

市販直後調査

2024年5月～2024年11月

2024年5月改訂（第2版）

日本標準商品分類番号

874291

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

抗悪性腫瘍剤 抗BCMA/CD3二重特異性抗体

薬価基準収載

エルレフィオ®皮下注 44mg
76mg

ELREXFIO® S.C. Injection エルラナタマブ（遺伝子組換え）製剤

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品^注 注意-医師等の処方箋により使用すること

剤形	注射剤
製剤の規制区分	生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品（注意-医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	エルレフィオ皮下注44mg： 1バイアル1.1mL中 エルラナタマブ（遺伝子組換え）44mg エルレフィオ皮下注76mg： 1バイアル1.9mL中 エルラナタマブ（遺伝子組換え）76mg
一般名	和名：エルラナタマブ（遺伝子組換え）（JAN） 洋名：Elranatamab (Genetical Recombination)（JAN）、elranatamab (INN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始年月日	製造販売承認年月日：2024年3月26日 薬価基準収載年月日：2024年5月22日 販売開始年月日：2024年5月22日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売：ファイザー株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	ファイザー株式会社 Pfizer Connect / メディカル・インフォメーション 0120-664-467 https://www.pfizermedicalinformation.jp

本IFは2024年3月作成の電子添文の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IF と略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IF を日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IF は日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR 等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らが IF の内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IF を利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目次

I. 概要に関する項目	1
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的特性	2
3. 製品の製剤学的特性	2
4. 適正使用に関して周知すべき特性	3
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	3
6. RMPの概要	4
II. 名称に関する項目	5
1. 販売名	5
2. 一般名	5
3. 構造式又は示性式	6
4. 分子式及び分子量	7
5. 化学名（命名法）又は本質	8
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	8
III. 有効成分に関する項目	9
1. 物理化学的性質	9
2. 有効成分の各種条件下における安定性	9
3. 有効成分の確認試験法、定量法	9
IV. 製剤に関する項目	10
1. 剤形	10
2. 製剤の組成	10
3. 添付溶解液の組成及び容量	11
4. 力価	11
5. 混入する可能性のある夾雑物	11
6. 製剤の各種条件下における安定性	11
7. 調製法及び溶解後の安定性	11
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	11
9. 溶出性	11
10. 容器・包装	12
11. 別途提供される資材類	12
12. その他	12
V. 治療に関する項目	13
1. 効能又は効果	13
2. 効能又は効果に関連する注意	14
3. 用法及び用量	15
4. 用法及び用量に関連する注意	16
5. 臨床成績	18
VI. 薬効薬理に関する項目	34
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	34
2. 薬理作用	34
VII. 薬物動態に関する項目	41
1. 血中濃度の推移	41
2. 薬物速度論的パラメータ	42
3. 母集団（ポピュレーション）解析	43
4. 吸収	43
5. 分布	43

6. 代謝	44
7. 排泄	44
8. トランスポーターに関する情報	44
9. 透析等による除去率	44
10. 特定の背景を有する患者	44
11. その他	45
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	46
1. 警告内容とその理由	46
2. 禁忌内容とその理由	46
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	47
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	47
5. 重要な基本的注意とその理由	47
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	48
7. 相互作用	50
8. 副作用	50
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	56
10. 過量投与	56
11. 適用上の注意	56
12. その他の注意	56
IX. 非臨床試験に関する項目	57
1. 薬理試験	57
2. 毒性試験	57
X. 管理的事項に関する項目	61
1. 規制区分	61
2. 有効期間	61
3. 包装状態での貯法	61
4. 取扱い上の注意	61
5. 患者向け資材	61
6. 同一成分・同効薬	61
7. 国際誕生年月日	61
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	62
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	62
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	62
11. 再審査期間	62
12. 投薬期間制限に関する情報	62
13. 各種コード	62
14. 保険給付上の注意	62
XI. 文献	63
1. 引用文献	63
2. その他の参考文献	63
XII. 参考資料	64
1. 主な外国での発売状況	64
2. 海外における臨床支援情報	66
XIII. 備考	68
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	68
2. その他の関連資料	68

[略語一覧]

略語	英語	日本語
ADA	anti-drug antibody	抗薬物抗体
ADC	antibody-drug conjugate	抗体薬物複合体
APRIL	A proliferation-inducing ligand	増殖誘導リガンド、別名：腫瘍壊死因子リガンドスーパーファミリーメンバー13 (TNFSF13)
ASC	antigen-secreting cell	抗体産生細胞
ASTCT	American Society for Transplantation and Cellular Therapy	米国移植細胞療法学会
AUC	area under the concentration-time curve	濃度 - 時間曲線下面積
AUC _{tau}	area under the concentration-time curve over dosing interval tau	0 時間から tau 時間までの濃度 - 時間曲線下面積
BAFF	B-cell activating factor	B 細胞活性化因子
BCMA	B-cell maturation antigen	B 細胞成熟抗原
BICR	blinded independent central review	独立中央判定
bsAb	bispecific antibody	二重特異性抗体
CAR	chimeric antigen receptor	キメラ抗原受容体
CCDS	Company Core Data Sheet	企業中核データシート
CHO	chinese hamster ovary	チャイニーズハムスター卵巣
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
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
CTL	cytotoxic T lymphocyte	細胞傷害性 T 細胞
DLT	dose-limiting toxicity	用量制限毒性
DOR	duration of response	奏効期間
EC ₅₀	concentration corresponding to 50% of the maximum effect	最大効果の 50% の効果を示す濃度
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸癌臨床試験グループ
EMD	extramedullary disease	髄外病変
FcγR	fragment crystallizable gamma receptor	結晶化可能断片γ受容体
FcRn	neonatal fragment crystallizable receptor	新生児結晶化可能断片受容体
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
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
IFN	interferon	インターフェロン

略語	英語	日本語
Ig	immunoglobulin	免疫グロブリン
IL	interleukin	インターロイキン
IMiD	immunomodulatory drug	免疫調節薬
IMWG	International Myeloma Working Group	国際骨髄腫ワーキンググループ
IV	intravenous	静脈内又は静脈内投与
Luc	luciferase	ルシフェラーゼ
MHC	major histocompatibility	主要組織適合遺伝子複合体
MM	multiple myeloma	多発性骨髄腫
MR	minimal response	最小奏効
MTD	maximum tolerated dose	最大耐量
NCI	National Cancer Institute	米国国立がん研究所
NE	not estimable	推定不能
NK	natural killer	ナチュラルキラー
NSG	NOD scid gamma	
ORR	objective response rate	奏効率
OS	overall survival	全生存期間
PBMC	peripheral blood mononuclear cell	ヒト末梢血単核球
PD	progressive disease	疾患進行
PFS	progression-free survival	無増悪生存期間
PI	proteasome inhibitor	プロテアソーム阻害薬
PK	pharmacokinetic (s)	薬物動態
PR	partial response	部分奏効
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
QSP	quantitative systems pharmacology	定量的システム薬理学
QTcF	QTc corrected using Fridericia's formula	補正QT (Fridericia法)
QW	once every week	週1回
RP2D	recommended Phase 2 dose	第2相臨床推奨用量
RRMM	relapsed/refractory multiple myeloma	再発又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	皮下又は皮下投与
sCR	stringent complete response	厳格な完全奏効
SD	stable disease	安定
T _{max}	time for C _{max}	最高濃度到達時間
TNF	tumor necrosis factor	腫瘍壊死因子
TTR	time to response	奏効までの期間
ULN	upper limit of normal	基準値上限
V _c	central volume of distribution	中心コンパートメントの分布容積
VGPR	very good partial response	最良部分奏効
WOE	Weight of Evidence	証拠の重み付け

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

エルレフィオ皮下注 [一般名：エルラナタマブ (遺伝子組換え)] は、ファイザー株式会社が開発した抗 B 細胞成熟抗原 (BCMA : B-cell maturation antigen) /CD3 二重特異性抗体である。

T 細胞の細胞膜表面に発現する CD3 と、形質細胞及び骨髄腫細胞の細胞表面に発現し、形質細胞の悪性化により発現が維持又は亢進することが知られている BCMA¹⁾ に結合し、架橋することにより、T 細胞受容体 (T-cell receptor) との相互作用を必要とせずに T 細胞を活性化し、BCMA 陽性の細胞を傷害すると考えられる。

多発性骨髄腫 (MM : multiple myeloma) 患者の生存期間の中央値は 5 年程度であり、多くの患者が 4 ライン以上の治療を受けると考えられる²⁾。一般的に MM 患者は多くの治療を繰り返し受けることにより、様々な治療アプローチに対して再発又は難治性となると考えられ、免疫調節薬 (IMiD : immunomodulatory drug) 又はプロテアソーム阻害剤 (PI : proteasome inhibitor) を含む標準治療に対して効果が乏しい再発又は難治性 MM 患者の全生存期間 (OS) の中央値は 1.5 年³⁾であり、IMiD、PI 及び抗 CD38 モノクローナル抗体製剤 (抗 CD38 抗体) に抵抗性の MM 患者の OS 中央値は 12 ヶ月未満⁴⁾である。このように、依然として再発又は難治性の MM 患者の疾患予後は不良であり、さらなる治療選択肢が求められている。

エルレフィオは、IMiD、PI、抗 CD38 抗体のそれぞれ少なくとも 1 剤による前治療歴を有する (ただし、前治療のレジメン数を問わない) 再発又は難治性の MM 患者を対象として、BCMA を標的とした治療 [抗体薬物複合体 (ADC : antibody-drug conjugate) 及びキメラ抗原受容体 (CAR : chimeric antigen receptor) -T] による前治療の有無別に 2 つの独立した並行コホートを設定した国際共同第 II 相試験 (C1071003 試験) においてエルレフィオの有効性及び安全性を評価した。コホート A [BCMA を標的とした治療による治療歴なし] 及びコホート B [BCMA を標的とした治療による治療歴あり] のいずれにおいても主要評価項目である独立中央判定 (BICR : blinded independent central review) 評価による奏効率 (ORR) で臨床的に意義のある結果が認められたことに加えて、管理可能な安全性プロファイルが認められたことからファイザー株式会社は 2023 年 6 月、エルレフィオを「再発又は難治性の多発性骨髄腫 (標準的な治療が困難な場合に限る)」の効能又は効果について製造販売承認を申請し、2024 年 3 月に承認を取得した。

本剤は 2023 年 2 月に希少疾病医薬品 (オーファンドラッグ) の指定を受けている [指定番号 : (R5 薬) 第 559 号]。

2. 製品の治療学的特性

- (1) 抗 BCMA/CD3 二重特異性抗体の多発性骨髄腫*治療剤である。

*: エルレフィオの効能又は効果は「再発又は難治性の多発性骨髄腫（標準的な治療が困難な場合に限る）」
（「VI-2. (1) 作用部位・作用機序」の項参照）

- (2) ヒト CD3 陽性細胞の存在下において、BCMA を発現するヒト骨髄腫細胞株の生存率を低下させ（*in vitro*）、ヒト骨髄腫細胞株（MM. 1S、OPM2 及び MOLP8）をヒト T 細胞とともに移植した骨髄腫モデルにおいて、腫瘍増殖抑制作用を示した（マウス）。

（「VI-2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照）

- (3) 皮下投与製剤であり、1 日目に 12mg、4 日目に 32mg を 1 回投与し、8 日目以降は 1 回 76mg を 1 週間間隔で投与する薬剤である。なお、24 週間以上投与し、奏効が認められている場合は、投与間隔を 2 週間間隔とする。

（「V-3. (1) 用法及び用量の解説」の項参照）

- (4) 国際共同第 II 相試験（C1071003 試験）において、免疫調節薬、プロテアソーム阻害剤及び抗 CD38 モノクローナル抗体製剤（それぞれ少なくとも 1 剤ずつ）に治療抵抗性の再発又は難治性の多発性骨髄腫患者 187 例を対象に、主要評価項目である独立中央判定（BICR）評価による IMWG 規準に従った奏効率（ORR）を検討した。

コホート A [BCMA 標的治療歴なし] での ORR は、帰無仮説（ORR 閾値 30%以下）に対して 61.0%（95%CI : 51.8, 69.6）、コホート B [BCMA 標的治療歴あり] での ORR は、帰無仮説（ORR 閾値 15%以下）に対して 29.7%（95%CI : 18.9, 42.4）であり、統計的に有意であった（各 $p < 0.0001$: 片側正確二項検定、コホート A の帰無仮説に対する片側 p 値の有意水準: 0.0202、コホート B の有意水準: 0.0248）。（データカットオフ日: 2022 年 6 月 17 日）

（「V-5. (4) 1) 有効性検証試験」の項参照）

- (5) 重大な副作用としてサイトカイン放出症候群（CRS : cytokine release syndrome）、神経学的事象（免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群（ICANS : immune cell-associated neurotoxicity syndrome）含む）、感染症、血球減少、低 γ グロブリン血症、間質性肺疾患が報告されている。主な副作用は発疹、皮膚乾燥、下痢、悪心、食欲減退、注射部位反応、疲労等であった。

（「VIII-8. 副作用」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

該当しない

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、 最適使用推進ガイドライン等	有 無	タイトル、参照先
RMP	有	(「I-6. RMP の概要」の項参照)
追加のリスク最小化活動として 作成されている資材	有	・医療従事者向け資材 (適正使用ガイド) ・患者向け資材 (「X III-2. その他の関連資料」の項参照)
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	有	・薬価基準の一部改正に伴う留意事項について (令和6年5月21日 保医発0521第1号) (「X-14. 保険給付上の注意」の項参照)

<希少疾病用医薬品の指定について>

本剤は「多発性骨髄腫」を予定効能・効果として2023年2月22日に厚生労働大臣により、希少疾病医薬品の指定(指定番号:(R5薬)第559号)を受けている。

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

- 1) 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
- 2) 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。
- 3) 緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍に関する十分な知識・経験を持つ医師のもとで、サイトカイン放出症候群の管理等の適切な対応がなされる体制下で本剤が投与されるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。

(2) 流通・使用上の制限事項

本剤の適正使用を確保するため、医薬品リスク管理計画(RMP)の追加のリスク最小化活動として「使用条件の設定」を設定し、本剤の納入前に製品及び安全対策の事前説明が完了し、施設要件及び医師要件を満たしている施設への納品を可能とするよう、流通管理を実施する。

6. RMP の概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

提出年月日：2024年5月

1. 1. 安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
サイトカイン放出症候群(CRS) 神経学的事象（免疫エフェクター細胞 関連神経毒性症候群（ICANS）含む） 感染症 血球減少 低 γ グロブリン血症	間質性肺疾患	該当なし
1. 2. 有効性に関する検討事項		
該当なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動 ・市販直後調査 ・特定使用成績調査（長期使用に関する調査）
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
該当なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動 ・市販直後調査による情報提供 ・医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供 ・患者向け資材の作成と提供 ・使用条件の設定

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

エルレフィオ皮下注 44mg

エルレフィオ皮下注 76mg

(2) 洋名

ELREXFIO S.C. Injection 44mg

ELREXFIO S.C. Injection 76mg

(3) 名称の由来

海外に準じた

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

エルラナタマブ（遺伝子組換え）（JAN）

(2) 洋名（命名法）

Elranatamab (Genetical Recombination) (JAN)

elranatamab (INN)

(3) ステム（stem）

モノクローナル抗体：-mab

3. 構造式又は示性式

化学構造式：

アミノ酸配列及び主なジスルフィド結合

抗 BCMA-H 鎖

```
EVQLLES GGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS SYPMSWVRQA PGKGLEWVSA 50
          |-----|
IGGSGGSLPY ADIVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARYW 100
          |-----|
PMDIWGQGIL VIVSSASTKG PSVFPLAPCS RSTSESTAAL GCLVKDYFPE 150
          |-----|
PVTVSWNSGA LTSGVHTFPA VLQSSGLYSL SSVVTVPSSN FGTQTYTCNV 200
          |-----|
DHKPSNTKVD KTVRKCEVE CPECPAPPVA GPSVFLFPPK PKDTLMISRT 250
          |-----|
PEVTCVVAV VAV SHEDPEVQFN WYVDGVEVHN AKTKPREEQF NSTFRVSVL 300
          |-----|
TVVHQDWLNG KEYKCKVSNK GLPSSIEKTI SKTKGQPREP QVYTLPPSRE 350
          |-----|
EMTKNQVSLT CEVKGFPYPSD IAVEWESNGQ PENNYKTPP MLDSDGSFFL 400
          |-----|
YSKLTVDKSR WQQGNVFSCS VMHEALHNHY TQKSLSLSPG K 441
```

