)	0	17 (17.5)	1 (1.0)
不眠症	1 (4.3)	0	5 (20.8)	0	2 (8.0)	0	3 (12.0)	0	11 (11.3)	0
不安	1 (4.3)	0	1 (4.2)	0	1 (4.0)	0	1 (4.0)	0	4 (4.1)	0
錯乱状態	0	0	0	0	0	0	3 (12.0)	0	3 (3.1)	0
激越	0	0	1 (4.2)	0	0	0	0	0	1 (1.0)	0
うつ病	0	0	1 (4.2)	0	0	0	0	0	1 (1.0)	0
精神状態変化	1 (4.3)	1 (4.3)	0	0	0	0	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)
神経系障害	9 (39.1)	1 (4.3)	11 (45.8)	3 (12.5)	12 (48.0)	0	12 (48.0)	1 (4.0)	44 (45.4)	5 (5.2)
頭痛	4 (17.4)	0	4 (16.7)	0	8 (32.0)	0	7 (28.0)	0	23 (23.7)	0
末梢性感覚ニューロパチー	2 (8.7)	0	2 (8.3)	0	0	0	4 (16.0)	0	8 (8.2)	0
浮動性めまい	1 (4.3)	0	1 (4.2)	0	2 (8.0)	0	3 (12.0)	0	7 (7.2)	0
味覚異常	0	0	1 (4.2)	0	1 (4.0)	0	2 (8.0)	0	4 (4.1)	0
下肢静止不能症候群	1 (4.3)	0	2 (8.3)	0	1 (4.0)	0	0	0	4 (4.1)	0
感覚鈍麻	0	0	1 (4.2)	0	0	0	1 (4.0)	0	2 (2.1)	0
錯感覚	0	0	0	0	0	0	2 (8.0)	0	2 (2.1)	0
傾眠	1 (4.3)	0	1 (4.2)	0	0	0	0	0	2 (2.1)	0
脳出血	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)
脳神経障害	0	0	0	0	1 (4.0)	0	0	0	1 (1.0)	0

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	Isatuximab (dose level and schedule) 3 mg/kg Q2W (N=23)		10 mg/kg Q2W (N=24)		10 mg/kg Q2W/Q4W (N=25)		20 mg/kg QW/Q2W (N=25)		All (N=97)	
	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3
構語障害	0	0	0	0	0	0	1 (4.0)	0	1 (1.0)	0
過眠症	0	0	1 (4.2)	0	0	0	0	0	1 (1.0)	0
記憶障害	0	0	0	0	1 (4.0)	0	0	0	1 (1.0)	0
神経痛	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)
坐骨神経痛	0	0	0	0	1 (4.0)	0	0	0	1 (1.0)	0
痙攣発作	1 (4.3)	1 (4.3)	0	0	0	0	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)
脊髄圧迫	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)
失神	0	0	0	0	0	0	1 (4.0)	1 (4.0)	1 (1.0)	1 (1.0)
眼障害	2 (8.7)	0	4 (16.7)	1 (4.2)	2 (8.0)	0	1 (4.0)	0	9 (9.3)	1 (1.0)
眼出血	1 (4.3)	0	0	0	0	0	1 (4.0)	0	2 (2.1)	0
流涙増加	0	0	1 (4.2)	0	0	0	1 (4.0)	0	2 (2.1)	0
硝子体浮遊物	0	0	1 (4.2)	0	1 (4.0)	0	0	0	2 (2.1)	0
白内障	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)
眼乾燥	0	0	1 (4.2)	0	0	0	0	0	1 (1.0)	0
眼痛	0	0	0	0	1 (4.0)	0	0	0	1 (1.0)	0
眼そう痒症	0	0	0	0	1 (4.0)	0	0	0	1 (1.0)	0
眼部腫脹	0	0	0	0	0	0	1 (4.0)	0	1 (1.0)	0
眼瞼浮腫	0	0	0	0	0	0	1 (4.0)	0	1 (1.0)	0
注視麻痺	1 (4.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.0)	0
瞳孔不同	1 (4.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.0)	0
視力障害	0	0	0	0	1 (4.0)	0	0	0	1 (1.0)	0
耳および迷路障害	0	0	0	0	1 (4.0)	0	1 (4.0)	0	2 (2.1)	0
難聴	0	0	0	0	1 (4.0)	0	0	0	1 (1.0)	0
耳鳴	0	0	0	0	0	0	1 (4.0)	0	1 (1.0)	0

	Isatuximab (dose level and schedule)									
	3 mg/kg Q2W (N=23)		10 mg/kg Q2W (N=24)		10 mg/kg Q2W/Q4W (N=25)		20 mg/kg QW/Q2W (N=25)		All (N=97)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3
心臓障害	1 (4.3)	0	2 (8.3)	1 (4.2)	2 (8.0)	0	4 (16.0)	1 (4.0)	9 (9.3)	2 (2.1)
心房細動	0	0	1 (4.2)	0	0	0	1 (4.0)	1 (4.0)	2 (2.1)	1 (1.0)
うっ血性心不全	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	1 (4.0)	0	2 (2.1)	1 (1.0)
頻脈	0	0	0	0	1 (4.0)	0	1 (4.0)	0	2 (2.1)	0
狭心症	0	0	0	0	0	0	1 (4.0)	0	1 (1.0)	0
心房粗動	1 (4.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.0)	0
動悸	0	0	0	0	1 (4.0)	0	0	0	1 (1.0)	0
洞性徐脈	0	0	0	0	0	0	1 (4.0)	0	1 (1.0)	0
血管障害	7 (30.4)	1 (4.3)	5 (20.8)	3 (12.5)	7 (28.0)	2 (8.0)	6 (24.0)	0	25 (25.8)	6 (6.2)
潮紅	4 (17.4)	0	1 (4.2)	0	3 (12.0)	0	4 (16.0)	0	12 (12.4)	0
低血圧	3 (13.0)	0	2 (8.3)	0	1 (4.0)	0	1 (4.0)	0	7 (7.2)	0
高血圧	3 (13.0)	1 (4.3)	2 (8.3)	2 (8.3)	1 (4.0)	1 (4.0)	0	0	6 (6.2)	4 (4.1)
ほてり	0	0	0	0	2 (8.0)	0	1 (4.0)	0	3 (3.1)	0
大動脈瘤	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)
外因性腸骨静脈圧迫	0	0	0	0	1 (4.0)	1 (4.0)	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)
蒼白	1 (4.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.0)	0
末梢冷感	0	0	0	0	1 (4.0)	0	0	0	1 (1.0)	0
末梢静脈疾患	0	0	1 (4.2)	0	0	0	0	0	1 (1.0)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	13 (56.5)	3 (13.0)	18 (75.0)	3 (12.5)	20 (80.0)	1 (4.0)	16 (64.0)	1 (4.0)	67 (69.1)	8 (8.2)
咳嗽	2 (8.7)	0	9 (37.5)	0	7 (28.0)	0	8 (32.0)	0	26 (26.8)	0
呼吸困難	5 (21.7)	0	5 (20.8)	1 (4.2)	8 (32.0)	1 (4.0)	4 (16.0)	0	22 (22.7)	2 (2.1)
鼻閉	0	0	3 (12.5)	0	4 (16.0)	0	3 (12.0)	0	10 (10.3)	0
喘鳴	1 (4.3)	0	0	0	5 (20.0)	0	3 (12.0)	0	9 (9.3)	0
鼻出血	0	0	1 (4.2)	0	4 (16.0)	0	3 (12.0)	0	8 (8.2)	0
口腔咽頭痛	0	0	4 (16.7)	0	4 (16.0)	0	0	0	8 (8.2)	0

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	Isatuximab (dose level and schedule) 3 mg/kg Q2W (N=23)		10 mg/kg Q2W (N=24)		10 mg/kg Q2W/Q4W (N=25)		20 mg/kg QW/Q2W (N=25)		All (N=97)	
	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3
労作性呼吸困難	1 (4.3)	0	2 (8.3)	0	3 (12.0)	0	1 (4.0)	0	7 (7.2)	0
湿性咳嗽	0	0	3 (12.5)	0	3 (12.0)	0	1 (4.0)	0	7 (7.2)	0
副鼻腔うっ血	1 (4.3)	0	1 (4.2)	0	1 (4.0)	0	3 (12.0)	0	6 (6.2)	0
鼻漏	1 (4.3)	0	1 (4.2)	0	1 (4.0)	0	1 (4.0)	0	4 (4.1)	0
咽喉刺激感	0	0	1 (4.2)	0	1 (4.0)	0	2 (8.0)	0	4 (4.1)	0
胸水	2 (8.7)	1 (4.3)	0	0	0	0	1 (4.0)	1 (4.0)	3 (3.1)	2 (2.1)
くしゃみ	0	0	1 (4.2)	0	2 (8.0)	0	0	0	3 (3.1)	0
上気道咳症候群	0	0	2 (8.3)	0	1 (4.0)	0	0	0	3 (3.1)	0
気管支痙攣	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	1 (4.0)	0	2 (2.1)	1 (1.0)
発声障害	1 (4.3)	0	1 (4.2)	0	0	0	0	0	2 (2.1)	0
アレルギー性鼻炎	1 (4.3)	0	0	0	1 (4.0)	0	0	0	2 (2.1)	0
咽喉絞扼感	0	0	1 (4.2)	0	0	0	1 (4.0)	0	2 (2.1)	0
カタル	0	0	0	0	0	0	1 (4.0)	0	1 (1.0)	0
副鼻腔不快感	0	0	0	0	0	0	1 (4.0)	0	1 (1.0)	0
胸膜痛	0	0	1 (4.2)	0	0	0	0	0	1 (1.0)	0
誤嚥性肺炎	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)
肺うっ血	1 (4.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.0)	0
肺塞栓症	1 (4.3)	1 (4.3)	0	0	0	0	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)
肺サルコイドーシス	0	0	0	0	1 (4.0)	0	0	0	1 (1.0)	0
呼吸性アルカローシス	1 (4.3)	1 (4.3)	0	0	0	0	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)
気道うっ血	0	0	0	0	1 (4.0)	0	0	0	1 (1.0)	0
気道刺激症状	0	0	0	0	0	0	1 (4.0)	0	1 (1.0)	0
胃腸障害	14 (60.9)	2 (8.7)	14 (58.3)	0	21 (84.0)	2 (8.0)	12 (48.0)	2 (8.0)	61 (62.9)	6 (6.2)
悪心	6 (26.1)	0	9 (37.5)	0	11 (44.0)	0	7 (28.0)	0	33 (34.0)	0
下痢	5 (21.7)	0	7 (29.2)	0	9 (36.0)	1 (4.0)	5 (20.0)	1 (4.0)	26 (26.8)	2 (2.1)
嘔吐	1 (4.3)	0	4 (16.7)	0	8 (32.0)	0	6 (24.0)	0	19 (19.6)	0

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	Isatuximab (dose level and schedule) 3 mg/kg Q2W (N=23)		10 mg/kg Q2W (N=24)		10 mg/kg Q2W/Q4W (N=25)		20 mg/kg QW/Q2W (N=25)		All (N=97)	
	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3
便秘	6 (26.1)	0	3 (12.5)	0	2 (8.0)	0	2 (8.0)	0	13 (13.4)	0
腹痛	1 (4.3)	0	0	0	3 (12.0)	0	2 (8.0)	0	6 (6.2)	0
口内乾燥	1 (4.3)	0	1 (4.2)	0	0	0	2 (8.0)	0	4 (4.1)	0
痔核	0	0	0	0	2 (8.0)	0	2 (8.0)	0	4 (4.1)	0
腹部膨満	1 (4.3)	0	0	0	0	0	1 (4.0)	0	2 (2.1)	0
上腹部痛	0	0	2 (8.3)	0	0	0	0	0	2 (2.1)	0
嚥下障害	0	0	2 (8.3)	0	0	0	0	0	2 (2.1)	0
胃食道逆流性疾患	0	0	1 (4.2)	0	1 (4.0)	0	0	0	2 (2.1)	0
イレウス	0	0	0	0	1 (4.0)	0	1 (4.0)	1 (4.0)	2 (2.1)	1 (1.0)
口腔内出血	1 (4.3)	0	1 (4.2)	0	0	0	0	0	2 (2.1)	0
口内炎	0	0	0	0	1 (4.0)	1 (4.0)	1 (4.0)	0	2 (2.1)	1 (1.0)
歯痛	0	0	1 (4.2)	0	0	0	1 (4.0)	0	2 (2.1)	0
腹部腫瘤	0	0	0	0	1 (4.0)	0	0	0	1 (1.0)	0
アフタ性潰瘍	0	0	1 (4.2)	0	0	0	0	0	1 (1.0)	0
歯組織の壊死	0	0	1 (4.2)	0	0	0	0	0	1 (1.0)	0
胃炎	0	0	1 (4.2)	0	0	0	0	0	1 (1.0)	0
消化管アミロイドーシス	0	0	0	0	0	0	1 (4.0)	1 (4.0)	1 (1.0)	1 (1.0)
歯肉痛	1 (4.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.0)	0
腸重積症	1 (4.3)	1 (4.3)	0	0	0	0	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)
口腔挫傷	0	0	0	0	1 (4.0)	0	0	0	1 (1.0)	0
口腔障害	1 (4.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.0)	0
口腔知覚不全	0	0	1 (4.2)	0	0	0	0	0	1 (1.0)	0
小腸閉塞	1 (4.3)	1 (4.3)	0	0	0	0	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)
皮膚および皮下組織障害	4 (17.4)	0	2 (8.3)	0	6 (24.0)	0	2 (8.0)	0	14 (14.4)	0
皮膚炎	0	0	0	0	1 (4.0)	0	1 (4.0)	0	2 (2.1)	0
多汗症	0	0	1 (4.2)	0	0	0	1 (4.0)	0	2 (2.1)	0

