

適正使用ガイド

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[※] 注意-医師等の処方箋により使用すること

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]

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

適正使用に関するお願い

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)、以下エルレフィオ]は、抗BCMA/CD3二重特異性抗体の多発性骨髄腫治療薬です。

エルレフィオは、プロテアソーム阻害剤(PI)、免疫調節薬(IMiD)、抗CD3モノクローナル抗体製剤(抗CD38抗体)のそれぞれ少なくとも1剤に治療抵抗性の再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象に、B細胞成熟抗原(BCMA)を標的とした治療[抗体薬物複合体(ADC)及びキメラ抗原受容体(CAR)-T細胞療法]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、コホートA[BCMA標的治療歴なし]で帰無仮説(30%)の閾値を上回る独立中央判定(BICR)評価による奏効率(ORR)が示されたことに加えて、C1071003試験の評価で管理可能な安全性プロファイルが認められたことから、本邦では、2024年3月に「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)」を効能又は効果として製造販売承認を取得しました。

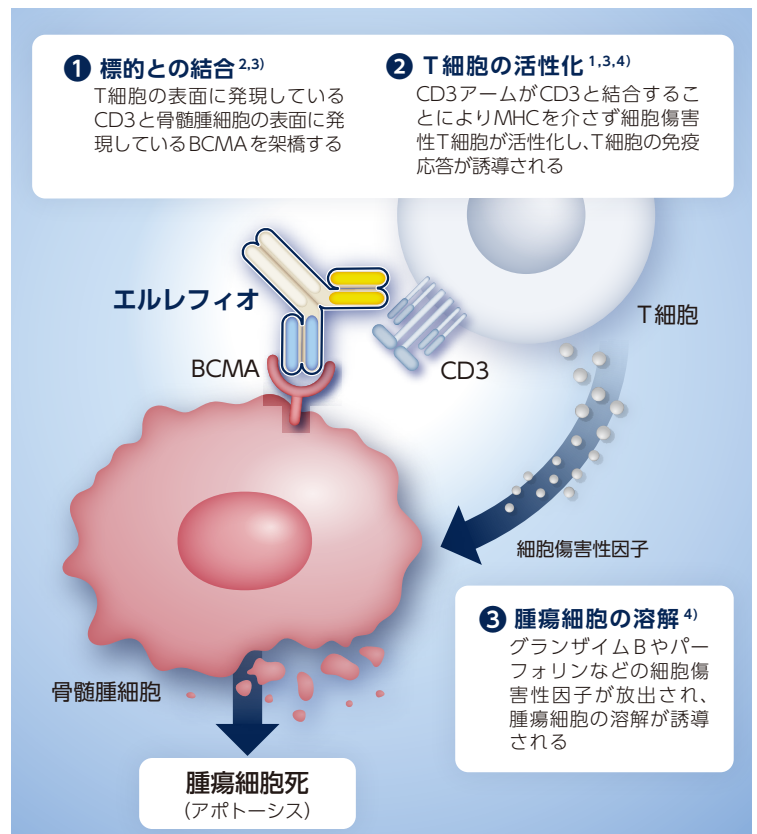
本適正使用ガイドでは、エルレフィオを適正に使用していただくため、主な副作用とその対策をはじめ、対象患者の選択、投与前の確認事項、投与方法及び治療期間中の注意事項等について解説しています。医薬品リスク管理計画(RMP)「重要な特定されたリスク」に設定されているサイトカイン放出症候群(CRS)、神経学的事象(免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群(ICANS)含む)、感染症、血球減少、低γグロブリン血症、進行性多巣性白質脳症(PML)に加えて、「重要な潜在的リスク」である間質性肺疾患(ILD)について対処方法や発現状況等の情報を医療従事者に提供することで、エルレフィオの適正使用を促し、安全性の確保を図ることを目的としています。

エルレフィオの使用に際しては、本邦における使用経験は限られているため、「効能又は効果」、「効能又は効果に関連する注意」、「用法及び用量」、「用法及び用量に関連する注意」を、最新の電子化された添付文書(以下、電子添文)で確認し、適正使用ガイドを熟読の上、適正な使用に十分な注意を払ってください。

なお、エルレフィオの適正使用情報は弊社ウェブサイト(<https://www.pfizermedicalinformation.jp/エルレフィオ皮下注>)でもご確認いただけます。あわせてご利用くださいますようお願い申し上げます。

エルレフィオの作用機序¹⁻⁴⁾

エルレフィオは、T細胞の細胞表面に発現するCD3と、形質細胞及び骨髄腫細胞の細胞表面に発現するBCMAに結合し、T細胞と骨髄腫細胞を架橋します。これに加えてCD3を介したT細胞刺激によりT細胞を活性化し、BCMA陽性の細胞を傷害すると考えられます。