抗 CD3 ϵ -H 鎖

```
EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS DYYMTWVRQA PGKGLEWVAF 50
          |-----|
IRNRARGYTS DHNPSVKGRF TISRDNKNS LYLQMNSLRA EDTAVYYCAR 100
          |-----|
DRPSYYVLDY WGQGTITVTVS SASTKGPSVF PLAPCSRSTS ESTAALGCLV 150
          |-----|
KDYFPEPVTV SWNSGALTSG VHTFPAVLQS SGLYSLSSVV TVPSSNFGTQ 200
          |-----|
TYTCNV DHKP SNTKVDKIVE RKCRVRCPRC PAPPVAGPSV FLFPPKPKDT 250
          |-----|
LMISRTPEVT CVVAVSHED PEVQFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQFNSTF 300
          |-----|
RVVSVLTVVH QDWLNGKEYK CKVSNKGLPS SIEKTISKTK GQPREPQVYT 350
          |-----|
LPPSREEMTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTPPMLDS 400
          |-----|
DGSFFLYSRL TVDKSRWQQG NVFSCSVMHE ALHNHYTQKS LSLSPGK 447
```

抗 BCMA-L 鎖

```

EIVLTQSPGT LSLSPGERAT LSCRASQSVS SSYLAWYQOK PGQAPRLLMY 50
                                     |
DASIRATGIP DRFSGSGSGT DFTLTISRLE PEDFAVYYCQ QYQSWPLTFG 100
                                     |
QGTKVEIKRT VAAPSVFIFP PSDEQLKSGT ASVVCLLNNF YPBREAKVQWK 150
                                     |
VDNALQSGNS QESVTEQDSK DSTYLSSTL TLSKADYEKH KVIYACEVTHQ 200
GLSSPVTKSF NRGEC 215
    
```

抗 CD3 ε-L 鎖

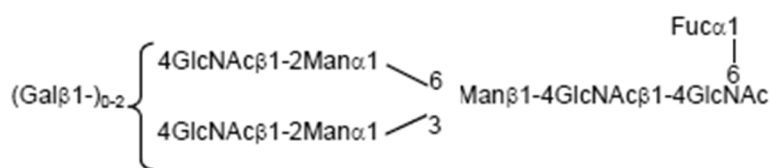
```

DIVMTQSPDS LAVSLGERAT INCKSSQSLF NVRSRKNYLA WYQKPGQPP 50
                                     |
KLLISWASTR ESGVPDRFSG SSGTDFTLT ISSLQAEDVA VYYCKQSYDL 100
                                     |
FTFGSGTKLE IKRTVAAPSV FIFPPSDEQL KSGTASVVCL LNNFYBREAK 150
                                     |
VQWKVDNALQ SGNSQESVTE QDSKDSTYSL SSTLTLSKAD YEKHKVIYACE 200
VTHQGLSSPV TKSFNREGC 219
    
```

抗 BCMA-H 鎖 N291、抗 CD3 ε-H 鎖 N297 : 糖鎖結合

抗 BCMA-H 鎖 C129 - 抗 BCMA-L 鎖 C215、抗 CD3 ε-H 鎖 C135 - 抗 CD3 ε-L 鎖 C219、
 抗 BCMA-H 鎖 C217 - 抗 CD3 ε-H 鎖 C223、抗 BCMA-H 鎖 C221 - 抗 CD3 ε-H 鎖 C227、
 抗 BCMA-H 鎖 C224 - 抗 CD3 ε-H 鎖 C230 : ジスルフィド結合
 抗 BCMA-H 鎖 K441、抗 CD3 ε-H 鎖 K447 : 部分的プロセッシング

主な糖鎖の推定構造



4. 分子式及び分子量

分子式 : 抗 BCMA-H 鎖 $C_{2144}H_{3310}N_{570}O_{662}S_{19}$
 抗 CD3 ε-H 鎖 $C_{2194}H_{3390}N_{602}O_{669}S_{18}$
 抗 BCMA-L 鎖 $C_{1041}H_{1614}N_{280}O_{336}S_6$
 抗 CD3 ε-L 鎖 $C_{1061}H_{1654}N_{286}O_{343}S_6$
 分子量 : 約 149,000

5. 化学名（命名法）又は本質

本質：エルラナタマブは、B 細胞成熟抗原（BCMA）及び CD3 ϵ 鎖に対する遺伝子組換え二重特異性モノクローナル抗体であり、抗 BCMA 抗体はヒト IgG2 に由来し、抗 CD3 ϵ 抗体の相補性決定部はマウス抗体に、その他はヒト IgG2 に由来する。抗 BCMA-H 鎖の 6 つのアミノ酸残基が置換（C218E、P223E、D259A、A324S、P325S、L362E）されている。また、抗 CD3 ϵ -H 鎖の 7 つのアミノ酸残基が置換（C224R、E226R、P229R、D265A、A330S、P331S、K409R）されている。エルラナタマブは、CHO（chinese hamster ovary）細胞により産生される。エルラナタマブは、441 個のアミノ酸残基からなる抗 BCMA-H 鎖（ γ 2 鎖）1 本、447 個のアミノ酸残基からなる抗 CD3 ϵ -H 鎖（ γ 2 鎖）1 本、215 個のアミノ酸残基からなる抗 BCMA-L 鎖（ κ 鎖）1 本及び 219 個のアミノ酸残基からなる抗 CD3 ϵ -L 鎖（ κ 鎖）1 本で構成される糖タンパク質（分子量：約 149,000）である。

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

記号番号：PF-06863135

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状
該当資料なし

(2) 溶解性
該当しない

(3) 吸湿性
該当しない

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点
該当しない

(5) 酸塩基解離定数
該当しない

(6) 分配係数
該当しない

(7) その他の主な示性値
該当しない

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存期間	結果
長期保存試験	-20±5℃	30 ヶ月	規格に適合した

測定項目：性状、確認試験、pH、純度試験、生物活性、含量等

3. 有効成分の確認試験法、定量法

定量法：紫外可視吸光度測定法

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

注射剤

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	エルレフィオ皮下注 44mg	エルレフィオ皮下注 76mg
性状	無色～微褐色澄明～わずかに乳白光を呈する液	

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

pH：5.4 ～ 6.2

浸透圧比：1.05（生理食塩液に対する比）

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	エルレフィオ皮下注 44mg	エルレフィオ皮下注 76mg
有効成分	1 バイアル 1.1mL 中 エルラナタマブ（遺伝子組換え）44mg	1 バイアル 1.9mL 中 エルラナタマブ（遺伝子組換え）76mg
添加剤	L-ヒスチジン 1.23mg、L-ヒスチジン塩酸 塩水和物 2.94mg、精製白糖 94mg、ポリソ ルベート 80 0.2mg、エデト酸ナトリウム 水和物 0.06mg	L-ヒスチジン 2.13mg、L-ヒスチジン塩酸 塩水和物 5.07mg、精製白糖 162mg、ポリ ソルベート 80 0.4mg、エデト酸ナトリウ ム水和物 0.1mg

本剤はチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

該当しない

6. 製剤の各種条件下における安定性

エルレフィオ皮下注 44mg

試験項目	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	5±3℃	24 ヶ月	ガラスバイアル	規格に適合した
光安定性試験	総照度 120 万 lux·hr 以上及び総近紫外放射エネルギー 200W·hr/m ² 以上		ガラスバイアル	遮光なしの条件で、一部測定項目において規格に適合しなかった

測定項目：性状、確認試験、pH、純度試験、生物活性、含量等

エルレフィオ皮下注 76mg

試験項目	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	5±3℃	24 ヶ月	ガラスバイアル	規格に適合した
光安定性試験	総照度 120 万 lux·hr 以上及び総近紫外放射エネルギー 200W·hr/m ² 以上		ガラスバイアル	遮光なしの条件で、一部測定項目において規格に適合しなかった

測定項目：性状、確認試験、pH、純度試験、生物活性、含量等

7. 調製法及び溶解後の安定性

「Ⅷ-11. 適用上の注意」の項参照

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報
該当資料なし

(2) 包装

〈エルレフィオ皮下注 44 mg〉

1.1mL [1 バイアル]

〈エルレフィオ皮下注 76mg〉

1.9mL [1 バイアル]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

ガラスバイアル及びブチルゴム栓

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

4. 効能又は効果

再発又は難治性の多発性骨髄腫（標準的な治療が困難な場合に限る）

<解説>

C1071003 試験は、免疫調節薬、プロテアソーム阻害剤及び抗 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 RRMM (relapsed/refractory multiple myeloma) 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。本試験では、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、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 には治療歴に BCMA を標的とした抗体薬物複合体又はキメラ抗原受容体 T 細胞 (CAR-T) 療法がある治験参加者を組み入れた。

主要評価項目の最終解析時点 (2022 年 6 月 17 日) でコホート A 及びコホート B のいずれにおいても主要評価項目を達成した。コホート A での独立中央判定 (BICR) 評価による奏効率 (ORR) は 61.0% [95%信頼区間 (CI) : 51.8, 69.6、帰無仮説の ORR 閾値 30%] であり、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%の治験参加者に認められた。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 15%) であり、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。

以下に ORR の最終解析時より長い追跡データである 2022 年 10 月 14 日データカットオフ時点の C1071003 試験の結果 (最後の治験参加者の初回投与から少なくとも 9 ヶ月経過時点) を示す。コホート A 及びコホート 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 ヶ月 (範囲: 0.23 ~ 20.14 ヶ月) 及び 9.22 ヶ月 (範囲: 0.33 ~ 12.32 ヶ月) であった。

コホート A での BICR 評価による ORR は 61.0% (95%CI : 51.8, 69.6%) であり、VGPR 以上の奏効は 55.3%、CR 以上の奏効は 27.6%であった。

また、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髄外病変 (EMD: extramedullary disease) 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臨床的に意味のある ORR を示した。BICR 評価による奏効期間 (DOR) の中央値 (ヵ月) は未到達 [95%CI : 12.0, 推定不能 (NE)] であった。奏効例において、Kaplan-Meier 法を用いた 9 ヶ月時点での奏効持続確率は 84.4% (95%CI : 72.7, 91.4) であった。

コホート B においても、エルラナタマブ単剤投与は臨床的に意味のある ORR を示した。ORR は 34.4% (95%CI : 22.9, 47.3%) で、VGPR 以上の奏効は 32.8%、CR 以上の奏効は 7.8%であった。BICR 評価による DOR の中央値は未到達 (95%CI : NE, NE) であった。

本試験ではコホート A にのみ日本人患者が組み入れられた。コホート A の日本人集団においても全体集団と一貫した有効性の結果が得られた。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 DOR の中央値 (ヵ月) は未到達 (95%CI : 9.2, 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 ヶ月時点での奏効持続確率は 100.0% (95%CI : 100.0, 100.0) であった。

海外第1相試験（C1071001試験）パート2A、及び国際共同第1/2相試験（C1071009試験）パート1における有効性の結果からもC1071003試験の結果が支持された。

C1071003試験における安全性の結果は、本剤の作用機序、本試験の対象疾患の特性及びC1071001試験及びC1071002試験から予測されたものとおおむね一致し、本剤の単剤投与は管理可能な安全性プロファイルを示した。

以上のとおり、エルラナタマブは、C1071003試験でRRMM患者に臨床的に意義のある奏効率及び、深く、持続する奏効を示し、これまでに得られた安全性データから管理可能な安全性プロファイルを示した。当該試験結果に加え、現時点で本薬の臨床的有用性を検証した臨床試験成績は得られていないこと等を考慮し、本薬の投与対象は、検証的な試験成績に基づき有効性が示された標準的な治療が困難な再発又は難治性の多発性骨髄腫患者である旨を効能・効果に明記することが適切であることから、本剤の効能又は効果を「再発又は難治性の多発性骨髄腫（標準的な治療が困難な場合に限る）」と設定した。

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 本剤による治療は、免疫調節薬、プロテアソーム阻害剤及び抗CD38モノクローナル抗体製剤を含む少なくとも3つの標準的な治療が無効又は治療後に再発した患者を対象とすること。 [17.1.1参照]

5.2 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。 [17.1.1参照]

<解説>

「4.効能又は効果」を補足する情報として、臨床試験（C1071003試験）での対象患者集団を基に設定した。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6. 用法及び用量

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12mg、4日目に32mgを1回皮下投与する。8日目以降は1回76mgを1週間間隔で皮下投与する。なお、24週間以上投与し、奏効が認められている場合は、投与間隔を2週間間隔とすること。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

CRS のリスク低減を目的とした1日目に12mg、4日目に32mg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及びGrade 2以上のCRSの発現割合
- b. 初回の12mg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、及び安全性データ並びに曝露 - 反応解析の結果に基づいて、このプライミング投与レジメンを選択し、C1071003試験で用いた。

エルラナタマブの推奨標準用量は76mg 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、薬力学及び有効性データから、76mg QW投与を第2相臨床推奨用量（RP2D）と決定した。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 μ g/kg（44mg固定用量に相当する用量）を投与後、8日目から3週間で1サイクルとして1000 μ g/kg（76mg固定用量に相当する用量）QW投与するレジメンの忍容性、安全性及びPKを評価したC1071002試験で、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、76mg 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、有効性に関する曝露 - 反応解析、安全性に関する曝露 - 反応解析及び定量的システム薬理学（QSP：quantitative systems pharmacology）モデルを用いた解析、並びに臨床試験から得られた有効性及び安全性の結果から支持される。また、母集団薬物動態解析において日本人集団におけるPKパラメータの分布は外国人集団と大部分が重複しており、有効性に関する曝露 - 反応解析及び安全性（CRS、Grade 3以上の感染症及び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。

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 他の抗悪性腫瘍剤との併用における有効性及び安全性は確立していない。
- 7.2 本剤投与によるサイトカイン放出症候群（CRS）を軽減させるため、1日目、4日目及び8日目の投与については、本剤投与開始の約1時間前に、解熱鎮痛剤、副腎皮質ホルモン剤及び抗ヒスタミン剤を投与すること。[1.3、7.4、8.2、11.1.1参照]
- 7.3 本剤投与により副作用が発現した場合には、次の基準を参考に本剤を休薬又は中止すること。

副作用発現時の本剤の休薬又は中止基準

副作用	重症度 ^{注)}	処置
サイトカイン放出症候群（CRS）	Grade1、2又は3（初発）	回復するまで本剤を休薬する。
	Grade3（再発）又はGrade4	本剤の投与を中止する。
免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群（ICANS）	Grade1、2又は3（初発）	回復するまで本剤を休薬する。
	Grade3（再発）又はGrade4	本剤の投与を中止する。
血液学的毒性	好中球数が 500/ μ L 未満	500/ μ L 以上に回復するまで本剤を休薬する。
	発熱性好中球減少症	好中球数が 1,000/ μ L 以上に回復し発熱が治まるまで本剤を休薬する。
	ヘモグロビンが 8g/dL 未満	8g/dL 以上に回復するまで本剤を休薬する。
	血小板数が 25,000/ μ L 未満	25,000/ μ L 以上に回復し出血が治まるまで本剤を休薬する。
	血小板数が 25,000/ μ L ~50,000/ μ L の間で出血がある	
その他の非血液学的毒性	Grade3 又は 4	<ul style="list-style-type: none"> Grade1 以下又はベースラインに回復するまで本剤を休薬する。 回復しない場合は本剤の投与を中止する。

注) CRS 及び ICANS の Grade は ASTCT 2019⁵⁾ に準じ、その他の非血液学的毒性の Grade は NCI-CTCAE Version 5.0 に準じる。

- 7.4 副作用等の理由による休薬後に本剤を再開する場合は、下表を参考に投与すること。以降は、用法・用量の投与スケジュールに準じること。[7.2参照]

休薬後に再開する場合の用量		
休薬直前の用量	休薬期間	再開時の用量
12mg	2週間（14日）以内の休薬	4日目の投与量（32mg）で投与する ^{注)} 。
	2週間（14日）を超える休薬	1日目の投与量（12mg）で投与する ^{注)} 。
32mg	2週間（14日）以内の休薬	8日目の投与量（76mg）で投与する ^{注)} 。
	2週間を超え、4週間以内（15日から28日まで）の休薬	32mgで投与する ^{注)} 。忍容性が認められた場合には1週間後に76mgを投与する ^{注)} 。
	4週間（28日）を超える休薬	1日目の投与量（12mg）で投与する ^{注)} 。
76mg	6週間（42日）以内の休薬	76mgで投与する。
	6週間を超え、12週間以内（43日から84日まで）の休薬	32mgで投与する ^{注)} 。忍容性が認められた場合には1週間後に76mgを投与する ^{注)} 。
	12週間（84日）を超える休薬	1日目の投与量（12mg）で投与する ^{注)} 。

