TABLE OF CONTENTS

LIST OF TABLES 4
LIST OF FIGURES 7
略号および用語の定義一覧 8
1. 製品開発の根拠 11
1.1. 作用機序 11
1.2. 申請効能・効果（案） 11
1.3. 多発性骨髄腫 11
1.4. 多発性骨髄腫に対する治療 13
1.4.1. 多発性骨髄腫の診断 13
1.4.2. 初発多発性骨髄腫患者に対する治療 13
1.4.3. 再発または難治性多発性骨髄腫患者に対する治療 13
1.5. 本剤の臨床開発経緯 14
1.6. 臨床データパッケージ 14
1.7. 科学的ガイドラインおよび規制当局の助言 16
1.7.1. 規制当局の助言 16
2. 生物薬剤学に関する概括評価 17
3. 臨床薬理に関する概括評価 17
3.1. 臨床薬物動態 18
3.2. 臨床薬理データに基づく推奨用法・用量 19
3.2.1. 2 段階プライミング投与レジメン（12 mg/32 mg） 19
3.2.2. 標準用量としての 76 mg QW 投与 20
3.2.3. 奏効例に対する Q2W の投与間隔への変更 21
3.3. 臨床薬理データに基づく用量調節のガイドライン 22
3.4. 内因性要因に基づく推奨用法・用量 23
3.5. 外因性要因に基づく推奨用法・用量 23
3.6. 免疫原性 24
4. 有効性の概括評価 24
4.1. 試験の選択および併合解析 27
4.2. 有効性の解析および評価項目 27
4.3. 新型コロナウイルス感染症の有効性評価への影響 28
4.4. 有効性の解析対象集団 28

4.4.1. C1071003 試験コホート A 29
4.4.1.1. 治験参加者の内訳 29
4.4.1.2. 人口統計学的特性，ベースライン特性および抗悪性腫瘍薬による前治療 30
4.4.2. C1071003 試験コホート B 37
4.4.2.1. 治験参加者の内訳 37
4.4.2.2. 人口統計学的特性，ベースライン特性および抗悪性腫瘍薬による前治療 37
4.4.3. C1071001 試験パート 2A（治療歴に BCMA 標的治療がない治験参加者） 38
4.4.3.1. 治験参加者の内訳 38
4.4.3.2. 人口統計学的特性，ベースライン特性および抗悪性腫瘍薬による前治療 38
4.4.4. C1071009 試験パート 1（治療歴に BCMA 標的治療がない治験参加者） 39
4.4.4.1. 治験参加者の内訳 39
4.4.4.2. 人口統計学的特性，ベースライン特性および抗悪性腫瘍薬による前治療 39
4.5. 有効性の結果 39
4.5.1. C1071003 試験コホート A 39
4.5.1.1. BICR 評価による奏効率（主要評価項目） 40
4.5.1.2. 完全奏効率 41
4.5.1.3. 奏効期間 41
4.5.1.4. 完全奏効期間 44
4.5.1.5. 奏効までの期間 44
4.5.1.6. 無増悪生存期間 46
4.5.1.7. 全生存期間 46
4.5.1.8. 中央測定機関で測定した微小残存病変の陰性率 47
4.5.1.9. 週 1 回投与から 2 週に 1 回投与への投与間隔の変更 47
4.5.1.10. C1071003 試験コホート A の探索的評価項目 47
4.5.2. C1071003 試験コホート B 48
4.5.3. C1071001 試験パート 2A 49
4.5.4. C1071009 試験パート 1 50
4.5.5. 治験責任医師評価による奏効率（C1071003 試験，C1071001 試験および C1071009 試験の比較） 51

4.5.6. 部分集団における有効性 52
4.5.6.1. C1071003 試験の部分集団 52
4.5.6.2. 日本人部分解析集団（C1071003 試験） 53
5. 安全性の概括評価 69
5.1. 試験の選択および併合解析 77
5.2. 安全性の解析 80
5.3. 治験参加者の内訳および曝露状況 81
5.4. 人口統計学的特性およびベースライン特性 88
5.5. 安全性の結果 91
5.5.1. 有害事象の発現割合 91
5.5.2. 主な有害事象 97
5.5.2.1. 週 1 回投与および 2 週に 1 回投与における有害事象の比較 107
5.5.3. 死亡 108
5.5.4. 重篤な有害事象 113
5.5.5. 用量調節に至った有害事象 118
5.5.5.1. 治験薬の投与中止に至った有害事象 118
5.5.5.2. 治験薬の投与中断または減量に至った有害事象 119
5.5.6. 特に注目すべき有害事象 121
5.5.6.1. サイトカイン放出症候群 121
5.5.6.2. 免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群およびその他の神経学的有害事象 131
5.5.6.3. 末梢性ニューロパチー 136
5.5.7. その他の臨床的に注目すべき有害事象 140
5.5.7.1. 感染症 140
5.5.7.2. 血球減少症 144
5.5.7.3. 低γグロブリン血症 160
5.5.7.4. 過敏症 161
5.5.7.5. 注射部位反応 162
5.5.7.6. 第 2 原発性悪性疾患 163
5.6. 免疫原性 163
5.6.1. 抗薬物抗体の発生割合 163
5.6.2. 抗薬物抗体の安全性への影響 163

5.7. 安全性への新型コロナウイルス感染症の影響 165
5.8. 薬物有害反応 165
5.9. 臨床検査値の評価 167
5.9.1. 血液学的検査 168
5.9.2. 血液生化学検査 171
5.9.3. 肝機能検査（Hy's Law 基準該当例） 175
5.10. 特別な患者集団および状況下における安全性 176
5.10.1. 内因性要因 176
5.10.2. 外因性要因 177
5.11. 世界における販売経験 179
6. ベネフィットとリスクに関する結論 179
6.1. 治療の背景 179
6.1.1. 疾患または症状 179
6.1.2. 現行の治療 179
6.2. ベネフィット 182
6.3. リスク 183
6.4. ベネフィット・リスク評価 186
7. 参考文献 187

LIST OF TABLES

Table 1. 3 クラス（PI，IMiD，および抗 CD38 mAb）の薬剤の治療歴を有する RRMM 患者を対象とした臨床試験結果 12
Table 2. 臨床データパッケージ 15
Table 3. 臨床試験一覧 15
Table 4. Overview of Efficacy Summaries and Analyses 27
Table 5. Disposition Events Summary - End of Treatment (Safety Analysis Set) (Protocol C1071003) 29
Table 6. Disposition Events Summary - End of Study (Safety Analysis Set) (Protocol C1071003) 30
Table 7. Demographic Characteristics (Safety Analysis Set) (Protocol C1071003) 31
Table 8. Baseline Characteristics (Safety Analysis Set) (Protocol C1071003) 32
Table 9. Prior Anticancer Therapy (Safety Analysis Set) (Protocol C1071003) 35

Table 10. Summary of Best Overall Response by BICR - Cohort A (Safety Analysis Set) (Protocol C1071003) 40
Table 11. Time to Response by BICR - Cohort A (Responders in the Safety Analysis Set) (Protocol C1071003) 45
Table 12. Summary of Best Overall Response by Investigator (All Participants as Treated) 51
Table 13. Disposition Events Summary - End of Treatment (Safety Analysis Set) (Japanese) (Protocol C1071003) 53
Table 14. Disposition Events Summary - End of Study (Safety Analysis Set) (Japanese) (Protocol C1071003) 54
Table 15. Demographic Characteristics (Safety Analysis Set) (Japanese) (Protocol C1071003) 55
Table 16. Baseline Characteristics (Safety Analysis Set) (Japanese) (Protocol C1071003) 56
Table 17. Prior Anticancer Therapy (Safety Analysis Set) (Japanese) (Protocol C1071003) 60
Table 18. Summary of Best Overall Response by BICR (Safety Analysis Set) (Japanese) (Protocol C1071003) 62
Table 19. Summary of Best Overall Response by Investigator (Safety Analysis Set) (Japanese) (Protocol C1071003) 63
Table 20. Summary of Duration of Response (DOR) by BICR (Responders in the Safety Analysis Set) (Japanese) (Protocol C1071003) 64
Table 21. Time to Response by BICR (Responders in the Safety Analysis Set) (Japanese) (Protocol C1071003) 67
Table 22. Progression-free Survival by BICR (Safety Analysis Set) (Japanese) (Protocol C1071003) 68
Table 23. Safety Data Cutoff Dates 70
Table 24. 安全性併合集団の試験ごとの内訳 79
Table 25. Exposure to Treatment (All Participants as Treated) 82
Table 26. Exposure to Treatment - Dose Reduction or Interruptions (All Participants as Treated) 83
Table 27. Exposure to Treatment (All Participants as Treated) (Japanese) 85
Table 28. Exposure to Treatment - Dose Reduction or Interruptions (All Participants as Treated) (Japanese) 87
Table 29. Demographic Characteristics (All Participants as Treated) 88
Table 30. Demographic Characteristics (All Participants as Treated) (Japanese) 90
Table 31. Overview of Treatment-Emergent Adverse Events (All Causalities) (All the Participants as Treated) 92
Table 32. Overview of Treatment-Emergent Adverse Events (Treatment Related) (All Participants as Treated) 93

Table 33. Overview of Treatment-Emergent Adverse Events (All Causalities) (All the Participants as Treated) (Japanese) 95
Table 34. Overview of Treatment-Emergent Adverse Events (Treatment Related) (All Participants as Treated) (Japanese) 96
Table 35. Summary of Most Common Treatment-Emergent Adverse Events (Any Grade in >= 10% or Grade 3/4 in >= 5% or Any Grade 5 Participants in Any Group) by MedDRA Preferred Term (All Causalities) (All Participants as Treated) 99
Table 36. Summary of Most Common Treatment-Emergent Adverse Events (Any Grade in >= 10% or Grade 3/4 in >= 5% or Any Grade 5 Participants in Any Group) by MedDRA Preferred Term (All Causalities) (All Participants as Treated) (Japanese) 104
Table 37. Summary of Death (All Participants as Treated) 109
Table 38. Summary of Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death by MedDRA System Organ Class, Preferred Term (All Causalities) (All Participants as Treated) 110
Table 39. Summary of Death (All Participants as Treated) (Japanese) 112
Table 40. Summary of Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death by MedDRA System Organ Class, Preferred Term (All Causalities) (All Participants as Treated) (Japanese) 113
Table 41. Summary of Most Common Treatment-Emergent Serious Adverse Events >= 2% Participants by MedDRA Preferred Term (All Causalities) (All Participants as Treated) 114
Table 42. Summary of Most Common Treatment-Emergent Serious Adverse Events >= 5% Participants by MedDRA Preferred Term (All Causalities) (All Participants as Treated) (Japanese) 117
Table 43. Overview of Treatment Emergent Adverse Events of Special Interest - CRS (All Causalities) (All Participants as Treated) 122
Table 44. Overview of Treatment Emergent Adverse Events of Special Interest - CRS (All Causalities) (All Participants as Treated) (Japanese) 126
Table 45. Overview of Treatment-Emergent Adverse Events of Special Interest - ICANS (All Causalities) (All Participants as Treated) 133
Table 46. Overview of Treatment-Emergent Adverse Events of Special Interest - Peripheral Neuropathy (All Causalities) (All Participants as Treated) 137
Table 47. Overview of Treatment-Emergent Adverse Events of Special Interest - Peripheral Neuropathy (All Causalities) (All Participants as Treated) (Japanese) 139
Table 48. Overview of Treatment-Emergent Other Adverse Events of Clinical Interest (All Causalities) - Infections (All Participants as Treated) 141
Table 49. Overview of Treatment-Emergent Other Adverse Events of Clinical Interest (All Causalities) - Infections (All Participants as Treated) (Japanese) 143

Table 50. Overview of Treatment-Emergent Other Adverse Events of Clinical Interest - Cytopenias (All Participants as Treated) 145
Table 51. Summary of Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA Preferred Term, and Maximum CTCAE Grade – Cytopenias (All Causalities) (All Participants as Treated Pool 1) 147
Table 52. Summary of Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA Preferred Term, and Maximum CTCAE Grade – Cytopenias (All Causalities) (All Participants as Treated Pool 2) 148
Table 53. Summary of Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA Preferred Term, and Maximum CTCAE Grade – Cytopenias (All Causalities) (All Participants as Treated Pool 3) 150
Table 54. Overview of Treatment-Emergent Other Adverse Events of Clinical Interest - Cytopenias (All Participants as Treated) (Japanese) 152
Table 55. Summary of Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA Preferred Term, and Maximum CTCAE Grade – Cytopenias (All Causalities) (All Participants as Treated) (Japanese) 154
Table 56. Summary of Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA Preferred Term, and Maximum CTCAE Grade – Cytopenias (All Causalities) (All Participants as Treated) (Japanese) 156
Table 57. Summary of Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA Preferred Term, and Maximum CTCAE Grade – Cytopenias (All Causalities) (All Participants as Treated) (Japanese) 158
Table 58. Adverse Drug Reactions in Participants Receiving Elranatamab 165
Table 59. Summary of Elranatamab General Safety in Patient Subgroups (Intrinsic Factors) 177
Table 60. Summary of Elranatamab General Safety in Patient Subgroups (Extrinsic Factors) 178
Table 61. 2 ライン以上の前治療歴を有する RRMM 患者を対象とした臨床試験結果 181

LIST OF FIGURES

Figure 1. Duration of Response by BICR - Cohort A - Swimmer Plot (Responders in the Safety Analysis Set) (Protocol C1071003) 43
Figure 2. Duration of Response by BICR – Cohort A (Responders in the Safety Analysis Set) – Kaplan Meier Plot (Protocol C1071003) 44
Figure 3. Progression-Free Survival by BICR – Cohort A – Kaplan Meier Plot (Safety Analysis Set) (Protocol C1071003) 46

略号および用語の定義一覧

略号・用語	省略していない表現または用語の定義
ADA	anti-drug antibody：抗薬物抗体
ADC	antibody-drug conjugate：抗体薬物複合体
ADR	adverse drug reaction：薬物有害反応
AE	adverse event：有害事象
ALP	alkaline phosphatase：アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase：アラニンアミノトランスフェラーゼ
ASCT	autologous stem cell transplant：自家造血幹細胞移植
AST	aspartate aminotransferase：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ASTCT	American Society for Transplantation and Cellular Therapy：米国移植細胞療法学会
AUC_{tau}	area under the concentration-time curve over dosing interval tau：0 時間から tau 時間までの濃度 - 時間曲線下面積
BCMA	B-cell maturation antigen：B 細胞成熟抗原
BICR	blinded independent central review：独立中央判定
BOR	best overall response：最良総合効果
CAR	chimeric antigen receptor：キメラ抗原受容体
CI	confidence interval：信頼区間
CIOMS	Council for International Organizations of Medical Sciences：国際医学団体協議会
C_{max}	maximum observed concentration：最高濃度
$C_{max, 24}$	C_{max} within the first 24 hours post first dose：初回投与後 24 時間以内の最高濃度
COVID-19	coronavirus disease 2019：新型コロナウイルス感染症
CR	complete response：完全奏効
CrCl	creatinine clearance：クレアチニンクリアランス
CRF	case report form：症例報告書
CRR	complete response rate：完全奏効率
CRS	cytokine release syndrome：サイトカイン放出症候群
C_{trough}	trough concentration：トラフ濃度
CTCAE	common terminology criteria for adverse events：有害事象共通用語規準
CV	coefficient of variation：変動係数
CxDx	Cycle x Day x：第 x サイクル x 日目
DLT	dose-limiting toxicity：用量制限毒性
DOCR	duration of complete response：完全奏効期間
DOR	duration of response：奏効期間
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EMD	extramedullary disease：髄外病変
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
EORTC QLQ-C30	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life of Cancer Patients
EORTC QLQ-MY20	European Organization for Research and Treatment of Cancer Multiple Myeloma
EQ-5D	EuroQol-5 Dimensions
FDA	Food and Drug Administration：米国食品医薬品局
FISH	fluorescent in situ hybridization：蛍光 in situ ハイブリダイゼーション
FLC	free light chain：遊離軽鎖

略号・用語	省略していない表現または用語の定義
HR	hazard ratio：ハザード比
IAP	integrated analysis plan
ICANS	immune cell-associated neurotoxicity syndrome：免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群
Ig	immunoglobulin：免疫グロブリン
IMiD/IMID	immunomodulatory drug：免疫調節薬
IMWG	International Myeloma Working Group
INV	investigator：治験責任医師
ISS	integrated safety summary，International Staging System：国際病期分類
IV	intravenous：静脈内または静脈内投与
IVIG	Intravenous immunoglobulin：静注用免疫グロブリン
LLN	lower limit of normal：基準値下限
mAb	monoclonal antibody：モノクローナル抗体
max	maximum：最大値
mDOR	median duration of response：奏効期間中央値
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities：国際医薬用語集
MHC	major histocompatibility complex：主要組織適合遺伝子複合体
min	minimum：最小値
MM	multiple myeloma：多発性骨髄腫
mOS	median overall survival：全生存期間中央値
mPFS	median progression-free survival：無増悪生存期間中央値
MR	minimal response：最小奏効
MRD	minimal residual disease：微小残存病変
NAb	neutralizing antibody：中和抗体
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCI	National Cancer Institute：米国国立がん研究所
NE	not evaluable：評価不能，not estimable：推定不能
NR	not reported：報告なし
ORR	objective response rate：奏効率
OS	overall survival：全生存期間
PD	pharmacodynamic(s) or progressive disease：薬力学（的）または疾患進行
PFS	progression-free survival：無増悪生存期間
PI	proteasome inhibitor：プロテアソーム阻害薬
PK	pharmacokinetic(s)：薬物動態
PO	per os：経口（投与）
PR	partial response：部分奏効
PS	performance status：パフォーマンスステータス
PT	preferred term：基本語
Q1	first quartile：第 1 四分位数
Q2W	once every 2 weeks：2 週に 1 回
Q3	third quartile：第 3 四分位数
Q4W	once every 4 weeks：4 週に 1 回
QLQ	Quality of Life Questionnaire：生活の質質問票
QoL	quality of life：生活の質
QSP	quantitative systems pharmacology：定量的システム薬理学
QTc	corrected QT interval：補正 QT
QTcF	QTc corrected using Fridericia′s formula：補正 QT（Fridericia 法）

略号・用語	省略していない表現または用語の定義
QW	once every week：週 1 回
RD	relative dose：相対用量
RDI	relative dose intensity：相対用量強度
R-ISS	Revised International Staging System：改訂国際病期分類
RP2D	recommended Phase 2 dose：第 2 相臨床推奨用量
RRMM	relapsed/refractory multiple myeloma：再発または難治性多発性骨髄腫
SAE	serious adverse event：重篤な有害事象
sBCMA	soluble B-cell maturation antigen：可溶性 B 細胞成熟抗原
SC	subcutaneous：皮下または皮下投与
sCR	stringent complete response：厳格な完全奏効
SD	stable disease：安定，standard deviation：標準偏差
SMQ	Standardized MedDRA Queries：MedDRA 標準検索式
SOC	system organ class：器官別大分類
TEAE	treatment-emergent adverse event：治験薬投与期間中に発現した有害事象
T_{max}	time until C_{max} is reached：最高濃度到達時間
TMDD	target-mediated drug disposition：標的介在性薬物消失
TTR	time to response：奏効までの期間
ULN	upper limit of normal：基準値上限
VGPR	very good partial response：最良部分奏効

1. 製品開発の根拠

1.1. 作用機序

エルラナタマブは，B 細胞成熟抗原（BCMA）および CD3 の両方に対して結合するヘテロ二量体ヒト化完全長二重特異性抗体であり，BCMA 結合アームおよび CD3 結合アームならびに修飾ヒト免疫グロブリン（Ig）G2ΔA Fc 領域を有する。エルラナタマブはその作用機序として，本来 T 細胞の活性化に必要となる主要組織適合遺伝子複合体（MHC）クラス I により提示された抗原と T 細胞受容体との相互作用を不要とし，T 細胞に発現した CD3εと骨髄腫細胞に発現した BCMA を直接架橋することで，T 細胞を標的細胞である骨髄腫細胞にリダイレクトする。これにより BCMA を発現した腫瘍を認識し応答する T 細胞のレパートリーが拡充する。

1.2. 申請効能・効果（案）

本申請の効能又は効果（案）は以下のとおりである。

効能又は効果（案）：再発又は難治性の多発性骨髄腫

なお，臨床試験における対象集団を考慮し，効能又は効果に関連する注意に以下を設定する。

- 本剤による治療は，標準的な治療が無効又は治療後に再発した患者を対象とすること。標準的な治療にはプロテアソーム阻害剤，免疫調節薬及び抗 CD38 モノクローナル抗体製剤のそれぞれを少なくとも 1 剤含むこと。

1.3. 多発性骨髄腫

多発性骨髄腫（MM）は，骨髄形質細胞の制御されない増殖を特徴とする B 細胞性造血器悪性腫瘍であり，全世界でのすべての悪性腫瘍の約 1%にあたり，造血器腫瘍の 10%～15%を占める[1]。MM は比較的高齢の集団に発症する疾患であり（初診断時の平均年齢 66 歳），40 歳未満での発症は 2%のみである[2,3]。

全世界では，2020 年に 176,404 例が MM と診断され，117,077 例が MM により死亡したと推定されている[4,5]。米国では，2022 年では 34,470 例（悪性腫瘍全体の 1.8%）が新規に MM と診断され，12,640 例（男性：7090 例，女性：5550 例）（悪性腫瘍全体の 2.1%）が MM により死亡すると推定されている[6]。欧州連合（EU）全体では，MM の粗罹患率は 10,000 人年あたり 0.80 であり、年齢で標準化した罹患率は 10,000 人年あたり 0.75 と報告されている[7]。また，本邦では，2019 年の新規 MM 患者は 7591 例[8]，2021 年の MM による死亡例は 4297 例と報告されている[9]。

過去 20 年間で MM の治療は，化学療法／ステロイドベースの治療から，より幅広い治療域と新しい作用機序を備えた新しい治療に変わり，奏効率（ORR）と奏効の持続性が大幅に向上した。しかし，近年の治療の進歩にもかかわらず，MM は依然として不治の病であり，ほとんどの患者は，最初の治療に反応したとしても，その後進行する。MM 患者の 5 年生存率は約 50%であり，高リスク患者（高齢患者または細胞遺伝学的高リスクの MM の患者）ではさらに低くなる可能性がある[10,11]。

一般的に MM 患者は多くの治療を繰り返し受けることにより，様々な治療アプローチに対して再発または難治性となる。再発または難治性多発性骨髄腫（RRMM）集団を対象として BCMA

を標的とした治療を行った試験では，多くの前治療を受けた患者が含まれており，Trudel らの試験では 57%の患者が 5 ライン以上の治療を受けており [12]，他の試験では前治療のライン数が中央値で 6（範囲：3～18）[13] または 5（範囲：3～18）であった [14]。

より最近の効果の高い治療により，患者のベネフィットは実質的に向上したが，実臨床での検討（3449 例）では，4 年生存率は 75%である [15]。MM 患者の半数以上を占める 65 歳以上の高齢患者 [16] では，65 歳以上 75 歳以下の 4 年生存率は 75%であるが，75 歳超の 4 年生存率は 56%にとどまっている [15]。RRMM 集団の予後は極めて不良であり，プロテアソーム阻害薬（PI）または免疫調節薬（IMiD）を含むレジメンに対して効果が乏しい再発または難治性患者の全生存期間（OS）の中央値はわずか 1.5 年である [17]。さらに，PI，IMiD，および抗 CD38 モノクローナル抗体（mAb）に抵抗性（3 クラス抵抗性）のMM患者の OS 中央値は 12 ヵ月未満である [18]。これら 3 クラスの薬剤の治療歴を有する RRMM 患者を対象とした本邦または海外で承認されている薬剤の臨床試験結果を Table 1 に示す。

Table 1.　3 クラス（PI，IMiD，および抗 CD38 mAb）の薬剤の治療歴を有する RRMM 患者を対象とした臨床試験結果

薬剤	前治療数 中央値（範囲）	ORR	CRR	mDOR ヵ月	mPFS ヵ月	mOS ヵ月
Selinexor＋デキサメタゾン [a] N=122[19]	7 (3-18)	26%	2%	4.4	3.7	8.6
Belantamab mafodotin [a] N=97 [b 20, 21]	7 (3-21)	31%	7%	11	2.9	13.7
イデカブタゲン ビクルユーセル N=128[22]	6 (3-16)	73%	33%	10.7	8.8	19.4
シルタカブタゲン オートルユーセル N=97[23]	6 (4-8)	96.9%	67%	NE (95% CI: 15.9, NE)	NE (95% CI: 16.8, NE)	NE
メルファラン＋デキサメタゾン [a] N=119[24]	5 (2-12)	26%	0%	4.4	3.9	11.2
Teclistamab [a] N=165 [25]	5 (2-14)	63.0%	39.4%	18.4	11.3	18.3

CI 信頼区間; CRR 完全奏効率; mDOR 奏効期間中央値; mOS 全生存期間中央値; mPFS 無増悪生存期間中央値; NE 推定不能; ORR 奏効率
a：本邦未承認
b：承認用量である 2.5 mg/kg コホート

PI，IMiD および抗 CD38 mAb を含む 3 ライン以上の前治療を受けた RRMM 患者を対象としたイデカブタゲン ビクルユーセルの第 2 相試験では，ORR は 73%［95%信頼区間（CI）: 66, 81］であった。同様の患者集団を対象としたシルタカブタゲン オートルユーセルの第 1b/2 相試験では，ORR は 96.9%（95% CI: 91.2, 99.4）であった。

これらのキメラ抗原受容体 T 細胞（CAR-T）は PI，IMiD および抗 CD38 mAb を含む 3 ライン以上の前治療を受けた RRMM 患者に対していずれも高い ORR を示したが，CAR-T を投与できるのは体外での細胞の改変が成功した患者に限られる。また，CAR-T による治療には次の制限がある。

- 目標とする投与細胞数の確保，CAR-T の製造に失敗するリスク

- CAR-T の製造の遅れ
- CAR-T 投与に対する患者の適格性を判断する際に，患者の全身状態，合併症および腫瘍量などが問題となることがある。

これまで述べたように，近年国内または海外で承認された標的治療［抗 CD38 抗体（ダラツムマブ，イサツキシマブ），抗 SLAMF7 抗体（エロツズマブ）および抗 BCMA 抗体薬物複合体（ADC）（belantamab mafodotin，本邦未承認）］および免疫療法（CAR-T 療法など）は，患者の転帰に実質的な改善をもたらしたが，MM は依然として不治の病である。

これらのことから，RRMM の患者には，さらなる治療選択肢が必要である。

1.4. 多発性骨髄腫に対する治療

1.4.1. 多発性骨髄腫の診断

National Comprehensive Cancer Network（NCCN），欧州血液学会および日本血液学会のガイドライン [26,27,28] のいずれにおいても，MM の診断には International Myeloma Working Group（IMWG）の診断基準 [29] を採用しており，これに従った診断が推奨されている。

1.4.2. 初発多発性骨髄腫患者に対する治療

NCCN，欧州血液学会および日本血液学会のガイドラインのいずれにおいても，初発 MM 患者に対する治療は，移植適応の有無によって治療方針が決定する。移植適応の場合，薬物併用投与による導入療法後に自家造血幹細胞移植（ASCT）を実施する。移植後の地固め・維持療法については，日本では未承認適応ではあるものの，いずれのガイドラインにおいてもレナリドミドおよびボルテゾミブまたはそれらにステロイドを加えた治療が推奨されている。移植非適応の患者に対しては，初回治療として薬物併用療法が推奨されている。移植適応患者に対する導入療法および移植非適応患者に対する初回治療に推奨されるレジメンは PI，IMiD または抗 CD38 mAb をベースとしたレジメンであり，各国で承認されている薬剤により若干の差はあるものの，これらのガイドラインで推奨されるレジメンはおおむね同様である。

1.4.3. 再発または難治性多発性骨髄腫患者に対する治療

NCCN，欧州血液学会および日本血液学会のガイドラインのいずれにおいても，RRMM に対して推奨される薬物治療は，PI，IMiD または抗 CD38 mAb をベースとしたレジメンであり，各国で承認されている薬剤により若干の差はあるものの，推奨されるレジメンはおおむね同様である。NCCN のガイドラインでは PI，IMiD および抗 CD38 mAb を含む 4 ライン以上の前治療を受けた患者では，BCMA CAR-T であるイデカブタゲン ビクルユーセル，シルタカブタゲン オートルユーセルおよび BCMA 二重特異性抗体である teclistamab（本邦未承認）が推奨されている。イデカブタゲン ビクルユーセル，シルタカブタゲン オートルユーセルについては，現時点で日本血液学会のガイドラインには掲載されていないものの，今後同様の集団に対して推奨されることが予想される。この他に NCCN のガイドラインでは，belantamab mafodotin および selinexor（いずれも本邦未承認）が同様の背景を有する患者集団に対する治療として推奨されている。

1.5. 本剤の臨床開発経緯

2017 年 11 月より PI，IMiD および抗 CD38 mAb を含む標準治療に対して治療抵抗性の RRMM 患者を対象とした海外第 1 相試験（C1071001 試験）を開始し，皮下（SC）投与コホートでは，最大用量である 1000 μg/kg 週 1 回（QW）投与を含めて用量制限毒性（DLT）は認められなかった。初回投与を 600 μg/kg として 8 日目から 1000 μg/kg 2 週に 1 回（Q2W）投与を検討したパート 1.1 では 1 例に DLT が認められた。最大耐量（MTD）には到達しなかった。用量漸増パートで得られたすべての静脈内投与および SC 投与の濃度 – 時間データに基づく母集団薬物動態解析で体重はエルラナタマブの曝露において臨床的に意味のある共変量ではないと判断したことから，第 2 相臨床推奨用量（RP2D）を 76 mg（1000 μg/kg に相当する固定用量）QW SC 投与に決定した。また，第 2 相試験以降では，サイトカイン放出症候群（CRS）の低減を目的としてプライミング投与を用いることとした。

国内では IMiD，PI および抗 CD38 mAb を含む 3 剤以上の前治療歴を有する RRMM 患者を対象とした第 1 相試験（C1071002 試験）を 2021 年 3 月より開始し，RP2D（1000 μg/kg）QW SC 投与の日本人における安全性および忍容性を確認した。C1071002 試験では，投与 1 日目に 600 μg/kg SC でプライミング投与し，8 日目以降に 1000 μg/kg QW SC 投与とした。本試験で得られたデータから，1000 μg/kg QW SC 投与は日本人患者に対しても忍容性があると判断した。

PI，IMiD および抗 CD38 mAb のそれぞれ少なくとも 1 剤に治療抵抗性の RRMM 患者を対象とした国際共同第 2 相試験（C1071003 試験）を 2021 年 2 月より開始した。国内での治験参加者の登録は 2021 年 8 月から開始した。本試験で対象とする RRMM 患者のうち，前治療歴に BCMA を標的とした治療（ADC および CAR-T）がない患者およびある患者をそれぞれコホート A およびコホート B に組み入れ，これらのコホートで主要評価項目である ORR をそれぞれ独立して評価した。本試験では，試験開始当初に登録した 4 例に対し投与 1 日目に 44 mg SC をプライミング投与し，8 日目以降に 76 mg QW で投与を行ったが，その後 CRS のさらなる低減を目的とした 2 段階プライミング投与レジメン（第 1 サイクル 1 日目に 12 mg，第 1 サイクル 4 日目に 32 mg，第 1 サイクル 8 日目から 76 mg QW を開始）での投与を実施するために治験実施計画書を改訂した。また，QW 投与を少なくとも 6 サイクル受け，IMWG 規準で部分奏効（PR）以上の効果が 2 ヵ月以上持続している場合，投与間隔を QW から Q2W に変更した。

PI，IMiD および抗 CD38 mAb のそれぞれ少なくとも 1 剤に治療抵抗性の RRMM 患者を対象とした国際共同第 1/2 相試験（C1071009）試験を 2021 年 10 月から開始した。本試験では，2 段階プライミング投与の投与量を変更したレジメンでのグレード 2 以上の CRS の発現割合を評価している。

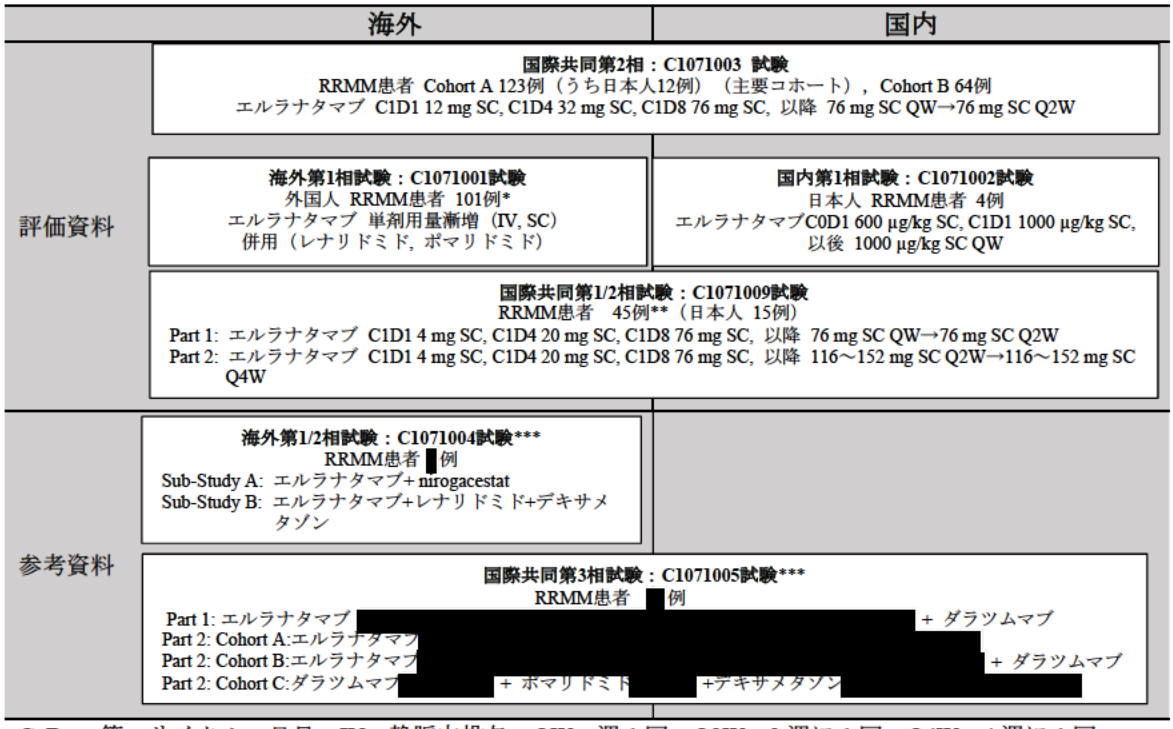
国際共同試験である C1071003 試験コホート A で有効性，本試験全体で安全性が確認できたことから，「再発又は難治性の多発性骨髄腫」を効能又は効果として，承認申請を行うこととした。

1.6. 臨床データパッケージ

本邦での「再発又は難治性の多発性骨髄腫」を効能又は効果とした本剤の臨床データパッケージには、国際共同第 2 相試験（C1071003 試験），海外第 1 相試験（C1071001 試験），国内第 1

相試験（C1071002 試験）および国際共同第 1/2 相試験（C1071009 試験）の 4 試験を評価資料として含めた。臨床データパッケージを Table 2 に，臨床試験一覧を Table 3 に示す。

Table 2.　臨床データパッケージ



CxDx：第 x サイクル x 日目，IV：静脈内投与，QW：週 1 回，Q2W：2 週に 1 回，Q4W：4 週に 1 回，SC：皮下投与，PO：経口投与

* IV コホートの治験参加者，SC コホートで 1000 µg/kg または 76 mg 未満の投与を受けた治験参加者，および他剤併用コホートの治験参加者のデータは安全性の集計には含めなかった。

** Part 2A Dose Level 1 に登録された治験参加者（12 例）は，申請予定の用法及び用量より高い用量が投与されたことから，有効性および安全性の集計には含めなかった。

*** 重篤な有害事象および死亡に関する CIOMS 形式の叙述のみ示す。

Table 3.　臨床試験一覧

試験番号	試験名	患者数	承認申請に用いる評価項目	申請電子データ提出有無
評価資料				
C1071003	プロテアソーム阻害薬，免疫調節薬および抗CD38抗体のそれぞれ少なくとも1剤に対して治療抵抗性のMM患者を対象としたエルラナタマブの単剤投与，非盲検，多施設共同，非無作為化，第2相試験	コホートA：123例（主要コホート） コホートB：64例	有効性 安全性 PK	有
C1071001	再発／難治のMM患者を対象にエルラナタマブの単剤投与および免疫調節薬との併用投与の安全性，PK，PDおよびclinical activityを評価する海外第1相，非盲検試験	101例*	安全性 PK 有効性	有

Table 3.　臨床試験一覧

試験番号	試験名	患者数	承認申請に用いる評価項目	申請電子データ提出有無
C1071002	再発／難治性のMMの日本人患者を対象にB細胞成熟抗原CD3二重特異性抗体 エルラナタマブの単剤投与の安全性およびPKを検討する第1相，非盲検試験	4例	安全性 PK	有
C1071009	RRMM患者を対象としてエルラナタマブ単剤投与の2段階プライミング投与およびロングインターバル投与を検討する非盲検，多施設共同，第1/2相試験	45例**	安全性 PK 有効性	有
参考資料				
C1071004	再発／難治のMM患者を対象にエルラナタマブの単剤投与および抗悪性腫瘍薬との併用投与の安全性および有効性を評価する海外第1/2相，非盲検，アンブレラ試験 Sub Study A：nirogacestatとの併用 Sub Study B：レナリドミドおよびデキサメタゾンとの併用	Sub Study A：[redacted]例 Sub Study B：[redacted]例	安全性***	無
C1071005	レナリドミドおよびプロテアソーム阻害薬を含む1ライン以上の前治療歴を有するRRMM患者を対象としたエルラナタマブ単剤投与およびエルラナタマブとダラツムマブ併用投与の有効性および安全性をダラツムマブ，ポマリドミドおよびデキサメタゾン併用投与と比較する非盲検，3群，多施設共同，無作為化，第3相試験	[redacted]例	安全性***	無

*IV コホートの治験参加者，SC コホートで 1000 µg/kg または 76 mg 未満の投与を受けた治験参加者，および他剤併用コホートの治験参加者のデータは安全性の集計には含めなかった。
** Part 2A Dose Level 1 に登録された治験参加者（12 例）は，申請予定の用法及び用量より高い用量が投与されたことから，有効性および安全性の集計には含めなかった。
*** 重篤な有害事象および死亡に関する CIOMS 形式の叙述のみ示す。

1.7. 科学的ガイドラインおよび規制当局の助言

本申請のデータパッケージに含めたすべての試験は，医薬品の臨床試験の実施基準の原則を遵守した Pfizer Inc.の標準業務手順書に従って実施した。すべての試験は倫理委員会または治験審査委員会の承認を得て実施した。すべての患者の文書同意を得て，試験実施時期に適用されるヘルシンキ宣言に従って試験を実施した。必要な場合，関連する規制当局から試験実施についての承認を得た。また本邦においては，上記に加え，「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令（平成 9 年 3 月 27 日厚生省令第 28 号）」を遵守して実施した。

1.7.1. 規制当局の助言

国内

本邦では，C1071003 試験で得られた良好な臨床成績に基づき，[redacted]ことについて 20[redacted] 年[redacted] 月に医薬品[redacted]

[redacted]相談を行った。相談の結果，相談者が提示する[redacted]ことは可能との助言を得た。

外国での審査状況

米国では本剤に関する申請資料を米国食品医薬品局（FDA）へ順次提出し 2023 年 2 月 17 日に申請が受理され，同年 8 月 14 日に迅速承認を受けた。検証試験として，レナリドミドおよび PI を含む 1～3 ラインの前治療歴を有する RRMM 患者を対象に，エルラナタマブ単剤投与およびエルラナタマブとダラツムマブ・ボルヒアルロニダーゼ　アルファ SC 投与の併用投与の有効性および安全性を評価する第 3 相試験（C1071005 試験）を実施中であり，20[redacted] 年に中間解析および最終解析を予定している。

米国の他，EU，スイス，ブラジル，カナダでも承認を受け，シンガポール，韓国，オーストラリア，台湾，トルコ，イギリス，香港，およびサウジアラビアでも承認申請を行い審査中である（2023 年 12 月 11 日現在）。

2. 生物薬剤学に関する概括評価

エルラナタマブの臨床試験では，主に 2 種類の皮下投与製剤［製剤中有効成分濃度 10 mg/mL（プロセス 1）および 40 mg/mL（プロセス 2）］を使用した。C1071001 試験パート 1 およびパート 1.1 で用いた製剤中有効成分濃度 10 mg/mL の製剤はプロセス 1（Pfizer,[redacted]）により製造された原薬を使用し，C1071001 試験パート 2A，C1071002 試験，C1071003 試験および C1071009 試験で用いられた製剤中有効成分濃度 40 mg/mL の製剤はプロセス 2（Wyeth,[redacted]）により製造された原薬を使用した。市販製剤は製剤中有効成分濃度 40 mg/mL（44 mg/1.1 mL および 76 mg/1.9 mL）の製剤（プロセス 2）であり，ゴム栓およびアルミニウムシールで巻締めされたフリップオフキャップで打栓された 5 mL のガラスバイアルで供給する。

製剤中有効成分濃度が異なる 2 種類の製剤の薬物動態（PK），免疫原性および安全性は類似していた。両製剤の PK，免疫原性および安全性が類似していること，C1071003 試験では市販予定製剤である製剤中有効成分濃度 40 mg/mL の製剤（プロセス 2）を使用したことを踏まえ，開発段階での製造プロセスの変更についての同等性／同質性の評価は不要と判断し，実施しなかった（M2.7.1 項）。

3. 臨床薬理に関する概括評価

エルラナタマブの臨床薬理データ［PK，薬力学（PD）および免疫原性］は，RRMM 患者を対象として安全性および有効性を検討した 4 つの臨床試験（C1071001 試験，C1071002 試験，C1071003 試験および C1071009 試験）から得られた（M2.7.2.1.3 項）。

標的介在性薬物消失（TMDD）モデルに基づく母集団薬物動態解析を実施し，総エルラナタマブ［非結合型および可溶性 B 細胞成熟抗原（sBCMA）結合型］および非結合型エルラナタマブの PK を特徴づけ，内因性および外因性の共変量がエルラナタマブの曝露量に及ぼす影響を評価した（M2.7.2.3.3 項）。また，4 つの臨床試験すべてを対象に，非結合型および総エルラナタマ

ブの曝露量と ORR および特定の安全性評価項目［CRS，好中球減少症，感染症，末梢性ニューロパチーおよび補正 QT（QTc）延長等］の関連性を曝露-反応解析にて評価した。母集団薬物動態解析および曝露-反応解析の結果をそれぞれ M2.7.2.3.3 項および M2.7.2.3.4 項に示す。

臨床薬理学的解析は，申請効能・効果に対するエルラナタマブの推奨用法・用量を裏付けている。

推奨用法・用量

- 2 段階プライミング投与（第 1 日に 12 mg および第 4 日に 32 mg）後に 76 mg を QW SC 投与し，少なくとも 24 週間投与継続後に奏効が認められている場合は，76 mg を Q2W SC 投与する投与スケジュールに変更する。
- 2 回のプライミング投与前および標準用量の初回投与前に，解熱鎮痛剤（アセトアミノフェン等），抗ヒスタミン剤（ジフェンヒドラミン等）および副腎皮質ホルモン剤（デキサメタゾン等）の前投与を行う。

有効性（ORR）および安全性（CRS，好中球減少症，感染症，末梢性ニューロパチーおよび QTc 間隔の延長）に関する曝露-反応解析を含む臨床薬理データの解析結果を以下に要約する。詳細は M2.7.2 項に示す。

3.1. 臨床薬物動態

エルラナタマブ SC 投与時の絶対的バイオアベイラビリティは 56.2%と推定された。エルラナタマブ単回または反復 SC 投与後の T_{max} の中央値は 3～7 日であった。エルラナタマブの初回投与後 24 時間以内の最高濃度（$C_{max, 24h}$）が，Grade を問わない CRS および Grade 2 以上の CRS の発現割合と関連していることが示されたため，本剤の開発では，IV（静脈内）投与と比較して用量補正した非結合型および総エルラナタマブの最高濃度（C_{max}）が低い SC 投与を用いた。

母集団薬物動態解析で推定された非結合型エルラナタマブの中心コンパートメントの分布容積は 4.78 L［変動係数（CV）%：69%］であり，末梢コンパートメントの分布容積は 2.83 L であった。非結合型エルラナタマブの中心コンパートメントの分布容積は血漿容積にほぼ等しい値であり，他の抗体製剤で認められる典型的な PK と同様に，血管外にほとんど移行しないことを示唆している。ヒトにおけるエルラナタマブの主要な排泄経路は，非特異的な異化作用によるものと考えられる。

第 24 週以降，奏効例は Q2W に投与間隔を変更するため，第 24 週ではエルラナタマブの曝露量が最大になると考えられる。76 mg QW SC 投与の第 24 週での総エルラナタマブの 0 時間から tau 時間までの濃度 - 時間曲線下面積（AUC_{tau}）および C_{max} の累積係数の中央値はそれぞれ 8.0 および 4.8 であった（M5.3.3.5 項 PMAR-1353-6.10 項）。また，24 週で 76 mg QW 投与を中止した治験参加者では，エルラナタマブの C_{max} が 50%減少および 97%減少するまでの T_{max} からの期間の中央値（90%予測区間）は，それぞれ 25 日（9.6～70 日）および 130 日（43～275 日）と推定された。

全体集団の非結合型および総エルラナタマブの曝露量は，SC 投与で検討した 6～76 mg の固定用量の範囲でおおむね用量に比例して増加した（母集団薬物動態解析のシミュレーションに基づく線形回帰分析での両対数プロットでの傾きの値は，0.98～1.2）。

総エルラナタマブの曝露量は，ベースラインの sBCMA 濃度にかかわらず，臨床用量範囲でおおむね用量に比例して増加した（線形回帰分析での両対数プロットでの傾きの値は，0.98～1.1）。非結合型エルラナタマブの曝露量は，ベースラインの sBCMA 濃度が高い（90 パーセンタイルを超える）治験参加者を除いて，臨床用量範囲では用量に比例して増加したが（線形回帰分析での両対数プロットでの傾きの値は 1～1.2），ベースラインの sBCMA 濃度が高い治験参加者では，非結合型エルラナタマブの曝露量は用量に比例した増加よりも大きく増加した（線形回帰分析での両対数プロットでの傾きの値は 1.5～1.6）。これはベースラインの sBCMA 濃度が高いと非結合型エルラナタマブの曝露量に潜在的な影響を及ぼす可能性があることを反映している。さらに，ベースラインの sBCMA 濃度が高い治験参加者では，非結合型エルラナタマブの曝露量が低くなる傾向が認められた。

結果は M2.7.2.3.2 項に示す。PK 特性および母集団薬物動態解析の詳細については M5.3.3.5 項 PMAR-1353 に示す。

3.2. 臨床薬理データに基づく推奨用法・用量

3.2.1. 2 段階プライミング投与レジメン（12 mg/32 mg）

PK，PD および安全性データは，前投与および 2 段階プライミング投与（第 1 日に 12 mg，第 4 日に 32 mg）を支持している。プライミング投与レジメンは，(1)実際に観察された Grade を問わない CRS および Grade 2 以上の CRS の発現割合，(2)初回投与量の 12 mg でサイトカイン放出が十分に刺激されていることならびに(3)このレジメンでの CRS の発現時期が予測可能であり，管理可能な CRS のプロファイルを有することを考慮して設定した。このプライミング投与のレジメンは C1071003 試験で実施しており，183 例の治験参加者のデータが利用可能である。

4 つの臨床試験（C1071001 試験，C1071002 試験，C1071003 試験および C1071009 試験）において，CRS のリスクを軽減するための様々なプライミング投与レジメンを評価した。評価したプライミング投与レジメンは，44 mg/76 mg の 1 段階プライミング投与レジメン（前投与ありまたは前投与なし），12 mg/32 mg/76 mg の 2 段階プライミング投与レジメン（前投与あり），および 4 mg/20 mg/76 mg の 2 段階プライミング投与レジメン（前投与あり）である。主要な試験である C1071003 試験で評価する 12 mg/32 mg と 76 mg の 2 段階プライミング投与レジメンは，CRS に関する曝露-反応解析，安全性および PD データに基づいて選択された。

C1071003 試験における 12 mg/32 mg の 2 段階プライミング投与の Grade を問わない CRS の発現割合は 57.9%であり，Grade 1（43.7%），Grade 2（13.7%）または Grade 3（0.5%：1 件）のいずれかであった。12 mg/32 mg の 2 段階プライミング投与レジメンでは，CRS は主に初回投与後（43.2%）または 2 回目投与後（19.1%）に発現しており，CRS の発生時期は予測可能であった。3 回目投与後（7.1%）および 4 回目投与以降（1.6%）ではまれに発現が認められた。エルラナタマブの CRS プロファイルの理解を深めるため，C1071009 試験では 4 mg/20 mg（前投与あり）の 2 段階プライミング投与レジメンも評価した。4 mg/20 mg のプライミング投与レジメンの予備データでは，12 mg/32 mg のプライミング投与レジメンと比較して，全体の CRS 発

現割合は同程度であることが示された（Grade を問わない CRS：64.4%，Grade 1 の CRS：51.1%および Grade 2 の CRS：13.3%）。しかしながら，3 回目以降の投与では，12 mg/32 mg のプライミング投与と比較して 4 mg/20 mg のプライミング投与の方でより多くの CRS が観察され，3 回目の投与における発現割合はそれぞれ 7.1%および 17.8%であり，4 回目以降の投与における発現割合はそれぞれ 1.6%および 15.6%であった。また，CRS が 2 回以上発現した治験参加者は，12 mg/32 mg のプライミング投与と比較して 4 mg/20 mg のプライミング投与の方で多く認められ，発現割合はそれぞれ 13.1%および 22.2%であった。4 mg/20 mg プライミング投与レジメンで観察された CRS プロファイルの変化は，初回のプライミング用量である 4 mg が低いことでプライミングが十分に行われず，2 回目のプライミング投与（20 mg）やそれ以降の投与で CRS の発現が多くなることに起因すると考えられる（M2.7.2.3.6.1 項，Table 31）。

C1071001 試験において，前投与を用いる 44 mg/76 mg の 1 段階プライミング投与コホートでは，前投与を用いないコホートと比較して CRS 持続期間の範囲が短かった。そのため，C1071001 試験のパート 2A，C1071002 試験，C1071003 試験および C1071009 試験では，プライミング投与および初回の標準用量の投与前にデキサメタゾン，アセトアミノフェンおよびジフェンヒドラミンの前投与を行い，推奨投与レジメンの一部に含めることとした。

全体として，CRS に関する曝露-反応解析の結果（M2.7.2.3.4.2.1 項）に加え，12 mg/32 mg のプライミング投与レジメンで認められた Grade を問わない CRS および Grade 2 以上の CRS の発現割合が低いこと，予測可能かつ管理可能な CRS プロファイルならびに得られたサイトカインデータから，このレジメンの妥当性が支持される。

3.2.2. 標準用量としての 76 mg QW 投与

エルラナタマブの推奨標準用量は，76 mg QW 投与であり，2 段階プライミング投与後から開始する。この推奨標準用量は，有効性に関する曝露-反応解析，安全性に関する曝露-反応解析および定量的システム薬理学（QSP）モデルを用いた解析，ならびに臨床試験から得られた有効性および安全性の結果から支持される（M2.7.2.3.6.2 項）。また，母集団薬物動態解析において日本人集団における PK パラメータの分布は外国人集団と大部分が重複しており（M2.7.2.3.2.7.8 項），有効性に関する曝露-反応解析および安全性（CRS，Grade 3 以上の感染症および Grade 3 以上の好中球減少症）に関する曝露-反応解析において人種（アジア人を含む）は有意な共変量でなかった（M2.7.2.3.4.1 項および M2.7.2.3.4.2 項）。

有効性に関する曝露-反応解析により，非結合型および総エルラナタマブの両方で，曝露量が高いほど奏効が得られる可能性が高くなることが示された。総エルラナタマブの曝露量を用いたロジスティック回帰分析では，ベースラインの sBCMA 濃度は奏効が得られる確率と負の相関（すなわち，ベースラインの sBCMA 濃度が高いほど奏効が得られる確率が低くなる）を示した。非結合型エルラナタマブの曝露量は，sBCMA 濃度が高い（100 ng/mL を超える）治験参加者では低いが，これは sBCMA が非結合型エルラナタマブの曝露量を減少させるシンク（無効化）として作用することを示唆している。また，ベースラインの髄外病変（EMD）および 5 ラインを超える治療歴は，奏効が得られる確率に対する有意な共変量であった。このことは，ベースラインの sBCMA の影響を上回る高い薬物曝露量が必要であることを裏付けている。sBCMA は，腫瘍量のサロゲートマーカーであるか，BCMA を標的とする薬剤のデコイとして作用するか，あるいその両方の可能性がある。C1071001 試験のパート 1 の低用量（用量漸増，

215，360 および 600 µg/kg の用量のコホート）で抗腫瘍効果が認められたが（M5.3.3.2 項 C1071001 試験 CSR 5.3 項），これらのコホートの治験参加者では，76 mg または 1000 µg/kg の用量のコホートの治験参加者と比較してベースラインの sBCMA 濃度は低かった。したがって，これら低用量のコホートの治験参加者は，RRMM 患者全体のベースラインの sBCMA 濃度（または腫瘍量）の分布を適切に反映していない可能性がある。76 mg QW の投与レジメンでは，より低い用量と比較して奏効が得られる確率が高く，安全性への影響もないと予想される。また，メカニスティックな QSP モデルに基づくシミュレーションは，76 mg QW 投与レジメンでは，特にベースラインの sBCMA 濃度が高い患者において，より低い用量と比較して有効性が改善されることを支持した（M2.7.2.3.6.2 項および M2.7.2.3.5.1 項）。

好中球減少症（用量調整が必要となる最もよく見られる有害事象），感染症，末梢性ニューロパチーおよび補正 QT（Fridericia 法）（QTcF）延長に関する曝露-反応解析を実施した結果，これらの有害事象とエルラナタマブの曝露量との間に臨床的に意味のある関連性はないことが明らかになった（M2.7.2.3.4.2 項）。曝露量と安全性の関係が比較的平坦であることから，C1071001 試験で認められた有効用量範囲（215～1000 µg/kg）の低用量および 76 mg QW 投与のレジメンで，これらの有害事象が発現する確率は同程度であり，低用量を選択することでこれらの有害事象のリスクが軽減されることはないことが示された。以上のことから，標準用量として 76 mg QW 投与の妥当性が支持されている。

3.2.3. 奏効例に対する Q2W の投与間隔への変更

C1071003 試験では，奏効例については 24 週以降に投与間隔を QW から Q2W に変更した。C1071001 試験でも，一部の奏効例については治療サイクルの後期で Q2W に変更した。その結果，C1071003 試験および C1071001 試験では，Q2W の投与間隔によって奏効が維持される，あるいはより深い奏効が得られるといった臨床的ベネフィットが認められた（4.5.1.9 項，M5.3.3.2 項 C1071001 試験 CSR 5.1.1.2 項および M5.3.5.2 項 C1071003 試験 CSR 5.1.4 項）。また，長期にわたる sBCMA のデータでは，多くの奏効例で非結合型 sBCMA 濃度の急速かつ大幅な減少が認められた。奏効例では腫瘍量が減少しており，シンク（無効化）として作用する sBCMA も低下することから，より低い用量強度（すなわち Q2W）は，達成した奏効を治療後期（初回 QW 投与から 24 週以降）で維持するのに十分である。メカニスティックな QSP モデルに基づくシミュレーションでは，奏効例に対して 24 週後に投与間隔を 76 mg Q2W に変更したとき，投与間隔を変更しないとき（すなわち 76 mg QW を継続投与したとき）と比較して，奏効を維持した患者の割合は同程度であった（M2.7.2.3.5.2 項）。曝露量および Q2W への投与間隔の変更と奏効期間（DOR）との間にはいずれも関連性がないことから，奏効例において少なくとも 24 週間投与継続後に投与間隔を Q2W に変更することが支持される（M2.7.2.3.4.1 項および M2.7.2.3.6.3 項）。

結論として，これらのデータは，少なくとも 24 週間の投与を受け，奏効を維持している治験参加者に対して投与間隔を QW から Q2W に変更することの妥当性を支持している。

安全性への影響

QW 投与から Q2W 投与に変更した治験参加者では，有害事象の発現割合（Grade を問わない有害事象，Grade 3～4 の有害事象，以下同順）は，Q2W 投与への変更後の期間（それぞれ 87.8%，43.2%）では変更前の期間（それぞれ 93.2%，55.4%）と比較して，おおむね低かった

（5.5.2.1 項）。しかし，経時的な有害事象の発現割合の変化を理解するための QW 投与対照群が存在しないことから，これらの結果の解釈には限界がある。

結論として，利用可能な有効性，安全性および臨床薬理（PD および QSP モデルを用いたシミュレーション）データは，少なくとも 24 週間の投与を受け，奏効を維持している治験参加者に対して投与間隔を QW から Q2W に変更することの妥当性を支持している（M2.7.2.3.6.3 項および 5.5.2.1 項）。

3.3. 臨床薬理データに基づく用量調節のガイドライン

エルラナタマブの薬物有害反応（ADR）は，減量よりもむしろ一時的な投与中断により管理されるべきである。これは，(1)有効性に関する曝露-反応関係により 76 mg 投与が奏効を達成する確率を最大化することが示されたこと，および(2)CRS を除くすべての安全性評価項目［好中球減少（投与中断および減量の最も一般的な原因），感染および末梢性ニューロパチーなど］において，安全性に関する曝露-反応関係が平坦であったことに基づくものである。したがって，曝露量と奏効が得られる確率との間に認められた関係（安全性への影響はほとんどない）を考慮すると，ADR を管理するために減量によりエルラナタマブの曝露量を減らすことで，ADR が改善することなく最適な有効性が得られなくなる可能性がある。有害事象の大部分は減量ではなく投与中断によって管理され，有害事象のために減量した治験参加者ではその 38.5%で 76 mg の用量に増量した（M2.7.4.1.2.2 項）。ADR に対処するための投与中断に関するガイドラインは添付文書に記載されるが，通常，患者が投与再開の基準を満たすまでエルラナタマブの投与を中断し，その後 76 mg の用量で治療を再開することが望ましいとされる。これらのガイドラインにより，臨床的ベネフィットを最大限に高めながら，ADR を適切に管理することができる。

M2.7.2.3.6.4.1 項に示すように，投与中断後に再開する場合の投与量について検討を実施した。この検討から，以下の投与再開時の曝露量に応じた用量による投与再開が推奨される：

(1) 投与再開前のエルラナタマブの曝露量［投与再開直前のエルラナタマブの濃度：トラフ濃度（C_{trough}）］が 12 mg 投与後の C_{max} の幾何平均値（すなわち 760 ng/mL）より低い場合，エルラナタマブの曝露量を徐々に増加させるために 12 mg で投与を再開することが推奨される。本指針は，M2.7.2.3.6.4.1 項に記載した $C_{max,\ Days\ 1\text{-}4}$ と Grade を問わない CRS の間の曝露-反応関係を考慮したものである。