1) Shah N, et al.: Leukemia 34(4): 985, 2020

2) Nadeem O, et al.: Immunotargets Ther 9: 201, 2020

3) Caraccio C, et al.: Front Immunol 11: 501, 2020

4) Abramson HN: Int J Mol Sci 21(15): 5192, 2020

「効能又は効果」、「効能又は効果に関連する注意」、「用法及び用量」、「用法及び用量に関連する注意」、「警告・禁忌を含む注意事項等情報」は、最新の電子添文でご確認ください。

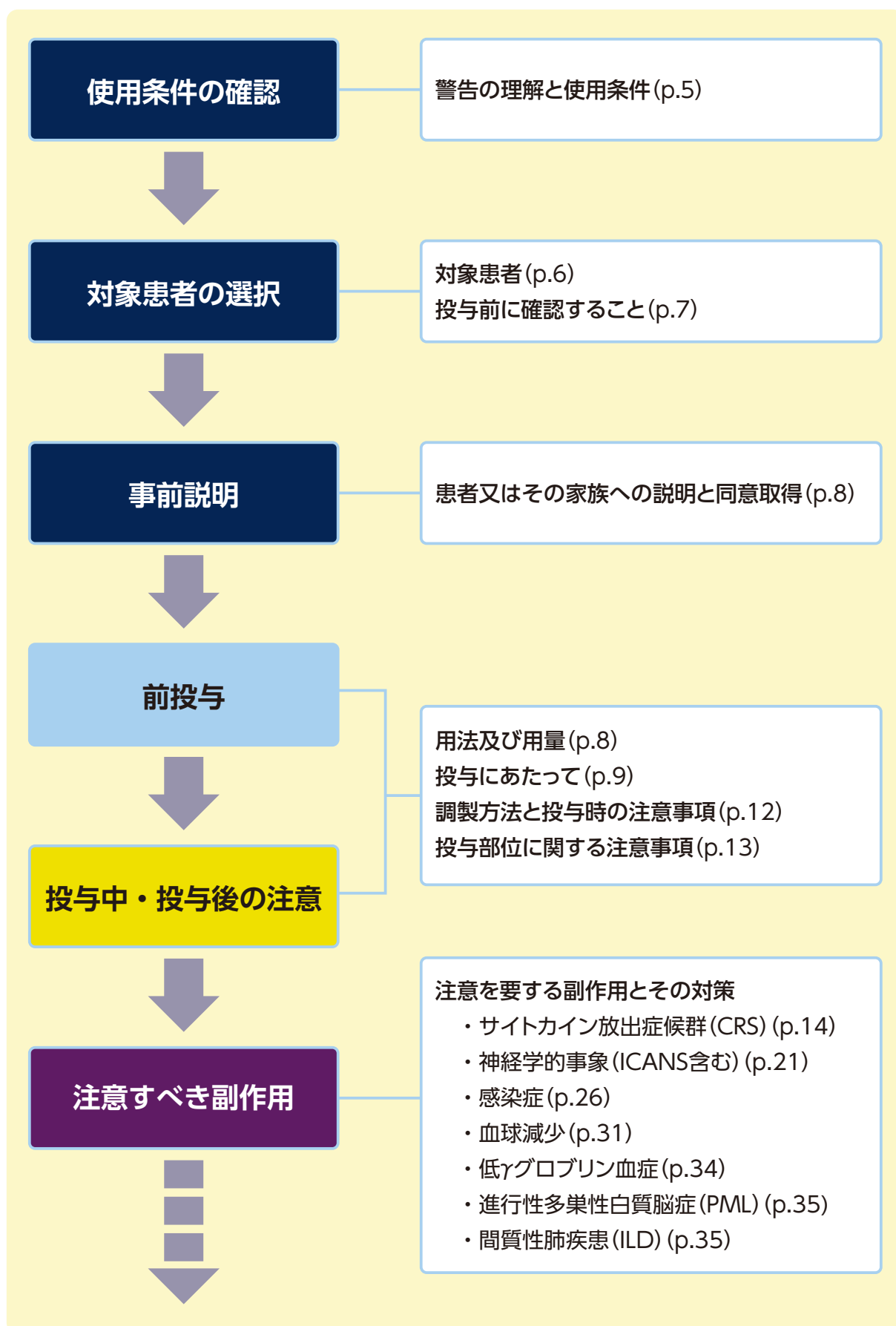
目次

適正使用ガイド

適正使用に関するお願い	2
エルレフィオによる治療の流れと注意事項	4
警告の理解と使用条件	5
1. 投与に際して	6
1-1 対象患者	6
1-2 投与前に確認すること	7
1-3 患者又はその家族への説明と同意取得	8
1-4 用法及び用量	8
1-5 投与にあたって	9
1-6 調製方法と投与時の注意事項	12
1-7 投与部位に関する注意事項	13
2. 注意を要する副作用とその対策	14
2-1 サイトカイン放出症候群(CRS)	14
2-2 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)	21
2-3 感染症	26
2-4 血球減少	31
2-5 低 γ グロブリン血症	34
2-6 進行性多巣性白質脳症(PML)	35
2-7 間質性肺疾患(ILD)	35
3. 臨床試験の概要	36
3-1 国際共同第II相試験(C1071003試験：MagnetisMM-3試験)	36
3-2 安全性情報(主な有害事象一覧)	37
3-3 薬物動態	41
4. Q&A	42
参考文献	45