注) 本剤投与開始前の約1時間前に前投与（解熱鎮痛剤、副腎皮質ホルモン剤及び抗ヒスタミン剤）を行うこと。

<解説>

- 7.1 本剤の用法及び用量は単剤投与であることを明確にするために、他の抗悪性腫瘍剤の添付文書を参考に設定した。
- 7.2 本剤投与によるサイトカイン放出症候群（CRS）の発現及び重症化リスクを軽減させるために、臨床試験（C1071003試験）での規定に基づき設定した。
- 7.3 副作用が発現した場合の処置について、CCDS（Company Core Data Sheet：企業中核データシート）を基に設定した。
- 7.4 副作用等の理由による休薬後に本剤を再開する場合の用量について、臨床試験（C1071003試験）から得られたデータ及び母集団薬物動態モデルに基づくシミュレーションの結果を基に設定した。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

	海外	国内
評価資料	国際共同第2相：C1071003 試験 RRM患者 Cohort A 123例（うち日本人12例）（主要コホート）、Cohort B 64例 エルラナタマブ C1D1 12 mg SC、C1D4 32 mg SC、C1D8 76 mg SC、以降 76 mg SC QW→76 mg SC Q2W	
	海外第1相試験：C1071001 試験 外国人 RRM患者 101例* エルラナタマブ 単剤用量漸増（IV、SC） 併用（レナリドミド、ボマリドミド）	国内第1相試験：C1071002 試験 日本人 RRM患者 4例 エルラナタマブ COD1 600 µg/kg SC、C1D1 1000 µg/kg SC、以後 1000 µg/kg SC QW
	国際共同第1/2相試験：C1071009 試験 RRM患者 45例**（日本人15例） Part 1: エルラナタマブ C1D1 4 mg SC、C1D4 20 mg SC、C1D8 76 mg SC、以降 76 mg SC QW→76 mg SC Q2W Part 2: エルラナタマブ C1D1 4 mg SC、C1D4 20 mg SC、C1D8 76 mg SC、以降 116~152 mg SC Q2W→116~152 mg SC Q4W	

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

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

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

評価資料

相 治験番号 [実施国]	治験 デザイン	対象/ 例数	用法及び用量
第2相 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]	非盲検、 多施設共同、 非無作為化	コホート A : 123 例 (主要 コホート) コホート B : 64 例	エルラナタマブを 2 段階プライミング投与 (C1D1 に 12mg SC 及び C1D4 に 32mg SC) a の後、C1D8 から 76mg 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 又は CAR T 細胞療法) を受けたことがある治験参加者を対象
第1相 C1071001 [米国、 カナダ]	非盲検試験	101 例*	パート 1 (IV) : エルラナタマブ 0.1、0.3、1、3、10、30 及び 50µg/kg IV QW 単剤投与 パート 1 (SC) : エルラナタマブ 80、130、215、360、600 及び 1000µg/kg SC QW 単剤投与 パート 1.1 : エルラナタマブ 600µg/kg SC をプライミング投与後、標準投与量 1000µg/kg SC QW 又は Q2W 単剤投与 パート 2 : エルラナタマブ 44mg SC をプライミング投与後、標準投与量 76mg 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 (32mg SC をプライミング投与後、標準投与量 44mg SC QW 投与) とレナリドミド (1 日目~21 日目に 15mg 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 (32mg SC をプライミング投与後、標準投与量 44mg SC QW 投与) とポマリドミド (1 日目~21 日目に 4mg を QD 経口投与) を併用投与
第1相 C1071002 [日本]	非盲検試験	4 例	エルラナタマブ 600µg/kg をプライミング投与後、標準投与量 1000µg/kg QW 投与

相 治験番号 [実施国]	治験 デザイン	対象/ 例数	用法及び用量
第 1/2 相 C1071009 [日本、台湾、 イギリス、米国]	非盲検、 多施設共同	45 例**	パート 1 及びパート 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 20mg、8 日目から 76mg QW) パート 1 : 第 2~6 サイクル 76mg QW 第 7 サイクル以降 (PR 以上) 76mg Q2W パート 2A (用量決定パート、第 2 サイクルは DLT (dose-limiting toxicity) 観察期間) : 用量レベル 1 : 第 2~6 サイクル 116mg Q2W 第 7 サイクル以降 (PR 以上) 116mg 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 152mg Q2W 第 7 サイクル以降 (PR 以上) 152mg Q4W 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 116mg 又は 152mg QW 第 4~6 サイクル (PR 以上) 116 mg 又は 152 mg Q2W 第 7 サイクル以降 (PR 以上) 116 mg 又は 152 mg Q4W

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

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

(2) 臨床薬理試験

国内第1相試験 (C1071002 試験)⁶⁾

IMiD、PI 及び抗 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、4 例を組み入れ、各試験参加者に 600µg/kg のプライミング投与を用いて C1071001 試験で決定した RP2D 1000µg/kg を投与することとした。試験薬の投与は、疾患の進行、試験薬の投与中止又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。

【結果】

薬物動態

VII. 1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

安全性

エルラナタマブの投与を受けた 4 例に用量制限毒性 (DLT) は報告されなかった。

4 例全例に少なくとも 1 件の試験薬との因果関係を問わない有害事象が発現した。そのうち試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 又は Grade 4 の試験薬との因果関係を問わない有害事象が 3 例 (75.0%)、Grade 5 の試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。試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。試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%)、試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。主な発現割合の高い [2 例 (50.0%) 以上] 試験薬との因果関係を問わない有害事象は、CRS (100%)、好中球減少症及び肺炎 (各 75.0%)、リンパ球減少症、下痢、注射部位反応、発熱。低 γ グロブリン血症及び体重減少 (各 50.0%) であった。

主な発現割合の高い [2 例 (50.0%) 以上] 試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 グロブリン血症及び肺炎 (各 50.0%) であった。

試験薬の投与期間中に 1 例が死亡した。この 1 例は、試験薬の 10 回目の投与後 90 日以内に死亡した。死亡の原因は不明であり、試験責任医師及び試験依頼者は死亡の原因が特定できなかったことから、試験薬と関連があると判断した。

注) 本剤の承認された用法及び用量は、「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 12mg、4 日目に 32mg を 1 回皮下投与する。8 日目以降は 1 回 76mg を 1 週間間隔で皮下投与する。なお、24 週間以上投与し、奏効が認められている場合は、投与間隔を 2 週間間隔とすること。」である。

海外第1相試験 (C1071001 試験) ⁷⁾

目的	再発又は難治性の進行 MM 患者を対象にエルラナタマブの単剤投与及び免疫調節薬との併用投与の安全性、PK/PD、及び有効性を評価する。
試験デザイン	非盲検試験、多施設共同、用量漸増
対象	RRMM 患者 101 例
選択基準	<ul style="list-style-type: none"> 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又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) 及び抗 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又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 : performance status) が 0 又は 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 型肝炎ウイルス又は C 型肝炎ウイルスに感染していない患者
除外基準	<ul style="list-style-type: none"> 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、真菌又はウイルス感染又は免疫介在性の有害事象を有する患者 活動性の粘膜出血又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又は高血圧症の患者
試験方法	<p>本試験は、用量漸増期 (パート 1) 及び用量拡大期 (パート 2) で構成される。RP2D を決定する用量漸増期であるパート 1 (単剤投与及び併用投与のいずれも) をさらに以下のように分割した。</p> <ul style="list-style-type: none"> パート 1 : 静脈内投与 (IV) 単剤投与コホート (0.1、0.3、1、3、10、30、50µg/kg で週 1 回)、パート 1 : 皮下投与 (SC) 単剤投与コホート (80、130、215、360、600、1,000µg/kg で週 1 回) 及びパート 1.1 : プライミング (600µg/kg) + 維持投与 SC 単剤投与コホート (1,000µg/kg の週 1 回又は 2 週に 1 回) 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及びパート 1E : デキサメタゾン併用投与コホート <p>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。</p> <ul style="list-style-type: none"> パート 2A (エルラナタマブ単剤投与) (初回 600µg/kg、1 週間後 1,000µg/kg を週 1 回) 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)

主要評価項目	<p>パート1</p> <p><u>安全性</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・エルラナタマブを用量漸増で単剤投与及びレナリドミド、ポマリドミド又はデキサメタゾン^aと併用投与したときのDLTの発現例数 <p>パート2</p> <p><u>有効性</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・IMWG奏効判定規準に従ったORR^b及びDOR^b
副次評価項目	<p>パート1</p> <p><u>安全性</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・エルラナタマブ単剤投与及びレナリドミド、ポマリドミド又はデキサメタゾン^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、重篤度及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)又は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） <p><u>有効性</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・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DOR <p>パート2</p> <p><u>安全性</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・エルラナタマブ単剤投与及びレナリドミド、ポマリドミド又はデキサメタゾン^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、重篤度及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)又は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）

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

注）本剤の承認された用法及び用量は、「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12mg、4日目に32mgを1回皮下投与する。8日目以降は1回76mgを1週間間隔で皮下投与する。なお、24週間以上投与し、奏効が認められた場合は、投与間隔を2週間間隔とすること。」である。

【結果】

安全性

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。エルレフィオ単剤投与及び併用投与を含めた用量制限毒性 (DLT) 解析対象集団 75 例のうち 7 例 (9.3%) に DLT が発現した。

RP2D 拡大コホート (パート 2A) で 1 段階ブライミング投与及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 μ g/kg (標準投与量 76mg と等量) SC 投与は忍容可能であることが示された。

治験薬との因果関係のある有害事象は 55 例中 53 例 (96.4%) に認められ、主な副作用は CRS (87.3%)、好中球減少症 (63.6%)、注射部位反応 (56.4%)、リンパ球減少症 (41.8%)、貧血 (32.7%) 及び血小板減少症 (32.7%) であった。

重篤な副作用は 24 例 (43.6%) に認められ、死亡に至った有害事象が 9 例、投与中止に至った有害事象が 8 例に発現した。

有効性

臨床的に意味のある IMWG 規準に従った治験責任医師評価による ORR 及び DOR を含め、エルラナタマブ単剤投与は RRMM の治験参加者に対して有効性を示した。

ORR は、パート 2A で 60.0% (95%CI : 35.7, 80.2) であった。

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及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。

パート 2A では、追跡期間の中央値は 12.06 カ月 (範囲 : 1.74~15.93 カ月) であった。

	パート 2A (n=15)		
sCR	26.7%	}	ORR 60.0% (9/15 例) [95%CI : 35.7, 80.2]
CR	6.7%		
VGPR	13.3%		
PR	13.3%		
SD	20.0%		
PD	20.0%		

* : 二項比例の Wilson の信頼区間

(3) 用量反応探索試験

国際共同第2相試験 (C1071003 試験)⁸⁾

目的	RRMM 患者を対象として、エルラナタマブの単剤投与の有効性及び安全性を検討する。
試験デザイン	非盲検、多施設共同、非無作為化、国際共同
対象	RRMM 患者 187 例 (コホート A: プロテアソーム阻害薬 (PI)、免疫調節薬 (IMiD) 及び抗 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患者 123 例、コホート B: 更に BCMA を標的とした治療歴のある患者 64 例)
選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ IMWG 規準に従って MM と診断を受けた患者 ・ 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 <ul style="list-style-type: none"> a. 血清タンパク電気泳動法で血清中 M タンパクが 0.5g/dL 以上 b. 尿タンパク電気泳動法による尿中 M タンパク排泄量が 200mg/24h 以上 c. 血清 Ig 遊離軽鎖が 10mg/dL (100mg/L) 以上かつ血清 Ig 遊離軽鎖 (κ/λ) 比の異常を示す (0.26 未満又は 1.65 超) ・ 少なくとも 1 剤の IMiD に対して治療抵抗性を示す患者 ・ 少なくとも 1 剤の PI に対して治療抵抗性を示す患者 ・ 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 ・ 直近の MM 治療レジメンに対して再発性又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又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 ・ 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 又は 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 ・ ECOG-PS が 2 以下の患者 ・ マルチゲートスキャン又は心エコーによる左室駆出率が 40%以上の患者 ・ 以下に示す十分な肝機能を有する患者 <ul style="list-style-type: none"> a. 総ビリルビンが ULN (upper limit of normal) 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 ・ 十分な腎機能を有する患者。十分な腎機能とは、推定 CrCl が 30mL/min 以上 (Cockcroft Gault の式による値、CrCl 用の 24 時間蓄尿に基づく値又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 ・ 以下に示す十分な骨髄機能を有する患者 <ul style="list-style-type: none"> a. 好中球絶対数が $1.0 \times 10^9/L$ 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 $25 \times 10^9/L$ 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 8g/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)

	<ul style="list-style-type: none"> ・前治療による急性の毒性がベースライン又は CTCAE Grade 1 以下まで回復している患者
除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・くすぶり型 MM ・活動性形質細胞白血病 ・アミロイドーシス ・POEMS 症候群 ・組み入れ前 12 週以内に幹細胞移植を受けた患者又は活動性の移植片対宿主病を有する患者 ・Grade 2 以上の末梢性感覚又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又は運動ニューロパチーの既往を有する患者（コホート B） ・ギラン・バレー症候群、その亜型、又は 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、真菌又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 ・抗 BCMA 二重特異性抗体の投与歴がある患者
試験方法	<p>初回投与としてエルラナタマブ 12mg の投与を受け、初回投与後 4 日目に 32mg、同 8 日目から 76mg 週 1 回投与を受けた。8 日目以降は 4 週間を 1 サイクルとして 1 日 1 回 76mg を 1 週間間隔で皮下投与した。24 週時点で 2 ヶ月以上奏効（部分奏効以上）が継続している患者では、その後のエルラナタマブの投与間隔を 2 週に 1 回に変更した。</p>
主要評価項目	<p><u>有効性</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・BICR 評価による IMWG 規準に従った ORR
副次評価項目	<p><u>有効性（重要な項目）</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・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 <p><u>安全性</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・NCI CTCAE 5.0 版によりグレード分類した有害事象及び臨床検査値異常 ・ASTCT 規準に従って評価した CRS 及び ICANS の重症度
解析方法	<p>主要評価項目である ORR は Clopper-Pearson 法により両側 95%信頼区間を算出し、コホート A [BCMA 治療歴なし] では閾値 30%、コホート B [BCMA 治療歴あり] では閾値 15%に対する仮設検定を行った。さらに VGPR 以上（sCR+CR+VGPR）、臨床効果（sCR+CR+VGPR+PR+MR）を算出し、Clopper-Pearson 法により両側正確 95%信頼区間を算出した。</p>

【結果】

有効性

< 主要評価項目 >

治療歴に BCMA 標的治療がない治験参加者（コホート A）で、エルラナタマブは臨床的に意味のある IMWG 規準に従った BICR 評価による ORR 及び持続する奏効を示した。

BICR 評価による ORR は 61.0% (95%CI : 51.8, 69.6%) 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。

BCMA を標的とした治療（ADC 又は CAR-T 細胞療法）を受けたことがある治験参加者（コホート B）では、BICR 評価による ORR は 34.4% (95%CI : 22.9, 47.3%) 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。

BICR 評価による ORR（コホート A）

Best Overall Response, n (%)	コホート A (N=123)
厳格な完全奏効 (sCR)	16 (13.0)
完全奏効 (CR)	18 (14.6)
最良部分奏効 (VGPR)	34 (27.6)
部分奏効 (PR)	7 (5.7)
Minimal Response (MR)	0
安定 (SD)	21 (17.1)
疾患進行 (PD)	22 (17.9)
Not evaluable (NE)	5 (4.1)
Objective Response (sCR+CR+VGPR+PR) Rate, n (%)	75 (61.0)
95%信頼区間[1]	51.8, 69.6
Complete Response (sCR+CR) Rate, n (%)	34 (27.6)
95%信頼区間[1]	20.0, 36.4
VGPR or Better (sCR+CR+VGPR) Rate, n (%)	68 (55.3)
95%信頼区間[1]	46.1, 64.3
Clinical Benefit (sCR+CR+VGPR+PR+MR) Rate, n (%)	75 (61.0)
95%信頼区間[1]	51.8, 69.6

[1] Clopper-Pearson 法

データカットオフ：2022 年 10 月 14 日

<重要な副次評価項目>

コホート A では、39 例 (31.7%) がベースライン時に BICR 評価による EMD を有していた。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%) 及び EMD を有する治験参加者で 38.5% (95%CI : 23.4, 55.4%) であり、いずれにおいても臨床的に意味のある ORR が示された。

