4. 特別な試験

4.1. 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。4 つの臨床試験から得られた ADA および NAb のデータは，それぞれの CSR に記載した。エルラナタマブの免疫原性の詳細な評価は M5.3.5.3 項 ISI に記載するが，本項では 4 つの臨床試験の併合データの解析結果を記載する。

全体的に，エルラナタマブの免疫原性は，発現割合が低く，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。併合データに基づき，ADA および NAb のそれぞれの発現割合ならびに発現時期を Table 45 に示す。要約すると，免疫原性のデータは，以下に述べる 3 つの主要なグループにまとめた。IG Pool 1 は C1071001 試験の IV コホートのすべての治験参加者であり，IG Pool 2 は C1071001 試験，C1071002 試験，C1071003 試験および C1071009 試験において，76 mg までのすべての用量で SC 投与されたすべての治験参加者であり，IG Pool 3 は 1000 µg/kg または 76 mg の単剤 SC 投与に割り付けられたすべての治験参加者である。免疫原性のデータに適用した併合の方針の詳細は，M5.3.5.3 項 ISS 1.1.1.1 項に記載する。

また，当該併合データについて，日本人治験参加者の部分集団解析を実施した（M2.7.4.2.1.5.3.1 項 Table 85）。例数に限りはあるものの（n = 28），IG Pool 2 における日本人部分集団の ADA および NAb の発現割合はそれぞれ 10.7%および 0%であり，全体集団と比較しても ADA および NAb のそれぞれの発現割合に大きな差は認められなかった。

Table 45. Incidence and Onset of Anti-Drug Antibody (ADA) and Neutralizing Antibody (NAb) (Immunogenicity Analysis Set)

	IG Pool 1 (N=23)		IG Pool 2 (N=288)		IG Pool 3 (N=264)		Combined Total (IG Pool 1 + IG Pool 2) (N=311)	
	ADA	NAb	ADA	NAb	ADA	NAb	ADA	NAb
Total number of participants with >= 1 ADA or NAb result	23	23	288	287	264	263	311	310
ADA or NAb evaluable participants (N1)	22	22	262	261	240	239	284	283
Evaluable participants with pre-existing antibody, n/N1 (%)	4/22 (18.2)	0/22 (0.0)	34/262 (13.0)	8/261 (3.1)	34/240 (14.2)	8/239 (3.3)	38/284 (13.4)	8/283 (2.8)
Baseline-positive participants with non-boosted antibody response, n1/N1 (%)	4/22 (18.2)	NA	30/262 (11.5)	NA	30/240 (12.5)	NA	34/284 (12.0)	NA
Overall Incidence, n2/N1 (%)	4/22 (18.2)	3/22 (13.6)	24/262 (9.2)	11/261 (4.2)	20/240 (8.3)	10/239 (4.2)	28/284 (9.9)	14/283 (4.9)
Treatment-induced	4/22 (18.2%)	3/22 (13.6%)	20/262 (7.6%)	11/261 (4.2%)	16/240 (6.7%)	10/239 (4.2%)	24/284 (8.5%)	14/283 (4.9%)
Treatment-boosted	0/22 (0.0%)	NA	4/262 (1.5%)	NA	4/240 (1.7%)	NA	4/284 (1.4%)	NA
On-treatment	4/4 (100.0%)	3/3 (100.0%)	21/24 (87.5%)	9/11 (81.8%)	18/20 (90.0%)	8/10 (80.0%)	25/28 (89.3%)	12/14 (85.7%)
Off-treatment	0/4 (0.0%)	0/3 (0.0%)	3/24 (12.5%)	2/11 (18.2%)	2/20 (10.0%)	2/10 (20.0%)	3/28 (10.7%)	2/14 (14.3%)
Duration of Response[a] (for ADA-positive or NAb-positive participants with >=16 weeks of ADA or NAb results)								
Transient	1/1 (100.0%)	1/1 (100.0%)	2/5 (40.0%)	0/1 (0.0%)	1/4 (25.0%)	0/1 (0.0%)	3/6 (50.0%)	1/2 (50.0%)
Persistent	0/1 (0.0%)	0/1 (0.0%)	0/5 (0.0%)	0/1 (0.0%)	0/4 (0.0%)	0/1 (0.0%)	0/6 (0.0%)	0/2 (0.0%)

Table 45. Incidence and Onset of Anti-Drug Antibody (ADA) and Neutralizing Antibody (NAb) (Immunogenicity Analysis Set)

	IG Pool 1 (N=23)		IG Pool 2 (N=288)		IG Pool 3 (N=264)		Combined Total (IG Pool 1 + IG Pool 2) (N=311)	
	ADA	NAb	ADA	NAb	ADA	NAb	ADA	NAb
Indeterminate	0/1 (0.0%)	0/1 (0.0%)	3/5 (60.0%)	1/1 (100.0%)	3/4 (75.0%)	1/1 (100.0%)	3/6 (50.0%)	1/2 (50.0%)
Onset (Day)								
N2	4	3	20	11	16	10	24	14
Mean (SD)	49.3 (26.78)	70.3 (14.15)	77.9 (91.29)	54.7 (25.79)	81.9 (98.85)	55.9 (26.87)	73.1 (84.24)	58.1 (24.22)
Median (range)	52.0 (14, 79)	78.0 (54, 79)	50.5 (16, 385)	50.0 (28, 116)	56.5 (21, 385)	53.0 (28, 116)	52.0 (14, 385)	55.0 (28, 116)
(Q1,Q3)	(32.0, 66.5)	(54.0, 79.0)	(28.0, 77.5)	(28.0, 71.0)	(28.0, 77.5)	(28.0, 71.0)	(28.0, 75.0)	(43.0, 71.0)

Baseline is defined as the pre-dose measurement on [Day 1].The count for NAb-negative result includes ADA-negative result.
N=Number of participants in the immunogenicity analysis population; N1=Number of participants with >= 1 post-treatment ADA result or NAb result; n=Number of ADA or NAb evaluable participants with positive ADA or NAb at baseline; n1=Number of ADA or NAb evaluable participants with positive ADA or NAb at baseline but did not become boosted post-treatment; n2=Number of ADA-positive or NAb-positive participants (treatment-induced or treatment-boosted).
A participant is ADA (or NAb) positive if (1) baseline titer is missing or negative and participant has >= 1 post-treatment positive titer (treatment-induced), or (2) positive titer at baseline and has a >= 4-folder dilution increase in titer from baseline in >= 1 post-treatment sample (treatment-boosted). Participants who are ADA (or NAb) positive at baseline but do not become boosted post-treatment are considered as ADA (or NAb) negative.
NAb-negative participants include ADA-negative participants who are ADA negative or ADA-positive participants who tested negative in the NAb assay.
On-treatment: ADA (or NAb)-positive participants with a first positive ADA (or NAb) response detected since first dose of study drug, and up to 90 days of last dose of study drug or start of new anti-cancer therapy - 1, whichever occurs first.
Off-treatment: ADA (or NAb)-positive participants with a first positive ADA (or NAb) response detected > 90 days of last dose of study drug or start of new anti-cancer therapy - 1, whichever occurs first.
a=Only ADA-positive or NAb-positive participants with >= 16 weeks of post-treatment ADA or NAb results are included in analysis. Onset denotes time post first dose. N2=Number of ADA-positive or NAb-positive participants with treatment-induced response.
Transient: an ADA (or NAb)-positive participant with (1) a treatment-induced or treatment-boosted ADA (or NAb) sample detected only at 1 sampling time (excluding the last time point) post-treatment, or (2) treatment-induced or treatment-boosted ADA (or NAb) samples detected at >= 2 time points where the first and last positive samples (irrespective of any negative samples in between) are separated by < 16 weeks, and the participant's last sample is ADA negative (or NAb negative). Persistent: an ADA (or NAb)-positive participant with first and last positive ADA (or NAb) samples (treatment-induced or treatment-boosted) detected over a period of >= 16 weeks post-treatment, irrespective of any negative samples in between. Indeterminate: an ADA (or NAb)-positive participant who is not persistent or transient.
IG Pool 1 = All participants in the IV cohorts from C1071001; IG Pool 2 = All participants in the SC cohorts from C1071001, C1071002, C1071003, and C1071009 at all dose levels monotherapy; IG Pool 3 = All participants randomized to receive SC 1000µg/kg or 76 mg full dose (Safety Pool 3).
Data cut-off date: C1071001 - 17MAY2022, C1071002 - 27MAY2022, C1071003 - 17JUN2022, C1071009 - 17JUN2022
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adisda Table Generation: 23NOV2022 (17:27)
Output File: ./SCS/SCS/adisda_s002
Table 14.6.1.1 PF-06863135 is for Pfizer internal use.

PF-06863135＝Elranatamab

- 推奨標準用量（IG Pool 3）でのエルラナタマブに対する ADA の発現割合は低かった（8.3%，240 例中 20 例）。
- ADA 陽性であった治験参加者の多くは，治験薬投与下で発現した（6.7%，240 例中 16 例，ADA 陽性であった治験参加者 20 例中 16 例）。
- ベースライン時点で ADA 陽性であった治験参加者は 34 例（14.2%，240 例中 34 例）であったが，これら治験参加者のほとんど（30 例）では，治験薬投与による ADA 反応の増強は認められなかった。治験薬投与により ADA 反応が増強した治験参加者の割合は低く（1.7%，240 例中 4 例），ベースライン ADA 陽性は治験薬投与による増強反応とはおおむね関連がないことを示唆している。
- エルラナタマブに対する NAb の発現割合も低かった（4.2%，239 例中 10 例）。
- 抗体発現の持続期間は，一過性であると考えられた。
- 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。
- エルラナタマブを SC 投与（IGPool 2）したときの ADA および NAb の発現割合は，それぞれ 9.2%（262 例中 24 例）および 4.2%（261 例中 11 例）であった。IV 投与（IG Pool 1）したときの ADA および NAb の発現割合は，それぞれ 18.2%（22 例中 4 例）および 13.6%（22 例中 3 例）であった。IV 投与での ADA および NAb が評価可能な治験参加者数（22 例）は，SC 投与での治験参加者数（それぞれ 262 例および 261 例）と比較して少ないことを考慮すると，投与経路による免疫原性の比較には制限がある。
- エルラナタマブの IV 投与および SC 投与の併合データのいずれも，用量と ADA 発現の関係について明確な関連性は認められなかった（M5.3.5.3 項 ISI Table 1 および Table 2）。
- 推奨標準用量において（IG Pool 3），薬物濃度が異なる溶液を含んだ製剤のどちらを投与した治験参加者においても，ADA の全体的な発現割合は低く［有効成分濃度 10 mg/mL の製剤：4.3%（23 例中 1 例），有効成分濃度 40 mg/mL の製剤：8.8%（217 例中 19 例）］，NAb の発現割合も低かった［有効成分濃度 10 mg/mL の製剤：0.0%（23 例中 0 例），有効成分濃度 40 mg/mL の製剤：4.6%（216 例中 10 例）］。免疫原性の発現割合が低いことならびに ADA および NAb が評価可能な治験参加者数に偏りがあるため（有効成分濃度 10 mg/mL の製剤：23 例，有効成分濃度 40 mg/mL の製剤：それぞれ 217 例および 216 例），発現割合，発現時期ならびに持続期間についての製剤間の比較は限られており，2 製剤間での数値上の差に臨床的に意味があるとは考えられない（M2.7.1.3.3 項，M5.3.5.3 項 ISI Table 4）。

- IG Pool 1 の C4D1 の抗体価が 1400 であったことを除き，検討したすべての Pool およびすべての測定時点にわたり，抗体価の中央値はおおむね低く（300 以下），抗体価には特定の経時的な傾向は認められなかった。ベースラインで ADA 陽性を示した治験参加者について，ベースライン時点の抗体価もすべて低かった（範囲：0～300）（M5.3.5.3 項 ISI Appendix Table 4）。

- 日本人治験参加者の免疫原性は全体集団と比較して大きな違いは認められなかった。

母集団薬物動態解析および曝露-反応解析を用いて，エルラナタマブの PK，安全性および有効性に対する免疫原性の影響を検討した。4 つの臨床試験から得られたデータを併合して実施した母集団薬物動態解析により，ADA（全般的な状態およびベースラインでの状態）は，非結合型および総エルラナタマブのクリアランスに対する有意な共変量ではなく，ADA は非結合型および総エルラナタマブの曝露量に影響を及ぼさないことが示された（M5.3.3.5 項 PMAR-1353-8 項）。この結果は，C1071003 試験での結果と一致した（M5.3.5.2 項 C1071003 試験 CSR 5.3 項 Figure 5 および Figure 6）。同様に，安全性および有効性に関する曝露-反応解析により，ADA（全般的な状態およびベースラインでの状態）は，奏効が得られる確率，CRS，好中球減少症および感染症に対する有意な共変量ではなく，ADA はエルラナタマブの有効性プロファイルおよび安全性プロファイルに臨床的に意味のある影響を及ぼさないことを示唆している（M5.3.3.5 項 PMA-1354-6.2.2 項，M5.3.3.5 項 PMAR-1355-9 項，M5.3.3.5 項 PMA-1412-6.2.2 項および 6.3.2 項）。治験薬投与下でエルラナタマブに対する ADA が発現した治験参加者と発現しなかった治験参加者の間の安全性プロファイルに意味のある違いは認められなかった。

免疫原性と安全性の解析および得られたすべての結果の詳細については，ISS に示す（M5.3.5.3 項 ISS 1.1.2.2.9 項および 3.1.6.3 項）。

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 の免疫原性は，おおむね発現割合が低く，比較的早期に発現し，抗体価は低く，発現は一過性であることが特徴づけられた。ADA（全般的な状態およびベースラインでの状態）は，非結合型および総エルラナタマブのクリアランス，奏効が得られる確率，CRS，好中球減少症および感染症に対する有意な共変量ではなかった。ADA 陽性であった治験参加者の安全性データの部分集団解析でも，治験薬投与下でエルラナタマブに対する ADA を発現した治験参加者と発現しなかった治験参加者の間で，安全性プロファイルに意味のある差はないことが示された。つまり，エルラナタマブ投与による免疫原性のリスクは低く，ADA がエルラナタマブの PK，安全性および有効性に臨床的に重要な影響を及ぼすことは確認されておらず，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ついての詳細は M5.3.5.3 項 ISI に示す。

5. 付録

以下の表は，エルラナタマブの投与開始からの日数および各投与延期からの日数に応じた PK プロファイルである（3.6.4.2 項）。各シナリオの PK プロファイルには，幾何平均，幾何変動係数（CV%），中央値および 90 %予測区間が含まれる。

Table 1. Summary of PK parameters After 12/32/76 mg QW followed by Q2W since C7D1 as Reference

						AUC_{tau}		C_{max}		C_{trough}	
Cycle	Day of Cycle	Days of Study	Days Since Dose Delay	Dose (mg)	Dosing Schedule	Geomean (CV%)	Median (90% CI)	Geomean (CV%)	Median (90% CI)	Geomean (CV%)	Median (90% CI)
1	1	1	N/A	12	N/A	1369.41 (34.50)	1354.77 (819.33-2463.63)	759.99 (33.27)	744.74 (471.74-1365.53)	759.99 (33.27)	744.74 (471.74-1365.53)
1	4	4	N/A	32	N/A	9336.81 (30.42)	8961.22 (6137.12-16347.53)	3171.95 (29.40)	3026.81 (2161.43-5462.19)	3171.95 (29.40)	3026.81 (2161.43-5462.19)
1	8	8	N/A	76	QW	51766.54 (26.50)	49024.44 (37063.76-84607.91)	8216.18 (27.07)	7777.60 (6119.45-13623.94)	8216.18 (27.07)	7777.60 (6119.45-13623.94)
1	15	15	N/A	76	QW	78959.96 (25.62)	74011.16 (61393.30-127505.89)	11207.46 (27.14)	10450.43 (8341.66-18247.22)	11207.46 (27.14)	10450.43 (8341.66-18247.22)
1	22	22	N/A	76	QW	96028.77 (25.70)	89172.36 (73124.29-153481.65)	13194.28 (27.55)	12243.44 (9529.94-22229.56)	13193.61 (27.55)	12243.44 (9529.94-22229.56)
2	1	29	N/A	76	QW	107806.86 (25.98)	99870.91 (78989.04-179731.58)	14620.69 (27.92)	13504.29 (10220.13-25074.65)	14618.29 (27.91)	13504.29 (10220.13-25074.65)
2	8	36	N/A	76	QW	116484.05 (26.16)	107295.40 (83309.68-196536.48)	15697.01 (28.04)	14427.17 (10863.02-27319.85)	15694.82 (28.03)	14427.17 (10863.02-27319.85)
2	15	43	N/A	76	QW	123137.37 (26.21)	113155.94 (87979.93-209553.31)	16534.47 (28.05)	15130.43 (11600.70-28879.07)	16531.44 (28.04)	15130.43 (11600.70-28879.07)
2	22	50	N/A	76	QW	128326.70 (26.30)	117418.74 (93202.20-217611.81)	17190.96 (28.14)	15678.57 (12207.35-29772.08)	17187.62 (28.13)	15678.57 (12207.35-29772.08)
3	1	57	N/A	76	QW	132409.94 (26.45)	120688.60 (97101.99-222889.47)	17708.99 (28.31)	16110.29 (12847.09-30675.42)	17705.81 (28.29)	16110.29 (12847.09-30675.42)

4	1	85	N/A	76	QW	141928.79 (27.17)	128839.53 (105269.47-244497.14)	18922.80 (29.06)	17120.47 (13760.46-32830.95)	18918.96 (29.04)	17120.47 (13760.46-32830.95)
5	1	113	N/A	76	QW	145863.77 (27.77)	131671.42 (107725.89-246913.64)	19425.51 (29.66)	17477.24 (14048.79-33507.93)	19422.66 (29.65)	17477.24 (14048.79-33507.93)
6	1	141	N/A	76	QW	147549.08 (28.19)	132672.67 (110417.90-248481.43)	19641.91 (30.08)	17610.13 (14323.67-33987.81)	19639.37 (30.07)	17609.03 (14323.67-33980.76)
7	1	169	N/A	76	Q2W	148294.34 (28.47)	132829.54 (110519.70-249459.30)	19737.90 (30.36)	17630.15 (14326.02-34405.69)	19735.54 (30.36)	17627.14 (14326.02-34405.69)
8	1	197	N/A	76	Q2W	102140.82 (33.72)	90614.28 (68563.45-180729.29)	14308.21 (34.03)	12684.27 (9586.85-25620.58)	14308.21 (34.03)	12684.27 (9586.85-25620.58)
9	1	225	N/A	76	Q2W	89439.21 (33.34)	79189.85 (61399.83-161184.66)	12714.62 (33.61)	11246.83 (8740.67-22896.24)	12714.62 (33.61)	11246.83 (8740.67-22896.24)
13	1	337	N/A	76	Q2W	81419.02 (31.77)	72165.03 (55333.49-145052.22)	11692.99 (32.20)	10354.78 (7951.05-21001.07)	11692.99 (32.20)	10354.78 (7951.05-21001.07)
18	1	477	N/A	76	Q2W	81113.03 (31.49)	71879.26 (55161.82-144514.73)	11653.06 (31.95)	10320.52 (7928.64-21046.68)	11653.06 (31.95)	10320.52 (7928.64-21046.68)
24	1	645	N/A	76	Q2W	81100.30 (31.46)	71858.71 (55160.20-144509.18)	11651.35 (31.92)	10320.41 (7928.42-21040.06)	11651.35 (31.92)	10320.41 (7928.42-21040.06)

Table 2. Summary of PK parameters for Scenario (1) 12 mg on D1 followed by interruption

							AUC_{tau}		C_{max}		C_{trough}	
Cycle	Day of Cycle	Days of Study	Interval	Days Since Dose Delay	Dose (mg)	Dosing Schedule	Geomean (CV%)	Median (90% CI)	Geomean (CV%)	Median (90% CI)	Geomean (CV%)	Median (90% CI)
1	1	1	1-4	N/A	12	N/A	1369.41 (34.50)	1354.77 (819.33-2463.63)	759.99 (33.27)	744.74 (471.74-1365.53)	759.99 (33.27)	744.74 (471.74-1365.53)
1	4	4	4-8	3	0	N/A	3534.05 (31.83)	3433.16 (2232.96-6280.67)	923.67 (31.17)	892.83 (604.67-1642.26)	919.58 (31.27)	889.39 (601.14-1642.04)
1	8	8	8-15	7	0	N/A	5719.07 (32.24)	5594.64 (3801.78-9582.74)	919.90 (31.22)	889.39 (603.71-1642.04)	685.95 (36.62)	676.22 (416.43-1211.82)
1	15	15	15-22	14	0	N/A	3967.42 (42.49)	3967.64 (2061.23-7130.94)	685.95 (36.62)	676.22 (416.43-1211.82)	460.22 (51.80)	477.52 (190.57-880.46)
1	22	22	22-29	21	0	N/A	2677.51 (60.48)	2902.40 (956.89-5400.70)	460.22 (51.80)	477.52 (190.57-880.46)	314.79 (72.25)	351.86 (92.75-688.40)
2	1	29	29-36	28	0	N/A	1858.88 (82.32)	2103.78 (473.32-4165.98)	314.79 (72.25)	351.86 (92.75-688.40)	222.28 (95.20)	259.53 (45.06-537.67)
2	8	36	36-43	35	0	N/A	1328.86 (106.06)	1578.21 (218.70-3455.44)	222.28 (95.20)	259.53 (45.06-537.67)	160.97 (119.46)	195.07 (23.34-452.42)
2	15	43	43-50	42	0	N/A	970.54 (130.94)	1188.68 (123.52-2863.04)	160.97 (119.46)	195.07 (23.34-452.42)	118.58 (144.87)	149.81 (13.00-362.85)
2	22	50	50-57	49	0	N/A	718.83 (157.24)	921.09 (68.57-2346.90)	118.58 (144.87)	149.81 (13.00-362.85)	88.30 (172.25)	114.71 (7.08-309.06)
3	1	57	57-64	56	0	N/A	536.98 (186.10)	703.87 (37.77-2034.37)	88.30 (172.25)	114.71 (7.08-309.06)	66.17 (203.00)	88.80 (4.18-270.50)

3	8	64	64-71	63	0	N/A	403.18 (219.01)	547.96 (23.23-1750.70)	66.17 (203.00)	88.80 (4.18-270.50)	49.77 (238.65)	68.54 (2.53-229.73)
3	15	71	71-78	70	0	N/A	303.65 (257.57)	424.70 (13.84-1480.82)	49.77 (238.65)	68.54 (2.53-229.73)	37.53 (280.88)	53.30 (1.52-194.91)
3	22	78	78-85	77	0	N/A	229.11 (303.61)	326.57 (8.34-1261.96)	37.53 (280.88)	53.30 (1.52-194.91)	28.34 (331.74)	40.95 (0.91-169.15)
4	1	85	85-92	84	0	N/A	173.06 (359.40)	252.76 (5.01-1112.96)	28.34 (331.74)	40.95 (0.91-169.15)	21.41 (393.79)	31.53 (0.55-145.89)
4	15	99	99-106	98	0	N/A	98.92 (512.78)	152.52 (1.80-790.24)	16.19 (470.38)	24.47 (0.33-122.30)	12.24 (565.92)	19.27 (0.19-104.33)
5	1	113	113-120	112	0	N/A	56.60 (753.89)	93.91 (0.61-582.38)	9.26 (686.28)	15.09 (0.11-89.39)	7.01 (839.34)	11.86 (0.07-75.37)
6	1	141	141-148	140	0	N/A	18.54 (1813.90)	34.95 (0.07-316.51)	3.03 (1622.31)	5.63 (0.01-48.34)	2.30 (2060.11)	4.38 (0.01-42.23)

Table 3. Summary of PK parameters for Scenario (3) 12mg D1 and 32 mg D4 followed by interruption

							AUC_{tau}		C_{max}		C_{trough}	
Cycle	Day of Cycle	Days of Study	Interval	Days Since Dose Delay	Dose (mg)	Dosing Schedule	Geomean (CV%)	Median (90% CI)	Geomean (CV%)	Median (90% CI)	Geomean (CV%)	Median (90% CI)
1	1	1	1-4	N/A	12	N/A	1369.41 (34.50)	1354.77 (819.33-2463.63)	759.99 (33.27)	744.74 (471.74-1365.53)	759.99 (33.27)	744.74 (471.74-1365.53)
1	4	4	4-7	N/A	32	N/A	6267.01 (30.90)	6062.25 (4123.29-11111.27)	2938.20 (29.84)	2803.47 (1952.56-5034.24)	2938.20 (29.84)	2803.47 (1952.56-5034.24)
1	7	7	7-11	3	0	N/A	12844.72 (29.20)	12270.87 (8701.45-21438.51)	3258.79 (29.32)	3091.49 (2258.92-5681.94)	3227.14 (29.40)	3062.39 (2247.63-5388.47)
1	11	11	11-18	7	0	N/A	19624.73 (31.42)	18909.83 (13568.86-33341.96)	3227.15 (29.40)	3062.39 (2247.63-5388.47)	2321.86 (36.39)	2279.50 (1421.74-4125.67)
1	18	18	18-25	14	0	N/A	13394.17 (42.22)	13317.28 (6976.37-24832.07)	2321.86 (36.39)	2279.50 (1421.74-4125.67)	1554.47 (51.08)	1581.05 (677.90-3017.90)
1	25	25	25-32	21	0	N/A	9072.53 (59.17)	9437.66 (3288.17-18411.28)	1554.47 (51.08)	1581.05 (677.90-3017.90)	1071.82 (70.05)	1152.39 (323.65-2259.55)
2	4	32	32-39	28	0	N/A	6359.04 (79.32)	6974.46 (1668.81-14373.91)	1071.82 (70.05)	1152.39 (323.65-2259.55)	764.64 (91.07)	864.83 (159.60-1856.00)
2	11	39	39-46	35	0	N/A	4592.31 (100.97)	5325.90 (821.10-11977.04)	764.64 (91.07)	864.83 (159.60-1856.00)	559.10 (113.08)	665.24 (83.92-1572.66)
2	18	46	46-53	42	0	N/A	3384.46 (123.45)	4047.57 (442.78-10139.96)	559.10 (113.08)	665.24 (83.92-1572.66)	415.29 (135.96)	502.05 (46.57-1302.09)
2	25	53	53-60	49	0	N/A	2525.87 (147.08)	3075.41 (247.04-8404.32)	415.29 (135.96)	502.05 (46.57-1302.09)	311.37 (160.50)	392.95 (26.16-1106.96)

3	4	60	60-67	56	0	N/A	1899.01 (172.89)	2429.10 (142.33-7219.76)	311.37 (160.50)	392.95 (26.16-1106.96)	234.71 (187.94)	304.58 (15.87-937.33)
3	11	67	67-74	63	0	N/A	1433.69 (202.16)	1879.63 (88.59-5975.09)	234.71 (187.94)	304.58 (15.87-937.33)	177.46 (219.53)	235.01 (9.75-798.90)
3	18	74	74-81	70	0	N/A	1084.94 (236.21)	1462.90 (52.96-5171.86)	177.46 (219.53)	235.01 (9.75-798.90)	134.40 (256.67)	184.45 (5.74-681.68)
3	25	81	81-88	77	0	N/A	822.09 (276.54)	1147.65 (31.30-4506.10)	134.40 (256.67)	184.45 (5.74-681.68)	101.89 (301.02)	145.53 (3.41-607.26)
4	4	88	88-95	84	0	N/A	623.35 (325.00)	900.48 (18.61-3978.89)	101.89 (301.02)	145.53 (3.41-607.26)	77.27 (354.66)	111.63 (2.03-522.35)
4	18	102	102-109	98	0	N/A	358.67 (456.37)	538.21 (6.64-2841.44)	58.62 (420.28)	86.98 (1.21-438.04)	44.47 (501.38)	67.91 (0.73-365.01)
5	4	116	116-123	112	0	N/A	206.38 (659.03)	331.86 (2.42-1942.36)	33.73 (602.58)	53.34 (0.44-302.98)	25.58 (730.03)	41.93 (0.27-257.31)
6	4	144	144-151	140	0	N/A	68.23 (1521.64)	125.20 (0.33-1053.43)	11.16 (1368.02)	20.27 (0.06-161.67)	8.46 (1718.04)	15.84 (0.04-139.84)

Table 4. Summary of PK parameters for Scenario (4) 12/32 and 76 QW on C1D8 followed by interruption

							AUC_{tau}		C_{max}		C_{trough}	
Cycle	Day of Cycle	Days of Study	Interval	Days Since Dose Delay	Dose (mg)	Dosing Schedule	Geomean (CV%)	Median (90% CI)	Geomean (CV%)	Median (90% CI)	Geomean (CV%)	Median (90% CI)
1	1	1	1-4	N/A	12	N/A	1369.41 (34.50)	1354.77 (819.33-2463.63)	759.99 (33.27)	744.74 (471.74-1365.53)	759.99 (33.27)	744.74 (471.74-1365.53)
1	4	4	4-8	N/A	32	N/A	9336.81 (30.42)	8961.22 (6137.12-16347.53)	3171.95 (29.40)	3026.81 (2161.43-5462.19)	3171.95 (29.40)	3026.81 (2161.43-5462.19)
1	8	8	8-15	N/A	76	QW	51766.54 (26.50)	49024.44 (37063.76-84607.91)	8216.18 (27.07)	7777.60 (6119.45-13623.94)	8216.18 (27.07)	7777.60 (6119.45-13623.94)
1	15	15	15-22	7	0	N/A	49278.16 (29.63)	46468.26 (35232.74-83880.96)	8216.18 (27.07)	7777.60 (6119.45-13623.94)	5785.29 (34.61)	5510.86 (3656.59-10372.56)
1	22	22	22-29	14	0	N/A	33365.11 (40.04)	32073.74 (18194.71-64190.20)	5785.29 (34.61)	5510.86 (3656.59-10372.56)	3882.23 (48.00)	3777.11 (1869.35-7665.82)
2	1	29	29-36	21	0	N/A	22760.83 (55.17)	22308.48 (8599.25-45787.72)	3882.23 (48.00)	3777.11 (1869.35-7665.82)	2706.23 (64.64)	2709.63 (868.47-5751.89)
2	8	36	36-43	28	0	N/A	16152.90 (72.66)	16463.31 (4495.20-36109.75)	2706.23 (64.64)	2709.63 (868.47-5751.89)	1956.22 (82.68)	2042.31 (467.13-4536.58)
2	15	43	43-50	35	0	N/A	11817.85 (91.06)	12643.14 (2362.77-29610.25)	1956.22 (82.68)	2042.31 (467.13-4536.58)	1448.22 (101.17)	1584.14 (237.39-3850.96)
2	22	50	50-57	42	0	N/A	8811.97 (109.82)	9754.73 (1260.52-24522.57)	1448.22 (101.17)	1584.14 (237.39-3850.96)	1087.32 (120.12)	1230.44 (134.13-3337.49)
3	1	57	57-64	49	0	N/A	6642.57 (129.31)	7599.50 (723.07-21477.82)	1087.32 (120.12)	1230.44 (134.13-3337.49)	822.73 (140.30)	960.09 (77.97-2849.96)

3	8	64	64-71	56	0	N/A	5036.86 (150.46)	6002.94 (422.92-18300.25)	822.73 (140.30)	960.09 (77.97-2849.96)	625.09 (162.68)	757.06 (45.89-2361.45)
3	15	71	71-78	63	0	N/A	3831.10 (174.23)	4721.34 (250.92-14985.47)	625.09 (162.68)	757.06 (45.89-2361.45)	475.93 (188.21)	596.83 (27.45-1965.75)
3	22	78	78-85	70	0	N/A	2918.50 (201.61)	3685.27 (150.92-12668.58)	475.93 (188.21)	596.83 (27.45-1965.75)	362.73 (217.90)	463.43 (16.60-1664.68)
4	1	85	85-92	77	0	N/A	2224.83 (233.66)	2870.23 (91.58-10937.65)	362.73 (217.90)	463.43 (16.60-1664.68)	276.57 (252.90)	363.03 (10.11-1486.14)
4	8	92	92-99	84	0	N/A	1696.39 (271.67)	2260.68 (55.90-9592.97)	276.57 (252.90)	363.03 (10.11-1486.14)	210.88 (294.70)	286.41 (6.18-1259.62)
4	22	106	106-113	98	0	N/A	985.88 (372.59)	1400.58 (21.02-6878.86)	160.76 (345.12)	226.21 (3.79-1066.66)	122.52 (406.57)	176.76 (2.33-903.26)
5	8	120	120-127	112	0	N/A	572.27 (523.90)	871.62 (7.87-4969.04)	93.35 (482.16)	139.47 (1.43-768.49)	71.10 (575.98)	110.46 (0.87-662.80)
6	8	148	148-155	140	0	N/A	192.00 (1137.48)	333.40 (1.07-2540.55)	31.34 (1030.59)	53.48 (0.19-394.43)	23.84 (1273.05)	42.23 (0.12-333.28)

Table 5. Summary of PK parameters for Scenario (5) 12/32 and 76 QW on C1D15 followed by interruption

							AUC_{tau}		C_{max}		C_{trough}	
Cycle	Day of Cycle	Days of Study	Interval	Days Since Dose Delay	Dose (mg)	Dosing Schedule	Geomean (CV%)	Median (90% CI)	Geomean (CV%)	Median (90% CI)	Geomean (CV%)	Median (90% CI)
1	1	1	1-4	N/A	12	N/A	1369.41 (34.50)	1354.77 (819.33-2463.63)	759.99 (33.27)	744.74 (471.74-1365.53)	759.99 (33.27)	744.74 (471.74-1365.53)
1	4	4	4-8	N/A	32	N/A	9336.81 (30.42)	8961.22 (6137.12-16347.53)	3171.95 (29.40)	3026.81 (2161.43-5462.19)	3171.95 (29.40)	3026.81 (2161.43-5462.19)
1	8	8	8-15	N/A	76	QW	51766.54 (26.50)	49024.44 (37063.76-84607.91)	8216.18 (27.07)	7777.60 (6119.45-13623.94)	8216.18 (27.07)	7777.60 (6119.45-13623.94)
1	15	15	15-22	N/A	76	QW	78959.96 (25.62)	74011.16 (61393.30-127505.89)	11207.46 (27.14)	10450.43 (8341.66-18247.22)	11207.46 (27.14)	10450.43 (8341.66-18247.22)
1	22	22	22-29	7	0	N/A	66344.75 (30.53)	62137.58 (45247.59-116370.08)	11207.46 (27.14)	10450.43 (8341.66-18247.22)	7775.94 (36.03)	7322.65 (4659.17-14662.04)
2	1	29	29-36	14	0	N/A	45186.05 (41.56)	42543.60 (24164.52-86676.63)	7775.94 (36.03)	7322.65 (4659.17-14662.04)	5313.75 (49.22)	5051.61 (2310.43-10526.57)
2	8	36	36-43	21	0	N/A	31446.39 (55.95)	30238.90 (11392.39-64825.23)	5313.75 (49.22)	5051.61 (2310.43-10526.57)	3778.00 (64.62)	3702.50 (1182.50-8425.47)
2	15	43	43-50	28	0	N/A	22723.32 (71.89)	22616.38 (6151.46-51897.54)	3778.00 (64.62)	3702.50 (1182.50-8425.47)	2774.43 (80.79)	2824.48 (676.53-6483.59)
2	22	50	50-57	35	0	N/A	16858.71 (88.25)	17518.86 (3739.89-41437.71)	2774.43 (80.79)	2824.48 (676.53-6483.59)	2078.61 (97.11)	2181.06 (386.37-5444.78)
3	1	57	57-64	42	0	N/A	12703.64 (104.78)	13518.14 (2026.61-35918.79)	2078.61 (97.11)	2181.06 (386.37-5444.78)	1574.76 (113.86)	1707.57 (211.79-4763.81)

3	8	64	64-71	56	0	N/A	9653.47 (122.06)	10596.81 (1180.02-30910.93)	1574.76 (113.86)	1707.57 (211.79-4763.81)	1199.97 (131.82)	1342.45 (127.62-3995.33)
3	22	78	71-78	63	0	N/A	5633.22 (162.12)	6692.55 (414.52-22160.86)	916.96 (151.80)	1071.91 (75.74-3406.38)	701.57 (174.55)	842.46 (45.62-2848.99)
4	1	85	85-92	70	0	N/A	4311.02 (186.47)	5228.40 (252.42-18014.74)	701.57 (174.55)	842.46 (45.62-2848.99)	537.00 (200.89)	658.27 (27.95-2338.50)
4	8	92	92-99	77	0	N/A	3299.76 (214.84)	4067.45 (154.68-15365.90)	537.00 (200.89)	658.27 (27.95-2338.50)	411.01 (231.80)	514.27 (17.13-2094.16)
4	15	99	99-106	84	0	N/A	2525.31 (248.31)	3208.58 (93.97-13994.13)	411.01 (231.80)	514.27 (17.13-2094.16)	314.50 (268.47)	406.56 (10.26-1875.17)
5	1	113	113-120	98	0	N/A	1477.34 (336.22)	2015.23 (33.60-10300.49)	240.55 (312.40)	322.68 (6.14-1593.27)	183.90 (365.55)	255.42 (3.67-1356.13)
5	15	127	127-134	112	0	N/A	862.55 (466.07)	1261.25 (12.05-7465.10)	140.52 (430.43)	201.77 (2.20-1154.50)	107.31 (510.32)	159.03 (1.32-988.41)
6	15	155	155-162	140	0	N/A	292.26 (978.95)	481.36 (1.60-3811.09)	47.66 (890.67)	77.83 (0.29-591.68)	36.33 (1090.38)	60.87 (0.18-499.79)

Table 6. Summary of PK parameters for Scenario (6) 12/32 and 76 QW on C1D22 followed by interruption

							AUC_{tau}		C_{max}		C_{trough}	
Cycle	Day of Cycle	Days of Study	Interval	Days Since Dose Delay	Dose (mg)	Dosing Schedule	Geomean (CV%)	Median (90% CI)	Geomean (CV%)	Median (90% CI)	Geomean (CV%)	Median (90% CI)
1	1	1	1-4	N/A	12	N/A	1369.41 (34.50)	1354.77 (819.33-2463.63)	759.99 (33.27)	744.74 (471.74-1365.53)	759.99 (33.27)	744.74 (471.74-1365.53)
1	4	4	4-8	N/A	32	N/A	9336.81 (30.42)	8961.22 (6137.12-16347.53)	3171.95 (29.40)	3026.81 (2161.43-5462.19)	3171.95 (29.40)	3026.81 (2161.43-5462.19)
1	8	8	8-15	N/A	76	QW	51766.54 (26.50)	49024.44 (37063.76-84607.91)	8216.18 (27.07)	7777.60 (6119.45-13623.94)	8216.18 (27.07)	7777.60 (6119.45-13623.94)
1	15	15	15-22	N/A	76	QW	78959.96 (25.62)	74011.16 (61393.30-127505.89)	11207.46 (27.14)	10450.43 (8341.66-18247.22)	11207.46 (27.14)	10450.43 (8341.66-18247.22)
1	22	22	22-29	N/A	76	QW	96028.77 (25.70)	89172.36 (73124.29-153481.65)	13194.28 (27.55)	12243.44 (9529.94-22229.56)	13193.61 (27.55)	12243.44 (9529.94-22229.56)
2	1	29	29-36	7	0	N/A	78112.51 (31.26)	72062.72 (52422.58-139430.85)	13193.61 (27.55)	12243.44 (9529.94-22229.56)	9201.27 (36.86)	8503.90 (5291.02-16913.39)
2	8	36	36-43	14	0	N/A	53856.15 (42.33)	49957.45 (26726.06-102807.82)	9201.27 (36.86)	8503.90 (5291.02-16913.39)	6388.28 (49.68)	5999.21 (2702.01-12858.26)
2	15	43	43-50	21	0	N/A	38062.35 (56.07)	36143.77 (14274.07-79062.56)	6388.28 (49.68)	5999.21 (2702.01-12858.26)	4605.96 (64.15)	4448.54 (1451.31-10016.27)
2	22	50	50-57	28	0	N/A	27844.11 (70.91)	27382.13 (7728.79-62717.09)	4605.96 (64.15)	4448.54 (1451.31-10016.27)	3417.58 (79.06)	3419.93 (837.75-7992.20)
3	1	57	57-64	35	0	N/A	20843.10 (85.93)	21130.08 (4588.54-51810.97)	3417.58 (79.06)	3419.93 (837.75-7992.20)	2579.60 (94.03)	2646.58 (501.57-6883.03)

3	15	71	71-78	42	0	N/A	12071.43 (117.18)	12931.31 (1686.36-37931.20)	1965.08 (109.53)	2083.16 (304.88-5966.27)	1503.84 (126.27)	1649.61 (185.39-4988.73)
3	22	78	78-85	56	0	N/A	9248.36 (134.76)	10323.13 (1004.71-32898.33)	1503.84 (126.27)	1649.61 (185.39-4988.73)	1153.26 (144.91)	1315.64 (108.09-4363.29)
4	1	85	85-92	63	0	N/A	7095.39 (154.54)	8168.77 (587.81-27919.88)	1153.26 (144.91)	1315.64 (108.09-4363.29)	885.08 (166.10)	1031.35 (65.60-3588.09)
4	8	92	92-99	70	0	N/A	5445.74 (177.18)	6438.95 (366.31-22753.41)	885.08 (166.10)	1031.35 (65.60-3588.09)	679.30 (190.56)	810.09 (41.02-2936.37)
4	15	99	99-106	77	0	N/A	4179.10 (203.48)	5048.94 (229.54-19001.63)	679.30 (190.56)	810.09 (41.02-2936.37)	521.21 (219.14)	636.15 (25.76-2589.24)
4	22	106	106-113	84	0	N/A	3205.81 (234.37)	3965.49 (144.36-17321.46)	521.21 (219.14)	636.15 (25.76-2589.24)	399.72 (252.91)	502.32 (16.19-2367.29)
5	8	120	120-127	98	0	N/A	1883.36 (314.95)	2497.30 (54.30-13211.58)	306.37 (293.18)	399.17 (9.94-2043.50)	234.68 (341.67)	317.02 (5.91-1739.45)
5	22	134	134-141	112	0	N/A	1103.70 (432.80)	1558.17 (19.36-9583.11)	179.65 (400.56)	250.72 (3.51-1480.91)	137.44 (472.71)	197.41 (2.16-1256.98)
6	22	162	162-169	140	0	N/A	376.34 (890.55)	602.30 (2.59-4878.96)	61.32 (812.37)	96.77 (0.47-757.46)	46.81 (988.94)	76.03 (0.28-639.84)

Table 7. Summary of PK parameters for Scenario (7) 12/32 and 76 QW on C2D1 followed by interruption

							AUC_{tau}		C_{max}		C_{trough}	
Cycle	Day of Cycle	Days of Study	Interval	Days Since Dose Delay	Dose (mg)	Dosing Schedule	Geomean (CV%)	Median (90% CI)	Geomean (CV%)	Median (90% CI)	Geomean (CV%)	Median (90% CI)
1	1	1	1-4	N/A	12	N/A	1369.41 (34.50)	1354.77 (819.33-2463.63)	759.99 (33.27)	744.74 (471.74-1365.53)	759.99 (33.27)	744.74 (471.74-1365.53)
1	4	4	4-8	N/A	32	N/A	9336.81 (30.42)	8961.22 (6137.12-16347.53)	3171.95 (29.40)	3026.81 (2161.43-5462.19)	3171.95 (29.40)	3026.81 (2161.43-5462.19)
1	8	8	8-15	N/A	76	QW	51766.54 (26.50)	49024.44 (37063.76-84607.91)	8216.18 (27.07)	7777.60 (6119.45-13623.94)	8216.18 (27.07)	7777.60 (6119.45-13623.94)
1	15	15	15-22	N/A	76	QW	78959.96 (25.62)	74011.16 (61393.30-127505.89)	11207.46 (27.14)	10450.43 (8341.66-18247.22)	11207.46 (27.14)	10450.43 (8341.66-18247.22)
1	22	22	22-29	N/A	76	QW	96028.77 (25.70)	89172.36 (73124.29-153481.65)	13194.28 (27.55)	12243.44 (9529.94-22229.56)	13193.61 (27.55)	12243.44 (9529.94-22229.56)
2	1	29	29-35	N/A	76	QW	107806.86 (25.98)	99870.91 (78989.04-179731.58)	14620.69 (27.92)	13504.29 (10220.13-25074.65)	14618.29 (27.91)	13504.29 (10220.13-25074.65)
2	8	36	36-43	7	0	N/A	86764.63 (31.75)	80024.30 (55856.42-156552.15)	14618.29 (27.91)	13504.29 (10220.13-25074.65)	10273.49 (37.34)	9472.75 (5957.58-19210.92)
2	15	43	43-50	14	0	N/A	60469.60 (42.72)	55877.88 (31242.89-117655.09)	10273.49 (37.34)	9472.75 (5957.58-19210.92)	7218.57 (49.82)	6716.69 (3376.69-14506.67)
2	22	50	50-57	21	0	N/A	43216.59 (55.94)	40707.04 (17428.45-89574.96)	7218.57 (49.82)	6716.69 (3376.69-14506.67)	5256.17 (63.54)	5034.66 (1846.78-11558.91)
3	1	57	57-64	28	0	N/A	31886.12 (69.91)	30938.66 (10167.34-72129.88)	5256.17 (63.54)	5034.66 (1846.78-11558.91)	3927.73 (77.50)	3876.99 (1094.02-9380.74)

3	8	64	64-71	35	0	N/A	24012.98 (83.96)	24057.74 (5841.71-61187.26)	3927.73 (77.50)	3876.99 (1094.02-9380.74)	2979.31 (91.57)	3030.45 (638.28-8156.05)
3	15	71	71-78	42	0	N/A	18289.72 (98.31)	18882.72 (3522.97-52562.36)	2979.31 (91.57)	3030.45 (638.28-8156.05)	2277.68 (106.28)	2379.82 (381.71-6909.51)
3	22	78	78-85	49	0	N/A	14010.73 (113.58)	14832.15 (2073.04-44603.67)	2277.68 (106.28)	2379.82 (381.71-6909.51)	1747.92 (122.25)	1887.54 (221.28-5936.97)
4	1	85	85-92	56	0	N/A	10761.56 (130.36)	11825.25 (1207.74-38176.21)	1747.92 (122.25)	1887.54 (221.28-5936.97)	1343.57 (140.04)	1501.61 (133.94-4936.82)
4	8	92	92-99	63	0	N/A	8274.40 (149.23)	9349.45 (743.06-32096.41)	1343.57 (140.04)	1501.61 (133.94-4936.82)	1033.24 (160.24)	1183.33 (82.54-4203.40)
4	15	99	99-106	70	0	N/A	6362.99 (170.78)	7383.60 (458.39-26668.99)	1033.24 (160.24)	1183.33 (82.54-4203.40)	794.47 (183.48)	930.66 (50.98-3468.18)
4	22	106	106-113	77	0	N/A	4891.58 (195.73)	5781.41 (283.32-22304.58)	794.47 (183.48)	930.66 (50.98-3468.18)	610.60 (210.55)	730.58 (31.53-3014.49)
5	1	113	113-120	84	0	N/A	3758.39 (224.95)	4558.27 (175.36-20188.64)	610.60 (210.55)	730.58 (31.53-3014.49)	468.99 (242.43)	578.12 (19.53-2759.97)
5	15	127	127-134	98	0	N/A	2214.36 (300.76)	2862.36 (67.25-15675.15)	359.98 (280.33)	458.13 (12.10-2424.47)	276.12 (325.80)	362.70 (7.46-2063.88)
6	1	141	141-148	112	0	N/A	1301.00 (410.87)	1800.80 (25.53-11348.88)	211.64 (380.82)	288.22 (4.59-1757.22)	162.11 (448.00)	228.08 (2.86-1488.20)
7	1	169	169-176	140	0	N/A	445.57 (833.48)	692.61 (3.73-5776.80)	72.57 (761.69)	111.41 (0.67-896.84)	55.45 (923.63)	87.88 (0.41-757.59)

Table 8. Summary of PK parameters for Scenario (8) 12/32 and 76 QW on C2D8 followed by interruption

							AUC_{tau}		C_{max}		C_{trough}	
Cycle	Day of Cycle	Days of Study	Interval	Days Since Dose Delay	Dose (mg)	Dosing Schedule	Geomean (CV%)	Median (90% CI)	Geomean (CV%)	Median (90% CI)	Geomean (CV%)	Median (90% CI)
1	1	1	1-4	N/A	12	N/A	1369.41 (34.50)	1354.77 (819.33-2463.63)	759.99 (33.27)	744.74 (471.74-1365.53)	759.99 (33.27)	744.74 (471.74-1365.53)
1	4	4	4-8	N/A	32	N/A	9336.81 (30.42)	8961.22 (6137.12-16347.53)	3171.95 (29.40)	3026.81 (2161.43-5462.19)	3171.95 (29.40)	3026.81 (2161.43-5462.19)
1	8	8	8-15	N/A	76	QW	51766.54 (26.50)	49024.44 (37063.76-84607.91)	8216.18 (27.07)	7777.60 (6119.45-13623.94)	8216.18 (27.07)	7777.60 (6119.45-13623.94)
1	15	15	15-22	N/A	76	QW	78959.96 (25.62)	74011.16 (61393.30-127505.89)	11207.46 (27.14)	10450.43 (8341.66-18247.22)	11207.46 (27.14)	10450.43 (8341.66-18247.22)
1	22	22	22-29	N/A	76	QW	96028.77 (25.70)	89172.36 (73124.29-153481.65)	13194.28 (27.55)	12243.44 (9529.94-22229.56)	13193.61 (27.55)	12243.44 (9529.94-22229.56)
2	1	29	29-36	N/A	76	QW	107806.86 (25.98)	99870.91 (78989.04-179731.58)	14620.69 (27.92)	13504.29 (10220.13-25074.65)	14618.29 (27.91)	13504.29 (10220.13-25074.65)
2	8	36	36-43	N/A	76	QW	116484.05 (26.16)	107295.40 (83309.68-196536.48)	15697.01 (28.04)	14427.17 (10863.02-27319.85)	15694.82 (28.03)	14427.17 (10863.02-27319.85)
2	15	43	43-50	7	0	N/A	93398.35 (31.90)	85620.90 (60206.62-163009.30)	15694.82 (28.03)	14427.17 (10863.02-27319.85)	11106.02 (37.42)	10187.84 (6567.24-20929.68)
2	22	50	50-57	14	0	N/A	65643.18 (42.71)	60272.44 (35602.44-126274.65)	11106.02 (37.42)	10187.84 (6567.24-20929.68)	7872.67 (49.56)	7299.84 (3669.16-15997.47)

3	1	57	57-64	21	0	N/A	47296.47 (55.44)	44276.01 (19865.25-100080.52)	7872.67 (49.56)	7299.84 (3669.16-15997.47)	5773.34 (62.63)	5474.90 (2083.99-12501.77)
3	8	64	64-71	28	0	N/A	35111.83 (68.68)	33776.29 (11446.97-79426.04)	5773.34 (62.63)	5474.90 (2083.99-12501.77)	4336.14 (75.84)	4242.43 (1235.24-10373.77)
3	15	71	71-78	35	0	N/A	26555.77 (82.02)	26320.05 (6641.17-67575.00)	4336.14 (75.84)	4242.43 (1235.24-10373.77)	3300.53 (89.28)	3317.40 (742.50-8977.44)
3	22	78	78-85	42	0	N/A	20286.57 (95.78)	20692.02 (4075.46-58370.96)	3300.53 (89.28)	3317.40 (742.50-8977.44)	2529.54 (103.46)	2610.51 (431.70-7740.76)
4	1	85	85-92	49	0	N/A	15574.78 (110.52)	16306.53 (2317.44-50470.66)	2529.54 (103.46)	2610.51 (431.70-7740.76)	1944.98 (118.89)	2072.29 (248.18-6570.05)
4	8	92	92-99	56	0	N/A	11984.40 (126.74)	12933.79 (1340.67-42190.01)	1944.98 (118.89)	2072.29 (248.18-6570.05)	1497.52 (136.08)	1640.82 (147.76-5515.01)
4	15	99	99-106	63	0	N/A	9229.01 (144.94)	10241.24 (813.05-35399.34)	1497.52 (136.08)	1640.82 (147.76-5515.01)	1153.33 (155.54)	1295.93 (90.43-4652.86)
4	22	106	106-113	70	0	N/A	7107.05 (165.69)	8102.28 (503.43-29980.29)	1153.33 (155.54)	1295.93 (90.43-4652.86)	887.99 (177.88)	1023.73 (56.18-3915.92)
5	1	113	113-120	77	0	N/A	5470.60 (189.65)	6367.72 (313.44-25187.98)	887.99 (177.88)	1023.73 (56.18-3915.92)	683.31 (203.85)	805.35 (35.06-3380.47)
5	8	120	120-127	84	0	N/A	4208.25 (217.62)	4992.89 (195.31-22667.20)	683.31 (203.85)	805.35 (35.06-3380.47)	525.44 (234.33)	633.61 (21.76-3099.54)
5	22	134	134-141	98	0	N/A	2484.72 (289.92)	3152.27 (75.17-17761.50)	403.74 (270.47)	504.72 (13.50-2745.10)	309.99 (313.72)	399.13 (8.38-2338.66)
6	8	148	148-155	112	0	N/A	1462.64 (394.35)	1978.93 (28.97-12831.40)	237.83 (365.91)	316.87 (5.20-1989.49)	182.34 (429.44)	251.86 (3.23-1682.63)
7	8	176	176-183	140	0	N/A	502.58 (791.52)	767.17 (4.45-6531.85)	81.83 (724.34)	123.31 (0.79-1014.06)	62.57 (875.76)	97.33 (0.50-857.85)

Table 9. Summary of PK parameters for Scenario (9) 12/32 and 76 QW on C7D1 followed by interruption

							AUC_{tau}		C_{max}		C_{trough}	
Cycle	Day of Cycle	Days of Study	Interval	Days Since Dose Delay	Dose (mg)	Dosing Schedule	Geomean (CV%)	Median (90% CI)	Geomean (CV%)	Median (90% CI)	Geomean (CV%)	Median (90% CI)
1	1	1	1-4	N/A	12	N/A	1369.41 (34.50)	1354.77 (819.33-2463.63)	759.99 (33.27)	744.74 (471.74-1365.53)	759.99 (33.27)	744.74 (471.74-1365.53)
1	4	4	4-8	N/A	32	N/A	9336.81 (30.42)	8961.22 (6137.12-16347.53)	3171.95 (29.40)	3026.81 (2161.43-5462.19)	3171.95 (29.40)	3026.81 (2161.43-5462.19)
1	8	8	8-15	N/A	76	QW	51766.54 (26.50)	49024.44 (37063.76-84607.91)	8216.18 (27.07)	7777.60 (6119.45-13623.94)	8216.18 (27.07)	7777.60 (6119.45-13623.94)
1	15	15	15-22	N/A	76	QW	78959.96 (25.62)	74011.16 (61393.30-127505.89)	11207.46 (27.14)	10450.43 (8341.66-18247.22)	11207.46 (27.14)	10450.43 (8341.66-18247.22)
1	22	22	22-29	N/A	76	QW	96028.77 (25.70)	89172.36 (73124.29-153481.65)	13194.28 (27.55)	12243.44 (9529.94-22229.56)	13193.61 (27.55)	12243.44 (9529.94-22229.56)
2	1	29	29-36	N/A	76	QW	107806.86 (25.98)	99870.91 (78989.04-179731.58)	14620.69 (27.92)	13504.29 (10220.13-25074.65)	14618.29 (27.91)	13504.29 (10220.13-25074.65)
3	1	57	57-64	N/A	76	QW	132409.94 (26.45)	120688.60 (97101.99-222889.47)	17708.99 (28.31)	16110.29 (12847.09-30675.42)	17705.81 (28.29)	16110.29 (12847.09-30675.42)
4	1	85	85-92	N/A	76	QW	141928.79 (27.17)	128839.53 (105269.47-244497.14)	18922.80 (29.06)	17120.47 (13760.46-32830.95)	18918.96 (29.04)	17120.47 (13760.46-32830.95)
5	1	113	113-120	N/A	76	QW	145863.77 (27.77)	131671.42 (107725.89-246913.64)	19425.51 (29.66)	17477.24 (14048.79-33507.93)	19422.66 (29.65)	17477.24 (14048.79-33507.93)
6	1	141	141-148	N/A	76	QW	147549.08 (28.19)	132672.67 (110417.90-248481.43)	19641.91 (30.08)	17610.13 (14323.67-33987.81)	19639.37 (30.07)	17609.03 (14323.67-33980.76)

7	1	169	169-176	N/A	76	Q2W	148294.34 (28.47)	132829.54 (110519.70-249459.30)	19737.90 (30.36)	17630.15 (14326.02-34405.69)	19735.54 (30.36)	17627.14 (14326.02-34405.69)
7	8	176	176-183	7	0	N/A	118712.04 (34.34)	105614.01 (82425.45-216291.35)	19735.54 (30.36)	17627.14 (14326.02-34405.69)	14330.49 (39.66)	12714.39 (9416.09-27125.63)
7	15	183	183-190	14	0	N/A	85850.34 (44.80)	76380.33 (52814.17-170913.63)	14330.49 (39.66)	12714.39 (9416.09-27125.63)	10445.07 (51.21)	9352.98 (5818.58-22720.75)
7	22	190	190-197	21	0	N/A	63406.82 (56.81)	57240.48 (30667.24-149454.83)	10445.07 (51.21)	9352.98 (5818.58-22720.75)	7822.20 (63.50)	7126.42 (3217.48-20350.34)
8	1	197	197-204	28	0	N/A	47926.47 (69.23)	44054.78 (17141.71-133259.53)	7822.20 (63.50)	7126.42 (3217.48-20350.34)	5962.90 (75.93)	5547.94 (1877.87-17202.81)
8	8	204	204-211	35	0	N/A	36709.53 (81.80)	34521.31 (10421.80-109687.62)	5962.90 (75.93)	5547.94 (1877.87-17202.81)	4586.52 (88.66)	4356.62 (1157.13-14265.82)
8	15	211	211-218	42	0	N/A	28298.76 (94.86)	27174.19 (6422.02-91957.55)	4586.52 (88.66)	4356.62 (1157.13-14265.82)	3542.45 (102.14)	3443.53 (713.84-12349.95)
8	22	218	218-225	47	0	N/A	21877.48 (108.85)	21497.30 (3968.55-79525.06)	3542.45 (102.14)	3443.53 (713.84-12349.95)	2740.76 (116.78)	2724.13 (427.93-10321.67)
9	1	225	225-232	56	0	N/A	16931.32 (124.21)	17001.91 (2319.00-66240.21)	2740.76 (116.78)	2724.13 (427.93-10321.67)	2121.50 (133.01)	2154.72 (250.84-8743.71)
9	8	232	232-239	63	0	N/A	13104.84 (141.36)	13464.18 (1364.18-56643.83)	2121.50 (133.01)	2154.72 (250.84-8743.71)	1641.78 (151.29)	1707.15 (148.08-7538.41)
9	15	239	239-246	70	0	N/A	10138.65 (160.80)	10661.76 (806.92-49773.12)	1641.78 (151.29)	1707.15 (148.08-7538.41)	1269.72 (172.16)	1351.87 (87.79-6661.96)
9	22	246	246-253	77	0	N/A	7837.84 (183.12)	8444.84 (490.39-43743.82)	1269.72 (172.16)	1351.87 (87.79-6661.96)	981.11 (196.27)	1070.42 (54.91-5853.12)
10	1	253	253-260	84	0	N/A	6053.53 (209.02)	6691.80 (307.10-38086.61)	981.11 (196.27)	1070.42 (54.91-5853.12)	757.37 (224.41)	848.41 (34.43-5032.46)
10	22	274	274-281	98	0	N/A	2772.80 (318.27)	3332.15 (76.11-22947.82)	450.01 (297.00)	533.12 (13.59-3580.92)	346.39 (344.28)	423.48 (8.55-2993.21)

11	1	281	281-288	112	0	N/A	2133.46 (369.94)	2648.74 (47.88-19208.95)	346.39 (344.28)	423.48 (8.55-2993.21)	266.40 (401.45)	336.33 (5.38-2530.95)
12	1	309	309-316	140	0	N/A	741.61 (721.60)	1043.16 (7.52-10214.49)	120.59 (662.75)	166.94 (1.34-1571.21)	92.45 (795.04)	132.21 (0.84-1352.73)

Table 10. Summary of PK parameters for Scenario (10) 12/32 and 76 Q2W on C13D1 followed by interruption

							AUC_{tau}		C_{max}		C_{trough}	
Cycle	Day of Cycle	Days of Study	Interval	Days Since Dose Delay	Dose (mg)	Dosing Schedule	Geomean (CV%)	Median (90% CI)	Geomean (CV%)	Median (90% CI)	Geomean (CV%)	Median (90% CI)
1	1	1	1-4	N/A	12	N/A	1369.41 (34.50)	1354.77 (819.33-2463.63)	759.99 (33.27)	744.74 (471.74-1365.53)	759.99 (33.27)	744.74 (471.74-1365.53)
1	4	4	4-8	N/A	32	N/A	9336.81 (30.42)	8961.22 (6137.12-16347.53)	3171.95 (29.40)	3026.81 (2161.43-5462.19)	3171.95 (29.40)	3026.81 (2161.43-5462.19)
1	8	8	8-15	N/A	76	QW	51766.54 (26.50)	49024.44 (37063.76-84607.91)	8216.18 (27.07)	7777.60 (6119.45-13623.94)	8216.18 (27.07)	7777.60 (6119.45-13623.94)
1	15	15	15-22	N/A	76	QW	78959.96 (25.62)	74011.16 (61393.30-127505.89)	11207.46 (27.14)	10450.43 (8341.66-18247.22)	11207.46 (27.14)	10450.43 (8341.66-18247.22)
1	22	22	22-29	N/A	76	QW	96028.77 (25.70)	89172.36 (73124.29-153481.65)	13194.28 (27.55)	12243.44 (9529.94-22229.56)	13193.61 (27.55)	12243.44 (9529.94-22229.56)
2	1	29	29-35	N/A	76	QW	107806.86 (25.98)	99870.91 (78989.04-179731.58)	14620.69 (27.92)	13504.29 (10220.13-25074.65)	14618.29 (27.91)	13504.29 (10220.13-25074.65)
3	1	57	57-64	N/A	76	QW	132409.94 (26.45)	120688.60 (97101.99-222889.47)	17708.99 (28.31)	16110.29 (12847.09-30675.42)	17705.81 (28.29)	16110.29 (12847.09-30675.42)
4	1	85	85-92	N/A	76	QW	141928.79 (27.17)	128839.53 (105269.47-244497.14)	18922.80 (29.06)	17120.47 (13760.46-32830.95)	18918.96 (29.04)	17120.47 (13760.46-32830.95)
5	1	113	113-120	N/A	76	QW	145863.77 (27.77)	131671.42 (107725.89-246913.64)	19425.51 (29.66)	17477.24 (14048.79-33507.93)	19422.66 (29.65)	17477.24 (14048.79-33507.93)
6	1	141	141-148	N/A	76	QW	147549.08 (28.19)	132672.67 (110417.90-248481.43)	19641.91 (30.08)	17610.13 (14323.67-33987.81)	19639.37 (30.07)	17609.03 (14323.67-33980.76)

7	1	169	169-176	N/A	76	Q2W	148294.34 (28.47)	132829.54 (110519.70-249459.30)	19737.90 (30.36)	17630.15 (14326.02-34405.69)	19735.54 (30.36)	17627.14 (14326.02-34405.69)
8	1	197	197-204	N/A	76	Q2W	102140.82 (33.72)	90614.28 (68563.45-180729.29)	14308.21 (34.03)	12684.27 (9586.85-25620.58)	14308.21 (34.03)	12684.27 (9586.85-25620.58)
9	1	225	225-232	N/A	76	Q2W	89439.21 (33.34)	79189.85 (61399.83-161184.66)	12714.62 (33.61)	11246.83 (8740.67-22896.24)	12714.62 (33.61)	11246.83 (8740.67-22896.24)
10	1	253	253-260	N/A	76	Q2W	84566.86 (32.74)	74722.05 (58001.17-151042.85)	12095.81 (33.07)	10692.94 (8293.97-21808.77)	12095.81 (33.07)	10692.94 (8293.97-21808.77)
11	1	281	281-288	N/A	76	Q2W	82599.33 (32.28)	73098.24 (56282.86-147199.12)	11844.70 (32.65)	10480.69 (8072.99-21387.42)	11844.70 (32.65)	10480.69 (8072.99-21387.42)
12	1	309	309-316	N/A	76	Q2W	81776.67 (31.96)	72457.78 (55601.19-146176.32)	11739.15 (32.37)	10393.56 (7985.60-20947.02)	11739.15 (32.37)	10393.56 (7985.60-20947.02)
13	1	337	337-344	N/A	76	Q2W	81419.02 (31.77)	72165.03 (55333.49-145052.22)	11692.99 (32.20)	10354.78 (7951.05-21001.07)	11692.99 (32.20)	10354.78 (7951.05-21001.07)
13	8	344	344-351	7	0	N/A	70764.75 (36.41)	62454.68 (45730.74-134019.89)	11692.99 (32.20)	10354.78 (7951.05-21001.07)	8516.34 (42.36)	7470.00 (5063.06-16892.58)
13	22	358	358-365	14	0	N/A	36635.43 (62.61)	32795.05 (13547.30-93021.04)	6087.52 (55.90)	5400.75 (2565.32-14421.08)	4478.04 (70.84)	4065.28 (1424.09-12335.64)
14	1	365	365-372	21	0	N/A	27260.48 (77.83)	25072.29 (7598.55-78775.79)	4478.04 (70.84)	4065.28 (1424.09-12335.64)	3369.51 (86.12)	3149.18 (805.04-10030.94)
14	8	372	372-379	28	0	N/A	20652.72 (93.26)	19578.18 (4331.08-64644.59)	3369.51 (86.12)	3149.18 (805.04-10030.94)	2568.96 (101.65)	2471.09 (465.84-8667.99)
14	15	379	379-386	35	0	N/A	15801.88 (109.14)	15333.52 (2533.61-54942.57)	2568.96 (101.65)	2471.09 (465.84-8667.99)	1971.86 (117.98)	1942.16 (275.77-7084.50)
14	22	386	386-393	42	0	N/A	12149.41 (126.12)	12115.66 (1512.25-45211.58)	1971.86 (117.98)	1942.16 (275.77-7084.50)	1518.30 (135.76)	1535.93 (166.05-6040.19)
15	1	393	393-400	56	0	N/A	9361.15 (144.82)	9595.41 (916.05-39612.65)	1518.30 (135.76)	1535.93 (166.05-6040.19)	1170.49 (155.61)	1215.07 (101.07-5297.89)

15	8	400	400-407	63	0	N/A	7217.76 (165.88)	7577.07 (558.66-34775.93)	1170.49 (155.61)	1215.07 (101.07-5297.89)	902.54 (178.19)	961.06 (61.86-4651.70)
15	22	414	414-421	70	0	N/A	4288.46 (218.03)	4747.18 (212.23-26279.24)	695.71 (204.25)	759.53 (38.15-4072.43)	535.99 (234.71)	602.55 (23.66-3452.99)
16	1	421	421-428	84	0	N/A	3302.82 (250.95)	3764.46 (131.83-22282.54)	535.99 (234.71)	602.55 (23.66-3452.99)	412.65 (270.69)	478.48 (14.72-2927.91)
16	22	442	442-449	98	0	N/A	1502.24 (393.34)	1883.56 (30.98-13110.36)	244.04 (365.24)	301.62 (5.64-2045.84)	187.47 (427.93)	238.94 (3.46-1711.93)
17	1	449	449-456	112	0	N/A	1153.57 (462.25)	1492.71 (19.36-11114.41)	187.47 (427.93)	238.94 (3.46-1711.93)	143.90 (504.68)	189.46 (2.16-1490.93)
18	1	477	477-484	140	0	N/A	398.42 (947.65)	586.64 (2.89-6010.75)	64.83 (864.92)	94.03 (0.51-926.75)	49.63 (1051.58)	74.18 (0.33-800.66)

Table 11. Summary of PK parameters for Scenario (11) 12/32 and 76 Q2W on C24D1 followed by interruption

							AUC_{tau}		C_{max}		C_{trough}	
Cycle	Day of Cycle	Days of Study	Interval	Days Since Dose Delay	Dose (mg)	Dosing Schedule	Geomean (CV%)	Median (90% CI)	Geomean (CV%)	Median (90% CI)	Geomean (CV%)	Median (90% CI)
1	1	1	1-4	N/A	12	N/A	1369.41 (34.50)	1354.77 (819.33-2463.63)	759.99 (33.27)	744.74 (471.74-1365.53)	759.99 (33.27)	744.74 (471.74-1365.53)
1	4	4	4-8	N/A	32	N/A	9336.81 (30.42)	8961.22 (6137.12-16347.53)	3171.95 (29.40)	3026.81 (2161.43-5462.19)	3171.95 (29.40)	3026.81 (2161.43-5462.19)
1	8	8	8-15	N/A	76	QW	51766.54 (26.50)	49024.44 (37063.76-84607.91)	8216.18 (27.07)	7777.60 (6119.45-13623.94)	8216.18 (27.07)	7777.60 (6119.45-13623.94)
1	15	15	15-22	N/A	76	QW	78959.96 (25.62)	74011.16 (61393.30-127505.89)	11207.46 (27.14)	10450.43 (8341.66-18247.22)	11207.46 (27.14)	10450.43 (8341.66-18247.22)
1	22	22	22-29	N/A	76	QW	96028.77 (25.70)	89172.36 (73124.29-153481.65)	13194.28 (27.55)	12243.44 (9529.94-22229.56)	13193.61 (27.55)	12243.44 (9529.94-22229.56)
2	1	29	29-35	N/A	76	QW	107806.86 (25.98)	99870.91 (78989.04-179731.58)	14620.69 (27.92)	13504.29 (10220.13-25074.65)	14618.29 (27.91)	13504.29 (10220.13-25074.65)
3	1	57	57-64	N/A	76	QW	132409.94 (26.45)	120688.60 (97101.99-222889.47)	17708.99 (28.31)	16110.29 (12847.09-30675.42)	17705.81 (28.29)	16110.29 (12847.09-30675.42)
4	1	85	85-92	N/A	76	QW	141928.79 (27.17)	128839.53 (105269.47-244497.14)	18922.80 (29.06)	17120.47 (13760.46-32830.95)	18918.96 (29.04)	17120.47 (13760.46-32830.95)
5	1	113	113-120	N/A	76	QW	145863.77 (27.77)	131671.42 (107725.89-246913.64)	19425.51 (29.66)	17477.24 (14048.79-33507.93)	19422.66 (29.65)	17477.24 (14048.79-33507.93)
6	1	141	141-148	N/A	76	QW	147549.08 (28.19)	132672.67 (110417.90-248481.43)	19641.91 (30.08)	17610.13 (14323.67-33987.81)	19639.37 (30.07)	17609.03 (14323.67-33980.76)

7	1	169	169-176	N/A	76	Q2W	148294.34 (28.47)	132829.54 (110519.70-249459.30)	19737.90 (30.36)	17630.15 (14326.02-34405.69)	19735.54 (30.36)	17627.14 (14326.02-34405.69)
8	1	197	197-204	N/A	76	Q2W	102140.82 (33.72)	90614.28 (68563.45-180729.29)	14308.21 (34.03)	12684.27 (9586.85-25620.58)	14308.21 (34.03)	12684.27 (9586.85-25620.58)
9	1	225	225-232	N/A	76	Q2W	89439.21 (33.34)	79189.85 (61399.83-161184.66)	12714.62 (33.61)	11246.83 (8740.67-22896.24)	12714.62 (33.61)	11246.83 (8740.67-22896.24)
10	1	253	253-260	N/A	76	Q2W	84566.86 (32.74)	74722.05 (58001.17-151042.85)	12095.81 (33.07)	10692.94 (8293.97-21808.77)	12095.81 (33.07)	10692.94 (8293.97-21808.77)
11	1	281	281-288	N/A	76	Q2W	82599.33 (32.28)	73098.24 (56282.86-147199.12)	11844.70 (32.65)	10480.69 (8072.99-21387.42)	11844.70 (32.65)	10480.69 (8072.99-21387.42)
12	1	309	309-316	N/A	76	Q2W	81776.67 (31.96)	72457.78 (55601.19-146176.32)	11739.15 (32.37)	10393.56 (7985.60-20947.02)	11739.15 (32.37)	10393.56 (7985.60-20947.02)
13	1	337	337-344	N/A	76	Q2W	81419.02 (31.77)	72165.03 (55333.49-145052.22)	11692.99 (32.20)	10354.78 (7951.05-21001.07)	11692.99 (32.20)	10354.78 (7951.05-21001.07)
24	1	645	645-652	N/A	76	Q2W	81100.30 (31.46)	71858.71 (55160.20-144509.18)	11651.35 (31.92)	10320.41 (7928.42-21040.06)	11651.35 (31.92)	10320.41 (7928.42-21040.06)
24	8	652	652-659	7	0	N/A	70511.01 (36.13)	62096.64 (45589.77-132400.98)	11651.35 (31.92)	10320.41 (7928.42-21040.06)	8485.21 (42.07)	7448.91 (5060.43-16848.02)
24	15	659	659-666	14	0	N/A	50386.16 (47.99)	44380.49 (25696.84-106843.62)	8485.21 (42.07)	7448.91 (5060.43-16848.02)	6064.30 (55.61)	5387.33 (2563.24-14101.15)
24	22	666	666-673	21	0	N/A	36493.50 (62.32)	32706.02 (13534.92-91932.82)	6064.30 (55.61)	5387.33 (2563.24-14101.15)	4460.39 (70.55)	4054.50 (1422.62-12158.14)
25	1	673	673-680	28	0	N/A	27151.97 (77.55)	25005.34 (7574.00-76985.09)	4460.39 (70.55)	4054.50 (1422.62-12158.14)	3355.96 (85.84)	3140.50 (802.18-9979.26)
25	8	680	680-687	35	0	N/A	20569.20 (92.98)	19524.97 (4314.78-64252.09)	3355.96 (85.84)	3140.50 (802.18-9979.26)	2558.51 (101.38)	2464.23 (463.98-8609.03)
25	15	687	687-694	42	0	N/A	15737.51 (108.86)	15292.73 (2523.11-54567.52)	2558.51 (101.38)	2464.23 (463.98-8609.03)	1963.81 (117.69)	1937.02 (274.59-7035.97)

25	22	694	694-701	49	0	N/A	15737.51 (108.86)	15292.73 (2523.11-54567.52)	2558.51 (101.38)	2464.23 (463.98-8609.03)	1963.81 (117.69)	1937.02 (274.59-7035.97)
26	1	701	701-708	56	0	N/A	9322.98 (144.49)	9570.55 (911.12-38559.85)	1512.11 (135.45)	1531.33 (165.31-5880.21)	1165.72 (155.27)	1211.52 (100.32-5152.54)
26	8	708	708-715	63	0	N/A	7188.41 (165.52)	7552.81 (554.48-33812.95)	1165.72 (155.27)	1211.52 (100.32-5152.54)	898.88 (177.80)	958.18 (61.40-4522.61)
26	15	715	715-722	70	0	N/A	5542.23 (189.61)	5984.56 (340.66-29678.95)	898.88 (177.80)	958.18 (61.40-4522.61)	692.90 (203.82)	756.91 (37.87-3968.88)
26	22	722	722-729	77	0	N/A	4271.17 (217.57)	4732.55 (210.68-25893.91)	692.90 (203.82)	756.91 (37.87-3968.88)	533.83 (234.22)	600.65 (23.49-3402.33)
27	1	729	729-736	84	0	N/A	3289.58 (250.43)	3752.87 (130.89-21955.57)	533.83 (234.22)	600.65 (23.49-3402.33)	411.00 (270.13)	476.97 (14.62-2884.93)
27	15	743	743-750	98	0	N/A	1947.11 (336.10)	2369.87 (49.45-15526.75)	316.20 (312.95)	379.10 (8.99-2423.10)	243.08 (364.48)	300.77 (5.54-2025.06)
28	1	757	757-764	112	0	N/A	1149.07 (461.28)	1488.65 (19.28-11054.81)	186.73 (427.04)	238.27 (3.46-1698.24)	143.34 (503.61)	188.92 (2.15-1482.70)
29	1	785	785-792	140	0	N/A	396.92 (945.57)	584.99 (2.89-5978.34)	64.58 (863.04)	93.77 (0.51-915.69)	49.45 (1049.26)	73.97 (0.33-796.19)

Table	Pfizer internal repository ID:
1	CP1:FI-41878252
2	CP1:FI-41864248
3	CP1:FI-41864379
4	CP1:FI-41864401
5	CP1:FI-41864423
6	CP1:FI-41864541
7	CP1:FI-41864540
8	CP1:FI-41864460
9	CP1:FI-41864472
10	CP1:FI-41864486
11	CP1:FI-41864515

6. 引用文献

1. Garnett C, Bonate PL, Dang Q, et al. Scientific white paper on concentration-QTc modeling. J Pharmacokinet Pharmacodyn. 2018;45(3):383-97.

2. Betts A, Haddish-Berhane N, Shah DK, et al. A Translational Quantitative Systems Pharmacology Model for CD3 Bispecific Molecules: Application to Quantify T Cell-Mediated Tumor Cell Killing by P-Cadherin LP DART®. AAPS J. 2019;21(4):66.

3. Chen X, Kamperschroer C, Wong G, et al. A Modeling Framework to Characterize Cytokine Release upon T-Cell-Engaging Bispecific Antibody Treatment: Methodology and Opportunities. Clin Transl Sci. 2019;12(6):600-8.

4. Shankar G, Arkin S, Cocea L, et al. Assessment and reporting of the clinical immunogenicity of therapeutic proteins and peptides-harmonized terminology and tactical recommendations. AAPS J. 2014;16(4):658-73.

5. Lobo ED, Hansen RJ, Balthasar JP. Antibody pharmacokinetics and pharmacodynamics. J Pharm Sci. 2004;93(11):2645-68.

6. Mascelli MA, Zhou H, Sweet R, et al. Molecular, biologic, and pharmacokinetic properties of monoclonal antibodies: impact of these parameters on early clinical development. J Clin Pharmacol. 2007;47(5):553-65.

7. Vugmeyster Y, Xu X, Theil FP, et al. Pharmacokinetics and toxicology of therapeutic proteins: Advances and challenges. World J Biol Chem. 2012;3(4):73-92.

8. Hayashi N, Tsukamoto Y, Sallas WM, et al. A mechanism-based binding model for the population pharmacokinetics and pharmacodynamics of omalizumab. Br J Clin Pharmacol. 2007;63(5):548-61.