(2) 投与再開前のエルラナタマブの曝露量が 32 mg 投与後の C_{max} の幾何平均値（すなわち 3172 ng/mL）より低いが，12 mg 投与後の C_{max} の幾何平均値（すなわち 760 ng/mL）より高いもしくは同程度の場合，エルラナタマブの曝露量を徐々に増加させるために 32 mg で投与を再開し，次回の投与では 76 mg を投与することが推奨される。本指針は，2 回目のプライミング投与後の曝露量と CRS の関係が平坦であるものの，CRS の再発を防ぐための保守的な推奨を提案するものである。

(3) 投与再開前のエルラナタマブの曝露量が 32 mg 投与後の C_{max} の幾何平均値（すなわち 3172 ng/mL）より高いもしくは同程度の場合のみ，76 mg での投与再開が推奨される。本指針は，標準用量の初回投与後の曝露量と CRS の関係が平坦であるものの，CRS の再発を防ぐための保守的な推奨を提案するものである。

これらの推奨および投与中断期間ごとの曝露量に関する母集団薬物動態モデルに基づくシミュレーションの結果（M2.7.2.3.6.4.2 項）を踏まえ，投与中断後にエルラナタマブの投与を再開する場合の用量を以下の表のとおり設定した。

投与中断後に再開する場合の用量

投与中断直前の用量	投与中断期間	処置
12 mg	2週間（14日）以内の投与中断	32 mgで投与を再開する[a]。忍容性が認められた場合は，4日後に76 mgまで増量する[a]。
	2週間（14日）を超える投与中断	12 mgで投与を再開する[a]。その後は推奨用法・用量の投与スケジュールに従う。
32 mg	2週間（14日）以内の投与中断	76 mgで投与を再開する[a]。
	2週間を超え，4週間以内（15日から28日まで）の投与中断	32 mgで投与を再開する[a]。忍容性が認められた場合は，1週間後に76 mgまで増量する[a]。
	4週間（28日）を超える投与中断	12 mgで投与を再開する[a]。その後は推奨用法・用量の投与スケジュールに従う。
76 mg	6週間（42日）以内の投与中断	76 mgで投与を再開する。
	6週間を超え，12週間以内（43日から84日まで）の投与中断	32 mgで投与を再開する[a]。忍容性が認められた場合は，1週間後に76 mgまで増量する。
	12週間（84日）を超える投与中断	12 mgで投与を再開する[a]。その後は推奨用法・用量の投与スケジュールに従う。

a）本剤投与開始前に前投与（解熱鎮痛剤，副腎皮質ホルモン剤及び抗ヒスタミン剤）を行う。

3.4. 内因性要因に基づく推奨用法・用量

RRMM 患者がエルラナタマブを安全に使用するにあたり，年齢，性別，人種，体重，肝機能障害や腎機能障害などに基づく用量調節は不要であり，特別な警告や注意を必要とする部分集団や状況はない。内因性要因が PK，安全性および有効性に与える影響を M2.7.2.3.2.7 項，M2.7.4.5.1 項，M5.3.5.3 項 ISS 9.1.1 項および M2.7.3.3.3 項に要約する。

3.5. 外因性要因に基づく推奨用法・用量

RRMM 患者がエルラナタマブを安全に使用するにあたり，製剤の有効成分濃度や薬物相互作用などの外因性要因に基づく用量調節は不要であり，特別な警告や注意を必要とする部分集団や状況はない。外因性要因が PK および安全性に与える影響を M2.7.2.3.2.8 項，M2.7.4.5.2 項および M5.3.5.3 項 ISS 9.1.2 項に要約する。

3.6. 免疫原性

エルラナタマブの免疫原性は，4 つの臨床試験（C1071001 試験，C1071002 試験，C1071003 試験および C1071009 試験）のデータから，臨床開発の期間を通して十分に特徴づけられた。免疫原性の解析では，以下に述べる 3 つの Pool にまとめた。

- Immunogenicity Pool 1：C1071001 試験の IV コホートのすべての治験参加者（N = 23）
- Immunogenicity Pool 2：C1071001 試験，C1071002 試験，C1071003 試験および C1071009 試験のいずれかの用量で SC 投与されたすべての治験参加者（N = 288）
- Immunogenicity Pool 3：標準用量として 1000 µg/kg または 76 mg の SC 投与に割り付けられたすべての治験参加者（N =264）

試験，用量レベル，投与経路および製剤の有効成分濃度に関わらず，エルラナタマブに対する抗薬物抗体（ADA）の全体的な発現割合は低く，比較的早期に発現し，抗体価は低く，発現は一過性であった。標準用量としてエルラナタマブ 1000 µg/kg または 76 mg 単剤 SC 投与を受けた治験参加者での ADA および中和抗体（NAb）の発現割合は，それぞれ 8.3%（240 例中 20 例）および 4.2%（239 例中 10 例）であった。ADA および NAb の発現時期の中央値は，それぞれ 56.5 日および 53.0 日であった。すべての Pool および測定時点を通して，抗体価は低く（中央値は 300 以下），ADA の抗体価に経時的な傾向は認められず，抗体発現の持続期間は一過性であった。

ADA の発現の有無は，エルラナタマブの曝露量，有効性（ORR）および安全性（CRS，末梢性ニューロパチー，好中球減少症および感染症）に対して有意な共変量ではないことから，ADA はエルラナタマブの PK，有効性および安全性に臨床的に意味のある影響を及ぼさないと考えられる。

要約すると，RRMM 患者での潜在的な免疫原性ならびにエルラナタマブの PK，有効性および安全性に対する ADA の影響が十分に評価された。ADA および NAb の発現割合は低く，ADA がエルラナタマブの PK，有効性および安全性に臨床的に意味のある影響を及ぼすことは確認されていない。したがって，エルラナタマブ投与による免疫原性のリスクは低く，更なる免疫原性のモニタリングは不要である。

エルラナタマブの免疫原性に関する詳細は M2.7.2.4.1 項に示す。

4. 有効性の概括評価

エルラナタマブの全般的な有効性は，成人 RRMM 患者を対象とした重要な臨床試験［C1071003 試験，C1071001 試験（パート 2A）および C1071009 試験（パート 1）］の適切な感度を有する主要評価項目および重要な副次評価項目ならびに部分集団解析の結果から得られ，ベネフィット・リスク評価および規制当局の意思決定を支持するものである。

本項では，主に推奨用法・用量 76 mg QW 投与を割り当てられた治験参加者の有効性データを示す。C1071003 試験コホート A は有効性解析の主要なコホートであり，C1071001 試験パート 2A および C1071009 試験パート 1 の治療歴に BCMA 標的治療がない治験参加者ならびに C1071003 試験コホート B の治療歴に BCMA 標的治療がある治験参加者の有効性の結果が

C1071003 試験コホート A の有効性の結果を支持している。C1071003 試験における独立中央判定（BICR）評価および治験責任医師評価によるすべての有効性の結果ならびに C1071001 試験および C1071009 試験の有効性の結果は各試験の総括報告書に示す（M5.3.5.2 項 C1071003 試験総括報告書 5.1 項，M5.3.3.2 項 C1071001 試験総括報告書 5.1 項，M5.3.3.2 項 C1071009 試験総括報告書 5.1 項）。

有効性の概要

C1071003 試験およびそれを支持する試験で得られたデータ全体から，エルラナタマブが RRMM 患者に対し有効であり，臨床的に意味のある，深くかつ持続する奏効をもたらすことが示された。

主要評価項目の最終解析時点（2022 年 6 月 17 日）の結果を示す（M2.7.3 項 Table 3）。コホート A およびコホート B における初回投与からの追跡期間の中央値はそれぞれ 6.80 ヵ月（範囲：0.23～16.23 ヵ月）および 5.96 ヵ月（範囲：0.33～8.41 ヵ月）であった。いずれのコホートについても帰無仮説が棄却され，真の ORR がそれぞれ 30%および 15%を上回ることが示された。

コホート A

コホート A での BICR 評価による ORR は 61.0%（95% CI: 51.8, 69.6，帰無仮説の ORR 閾値が 30%）で，最良部分奏効（VGPR）以上の奏効は 51.2%，完全奏効（CR）以上の奏効は 20.3%に認められた。

コホート B

コホート B での BICR 評価による ORR は 29.7%（95% CI: 18.9, 42.4，帰無仮説の ORR 閾値が 15%）で，治験参加者の 25.0%に VGPR 以上，4.7%に CR 以上の奏効が認められた。

これ以降はより追跡期間の長い，最後の治験参加者の初回投与から少なくとも 9 ヵ月経過時点（データカットオフ：2022 年 10 月 14 日）の結果に基づき有効性の結果を述べる。

C1071003 試験コホート A（治療歴に BCMA 標的治療がない治験参加者）には，123 例を組み入れ，2021 年 2 月 9 日～2022 年 1 月 7 日に各治験参加者への初回投与を行った。

- 主要な C1071003 試験コホート A において，初回投与からの追跡期間の中央値 10.38 ヵ月（範囲：0.23～20.14 ヵ月）において，統計的に有意かつ臨床的に意味のある IMWG 規準[29]に従った BICR 評価による ORR および持続する奏効を示した。
    - BICR 評価による ORR は 61.0%（95% CI: 51.8, 69.6，帰無仮説の ORR 閾値が 30%）で，治験参加者の 55.3%に VGPR 以上，27.6%に CR 以上の奏効が認められた。
- 主要な C1071003 試験コホート A における副次評価項目は主要評価項目の結果を一貫して支持しており，エルラナタマブによる臨床的なベネフィットが確認された。
    - 重要な副次評価項目である BICR 評価によるベースライン時の EMD 有無別の ORR は，ベースラインにおいて EMD のない治験参加者［71.4%（95% CI: 60.5, 80.8，帰無仮説の ORR 閾値が 38%）］および EMD を有する治験参加者［38.5%（95% CI: 23.4, 55.4，帰無

仮説の ORR 閾値が 12%）］のいずれにおいても統計的に有意かつ臨床的に意味のある ORR を示した。

- 臨床的に重要な部分集団でも臨床的に意味のある ORR が認められた。
- 確定奏効を認めた治験参加者において，エルラナタマブは持続する奏効を示した。奏効を認めた治験参加者の初回投与からの追跡期間の中央値 10.94 ヵ月（範囲：3.61～20.14 ヵ月），初回奏効からの追跡期間の中央値 9.49 ヵ月（範囲：2.40～18.53 ヵ月）において，BICR 評価による DOR の中央値は未到達［95% CI: 12.0 ヵ月, 推定不能（NE）］であった。Kaplan-Meier 法を用いた 9 ヵ月時点での奏効持続確率は 84.4%（95% CI: 72.7, 91.4）であった。
- 奏効は早期に認められた。奏効を認めた治験参加者において，BICR 評価による奏効までの期間（TTR）の中央値は 1.22 ヵ月（範囲：0.89～7.36 ヵ月）であった。
- BICR 評価による無増悪生存期間（PFS）の中央値は未到達（95% CI: 10.4 ヵ月, NE）で，Kaplan-Meier 法を用いた 9 ヵ月時点でのイベントフリー確率は 63.0%（95% CI: 53.2, 71.4）であった。
- データカットオフ時点で OS に関する十分な観察を終えておらず，OS の中央値は未到達（95% CI: NE, NE）であった。治験参加者の 35.0%が死亡した。Kaplan-Meier 法を用いた 9 ヵ月時点での生存確率は，70.3%（95% CI: 61.3, 77.6）であった。
- 厳格な完全奏効（sCR）または CR を認めた治験参加者 34 例のうち，22 例でベースラインクローンが特定され，20 例が微小残存病変（MRD）陰性（検出感度 10^{-5}）であった。sCR または CR を認めた治験参加者（34 例）における MRD 陰性率は 58.8%で，MRD の評価が可能な治験参加者（22 例）における MRD 陰性率は 90.9%であった。
- データカットオフの少なくとも 12 週間前に投与間隔を Q2W 投与に変更し，BICR 評価による奏効を認めた治験参加者（48 例）のうち，45 例（93.8%）で投与間隔の変更から 12 週間以上にわたって奏効を維持またはより深い奏効が認められた。

- 治験責任医師による有効性評価項目の評価は BICR による評価と同様であった。コホート A において，治験責任医師評価による ORR は 57.7%（95% CI: 48.5, 66.6）であった。

C1071001 試験パート 2A および C1071009 試験パート 1 の治療歴に BCMA 標的治療がない治験参加者での結果は C1071003 試験コホート A の結果と同様であった。C1071001 試験パート 2A では，治験責任医師評価による ORR は 75.0%（95% CI: 46.8, 91.1）であった。C1071009 試験パート 1 では，治験責任医師評価による ORR は 54.2%（95% CI: 32.8, 74.4）であった。

C1071003 試験の支持的なコホートであるコホート B（治療歴に BCMA 標的治療がある治験参加者）において，エルラナタマブは統計的に有意かつ臨床的に意味のある IMWG 規準に従った BICR 評価による ORR および持続する奏効を示した。多くの治療歴（過去の抗悪性腫瘍薬による治療ライン数の中央値 7.5 ライン）を有する治験参加者での，初回投与からの追跡期間の中央値 9.22 ヵ月（範囲：0.33～12.32 ヵ月）において，IMWG 規準に従った BICR 評価による ORR は 34.4%（95% CI: 22.9, 47.3，帰無仮説の ORR 閾値が 15%）であった。エルラナタマブは確定

奏効を認めた治験参加者において持続する奏効を示した。奏効を認めた治験参加者で，初回投与からの追跡期間の中央値 10.18 ヵ月（範囲：6.41～12.32 ヵ月），初回奏効からの追跡期間の中央値 8.08 ヵ月（範囲：2.43～11.10 ヵ月）において，BICR 評価による DOR の中央値は未到達（95% CI: NE, NE）であった。奏効を認めた治験参加者において，Kaplan-Meier 法を用いた 9 ヵ月時点での奏効持続確率は 85.1%（95% CI: 60.5, 95.0）であった。

4.1. 試験の選択および併合解析

本申請で有効性データを提示する臨床試験の主な特徴を Table 3 および M2.7.3 項 Table 1 に示す。

C1071003 試験コホート A とその他の試験（C1071001 試験，C1071009 試験および C1071003 試験コホート B）では，プライミング投与レジメン，治験参加者集団，疾患の評価方法（BICR 評価または治験責任医師評価）および追跡期間が異なるため，有効性データの併合解析は行わなかった。

4.2. 有効性の解析および評価項目

有効性データの解析対象集団は，試験に組み入れられ，治験薬の投与を少なくとも 1 回受けたすべての治験参加者からなる「安全性解析対象集団（「All Participants as Treated Set」および「Final Analysis Evaluable Set」と同義）」とした。有効性の解析の詳細は M2.7.3.1.2 項に示す。

各試験の有効性評価項目の解析計画および治験参加者集団の概要を Table 4 に示す。FDA からの指示に従って実施した C1071003 試験の独立した 2 つのコホートの併合解析データについては，各表で「Total」と示す。

すべての試験において有効性の解析は，治療歴に BCMA 標的治療がない治験参加者と治療歴に BCMA 標的治療（ADC または CAR-T 細胞療法）がある治験参加者で別々に実施し，前述のとおり各試験内で両者を併合した解析を実施した。エルラナタマブの包括的な有効性プロファイルを示すため，主要な有効性結果である C1071003 試験コホート A，ならびにそれを支持する C1071001 試験，C1071009 試験および C1071003 試験コホート B について個別に示す。目的とする患者集団における推奨用法・用量および投与経路でのエルラナタマブ使用のベネフィット・リスク評価はこれらのデータによって支持される。C1071003 試験，C1071001 試験および C1071009 試験での有効性データの全体についてはそれぞれの試験の総括報告書に示す。

Table 4. Overview of Efficacy Summaries and Analyses

Efficacy Endpoint	Study C1071003[a] (Pivotal Cohort A [N=123])	Supporting Cohorts		
		C1071003[a] (Cohort B [N=64])	C1071001[b] (Part 2A [N=15])	C1071009[b] (Part 1 [N=33])
Efficacy by BICR per IMWG				
ORR[c]	✓	✓	-	-
CRR[c]	✓	✓	-	-
DOR	✓	✓	-	-
DOCR	✓	✓	-	-

Table 4. Overview of Efficacy Summaries and Analyses

Efficacy Endpoint	Study C1071003[a] (Pivotal Cohort A [N=123])	Supporting Cohorts		
		C1071003[a] (Cohort B [N=64])	C1071001[b] (Part 2A [N=15])	C1071009[b] (Part 1 [N=33])
PFS	✓	✓	-	-
TTR	✓	✓	-	-
Efficacy by Investigator per IMWG				
ORR[c]	✓	✓	✓	✓
CRR[c]	✓	✓	✓	✓
DOR	✓	✓	✓	✓
DOCR	✓	✓	✓	-
PFS	✓	✓	✓	-
TTR	✓	✓	✓	✓
Duration of follow-up	✓	✓	✓	✓
OS[d]	✓	✓	✓	-
MRD negativity rate (central lab) per IMWG[e]	✓	✓	✓	-
Subgroup analysis	✓	-	-	-

a. すべての有効性評価項目の解析はコホート A とコホート B で別々に実施する。
b. 各試験（C1071001 試験パート 2A および C1071009 試験パート 1）において，すべての有効性評価項目の解析は治療歴に BCMA 標的治療がない治験参加者とある治験参加者で別々に実施する。
c. C1071003 試験では，治験実施医療機関で実施した臨床検査データおよび骨髄検査データに加えて治験責任医師および BICR が判定した個々の病変データに基づき，治験責任医師判定および BICR 判定による BOR について IMWG 規準に従いプログラムによりコンピュータアルゴリズムを用いて再評価する。
d. C1071009 試験では，試験中の死亡を解析する。
e. 可能な限り，sCR または CR を認めた治験参加者で解析する。

4.3. 新型コロナウイルス感染症の有効性評価への影響

C1071003 試験，C1071001 試験および C1071009 試験での，新型コロナウイルス感染症（COVID-19）パンデミックに関連した変更による有効性の評価項目の解析への影響は最小限に留まった。詳細は，それぞれ M5.3.5.2 項 C1071003 試験総括報告書 3.8 項，M5.3.3.2 項 C1071001 試験総括報告書 3.8 項，C1071009 試験総括報告書 3.8 項を参照とする。

4.4. 有効性の解析対象集団

特記しない限り，C1071003 試験コホート A およびコホート B，ならびに C1071001 試験パート 2A および C1071009 試験パート 1 の治療歴に BCMA 標的治療がない治験参加者からなる試験対象集団について，以下の項に示す。すべての臨床試験の一覧表を有効性の結果とともに M2.7.3.8 項 Appendix 1 に示す。

3 つの試験の治験参加者の人口統計学的特性およびベースライン疾患特性は，申請効能・効果とする RRMM 患者集団とおおむね一致していた。

4.4.1. C1071003 試験コホート A

C1071003 試験への治験参加者の組み入れを 2022 年 1 月 7 日に完了し，計 187 例を組み入れ，そのうち 123 例をコホート A に組み入れた。データカットオフ（2022 年 10 月 14 日）時点での最後の治験参加者の初回投与から 9 ヵ月以上経過した結果を示す。その他の情報は M5.3.5.2 項 C1071003 試験総括報告書 4 項を参照とする。

4.4.1.1. 治験参加者の内訳

データカットオフ時点で，コホート A では，治験参加者の 42.3%がエルラナタマブの投与を継続中であった。治験参加者の 57.7%が治験薬の投与を中止し，主な投与中止の理由は疾患の進行（35.0%）および有害事象（10.6%）であった（Table 5）。治験参加者の 39.0%が試験を中止し，主な試験中止の理由は死亡（33.3%）であった（Table 6）。

Table 5. Disposition Events Summary - End of Treatment (Safety Analysis Set) (Protocol C1071003)

Number (%) of Participants	Cohort A (N=123) n (%)	Cohort B (N=64) n (%)	Total (N=187) n (%)
Disposition Phase: Treatment			
Participants Entered:	123 (100.0)	64 (100.0)	187 (100.0)
Discontinued	71 (57.7)	46 (71.9)	117 (62.6)
Adverse Event	13 (10.6)	5 (7.8)	18 (9.6)
Death	8 (6.5)	8 (12.5)	16 (8.6)
Lack of Efficacy	3 (2.4)	1 (1.6)	4 (2.1)
Progressive Disease	43 (35.0)	27 (42.2)	70 (37.4)
Withdrawal by Subject	4 (3.3)	4 (6.3)	8 (4.3)
Refused Further Study Procedures	0	1 (1.6)	1 (0.5)
Ongoing	52 (42.3)	18 (28.1)	70 (37.4)

As reported on the disposition CRF page.
Cutoff date is 14OCT2022 for all participants.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 27OCT2022 (15:37) Source Data: adds Table Generation: 02NOV2022 (01:51)
(Database snapshot date : 27Oct2022) Output File: ./IA/C1071003_CSR/adds_s001
Table 14.1.1.2.2 PF-06863135 is for Pfizer internal use.

Table 6. Disposition Events Summary - End of Study (Safety Analysis Set) (Protocol C1071003)

Number (%) of Participants	Cohort A (N=123) n (%)	Cohort B (N=64) n (%)	Total (N=187) n (%)
Discontinued	48 (39.0)	33 (51.6)	81 (43.3)
Death	41 (33.3)	26 (40.6)	67 (35.8)
Withdrawal by Subject	7 (5.7)	7 (10.9)	14 (7.5)
Ongoing	75 (61.0)	31 (48.4)	106 (56.7)

Cutoff date is 14OCT2022 for all participants.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 27OCT2022 (15:37) Source Data: adds Table Generation: 01NOV2022 (04:19)
(Database snapshot date : 27Oct2022) Output File: ./IA/C1071003_CSR/adds_s001_eos
Table 14.1.1.2.3 PF-06863135 is for Pfizer internal use.

4.4.1.2. 人口統計学的特性，ベースライン特性および抗悪性腫瘍薬による前治療

コホート A における，人口統計学的特性，ベースライン特性および抗悪性腫瘍薬による前治療は以下のとおりであった。

- 治験参加者の年齢の中央値は 68 歳（範囲：36～89 歳）で，19.5%が 75 歳以上であった。治験参加者の多くは男性（55.3%）および白人（58.5%）であった（Table 7）。
- MM の初回診断からの期間の中央値は 72.9 ヵ月（範囲：16～228 ヵ月）であった（M5.3.5.2 項 C1071003 試験総括報告書 Table 12）。
- 治験参加者の 65.9%が予後不良の特徴を少なくとも 1 つ有しており，31.7%がベースライン時に BICR 評価による EMD を有し，25.2%が細胞遺伝学的に高リスク，21.1%が骨髄中の形質細胞割合 50%以上，15.4%が改訂国際病期分類（R-ISS）ステージ 3，5.7%が Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）パフォーマンスステータス（PS）2 であった（Table 8）。
- すべての治験参加者が PI，IMiD および抗 CD38 抗体それぞれ少なくとも 1 剤の投与を受けていた。抗悪性腫瘍薬による前治療の治療ライン数の中央値は 5 ライン（範囲：2～22 ライン）で，78.9%が 4 ライン以上の前治療を受けていた。治験参加者の 96.7%は上記 3 クラスの薬剤に治療抵抗性，42.3%は 5 剤に治療抵抗性で，95.9%が直近の治療ラインに対して治療抵抗性であった（Table 9）。

Table 7. Demographic Characteristics (Safety Analysis Set) (Protocol C1071003)

	Cohort A (N=123)	Cohort B (N=64)	Total (N=187)
Age (Years), n (%)			
18 -< 65	43 (35.0)	28 (43.8)	71 (38.0)
≥ 65	80 (65.0)	36 (56.3)	116 (62.0)
≥ 65 -< 75	56 (45.5)	24 (37.5)	80 (42.8)
< 75	99 (80.5)	52 (81.3)	151 (80.7)
≥ 75	24 (19.5)	12 (18.8)	36 (19.3)
Mean (SD)	67.1 (9.45)	65.7 (9.42)	66.6 (9.43)
Q1	63.0	60.5	61.0
Median	68.0	67.0	68.0
Q3	73.0	71.5	73.0
Range	(36, 89)	(41, 84)	(36, 89)
Gender, n (%)			
Male	68 (55.3)	30 (46.9)	98 (52.4)
Female	55 (44.7)	34 (53.1)	89 (47.6)
Race, n (%)			
White	72 (58.5)	44 (68.8)	116 (62.0)
Black or African American	9 (7.3)	2 (3.1)	11 (5.9)
Asian	16 (13.0)	1 (1.6)	17 (9.1)
American Indian or Alaska Native	0	0	0
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0
Multiracial	0	0	0
Unknown	2 (1.6)	1 (1.6)	3 (1.6)
Not reported	24 (19.5)	16 (25.0)	40 (21.4)
Ethnicity, n (%)			
Hispanic or Latino	11 (8.9)	7 (10.9)	18 (9.6)
Not Hispanic or Latino	85 (69.1)	34 (53.1)	119 (63.6)
Not reported	26 (21.1)	22 (34.4)	48 (25.7)
Missing	1 (0.8)	1 (1.6)	2 (1.1)
Geographic Region, n (%)			
North America	58 (47.2)	37 (57.8)	95 (50.8)
Europe	45 (36.6)	26 (40.6)	71 (38.0)

Table 7. Demographic Characteristics (Safety Analysis Set) (Protocol C1071003)

	Cohort A (N=123)	Cohort B (N=64)	Total (N=187)
Asia	12 (9.8)	0	12 (6.4)
Other	8 (6.5)	1 (1.6)	9 (4.8)

Cutoff date is 14OCT2022 for all participants.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 27OCT2022 (15:37) Source Data: adsl Table Generation: 29OCT2022 (22:42)
(Database snapshot date : 27Oct2022) Output File: ./IA/C1071003_CSR/adsl_s001
Table 14.1.2.1 PF-06863135 is for Pfizer internal use.

Table 8. Baseline Characteristics (Safety Analysis Set) (Protocol C1071003)

	Cohort A (N=123)	Cohort B (N=64)	Total (N=187)
ECOG Performance Status, n(%)			
0	45 (36.6)	20 (31.3)	65 (34.8)
1	71 (57.7)	40 (62.5)	111 (59.4)
2	7 (5.7)	4 (6.3)	11 (5.9)
3	0	0	0
Missing	0	0	0
Disease Stage (R-ISS), n(%)			
I	28 (22.8)	11 (17.2)	39 (20.9)
II	68 (55.3)	36 (56.3)	104 (55.6)
III	19 (15.4)	15 (23.4)	34 (18.2)
UNKNOWN	8 (6.5)	2 (3.1)	10 (5.3)
Missing	0	0	0
Cytogenetic Risk, n(%)			
Standard Risk	83 (67.5)	42 (65.6)	125 (66.8)
High-Risk	31 (25.2)	13 (20.3)	44 (23.5)

Table 8. Baseline Characteristics (Safety Analysis Set) (Protocol C1071003)

	Cohort A (N=123)	Cohort B (N=64)	Total (N=187)
Missing	9 (7.3)	9 (14.1)	18 (9.6)
Extramedullary Disease by INV, n(%)			
Yes	38 (30.9)	36 (56.3)	74 (39.6)
Target EMD	25 (20.3)	25 (39.1)	50 (26.7)
non-Target EMD only	13 (10.6)	11 (17.2)	24 (12.8)
Missing	0	0	0
No	85 (69.1)	28 (43.8)	113 (60.4)
Non-target Bone Lesions Only	34 (27.6)	14 (21.9)	48 (25.7)
No Lesion	51 (41.5)	14 (21.9)	65 (34.8)
Missing	0	0	0
Extramedullary Disease by BICR, n(%)			
Yes	39 (31.7)	37 (57.8)	76 (40.6)
Target EMD	37 (30.1)	36 (56.3)	73 (39.0)
non-Target EMD only	2 (1.6)	1 (1.6)	3 (1.6)
Missing	0	0	0
No	84 (68.3)	27 (42.2)	111 (59.4)
Non-target Bone Lesions Only	43 (35.0)	21 (32.8)	64 (34.2)
No Lesion	41 (33.3)	6 (9.4)	47 (25.1)
Missing	0	0	0
Participants with non-target bone lesions only by INV, n(%)			
1-4	25 (20.3)	12 (18.8)	37 (19.8)
5-10	9 (7.3)	2 (3.1)	11 (5.9)
>10	0	0	0
Participants with non-target bone lesions only by BICR, n(%)			
1-4	42 (34.1)	21 (32.8)	63 (33.7)
5-10	1 (0.8)	0	1 (0.5)
>10	0	0	0
Type of Myeloma, n(%)			
IgG	65 (52.8)	41 (64.1)	106 (56.7)
Non-IgG	21 (17.1)	8 (12.5)	29 (15.5)
IgA	20 (16.3)	7 (10.9)	27 (14.4)

Table 8. Baseline Characteristics (Safety Analysis Set) (Protocol C1071003)

	Cohort A (N=123)	Cohort B (N=64)	Total (N=187)
IgD	1 (0.8)	1 (1.6)	2 (1.1)
IgE	0	0	0
IgM	0	0	0
Light chain only	24 (19.5)	10 (15.6)	34 (18.2)
Unknown	13 (10.6)	5 (7.8)	18 (9.6)
Measurable Disease at Baseline, n(%)			
Yes	123 (100.0)	63 (98.4)	186 (99.5)
Type			
Serum M-protein	78 (63.4)	37 (57.8)	115 (61.5)
Urine M-protein	32 (26.0)	17 (26.6)	49 (26.2)
Serum free light chain*	24 (19.5)	16 (25.0)	40 (21.4)
No	0	1 (1.6)	1 (0.5)
Missing	0	0	0
Baseline bone marrow plasma cells, n(%)			
<50%	89 (72.4)	44 (68.8)	133 (71.1)
>=50%	26 (21.1)	11 (17.2)	37 (19.8)
Missing	8 (6.5)	9 (14.1)	17 (9.1)
Renal Function, n(%)			
CrCl <= 60 mL/min	42 (34.1)	23 (35.9)	65 (34.8)
CrCl > 60 mL/min	81 (65.9)	41 (64.1)	122 (65.2)
Missing	0	0	0
Liver Function, n(%)			
Normal	106 (86.2)	49 (76.6)	155 (82.9)
Impaired	17 (13.8)	15 (23.4)	32 (17.1)
Missing	0	0	0
Participants with at least one poor prognosis feature**, n(%)	81 (65.9)	48 (75.0)	129 (69.0)

Table 8. Baseline Characteristics (Safety Analysis Set) (Protocol C1071003)

	Cohort A (N=123)	Cohort B (N=64)	Total (N=187)

Chromosomal abnormalities by FISH and/or Karyotyping.
"High-Risk" if any of the following 3 chromosomal abnormalities in interest is "YES": T(4;14), T(14;16), DEL (17P).
Liver function: Normal = AST and total bilirubin ≤ ULN, Impaired = AST or total bilirubin > ULN (including both AST and total bilirubin >ULN).
Chromosomal abnormalities by FISH and Karyotyping.
* Includes measurable FLC only patients.
Extramedullary disease (EMD) was defined as presence of any plasmacytoma (extramedullary and/or paramedullary) with a soft-tissue component.
** Includes participants who have at least one of the following: ECOG of 2, R-ISS of 3, EMD at baseline by BICR, high cytogenetic risk or bone marrow plasma cell involvement >=50%.
Cutoff date is 14OCT2022 for all participants.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 02NOV2022 (12:42) Source Data: adsl Table Generation: 28NOV2022 (10:38)
(Database snapshot date : 27Oct2022) Output File: ./IA/C1071003_CSR_eff/adsl_s999_01
Table 14.1.2.3 PF-06863135 is for Pfizer internal use.

Table 9. Prior Anticancer Therapy (Safety Analysis Set) (Protocol C1071003)

	Cohort A (N=123)	Cohort B (N=64)	Total (N=187)
Number of Prior Anticancer Therapy Line			
2	5 (4.1)	0	5 (2.7)
3	21 (17.1)	1 (1.6)	22 (11.8)
4	33 (26.8)	5 (7.8)	38 (20.3)
5	22 (17.9)	9 (14.1)	31 (16.6)
6	16 (13.0)	7 (10.9)	23 (12.3)
7	10 (8.1)	10 (15.6)	20 (10.7)
8	4 (3.3)	12 (18.8)	16 (8.6)
9	4 (3.3)	6 (9.4)	10 (5.3)
10	5 (4.1)	4 (6.3)	9 (4.8)
> 10	3 (2.4)	10 (15.6)	13 (7.0)

Table 9. Prior Anticancer Therapy (Safety Analysis Set) (Protocol C1071003)

	Cohort A (N=123)	Cohort B (N=64)	Total (N=187)
1 - 3	26 (21.1)	1 (1.6)	27 (14.4)
4 - 5	55 (44.7)	14 (21.9)	69 (36.9)
> 5	42 (34.1)	49 (76.6)	91 (48.7)
Missing	0	0	0
Mean (SD)	5.2 (2.58)	7.9 (3.03)	6.1 (3.01)
Median (range)	5.0 (2, 22)	7.5 (3, 19)	5.0 (2, 22)
Participants with Prior IMiDs	123 (100.0)	64 (100.0)	187 (100.0)
Lenalidomide	121 (98.4)	62 (96.9)	183 (97.9)
Pomalidomide	100 (81.3)	61 (95.3)	161 (86.1)
Thalidomide	36 (29.3)	18 (28.1)	54 (28.9)
Iberdomide	1 (0.8)	4 (6.3)	5 (2.7)
Other IMiDs	2 (1.6)	2 (3.1)	4 (2.1)
Participants with Prior PI	123 (100.0)	64 (100.0)	187 (100.0)
Bortezomib	119 (96.7)	62 (96.9)	181 (96.8)
Carfilzomib	93 (75.6)	56 (87.5)	149 (79.7)
Ixazomib	30 (24.4)	21 (32.8)	51 (27.3)
Other PI	1 (0.8)	1 (1.6)	2 (1.1)
Participants with Prior Anti-CD38	123 (100.0)	64 (100.0)	187 (100.0)
Daratumumab	113 (91.9)	60 (93.8)	173 (92.5)
Isatuximab	16 (13.0)	15 (23.4)	31 (16.6)
Other anti-CD38	0	1 (1.6)	1 (0.5)
Participants who are Triple-class Exposed [1]	123 (100.0)	64 (100.0)	187 (100.0)
Participants who are Triple-class Refractory [2]	119 (96.7)	62 (96.9)	181 (96.8)
Participants who are Penta-drug Exposed [3]	87 (70.7)	54 (84.4)	141 (75.4)
Participants who are Penta-drug Refractory [4]	52 (42.3)	33 (51.6)	85 (45.5)
Refractory to Last Line of Therapy	118 (95.9)	56 (87.5)	174 (93.0)
Participants with Prior Stem Cell Transplant	87 (70.7)	53 (82.8)	140 (74.9)
Autologous	84 (68.3)	53 (82.8)	137 (73.3)
Allogeneic	7 (5.7)	2 (3.1)	9 (4.8)
Syngeneic	0	0	0
Unknown	0	1 (1.6)	1 (0.5)
Participants with Prior BCMA-targeted therapy	0	64 (100.0)	64 (34.2)
ADC	0	46 (71.9)	46 (24.6)
CAR-T	0	21 (32.8)	21 (11.2)
ADC and CAR-T	0	3 (4.7)	3 (1.6)

Table 9. Prior Anticancer Therapy (Safety Analysis Set) (Protocol C1071003)

	Cohort A (N=123)	Cohort B (N=64)	Total (N=187)
Anti-BCMA Bi-specific	0	1 (1.6)	1 (0.5)

[1] Triple-class exposed refers to having received at least 1 PI, 1 IMID and 1 anti-CD38.

[2] Triple-class refractory refers to refractory to at least 1 PI, 1 IMID and 1 anti-CD38.

[3] Penta-drug exposed refers to having received at least 2 PIs, 2 IMIDs and 1 anti-CD38.

[4] Penta-drug refractory refers to refractory to at least 2 PIs, 2 IMIDs and 1 anti-CD38.

Cutoff date is 14OCT2022 for all participants.

PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 27OCT2022 (15:37) Source Data: adsl Table Generation: 28OCT2022 (09:53) (Database snapshot date : 27Oct2022) Output File: ./IA/C1071003_CSR/adcm_sum_s001

Table 14.1.4.4 PF-06863135 is for Pfizer internal use.

4.4.2. C1071003 試験コホート B

C1071003 試験への治験参加者の組み入れを 2022 年 1 月 7 日に完了し，計 187 例を組み入れ，そのうち 64 例をコホート B に組み入れた。その他の情報は M5.3.5.2 項 C1071003 試験総括報告書 4 項を参照とする。

4.4.2.1. 治験参加者の内訳

データカットオフ時点で，コホート B では，治験参加者の 28.1%がエルラナタマブの投与を継続中であった。治験参加者の 71.9%が治験薬の投与を中止し，主な投与中止の理由は疾患の進行（42.2%）および死亡（12.5%）であった（Table 5）。治験参加者の 51.6%が試験を中止し，主な試験中止の理由は死亡（40.6%）であった（Table 6）。

4.4.2.2. 人口統計学的特性，ベースライン特性および抗悪性腫瘍薬による前治療

- 治験参加者の年齢の中央値は 67 歳（範囲：41～84 歳）で，18.8%が 75 歳以上であった。治験参加者の多くは女性（53.1%）および白人（68.8%）であった（Table 7）。
- MM の初回診断からの期間の中央値は 102.6 ヵ月（範囲：23～219 ヵ月）であった（M5.3.5.2 項 C1071003 試験総括報告書 Table 12）。
- 治験参加者の 75.0%が予後不良の特徴を少なくとも 1 つ有しており，57.8%がベースライン時に BICR 評価による EMD を有し，20.3%が細胞遺伝学的に高リスク，17.2%が骨髄中の形質細胞割合 50%以上，23.4%が R-ISS ステージ 3，6.3%が ECOG PS 2 であった（Table 8）。
- すべての治験参加者が PI，IMiD および抗 CD38 抗体それぞれ少なくとも 1 剤の投与を受けていた。64 例中，21 例（32.8%）に CAR-T 療法による治療歴があり，46 例（71.9%）に ADC の治療歴があった。3 例（4.7%）は CAR-T 細胞療法，ADC のいずれも治療歴があった。抗悪性腫瘍薬による前治療の治療ライン数の中央値は 7.5 ライン（範囲：3～19 ラ

イン）で，治験参加者の 76.6%が 5 ラインを超える前治療を受けていた。治験参加者の 96.9%は上記 3 クラスの薬剤に治療抵抗性，51.6%は 5 剤に治療抵抗性で，87.5%が直近の治療ラインに対して治療抵抗性であった（Table 9）。

前治療の治療ライン数の中央値がコホート A の治験参加者では 5 ライン（範囲：2～22 ライン）であったことと比較して，コホート B の治験参加者の中央値は 7.5 ライン（範囲：3～19 ライン）であり，コホート B の治験参加者はより多く前治療を受けていた。ベースライン時に EMD を有する治験参加者の割合は，コホート A（31.7%）と比較して，コホート B（57.8%）では明らかに高かった。前治療で 5 剤の投与を受けた治験参加者の割合（コホート A 70.7%，コホート B 84.4%）および 5 剤に治療抵抗性の治験参加者の割合（コホート A 42.3%，コホート B 51.6%）はいずれもコホート A と比較してコホート B が高かった。コホート B の治験参加者では，より多くの前治療を受けていることと一致して，初回診断からの期間の中央値はコホート A（72.9 ヵ月）と比較してコホート B（102.6 ヵ月）の方が長かった（M5.3.5.2 項 C1071003 試験総括報告書 Table 12）。

4.4.3. C1071001 試験パート 2A（治療歴に BCMA 標的治療がない治験参加者）

C1071001 試験パート 2A に組み入れられた治験参加者のうち，治療歴に BCMA 標的治療がない治験参加者 12 例からなる集団のデータを以下に示す。C1071001 試験パート 2A のすべての治験参加者集団の結果は M5.3.3.2 項 C1071001 試験総括報告書 4 項に示す。

4.4.3.1. 治験参加者の内訳

データカットオフ時点で，治験参加者の 25.0%がエルラナタマブの投与を継続中であった。治験参加者の 75.0%が治験薬の投与を中止し，主な投与中止の理由は疾患の進行（50.0%）および有害事象（16.7%）であった（M5.3.5.3 項 Efficacy Appendix Table 14.1.1.2.2.1.1）。治験参加者の 50.0%が試験を中止し，試験中止の理由はすべて死亡であった（M5.3.5.3 項 Efficacy Appendix Table 14.1.1.2.3.1.1）。

4.4.3.2. 人口統計学的特性，ベースライン特性および抗悪性腫瘍薬による前治療

- 治験参加者の年齢の中央値は 70 歳（範囲：50～80 歳）で，25.0%が 75 歳以上であった。治験参加者の多くは男性（58.3%）および白人（75.0%）であった（M5.3.5.3 項 Efficacy Appendix Table 14.1.2.1.1.1.1）。

- 治験参加者の多くは R-ISS ステージ 2（50.0%）またはステージ 3（33.3%）で，ECOG PS が 0（16.7%）または 1（66.7%）であった。治験参加者の 16.7%がベースライン時に EMD を有しており，33.3%が細胞遺伝学的に高リスクであった（M5.3.5.3 項 Efficacy Appendix Table 14.1.2.2.2.1.1）。

- すべての治験参加者が PI，IMiD および抗 CD38 抗体それぞれ少なくとも 1 剤の投与を受けていた。抗悪性腫瘍薬による前治療の治療ライン数の中央値は 5 ライン（範囲：3～9 ライン）で，治験参加者の 75.0%は上記 3 クラスの薬剤に治療抵抗性，66.7%は 5 剤に治療抵抗性で，91.7%が直近の治療ラインに対して治療抵抗性であった（M5.3.5.3 項 Efficacy Appendix Table 14.1.4.2.1.1.1）。

4.4.4. C1071009 試験パート 1（治療歴に BCMA 標的治療がない治験参加者）

C1071009 試験パート 1 に組み入れられた治験参加者のうち，治療歴に BCMA 標的治療がない治験参加者 24 例からなる集団のデータを以下に示す。C1071009 試験パート 1 のすべての治験参加者集団の結果は M5.3.3.2 項 C1071009 試験総括報告書 4 項に示す。

4.4.4.1. 治験参加者の内訳

データカットオフ時点で，治験参加者の 54.2%がエルラナタマブの投与を継続中であった。治験参加者の 45.8%が治験薬の投与を中止し，主な投与中止の理由は疾患の進行（16.7%）および有害事象（12.5%）であった（M5.3.5.3 項 Efficacy Appendix Table 14.1.1.2.2.9）。治験参加者の 16.7%が試験を中止し，試験中止の理由はすべて死亡であった（M5.3.5.3 項 Efficacy Appendix Table 14.1.1.2.3.9）。

4.4.4.2. 人口統計学的特性，ベースライン特性および抗悪性腫瘍薬による前治療

- 治験参加者の年齢の中央値は 63 歳（範囲：36～79 歳）で，4.2%が 75 歳以上であった。治験参加者の多くは女性（58.3%）およびアジア人（75.0%）であった（M5.3.5.3 項 Efficacy Appendix Table 14.1.2.1.1.9）。

- 治験参加者の多くは R-ISS ステージ 1（33.3%）またはステージ 2（33.3%）で，ECOG PS が 0（66.7%）または 1（33.3%）であった。治験参加者の 37.5%がベースライン時に EMD を有しており，33.3%が細胞遺伝学的に高リスクであった（M5.3.5.3 項 Efficacy Appendix Table 14.1.2.2.2.9）。

- すべての治験参加者が PI，IMiD および抗 CD38 抗体それぞれ少なくとも 1 剤の投与を受けていた。抗悪性腫瘍薬による前治療の治療ライン数の中央値は 5 ライン（範囲：3～10 ライン）で，治験参加者の 87.5%は上記 3 クラスの薬剤に治療抵抗性，33.3%は 5 剤に治療抵抗性で，91.7%が直近の治療ラインに対して治療抵抗性であった（M5.3.5.3 項 Efficacy Appendix Table 14.1.4.2.1.9）。

4.5. 有効性の結果

以下に示すデータから，エルラナタマブが RRMM 患者に対し有効であり，臨床的に意味のある，深く持続する奏効をもたらすことが示された。

4.5.1. C1071003 試験コホート A

データカットオフ時点で，エルラナタマブの初回投与からの追跡期間の中央値は 10.38 ヵ月（範囲：0.23～20.14 ヵ月）（M5.3.5.2 項 C1071003 試験総括報告書 Table 14.2.7.1）および投与期間の中央値は 5.55 ヵ月（範囲：0.03～19.81 ヵ月）であり，治験参加者の 48.0%が 6 ヵ月を超える，14.6%が 12 ヵ月を超える治験薬の投与を受けた（M5.3.5.2 項 C1071003 試験総括報告書 Table 14）。相対用量の中央値は 82.1%（範囲：13.4%～100.0%）であった（M5.3.5.2 項 C1071003 試験総括報告書 Table 15）。なお，試験全体での平均投与量は 48.95 mg/週であり，コホート A での平均投与量は 48.06 mg/週であった（M5.3.5.2 項 C1071003 試験総括報告書 Table 14.4.1.2）。データカットオフ時点で，治験参加者の 42.3%がエルラナタマブの投与を継続中であった（Table 5）。

4.5.1.1. BICR 評価による奏効率（主要評価項目）

治療歴に BCMA 標的治療がない治験参加者（C1071003 試験コホート A）で，エルラナタマブは統計的に有意かつ臨床的に意味のある IMWG 規準に従った BICR 評価による ORR および持続する奏効を示し，主要評価項目を達成した。

- BICR 評価による ORR は 61.0%（95% CI: 51.8, 69.6，帰無仮説の ORR 閾値が 30%）であった。治験参加者の 55.3%に VGPR 以上，27.6%に CR 以上の奏効が認められた（Table 10）。

部分集団における有効性は 4.5.6 項に示す。

Table 10. Summary of Best Overall Response by BICR - Cohort A (Safety Analysis Set) (Protocol C1071003)

	Cohort A (N=123)
Best Overall Response, n (%)	
Stringent Complete Response (sCR)	16 (13.0)
Complete response (CR)	18 (14.6)
Very Good Partial Response (VGPR)	34 (27.6)
Partial response (PR)	7 (5.7)
Minimal Response (MR)	0
Stable disease (SD)	21 (17.1)
Progressive disease (PD)	22 (17.9)
Not evaluable (NE)	5 (4.1)
Objective Response (sCR+CR+VGPR+PR) Rate, n (%)	75 (61.0)
95% CI [1]	51.8, 69.6
p-value (exact, one-sided)	<0.0001
Complete Response (sCR+CR) Rate, n (%)	34 (27.6)
95% CI [1]	20.0, 36.4
VGPR or Better (sCR+CR+VGPR) Rate, n (%)	68 (55.3)
95% CI [1]	46.1, 64.3
Clinical Benefit (sCR+CR+VGPR+PR+MR) Rate, n (%)	75 (61.0)
95% CI [1]	51.8, 69.6
Participants still on-treatment without progression and confirmed response	0
Responders still on-treatment without progression and confirmed VGPR	3 (2.4)

Table 10. Summary of Best Overall Response by BICR - Cohort A (Safety Analysis Set) (Protocol C1071003)

	Cohort A (N=123)
Responders still on-treatment without progression and confirmed CR	22 (17.9)

For Cohort A: 1-sided efficacy boundary p-value <= 0.0202(>=48 responders) for H0: ORR<=30%.
[1] Clopper-Pearson method used.
Cutoff date is 14OCT2022 for all participants.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 02NOV2022 (12:42) Source Data: adrsb Table Generation: 28NOV2022 (02:10)
(Database snapshot date : 27Oct2022) Output File: ./IA/C1071003_SCE/adrs_borc_s001_bicr_sce_1003_a
Table 14.2.1.1.3.1 PF-06863135 is for Pfizer internal use.

4.5.1.1.1. BICR 評価によるベースライン時の EMD 有無別の奏効率（重要な副次評価項目）

コホート A では，39 例（31.7%）がベースライン時に BICR 評価による EMD を有していた（Table 8）。

重要な副次評価項目であるコホート A での BICR 評価によるベースライン時の EMD 有無別の ORR は，ベースラインにおいて EMD のない治験参加者で 71.4%（95% CI: 60.5, 80.8，帰無仮説の ORR 閾値が 38%）および EMD を有する治験参加者で 38.5%（95% CI: 23.4, 55.4，帰無仮説の ORR 閾値が 12%）であり，いずれにおいても統計的に有意かつ臨床的に意味のある ORR が示された（M5.3.5.2 項 C1071003 試験総括報告書 Table 14.2.1.1.2，Table 14.2.1.1.1）。

部分集団における有効性は 4.5.6 項に示す。

4.5.1.2. 完全奏効率

コホート A では，BICR 評価による完全奏効率（CRR）（sCR または CR を認めた治験参加者の割合）から深い奏効が示された。

コホート A で，BICR 評価による CRR は 27.6%（95% CI: 20.0, 36.4）であり，sCR を認めた治験参加者が 13.0%，CR を認めた治験参加者が 14.6%であった。治験薬投与を継続するほど経時的に奏効が深くなると予想される。データカットオフ時点で，奏効を認めたコホート A の 22 例（17.9%）が，確定した CR および疾患の進行がなく治験薬の投与を継続中であった（Table 10）。

4.5.1.3. 奏効期間

BICR 評価による奏効を認めた治験参加者において，エルラナタマブは持続する奏効を示した（M5.3.5.2 項 C1071003 試験総括報告書 Table 14.2.4.1）。コホート A で BICR 評価による奏効を

認めた治験参加者について，エルラナタマブ初回投与からの DOR の Swimmer Plot を Figure 1 に示す。奏効を認めた治験参加者の BICR 評価による DOR の Kaplan-Meier 曲線を Figure 2 に示す。

- データカットオフ時点で，奏効を認めた治験参加者の初回投与からの追跡期間の中央値は 10.94 ヵ月（範囲：3.61～20.14 ヵ月），初回奏効からの追跡期間の中央値は 9.49 ヵ月（範囲：2.40～18.53 ヵ月）であった。
- BICR 評価による DOR の中央値は未到達（95% CI: 12.0 ヵ月, NE）で，Kaplan-Meier 法を用いた 9 ヵ月時点での奏効持続確率は 84.4%（95% CI: 72.7, 91.4）であった。

Figure 1. Duration of Response by BICR - Cohort A - Swimmer Plot (Responders in the Safety Analysis Set) (Protocol C1071003)

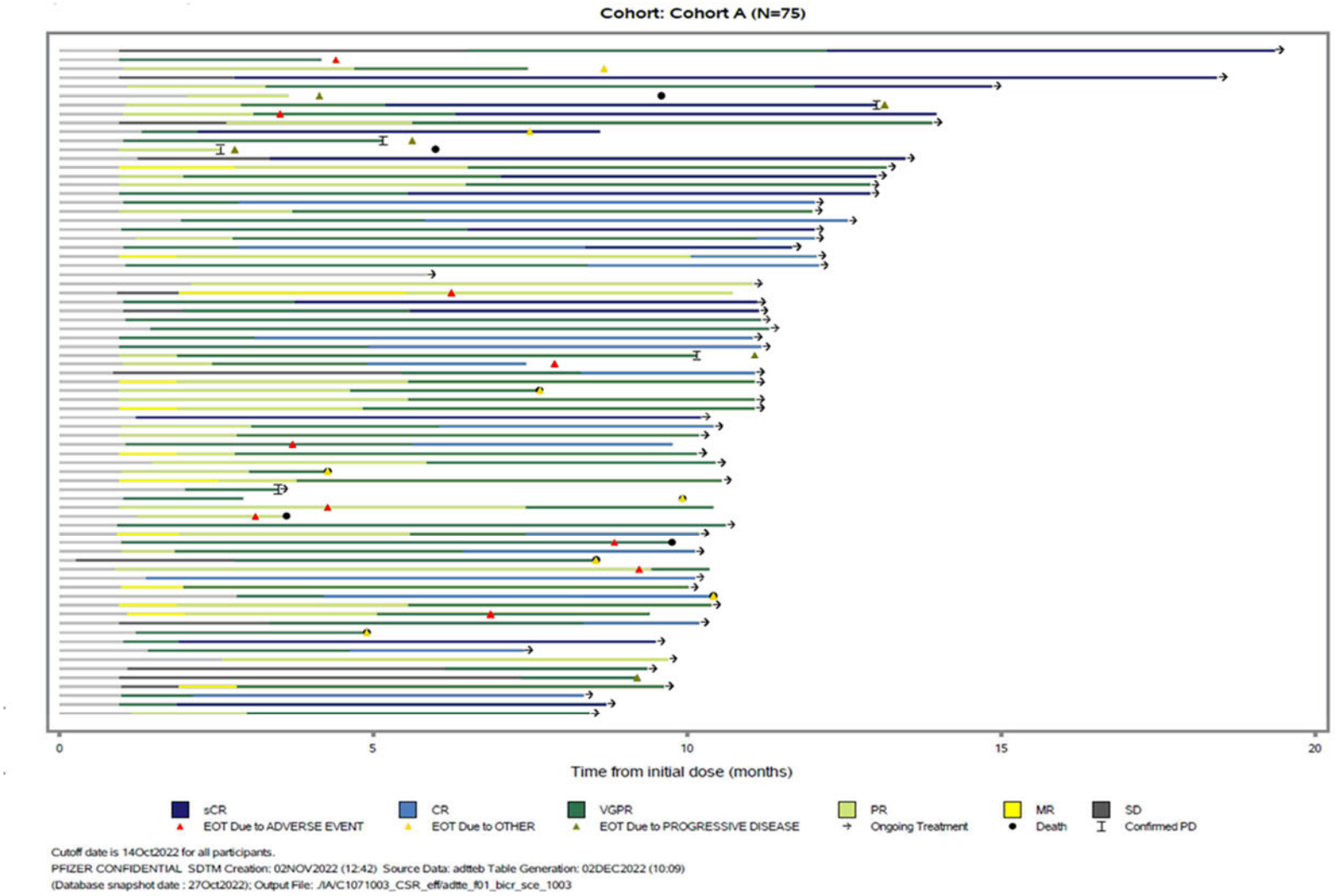
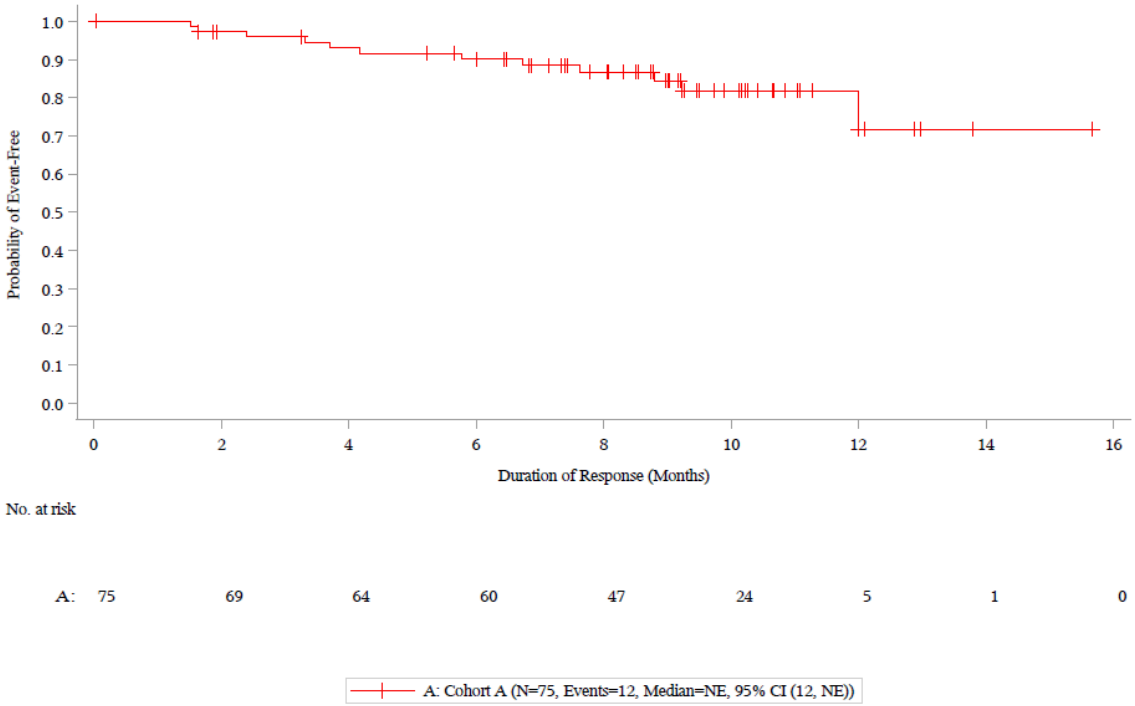


Figure 2. Duration of Response by BICR – Cohort A (Responders in the Safety Analysis Set) – Kaplan Meier Plot (Protocol C1071003)



Cutoff date is 14OCT2022 for all participants.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 02NOV2022 (12:42) Source Data: adtteb Table Generation: 08NOV2022 (21:32)
(Database snapshot date : 27Oct2022) Output File: ./IA/C1071003_SCE/adtte_dorc_f001_bicr_sce_1003

4.5.1.4. 完全奏効期間

データカットオフ時点で，コホート A の CR 以上の奏効を認めた治験参加者において，BICR 評価による完全奏効期間（DOCR）の中央値は未到達（95% CI: 7.9 ヵ月, NE）であった。CR 以上の奏効を認めた治験参加者の 88.2%がイベントを認めず試験を継続中であった（M5.3.5.2 項 C1071003 試験総括報告書 Table 14.2.5.1，Figure 14.2.5.1）。

4.5.1.5. 奏効までの期間

奏効は早期に認められた。コホート A で奏効を認めた治験参加者において，BICR 評価による TTR の中央値は 1.22 ヵ月（範囲：0.89～7.36 ヵ月）であった（Table 11）。

ベースラインにおいて EMD を有する治験参加者および EMD のない治験参加者での TTR の中央値は，それぞれ M5.3.5.2 項 C1071003 試験総括報告書 Table 14.2.1.1.1，Table 14.2.1.1.2 に示す。

Table 11. Time to Response by BICR - Cohort A (Responders in the Safety Analysis Set) (Protocol C1071003)

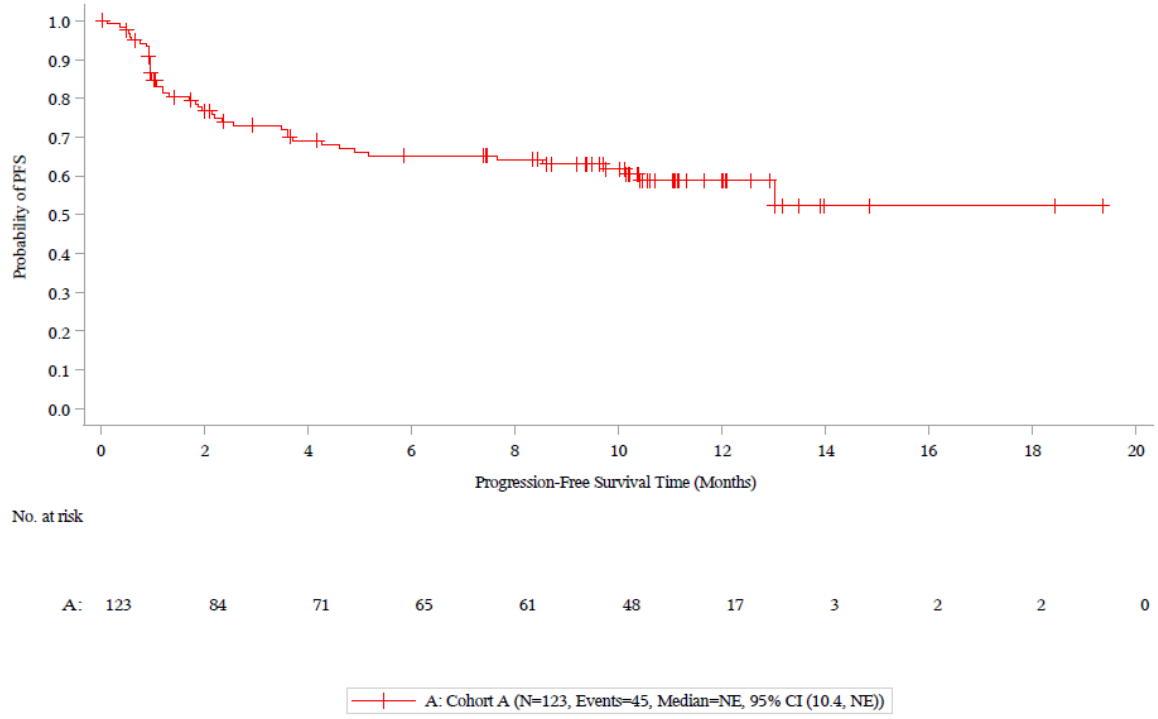
	Cohort A (N=75)
Time to Response (TTR) (Months)	
n	75
Mean (SD)	1.86 (1.442)
Q1	0.99
Median (range)	1.22 (0.89, 7.36)
Q3	2.00
Time to VGPR or Better (Months)	
n	68
Mean (SD)	3.12 (2.235)
Q1	1.05
Median (range)	2.79 (0.92, 10.05)
Q3	4.76
Time to CR or Better (Months)	
n	34
Mean (SD)	5.47 (2.989)
Q1	2.86
Median (range)	5.37 (1.22, 12.22)
Q3	7.03
Time to Best Response (Months)	
n	75
Mean (SD)	4.56 (2.775)
Q1	2.10
Median (range)	4.63 (0.92, 12.22)
Q3	6.14

Only for participants with BOR of objective response.
Cutoff date is 14OCT2022 for all participants.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 02NOV2022 (12:42) Source Data: adtteb Table Generation: 08NOV2022 (21:32)
(Database snapshot date : 27Oct2022) Output File: ./IA/C1071003_SCE/adtte_ttrc_s001_bicr_sce_1003_a
Table 14.2.6.1.3.1 PF-06863135 is for Pfizer internal use.