安全性

本剤が投与された 183 例 (日本人患者 12 例を含む) 中 167 例 (91.3%) に副作用が認められた。主な副作用は、サイトカイン放出症候群 106 例 (57.9%)、好中球減少症 66 例 (36.1%)、貧血 49 例 (26.8%)、リンパ球減少症 43 例 (23.5%)、注射部位反応 67 例 (36.6%)、血小板減少症 34 例 (18.6%)、疲労 31 例 (16.9%)、食欲減退 28 例 (15.3%) 等であった^{PI-12)}。重篤な副作用は 54 例に発現した。主な重篤な有害事象 (発現率 5%以上) は、CRS23 例 (コホート A : 16 例、コホート B : 7 例) であった。死亡に至った副作用は 3 例、投与中止に至った副作用は 15 例に発現した。

国際共同第 1/2 相試験 (C1071009 試験)⁹⁾

目的	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及びロングインターバル投与したときの Grade 2 以上の CRS の発現割合を評価する。
試験デザイン	非盲検、非無作為化、多施設共同
対象	RRMM 患者 45 例 (パート 1 : 33 例、パート 2A : 用量レベル 1 12 例)
選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 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 及び抗 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又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又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 <ul style="list-style-type: none"> a 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 ・ 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 30mL/min/1.73 m² 以上又は Cockcroft-Gault の式を用いた推定 CrCl が 30mL/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 <ul style="list-style-type: none"> a 好中球絶対数が 1.0×10⁹/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 × 10⁹/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 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 14mg/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又は CTCAE Grade 1 以下まで回復している患者
除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 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 ・ 活動性の中樞神経系病変が確認されている、又は骨髄腫性髄膜病変の臨床的徴候が認められる患者

	<ul style="list-style-type: none"> ・組み入れ前 12 週間以内に幹細胞移植を行った患者又は活動性の移植片対宿主病を有する患者 ・組み入れ前 6 ヶ月以内に以下のいずれかに該当する心血管機能障害又は臨床的に重大な心血管疾患を有する患者 <ul style="list-style-type: none"> a 急性心筋梗塞又は急性冠動脈症候群（例：不安定狭心症、冠動脈バイパス術、冠動脈形成術又はステント留置術、症候性心嚢液貯留） b 臨床的に重大な不整脈（例：コントロール不良の心房細動又はコントロール不良の発作性上室性頻脈） c 血栓塞栓性又は脳血管イベント [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）又は肺塞栓症] d QT 延長症候群（又はスクリーニング時の QTcF が 470msec を超える） ・Grade 2 以上の末梢性感覚又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又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、又は 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、真菌又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 ・治験薬又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又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、又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）、医学的又は精神的状態（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、又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 二重特異性抗体又は 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
試験方法	<p>パート 1 及びパート 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。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・第 1 サイクル 1 日目：前投与+エルラナタマブ 4mg（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 20mg（少なくとも 1 日入院） ・第 1 サイクル 8 日目以降：前投与+エルラナタマブ 76mg（1 週間間隔） <p>パート 1</p> <p>第 2~6 サイクル エルレフィオ 76mg を 1 週間間隔で皮下投与した。</p> <p>第 7 サイクル以降 PR 以上の場合、エルレフィオ 76mg を 2 週間間隔で皮下投与した。</p>

	<p>パート 2</p> <ul style="list-style-type: none"> ・パート 2A：第 2～6 サイクル エルレフィオ 116mg を 2 週間間隔で皮下投与した（用量レベル 1）。忍容性が認められた場合、エルレフィオ 152mg を 2 週間間隔で皮下投与に変更する（用量レベル 2）。 第 7 サイクル以降 PR 以上の場合、エルレフィオ 116mg を 4 週間間隔で皮下投与した（用量レベル 1）。忍容性が認められた場合、エルレフィオ 152mg を 4 週間間隔で皮下投与に変更する（用量レベル 2）。 ・パート 2B：RP2D となる用量をパート 2A の用量レベル 1 又は用量レベル 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 及び用量レベル 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。
主要評価項目	<p><u>安全性</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・第 1 サイクルにおける Grade 2 以上の CRS の発現割合
副次評価項目	<p><u>安全性</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・DLT 観察期間における DLT の発現割合 ・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、重篤度及びエルラナタマブとの因果関係）。CRS 及び 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） <p><u>有効性</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・治験責任医師評価による IMWG 規準に従った ORR 及び 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
解析方法	<p>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。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・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こととした。

注) 本剤の承認された用法及び用量は、「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 12mg、4 日目に 32mg を 1 回皮下投与する。8 日目以降は 1 回 76mg を 1 週間間隔で皮下投与する。なお、24 週間以上投与し、奏効が認められた場合は、投与間隔を 2 週間間隔とすること。」である。

【結果】

有効性

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CRRは9.1%（95%CI：1.9%，24.3%）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。

	パート1 (n=33)	} ORR 51.5% (17/33例) [95%CI : 33.5, 69.2]
CR	9.1%	
VGPR	24.2%	
PR	18.2%	
MR	9.1%	
SD	15.2%	
PD	18.2%	
NE	6.1%	

奏効率はIMWG規準に基づく

* : Clopper-Pearson 法

安全性

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%）、注射部位反応及び下痢（各27.3%）、疲労及び貧血（各24.2%）並びに発熱（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%）、疲労及び注射部位反応（各31.1%）、下痢（26.7%）、貧血（24.4%）並びに食欲減退（20.0%）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%）並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及び肺炎（各6.1%）であった。

投与中止に至った副作用は3例（9.1%）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。投与中止に至った副作用は2例（16.7%）であった。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

該当資料なし

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

特定使用成績調査（全例調査）

目的	承認条件に基づき、本剤を投与された再発又は難治性の多発性骨髄腫患者（RRMM）における使用実態下の安全性及び有効性を把握する。
実施計画	・実施期間：本剤発売日から3.5年 登録期間：本剤発売日から2.5年 ・目標症例数：375例（安全性解析対象症例として） ・観察期間：本剤投与開始から1年間（52週） ・調査方式：全例調査（承認条件に基づく）、中央登録方式
安全性検討事項	サイトカイン放出症候群（CRS）、神経学的事象（免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群（ICANS）含む）、感染症、血球減少、低γグロブリン血症、間質性肺疾患

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

実施する調査：特定使用成績調査（全例調査）

(7) その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

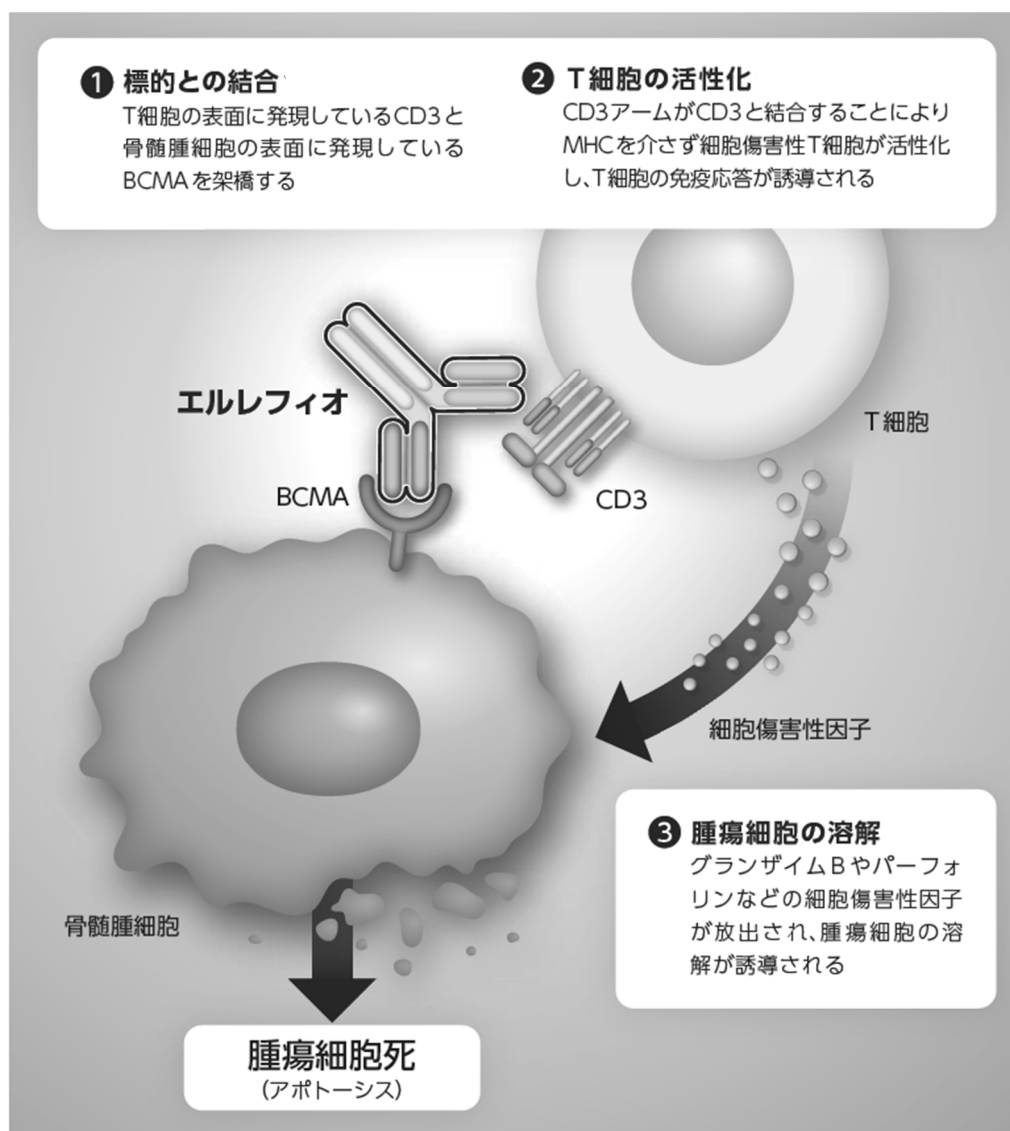
BCMA 及び CD3 に対するヒト化二重特異性モノクローナル抗体

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序^{1,10~12)}

本剤は、BCMA 及び CD3 に対するヒト化 IgG2 二重特異性モノクローナル抗体である。本剤は、T 細胞の細胞膜上に発現する CD3 と骨髄腫細胞の細胞膜上に発現する BCMA の両者に結合することにより T 細胞を活性化し、BCMA 陽性の腫瘍細胞を傷害すると考えられる。



エルフィレオの作用機序

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) エルラナタマブの結合親和性及び結合特異性 (*in vitro*)¹³⁾

Biacore を用いた SPR 法を用いて、エルラナタマブのカニクイザル及びヒトの BCMA 又は CD3 ϵ δ に対する結合親和性及び結合特異性を検討した。エルラナタマブはヒト、カニクイザル、マウス及びラットの BCMA と結合し、見かけの平衡解離定数 (K_D) 値はそれぞれ 38pmol/L、57pmol/L、1.5nmol/L 及び 5.4nmol/L であった。またカニクイザル及びヒト CD3 ϵ δ に対するエルラナタマブの結合反応速度及び結合親和性を検討した結果、見かけの K_D 値はそれぞれ 14nmol/L 及び 17nmol/L であった。エルラナタマブ (1 μ mol/L) はマウス及びラットの CD3 ϵ ペプチドの N 末端に結合しなかった。

フローサイトメトリーを用いて、ヒト、マウス、ラット及びカニクイザルから単離した CD8 陽性 T 細胞 (各 3 例) に対するエルラナタマブの結合特異性を検討した。エルラナタマブは、サル及びヒトの T 細胞に対して強く結合したが、マウス及びラットの T 細胞には結合しなかった。以上の結果に基づくと共に ICH S6 ガイドラインに従い、毒性を評価する動物種としてはカニクイザルを選択した。

SPR 法を用いて、カニクイザル及びヒト FcRn (neonatal fragment crystallizable receptor) に対するエルラナタマブの結合反応速度及び結合親和性を検討した。IgG2 アイソタイプコントロールとして用いた抗 ErbB2 抗体 (Ab19_hIgG2 Δ A-D265A) と同様にエルラナタマブはカニクイザル及びヒト FcRn に対して結合したのに対して、エルラナタマブは種々のヒト Fc γ R (fragment crystallizable gamma receptor) (Fc γ RI、Fc γ RIIA-131H、Fc γ RIIA-131R、Fc γ RIIB、Fc γ RIIIA-158F 及び Fc γ RIIIA-158V) に対して結合しなかった。他試験においてエルラナタマブは Fc γ RIIA-131H に弱く結合し、Clq に結合しなかった。

2) ヒト BCMA とヒト APRIL (A proliferation-inducing ligand) 又はヒト BAFF (B-cell activating factor) との相互作用に対するエルラナタマブの阻害作用 (*in vitro*)¹³⁾

BCMA のリガンドである APRIL 及び BAFF が BCMA へ結合すると、細胞内シグナル伝達の促進とこれによる B 細胞の活性化と形質細胞への分化・成熟が生じ、形質細胞は長期生存する。バイオレイヤー干渉法を用いて、ヒト APRIL 及びヒト BAFF のヒト BCMA との相互作用に対するエルラナタマブの阻害作用を検討した。この結果、ヒト抗 Fc 抗体上に固定されたエルラナタマブがヒト BCMA に結合した状態では、BCMA に対するヒト APRIL 又はヒト BAFF の結合は認められず、エルラナタマブは BCMA とリガンドの相互作用を阻害することが示唆された。

3) 細胞表面上の BCMA に対するエルラナタマブの結合 (*in vitro*)¹³⁾

抗 BCMA モノクローナル抗体を用いて、6 種類のルシフェラーゼ (Luc) を発現させたヒト骨髓腫細胞株 (以下、Luc 発現骨髓腫細胞株) における BCMA の発現量を定量した。細胞表面上の BCMA の発現は細胞株間で異なり、特異的抗体結合能は 1960~16,291 受容体/細胞であった。フローサイトメトリーを用いて、これら Luc 発現骨髓腫細胞株の BCMA に対するエルラナタマブの結合を検討した結果、BCMA に対するエルラナタマブの結合は 0.1 μ mol/L までに最大に達し、その結合レベルは各細胞株の BCMA 発現量と概ね相関した。

4) 細胞傷害性 T リンパ球 (CTL : cytotoxic T lymphocyte) 活性に対するエルラナタマブの作用 (*in vitro*)¹³⁾

エルラナタマブによる BCMA を介した細胞傷害活性を CTL アッセイにより評価した。フローサイトメトリーを用いた評価の結果、エルラナタマブはヒト BCMA を発現させた CHO-BCMA 細胞に結合したのに対し、CHO 細胞に結合しなかった。これら CHO-BCMA 細胞又は CHO 細胞とヒト CD3 陽性 T 細胞 (2 例) を共培養し、各濃度のエルラナタマブで 48 時間処理した結果、エルラナタマブは BCMA 陽性細胞に対してのみ細胞傷害活性を示した (EC₅₀ 値: 1.23pmol/L 及び 1.67pmol/L)。内因性 BCMA を発現する種々の Luc 発現骨髄腫細胞株とヒト CD3 陽性 T 細胞を共培養して各濃度のエルラナタマブを処理することで、エルラナタマブの細胞傷害活性を評価した。この結果、エルラナタマブはすべての骨髄腫細胞株において濃度依存的な細胞傷害活性の増強を示したものの、細胞株により EC₅₀ 値が異なった。これら各細胞株における CTL 活性の EC₅₀ 値と細胞表面上の BCMA 発現について線形回帰分析を行ったところ、統計的有意ではないものの ($p=0.0941$)、EC₅₀ 値と BCMA の発現に相関が認められた ($r^2=0.5445$)。またエルラナタマブは、4 例の MM 患者由来初代骨髄腫細胞に対して濃度依存的な CTL 活性を誘導し (EC₅₀ 値: 20.8~276.3 pmol/L)、MM 患者の T 細胞を腫瘍細胞にリダイレクトすることが示唆された。

Luc 発現骨髄腫細胞株を用いた CTL アッセイにおいてエルラナタマブが T 細胞活性化マーカーである CD69 及び CD25 の発現に及ぼす影響をフローサイトメトリーにより評価した結果、ヒト CD8 陽性 T 細胞での CD69 及び CD25 の発現はエルラナタマブの濃度依存的に増加した。また CTL アッセイ終了時の培養上清中のサイトカイン濃度を評価した結果、エルラナタマブによる CTL 活性と関連したヒト T 細胞によるサイトカイン放出 [腫瘍壊死因子 (TNF : tumor necrosis factor) - α 、インターフェロン (IFN) - γ 、インターロイキン (IL) -2、IL-6、IL-8 及び IL-10 濃度の上昇] が認められた。