TABLE OF CONTENTS

LIST OF TABLES 3
LIST OF FIGURES 4
略号および用語の定義一覧 5
1. 背景および概観 7
1.1. 試験の選択および併合解析 9
1.2. 解析計画の概要 11
1.3. 試験デザイン 12
1.3.1. C1071003 試験 12
1.3.2. C1071003 試験以外の試験 15
1.3.2.1. C1071001 試験 15
1.3.2.2. C1071009 試験 16
1.4. 患者の適格性 18
1.4.1. 人口統計学的特性 18
1.4.2. 診断および主要な組み入れ基準 18
1.5. 有効性評価項目および尺度 19
1.5.1. 抗腫瘍効果の評価 19
1.5.2. 新型コロナウイルス感染症の有効性評価への影響 20
2. 個々の試験結果の要約 20
2.1. C1071003 試験 20
2.2. C1071001 試験 23
2.3. C1071009 試験 23
3. 全試験を通しての結果の比較と解析 24
3.1. 試験対象集団 24
3.1.1. C1071003 試験コホート A 24
3.1.1.1. 治験参加者の内訳 24
3.1.1.2. 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 26
3.1.2. C1071003 試験コホート B 33
3.1.3. C1071001 試験パート 2A（治療歴に BCMA 標的治療がない治験参加者） 34
3.1.3.1. 治験参加者の内訳 34

3.1.3.2. 人口統計学的特性およびベースライン特性および抗悪性腫瘍薬による前治療 34
3.1.4. C1071009 試験パート 1（治療歴に BCMA 標的治療がない治験参加者） 35
3.1.4.1. 治験参加者の内訳 35
3.1.4.2. 人口統計学的特性およびベースライン特性および抗悪性腫瘍薬による前治療 35
3.2. 全有効性試験の結果の比較検討 35
3.2.1. C1071003 試験コホート A 35
3.2.1.1. 主要評価項目：BICR 評価による奏効率（IMWG 規準） 36
3.2.1.2. 副次評価項目 37
3.2.1.3. 週 1 回投与から 2 週に 1 回投与への投与間隔の変更 44
3.2.1.4. 探索的評価項目 44
3.2.2. C1071003 試験コホート B 45
3.2.3. その他の試験 46
3.2.3.1. C1071001 試験パート 2A 46
3.2.3.2. C1071009 試験パート 1 47
3.2.4. 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） 48
3.2.5. プログラム判定を用いた奏効率（C1071003 試験） 49
3.3. 部分集団における結果の比較 50
3.3.1. C1071003 試験の部分集団 50
3.3.2. 日本人部分解析集団（C1071003 試験） 51
3.3.2.1. 治験参加者の内訳 52
3.3.2.2. 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 53
3.3.2.3. 主要評価項目：BICR 評価による奏効率（IMWG 規準） 60
3.3.2.4. 副次評価項目 62
4. 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 69
4.1. 用法・用量の設定根拠 69
4.1.1. エルラナタマブの 2 段階プライミング投与レジメン（12 mg/32 mg）の設定 69
4.1.2. 臨床推奨用法・用量の設定 69
4.1.2.1. 曝露に対する体重の影響 70
4.1.2.2. 曝露 - 反応解析 70

4.1.3. 臨床推奨用量投与時の有効性 71
4.1.4. 臨床推奨用量投与時の安全性 71
4.1.5. 奏効が認められた場合に，投与間隔を 2 週間間隔とすることの妥当性 72
5. 効果の持続および耐薬性 72
6. 要約および結論 73
7. 参考文献 75
8. 付録 75

LIST OF TABLES

Table 1. 臨床的有効性の解析に含めたエルラナタマブの臨床試験 9
Table 2. Overview of Efficacy Summaries and Analyses 11
Table 3. Summary of Best Overall Response by BICR (Safety Analysis Set) (Protocol C1071003) 21
Table 4. Disposition Events Summary - End of Treatment (Safety Analysis Set) (Protocol C1071003) 25
Table 5. Disposition Events Summary - End of Study (Safety Analysis Set) (Protocol C1071003) 25
Table 6. Demographic Characteristics (Safety Analysis Set) (Protocol C1071003) 27
Table 7. Baseline Characteristics (Safety Analysis Set) (Protocol C1071003) 28
Table 8. Prior Anticancer Therapy (Safety Analysis Set) (Protocol C1071003) 31
Table 9. Summary of Best Overall Response by BICR - Cohort A (Safety Analysis Set) (Protocol C1071003) 36
Table 10. Time to Response by BICR - Cohort A (Responders in the Safety Analysis Set) (Protocol C1071003) 41
Table 11. Summary of Best Overall Response by Investigator (All Participants as Treated) 48
Table 12. Disposition Events Summary - End of Treatment (Safety Analysis Set) (Japanese) (Protocol C1071003) 52
Table 13. Disposition Events Summary - End of Study (Safety Analysis Set) (Japanese) (Protocol C1071003) 53
Table 14. Demographic Characteristics (Safety Analysis Set) (Japanese) (Protocol C1071003) 54
Table 15. Baseline Characteristics (Safety Analysis Set) (Japanese) (Protocol C1071003) 55
Table 16. Prior Anticancer Therapy (Safety Analysis Set) (Japanese) (Protocol C1071003) 58
Table 17. Summary of Best Overall Response by BICR (Safety Analysis Set) (Japanese) (Protocol C1071003) 60

Table 18. Summary of Best Overall Response by Investigator (Safety Analysis Set) (Japanese) (Protocol C1071003) 62
Table 19. Summary of Duration of Response (DOR) by BICR (Responders in the Safety Analysis Set) (Japanese) (Protocol C1071003) 64
Table 20. Time to Response by BICR (Responders in the Safety Analysis Set) (Japanese) (Protocol C1071003) 66
Table 21. Progression-free Survival by BICR (Safety Analysis Set) (Japanese) (Protocol C1071003) 67

LIST OF FIGURES

Figure 1. C1071003 試験の試験デザイン 14
Figure 2. C1071001 試験の試験デザイン 16
Figure 3. C1071009 試験の試験デザイン 18
Figure 4. Duration of Response by BICR - Cohort A (Responders in the Safety Analysis Set) – Kaplan Meier Plot (Protocol C1071003) 39
Figure 5. Duration of Response by BICR - Cohort A – Swimmer Plot (Responders in Safety Analysis Set) (Protocol C1071003) 40
Figure 6. Progression-Free Survival by BICR - Cohort A - Kaplan Meier Plot (Safety Analysis Set) (Protocol C1071003) 43
Figure 7. Forest Plot – Objective Response Rate by BICR in Subsets (Cohort A) (Safety Analyses Set) (Protocol C1071003) 51

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
AST	aspartate aminotransferase：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
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
BsAb	bispecific antibody：二重特異性抗体
CAR	chimeric antigen receptor：キメラ抗原受容体
CI	confidence interval：信頼区間
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
CxDy	Cycle x Day y：第 x サイクル y 日目
DL	dose level：用量レベル
DOCR	duration of complete response：完全奏効期間
DOR	duration of response：奏効期間
DOSD	durable stable disease：安定期間
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
EOT	end of treatment：投与終了
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
IAP	Integrated Analysis Plan
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
ISI	Integrated Summary of Immunogenicity
IV	intravenous：静脈内または静脈内投与
MAD	maximum administered dose：最大投与量
MM	multiple myeloma：多発性骨髄腫
MR	minimal response：最小奏効
MRD	minimal residual disease：微小残存病変
MTD	maximum tolerated dose：最大耐量
NE	not evaluable：評価不能，not estimable：推定不能
ORR	objective response rate：奏効率
OS	overall survival：全生存期間

略号・用語	省略していない表現または用語の定義
PD	progressive disease：疾患進行
PEP	protein electrophoresis：タンパク電気泳動法
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
PR	partial response：部分奏効
PRO	patient reported outcome：患者報告アウトカム
PS	performance status：パフォーマンスステータス
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
QoL	quality of life：生活の質
QSP	quantitative systems pharmacology：定量的システム薬理学
QTcF	QT corrected using Fridericia′s formula：Fridericia 補正式を用いて補正した QT
QW/Q1W	once every week：週 1 回
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
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
SPEP	serum protein electrophoresis：血清タンパク電気泳動法
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. 背景および概観

エルラナタマブは，B 細胞成熟抗原（BCMA）および CD3 に対するヘテロ二量体ヒト化完全長免疫グロブリン（Ig）G2 kappa 型の二重特異性モノクローナル抗体である。本 2.7.3 項では，本申請で提出する成人の再発または難治性多発性骨髄腫（RRMM）患者を対象とした臨床試験［主要な試験として C1071003 試験（コホート A），他に C1071003 試験（コホート B），C1071001 試験（パート 2A）および C1071009 試験（パート 1）］の主要評価項目および重要な副次評価項目ならびに適切な部分集団解析で示されたエルラナタマブの全般的な有効性を要約して示す。各試験の試験デザインの詳細は 1.3 項に示す。

本 2.7.3 項で示した解析対象集団は，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，これを有効性評価項目および治験参加者の特性を評価するための主要な解析対象集団とした。

臨床的有効性の主要な estimand は，主要な試験である C1071003 試験コホート A およびコホート B それぞれにおける，International Myeloma Working Group（IMWG）規準に従った独立中央判定（BICR）評価による奏効率（ORR）でのエルラナタマブの治療効果である。Estimand の詳細は M5.3.5.2 項 C1071003 試験治験実施計画書 3 項に記載した。

臨床開発計画の概要

エルラナタマブの臨床開発計画の要約は M2.5.1.5 項に示す。また，本申請で提出するエルラナタマブの臨床試験の一覧を M5.2 項に示す。

臨床薬理の概要

RRMM 患者を対象とした安全性および有効性を評価する臨床試験 4 試験（C1071001 試験，C1071002 試験，C1071003 試験および C1071009 試験）から，エルラナタマブの臨床薬理学的特性［薬物動態（PK），薬力学および免疫原性］が示されている。PK および薬力学特性の詳細は M2.7.2 項に要約して示す。エルラナタマブの免疫原性の詳細については M5.3.5.3 項 Integrated Summary of Immunogenicity（ISI）に示す。

非結合型エルラナタマブおよび総エルラナタマブ［非結合型および可溶性 BCMA（sBCMA）との結合型の和］の PK の特徴を理解するため，ならびにエルラナタマブへの曝露における内因性および外因性共変量の影響を評価するために，標的介在性薬物消失モデルを用いた母集団 PK 解析を実施した（M2.7.2.3.3 項）。エルラナタマブ（非結合型および総エルラナタマブ）への曝露と奏効との相関関係ならびにエルラナタマブへの曝露とサイトカイン放出症候群（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 延長を含む特定の安全性評価項目との相関関係について，これらの試験を対象として評価した。母集団 PK 解析，曝露 - 反応（有効性および安全性）解析の結果は，それぞれ M2.7.2.3.3 項および M2.7.2.3.4 項に示す。

臨床薬理における解析結果は，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。

エルラナタマブの推奨用法・用量を以下に示す。

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 回皮下（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。

前投与薬の投与に加え，エルラナタマブ 12 mg および 32 mg を投与する 2 段階プライミング投与レジメンは，安全性，有効性，PK，薬力学（サイトカインデータを含む）および曝露 - 反応解析で示されたとおり，最適な投与方法である（M2.7.2.3.6.1 項）。

2 段階プライミング投与レジメンに続き投与する第 2 相臨床推奨用量（RP2D）である標準投与量 76 mg 週 1 回（QW）投与の妥当性は，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）解析から支持されている。有効性に関する曝露 - 反応解析において，非結合型および総エルラナタマブのいずれも曝露量が高いほど奏効が得られる確率が高くなることが明らかになった。総エルラナタマブの PK についてのロジスティック回帰解析では，ベースラインの sBCMA 濃度と奏効は反比例する（sBCMA 濃度がより高いほど奏効が得られる確率が低い）ことが示された。sBCMA が高い（100 ng/mL 超）治験参加者では非結合型エルラナタマブの曝露量が低かったことから，sBCMA は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）として働くことが示唆された。したがって，sBCMA は腫瘍量の代替指標であるか，BCMA を標的とした薬剤のデコイとして作用するか，あるいはその両方の可能性があり，ベースラインの sBCMA の影響を上回るほどの高いエルラナタマブの曝露量が必要であることが示された。76 mg QW 投与は検討した中で最も高い用量または用量強度であり，ベースライン時の sBCMA を考慮しても最も高い非結合型エルラナタマブの曝露量が得られる用量である。76 mg QW 投与は奏効が得られる確率が最大となる一方で，安全性には影響しない。メカニスティックな QSP モデルに基づいたシミュレーションからは，76 mg より低い用量に対する 76 mg QW 投与レジメンの有効性に対する優越性が示され，特に sBCMA が高い患者での優越性が示された（M2.7.2.3.6.2 項および M2.7.2.3.5.1 項）。

奏効が認められた治験参加者における 24 週間後の QW 投与から 2 週に 1 回（Q2W）投与への投与間隔の変更は，以下のことから支持される（M2.7.2.3.6.3 項および M2.7.2.3.5.2 項）。

a. C1071003 試験および C1071001 試験において Q2W で投与したとき，奏効の持続およびより深い奏効が認められた

b. 長期的な sBCMA データから，奏効が認められた治験参加者の大部分で非結合型 sBCMA 濃度の速やかかつ大幅な低下が認められた

c. 曝露および／または Q2W 投与への投与間隔の変更と奏効期間（DOR）との間に関連性はなかった

d. メカニスティックな QSP モデルに基づいたシミュレーションで，奏効が認められた治験参加者において，24 週間後に Q2W 投与へ投与間隔を変更した場合，QW 投与を継続した場合と比較して奏効の持続が同様であることが示された

全体として，エルラナタマブの臨床薬理データは申請効能・効果に対するエルラナタマブの用法・用量が適切であることを示している。

エルラナタマブを投与したときの抗薬物抗体（ADA）の影響については，臨床開発の期間に十分な理解が得られた（M5.3.5.3 項 ISI）。概して，ADA 産生の特徴は，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。エルラナタマブに対する中和抗体の発現割合は低かった。母集団 PK 解析および曝露 - 反応解析から，ADA は奏効，CRS，好中球減少症または感染症に対する有意な共変量ではないことが示され，ADA はエルラナタマブの有効性および安全性プロファイルに臨床的に重要な影響を及ぼさないことが示唆された（M5.3.5.3 項 ISI）。

1.1. 試験の選択および併合解析

本 2.7.3 項では，Table 1 に記載するすべての単剤投与コホートまたは単剤投与試験の有効性データを有効性の解析に含め，試験ごとに示す。有効性データは標準投与量 76 mg QW 投与レジメンに割り当てられた治験参加者について示す。

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。

Table 1.　臨床的有効性の解析に含めたエルラナタマブの臨床試験

項目	C1071001 試験	C1071003 試験	C1071009 試験
本臨床的有効性で提示する治験参加者数［ ］内は日本人治験参加者数 [a]	計15例（パート2A） • 治療歴に BCMA 標的治療がない治験参加者 12 例 • 治療歴に BCMA 標的治療がある治験参加者 3 例	187 例［12 例］ • コホート A（治療歴に BCMA 標的治療がない治験参加者）123 例［12 例］ • コホート B（治療歴に BCMA 標的治療がある治験参加者）64 例	33 例（パート 1） • 治療歴に BCMA 標的治療がない治験参加者 24 例 • 治療歴に BCMA 標的治療がある治験参加者 9 例
データカットオフ日 [b]	2022年6月22日	2022 年 6 月 17 日 [c] 2022 年 10 月 14 日 [d]	2022 年 7 月 29 日
追跡期間の中央値	パート2A 治療歴にBCMA 標的治療がない治験参加者：13.98ヵ月（範囲：4.17～15.93ヵ月）	• コホート A（治療歴に BCMA 標的治療がない治験参加者）：10.38 ヵ月（範囲：0.23～20.14 ヵ月） • コホート B（治療歴に BCMA 標的治療がある治験参加者）9.22 ヵ月（範囲：0.33～12.32 ヵ月）	パート 1 治療歴に BCMA 標的治療がない治験参加者 5.06 ヵ月（範囲：1.18～7.39 ヵ月）
試験の相	第1相	第 2 相	第 1/2 相

Table 1.　臨床的有効性の解析に含めたエルラナタマブの臨床試験

項目	C1071001 試験	C1071003 試験	C1071009 試験
投与レジメン[e]	パート 2A 1 段階プライミング投与として 44 mg SC を初回投与した用量拡大単剤投与（76 mg QW）	2 段階プライミング投与として第 1 サイクル 1 日目に 12 mg SC，第 1 サイクル 4 日目に 32 mg SC 投与[f]した後，76 mg SC QW 投与	パート 1 2 段階プライミング投与として第 1 サイクル 1 日目に 4 mg SC，第 1 サイクル 4 日目に 20 mg SC 投与した後，76 mg SC QW 投与
対象集団	単剤投与であるか併用投与であるかにかかわらず，PI，IMiDおよび抗CD38抗体を含む過去の治療に対して進行したかまたは不耐容のRRMM患者	PI，IMiD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を示すRRMM患者 • コホートA：治療歴にBCMA標的治療がない患者 • コホートB：治療歴にBCMA標的治療（ADCまたはCAR-T細胞療法）がある患者	PI，IMiD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を示すRRMM患者
有効性評価項目	**主要**（治験責任医師によるIMWG規準に従った評価）： パート2：ORRおよびDOR **副次**（治験責任医師によるIMWG 規準に従った評価）： パート2：CRR，DOCR，TTR，DOSD，PFS，OS IMWG規準に従ったMRD陰性率（中央測定機関による評価）	**主要**： コホートAおよびコホートBにおけるIMWG規準に従ったBICR評価によるORR **副次**（BICRおよび治験責任医師によるIMWG規準に従った評価）： コホートAにおけるベースライン時のEMD有無別ORR，ORR（治験責任医師評価），CRR，DOR，DOCR，PFS，TTR，OS IMWG規準に従ったMRD陰性率（中央測定機関による評価）	**主要**： 第1サイクルにおけるGrade 2以上のCRSの発現割合 **副次**（治験責任医師によるIMWG規準に従った評価）： ORR，CRR，TTR，DOR，DOCR，PFS，OS IMWG規準に従ったMRD陰性率（中央測定機関による評価）
試験の進行状況	実施中	実施中	実施中

Table 1.　臨床的有効性の解析に含めたエルラナタマブの臨床試験

項目	C1071001 試験	C1071003 試験	C1071009 試験

a　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患者とした。
b.　C1071001 試験，C1071003 試験および C1071009 試験の最後の治験参加者の初回投与日はそれぞれ 2021 年 4 月 9 日，2022 年 1 月 7 日および 2022 年 3 月 14 日である。C1071001 試験および C1071009 試験のデータカットオフ日はそれぞれ 2022 年 6 月 22 日および 2022 年 7 月 29 日を適用した。
c.　治験実施計画書で規定した最終解析
d.　最後の治験参加者の初回投与 2022 年 1 月 7 日から少なくとも 9 ヵ月経過時点での解析
e.　固定用量での推奨用法・用量ある 76 mg QW 投与に割り当てられたすべての治験参加者における有効性解析の対象とした投与レジメンを示す。
f.　最初の 4 例はエルラナタマブ 44 mg のプライミング投与後に 76 mg QW の投与を受けた。

1.2. 解析計画の概要

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 2 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［抗体薬物複合体（ADC）またはキメラ抗原受容体（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 について個別に記載する。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。

すべての試験について有効性評価項目である治験責任医師評価による IMWG 規準に従った ORR を表形式で並べて示す。その他のすべての有効性評価項目については，試験ごとに要約を示す（Table 2）。

Table 2.　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	✓	✓	-	-
PFS	✓	✓	-	-
TTR	✓	✓	-	-
Efficacy by Investigator per IMWG				
ORR[c]	✓	✓	✓	✓

Table 2. 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])
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 BCMA 標的治療が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を，コンピュータアルゴリズムで処理し，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。

有効性評価項目の定義は，個々の試験の統計解析計画書（M5.3.5.2 項 C1071003 試験統計解析計画書 3 項，M5.3.3.2 項 C1071001 試験統計解析計画書 6 項，M5.3.3.2 項 C1071009 試験統計解析計画書 3 項）に従う。新たな有効性評価項目および導出変数は M 5.3.5.3 項 Integrated Analysis Plan（IAP）- Efficaicy Section 4.3 に示す。

有効性解析の統計解析手法は M5.3.5.2 項 C1071003 試験統計解析計画書 5.2 項に記載する取り決めに従った。

1.3. 試験デザイン

1.3.1. C1071003 試験

C1071003 試験は，RRMM 患者を対象として，エルラナタマブの有効性および安全性を検討する非盲検，多施設共同，非無作為化，第 2 相試験である（Figure 1）。

本試験の目的は，プロテアソーム阻害薬（PI），免疫調節薬（IMiD）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を示す RRMM 患者を対象として，エルラナタマブの単剤投与が臨床的なベネフィットをもたらすかどうかを検討することである。

本試験では，BCMA を標的とした治療がエルラナタマブ単剤投与の効果に及ぼす影響を検討するため，2 つの独立した並行コホートを設定した。コホート A には治療歴に BCMA 標的治療がない治験参加者を組み入れ，コホート B には承認されているもしくは臨床試験中であるかにか

かわらず治療歴に BCMA 標的治療（ADC または CAR-T 細胞療法）がある治験参加者を組み入れた。

主要評価項目はコホート A およびコホート B における IMWG 規準に従った BICR 評価による ORR であった。コホート A では，BICR 評価による ORR が 30%以下であるという帰無仮説に対して，BICR 評価による ORR が 30%を超えるという対立仮説を検定した。コホート B では，BICR 評価による ORR が 15%以下であるという帰無仮説に対して，BICR 評価による ORR が 15%を超えるという対立仮説を検定した。

コホート A において帰無仮説が棄却された場合，重要な副次評価項目であるベースライン時に髄外病変（EMD）のない治験参加者における BICR 評価による ORR について，ORR が 38%以下であるという帰無仮説に対して，ゲートキーピング法を用いて有意水準片側 0.025 で階層的に検定することとした。コホート A の BICR 評価によるベースライン時に EMD のない治験参加者における ORR で帰無仮説が棄却された場合，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に EMD を有する治験参加者での ORR について，ORR が 12%以下であるという帰無仮説に対して，ゲートキーピング法を用いて有意水準片側 0.025 で階層的に検定することとした。

治験薬の投与

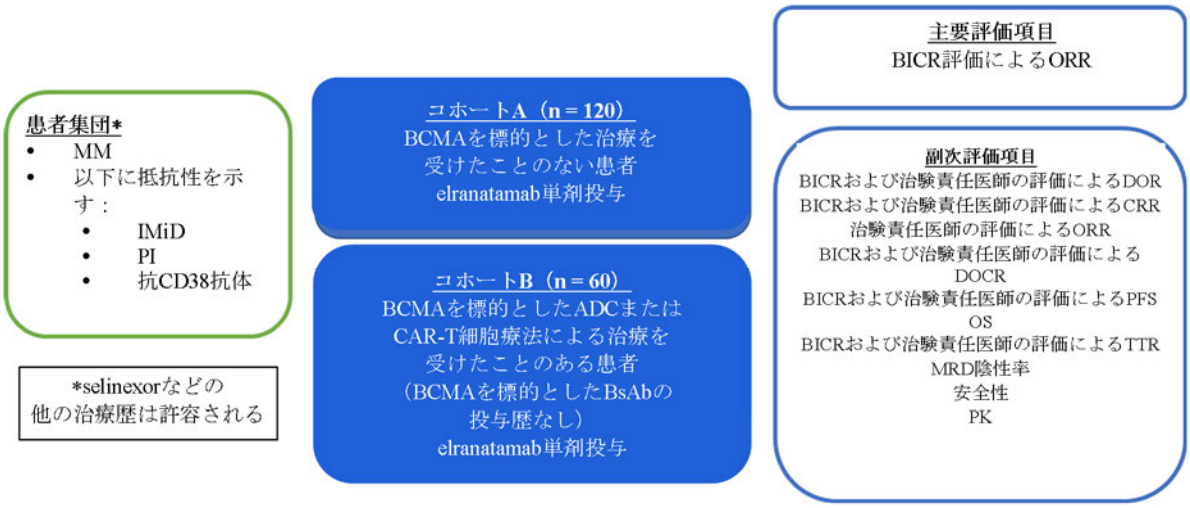
組み入れた治験参加者にプライミング投与を含む投与レジメンでエルラナタマブを SC で投与した。最初の 4 例では，第 1 サイクル 1 日目にエルラナタマブ 44 mg の 1 段階でプライミング投与後，第 1 サイクル 8 日目に最初の標準投与量（76 mg）の投与を行った。最初の 4 例以外は，第 1 サイクル 1 日目にエルラナタマブ 12 mg，第 1 サイクル 4 日目に 32 mg の 2 段階でプライミング投与後，第 1 サイクル 8 日目に最初の標準投与量（76 mg）の投与を行った。第 1 サイクル 8 日目以降は QW で標準投与量（76 mg）を投与した。エルラナタマブの段階的なプライミング投与および初回の標準投与量の投与前は，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必須とした。

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）以上の奏効が 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（例：第 7 サイクル 1 日目から Q2W 投与を開始）（M5.3.5.2 項 C1071003 試験治験実施計画書 6.6.3 項）。投与間隔を Q2W に変更した後，腫瘍量の増加［IMWG 規準に従って疾患進行（PD）と判定するには至らない増加］が認められた場合は，投与間隔を QW に戻した。

個々の治験参加者に対する治験薬の投与は，PD の確定，許容できない毒性の発現，同意の撤回または試験終了まで行った。

C1071003 試験の試験デザイン全体については，M5.3.5.2 項 C1071003 試験総括報告書 3 項に示す。

Figure 1.　C1071003 試験の試験デザイン



日本の治験実施医療機関での M タンパクの測定

IMWG 規準および日本の造血器腫瘍ガイドラインでは，多発性骨髄腫（MM）の治療に対する奏効判定の基準の一つにタンパク電気泳動法（PEP）で測定した M タンパク量が規定されていることから，専門的に MM の診療を行っている医療機関では一般診療での M タンパク量の評価方法は確立されていると考え，本試験の M タンパク定量については，治験実施医療機関での標準的な評価方法にて定量したものを採用した。また，各治験実施医療機関での効果判定のばらつきを抑えるため，BICR を採用した。

日本の一般診療では，PEP の検査結果には M スパイク検出の有無および各グロブリン分画の定量値が報告される。しかしながら，医療機関で特別に対応していない限り，院内検査または外部受託検査に関わらず，PEP の検査結果に M スパイク自体の定量値は報告されず，M スパイクを検出したグロブリン分画全体の定量値を M タンパク量として評価していることを本試験の開始前に把握しておらず，2021 年 8 月に日本から本試験への患者の組み入れを開始し，同年 12 月にこれを把握した。なお，この評価方法での M タンパク量を用いた奏効については，本試験実施計画書で許容される評価方法であった。

この評価方法で報告される M タンパク量には，M スパイクに加えてグロブリン分画中に含まれるその他のポリクローナルな免疫グロブリンが含まれることから，M タンパク量を過大に評価する可能性がある。一方，試験途中で M タンパクの中央測定を導入するなどの変更を加えた場合，同一患者内での評価方法の一貫性が保持できないこと，および当時点で新たな日本人患者の本試験への組み入れ予定はなかったことから，日本の治験実施医療機関では現状の評価方法にて奏効判定を継続することが好ましいと判断した。

前述の M タンパク量を過大評価する可能性を踏まえ，日本の治験実施医療機関での M タンパクの測定方法が奏効判定に与える影響を検討した。ポリクローナルな免疫グロブリンを含む M タンパク定量方法が奏効判定に与える影響を評価した文献は報告されていなかったため，本試

験で得られたデータを用いて検討した。この検討では，グロブリン分画の基準範囲値をポリクローナルな免疫グロブリンとみなし，日本人治験参加者で報告されたMタンパク量をグロブリン分画の基準範囲により補正することで，モノクローナルなイムノグロブリン量に類似した値を得た。さらに，その補正した値を用いたプログラムによる奏効判定を導出することで，Mタンパク量の補正前後での奏効判定の違いについて検討した。

検討で用いた奏効判定プログラムは，治験責任医師評価を用いたプログラム判定によるORRおよびBICR評価を用いたプログラム判定によるORRと，BICR評価によるORRとの間で高い一致性を示している（3.2.5項）。

なお，尿PEPではグロブリン分画の測定基準範囲が設定されていないことから，グロブリン分画の測定基準範囲が設定されている血清PEP（SPEP）での測定値を対象とし，ベースライン時のMタンパク量が0.5 g/dL以上の治験参加者を検討の対象とした。以下に検討方法および結果を示す。

検討方法：本試験に登録された日本人治験参加者のうちSPEPを測定可能病変として奏効判定を行った患者では，すべてガンマグロブリン分画の値をMタンパク量として報告していることから，これらの治験参加者でのMタンパク量からガンマグロブリン分画の測定基準範囲の上限値または下限値をそれぞれ減らした値を補正Mタンパク量とした。なお，減算により負の値となる補正値は0とした。

補正式1（上限値での補正）：補正Mタンパク量 ＝Mタンパク量 - ガンマグロブリン分画の基準範囲上限値

補正式2（下限値での補正）：補正Mタンパク量 ＝Mタンパク量 - ガンマグロブリン分画の基準範囲下限値

検討結果：解析対象となる日本人治験参加者はコホートAに登録された12例の内の7例であり，5例が解析から除外された。これらの5例には奏効と判定された3例が含まれている。解析の結果，これら7例の治験参加者の最良総合効果（BOR）に，基準範囲上限値および基準範囲下限値による補正前後での変化は認められなかった。

以上の検討結果はバイアスの影響が排除できないため解釈には注意が必要であるものの，検討したデータ範囲では，ポリクローナルなイムノグロブリンを含むMタンパク量を用いた場合に奏効判定を過大に評価する傾向は認められず，日本の治験実施医療機関で用いたMタンパクの評価方法を用いた奏効判定が本試験結果の解釈に与える影響は限定的であると考えられた。

1.3.2. C1071003 試験以外の試験

1.3.2.1. C1071001 試験

C1071001試験は，標準治療に対して再発または難治性の進行MMの成人患者を対象に，エルラナタマブの安全性，忍容性，PK，薬力学，免疫原性および抗腫瘍効果を評価する，非盲検，多施設共同，多用量，用量漸増／用量拡大，第1相試験である。治験参加者は，単剤投与または併用投与を問わず，PI，IMiDおよび抗CD38抗体を含むMMに対して臨床的なベネフィットを

もたらすことが知られている確立された治療に対して進行したかまたは不耐容の患者とした。本試験は，用量漸増期（パート 1）および用量拡大期（パート 2）を設けた（Figure 2）。

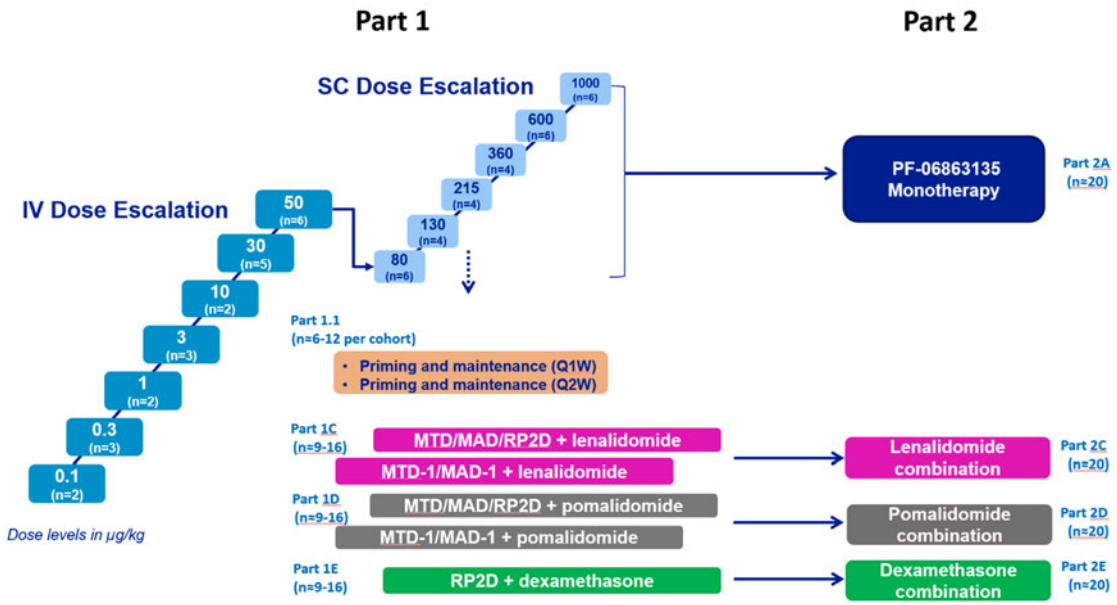
治験薬の投与

パート 1（用量漸増期）では，体重換算用量でのエルラナタマブの静脈内（IV）投与または SC 単剤投与を用量漸増で評価した。パート 1.1 では 2 つのプライミング投与単剤コホートを評価し，これらのコホートではプライミング投与を 1 回（600 µg/kg）行い，その 1 週間後から 1000 µg/kg をそれぞれ QW または Q2W 投与した。パート 2 では SC 単剤投与の用量拡大コホート（パート 2A）を評価し，このコホートでは初めに 1 段階プライミング投与として 44 mg を SC 投与し，その後 76 mg を QW で SC 投与した。

臨床的有効性の概要の目的を踏まえ，Figure 2 に示したとおり固定用量 76 mg QW 投与に割り当てられた治験参加者のデータのみを本概要に示す。

C1071001 試験の試験デザイン全体については，M5.3.3.2 項 C1071001 試験総括報告書 3 項に示す。

Figure 2.　C1071001 試験の試験デザイン



PF-06863135 = Elranatamab

Note: Participants were not enrolled in the dexamethasone cohort in Part 1 (1E), and in any of the expansion combination cohorts in Part 2 (2C, 2D, and 2E).

1.3.2.2. C1071009 試験

C1071009 試験は，PI，IMiD 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を示す 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，非無作為化，第 1/2 相試験である（Figure 3）。

本試験の目的は，前投与および 2 段階プライミング投与を実施するプライミング投与レジメンでの Grade 2 以上の CRS の発現割合を評価することに加えて，複数の投与間隔でエルラナタマブの標準投与量（76 mg および 76 mg より高用量）を投与したときの安全性，忍容性，PK，薬力学，免疫原性，患者報告アウトカム（PRO），バイオマーカーおよび予備的な抗腫瘍効果を評価することであった。

治験薬の投与

第 1 サイクルはすべての投与コホートにおいて同じ 2 段階プライミング投与レジメンでエルラナタマブを投与したため，すべての投与コホートの治験参加者を本試験の主要目的である第 1 サイクルにおける Grade 2 以上の CRS 発現割合の評価に含めた。

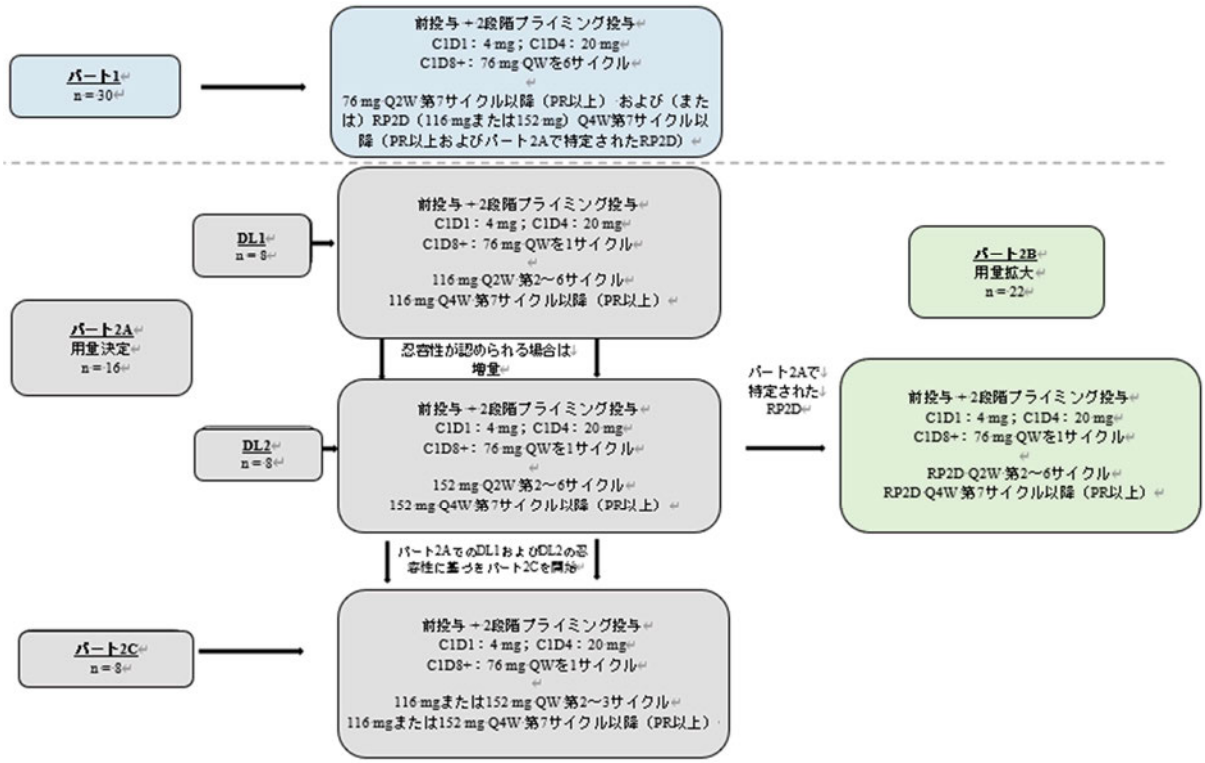
パート 1 およびパート 2：すべての治験参加者で，第 1 サイクルでの投与について以下のエルラナタマブ投与レジメンを検討した。

- 第 1 サイクル 1 日目：前投与＋エルラナタマブ 4 mg SC
- 第 1 サイクル 4 日目：前投与＋エルラナタマブ 20 mg SC
- 第 1 サイクル 8 日目：前投与＋エルラナタマブ 76 mg SC
- 第 1 サイクル 15 日目および第 1 サイクル 22 日目：エルラナタマブ 76 mg SC QW

臨床的有効性の概要の目的を踏まえ，C1071009 試験パート 1 でエルラナタマブの固定用量 76 mg QW 投与に割り当てられた治験参加者のデータのみを本概要に示す。

C1071009 試験の試験デザイン全体については，M5.3.3.2 項 C1071009 試験総括報告書 3 項に示す。

Figure 3.　C1071009 試験の試験デザイン



注）本試験のパート 2 の開始は，CRS の発現割合および重症度を含む入手データの評価に基づき，治験依頼者と治験責任医師との協議によって決定する。パート 2A における用量レベル 1 および用量レベル 2 のいずれも忍容性を示さない場合，パート 2B およびパート 2C は開始せず，本試験への参加者が合計約 76 例となるようパート 1 に約 68 例を組み入れる。

1.4. 患者の適格性

C1071003 試験，C1071001 試験および C1071009 試験で患者選択に用いた主な選択基準および除外基準を以下に示す。

1.4.1. 人口統計学的特性

18 歳以上の男性および女性

1.4.2. 診断および主要な組み入れ基準

- IMWG 規準に従って MM と診断され，以下の基準の少なくとも 1 つに該当する IMWG 規準に従った測定可能病変を有する患者
    - SPEP で血清 M タンパクが 0.5 g/dL 以上
    - 尿 PEP による尿中 M タンパク排泄量が 200 mg/24 時間以上
    - 血清 Ig 遊離軽鎖（FLC）が 10 mg/dL（100 mg/L）以上かつ血清 Ig FLC（κ/λ）比の異常を示す（0.26 未満または 1.65 超）

- PI，IMiD および抗 CD38 抗体のそれぞれ少なくとも 1 剤の投与を受けた患者
- 以下に示す十分な骨髄機能を有する患者
  - 好中球絶対数が 1.0×10^9/L 以上
  - 血小板数が 25×10^9/L 以上
  - ヘモグロビンが 8 g/dL 以上
- 推定クレアチニンクリアランスが 30 mL/min 以上と定義する十分な腎機能を有する患者

C1071003 試験，C1071001 試験および C1071009 試験は同様の治験参加者集団を組み入れたが，以下の相違がある。

C1071003 試験および C1071009 試験では，治験参加者は PI，IMiD 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であることとした。また，両試験では，治験参加者は治験参加前直近の MM の治療に対して再発または治療抵抗性であることとした。一方，C1071001 試験では，治験参加者は PI，IMiD および抗 CD38 抗体を含む確立された治療に対して進行したかまたは不耐容であることとした。

C1071003 試験および C1071009 試験では，治療抵抗性とは，奏効の有無を問わずあらゆる治療ラインの治療中または治療の最終投与後 60 日以内に疾患の進行が認められた場合と定義した。C1071001 試験では，治療抵抗性とは，治療により奏効が得られない場合もしくは治療中または治療中止後 6 ヵ月以内に疾患の進行が認められた場合と定義した。しかし，本臨床的有効性の概要の目的を踏まえ，M5.3.5.3 項 IAP - Safety Section 6.3 に示すとおり，C1071001 試験での治療抵抗性の判定を C1071003 試験の定義を用いて再判定した。

C1071003 試験および C1071009 試験では，EMD とは軟部組織を有する形質細胞腫（髄外性および／または骨外）と定義した。C1071001 試験では，EMD とは症例報告書に「髄外性」もしくは「その他」（「mass」または「形質細胞腫」であることが記されている）と記録された形質細胞腫が存在する場合と定義した。

C1071003 試験，C1071001 試験および C1071009 試験の選択基準および除外基準の詳細は，それぞれ M5.3.5.2 項 C1071003 治験実施計画書 5 項，M5.3.3.2 項 C1071001 治験実施計画書 4 項および M5.3.3.2 項 C1071009 治験実施計画書 5 項に示す。

1.5. 有効性評価項目および尺度

1.5.1. 抗腫瘍効果の評価

奏効は，IMWG の奏効判定規準に従い，治験責任医師判定および BICR 判定（C1071003 試験のみ）によって評価した[1]。さらに 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した。

各試験における抗腫瘍効果の評価の詳細は，それぞれ M5.3.5.2 項 C1071003 試験治験実施計画書 8.1 項，M5.3.3.2 項 C1071001 試験治験実施計画書 7.2 項，C1071009 試験治験実施計画書 8.1 項を参照とする。

1.5.2. 新型コロナウイルス感染症の有効性評価への影響

新型コロナウイルス感染症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。

2. 個々の試験結果の要約

本項では，固定用量での推奨用法・用量である 76 mg QW 投与に割り当てられた治験参加者［C1071003 試験（コホート A 123 例，コホート B 64 例），C1071001 試験（パート 2A 15 例）および C1071009 試験（パート 1 33 例）］からの有効性データを簡潔に示す。本申請で提出した試験の一覧表を有効性の情報を含めて，8 項 Appendix 1 に示す。

本 2.7.3 項の 3 項では，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）の結果を中心とし，それを支持するものとして 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），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の結果を試験ごとに示す。C1071001 試験および C1071009 試験のすべての治験参加者のデータはそれぞれの総括報告書を参照とする。

解析結果は「Efficacy Appendix Table」として，日本人集団の解析結果は「日本人解析図表」としていずれも本申請資料の M5.3.5.3 項に含めた。

2.1. C1071003 試験

C1071003 試験は実施中の試験であり，PI，IMiD 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を示す RRMM 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 相試験である。全般的な試験デザインおよび治験参加者の選択についてはそれぞれ 1.3.1 項および 1.4 項に示す。主要評価項目はコホート A およびコホート B における IMWG 規準に従った BICR 評価による ORR である。

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（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%信頼区間（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。

Table 3. Summary of Best Overall Response by BICR (Safety Analysis Set) (Protocol C1071003)

	Cohort A (N=123)	Cohort B (N=64)
Best Overall Response		
Stringent Complete Response (sCR)	13 (10.6)	0
Complete response (CR)	12 (9.8)	3 (4.7)
Very Good Partial Response (VGPR)	38 (30.9)	13 (20.3)
Partial response (PR)	12 (9.8)	3 (4.7)
Minimal Response (MR)	0	0
Stable disease (SD)	21 (17.1)	21 (32.8)
Progressive disease (PD)	22 (17.9)	17 (26.6)
Not evaluable (NE)	5 (4.1)	7 (10.9)
Objective Response (sCR+CR+VGPR+PR) Rate, n (%)	75 (61.0)	19 (29.7)
95% CI [1]	51.8, 69.6	18.9, 42.4
p-value (exact, one-sided)	<0.0001	0.0021
Complete Response (sCR+CR) Rate, n (%)	25 (20.3)	3 (4.7)
95% CI [1]	13.6, 28.5	1.0, 13.1
VGPR or Better (sCR+CR+VGPR) Rate, n (%)	63 (51.2)	16 (25.0)
95% CI [1]	42.0, 60.3	15.0, 37.4
Clinical Benefit (sCR+CR+VGPR+PR+MR) Rate, n (%)	75 (61.0)	19 (29.7)
95% CI [1]	51.8, 69.6	18.9, 42.4
Participants still on-treatment without progression and confirmed response	0	3 (4.7)

Table 3. Summary of Best Overall Response by BICR (Safety Analysis Set) (Protocol C1071003)

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

For Cohort A: 1-sided efficacy boundary p-value <= 0.0202(>=48 responders).
For Cohort B: 1-sided efficacy boundary p-value <= 0.0248(>=16 responders).
[1] Clopper-Pearson method used.
Cutoff date is 17JUN2022 except one participant with cutoff date 07JUL2022.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 21JUL2022 (00:38) Source Data: adrsb Table Generation: 21JUL2022 (06:13)
(Database snapshot date : 20Jul2022) Output File: ./IA/C1071003_FA_eff_AB/adrs_borc_s001_bicr
Table 14.2.1.1 PF-06863135 is for Pfizer internal use.

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。

有効性の評価に関する詳細は 1.2 項に示す。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 10.38 ヵ月（範囲：0.23～20.14 ヵ月）および 9.22 ヵ月（範囲：0.33～12.32 ヵ月）であった。BICR 評価による主な有効性の結果を以下に示す。治験薬への曝露の情報については，コホート A は 3.2.1 項，コホート B は 3.2.2 項に示す。

コホート A

C1071003 試験コホート A で，エルラナタマブ単剤投与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 を示し，主要評価項目を達成した。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，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。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，ベースライン時に EMD のない治験参加者［71.4%（95% CI: 60.5, 80.8）］，ベースライン時に EMD を有する治験参加者［38.5%（95% CI: 23.4, 55.4）］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 BICR 評価による ORR が認められた。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。BICR 評価による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 84.4%（95% CI: 72.7, 91.4）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），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全生存期間（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。

コホート B

コホート B において，エルラナタマブ単剤投与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 を示し，主要評価項目を達成した。ORR は 34.4%（95% CI: 22.9, 47.3，帰無仮説の ORR 閾値が 15%）で，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。BICR 評価による DOR の中央値は未到達（95% CI: NE, NE）であった。BICR 評価による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。BICR 評価による PFS の中央値は 3.5 ヵ月（95% CI: 1.9, 6.6）で，OS の中央値は未到達（95% CI: 6.5 ヵ月, NE）であった。治験参加者の 46.9%が死亡し，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。

試験デザインの詳細およびすべての結果は M5.3.5.2 項 C1071003 試験総括報告書に示す。

2.2. C1071001 試験

C1071001 試験は実施中の試験であり，標準治療に対して再発または難治性の進行 MM の成人患者を対象に，エルラナタマブの安全性，忍容性，PK，薬力学，免疫原性および抗腫瘍効果を評価する，非盲検，多施設共同，多用量，用量漸増／用量拡大，第 1 相試験である。全般的な試験デザインおよび治験参加者の選択に関する情報は 1.3.2.1 項および 1.4 項に示す。有効性の評価に関する情報は 1.2 項に示す。固定用量での推奨用法・用量である 76 mg QW 投与に割り当てられたパート 2A の治験参加者（15 例）における，追跡期間の中央値は 12.06 ヵ月（範囲：1.74～15.93 ヵ月）であった。主な有効性の結果を以下に示す。投与期間の中央値は 2.17 ヵ月（範囲：0.76～15.93 ヵ月），相対用量の中央値は 89.6%（範囲：58.7%～100.0%）であった。

治験責任医師評価による ORR は 60.0%（95% CI: 35.7, 80.2）で，治験参加者の 46.7%に VGPR 以上，33.3%に CR 以上の奏効が認められた。DOR の中央値は，11.6 ヵ月（95% CI: 2.5, NE）であった。PFS の中央値は 10.4 ヵ月（95% CI: 1.2, NE）であった。治験参加者の 60.0%が死亡した。OS の中央値は 12.1 ヵ月（95% CI: 4.2, NE）であった。

試験デザインの詳細およびすべての結果は M5.3.3.2 項 C1071001 試験総括報告書に示す。

2.3. C1071009 試験

C1071009 試験は実施中の試験であり，PI，IMiD 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を示す 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，非無作為化，第 1/2 相試験である。全般的な試験デザインおよび治験参加者の選択に関する情報は 1.3.2.2 項および 1.4 項に示す。本 2.7.3 項で提示した有効性評価項目に関する情報は 1.2 項に示す。固定用量での推奨用法・用量である 76 mg QW 投与に割り当てられたパート 1 の治験参加者（33 例）における，追跡期間の中央値は 4.93 ヵ月（範囲：0.62～7.92 ヵ月）であった。主な有効性の結果を以下に示す。投与期間の中央値は 4.47 ヵ月（範囲：0.49～7.92 ヵ月），相対用量の中央値は 79.11%（範囲：21.0%～100%）であった。

治験責任医師評価による ORR は 51.5%（95% CI: 33.5, 69.2）であった。データカットオフ時点で，3 例（9.1%）が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。Kaplan-Meier 法を用いた 3 ヵ月時点での奏効持続確率は 93.8%（95% CI: 63.2, 99.1）であった。

試験デザインの詳細およびすべての結果は M5.3.3.2 項 C1071009 試験総括報告書に示す。

3. 全試験を通しての結果の比較と解析

本項では，エルラナタマブ単剤投与の有効性の臨床的エビデンスについて，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）（123/187 例）を中心に結果を示す。また，これを支持するものとして C1071001 試験パート 2A の治療歴に BCMA 標的治療がない治験参加者（12/15 例）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（24/33 例）の結果，さらに 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）（64/187 例）の結果を以下に示す。

3.1. 試験対象集団

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。

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。

3.1.1. 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。

3.1.1.1. 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 4）。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 5）。

Table 4. 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 5. 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)

Table 5. 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 (%)
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.

3.1.1.2. 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 6）。
- 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 7）。
- 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%はこれら 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 8）。

Table 6. 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 6. 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 7. 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)
Missing	9 (7.3)	9 (14.1)	18 (9.6)

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

	Cohort A (N=123)	Cohort B (N=64)	Total (N=187)
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)
IgD	1 (0.8)	1 (1.6)	2 (1.1)

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

	Cohort A (N=123)	Cohort B (N=64)	Total (N=187)
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 7. 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 8. 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)

Table 8. Prior Anticancer Therapy (Safety Analysis Set) (Protocol C1071003)

	Cohort A (N=123)	Cohort B (N=64)	Total (N=187)
10	5 (4.1)	4 (6.3)	9 (4.8)
> 10	3 (2.4)	10 (15.6)	13 (7.0)
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)

Table 8. Prior Anticancer Therapy (Safety Analysis Set) (Protocol C1071003)

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

3.1.2. 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。

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 4）。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 5）。

- 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 6）。
- 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 7）。

- 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（Table 8）。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%はこれら 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。

抗悪性腫瘍薬による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（Table 8）。コホート B の治験参加者では，より多くの前治療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。

3.1.3. 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。

3.1.3.1. 治験参加者の内訳

治療歴に BCMA 標的治療がない治験参加者集団 12 例では，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）。

3.1.3.2. 人口統計学的特性および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%はこれら 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）。

3.1.4. 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。

3.1.4.1. 治験参加者の内訳

治療歴に BCMA 標的治療がない治験参加者集団 24 例では，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）。

3.1.4.2. 人口統計学的特性および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%はこれら 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）。

3.2. 全有効性試験の結果の比較検討

以下に示す試験結果から，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。

3.2.1. C1071003 試験コホート A

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 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）。

3.2.1.1. 主要評価項目：BICR 評価による奏効率（IMWG 規準）

C1071003 試験コホート A で，エルラナタマブ単剤投与は統計的に有意かつ臨床的に意味のある BICR 評価による ORR 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 9）。

部分集団における有効性は 3.3 項に示す。

Table 9. 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

Table 9. 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 VGPR	3 (2.4)
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.

3.2.1.2. 副次評価項目

C1071003 試験コホート A におけるすべての有効性に関す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，エルラナタマブ投与による臨床的なベネフィットが確認された。

3.2.1.2.1. 重要な副次評価項目：コホート A での BICR 評価によるベースライン時の EMD 有無別の奏効率（IMWG 規準）

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 7）。

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）。

ベースライン時の EMD 有無別の ORR は，その他の臨床的に重要な部分集団の結果とともにフォレストプロットで 3.3 項に示す。

3.2.1.2.2. 治験責任医師評価による奏効率（IMWG 規準）

コホート A において，治験責任医師評価による ORR は 3.2.1.1 項に記述した BICR 評価による ORR と同様であった。

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。データカットオフ時点で，4 例（3.3%）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（M5.3.5.2 項 C1071003 試験総括報告書 Table 18）。

3.2.1.2.3. 完全奏効率（IMWG 規準）

コホート A では，BICR 評価による完全奏効率（CRR）［厳格な完全奏効（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。

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（Table 9）。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。

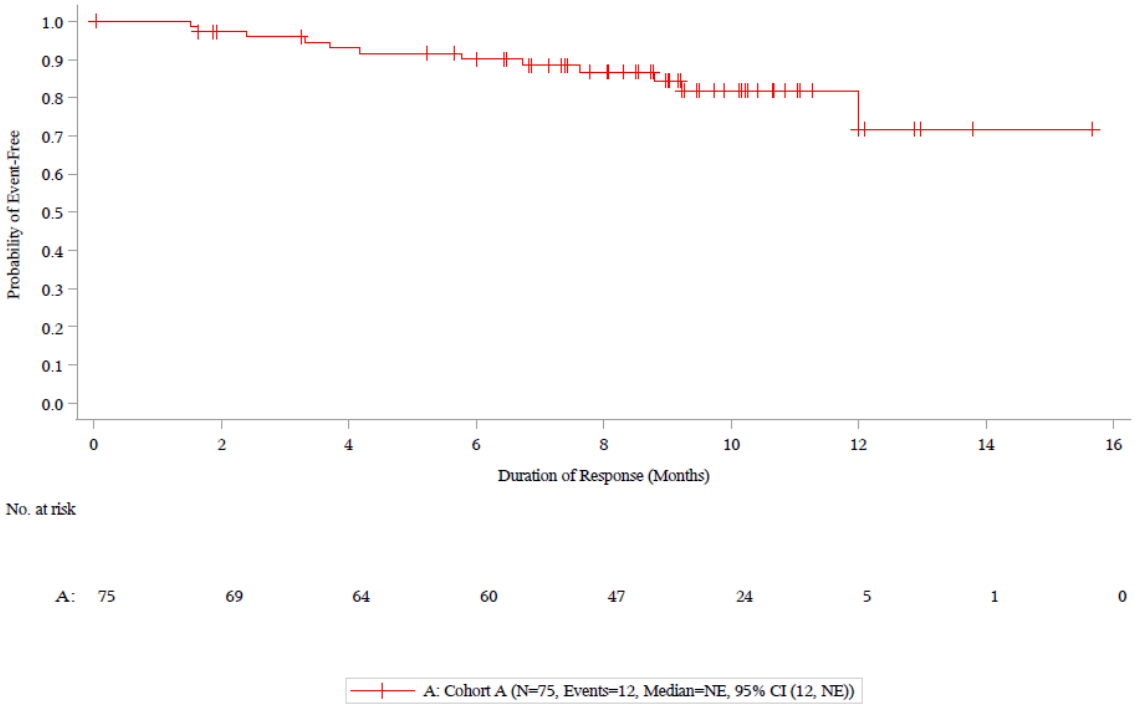
治験責任医師評価による結果は BICR 評価による結果と同様であった（M5.3.5.2 項 C1071003 試験総括報告書 Table 17）。

3.2.1.2.4. 奏効期間（IMWG 規準）

コホート A で 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 4 に示す。BICR 評価による奏効を認めた治験参加者の Swimmer Plot を Figure 5 に示す。

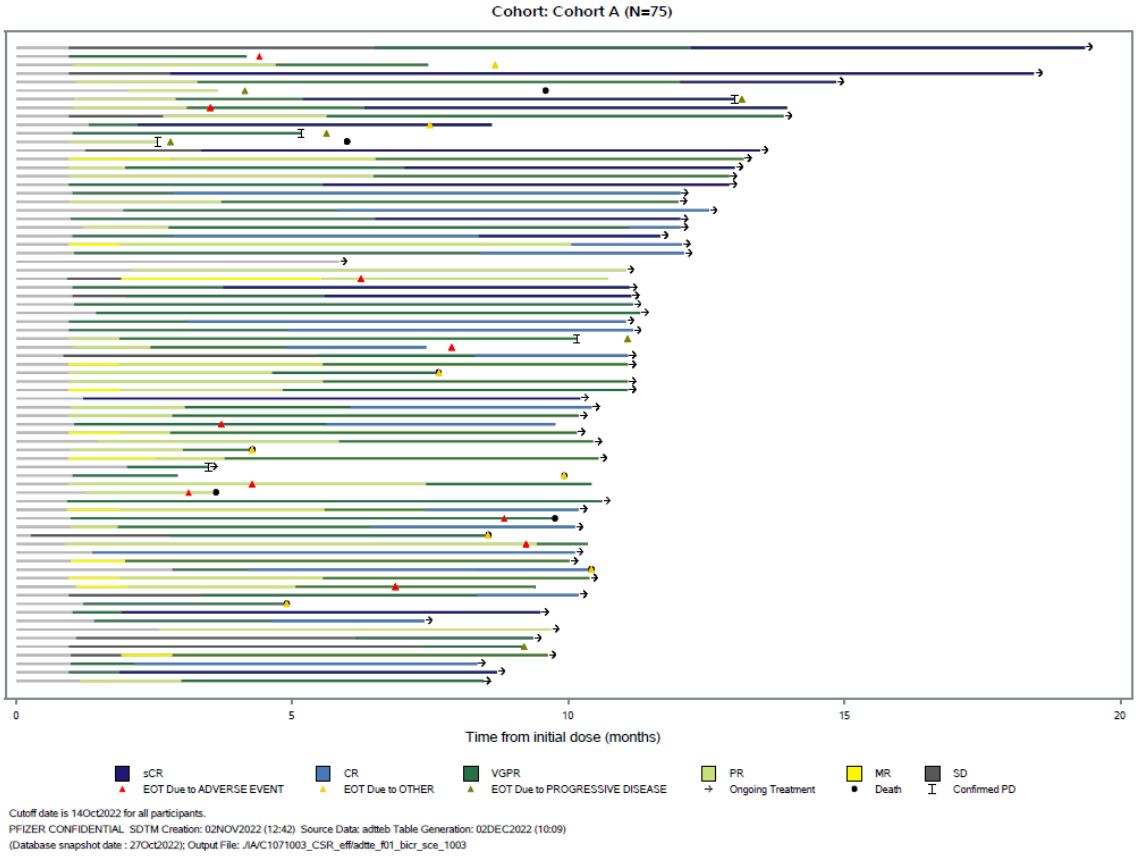
データカットオフ時点で，奏効を認めた治験参加者の初回投与からの追跡期間の中央値は 10.94 ヵ月（範囲：3.61～20.14 ヵ月），初回奏効からの追跡期間の中央値は 9.49 ヵ月（範囲：2.40～18.53 ヵ月）であった。BICR 評価による DOR の中央値は未到達（95% CI: 12.0 ヵ月，NE）で，Kaplan-Meier 法を用いた 9 ヵ月時点での奏効持続確率は 84.4%（95% CI: 72.7, 91.4）であった。治験責任医師評価による結果は BICR 評価による結果と同様であった（M5.3.5.2 項 C1071003 試験総括報告書 Table 14.2.4.2，Figure 14.2.4.2，Figure 14.2.4.4）。

Figure 4. 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

Figure 5. Duration of Response by BICR - Cohort A – Swimmer Plot (Responders in Safety Analysis Set) (Protocol C1071003)



3.2.1.2.5. 完全奏効期間（IMWG 規準）

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（M5.3.5.2 項 C1071003 試験総括報告書 Table 14.2.5.1，Figure 14.2.5.1）。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。

治験責任医師評価による結果は BICR 評価による結果と同様であった（M5.3.5.2 項 C1071003 試験総括報告書 Table 14.2.5.2，Figure 14.2.5.2）。

3.2.1.2.6. 奏効までの期間（IMWG 規準）

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（Table 10）。

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。

治験責任医師評価による結果は BICR 評価による結果と同様であった（M5.3.5.2 項 C1071003 試験総括報告書 Table 14.2.6.2）。

Table 10. 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

Table 10. Time to Response by BICR - Cohort A (Responders in the Safety Analysis Set) (Protocol C1071003)

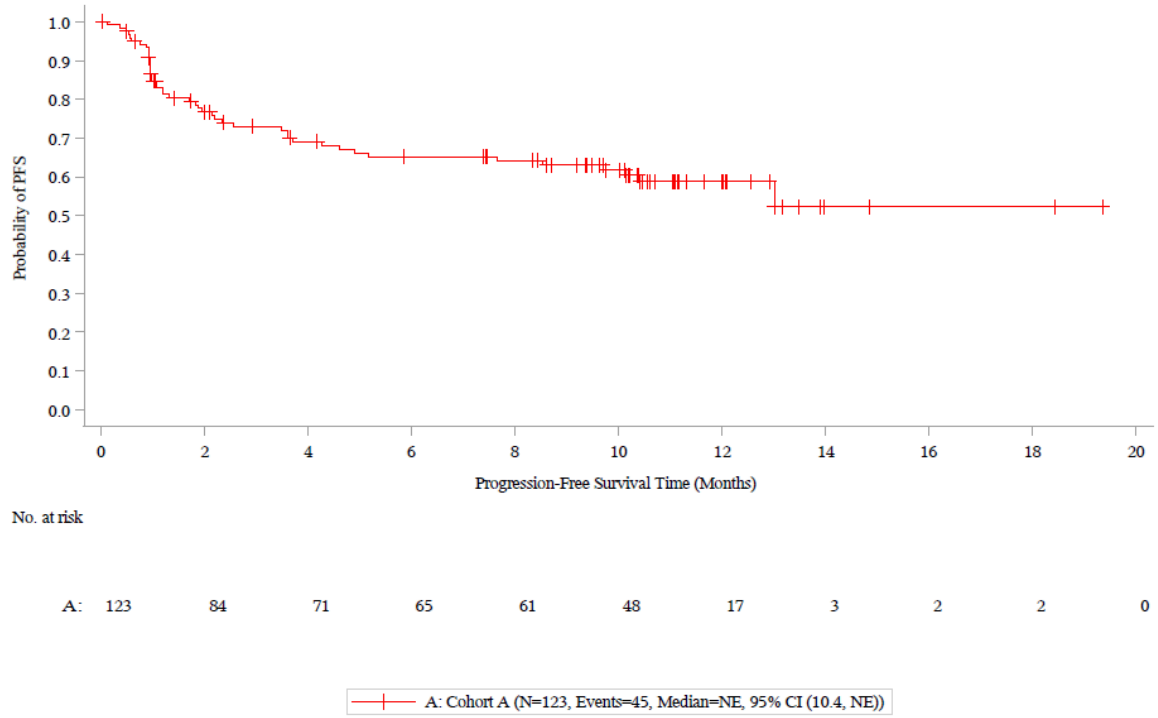
	Cohort A (N=75)

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.

3.2.1.2.7. 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。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 6，M5.3.5.2 項 C1071003 試験総括報告書 Table 14.2.3.1）。治験責任医師評価による PFS の中央値は BICR 評価と同様であった（M5.3.5.2 項 C1071003 試験総括報告書 Table 14.2.3.2，Figure 14.2.3.2）。

Figure 6. 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

3.2.1.2.8. 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，43 例（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）。

死亡例の要約および抗がん療法による後治療の情報は M5.3.5.2 項 C1071003 試験総括報告書 Table 25 および Table 14.4.3.2 を参照とする。

3.2.1.2.9. 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，微小残存病変（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。

Calibration failure analysis については，M5.3.5.2 項 C1071003 試験総括報告書 5.1.2.9 項を参照とする。

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

コホート A の 123 例のうち，BICR 評価による奏効は 75 例で認められ，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（M5.3.5.2 項 C1071003 試験総括報告書 Table 14.2.5.3）。

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 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。

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。

治験責任医師評価による結果は BICR 評価による結果と同様であった（M5.3.5.2 項 C1071003 試験総括報告書 Table 14.2.5.3.1）。

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［追跡期間の中央値 10.9 ヵ月（範囲：3.6～20.1 ヵ月）において，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（3.2.1.2.4 項）。

3.2.1.4. 探索的評価項目

3.2.1.4.1. 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 PRO 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。

3.2.2. 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%）であった（M5.3.5.2 項 C1071003 試験総括報告書 Table 14.2.7.1，Table 14，Table 15）。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 4）。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）。

- 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。

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。

3.2.3. その他の試験

C1071001 試験および C1071009 試験の治療歴に 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。

3.2.3.1. 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%）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%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）。

- 奏効は早期に認められた。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（100%）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 BCMA を標的とした治療歴があった。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，BOR 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）。

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。

死亡例の要約表を M5.3.5.3 項 Efficacy Appendix Table 14.3.2.2.1.1.1 に，抗がん療法による後治療の要約表を M5.3.5.3 項 Efficacy Appendix Table 14.4.3.2.1.1 に示す。

3.2.3.2. C1071009 試験パート 1

治療歴に BCMA 標的治療がない治験参加者 24 例（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 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）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 14.4.1.1.9，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 BCMA を標的とした治療歴があった。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 以上の奏効が認められた割合はいずれも 22.2%であった（M5.3.5.3 項 Efficacy Appendix Table 14.2.2.1.9）。この他に 2 例（22.2%）がデータカットオフ時点で，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（100%）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）。

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。

死亡例の要約表を M5.3.5.3 項 Efficacy Appendix Table 14.3.2.2.1.9 に，抗がん療法による後治療の要約表を M5.3.5.3 項 Efficacy Appendix Table 14.4.3.2.9 に示す。

3.2.4. 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 11 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 11. 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)

Table 11. 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
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
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.

3.2.5. プログラム判定を用いた奏効率（C1071003 試験）

以下の 2 つの評価について BICR 評価との一致性を評価した。

1. 治験責任医師評価を用いたプログラム判定による ORR（M5.3.5.2 項 C1071003 試験総括報告書 Table 14.2.1.2.2）
2. BICR 評価を用いたプログラム判定による ORR

187 例での ORR および CRR において，治験責任医師評価を用いたプログラム判定と BICR 評価との一致性は高かった（M5.3.5.2 項 C1071003 試験総括報告書 Table 14.2.12.1）。

- 奏効の判定の一致割合は 95.7%であり，prevalence と bias を調整したκは 0.91（95% CI: 0.86, 0.97）であった。
- CR 以上の判定の一致割合は 97.9%であり，prevalence と bias を調整したκは 0.96（95% CI: 0.92, 1.0）であった。

同様に，187 例において，BICR 評価を用いたプログラム判定と BICR 評価の一致性は高かった（M5.3.5.2 項 C1071003 試験総括報告書 Table 14.2.12.3）。

- 奏効の判定の一致割合は 99.5%であり，prevalence と bias を調整したκは 0.99（95% CI: 0.97, 1.0）であった。
- CR 以上の判定の一致割合は 98.4%であり，prevalence と bias を調整したκは 0.97（95% CI: 0.93, 1.0）であった。

3.3. 部分集団における結果の比較

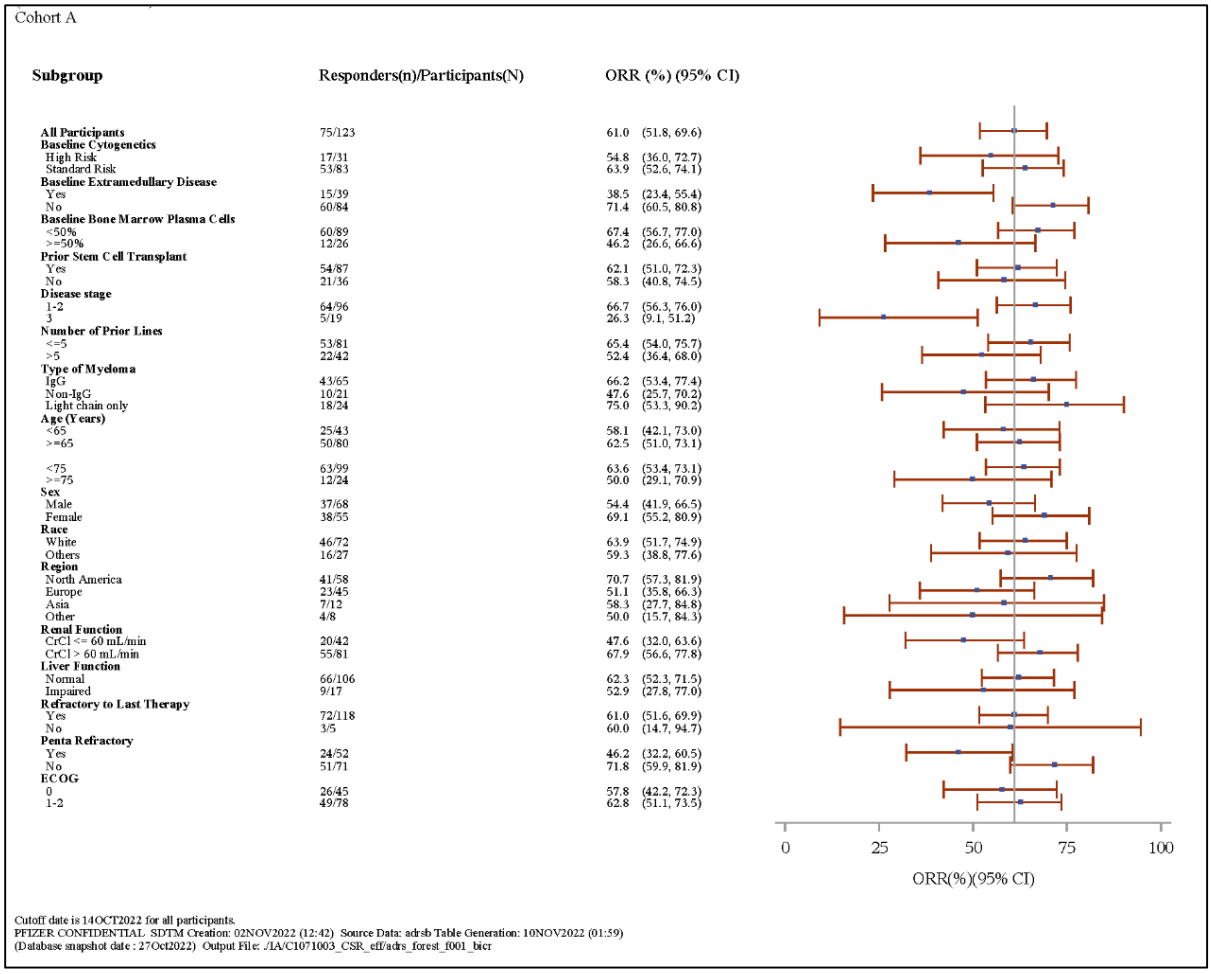
3.3.1. C1071003 試験の部分集団

臨床的に重要な部分集団間で，3.2.1.1 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（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）。

Figure 7. Forest Plot – Objective Response Rate by BICR in Subsets (Cohort A) (Safety Analyses Set) (Protocol C1071003)



3.3.2. 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。

3.3.2.1. 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 12）。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 13）。

Table 12. 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)

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 13. 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.

3.3.2.2. 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 14）。
- 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 15）。
- 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%はこれら 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 16）。

Table 14. 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 (%)	
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

Table 14. Demographic Characteristics (Safety Analysis Set) (Japanese) (Protocol C1071003)

	Cohort A (N=12)

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 15. Baseline Characteristics (Safety Analysis Set) (Japanese) (Protocol C1071003)

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

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

	Cohort A (N=12)
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)
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

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

	Cohort A (N=12)
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(%)	
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)

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

	Cohort A (N=12)
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 16. 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

Table 16. Prior Anticancer Therapy (Safety Analysis Set) (Japanese) (Protocol C1071003)

	Cohort A (N=12)
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)
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)

Table 16. Prior Anticancer Therapy (Safety Analysis Set) (Japanese) (Protocol C1071003)

	Cohort A (N=12)
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.

3.3.2.3. 主要評価項目：BICR 評価による奏効率（IMWG 規準）

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 17）。

Table 17. Summary of Best Overall Response by BICR (Safety Analysis Set) (Japanese) (Protocol C1071003)

	Cohort A (N=12)
Best Overall Response, n (%)	

Table 17. Summary of Best Overall Response by BICR (Safety Analysis Set) (Japanese) (Protocol C1071003)

	Cohort A (N=12)
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.

3.3.2.4. 副次評価項目

3.3.2.4.1. 治験責任医師評価による奏効率（IMWG 規準）

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 18）。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 18. 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 18. 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.

3.3.2.4.2. 完全奏効率（IMWG 規準）

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 17）。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。

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 CRR は 33.3%（95% CI: 9.9, 65.1）であり，sCR が 25.0%，CR が 8.3%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 6 例（50.0%）のうち 1 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。

3.3.2.4.3. 奏効期間（IMWG 規準）

コホート A の日本人集団において，奏効を認めた日本人治験参加者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 19）。治験責任医師評価による DOR は，BICR 評価によるものとおおむね同様であった（M5.3.5.3 項日本人解析図表 Table 14.2.4.2.3.j）。

Table 19. 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)
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

Table 19. Summary of Duration of Response (DOR) by BICR (Responders in the Safety Analysis Set) (Japanese) (Protocol C1071003)

	Cohort A (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)
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.

3.3.2.4.4. 完全奏効期間（IMWG 規準）

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。

治験責任医師評価による DOCR は，BICR 評価によるものと同様であった（M5.3.5.3 項日本人解析図表 Table 14.2.5.2.3.j）。

3.3.2.4.5. 奏効までの期間（IMWG 規準）

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 20）。

治験責任医師評価による TTR は，BICR 評価によるものと同様であった（M5.3.5.3 項日本人解析図表 Table 14.2.6.2.3.j）。

Table 20. 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

Table 20. Time to Response by BICR (Responders in the Safety Analysis Set) (Japanese) (Protocol C1071003)

	Cohort A (N=7)

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.

3.3.2.4.6. 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 21）。治験責任医師評価による PFS の中央値は未到達（95% CI: 1.7 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，77.8%（95% CI: 36.5, 93.9）であった（M5.3.5.3 項日本人解析図表 Table 14.2.3.2.3.j）。

Table 21. 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

Table 21. Progression-free Survival by BICR (Safety Analysis Set) (Japanese) (Protocol C1071003)

	Cohort A (N=12)
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)	
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.

3.3.2.4.7. 全生存期間

データカットオフ時点で，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）。

3.3.2.4.8. 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。

4. 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

成人 RRMM 患者を対象とした実施中の臨床試験（C1071003 試験，C1071001 試験，C1071002 試験および C1071009 試験）の結果に基づき，エルラナタマブの添付文書（案）の「用法及び用量」を次のように設定した。

用法及び用量（案）

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 回皮下投与する。8 日目以降は 1 日 1 回 76 mg を 1 週間間隔で皮下投与する。奏効が認められた場合は，投与間隔を 2 週間間隔とする。

4.1. 用法・用量の設定根拠

4.1.1. エルラナタマブの 2 段階プライミング投与レジメン（12 mg/32 mg）の設定

1 日目に 12 mg，4 日目に 32 mg を投与する 2 段階プライミング投与に前投与を加えた投与レジメンは，次の点から最適と判断した。

a. 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

b. 初回の 12 mg 投与でサイトカイン放出が十分に刺激される

c. CRS の発現時期が予測可能であり，かつ CRS のプロファイルが管理可能である

有効性，PK，薬力学，および安全性データならびに曝露 - 反応解析データに基づいて，このプライミング投与レジメンを選択し（M2.7.2.3.6 項），C1071003 試験で用いた。C1071003 試験のデータについては 183 例の治験参加者のデータが利用可能である（M5.3.5.2 項 C1071003 試験総括報告書 5.2.1 項）。

4.1.2. 臨床推奨用法・用量の設定

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に投与を開始する。C1071001 試験で得られた安全性，PK，免疫原性，薬力学および有効性データから，76 mg QW 投与を RP2D と決定した（M2.7.6.1 項および M2.7.2.3.6 項）。C1071002 試験では日本人 RRMM 患者を対象として，1 日目にプライミング投与として開始用量 600 µg/kg（44 mg 固定

用量に相当する用量）を投与後，8 日目から 3 週間を 1 サイクルとして 1000 µg/kg（76 mg 固定用量に相当する用量）QW 投与するレジメンの忍容性，安全性および PK を評価し，全体集団と日本人集団で PK プロファイルが類似しており，管理可能な安全性プロファイルが認められたことから，76 mg QW 投与を日本人患者に対する RP2D と決定した。この推奨用量は，以下に示す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 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 PK 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）は有意な共変量ではなかった（M2.7.2.3.4.1 項および M2.7.2.3.4.2 項）。

4.1.2.1. 曝露に対する体重の影響

体重（37～160 kg）は $CL_{elranatamab}$ に対して統計的に有意な共変量ではなかったが，$V_{c,elranatamab}$ に対して統計的に有意な共変量であった。体重が大きく異なる治験参加者の間で，エルラナタマブの曝露量に臨床的に意味のある差は認められていない。体重は，有効性に関する曝露 - 反応解析および安全性に関する曝露 - 反応解析において統計的に有意な共変量ではなかった。エルラナタマブの PK，安全性または有効性に対して体重は臨床的に意味のある影響を及ぼさないことから，固定用量での投与方法が支持される（M2.7.2.3.2.7.4 項）。

4.1.2.2. 曝露 - 反応解析

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 濃度と奏効に負の相関（すなわち，ベースラインの sBCMA 濃度が高いほど奏効を達成する確率が低くなる）を示した（M2.7.2.3.6.2 項）。非結合型エルラナタマブの曝露量は，ベースラインの sBCMA 濃度が高い治験参加者では低く，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。ベースラインの 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と負の相関を示した。このことは，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，あるいはその両方の可能性があり，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示すと考えられる。

C1071001 試験のパート 1 の低用量（用量漸増，すなわち 215，360 および 600 µg/kg の用量のコホート）においても抗腫瘍効果が認められたが（M5.3.3.2 項 C1071001 試験総括報告書 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 濃度が低かった。したがって，これら低用量のコホートの治験参加者のベースラインの sBCMA 濃度は，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。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においても，76 mg QW 投与の用法・用量では，特に sBCMA 濃度が高い治験参加者を含め，より低い用量と比較して有効性が改善されることが支持された（M2.7.2.3.4.1 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（M2.7.2.3.6.2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性を示す用量範囲（215～1000 µg/kg）の低用量と76 mg QW投与のレジメンでこれらの有害事象を発現する確率は同程度であることが示された（M2.7.2.3.6.2項）。これらのデータは，標準用量として76 mg QW投与することを支持しており，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示唆されていない。

これらのことから，76 mg QW投与の用法・用量は，より低い用量と比較して安全性に影響を及ぼさずに奏効を得る可能性が高いと判断した（M2.7.2.3.6.2項）。

4.1.3. 臨床推奨用量投与時の有効性

C1071003試験の治療歴にBCMA標的治療がない患者を対象としたコホートAにおいて，エルラナタマブ単剤投与は主要評価項目である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を示し，主要評価項目を達成した。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）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%）であり，治験参加者の51.2%にVGPR以上，20.3%にCR以上の奏効が認められた。また，2022年10月14日のデータカットオフ時点での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（3.2.1.1項）。C1071003試験に組み入れた日本人集団（12例）における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（3.3.2.3項）。

4.1.4. 臨床推奨用量投与時の安全性

RRMM患者を対象としてエルラナタマブの単剤投与を評価した実施中の臨床試験4試験（265例）の併合データセットにて安全性プロファイルを評価した。主な治験薬との因果関係を問わない有害事象（発現割合20%以上）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。主な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（発現割合10%以上）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（M2.7.4.2.1.1項）。主なGrade 5の有害事象は，疾患の進行と関連した事象で，基本語では疾患進行［16例（6.0%）］，形質細胞性骨髄腫［7例（2.6%）］，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［それぞれ1例（0.4%）］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。主な死因は試験の対象疾患であった［65例（24.5%）］（M2.7.4.2.1.2項）。

日本人集団におけるエルラナタマブの安全性プロファイルは，全体集団の結果と同様であり，日本人集団に新たな安全性上の懸念は認められなかった（M2.7.4.2項およびM2.7.4.3項）。

4.1.5. 奏効が認められた場合に，投与間隔を 2 週間間隔とすることの妥当性

C1071003試験ではQWの投与を少なくとも6サイクル受け，PR以上の奏効が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。C1071001試験においても一部の奏効が認められた治験参加者において，後のサイクルで投与間隔をQWからQ2Wに変更した。投与間隔をQ2WとしたC1071003試験およびC1071001試験のデータは，Q2W投与へ変更後も奏効が維持され，Q2W投与へ変更後も奏効がより深くなる可能性を示し（M2.7.2.3.6.3項），奏効を認めた治験参加者の多くに非結合型sBCMA濃度の急速かつ大幅な低下が認められた（M2.7.2.2.3.3.2項）。この急速かつ大幅な非結合型sBCMA濃度の低下は，非結合型sBCMA濃度の低下を長期間維持した奏効を認めた治験参加者において腫瘍量の減少の指標となる可能性がある。またこのような非結合型sBCMA濃度の低下は奏効を認めた治験参加者でのsBCMAの飽和を示唆している。したがって，投与初期に認められた奏効の維持に必要な用量強度は，投与初期より低用量（すなわちQ2W投与）であると考えられる（QW投与を24週間実施後に変更）。メカニスティックなQSPモデルを用いたシミュレーションでは，76 mg QW投与で第6サイクル（24週）終了後Q2Wの投与間隔へのレジメンに変更した場合と76 mg QW投与を継続した場合の間において，奏効を維持した治験参加者の割合は同程度であった（M2.7.2.3.5.2項）。エルラナタマブの曝露量およびQ2Wへの変更とDORに相関が見られないことから，少なくとも24週時点で奏効を認めた場合は投与間隔を広げることが支持される（M2.7.2.3.5.2項およびM2.7.2.3.6.3項）。
以上のデータより，奏効を認めた治験参加者の投与間隔を QW から Q2W に切り替えることが支持される。

結論として，エルラナタマブの推奨用法・用量は以下に基づき提案した。

a. C1071003 試験で示された有効性は標準用量 76 mg QW の裏付けとなる

b. 奏効が認められた治験参加者における非結合型 sBCMA 濃度の急速かつ大幅な低下，ならびに Q2W に変更後の奏効の維持およびさらなる奏効の改善

c. 有効性に関する曝露 - 反応解析より，特にベースラインの sBCMA 濃度が高い治験参加者において，エルラナタマブの曝露量が高いほど奏効が得られる確率が高くなること

d. 管理可能な安全性プロファイルおよび安全性に関する曝露 - 反応解析より，注目すべき有害事象（好中球減少症，感染症，末梢性ニューロパチーなど）に対してフラットな曝露 - 反応関係が示されていること

5. 効果の持続および耐薬性

エルラナタマブは，PI，IMiD 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を示す RRMM を有する治験参加者に対して，臨床的に意味のある有効性を示した。C1071003 試験コホート A で，エルラナタマブは ORR 61.0%を認め，このうち治験参加者の 27.6%で CR 以上の奏効を認め，追跡期間が長くなるほど奏効が深まることが期待された（3.2.1.1 項）。奏効は持続的で，奏効を認めた治験参加者の多くは長期間奏効を維持することができ，Kaplan-Meier 法を用いた 9 ヵ月時点での奏効持続確率は 84.4%であった（3.2.1.2.4 項）。

6. 要約および結論

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 およびコホート B のいずれにおいても，BICR 評価による帰無仮説の閾値を上回る ORR が認められた（2.1 項）。また，日本人治験参加者での ORR は，全体集団でのそれと同様であった。以下，2022 年 10 月 14 日のデータカットオフ時点の解析結果を基に要約および結論を述べる。

これまで示したとおり，RRMM を有する治験参加者に対してエルラナタマブの投与は有効であり，臨床的に意味のある，深く，持続する奏効をもたらした。

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）では，エルラナタマブは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 規準に従った BICR 評価による ORR および持続する奏効が認められた。

- 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。

コホート A において，有効性の副次評価項目の結果は一貫して主要評価項目の結果を支持しており，エルラナタマブ投与のベネフィットを示している。

- 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，ベースライン時に 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%］，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間においても，臨床的に意味のある ORR のベネフィットが認められた。

- 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は，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, 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 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ける 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。

- 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。

- 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。

- 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 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 投与に変更した 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%）に投与間隔の変更から 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。

- 治験責任医師が評価した有効性評価項目のデータは，BICR が評価したデータと一致した。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 における治療歴に BCMA 標的治療がない治験参加者における結果は，C1071003 試験コホート A における結果と同様であった。C1071001 試験パート 2A において，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 において，ORR は 54.2%（95% CI: 32.8, 74.4）であった。

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，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（抗悪性腫瘍薬による前治療ライン数の中央値 7.5 ライン）を有する治験参加者における，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は，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。

＜日本人集団＞

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）の日本人集団においても全体集団と同様に臨床的に意味のあるベネフィットが認められた。

- 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。

- 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。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。

- エルラナタマブは確定奏効を認めた日本人治験参加者において持続する奏効を示した。奏効を認めた日本人治験参加者で，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）であった。奏効を認めた日本人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 100%（95% CI: 100.0, 100.0）であった。

7. 参考文献

1. 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.

8. 付録

Appendix 1 Tabular Presentation of Key Efficacy Results from Elranatamab Studies				
Protocol No./Study Title	**Treatment Cohorts and Groups**	**Number of Participants, by Treatment Group**	**Key Efficacy Endpoints**	**Major Efficacy Outcomes**
Module 5.3.5.2 C1071003 - Report Body[a] Study Title: An Open-Label, Multicenter, Non-Randomized Phase 2 Study of Elranatamab (PF-06863135) Monotherapy in Participants with Multiple Myeloma Who Are Refractory to at Least One Proteasome Inhibitor, One Immunomodulatory Drug and One Anti-CD38 Antibody	Elranatamab SC: 12 mg (C1D1), 32 mg (C1D4), 76 mg (C1D8) and QW for 6 cycles, then 76 mg Q2W if PR or better for ≥ 2 months[b] Cohort A: No prior BCMA-directed treatment (BCMA Naïve) Cohort B: Prior BCMA-directed treatment (ADC and/or CAR-T) (BCMA Exposed)	N: 187 Cohort A (BCMA Naïve) (N): 123 Cohort B (BCMA Exposed) (N): 64	Primary endpoint: ORR by BICR per IMWG in Cohort A and Cohort B Secondary endpoints (by BICR and Investigator per IMWG) in Cohort A and Cohort B: ORR by Baseline EMD status Cohort A (key secondary), ORR by investigator, CRR, DOR, DOCR, PFS, TTR, OS MRD negativity rate (central lab) per IMWG	In Cohort A (BCMA Naïve): • The confirmed ORR by BICR was 61.0% (95% CI: 51.8, 69.6; null rate of 30%); 55.3% achieved VGPR or better and 27.6% achieved CR or better. • The results for the secondary efficacy endpoints consistently support the results of the primary efficacy endpoint and confirm the treatment benefit of elranatamab. • The key secondary endpoint of confirmed ORR by BICR baseline EMD for Cohort A was statistically significant and clinically meaningful for participants without baseline EMD (71.4% [95% CI: 60.5, 80.8]; null rate of 38%) and with baseline EMD (38.5% [95% CI: 23.4, 55.4]; null rate of 12%) • A clinically meaningful ORR benefit was observed across clinically-relevant subgroups. • Elranatamab demonstrated durable responses in participants with an objective response by BICR in

Appendix 1 Tabular Presentation of Key Efficacy Results from Elranatamab Studies				
Protocol No./Study Title	**Treatment Cohorts and Groups**	**Number of Participants, by Treatment Group**	**Key Efficacy Endpoints**	**Major Efficacy Outcomes**
				Cohort A. The median (range) follow-up from initial dose was 10.94 (3.61, 20.14) months and from initial response was 9.49 (2.40, 18.53) months for responders. The median DOR (months) by BICR was not yet reached (95% CI: 12.0, NE), the Kaplan-Meier probability of maintaining response at 9 months was 84.4% (95% CI: 72.7, 91.4). • Responses occurred early; among responders the median (range) TTR was 1.22 (0.89, 7.36) months. • The median PFS (months) by BICR was not yet reached (95% CI: 10.4, NE), and the Kaplan-Meier probability of being event-free at 9 months was 63.0% (95% CI: 53.2, 71.4). • The OS data were immature as of the data cutoff date; 35.0% of participants had died. The median OS (months) was not reached (95% CI: NE, NE) and the 9-month Kaplan-Meier probability of being alive was 70.3% (95% CI: 61.3, 77.6).

Appendix 1 Tabular Presentation of Key Efficacy Results from Elranatamab Studies				
Protocol No./Study Title	**Treatment Cohorts and Groups**	**Number of Participants, by Treatment Group**	**Key Efficacy Endpoints**	**Major Efficacy Outcomes**
				• Among the 34 participants who achieved sCR/CR, 22 had a baseline diagnostic clone and 20 were MRD negative at a sensitivity of 10^{-5}. The MRD-negativity rate among participants who achieved sCR/CR (N=34) was 58.8%, while the MRD-negativity rate among participants who achieved sCR/CR and had an evaluable sample (n=22) was 90.9%. • Investigator assessed data for the efficacy endpoints were consistent with BICR assessed data. The confirmed ORR by investigator was 57.7% (95% CI: 48.5, 66.6). In Cohort B (BCMA exposed), elranatamab demonstrated a statistically significant and clinically meaningful ORR in a heavily pretreated population. • The confirmed ORR by BICR was 34.4% (95% CI: 22.9, 47.3; null rate of 15%). • The median DOR (months) by BICR was not yet reached (95% CI: NE, NE), after a median (range) follow-up

Appendix 1 Tabular Presentation of Key Efficacy Results from Elranatamab Studies				
Protocol No./Study Title	**Treatment Cohorts and Groups**	**Number of Participants, by Treatment Group**	**Key Efficacy Endpoints**	**Major Efficacy Outcomes**
				from initial dose of 10.18 (6.41, 12.32) months and from initial response of 8.08 (2.43, 11.10) months for responders. Among responders, the Kaplan-Meier probability of maintaining response at 9 months was 85.1% (95% CI: 60.5, 95.0).

Appendix 1 Tabular Presentation of Key Efficacy Results from Elranatamab Studies				
Protocol No./Study Title	**Treatment Cohorts and Groups**	**Number of Participants, by Treatment Group**	**Key Efficacy Endpoints**	**Major Efficacy Outcomes**
Module 5.3.3.2 C1071001 - Report Body[c] Study Title: A Phase I, Open Label Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetic, Pharmacodynamic and Clinical Activity of Elranatamab (PF-06863135), a B-Cell Maturation Antigen (BCMA) - CD3 Bispecific Antibody, as a Single Agent and in Combination with Immunomodulatory Agents in Patients with Relapsed/Refractory Advanced Multiple Myeloma (MM)	Part 1: IV elranatamab (0.1, 0.3, 1, 3, 10, 30, and 50 µg/kg) QW Part 1: SC elranatamab (80, 130, 215, 360, 600, and 1000 µg/kg) QW. Part 1.1: SC elranatamab 600 µg/kg C0D1, 1000 µg/kg C1D1 and then QW or Q2W Part 2A: SC elranatamab 44 mg C0D1, 76 mg C1D1 and then QW Part 1C: SC elranatamab 32 mg C0D1, 44 mg QW + lenalidomide 25 mg QD oral, Days 1-21 of 28-day cycle Part 1D: SC elranatamab 32 mg C0D1, 44 mg QW + pomalidomide 4 mg QD oral, Days 1-21 of 28-day cycle	N = 101 Part 1 IV: 23 Part 1 SC: 30 Part 1.1 (QW): 7 Part 1.1 (Q2W): 13 Part 2A: 15 Part 1C: 4 Part 1D: 9	Primary endpoints: Part 1: DLTs Part 2 (by Investigator per IMWG): ORR and DOR Secondary endpoints: (by Investigator per IMWG): Part 1: ORR, TTR, CRR, DOR, DOCR, DOSD, PFS, OS MRD negativity rate (central lab) per IMWG Part 2: CRR, DOCR, TTR, DOSD, PFS, OS MRD negativity rate (central lab) per IMWG	In Part 2A participants: • Elranatamab monotherapy demonstrated efficacy in participants with RRMM including a clinically meaningful ORR as assessed by investigator using IMWG criteria. ORR was 60.0% (95% CI: 35.7, 80.2). • TTR was rapid for elranatamab monotherapy. Among responders, the median (range) TTR was 1.31 (0.26, 8.61) months. • Elranatamab monotherapy showed durability of response. The median DOR was 11.6 (95% CI: 2.5, NE) months.

Appendix 1 Tabular Presentation of Key Efficacy Results from Elranatamab Studies				
Protocol No./Study Title	**Treatment Cohorts and Groups**	**Number of Participants, by Treatment Group**	**Key Efficacy Endpoints**	**Major Efficacy Outcomes**
				• The median PFS was 10.4 months (95% CI: 1.2, NE). • 60.0% of the participants had died. The median OS was 12.1 months (95% CI: 4.2, NE). • Among 5 participants with sCR/CR, 3 had an evaluable bone marrow sample. All 3 were MRD negative at a sensitivity level of 10^{-5} .

Appendix 1 Tabular Presentation of Key Efficacy Results from Elranatamab Studies				
Protocol No./Study Title	**Treatment Cohorts and Groups**	**Number of Participants, by Treatment Group**	**Key Efficacy Endpoints**	**Major Efficacy Outcomes**
Module 5.3.3.2 C1071009 - Report Body[d] Study Title: A Phase 1/2, Open-Label, Multicenter Study to Evaluate a Dosing Regimen With Two Step-Up Priming Doses and Longer Dosing Intervals of Elranatamab (PF-06863135) Monotherapy in Participants With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma	Elranatamab SC: 4 mg C1D1, 20 mg C1D4, 76 mg C1D8 QW followed by: Part 1: 76 mg QW C2-C6, then 76 mg Q2W C7+ (PR or better) Part 2A (Dose Determination): DL1: 116 mg Q2W C2-C6, then 116 mg Q4W C7+ (PR or better) *If tolerated* DL2: 152 mg Q2W C2-C6, then 152 mg Q4W C7+ (PR or better) Part 2B (Dose Expansion): MTD/RP2D Q2W C2-C6 MTD/RP2D Q4W C7+ (PR or better) Part 2C (Dose Intensity Exploration) 116 or 152 mg QW C2-C3 116 or 152 mg Q2W C4-C6 (PR or better) 116 or 152 mg Q4W C7+ (PR or better	N = 45 Part 1: 33 Part 2A DL1: 12	Primary endpoint: Grade ≥2 CRS rate during C1 Secondary endpoints (by Investigator per IMWG): ORR and CRR, TTR, DOR, DOCR, PFS, OS MRD negativity rate (central lab) per IMWG	As of the data cutoff date, due to the short duration of treatment, there is incomplete efficacy data available. With a longer treatment period, additional participants may respond, and ongoing responses may deepen. In Part 1 participants: • The median (range) follow-up from first dose was 4.93 (0.62, 7.92) months. • Elranatamab demonstrated meaningful clinical activity: o The confirmed investigator-assessed ORR per IMWG criteria was 51.5% (95% CI: 33.5, 69.2). o Among responders, the median (range) TTR was 1.05 (0.92, 5.36) months. o The median DOR (months) was not yet reached (95% CI: NE, NE) and the Kaplan-Meier probability of maintaining

Appendix 1 Tabular Presentation of Key Efficacy Results from Elranatamab Studies				
Protocol No./Study Title	**Treatment Cohorts and Groups**	**Number of Participants, by Treatment Group**	**Key Efficacy Endpoints**	**Major Efficacy Outcomes**
				response at 3 months was 93.8% (95% CI: 63.2, 99.1).

a. Study C1071003 data cutoff date 14 October 2022.
b. With the exception of the first 4 participants enrolled in the study who received a single priming dose of 44 mg on Day 1 before receiving the full dose of 76 mg QW starting on C1D8.
c. Study C1071001 data cutoff date 22 June 2022.
d. Study C1071009 data cutoff date 29 July 2022.