4.5.1.6. 無増悪生存期間

コホート A で得られた BICR 評価による PFS は臨床的に意味のあるものであった。データカットオフ時点で，BICR 評価による PFS の中央値は未到達（95% CI: 10.4 ヵ月, NE），Kaplan-Meier 法を用いた 9 ヵ月時点でのイベントフリー確率は，63.0%（95% CI: 53.2, 71.4）であった（Figure 3，M5.3.5.2 項 C1071003 試験総括報告書 Table 14.2.3.1）。

Figure 3. Progression-Free Survival by BICR – Cohort A – Kaplan Meier Plot (Safety Analysis Set) (Protocol C1071003)



Cutoff date is 14OCT2022 for all participants.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 02NOV2022 (12:42) Source Data: adtteb Table Generation: 08NOV2022 (21:32)
(Database snapshot date : 27Oct2022) Output File: ./IA/C1071003_SCE/adtte_pfs_f001_bicr_sce_1003

4.5.1.7. 全生存期間

コホート A では，データカットオフ時点で OS に関する十分な観察を終えておらず，治験参加者の 35.0%が死亡した。OS の中央値は未到達（95% CI: NE, NE）で，Kaplan-Meier 法を用いた 9 ヵ月時点での生存確率は，70.3%（95% CI: 61.3, 77.6）であった（M5.3.5.2 項 C1071003 試験総括報告書 Table 14.2.7，Figure 3）。

4.5.1.8. 中央測定機関で測定した微小残存病変の陰性率

コホート A では，sCR または CR を認めた 34 例の治験参加者のうち，22 例でベースラインクローンが特定された（M5.3.5.2 項 C1071003 試験総括報告書 Table 20）。

コホート A では，MRD の陰性化が認められた。治験参加者全体では，20 例［16.3%（95% CI: 10.22, 23.99）］が MRD 陰性（検出感度 10^{-5}）であった（M5.3.5.2 項 C1071003 試験総括報告書 Table 20）。

sCR または CR を認めた治験参加者 34 例では，20 例［58.8%（95% CI: 40.70, 75.35）］が MRD 陰性（検出感度 10^{-5}）であった。

MRD が評価可能な 22 例（sCR または CR を認め，試料が評価可能である治験参加者）では，20 例［90.9%（95% CI: 70.84, 98.88）］が MRD 陰性（検出感度 10^{-5}）であった。

4.5.1.9. 週 1 回投与から 2 週に 1 回投与への投与間隔の変更

奏効が認められた治験参加者における QW から Q2W への投与間隔の変更は以下のデータによって支持された。その他の情報は 3.2.3 項を参照とする。

コホート A の 123 例のうち，投与間隔を Q2W 投与に変更した時点で 50/75 例（66.7%）に PR 以上の奏効が認められた。データカットオフの少なくとも 12 週間前に投与間隔を Q2W 投与に変更し，BICR 評価による奏効を認めた治験参加者（48 例）のうち，45/48 例（93.8%）では投与間隔の変更から 12 週間以上にわたって奏効を維持またはより深い奏効が認められた。1 例（2.1%）は奏効が維持されず［投与間隔変更後少なくとも 1 回の評価で IMWG 規準に従って疾患進行（PD）と判定された］，2 例（4.2%）は奏効を維持していたが 12 週間が経過する前に治験薬の投与を中止した（M5.3.5.2 項 C1071003 試験総括報告書 Table 14.2.5.3）。

投与間隔変更から少なくとも 12 週間で奏効の維持またはより深い奏効が認められた 45 例のうち，34/45 例（75.6%）が Q2W 投与への変更前後で同じ奏効（PR 2 例，VGPR 18 例，CR 7 例および sCR 7 例）を維持し，11/45 例（24.4%）は Q2W 投与への変更後により深い奏効（2 例が VGPR，5 例が CR および 4 例が sCR への奏効の改善）が認められた。

データは Q2W 投与への投与間隔変更後も有効性が継続することを裏付けており，投与間隔を Q2W 投与に変更した後も継続して奏効が深くなることが観察された。奏効が認められた治験参加者において投与間隔を Q2W に変更した後，奏効の維持またはより深い奏効が認められたことは，コホート A において持続する奏効が得られたこと［初回投与からの追跡期間の中央値 10.94 ヵ月（範囲：3.61～20.14 ヵ月）において，BICR 評価による DOR の中央値は未到達（95% CI: 12.0 ヵ月, NE）であった］と一致する（4.5.1.3 項）。

4.5.1.10. C1071003 試験コホート A の探索的評価項目

4.5.1.10.1. 患者報告アウトカム

がんに特化した健康状態全般および生活の質（QoL），機能ならびに症状のデータについては，European Organization for Research and Treatment of Cancer（EORTC）Quality of Life of Cancer Patients（QLQ-C30）および EORTC Multiple Myeloma（QLQ-MY20）質問票を用いて収集した。

さらに，全般的な健康関連 QoL については，EuroQol-5 Dimensions（EQ-5D）質問票を用いて評価した。

C1071003 試験コホート A の結果から，いくつかの評価尺度（EORTC QLQ-C30 質問票の全般的な QoL，身体機能，役割機能および社会的機能など）では一時的に悪化した後にベースライン時の値に回復したが，エルラナタマブの投与は健康関連 QoL の維持と一般的に関連が認められた。その他の評価尺度（EORTC QLQ-C30 質問票の疼痛および不眠症など）では，短期間ベースライン時の値を維持した後，一貫した改善（特に疼痛において）が経時的に認められた。

EORTC QLQ-C30 およびその他の患者報告アウトカム評価ツールによる結果の詳細は，M5.3.5.2 項 C1071003 試験総括報告書 5.6 項を参照とする。

4.5.2. C1071003 試験コホート B

データカットオフ時点で，初回投与からの追跡期間の中央値は 9.22 ヵ月（範囲：0.33～12.32 ヵ月）および投与期間の中央値は 2.84 ヵ月（範囲：0.03～12.06 ヵ月）であり，21 例（32.8%）が 6 ヵ月を超える治験薬の投与を受けた。相対用量の中央値は 82.9%（27.3%～100.0%）であり（M5.3.5.2 項 C1071003 試験総括報告書 Table 14.2.7.1，Table 14，Table 15），平均投与量は 50.66 mg/週であった（M5.3.5.2 項 C1071003 試験総括報告書 Table 14.4.1.2）。データカットオフ時点で，治験参加者の 28.1%がエルラナタマブの投与を継続中であった（Table 5）。BICR 評価による有効性データは以下のとおりであった。

- 主要評価項目である BICR 評価による ORR は統計的に有意であった。ORR は 34.4%（95% CI: 22.9, 47.3，帰無仮説の ORR 閾値が 15%）であった。治験参加者の 32.8%に VGPR 以上，7.8%に CR 以上の奏効が認められた（M5.3.5.2 項 C1071003 試験総括報告書 Table 17）。

- 初回投与からの追跡期間の中央値 10.18 ヵ月（範囲：6.41～12.32 ヵ月），初回奏効からの追跡期間の中央値 8.08 ヵ月（範囲：2.43～11.10 ヵ月）において，奏効を認めた治験参加者における DOR の中央値は未到達（95% CI: NE, NE）で，Kaplan-Meier 法を用いた 9 ヵ月時点での奏効持続確率は 85.1%（95% CI: 60.5, 95.0）であった（M5.3.5.2 項 C1071003 試験総括報告書 Table 14.2.4.1，Figure 1）。

- 奏効を認めた治験参加者において，DOCR の中央値は未到達（95% CI: NE, NE）で，5 例（100%）がイベントを認めず試験を継続中であった（M5.3.5.2 項 C1071003 試験総括報告書 Table 14.2.5.1）。

- 奏効を認めた治験参加者において，TTR の中央値は 1.92 ヵ月（範囲：0.92～6.74 ヵ月）であった（M5.3.5.2 項 C1071003 試験総括報告書 Table 19）。

- PFS の中央値は 3.5 ヵ月（95% CI: 1.9, 6.6）であった（M5.3.5.2 項 C1071003 試験総括報告書 Table 14.2.3.1，Figure 2）。

- データカットオフ時点で OS に関する十分な観察を終えておらず，30 例（46.9%）が死亡した。OS の中央値は未到達（95% CI: 6.5 ヵ月, NE）で，Kaplan-Meier 法を用いた 9 ヵ月時点

での生存確率は，58.9%（95% CI: 45.7, 69.8）であった（M5.3.5.2 項 C1071003 試験総括報告書 Table 14.2.7，Figure 3）。

- sCR または CR を認めた 5 例のうち，2 例でベースラインクローンが特定され，これら 2 例（100%）はいずれも MRD 陰性（検出感度 10^{-5}）であった（M5.3.5.2 項 C1071003 試験総括報告書 Table 20）。

- 治療歴に CAR-T 細胞療法または ADC 投与がある治験参加者では，BICR 評価による ORR はそれぞれ 42.9%（95% CI: 21.8, 66.0）および 28.3%（95% CI: 16.0, 43.5）であった（M5.3.5.2 項 C1071003 試験総括報告書 Figure 5）。

- BICR 評価による奏効を認め，データカットオフの少なくとも 12 週間前に投与間隔を Q2W に変更した治験参加者（14 例）のうち，全例で投与間隔変更から 12 週間以上にわたって奏効の維持またはより深い奏効が認められた（M5.3.5.2 項 C1071003 試験総括報告書 Table 14.2.5.3）。

- 健康関連 QoL（EORTC QLQ-C30，EORTC QLQ-MY20 および EQ-5D を用いた評価）はおおむね維持された。

C1071003 試験コホート B における BICR 評価および治験責任医師評価による有効性データ全体は，M5.3.5.2 項 C1071003 試験総括報告書 5.1 項に示す。

4.5.3. C1071001 試験パート 2A

治療歴に BCMA 標的治療がない治験参加者 12 例（パート 2A 15 例のうち 12 例）における治験責任医師評価による有効性データを以下に示す。

データカットオフ時点で，初回投与からの追跡期間の中央値は 13.98 ヵ月（範囲：4.17～15.93 ヵ月），投与期間の中央値は 6.80 ヵ月（範囲：1.64～15.93 ヵ月）で，相対用量の中央値は 89.3%（範囲：79.1%～100.0%）であった（M5.3.5.3 項 Efficacy Appendix Table 14.2.2.2.3.1.1，Table 14.4.1.5.1.1，Table 14.4.1.4.1.1）。

データカットオフ時点で，治験参加者の 25.0%がエルラナタマブの投与を継続中であった。治験参加者の 75.0%が治験薬の投与を中止し，主な投与中止の理由は疾患の進行（50.0%）であった（M5.3.5.3 項 Efficacy Appendix Table 14.1.1.2.2.1.1）。

- 主要評価項目である ORR は臨床的に意味のあるものであった。ORR は 75.0%（95% CI: 46.8, 91.1）であった。治験参加者の 58.3%に VGPR 以上，41.7%に CR 以上の奏効が認められた（M5.3.5.3 項 Efficacy Appendix Table 14.2.2.1.1.1）。

- 初回奏効からの追跡期間の中央値 12.32 ヵ月（範囲：6.11～14.65 ヵ月）において，DOR の中央値は 11.6 ヵ月（95% CI: 2.5, NE）であった（M5.3.5.3 項 Efficacy Appendix Table 14.2.4.2.1.1）。

- CR を認めた治験参加者のうち，60.0%がイベントを認めず試験を継続中であった（M5.3.5.3 項 Efficacy Appendix Table 14.2.5.2.1.1）。

- 奏効を認めた治験参加者において，TTR の中央値は 1.31 ヵ月（範囲：0.26～8.61 ヵ月）であった（M5.3.5.3 項 Efficacy Appendix Table 14.2.6.2.1.1）。

- PFS の中央値は 11.8 ヵ月（95% CI: 2.2, NE）であった（M5.3.5.3 項 Efficacy Appendix Table 14.2.3.2.1.1）。

- 治験参加者の 50.0%が死亡した。OS の中央値は 15.3 ヵ月（95% CI: 7.6, NE）であった（M5.3.5.3 項 Efficacy Appendix Table 14.2.7.1.1）。

- sCR または CR を認めた 5 例のうち，3 例が MRD 陰性の評価が可能であった。3 例全例が MRD 陰性（検出感度 10^{-5}）であった（M5.3.5.3 項 Efficacy Appendix Table 14.2.8.1.1）。

治療歴に BCMA 標的治療がある治験参加者：
パート 2A では，15 例中 3 例が治療歴に BCMA 標的治療があった。これら 3 例のうち，奏効が認められた治験参加者はおらず，最良総合効果は安定（SD）が 1 例（33.3%）および PD が 2 例（66.7%）であった（M5.3.5.3 項 Efficacy Appendix Table 14.2.2.1.1.1）。

C1071001 試験パート 2A における有効性の結果全体は，M5.3.3.2 項 C1071001 試験総括報告書 5.1 項に示す。

4.5.4. C1071009 試験パート 1

パート 1 に組み入れられ治験薬の投与を受けた 33 例のうち，治療歴に BCMA 標的治療がない治験参加者 24 例における治験責任医師評価による有効性データを以下に示す。

データカットオフ時点で，初回投与からの追跡期間の中央値は 5.06 ヵ月（範囲：1.18～7.39 ヵ月）であった（M5.3.5.3 項 Efficacy Appendix Table 14.2.7.1.9）。投与期間の中央値は 4.21 ヵ月（範囲：0.99～6.57 ヵ月）（M5.3.5.3 項 Efficacy Appendix Table 14.4.1.1.9）で，相対用量の中央値は 67.99%（範囲：21.0%～100.0%）であった（M5.3.5.3 項 Efficacy Appendix Table 14.4.1.2.1.9）。

データカットオフ時点で，治験参加者の 54.2%がエルラナタマブの投与を継続中であった。治験参加者の 45.8%が治験薬の投与を中止し，主な投与中止の理由は疾患の進行（16.7%）であった（M5.3.5.3 項 Efficacy Appendix Table 14.1.1.2.2.9）。

- ORR は 54.2%（95% CI: 32.8, 74.4）であった。治験参加者の 29.2%に VGPR 以上，4.2%に CR 以上の奏効が認められ，経時的に奏効が深くなっていくことから追跡期間が長くなるとともに VGPR および CR の割合は増加すると予想された（M5.3.5.3 項 Efficacy Appendix Table 14.2.2.1.9）。

- DOR の中央値は未到達（95% CI: NE, NE）で，Kaplan-Meier 法を用いた 3 ヵ月時点での奏効持続確率は 91.7%（95% CI: 53.9, 98.8）であった（M5.3.5.3 項 Efficacy Appendix Table 14.2.4.2.9）。

- 奏効を認めた治験参加者において，TTR の中央値は 1.02 ヵ月（範囲：0.92～5.36 ヵ月）であった（M5.3.5.3 項 Efficacy Appendix Table 14.2.6.2.9）。

治療歴に BCMA 標的治療がある治験参加者：

パート 1 では，33 例中 9 例が治療歴に BCMA 標的治療があり，これらの治験参加者における ORR は 44.4%（95% CI: 13.7, 78.8）で，VGPR 以上および CR 以上の奏効がいずれも 22.2%の治験参加者で認められた（M5.3.5.3 項 Efficacy Appendix Table 14.2.2.1.9）。データカットオフ時点で，この他に 2 例（22.2%）が奏効の確定および疾患の進行を認めずに治験薬の投与を継続中であった。奏効が認められた治験参加者全例がデータカットオフ時点でイベントを認めず試験を継続中であった（M5.3.5.3 項 Efficacy Appendix Table 14.2.4.2.9）。

C1071009 試験パート 1 における有効性の結果全体は，M5.3.3.2 項 C1071009 試験総括報告書 5.1 項に示す。

4.5.5. 治験責任医師評価による奏効率（C1071003 試験，C1071001 試験および C1071009 試験の比較）

主要な試験である C1071003 試験コホート A ならびにそれを支持する C1071001 試験パート 2A および C1071009 試験パート 1 の治療歴に BCMA 標的治療がない治験参加者での治験責任医師評価による ORR を試験ごとに Table 12 に示す。治験責任医師評価による ORR は C1071003 試験コホート A と C1071003 試験以外の試験で同様であった。

Table 12. Summary of Best Overall Response by Investigator (All Participants as Treated)

	C1071003 Cohort A N=123	C1071001 BCMA Naive N=12	C1071009 BCMA Naive N=24
Best Overall Response, n (%)			
Stringent Complete Response (sCR)	9 (7.3)	4 (33.3)	0
Complete response (CR)	23 (18.7)	1 (8.3)	1 (4.2)
Very Good Partial Response (VGPR)	34 (27.6)	2 (16.7)	6 (25.0)
Partial response (PR)	5 (4.1)	2 (16.7)	6 (25.0)
Minimal Response (MR)	1 (0.8)	0	3 (12.5)
Stable disease (SD)	20 (16.3)	2 (16.7)	4 (16.7)
Progressive disease (PD)	25 (20.3)	1 (8.3)	4 (16.7)
Not evaluable (NE)	6 (4.9)	0	0
Objective Response (sCR+CR+VGPR+PR) Rate, n (%)	71 (57.7)	9 (75.0)	13 (54.2)
95% CI [1]	48.5, 66.6	46.8, 91.1	32.8, 74.4

Table 12. Summary of Best Overall Response by Investigator (All Participants as Treated)

	C1071003 Cohort A N=123	C1071001 BCMA Naive N=12	C1071009 BCMA Naive N=24
Complete Response (sCR+CR) Rate, n (%)	32 (26.0)	5 (41.7)	1 (4.2)
95% CI [1]	18.5, 34.7	19.3, 68.0	0.1, 21.1
VGPR or Better (sCR+CR+VGPR) Rate, n (%)	66 (53.7)	7 (58.3)	7 (29.2)
95% CI [1]	44.4, 62.7	32.0, 80.7	12.6, 51.1
Clinical Benefit (sCR+CR+VGPR+PR+MR) Rate, n (%)	72 (58.5)	9 (75.0)	16 (66.7)
95% CI [1]	49.3, 67.3	46.8, 91.1	44.7, 84.4

Disease assessments are per IMWG response criteria.
[1] Clopper-Pearson method used in C1071003 and C1071009. Wilson's confidence interval for binomial proportions is used in C1071001.
Data cut-off date: C1071001 - 22JUN2022, C1071003 - 14OCT2022, C1071009 - 29JUL2022
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: resp Table Generation: 11NOV2022 (09:50)
Output File: ./SCS/SCS/adrs_borc_s001_sce
Table 14.2.1.1 PF-06863135 is for Pfizer internal use.

4.5.6. 部分集団における有効性

4.5.6.1. C1071003 試験の部分集団

臨床的に重要な部分集団間で，4.5.1.1 項に示した主たる有効性解析と一貫した臨床的に意味のある ORR が認められた。

コホート A における事前に規定した部分集団で，BICR 評価による一貫した ORR のベネフィットが認められた。ベースライン時に EMD を有する，R-ISS ステージ 3 である，5 剤に治療抵抗性であるなどの予後不良の特徴を有する治験参加者では ORR に差が認められたが，これらの部分集団における ORR は臨床的に意味のあるものであった（M2.7.3 項 Figure 7）。

コホート A における前治療ライン数別の部分集団の解析では，多くの治療を受けた治験参加者を含めて，治療ライン数に関わらずすべての部分集団で有効性が認められた。しかし，前治療ライン数が少ないほど有効性は高かった。前治療ライン数が 2 または 3 の治験参加者（26 例），4 または 5 の治験参加者（55 例）および 6 以上の治験参加者（42 例）の部分集団における BICR 評価による ORR はそれぞれ 73.1%（95% CI: 52.2, 88.4），61.8%（95% CI: 47.7, 74.6）

および 52.4%（95% CI: 36.4, 68.0）であった（M5.3.5.2 項 C1071003 試験総括報告書 Table 14.2.1.1.8）。

4.5.6.2. 日本人部分解析集団（C1071003 試験）

C1071003 試験では日本の治験実施施設から 12 例が組み入れられ，12 例すべての治験参加者がコホート A にて 2 段階プライミング投与を用いた 76 mg QW 投与レジメンでエルラナタマブの投与を受けた。日本の治験実施施設からコホート B への治験参加者の組み入れはなかった。これらコホート A に組み入れた 12 例を対象に日本人集団解析を行った。

主要評価項目の最終解析時点（データカットオフ：2022 年 6 月 17 日）でコホート A での BICR 評価による ORR は 58.3%（95% CI: 27.7, 84.8）で，VGPR 以上の奏効は 58.3%，CR 以上の奏効は 33.3%に認められた（M5.3.5.3 項日本人解析図表 Table 14.2.1.1.j）。

これ以降は，より追跡期間の長い，最後の治験参加者の初回投与から少なくとも 9 ヵ月経過時点での解析（データカットオフ：2022 年 10 月 14 日）に基づき有効性の結果を述べる。

4.5.6.2.1. 治験参加者の内訳

データカットオフ時点（2022 年 10 月 14 日）で，コホート A の日本人治験参加者の 50.0%がエルラナタマブの投与を継続中であった。日本人治験参加者の 50.0%が治験薬の投与を中止し，投与中止の理由は疾患の進行（33.3%），有害事象（8.3%）および有効性の欠如（8.3%）であった（Table 13）。日本人治験参加者の 41.7%が試験を中止し，試験中止の理由は死亡（33.3%）および同意の撤回（8.3%）であった（Table 14）。

Table 13. Disposition Events Summary - End of Treatment (Safety Analysis Set) (Japanese) (Protocol C1071003)

Number (%) of Participants	Cohort A (N=12) n (%)
Disposition Phase: Treatment	
Participants Entered:	12 (100.0)
Discontinued	6 (50.0)
Adverse Event	1 (8.3)
Lack of Efficacy	1 (8.3)
Progressive Disease	4 (33.3)
Ongoing	6 (50.0)

Table 13. Disposition Events Summary - End of Treatment (Safety Analysis Set) (Japanese) (Protocol C1071003)

Number (%) of Participants	Cohort A (N=12) n (%)

As reported on the disposition CRF page.
Cutoff date is 14OCT2022 for all participants.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 28OCT2022 (04:37) Source Data: adds Table Generation: 20DEC2022 (12:11)
(Database snapshot date : 27Oct2022) Output File: ./ia_cdisc_j/C1071003_CSR_j/adds_s001
Table 14.1.1.2.2.j PF-06863135 is for Pfizer internal use.

Table 14. Disposition Events Summary - End of Study (Safety Analysis Set) (Japanese) (Protocol C1071003)

Number (%) of Participants	Cohort A (N=12) n (%)
Discontinued	5 (41.7)
Death	4 (33.3)
Withdrawal by Subject	1 (8.3)
Ongoing	7 (58.3)

Cutoff date is 14OCT2022 for all participants.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 28OCT2022 (04:37) Source Data: adds Table Generation: 20DEC2022 (12:11)
(Database snapshot date : 27Oct2022) Output File: ./ia_cdisc_j/C1071003_CSR_j/adds_s001_eos
Table 14.1.1.2.3.j PF-06863135 is for Pfizer internal use.

4.5.6.2.2. 人口統計学的特性，ベースライン特性および抗悪性腫瘍薬による前治療

コホート A の日本人集団における，人口統計学的特性，ベースライン特性および抗悪性腫瘍薬による前治療は以下のとおりであった。

- 日本人治験参加者の年齢の中央値は 66.5 歳（範囲：47～83 歳）で，8.3%が 75 歳以上であった。日本人治験参加者の多くは男性（58.3%）であった（Table 15）。
- 日本人治験参加者の 50.0%が予後不良の特徴を少なくとも 1 つ有しており，8.3%がベースライン時に BICR 評価による EMD を有し，41.7%が細胞遺伝学的に高リスク，33.3%が骨髄中の形質細胞割合 50%以上，8.3%が R-ISS ステージ 3 であった。ECOG PS はすべての日本人治験参加者が 0 または 1 であった（Table 16）。
- すべての日本人治験参加者が PI，IMiD および抗 CD38 抗体それぞれ少なくとも 1 剤の投与を受けていた。抗悪性腫瘍薬による前治療の治療ライン数の中央値は 6 ライン（範囲：2～11 ライン）で，75.0%が 4 ライン以上の前治療を受けていた。日本人治験参加者の 100%は上記 3 クラスの薬剤に治療抵抗性，58.3%は 5 剤に治療抵抗性で，100%が直近の治療ラインに対して治療抵抗性であった（Table 17）。

Table 15. Demographic Characteristics (Safety Analysis Set) (Japanese) (Protocol C1071003)

	Cohort A (N=12)
Age (Years), n (%)	
18 -< 65	6 (50.0)
≥ 65	6 (50.0)
≥ 65 -< 75	5 (41.7)
< 75	11 (91.7)
≥ 75	1 (8.3)
Mean (SD)	65.0 (9.22)
Q1	59.5
Median	66.5
Q3	70.5
Range	(47, 83)
Gender, n (%)	
Male	7 (58.3)
Female	5 (41.7)
Race, n (%)	

Table 15. Demographic Characteristics (Safety Analysis Set) (Japanese) (Protocol C1071003)

	Cohort A (N=12)
White	0
Black or African American	0
Asian	12 (100.0)
American Indian or Alaska Native	0
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0
Multiracial	0
Unknown	0
Not reported	0
Ethnicity, n (%)	
Not Hispanic or Latino	12 (100.0)
Geographic Region, n (%)	
North America	0
Europe	0
Asia	12 (100.0)
Other	0

Cutoff date is 14OCT2022 for all participants.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 28OCT2022 (04:37) Source Data: adsl Table Generation: 20DEC2022 (13:33)
(Database snapshot date : 27Oct2022) Output File: ./ia_cdisc_j/C1071003_CSR_j/adsl_s001
Table 14.1.2.1.j PF-06863135 is for Pfizer internal use.

Table 16. Baseline Characteristics (Safety Analysis Set) (Japanese) (Protocol C1071003)

	Cohort A (N=12)
ECOG Performance Status, n(%)	
0	6 (50.0)

Table 16. Baseline Characteristics (Safety Analysis Set) (Japanese) (Protocol C1071003)

	Cohort A (N=12)
1	6 (50.0)
2	0
3	0
Missing	0
Disease Stage (R-ISS), n(%)	
I	3 (25.0)
II	8 (66.7)
III	1 (8.3)
UNKNOWN	0
Missing	0
Cytogenetic Risk, n(%)	
Standard Risk	7 (58.3)
High-Risk	5 (41.7)
Missing	0
Extramedullary Disease by INV, n(%)	
Yes	2 (16.7)
Target EMD	2 (16.7)
non-Target EMD only	0
Missing	0
No	10 (83.3)
Non-target Bone Lesions Only	4 (33.3)
No Lesion	6 (50.0)
Missing	0
Extramedullary Disease by BICR, n(%)	
Yes	1 (8.3)
Target EMD	1 (8.3)
non-Target EMD only	0
Missing	0
No	11 (91.7)
Non-target Bone Lesions Only	5 (41.7)
No Lesion	6 (50.0)

Table 16. Baseline Characteristics (Safety Analysis Set) (Japanese) (Protocol C1071003)

	Cohort A (N=12)
Missing	0
Participants with non-target bone lesions only by INV, n(%)	
1-4	3 (25.0)
5-10	1 (8.3)
>10	0
Participants with non-target bone lesions only by BICR, n(%)	
1-4	5 (41.7)
5-10	0
>10	0
Type of Myeloma, n(%)	
IgG	8 (66.7)
Non-IgG	2 (16.7)
IgA	2 (16.7)
IgD	0
IgE	0
IgM	0
Light chain only	2 (16.7)
Unknown	0
Measurable Disease at Baseline, n(%)	
Yes	12 (100.0)
Type	
Serum M-protein	8 (66.7)
Urine M-protein	4 (33.3)
Serum free light chain*	2 (16.7)
No	0
Missing	0
Baseline bone marrow plasma cells, n(%)	
<50%	8 (66.7)
>=50%	4 (33.3)
Missing	0
Renal Function, n(%)	

Table 16. Baseline Characteristics (Safety Analysis Set) (Japanese) (Protocol C1071003)

	Cohort A (N=12)
CrCl <= 60 mL/min	6 (50.0)
CrCl > 60 mL/min	6 (50.0)
Missing	0
Liver Function, n(%)	
Normal	9 (75.0)
Impaired	3 (25.0)
Missing	0
Participants with at least one poor prognosis feature**, n(%)	6 (50.0)

Chromosomal abnormalities by FISH and/or Karyotyping.
"High-Risk" if any of the following 3 chromosomal abnormalities in interest is "YES": T(4;14), T(14;16), DEL (17P).
Liver function: Normal = AST and total bilirubin ≤ ULN, Impaired = AST or total bilirubin > ULN (including both AST and total bilirubin >ULN).
Chromosomal abnormalities by FISH and Karyotyping.
* Includes measurable FLC only patients.
Extramedullary disease (EMD) was defined as presence of any plasmacytoma (extramedullary and/or paramedullary) with a soft-tissue component.
** Includes participants who have at least one of the following: ECOG of 2, R-ISS of 3, EMD at baseline by BICR, high cytogenetic risk or bone marrow plasma cell involvement >=50%.
Cutoff date is 14OCT2022 for all participants.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 03NOV2022 (02:42) Source Data: adsl Table Generation: 20DEC2022 (13:21)
(Database snapshot date : 27Oct2022) Output File: ./ia_cdisc_j/C1071003_CSR_eff_j/adsl_s999_01
Table 14.1.2.3.j PF-06863135 is for Pfizer internal use.

Table 17. Prior Anticancer Therapy (Safety Analysis Set) (Japanese) (Protocol C1071003)

	Cohort A (N=12)
Number of Prior Anticancer Therapy Line	
2	1 (8.3)
3	2 (16.7)
4	1 (8.3)
5	2 (16.7)
6	0
7	3 (25.0)
8	2 (16.7)
9	0
10	0
> 10	1 (8.3)
1 - 3	3 (25.0)
4 - 5	3 (25.0)
> 5	6 (50.0)
Missing	0
Mean (SD)	5.8 (2.62)
Median (range)	6.0 (2, 11)
Participants with Prior IMiDs	12 (100.0)
Lenalidomide	11 (91.7)
Pomalidomide	9 (75.0)
Thalidomide	3 (25.0)
Iberdomide	0
Other IMiDs	0
Participants with Prior PI	12 (100.0)
Bortezomib	12 (100.0)
Carfilzomib	8 (66.7)
Ixazomib	5 (41.7)
Other PI	0
Participants with Prior Anti-CD38	12 (100.0)
Daratumumab	11 (91.7)
Isatuximab	6 (50.0)

Table 17. Prior Anticancer Therapy (Safety Analysis Set) (Japanese) (Protocol C1071003)

	Cohort A (N=12)
Other anti-CD38	0
Participants who are Triple-class Exposed [1]	12 (100.0)
Participants who are Triple-class Refractory [2]	12 (100.0)
Participants who are Penta-drug Exposed [3]	7 (58.3)
Participants who are Penta-drug Refractory [4]	7 (58.3)
Refractory to Last Line of Therapy	12 (100.0)
Participants with Prior Stem Cell Transplant	8 (66.7)
Autologous	8 (66.7)
Allogeneic	0
Syngeneic	0
Unknown	0
Participants with Prior BCMA-targeted therapy	0
ADC	0
CAR-T	0
ADC and CAR-T	0
Anti-BCMA Bi-specific	0

[1] Triple-class exposed refers to having received at least 1 PI, 1 IMID and 1 anti-CD38.
[2] Triple-class refractory refers to refractory to at least 1 PI, 1 IMID and 1 anti-CD38.
[3] Penta-drug exposed refers to having received at least 2 PIs, 2 IMIDs and 1 anti-CD38.
[4] Penta-drug refractory refers to refractory to at least 2 PIs, 2 IMIDs and 1 anti-CD38.
Cutoff date is 14OCT2022 for all participants.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 28OCT2022 (04:37) Source Data: adsl Table Generation: 20DEC2022 (13:33)
(Database snapshot date : 27Oct2022) Output File: ./ia_cdisc_j/C1071003_CSR_j/adcm_sum_s001
Table 14.1.4.4.j PF-06863135 is for Pfizer internal use.

4.5.6.2.3. 主要評価項目：BICR 評価による奏効率

コホート A の日本人集団において，BICR 評価による ORR は 58.3%（95% CI: 27.7, 84.8）であった。日本人治験参加者の 58.3%に VGPR 以上，33.3%に CR 以上の奏効が認められた（Table 18）。

Table 18. Summary of Best Overall Response by BICR (Safety Analysis Set) (Japanese) (Protocol C1071003)

	Cohort A (N=12)
Best Overall Response, n (%)	
Stringent Complete Response (sCR)	4 (33.3)
Complete response (CR)	0
Very Good Partial Response (VGPR)	3 (25.0)
Partial response (PR)	0
Minimal Response (MR)	0
Stable disease (SD)	4 (33.3)
Progressive disease (PD)	0
Not evaluable (NE)	1 (8.3)
Objective Response (sCR+CR+VGPR+PR) Rate, n (%)	7 (58.3)
95% CI [1]	27.7, 84.8
Complete Response (sCR+CR) Rate, n (%)	4 (33.3)
95% CI [1]	9.9, 65.1
VGPR or Better (sCR+CR+VGPR) Rate, n (%)	7 (58.3)
95% CI [1]	27.7, 84.8
Clinical Benefit (sCR+CR+VGPR+PR+MR) Rate, n (%)	7 (58.3)
95% CI [1]	27.7, 84.8
Participants still on-treatment without progression and confirmed response	0
Responders still on-treatment without progression and confirmed VGPR	0
Responders still on-treatment without progression and confirmed CR	2 (16.7)

[1] Clopper-Pearson method used.
Cutoff date is 14OCT2022 for all participants.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 03NOV2022 (02:42) Source Data: adrsb Table Generation: 17MAY2023 (12:17)
(Database snapshot date : 27Oct2022) Output File: ./ia_cdisc_j/C1071003_SCE_j/adrs_borc_s001_bicr_sce_1003
Table 14.2.1.1.3.j PF-06863135 is for Pfizer internal use.

4.5.6.2.4. 副次評価項目

4.5.6.2.4.1. 治験責任医師評価による奏効率

コホート A の日本人集団において，治験責任医師評価による ORR は 50.0%（95% CI: 21.1, 78.9）であった（Table 19）。データカットオフ時点で，1 例（8.3%）は確定した奏効および疾患の進行がなく，治験薬の投与を継続中であった。

Table 19. Summary of Best Overall Response by Investigator (Safety Analysis Set) (Japanese) (Protocol C1071003)

	Cohort A (N=12)
Best Overall Response, n (%)	
Stringent Complete Response (sCR)	3 (25.0)
Complete response (CR)	1 (8.3)
Very Good Partial Response (VGPR)	2 (16.7)
Partial response (PR)	0
Minimal Response (MR)	0
Stable disease (SD)	4 (33.3)
Progressive disease (PD)	0
Not evaluable (NE)	2 (16.7)
Objective Response (sCR+CR+VGPR+PR) Rate, n (%)	6 (50.0)
95% CI [1]	21.1, 78.9
Complete Response (sCR+CR) Rate, n (%)	4 (33.3)
95% CI [1]	9.9, 65.1
VGPR or Better (sCR+CR+VGPR) Rate, n (%)	6 (50.0)
95% CI [1]	21.1, 78.9
Clinical Benefit (sCR+CR+VGPR+PR+MR) Rate, n (%)	6 (50.0)
95% CI [1]	21.1, 78.9
Participants still on-treatment without progression and confirmed response	1 (8.3)
Responders still on-treatment without progression and confirmed VGPR	0
Responders still on-treatment without progression and confirmed CR	1 (8.3)

Table 19. Summary of Best Overall Response by Investigator (Safety Analysis Set) (Japanese) (Protocol C1071003)

	Cohort A (N=12)

[1] Clopper-Pearson method used.
Cutoff date is 14OCT2022 for all participants.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 03NOV2022 (02:42) Source Data: adrs Table Generation: 09DEC2022 (16:20)
(Database snapshot date : 27Oct2022) Output File: ./ia_cdisc_j/C1071003_SCE_j/adrs_borc_s001_sce_1003
Table 14.2.2.1.3.j PF-06863135 is for Pfizer internal use.

4.5.6.2.4.2. 完全奏効率

コホート A の日本人集団において，BICR 評価による CRR は 33.3%（95% CI: 9.9, 65.1）であり，すべて sCR であった（Table 18）。データカットオフ時点で，奏効を認めたコホート A の日本人治験参加者 7 例（58.3%）のうち 2 例は，確定した CR および疾患の進行がなく治験薬の投与を継続中であった。

4.5.6.2.4.3. 奏効期間

コホート A の日本人集団では，奏効を認めた日本人治験参加者での初回投与からの追跡期間の中央値 11.66 ヵ月（範囲：10.94～13.04 ヵ月），初回奏効からの追跡期間の中央値 10.68 ヵ月（範囲：9.10～12.12 ヵ月）において，BICR 評価による DOR の中央値は未到達（95% CI: 9.2 ヵ月, NE）で，Kaplan-Meier 法を用いた 9 ヵ月時点での奏効持続確率は 100%（95% CI: 100.0, 100.0）であった（Table 20）。

Table 20. Summary of Duration of Response (DOR) by BICR (Responders in the Safety Analysis Set) (Japanese) (Protocol C1071003)

	Cohort A (N=7)
Participants with event, n (%)	1 (14.3)
Type of event, n (%)	
Progressive disease	1 (14.3)
Death	0
Participants without event (censored), n (%)	6 (85.7)

Table 20. Summary of Duration of Response (DOR) by BICR (Responders in the Safety Analysis Set) (Japanese) (Protocol C1071003)

	Cohort A (N=7)
Reason for censoring, n (%)	
Start of new anti-cancer therapy	0
Event after Missing or inadequate post-baseline assessments	0
Withdrawal of consent	0
Lost to follow-up [1]	0
No adequate post-baseline tumor assessment	0
Ongoing without an event	6 (85.7)
Probability (%) of being event-free (95% CI) [2]	
at 3 months	100.0 (100.0, 100.0)
at 6 months	100.0 (100.0, 100.0)
at 9 months	100.0 (100.0, 100.0)
at 12 months	83.3 (27.3, 97.5)
Kaplan-Meier estimates of time to event (months) quartiles (95% CI) [3]	
Q1	NE (9.2, NE)
Median	NE (9.2, NE)
Q3	NE (NE, NE)
Duration of Follow-up from Initial Response (months)	
n	7
Mean (SD)	10.72 (1.268)
Q1	9.30
Median (range)	10.68 (9.10, 12.12)
Q3	12.09
Duration of Follow-up (months)	
n	7
Mean (SD)	11.92 (0.935)
Q1	11.07
Median (range)	11.66 (10.94, 13.04)
Q3	13.01
Participants with at least 9 months follow-up	7 (100.0)

Table 20. Summary of Duration of Response (DOR) by BICR (Responders in the Safety Analysis Set) (Japanese) (Protocol C1071003)

	Cohort A (N=7)
Participants with at least 9 months of follow-up from initial response or discontinued treatment earlier	7 (100.0)

Only for participants with BOR of objective response.
[1] Includes participants deemed to be lost to follow-up by the investigator.
[2] Calculated from the product-limit method. CIs are derived using the log-log transformation with back transformation to untransformed scale.
[3] Based on the Brookmeyer and Crowley method. CIs are derived using the log-log transformation with back transformation to untransformed scale.
Participants with at least 9 months follow-up is based on duration of follow-up.
Cutoff date is 14OCT2022 for all participants.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 03NOV2022 (02:42) Source Data: adtteb Table Generation: 09DEC2022 (16:20)
(Database snapshot date : 27Oct2022) Output File: ./ia_cdisc_j/C1071003_SCE_j/adtte_dorc_s001_bicr_sce_1003
Table 14.2.4.1.3.j PF-06863135 is for Pfizer internal use.

4.5.6.2.4.4. 完全奏効期間

データカットオフ時点で，コホート A で CR 以上の奏効を認めた日本人治験参加者での BICR 評価による DOCR の中央値は未到達（95% CI: NE, NE）であった（M5.3.5.3 項日本人解析図表 Table 14.2.5.1.3.j）。CR 以上の奏効を認めた日本人治験参加者の 100%がイベントを認めず試験を継続中であった。

4.5.6.2.4.5. 奏効までの期間

データカットオフ時点で，コホート A で奏効を認めた日本人治験参加者での BICR 評価による TTR の中央値は 0.99 ヵ月（範囲：0.95～1.87 ヵ月）であった（Table 21）。

Table 21. Time to Response by BICR (Responders in the Safety Analysis Set) (Japanese) (Protocol C1071003)

	Cohort A (N=7)
Time to Response (TTR) (Months)	
n	7
Mean (SD)	1.23 (0.440)
Q1	0.95
Median (range)	0.99 (0.95, 1.87)
Q3	1.87
Time to VGPR or Better (Months)	
n	7
Mean (SD)	2.06 (1.397)
Q1	0.99
Median (range)	1.87 (0.95, 4.83)
Q3	2.79
Time to CR or Better (Months)	
n	4
Mean (SD)	5.71 (1.445)
Q1	4.65
Median (range)	6.03 (3.75, 7.03)
Q3	6.77
Time to Best Response (Months)	
n	7
Mean (SD)	4.62 (1.912)
Q1	2.79
Median (range)	4.83 (1.87, 7.03)
Q3	6.51

Only for participants with BOR of objective response.
Cutoff date is 14OCT2022 for all participants.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 03NOV2022 (02:42) Source Data: adtteb Table Generation: 09DEC2022 (16:20)
(Database snapshot date : 27Oct2022) Output File: ./ia_cdisc_j/C1071003_SCE_j/adtte_ttrc_s001_bicr_sce_1003
Table 14.2.6.1.3.j PF-06863135 is for Pfizer internal use.

4.5.6.2.4.6. 無増悪生存期間

データカットオフ時点で，コホート A の日本人集団での BICR 評価による PFS の中央値は未到達（95% CI: 3.6 ヵ月, NE），Kaplan-Meier 法を用いた 9 ヵ月時点でのイベントフリー確率は，87.5%（95% CI: 38.7, 98.1）であった（Table 22）。

Table 22. Progression-free Survival by BICR (Safety Analysis Set) (Japanese) (Protocol C1071003)

	Cohort A (N=12)
Participants with event, n (%)	2 (16.7)
Type of event, n (%)	
Progressive disease	2 (16.7)
Death	0
Participants without event (censored), n (%)	10 (83.3)
Reason for censoring, n (%)	
Start of new anti-cancer therapy	4 (33.3)
Event after Missing or inadequate post-baseline assessments	0
Withdrawal of consent	0
Lost to follow-up [1]	0
No adequate post-baseline tumor assessment	0
Ongoing without an event	6 (50.0)
Probability (%) of being event-free (95% CI) [2]	
at 3 months	100.0 (100.0, 100.0)
at 6 months	87.5 (38.7, 98.1)
at 9 months	87.5 (38.7, 98.1)
at 12 months	75.0 (31.5, 93.1)
Kaplan-Meier estimates of time to event (months) quartiles (95% CI) [3]	
Q1	NE (3.6, NE)
Median	NE (3.6, NE)
Q3	NE (NE, NE)
Follow-up for PFS (months)	

Table 22. Progression-free Survival by BICR (Safety Analysis Set) (Japanese) (Protocol C1071003)

	Cohort A (N=12)
n	12
Mean (SD)	7.27 (5.357)
Q1	1.33
Median (range)	10.15 (0.03, 13.01)
Q3	11.56

[1] Includes Participants deemed to be lost to follow-up by the Investigator.
[2] Calculated from the product-limit method. CIs are derived using the log-log transformation with back transformation to untransformed scale.
[3] Based on the Brookmeyer and Crowley method. CIs are derived using the log-log transformation with back transformation to untransformed scale.
Cutoff date is 14OCT2022 for all participants.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 03NOV2022 (02:42) Source Data: adtteb Table Generation: 09DEC2022 (16:20)
(Database snapshot date : 27Oct2022) Output File: ./ia_cdisc_j/C1071003_SCE_j/adtte_pfs_s001_bicr_sce_1003
Table 14.2.3.1.3.j PF-06863135 is for Pfizer internal use.

4.5.6.2.4.7. 全生存期間

データカットオフ時点で，コホート A の日本人集団では OS に関する十分な観察を終えておらず，4 例（33.3%）が死亡した。OS の中央値は未到達（95% CI: 3.5 ヵ月, NE）で，Kaplan-Meier 法を用いた 9 ヵ月時点での生存確率は，75.0%（95% CI: 40.8, 91.2）であった（M5.3.5.3 項日本人解析図表 Table 14.2.7.3.j）。

4.5.6.2.4.8. 中央測定機関で測定した微小残存病変の陰性率

データカットオフ時点で，コホート A の日本人集団において，sCR または CR を認めた日本人治験参加者 4 例のうち 3 例は MRD の評価が可能であった（M5.3.5.3 項日本人解析図表 Table 14.2.8.3.j）。これら 3 例はすべて MRD 陰性（検出感度 10^{-5}）［75.0%（95% CI: 19.41, 99.37）］であった。

5. 安全性の概括評価

すべての関連する臨床試験（C1071003 試験，C1071001 試験，C1071002 試験，C1071004 試験，C1071005 試験および C1071009 試験）において，エルラナタマブの単剤投与を少なくとも 1 回受けた RRMM を有する成人の治験参加者から得られたエルラナタマブの全般的な安全性の要約は，ベネフィット・リスク評価を裏付け，目的とする患者集団に対する推奨用法・用量および

投与経路でのエルラナタマブの使用について薬事規制上の意思決定を可能にするための統合安全性解析に含まれる。エルラナタマブの安全性解析に含めた各試験の安全性データのデータカットオフ日を Table 23 に示す。

Table 23. Safety Data Cutoff Dates

Study	Cutoff Date
C1071001	22 June 2022
C1071002	27 May 2022
C1071003	14 October 2022
C1071004 (sub studies A and B)	29 July 2022
C1071005	29 July 2022
C1071009	29 July 2022

エルラナタマブの全般的な安全性プロファイルは計 372 例の安全性データに基づいている。

265 例：臨床試験 4 試験（C1071003 試験，C1071001 試験，C1071002 試験および C1071009 試験）で 1000 µg/kg またはそれと同等の固定用量 76 mg の投与を割り当てられ，エルラナタマブの投与を少なくとも 1 回受けた治験参加者を併合した集団の安全性データ。本 2.5.4 項ではこの併合集団の安全性データを示す。

72 例：C1071001 試験（60 例）および C1071009 試験（パート 2A の 12 例）で，推奨用量よりも低用量または高用量のエルラナタマブの投与を受け，安全性の併合集団には含めなかった治験参加者のその他の安全性データ。これらの治験参加者の安全性データはその要約を Integrated Summary of Safety（ISS）（それぞれ M5.3.5.3 項 ISS Section 1.1.3.2 および Section 1.1.3.6）ならびに M2.7.4 項（M2.7.4.1.1.2.2 項および M2.7.4.1.1.2.6 項）に示し，詳細は各試験の総括報告書（M5.3.3.2 項 C1071001 試験総括報告書 5.2 項および C1071009 試験総括報告書 5.2 項）に示す。しかし，本 2.5 項では提示しない。

35 例：C1071004 試験（5 例）および C1071005 試験（30 例）において，他の抗悪性腫瘍薬との併用でエルラナタマブの投与を受けたことから，安全性の併合解析に含めなかった治験参加者の，データカットオフ時点までに報告された死亡および重篤な有害事象の国際医学団体協議会（CIOMS）I 形式の叙述から得られた安全性データ。これらの試験の試験デザインおよび安全性所見の要約は M2.7.4 項（それぞれ M2.7.4.1.1.2.4 項および M2.7.4.1.1.2.5 項）に示す。死亡および重篤な有害事象の叙述はそれぞれ M5.3.3.2 項 C1071004 試験 Narratives および M5.3.5.1 項 C1071005 試験 Narratives に示す。

本 2.5 項ではエルラナタマブの安全性について，主に併合解析から得られた結果を示す。その他の情報は M2.7.4 項で，すべての安全性データは各試験の総括報告書（M5.3.5.2 項 C1071003 試験総括報告書 5.2 項ならびに Module 5.3.3.2 項 C1071001 試験総括報告書 5.2 項，C1071002 試験総括報告書 5.2 項および C1071009 試験総括報告書 5.2 項）で閲覧可能である。

C1071003 試験で治療歴に BCMA 標的治療がない治験参加者と BCMA 標的治療がある治験参加者との間で安全性プロファイルに重要な差異が認められなかったことから，本 2.5 項での安全性の評価は，過去の治療歴に BCMA 標的治療がある，なしを問わず提示する。

安全性の概要

全体的な安全性データから，RRMM 患者での使用についての肯定的なベネフィット・リスク評価が支持され，以下の推奨用法・用量でのエルラナタマブは管理可能な安全性プロファイルを有していると判断した。

通常，成人にはエルラナタマブ（遺伝子組換え）として，1 日目に 12 mg，4 日目に 32 mg を 1 日 1 回 SC 投与する。8 日目以降は 1 日 1 回 76 mg を 1 週間間隔で SC 投与する。奏効が認められた場合は，投与間隔を 2 週間間隔とする。

プライミング投与の用量にかかわらず 76 mg または 1000 µg/kg 投与に割り当てられ，エルラナタマブの投与を少なくとも 1 回受けた 265 例からなる安全性の併合解析の結果の要約を，本 2.5 項での記載箇所とともに以下に示す。推奨用法・用量での投与が割り当てられた 183 例でのデータの一部についても以下に示す。

項目および記載箇所	主な結果 [a]
主な有害事象 （5.5.2 項）	エルラナタマブの安全性プロファイルは，試験および併合集団間で，作用機序および試験の対象疾患から予測されるものとおおむね一致した。主な Grade を問わない有害事象，Grade 3 または Grade 4 の有害事象，治験薬と関連のある有害事象は，主に 3 つの器官別大分類（SOC）（血液およびリンパ系障害，免疫系障害，感染症および寄生虫症）で発現した。
	最も発現割合の高い有害事象は CRS（64.2%）であった。CRS 以外の主な発現割合の高い（20%以上）治験薬との因果関係を問わない有害事象は，貧血（52.8%），好中球減少症（51.3%），下痢（37.7%），血小板減少症（33.6%），疲労（31.3%），食欲減退（29.8%），リンパ球減少症（28.3%），注射部位反応（27.9%），発熱（24.2%），悪心（23.4%），低カリウム血症（22.3%）および頭痛（20.0%）であった。
	主な発現割合の高い（10%以上）Grade 3 または Grade 4 の治験薬との因果関係を問わない有害事象は，好中球減少症（49.4%），貧血（41.1%），リンパ球減少症（26.8%），血小板減少症（24.5%）および白血球減少症（12.8%）であった。
	投与間隔を Q2W に変更した治験参加者において，有害事象（Grade を問わない有害事象，Grade 3 または Grade 4 の有害事象）の発現割合は，変更前の期間と比較して変更後の期間がおおむね低かった。しかし，経時的な有害事象の発現割合の変化を理解するための QW 投与対照群が存在しないことから，これらの結果の解釈には限界がある。
死亡 （5.5.3 項）	治験参加者の 36.2%が死亡し，主な死因は試験の対象疾患（24.5%）であった。Grade 5 の有害事象が治験参加者の 18.9%に発現した。疾患進行と関連しない Grade 5 の有害事象の多くは感染症（5.7%）であった。その他のすべての死亡に至った有害事象は多岐にわたる SOC で各 1 例に発現した。
重篤な有害事象 （5.5.4 項）	重篤な有害事象が治験参加者の 69.1%に発現した。主な発現割合の高い（5%以上）重篤な有害事象は，CRS（15.8%），COVID-19 肺炎（8.3%），肺炎（7.5%）および疾患進行（6.0%）であった。

項目および記載箇所	主な結果[a]
治験薬の投与中止に至った有害事象 （5.5.5.1 項）	有害事象は，標準的な支持療法またはそれらの併用によりおおむね管理可能であったが，治験参加者の 15.5%が有害事象によりエルラナタマブの投与を中止した。主な発現割合の高い（2 例以上）治験薬の投与中止に至った有害事象は，COVID-19 および敗血症性ショックが各 1.5%，好中球減少症，疾患進行および敗血症が各 1.1%ならびに血小板減少症および免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群（ICANS）が各 0.8%であった。
治験薬の投与中断または減量に至った有害事象 （5.5.5.2 項）	治験実施計画書では，エルラナタマブと関連のある有害事象は治験薬の投与中断または減量により管理することとした。用量変更については有害事象の種類，重症度および再発により決定した。 治験薬の投与中断または減量に至った有害事象が治験参加者の 74.3%に発現した。 ・ 治験薬の投与中断に至った有害事象が治験参加者の 73.2%に発現した。主な発現割合の高い（5%以上）治験薬の投与中断に至った有害事象は，好中球減少症（32.5%），COVID-19（15.1%），肺炎および貧血（各 7.2%），血小板減少症（6.8%）ならびに上気道感染（6.0%）であった。 ・ 一時的または永続的な治験薬の減量に至った有害事象が治験参加者の 25.3%に発現した。主な発現割合の高い（2%以上）一時的または永続的な治験薬の減量に至った有害事象は，好中球減少症（14.0%）であった。
CRS （5.5.6.1 項）	前投与および 2 段階プライミング投与（推奨用法・用量）を用いることで，CRS の発現割合および重症度は低減した。この用法・用量で投与を受けた 183 例について以下に示す。 ・ CRS の発現割合は 57.9%であった。 ・ CRS の多くは Grade 1（43.7%）または Grade 2（13.7%）であった。Grade 3 の CRS が 1 例（0.5%）に発現した。 ・ 1 例（ICANS を併発）が CRS および ICANS のためにエルラナタマブの投与を中止した。 ・ CRS の多くは，1 段階目のプライミング投与後（43.2%）または 2 段階目のプライミング投与後（19.1%）に発現した。3 回目（標準投与量の初回）の投与後では 7.1%に CRS が発現し，4 回目以降の投与後では 1.6%に CRS が発現した。 ・ 2 段階プライミング投与を受けた 183 例中，35 例（19.1%）がトシリズマブまたは siltuximab の投与を受け，16 例（8.7%）がコルチコステロイドの投与を受けた。CRS が発現した治験参加者のうち，33.0%がトシリズマブまたは siltuximab の投与を受け，15.1%がコルチコステロイドの投与を受けた。

項目および記載箇所	主な結果[a]
ICANS および神経学的有害事象 （5.5.6.2 項）	前投与および 2 段階プライミング投与（推奨用法・用量）を用いることで，ICANS の発現割合は低減した。この用法・用量で投与を受けた 183 例について以下に示す。 ・ ICANS の発現割合は 3.3%であった。ICANS を発現した 6 例のうち，Grade 1 の ICANS が 1 例（0.5%），Grade 2 の ICANS が 3 例（1.6%）および Grade 3 の ICANS が 2 例（1.1%）（いずれも治療歴に BCMA 標的治療がある治験参加者であった）であった。 ・ 発現した ICANS の多くは，1 段階目のプライミング投与後に発現した［5 例（2.7%）］。これら 5 例のうち 1 例（0.5%）は 2 段階目のプライミング投与後にも ICANS を発現した。1 例（0.5%）は 3 回目（標準投与量の初回投与）の投与後に初めて ICANS が発現し，4 回目および 6 回目の投与後にも発現した。 ・ 2 例（1.1%）が ICANS（いずれも Grade 3 の ICANS）によりエルラナタマブの投与を中止した。 ICANS 以外の治験薬との因果関係を問わない神経学的有害事象の発現割合については，脳症，運動機能障害および感覚ニューロパチーの 3 つのカテゴリーに基本語（PT）を分類して評価した。 ・ ICANS 以外の神経学的有害事象が治験参加者の 29.1%に発現し，その多くは Grade 1（15.5%）または Grade 2（9.8%）で，Grade 3 の神経学的有害事象は 3.8%に発現した。 ・ 神経学的有害事象のカテゴリーでは，脳症（13.6%）および運動機能障害（12.5%）の発現割合が高く，感覚ニューロパチーは治験参加者の 6.4%に発現した。 ・ 主な発現割合の高い（2%以上）神経学的有害事象は，錯乱状態（5.7%），筋痙縮（5.3%），筋力低下（4.5%），末梢性感覚ニューロパチー（4.2%）ならびに意識レベルの低下および傾眠（各 2.3%）であった。 ・ 神経学的有害事象によりエルラナタマブの投与中止（1.1%），減量（1.1%）および投与中断（5.7%）に至った割合は低かった。
末梢性ニューロパチー （5.5.6.3 項）	末梢性ニューロパチーの可能性のある有害事象が治験参加者の 20.0%に発現した。 ・ 末梢性ニューロパチーの可能性のある有害事象の多くは Grade 1（11.3%）または Grade 2（7.2%）であった。Grade 3 の有害事象が 4 例（1.5%）に発現した。 ・ 主な発現割合の高い（2%以上）末梢性ニューロパチーの可能性のある有害事象は，錯感覚（4.9%），筋力低下（4.5%）および末梢性感覚ニューロパチー（4.2%）であった。 ・ 末梢性ニューロパチーの可能性のある有害事象によりエルラナタマブの投与中止（1.9%），減量（1.1%）および投与中断（4.5%）に至った割合は低かった。