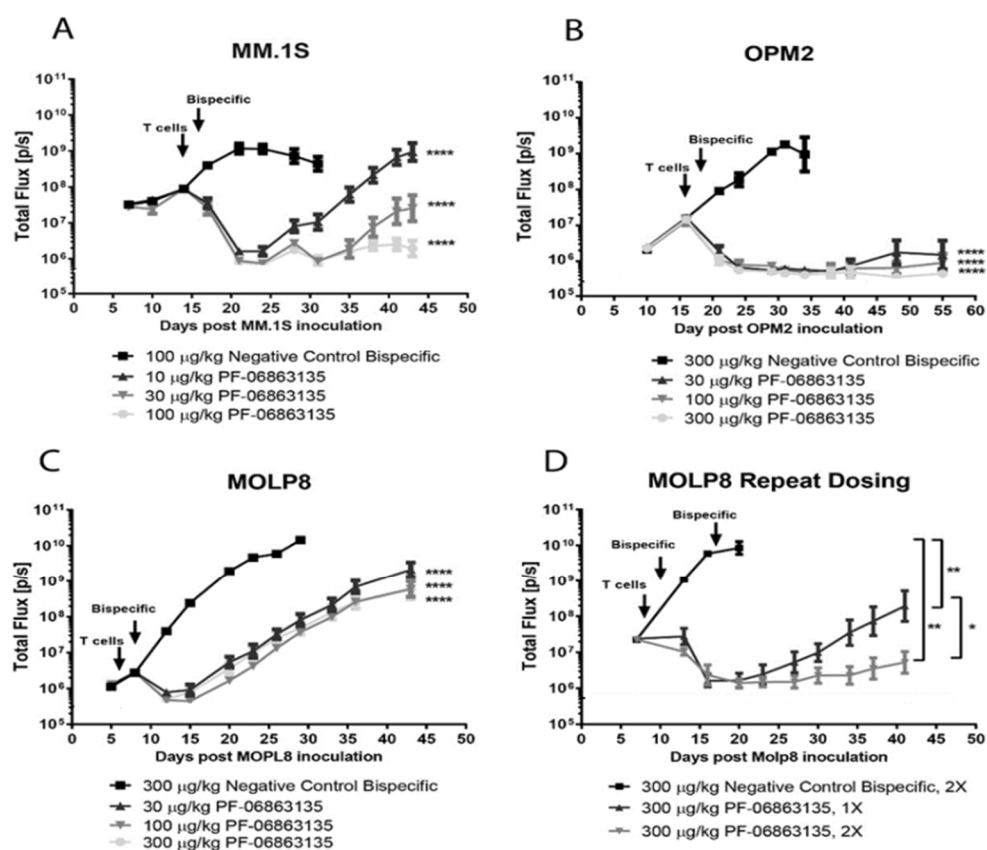
5) ヒト T 細胞を移植した同所性骨髄腫モデルにエルラナタマブを単剤投与したときの抗腫瘍効果 (マウス)¹⁴⁾

エルラナタマブの CD3 ϵ 結合ドメインはマウスの CD3 ϵ に結合しないため免疫不全 NSG (NOD scid gamma) マウスにヒト T 細胞を移植したモデルを用いて、エルラナタマブのヒト T 細胞をリダイレクトする作用に基づく抗腫瘍効果を評価した。細胞表面上の BCMA 発現量が異なる 3 種類の Luc 発現骨髄腫細胞株 (MM.1S 細胞、OPM2 細胞及び MOLP8 細胞) 及びヒト T 細胞を移植した同所性骨髄腫モデル (以下、MM.1S 移植モデル、OPM2 移植モデル及び MOLP8 移植モデルと表記) を作成した。腫瘍が定着した後にマウスを各群に無作為に割り付け、拡大培養したヒト T 細胞を腹腔内投与により移植した。T 細胞移植 2 日後に、エルラナタマブを 1 回又は 2 回静脈内投与した。これらモデルの骨髄における Luc 活性を発光イメージング法によって測定し、腫瘍増殖の指標とした。

3 種の骨髄腫細胞株のなかで BCMA 発現量が最も高い MM.1S 移植モデルでは、検討したすべてのエルラナタマブの用量群 (10、30 及び 100 μ g/kg) において、単回投与により陰性対照 bsAb (bispecific antibody) 投与群 (以下、陰性対照群) と比較して統計的有意な腫瘍退縮が認められた後、低用量群 (10 μ g/kg) では顕著な腫瘍再増殖、中用量群 (30 μ g/kg) では腫瘍再増殖、高用量群 (100 μ g/kg) では全例で部分的な腫瘍増殖が認められた。BCMA 発現量が中程度である OPM2 移植モデルでは、検討したすべてのエルラナタマブの用量群 (30、100 及び 300 μ g/kg) において、単回投与による陰性対照群と比較して統計的有意かつ持続的な腫瘍退縮が認められた後、低用量群 (30 μ g/kg) で中程度の腫瘍再増殖が認められた。BCMA 発現量が最も低い MOLP8 移植モデルでは、検討したすべてのエルラナタマブの用量群 (30、100 及び 300 μ g/kg) で中等度の陰性対照群と比較して統計的有意な腫瘍退縮がみられた後、すべての被験物質投与群にお

いて腫瘍再増殖がみられた。またエルラナタマブの複数回投与による抗腫瘍効果を検討するために、BCMA 発現量が最も低い MOLP8 移植モデルにおいて、エルラナタマブの初回投与 1 週間後に 2 回目の投与 (300 μ g/kg) を行った。この結果、単回投与群と比較して 2 回投与群の腫瘍退縮が延長した。

ヒト T 細胞を移植した同所性骨髓腫モデルにエルラナタマブを単独投与した際の効果



p/s : 光子/秒

3 種類の骨髓腫細胞株をそれぞれ同所性移植したモデルを用いて、エルラナタマブの抗腫瘍効果を *in vivo* で検討した (MM.1S 移植モデル及び MOLP8 移植モデル: 各群 N=10、OPM2 移植モデル及び MOLP8 移植モデルの複数回投与: 各群 N=7)。データは発光強度の平均値の対数 \pm SEM で示した。反復測定分散分析 (RMANOVA) を用いた Dunnett 検定の事後解析により陰性対照群とエルラナタマブの各用量群を比較した (**** p <0.001, ** p <0.01)。また Wilcoxon の符号順位検定により反復投与試験の単回投与群と 2 回投与群を比較した (* p =0.0117)。

6) 同所性骨髄腫モデルにエルラナタマブと IMiD を併用投与したときの抗腫瘍効果 (マウス)¹⁴⁾

Luc 発現骨髄腫細胞株 (MM. 1S 細胞又は MOLP8 細胞) 及びヒト T 細胞を雌 NSG マウスに移植して作成した同所性骨髄腫モデル (MM. 1S 移植モデル及び MOLP8 移植モデル) を用いて、エルラナタマブと IMiD であるレナリドミドを併用投与したときの抗腫瘍効果を評価した。

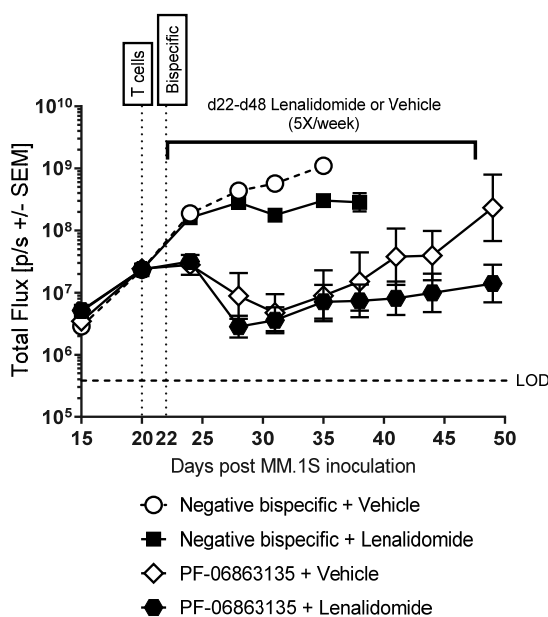
BCMA 発現量が高い MM. 1S 移植モデルでは、エルラナタマブ (10 μ g/kg) を単回静脈内投与し、レナリドミド (15mg/kg) を週 5 回経口投与した。なお設定したエルラナタマブは至適用量以下であるものの抗腫瘍効果が一過性に認められる用量として設定した。エルラナタマブ単独投与群では一過性の腫瘍退縮が認められたのに対して、レナリドミド単独投与群の腫瘍増殖抑制作用はわずかであった。エルラナタマブとレナリドミドの併用投与群では、エルラナタマブ単独投与群と比較して統計的に有意ではないものの、腫瘍の再増殖抑制がみられた。毒性変化の指標として体重を評価したが、単独投与群及び併用投与群のいずれも試験期間中を通して一般状態への影響を示す変化は認められなかった。

BCMA 発現量が高い MOLP8 移植モデルでは、エルラナタマブ (100 μ g/kg 又は 300 μ g/kg) を単回静脈内投与し、レナリドミド (50mg/kg) を週 5 回経口投与した。レナリドミドとボルテゾミブの併用投与群にはプロテアソーム阻害剤であるボルテゾミブ (1mg/kg) を週 2 回腹腔内投与した。エルラナタマブの単独投与群では、一過性ではあるが明確な腫瘍退縮がみられた。またレナリドミド (50mg/kg) とボルテゾミブ (1mg/kg) の併用投与群の腫瘍増殖抑制は軽微であった。エルラナタマブとレナリドミドの併用投与群では、他の群と比較して顕著な腫瘍の再増殖抑制がみられた。

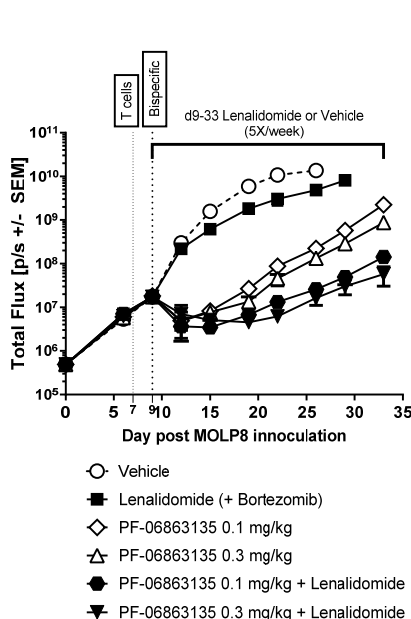
移植されたヒト免疫細胞の種類が限定されるヒト T 細胞を移植した骨髄腫モデルでは、レナリドミドの有するすべての作用機序が再現されないため、エルラナタマブとレナリドミドの併用投与による抗腫瘍効果がエルラナタマブ単独投与と比較して統計的に有意でなかった可能性がある。一方で、いずれの骨髄腫モデルにおいてもエルラナタマブとレナリドミドの併用投与による抗腫瘍効果の増強作用が認められたことから、ヒトにおける併用投与の可能性が示唆された。

MM. 1S 移植モデル及び MOLP8 移植モデルにレナリドミドとエルラナタマブを併用投与した際の抗腫瘍効果

A. MM. 1S



B. MOLP8



データは発光強度の平均値の対数±SEM で示した。腫瘍細胞の総発光強度を腫瘍増殖の指標として週 2 回測定した。

A. MM. 1S 移植モデルを用いて、エルラナタマブとレナリドミドを併用投与したときの抗腫瘍効果を検討した（各群 N=9 又は 10）。水平破線は Luc による発光の検出下限を示す。

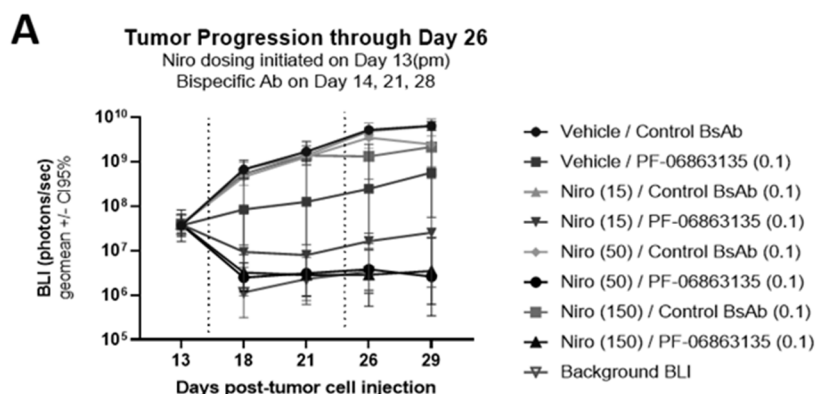
B. MOLP8 移植モデルを用いて、エルラナタマブとレナリドミドを併用投与したときの抗腫瘍効果を検討した（各群 N=6 又は 7）。

7) 同所性骨髄腫モデルに γ -セクレターゼ阻害剤 Nirogacestat とエルラナタマブを併用投与したときの抗腫瘍効果（マウス）¹⁴⁾

Luc 発現骨髄腫細胞株 (MOLP8 細胞) 及びヒト末梢血単核球 (PBMC: peripheral blood mononuclear cell) を同所性移植した雌 NSG MHC I/II ダブルノックアウトマウスを用いて、GSI である nirogacestat とエルラナタマブを併用投与したときの抗腫瘍効果を評価した。試験 0 日に MOLP8 細胞を同所性移植し、試験 6 日にヒト PBMC を移植することで同所性骨髄腫モデル (MOLP8 移植モデル) を作成した。

エルラナタマブの用量設定試験の結果、nirogacestat との併用投与に用いるエルラナタマブの用量（週 1 回を計 3 回、皮下投与）は試験 14 日に 49%（統計的有意差なし、以下、溶媒を投与した動物との比較）、試験 18 日に 82%（ $p < 0.05$ ）の腫瘍増殖抑制率（以下 TGI、溶媒を投与した動物と被験物質を投与した動物における腫瘍細胞の発光強度の変化率）を示した 0.1mg/kg を選択した。Nirogacestat（15、50 又は 150mg/kg）を 1 日 2 回経口投与し、エルラナタマブ（0.1mg/kg）又は対照二重特異性抗体（以下、対照 bsAb、抗原結合性を持たない結合アーム及び CD3 結合アームを有する二重特性抗体）を週 1 回、計 3 回皮下投与した。Nirogacestat と対照 bsAb を投与した動物では、いずれの nirogacestat の用量においても TGI に対する影響は軽微であった。Nirogacestat とエルラナタマブの併用投与群とエルラナタマブ単独投与群の TGI による比較では、いずれの nirogacestat の用量においても併用投与による抗腫瘍効果の増強作用がみられた（ $p < 0.001$ 、試験 21 日）。エルラナタマブと nirogacestat（15mg/kg 又は 50mg/kg）を併用投与した動物の試験 34 日における生存率は、溶媒及び対照 bsAb を投与した動物と比較して有意に上昇し（それぞれ $p < 0.05$ 及び $p < 0.01$ ）、その際の体重に影響は認められなかった。一方で、エルラナタマブと nirogacestat（150mg/kg、MTD: maximum tolerated dose）を併用投与した動物では溶媒及び対照 bsAb を投与した動物と比較して生存率上昇はみられず、試験開始時と比較して 20%超の体重減少がみられた数例の動物を安楽殺した。

MOLP8 移植モデルにおける nirogacestat とエルラナタマブの併用投与による抗腫瘍効果



試験 14、21 及び 28 日にエルラナタマブ又は対照 bsAb を皮下投与し、試験 13 日から nirogacestat を 1 日 2 回経口投与した (各群 N=7)。A. 腫瘍増殖の指標として腫瘍細胞の発光強度を測定した。データは発光強度の幾何平均値±95%信頼区間を示した。括弧内の記載は用量 (mg/kg) を示した。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 反復投与

<反復投与試験> (国内第 I 相試験 : C1071002 試験) ⁶⁾

日本人再発又は難治性の多発性骨髄腫患者 4 例に、1 日目に本剤 600 μ g/kg、8 日目に本剤 1000 μ g/kg を皮下投与したときの可溶性 B 細胞成熟抗原 (soluble B-cell maturation antigen : sBCMA) 非結合型エルラナタマブ並びに総エルラナタマブ (sBCMA 非結合型及び sBCMA 結合型) の薬物動態パラメータを下表に示す。トラフ濃度の中央値は、非結合型エルラナタマブ及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 μ g/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。