エルレフィオによる治療の流れと注意事項

エルレフィオの投与に際しては、治療上の必要性を十分に検討の上、投与の可否を判断してください。



警告の理解と使用条件

エルレフィオについては、以下の条件を満たしていない場合は投与することができません。

本剤の投与にあたっては、「警告」の内容を十分にご理解ください。また、本剤には使用条件が設定されており「施設要件」及び「医師要件」等を満たしている必要があります。

製造販売業者又は販売提携業者の担当者により、本剤納入前に「施設要件」及び「医師要件」等の使用条件の確認及び協力依頼を文書にて行います。また、初回納品時には、流通制限を設けております。治療上の必要性を十分に検討の上、投与の可否を判断してください。

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]

■使用条件

(1)施設要件

本剤納入前に以下の要件を確認し、協力依頼を文書にて行う。

- ☐ 医師要件を満たす医師が常勤する施設
- ☐ CRS等が発生した際に緊急性のある状況に対応可能であり、自施設又は連携施設において入院管理が可能*1、かつ副作用の鑑別に必要な検査の結果が直ちに得られる体制が整っている施設
- ☐ 製造販売業者が依頼する本剤の安全対策に協力が可能な施設

*1：バイタルサインの24時間モニタリング設備、高流量の酸素投与が可能な呼吸管理設備及び脳波測定設備を有する

(2)医師要件

本剤納入前に以下の要件を確認し、協力依頼を文書にて行う。

- ☐ がん患者の薬物療法に関する十分な知識と経験があり、かつ使用予定の造血器悪性腫瘍の診断及び治療に十分な知識と経験を有する医師
- ☐ 製造販売業者の担当者が定期的に連絡を取ることが可能な医師
- ☐ 製造販売業者が依頼する本剤の安全対策に協力が可能な医師

(3)医療従事者への事前説明

製造販売業者の担当者は、初回の納品前に、医師、薬剤師、看護師等の医療従事者を対象とした製品説明及び安全対策の説明を実施し、必要な資料(電子ファイルを含む)を提供する。

提供資料：

- ☐ 電子添文
- ☐ 医療従事者向け資料(CRS及びICANSの管理ガイダンスを含む)
- ☐ 患者向け資料

また、製造販売業者の担当者は、以下のことを医療従事者に依頼する。

- ☐ 本剤の治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明すること
- ☐ 患者又はその家族が本剤による治療中に何らかの異常を感じた場合は、速やかに担当医師に連絡できるよう、患者向け資料内の患者カードに担当医師の緊急連絡先等を記載して案内すること
- ☐ 2回目の本剤投与時以降も、患者が患者カードを所持しているか及び緊急連絡先を把握しているか確認すること

(4)流通管理

製造販売業者は、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。

なお、2回目以降の納品は制限しない。

1. 投与に際して

1-1 対象患者

本剤の臨床成績を確認・理解した上で、以下に該当する患者を選択してください。

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)

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]

エルレフィオ®皮下注 電子添文「4. 効能又は効果」、「5. 効能又は効果に関連する注意」第3版(2025年6月改訂)