項目および記載箇所	主な結果[a]
	・ 末梢性ニューロパチーの可能性のある有害事象を発現した治験参加者のうち，51.8%が末梢性ニューロパチーの病歴を有していた。末梢性ニューロパチーを発現しなかった治験参加者のうち，47.4%が末梢性ニューロパチーの病歴を有していた。これらの結果は末梢性ニューロパチーの病歴がエルラナタマブの投与による末梢性ニューロパチーの発現リスクを増加しないことを示唆している。
感染症 （5.5.7.1 項）	治験薬との因果関係を問わない感染症（集積用語）が治験参加者の 69.1%（Pool 1 で 66.7%および Pool 2 で 74.4%）に発現した。 ・ 感染症（集積用語）の多くは Grade 2（27.5%）または Grade 3（26.8%）の感染症であった。Grade 4 の感染症が 4.2%に発現した。Grade 5 の感染症が 5.7%に発現した。Grade 5 の感染症は，COVID-19 肺炎および敗血症性ショック（各 1.5%），敗血症，COVID-19 およびアデノウイルス感染（各 0.8%）ならびにアデノウイルス性肺炎およびシュードモナス性肺炎（各 0.4%）であった。アデノウイルス感染およびアデノウイルス性肺炎は同一治験参加者に発現した。 ・ 主な発現割合の高い（5%以上）治験薬との因果関係を問わない感染症は，肺炎（15.1%），上気道感染（14.0%），COVID-19 肺炎および尿路感染（各 9.1%）ならびに副鼻腔炎（8.3%）であった。主な発現割合の高い（2%以上）Grade 3 または Grade 4 の感染症は，COVID-19 肺炎（6.8%），肺炎（6.4%），敗血症（3.0%），ニューモシスチス・イロベチイ肺炎（2.6%）および尿路感染（2.3%）であった。 ・ 日和見感染が治験参加者の 9.4%に発現し，Grade 3 の日和見感染が 4.2%，Grade 4 の日和見感染が 0.4%，Grade 5 の日和見感染が 0.8%であった。主な発現割合の高い（2%以上）日和見感染は，サイトメガロウイルス感染再燃（4.2%）およびニューモシスチス・イロベチイ肺炎（3.8%）であった。重篤な日和見感染が治験参加者の 4.9%に発現した。 ・ COVID-19 に関連した感染症は，COVID-19 肺炎が 9.1%，COVID-19 が 3.4%および COVID-19 の疑いが 1.1%.に発現した。 ・ 感染症により治験参加者の 5.3%がエルラナタマブの投与を中止した。
血球減少症 （5.5.7.2 項）	治験薬との因果関係を問わない血球減少症が治験参加者の 81.1%に発現した。 ・ 血球減少症（集積用語）の多くは Grade 3（28.3%）または Grade 4（49.1%）であった。Grade 5 の血球減少症の発現は認められなかった。 ・ 主な発現割合の高い（20%以上）血球減少症（Grade 3 または Grade 4 の血球減少症）は，貧血［52.8%（41.1%）］，好中球減少症［34.0%（33.2%）］および血小板減少症［22.3%（17.7%）］であった。 ・ 血球減少症（集積用語）により治験参加者の 2.3%がエルラナタマブの投与を中止した。

項目および記載箇所	主な結果 [a]
低γグロブリン血症 （5.5.7.3 項）	治験薬との因果関係を問わない低γグロブリン血症（集積用語）が治験参加者の 13.1%に発現した。 Ig の定量値は C1071003 試験でのみ測定した。C1071003 試験の IgG データ（非 IgG 型骨髄腫を有する治験参加者での IgG 定量値）は以下のとおりであった。 ・ ベースライン時の IgG 値が得られた治験参加者の 92.3%が，エルラナタマブ投与中のいずれかの時点で IgG 値が 400 mg/dL 未満であった。ベースライン時にすでに IgG 値が 400 mg/dL 未満であった治験参加者は 82.1%であった。 ・ ベースライン時の IgG 値が得られた治験参加者の 84.6%が，エルラナタマブ投与中のいずれかの時点で IgG 値が 200 mg/dL 未満であった。ベースライン時にすでに IgG 値が 200 mg/dL 未満であった治験参加者は 33.3%であった。 ・ ベースライン時の IgG 値が基準値下限（LLN）以上だった治験参加者で，治験薬投与後の最悪値が 400 mg/dL 未満または 200 mg/dL 未満に変化した治験参加者はいなかった。ベースライン時に IgG 値が LLN 以上であった治験参加者はわずか 5.1%であった。
過敏症 （5.5.7.4 項）	注射部位反応を除く，治験薬との因果関係を問わない過敏症（集積用語）が治験参加者の 28.7%に発現した。 ・ 過敏症（集積用語）の多くは Grade 1（16.2%）または Grade 2（10.2%）であった。Grade 3 の過敏症（集積用語）が 5 例（1.9%）に発現し，Grade 4 の過敏症（集積用語）が 1 例（0.4%）に発現した。重篤な過敏症（集積用語）の発現は認められなかった。 ・ 主な発現割合の高い（2%以上）治験薬との因果関係を問わない過敏症は，発疹および斑状丘疹状皮疹（各 7.5%）ならびに注入に伴う反応（2.6%）であった。治験薬と関連のある注入に伴う反応の発現は認められなかった。 ・ 過敏症（集積用語）によりエルラナタマブの投与を中止した治験参加者は認められなかった。
注射部位反応 （5.5.7.5 項）	治験薬との因果関係を問わない注射部位反応（集積用語）が治験参加者の 42.3%（Pool 1 で 37.2%および Pool 2 で 53.7%）に発現した。 ・ 注射部位反応（集積用語）の多くは Grade 1（36.2%）または Grade 2（5.7%）であった。Grade 3 の注射部位反応（集積用語）が 1 例（0.4%）に発現した。 ・ 主な発現割合の高い（2%以上）治験薬との因果関係を問わない注射部位反応は，注射部位反応（27.9%），注射部位紅斑（7.5%），注射部位そう痒感（3.8%）および注射部位発疹（3.0%）であった。 ・ 注射部位反応（集積用語）によりエルラナタマブの投与を中止した治験参加者は認められなかった。

項目および記載箇所	主な結果 [a]
第 2 原発性悪性疾患 （5.5.7.6 項）	第 2 原発性悪性疾患が治験参加者の 2.3%に発現し，内訳は皮膚の悪性腫瘍が 5 例［皮膚有棘細胞癌が 3 例（1.1%），扁平上皮癌および基底細胞癌が各 1 例（0.4%）］ならびに骨髄異形成症候群が 1 例（0.4%）であった。皮膚の悪性腫瘍を発現した 5 例すべてが，レナリドミド投与を含むがんの素因となる治療歴を有していた。
臨床検査値異常，バイタルサインおよび心電図 バイタルサインおよび心電図は本 2.5 項には提示しない。M2.7.4.4 項参照	全体として，認められた臨床検査値異常は，エルラナタマブの作用機序および試験の対象疾患から予測されるものと一致していた。検査値異常の多くは血液学的検査で認められ，血液生化学検査で観察された異常は少なく，これはエルラナタマブおよび試験の対象疾患の有害事象プロファイルと一致していた。 バイタルサインは，臨床試験全体の異なる時点で収集されたため，安全性併合解析には含めなかった。バイタルサインの臨床的に重要な変化は有害事象として報告された。バイタルサインの異常に関連する有害事象は以下のとおりであった。 ・ 洞性頻脈および頻脈が治験参加者のそれぞれ 6.4%および 4.9%に発現した。徐脈が治験参加者の 1.1%に発現した。 ・ 高血圧および低血圧が治験参加者のそれぞれ 7.2%および 8.3%に発現した。 エルラナタマブの投与を受けた治験参加者では，臨床的に重要な QTcF の変化は認められなかった。
免疫原性 （5.6 項）	エルラナタマブの標準投与量 76 mg または 1000 µg/kg 単剤 SC 投与を受けた治験参加者の 8.3%が ADA 陽性であった。 投与期間中にエルラナタマブに対する ADA 陽性であった治験参加者と ADA 陰性であった治験参加者の間で，安全性プロファイルに臨床的に重要な差異は認められなかった。
薬物有害反応 （5.8 項）	薬物有害反応（ADR）と考えられる有害事象には，貧血，好中球減少症，血小板減少症，リンパ球減少症，白血球減少症，発熱性好中球減少症，下痢，悪心，疲労，発熱，CRS，低γグロブリン血症，肺炎，尿路感染，上気道感染，敗血症，トランスアミナーゼ上昇，低カリウム血症，低リン血症，食欲減退，関節痛，頭痛，末梢性ニューロパチー，ICANS，呼吸困難，注射部位反応，発疹および皮膚乾燥が含まれる。
特別な患者集団および状況下における安全性 （5.10 項）	エルラナタマブの安全性において，年齢，性別，体重，人種，ベースライン時の肝機能，ベースライン時の腎機能，地理的地域および製剤に関連した臨床的に重要な差異は認められなかった。

項目および記載箇所	主な結果 [a]
妊娠および授乳 本 2.5 項には提示しない。 M2.7.4.5.4 項参照	妊娠中のエルラナタマブ投与のリスクを評価したヒトおよび動物のデータはない。ヒト IgG は，妊娠中期以降は胎盤を通過することが知られている。作用機序から，妊婦にエルラナタマブを投与した場合，胎児に危害を及ぼすおそれがあるため妊娠中の使用は推奨されない。 エルラナタマブの投与を開始する前に妊娠可能な女性の妊娠状態を確認するべきである。 エルラナタマブのヒトまたは動物の乳汁中への分泌，授乳中の子供に対する影響または乳汁産生に対する影響は不明である。ヒト IgG は乳汁中に分泌されることが知られている。授乳中の子供へのリスクを否定できないため授乳中のエルラナタマブの投与および最終投与後 5 ヵ月間の授乳は推奨されない。 エルラナタマブは低γグロブリン血症を伴うため，エルラナタマブの投与を受けた母親の新生児について，Ig 濃度の評価を考慮すべきである。 妊娠可能な女性はエルラナタマブの投与中および最終投与後 5 ヵ月間は有効な避妊を行うべきである。
薬物乱用，薬物依存および離脱症状 本 2.5 項には提示しない。 M2.7.4.5.6 項および M2.7.4.5.7 項参照	エルラナタマブによる薬物乱用または薬物依存の可能性について利用可能なデータはない。非臨床試験データから，エルラナタマブによる薬物乱用または薬物依存の可能性は低いことが示唆される。 エルラナタマブの投与中止後の離脱症状について正式な試験は実施していない。しかし，作用機序および最終投与後の期間の予測から，予想される有害事象はない。

a 有害事象（CRS および ICANS を除く）は，NCI CTCAE に従って治験責任医師が重症度を分類し，MedDRA を用いてコード化した。C1071001 試験は NCI CTCAE 4.03 版に従って重症度を分類し，その他のすべての試験は NCI CTCAE 5.0 版に従って重症度を分類した。CRS および ICANS の重症度は，C1071001 試験の IV コホートでは Lee らの報告 [30] に従って重症度を分類した以外は ASTCT 規準 [31] に従って重症度を分類し，MedDRA を用いてコード化した。

5.1. 試験の選択および併合解析

本申請で安全性データを提示する臨床試験 6 試験のデザインおよび実施状況を M2.7.4 項 Table 1 に示す。各試験のデータカットオフ日を Table 23 に示す。本 2.5 項で提示する安全性データは主に実施中の RRMM 患者を対象とした臨床試験 4 試験に組み入れられ，エルラナタマブの単剤投与を少なくとも 1 回受けた 265 例の併合データセットから得られた結果である。安全性の併合集団について以下に示す。

試験間で安全性データを適切に併合することにより，全体的な安全性プロファイル，発現割合の低い安全性事象および部分集団間の安全性プロファイルをより正確に推定することができる。安全性の併合データに含まない治験参加者の安全性データについては M2.7.4 項で簡潔に要約し，詳細は個々の試験の総括報告書に示す。

実施した安全性の併合解析を Table 24 および以下に示す。

- Pool 1：データカットオフ時点で，実施中の C1071003 試験で推奨用法・用量である 12 mg（1 段階目のプライミング用量），32 mg（2 段階目のプライミング用量）および 76 mg（標準投与量）の投与を受けた治験参加者（183 例）

- Pool 2：データカットオフ時点で，実施中の C1071001 試験，C1071002 試験，C1071003 試験および C1071009 試験パート 1 で標準投与量 76 mg または体重換算で同等量（1000 µg/kg）の投与を受けたすべての治験参加者のうち，12 mg および 32 mg のプライミング用量の投与を受けた治験参加者を除く治験参加者（82 例）

- Pool 3（全体）：標準投与量 76 mg または 1000 µg/kg の投与を受けたすべての治験参加者（Pool 1 + Pool 2）（265 例）

Table 24.　安全性併合集団の試験ごとの内訳

安全性併合集団	試験				計
	C1071001 試験 [a]	**C1071002 試験**	**C1071003 試験**	**C1071009 試験** [b]	
Pool 1	--	--	1 段階プライミング投与として 44 mg の投与を受けた最初の 4 例を除くすべての治験参加者	--	--
治験参加者数［日本人治験参加者数 [c]］	0	0	183［12］	0	183［12］
Pool 2	パート 1 SC 用量漸増のうち 1000 µg/kg 投与（6 例） パート 1.1 QW（7 例） パート 1.1 Q2W（13 例） パート 2A（15 例）	すべての治験参加者	1 段階プライミング投与として 44 mg の投与を受けた最初の 4 例	パート 1	--
治験参加者数［日本人治験参加者数 [c]］	41［0］	4［4］	4［0］	33［12］	82［16］
Pool 3（全体）	パート 1 SC 用量漸増のうち 1000 µg/kg 投与（6 例） パート 1.1 QW（7 例） パート 1.1 Q2W（13 例） パート 2A（15 例）	すべての治験参加者	すべての治験参加者	パート 1	--
治験参加者数［日本人治験参加者数 [c]］	41［0］	4［4］	187［12］	33［12］	265［28］

a.　C1071001 試験：IV コホートのデータ，SC コホートの 1000 µg/kg または 76 mg 未満投与のすべてのデータおよび併用投与コホートは安全性併合集団から除外した。
b.　C1071009 試験：申請した標準投与量 76 mg より高い投与量での試験が予定されていることから，パート 2 は安全性併合集団から除外した。
c.　日本人治験参加者とは日本の治験実施施設で治験に参加した者とした。

5.2. 安全性の解析

本 2.5 項に示す安全性データには，有害事象，重篤な有害事象，死亡，治験薬の投与中止，投与中断，減量，特に注目すべき有害事象［CRS，ICANS，その他の神経学的有害事象および末梢性ニューロパチーを含む］，その他の注目すべき有害事象（血球減少症，低γグロブリン血症，感染症，過敏症，注射部位反応および第 2 原発性悪性疾患を含む），免疫原性，臨床検査値，QTcF 異常および部分集団解析が含まれる。特記しないかぎり，すべての解析は 5.1 項に定義した併合集団それぞれに対して実施した。

すべての安全性評価項目は投与期間［M5.3.5.3 項 Integrated Analysis Plan（IAP） - Safety Section 4.1.3 に定義）］中のデータについて評価した。C1071002 試験，C1071003 試験，C1071009 試験および治験実施計画書第 8 版への改訂後の C1071001 試験では，投与期間中の評価に治験薬の初回投与から治験薬の最終投与後 90 日まで（治験実施計画書第 8 版より前の C1071001 試験では，治験薬の最終投与後 28 日まで）または新たな抗悪性腫瘍薬の開始のいずれか早い時点までの安全性データを含めた。治験責任医師によって治験薬と関連ありと評価された有害事象を治験薬と関連のある有害事象とした。

有害事象（CRS および ICANS を除く）は，米国国立がん研究所有害事象共通用語規準（NCI CTCAE）に従って治験責任医師が重症度を分類し，国際医薬用語集（MedDRA）を用いてコード化した。C1071001 試験は NCI CTCAE 4.03 版に従って重症度を分類し，その他のすべての試験は NCI CTCAE 5.0 版に従って重症度を分類した。CRS および ICANS の重症度は American Society for Transplantation and Cellular Therapy（ASTCT）規準 [31] に従って重症度を分類した。

特に注目すべき有害事象には以下の事象を含めた（M2.7.4.1.1.1.2.2.7 項）

- CRS：PT「サイトカイン放出症候群」にコード化された事象
- ICANS：PT「免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群」にコード化された事象
- 末梢性ニューロパチーの可能性のある有害事象（ギラン・バレー症候群を含む）：MedDRA 標準検索式（SMQ）（狭域および広域）の末梢性ニューロパチーおよび SMQ（狭域）のギラン・バレー症候群を用いて特定された事象

その他の注目すべき有害事象には，感染症，血球減少症，その他の神経学的有害事象［脳症（集積用語），運動機能障害（集積用語）および感覚ニューロパチー（集積用語）］，低γグロブリン血症，第 2 原発性悪性疾患，過敏症，注射部位反応および COVID-19 を含めた。各事象の検索方法（MedDRA および FDA の Medical Query）および集積用語に含めた PT の詳細は M2.7.4.1.1.1.2.2.8 項に示す。

すべての有害事象は，特記しないかぎり治験薬投与期間中に発現した有害事象であり，安全性に関する記載全体をとおして，有害事象と治験薬投与期間中に発現した有害事象という用語は同義である。

安全性の解析の概要については，M2.7.4.2.1 項を参照とする。

5.3. 治験参加者の内訳および曝露状況

治験参加者の内訳

データカットオフ時点で，治験参加者の 37.7%（Pool 1 で 37.2%および Pool 2 で 39.0%）がエルラナタマブの投与を継続中で，治験参加者の 62.3%（Pool 1 で 62.8%および Pool 2 で 61.0%）が治験薬の投与を中止した。

- 主な治験薬の投与中止理由は疾患の進行であった（37.0%）。治験参加者の 5%以上で報告されたその他の治験薬の投与中止理由は，有害事象（9.1%）および死亡（7.5%）であった（M2.7.4 項 Table 5）。

＜日本人集団＞

安全性併合解析に含めた臨床試験 4 試験では，RRMM を有する日本人治験参加者計 28 例が標準投与量 76 mg または同等量（1000 µg/kg）の投与を割り当てられ，エルラナタマブの投与を少なくとも 1 回受けた（Pool 3）。そのうち，12 例が 12 mg（1 段階目のプライミング用量），32 mg（2 段階目のプライミング用量）および 76 mg（標準投与量）の推奨用法・用量で投与を受け（Pool 1），16 例がその他の用法・用量で投与を受けた（Pool 2）。

日本人集団全体では，データカットオフ時点で日本人治験参加者の 46.4%（Pool 1 で 50.0%および Pool 2 で 43.8%）がエルラナタマブの投与を継続中で，日本人治験参加者の 53.6%が治験薬の投与を中止した（Pool 1 で 50.0%および Pool 2 で 56.3%）。

- 主な治験薬の投与中止理由は疾患の進行であった（25.0%）。日本人治験参加者の 5%以上で報告されたその他の治験薬の投与中止理由は，有害事象（10.7%），死亡および治験責任医師の判断（各 7.1%）であった。

全般的な曝露状況

全体として，投与期間の中央値は 4.67 ヵ月（範囲：0.03～24.41 ヵ月）で，治験参加者の 42.3%が 6 ヵ月を超えて投与，12.8%が 12 ヵ月を超えて投与を受けた。

- 投与期間の中央値は，Pool 1［4.11 ヵ月（範囲：0.03～14.85 ヵ月）］および Pool 2［5.01 ヵ月（範囲：0.03～24.41 ヵ月）］で同様であった。

- 全相対用量の中央値は Pool 1 で 82.1%（範囲：13.4%～100.0%）および Pool 2 で 89.7%（範囲：21.0%～107.4%）であった（Table 25）。

全体として，治験参加者の 77.4%が少なくとも 1 回一時的または永続的に治験薬の減量もしくは治験薬の投与を中断した（Table 26）。治験薬の減量および投与中断に至った有害事象の詳細については，5.5.5.2 項に示す。

- 一時的または永続的な治験薬の減量は治験参加者の 29.4%に認められ，その割合は Pool 2（36.6%）が Pool 1（26.2%）より高かった。Pool 1 で治験薬を減量した治験参加者の多くは 1 回（12.6%）または 2 回の減量（7.7%）を必要とした。Pool 1 では，24/48 例（50%）が一時的な治験薬の減量後に投与量を 76 mg に戻した。

- 治験薬の投与中断は治験参加者の 76.2%に認められ，その割合は Pool 1（77.0%）と Pool 2（74.4%）で同様であった。全体として，治験薬の投与中断の多く（治験参加者の 27.9%）は 1 回の中断であった。Pool 1 では，治験薬の投与を中断した 141 例のうち 101 例（71.6%）がデータカットオフ時点で 76 mg の用量で投与を再開できていた。

Table 25. Exposure to Treatment (All Participants as Treated)

	Pool 1 (N=183)	Pool 2 (N=82)	Pool 3 (N=265)
Treatment duration (months) [1]			
n	183	82	265
Q1	1.183	1.873	1.413
Mean (SD)	5.581 (4.6203)	6.959 (6.3644)	6.007 (5.2490)
Median	4.107	5.010	4.665
Q3	10.579	8.805	10.382
Range (min, max)	(0.03, 14.85)	(0.03, 24.41)	(0.03, 24.41)
Category (months)			
≤ 1	38 (20.8)	13 (15.9)	51 (19.2)
> 1 - ≤ 3	46 (25.1)	15 (18.3)	61 (23.0)
> 3 - ≤ 6	22 (12.0)	19 (23.2)	41 (15.5)
> 6 - ≤ 12	60 (32.8)	18 (22.0)	78 (29.4)
> 12 - ≤ 18	17 (9.3)	8 (9.8)	25 (9.4)
> 18 - ≤ 24	0	8 (9.8)	8 (3.0)
> 24	0	1 (1.2)	1 (0.4)
Total Cumulative Dose (mg) [2]			
n	183	82	265
Q1	348.0	524.0	424.0
Mean (SD)	1244.4 (961.96)	1392.5 (1252.11)	1290.2 (1060.03)
Median	988.0	1186.7	1024.0
Q3	2088.0	1772.0	2020.0
Range (min, max)	(12.0, 4528.0)	(42.3, 6863.1)	(12.0, 6863.1)
Overvall Relative Dose (%) [3]			
n	183	82	265
Q1	61.8	79.0	65.7

Table 25. Exposure to Treatment (All Participants as Treated)

	Pool 1 (N=183)	Pool 2 (N=82)	Pool 3 (N=265)
Mean (SD)	77.2 (21.24)	83.6 (19.67)	79.2 (20.93)
Median	82.1	89.7	84.8
Q3	96.2	98.7	97.3
Range (min, max)	(13.4, 100.0)	(21.0, 107.4)	(13.4, 107.4)
Overall Relative Dose intensity (%) [4]			
n	183	82	265
Q1	61.2	67.8	63.3
Mean (SD)	76.0 (21.07)	80.4 (19.49)	77.4 (20.66)
Median	81.5	86.2	83.3
Q3	92.6	95.5	94.4
Range (min, max)	(13.4, 103.7)	(21.0, 106.0)	(13.4, 106.0)

[1] Treatment duration (months) = (last dose date – first dose date + 1)/30.4375
[2] Total cumulative dose = sum of actual dose levels (mg) of study drug across all cycles.
[3] Overall RD (%) = Total cumulative dose (mg) / Total planned dose (mg) × 100
[4] Overall RDI (%) = [Overall DI (mg/week) / Overall Planned DI (mg/week)] × 100.
The descriptive summary statistics are calculated based on n, the number of participants who have received at least one dose of study drug.
Data cut-off date: C1071001 - 22JUN2022, C1071002 - 27MAY2022, C1071003 - 14OCT2022, C1071009 - 29JUL2022
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adexsum Table Generation: 18NOV2022 (23:22)
Output File: ./SCS/SCS_A/dose_adm
Table 14.4.1.2 PF-06863135 is for Pfizer internal use.

Table 26. Exposure to Treatment - Dose Reduction or Interruptions (All Participants as Treated)

	Pool 1 (N=183)	Pool 2 (N=82)	Pool 3 (N=265)
Participants with Any Dose Reduction / Interruption	143 (78.1)	62 (75.6)	205 (77.4)

Table 26. Exposure to Treatment - Dose Reduction or Interruptions (All Participants as Treated)

	Pool 1 (N=183)	Pool 2 (N=82)	Pool 3 (N=265)
Participants with Any Dose Reduction / Interruption due to AE	136 (74.3)	NE	NE
Participants with At Least One Dose Reduction [1]	48 (26.2)	30 (36.6)	78 (29.4)
1 Reduction	23 (12.6)	17 (20.7)	40 (15.1)
2 Reductions	14 (7.7)	13 (15.9)	27 (10.2)
3 Reductions	5 (2.7)	0	5 (1.9)
≥ 4 Reductions	6 (3.3)	0	6 (2.3)
Received Maximum 76 mg Dose after Initial Reduction	24 (50.0)	NE	NE
Participants with Any Dose Reduction due to AE	39 (21.3)	NE	NE
Received Maximum 76 mg Dose after Initial Reduction due to AE	15 (38.5)	NE	NE
Participants with Any Dose Interruptions [2]	141 (77.0)	61 (74.4)	202 (76.2)
1 Interruption	54 (29.5)	20 (24.4)	74 (27.9)
2 Interruptions	34 (18.6)	13 (15.9)	47 (17.7)
3 Interruptions	22 (12.0)	7 (8.5)	29 (10.9)
≥ 4 Interruptions	31 (16.9)	21 (25.6)	52 (19.6)
Received Maximum 76 mg Dose after Initial Interruption	101 (71.6)	NE	NE
Participants with Any Dose Interruption due to AE	134 (73.2)	NE	NE
Received Maximum 76 mg Dose after Initial Interruption due to AE	98 (73.1)	NE	NE

NE = Not Evaluated

[1] A dose reduction is defined as a nonzero dose that is less than the planned dose and previous non-zero dose.

[2] A dose interruption is defined as missing a continuous missed scheduled dose based on the planned dosing frequency (QW or Q2W).

The denominator to calculate percentages is N, the number of Participants in the All Participants as Treated within each cohort.

Data cut-off date: C1071001 - 22JUN2022, C1071002 - 27MAY2022, C1071003 - 14OCT2022, C1071009 - 29JUL2022

PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adex Table Generation: 28NOV2022 (12:30)

Output File: ./SCS/SCS_A/adex_mod_s001

Table 14.4.1.3 PF-06863135 is for Pfizer internal use.

地域ごとの治験薬の曝露は M5.3.5.3 項 Safety Appendix Table 14.4.1.2.1 に，追跡期間は M5.3.5.3 項 Safety Appendix Table 14.4.1.4 に示す。

＜日本人集団＞

日本人集団全体として，投与期間の中央値は 6.47 ヵ月（範囲：0.26～13.14 ヵ月）で，15/28 例（53.6%）が 6 ヵ月を超えて投与，3/28 例（10.7%）が 12 ヵ月を超えて投与を受けた（Table 27）。

- 投与期間の中央値は，Pool 1 で 10.71 ヵ月（範囲：0.26～12.91 ヵ月）および Pool 2 で 5.70 ヵ月（範囲：0.99～13.14 ヵ月）であった。
- 全相対用量の中央値は Pool 1 で 73.9%（範囲：47.2%～100.0%）および Pool 2 で 79.9%（範囲：21.0%～100.0%）であった。

日本人集団全体として，治験参加者の 85.7%が少なくとも 1 回一時的または永続的な治験薬の減量もしくは治験薬の投与を中断した（Table 28）。

- 一時的または永続的な治験薬の減量は日本人治験参加者の 50.0%に認められ，その割合は Pool 1（50.0%）と Pool 2（50.0%）で同様であった。Pool 1 では，治験薬を減量した治験参加者の多くは 1 回（25.0%）または 2 回の減量（16.7%）であった。
- 治験薬の投与中断は日本人治験参加者の 82.1%に認められ，割合は Pool 1（83.3%）と Pool 2（81.3%）で同様であった。全体として，治験薬の投与中断の多くは 1 回（日本人治験参加者の 21.4%）または 2 回（28.6%）の中断であった。

Table 27. Exposure to Treatment (All Participants as Treated) (Japanese)

	Pool 1 (N=12)	Pool 2 (N=16)	Pool 3 (N=28)
Treatment duration (months) [1]			
n	12	16	28
Q1	0.723	2.382	1.922
Mean (SD)	7.305 (5.3855)	5.620 (3.5067)	6.342 (4.4010)
Median	10.710	5.700	6.472
Q3	11.598	7.639	10.842
Range (min, max)	(0.26, 12.91)	(0.99, 13.14)	(0.26, 13.14)
Category (months)			
≤ 1	4 (33.3)	1 (6.3)	5 (17.9)
> 1 - ≤ 3	0	4 (25.0)	4 (14.3)
> 3 - ≤ 6	1 (8.3)	3 (18.8)	4 (14.3)
> 6 - ≤ 12	5 (41.7)	7 (43.8)	12 (42.9)

Table 27. Exposure to Treatment (All Participants as Treated) (Japanese)

	Pool 1 (N=12)	Pool 2 (N=16)	Pool 3 (N=28)
> 12 - ≤ 18	2 (16.7)	1 (6.3)	3 (10.7)
Total Cumulative Dose (mg) [2]			
n	12	16	28
Q1	250.0	506.0	490.0
Mean (SD)	1534.0 (1060.48)	1190.5 (758.13)	1337.7 (898.58)
Median	2008.0	998.0	1228.0
Q3	2428.0	2040.8	2198.4
Range (min, max)	(120.0, 2704.0)	(328.0, 2394.8)	(120.0, 2704.0)
Overvall Relative Dose (%) [3]			
n	12	16	28
Q1	70.1	58.7	62.4
Mean (SD)	76.9 (14.95)	71.0 (24.21)	73.5 (20.63)
Median	73.9	79.9	77.4
Q3	88.2	87.8	87.8
Range (min, max)	(47.2, 100.0)	(21.0, 100.0)	(21.0, 100.0)
Overall Relative Dose intensity (%) [4]			
n	12	16	28
Q1	70.1	57.9	62.2
Mean (SD)	76.9 (14.96)	70.9 (24.41)	73.4 (20.77)
Median	74.1	79.1	76.5
Q3	88.4	88.3	88.3
Range (min, max)	(47.2, 100.0)	(21.0, 98.9)	(21.0, 100.0)

[1] Treatment duration (months) = (last dose date – first dose date + 1)/30.4375

[2] Total cumulative dose = sum of actual dose levels (mg) of study drug across all cycles.

[3] Overall RD (%) = Total cumulative dose (mg) / Total planned dose (mg) × 100

[4] Overall RDI (%) = [Overall DI (mg/week) / Overall Planned DI (mg/week)] × 100.

The descriptive summary statistics are calculated based on n, the number of participants who have received at least one dose of study drug.

Data cut-off date: C1071001 - 22JUN2022, C1071002 - 27MAY2022, C1071003 - 14OCT2022, C1071009 - 29JUL2022

PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adexsum Table Generation: 20FEB2023 (23:35)

Output File: ./scs_j/SCS_j/dose_adm

Table 14.4.1.2.j PF-06863135 is for Pfizer internal use.

Table 28. Exposure to Treatment - Dose Reduction or Interruptions (All Participants as Treated) (Japanese)

	Pool 1 (N=12)	Pool 2 (N=16)	Pool 3 (N=28)
Participants with Any Dose Reduction / Interruption	11 (91.7)	13 (81.3)	24 (85.7)
Participants with Any Dose Reduction / Interruption due to AE	11 (91.7)	NE	NE
Participants with At Least One Dose Reduction [1]	6 (50.0)	8 (50.0)	14 (50.0)
1 Reduction	3 (25.0)	3 (18.8)	6 (21.4)
2 Reductions	2 (16.7)	5 (31.3)	7 (25.0)
3 Reductions	1 (8.3)	0	1 (3.6)
Received Maximum 76 mg Dose after Initial Reduction	3 (50.0)	NE	NE
Participants with Any Dose Reduction due to AE	6 (50.0)	NE	NE
Received Maximum 76 mg Dose after Initial Reduction due to AE	3 (50.0)	NE	NE
Participants with Any Dose Interruptions [2]	10 (83.3)	13 (81.3)	23 (82.1)
1 Interruption	2 (16.7)	4 (25.0)	6 (21.4)
2 Interruptions	4 (33.3)	4 (25.0)	8 (28.6)
3 Interruptions	1 (8.3)	1 (6.3)	2 (7.1)
≥ 4 Interruptions	3 (25.0)	4 (25.0)	7 (25.0)
Received Maximum 76 mg Dose after Initial Interruption	9 (90.0)	NE	NE
Participants with Any Dose Interruption due to AE	10 (83.3)	NE	NE
Received Maximum 76 mg Dose after Initial Interruption due to AE	9 (90.0)	NE	NE

NE = Not Evaluated

[1] A dose reduction is defined as a nonzero dose that is less than the planned dose and previous non-zero dose.

[2] A dose interruption is defined as missing a continuous missed scheduled dose based on the planned dosing frequency (QW or Q2W).

The denominator to calculate percentages is N, the number of Participants in the All Participants as Treated within each cohort.

Data cut-off date: C1071001 - 22JUN2022, C1071002 - 27MAY2022, C1071003 - 14OCT2022, C1071009 - 29JUL2022

PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adex Table Generation: 20FEB2023 (23:29)

Output File: ./scs_j/SCS_A_j/adex_mod_s001

Table 14.4.1.3.j PF-06863135 is for Pfizer internal use.

5.4. 人口統計学的特性およびベースライン特性

エルラナタマブの臨床試験に組み入れた治験参加者の人口統計学的特性およびベースライン特性は，申請効能・効果である RRMM 患者集団とおおむね一致し，RRMM 患者集団を代表するものであった。試験対象集団の人口統計学的特性およびベースライン特性は安全性の併合集団ごとに M2.7.4.1.3 項に示し，以下に概略を示す。

治験参加者の年齢の中央値は Pool 1 で 68.0 歳（範囲：36～88 歳）および Pool 2 で 65.5 歳（範囲：36～89 歳），75 歳以上の治験参加者は，Pool 1 および Pool 2 でそれぞれ 19.1%および 9.8%であった。性別の分布は Pool 1 および Pool 2 で同様であり，男性の治験参加者はそれぞれ 51.9%および 50.0%であった。治験参加者の多くは白人であった（Pool 1 で 61.2%および Pool 2 で 58.5%）。人種の分布は，併合集団に含めた試験に参加している国が異なっていたため Pool 2 ではアジア人の割合が高かった（28.0%）ことを除いて，併合集団間でおおむね同様であった（Table 29）。

ベースラインおよび疾患特性は Pool 1 および Pool 2 でおおむね一致していた。詳細は M2.7.4.1.3.2 項を参照とする。

Table 29. Demographic Characteristics (All Participants as Treated)

	Pool 1 (N=183)	Pool 2 (N=82)	Pool 3 (N=265)
Age (Years), n (%)			
18 -< 65	70 (38.3)	40 (48.8)	110 (41.5)
≥ 65	113 (61.7)	42 (51.2)	155 (58.5)
≥ 65 -< 75	78 (42.6)	34 (41.5)	112 (42.3)
< 75	148 (80.9)	74 (90.2)	222 (83.8)
≥ 75	35 (19.1)	8 (9.8)	43 (16.2)
Mean (SD)	66.5 (9.36)	63.2 (10.39)	65.5 (9.79)
Q1	61.0	55.0	60.0
Median	68.0	65.5	66.0
Q3	73.0	70.0	72.0
Range	(36, 88)	(36, 89)	(36, 89)
Gender, n (%)			
Male	95 (51.9)	41 (50.0)	136 (51.3)
Female	88 (48.1)	41 (50.0)	129 (48.7)
Race, n (%)			

Table 29. Demographic Characteristics (All Participants as Treated)

	Pool 1 (N=183)	Pool 2 (N=82)	Pool 3 (N=265)
White	112 (61.2)	44 (53.7)	156 (58.9)
Black or African American	11 (6.0)	8 (9.8)	19 (7.2)
Asian	17 (9.3)	27 (32.9)	44 (16.6)
American Indian or Alaska Native	0	0	0
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0
Multiracial	0	0	0
Unknown	3 (1.6)	0	3 (1.1)
Not reported	40 (21.9)	3 (3.7)	43 (16.2)
Ethnicity, n (%)			
Hispanic or Latino	18 (9.8)	5 (6.1)	23 (8.7)
Not Hispanic or Latino	115 (62.8)	76 (92.7)	191 (72.1)
Unknown	2 (1.1)	0	2 (0.8)
Not reported	48 (26.2)	1 (1.2)	49 (18.5)
Geographic Region, n (%)			
North America	91 (49.7)	55 (67.1)	146 (55.1)
Europe	71 (38.8)	4 (4.9)	75 (28.3)
Asia	12 (6.6)	23 (28.0)	35 (13.2)
Other*	9 (4.9)	0	9 (3.4)

*'Other' includes geographic region Australia.
Data cut-off date: C1071001 - 22JUN2022, C1071002 - 27MAY2022, C1071003 - 14OCT2022, C1071009 - 29JUL2022
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adsl Table Generation: 15FEB2023 (10:14)
Output File: ./SCS/SCS_B/adsl_s001
Table 14.1.2.1 PF-06863135 is for Pfizer internal use.

＜日本人集団＞

日本人治験参加者の年齢の中央値は Pool 1 で 66.5 歳（範囲：47～83 歳）および Pool 2 で 64.0 歳（範囲：36～79 歳），75 歳以上の治験参加者は，Pool 1 および Pool 2 でそれぞれ 8.3%および 6.3%であった。性別の分布は Pool 1 および Pool 2 で男性の治験参加者がそれぞれ 58.3%および 50.0%であった。

日本人治験参加者のベースラインおよび疾患特性は Pool 1 では Pool 2 と比べて，ベースライン時に EMD を有する治験参加者の割合が低く，クレアチニンクリアランス（CrCl）が 60 mL/min 以下の治験参加者の割合が高かった。詳細は M2.7.4.1.3.2 項を参照とする。

Table 30. Demographic Characteristics (All Participants as Treated) (Japanese)

	Pool 1 (N=12)	Pool 2 (N=16)	Pool 3 (N=28)
Age (Years), n (%)			
18 -< 65	6 (50.0)	8 (50.0)	14 (50.0)
≥ 65	6 (50.0)	8 (50.0)	14 (50.0)
≥ 65 -< 75	5 (41.7)	7 (43.8)	12 (42.9)
< 75	11 (91.7)	15 (93.8)	26 (92.9)
≥ 75	1 (8.3)	1 (6.3)	2 (7.1)
Mean (SD)	65.0 (9.22)	61.1 (11.61)	62.8 (10.65)
Q1	59.5	52.5	56.0
Median	66.5	64.0	65.0
Q3	70.5	69.5	70.0
Range	(47, 83)	(36, 79)	(36, 83)
Gender, n (%)			
Male	7 (58.3)	8 (50.0)	15 (53.6)
Female	5 (41.7)	8 (50.0)	13 (46.4)
Race, n (%)			
White	0	0	0
Black or African American	0	0	0
Asian	12 (100.0)	16 (100.0)	28 (100.0)
American Indian or Alaska Native	0	0	0
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0
Multiracial	0	0	0
Unknown	0	0	0
Not reported	0	0	0
Ethnicity, n (%)			
Not Hispanic or Latino	12 (100.0)	16 (100.0)	28 (100.0)
Geographic Region, n (%)			

Table 30. Demographic Characteristics (All Participants as Treated) (Japanese)

	Pool 1 (N=12)	Pool 2 (N=16)	Pool 3 (N=28)
North America	0	0	0
Europe	0	0	0
Asia	12 (100.0)	16 (100.0)	28 (100.0)
Other*	0	0	0

*'Other' includes geographic region Australia.
Data cut-off date: C1071001 - 22JUN2022, C1071002 - 27MAY2022, C1071003 - 14OCT2022, C1071009 - 29JUL2022
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adsl Table Generation: 20FEB2023 (23:35)
Output File: ./scs_j/SCS_j/adsl_s001
Table 14.1.2.1.j PF-06863135 is for Pfizer internal use.

5.5. 安全性の結果

安全性併合データベースには，推奨用法・用量を割り当てられた 183 例が含まれ，その規模（265 例）は，RRMM を有する治験参加者へのエルラナタマブの安全性について信頼性のある評価を可能にするものである。

5.5.1. 有害事象の発現割合

治験薬との因果関係を問わない有害事象および治験薬と関連のある有害事象の概要をそれぞれ Table 31 および Table 32 に示す。

治験薬との因果関係を問わない有害事象

全体として，すべての治験参加者で治験薬との因果関係を問わない有害事象が少なくとも 1 件発現した。最大 Grade が Grade 3 または Grade 4 の有害事象が治験参加者の 72.1%に発現し，Grade 5 の有害事象が 18.9%に発現した。重篤な有害事象は治験参加者の 69.1%に発現した。

治験薬と関連のある有害事象

全体として，治験参加者の 92.8%に治験薬と関連のある有害事象が少なくとも 1 件発現した。最大 Grade が Grade 3 または Grade 4 の治験薬と関連のある有害事象が治験参加者の 66.0%に発現し，Grade 5 の治験薬と関連のある有害事象が 5 例（1.9%）に発現した。治験薬と関連のある重篤な有害事象は治験参加者の 35.5%に発現した。

Table 31. Overview of Treatment-Emergent Adverse Events (All Causalities) (All the Participants as Treated)

Number (%) of Participants	Pool 1 n (%)	Pool 2 n (%)	Pool 3 n (%)
Participants Evaluable for Adverse Events	183	82	265
Number of Adverse Events	2710	1439	4149
Participants with Adverse Events	183 (100.0)	82 (100.0)	265 (100.0)
Participants with Serious Adverse Events	125 (68.3)	58 (70.7)	183 (69.1)
Participants with Maximum Grade 3 or 4 Adverse Events	130 (71.0)	61 (74.4)	191 (72.1)
Participants with Maximum Grade 5 Adverse Events	37 (20.2)	13 (15.9)	50 (18.9)
Participants with Permanent Discontinuation of Study Drug due to Adverse Events	31 (16.9)	10 (12.2)	41 (15.5)
Participants with Dose Reduction or Interruption due to Adverse Events	136 (74.3)	61 (74.4)	197 (74.3)
Participants with Dose Reduction due to Adverse Events	39 (21.3)	28 (34.1)	67 (25.3)
Participants with Dose Interruption due to Adverse Events	134 (73.2)	60 (73.2)	194 (73.2)
Participants with Adverse Events of Special Interest CRS	106 (57.9)	64 (78.0)	170 (64.2)
Participants with Adverse Events of Special Interest ICANS	6 (3.3)	10 (12.2)	16 (6.0)
Participants with Adverse Events of Special Interest Peripheral Neuropathy	35 (19.1)	18 (22.0)	53 (20.0)

Table 31. Overview of Treatment-Emergent Adverse Events (All Causalities) (All the Participants as Treated)

Number (%) of Participants	Pool 1 n (%)	Pool 2 n (%)	Pool 3 n (%)

Includes data from the first dose of study intervention through the minimum of [90 days after last dose, or (start day of new anticancer therapy – 1 day)].
Except for the Number of Adverse Events Participants are counted only once in each row. Serious Adverse Events - according to the investigator's assessment.
In Studies C1071001 and C1071002, TEAEs leading to reductions/interruptions are derived from the AE CRF and only the latest action taken (reduction/interruption/discontinuation) in response to an AE is reported; in studies C1071003 and C1071009 TEAEs leading to reductions/interruptions are derived from the exposure CRF and linked programmatically to the adverse event CRF by the AE Identifier and all actions in response to an AE are reported.
MedDRA v25.0 coding dictionary applied. CTCAE v5 applied.
Severity of CRS and ICANS is assessed according to the American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) criteria (2019).
Peripheral Neuropathy includes MedDRA SMQ Peripheral neuropathy narrow and broad and SMQ Guillain-Barre syndrome narrow.
CRS includes PT "Cytokine release syndrome" collected on the AE CRF page.
ICANS includes PT "Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome" collected on the AE CRF page.
Data cut-off date: C1071001 - 22JUN2022, C1071002 - 27MAY2022, C1071003 - 14OCT2022, C1071009 - 29JUL2022
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adae Table Generation: 04NOV2022 (12:19)
Output File: ./SCS/SCS/adae_o_trtem
Table 14.3.1.2.1 PF-06863135 is for Pfizer internal use.

Table 32. Overview of Treatment-Emergent Adverse Events (Treatment Related) (All Participants as Treated)

Number (%) of Participants	Pool 1 n (%)	Pool 2 n (%)	Pool 3 n (%)
Participants Evaluable for Adverse Events	183	82	265
Number of Adverse Events	1101	670	1771
Participants with Adverse Events	167 (91.3)	79 (96.3)	246 (92.8)

Table 32. Overview of Treatment-Emergent Adverse Events (Treatment Related) (All Participants as Treated)

Number (%) of Participants	Pool 1 n (%)	Pool 2 n (%)	Pool 3 n (%)
Participants with Serious Adverse Events	54 (29.5)	40 (48.8)	94 (35.5)
Participants with Maximum Grade 3 or 4 Adverse Events	119 (65.0)	56 (68.3)	175 (66.0)
Participants with Maximum Grade 5 Adverse Events	3 (1.6)	2 (2.4)	5 (1.9)
Participants with Permanent Discontinuation of Study Drug due to Adverse Events	15 (8.2)	5 (6.1)	20 (7.5)
Participants with Dose Reduction or Interruption due to Adverse Events	93 (50.8)	49 (59.8)	142 (53.6)
Participants with Dose Reduction due to Adverse Events	38 (20.8)	25 (30.5)	63 (23.8)
Participants with Dose Interruption due to Adverse Events	88 (48.1)	47 (57.3)	135 (50.9)
Participants with Adverse Events of Special Interest CRS	106 (57.9)	64 (78.0)	170 (64.2)
Participants with Adverse Events of Special Interest ICANS	6 (3.3)	10 (12.2)	16 (6.0)
Participants with Adverse Events of Special Interest Peripheral Neuropathy	15 (8.2)	7 (8.5)	22 (8.3)

Includes data from the first dose of study intervention through the minimum of [90 days after last dose, or (start day of new anticancer therapy – 1 day)].
Except for the Number of Adverse Events Participants are counted only once in each row.
Serious Adverse Events - according to the investigator's assessment.
In Studies C1071001 and C1071002, TEAEs leading to reductions/interruptions are derived from the AE CRF and only the latest action taken (reduction/interruption/discontinuation) in response to an AE is reported; in studies C1071003 and C1071009 TEAEs leading to reductions/interruptions are derived from the exposure CRF and linked programmatically to the adverse event CRF by the AE Identifier and all actions in response to an AE are reported.
MedDRA v25.0 coding dictionary applied.
CTCAE v5 applied.
Severity of CRS and ICANS is assessed according to the American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) criteria (2019).
Data cut-off date: C1071001 - 22JUN2022, C1071002 - 27MAY2022, C1071003 - 14OCT2022, C1071009 - 29JUL2022
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adae Table Generation: 03NOV2022 (20:11)
Output File: ./SCS/SCS/adae_s020_1
Table 14.3.1.3.1 PF-06863135 is for Pfizer internal use.

＜日本人集団＞

日本人集団における治験薬との因果関係を問わない有害事象および治験薬と関連のある有害事象の概要をそれぞれ Table 33 および Table 34 に示す。

治験薬との因果関係を問わない有害事象

日本人集団全体で，すべての治験参加者で治験薬との因果関係を問わない有害事象が少なくとも 1 件発現した。最大 Grade が Grade 3 または Grade 4 の有害事象が日本人治験参加者の 85.7%に発現し，Grade 5 の有害事象が 14.3%に発現した。重篤な有害事象は日本人治験参加者の 64.3%に発現した。

治験薬と関連のある有害事象

全体として，日本人治験参加者の 96.4%に治験薬と関連のある有害事象が少なくとも 1 件発現した。最大 Grade が Grade 3 または Grade 4 の治験薬と関連のある有害事象が日本人治験参加者の 78.6%に発現し，Grade 5 の治験薬と関連のある有害事象が 1 例（3.6%）に発現した。治験薬と関連のある重篤な有害事象は日本人治験参加者の 50.0%に発現した。

Table 33. Overview of Treatment-Emergent Adverse Events (All Causalities) (All the Participants as Treated) (Japanese)

Number (%) of Participants	Pool 1 n (%)	Pool 2 n (%)	Pool 3 n (%)
Participants Evaluable for Adverse Events	12	16	28
Number of Adverse Events	123	154	277
Participants with Adverse Events	12 (100.0)	16 (100.0)	28 (100.0)
Participants with Serious Adverse Events	6 (50.0)	12 (75.0)	18 (64.3)
Participants with Maximum Grade 3 or 4 Adverse Events	12 (100.0)	12 (75.0)	24 (85.7)
Participants with Maximum Grade 5 Adverse Events	0	4 (25.0)	4 (14.3)
Participants with Permanent Discontinuation of Study Drug due to Adverse Events	1 (8.3)	3 (18.8)	4 (14.3)
Participants with Dose Reduction or Interruption due to Adverse Events	11 (91.7)	14 (87.5)	25 (89.3)
Participants with Dose Reduction due to Adverse Events	6 (50.0)	8 (50.0)	14 (50.0)
Participants with Dose Interruption due to Adverse Events	10 (83.3)	14 (87.5)	24 (85.7)
Participants with Adverse Events of Special Interest CRS	7 (58.3)	11 (68.8)	18 (64.3)
Participants with Adverse Events of Special Interest ICANS	0	0	0
Participants with Adverse Events of Special Interest Peripheral Neuropathy	1 (8.3)	1 (6.3)	2 (7.1)

Table 33. Overview of Treatment-Emergent Adverse Events (All Causalities) (All the Participants as Treated) (Japanese)

Number (%) of Participants	Pool 1 n (%)	Pool 2 n (%)	Pool 3 n (%)

Includes data from the first dose of study intervention through the minimum of [90 days after last dose, or (start day of new anticancer therapy – 1 day)].
Except for the Number of Adverse Events Participants are counted only once in each row. Serious Adverse Events - according to the investigator's assessment.
In Studies C1071001 and C1071002, TEAEs leading to reductions/interruptions are derived from the AE CRF and only the latest action taken (reduction/interruption/discontinuation) in response to an AE is reported; in studies C1071003 and C1071009 TEAEs leading to reductions/interruptions are derived from the exposure CRF and linked programmatically to the adverse event CRF by the AE Identifier and all actions in response to an AE are reported.
MedDRA v25.0 coding dictionary applied. CTCAE v5 applied.
Severity of CRS and ICANS is assessed according to the American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) criteria (2019).
Peripheral Neuropathy includes MedDRA SMQ Peripheral neuropathy narrow and broad and SMQ Guillain-Barre syndrome narrow.
CRS includes PT "Cytokine release syndrome" collected on the AE CRF page.
ICANS includes PT "Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome" collected on the AE CRF page.
Data cut-off date: C1071001 - 22JUN2022, C1071002 - 27MAY2022, C1071003 - 14OCT2022, C1071009 - 29JUL2022
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adae Table Generation: 20FEB2023 (23:35)
Output File: ./scs_j/SCS_j/adae_o_trtem
Table 14.3.1.2.1.j PF-06863135 is for Pfizer internal use.

Table 34. Overview of Treatment-Emergent Adverse Events (Treatment Related) (All Participants as Treated) (Japanese)

Number (%) of Participants	Pool 1 n (%)	Pool 2 n (%)	Pool 3 n (%)
Participants Evaluable for Adverse Events	12	16	28
Number of Adverse Events	66	101	167
Participants with Adverse Events	11 (91.7)	16 (100.0)	27 (96.4)

Table 34. Overview of Treatment-Emergent Adverse Events (Treatment Related) (All Participants as Treated) (Japanese)

Number (%) of Participants	Pool 1 n (%)	Pool 2 n (%)	Pool 3 n (%)
Participants with Serious Adverse Events	3 (25.0)	11 (68.8)	14 (50.0)
Participants with Maximum Grade 3 or 4 Adverse Events	8 (66.7)	14 (87.5)	22 (78.6)
Participants with Maximum Grade 5 Adverse Events	0	1 (6.3)	1 (3.6)
Participants with Permanent Discontinuation of Study Drug due to Adverse Events	1 (8.3)	2 (12.5)	3 (10.7)
Participants with Dose Reduction or Interruption due to Adverse Events	8 (66.7)	13 (81.3)	21 (75.0)
Participants with Dose Reduction due to Adverse Events	6 (50.0)	8 (50.0)	14 (50.0)
Participants with Dose Interruption due to Adverse Events	7 (58.3)	13 (81.3)	20 (71.4)
Participants with Adverse Events of Special Interest CRS	7 (58.3)	11 (68.8)	18 (64.3)
Participants with Adverse Events of Special Interest ICANS	0	0	0
Participants with Adverse Events of Special Interest Peripheral Neuropathy	0	1 (6.3)	1 (3.6)

Includes data from the first dose of study intervention through the minimum of [90 days after last dose, or (start day of new anticancer therapy – 1 day)].
Except for the Number of Adverse Events Participants are counted only once in each row.
Serious Adverse Events - according to the investigator's assessment.
In Studies C1071001 and C1071002, TEAEs leading to reductions/interruptions are derived from the AE CRF and only the latest action taken (reduction/interruption/discontinuation) in response to an AE is reported; in studies C1071003 and C1071009 TEAEs leading to reductions/interruptions are derived from the exposure CRF and linked programmatically to the adverse event CRF by the AE Identifier and all actions in response to an AE are reported.
MedDRA v25.0 coding dictionary applied.
CTCAE v5 applied.
Severity of CRS and ICANS is assessed according to the American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) criteria (2019).
Data cut-off date: C1071001 - 22JUN2022, C1071002 - 27MAY2022, C1071003 - 14OCT2022, C1071009 - 29JUL2022
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adae Table Generation: 20FEB2023 (23:35)
Output File: ./scs_j/SCS_j/adae_s020_1
Table 14.3.1.3.1.j PF-06863135 is for Pfizer internal use.