本剤を皮下投与したときの薬物動態パラメータ

測定対象	投与量 (μ g/kg)	AUC _{tau} (μ g \cdot day/mL)	C _{max} (μ g/mL)	T _{max} ^{a)} (day)
非結合型エルラ ナタマブ	600	4.04 (33)	0.853 (39)	7.00 (2.96-8.00)
	1000	5.83, 15.1 ^{b)}	2.10 (91)	5.99 (2.99-8.97)
総エルラナタマ ブ	600	21.2 (42)	4.38 (33)	7.00 (2.96-8.00)
	1000	43.1, 47.3 ^{b)}	8.85 (39)	2.98 (2.08-5.98)

幾何平均値 (%幾何変動係数)

a) 中央値 (最小値-最大値) b) 個別値 (2 例)

<反復投与試験> (国際共同第 II 相試験 : C1071003 試験)

再発又は難治性の多発性骨髄腫患者 (日本人を含む) に、1 サイクルを 28 日とし、第 1 サイクルの第 1 日目及び第 4 日目にそれぞれ本剤 12 及び 32mg を皮下投与、第 1 サイクルの第 8 日目を以降は 76mg を 1 週間に 1 回皮下投与したときの第 7 サイクル (定常状態) における非結合型エルラナタマブのトラフ濃度は 33.8 μ g/mL (幾何平均値) であった ¹⁷⁾。

<母集団薬物動態解析>

再発又は難治性の多発性骨髄腫患者 321 例 (日本人を含む) のデータを用いて、母集団薬物動態解析を実施した。母集団薬物動態最終モデルから共変量 (ベースライン時の性別、体重及び年齢) の影響を考慮して得られた経験ベイズ推定値を用いて、第 1 日目及び第 4 日目にそれぞれ本剤 12 及び 32mg を皮下投与、第 8 日目を以降は 76mg を 1 週間に 1 回 24 週間皮下投与し、その後 2 週間に 1 回皮下投与したときの、定常状態における非結合型エルラナタマブの薬物動態パラメータを推定した (下表) ¹⁵⁾。また、非結合型エルラナタマブの半減期の幾何平均値は 22 日と推定された ¹⁶⁾。

本剤を皮下投与したときの薬物動態パラメータ（母集団薬物動態解析）

週	薬物動態パラメータ ^{a)}		
	C _{avg} ^{b)} (µg/mL)	C _{max} (µg/mL)	C _{trough} (µg/mL)
24 週目	32.7 (49)	33.6 (48)	31.2 (50)
48 週目	18.4 (57)	20.1 (55)	15.9 (64)

幾何平均値（%幾何変動係数）

a) 奏効が認められた患者における結果

b) 平均血清中濃度

注) 本剤の承認された用法及び用量は、「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12mg、4日目に32mgを1日1回皮下投与する。8日目以降は1日1回76mg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。」である。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

本剤の薬物動態はノンコンパートメント解析及び母集団薬物動態解析（皮下投与後の1次吸収過程を伴う線形-2-コンパートメントの標的介在性薬物動態モデル）を用いて決定した。

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス¹⁶⁾

母集団薬物動態解析により推定された、再発又は難治性の多発性骨髄腫患者の非結合型エルラナタマブのクリアランス（幾何変動係数）は0.324L/日（100%）、エルラナタマブ-sBCMA複合体のクリアランス（幾何変動係数）は0.164L/日（79%）であった。

(5) 分布容積

母集団薬物動態解析により推定された、再発又は難治性の多発性骨髄腫患者の非結合型エルラナタマブの中心コンパートメントの分布容積（幾何変動係数）は4.78L（69%）、末梢コンパートメントの分布容積（幾何変動係数）は2.83L（70%）であった¹⁸⁾。

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

「VII-2. (1) 解析方法」の項参照

(2) パラメータ変動要因

再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした4試験（C1071001試験、C1071002試験、C1071003試験及びC1071009試験）からのデータを用いて、母集団薬物動態解析を実施した。解析には、非結合型及び総エルラナタマブの濃度並びに非結合型及び総sBCMA濃度の総計13,233点の測定値を用い、その内訳は総エルラナタマブの濃度が3739点、非結合型エルラナタマブの濃度が2947点、総sBCMA濃度が3812点及び非結合型sBCMA濃度が2735点であった。

母集団薬物動態解析におけるモデルへの当てはまりを統計学的に有意に改善する共変量を検討したところ、非結合型エルラナタマブのクリアランス ($CL_{eIrranata\text{mab}}$) の共変量として性別が、非結合型エルラナタマブの分布容積 ($V_{c, eIrranata\text{mab}}$) の共変量として体重が、一次吸収速度定数 (K_a) の共変量として年齢が特定された。

性別の $CL_{eIrranata\text{mab}}$ に及ぼす影響、体重の $V_{c, eIrranata\text{mab}}$ に及ぼす影響並びに年齢の K_a に及ぼす影響を評価するために、関連する曝露量パラメータをシミュレーションしたところ、これらの共変量がエルラナタマブの曝露量に及ぼす影響は臨床的に重要なものではないと考えられた。

4. 吸収

母集団薬物動態解析により推定された、再発又は難治性の多発性骨髄腫患者の皮下投与時のエルラナタマブの絶対的バイオアベイラビリティの平均値は56.2%であった¹⁹⁾。

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路^{20~22)}

糸球体で濾過される分子量の上限を超える他の生物学的製剤と同様に、エルラナタマブは主にエンドサイトーシスにより単核貪食細胞系の細胞内に取り込まれた後、異化作用によって代謝されると考えられる。

(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

該当資料なし

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

(1) 腎機能障害患者²³⁾

母集団薬物動態解析の結果、正常な腎機能（ $eGFR \geq 90 \text{ mL/min/1.73m}^2$ ）又は軽度及び中等度の腎機能障害（ $30 \leq eGFR < 89 \text{ mL/min/1.73m}^2$ ）を有する患者において、本剤の薬物動態は臨床的に意味のある変化を示さなかった。重度の腎機能障害（ $eGFR \leq 29 \text{ mL/min/1.73m}^2$ ）を有する患者における本剤の薬物動態は検討されていない。

(2) 肝機能障害患者²⁴⁾

母集団薬物動態解析の結果、正常な肝機能又は軽度の肝機能障害（総ビリルビンが基準値上限以下でASTが基準値上限を超える又は総ビリルビンが基準値上限の1～1.5倍）を有する患者において、本剤の薬物動態は臨床的に意味のある変化を示さなかった。中等度及び重度の肝機能障害（総ビリルビンが基準値上限の1.5倍超）を有する患者における本剤の薬物動態は検討されていない。

11. その他

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

1. 警告

- 1.1 本剤の投与は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例のみに行うこと。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。
- 1.2 重度のサイトカイン放出症候群（CRS）及び免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群（ICANS）があらわれることがあるので、特に治療初期は入院管理等の適切な体制下で本剤の投与を行うこと。[8.1、11.1.1、11.1.2 参照]
- 1.3 重度の CRS があらわれることがあるので、CRS に対する前投与薬の投与等の予防的措置を行うとともに、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、製造販売業者が提供する CRS 管理ガイダンス等に従い、適切な処置を行うこと。[7.2、8.2、11.1.1 参照]
- 1.4 重度又は生命を脅かす神経学的事象（ICANS 含む）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、製造販売業者が提供する ICANS 管理ガイダンス等に従い、適切な処置を行うこと。[8.3、8.4、11.1.2 参照]

<解説>

1.1

CCDS（Company Core Data Sheet：企業中核データシート）*及び他の抗悪性腫瘍剤の添付文書を参考に設定した。

※ CCDS：各国の添付文書を作成する際に基準としている製品情報文書。安全性情報に加えて、効能・効果、用法・用量、薬理学及び製品に関するその他の情報が含まれている。なお、世界中の安全性情報を集積、評価し、最新の情報が反映されるよう逐次改訂される。

1.2～1.4

臨床試験（C1071003 試験）での規定及び本剤投与によるサイトカイン放出症候群（CRS）及び免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群（ICANS）を含む神経学的事象の発現プロファイルに基づき設定した。

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

<解説>

一般的な注意喚起として設定した。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V-2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V-4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

- 8.1 サイトカイン放出症候群（CRS）及び免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群（ICANS）は投与初期に多く認められることから、少なくとも初回投与（12mg 投与）後 48 時間及び 2 回目の投与（32mg 投与）後 24 時間は必ず入院管理とし、以降の投与についても患者の状態に応じて入院管理を検討すること。 [1. 2、11. 1. 1、11. 1. 2 参照]
- 8.2 CRS があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては、以下の事項に注意すること。
[1. 3、7. 2、11. 1. 1 参照]
- 8.2.1 CRS に対する前投与薬の投与等の予防的措置を行うこと。
- 8.2.2 本剤の投与中は発熱、低酸素症、悪寒、低血圧、頻脈、頭痛、肝酵素増加等について、観察を十分に行うこと。また、CRS が疑われる症状があらわれた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。
- 8.2.3 緊急時に備えてトシリズマブ（遺伝子組換え）を速やかに使用できるように準備しておくこと。
- 8.3 神経学的事象（ICANS 含む）があらわれることがあるので、本剤の投与中は、失語症、意識レベルの変化、認知能力の障害、筋力低下、痙攣発作、脳浮腫等について、観察を十分に行うこと。また、ICANS が疑われる症状があらわれた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。 [1. 4、11. 1. 2 参照]
- 8.4 神経学的事象（ICANS 含む）として意識レベルの変化、痙攣発作等があらわれることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には十分注意させること。 [1. 4、11. 1. 2 参照]
- 8.5 感染症（日和見感染症を含む）の発現若しくは悪化、又はサイトメガロウイルス感染等の再活性化があらわれることがあるので、本剤投与に先立ってニューモシスチス・イロベチイ等の感染の有無を確認すること。本剤投与前に適切な処置を行い、本剤の投与中は感染症の発現又は悪化に十分注意すること。 [9. 1. 1、11. 1. 3 参照]
- 8.6 血球減少があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与中は定期的に血液検査（血球数算定、白血球分画等）を実施すること。 [11. 1. 4 参照]
- 8.7 低 γ グロブリン血症があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与中は定期的に免疫グロブリンの値を測定すること。 [11. 1. 5 参照]

<解説>

8.1

以下の点等を考慮し、少なくとも初回投与後 48 時間及び 2 回目投与後 24 時間は入院管理とするため設定した。

- C1071003 試験では初回のプライミング投与時は本剤投与後 48 時間、2 回目のプライミング投与時は本剤投与後 24 時間を入院下で管理することにより、C1071003 試験 Pool 1^{注)}において認められた CRS 及び ICANS の大部分が Grade 1 又は 2 で管理可能であったこと。
- C1071003 試験 Pool 1 において、第 1 サイクルの初回及び 2 回目プライミング投与時に CRS 及び ICANS の発現頻度が高い傾向にあること。

注) 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 12mg (1 段階目のプライミング用量)、32mg (2 段階目のプライミング用量) 及び 76mg (標準投与量) の投与が割り当てられた治験参加者 (183 例)

8.2～8.4

CRS 及び ICANS のリスクに対する注意喚起及びこれらのリスクを低減させるために、臨床試験 (C1071003 試験) で得られたデータ及び CCDS を基に設定した。

8.5

C1071003 試験 Pool 1 において感染症が複数例に認められていること、本剤との因果関係が否定できない重篤な感染症 (日和見感染症を含む) 及び死亡に至った感染症が認められていることより設定した。

8.6

C1071003 試験 Pool 1 において Grade 3 以上の血球減少の発現率が高かったこと、本剤との因果関係が否定できない重篤な血球減少が認められていること等を考慮し設定した。

8.7

C1071003 試験 Pool 1 において低 γ グロブリン血症の発現率が高かったこと、本剤との因果関係が否定できない重篤な低 γ グロブリン血症が認められていることを考慮し設定した。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 感染症を合併している患者

血球減少により感染症が悪化するおそれがある。 [8.5、11.1.3 参照]

<解説>

本剤投与により血球減少があらわれ、感染症が悪化するおそれがあることから設定した。

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後 5 ヶ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。 [9.5 参照]

<解説>

非臨床試験で得られた情報を踏まえ、CCDS を基に設定した。

なお、避妊を要する期間については、「医薬品の投与に関連する避妊の必要性等に関するガイダンスについて」（令和 5 年 2 月 16 日付け薬生薬審発 0216 第 1 号、薬生安発 0216 第 1 号）を踏まえ、母集団薬物動態解析に基づき、本剤を申請用法・用量でヒトへ投与した場合の非結合型エルラナタマブの半減期の幾何平均値（22 日）、%幾何変動係数（64%）を推定し、半減期の 6 倍（ $22 \times 6 = 4.34$ カ月）に相当する期間として設定した。

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないことが望ましい。本剤を用いた生殖発生毒性試験は実施されていない。ヒト IgG は胎盤通過性があることが知られており、本剤の作用機序から、本剤の妊娠中の曝露により、B 細胞リンパ球減少症及び発育遅延等、胎児に有害な影響を及ぼす可能性がある。 [9.4 参照]

<解説>

本剤の胎児発生に影響を及ぼす可能性に関する非臨床の評価において、胎児に対する B 細胞リンパ球減少症及び CRS の可能性が特定され、ヒトの胚・胎児への悪影響が懸念された。

上記を踏まえ、冒頭の文章は、「医療用医薬品の電子化された添付文書の記載要領について」（令和 3 年 6 月 11 日付け薬生発 0611 第 1 号厚生労働省医薬・生活衛生局長通知）に示された文章に基づき設定した。以降の文章は、本剤の作用機序、他の抗悪性腫瘍剤の添付文書及び CCDS を参考に設定した。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒト母乳中への移行に関するデータはないが、ヒト IgG は母乳中に移行することが知られている。

<解説>

冒頭の文章は、「医療用医薬品の電子化された添付文書の記載要領について」（令和 3 年 6 月 11 日付け薬生発 0611 第 1 号厚生労働省医薬・生活衛生局長通知）に示された文章に基づき設定した。以降の文章は、本剤の作用機序、他の抗悪性腫瘍剤の添付文書及び CCDS を参考に設定した。

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

<解説>

「医療用医薬品の添付文書等の記載要領に関する質疑応答集（Q&A）について」（平成 31 年 1 月 17 日付け厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課事務連絡）の Q&A No. 41 を参考に設定した。

(8) 高齢者

設定されていない

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
生ワクチン又は弱毒生ワクチン	接種した生ワクチンの原病に基づく症状が発現した場合には適切な処置を行う。	本剤のBリンパ球傷害作用により発病するおそれがある。

<解説>

類似の作用機序を有する他の抗悪性腫瘍剤の添付文書を参考に設定した。

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

<解説>

「新記載要領に基づく添付文書等の作成の留意点（Q&A）について」（平成 31 年 1 月 17 日付け独立行政法人医薬品医療機器総合機構医薬品安全対策第一部、第二部連名事務連絡）の Q&A No. 55 を参考に設定した。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 サイトカイン放出症候群 (CRS) (57.9%)

異常が認められた場合には、製造販売業者が提供する CRS 管理ガイドンス等に従い、本剤の投与中止、副腎皮質ホルモン剤、トシリズマブ（遺伝子組換え）の投与等の適切な処置を行うこと。[1.2、1.3、7.2、8.1、8.2 参照]

11.1.2 神経学的事象（免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群 (ICANS) 含む）

頭痛 (9.3%)、末梢性ニューロパチー (7.7%)、ICANS (3.3%)、錯乱状態 (3.3%)、ギラン・バレー症候群 (0.5%)、浮動性めまい (0.5%)、意識レベルの低下（頻度不明）、失神（頻度不明）等の神経学的事象があらわれることがある。異常が認められた場合には、製造販売業者が提供する ICANS 管理ガイドンス等に従い、本剤の投与中止、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。[1.2、1.4、8.1、8.3、8.4 参照]

11.1.3 感染症

上気道感染 (12.0%)、肺炎 (4.9%)、敗血症 (3.8%)、尿路感染 (3.3%)、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎 (1.6%) 等の感染症があらわれることがある。また、サイトメガロウイルス感染等が再活性化することがある。[8.5、9.1.1 参照]

11.1.4 血球減少

好中球減少症 (36.1%)、貧血 (26.8%)、リンパ球減少症 (23.5%)、血小板減少症 (18.6%)、白血球減少症 (10.4%)、発熱性好中球減少症 (2.2%) 等があらわれることがある。[8.6 参照]

11.1.5 低 γ グロブリン血症 (8.2%)

異常が認められた場合には適切な処置（免疫グロブリン補充療法を定期的に行う等）を行うとともに、感染症の兆候等に対する観察を十分に行うこと。[8.7 参照]

11.1.6 間質性肺疾患 (1.6%)

異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、必要に応じて、胸部 CT、血清マーカー等の検査を実施するとともに、適切な処置を行うこと。