Abbreviations: ADC = antibody drug conjugate; BCMA = B Cell Maturation Antigen; BCMA Exposed = with prior BCMA exposure to ADC and/or CAR T-cell therapy; BCMA Naïve = naïve to prior BCMA-directed therapy; BICR = Blinded Independent Central Review; CAR-T = chimeric antigen receptor T cell; C#D# = cycle # day # (eg, cycle 1, day 1) ; CD# = cluster of differentiation and number (eg, CD3, CD38, etc.); CI = confidence interval; CR = complete response; CRR = complete response rate; CRS =

Appendix 1 Tabular Presentation of Key Efficacy Results from Elranatamab Studies				
Protocol No./Study Title	**Treatment Cohorts and Groups**	**Number of Participants, by Treatment Group**	**Key Efficacy Endpoints**	**Major Efficacy Outcomes**
cytokine release syndrome; DL# - Dose Level #; DOCR = duration of complete response; DOR = duration of response; DOSD = durable stable disease; EMD = extramedullary disease; IMiD = immunomodulatory imide drug; IMWG = International Myeloma Working Group; IV = intravenous; mAb = monoclonal antibody; MM = multiple myeloma; MRD = minimum residual disease; NE = not evaluable No = number; ORR= overall response rate; OS = overall survival; PFS = progression-free survival; Q#W = every # week (eg, Q2W = every 2 weeks); PR = partial response; QD = once daily; RP2D = recommended Phase 2 dose; RRMM = relapsed/refractory multiple myeloma; SC = subcutaneous; sCR = stringent complete response; TTR = time to response				

TABLE OF CONTENTS

LIST OF TABLES 3
LIST OF FIGURES 9
略号および用語の定義一覧 10
1. 医薬品への曝露 12
1.1. 総括的安全性評価計画および安全性試験の記述 12
1.1.1. 安全性評価に含まれるデータセットの定義 21
1.1.1.1. 併合解析 21
1.1.1.2. 解析方法 23
1.1.2. 臨床試験の要約 31
1.1.2.1. C1071003 試験 31
1.1.2.2. C1071001 試験 31
1.1.2.3. C1071002 試験 31
1.1.2.4. C1071009 試験 31
1.1.2.5. C1071004 試験：サブスタディ A および B 31
1.1.2.6. C1071005 試験 31
1.2. 全般的な曝露状況 31
1.2.1. 治験参加者の内訳 31
1.2.2. 治験薬への曝露 35
1.3. 試験対象集団の人口統計学的特性およびその他の特性 42
1.3.1. 人口統計学的特性およびその他の治験参加者特性 42
1.3.2. ベースラインおよび疾患特性 47
1.3.3. その他のベースライン特性 54
1.3.3.1. 多発性骨髄腫を除く病歴 54
1.3.3.2. 多発性骨髄腫に対する治療歴 54
2. 有害事象 59
2.1. 有害事象の解析 59
2.1.1. 主な有害事象 70
2.1.1.1. 治療歴に BCMA 標的治療がある治験参加者とない治験参加者の有害事象 79
2.1.1.2. 週 1 回投与と 2 週に 1 回投与における有害事象の比較 80
2.1.2. 死亡 81

2.1.2.1. Grade 5 の有害事象 81
2.1.3. その他の重篤な有害事象 87
2.1.4. その他の重要な有害事象 93
2.1.4.1. 治験薬の投与中止に至った有害事象 93
2.1.4.2. 治験薬の投与中断または減量に至った有害事象 98
2.1.5. 器官別または症候群別有害事象の解析 111
2.1.5.1. 特に注目すべき有害事象 111
2.1.5.2. その他の注目すべき有害事象 152
2.1.5.3. 免疫原性 210
2.1.6. 安全性への COVID-19 の影響 226
2.1.7. 薬物有害反応と考えられる有害事象 228
2.2. 個別有害事象の文章による説明 231
3. 臨床検査値の評価 232
3.1. 血液学的検査 232
3.2. 血液生化学検査 242
3.3. 肝機能検査 265
4. バイタルサイン，身体的所見および安全性に関連する他の観察項目 266
4.1. バイタルサインおよび身体的所見 266
4.2. 心電図 266
5. 特別な患者集団および状況下における安全性 266
5.1. 内因性要因 266
5.1.1. 年齢 269
5.1.2. 性別 270
5.1.3. 体重 270
5.1.4. 人種 271
5.1.5. ベースライン時の肝機能 272
5.1.6. ベースライン時の腎機能 273
5.2. 外因性要因 274
5.2.1. 地理的地域 276
5.2.2. 製剤の含量 277
5.3. 薬物相互作用 277
5.4. 妊娠および授乳時の使用 278

5.4.1. 妊娠可能な女性および避妊 278
5.4.2. 妊娠 278
5.4.3. 授乳 278
5.4.4. 生殖能を有する女性および男性 278
5.5. 過量投与 278
5.6. 薬物乱用 278
5.7. 離脱症状および反跳現象 279
5.8. 自動車運転および機械操作に対する影響または精神機能の障害 279
6. 市販後データ 279
7. 参考文献 279

LIST OF TABLES

Table 1. 再発または難治性多発性骨髄腫の治療におけるエルラナタマブの安全性データを提示する臨床試験の要約 13
Table 2. 安全性併合集団の試験ごとの内訳 22
Table 3. Safety Data Cutoff Dates 23
Table 4. Participant Evaluation Groups 32
Table 5. Disposition Events Summary – Treatment (All Participants as Treated) 32
Table 6. Participant Evaluation Groups (Japanese) 33
Table 7. Disposition Events Summary – Treatment (All Participants as Treated) (Japanese) 34
Table 8. Exposure to Treatment (All Participants as Treated) 36
Table 9. Exposure to Treatment - Dose Reduction or Interruptions (All Participants as Treated) 37
Table 10. Exposure to Treatment (All Participants as Treated) (Japanese) 39
Table 11. Exposure to Treatment - Dose Reduction or Interruptions (All Participants as Treated) (Japanese) 41
Table 12. Demographic Characteristics (All Participants as Treated) 42
Table 13. Physical Measurements at Baseline (All Participants as Treated) 44
Table 14. Demographic Characteristics (All Participants as Treated) (Japanese) 45
Table 15. Physical Measurements at Baseline (All Participants as Treated) (Japanese) 47
Table 16. Baseline Characteristics (All Participants as Treated) 48
Table 17. Primary Diagnosis and Durations (All Participants as Treated) 50
Table 18. Baseline Characteristics (All Participants as Treated) (Japanese) 51
Table 19. Primary Diagnosis and Durations (All Participants as Treated) (Japanese) 53

Table 20. Prior Anticancer Therapy (All Participants as Treated) 54
Table 21. Prior Anticancer Therapy (All Participants as Treated) (Japanese) 57
Table 22. Overview of Treatment-Emergent Adverse Events (All Causalities) (All the Participants as Treated) 64
Table 23. Overview of Treatment-Emergent Adverse Events (Treatment Related) (All Participants as Treated) 65
Table 24. Overview of Treatment-Emergent Adverse Events (All Causalities) (All the Participants as Treated) (Japanese) 67
Table 25. Overview of Treatment-Emergent Adverse Events (Treatment Related) (All Participants as Treated) (Japanese) 68
Table 26. 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) 71
Table 27. 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) 76
Table 28. Summary of Death (All Participants as Treated) 82
Table 29. Summary of Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death by MedDRA System Organ Class, Preferred Term (All Causalities) (All Participants as Treated) 83
Table 30. Summary of Death (All Participants as Treated) (Japanese) 86
Table 31. Summary of Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death by MedDRA System Organ Class, Preferred Term (All Causalities) (All Participants as Treated) (Japanese) 87
Table 32. Summary of Most Common Treatment-Emergent Serious Adverse Events >= 2% Participants by MedDRA Preferred Term (All Causalities) (All Participants as Treated) 88
Table 33. Summary of Most Common Treatment-Emergent Serious Adverse Events >= 5% Participants by MedDRA Preferred Term (All Causalities) (All Participants as Treated) (Japanese) 91
Table 34. Summary of Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Permanent Discontinuation of Study Drug by MedDRA System Organ Class, Preferred Term (All Causalities) (All Participants as Treated) 93
Table 35. Summary of Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Permanent Discontinuation of Study Drug by MedDRA System Organ Class, Preferred Term (All Causalities) (All Participants as Treated) (Japanese) 97

Table 36. Summary of Treatment-Emergent Adverse Events >=2% Participants Leading to Dose Interruption by MedDRA System Organ Class, Preferred Term (All Causalities) (All Participants as Treated) 99

Table 37. Summary of Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Dose Reduction by MedDRA System Organ Class, Preferred Term (All Causalities) (All Participants as Treated) 103

Table 38. Summary of Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Dose Interruption by MedDRA System Organ Class, Preferred Term (All Causalities) (All Participants as Treated) (Japanese) 106

Table 39. Summary of Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Dose Reduction by MedDRA System Organ Class, Preferred Term (All Causalities) (All Participants as Treated) (Japanese) 109

Table 40. Overview of Treatment Emergent Adverse Events of Special Interest - CRS (All Causalities) (All Participants as Treated) 112

Table 41. Characteristics of Treatment-Emergent Adverse Events of Special Interest - CRS - (All Participants as Treated) (Protocol SCS) 115

Table 42. Overview of Treatment Emergent Adverse Events of Special Interest - CRS (All Causalities) (All Participants as Treated) (Japanese) 119

Table 43. Characteristics of Treatment-Emergent Adverse Events of Special Interest - CRS - (All Participants as Treated) (Japanese) (Protocol SCS_j) 122

Table 44. Overview of Treatment-Emergent Adverse Events of Special Interest - ICANS (All Causalities) (All Participants as Treated) 129

Table 45. Characteristics of Treatment-Emergent Adverse Events of Special Interest - ICANS - (All Participants as Treated) (Protocol SCS) 131

Table 46. Overview of Treatment-Emergent Adverse Events of Special Interest - Peripheral Neuropathy (All Causalities) (All Participants as Treated) 137

Table 47. Summary of Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA Preferred Term, and Maximum CTCAE Grade – Peripheral Neuropathy (All Causalities) (All Participants as Treated Pool 1) 138

Table 48. Summary of Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA Preferred Term, and Maximum CTCAE Grade – Peripheral Neuropathy (All Causalities) (All Participants as Treated Pool 2) 140

Table 49. Summary of Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA Preferred Term, and Maximum CTCAE Grade – Peripheral Neuropathy (All Causalities) (All Participants as Treated Pool 3) 142

Table 50. Treatment-Emergent Adverse Events of Special Interest Characteristics – Peripheral Neuropathy (All Participants as Treated) 143

Table 51. Overview of Treatment-Emergent Adverse Events of Special Interest - Peripheral Neuropathy (All Causalities) (All Participants as Treated) (Japanese) 146
Table 52. Summary of Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA Preferred Term, and Maximum CTCAE Grade – Peripheral Neuropathy (All Causalities) (All Participants as Treated) (Japanese) 147
Table 53. Summary of Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA Preferred Term, and Maximum CTCAE Grade – Peripheral Neuropathy (All Causalities) (All Participants as Treated) (Japanese) 149
Table 54. Summary of Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA Preferred Term, and Maximum CTCAE Grade – Peripheral Neuropathy (All Causalities) (All Participants as Treated) (Japanese) 150
Table 55. Treatment-Emergent Adverse Events of Special Interest Characteristics – Peripheral Neuropathy (All Participants as Treated) (Japanese) 150
Table 56. Overview of Treatment-Emergent Other Adverse Events of Clinical Interest (All Causalities) - Infections (All Participants as Treated) 154
Table 57. Summary of Treatment-Emergent Adverse Events >= 2% Participants by MedDRA Preferred Term, and Maximum CTCAE Grade – Infections (All Causalities) (All Participants as Treated Pool 1) 155
Table 58. Summary of Treatment-Emergent Adverse Events >= 2% Participants by MedDRA Preferred Term, and Maximum CTCAE Grade – Infections (All Causalities) (All Participants as Treated Pool 2) 157
Table 59. Summary of Treatment-Emergent Adverse Events >= 2% Participants by MedDRA Preferred Term, and Maximum CTCAE Grade – Infections (All Causalities) (All Participants as Treated Pool 3) 160
Table 60. Treatment-Emergent Other Adverse Events of Clinical Interest Characteristics - Infections (All Participants as Treated) 161
Table 61. Overview of Treatment Emergent Other Adverse Events of Clinical Interest – Rechallenge - Infections (All Causalities) (All Participants as Treated) 163
Table 62. Overview of Treatment-Emergent Other Adverse Events of Clinical Interest (All Causalities) - Infections (All Participants as Treated) (Japanese) 166
Table 63. Summary of Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA Preferred Term, and Maximum CTCAE Grade – Infections (All Causalities) (All Participants as Treated) (Japanese) 167
Table 64. Summary of Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA Preferred Term, and Maximum CTCAE Grade – Infections (All Causalities) (All Participants as Treated) (Japanese) 168

Table 65. Summary of Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA Preferred Term, and Maximum CTCAE Grade – Infections (All Causalities) (All Participants as Treated) (Japanese) 170
Table 66. Treatment-Emergent Other Adverse Events of Clinical Interest Characteristics - Infections (All Participants as Treated) (Japanese) 171
Table 67. Overview of Treatment-Emergent Other Adverse Events of Clinical Interest - Cytopenias (All Participants as Treated) 175
Table 68. Summary of Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA Preferred Term, and Maximum CTCAE Grade – Cytopenias (All Causalities) (All Participants as Treated Pool 1) 177
Table 69. Summary of Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA Preferred Term, and Maximum CTCAE Grade – Cytopenias (All Causalities) (All Participants as Treated Pool 2) 179
Table 70. Summary of Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA Preferred Term, and Maximum CTCAE Grade – Cytopenias (All Causalities) (All Participants as Treated Pool 3) 181
Table 71. Treatment-Emergent Other Adverse Events of Clinical Interest Characteristics - Cytopenias (All Participants as Treated) 183
Table 72. Treatment-Emergent Other Adverse Events of Clinical Interest Characteristics - Neutropenia (All Participants as Treated) 184
Table 73. Overview of Treatment Emergent Other Adverse Events of Clinical Interest – Rechallenge - Cytopenia (All Causalities) (All Participants as Treated) 186
Table 74. Overview of Treatment-Emergent Other Adverse Events of Clinical Interest - Cytopenias (All Participants as Treated) (Japanese) 189
Table 75. Summary of Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA Preferred Term, and Maximum CTCAE Grade – Cytopenias (All Causalities) (All Participants as Treated) (Japanese) 191
Table 76. Summary of Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA Preferred Term, and Maximum CTCAE Grade – Cytopenias (All Causalities) (All Participants as Treated) (Japanese) 193
Table 77. Summary of Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA Preferred Term, and Maximum CTCAE Grade – Cytopenias (All Causalities) (All Participants as Treated) (Japanese) 195
Table 78. Treatment-Emergent Other Adverse Events of Clinical Interest Characteristics - Cytopenias (All Participants as Treated) (Japanese) 197
Table 79. Treatment-Emergent Other Adverse Events of Clinical Interest Characteristics - Neutropenia (All Participants as Treated) (Japanese) 198

Table 80. Overview of Treatment-Emergent Other Adverse Events of Clinical Interest - Hypersensitivity (All Causalities) (All Participants as Treated) 202
Table 81. Overview of Treatment-Emergent Other Adverse Events of Clinical Interest - Hypersensitivity (All Causalities) (All Participants as Treated) (Japanese) 204
Table 82. Overview of Treatment-Emergent Other Adverse Events of Clinical Interest - Injection Site Reaction (All Causalities) (All Participants as Treated) 206
Table 83. Overview of Treatment-Emergent Other Adverse Events of Clinical Interest - Injection Site Reaction (All Causalities) (All Participants as Treated) (Japanese) 207
Table 84. Summary of Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA Preferred Term - Potential Secondary Malignancies (All Causalities) (All Participants as Treated) 209
Table 85. Incidence and Onset of Anti-Drug Antibody (ADA) and Neutralizing Antibody (NAb) (Immunogenicity Analysis Set) (Japanese) 211
Table 86. Overview of Treatment-Emergent Adverse Events by ADA Status (All Causalities) (All the Participants as Treated) ADA: ADA Negative 215
Table 87. Overview of Treatment-Emergent Adverse Events by ADA Status (All Causalities) (All the Participants as Treated) ADA: ADA Positive 217
Table 88. Overview of Treatment-Emergent Other Adverse Events of Clinical Interest by ADA Status - Hypersensitivity (All Causalities) (All Participants as Treated) ADA: ADA Negative 218
Table 89. Overview of Treatment-Emergent Other Adverse Events of Clinical Interest by ADA Status - Hypersensitivity (All Causalities) (All Participants as Treated) ADA: ADA Positive 220
Table 90. Overview of Treatment-Emergent Other Adverse Events of Clinical Interest by ADA Status - Injection Site Reaction (All Causalities) (All Participants as Treated) ADA: ADA Negative 221
Table 91. Overview of Treatment-Emergent Other Adverse Events of Clinical Interest by ADA Status - Injection Site Reaction (All Causalities) (All Participants as Treated) ADA: ADA Positive 222
Table 92. Overview of Treatment-Emergent Adverse Events by ADA Status (All Causalities) (All the Participants as Treated) (Japanese) ADA: ADA Negative 223
Table 93. Overview of Treatment-Emergent Adverse Events by ADA Status (All Causalities) (All the Participants as Treated) (Japanese) ADA: ADA Positive 225
Table 94. Overview of Treatment-Emergent Other Adverse Events of Clinical Interest - COVID (All Causalities) (All Participants as Treated) 227
Table 95. Adverse Drug Reactions in Participants Receiving Elranatamab 228
Table 96. Locations of Participant Safety Narratives 231

Table 97. Shift Summary Results of Labs by Maximum CTCAE Grade (Hematology) (All Participants as Treated) 234
Table 98. Shift Summary Results of Labs by Maximum CTCAE Grade (Chemistries) (All Participants as Treated) 245
Table 99. Summary of Elranatamab General Safety in Patient Subgroups (Intrinsic Factors) 268
Table 100. Summary of Elranatamab General Safety in Patient Subgroups (Extrinsic Factors) 275

LIST OF FIGURES

No table of figures entries found.

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
AESI	adverse event of special interest：特に注目すべき有害事象
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
APaT	all participants as treated：治験薬の投与を受けた治験参加者
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
BCMA	B-cell maturation antigen：B 細胞成熟抗原
BID	twice daily：1 日 2 回
BMI	body mass index：体格指数
CAR	chimeric antigen receptor：キメラ抗原受容体
CIOMS	Council for International Organizations of Medical Sciences：国際医学団体協議会
COVID-19	coronavirus disease 2019：新型コロナウイルス感染症
CrCl	creatinine clearance：クレアチニンクリアランス
CRF	case report form：症例報告書
CRS	cytokine release syndrome：サイトカイン放出症候群
CTCAE	common terminology criteria for adverse events：有害事象共通用語規準
CxDy	Cycle x Day y：第 x サイクル y 日目
CYP	cytochrome P450：シトクロム P450
DI	dose intensity：用量強度
DLT	dose-limiting toxicity：用量制限毒性
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
eGFR	estimated glomerular filtration rate：推算糸球体ろ過量
EMD	extramedullary disease：髄外病変
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
FPFD	first participant first dose：最初の治験参加者の最初の投与日
HLT	(MedDRA) high level term：高位語
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
ICE	immune effector cell-associated encephalopathy：免疫エフェクター細胞関連脳症
IgG	immunoglobulin G：免疫グロブリン G
IMiD/IMID	immunomodulatory drug：免疫調節薬
ISI	Integrated Summary of Immunogenicity
ISS	Integrated Summary of Safety
IV	intravenous：静脈内または静脈内投与
LLN	lower limit of normal：基準値下限
MAD	maximum administered dose：最大投与量
Max	maximum：最大値
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities：国際医薬用語集
Min	minimum：最小値

略号・用語	省略していない表現または用語の定義
MM	multiple myeloma：多発性骨髄腫
MTD	maximum tolerated dose：最大耐量
NA, N/A	not applicable：該当なし
NAb	neutralizing antibody：中和抗体
NCI	National Cancer Institute：米国国立がん研究所
NE	not evaluable：評価不能
PD	pharmacodynamic(s)：薬力学（的）
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
PN	peripheral neuropathy：末梢性ニューロパチー
PR	partial response：部分奏効
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
QD	once daily：1 日 1 回
QTc	corrected QT interval：補正 QT
QTcF	QTc corrected using Fridericia′s formula：補正 QT（Fridericia 法）
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
RP3D	recommended Phase 3 dose：第 3 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
SC	subcutaneous：皮下または皮下投与
SCS	Summary of Clinical Safety：臨床的安全性の概要
SD	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
ULN	upper limit of normal：基準値上限

1. 医薬品への曝露

本申請で安全性データを提示する再発または難治性多発性骨髄腫（RRMM）患者を対象とした臨床試験 6 試験で計 372 例がエルラナタマブの投与を少なくとも 1 回受けた。臨床試験のデザインおよびデータカットオフ日の要約を Table 1 に示す。実施中の C1071001 試験，C1071002 試験，C1071003 試験および C1071009 試験において，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，エルラナタマブの投与を少なくとも 1 回受けた 265 例のデータを併合した。そのうち，183 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・用量が割り当てられた。併合解析の詳細は 1.1.1.1 項に示す。

C1071001 試験［静脈内（IV）投与および皮下（SC）投与の用量漸増コホート，60 例］および C1071009 試験（パート 2A 用量レベル 1，12 例）で，エルラナタマブ 1000 µg/kg または標準投与量 76 mg 以外の投与量が割り当てられた治験参加者の安全性データは併合解析に含めず，個々の試験の総括報告書に示す。さらに，臨床試験の要約の項に簡潔に示す（1.1.2 項参照）。

実施中の C1071004 試験および C1071005 試験の治験参加者から得られた安全性データは，併合解析に含めず，安全性データ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について，国際医学団体協議会（CIOMS）I 形式の叙述（C1071004 試験 5 例および C1071005 試験 30 例の叙述）を示す。C1071004 試験では，エルラナタマブと他の抗悪性腫瘍薬との併用投与を評価しており，C1071005 試験（パート 1）ではエルラナタマブとダラツムマブの併用投与を評価していることから，本申請の用法・用量（案）である単剤投与に関連する情報は限定的である。これら 2 試験から得られた結果の要約については 1.1.2 項に示す。

1.1. 総括的安全性評価計画および安全性試験の記述

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 Table 1 に示す。臨床試験の要約を，1.1.2 項に示す。

Table 1.　再発または難治性多発性骨髄腫の治療におけるエルラナタマブの安全性データを提示する臨床試験の要約

治験実施計画書番号 試験デザイン 総括報告書添付場所	主要目的および安全性に関する副次目的	投与群	対照群	被験者数	試験の実施状況 FPFD データカットオフ日
主要評価試験					
C1071003 試験 PI，IMiD 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 患者を対象としてエルラナタマブ単剤投与を評価する非盲検，多施設共同，非無作為化，第 2 相試験 M5.3.5.2 項 C1071003 試験総括報告書	**主要目的** コホート A およびコホート B におけるエルラナタマブの有効性を評価 **副次安全性目的** エルラナタマブの安全性および忍容性を評価	エルラナタマブ SC 投与： C1D1 に 12 mg，C1D4 に 32 mg，C1D8 に 76 mg を投与し，76 mg QW を 6 サイクル投与する。6 サイクル投与後に PR 以上の奏効が 2 ヵ月以上持続している場合，76 mg を Q2W で投与する。 コホート A： 治療歴に BCMA 標的治療がない患者 コホート B： 治療歴に BCMA を標的とした ADC または CAR-T 細胞療法による治療がある患者	N/A	187 例 [a] コホート A：123 例 コホート B：64 例	実施中 2021 年 2 月 9 日 2022 年 10 月 14 日
C1071003 試験に対する支持的試験					
C1071001 試験 RRMM 患者を対象にエルラナタマブの単剤投与および IMiD との併用投与の安全性，PK，PD，および抗腫瘍効果を評価する非盲検，第 1 相試験 M5.3.3.2 項 C1071001 試験総括報告書	**主要目的** MTD または MAD を推定し，RP2D を決定するため，MM 患者を対象とした逐次コホートで，エルラナタマブを単剤投与，レナリドミドと併用投与またはポマリドミ	パート 1（IV）： エルラナタマブ（0.1，0.3，1，3，10，30 および 50 µg/kg）IV QW 投与 パート 1（SC）： エルラナタマブ（80，130，215，360，600 および 1000 µg/kg）SC QW 投与 パート 1.1：	N/A	101 例 パート 1（IV）：23 例 パート 1（SC）：30 例 パート 1.1（QW）：7 例	実施中 2017 年 12 月 13 日 2022 年 6 月 22 日

Table 1.　再発または難治性多発性骨髄腫の治療におけるエルラナタマブの安全性データを提示する臨床試験の要約

治験実施計画書番号 試験デザイン 総括報告書添付場所	主要目的および 安全性に関する副次目的	投与群	対照群	被験者数	試験の実施状況 FPFD データカットオフ日
	ドと併用投与，デキサメタゾン[b]と併用投与したときの安全性および忍容性を用量漸増にて評価 **副次安全性目的** 全般的な安全性プロファイルを評価	C0D1 にエルラナタマブ 600 µg/kg SC 投与，C1D1 以降 1000 µg/kg SC QW または Q2W 投与 パート 2A： C0D1 に 44 mg SC 投与，C1D1 以降 76 mg SC QW 投与 パート 1C： 1 サイクルを 28 日として，エルラナタマブ（C0D1 に 32 mg SC 投与，44 mg SC QW 投与）とレナリドミド（1 日目～21 日目にレナリドミド 15 mg QD 経口投与）を併用投与 パート 1D： 1 サイクルを 28 日として，エルラナタマブ（C0D1 に 32 mg SC 投与，44 mg SC QW 投与）とポマリドミド（1 日目～21 日目に 4 mg QD 経口投与）を併用投与		パート 1.1（Q2W）：13 例 パート 2A：15 例 パート 1C：4 例 パート 1D：9 例	
C1071002 試験 RRMM の日本人患者を対象にエルラナタマブ単剤投与の安全性および PK を検討する非盲検，第 1 相試験	**主要目的** 日本人治験参加者にプライミング投与法を用いて RP2D でエルラナタマブ	エルラナタマブ SC 投与：エルラナタマブを C0D1 に 600 µg/kg SC 投与，C1D1 以降 1000 µg/kg SC QW 投与	N/A	4 例	実施中 2021 年 4 月 5 日 2022 年 5 月 27 日

Table 1.　再発または難治性多発性骨髄腫の治療におけるエルラナタマブの安全性データを提示する臨床試験の要約

治験実施計画書番号 試験デザイン 総括報告書添付場所	主要目的および 安全性に関する副次目的	投与群	対照群	被験者数	試験の実施状況 FPFD データカットオフ日
M5.3.3.2 項 C1071002 試験総括報告書	を単剤投与したときの安全性および忍容性を評価 **副次安全性目的** 全般的な安全性プロファイルを評価				
C1071004 試験サブスタディ A[c] MM 患者を対象にエルラナタマブを nirogacestat と併用投与したときの，非盲検，アンブレラ，第 1b/2 相試験 M5.3.5.4 項 C1071004 試験 - Narratives Listing	**主要目的** 第 1b 相パート（用量漸増）： RRMM 患者を対象にエルラナタマブと nirogacestat を併用投与したときの安全性および忍容性を評価し，併用投与時の RP2D を選択 第 2 相パート：エルラナタマブと nirogacestat を併用投与したときの臨床的有効性を評価 **副次安全性目的** 第 1b 相パート（用量漸増）： 全般的な安全性プロファイルを評価	エルラナタマブ SC 投与[redacted] [redacted] と nirogacestat[redacted]	N/A	[redacted] 例	実施中 202[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 2022 年 7 月 29 日

Table 1.　再発または難治性多発性骨髄腫の治療におけるエルラナタマブの安全性データを提示する臨床試験の要約

治験実施計画書番号 試験デザイン 総括報告書添付場所	主要目的および安全性に関する副次目的	投与群	対照群	被験者数	試験の実施状況 FPFD データカットオフ日
	エルラナタマブと nirogacestat を併用投与したときの全般的な安全性プロファイルおよび忍容性を更に評価	[redacted]を併用投与			
C1071004 試験サブスタディ B[c] MM 患者を対象に，エルラナタマブをレナリドミドおよびデキサメタゾンと併用投与したときの，非盲検，アンブレラ，第 1b/2 相試験 M5.3.5.4 項 C1071004 試験 - Narratives Listing	**主要目的** 第 1b 相パート（用量漸増）： RRMM 患者を対象にエルラナタマブとレナリドミドおよびデキサメタゾンを併用投与したときの安全性および忍容性を評価し，併用投与時の RP2D を選択 第 1b 相パート（用量拡大）： エルラナタマブとレナリドミドおよびデキサメタゾンを併用投与したときの全般的な安全性プロファイルを評価	エルラナタマブ[redacted]と レナリドミド[redacted]とデキサメタゾン（[redacted]を併用投与[redacted]	N/A	[redacted]例	実施中 [redacted] 2022 年 7 月 29 日

Table 1.　再発または難治性多発性骨髄腫の治療におけるエルラナタマブの安全性データを提示する臨床試験の要約

治験実施計画書番号 試験デザイン 総括報告書添付場所	主要目的および安全性に関する副次目的	投与群	対照群	被験者数	試験の実施状況 FPFD データカットオフ日
	副次安全性目的 第 1b 相パート（用量漸増）： エルラナタマブとレナリドミドおよびデキサメタゾンを併用投与したときの全般的な安全性プロファイルを評価				
C1071005 試験 [d] 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の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の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 パート 1：レナリドミドおよび PI を含む 3 ライン以上の MM に対する前治療歴のある患者を対象 パート 2：レナリドミドおよび PI を含む 1 ライン以上 3 ライン以下の MM に対する前治療歴のある患者を対象	**主要目的** パート 1： パート 2 で用いる RP3D を選択するためエルラナタマブとダラツムマブを併用投与したときの DLT，安全性および忍容性を評価 パート 2： PFS を指標として，エルラナタマブ単剤投与（Arm A）の有効性をダラツムマブ，ポマリドミドおよびデキサメタゾンの併用投与（Arm C）と比較	パート 1（安全性確認コホート） [redacted] エルラナタマブ[redacted]	パート 2 Arm C： ダラツムマブ[redacted] と ポマリドミド[redacted] とデキサメタゾン	[redacted]	実施中 パート 1：202[redacted]年[redacted]月[redacted]日 パート 2：202[redacted]年[redacted]月[redacted]日 2022 年 7 月 29 日

Table 1.　再発または難治性多発性骨髄腫の治療におけるエルラナタマブの安全性データを提示する臨床試験の要約

治験実施計画書番号 試験デザイン 総括報告書添付場所	主要目的および 安全性に関する副次目的	投与群	対照群	被験者数	試験の実施状況 FPFD データカットオフ日
M5.3.5.4 項 C1071005 試験 - Narratives Listing	PFS を指標として，エルラナタマブとダラツムマブの併用投与（Arm B）の有効性を Arm C と比較 **副次安全性目的** パート 1 およびパート 2： エルラナタマブの 2 段階プライミング投与およびエルラナタマブとダラツムマブを併用投与したときの全般的な安全性プロファイルを評価	[redacted]ダラツムマブ[redacted]を併用投与 パート 2（第 3 相） Arm A： エルラナタマブ[redacted] Arm B： エルラナタマブ[redacted]と ダラツムマブ[redacted]を併用投与	[redacted]を併用投与		

Table 1.　再発または難治性多発性骨髄腫の治療におけるエルラナタマブの安全性データを提示する臨床試験の要約

治験実施計画書番号 試験デザイン 総括報告書添付場所	主要目的および 安全性に関する副次目的	投与群	対照群	被験者数	試験の実施状況 FPFD データカットオフ日
C1071009 試験 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 M5.3.3.2 項 C1071009 試験総括報告書	**主要目的** RRMM 患者を対象として前投与および 2 段階プライミング投与を実施する投与レジメンでエルラナタマブを投与したときの Grade 2 以上の CRS の発現割合を評価 **副次安全性目的** RRMM 患者を対象として 2 段階プライミング投与およびその他の投与レジメンで投与したときの全般的な安全性プロファイルを評価	各パート 1 共通： エルラナタマブ単剤 SC 投与（C1D1 に 4 mg，C1D4 に 20 mg，C1D8 から 76 mg QW） パート 1：C2～C6 に 76 mg QW 投与，PR 以上の奏効が 2 ヵ月以上持続している場合，C7 以降 76 mg Q2W 投与 [e] パート 2A 用量レベル 1： C2～C6 に 116 mg Q2W 投与 PR 以上の奏効が 2 ヵ月以上持続している場合，C7 以降 116 mg Q4W 投与 用量レベル 1 で忍容性が認められた場合は用量レベル 2 を実施する。 用量レベル 2： C2～C6 に 152 mg Q2W 投与 PR 以上の奏効が 2 ヵ月以上持続している場合，C7 以降 152 mg Q4W 投与 パート 2B（用量拡大パート）：	N/A	45 例 パート 1：33 例 パート 2A 用量レベル 1：12 例	実施中 2021 年 10 月 18 日 2022 年 7 月 29 日

Table 1.　再発または難治性多発性骨髄腫の治療におけるエルラナタマブの安全性データを提示する臨床試験の要約

治験実施計画書番号 試験デザイン 総括報告書添付場所	主要目的および 安全性に関する副次目的	投与群	対照群	被験者数	試験の実施状況 FPFD データカットオフ日
		C2～C6 に RP2D Q2W 投与 PR 以上の奏効が 2 ヵ月以上持続している場合，C7 以降 RP2D Q4W 投与 パート 2C（探索的パート） C2～C3 に 116 mg または 152 mg QW 投与 PR 以上の奏効が認められている場合 C4～C6 に 116 mg または 152 mg Q2W 投与 PR 以上の奏効が 2 ヵ月以上持続している場合，C7 以降 116 mg または 152 mg Q4W 投与			

a.　最初の 4 例は第 1 サイクル 1 日目に 44 mg の 1 段階プライミング投与を受け，第 1 サイクル 8 日目に 76 mg の投与を受けた。
b.　デキサメタゾンとの併用投与は開始しなかった。
c.　C1071004 試験では，重篤な有害事象，死亡例の一覧およびこれらの治験参加者の叙述のみを示す。
d.　C1071005 試験では，重篤な有害事象，死亡例の一覧およびこれらの治験参加者の叙述のみを示す。
e.　治験実施計画書改訂第 2 版で，次のように変更した。パート 1 に組み入れられた治験参加者は，PR 以上の奏効が 2 ヵ月以上持続している場合は，第 6 サイクル後にパート 2A で決定した RP2D（116 mg または 152 mg）Q4W 投与に切り替える。

1.1.1. 安全性評価に含まれるデータセットの定義

本項では，全般的な安全性の解析（1.1.1.2 項）およびエルラナタマブの単剤投与を評価した RRMM を対象とした実施中の臨床試験 4 試験（265 例）から特定したエルラナタマブ固有の安全性の検討事項についての解析（1.1.1.2.2.7 項）などの安全性評価を行った併合データセットの概要を示す。

1.1.1.1. 併合解析

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，個々の試験の総括報告書または Integrated Summary of Safety（ISS）に示す。

安全性の併合解析を Table 2 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）の投与が割り当てられた治験参加者（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）の投与が割り当てられ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）

免疫原性における併合解析は安全性解析とは異なり，以下の併合集団を用いる［免疫原性の併合集団に含まれる治験参加者の詳細は M5.3.5.3 項 Integrated Analysis Plan（IAP） - Safety Section 3.2 を参照すること］。

- IG Pool 1：C1071001 試験の IV コホートのすべての治験参加者（23 例）
- IG Pool 2：C1071001 試験，C1071002 試験，C1071003 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 までのすべての用量レベルで単剤 SC 投与を受けたすべての治験参加者（288 例）
- IG Pool 3：C1071001 試験および C1071002 試験で 1000 µg/kg 単剤 SC 投与または C1071001 試験，C1071003 試験および C1071009 試験で 1000 µg/kg と同等の固定用量 76 mg を標準投与量として単剤投与を受けたすべての治験参加者（264 例）。上記の安全性併合集団 Pool 3 と同じ治験参加者である。

Table 2.　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。

1.1.1.2. 解析方法

本項では，本 2.7.4 項に含まれる臨床安全性データの解析方法の概要を示す。安全性併合集団での安全性の評価および定義ならびにデータの解析方法についても，適宜以下の各項に示す。

C1071001 試験，C1071002 試験，C1071003 試験および C1071009 試験の詳細は，各試験の治験実施計画書（M5.3.3.2 項 C1071001 試験治験実施計画書，M5.3.3.2 項 C1071002 試験治験実施計画書，M5.3.5.2 項 C1071003 試験治験実施計画書および M5.3.3.2 項 C1071009 試験治験実施計画書）に示す。

1.1.1.2.1. 安全性データのデータカットオフ日

本申請で提出した本 2.7.4 項に含まれるすべての試験は実施中であり，各試験のデータカットオフ日を Table 3 に示す。

Table 3. 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

1.1.1.2.2. 安全性解析の概要

本 2.7.4 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，治験薬の投与中断，治験薬の減量，特に注目すべき有害事象［サイトカイン放出症候群（CRS），免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群（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，補正 QT（Fridericia 法）（QTcF）異常および部分集団解析が含まれる。

本 2.7.4 項に示す安全性解析は，治験薬の投与を受けた治験参加者（APaT）集団を対象に実施した。APaT 集団は併合した試験のいずれかに組み入れられ，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で構成される（安全性解析対象集団と同様）。免疫原性解析は免疫原性解析対象集団を用いて実施した。免疫原性解析対象集団は安全性解析対象集団のサブセットの 1 つであり，抗薬物抗体（ADA）について少なくとも 1 つの試料を分析した治験参加者を対象とした。

特記しないかぎり，すべての解析は 1.1.1.1 項に定義した併合集団それぞれに対して実施した。

C1071004 試験および C1071005 試験については限定的な安全性データを ISS に示し（ISS の該当項はそれぞれ 1.1.2.5 項および 1.1.2.6 項を参照），これらの試験については，重篤な有害事象および死亡例の一覧ならびにこれらの治験参加者の叙述のみを示す（M5.3.5.4 項 C1071004 試験 - Narratives Listing，M5.3.5.4 項 C1071005 試験 - Narratives Listing）。

1.1.1.2.2.1. 国際医薬用語集のバージョン

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，C1071001 試験の IV コホートで Lee らの報告[1]に従って重症度を分類した以外は米国移植細胞療法学会（ASTCT）規準[2]に従って重症度を分類し，MedDRA を用いてコード化した。

C1071001 試験，C1071002 試験，C1071003 試験および C1071009 試験の総括報告書では，当該試験のデータベースをリリースした時点でのバージョンの MedDRA を用いた。MedDRA の更新により，試験間で MedDRA のバージョンが異なるため，本申請資料の統合データセットおよび解析では単一の MedDRA バージョン 25.0 を用いた。

1.1.1.2.2.2. 投与期間

M5.3.5.3 項 IAP - Safety Section 4.1.3 に定義する投与期間について，すべての安全性評価項目を評価した。これらの評価には 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，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。

1.1.1.2.2.3. 治験参加者の内訳，ベースライン特性および曝露

治験参加者の内訳およびベースライン特性の定義および解析方法は，それぞれ M5.3.5.3 項 IAP - Safety Section 6.2 および Section 6.3 に示す。

エルラナタマブの投与については，投与期間，累積投与量，全相対用量，全相対用量強度，減量，投与中断ならびに感染症および血球減少症に対する再投与を要約した。減量は計画した投与量または減量する前の投与量（投与量が 0 の場合を除く）を下回る投与量（投与量が 0 の場合を除く）と定義した。減量した投与量を増量した後の減量は，別の減量としてカウントした（詳細は M5.3.5.3 項 IAP - Safety Section 5.2.3，Section 6.4 および Section 6.7.2 を参照すること）。

C1071001 試験および C1071002 試験では，治験薬の投与中断または減量に至った有害事象は症例報告書に報告された有害事象に基づいており，有害事象に対する直近の治験薬の措置（減量，投与中断または投与中止）のみを報告する。C1071003 試験および C1071009 試験では，治験薬の投与中断または減量に至った有害事象は，有害事象の識別子を用いたプログラムにより症例報告書に報告された有害事象とリンクした症例報告書の曝露データに基づいており，有害事象に対するすべての治験薬の措置を報告する。

1.1.1.2.2.4. 有害事象の評価

すべての有害事象の解析では，治験薬投与期間中に発現した有害事象を用いた。解析結果を 2.1 項に示す。

主な解析では，以下に示す血液有害事象に関連する基本語（PT）を含む集積用語を用いた。血球減少症に関連する PT それぞれについては，1.1.1.2.2.8 項に示す。

- 血小板減少症（PT=血小板減少症，血小板数減少）
- 貧血（PT=貧血，ヘモグロビン減少，赤血球数減少，ヘマトクリット減少，正色素性貧血，正球性貧血，正色素性正球性貧血）
- 好中球減少症（PT=好中球減少症，好中球数減少，好中球百分率減少，周期性好中球減少症，無顆粒球症，顆粒球減少症，顆粒球数減少）
- 白血球減少症（PT=白血球減少症，白血球数減少）
- リンパ球減少症（PT=リンパ球減少症，リンパ球数減少，リンパ球百分率減少，CD4 リンパ球減少，CD4 リンパ球百分率減少，CD8 リンパ球減少，CD8 リンパ球百分率減少）

詳細は，M5.3.5.3 項 IAP - Safety Section 6.5 を参照のこと。

1.1.1.2.2.5. 死亡

すべての時点，初回投与から 28 日以内（C1071001 試験では 30 日以内）および治験薬の最終投与後 90 日以内の死亡の発現頻度および死亡の種類，さらに主な死亡理由を集計した。集計結果を 2.1.2 項に示す。

1.1.1.2.2.6. 重篤な有害事象の評価

重篤な有害事象とは，投与量にかかわらず，あらゆる好ましくない医療上のできごとのうち，以下のものと定義した。

- 死に至るもの
- 生命を脅かすもの（死に至る危険）
- 入院または入院期間の延長が必要となるもの
- 永続的または重大な障害・機能不全（通常の生活機能を著しく損なう障害）に陥るもの
- 先天異常・先天性欠損を来すもの

さらに，ある事象が重大な医学的事象であるかは，医学的および科学的根拠に基づいて判断された。重大な医学的事象が即座に生命を脅かしたり死や入院に至らなくとも，患者を危機に曝したり，上記のような結果に至らぬように内科的または外科的治療を必要とする場合には，重篤として報告することとした。

治験薬の投与開始時から悪化していない既存の症状に対する待機的処置のための入院は重篤な有害事象とみなさなかった。

試験の対象となっている悪性腫瘍の進行（進行の徴候および症状を含む）は，安全性情報収集期間内の転帰が死亡でなければ，重篤な有害事象として報告しないこととした。疾患進行の徴

候および症状による入院も，重篤な有害事象として報告しないこととした。ただし，治験期間中または安全性情報収集期間内の転帰が死亡となった場合は，死亡に至った事象を有害事象として症例報告書に記録するとともに，CTCAE Grade 5 の重篤な有害事象として記録した。

すべての重篤な有害事象の解析に，治験薬投与期間中に発現した重篤な有害事象を用いた。

重篤な有害事象の解析の詳細については，M5.3.5.3 項 IAP - Safety Section 6.5 を参照のこと。

1.1.1.2.2.7. 特に注目すべき有害事象

1.1.1.2.2.7.1. サイトカイン放出症候群

CRS（PT=サイトカイン放出症候群）は，C1071001 試験の IV コホートで Lee らの報告[1]に従って重症度を分類した以外は，ASTCT 規準[2]に従って重症度を分類した。

CRS に関するその他の情報は，電子症例報告書の専用の有害事象ページで収集した。CRS については，単一の PT を使い関連データとともに報告するように治験責任医師に指示していたことから，集積用語は使用しなかった。

CRS について，頻度，重症度，重篤度，事象に対する治療，転帰および治験薬に対して取られた措置を示す。また，発現までの時間，消失までの時間，持続期間および治験薬投与ごとの発現（初回投与後，2 回目の投与後など）を解析した。

CRS に関連する症状（発熱，低酸素症および低血圧）についても要約を示す。

また，CRS の管理のためにトシリズマブ（または siltuximab）の投与を受けた治験参加者と受けなかった治験参加者を比較した結果を示す。

CRS の解析の詳細については，M5.3.5.3 項 IAP - Safety Section 6.7.1 を参照のこと。

1.1.1.2.2.7.2. 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

ICANS（PT=免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群）は，ASTCT 規準[2]に従って重症度を分類した。

ICANS に関するその他の情報は，電子症例報告書の専用の有害事象ページで収集した。ICANS については，単一の PT を使い関連データとともに報告するように治験責任医師に対して指示していたことから，集積用語は使用しなかった。

ICANS について，頻度，重症度，重篤度，事象に対する治療，転帰および治験薬に対して取られた措置を示す。また，発現までの時間，消失までの時間，持続期間および治験薬投与ごとの発現（初回投与後，2 回目の投与後など）を解析した。

ICANS に関連する症状［免疫エフェクター細胞関連脳症（ICE），意識レベルの低下，発作，運動所見および頭蓋内圧上昇／脳浮腫］についても要約を示す。

ICANS の解析の詳細については，M5.3.5.3 項 IAP - Safety Section 6.7.1 を参照のこと。

ICANS に加えて，注目すべきその他の神経学的有害事象を以下の 3 つのカテゴリーに統合して，要約した。

- 脳症（PT=激越，無感情，失語症，錯乱状態，譫妄，意識レベルの低下，失見当識，計算力障害，幻覚，幻聴，幻視，嗜眠，記憶障害，精神状態変化，傾眠）
- 運動機能障害（PT=歯車様固縮，書字障害，発声障害，歩行障害，運動低下，運動機能障害，筋固縮，筋痙縮，筋力低下，腓骨神経麻痺，精神運動亢進，振戦，第 6 脳神経麻痺）
- 感覚ニューロパチー（PT=異常感覚，感覚鈍麻，口の感覚鈍麻，神経痛，錯感覚，口の錯感覚，末梢性感覚ニューロパチー，坐骨神経痛，前庭神経炎）

1.1.1.2.2.7.3. 末梢性ニューロパチー

末梢性ニューロパチーの可能性のある有害事象（ギラン・バレー症候群を含む）は，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した。

末梢性ニューロパチーについて，頻度，重症度，重篤度，転帰および治験薬に対して取られた措置を示す。また，発現までの時間，消失までの時間，期間および末梢性ニューロパチーのリスク因子（末梢性ニューロパチーの既往歴を含む）ごとの発現頻度を示す。

1.1.1.2.2.8. その他の注目すべき有害事象

その他の注目すべき有害事象の解析には以下の事象を含めた。

- 感染症：すべての感染症を特定するために MedDRA 器官別大分類（SOC）の感染症および寄生虫症を用いた。米国食品医薬品局 Medical Query の日和見感染（狭域）に MedDRA PT のサイトメガロウイルス感染再燃，B 型肝炎再活性化，アデノウイルス感染，アデノウイルス性肺炎およびサイトメガロウイルス性肺炎を追加し，集積用語「日和見感染」とした。
- 血球減少症：以下の MedDRA PT
  血球減少症，二血球減少症，汎血球減少症，全血球数減少，骨髄機能不全，骨髄抑制，赤血球数減少，ヘマトクリット減少，ヘモグロビン減少，貧血，正色素性貧血，正球性貧血，正色素性正球性貧血，白血球減少症，無顆粒球症，顆粒球減少症，顆粒球数減少，白血球数減少，好中球減少症，好中球数減少，好中球百分率減少，杆状核好中球数減少，杆状核好中球百分率減少，周期性好中球減少症，発熱性好中球減少症，後骨髄球数減少，リンパ球減少症，リンパ球数減少，リンパ球百分率減少，CD4 リンパ球減少，CD4 リンパ球百分率減少，CD8 リンパ球減少，CD8 リンパ球百分率減少，血小板減少症，血小板数減少，血小板生成減少
- 低γグロブリン血症：以下の MedDRA PT
  血中免疫グロブリン G 減少，グロブリン減少，低γグロブリン血症，低グロブリン血症，免疫グロブリン減少
- 第 2 原発性悪性疾患：MedDRA SOC の良性，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）

- 過敏症：MedDRA SMQ（狭域）の過敏症［MedDRA 高位語（HLT）の注射部位反応に関連する PT を除く］
- 注射部位反応：MedDRA HLT の注射部位反応

その他の注目すべき有害事象については，頻度，重症度，重篤度，転帰および治験薬に対して取られた措置を示す。また，発現までの時間，消失までの時間，期間および再投与（治験薬の投与中断に至ったその他の注目すべき有害事象を少なくとも 1 件発現した治験参加者で感染症および血球減少症が対象）についても示す。

その他の注目すべき有害事象の解析の詳細については，M5.3.5.3 項 IAP - Safety Section 6.7.2 を参照のこと。

1.1.1.2.2.9. 新型コロナウイルス感染症の解析

新型コロナウイルス感染症（COVID-19）は，その多くは報告されたままの MedDRA PT の COVID-19 を含む。個々の治験参加者において，感染症としての COVID-19 の報告と検査結果陽性（SARS-CoV-2 検査陽性または SARS-CoV-2 抗体検査陽性）との重複が多かったため，治験薬の投与中断，減量または投与中止に至った有害事象の解析には MedDRA SMQ（狭域）の COVID-19 を用いた。また，SOC の感染症および寄生虫症に含まれる COVID-19 として報告された有害事象について解析した。

MedDRA SMQ（狭域）の COVID-19 は，2.1.6 項において，COVID-19 がエルラナタマブの安全性プロファイルに与える影響を記述するためにも用いた。

1.1.1.2.2.10. 免疫原性の解析

免疫原性解析対象集団を対象として免疫原性データの解析を実施した（1.1.1.1 項参照）。免疫原性によるエルラナタマブの安全性評価には，有害事象および重篤な有害事象のほか，過敏症の可能性のある事象および注射部位反応の評価，ならびにこれらの有害事象と治験参加者の ADA の発現状況との関連性の検討が含まれる。免疫原性解析については M5.3.5.3 項 IAP - Safety Section 6.8 および M5.3.5.3 項 Integrated Summary of Immunogenicity（ISI），ヒト血清中のエルラナタマブに対する ADA および中和抗体の測定に用いた分析方法については M2.7.1 項を参照のこと。

1.1.1.2.2.11. 部分集団解析

安全性併合集団について，下表に示す内因性および外因性要因についてそれぞれ検討した。

Categorization Factor	Categories
Intrinsic	
Age (in years)	<65 vs ≥65
	<75 vs ≥75
Sex	Male vs female
Body Weight	<72 kg, ≥72 kg
Race	White vs Black/African American vs Asian vs Other (Australia)
Organ function at baseline	Liver function: normal (AST and total bilirubin ≤ ULN) vs impaired (AST or total bilirubin > ULN)
	Renal function: CrCl ≤60 mL/min vs CrCl >60 mL/min
Extrinsic	
Region	North America vs Europe vs Asia vs Other (Australia)
Formulation strengths	10 mg/ml vs 40 mg/mL

詳細については，M5.3.5.3 項 IAP - Safety Section 6.9 を参照のこと。

また，日本の治験実施施設で治験に参加した患者を日本人治験参加者と定義し，日本人治験参加者の部分集団解析を，全体集団の定義と同じ併合集団について実施した。日本人治験参加者の解析結果は「M5.3.5.3 項日本人解析図表」として本申請資料に含めた。

1.1.1.2.2.12. 臨床検査値，バイタルサインおよび心電図の評価

1.1.1.2.2.12.1. 臨床検査値

血液および尿検体は，個々の試験の治験実施計画書の規定に従って評価した。臨床検査値異常については，検査項目および重症度（NCI CTCAE 5.0 版[a]に従った重症度分類）を評価した。

薬剤誘発性肝毒性の可能性について，肝機能検査アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST），アルカリホスファターゼ（ALP）および総ビリルビン値の要約量を用いて評価した。評価には，投与期間中にこれらの検査値が基準値上限を超えた場合，検査値と基準値上限（ULN）の比を算出し，この比を基にした分類を用いた。

血液学的検査および血液生化学検査の結果については，NCI CTCAE 5.0 版[a]で重症度が定義されている臨床検査項目についてプログラムによって重症度を分類した。ここでは以下の要約を示す。

- 各臨床検査項目の投与期間中の重症度の変化（最大 Grade 別）

[a] C1071001 試験では，NCI CTCAE 4.03 版に従って重症度を分類した。

- 各臨床検査項目の Grade 2 以下から Grade 3 以上への変化（ベースライン時からの変化）
- CTCAE に定義されていない臨床検査値の投与期間中の最悪値への変化
- C1071003 試験での免疫グロブリン G（IgG）のベースライン時から投与期間中の最悪値への変化。IgG の変化については 2.1.5.2.3 項に示す。

詳細については，M5.3.5.3 項 IAP - Safety Section 6.6.1 を参照のこと。

1.1.1.2.2.12.2. バイタルサイン

バイタルサインについては，個々の試験の治験実施計画書の規定に従って測定した。

1.1.1.2.2.12.3. 心電図の評価

試験間で異なる心電図データの収集を行った。

- C1071001 試験：スクリーニング時および第 3 サイクル以降に 1 回測定による心電図評価を実施
- C1071002 試験および C1071009 試験：スクリーニング時に 1 回測定による心電図評価を実施し，他のすべての評価時では 3 回測定による心電図評価を実施
- C1071003 試験：各評価時に 3 回測定による心電図評価を実施

心電図の評価には，PR，心拍数，QT，QRS および QTcF を含めた。同じ規定来院日として実施された反復測定値については，平均値を算出し，報告した。3 回測定によるデータが収集されている場合の，すべての要約統計量，解析およびグラフは，3 回測定の平均値に基づくものである。

QTcF を投与期間中の最大値別に要約し，ベースライン時の QTcF 値に対する投与期間中の最大値への変化をシフト表に示した。さらに，ベースラインからの増加の最大値（規定および規定外の評価を含む）を要約した。

詳細については，M5.3.5.3 項 IAP － Safety Section 6.6.2 を参照のこと。

1.1.1.2.2.13. 統計解析

安全性解析は全般的に記述的に行った。安全性評価項目のうち，連続データは，治験参加者数，平均値，標準偏差，中央値，最小値および最大値を用いて要約した。

カテゴリーデータ（例：有害事象の発現頻度）は，全治験参加者数（N），各カテゴリーの治験参加者数（n）および各カテゴリーの治験参加者数の百分率（100 × n/N［%］）を用いて要約した。

M5.3.5.3 項 IAP － Safety Section 5.2.3 に示す相対用量および相対用量強度は，投与遵守の評価に用いた。用量強度は，試験間で投与レジメンが異なるため述べなかった。

1.1.2. 臨床試験の要約

安全性併合解析に含めた試験の個々の要約の記載箇所を以下に示す。

1.1.2.1. C1071003 試験

M2.7.6.3 項に示す。

1.1.2.2. C1071001 試験

M2.7.6.1 項に示す。

1.1.2.3. C1071002 試験

M2.7.6.2 項に示す。

1.1.2.4. C1071009 試験

M2.7.6.4 項に示す。

さらに，安全性併合解析に含めなかった実施中の 2 試験（C1071004 試験および C1071005 試験）の要約の記載箇所を以下に示す。

1.1.2.5. C1071004 試験：サブスタディ A および B

M5.3.5.3 項 ISS Section 1.1.3.4 に示す。

1.1.2.6. C1071005 試験

M5.3.5.3 項 ISS Section 1.1.3.5 に示す。

1.2. 全般的な曝露状況

1.2.1. 治験参加者の内訳

安全性併合解析に含めた臨床試験（1.1.1.1 項を参照）では，RRMM を有する治験参加者計 265 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，183 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），82 例がその他の用法・用量で投与を受けた（Pool 2）（Table 4）。

全体として，データカットオフ時点で治験参加者の 62.3%が治験薬の投与を中止した（Pool 1：62.8%，Pool 2：61.0%）（Table 5）。治験薬の投与中止理由は併合集団間で同様であった。Pool 3 について治験薬の投与中止理由を以下に示す。

- 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。

Table 4. Participant Evaluation Groups

	Pool 1 (N=183) n (%)	Pool 2 (N=83) n (%)	Pool 3 (N=266) n (%)
Assigned to Treatment	183 (100.0)	83 (100.0)	266 (100.0)
Treated	183 (100.0)	82 (98.8)	265 (99.6)
Not Treated	0	1 (1.2)	1 (0.4)

Pool 1: Participants with RRMM treated with the 2 step-up priming dose regimen of 12 mg (priming dose 1), 32 mg (priming dose 2) and 76 mg (full dose) in ongoing open-label Phase 2 Study C1071003 as of the cutoff date
Pool 2: All other participants treated with 1000 µg/kg or 76 mg full dose regardless of priming dose(s) in ongoing open-label studies C1071001, C1071002, C1071003 and Part 1 of C1071009 as of the data cutoff dates
Pool 3 (Total): All participants treated with 1000 µg/kg/76 mg full dose (Pool 1 + Pool 2)
Data cut-off date: C1071001 - 22JUN2022, C1071002 - 27MAY2022, C1071003 - 14OCT2022, C1071009 - 29JUL2022
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adsl Table Generation: 04NOV2022 (08:38)
Output File: ./SCS/SCS/adsl_s002
Table 14.1.1.1 PF-06863135 is for Pfizer internal use.

Table 5. Disposition Events Summary – Treatment (All Participants as Treated)

Number (%) of Participants	Pool 1 (N=183) n (%)	Pool 2 (N=82) n (%)	Pool 3 (N=265) n (%)
Disposition phase: treatment			
Participants Entered:	183 (100.0)	82 (100.0)	265 (100.0)
Discontinued	115 (62.8)	50 (61.0)	165 (62.3)
Adverse event	17 (9.3)	7 (8.5)	24 (9.1)
Death	16 (8.7)	4 (4.9)	20 (7.5)
Lack of efficacy	4 (2.2)	1 (1.2)	5 (1.9)
Physician's decision	0	2 (2.4)	2 (0.8)
Progressive disease	70 (38.3)	28 (34.1)	98 (37.0)

Table 5. Disposition Events Summary – Treatment (All Participants as Treated)

Number (%) of Participants	Pool 1 (N=183) n (%)	Pool 2 (N=82) n (%)	Pool 3 (N=265) n (%)
Withdrawal by subject	7 (3.8)	6 (7.3)	13 (4.9)
Refused further treatment	0	2 (2.4)	2 (0.8)
Refused further study procedures	1 (0.5)	0	1 (0.4)
Ongoing	68 (37.2)	32 (39.0)	100 (37.7)

Data cut-off date: C1071001 - 22JUN2022, C1071002 - 27MAY2022, C1071003 - 14OCT2022, C1071009 - 29JUL2022
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adds Table Generation: 04NOV2022 (08:26)
Output File: ./SCS/SCS/adds_s001
Table 14.1.1.2.2 PF-06863135 is for Pfizer internal use.

＜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，計 28 例の RRMM を有する日本人治験参加者が標準投与量 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）（Table 6）。

日本人集団全体では，データカットオフ時点で治験参加者の 53.6%が治験薬の投与を中止した（Pool 1：50.0%および Pool 2：56.3%）（Table 7）。主な治験薬の投与中止理由はいずれの併合集団でも疾患の進行であった。

Table 6. Participant Evaluation Groups (Japanese)

	Pool 1 (N=12) n (%)	Pool 2 (N=16) n (%)	Pool 3 (N=28) n (%)
Assigned to Treatment	12 (100.0)	16 (100.0)	28 (100.0)
Treated	12 (100.0)	16 (100.0)	28 (100.0)

Table 6. Participant Evaluation Groups (Japanese)

	Pool 1 (N=12) n (%)	Pool 2 (N=16) n (%)	Pool 3 (N=28) n (%)
Not Treated	0	0	0

Pool 1: Participants with RRMM treated with the 2 step-up priming dose regimen of 12 mg (priming dose 1), 32 mg (priming dose 2) and 76 mg (full dose) in ongoing open-label Phase 2 Study C1071003 as of the cutoff date
Pool 2: All other participants treated with 1000 µg/kg or 76 mg full dose regardless of priming dose(s) in ongoing open-label studies C1071001, C1071002, C1071003 and Part 1 of C1071009 as of the data cutoff dates
Pool 3 (Total): All participants treated with 1000 µg/kg/76 mg full dose (Pool 1 + Pool 2)
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_s002
Table 14.1.1.1.j PF-06863135 is for Pfizer internal use.

Table 7. Disposition Events Summary – Treatment (All Participants as Treated) (Japanese)

Number (%) of Participants	Pool 1 (N=12) n (%)	Pool 2 (N=16) n (%)	Pool 3 (N=28) n (%)
Disposition phase: treatment			
Participants Entered:	12 (100.0)	16 (100.0)	28 (100.0)
Discontinued	6 (50.0)	9 (56.3)	15 (53.6)
Adverse event	1 (8.3)	2 (12.5)	3 (10.7)
Death	0	2 (12.5)	2 (7.1)
Lack of efficacy	1 (8.3)	0	1 (3.6)
Physician's decision	0	2 (12.5)	2 (7.1)
Progressive disease	4 (33.3)	3 (18.8)	7 (25.0)
Ongoing	6 (50.0)	7 (43.8)	13 (46.4)

Table 7. Disposition Events Summary – Treatment (All Participants as Treated) (Japanese)

Number (%) of Participants	Pool 1 (N=12) n (%)	Pool 2 (N=16) n (%)	Pool 3 (N=28) n (%)

Data cut-off date: C1071001 - 22JUN2022, C1071002 - 27MAY2022, C1071003 - 14OCT2022, C1071009 - 29JUL2022
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adds Table Generation: 20FEB2023 (23:35)
Output File: ./scs_j/SCS_j/adds_s001
Table 14.1.1.2.2.j PF-06863135 is for Pfizer internal use.

1.2.2. 治験薬への曝露

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，112/265 例（42.3%）が 6 ヵ月を超えて投与，34/265 例（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）］も同様であった（Table 8）。

- 全相対用量の中央値は Pool 1 で 82.1%（範囲：13.4%～100%）および Pool 2 で 89.7%（範囲：21.0%～107.4%）であった（Table 8）。

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な治験薬の減量もしくは治験薬の投与を中断した（Table 9）。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，2.1.4.2 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，Pool 2（36.6%）では Pool 1（26.2%）よりその割合が高かった。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 回の治験薬の減量（7.7%）であった。
    - 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。C1071003 試験および C1071009 試験で用いた治験薬の投与中断および減量の特定方法と，C1071001 試験および C1071002 試験で用いた方法が異なるため，Pool 2 ではこの解析は実施しなかった。
- 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は 1 回の中断であった（治験参加者の 27.9%）。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 8. 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
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)

Table 8. Exposure to Treatment (All Participants as Treated)

	Pool 1 (N=183)	Pool 2 (N=82)	Pool 3 (N=265)
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 9. 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)
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)

Table 9. Exposure to Treatment - Dose Reduction or Interruptions (All Participants as Treated)

	Pool 1 (N=183)	Pool 2 (N=82)	Pool 3 (N=265)
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.

地域別の治験薬の曝露は 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＞

日本人集団全体での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。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（Table 10）。

- 全相対用量の中央値は Pool 1 で 73.9%（範囲：47.2%～100%）および Pool 2 で 79.9%（範囲：21.0%～100%）であった（Table 10）。

日本人集団全体の 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 11）。

- 一時的または永続的な治験薬の減量は治験参加者の 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 回の治験薬の減量（16.7%）であった。
  - Pool 1 では，3/6 例（50.0%）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 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。Pool 1 では，治験薬の投与を中断した 10 例のうち 9 例（90.0%）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 11）。

Table 10. 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)
> 12 - ≤ 18	2 (16.7)	1 (6.3)	3 (10.7)

Table 10. Exposure to Treatment (All Participants as Treated) (Japanese)

	Pool 1 (N=12)	Pool 2 (N=16)	Pool 3 (N=28)
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 11. 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.

1.3. 試験対象集団の人口統計学的特性およびその他の特性

1.3.1. 人口統計学的特性およびその他の治験参加者特性

人口統計学的特性（年齢，性別，人種，民族および地理的地域）（Table 12）およびその他の治験参加者特性［身長，体重，カテゴリー別 body mass index（BMI）］（Table 13）は，Pool 1 と Pool 2 の間でいくつかの相違があったため，併合集団ごとに要約する。

- 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）であった。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。
- 性別の分布は併合集団間で同様であり，男性の治験参加者は Pool 1 および Pool 2 でそれぞれ 51.9%および 50.0%であった。
- Pool 1 で最も多かった人種は白人（61.2%）であり，次いでアジア人（9.3%），黒人／アフリカ系米国人（6.0%）であった。併合集団に含めた試験の参加国が異なることから Pool 2 ではアジア人の割合が高かった（32.9%）ことを除いて，併合集団間でおおむね同様であった。
- Pool 1 および Pool 2 で治験参加者が組み入れられた主な地域は北米であった（それぞれ 49.7%および 67.1%）。欧州の割合は Pool 1（38.8%）が Pool 2（4.9%）より高かったが，アジアの割合は Pool 2（28.0%）が Pool 1（6.6%）より高かった。
- ベースライン時の身体測定値（身長，体重および BMI）は併合集団間で同様であった。すべての治験参加者での BMI の中央値は 25.9 kg/m^2（範囲：16～48 kg/m^2）であった。
- 地域別の人口統計学的特性は，全体集団とおおむね同様であった。地域別の人口統計学的特性は M5.3.5.3 項 Safety Appendix Update Table 14.1.2.1.1 に示す。

Table 12. 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)

Table 12. Demographic Characteristics (All Participants as Treated)

	Pool 1 (N=183)	Pool 2 (N=82)	Pool 3 (N=265)
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 (%)			
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)

Table 12. Demographic Characteristics (All Participants as Treated)

	Pool 1 (N=183)	Pool 2 (N=82)	Pool 3 (N=265)

*'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.

Table 13. Physical Measurements at Baseline (All Participants as Treated)

	Pool 1 (N=183)	Pool 2 (N=82)	Pool 3 (N=265)
Weight (kg)			
n	183	82	265
Mean (SD)	73.9 (18.07)	70.1 (15.51)	72.7 (17.38)
Q1	62.0	59.0	61.1
Median	72.0	68.3	70.0
Q3	84.5	80.5	82.6
Range	(37, 160)	(42, 122)	(37, 160)
Height (cm)			
n	183	80	263
Mean (SD)	167.1 (11.61)	163.7 (9.69)	166.0 (11.15)
Q1	159.0	157.3	158.0
Median	167.0	162.6	165.1
Q3	175.3	169.6	174.0
Range	(117, 192)	(146, 188)	(117, 192)
Body Mass Index (kg/m²)			
n	183	80	263
Mean (SD)	26.4 (5.37)	26.1 (4.50)	26.3 (5.11)

Table 13. Physical Measurements at Baseline (All Participants as Treated)

	Pool 1 (N=183)	Pool 2 (N=82)	Pool 3 (N=265)
Q1	22.6	23.4	23.0
Median	26.0	25.4	25.9
Q3	29.0	28.5	29.0
Range	(16, 48)	(18, 41)	(16, 48)

Body Mass Index (kg/m²) = weight (kg) / [height (m)]²
Data cut-off date: C1071001 - 22JUN2022, C1071002 - 27MAY2022, C1071003 - 14OCT2022, C1071009 - 29JUL2022
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adsl Table Generation: 03NOV2022 (10:13)
Output File: ./SCS/SCS/advs_s102
Table 14.1.2.2 PF-06863135 is for Pfizer internal use.

＜日本人集団＞

日本人集団の人口統計学的特性（年齢，性別および人種）（Table 14）およびその他の治験参加者特性（身長，体重，BMI）（Table 15）は，Pool 1，Pool 2 および Pool 3 の間でおおむね同様であった。

Table 14. 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

Table 14. Demographic Characteristics (All Participants as Treated) (Japanese)

	Pool 1 (N=12)	Pool 2 (N=16)	Pool 3 (N=28)
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 (%)			
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.

Table 15. Physical Measurements at Baseline (All Participants as Treated) (Japanese)

	Pool 1 (N=12)	Pool 2 (N=16)	Pool 3 (N=28)
Weight (kg)			
n	12	16	28
Mean (SD)	63.2 (15.69)	64.4 (11.03)	63.9 (12.97)
Q1	50.5	58.2	54.6
Median	61.1	66.6	63.9
Q3	75.8	73.4	73.7
Range	(41, 92)	(45, 81)	(41, 92)
Height (cm)			
n	12	16	28
Mean (SD)	160.9 (11.96)	160.0 (7.89)	160.4 (9.65)
Q1	151.2	153.9	152.5
Median	161.8	159.8	160.5
Q3	172.2	166.7	168.5
Range	(143, 179)	(150, 173)	(143, 179)
Body Mass Index (kg/m²)			
n	12	16	28
Mean (SD)	24.1 (4.06)	25.0 (2.73)	24.7 (3.33)
Q1	21.5	23.9	21.7
Median	23.2	25.5	24.9
Q3	27.2	26.4	26.6
Range	(18, 31)	(20, 31)	(18, 31)

Body Mass Index (kg/m²) = weight (kg) / [height (m)]²
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/advs_s102
Table 14.1.2.2.j PF-06863135 is for Pfizer internal use.

1.3.2. ベースラインおよび疾患特性

治験参加者のベースラインおよび疾患特性について，それぞれ Table 16 および Table 17 に要約を示す。ベースラインおよび疾患特性は Pool 1 と Pool 2 の間でおおむね同様であった。

Table 16. Baseline Characteristics (All Participants as Treated)

	Pool 1 (N=183)	Pool 2 (N=82)	Pool 3 (N=265)
ECOG Performance Status, n (%)			
0	64 (35.0)	32 (39.0)	96 (36.2)
1	109 (59.6)	45 (54.9)	154 (58.1)
2	10 (5.5)	4 (4.9)	14 (5.3)
3	0	1 (1.2)	1 (0.4)
Missing	0	0	0
Disease Stage (R-ISS), n (%)			
I	38 (20.8)	20 (24.4)	58 (21.9)
II	103 (56.3)	36 (43.9)	139 (52.5)
III	34 (18.6)	19 (23.2)	53 (20.0)
Unknown	8 (4.4)	5 (6.1)	13 (4.9)
Missing	0	2 (2.4)	2 (0.8)
Cytogenetic Risk, n (%)			
Standard Risk	121 (66.1)	54 (65.9)	175 (66.0)
High-Risk	44 (24.0)	26 (31.7)	70 (26.4)
Missing	18 (9.8)	2 (2.4)	20 (7.5)
Extramedullary Disease, n (%)			
Yes	71 (38.8)	30 (36.6)	101 (38.1)
No	112 (61.2)	38 (46.3)	150 (56.6)
Missing	0	14 (17.1)	14 (5.3)
Type of Myeloma, n (%)			
IgG	104 (56.8)	55 (67.1)	159 (60.0)
Non-IgG	29 (15.8)	1 (1.2)	30 (11.3)
Light chain only	32 (17.5)	20 (24.4)	52 (19.6)
Missing	0	1 (1.2)	1 (0.4)
Unknown	18 (9.8)	1 (1.2)	19 (7.2)
Measurable Disease at Baseline, n (%)			
Yes	182 (99.5)	82 (100.0)	264 (99.6)
Type			

Table 16. Baseline Characteristics (All Participants as Treated)

	Pool 1 (N=183)	Pool 2 (N=82)	Pool 3 (N=265)
Serum M-protein	114 (62.3)	53 (64.6)	167 (63.0)
Urine M-protein	48 (26.2)	26 (31.7)	74 (27.9)
Serum free light chain*	38 (20.8)	17 (20.7)	55 (20.8)
No	1 (0.5)	0	1 (0.4)
Missing	0	0	0
Baseline Bone Marrow Plasma Cells, n (%)			
<50%	130 (71.0)	57 (69.5)	187 (70.6)
>=50%	37 (20.2)	18 (22.0)	55 (20.8)
Missing	16 (8.7)	1 (1.2)	17 (6.4)
Renal Function, n (%)			
CrCl <= 60 mL/min	64 (35.0)	24 (29.3)	88 (33.2)
CrCl > 60 mL/min	119 (65.0)	58 (70.7)	177 (66.8)
Liver Function, n (%)			
Normal	152 (83.1)	72 (87.8)	224 (84.5)
Impaired	31 (16.9)	10 (12.2)	41 (15.5)

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).
* Includes measurable FLC only patients.
Pool 1: In Study C1071003, Extramedullary disease (EMD) was defined as presence of any plasmacytoma (extramedullary and/or paramedullary) with a soft-tissue component. Pool 2: In Studies C1071002, C1071003 and C1071009, Extramedullary disease (EMD) was defined as presence of any plasmacytoma (extramedullary and/or paramedullary) with a soft-tissue component; in Study C1071001, Extramedullary disease (EMD) was defined as the presence of plasmacytomas recorded as ‘extramedullary’ or as ‘other’ including ‘mass’ or ‘plasmacytoma’ specified on the CRF.
Data cut-off date: C1071001 - 22JUN2022, C1071002 - 27MAY2022, C1071003 - 14OCT2022, C1071009 - 29JUL2022
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adsl Table Generation: 21NOV2022 (13:48)
Output File: ./SCS/SCS/adsl_s999_01
Table 14.1.2.3 PF-06863135 is for Pfizer internal use.

Table 17. Primary Diagnosis and Durations (All Participants as Treated)

Primary Diagnosis Term	Pool 1 (N=183)	Pool 2 (N=82)	Pool 3 (N=265)
Plasma Cell Myeloma			
Number of Participants	183	82	265
Time Since First Diagnosis (Months)[a]			
Mean (SD)	87.20 (47.49)	82.48 (48.79)	85.74 (47.86)
Q1	44.94	49.48	47.28
Median	80.46	73.59	79.77
Q3	119.33	108.16	118.57
Range	(16.49, 228.17)	(6.01, 326.34)	(6.01, 326.34)
Time Since Onset of Current Relapse (Months)[b]			
Mean (SD)	1.74 (1.90)	5.12 (8.86)	2.36 (4.33)
Q1	0.79	0.79	0.79
Median	1.25	1.35	1.25
Q3	1.84	4.73	2.18
Range	(0.03, 16.79)	(0.13, 36.70)	(0.03, 36.70)
Not Collected (N)	0	41	41

MedDRA v25.0 coding dictionary applied.
a. Time since first diagnosis (months), defined as (date of first dose of study intervention – date of first diagnosis) / 30.4375.
b. Time since onset of current episode, defined as (date of first dose of study intervention– date of onset of current relapse) / 30.4375
Data cut-off date: C1071001 - 22JUN2022, C1071002 - 27MAY2022, C1071003 - 14OCT2022, C1071009 - 29JUL2022
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: admh Table Generation: 22NOV2022 (18:22)
Output File: ./SCS/SCS/admh_s004
Table 14.1.3.2 PF-06863135 is for Pfizer internal use.

＜日本人集団＞

日本人集団のベースラインおよび疾患特性について，それぞれ Table 18 および Table 19 に要約を示す。Pool 1 では Pool 2 と比べて，ベースライン時に髄外病変を有する治験参加者の割合が

低く（Pool 1：16.7%，Pool 2：50.0%），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（Pool 1：50.0%，Pool 2：25.0%）。

Table 18. Baseline Characteristics (All Participants as Treated) (Japanese)

	Pool 1 (N=12)	Pool 2 (N=16)	Pool 3 (N=28)
ECOG Performance Status, n (%)			
0	6 (50.0)	12 (75.0)	18 (64.3)
1	6 (50.0)	4 (25.0)	10 (35.7)
2	0	0	0
3	0	0	0
Missing	0	0	0
Disease Stage (R-ISS), n (%)			
I	3 (25.0)	6 (37.5)	9 (32.1)
II	8 (66.7)	6 (37.5)	14 (50.0)
III	1 (8.3)	4 (25.0)	5 (17.9)
Unknown	0	0	0
Missing	0	0	0
Cytogenetic Risk, n (%)			
Standard Risk	7 (58.3)	10 (62.5)	17 (60.7)
High-Risk	5 (41.7)	6 (37.5)	11 (39.3)
Missing	0	0	0
Extramedullary Disease, n (%)			
Yes	2 (16.7)	8 (50.0)	10 (35.7)
No	10 (83.3)	8 (50.0)	18 (64.3)
Missing	0	0	0
Type of Myeloma, n (%)			
IgG	8 (66.7)	12 (75.0)	20 (71.4)
Non-IgG	2 (16.7)	0	2 (7.1)
Light chain only	2 (16.7)	2 (12.5)	4 (14.3)
Unknown	0	1 (6.3)	1 (3.6)
Measurable Disease at Baseline, n (%)			
Yes	12 (100.0)	16 (100.0)	28 (100.0)

Table 18. Baseline Characteristics (All Participants as Treated) (Japanese)

	Pool 1 (N=12)	Pool 2 (N=16)	Pool 3 (N=28)
Type			
Serum M-protein	8 (66.7)	12 (75.0)	20 (71.4)
Urine M-protein	4 (33.3)	10 (62.5)	14 (50.0)
Serum free light chain*	2 (16.7)	1 (6.3)	3 (10.7)
No	0	0	0
Missing	0	0	0
Baseline Bone Marrow Plasma Cells, n (%)			
<50%	8 (66.7)	15 (93.8)	23 (82.1)
>=50%	4 (33.3)	1 (6.3)	5 (17.9)
Missing	0	0	0
Renal Function, n (%)			
CrCl <= 60 mL/min	6 (50.0)	4 (25.0)	10 (35.7)
CrCl > 60 mL/min	6 (50.0)	12 (75.0)	18 (64.3)
Liver Function, n (%)			
Normal	9 (75.0)	15 (93.8)	24 (85.7)
Impaired	3 (25.0)	1 (6.3)	4 (14.3)

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).
* Includes measurable FLC only patients.
Pool 1: In Study C1071003, Extramedullary disease (EMD) was defined as presence of any plasmacytoma (extramedullary and/or paramedullary) with a soft-tissue component. Pool 2: In Studies C1071002, C1071003 and C1071009, Extramedullary disease (EMD) was defined as presence of any plasmacytoma (extramedullary and/or paramedullary) with a soft-tissue component; in Study C1071001, Extramedullary disease (EMD) was defined as the presence of plasmacytomas recorded as ‘extramedullary’ or as ‘other’ including ‘mass’ or ‘plasmacytoma’ specified on the CRF.
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_s999_01
Table 14.1.2.3.j PF-06863135 is for Pfizer internal use.

Table 19. Primary Diagnosis and Durations (All Participants as Treated) (Japanese)

Primary Diagnosis Term	Pool 1 (N=12)	Pool 2 (N=16)	Pool 3 (N=28)
Plasma Cell Myeloma			
Number of Participants	12	16	28
Time Since First Diagnosis (Months)[a]			
Mean (SD)	71.94 (45.52)	86.89 (48.13)	80.48 (46.78)
Q1	37.73	45.39	42.87
Median	75.09	85.95	77.31
Q3	91.09	126.28	122.68
Range	(19.68, 175.64)	(13.08, 182.14)	(13.08, 182.14)
Time Since Onset of Current Relapse (Months)[b]			
Mean (SD)	1.81 (1.48)	4.01 (5.25)	3.07 (4.18)
Q1	0.77	0.95	0.85
Median	1.33	1.91	1.61
Q3	2.28	5.44	3.68
Range	(0.59, 5.62)	(0.46, 21.16)	(0.46, 21.16)
Not Collected (N)	0	0	0

MedDRA v25.0 coding dictionary applied.

a. Time since first diagnosis (months), defined as (date of first dose of study intervention – date of first diagnosis) / 30.4375.

b. Time since onset of current episode, defined as (date of first dose of study intervention– date of onset of current relapse) / 30.4375

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

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

Output File: ./scs_j/SCS_j/admh_s004

Table 14.1.3.2.j PF-06863135 is for Pfizer internal use.

1.3.3. その他のベースライン特性

1.3.3.1. 多発性骨髄腫を除く病歴

Pool 1 のすべての治験参加者および Pool 2 の治験参加者の 97.6%が，試験開始時に M5.3.5.3 項 Safety Appendix Table 14.1.3.3 に示す多発性骨髄腫以外の既往症または合併症を有していた。

- 全体として，主な既往症または合併症（有する割合 30%以上）は，高血圧（44.9%），末梢性感覚ニューロパチー（34.7%）および貧血（33.2%）であった。

安全性集団全体で，治験参加者の 48.3%がベースライン時に末梢性ニューロパチーを既往症または合併症として有しており（Pool 1：45.4%，Pool 2：54.9%），治験参加者の 46.8%が試験組み入れ時に末梢性ニューロパチーを合併していた（Pool 1：44.3%，Pool 2：52.4%）（M5.3.5.3 項 Safety Appendix Table 14.1.3.3.1）。

1.3.3.2. 多発性骨髄腫に対する治療歴

すべての治験参加者が多発性骨髄腫に対する前治療を受けていた（M5.3.5.3 項 Safety Appendix Table 14.1.4.2）。Pool 3 について以下に示す。

- 多発性骨髄腫に対する前治療のライン数の中央値は 5 ライン（範囲：2～22 ライン）で，治験参加者の 98.1%が 3 ライン以上の前治療を受けていた（Table 20）。
- すべての治験参加者が 3 クラスの薬剤の投与を受け，治験参加者の多く（94.7%）が 3 クラスの薬剤に抵抗性であった。治験参加者の 78.9%が 5 剤の投与を受け，46.4%が 5 剤に抵抗性であった。
- 治験参加者の多く（90.9%）は骨髄腫に対する直近の前治療にも抵抗性であった。
- 治験参加者の多くが過去に幹細胞移植を受けており（72.5%），多くは自家幹細胞移植であった（70.9%）。

Table 20. Prior Anticancer Therapy (All Participants as Treated)

	Pool 1 (N=183)	Pool 2 (N=82)	Pool 3 (N=265)
Number of Prior Anticancer Lines			
1	0	0	0
2	5 (2.7)	0	5 (1.9)
3	21 (11.5)	14 (17.1)	35 (13.2)
4	37 (20.2)	15 (18.3)	52 (19.6)
5	29 (15.8)	17 (20.7)	46 (17.4)

Table 20. Prior Anticancer Therapy (All Participants as Treated)

	Pool 1 (N=183)	Pool 2 (N=82)	Pool 3 (N=265)
6	23 (12.6)	5 (6.1)	28 (10.6)
7	20 (10.9)	11 (13.4)	31 (11.7)
8	16 (8.7)	6 (7.3)	22 (8.3)
9	10 (5.5)	8 (9.8)	18 (6.8)
10	9 (4.9)	4 (4.9)	13 (4.9)
> 10	13 (7.1)	2 (2.4)	15 (5.7)
1 - 3	26 (14.2)	14 (17.1)	40 (15.1)
4 - 5	66 (36.1)	32 (39.0)	98 (37.0)
> 5	91 (49.7)	36 (43.9)	127 (47.9)
Missing	0	0	0
Mean (SD)	6.2 (3.02)	5.8 (2.28)	6.1 (2.81)
Median (range)	5.0 (2, 22)	5.0 (3, 11)	5.0 (2, 22)
Participants with Prior IMiD	183 (100.0)	82 (100.0)	265 (100.0)
Lenalidomide	179 (97.8)	81 (98.8)	260 (98.1)
Pomalidomide	158 (86.3)	66 (80.5)	224 (84.5)
Thalidomide	54 (29.5)	18 (22.0)	72 (27.2)
Iberdomide	5 (2.7)	2 (2.4)	7 (2.6)
Other IMiD	4 (2.2)	1 (1.2)	5 (1.9)
Participants with Prior PI	183 (100.0)	82 (100.0)	265 (100.0)
Bortezomib	177 (96.7)	79 (96.3)	256 (96.6)
Carfilzomib	146 (79.8)	66 (80.5)	212 (80.0)
Ixazomib	50 (27.3)	27 (32.9)	77 (29.1)
Other PI	2 (1.1)	0	2 (0.8)
Participants with Prior Anti-CD38	183 (100.0)	82 (100.0)	265 (100.0)
Daratumumab	169 (92.3)	79 (96.3)	248 (93.6)
Isatuximab	31 (16.9)	13 (15.9)	44 (16.6)
Other anti-CD38	1 (0.5)	0	1 (0.4)
Participants with Prior BCMA-targeted Therapy	64 (35.0)	20 (24.4)	84 (31.7)
ADC	46 (25.1)	10 (12.2)	56 (21.1)
CAR-T	21 (11.5)	14 (17.1)	35 (13.2)
ADC and CAR-T	3 (1.6)	4 (4.9)	7 (2.6)

Table 20. Prior Anticancer Therapy (All Participants as Treated)

	Pool 1 (N=183)	Pool 2 (N=82)	Pool 3 (N=265)
Anti-BCMA Bi-specific	1 (0.5)	0	1 (0.4)
Participants who are Triple-class Exposed [1]	183 (100.0)	82 (100.0)	265 (100.0)
Participants who are Triple-class Refractory [2]	177 (96.7)	74 (90.2)	251 (94.7)
Participants who are Penta-Drug Exposed [3]	139 (76.0)	70 (85.4)	209 (78.9)
Participants who are Penta-Drug Refractory [4]	84 (45.9)	39 (47.6)	123 (46.4)
Refractory to Last Line of Therapy	170 (92.9)	71 (86.6)	241 (90.9)
Participants with Prior Stem Cell Transplant	137 (74.9)	55 (67.1)	192 (72.5)
Autologous	134 (73.2)	54 (65.9)	188 (70.9)
Allogeneic	9 (4.9)	2 (2.4)	11 (4.2)
Syngeneic	0	0	0
Unknown	1 (0.5)	0	1 (0.4)

[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.
Data cut-off date: C1071001 - 22JUN2022, C1071002 - 27MAY2022, C1071003 - 14OCT2022, C1071009 - 29JUL2022
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adsl Table Generation: 12MAY2023 (14:18)
Output File: ./SCS/SCS_eu_query/adcm_sum_s001
Table 14.1.4.4 PF-06863135 is for Pfizer internal use.

＜日本人集団＞

日本人集団のすべての治験参加者が多発性骨髄腫に対する前治療を受けていた（M5.3.5.3 項日本人解析図表 Table 14.1.4.2.j）。Pool 3 について以下に示す。

- 多発性骨髄腫に対する前治療のライン数の中央値は 7 ライン（範囲：2～11 ライン）で，治験参加者の 96.4%が 3 ライン以上の前治療を受けていた（Table 21）。
- すべての治験参加者が 3 クラスの薬剤の投与を受け，治験参加者の多く（96.4%）が 3 クラスの薬剤に抵抗性であった。治験参加者の 75.0%が 5 剤の投与を受け，42.9%が 5 剤に抵抗性であった。
- 治験参加者の多く（92.9%）は骨髄腫に対する直近の前治療にも抵抗性であった。

- 治験参加者の多くが過去に幹細胞移植を受けており（57.1%），すべて自家幹細胞移植であった（57.1%）。

Table 21. Prior Anticancer Therapy (All Participants as Treated) (Japanese)

	Pool 1 (N=12)	Pool 2 (N=16)	Pool 3 (N=28)
Number of Prior Anticancer Lines			
1	0	0	0
2	1 (8.3)	0	1 (3.6)
3	2 (16.7)	2 (12.5)	4 (14.3)
4	1 (8.3)	2 (12.5)	3 (10.7)
5	2 (16.7)	1 (6.3)	3 (10.7)
6	0	2 (12.5)	2 (7.1)
7	3 (25.0)	3 (18.8)	6 (21.4)
8	2 (16.7)	1 (6.3)	3 (10.7)
9	0	3 (18.8)	3 (10.7)
10	0	2 (12.5)	2 (7.1)
> 10	1 (8.3)	0	1 (3.6)
1 - 3	3 (25.0)	2 (12.5)	5 (17.9)
4 - 5	3 (25.0)	3 (18.8)	6 (21.4)
> 5	6 (50.0)	11 (68.8)	17 (60.7)
Missing	0	0	0
Mean (SD)	5.8 (2.62)	6.7 (2.39)	6.3 (2.48)
Median (range)	6.0 (2, 11)	7.0 (3, 10)	7.0 (2, 11)
Participants with Prior IMiD	12 (100.0)	16 (100.0)	28 (100.0)
Lenalidomide	11 (91.7)	15 (93.8)	26 (92.9)
Pomalidomide	9 (75.0)	10 (62.5)	19 (67.9)
Thalidomide	3 (25.0)	1 (6.3)	4 (14.3)
Iberdomide	0	1 (6.3)	1 (3.6)
Other IMiD	0	0	0
Participants with Prior PI	12 (100.0)	16 (100.0)	28 (100.0)
Bortezomib	12 (100.0)	16 (100.0)	28 (100.0)
Carfilzomib	8 (66.7)	13 (81.3)	21 (75.0)

Table 21. Prior Anticancer Therapy (All Participants as Treated) (Japanese)

	Pool 1 (N=12)	Pool 2 (N=16)	Pool 3 (N=28)
Ixazomib	5 (41.7)	5 (31.3)	10 (35.7)
Other PI	0	0	0
Participants with Prior Anti-CD38	12 (100.0)	16 (100.0)	28 (100.0)
Daratumumab	11 (91.7)	15 (93.8)	26 (92.9)
Isatuximab	6 (50.0)	6 (37.5)	12 (42.9)
Other anti-CD38	0	0	0
Participants with Prior BCMA-targeted Therapy	0	2 (12.5)	2 (7.1)
ADC	0	1 (6.3)	1 (3.6)
CAR-T	0	1 (6.3)	1 (3.6)
ADC and CAR-T	0	0	0
Anti-BCMA Bi-specific	0	0	0
Participants who are Triple-class Exposed [1]	12 (100.0)	16 (100.0)	28 (100.0)
Participants who are Triple-class Refractory [2]	12 (100.0)	15 (93.8)	27 (96.4)
Participants who are Penta-Drug Exposed [3]	7 (58.3)	14 (87.5)	21 (75.0)
Participants who are Penta-Drug Refractory [4]	7 (58.3)	5 (31.3)	12 (42.9)
Refractory to Last Line of Therapy	12 (100.0)	14 (87.5)	26 (92.9)
Participants with Prior Stem Cell Transplant	8 (66.7)	8 (50.0)	16 (57.1)
Autologous	8 (66.7)	8 (50.0)	16 (57.1)
Allogeneic	0	0	0
Syngeneic	0	0	0
Unknown	0	0	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.

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

PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adsl Table Generation: 17MAY2023 (00:43)

Output File: ./scs_j/SCS_j_eu_query/adcm_sum_s001

Table 14.1.4.4.j PF-06863135 is for Pfizer internal use.