5.5.2. 主な有害事象

主な発現割合の高い治験薬との因果関係を問わない有害事象の要約を Table 35 に示し，主な発現割合の高い治験薬と関連のある有害事象の要約を M5.3.5.3 項 Safety Appendix Table 14.3.1.3.5 に示す。

Pool 1 および Pool 2 でのエルラナタマブの有害事象プロファイルは，エルラナタマブの作用機序および試験の対象疾患から予測されるものとおおむね一致した。特記しない限り，所見は集団全体（すなわち，Pool 3）について示す。

Pool 1 と Pool 2 との間の主な差異は CRS および ICANS などの早期発現事象の発現割合であり，前投与および 2 段階プライミング投与を用いることで低減され，Pool 1 が Pool 2 より低かった（Table 35）。その他の差異は，それぞれの有害事象の項に示す。

主な Grade を問わない有害事象，Grade 3 または Grade 4 の有害事象，およびエルラナタマブの投与と関連のあると判断されたそれらの有害事象は主に 3 つの SOC（血液およびリンパ系障害，免疫系障害，感染症および寄生虫症）で発現した（M5.3.5.3 項 Safety Appendix Table 14.3.1.3.2）。

最も発現割合の高い有害事象は CRS であったが，前投与および 2 段階プライミング投与レジメン（推奨用法・用量）を用いることで，CRS の発現割合および重症度は低下した。血球減少症の発現割合は高く，また，最も発現割合の高い Grade 3 または Grade 4 の有害事象であったが，それらは一時的な治験薬の投与中断，標準的な支持療法またはそれらの併用によりおおむね管理可能であった。感染症も発現割合が高かったが，Grade 4 または Grade 5 の感染症は少なかった。末梢性ニューロパチーを含む神経学的有害事象が治験参加者の約 30%に発現したが，主に Grade 1 または Grade 2 であった。全体として，エルラナタマブの最も重要なリスクには CRS，ICANS を含む神経学的毒性および感染症が含まれる。

治験薬との因果関係を問わない有害事象

- 全体として，主な発現割合の高い（20%以上）治験薬との因果関係を問わない有害事象は，CRS（64.2%），貧血（52.8%），好中球減少症（51.3%），下痢（37.7%），血小板減少症（33.6%），疲労（31.3%），食欲減退（29.8%），リンパ球減少症（28.3%），注射部位反応（27.9%），発熱（24.2%），悪心（23.4%），低カリウム血症（22.3%）および頭痛（20.0%）であった（Table 35，M5.3.5.3 項 Safety Appendix Table 14.3.1.2.2, Table 14.3.1.2.3）。CRS および血球減少症については，それぞれ 5.5.6.1 項および 5.5.7.2 項に詳細を示す。

- 全体として，主な発現割合の高い（10%以上）Grade 3 または Grade 4 の治験薬との因果関係を問わない有害事象は，好中球減少症（49.4%），貧血（41.1%），リンパ球減少症（26.8%），血小板減少症（24.5%）および白血球減少症（12.8%）であった。血球減少症については，5.5.7.2 項に詳細を示す。

- 全体として，Grade 5 の治験薬との因果関係を問わない有害事象が 50 例（18.9%）に発現し，Pool 1 で 37 例（20.2%）および Pool 2 で 13 例（15.9%）に発現した。死亡例については，5.5.3 項に詳細を示す。

治験薬と関連のある有害事象

- 全体として，主な発現割合の高い（20%以上）治験薬と関連のある有害事象は，CRS（64.2%），好中球減少症（43.0%），注射部位反応（27.9%），貧血（25.7%）およびリンパ球減少症（22.3%）であった（M5.3.5.3 項 Safety Appendix Table 14.3.1.3.5）。

- 全体として，主な発現割合の高い（10%以上）Grade 3 または Grade 4 の治験薬と関連のある有害事象は，好中球減少症（41.1%），リンパ球減少症（21.1%），貧血（18.5%）および血小板減少症（12.1%）であった。

- Grade 5 の治験薬と関連のある有害事象が 5 例（1.9%）に発現し，Pool 1 で 3 例（1.6%）（発育不全，シュードモナス性肺炎および敗血症性ショック）および Pool 2 で 2 例（2.4%）（アデノウイルス感染および死亡）であった。

Table 35. Summary of Most Common Treatment-Emergent Adverse Events (Any Grade in >= 10% or Grade 3/4 in >= 5% or Any Grade 5 Participants in Any Group) by MedDRA Preferred Term (All Causalities) (All Participants as Treated)

Number of Participants Evaluable for AEs	Pool 1 (N=183)			Pool 2 (N=82)			Pool 3 (N=265)		
Number (%) of Participants: by Preferred Term	All Grades (n %)	Grade 3/4 (n %)	Grade 5 (n %)	All Grades (n %)	Grade 3/4 (n %)	Grade 5 (n %)	All Grades (n %)	Grade 3/4 (n %)	Grade 5 (n %)
With Any Adverse Event	183 (100.0)	130 (71.0)	37 (20.2)	82 (100.0)	61 (74.4)	13 (15.9)	265 (100.0)	191 (72.1)	50 (18.9)
Cytokine release syndrome	106 (57.9)	1 (0.5)	0	64 (78.0)	1 (1.2)	0	170 (64.2)	2 (0.8)	0
Anaemia	98 (53.6)	77 (42.1)	0	42 (51.2)	32 (39.0)	0	140 (52.8)	109 (41.1)	0
Neutropenia	81 (44.3)	78 (42.6)	0	55 (67.1)	53 (64.6)	0	136 (51.3)	131 (49.4)	0
Diarrhoea	65 (35.5)	2 (1.1)	0	35 (42.7)	4 (4.9)	0	100 (37.7)	6 (2.3)	0
Thrombocytopenia	64 (35.0)	46 (25.1)	0	25 (30.5)	19 (23.2)	0	89 (33.6)	65 (24.5)	0
Fatigue	49 (26.8)	3 (1.6)	0	34 (41.5)	5 (6.1)	0	83 (31.3)	8 (3.0)	0
Decreased appetite	48 (26.2)	2 (1.1)	0	31 (37.8)	1 (1.2)	0	79 (29.8)	3 (1.1)	0

Table 35. Summary of Most Common Treatment-Emergent Adverse Events (Any Grade in >= 10% or Grade 3/4 in >= 5% or Any Grade 5 Participants in Any Group) by MedDRA Preferred Term (All Causalities) (All Participants as Treated)

Number of Participants Evaluable for AEs	Pool 1 (N=183)			Pool 2 (N=82)			Pool 3 (N=265)		
Number (%) of Participants: by Preferred Term	All Grades (n %)	Grade 3/4 (n %)	Grade 5 (n %)	All Grades (n %)	Grade 3/4 (n %)	Grade 5 (n %)	All Grades (n %)	Grade 3/4 (n %)	Grade 5 (n %)
Lymphopenia	54 (29.5)	50 (27.3)	0	21 (25.6)	21 (25.6)	0	75 (28.3)	71 (26.8)	0
Injection site reaction	39 (21.3)	0	0	35 (42.7)	0	0	74 (27.9)	0	0
Pyrexia	39 (21.3)	5 (2.7)	0	25 (30.5)	1 (1.2)	0	64 (24.2)	6 (2.3)	0
Nausea	39 (21.3)	0	0	23 (28.0)	3 (3.7)	0	62 (23.4)	3 (1.1)	0
Hypokalaemia	39 (21.3)	15 (8.2)	0	20 (24.4)	9 (11.0)	0	59 (22.3)	24 (9.1)	0
Headache	33 (18.0)	0	0	20 (24.4)	1 (1.2)	0	53 (20.0)	1 (0.4)	0
Cough	36 (19.7)	0	0	16 (19.5)	0	0	52 (19.6)	0	0
Leukopenia	29 (15.8)	20 (10.9)	0	19 (23.2)	14 (17.1)	0	48 (18.1)	34 (12.8)	0
Dry skin	25 (13.7)	0	0	20 (24.4)	0	0	45 (17.0)	0	0
SARS-CoV-2 test positive	38 (20.8)	9 (4.9)	0	4 (4.9)	0	0	42 (15.8)	9 (3.4)	0
Vomiting	26 (14.2)	0	0	16 (19.5)	0	0	42 (15.8)	0	0
Pneumonia	22 (12.0)	10 (5.5)	0	18 (22.0)	7 (8.5)	0	40 (15.1)	17 (6.4)	0
Asthenia	33 (18.0)	7 (3.8)	0	6 (7.3)	1 (1.2)	0	39 (14.7)	8 (3.0)	0
Constipation	26 (14.2)	0	0	13 (15.9)	0	0	39 (14.7)	0	0
Aspartate aminotransferase increased	25 (13.7)	7 (3.8)	0	13 (15.9)	4 (4.9)	0	38 (14.3)	11 (4.2)	0
Upper respiratory tract infection	29 (15.8)	0	0	8 (9.8)	2 (2.4)	0	37 (14.0)	2 (0.8)	0
Alanine aminotransferase increased	25 (13.7)	8 (4.4)	0	11 (13.4)	7 (8.5)	0	36 (13.6)	15 (5.7)	0
Arthralgia	25 (13.7)	2 (1.1)	0	11 (13.4)	1 (1.2)	0	36 (13.6)	3 (1.1)	0
Back pain	20 (10.9)	3 (1.6)	0	16 (19.5)	3 (3.7)	0	36 (13.6)	6 (2.3)	0
Dyspnoea	22 (12.0)	6 (3.3)	0	13 (15.9)	2 (2.4)	0	35 (13.2)	8 (3.0)	0
Pain in extremity	20 (10.9)	0	0	14 (17.1)	0	0	34 (12.8)	0	0
Fall	19 (10.4)	1 (0.5)	0	14 (17.1)	1 (1.2)	1 (1.2)	33 (12.5)	2 (0.8)	1 (0.4)
Hypomagnesaemia	19 (10.4)	0	0	14 (17.1)	0	0	33 (12.5)	0	0

Table 35. Summary of Most Common Treatment-Emergent Adverse Events (Any Grade in >= 10% or Grade 3/4 in >= 5% or Any Grade 5 Participants in Any Group) by MedDRA Preferred Term (All Causalities) (All Participants as Treated)

Number of Participants Evaluable for AEs	Pool 1 (N=183)			Pool 2 (N=82)			Pool 3 (N=265)		
Number (%) of Participants: by Preferred Term	All Grades (n %)	Grade 3/4 (n %)	Grade 5 (n %)	All Grades (n %)	Grade 3/4 (n %)	Grade 5 (n %)	All Grades (n %)	Grade 3/4 (n %)	Grade 5 (n %)
Insomnia	24 (13.1)	0	0	8 (9.8)	0	0	32 (12.1)	0	0
Weight decreased	13 (7.1)	1 (0.5)	0	19 (23.2)	0	0	32 (12.1)	1 (0.4)	0
Hypophosphataemia	11 (6.0)	1 (0.5)	0	19 (23.2)	11 (13.4)	0	30 (11.3)	12 (4.5)	0
Hypogammaglobulinaemia	17 (9.3)	2 (1.1)	0	11 (13.4)	0	0	28 (10.6)	2 (0.8)	0
Pruritus	15 (8.2)	0	0	13 (15.9)	0	0	28 (10.6)	0	0
Hyponatraemia	20 (10.9)	4 (2.2)	0	7 (8.5)	2 (2.4)	0	27 (10.2)	6 (2.3)	0
Oedema peripheral	20 (10.9)	2 (1.1)	0	6 (7.3)	0	0	26 (9.8)	2 (0.8)	0
Blood creatinine increased	19 (10.4)	1 (0.5)	0	5 (6.1)	0	0	24 (9.1)	1 (0.4)	0
COVID-19 pneumonia	23 (12.6)	21 (11.5)	4 (2.2)	1 (1.2)	0	0	24 (9.1)	21 (7.9)	4 (1.5)
Hypocalcaemia	14 (7.7)	1 (0.5)	0	10 (12.2)	1 (1.2)	0	24 (9.1)	2 (0.8)	0
Skin exfoliation	19 (10.4)	0	0	4 (4.9)	0	0	23 (8.7)	0	0
Blood alkaline phosphatase increased	10 (5.5)	2 (1.1)	0	9 (11.0)	1 (1.2)	0	19 (7.2)	3 (1.1)	0
Hypertension	15 (8.2)	13 (7.1)	0	4 (4.9)	3 (3.7)	0	19 (7.2)	16 (6.0)	0
Disease progression	10 (5.5)	0	10 (5.5)	6 (7.3)	0	6 (7.3)	16 (6.0)	0	16 (6.0)
Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome	6 (3.3)	2 (1.1)	0	10 (12.2)	0	0	16 (6.0)	2 (0.8)	0
Sepsis	8 (4.4)	7 (3.8)	1 (0.5)	2 (2.4)	2 (2.4)	1 (1.2)	10 (3.8)	9 (3.4)	2 (0.8)
COVID-19	8 (4.4)	3 (1.6)	1 (0.5)	1 (1.2)	0	1 (1.2)	9 (3.4)	3 (1.1)	2 (0.8)
Febrile neutropenia	4 (2.2)	4 (2.2)	0	5 (6.1)	5 (6.1)	0	9 (3.4)	9 (3.4)	0
Plasma cell myeloma	6 (3.3)	0	6 (3.3)	1 (1.2)	0	1 (1.2)	7 (2.6)	0	7 (2.6)
Septic shock	6 (3.3)	6 (3.3)	4 (2.2)	0	0	0	6 (2.3)	6 (2.3)	4 (1.5)
Adenovirus infection	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (1.2)	2 (0.8)	2 (0.8)	2 (0.8)
Failure to thrive	1 (0.5)	0	1 (0.5)	1 (1.2)	1 (1.2)	0	2 (0.8)	1 (0.4)	1 (0.4)

Table 35. Summary of Most Common Treatment-Emergent Adverse Events (Any Grade in >= 10% or Grade 3/4 in >= 5% or Any Grade 5 Participants in Any Group) by MedDRA Preferred Term (All Causalities) (All Participants as Treated)

Number of Participants Evaluable for AEs	Pool 1 (N=183)			Pool 2 (N=82)			Pool 3 (N=265)		
Number (%) of Participants: by Preferred Term	All Grades (n %)	Grade 3/4 (n %)	Grade 5 (n %)	All Grades (n %)	Grade 3/4 (n %)	Grade 5 (n %)	All Grades (n %)	Grade 3/4 (n %)	Grade 5 (n %)
Acute respiratory distress syndrome	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)
Cardio-respiratory arrest	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)
Cardiogenic shock	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)
Cardiopulmonary failure	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)
Death	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (1.2)	1 (0.4)	0	1 (0.4)
Metastases to meninges	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)
Neoplasm progression	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)
Plasma cell myeloma refractory	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)
Pneumonia adenoviral	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)
Pneumonia pseudomonal	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)
Pulmonary embolism	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)
Sudden death	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (1.2)	1 (0.4)	0	1 (0.4)

Table 35. Summary of Most Common Treatment-Emergent Adverse Events (Any Grade in >= 10% or Grade 3/4 in >= 5% or Any Grade 5 Participants in Any Group) by MedDRA Preferred Term (All Causalities) (All Participants as Treated)

Number of Participants Evaluable for AEs	Pool 1 (N=183)			Pool 2 (N=82)			Pool 3 (N=265)		
Number (%) of Participants: by Preferred Term	All Grades (n %)	Grade 3/4 (n %)	Grade 5 (n %)	All Grades (n %)	Grade 3/4 (n %)	Grade 5 (n %)	All Grades (n %)	Grade 3/4 (n %)	Grade 5 (n %)

Participants are only counted once per event.
Includes data from the first dose of study intervention through the minimum of [90 days after last dose, or (start day of new anticancer therapy – 1 day)].
Summaries are ordered by PT in descending order of all grades frequency in Pool 3 column.
PT= preferred term. For this summary, the following clustered terms for cytopenias including Thrombocytopenia (PT=Thrombocytopenia; Platelet count decreased), Anaemia (PT=Anaemia; Haemoglobin decreased; Red blood cell count decreased; Haematocrit decreased; Normochromic anaemia; Normocytic anaemia; Normochromic normocytic anaemia), Neutropenia (PT=Neutropenia; Neutrophil count decreased; Neutrophil percentage decreased; Cyclic neutropenia; Agranulocytosis; Granulocytopenia; Granulocyte count decreased),
Leukopenia (PT=Leukopenia; White blood cell count decreased), Lymphopenia (PT=Lymphopenia; Lymphocyte count decreased; Lymphocyte percentage decreased; CD4 lymphocytes decreased; CD4 lymphocyte percentage decreased; CD8 lymphocytes decreased; CD8 lymphocyte percentage decreased) are used.
(@@) Denotes AE terms that were not coded by the MedDRA dictionary.
MedDRA v25.0 coding dictionary applied.
CTCAE v5 applied.
Data cut-off date: C1071001 - 22JUN2022, C1071002 - 27MAY2022, C1071003 - 14OCT2022, C1071009 - 29JUL2022
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adae Table Generation: 03NOV2022 (20:11)
Output File: ./SCS/SCS/adae_s062_3
Table 14.3.1.2.5 PF-06863135 is for Pfizer internal use.

＜日本人集団＞

日本人集団での主な発現割合の高い治験薬との因果関係を問わない有害事象の要約を Table 36 に示し，主な発現割合の高い治験薬と関連のある有害事象の要約を M5.3.5.3 項 Safety Appendix Table 14.3.1.3.5.j に示す。

Table 36. Summary of Most Common Treatment-Emergent Adverse Events (Any Grade in >= 10% or Grade 3/4 in >= 5% or Any Grade 5 Participants in Any Group) by MedDRA Preferred Term (All Causalities) (All Participants as Treated) (Japanese)

Number of Participants Evaluable for AEs	Pool 1 (N=12)			Pool 2 (N=16)			Pool 3 (N=28)		
Number (%) of Participants: by Preferred Term	All Grades (n %)	Grade 3/4 (n %)	Grade 5 (n %)	All Grades (n %)	Grade 3/4 (n %)	Grade 5 (n %)	All Grades (n %)	Grade 3/4 (n %)	Grade 5 (n %)
With Any Adverse Event	12 (100.0)	12 (100.0)	0	16 (100.0)	12 (75.0)	4 (25.0)	28 (100.0)	24 (85.7)	4 (14.3)
Neutropenia	10 (83.3)	10 (83.3)	0	12 (75.0)	12 (75.0)	0	22 (78.6)	22 (78.6)	0
Cytokine release syndrome	7 (58.3)	0	0	11 (68.8)	1 (6.3)	0	18 (64.3)	1 (3.6)	0
Leukopenia	5 (41.7)	4 (33.3)	0	5 (31.3)	4 (25.0)	0	10 (35.7)	8 (28.6)	0
Pyrexia	3 (25.0)	0	0	7 (43.8)	0	0	10 (35.7)	0	0
Anaemia	2 (16.7)	2 (16.7)	0	7 (43.8)	6 (37.5)	0	9 (32.1)	8 (28.6)	0
Injection site reaction	5 (41.7)	0	0	4 (25.0)	0	0	9 (32.1)	0	0
Thrombocytopenia	6 (50.0)	4 (33.3)	0	2 (12.5)	2 (12.5)	0	8 (28.6)	6 (21.4)	0
Decreased appetite	2 (16.7)	0	0	4 (25.0)	0	0	6 (21.4)	0	0
Diarrhoea	1 (8.3)	0	0	5 (31.3)	1 (6.3)	0	6 (21.4)	1 (3.6)	0
Hypogammaglobulinaemia	3 (25.0)	0	0	3 (18.8)	0	0	6 (21.4)	0	0
Malaise	2 (16.7)	0	0	4 (25.0)	0	0	6 (21.4)	0	0
Lymphopenia	3 (25.0)	3 (25.0)	0	2 (12.5)	2 (12.5)	0	5 (17.9)	5 (17.9)	0
Pneumonia	0	0	0	5 (31.3)	3 (18.8)	0	5 (17.9)	3 (10.7)	0
Headache	2 (16.7)	0	0	2 (12.5)	0	0	4 (14.3)	0	0
Weight decreased	0	0	0	4 (25.0)	0	0	4 (14.3)	0	0
Cytomegalovirus infection	2 (16.7)	0	0	1 (6.3)	0	0	3 (10.7)	0	0
Disease progression	0	0	0	3 (18.8)	0	3 (18.8)	3 (10.7)	0	3 (10.7)
Dry skin	1 (8.3)	0	0	2 (12.5)	0	0	3 (10.7)	0	0
Fatigue	2 (16.7)	0	0	1 (6.3)	0	0	3 (10.7)	0	0
Hypokalaemia	1 (8.3)	0	0	2 (12.5)	1 (6.3)	0	3 (10.7)	1 (3.6)	0
Injection site erythema	2 (16.7)	0	0	1 (6.3)	0	0	3 (10.7)	0	0
Injection site pruritus	2 (16.7)	0	0	1 (6.3)	0	0	3 (10.7)	0	0

Table 36. Summary of Most Common Treatment-Emergent Adverse Events (Any Grade in >= 10% or Grade 3/4 in >= 5% or Any Grade 5 Participants in Any Group) by MedDRA Preferred Term (All Causalities) (All Participants as Treated) (Japanese)

Number of Participants Evaluable for AEs	Pool 1 (N=12)			Pool 2 (N=16)			Pool 3 (N=28)		
Number (%) of Participants: by Preferred Term	All Grades (n %)	Grade 3/4 (n %)	Grade 5 (n %)	All Grades (n %)	Grade 3/4 (n %)	Grade 5 (n %)	All Grades (n %)	Grade 3/4 (n %)	Grade 5 (n %)
Insomnia	1 (8.3)	0	0	2 (12.5)	0	0	3 (10.7)	0	0
Nausea	1 (8.3)	0	0	2 (12.5)	0	0	3 (10.7)	0	0
Pruritus	2 (16.7)	0	0	1 (6.3)	0	0	3 (10.7)	0	0
Rash	1 (8.3)	0	0	2 (12.5)	0	0	3 (10.7)	0	0
Upper respiratory tract infection	3 (25.0)	0	0	0	0	0	3 (10.7)	0	0
Vomiting	3 (25.0)	0	0	0	0	0	3 (10.7)	0	0
Adrenal insufficiency	2 (16.7)	0	0	0	0	0	2 (7.1)	0	0
Bronchitis	0	0	0	2 (12.5)	0	0	2 (7.1)	0	0
Conjunctival haemorrhage	2 (16.7)	0	0	0	0	0	2 (7.1)	0	0
Cytomegalovirus infection reactivation	0	0	0	2 (12.5)	0	0	2 (7.1)	0	0
Dizziness	2 (16.7)	0	0	0	0	0	2 (7.1)	0	0
Hypersensitivity	1 (8.3)	1 (8.3)	0	1 (6.3)	0	0	2 (7.1)	1 (3.6)	0
Hyperuricaemia	0	0	0	2 (12.5)	0	0	2 (7.1)	0	0
Hypoglobulinaemia	0	0	0	2 (12.5)	0	0	2 (7.1)	0	0
Large intestine polyp	2 (16.7)	0	0	0	0	0	2 (7.1)	0	0
Myalgia	0	0	0	2 (12.5)	0	0	2 (7.1)	0	0
Nasopharyngitis	0	0	0	2 (12.5)	0	0	2 (7.1)	0	0
Palpitations	2 (16.7)	0	0	0	0	0	2 (7.1)	0	0
Pneumonia bacterial	2 (16.7)	0	0	0	0	0	2 (7.1)	0	0
Skin abrasion	0	0	0	2 (12.5)	0	0	2 (7.1)	0	0
Bacteraemia	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0	0	0	1 (3.6)	1 (3.6)	0
Death	0	0	0	1 (6.3)	0	1 (6.3)	1 (3.6)	0	1 (3.6)
Epistaxis	0	0	0	1 (6.3)	1 (6.3)	0	1 (3.6)	1 (3.6)	0
Escherichia bacteraemia	0	0	0	1 (6.3)	1 (6.3)	0	1 (3.6)	1 (3.6)	0
Febrile neutropenia	0	0	0	1 (6.3)	1 (6.3)	0	1 (3.6)	1 (3.6)	0

Table 36. Summary of Most Common Treatment-Emergent Adverse Events (Any Grade in >= 10% or Grade 3/4 in >= 5% or Any Grade 5 Participants in Any Group) by MedDRA Preferred Term (All Causalities) (All Participants as Treated) (Japanese)

Number of Participants Evaluable for AEs	Pool 1 (N=12)			Pool 2 (N=16)			Pool 3 (N=28)		
Number (%) of Participants: by Preferred Term	All Grades (n %)	Grade 3/4 (n %)	Grade 5 (n %)	All Grades (n %)	Grade 3/4 (n %)	Grade 5 (n %)	All Grades (n %)	Grade 3/4 (n %)	Grade 5 (n %)
General physical health deterioration	0	0	0	1 (6.3)	1 (6.3)	0	1 (3.6)	1 (3.6)	0
Hepatic function abnormal	0	0	0	1 (6.3)	1 (6.3)	0	1 (3.6)	1 (3.6)	0
Herpes zoster	0	0	0	1 (6.3)	1 (6.3)	0	1 (3.6)	1 (3.6)	0
Hypercalcaemia	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0	0	0	1 (3.6)	1 (3.6)	0
Hyponatraemia	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0	0	0	1 (3.6)	1 (3.6)	0
Pancytopenia	0	0	0	1 (6.3)	1 (6.3)	0	1 (3.6)	1 (3.6)	0
Pneumocystis jirovecii pneumonia	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0	0	0	1 (3.6)	1 (3.6)	0
Restlessness	0	0	0	1 (6.3)	1 (6.3)	0	1 (3.6)	1 (3.6)	0
Sepsis	0	0	0	1 (6.3)	1 (6.3)	0	1 (3.6)	1 (3.6)	0
Urinary tract infection	0	0	0	1 (6.3)	1 (6.3)	0	1 (3.6)	1 (3.6)	0
Visual impairment	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0	0	0	1 (3.6)	1 (3.6)	0

Table 36. Summary of Most Common Treatment-Emergent Adverse Events (Any Grade in >= 10% or Grade 3/4 in >= 5% or Any Grade 5 Participants in Any Group) by MedDRA Preferred Term (All Causalities) (All Participants as Treated) (Japanese)

Number of Participants Evaluable for AEs	Pool 1 (N=12)			Pool 2 (N=16)			Pool 3 (N=28)		
Number (%) of Participants: by Preferred Term	All Grades (n %)	Grade 3/4 (n %)	Grade 5 (n %)	All Grades (n %)	Grade 3/4 (n %)	Grade 5 (n %)	All Grades (n %)	Grade 3/4 (n %)	Grade 5 (n %)

Participants are only counted once per event.
Includes data from the first dose of study intervention through the minimum of [90 days after last dose, or (start day of new anticancer therapy – 1 day)].
Summaries are ordered by PT in descending order of all grades frequency in Pool 3 column.
PT= preferred term. For this summary, the following clustered terms for cytopenias including Thrombocytopenia (PT=Thrombocytopenia; Platelet count decreased), Anaemia (PT=Anaemia; Haemoglobin decreased; Red blood cell count decreased; Haematocrit decreased; Normochromic anaemia; Normocytic anaemia; Normochromic normocytic anaemia), Neutropenia (PT=Neutropenia; Neutrophil count decreased; Neutrophil percentage decreased; Cyclic neutropenia; Agranulocytosis; Granulocytopenia; Granulocyte count decreased),
Leukopenia (PT=Leukopenia; White blood cell count decreased), Lymphopenia (PT=Lymphopenia; Lymphocyte count decreased; Lymphocyte percentage decreased; CD4 lymphocytes decreased; CD4 lymphocyte percentage decreased; CD8 lymphocytes decreased; CD8 lymphocyte percentage decreased) are used.
(@@) Denotes AE terms that were not coded by the MedDRA dictionary.
MedDRA v25.0 coding dictionary applied.
CTCAE v5 applied.
Data cut-off date: C1071001 - 22JUN2022, C1071002 - 27MAY2022, C1071003 - 14OCT2022, C1071009 - 29JUL2022
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adae Table Generation: 20FEB2023 (23:35)
Output File: ./scs_j/SCS_j/adae_s062_3
Table 14.3.1.2.5.j PF-06863135 is for Pfizer internal use.

5.5.2.1. 週 1 回投与および 2 週に 1 回投与における有害事象の比較

QW 投与から Q2W 投与への投与間隔変更の安全性への影響については，C1071003 試験のデータカットオフ時点で投与間隔を Q2W に変更した 74/187 例（39.6%）について，投与間隔変更前後の有害事象の発現割合を比較することにより評価した。

各治験参加者の有害事象は変更前後の等しい期間（変更後の個々の治験参加者の追跡期間に基づく）を対象とし，最長 3 ヵ月間とした（投与間隔変更から最終投与までの期間の中央値は 5.1 ヵ月）。全体として，これらの安全性データから奏効が認められた患者での QW から Q2W への投与間隔の変更が支持される。

Grade を問わない有害事象，Grade 3 または Grade 4 の有害事象の発現割合は，変更前の期間と比較して変更後の期間がおおむね低かった。しかし，経時的な有害事象の発現割合の変化を理解するための QW 投与対照群が存在しないことから，これらの結果の解釈には限界がある（M5.3.5.2 項 C1071003 試験総括報告書 Table 14.3.1.7.3.6.2，Table 14.3.1.7.3.6.1）。

5.5.3. 死亡

死亡した治験参加者の主な死因は試験の対象疾患であり，試験対象集団において予測されるものであった。主な発現割合の高い Grade 5 の有害事象も疾患進行に関連したものであり，疾患進行に関連しない Grade 5 の有害事象の多くは感染症によるものであった。死亡例の一覧については M5.3.5.3 項 Safety Appendix Table 14.3.2.1 に示す。すべての死亡例の叙述については M2.7.4.2.2 項に示す。死亡例の概要は以下のとおりであった。

全体として，96 例（36.2%）が死亡し，65 例（24.5%）がエルラナタマブの最終投与後 90 日以内に死亡した。死亡した 96 例の内訳は，Pool 1 で 73 例（39.9%），Pool 2 で 23 例（28.0%）であった。主な死因は試験の対象疾患で，65 例（24.5%）に認められた（Table 37）。

Grade 5 の治験薬との因果関係を問わない有害事象

全体として，Grade 5 の有害事象が 50 例（18.9%）に発現し，内訳は Pool 1 で 37 例（20.2%），Pool 2 で 13 例（15.9%）であった（Table 38）。

- 主な発現割合の高い Grade 5 の有害事象は疾患進行と関連した事象で，26/50 例に発現した［PT では，疾患進行が 16 例（6.0%），形質細胞性骨髄腫が 7 例（2.6%）ならびに髄膜転移，新生物進行および治療抵抗性形質細胞性骨髄腫が各 1 例（0.4%）］（Table 38）。
- 疾患進行と関連しない Grade 5 の有害事象が 24 例（9.1%）に発現した。疾患進行と関連しない Grade 5 の有害事象の多くは感染症［15 例（5.7%）］で，PT では COVID-19 肺炎および敗血症性ショック（各 1.5%），アデノウイルス感染，COVID-19 および敗血症（各 0.8%），アデノウイルス性肺炎およびシュードモナス性肺炎（各 0.4%）であった（Table 38）。Grade 5 の有害事象が 1 例に 2 件発現した（アデノウイルス感染およびアデノウイルス性肺炎）。その他のすべての死亡に至った有害事象は多岐にわたる SOC で各 1 例に発現した。CRS または ICANS を含む神経学的有害事象による死亡は認められなかった。

Grade 5 の治験薬と関連のある有害事象

全体として，Grade 5 の治験薬と関連のある有害事象が 5 例（1.9%）に発現し，Pool 1 で 3 例（1.6%）および Pool 2 で 2 例（2.4%）に発現した。死亡に至った有害事象は，Pool 1 で 3 例はそれぞれ発育不全，シュードモナス性肺炎および敗血症性ショック，Pool 2 の 2 例はそれぞれアデノウイルス感染および死亡であった（M5.3.5.3 項 Safety Appendix Table 14.3.1.3.6）。

Table 37. Summary of Death (All Participants as Treated)

Number (%) of Participants	Pool 1 (N=183) n (%)	Pool 2 (N=82) n (%)	Pool 3 (N=265) n (%)
Death	73 (39.9)	23 (28.0)	96 (36.2)
Cause of Death			
Disease Under Study	53 (29.0)	12 (14.6)	65 (24.5)
Study Treatment Toxicity	3 (1.6)	1 (1.2)	4 (1.5)
Other	11 (6.0)	6 (7.3)	17 (6.4)
Unknown	6 (3.3)	4 (4.9)	10 (3.8)
Death Within 90 Days After Last Dose of Study Drug	47 (25.7)	18 (22.0)	65 (24.5)
Cause of Death			
Disease Under Study	32 (17.5)	11 (13.4)	43 (16.2)
Study Treatment Toxicity	3 (1.6)	1 (1.2)	4 (1.5)
Other	10 (5.5)	4 (4.9)	14 (5.3)
Unknown	2 (1.1)	2 (2.4)	4 (1.5)
Death Within XX Days After First Dose of Study Drug	10 (5.5)	0	10 (3.8)
Cause of Death			
Disease Under Study	9 (4.9)	0	9 (3.4)
Other	1 (0.5)	0	1 (0.4)

XX=28 days for C1071002, C1071003, C1071009 and 30 days for C1071001

Data cut-off date: C1071001 - 22JUN2022, C1071002 - 27MAY2022, C1071003 - 14OCT2022, C1071009 - 29JUL2022

PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: addd Table Generation: 10NOV2022 (22:30)

Output File: ./SCS/SCS/addd_s001

Table 14.3.2.2.1 PF-06863135 is for Pfizer internal use.

Table 38. Summary of Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death by MedDRA System Organ Class, Preferred Term (All Causalities) (All Participants as Treated)

Number of Participants Evaluable for AEs	Pool 1 (N=183)	Pool 2 (N=82)	Pool 3 (N=265)
Number (%) of Participants: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
With Any Adverse Event	37 (20.2)	13 (15.9)	50 (18.9)
CARDIAC DISORDERS	3 (1.6)	0	3 (1.1)
Cardio-respiratory arrest	1 (0.5)	0	1 (0.4)
Cardiogenic shock	1 (0.5)	0	1 (0.4)
Cardiopulmonary failure	1 (0.5)	0	1 (0.4)
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	10 (5.5)	8 (9.8)	18 (6.8)
Disease progression	10 (5.5)	6 (7.3)	16 (6.0)
Death	0	1 (1.2)	1 (0.4)
Sudden death	0	1 (1.2)	1 (0.4)
INFECTIONS AND INFESTATIONS	12 (6.6)	3 (3.7)	15 (5.7)
COVID-19 pneumonia	4 (2.2)	0	4 (1.5)
Septic shock	4 (2.2)	0	4 (1.5)
Adenovirus infection	1 (0.5)	1 (1.2)	2 (0.8)
COVID-19	1 (0.5)	1 (1.2)	2 (0.8)
Sepsis	1 (0.5)	1 (1.2)	2 (0.8)
Pneumonia adenoviral	1 (0.5)	0	1 (0.4)
Pneumonia pseudomonal	1 (0.5)	0	1 (0.4)
INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS	0	1 (1.2)	1 (0.4)
Fall	0	1 (1.2)	1 (0.4)
METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	1 (0.5)	0	1 (0.4)
Failure to thrive	1 (0.5)	0	1 (0.4)
NEOPLASMS BENIGN, MALIGNANT AND UNSPECIFIED (INCL CYSTS AND POLYPS)	9 (4.9)	1 (1.2)	10 (3.8)
Plasma cell myeloma	6 (3.3)	1 (1.2)	7 (2.6)
Metastases to meninges	1 (0.5)	0	1 (0.4)
Neoplasm progression	1 (0.5)	0	1 (0.4)
Plasma cell myeloma refractory	1 (0.5)	0	1 (0.4)
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	2 (1.1)	0	2 (0.8)

Table 38. Summary of Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death by MedDRA System Organ Class, Preferred Term (All Causalities) (All Participants as Treated)

Number of Participants Evaluable for AEs	Pool 1 (N=183)	Pool 2 (N=82)	Pool 3 (N=265)
Number (%) of Participants: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
Acute respiratory distress syndrome	1 (0.5)	0	1 (0.4)
Pulmonary embolism	1 (0.5)	0	1 (0.4)

Participants are only counted once per event.
Totals for the No. of Participants at a higher level are not necessarily the sum of those at the lower levels since a Participant may report two or more different adverse events within the higher level category.
Includes data from the first dose of study intervention through the minimum of [90 days after last dose, or (start day of new anticancer therapy – 1 day)].
Summaries are ordered by alphabetical order for SOC and by descending order for PT in Pool 3 column.
PT= preferred term. For this summary, the following clustered terms for cytopenias including Thrombocytopenia (PT=Thrombocytopenia; Platelet count decreased), Anaemia (PT=Anaemia; Haemoglobin decreased; Red blood cell count decreased; Haematocrit decreased; Normochromic anaemia; Normocytic anaemia; Normochromic normocytic anaemia), Neutropenia (PT=Neutropenia; Neutrophil count decreased; Neutrophil percentage decreased; Cyclic neutropenia; Agranulocytosis; Granulocytopenia; Granulocyte count decreased),
Leukopenia (PT=Leukopenia; White blood cell count decreased), Lymphopenia (PT=Lymphopenia; Lymphocyte count decreased; Lymphocyte percentage decreased; CD4 lymphocytes decreased; CD4 lymphocyte percentage decreased; CD8 lymphocytes decreased; CD8 lymphocyte percentage decreased) are used.
(@@) Denotes AE terms that were not coded by the MedDRA dictionary.
MedDRA v25.0 coding dictionary applied.
Data cut-off date: C1071001 - 22JUN2022, C1071002 - 27MAY2022, C1071003 - 14OCT2022, C1071009 - 29JUL2022
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adae Table Generation: 03NOV2022 (20:11)
Output File: ./SCS/SCS/adae_s062_4
Table 14.3.1.2.6 PF-06863135 is for Pfizer internal use.

＜日本人集団＞

日本人治験参加者 8 例（28.6%）が死亡し，6 例（21.4%）がエルラナタマブの最終投与後 90 日以内に死亡した。死因は疾患進行が 7 例，不明が 1 例であった（Table 39）。

日本人集団では，Grade 5 の有害事象が 4 例（14.3%）に発現し，疾患進行［3 例（10.7%）］および死亡［1 例（3.6%）］であった。Grade 5 の有害事象はすべて Pool 2 で発現した（Table 40）。

- Grade 5 の治験薬と関連のある有害事象は 1 例（3.6%）に発現し，Pool 2 の 1 例（6.3%）であった（M5.3.5.3 項日本人解析図表 Table 14.3.1.3.6.j）。
- CRS または ICANS を含む神経学的有害事象による死亡は認められなかった（Table 40, M5.3.5.3 項日本人解析図表 Table 14.3.1.3.6.j）。

Table 39. Summary of Death (All Participants as Treated) (Japanese)

Number (%) of Participants	Pool 1 (N=12) n (%)	Pool 2 (N=16) n (%)	Pool 3 (N=28) n (%)
Death	4 (33.3)	4 (25.0)	8 (28.6)
Cause of Death			
Disease Under Study	4 (33.3)	3 (18.8)	7 (25.0)
Unknown	0	1 (6.3)	1 (3.6)
Death Within 90 Days After Last Dose of Study Drug	2 (16.7)	4 (25.0)	6 (21.4)
Cause of Death			
Disease Under Study	2 (16.7)	3 (18.8)	5 (17.9)
Unknown	0	1 (6.3)	1 (3.6)
Death Within XX Days After First Dose of Study Drug	0	0	0

XX=28 days for C1071002, C1071003, C1071009 and 30 days for C1071001
Data cut-off date: C1071001 - 22JUN2022, C1071002 - 27MAY2022, C1071003 - 14OCT2022, C1071009 - 29JUL2022
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: addd Table Generation: 20FEB2023 (23:35)
Output File: ./scs_j/SCS_j/addd_s001
Table 14.3.2.2.1.j PF-06863135 is for Pfizer internal use.

Table 40. Summary of Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death by MedDRA System Organ Class, Preferred Term (All Causalities) (All Participants as Treated) (Japanese)

Number of Participants Evaluable for AEs	Pool 1 (N=12)	Pool 2 (N=16)	Pool 3 (N=28)
Number (%) of Participants: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
With Any Adverse Event	0	4 (25.0)	4 (14.3)
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	0	4 (25.0)	4 (14.3)
Disease progression	0	3 (18.8)	3 (10.7)
Death	0	1 (6.3)	1 (3.6)

Participants are only counted once per event.
Totals for the No. of Participants at a higher level are not necessarily the sum of those at the lower levels since a Participant may report two or more different adverse events within the higher level category.
Includes data from the first dose of study intervention through the minimum of [90 days after last dose, or (start day of new anticancer therapy – 1 day)].
Summaries are ordered by alphabetical order for SOC and by descending order for PT in Pool 3 column.
PT= preferred term. For this summary, the following clustered terms for cytopenias including Thrombocytopenia (PT=Thrombocytopenia; Platelet count decreased), Anaemia (PT=Anaemia; Haemoglobin decreased; Red blood cell count decreased; Haematocrit decreased; Normochromic anaemia; Normocytic anaemia; Normochromic normocytic anaemia), Neutropenia (PT=Neutropenia; Neutrophil count decreased; Neutrophil percentage decreased; Cyclic neutropenia; Agranulocytosis; Granulocytopenia; Granulocyte count decreased),
Leukopenia (PT=Leukopenia; White blood cell count decreased), Lymphopenia (PT=Lymphopenia; Lymphocyte count decreased; Lymphocyte percentage decreased; CD4 lymphocytes decreased; CD4 lymphocyte percentage decreased; CD8 lymphocytes decreased; CD8 lymphocyte percentage decreased) are used.
(@@) Denotes AE terms that were not coded by the MedDRA dictionary.
MedDRA v25.0 coding dictionary applied.
Data cut-off date: C1071001 - 22JUN2022, C1071002 - 27MAY2022, C1071003 - 14OCT2022, C1071009 - 29JUL2022
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adae Table Generation: 20FEB2023 (23:35)
Output File: ./scs_j/SCS_j/adae_s062_4
Table 14.3.1.2.6.j PF-06863135 is for Pfizer internal use.

5.5.4. 重篤な有害事象

概して，主な発現割合の高い重篤な有害事象は CRS および感染症を含むエルラナタマブの特定されたリスクに関連するものまたは疾患の進行によるものであった。その他の重篤な有害事象は多岐にわたる SOC で発現が認められた。重篤な有害事象の詳細は M2.7.4.2.1.3 項に示す。す

べての重篤な有害事象の叙述については M2.7.4.2.2 項に示す。主な発現割合の高い重篤な有害事象の概略を以下に示す。

治験薬との因果関係を問わない重篤な有害事象

全体として，重篤な有害事象が治験参加者の 69.1%（Pool 1 では 68.3%，Pool 2 では 70.7%）に発現した（Table 41）。

- 主な発現割合の高い（10%以上）重篤な有害事象の SOC は，感染症および寄生虫症（39.2%），免疫系障害（15.8%）ならびに一般・全身障害および投与部位の状態（14.3%）であった（M5.3.5.3 項 Safety Appendix Table 14.3.2.2.2）。
- 全体として，主な発現割合の高い（5%以上）重篤な有害事象は，CRS（15.8%），COVID-19 肺炎（8.3%），肺炎（7.5%）および疾患進行（6.0%）であった（Table 41）。
    - 疾患進行に関連した重篤な有害事象が 27 例（10.2%）（Pool 1 では 10.4%，Pool 2 では 9.8%）に発現した。内訳は，疾患進行が 16 例（6.0%），形質細胞性骨髄腫が 7 例（2.6%），髄膜転移，新生物進行，治療抵抗性形質細胞性骨髄腫および形質細胞腫が各 1 例（0.4%）であった（M5.3.5.3 項 ISS Section 3.1.4）。

治験薬と関連のある重篤な有害事象

全体として，治験薬と関連のある重篤な有害事象が治験参加者の 35.5%（Pool 1 では 29.5%，Pool 2 では 48.8%）に発現した（M5.3.5.3 項 Safety Appendix Table 14.3.2.2.3）。

- 主な発現割合の高い（10%以上）治験薬と関連のある重篤な有害事象の SOC は，免疫系障害［15.8%（CRS 15.8%および低γグロブリン血症 0.4%）］ならびに感染症および寄生虫症（14.7%）であった。
- 全体として，主な発現割合の高い（5%以上）治験薬と関連のある重篤な有害事象は CRS（15.8%）であった（M5.3.5.3 項 Safety Appendix Table 14.3.2.2.5.1）。

Table 41. Summary of Most Common Treatment-Emergent Serious Adverse Events >= 2% Participants by MedDRA Preferred Term (All Causalities) (All Participants as Treated)

Number of Participants Evaluable for AEs	Pool 1 (N=183)	Pool 2 (N=82)	Pool 3 (N=265)
Number (%) of Participants: by Preferred Term	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
With Any Serious Adverse Event	125 (68.3)	58 (70.7)	183 (69.1)
Cytokine release syndrome	23 (12.6)	19 (23.2)	42 (15.8)
COVID-19 pneumonia	22 (12.0)	0	22 (8.3)

Table 41. Summary of Most Common Treatment-Emergent Serious Adverse Events >= 2% Participants by MedDRA Preferred Term (All Causalities) (All Participants as Treated)

Number of Participants Evaluable for AEs	Pool 1 (N=183)	Pool 2 (N=82)	Pool 3 (N=265)
Number (%) of Participants: by Preferred Term	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
Pneumonia	12 (6.6)	8 (9.8)	20 (7.5)
Disease progression	10 (5.5)	6 (7.3)	16 (6.0)
Pyrexia	4 (2.2)	5 (6.1)	9 (3.4)
Sepsis	7 (3.8)	2 (2.4)	9 (3.4)
Anaemia	8 (4.4)	0	8 (3.0)
Febrile neutropenia	4 (2.2)	4 (4.9)	8 (3.0)
Pneumocystis jirovecii pneumonia	7 (3.8)	1 (1.2)	8 (3.0)
Acute kidney injury	6 (3.3)	1 (1.2)	7 (2.6)
Plasma cell myeloma	6 (3.3)	1 (1.2)	7 (2.6)
COVID-19	5 (2.7)	1 (1.2)	6 (2.3)
Diarrhoea	3 (1.6)	3 (3.7)	6 (2.3)
Hypoxia	2 (1.1)	4 (4.9)	6 (2.3)
Septic shock	6 (3.3)	0	6 (2.3)
Urinary tract infection	5 (2.7)	1 (1.2)	6 (2.3)
Bacteraemia	4 (2.2)	1 (1.2)	5 (1.9)
Malaise	0	4 (4.9)	4 (1.5)
Muscular weakness	1 (0.5)	3 (3.7)	4 (1.5)
Pneumonia bacterial	4 (2.2)	0	4 (1.5)
SARS-CoV-2 test positive	4 (2.2)	0	4 (1.5)
Herpes zoster	0	3 (3.7)	3 (1.1)
Hypercalcaemia	1 (0.5)	2 (2.4)	3 (1.1)
Cytomegalovirus viraemia	0	2 (2.4)	2 (0.8)
Mental status changes	0	2 (2.4)	2 (0.8)

Table 41. Summary of Most Common Treatment-Emergent Serious Adverse Events >= 2% Participants by MedDRA Preferred Term (All Causalities) (All Participants as Treated)

Number of Participants Evaluable for AEs	Pool 1 (N=183)	Pool 2 (N=82)	Pool 3 (N=265)
Number (%) of Participants: by Preferred Term	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**

Participants are only counted once per event.
Totals for the No. of Participants at a higher level are not necessarily the sum of those at the lower levels since a participant may report two or more different adverse events within the higher level category.
Includes data from the first dose of study intervention through the minimum of [90 days after last dose, or (start day of new anticancer therapy – 1 day)].
Summaries are ordered by alphabetical order for SOC and by descending order for PT in Pool 3 column.
PT= preferred term. For this summary, the following clustered terms for cytopenias including Thrombocytopenia (PT=Thrombocytopenia; Platelet count decreased), Anaemia (PT=Anaemia; Haemoglobin decreased; Red blood cell count decreased; Haematocrit decreased; Normochromic anaemia; Normocytic anaemia; Normochromic normocytic anaemia), Neutropenia (PT=Neutropenia; Neutrophil count decreased; Neutrophil percentage decreased; Cyclic neutropenia; Agranulocytosis; Granulocytopenia; Granulocyte count decreased),
Leukopenia (PT=Leukopenia; White blood cell count decreased), Lymphopenia (PT=Lymphopenia; Lymphocyte count decreased; Lymphocyte percentage decreased; CD4 lymphocytes decreased; CD4 lymphocyte percentage decreased; CD8 lymphocytes decreased; CD8 lymphocyte percentage decreased) are used.
(@@) Denotes AE terms that were not coded by the MedDRA dictionary.
MedDRA v25.0 coding dictionary applied.
Data cut-off date: C1071001 - 22JUN2022, C1071002 - 27MAY2022, C1071003 - 14OCT2022, C1071009 - 29JUL2022
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adae Table Generation: 04NOV2022 (08:04)
Output File: ./SCS/SCS/adae_s062_sae_ge2
Table 14.3.2.2.4.1 PF-06863135 is for Pfizer internal use.

＜日本人集団＞

日本人集団において，重篤な有害事象が治験参加者の 64.3%（Pool 1 で 50.0%，Pool 2 で 75.0%）に発現した（Table 42）。

治験薬との因果関係を問わない重篤な有害事象

- 主な発現割合の高い（10%以上）重篤な有害事象の SOC は，感染症および寄生虫症（32.1%），免疫系障害（21.4%）ならびに一般・全身障害および投与部位の状態（21.4%）であった（M5.3.5.3 項日本人解析図表 Table 14.3.2.2.2.j）。その他の重篤な有害事象の発現に明らかな傾向はなかった。
- 日本人集団全体で，主な発現割合の高い（5%以上）治験薬との因果関係を問わない重篤な有害事象は，CRS（21.4%），疾患進行および肺炎（各 10.7%），ならびに倦怠感（7.1%）であった（Table 42）。

治験薬と関連のある重篤な有害事象

日本人集団において，治験薬と関連のある重篤な有害事象が治験参加者の 50.0%（Pool 1 で 25.0%，Pool 2 で 68.8%）に発現した（M5.3.5.3 項日本人解析図表 Table 14.3.2.2.3.j）。

- 日本人集団において，主な発現割合の高い（10%以上）治験薬と関連のある重篤な有害事象の SOC は，免疫系障害（21.4%），感染症および寄生虫症（21.4%）であった（M5.3.5.3 項日本人解析図表 Table 14.3.2.2.3.j）
- 日本人集団で，主な発現割合の高い（5%以上）治験薬と関連のある重篤な有害事象は CRS（21.4%）および肺炎（10.7%）であった（M5.3.5.3 項日本人解析図表 Table 14.3.2.2.3.j, Table 14.3.2.2.5.j）。

Table 42. Summary of Most Common Treatment-Emergent Serious Adverse Events >= 5% Participants by MedDRA Preferred Term (All Causalities) (All Participants as Treated) (Japanese)

Number of Participants Evaluable for AEs	Pool 1 (N=12)	Pool 2 (N=16)	Pool 3 (N=28)
Number (%) of Participants: by Preferred Term	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
With Any Serious Adverse Event	6 (50.0)	12 (75.0)	18 (64.3)
Cytokine release syndrome	2 (16.7)	4 (25.0)	6 (21.4)
Disease progression	0	3 (18.8)	3 (10.7)
Pneumonia	0	3 (18.8)	3 (10.7)
Malaise	0	2 (12.5)	2 (7.1)
Bacteraemia	1 (8.3)	0	1 (3.6)
Death	0	1 (6.3)	1 (3.6)
Decreased appetite	1 (8.3)	0	1 (3.6)
Diarrhoea	0	1 (6.3)	1 (3.6)
Escherichia bacteraemia	0	1 (6.3)	1 (3.6)
Herpes zoster	0	1 (6.3)	1 (3.6)
Pneumocystis jirovecii pneumonia	1 (8.3)	0	1 (3.6)
Pneumonia bacterial	1 (8.3)	0	1 (3.6)
Pyrexia	0	1 (6.3)	1 (3.6)
Sepsis	0	1 (6.3)	1 (3.6)
Urinary tract infection	0	1 (6.3)	1 (3.6)

Table 42. Summary of Most Common Treatment-Emergent Serious Adverse Events >= 5% Participants by MedDRA Preferred Term (All Causalities) (All Participants as Treated) (Japanese)

Number of Participants Evaluable for AEs	Pool 1 (N=12)	Pool 2 (N=16)	Pool 3 (N=28)
Number (%) of Participants: by Preferred Term	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
Viral infection	1 (8.3)	0	1 (3.6)
Visual impairment	1 (8.3)	0	1 (3.6)
Vomiting	1 (8.3)	0	1 (3.6)

Participants are only counted once per event.
Totals for the No. of Participants at a higher level are not necessarily the sum of those at the lower levels since a participant may report two or more different adverse events within the higher level category.
Includes data from the first dose of study intervention through the minimum of [90 days after last dose, or (start day of new anticancer therapy – 1 day)].
Summaries are ordered by alphabetical order for SOC and by descending order for PT in Pool 3 column.
PT= preferred term. For this summary, the following clustered terms for cytopenias including Thrombocytopenia (PT=Thrombocytopenia; Platelet count decreased), Anaemia (PT=Anaemia; Haemoglobin decreased; Red blood cell count decreased; Haematocrit decreased; Normochromic anaemia; Normocytic anaemia; Normochromic normocytic anaemia), Neutropenia (PT=Neutropenia; Neutrophil count decreased; Neutrophil percentage decreased; Cyclic neutropenia; Agranulocytosis; Granulocytopenia; Granulocyte count decreased),
Leukopenia (PT=Leukopenia; White blood cell count decreased), Lymphopenia (PT=Lymphopenia; Lymphocyte count decreased; Lymphocyte percentage decreased; CD4 lymphocytes decreased; CD4 lymphocyte percentage decreased; CD8 lymphocytes decreased; CD8 lymphocyte percentage decreased) are used.
(@@) Denotes AE terms that were not coded by the MedDRA dictionary.
MedDRA v25.0 coding dictionary applied.
Data cut-off date: C1071001 - 22JUN2022, C1071002 - 27MAY2022, C1071003 - 14OCT2022, C1071009 - 29JUL2022
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adae Table Generation: 20FEB2023 (23:35)
Output File: ./scs_j/SCS_j/adae_s062_sae_ge5
Table 14.3.2.2.4.j PF-06863135 is for Pfizer internal use.