<解説>

11.1.1

CRS は本剤の作用機序との関連が考えられる特徴的な事象であり、C1071003 試験 Pool 1 において本剤投与による CRS の発現率は高く、重篤な CRS が複数例に認められていることより設定した。

11.1.2

C1071003 試験 Pool 1 において、本剤との因果関係が否定できない重篤な ICANS が複数例に認められていることから、本剤の投与に際しては CRS 及び神経学的事象 (ICANS 含む) の発現に注意が必要であることより設定した。

11.1.3

C1071003 試験 Pool 1 において感染症が複数例に認められていること、本剤との因果関係が否定できない重篤な感染症（日和見感染症を含む）及び死亡に至った感染症が認められていることより設定した。

11.1.4

C1071003 試験 Pool 1 において Grade 3 以上の血球減少の発現率が高かったこと、本剤との因果関係が否定できない重篤な血球減少が認められていること等を考慮し設定した。

11.1.5

C1071003 試験 Pool 1 において低 γ グロブリン血症の発現率が高かったこと、本剤との因果関係が否定できない重篤な低 γ グロブリン血症が認められていることを考慮し設定した。

11.1.6

C1071003 試験 Pool 1 において認められた間質性肺疾患 (ILD) の発現例数は極めて限られているものの、本剤との因果関係が否定できない重篤な ILD が認められていることより設定した。

各事象の発現率は、申請用法・用量にて本剤の投与を受けた集団 (Pool 1, 183 例 : C1071003 試験データカットオフ日 2022 年 10 月 14 日) のデータに基づき記載した。なお、11.1.2 項の「意識レベルの低下」及び「失神」は Pool 1 以外のデータに基づくため、「(頻度不明)」とした。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用			
	10%以上	2%以上 10%未満	2%未満
皮膚	発疹、皮膚乾燥	皮膚剥脱、紅斑、そう痒症、多汗症	手足症候群
消化器	下痢、悪心	嘔吐、腹痛、便秘	胃食道逆流性疾患、口内乾燥、口内炎
代謝	食欲減退	低カリウム血症、低マグネシウム血症	低リン血症、高カルシウム血症、腫瘍崩壊症候群、低アルブミン血症、低ナトリウム血症
精神・神経系		味覚異常、平衡障害	失神寸前の状態、不眠症
呼吸器		呼吸困難、咳嗽、口腔咽頭痛	湿性咳嗽、低酸素症、上気道咳症候群、鼻閉
筋骨格系		関節痛、骨痛、筋肉痛	筋痙縮、四肢痛、背部痛
肝臓		ALT 増加、AST 増加、ALP 増加、GGT 増加	LDH 増加、血中ビリルビン増加
循環器		洞性頻脈	頻脈
眼		視覚障害	ドライアイ、眼充血
腎臓			急性腎障害、血中クレアチニン増加
その他	注射部位反応 (36.6%)、疲労	発熱、悪寒、体重減少、C-反応性蛋白増加、浮腫	顔面浮腫、倦怠感、全身健康状態悪化、SARS-CoV-2 検査陽性、インフルエンザ様疾患、サイトメガロウイルス検査陽性

<解説>

臨床試験 (Pool 1, 183 例 : C1071003 試験 データカットオフ日 2022 年 10 月 14 日) において、2 例以上に発現した治験薬と関連のある有害事象を記載した (「重大な副作用」に該当する事象を除く)。なお、発現頻度が 30%以上の事象には発現頻度を括弧書きで追記した。

◆項目別副作用発現頻度一覧

分類/副作用用語	安全性解析対象例数 (N=183)	
	例数	(%)
副作用	167	91.3
サイトカイン放出症候群		
サイトカイン放出症候群	106	57.9
神経学的事象		
頭痛	17	9.3
末梢性ニューロパチー	14	7.7
免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群 (ICANS)	6	3.3
錯乱状態	6	3.3
ギラン・バレー症候群	1	0.5
浮動性めまい	1	0.5
感染症		
上気道感染	22	12.0
肺炎	9	4.9
敗血症	7	3.8
尿路感染	6	3.3
ニューモシチス・イロベチイ肺炎	3	1.6
サイトメガロウイルス性肺炎	1	0.5
シュードモナス性肺炎	1	0.5
血球減少		
好中球減少症	66	36.1
貧血	49	26.8
リンパ球減少症	43	23.5
血小板減少症	34	18.6
白血球減少症	19	10.4
発熱性好中球減少症	4	2.2
低 γ グロブリン血症		
低 γ グロブリン血症	15	8.2
間質性肺疾患		
間質性肺疾患	3	1.6
皮膚		
発疹	22	12.0
皮膚乾燥	21	11.5
皮膚剥脱	16	8.7
紅斑	13	7.1
そう痒症	11	6.0
多汗症	4	2.2
手足症候群	3	1.6
乾癬性紅皮症	1	0.5
光線角化症	1	0.5
全身性剥脱性皮膚炎	1	0.5
対称性薬剤性間擦性および屈側部発疹	1	0.5
爪乾癬	1	0.5
皮膚刺激	1	0.5
皮膚潰瘍	1	0.5
皮膚変色	1	0.5
消化器		
下痢	25	13.7
悪心	22	12.0

分類/副作用用語	安全性解析対象例数 (N=183)	
	例数	(%)
嘔吐	7	3.8
腹痛	4	2.2
便秘	4	2.2
胃食道逆流性疾患	3	1.6
口内乾燥	3	1.6
口内炎	2	1.1
口唇障害	1	0.5
口唇浮腫	1	0.5
歯痛	1	0.5
歯肉痛	1	0.5
消化不良	1	0.5
肛門出血	1	0.5
代謝		
食欲減退	28	15.3
低カリウム血症	12	6.6
低マグネシウム血症	6	3.3
低リン血症	3	1.6
高カルシウム血症	2	1.1
腫瘍崩壊症候群	2	1.1
低アルブミン血症	2	1.1
低ナトリウム血症	2	1.1
血液量増加症	1	0.5
高カリウム血症	1	0.5
高リン血症	1	0.5
体液貯留	1	0.5
発育不全	1	0.5
精神・神経系		
味覚異常	8	4.4
平衡障害	4	2.2
失神寸前の状態	2	1.1
不眠症	2	1.1
うつ病	1	0.5
運動失調	1	0.5
記憶障害	1	0.5
緊張性頭痛	1	0.5
注意力障害	1	0.5
頭部不快感	1	0.5
不安	1	0.5
嗅覚錯誤	1	0.5
呼吸器		
呼吸困難	7	3.8
咳嗽	5	2.7
口腔咽頭痛	4	2.2
湿性咳嗽	3	1.6
低酸素症	3	1.6
上気道咳症候群	2	1.1
鼻閉	2	1.1
気道うっ血	1	0.5
気道の炎症	1	0.5
急性呼吸不全	1	0.5
肺障害	1	0.5

器官分類/副作用用語	安全性解析対象例数 (N=183)	
	例数	(%)
鼻出血	1	0.5
鼻漏	1	0.5
頻呼吸	1	0.5
副鼻腔うっ血	1	0.5
副鼻腔痛	1	0.5
慢性閉塞性肺疾患	1	0.5
無気肺	1	0.5
労作性呼吸困難	1	0.5
喘鳴	1	0.5
筋骨格系		
関節痛	7	3.8
骨痛	6	3.3
筋肉痛	4	2.2
筋痙縮	3	1.6
四肢痛	3	1.6
背部痛	2	1.1
サルコペニア	1	0.5
リウマチ性多発筋痛	1	0.5
顔面非対称	1	0.5
筋炎	1	0.5
筋骨格系胸痛	1	0.5
骨炎	1	0.5
肝臓		
ALT 増加	16	8.7
AST 増加	14	7.7
ALP 増加	6	3.3
GGT 増加	5	2.7
LDH 増加	2	1.1
血中ビリルビン増加	2	1.1
循環器		
洞性頻脈	8	4.4
頻脈	2	1.1
トロポニン I 増加	1	0.5
トロポニン T 増加	1	0.5
起立性低血圧	1	0.5
急性心不全	1	0.5
狭心症	1	0.5
高血圧	1	0.5
心房細動	1	0.5
潮紅	1	0.5
低血圧	1	0.5
動悸	1	0.5
眼		
視覚障害	4	2.2
ドライアイ	3	1.6
眼充血	2	1.1
ぶどう膜炎	1	0.5
眼そう痒症	1	0.5
眼脂	1	0.5
流涙増加	1	0.5

器官分類/副作用用語	安全性解析対象例数 (N=183)	
	例数	(%)
腺板腺炎	1	0.5
腎臓		
急性腎障害	2	1.1
血中クレアチニン増加	2	1.1
夜間頻尿	1	0.5
耳		
回転性めまい	1	0.5
耳出血	1	0.5
耳痛	1	0.5
耳不快感	1	0.5
耳鳴	1	0.5
聴力低下	1	0.5
生殖系		
外陰腔紅斑	1	0.5
骨盤痛	1	0.5
前立腺炎	1	0.5
腔障害	1	0.5
脾臓		
アミラーゼ増加	1	0.5
リパーゼ増加	1	0.5
血液		
低フィブリノゲン血症	1	0.5
白血球増加症	1	0.5
その他		
注射部位反応	67	36.6
疲労	47	25.7
発熱	15	8.2
悪寒	10	5.5
体重減少	5	2.7
C-反応性蛋白増加	4	2.2
浮腫	4	2.2
顔面浮腫	3	1.6
倦怠感	3	1.6
全身健康状態悪化	3	1.6
SARS-CoV-2 検査陽性	2	1.1
インフルエンザ様疾患	2	1.1
サイトメガロウイルス検査陽性	2	1.1
パルボウイルスB19 検査陽性	1	0.5
乾燥症	1	0.5
限局性浮腫	1	0.5
単純ヘルペス検査陽性	1	0.5
転倒	1	0.5
軟部組織の炎症	1	0.5
粘膜の炎症	1	0.5
疼痛	1	0.5

MedDRAv25.0

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 使用前にバイアルに粒子や変色がないかを目視で確認すること。粒子又は変色が認められた場合には使用しないこと。

14.1.2 投与量に合わせて、バイアルから必要量を抜き取り、希釈せずに使用すること。

14.1.3 調製後は、速やかに使用すること。直ちに使用しない場合はシリンジを2～30℃で保管し、4時間以内に使用すること。

14.1.4 本剤のバイアルは使い切りであり、保存剤を含まない。バイアルから必要量を1回抜き取った後は、バイアルごと残液を適切に廃棄すること。

14.1.5 本剤は、無菌的に調製を行うこと。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 本剤は皮下注射で投与すること。注射部位は腹部が推奨されるが、腹部に注射ができない場合は、大腿部を選択することもできる。

14.2.2 他の薬剤と混合しないこと。

<解説>

本剤の品質に係る情報及びCCDSを基に設定した。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

臨床試験において、本剤に対する抗体の産生が報告されている²⁵⁾。

<解説>

臨床試験で得られた情報を踏まえ、CCDSを基に設定した。

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

該当資料なし

〈参考〉

カニクイザルを用いた重要な1ヵ月間及び3ヵ月間反復投与毒性試験では、中枢神経系、呼吸系及び心血管系においてエルラナタマブ投与に関連した影響は認められなかった。

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験²⁶⁾

3ヵ月間反復投与毒性試験の用量設定試験として、カニクイザルを用いたエルラナタマブの探索的な単回皮下投与毒性試験を実施した（投与量：3、6及び15mg/kg）。

いずれの用量でも忍容性が認められたが、軽微から中等度の体重減少及び嘔吐が認められた。

15mg/kg群では、少数の動物で消化管所見（液状便又は軟便）、皮膚所見（種々の部位での淡紅色/赤色変化）及び活動性低下が断続的に認められた。すべての被験物質投与群で、エルラナタマブの薬理作用と関連したバイオマーカーの変化〔抗体産生細胞（ASC：antigen-secreting cell）数及びB細胞数の減少、血清タンパク質、総リンパ球数及びT細胞数の変化並びにサイトカインの増加〕が認められた。

2週間の観察期間中に認められた一般状態の変化に基づき、最大耐量（MTD）は6mg/kgと判断した。

(2) 反復投与毒性試験²⁷⁾

動物種	投与期間	投与量 (mg/kg/週)	無毒性量 (mg/kg/週)	主な所見
サル	1 ヶ月間 (皮下)	♂♀ 0、0.3	0.3	0.3mg/kg/週：サイトカイン↑、投与部位の炎症
	3 ヶ月間 (皮下)	♂♀ 0、0.3、3、 6	<0.3	0.3mg/kg/週：瀕死状態（1/6 例）、活動性↓、嘔吐、軟便、体重及び摂餌量↓、免疫グロブリン↓、総 B 細胞数↓、サイトカイン↑、赤血球パラメータ↓、血清タンパク質↓、グロブリン↓、二次的な感染症（脾臓、リンパ節及び GALT の細胞密度↓）、腎臓及び消化管の炎症及び細胞浸潤 3mg/kg/週：上記に加えて、瀕死状態の発現頻度↑（4/6 例） 6mg/kg/週：上記に加えて、瀕死状態の発現頻度↑（6/6 例）

(3) 遺伝毒性試験

ICH S6 (R1) ガイドラインに基づくと、タンパク質を用いたバイオ医薬品には遺伝毒性試験は一般的に必要なとされないため、エルラナタマブの遺伝毒性試験は実施していない。

(4) がん原性試験

ICH S6 (R1) ガイドライン及び ICH S9 ガイドラインに基づくと、進行がんの患者の治療を目的とした医薬品及びバイオ医薬品にはがん原性試験は一般的に必要なとされないため、エルラナタマブのがん原性試験は実施していない。

(5) 生殖発生毒性試験²⁷⁾

エルラナタマブを用いた生殖発生毒性試験は実施しなかった。

性成熟した雌雄のカニクイザルを用いた反復皮下投与毒性試験において、エルラナタマブが生殖器に及ぼす影響を評価した結果、生殖機能に影響を及ぼす変化は認められなかった。

エルラナタマブが胎児発生に影響を及ぼす可能性について WOE (Weight of Evidence) 評価を実施した結果、エルラナタマブ投与による生殖及び発生に及ぼす安全性リスクとして、胎児に対する B 細胞リンパ球減少症及びサイトカイン放出症候群 (CRS) の可能性が特定された。これらのリスクが特定されたことから、本剤について追加試験を実施することがリスク評価に対して新たな知見を提供する可能性は低いと考えられたため生殖発生毒性試験は実施しなかった。

(6) 局所刺激性試験²⁶⁾

エルラナタマブの独立した局所刺激性試験は実施していない。

カニクイザルを用いた 1 ヶ月間及び 3 ヶ月間反復皮下投与毒性試験の病理組織学的検査において、投与部位でエルラナタマブの投与に関連した軽微又は中等度の炎症が認められた。表皮及び皮膚付属器に機能障害を示唆する所見が認められなかったこと、これに関連した一般状態の変化及び剖検所見が認められなかったことから、投与部位の炎症は毒性とは判断しなかった。

(7) その他の特殊毒性

1) 抗原性試験²⁷⁾

サルを用いた1ヵ月間及び3ヵ月間反復皮下投与毒性試験で、エルラナタマブが抗体応答を誘導する可能性を評価した。ADA (anti-drug antibody) 陽性例の曝露量 (C_{max} 及び AUC_{168}) は ADA 陰性例と比べて概して低値であった。しかし最高用量では曝露量への影響は認められず、試験結果の解釈への影響もなかった。

サルを用いた3ヵ月間皮下投与毒性試験でエルラナタマブに対するADAの誘導が認められ、0.3、3.0又は6.0mg/kg/週のエラナタマブを投与した動物のADA発現率はそれぞれ33% (2/6例)、0% (0/6例) 及び0% (0/6例) であった。ADAの発現が認められた0.3mg/kg/週群の2例 (雌雄各1例) では、ADA発現に関連した所見として試験29日及び57日にB細胞のほぼ完全な枯渇がみられたが、試験93日までに雌1例で投与前値への回復傾向が認められた。また試験43日にASCの枯渇がみられたが、試験93日までに投与前値まで回復した (雌雄各1例)。

2) 免疫毒性試験^{27)、28)}

エルラナタマブは免疫系を活性化することにより薬理作用を発揮する。エルラナタマブがCTL活性及びサイトカイン放出を誘導する可能性をヒト (*in vitro*) 及びサル (*in vivo*) を用いた試験系で評価した。