2. 有害事象

安全性併合データベースの規模（265 例）は，RRMM を有する治験参加者へのエルラナタマブの投与について信頼性のある安全性の評価を可能にするものであり，本項では主に併合データ（Pool 3）を示す。

本 2.7.4 項で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，本 2.7.4 項全体で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を同義として使用する場合がある。

2.1. 有害事象の解析

すべての安全性データの評価から得られた主なエルラナタマブの安全性の結果を以下に示す。

- 試験間および併合集団間で，エルラナタマブの安全性プロファイルは，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。

- 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（64.2%）であった。前投与を用いる 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。このプライミング投与レジメンを受けた 183 例では，CRS の発現割合は 57.9%であった。2 段階プライミング投与レジメン（12 mg および 32 mg）を受けた 183 例での CRS 発現について以下に示す。

    - 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%）［治療歴に B 細胞成熟抗原（BCMA）を標的とした治療がある治験参加者］に発現した。

    - CRS に ICANS を併発した 1 例が CRS および ICANS のためにエルラナタマブの投与を中止した。

    - 治験参加者の多くは，1 段階目または 2 段階目のプライミング投与後に CRS を発現した（それぞれ 43.2%および 19.1%）。治験参加者の 7.1%が 3 回目（標準投与量の初回投与）の投与後に CRS を発現し，1.6%が 4 回目以降の投与後に CRS を発現した。

    - CRS が発現した 106/183 例（57.9%）のうち，35 例（33.0%）に発現した 37 件の CRS に対してトシリズマブまたは siltuximab が投与された。

- その他の主な治験薬との因果関係を問わない有害事象（発現割合 20%以上）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 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（発現割合 10%以上）はすべて血球減少症に含まれる事象で，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。

- 2 段階プライミング投与レジメン（推奨用法・用量）を用いることにより，ICANS の発現割合が低下した。このプライミング投与レジメンを受けた 183 例での ICANS の発現について以下に示す。
    - 全体での ICANS の発現割合は 3.3%であった。ICANS が発現した 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。Grade 3 の ICANS が発現した 2 例はいずれも治療歴に BCMA 標的治療がある治験参加者であった。
    - ICANS が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［5 例（2.7%）］。1 段階目のプライミング投与後に ICANS が発現した治験参加者のうち，1 例（0.5%）は 2 段階目のプライミング投与後にも ICANS が発現し，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 ICANS が発現した。
    - 2 例（いずれも Grade 3 の事象）が ICANS により治験薬の投与を中止した。
- Pool 3 で，治験参加者の 29.1%に ICANS 以外の神経学的有害事象（脳症，運動機能障害および感覚ニューロパチーの 3 つのカテゴリーに含まれる事象）が発現した。その多くは Grade 1（15.5%）または Grade 2（9.8%）であり，Grade 3 が 3.8%に発現した。
    - 最も発現割合の高かった神経学的有害事象のカテゴリーは脳症（13.6%）で，次いで運動機能障害（12.5%）であり，感覚ニューロパチーの発現割合は 6.4%であった。
    - 神経学的有害事象に含まれる主な PT（発現割合 2%以上）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の割合は低かった（それぞれ 1.1%，1.1%および 5.7%）。
- 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%）であり，Grade 3 は 1.5%に発現した。
    - 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に含まれる主な PT（発現割合 2%以上）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の割合は低かった（それぞれ 1.9%，1.1%および 4.5%）。

- 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。同様に，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。これは，末梢性ニューロパチーを病歴に有していても，エルラナタマブの投与により末梢性ニューロパチーの発現リスクが増加しないことを示唆している。

- 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%に認められた。

  - 感染症の多くは Grade 2（27.5%）または Grade 3（26.8%）であった。Grade 4 の感染症が 4.2%に認められ，Grade 5 の感染症が 5.7%に認められた。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認められた。

  - 治験薬との因果関係を問わない感染症に含まれる主な PT（発現割合 5%以上）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。Grade 3 または Grade 4 の感染症の主な PT（発現割合 2%以上）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%に認められ，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%に認められた。日和見感染に含まれる主な PT（発現割合 2%以上）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%に認められた。

  - 治験薬の投与中止に至った感染症が治験参加者の 5.3%に認められた。

- 概して，有害事象は標準的な支持療法により管理可能であったが，治験薬の投与中止に至った有害事象が治験参加者の 15.5%に発現した。主な治験薬の投与中止に至った有害事象［2 例（0.8%）以上］は，COVID-19 および敗血症性ショック（各 1.5%），好中球減少症，敗血症および疾患進行（各 1.1%）ならびに血小板減少症および ICANS（各 0.8%）であった。

- 治験実施計画書では，治験薬の投与中断または減量により治験薬と関連のある有害事象を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。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。主な治験薬の投与中断に至った有害事象（発現割合 5%以上）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。主な治験薬の減量に至った有害事象（発現割合 2%以上）は，好中球減少症（14.0%）であった。

- 重篤な有害事象が治験参加者の 69.1%に発現した。主な治験薬との因果関係を問わない重篤な有害事象（発現割合 5%以上）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。

- 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，疾患進行に関連した事象が 9.4%に発現した。疾患進行に関連しない死亡の多くは感染症（5.7%）によるものであった。これら以外で死亡に至った有害事象が複数の SOC で報告されたが，それらはすべて 1 例の治験参加者での報告であった。

- 治験薬との因果関係を問わない注射部位反応が治験参加者の 42.3%に発現した。

  - 注射部位反応は，主に Grade 1（36.2%）または Grade 2（5.7%）であり，Grade 3 が 1 例（0.4%）に発現した。

  - 治験薬との因果関係を問わない注射部位反応に含まれる主な PT（発現割合 2%以上）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。

  - 注射部位反応により治験薬の投与を中止した治験参加者はいなかった。

- 治験薬との因果関係を問わない過敏症（注射部位反応に分類された PT を除く）が治験参加者の 28.7%に発現した。

  - 過敏症の多くは Grade 1（16.2%）または Grade 2（10.2%）であった。Grade 3 の過敏症が治験参加者の 1.9%に発現し，Grade 4 の過敏症が 1 例（0.4%）に発現した。重篤な過敏症はなかった。

  - 治験薬との因果関係を問わない過敏症に含まれる主な PT（発現割合 2%以上）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。

  - 過敏症により治験薬の投与を中止した治験参加者はいなかった。

- 治験薬との因果関係を問わない低γグロブリン血症が治験参加者の 14.3%に発現した。免疫グロブリンの定量値は C1071003 試験でのみ測定した。C1071003 試験における，非 IgG 型骨髄腫を有する治験参加者での IgG 定量値について以下に示す。

  - 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 5.1%であった。

- 第 2 原発性悪性疾患が治験参加者の 2.3%に発現した。皮膚の悪性腫瘍が 5 例［皮膚の扁平上皮癌が 3 例（1.1%），扁平上皮癌および基底細胞癌が各 1 例（0.4%）］に発現し，骨髄異形成症候群が 1 例（0.4%）に発現した。

  - 治験薬と関連のある事象は発現せず，すべての治験参加者がレナリドミドの投与を含むがんの発症と関連する治療歴を有していた。

- エルラナタマブの標準投与量（1000 µg/kg または 76 mg）の単剤 SC 投与に割り当てられた治験参加者の 8.3%が ADA 陽性であった。エルラナタマブ投与中に ADA 陽性を認めた治験参加者と 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おいて重要な差は認められなかった。

- 薬物有害反応（ADR）と判断された有害事象は，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であった。

- 週 1 回（QW）投与から 2 週に 1 回（Q2W）投与に投与間隔を変更した治験参加者では，Grade を問わない有害事象の発現割合，Grade 3 または Grade 4 の有害事象の発現割合のいずれも，おおむね変更前の期間と比較して変更後の期間が低かった。しかし，有害事象の発現割合の経時的な変化を観察するための対照となる QW 投与群がないため，これらの結果の解釈は限定的である。

有害事象の概要

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 22 および Table 23 に示す。

- 全体として，すべての治験参加者に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。治験参加者の多く（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，Pool 1 では 91.3%，Pool 2 では 96.3%に発現した。

- 治験薬との因果関係を問わない重篤な有害事象が治験参加者の 69.1%に発現した（Pool 1：68.3%，Pool 2：70.7%）。

- 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が治験参加者の 72.1%に発現し（Pool 1：71.0%，Pool 2：74.4%），Grade 5 の有害事象が 18.9%に発現した（Pool 1：20.2%，Pool 2：15.9%）。
- 観察された安全性の結果は，以下を除き，Pool 1 と Pool 2 でおおむね同様であった。
  - Pool 1 で治験薬との因果関係を問わない有害事象により治験薬を減量した治験参加者の割合（21.3%）は，Pool 2（34.1%）より低かった。
  - Pool 1 で CRS を発現した治験参加者の割合（57.9%）は，Pool 2（78.0%）より低かった。
  - Pool 1 で ICANS を発現した治験参加者の割合（3.3%）は，Pool 2（12.2%）より低かった。
  - Pool 1 で治験薬との因果関係を問わない好中球減少症を発現した治験参加者の割合（44.3%）は，Pool 2（67.1%）より低かった。
  - Pool 1 で治験薬と関連のある重篤な有害事象を発現した治験参加者の割合（29.5%）は，Pool 2（48.8%）より低かった。

Table 22. 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)

Table 22. 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 with Adverse Events of Special Interest Peripheral Neuropathy	35 (19.1)	18 (22.0)	53 (20.0)

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 23. 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

Table 23. 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 Adverse Events	167 (91.3)	79 (96.3)	246 (92.8)
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 24 および Table 25 に示す。

- すべての治験参加者に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。治験参加者の多く（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，Pool 1 では 91.7%，Pool 2 では 100%に発現した。
- 治験薬との因果関係を問わない重篤な有害事象が治験参加者の 64.3%に発現した（Pool 1：50.0%，Pool 2：75.0%）。
- 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が治験参加者の 85.7%に発現し（Pool 1：100%，Pool 2：75.0%），Grade 5 の治験薬との因果関係を問わない有害事象が 14.3%に発現した（Pool 1：発現は認められず，Pool 2：25.0%）。
- 有害事象の発現割合に，Pool 1 と Pool 2 とで以下の差が認められた。
  - Pool 1 で治験薬との因果関係を問わない重篤な有害事象および治験薬と関連のある重篤な有害事象を発現した治験参加者の割合（それぞれ 50.0%および 25.0%）はいずれも，Pool 2（それぞれ 75.0%および 68.8%）より低かった。
  - Grade 5 の治験薬との因果関係を問わない有害事象は，Pool 1 では発現は認められなかったが，Pool 2 では 25.0%の治験参加者に発現した。

Table 24. 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)

Table 24. 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 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)

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 25. 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 (%)

Table 25. 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)
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.

2.1.1. 主な有害事象

本項では，主な有害事象の発現割合と併合集団間の特徴について示す。

主な有害事象の評価から得られたエルラナタマブの安全性の結果は以下のとおりである。

- 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，集団全体（Pool 3）の結果について示す。
- Pool 1 と Pool 2 との間の主な差は CRS および ICANS などの早期に発現する事象の発現割合であり，これらの事象は前投与および 2 段階投与を用いることで低減され，Pool 1 での発現割合は Pool 2 より低かった（Table 26）。その他の差を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，治験薬と関連のある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）で認められた（M5.3.5.3 項 Safety Appendix Table 14.3.1.3.2）。
- 全体として，主な治験薬との因果関係を問わない有害事象（発現割合 20%以上）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 26，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 2.1.5.1.1 項および 2.1.5.2.2 項に詳細を示す。
- 全体として，主な 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（発現割合 10%以上）は，好中球減少症（49.4%），貧血（41.1%），血小板減少症（24.5%），リンパ球減少症（26.8%）および白血球減少症（12.8%）であった（Table 26，M5.3.5.3 項 Safety Appendix Table 14.3.1.2.4）。血球減少症については，2.1.5.2.2 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（Table 26，M5.3.5.3 項 Safety Appendix Table 14.3.1.2.2）。死亡例については，2.1.2 項に詳細を示す。
- 全体として，主な治験薬と関連のある有害事象（発現割合 20%以上）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 14.3.1.3.2，Table 14.3.1.3.3，Table 14.3.1.3.5）。
- 全体として，主な Grade 3 または Grade 4 の治験薬と関連のある有害事象（発現割合 10%以上）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（M5.3.5.3 項 Safety Appendix Table 14.3.1.3.4）。
- Grade 5 の治験薬と関連のある有害事象が 5 例に発現し，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）に発現した（M5.3.5.3 項 Safety Appendix Table 14.3.1.3.2, Table 14.3.1.3.5）。死亡例については，2.1.2 項に詳細を示す。

Table 26. 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
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

Table 26. 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 %)
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
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

Table 26. 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 %)
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)
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)

Table 26. 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 %)
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)

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＞

日本人集団における主な有害事象の発現割合と併合集団間の特徴について以下に示す。

- 日本人集団においても，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）で認められた（M5.3.5.3 項日本人解析図表 Table 14.3.1.2.2.j, Table 14.3.1.3.2.j）。

- 主な治験薬との因果関係を問わない有害事象（発現割合 20%以上）は，好中球減少症（78.6%），CRS（64.3%），白血球減少症および発熱（各 35.7%），貧血および注射部位反応（各 32.1%），血小板減少症（28.6%），ならびに食欲減退，下痢，低γグロブリン血症および倦怠感（各 21.4%）であった（Table 27，M5.3.5.3 項日本人解析図表 Table 14.3.1.2.2.j, Table 14.3.1.2.3.j）。CRS および血球減少症については，それぞれ 2.1.5.1.1 項および 2.1.5.2.2 項に詳細を示す。

- 主な 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（発現割合 10%以上）は，好中球減少症（78.6%），白血球減少症および貧血（各 28.6%），血小板減少症（21.4%），リンパ球減少症（17.9%）および肺炎（10.7%）であった（Table 27，M5.3.5.3 項日本人解析図表 Table 14.3.1.2.4.j）。血球減少症については，2.1.5.2.2 項に詳細を示す。

- Grade 5 の治験薬との因果関係を問わない有害事象が 4 例（14.3%）に発現し，Pool 1 では発現は認められず，Pool 2 で 4 例（25.0%）に発現した（Table 27，M5.3.5.3 項日本人解析図表 Table 14.3.1.2.2.j）。死亡例については，2.1.2 項に詳細を示す。

- 主な治験薬と関連のある有害事象（発現割合 20%以上）は，好中球減少症（67.9%），CRS（64.3%），注射部位反応（32.1%），発熱（28.6%），低γグロブリン血症および白血球減少症（各 21.4%）であった（M5.3.5.3 項日本人解析図表 Table 14.3.1.3.2.j，Table 14.3.1.3.3.j, Table 14.3.1.3.5.j）。

- 主な Grade 3 または Grade 4 の治験薬と関連のある有害事象（発現割合 10%以上）は，好中球減少症（64.3%），白血球減少症，リンパ球減少症および血小板減少症（各 17.9%），貧血（14.3%）および肺炎（10.7%）であった（M5.3.5.3 項日本人解析図表 Table 14.3.1.3.4.j）。

- Grade 5 の治験薬と関連のある有害事象が 1 例（Pool 2）に発現した（M5.3.5.3 項日本人解析図表 Table 14.3.1.3.2.j，Table 14.3.1.3.5.j）。死亡例については，2.1.2 項に詳細を示す。

Table 27. 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 27. 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 27. 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 27. 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.

2.1.1.1. 治療歴に BCMA 標的治療がある治験参加者とない治験参加者の有害事象

C1071003 試験では 2 つの独立した並行コホートを設定し，コホート A には治療歴に BCMA 標的治療がない治験参加者（123 例）を組み入れ，コホート B には治療歴に BCMA 標的治療がある治験参加者（64 例）を組み入れた。観察された安全性の結果はコホート A とコホート B の間でおおむね同様であった（M5.3.5.2 項 C1071003 試験総括報告書 5.2.1.1 項）。

2.1.1.2. 週 1 回投与と 2 週に 1 回投与における有害事象の比較

C1071003 試験では，74/187 例（39.6%）がデータカットオフ時点で投与間隔を Q2W に変更した。QW 投与から Q2W 投与への投与間隔変更の影響について，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。評価には，投与間隔変更前後の同じ長さの観察期間（各患者の変更後の追跡期間に応じて設定）に発現が認められた各患者の有害事象を含め，観察期間は最長 3 ヵ月とした（全体での，投与間隔変更後から直近の投与までの期間の中央値は 5.1 ヵ月）。

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，有害事象の発現割合の経時的な変化を観察するための対照となる QW 投与群がないため，これらの結果の解釈は限定的である。

- Grade を問わない有害事象および Grade 3 または Grade 4 の有害事象の発現割合は，投与間隔の変更前ではそれぞれ 93.2%および 55.4%であり，変更後ではそれぞれ 87.8%および 43.2%であった。
- 投与間隔の変更前後の有害事象の主な SOC および PT（発現割合 30%以上）は，以下のとおりであった。
    - 血液およびリンパ系障害に含まれる有害事象の発現割合は，変更前では 47.3%（Grade 3 または Grade 4：36.5%），変更後では 37.8%（Grade 3 または Grade 4：31.1%）であった。
        - 主な PT（発現割合 10%以上）は好中球減少症および貧血であった。それぞれの発現割合は，好中球減少症が，変更前で 32.4%（Grade 3 または Grade 4：29.7%），変更後で 25.7%（Grade 3 または Grade 4：24.3%）であり，貧血が，変更前で 10.8%（Grade 3 または Grade 4：2.7%），変更後で 8.1%（Grade 3 または Grade 4：2.7%）であった。
    - 胃腸障害に含まれる有害事象の発現割合は，変更前では 31.1%（Grade 3 または Grade 4：0%），変更後では 17.6%（Grade 3 または Grade 4：0%）であった。
        - 主な PT（発現割合 10%以上）は下痢であり，変更前で 17.6%，変更後で 13.5%であった。
    - 感染症および寄生虫症に含まれる有害事象の発現割合は，変更前では 52.7%（Grade 3 または Grade 4：23.0%），変更後では 43.2%（Grade 3 または Grade 4：17.6%）であった。発現割合が 10%以上の PT はなかった。
- 有害事象の発現割合が 30%未満の SOC で，変更前後で発現割合に 10%以上の差が認められた有害事象を以下に示す。

- 神経系障害に含まれる有害事象の発現割合は，変更前で 23.0%（Grade 3 または Grade 4：0%），変更後で 10.8%（Grade 3 または Grade 4：1.4%）であった。発現割合が 10%以上の PT はなかった。

- 代謝および栄養障害に含まれる有害事象の発現割合は，変更前で 25.7%（Grade 3 または Grade 4：6.8%），変更後で 14.9%（Grade 3 または Grade 4：4.1%）であった。発現割合が 10%以上の PT はなかった。

2.1.2. 死亡

死亡に至った有害事象の評価から得られたエルラナタマブの安全性所見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（Table 28）。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。

    - Pool 1 ではエルラナタマブの初回投与から 28 日以内に 10 例（5.5%）が死亡したが，Pool 2 ではこの期間の死亡は認められなかった。

- 主な死因は試験の対象疾患であった［65 例（24.5%）］（Table 28）。

＜日本人集団＞

- 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（Table 30）。死亡した 8 例の内訳は，Pool 1 で 4 例（33.3%），Pool 2 で 4 例（25.0%）であった。

    - エルラナタマブの初回投与から 28 日以内の死亡は認められなかった。

- 主な死因は試験の対象疾患であった［7 例（25.0%）］（Table 30）。

2.1.2.1. Grade 5 の有害事象

- 全体として，Grade 5 の有害事象が 50 例（18.9%）に発現し，Pool 1 で 37 例（20.2%）および Pool 2 で 13 例（15.9%）に発現した（Table 29）。

- 主な Grade 5 の有害事象は疾患進行と関連した事象［26 例（9.8%），Pool 1 で 10.4%および Pool 2 で 8.5%］で，PT では疾患進行［16 例（6.0%）］，形質細胞性骨髄腫［7 例（2.6%）］，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［各 1 例（0.4%）］であった（Table 29）。

- 疾患進行と関連のない Grade 5 の有害事象が 24 例（9.1%）に発現した（Pool 1：9.8%，Pool 2：7.3%）。疾患進行と関連のない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 29）。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複数の SOC で各 1 例に発現した。

- 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%）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，アデノウイルス感染，死亡，発育不全，シュードモナス性肺炎，敗血症性ショックであった（M5.3.5.3 項 Safety Appendix Table 14.3.1.3.6）。
- 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 29, M5.3.5.3 項 Safety Appendix Table 14.3.1.3.6）。

死亡例の一覧については M5.3.5.3 項 Safety Appendix Table 14.3.2.1，Grade 5 の有害事象の一覧については M5.3.5.3 項 Safety Appendix Table 16.2.7.1 に示す。すべての死亡例の叙述については 2.2 項に示す。

Table 28. 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)

Table 28. 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 (%)

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 29. 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 Number (%) of Participants: by SYSTEM ORGAN CLASS and Preferred Term	Pool 1 (N=183) n (%)	Pool 2 (N=82) n (%)	Pool 3 (N=265) 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)

Table 29. 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 (%)**
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)
Acute respiratory distress syndrome	1 (0.5)	0	1 (0.4)
Pulmonary embolism	1 (0.5)	0	1 (0.4)

Table 29. 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 (%)**

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.

C1071001 試験では，本 2.7.4 項の安全性併合データに含まなかった IV および SC 投与の用量漸増コホートで 7 例が死亡し，1 例が 3 µg/kg IV 投与，1 例が 30 µg/kg IV 投与，3 例が 80 µg/kg SC 投与，1 例が 215 µg/kg SC 投与および 1 例が 600 µg/kg SC 投与を受けた治験参加者であった（M5.3.3.2 項 C1071001 試験総括報告書 5.2.3 項）。

- 主な死因は疾患進行（4/7 例）であった。
- 疾患進行以外の 3 例の死因は COVID-19，敗血症および敗血症性ショックであり，治験薬との関連はなかった。

＜日本人集団＞

- 日本人集団全体で，Grade 5 の有害事象が 4 例（14.3%）に発現し，Pool 1 では発現は認められず，すべて Pool 2 で 4 例（25.0%）に発現した（Table 31）。
- Grade 5 の有害事象は，疾患進行［3 例（10.7%）］および死亡［1 例（3.6%）］で，いずれも Pool 2 で認められた（Table 31）。
- 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，Pool 2 で認められた（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 31, M5.3.5.3 項日本人解析図表 Table 14.3.1.3.6.j）。

日本人治験参加者の死亡例の一覧を M5.3.5.3 項日本人解析図表 Table 14.3.2.1.j に示す。

Table 30. 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 31. 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.

2.1.3. その他の重篤な有害事象

死亡に至った有害事象を含む重篤な有害事象の評価から得られたエルラナタマブに関連する安全性所見は以下のとおりであった。

- 重篤な有害事象が治験参加者の 69.1%に発現し，Pool 1 で 68.3%および Pool 2 で 70.7%に発現した（Table 22，M5.3.5.3 項 Safety Appendix Table 14.3.2.2.2）。
- 重篤な有害事象の主な SOC（発現割合 10%以上）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）。その他の重篤な有害事象の発現に明らかな傾向はなく，多岐にわたる SOC に発現が認められた。
- 全体として，主な重篤な有害事象（発現割合 5%以上）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 32）。
- 疾患進行に関連した重篤な有害事象が 27 例（10.2%）に発現し，Pool 1 で 10.4%および Pool 2 で 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。
- 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%に発現し，Pool 1 で 29.5%および Pool 2 で 48.8%に発現した（Table 23，M5.3.5.3 項 Safety Appendix Table 14.3.2.2.3）。
- 治験薬と関連のある重篤な有害事象の主な SOC（発現割合 10%以上）は，免疫系障害（15.8%），感染症および寄生虫症（14.7%）であった（M5.3.5.3 項 Safety Appendix Table 14.3.2.2.3）。
- 全体として，主な治験薬と関連のある重篤な有害事象（発現割合 5%以上）は CRS（15.8%）であった（M5.3.5.3 項 Safety Appendix Table 14.3.2.2.3，Table 14.3.2.2.5.1）。

重篤な有害事象の一覧については M5.3.5.3 項 Safety Appendix Table 14.3.2.2 に示す。すべての重篤な有害事象の叙述については 2.2 項に示す。

Table 32. 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 32. 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 32. 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，死亡に至った有害事象を含む重篤な有害事象の評価から得られたエルラナタマブに関連する安全性所見は以下のとおりであった。

- 重篤な有害事象が治験参加者の 64.3%に発現し，Pool 1 で 50.0%および Pool 2 で 75.0%に発現した（Table 33，M5.3.5.3 項日本人解析図表 Table 14.3.2.2.2.j）。
- 重篤な有害事象の主な SOC（発現割合 10%以上）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，主な治験薬との因果関係を問わない重篤な有害事象（発現割合 5%以上）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 33）。
- 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%に発現し，Pool 1 で 25.0%および Pool 2 で 68.8%に発現した（Table 25，M5.3.5.3 項日本人解析図表 Table 14.3.2.2.3.j）。
- 治験薬と関連のある重篤な有害事象の主な SOC（発現割合 10%以上）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）
- 全体として，主な治験薬と関連のある重篤な有害事象（発現割合 5%以上）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 33. 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)

Table 33. 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 (%)**
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)
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.

2.1.4. その他の重要な有害事象

2.1.4.1. 治験薬の投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象の評価に基づくエルラナタマブに関連した安全性所見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治験薬の投与中止に至った有害事象が治験参加者の 15.5%に発現し，発現割合は Pool 1（16.9%）および Pool 2（12.2%）で同様であった（Table 34）。
- 治験薬の投与中止に至った有害事象の主な SOC（発現割合 2%以上）は，感染症および寄生虫症（5.7%），神経系障害（3.0%），一般・全身障害および投与部位の状態（2.3%）ならびに血液およびリンパ系障害（2.3%）であった（Table 34）。
- 主な治験薬の投与中止に至った有害事象［発現割合 2 例（0.8%）以上］は，COVID-19 および敗血症性ショック［各 4 例（1.5%）］，好中球減少症，敗血症および疾患進行［各 3 例（1.1%）］ならびに血小板減少症および ICANS［各 2 例（0.8%）］であった（Table 34）。その他の治験薬の投与中止に至った有害事象はそれぞれ 1 例（0.4%）のみに発現した。
- 全体として，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 7.5%に発現し，Pool 1 で 8.2%および Pool 2 で 6.1%に発現した（M5.3.5.3 項 Safety Appendix Table 14.3.1.3.7）。
- 2 例以上（0.5%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）。ICANS については 2.1.5.1.2 項に詳細を示す。

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 2.2 項に示す。

Table 34. Summary of Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Permanent Discontinuation of Study Drug 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	31 (16.9)	10 (12.2)	41 (15.5)
BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	4 (2.2)	2 (2.4)	6 (2.3)

Table 34. Summary of Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Permanent Discontinuation of Study Drug 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 (%)**
Neutropenia	2 (1.1)	1 (1.2)	3 (1.1)
Thrombocytopenia	1 (0.5)	1 (1.2)	2 (0.8)
Febrile neutropenia	1 (0.5)	0	1 (0.4)
Leukopenia	1 (0.5)	0	1 (0.4)
CARDIAC DISORDERS	2 (1.1)	0	2 (0.8)
Cardiogenic shock	1 (0.5)	0	1 (0.4)
Cardiopulmonary failure	1 (0.5)	0	1 (0.4)
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	3 (1.6)	3 (3.7)	6 (2.3)
Disease progression	2 (1.1)	1 (1.2)	3 (1.1)
Fatigue	0	1 (1.2)	1 (0.4)
Pain	1 (0.5)	0	1 (0.4)
Sudden death	0	1 (1.2)	1 (0.4)
IMMUNE SYSTEM DISORDERS	1 (0.5)	0	1 (0.4)
Cytokine release syndrome	1 (0.5)	0	1 (0.4)
INFECTIONS AND INFESTATIONS	12 (6.6)	3 (3.7)	15 (5.7)
COVID-19	3 (1.6)	1 (1.2)	4 (1.5)
Septic shock	4 (2.2)	0	4 (1.5)
Sepsis	2 (1.1)	1 (1.2)	3 (1.1)
Adenovirus infection	1 (0.5)	0	1 (0.4)
Cytomegalovirus infection reactivation	1 (0.5)	0	1 (0.4)
Klebsiella sepsis	1 (0.5)	0	1 (0.4)
Pneumonia adenoviral	1 (0.5)	0	1 (0.4)
Pneumonia cytomegaloviral	1 (0.5)	0	1 (0.4)
Pneumonia pseudomonal	1 (0.5)	0	1 (0.4)
Retinitis viral	0	1 (1.2)	1 (0.4)
INVESTIGATIONS	1 (0.5)	1 (1.2)	2 (0.8)
Blood alkaline phosphatase increased	1 (0.5)	0	1 (0.4)

Table 34. Summary of Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Permanent Discontinuation of Study Drug 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 (%)**
Gamma-glutamyltransferase increased	1 (0.5)	0	1 (0.4)
Weight decreased	0	1 (1.2)	1 (0.4)
METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	1 (0.5)	1 (1.2)	2 (0.8)
Decreased appetite	0	1 (1.2)	1 (0.4)
Hyperproteinaemia	1 (0.5)	0	1 (0.4)
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS	1 (0.5)	1 (1.2)	2 (0.8)
Muscular weakness	0	1 (1.2)	1 (0.4)
Sarcopenia	1 (0.5)	0	1 (0.4)
NEOPLASMS BENIGN, MALIGNANT AND UNSPECIFIED (INCL CYSTS AND POLYPS)	0	1 (1.2)	1 (0.4)
Myelodysplastic syndrome	0	1 (1.2)	1 (0.4)
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	8 (4.4)	0	8 (3.0)
Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome	2 (1.1)	0	2 (0.8)
Depressed level of consciousness	1 (0.5)	0	1 (0.4)
Guillain-Barre syndrome	1 (0.5)	0	1 (0.4)
Metabolic encephalopathy	1 (0.5)	0	1 (0.4)
Peripheral motor neuropathy	1 (0.5)	0	1 (0.4)
Peripheral sensorimotor neuropathy	1 (0.5)	0	1 (0.4)
Peripheral sensory neuropathy	1 (0.5)	0	1 (0.4)
Polyneuropathy	1 (0.5)	0	1 (0.4)
Spinal cord compression	1 (0.5)	0	1 (0.4)
PSYCHIATRIC DISORDERS	1 (0.5)	0	1 (0.4)
Delirium	1 (0.5)	0	1 (0.4)
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	3 (1.6)	0	3 (1.1)
Acute respiratory distress syndrome	1 (0.5)	0	1 (0.4)
Dyspnoea	1 (0.5)	0	1 (0.4)
Pulmonary embolism	1 (0.5)	0	1 (0.4)

Table 34. Summary of Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Permanent Discontinuation of Study Drug 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 (%)**
Respiratory tract inflammation	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. PTs in SMQ COVID-19 (narrow) are clustered as COVID-19.
(@@) 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_8
Table 14.3.1.2.10 PF-06863135 is for Pfizer internal use.

＜日本人集団＞

日本人集団について，治験薬の投与中止に至った有害事象の評価に基づくエルラナタマブに関連した安全性所見について以下に示す。

- 治験薬との因果関係を問わない治験薬の投与中止に至った有害事象が治験参加者の 14.3%に発現し，Pool 1（8.3%）の発現割合は Pool 2（18.8%）より低かった（Table 35）。

- 治験薬の投与中止に至った有害事象の SOC は，血液およびリンパ系障害（10.7%）ならびに一般・全身障害および投与部位の状態（3.6%）であった（Table 35）。
- 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（Table 35）。
- 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）。

Table 35. Summary of Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Permanent Discontinuation of Study Drug 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	1 (8.3)	3 (18.8)	4 (14.3)
BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	1 (8.3)	2 (12.5)	3 (10.7)
Neutropenia	1 (8.3)	1 (6.3)	2 (7.1)
Thrombocytopenia	1 (8.3)	1 (6.3)	2 (7.1)
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	0	1 (6.3)	1 (3.6)
Disease progression	0	1 (6.3)	1 (3.6)

Table 35. Summary of Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Permanent Discontinuation of Study Drug 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 (%)**

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. PTs in SMQ COVID-19 (narrow) are clustered as COVID-19.
(@@) 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_8
Table 14.3.1.2.10.j PF-06863135 is for Pfizer internal use.

2.1.4.2. 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，治験薬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。

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（M5.3.5.3 項 Safety Appendix Table 14.3.1.2.9）。

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（Table 36）。Pool 1 で治験薬の投与中断に至った有害事象が発現した 134 例のうち，98 例（73.1%）が標準投与量 76 mg に投与量を戻した。C1071003 試験および C1071009 試験で用いた治験薬の投与中断および減量の特定方法と，C1071001 試験および C1071002 試験で用いた方法が異なるため，Pool 2 では治験薬の投与中断に至った有害事象の解析は実施しなかった。

- 治験薬の投与中断に至った有害事象の主な SOC（発現割合 20%以上）は，感染症および寄生虫症（44.9%），血液およびリンパ系障害（37.4%）であった。
    - 感染症および血球減少症による治験薬の投与中断および再投与については，2.1.5.2.1 項および 2.1.5.2.2 項に詳細を示す。
- 主な治験薬の投与中断に至った有害事象（発現割合 5%以上）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（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 試験で用いた治験薬の投与中断および減量の特定方法と，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。

- 治験薬の減量に至った有害事象の主な SOC（発現割合 10%以上）は，血液およびリンパ系障害（16.2%）であった。主な治験薬の減量に至った有害事象（発現割合 2%以上）は，好中球減少症（14.0%）であった。

MedDRA SOC および PT 別のすべての治験薬の投与中断に至った有害事象の要約については，M5.3.5.3 項 Safety Appendix Table 14.3.1.2.7 に示す。

Table 36. Summary of Treatment-Emergent Adverse Events >=2% Participants Leading to Dose Interruption 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	134 (73.2)	60 (73.2)	194 (73.2)

Table 36. Summary of Treatment-Emergent Adverse Events >=2% Participants Leading to Dose Interruption 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 (%)**
BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	63 (34.4)	36 (43.9)	99 (37.4)
Neutropenia	53 (29.0)	33 (40.2)	86 (32.5)
Anaemia	11 (6.0)	8 (9.8)	19 (7.2)
Thrombocytopenia	12 (6.6)	6 (7.3)	18 (6.8)
Leukopenia	7 (3.8)	2 (2.4)	9 (3.4)
Febrile neutropenia	3 (1.6)	5 (6.1)	8 (3.0)
GASTROINTESTINAL DISORDERS	10 (5.5)	10 (12.2)	20 (7.5)
Diarrhoea	4 (2.2)	6 (7.3)	10 (3.8)
Gastritis	0	2 (2.4)	2 (0.8)
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	22 (12.0)	15 (18.3)	37 (14.0)
Pyrexia	7 (3.8)	4 (4.9)	11 (4.2)
Fatigue	5 (2.7)	5 (6.1)	10 (3.8)
Asthenia	6 (3.3)	1 (1.2)	7 (2.6)
Influenza like illness	3 (1.6)	2 (2.4)	5 (1.9)
Malaise	1 (0.5)	4 (4.9)	5 (1.9)
IMMUNE SYSTEM DISORDERS	9 (4.9)	6 (7.3)	15 (5.7)
Cytokine release syndrome	6 (3.3)	5 (6.1)	11 (4.2)
INFECTIONS AND INFESTATIONS	84 (45.9)	35 (42.7)	119 (44.9)
COVID-19	37 (20.2)	3 (3.7)	40 (15.1)
Pneumonia	11 (6.0)	8 (9.8)	19 (7.2)
Upper respiratory tract infection	14 (7.7)	2 (2.4)	16 (6.0)
Sinusitis	9 (4.9)	1 (1.2)	10 (3.8)
Pneumocystis jirovecii pneumonia	7 (3.8)	2 (2.4)	9 (3.4)
Urinary tract infection	5 (2.7)	1 (1.2)	6 (2.3)
Bronchitis	5 (2.7)	0	5 (1.9)
Herpes zoster	1 (0.5)	3 (3.7)	4 (1.5)
Pneumonia bacterial	4 (2.2)	0	4 (1.5)

Table 36. Summary of Treatment-Emergent Adverse Events >=2% Participants Leading to Dose Interruption 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 (%)**
Rhinovirus infection	2 (1.1)	2 (2.4)	4 (1.5)
Cytomegalovirus viraemia	1 (0.5)	2 (2.4)	3 (1.1)
Cytomegalovirus chorioretinitis	0	2 (2.4)	2 (0.8)
INVESTIGATIONS	13 (7.1)	5 (6.1)	18 (6.8)
Aspartate aminotransferase increased	4 (2.2)	0	4 (1.5)
METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	10 (5.5)	3 (3.7)	13 (4.9)
Decreased appetite	6 (3.3)	2 (2.4)	8 (3.0)
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS	11 (6.0)	4 (4.9)	15 (5.7)
Muscular weakness	2 (1.1)	2 (2.4)	4 (1.5)
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	15 (8.2)	2 (2.4)	17 (6.4)
Peripheral sensory neuropathy	4 (2.2)	0	4 (1.5)
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	16 (8.7)	4 (4.9)	20 (7.5)
Cough	4 (2.2)	2 (2.4)	6 (2.3)
Hypoxia	2 (1.1)	2 (2.4)	4 (1.5)

Table 36. Summary of Treatment-Emergent Adverse Events >=2% Participants Leading to Dose Interruption 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 (%)**

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.
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. PTs in SMQ COVID-19 (narrow) are clustered as COVID-19.
(@@) 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_51
Table 14.3.1.2.7.1 PF-06863135 is for Pfizer internal use.

Table 37. Summary of Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Dose Reduction 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	39 (21.3)	28 (34.1)	67 (25.3)
BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	22 (12.0)	21 (25.6)	43 (16.2)
Neutropenia	19 (10.4)	18 (22.0)	37 (14.0)
Anaemia	1 (0.5)	4 (4.9)	5 (1.9)
Thrombocytopenia	3 (1.6)	2 (2.4)	5 (1.9)
Leukopenia	2 (1.1)	2 (2.4)	4 (1.5)
Febrile neutropenia	1 (0.5)	0	1 (0.4)
CARDIAC DISORDERS	1 (0.5)	0	1 (0.4)
Atrial fibrillation	1 (0.5)	0	1 (0.4)
EAR AND LABYRINTH DISORDERS	2 (1.1)	0	2 (0.8)
Hypoacusis	1 (0.5)	0	1 (0.4)
Vertigo	1 (0.5)	0	1 (0.4)
ENDOCRINE DISORDERS	0	1 (1.2)	1 (0.4)
Adrenal insufficiency	0	1 (1.2)	1 (0.4)
GASTROINTESTINAL DISORDERS	0	2 (2.4)	2 (0.8)
Diarrhoea	0	2 (2.4)	2 (0.8)
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	8 (4.4)	1 (1.2)	9 (3.4)
Asthenia	4 (2.2)	0	4 (1.5)
Fatigue	3 (1.6)	1 (1.2)	4 (1.5)
Gait disturbance	1 (0.5)	0	1 (0.4)
Injection site erythema	1 (0.5)	0	1 (0.4)
Injection site reaction	1 (0.5)	0	1 (0.4)
IMMUNE SYSTEM DISORDERS	5 (2.7)	1 (1.2)	6 (2.3)
Cytokine release syndrome	4 (2.2)	1 (1.2)	5 (1.9)
Hypogammaglobulinaemia	1 (0.5)	0	1 (0.4)
INFECTIONS AND INFESTATIONS	1 (0.5)	6 (7.3)	7 (2.6)
Herpes zoster	0	2 (2.4)	2 (0.8)

Table 37. Summary of Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Dose Reduction 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 (%)**
Pneumonia	0	2 (2.4)	2 (0.8)
Cellulitis	0	1 (1.2)	1 (0.4)
Pneumonia bacterial	1 (0.5)	0	1 (0.4)
Urinary tract infection	0	1 (1.2)	1 (0.4)
INVESTIGATIONS	2 (1.1)	2 (2.4)	4 (1.5)
Alanine aminotransferase increased	1 (0.5)	1 (1.2)	2 (0.8)
Blood creatine phosphokinase increased	0	1 (1.2)	1 (0.4)
General physical condition abnormal	1 (0.5)	0	1 (0.4)
METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	1 (0.5)	0	1 (0.4)
Decreased appetite	1 (0.5)	0	1 (0.4)
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS	3 (1.6)	0	3 (1.1)
Arthralgia	1 (0.5)	0	1 (0.4)
Facial asymmetry	1 (0.5)	0	1 (0.4)
Myalgia	1 (0.5)	0	1 (0.4)
Polymyalgia rheumatica	1 (0.5)	0	1 (0.4)
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	2 (1.1)	0	2 (0.8)
Peripheral sensory neuropathy	2 (1.1)	0	2 (0.8)
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	0	1 (1.2)	1 (0.4)
Rash maculo-papular	0	1 (1.2)	1 (0.4)

Table 37. Summary of Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Dose Reduction 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 (%)**

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.
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. PTs in SMQ COVID-19 (narrow) are clustered as COVID-19.
(@@) 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_6
Table 14.3.1.2.8 PF-06863135 is for Pfizer internal use.

＜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 24）。

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（Table 38）。

- 治験薬の投与中断に至った有害事象の主な SOC（発現割合 20%以上）は，血液およびリンパ系障害（57.1%），感染症および寄生虫症（35.7%）ならびに免疫系障害（25.0%）であった。
- 主な治験薬の投与中断に至った有害事象（発現割合 10%以上）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（Table 39）。

- 治験薬の減量に至った有害事象の主な SOC（発現割合 10%以上）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。主な治験薬の減量に至った有害事象（発現割合 5%以上）は，好中球減少症（39.3%）で，他はそれぞれ 1 例（3.6%）に発現したのみであった。

Table 38. Summary of Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Dose Interruption 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	10 (83.3)	14 (87.5)	24 (85.7)
BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	8 (66.7)	8 (50.0)	16 (57.1)
Neutropenia	8 (66.7)	7 (43.8)	15 (53.6)
Thrombocytopenia	1 (8.3)	2 (12.5)	3 (10.7)
Anaemia	0	2 (12.5)	2 (7.1)
Febrile neutropenia	0	1 (6.3)	1 (3.6)
Hypoglobulinaemia	0	1 (6.3)	1 (3.6)
Leukopenia	1 (8.3)	0	1 (3.6)
GASTROINTESTINAL DISORDERS	1 (8.3)	2 (12.5)	3 (10.7)
Diarrhoea	0	1 (6.3)	1 (3.6)
Gastritis	0	1 (6.3)	1 (3.6)

Table 38. Summary of Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Dose Interruption 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 (%)**
Vomiting	1 (8.3)	0	1 (3.6)
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	0	4 (25.0)	4 (14.3)
Malaise	0	4 (25.0)	4 (14.3)
Pyrexia	0	1 (6.3)	1 (3.6)
HEPATOBILIARY DISORDERS	0	1 (6.3)	1 (3.6)
Hepatic function abnormal	0	1 (6.3)	1 (3.6)
IMMUNE SYSTEM DISORDERS	2 (16.7)	5 (31.3)	7 (25.0)
Cytokine release syndrome	1 (8.3)	4 (25.0)	5 (17.9)
Hypogammaglobulinaemia	1 (8.3)	1 (6.3)	2 (7.1)
INFECTIONS AND INFESTATIONS	5 (41.7)	5 (31.3)	10 (35.7)
Pneumonia	0	3 (18.8)	3 (10.7)
Pneumonia bacterial	2 (16.7)	0	2 (7.1)
Upper respiratory tract infection	2 (16.7)	0	2 (7.1)
Bacteraemia	1 (8.3)	0	1 (3.6)
Cytomegalovirus chorioretinitis	0	1 (6.3)	1 (3.6)
Cytomegalovirus infection	1 (8.3)	0	1 (3.6)
Herpes zoster	0	1 (6.3)	1 (3.6)
Infection	1 (8.3)	0	1 (3.6)
Pneumocystis jirovecii pneumonia	1 (8.3)	0	1 (3.6)
Urinary tract infection	0	1 (6.3)	1 (3.6)
METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	1 (8.3)	1 (6.3)	2 (7.1)
Decreased appetite	1 (8.3)	1 (6.3)	2 (7.1)
Hyperkalaemia	1 (8.3)	0	1 (3.6)
Hyponatraemia	1 (8.3)	0	1 (3.6)
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS	1 (8.3)	0	1 (3.6)
Osteitis	1 (8.3)	0	1 (3.6)

Table 38. Summary of Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Dose Interruption 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 (%)**

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.
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. PTs in SMQ COVID-19 (narrow) are clustered as COVID-19. (@@) 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_5
Table 14.3.1.2.7.j PF-06863135 is for Pfizer internal use.

Table 39. Summary of Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Dose Reduction 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	6 (50.0)	8 (50.0)	14 (50.0)
BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	5 (41.7)	6 (37.5)	11 (39.3)
Neutropenia	5 (41.7)	6 (37.5)	11 (39.3)
Leukopenia	1 (8.3)	0	1 (3.6)
Thrombocytopenia	0	1 (6.3)	1 (3.6)
GASTROINTESTINAL DISORDERS	0	1 (6.3)	1 (3.6)
Diarrhoea	0	1 (6.3)	1 (3.6)
IMMUNE SYSTEM DISORDERS	2 (16.7)	0	2 (7.1)
Cytokine release syndrome	1 (8.3)	0	1 (3.6)
Hypogammaglobulinaemia	1 (8.3)	0	1 (3.6)
INFECTIONS AND INFESTATIONS	0	3 (18.8)	3 (10.7)
Herpes zoster	0	1 (6.3)	1 (3.6)
Pneumonia	0	1 (6.3)	1 (3.6)
Urinary tract infection	0	1 (6.3)	1 (3.6)

Table 39. Summary of Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Dose Reduction 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 (%)**

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.
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. PTs in SMQ COVID-19 (narrow) are clustered as COVID-19.
(@@) 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_6
Table 14.3.1.2.8.j PF-06863135 is for Pfizer internal use.

2.1.5. 器官別または症候群別有害事象の解析

2.1.5.1. 特に注目すべき有害事象

2.1.5.1.1. サイトカイン放出症候群

全体として，CRS が治験参加者の 64.2%に発現した。推奨プライミング投与レジメンを受けた Pool 1（57.9%）での発現割合は，その他のプライミング投与レジメンを受けた Pool 2（78.0%）と比較して低かった（Table 40）。

前投与および推奨用法・用量を受けた Pool 1 の治験参加者について以下に示す。

- CRS 全体の発現割合は 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%）（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。

- CRS の多くは，1 段階目のプライミング投与後または 2 段階目のプライミング投与後に発現した（それぞれ 43.2%または 19.1%）。3 回目（標準投与量の初回投与）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%）。ICANS を併発した 1 例が CRS および ICANS のために治験薬の投与を中止した。

- 重篤な CRS が治験参加者の 12.6%に発現した。

- CRS が発現した治験参加者の 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，2.1.5.1.1.1 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 は消失が認められ，消失までの時間の中央値は 2 日（範囲：1～19 日）であった（Table 41）。

- CRS の定義から予測されるように，CRS を発現した治験参加者の 99.0%に発熱が発現し，その多くは 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 1：5.7%，Grade 2：12.4%および Grade 3：2.9%），低酸素症が 11.4%（Grade 1：1.0%，Grade 2：8.6%および Grade 3：1.9%）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投与レジメン［44 mg（または同等量の 600 µg/kg）の 1 段階投与，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 CRS データは，試験別に示すことが最も適切であり，試験全体のデータは個々の総括報告書に示している（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）。C1071001 試験および C1071009 試験について，以下に総括報告書から結論を簡潔に示す。

- C1071001 試験：パート 2A の治験参加者（15 例）で，標準投与量 76 mg の初回投与前に前投与および 44 mg のプライミング投与を受けた治験参加者は，他の投与レジメンで投与を受けた治験参加者よりも CRS 全体（プライミング投与後のみの発現に限定した場合においても）の発現割合が低かった。

- C1071009 試験：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で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は，エルラナタマブの各投与量での 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。

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 を投与した Grade 1 の CRS）については 2.2 項に示す。

Table 40. 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
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)

Table 40. 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 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)
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)

Table 40. 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 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)
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 40. 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 (%)

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.

Table 41. Characteristics of Treatment-Emergent Adverse Events of Special Interest - CRS - (All Participants as Treated) (Protocol SCS)

	Pool 1 (N=183)	Pool 2 (N=82)	Pool 3 (N=265)
Time to Onset of AESI (days)			
Number of Participants	106	64	170
Number of Events	130	74	204
Mean (SD)	2.4 (1.10)	1.8 (0.98)	2.2 (1.10)

Table 41. Characteristics of Treatment-Emergent Adverse Events of Special Interest - CRS - (All Participants as Treated) (Protocol SCS)

	Pool 1 (N=183)	Pool 2 (N=82)	Pool 3 (N=265)
Q1	2.0	1.0	2.0
Median (range)	2.0 (1.0, 9.0)	2.0 (1.0, 7.0)	2.0 (1.0, 9.0)
Q3	3.0	2.0	3.0
Time to Onset of AESI After the First Dose			
Number of Participants	79	54	133
Mean (SD)	2.2 (0.62)	1.6 (0.63)	2.0 (0.71)
Q1	2.0	1.0	2.0
Median (range)	2.0 (1.0, 4.0)	1.0 (1.0, 3.0)	2.0 (1.0, 4.0)
Q3	3.0	2.0	2.0
Time to Onset of AESI After the Second Dose			
Number of Participants	35	11	46
Mean (SD)	2.4 (0.91)	2.2 (0.98)	2.3 (0.92)
Q1	2.0	1.0	2.0
Median (range)	2.0 (1.0, 5.0)	2.0 (1.0, 4.0)	2.0 (1.0, 5.0)
Q3	3.0	3.0	3.0
Time to Onset of AESI After the Third Dose			
Number of Participants	13	5	18
Mean (SD)	3.3 (1.80)	2.4 (0.55)	3.1 (1.59)
Q1	2.0	2.0	2.0
Median (range)	3.0 (1.0, 8.0)	2.0 (2.0, 3.0)	3.0 (1.0, 8.0)
Q3	4.0	3.0	4.0
Time to Onset of AESI After > 3rd Dose			
Number of Participants	3	4	7
Number of Events	3	4	7
Mean (SD)	5.0 (3.61)	3.8 (2.36)	4.3 (2.75)
Q1	2.0	2.0	2.0
Median (range)	4.0 (2.0, 9.0)	3.0 (2.0, 7.0)	4.0 (2.0, 9.0)
Q3	9.0	5.5	7.0
Time to Resolution of AESI (days)			
Number of Participants	106	64	170

Table 41. Characteristics of Treatment-Emergent Adverse Events of Special Interest - CRS - (All Participants as Treated) (Protocol SCS)

	Pool 1 (N=183)	Pool 2 (N=82)	Pool 3 (N=265)
Number of Events	130	74	204
Mean (SD)	2.6 (2.07)	3.3 (2.70)	2.8 (2.33)
Q1	2.0	2.0	2.0
Median (range)	2.0 (1.0, 19.0)	2.5 (1.0, 19.0)	2.0 (1.0, 19.0)
Q3	3.0	4.0	3.0
Time to Resolution of AESI After the First Dose			
Number of Participants	79	54	133
Mean (SD)	2.4 (1.28)	3.2 (1.86)	2.7 (1.59)
Q1	2.0	2.0	2.0
Median (range)	2.0 (1.0, 8.0)	3.0 (1.0, 10.0)	2.0 (1.0, 10.0)
Q3	3.0	4.0	3.0
Time to Resolution of AESI After the Second Dose			
Number of Participants	35	11	46
Mean (SD)	2.9 (3.13)	2.8 (2.82)	2.8 (3.03)
Q1	1.0	1.0	1.0
Median (range)	2.0 (1.0, 19.0)	2.0 (1.0, 11.0)	2.0 (1.0, 19.0)
Q3	3.0	3.0	3.0
Time to Resolution of AESI After the Third Dose			
Number of Participants	13	5	18
Mean (SD)	3.2 (2.54)	1.8 (0.45)	2.8 (2.24)
Q1	1.0	2.0	1.0
Median (range)	2.0 (1.0, 10.0)	2.0 (1.0, 2.0)	2.0 (1.0, 10.0)
Q3	4.0	2.0	4.0
Time to Resolution of AESI After > 3rd Dose			
Number of Participants	3	4	7
Number of Events	3	4	7
Mean (SD)	3.0 (1.73)	6.5 (8.43)	5.0 (6.32)
Q1	1.0	1.5	1.0
Median (range)	4.0 (1.0, 4.0)	3.0 (1.0, 19.0)	4.0 (1.0, 19.0)
Q3	4.0	11.5	4.0

Table 41. Characteristics of Treatment-Emergent Adverse Events of Special Interest - CRS - (All Participants as Treated) (Protocol SCS)

	Pool 1 (N=183)	Pool 2 (N=82)	Pool 3 (N=265)

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)].
Severity of CRS is assessed according to the American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) criteria (2019).
CRS includes PT Cytokine release syndrome collected on the AE CRF page.
Time to Onset of CRS (days) is calculated as (first AE start date in the period - last non-zero dosing date on or prior to the AE) +1, regardless of grade.
Time to Resolution of overall CRS (days) is calculated as (last AE stop date in period - first AE start date in period) + 1, regardless of grade.
Time to Resolution of AESI (days) is not calculated for Ongoing events.
Data cut-off date: C1071001 - 22JUN2022, C1071002 - 27MAY2022, C1071003 - 14OCT2022, C1071009 - 29JUL2022
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adae Table Generation: 07NOV2022 (11:35)
Output File: ./SCS/SCS/adae_n1
Table 14.3.1.7.4.1 PF-06863135 is for Pfizer internal use.

CRS に対する支持療法の PT 別の要約については，M5.3.5.3 項 Safety Appendix Table 14.3.1.2.15 に示す。

＜日本人集団＞

日本人集団全体で，CRS が治験参加者の 64.3%に発現した。推奨プライミング投与レジメンを受けた Pool 1（58.3%）での発現割合は，その他のプライミング投与レジメンを受けた Pool 2（68.8%）と比較して大きな差は認められなかった（Table 42）。

前投与および推奨用法・用量を受けた Pool 1 の治験参加者について以下に示す。

- CRS 全体の発現割合は 58.3%であった。CRS の多くはすべて Grade 1（41.7%）または Grade 2（16.7%）で，Grade 3 以上の CRS の発現は認められなかった。
- CRS はすべて，1 段階目のプライミング投与後または 2 段階目のプライミング投与後に発現した（それぞれ 58.3%または 25.0%）。3 回目の投与（標準投与量の初回投与）以降に CRS の発現はなかった。
- 治験薬の投与中止，減量および投与中断に至った CRS の発現割合は低かった（それぞれ 0%，8.3%および 8.3%）。

- 重篤な CRS が治験参加者の 16.7%に発現した。
- 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。
- エルラナタマブの直近の投与から CRS 発現までの時間の中央値は 2 日（範囲：2～4 日）であった。すべての CRS は消失が認められ，消失までの時間の中央値は 2 日（範囲：1～19 日）であった（Table 43）。
- CRS が発現した治験参加者の 100%に発熱が発現し，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%（すべて Grade 2），低酸素症が 28.6%（すべて Grade 2）に発現した（M5.3.5.3 項日本人解析図表 Table 14.3.1.7.5.j）。

Table 42. 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)
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

Table 42. 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	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
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

Table 42. 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 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 42. 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.

Table 43. Characteristics of Treatment-Emergent Adverse Events of Special Interest - CRS - (All Participants as Treated) (Japanese) (Protocol SCS_j)

	Pool 1 (N=12)	Pool 2 (N=16)	Pool 3 (N=28)
Time to Onset of AESI (days)			
Number of Participants	7	11	18
Number of Events	10	13	23
Mean (SD)	2.4 (0.70)	2.5 (0.78)	2.4 (0.73)

Table 43. Characteristics of Treatment-Emergent Adverse Events of Special Interest - CRS - (All Participants as Treated) (Japanese) (Protocol SCS_j)

	Pool 1 (N=12)	Pool 2 (N=16)	Pool 3 (N=28)
Q1	2.0	2.0	2.0
Median (range)	2.0 (2.0, 4.0)	2.0 (2.0, 4.0)	2.0 (2.0, 4.0)
Q3	3.0	3.0	3.0
Time to Onset of AESI After the First Dose			
Number of Participants	7	9	16
Mean (SD)	2.4 (0.79)	2.1 (0.33)	2.3 (0.58)
Q1	2.0	2.0	2.0
Median (range)	2.0 (2.0, 4.0)	2.0 (2.0, 3.0)	2.0 (2.0, 4.0)
Q3	3.0	2.0	2.0
Time to Onset of AESI After the Second Dose			
Number of Participants	3	2	5
Mean (SD)	2.3 (0.58)	3.5 (0.71)	2.8 (0.84)
Q1	2.0	3.0	2.0
Median (range)	2.0 (2.0, 3.0)	3.5 (3.0, 4.0)	3.0 (2.0, 4.0)
Q3	3.0	4.0	3.0
Time to Onset of AESI After the Third Dose			
Number of Participants	0	1	1
Mean (SD)	- (-)	2.0 (-)	2.0 (-)
Q1	-	2.0	2.0
Median (range)	- (-, -)	2.0 (2.0, 2.0)	2.0 (2.0, 2.0)
Q3	-	2.0	2.0
Time to Onset of AESI After > 3rd Dose			
Number of Participants	0	1	1
Number of Events	0	1	1
Mean (SD)	- (-)	4.0 (-)	4.0 (-)
Q1	-	4.0	4.0
Median (range)	- (-, -)	4.0 (4.0, 4.0)	4.0 (4.0, 4.0)
Q3	-	4.0	4.0
Time to Resolution of AESI (days)			
Number of Participants	7	11	18

Table 43. Characteristics of Treatment-Emergent Adverse Events of Special Interest - CRS - (All Participants as Treated) (Japanese) (Protocol SCS_j)

	Pool 1 (N=12)	Pool 2 (N=16)	Pool 3 (N=28)
Number of Events	10	13	23
Mean (SD)	3.6 (5.46)	4.8 (5.03)	4.3 (5.14)
Q1	1.0	2.0	2.0
Median (range)	2.0 (1.0, 19.0)	3.0 (1.0, 19.0)	2.0 (1.0, 19.0)
Q3	3.0	6.0	4.0
Time to Resolution of AESI After the First Dose			
Number of Participants	7	9	16
Mean (SD)	2.0 (0.82)	3.3 (1.66)	2.8 (1.48)
Q1	1.0	2.0	2.0
Median (range)	2.0 (1.0, 3.0)	3.0 (2.0, 6.0)	2.0 (1.0, 6.0)
Q3	3.0	4.0	3.0
Time to Resolution of AESI After the Second Dose			
Number of Participants	3	2	5
Mean (SD)	7.3 (10.12)	6.0 (7.07)	6.8 (8.01)
Q1	1.0	1.0	1.0
Median (range)	2.0 (1.0, 19.0)	6.0 (1.0, 11.0)	2.0 (1.0, 19.0)
Q3	19.0	11.0	11.0
Time to Resolution of AESI After the Third Dose			
Number of Participants	0	1	1
Mean (SD)	- (-)	2.0 (-)	2.0 (-)
Q1	-	2.0	2.0
Median (range)	- (-, -)	2.0 (2.0, 2.0)	2.0 (2.0, 2.0)
Q3	-	2.0	2.0
Time to Resolution of AESI After > 3rd Dose			
Number of Participants	0	1	1
Number of Events	0	1	1
Mean (SD)	- (-)	19.0 (-)	19.0 (-)
Q1	-	19.0	19.0
Median (range)	- (-, -)	19.0 (19.0, 19.0)	19.0 (19.0, 19.0)
Q3	-	19.0	19.0

Table 43. Characteristics of Treatment-Emergent Adverse Events of Special Interest - CRS - (All Participants as Treated) (Japanese) (Protocol SCS_j)

	Pool 1 (N=12)	Pool 2 (N=16)	Pool 3 (N=28)

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)].
Severity of CRS is assessed according to the American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) criteria (2019).
CRS includes PT Cytokine release syndrome collected on the AE CRF page.
Time to Onset of CRS (days) is calculated as (first AE start date in the period - last non-zero dosing date on or prior to the AE) +1, regardless of grade.
Time to Resolution of overall CRS (days) is calculated as (last AE stop date in period - first AE start date in period) + 1, regardless of grade.
Time to Resolution of AESI (days) is not calculated for Ongoing events.
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_n1
Table 14.3.1.7.4.1.j PF-06863135 is for Pfizer internal use.

2.1.5.1.1.1. 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，トシリズマブを CRS の管理に用いることを許容した。本項では，CRS に対する治療として使用したトシリズマブ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，これらは事前に規定した解析ではない。そのため，症状データについて，それらがトシリズマブの投与前または投与後の発現であるかを考慮して解析しておらず，CRS の持続期間および症状の解析では，CRS の発現に対するトシリズマブの投与時期について考慮していない。

CRS の支持療法の解析においては，トシリズマブおよび siltuximab を統合した。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。

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 40）。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。

推奨プライミング投与レジメンを受けた Pool 1 の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，35 例（33.0%）37 件がトシリズマブの投与を受けた。

- CRS を発現した 130 件のうち，37 件（28.5%）でトシリズマブが投与され，93 件（71.5%）は投与されなかった。全体として，Grade 1 の CRS ではトシリズマブが投与された割合は低く［20/102 件（19.6%）］，Grade 2 以上の CRS では高い割合でトシリズマブが投与された［17/28 件（60.7%）］。

- 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（2.0 日）が，範囲および四分位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 CRS）では，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 にトシリズマブが投与され，11 件は投与されなかった。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，トシリズマブを投与された CRS でそれぞれ 52.9%，11.8%および 35.3%，トシリズマブを投与されなかった CRS でそれぞれ 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，症状の持続期間の解析では，CRS の発現に対するトシリズマブの投与時期を考慮していない（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含まれているため，併合集団として検討していない。C1071009 試験の治験参加者のデータは，C1071003 試験で報告された観察結果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 42）。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。

推奨プライミング投与レジメンを受けた Pool 1 の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%）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（2.0 日）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 項目本人解析図表 Table 14.3.1.7.4.3j）。
- CRS 全体（Grade を問わない CRS）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で 2.0 日（2.0 日，3.0 日），受けなかった治験参加者で 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，2.0 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。

2.1.5.1.2. 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

2.1.5.1.2.1. 免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群

全体では，ICANS が治験参加者の 6.0%に発現し，推奨プライミング投与レジメンを受けた Pool 1（3.3%）での ICANS を発現割合は，その他のプライミング投与レジメンを受けた Pool 2（12.2%）と比較して低かった（Table 44）。

推奨プライミング投与レジメンを受けた Pool 1 の治験参加者について以下に示す。

- ICANS 全体の発現割合は 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）に発現した。Grade 4 または Grade 5 の ICANS の発現は認められなかった。
- 治験参加者の多くで，1 段階目のプライミング投与後に ICANS が発現した［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 の発現が単回であった 4 例では，ICANS

と同時に CRS が発現し，ICANS の発現が複数回であった 2 例では，CRS の初回発現と同時に ICANS が発現した。

- 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。
- 重篤な ICANS が 2 例（1.1%）に発現し，いずれも Grade 3 の ICANS であった。
- ICANS が発現した治験参加者のうち，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（Table 44，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 で消失が認められ，消失までの時間の中央値は 2 日（範囲：1～18 日）であった（Table 45）。

ICANS が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 ICE スコアの変化（スコア 0：1 例，スコア 3～6：3 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。ICANS が発現した治験参加者における症状の要約については，M5.3.5.3 項 Safety Appendix Table 14.3.1.7.6 に示す。

Pool 2 には，用いたエルラナタマブの投与レジメン［44 mg（または同等量の 600 µg/kg）の 1 段階投与，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，試験別に示すことが最も適切であり，試験全体のデータは個々の総括報告書に示している（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）。C1071001 試験および C1071009 試験について，以下に総括報告書から結論を簡潔に示す。

- C1071001 試験：SC 投与の用量漸増コホートでは，ICANS が 360 µg/kg コホートで 1 例（25.0%）および 600 µg/kg コホートで 1 例（16.7%）（いずれも Grade 2）に発現し，1000 µg/kg コホートでは 2 例（33.3%）（いずれも Grade 1）に発現した。パート 1.1（20 例）では，前投与を行わずに 600 µg/kg をプライミング投与し，ICANS 全体の発現割合は 15%（3/20 例），Grade 1 の ICANS が 1 例，Grade 2 の ICANS が 2 例に発現した。ICANS の発現割合は，前投与および 44 mg の 1 段階プライミング投与を受けたパート 2A（15 例）が最も低かった（13.3%）（M5.3.3.2 項 C1071001 試験総括報告書 5.2.5.2 項）。
- C1071009 試験：ICANS が 2 例（4.4%）に発現した。1 例はパート 1 の治験参加者で Grade 1 の ICANS が 1 件発現し，もう 1 例はパート 2A 用量レベル 1 の治験参加者で Grade 2 の ICANS が 2 件発現した（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，2.2 項に示す。

Table 44. 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)

Table 44. 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 ICANS after 2nd 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	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 44. 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.

Table 45. Characteristics of Treatment-Emergent Adverse Events of Special Interest - ICANS - (All Participants as Treated) (Protocol SCS)

	Pool 1 (N=183)	Pool 2 (N=82)	Pool 3 (N=265)
Time to Onset of AESI (days)			
Number of Participants	6	10	16
Number of Events	9	10	19
Mean (SD)	2.6 (0.88)	1.6 (0.52)	2.1 (0.85)

Table 45. Characteristics of Treatment-Emergent Adverse Events of Special Interest - ICANS - (All Participants as Treated) (Protocol SCS)

	Pool 1 (N=183)	Pool 2 (N=82)	Pool 3 (N=265)
Q1	2.0	1.0	1.0
Median (range)	3.0 (1.0, 4.0)	2.0 (1.0, 2.0)	2.0 (1.0, 4.0)
Q3	3.0	2.0	3.0
Time to Onset of AESI After the First Dose			
Number of Participants	5	10	15
Mean (SD)	2.6 (0.55)	1.6 (0.52)	1.9 (0.70)
Q1	2.0	1.0	1.0
Median (range)	3.0 (2.0, 3.0)	2.0 (1.0, 2.0)	2.0 (1.0, 3.0)
Q3	3.0	2.0	2.0
Time to Onset of AESI After the Second Dose			
Number of Participants	1	0	1
Mean (SD)	3.0 (-)	- (-)	3.0 (-)
Q1	3.0	-	3.0
Median (range)	3.0 (3.0, 3.0)	- (-, -)	3.0 (3.0, 3.0)
Q3	3.0	-	3.0
Time to Onset of AESI After the Third Dose			
Number of Participants	1	0	1
Mean (SD)	4.0 (-)	- (-)	4.0 (-)
Q1	4.0	-	4.0
Median (range)	4.0 (4.0, 4.0)	- (-, -)	4.0 (4.0, 4.0)
Q3	4.0	-	4.0
Time to Onset of AESI After > 3rd Dose			
Number of Participants	1	0	1
Number of Events	2	0	2
Mean (SD)	1.5 (0.71)	- (-)	1.5 (0.71)
Q1	1.0	-	1.0
Median (range)	1.5 (1.0, 2.0)	- (-, -)	1.5 (1.0, 2.0)
Q3	2.0	-	2.0
Time to Resolution of AESI (days)			
Number of Participants	6	10	16

Table 45. Characteristics of Treatment-Emergent Adverse Events of Special Interest - ICANS - (All Participants as Treated) (Protocol SCS)

	Pool 1 (N=183)	Pool 2 (N=82)	Pool 3 (N=265)
Number of Events	9	10	19
Mean (SD)	4.3 (5.34)	2.5 (1.72)	3.4 (3.88)
Q1	2.0	2.0	2.0
Median (range)	2.0 (1.0, 18.0)	2.0 (1.0, 7.0)	2.0 (1.0, 18.0)
Q3	4.0	3.0	3.0
Time to Resolution of AESI After the First Dose			
Number of Participants	5	10	15
Mean (SD)	1.8 (0.45)	2.5 (1.72)	2.3 (1.44)
Q1	2.0	2.0	2.0
Median (range)	2.0 (1.0, 2.0)	2.0 (1.0, 7.0)	2.0 (1.0, 7.0)
Q3	2.0	3.0	2.0
Time to Resolution of AESI After the Second Dose			
Number of Participants	1	0	1
Mean (SD)	18.0 (-)	- (-)	18.0 (-)
Q1	18.0	-	18.0
Median (range)	18.0 (18.0, 18.0)	- (-, -)	18.0 (18.0, 18.0)
Q3	18.0	-	18.0
Time to Resolution of AESI After the Third Dose			
Number of Participants	1	0	1
Mean (SD)	4.0 (-)	- (-)	4.0 (-)
Q1	4.0	-	4.0
Median (range)	4.0 (4.0, 4.0)	- (-, -)	4.0 (4.0, 4.0)
Q3	4.0	-	4.0
Time to Resolution of AESI After > 3rd Dose			
Number of Participants	1	0	1
Number of Events	2	0	2
Mean (SD)	4.0 (2.83)	- (-)	4.0 (2.83)
Q1	2.0	-	2.0
Median (range)	4.0 (2.0, 6.0)	- (-, -)	4.0 (2.0, 6.0)
Q3	6.0	-	6.0

Table 45. Characteristics of Treatment-Emergent Adverse Events of Special Interest - ICANS - (All Participants as Treated) (Protocol SCS)

	Pool 1 (N=183)	Pool 2 (N=82)	Pool 3 (N=265)

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)].
Severity of ICANS is assessed according to the American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) criteria (2019).
ICANS includes PT "Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome" collected on the AE CRF page.
Time to Onset of ICANS (days) is calculated as (first AE start date in the period - last non-zero dosing date on or prior to the AE) +1, regardless of grade.
Time to Resolution of overall ICANS (days) is calculated as (last AE stop date in period - first AE start date in period) + 1, regardless of grade.
Time to Resolution of AESI (days) is not calculated for Ongoing events.
Data cut-off date: C1071001 - 22JUN2022, C1071002 - 27MAY2022, C1071003 - 14OCT2022, C1071009 - 29JUL2022
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adae Table Generation: 07NOV2022 (11:35)
Output File: ./SCS/SCS/adae_n1_1
Table 14.3.1.7.4.2 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）。

2.1.5.1.2.2. その他の神経学的有害事象

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，PT を脳症，運動機能障害および感覚ニューロパチーの 3 つのカテゴリーに統合して評価した。

- 全体では，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%に発現し，Pool 1 で 29.0%および Pool 2 で 29.3%に発現した（M5.3.5.3 項 Safety Appendix Table 14.3.1.7.1.10）。
- 神経学的有害事象の多くは 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。
- 神経学的有害事象のカテゴリーでは，脳症［13.6%（Grade 1：5.7%，Grade 2：5.7%および Grade 3：2.3%）］および運動機能障害［12.5%（Grade 1：9.4%，Grade 2：2.6%および

Grade 3：0.4%）］の発現割合が高く，感覚ニューロパチーの発現割合は 6.4%（Grade 1：2.3%，Grade 2：3.0%および Grade 3：1.1%）であった（M5.3.5.3 項 Safety Appendix Table 14.3.1.7.3.4.1）。

- 全体として，神経学的有害事象に含まれる主な PT（発現割合 2%以上）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。

- 神経学的有害事象の発現により治験薬の投与中止，減量および投与中断に至った割合は低かった（それぞれ 1.1%，1.1%および 5.7%）。

- 全体として，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%（Grade 1：1.5%および Grade 2：1.5%），運動機能障害が 1.9%（Grade 1：1.5%および Grade 3：0.4%）および感覚ニューロパチーが 2.6%（Grade 1：1.1%，Grade 2：1.1%および Grade 3：0.4%）であった（M5.3.5.3 項 Safety Appendix Table 14.3.1.7.3.4.2）。

- 全体として，神経学的有害事象の初回発現までの時間の中央値（Q1，Q3）は，37 日（13 日，87 日）で，神経学的有害事象を発現した治験参加者の多く（17.7%）は投与開始から 8 週間以内に初回発現が認められた（M5.3.5.3 項 Safety Appendix Table 14.3.1.7.8.4）。

- データカットオフ時点で，45/77 例（58.4%）で神経学的有害事象の消失が認められ，消失までの時間の中央値（Q1，Q3）は 5 日（2 日，14 日）であった。データカットオフ時点で，神経学的有害事象の持続期間の中央値は 15 日（4 日，99 日）であった。

2.1.5.1.3. 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%に発現した（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（Table 49）。

- 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に含まれる主な PT（発現割合 2%以上）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（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，減量および投与中断に至った割合は低かった（それぞれ 1.9%，1.1%および 4.5%）（Table 46）。

- 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（Table 46），それらは筋力低下［4 例（1.5%）］ならびにギラン・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ギラン・バレー症候群が発現した治験参加者について以下に要約する。

- C1071003 試験：1 例に重篤な有害事象である Grade 3 のギラン・バレー症候群がサイトメガロウイルス感染と同時期に発現し，治験薬の投与中止に至った（その他の詳細については叙述を参照）。本事象は治験責任医師により治験薬と関連があると判断されたが，治験依頼者により治験薬と関連がないと判断された。

- C1071001 試験：1 例（ポマリドミドとエルラナタマブの併用投与であることから併合データに含めていない）に，重篤な有害事象である Grade 3 のギラン・バレー症候群が発現し，ポマリドミドおよびエルラナタマブの投与中止に至った（その他の詳細については M5.3.3.2 項 C1071001 試験総括報告書 14.3.3 項を参照）。本事象は，治験責任医師および治験依頼者によりポマリドミドおよびエルラナタマブと関連があると判断された。

- 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）。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に含まれる主な PT（発現割合 2%以上）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の初回発現までの時間の中央値（Q1，Q3）は，37 日（21 日，86 日）（Table 50）で，多く（12.5%）が投与開始から 8 週間以内の発現であった。データカットオフ時点で，27/53 例（50.9%）で末梢性ニューロパチーの可能性のある有害事象の消失が認められ，消失までの時間の中央値（Q1，Q3）は 8 日（3 日，22 日）であった。持続期間の中央値は 72 日（8 日，195 日）であった。

末梢性ニューロパチー発現のリスク因子

- 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。同様に，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。これは，末梢性ニューロパチーを病歴に有していても，エルラナタマブの投与により末梢性ニューロパチーの発現リスクが増加しないことを示唆している。

- 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，16.1%が甲状腺機能低下症の病歴を有していたのに対し，末梢性ニューロパチーを発現しなかった治験参加者では 9.6%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と発現しなかった治験参加者で，糖尿病の病歴を有する治験参加者の割合はそれぞれ 7.1%および 13.4%，神経根障害の病歴を有する治験参加者の割合はそれぞれ 0%および 0.5%であり，明確な差は認められなかった。

糖尿病，甲状腺機能低下症，末梢性ニューロパチーおよび神経根障害の病歴を有する治験参加者とこれらの病歴のない治験参加者間の比較については，M5.3.5.3 項 Safety Appendix Table 14.1.3.3.2 に示す。末梢性ニューロパチーの病歴を有する治験参加者の要約は，M5.3.5.3 項 Safety Appendix Table 14.1.3.3.1 に示す。

末梢性ニューロパチーの可能性のある有害事象の叙述については 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.

Table 47. Summary of Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA Preferred Term, and Maximum CTCAE Grade – Peripheral Neuropathy (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	17 (9.3)	16 (8.7)	2 (1.1)	0	0	2 (1.1)	0	35 (19.1)

Table 47. Summary of Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA Preferred Term, and Maximum CTCAE Grade – Peripheral Neuropathy (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 (%)
Peripheral sensory neuropathy	3 (1.6)	5 (2.7)	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	0	9 (4.9)
Paraesthesia	7 (3.8)	0	0	0	0	0	0	7 (3.8)
Muscular weakness	1 (0.5)	4 (2.2)	0	0	0	0	0	5 (2.7)
Gait disturbance	2 (1.1)	1 (0.5)	0	0	0	0	0	3 (1.6)
Peripheral sensorimotor neuropathy	1 (0.5)	2 (1.1)	0	0	0	0	0	3 (1.6)
Areflexia	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0	0	2 (1.1)
Dysaesthesia	2 (1.1)	0	0	0	0	0	0	2 (1.1)
Motor dysfunction	2 (1.1)	0	0	0	0	0	0	2 (1.1)
Neuralgia	0	2 (1.1)	0	0	0	0	0	2 (1.1)
Neuropathy peripheral	2 (1.1)	0	0	0	0	0	0	2 (1.1)
Peripheral motor neuropathy	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	0	2 (1.1)
Burning sensation	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)
Guillain-Barre syndrome	0	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)
Hypoaesthesia	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	1 (0.5)
Myelopathy	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	1 (0.5)
Paroxysmal extreme pain disorder	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)
Peroneal nerve palsy	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)
Polyneuropathy	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0	1 (0.5)
Sensory loss	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)

Table 47. Summary of Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA Preferred Term, and Maximum CTCAE Grade – Peripheral Neuropathy (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 (%)

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.
Peripheral Neuropathy includes MedDRA SMQ Peripheral neuropathy narrow and broad and SMQ Guillain-Barre syndrome narrow.
(@@) 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 (14:42)
Output File: ./SCS/SCS/adae_s062_11_p1
Table 14.3.1.7.2.1.1 PF-06863135 is for Pfizer internal use.

Table 48. Summary of Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA Preferred Term, and Maximum CTCAE Grade – Peripheral Neuropathy (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 (%)

Table 48. Summary of Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA Preferred Term, and Maximum CTCAE Grade – Peripheral Neuropathy (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	13 (15.9)	3 (3.7)	2 (2.4)	0	0	2 (2.4)	0	18 (22.0)
Muscular weakness	4 (4.9)	2 (2.4)	1 (1.2)	0	0	1 (1.2)	0	7 (8.5)
Paraesthesia	6 (7.3)	0	0	0	0	0	0	6 (7.3)
Peripheral sensory neuropathy	2 (2.4)	0	0	0	0	0	0	2 (2.4)
Burning sensation	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	1 (1.2)
Gait disturbance	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)
Hypoaesthesia	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)
Neuralgia	0	0	1 (1.2)	0	0	1 (1.2)	0	1 (1.2)
Neuropathy peripheral	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)
Sensory disturbance	0	0	1 (1.2)	0	0	1 (1.2)	0	1 (1.2)

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.
Peripheral Neuropathy includes MedDRA SMQ Peripheral neuropathy narrow and broad and SMQ Guillain-Barre syndrome narrow.
(@@) 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 (14:44)
Output File: ./SCS/SCS/adae_s062_11_p2
Table 14.3.1.7.2.1.2 PF-06863135 is for Pfizer internal use.

Table 49. Summary of Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA Preferred Term, and Maximum CTCAE Grade – Peripheral Neuropathy (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	30 (11.3)	19 (7.2)	4 (1.5)	0	0	4 (1.5)	0	53 (20.0)
Paraesthesia	13 (4.9)	0	0	0	0	0	0	13 (4.9)
Muscular weakness	5 (1.9)	6 (2.3)	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	12 (4.5)
Peripheral sensory neuropathy	5 (1.9)	5 (1.9)	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	11 (4.2)
Gait disturbance	3 (1.1)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	4 (1.5)
Neuralgia	0	2 (0.8)	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	3 (1.1)
Neuropathy peripheral	3 (1.1)	0	0	0	0	0	0	3 (1.1)
Peripheral sensorimotor neuropathy	1 (0.4)	2 (0.8)	0	0	0	0	0	3 (1.1)
Areflexia	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	2 (0.8)
Burning sensation	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	2 (0.8)
Dysaesthesia	2 (0.8)	0	0	0	0	0	0	2 (0.8)
Hypoaesthesia	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	2 (0.8)
Motor dysfunction	2 (0.8)	0	0	0	0	0	0	2 (0.8)
Peripheral motor neuropathy	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	2 (0.8)
Guillain-Barre syndrome	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)
Myelopathy	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)
Paroxysmal extreme pain disorder	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)
Peroneal nerve palsy	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)
Polyneuropathy	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.4)
Sensory disturbance	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)
Sensory loss	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)

Table 49. Summary of Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA Preferred Term, and Maximum CTCAE Grade – Peripheral Neuropathy (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.
Peripheral Neuropathy includes MedDRA SMQ Peripheral neuropathy narrow and broad and SMQ Guillain-Barre syndrome narrow.
(@@) 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 (14:44)
Output File: ./SCS/SCS/adae_s062_11_p3
Table 14.3.1.7.2.1.3 PF-06863135 is for Pfizer internal use.

Table 50. Treatment-Emergent Adverse Events of Special Interest Characteristics – Peripheral Neuropathy (All Participants as Treated)

	Pool 1 (N=183)	Pool 2 (N=82)	Pool 3 (N=265)
Time to First Onset of AESI (days)			
Number of Participants	35	18	53
Mean (SD)	78.5 (72.33)	41.7 (74.93)	66.0 (74.61)
Q1	27.0	11.0	21.0
Median (range)	59.0 (1.0, 312.0)	25.5 (1.0, 335.0)	37.0 (1.0, 335.0)

Table 50. Treatment-Emergent Adverse Events of Special Interest Characteristics – Peripheral Neuropathy (All Participants as Treated)

	Pool 1 (N=183)	Pool 2 (N=82)	Pool 3 (N=265)
Q3	103.0	37.0	86.0
Category of Time to First Onset of AESI (Weeks)			
0 - <= 8 weeks	17 (9.3)	16 (19.5)	33 (12.5)
> 8 - <= 24 weeks	14 (7.7)	1 (1.2)	15 (5.7)
> 24 - <= 48 weeks	4 (2.2)	1 (1.2)	5 (1.9)
> 48 weeks	0	0	0
Time to Resolution of AESI (days)			
Number of Participants	15	12	27
Number of Events	19	16	35
Mean (SD)	35.6 (63.21)	9.4 (7.87)	23.6 (48.15)
Q1	3.0	3.5	3.0
Median (range)	10.0 (1.0, 266.0)	7.0 (1.0, 25.0)	8.0 (1.0, 266.0)
Q3	35.0	13.5	22.0
Duration of AESI - Peripheral Neuropathy (days)			
Number of Participants	35	18	53
Number of Events	58	29	87
Mean (SD)	108.1 (99.89)	75.6 (79.40)	97.2 (94.36)
Q1	15.0	7.0	8.0
Median (range)	72.0 (1.0, 337.0)	23.0 (1.0, 216.0)	72.0 (1.0, 337.0)
Q3	211.0	164.0	195.0

Table 50. Treatment-Emergent Adverse Events of Special Interest Characteristics – Peripheral Neuropathy (All Participants as Treated)

	Pool 1 (N=183)	Pool 2 (N=82)	Pool 3 (N=265)

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)].
Time to First Onset of PN (days) is calculated as (First AE start date - first non-zero dosing date)+1 for each participant.
Time to Resolution of PN (days) is calculated as (AE stop date - AE start date) + 1 for each event. Time to resolution is calculated for event with outcome RECOVERED/RESOLVED or RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE.
Duration of Infections is calculated with same formula for all events, using imputed stop date.
Peripheral Neuropathy includes MedDRA SMQ Peripheral neuropathy narrow and broad and SMQ Guillain-Barre syndrome narrow.
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 (11:53)
Output File: ./SCS/SCS/adae_n1_2
Table 14.3.1.7.7 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%に発現した（Table 51）。

- 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（Table 54）。
- 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（PT）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（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（Table 51）。
- 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（Table 51）。
- 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（Table 54）。

- 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 3.6%に発現した（M5.3.5.3 項目本人解析図表 Table 14.3.1.7.3.1.j）。治験薬と関連のある有害事象（PT）は，末梢性ニューロパチー（3.6%）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の初回発現までの時間の中央値（Q1，Q3）は，83 日（24 日，142 日）であった（Table 55）。末梢性ニューロパチーの可能性のある有害事象が発現した治験参加者 2 例のうち，1 例では投与開始から 8 週目，別の 1 例では 9 週目から 24 週目に初回発現が認められた。データカットオフ時点で，いずれの治験参加者も末梢性ニューロパチーの可能性のある有害事象は消失していなかったため，消失までの時間の中央値は算出できなかった。

Table 51. 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 51. 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.

Table 52. Summary of Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA Preferred Term, and Maximum CTCAE Grade – Peripheral Neuropathy (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	1 (8.3)	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)

Table 52. Summary of Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA Preferred Term, and Maximum CTCAE Grade – Peripheral Neuropathy (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 (%)**
Peripheral sensory neuropathy	1 (8.3)	0	0	0	0	0	0	1 (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)].
Participants are only counted once per event.
Peripheral Neuropathy includes MedDRA SMQ Peripheral neuropathy narrow and broad and SMQ Guillain-Barre syndrome narrow.
(@@) 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_11
Table 14.3.1.7.2.1.j PF-06863135 is for Pfizer internal use.

Table 53. Summary of Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA Preferred Term, and Maximum CTCAE Grade – Peripheral Neuropathy (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	1 (6.3)	0	0	0	0	0	0	1 (6.3)
Neuropathy peripheral	1 (6.3)	0	0	0	0	0	0	1 (6.3)

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)].
Participants are only counted once per event.
Peripheral Neuropathy includes MedDRA SMQ Peripheral neuropathy narrow and broad and SMQ Guillain-Barre syndrome narrow.
(@@) 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_11
Table 14.3.1.7.2.1.j PF-06863135 is for Pfizer internal use.

Table 54. Summary of Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA Preferred Term, and Maximum CTCAE Grade – Peripheral Neuropathy (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	2 (7.1)	0	0	0	0	0	0	2 (7.1)
Neuropathy peripheral	1 (3.6)	0	0	0	0	0	0	1 (3.6)
Peripheral sensory neuropathy	1 (3.6)	0	0	0	0	0	0	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)].
Participants are only counted once per event.
Peripheral Neuropathy includes MedDRA SMQ Peripheral neuropathy narrow and broad and SMQ Guillain-Barre syndrome narrow.
(@@) 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_11
Table 14.3.1.7.2.1.j PF-06863135 is for Pfizer internal use.

Table 55. Treatment-Emergent Adverse Events of Special Interest Characteristics – Peripheral Neuropathy (All Participants as Treated) (Japanese)

	Pool 1 (N=12)	Pool 2 (N=16)	Pool 3 (N=28)

Table 55. Treatment-Emergent Adverse Events of Special Interest Characteristics – Peripheral Neuropathy (All Participants as Treated) (Japanese)

	Pool 1 (N=12)	Pool 2 (N=16)	Pool 3 (N=28)
Time to First Onset of AESI (days)			
Number of Participants	1	1	2
Mean (SD)	142.0 (-)	24.0 (-)	83.0 (83.44)
Q1	142.0	24.0	24.0
Median (range)	142.0 (142.0, 142.0)	24.0 (24.0, 24.0)	83.0 (24.0, 142.0)
Q3	142.0	24.0	142.0
Category of Time to First Onset of AESI (Weeks)			
0 - <= 8 weeks	0	1 (6.3)	1 (3.6)
> 8 - <= 24 weeks	1 (8.3)	0	1 (3.6)
> 24 - <= 48 weeks	0	0	0
> 48 weeks	0	0	0
Time to Resolution of AESI (days)			
Number of Participants	0	0	0
Number of Events	0	0	0
Mean (SD)	- (-)	- (-)	- (-)
Q1	-	-	-
Median (range)	- (-, -)	- (-, -)	- (-, -)
Q3	-	-	-
Duration of AESI - Peripheral Neuropathy (days)			
Number of Participants	1	1	2
Number of Events	1	1	2
Mean (SD)	213.0 (-)	216.0 (-)	214.5 (2.12)
Q1	213.0	216.0	213.0
Median (range)	213.0 (213.0, 213.0)	216.0 (216.0, 216.0)	214.5 (213.0, 216.0)
Q3	213.0	216.0	216.0

Table 55. Treatment-Emergent Adverse Events of Special Interest Characteristics – Peripheral Neuropathy (All Participants as Treated) (Japanese)

	Pool 1 (N=12)	Pool 2 (N=16)	Pool 3 (N=28)

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)].
Time to First Onset of PN (days) is calculated as (First AE start date - first non-zero dosing date)+1 for each participant.
Time to Resolution of PN (days) is calculated as (AE stop date - AE start date) + 1 for each event. Time to resolution is calculated for event with outcome RECOVERED/RESOLVED or RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE.
Duration of Infections is calculated with same formula for all events, using imputed stop date.
Peripheral Neuropathy includes MedDRA SMQ Peripheral neuropathy narrow and broad and SMQ Guillain-Barre syndrome narrow.
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_n1_2
Table 14.3.1.7.7.j PF-06863135 is for Pfizer internal use.

2.1.5.2. その他の注目すべき有害事象

2.1.5.2.1. 感染症

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%に認められ，Pool 1 で 66.7%および Pool 2 で 74.4%に認められた（Table 56）。

- Grade 3 または Grade 4 の感染症が治験参加者の 30.9%に認められ，Grade 3 の感染症が 26.8%，Grade 4 の感染症が 4.2%に認められた（Table 59）。

- 治験薬との因果関係を問わない感染症に含まれる主な PT（発現割合 5%以上）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。Grade 3 または Grade 4 の感染症に含まれる主な PT（発現割合 2%以上）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。

- Grade 5 の感染症が 15 例（5.7%）に認められた。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認められた。

- 重篤な感染症が治験参加者の 39.2%に認められた。重篤な感染症に含まれる主な PT（発現割合 2%以上）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%に認められ，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%に認められた（M5.3.5.3 項 Safety Appendix Table 14.3.1.7.1.11）。日和見感染に含まれる主な PT（発現割合 2%以上）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）。重篤な日和見感染が治験参加者の 4.9%に認められた。

- 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%に認められた（Table 56）。治験薬の投与中断に至った感染症の詳細については，2.1.5.2.1.1 項に示す。

- 治験薬と関連のある感染症が治験参加者の 34.0%に認められ，Grade 3 または Grade 4 の感染症が 12.1%，Grade 3 の感染症が 10.9%，Grade 4 の感染症が 1.1%に認められた。Grade 5 の治験薬と関連のある感染症が 3 例（1.1%）に認められた（アデノウイルス感染，シュードモナス性肺炎および敗血症性ショック）（M5.3.5.3 項 Safety Appendix Table 14.3.1.7.3.2）。治験薬と関連のある感染症に含まれる主な PT（発現割合 2%以上）は，上気道感染および肺炎（各 6.0%），サイトメガロウイルス感染再燃（3.4%）ならびに尿路感染（3.0%）であった。

- 治験薬と関連のある重篤な感染症が治験参加者の 14.7%に認められ，治験薬と関連のある重篤な感染症に含まれる主な PT（発現割合 2%以上）は，肺炎（4.2%）であった（M5.3.5.3 項 Safety Appendix Table 14.3.2.2.3）。

- 初回感染症を認めるまでの時間の中央値（Q1，Q3）は，36 日（12 日，95 日）で，初回感染症の多く（21.9%）は投与 9 週目から 24 週目に認められた。データカットオフ時点で，147/183 例（80.3%）で感染症の消失が認められ，消失までの時間の中央値（Q1，Q3）は 14 日（7 日，24 日）であった（Table 60）。感染症の持続期間の中央値（Q1，Q3）は 14 日（7 日，29 日）であった（Table 60）。

2.1.5.2.1.1. 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%）に認められ，Pool 1 で 76 例（41.5%）および Pool 2 で 33 例（40.2%）に認められた（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，治験薬の投与中断に至った 109 例のうち，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，Pool 1 で再投与を受けた治験参加者の割合［63 例（82.9%）］は，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 1：93.7%，Pool 2：100%），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，感染症が認められた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は認められず，50 例（69.4%）は再投与以降に感染症が認められ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 4 例（5.3%）（Pool 1：6.3%，Pool 2：0%）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，Pool 1 で 52 例（82.5%）および Pool 2 で 7 例（53.8%）が投与量を 76 mg に戻した。

- エルラナタマブの投与を再開しなかった治験参加者は 33 例（30.3%）であった（Pool 1：17.1%，Pool 2：60.6%）。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。

Table 56. 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)

Table 56. 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 with Dose Interruption due to Infections	76 (41.5)	33 (40.2)	109 (41.1)

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.