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	Isatuximab (dose level and schedule) 3 mg/kg Q2W (N=23)		10 mg/kg Q2W (N=24)		10 mg/kg Q2W/Q4W (N=25)		20 mg/kg QW/Q2W (N=25)		All (N=97)	
	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3
寝汗	1 (4.3)	0	0	0	1 (4.0)	0	0	0	2 (2.1)	0
発疹	1 (4.3)	0	0	0	1 (4.0)	0	0	0	2 (2.1)	0
そう痒性皮疹	1 (4.3)	0	0	0	1 (4.0)	0	0	0	2 (2.1)	0
光線角化症	0	0	0	0	1 (4.0)	0	0	0	1 (1.0)	0
接触皮膚炎	0	0	0	0	1 (4.0)	0	0	0	1 (1.0)	0
皮膚乾燥	1 (4.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.0)	0
斑状出血	0	0	0	0	0	0	1 (4.0)	0	1 (1.0)	0
紅斑	0	0	0	0	1 (4.0)	0	0	0	1 (1.0)	0
手掌紅斑	0	0	1 (4.2)	0	0	0	0	0	1 (1.0)	0
点状出血	0	0	0	0	1 (4.0)	0	0	0	1 (1.0)	0
そう痒症	0	0	0	0	1 (4.0)	0	0	0	1 (1.0)	0
斑状丘疹状皮疹	0	0	0	0	1 (4.0)	0	0	0	1 (1.0)	0
筋骨格系および結合組織障害	11 (47.8)	2 (8.7)	16 (66.7)	3 (12.5)	11 (44.0)	3 (12.0)	13 (52.0)	2 (8.0)	51 (52.6)	10 (10.3)
背部痛	2 (8.7)	1 (4.3)	7 (29.2)	1 (4.2)	3 (12.0)	1 (4.0)	4 (16.0)	1 (4.0)	16 (16.5)	4 (4.1)
関節痛	3 (13.0)	0	3 (12.5)	1 (4.2)	3 (12.0)	0	2 (8.0)	0	11 (11.3)	1 (1.0)
四肢痛	2 (8.7)	0	2 (8.3)	0	3 (12.0)	0	4 (16.0)	0	11 (11.3)	0
筋骨格痛	0	0	3 (12.5)	0	2 (8.0)	0	4 (16.0)	0	9 (9.3)	0
筋骨格系胸痛	3 (13.0)	0	1 (4.2)	0	3 (12.0)	1 (4.0)	1 (4.0)	0	8 (8.2)	1 (1.0)
骨痛	1 (4.3)	0	3 (12.5)	0	1 (4.0)	0	2 (8.0)	1 (4.0)	7 (7.2)	1 (1.0)
筋肉痛	0	0	4 (16.7)	0	1 (4.0)	0	1 (4.0)	0	6 (6.2)	0
頚部痛	1 (4.3)	1 (4.3)	0	0	1 (4.0)	0	1 (4.0)	0	3 (3.1)	1 (1.0)
病的骨折	0	0	1 (4.2)	0	2 (8.0)	2 (8.0)	0	0	3 (3.1)	2 (2.1)
側腹部痛	0	0	1 (4.2)	0	0	0	1 (4.0)	0	2 (2.1)	0
関節可動域低下	0	0	1 (4.2)	0	1 (4.0)	0	0	0	2 (2.1)	0
筋痙縮	0	0	2 (8.3)	0	0	0	0	0	2 (2.1)	0
関節炎	0	0	0	0	0	0	1 (4.0)	0	1 (1.0)	0

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	Isatuximab (dose level and schedule) 3 mg/kg Q2W (N=23)		10 mg/kg Q2W (N=24)		10 mg/kg Q2W/Q4W (N=25)		20 mg/kg QW/Q2W (N=25)		All (N=97)	
	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3
鼡径部痛	1 (4.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.0)	0
関節滲出液	1 (4.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.0)	0
脊柱後弯症	0	0	1 (4.2)	0	0	0	0	0	1 (1.0)	0
四肢腫瘤	1 (4.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.0)	0
筋力低下	0	0	0	0	0	0	1 (4.0)	0	1 (1.0)	0
変形性関節症	0	0	0	0	0	0	1 (4.0)	0	1 (1.0)	0
顎痛	1 (4.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.0)	0
脊柱管狭窄症	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)
顎関節症候群	0	0	0	0	1 (4.0)	0	0	0	1 (1.0)	0
腎および尿路障害	4 (17.4)	1 (4.3)	4 (16.7)	1 (4.2)	5 (20.0)	2 (8.0)	3 (12.0)	1 (4.0)	16 (16.5)	5 (5.2)
急性腎障害	2 (8.7)	0	2 (8.3)	1 (4.2)	2 (8.0)	2 (8.0)	2 (8.0)	1 (4.0)	8 (8.2)	4 (4.1)
頻尿	0	0	0	0	2 (8.0)	0	0	0	2 (2.1)	0
腎不全	1 (4.3)	1 (4.3)	1 (4.2)	0	0	0	0	0	2 (2.1)	1 (1.0)
尿失禁	0	0	0	0	1 (4.0)	0	1 (4.0)	0	2 (2.1)	0
排尿困難	0	0	0	0	1 (4.0)	0	0	0	1 (1.0)	0
腎結石症	0	0	1 (4.2)	0	0	0	0	0	1 (1.0)	0
多尿	1 (4.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.0)	0
生殖系および乳房障害	1 (4.3)	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	1 (4.0)	0	3 (3.1)	1 (1.0)
膀胱瘤	1 (4.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.0)	0
骨盤痛	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)
腟障害	0	0	0	0	0	0	1 (4.0)	0	1 (1.0)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	17 (73.9)	5 (21.7)	17 (70.8)	0	19 (76.0)	2 (8.0)	20 (80.0)	1 (4.0)	73 (75.3)	8 (8.2)
疲労	5 (21.7)	0	6 (25.0)	0	11 (44.0)	0	9 (36.0)	0	31 (32.0)	0
悪寒	3 (13.0)	0	5 (20.8)	0	8 (32.0)	0	2 (8.0)	0	18 (18.6)	0

	Isatuximab (dose level and schedule)									
	3 mg/kg Q2W (N=23)		10 mg/kg Q2W (N=24)		10 mg/kg Q2W/Q4W (N=25)		20 mg/kg QW/Q2W (N=25)		All (N=97)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3
発熱	3 (13.0)	0	5 (20.8)	0	5 (20.0)	0	3 (12.0)	0	16 (16.5)	0
胸部不快感	1 (4.3)	0	4 (16.7)	0	3 (12.0)	0	6 (24.0)	0	14 (14.4)	0
末梢性浮腫	2 (8.7)	0	5 (20.8)	0	1 (4.0)	0	2 (8.0)	0	10 (10.3)	0
疼痛	1 (4.3)	0	1 (4.2)	0	2 (8.0)	0	4 (16.0)	0	8 (8.2)	0
疾患進行	4 (17.4)	4 (17.4)	0	0	1 (4.0)	1 (4.0)	1 (4.0)	1 (4.0)	6 (6.2)	6 (6.2)
無力症	2 (8.7)	1 (4.3)	2 (8.3)	0	0	0	1 (4.0)	0	5 (5.2)	1 (1.0)
非心臓性胸痛	0	0	3 (12.5)	0	0	0	2 (8.0)	0	5 (5.2)	0
倦怠感	2 (8.7)	0	2 (8.3)	0	0	0	0	0	4 (4.1)	0
インフルエンザ様疾患	0	0	2 (8.3)	0	1 (4.0)	0	0	0	3 (3.1)	0
歩行障害	1 (4.3)	0	0	0	0	0	1 (4.0)	0	2 (2.1)	0
顔面痛	1 (4.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.0)	0
異常感	1 (4.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.0)	0
熱感	0	0	0	0	0	0	1 (4.0)	0	1 (1.0)	0
低体温	1 (4.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.0)	0
末梢腫脹	0	0	1 (4.2)	0	0	0	0	0	1 (1.0)	0
顎下腫瘤	1 (4.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.0)	0
突然死	0	0	0	0	1 (4.0)	1 (4.0)	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)
乾燥症	0	0	0	0	1 (4.0)	0	0	0	1 (1.0)	0
臨床検査	8 (34.8)	7 (30.4)	3 (12.5)	2 (8.3)	6 (24.0)	2 (8.0)	3 (12.0)	1 (4.0)	20 (20.6)	12 (12.4)
血小板数減少	5 (21.7)	5 (21.7)	0	0	2 (8.0)	2 (8.0)	1 (4.0)	1 (4.0)	8 (8.2)	8 (8.2)
血中クレアチニン増加	2 (8.7)	1 (4.3)	2 (8.3)	0	1 (4.0)	0	0	0	5 (5.2)	1 (1.0)
体重減少	1 (4.3)	1 (4.3)	0	0	2 (8.0)	0	2 (8.0)	0	5 (5.2)	1 (1.0)
好中球数減少	2 (8.7)	2 (8.7)	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	0	3 (3.1)	3 (3.1)
白血球数減少	1 (4.3)	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	0	2 (2.1)	1 (1.0)
アンモニア増加	1 (4.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.0)	0
血中マグネシウム減少	0	0	0	0	1 (4.0)	0	0	0	1 (1.0)	0

	Isatuximab (dose level and schedule)									
	3 mg/kg Q2W (N=23)		10 mg/kg Q2W (N=24)		10 mg/kg Q2W/Q4W (N=25)		20 mg/kg QW/Q2W (N=25)		All (N=97)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3
血中尿酸増加	0	0	0	0	0	0	1 (4.0)	0	1 (1.0)	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)
ヘモグロビン減少	1 (4.3)	1 (4.3)	0	0	0	0	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)
リンパ球数減少	1 (4.3)	1 (4.3)	0	0	0	0	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)
ＲＳウイルス検査陽性	0	0	0	0	1 (4.0)	0	0	0	1 (1.0)	0
傷害、中毒および処置合併症	10 (43.5)	0	16 (66.7)	2 (8.3)	15 (60.0)	0	18 (72.0)	1 (4.0)	59 (60.8)	3 (3.1)
注入に伴う反応	9 (39.1)	0	14 (58.3)	2 (8.3)	14 (56.0)	0	15 (60.0)	0	52 (53.6)	2 (2.1)
転倒	0	0	2 (8.3)	0	0	0	3 (12.0)	0	5 (5.2)	0
挫傷	1 (4.3)	0	0	0	1 (4.0)	0	1 (4.0)	0	3 (3.1)	0
外傷性骨折	1 (4.3)	0	0	0	0	0	1 (4.0)	1 (4.0)	2 (2.1)	1 (1.0)
四肢損傷	0	0	0	0	0	0	1 (4.0)	0	1 (1.0)	0
処置による疼痛	0	0	1 (4.2)	0	0	0	0	0	1 (1.0)	0
皮膚擦過傷	0	0	0	0	0	0	1 (4.0)	0	1 (1.0)	0
サンバーン	0	0	0	0	0	0	1 (4.0)	0	1 (1.0)	0
腱断裂	0	0	0	0	0	0	1 (4.0)	0	1 (1.0)	0
製品の問題	0	0	0	0	1 (4.0)	1 (4.0)	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)
医療機器機能不良	0	0	0	0	1 (4.0)	1 (4.0)	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)

TEAE: Treatment emergent adverse event, SOC: System organ class, PT: Preferred term
MEDDRA 19.1
n (%) = number and percentage of patients with at least one TEAE
Note: Table sorted by SOC internationally agreed order and by decreasing frequency of PT for all grades in All group
PGM=PRODOPS/SAR650984/OVERALL/CTD_2019_IPDMM_JP_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_teae_ted10893p2s1_s_t_j.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_teae_ted10893p2s1_s_t_j_i.rtf (16JAN2019 7:05)

表 44 - TED10893 第 2 相ステージ 1 における治験薬との因果関係が否定できない TEAE（全 Grade 及び Grade 3 以上）－全ての投与集団／安全性解析対象集団

	Isatuximab (dose level and schedule)									
	3 mg/kg Q2W (N=23)		10 mg/kg Q2W (N=24)		10 mg/kg Q2W/Q4W (N=25)		20 mg/kg QW/Q2W (N=25)		All (N=97)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3
Any class	12 (52.2)	2 (8.7)	15 (62.5)	7 (29.2)	18 (72.0)	3 (12.0)	22 (88.0)	5 (20.0)	67 (69.1)	17 (17.5)
感染症および寄生虫症	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	1 (4.0)	0	3 (12.0)	2 (8.0)	5 (5.2)	3 (3.1)
気管支炎	0	0	0	0	1 (4.0)	0	0	0	1 (1.0)	0
胃腸炎	0	0	0	0	0	0	1 (4.0)	1 (4.0)	1 (1.0)	1 (1.0)
髄膜炎菌性敗血症	0	0	0	0	0	0	1 (4.0)	1 (4.0)	1 (1.0)	1 (1.0)
上気道感染	0	0	0	0	0	0	1 (4.0)	0	1 (1.0)	0
水痘帯状疱疹ウイルス感染	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)
血液およびリンパ系障害	1 (4.3)	1 (4.3)	1 (4.2)	1 (4.2)	1 (4.0)	1 (4.0)	2 (8.0)	2 (8.0)	5 (5.2)	5 (5.2)
好中球減少症	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	2 (8.0)	2 (8.0)	3 (3.1)	3 (3.1)
血小板減少症	1 (4.3)	1 (4.3)	0	0	0	0	1 (4.0)	0	2 (2.1)	1 (1.0)
貧血	0	0	0	0	1 (4.0)	1 (4.0)	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)
白血球減少症	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)
免疫系障害	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	1 (4.0)	0	0	0	2 (2.1)	1 (1.0)
アナフィラキシー反応	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)
低γグロブリン血症	0	0	0	0	1 (4.0)	0	0	0	1 (1.0)	0
代謝および栄養障害	0	0	0	0	0	0	4 (16.0)	1 (4.0)	4 (4.1)	1 (1.0)
食欲減退	0	0	0	0	0	0	3 (12.0)	0	3 (3.1)	0
低リン酸血症	0	0	0	0	0	0	1 (4.0)	1 (4.0)	1 (1.0)	1 (1.0)
精神障害	0	0	0	0	1 (4.0)	0	0	0	1 (1.0)	0