5.5.5. 用量調節に至った有害事象

5.5.5.1. 治験薬の投与中止に至った有害事象

主な発現割合の高い治験薬の投与中止に至った有害事象は感染症であった。感染症以外の治験薬の投与中止に至った有害事象は，好中球減少症および疾患進行を含めいずれも発現割合は低かった。その他の治験薬の投与中止に至った有害事象に一貫した傾向はなく，治験薬の投与中

止に至った有害事象の多くは 1 例のみに発現した。治験薬の投与中止に至った有害事象の概略を以下に示す。

全体として，治験参加者の 15.5%が有害事象によりエルラナタマブの投与を中止し，その割合は Pool 1（16.9%）と Pool 2（12.2%）で同様であった（M2.7.4 項 Table 34）。

- 主な発現割合の高い（2 例以上）治験薬の投与中止に至った有害事象は，COVID-19 および敗血症性ショックが各 4 例（1.5%），好中球減少症，疾患進行および敗血症が各 3 例（1.1%）ならびに血小板減少症および ICANS が各 2 例（0.8%）であった。その他の治験薬の投与中止に至った有害事象はすべて 1 例（0.4%）のみに発現した。

- 全体として，治験参加者の 7.5%が治験薬と関連のある有害事象によりエルラナタマブの投与を中止し，その割合は Pool 1（8.2%）と Pool 2（6.1%）で同様であった（M5.3.5.3 項 Safety Appendix Table 14.3.1.3.7）。

- 2 例以上に発現した治験薬と関連のある治験薬の投与中止に至った有害事象は，好中球減少症，血小板減少症および ICANS であり，いずれも 2 例（0.8%）に発現した（M5.3.5.3 項 Safety Appendix Table 14.3.1.3.7）。

すべての治験薬の投与中止に至った有害事象の叙述については M2.7.4.2.2 項に示す。

＜日本人集団＞

日本人集団全体で，治験参加者の 14.3%が有害事象によりエルラナタマブの投与を中止し，その割合は Pool 1（8.3%）が Pool 2（18.8%）より低かった（M2.7.4 項 Table 35）。

- 日本人集団全体で，治験薬の投与中止に至った有害事象は，好中球減少症および血小板減少症［各 2 例（7.1%）］ならびに疾患進行［1 例（3.6%）］であった（M2.7.4 項 Table 35）。

- 日本人集団全体で，治験薬と関連のある治験薬の投与中止に至った有害事象が 10.7%に発現し，Pool 1 で 8.3%および Pool 2 で 12.5%に発現した（M5.3.5.3 項日本人解析図表 Table 14.3.1.3.7.j）。

- 治験薬と関連のある治験薬の投与中止に至った有害事象は，好中球減少症および血小板減少症が各 2 例（7.1%）のみであった（M5.3.5.3 項日本人解析図表 Table 14.3.1.3.7.j）。

5.5.5.2. 治験薬の投与中断または減量に至った有害事象

治験実施計画書では，エルラナタマブと関連のある有害事象は治験薬の投与中断または減量により管理することとした。用量変更については有害事象の種類，重症度および再発により決定した。

主な発現割合の高い治験薬の投与中断に至った有害事象は感染症および血球減少症であった。そのため，これらの事象による治験薬の投与中断の特徴をさらに明かにするため追加解析を実施した。追加解析には，治験薬の投与中断に至った感染症の発現後にエルラナタマブを再投与した治験参加者の割合および感染症の発現後もエルラナタマブの投与が継続可能であった治験

参加者の割合，血球減少症について同様の解析を含めた（それぞれ 5.5.7.1.1 項および 5.5.7.2.1 項参照）。治験薬の投与中断および減量に至った有害事象の概略を以下に示す。

全体として，治験薬の投与中断または減量に至った有害事象が治験参加者の 74.3%に発現し，発現割合は Pool 1（74.3%）および Pool 2（74.4%）で同様であった（Table 31）。

- 治験薬の投与中断に至った有害事象が治験参加者の 73.2%に発現した（M2.7.4 項 Table 36）。
    - 主な発現割合の高い（5%以上）治験薬の投与中断に至った有害事象は，好中球減少症（32.5%），COVID-19（15.1%），肺炎および貧血（各 7.2%），血小板減少症（6.8%）ならびに上気道感染（6.0%）であった。

一時的または永続的な治験薬の減量に至った有害事象が治験参加者の 25.3%に発現し，発現割合は Pool 1（21.3%）が Pool 2（34.1%）より低かった（M2.7.4 項 Table 37）。

- Pool 1 では，治験薬の減量に至った有害事象が発現した 39 例のうち 15 例（38.5%）が標準投与量 76 mg に投与量を戻した。C1071003 試験および C1071009 試験で治験薬の投与中断および減量を特定するために用いた方法と，C1071001 試験および C1071002 試験で用いた方法が異なるため，Pool 2 では治験薬の減量に至った有害事象の解析は実施しなかった。
- 主な発現割合の高い（10%以上）一時的または永続的な治験薬の減量に至った有害事象の SOC は，血液およびリンパ系障害（16.2%）であった。
- 主な発現割合の高い（2%以上）一時的または永続的な治験薬の減量に至った有害事象は，好中球減少症（14.0%）であった。

＜日本人集団＞

日本人集団全体で，治験薬の投与中断または減量に至った有害事象が治験参加者の 89.3%に発現し，発現割合は Pool 1（91.7%）および Pool 2（87.5%）で同様であった（Table 33）。

- 治験薬の投与中断に至った有害事象が治験参加者の 85.7%に発現した（M2.7.4 項 Table 38）。
    - 主な発現割合の高い（10%以上）治験薬の投与中断に至った有害事象は，好中球減少症（53.6%），CRS（17.9%），倦怠感（14.3%）ならびに血小板減少症および肺炎（各 10.7%）であった。

一時的または永続的な治験薬の減量に至った有害事象が治験参加者の 50.0%に発現し，発現割合は Pool 1（50.0%）と Pool 2（50.0%）で同様であった（M2.7.4 項 Table 39）。

- 主な発現割合の高い（10%以上）治験薬の減量に至った有害事象の SOC は，血液およびリンパ系障害（39.3%）ならびに感染症および寄生虫症（10.7%）であった。

- 主な発現割合の高い（5%以上）治験薬の減量に至った有害事象は，好中球減少症（39.3%）で，他はすべて 1 例（3.6%）に発現したのみであった。

5.5.6. 特に注目すべき有害事象

5.5.6.1. サイトカイン放出症候群

CD3 を標的とした二重特異性抗体であることから，エルラナタマブはサイトカインの放出を誘導するため，CRS は ADR として特定されている。CRS の発現割合および期間は 2 段階プライミング投与（12 mg および 32 mg）および前投与によって低減した。CRS の多くはエルラナタマブの初回または 2 回目の投与後に発現したことから，2 段階プライミング投与による用法・用量は CRS を予測可能なものにする。

Pool 1（前投与および推奨プライミング投与レジメンを受けた治験参加者）について以下に示す（Table 43）。

- CRS の発現割合は 57.9%で，その多くは Grade 1（43.7%）または Grade 2（13.7%）であった。Grade 3 の CRS が 1 例（0.5%）（治療歴に BCMA 標的治療がある治験参加者）に発現し，Grade 4 または Grade 5 の CRS の発現は認められなかった。重篤な CRS の発現割合は 12.6%であった。

- CRS の多くは，1 段階目のプライミング投与後（43.2%）または 2 段階目のプライミング投与後（19.1%）に発現した。3 回目（標準投与量の初回）の投与後では 7.1%に CRS が発現し，4 回目以降の投与後では 1.6%に CRS が発現した。13.1%の治験参加者に 2 件以上 CRS が発現した。

- 治験薬の投与中止，減量および投与中断に至った CRS の発現割合は低かった（それぞれ 0.5%，2.2%，および 3.3%）。1 例（ICANS を併発）が CRS および ICANS のために治験薬の投与を中止した。

- 2 段階プライミング投与を受けた 183 例中，35 例（19.1%）がトシリズマブまたは siltuximab の投与を受け，16 例（8.7%）がコルチコステロイドの投与を受けた。CRS が発現した治験参加者のうち，33.0%がトシリズマブまたは siltuximab の投与を受け，15.1%がコルチコステロイドの投与を受けた。その他のトシリズマブまたは siltuximab の投与の詳細については，5.5.6.1.1 項に示す。

- エルラナタマブの直近の投与から CRS 発現までの時間の中央値は 2 日（範囲：1～9 日）であった。すべての CRS は消失し，消失までの時間の中央値は 2 日（範囲：1～19 日）であった（M2.7.4 項 Table 41）。

- CRS の定義から予測されたように，臨床症状として CRS を発現した治験参加者の 99.0%に発熱が発現した。発熱の多くは Grade 1（61.0%）または Grade 2（36.2%）で，Grade 3 の発熱が 2 例（1.9%）に発現した。低血圧が 21.0%（Grade 1 が 5.7%，Grade 2 が 12.4%および Grade 3 が 2.9%），低酸素症が 11.4%（Grade 1 が 1.0%，Grade 2 が 8.6%および Grade 3 が 1.9%）に発現した（M5.3.5.3 項 Safety Appendix Table 14.3.1.7.5）。

Pool 2 には，用いたエルラナタマブの用法・用量［プライミング投与なし，44 mg（または 600 µg/kg）の 1 段階プライミング投与，または標準投与量 76 mg の投与前に 4 mg および 20 mg の 2 段階プライミング投与］および CRS のリスク軽減のために実施された前投与の有無が異なる 4 試験からの治験参加者が含まれる。したがって，これらの試験の CRS データは，個別に記述することが最も適切であり，完全なデータは個々の総括報告書に含めた（M5.3.3.2 項 C1071001 試験総括報告書 5.2.5.1 項，M5.3.3.2 項 C1071002 試験総括報告書 5.2.1.7.1 項，M5.3.5.2 項 C1071003 試験総括報告書 5.2.1.6.1 項，M5.3.3.2 項 C1071009 試験総括報告書 5.2.1.6.1 項）。

C1071009 試験では，1 日目に 4 mg および 4 日目に 20 mg を投与した後 8 日目に標準投与量 76 mg を投与する 2 段階プライミング投与レジメンを用いた場合の Grade 2 以上の CRS の発現割合を評価した。この 2 段階プライミング投与レジメンの投与を受けたパート 1（33 例）およびパート 2A 用量レベル 1（12 例）の治験参加者における Grade 2 の CRS の発現割合は，推奨 2 段階プライミング投与レジメン（1 日目に 12 mg および 4 日目に 32 mg）で投与を受けた Pool 1 の治験参加者と同様であった（それぞれ 13.3%および 13.7%）。しかし，4 mg または 20 mg のプライミング投与レジメンで投与したときの，エルラナタマブの用量別の CRS の発現割合は予測不能であり，1 回目投与後に 31.1%，2 回目投与後に 26.7%，3 回目投与後に 17.8%，4 回目投与後に 15.6%の治験参加者に CRS が発現した。

異なるプライミング投与レジメンで投与をうけた治験参加者それぞれの CRS の発現状況は M2.7.2.3.6.1 項に示す。

CRS の叙述（Grade 2 以上のすべての CRS およびトシリズマブまたは siltuximab の投与を受けた Grade 1 の CRS）については M2.7.4.2.2 項に示す。

Table 43. Overview of Treatment Emergent Adverse Events of Special Interest - CRS (All Causalities) (All Participants as Treated)

Number (%) of Participants	Pool 1 n (%)	Pool 2 n (%)	Pool 3 n (%)
Participants Evaluable for Adverse Event CRS	183	82	265
Participants with Adverse Event CRS	106 (57.9)	64 (78.0)	170 (64.2)
Participants with Serious Adverse Event CRS	23 (12.6)	19 (23.2)	42 (15.8)
Participants with Maximum Grade 1 Adverse Event CRS	80 (43.7)	36 (43.9)	116 (43.8)
Participants with Maximum Grade 2 Adverse Event CRS	25 (13.7)	27 (32.9)	52 (19.6)
Participants with Maximum Grade 3 Adverse Event CRS	1 (0.5)	1 (1.2)	2 (0.8)
Participants with Maximum Grade 4 Adverse Event CRS	0	0	0
Participants with Maximum Grade 5 Adverse Event CRS	0	0	0

Table 43. Overview of Treatment Emergent Adverse Events of Special Interest - CRS (All Causalities) (All Participants as Treated)

Number (%) of Participants	Pool 1 n (%)	Pool 2 n (%)	Pool 3 n (%)
Participants with > 1 Adverse Event CRS	24 (13.1)	8 (9.8)	32 (12.1)
Participants with Adverse Events Outcome as Resolved	106 (57.9)	64 (78.0)	170 (64.2)
Participants with Permanent Discontinuation of Study Drug due to Adverse Event CRS	1 (0.5)	0	1 (0.4)
Participants with Dose Reduction or Interruption due to Adverse Events CRS	9 (4.9)	6 (7.3)	15 (5.7)
Participants with Dose Reduction due to Adverse Event CRS	4 (2.2)	1 (1.2)	5 (1.9)
Participants with Dose Interruption due to Adverse Event CRS	6 (3.3)	5 (6.1)	11 (4.2)
Participants with Adverse Event CRS Who Received Tocilizumab* and/or Steroids	41 (38.7)	44 (68.8)	85 (50.0)
Participants with Adverse Event CRS Who Received Tocilizumab*	35 (33.0)	42 (65.6)	77 (45.3)
Number of CRS Events Treated with Tocilizumab	37	44	81
Number of Grade 1 CRS treated with Tocilizumab	20 (54.1)	22 (50.0)	42 (51.9)
Number of Grade 2 CRS treated with Tocilizumab	16 (43.2)	21 (47.7)	37 (45.7)
Number of Grade 3 CRS treated with Tocilizumab	1 (2.7)	1 (2.3)	2 (2.5)
Number of Grade 4 CRS treated with Tocilizumab	0	0	0
Number of Grade 5 CRS treated with Tocilizumab	0	0	0
Participants with Adverse Event CRS Who Received Steroids	16 (15.1)	14 (21.9)	30 (17.6)
Participants with CRS after 1st Dose	79 (43.2)	54 (65.9)	133 (50.2)
Participants with Maximum Grade 1 Adverse Event CRS	60 (32.8)	29 (35.4)	89 (33.6)
Participants with Maximum Grade 2 Adverse Event CRS	18 (9.8)	24 (29.3)	42 (15.8)
Participants with Maximum Grade 3 Adverse Event CRS	1 (0.5)	1 (1.2)	2 (0.8)
Participants with Adverse Event CRS Who Received Tocilizumab* and/or Steroids	30 (38.0)	38 (70.4)	68 (51.1)
Participants with Adverse Event CRS Who Received Tocilizumab*	25 (31.6)	37 (68.5)	62 (46.6)
Number of CRS Events Treated with Tocilizumab	25	37	62
Number of Grade 1 CRS treated with Tocilizumab	12 (48.0)	17 (45.9)	29 (46.8)
Number of Grade 2 CRS treated with Tocilizumab	12 (48.0)	19 (51.4)	31 (50.0)
Number of Grade 3 CRS treated with Tocilizumab	1 (4.0)	1 (2.7)	2 (3.2)
Participants with Adverse Event CRS Who Received Steroids	13 (16.5)	11 (20.4)	24 (18.0)
Participants with CRS after 2nd Dose	35 (19.1)	11 (13.4)	46 (17.4)
Participants with Maximum Grade 1 Adverse Event CRS	30 (16.4)	10 (12.2)	40 (15.1)

Table 43. Overview of Treatment Emergent Adverse Events of Special Interest - CRS (All Causalities) (All Participants as Treated)

Number (%) of Participants	Pool 1 n (%)	Pool 2 n (%)	Pool 3 n (%)
Participants with Maximum Grade 2 Adverse Event CRS	5 (2.7)	1 (1.2)	6 (2.3)
Participants with Maximum Grade 3 Adverse Event CRS	0	0	0
Participants with Adverse Event CRS Who Received Tocilizumab* and/or Steroids	7 (20.0)	7 (63.6)	14 (30.4)
Participants with Adverse Event CRS Who Received Tocilizumab*	6 (17.1)	5 (45.5)	11 (23.9)
Number of CRS Events Treated with Tocilizumab	6	5	11
Number of Grade 1 CRS treated with Tocilizumab	4 (66.7)	4 (80.0)	8 (72.7)
Number of Grade 2 CRS treated with Tocilizumab	2 (33.3)	1 (20.0)	3 (27.3)
Number of Grade 3 CRS treated with Tocilizumab	0	0	0
Participants with Adverse Event CRS Who Received Steroids	2 (5.7)	4 (36.4)	6 (13.0)
Participants with CRS after 3rd Dose	13 (7.1)	5 (6.1)	18 (6.8)
Participants with Maximum Grade 1 Adverse Event CRS	9 (4.9)	4 (4.9)	13 (4.9)
Participants with Maximum Grade 2 Adverse Event CRS	4 (2.2)	1 (1.2)	5 (1.9)
Participants with Maximum Grade 3 Adverse Event CRS	0	0	0
Participants with Adverse Event CRS Who Received Tocilizumab* and/or Steroids	6 (46.2)	1 (20.0)	7 (38.9)
Participants with Adverse Event CRS Who Received Tocilizumab*	5 (38.5)	1 (20.0)	6 (33.3)
Number of CRS Events Treated with Tocilizumab	5	1	6
Number of Grade 1 CRS treated with Tocilizumab	3 (60.0)	0	3 (50.0)
Number of Grade 2 CRS treated with Tocilizumab	2 (40.0)	1 (100.0)	3 (50.0)
Number of Grade 3 CRS treated with Tocilizumab	0	0	0
Participants with Adverse Event CRS Who Received Steroids	2 (15.4)	0	2 (11.1)
Participants with CRS after > 3rd Dose	3 (1.6)	4 (4.9)	7 (2.6)
Participants with Maximum Grade 1 Adverse Event CRS	3 (1.6)	3 (3.7)	6 (2.3)
Participants with Maximum Grade 2 Adverse Event CRS	0	1 (1.2)	1 (0.4)
Participants with Maximum Grade 3 Adverse Event CRS	0	0	0
Participants with Adverse Event CRS Who Received Tocilizumab* and/or Steroids	1 (33.3)	1 (25.0)	2 (28.6)
Participants with Adverse Event CRS Who Received Tocilizumab*	1 (33.3)	1 (25.0)	2 (28.6)
Number of CRS Events Treated with Tocilizumab	1	1	2
Number of Grade 1 CRS treated with Tocilizumab	1 (100.0)	1 (100.0)	2 (100.0)

Table 43. Overview of Treatment Emergent Adverse Events of Special Interest - CRS (All Causalities) (All Participants as Treated)

Number (%) of Participants	Pool 1 n (%)	Pool 2 n (%)	Pool 3 n (%)
Number of Grade 2 CRS treated with Tocilizumab	0	0	0
Number of Grade 3 CRS treated with Tocilizumab	0	0	0
Participants with Adverse Event CRS Who Received Steroids	0	0	0

CRS includes PT Cytokine release syndrome collected on the AE CRF page. Steroids include medications under ATC2 CORTICOSTEROIDS FOR SYSTEMIC USE.
* Includes Tocilizumab and Siltuximab.
Includes data from the first dose of study intervention through the minimum of [90 days after last dose, or (start day of new anticancer therapy - 1 day)].
Except for the Number of Adverse Events Participants are counted only once in each row.
In Studies C1071001 and C1071002, TEAEs leading to reductions/interruptions are derived from the AE CRF and only the latest action taken (reduction/interruption/discontinuation) in response to an AE is reported; in studies C1071003 and C1071009 TEAEs leading to reductions/interruptions are derived from the exposure CRF and linked programmatically to the adverse event CRF by the AE Identifier and all actions in response to an AE are reported.)
Serious Adverse Events - according to the investigator's assessment.
Severity of CRS is assessed according to the American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) criteria (2019).
MedDRA v25.0 coding dictionary applied.
Data cut-off date: C1071001 - 22JUN2022, C1071002 - 27MAY2022, C1071003 - 14OCT2022, C1071009 - 29JUL2022
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adae Table Generation: 20APR2023 (00:49)
Output File: ./scs_j/SCS_ADAE/adae_crs_s04_g
Table 14.3.1.7.1.1 PF-06863135 is for Pfizer internal use.

＜日本人集団＞

日本人集団 Pool 1（前投与および推奨プライミング投与レジメンを受けた治験参加者）での CRS について以下に示す（Table 44）。

- CRS の発現割合は 58.3%で，CRS はすべて Grade 1（41.7%）または Grade 2（16.7%）であった。Grade 3，Grade 4 または Grade 5 の CRS の発現は認められなかった。重篤な CRS が治験参加者の 16.7%に発現した。
- CRS はすべて，1 段階目（58.3%）または 2 段階目（25.0%）のプライミング投与後に発現した。3 回目の投与（標準投与量の初回投与）以降に CRS を発現した治験参加者はいなかった。

- 治験薬の投与中止に至った CRS は認められず，治験薬の減量（8.3%）および治験薬の投与中断（8.3%）に至った CRS の発現割合も低かった。
- CRS が発現した治験参加者の 71.4%がトシリズマブの投与を受け，28.6%がコルチコステロイドの投与を受けた。
- エルラナタマブの 1 段階目のプライミング投与から CRS 発現までの時間の中央値は 2 日（範囲：2～4 日），2 段階目のプライミング投与から CRS 発現までの時間の中央値は 2 日（範囲：2～3 日）であった。すべての CRS が消失し，消失までの時間の中央値は 2 日（範囲：1～19 日）であった（M2.7.4 項 Table 43）。
- CRS の定義から予測されたように，臨床症状として CRS を発現した治験参加者の 100%に発熱が発現した。発熱はすべて Grade 1（71.4%）または Grade 2（28.6%）であった。低血圧が治験参加者の 28.6%（Grade 2 が 28.6%），低酸素症が 28.6%（Grade 2 が 28.6%）に発現した（M5.3.5.3 項日本人解析図表 Table 14.3.1.7.5.j）。

Pool 2 は個別に記述するのが最も適切であるが，個々の試験において日本人集団についての解析は実施していない。

Table 44. Overview of Treatment Emergent Adverse Events of Special Interest - CRS (All Causalities) (All Participants as Treated) (Japanese)

Number (%) of Participants	Pool 1 n (%)	Pool 2 n (%)	Pool 3 n (%)
Participants Evaluable for Adverse Event CRS	12	16	28
Participants with Adverse Event CRS	7 (58.3)	11 (68.8)	18 (64.3)
Participants with Serious Adverse Event CRS	2 (16.7)	4 (25.0)	6 (21.4)
Participants with Maximum Grade 1 Adverse Event CRS	5 (41.7)	7 (43.8)	12 (42.9)
Participants with Maximum Grade 2 Adverse Event CRS	2 (16.7)	3 (18.8)	5 (17.9)
Participants with Maximum Grade 3 Adverse Event CRS	0	1 (6.3)	1 (3.6)
Participants with Maximum Grade 4 Adverse Event CRS	0	0	0
Participants with Maximum Grade 5 Adverse Event CRS	0	0	0
Participants with > 1 Adverse Event CRS	3 (25.0)	1 (6.3)	4 (14.3)
Participants with Adverse Events Outcome as Resolved	7 (58.3)	11 (68.8)	18 (64.3)
Participants with Permanent Discontinuation of Study Drug due to Adverse Event CRS	0	0	0
Participants with Dose Reduction or Interruption due to Adverse Events CRS	1 (8.3)	4 (25.0)	5 (17.9)
Participants with Dose Reduction due to Adverse Event CRS	1 (8.3)	0	1 (3.6)

Table 44. Overview of Treatment Emergent Adverse Events of Special Interest - CRS (All Causalities) (All Participants as Treated) (Japanese)

Number (%) of Participants	Pool 1 n (%)	Pool 2 n (%)	Pool 3 n (%)
Participants with Dose Interruption due to Adverse Event CRS	1 (8.3)	4 (25.0)	5 (17.9)
Participants with Adverse Event CRS Who Received Tocilizumab* and/or Steroids	5 (71.4)	7 (63.6)	12 (66.7)
Participants with Adverse Event CRS Who Received Tocilizumab*	5 (71.4)	7 (63.6)	12 (66.7)
Number of CRS Events Treated with Tocilizumab	5	7	12
Number of Grade 1 CRS treated with Tocilizumab	3 (60.0)	5 (71.4)	8 (66.7)
Number of Grade 2 CRS treated with Tocilizumab	2 (40.0)	1 (14.3)	3 (25.0)
Number of Grade 3 CRS treated with Tocilizumab	0	1 (14.3)	1 (8.3)
Number of Grade 4 CRS treated with Tocilizumab	0	0	0
Number of Grade 5 CRS treated with Tocilizumab	0	0	0
Participants with Adverse Event CRS Who Received Steroids	2 (28.6)	1 (9.1)	3 (16.7)
Participants with CRS after 1st Dose	7 (58.3)	9 (56.3)	16 (57.1)
Participants with Maximum Grade 1 Adverse Event CRS	5 (41.7)	7 (43.8)	12 (42.9)
Participants with Maximum Grade 2 Adverse Event CRS	2 (16.7)	1 (6.3)	3 (10.7)
Participants with Maximum Grade 3 Adverse Event CRS	0	1 (6.3)	1 (3.6)
Participants with Adverse Event CRS Who Received Tocilizumab* and/or Steroids	3 (42.9)	6 (66.7)	9 (56.3)
Participants with Adverse Event CRS Who Received Tocilizumab*	3 (42.9)	6 (66.7)	9 (56.3)
Number of CRS Events Treated with Tocilizumab	3	6	9
Number of Grade 1 CRS treated with Tocilizumab	1 (33.3)	5 (83.3)	6 (66.7)
Number of Grade 2 CRS treated with Tocilizumab	2 (66.7)	0	2 (22.2)
Number of Grade 3 CRS treated with Tocilizumab	0	1 (16.7)	1 (11.1)
Participants with Adverse Event CRS Who Received Steroids	2 (28.6)	1 (11.1)	3 (18.8)
Participants with CRS after 2nd Dose	3 (25.0)	2 (12.5)	5 (17.9)
Participants with Maximum Grade 1 Adverse Event CRS	3 (25.0)	1 (6.3)	4 (14.3)
Participants with Maximum Grade 2 Adverse Event CRS	0	1 (6.3)	1 (3.6)
Participants with Maximum Grade 3 Adverse Event CRS	0	0	0
Participants with Adverse Event CRS Who Received Tocilizumab* and/or Steroids	2 (66.7)	1 (50.0)	3 (60.0)
Participants with Adverse Event CRS Who Received Tocilizumab*	2 (66.7)	1 (50.0)	3 (60.0)
Number of CRS Events Treated with Tocilizumab	2	1	3

Table 44. Overview of Treatment Emergent Adverse Events of Special Interest - CRS (All Causalities) (All Participants as Treated) (Japanese)

Number (%) of Participants	Pool 1 n (%)	Pool 2 n (%)	Pool 3 n (%)
Number of Grade 1 CRS treated with Tocilizumab	2 (100.0)	0	2 (66.7)
Number of Grade 2 CRS treated with Tocilizumab	0	1 (100.0)	1 (33.3)
Number of Grade 3 CRS treated with Tocilizumab	0	0	0
Participants with Adverse Event CRS Who Received Steroids	0	0	0
Participants with CRS after 3rd Dose	0	1 (6.3)	1 (3.6)
Participants with Maximum Grade 1 Adverse Event CRS	0	1 (6.3)	1 (3.6)
Participants with Maximum Grade 2 Adverse Event CRS	0	0	0
Participants with Maximum Grade 3 Adverse Event CRS	0	0	0
Participants with Adverse Event CRS Who Received Tocilizumab* and/or Steroids	0	0	0
Participants with Adverse Event CRS Who Received Tocilizumab*	0	0	0
Number of CRS Events Treated with Tocilizumab	0	0	0
Number of Grade 1 CRS treated with Tocilizumab	0	0	0
Number of Grade 2 CRS treated with Tocilizumab	0	0	0
Number of Grade 3 CRS treated with Tocilizumab	0	0	0
Participants with Adverse Event CRS Who Received Steroids	0	0	0
Participants with CRS after > 3rd Dose	0	1 (6.3)	1 (3.6)
Participants with Maximum Grade 1 Adverse Event CRS	0	0	0
Participants with Maximum Grade 2 Adverse Event CRS	0	1 (6.3)	1 (3.6)
Participants with Maximum Grade 3 Adverse Event CRS	0	0	0
Participants with Adverse Event CRS Who Received Tocilizumab* and/or Steroids	0	0	0
Participants with Adverse Event CRS Who Received Tocilizumab*	0	0	0
Number of CRS Events Treated with Tocilizumab	0	0	0
Number of Grade 1 CRS treated with Tocilizumab	0	0	0
Number of Grade 2 CRS treated with Tocilizumab	0	0	0
Number of Grade 3 CRS treated with Tocilizumab	0	0	0
Participants with Adverse Event CRS Who Received Steroids	0	0	0

Table 44. Overview of Treatment Emergent Adverse Events of Special Interest - CRS (All Causalities) (All Participants as Treated) (Japanese)

Number (%) of Participants	Pool 1 n (%)	Pool 2 n (%)	Pool 3 n (%)

CRS includes PT Cytokine release syndrome collected on the AE CRF page. Steroids include medications under ATC2 CORTICOSTEROIDS FOR SYSTEMIC USE.
* Includes Tocilizumab and Siltuximab.
Includes data from the first dose of study intervention through the minimum of [90 days after last dose, or (start day of new anticancer therapy - 1 day)].
Except for the Number of Adverse Events Participants are counted only once in each row.
In Studies C1071001 and C1071002, TEAEs leading to reductions/interruptions are derived from the AE CRF and only the latest action taken (reduction/interruption/discontinuation) in response to an AE is reported; in studies C1071003 and C1071009 TEAEs leading to reductions/interruptions are derived from the exposure CRF and linked programmatically to the adverse event CRF by the AE Identifier and all actions in response to an AE are reported.)
Serious Adverse Events - according to the investigator's assessment.
Severity of CRS is assessed according to the American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) criteria (2019).
MedDRA v25.0 coding dictionary applied.
Data cut-off date: C1071001 - 22JUN2022, C1071002 - 27MAY2022, C1071003 - 14OCT2022, C1071009 - 29JUL2022
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adae Table Generation: 20APR2023 (00:40)
Output File: ./scs_j/SCS_ADAE/adae_crs_s04
Table 14.3.1.7.1.1.j PF-06863135 is for Pfizer internal use.

5.5.6.1.1. トシリズマブによるサイトカイン放出症候群の治療

治験実施計画書では，CRS の管理にトシリズマブを用いることを許容した。特記しない限り，トシリズマブという用語はトシリズマブおよび siltuximab の両方を指す。本項では，CRS に対する治療におけるトシリズマブの使用に関する利用可能なデータを示す。ただし，トシリズマブの投与は治験責任医師の判断によるものであり，これらの解析は事前に規定したものではないことに留意されたい。したがって，症状データについて，それらがトシリズマブの投与前の発現であるか投与後の発現であるかを考慮した解析は行わず，CRS の持続期間および症状の解析で CRS の発現に対するトシリズマブの投与時期については考慮しなかった。

全体として，CRS を発現した 170/265 例（64.2%）のうち，77 例（45.3%）が 81 件の CRS に対してトシリズマブの投与を受けた（Table 43）。81 件のうち，Grade 1 の CRS が 42 件（51.9%），Grade 2 の CRS が 37 件（45.7%）および Grade 3 の CRS が 2 件（2.5%）であった。

Pool 1（推奨プライミング投与レジメンの投与を受けた治験参加者）について以下に示す。

- CRS を発現した 106/183 例（57.9%）130 件のうち，37 件がトシリズマブの投与を受けた。

- 発現した CRS 130 件のうち，37 件（28.5%）がトシリズマブの投与を受け，93 件（71.5%）は投与を受けなかった。全体として，トシリズマブの投与を受けた Grade 1 の CRS は少なく［20/102 件（19.6%）］，トシリズマブの投与を受けた CRS の多くは Grade 2 以上［17/28 件（60.7%）］であった。

- CRS 全体（エルラナタマブのすべての投与で発現した Grade を問わない CRS）での CRS 発現までの時間の中央値は，トシリズマブの投与を受けた治験参加者と受けなかった治験参加者で同様であったが，範囲および四分位数に若干のばらつきが認められた（M5.3.5.3 項 Safety Appendix Table 14.3.1.7.4.3）。

- CRS 全体（Grade を問わない）での，CRS 消失までの時間の中央値［第 1 四分位数（Q1），第 3 四分位数（Q3）］は，トシリズマブの投与を受けた治験参加者［2.0 日（2.0 日，4.0 日）］と受けなかった治験参加者［2.0 日（1.0 日，3.0 日）］で同様であったが，範囲および四分位数に若干のばらつきが認められた。

- Grade 1 の CRS 消失までの時間の中央値（Q1，Q3）は，トシリズマブの投与を受けた治験参加者で 2.5 日（2.0 日，4.0 日），受けなかった治験参加者で 2.0 日（1.0 日，3.0 日）であった。Grade 2 の CRS 消失までの時間の中央値（Q1，Q3）は，トシリズマブの投与を受けた治験参加者で 2.0 日（2.0 日，3.0 日），受けなかった治験参加者で 3.0 日（1.0 日，3.0 日）であった。

- トシリズマブを投与した CRS では，トシリズマブ投与までの期間の中央値（Q1，Q3）は，Grade 1 の CRS で 2.0 日（1.0 日，3.0 日），Grade 2 の CRS で 1.5 日（1.0 日，2.0 日）であった。

- Grade 2 または Grade 3 の CRS が発現した 26 例（28 件，Grade 2 が 27 件および Grade 3 が 1 件）のうち，17 件の CRS がトシリズマブの投与を受け，11 件が投与を受けなかった。Grade 2 または Grade 3 の CRS の主な症状（低血圧のみ，低酸素症のみ，低血圧および低酸素症）の発現割合は，トシリズマブの投与を受けた CRS（それぞれ 52.9%，11.8%および 35.3%）とトシリズマブの投与を受けなかった CRS（それぞれ 54.5%，27.3%，18.2%）で，おおむね同様であった（M5.3.5.3 項 Safety Appendix Table 14.3.1.7.5.2）。

- Grade 2 または Grade 3 の CRS の主な症状の持続期間の中央値は，トシリズマブの投与の有無にかかわらず同様であった（すべての症状で 1.5～2 日）。ただし，前述のとおり，CRS の発現に対するトシリズマブの投与時期については，症状の持続期間の解析では考慮していない（M5.3.5.3 項 Safety Appendix Table 14.3.1.7.5.3）。

Pool 2 におけるトシリズマブの投与に関するデータは表形式で示すが，用いた投与レジメンおよび前投与の有無が異なる 4 試験の治験参加者のデータがこの併合集団に含まれているため，併合集団としての検討は省略している。C1071009 試験の治験参加者のデータは，C1071003 試験で

報告された所見とおおむね同様であり，総括報告書（M5.3.3.2 項 C1071009 試験総括報告書 5.2.1.6.1.6 項）に要約する。

＜日本人集団＞

日本人集団全体として，CRS を発現した 18/28 例（64.3%）のうち，12/18 例（66.7%）が 12 件の CRS に対してトシリズマブの投与を受けた（Table 44）。12 件のうち，Grade 1 の CRS が 8 件（66.7%），Grade 2 の CRS が 3 件（25.0%）および Grade 3 の CRS が 1 件（8.3%）であった。

Pool 1（推奨プライミング投与レジメンの投与を受けた治験参加者）について以下に示す。

- CRS を発現した 7/12 例（58.3%）10 件のうち，5/7 例（71.4%）5 件がトシリズマブの投与を受けた。
- トシリズマブの投与を受けた 5 件の CRS のうち，Grade 1 の CRS が 3/5 件（60.0%），Grade 2 の CRS が 2/5 件（40.0%）であった。
- CRS 全体（エルラナタマブのすべての投与で発現した Grade を問わない CRS）での，CRS 発現までの時間の中央値は，トシリズマブの投与を受けた治験参加者と受けなかった治験参加者で同様であったが，範囲および四分位数に若干のばらつきが認められた（M5.3.5.3 項日本人解析図表 Table 14.3.1.7.4.3j）。
- CRS 全体（Grade を問わない）での，CRS 消失までの時間の中央値（Q1，Q3）は，トシリズマブの投与を受けた治験参加者［2.0 日（2.0 日，3.0 日）］と受けなかった治験参加者［1.0 日（1.0 日，2.0 日）］であった。
- Grade 1 の CRS 消失までの時間の中央値（Q1，Q3）は，トシリズマブの投与を受けた治験参加者で 2.0 日（2.0 日，19.0 日），受けなかった治験参加者で 1.0 日（1.0 日，3.0 日）であった。Grade 2 の CRS 消失までの時間の中央値（Q1，Q3）は，トシリズマブの投与を受けた治験参加者で 2.5 日（2.0 日，3.0 日）であった。トシリズマブの投与を受けなかった治験参加者で Grade 2 の CRS の発現は認められなかった。

5.5.6.2. 免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群およびその他の神経学的有害事象

5.5.6.2.1. 免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群

ICANS はエルラナタマブの ADR と考えられる。ICANS の発現割合は 2 段階プライミング投与（推奨用法・用量）によって低減した。

Pool 1（推奨プライミング投与レジメンの投与を受けた治験参加者）について以下に示す（Table 45）。

- ICANS の発現割合は 3.3%であった。ICANS を発現した 6 例のうち，Grade 1 の ICANS が 1 例（0.5%），Grade 2 の ICANS が 3 例（1.6%）および Grade 3 の ICANS が 2 例（1.1%）（いずれも治療歴に BCMA 標的治療がある治験参加者）であった。Grade 4 ま

たは Grade 5 の ICANS の発現は認められなかった。重篤な ICANS が 2 例（1.1%）に発現した。

- 発現した ICANS の多くは，1 段階目のプライミング投与後に発現した［5 例（2.7%）］。これら 5 例のうち 1 例（0.5%）は 2 段階目のプライミング投与後にも ICANS を発現した。1 例は 3 回目（標準投与量の初回投与）の投与後に初めて ICANS が発現し，4 回目および 6 回目の投与後にも発現した。ICANS を 1 件発現した 4 例では ICANS と同時に CRS が発現し，ICANS を 2 件以上発現した 2 例では最初に発現した ICANS と同時に CRS が発現した。全体として，発現した ICANS のうち 66.7%が CRS を併発した。

- 治験薬の減量に至った ICANS の発現は認められなかった。治験薬の投与中断に至った ICANS が 1 例（0.5%），治験薬の投与中止に至った ICANS が 2 例（1.1%）（いずれも Grade 3 の ICANS）に発現した。

- 推奨 2 段階プライミング投与を受けた 183 例中，4 例（2.2%）がコルチコステロイド，2 例（1.1%）がトシリズマブ，2 例（1.1%）がレベチラセタムおよび 1 例（0.5%）が anakinra の投与を受けた。ICANS を発現した 6 例のうち，66.7%がコルチコステロイド，33.3%がトシリズマブ（または siltuximab），33.3%がレベチラセタムおよび 16.7%が anakinra の投与を受けた（M5.3.5.3 項 Safety Appendix Table 14.3.1.2.16）。

- エルラナタマブの直近の投与から ICANS 発現までの時間の中央値は 3 日（範囲：1～4 日）であった。すべての ICANS が消失し，消失までの時間の中央値は 2 日（範囲：1～18 日）であった（M2.7.4 項 Table 45）。

ICANS を発現した治験参加者では，臨床症状として意識レベルの変化（触覚刺激に対してのみ覚醒する 2 例，声に対して覚醒する 2 例，自発的に覚醒する 1 例）および免疫エフェクター細胞関連脳症スコアの変化（スコア 0 が 1 例，スコア 3～6 が 3 例）が認められた。発作，運動所見，頭蓋内圧上昇／脳浮腫は認められなかった（M5.3.5.3 項 Safety Appendix Table 14.3.1.7.6）。

Pool 2 には，用いたエルラナタマブの用法・用量［プライミング投与なし，44 mg（または 600 µg/kg）の 1 段階プライミング投与，または標準投与量 76 mg の投与前に 4 mg および 20 mg の 2 段階プライミング投与］および前投与の有無が異なる 4 試験からの治験参加者が含まれる。したがって，これらの試験の ICANS のデータは，個別に記述することが最も適切であり，完全なデータは個々の総括報告書に含めた（M5.3.3.2 項 C1071001 試験総括報告書 5.2.5.2 項，M5.3.3.2 項 C1071002 試験総括報告書 5.2.1.7.2 項，M5.3.5.2 項 C1071003 試験総括報告書 5.2.1.6.2 項，M5.3.3.2 項 C1071009 試験総括報告書 5.2.1.6.2 項）。

ICANS の叙述については，M2.7.4.2.2 項に示す。

Table 45. Overview of Treatment-Emergent Adverse Events of Special Interest - ICANS (All Causalities) (All Participants as Treated)

Number (%) of Participants	Pool 1 n (%)	Pool 2 n (%)	Pool 3 n (%)
Participants Evaluable for Adverse Event ICANS	183	82	265
Participants with Adverse Event ICANS	6 (3.3)	10 (12.2)	16 (6.0)
Participants with Serious Adverse Event ICANS	2 (1.1)	1 (1.2)	3 (1.1)
Participants with Maximum Grade 1 Adverse Event ICANS	1 (0.5)	6 (7.3)	7 (2.6)
Participants with Maximum Grade 2 Adverse Event ICANS	3 (1.6)	4 (4.9)	7 (2.6)
Participants with Maximum Grade 3 Adverse Event ICANS	2 (1.1)	0	2 (0.8)
Participants with Maximum Grade 4 Adverse Event ICANS	0	0	0
Participants with Maximum Grade 5 Adverse Event ICANS	0	0	0
Participants with > 1 Adverse Event ICANS	2 (1.1)	0	2 (0.8)
Participants with Adverse Events Outcome as Resolved	6 (3.3)	10 (12.2)	16 (6.0)
Participants with ICANS concurrent with CRS	6 (3.3)	10 (12.2)	16 (6.0)
Participants with Permanent Discontinuation of Study Drug due to Adverse Event ICANS	2 (1.1)	0	2 (0.8)
Participants with Dose Reduction or Interruption due to Adverse Events ICANS	1 (0.5)	0	1 (0.4)
Participants with Dose Reduction due to Adverse Event ICANS	0	0	0
Participants with Dose Interruption due to Adverse Event ICANS	1 (0.5)	0	1 (0.4)
Participants with Adverse Event ICANS Who Received Tocilizumab* and/or Steroids	4 (66.7)	9 (90.0)	13 (81.3)
Participants with Adverse Event ICANS Who Received Tocilizumab*	2 (33.3)	8 (80.0)	10 (62.5)
Participants with Adverse Event ICANS Who Received Steroids	4 (66.7)	6 (60.0)	10 (62.5)
Participants with ICANS after 1st Dose	5 (2.7)	10 (12.2)	15 (5.7)
Participants with Maximum Grade 1 Adverse Event ICANS	1 (0.5)	6 (7.3)	7 (2.6)
Participants with Maximum Grade 2 Adverse Event ICANS	3 (1.6)	4 (4.9)	7 (2.6)
Participants with Maximum Grade 3 Adverse Event ICANS	1 (0.5)	0	1 (0.4)
Participants with ICANS concurrent with CRS	5 (2.7)	10 (12.2)	15 (5.7)
Participants with Adverse Event ICANS Who Received Tocilizumab* and/or Steroids	3 (60.0)	9 (90.0)	12 (80.0)
Participants with Adverse Event ICANS Who Received Tocilizumab*	1 (20.0)	8 (80.0)	9 (60.0)
Participants with Adverse Event ICANS Who Received Steroids	3 (60.0)	6 (60.0)	9 (60.0)
Participants with ICANS after 2nd Dose	1 (0.5)	0	1 (0.4)

Table 45. Overview of Treatment-Emergent Adverse Events of Special Interest - ICANS (All Causalities) (All Participants as Treated)

Number (%) of Participants	Pool 1 n (%)	Pool 2 n (%)	Pool 3 n (%)
Participants with Maximum Grade 1 Adverse Event ICANS	0	0	0
Participants with Maximum Grade 2 Adverse Event ICANS	0	0	0
Participants with Maximum Grade 3 Adverse Event ICANS	1 (0.5)	0	1 (0.4)
Participants with ICANS concurrent with CRS	0	0	0
Participants with Adverse Event ICANS Who Received Tocilizumab* and/or Steroids	1 (100.0)	0	1 (100.0)
Participants with Adverse Event ICANS Who Received Tocilizumab*	0	0	0
Participants with Adverse Event ICANS Who Received Steroids	1 (100.0)	0	1 (100.0)
Participants with ICANS after 3rd Dose	1 (0.5)	0	1 (0.4)
Participants with Maximum Grade 1 Adverse Event ICANS	0	0	0
Participants with Maximum Grade 2 Adverse Event ICANS	1 (0.5)	0	1 (0.4)
Participants with Maximum Grade 3 Adverse Event ICANS	0	0	0
Participants with ICANS concurrent with CRS	1 (0.5)	0	1 (0.4)
Participants with Adverse Event ICANS Who Received Tocilizumab* and/or Steroids	1 (100.0)	0	1 (100.0)
Participants with Adverse Event ICANS Who Received Tocilizumab*	1 (100.0)	0	1 (100.0)
Participants with Adverse Event ICANS Who Received Steroids	1 (100.0)	0	1 (100.0)
Participants with ICANS after > 3rd Dose	1 (0.5)	0	1 (0.4)
Participants with Maximum Grade 1 Adverse Event ICANS	0	0	0
Participants with Maximum Grade 2 Adverse Event ICANS	1 (0.5)	0	1 (0.4)
Participants with Maximum Grade 3 Adverse Event ICANS	0	0	0
Participants with ICANS concurrent with CRS	0	0	0
Participants with Adverse Event ICANS Who Received Tocilizumab* and/or Steroids	1 (100.0)	0	1 (100.0)
Participants with Adverse Event ICANS Who Received Tocilizumab*	0	0	0
Participants with Adverse Event ICANS Who Received Steroids	1 (100.0)	0	1 (100.0)

Table 45. Overview of Treatment-Emergent Adverse Events of Special Interest - ICANS (All Causalities) (All Participants as Treated)

Number (%) of Participants	Pool 1 n (%)	Pool 2 n (%)	Pool 3 n (%)

ICANS includes PT immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome collected on the AE CRF page.
* Includes Tocilizumab and Siltuximab.
Steroids include medications under ATC2 CORTICOSTEROIDS FOR SYSTEMIC USE.
Includes data from the first dose of study intervention through the minimum of [90 days after last dose, or (start day of new anticancer therapy - 1 day)].
Except for the Number of Adverse Events Participants are counted only once in each row.
In Studies C1071001 and C1071002, TEAEs leading to reductions/interruptions are derived from the AE CRF and only the latest action taken (reduction/interruption/discontinuation) in response to an AE is reported; in studies C1071003 and C1071009 TEAEs leading to reductions/interruptions are derived from the exposure CRF and linked programmatically to the adverse event CRF by the AE Identifier and all actions in response to an AE are reported.
Serious Adverse Events - according to the investigator's assessment.
Severity of ICANS is assessed according to the American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) criteria (2019).
MedDRA v25.0 coding dictionary applied.
Data cut-off date: C1071001 - 22JUN2022, C1071002 - 27MAY2022, C1071003 - 14OCT2022, C1071009 - 29JUL2022
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adae Table Generation: 07NOV2022 (11:20)
Output File: ./SCS/SCS/adae_icans_s04
Table 14.3.1.7.1.2 PF-06863135 is for Pfizer internal use.

＜日本人集団＞

日本人集団では，ICANS の発現は認められなかった（M5.3.5.3 項日本人解析図表 Table 14.3.1.7.1.2.j，Table 14.3.1.7.4.2.j）。

5.5.6.2.2. その他の神経学的有害事象

FDA からの指示に従って，ICANS 以外の治験薬との因果関係を問わない神経学的有害事象の発現割合については，脳症，運動機能障害および感覚ニューロパチーの 3 つのカテゴリーに PT を分類して評価した。3 つの神経学的有害事象のカテゴリーのうち，脳症および運動機能障害の発現割合が高く，感覚ニューロパチーを発現した治験参加者は少なかった。カテゴリーとしての感覚ニューロパチーには，エルラナタマブ投与中に報告された運動性，混合性または特定されないニューロパチーが含まれていなかったことから，事前に規定した末梢性ニューロパチーの解析も実施した。事前に規定した末梢性ニューロパチーの解析結果を 5.5.6.3 項に示す。

その他の神経学的有害事象について以下に示す。

全体として，3 つのカテゴリーのいずれかの神経学的有害事象が治験参加者の 29.1%（Pool 1 で 29.0%および Pool 2 で 29.3%）に発現し，その多くは Grade 1（15.5%）または Grade 2（9.8%）であった。Grade 3 の神経学的有害事象が 3.8%に発現し，Grade 4 または Grade 5 の神経学的有害事象の発現は認められなかった（M5.3.5.3 項 Safety Appendix Table 14.3.1.7.3.4.1）。

神経学的有害事象のカテゴリーでは，脳症（13.6%）および運動機能障害（12.5%）の発現割合が高く，感覚ニューロパチーは治験参加者の 6.4%に発現した。主な発現割合の高い（2%以上）事象は，錯乱状態（5.7%），筋痙縮（5.3%），筋力低下（4.5%），末梢性感覚ニューロパチー（4.2%）ならびに意識レベルの低下および傾眠（各 2.3%）であった（M5.3.5.3 項 Safety Appendix Table 14.3.1.7.3.4.1）。

治験薬と関連のある神経学的有害事象が治験参加者の 7.2%に発現し，脳症が 3.0%，運動機能障害が 1.9%および感覚ニューロパチーが 2.6%であった（M5.3.5.3 項 Safety Appendix Table 14.3.1.7.3.4.2）。

5.5.6.3. 末梢性ニューロパチー

全体として，治験薬との因果関係を問わない末梢性ニューロパチーの可能性のある有害事象（末梢性ニューロパチーの兆候および症状と特定されない事象も含む）が治験参加者の 20.0%に発現した。末梢性ニューロパチーの可能性のある有害事象を医学的に精査した後，以下の PT を添付文書（案）に記載する ADR としての末梢性ニューロパチーに含めた：末梢性感覚ニューロパチー，錯感覚，末梢性感覚運動ニューロパチー，異常感覚，末梢性ニューロパチー，末梢性運動ニューロパチー，ギラン・バレー症候群，感覚鈍麻，神経痛および多発ニューロパチー。

末梢性ニューロパチーの可能性のある有害事象について以下に示す。

全体として，末梢性ニューロパチーの可能性のある有害事象が治験参加者の 20.0%に発現し，Pool 1 で 19.1%および Pool 2 で 22.0%であった（Table 46）。

- 末梢性ニューロパチーの可能性のある有害事象の多くは Grade 1（11.3%）または Grade 2（7.2%）であった。Grade 3 の有害事象が 4 例（1.5%）に発現し，Grade 4 または Grade 5 の有害事象の発現は認められなかった。
- 主な発現割合の高い（2%以上）末梢性ニューロパチーの可能性のある有害事象は，錯感覚（4.9%），筋力低下（4.5%）および末梢性感覚ニューロパチー（4.2%）であった（M2.7.4 項 Table 49）。
- 末梢性ニューロパチーの可能性のある有害事象により治験薬の投与中止（1.9%），治験薬の減量（1.1%）および治験薬の投与中断（4.5%）に至った割合は低かった。
- 重篤な末梢性ニューロパチーの可能性のある有害事象が 6 例（2.3%）に発現し，筋力低下［4 例（1.5%）］，ギラン・バレー症候群，神経痛および感覚障害［各 1 例（0.4%）］であった（M5.3.5.3 項 Safety Appendix Table 14.3.2.2.2）。エルラナタマブの開発プログラム全体でのギラン・バレー症候群に関するその他の情報の要約を M2.7.4.2.1.5.1.3 項に示す。

- 治験薬と関連のある末梢性ニューロパチーの可能性のある有害事象が治験参加者の 8.3%に発現した（M5.3.5.3 項 Safety Appendix Table 14.3.1.7.3.1）。主な発現割合の高い（2%以上）治験薬と関連のある有害事象は，末梢性感覚ニューロパチー（2.6%）であった。
- 末梢性ニューロパチーの可能性のある有害事象を発現した治験参加者のうち，51.8%が末梢性ニューロパチーの病歴を有していた。末梢性ニューロパチーを発現しなかった治験参加者のうち，47.4%が末梢性ニューロパチーの病歴を有していた（M5.3.5.3 項 Safety Appendix Table 14.1.3.3.2）。これらの結果は末梢性ニューロパチーの病歴がエルラナタマブの投与による末梢性ニューロパチーの発現リスクを増加しないことを示唆している。

末梢性ニューロパチー発現のリスク因子については，M2.7.4.2.1.5.1.3 項に示す。

末梢性ニューロパチーの可能性のある有害事象を発現した治験参加者の叙述については M2.7.4.2.2 項に示す。

Table 46. Overview of Treatment-Emergent Adverse Events of Special Interest - Peripheral Neuropathy (All Causalities) (All Participants as Treated)

Number (%) of Participants	Pool 1 n (%)	Pool 2 n (%)	Pool 3 n (%)
Participants evaluable for Peripheral Neuropathy	183	82	265
Participants with Peripheral Neuropathy Events	35 (19.1)	18 (22.0)	53 (20.0)
Participants with Serious Peripheral Neuropathy	2 (1.1)	4 (4.9)	6 (2.3)
Participants with Maximum Grade 1 Peripheral Neuropathy Events	17 (9.3)	13 (15.9)	30 (11.3)
Participants with Maximum Grade 2 Peripheral Neuropathy Events	16 (8.7)	3 (3.7)	19 (7.2)
Participants with Maximum Grade 3 Peripheral Neuropathy Events	2 (1.1)	2 (2.4)	4 (1.5)
Participants with Maximum Grade 4 Peripheral Neuropathy Events	0	0	0
Participants with Maximum Grade 5 Peripheral Neuropathy Events	0	0	0
Participants with Adverse Events Outcome as Resolved	9 (4.9)	12 (14.6)	21 (7.9)
Participants with Permanent Discontinuation of Study Drug due to Peripheral Neuropathy Events	4 (2.2)	1 (1.2)	5 (1.9)
Participants with Dose Reduction or Interruption due to Peripheral Neuropathy Events	10 (5.5)	2 (2.4)	12 (4.5)
Participants with Dose Reduction due to Peripheral Neuropathy Events	3 (1.6)	0	3 (1.1)
Participants with Dose Interruption due to Peripheral Neuropathy Events	10 (5.5)	2 (2.4)	12 (4.5)

Table 46. Overview of Treatment-Emergent Adverse Events of Special Interest - Peripheral Neuropathy (All Causalities) (All Participants as Treated)

Number (%) of Participants	Pool 1 n (%)	Pool 2 n (%)	Pool 3 n (%)

Includes data from the first dose of study intervention through the minimum of [90 days after last dose, or (start day of new anticancer therapy – 1 day)].
Except for the Number of Adverse Events Participants are counted only once in each row.
Serious Adverse Events - according to the investigator's assessment.
Peripheral Neuropathy includes MedDRA SMQ Peripheral neuropathy narrow and broad and SMQ Guillain-Barre syndrome narrow.
In Studies C1071001 and C1071002, TEAEs leading to reductions/interruptions are derived from the AE CRF and only the latest action taken (reduction/interruption/discontinuation) in response to an AE is reported; in studies C1071003 and C1071009 TEAEs leading to reductions/interruptions are derived from the exposure CRF and linked programmatically to the adverse event CRF by the AE Identifier and all actions in response to an AE are reported.
MedDRA v25.0 coding dictionary applied.
CTCAE v5 applied.
Data cut-off date: C1071001 - 22JUN2022, C1071002 - 27MAY2022, C1071003 - 14OCT2022, C1071009 - 29JUL2022
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adae Table Generation: 04NOV2022 (12:08)
Output File: ./SCS/SCS/adae_s020_4c
Table 14.3.1.7.1.3 PF-06863135 is for Pfizer internal use.

＜日本人集団＞

日本人集団全体で，治験薬との因果関係を問わない末梢性ニューロパチーの可能性のある有害事象が治験参加者の 7.1%に発現し，Pool 1 で 8.3%および Pool 2 で 6.3%であった（Table 47）。

- 末梢性ニューロパチーの可能性のある有害事象はすべて Grade 1（7.1%）であった。
- 末梢性ニューロパチーの可能性のある有害事象は，末梢性ニューロパチーおよび末梢性感覚ニューロパチー（各 3.6%）であった（M2.7.4 項 Table 54）。
- 治験薬の投与中止，減量および投与中断に至った末梢性ニューロパチーの可能性のある有害事象の発現は認められなかった。
- 重篤な末梢性ニューロパチーの可能性のある有害事象の発現は認められなかった。
- 日本人集団でギラン・バレー症候群の発現は認められなかった。

- 治験薬と関連のある末梢性ニューロパチーの可能性のある有害事象（末梢性ニューロパチー）が治験参加者の 3.6%に発現した（M5.3.5.3 項日本人解析図表 Table 14.3.1.7.3.1.j）。

Table 47. Overview of Treatment-Emergent Adverse Events of Special Interest - Peripheral Neuropathy (All Causalities) (All Participants as Treated) (Japanese)

Number (%) of Participants	Pool 1 n (%)	Pool 2 n (%)	Pool 3 n (%)
Participants evaluable for Peripheral Neuropathy	12	16	28
Participants with Peripheral Neuropathy Events	1 (8.3)	1 (6.3)	2 (7.1)
Participants with Serious Peripheral Neuropathy	0	0	0
Participants with Maximum Grade 1 Peripheral Neuropathy Events	1 (8.3)	1 (6.3)	2 (7.1)
Participants with Maximum Grade 2 Peripheral Neuropathy Events	0	0	0
Participants with Maximum Grade 3 Peripheral Neuropathy Events	0	0	0
Participants with Maximum Grade 4 Peripheral Neuropathy Events	0	0	0
Participants with Maximum Grade 5 Peripheral Neuropathy Events	0	0	0
Participants with Adverse Events Outcome as Resolved	0	0	0
Participants with Permanent Discontinuation of Study Drug due to Peripheral Neuropathy Events	0	0	0
Participants with Dose Reduction or Interruption due to Peripheral Neuropathy Events	0	0	0
Participants with Dose Reduction due to Peripheral Neuropathy Events	0	0	0
Participants with Dose Interruption due to Peripheral Neuropathy Events	0	0	0

Table 47. Overview of Treatment-Emergent Adverse Events of Special Interest - Peripheral Neuropathy (All Causalities) (All Participants as Treated) (Japanese)

Number (%) of Participants	Pool 1 n (%)	Pool 2 n (%)	Pool 3 n (%)

Includes data from the first dose of study intervention through the minimum of [90 days after last dose, or (start day of new anticancer therapy – 1 day)].
Except for the Number of Adverse Events Participants are counted only once in each row.
Serious Adverse Events - according to the investigator's assessment.
Peripheral Neuropathy includes MedDRA SMQ Peripheral neuropathy narrow and broad and SMQ Guillain-Barre syndrome narrow.
In Studies C1071001 and C1071002, TEAEs leading to reductions/interruptions are derived from the AE CRF and only the latest action taken (reduction/interruption/discontinuation) in response to an AE is reported; in studies C1071003 and C1071009 TEAEs leading to reductions/interruptions are derived from the exposure CRF and linked programmatically to the adverse event CRF by the AE Identifier and all actions in response to an AE are reported.
MedDRA v25.0 coding dictionary applied.
CTCAE v5 applied.
Data cut-off date: C1071001 - 22JUN2022, C1071002 - 27MAY2022, C1071003 - 14OCT2022, C1071009 - 29JUL2022
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adae Table Generation: 20FEB2023 (23:35)
Output File: ./scs_j/SCS_j/adae_s020_4c
Table 14.3.1.7.1.3.j PF-06863135 is for Pfizer internal use.

5.5.7. その他の臨床的に注目すべき有害事象

5.5.7.1. 感染症

RRMM 患者は免疫抑制状態にあることから，感染症が比較的よく見られる。エルラナタマブは形質細胞の枯渇を引き起こし，また，低γグロブリン血症および好中球減少症（いずれも RRMM 患者で比較的よく見られる）の悪化に関与する可能性があることから，エルラナタマブの投与は感染症のリスクを増加させる。感染症について以下に示す。

全体として，治験薬との因果関係を問わない感染症が治験参加者の 69.1%（Pool 1 で 66.7%および Pool 2 で 74.4%）に発現し，Grade 3 または Grade 4 の感染症が治験参加者の 30.9%（Grade 3 の感染症が 26.8%，Grade 4 の感染症が 4.2%）に発現した（Table 48，M5.3.5.3 項 Safety Appendix Table 14.3.1.7.2.2）。

- 主な発現割合の高い（5%以上）治験薬との因果関係を問わない感染症は，肺炎（15.1%），上気道感染（14.0%），COVID-19 肺炎および尿路感染（各 9.1%）ならびに副鼻腔炎（8.3%）であった。主な発現割合の高い（2%以上）Grade 3 または Grade 4 の感染症は，COVID-19 肺炎（6.8%），肺炎（6.4%），敗血症（3.0%），ニューモシスチス・イロベチイ肺炎（2.6%）および尿路感染（2.3%）であった（M2.7.4 項 Table 59）。

- Grade 5 の感染症が 15 例（5.7%）に発現した。Grade 5 の感染症は，COVID-19 肺炎および敗血症性ショック（各 1.5%），敗血症，COVID-19 およびアデノウイルス感染（各 0.8%）ならびにアデノウイルス性肺炎およびシュードモナス性肺炎（各 0.4%）であった（M5.3.5.3 項 Safety Appendix Table 14.3.1.7.2.2）。アデノウイルス感染およびアデノウイルス性肺炎は同一治験参加者に発現した。

- 重篤な感染症が治験参加者の 39.2%に発現した。主な発現割合の高い（2%以上）重篤な感染症は，COVID-19 肺炎（8.3%），肺炎（7.5%），敗血症（3.4%），ニューモシスチス・イロベチイ肺炎（3.0%）ならびに COVID-19，敗血症性ショックおよび尿路感染（各 2.3%）であった（M5.3.5.3 項 Safety Appendix Table 14.3.2.2.2）。

- 日和見感染が治験参加者の 9.4%に発現し，Grade 3 の日和見感染が 4.2%，Grade 4 の日和見感染が 0.4%，Grade 5 の日和見感染が 0.8%に発現した。重篤な日和見感染が治験参加者の 4.9%に発現した（M5.3.5.3 項 Safety Appendix Table 14.3.1.7.1.11）。主な発現割合の高い（2%以上）日和見感染は，サイトメガロウイルス感染再燃（4.2%）およびニューモシスチス・イロベチイ肺炎（3.8%）であった（M5.3.5.3 項 Safety Appendix Table 14.3.1.7.2.4）。

治験薬の投与中止，減量および投与中断に至った感染症が治験参加者のそれぞれ 5.3%，2.6%および 41.1%に発現した（Table 48）。治験薬の投与中断に至った感染症の詳細については，次項（5.5.7.1.1 項）に示す。

Table 48. Overview of Treatment-Emergent Other Adverse Events of Clinical Interest (All Causalities) - Infections (All Participants as Treated)

Number (%) of Participants	Pool 1 n (%)	Pool 2 n (%)	Pool 3 n (%)
Participants evaluable for Infections	183	82	265
Participants with Infections	122 (66.7)	61 (74.4)	183 (69.1)
Participants with Serious Infections	76 (41.5)	28 (34.1)	104 (39.2)
Participants with Maximum Grade 3 or 4 Infections	57 (31.1)	25 (30.5)	82 (30.9)
Participants with Maximum Grade 5 Infections	12 (6.6)	3 (3.7)	15 (5.7)
Participants with Adverse Events Outcome as Resolved	72 (39.3)	33 (40.2)	105 (39.6)
Participants with Permanent Discontinuation of Study Drug due to Infections	12 (6.6)	2 (2.4)	14 (5.3)
Participants with Dose Reduction or Interruption due to Infections	76 (41.5)	34 (41.5)	110 (41.5)
Participants with Dose Reduction due to Infections	1 (0.5)	6 (7.3)	7 (2.6)
Participants with Dose Interruption due to Infections	76 (41.5)	33 (40.2)	109 (41.1)

Table 48. Overview of Treatment-Emergent Other Adverse Events of Clinical Interest (All Causalities) - Infections (All Participants as Treated)

Number (%) of Participants	Pool 1 n (%)	Pool 2 n (%)	Pool 3 n (%)

Includes data from the first dose of study intervention through the minimum of [90 days after last dose, or (start day of new anticancer therapy - 1 day)].
Serious Adverse Events - according to the investigator's assessment.
In Studies C1071001 and C1071002, TEAEs leading to reductions/interruptions are derived from the AE CRF and only the latest action taken (reduction/interruption/discontinuation) in response to an AE is reported; in studies C1071003 and C1071009 TEAEs leading to reductions/interruptions are derived from the exposure CRF and linked programmatically to the adverse event CRF by the AE Identifier and all actions in response to an AE are reported.
MedDRA v25.0 coding dictionary applied.
CTCAE v5 applied.
Infections include the MedDRA SOC of Infections and infestations.
Data cut-off date: C1071001 - 22JUN2022, C1071002 - 27MAY2022, C1071003 - 14OCT2022, C1071009 - 29JUL2022
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adae Table Generation: 04NOV2022 (09:25)
Output File: ./SCS/SCS/adae_s020_4a
Table 14.3.1.7.1.4 PF-06863135 is for Pfizer internal use.

＜日本人集団＞

日本人集団全体で，治験薬との因果関係を問わない感染症が治験参加者の 57.1%に発現し，Pool 1 で 58.3%および Pool 2 で 56.3%に発現し，Grade 3 または Grade 4 の感染症が治験参加者の 25.0%（Grade 3 の感染症が 21.4%，Grade 4 の感染症が 3.6%）に発現した。Grade 5 の感染症の発現は認められなかった（Table 49，M2.7.4 項 Table 65）。

- 主な発現割合の高い（10%以上）治験薬との因果関係を問わない感染症は，肺炎（17.9%）ならびにサイトメガロウイルス感染および上気道感染（各 10.7%）であった。主な発現割合の高い（5%以上）Grade 3 または Grade 4 の感染症は，肺炎（10.7%）であった（M2.7.4 項 Table 65）。
- 重篤な感染症が治験参加者の 32.1%に発現した。主な発現割合の高い（5%以上）重篤な感染症は，肺炎（10.7%）であった（M5.3.5.3 項日本人解析図表 Table 14.3.2.2.2.j）。
- 治験薬の投与中止に至った感染症の発現は認められなかった。治験薬の減量および投与中断に至った感染症が治験参加者のそれぞれ 10.7%および 35.7%に発現した（Table 49）。

Table 49. Overview of Treatment-Emergent Other Adverse Events of Clinical Interest (All Causalities) - Infections (All Participants as Treated) (Japanese)

Number (%) of Participants	Pool 1 n (%)	Pool 2 n (%)	Pool 3 n (%)
Participants evaluable for Infections	12	16	28
Participants with Infections	7 (58.3)	9 (56.3)	16 (57.1)
Participants with Serious Infections	4 (33.3)	5 (31.3)	9 (32.1)
Participants with Maximum Grade 3 or 4 Infections	2 (16.7)	5 (31.3)	7 (25.0)
Participants with Maximum Grade 5 Infections	0	0	0
Participants with Adverse Events Outcome as Resolved	5 (41.7)	4 (25.0)	9 (32.1)
Participants with Permanent Discontinuation of Study Drug due to Infections	0	0	0
Participants with Dose Reduction or Interruption due to Infections	5 (41.7)	6 (37.5)	11 (39.3)
Participants with Dose Reduction due to Infections	0	3 (18.8)	3 (10.7)
Participants with Dose Interruption due to Infections	5 (41.7)	5 (31.3)	10 (35.7)

Includes data from the first dose of study intervention through the minimum of [90 days after last dose, or (start day of new anticancer therapy - 1 day)].
Serious Adverse Events - according to the investigator's assessment.
In Studies C1071001 and C1071002, TEAEs leading to reductions/interruptions are derived from the AE CRF and only the latest action taken (reduction/interruption/discontinuation) in response to an AE is reported; in studies C1071003 and C1071009 TEAEs leading to reductions/interruptions are derived from the exposure CRF and linked programmatically to the adverse event CRF by the AE Identifier and all actions in response to an AE are reported.
MedDRA v25.0 coding dictionary applied.
CTCAE v5 applied.
Infections include the MedDRA SOC of Infections and infestations.
Data cut-off date: C1071001 - 22JUN2022, C1071002 - 27MAY2022, C1071003 - 14OCT2022, C1071009 - 29JUL2022
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adae Table Generation: 20FEB2023 (23:35)
Output File: ./scs_j/SCS_j/adae_s020_4a
Table 14.3.1.7.1.4.j PF-06863135 is for Pfizer internal use.