Table 57. Summary of Treatment-Emergent Adverse Events >= 2% Participants by MedDRA Preferred Term, and Maximum CTCAE Grade – Infections (All Causalities) (All Participants as Treated Pool 1)

Number of Participants Evaluable for AEs	Pool 1 (N=183)							
Number (%) of Participants: by Preferred Term	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	Grades 3/4 n (%)	Missing or Unknown n (%)	Total n (%)
With Any Adverse Event	7 (3.8)	46 (25.1)	49 (26.8)	8 (4.4)	12 (6.6)	57 (31.1)	0	122 (66.7)
Upper respiratory tract infection	1 (0.5)	28 (15.3)	0	0	0	0	0	29 (15.8)

Table 57. Summary of Treatment-Emergent Adverse Events >= 2% Participants by MedDRA Preferred Term, and Maximum CTCAE Grade – Infections (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 (%)
COVID-19 pneumonia	0	1 (0.5)	16 (8.7)	2 (1.1)	4 (2.2)	18 (9.8)	0	23 (12.6)
Pneumonia	0	12 (6.6)	10 (5.5)	0	0	10 (5.5)	0	22 (12.0)
Urinary tract infection	0	13 (7.1)	5 (2.7)	0	0	5 (2.7)	0	18 (9.8)
Sinusitis	0	14 (7.7)	3 (1.6)	0	0	3 (1.6)	0	17 (9.3)
Bacteraemia	0	5 (2.7)	2 (1.1)	1 (0.5)	0	3 (1.6)	0	8 (4.4)
Bronchitis	1 (0.5)	6 (3.3)	0	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0	8 (4.4)
COVID-19	2 (1.1)	2 (1.1)	3 (1.6)	0	1 (0.5)	3 (1.6)	0	8 (4.4)
Cytomegalovirus infection reactivation	1 (0.5)	4 (2.2)	3 (1.6)	0	0	3 (1.6)	0	8 (4.4)
Rhinovirus infection	3 (1.6)	2 (1.1)	3 (1.6)	0	0	3 (1.6)	0	8 (4.4)
Sepsis	0	0	6 (3.3)	1 (0.5)	1 (0.5)	7 (3.8)	0	8 (4.4)
Pneumocystis jirovecii pneumonia	0	1 (0.5)	5 (2.7)	1 (0.5)	0	6 (3.3)	0	7 (3.8)
Fungal skin infection	2 (1.1)	4 (2.2)	0	0	0	0	0	6 (3.3)
Rhinitis	2 (1.1)	4 (2.2)	0	0	0	0	0	6 (3.3)
Septic shock	0	0	0	2 (1.1)	4 (2.2)	2 (1.1)	0	6 (3.3)
Chronic sinusitis	0	4 (2.2)	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	0	5 (2.7)
Cytomegalovirus infection	1 (0.5)	3 (1.6)	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	0	5 (2.7)
Pneumonia bacterial	0	2 (1.1)	2 (1.1)	1 (0.5)	0	3 (1.6)	0	5 (2.7)
Gastroenteritis	1 (0.5)	3 (1.6)	0	0	0	0	0	4 (2.2)
Nasopharyngitis	3 (1.6)	1 (0.5)	0	0	0	0	0	4 (2.2)
Pyelonephritis	0	1 (0.5)	3 (1.6)	0	0	3 (1.6)	0	4 (2.2)

Table 57. Summary of Treatment-Emergent Adverse Events >= 2% Participants by MedDRA Preferred Term, and Maximum CTCAE Grade – Infections (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 (%)

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.
Infections include the MedDRA SOC of Infections and infestations.
(@@) 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 (14:49)
Output File: ./SCS/SCS/adae_s062_21_ge2_p1
Table 14.3.1.7.2.2.1.1 PF-06863135 is for Pfizer internal use.

Table 58. Summary of Treatment-Emergent Adverse Events >= 2% Participants by MedDRA Preferred Term, and Maximum CTCAE Grade – Infections (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 (%)

Table 58. Summary of Treatment-Emergent Adverse Events >= 2% Participants by MedDRA Preferred Term, and Maximum CTCAE Grade – Infections (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	6 (7.3)	27 (32.9)	22 (26.8)	3 (3.7)	3 (3.7)	25 (30.5)	0	61 (74.4)
Pneumonia	1 (1.2)	10 (12.2)	7 (8.5)	0	0	7 (8.5)	0	18 (22.0)
Herpes zoster	0	5 (6.1)	3 (3.7)	0	0	3 (3.7)	0	8 (9.8)
Upper respiratory tract infection	0	6 (7.3)	2 (2.4)	0	0	2 (2.4)	0	8 (9.8)
Urinary tract infection	0	5 (6.1)	1 (1.2)	0	0	1 (1.2)	0	6 (7.3)
Sinusitis	1 (1.2)	4 (4.9)	0	0	0	0	0	5 (6.1)
Rhinovirus infection	2 (2.4)	2 (2.4)	0	0	0	0	0	4 (4.9)
Conjunctivitis	3 (3.7)	0	0	0	0	0	0	3 (3.7)
Cystitis	2 (2.4)	0	1 (1.2)	0	0	1 (1.2)	0	3 (3.7)
Cytomegalovirus infection reactivation	1 (1.2)	2 (2.4)	0	0	0	0	0	3 (3.7)
Cytomegalovirus viraemia	0	1 (1.2)	2 (2.4)	0	0	2 (2.4)	0	3 (3.7)
Nasopharyngitis	2 (2.4)	1 (1.2)	0	0	0	0	0	3 (3.7)
Oral candidiasis	0	3 (3.7)	0	0	0	0	0	3 (3.7)
Otitis media	0	3 (3.7)	0	0	0	0	0	3 (3.7)
Pneumocystis jirovecii pneumonia	0	2 (2.4)	1 (1.2)	0	0	1 (1.2)	0	3 (3.7)
Bronchitis	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0	0	0	0	2 (2.4)
Cellulitis	0	0	2 (2.4)	0	0	2 (2.4)	0	2 (2.4)
Clostridium difficile infection	0	2 (2.4)	0	0	0	0	0	2 (2.4)
Cytomegalovirus chorioretinitis	0	1 (1.2)	0	1 (1.2)	0	1 (1.2)	0	2 (2.4)
Cytomegalovirus infection	0	2 (2.4)	0	0	0	0	0	2 (2.4)
Oral herpes	2 (2.4)	0	0	0	0	0	0	2 (2.4)
Sepsis	0	0	0	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (1.2)	0	2 (2.4)

Table 58. Summary of Treatment-Emergent Adverse Events >= 2% Participants by MedDRA Preferred Term, and Maximum CTCAE Grade – Infections (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 (%)**
Tinea pedis	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0	0	0	0	2 (2.4)
Viraemia	0	2 (2.4)	0	0	0	0	0	2 (2.4)

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.
Infections include the MedDRA SOC of Infections and infestations.
(@@) 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: 14NOV2022 (13:49)
Output File: ./SCS/SCS/adae_s062_21_ge2_p2
Table 14.3.1.7.2.2.1.2 PF-06863135 is for Pfizer internal use.

Table 59. Summary of Treatment-Emergent Adverse Events >= 2% Participants by MedDRA Preferred Term, and Maximum CTCAE Grade – Infections (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	13 (4.9)	73 (27.5)	71 (26.8)	11 (4.2)	15 (5.7)	82 (30.9)	0	183 (69.1)
Pneumonia	1 (0.4)	22 (8.3)	17 (6.4)	0	0	17 (6.4)	0	40 (15.1)
Upper respiratory tract infection	1 (0.4)	34 (12.8)	2 (0.8)	0	0	2 (0.8)	0	37 (14.0)
COVID-19 pneumonia	0	2 (0.8)	16 (6.0)	2 (0.8)	4 (1.5)	18 (6.8)	0	24 (9.1)
Urinary tract infection	0	18 (6.8)	6 (2.3)	0	0	6 (2.3)	0	24 (9.1)
Sinusitis	1 (0.4)	18 (6.8)	3 (1.1)	0	0	3 (1.1)	0	22 (8.3)
Rhinovirus infection	5 (1.9)	4 (1.5)	3 (1.1)	0	0	3 (1.1)	0	12 (4.5)
Cytomegalovirus infection reactivation	2 (0.8)	6 (2.3)	3 (1.1)	0	0	3 (1.1)	0	11 (4.2)
Bronchitis	2 (0.8)	7 (2.6)	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	10 (3.8)
Pneumocystis jirovecii pneumonia	0	3 (1.1)	6 (2.3)	1 (0.4)	0	7 (2.6)	0	10 (3.8)
Sepsis	0	0	6 (2.3)	2 (0.8)	2 (0.8)	8 (3.0)	0	10 (3.8)
Bacteraemia	0	5 (1.9)	3 (1.1)	1 (0.4)	0	4 (1.5)	0	9 (3.4)
COVID-19	2 (0.8)	2 (0.8)	3 (1.1)	0	2 (0.8)	3 (1.1)	0	9 (3.4)
Herpes zoster	0	6 (2.3)	3 (1.1)	0	0	3 (1.1)	0	9 (3.4)
Cytomegalovirus infection	1 (0.4)	5 (1.9)	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	7 (2.6)
Nasopharyngitis	5 (1.9)	2 (0.8)	0	0	0	0	0	7 (2.6)
Conjunctivitis	4 (1.5)	2 (0.8)	0	0	0	0	0	6 (2.3)
Cystitis	2 (0.8)	2 (0.8)	2 (0.8)	0	0	2 (0.8)	0	6 (2.3)
Fungal skin infection	2 (0.8)	4 (1.5)	0	0	0	0	0	6 (2.3)
Rhinitis	2 (0.8)	4 (1.5)	0	0	0	0	0	6 (2.3)
Septic shock	0	0	0	2 (0.8)	4 (1.5)	2 (0.8)	0	6 (2.3)

Table 59. Summary of Treatment-Emergent Adverse Events >= 2% Participants by MedDRA Preferred Term, and Maximum CTCAE Grade – Infections (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.
Infections include the MedDRA SOC of Infections and infestations.
(@@) 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: 14NOV2022 (13:49)
Output File: ./SCS/SCS/adae_s062_21_ge2_p3
Table 14.3.1.7.2.2.1.3 PF-06863135 is for Pfizer internal use.

Table 60. Treatment-Emergent Other Adverse Events of Clinical Interest Characteristics - Infections (All Participants as Treated)

	Pool 1 (N=183)	Pool 2 (N=82)	Pool 3 (N=265)
Time to First Onset of Infections (days)			
Number of Participants	122	61	183
Mean (SD)	63.0 (70.22)	69.0 (76.87)	65.0 (72.35)
Q1	11.0	15.0	12.0
Median (range)	33.0 (1.0, 295.0)	50.0 (2.0, 438.0)	36.0 (1.0, 438.0)
Q3	89.0	99.0	95.0

Table 60. Treatment-Emergent Other Adverse Events of Clinical Interest Characteristics - Infections (All Participants as Treated)

	Pool 1 (N=183)	Pool 2 (N=82)	Pool 3 (N=265)
Category of Time to First Onset of Infections (Weeks)			
0 - <= 2 weeks	36 (19.7)	15 (18.3)	51 (19.2)
> 2 - <= 4 weeks	18 (9.8)	8 (9.8)	26 (9.8)
> 4 - <= 8 weeks	22 (12.0)	10 (12.2)	32 (12.1)
> 8 - <= 24 weeks	34 (18.6)	24 (29.3)	58 (21.9)
> 24 - <= 48 weeks	12 (6.6)	3 (3.7)	15 (5.7)
> 48 weeks	0	1 (1.2)	1 (0.4)
Time to Resolution of Infections (days)			
Number of Participants	114	33	147
Mean (SD)	22.7 (30.45)	19.8 (32.68)	22.0 (30.96)
Q1	8.0	7.0	7.0
Median (range)	14.0 (1.0, 294.0)	10.0 (1.0, 260.0)	14.0 (1.0, 294.0)
Q3	26.0	18.0	24.0
Duration of Infections (days)			
Number of Participants	122	61	183
Number of Events	400	189	589
Mean (SD)	33.3 (56.07)	28.1 (58.46)	31.6 (56.85)
Q1	7.0	6.0	7.0
Median (range)	15.0 (1.0, 309.0)	12.0 (0.0, 596.0)	14.0 (0.0, 596.0)
Q3	30.5	26.0	29.0

Table 60. Treatment-Emergent Other Adverse Events of Clinical Interest Characteristics - Infections (All Participants as Treated)

	Pool 1 (N=183)	Pool 2 (N=82)	Pool 3 (N=265)

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)].
Time to First Onset of Infections (days) is calculated as (First AE start date - first non-zero dosing date) +1 for each participant.
Time to Resolution of Infections (days) is calculated as (AE stop date - AE start date) + 1 for each event. Time to resolution is calculated for event with outcome RECOVERED/RESOLVED or RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE. Duration of Infections is calculated with same formula for all events, using imputed stop date.
Infections include the MedDRA SOC of Infections and infestations.
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: 21NOV2022 (10:45)
Output File: ./SCS/SCS/adae_n1_4
Table 14.3.1.7.8.1 PF-06863135 is for Pfizer internal use.

Table 61. Overview of Treatment Emergent Other Adverse Events of Clinical Interest – Rechallenge - Infections (All Causalities) (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)

Table 61. Overview of Treatment Emergent Other Adverse Events of Clinical Interest – Rechallenge - Infections (All Causalities) (All Participants as Treated)

Number (%) of Participants	Pool 1 n (%)	Pool 2 n (%)	Pool 3 n (%)
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)
Participants with Dose Interruption	76 (41.5)	33 (40.2)	109 (41.1)
No rechallenge/discontinued study treatment	13 (17.1)	20 (60.6)	33 (30.3)
Discontinued Study Treatment	10 (13.2)	11 (33.3)	21 (19.3)
Adverse Event	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Progressive Disease	1 (10.0)	8 (72.7)	9 (42.9)
Other	9 (90.0)	3 (27.3)	12 (57.1)
Rechallenged[a]	63 (82.9)	13 (39.4)	76 (69.7)
Successful[b]	59 (93.7)	13 (100.0)	72 (94.7)
No subsequent AE	17 (28.8)	5 (38.5)	22 (30.6)
Subsequent/persistent AE not leading to Permanent Discontinuation	42 (71.2)	8 (61.5)	50 (69.4)
Unsuccessful Rechallenge Discontinued Treatment	4 (6.3)	0 (0.0)	4 (5.3)
Successful Rechallenge with Maximum 76 mg Dose	52 (82.5)	7 (53.8)	59 (77.6)

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)].
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.
a. Rechallenge is defined as Subjects who had any grade toxicity AE leading to temporary stop of Investigational Product and were subsequently redosed.
b. Successful is defined as subjects being redosed after the specific AE type and not discontinued permanently due to that type of AE.
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 (09:25)
Output File: ./SCS/SCS/adae_s020_4ab
Table 14.3.1.7.1.4.1 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%に認められ，Pool 1 で 58.3%および Pool 2 で 56.3%に認められた（Table 62）。

- Grade 3 または Grade 4 の感染症が治験参加者の 25.0%に認められ，Grade 3 の感染症が 21.4%，Grade 4 の感染症が 3.6%に認められた（Table 65）。Grade 5 の感染症は認められなかった。

- 治験薬との因果関係を問わない感染症に含まれる主な PT（発現割合 10%以上）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。Grade 3 または Grade 4 の感染症に含まれる主な PT（発現割合 5%以上）は，肺炎（10.7%）であった（Table 65）。

- 重篤な感染症が治験参加者の 32.1%に認められた。重篤な感染症に含まれる主な PT（発現割合 5%以上）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%に認められた（Table 62）。

- 治験薬と関連のある感染症が治験参加者の 39.3%に認められ，Grade 3 または Grade 4 の感染症が 17.9%，Grade 3 の感染症が 14.3%，Grade 4 の感染症が 3.6%に認められた。Grade 5 の治験薬と関連のある感染症は認められなかった（M5.3.5.3 項日本人解析図表 Table 14.3.1.7.3.2.j）。治験薬と関連のある感染症に含まれる主な PT（発現割合 5%以上）は，肺炎（14.3%），サイトメガロウイルス感染（10.7%），サイトメガロウイルス感染再燃，上咽頭炎および細菌性肺炎（各 7.1%）であった。

- 治験薬と関連のある重篤な感染症が治験参加者の 21.4%に認められ，治験薬と関連のある重篤な感染症に含まれる主な PT（発現割合 5%以上）は，肺炎（10.7%）であった（M5.3.5.3 項日本人解析図表 Table 14.3.2.2.3.j）。

- 初回感染症を認めるまでの時間の中央値（Q1，Q3）は，68 日（30 日，107 日）で，初回感染症の多く（28.6%）は投与 9 週目から 24 週目に認められた。データカットオフ時点で，9/16 例（56.3%）で感染症の消失が認められ，消失までの時間の中央値（Q1，Q3）は 16 日（7 日，25 日）であった（Table 66）。感染症の持続期間の中央値（Q1，Q3）は 12 日（4 日，23 日）であった（Table 66）。

Table 62. 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.

Table 63. Summary of Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA Preferred Term, and Maximum CTCAE Grade – Infections (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	1 (8.3)	4 (33.3)	2 (16.7)	0	0	2 (16.7)	0	7 (58.3)
Upper respiratory tract infection	0	3 (25.0)	0	0	0	0	0	3 (25.0)
Cytomegalovirus infection	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0	0	0	0	2 (16.7)
Pneumonia bacterial	0	2 (16.7)	0	0	0	0	0	2 (16.7)
Bacteraemia	0	0	1 (8.3)	0	0	1 (8.3)	0	1 (8.3)
Infection	0	1 (8.3)	0	0	0	0	0	1 (8.3)
Pneumocystis jirovecii pneumonia	0	0	1 (8.3)	0	0	1 (8.3)	0	1 (8.3)
Sinusitis	0	1 (8.3)	0	0	0	0	0	1 (8.3)
Viral infection	0	1 (8.3)	0	0	0	0	0	1 (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)].
Participants are only counted once per event.
Infections include the MedDRA SOC of Infections and infestations.
(@@) 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_21
Table 14.3.1.7.2.2.j PF-06863135 is for Pfizer internal use.

Table 64. Summary of Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA Preferred Term, and Maximum CTCAE Grade – Infections (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	1 (6.3)	3 (18.8)	4 (25.0)	1 (6.3)	0	5 (31.3)	0	9 (56.3)
Pneumonia	0	2 (12.5)	3 (18.8)	0	0	3 (18.8)	0	5 (31.3)
Bronchitis	1 (6.3)	1 (6.3)	0	0	0	0	0	2 (12.5)
Cytomegalovirus infection reactivation	0	2 (12.5)	0	0	0	0	0	2 (12.5)
Nasopharyngitis	2 (12.5)	0	0	0	0	0	0	2 (12.5)
Conjunctivitis	1 (6.3)	0	0	0	0	0	0	1 (6.3)
Cystitis	1 (6.3)	0	0	0	0	0	0	1 (6.3)
Cytomegalovirus chorioretinitis	0	1 (6.3)	0	0	0	0	0	1 (6.3)
Cytomegalovirus infection	0	1 (6.3)	0	0	0	0	0	1 (6.3)
Escherichia bacteraemia	0	0	1 (6.3)	0	0	1 (6.3)	0	1 (6.3)
Herpes zoster	0	0	1 (6.3)	0	0	1 (6.3)	0	1 (6.3)
Oral candidiasis	0	1 (6.3)	0	0	0	0	0	1 (6.3)
Otitis media	0	1 (6.3)	0	0	0	0	0	1 (6.3)
Sepsis	0	0	0	1 (6.3)	0	1 (6.3)	0	1 (6.3)
Tinea pedis	1 (6.3)	0	0	0	0	0	0	1 (6.3)
Urinary tract infection	0	0	1 (6.3)	0	0	1 (6.3)	0	1 (6.3)

Table 64. Summary of Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA Preferred Term, and Maximum CTCAE Grade – Infections (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.
Infections include the MedDRA SOC of Infections and infestations.
(@@) 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_21
Table 14.3.1.7.2.2.j PF-06863135 is for Pfizer internal use.

Table 65. Summary of Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA Preferred Term, and Maximum CTCAE Grade – Infections (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	2 (7.1)	7 (25.0)	6 (21.4)	1 (3.6)	0	7 (25.0)	0	16 (57.1)
Pneumonia	0	2 (7.1)	3 (10.7)	0	0	3 (10.7)	0	5 (17.9)
Cytomegalovirus infection	1 (3.6)	2 (7.1)	0	0	0	0	0	3 (10.7)
Upper respiratory tract infection	0	3 (10.7)	0	0	0	0	0	3 (10.7)
Bronchitis	1 (3.6)	1 (3.6)	0	0	0	0	0	2 (7.1)
Cytomegalovirus infection reactivation	0	2 (7.1)	0	0	0	0	0	2 (7.1)
Nasopharyngitis	2 (7.1)	0	0	0	0	0	0	2 (7.1)
Pneumonia bacterial	0	2 (7.1)	0	0	0	0	0	2 (7.1)
Bacteraemia	0	0	1 (3.6)	0	0	1 (3.6)	0	1 (3.6)
Conjunctivitis	1 (3.6)	0	0	0	0	0	0	1 (3.6)
Cystitis	1 (3.6)	0	0	0	0	0	0	1 (3.6)
Cytomegalovirus chorioretinitis	0	1 (3.6)	0	0	0	0	0	1 (3.6)
Escherichia bacteraemia	0	0	1 (3.6)	0	0	1 (3.6)	0	1 (3.6)
Herpes zoster	0	0	1 (3.6)	0	0	1 (3.6)	0	1 (3.6)
Infection	0	1 (3.6)	0	0	0	0	0	1 (3.6)
Oral candidiasis	0	1 (3.6)	0	0	0	0	0	1 (3.6)
Otitis media	0	1 (3.6)	0	0	0	0	0	1 (3.6)
Pneumocystis jirovecii pneumonia	0	0	1 (3.6)	0	0	1 (3.6)	0	1 (3.6)
Sepsis	0	0	0	1 (3.6)	0	1 (3.6)	0	1 (3.6)
Sinusitis	0	1 (3.6)	0	0	0	0	0	1 (3.6)
Tinea pedis	1 (3.6)	0	0	0	0	0	0	1 (3.6)

Table 65. Summary of Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA Preferred Term, and Maximum CTCAE Grade – Infections (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 (%)
Urinary tract infection	0	0	1 (3.6)	0	0	1 (3.6)	0	1 (3.6)
Viral infection	0	1 (3.6)	0	0	0	0	0	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)].
Participants are only counted once per event.
Infections include the MedDRA SOC of Infections and infestations.
(@@) 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_21
Table 14.3.1.7.2.2.j PF-06863135 is for Pfizer internal use.

Table 66. Treatment-Emergent Other Adverse Events of Clinical Interest Characteristics - Infections (All Participants as Treated) (Japanese)

	Pool 1 (N=12)	Pool 2 (N=16)	Pool 3 (N=28)
Time to First Onset of Infections (days)			
Number of Participants	7	9	16
Mean (SD)	99.6 (71.03)	54.7 (40.25)	74.3 (58.41)
Q1	50.0	26.0	30.0

Table 66. Treatment-Emergent Other Adverse Events of Clinical Interest Characteristics - Infections (All Participants as Treated) (Japanese)

	Pool 1 (N=12)	Pool 2 (N=16)	Pool 3 (N=28)
Median (range)	72.0 (11.0, 220.0)	42.0 (4.0, 108.0)	68.0 (4.0, 220.0)
Q3	156.0	92.0	107.0
Category of Time to First Onset of Infections (Weeks)			
0 - <= 2 weeks	1 (8.3)	2 (12.5)	3 (10.7)
> 2 - <= 4 weeks	0	1 (6.3)	1 (3.6)
> 4 - <= 8 weeks	1 (8.3)	2 (12.5)	3 (10.7)
> 8 - <= 24 weeks	4 (33.3)	4 (25.0)	8 (28.6)
> 24 - <= 48 weeks	1 (8.3)	0	1 (3.6)
> 48 weeks	0	0	0
Time to Resolution of Infections (days)			
Number of Participants	6	3	9
Mean (SD)	21.7 (12.65)	17.2 (19.71)	19.5 (16.38)
Q1	9.0	7.0	7.0
Median (range)	20.0 (6.0, 43.0)	14.0 (2.0, 78.0)	16.0 (2.0, 78.0)
Q3	33.0	19.0	25.0
Duration of Infections (days)			
Number of Participants	7	9	16
Number of Events	15	36	51
Mean (SD)	39.5 (75.67)	18.3 (24.20)	24.5 (45.92)
Q1	7.0	4.0	4.0
Median (range)	20.0 (1.0, 309.0)	10.0 (0.0, 91.0)	12.0 (0.0, 309.0)
Q3	34.0	18.5	23.0

Table 66. Treatment-Emergent Other Adverse Events of Clinical Interest Characteristics - Infections (All Participants as Treated) (Japanese)

	Pool 1 (N=12)	Pool 2 (N=16)	Pool 3 (N=28)

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)].
Time to First Onset of Infections (days) is calculated as (First AE start date - first non-zero dosing date) +1 for each participant.
Time to Resolution of Infections (days) is calculated as (AE stop date - AE start date) + 1 for each event. Time to resolution is calculated for event with outcome RECOVERED/RESOLVED or RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE. Duration of Infections is calculated with same formula for all events, using imputed stop date.
Infections include the MedDRA SOC of Infections and infestations.
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_n1_4
Table 14.3.1.7.8.1.j PF-06863135 is for Pfizer internal use.

2.1.5.2.2. 血球減少症

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場合がある。

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%に発現し，Pool 1 で 81.4%および Pool 2 で 80.5%に発現した（Table 67）。

- Grade 3 または Grade 4 の血球減少症が治験参加者の 77.4%に発現し，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 70）。
- 血球減少症に含まれる主な PT（発現割合 20%以上）は，貧血［52.8%（Grade 3 または Grade 4：41.1%）］，好中球減少症［34.0%（Grade 3 または Grade 4：33.2%）］および血小板減少症［22.3%（Grade 3 または Grade 4：17.7%）］であった（Table 70）。
- 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，2.1.5.2.2.1 項に示す。

- 重篤な血球減少症が治験参加者の 7.2%に発現した（Table 67）。
- 治験薬と関連のある血球減少症が治験参加者の 65.3%に発現した。治験薬と関連のある血球減少症に含まれる主な PT（発現割合 20%以上）は，好中球減少症（28.3%）および貧血（25.7%）であった（M5.3.5.3 項 Safety Appendix Table 14.3.1.7.3.3）。
- 血球減少症の初回発現までの時間の中央値（Q1，Q3）は，4 日（2 日，23 日）で，血球減少症を発現した治験参加者の多く（56.2%）は投与開始から 2 週目に初回発現が認められた。データカットオフ時点で，204/215 例（94.9%）で血球減少症の消失が認められ，消失までの時間の中央値（Q1，Q3）は 7 日（3 日，14 日）であった。血球減少症の持続期間の中央値（Q1，Q3）は 7 日（3 日，15 日）であった（Table 71）。

好中球減少症が最も発現割合の高い血球減少症であったことから，好中球減少症の集積用語での結果についても要約した（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%および Pool 2 で 67.1%に発現した（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。
- 治験薬と関連のある好中球減少症（集積用語）が治験参加者の 43.0%に発現した（M5.3.5.3 項 Safety Appendix Table 14.3.1.3.2）。
- 全体として，好中球減少症（集積用語）の初回発現までの時間の中央値（Q1，Q3）は，42 日（8 日，91 日）で，初回発現の分布は 2 週目から 4 週目，5 週目から 8 週目，9 週目から 12 週目，13 週目から 16 週目で同様であった（Table 72）。
- データカットオフ時点で，131/136 例（96.3%）で好中球減少症（集積用語）の消失が認められ，消失までの時間の中央値（Q1，Q3）は 7 日（3 日，12 日）であった。好中球減少症（集積用語）の持続期間の中央値（Q1，Q3）は 7 日（3 日，12 日）であった（Table 72）。

2.1.5.2.2.1. 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%）に発現した（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，治験薬の投与中断に至った 99 例のうち，70 例（70.7%）が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%）］の方が，Pool 2［15 例（41.7%）］より高かった（Table 73）。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 1：98.2%，Pool 2：86.7%），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 1：1 例（1.8%），Pool 2：2 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 1：12.7%，Pool 2：58.3%）。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。

Table 67. 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)

Table 67. 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 with Dose Interruption due to Cytopenia	63 (34.4)	36 (43.9)	99 (37.4)

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 68. 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)

Table 68. 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 (%)

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 69. 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 69. 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 70. 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 70. 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.

Table 71. Treatment-Emergent Other Adverse Events of Clinical Interest Characteristics - Cytopenias (All Participants as Treated)

	Pool 1 (N=183)	Pool 2 (N=82)	Pool 3 (N=265)
Time to First Onset of Cytopenias (days)			
Number of Participants	149	66	215
Mean (SD)	23.6 (43.40)	27.0 (50.20)	24.6 (45.50)
Q1	2.0	2.0	2.0
Median (range)	4.0 (1.0, 198.0)	3.0 (1.0, 253.0)	4.0 (1.0, 253.0)
Q3	22.0	24.0	23.0
Category of Time to First Onset of Cytopenias (Weeks)			
0 - <= 2 weeks	103 (56.3)	46 (56.1)	149 (56.2)
> 2 - <= 4 weeks	12 (6.6)	6 (7.3)	18 (6.8)
> 4 - <= 8 weeks	13 (7.1)	3 (3.7)	16 (6.0)
> 8 - <= 24 weeks	16 (8.7)	9 (11.0)	25 (9.4)
> 24 - <= 48 weeks	5 (2.7)	2 (2.4)	7 (2.6)
> 48 weeks	0	0	0
Time to Resolution of Cytopenias (days)			
Number of Participants	140	64	204
Number of Events	973	737	1710
Mean (SD)	14.3 (24.11)	9.3 (13.28)	12.1 (20.32)
Q1	4.0	2.0	3.0
Median (range)	8.0 (1.0, 347.0)	5.0 (0.0, 101.0)	7.0 (0.0, 347.0)
Q3	15.0	9.0	14.0
Duration of Cytopenias (days)			
Number of Participants	149	66	215
Number of Events	1075	773	1848
Mean (SD)	17.7 (32.82)	12.1 (31.88)	15.4 (32.54)
Q1	4.0	2.0	3.0
Median (range)	8.0 (1.0, 347.0)	5.0 (0.0, 449.0)	7.0 (0.0, 449.0)
Q3	16.0	11.0	15.0

Table 71. Treatment-Emergent Other Adverse Events of Clinical Interest Characteristics - Cytopenias (All Participants as Treated)

	Pool 1 (N=183)	Pool 2 (N=82)	Pool 3 (N=265)

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)].
Time to First Onset of Cytopenias (days) is calculated as (First AE start date - first non-zero dosing date) +1 for each participant.
Time to Resolution of Cytopenias (days) is calculated as (AE stop date - AE start date) + 1 for each event. Time to resolution is calculated for event with outcome RECOVERED/RESOLVED or RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE. Duration of Cytopenias is calculated with same formula for all events, using imputed stop date.
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).
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: 21NOV2022 (10:46)
Output File: ./SCS/SCS/adae_n1_3
Table 14.3.1.7.8.2 PF-06863135 is for Pfizer internal use.

Table 72. Treatment-Emergent Other Adverse Events of Clinical Interest Characteristics - Neutropenia (All Participants as Treated)

	Pool 1 (N=183)	Pool 2 (N=82)	Pool 3 (N=265)
Time to First Onset of Neutropenia (days)			

Table 72. Treatment-Emergent Other Adverse Events of Clinical Interest Characteristics - Neutropenia (All Participants as Treated)

	Pool 1 (N=183)	Pool 2 (N=82)	Pool 3 (N=265)
Number of Participants	81	55	136
Mean (SD)	73.6 (73.62)	47.6 (55.03)	63.0 (67.73)
Q1	21.0	5.0	8.0
Median (range)	52.0 (1.0, 313.0)	21.0 (1.0, 253.0)	42.0 (1.0, 313.0)
Q3	86.0	91.0	91.0
Category of Time to First Onset of Neutropenia (Weeks)			
0 - <= 1 week	11 (6.0)	19 (23.2)	30 (11.3)
> 1 - <= 4 weeks	14 (7.7)	12 (14.6)	26 (9.8)
> 4 - <= 8 weeks	18 (9.8)	4 (4.9)	22 (8.3)
> 8 - <= 12 weeks	15 (8.2)	4 (4.9)	19 (7.2)
> 12 - <= 16 weeks	4 (2.2)	9 (11.0)	13 (4.9)
> 16 - <= 20 weeks	3 (1.6)	3 (3.7)	6 (2.3)
> 20 - <= 24 weeks	4 (2.2)	2 (2.4)	6 (2.3)
> 24 - <= 28 weeks	3 (1.6)	1 (1.2)	4 (1.5)
> 28 - <= 32 weeks	5 (2.7)	0	5 (1.9)
> 32 weeks	4 (2.2)	1 (1.2)	5 (1.9)
Time to Resolution of Neutropenia (days)			
Number of Participants	78	53	131
Number of Events	263	238	501
Q1	5.0	2.0	3.0
Median (range)	8.0 (1.0, 71.0)	5.5 (1.0, 65.0)	7.0 (1.0, 71.0)
Q3	15.0	8.0	12.0
Mean (SD)	10.6 (9.67)	8.1 (9.40)	9.4 (9.62)
Duration of Neutropenia (days)			
Number of Participants	81	55	136
Number of Events	272	244	516
Q1	5.0	2.0	3.0
Median (range)	8.0 (1.0, 71.0)	6.0 (0.0, 365.0)	7.0 (0.0, 365.0)
Q3	15.0	8.5	12.0
Mean (SD)	10.5 (9.64)	11.0 (33.58)	10.7 (24.10)

Table 72. Treatment-Emergent Other Adverse Events of Clinical Interest Characteristics - Neutropenia (All Participants as Treated)

	Pool 1 (N=183)	Pool 2 (N=82)	Pool 3 (N=265)

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)].
Time to Onset of First Neutropenia (days) is calculated as (First AE start date - first non-zero dosing date) +1 for each participant.
a. Time to Onset of Neutropenia categorized into weeks.
Time to Resolution of Neutropenia (days) is calculated as (AE stop date - AE start date) + 1 for each event. Time to resolution is calculated for event with outcome RECOVERED/RESOLVED or RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE. Duration of Neutropenia is calculated with same formula for all events, using imputed stop date.
PT= preferred term. Neutropenia include the MedDRA PT in (Neutropenia, Neutrophil count decreased, Neutrophil percentage decreased, Cyclic neutropenia, Agranulocytosis, Granulocytopenia, Granulocyte count decreased).
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: 21NOV2022 (10:43)
Output File: ./SCS/SCS/adae_n1_7
Table 14.3.1.7.8.3 PF-06863135 is for Pfizer internal use.

Table 73. Overview of Treatment Emergent Other Adverse Events of Clinical Interest – Rechallenge - Cytopenia (All Causalities) (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)

Table 73. Overview of Treatment Emergent Other Adverse Events of Clinical Interest – Rechallenge - Cytopenia (All Causalities) (All Participants as Treated)

Number (%) of Participants	Pool 1 n (%)	Pool 2 n (%)	Pool 3 n (%)
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)
Participants with Dose Interruption	63 (34.4)	36 (43.9)	99 (37.4)
No rechallenge/discontinued study treatment	8 (12.7)	21 (58.3)	29 (29.3)
Discontinued Study Treatment	6 (9.5)	12 (33.3)	18 (18.2)
Adverse Event	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Progressive Disease	4 (66.7)	9 (75.0)	13 (72.2)
Other	2 (33.3)	3 (25.0)	5 (27.8)
Rechallenged[a]	55 (87.3)	15 (41.7)	70 (70.7)
Successful[b]	54 (98.2)	13 (86.7)	67 (95.7)
No subsequent AE	10 (18.5)	4 (30.8)	14 (20.9)
Subsequent/persistent AE not leading to Permanent Discontinuation	44 (81.5)	9 (69.2)	53 (79.1)
Unsuccessful Rechallenge Discontinued Treatment	1 (1.8)	2 (13.3)	3 (4.3)
Successful Rechallenge with Maximum 76 mg Dose	41 (74.5)	4 (26.7)	45 (64.3)

Table 73. Overview of Treatment Emergent Other Adverse Events of Clinical Interest – Rechallenge - Cytopenia (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. MedDRA v25.0 coding dictionary applied. CTCAE v5 applied.
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.
a. Rechallenge is defined as Subjects who had any grade toxicity AE leading to temporary stop of Investigational Product and were subsequently redosed.
b. Successful is defined as subjects being redosed after the specific AE type and not discontinued permanently due to that type of AE.
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,
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_4bb
Table 14.3.1.7.1.5.1 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%に発現し，Pool 1 で 91.7%および Pool 2 で 100%に発現した（Table 74）。

- 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 77）。
- 血球減少症に含まれる主な PT（発現割合 20%以上）は，好中球減少症［39.3%（Grade 3 または Grade 4：39.3%）］，好中球数減少［39.3%（Grade 3 または Grade 4：39.3%）］，貧血［32.1%（Grade 3 または Grade 4：28.6%）］および白血球数減少［25.0%（Grade 3 または Grade 4：21.4%）］であった（Table 77）。

- 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（Table 74）。

- 重篤な血球減少症の発現は認められなかった（Table 74）。

- 治験薬と関連のある血球減少症が治験参加者の 82.1%に発現した。治験薬と関連のある血球減少症に含まれる主な PT（発現割合 20%以上）は，好中球減少症（35.7%）および好中球数減少（32.1%）であった（M5.3.5.3 項目本人解析図表 Table 14.3.1.7.3.3.j）。

- 血球減少症の初回発現までの時間の中央値（Q1，Q3）は，7 日（3 日，46 日）で，血球減少症を発現した治験参加者の多く（64.3%）は投与開始から 2 週目に初回発現が認められた。データカットオフ時点で，26/27 例（96.3%）で血球減少症の消失が認められ，消失までの時間の中央値（Q1，Q3）は 8 日（3 日，15 日）であった。血球減少症の持続期間の中央値（Q1，Q3）は 8 日（3 日，15 日）であった（Table 78）。

集積用語を用いた好中球減少症の要約を Table 79 に示す。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%および Pool 2 で 75.0%に発現した（M5.3.5.3 項目本人解析図表 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。

- 好中球減少症（集積用語）の初回発現までの時間の中央値（Q1，Q3）は，22 日（7 日，85 日）で，初回発現の多くは投与開始から 1 週目および 2 週目から 4 週目（それぞれ 21.4%）に認められたが，これ以降 24 週目まで分布していた（Table 79）。

- データカットオフ時点で，21/22 例（95.5%）で好中球減少症（集積用語）の消失が認められ，消失までの時間の中央値（Q1，Q3）は 8 日（2.5 日，15 日）であった。好中球減少症（集積用語）の持続期間の中央値（Q1，Q3）は 8 日（2 日，14.5 日）であった（Table 79）。

Table 74. 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 (%)

Table 74. 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)

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 75. 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 75. 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 76. 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 76. 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 77. 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 77. 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.

Table 78. Treatment-Emergent Other Adverse Events of Clinical Interest Characteristics - Cytopenias (All Participants as Treated) (Japanese)

	Pool 1 (N=12)	Pool 2 (N=16)	Pool 3 (N=28)
Time to First Onset of Cytopenias (days)			
Number of Participants	11	16	27
Mean (SD)	18.4 (25.58)	32.8 (46.09)	26.9 (39.11)
Q1	4.0	3.0	3.0
Median (range)	8.0 (2.0, 85.0)	6.5 (2.0, 145.0)	7.0 (2.0, 145.0)
Q3	22.0	71.5	46.0
Category of Time to First Onset of Cytopenias (Weeks)			
0 - <= 2 weeks	7 (58.3)	11 (68.8)	18 (64.3)
> 2 - <= 4 weeks	2 (16.7)	0	2 (7.1)
> 4 - <= 8 weeks	1 (8.3)	0	1 (3.6)
> 8 - <= 24 weeks	1 (8.3)	5 (31.3)	6 (21.4)
> 24 - <= 48 weeks	0	0	0
> 48 weeks	0	0	0
Time to Resolution of Cytopenias (days)			
Number of Participants	11	15	26
Number of Events	78	87	165
Mean (SD)	19.9 (42.02)	9.4 (11.08)	14.4 (30.35)
Q1	5.0	2.0	3.0
Median (range)	8.0 (2.0, 347.0)	7.0 (0.0, 55.0)	8.0 (0.0, 347.0)
Q3	19.0	13.0	15.0
Duration of Cytopenias (days)			
Number of Participants	11	16	27
Number of Events	85	94	179
Mean (SD)	22.3 (42.93)	10.2 (14.34)	15.9 (31.85)
Q1	5.0	2.0	3.0
Median (range)	8.0 (1.0, 347.0)	7.0 (0.0, 101.0)	8.0 (0.0, 347.0)
Q3	22.0	13.0	15.0

Table 78. Treatment-Emergent Other Adverse Events of Clinical Interest Characteristics - Cytopenias (All Participants as Treated) (Japanese)

	Pool 1 (N=12)	Pool 2 (N=16)	Pool 3 (N=28)

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)].
Time to First Onset of Cytopenias (days) is calculated as (First AE start date - first non-zero dosing date) +1 for each participant.
Time to Resolution of Cytopenias (days) is calculated as (AE stop date - AE start date) + 1 for each event. Time to resolution is calculated for event with outcome RECOVERED/RESOLVED or RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE. Duration of Cytopenias is calculated with same formula for all events, using imputed stop date.
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).
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_n1_3
Table 14.3.1.7.8.2.j PF-06863135 is for Pfizer internal use.

Table 79. Treatment-Emergent Other Adverse Events of Clinical Interest Characteristics - Neutropenia (All Participants as Treated) (Japanese)

	Pool 1 (N=12)	Pool 2 (N=16)	Pool 3 (N=28)
Time to First Onset of Neutropenia (days)			

Table 79. Treatment-Emergent Other Adverse Events of Clinical Interest Characteristics - Neutropenia (All Participants as Treated) (Japanese)

	Pool 1 (N=12)	Pool 2 (N=16)	Pool 3 (N=28)
Number of Participants	10	12	22
Mean (SD)	47.0 (45.50)	43.8 (48.89)	45.2 (46.28)
Q1	10.0	5.5	7.0
Median (range)	28.5 (4.0, 142.0)	11.5 (4.0, 145.0)	22.0 (4.0, 145.0)
Q3	85.0	80.0	85.0
Category of Time to First Onset of Neutropenia (Weeks)			
0 - <= 1 week	1 (8.3)	5 (31.3)	6 (21.4)
> 1 - <= 4 weeks	4 (33.3)	2 (12.5)	6 (21.4)
> 4 - <= 8 weeks	2 (16.7)	0	2 (7.1)
> 8 - <= 12 weeks	0	2 (12.5)	2 (7.1)
> 12 - <= 16 weeks	2 (16.7)	2 (12.5)	4 (14.3)
> 16 - <= 20 weeks	0	0	0
> 20 - <= 24 weeks	1 (8.3)	1 (6.3)	2 (7.1)
> 24 - <= 28 weeks	0	0	0
> 28 - <= 32 weeks	0	0	0
> 32 weeks	0	0	0
Time to Resolution of Neutropenia (days)			
Number of Participants	10	11	21
Number of Events	48	48	96
Q1	7.5	2.0	2.5
Median (range)	8.0 (2.0, 71.0)	6.5 (1.0, 55.0)	8.0 (1.0, 71.0)
Q3	15.0	10.0	15.0
Mean (SD)	14.1 (13.44)	8.4 (10.19)	11.2 (12.20)
Duration of Neutropenia (days)			
Number of Participants	10	12	22
Number of Events	50	50	100
Q1	6.0	2.0	2.0
Median (range)	8.0 (1.0, 71.0)	6.5 (0.0, 55.0)	8.0 (0.0, 71.0)
Q3	15.0	12.0	14.5
Mean (SD)	13.5 (13.42)	8.4 (10.08)	11.0 (12.09)

Table 79. Treatment-Emergent Other Adverse Events of Clinical Interest Characteristics - Neutropenia (All Participants as Treated) (Japanese)

	Pool 1 (N=12)	Pool 2 (N=16)	Pool 3 (N=28)

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)].
Time to Onset of First Neutropenia (days) is calculated as (First AE start date - first non-zero dosing date) +1 for each participant.
a. Time to Onset of Neutropenia categorized into weeks.
Time to Resolution of Neutropenia (days) is calculated as (AE stop date - AE start date) + 1 for each event. Time to resolution is calculated for event with outcome RECOVERED/RESOLVED or RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE. Duration of Neutropenia is calculated with same formula for all events, using imputed stop date.
PT= preferred term. Neutropenia include the MedDRA PT in (Neutropenia, Neutrophil count decreased, Neutrophil percentage decreased, Cyclic neutropenia, Agranulocytosis, Granulocytopenia, Granulocyte count decreased).
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_n1_7
Table 14.3.1.7.8.3.j PF-06863135 is for Pfizer internal use.

2.1.5.2.3. 低γグロブリン血症

全体として，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 14.3%に発現し，Pool 1 で 13.1%および Pool 2 で 17.1%に発現した（M5.3.5.3 項 Safety Appendix Table 14.3.1.2.17）。

- Grade 1，Grade 2 および Grade 3 の低γグロブリン血症（集積用語）が治験参加者のそれぞれ 1.5%，10.9%および 1.5%に発現した。

C1071003 試験でのみ免疫グロブリンの定量値を収集したため，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いことから，C1071003 試験のみの要約を以下に示す。その他の免疫グロブリン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 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%に発現し，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）。

- Grade 1 および Grade 2 の低γグロブリン血症（集積用語）が治験参加者のそれぞれ 3.6%および 25.0%に発現した。Grade 3 以上の低γグロブリン血症（集積用語）の発現は認められなかった。

2.1.5.2.4. 過敏症

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%に発現し，Pool 1 で 28.4%および Pool 2 で 29.3%に発現した（Table 80）。

- 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，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）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（静注用免疫グロブリン）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（静注用免疫グロブリンに起因）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）。Grade 5 の過敏症（集積用語）の発現は認められなかった。

- 治験薬との因果関係を問わない過敏症（集積用語）に含まれる主な PT（発現割合 2%以上）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 例が静注用免疫グロブリンに起因し，2 例が他の併用薬に起因していた。

- 治験薬との因果関係を問わない重篤な過敏症（集積用語）の発現は認められなかった。

- 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および投与中断に至った治験参加者の割合は低かった（それぞれ 0.4%および 1.9%）。データカットオフ時点で，61/76 例（80.3%）で過敏症（集積用語）の消失が認められた。

- 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（M5.3.5.3 項 Safety Appendix Table 14.3.1.7.3.5.2）。

- 治験薬と関連のある過敏症（集積用語）に含まれる主な PT（発現割合 2%以上）は，斑状丘疹状皮疹（6.4%）および発疹（4.2%）であった。

Table 80. Overview of Treatment-Emergent Other Adverse Events of Clinical Interest - Hypersensitivity (All Causalities) (All Participants as Treated)

Number (%) of Participants	Pool 1 n (%)	Pool 2 n (%)	Pool 3 n (%)
Participants evaluable for Hypersensitivity	183	82	265
Participants with Hypersensitivity Events	52 (28.4)	24 (29.3)	76 (28.7)
Participants with Serious Hypersensitivity Events	0	0	0
Participants with Maximum Grade 1 Hypersensitivity Events	30 (16.4)	13 (15.9)	43 (16.2)
Participants with Maximum Grade 2 Hypersensitivity Events	19 (10.4)	8 (9.8)	27 (10.2)
Participants with Maximum Grade 3 Hypersensitivity Events	2 (1.1)	3 (3.7)	5 (1.9)
Participants with Maximum Grade 4 Hypersensitivity Events	1 (0.5)	0	1 (0.4)
Participants with Maximum Grade 5 Hypersensitivity Events	0	0	0
Participants with Adverse Events Outcome as Resolved	41 (22.4)	20 (24.4)	61 (23.0)
Participants with Permanent Discontinuation of Study Drug due to Hypersensitivity Events	0	0	0
Participants with Dose Reduction or Interruption due to Hypersensitivity Events	5 (2.7)	1 (1.2)	6 (2.3)
Participants with Dose Reduction due to Hypersensitivity Events	0	1 (1.2)	1 (0.4)
Participants with Dose Interruption due to Hypersensitivity Events	5 (2.7)	0	5 (1.9)

Table 80. Overview of Treatment-Emergent Other Adverse Events of Clinical Interest - Hypersensitivity (All Causalities) (All Participants as Treated)

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

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.
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.
PT= preferred term. HLT= High level term. Includes PTs in SMQ Hypersensitivity (narrow) excluding HLT='Injection site reactions'.
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 (12:07)
Output File: ./SCS/SCS/adae_s020_4f
Table 14.3.1.7.1.6 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過敏症（集積用語）が治験参加者の 32.1%に発現し，Pool 1 で 25.0%および Pool 2 で 37.5%に発現した（Table 81）。

- 過敏症（集積用語）の多くは Grade 1（21.4%）または Grade 2（7.1%）であった。
- 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。
- 治験薬との因果関係を問わない過敏症（集積用語）に含まれる主な PT（発現割合 5%以上）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）。
- 治験薬との因果関係を問わない重篤な過敏症（集積用語）の発現は認められなかった。
- 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。

Table 81. Overview of Treatment-Emergent Other Adverse Events of Clinical Interest - Hypersensitivity (All Causalities) (All Participants as Treated) (Japanese)

Number (%) of Participants	Pool 1 n (%)	Pool 2 n (%)	Pool 3 n (%)
Participants evaluable for Hypersensitivity	12	16	28
Participants with Hypersensitivity Events	3 (25.0)	6 (37.5)	9 (32.1)
Participants with Serious Hypersensitivity Events	0	0	0
Participants with Maximum Grade 1 Hypersensitivity Events	2 (16.7)	4 (25.0)	6 (21.4)
Participants with Maximum Grade 2 Hypersensitivity Events	0	2 (12.5)	2 (7.1)
Participants with Maximum Grade 3 Hypersensitivity Events	1 (8.3)	0	1 (3.6)
Participants with Maximum Grade 4 Hypersensitivity Events	0	0	0
Participants with Maximum Grade 5 Hypersensitivity Events	0	0	0
Participants with Adverse Events Outcome as Resolved	2 (16.7)	4 (25.0)	6 (21.4)
Participants with Permanent Discontinuation of Study Drug due to Hypersensitivity Events	0	0	0
Participants with Dose Reduction or Interruption due to Hypersensitivity Events	0	0	0
Participants with Dose Reduction due to Hypersensitivity Events	0	0	0
Participants with Dose Interruption due to Hypersensitivity Events	0	0	0

Table 81. Overview of Treatment-Emergent Other Adverse Events of Clinical Interest - Hypersensitivity (All Causalities) (All Participants as Treated) (Japanese)

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

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.
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.
PT= preferred term. HLT= High level term. Includes PTs in SMQ Hypersensitivity (narrow) excluding HLT='Injection site reactions'.
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_4f
Table 14.3.1.7.1.6.j PF-06863135 is for Pfizer internal use.

2.1.5.2.5. 注射部位反応

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%に発現し，Pool 1 で 37.2%および Pool 2 で 53.7%に発現した（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）が 1 例（0.4%）に発現し，注射部位紅斑であった（M5.3.5.3 項 Safety Appendix Table 14.3.1.2.11）。
- 注射部位反応（集積用語）に含まれる主な PT（発現割合 2%以上）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）。
- 重篤な注射部位反応（集積用語）［注射部位反応（PT）］が 1 例（0.4%）に発現した（M5.3.5.3 項 Safety Appendix Table 14.3.2.2.2）。

- データカットオフ時点で治験参加者の多く［100/112 例（89.3%）］で注射部位反応（集積用語）の消失が認められ，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止した治験参加者は認められなかった。

- 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減量または中断した治験参加者は，いずれも 2 例（0.8%）であった。

Table 82. Overview of Treatment-Emergent Other Adverse Events of Clinical Interest - Injection Site Reaction (All Causalities) (All Participants as Treated)

Number (%) of Participants	Pool 1 n (%)	Pool 2 n (%)	Pool 3 n (%)
Participants evaluable for Injection Site Reactions	183	82	265
Participants with Injection Site Reactions Events	68 (37.2)	44 (53.7)	112 (42.3)
Participants with Serious Injection Site Reactions	1 (0.5)	0	1 (0.4)
Participants with Adverse Events Outcome as Resolved	64 (35.0)	36 (43.9)	100 (37.7)
Participants with Permanent Discontinuation of Study Drug due to Injection Site Reactions Events	0	0	0
Participants with Dose Reduction or Interruption due to Injection Site Reactions Events	3 (1.6)	1 (1.2)	4 (1.5)
Participants with Dose Reduction due to Injection Site Reactions Events	2 (1.1)	0	2 (0.8)
Participants with Dose Interruption due to Injection Site Reactions Events	1 (0.5)	1 (1.2)	2 (0.8)

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.
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.
HLT= High level term. Injection site reactions include The MedDRA HLT of Injection site reactions.
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 (12:09)
Output File: ./SCS/SCS/adae_s020_4e
Table 14.3.1.7.1.7 PF-06863135 is for Pfizer internal use.

＜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%に発現し，Pool 1 で 58.3%および Pool 2 で 31.3%に発現した（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）。
- データカットオフ時点で治験参加者の多く［11/12 例（91.7%）］で注射部位反応（集積用語）の消失が認められた。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。

Table 83. Overview of Treatment-Emergent Other Adverse Events of Clinical Interest - Injection Site Reaction (All Causalities) (All Participants as Treated) (Japanese)

Number (%) of Participants	Pool 1 n (%)	Pool 2 n (%)	Pool 3 n (%)
Participants evaluable for Injection Site Reactions	12	16	28
Participants with Injection Site Reactions Events	7 (58.3)	5 (31.3)	12 (42.9)
Participants with Serious Injection Site Reactions	0	0	0
Participants with Adverse Events Outcome as Resolved	6 (50.0)	5 (31.3)	11 (39.3)
Participants with Permanent Discontinuation of Study Drug due to Injection Site Reactions Events	0	0	0
Participants with Dose Reduction or Interruption due to Injection Site Reactions Events	0	0	0
Participants with Dose Reduction due to Injection Site Reactions Events	0	0	0
Participants with Dose Interruption due to Injection Site Reactions Events	0	0	0

Table 83. Overview of Treatment-Emergent Other Adverse Events of Clinical Interest - Injection Site Reaction (All Causalities) (All Participants as Treated) (Japanese)

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

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.
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.
HLT= High level term. Injection site reactions include The MedDRA HLT of Injection site reactions.
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_4e
Table 14.3.1.7.1.7.j PF-06863135 is for Pfizer internal use.

2.1.5.2.6. 第 2 原発性悪性疾患

全体として，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が治験参加者の 9.1%に発現し，Pool 1 で 8.7%および Pool 2 で 9.8%に発現した（Table 84）。これらの事象が新たな原発性悪性疾患であるかどうかを判断するために確認した結果，多くは試験の対象疾患と関連するものであった。

- 第 2 原発性悪性疾患が治験参加者の 2.3%に発現した。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%）］に発現し，骨髄異形成症候群が 1 例（0.4%）に発現した。
- 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。
- 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，ならびに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 例は，がんの発症と関連する治療歴を有していた。

- 1 例は，ホジキン病，皮膚 B 細胞リンパ腫の病歴を有し，過去にレナリドミドの投与を受けていた（皮膚有棘細胞癌 2 件を発現した治験参加者）。
- 1 例は，ボーエン病の病歴を有し，過去にレナリドミドの投与を受けていた（皮膚有棘細胞癌 2 件を発現した治験参加者）。
- 1 例は，扁平上皮癌の病歴を有し，過去にレナリドミドの投与を受けていた（基底細胞癌を発現した治験参加者）。
- 1 例は，過去にレナリドミドの投与を受けていた（扁平上皮癌を発現した治験参加者）
- 1 例は，中等度から重度の日光曝露歴があり，過去にレナリドミドの投与を受けていた（皮膚有棘細胞癌 3 件を発現した治験参加者）。

Table 84. Summary of Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA Preferred Term - Potential Secondary Malignancies (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 Adverse Event	16 (8.7)	8 (9.8)	24 (9.1)
Plasma cell myeloma	6 (3.3)	1 (1.2)	7 (2.6)
Cancer pain	2 (1.1)	2 (2.4)	4 (1.5)
Squamous cell carcinoma of skin	3 (1.6)	0	3 (1.1)
Basal cell carcinoma	1 (0.5)	0	1 (0.4)
Benign ear neoplasm	0	1 (1.2)	1 (0.4)
Lipoma	0	1 (1.2)	1 (0.4)
Metastases to meninges	1 (0.5)	0	1 (0.4)
Myelodysplastic syndrome	0	1 (1.2)	1 (0.4)
Neoplasm progression	1 (0.5)	0	1 (0.4)
Plasma cell myeloma refractory	1 (0.5)	0	1 (0.4)
Plasmacytoma	0	1 (1.2)	1 (0.4)
Seborrhoeic keratosis	0	1 (1.2)	1 (0.4)
Skin papilloma	1 (0.5)	0	1 (0.4)
Squamous cell carcinoma	0	1 (1.2)	1 (0.4)

Table 84. Summary of Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA Preferred Term - Potential Secondary Malignancies (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 (%)**
Tumour exudation	1 (0.5)	0	1 (0.4)
Tumour inflammation	1 (0.5)	0	1 (0.4)

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 descending order for PT in Pool 3 column.
(@@) Denotes AE terms that were not coded by the MedDRA dictionary.
MedDRA v25.0 coding dictionary applied.
Potential Secondary malignancies include the MedDRA SOC of Neoplasms Benign, Malignant and Unspecified.
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_ma
Table 14.3.1.2.14 PF-06863135 is for Pfizer internal use.

＜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）。

2.1.5.3. 免疫原性

2.1.5.3.1. 抗薬物抗体の発現割合

エルラナタマブに対する ADA および中和抗体の検出のための試料の分析に用いた方法は，十分にバリデートされ，規制ガイダンスに従って実施した（M5.3.5.3 項 ISI Section 3 参照）。

実施中の臨床試験におけるエルラナタマブの免疫原性は，用量，投与経路および製剤の有効成分濃度に関わらず，発現割合が低く，比較的早期に発現し，抗体価は低く，一過性であった。

申請用法・用量であるエルラナタマブの標準投与量 76 mg SC 投与では，ADA および中和抗体の発現割合はそれぞれ 8.3%（20/240 例）および 4.2%（10/239 例）であり，ADA および中和抗体の発現までの期間の中央値はそれぞれ 56.5 日および 53 日であった（M5.3.5.3 項 ISI Table 3 参照）。

＜日本人集団＞

申請用法・用量であるエルラナタマブの標準投与量 76 mg SC 投与では，ADA の発現割合は 10.7%（3/28 例）で，ADA の発現までの期間の中央値は 259 日（範囲：29～385 日）であった。中和抗体が発現した日本人治験参加者は認められなかった（Table 85）。

Table 85. Incidence and Onset of Anti-Drug Antibody (ADA) and Neutralizing Antibody (NAb) (Immunogenicity Analysis Set) (Japanese)

	IG Pool 2 (N=28)		IG Pool 3 (N=28)		Combined Total (IG Pool 1 + IG Pool 2) (N=28)	
	ADA	NAb	ADA	NAb	ADA	NAb
Total number of participants with >= 1 ADA or NAb result	28	28	28	28	28	28
ADA or NAb evaluable participants (N1)	28	28	28	28	28	28
Evaluable participants with pre-existing antibody, n/N1 (%)	2/28 (7.1)	2/28 (7.1)	2/28 (7.1)	2/28 (7.1)	2/28 (7.1)	2/28 (7.1)
Baseline-positive participants with non-boosted antibody response, n1/N1 (%)	2/28 (7.1)	NA	2/28 (7.1)	NA	2/28 (7.1)	NA
Overall Incidence, n2/N1 (%)	3/28 (10.7)	0/28 (0.0)	3/28 (10.7)	0/28 (0.0)	3/28 (10.7)	0/28 (0.0)
Treatment-induced	3/28 (10.7%)	0/28 (0.0%)	3/28 (10.7%)	0/28 (0.0%)	3/28 (10.7%)	0/28 (0.0%)
Treatment-boosted	0/28 (0.0%)	NA	0/28 (0.0%)	NA	0/28 (0.0%)	NA
On-treatment	3/3 (100.0%)	0/0 (0.0%)	3/3 (100.0%)	0/0 (0.0%)	3/3 (100.0%)	0/0 (0.0%)
Off-treatment	0/3 (0.0%)	0/0 (0.0%)	0/3 (0.0%)	0/0 (0.0%)	0/3 (0.0%)	0/0 (0.0%)
Duration of Response[a] (for ADA-positive or NAb-positive participants with >=16 weeks of ADA or NAb results)						
Transient	0/2 (0.0%)	0/0 (0.0%)	0/2 (0.0%)	0/0 (0.0%)	0/2 (0.0%)	0/0 (0.0%)
Persistent	0/2 (0.0%)	0/0 (0.0%)	0/2 (0.0%)	0/0 (0.0%)	0/2 (0.0%)	0/0 (0.0%)

Table 85. Incidence and Onset of Anti-Drug Antibody (ADA) and Neutralizing Antibody (NAb) (Immunogenicity Analysis Set) (Japanese)

	IG Pool 2 (N=28)		IG Pool 3 (N=28)		Combined Total (IG Pool 1 + IG Pool 2) (N=28)	
	ADA	**NAb**	**ADA**	**NAb**	**ADA**	**NAb**
Indeterminate	2/2 (100.0%)	0/0 (0.0%)	2/2 (100.0%)	0/0 (0.0%)	2/2 (100.0%)	0/0 (0.0%)
Onset (Day)						
N2	3		3		3	
Mean (SD)	224.3 (180.51)		224.3 (180.51)		224.3 (180.51)	
Median (range)	259.0 (29, 385)		259.0 (29, 385)		259.0 (29, 385)	
(Q1,Q3)	(29.0, 385.0)		(29.0, 385.0)		(29.0, 385.0)	

Baseline is defined as the pre-dose measurement on [Day 1].The count for NAb-negative result includes ADA-negative result.
N=Number of participants in the immunogenicity analysis population; N1=Number of participants with >= 1 post-treatment ADA result or NAb result; n=Number of ADA or NAb evaluable participants with positive ADA or NAb at baseline; n1=Number of ADA or NAb evaluable participants with positive ADA or NAb at baseline but did not become boosted post-treatment; n2=Number of ADA-positive or NAb-positive participants (treatment-induced or treatment-boosted).
A participant is ADA (or NAb) positive if (1) baseline titer is missing or negative and participant has >= 1 post-treatment positive titer (treatment-induced), or (2) positive titer at baseline and has a >= 4-folder dilution increase in titer from baseline in >= 1 post-treatment sample (treatment-boosted). Participants who are ADA (or NAb) positive at baseline but do not become boosted post-treatment are considered as ADA (or NAb) negative.
NAb-negative participants include ADA-negative participants who are ADA negative or ADA-positive participants who tested negative in the NAb assay.
On-treatment: ADA (or NAb)-positive participants with a first positive ADA (or NAb) response detected since first dose of study drug, and up to 90 days of last dose of study drug or start of new anti-cancer therapy - 1, whichever occurs first.
Off-treatment: ADA (or NAb)-positive participants with a first positive ADA (or NAb) response detected > 90 days of last dose of study drug or start of new anti-cancer therapy - 1, whichever occurs first.
a=Only ADA-positive or NAb-positive participants with >= 16 weeks of post-treatment ADA or NAb results are included in analysis. Onset denotes time post first dose. N2=Number of ADA-positive or NAb-positive participants with treatment-induced response.
Transient: an ADA (or NAb)-positive participant with (1) a treatment-induced or treatment-boosted ADA (or NAb) sample detected only at 1 sampling time (excluding the last time point) post-treatment, or (2) treatment-induced or treatment-boosted ADA (or NAb) samples detected at >= 2 time points where the first and last positive samples (irrespective of any negative samples in between) are separated by < 16 weeks, and the participant's last sample is ADA negative (or NAb negative). Persistent: an ADA (or NAb)-positive participant with first and last positive ADA (or NAb) samples (treatment-induced
or treatment-boosted) detected over a period of >= 16 weeks post-treatment, irrespective of any negative samples in between. Indeterminate: an ADA (or NAb)-positive participant who is not persistent or transient.
IG Pool 1 = All participants in the IV cohorts from C1071001; IG Pool 2 = All participants in the SC cohorts from C1071001, C1071002, C1071003, and C1071009 at all dose levels monotherapy; IG Pool 3 = All participants randomized to receive SC 1000µg/kg or 76 mg full dose (Safety Pool 3).
Data cut-off date: C1071001 - 17MAY2022, C1071002 - 27MAY2022, C1071003 - 17JUN2022, C1071009 - 17JUN2022
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adisda Table Generation: 20FEB2023 (23:35)
Output File: ./scs_j/SCS_j/adisda_s002
Table 14.6.1.1.j PF-06863135 is for Pfizer internal use.

2.1.5.3.2. 抗薬物抗体の安全性に対する影響の評価

少数の治験参加者（20 例）に ADA 陽性が認められたが，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）の間の安全性プロファイルに，臨床的に重要な差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，確定的な結論を出すことには制限がある。

- 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 陰性の治験参加者の 77.3%に発現し（Table 86），ADA 陽性の治験参加者の 55.0%に発現した（Table 87）。
- Grade 5 の有害事象が ADA 陰性の治験参加者の 14.1%に発現し，ADA 陽性の治験参加者の 25.0%に発現した。
- 重篤な有害事象が ADA 陰性の治験参加者の 66.8%に発現し，ADA 陽性の治験参加者の 70.0%に発現した。
- 感染症が ADA 陰性の治験参加者の 73.6%に発現し，ADA 陽性の治験参加者の 55.0%に発現した（M5.3.5.3 項 Safety Appendix Table 14.3.1.2.3.5）。
- 血球減少症が ADA 陰性の治験参加者の 20%以上に発現し，ADA 陽性の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%），血小板減少症（それぞれ 30.5%および 45.0%）およびリンパ球減少症（それぞれ 29.1%および 25.0%）］（M5.3.5.3 項 Safety Appendix Table 14.3.1.2.3.5）。
- 過敏症（集積用語）が ADA 陰性の治験参加者の 32.7%に発現し，ADA 陽性の治験参加者の 10.0%に発現した（Table 88 および Table 89）。ADA 陰性の治験参加者の 5%以上に発現した過敏症（集積用語）は，ADA 陽性の治験参加者の発現割合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 陽性の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 陽性の治験参加者に重篤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（集積用語）の発現は認められなかった。データカットオフ時点で，ADA 陽性の治験参加者で発現したすべての過敏症（集積用語）に消失が認められた。
- 注射部位反応（集積用語）が ADA 陰性の治験参加者の 44.5%に発現し，ADA 陽性の治験参加者の 45.0%に発現した。ADA 陽性の治験参加者に重篤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（集積用語）の発現は認められなかった（Table 90 および Table 91）。ADA 陽性陰性別の注射部位反応（集積用語）に含まれる PT の発現割合については，M5.3.5.3 項 Safety Appendix Table 14.3.1.2.11.1 に示す。

Table 86. Overview of Treatment-Emergent Adverse Events by ADA Status (All Causalities) (All the Participants as Treated) ADA: ADA Negative

Number (%) of Subjects	Pool 1 n (%)	Pool 2 n (%)	Pool 3 n (%)
Participants Evaluable for Adverse Events	149	71	220
Number of Adverse Events	2331	1303	3634
Participants with Adverse Events	149 (100.0)	71 (100.0)	220 (100.0)
Participants with Serious Adverse Events	98 (65.8)	49 (69.0)	147 (66.8)
Participants with Maximum Grade 3 or 4 Adverse Events	116 (77.9)	54 (76.1)	170 (77.3)
Participants with Maximum Grade 5 Adverse Events	21 (14.1)	10 (14.1)	31 (14.1)
Participants with Permanent Discontinuation of Study Drug due to Adverse Events	21 (14.1)	9 (12.7)	30 (13.6)
Participants with Dose Reduction or Interruption due to Adverse Events	120 (80.5)	58 (81.7)	178 (80.9)
Participants with Dose Reduction due to Adverse Events	36 (24.2)	27 (38.0)	63 (28.6)
Participants with Dose Interruption due to Adverse Events	118 (79.2)	57 (80.3)	175 (79.5)
Participants with Adverse Events of Special Interest CRS	89 (59.7)	57 (80.3)	146 (66.4)
Participants with Adverse Events of Special Interest ICANS	3 (2.0)	8 (11.3)	11 (5.0)
Participants with Adverse Events of Special Interest Peripheral Neuropathy	28 (18.8)	16 (22.5)	44 (20.0)

Table 86. Overview of Treatment-Emergent Adverse Events by ADA Status (All Causalities) (All the Participants as Treated) ADA: ADA Negative

Number (%) of Subjects	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 (09:28)
Output File: ./SCS/SCS/adae_trtem_ada
Table 14.3.1.2.1.5 PF-06863135 is for Pfizer internal use.

Table 87. Overview of Treatment-Emergent Adverse Events by ADA Status (All Causalities) (All the Participants as Treated) ADA: ADA Positive

Number (%) of Subjects	Pool 1 n (%)	Pool 2 n (%)	Pool 3 n (%)
Participants Evaluable for Adverse Events	15	5	20
Number of Adverse Events	165	64	229
Participants with Adverse Events	15 (100.0)	5 (100.0)	20 (100.0)
Participants with Serious Adverse Events	9 (60.0)	5 (100.0)	14 (70.0)
Participants with Maximum Grade 3 or 4 Adverse Events	7 (46.7)	4 (80.0)	11 (55.0)
Participants with Maximum Grade 5 Adverse Events	4 (26.7)	1 (20.0)	5 (25.0)
Participants with Permanent Discontinuation of Study Drug due to Adverse Events	2 (13.3)	1 (20.0)	3 (15.0)
Participants with Dose Reduction or Interruption due to Adverse Events	8 (53.3)	2 (40.0)	10 (50.0)
Participants with Dose Reduction due to Adverse Events	3 (20.0)	1 (20.0)	4 (20.0)
Participants with Dose Interruption due to Adverse Events	8 (53.3)	2 (40.0)	10 (50.0)
Participants with Adverse Events of Special Interest CRS	8 (53.3)	3 (60.0)	11 (55.0)
Participants with Adverse Events of Special Interest ICANS	1 (6.7)	1 (20.0)	2 (10.0)
Participants with Adverse Events of Special Interest Peripheral Neuropathy	5 (33.3)	1 (20.0)	6 (30.0)

Table 87. Overview of Treatment-Emergent Adverse Events by ADA Status (All Causalities) (All the Participants as Treated) ADA: ADA Positive

Number (%) of Subjects	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 (09:28)
Output File: ./SCS/SCS/adae_trtem_ada
Table 14.3.1.2.1.5 PF-06863135 is for Pfizer internal use.

Table 88. Overview of Treatment-Emergent Other Adverse Events of Clinical Interest by ADA Status - Hypersensitivity (All Causalities) (All Participants as Treated) ADA: ADA Negative

Number (%) of Participants	Pool 1 n (%)	Pool 2 n (%)	Pool 3 n (%)
Participants evaluable for Hypersensitivity	149	71	220
Participants with Hypersensitivity Events	49 (32.9)	23 (32.4)	72 (32.7)

Table 88. Overview of Treatment-Emergent Other Adverse Events of Clinical Interest by ADA Status - Hypersensitivity (All Causalities) (All Participants as Treated) ADA: ADA Negative

Number (%) of Participants	Pool 1 n (%)	Pool 2 n (%)	Pool 3 n (%)
Participants with Serious Hypersensitivity Events	0	0	0
Participants with Adverse Events Outcome as Resolved	39 (26.2)	19 (26.8)	58 (26.4)
Participants with Permanent Discontinuation of Study Drug due to Hypersensitivity Events	0	0	0
Participants with Dose Reduction or Interruption due to Hypersensitivity Events	5 (3.4)	1 (1.4)	6 (2.7)
Participants with Dose Reduction due to Hypersensitivity Events	0	1 (1.4)	1 (0.5)
Participants with Dose Interruption due to Hypersensitivity Events	5 (3.4)	0	5 (2.3)

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.
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.
PT= preferred term. HLT= High level term. Includes PTs in SMQ Hypersensitivity (narrow) excluding HLT='Injection site reactions'.
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_4f_ada
Table 14.3.1.7.1.6.1 PF-06863135 is for Pfizer internal use.

Table 89. Overview of Treatment-Emergent Other Adverse Events of Clinical Interest by ADA Status - Hypersensitivity (All Causalities) (All Participants as Treated) ADA: ADA Positive

Number (%) of Participants	Pool 1 n (%)	Pool 2 n (%)	Pool 3 n (%)
Participants evaluable for Hypersensitivity	15	5	20
Participants with Hypersensitivity Events	2 (13.3)	0	2 (10.0)
Participants with Serious Hypersensitivity Events	0	0	0
Participants with Adverse Events Outcome as Resolved	2 (13.3)	0	2 (10.0)
Participants with Permanent Discontinuation of Study Drug due to Hypersensitivity Events	0	0	0
Participants with Dose Reduction or Interruption due to Hypersensitivity Events	0	0	0
Participants with Dose Reduction due to Hypersensitivity Events	0	0	0
Participants with Dose Interruption due to Hypersensitivity Events	0	0	0

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.
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.
PT= preferred term. HLT= High level term. Includes PTs in SMQ Hypersensitivity (narrow) excluding HLT='Injection site reactions'.
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_4f_ada
Table 14.3.1.7.1.6.1 PF-06863135 is for Pfizer internal use.

Table 90. Overview of Treatment-Emergent Other Adverse Events of Clinical Interest by ADA Status - Injection Site Reaction (All Causalities) (All Participants as Treated) ADA: ADA Negative

Number (%) of Participants	Pool 1 n (%)	Pool 2 n (%)	Pool 3 n (%)
Participants evaluable for Injection Site Reactions	149	71	220
Participants with Injection Site Reactions Events	58 (38.9)	40 (56.3)	98 (44.5)
Participants with Serious Injection Site Reactions	1 (0.7)	0	1 (0.5)
Participants with Adverse Events Outcome as Resolved	55 (36.9)	32 (45.1)	87 (39.5)
Participants with Permanent Discontinuation of Study Drug due to Injection Site Reactions Events	0	0	0
Participants with Dose Reduction or Interruption due to Injection Site Reactions Events	3 (2.0)	1 (1.4)	4 (1.8)
Participants with Dose Reduction due to Injection Site Reactions Events	2 (1.3)	0	2 (0.9)
Participants with Dose Interruption due to Injection Site Reactions Events	1 (0.7)	1 (1.4)	2 (0.9)

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.
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.
HLT= High level term. Injection site reactions include The MedDRA HLT of Injection site reactions.
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 (12:09)
Output File: ./SCS/SCS/adae_s020_4e_ada
Table 14.3.1.7.1.7.1 PF-06863135 is for Pfizer internal use.

Table 91. Overview of Treatment-Emergent Other Adverse Events of Clinical Interest by ADA Status - Injection Site Reaction (All Causalities) (All Participants as Treated) ADA: ADA Positive

Number (%) of Participants	Pool 1 n (%)	Pool 2 n (%)	Pool 3 n (%)
Participants evaluable for Injection Site Reactions	15	5	20
Participants with Injection Site Reactions Events	6 (40.0)	3 (60.0)	9 (45.0)
Participants with Serious Injection Site Reactions	0	0	0
Participants with Adverse Events Outcome as Resolved	6 (40.0)	3 (60.0)	9 (45.0)
Participants with Permanent Discontinuation of Study Drug due to Injection Site Reactions Events	0	0	0
Participants with Dose Reduction or Interruption due to Injection Site Reactions Events	0	0	0
Participants with Dose Reduction due to Injection Site Reactions Events	0	0	0
Participants with Dose Interruption due to Injection Site Reactions Events	0	0	0

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.
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.
HLT= High level term. Injection site reactions include The MedDRA HLT of Injection site reactions.
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 (12:09)
Output File: ./SCS/SCS/adae_s020_4e_ada
Table 14.3.1.7.1.7.1 PF-06863135 is for Pfizer internal use.

ADA 陽性陰性別の MedDRA SOC および PT 別の Grade 3 および Grade 4 の有害事象ならびに重篤な有害事象については，M5.3.5.3 項 Safety Appendix Table 14.3.1.2.4.5，Table 14.3.2.2.2.5 にそれぞれ示す。

＜日本人集団＞

日本人集団では 3 例に ADA 陽性が認められ，25 例は陰性であった。以下に日本人集団での主な結果を示すが，日本人患者数が限られていることから，十分な評価はできていない。

- 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 陰性の治験参加者の 88.0%に発現し（Table 92），ADA 陽性の治験参加者の 66.7%に発現した（Table 93）。
- Grade 5 の有害事象が ADA 陰性の治験参加者の 12.0%に発現し，ADA 陽性の治験参加者の 33.3%に発現した。
- 重篤な有害事象が ADA 陰性の治験参加者の 60.0%に発現し，ADA 陽性の治験参加者の 100%に発現した。

Table 92. Overview of Treatment-Emergent Adverse Events by ADA Status (All Causalities) (All the Participants as Treated) (Japanese) ADA: ADA Negative

Number (%) of Subjects	Pool 1 n (%)	Pool 2 n (%)	Pool 3 n (%)
Participants Evaluable for Adverse Events	12	13	25
Number of Adverse Events	123	129	252
Participants with Adverse Events	12 (100.0)	13 (100.0)	25 (100.0)
Participants with Serious Adverse Events	6 (50.0)	9 (69.2)	15 (60.0)
Participants with Maximum Grade 3 or 4 Adverse Events	12 (100.0)	10 (76.9)	22 (88.0)
Participants with Maximum Grade 5 Adverse Events	0	3 (23.1)	3 (12.0)
Participants with Permanent Discontinuation of Study Drug due to Adverse Events	1 (8.3)	2 (15.4)	3 (12.0)
Participants with Dose Reduction or Interruption due to Adverse Events	11 (91.7)	12 (92.3)	23 (92.0)
Participants with Dose Reduction due to Adverse Events	6 (50.0)	7 (53.8)	13 (52.0)
Participants with Dose Interruption due to Adverse Events	10 (83.3)	12 (92.3)	22 (88.0)
Participants with Adverse Events of Special Interest CRS	7 (58.3)	9 (69.2)	16 (64.0)
Participants with Adverse Events of Special Interest ICANS	0	0	0
Participants with Adverse Events of Special Interest Peripheral Neuropathy	1 (8.3)	1 (7.7)	2 (8.0)

Table 92. Overview of Treatment-Emergent Adverse Events by ADA Status (All Causalities) (All the Participants as Treated) (Japanese) ADA: ADA Negative

Number (%) of Subjects	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_trtem_ada
Table 14.3.1.2.1.5.j PF-06863135 is for Pfizer internal use.

Table 93. Overview of Treatment-Emergent Adverse Events by ADA Status (All Causalities) (All the Participants as Treated) (Japanese) ADA: ADA Positive

Number (%) of Subjects	Pool 1 n (%)	Pool 2 n (%)	Pool 3 n (%)
Participants Evaluable for Adverse Events	0	3	3
Number of Adverse Events	0	25	25
Participants with Adverse Events	0	3 (100.0)	3 (100.0)
Participants with Serious Adverse Events	0	3 (100.0)	3 (100.0)
Participants with Maximum Grade 3 or 4 Adverse Events	0	2 (66.7)	2 (66.7)
Participants with Maximum Grade 5 Adverse Events	0	1 (33.3)	1 (33.3)
Participants with Permanent Discontinuation of Study Drug due to Adverse Events	0	1 (33.3)	1 (33.3)
Participants with Dose Reduction or Interruption due to Adverse Events	0	2 (66.7)	2 (66.7)
Participants with Dose Reduction due to Adverse Events	0	1 (33.3)	1 (33.3)
Participants with Dose Interruption due to Adverse Events	0	2 (66.7)	2 (66.7)
Participants with Adverse Events of Special Interest CRS	0	2 (66.7)	2 (66.7)
Participants with Adverse Events of Special Interest ICANS	0	0	0
Participants with Adverse Events of Special Interest Peripheral Neuropathy	0	0	0

Table 93. Overview of Treatment-Emergent Adverse Events by ADA Status (All Causalities) (All the Participants as Treated) (Japanese) ADA: ADA Positive

Number (%) of Subjects	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_trtem_ada
Table 14.3.1.2.1.5.j PF-06863135 is for Pfizer internal use.

2.1.6. 安全性への COVID-19 の影響

COVID-19 は，C1071003 試験および Pool 1 の安全性の観察結果に影響を与えた。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%および Pool 2 で 4.9%に発現した（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%に発現した。
- 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に含まれる主な PT（発現割合 5%以上）は，SARS-CoV-2 検査陽性（15.8%）および COVID-19 肺炎（9.1%）であった（Table 26）。

- 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。重篤な COVID-19 に関連した有害事象に含まれる主な PT（発現割合 5%以上）は，COVID-19 肺炎（8.3%）であった（Table 32）。
- 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 29）。
- 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）。

COVID-19 が個々の試験に及ぼす影響については，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，M5.3.3.2 項 C1071002 試験総括報告書 3.8 項，M5.3.3.2 項 C1071009 試験総括報告書 3.8 項に示す。

Table 94. Overview of Treatment-Emergent Other Adverse Events of Clinical Interest - COVID (All Causalities) (All Participants as Treated)

Number (%) of Participants	Pool 1 n (%)	Pool 2 n (%)	Pool 3 n (%)
Participants evaluable for COVID	183	82	265
Participants with COVID Events	45 (24.6)	4 (4.9)	49 (18.5)
Participants with Serious COVID	28 (15.3)	1 (1.2)	29 (10.9)
Participants with Maximum Grade 1 COVID Events	6 (3.3)	1 (1.2)	7 (2.6)
Participants with Maximum Grade 2 COVID Events	12 (6.6)	2 (2.4)	14 (5.3)
Participants with Maximum Grade 3 COVID Events	20 (10.9)	0	20 (7.5)
Participants with Maximum Grade 4 COVID Events	2 (1.1)	0	2 (0.8)
Participants with Maximum Grade 5 COVID Events	5 (2.7)	1 (1.2)	6 (2.3)
Participants with Adverse Events Outcome as Resolved	30 (16.4)	2 (2.4)	32 (12.1)
Participants with Permanent Discontinuation of Study Drug due to COVID Events	3 (1.6)	1 (1.2)	4 (1.5)
Participants with Dose Reduction or Interruption due to COVID Events	37 (20.2)	3 (3.7)	40 (15.1)
Participants with Dose Reduction due to COVID Events	0	0	0
Participants with Dose Interruption due to COVID Events	37 (20.2)	3 (3.7)	40 (15.1)

Table 94. Overview of Treatment-Emergent Other Adverse Events of Clinical Interest - COVID (All Causalities) (All Participants as Treated)

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

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.
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.
PT=Preferred Term. Includes PTs in SMQ COVID-19 (narrow).
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_4co
Table 14.3.1.7.1.8 PF-06863135 is for Pfizer internal use.

＜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）。

2.1.7. 薬物有害反応と考えられる有害事象

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から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 95）。

Table 95. Adverse Drug Reactions in Participants Receiving Elranatamab

System Organ Class	ADR Term	Frequency Any Grade n/N (%)	Frequency Grade 3/4 n/N (%)	Category
	Anemia[a]	53.6%	42.1%	Very common
	Neutropenia[b]	44.3%	42.6%	Very common

Table 95. 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	Thrombocytopenia[c]	35.0%	25.1%	Very common
	Lymphopenia[d]	29.5%	27.3%	Very common
	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 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.

Table 95. Adverse Drug Reactions in Participants Receiving Elranatamab

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

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, Immunoglobulins decreased.