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	Isatuximab (dose level and schedule) 3 mg/kg Q2W (N=23)		10 mg/kg Q2W (N=24)		10 mg/kg Q2W/Q4W (N=25)		20 mg/kg QW/Q2W (N=25)		All (N=97)	
	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3
不眠症	0	0	0	0	1 (4.0)	0	0	0	1 (1.0)	0
神経系障害	3 (13.0)	0	2 (8.3)	0	2 (8.0)	0	5 (20.0)	0	12 (12.4)	0
頭痛	2 (8.7)	0	2 (8.3)	0	0	0	3 (12.0)	0	7 (7.2)	0
浮動性めまい	1 (4.3)	0	0	0	0	0	1 (4.0)	0	2 (2.1)	0
味覚異常	0	0	0	0	1 (4.0)	0	1 (4.0)	0	2 (2.1)	0
記憶障害	0	0	0	0	1 (4.0)	0	0	0	1 (1.0)	0
眼障害	0	0	0	0	1 (4.0)	0	1 (4.0)	0	2 (2.1)	0
眼そう痒症	0	0	0	0	1 (4.0)	0	0	0	1 (1.0)	0
流涙増加	0	0	0	0	0	0	1 (4.0)	0	1 (1.0)	0
血管障害	4 (17.4)	0	3 (12.5)	2 (8.3)	4 (16.0)	0	4 (16.0)	0	15 (15.5)	2 (2.1)
潮紅	3 (13.0)	0	1 (4.2)	0	3 (12.0)	0	4 (16.0)	0	11 (11.3)	0
高血圧	0	0	2 (8.3)	2 (8.3)	0	0	0	0	2 (2.1)	2 (2.1)
ほてり	0	0	0	0	1 (4.0)	0	0	0	1 (1.0)	0
低血圧	1 (4.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.0)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (17.4)	0	7 (29.2)	2 (8.3)	6 (24.0)	0	9 (36.0)	0	26 (26.8)	2 (2.1)
呼吸困難	3 (13.0)	0	5 (20.8)	1 (4.2)	1 (4.0)	0	3 (12.0)	0	12 (12.4)	1 (1.0)
咳嗽	1 (4.3)	0	0	0	2 (8.0)	0	5 (20.0)	0	8 (8.2)	0
喘鳴	0	0	0	0	3 (12.0)	0	2 (8.0)	0	5 (5.2)	0
咽喉刺激感	0	0	1 (4.2)	0	1 (4.0)	0	2 (8.0)	0	4 (4.1)	0
鼻閉	0	0	1 (4.2)	0	1 (4.0)	0	1 (4.0)	0	3 (3.1)	0
気管支痙攣	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	1 (4.0)	0	2 (2.1)	1 (1.0)
労作性呼吸困難	1 (4.3)	0	1 (4.2)	0	0	0	0	0	2 (2.1)	0
鼻漏	0	0	0	0	1 (4.0)	0	1 (4.0)	0	2 (2.1)	0

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	Isatuximab (dose level and schedule) 3 mg/kg Q2W (N=23)		10 mg/kg Q2W (N=24)		10 mg/kg Q2W/Q4W (N=25)		20 mg/kg QW/Q2W (N=25)		All (N=97)	
	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3
副鼻腔うっ血	0	0	0	0	0	0	2 (8.0)	0	2 (2.1)	0
くしゃみ	0	0	0	0	2 (8.0)	0	0	0	2 (2.1)	0
咽喉絞扼感	0	0	1 (4.2)	0	0	0	1 (4.0)	0	2 (2.1)	0
発声障害	0	0	1 (4.2)	0	0	0	0	0	1 (1.0)	0
口腔咽頭痛	0	0	0	0	1 (4.0)	0	0	0	1 (1.0)	0
気道うっ血	0	0	0	0	1 (4.0)	0	0	0	1 (1.0)	0
気道刺激症状	0	0	0	0	0	0	1 (4.0)	0	1 (1.0)	0
胃腸障害	2 (8.7)	0	5 (20.8)	0	9 (36.0)	1 (4.0)	7 (28.0)	0	23 (23.7)	1 (1.0)
悪心	2 (8.7)	0	4 (16.7)	0	6 (24.0)	0	3 (12.0)	0	15 (15.5)	0
嘔吐	1 (4.3)	0	0	0	2 (8.0)	0	3 (12.0)	0	6 (6.2)	0
下痢	0	0	1 (4.2)	0	2 (8.0)	0	1 (4.0)	0	4 (4.1)	0
便秘	0	0	1 (4.2)	0	0	0	1 (4.0)	0	2 (2.1)	0
腹痛	0	0	0	0	0	0	1 (4.0)	0	1 (1.0)	0
嚥下障害	0	0	1 (4.2)	0	0	0	0	0	1 (1.0)	0
口腔知覚不全	0	0	1 (4.2)	0	0	0	0	0	1 (1.0)	0
口内炎	0	0	0	0	1 (4.0)	1 (4.0)	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)
皮膚および皮下組織障害	1 (4.3)	0	0	0	0	0	1 (4.0)	0	2 (2.1)	0
多汗症	0	0	0	0	0	0	1 (4.0)	0	1 (1.0)	0
そう痒性皮疹	1 (4.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.0)	0
筋骨格系および結合組織障害	0	0	3 (12.5)	0	0	0	1 (4.0)	0	4 (4.1)	0
背部痛	0	0	3 (12.5)	0	0	0	0	0	3 (3.1)	0
関節痛	0	0	1 (4.2)	0	0	0	1 (4.0)	0	2 (2.1)	0
筋肉痛	0	0	1 (4.2)	0	0	0	0	0	1 (1.0)	0

	Isatuximab (dose level and schedule)									
	3 mg/kg Q2W (N=23)		10 mg/kg Q2W (N=24)		10 mg/kg Q2W/Q4W (N=25)		20 mg/kg QW/Q2W (N=25)		All (N=97)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (17.4)	0	8 (33.3)	0	9 (36.0)	0	9 (36.0)	0	30 (30.9)	0
悪寒	3 (13.0)	0	5 (20.8)	0	6 (24.0)	0	2 (8.0)	0	16 (16.5)	0
胸部不快感	1 (4.3)	0	3 (12.5)	0	2 (8.0)	0	5 (20.0)	0	11 (11.3)	0
疲労	0	0	0	0	2 (8.0)	0	2 (8.0)	0	4 (4.1)	0
発熱	1 (4.3)	0	0	0	1 (4.0)	0	1 (4.0)	0	3 (3.1)	0
インフルエンザ様疾患	0	0	0	0	1 (4.0)	0	0	0	1 (1.0)	0
非心臓性胸痛	0	0	1 (4.2)	0	0	0	0	0	1 (1.0)	0
臨床検査	2 (8.7)	2 (8.7)	1 (4.2)	1 (4.2)	2 (8.0)	2 (8.0)	2 (8.0)	0	7 (7.2)	5 (5.2)
血小板数減少	1 (4.3)	1 (4.3)	0	0	2 (8.0)	2 (8.0)	0	0	3 (3.1)	3 (3.1)
体重減少	0	0	0	0	0	0	2 (8.0)	0	2 (2.1)	0
白血球数減少	1 (4.3)	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	0	2 (2.1)	1 (1.0)
リンパ球数減少	1 (4.3)	1 (4.3)	0	0	0	0	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)
好中球数減少	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)
傷害、中毒および処置合併症	8 (34.8)	0	14 (58.3)	2 (8.3)	14 (56.0)	0	14 (56.0)	0	50 (51.5)	2 (2.1)
注入に伴う反応	8 (34.8)	0	14 (58.3)	2 (8.3)	14 (56.0)	0	14 (56.0)	0	50 (51.5)	2 (2.1)

TEAE: Treatment emergent adverse event, SOC: System organ class, PT: Preferred term
MEDDRA 19.1
n (%) = number and percentage of patients with at least one treatment-related TEAE
Note: Table sorted by SOC internationally agreed order and by decreasing frequency of PT for all grades in All group
PGM=PRODOPS/SAR650984/OVERALL/CTD_2019_IPDMM_JP_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_related_ted10893p2s1_s_t_j.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_related_ted10893p2s1_s_t_j_i.rtf (16JAN2019 6:29)

表 45 - TED10893 第 2 相ステージ 1 における重篤な TEAE（全 Grade 及び Grade 3 以上）ー全ての投与集団／安全性解析対象集団

	Isatuximab (dose level and schedule)									
	3 mg/kg Q2W (N=23)		10 mg/kg Q2W (N=24)		10 mg/kg Q2W/Q4W (N=25)		20 mg/kg QW/Q2W (N=25)		All (N=97)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3
Any class	13 (56.5)	13 (56.5)	11 (45.8)	11 (45.8)	10 (40.0)	10 (40.0)	9 (36.0)	9 (36.0)	43 (44.3)	43 (44.3)
感染症および寄生虫症	7 (30.4)	7 (30.4)	9 (37.5)	8 (33.3)	2 (8.0)	2 (8.0)	4 (16.0)	4 (16.0)	22 (22.7)	21 (21.6)
肺炎	1 (4.3)	1 (4.3)	4 (16.7)	4 (16.7)	2 (8.0)	2 (8.0)	0	0	7 (7.2)	7 (7.2)
敗血症	4 (17.4)	4 (17.4)	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	0	5 (5.2)	5 (5.2)
上気道感染	2 (8.7)	2 (8.7)	0	0	0	0	1 (4.0)	1 (4.0)	3 (3.1)	3 (3.1)
異型肺炎	1 (4.3)	1 (4.3)	0	0	0	0	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)
気管支炎	1 (4.3)	1 (4.3)	0	0	0	0	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)
胃腸炎	0	0	0	0	0	0	1 (4.0)	1 (4.0)	1 (1.0)	1 (1.0)
ロタウイルス胃腸炎	0	0	0	0	0	0	1 (4.0)	1 (4.0)	1 (1.0)	1 (1.0)
帯状疱疹	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)
感染性大動脈炎	0	0	1 (4.2)	0	0	0	0	0	1 (1.0)	0
インフルエンザ	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)
髄膜炎菌性敗血症	0	0	0	0	0	0	1 (4.0)	1 (4.0)	1 (1.0)	1 (1.0)
マイコプラズマ性肺炎	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)
ＲＳウイルス肺炎	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)
ウイルス性肺炎	0	0	1 (4.2)	0	0	0	0	0	1 (1.0)	0
敗血症性ショック	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)
水痘帯状疱疹ウイルス感染	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (4.3)	1 (4.3)	0	0	1 (4.0)	1 (4.0)	0	0	2 (2.1)	2 (2.1)
悪性黒色腫	1 (4.3)	1 (4.3)	0	0	0	0	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)
口腔内扁平上皮癌	0	0	0	0	1 (4.0)	1 (4.0)	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)
血液およびリンパ系障害	2 (8.7)	2 (8.7)	0	0	1 (4.0)	1 (4.0)	0	0	3 (3.1)	3 (3.1)

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	Isatuximab (dose level and schedule) 3 mg/kg Q2W (N=23)		10 mg/kg Q2W (N=24)		10 mg/kg Q2W/Q4W (N=25)		20 mg/kg QW/Q2W (N=25)		All (N=97)	
	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3
過粘稠度症候群	1 (4.3)	1 (4.3)	0	0	1 (4.0)	1 (4.0)	0	0	2 (2.1)	2 (2.1)
発熱性好中球減少症	1 (4.3)	1 (4.3)	0	0	0	0	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)
血小板減少症	1 (4.3)	1 (4.3)	0	0	0	0	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)
免疫系障害	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)
アナフィラキシー反応	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)
代謝および栄養障害	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	1 (4.0)	0	1 (4.0)	1 (4.0)	3 (3.1)	2 (2.1)
脱水	0	0	0	0	1 (4.0)	0	1 (4.0)	1 (4.0)	2 (2.1)	1 (1.0)
高カルシウム血症	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)
神経系障害	1 (4.3)	1 (4.3)	2 (8.3)	2 (8.3)	1 (4.0)	0	0	0	4 (4.1)	3 (3.1)
脳出血	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)
浮動性めまい	0	0	0	0	1 (4.0)	0	0	0	1 (1.0)	0
頭痛	0	0	0	0	1 (4.0)	0	0	0	1 (1.0)	0
痙攣発作	1 (4.3)	1 (4.3)	0	0	0	0	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)
脊髄圧迫	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)
眼障害	0	0	0	0	1 (4.0)	0	0	0	1 (1.0)	0
眼痛	0	0	0	0	1 (4.0)	0	0	0	1 (1.0)	0
視力障害	0	0	0	0	1 (4.0)	0	0	0	1 (1.0)	0
心臓障害	0	0	0	0	0	0	1 (4.0)	1 (4.0)	1 (1.0)	1 (1.0)
心房細動	0	0	0	0	0	0	1 (4.0)	1 (4.0)	1 (1.0)	1 (1.0)
血管障害	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	1 (4.0)	1 (4.0)	0	0	2 (2.1)	2 (2.1)
大動脈瘤	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	Isatuximab (dose level and schedule) 3 mg/kg Q2W (N=23)		10 mg/kg Q2W (N=24)		10 mg/kg Q2W/Q4W (N=25)		20 mg/kg QW/Q2W (N=25)		All (N=97)	
	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3
外因性腸骨静脈圧迫	0	0	0	0	1 (4.0)	1 (4.0)	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (13.0)	3 (13.0)	2 (8.3)	2 (8.3)	0	0	1 (4.0)	1 (4.0)	6 (6.2)	6 (6.2)
胸水	1 (4.3)	1 (4.3)	0	0	0	0	1 (4.0)	1 (4.0)	2 (2.1)	2 (2.1)
気管支痙攣	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)
誤嚥性肺炎	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)
肺塞栓症	1 (4.3)	1 (4.3)	0	0	0	0	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)
呼吸性アルカローシス	1 (4.3)	1 (4.3)	0	0	0	0	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)
胃腸障害	2 (8.7)	2 (8.7)	0	0	2 (8.0)	1 (4.0)	1 (4.0)	1 (4.0)	5 (5.2)	4 (4.1)
下痢	0	0	0	0	1 (4.0)	1 (4.0)	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)
消化管アミロイドーシス	0	0	0	0	0	0	1 (4.0)	1 (4.0)	1 (1.0)	1 (1.0)
イレウス	0	0	0	0	0	0	1 (4.0)	1 (4.0)	1 (1.0)	1 (1.0)
腸重積症	1 (4.3)	1 (4.3)	0	0	0	0	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)
小腸閉塞	1 (4.3)	1 (4.3)	0	0	0	0	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)
嘔吐	0	0	0	0	1 (4.0)	0	0	0	1 (1.0)	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (4.3)	1 (4.3)	2 (8.3)	1 (4.2)	3 (12.0)	3 (12.0)	2 (8.0)	2 (8.0)	8 (8.2)	7 (7.2)
病的骨折	0	0	1 (4.2)	0	2 (8.0)	2 (8.0)	0	0	3 (3.1)	2 (2.1)
背部痛	1 (4.3)	1 (4.3)	0	0	0	0	1 (4.0)	1 (4.0)	2 (2.1)	2 (2.1)
骨痛	0	0	0	0	0	0	1 (4.0)	1 (4.0)	1 (1.0)	1 (1.0)
筋骨格系胸痛	0	0	0	0	1 (4.0)	1 (4.0)	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)
脊柱管狭窄症	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)
腎および尿路障害	2 (8.7)	1 (4.3)	1 (4.2)	1 (4.2)	2 (8.0)	2 (8.0)	0	0	5 (5.2)	4 (4.1)
急性腎障害	1 (4.3)	0	1 (4.2)	1 (4.2)	2 (8.0)	2 (8.0)	0	0	4 (4.1)	3 (3.1)
腎不全	1 (4.3)	1 (4.3)	0	0	0	0	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	Isatuximab (dose level and schedule) 3 mg/kg Q2W (N=23)		10 mg/kg Q2W (N=24)		10 mg/kg Q2W/Q4W (N=25)		20 mg/kg QW/Q2W (N=25)		All (N=97)	
	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3
生殖系および乳房障害	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)
骨盤痛	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (21.7)	5 (21.7)	0	0	3 (12.0)	2 (8.0)	2 (8.0)	1 (4.0)	10 (10.3)	8 (8.2)
疾患進行	4 (17.4)	4 (17.4)	0	0	1 (4.0)	1 (4.0)	1 (4.0)	1 (4.0)	6 (6.2)	6 (6.2)
無力症	1 (4.3)	1 (4.3)	0	0	0	0	1 (4.0)	0	2 (2.1)	1 (1.0)
発熱	0	0	0	0	1 (4.0)	0	0	0	1 (1.0)	0
突然死	0	0	0	0	1 (4.0)	1 (4.0)	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)
傷害、中毒および処置合併症	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	1 (4.0)	1 (4.0)	2 (2.1)	2 (2.1)
注入に伴う反応	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)
外傷性骨折	0	0	0	0	0	0	1 (4.0)	1 (4.0)	1 (1.0)	1 (1.0)
製品の問題	0	0	0	0	1 (4.0)	1 (4.0)	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)
医療機器機能不良	0	0	0	0	1 (4.0)	1 (4.0)	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)