5.5.7.1.1. 感染症による治験薬の投与中断および再投与

全体として，治験薬の投与中断に至った感染症が 109 例（41.1%）［Pool 1 で 76 例（41.5%）および Pool 2 で 33 例（40.2%）］に発現した（M2.7.4 項 Table 61）。

治験薬の投与中断に至った 109 例について以下に示す。

- 全体として，76 例（69.7%）が治験薬の投与中断後にエルラナタマブの投与（再投与）を受け，再投与を受けた治験参加者の割合は Pool 1［63 例（82.9%）］が，Pool 2［13 例（39.4%）］より高かった。再投与を受けた治験参加者 76 例について以下に示す。

    - 72 例（94.7%）が再投与に成功し（Pool 1 で 93.7%および Pool 2 で 100%），エルラナタマブの投与を継続することができた。再投与の成功とは，感染症の発現後に再投与を受けた治験参加者で，感染症により治験薬の投与を中止しなかった治験参加者と定義した。これらの治験参加者のうち，22 例（30.6%）は再投与以降に感染症を発現せず，50 例（69.4%）は再投与以降に感染症を発現したがエルラナタマブの治験薬の投与中止には至らなかった。再投与に成功しなかった 4 例（5.3%）（Pool 1 で 6.3%および Pool 2 で 0%）は，エルラナタマブの投与を中止した。

    - 再投与を受けた治験参加者の多く［59/76 例（77.6%）］は，エルラナタマブの投与量を 76 mg に戻した［Pool 1 で 52 例（82.5%）および Pool 2 で 7 例（53.8%）］。

- エルラナタマブの投与を再開しなかった治験参加者は 33 例（30.3%）であった（Pool 1 で 17.1%および Pool 2 で 60.6%）。これらの治験参加者のうち，21/33 例（63.6%）はエルラナタマブの投与を中止し，12/33 例（36.4%）はデータカットオフ時点でエルラナタマブの投与を中断していた。

    - 感染症のためにエルラナタマブの投与を中断したが，投与を再開せずに治験薬の投与中止に至った 21 例のうち，別の有害事象（感染症と関連のない有害事象）により治験薬の投与を中止した治験参加者はおらず，9 例（42.9%）が疾患進行のために治験薬の投与を中止し，12 例（57.1%）がその他の理由（死亡を含む）により治験薬の投与を中止した。

5.5.7.2. 血球減少症

血球減少症は二重特異性 T 細胞誘導療法の薬理学的作用および MM の疾患特異性から発現が予測される，比較的よく見られる有害事象である。本項に示す血球減少症のデータは，他の項の有害事象解析表のような医学的に関連する PT の統合は行わずに，個々の PT で示している。したがって，一部の事象の発現割合は，他の項に記載されている発現割合よりも低い可能性がある。

全体として，治験薬との因果関係を問わない血球減少症が治験参加者の 81.1%（Pool 1 で 81.4%および Pool 2 で 80.5%）に発現した。重篤な血球減少症が治験参加者の 7.2%に発現した（Table 50）。

- Grade 3 または Grade 4 の血球減少症が治験参加者の 77.4%（Grade 3 の血球減少症が 28.3%，Grade 4 の血球減少症が 49.1%）に発現した。Grade 5 の血球減少症の発現は認められなかった（Table 53）。Pool 1 および Pool 2 での治験薬との因果関係を問わない血球減少症の発現割合を Grade 別にそれぞれ Table 51 および Table 52 に示す。

- 主な発現割合の高い（20%以上）血球減少症（Grade 3 または Grade 4 の血球減少症）は，貧血［52.8%（41.1%）］，好中球減少症［34.0%（33.2%）］および血小板減少症［22.3%（17.7%）］であった。

- 治験薬の投与中止に至った血球減少症が治験参加者の 2.3%に発現し，治験薬の減量に至った血球減少症が 16.2%に発現した。治験薬の減量に至った血球減少症の発現割合は，Pool 2（25.6%）が Pool 1（12.0%）より高かった。治験薬の投与中断に至った血球減少症が治験参加者の 37.4%に発現した。治験薬の投与中断に至った血球減少症の詳細については次項（5.5.7.2.1 項）に示す。

最も発現割合の高い血球減少症は好中球減少症であったため，別途好中球減少症について集積用語で安全性所見を要約した（M2.7.4 項 Table 72）。全体として，治験薬との因果関係を問わない好中球減少症（集積用語）が治験参加者の 51.3%に発現し，Pool 1 で 44.3%，Pool 2 で 67.1%であった（M5.3.5.3 項 Safety Appendix Table 14.3.1.7.1.9）。

- Grade 3 または Grade 4 の好中球減少症（集積用語）が治験参加者の 49.4%に発現し，重篤な好中球減少症（集積用語）が 1.1%に発現した。

- 治験薬の投与中止，減量および投与中断に至った好中球減少症（集積用語）が治験参加者のそれぞれ 1.1%，14.0%および 32.5%に発現した。

Table 50. Overview of Treatment-Emergent Other Adverse Events of Clinical Interest - Cytopenias (All Participants as Treated)

Number (%) of Participants	Pool 1 n (%)	Pool 2 n (%)	Pool 3 n (%)
Participants evaluable for Cytopenia	183	82	265
Participants with Cytopenia	149 (81.4)	66 (80.5)	215 (81.1)
Participants with Serious Cytopenia	14 (7.7)	5 (6.1)	19 (7.2)
Participants with Maximum Grade 3 or 4 Cytopenia	141 (77.0)	64 (78.0)	205 (77.4)
Participants with Maximum Grade 5 Cytopenia	0	0	0
Participants with Adverse Events Outcome as Resolved	87 (47.5)	39 (47.6)	126 (47.5)
Participants with Permanent Discontinuation of Study Drug due to Cytopenia	4 (2.2)	2 (2.4)	6 (2.3)
Participants with Dose Reduction or Interruption due to Cytopenia	65 (35.5)	38 (46.3)	103 (38.9)
Participants with Dose Reduction due to Cytopenia	22 (12.0)	21 (25.6)	43 (16.2)
Participants with Dose Interruption due to Cytopenia	63 (34.4)	36 (43.9)	99 (37.4)

Table 50. Overview of Treatment-Emergent Other Adverse Events of Clinical Interest - Cytopenias (All Participants as Treated)

Number (%) of Participants	Pool 1 n (%)	Pool 2 n (%)	Pool 3 n (%)

Includes data from the first dose of study intervention through the minimum of [90 days after last dose, or (start day of new anticancer therapy – 1 day)].
Serious Adverse Events - according to the investigator's assessment.
In studies C1071001 and C1071002, TEAEs leading to reductions/interruptions are derived from the AE CRF and only the latest action taken (reduction/interruption/discontinuation) in response to an AE is reported; in studies C1071003 and C1071009 TEAEs leading to reductions/interruptions are derived from the exposure CRF and linked programmatically to the adverse event CRF by the AE Identifier and all actions in response to an AE are reported.
MedDRA v25.0 coding dictionary applied.
CTCAE v5 applied.
Cytopenias include the MedDRA PT in (Cytopenia, Bicytopenia, Pancytopenia, Full blood count decreased, Bone marrow failure, Myelosuppression, Red blood cell count decreased, Haematocrit decreased, Haemoglobin decreased, Anaemia, Normochromic anaemia, Normocytic anaemia, Normochromic normocytic anaemia, Leukopenia, Agranulocytosis, Granulocytopenia,
Granulocyte count decreased, White blood cell count decreased, Neutropenia, Neutrophil count decreased, Neutrophil percentage decreased, Band neutrophil count decreased, Band neutrophil percentage decreased, Cyclic neutropenia, Metamyelocyte count decreased, Lymphopenia, Lymphocyte count decreased, Lymphocyte percentage decreased, Thrombocytopenia,
CD4 lymphocytes decreased, CD4 lymphocyte percentage decreased, CD8 lymphocytes decreased, CD8 lymphocyte percentage decreased, Platelet count decreased, Platelet production decreased).
Data cut-off date: C1071001 - 22JUN2022, C1071002 - 27MAY2022, C1071003 - 14OCT2022, C1071009 - 29JUL2022
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adae Table Generation: 04NOV2022 (09:25)
Output File: ./SCS/SCS/adae_s020_4b
Table 14.3.1.7.1.5 PF-06863135 is for Pfizer internal use.

Table 51. Summary of Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA Preferred Term, and Maximum CTCAE Grade – Cytopenias (All Causalities) (All Participants as Treated Pool 1)

Number of Participants Evaluable for AEs	Pool 1 (N=183)							
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Grades 3/4	Missing or Unknown	Total
Number (%) of Participants: by Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
With Any Adverse Event	1 (0.5)	7 (3.8)	58 (31.7)	83 (45.4)	0	141 (77.0)	0	149 (81.4)
Anaemia	5 (2.7)	16 (8.7)	77 (42.1)	0	0	77 (42.1)	0	98 (53.6)
Neutropenia	0	2 (1.1)	23 (12.6)	30 (16.4)	0	53 (29.0)	0	55 (30.1)
Thrombocytopenia	2 (1.1)	5 (2.7)	10 (5.5)	23 (12.6)	0	33 (18.0)	0	40 (21.9)
Lymphopenia	2 (1.1)	2 (1.1)	9 (4.9)	15 (8.2)	0	24 (13.1)	0	28 (15.3)
Neutrophil count decreased	1 (0.5)	2 (1.1)	14 (7.7)	11 (6.0)	0	25 (13.7)	0	28 (15.3)
Lymphocyte count decreased	0	1 (0.5)	10 (5.5)	16 (8.7)	0	26 (14.2)	0	27 (14.8)
Platelet count decreased	6 (3.3)	5 (2.7)	9 (4.9)	5 (2.7)	0	14 (7.7)	0	25 (13.7)
White blood cell count decreased	3 (1.6)	4 (2.2)	8 (4.4)	3 (1.6)	0	11 (6.0)	0	18 (9.8)
Leukopenia	1 (0.5)	1 (0.5)	7 (3.8)	3 (1.6)	0	10 (5.5)	0	12 (6.6)
Febrile neutropenia	0	0	4 (2.2)	0	0	4 (2.2)	0	4 (2.2)

Includes data from the first dose of study intervention through the minimum of [90 days after last dose, or (start day of new anticancer therapy – 1 day)].

Participants are only counted once per event.

PT= preferred term. Cytopenias include the MedDRA PT in (Cytopenia, Bicytopenia, Pancytopenia, Full blood count decreased, Bone marrow failure, Myelosuppression, Red blood cell count decreased, Haematocrit decreased, Haemoglobin decreased, Anaemia, Normochromic anaemia, Normocytic anaemia, Normochromic normocytic anaemia, Leukopenia, Agranulocytosis, Granulocytopenia, Granulocyte count decreased, White blood cell count decreased, Neutropenia, Neutrophil count decreased, Neutrophil percentage decreased, Band neutrophil count decreased, Band neutrophil percentage decreased, Cyclic neutropenia, Metamyelocyte count decreased, Lymphopenia, Lymphocyte count decreased, Lymphocyte percentage decreased, Thrombocytopenia, CD4 lymphocytes decreased, CD4 lymphocyte percentage decreased, CD8 lymphocytes decreased, CD8 lymphocyte percentage decreased, Platelet count decreased, Platelet production decreased, Febrile neutropenia).

(@@) Denotes AE terms that were not coded by the MedDRA dictionary.

MedDRA v25.0 coding dictionary applied.

CTCAE v5 applied.

Data cut-off date: C1071001 - 22JUN2022, C1071002 - 27MAY2022, C1071003 - 14OCT2022, C1071009 - 29JUL2022

PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adae Table Generation: 11NOV2022 (15:00)

Output File: ./SCS/SCS/adae_s062_31_p1

Table 14.3.1.7.2.3.1 PF-06863135 is for Pfizer internal use.

Table 52. Summary of Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA Preferred Term, and Maximum CTCAE Grade – Cytopenias (All Causalities) (All Participants as Treated Pool 2)

Number of Participants Evaluable for AEs	Pool 2 (N=82)							
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Grades 3/4	Missing or Unknown	Total
Number (%) of Participants: by Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
With Any Adverse Event	1 (1.2)	1 (1.2)	17 (20.7)	47 (57.3)	0	64 (78.0)	0	66 (80.5)
Anaemia	1 (1.2)	9 (11.0)	32 (39.0)	0	0	32 (39.0)	0	42 (51.2)
Neutropenia	0	0	13 (15.9)	22 (26.8)	0	35 (42.7)	0	35 (42.7)
Neutrophil count decreased	0	2 (2.4)	9 (11.0)	13 (15.9)	0	22 (26.8)	0	24 (29.3)
Thrombocytopenia	2 (2.4)	3 (3.7)	5 (6.1)	9 (11.0)	0	14 (17.1)	0	19 (23.2)
White blood cell count decreased	1 (1.2)	2 (2.4)	9 (11.0)	4 (4.9)	0	13 (15.9)	0	16 (19.5)
Lymphocyte count decreased	0	0	4 (4.9)	10 (12.2)	0	14 (17.1)	0	14 (17.1)
Lymphopenia	0	1 (1.2)	1 (1.2)	7 (8.5)	0	8 (9.8)	0	9 (11.0)
Platelet count decreased	0	1 (1.2)	1 (1.2)	5 (6.1)	0	6 (7.3)	0	7 (8.5)
Febrile neutropenia	0	0	5 (6.1)	0	0	5 (6.1)	0	5 (6.1)
Leukopenia	0	2 (2.4)	3 (3.7)	0	0	3 (3.7)	0	5 (6.1)
CD4 lymphocytes decreased	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (1.2)	0	1 (1.2)
Pancytopenia	0	0	1 (1.2)	0	0	1 (1.2)	0	1 (1.2)

Table 52. Summary of Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA Preferred Term, and Maximum CTCAE Grade – Cytopenias (All Causalities) (All Participants as Treated Pool 2)

Number of Participants Evaluable for AEs	Pool 2 (N=82)							
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Grades 3/4	Missing or Unknown	Total
Number (%) of Participants: by Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)

Includes data from the first dose of study intervention through the minimum of [90 days after last dose, or (start day of new anticancer therapy – 1 day)].

Participants are only counted once per event.

PT= preferred term. Cytopenias include the MedDRA PT in (Cytopenia, Bicytopenia, Pancytopenia, Full blood count decreased, Bone marrow failure, Myelosuppression, Red blood cell count decreased, Haematocrit decreased, Haemoglobin decreased, Anaemia, Normochromic anaemia, Normocytic anaemia, Normochromic normocytic anaemia, Leukopenia, Agranulocytosis, Granulocytopenia, Granulocyte count decreased, White blood cell count decreased, Neutropenia, Neutrophil count decreased, Neutrophil percentage decreased, Band neutrophil count decreased,
Band neutrophil percentage decreased, Cyclic neutropenia, Metamyelocyte count decreased, Lymphopenia, Lymphocyte count decreased, Lymphocyte percentage decreased, Thrombocytopenia, CD4 lymphocytes decreased, CD4 lymphocyte percentage decreased, CD8 lymphocytes decreased, CD8 lymphocyte percentage decreased, Platelet count decreased, Platelet production decreased, Febrile neutropenia).

(@@) Denotes AE terms that were not coded by the MedDRA dictionary.

MedDRA v25.0 coding dictionary applied.

CTCAE v5 applied.

Data cut-off date: C1071001 - 22JUN2022, C1071002 - 27MAY2022, C1071003 - 14OCT2022, C1071009 - 29JUL2022

PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adae Table Generation: 11NOV2022 (15:00)

Output File: ./SCS/SCS/adae_s062_31_p2

Table 14.3.1.7.2.3.2 PF-06863135 is for Pfizer internal use.

Table 53. Summary of Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA Preferred Term, and Maximum CTCAE Grade – Cytopenias (All Causalities) (All Participants as Treated Pool 3)

Number of Participants Evaluable for AEs	Pool 3 (N=265)							
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Grades 3/4	Missing or Unknown	Total
Number (%) of Participants: by Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
With Any Adverse Event	2 (0.8)	8 (3.0)	75 (28.3)	130 (49.1)	0	205 (77.4)	0	215 (81.1)
Anaemia	6 (2.3)	25 (9.4)	109 (41.1)	0	0	109 (41.1)	0	140 (52.8)
Neutropenia	0	2 (0.8)	36 (13.6)	52 (19.6)	0	88 (33.2)	0	90 (34.0)
Thrombocytopenia	4 (1.5)	8 (3.0)	15 (5.7)	32 (12.1)	0	47 (17.7)	0	59 (22.3)
Neutrophil count decreased	1 (0.4)	4 (1.5)	23 (8.7)	24 (9.1)	0	47 (17.7)	0	52 (19.6)
Lymphocyte count decreased	0	1 (0.4)	14 (5.3)	26 (9.8)	0	40 (15.1)	0	41 (15.5)
Lymphopenia	2 (0.8)	3 (1.1)	10 (3.8)	22 (8.3)	0	32 (12.1)	0	37 (14.0)
White blood cell count decreased	4 (1.5)	6 (2.3)	17 (6.4)	7 (2.6)	0	24 (9.1)	0	34 (12.8)
Platelet count decreased	6 (2.3)	6 (2.3)	10 (3.8)	10 (3.8)	0	20 (7.5)	0	32 (12.1)
Leukopenia	1 (0.4)	3 (1.1)	10 (3.8)	3 (1.1)	0	13 (4.9)	0	17 (6.4)
Febrile neutropenia	0	0	9 (3.4)	0	0	9 (3.4)	0	9 (3.4)
CD4 lymphocytes decreased	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)
Pancytopenia	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)

Table 53. Summary of Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA Preferred Term, and Maximum CTCAE Grade – Cytopenias (All Causalities) (All Participants as Treated Pool 3)

Number of Participants Evaluable for AEs	Pool 3 (N=265)							
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Grades 3/4	Missing or Unknown	Total
Number (%) of Participants: by Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)

Includes data from the first dose of study intervention through the minimum of [90 days after last dose, or (start day of new anticancer therapy – 1 day)].
Participants are only counted once per event.
PT= preferred term. Cytopenias include the MedDRA PT in (Cytopenia, Bicytopenia, Pancytopenia, Full blood count decreased, Bone marrow failure, Myelosuppression, Red blood cell count decreased, Haematocrit decreased, Haemoglobin decreased, Anaemia, Normochromic anaemia, Normocytic anaemia, Normochromic normocytic anaemia, Leukopenia, Agranulocytosis, Granulocytopenia, Granulocyte count decreased, White blood cell count decreased, Neutropenia, Neutrophil count decreased, Neutrophil percentage decreased, Band neutrophil count decreased,
Band neutrophil percentage decreased, Cyclic neutropenia, Metamyelocyte count decreased, Lymphopenia, Lymphocyte count decreased, Lymphocyte percentage decreased, Thrombocytopenia, CD4 lymphocytes decreased, CD4 lymphocyte percentage decreased, CD8 lymphocytes decreased, CD8 lymphocyte percentage decreased, Platelet count decreased, Platelet production decreased, Febrile neutropenia).
(@@) Denotes AE terms that were not coded by the MedDRA dictionary.
MedDRA v25.0 coding dictionary applied.
CTCAE v5 applied.
Data cut-off date: C1071001 - 22JUN2022, C1071002 - 27MAY2022, C1071003 - 14OCT2022, C1071009 - 29JUL2022
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adae Table Generation: 11NOV2022 (15:00)
Output File: ./SCS/SCS/adae_s062_31_p3
Table 14.3.1.7.2.3.3 PF-06863135 is for Pfizer internal use.

＜日本人集団＞

日本人集団全体で，治験薬との因果関係を問わない血球減少症が治験参加者の 96.4%（Pool 1 で 91.7%および Pool 2 で 100%）に発現した（Table 54）。

- Grade 3 または Grade 4 の血球減少症が治験参加者の 96.4%に発現し，Grade 3 の血球減少症が 28.6%，Grade 4 の血球減少症が 67.9%に発現した。Grade 5 の血球減少症の発現は認められなかった（Table 57）。日本人集団の Pool 1 および Pool 2 での治験薬との因果関係を問わない血球減少症の発現割合を Grade 別にそれぞれ Table 55 および Table 56 に示す。

- 主な発現割合の高い（20%以上）血球減少症（Grade 3 または Grade 4 の血球減少症）は，好中球減少症［39.3%（39.3%）］，好中球数減少［39.3%（39.3%）］，貧血［32.1%（28.6%）］および白血球数減少［25.0%（21.4%）］であった。

- 治験薬の投与中止に至った血球減少症が治験参加者の 10.7%に発現し，治験薬の減量に至った血球減少症が 39.3%に発現した。治験薬の減量に至った血球減少症の発現割合は，Pool 1 と Pool 2 で同程度であった。治験薬の投与中断に至った血球減少症が治験参加者の 57.1%に発現した。

別途好中球減少症について集積用語で安全性所見を要約した（M2.7.4 項 Table 79）。日本人集団全体で，治験薬との因果関係を問わない好中球減少症（集積用語）が治験参加者の 78.6%に発現し，Pool 1 で 83.3%，Pool 2 で 75.0%に発現した（M5.3.5.3 項日本人解析図表 Table 14.3.1.7.1.9.j）。

- Grade 3 または Grade 4 の好中球減少症（集積用語）が治験参加者の 78.6%に発現し，重篤な好中球減少症（集積用語）の発現は認められなかった。

- 治験薬の投与中止，減量および投与中断に至った好中球減少症（集積用語）が治験参加者のそれぞれ 7.1%，39.3%および 53.6%に発現した。

Table 54. Overview of Treatment-Emergent Other Adverse Events of Clinical Interest - Cytopenias (All Participants as Treated) (Japanese)

Number (%) of Participants	Pool 1 n (%)	Pool 2 n (%)	Pool 3 n (%)
Participants evaluable for Cytopenia	12	16	28
Participants with Cytopenia	11 (91.7)	16 (100.0)	27 (96.4)
Participants with Serious Cytopenia	0	0	0
Participants with Maximum Grade 3 or 4 Cytopenia	11 (91.7)	16 (100.0)	27 (96.4)
Participants with Maximum Grade 5 Cytopenia	0	0	0
Participants with Adverse Events Outcome as Resolved	6 (50.0)	10 (62.5)	16 (57.1)
Participants with Permanent Discontinuation of Study Drug due to Cytopenia	1 (8.3)	2 (12.5)	3 (10.7)
Participants with Dose Reduction or Interruption due to Cytopenia	9 (75.0)	8 (50.0)	17 (60.7)
Participants with Dose Reduction due to Cytopenia	5 (41.7)	6 (37.5)	11 (39.3)
Participants with Dose Interruption due to Cytopenia	8 (66.7)	8 (50.0)	16 (57.1)

Table 54. Overview of Treatment-Emergent Other Adverse Events of Clinical Interest - Cytopenias (All Participants as Treated) (Japanese)

Number (%) of Participants	Pool 1 n (%)	Pool 2 n (%)	Pool 3 n (%)

Includes data from the first dose of study intervention through the minimum of [90 days after last dose, or (start day of new anticancer therapy – 1 day)].
Serious Adverse Events - according to the investigator's assessment.
In studies C1071001 and C1071002, TEAEs leading to reductions/interruptions are derived from the AE CRF and only the latest action taken (reduction/interruption/discontinuation) in response to an AE is reported; in studies C1071003 and C1071009 TEAEs leading to reductions/interruptions are derived from the exposure CRF and linked programmatically to the adverse event CRF by the AE Identifier and all actions in response to an AE are reported.
MedDRA v25.0 coding dictionary applied.
CTCAE v5 applied.
Cytopenias include the MedDRA PT in (Cytopenia, Bicytopenia, Pancytopenia, Full blood count decreased, Bone marrow failure, Myelosuppression, Red blood cell count decreased, Haematocrit decreased, Haemoglobin decreased, Anaemia, Normochromic anaemia, Normocytic anaemia, Normochromic normocytic anaemia, Leukopenia, Agranulocytosis, Granulocytopenia,
Granulocyte count decreased, White blood cell count decreased, Neutropenia, Neutrophil count decreased, Neutrophil percentage decreased, Band neutrophil count decreased, Band neutrophil percentage decreased, Cyclic neutropenia, Metamyelocyte count decreased, Lymphopenia, Lymphocyte count decreased, Lymphocyte percentage decreased, Thrombocytopenia,
CD4 lymphocytes decreased, CD4 lymphocyte percentage decreased, CD8 lymphocytes decreased, CD8 lymphocyte percentage decreased, Platelet count decreased, Platelet production decreased).
Data cut-off date: C1071001 - 22JUN2022, C1071002 - 27MAY2022, C1071003 - 14OCT2022, C1071009 - 29JUL2022
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adae Table Generation: 20FEB2023 (23:35)
Output File: ./scs_j/SCS_j/adae_s020_4b
Table 14.3.1.7.1.5.j PF-06863135 is for Pfizer internal use.

Table 55. Summary of Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA Preferred Term, and Maximum CTCAE Grade – Cytopenias (All Causalities) (All Participants as Treated) (Japanese)

Number of Participants Evaluable for AEs	Pool 1 (N=12)							
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Grades 3/4	Missing or Unknown	Total
Number (%) of Participants: by Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
With Any Adverse Event	0	0	2 (16.7)	9 (75.0)	0	11 (91.7)	0	11 (91.7)
Neutrophil count decreased	0	0	3 (25.0)	3 (25.0)	0	6 (50.0)	0	6 (50.0)
Neutropenia	0	0	1 (8.3)	3 (25.0)	0	4 (33.3)	0	4 (33.3)
Platelet count decreased	0	2 (16.7)	0	2 (16.7)	0	2 (16.7)	0	4 (33.3)
White blood cell count decreased	0	1 (8.3)	2 (16.7)	1 (8.3)	0	3 (25.0)	0	4 (33.3)
Lymphocyte count decreased	0	0	2 (16.7)	1 (8.3)	0	3 (25.0)	0	3 (25.0)
Anaemia	0	0	2 (16.7)	0	0	2 (16.7)	0	2 (16.7)
Thrombocytopenia	0	0	1 (8.3)	1 (8.3)	0	2 (16.7)	0	2 (16.7)
Leukopenia	0	0	1 (8.3)	0	0	1 (8.3)	0	1 (8.3)

Table 55. Summary of Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA Preferred Term, and Maximum CTCAE Grade – Cytopenias (All Causalities) (All Participants as Treated) (Japanese)

Number of Participants Evaluable for AEs	Pool 1 (N=12)							
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Grades 3/4	Missing or Unknown	Total
Number (%) of Participants: by Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)

Includes data from the first dose of study intervention through the minimum of [90 days after last dose, or (start day of new anticancer therapy – 1 day)].
Participants are only counted once per event.
PT= preferred term. Cytopenias include the MedDRA PT in (Cytopenia, Bicytopenia, Pancytopenia, Full blood count decreased, Bone marrow failure, Myelosuppression, Red blood cell count decreased, Haematocrit decreased, Haemoglobin decreased, Anaemia, Normochromic anaemia, Normocytic anaemia, Normochromic normocytic anaemia, Leukopenia, Agranulocytosis, Granulocytopenia, Granulocyte count decreased, White blood cell count decreased, Neutropenia, Neutrophil count decreased, Neutrophil percentage decreased, Band neutrophil count decreased,
Band neutrophil percentage decreased, Cyclic neutropenia, Metamyelocyte count decreased, Lymphopenia, Lymphocyte count decreased, Lymphocyte percentage decreased, Thrombocytopenia, CD4 lymphocytes decreased, CD4 lymphocyte percentage decreased, CD8 lymphocytes decreased, CD8 lymphocyte percentage decreased, Platelet count decreased, Platelet production decreased, Febrile neutropenia).
(@@) Denotes AE terms that were not coded by the MedDRA dictionary.
MedDRA v25.0 coding dictionary applied.
CTCAE v5 applied.
Data cut-off date: C1071001 - 22JUN2022, C1071002 - 27MAY2022, C1071003 - 14OCT2022, C1071009 - 29JUL2022
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adae Table Generation: 20FEB2023 (23:35)
Output File: ./scs_j/SCS_j/adae_s062_31
Table 14.3.1.7.2.3.j PF-06863135 is for Pfizer internal use.

Table 56. Summary of Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA Preferred Term, and Maximum CTCAE Grade – Cytopenias (All Causalities) (All Participants as Treated) (Japanese)

Number of Participants Evaluable for AEs	Pool 2 (N=16)							
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Grades 3/4	Missing or Unknown	Total
Number (%) of Participants: by Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
With Any Adverse Event	0	0	6 (37.5)	10 (62.5)	0	16 (100.0)	0	16 (100.0)
Anaemia	0	1 (6.3)	6 (37.5)	0	0	6 (37.5)	0	7 (43.8)
Neutropenia	0	0	1 (6.3)	6 (37.5)	0	7 (43.8)	0	7 (43.8)
Neutrophil count decreased	0	0	2 (12.5)	3 (18.8)	0	5 (31.3)	0	5 (31.3)
White blood cell count decreased	0	0	3 (18.8)	0	0	3 (18.8)	0	3 (18.8)
Leukopenia	0	1 (6.3)	1 (6.3)	0	0	1 (6.3)	0	2 (12.5)
Febrile neutropenia	0	0	1 (6.3)	0	0	1 (6.3)	0	1 (6.3)
Lymphocyte count decreased	0	0	0	1 (6.3)	0	1 (6.3)	0	1 (6.3)
Lymphopenia	0	0	0	1 (6.3)	0	1 (6.3)	0	1 (6.3)
Pancytopenia	0	0	1 (6.3)	0	0	1 (6.3)	0	1 (6.3)
Platelet count decreased	0	0	0	1 (6.3)	0	1 (6.3)	0	1 (6.3)
Thrombocytopenia	0	0	1 (6.3)	0	0	1 (6.3)	0	1 (6.3)

Table 56. Summary of Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA Preferred Term, and Maximum CTCAE Grade – Cytopenias (All Causalities) (All Participants as Treated) (Japanese)

Number of Participants Evaluable for AEs	Pool 2 (N=16)							
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Grades 3/4	Missing or Unknown	Total
Number (%) of Participants: by Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)

Includes data from the first dose of study intervention through the minimum of [90 days after last dose, or (start day of new anticancer therapy – 1 day)].
Participants are only counted once per event.
PT= preferred term. Cytopenias include the MedDRA PT in (Cytopenia, Bicytopenia, Pancytopenia, Full blood count decreased, Bone marrow failure, Myelosuppression, Red blood cell count decreased, Haematocrit decreased, Haemoglobin decreased, Anaemia, Normochromic anaemia, Normocytic anaemia, Normochromic normocytic anaemia, Leukopenia, Agranulocytosis, Granulocytopenia, Granulocyte count decreased, White blood cell count decreased, Neutropenia, Neutrophil count decreased, Neutrophil percentage decreased, Band neutrophil count decreased,
Band neutrophil percentage decreased, Cyclic neutropenia, Metamyelocyte count decreased, Lymphopenia, Lymphocyte count decreased, Lymphocyte percentage decreased, Thrombocytopenia, CD4 lymphocytes decreased, CD4 lymphocyte percentage decreased, CD8 lymphocytes decreased, CD8 lymphocyte percentage decreased, Platelet count decreased, Platelet production decreased, Febrile neutropenia).
(@@) Denotes AE terms that were not coded by the MedDRA dictionary.
MedDRA v25.0 coding dictionary applied.
CTCAE v5 applied.
Data cut-off date: C1071001 - 22JUN2022, C1071002 - 27MAY2022, C1071003 - 14OCT2022, C1071009 - 29JUL2022
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adae Table Generation: 20FEB2023 (23:35)
Output File: ./scs_j/SCS_j/adae_s062_31
Table 14.3.1.7.2.3.j PF-06863135 is for Pfizer internal use.

Table 57. Summary of Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA Preferred Term, and Maximum CTCAE Grade – Cytopenias (All Causalities) (All Participants as Treated) (Japanese)

Number of Participants Evaluable for AEs	Pool 3 (N=28)							
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Grades 3/4	Missing or Unknown	Total
Number (%) of Participants: by Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
With Any Adverse Event	0	0	8 (28.6)	19 (67.9)	0	27 (96.4)	0	27 (96.4)
Neutropenia	0	0	2 (7.1)	9 (32.1)	0	11 (39.3)	0	11 (39.3)
Neutrophil count decreased	0	0	5 (17.9)	6 (21.4)	0	11 (39.3)	0	11 (39.3)
Anaemia	0	1 (3.6)	8 (28.6)	0	0	8 (28.6)	0	9 (32.1)
White blood cell count decreased	0	1 (3.6)	5 (17.9)	1 (3.6)	0	6 (21.4)	0	7 (25.0)
Platelet count decreased	0	2 (7.1)	0	3 (10.7)	0	3 (10.7)	0	5 (17.9)
Lymphocyte count decreased	0	0	2 (7.1)	2 (7.1)	0	4 (14.3)	0	4 (14.3)
Leukopenia	0	1 (3.6)	2 (7.1)	0	0	2 (7.1)	0	3 (10.7)
Thrombocytopenia	0	0	2 (7.1)	1 (3.6)	0	3 (10.7)	0	3 (10.7)
Febrile neutropenia	0	0	1 (3.6)	0	0	1 (3.6)	0	1 (3.6)
Lymphopenia	0	0	0	1 (3.6)	0	1 (3.6)	0	1 (3.6)
Pancytopenia	0	0	1 (3.6)	0	0	1 (3.6)	0	1 (3.6)

Table 57. Summary of Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA Preferred Term, and Maximum CTCAE Grade – Cytopenias (All Causalities) (All Participants as Treated) (Japanese)

Number of Participants Evaluable for AEs	Pool 3 (N=28)							
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Grades 3/4	Missing or Unknown	Total
Number (%) of Participants: by Preferred Term	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**

Includes data from the first dose of study intervention through the minimum of [90 days after last dose, or (start day of new anticancer therapy – 1 day)].
Participants are only counted once per event.
PT= preferred term. Cytopenias include the MedDRA PT in (Cytopenia, Bicytopenia, Pancytopenia, Full blood count decreased, Bone marrow failure, Myelosuppression, Red blood cell count decreased, Haematocrit decreased, Haemoglobin decreased, Anaemia, Normochromic anaemia, Normocytic anaemia, Normochromic normocytic anaemia, Leukopenia, Agranulocytosis, Granulocytopenia, Granulocyte count decreased, White blood cell count decreased, Neutropenia, Neutrophil count decreased, Neutrophil percentage decreased, Band neutrophil count decreased, Band neutrophil percentage decreased, Cyclic neutropenia, Metamyelocyte count decreased, Lymphopenia, Lymphocyte count decreased, Lymphocyte percentage decreased, Thrombocytopenia, CD4 lymphocytes decreased, CD4 lymphocyte percentage decreased, CD8 lymphocytes decreased, CD8 lymphocyte percentage decreased, Platelet count decreased, Platelet production decreased, Febrile neutropenia).
(@@) Denotes AE terms that were not coded by the MedDRA dictionary.
MedDRA v25.0 coding dictionary applied.
CTCAE v5 applied.
Data cut-off date: C1071001 - 22JUN2022, C1071002 - 27MAY2022, C1071003 - 14OCT2022, C1071009 - 29JUL2022
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adae Table Generation: 20FEB2023 (23:35)
Output File: ./scs_j/SCS_j/adae_s062_31
Table 14.3.1.7.2.3.j PF-06863135 is for Pfizer internal use.

5.5.7.2.1. 血球減少症による治験薬の投与中断および再投与

全体として，治験薬の投与中断に至った血球減少症が 99 例（37.4%）に発現し，Pool 1 で 63 例（34.4%）および Pool 2 で 36 例（43.9%）であった（M2.7.4 項 Table 67）。

治験薬の投与中断に至った 99 例について以下に示す。

- 全体として，70 例（70.7%）が治験薬の投与中断後にエルラナタマブの投与（再投与）を受け，再投与を受けた治験参加者の割合は Pool 1［55 例（87.3%）］が，Pool 2［15 例（41.7%）］より高かった。再投与を受けた治験参加者 70 例について以下に示す。

- 67 例（95.7%）が再投与に成功し（Pool 1 で 98.2%および Pool 2 で 86.7%），エルラナタマブの投与を継続することができた。再投与の成功とは，血球減少症の発現後に再投与を受けた治験参加者で，血球減少症により治験薬の投与を中止しなかった治験参加者と定義した。これらの治験参加者のうち，14 例（20.9%）は再投与以降に血球減少症を発現せず，53 例（79.1%）は再投与以降に血球減少症を発現したがエルラナタマブの投与中止には至らなかった。再投与に成功しなかった 3 例（4.3%）［Pool 1 で 1 例（1.8%）および Pool 2 で 2 例（13.3%）］は，エルラナタマブの投与を中止した。

- 再投与を受けた治験参加者の多く［45/70 例（64.3%）］は，エルラナタマブの投与量を 76 mg に戻したが，その割合は Pool 1（74.5%）が Pool 2（26.7%）より高かった。

- エルラナタマブの投与を再開しなかった治験参加者は 29 例（29.3%）であった（Pool 1 で 12.7%および Pool 2 で 58.3%）。これらの治験参加者のうち，18/29 例（62.1%）はエルラナタマブの投与を中止し，11/29 例（37.9%）はデータカットオフ時点でエルラナタマブの投与を中断していた。

  - 血球減少症のためにエルラナタマブの投与を中断したが，投与を再開せずに治験薬の投与中止に至った 18 例のうち，別の有害事象（血球減少症と関連のない有害事象）により治験薬の投与を中止した治験参加者はおらず，13 例（72.2%）が疾患進行のために治験薬の投与を中止し，5 例（27.8%）がその他の理由（死亡を含む）により治験薬の投与を中止した。

5.5.7.3. 低γグロブリン血症

全体として，低γグロブリン血症が，推奨用法・用量で投与を受けた治験参加者（Pool 1）の 13.1%に発現した。

ベースライン時の IgG 値が得られた非 IgG 型骨髄腫の治験参加者の 92.3%が，エルラナタマブ投与中のいずれかの時点で IgG 値が 400 mg/dL 未満であった。原疾患（MM）または過去の治療によって，ベースライン時にすでに IgG 値が 400 mg/dL 未満であった治験参加者は 82.1%であった（M2.7.4.2.1.5.2.3 項）。

Ig の定量値は C1071003 試験でのみ測定したため，IgG データ（非 IgG 型骨髄腫を有する治験参加者での IgG 定量値）についての併合データはなく，C1071003 試験のみの要約を以下に示す。その他の Ig データの詳細については，総括報告書（M5.3.5.2 項 C1071003 試験総括報告書 5.2.2.4 項）を参照のこと。

- ベースライン時の IgG 値が得られた治験参加者の 92.3%が，エルラナタマブ投与中のいずれかの時点で IgG 値が 400 mg/dL 未満であった。ベースライン時にすでに IgG 値が 400 mg/dL 未満であった治験参加者は 82.1%であった。

- ベースライン時の IgG 値が得られた治験参加者の 84.6%が，エルラナタマブ投与中のいずれかの時点で IgG 値が 200 mg/dL 未満であった。ベースライン時にすでに IgG 値が 200 mg/dL 未満であった治験参加者は 33.3%であった。

- ベースライン時の IgG 値が LLN 以上だった治験参加者で，治験薬投与後の最悪値が 400 mg/dL 未満または 200 mg/dL 未満に変化した治験参加者はいなかった。ベースライン時に IgG 値が LLN 以上であった治験参加者はわずか 5.1%であった。

＜日本人集団＞

日本人集団全体で，低γグロブリン血症（集積用語）に含まれる治験薬との因果関係を問わない有害事象が治験参加者の 28.6%（Pool 1 で 25.0%および Pool 2 で 31.3%）に発現した（M5.3.5.3 項日本人解析図表 Table 14.3.1.2.17.j）。

5.5.7.4. 過敏症

エルラナタマブに対する過敏症は主に Grade 1 または Grade 2 の皮疹で，重篤な過敏症の発現は認められなかった。

全体として，治験薬との因果関係を問わない過敏症（集積用語）が治験参加者の 28.7%（Pool 1 で 28.4%および Pool 2 で 29.3%）に発現し，その多くは Grade 1（16.2%）または Grade 2（10.2%）であった。Grade 5 の過敏症（集積用語）の発現は認められなかった（M2.7.4 項 Table 80）。

- Grade 3 の過敏症（集積用語）が 5 例（1.9%）に発現し，斑状丘疹状皮疹が 2 例（0.8%），アナフィラキシー反応〔Intratect［静注用免疫グロブリン（IVIG）］に起因し，prednisone およびクレマスチンで治療］，過敏症［グロベニン-I（IVIG）に起因し，ヒドロコルチゾンで治療］および注入に伴う反応（IVIG に起因）が各 1 例（0.4%）に発現した。Grade 4 の過敏症（集積用語）が 1 例（0.4%）に発現し，免疫性血小板減少症であった（本治験参加者は過去に免疫性血小板減少症の病歴を有していた）（M5.3.5.3 項 Safety Appendix Table 14.3.1.7.3.5.1）。

- 主な発現割合の高い（2%以上）治験薬との因果関係を問わない過敏症（集積用語）は，発疹および斑状丘疹状皮疹（各 7.5%）ならびに注入に伴う反応（2.6%）であった（M5.3.5.3 項 Safety Appendix Table 14.3.1.7.3.5.1）。注入に伴う反応が発現した 7 例のうち，5 例が IVIG に起因し，2 例が他の併用薬に起因していた。

- 過敏症（集積用語）により治験薬の投与中止に至った治験参加者は認められなかった。過敏症（集積用語）により治験薬の減量（0.4%）および投与中断（1.9%）に至った治験参加者の割合は低かった。

- 治験薬と関連のある過敏症（集積用語）が治験参加者の 15.8%に発現した。治験薬と関連のある過敏症（集積用語）の多くは Grade 1（10.2%）または Grade 2（4.9%）であった。Grade 3 の過敏症（集積用語）が 2 例（0.8%）に発現し，いずれも斑状丘疹状皮疹であった。Grade 4 の過敏症（集積用語）の発現は認められなかった（M5.3.5.3 項 Safety Appendix Table 14.3.1.7.3.5.2）。

- 主な発現割合の高い（2%以上）治験薬と関連のある過敏症（集積用語）は，斑状丘疹状皮疹（6.4%）および発疹（4.2%）であった（M5.3.5.3 項 Safety Appendix Table 14.3.1.7.3.5.2）。

＜日本人集団＞

日本人集団全体で，治験薬との因果関係を問わない過敏症（集積用語）が治験参加者の 32.1%（Pool 1 で 25.0%および Pool 2 で 37.5%）に発現し，その多くは Grade 1（21.4%）または Grade 2（7.1%）であった（M2.7.4 項 Table 81）。

- Grade 3 の過敏症（集積用語）が 1 例（3.6%）に発現した。Grade 4 または Grade 5 の過敏症（集積用語）の発現は認められなかった。
- 主な発現割合の高い（5%以上）治験薬との因果関係を問わない過敏症（集積用語）は，発疹（10.7%）および過敏症（7.1%）であった（M5.3.5.3 項日本人解析図表 Table 14.3.1.7.3.5.1.j）。
- 過敏症（集積用語）により治験薬の投与中止，減量および投与中断に至った治験参加者は認められなかった。
- 治験薬と関連のある過敏症（集積用語）が治験参加者の 3.6%に発現した。治験薬と関連のある過敏症（集積用語）はすべて Grade 1（3.6%）であった（M5.3.5.3 項日本人解析図表 Table 14.3.1.7.3.5.2.j）。
- 治験薬と関連のある過敏症（集積用語）は，湿疹および手皮膚炎（各 3.6%）であった。

5.5.7.5. 注射部位反応

SC 投与の生物学的製剤として予測されるとおり，エルラナタマブの投与部位で見られた注射部位反応の重症度は主に Grade 1 または Grade 2 であった。

全体として，治験薬との因果関係を問わない注射部位反応（集積用語）が治験参加者の 42.3%（Pool 1 で 37.2%および Pool 2 で 53.7%）に発現した（M2.7.4 項 Table 82）。

- 注射部位反応（集積用語）の多くは Grade 1（36.2%）または Grade 2（5.7%）であった。Grade 3 の注射部位反応（集積用語）は注射部位紅斑が 1 例（0.4%）に発現した（M5.3.5.3 項 Safety Appendix Table 14.3.1.2.11）。重篤な注射部位反応（集積用語）は注射部位反応が 1 例（0.4%）に発現した（M5.3.5.3 項 Safety Appendix Table 14.3.2.2.2）。
- 主な発現割合の高い（2%以上）注射部位反応（集積用語）は，注射部位反応（27.9%），注射部位紅斑（7.5%），注射部位そう痒感（3.8%）および注射部位発疹（3.0%）であった（M5.3.5.3 項 Safety Appendix Table 14.3.1.2.11）。
- 注射部位反応（集積用語）に対する措置としてエルラナタマブの投与を中断もしくは一時的または永続的に減量した治験参加者は少なく，いずれも 2 例（0.8%）であった。

＜日本人集団＞

日本人集団全体として，治験薬との因果関係を問わない注射部位反応（集積用語）が治験参加者の 42.9%（Pool 1 で 58.3%および Pool 2 で 31.3%）に発現した（M2.7.4 項 Table 83）。

重篤な注射部位反応（集積用語）の発現は認められなかった（M5.3.5.3 項日本人解析図表 Table 14.3.2.2.2.j）。

注射部位反応（集積用語）に対する措置として治験薬の投与中止，減量または投与中断した治験参加者は認められなかった。

5.5.7.6. 第 2 原発性悪性疾患

第 2 原発性悪性疾患と考えられる事象が治験参加者の 2.3%に発現し，内訳は皮膚の悪性腫瘍が 5 例［皮膚有棘細胞癌が 3 例（1.1%），扁平上皮癌および基底細胞癌が各 1 例（0.4%）］ならびに骨髄異形成症候群が 1 例（0.4%）であった。治験薬と関連のある第 2 原発性悪性疾患の発現は認められなかった（M2.7.4.2.1.5.2.6 項）。

- 骨髄異形成症候群を発現した治験参加者は，過去にレナリドミドおよびポマリドミドの投与を受け，メルファランによる前処置を伴った自家幹細胞移植を受けていた。
- 皮膚の悪性腫瘍を発現した 5 例すべてが，レナリドミド投与を含むがんの素因となる治療歴を有していた。

＜日本人集団＞

日本人集団全体で，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）の SOC に含まれる治験薬との因果関係を問わない有害事象の発現は認められなかった（M5.3.5.3 項日本人解析図表 Table 14.3.1.2.14.j）。

5.6. 免疫原性

5.6.1. 抗薬物抗体の発生割合

全体的な ADA および NAb の発現割合は M2.7.2.4.1 項に示し，簡潔な要約を 3.6 項に示す。

5.6.2. 抗薬物抗体の安全性への影響

ADA 陽性であった治験参加者は少数（20 例）であったが，エルラナタマブに対する ADA 陽性であった治験参加者と ADA 陰性であった治験参加者（220 例）の間で，安全性プロファイルにおいて臨床的に重要な差異は認められなかった。しかし，ADA 陽性であった治験参加者が少数であるため，結論を確定することは困難である（M2.7.4.2.1.5.3.2 項）。

- ADA 陽性，陰性に関わらずすべての治験参加者に少なくとも 1 件の有害事象が発現した。Grade 3 または Grade 4 の有害事象が ADA 陰性であった治験参加者の 77.3%に発現し，ADA 陽性であった治験参加者の 55.0%に発現した（M2.7.4 項 Table 86, Table 87）。
- Grade 5 の有害事象が ADA 陰性であった治験参加者の 14.1%に発現し，ADA 陽性であった治験参加者の 25.0%に発現した。
- 重篤な有害事象が ADA 陰性であった治験参加者の 66.8%に発現し，ADA 陽性であった治験参加者の 70.0%に発現した。

- 感染症が ADA 陰性であった治験参加者の 73.6%に発現し，ADA 陽性であった治験参加者の 55.0%に発現した（M5.3.5.3 項 Safety Appendix Table 14.3.1.2.3.5）。

- 血球減少症（集積用語）が ADA 陰性であった治験参加者の 20%以上に発現し，発現割合は ADA 陽性であった治験参加者とおおむね同様であった［好中球減少症（それぞれ 55.9%および 40.0%），貧血（それぞれ 50.5%および 55.0%），リンパ球減少症（それぞれ 29.1%および 25.0%）］および血小板減少症（それぞれ 30.5%および 45.0%）（M5.3.5.3 項 Safety Appendix Table 14.3.1.2.3.5）。

- 過敏症（集積用語）が ADA 陰性であった治験参加者の 32.7%に発現し，ADA 陽性であった治験参加者の 10.0%に発現した（M2.7.4 項 Table 88，Table 89）。ADA 陰性であった治験参加者の 5%以上に発現した過敏症（集積用語）の発現割合は，ADA 陽性であった治験参加者と同程度または高かった［発疹（それぞれ 8.6%および 0%）および斑状丘疹状皮疹（それぞれ 8.2%および 10.0%）］（M5.3.5.3 項 Safety Appendix Table 14.3.1.2.12）。

    - ADA 陽性であった治験参加者で発現した過敏症（集積用語）は，すべて Grade 1 または Grade 2（それぞれ 5.0%）であり，ADA 陽性であった治験参加者に重篤な過敏症（集積用語）または治験薬の投与中止，減量もしくは投与中断に至った過敏症の発現は認められなかった。データカットオフ時点で，ADA 陽性であった治験参加者で発現したすべての過敏症（集積用語）が消失した。

- 注射部位反応（集積用語）が ADA 陰性であった治験参加者の 44.5%に発現し，ADA 陽性であった治験参加者の 45.0%に発現した。ADA 陽性であった治験参加者に重篤な注射部位反応（集積用語）または治験薬の投与中止，減量もしくは投与中断に至った注射部位反応の発現は認められなかった（M2.7.4 項 Table 90，Table 91）。

＜日本人集団＞

日本人集団では，ADA 陽性であった治験参加者は少数（3 例）であったが，エルラナタマブに対する ADA 陽性であった治験参加者と ADA 陰性であった治験参加者（25 例）の間で，安全性プロファイルにおいて臨床的に重要な差異は認められなかった。しかし，ADA 陽性であった治験参加者が少数であるため，結論を確定することは困難である。

- ADA 陽性，陰性に関わらずすべての治験参加者に少なくとも 1 件の有害事象が発現した。Grade 3 または Grade 4 の有害事象が ADA 陰性であった治験参加者の 88.0%に発現し，ADA 陽性であった治験参加者の 66.7%に発現した（M2.7.4 項 Table 92，Table 93）。

- Grade 5 の有害事象が ADA 陰性であった治験参加者の 12.0%に発現し，ADA 陽性であった治験参加者の 33.3%に発現した。

- 重篤な有害事象が ADA 陰性であった治験参加者の 60.0%に発現し，ADA 陽性であった治験参加者の 100%に発現した。

5.7. 安全性への新型コロナウイルス感染症の影響

COVID-19 は，C1071003 試験の安全性所見に影響を与えたことから，Pool 1 に影響した。全体として，COVID-19 に関連した有害事象が治験参加者の 18.5%に発現し，Pool 1 で 24.6%，Pool 2 で 4.9%であった（M2.7.4 項 Table 94）。

- COVID-19 に関連した有害事象は，Grade 1 が 2.6%，Grade 2 が 5.3%，Grade 3 が 7.5%，Grade 4 が 0.8%および Grade 5 が 2.3%の治験参加者に発現した。
- 主な発現割合の高い（5%以上）治験薬との因果関係を問わない COVID-19 に関連した有害事象は，SARS-CoV-2 検査陽性（15.8%）および COVID-19 肺炎（9.1%）であった（Table 35）。
- 治験薬の投与中止に至った COVID-19 に関連した有害事象が 4 例（1.5%）に発現した。COVID-19 に関連した有害事象により治験薬を減量した治験参加者は認められず，治験参加者の 15.1%が治験薬の投与を中断した。
- 重篤な COVID-19 に関連した有害事象が治験参加者の 10.9%に発現した。主な発現割合の高い（5%以上）重篤な有害事象は，COVID-19 肺炎（8.3%）であった（Table 41）。
- COVID-19 に関連した有害事象により 6 例（2.3%）が死亡し，その内訳は COVID-19 肺炎が 4 例（1.5%）および COVID-19 が 2 例（0.8%）であった（Table 38）。
- 治験薬と関連のある COVID-19 に関連した有害事象の発現は認められなかった（M5.3.5.3 項 Safety Appendix Table 14.3.1.3.2）。

＜日本人集団＞

日本人集団全体で，COVID-19 に関連した有害事象の発現は認められなかった（M5.3.5.3 項日本人解析図表 Table 14.3.1.7.1.8.j）。

5.8. 薬物有害反応

エルラナタマブとの関連性の高い ADR を特定するため，現在得られているエルラナタマブの安全性データを基に，すべての有害事象について，医学的な判断に基づく臨床および安全性の観点で社内評価を実施した。

同じ医学的概念または医学的状態を表す用語を 1 つの用語に集約し，集約した発現割合を報告した。推奨用法・用量を受けた Pool 1 の治験参加者のデータを示す（Table 58）。

Table 58. Adverse Drug Reactions in Participants Receiving Elranatamab

System Organ Class	ADR Term	Frequency Any Grade n/N (%)	Frequency Grade 3/4 n/N (%)	Category
Blood and lymphatic system disorders	Anemia[a]	53.6%	42.1%	Very common
	Neutropenia[b]	44.3%	42.6%	Very common
	Thrombocytopenia[c]	35.0%	25.1%	Very common
	Lymphopenia[d]	29.5%	27.3%	Very common

Table 58. Adverse Drug Reactions in Participants Receiving Elranatamab

System Organ Class	ADR Term	Frequency Any Grade n/N (%)	Frequency Grade 3/4 n/N (%)	Category
	Leukopenia[e]	15.8%	10.9%	Very common
	Febrile neutropenia	2.2%	2.2%	Common
Gastrointestinal disorders	Diarrhea	35.5%	1.1%	Very common
	Nausea	21.3%	0	Very common
General disorder and administrative site conditions	Fatigue[f]	42.6%	5.5%	Very common
	Injection site reaction[g]	37.2%	0	Very common
	Pyrexia	21.3%	2.7	Very common
Immune system disorders	Cytokine release syndrome	57.9%	0.5%	Very common
	Hypogammaglobulinemia[h]	13.1%	2.2%	Very common
Infections and infestations	Pneumonia[i]	31.7%	19.1%	Very common
	Urinary tract infection[j]	12.0%	4.4%	Very common
	Upper respiratory tract infection[k]	34.4%	4.9%	Very common
	Sepsis[l]	15.3%	10.9%	Very Common
Investigations	Transaminases increased[m]	15.8%	4.9%	Very common
Metabolism and nutrition disorders	Decreased appetite	26.2%	1.1%	Very common
	Hypokalemia	21.3%	8.2%	Very common
	Hypophosphatemia	6.0%	0.5%	Common
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Arthralgia[n]	21.9%	1.1%	Very common
Nervous system disorders	Headache	18.0%	0	Very common
	Peripheral neuropathy[o]	13.7%	1.1%	Very common
	Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome	3.3%	1.1%	Common
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Dyspnea[p]	15.8%	3.8%	Very common
Skin and subcutaneous tissue disorders	Rash[q]	25.7%	0	Very common
	Dry skin[r]	20.8%	0	Very common

a. Anemia includes Anaemia, Haemoglobin decreased, Red blood cell count decreased, Haematocrit decreased, Normochromic anaemia, Normocytic anaemia, Normochromic normocytic anaemia, Aplasia pure red cell.
b. Neutropenia includes Neutropenia, Neutrophil count decreased, Neutrophil percentage decreased, Cyclic neutropenia, Agranulocytosis, Granulocytopenia, Granulocyte count decreased.
c. Thrombocytopenia includes Thrombocytopenia, Platelet count decreased.
d. Lymphopenia includes Lymphopenia, Lymphocyte count decreased, Lymphocyte percentage decreased, CD4 lymphocytes decreased, CD4 lymphocyte percentage decreased, CD8 lymphocytes decreased, CD8 lymphocyte percentage decreased.
e. Leukopenia includes Leukopenia; White blood cell count decreased
f. Fatigue includes Fatigue, Asthenia, Malaise.
g. Injection site reaction includes Injection site reaction, Injection site erythema, Injection site inflammation, Injection site pruritus, Injection site rash, Injection site induration, Injection site pain, Injection site urticaria, Injection site dryness, Injection site haemorrhage.
h. Hypogammaglobulinemia includes Blood immunoglobulin G decreased, Hypogammaglobulinaemia, and Immunoglobulins decreased.

Table 58. Adverse Drug Reactions in Participants Receiving Elranatamab

System Organ Class	ADR Term	Frequency Any Grade n/N (%)	Frequency Grade 3/4 n/N (%)	Category

i. Pneumonia includes Pneumonia, COVID-19 pneumonia, Bronchopulmonary aspergillosis, Lower respiratory tract infection, Pneumocystis jirovecii pneumonia, Pneumonia adenoviral, Pneumonia bacterial, Pneumonia cytomegaloviral, Pneumonia fungal, Pneumonia influenza, Pneumonia pseudomonal, Pneumonia viral.
j. Urinary tract infection includes Urinary tract infection, Cystitis, Urinary tract infection bacterial, Escherichia urinary tract infection, Urinary tract infection enterococcal.
k. Upper respiratory tract infection includes Upper respiratory tract infection, Sinusitis, Acute sinusitis, Pharyngitis, Rhinitis, Rhinovirus infection, Viral upper respiratory tract infection, Bronchitis viral, Chronic sinusitis, Nasopharyngitis, Sinusitis bacterial, Bronchitis, Respiratory tract infection viral
l. Sepsis includes Sepsis, Bacteraemia, Device related bacteraemia, Device related sepsis, Escherichia bacteraemia, Escherichia sepsis, Klebsiella sepsis, Pseudomonal sepsis, Septic shock, Staphylococcal bacteraemia, Staphylococcal sepsis, Streptococcal sepsis, Urosepsis.
m. Transaminases increased includes Alanine aminotransferase increased and Aspartate aminotransferase increased.
n. Arthralgia includes Arthralgia, Pain in extremity.
o. Peripheral neuropathy includes Peripheral sensory neuropathy, Paraesthesia, Peripheral sensorimotor neuropathy, Dysaesthesia, Neuropathy peripheral, Peripheral motor neuropathy, Guillain-Barre syndrome, Hypoaesthesia, Neuralgia, Polyneuropathy.
p. Dyspnea includes Dyspnoea, Dyspnoea exertional, Respiratory distress.
q. Rash incudes Dermatitis exfoliative, Dermatitis exfoliative generalized, Erythema, Palmar plantar erythrodysaesthesia syndrome, Rash, Rash erythematous, Rash macular, Rash maculo-papular, Rash pustular, Symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema.
r. Dry skin includes Dry skin, Skin exfoliation.
Event terms that represent the same medical concept or condition were grouped together and reported as a single adverse reaction in the table above.