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 influenzal, 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 maculo-papular, Rash macular, Rash erythematous, 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%を超える治験参加者に発現した重篤な 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%を超える治験参加者に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。

- 治験薬の投与中断に至った ADR が治験参加者の 73.2%に発現した。5%を超える治験参加者に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。

2.2. 個別有害事象の文章による説明

C1071001 試験，C1071002 試験，C1071003 試験および C1071009 試験での，死亡，重篤な有害事象および他の重要な有害事象の叙述について，以下のように示す。

- 死亡例
- 治験薬との因果関係を問わない重篤な有害事象
- 以下の非重篤な有害事象
    - CRS（Grade 2 以上の CRS および治験参加者がトシリズマブの投与を受けた Grade 1 の CRS）
    - ICANS
    - 末梢性ニューロパチー
    - 非血液学的有害事象（治験薬と関連のある Grade 4 以上の有害事象）
    - 治験薬の投与中止に至った有害事象

C1071004 試験および C1071005 試験については，すべての死亡例および治験薬との因果関係を問わない重篤な有害事象の叙述を示す。

各試験の叙述の記載箇所を Table 96 に示す。

Table 96. Locations of Participant Safety Narratives

Module 5 Section	Study	Location in Clinical Study Report or Module 5
5.3.3.2	C1071001	Module 5.3.3.2 C1071001 - Report Body Section 14.3.3
5.3.3.2	C1071002	Module 5.3.3.2 C1071002 - Report Body Section 14.3.3
5.3.5.2	C1071003	Module 5.3.5.2 C1071003 - Report Body Section 14.3.3

Table 96. Locations of Participant Safety Narratives

Module 5 Section	Study	Location in Clinical Study Report or Module 5
5.3.5.4	C1071004	Module 5.3.5.4 C1071004 - CIOMS Narratives
5.3.5.4	C1071005	Module 5.3.5.4 C1071005 - CIOMS Narratives
5.3.3.2	C1071009	Module 5.3.3.2 C1071009 - Abbreviated Report Body Section 14.3.3

3. 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。

ベースライン時に Grade 2 以下であった臨床検査値で，治験薬投与後に Grade 3 または Grade 4 へ変化した臨床検査値の要約を M5.3.5.3 項 Safety Appendix Table 14.3.4.1.3 に示す。

3.1. 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 変化の要約を 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が，治験参加者の 67.4%（Grade 3 への悪化：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が，治験参加者の 91.7%（Grade 3 または Grade 4 への悪化：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が，治験参加者の 68.2%（Grade 3 または Grade 4 への悪化：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が，治験参加者の 61.6%（Grade 3 または Grade 4 への悪化：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が，治験参加者の 71.7%（Grade 3 または Grade 4 への悪化：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。

Table 97. Shift Summary Results of Labs by Maximum CTCAE Grade (Hematology) (All Participants as Treated)

			Maximum CTCAE Grade															
			Grade 0		Grade 1		Grade 2		Grade 3		Grade 4		Grades 1-4		Grades 3-4		Total	
Parameter	Group	N Baseline Grade	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Anemia	Pool 1	183 Grade 0	3	(1.6)	10	(5.5)	3	(1.6)	5	(2.7)	NA		18	(9.8)	5	(2.7)	21	(11.5)
		Grade 1	0		23	(12.6)	32	(17.5)	27	(14.8)	NA		82	(44.8)	27	(14.8)	82	(44.8)
		Grade 2	0		0		23	(12.6)	47	(25.7)	NA		70	(38.3)	47	(25.7)	70	(38.3)
		Grade 3	0		0		1	(0.5)	8	(4.4)	NA		9	(4.9)	8	(4.4)	9	(4.9)
		Grade 4	NA		NA		NA		NA		NA		NA		NA		NA	
		Not Reported	0		0		0		1	(0.5)	NA		1	(0.5)	1	(0.5)	1	(0.5)
		Total	3	(1.6)	33	(18.0)	59	(32.2)	88	(48.1)	NA		180	(98.4)	88	(48.1)	183	(100.0)
	Pool 2	82 Grade 0	2	(2.4)	4	(4.9)	1	(1.2)	2	(2.4)	NA		7	(8.5)	2	(2.4)	9	(11.0)
		Grade 1	0		11	(13.4)	10	(12.2)	7	(8.5)	NA		28	(34.1)	7	(8.5)	28	(34.1)
		Grade 2	0		0		13	(15.9)	30	(36.6)	NA		43	(52.4)	30	(36.6)	43	(52.4)
		Grade 3	0		0		0		2	(2.4)	NA		2	(2.4)	2	(2.4)	2	(2.4)
		Grade 4	NA		NA		NA		NA		NA		NA		NA		NA	
		Not Reported	0		0		0		0		NA		0		0		0	
		Total	2	(2.4)	15	(18.3)	24	(29.3)	41	(50.0)	NA		80	(97.6)	41	(50.0)	82	(100.0)
	Pool 3	265 Grade 0	5	(1.9)	14	(5.3)	4	(1.5)	7	(2.6)	NA		25	(9.4)	7	(2.6)	30	(11.3)
		Grade 1	0		34	(12.8)	42	(15.8)	34	(12.8)	NA		110	(41.5)	34	(12.8)	110	(41.5)

Table 97. Shift Summary Results of Labs by Maximum CTCAE Grade (Hematology) (All Participants as Treated)

				Maximum CTCAE Grade															
				Grade 0		Grade 1		Grade 2		Grade 3		Grade 4		Grades 1-4		Grades 3-4		Total	
Parameter	Group	N	Baseline Grade	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
			Grade 2	0		0		36	(13.6)	77	(29.1)	NA		113	(42.6)	77	(29.1)	113	(42.6)
			Grade 3	0		0		1	(0.4)	10	(3.8)	NA		11	(4.2)	10	(3.8)	11	(4.2)
			Grade 4	NA		NA		NA		NA		NA		NA		NA		NA	
			Not Reported	0		0		0		1	(0.4)	NA		1	(0.4)	1	(0.4)	1	(0.4)
			Total	5	(1.9)	48	(18.1)	83	(31.3)	129	(48.7)	NA		260	(98.1)	129	(48.7)	265	(100.0)
Lymphocyte count decreased	Pool 1	183	Grade 0	0		2	(1.1)	9	(4.9)	36	(19.7)	27	(14.8)	74	(40.4)	63	(34.4)	74	(40.4)
			Grade 1	0		1	(0.5)	2	(1.1)	11	(6.0)	10	(5.5)	24	(13.1)	21	(11.5)	24	(13.1)
			Grade 2	0		0		1	(0.5)	9	(4.9)	34	(18.6)	44	(24.0)	43	(23.5)	44	(24.0)
			Grade 3	0		0		1	(0.5)	8	(4.4)	26	(14.2)	35	(19.1)	34	(18.6)	35	(19.1)
			Grade 4	0		0		0		0		6	(3.3)	6	(3.3)	6	(3.3)	6	(3.3)
			Not Reported	0		0		0		0		0		0		0		0	
			Total	0		3	(1.6)	13	(7.1)	64	(35.0)	103	(56.3)	183	(100.0)	167	(91.3)	183	(100.0)
	Pool 2	81	Grade 0	1	(1.2)	1	(1.2)	5	(6.2)	9	(11.1)	18	(22.2)	33	(40.7)	27	(33.3)	34	(42.0)
			Grade 1	0		0		0		6	(7.4)	4	(4.9)	10	(12.3)	10	(12.3)	10	(12.3)
			Grade 2	0		0		1	(1.2)	4	(4.9)	14	(17.3)	19	(23.5)	18	(22.2)	19	(23.5)
			Grade 3	0		0		0		2	(2.5)	15	(18.5)	17	(21.0)	17	(21.0)	17	(21.0)
			Grade 4	0		0		0		0		1	(1.2)	1	(1.2)	1	(1.2)	1	(1.2)
			Not Reported	0		0		0		0		0		0		0		0	
			Total	1	(1.2)	1	(1.2)	6	(7.4)	21	(25.9)	52	(64.2)	80	(98.8)	73	(90.1)	81	(100.0)

Table 97. Shift Summary Results of Labs by Maximum CTCAE Grade (Hematology) (All Participants as Treated)

				Maximum CTCAE Grade															
				Grade 0		Grade 1		Grade 2		Grade 3		Grade 4		Grades 1-4		Grades 3-4		Total	
Parameter	Group	N	Baseline Grade	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
	Pool 3	264	Grade 0	1	(0.4)	3	(1.1)	14	(5.3)	45	(17.0)	45	(17.0)	107	(40.5)	90	(34.1)	108	(40.9)
			Grade 1	0		1	(0.4)	2	(0.8)	17	(6.4)	14	(5.3)	34	(12.9)	31	(11.7)	34	(12.9)
			Grade 2	0		0		2	(0.8)	13	(4.9)	48	(18.2)	63	(23.9)	61	(23.1)	63	(23.9)
			Grade 3	0		0		1	(0.4)	10	(3.8)	41	(15.5)	52	(19.7)	51	(19.3)	52	(19.7)
			Grade 4	0		0		0		0		7	(2.7)	7	(2.7)	7	(2.7)	7	(2.7)
			Not Reported	0		0		0		0		0		0		0		0	
			Total	1	(0.4)	4	(1.5)	19	(7.2)	85	(32.2)	155	(58.7)	263	(99.6)	240	(90.9)	264	(100.0)
Neutrophil count decreased	Pool 1	183	Grade 0	54	(29.5)	6	(3.3)	12	(6.6)	37	(20.2)	28	(15.3)	83	(45.4)	65	(35.5)	137	(74.9)
			Grade 1	4	(2.2)	4	(2.2)	2	(1.1)	3	(1.6)	8	(4.4)	17	(9.3)	11	(6.0)	21	(11.5)
			Grade 2	2	(1.1)	0		4	(2.2)	11	(6.0)	6	(3.3)	21	(11.5)	17	(9.3)	23	(12.6)
			Grade 3	1	(0.5)	0		0		1	(0.5)	0		1	(0.5)	1	(0.5)	2	(1.1)
			Grade 4	0		0		0		0		0		0		0		0	
			Not Reported	0		0		0		0		0		0		0		0	
			Total	61	(33.3)	10	(5.5)	18	(9.8)	52	(28.4)	42	(23.0)	122	(66.7)	94	(51.4)	183	(100.0)
	Pool 2	82	Grade 0	7	(8.5)	3	(3.7)	7	(8.5)	16	(19.5)	24	(29.3)	50	(61.0)	40	(48.8)	57	(69.5)
			Grade 1	0		1	(1.2)	2	(2.4)	2	(2.4)	2	(2.4)	7	(8.5)	4	(4.9)	7	(8.5)
			Grade 2	1	(1.2)	1	(1.2)	1	(1.2)	5	(6.1)	5	(6.1)	12	(14.6)	10	(12.2)	13	(15.9)
			Grade 3	1	(1.2)	0		1	(1.2)	1	(1.2)	1	(1.2)	3	(3.7)	2	(2.4)	4	(4.9)
			Grade 4	0		0		0		0		0		0		0		0	

Table 97. Shift Summary Results of Labs by Maximum CTCAE Grade (Hematology) (All Participants as Treated)

				Maximum CTCAE Grade															
				Grade 0		Grade 1		Grade 2		Grade 3		Grade 4		Grades 1-4		Grades 3-4		Total	
Parameter	Group	N	Baseline Grade	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
			Not Reported	0		0		0		0		1	(1.2)	1	(1.2)	1	(1.2)	1	(1.2)
			Total	9	(11.0)	5	(6.1)	11	(13.4)	24	(29.3)	33	(40.2)	73	(89.0)	57	(69.5)	82	(100.0)
	Pool 3	265	Grade 0	61	(23.0)	9	(3.4)	19	(7.2)	53	(20.0)	52	(19.6)	133	(50.2)	105	(39.6)	194	(73.2)
			Grade 1	4	(1.5)	5	(1.9)	4	(1.5)	5	(1.9)	10	(3.8)	24	(9.1)	15	(5.7)	28	(10.6)
			Grade 2	3	(1.1)	1	(0.4)	5	(1.9)	16	(6.0)	11	(4.2)	33	(12.5)	27	(10.2)	36	(13.6)
			Grade 3	2	(0.8)	0		1	(0.4)	2	(0.8)	1	(0.4)	4	(1.5)	3	(1.1)	6	(2.3)
			Grade 4	0		0		0		0		0		0		0		0	
			Not Reported	0		0		0		0		1	(0.4)	1	(0.4)	1	(0.4)	1	(0.4)
			Total	70	(26.4)	15	(5.7)	29	(10.9)	76	(28.7)	75	(28.3)	195	(73.6)	151	(57.0)	265	(100.0)
Platelet count decreased	Pool 1	183	Grade 0	36	(19.7)	37	(20.2)	3	(1.6)	5	(2.7)	4	(2.2)	49	(26.8)	9	(4.9)	85	(46.4)
			Grade 1	0		24	(13.1)	14	(7.7)	13	(7.1)	10	(5.5)	61	(33.3)	23	(12.6)	61	(33.3)
			Grade 2	0		0		2	(1.1)	8	(4.4)	4	(2.2)	14	(7.7)	12	(6.6)	14	(7.7)
			Grade 3	0		0		0		8	(4.4)	14	(7.7)	22	(12.0)	22	(12.0)	22	(12.0)
			Grade 4	0		0		0		0		1	(0.5)	1	(0.5)	1	(0.5)	1	(0.5)
			Not Reported	0		0		0		0		0		0		0		0	
			Total	36	(19.7)	61	(33.3)	19	(10.4)	34	(18.6)	33	(18.0)	147	(80.3)	67	(36.6)	183	(100.0)
	Pool 2	75	Grade 0	16	(21.3)	16	(21.3)	2	(2.7)	2	(2.7)	2	(2.7)	22	(29.3)	4	(5.3)	38	(50.7)
			Grade 1	1	(1.3)	7	(9.3)	6	(8.0)	7	(9.3)	5	(6.7)	25	(33.3)	12	(16.0)	26	(34.7)
			Grade 2	0		0		2	(2.7)	2	(2.7)	1	(1.3)	5	(6.7)	3	(4.0)	5	(6.7)

Table 97. Shift Summary Results of Labs by Maximum CTCAE Grade (Hematology) (All Participants as Treated)

				Maximum CTCAE Grade															
				Grade 0		Grade 1		Grade 2		Grade 3		Grade 4		Grades 1-4		Grades 3-4		Total	
Parameter	Group	N	Baseline Grade	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
			Grade 3	0		0		0		0		4	(5.3)	4	(5.3)	4	(5.3)	4	(5.3)
			Grade 4	0		0		0		0		2	(2.7)	2	(2.7)	2	(2.7)	2	(2.7)
			Not Reported	0		0		0		0		0		0		0		0	
			Total	17	(22.7)	23	(30.7)	10	(13.3)	11	(14.7)	14	(18.7)	58	(77.3)	25	(33.3)	75	(100.0)
	Pool 3	258	Grade 0	52	(20.2)	53	(20.5)	5	(1.9)	7	(2.7)	6	(2.3)	71	(27.5)	13	(5.0)	123	(47.7)
			Grade 1	1	(0.4)	31	(12.0)	20	(7.8)	20	(7.8)	15	(5.8)	86	(33.3)	35	(13.6)	87	(33.7)
			Grade 2	0		0		4	(1.6)	10	(3.9)	5	(1.9)	19	(7.4)	15	(5.8)	19	(7.4)
			Grade 3	0		0		0		8	(3.1)	18	(7.0)	26	(10.1)	26	(10.1)	26	(10.1)
			Grade 4	0		0		0		0		3	(1.2)	3	(1.2)	3	(1.2)	3	(1.2)
			Not Reported	0		0		0		0		0		0		0		0	
			Total	53	(20.5)	84	(32.6)	29	(11.2)	45	(17.4)	47	(18.2)	205	(79.5)	92	(35.7)	258	(100.0)
White blood cell decreased	Pool 1	183	Grade 0	26	(14.2)	13	(7.1)	26	(14.2)	27	(14.8)	4	(2.2)	70	(38.3)	31	(16.9)	96	(52.5)
			Grade 1	3	(1.6)	9	(4.9)	13	(7.1)	16	(8.7)	6	(3.3)	44	(24.0)	22	(12.0)	47	(25.7)
			Grade 2	0		2	(1.1)	13	(7.1)	14	(7.7)	7	(3.8)	36	(19.7)	21	(11.5)	36	(19.7)
			Grade 3	0		0		0		4	(2.2)	0		4	(2.2)	4	(2.2)	4	(2.2)
			Grade 4	0		0		0		0		0		0		0		0	
			Not Reported	0		0		0		0		0		0		0		0	
			Total	29	(15.8)	24	(13.1)	52	(28.4)	61	(33.3)	17	(9.3)	154	(84.2)	78	(42.6)	183	(100.0)
	Pool 2	82	Grade 0	5	(6.1)	3	(3.7)	15	(18.3)	11	(13.4)	1	(1.2)	30	(36.6)	12	(14.6)	35	(42.7)

Table 97. Shift Summary Results of Labs by Maximum CTCAE Grade (Hematology) (All Participants as Treated)

				Maximum CTCAE Grade															
				Grade 0		Grade 1		Grade 2		Grade 3		Grade 4		Grades 1-4		Grades 3-4		Total	
Parameter	Group	N	Baseline Grade	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
			Grade 1	0		2	(2.4)	7	(8.5)	10	(12.2)	4	(4.9)	23	(28.0)	14	(17.1)	23	(28.0)
			Grade 2	1	(1.2)	1	(1.2)	5	(6.1)	9	(11.0)	2	(2.4)	17	(20.7)	11	(13.4)	18	(22.0)
			Grade 3	1	(1.2)	0		0		3	(3.7)	2	(2.4)	5	(6.1)	5	(6.1)	6	(7.3)
			Grade 4	0		0		0		0		0		0		0		0	
			Not Reported	0		0		0		0		0		0		0		0	
			Total	7	(8.5)	6	(7.3)	27	(32.9)	33	(40.2)	9	(11.0)	75	(91.5)	42	(51.2)	82	(100.0)
	Pool 3	265	Grade 0	31	(11.7)	16	(6.0)	41	(15.5)	38	(14.3)	5	(1.9)	100	(37.7)	43	(16.2)	131	(49.4)
			Grade 1	3	(1.1)	11	(4.2)	20	(7.5)	26	(9.8)	10	(3.8)	67	(25.3)	36	(13.6)	70	(26.4)
			Grade 2	1	(0.4)	3	(1.1)	18	(6.8)	23	(8.7)	9	(3.4)	53	(20.0)	32	(12.1)	54	(20.4)
			Grade 3	1	(0.4)	0		0		7	(2.6)	2	(0.8)	9	(3.4)	9	(3.4)	10	(3.8)
			Grade 4	0		0		0		0		0		0		0		0	
			Not Reported	0		0		0		0		0		0		0		0	
			Total	36	(13.6)	30	(11.3)	79	(29.8)	94	(35.5)	26	(9.8)	229	(86.4)	120	(45.3)	265	(100.0)

Table 97. Shift Summary Results of Labs by Maximum CTCAE Grade (Hematology) (All Participants as Treated)

			Maximum CTCAE Grade															
			Grade 0		Grade 1		Grade 2		Grade 3		Grade 4		Grades 1-4		Grades 3-4		Total	
Parameter	Group	N Baseline Grade	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)

Baseline is defined as the latest non-missing value on or prior to the date of the first dose of study intervention.

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)].

CTCAE v5 applied.

NA = Not Defined in Pfizer CTCAE v5 Metadata

Grade 0: Non-missing lab value that falls outside the grading range for the corresponding lab parameter.

N = the number of participants who had at least one on-treatment assessment for the corresponding lab parameter.

n = the number of participants whose lab results met the CTCAE grade criteria.

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

PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adlb Table Generation: 03NOV2022 (19:46)

Output File: ./SCS/SCS/adlb_s513

Table 14.3.4.1.1 PF-06863135 is for Pfizer internal use.

＜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が，治験参加者の 71.4%（Grade 3 への悪化：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が，治験参加者の 92.9%（Grade 3 または Grade 4 への悪化：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が，治験参加者の 85.7%（Grade 3 または Grade 4 への悪化：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が，治験参加者の 68.2%（Grade 3 または Grade 4 への悪化：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が，治験参加者の 78.6%（Grade 3 または Grade 4 への悪化：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治験参加者はいなかった。

3.2. 血液生化学検査

血液生化学検査の多くの項目で，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（詳細は以下に示す）。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での Grade 変化の要約を 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

- ALT のベースライン時からの増加が，治験参加者の 38.1%（Grade 3 または Grade 4 への悪化：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 のアラニンアミノトランスフェラーゼ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

- ALP のベースライン時からの増加が，治験参加者の 35.5%（Grade 3 または Grade 4 への悪化：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 のアルカリホスファターゼ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

- AST のベースライン時からの増加が，治験参加者の 40.7%（Grade 3 または Grade 4 への悪化：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 のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ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）

- 慢性腎臓病のベースライン時からの悪化が，治験参加者の 30.9%（Grade 3 または Grade 4 への悪化：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 の慢性腎臓病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が，治験参加者の 35.6%（Grade 3 または Grade 4 への悪化：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が，治験参加者の 57.7%（Grade 3 への悪化：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が，治験参加者の 38.3%（Grade 3 または Grade 4 への悪化：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が，治験参加者の 44.5%（Grade 3 または Grade 4 への悪化：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。

Table 98. Shift Summary Results of Labs by Maximum CTCAE Grade (Chemistries) (All Participants as Treated)

				Maximum CTCAE Grade															
				Grade 0		Grade 1		Grade 2		Grade 3		Grade 4		Grades 1-4		Grades 3-4		Total	
Parameter	Group	N	Baseline Grade	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Alanine aminotransferase increased	Pool 1	183	Grade 0	107	(58.5)	48	(26.2)	8	(4.4)	5	(2.7)	1	(0.5)	62	(33.9)	6	(3.3)	169	(92.3)
			Grade 1	8	(4.4)	3	(1.6)	2	(1.1)	1	(0.5)	0		6	(3.3)	1	(0.5)	14	(7.7)
			Grade 2	0		0		0		0		0		0		0		0	
			Grade 3	0		0		0		0		0		0		0		0	
			Grade 4	0		0		0		0		0		0		0		0	
			Not Reported	0		0		0		0		0		0		0		0	
			Total	115	(62.8)	51	(27.9)	10	(5.5)	6	(3.3)	1	(0.5)	68	(37.2)	7	(3.8)	183	(100.0)
	Pool 2	82	Grade 0	40	(48.8)	27	(32.9)	3	(3.7)	5	(6.1)	1	(1.2)	36	(43.9)	6	(7.3)	76	(92.7)
			Grade 1	4	(4.9)	2	(2.4)	0		0		0		2	(2.4)	0		6	(7.3)
			Grade 2	0		0		0		0		0		0		0		0	
			Grade 3	0		0		0		0		0		0		0		0	
			Grade 4	0		0		0		0		0		0		0		0	
			Not Reported	0		0		0		0		0		0		0		0	
			Total	44	(53.7)	29	(35.4)	3	(3.7)	5	(6.1)	1	(1.2)	38	(46.3)	6	(7.3)	82	(100.0)
	Pool 3	265	Grade 0	147	(55.5)	75	(28.3)	11	(4.2)	10	(3.8)	2	(0.8)	98	(37.0)	12	(4.5)	245	(92.5)
			Grade 1	12	(4.5)	5	(1.9)	2	(0.8)	1	(0.4)	0		8	(3.0)	1	(0.4)	20	(7.5)

Table 98. Shift Summary Results of Labs by Maximum CTCAE Grade (Chemistries) (All Participants as Treated)

			Maximum CTCAE Grade															
			Grade 0		Grade 1		Grade 2		Grade 3		Grade 4		Grades 1-4		Grades 3-4		Total	
Parameter	Group	N Baseline Grade	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
		Grade 2	0		0		0		0		0		0		0		0	
		Grade 3	0		0		0		0		0		0		0		0	
		Grade 4	0		0		0		0		0		0		0		0	
		Not Reported	0		0		0		0		0		0		0		0	
		Total	159	(60.0)	80	(30.2)	13	(4.9)	11	(4.2)	2	(0.8)	106	(40.0)	13	(4.9)	265	(100.0)
Alkaline phosphatase increased	Pool 1	183 Grade 0	95	(51.9)	58	(31.7)	2	(1.1)	1	(0.5)	0		61	(33.3)	1	(0.5)	156	(85.2)
		Grade 1	23	(12.6)	1	(0.5)	1	(0.5)	1	(0.5)	0		3	(1.6)	1	(0.5)	26	(14.2)
		Grade 2	1	(0.5)	0		0		0		0		0		0		1	(0.5)
		Grade 3	0		0		0		0		0		0		0		0	
		Grade 4	0		0		0		0		0		0		0		0	
		Not Reported	0		0		0		0		0		0		0		0	
		Total	119	(65.0)	59	(32.2)	3	(1.6)	2	(1.1)	0		64	(35.0)	2	(1.1)	183	(100.0)
	Pool 2	82 Grade 0	43	(52.4)	23	(28.0)	6	(7.3)	1	(1.2)	0		30	(36.6)	1	(1.2)	73	(89.0)
		Grade 1	7	(8.5)	0		1	(1.2)	0		0		1	(1.2)	0		8	(9.8)
		Grade 2	1	(1.2)	0		0		0		0		0		0		1	(1.2)
		Grade 3	0		0		0		0		0		0		0		0	
		Grade 4	0		0		0		0		0		0		0		0	
		Not Reported	0		0		0		0		0		0		0		0	
		Total	51	(62.2)	23	(28.0)	7	(8.5)	1	(1.2)	0		31	(37.8)	1	(1.2)	82	(100.0)

Table 98. Shift Summary Results of Labs by Maximum CTCAE Grade (Chemistries) (All Participants as Treated)

				Maximum CTCAE Grade															
				Grade 0		Grade 1		Grade 2		Grade 3		Grade 4		Grades 1-4		Grades 3-4		Total	
Parameter	Group	N	Baseline Grade	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
	Pool 3	265	Grade 0	138	(52.1)	81	(30.6)	8	(3.0)	2	(0.8)	0		91	(34.3)	2	(0.8)	229	(86.4)
			Grade 1	30	(11.3)	1	(0.4)	2	(0.8)	1	(0.4)	0		4	(1.5)	1	(0.4)	34	(12.8)
			Grade 2	2	(0.8)	0		0		0		0		0		0		2	(0.8)
			Grade 3	0		0		0		0		0		0		0		0	
			Grade 4	0		0		0		0		0		0		0		0	
			Not Reported	0		0		0		0		0		0		0		0	
			Total	170	(64.2)	82	(30.9)	10	(3.8)	3	(1.1)	0		95	(35.8)	3	(1.1)	265	(100.0)
Aspartate aminotransferase increased	Pool 1	181	Grade 0	86	(47.5)	56	(30.9)	5	(2.8)	6	(3.3)	2	(1.1)	69	(38.1)	8	(4.4)	155	(85.6)
			Grade 1	16	(8.8)	7	(3.9)	1	(0.6)	2	(1.1)	0		10	(5.5)	2	(1.1)	26	(14.4)
			Grade 2	0		0		0		0		0		0		0		0	
			Grade 3	0		0		0		0		0		0		0		0	
			Grade 4	0		0		0		0		0		0		0		0	
			Not Reported	0		0		0		0		0		0		0		0	
			Total	102	(56.4)	63	(34.8)	6	(3.3)	8	(4.4)	2	(1.1)	79	(43.6)	10	(5.5)	181	(100.0)
	Pool 2	82	Grade 0	37	(45.1)	27	(32.9)	2	(2.4)	4	(4.9)	2	(2.4)	35	(42.7)	6	(7.3)	72	(87.8)
			Grade 1	6	(7.3)	3	(3.7)	0		0		0		3	(3.7)	0		9	(11.0)
			Grade 2	0		0		0		0		0		0		0		0	
			Grade 3	1	(1.2)	0		0		0		0		0		0		1	(1.2)
			Grade 4	0		0		0		0		0		0		0		0	

Table 98. Shift Summary Results of Labs by Maximum CTCAE Grade (Chemistries) (All Participants as Treated)

				Maximum CTCAE Grade															
				Grade 0		Grade 1		Grade 2		Grade 3		Grade 4		Grades 1-4		Grades 3-4		Total	
Parameter	Group	N	Baseline Grade	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
			Not Reported	0		0		0		0		0		0		0		0	
			Total	44	(53.7)	30	(36.6)	2	(2.4)	4	(4.9)	2	(2.4)	38	(46.3)	6	(7.3)	82	(100.0)
	Pool 3	263	Grade 0	123	(46.8)	83	(31.6)	7	(2.7)	10	(3.8)	4	(1.5)	104	(39.5)	14	(5.3)	227	(86.3)
			Grade 1	22	(8.4)	10	(3.8)	1	(0.4)	2	(0.8)	0		13	(4.9)	2	(0.8)	35	(13.3)
			Grade 2	0		0		0		0		0		0		0		0	
			Grade 3	1	(0.4)	0		0		0		0		0		0		1	(0.4)
			Grade 4	0		0		0		0		0		0		0		0	
			Not Reported	0		0		0		0		0		0		0		0	
			Total	146	(55.5)	93	(35.4)	8	(3.0)	12	(4.6)	4	(1.5)	117	(44.5)	16	(6.1)	263	(100.0)
Blood bilirubin increased	Pool 1	183	Grade 0	147	(80.3)	20	(10.9)	7	(3.8)	1	(0.5)	0		28	(15.3)	1	(0.5)	175	(95.6)
			Grade 1	4	(2.2)	3	(1.6)	0		0		0		3	(1.6)	0		7	(3.8)
			Grade 2	0		0		1	(0.5)	0		0		1	(0.5)	0		1	(0.5)
			Grade 3	0		0		0		0		0		0		0		0	
			Grade 4	0		0		0		0		0		0		0		0	
			Not Reported	0		0		0		0		0		0		0		0	
			Total	151	(82.5)	23	(12.6)	8	(4.4)	1	(0.5)	0		32	(17.5)	1	(0.5)	183	(100.0)
	Pool 2	82	Grade 0	57	(69.5)	13	(15.9)	9	(11.0)	2	(2.4)	0		24	(29.3)	2	(2.4)	81	(98.8)
			Grade 1	0		0		0		0		0		0		0		0	
			Grade 2	0		0		0		0		0		0		0		0	

Table 98. Shift Summary Results of Labs by Maximum CTCAE Grade (Chemistries) (All Participants as Treated)

				Maximum CTCAE Grade															
				Grade 0		Grade 1		Grade 2		Grade 3		Grade 4		Grades 1-4		Grades 3-4		Total	
Parameter	Group	N	Baseline Grade	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
			Grade 3	1	(1.2)	0		0		0		0		0		0		1	(1.2)
			Grade 4	0		0		0		0		0		0		0		0	
			Not Reported	0		0		0		0		0		0		0		0	
			Total	58	(70.7)	13	(15.9)	9	(11.0)	2	(2.4)	0		24	(29.3)	2	(2.4)	82	(100.0)
	Pool 3	265	Grade 0	204	(77.0)	33	(12.5)	16	(6.0)	3	(1.1)	0		52	(19.6)	3	(1.1)	256	(96.6)
			Grade 1	4	(1.5)	3	(1.1)	0		0		0		3	(1.1)	0		7	(2.6)
			Grade 2	0		0		1	(0.4)	0		0		1	(0.4)	0		1	(0.4)
			Grade 3	1	(0.4)	0		0		0		0		0		0		1	(0.4)
			Grade 4	0		0		0		0		0		0		0		0	
			Not Reported	0		0		0		0		0		0		0		0	
			Total	209	(78.9)	36	(13.6)	17	(6.4)	3	(1.1)	0		56	(21.1)	3	(1.1)	265	(100.0)
Chronic kidney disease	Pool 1	183	Grade 0	0		0		0		0		0		0		0		0	
			Grade 1	0		75	(41.0)	40	(21.9)	1	(0.5)	1	(0.5)	117	(63.9)	2	(1.1)	117	(63.9)
			Grade 2	0		3	(1.6)	41	(22.4)	15	(8.2)	1	(0.5)	60	(32.8)	16	(8.7)	60	(32.8)
			Grade 3	0		0		0		3	(1.6)	0		3	(1.6)	3	(1.6)	3	(1.6)
			Grade 4	0		0		0		0		0		0		0		0	
			Not Reported	0		0		2	(1.1)	1	(0.5)	0		3	(1.6)	1	(0.5)	3	(1.6)
			Total	0		78	(42.6)	83	(45.4)	20	(10.9)	2	(1.1)	183	(100.0)	22	(12.0)	183	(100.0)
	Pool 2	37	Grade 0	0		0		0		0		0		0		0		0	

Table 98. Shift Summary Results of Labs by Maximum CTCAE Grade (Chemistries) (All Participants as Treated)

				Maximum CTCAE Grade															
				Grade 0		Grade 1		Grade 2		Grade 3		Grade 4		Grades 1-4		Grades 3-4		Total	
Parameter	Group	N	Baseline Grade	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
			Grade 1	0		20	(54.1)	7	(18.9)	0		0		27	(73.0)	0		27	(73.0)
			Grade 2	0		1	(2.7)	7	(18.9)	1	(2.7)	1	(2.7)	10	(27.0)	2	(5.4)	10	(27.0)
			Grade 3	0		0		0		0		0		0		0		0	
			Grade 4	0		0		0		0		0		0		0		0	
			Not Reported	0		0		0		0		0		0		0		0	
			Total	0		21	(56.8)	14	(37.8)	1	(2.7)	1	(2.7)	37	(100.0)	2	(5.4)	37	(100.0)
	Pool 3	220	Grade 0	0		0		0		0		0		0		0		0	
			Grade 1	0		95	(43.2)	47	(21.4)	1	(0.5)	1	(0.5)	144	(65.5)	2	(0.9)	144	(65.5)
			Grade 2	0		4	(1.8)	48	(21.8)	16	(7.3)	2	(0.9)	70	(31.8)	18	(8.2)	70	(31.8)
			Grade 3	0		0		0		3	(1.4)	0		3	(1.4)	3	(1.4)	3	(1.4)
			Grade 4	0		0		0		0		0		0		0		0	
			Not Reported	0		0		2	(0.9)	1	(0.5)	0		3	(1.4)	1	(0.5)	3	(1.4)
			Total	0		99	(45.0)	97	(44.1)	21	(9.5)	3	(1.4)	220	(100.0)	24	(10.9)	220	(100.0)
Creatinine increased	Pool 1	183	Grade 0	84	(45.9)	21	(11.5)	21	(11.5)	2	(1.1)	2	(1.1)	46	(25.1)	4	(2.2)	130	(71.0)
			Grade 1	3	(1.6)	20	(10.9)	21	(11.5)	0		0		41	(22.4)	0		44	(24.0)
			Grade 2	0		1	(0.5)	5	(2.7)	2	(1.1)	0		8	(4.4)	2	(1.1)	8	(4.4)
			Grade 3	0		0		0		0		0		0		0		0	
			Grade 4	0		0		0		0		0		0		0		0	
			Not Reported	0		0		0		1	(0.5)	0		1	(0.5)	1	(0.5)	1	(0.5)

Table 98. Shift Summary Results of Labs by Maximum CTCAE Grade (Chemistries) (All Participants as Treated)

				Maximum CTCAE Grade															
				Grade 0		Grade 1		Grade 2		Grade 3		Grade 4		Grades 1-4		Grades 3-4		Total	
Parameter	Group	N	Baseline Grade	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
			Total	87	(47.5)	42	(23.0)	47	(25.7)	5	(2.7)	2	(1.1)	96	(52.5)	7	(3.8)	183	(100.0)
	Pool 2	82	Grade 0	47	(57.3)	11	(13.4)	7	(8.5)	1	(1.2)	0		19	(23.2)	1	(1.2)	66	(80.5)
			Grade 1	1	(1.2)	8	(9.8)	5	(6.1)	1	(1.2)	0		14	(17.1)	1	(1.2)	15	(18.3)
			Grade 2	0		0		1	(1.2)	0		0		1	(1.2)	0		1	(1.2)
			Grade 3	0		0		0		0		0		0		0		0	
			Grade 4	0		0		0		0		0		0		0		0	
			Not Reported	0		0		0		0		0		0		0		0	
			Total	48	(58.5)	19	(23.2)	13	(15.9)	2	(2.4)	0		34	(41.5)	2	(2.4)	82	(100.0)
	Pool 3	265	Grade 0	131	(49.4)	32	(12.1)	28	(10.6)	3	(1.1)	2	(0.8)	65	(24.5)	5	(1.9)	196	(74.0)
			Grade 1	4	(1.5)	28	(10.6)	26	(9.8)	1	(0.4)	0		55	(20.8)	1	(0.4)	59	(22.3)
			Grade 2	0		1	(0.4)	6	(2.3)	2	(0.8)	0		9	(3.4)	2	(0.8)	9	(3.4)
			Grade 3	0		0		0		0		0		0		0		0	
			Grade 4	0		0		0		0		0		0		0		0	
			Not Reported	0		0		0		1	(0.4)	0		1	(0.4)	1	(0.4)	1	(0.4)
			Total	135	(50.9)	61	(23.0)	60	(22.6)	7	(2.6)	2	(0.8)	130	(49.1)	9	(3.4)	265	(100.0)
Hypercalcemia	Pool 1	182	Grade 0	124	(68.1)	28	(15.4)	1	(0.5)	0		2	(1.1)	31	(17.0)	2	(1.1)	155	(85.2)
			Grade 1	4	(2.2)	9	(4.9)	4	(2.2)	3	(1.6)	2	(1.1)	18	(9.9)	5	(2.7)	22	(12.1)
			Grade 2	0		1	(0.5)	0		1	(0.5)	0		2	(1.1)	1	(0.5)	2	(1.1)
			Grade 3	0		1	(0.5)	0		1	(0.5)	0		2	(1.1)	1	(0.5)	2	(1.1)

Table 98. Shift Summary Results of Labs by Maximum CTCAE Grade (Chemistries) (All Participants as Treated)

				Maximum CTCAE Grade															
				Grade 0		Grade 1		Grade 2		Grade 3		Grade 4		Grades 1-4		Grades 3-4		Total	
Parameter	Group	N	Baseline Grade	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
			Grade 4	0		0		0		0		1	(0.5)	1	(0.5)	1	(0.5)	1	(0.5)
			Not Reported	0		0		0		0		0		0		0		0	
			Total	128	(70.3)	39	(21.4)	5	(2.7)	5	(2.7)	5	(2.7)	54	(29.7)	10	(5.5)	182	(100.0)
	Pool 2	82	Grade 0	62	(75.6)	12	(14.6)	1	(1.2)	0		2	(2.4)	15	(18.3)	2	(2.4)	77	(93.9)
			Grade 1	0		4	(4.9)	1	(1.2)	0		0		5	(6.1)	0		5	(6.1)
			Grade 2	0		0		0		0		0		0		0		0	
			Grade 3	0		0		0		0		0		0		0		0	
			Grade 4	0		0		0		0		0		0		0		0	
			Not Reported	0		0		0		0		0		0		0		0	
			Total	62	(75.6)	16	(19.5)	2	(2.4)	0		2	(2.4)	20	(24.4)	2	(2.4)	82	(100.0)
	Pool 3	264	Grade 0	186	(70.5)	40	(15.2)	2	(0.8)	0		4	(1.5)	46	(17.4)	4	(1.5)	232	(87.9)
			Grade 1	4	(1.5)	13	(4.9)	5	(1.9)	3	(1.1)	2	(0.8)	23	(8.7)	5	(1.9)	27	(10.2)
			Grade 2	0		1	(0.4)	0		1	(0.4)	0		2	(0.8)	1	(0.4)	2	(0.8)
			Grade 3	0		1	(0.4)	0		1	(0.4)	0		2	(0.8)	1	(0.4)	2	(0.8)
			Grade 4	0		0		0		0		1	(0.4)	1	(0.4)	1	(0.4)	1	(0.4)
			Not Reported	0		0		0		0		0		0		0		0	
			Total	190	(72.0)	55	(20.8)	7	(2.7)	5	(1.9)	7	(2.7)	74	(28.0)	12	(4.5)	264	(100.0)
Hyperkalemia	Pool 1	183	Grade 0	142	(77.6)	31	(16.9)	0		1	(0.5)	0		32	(17.5)	1	(0.5)	174	(95.1)
			Grade 1	1	(0.5)	7	(3.8)	1	(0.5)	0		0		8	(4.4)	0		9	(4.9)

Table 98. Shift Summary Results of Labs by Maximum CTCAE Grade (Chemistries) (All Participants as Treated)

			Maximum CTCAE Grade															
			Grade 0		Grade 1		Grade 2		Grade 3		Grade 4		Grades 1-4		Grades 3-4		Total	
Parameter	Group	N Baseline Grade	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
		Grade 2	0		0		0		0		0		0		0		0	
		Grade 3	0		0		0		0		0		0		0		0	
		Grade 4	0		0		0		0		0		0		0		0	
		Not Reported	0		0		0		0		0		0		0		0	
		Total	143	(78.1)	38	(20.8)	1	(0.5)	1	(0.5)	0		40	(21.9)	1	(0.5)	183	(100.0)
	Pool 2	82 Grade 0	71	(86.6)	8	(9.8)	2	(2.4)	1	(1.2)	0		11	(13.4)	1	(1.2)	82	(100.0)
		Grade 1	0		0		0		0		0		0		0		0	
		Grade 2	0		0		0		0		0		0		0		0	
		Grade 3	0		0		0		0		0		0		0		0	
		Grade 4	0		0		0		0		0		0		0		0	
		Not Reported	0		0		0		0		0		0		0		0	
		Total	71	(86.6)	8	(9.8)	2	(2.4)	1	(1.2)	0		11	(13.4)	1	(1.2)	82	(100.0)
	Pool 3	265 Grade 0	213	(80.4)	39	(14.7)	2	(0.8)	2	(0.8)	0		43	(16.2)	2	(0.8)	256	(96.6)
		Grade 1	1	(0.4)	7	(2.6)	1	(0.4)	0		0		8	(3.0)	0		9	(3.4)
		Grade 2	0		0		0		0		0		0		0		0	
		Grade 3	0		0		0		0		0		0		0		0	
		Grade 4	0		0		0		0		0		0		0		0	
		Not Reported	0		0		0		0		0		0		0		0	
		Total	214	(80.8)	46	(17.4)	3	(1.1)	2	(0.8)	0		51	(19.2)	2	(0.8)	265	(100.0)

Table 98. Shift Summary Results of Labs by Maximum CTCAE Grade (Chemistries) (All Participants as Treated)

			Maximum CTCAE Grade															
			Grade 0		Grade 1		Grade 2		Grade 3		Grade 4		Grades 1-4		Grades 3-4		Total	
Parameter	Group	N Baseline Grade	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Hypermagnesemia	Pool 2	45 Grade 0	35	(77.8)	8	(17.8)	NA		1	(2.2)	0		9	(20.0)	1	(2.2)	44	(97.8)
		Grade 1	0		1	(2.2)	NA		0		0		1	(2.2)	0		1	(2.2)
		Grade 2	NA		NA		NA		NA		NA		NA		NA		NA	
		Grade 3	0		0		NA		0		0		0		0		0	
		Grade 4	0		0		NA		0		0		0		0		0	
		Not Reported	0		0		NA		0		0		0		0		0	
		Total	35	(77.8)	9	(20.0)	NA		1	(2.2)	0		10	(22.2)	1	(2.2)	45	(100.0)
	Pool 3	45 Grade 0	35	(77.8)	8	(17.8)	NA		1	(2.2)	0		9	(20.0)	1	(2.2)	44	(97.8)
		Grade 1	0		1	(2.2)	NA		0		0		1	(2.2)	0		1	(2.2)
		Grade 2	NA		NA		NA		NA		NA		NA		NA		NA	
		Grade 3	0		0		NA		0		0		0		0		0	
		Grade 4	0		0		NA		0		0		0		0		0	
		Not Reported	0		0		NA		0		0		0		0		0	
		Total	35	(77.8)	9	(20.0)	NA		1	(2.2)	0		10	(22.2)	1	(2.2)	45	(100.0)
Hypernatremia	Pool 1	183 Grade 0	167	(91.3)	14	(7.7)	1	(0.5)	0		0		15	(8.2)	0		182	(99.5)
		Grade 1	1	(0.5)	0		0		0		0		0		0		1	(0.5)
		Grade 2	0		0		0		0		0		0		0		0	
		Grade 3	0		0		0		0		0		0		0		0	
		Grade 4	0		0		0		0		0		0		0		0	

Table 98. Shift Summary Results of Labs by Maximum CTCAE Grade (Chemistries) (All Participants as Treated)

				Maximum CTCAE Grade															
				Grade 0		Grade 1		Grade 2		Grade 3		Grade 4		Grades 1-4		Grades 3-4		Total	
Parameter	Group	N	Baseline Grade	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
			Not Reported	0		0		0		0		0		0		0		0	
			Total	168	(91.8)	14	(7.7)	1	(0.5)	0		0		15	(8.2)	0		183	(100.0)
	Pool 2	81	Grade 0	71	(87.7)	8	(9.9)	1	(1.2)	0		0		9	(11.1)	0		80	(98.8)
			Grade 1	0		1	(1.2)	0		0		0		1	(1.2)	0		1	(1.2)
			Grade 2	0		0		0		0		0		0		0		0	
			Grade 3	0		0		0		0		0		0		0		0	
			Grade 4	0		0		0		0		0		0		0		0	
			Not Reported	0		0		0		0		0		0		0		0	
			Total	71	(87.7)	9	(11.1)	1	(1.2)	0		0		10	(12.3)	0		81	(100.0)
	Pool 3	264	Grade 0	238	(90.2)	22	(8.3)	2	(0.8)	0		0		24	(9.1)	0		262	(99.2)
			Grade 1	1	(0.4)	1	(0.4)	0		0		0		1	(0.4)	0		2	(0.8)
			Grade 2	0		0		0		0		0		0		0		0	
			Grade 3	0		0		0		0		0		0		0		0	
			Grade 4	0		0		0		0		0		0		0		0	
			Not Reported	0		0		0		0		0		0		0		0	
			Total	239	(90.5)	23	(8.7)	2	(0.8)	0		0		25	(9.5)	0		264	(100.0)
Hypoalbuminemia	Pool 1	183	Grade 0	38	(20.8)	28	(15.3)	32	(17.5)	2	(1.1)	NA		62	(33.9)	2	(1.1)	100	(54.6)
			Grade 1	0		26	(14.2)	31	(16.9)	3	(1.6)	NA		60	(32.8)	3	(1.6)	60	(32.8)
			Grade 2	1	(0.5)	2	(1.1)	15	(8.2)	5	(2.7)	NA		22	(12.0)	5	(2.7)	23	(12.6)

Table 98. Shift Summary Results of Labs by Maximum CTCAE Grade (Chemistries) (All Participants as Treated)

				Maximum CTCAE Grade															
				Grade 0		Grade 1		Grade 2		Grade 3		Grade 4		Grades 1-4		Grades 3-4		Total	
Parameter	Group	N	Baseline Grade	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
			Grade 3	0		0		0		0		NA		0		0		0	
			Grade 4	NA		NA		NA		NA		NA		NA		NA		NA	
			Not Reported	0		0		0		0		NA		0		0		0	
			Total	39	(21.3)	56	(30.6)	78	(42.6)	10	(5.5)	NA		144	(78.7)	10	(5.5)	183	(100.0)
	Pool 2	82	Grade 0	15	(18.3)	19	(23.2)	10	(12.2)	1	(1.2)	NA		30	(36.6)	1	(1.2)	45	(54.9)
			Grade 1	1	(1.2)	9	(11.0)	17	(20.7)	0		NA		26	(31.7)	0		27	(32.9)
			Grade 2	0		1	(1.2)	3	(3.7)	5	(6.1)	NA		9	(11.0)	5	(6.1)	9	(11.0)
			Grade 3	0		0		0		1	(1.2)	NA		1	(1.2)	1	(1.2)	1	(1.2)
			Grade 4	NA		NA		NA		NA		NA		NA		NA		NA	
			Not Reported	0		0		0		0		NA		0		0		0	
			Total	16	(19.5)	29	(35.4)	30	(36.6)	7	(8.5)	NA		66	(80.5)	7	(8.5)	82	(100.0)
	Pool 3	265	Grade 0	53	(20.0)	47	(17.7)	42	(15.8)	3	(1.1)	NA		92	(34.7)	3	(1.1)	145	(54.7)
			Grade 1	1	(0.4)	35	(13.2)	48	(18.1)	3	(1.1)	NA		86	(32.5)	3	(1.1)	87	(32.8)
			Grade 2	1	(0.4)	3	(1.1)	18	(6.8)	10	(3.8)	NA		31	(11.7)	10	(3.8)	32	(12.1)
			Grade 3	0		0		0		1	(0.4)	NA		1	(0.4)	1	(0.4)	1	(0.4)
			Grade 4	NA		NA		NA		NA		NA		NA		NA		NA	
			Not Reported	0		0		0		0		NA		0		0		0	
			Total	55	(20.8)	85	(32.1)	108	(40.8)	17	(6.4)	NA		210	(79.2)	17	(6.4)	265	(100.0)
Hypocalcemia	Pool 1	182	Grade 0	130	(71.4)	41	(22.5)	4	(2.2)	0		0		45	(24.7)	0		175	(96.2)

Table 98. Shift Summary Results of Labs by Maximum CTCAE Grade (Chemistries) (All Participants as Treated)

			Maximum CTCAE Grade													
			Grade 0		Grade 1		Grade 2		Grade 3		Grade 4		Grades 1-4		Grades 3-4		Total	
Parameter	Group	N Baseline Grade	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
		Grade 1	0		4	(2.2)	2	(1.1)	0		0		6	(3.3)	0		6	(3.3)
		Grade 2	1	(0.5)	0		0		0		0		0		0		1	(0.5)
		Grade 3	0		0		0		0		0		0		0		0	
		Grade 4	0		0		0		0		0		0		0		0	
		Not Reported	0		0		0		0		0		0		0		0	
		Total	131	(72.0)	45	(24.7)	6	(3.3)	0		0		51	(28.0)	0		182	(100.0)
	Pool 2	82 Grade 0	57	(69.5)	22	(26.8)	3	(3.7)	0		0		25	(30.5)	0		82	(100.0)
		Grade 1	0		0		0		0		0		0		0		0	
		Grade 2	0		0		0		0		0		0		0		0	
		Grade 3	0		0		0		0		0		0		0		0	
		Grade 4	0		0		0		0		0		0		0		0	
		Not Reported	0		0		0		0		0		0		0		0	
		Total	57	(69.5)	22	(26.8)	3	(3.7)	0		0		25	(30.5)	0		82	(100.0)
	Pool 3	264 Grade 0	187	(70.8)	63	(23.9)	7	(2.7)	0		0		70	(26.5)	0		257	(97.3)
		Grade 1	0		4	(1.5)	2	(0.8)	0		0		6	(2.3)	0		6	(2.3)
		Grade 2	1	(0.4)	0		0		0		0		0		0		1	(0.4)
		Grade 3	0		0		0		0		0		0		0		0	
		Grade 4	0		0		0		0		0		0		0		0	
		Not Reported	0		0		0		0		0		0		0		0	

Table 98. Shift Summary Results of Labs by Maximum CTCAE Grade (Chemistries) (All Participants as Treated)

				Maximum CTCAE Grade															
				Grade 0		Grade 1		Grade 2		Grade 3		Grade 4		Grades 1-4		Grades 3-4		Total	
Parameter	Group	N	Baseline Grade	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
			Total	188	(71.2)	67	(25.4)	9	(3.4)	0		0		76	(28.8)	0		264	(100.0)
Hypoglycemia	Pool 1	181	Grade 0	161	(89.0)	11	(6.1)	1	(0.6)	1	(0.6)	0		13	(7.2)	1	(0.6)	174	(96.1)
			Grade 1	3	(1.7)	2	(1.1)	0		0		0		2	(1.1)	0		5	(2.8)
			Grade 2	0		0		0		0		0		0		0		0	
			Grade 3	0		0		0		0		0		0		0		0	
			Grade 4	0		0		0		0		0		0		0		0	
			Not Reported	2	(1.1)	0		0		0		0		0		0		2	(1.1)
			Total	166	(91.7)	13	(7.2)	1	(0.6)	1	(0.6)	0		15	(8.3)	1	(0.6)	181	(100.0)
	Pool 2	82	Grade 0	68	(82.9)	10	(12.2)	2	(2.4)	0		0		12	(14.6)	0		80	(97.6)
			Grade 1	1	(1.2)	0		0		0		0		0		0		1	(1.2)
			Grade 2	0		0		0		0		0		0		0		0	
			Grade 3	0		0		0		0		0		0		0		0	
			Grade 4	0		0		0		0		0		0		0		0	
			Not Reported	1	(1.2)	0		0		0		0		0		0		1	(1.2)
			Total	70	(85.4)	10	(12.2)	2	(2.4)	0		0		12	(14.6)	0		82	(100.0)
	Pool 3	263	Grade 0	229	(87.1)	21	(8.0)	3	(1.1)	1	(0.4)	0		25	(9.5)	1	(0.4)	254	(96.6)
			Grade 1	4	(1.5)	2	(0.8)	0		0		0		2	(0.8)	0		6	(2.3)
			Grade 2	0		0		0		0		0		0		0		0	
			Grade 3	0		0		0		0		0		0		0		0	

Table 98. Shift Summary Results of Labs by Maximum CTCAE Grade (Chemistries) (All Participants as Treated)

				Maximum CTCAE Grade															
				Grade 0		Grade 1		Grade 2		Grade 3		Grade 4		Grades 1-4		Grades 3-4		Total	
Parameter	Group	N	Baseline Grade	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
			Grade 4	0		0		0		0		0		0		0		0	
			Not Reported	3	(1.1)	0		0		0		0		0		0		3	(1.1)
			Total	236	(89.7)	23	(8.7)	3	(1.1)	1	(0.4)	0		27	(10.3)	1	(0.4)	263	(100.0)
Hypokalemia	Pool 1	183	Grade 0	103	(56.3)	NA		51	(27.9)	9	(4.9)	3	(1.6)	63	(34.4)	12	(6.6)	166	(90.7)
			Grade 1	NA		NA		NA		NA		NA		NA		NA		NA	
			Grade 2	4	(2.2)	NA		8	(4.4)	3	(1.6)	0		11	(6.0)	3	(1.6)	15	(8.2)
			Grade 3	0		NA		0		1	(0.5)	0		1	(0.5)	1	(0.5)	1	(0.5)
			Grade 4	0		NA		0		0		0		0		0		0	
			Not Reported	0		NA		1	(0.5)	0		0		1	(0.5)	0		1	(0.5)
			Total	107	(58.5)	NA		60	(32.8)	13	(7.1)	3	(1.6)	76	(41.5)	16	(8.7)	183	(100.0)
	Pool 2	82	Grade 0	42	(51.2)	NA		25	(30.5)	7	(8.5)	0		32	(39.0)	7	(8.5)	74	(90.2)
			Grade 1	NA		NA		NA		NA		NA		NA		NA		NA	
			Grade 2	0		NA		5	(6.1)	3	(3.7)	0		8	(9.8)	3	(3.7)	8	(9.8)
			Grade 3	0		NA		0		0		0		0		0		0	
			Grade 4	0		NA		0		0		0		0		0		0	
			Not Reported	0		NA		0		0		0		0		0		0	
			Total	42	(51.2)	NA		30	(36.6)	10	(12.2)	0		40	(48.8)	10	(12.2)	82	(100.0)
	Pool 3	265	Grade 0	145	(54.7)	NA		76	(28.7)	16	(6.0)	3	(1.1)	95	(35.8)	19	(7.2)	240	(90.6)
			Grade 1	NA		NA		NA		NA		NA		NA		NA		NA	

Table 98. Shift Summary Results of Labs by Maximum CTCAE Grade (Chemistries) (All Participants as Treated)

				Maximum CTCAE Grade															
				Grade 0		Grade 1		Grade 2		Grade 3		Grade 4		Grades 1-4		Grades 3-4		Total	
Parameter	Group	N	Baseline Grade	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
			Grade 2	4	(1.5)	NA		13	(4.9)	6	(2.3)	0		19	(7.2)	6	(2.3)	23	(8.7)
			Grade 3	0		NA		0		1	(0.4)	0		1	(0.4)	1	(0.4)	1	(0.4)
			Grade 4	0		NA		0		0		0		0		0		0	
			Not Reported	0		NA		1	(0.4)	0		0		1	(0.4)	0		1	(0.4)
			Total	149	(56.2)	NA		90	(34.0)	23	(8.7)	3	(1.1)	116	(43.8)	26	(9.8)	265	(100.0)
Hypomagnesemia	Pool 2	44	Grade 0	17	(38.6)	17	(38.6)	0		0		0		17	(38.6)	0		34	(77.3)
			Grade 1	0		9	(20.5)	1	(2.3)	0		0		10	(22.7)	0		10	(22.7)
			Grade 2	0		0		0		0		0		0		0		0	
			Grade 3	0		0		0		0		0		0		0		0	
			Grade 4	0		0		0		0		0		0		0		0	
			Not Reported	0		0		0		0		0		0		0		0	
			Total	17	(38.6)	26	(59.1)	1	(2.3)	0		0		27	(61.4)	0		44	(100.0)
	Pool 3	44	Grade 0	17	(38.6)	17	(38.6)	0		0		0		17	(38.6)	0		34	(77.3)
			Grade 1	0		9	(20.5)	1	(2.3)	0		0		10	(22.7)	0		10	(22.7)
			Grade 2	0		0		0		0		0		0		0		0	
			Grade 3	0		0		0		0		0		0		0		0	
			Grade 4	0		0		0		0		0		0		0		0	
			Not Reported	0		0		0		0		0		0		0		0	
			Total	17	(38.6)	26	(59.1)	1	(2.3)	0		0		27	(61.4)	0		44	(100.0)

Table 98. Shift Summary Results of Labs by Maximum CTCAE Grade (Chemistries) (All Participants as Treated)

				Maximum CTCAE Grade															
				Grade 0		Grade 1		Grade 2		Grade 3		Grade 4		Grades 1-4		Grades 3-4		Total	
Parameter	Group	N	Baseline Grade	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Hyponatremia	Pool 1	183	Grade 0	85	(46.4)	59	(32.2)	NA		18	(9.8)	0		77	(42.1)	18	(9.8)	162	(88.5)
			Grade 1	2	(1.1)	13	(7.1)	NA		5	(2.7)	0		18	(9.8)	5	(2.7)	20	(10.9)
			Grade 2	NA		NA		NA		NA		NA		NA		NA		NA	
			Grade 3	0		0		NA		1	(0.5)	0		1	(0.5)	1	(0.5)	1	(0.5)
			Grade 4	0		0		NA		0		0		0		0		0	
			Not Reported	0		0		NA		0		0		0		0		0	
			Total	87	(47.5)	72	(39.3)	NA		24	(13.1)	0		96	(52.5)	24	(13.1)	183	(100.0)
	Pool 2	82	Grade 0	40	(48.8)	30	(36.6)	NA		3	(3.7)	1	(1.2)	34	(41.5)	4	(4.9)	74	(90.2)
			Grade 1	0		5	(6.1)	NA		2	(2.4)	0		7	(8.5)	2	(2.4)	7	(8.5)
			Grade 2	NA		NA		NA		NA		NA		NA		NA		NA	
			Grade 3	0		1	(1.2)	NA		0		0		1	(1.2)	0		1	(1.2)
			Grade 4	0		0		NA		0		0		0		0		0	
			Not Reported	0		0		NA		0		0		0		0		0	
			Total	40	(48.8)	36	(43.9)	NA		5	(6.1)	1	(1.2)	42	(51.2)	6	(7.3)	82	(100.0)
	Pool 3	265	Grade 0	125	(47.2)	89	(33.6)	NA		21	(7.9)	1	(0.4)	111	(41.9)	22	(8.3)	236	(89.1)
			Grade 1	2	(0.8)	18	(6.8)	NA		7	(2.6)	0		25	(9.4)	7	(2.6)	27	(10.2)
			Grade 2	NA		NA		NA		NA		NA		NA		NA		NA	
			Grade 3	0		1	(0.4)	NA		1	(0.4)	0		2	(0.8)	1	(0.4)	2	(0.8)
			Grade 4	0		0		NA		0		0		0		0		0	

Table 98. Shift Summary Results of Labs by Maximum CTCAE Grade (Chemistries) (All Participants as Treated)

			Maximum CTCAE Grade															
			Grade 0		Grade 1		Grade 2		Grade 3		Grade 4		Grades 1-4		Grades 3-4		Total	
Parameter	Group	N Baseline Grade	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
		Not Reported	0		0		NA		0		0		0		0		0	
		Total	127	(47.9)	108	(40.8)	NA		29	(10.9)	1	(0.4)	138	(52.1)	30	(11.3)	265	(100.0)

Baseline is defined as the latest non-missing value on or prior to the date of the first dose of study intervention.

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)].

CTCAE v5 applied.

NA = Not Defined in Pfizer CTCAE v5 Metadata

Grade 0: Non-missing lab value that falls outside the grading range for the corresponding lab parameter.

N = the number of participants who had at least one on-treatment assessment for the corresponding lab parameter.

n = the number of participants whose lab results met the CTCAE grade criteria.

Chronic kidney disease presents the creatinine clearance(CrCl) estimated by the Cockcroft-Gault formula.

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

PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adlb Table Generation: 03NOV2022 (20:17)

Output File: ./SCS/SCS/adlb_s516

Table 14.3.4.1.2 PF-06863135 is for Pfizer internal use.

＜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で，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（詳細は以下に示す）。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での Grade 変化の要約を M5.3.5.3 項目本人解析図表 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，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 のアラニンアミノトランスフェラーゼ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，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 のアルカリホスファターゼ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が，治験参加者の 50.0%（Grade 3 または Grade 4 への悪化：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 のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が治験参加者の 3.6%に認められ，Grade 4 のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ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）

- 慢性腎臓病のベースライン時からの悪化が，治験参加者の 33.3%（Grade 3 または Grade 4 への悪化：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 の慢性腎臓病が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が，治験参加者の 32.1%（Grade 3 または Grade 4 への悪化：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 のクレアチニン増加が治験参加者の 3.6%に認められ，Grade 4 のクレアチニン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が，治験参加者の 46.4%（Grade 3 への悪化：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が，治験参加者の 46.4%（Grade 3 または Grade 4 への悪化：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が，治験参加者の 46.4%（Grade 3 または Grade 4 への悪化：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。

3.3. 肝機能検査

肝機能検査項目での主な異常（10%以上）は，ALT が 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 1：3 例（1.6%），Pool 2：4 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他の病因が認められ，1 例では病因は不明であるが投与を継続しても再発は認められなかった。これら症例について以下に簡潔に示す。

Pool 1 では，1 例に疾患進行と並んで ALT，AST およびビリルビンの上昇が認められ，1 例にエルラナタマブの初回投与後 CRS の発現中に ALT，AST およびビリルビンの上昇が認められた。1 例では，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）。この治験参加者は，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 例にアデノウイルス感染と並んでトランスアミナーゼおよびビリルビンの大幅な上昇が認められ，肝生検でアデノウイルス関連肝炎が認められた。2 例にエルラナタマブを初回投与後 CRS の発現中に AST およびビリルビンの上昇が認められた。1 例に 9～15 日目に試験の対象疾患による ALT，AST およびビリルビンの上昇が認められた（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評価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。

4. バイタルサイン，身体的所見および安全性に関連する他の観察項目

4.1. バイタルサインおよび身体的所見

バイタルサインは，臨床試験全体の様々な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ている。バイタルサインの異常に関連する有害事象を以下に示す（M5.3.5.3 項 Safety Appendix Table 14.3.1.2.2）。

- 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。

4.2. 心電図

エルラナタマブの投与を受けた治験参加者に，臨床的に重要な QTcF の変化は認められなかった。

安全性併合集団の心電図データを，投与中の QTcF の最大測定値および QTcF のベースラインからの最大増加量を用いて分類した結果を，M5.3.5.3 項 Safety Appendix Table 14.3.6.2.1 に，また，投与中の心電図の変化の要約を M5.3.5.3 項 Safety Appendix Table 14.3.6.2.2 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。

- 治験参加者の多くは，投与中の QTcF の最大値が 450 msec 未満（76.4%）または 450 msec 以上 480 msec 以下（18.5%）であった。
- 8 例（3.1%）で投与中の QTcF の最大値が 500 msec を超えた。しかし，この 8 例うち，2 例はベースライン時に QTcF が 500 msec 超，1 例はベースライン時に QTcF が 480 msec 超 500 msec，4 例は合併症として心電図 QT 延長を有していた（M5.3.5.3 項 Safety Appendix Table 14.1.3.3，Table 14.3.6.2.2）。
- 10 例（3.9%）で QTcF のベースラインからの変化が 60 msec を超えた。
- 治験薬との因果関係を問わない有害事象として心電図 QT 延長が 4 例（1.5%）（Grade 1：2 例および Grade 3：2 例）に認められた（M5.3.5.3 項 Safety Appendix Table 14.3.1.2.2）。治験薬と関連のある有害事象として心電図 QT 延長（Grade 1）が 1 例（0.4%）に認められた（M5.3.5.3 項 Safety Appendix Table 14.3.1.3.2）。

C1071001 試験，C1071002 試験，C1071003 試験および C1071009 試験で観察された血清中濃度の範囲で，非結合型および総エルラナタマブの濃度は心拍数で補正した QT 間隔に臨床的に重要な影響を及ぼさなかった（M2.7.2.3.4.2.5 項）。

5. 特別な患者集団および状況下における安全性

5.1. 内因性要因

内因性要因［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］に対する部分集団解析の結果の要約を Table 99 に示す。これらの部分集団解析の結果の詳細を以下の項に示す。

部分集団解析の結果からは，各部分集団における安全性解析集団全体でのエルラナタマブの安全性プロファイルは同様であり，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 99. 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=43) 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=160), 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). • 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.

5.1.1. 年齢

65 歳以上の治験参加者（155 例）と 65 歳未満の治験参加者（110 例）との間のエルラナタマブの安全性に臨床的に重要な差はなかった。

- Grade を問わない有害事象，Grade 3 または Grade 4 の有害事象，重篤な有害事象および治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は 65 歳以上と 65 歳未満の治験参加者間で同様であった（M5.3.5.3 項 ISS Table 59，Table 60）。

- SOC 別の有害事象，主な Grade を問わない有害事象，Grade 3 または Grade 4 の有害事象および重篤な有害事象の発現割合は，いずれの部分集団においても全体集団での発現割合と同様であった。以下に示す年齢が低い部分集団と比較して高齢の部分集団で発現割合がわずかに高かった事象を除き，いずれの有害事象も年齢が低い部分集団と比較して高齢の部分集団で明らかに発現割合が高いことを示唆する傾向は認められなかった（M5.3.5.3 項 Safety Appendix Table 14.3.1.2.3.1，Table 14.3.1.2.4.1，Table 14.3.2.2.2.1）。

    - ICANS の発現割合は，65 歳以上の治験参加者（8.4%）が 65 歳未満の治験参加者（2.7%）よりも高かったが，その差は推奨用法・用量を受けた治験参加者（Pool 1）では小さかった（Pool 1 の 65 歳以上の治験参加者での発現割合：3.5%，65 歳未満の治験参加者での発現割合：2.9%）。

    - 末梢性ニューロパチーの可能性がある有害事象が 65 歳以上の治験参加者の 23.2%に発現したのに対し，65 歳未満の治験参加者では 15.5%であった。

    - 転倒が 65 歳以上の治験参加者の 18.1%に発現したのに対し，65 歳未満の治験参加者では 4.5%であった。

    - 錯乱状態が 65 歳以上の治験参加者の 8.4%に発現したのに対し，65 歳未満の治験参加者では 1.8%であった。

    - Grade 3 または Grade 4 の高血圧が 65 歳以上の治験参加者の 9.0%に発現したのに対し，65 歳未満の治験参加者では 1.8%であった。

    - 重篤な有害事象として報告された急性腎障害および低酸素症が 65 歳以上の治験参加者でそれぞれ 3.9%および 3.2%に発現したのに対し，65 歳未満の治験参加者ではいずれも 0.9%であった。

75 歳以上の治験参加者（43 例）と 75 歳未満の治験参加者（222 例）との間のエルラナタマブの安全性に臨床的に重要な差はなかった。

- Grade を問わない有害事象，Grade 3 または Grade 4 の有害事象および重篤な有害事象の発現割合は 75 歳以上と 75 歳未満の治験参加者間で同様であったが，治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は 75 歳以上の治験参加者が 75 歳未満の治験参加者よりも高かった（それぞれ 23.3%および 14.0%）（M5.3.5.3 項 ISS Table 61，Table 62）。

- SOC 別の有害事象，主な Grade を問わない有害事象，Grade 3 または Grade 4 の有害事象および重篤な有害事象の発現割合は，いずれの部分集団においても全体集団での発現割合と同

様であった。以下に示す年齢が低い部分集団と比較して高齢の部分集団で発現割合がわずかに高かった事象を除き，いずれの有害事象も年齢が低い部分集団と比較して高齢の部分集団で明らかに発現割合が高いことを示唆する傾向は認められなかった（M5.3.5.3 項 Safety Appendix Table 14.3.1.2.3.2，Table 14.3.1.2.4.2，Table 14.3.2.2.2.2）。

- 疲労が 75 歳以上の治験参加者の 41.9%に発現したのに対し，75 歳未満の治験参加者では 29.3%であった。
- Grade を問わない高血圧および Grade 3 または Grade 4 の高血圧が 75 歳以上の治験参加者のそれぞれ 16.3%および 11.6%に発現したのに対し，75 歳未満の治験参加者ではそれぞれ 5.4%および 5.0%であった。

母集団薬物動態（PK）解析では，年齢はエルラナタマブへの曝露に臨床的に重要な影響を与えないことが示された（M2.7.2.3.3 項参照）。

5.1.2. 性別

男性治験参加者（136 例）と女性治験参加者（129 例）との間のエルラナタマブの安全性に臨床的に重要な差はなかった。

- Grade を問わない有害事象，Grade 3 または Grade 4 の有害事象，重篤な有害事象および治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は男性治験参加者と女性治験参加者で同様であった（M5.3.5.3 項 ISS Table 63，Table 64）。
- SOC 別の有害事象，主な Grade を問わない有害事象，Grade 3 または Grade 4 の有害事象および重篤な有害事象の発現割合は，いずれの部分集団においても全体集団での発現割合と同様であった。以下に示す有害事象で発現割合がわずかに異なったことを除き，ほとんどの有害事象は男性治験参加者と女性治験参加者で発現割合が同様であった（M5.3.5.3 項 Safety Appendix Table 14.3.1.2.3.3，Table 14.3.1.2.4.3，Table 14.3.2.2.2.3）。
  - ICANS の発現割合は，女性治験参加者（8.5%）が男性治験参加者（3.7%）よりも高かったが，その差は推奨用法・用量を受けた治験参加者（Pool 1）では小さかった（Pool 1 の女性治験参加者での発現割合：4.5%，男性治験参加者での発現割合：2.1%）。
  - 悪心および嘔吐が男性治験参加者のそれぞれ 18.4%および 10.3%に発現したのに対し，女性治験参加者ではそれぞれ 28.7%および 21.7%であった。
  - COVID-19 肺炎が男性治験参加者の 5.1%に発現したのに対し，女性治験参加者では 13.2%であった。

母集団 PK 解析では，性別はエルラナタマブへの曝露に臨床的に重要な影響を与えないことが示された（M2.7.2.3.2.7.3 項参照）。

5.1.3. 体重

体重 72 kg 以上の治験参加者（124 例）と比較して，体重 72 kg 未満の治験参加者（141 例）でのエルラナタマブの安全性に臨床的に重要な差はなかった。

- Grade を問わない有害事象，Grade 3 または Grade 4 の有害事象，重篤な有害事象および治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は体重 72 kg 未満の治験参加者と体重 72 kg 以上の治験参加者間で同様であった（M5.3.5.3 項 ISS Table 65，Table 66）。

- SOC 別の有害事象，主な Grade を問わない有害事象，Grade 3 または Grade 4 の有害事象および重篤な有害事象の発現割合は，いずれの部分集団においても全体集団での発現割合と同様であった（M5.3.5.3 項 Safety Appendix Table 14.3.1.2.3.10，Table 14.3.1.2.4.10，Table 14.3.2.2.2.10）。

母集団 PK 解析では，体重はエルラナタマブへの曝露に臨床的に重要な影響を与えないことが示された。体重はエルラナタマブの PK に影響を与えないため，薬物への曝露の個体間変動を減少させることが期待されることから，固定用量による投与が支持される（M2.7.2.3.3 項参照）。

5.1.4. 人種

治験参加者の多くが白人（156 例）であったが，黒人の治験参加者（19 例）と比較して，エルラナタマブの安全性に臨床的に重要な差はなかった。ただし，重篤な有害事象の発現割合が黒人で低かった。

- Grade を問わない有害事象，Grade 3 または Grade 4 の有害事象および治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は白人の治験参加者と黒人の治験参加者間で同様であったが，重篤な有害事象の発現割合は白人の治験参加者（68.6%）の方が黒人の治験参加者（52.6%）より高かった（M5.3.5.3 項 ISS Table 67，Table 68）。

- SOC 別の有害事象，主な Grade を問わない有害事象，Grade 3 または Grade 4 の有害事象および重篤な有害事象の発現割合は，黒人の治験参加者の方が白人の治験参加者よりおおむね低かった。以下に黒人の治験参加者でより発現割合が高かった事象を示す（M5.3.5.3 項 Safety Appendix Update Table 14.3.1.2.3.4，Table 14.3.1.2.4.4，Table 14.3.2.2.2.4）。

    - SOC の皮膚および皮下組織障害に含まれる有害事象の発現割合が白人の治験参加者では 47.4%であったのに対し，黒人の治験参加者での発現割合は 68.4%であった。この差は，主に黒人の治験参加者での皮膚乾燥およびそう痒症の発現割合（それぞれ 57.9%および 26.3%）が白人の治験参加者（それぞれ 17.9%および 10.3%）より高かったためであった。

    - アラニンアミノトランスフェラーゼ増加およびアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加の発現割合が白人の治験参加者ではそれぞれ 15.4%および 14.7%であったのに対し，黒人の治験参加者での発現割合はそれぞれ 26.3%および 31.6%であったが，黒人の治験参加者で SOC の肝胆道系障害に含まれる有害事象の増加は認められなかった。

治験参加者の多くが白人（156 例）であったが，アジア人の治験参加者（44 例）と比較してエルラナタマブの安全性に臨床的に重要な差はなかった（M5.3.5.3 項 ISS Table 67，Table 69）。

- Grade を問わない有害事象，重篤な有害事象および治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は白人の治験参加者とアジア人の治験参加者で同様であったが，Grade 3 または Grade 4 の有害事象および治験薬の減量に至った有害事象の発現割合は，アジア人の治験参

加者（それぞれ 86.4%および 43.2%）の方が白人の治験参加者（それぞれ 71.2%および 20.5%）より高かった。

- SOC 別の有害事象，主な Grade を問わない有害事象，Grade 3 または Grade 4 の有害事象および重篤な有害事象の発現割合は，白人の治験参加者とアジア人の治験参加者でおおむね同様であった。以下に白人の治験参加者とアジア人の治験参加者で差が認められた事象を示す（M5.3.5.3 項 Safety Appendix Update Table 14.3.1.2.3.4，Table 14.3.1.2.4.4，Table 14.3.2.2.2.4）。
    - 末梢性ニューロパチーの可能性がある有害事象の発現割合がアジア人の治験参加者では 6.8%であったのに対し，白人の治験参加者での発現割合は 22.4%であった。
    - Grade 3 または Grade 4 の好中球減少症および白血球減少症の発現割合がアジア人の治験参加者ではそれぞれ 70.5%および 25.0%であったのに対し，白人の治験参加者での発現割合はそれぞれ 46.8%および 10.9%であった。

母集団 PK 解析では，人種はエルラナタマブへの曝露に臨床的に重要な影響を与えないことが示された（M2.7.2.3.2.7.1 項参照）。

5.1.5. ベースライン時の肝機能

肝機能障害を有する治験参加者（41 例）でのエルラナタマブの安全性に臨床的に重要な差はなかった。

- Grade を問わない有害事象，Grade 3 または Grade 4 の有害事象，重篤な有害事象および治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は，肝機能が正常な治験参加者と肝機能障害を有する治験参加者で同様であったが，Grade 5 の有害事象の発現割合は肝機能障害を有する治験参加者（29.3%）の方が肝機能が正常な治験参加者（17.0%）より高かった（M5.3.5.3 項 ISS Table 70，Table 71）。
    - Grade 5 の有害事象が発現した肝機能障害を有する 12 例（29.3%）のうち，7 例（17.1%）は疾患進行による死亡，もしくは試験の対象疾患に起因する有害事象が認められた。疾患進行と関連のない Grade 5 の有害事象が 5 例（12.2%）に発現し，COVID-19，COVID-19 肺炎，死亡（原因不明），敗血症性ショックおよび転倒が各 1 例に発現した。ベースライン時の肝機能別の Grade 5 の有害事象を発現した治験参加者の一覧については，M5.3.5.3 項 Safety Appendix Table 16.2.7.1.1 に示す。
- SOC 別の有害事象，主な Grade を問わない有害事象，Grade 3 または Grade 4 の有害事象および重篤な有害事象の発現割合は，肝機能障害を有する治験参加者と肝機能が正常な治験参加者で同様であったが，以下に示す事象では肝機能障害を有する治験参加者の発現割合がわずかに高かった。これらのほとんどは，肝機能障害で予想されるものであった（M5.3.5.3 項 Safety Appendix Table 14.3.1.2.3.6，Table 14.3.1.2.4.6，Table 14.3.2.2.2.6）。
    - ICANS の発現割合は，肝機能障害を有する治験参加者（14.6%）の方が肝機能が正常な治験参加者（4.5%）よりも高かったが，その差は推奨用法・用量を受けた治験

参加者（Pool 1）では小さかった（Pool 1 の肝機能障害を有する治験参加者での発現割合：6.5%，肝機能が正常な治験参加者での発現割合：2.6%）。

- 意識レベルの低下の発現割合も，肝機能障害を有する治験参加者（9.8%）の方が肝機能が正常な治験参加者（0.9%）よりも高かった。

- アラニンアミノトランスフェラーゼ増加およびアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加の発現割合は，肝機能障害を有する治験参加者［それぞれ 19.5%（Grade 3 または Grade 4：9.8%）および 19.5%（Grade 3 または Grade 4：7.3%）］の方が，肝機能が正常な治験参加者［それぞれ 12.5%（Grade 3 または Grade 4：4.9%）および 13.4%（Grade 3 または Grade 4：3.6%）］よりも高かった。また，血中ビリルビン増加の発現割合も肝機能障害を有する治験参加者（9.8%）の方が，肝機能が正常な治験参加者（2.2%）よりも高かった。

母集団 PK 解析の結果では，軽度の肝機能障害（総ビリルビンが ULN 以下で AST が ULN を上回る，または総ビリルビンが ULN の 1～1.5 倍である，45 例）は，正常な肝機能と比較して，エルラナタマブへの曝露に関して統計的に有意な共変量ではないことが示された。軽度の肝機能障害では，用量調節は不要である。中等度および重度の肝機能障害を有する治験参加者から得られたデータは限定的である（M2.7.2.3.2.7.6 項参照）。

5.1.6. ベースライン時の腎機能

CrCl が 60 mL/min 超の治験参加者（177 例）と比較して，CrCl が 60 mL/min 以下の治験参加者（88 例）でのエルラナタマブの安全性に臨床的に重要な差はなかった。

- Grade を問わない有害事象，Grade 3 または Grade 4 の有害事象，重篤な有害事象および治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は，腎機能が正常な治験参加者と腎機能障害を有する治験参加者で同様であった（M5.3.5.3 項 ISS Table 72，Table 73）。

- SOC 別の有害事象，主な Grade を問わない有害事象，Grade 3 または Grade 4 の有害事象および重篤な有害事象の発現割合は，腎機能障害を有する治験参加者と腎機能が正常な治験参加者で同様であったが，以下に示す事象では腎機能障害を有する治験参加者の発現割合がわずかに高かった。これらのほとんどは，腎機能障害で予想されるものであった（M5.3.5.3 項 Safety Appendix Table 14.3.1.2.3.7，Table 14.3.1.2.4.7，Table 14.3.2.2.2.7）。

    - ICANS の発現割合は，腎機能障害を有する治験参加者（11.4%）の方が腎機能が正常な治験参加者（3.4%）よりも高かったが，その差は推奨用法・用量を受けた治験参加者（Pool 1）では小さかった（Pool 1 の腎機能障害を有する治験参加者での発現割合：4.7%，腎機能が正常な治験参加者での発現割合：2.5%）。

    - 貧血および Grade 3 または Grade 4 の貧血の発現割合が腎機能障害を有する治験参加者でそれぞれ 65.9%および 53.4%であったのに対し，腎機能が正常な治験参加者での発現割合はそれぞれ 46.3%および 35.0%であった。

- 急性腎障害および Grade 3 または Grade 4 の急性腎障害の発現割合が腎機能障害を有する治験参加者でそれぞれ 11.4%および 5.7%であったのに対し，腎機能が正常な治験参加者での発現割合はそれぞれ 4.0%および 1.7%であった。

- 高血圧および Grade 3 または Grade 4 の高血圧の発現割合が腎機能障害を有する治験参加者でそれぞれ 11.4%および 9.1%であったのに対し，腎機能が正常な治験参加者での発現割合はそれぞれ 5.1%および 4.5%であった。

母集団 PK 解析の結果では，軽度［推算糸球体ろ過量（eGFR）が 60～89 mL/min，123 例］または中等度（eGFR が 30～59 mL/min，70 例）の腎機能障害は，正常な腎機能（eGFR が 90 mL/min 以上，128 例）と比較して，エルラナタマブへの曝露に関して統計的に有意な共変量ではないことが示された。軽度または中等度の腎機能障害では，用量調節は不要である。少数の治験参加者（3 例）に基づく検討では，重度の腎機能障害を有する治験参加者でエルラナタマブのクリアランスが低下する傾向は認められなかった。これらの結果は，軽度，中等度および重度の腎機能障害を有する治験参加者において，非結合型または総エルラナタマブの PK に臨床的に重要な差はないことを示している。末期腎不全の影響は検討していない（M2.7.2.3.2.7.7 項参照）。

5.2. 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 100 に示す。これらの部分集団解析の結果の詳細を以下の項に示す。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 100. 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 (n=239).

5.2.1. 地理的地域

欧州の治験参加者（75 例）と比較して，北米の治験参加者（146 例）でのエルラナタマブの安全性に臨床的に重要な差はなかったが，欧州では投与期間の中央値が短いため北米と比較して多くの有害事象の発現割合が低かった。

- Grade を問わない有害事象，Grade 3 または Grade 4 の有害事象および重篤な有害事象の発現割合は，北米の治験参加者と欧州の治験参加者で同様であったが，Grade 5 の有害事象および治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は欧州の治験参加者（それぞれ 25.3%および 24.0%）の方が北米の治験参加者（それぞれ 15.8%および 13.0%）より高かった（M5.3.5.3 項 ISS Table 75，Table 76）。
    - 欧州において死亡および治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合が高かったことの一因は，投与期間の中央値が欧州（2.1 ヵ月）で，北米（5.0 ヵ月）およびアジア（5.1 ヵ月）と比較して短かったことであった（M5.3.5.3 項 Safety Appendix Table 14.4.1.2.1）。
- 北米の治験参加者で欧州の治験参加者より発現割合が 20%以上高かった SOC は，臨床検査（それぞれ 67.1%および 42.7%），代謝および栄養障害（それぞれ 73.3%および 44.0%），筋骨格系および結合組織障害（それぞれ 60.3%および 37.3%），神経系障害（それぞれ 63.7%および 37.3%），精神障害（それぞれ 32.9%および 14.7%），呼吸器，胸郭および縦隔障害（それぞれ 61.0%および 30.7%）ならびに皮膚および皮下組織障害（それぞれ 57.5%および 21.3%）であった（M5.3.5.3 項 Safety Appendix Table 14.3.1.2.3.8，Table 14.3.1.2.4.8，Table 14.3.2.2.2.8）。これらの SOC における有害事象の発現割合は高かったが，PT の全体的な傾向はエルラナタマブの安全性プロファイルと一致していた。

北米の治験参加者（146 例）の試験に占める割合が高かったが，アジアの治験参加者（35 例）と比較してエルラナタマブの安全性に臨床的に重要な差はなかった。

- Grade を問わない有害事象，Grade 3 または Grade 4 の有害事象，重篤な有害事象および治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は北米の治験参加者とアジアの治験参加者で同様であったが，治験薬の減量に至った有害事象の発現割合はアジアの治験参加者（51.4%）の方が北米の治験参加者（22.6%）より高かった（M5.3.5.3 項 ISS Table 75，Table 77）。
- 北米の治験参加者でアジアの治験参加者より発現割合が 20%以上高かった SOC は，胃腸障害（それぞれ 74.7%および 54.3%），臨床検査（それぞれ 67.1%および 28.6%），筋骨格系および結合組織障害（それぞれ 60.3%および 31.4%），神経系障害（それぞれ 63.7%および 34.3%），呼吸器，胸郭および縦隔障害（それぞれ 61.0%および 20.0%）および血管障害（それぞれ 24.0%および 2.93%）であった。これらの SOC における有害事象の発現割合は高かったが，PT の全体的な傾向は地域間でおおむね同様であった。以下に北米の治験参加者とアジアの治験参加者で差が認められた事象を示す（M5.3.5.3 項 Safety Appendix Table 14.3.1.2.3.8，Table 14.3.1.2.4.8，Table 14.3.2.2.2.8）。

- 好中球減少症および Grade 3 または Grade 4 の好中球減少症の発現割合がアジアの治験参加者でいずれも 74.3%であったのに対し，北米の治験参加者での発現割合はそれぞれ 53.4%および 50.7%であった。

- 末梢性ニューロパチーの可能性がある有害事象の発現割合は，北米の治験参加者（20.5%）の方がアジアの治験参加者（8.6%）より高かった。

- ICANS の発現割合が推奨用法・用量を受けた北米の治験参加者（Pool 1）の 3.3%および北米の治験参加者全体（Pool 3）で 8.9%であったのに対し，アジアの治験参加者では ICANS の発現は認められなかった。

地域別のその他の有害事象の概要については，M5.3.5.3 項 ISS Table 78 に示す。

5.2.2. 製剤の含量

エルラナタマブの製剤中有効成分濃度が 10 mg/mL である製剤を投与した治験参加者は比較的少なかった（26 例）が，製剤中有効成分濃度が 40 mg/mL である製剤を投与した治験参加者（239 例）と比較して，エルラナタマブの安全性に臨床的に重要な差はなかった。

- Grade を問わない有害事象，Grade 3 または Grade 4 の有害事象，重篤な有害事象および治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は 2 つの集団間で同様であった（M5.3.5.3 項 ISS Table 79，Table 80）。

- SOC 別の有害事象，主な Grade を問わない有害事象，Grade 3 または Grade 4 の有害事象および重篤な有害事象の発現割合は，いずれの部分集団においても全体集団と同様であった（M5.3.5.3 項 Safety Appendix Table 14.3.1.2.3.9，Table 14.3.1.2.4.9，Table 14.3.2.2.2.9）。

エルラナタマブの製剤中有効成分濃度が 40 mg/mL である製剤は，エルラナタマブの臨床開発を通して使用した主な製剤であり，C1071001 試験パート 2A，C1071002 試験，C1071003 試験および C1071009 試験で使用した製剤であった。エルラナタマブの製剤中有効成分濃度が 10 mg/mL である製剤は，C1071001 試験パート 1 およびパート 1.1 でのみ使用した。母集団 PK 解析の結果では，エルラナタマブの製剤中有効成分濃度が 10 mg/mL および 40 mg/mL である製剤で非結合型または総エルラナタマブの PK に臨床的に重要な差は認められなかった（M2.7.2.3.2.8.3 項参照）。臨床開発中に使用したエルラナタマブ製剤に関するその他の情報は，M2.7.1 項に記載する。

5.3. 薬物相互作用

エルラナタマブを用いた薬物相互作用試験は実施していない。

通常，タンパク質製剤の消失に代謝やトランスポータを介した輸送は寄与しないことから，低分子医薬品が代謝およびトランスポータを介した経路により，タンパク質製剤に影響を及ぼすことは想定されない。

エルラナタマブの投与開始に伴うサイトカインの初回放出は，シトクロム P450（CYP）酵素を抑制する可能性がある。サルおよびヒトにおける in vivo でのサイトカイン濃度（インターロイキン-6 など）の上昇は一過性であったことから，相互作用のリスクが最も高いのは段階的プラ

イミング投与の期間中であると考えられる。段階的プライミング投与の期間中は，治療域の狭い CYP の基質（シクロスポリンなど）をエルラナタマブと併用投与している患者では，毒性または薬物濃度を注視する必要がある。併用薬の用量は必要に応じて調節すべきである。

5.4. 妊娠および授乳時の使用

5.4.1. 妊娠可能な女性および避妊

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。

5.4.2. 妊娠

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。

5.4.3. 授乳

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対して，免疫グロブリン量の評価を考慮すべきである。

5.4.4. 生殖能を有する女性および男性

ヒトの生殖能へのエルラナタマブの影響についてのデータはない。非臨床試験で男性および女性の生殖能への影響を評価していない。

5.5. 過量投与

臨床開発プログラムにおいてエルラナタマブを過量投与された治験参加者の報告はなく，最大耐量は決定していない。エルラナタマブの最高投与量は 76 mg QW であった。

過量投与が発生した場合には，ADR の徴候や症状がないかモニタリングし，速やかに適切な対症療法を開始すべきである。

5.6. 薬物乱用

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。エルラナタマブが正常な血液脳関門を通過し中枢神経系組織に分布することはほとんどないと考えられる（M2.4.3.3 項）。また，副次的薬力学試験は実施しなかったが，薬物乱用を引き起こす可能性のある機能的な副次的薬力学作用として予想されるものはない（M2.4.2.2 項）。

5.7. 離脱症状および反跳現象

非臨床試験または臨床試験のデータからは，エルラナタマブの投与中止後に離脱症状および反跳現象が生じる可能性は示唆されなかった。

5.8. 自動車運転および機械操作に対する影響または精神機能の障害

エルラナタマブは，自動車運転および機械操作に対して大きく影響する可能性がある。

ICANS を含む神経毒性が生じる可能性があるため，エルラナタマブの投与を受けている患者では意識レベルが低下するリスクがある。エルラナタマブの投与スケジュールのうち，2 段階プライミング投与の予定期間および 2 段階プライミング用量の各投与の完了後 48 時間，ならびに神経毒性の症状が新たに発現した場合は，すべての神経学的症状が消失するまで，自動車運転もしくは重機または危険な機械の操作を行わないよう患者を指導すること。

6. 市販後データ

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。

7. 参考文献

1. 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.

2. 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.