TEAE: Treatment emergent adverse event, SOC: System organ class, PT: Preferred term
MEDDRA 19.1
n (%) = number and percentage of patients with at least one serious TEAE
Note: Table sorted by SOC internationally agreed order and by decreasing frequency of PT for all grades in All group
PGM=PRODOPS/SAR650984/OVERALL/CTD_2019_IPDMM_JP_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_serious_ted10893p2s1_s_t_j.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_serious_ted10893p2s1_s_t_j_i.rtf (16JAN2019 6:40)

表 46 - TED10893 第 2 相ステージ 1 における治験薬との因果関係が否定できない重篤な TEAE（全 Grade 及び Grade 3 以上）ー全ての投与集団／安全性解析対象集団

	Isatuximab (dose level and schedule)									
	3 mg/kg Q2W (N=23)		10 mg/kg Q2W (N=24)		10 mg/kg Q2W/Q4W (N=25)		20 mg/kg QW/Q2W (N=25)		All (N=97)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3
Any class	0	0	2 (8.3)	2 (8.3)	0	0	2 (8.0)	2 (8.0)	4 (4.1)	4 (4.1)
感染症および寄生虫症	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	2 (8.0)	2 (8.0)	3 (3.1)	3 (3.1)
胃腸炎	0	0	0	0	0	0	1 (4.0)	1 (4.0)	1 (1.0)	1 (1.0)
髄膜炎菌性敗血症	0	0	0	0	0	0	1 (4.0)	1 (4.0)	1 (1.0)	1 (1.0)
水痘帯状疱疹ウイルス感染	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)
免疫系障害	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)
アナフィラキシー反応	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)
気管支痙攣	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)
傷害、中毒および処置合併症	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)
注入に伴う反応	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)

TEAE: Treatment emergent adverse event, SOC: System organ class, PT: Preferred term
MEDDRA 19.1
n (%) = number and percentage of patients with at least one serious treatment-related TEAE
Note: Table sorted by SOC internationally agreed order and by decreasing frequency of PT for all grades in All group
PGM=PRODOPS/SAR650984/OVERALL/CTD_2019_IPDMM_JP_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_serrel_ted10893p2s1_s_t_j.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_serrel_ted10893p2s1_s_t_j_i.rtf (16JAN2019 6:51)

2.9.3 個別症例の詳細

死亡、その他の重篤な有害事象、及びその他の重要な有害事象の個別症例の詳細を Module 5.3.5.1-2 TED10893 Phase 2 Stage 1 [15.3.3 Comprehensive list of all patient number/narratives] に示す。

2.10　CD38 陽性造血器腫瘍患者を対象としたイサツキシマブ単剤療法の海外第 1/2 相試験（TED10893 試験の第 2 相ステージ 2、参考資料）

Module 5.3.5.1-3 [TED10893 Phase 2 Stage 2]

2.10.1 TED10893 試験　第 2 相ステージ 2　概要

治験実施計画書の識別コード：TED10893（第 2 相ステージ 2）

治験の標題：

A Phase 1/2 Dose Escalation Safety, Pharmacokinetic and Efficacy Study of Multiple Intravenous Administrations of a Humanized Monoclonal Antibody (SAR650984) Against CD38 In Patients with Selected CD38+ Hematological Malignancies (TED10893 Phase 2 Stage 2)

CD38 陽性造血器腫瘍患者を対象としたイサツキシマブの複数の静脈内投与を検討する第 1/2 相、用量漸増、安全性、薬物動態及び有効性試験

治験責任医師又は治験調整医師：

[redacted], Greece.

治験実施医療機関：

第 2 相ステージ 2 は 15 か国（ベルギー、ブラジル、チリ、フィンランド、ギリシャ、イスラエル、イタリア、メキシコ、ペルー、ロシア、スペイン、トルコ、ウクライナ、英国、及び米国）の 35 施設で実施された。

公表文献：該当なし

治験期間：

最初の患者の組入れ日：2016 年 12 月 27 日

最後の患者の完了日：2017 年 11 月 15 日（データカットオフ）

開発のフェーズ：第 2 相

背景：

イサツキシマブのヒトへの初回投与試験である TED10893 試験は、当初、第 1 相用量漸増試験としてデザインされた。その後、治験実施計画書は、第 2 相ステージ 1a 及び 1b、並びに第 2 相ステージ 2 を含むように改訂された。治験総括報告書は第 1 相及び第 2 相のステージごとに作成された。

第 2 相ステージ 2 の治験総括報告書は、最初のデータベースロック（カットオフ日は 2017 年 11 月 15 日）までの安全性、免疫原性及び薬物動態（PK）の中間解析である。

主要目的：

再発性又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象として、第 2 相ステージ 1 で選択された用法及び用量でイサツキシマブ単剤（ISA 群）及びデキサメタゾンと併用（ISAdex 群）したときのイサツキシマブの奏効率を評価する。

副次目的：

各投与群（ISA 群及び ISAdex 群）における以下の目的を検討する：

- 安全性

治験実施計画書の識別コード：TED10893（第 2 相ステージ 2）

- 以下の項目によって評価した有効性：
  - 奏効期間
  - クリニカルベネフィット率
  - 無増悪生存期間
  - 全生存期間
- イサツキシマブの薬物動態
- イサツキシマブの免疫原性

探索的目的：

- 完全奏効（CR）を達成した患者を対象として微小残存病変と臨床転帰との相関を検討する。
- 腫瘍細胞の CD38 mRNA 及び多発性骨髄腫の分子サブタイプ（マーカー発現、細胞遺伝学又はゲノミクスにより定義される）と臨床反応パラメータとの関係を検討する。
- 免疫の遺伝的決定基及び免疫表現型と臨床反応パラメータとの関係を検討する。

治験方法：

TED10893 試験の第 2 相ステージ 2 は、免疫調節薬（IMiD）及びプロテアソーム阻害薬（PI）の前治療を有する再発性又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象として、デキサメタゾン併用又は非併用下でのイサツキシマブ（[redacted]、[redacted]、[redacted] ［申請製法*］）の有効性及び安全性を検討するためにデザインされたオープンラベル、ランダム化、多施設共同試験であった。

患者を 2 投与群（ISA 及び ISAdex）のうちの 1 つに 2:1 の比でランダムに割り付けた。イサツキシマブ（ISA 群）の用法及び用量は、本試験の第 2 相ステージ 1 の中間解析から選択された（20 mg/kg 週 1 回投与を 4 回、その後のサイクル［28 日間サイクル］では 20 mg/kg 2 週に 1 回投与）。当該用量は、第 1 相パート及び第 2 相ステージ 1 の安全性、PK、薬力学（PDy）、及び全般的な有効性と共に奏効率に基づいて決定された。ISAdex 群の患者には、各サイクルの Day 1、8、15、及び 22 にデキサメタゾンを 40 mg/day（75 歳以上の患者には 20 mg/day）の用量で投与した。

本治験総括報告書は、最初のデータベースロック（カットオフ日は 2017 年 11 月 15 日）までの安全性、免疫原性、及び薬物動態（PK）の中間解析結果を示す。奏効率の主解析のデータカットオフ日は、最後の患者の治験薬投与開始日から 4 か月後を予定している。奏効率の解析結果の更新及び副次評価項目の最終解析のカットオフ日は、最後の患者の治験薬投与開始日から 12 か月後を予定している。安全性データ解析は本中間解析及び最終解析の両方で示す。

患者：

予定：160 名

ランダム化：93 名（データカットオフ時点）

投与：93 名

評価：

有効性：該当なし

安全性：93 名

薬物動態：91 名

診断及び選択基準：

18 歳以上で、米国東海岸がん臨床試験グループ（ECOG）パフォーマンスステータス（PS）が 2 以下、

＊新薬承認情報提供時に置換

治験実施計画書の識別コード：TED10893（第 2 相ステージ 2）

並びに十分な血液機能、腎機能及び肝機能を有する患者。

上述の基準に加えて、M 蛋白（血清 M 蛋白 1.0 g/dL 以上若しくは IgA 型の場合は 0.5 g/dL 以上、又は尿中 M 蛋白 200 mg 以上［24 時間尿］）によって定義される測定可能病変、又は測定可能な M 蛋白がない場合は、血清免疫グロブリン遊離軽鎖（FLC）10 mg/dL 以上、かつ異常な血清免疫グロブリン FLC 比（κ/λ：0.26 未満又は 1.65 超）によって定義される測定可能病変を有する多発性骨髄腫（IgM サブタイプは不適格）と診断されている患者。IMiD 及び PI を含む多発性骨髄腫に対する前治療歴を 3 ライン以上有する患者、又は IMiD 及び PI の両剤に難治性（double refractory）である患者。アルキル化剤の投与を単剤又は他の多発性骨髄腫療法と併用して 2 サイクル以上又は 2 か月以上受けた患者。

抗 CD38 療法、及び治験薬初回投与前 21 日以内に他の抗癌療法（化学療法又は手術）の前治療（全身放射線療法は 28 日以内、局所放射線療法は 7 日以内）を受けた患者は不適格とした。

デキサメタゾンは最長 21 日間又は 5 薬物半減期（$t_{1/2}$）以内で使用することができた。組入れの 12 週間以内に自家造血幹細胞移植（ASCT）を受けた患者、1 年以内に同種移植を受けた患者又は 10 mg 超の prednisone を必要とする移植片対宿主病（GVHD）の既往がある患者は不適格とした。

治験治療

治験薬：

イサツキシマブ（[redacted]、[redacted]、[redacted]［申請製法*］）

剤形：ヒスチジン 20 mmol/L、精製白糖 10%（w/v）、ポリソルベート 80 0.02%（w/v）、pH 6.0 緩衝溶液中にイサツキシマブ 20 mg/mL（500 mg/25 mL）を含む。

投与経路：静脈内投与

用法・用量：サイクル 1（28 日間サイクル）の Day 1、8、15、及び 22（QW）にイサツキシマブ 20 mg/kg、その後のサイクルでは、Day 1 及び 15（Q2W）に 20 mg/kg

デキサメタゾン

剤形：欧州及びラテンアメリカでは経口デキサメタゾンが提供された。米国では市販のデキサメタゾン（経口及び静脈内投与）が使用された。その他の国では、市販のデキサメタゾン（静脈内投与）が使用され、治験責任（分担）医師は、詳細について United States Product Insert（USPI）又は Summary of Product Characteristics（SmPC）を参照することとした。

投与経路：静脈内投与又は経口

用法・用量：各 28 日間サイクルの Day 1、8、15 及び 22 に 75 歳未満の患者にはデキサメタゾン 40 mg/day、75 歳以上の患者には 20 mg/day。デキサメタゾンの投与は前治療の一部として用いられ、前治療の規則に従った（ほとんどの実施医療機関では経口デキサメタゾンが用いられた）。

投与期間：患者は、許容できない毒性、疾患進行、死亡、同意撤回、治験責任（分担）医師による患者の中止決定、又は治験薬投与が可能な期間まで継続可能とした。

観察期間：患者は、最長 3 週間のスクリーニング期間、週 1 回 4 週間（28 日間サイクル）の治験薬投与期間及び少なくとも 60 日間の投与後 follow-up 期間にわたって追跡された。疾患進行により治験薬の投与を中止した患者については、死亡又は治験終了のいずれか早い方までの 3 か月ごとに follow-up 来院を実施することとした。疾患進行がない患者については、疾患進行が認められるまで 4 週間ごとに有効性及び安全性を評価し、死亡又はカットオフ日のいずれか早い方までの 3 か月ごとに follow-up を実施した。