ヒト細胞を用いた *in vitro* 試験において、エルラナタマブはBCMAを介したCTL活性を誘導することが示された。カニクイザルを用いた反復投与毒性試験 (*in vivo*) において、エルラナタマブの投与によるBCMA陽性細胞及び免疫グロブリンの減少が認められ、またこの結果として最大3ヵ月間の液性免疫の抑制と感染症所見の増加が認められた。また血中及び組織中からの一過性の減少を伴ったT細胞及びNK細胞の再分布が認められた。

正常ヒト全血又はPBMCを用いた *in vitro* サイトカイン放出試験において、エルラナタマブによる炎症性サイトカイン産生 [腫瘍壊死因子 (TNF) α 、IL-2、IFN- γ など] の誘導が認められたが、これはエルラナタマブの薬理作用に関連したものと考えられた。サルを用いた反復投与毒性試験 (*in vivo*) においても、一過性のサイトカイン増加が認められた。その変化の程度は概して初回又は2回目投与後に最大となり、投与の反復により減少した。

3) 組織発現及び組織交差反応性試験²⁹⁾

サル及びヒトにおけるBCMAの組織発現及びエルラナタマブの組織交差反応性を評価した結果、カニクイザルがエルラナタマブの毒性評価に適切な動物種であることが裏付けられた。なお、エルラナタマブの非臨床開発を開始する前に、サルに代わる非げっ歯類 (例: イヌ、ミニブタ) を評価に用いる可能性を検討した。

カニクイザルにおけるBCMA陽性白血球の出現頻度、組織分布及び表現型をヒトと比較するための探索的試験を実施した。BCMA陽性細胞は白血球中で0.4%未満を占め、骨髄中に最も多く分布が認められた。またBCMA陽性細胞はB細胞と比較して形質細胞に近い成熟した表現型を示した。サル血液中のBCMA陽性細胞の出現頻度及び表現型はヒト血液中のそれと類似していたことから、B細胞及び形質細胞におけるBCMAの発現状況はこれらの動物種間で一致することが示唆された。

組織交差反応性に関する探索的試験により、サル及びヒトにおける組織交差反応性試験の試験条件を最適化した。

サル及びヒトの組織を用いた組織交差反応性試験において、両動物種の多くの組織の単核球及び骨髄細胞の細胞膜及び細胞質でエルラナタマブによる染色反応が認められた。単核球及び骨髄細胞での染色反応は、B細胞におけるBCMA及びT細胞 (骨髄のT細胞前駆細胞を含む) におけるCD3の発現に関する報告と符合していた。両動物種の一部の組織の上皮細胞においてエルラナタマブによる細胞質での染色反応が認められたが、上皮細胞でのBCMA又はCD3の発現の報

告は確認されなかったことから、本試験における細胞質の染色反応は想定されないエルラナタマブの組織交差反応と考えられた。本試験で認められた上皮細胞での染色反応はいずれも細胞質で認められたが、組織交差反応性試験におけるモノクローナル抗体の細胞質部位への結合は一般に毒性学的意義に乏しい所見と考えられる。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：エルレフィオ皮下注 44mg、エルレフィオ皮下注 76mg
生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品^{注)}
注) 注意－医師等の処方箋により使用すること
有効成分：エルラナタマブ（遺伝子組換え） 劇薬

2. 有効期間

24 ヶ月
（「IV-6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照）

3. 包装状態での貯法

2～8℃で保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

- 20.1 包装開封後も光曝露を避けるため、バイアルを箱に入れて保存すること。
20.2 バイアルを凍結したり、振盪しないこと。

5. 患者向け資料

患者向医薬品ガイド：あり
くすりのしおり：あり
その他の患者向け資料：エルレフィオを投与される方へ

6. 同一成分・同効薬

同一成分：なし
同 効 薬：ポマリストカプセル 1mg・2mg・3mg・4mg、エムプリシティ点滴静注用 300mg・400mg、
ダラザレックス点滴静注 100mg・400mg、ダラキューロ配合皮下注、サークリサ点滴静注
100mg・500mg、アベクマ点滴静注、カービクティ点滴静注、サレドカプセル 25・50・100、
レブラミドカプセル 2.5mg・5mg

7. 国際誕生年月日

2023年8月14日（米国）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
エルレフィオ皮下注 44mg	2024年3月26日	30600AMX00121	2024年5月22日	2024年5月22日
エルレフィオ皮下注 76mg	2024年3月26日	30600AMX00122	2024年5月22日	2024年5月22日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

2024年3月26日～2034年3月25日（10年）（希少疾病用医薬品）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、療担規則及び薬担規則並びに療担基準に基づき厚生労働大臣が定める揭示事項等（平成18年厚生労働省告示第107号）の一部を改正した平成20年厚生労働省告示第97号（平成20年3月19日付）の「投薬期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	個別医薬品コード（YJコード）	HOT（9桁）番号	レセプト電算処理システム用コード
エルレフィオ皮下注 44mg	4291470A1020	4291470A1020	199292201	629929201
エルレフィオ皮下注 76mg	4291470A2027	4291470A2027	199293901	629929301

14. 保険給付上の注意

＜薬価基準の一部改正に伴う留意事項について＞

本剤の効能又は効果に関連する注意において、「本剤による治療は、免疫調節薬、プロテアソーム阻害剤及び抗CD38モノクローナル抗体製剤を含む少なくとも3つの標準的な治療が無効又は治療後に再発した患者を対象とすること。」とされているので、使用に当たっては十分留意すること。

（令和6年5月21日 保医発0521第1号）

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) Caraccio C, et al. Front Immunol. 2020; 11: 501. (PMID : 32391000)
- 2) Mikhael J, et al. J Clin Oncol. 2019; 37(14): 1228. (PMID : 30932732)
- 3) Kumar SK, et al. Mayo Clin Proc. 2004; 79(7): 867. (PMID : 15244382)
- 4) Gandhi UH, et al. Leukemia. 2019; 33(9): 2266. (PMID : 30858549)
- 5) Lee D. W, et al. Biol Blood Marrow Transplant. 2019 ; 25 : 625-638 (PMID: 30592986)
- 6) 社内資料：国内第 I 相試験 (C1071002 試験) (2024 年 3 月 26 日承認、CTD2.7.2.2.3.1)
- 7) 社内資料：海外第 I 相試験 (C1071001 試験) (2024 年 3 月 26 日承認、CTD2.7.6.1)
- 8) 社内資料：国際共同第 II 相試験 (C1071003 試験) (2024 年 3 月 26 日承認、CTD2.7.6.3)
- 9) 社内資料：国際共同第 I / II 相試験 (C1071009 試験) (2024 年 3 月 26 日承認、CTD2.7.6.4)
- 10) Shah N, et al. Leukemia. 2020; 34(4): 985-1005. (PMID : 32055000)
- 11) Nadeem O, et al. Immunotargets Ther. 2020; 9: 201-215. (PMID : 33117743)
- 12) Abramson HN. Int J Mol Sci. 2020; 21(15): 5192. (PMID : 32707894)
- 13) 社内資料：効力を裏付ける試験 (*in vitro*) (2024 年 3 月 26 日承認、CTD2.6.2.2.1)
- 14) 社内資料：効力を裏付ける試験 (*in vivo*) (2024 年 3 月 26 日承認、CTD2.6.2.2.2)
- 15) 社内資料：母集団薬物動態解析 (2024 年 3 月 26 日承認、CTD2.7.2.3.3)
- 16) 社内資料：消失 (2024 年 3 月 26 日承認、CTD2.7.2.3.2.4)
- 17) 社内資料：国際共同第 II 相試験 (C1071003 試験) (2024 年 3 月 26 日承認、CTD2.7.2.2.3.3.1)
- 18) 社内資料：分布 (2024 年 3 月 26 日承認、CTD2.7.2.3.2.2)
- 19) 社内資料：吸収 (2024 年 3 月 26 日承認、CTD2.7.2.3.2.1)
- 20) Lobo ED, et al. J Pharm Sci. 2004; 93(11): 2645-68. (PMID : 15389672)
- 21) Mascelli MA, et al. J Clin Pharmacol. 2007; 47(5): 553-65. (PMID : 17379759)
- 22) Vugmeyster Y, et al. World J Biol Chem. 2012; 3(4): 73-92. (PMID : 22558487)
- 23) 社内資料：腎機能障害の影響 (2024 年 3 月 26 日承認、CTD2.7.2.3.2.7.7)
- 24) 社内資料：肝機能障害の影響 (2024 年 3 月 26 日承認、CTD2.7.2.3.2.7.6)
- 25) 社内資料：免疫原性 (2024 年 3 月 26 日承認、CTD2.7.2.2.3.3.3)
- 26) 社内資料：単回投与毒性試験 (2024 年 3 月 26 日承認、CTD2.6.6.2)
- 27) 社内資料：反復投与毒性試験 (2024 年 3 月 26 日承認、CTD2.6.6.3)
- 28) 社内資料：免疫毒性試験 (2024 年 3 月 26 日承認、CTD2.6.6.8.2)
- 29) 社内資料：組織発現および組織交差反応性試験 (2024 年 3 月 26 日承認、CTD2.6.6.8.4.1)

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

米国では accelerated approval のため、2022 年 12 月までに本剤に関する申請資料を米国食品医薬品局へ順次提出し、2023 年 8 月 14 日に承認を取得した。

欧州では、2023 年 1 月 4 日に欧州医薬品庁 (EMA) へ本剤の承認申請を行い、2023 年 12 月 7 日に承認を取得した。この他、スイス、ブラジル、カナダで承認されている。また、イギリスを含む 8 つの国又は地域にて承認申請を行い審査中である。(2023 年 12 月 11 日現在)

外国における発売状況 (2024 年 3 月時点)

国名	米国	英国
会社名	Pfizer Inc.	Pfizer Ltd
販売名	ELREXFIO™ (elranatamab-bcmm) injection, for subcutaneous use	ELREXFIO 40 mg/mL solution for injection
承認年月日	2023 年 8 月 14 日	2023 年 12 月 7 日
剤形及び含量	<ul style="list-style-type: none"> • 76 mg/1.9 mL (40 mg/mL) in a single-dose vial • 44 mg/1.1 mL (40 mg/mL) in a single-dose vial 	<ul style="list-style-type: none"> • One vial contains 44 mg of elranatamab in 1.1 mL (40 mg/mL) • One vial contains 76 mg of elranatamab in 1.9 mL (40 mg/mL)
効能又は効果	ELREXFIO is indicated for the treatment of adult patients with relapsed or refractory multiple myeloma who have received at least four prior lines of therapy, including a proteasome inhibitor, an immunomodulatory agent, and an anti-CD38 monoclonal antibody.	ELREXFIO is indicated as monotherapy for the treatment of adult patients with relapsed and refractory multiple myeloma, who have received at least three prior therapies, including an immunomodulatory agent, a proteasome inhibitor, and an anti-CD38 antibody and have demonstrated disease progression on the last therapy.
用法及び用量	<p>For subcutaneous injection only.</p> <p>The recommended dosages of ELREXFIO subcutaneous injection are: step-up dose 1 of 12 mg on Day 1, step-up dose 2 of 32 mg on Day 4, followed by the first treatment dose of 76 mg on Day 8, and then 76 mg weekly thereafter through week 24. For patients who have received at least 24 weeks of treatment with ELREXFIO and have achieved a response [partial response (PR) or better] and maintained this response for at least 2 months, the dose interval should transition to an every two-week schedule.</p> <p>Continue treatment with ELREXFIO until disease progression or unacceptable</p>	The recommended doses are step-up doses of 12 mg on day 1 and 32 mg on day 4, followed by a full treatment dose of 76 mg weekly from week 2 to week 24. For patients who have received at least 24 weeks of treatment and have achieved a response, the dosing interval should transition to an every two-week schedule. ELREXFIO should be administered according to the step-up dosing schedule to reduce the incidence and severity of CRS and ICANS. Due to the risk of CRS and ICANS, patients should be monitored for signs and symptoms for 48 hours after administration of each of the 2 step-up doses and instructed to remain within proximity of a healthcare

	<p>toxicity.</p> <p>Administer pre-treatment medications prior to each dose in the ELREXFIO step-up dosing schedule, which includes step-up dose 1, step-up dose 2, and the first treatment dose as recommended.</p>	<p>facility.</p> <p>Pre-treatment medicinal products should be administered approximately 1 hour prior to the first three doses of ELREXFIO, which includes step-up dose 1, step-up dose 2, and the first full treatment dose to reduce the risk of CRS</p>
--	--	---

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国の承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

【効能又は効果】

4. 効能又は効果

再発又は難治性の多発性骨髄腫（標準的な治療が困難な場合に限る）

【用法及び用量】

6. 用法及び用量

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12mg、4日目に32mgを1回皮下投与する。8日目以降は1日1回76mgを1週間間隔で皮下投与する。なお、24週間以上投与し、奏効が認められている場合は、投与間隔を2週間間隔とすること。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報（米国添付文書）

本邦における特定の背景を有する患者に関する注意「9.4 生殖能を有する者、9.5 妊婦、9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国（米国添付文書）とは異なる。

【9. 特定の背景を有する患者に関する注意】

9.4 生殖能を有する者

妊娠可能な女性に対しては、本剤の投与中及び投与終了後5カ月間は適切な避妊を行うよう指導すること。本剤の受胎能に及ぼす影響は不明である。 [9.5 参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないことが望ましい。本剤を用いた生殖発生毒性試験は実施されていないが、ヒト IgG は胎盤通過性があることが知られている。妊娠中の使用に関するヒトのリスクについて評価したデータはない。本剤の作用機序から、胎児に害を及ぼす可能性がある。妊娠する可能性のある女性に対して本剤を投与する場合は、投与開始前に妊娠検査を行うこと。本剤の投与中に低 α グロブリン血症があらわれることがあるため、妊娠が判明した場合には新生児の免疫グロブリン値の測定を検討すること。 [9.4 参照]

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。本剤のヒト乳汁中への移行、哺育児への影響及び乳汁産生に及ぼす影響は不明だが、ヒト IgG は母乳中に移行することが知られている。したがって本剤の投与中及び投与終了後5カ月間は授乳しないことが望ましい。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2023年8月)	<p>Pregnancy <u>Risk Summary</u> Based on the mechanism of action, ELREXFIO may cause fetal harm when administered to a pregnant woman. There are no available data on the use of ELREXFIO in pregnant women to evaluate for a drug associated risk. No animal reproductive or developmental toxicity studies have been conducted with ELREXFIO. Elranatamab-bcmm causes T-cell activation and cytokine release; immune activation may compromise pregnancy maintenance. In addition, based on the finding of B-cell depletion in non-pregnant animals, elranatamab-bcmm can cause B-cell lymphocytopenia in infants exposed to elranatamab-bcmm in-utero. Human immunoglobulin (IgG) is known to cross the placenta after the first trimester of pregnancy; therefore, elranatamab-bcmm has the potential to be transmitted from the mother to the developing fetus. Advise women of the potential risk to the fetus. ELREXFIO is associated with hypogammaglobulinemia, therefore, assessment of immunoglobulin levels in newborns of mothers treated with ELREXFIO should be considered.</p> <p>In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively.</p> <p>Lactation <u>Risk Summary</u> There are no data on the presence of elranatamab-bcmm in human milk, the</p>

	<p>effects on the breastfed child, or the effects on milk production. Maternal IgG is known to be present in human milk.</p> <p>Because of the potential for serious adverse reactions in a breastfed child, advise women not to breastfeed during treatment with ELREXFIO and for 4 months after the last dose.</p> <p>Females and Males of Reproductive Potential</p> <p>ELREXFIO may cause fetal harm when administered to a pregnant woman</p>
--	---

(2) 小児に関する海外情報

本邦における特定の背景を有する患者に関する注意「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書及びEUの添付文書とは異なる。

【9. 特定の背景を有する患者に関する注意】

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2023年8月)	The safety and effectiveness of ELREXFIO in pediatric patients have not been established.
英国のSPC (2024年1月)	There is no relevant use of ELREXFIO in the paediatric population for the treatment of multiple myeloma.

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料

最新の製品情報は以下のウェブサイトを参照

最新の電子添文、患者向医薬品ガイド、インタビューフォームなどに加え、追加のリスク最小化活動として作成されている資料（医療従事者向け資料：適正使用ガイド、患者向け資料：エルレフィオを投与される方へ）を掲載

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医療用医薬品情報検索ページ：

<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/> より検索

文献請求先・製品情報お問い合わせ先

Pfizer Connect / メディカル・インフォメーション

0120-664-467

<https://www.pfizermedicalinformation.jp>

販売情報提供活動に関するご意見

0120-407-947

<https://www.pfizer.co.jp/pfizer/contact/index.html>

製造販売

ファイザー株式会社

〒151-8589 東京都渋谷区代々木 3-22-7