TABLE OF CONTENTS

1. 2.7.1 生物薬剤学試験および関連する分析法の文献 2
2. 2.7.2 臨床薬理試験の文献 2
3. 2.7.3 臨床的有効性の文献 2
4. 2.7.4 臨床的安全性の文献 2

1. 2.7.1 生物薬剤学試験および関連する分析法の文献

2.7.1.5 項参照

2. 2.7.2 臨床薬理試験の文献

2.7.2.5 項参照

3. 2.7.3 臨床的有効性の文献

2.7.3.7 項参照

4. 2.7.4 臨床的安全性の文献

2.7.4.7 項参照

臨床試験一覧表

試験の種類（資料の取り扱い）	治験実施計画書番号（実施国）	試験の目的	試験デザインおよび対照の種類	被験薬 投与方法 投与経路	被験者数（投与例数）	被験者（健康者・患者）	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類 報告書添付場所
第 1 相試験（評価資料）	C1071001（米国，カナダ）	RRMM 患者にエルラナタマブを単剤投与ならびに免疫調節薬（レナリドミドおよびポマリドミド）またはデキサメタゾンと併用投与したときの安全性，PK，PD，抗腫瘍効果の評価	非盲検	パート 1（IV）： エルラナタマブ 0.1，0.3，1，3，10，30 および 50 µg/kg IV QW 単剤投与 パート 1（SC）： エルラナタマブ 80，130，215，360，600 および 1000 µg/kg SC QW 単剤投与 パート 1.1： エルラナタマブ 600 µg/kg SC をプライミング投与後，標準投与量 1000 µg/kg SC QW または Q2W 単剤投与 パート 2： エルラナタマブ 44 mg SC をプライミング投与後，標準投与量 76 mg SC QW 単剤投与 パート 1 C： 1 サイクルを 28 日として，エルラナタマブ（32 mg SC をプライミング投与後，標準投与量 44 mg SC QW 投与）とレナリドミド（1 日目～21 日目に 15 mg を QD 経口投与）を併用投与 パート 1 D： 1 サイクルを 28 日として，エルラナタマブ（32 mg SC をプライミング投与後，標準投与量 44 mg SC QW 投与）とポマリドミド（1 日目～21 日目に 4 mg を QD 経口投与）を併用投与	計 101 例（101 例） パート 1： IV コホート 23 例 パート 1： SC コホート 30 例 パート 1.1： SC プライミング投与コホート 20 例 パート 2A： SC 用量拡大コホート 15 例 パート 1C： エルラナタマブ ＋ レナリドミド 4 例 パート 1D： エルラナタマブ ＋ ポマリドミド 9 例	RRMM 患者	全体での 平均値 6.56 ヵ月 中央値（範囲） 2.17 ヵ月（0～28.8 ヵ月）	実施中 中間報告書 （5.3.3.2.1）

試験の種類（資料の取り扱い）	治験実施計画書番号（実施国）	試験の目的	試験デザインおよび対照の種類	被験薬 投与方法 投与経路	被験者数（投与例数）	被験者（健康者・患者）	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類 報告書添付場所
第 1 相試験（評価資料）	C1071002（日本）	RRMM の日本人患者にエルラナタマブを単剤投与したときの安全性，PK の評価	非盲検	エルラナタマブ 600 µg/kg をプライミング投与後，標準投与量 1000 µg/kg QW 投与	計 4 例（4 例）	RRMM の日本人患者	全体での平均値 43.46 週 中央値（範囲） 42.21 週（32.3～57.1 週）	実施中 中間報告書（5.3.3.2.2）
第 2 相試験（評価資料）	C1071003（オーストラリア，ベルギー，カナダ，フランス，ドイツ，日本，ポーランド，スペイン，イギリス，米国）	RRMM 患者にエルラナタマブを単剤投与したときの有効性および安全性の評価	非盲検	エルラナタマブを 2 段階プライミング投与（C1D1 に 12 mg SC および C1D4 に 32 mg SC 投与）[a]の後，C1D8 から 76 mg SC QW 単剤投与 コホート A：BCMA を標的とした治療を受けたことがない治験参加者を対象 コホート B：BCMA を標的とした治療（ADC または CAR-T 細胞療法）を受けたことがある治験参加者を対象	計 187 例（187 例） コホート A：123 例 コホート B：64 例	RRMM 患者	全体での平均値 5.725 ヵ月 中央値（範囲） 4.370 ヵ月（0.03～19.81 ヵ月）	実施中 中間報告書（5.3.5.2.1）

試験の種類（資料の取り扱い）	治験実施計画書番号（実施国）	試験の目的	試験デザインおよび対照の種類	被験薬 投与方法 投与経路	被験者数（投与例数）	被験者（健康者・患者）	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類 報告書添付場所
第 1b/2 相試験 （評価資料）	C1071009 （日本，台湾，イギリス，米国）	RRMM 患者に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したときの Grade 2 以上の CRS の発現割合を評価	非盲検	パート 1 およびパート 2： 第 1 サイクル 2 段階プライミング SC 単剤投与（1 日目に 4 mg，4 日目に 20 mg，8 日目から 76 mg QW） パート 1： 第 2～6 サイクル 76 mg QW 第 7 サイクル以降（PR 以上）76 mg Q2W パート 2A（用量決定パート，第 2 サイクルは DLT 観察期間）： 用量レベル 1： 第 2～6 サイクル 116 mg Q2W 第 7 サイクル以降（PR 以上）116 mg Q4W 用量レベル 1 で忍容性が認められた場合は用量レベル 2 を実施する。 用量レベル 2： 第 2～6 サイクル 152 mg Q2W 第 7 サイクル以降（PR 以上）152 mg Q4W	計 45 例（45 例） パート 1：33 例 パート 2A： 用量レベル 1 12 例 用量レベル 2 0 例 パート 2B：0 例 パート 2C：0 例	RRMM 患者	全体での平均値 3.23 ヵ月 中央値（範囲） 2.83 ヵ月 （0.13～7.92 ヵ月）	実施中 中間報告書 （5.3.3.2.3）

試験の種類（資料の取り扱い）	治験実施計画書番号（実施国）	試験の目的	試験デザインおよび対照の種類	被験薬 投与方法 投与経路	被験者数（投与例数）	被験者（健康者・患者）	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類 報告書添付場所
				RP2D 決定後にパート 2B を実施する。 パート 2A の用量レベル 1，用量レベル 2 ともに忍容性が認められた場合パート 2C を実施する。 パート 2B（用量拡大パート）： 第 2～6 サイクル RP2D Q2W 第 7 サイクル以降（PR 以上）RP2D Q4W パート 2C（用量強度を上げたレジメンを検討する探索的パート，第 2 サイクルは DLT 観察期間）： 第 2～3 サイクル 116 mg または 152 mg QW 第 4～6 サイクル（PR 以上）116 mg または 152 mg Q2W 第 7 サイクル以降（PR 以上）116 mg または 152 mg Q4W				

Abbreviations: ADC = 抗体薬物複合体，BCMA = B 細胞成熟抗原，CAR = キメラ抗原受容体，CRS = サイトカイン放出症候群，CxDy = 第 x サイクル y 日目，DLT = 用量制限毒性，IV = 静脈内または静脈内投与，PD = 薬力学，PK = 薬物動態，PR = 部分奏効，Q2W = 2 週に 1 回，Q4W = 4 週に 1 回，QD = 1 日 1 回，QW = 週 1 回，RP2D = 第 2 相臨床推奨用量，RRMM = 再発または難治性多発性骨髄腫，SC = 皮下または皮下投与

a. 最初の 4 例はエルラナタマブ 44 mg のプライミング投与後に 76 mg QW の投与を受けた。

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
ASTCT	American Society for Transplantation and Cellular Therapy：米国移植細胞療法学会
AUC_{last}	area under the plasma concentration-time curve from time 0 to time of last measurable concentration：0 時間から最終定量可能時間までの濃度-時間曲線下面積
AUC_{tau}	area under the concentration-time profile from time 0 to the time τ, the dosing interval (τ = 1 week)：投与間隔（τ）の濃度-時間曲線下面積，τ = 1 週間
AUC_{tau}(dn)	dose normalized AUC_{tau}：用量で標準化した AUC_{tau}
BCMA	B-cell maturation antigen：B 細胞成熟抗原
BICR	blinded independent central review：独立中央判定
BMI	body mass index：体格指数
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
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
CL	clearance：クリアランス
CL/F	clearance after non-intravenous administration：見かけのクリアランス
C_{max}	maximum (or peak) concentration：最高濃度
C_{max}(dn)	dose normalized C_{max}：用量で標準化した C_{max}
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
CRR	complete response rate：完全奏効率
CRS	cytokine release syndrome：サイトカイン放出症候群
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
CxDy	Cycle x Day y：第 x サイクル y 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
DOSD	durable stable disease：安定期間
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-CIPN20	European Organization for Research and Treatment of Cancer Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy
EORTC QLQ-MY20	European Organization for Research and Treatment of Cancer Multiple Myeloma
EQ-5D	EuroQol-5 Dimensions
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
ICU	intensive care unit：集中治療室
Ig	immunoglobulin：免疫グロブリン
IL	interleukin：インターロイキン

略号・用語	省略していない表現または用語の定義
IMiD	immunomodulatory drug：免疫調節薬
IMP	investigational medicinal product
IMWG	International Myeloma Working Group
IV	intravenous：静脈内または静脈内投与
LLN	lower limit of normal：基準値下限
MM	multiple myeloma：多発性骨髄腫
MRD	minimal residual disease：微小残存病変
N/A	not applicable：該当なし
NAb	neutralizing antibody：中和抗体
NCI	National Cancer Institute：米国国立がん研究所
NE	not estimable：推定不能
NGS	next generation sequencing：次世代シーケンシング
NIMP	noninvestigational medicinal product
NK	natural killer：ナチュラルキラー
ORR	objective response rate：奏効率
OS	overall survival：全生存期間
PD	progressive disease：疾患進行，pharmacodynamic(s)：薬力学（的）
PFS	progression-free survival：無増悪生存期間
PGI-C	Patient Global Impression of Change：変化に関する患者の全般的印象
PGI-S	Patient Global Impression of Severity：重症度に関する患者の全般的印象
PI	proteasome inhibitor：プロテアソーム阻害薬
PK	pharmacokinetic(s)：薬物動態
PR	partial response：部分奏効
PRO	patient reported outcome：患者報告アウトカム
PS	performance status：パフォーマンスステータス
Q2W	once every 2 weeks：2 週に 1 回
Q4W	once every 4 weeks：4 週に 1 回
QD	once daily：1 日 1 回
QoL	quality of life：生活の質
QTc	corrected QT interval：補正 QT
QTcF	QTc corrected using Fridericia′s formula：補正 QT（Fridericia 法）
QW	once every week：週 1 回
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
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
SOC	system organ class：器官別大分類
$t_{½}$	terminal elimination half-life：終末相の消失半減期
T_{max}	time for C_{max}：最高濃度到達時間
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
V_{ss}	volume of distribution at steady state：定常状態における分布容積
V_{ss}/F	apparent volume of distribution after non-intravenous administration：定常状態における見かけの分布容積

略号・用語	省略していない表現または用語の定義
V_z/F	apparent volume of distribution：見かけの分布容積

1. C1071001 試験（5.3.3.2.1，評価資料）

治験の標題：再発または難治性の進行 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，および有効性を評価する第 1 相，非盲検試験

開発段階：第 1 相

1.1. 試験概要

治験実施施設：米国およびカナダ（14 施設）

公表文献：総括報告書 16.1.11 項参照

治験期間：2017 年 11 月 29 日～実施中（データカットオフ日：2022 年 6 月 22 日）

1.1.1. 目的，評価項目および統計解析方法

本試験の目的および評価項目を Table 1-1 および Table 1-2 に示す。

Table 1-1.　目的および評価項目（パート 1）

Type	目的	評価項目	総括報告書で提示した結果
主要			
安全性	最大耐量または最大投与量を推定し，RP2D を選択するため，MM 患者を対象とした逐次コホートで，エルラナタマブを用量漸増にて単剤投与，レナリドミドと併用投与，ポマリドミドと併用投与またはデキサメタゾン[a]と併用投与したときの安全性および忍容性を評価する	・ エルラナタマブを用量漸増で単剤投与およびレナリドミド，ポマリドミドまたはデキサメタゾン[a]と併用投与したときの DLT の発現例数	DLT

Table 1-1.　目的および評価項目（パート 1）

Type	目的	評価項目	総括報告書で提示した結果
副次			
安全性	全般的な安全性プロファイルを評価する	・ エルラナタマブ単剤投与およびレナリドミド，ポマリドミドまたはデキサメタゾン[a]と併用投与したときの有害事象（種類，発現割合，NCI CTCAE 4.03 版によってグレード分類した重症度，発現時期，重篤度およびエルラナタマブとの因果関係）。CRS の重症度については Lee らの報告（Lee et al, 2014）または ASTCT 規準に従ってグレード分類した ・ 臨床検査値異常（種類，発現割合，NCI CTCAE 4.03 版によってグレード分類した重症度，発現時期）	データカットオフ時点での有害事象
有効性	エルラナタマブ単剤投与およびレナリドミド，ポマリドミドまたはデキサメタゾン[a]と併用投与したときの抗腫瘍効果を評価する	・ MM に対する IMWG 奏効判定規準に従った ORR[b] ・ IMWG 奏効判定規準に従った以下の time-to-event[b] 　・ TTR 　・ CRR 　・ DOR 　・ DOCR 　・ DOSD 　・ PFS 　・ OS ・ IMWG MRD 規準に従ったエルラナタマブ投与後の MRD 陰性率	データカットオフ時点での解析結果

Table 1-1.　目的および評価項目（パート 1）

Type	目的	評価項目	総括報告書で提示した結果
薬物動態	エルラナタマブの単剤投与時およびレナリドミドまたはポマリドミドとの併用投与時の単回投与および反復投与 PK を評価する さらに，エルラナタマブと併用投与したときのレナリドミド，ポマリドミドおよびデキサメタゾン[a]の PK（それぞれパート 1C，パート 1D，およびパート 1E）を評価する	・ エルラナタマブの PK パラメータ：C1D1 および C2D1 のエルラナタマブ投与時の C_{max}，AUC_{last} のほか，算出可能な場合はクリアランス（CL または CL/F），定常状態における分布容積（V_{ss} または V_{ss}/F）および $t_{½}$ ・ 特定の測定時点におけるレナリドミド，ポマリドミドおよびデキサメタゾン[a]の血漿中濃度（それぞれパート 1C，パート 1D，およびパート 1E）	データカットオフ時点での解析結果
免疫原性	エルラナタマブを単剤投与およびレナリドミド，ポマリドミドまたはデキサメタゾン[a]と併用投与したときの免疫原性を評価する	・ エルラナタマブに対する ADA および中和抗体の発現割合および抗体価	データカットオフ時点での解析結果
薬力学	エルラナタマブを単剤投与およびレナリドミド，ポマリドミドまたはデキサメタゾン[a]と併用投与したときの可溶性免疫因子に対する影響を検討する	・ 投与前後の血清中可溶性サイトカインの定量値	サイトカイン産生に対する前投与の影響（パート 1.1 およびパート 2A のデータ）

Table 1-1.　目的および評価項目（パート 1）

Type	目的	評価項目	総括報告書で提示した結果
三次または探索的			
バイオマーカー	エルラナタマブを単剤投与およびレナリドミド，ポマリドミドまたはデキサメタゾン[a]と併用投与したときの形質細胞，T 細胞および B 細胞コンパートメントに対する作用を評価する	・ マルチパラメータフローサイトメトリーおよび免疫組織化学法によって測定した骨髄中の形質細胞における BCMA 発現 ・ 投与前後の可溶性 BCMA 濃度 ・ フローサイトメトリーによる全血および骨髄中の T 細胞，B 細胞および NK 細胞のサブタイプの分析 ・ T 細胞のイムノフェノタイピング（フローサイトメトリーによる全血および骨髄中の T 細胞の増殖および活性化マーカーの測定を含むがこれらに限るものではない） ・ T 細胞エンゲージメント（免疫組織化学法による骨髄中の増殖および活性化マーカーの測定を含むが，これらに限るものではない） ・ RNA の相対的発現量（骨髄および末梢血中の免疫活性化および免疫調節に関連する転写産物を含むが，これらに限るものではない） ・ 骨髄および末梢血中の T 細胞クローンの量と多様性	総括報告書にはデータを提示していない

Abbreviations: ADA = 抗薬物抗体，ASTCT = 米国移植細胞療法学会，AUC_{last} = 0 時間から最終定量可能時間までの濃度-時間曲線下面積，BCMA = B 細胞成熟抗原，CL = クリアランス，CL/F = 見かけのクリアランス，C_{max} = 最高濃度，CRR = 完全奏効率，CRS = サイトカイン放出症候群，CTCAE = 有害事象共通用語規準，CxDy = 第 x サイクル y 日目，DLT = 用量制限毒性，DOCR = 完全奏効期間，DOR = 奏効期間，DOSD = 安定期間，IMWG = International Myeloma Working Group，MM = 多発性骨髄腫，MRD = 微小残存病変，NCI = 米国国立がん研究所，NK = ナチュラルキラー，ORR = 奏効率，OS = 全生存期間，PFS = 無増悪生存期間，PK = 薬物動態，RP2D = 第 2 相臨床推奨用量，$t_{½}$ = 終末相の消失半減期，TTR = 奏効までの期間，V_{ss} = 定常状態における分布容積，V_{ss}/F = 定常状態における見かけの分布容積

a　パート 1E（デキサメタゾンとの併用投与）は開始していない

b　評価は治験責任医師が実施した

Table 1-2.　目的と評価項目（パート 2）

Type	目的	評価項目	総括報告書で提示した結果
主要			
有効性	エルラナタマブを RP2D で単剤投与およびレナリドミド，ポマリドミドまたはデキサメタゾン[a]と併用投与したときの臨床的有効性を予備的に評価する	・ IMWG 奏効判定規準に従った ORR[b] および DOR[b]	データカットオフ時点での解析結果
副次			
安全性	エルラナタマブを単剤投与およびレナリドミド，ポマリドミドまたはデキサメタゾン[a]と併用投与したときの安全性および忍容性をさらに評価する	・ エルラナタマブ単剤投与およびレナリドミド，ポマリドミドまたはデキサメタゾン[a]と併用投与したときの有害事象（種類，発現割合，NCI CTCAE 4.03 版によってグレード分類した重症度，発現時期，重篤度およびエルラナタマブとの因果関係）。CRS の重症度については Lee らの報告（Lee et al, 2014）または ASTCT 規準に従ってグレード分類した ・ 臨床検査値異常（種類，発現割合，NCI CTCAE 4.03 版によってグレード分類した重症度，発現時期）	データカットオフ時点での有害事象
有効性	エルラナタマブを単剤投与およびレナリドミド，ポマリドミドまたはデキサメタゾン[a]と併用投与したときの抗腫瘍効果をさらに評価する	・ IMWG 奏効判定規準に従った以下の time-to-event[b] 　・ CRR 　・ DOCR 　・ TTR 　・ DOSD 　・ PFS 　・ OS ・ IMWG MRD 規準に従ったエルラナタマブ投与後の MRD 陰性率	データカットオフ時点での解析結果

Table 1-2.　目的と評価項目（パート 2）

Type	目的	評価項目	総括報告書で提示した結果
薬物動態	エルラナタマブを RP2D で単剤投与およびレナリドミド，ポマリドミドまたはデキサメタゾン[a]と併用投与したときの PK を評価するさらに，エルラナタマブと併用投与したときのレナリドミド，ポマリドミドおよびデキサメタゾン[a]の濃度データを収集する	・ 特定の測定時点におけるエルラナタマブ，レナリドミド，ポマリドミドおよびデキサメタゾン[a]の濃度	データカットオフ時点での解析結果
免疫原性	エルラナタマブを単剤投与およびレナリドミド，ポマリドミドまたはデキサメタゾン[a]と併用投与したときの免疫原性を評価する	・ エルラナタマブに対する ADA および中和抗体の発現割合および抗体価	データカットオフ時点での解析結果
薬力学	エルラナタマブを単剤投与およびレナリドミド，ポマリドミドまたはデキサメタゾン[a]と併用投与したときの可溶性免疫因子に対する影響を検討する	・ 投与前後の血清中可溶性サイトカインの定量値	サイトカイン産生に対する前投与の影響（パート 1.1 およびパート 2A のデータ）

Table 1-2.　目的と評価項目（パート 2）

Type	目的	評価項目	総括報告書で提示した結果
三次または探索的			
バイオマーカー	エルラナタマブを単剤投与およびレナリドミド，ポマリドミドまたはデキサメタゾン[a]と併用投与したときの形質細胞，T 細胞および B 細胞コンパートメントに対する作用を評価する	・ マルチパラメータフローサイトメトリーおよび免疫組織化学法によって測定した骨髄中の形質細胞における BCMA 発現 ・ 投与前後の可溶性 BCMA 濃度 ・ フローサイトメトリーによる全血および骨髄中の T 細胞，B 細胞および NK 細胞のサブタイプの分析 ・ T 細胞のイムノフェノタイピング（フローサイトメトリーによる全血および骨髄中の T 細胞の増殖および活性化マーカーの測定を含むがこれらに限るものではない） ・ T 細胞エンゲージメント（免疫組織化学法による骨髄中の増殖および活性化マーカーの測定を含むが，これらに限るものではない） ・ RNA の相対的発現量（骨髄および末梢血中の免疫活性化および免疫調節に関連する転写産物を含むが，これらに限るものではない） ・ 骨髄および末梢血中の T 細胞クローンの量と多様性	総括報告書にはデータを提示していない

Abbreviations: ADA = 抗薬物抗体，ASTCT = 米国移植細胞療法学会，BCMA = B 細胞成熟抗原，CRR = 完全奏効率，CRS = サイトカイン放出症候群，CTCAE = 有害事象共通用語規準，DOCR = 完全奏効期間，DOR = 奏効期間，DOSD = 安定期間，IMWG = International Myeloma Working Group，MRD = 微小残存病変，NCI = 米国国立がん研究所，NK = ナチュラルキラー，ORR = 奏効率，OS = 全生存期間，PFS = 無増悪生存期間，PK = 薬物動態，RP2D = 第 2 相臨床推奨用量，TTR = 奏効までの期間

a　パート 2C（レナリドミドとの併用投与），パート 2D（ポマリドミドとの併用投与）およびパート 2E（デキサメタゾンとの併用投与）は開始していない

b　評価は治験責任医師が実施した

1.1.2. 方法

本試験は，標準治療に対して再発または難治性の進行多発性骨髄腫（MM）の成人患者を対象に，エルラナタマブを単剤投与，レナリドミドと併用投与，ポマリドミドと併用投与またはデキサメタゾンと併用投与したときの安全性，薬物動態（PK）および薬力学を評価する，非盲

検，多施設共同，用量漸増，第 1 相試験である。本試験は，用量漸増期（パート 1）および用量拡大期（パート 2）で構成される。

第 2 相臨床推奨用量（RP2D）を決定する用量漸増期であるパート 1（単剤投与および併用投与のいずれも）をさらに以下のように分割した。

- パート 1：静脈内投与（IV）単剤投与コホート，パート 1：皮下投与（SC）単剤投与コホートおよびパート 1.1：プライミング + 維持投与 SC 単剤投与コホート
- パート 1C：レナリドミド併用投与コホート，パート 1D：ポマリドミド併用投与コホートおよびパート 1E：デキサメタゾン併用投与コホート

用量拡大期であるパート 2 を以下の 4 コホートに分割した。

- パート 2A（エルラナタマブ単剤投与）
- パート 2C（エルラナタマブをレナリドミドと併用投与）
- パート 2D（エルラナタマブをポマリドミドと併用投与）
- パート 2E（エルラナタマブをデキサメタゾンと併用投与）

本試験は実施中であるが，組み入れは完了している。パート 1 のデキサメタゾン併用投与コホート（1E）およびパート 2 用量拡大期の併用投与コホート（2C，2D および 2E）はいずれも治験参加者の組み入れを行わなかったため，これらのパートについてデータ収集および報告は行わなかった。

1.1.3. 治験参加者集団（計画時および解析時）

パート 1，パート 1.1，パート 1C，パート 1D およびパート 1E に約 120 例を組み入れ，パート 2 に約 80 例を組み入れる計画であった。パート 1C，パート 1D およびパート 1E にはそれぞれ約 9～16 例を組み入れ，パート 2A，パート 2C，パート 2D およびパート 2E にはそれぞれ約 20 例を組み入れる計画であった。

2 ヵ国（米国およびカナダ）の 14 施設で計 101 例を組み入れ，治験薬を投与した。総括報告書（中間報告書）のデータカットオフ時点で，本試験への組み入れはすべて完了していた。

主に以下のグループについて述べる（Table 1-3）。以下に定義する各グループに含まれる治験参加者は，他のグループにも含まれている場合がある。

Table 1-3. Study Groups

Group Name	Population Size		Therapy and Dose
	Efficacy and Safety Analysis Sets	DLT Evaluable Set	
Efficacious Dose Range QW/Q2W	55	34[a]	elranatamab dosed 215 to 1000 µg/kg SC + Part 1.1 + Part 2A
RP2D QW + Part 1.1 Q2W	41	20[a]	elranatamab dosed 1000 µg/kg SC + Part 1.1 + Part 2A
RP2D QW	28	11[a]	elranatamab dosed 1000 µg/kg SC + Part 1.1 QW + Part 2A
RP2D QW Expansion	15	Not applicable[a]	Part 2A: elranatamab SC (44 mg to 76 mg)
elranatamab + lenalidomide	4	2	elranatamab SC (32 mg to 44 mg) + lenalidomide
elranatamab + pomalidomide	9	6	elranatamab SC (32 mg to 44 mg) + pomalidomide

Abbreviations: QW = every week, Q2W = every 2 weeks.
a DLT Evaluable Set did not include the 15 participants from RP2D QW Expansion (Part 2A).

1.1.4. 診断および主な組み入れ基準

本試験には，標準治療に対して再発または難治性の進行 MM 患者を組み入れた。

主な選択基準および除外基準は以下のとおりであった。

選択基準

- International Myeloma Working Group（IMWG）の定義に従って MM と診断され，組み入れ（試験に登録）時に測定可能病変を有する再発または難治性多発性骨髄腫（RRMM）患者
- 承認されているか否か，単剤投与であるか併用投与であるかにかかわらず，プロテアソーム阻害薬（PI），免疫調節薬（IMiD）および抗 CD38 抗体を含む，MM に対して臨床的なベネフィットをもたらすことが知られている確立された治療法に対して進行したかまたは忍容性のない患者
- Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）パフォーマンスステータス（PS）が 0 または 1 の患者。パート 2A 以外は，PS が 2 も組み入れ可
- 十分な臓器機能を有する患者（血液学的機能，腎機能，肝機能）
- 活動性 B 型肝炎ウイルスまたは C 型肝炎ウイルスに感染していない患者

除外基準

- MM に加え，他の悪性腫瘍を有する患者
- 活動性自己免疫疾患の既往，すべての型の原発性免疫不全，活動性でコントロール不良の細菌，真菌またはウイルス感染または免疫介在性の有害事象を有する患者

- 活動性の粘膜出血または内出血を有する患者，大手術，放射線治療，幹細胞移植，ドナーリンパ球輸注療法を受けた患者，全身性の免疫抑制薬を必要とする患者，慢性的に血液製剤の投与が現在必要である患者

- 過去にアレムツズマブの投与を受けた患者，キメラ抗原受容体（CAR）T 細胞投与前のリンパ球除去化学療法後に白血球数がベースラインの数値まで回復していない患者

- 十分な心機能を有していない患者または高血圧症の患者

1.1.5. 治験薬，用法，用量およびロット番号

エルラナタマブ IV

各サイクルの 1 日目，8 日目および 15 日目に 2 時間（± 15 分）かけてエルラナタマブを IV 点滴投与した。単剤投与では，1 サイクルを 3 週間とし，投与を延期または中断した場合以外は，各サイクルで 3 回，治験参加者に治験薬を 0.1，0.3，1，3，10，30 および 50 µg/kg の用量漸増で投与した。すべての治験参加者に対して，第 1 サイクル 1 日目の投与は入院にて実施した。その他のすべての日は，外来でエルラナタマブを投与した。

エルラナタマブ SC

資格を有し訓練を受けた治験実施医療機関のスタッフが治験参加者にエルラナタマブを皮下注射によって投与した。治験薬は腹部（可能であり，好まれる場合は四肢への投与も許容）に投与した。パート 1 では IV 投与を検討した後に，エルラナタマブのみを 80，130，215，360，600 および 1000 µg/kg の用量漸増で SC 週 1 回（QW）投与した。パート 1.1 では，プライミング投与として 600 µg/kg を初回投与し，初回投与から 7 日後に 1000 µg/kg の QW または 2 週に 1 回（Q2W）投与を開始した。RP2D の拡大期であるパート 2A では，RP2D である 1000 µg/kg に相当する固定用量である 76 mg QW 投与を 600 µg/kg に相当する固定用量である 44 mg をプライミング投与した。

レナリドミドまたはポマリドミドとの併用投与

パート 1C およびパート 1D では，エルラナタマブをプライミング投与として 32 mg を初回 SC 投与し，初回投与から 7 日後（第 1 サイクル 1 日目）に標準投与量 44 mg SC QW 投与を開始した。さらに，第 1 サイクル 1 日目からパート 1C ではレナリドミド 15 mg，パート 1D ではポマリドミド 4 mg の併用投与を開始した。レナリドミドおよびポマリドミドは各サイクルの 1 日目から 21 日目に 1 日 1 回経口投与し，22 日目から 28 日目は休薬した。

すべての治験参加者に対して，第 1 サイクル 1 日目の投与およびプライミング投与を受ける治験参加者では第 0 サイクル 1 日目の投与は入院にて実施した。

本試験で用いた治験薬およびロット番号を Table 1-4 に示す。

Table 1-4. Manufacturing Lot Numbers for Study Interventions Administered

Investigational Product Description	Vendor Lot Number	Pfizer Lot Number	Strength/Potency	Dosage Form
Lenalidomide (Revlimid) 10 mg Capsule	A3310AA	20-004717	10 mg	commercial product
Lenalidomide (Revlimid) 25 mg Capsule	A3115AA	20-004716	25 mg	commercial product
Lenalidomide (Revlimid) 5 mg Capsule	A3175AA	20-004566	5 mg	commercial product
PF-06863135 Solution for Injection, 10 mg/mL	20-DP-00119	20-000433	10 mg/mL	solution
PF-06863135 Solution for Injection, 10 mg/mL	N/A	18-001678	10 mg/mL	solution
PF-06863135 Solution for Injection, 2 mg/mL	N/A	17-001511	2 mg/mL	solution
PF-06863135 Solution for Injection, 40 mg/mL (2500 L)	20-DP-00318	20-005225	40 mg/mL	solution
Placebo Solution for Injection; Histidine, Sucrose, PS80, EDTA - External	CMPLI012-17	17-002680	0 mg/mL	solution
Pomalidomide (Pomalyst) 1 mg Capsule	C2279KC	20-004565	1 mg	commercial product
Pomalidomide (Pomalyst) 2 mg Capsule	C2358AA	20-004714	2 mg	commercial product
Pomalidomide (Pomalyst) 4 mg Capsule	C2370AA	20-004715	4 mg	commercial product

Abbreviations: EDTA = ethylenediaminetetraacetic acid; N/A = not applicable.

1.1.6. 投与期間

パート 1 のエルラナタマブ IV および SC 単剤投与は，1 サイクルを 3 週間とした。

パート 1.1，パート 1C，パート 1D，パート 1E およびパート 2A 用量拡大では，エルラナタマブは単剤投与の場合と同じ方法で投与し，1 サイクルを 4 週間とした。

レナリドミドまたはポマリドミドとエルラナタマブとの併用投与は，1 サイクルを 4 週間とした。レナリドミドまたはポマリドミドは 1 サイクル 28 日間のうち，1 日目から 21 日目に毎日投与した。

Q2W による SC 単剤投与およびパート 2A 用量拡大での単剤投与は，1 サイクルを 4 週間とした。

治験薬の投与は，疾患の進行，治験参加者の同意の撤回または許容できない毒性の発生まで継続することとした。本試験における最終投与は最後の治験参加者への初回投与から 24 ヵ月まで

とし，試験は治験薬の最終投与後に必要なすべての追跡調査来院を終えた後に完了予定である。

1.2. 試験結果

1.2.1. 治験参加者の内訳およびベースライン特性

治験薬の投与を受けた 101 例のうち，54 例（53.5%）が男性，47 例（46.5%）が女性であった。治験参加者の大部分は白人［71 例（70.3%）］で，年齢の平均値（標準偏差）は 63.7（10.18）歳であった。

人口統計学的特性は，4 グループ（有効用量範囲 QW/Q2W，RP2D QW + パート 1.1 Q2W，RP2D QW および RP2D QW 用量拡大）間でバランスがとれていた。

- これら 4 グループの年齢の平均値（標準偏差）はそれぞれ 64.1（9.53）歳，64.6（10.04）歳，63.3（10.97）歳および 66.7（9.65）歳であった。
- これら 4 グループはいずれも治験参加者の大部分が白人であった（それぞれ 67.3%，70.7%，67.9%および 66.7%）。

併用投与を受けた治験参加者の人口統計学的特性は以下のとおりであった。

- エルラナタマブとレナリドミドの併用投与グループでは，年齢の平均値（標準偏差）は 60.5（22.49）歳，治験参加者の 50.0%が白人であった。
- エルラナタマブとポマリドミドの併用投与グループでは，年齢の平均値（標準偏差）は 58.9（8.33）歳，治験参加者の 88.9%が白人であった。

ベースライン特性［ECOG-PS，病期，細胞遺伝学的リスク，髄外病変（EMD）の有無，骨髄腫の病型，ベースライン時の測定可能病変，腎機能，肝機能，ベースライン時の骨髄穿刺液中の形質細胞，ベースライン時の骨髄生検中の形質細胞］の分布は，4 グループ（有効用量範囲 QW/Q2W，RP2D QW + パート 1.1 Q2W，RP2D QW および RP2D QW 用量拡大）間でおおむね同様であった。

- これら 4 グループの治験参加者の大部分はベースライン時の ECOG-PS が 1 であった［それぞれ 38 例（69.1%），27 例（65.9%），18 例（64.3%）および 9 例（60.0%）］。
- これら 4 グループの治験参加者の多くは初回診断時の病期が改訂国際病期分類（R-ISS）のステージ II［それぞれ 20 例（36.4%），15 例（36.6%），10 例（35.7%）および 5 例（33.3%）］またはステージ I［それぞれ 14 例（25.5%），10 例（24.4%），8 例（28.6%）および 3 例（20.0%）］であった。
- これら 4 グループでは，それぞれ 16 例（29.1%），15 例（36.6%），9 例（32.1%）および 5 例（33.3%）がベースライン時に細胞遺伝学的に高リスク［T(4;14)，T(14;16)または DEL(17P)を有すると定義］であった。

- これら 4 グループでは，それぞれ 17 例（30.9%），12 例（29.3%），8 例（28.6%）および 2 例（13.3%）がベースライン時に EMD を有していた。

併用投与を受けた治験参加者のベースライン特性は以下のとおりであった。

- エルラナタマブとレナリドミドの併用投与グループでは，ベースライン時の ECOG-PS は 3 例（75.0%）が 1，1 例（25.0%）が 0 であった。初回診断時の病期は 1 例（25.0%）が R-ISS ステージ I，2 例（50.0%）がステージ III であった。1 例（25.0%）がベースライン時に細胞遺伝学的に高リスクであった。

- エルラナタマブとポマリドミドの併用投与グループでは，ベースライン時の ECOG-PS は 6 例（66.7%）が 1，3 例（33.3%）が 0 であった。初回診断時の病期は R-ISS ステージ I，II および III が各 3 例（33.3%）であった。4 例（44.4%）がベースライン時に細胞遺伝学的に高リスクであった。2 例（22.2%）がベースライン時に EMD を有していた。

1.2.2. 治験薬への曝露

- 有効用量範囲 QW/Q2W グループでは，投与期間の中央値は 7.89 ヵ月（範囲：0.0～28.8 ヵ月）であった。

- RP2D QW + パート 1.1 Q2W グループでは，投与期間の中央値は 7.16 ヵ月（範囲：0.0～24.4 ヵ月）であった。

- RP2D QW グループでは，投与期間の中央値は 6.57 ヵ月（範囲：0.0～24.4 ヵ月）であった。

- RP2D QW 用量拡大グループでは，投与期間の中央値は 2.17 ヵ月（範囲：0.8～15.9 ヵ月）であった。

- エルラナタマブとレナリドミドの併用投与グループでは，エルラナタマブの投与期間の中央値は 17.43 ヵ月（範囲：2.0～18.0 ヵ月）であった。

- エルラナタマブとポマリドミドの併用投与グループでは，エルラナタマブの投与期間の中央値は 3.09 ヵ月（範囲：0.5～18.2 ヵ月）あった。

4 グループ（有効用量範囲 QW/Q2W，RP2D QW + パート 1.1 Q2W，RP2D QW および RP2D QW 用量拡大）の追跡期間はそれぞれ以下のとおりであった。

- Kaplan-Meier 法を用いて推定した追跡期間の中央値は，それぞれ 18.2 ヵ月［95%信頼区間（CI）: 14.8, 20.5］，15.9 ヵ月（95% CI: 14.4, 18.7），14.8 ヵ月（95% CI: 11.3, 20.5）および 14.8 ヵ月（95% CI: 13.6, 15.9）であった。

- 実測値での追跡期間の中央値はそれぞれ 12.02 ヵ月（範囲：0.30～29.01 ヵ月），10.94 ヵ月（範囲：0.30～24.41 ヵ月），10.58 ヵ月（範囲：0.30～24.41 ヵ月）および 12.06 ヵ月（範囲：1.74～15.93 ヵ月）であった。

エルラナタマブとレナリドミドの併用投与グループおよびエルラナタマブとポマリドミドの併用投与グループの Kaplan-Meier 法を用いて推定した追跡期間の中央値は，それぞれ 17.4 ヵ月

（95% CI: 13.9, 18.0）および 16.1 ヵ月（95% CI: 9.0, 18.2）であった。これら併用投与 2 グループの実測値での追跡期間の中央値はそれぞれ 17.43 ヵ月（範囲：13.93～18.04 ヵ月）および 14.03 ヵ月（範囲：5.65～18.17 ヵ月）であった。

1.2.3. 有効性の結果

データカットオフ日 2022 年 6 月 22 日時点のデータに基づいて有効性の結果を示す。

1.2.3.1. 主な有効性評価項目の結果

1.2.3.1.1. IMWG 奏効判定規準に従った奏効率

本試験は，エルラナタマブ単剤投与，エルラナタマブとレナリドミドの併用投与，エルラナタマブとポマリドミドの併用投与を受けた治験参加者のいずれにおいても，主な有効性評価項目である治験責任医師評価による IMWG 規準に従った奏効率（ORR）で，臨床的に意味のある ORR を示した。

- ORR は，有効用量範囲 QW/Q2W グループで 63.6%（95% CI: 50.4%, 75.1%），RP2D QW + パート 1.1 Q2W グループで 63.4%（95% CI: 48.1%, 76.4%），RP2D QW グループで 64.3%（95% CI: 45.8%, 79.3%）および RP2D QW 用量拡大グループで 60.0%（95% CI: 35.7%, 80.2%）であった。

- 併用投与での ORR は，エルラナタマブとレナリドミドの併用投与グループで 75.0%（95% CI: 30.1%, 95.4%），エルラナタマブとポマリドミドの併用投与グループでは 77.8%（95% CI: 45.3%, 93.7%）であった。

1.2.3.1.2. IMWG 奏効判定規準に従った奏効期間

エルラナタマブ単剤投与は，治験責任医師によって IMWG 規準に従い確定奏効と判定された治験参加者で，時間経過とともに深まる持続的な奏効を示した。

- 有効用量範囲 QW/Q2W グループでは，追跡期間の中央値は 12.02 ヵ月（範囲：0.30～29.01 ヵ月）であった。奏効を認めた 35 例のうち，14 例（40.0%）がイベントの発生なく治験を継続中であった。Kaplan-Meier 法を用いて推定した奏効期間（DOR）の中央値は，17.1 ヵ月［95% CI: 10.6, 推定不能（NE）］であった。6 ヵ月時点および 12 ヵ月時点でのイベントフリー確率は，それぞれ 0.910（95% CI: 0.746, 0.970）および 0.588（95% CI: 0.388, 0.743）であった。

- RP2D QW + パート 1.1 Q2W グループでは，追跡期間の中央値は 10.94 ヵ月（範囲：0.30～24.41 ヵ月）であった。奏効を認めた 26 例のうち，10 例（38.5%）がイベントの発生なく治験を継続中であった。Kaplan-Meier 法を用いて推定した DOR の中央値は，11.6 ヵ月（95% CI: 7.2, NE）であった。6 ヵ月時点および 12 ヵ月時点でのイベントフリー確率は，それぞれ 0.920（95% CI: 0.716, 0.979）および 0.484（95% CI: 0.263, 0.674）であった。

- RP2D QW グループでは，追跡期間の中央値は 10.58 ヵ月（範囲：0.30～24.41 ヵ月）であった。奏効を認めた 18 例のうち，6 例（33.3%）がイベントの発生なく治験を継続中であった。Kaplan-Meier 法を用いて推定した DOR の中央値は，9.2 ヵ月（95% CI: 6.3, NE）であっ

た。6 ヵ月時点および 12 ヵ月時点でのイベントフリー確率は，それぞれ 0.882（95% CI: 0.606, 0.969）および 0.401（95% CI: 0.149, 0.645）であった。

- RP2D QW 用量拡大グループでは，追跡期間の中央値は 12.06 ヵ月（範囲：1.74～15.93 ヵ月）であった。奏効を認めた 9 例のうち，4 例（44.4%）がイベントの発生なく治験を継続中であった。Kaplan-Meier 法を用いて推定した DOR の中央値は，11.6 ヵ月（95% CI: 2.5, NE）であった。6 ヵ月時点および 12 ヵ月時点でのイベントフリー確率は，それぞれ 0.875（95% CI: 0.387, 0.981）および 0.438（95% CI: 0.060, 0.785）であった。

エルラナタマブとレナリドミドの併用投与およびエルラナタマブとポマリドミドの併用投与はいずれも，確定奏効と判定された治験参加者で持続的な奏効を示した。

- エルラナタマブとレナリドミドの併用投与グループでは，追跡期間の中央値は 17.43 ヵ月（範囲：13.93～18.04 ヵ月）であった。奏効を認めた 3 例のうち，2 例（66.7%）がイベントの発生なく治験を継続中であった。DOR の中央値は未到達であった。3，6，9 および 12 ヵ月時点でのイベントフリー確率は，十分な観察を終えていないため，いずれも 1.000（95% CI: 1.000, 1.000）であった。

- エルラナタマブとポマリドミドの併用投与グループでは，追跡期間の中央値は 14.03 ヵ月（範囲：5.65～18.17 ヵ月）であった。奏効を認めた 7 例のうち，2 例（28.6%）がイベントの発生なく治験を継続中であった。Kaplan-Meier 法を用いて推定した DOR の中央値は，8.3 ヵ月（95% CI: 2.9, NE）であった。3 ヵ月時点でのイベントフリー確率は 0.833（95% CI: 0.273, 0.975），6，9 および 12 ヵ月時点でのイベントフリー確率は 0.500（95% CI: 0.111, 0.804）であった。

投与間隔を Q2W に変更した 13 例のうち，10 例では投与間隔変更後も奏効の維持またはより深い奏効が認められ［9 例が最良部分奏効（VGPR）以上，1 例は部分奏効（PR）］，3 例は投与間隔変更後に疾患が進行した。

1.2.3.2. 有効性の副次評価項目の結果

1.2.3.2.1. 奏効までの期間

RP2D を含む有効用量範囲では，速やかな奏効が認められた。

- 有効用量範囲 QW/Q2W グループでは，奏効を認めた 35 例での奏効までの期間（TTR）の中央値は 36.0 日（範囲：7～262 日）であった。VGPR 以上を認めた 31 例での VGPR 以上に到達するまでの期間の中央値は 64.0 日（範囲：21～205 日），完全奏効（CR）以上を認めた 21 例での CR 以上に到達するまでの期間の中央値は 121.0 日（範囲：21～645 日）であった。

- RP2D QW + パート 1.1 Q2W グループでは，奏効を認めた 26 例での TTR の中央値は 38.0 日（範囲：7～262 日）であった。VGPR 以上を認めた 22 例での VGPR 以上に到達するまでの期間の中央値は 79.0 日（範囲：22～205 日），CR 以上を認めた 15 例での CR 以上に到達するまでの期間の中央値は 176.0 日（範囲：22～645 日）であった。

- RP2D QW グループでは，奏効を認めた 18 例での TTR の中央値は 40.0 日（範囲：8～262 日）であった。VGPR 以上を認めた 14 例での VGPR 以上に到達するまでの期間の中央値は 98.5 日（範囲：22～205 日），CR 以上を認めた 9 例での CR 以上に到達するまでの期間の中央値は 176.0 日（範囲：22～645 日）であった。

- RP2D QW 用量拡大グループでは，奏効を認めた 9 例での TTR の中央値は 40.0 日（範囲：8～262 日）であった。VGPR 以上を認めた 7 例での VGPR 以上に到達するまでの期間の中央値は 91.0 日（範囲：36～190 日），CR 以上を認めた 5 例での CR 以上に到達するまでの期間の中央値は 164.0 日（範囲：40～295 日）であった。

併用投与の 2 グループでは，レナリドミドおよびポマリドミドの併用のいずれも，速やかな奏効が認められた。

- エルラナタマブとレナリドミドの併用投与グループでは，奏効を認めた 3 例での TTR の中央値は 52.0 日（範囲：8～281 日）であった。VGPR 以上を認めた 2 例での VGPR 以上に到達するまでの期間の中央値は 100.0 日（範囲：52～148 日），CR 以上を認めた 2 例での CR 以上に到達するまでの期間の中央値は 229.5 日（範囲：148～311 日）であった。

- エルラナタマブとポマリドミドの併用投与グループでは，奏効を認めた 7 例での TTR の中央値は 50.0 日（範囲：7～105 日）であった。VGPR 以上を認めた 5 例での VGPR 以上に到達するまでの期間の中央値は 77.0 日（範囲：7～120 日），CR 以上を認めた 3 例での CR 以上に到達するまでの期間の中央値は 91.0 日（範囲：35～203 日）であった。

1.2.3.2.2. 完全奏効率

IMWG 規準に従った完全奏効率（CRR）から，有効用量範囲での深い奏効が示された。

- 有効用量範囲 QW/Q2W グループでは，CRR は 38.2%（95% CI: 26.5%, 51.4%）で，厳格な完全奏効（sCR）が 15 例，CR が 6 例であった。

- RP2D QW + パート 1.1 Q2W グループでは，CRR は 36.6%（95% CI: 23.6%, 51.9%）で，sCR が 9 例，CR が 6 例であった。

- RP2D QW グループでは，CRR は 32.1%（95% CI: 17.9%, 50.7%）で，sCR が 6 例，CR が 3 例であった。

- RP2D QW 用量拡大グループでは，CRR は 33.3%（95% CI: 15.2%, 58.3%）で，sCR が 4 例，CR が 1 例であった。

IMWG 規準に従った CRR から，併用投与の 2 グループでは，レナリドミドおよびポマリドミドとの併用投与のいずれにおいても深い奏効が示された。

- エルラナタマブとレナリドミドの併用投与グループでは，CRR は 50.0%（95% CI: 15.0%, 85.0%）で，sCR が 1 例，CR が 1 例であった。

- エルラナタマブとポマリドミドの併用投与グループでは，CRR は 33.3%（95% CI: 12.1%, 64.6%）で，sCR が 3 例，CR は認められなかった。

1.2.3.2.3. 完全奏効期間

CR 以上を認めた治験参加者における奏効の持続性を評価するため，エルラナタマブ単剤投与，エルラナタマブとレナリドミドの併用投与およびエルラナタマブとポマリドミドの併用投与での完全奏効期間（DOCR）を検討した。

- 有効用量範囲 QW/Q2W グループでは，CR 以上を認めた 21 例のうち，13 例（61.9%）がイベントの発生なく治験を継続中であった。Kaplan-Meier 法を用いて推定した DOCR の中央値は，18.4 ヵ月（95% CI: 7.0, NE）であった。6 ヵ月時点および 12 ヵ月時点でのイベントフリー確率は，それぞれ 0.950（95% CI: 0.695, 0.993）および 0.606（95% CI: 0.306, 0.810）であった。

- RP2D QW + パート 1.1 Q2W グループでは，CR 以上を認めた 15 例のうち，9 例（60.0%）がイベントの発生なく治験を継続中であった。Kaplan-Meier 法を用いて推定した DOCR の中央値は，11.5 ヵ月（95% CI: 6.5, NE）であった。6 ヵ月時点および 12 ヵ月時点でのイベントフリー確率は，それぞれ 0.929（95% CI: 0.591, 0.990）および 0.361（95% CI: 0.070, 0.677）であった。

- RP2D QW グループでは，CR 以上を認めた 9 例のうち，5 例（55.6%）がイベントの発生なく治験を継続中であった。Kaplan-Meier 法を用いて推定した DOCR の中央値は，7.0 ヵ月（95% CI: 1.9, NE）であった。6 ヵ月時点および 9 ヵ月時点でのイベントフリー確率は，それぞれ 0.875（95% CI: 0.387, 0.981）および 0.350（95% CI: 0.049, 0.693）であった。

- RP2D QW 用量拡大グループでは，CR 以上を認めた 5 例のうち，3 例（60.0%）がイベントの発生なく治験を継続中であった。Kaplan-Meier 法を用いて推定した DOCR の中央値は，6.5 ヵ月（95% CI: 6.5, NE）であった。3 ヵ月時点および 6 ヵ月時点でのイベントフリー確率は，十分な観察を終えていないため，いずれも 1.000（95% CI: 1.000, 1.000）であった。

- エルラナタマブとレナリドミドの併用投与グループでは，CR 以上を認めた 2 例のうち，1 例（50.0%）がイベントの発生なく治験を継続中であった。Kaplan-Meier 法を用いて推定した DOCR の中央値は，10.3 ヵ月（95% CI: NE, NE）であった。3，6 および 9 ヵ月時点でのイベントフリー確率は，十分な観察を終えていないため，いずれも 1.000（95% CI: 1.000, 1.000）であった。

- エルラナタマブとポマリドミドの併用投与グループでは，CR 以上を認めた 3 例のうち，1 例（33.3%）がイベントの発生なく治験を継続中であった。DOCR の中央値は未到達であった。イベントフリー確率に対する十分な観察を終えていないため，3 ヵ月時点でのイベントフリー確率は 1.000（95% CI: 1.000, 1.000），6 ヵ月時点および 9 ヵ月時点でのイベントフリー確率はいずれも 0.667（95% CI: 0.054, 0.945）であった。

1.2.3.2.4. 安定期間

安定期間（DOSD）［安定（SD）以降の奏効を含む］の要約は以下のとおりであった。

- 有効用量範囲 QW/Q2W グループでは，SD であった 44 例のうち，14 例（31.8%）がイベントの発生なく治験を継続中であった。Kaplan-Meier 法を用いて推定した DOSD の中央値は，

13.6 ヵ月（95% CI: 8.1, NE）であった。6 ヵ月時点および 12 ヵ月時点でのイベントフリー確率は，それぞれ 0.781（95% CI: 0.621, 0.879）および 0.514（95% CI: 0.341, 0.663）であった。

- RP2D QW + パート 1.1 Q2W グループでは，SD であった 32 例のうち，10 例（31.3%）がイベントの発生なく治験を継続中であった。Kaplan-Meier 法を用いて推定した DOSD の中央値は，11.6 ヵ月（95% CI: 7.4, NE）であった。6 ヵ月時点および 12 ヵ月時点でのイベントフリー確率は，それぞれ 0.801（95% CI: 0.609, 0.905）および 0.440（95% CI: 0.248, 0.617）であった。

- RP2D QW グループでは，SD であった 23 例のうち，6 例（26.1%）がイベントの発生なく治験を継続中であった。Kaplan-Meier 法を用いて推定した DOSD の中央値は，8.1 ヵ月（95% CI: 4.5, NE）であった。6 ヵ月時点および 12 ヵ月時点でのイベントフリー確率は，それぞれ 0.729（95% CI: 0.493, 0.868）および 0.364（95% CI: 0.155, 0.579）であった。

- RP2D QW 用量拡大グループでは，SD であった 12 例のうち，4 例（33.3%）がイベントの発生なく治験を継続中であった。Kaplan-Meier 法を用いて推定した DOSD の中央値は，11.6 ヵ月（95% CI: 1.9, NE）であった。6 ヵ月時点および 12 ヵ月時点でのイベントフリー確率は，それぞれ 0.642（95% CI: 0.302, 0.848）および 0.385（95% CI: 0.100, 0.673）であった。

- エルラナタマブとレナリドミドの併用投与グループでは，SD であった 4 例のうち，2 例（50.0%）がイベントの発生なく治験を継続中であった。DOSD の中央値は未到達であった。3，6，9 および 12 ヵ月時点でのイベントフリー確率は，いずれも 0.750（95% CI: 0.128, 0.961）であった。

- エルラナタマブとポマリドミドの併用投与グループでは，SD であった 9 例のうち，2 例（22.2%）がイベントの発生なく治験を継続中であった。Kaplan-Meier 法を用いて推定した DOSD の中央値は，5.6 ヵ月（95% CI: 0.7, NE）であった。3 ヵ月時点でのイベントフリー確率は 0.667（95% CI: 0.282, 0.878），6，9 および 12 ヵ月時点でのイベントフリー確率はいずれも 0.370（95% CI: 0.068, 0.693）であった。

1.2.3.2.5. 無増悪生存期間

無増悪生存期間（PFS）でのエルラナタマブ単剤投与後に疾患進行（PD）を示す割合は低かった。

- 有効用量範囲 QW/Q2W グループでは，追跡期間の中央値は 12.02 ヵ月（範囲：0.30～29.01 ヵ月）で，14 例（25.5%）がイベントの発生なく治験を継続中であった。Kaplan-Meier 法を用いて推定した PFS の中央値は，11.8 ヵ月（95% CI: 6.0, 19.1）であった。6 ヵ月時点および 12 ヵ月時点でのイベントフリー確率は，それぞれ 0.664（95% CI: 0.516, 0.776）および 0.474（95% CI: 0.325, 0.610）であった。

- RP2D QW + パート 1.1 Q2W グループでは，追跡期間の中央値は 10.94 ヵ月（範囲：0.30～24.41 ヵ月）で，10 例（24.4%）がイベントの発生なく治験を継続中であった。Kaplan-Meier 法を用いて推定した PFS の中央値は，10.4 ヵ月（95% CI: 4.7, 15.2）であった。6 ヵ月時点お

よび 12 ヵ月時点でのイベントフリー確率は，それぞれ 0.655（95% CI: 0.481, 0.783）および 0.426（95% CI: 0.257, 0.585）であった。

- RP2D QW グループでは，追跡期間の中央値は 10.58 ヵ月（範囲：0.30～24.41 ヵ月）で，6 例（21.4%）がイベントの発生なく治験を継続中であった。Kaplan-Meier 法を用いて推定した PFS の中央値は，8.0 ヵ月（95% CI: 3.7, 19.2）であった。6 ヵ月時点および 12 ヵ月時点でのイベントフリー確率は，それぞれ 0.622（95% CI: 0.411, 0.776）および 0.311（95% CI: 0.133, 0.509）であった。

- RP2D QW 用量拡大グループでは，追跡期間の中央値は 12.06 ヵ月（範囲：1.74～15.93 ヵ月）で，4 例（26.7%）がイベントの発生なく治験を継続中であった。Kaplan-Meier 法を用いて推定した PFS の中央値は，10.4 ヵ月（95% CI: 1.2, NE）であった。6 ヵ月時点および 12 ヵ月時点でのイベントフリー確率は，それぞれ 0.519（95% CI: 0.245, 0.736）および 0.311（95% CI: 0.085, 0.575）であった。

- エルラナタマブとレナリドミドの併用投与グループでは，追跡期間の中央値は 17.43 ヵ月（範囲：13.93～18.04 ヵ月）で，2 例（50.0%）がイベントの発生なく治験を継続中であった。PFS の中央値は未到達であった。3，6，9 および 12 ヵ月時点でのイベントフリー確率は，いずれも 0.750（95% CI: 0.128, 0.961）であった。

- エルラナタマブとポマリドミドの併用投与グループでは，追跡期間の中央値は 14.03 ヵ月（範囲：5.65～18.17 ヵ月）で，2 例（22.2%）がイベントの発生なく治験を継続中であった。Kaplan-Meier 法を用いて推定した PFS の中央値は，6.7 ヵ月（95% CI: 0.9, NE）であった。6 ヵ月時点および 12 ヵ月時点でのイベントフリー確率は，それぞれ 0.533（95% CI: 0.177, 0.796）および 0.356（95% CI: 0.062, 0.681）であった。

1.2.3.2.6. 全生存期間

- 有効用量範囲 QW/Q2W グループでは 24 例（43.6%）が死亡し，最も頻度の高かった死亡理由は疾患の進行であった［13 例（23.6%）］。Kaplan-Meier 法を用いて推定した全生存期間（OS）の中央値は，19.1 ヵ月（95% CI: 10.9, NE）であった。6 ヵ月時点および 12 ヵ月時点でのイベントフリー確率は，それぞれ 0.820（95% CI: 0.682, 0.902）および 0.648（95% CI: 0.496, 0.765）であった。

- RP2D QW + パート 1.1 Q2W グループでは 17 例（41.5%）が死亡し，最も頻度の高かった死亡理由は疾患の進行であった［9 例（22.0%）］。OS の中央値は未到達であった。6 ヵ月時点および 12 ヵ月時点でのイベントフリー確率は，それぞれ 0.784（95% CI: 0.614, 0.885）および 0.610（95% CI: 0.432, 0.748）であった。

- RP2D QW グループでは 14 例（50.0%）が死亡し，最も頻度の高かった死亡理由は疾患の進行であった［6 例（21.4%）］。Kaplan-Meier 法を用いて推定した OS の中央値は，12.1 ヵ月（95% CI: 8.3, NE）であった。6 ヵ月時点および 12 ヵ月時点でのイベントフリー確率は，それぞれ 0.778（95% CI: 0.571, 0.893）および 0.534（95% CI: 0.326, 0.704）であった。

- RP2D QW 用量拡大グループでは 9 例（60.0%）が死亡し，最も頻度の高かった死亡理由は疾患の進行であった［4 例（26.7%）］。Kaplan-Meier 法を用いて推定した OS の中央値は，

12.1 ヵ月（95% CI: 4.2, NE）であった。6 ヵ月時点および 12 ヵ月時点でのイベントフリー確率は，それぞれ 0.800（95% CI: 0.500, 0.931）および 0.533（95% CI: 0.263, 0.744）であった。

- エルラナタマブとレナリドミドの併用投与グループでは，死亡例は認められなかった。打ち切りとした 4 例（100%）のうち，1 例（25.0%）は同意の撤回，3 例（75.0%）は存命であった。

- エルラナタマブとポマリドミドの併用投与グループでは 3 例（33.3%）が死亡した（1 例は治験薬投与期間外に発現した有害事象により死亡，1 例は疾患の進行により死亡，1 例は治験薬の毒性により死亡）。6 ヵ月時点および 12 ヵ月時点でのイベントフリー確率は，それぞれ 0.889（95% CI: 0.433, 0.984）および 0.778（95% CI: 0.365, 0.939）であった。

1.2.3.2.7. 微小残存病変陰性率

CR が予想されるまたは実際に CR を認めた治験参加者の骨髄穿刺液を，次世代シーケンシング（NGS）を用いて中央検査機関で測定し，微小残存病変（MRD）を評価した。MRD 陰性を 10^{-5} および 10^{-6} の 2 つの閾値と定義した。

エルラナタマブ単剤投与は，検出感度を 10^{-5} および 10^{-6} とした場合のいずれにおいても高い MRD 陰性率を示した。

- 有効用量範囲 QW/Q2W グループでは，確定 sCR または CR を認めた 21 例のうち，12 例（57.14%）で MRD の評価が可能であった。検出感度を 10^{-5} としたとき，評価可能な 12 例全例が MRD 陰性であった。6 例［50.00%（95% CI: 21.09%, 78.91%）］が 6 ヵ月以内に MRD 陰性となり，3 例［25.00%（95% CI: 5.49%, 57.19%）］が 6 ヵ月以上 12 ヵ月未満，1 例［8.33%（95% CI: 0.21%, 38.48%）］が 12 ヵ月以上 18 ヵ月未満，1 例［8.33%（95% CI: 0.21%, 38.48%）］が 18 ヵ月以上 24 ヵ月未満および 1 例［8.33%（95% CI: 0.21%, 38.48%）］が 24 ヵ月以上 30 ヵ月未満に MRD 陰性となった。検出感度を 10^{-6} としたとき，計 8 例が MRD 陰性であった。

- RP2D QW + パート 1.1 Q2W グループでは，確定 sCR または CR を認めた 15 例のうち，9 例（60.00%）で MRD の評価が可能であった。検出感度を 10^{-5} としたとき，評価可能な 9 例全例が MRD 陰性であった。6 例［66.67%（95% CI: 29.93%, 92.51%）］が 6 ヵ月以内に MRD 陰性となり，2 例［22.22%（95% CI: 2.81%, 60.01%）］が 6 ヵ月以上 12 ヵ月未満，1 例［11.11%（95% CI: 0.28%, 48.25%）］が 12 ヵ月以上 18 ヵ月未満に MRD 陰性となった。検出感度を 10^{-6} としたとき，計 6 例が MRD 陰性であった。

- RP2D QW グループでは，確定 sCR または CR を認めた 9 例のうち，5 例（55.56%）で MRD の評価が可能であった。検出感度を 10^{-5} としたとき，評価可能な 5 例全例が MRD 陰性であった。4 例［80.00%（95% CI: 28.36%, 99.49%）］が 6 ヵ月以内に MRD 陰性となり，1 例［20.00%（95% CI: 0.51%, 71.64%）］が 6 ヵ月以上 12 ヵ月未満に MRD 陰性となった。検出感度を 10^{-6} としたとき，計 3 例が MRD 陰性であった。

- RP2D QW 用量拡大グループでは，確定 sCR または CR を認めた 5 例のうち，3 例（60.00%）で MRD の評価が可能であった。検出感度を 10^{-5} としたとき，評価可能な 3 例全

例が MRD 陰性であった。2 例［66.67%（95% CI: 9.43%, 99.16%）］が 6 ヵ月以内に MRD 陰性となり，1 例［33.33%（95% CI: 0.84%, 90.57%）］が 6 ヵ月以上 12 ヵ月未満に MRD 陰性となった。検出感度を 10^{-6} としたとき，計 2 例が MRD 陰性であった。

- エルラナタマブとレナリドミドの併用投与グループでは，確定 sCR または CR を認めた 2 例のうち，1 例（50.00%）で MRD の評価が可能であった。当該治験参加者は検出感度を 10^{-5} としたとき，6 ヵ月以上 12 ヵ月未満に MRD 陰性となったが，検出感度を 10^{-6} では MRD 陰性ではなかった。

- エルラナタマブとポマリドミドの併用投与グループでは，確定 sCR または CR を認めた 3 例のうち，1 例（33.3%）で MRD の評価が可能であった。当該治験参加者は検出感度 10^{-5} および 10^{-6} のいずれでも MRD 陰性ではなかった。

1.2.4. 安全性の結果

有効用量範囲 QW/Q2W グループ（55 例），RP2D QW + パート 1.1 Q2W グループ（41 例），RP2D QW グループ（28 例）および RP2D QW 用量拡大グループ（15 例）の 4 つの単剤投与グループは，各グループに重複する治験参加者を含んでいることから，本項では治験参加者のより多い有効用量範囲 QW/Q2W グループ（55 例）の結果を主に示す。

1.2.4.1. 用量制限毒性

本試験では最大耐量に達しなかった。

エルラナタマブ単剤投与および併用投与を含めた用量制限毒性（DLT）解析対象集団では，75 例で DLT の評価が可能で，このうち 7 例（9.3%）に DLT が発現した。

DLT と判断された有害事象は，エルラナタマブとポマリドミドの併用投与グループの 1 例に発現した重篤な有害事象である Grade 3 の末梢性運動ニューロパチーを除き，すべて回復した。末梢性運動ニューロパチーは非重篤の Grade 2 まで軽快した。

1.2.4.2. 有害事象および重篤な有害事象

特に明記しないかぎり，1.2.4 項では投与期間中に発現した有害事象について示す。

治験薬との因果関係を問わない有害事象，治験薬と関連のある有害事象および重篤な有害事象の発現割合は，有効用量範囲 QW/Q2W グループ（55 例），RP2D QW + パート 1.1 Q2W グループ（41 例），RP2D QW グループ（28 例）および RP2D QW 用量拡大グループ（15 例）で同程度であった。

- 有効用量範囲 QW/Q2W グループ（55 例）での有害事象は以下のとおりであった。

    - 治験薬との因果関係を問わない有害事象が 55 例（100%），治験薬との因果関係を問わない重篤な有害事象が 41 例（74.5%）に発現した。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が 43 例（78.2%）に発現した。

- 治験薬と関連のある有害事象が 53 例（96.4%），治験薬と関連のある重篤な有害事象が 24 例（43.6%）に発現した。Grade 3 または Grade 4 の治験薬と関連のある有害事象が 43 例（78.2%）に発現した。

- 主な発現割合の高い（50%超）治験薬との因果関係を問わない有害事象は，サイトカイン放出症候群（CRS）［48 例（87.3%）］，好中球減少症［41 例（74.5%）］，貧血［37 例（67.3%）］，注射部位反応［31 例（56.4%）］，リンパ球減少症［29 例（52.7%）］および血小板減少症［28 例（50.9%）］であった。

- 主な発現割合の高い（50%超）治験薬と関連のある有害事象は，CRS［48 例（87.3%）］，好中球減少症［35 例（63.6%）］および注射部位反応［31 例（56.4%）］であった。

- 4 グループすべてにおいて，治験薬との因果関係を問わない重篤な有害事象，治験薬と関連のある重篤な有害事象いずれも，最も発現割合の高かった事象は CRS であった。CRS はすべて治験薬と関連のある有害事象であった。

- エルラナタマブとレナリドミドの併用投与グループでの有害事象は以下のとおりであった。

  - 治験薬との因果関係を問わない有害事象が 4 例（100%），治験薬との因果関係を問わない重篤な有害事象が 2 例（50.0%）に発現した。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が 4 例（100%）に発現した。

  - 治験薬と関連のある有害事象が 4 例（100%），治験薬と関連のある重篤な有害事象が 2 例（50.0%）に発現した。Grade 3 または Grade 4 の治験薬と関連のある有害事象が 3 例（75.0%）に発現した。

  - 主な発現割合の高い（50%超）有害事象は，注射部位反応［4 例（100%）］，関節痛［4 例（100%）］，リンパ球減少症［3 例（75.0%）］，好中球減少症［3 例（75.0%）］，食欲減退［3 例（75.0%）］および皮膚乾燥［3 例（75.0%）］であった。

  - 主な発現割合の高い（50%超）治験薬と関連のある有害事象は，注射部位反応［4 例（100%）］，リンパ球減少症［3 例（75.0%）］および好中球減少症［3 例（75.0%）］であった。

  - 主な発現割合の高い（10%超）治験薬との因果関係を問わない重篤な有害事象は，疲労［1 例（25.0%）］，CRS［1 例（25.0%）］，肺炎［1 例（25.0%）］およびウイルス性副鼻腔炎［1 例（25.0%）］であった。これらはすべて治験薬と関連のある重篤な有害事象であった。

- エルラナタマブとポマリドミドの併用投与グループでの有害事象は以下のとおりであった。

  - 治験薬との因果関係を問わない有害事象が 9 例（100%），治験薬との因果関係を問わない重篤な有害事象が 8 例（88.9%）に発現した。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が 7 例（77.8%）に発現した。

- 治験薬と関連のある有害事象が 9 例（100%），治験薬と関連のある重篤な有害事象が 7 例（77.8%）に発現した。Grade 3 または Grade 4 の治験薬と関連のある有害事象が 7 例（77.8%）に発現した。

- 主な発現割合の高い（50%超）有害事象は，CRS［8 例（88.9%）］，好中球減少症［7 例（77.8%）］，疲労［7 例（77.8%）］，下痢［6 例（66.7%）］，注射部位反応［6 例（66.7%）］，低カリウム血症［5 例（55.6%）］および発熱［5 例（55.6%）］であった。

- 主な発現割合の高い（50%超）治験薬と関連のある有害事象は，CRS［8 例（88.9%）］，好中球減少症［6 例（66.7%）］，疲労［6 例（66.7%）］および注射部位反応［6 例（66.7%）］であった。

- 主な発現割合の高い（10%超）治験薬との因果関係を問わない重篤な有害事象は，CRS［5 例（55.6%）］，好中球減少症［1 例（11.1%）］，発熱［1 例（11.1%）］，気管支肺アスペルギルス症［1 例（11.1%）］，COVID-19 肺炎［1 例（11.1%）］，敗血症［1 例（11.1%）］，輸血反応［1 例（11.1%）］，ギラン・バレー症候群［1 例（11.1%）］，末梢性運動ニューロパチー［1 例（11.1%）］，介助自殺［1 例（11.1%）］および低酸素症［1 例（11.1%）］であった。

- 主な発現割合の高い（10%超）治験薬と関連のある重篤な有害事象は，CRS［5 例（55.6%）］，ギラン・バレー症候群［1 例（11.1%）］，末梢性運動ニューロパチー［1 例（11.1%）］，好中球減少症［1 例（11.1%）］，発熱［1 例（11.1%）］および，敗血症［1 例（11.1%）］であった。

- 有害事象全件表（治験薬との因果関係を問わない）は C1071001 試験総括報告書 Table 14.3.1.2.2.2 に，有害事象全件表（治験薬と関連がある）は Table 14.3.1.3.2.2 にそれぞれ示す。

- 重篤な有害事象発現症例の叙述は，C1071001 試験総括報告書 14.3.3 項に示す。

1.2.4.3. 死亡

本試験では，計 16 例（15.8%）が死亡した。

- 全体として，死亡例の多くは疾患の進行によるものであった（8/16 例）。疾患の進行以外の主な死因は COVID-19 肺炎であった（2/16 例）。

- 有効用量範囲 QW/Q2W グループ（55 例）では，9 例（16.4%）が死亡した。

- エルラナタマブとレナリドミドの併用投与グループでは死亡例は認められなかった。エルラナタマブとポマリドミドの併用投与グループでは，2 例（22.2%）が死亡した。

1.2.4.4. 治験中止

全体として，本試験に組み入れた 101 例のうち，最も頻度の高かった治験中止理由は疾患の進行（基本語：形質細胞性骨髄腫を含む）で，8 例（7.9%）報告された。

有効用量範囲 QW/Q2W グループ（55 例）では 9 例（16.4%），エルラナタマブとポマリドミドの併用投与グループでは 2 例（22.2%）が有害事象によって治験を中止した。エルラナタマブとレナリドミドの併用投与グループでは有害事象による治験の中止はなかった。

1.2.4.5. 投与中止，減量または投与中断

全体として，治験薬の投与を受けた 101 例のうち，投与中止に至った有害事象が 12 例（11.9%）に発現した。減量に至った有害事象が 23 例（22.8%），投与中断に至った有害事象が 64 例（63.4%）に発現した。

- 有効用量範囲 QW/Q2W グループ（55 例）では，投与中止（エルラナタマブ）に至った有害事象が 8 例（14.5%）に発現した。これらには Grade 3 の骨髄異形成症候群 3 例（5.5%）が含まれた。他の投与中止に至った有害事象で 2 例以上に発現した事象はなかった。

- エルラナタマブとレナリドミドの併用投与グループでは投与中止（エルラナタマブ）に至った有害事象の発現はなかった。エルラナタマブとポマリドミドの併用投与グループでは投与中止に至った有害事象が 3 例（33.3%）に発現した。

- エルラナタマブとレナリドミドの併用投与グループではレナリドミドの投与中止に至った有害事象が 2 例（50%）に発現し，エルラナタマブとポマリドミドの併用投与グループではポマリドミドの投与中止に至った有害事象が 2 例（22.2%）に発現した。

- 有効用量範囲 QW/Q2W グループ（55 例）では，投与中断に至った有害事象が 33 例（60%）に発現し，減量に至った有害事象が 14 例（25.5%）に発現した。

- エルラナタマブとレナリドミドの併用投与グループでは，投与中断に至った有害事象が 4 例（100%）に発現し，エルラナタマブの減量に至った有害事象の発現はなかった。エルラナタマブとポマリドミドの併用投与では，投与中断に至った有害事象が 8 例（88.9%），エルラナタマブの減量に至った有害事象が 1 例（11.1%）に発現した。

1.2.4.6. 特に注目すべき有害事象

サイトカイン放出症候群

本試験の実施中に，CRS のリスク最小化のための方法を逐次的に追加した。CRS のリスク最小化のための方法には，標準投与量の初回投与 1 週間前に 600 µg/kg（パート 1.1：20 例）または 44 mg［パート 2A（RP2D 用量拡大）：15 例］を投与するプライミング投与（計 35 例にプライミング投与）ならびにプライミング投与および標準投与量の初回投与時のデキサメタゾン，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［パート 2A（RP2D 用量拡大）：15 例］が含まれた。

- プライミング投与および前投与を受けた RP2D 用量拡大グループの治験参加者（15 例）では，他のグループと比較して，全体の CRS 発現割合は低く（プライミング投与後の発現に限定した場合も），CRS の最大持続期間が短かった。

- プライミング投与または前投与を受けた用量漸増パートの最高用量である 1000 µg/kg SC 投与コホートの治験参加者（6 例）では，全体の CRS 発現割合は 100%で，CRS の持続期間の中央値は 4.0 日（範囲：1～10 日）であった。

- 600 µg/kg プライミング投与を受けたが前投与を受けなかったパート 1.1 の治験参加者（20 例）では，全体の CRS 発現割合は 100%で，CRS の持続期間の中央値は 3.0 日（範囲：2～7 日）であった。

- 全治験参加者が 44 mg プライミング投与および前投与を受けた RP2D 用量拡大グループの治験参加者（15 例）では，全体の CRS 発現割合は 66.7%で，CRS の持続期間の中央値は 3.0 日（範囲：1～4 日）であった。

- プライミング投与を受けたパート 1.1 および RP2D 用量拡大グループの治験参加者（35 例）では，プライミング投与後の CRS の発現割合は 85.7%で，CRS の持続期間の中央値は 3.0 日（範囲：1～7 日）であった。

- プライミング投与または前投与の有無にかかわらず，有効用量範囲 QW/Q2W グループ（55 例）では，15 例（27.3%）に重篤な有害事象として CRS が報告された。重篤な有害事象として報告された CRS はすべて入院期間の延長によるものであった。

- エルラナタマブとレナリドミドの併用投与グループおよびエルラナタマブとポマリドミドの併用投与グループでは，全体の CRS 発現割合はそれぞれ 50%および 88.9%であった。CRS の持続期間の中央値はそれぞれ 2.0 日（範囲：2～4 日）および 2.5 日（範囲：1～4 日）であった。

免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群

IV および SC 用量漸増コホートでの免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群（ICANS）の発現割合は CRS と比較して低かったが，CRS と同様に ICANS のリスクはプライミング投与および前投与によって最小化されると予想された。

- RP2D 用量拡大グループ（15 例）では，プライミング投与または前投与を受けなかった最高用量コホート（1000 µg/kg SC 投与）の治験参加者と比較して ICANS の発現割合は低く（RP2D 用量拡大グループ 13.3%，1000 µg/kg コホート 33.3%），持続期間は短かった。

  - プライミング投与または前投与を受けなかった用量漸増パートの最高用量である 1000 µg/kg SC 投与コホートの治験参加者（6 例）では，全体の ICANS 発現割合は 33.3%で，ICANS の持続期間の中央値は 4.5 日（範囲：2～7 日）であった。

  - 600 µg/kg プライミング投与を受けたが前投与を受けなかったパート 1.1 の治験参加者（20 例）では，全体の ICANS 発現割合は 15%で，ICANS の持続期間の中央値は 3.0 日（範囲：2～3 日）であった。

  - 全治験参加者が 44 mg プライミング投与および前投与を受けた RP2D 用量拡大グループの治験参加者（15 例）では，全体の ICANS 発現割合は 13.3%で，ICANS の持続期間の中央値は 1.5 日（範囲：1～2 日）であった。

- プライミング投与を受けたパート 1.1 および RP2D 用量拡大グループの治験参加者（35 例）では，ICANS の発現割合は 14.3%で，ICANS の持続期間の中央値は 2.0 日（範囲：1～3 日）であった。

- エルラナタマブとレナリドミドの併用投与グループおよびエルラナタマブとポマリドミドの併用投与グループでは，いずれも ICANS の発現はなかった。

末梢性ニューロパチー

- 大部分の治験参加者は末梢性ニューロパチーの病歴を有しており，これは MM に対する前治療と合致していた。有効用量範囲 QW/Q2W グループ（55 例）では，34 例（61.8%）が末梢性ニューロパチーの病歴を有しており，60%の治験参加者は末梢性ニューロパチーを合併していた。

- 有効用量範囲 QW/Q2W グループ（55 例）では，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 12 例（21.8%），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 5 例（9.1%）に発現した。主な発現割合が高い（5%以上）末梢性ニューロパチーの可能性のある治験薬と関連のある有害事象は，錯感覚［3 例（5.5%）］であった。

- エルラナタマブとレナリドミドの併用投与グループでは，治験薬との因果関係を問わない有害事象として末梢性ニューロパチーが 2 例（50%），治験薬と関連のある有害事象として末梢性ニューロパチーが 1 例（25%）に発現した。治験薬と関連のある有害事象の末梢性ニューロパチーは，神経毒性であった。

- エルラナタマブとポマリドミドの併用投与グループでは，末梢性ニューロパチーの可能性のある有害事象の検索基準に含まれる有害事象が 2 例（22.2%）に発現した。1 例は Grade 2 の筋力低下および Grade 3 のギラン・バレー症候群（重篤な有害事象）が発現し，別の 1 例は Grade 2 の感覚鈍麻および Grade 3 の末梢性運動ニューロパチー（重篤な有害事象）が発現した。これらはすべて治験薬と関連のある有害事象と判定された。両治験参加者ともに試験の開始前から末梢性ニューロパチーを合併していた。これらの Grade 3 の重篤な有害事象が発現したことから，パート 1C およびパート 1D での用量変更を決定した。

1.2.4.7. その他の注目すべき有害事象

感染症

- 有効用量範囲 QW/Q2W グループ（55 例）では，治験薬との因果関係を問わない感染症が 41 例（74.5%），治験薬と関連のある感染症が 15 例（27.3%）に発現した。治験薬との因果関係を問わない重篤な感染症が 17 例（30.9%）に発現し，6 例（10.9%）は治験薬と関連のある重篤な感染症であった。

    - 主な発現割合の高い（2 例以上）治験薬と関連のある感染症は，尿路感染［3 例（5.5%）］ならびに帯状疱疹，ニューモシスチス・イロベチイ肺炎，肺炎およびウイルス血症［各 2 例（3.6%）］であった。

- エルラナタマブとレナリドミドの併用投与グループでは，治験薬との因果関係を問わない感染症が 3 例（75%），治験薬と関連のある感染症が 2 例（50%）に発現した。
    - 治験薬と関連のある感染症は，肺炎，副鼻腔炎，上気道感染およびウイルス性副鼻腔炎［各 1 例（25%）］であった。
- エルラナタマブとポマリドミドの併用投与グループでは，治験薬との因果関係を問わない感染症が 6 例（66.7%），治験薬と関連のある感染症が 2 例（22.2%）に発現した。
    - 治験薬と関連のある感染症は，敗血症および副鼻腔炎［各 1 例（11.1%）］であった。

低γグロブリン血症

- 有効用量範囲 QW/Q2W グループ（55 例）では，低γグロブリン血症が 8 例（14.5%）に発現した。
- エルラナタマブとレナリドミドの併用投与グループおよびエルラナタマブとポマリドミドの併用投与グループでは低γグロブリン血症がそれぞれ 1 例に発現した。
- 併用薬として免疫グロブリン（Ig）が用いられた。

血液学的有害事象

- 有効用量範囲 QW/Q2W グループ（55 例）では，治験薬との因果関係を問わない血液学的有害事象が 50 例（90.9%），治験薬と関連のある血液学的有害事象が 46 例（83.6%）に発現した。治験薬との因果関係を問わない重篤な血液学的有害事象が 4 例（7.3%）に発現し，3 例（5.5%）は治験薬と関連のある重篤な有害事象であった。
    - 主な発現割合の高い（20%超）治験薬と関連のある血液学的有害事象は，好中球減少症［24 例（43.6%）］，貧血［18 例（32.7%）］，好中球数減少［14 例（25.5%）］ならびにリンパ球数減少，リンパ球減少症および血小板減少症［各 13 例（23.6%）］であった。
- エルラナタマブとレナリドミドの併用投与グループでは，治験薬との因果関係を問わない血液学的有害事象が 3 例（75%），治験薬と関連のある血液学的有害事象が 3 例（75%）に発現した。
    - 主な発現割合の高い（50%超）治験薬と関連のある血液学的有害事象は，リンパ球数減少［3 例（75%）］および好中球数減少［2 例（50%）］であった。
- エルラナタマブとポマリドミドの併用投与グループでは，治験薬との因果関係を問わない血液学的有害事象が 8 例（88.9%），治験薬と関連のある血液学的有害事象が 7 例（77.8%）に発現した。
    - 主な発現割合の高い（20%超）治験薬と関連のある血液学的有害事象は，好中球数減少［4 例（44.4%）］，好中球減少症［3 例（33.3%）］ならびに血小板減少症および白血球数減少［各 2 例（22.2%）］であった。

1.2.4.8. 臨床検査値

有効用量範囲 QW/Q2W グループ（55 例）では，ベースライン時と治験薬投与後の血液生化学検査値について，Grade 2 以下から Grade 3 または Grade 4 への変化が 27 例（49.1%）で認められた。ベースライン時と治験薬投与後の血液学的検査値については，Grade 2 以下から Grade 3 または Grade 4 への変化が 54 例（98.2%）に認められた。ベースライン時と治験薬投与後の尿検査値では，Grade 2 以下から Grade 3 または Grade 4 への変化は認められなかった。

1.2.4.9. バイタルサイン，心電図およびその他の安全性評価

バイタルサインの測定値，心電図，または安全性に関連する他の観察項目において，臨床的に重要な所見は認められなかった。評価および観察結果は 4 グループ間で同様であった。

1.2.5. 薬物動態の結果

総エルラナタマブの薬物動態

SC 単剤投与

進行 RRMM の治験参加者にエルラナタマブを SC QW 投与後，第 0 サイクル（プライミング投与），第 1 サイクル（プライミング投与なし）および第 2 サイクル（プライミング投与なし）のすべての用量にわたって，用量の増加に伴って単回投与および反復投与後の最高濃度（C_{max}）および投与間隔の濃度-時間曲線下面積（AUC_{tau}）の幾何平均値は増加した。総エルラナタマブの最高濃度到達時間（T_{max}）の中央値は，第 0 サイクル，第 1 サイクルおよび第 2 サイクルでそれぞれ約 7 日，約 3～7 日および約 3～5 日であった。

幾何変動係数（%CV）に基づいた総エルラナタマブの治験参加者間の変動は，単回投与および反復投与後の AUC_{tau} では 17%～103%，C_{max} では 13%～99%であった。

SC 併用投与

レナリドミドもしくはポマリドミドとの併用でエルラナタマブ 32 mg または 44 mg を SC QW 投与後，総エルラナタマブの第 0 サイクルの C_{max} の幾何平均値は，レナリドミドとの併用時は 2.253 µg/mL，ポマリドミドとの併用時は 2.591 µg/mL であり，AUC_{tau} の幾何平均値はそれぞれ 9.643 µg•day/mL および 12.14 µg•day/mL であった。T_{max} の中央値は約 7 日であった。用量で標準化した AUC_{tau}［$AUC_{tau}(dn)$］および用量で標準化した C_{max}［$C_{max}(dn)$］を単剤投与と比較したとき，エルラナタマブとレナリドミドまたはポマリドミドの併用において明らかな薬物相互作用は認められなかった。

幾何%CV に基づいた総エルラナタマブの治験参加者間の変動は，AUC_{tau} では 35%～148%，C_{max} では 48%～128%であった。

RP2D QW 集団での総エルラナタマブのトラフ濃度の中央値は，後半のサイクルでは治験参加者数が少ないため変動が大きかったものの，おおむね反復投与回数とともに上昇した。

非結合型エルラナタマブの薬物動態

SC 単剤投与

RRMM の治験参加者にエルラナタマブを SC QW 投与後，第 0 サイクル（プライミング投与），第 1 サイクル（プライミング投与なし）および第 2 サイクル（プライミング投与なし）のすべての用量にわたって，用量の増加に伴って単回投与および反復投与後の C_{max} および AUC_{tau} の幾何平均値は増加した。非結合型エルラナタマブの T_{max} の中央値は，第 0 サイクル，第 1 サイクルおよび第 2 サイクルでそれぞれ約 7 日，約 3～7 日および約 5～7 日であった。

幾何%CV に基づいた非結合型エルラナタマブの治験参加者間の変動は，単回投与および反復投与後の AUC_{tau} では 23%～120%，C_{max} では 31%～131%であった。

SC 併用投与

レナリドミドもしくはポマリドミドとの併用でエルラナタマブ 32 mg または 44 mg を SC QW 投与後，非結合型エルラナタマブの第 0 サイクルの C_{max} の幾何平均値は，レナリドミドとの併用時は 0.6163 µg/mL，ポマリドミドとの併用時は 0.9552 µg/mL であり，AUC_{tau} の幾何平均値はそれぞれ 2.337 µg•day/mL および 4.076 µg•day/mL であった。T_{max} の中央値はすべての SC 用量で約 7 日であった。$AUC_{tau}(dn)$および $C_{max}(dn)$を単剤投与と比較したとき，エルラナタマブとレナリドミドまたはポマリドミドの併用において明らかな薬物相互作用は認められなかった。

幾何%CV に基づいた非結合型エルラナタマブの治験参加者間の変動は，AUC_{tau} では 45%～105%，C_{max} では 48%～90%であった。

RP2D QW 集団での非結合型エルラナタマブのトラフ濃度の中央値は，後半のサイクルでは治験参加者数が少ないため変動が大きかったものの，おおむね反復投与回数とともに上昇した。

1.2.6. 薬力学の結果

パート 1.1 およびパート 2A の結果から，パート 2A における前投与およびプライミング投与の使用により，インターフェロンγ，インターロイキン（IL）-2，腫瘍壊死因子-α，IL-6 を含む急性のサイトカイン産生が減少した。

1.2.7. 免疫原性の結果

本試験の治験参加者での免疫原性は，発現割合が低く，比較的早期に発現し抗体価は低く，持続しないことが示された。

SC での臨床用量において抗薬物抗体（ADA）の発現割合は低いことから，ADA はエルラナタマブの PK，安全性または有効性に臨床的に重要な影響を与えないと予想される。

1.3. 結論

有効性

本試験の結果は以下のとおりであった。

- 臨床的に意味のある IMWG 規準に従った治験責任医師評価よる ORR および DOR を含め，エルラナタマブ単剤投与は RRMM の治験参加者に対する有効性を示した。

- エルラナタマブ単剤投与，エルラナタマブとレナリドミドの併用投与およびエルラナタマブとポマリドミドの併用投与はいずれも持続的な奏効を示し，特に CR 以上の治験参加者において持続的な奏効を示した。

- エルラナタマブ単剤投与，エルラナタマブとレナリドミドの併用投与およびエルラナタマブとポマリドミドの併用投与のいずれにおいても速やかな奏効が認められた。

- CRR から，エルラナタマブ単剤投与，エルラナタマブとレナリドミドの併用投与およびエルラナタマブとポマリドミドの併用投与のいずれにおいても深い奏効が示された。

- 有効用量範囲でエルラナタマブの投与を受けた治験参加者における追跡期間の中央値 12.02 ヵ月（範囲：0.30～29.01 ヵ月）時点での PFS から，エルラナタマブ単剤投与後に疾患が進行する割合が低いことが示された。

- MRD が評価可能であった治験参加者では，エルラナタマブ単剤投与での高い MRD 陰性率が認められた。

安全性

- エルラナタマブ単剤投与は RRMM の治験参加者において管理可能な安全性プロファイルを示した。

- 用量漸増コホートの範囲では最大耐量には達しなかった。SC 単剤投与コホート全体で，DLT は 1 件（Grade 4 の血小板減少症）のみであった。

- RP2D 拡大コホート（パート 2A）で 1 段階プライミング投与および前投与を実施した以降の CRS の発現割合が低下し，最大持続期間も短縮したことから，最高用量である 1000 μg/kg（標準投与量 76 mg と等量）SC 投与は忍容可能であることが示された。

- 有効用量範囲全体（55 例）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は，CRS，好中球減少症，貧血，注射部位反応，リンパ球減少症および血小板減少症であった。

- エルラナタマブとポマリドミドの併用投与により治験薬投与期間中に末梢性ニューロパチーが発現したため，すべての治験参加者がエルラナタマブ単剤投与に移行した。

- エルラナタマブとレナリドミドの併用投与は管理可能な安全性プロファイルを示した。

薬物動態

- IV および SC のいずれにおいても，非結合型および総エルラナタマブの曝露量（AUC_{tau} および C_{max}）は用量の増加に伴って増加した。

- SC 後の吸収は緩やかで，初回投与後の T_{max} の中央値は最長 7 日であった。

- RP2D QW 集団で，非結合型および総エルラナタマブのトラフ濃度の中央値はおおむね反復投与回数とともに上昇した。

免疫原性

- 免疫原性の発現割合は低く［5/70 例（7.1%）］，発現した場合の抗体価は低く，SC 投与後比較的早期に発現した。
- RP2D QW 集団では，エルラナタマブに対する ADA または中和抗体が発現した治験参加者はいなかった。
- SC での臨床用量において ADA の発現割合は低いことから，ADA はエルラナタマブの PK，安全性または有効性に臨床的に重要な影響を与えないと予測される。

薬力学

- プライミング投与および前投与は，RP2D 用量拡大コホート（パート 2A）で免疫に関連するサイトカインの産生および臨床的な CRS を減少した。

全般的結論

本試験で得られた有効性，安全性，PK，免疫原性および薬力学データは，エルラナタマブ 1000 µg/kg（標準投与量 76 mg と等量）SC QW 投与が RRMM 患者に対して臨床的ベネフィットをもたらすことを支持している。

2. C1071002 試験（5.3.3.2.2，評価資料）

治験の標題：再発／難治性の進行 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薬物動態を検討する第 1 相，非盲検試験

開発段階：第 1 相

2.1. 試験概要

治験実施施設：日本（2 施設）

公表文献：該当なし

治験期間：2021 年 3 月 22 日～実施中（データカットオフ日：2022 年 5 月 27 日）

主要評価終了日（Primary Completion Date）：2022 年 5 月 27 日

2.1.1. 目的，評価項目および統計解析方法

Table 2-1.　目的および評価項目

Type	目的	評価項目
主要		
安全性	・ 日本人患者にエルラナタマブをプライミング投与法にて RP2D で単剤投与したときの安全性および忍容性を評価する	・ プライミング投与を含む第 1 サイクル（4 週間）で観察された DLT
副次		
安全性	・ 全体的な安全性プロファイルを評価する	・ 有害事象（種類，発現割合，NCI CTCAE 5.0 版によってグレード分類した重症度，発現時期，重篤度およびエルラナタマブとの因果関係）。CRS および ICANS の重症度については ASTCT 規準に従ってグレード分類した ・ 臨床検査値異常（種類，発現割合，NCI CTCAE 5.0 版によってグレード分類した重症度および発現時期）

Table 2-1. 目的および評価項目

Type	目的	評価項目
薬物動態	・ エルラナタマブの単回投与時および反復投与時の PK を検討する	・ エルラナタマブの PK パラメータ：C0D1 および C1D1 のエルラナタマブ投与時の C_{max}，AUC_{tau} のほか，算出可能な場合は CL/F，V_z/F および $t_{½}$ ・ エルラナタマブを反復投与したときの投与前トラフ濃度
免疫原性	・ エルラナタマブの免疫原性を検討する	・ エルラナタマブに対する ADA および中和抗体の発現率および抗体価
抗腫瘍効果	・ 予備的な抗腫瘍効果を検討する	・ MM に対する IMWG 奏効判定規準に従った ORR ・ IMWG 奏効判定規準に従った time-to-event：TTR，DOR，PFS および OS ・ IMWG MRD 規準に従ったエルラナタマブ投与後の MRD
免疫因子	・ 可溶性免疫因子に対するエルラナタマブの影響を検討する	・ 投与前後の血清中可溶性サイトカインの定量値
三次または探索的		
バイオマーカー	・ 本試験で検討する治療法と治験参加者の疾患の生物学的特性との関係を理解する	・ ベースライン時，治験薬投与期間中または試験終了時に採取した末梢血および／または骨髄検体の分析によるバイオマーカー（DNA，RNA，タンパク質または特定の細胞）の測定