評価基準：

有効性：本中間報告書では、有効性を評価しなかった。

＊新薬承認情報提供時に置換

治験実施計画書の識別コード：TED10893（第 2 相ステージ 2）

安全性：

安全性評価項目は、有害事象（AE）、臨床検査パラメータ（血液及び尿）、バイタルサイン、身体所見、胸部 X 線、腫瘍崩壊症候群（TLS）、及び心電図（ベースラインのみ）であった。AE 及び臨床検査結果の重症度は、米国国立癌研究所の有害事象共通用語規準（NCI-CTCAE）version 4.03 を用いて Grade を付けた。安全性の観察期間には、文書による同意取得から治験薬の投与開始までの期間と定義した投与前期間、治験薬投与開始から治験薬の最終投与後最長 30 日間の期間と定義した投与期間、及び治験薬の最終投与後 31 日から治験終了までの期間と定義した投与後期間が含まれた。

免疫原性：

抗イサツキシマブ抗体（ADA）測定用検体は、サイクル 1 の Day 1 及び Day 15 のイサツキシマブ投与前、その後のサイクルでは Day 1 の投与前、並びにイサツキシマブ最終投与後 30 日及び 60 日に採取した。治験終了時の検体が ADA 陽性又は不確定の場合は、検体が陰性になるまで追加の ADA 評価を 30 日ごとに実施した。

バイオマーカー：本中間報告書では、バイオマーカーを評価しなかった。

薬物動態：

MONOLIX ソフトウェア version 2016 R1（又はより新しいバージョン）（Lixoft）を使用して非線形混合効果モデルにより母集団 PK 解析を実施するために、単回及び反復投与後のイサツキシマブ血漿中濃度を収集した。患者ごとの PK パラメータは、TED10893 試験の第 1 相及び第 2 相ステージ 1 から構築した母集団基本モデル（POH0458 試験）を事前分布として得られた経験的ベイズ推定値並びに患者ごとの血漿中濃度の実測値より得られた値を用いた。患者ごとのパラメータを用いて曝露パラメータ（最高血漿中濃度［C_{max}］、反復投与時の投与直前の濃度［C_{trough}］及び血漿中濃度－時間曲線下面積［AUC］の累積値）を算出し、以下のパラメータを示した：

- 1、2、又は 4 週間間隔の AUC（AUC1W、AUC2W、AUC4W）
- 1、2、及び 4 週時の C_{trough}（C_{trough} 1W、C_{trough} 2W、及び C_{trough} 4W）
- サイクル 1 の Day 1、サイクル 2 の Day 1、及びサイクル 4 の Day 1 における C_{max}
- 非特異的消失経路を介した線形クリアランス（CL）
- 中心（V1）及び末梢（V2）の分布容積
- 線形消失過程における消失半減期（T1/2）
- 蓄積係数：サイクル 4 の Day 1 対サイクル 1 の Day 1 の C_{eoi} 比、サイクル 2 の Day 1 対サイクル 1 の Day 8 及びサイクル 4 の Day 1 対サイクル 1 の Day 8 の C_{trough} 比

薬物動態／薬力学用検体の採取時間及び分析方法：

イサツキシマブ血漿中濃度は、定量下限（LLOQ）が 0.500 ng/mL のバリデーション済みの酵素結合免疫吸着測定法（ELISA）を用いて測定した。

イサツキシマブの PK 解析用血液検体は、サイクル 1 の Day 1 及びサイクル 4 の Day 1 の投与前、投与終了直前及び投与終了後 1 時間、サイクル 1 の Day 8 の投与前、サイクル 1 の Day 15 の投与前及び投与終了直前、サイクル 1 の Day 22 の投与前、サイクル 2 及び 3 の Day 1 の投与前及び投与終了直前、サイクル 2 及び 3 の Day 15 の投与前、その後の各サイクルでは Day 1 及び Day 15 の投与前、並びに治験薬の最終投与後 30 日に採取した。

統計手法：

本中間報告書において、統計解析では 4 つの解析対象集団を定義した：

治験実施計画書の識別コード：TED10893（第 2 相ステージ 2）

- ランダム化集団は、文書による同意が得られ、interactive voice response system（IVRS）／interactive web response system（IWRS）によってランダム化番号を割り付けられた全ての患者である。
- 全ての投与集団／安全性解析対象集団は、文書による同意が得られており、イサツキシマブを少なくとも 1 回（全量でなくとも）投与された全てのランダム化された患者である。イサツキシマブに加えてデキサメタゾン投与を受けた患者（前治療の一部として投与された場合を除く）は ISAdex 群に含まれた。ランダム化されずに投与を受けた患者は、安全性解析対象集団に含めず、その安全性データについては別途示した。
- PK 解析対象集団は、安全性解析対象集団のうち PK パラメータを有する患者である。
- ADA 解析対象集団は、全ての投与集団のうち ADA 観察期間に少なくとも 1 回の ADA 評価を有する患者である。

安全性

安全性データの主解析は治験薬投与下の有害事象（TEAE）に基づいて行われた。解析結果は全体及び投与群別（ISA 及び ISAdex）に表に示された。TEAE が認められた患者数（%）は、国際医薬用語集（MedDRA）version 20.1 を用いてコード化され、プライマリー器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に表に示した。治験薬との因果関係が否定できない TEAE、重篤な TEAE、並びに投与前／投与後に発現した AE／SAE についても同様の表に示した。TEAE の重症度は、NCI-CTCAE version 4.03 に従って評価した。Infusion reaction（IR）は、治験責任（分担）医師からの報告及び各イサツキシマブ投与後 24 時間以内に発現した TEAE の両方を用いて解析した。その他の重要な AE は、症候性過量投与、妊娠、呼吸器系の AE、及び血液学的な AE（臨床検査値異常に基づく好中球減少症、好中球減少性感染、及び発熱性好中球減少症）であった。

ベースライン及び投与期間中に臨床検査値異常を有する患者数を全 Grade 及び各 Grade で示した。投与期間中、同じ臨床検査項目に複数のデータが存在する患者は、患者の最大（最も悪い）の Grade を使用した。特定の臨床検査では、ベースラインの各 Grade 患者数を投与期間中の最大（最も悪い）の Grade 別にシフトテーブルで示した。臨床検査パラメータの解析では、各実施医療機関の検査施設からの結果のみを使用した。クレアチニンクリアランスについては、potentially clinically significant abnormality（PCSA）カテゴリー別及び期間別の患者数（%）、並びにシフトテーブルを示した。尿酸塩、クロール、及び血中尿素窒素（BUN）については、投与期間中に PCSA を有する患者数を要約した。

ECOG PS について、ベースラインの各 Grade の患者数を投与期間中の最も良い Grade 及び最も悪い Grade 別にシフトテーブルに示した。治験中に電子的な症例報告書（eCRF）の AE フォームで報告された腫瘍崩壊症候群（TLS）を有する患者の一覧表（MedDRA 標準検索式［SMQ］の腫瘍崩壊症候群を使用）を報告書の裏付けとなる血液生化学的パラメータとともに示した。

免疫原性

Polyethylene glycol precipitation and acid dissociation assay（PandA 法）を構築、検証し、ヒト血清中 ADA を検出した。治験薬投与前の既存の ADA、投与期間中に増強した ADA：投与前に ADA 陽性で投与期間中に増強した ADA、治療誘発性 ADA：投与前に ADA 陰性で投与期間中に発現した ADA（一過性、持続性、及び判定不能の ADA 反応）を有する患者数（%）を要約した。ADA 反応の評価項目は以下のとおりとした：

- ADA 陽性患者：ADA 観察期間中のいずれかの時点に、少なくとも 1 つの治験薬投与前に ADA 陰性で投与期間中に発現した ADA 陽性又は治験薬投与前に ADA 陽性で投与期間中に増強した ADA 陽性の検体を有する患者

治験実施計画書の識別コード：TED10893（第 2 相ステージ 2）

- 治験中に発現した ADA 発現率（ADA incidence）：ADA 陽性患者数を ADA 評価可能集団の患者数で除した値
- 治験薬投与の前後のかかわらない ADA 陽性率（ADA prevalence）：治験薬投与前の既存の ADA 又は治験薬投与前に ADA 陰性で投与期間中に発現した ADA を有する患者数を ADA 評価可能集団の患者数で除した値

薬物動態

イサツキシマブのすべての PK パラメータは、算術平均値及び幾何平均値、中央値、標準偏差、変動係数（CV）、5th 及び 95th パーセンタイルの記述統計量を用いて表に示した。さらに、C_{trough} に基づき定常状態の評価を行い、反復投与に伴う血漿中濃度増加の程度を評価した。

イサツキシマブの C_{trough} の要約（患者数、平均値、及び変動係数［CV］の百分率）を来院時別に示した。患者ごとの C_{trough} の一覧表も示した。記述統計量のための C_{trough} は、サイクル 1 では前回の投与開始後 7 日±1 日以内に検体が採取されたもの、及びサイクル 10 までのその後のサイクルでは前回の投与開始後 14 日±3 日以内に検体が採取されたものを用いた。

要約：

集団の特性：

ランダム化され、治験薬の投与を受けた合計 93 名（ISA 群 63 名、ISAdex 群 30 名）が全ての投与集団／安全性解析対象集団に含まれた。年齢の中央値は、ISA 群で 67.0 歳（範囲：37～84 歳）及び ISAdex 群で 64.0 歳（範囲：47～79 歳）であったが、65 歳未満の患者の割合は ISAdex 群がより高かった（ISA 群 44.4%、ISAdex 群 53.3%）。ISA 群では、ECOG パフォーマンススコア 0、1、又は 2 がそれぞれ 42.9%、52.4%、及び 4.8%であった。ISAdex 群では、ECOG パフォーマンススコア 0、1、又は 2 がそれぞれ 50.0%、40.0%、及び 10.0%であった。

本集団における疾患特性は、予想されたとおり、ISA 及び ISAdex 群間に顕著な差はほとんど見られなかった。多発性骨髄腫と診断されてから治験薬の初回投与までの期間の中央値は、ISA 群で 5.28 年（範囲：0.7～18.6 年）及び ISAdex 群で 5.83 年（範囲：1.2～23.0 年）であった。初回診断時の国際病期分類（ISS）は、ISA 群の患者において Stage I、Stage II、及び Stage III がそれぞれ 19.0%、28.6%、及び 41.3%であり、残りの 11.1%は不明であった。ISAdex 群の患者では、Stage I、Stage II、及び Stage III がそれぞれ 26.7%、26.7%、及び 30.0%であり、残りの 16.7%は不明であった。

選択基準で規定したとおり、全ての患者が抗癌療法の前治療を受けていた。前治療ライン数の中央値は、ISA 群で 4.0（範囲：2～10）及び ISAdex 群で 4.0（範囲：2～11）であった。5 ライン以上の前治療を受けていた患者は、ISA 群で 26 名（41.3%）及び ISAdex 群で 12 名（40.0%）であった。ISA 群で IMiD が投与されていた 62 名（98.4%）のうち、多くはレナリドミド（84.1%）が投与され、続いてポマリドミド（47.6%）が投与されていた。ISA 群の 1 名は IMiD による前治療を受けていなかった。同様に、ISAdex 群で IMiD が投与されていた 30 名（100%）のうち、多くはレナリドミド（90.0%）が投与され、続いてポマリドミド（60.0%）が投与されていた。ISA 群の 63 名（100%）全ては PI の投与を受け、多くはボルテゾミブ（98.4%）、続いてカルフィルゾミブ（41.3%）の投与を受けていた。同様に、ISAdex 群の 30 名（100%）全てが PI の投与を受け、多くはボルテゾミブ（96.7%）、続いてカルフィルゾミブ（23.3%）の投与を受けていた。ISA 群の 1 名を除く全ての患者に PI と IMiD が投与されていた。ISA 群 62 名（98.4%）のうち、多くはボルテゾミブとレナリドミド（82.5%）、続いてカルフィルゾミブとポマリドミド（28.6%）が投与されていた。同様に、ISAdex 群 30 名（100%）のうち、多くはボルテゾミブとレナリドミド（90%）、続いてカルフィルゾミブとポマリドミド（20.0%）が投与されていた。ISA 群の 2 名（3.2%）及び ISAdex 群の 2 名（6.7%）にはエロツズマブが投与されていた。

治験実施計画書の識別コード：TED10893（第 2 相ステージ 2）

データカットオフ時点で、ISA 群の 44.4%及び ISAdex 群の 36.7%は治験薬の投与を中止していた。治験薬の投与中止の主な理由は、疾患進行（ISA 群 33.3%、ISAdex 群 26.7%）、及び有害事象（ISA 群 7.9%、ISAdex 群 6.7%）であった。ISAdex 群の 1 名（3.3%）は、AE によりデキサメタゾンを早期に中止した。

有効性の結果：該当なし

安全性の結果：

合計 93 名（ISA 群 63 名、ISAdex 群 30 名）が 286 サイクル（ISA 群 185 サイクル、ISAdex 群 101 サイクル）及び 719 回（ISA 群 469 回、ISAdex 群 250 回）のイサツキシマブ投与を受けた。

開始されたサイクル数の中央値は 3.0 サイクル（ISA 群 3.0 サイクル、ISAdex 群 2.5 サイクル）で、曝露期間の中央値は 10.0 週間（ISA 群 10.0 週間、ISAdex 群 9.14 週間）であった。両投与群とも、相対用量強度の中央値は約 100%であった。投与中断は、ISA 及び ISAdex の両投与群で患者の 33.3%に生じ、80%を超える投与中断は初回投与中に見られた。

本治験中、約 80%の患者に 1 件以上の TEAE が認められ、31%の患者には Grade 3 以上の TEAE が 1 件以上認められた。ISA 群では、治験薬との因果関係にかかわらず、TEAE（10%以上、全 Grade）として、注入に伴う反応（41.3%）、呼吸困難（17.5%）、疲労及び頭痛（各 14.3%）、悪心及び悪寒（各 12.7%）、並びに咳嗽、背部痛及び下痢（各 11.1%）が認められた。ISAdex 群では、治験薬との因果関係にかかわらず、TEAE（10%以上、全 Grade）として、注入に伴う反応（43.3%）、咳嗽（16.7%）、呼吸困難、疲労及び不眠症（各 13.3%）並びに悪心（10.0%）が認められた。