- 重篤な ADR が治験参加者の 57.9%に発現した。2%を超えて発現した重篤な ADR は，肺炎（25.1%），敗血症（13.1%），CRS（12.6%），貧血（5.5%），上気道感染（4.4%），尿路感染（3.3%）ならびに呼吸困難および発熱性好中球減少症（各 2.2%）であった。

- 致死的な ADR がエルラナタマブの投与を受けた治験参加者の 9.8%に発現した。致死的な ADR は，肺炎（3.3%），敗血症（2.7%）ならびに急性呼吸窮迫症候群，心肺停止，心原性ショック，心肺不全，COVID-19，発育不全および肺塞栓症（各 0.5%）であった。

- 治験薬の投与中止に至った ADR が治験参加者の 16.9%に発現した。2%を超えて発現した治験薬の投与中止に至った ADR は，敗血症性ショック（2.2%）であった。

- ADR により治験参加者の 73.2%がエルラナタマブの投与を中断した。5%を超えて発現した治験薬の投与中断に至った ADR は，好中球減少症（29.0%），COVID-19 肺炎を含む COVID-19（20.2%），上気道感染（16.9%），肺炎（14.8%），血小板減少症（6.6%）および貧血（6.0%）であった。

5.9. 臨床検査値の評価

全体として，認められた臨床検査値異常は，エルラナタマブの作用機序および試験の対象疾患から予測されるものと一致していた。検査値異常の多くは血液学的検査で認められ，血液生化学検査で観察された異常は少なく，これはエルラナタマブおよび試験の対象疾患の有害事象プ

ロファイルと一致していた。腎臓および肝臓を含む解剖学的系統のいずれにおいても臓器の損傷を示唆する血液生化学検査値異常は認められなかった。

5.9.1. 血液学的検査

血液学的検査項目について，貧血，リンパ球数減少，好中球数減少，血小板数減少および白血球数減少の Grade の変化の要約を M2.7.4 項 Table 97 に示し，ベースライン時 Grade 2 以下から治験薬投与後 Grade 3 または Grade 4 への変化の要約を M5.3.5.3 項 Safety Appendix Table 14.3.4.1.3 に示す。安全性解析対象集団全体（Pool 3）について以下に示す。

貧血

- 貧血のベースライン時からの悪化（Grade 3 への悪化）が，治験参加者の 67.4%（44.7%）に認められた。
- ベースライン時 Grade 2 以下から治験薬投与後 Grade 3 への変化が，ベースライン時 Grade 2 以下であった治験参加者の 46.9%に認められた。
- ベースライン時の Grade に関わらず，Grade 3 の貧血が治験参加者の 48.7%に認められた。
- ベースライン時にすでに Grade 3 の貧血が治験参加者の 4.2%に認められた。

リンパ球数減少

- リンパ球数のベースライン時からの減少（Grade 3 または Grade 4 への悪化）が，治験参加者の 91.7%（84.5%）に認められた。
- ベースライン時 Grade 2 以下から治験薬投与後 Grade 3 または Grade 4 への変化が，ベースライン時 Grade 2 以下であった治験参加者の 88.8%に認められた。
- ベースライン時の Grade に関わらず，Grade 3 および Grade 4 のリンパ球数減少が治験参加者のそれぞれ 32.2%および 58.7%に認められた。
- ベースライン時にすでに Grade 3 および Grade 4 のリンパ球数減少が治験参加者のそれぞれ 19.7%および 2.7%に認められた。

好中球数減少

- 好中球数のベースライン時からの減少（Grade 3 または Grade 4 への悪化）が，治験参加者の 68.2%（56.1%）に認められた。
- ベースライン時 Grade 2 以下から治験薬投与後 Grade 3 または Grade 4 への変化が，ベースライン時 Grade 2 以下であった治験参加者の 57.0%に認められた。
- ベースライン時の Grade に関わらず，Grade 3 および Grade 4 の好中球数減少が治験参加者のそれぞれ 28.7%および 28.3%に認められた。

- ベースライン時にすでに Grade 3 の好中球数減少が治験参加者の 2.3%に認められ，Grade 4 の好中球数減少は認められなかった。

血小板数減少

- 血小板数のベースライン時からの減少（Grade 3 または Grade 4 への悪化）が，治験参加者の 61.6%（31.4%）に認められた。
- ベースライン時 Grade 2 以下から治験薬投与後 Grade 3 または Grade 4 への変化が，ベースライン時 Grade 2 以下であった治験参加者の 27.3%に認められた。
- ベースライン時の Grade に関わらず，Grade 3 および Grade 4 の血小板数減少が治験参加者のそれぞれ 17.4%および 18.2%に認められた。
- ベースライン時にすでに Grade 3 および Grade 4 の血小板数減少が治験参加者のそれぞれ 10.1%および 1.2%に認められた。

白血球数減少

- 白血球数のベースライン時からの減少（Grade 3 または Grade 4 への悪化）が，治験参加者の 71.7%（42.6%）に認められた。
- ベースライン時 Grade 2 以下から治験薬投与後 Grade 3 または Grade 4 への変化が，ベースライン時 Grade 2 以下であった治験参加者の 43.5%に認められた。
- ベースライン時の Grade に関わらず，Grade 3 および Grade 4 の白血球数減少が治験参加者のそれぞれ 35.5%および 9.8%に認められた。
- ベースライン時にすでに Grade 3 の白血球数減少が治験参加者の 3.8%に認められ，Grade 4 の白血球数減少は認められなかった。

＜日本人集団＞

日本人集団での貧血，リンパ球数減少，好中球数減少，血小板数減少および白血球数減少の Grade 変化の要約を M5.3.5.3 項日本人解析図表 Table 14.3.4.1.1.j に，ベースライン時 Grade 2 以下から治験薬投与後 Grade 3 または Grade 4 への変化の要約を M5.3.5.3 項日本人解析図表 Table 14.3.4.1.3.j に示す。日本人安全性解析対象集団全体（Pool 3）について以下に示す。

貧血

- 貧血のベースライン時からの悪化（Grade 3 への悪化）が，日本人治験参加者の 71.4%（46.4%）に認められた。
- ベースライン時 Grade 2 以下から治験薬投与後 Grade 3 以上への変化が，ベースライン時 Grade 2 以下であった日本人治験参加者の 46.4%に認められた。
- ベースライン時の Grade に関わらず，Grade 3 の貧血が日本人治験参加者の 46.4%に認められた。

- ベースライン時にすでに Grade 3 の貧血が認められた日本人治験参加者はいなかった。

リンパ球数減少

- リンパ球数のベースライン時からの減少（Grade 3 または Grade 4 への悪化）が，日本人治験参加者の 92.9%（85.7%）に認められた。
- ベースライン時 Grade 2 以下から治験薬投与後 Grade 3 または Grade 4 への変化が，ベースライン時 Grade 2 以下であった日本人治験参加者の 87.0%に認められた。
- ベースライン時の Grade に関わらず，Grade 3 および Grade 4 のリンパ球数減少が日本人治験参加者のそれぞれ 28.6%および 60.7%に認められた。
- ベースライン時にすでに Grade 3 のリンパ球数減少が日本人治験参加者の 17.9%に認められ，Grade 4 のリンパ球数減少は認められなかった。

好中球数減少

- 好中球数のベースライン時からの減少（Grade 3 または Grade 4 への悪化）が，日本人治験参加者の 85.7%（82.1%）に認められた。
- ベースライン時 Grade 2 以下から治験薬投与後 Grade 3 または Grade 4 への変化が，ベースライン時 Grade 2 以下であった日本人治験参加者の 82.1%に認められた。
- ベースライン時の Grade に関わらず，Grade 3 および Grade 4 の好中球数減少が日本人治験参加者のそれぞれ 28.6%および 53.6%に認められた。
- ベースライン時にすでに Grade 3 および Grade 4 の好中球数減少が認められた日本人治験参加者はいなかった。

血小板数減少

- 血小板数のベースライン時からの減少（Grade 3 または Grade 4 への悪化）が，日本人治験参加者の 68.2%（31.8%）に認められた。
- ベースライン時 Grade 2 以下から治験薬投与後 Grade 3 または Grade 4 への変化が，ベースライン時 Grade 2 以下であった日本人治験参加者の 30.0%に認められた。
- ベースライン時の Grade に関わらず，Grade 3 および Grade 4 の血小板数減少が日本人治験参加者のそれぞれ 22.7%および 13.6%に認められた。
- ベースライン時にすでに Grade 3 の血小板数減少が日本人治験参加者の 9.1%に認められ，Grade 4 の血小板数減少は認められなかった。

白血球数減少

- 白血球数のベースライン時からの減少（Grade 3 または Grade 4 への悪化）が，日本人治験参加者の 78.6%（53.6%）に認められた。

- ベースライン時 Grade 2 以下から治験薬投与後 Grade 3 または Grade 4 への変化が，ベースライン時 Grade 2 以下であった日本人治験参加者の 53.6%に認められた。
- ベースライン時の Grade に関わらず，Grade 3 および Grade 4 の白血球数減少が日本人治験参加者のそれぞれ 46.4%および 7.1%に認められた。
- ベースライン時にすでに Grade 3 および Grade 4 の白血球数減少が認められた日本人治験参加者はいなかった。

5.9.2. 血液生化学検査

血液生化学検査の多くの項目は，以下に示すとおりベースライン時 Grade 2 以下から治験薬投与後 Grade 3 または Grade 4 へ変化した治験参加者の割合は低かった。ベースライン時 Grade 2 以下から治験薬投与後 Grade 3 または Grade 4 への変化が治験参加者の 10%以上に認められた血液生化学検査項目は，低ナトリウム血症（11.0%）のみであった。治験参加者の 30%以上にベースライン時の Grade から悪化が認められた血液生化学検査項目を Grade 3 または Grade 4 に悪化した割合とともに以下に要約する。すべての血液生化学検査項目の Grade 変化の要約を M2.7.4 項 Table 98 に，ベースライン時 Grade 2 以下から治験薬投与後 Grade 3 または Grade 4 への変化の要約を M5.3.5.3 項 Safety Appendix Table 14.3.4.1.3 に示す。安全性解析対象集団全体（Pool 3）について以下に示す。

アラニンアミノトランスフェラーゼ増加

- アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）のベースライン時からの増加（Grade 3 または Grade 4 への悪化）が，治験参加者の 38.1%（4.9%）に認められた。
- ベースライン時 Grade 2 以下から治験薬投与後 Grade 3 または Grade 4 への変化が，ベースライン時 Grade 2 以下であった治験参加者のそれぞれ 4.2%および 0.8%に認められた。
- ベースライン時の Grade に関わらず，Grade 3 および Grade 4 の ALT の増加が治験参加者のそれぞれ 4.2%および 0.8%に認められた。

アルカリホスファターゼ増加

- アルカリホスファターゼ（ALP）のベースライン時からの増加（Grade 3 または Grade 4 への悪化）が，治験参加者の 35.5%（1.1%）に認められた。
- ベースライン時 Grade 2 以下から治験薬投与後 Grade 3 への変化が，ベースライン時 Grade 2 以下であった治験参加者の 1.1%で認められた。
- ベースライン時の Grade に関わらず，Grade 3 および Grade 4 の ALP の増加が治験参加者のそれぞれ 1.1%および 0%に認められた。

アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加

- アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）のベースライン時からの増加（Grade 3 または Grade 4 への悪化）が，治験参加者の 40.7%（6.1%）に認められた。

- ベースライン時 Grade 2 以下から治験薬投与後 Grade 3 または Grade 4 への変化が，ベースライン時 Grade 2 以下であった治験参加者のそれぞれ 4.6%および 1.5%に認められた。

- ベースライン時の Grade に関わらず，Grade 3 および Grade 4 の AST の増加が治験参加者のそれぞれ 4.6%および 1.5%に認められた。

慢性腎臓病（Cockcroft-Gault 式により推定したクレアチニンクリアランス）

- クレアチニンクリアランス（CrCl）のベースライン時からの低下（Grade 3 または Grade 4 への悪化）が，治験参加者の 30.9%（9.2%）に認められた。

- ベースライン時 Grade 2 以下から治験薬投与後 Grade 3 または Grade 4 への変化が，ベースライン時 Grade 2 以下であった治験参加者のそれぞれ 8.4%および 1.4%に認められた。

- ・ベースライン時の Grade に関わらず，Grade 3 および Grade 4 の CrCl の低下が治験参加者のそれぞれ 9.5%および 1.4%に認められた。

クレアチニン増加

- クレアチニンのベースライン時からの増加（Grade 3 または Grade 4 への悪化）が，治験参加者の 35.6%（3.0%）に認められた。

- ベースライン時 Grade 2 以下から治験薬投与後 Grade 3 または Grade 4 への変化が，ベースライン時 Grade 2 以下であった治験参加者のそれぞれ 2.6%および 0.8%に認められた。

- ベースライン時の Grade に関わらず，Grade 3 および Grade 4 のクレアチニンの増加が治験参加者のそれぞれ 2.6%および 0.8%に認められた。

低アルブミン血症

- アルブミンのベースライン時からの減少（Grade 3 への悪化）が，治験参加者の 57.7%（6.0%）に認められた。

- ベースライン時 Grade 2 以下から治験薬投与後 Grade 3 への変化が，ベースライン時 Grade 2 以下であった治験参加者の 6.1%に認められた。

- ベースライン時の Grade に関わらず，Grade 3 の低アルブミン血症が治験参加者の 6.4%に認められた。

低カリウム血症

- カリウムのベースライン時からの減少（Grade 3 または Grade 4 への悪化）が，治験参加者の 38.3%（9.5%）に認められた。

- ベースライン時 Grade 2 以下から治験薬投与後 Grade 3 または Grade 4 への変化が，ベースライン時 Grade 2 以下であった治験参加者のそれぞれ 8.3%および 1.1%に認められた。

- ベースライン時の Grade に関わらず，Grade 3 および Grade 4 の低カリウム血症が治験参加者のそれぞれ 8.7%および 1.1%に認められた。

低ナトリウム血症

- ナトリウムのベースライン時からの減少（Grade 3 または Grade 4 への悪化）が，治験参加者の 44.5%（10.9%）に認められた。
- ベースライン時 Grade 2 以下から治験薬投与後 Grade 3 または Grade 4 への変化が，ベースライン時 Grade 2 以下であった治験参加者のそれぞれ 10.6%および 0.4%に認められた。
- ベースライン時の Grade に関わらず，Grade 3 および Grade 4 の低ナトリウム血症が治験参加者のそれぞれ 10.9%および 0.4%に認められた。

＜日本人集団＞

日本人集団において，血液生化学検査の多くの項目は，以下に示すとおりベースライン時 Grade 2 以下から治験薬投与後 Grade 3 または Grade 4 へ変化した治験参加者の割合は低かった。ベースライン時 Grade 2 以下から治験薬投与後 Grade 3 または Grade 4 への変化が治験参加者の 10%以上に認められた血液生化学検査項目は，慢性腎臓病（12.5%）のみであった。全体集団で治験参加者の 30%以上にベースライン時の Grade から悪化が認められた血液生化学検査項目を Grade 3 または Grade 4 に悪化した割合とともに以下に要約する。すべての血液生化学検査項目の Grade 変化の要約を M5.3.5.3 項日本人解析図表 Table 14.3.4.1.2.j に，ベースライン時 Grade 2 以下から治験薬投与後 Grade 3 または Grade 4 への変化の要約を M5.3.5.3 項日本人解析図表 Table 14.3.4.1.3.j に示す。日本人集団全体（Pool 3）について以下に示す。

アラニンアミノトランスフェラーゼ増加

- ALT のベースライン時からの増加が，日本人治験参加者の 50.0%に認められた。Grade 3 または Grade 4 への悪化は認められなかった。
- ベースライン時 Grade 2 以下から治験薬投与後 Grade 3 または Grade 4 への変化は，認められなかった。
- ベースライン時の Grade に関わらず，Grade 3 および Grade 4 の ALT の増加は認められなかった。

アルカリホスファターゼ増加

- ALP のベースライン時からの増加が，日本人治験参加者の 53.6%に認められた。Grade 3 および Grade 4 への悪化は認められなかった。
- ベースライン時 Grade 2 以下から治験薬投与後 Grade 3 または Grade 4 への変化は，認められなかった。
- ベースライン時の Grade に関わらず，Grade 3 および Grade 4 の ALP の増加は認められなかった。

アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加

- AST のベースライン時からの増加（Grade 3 または Grade 4 への悪化）が，日本人治験参加者の 50.0%（3.6%）に認められた。
- ベースライン時 Grade 2 以下から治験薬投与後 Grade 3 への変化が，ベースライン時 Grade 2 以下であった日本人治験参加者の 3.6%に認められ，Grade 4 への変化は認められなかった。
- ベースライン時の Grade に関わらず，Grade 3 の AST の増加が日本人治験参加者の 3.6%に認められ，Grade 4 の AST の増加は認められなかった。

慢性腎臓病（Cockcroft-Gault 式により推定したクレアチニンクリアランス）

- CrCl のベースライン時からの低下（Grade 3 または Grade 4 への悪化）が，日本人治験参加者の 33.3%（12.5%）に認められた。
- ベースライン時 Grade 2 以下から治験薬投与後 Grade 3 または Grade 4 への変化が，ベースライン時 Grade 2 以下であった日本人治験参加者のそれぞれ 8.3%および 4.2%に認められた。
- ベースライン時の Grade に関わらず，Grade 3 および Grade 4 の CrCl の低下が日本人治験参加者のそれぞれ 8.3%および 4.2%に認められた。

クレアチニン増加

- クレアチニンのベースライン時からの増加（Grade 3 または Grade 4 への悪化）が，日本人治験参加者の 32.1%（3.6%）に認められた。
- ベースライン時 Grade 2 以下から治験薬投与後 Grade 3 への変化が，ベースライン時 Grade 2 以下であった日本人治験参加者の 3.6%に認められ，Grade 4 への変化は認められなかった。
- ベースライン時の Grade に関わらず，Grade 3 のクレアチニンの増加が日本人治験参加者の 3.6%に認められ，Grade 4 のクレアチニンの増加は認められなかった。

低アルブミン血症

- アルブミンのベースライン時からの減少（Grade 3 への悪化）が，日本人治験参加者の 46.4%（3.6%）に認められた。
- ベースライン時 Grade 2 以下から治験薬投与後 Grade 3 への変化が，ベースライン時 Grade 2 以下であった日本人治験参加者の 3.7%に認められた。
- ベースライン時の Grade に関わらず，Grade 3 の低アルブミン血症が日本人治験参加者の 7.1%に認められた。

低カリウム血症

- カリウムのベースライン時からの減少（Grade 3 または Grade 4 への悪化）が，日本人治験参加者の 46.4%（3.6%）に認められた。
- ベースライン時 Grade 2 以下から治験薬投与後 Grade 3 への変化が，ベースライン時 Grade 2 以下であった日本人治験参加者の 3.6%に認められ，Grade 4 への変化は認められなかった。
- ベースライン時の Grade に関わらず，Grade 3 の低カリウム血症が日本人治験参加者の 3.6%に認められ，Grade 4 の低カリウム血症は認められなかった。

低ナトリウム血症

- ナトリウムのベースライン時からの減少（Grade 3 または Grade 4 への悪化）が，日本人治験参加者の 46.4%（7.1%）に認められた。
- ベースライン時 Grade 2 以下から治験薬投与後 Grade 3 への変化が，ベースライン時 Grade 2 以下であった日本人治験参加者の 7.1%に認められ，Grade 4 への変化は認められなかった。
- ベースライン時の Grade に関わらず，Grade 3 の低ナトリウム血症が日本人治験参加者の 7.1%に認められ，Grade 4 の低ナトリウム血症は認められなかった。

5.9.3. 肝機能検査（Hy's Law 基準該当例）

肝機能検査項目のうち，主な頻度の高い（10%以上）異常は ALT が基準値上限（ULN）の 3 倍以上（11.3%），AST が ULN の 3 倍以上（10.3%）および ALT または AST が ULN の 3 倍以上（13.6%）であった。ALT が ULN の 5 倍以上，AST が ULN の 5 倍以上および ALT または AST が ULN の 5 倍以上は，治験参加者のそれぞれ 5.3%，6.1%および 7.9%で認められた。ALT または AST について ULN の 10 倍を超えた上昇が認められた治験参加者は 3.4%以下であった。総ビリルビンが ULN の 2 倍以上は，治験参加者の 3.4%で認められた。Hy′s Law の生化学的基準を満たすトランスアミナーゼおよび他の臨床検査値の上昇（ALT または AST が ULN の 3 倍以上で，総ビリルビンが ULN の 2 倍以上かつ ALP が ULN の 2 倍以下または欠測値）が 7 例（2.7%）に認められた（M5.3.5.3 項 Safety Appendix Table 14.3.4.1.5）。

これら 7 例（2.7%）［Pool 1 で 3 例（1.6%）および Pool 2 で 4 例（5.1%）］は，潜在的な薬剤誘発性肝障害の生化学的基準（Hy's Law）に合致したが，6 例では臨床検査値の異常に関する別の病因が認められ，1 例では病因は不明であるが再発せずに投与を継続した。Hy′s Law 該当例の簡単な説明は以下に示す。

Pool 1 では，1 例で疾患進行との関連で ALT，AST およびビリルビンが上昇し，1 例でエルラナタマブの初回投与後 CRS の発現中に ALT，AST およびビリルビンが上昇した。1 例で 33 日目に ALT，AST およびビリルビンが上昇したが，短期間のコルチコステロイド投与後に回復した（原因不明であるが，治験薬と関連があるとは判断されなかった）。本治験参加者は，再発することなく治験薬の投与を継続した。

Pool 2（すべて C1071001 試験の治験参加者）では，1 例でアデノウイルス感染との関連でトランスアミナーゼおよびビリルビンが有意に上昇し，肝生検でアデノウイルス関連肝炎が認められた。2 例でエルラナタマブを初回投与後 CRS の発現中に AST およびビリルビンが上昇した。1 例で 9～15 日目に試験の対象疾患により ALT，AST およびビリルビンが上昇した（本治験参加者は 33 日目に疾患進行により死亡した）。

薬剤誘発性の重篤な肝毒性のプロットの評価では，5 例で ALT が ULN の 3 倍以上かつビリルビンが ULN の 2 倍以上であり（M5.3.5.3 項 Safety Appendix Figure 14.3.4.1.1），7 例で AST が ULN の 3 倍以上かつビリルビンが ULN の 2 倍以上であった（M5.3.5.3 項 Safety Appendix Figure 14.3.4.1.2）。治験薬投与後に総ビリルビンが ULN の 2 倍以上，ALT または AST が ULN の 3 倍以上で，ALP が ULN の 2 倍以下または欠測値であった治験参加者の一覧を M5.3.5.3 項 Safety Appendix Table 16.2.8.1.3 に示す。

5.10. 特別な患者集団および状況下における安全性

内因性および外因性要因の解析については M2.7.4.5 項に示し，安全性の併合集団ごとに実施した。

5.10.1. 内因性要因

内因性要因についての部分集団解析の結果から，エルラナタマブの安全性プロファイルは全安全性解析集団および評価したすべての部分集団の間で同様であり，RRMM 患者がエルラナタマブを安全に使用するために特別な警告または注意喚起が必要となる部分集団または状況はないことが示唆された（Table 59）。内因性要因は年齢（65 歳以上および 75 歳以上），性別，体重，人種，ベースライン時の肝機能およびベースライン時の腎機能に対する部分集団で解析した。

Table 59. Summary of Elranatamab General Safety in Patient Subgroups (Intrinsic Factors)

Patient Subgroup Category	Overall Conclusions
Age *<65 and ≥65 years of age*	• There were no clinically relevant differences in the safety of elranatamab in adults ≥65 years of age (n=155) compared to younger adults (n=110).
Age *<75 and ≥75 years of age*	• There were no clinically relevant differences in the safety of elranatamab in adults ≥75 years of age (n=45) compared to younger adults (n=222).
Sex *Males and Females*	• There were no clinically relevant differences in the safety of elranatamab in male participants (n=136) compared to female participants (n=129).
Body Weight *<72 kg, ≥72 kg*	• There were no clinically relevant differences in the safety of elranatamab in participants with body weight <72 kg (n=141) compared to participants with body weight ≥72 kg (n=124).
Race *White, Black/African-American, Asian, Other/Unknown*	• Although the majority of participants were White (n=160), there were no clinically relevant differences in the safety of elranatamab compared to participants that were Black (n=19), although the overall incidence of SAEs was notably lower in Black participants. • Although a higher proportion of participants were White (n=112), there were no clinically relevant differences in the safety of elranatamab compared to participants that were Asian (n=40).
Hepatic Function at Baseline[a] *Normal, Impaired*	• There were no clinically relevant differences in the safety of elranatamab in participants with hepatic impairment (n=41) compared to those with normal hepatic function (n=224). • The overall incidence of AEs, Grade 3/4 AEs, SAEs, and discontinuations due to AEs was similar between participants with normal hepatic function and those with hepatic impairment. Although the incidence of Grade 5 events appeared to be higher in participants with hepatic impairment (29.3% vs 17.0%), the majority of events (7 of 12 participants) were due to disease progression.
Renal Function at Baseline *CrCl > 60 mL/min, CrCl ≤60 mL/min*	• There were no clinically relevant differences in the safety of elranatamab in participants with CrCl > 60 mL/min (n=177) compared with participants with CrCl ≤ 60 mL/min (n=88).

a. Normal: AST and total bilirubin ≤ ULN, Impaired: AST or total bilirubin > ULN.

5.10.2. 外因性要因

外因性要因（地理的地域および製剤）に対する部分集団解析の結果の要約を Table 60 に示す。部分集団解析の結果の詳細を以下に示す。全体として，RRMM 患者がエルラナタマブを安全に使用するために特別な警告または注意喚起が必要となる部分集団または状況はなかった。

Table 60. Summary of Elranatamab General Safety in Patient Subgroups (Extrinsic Factors)

Patient Subgroup Category	Overall Conclusions
Geographic region *North America, Europe, Asia, Other*	• There were no clinically relevant differences in the safety of elranatamab in participants in North America (n=146) compared to participants in Europe (n=75), although due to a shorter median treatment duration in Europe, the incidence of many AEs was lower than in North America. • Although a higher proportion of participants were in North America (n=146), there were no clinically relevant differences in the safety of elranatamab compared to participants that were in Asia (n=35).
Formulation strength *10 mg/ml, 40 mg/mL*	• Although there were relatively few participants that received the 10 mg/mL formulation strength (n=26), there were no clinically relevant differences in the safety of elranatamab compared to participants that received the 40 mg/mL formulation strength.

5.11. 世界における販売経験

エルラナタマブの製造販売はいずれの国でもまだ承認されていない。

6. ベネフィットとリスクに関する結論

総合的な有効性および安全性データから，推奨用法・用量のエルラナタマブ投与により，RRMM患者に対して臨床的に意味のある，深くかつ持続する奏効が示された。また管理可能な安全性プロファイルであることを踏まえ，RRMM患者にエルラナタマブを使用することのベネフィットがリスクを上回ると判断した。
BCMAはB細胞系列に選択的に発現し，形質細胞の悪性化によりBCMA発現の持続化や亢進がみられることから，骨髄での悪性形質細胞の蓄積を特徴とするMMに対して，BCMAは理想的な細胞表面標的と考えられる（M2.7.4.2項）。エルラナタマブはBCMAおよびCD3の両方に対して結合するヘテロ二量体ヒト化完全長二重特異性抗体であり，MHCによる抗原提示を介さずにT細胞の免疫応答を誘導し，抗腫瘍効果を発揮する。また，PI，IMiD，抗CD38 mAbのそれぞれ少なくとも1剤を含む標準的な治療を受けたRRMM患者に対する前処置や遺伝子導入による改変T細胞調製工程を行わずに投与可能なBCMAを標的とした新規のT細胞誘導療法であり，SC投与可能かつ投与間隔をQWからQ2Wに変更可能である。

6.1. 治療の背景

6.1.1. 疾患または症状

疾患背景については 1.3 項参照。

MM は，骨髄形質細胞の制御されない増殖を特徴とする B 細胞性造血器悪性腫瘍であり，全世界でのすべての悪性腫瘍の約 1%にあたり，造血器腫瘍の 10%～15%を占める [1]。近年の治療の進歩にもかかわらず，MM は依然として不治の病であり，ほとんどの患者は，最初の治療に反応したとしても，その後進行する。ASCT を受けた患者でも，再発までの期間の中央値は 17.2 ヵ月に過ぎず [32]，一次治療で新規の PI ベース，または IMiD ベースとした併用投与レジメンを受けた患者でも再発までの期間の中央値は 16.4 ヵ月である [33]。

特に様々な治療法に対して抵抗性となった患者に対する有効かつ持続的な治療選択肢が存在しないことは，RRMM に対してより深く，持続的な奏効を示す，より良好な疾患コントロールが可能な新たな作用機序を有する MM に対する治療選択肢についてアンメットニーズがあること示している。

6.1.2. 現行の治療

NCCN，欧州血液学会および日本血液学会の MM 治療ガイドラインで推奨されている一次治療および二次治療のレジメンは，PI，IMiD および抗 CD38 mAb の 3 クラスの薬剤うち，いずれか 2 つを組み合わせたものである。そのため，2 ライン以上の治療を受けた患者では，これら 3 クラスの薬剤すべてが治療歴に含まれる可能性がある。1.3 項で述べたように，本邦ではイデカブタゲン ビクルユーセルおよびシルタカブタゲン オートルユーセルの CAR-T 療法がこれら 3 クラスの薬剤を含む 3 ライン以上の前治療を受けた RRMM 患者を対象とした試験結果を基に承認されている。2 ライン以上の前治療歴を有する RRMM 患者を対象とした臨床試験の結果を基に，本邦で RRMM 患者に対する治療として承認されているその他の治療レジメンの主な臨床成

績を Table 61 に示す。これらの治療は主に併用療法であるが，イサツキシマブのみ単剤療法として承認されている。

Table 61. 2 ライン以上の前治療歴を有する RRMM 患者を対象とした臨床試験結果

試験	前治療数 中央値（範囲）	投与群	ORR %	CRR %	mDOR カ月	mPFS カ月	mOS カ月
ARROW[34] N=478	NR (2-3)	Kd QW vs Kd Q2W	62.9 vs 40.8	7 vs 4	15.0 vs 13.8	11.2 vs 7.6 HR 0.693	NE HR 0.80
ELOQUENT-3[35,36] N=117	3 (2-8)	EloPd vs Pd	53 vs 26	8 vs 2	NE vs 8.3	10.3 vs 4.7 HR 0.54	29.8 vs 17.4[a] HR 0.59
ICARIA-MM[37,38] N=307	3 (2-4)[b]	IsaPd vs Pd	60 vs 35	5 vs 2	13.3 vs 11.1	11.53 vs 6.47 HR 0.596	24.6 vs 17.7[a] HR 0.76
MM-003[39] N=455	5 (2-17)	Pd vs d	31 vs 10	1 vs 0	7.0 vs 6.1	3.8 vs 1.9 HR 0.41	12.7 vs 8.1 HR 0.74
10893 study[40] N=164	4 (2-10)	Isa-d	43.6	0	14.1	10.2	13.4
		Isa	23.9	0	9.3	4.9	12.9
ISLANDS[41] N=33[c]	5 (2-11)	Isa	36.4	6	24.14 週 [d]	4.7[d]	NE[d]

CRR 完全奏効率; d dexamethasone; EloPd elotuzumab/pomalidomide/dexamethasone; HR ハザード比; Isa isatuximab; Isa-d isatuximab/dexamethasone; IsaPd isatuximab/pomalidomide/dexamethasone; Kd carfilzomib/dexamethasone; mDOR 奏効期間中央値; mOS 全生存期間中央値; mPFS 無増悪生存期間中央値; NE 推定不能; NR 報告なし; ORR 奏効率; Pd pomalidomide/dexamethasone;

a：追跡報告結果

b：四分位範囲

c：20 mg/kg 投与

d：Phase 2 パート 28 例

6.2. ベネフィット

エルラナタマブは，PI，IMiD および抗 CD38 mAb のそれぞれ少なくとも 1 剤に対して治療抵抗性の RRMM の治験参加者において，統計的に有意かつ臨床的に意味のある深く，持続する奏効を示した。臨床的ベネフィットの根拠は主に C1071003 試験のコホート A から得られた臨床成績であり，これは C1071003 試験コホート B，C1071001 試験および C1071009 試験の結果から支持されている。

C1071003 試験のコホート A（治療歴に BCMA 標的治療がない治験参加者）では，BICR 評価による ORR（主要評価項目）は 61.0%（95% CI: 51.8, 69.6，帰無仮説の ORR 閾値が 30%）であり，治験参加者の 27.6%に CR 以上，55.3%に VGPR 以上の奏効が認められた。奏効を認めた治験参加者での初回投与からの追跡期間の中央値は 10.94 ヵ月（範囲：3.61～20.14 ヵ月）であり，DOR の中央値は未到達（95% CI: 12.0 ヵ月, NE），9 ヵ月時点での奏効持続確率は 84.4%（95% CI: 72.7, 91.4）であった。

有効性は臨床的に重要な部分集団全体で認められ，（M2.7.3.6 項）。ベースライン時に EMD を有する，R-ISS ステージ 3 である，5 剤に治療抵抗性であるなどの予後不良の特徴を有する治験参加者では ORR に差が認められたが，これらの部分集団での ORR は臨床的に意味のあるものであった。

C1071003 試験の日本人部分解析集団においても主要評価項目の最終解析時点（データカットオフ日：2022 年 6 月 17 日）で、コホート A での BICR 評価による ORR は 58.3%（95% CI: 27.7, 84.8）で，VGPR 以上の奏効は 58.3%，CR 以上の奏効は 33.3%に認められ（M5.3.5.3 項日本人解析図表 Table 14.2.1.1.j），日本人集団においても全体集団と同様に有効性に意味のあるベネフィットを示した。

また，C1071003 試験コホート B（治療歴に BCMA 標的治療がある治験参加者）においても，エルラナタマブは統計的に有意かつ臨床的に意味のあるベネフィットが示された。BICR 評価による ORR は 34.4%（95% CI: 22.9, 47.3，帰無仮説の ORR 閾値が 15%）であり，32.8%に VGPR 以上，7.8%に CR 以上の奏効が認められた。奏効を認めた治験参加者での初回投与からの追跡期間の中央値は 10.18 ヵ月（範囲：6.41～12.32 ヵ月）であり，DOR の中央値は未到達（95% CI: NE, NE），9 ヵ月時点での奏効持続確率は 85.1%（95% CI: 60.5, 95.0）であった。

現在までに，少なくとも PI，IMiD，および抗 CD38 mAb の投与を受けた MM 患者の治療薬として，世界で 6 品目，日本国内で 2 品目が承認されている。

本邦では PI，IMiD および抗 CD38 mAb を含む 3 つ以上の前治療歴を有し，かつ，直近の前治療に対して病勢進行が認められたまたは治療後に再発した RRMM に対する治療として，CAR-T であるイデカブタゲン ビクルユーセルおよびシルタカブタゲン オートルユーセルが承認されている。PI，IMiD および抗 CD38 mAb を含む 3 ライン以上の前治療を受けた RRMM 患者を対象としたイデカブタゲン ビクルユーセルの第 2 相試験では，ORR は 73%（95% CI: 66, 81）であった [22]。同様の患者集団を対象としたシルタカブタゲン オートルユーセルの第 1b/2 相試験では，ORR は 96.9%（95% CI: 91.2, 99.4）であった [23]。

これらの CAR-T は PI，IMiD および抗 CD38 mAb を含む 3 ライン以上の前治療を受けた RRMM 患者に対していずれも高い ORR を示したが，CAR-T が投与できるのは体外での細胞の改変が成功した患者に限られる。また，CAR-T による治療には次の制限がある。

- 目標とする投与細胞数の確保，CAR-T の製造に失敗するリスク
- CAR-T の製造の遅れ
- CAR-T 投与に対する患者の適格性を判断する際に，患者の全身状態，合併症および腫瘍量などが問題となることがある。

エルラナタマブはイデカブタゲン ビクルユーセルおよびシルタカブタゲン オートルユーセルと同等の有効性を有すると考えており，CAR-T による治療で必要なブリッジング療法やリンパ球除去化学療法は不要である。また，エルラナタマブは CAR-T による治療にアクセスできない患者，CAR-T の製造を待てない患者または CAR-T による治療に適さない患者に対する有効な治療選択肢となる。

C1071003 試験のコホート A の部分集団解析では，2～3 ラインの前治療歴を有する治験参加者（26 例）での ORR および CRR はそれぞれ 73.1%（95% CI: 52.2, 88.4）および 34.6%（95% CI: 17.2, 55.7），4～5 ラインの前治療歴を有する治験参加者（55 例）ではそれぞれ 61.8%（95% CI: 47.7, 74.6）および 21.8%（95% CI: 11.8, 35.0），6 ライン以上の前治療歴を有する治験参加者（42 例）ではそれぞれ 52.4%（95% CI: 36.4, 68.0）および 31.0%（95% CI: 17.6, 47.1）であり（M5.3.5.2 項 C1071003 試験総括報告書 Table 14.2.1.1.8），前治療歴が比較的少ない治験参加者から多い治験参加者まで高い ORR が認められている。試験間の有効性の解釈には限界はあるものの，これらの部分集団で認められた ORR は，Table 61 に示す 2 ライン以上の前治療歴を有する RRMM 患者を対象とした臨床試験結果を基に本邦で承認されているレジメンでの ORR と同等以上と考える。

C1071003 試験のコホート B では，前述のように ORR は 34.4%（95% CI: 22.9, 47.3，帰無仮説の ORR 閾値が 15%）であり，奏効例では深く持続する奏効が認められた。また，コホート B の治験参加者はコホート A の治験参加者より多くの前治療を受けている［前治療ライン数の中央値：コホート A　5 ライン（範囲：2～22 ライン），コホート B　7.5 ライン（範囲：3～19 ライン）］。現在，コホート B の対象患者である PI，IMiD および抗 CD38 mAb のそれぞれ少なくとも 1 剤の治療歴に加えて BCMA 標的とした CAR-T または ADC による治療歴を有する患者に対する治療は確立されていない。これらを踏まえると，コホート B ではこの標準治療が確立されていない患者集団に対して一定の有効性を示したと考えられる。

以上より，エルラナタマブはPI，IMiDおよび抗CD38 mAbのそれぞれ少なくとも1剤を含む標準的な治療を受けたRRMM患者に対してベネフィットを示すと考える。

6.3. リスク

エルラナタマブの全体的な安全性プロファイルは，6 試験で少なくとも 1 回のエルラナタマブの投与を受けた計 372 例の治験参加者，ならびに 1000 µg/kg，またはそれに相当する固定用量 76 mg の投与が割り当てられた 265 例の併合データに基づくものである。安全性データ全体から，エルラナタマブの主要なリスクは CRS，ICANS を含む神経毒性，および感染症であり，こ

れらを適切に管理しなければ生命を脅かす可能性，または致命的となる可能性がある。その他に発現した有害事象は ADR と考えられるが，MM の患者集団で頻繁に認められる事象であり，標準的な治療で管理可能であることから，ベネフィットリスクプロファイルに実質的な影響はないと考えられる。治療歴に BCMA 標的治療がない患者，および BCMA を標的とした ADC または CAR-T 療法による治療を受けたことがある患者での安全性に関する所見が同様であったことから，エルラナタマブのリスクおよびその軽減措置はすべての患者に当てはまると考えられる。C1071003 試験では対照群が設定されていないため，本項では RRMM に対して承認されている他の薬剤と比較してエルラナタマブのリスクについて述べる。

CRS

最も発現割合の高い治験薬との因果関係を問わない有害事象は CRS であった。前投与およびエルラナタマブの標準用量である 76 mg 投与前に 2 段階プライミング投与レジメン（1 日目に 12 mg，4 日目に 32 mg 投与）を用いることで，CRS の発現割合および重症度は低下した。C1071003 試験では，ほとんどの治験参加者（183 例）がこのプライミング投与レジメンを受け，CRS の発現割合は 57.9%であり，43.7%が Grade 1，13.7%が Grade 2 であった。また Grade 3 は 1 例であり，CRS の再発は 13.1%の治験参加者に認められた。CRS の発現は予測可能であり，ほとんどの治験参加者で 1 段階目（43.2%）または 2 段階目（19.1%）のプライミング投与後に CRS が認められた。治験参加者の 7.1%では 3 回目の投与後に CRS が認められ，1.6%では以降の投与後に認められた。CRS によるエルラナタマブの投与中止（0.5%），一時的な減量（2.2%）および投与中断（3.3%）の発現頻度は低かった。発現した CRS はいずれも可逆的，かつ標準的な対症療法で管理可能であり，一部の症例ではトシリズマブ（または siltuximab）および（または）コルチコステロイドを使用した。

試験間の安全性の比較には限界があるものの，CAR-T 療法を受けた治験参加者と比較して，エルラナタマブの投与を受けた治験参加者では CRS の発現割合および重症度が低かった。イデカブタゲン ビクルユーセルの投与を受けた治験参加者の 85%，シルタカブタゲン オートルユーセルの投与を受けた治験参加者の 95%に CRS が発現した。Grade 3 以上の CRS は，イデカブタゲン ビクルユーセルの治験参加者の 9%，シルタカブタゲン オートルユーセルの治験参加者の 5%に発現した。いずれの CAR-T 療法でも Grade 5 の CRS が 1 例（それぞれ 0.8%，1.0%）に発現した [42,43]。

Teclistamab の投与を受けた治験参加者と比較しても，CRS の発現割合および重症度はエルラナタマブの投与を受けた治験参加者で低い傾向がみられた。推奨用量の teclistamab の投与を受けた治験参加者の 72%に CRS が発現し，Grade 1 が 50%，Grade 2 が 21%および Grade 3 が 0.6%であった。また，CRS の発現時期に関しても，teclistamab（初回投与時 42%，2 回目 35%，3 回目 24%，3 回目以降 3%未満）よりも，エルラナタマブの方が予測性が高かった（上述のデータ参照）[44]。

ICANS およびその他の神経学的有害事象

エルラナタマブの 2 段階プライミング投与レジメンを用いることにより，ICANS の発現割合も低下した。前投与および 2 段階プライミング投与レジメンでの投与を受けた治験参加者（183

例）での ICANS の発現割合は 3.3%であった。ICANS を発現した 6 例のうち，Grade 1 の ICANS が 1 例（0.5%），Grade 2 の ICANS が 3 例（1.6%）および Grade 3 の ICANS が 2 例（1.1%）に発現した。ICANS を発現した治験参加者の多くは，1 段階目のプライミング投与後に ICANS が発現した（2.7%）。1 例（0.5%）に 2 段階目のプライミング投与後に ICANS の発現が認められ，1 例（0.5%）では 3 回目以降の投与後に ICANS の発現が認められた。1.1%の治験参加者に ICANS の再発が認められた。2 例（1.1%）では重篤な ICANS が発現したが，症状は意識レベルの変化および免疫エフェクター細胞関連脳症スコアの変化にとどまっており，発作，運動所見，頭蓋内圧上昇／脳浮腫は認められなかった。すべての ICANS に回復が認められ，標準的な対症療法で管理可能であった。一部の症例ではコルチコステロイド，トシリズマブ（または siltuximab），およびアナキンラを使用した。なお，初回の ICANS はすべて CRS と同時に発現した。

推奨投与レジメンの投与を受けた 183 名の治験参加者のうち，末梢神経障害が発現したのは 13.7%であり， Grade 3 の事象が 1.1%に発現した。Grade 4 または Grade 5 の事象は発現しなかった。

追跡期間の違いなどにより試験間の安全性比較には限界があるものの，ICANS およびその他の神経毒性の発現割合および重症度は，エルラナタマブの投与を受けた治験参加者の方が CAR-T 療法を受けた治験参加者で報告された発現割合よりも低く，teclistamb 投与を受けた治験参加者の場合と同様であった。シルタカブタゲン オートルユーセルの投与を受けた参加者の 23%に ICANS が認められ，Grade 3 または Grade 4 が 3%，Grade 5 が 2%に認められた [43]。イデカブタゲン オートルユーセルの投与を受けた治験参加者における ICANS の発現割合は USPI に示されていないものの，神経学的毒性は 28%の治験参加者に報告され，4%の治験参加者に Grade 3 の事象が発現した [42]。推奨用量の teclistamb を投与された治験参加者では 6%に ICANS が報告された [44]。

感染症

免疫抑制状態にある RRMM 患者では，感染症は一般的にみられる。しかしながら，エルラナタマブは形質細胞の減少を引き起こし，低γグロブリン血症や好中球減少症（これらも RRMM 患者で一般的にみられる）の悪化の原因となる可能性があるため，エルラナタマブ投与により感染症リスクが高まる。推奨用法・用量で本剤を投与した 183 例の治験参加者（Pool 1）の 66.7%に感染症の有害事象が発現し，31.1%が Grade 3 または Grade 4 であった。重篤な感染症は治験参加者の 41.5%に発現した。主な重篤な感染症（発現割合 2%以上）は，COVID-19 肺炎（12.0%），肺炎（6.6%），敗血症（3.8%），ニューモシスチス・イロベチイ肺炎（3.8%），敗血症性ショック（3.3%），COVID-19（2.7%），尿路感染（2.7%），菌血症（2.2%）および細菌性肺炎（2.2%）であった。Grade 5 の感染症は治験参加者の 6.6%に報告され，その内訳は COVID-19 肺炎（2.2%），敗血症性ショック（2.2%），敗血症（0.5%），COVID-19（0.5%），アデノウイルス感染（0.5%）アデノウイルス性肺炎（0.5%）およびシュードモナス性肺炎（0.5%）であった。アデノウイルス感染およびアデノウイルス性肺炎は同一治験参加者に発現した。発熱性好中球減少症は治験参加者の 2.2%に発現した。

エルラナタマブの投与を受けた治験参加者と CAR-T 細胞療法あるいは teclistamab の投与を受けた治験参加者の，感染症の発現割合および重症度は同程度であったものの，発熱性好中球減少

症の発現割合は CAR-T 細胞療法よりもエルラナタマブの方が低かった。ただし，追跡期間の違いなどにより試験間の安全性比較には限界がある。シルタカブタゲン オートルユーセルの投与を受けた治験参加者の 59%に感染症が認められ，Grade 3 または Grade 4 の感染症が 23%，Grade 5 の感染症が 4.1%であった。発熱性好中球減少症は治験参加者の 10%に認められた [43]。

イデカブタゲン ビクルユーセルの投与を受けた治験参加者の 70%に感染症が認められ，Grade 3 または Grade 4 の感染症が 23%，Grade 5 の感染症が 3.0%であった。Grade 5 の内訳は肺炎が 1.6%，気管支肺アスペルギルス症が 0.8%，ニューモシスチス・イロベチイによるサイトメガロウイルス肺炎が 0.8%であった [42]。発熱性好中球減少症は治験参加者の 16%に発現した [42]。Teclistamab では，Grade 3 または Grade 4 の感染症が 35%の治験参加者に，致死的な感染症が 4.2%の治験参加者に認められた。発熱性好中球減少症は 3%の治験参加者に発現した [44]。

6.4. ベネフィット・リスク評価

診断法や治療選択肢を含めた MM の診療の進歩により，MM 患者の平均余命は延びているものの [45]，疾患予後は依然として不良である。有効かつ持続的な治療選択肢がないことから，RRMM 患者には明らかなアンメットメディカルニーズがある。また，治療を重ねるごとに患者の抵抗性は高まる。これは，RRMM にはさらなる治療選択肢が必要であることを示している [46,47,48]。

PI，IMiD および抗 CD38 mAb のそれぞれ少なくとも 1 剤を含む標準的な治療を受けた RRMM 患者に対してエルラナタマブは有効性を示し，臨床的に意味のある，深くかつ持続する奏効を示した。C1071003 試験コホート A では，治療歴に BCMA 標的治療がない治験参加者に対する ORR は，現在承認されている CAR-T 療法（イデカブタゲン ビクルユーセルおよびシルタカブタゲン オートルユーセル）および 2 ライン以上の前治療歴を有する RRMM 患者を対象とした臨床試験結果を基に本邦で承認されているレジメンと同等であった。また，より多くの前治療を受けている治療歴に BCMA 標的治療がある集団（コホート B）においても一定の有効性が認められた。

エルラナタマブは SC 投与製剤であることから，投与に関する患者負担軽減が期待される。また，奏効を認めた患者では少なくとも 24 週間投与後に投与間隔を QW から Q2W に変更することが可能である。さらに，前処置や遺伝子導入による改変 T 細胞調製工程を行わずに投与可能な治療法であることから，CAR-T 療法を受けることができない患者に対する治療選択肢となる。

エルラナタマブの主要なリスクは CRS，ICANS を含む神経毒性，および感染症であることが安全性データ全体から示されており，これらを適切に管理しなければ生命を脅かす可能性，または致命的となる可能性があるが，CRS および ICANS はいずれも可逆的，かつ標準的な対症療法で管理可能であった。感染症については，好中球減少や免疫グロブリンレベルをモニタリングし，適切な時期に適切な治療を行うことで管理可能である。これらのリスク最小化のための対策として医薬品リスク管理計画書および適正使用ガイドを作成し，添付文書にて注意喚起を行う。

RRMM 患者に対する有効かつ持続的な治療選択肢は限られており，エルラナタマブは臨床的有効性および管理可能な安全性プロファイルを示したことから，エルラナタマブ 76 mg（12 mg お

よび 32 mg の 2 段階プライミング投与レジメン）の全体的なベネフィット・リスクバランスはベネフィットがリスクを上回ると考える。

7. 参考文献

1. Gerecke C, Fuhrmann S, Strifler S, et al. The diagnosis and treatment of multiple myeloma. Dtsch Arztebl Int. 2016;113(27-28):470-6.

2. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. Mayo Clinic Proc. 2003;78(1):21-33.

3. Waxman AJ, Mink PJ, Devesa SS, et al. Racial disparities in incidence and outcome in multiple myeloma: a population-based study. Blood. 2010;116(25):5501-6.

4. Globocan. (2020). Multiple myeloma. Available from: https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/35-Multiple-myeloma-fact-sheet.pdf. Accessed: 01 Nov 2022.

5. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2021;71(3):209-49.

6. SEER. (2022). Cancer Stat Facts: Myeloma. Available from: https://seer.cancer.gov/statfacts/html/mulmy.html. Accessed: 12 Jan 2022.

7. ECIS. (2020). European Cancer Information System. Multiple myeloma burden in EU-27. Available from: https://ecis.jrc.ec.europa.eu. Accessed: 01 Nov 2022.

8. Cancer Statistics. Cancer Information Service, National Cancer Center, Japan (National Cancer Registry, Ministry of Health, Labour and Welfare).

9. Cancer Statistics. Cancer Information Service, National Cancer Center, Japan (Vital Statistics of Japan, Ministry of Health, Labour and Welfare).

10. Costa LJ, Brill IK, Omel J, et al. Recent trends in multiple myeloma incidence and survival by age, race, and ethnicity in the United States. Blood Adv. 2017;1(4):282-7.

11. Chim CS, Kumar SK, Orlowski RZ, et al. Management of relapsed and refractory multiple myeloma: novel agents, antibodies, immunotherapies and beyond. Leukemia. 2018;32(2):252-62.

12. Trudel S, Lendvai N, Popat R, et al. Antibody-drug conjugate, GSK2857916, in relapsed/refractory multiple myeloma: an update on safety and efficacy from dose expansion phase I study. Blood Cancer J. 2019;9(4):37.

13. Mailankody S, Jakubowiak AJ, Htut M, et al. Orvacabtagene autoleucel (orva-cel), a B-cell maturation antigen (BCMA)-directed CAR T cell therapy for patients (pts) with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM): update of the phase 1/2 EVOLVE study (NCT03430011). J Clin Oncol. 2020;38(15_suppl):8504-04 [abstract].

14. Berdeja JG, Madduri D, Usmani SZ, et al. Update of CARTITUDE-1: A phase Ib/II study of JNJ-4528, a B-cell maturation antigen (BCMA)-directed CAR-T-cell therapy, in relapsed/refractory multiple myeloma. JCO Global Oncol. 2020;38(15_suppl):8505 [abstract].

15. Nandakumar B, Binder M, Dispenzieri A, et al. Continued improvement in survival in multiple myeloma (MM) including high-risk patients. J Clin Oncol. 2019;37(15_suppl):8039-39 [abstract].

16. Kanapuru B, Fernandes LL, Fashoyin-Aje LA, et al. Analysis of racial and ethnic disparities in multiple myeloma US FDA drug approval trials. Blood Adv. 2022;6:1684-91.

17. Kumar SK, Therneau TM, Gertz MA, et al. Clinical course of patients with relapsed multiple myeloma. Mayo Clin Proc. 2004;79(7):867-74.

18. Gandhi UH, Cornell RF, Lakshman A, et al. Outcomes of patients with multiple myeloma refractory to CD38-targeted monoclonal antibody therapy. Leukemia. 2019;33(9):2266-75.

19. Chari A, Vogl DT, Gavriatopoulou M, et al. Oral Selinexor-Dexamethasone for Triple-Class Refractory Multiple Myeloma. N Engl J Med. 2019;381(8):727-38.

20. Lonial S, Lee HC, Badros A, et al. Belantamab mafodotin for relapsed or refractory multiple myeloma (DREAMM-2): a two-arm, randomised, open-label, phase 2 study. Lancet Oncol. 2020;21(2):207-21.

21. Lonial S, Lee HC, Badros A, et al. Longer term outcomes with single-agent belantamab mafodotin in patients with relapsed or refractory multiple myeloma: 13-month follow-up from the pivotal DREAMM-2 study. Cancer. 2021;127(22):4198-212.

22. Munshi NC, Anderson LD Jr, Shah N, et al. Idecabtagene Vicleucel in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. N Engl J Med. 2021;384(8):705-16.

23. Berdeja JG, Madduri D, Usmani SZ, et al. Ciltacabtagene autoleucel, a B-cell maturation antigen-directed chimeric antigen receptor T-cell therapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CARTITUDE-1): a phase 1b/2 open-label study. Lancet. 2021;398(10297):314-24.

24. Richardson PG, Oriol A, Larocca A, et al. Melflufen and Dexamethasone in Heavily Pretreated Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. J Clin Oncol. 2021;39(7):757-67.

25. Moreau P, Garfall AL, van de Donk NWCJ, et al. Teclistamab in relapsed or refractory multiple myeloma. N Engl J Med. 2022;387(6):495-505.

26. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Multiple Myeloma. Version 3, 2023. Available from: https://www.nccn.org/guidelines/recently-published-guidelines. Accessed: 31 May 2023.

27. Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E, et al. Multiple Myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-up. Ann Oncol. 2021;32(3):309-22.

28. Practical Guidelines for Hematological Malignancies: 2018. Japanese Society of Hematology. Available from: http://www.jshem.or.jp/gui-hemali/3_1.html. Accessed: 23 May 2023.

29. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. Lancet Oncol. 2014;15(12):e538-48.

30. Lee DW, Gardner R, Porter DL, et al. Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome. Blood. 2014;124(2):188-95.

31. Lee DW, Santomasso BD, Locke FL, et al. ASTCT consensus grading for cytokine release syndrome and neurologic toxicity associated with immune effector cells. Biology of Blood and Marrow Transplantation. 2019;25(4):625-38.

32. Jimenez-Zepeda VH, Reece DE, Trudel S, et al. Early relapse after single auto-SCT for multiple myeloma is a major predictor of survival in the era of novel agents. Bone Marrow Transplant. 2015;50(2):204-8.

33. Lopez A, Mateos MV, Oriol A, et al. Patterns of relapse and outcome of elderly multiple myeloma patients treated as front-line therapy with novel agents combinations. Leuk Res Rep. 2015;4(2):64-9.

34. Moreau P, Mateos MV, Berenson JR, et al. Once weekly versus twice weekly carfilzomib dosing in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (A.R.R.O.W.): interim analysis results of a randomised, phase 3 study. Lancet Oncol. 2018;19(7):953-64.

35. Dimopoulos MA, Dytfeld D, Grosicki S, et al. Elotuzumab plus Pomalidomide and Dexamethasone for Multiple Myeloma. N Engl J Med. 2018;379(19):1811-22.

36. Dimopoulos MA, Dytfeld D, Grosicki S, et al. Elotuzumab Plus Pomalidomide and Dexamethasone for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: Final Overall Survival Analysis From the Randomized Phase II ELOQUENT-3 Trial. J Clin Oncol. 2023;41(3):568-78.

37. Attal M, Richardson PG, Rajkumar SV, et al. Isatuximab plus pomalidomide and low-dose dexamethasone versus pomalidomide and low-dose dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (ICARIA-MM): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study. Lancet. 2019;394(10214):2096–107.

38. Richardson PG, Perrot A, San-Miguel J, et al. Isatuximab plus pomalidomide and low-dose dexamethasone versus pomalidomide and low-dose dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (ICARIA-MM): follow-up analysis of a randomised, phase 3 study. Lancet Oncol. 2022;23(3):416-27.

39. Miguel JS, Weisel K, Moreau P, et al. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2013;14(11):1055–66.

40. Dimopoulos M, Bringhen S, Anttila P, et al. Isatuximab as monotherapy and combined with dexamethasone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma. Blood. 2021;137(9):1154-65.

41. Sunami K, Suzuki K, Ri M, et al. Isatuximab monotherapy in relapsed/refractory multiple myeloma: A Japanese, multicenter, phase 1/2, safety and efficacy study. Cancer Sci. 2020;111(12):4526-39.

42. ABECMA [idecabtagene vicleucel suspension] US Prescribing Information (USPI). Available from: https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/getFile.cfm?setid=b90c1fe7-f5cc-464e-958a-af36e9c26d7c&type=pdf. Accessed: 02 Nov 2022.

43. CARVYKTI [ciltacabtagene autoleucel injection] US Prescribing Information. Available from: https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/getFile.cfm?setid=7d040b91-3fb8-41db-ba7f-60a36f06e2c2&type=pdf. Accessed: 02 Nov 2022.

44. TECVAYLI [teclistamab-cqyv] US Prescribing Information. Available from: https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/getFile.cfm?setid=54e0f974-ccee-44ea-9254-40e9883cee1e&type=pdf. Accessed: 02 Nov 2022.

45. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2020 update on diagnosis, risk-stratification and management. Am J Hematol. 2020;95(5):548-67.

46. Kumar S, Paiva B, Anderson KC, et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. Lancet Oncol. 2016;17(8):e328-e46.

47. Kumar SK, Rajkumar V, Kyle RA, et al. Multiple myeloma. Nat Rev Dis Primers. 2017;3:17046.

48. Moreau P, Kumar SK, San Miguel J, et al. Treatment of relapsed and refractory multiple myeloma: recommendations from the International Myeloma Working Group. Lancet Oncol. 2021;22(3):e105-e18.