Abbreviations: ADA = 抗薬物抗体，ASTCT = 米国移植細胞療法学会，AUC_{tau} = 投与間隔（τ）の濃度-時間曲線下面積，CL/F = 見かけのクリアランス，C_{max} = 最高濃度，CRS = サイトカイン放出症候群，CTCAE = 有害事象共通用語規準，CxDy = 第 x サイクル y 日目，DLT = 用量制限毒性，DOR = 奏効期間，ICANS = 免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群，IMWG = International Myeloma Working Group，MM = 多発性骨髄腫，MRD = 微小残存病変，NCI = 米国国立がん研究所，ORR = 奏効率，OS = 全生存期間，PFS = 無増悪生存期間，PK = 薬物動態，RP2D = 第 2 相臨床推奨用量，$t_{½}$ = 終末相の消失半減期，TTR = 奏効までの期間，V_z/F = 見かけの分布容積

2.1.2. 方法

本試験は，IMiD，PI および抗 CD38 抗体を含む 3 剤以上の前治療歴がある RRMM の日本人成人患者を対象に，エルラナタマブを単剤投与したときの安全性および PK を評価する，非盲検，多施設共同，第 1 相試験である。本試験には約 4～6 例を組み入れ，各治験参加者に 600 μg/kg

のプライミング投与を用いて C1071001 試験で決定した RP2D 1000 µg/kg を投与することとした。治験薬の投与は，疾患の進行，治験薬の投与中止または許容できない毒性の発生のいずれか早い時点まで継続した。

2.1.3. 治験参加者集団（計画時および解析時）

計 4 例を組み入れ，1 回以上治験薬を投与した。4 例全例を各解析対象集団に含めた。全体で 3 例が治験薬の投与を中止した［1 例は死亡，2 例は PD により投与中止］が，PD の 2 例は総括報告書作成時点で本試験の生存調査を実施中であった。

2.1.4. 診断および主な組み入れ基準

以下の基準をすべて満たす場合のみ，治験の組み入れ対象とした。

1. 20 歳以上の男性または女性患者
2. IMWG 規準 2014 によって定義される RRMM の患者
3. 以下の 1 つ以上の異常値によって定義される測定可能病変を有する患者
    a. 血清中 M タンパクが 0.5 g/dL（5 g/L）以上である
    b. 尿中 M タンパクが 200 mg/24 h 以上である
    c. 血清中遊離軽鎖が 100 mg/L（10 mg/dL）より高く，κ/λ比の異常を伴う
4. 少なくとも 3 剤の前治療に対して進行したか，これらに不耐容の患者。前治療には PI, IMiD および抗 CD38 抗体の単剤投与または併用投与が含まれる。これらの標準的な治療が適切でないと治験責任医師が判断した患者は適格とする
5. ECOG-PS が 0，1 または 2 の患者。骨痛のみを原因とする場合は PS が 3 も許容する
6. 以下に定義する，適切な骨髄機能を有する患者
    - 好中球絶対数が 1000/mm^3 以上または 1.0 × 10^9/L 以上
    - 血小板数が 25,000/mm^3 以上または 25 × 10^9/L 以上（治験薬投与の予定開始日までに完了する場合は輸血を許容する）
    - ヘモグロビンが 8.0 g/dL 以上（治験薬投与の予定開始日までに完了する場合は輸血を許容する）
7. 以下に定義する，適切な腎機能を有する患者
    - 治験実施医療機関の標準的手法を用いて算出した推定クレアチニンクリアランス（CrCl）が 30 mL/min 以上（患者の状態によって推定 CrCl 値が不正確と考えられる場合は，24 時間尿を採取し，実際の CrCl を評価してもよい）
    - 血清クレアチニン値が 2.5 mg/dL 以下

8. 以下に定義する，適切な肝機能を有する患者

    - 血清総ビリルビンが 2.0 mg/dL 以下。ただし，ジルベール症候群患者は総ビリルビンが 3.0 mg/dL 未満であること
    - アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼおよびアラニンアミノトランスフェラーゼが基準値上限（ULN）の 2.5 倍以下（肝臓に腫瘍が認められる場合には ULN の 5.0 倍以下）
    - アルカリホスファターゼが ULN の 2.5 倍以下（骨転移が認められる場合には ULN の 5 倍以下）

9. 前治療による急性の毒性がベースラインまたは有害事象共通用語規準（CTCAE）Grade 1 以下まで回復している患者。ただし，安全性上のリスクとならないと治験責任医師が判断した有害事象を除く

10. 予定されているすべての来院，治療計画，臨床検査，生活習慣の注意事項およびその他の治験手順を遵守する意思および能力を有している患者

11. 同意説明文書および治験実施計画書に記載されている要件および制限の遵守を含め，同意説明文書に署名できる患者

2.1.5. 治験薬，用法，用量およびロット番号

1 日目にプライミング投与として開始用量 600 µg/kg を SC 投与後，8 日目から 3 週間を 1 サイクルとして 1000 µg/kg を SC QW 投与した。

本試験で用いた治験薬およびロット番号を Table 2-2 に示す。

Table 2-2. Study Intervention(s) Administered

Intervention Name	Elranatamab Solution for Injection
Type	Biologic
Dose Formulation	solution for injection
Unit Dose Strength(s)	40 mg/mL
Dosage Level(s)	600 µg/kg and 1000 µg/kg
Route of Administration	SC
Use	Experimental
IMP or NMP	IMP
Manufacturing Lot Number	20-005225
Sourcing	Provided centrally by the sponsor Refer to the Product Specific IP manual.
Packaging and Labeling	Study intervention will be provided in 1 vial/carton. Each vial and carton will be labeled as required per country requirement in an open-label manner
Current/Former Name(s) or Alias(es)	N/A

2.1.6. 投与期間

治験薬の投与は，PD，許容できない毒性，治験薬の投与中止，治験責任医師による判断または治験終了のいずれか早い時点まで継続した。

2.2. 試験結果

データカットオフ日（2022 年 5 月 27 日）時点での追跡期間の中央値は 12.34 ヵ月（範囲：7.9～13.1 ヵ月）であった[a]。

2.2.1. 治験参加者の内訳およびベースライン特性

- すべての治験参加者が日本人で，治験参加者の大部分（75.0%）が男性で，65 歳以上 75 歳以下であった。
- 4 例全例がベースライン時に ECOG-PS が 1 以下であり，測定可能病変を有していた。1 例（25.0%）は病期がステージ III，1 例（25.0%）は細胞遺伝学的に高リスクであった。2 例（50.0%）はベースライン時に EMD を有していた。
- すべての治験参加者が試験開始時に少なくとも 1 つの疾患または症候群を合併していた。主な合併症（50%以上）は，貧血，便秘，低カリウム血症，癌疼痛および末梢性ニューロパチーであった（各 50.0%）。
- 4 例全例が初回診断は形質細胞性骨髄腫であった。初回診断からの期間の中央値は 93.3 ヵ月（範囲：44～126 ヵ月）および直近の疾患の進行からの期間の中央値は 6.2 ヵ月（範囲：1～9 ヵ月）であった。

2.2.2. 治験薬への曝露

- 投与期間の中央値は 42.21 週（範囲：32.3～57.1 週）であった。2 例（50.0%）は投与期間が 40 週を超えていた。
- 投与サイクル数の中央値は 14.0 サイクル（範囲：11～16 サイクル）であった。すべての治験参加者が 10 サイクル以上のエルラナタマブの投与を受けた。
- 総累積投与量の中央値は 2225.9 mg（範囲：2081.6～2394.8 mg），総用量強度の中央値は 52.23 mg/week（範囲：38.9～68.4 mg/week）であった。すべての治験参加者の総用量強度が 80%以上であった。

2.2.3. 有効性の結果

2.2.3.1. 奏効率

- 評価可能な 4 例のうち，IMWG 規準に従って治験責任医師が評価し確定した最良総合効果（BOR）は，CR が 2 例（50.0%）および SD が 2 例（50.0%）であった。ORR は 50.0%［95% CI: 6.8%, 93.2%］であった。

[a] 総括報告書 Table 14.4.1.3 より補足

- 抗体薬物複合体（ADC）（ベランタマブ マホドチン）による治療歴がある 1 例は，IMWG 規準に従った治験責任医師の評価で BOR が CR と判定され，EMD を有する 2 例は BOR が SD と判定された。

2.2.3.2. 奏効までの期間

- 奏効（PR 以上）を認めた 2 例の TTR は，それぞれ 1.18 ヵ月および 1.61 ヵ月であった。これら 2 例の CR に到達するまでの期間は，それぞれ 8.74 ヵ月および 9.46 ヵ月であった。

2.2.3.3. 奏効期間

- 奏効（PR 以上）を認めた 2 例のうち，奏効を認めた後に治験責任医師によって IMWG 規準に従い PD と判定された治験参加者は 1 例（50.0%）であった。DOR の中央値は推定できなかった。

- 奏効（PR 以上）を認めた 2 例の DOR は，それぞれ 10.38 ヵ月および 11.63 ヵ月であった。

2.2.3.4. 無増悪生存期間

- 4 例のうち 2 例（50.0%）が治験責任医師により PD と評価され，1 例が死亡した。

- 奏効（PR 以上）を認めた 2 例の PFS は，それぞれ 11.95 ヵ月および 12.78 ヵ月であった。SD および PD であった 2 例の PFS は，それぞれ 7.85 ヵ月および 6.47 ヵ月であった。

2.2.3.5. 全生存期間

- 1 例（25.0%）が投与開始から 7.9 ヵ月時点で死亡した。3 例（75.0%）が生存中で，データカットオフ時点で OS の追跡調査を継続中であった（OS の追跡期間はそれぞれ 11.8 ヵ月，12.9 ヵ月および 13.1 ヵ月）。

2.2.4. 安全性の結果

2.2.4.1. 有害事象

- 本試験で，4 例全例に少なくとも 1 件の治験薬との因果関係を問わない有害事象が発現した。そのうち治験薬との因果関係を問わない重篤な有害事象が 3 例（75.0%）に発現した。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が 3 例（75.0%），Grade 5 の治験薬との因果関係を問わない有害事象が 1 例（25.0%）に発現した。治験薬との因果関係を問わない投与中止に至った有害事象の発現はなかった。治験薬との因果関係を問わない投与中断に至った有害事象が 3 例（75.0%），治験薬との因果関係を問わない減量に至った有害事象が 1 例（25.0%）に発現した。

- 本試験で，4 例全例に少なくとも 1 件の治験薬と関連のある有害事象が発現し，そのうち治験薬と関連のある重篤な有害事象が 3 例（75.0%）に発現した。Grade 3 または Grade 4 の治験薬と関連のある有害事象が 3 例（75.0%），Grade 5 の治験薬と関連のある有害事象が 1 例（25.0%）に発現した。治験薬と関連のある投与中止に至った有害事象の発現はなかった。治験薬と関連のある投与中断に至った有害事象が 3 例（75.0%），治験薬と関連のある減量に至った有害事象が 1 例（25.0%）に発現した。

- 主な発現割合の高い［2 例（50.0%）以上］治験薬との因果関係を問わない有害事象は，CRS（100%），好中球減少症および肺炎（各 75.0%），リンパ球減少症，下痢，注射部位反応，発熱，低γグロブリン血症および体重減少（各 50.0%）であった。

- 主な発現割合の高い［2 例（50.0%）以上］治験薬と関連のある有害事象は，CRS（100%），好中球減少症（75.0%），リンパ球減少症，注射部位反応，発熱，低γグロブリン血症および肺炎（各 50.0%）であった。

- 治験薬の投与期間中に 1 例が死亡した。この 1 例は，治験薬の第 10 サイクルでの投与後 90 日以内に死亡した。死亡の原因は不明であり，治験責任医師および治験依頼者は死亡の原因が特定できなかったことから，治験薬と関連があると判断した。

- 全体として，治験薬との因果関係を問わない重篤な有害事象が 3 例（75.0%）に 4 件発現し，Grade 3 の肺炎が 2 件，Grade 2 の倦怠感が 1 件および死亡が 1 件であった。4 件の重篤な有害事象はいずれも治験薬と関連があると判断された。

- 治験薬との因果関係を問わない投与中断に至った有害事象が 3 例（75.0%）に発現し，Grade 3 の肺炎，Grade 2 の倦怠感および Grade 2 の低γグロブリン血症であった。治験薬との因果関係を問わない減量に至った有害事象が 1 例（25.0%）に発現し，Grade 3 の肺炎であった。

- 投与中止に至った有害事象の発現はなかった。

- 有害事象全件表（治験薬との因果関係を問わない）および有害事象全件表（治験薬と関連がある）は C1071002 試験総括報告書 Table 12 および Table 13 にそれぞれ示す。

- 重篤な有害事象発現症例の叙述は，C1071002 試験総括報告書 14.3.3 項に示す。

2.2.4.2. 特に注目すべき有害事象

2.2.4.2.1. サイトカイン放出症候群

- CRS が 4 例全例に発現した。そのうち Grade 1 または Grade 2 の CRS が 3 例，Grade 3 の CRS が 1 例（25.0%）に発現した。CRS はすべてエルラナタマブの初回投与後に発現した。投与中止，投与中断または減量に至った CRS の発現はなく，全例で回復が認められた。CRS を発現した 3 例（75.0%）はトシリズマブの投与を受け，1 例（25.0%）はステロイドの投与を受けた。

- CRS を発現した 4 例における初回投与後 CRS 発現までの時間の中央値は 2.0 日（範囲：2～2 日）であった。初回投与後に発現した CRS の消失までの時間の中央値は 2.5 日（範囲：2～4 日）であった。

2.2.4.2.2. 免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群

- 本試験で，ICANS を発現した治験参加者はいなかった。

2.2.4.2.3. 末梢性ニューロパチー

- 本試験で，Grade 1 の治験薬と関連のある末梢性ニューロパチーが 1 例（25.0%）に発現した。本事象は重篤な有害事象には該当せず，投与中止，投与中断または減量には至らなかった。

- 末梢性ニューロパチーを発現した 1 例の発現までの時間は 24.0 日であった。データカットオフ時点でこの事象は未回復であったため，消失までの時間は算出されなかった。

- 末梢性ニューロパチーを発現した治験参加者は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 3 例のうち，1 例（25.0%）が末梢性ニューロパチーの病歴を有していた。

2.2.4.2.4. 注射部位反応

- 本試験で，Grade 1 の治験薬と関連のある注射部位反応が 2 例（50.0%）に発現した。これらの事象は重篤な有害事象には該当せず，投与中止，投与中断または減量には至らなかった。

- 注射部位反応を発現した 9 件の発現までの時間の中央値は 25.0 日（範囲：2～108 日）であった。消失までの時間の中央値は 14.0 日（範囲：2～23 日）であった。

2.2.4.2.5. 第 2 原発性悪性疾患

- 本試験で第 2 原発性悪性疾患を発現した治験参加者はいなかった。

2.2.4.3. その他の重要な有害事象

2.2.4.3.1. 感染症

- 本試験で，感染症が 3 例（75.0%）に発現した。そのうち重篤な感染症が 2 例（50.0%），Grade 3 または Grade 4 の感染症が 2 例（50.0%）に発現した。治験薬と関連のある感染症が 2 例（50.0%）に発現した。投与中止に至った感染症の発現はなく，投与中断に至った感染症および減量に至った感染症がそれぞれ 1 例（25.0%）に発現した。

- 感染症を発現した 3 例（75.0%）13 件における感染症発現までの時間の中央値は 135.0 日（範囲：4～386 日）であった。感染症（10 件）の消失までの時間の中央値は 16.5 日（範囲：2～78 日）であった。感染症が未回復の 3 件では消失までの時間は算出されなかった。

- 主な発現割合の高い（50%以上）治験薬との因果関係を問わない感染症は肺炎［3 例（75.0%）］であった。その他の感染症（気管支炎，結膜炎，サイトメガロウイルス感染，サイトメガロウイルス感染再燃，上咽頭炎，口腔カンジダ症および中耳炎）はすべて各 1 例に発現した。

2.2.4.3.2. 血球減少症

- Grade 3 または Grade 4 の治験薬と関連のある血球減少症が 4 例全例に発現した。これらの事象は重篤な有害事象には該当せず，投与中止，投与中断または減量には至らなかった。

- 血球減少症を発現した 14 件の発現までの時間の中央値は 8.5 日（範囲：2～65 日）であった。血球減少症（14 件）の消失までの時間の中央値は 3.0 日（範囲：2～55 日）であった。

- 2 例以上で発現した血球減少症は，好中球減少症［3 例（75.0%）］のみであった。その他の治験薬との因果関係を問わない血球減少症は貧血，白血球減少症，リンパ球数減少およびリンパ球減少症［各 1 例（25.0%）］であった。試験中に報告された血球減少症はいずれも治験薬と関連があると判断された。

2.2.4.4. その他の安全性評価

- 血液学的検査値について，ベースライン時 Grade 0～2 から最大 Grade 3～4 への変化が貧血［2 例（50.0%）］，リンパ球数減少［4 例（100%）］，好中球数減少［3 例（75.0%）］および白血球減少症［3 例（75.0%）］で認められた。

- 血液生化学検査値について，ベースライン時 Grade 0～2 から最大 Grade 3～4 への変化が低カリウム血症［1 例（25.0%）］で認められた。

- 本試験で，バイタルサインの測定値において臨床的に意味のある所見は認められなかった。

- 投与中の補正 QT（Fridericia 法）（QTcF）の最高値が 500 msec 超であった治験参加者はいなかった。QTcF のベースラインからの最大増加 60 msec 超が 1 例（25.0%）に認められた。

- 試験中，妊娠は報告されなかった。

2.2.5. 薬物動態の結果

2.2.5.1. 総エルラナタマブの薬物動態

- 第 0 サイクル 1 日目にプライミング投与として 600 µg/kg を単回投与後の T_{max} の中央値は 7 日，1 週間後の第 1 サイクル 1 日目に標準投与量 1000 µg/kg を投与後の T_{max} の中央値はやや早く 3 日であった。総エルラナタマブの C_{max} および AUC_{tau} に基づく血清曝露量（個別値および幾何平均値）は，おおむね投与回数とともに増加した。

- 治験参加者間の個体間変動（幾何%CV）は AUC_{tau} および C_{max} では 33%～42%であった。

- 総エルラナタマブのトラフ濃度の中央値は第 1 サイクル 1 日目の 1000 µg/kg 初回投与から第 4 サイクル 1 日目まで上昇し，第 4 サイクルから第 12 サイクル間はほぼ一定であった。

2.2.5.2. 非結合型エルラナタマブの薬物動態

- 非結合型エルラナタマブの C_{max} および AUC_{tau} に基づく血清曝露量（個別および幾何平均値）は，おおむね投与回数とともに増加した。T_{max} の中央値は第 0 サイクルと第 1 サイクルで同様であった。

- 治験参加者間の個体間変動（幾何%CV）は AUC_{tau} および C_{max} では 33%～91%であった。

- 総エルラナタマブの PK と同様に，非結合型エルラナタマブのトラフ濃度の中央値は第 1 サイクル 1 日目の 1000 µg/kg 初回投与から第 4 サイクル 1 日目まで上昇し，第 4 サイクルから第 12 サイクル間はほぼ一定であった。

2.2.6. その他の評価項目の結果

2.2.6.1. バイオマーカー

- CR を認めた 2 例のうち，1 例は MRD の評価が可能であり，検出感度 10^{-5} および 10^{-6} で MRD 陰性であった。

- 一部のサイトカインは初回投与後に血清中濃度の平均値および中央値が上昇したが，治験参加者数が少なかったため本試験でのサイトカインの結果の解釈には限界がある。

2.2.6.2. 免疫原性

- 4 例全例について 1 つ以上の ADA の検体を分析し，2 例（50.0%）については 1 つ以上の中和抗体の検体を分析した。ADA を分析した 4 例のうち既存の抗体が認められた治験参加者はおらず，2 例（50.0%）に治験薬により誘発された ADA が認められた。治験薬により誘発された ADA が認められた 2 例（50.0%）の ADA 陽性反応の持続期間は明確でなかった。

- 治験薬により誘発された ADA が認められた 2 例（50.0%）のうち，1 例は第 12 サイクル 1 日目（試験 259 日目）に ADA 陽性（抗体価：100 $\log^{10}$）および 1 例は治験の最終投与来院日（試験 385 日目）に ADA 陽性（抗体価：100 $\log^{10}$）であった。これら 2 例それぞれの ADA が陽性であった来院より前は，すべての来院において ADA の抗体価は 100 $\log^{10}$ 未満であった。

2.3. 結論

- DLT は報告されなかった。

- 本試験は，日本人治験参加者において RP2D でのエルラナタマブの安全性は管理可能であることを示した。

- すべての治験参加者が初回投与（600 µg/kg のプライミング投与）後に CRS を発現し，その後の投与では CRS の再発はなかった。すべての CRS 事象に対してトシリズマブまたはコルチコステロイドが投与されたが，エルラナタマブの用量変更はなかった。

- ICANS を発現した治験参加者はなく，Grade 1 の末梢性ニューロパチーが 1 例に発現した。

- 本試験で得られた安全性データはエルラナタマブの既知の安全性プロファイルと一致し，新たな安全性所見は認められなかった。

- BOR は CR が 2 例（50.0%）であった。ORR は 50.0%（95% CI: 6.8%, 93.2%）であった。

- 奏効（PR 以上）を認めた 2 例の TTR は，それぞれ 1.18 ヵ月および 1.61 ヵ月であった。これら 2 例の CR に到達するまでの期間は，それぞれ 8.74 ヵ月および 9.46 ヵ月であった。

- 奏効（PR 以上）を認めた 2 例の DOR は，それぞれ 10.38 ヵ月および 11.63 ヵ月であった。

- 血清中非結合型および総エルラナタマブの AUC_{tau} および C_{max} は，おおむね投与回数とともに上昇した。

- エルラナタマブを反復 SC 投与後，トラフ濃度の中央値は非結合型および総エルラナタマブのいずれも第 1 サイクル 1 日目の 1000 µg/kg 初回投与から第 4 サイクル 1 日目まで上昇し，その後はおおむね一定であった。

- ADA について分析した 4 例のうち，2 例（50.0%）に治験薬により誘発された ADA が認められたが，抗体価は低く，比較的後期に発現した。

3. C1071003 試験（5.3.5.2.1，評価資料）

治験の標題：プロテアソーム阻害剤，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

開発段階：第 2 相

3.1. 試験概要

治験実施施設[a]：オーストラリア，ベルギー，カナダ，フランス，ドイツ，日本，ポーランド，スペイン，イギリス，米国（53 施設）

公表文献：総括報告書 16.1.11 項参照

治験期間：2021 年 2 月 2 日～実施中（データカットオフ日：2022 年 10 月 14 日）

3.1.1. 目的，評価項目および統計解析方法

本試験の目的および評価項目を Table 3-1 に示す。

Table 3-1.　目的および評価項目

Type	目的	評価項目	総括報告書で提示した結果
主要			
有効性	・ エルラナタマブの有効性をコホート A およびコホート B で検討する	・ BICR 評価による IMWG 規準に従った ORR	・ 最終結果を提示した
重要な副次			
有効性	・ エルラナタマブの付加的な有効性をコホート A で検討する	・ ベースライン時の EMD の有無別の BICR 評価による IMWG 規準に従った ORR	・ 最終結果を提示した

[a] 総括報告書 Appendix 16.1.4.1 より補足

Table 3-1.　目的および評価項目

Type	目的	評価項目	総括報告書で提示した結果
副次			
有効性	・ エルラナタマブのその他の有効性をコホート A およびコホート B で検討する	・ 治験責任医師評価による IMWG 規準に従った ORR	・ データカットオフ時点の結果を提示した
		・ BICR 評価および治験責任医師評価による IMWG 規準に従った CRR	・ データカットオフ時点の結果を提示した
		・ BICR 評価および治験責任医師評価による IMWG 規準に従った DOR	・ データカットオフ時点の結果を提示した
		・ BICR 評価および治験責任医師評価による IMWG 規準に従った DOCR	・ データカットオフ時点の結果を提示した
		・ BICR 評価および治験責任医師評価による IMWG 規準に従った PFS	・ データカットオフ時点の結果を提示した
		・ OS	・ データカットオフ時点の結果を提示した
		・ BICR 評価および治験責任医師評価による IMWG 規準に従った TTR	・ データカットオフ時点の結果を提示した
		・ IMWG 規準に従った MRD 陰性率（中央測定）	・ データカットオフ時点の結果を提示した
安全性	・ エルラナタマブの安全性および忍容性を評価する	・ NCI CTCAE 5.0 版によりグレード分類した有害事象および臨床検査値異常 ・ ASTCT 規準に従って評価した CRS および ICANS の重症度	・ データカットオフ時点の結果を提示した
薬物動態	・ エルラナタマブの PK を評価する	・ 投与前および投与後のエルラナタマブ濃度	・ データカットオフ時点の結果を提示した
免疫原性	・ エルラナタマブの免疫原性を評価する	・ エルラナタマブに対する ADA および NAb	・ データカットオフ時点の結果を提示した

Table 3-1.　目的および評価項目

Type	目的	評価項目	総括報告書で提示した結果
探索的			
有効性	・ エルラナタマブの付加的な有効性をコホート A およびコホート B で探索的に検討する	・ 持続的 MRD 陰性，MRD 陰性の持続期間および生化学的奏効率	・ 持続的 MRD 陰性および MRD 陰性の持続期間は総括報告書にはデータを提示しない ・ 生化学的奏効率はデータカットオフ時点の結果を提示した
バイオマーカー	・ エルラナタマブと MM の生物学的特性との関連性を探索的に検討する	・ 末梢血，唾液または骨髄試料の分析から得られるバイオマーカー（DNA，RNA，タンパク質または特定の細胞の型）の測定値	・ 総括報告書にはデータを提示しない
	・ データから検討可能な場合，エルラナタマブの曝露量と有効性，安全性およびバイオマーカーの評価項目との相関を探索的に検討する	・ 特定の PK，有効性，安全性およびバイオマーカーの評価項目	・ 総括報告書にはデータを提示しない
PRO	・ 患者報告に基づく症状および身体機能に対するエルラナタマブの影響を評価する	・ EORTC QLQ-C30 および EORTC QLQ-MY20 ・ EORTC QLQ-CIPN20 ・ EQ-5D ・ PGI-C および PGI-S	・ EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-MY20, EORTC QLQ-CIPN20 および EQ-5D はデータカットオフ時点の結果を提示した ・ PGI-C および PGI-S は総括報告書にはデータを提示しない
	・ 医療資源利用データを収集する	・ 入院（入院期間，ICU 入室，輸血，感染を含む）および外来受診	・ 総括報告書にはデータを提示しない

Abbreviations: ADA = 抗薬物抗体，ASTCT = 米国移植細胞療法学会，BICR = 独立中央判定，CRR = 完全奏効率，CRS = サイトカイン放出症候群，CTCAE = 有害事象共通用語規準，DOCR = 完全奏効期間，DOR = 奏効期間，EMD = 髄外病変，EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life of Cancer Patients，EORTC QLQ-CIPN20 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy，EORTC QLQ-MY20 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Multiple Myeloma，EQ-5D = EuroQol-5 Dimensions，ICANS = 免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群，ICU = 集中治療室，IMWG = International Myeloma Working Group，MM = 多発性骨髄腫，MRD = 微小残存病変，NAb = 中和抗体，NCI = 米国国立がん研究所，ORR = 奏効率，OS = 全生存期間，PFS = 無増悪生存期間，PGI-C = 変化に関する患者の全般的印象，PGI-S = 重症度に関する患者の全般的印象，PK = 薬物動態，PRO = 患者報告アウトカム，TTR = 奏効までの期間

コホート A およびコホート B の症例数は，正確二項分布に基づく 2 段階デザインを用いて，2 つのコホートで別々に主要評価項目 ORR に関する統計学的仮説を検定したとき十分な検出力が得られるように算出した。120 例をコホート A に組み入れ，治験薬を投与した場合，独立中央判定（BICR）評価による ORR が 48%という対立仮説が真であるとき，帰無仮説（BICR 評価による ORR が 30%）を片側有意水準 0.025 で棄却するための検出力は約 98%であった。同様に，60 例をコホート B に組み入れ，治験薬を投与した場合，BICR 評価による ORR が 34%という対立仮説が真であるとき，帰無仮説（BICR 評価による ORR が 15%）を片側有意水準 0.025 で棄却するための検出力は約 95%であった。

コホート A およびコホート B にそれぞれ組み入れられ治験薬の投与を受けた最初の 90 例および 30 例の BICR 評価による ORR について，無益性（非結合性）および有効性の中間解析を実施することとした。それぞれの中間解析は，組み入れ予定の治験参加者のうち，すべての早期奏効例（すなわち，ベースライン後の最初の 3 回の評価で奏効が認められた治験参加者）が奏効を確定した時点以降に実施することとした。中間解析前の統計解析計画書改訂時点で，組み入れた治験参加者数は計画時のコホート A の 120 例およびコホート B の 60 例を超えた。2022 年 1 月の組み入れ終了時に，コホート A に 123 例，コホート B に 64 例を組み入れ，治験薬を投与した。

主要評価項目である BICR 評価による ORR の各コホートの最終解析は，すべての治験参加者がベースライン以降に少なくとも 2 回奏効評価を行った時点，または投与開始後 2 ヵ月以内に奏効評価を中止した時点で実施することとした。

コホート A は，最初に投与した 94 例のデータカットオフ（2022 年 3 月 23 日）時点のデータに基づく中間解析で有効性の限界値を超えた。コホート B では，コホート A と比較してベースライン時に EMD を有する治験参加者の割合が高く，十分に追跡調査を行った治験参加者数が不足しているため，コホート B の中間解析は実施しないことを決定した。コホート B は，データカットオフ（2022 年 6 月 17 日）時点のデータに基づく最終解析で有効性の限界値を超えた。

コホート A で BICR 評価による ORR の帰無仮説が棄却された場合，重要な副次評価項目である，ベースライン時に EMD のない治験参加者での BICR 評価による ORR を 38%以下とした帰無仮説に対して，ゲートキーピング法を用いて片側有意水準 0.025 で階層的に検定することとした。コホート A のベースライン時に EMD のない治験参加者での BICR 評価による ORR の帰無仮説が棄却された場合，重要な副次評価項目である，ベースライン時に EMD を有する治験参加者での BICR 評価による ORR を 12%以下とした帰無仮説に対して，ゲートキーピング法を用いて片側有意水準 0.025 で階層的に検定することとした。

3.1.2. 方法

本試験は，PI，IMiD 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を示す RRMM 患者を対象として，エルラナタマブの有効性および安全性を検討する非盲検，多施設共同，非無作為化，第 2 相試験である。過去に受けた B 細胞成熟抗原（BCMA）を標的とした治療がエルラナタマブ単剤投与の効果に及ぼす影響を検討するため，本試験では，2 つの独立した並行コホート（BCMA を標的とした治療を受けたことがない治験参加者を対象としたコホートおよび BCMA を標的とした治療を受けたことがある治験参加者を対象としたコホート）を設定

した。独立した各コホートの主要目的は，BICR 評価による IMWG 規準に従ったエルラナタマブの ORR を評価することとした。

本試験の総括報告書は，コホート A およびコホート B のデータカットオフ日である 2022 年 10 月 14 日（最後の治験参加者の初回投与から 9 ヵ月以上経過した時点）における主要評価項目の計画していた最終解析結果を示したものである。

3.1.3. 治験参加者集団（計画時および解析時）

コホート A では，120 例の組み入れを計画し，123 例を組み入れ，治験薬を投与した。

コホート B では，60 例の組み入れを計画し，64 例を組み入れ，治験薬を投与した。

3.1.4. 診断および主な組み入れ基準

本試験には，PI，IMiD 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を示す RRMM 患者を組み入れた。

主な選択基準および除外基準は以下のとおりであった。

選択基準

12. IMWG 規準に従って MM と診断を受けた患者

13. 以下の基準の少なくとも 1 つに該当する IMWG 規準に従った測定可能病変を有する患者

    d. 血清タンパク電気泳動法で血清中 M タンパクが 0.5 g/dL 以上

    e. 尿タンパク電気泳動法による尿中 M タンパク排泄量が 200 mg/24 h 以上

    f. 血清 Ig 遊離軽鎖が 10 mg/dL（100 mg/L）以上かつ血清 Ig 遊離軽鎖（κ/λ）比の異常を示す（0.26 未満または 1.65 超）

14. 少なくとも 1 剤の IMiD に対して治療抵抗性を示す患者

15. 少なくとも 1 剤の PI に対して治療抵抗性を示す患者

16. 少なくとも 1 剤の抗 CD38 抗体に対して治療抵抗性を示す患者

17. 直近の MM 治療レジメンに対して再発性または治療抵抗性を示す患者

    注：治療抵抗性とは，奏効の有無を問わず治療中または治療の最終投与後 60 日以内に疾患の進行が認められた場合と定義する

18. コホート A：BCMA を標的とした治療を受けたことがない患者

    コホート B：承認されているもしくは試験中であるかにかかわらず，BCMA を標的とする ADC または BCMA を標的とする CAR-T 細胞療法による治療を受けたことがある患者

19. ECOG-PS が 2 以下の患者

20. マルチゲートスキャンまたは心エコーによる左室駆出率が 40%以上の患者

21. 以下に示す十分な肝機能を有する患者

    a. 総ビリルビンが ULN の 2 倍以下（ジルベール症候群の場合は ULN の 3 倍以下）

    b. アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼが ULN の 2.5 倍以下

    c. アラニンアミノトランスフェラーゼが ULN の 2.5 倍以下

22. 十分な腎機能を有する患者。十分な腎機能とは，推定 CrCl が 30 mL/min 以上（Cockcroft-Gault の式による値，CrCl 用の 24 時間蓄尿に基づく値または治験実施医療機関の標準的な方法に基づく値）と定義する

23. 以下に示す十分な骨髄機能を有する患者

    a. 好中球絶対数が 1.0×10^9/L 以上（予定する治験薬投与開始の少なくとも 7 日前に投与を完了する場合は，顆粒球コロニー刺激因子を投与してよい）

    b. 血小板数が 25×10^9/L 以上（予定する治験薬投与開始の少なくとも 7 日前に投与を完了する場合は，輸血を行ってよい）

    c. ヘモグロビンが 8 g/dL 以上（予定する治験薬投与開始の少なくとも 7 日前に投与を完了する場合は，輸血を行ってよい）

24. 前治療による急性の毒性がベースラインまたは CTCAE Grade 1 以下まで回復している患者

除外基準

1. くすぶり型 MM

2. 活動性形質細胞白血病

3. アミロイドーシス

4. POEMS 症候群

5. 組み入れ前 12 週以内に幹細胞移植を受けた患者または活動性の移植片対宿主病を有する患者

6. Grade 2 以上の末梢性感覚または運動ニューロパチーを合併している患者

7. グレードを問わず，過去の BCMA を標的とした治療による末梢性感覚または運動ニューロパチーの既往を有する患者（コホート B）

8. ギラン・バレー症候群，その亜型，または Grade 3 以上の末梢性運動多発性ニューロパチーの既往を有する患者

9. 活動性 B 型肝炎ウイルス，C 型肝炎ウイルス，重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2 型，ヒト免疫不全ウイルス，もしくは活動性でコントロール不良の細菌，真菌またはウイルス感染を有する患者。本試験組み入れの少なくとも 14 日前に活動性の感染症から回復していなければならない

10. 抗 BCMA 二重特異性抗体の投与歴がある患者

3.1.5. 治験薬，用法，用量およびロット番号

エルラナタマブ 76 mg SC QW 投与を第 1 サイクル 8 日目から開始し，その後各サイクル（28 日間）の 1，8，15 および 22 日目に投与した。第 1 サイクル 8 日目から開始する標準投与量（76 mg）の QW 投与の前に第 1 サイクル 1 日目に 44 mg の 1 段階プライミング投与を受けた最初の 4 例を除き，治験薬投与の最初の週に 2 段階プライミング投与（第 1 サイクル 1 日目に 12 mg SC および第 1 サイクル 4 日目に 32 mg SC）を行った。プライミング投与および初回の標準投与量（76 mg）投与では，CRS に対する前投与（アセトアミノフェン，ジフェンヒドラミンおよびデキサメタゾンを含む）を必須とした。

QW 投与を少なくとも 6 サイクル受け，IMWG 規準で PR 以上の奏効が 2 ヵ月以上持続している場合，投与間隔を QW から Q2W に変更することとした。投与間隔を Q2W に変更後に腫瘍量の増加（IMWG 規準に従って PD と判定するには至らない増加）が認められた場合は，投与間隔を QW に戻すこととした。

本試験で用いた治験薬の用法および用量を Table 3-2 に示す。

Table 3-2. Study Intervention Administered

Intervention Name	Elranatamab (PF-06863135)
Cohorts	All enrolled
Type	Biologic
Unit Dose Strength	40 mg/mL
Dosage Levels	76 mg QW; 12 mg, 32 mg priming doses* (44 mg and 32 mg may be used for management of toxicity.)
Route of Administration	SC
Use	Experimental
IMP or NIMP	IMP
Sourcing	Provided centrally by the Sponsor.
Packaging and Labeling	Study intervention was provided in a carton containing 1 vial. Each vial and carton were open labeled as required per country requirement.

* Prior to Protocol Amendment 5, a single priming dose of 44 mg was administered on C1D1.
IMP = investigational medicinal product; NIMP = noninvestigational medicinal product

本試験で用いた治験薬およびロット番号を Table 3-3 に示す。

Table 3-3. Manufacturing Lot Numbers for Study Drugs Administered

Investigational Product Description	Vendor Lot Number	Pfizer Lot Number	Strength/Potency	Dosage Form
PF-06863135 Solution for Injection, 40 mg/mL	EW2031	21-DP-00533	40 mg/mL	solution
PF-06863135 Solution for Injection, 40 mg/mL	FH0443	21-DP-00852	40 mg/mL	solution
PF-06863135 Solution for Injection, 40 mg/mL	FH0444	21-DP-00853	40 mg/mL	solution
PF-06863135 Solution for Injection, 40 mg/mL	FH0445	21-DP-00854	40 mg/mL	solution
PF-06863135 Solution for Injection, 40 mg/mL (2500 L)	20-DP-00318	20-005225	40 mg/mL	solution

3.1.6. 投与期間

治験参加者は，PD の確定，許容できない毒性，同意の撤回または治験終了まで治験薬の投与を受けた。

3.2. 試験結果

3.2.1. 治験参加者の内訳およびベースライン特性

全体集団において年齢の中央値は 68.0 歳（範囲：36～89 歳）で，19.3%は 75 歳以上であった。全体集団において男性の割合（52.4%）と女性の割合（47.6%）は同程度であった。全体集団において治験参加者の多くは白人（62.0%）で，次いでアジア人（9.1%），黒人／アフリカ系米国人（5.9%）であった。全体集団において約半数（50.8%）の治験参加者が北米の実施医療機関で組み入れられ，次いでヨーロッパ（38.0%）の実施医療機関で組み入れられた。

治験参加者の多くは IgG 型（56.7%）で，15.5%は非 IgG 型，18.2%は軽鎖のみであった。非 IgG 型の治験参加者で最も多かったタイプは IgA 型（14.4%）であった。治験参加者の多くはベースライン時に十分な腎機能および肝機能を有し，65.2%は CrCl が 60 mL/min 超，82.9%は正常な肝機能を有していた。全体として，治験参加者の 69.0%が少なくとも 1 つの予後不良の特徴を有しており，40.6%にベースライン時に EMD（BICR 評価），23.5%に高リスクの細胞遺伝学的所見，19.8%に 50%以上の骨髄中形質細胞の割合が認められ，18.2%が R-ISS ステージ III，5.9%が ECOG-PS 2 であった。ベースライン時に EMD（BICR 評価）を有する治験参加者の割合がコホート A（31.7%）よりコホート B（57.8%）の方が高かったことを除き，ベースライン特性はコホート A とコホート B の間でおおむね一致していた。

3.2.2. 治験薬への曝露

データカットオフ（2022 年 10 月 14 日）時点で，全体集団の投与期間の中央値は 4.37 ヵ月（範囲：0.03～19.81 ヵ月）であった。コホート A およびコホート B の投与期間の中央値はそれぞれ 5.55 ヵ月（範囲：0.03～19.81 ヵ月），2.84 ヵ月（範囲：0.03～12.06 ヵ月）であった。6 ヵ月を超えて治験薬の投与を受けた治験参加者は計 80 例（42.8%）で，そのうちコホート A が 59 例（48.0%），コホート B が 21 例（32.8%）であった。12 ヵ月を超えて治験薬の投与を受けた治験参加者は 19 例（10.2%）で，そのうちコホート A が 18 例（14.6%），コホート B が 1 例（1.6%）であった。全体集団の相対用量の中央値は 82.1%（範囲：13.4%～100.0%）で，コホート A とコホート B で同程度であった。

3.2.3. 有効性の結果

計 187 例（コホート A 123 例，コホート B 64 例）を組み入れ，2021 年 2 月 9 日から 2022 年 1 月 7 日の間に投与を開始した。データカットオフ日は 2022 年 10 月 14 日であり，最後の治験参加者の初回投与から 9 ヵ月以上経過した時点であった。

本試験のコホート A での，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）の時点で，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 BICR 評価による IMWG 規準に従った ORR および持続的な奏効を示した。

- BICR 評価による ORR は 61.0%（95% CI: 51.8, 69.6，ORR を 30%以下とした帰無仮説に対する片側 p 値 < 0.0001）であり，VGPR 以上の奏効が 55.3%に，CR 以上の奏効が 27.6%に認められた。

コホート A において，有効性に関す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ベネフィットが確認された。

- 重要な副次評価項目であるベースライン時の EMD 有無別の BICR 評価による ORR は，ベースライン時に EMD のない治験参加者では 71.4%（95% CI: 60.5, 80.8，ORR を 38%以下とした帰無仮説に対する片側 p 値＜0.0001）で，ベースライン時に EMD を有する治験参加者では 38.5%（95% CI: 23.4, 55.4，ORR を 12%以下とした帰無仮説に対する片側 p 値＜0.0001）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結果であった。

- 臨床的に重要な部分集団で，臨床的に意味のある ORR が認められた。

- 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的な奏効を示した。奏効例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）および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）の時点で，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。奏効例において，Kaplan-Meier 法を用いた 9 ヵ月時点での奏効持続確率は 84.4%（95% CI: 72.7, 91.4）であった。

- 早期に奏効が認められ，奏効例における 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。

- BICR 評価による PFS の中央値は未到達（95% CI: 10.4 ヵ月, NE）であり，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，治験参加者の 35.0%が死亡したが，OS に関する十分な観察を終えていないため，OS の中央値は未到達（95% CI: NE, NE）であった。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。

- 次世代シークエンシングによる MRD 陰性（検出感度 10^{-5}）が 16.3%の治験参加者に認められた。sCR または CR を認め，検体が評価可能であった 22 例のうち，90.9%が MRD 陰性であった。

- データカットオフの少なくとも 12 週間前に Q2W 投与に切り替えた BICR 評価による奏効例（48 例）のうち，45 例（93.8%）が切り替えから 12 週間以上にわたって奏効を維持したかまたは更に深い奏効を示した。

- 治験責任医師評価による有効性評価項目のデータは，BICR 評価によるデータと同様であった。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。

本試験のコホート B は，前治療を多く受けた治験参加者集団（抗悪性腫瘍薬による前治療のライン数の中央値は 7.5 ライン）であるが，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）の時点で，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 BICR 評価による IMWG 規準に従った ORR および持続的な奏効を示した。

- BICR 評価による ORR は 34.4%（95% CI: 22.9, 47.3，ORR を 15%以下とした帰無仮説に対する片側 p 値＜0.0001）であった。

コホート B において，有効性に関す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ベネフィットが確認された。

- 臨床的に重要な部分集団で，臨床的に意味のある ORR が認められた。

- 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的な奏効を示した。奏効例の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）および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）の時点で，BICR 評価による DOR の中央値は未到達（95% CI: NE, NE）であった。奏効例において，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。

- 早期に奏効が認められ，奏効例における BICR 評価による TTR の中央値は 1.92 ヵ月（範囲：0.92～6.74 ヵ月）であった。

- BICR 評価による PFS の中央値は 3.5 ヵ月（95% CI: 1.9, 6.6）であった。

- データカットオフ時点で，治験参加者の 46.9%が死亡したが，OS に関する十分な観察を終えていないため，OS の中央値は未到達（95% CI: 6.5 ヵ月, NE）であった。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。

- データカットオフの少なくとも 12 週間前に Q2W 投与に切り替えた BICR 評価による奏効例（14 例）のうち，全例が切り替えから 12 週間以上にわたって奏効を維持したかまたは更に深い奏効を示した。

- 治験責任医師評価による有効性評価項目のデータは，BICR 評価によるデータと同様であった。治験責任医師評価による ORR は 40.6%（95% CI: 28.5, 53.6）であった。

3.2.4. 安全性の結果

3.2.4.1. 有害事象

全体集団において，以下のとおり有害事象が発現した。

- 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，Grade 3 または Grade 4 の有害事象およびエルラナタマブ投与と関連のあるそれらの有害事象は，主に血液およびリンパ系障害，免疫系障害ならびに感染症および寄生虫症の 3 つの器官別大分類（SOC）で認められた。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（58.8%），貧血（52.9%），好中球減少症（44.4%），下痢（36.4%），血小板減少症（34.2%），リンパ球減少症（28.9%），食欲減退および疲労（各 27.3%），悪心（21.9%），低カリウム血症，注射部位反応および発熱（各 21.4%），SARS-CoV-2 検査陽性（20.9%）ならびに咳嗽（20.3%）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（42.8%），貧血（41.7%），リンパ球減少症（26.7%），血小板減少症（24.6%），COVID-19 肺炎（11.2%）および白血球減少症（10.7%）であった。

- QW から Q2W 投与に切り替えた治験参加者において，切り替え後の有害事象の発現割合は切り替え前と比較して全般的に低かったが，経時的な有害事象の発現割合の変化を比較可能な QW 投与群がないことから，この結果の解釈は限定的である。

- Grade 5 の有害事象は 37 例（19.8%）に計 38 件発現した。主な発現割合の高い（1%以上）Grade 5 の有害事象は，疾患進行（5.3%），形質細胞性骨髄腫（3.2%），COVID-19 肺炎および敗血症性ショック（各 2.1%）であった。死亡に至ったその他すべての Grade 5 の有害事象は，複数の SOC で各 1 例（0.5%）に発現した。治験薬と関連のある Grade 5 の有害事象は 3 例（1.6%）に発現した。

- 重篤な有害事象は，治験参加者の 68.4%で認められた。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重篤な有害事象は，CRS（12.3%），COVID-19 肺炎（11.8%），肺炎（6.4%）および疾患進行（5.3%）であった。

- 有害事象はおおむね標準的な支持療法で管理可能であったが，17.1%の治験参加者がエルラナタマブの投与を中止した。主な発現割合の高い（1%以上）投与中止に至った有害事象は，敗血症性ショック（2.1%），COVID-19 肺炎（1.6%）ならびに好中球減少症，疾患進行，敗血症および ICANS（各 1.1%）であった。

- 全体として，治験参加者の 74.9%に投与中断および／または治験薬の減量に至った有害事象が認められた。有害事象を管理するための主な手段は治験薬の減量ではなく投与中断であった。

- 有害事象全件表（治験薬との因果関係を問わない）は C1071003 試験総括報告書 Table 14.3.1.2.2 に，有害事象全件表（治験薬と関連がある）は C1071003 試験総括報告書 Table 14.3.1.3.2 に示す。

- 重篤な有害事象発現症例の叙述は，C1071003 試験総括報告書 14.3.3 項に示す。

3.2.4.2. 特に注目すべき有害事象

<u>サイトカイン放出症候群</u>

- 2 段階プライミング投与および前投与により，CRS の発現割合および重症度の低下が認められた。2 段階プライミング投与レジメンで投与を受けた 183 例では，CRS の発現割合は 57.9%であり，全例で回復が認められた。

- 治験参加者の多くは，2 段階プライミング投与の初回投与後（43.2%）または 2 回目投与後（19.1%）に CRS を発現し，3 回目投与後（7.1%）や 4 回目以降の投与後（1.6%）の発現は少なかった。

- 2 段階プライミング投与を受けた 183 例のうち，35 例（19.1%）がトシリズマブまたは siltuximab の投与を受けた。CRS を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 の投与を受けた。

<u>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</u>

- 2 段階プライミング投与により，ICANS の発現割合の低下が認められた。2 段階プライミング投与レジメンで投与を受けた 183 例では，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 は 1 例（0.5%），Grade 2 の ICANS は 3 例（1.6%），Grade 3 の ICANS は 2 例（1.1%）であった。Grade 3 の ICANS を発現した 2 例はいずれも BCMA を標的とする治療を受けたことがある治験参加者であった。

- 2 段階プライミング投与の初回投与後に ICANS を発現した 5 例（2.7%）のうち，1 例（0.5%）は 2 回目投与後にも ICANS を発現し，1 例（0.5%）は 3 回目（標準投与量の初回投与）投与後に初めて ICANS を発現し，4 回目および 6 回目投与後にも ICANS を発現した。

- ICANS により 2 例が治験薬の投与を中止した（いずれも Grade 3 の ICANS）。

- 全体集団において，29.4%の治験参加者に ICANS 以外の神経学的有害事象が認められた。

  - 神経学的有害事象の多くが Grade 1（16.0%）または Grade 2（10.7%）であった。Grade 3 の神経学的有害事象は 5 例（2.7%）に発現し，Grade 4 または Grade 5 の神経学的有害事象を発現した治験参加者はいなかった。神経学的有害事象を発現した 55 例のうち，26 例（13.9%）に回復が認められた。

  - 最も発現割合の高い神経学的有害事象は，脳症（13.4%）および運動機能障害（12.8%）に分類される事象であり，治験参加者の 6.4%に感覚ニューロパチー関連の有害事象が発現した。主な発現割合の高い（2%以上）神経学的有害事象は，筋痙縮（6.4%），錯乱状態および末梢性感覚ニューロパチー（各 4.8%），筋力低下（2.7%）ならびに譫妄および傾眠（各 2.1%）であった。

  - 神経学的有害事象による治験薬の投与中止（1.1%），投与中断（6.4%）および減量（1.6%）の割合は低かった。

<u>末梢性ニューロパチー</u>

- 全体集団において，18.7%に末梢性ニューロパチーの可能性のある有害事象が発現した。末梢性ニューロパチーの可能性のある有害事象の多くが Grade 1（9.1%）または Grade 2（8.6%）であり，1.1%の治験参加者に Grade 3 の末梢性ニューロパチーが認められた。

- 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，末梢性感覚ニューロパチー（4.8%），錯感覚（3.7%）および筋力低下（2.7%）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る治験薬の投与中止（2.1%），投与中断（5.3%）および減量（1.6%）の割合は低かった。

- 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，51.4%は末梢性ニューロパチーの病歴を有していたが，末梢性ニューロパチーを発現しなかった治験参加者の 44.1%も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を有する治験参加者において，エルラナタマブの投与により末梢性ニューロパチーのリスクが増加しないことを示唆している。

3.2.4.3. その他の注目すべき有害事象

感染症

- 治験薬との因果関係を問わない感染症が治験参加者の 66.8%に認められた。
- Grade 1 または Grade 2 の感染症が治験参加者の 28.9%に発現した。Grade 3 または Grade 4 の感染症は治験参加者の 31.6%に発現し，Grade 3 が 27.3%，Grade 4 が 4.3%であった。Grade 5 の感染症は，COVID-19 肺炎および敗血症性ショック（各 2.1%）ならびに敗血症，COVID-19，アデノウイルス感染，アデノウイルス性肺炎およびシュードモナス性肺炎（各 0.5%）であった。Grade 5 の感染症のうち，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の治験参加者（1 例）で発現した。
- 主な発現割合の高い（2%以上）重篤な感染症は，COVID-19 肺炎（11.8%），肺炎（6.4%），ニューモシスチス・イロベチイ肺炎および敗血症（各 3.7%），敗血症性ショック（3.2%），COVID-19 および尿路感染（各 2.7%）ならびに菌血症および細菌性肺炎（各 2.1%）であった。
- 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感染症は，上気道感染（15.5%），COVID-19 肺炎（12.8%），肺炎（12.3%），尿路感染（9.6%）および副鼻腔炎（9.1%）であった。主な発現割合の高い（5%以上）Grade 3 または Grade 4 の治験薬との因果関係を問わない感染症は，COVID-19 肺炎（9.6%）および肺炎（5.3%）であった。
- 日和見感染が治験参加者の 8.6%に認められた。全体として，Grade 3 の日和見感染が 4.8%，Grade 4 および Grade 5 の日和見感染が各 0.5%に認められた。
- 感染症による治験薬の投与中止および減量の割合は，それぞれ 6.4%および 0.5%であった。

血球減少症

- 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 80.7%に認められた。
- 認められた血球減少症の多くが Grade 3 または Grade 4（76.5%）であり，Grade 3 の血球減少症が 31.6%，Grade 4 の血球減少症が 44.9%に認められた。Grade 5 の血球減少症は認められなかった。
- 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血球減少症（Grade 3 または Grade 4 の血球減少症）は，貧血［52.9%（41.7%）］，好中球減少症［29.9%（28.9%）］および血小板減少症［21.4%（17.6%）］であった。
- 血球減少症により 2.1%の治験参加者が治験薬の投与を中止した。

低γグロブリン血症

- 治験薬との因果関係を問わない低γグロブリン血症が治験参加者の 12.8%に認められた。
- Ig の定量値（非 IgG 型の治験参加者における 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 未満を示した。治験参加者の 82.1%はベースライン時の IgG 値がすでに 400 mg/dL 未満であった。

- 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 未満を示した。治験参加者の 33.3%はベースライン時の IgG 値がすでに 200 mg/dL 未満であった。

- ベースライン時の IgG 値が基準値下限（LLN）以上の治験参加者で，ベースライン後の最悪値が 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 5.1%のみであった。

過敏症

- 治験薬との因果関係を問わない過敏症が治験参加者の 27.8%に認められた。

- 認められた過敏症の多くが Grade 1（16.0%）または Grade 2（10.2%）であり，Grade 3 の過敏症は 2 例（1.1%），Grade 4 の過敏症は免疫性血小板減少症の 1 例（0.5%）であった。Grade 5 の過敏症は認められなかった。Grade 3 または Grade 4 の過敏症はいずれも治験薬との因果関係が否定された。

- 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，斑状丘疹状皮疹（8.0%），発疹（7.5%）ならびに斑状皮疹および注入に伴う反応（各 2.1%）であった。

- 過敏症により治験薬の投与を中止または減量した治験参加者はいなかった。過敏症により 2.7%の治験参加者が治験薬の投与を中断した。

注射部位反応

- 治験薬との因果関係を問わない注射部位反応が治験参加者の 38.0%に認められた。

- 認められた注射部位反応はすべて Grade 1（31.6%）または Grade 2（6.4%）であった。Grade 3，Grade 4 または Grade 5 の注射部位反応は認められなかった。

- 主な発現割合の高い（2%以上）注射部位反応は，注射部位反応（21.4%），注射部位紅斑（7.5%）ならびに注射部位そう痒感および注射部位発疹（各 4.3%）であった。

- 注射部位反応により治験薬の投与を中止した治験参加者はいなかった。

第 2 原発性悪性疾患

- 第 2 原発性悪性疾患が治験参加者の 2.1%［3 例（1.6%）は皮膚有棘細胞癌，1 例（0.5%）は基底細胞癌］に認められた。皮膚癌が認められたすべての治験参加者は，背景的なリスク因子にレナリドミドによる前治療を有していた。

3.2.4.4. 臨床検査値異常

- 全体として，臨床検査値異常は，エルラナタマブの作用機序および本試験の対象疾患の特性と一致していた。臨床検査値異常の多くは血液学的検査で認められ，血液生化学検査で認められた臨床検査値異常は少なく，この結果はエルラナタマブおよび本試験の対象疾患の有害事象プロファイルと一致している。

3.2.5. 薬物動態および免疫原性の結果

- エルラナタマブの反復 SC 投与後，非結合型および総エルラナタマブのトラフ濃度の中央値は，第 1 サイクルから第 7 サイクルにかけて時間経過とともに上昇した。特定の治験参加者では，投与レジメンを QW から Q2W 投与に切り替えたため，非結合型および総エルラナタマブのトラフ濃度の中央値は，第 7 サイクル 1 日目以降低下した。

- エルラナタマブの曝露量はコホート A およびコホート B で同程度であったことから，BCMA を標的とする ADC または CAR-T 細胞療法による治療歴はエルラナタマブの曝露量に影響を及ぼさないことが示された。

- 全体として，本試験の治験参加者集団での免疫原性は，発現割合が低く，比較的早期に発現し，抗体価は低く，一過性であることが示された。ADA の非結合型および総エルラナタマブの曝露量への影響は最小限である。

3.2.6. 患者報告アウトカムの結果

- 患者報告アウトカムから生活の質（QoL）の維持が認められた。ほとんどの場合，エルラナタマブの投与はコホート A およびコホート B のいずれにおいても健康に関する QoL の維持と関連していた。特定の領域では，一過性の悪化（コホート A の QoL 質問票-C30 での全般的な QoL，身体機能および疲労など）が認められたが，その後，ベースライン時の値に回復した。その他の領域では，経時的な改善とその維持が認められた（コホート A の QoL 質問票 MM モジュールでの疾患症状および将来の展望など）。

3.3. 結論

- 本試験では，コホート A およびコホート B 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 BICR 評価による ORR が示され，主要評価項目を達成した。

- 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的な奏効を示した。

- 本試験の安全性データは，エルラナタマブ単剤投与が管理可能な安全性プロファイルを有することを支持している。新たな安全性シグナルは認められず，安全性データはこれまでの試験で認められたエルラナタマブの安全性プロファイルと一致していた。エルラナタマブの安全性プロファイルは，本薬の作用機序，本試験の対象疾患の特性および先行試験から予測されたものとおおむね一致した。

- 全体として，本試験で得られた有効性，安全性，PK および免疫原性データの総合的な評価結果は，エルラナタマブ単剤投与の良好なベネフィット・リスクプロファイルを支持している。

4. C1071009 試験（5.3.3.2.3，評価資料）

治験の標題：再発または難治性 MM 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

開発段階：第 1/2 相

4.1. 試験概要

治験実施施設：日本，台湾，イギリス，米国（24 施設）

公表文献：

Fonseca R., Kuroda J., Ishida T., et al. PB2032: MagnetisMM-9: An open-label, multicenter, non-randomized Phase 1/2 study of elranatamab in patients with relapsed/refractory multiple myeloma HemaSphere 2022;6:1903-1904.

Fonseca Rafael, Kuroda Junya, Ishida Tadao, et al. MagnetisMM-9: An open-label, multicenter, non-randomized Phase 1/2 study of elranatamab in patients with relapsed/refractory multiple myeloma Journal of Clinical Oncology 2022;40 16_Suppl:TPS8068-TPS8068.

治験期間：2021 年 10 月 7 日～実施中（データカットオフ日：2022 年 7 月 29 日）

4.1.1. 目的，評価項目および統計解析方法

本試験の目的および評価項目を Table 4-1 に示す。

Table 4-1.　目的および評価項目

Type	目的	評価項目	総括報告書で提示した結果
主要			
安全性	・ RRMM 患者を対象として 2 段階プライミング投与および前投与を用いたレジメンでエルラナタマブを投与したときの Grade 2 以上の CRS の発現割合を評価する	・ 第 1 サイクルにおける Grade 2 以上の CRS の発現割合	・ データカットオフ時点の結果
副次			
安全性	・ RP2D を特定するため，ロングインターバル投与で 76 mg より高用量を投与した場合のエルラナタマブの安全性および忍容性を評価する（**パート 2A のみ**）	・ DLT 観察期間における DLT の発現割合	・ データカットオフ時点のパート 2A 用量レベル 1 のみの結果

Table 4-1.　目的および評価項目

Type	目的	評価項目	総括報告書で提示した結果
安全性	・ RRMM 患者を対象として，2 段階プライミング投与および新たな投与レジメンでのエルラナタマブの全体的な安全性プロファイルを検討する	・ 有害事象（種類，発現割合，NCI CTCAE 5.0 版によってグレード分類した重症度，発現時期，重篤度およびエルラナタマブとの因果関係）。CRS および ICANS の重症度は ASTCT 規準に従ってグレード分類した ・ 臨床検査値異常（種類，発現割合，NCI CTCAE 5.0 版によってグレード分類した重症度，発現時期）	・ データカットオフ時点の安全性の結果 ・ パート 1：すべての安全性の結果 ・ パート 2A：すべての安全性の結果（用量レベル 1 のみ）
有効性	・ RRMM 患者を対象として新たな投与レジメンでのエルラナタマブの抗腫瘍効果を検討する	・ 治験責任医師評価による IMWG 規準に従った ORR および CRR ・ Time-to-event 評価項目：治験責任医師評価による IMWG 規準に従った TTR，DOR，DOCR および PFS ならびに OS ・ IMWG 規準に従った NGS による MRD（中央測定機関において評価）の陰性率	・ データカットオフ時点のパート 1 の ORR ・ データカットオフ時点のパート 1 の TTR，DOR。DOCR，PFS，OS のデータは，十分な観察を終えていないため提示しない ・ MRD は，データを提示しない
薬物動態	・ エルラナタマブの PK を評価する	・ 投与前および投与後のエルラナタマブ濃度	・ パート 1 およびパート 2 の利用可能な PK データ
免疫原性	・ エルラナタマブの免疫原性を評価する	・ エルラナタマブに対する ADA ならびに NAb の発現割合および抗体価	・ パート 1 およびパート 2 の利用可能な免疫原性データ

Table 4-1.　目的および評価項目

Type	目的	評価項目	総括報告書で提示した結果
三次または探索的			
有効性	・ RRMM 患者を対象として新たな投与レジメンでのエルラナタマブの抗腫瘍効果を更に検討する	・ 持続的 MRD 陰性率および MRD 陰性の持続期間	・ 総括報告書にはデータを提示しない
バイオマーカー	・ エルラナタマブと MM の生物学的特性との関連性を探索的に検討する	・ 末梢血，唾液または骨髄試料の分析から得られるバイオマーカー（DNA，RNA，タンパク質または特定の細胞の型）の測定値	・ 総括報告書にはデータを提示しない
	・ エルラナタマブの曝露量と有効性，安全性およびバイオマーカーの評価項目との相関を探索的に検討する	・ 特定の PK，有効性，安全性およびバイオマーカー評価項目	・ 総括報告書にはデータを提示しない
PRO	・ 患者報告に基づく症状および身体機能に対するエルラナタマブの影響を評価する	・ EORTC QLQ-C30 ・ EORTC QLQ-CIPN20	・ 総括報告書にはデータを提示しない

Abbreviations: ADA = 抗薬物抗体，ASTCT = 米国移植細胞療法学会，CRR = 完全奏効率，CRS = サイトカイン放出症候群，CTCAE = 有害事象共通用語規準，DLT = 用量制限毒性，DOCR = 完全奏効期間，DOR = 奏効期間，EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life of Cancer Patients，EORTC QLQ-CIPN20 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy，ICANS = 免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群，IMWG = International Myeloma Working Group，MM = 多発性骨髄腫，MRD = 微小残存病変，NAb = 中和抗体，NCI = 米国国立がん研究所，NGS = 次世代シーケンシング，ORR = 奏効率，OS = 全生存期間，PFS = 無増悪生存期間，PK = 薬物動態，PRO = 患者報告アウトカム，RP2D = 第 2 相臨床推奨用量，RRMM = 再発または難治性多発性骨髄腫，TTR = 奏効までの期間

主要評価項目である第 1 サイクルにおける真の Grade 2 以上の CRS の発現割合の推定には，ベイズ法による二重基準デザインを使用した。このデザインでは以下の基準を定義した。

- ベイズ法における統計的有意性：真の Grade 2 以上の CRS の発現割合が事前に規定した値を超えることを示す実質的な証拠。本試験の場合，真の Grade 2 以上の CRS の発現割合が 35%を超える事後確率が 10%未満であれば，ベイズ法における統計的有意性が達成される。

- 臨床的意義：更なる臨床開発が正当化される Grade 2 以上の CRS の最大の発現例数の閾値。本試験の場合，真の Grade 2 以上の CRS の発現割合の事後分布の中央値が 27%以下であることと定義した。

解析では真の Grade 2 以上の CRS の発現割合の弱情報ベータ事前分布を用いたベータ二項モデル（Grade 2 以上の CRS の件数に対する二項サンプリングおよびベータ事前分布）を使用した。真の Grade 2 以上の CRS の発現割合の平均が 35%であると事前に仮定し，事前分布をβ（0.7, 1.3）とした。この事前分布と上に定義した二重基準を用いて，76 例の治験参加者が組み入れられ投与を受けた場合，76 例で二重基準が達成されるには Grade 2 以上の CRS が最大 20 例まで許容された。76 例のうち 20 例に Grade 2 以上の CRS が発現したとすると，事後分布に基づき発現割合は 26.3%，中央値は 26.3%（90%信用区間: 18.7%, 35.0%）となった。

パート 2A およびパート 2C では，少なくとも 6 例が DLT 観察期間において DLT 評価可能となるように，各用量で約 8 例を組み入れて投与することとした。いずれかの治験参加者が DLT に関して評価不能と判断された場合，各用量で十分な数の評価可能な治験参加者を確保するために追加の治験参加者を組み入れることとした。

パート 2C は，パート 2A の用量レベル 1 および用量レベル 2 の両用量レベルの忍容性に応じて開始することとした。パート 2C は探索的な検討を目的としており，パート 2C におけるレジメンは，本試験では計画した 8 例を超えての検討は行わないこととした。

連続変数は，記述統計量，すなわち，測定値の数および欠測値の数［n（欠測値）］，平均値，中央値，標準偏差，最小値，最大値，第 1 四分位数および第 3 四分位数を用いて要約した。カテゴリー変数は，頻度数および割合を用いて要約した。明記しないかぎり，割合の計算には欠測のカテゴリーを含めた。したがって欠測値の数は分母に含まれ，別のカテゴリーとして提示した。特定の来院に関する解析では，明記しないかぎり，割合はその来院時に本試験を継続中の治験参加者の数を分母とした。

明記しないかぎり，安全性評価項目は投与期間中について要約した。

投与期間は，エルラナタマブの初回投与から最終投与後 90 日までの期間，または新たな抗がん療法開始日の 1 日前までと定義した。

選択基準および除外基準は，BCMA を標的とした治療を受けたことがない RRMM 患者および BCMA を標的とした治療（ADC または CAR-T 細胞療法）を受けたことがある RRMM 患者の両方を組み入れるように設定した。BCMA を標的とした治療を受けたことがある RRMM の治験参加者が多くの割合を占めることを考慮して，それぞれの部分集団および安全性解析対象集団全体の両方での奏効を評価した。

データカットオフ時点で，投与期間は短く，これは得られた有効性データが不完全であることを意味する。投与期間が長くなるとともに，奏効が認められる治験参加者が増え，現時点での奏効が深まる可能性がある。

4.1.2. 方法

本試験は，PI，IMiD および抗 CD38 抗体のそれぞれ少なくとも 1 剤に治療抵抗性を示す RRMM 患者を対象として，エルラナタマブ投与の第 1 週に前投与および 2 段階プライミング投与を実施するプライミング投与レジメンの安全性（特に Grade 2 以上の CRS の発現割合）を評価することを目的とする非盲検，多施設共同，非無作為化，第 1/2 相試験である。第 1 サイクルでは，すべての投与コホートで同じ投与レジメンを用いるため，すべての投与コホートのすべての治

験参加者を本試験の主要目的である第 1 サイクルにおける Grade 2 以上の CRS の発現割合の評価に含めた。

パート 1 およびパート 2：すべての治験参加者を対象として，エルラナタマブ投与の第 1 サイクルにおいて以下の投与レジメンを検討した。

- **第 1 サイクル 1 日目：**前投与 + エルラナタマブ 4 mg（少なくとも 2 日入院）
- **第 1 サイクル 4 日目：**前投与 + エルラナタマブ 20 mg（少なくとも 1 日入院）
- **第 1 サイクル 8 日目：**前投与 + エルラナタマブ 76 mg
- **第 1 サイクル 15 日目および第 1 サイクル 22 日目：**エルラナタマブ 76 mg QW

パート 2 は以下のように設定した。

- **パート 2A：**RP2D となる用量を決定する（パート 2B で更に評価する）ために，ロングインターバル（1 週間より長い投与間隔）で第 2 サイクルから 76 mg より高用量のエルラナタマブを投与するレジメンを検討した。
- **パート 2B：**RP2D となる用量をパート 2A の用量レベル 1 または用量レベル 2 から選択した後に開始することとした。
- **パート 2C：**パート 2C は，パート 2A の用量レベル 1 および用量レベル 2 の両用量レベルの忍容性に応じて開始することとした。パート 2C は探索的な検討を目的としており，パート 2C におけるレジメンは，本試験では計画した 8 例を超えての検討は行わないこととした。

4.1.3. 治験参加者集団（計画時および解析時）

治験実施計画書に従い，パート 1 に 30 例，パート 2A に 16 例，パート 2B に 22 例，パート 2C に 8 例組み入れる計画であった。

総括報告書（中間報告書）のデータカットオフ時点で治験参加者が組み入れられたのは，パート 1 およびパート 2A 用量レベル 1 のみであった。組み入れられた 46 例のうち，45 例（97.8%）がエルラナタマブによる投与を受け，そのうち 33 例がパート 1，12 例がパート 2A 用量レベル 1 であった。データカットオフ時点で得られていたパート 1（N = 33）およびパート 2A 用量レベル 1（N = 12）の治験参加者の安全性，有効性，PK および免疫原性に関するデータを総括報告書（中間報告書）に提示した。有効性に関しては，パート 2A 用量レベル 1 の投与期間が限られていたため，この投与コホートの治験参加者を有効性の解析に含めなかった。

4.1.4. 診断および主な組み入れ基準

本試験には，PI，IMiD および抗 CD38 抗体のそれぞれ少なくとも 1 剤に治療抵抗性を示す RRMM 患者を組み入れた。

主な選択基準および除外基準は以下のとおりであった。選択基準および除外基準の一覧表を C1071009 試験総括報告書 Appendix 16.1.1，C1071009 試験実施計画書 Section 5 に示す。

選択基準

- 同意取得可能な 18 歳以上の患者
- IMWG 規準に従って MM と診断を受けた患者
- IMWG 規準に従った測定可能病変を有する患者
- PI，IMiD および抗 CD38 抗体のそれぞれ少なくとも 1 剤に治療抵抗性を示す患者
- 直近の MM 治療レジメンに対して再発または治療抵抗性を示す患者
- ECOG-PS が 1 以下
- マルチゲートスキャンまたは心エコーによる左室駆出率が 40%以上
- 以下に示す十分な肝機能を有する患者
  - 総ビリルビンが ULN の 2 倍以下（ジルベール症候群の場合は ULN の 3 倍以下）
  - アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼが ULN の 2.5 倍以下
  - アラニンアミノトランスフェラーゼが ULN の 2.5 倍以下
- 治験実施医療機関の標準的な方法に基づき十分な腎機能を有する患者。十分な腎機能とは，Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration（CKD-EPI）の算出式（2021 CKD-EPI 式）を用いた推算糸球体濾過量が 30 mL/min/1.73 m^2 以上または Cockcroft-Gault の式を用いた推定 CrCl が 30 mL/min 以上と定義する。両方の式により算出した場合は，2 つの値の高い方を使用してよい。アミロイドーシスが疑われる判断が難しい場合では，CrCl 測定のために 24 時間蓄尿を実施してもよい。
- 以下に示す十分な骨髄機能を有する患者
  - 好中球絶対数が 1.0×10^9/L 以上（予定する治験薬投与開始の少なくとも 7 日前に投与を完了する場合は，顆粒球コロニー刺激因子を投与してよい）
  - 血小板数が 25×10^9/L 以上（予定する治験薬投与開始の少なくとも 7 日前に投与を完了する場合は，輸血を行ってよい）
  - ヘモグロビンが 8 g/dL 以上（予定する治験薬投与開始の少なくとも 14 日前に投与を完了する場合は，輸血を行ってよい）
- 補正血清カルシウムが 14 mg/dL（3.5 mmol/L）以下の患者
- 前治療による急性の毒性がベースラインまたは CTCAE Grade 1 以下まで回復している患者

除外基準

- くすぶり型 MM

- 活動性形質細胞白血病
- POEMS 症候群
- アミロイドーシス
- ワルデンシュトレームマクログロブリン血症
- 活動性の中枢神経系病変が確認されている，または骨髄腫性髄膜病変の臨床的徴候が認められる患者
- 組み入れ前 12 週間以内に幹細胞移植を行った患者または活動性の移植片対宿主病を有する患者
- 組み入れ前 6 ヵ月以内に以下のいずれかに該当する心血管機能障害または臨床的に重大な心血管疾患を有する患者
    - 急性心筋梗塞または急性冠動脈症候群（例：不安定狭心症，冠動脈バイパス術，冠動脈形成術またはステント留置術，症候性心嚢液貯留）
    - 臨床的に重大な不整脈（例：コントロール不良の心房細動またはコントロール不良の発作性上室性頻脈）
    - 血栓塞栓性または脳血管イベント［例：一過性脳虚血発作，脳血管発作，深部静脈血栓症（中心静脈アクセスによる合併症と関連しない場合）または肺塞栓症］
    - QT 延長症候群（またはスクリーニング時の QTcF が 470 msec を超える）
- Grade 2 以上の末梢性感覚または運動ニューロパチーを合併している患者
- グレードを問わず，過去の BCMA を標的とした治療による末梢性感覚または運動ニューロパチーの既往を有する患者
- ギラン・バレー症候群，その亜型，または Grade 3 以上の末梢性運動多発性ニューロパチーの既往を有する患者
- 活動性 B 型肝炎ウイルス，C 型肝炎ウイルス，重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2 型，ヒト免疫不全ウイルス，もしくは活動性でコントロール不良の細菌，真菌またはウイルス感染を有する患者。本試験組み入れの少なくとも 14 日前に活動性の感染症から回復していなければならない
- 治験薬またはその添加物のいずれかに対する過敏症が確認されているかまたは過敏症の疑いがある患者
- 組み入れ前 3 年以内にその他の活動性の悪性腫瘍を発症した患者。ただし，適切に治療された皮膚の基底細胞癌もしくは扁平上皮癌，上皮内癌，または治験責任医師が再発リスクが低いと判断したステージ 0 もしくは 1 の悪性腫瘍は除く

- その他の手術（組み入れ前 14 日以内の大手術を含む），医学的または精神的状態（直近 1 年以内あるいは現時点での自殺念慮／自殺行動を含む）あるいは臨床検査値異常があり，治験参加により危険性が増す可能性がある患者，または治験責任医師が本試験への参加を不適切と判断した患者
- 抗 BCMA 二重特異性抗体または CAR-T 細胞の投与歴がある患者
- 治験薬の初回投与前 4 週間以内に弱毒化生ワクチン接種を受けた患者

4.1.5. 治験薬，用法，用量およびロット番号

本試験で用いた治験薬の用法および用量を Table 4-2 に示す。

Table 4-2. Intervention, Dose, and Duration of Intervention Administered

Arm title	Arm Type	Description	Associated Intervention Labels
Part 1	Experimental	Participants will receive elranatamab 4 mg on C1D1 and 20 mg on C1D4 (2 priming doses) and then 76 mg QW for 6 cycles. Thereafter, participants with PR or better response persisting for ≥ 2 months on QW will receive 76 mg Q2W and/or 116 mg or 152 mg Q4W from C7 and onwards.	76 mg Full Dose
Part 2A	Experimental	Participants will receive elranatamab 4 mg on C1D1 and 20 mg on C1D4 (2 priming doses) and then 76 mg QW for 1 cycle. Thereafter, participants will receive: - **Dose level 1**: 116 mg Q2W for C2 to C6. From C7 onwards, participants with PR or better response for at least 2 cycles will receive 116 mg Q4W. - **Dose level 2**: 152 mg Q2W for C2 to C6. From C7 onwards, participants with PR or better response persisting for ≥ 2 months will receive 152 mg Q4W.	>76 mg Full Dose Longer Dosing Interval (Dose determination)
Part 2B	Experimental	Participants will receive elranatamab 4 mg on C1D1 and 20 mg on C1D4 (2 priming doses) and then 76 mg QW for 1 cycle. Thereafter, participants will receive 116 or 152 mg Q2W for C2 to C6. From C7 onwards, participants with PR or better response persisting for ≥ 2 months will receive 116 mg or 152 mg Q4W.	> 76 mg Full Dose Longer Dosing Interval (Dose expansion)
Part 2C	Experimental	Participants will receive elranatamab 4 mg on C1D1 and 20 mg on C1D4 (2 priming doses) and then 76 mg QW for 1 cycle. Thereafter, participants will receive 116 or 152 mg QW for C2 and C3. From C4 to C6, participants with PR or better response persisting for ≥ 2 months will receive 116 mg or 152 mg Q2W. From C7 onwards, participants with PR or better response persisting for ≥ 2 months will receive 116 mg or 152 mg Q4W.	> 76 mg Full Dose QW

PR = partial response; Q2W = once every 2 weeks; Q4W= once every 4 weeks

本試験で用いた治験薬およびロット番号を Table 4-3 に示す。

Table 4-3. Study Intervention(s) Administered

Investigational Product Description	Vendor Lot No.	Pfizer Lot No.	Strength/Potency	Dosage Form
PF-06863135 Solution for Injection, 40 mg/mL	EW2031	21-DP-00531	40 mg/ml	SOLUTION
PF-06863135 Solution for Injection, 40 mg/mL	EW2031	21-DP-00533	40 mg/ml	SOLUTION
PF-06863135 Solution for Injection, 40 mg/mL	FH0443	21-DP-00852	40 mg/ml	SOLUTION
Placebo Solution for Injection; Histidine, Sucrose, PS80, EDTA - External	CMPLI012-17	17-002680	0 mg/ml	SOLUTION
Tocilizumab (Actemra) 200 mg/10 mL for intravenous Infusion	21J100E	22-AE-00471		COMMERCIAL PRODUCT

4.1.6. 投与期間

治験薬の投与期間は，Table 4-2 に示したとおりである。

4.2. 試験結果

4.2.1. 治験参加者の内訳およびベースライン特性

パート 1 の治験参加者の年齢の中央値は 63.0 歳（範囲：36～79 歳）であった。治験参加者の多くは女性（57.6%）でアジア人（57.6%）であった。体重，身長，体格指数（BMI）の中央値はそれぞれ 66.30 kg（範囲：44.50～101.50 kg），162.60 cm（範囲：148.20～181.50 cm），25.04 kg/m^2（範囲：19.67～35.92 kg/m^2）であった。

パート 2A 用量レベル 1 の治験参加者の年齢の中央値は 66.0 歳（範囲：49～78 歳）であった。治験参加者の多くは男性（66.7%）で白人（50.0%）であった。体重，身長，BMI の中央値はそれぞれ 75.50 kg（範囲：54.50～91.70 kg），166.00 cm（範囲：147.50～180.30 cm），27.19 kg/m^2（範囲：20.32～34.30 kg/m^2）であった。

MM の初回診断からエルラナタマブ初回投与までの期間の中央値は，パート 1 では 78.6 ヵ月（範囲：13～326 ヵ月），パート 2A 用量レベル 1 では 68.6 ヵ月（範囲：15～119 ヵ月）であった。直近の MM の再発からエルラナタマブ初回投与までの期間の中央値は，パート 1 では 1.3 ヵ月（範囲：0～37 ヵ月），パート 2A 用量レベル 1 では 1.5 ヵ月（範囲：1～47 ヵ月）であった。

4.2.2. 治験薬への曝露

データカットオフ時点で，パート 1 の 33 例中 19 例が，パート 2A 用量レベル 1 の 12 例中 7 例が治験薬の投与を継続中であった。

- パート 1 では，投与期間の中央値は 4.47 ヵ月（範囲：0.49～7.92 ヵ月）であり，投与サイクル数の中央値は 6.00 サイクル（範囲：1.00～9.00 サイクル）であった。

- 21 例（63.7%）で投与期間が 8 ヵ月を超えていた。
- 20 例（60.6%）が 6 サイクル以上の投与を受け，奏効を認めた 9 例（27.3%）は第 7 サイクル以降 Q2W 投与に切り替えた。

- パート 2A 用量レベル 1 では，投与期間の中央値は 1.58 ヵ月（範囲：0.13～3.32 ヵ月）であり，投与サイクル数の中央値は 2.50 サイクル（範囲：1.00～4.00 サイクル）であった。
  - 7 例（58.3%）で投与期間が 4 ヵ月を超えていた。
  - 6 例（50.0%）が 3 サイクル以上の投与を完了した。

4.2.3. 有効性の結果

- 有効性の結果はパート 1 の治験参加者の奏効についてのみ示す。初回投与からの観察期間の中央値が 4.93 ヵ月（範囲：0.62～7.92 ヵ月）時点の結果を以下に示す。
- 組み入れた全 33 例の評価において，治験責任医師評価による IMWG 規準に従った ORR は 17/33 例，51.5%（95% CI: 33.5%, 69.2%）であり，治験責任医師評価による IMWG 規準に従った確定 VGPR 以上の割合は 11/33 例，33.3%（95% CI: 18.0%, 51.8%）であった。
- 奏効を認めた 17 例において，初回奏効からの DOR の追跡期間の中央値は 3.71 ヵ月（範囲：0.26～6.21 ヵ月）であった。Kaplan-Meier 法を用いて推定した DOR の中央値は未到達であり，全奏効例での 6 ヵ月時点でのイベントフリー確率は 93.8%（95% CI: 63.2%, 99.1%）であった。
- 治験責任医師評価による IMWG 規準に従った確定奏効を認めた治験参加者において，TTR の中央値は 1.05 ヵ月（範囲：0.92～5.36 ヵ月）であった。

4.2.4. 安全性の結果

CRS の結果

第 1 サイクルにおける Grade 2 以上の CRS の発現割合は以下のとおりであった。

- パート 1 およびパート 2A 用量レベル 1 の全治験参加者において，第 1 サイクルにおける Grade 2 以上の CRS の発現割合の事後中央値は 13.75%（90%信用区間: 6.90%, 23.35%）であった。
- 第 1 サイクルにおける Grade 2 以上の CRS の発現割合の点推定値は 13.33%（正確な 90% CI: 5.97%, 24.63%）であった。

安全性の結果

- パート 1 の 33 例全例に，治験薬との因果関係を問わない有害事象が発現した。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（60.6%），好中球減少症（54.5%），貧血および下痢（各 42.4%），食欲減退（39.4%），疲労および発熱（各

36.4%），注射部位反応および頭痛（各 27.3%），悪心および低カリウム血症（各 24.2%）ならびに白血球減少症（21.2%）であった。

- パート 2A 用量レベル 1 の 12 例全例に，治験薬との因果関係を問わない有害事象が発現した。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（75.0%），疲労（58.3%），好中球減少症，貧血および下痢（各 50.0%），食欲減退および注射部位反応（各 41.7%），血小板減少症および四肢痛（各 33.3%）ならびに悪心，白血球減少症および背部痛（各 25.9%）であった。

- パート 1 の 32 例（97.0%）に，治験薬と関連のある有害事象が発現した。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（60.6%），好中球減少症（48.5%），注射部位反応および下痢（各 27.3%），疲労および貧血（各 24.2%）ならびに発熱（21.2%）であった。

- パート 2A 用量レベル 1 の 10 例（83.3%）に，治験薬と関連のある有害事象が発現した。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（75.0%），好中球減少症（46.7%），疲労および注射部位反応（各 31.1%），下痢（26.7%），貧血（24.4%）ならびに食欲減退（20.0%）であった。

- パート 1 の 20 例（60.6%）に，治験薬との因果関係を問わない重篤な有害事象が発現した。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重篤な有害事象は，CRS（18.2%），疾患進行（9.1%）ならびに敗血症，サイトメガロウイルス血症，下痢，発熱性好中球減少症，肺炎および発熱（各 6.1%）であった。

- パート 2A 用量レベル 1 の 10 例（83.3%）に，治験薬との因果関係を問わない重篤な有害事象が発現した。主な発現割合の高い（2 例以上）治験薬との因果関係を問わない重篤な有害事象は，CRS（50.0%）および下気道感染（16.7%）であった。

- パート 1 の 14 例（42.4%）に，治験薬と関連のある重篤な有害事象が発現した。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（18.2%）ならびに発熱性好中球減少症，下痢，サイトメガロウイルス血症および肺炎（各 6.1%）であった。

- パート 2A 用量レベル 1 の 8 例（66.7%）に，治験薬と関連のある重篤な有害事象が発現した。主な発現割合の高い（2 例以上）治験薬と関連のある重篤な有害事象は，CRS（50.0%）であった。

- 有害事象全件表（治験薬との因果関係を問わない）は C1071009 試験総括報告書 Table 14.3.1.2.2 に，有害事象全件表（治験薬と関連がある）は C1071009 試験総括報告書 Table 14.3.1.3.2 に示す。

- 重篤な有害事象発現症例の叙述は，C1071009 試験総括報告書 14.3.3 項に示す。

データカットオフ時点で，パート 1 およびパート 2A 用量レベル 1 では，それぞれ 5 例（15.2%）および 2 例（16.7%）が死亡した。

- パート 1 の死亡例のうち 2 例（6.1%）は原疾患によるものであり，3 例（9.1%）は，敗血症に関連する急性低酸素血症性呼吸不全，疾患進行による死亡および転倒が各 1 例であった。
    - 5 例の死亡例はすべて Grade 5 の有害事象としても報告され，疾患進行が 3 例（9.1%），敗血症が 1 例（3.0%），転倒が 1 例（3.0%）であった。
- パート 2A 用量レベル 1 の死亡例 2 例の死因は，疾患進行および肺炎と関連する敗血症性ショックであった。
    - 2 例の死亡例はいずれも Grade 5 の有害事象としても報告され，疾患進行が 1 例（8.3%），敗血症性ショックが 1 例（8.3%）であった。
- パート 1 およびパート 2A 用量レベル 1 の死亡例は，すべてエルラナタマブの最終投与後 90 日以内の死亡であった。
- パート 1 およびパート 2A 用量レベル 1 の治験参加者のうち，エルラナタマブの初回投与後 28 日以内に死亡した治験参加者はいなかった。

死亡に至った治験薬と関連のある有害事象の発現はなかった。

DLT の結果

パート 2A 用量レベル 1（116 mg）の DLT の結果は以下のとおりであった。

- データカットオフ時点で，12 例がエルラナタマブの投与を受け，そのうち 7 例が少なくとも 1 回 116 mg の投与を受けた。
- 最後に組み入れられた 2 例は，DLT 解析時点ではまだ DLT 評価可能期間が終了していなかったため，最初の 10 例のデータのみを評価した。
- 評価した 10 例のうち，6 例が DLT 評価可能（少なくとも 2 回エルラナタマブ 116 mg の投与を受けたか，または 1 回のみのエルラナタマブ 116 mg の投与で DLT が発現した治験参加者）であった。
- DLT 評価可能な 6 例のうち，1 例が DLT の基準を満たしていると判断された。DLT と判断された有害事象は，Grade 3 のウイルス感染（治験薬と関連あり）であり，発現から 50 日後に消失した。
- データカットオフ時点で得られたパート 2A 用量レベル 1 の DLT 評価可能な 6 例の安全性データから，治験責任医師および治験依頼者は，得られた安全性データはパート 2A 用量レベル 2（152 mg）の開始を支持するものであると結論した。

4.2.5. 薬物動態の結果

エルラナタマブを反復 SC 投与後，非結合型および総エルラナタマブのトラフ濃度の中央値は，パート 1 の第 1 サイクルから第 6 サイクルにかけて時間経過とともに上昇した。

4.2.6. 免疫原性の結果

非常に少数で限定的な ADA 陽性の治験参加者（ADA 評価可能な 40 例[a]中 2 例）での分析に基づくと，全体として，本試験の治験参加者集団での免疫原性は，発現割合が低く，比較的早期に発現し抗体価は低く，一過性であった。

4.3. 結論

- 主要評価項目：パート 1 およびパート 2A 用量レベル 1 の全治験参加者において，第 1 サイクルにおける Grade 2 以上の CRS の発現割合の事後中央値は 13.75%（90%信用区間: 6.90%, 23.35%），点推定値は 13.33%（正確な 90% CI: 5.97%, 24.63%）であった。

- パート 2A 用量レベル 1（116 mg Q2W）の DLT 評価可能な 6 例のうち，1 例に DLT（Grade 3 のウイルス感染）が発現した。

- パート 1 では，エルラナタマブは管理可能な安全性プロファイルを示した。パート 2A 用量レベル 1 では，中間解析時の投与期間および追跡期間が比較的短かったため，安全性データは限定的なものであった。

- エルラナタマブを反復 SC 投与後，非結合型および総エルラナタマブのトラフ濃度の中央値は，パート 1 の第 1 サイクルから第 6 サイクルにかけて時間経過とともに上昇した。

- 全体として，本試験の治験参加者集団での免疫原性は，発現割合が低く，比較的早期に発現し抗体価は低く，一過性であった。

[a] 総括報告書 5.4 項より補足