Grade 3 以上の治験薬との因果関係が否定できない TEAE の発現割合は、ISAdex 群で高かった（ISA 群 9.5%、ISAdex 群 16.7%）。ISA 群では、治験薬との因果関係が否定できない TEAE（10%以上、全 Grade）として、注入に伴う反応（41.3%）、呼吸困難（14.3%）、悪寒（12.7%）、及び咳嗽（11.1%）が認められた。ISAdex 群では、治験薬との因果関係が否定できない TEAE（10%以上、全 Grade）として、注入に伴う反応（43.3%）、咳嗽（13.3%）、並びに呼吸困難、不眠症及び悪心（各 10.0%）が認められた。ISA 群では、治験薬との因果関係が否定できない TEAE（Grade 3 以上）は、注入に伴う反応（4.8%）、並びに呼吸困難及び悪心（各 1.6%）のみであった。ISAdex 群では、治験薬との因果関係が否定できない TEAE（PT、Grade 3 以上）として報告されたのは注入に伴う反応（6.7%）のみであった。なお、留意すべきこととして、ISAdex 群の 1 名（患者 010893P2S2-724-0004-00702）における 1 件の IR の重症度は、データベース上、Grade 2 ではなく Grade 3 として誤って報告された。したがって、ISAdex 群における Grade 3 の IR の実際の発現割合は 3.3%（1/30 名）である。

治験薬（ISA 群ではイサツキシマブ、ISAdex 群ではイサツキシマブ及びデキサメタゾンの両方）の投与中止に至った TEAE（全 Grade 及び Grade 3 以上）の発現割合は、ISA 群で 7.9%及び ISAdex 群で 10.0%であった。ISA 群において、治験薬の投与中止に至った TEAE の多くは IR（3 名、4.8%）であった。ISAdex 群で治験薬の投与中止に至った TEAE は、肺感染 1 名（3.3%）、発熱性好中球減少症 1 名（3.3%）、及び注入に伴う反応 1 名（3.3%）であった（TEAE により中止した ISAdex 群の 1 名は、データカットオフ日後に最終の投与来院をしたため、投与中止理由を示した表には含めなかった）。

合計 11 名（ISA 群 7 名［11.1%］、ISAdex 群 4 名［13.3%］）の死亡が報告されたが、いずれの死亡も治験薬との因果関係が否定された。投与期間中に合計 6 名（ISA 群 5 名［7.9%］、ISAdex 群 1 名［3.3%］）が死亡し、いずれの死亡も治験薬投与開始から 60 日以内に認められた。ISA 群で死亡した 5 名（7.9%）のうち 4 名は疾患進行により死亡し、1 名は虚血性脳卒中により死亡した。ISAdex 群の 1 名（3.3%）は疾患進行により死亡した。

重篤な TEAE（全 Grade）は、ISA 群で患者の 28.6%及び ISAdex 群で患者の 20.0%に認められた。ISA 群において重篤な TEAE（Grade 3 以上）は、貧血及び疾患進行（各 4.8%）、注入に伴う反応、肺炎、急性腎障害及び骨痛（各 3.2%）、並びに敗血症及び呼吸困難（各 1 名［1.6%］）であった。ISAdex 群に

治験実施計画書の識別コード：TED10893（第 2 相ステージ 2）

おいて重篤な TEAE（Grade 3 以上）は、注入に伴う反応及び敗血症（各 1 名［3.3%］）であった。

IR（全 Grade）の発現割合は、ISA 群で 41.3%及び ISAdex 群で 43.3%であった。両投与群ともに、相対的に多く見られた IR は、Grade 2（ISA 群 30.2%、ISAdex 群 30.0%）及び Grade 3（ISA 群 4.8%、ISAdex 群 6.7%）であった。ISAdex 群において治験薬との因果関係が否定できない TEAE（PT、Grade 3 以上）は注入に伴う反応（6.7%）のみであった。なお、留意すべきこととして、ISAdex 群の 1 名（患者 010893P2S2-724-0004-00702）に見られた 1 件の IR の重症度は、データベース上、Grade 2 ではなく Grade 3 として誤って報告された。したがって、ISAdex 群における Grade 3 の IR の実際の発現割合は 3.3%（1/30 名）である。いずれの投与群においても Grade 4 の IR は報告されなかった。全ての IR は投与群にかかわらず初回投与中に認められた。全ての患者において、IR は発現と同じ日に消失した。

下気道の TEAE は合計 27 名（29.0%）に認められた（Grade 3 以上は 5 名［5.4%］）。21 名（22.6%）には IR に関連した下気道の TEAE（Grade 3 以上は 4 名［4.3%］）が認められたが、8 名（8.6%、Grade 3 以上は 1 名）には IR に関連した下気道の TEAE は認められなかった。IR に関連した気管支痙攣および閉塞が 4 名（4.3%）に発現した（Grade 3 以上は 3 名［3.2%］）。呼吸異常は 16 名（17.2%）に発現し（Grade 3 以上は 2 名［2.2%］）、16 名中 12 名（Grade 3 以上は 1 名）に認められた呼吸異常は IR に関連していた。咳嗽および関連症状は 13 名（14.0%）に発現し（Grade 3 以上はなかった）、13 名中 11 名に認められた咳嗽および関連症状は IR に関連していた。

投与期間中の Grade 3 又は 4 の血液学的異常は、Grade 3（Grade 4 はなかった）の貧血（ISA 群 19.0%、ISAdex 群 10.3%）、Grade 3（Grade 4 はなかった）の白血球減少（ISA 群 11.1%、ISAdex 群 10.3%）、Grade 3～4 の血小板数減少（ISA 群 15.9%、ISAdex 群 13.8%）、Grade 3～4 のリンパ球数減少（ISA 群 25.4%、ISAdex 群 37.9%）、及び好中球数減少（ISA 群 12.7%［Grade 3～4］、ISAdex 群 13.8%［Grade 3 のみ］）であった。全体で、投与期間中に Grade 3 以上の異常が認められた患者の多くには、ベースラインに Grade 1 以上の異常があった。

投与期間中、ISA 群に認められた Grade 3（Grade 4 はなかった）の肝障害は、アルカリホスファターゼ増加（1.7%）及び血中ビリルビン増加（1.6%）であったが、ISAdex 群には Grade 3 又は 4 の肝障害は認められなかった。投与期間中、ISA 群に認められた Grade 3（Grade 4 はなかった）の腎障害はクレアチニン増加（1.6%）であったが、ISAdex 群には Grade 3 又は 4 の腎障害は認められなかった。

免疫原性の結果：

本試験の第 2 相ステージ 2 で投与を受けた 93 名中 91 名で抗イサツキシマブ抗体を測定した。91 名の検体のうち、ISA 群の 1 名（1.1%）にはサイクル 1　Day 15 の治験薬投与前に治療誘発性の ADA 陽性が認められた。その後の検体（サイクル 2 の Day 1）は陰性であったため、当該患者は一過性の陽性反応と判断された。治験中に発現した ADA 発現率（ADA incidence）及び治験薬投与の前後に関わらない ADA 陽性率（ADA prevalence）はいずれも 1.1%と算出された。

本解析時点で、全般的な安全性プロファイルは ISA 及び ISAdex 投与群間で一貫していた。

薬物動態の結果：

母集団 PK 解析は、TED10893 試験の第 1 相、第 2 相ステージ 1、及び第 2 相ステージ 2 の 1 mg/kg 以上の用量で投与を受けた 258 名のデータを用いて実施した。イサツキシマブの PK は中心コンパートメントから線形及び Michaelis-Menten 型の２つの並行する消失過程を有する 2-コンパートメントモデルを用いて記述した。典型的な線形クリアランスは 0.00654 L/h（0.157 L/day）と推定され、中心コンパートメントの典型的な分布容積は 4.58 L であり、線形消失過程における消失半減期は 20.2 日と算出された。曝露パラメータで認められた個体間変動は大きかった。患者の 50%が 38 日（5.5 週間）で定常状態に到達した。PK パラメータは、ISA 及び ISAdex 投与群間で同様であり、デキサメタゾンがイサツキシマブの薬物動態に影響を与えないことを示している。

治験実施計画書の識別コード：TED10893（第 2 相ステージ 2）

結論：

本試験に組み入れられた患者は複数の前治療歴があり、ほとんどの患者で効果のあった治療法を含む多数の治療に対し難治性であった。過去に IMiD 及び PI の投与を受けていた再発又は難治性の多発性骨髄腫患者において、デキサメタゾンの併用又は非併用下でイサツキシマブの忍容性は良好であり、デキサメタゾンの併用はイサツキシマブの安全性又は PK に影響を与えないと考えられた。未完了ではあるが、本解析で認められたイサツキシマブ 申請製法* 製剤の予備的な安全性プロファイルは、イサツキシマブ 製法 I * 製剤を用いて実施された試験の第 1 相及び第 2 相ステージ 1 で報告されたものと一貫していた。

報告書の日付：20■■ 年 ■ 月 ■■ 日

MedDRA ver. 20.1

2.10.2 有害事象

全ての TEAE を表 47 、治験薬との因果関係が否定できない TEAE を表 48 、重篤な TEAE を表 49 、並びに治験薬との因果関係が否定できない重篤な TEAE を表 50 に示す。

表 47 - TED10893 試験の第 2 相ステージ 2 における全ての TEAE（全 Grade 及び Grade 3 以上）ー全ての投与集団／安全性解析対象集団

	Isa (N=63)		IsaDex (N=30)		All (N=93)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3
Any class	50 (79.4)	20 (31.7)	24 (80.0)	9 (30.0)	74 (79.6)	29 (31.2)
感染症および寄生虫症	22 (34.9)	7 (11.1)	7 (23.3)	2 (6.7)	29 (31.2)	9 (9.7)
上咽頭炎	3 (4.8)	0	1 (3.3)	0	4 (4.3)	0
尿路感染	3 (4.8)	1 (1.6)	0	0	3 (3.2)	1 (1.1)
気管支炎	2 (3.2)	1 (1.6)	0	0	2 (2.2)	1 (1.1)
インフルエンザ	1 (1.6)	0	1 (3.3)	0	2 (2.2)	0
肺炎	2 (3.2)	2 (3.2)	0	0	2 (2.2)	2 (2.2)
気道感染	1 (1.6)	0	1 (3.3)	0	2 (2.2)	0
敗血症	1 (1.6)	1 (1.6)	1 (3.3)	1 (3.3)	2 (2.2)	2 (2.2)
副鼻腔炎	2 (3.2)	0	0	0	2 (2.2)	0
歯感染	2 (3.2)	0	0	0	2 (2.2)	0
上気道感染	1 (1.6)	0	1 (3.3)	0	2 (2.2)	0
カンピロバクター胃腸炎	1 (1.6)	1 (1.6)	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)
膀胱炎	1 (1.6)	0	0	0	1 (1.1)	0
耳感染	1 (1.6)	0	0	0	1 (1.1)	0
胃腸炎	0	0	1 (3.3)	0	1 (1.1)	0
サルモネラ菌性胃腸炎	1 (1.6)	0	0	0	1 (1.1)	0
下気道感染	1 (1.6)	1 (1.6)	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)

＊新薬承認情報提供時に置換

	Isa (N=63)		IsaDex (N=30)		All (N=93)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3
肺感染	0	0	1 (3.3)	1 (3.3)	1 (1.1)	1 (1.1)
ライム病	1 (1.6)	0	0	0	1 (1.1)	0
口腔真菌感染	1 (1.6)	0	0	0	1 (1.1)	0
細菌性肺炎	1 (1.6)	1 (1.6)	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)
鼻炎	0	0	1 (3.3)	0	1 (1.1)	0
気管気管支炎	1 (1.6)	0	0	0	1 (1.1)	0
ウイルス性上気道感染	0	0	1 (3.3)	0	1 (1.1)	0
血液およびリンパ系障害	5 (7.9)	4 (6.3)	2 (6.7)	2 (6.7)	7 (7.5)	6 (6.5)
貧血	3 (4.8)	3 (4.8)	0	0	3 (3.2)	3 (3.2)
好中球減少症	3 (4.8)	1 (1.6)	0	0	3 (3.2)	1 (1.1)
血小板減少症	1 (1.6)	1 (1.6)	1 (3.3)	1 (3.3)	2 (2.2)	2 (2.2)
発熱性好中球減少症	0	0	1 (3.3)	1 (3.3)	1 (1.1)	1 (1.1)
白血球減少症	1 (1.6)	1 (1.6)	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)
代謝および栄養障害	5 (7.9)	2 (3.2)	0	0	5 (5.4)	2 (2.2)
食欲減退	3 (4.8)	1 (1.6)	0	0	3 (3.2)	1 (1.1)
脱水	2 (3.2)	0	0	0	2 (2.2)	0
高尿酸血症	1 (1.6)	1 (1.6)	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)
低カリウム血症	1 (1.6)	0	0	0	1 (1.1)	0
低マグネシウム血症	1 (1.6)	0	0	0	1 (1.1)	0
精神障害	7 (11.1)	0	5 (16.7)	1 (3.3)	12 (12.9)	1 (1.1)
不眠症	2 (3.2)	0	4 (13.3)	0	6 (6.5)	0
不安	2 (3.2)	0	0	0	2 (2.2)	0
激越	1 (1.6)	0	0	0	1 (1.1)	0
錯乱状態	1 (1.6)	0	0	0	1 (1.1)	0
気分変化	0	0	1 (3.3)	1 (3.3)	1 (1.1)	1 (1.1)
妄想症	1 (1.6)	0	0	0	1 (1.1)	0
ストレス	1 (1.6)	0	0	0	1 (1.1)	0
神経系障害	16 (25.4)	3 (4.8)	6 (20.0)	1 (3.3)	22 (23.7)	4 (4.3)
頭痛	9 (14.3)	0	2 (6.7)	0	11 (11.8)	0
感覚鈍麻	3 (4.8)	0	0	0	3 (3.2)	0
動作時振戦	0	0	1 (3.3)	0	1 (1.1)	0
浮動性めまい	1 (1.6)	0	0	0	1 (1.1)	0
虚血性脳卒中	1 (1.6)	1 (1.6)	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)
嗜眠	1 (1.6)	0	0	0	1 (1.1)	0
記憶障害	1 (1.6)	0	0	0	1 (1.1)	0
末梢性運動ニューロパチー	1 (1.6)	0	0	0	1 (1.1)	0
末梢性感覚運動ニューロパチー	0	0	1 (3.3)	0	1 (1.1)	0
傾眠	1 (1.6)	1 (1.6)	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)
脊髄圧迫	0	0	1 (3.3)	1 (3.3)	1 (1.1)	1 (1.1)

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	Isa (N=63) All Grades	Isa (N=63) Grade ≥ 3	IsaDex (N=30) All Grades	IsaDex (N=30) Grade ≥ 3	All (N=93) All Grades	All (N=93) Grade ≥ 3
失神	1 (1.6)	1 (1.6)	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)
振戦	0	0	1 (3.3)	0	1 (1.1)	0
眼障害	7 (11.1)	0	1 (3.3)	0	8 (8.6)	0
アレルギー性結膜炎	2 (3.2)	0	0	0	2 (2.2)	0
白内障	1 (1.6)	0	0	0	1 (1.1)	0
結膜出血	0	0	1 (3.3)	0	1 (1.1)	0
複視	1 (1.6)	0	0	0	1 (1.1)	0
眼そう痒症	1 (1.6)	0	0	0	1 (1.1)	0
眼瞼浮腫	1 (1.6)	0	0	0	1 (1.1)	0
流涙増加	1 (1.6)	0	0	0	1 (1.1)	0
心臓障害	3 (4.8)	1 (1.6)	1 (3.3)	0	4 (4.3)	1 (1.1)
頻脈	2 (3.2)	1 (1.6)	1 (3.3)	0	3 (3.2)	1 (1.1)
心房細動	1 (1.6)	0	0	0	1 (1.1)	0
血管障害	6 (9.5)	1 (1.6)	1 (3.3)	1 (3.3)	7 (7.5)	2 (2.2)
潮紅	3 (4.8)	0	0	0	3 (3.2)	0
ほてり	1 (1.6)	0	1 (3.3)	0	2 (2.2)	0
高血圧	0	0	1 (3.3)	1 (3.3)	1 (1.1)	1 (1.1)
低血圧	1 (1.6)	1 (1.6)	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)
血栓性静脈炎	1 (1.6)	0	0	0	1 (1.1)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	25 (39.7)	6 (9.5)	11 (36.7)	1 (3.3)	36 (38.7)	7 (7.5)
呼吸困難	11 (17.5)	1 (1.6)	4 (13.3)	0	15 (16.1)	1 (1.1)
咳嗽	7 (11.1)	0	5 (16.7)	0	12 (12.9)	0
鼻閉	4 (6.3)	0	1 (3.3)	0	5 (5.4)	0
咽喉刺激感	3 (4.8)	0	2 (6.7)	0	5 (5.4)	0
気管支痙攣	3 (4.8)	2 (3.2)	1 (3.3)	1 (3.3)	4 (4.3)	3 (3.2)
鼻出血	3 (4.8)	1 (1.6)	0	0	3 (3.2)	1 (1.1)
鼻そう痒症	1 (1.6)	0	1 (3.3)	0	2 (2.2)	0
アレルギー性鼻炎	1 (1.6)	0	1 (3.3)	0	2 (2.2)	0
鼻漏	1 (1.6)	0	1 (3.3)	0	2 (2.2)	0
発声障害	1 (1.6)	0	0	0	1 (1.1)	0
しゃっくり	1 (1.6)	0	0	0	1 (1.1)	0
鼻浮腫	0	0	1 (3.3)	0	1 (1.1)	0
口腔咽頭痛	0	0	1 (3.3)	0	1 (1.1)	0
咽頭浮腫	1 (1.6)	1 (1.6)	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)
胸水	1 (1.6)	1 (1.6)	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)
湿性咳嗽	1 (1.6)	0	0	0	1 (1.1)	0
副鼻腔うっ血	1 (1.6)	0	0	0	1 (1.1)	0
頻呼吸	1 (1.6)	1 (1.6)	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)
咽喉絞扼感	0	0	1 (3.3)	0	1 (1.1)	0

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	Isa (N=63) All Grades	Isa (N=63) Grade ≥ 3	IsaDex (N=30) All Grades	IsaDex (N=30) Grade ≥ 3	All (N=93) All Grades	All (N=93) Grade ≥ 3
上気道うっ血	0	0	1 (3.3)	0	1 (1.1)	0
上気道咳症候群	1 (1.6)	0	0	0	1 (1.1)	0
胃腸障害	20 (31.7)	2 (3.2)	7 (23.3)	1 (3.3)	27 (29.0)	3 (3.2)
悪心	8 (12.7)	1 (1.6)	3 (10.0)	0	11 (11.8)	1 (1.1)
下痢	7 (11.1)	0	2 (6.7)	0	9 (9.7)	0
嘔吐	6 (9.5)	1 (1.6)	1 (3.3)	0	7 (7.5)	1 (1.1)
便秘	5 (7.9)	0	0	0	5 (5.4)	0
消化不良	2 (3.2)	0	0	0	2 (2.2)	0
胃炎	1 (1.6)	0	1 (3.3)	0	2 (2.2)	0
腹痛	1 (1.6)	0	0	0	1 (1.1)	0
上腹部痛	1 (1.6)	0	0	0	1 (1.1)	0
嚥下障害	0	0	1 (3.3)	0	1 (1.1)	0
歯肉出血	1 (1.6)	0	0	0	1 (1.1)	0
過敏性腸症候群	0	0	1 (3.3)	0	1 (1.1)	0
小腸閉塞	0	0	1 (3.3)	1 (3.3)	1 (1.1)	1 (1.1)
皮膚および皮下組織障害	11 (17.5)	1 (1.6)	4 (13.3)	0	15 (16.1)	1 (1.1)
寝汗	2 (3.2)	0	1 (3.3)	0	3 (3.2)	0
皮膚乾燥	2 (3.2)	0	0	0	2 (2.2)	0
発疹	2 (3.2)	0	0	0	2 (2.2)	0
冷汗	1 (1.6)	1 (1.6)	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)
斑状出血	1 (1.6)	0	0	0	1 (1.1)	0
紅斑	0	0	1 (3.3)	0	1 (1.1)	0
多汗症	0	0	1 (3.3)	0	1 (1.1)	0
そう痒症	1 (1.6)	0	0	0	1 (1.1)	0
全身性そう痒症	1 (1.6)	0	0	0	1 (1.1)	0
乾癬	0	0	1 (3.3)	0	1 (1.1)	0
全身性皮疹	1 (1.6)	0	0	0	1 (1.1)	0
皮膚病変	1 (1.6)	0	0	0	1 (1.1)	0
顔面腫脹	1 (1.6)	0	0	0	1 (1.1)	0
筋骨格系および結合組織障害	21 (33.3)	3 (4.8)	8 (26.7)	1 (3.3)	29 (31.2)	4 (4.3)
背部痛	7 (11.1)	0	2 (6.7)	0	9 (9.7)	0
関節痛	5 (7.9)	0	0	0	5 (5.4)	0
骨痛	4 (6.3)	2 (3.2)	1 (3.3)	0	5 (5.4)	2 (2.2)
筋骨格系胸痛	3 (4.8)	0	2 (6.7)	0	5 (5.4)	0
筋肉痛	4 (6.3)	0	1 (3.3)	1 (3.3)	5 (5.4)	1 (1.1)
四肢痛	3 (4.8)	0	2 (6.7)	0	5 (5.4)	0
筋力低下	2 (3.2)	0	0	0	2 (2.2)	0
筋骨格痛	2 (3.2)	1 (1.6)	0	0	2 (2.2)	1 (1.1)
病的骨折	2 (3.2)	1 (1.6)	0	0	2 (2.2)	1 (1.1)
関節炎	1 (1.6)	0	0	0	1 (1.1)	0

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	Isa (N=63) All Grades	Isa (N=63) Grade ≥ 3	IsaDex (N=30) All Grades	IsaDex (N=30) Grade ≥ 3	All (N=93) All Grades	All (N=93) Grade ≥ 3
外骨腫	1 (1.6)	0	0	0	1 (1.1)	0
鼠径部痛	1 (1.6)	0	0	0	1 (1.1)	0
関節滲出液	1 (1.6)	0	0	0	1 (1.1)	0
関節硬直	0	0	1 (3.3)	0	1 (1.1)	0
筋痙縮	1 (1.6)	0	0	0	1 (1.1)	0
筋骨格硬直	1 (1.6)	0	0	0	1 (1.1)	0
顎痛	1 (1.6)	0	0	0	1 (1.1)	0
脊椎痛	1 (1.6)	0	0	0	1 (1.1)	0
腎および尿路障害	2 (3.2)	2 (3.2)	0	0	2 (2.2)	2 (2.2)
急性腎障害	2 (3.2)	2 (3.2)	0	0	2 (2.2)	2 (2.2)
慢性腎臓病	1 (1.6)	1 (1.6)	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	26 (41.3)	7 (11.1)	10 (33.3)	1 (3.3)	36 (38.7)	8 (8.6)
疲労	9 (14.3)	2 (3.2)	4 (13.3)	0	13 (14.0)	2 (2.2)
悪寒	8 (12.7)	0	1 (3.3)	0	9 (9.7)	0
末梢性浮腫	3 (4.8)	0	2 (6.7)	0	5 (5.4)	0
発熱	4 (6.3)	0	0	0	4 (4.3)	0
無力症	2 (3.2)	0	1 (3.3)	0	3 (3.2)	0
胸痛	2 (3.2)	1 (1.6)	1 (3.3)	0	3 (3.2)	1 (1.1)
疾患進行	3 (4.8)	3 (4.8)	0	0	3 (3.2)	3 (3.2)
インフルエンザ様疾患	1 (1.6)	0	1 (3.3)	0	2 (2.2)	0
倦怠感	1 (1.6)	1 (1.6)	1 (3.3)	0	2 (2.2)	1 (1.1)
疼痛	1 (1.6)	0	1 (3.3)	0	2 (2.2)	0
胸部不快感	0	0	1 (3.3)	0	1 (1.1)	0
歩行障害	1 (1.6)	0	0	0	1 (1.1)	0
全身健康状態低下	1 (1.6)	1 (1.6)	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)
異常高熱	1 (1.6)	1 (1.6)	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)
注入部位刺激感	1 (1.6)	0	0	0	1 (1.1)	0
注射部位紅斑	1 (1.6)	0	0	0	1 (1.1)	0
多臓器機能不全症候群	0	0	1 (3.3)	1 (3.3)	1 (1.1)	1 (1.1)
非心臓性胸痛	1 (1.6)	0	0	0	1 (1.1)	0
末梢腫脹	1 (1.6)	0	0	0	1 (1.1)	0
臨床検査	2 (3.2)	0	1 (3.3)	0	3 (3.2)	0
体重減少	1 (1.6)	0	1 (3.3)	0	2 (2.2)	0
単球数増加	1 (1.6)	0	0	0	1 (1.1)	0
傷害、中毒および処置合併症	27 (42.9)	3 (4.8)	14 (46.7)	2 (6.7)	41 (44.1)	5 (5.4)
注入に伴う反応	26 (41.3)	3 (4.8)	13 (43.3)	2 (6.7)	39 (41.9)	5 (5.4)
転倒	2 (3.2)	0	0	0	2 (2.2)	0
処置による疼痛	1 (1.6)	0	0	0	1 (1.1)	0

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	Isa (N=63) All Grades	Isa (N=63) Grade ≥ 3	IsaDex (N=30) All Grades	IsaDex (N=30) Grade ≥ 3	All (N=93) All Grades	All (N=93) Grade ≥ 3
ストーマ部刺激感	0	0	1 (3.3)	0	1 (1.1)	0
サンバーン	1 (1.6)	0	0	0	1 (1.1)	0

TEAE: Treatment emergent adverse event, SOC: System organ class, PT: Preferred term
MEDDRA 20.1
n (%) = number and percentage of patients with at least one TEAE
Note: Table sorted by SOC internationally agreed order and by decreasing frequency of PT for all grades in All group
Note: the severity of one Infusion related reaction in one of the patients (Patient 010893P2S2-724-0004-00702) in the ISAdex arm was incorrectly reported as Grade 3 instead of Grade 2 in the database. Therefore, the real incidence of Grade 3 IRs in the ISAdex arm is 1/30 patients (3.3%).
PGM=PRODOPS/SAR650984/OVERALL/CTD_2019_IPDMM_JP_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_teae_ted10893p2s2_s_t_j.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_teae_ted10893p2s2_s_t_j_i.rtf (16JAN2019 7:06)

表 48 - TED10893 試験の第 2 相ステージ 2 における治験薬との因果関係が否定できない TEAE（全 Grade 及び Grade 3 以上）－全ての投与集団／安全性解析対象集団

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	Isa (N=63) All Grades	Isa (N=63) Grade ≥ 3	IsaDex (N=30) All Grades	IsaDex (N=30) Grade ≥ 3	All (N=93) All Grades	All (N=93) Grade ≥ 3
Any class	36 (57.1)	6 (9.5)	17 (56.7)	5 (16.7)	53 (57.0)	11 (11.8)
感染症および寄生虫症	2 (3.2)	0	2 (6.7)	1 (3.3)	4 (4.3)	1 (1.1)
インフルエンザ	1 (1.6)	0	0	0	1 (1.1)	0
鼻炎	0	0	1 (3.3)	0	1 (1.1)	0
敗血症	0	0	1 (3.3)	1 (3.3)	1 (1.1)	1 (1.1)
歯感染	1 (1.6)	0	0	0	1 (1.1)	0
血液およびリンパ系障害	2 (3.2)	2 (3.2)	0	0	2 (2.2)	2 (2.2)
貧血	1 (1.6)	1 (1.6)	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)
白血球減少症	1 (1.6)	1 (1.6)	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)
好中球減少症	1 (1.6)	0	0	0	1 (1.1)	0
代謝および栄養障害	1 (1.6)	0	0	0	1 (1.1)	0
食欲減退	1 (1.6)	0	0	0	1 (1.1)	0
精神障害	0	0	4 (13.3)	1 (3.3)	4 (4.3)	1 (1.1)
不眠症	0	0	3 (10.0)	0	3 (3.2)	0
気分変化	0	0	1 (3.3)	1 (3.3)	1 (1.1)	1 (1.1)
神経系障害	6 (9.5)	0	4 (13.3)	0	10 (10.8)	0
頭痛	4 (6.3)	0	2 (6.7)	0	6 (6.5)	0
感覚鈍麻	2 (3.2)	0	0	0	2 (2.2)	0

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	Isa (N=63) All Grades	 Grade ≥ 3	IsaDex (N=30) All Grades	 Grade ≥ 3	All (N=93) All Grades	 Grade ≥ 3
動作時振戦	0	0	1 (3.3)	0	1 (1.1)	0
振戦	0	0	1 (3.3)	0	1 (1.1)	0
眼障害	4 (6.3)	0	0	0	4 (4.3)	0
アレルギー性結膜炎	1 (1.6)	0	0	0	1 (1.1)	0
眼そう痒症	1 (1.6)	0	0	0	1 (1.1)	0
眼瞼浮腫	1 (1.6)	0	0	0	1 (1.1)	0
流涙増加	1 (1.6)	0	0	0	1 (1.1)	0
心臓障害	0	0	1 (3.3)	0	1 (1.1)	0
頻脈	0	0	1 (3.3)	0	1 (1.1)	0
血管障害	5 (7.9)	0	1 (3.3)	1 (3.3)	6 (6.5)	1 (1.1)
潮紅	3 (4.8)	0	0	0	3 (3.2)	0
ほてり	1 (1.6)	0	1 (3.3)	0	2 (2.2)	0
高血圧	0	0	1 (3.3)	1 (3.3)	1 (1.1)	1 (1.1)
血栓性静脈炎	1 (1.6)	0	0	0	1 (1.1)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	18 (28.6)	3 (4.8)	9 (30.0)	1 (3.3)	27 (29.0)	4 (4.3)
呼吸困難	9 (14.3)	1 (1.6)	3 (10.0)	0	12 (12.9)	1 (1.1)
咳嗽	7 (11.1)	0	4 (13.3)	0	11 (11.8)	0
咽喉刺激感	3 (4.8)	0	2 (6.7)	0	5 (5.4)	0
気管支痙攣	3 (4.8)	2 (3.2)	1 (3.3)	1 (3.3)	4 (4.3)	3 (3.2)
鼻閉	3 (4.8)	0	1 (3.3)	0	4 (4.3)	0
鼻そう痒症	1 (1.6)	0	1 (3.3)	0	2 (2.2)	0
鼻漏	1 (1.6)	0	1 (3.3)	0	2 (2.2)	0
鼻浮腫	0	0	1 (3.3)	0	1 (1.1)	0
咽頭浮腫	1 (1.6)	1 (1.6)	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)
アレルギー性鼻炎	0	0	1 (3.3)	0	1 (1.1)	0
咽喉絞扼感	0	0	1 (3.3)	0	1 (1.1)	0
上気道うっ血	0	0	1 (3.3)	0	1 (1.1)	0
胃腸障害	5 (7.9)	1 (1.6)	4 (13.3)	0	9 (9.7)	1 (1.1)
悪心	5 (7.9)	1 (1.6)	3 (10.0)	0	8 (8.6)	1 (1.1)
嘔吐	2 (3.2)	0	1 (3.3)	0	3 (3.2)	0
腹痛	1 (1.6)	0	0	0	1 (1.1)	0
嚥下障害	0	0	1 (3.3)	0	1 (1.1)	0
皮膚および皮下組織障害	4 (6.3)	1 (1.6)	2 (6.7)	0	6 (6.5)	1 (1.1)
冷汗	1 (1.6)	1 (1.6)	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)
紅斑	0	0	1 (3.3)	0	1 (1.1)	0
多汗症	0	0	1 (3.3)	0	1 (1.1)	0
そう痒症	1 (1.6)	0	0	0	1 (1.1)	0

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	Isa (N=63) All Grades	Isa (N=63) Grade ≥ 3	IsaDex (N=30) All Grades	IsaDex (N=30) Grade ≥ 3	All (N=93) All Grades	All (N=93) Grade ≥ 3
全身性そう痒症	1 (1.6)	0	0	0	1 (1.1)	0
発疹	1 (1.6)	0	0	0	1 (1.1)	0
全身性皮疹	1 (1.6)	0	0	0	1 (1.1)	0
筋骨格系および結合組織障害	7 (11.1)	1 (1.6)	1 (3.3)	1 (3.3)	8 (8.6)	2 (2.2)
筋肉痛	3 (4.8)	0	1 (3.3)	1 (3.3)	4 (4.3)	1 (1.1)
関節痛	3 (4.8)	0	0	0	3 (3.2)	0
骨痛	1 (1.6)	1 (1.6)	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)
筋骨格系胸痛	1 (1.6)	0	0	0	1 (1.1)	0
筋骨格硬直	1 (1.6)	0	0	0	1 (1.1)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	14 (22.2)	2 (3.2)	3 (10.0)	0	17 (18.3)	2 (2.2)
悪寒	8 (12.7)	0	1 (3.3)	0	9 (9.7)	0
疲労	3 (4.8)	0	1 (3.3)	0	4 (4.3)	0
発熱	2 (3.2)	0	0	0	2 (2.2)	0
胸部不快感	0	0	1 (3.3)	0	1 (1.1)	0
胸痛	1 (1.6)	1 (1.6)	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)
異常高熱	1 (1.6)	1 (1.6)	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)
注入部位刺激感	1 (1.6)	0	0	0	1 (1.1)	0
注射部位紅斑	1 (1.6)	0	0	0	1 (1.1)	0
倦怠感	0	0	1 (3.3)	0	1 (1.1)	0
非心臓性胸痛	1 (1.6)	0	0	0	1 (1.1)	0
末梢性浮腫	0	0	1 (3.3)	0	1 (1.1)	0
傷害、中毒および処置合併症	26 (41.3)	3 (4.8)	13 (43.3)	2 (6.7)	39 (41.9)	5 (5.4)
注入に伴う反応	26 (41.3)	3 (4.8)	13 (43.3)	2 (6.7)	39 (41.9)	5 (5.4)
処置による疼痛	1 (1.6)	0	0	0	1 (1.1)	0

TEAE: Treatment emergent adverse event, SOC: System organ class, PT: Preferred term
MEDDRA 20.1
n (%) = number and percentage of patients with at least one treatment-related TEAE
Note: Table sorted by SOC internationally agreed order and by decreasing frequency of PT for all grades in All group
Note: the severity of one Infusion related reaction in one of the patients (Patient 010893P2S2-724-0004-00702) in the ISAdex arm was incorrectly reported as Grade 3 instead of Grade 2 in the database. Therefore, the real incidence of Grade 3 IRs in the ISAdex arm is 1/30 patients (3.3%).
PGM=PRODOPS/SAR650984/OVERALL/CTD_2019_IPDMM_JP_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_related_ted10893p2s2_s_t_j.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_related_ted10893p2s2_s_t_j_i.rtf (16JAN2019 6:31)

表 49 - TED10893 試験の第 2 相ステージ 2 における重篤な TEAE（全 Grade 及び Grade 3 以上）ー全ての投与集団／安全性解析対象集団

	Isa (N=63)		IsaDex (N=30)		All (N=93)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3
Any class	18 (28.6)	16 (25.4)	6 (20.0)	6 (20.0)	24 (25.8)	22 (23.7)
感染症および寄生虫症	7 (11.1)	7 (11.1)	2 (6.7)	2 (6.7)	9 (9.7)	9 (9.7)
肺炎	2 (3.2)	2 (3.2)	0	0	2 (2.2)	2 (2.2)
敗血症	1 (1.6)	1 (1.6)	1 (3.3)	1 (3.3)	2 (2.2)	2 (2.2)
気管支炎	1 (1.6)	1 (1.6)	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)
カンピロバクター胃腸炎	1 (1.6)	1 (1.6)	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)
下気道感染	1 (1.6)	1 (1.6)	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)
肺感染	0	0	1 (3.3)	1 (3.3)	1 (1.1)	1 (1.1)
細菌性肺炎	1 (1.6)	1 (1.6)	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)
尿路感染	1 (1.6)	1 (1.6)	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)
血液およびリンパ系障害	3 (4.8)	3 (4.8)	2 (6.7)	2 (6.7)	5 (5.4)	5 (5.4)
貧血	3 (4.8)	3 (4.8)	0	0	3 (3.2)	3 (3.2)
発熱性好中球減少症	0	0	1 (3.3)	1 (3.3)	1 (1.1)	1 (1.1)
血小板減少症	0	0	1 (3.3)	1 (3.3)	1 (1.1)	1 (1.1)
代謝および栄養障害	2 (3.2)	2 (3.2)	0	0	2 (2.2)	2 (2.2)
食欲減退	1 (1.6)	1 (1.6)	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)
高尿酸血症	1 (1.6)	1 (1.6)	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)
神経系障害	2 (3.2)	2 (3.2)	1 (3.3)	1 (3.3)	3 (3.2)	3 (3.2)
虚血性脳卒中	1 (1.6)	1 (1.6)	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)
傾眠	1 (1.6)	1 (1.6)	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)
脊髄圧迫	0	0	1 (3.3)	1 (3.3)	1 (1.1)	1 (1.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (4.8)	3 (4.8)	1 (3.3)	0	4 (4.3)	3 (3.2)
呼吸困難	1 (1.6)	1 (1.6)	1 (3.3)	0	2 (2.2)	1 (1.1)
気管支痙攣	1 (1.6)	1 (1.6)	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)
咽頭浮腫	1 (1.6)	1 (1.6)	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)
胸水	1 (1.6)	1 (1.6)	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)
胃腸障害	1 (1.6)	1 (1.6)	1 (3.3)	1 (3.3)	2 (2.2)	2 (2.2)
小腸閉塞	0	0	1 (3.3)	1 (3.3)	1 (1.1)	1 (1.1)
嘔吐	1 (1.6)	1 (1.6)	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)
筋骨格系および結合組織障害	4 (6.3)	3 (4.8)	0	0	4 (4.3)	3 (3.2)
骨痛	2 (3.2)	2 (3.2)	0	0	2 (2.2)	2 (2.2)
四肢痛	1 (1.6)	0	0	0	1 (1.1)	0
病的骨折	1 (1.6)	1 (1.6)	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)

PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	Isa (N=63)		IsaDex (N=30)		All (N=93)	
	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3
腎および尿路障害	2 (3.2)	2 (3.2)	0	0	2 (2.2)	2 (2.2)
急性腎障害	2 (3.2)	2 (3.2)	0	0	2 (2.2)	2 (2.2)
慢性腎臓病	1 (1.6)	1 (1.6)	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	7 (11.1)	5 (7.9)	1 (3.3)	1 (3.3)	8 (8.6)	6 (6.5)
疾患進行	3 (4.8)	3 (4.8)	0	0	3 (3.2)	3 (3.2)
疲労	1 (1.6)	1 (1.6)	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)
全身健康状態低下	1 (1.6)	1 (1.6)	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)
異常高熱	1 (1.6)	1 (1.6)	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)
倦怠感	1 (1.6)	1 (1.6)	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)
多臓器機能不全症候群	0	0	1 (3.3)	1 (3.3)	1 (1.1)	1 (1.1)
非心臓性胸痛	1 (1.6)	0	0	0	1 (1.1)	0
発熱	1 (1.6)	0	0	0	1 (1.1)	0
傷害、中毒および処置合併症	3 (4.8)	2 (3.2)	1 (3.3)	1 (3.3)	4 (4.3)	3 (3.2)
注入に伴う反応	3 (4.8)	2 (3.2)	1 (3.3)	1 (3.3)	4 (4.3)	3 (3.2)

TEAE: Treatment emergent adverse event, SOC: System organ class, PT: Preferred term
MEDDRA 20.1
n (%) = number and percentage of patients with at least one serious TEAE
Note: Table sorted by SOC internationally agreed order and by decreasing frequency of PT for all grades in All group
PGM=PRODOPS/SAR650984/OVERALL/CTD_2019_IPDMM_JP_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_serious_ted10893p2s2_s_t_j.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_serious_ted10893p2s2_s_t_j_i.rtf (16JAN2019 6:42)

表 50 - TED10893 試験の第 2 相ステージ 2 における治験薬との因果関係が否定できない重篤な TEAE（全 Grade 及び Grade 3 以上）－全ての投与集団／安全性解析対象集団

	Isa (N=63)		IsaDex (N=30)		All (N=93)	
PRIMARY SYSTEM ORGAN CLASS Preferred Term n (%)	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3
Any class	5 (7.9)	4 (6.3)	2 (6.7)	2 (6.7)	7 (7.5)	6 (6.5)
感染症および寄生虫症	0	0	1 (3.3)	1 (3.3)	1 (1.1)	1 (1.1)
敗血症	0	0	1 (3.3)	1 (3.3)	1 (1.1)	1 (1.1)
血液およびリンパ系障害	1 (1.6)	1 (1.6)	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)
貧血	1 (1.6)	1 (1.6)	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (3.2)	2 (3.2)	1 (3.3)	0	3 (3.2)	2 (2.2)
呼吸困難	1 (1.6)	1 (1.6)	1 (3.3)	0	2 (2.2)	1 (1.1)
気管支痙攣	1 (1.6)	1 (1.6)	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)
咽頭浮腫	1 (1.6)	1 (1.6)	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)
筋骨格系および結合組織障害	1 (1.6)	1 (1.6)	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)
骨痛	1 (1.6)	1 (1.6)	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (3.2)	1 (1.6)	0	0	2 (2.2)	1 (1.1)
異常高熱	1 (1.6)	1 (1.6)	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)
非心臓性胸痛	1 (1.6)	0	0	0	1 (1.1)	0
傷害、中毒および処置合併症	3 (4.8)	2 (3.2)	1 (3.3)	1 (3.3)	4 (4.3)	3 (3.2)
注入に伴う反応	3 (4.8)	2 (3.2)	1 (3.3)	1 (3.3)	4 (4.3)	3 (3.2)

TEAE: Treatment emergent adverse event, SOC: System organ class, PT: Preferred term
MEDDRA 20.1
n (%) = number and percentage of patients with at least one serious treatment-related TEAE
Note: Table sorted by SOC internationally agreed order and by decreasing frequency of PT for all grades in All group
PGM=PRODOPS/SAR650984/OVERALL/CTD_2019_IPDMM_JP_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_serrel_ted10893p2s2_s_t_j.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_serrel_ted10893p2s2_s_t_j_i.rtf (16JAN2019 6:52)

2.10.3 個別症例の詳細

死亡、その他の重篤な有害事象、及びその他の重要な有害事象の個別症例の詳細を Module 5.3.5.1-3 TED10893 Phase 2 Stage 2 [15.3.3 Comprehensive list of all patient number/narratives] に示す。