1-2 投与前に確認すること

本剤の投与前に、以下の項目を確認し、投与の可否を検討してください。

- 本剤を投与しないでください。
- 本剤の投与の可否について判断し、慎重に投与してください。

禁忌	本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	
	☐ いいえ	☐ はい 本剤を投与しないでください。禁忌に該当します。
前治療歴	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)に対して無効又は治療後に再発した患者(ただし、前治療のライン数・レジメン数は問わない)	
	☐ はい	☐ いいえ 本剤を投与しないでください。対象患者に該当しません。
併用薬	他の抗悪性腫瘍剤を併用している患者	
	☐ いいえ	☐ はい 本剤を投与しないでください。本剤は他の抗悪性腫瘍剤との併用における有効性及び安全性が確立していません。
	治療域の狭いCYP基質(シクロスポリン、フェニトイン、シロリムス等)を併用している患者	
	☐ いいえ	☐ はい 本剤の投与には注意が必要です。本剤の投与によりサイトカインが放出され、CYPが抑制される可能性があります。その結果、CYP基質である薬剤の血中濃度が上昇し、これらの薬剤の副作用が増強する可能性があります。治療域の狭いCYP基質である薬剤を併用する場合、治療域の狭いCYP基質である薬剤を併用する場合は、本剤の投与開始から32mg投与の14日後まで、又はCRSの発現時から一定期間は、継続的なモニタリング及び慎重な管理が必要です。
	生ワクチン又は弱毒生ワクチンを接種している患者	
	☐ いいえ	☐ はい 本剤の投与には注意が必要です。なお、本剤の電子添文では併用注意とされており、本剤のBリンパ球傷害作用により(生ワクチンの原病が)発病するおそれがあることから、接種した生ワクチンの原病に基づく症状に注意し、症状が発現した場合には適切な処置を行うようにしてください。
その他	感染症の可能性がある患者	
	☐ いいえ	☐ はい 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してください。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してください。血球減少により感染症が悪化するおそれがあります。また、JCウイルスの再活性化による進行性多巣性白質脳症(PML)の発現が報告されており、PMLを示唆する症状がみられた場合には、速やかに検査を実施してください。 参考：感染症対策についてはp.26「2-3 感染症」、PML対策についてはp.35「2-6 進行性多巣性白質脳症(PML)」をご参照ください。
	生殖能を有する者	
	☐ いいえ	☐ はい 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4ヵ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してください。 参考：妊婦又は妊娠している可能性のある女性への投与については、p.43「Q5」をご参照ください。
	妊婦	
	☐ いいえ	☐ はい 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です。 参考：妊婦又は妊娠している可能性のある女性への投与については、p.43「Q5」をご参照ください。
	授乳婦	
	☐ いいえ	☐ はい 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してください。本剤のヒト乳汁中への移行に関するデータはありませんが、ヒトIgGは母乳中に移行することが知られています。 参考：妊婦又は妊娠している可能性のある女性への投与については、p.43「Q5」をご参照ください。
	小児	
	☐ いいえ	☐ はい 小児等を対象とした臨床試験は実施していません。

本剤投与前に推奨される検査として、下記項目が挙げられます。

骨髓機能(血液検査)：本剤投与により血球減少があらわれる場合があります。

血清免疫グロブリン定量：本剤投与により低γグロブリン血症があらわれる場合があります。

身体検査/神経学的検査：本剤投与により神経学的事象(ICANS含む)があらわれる場合があります。

1-3 患者又はその家族への説明と同意取得

治療開始に先立ち、患者又はその家族に対し、治療法や本剤の効果、予想される副作用、副作用対策等、治療上の有効性と危険性を十分に説明し、同意を取得してから投与を開始してください。

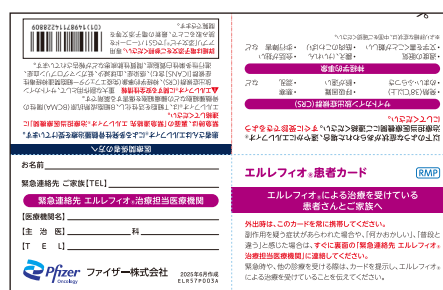
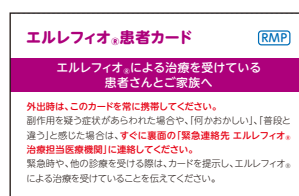
本剤の投与により発現する可能性のある副作用については、具体的に説明を行ってください。（「2. 注意を要する副作用とその対策」 p.14～35参照）

なお、患者又はその家族への説明にあたっては、理解を助けるために患者用冊子「エルレフィオ®」を投与される方へ」をご利用ください。また、患者が異常を感じたときにすぐに担当医師に連絡できるよう、患者用冊子内の「エルレフィオ®患者カード」に緊急連絡先を記入して患者に提供してください。患者には、「エルレフィオ®患者カード」を常時携帯し、すべての医療機関受診時に提示するように指導してください。

患者用冊子 「エルレフィオ®を投与される方へ」



「エルレフィオ®患者カード」 （折りたたみカード/4つ折り）



1-4 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週間間隔で24週間以上投与した場合は、投与間隔を4週間間隔とすることができる。

7. 用法及び用量に関連する注意（抜粋）

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。

エルレフィオ®皮下注 電子添文「6. 用法及び用量」、 「7. 用法及び用量に関連する注意」第3版（2025年6月改訂）

1-5 投与にあたって

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 (抜粋)

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)	Grade 1、2又は3 (初発)	回復するまで本剤を休薬する。
	Grade 3 (再発) 又は Grade 4	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)	Grade 1、2又は3 (初発)	回復するまで本剤を休薬する。
	Grade 3 (再発) 又は Grade 4	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 血小板数が25,000/ μ L～50,000/ μ Lの間で出血がある	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。
その他の非血液学的毒性	Grade 3又は4	・ Grade 1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 2019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	12週間(84日)以内の休薬	76mgで投与する。
	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)} 。

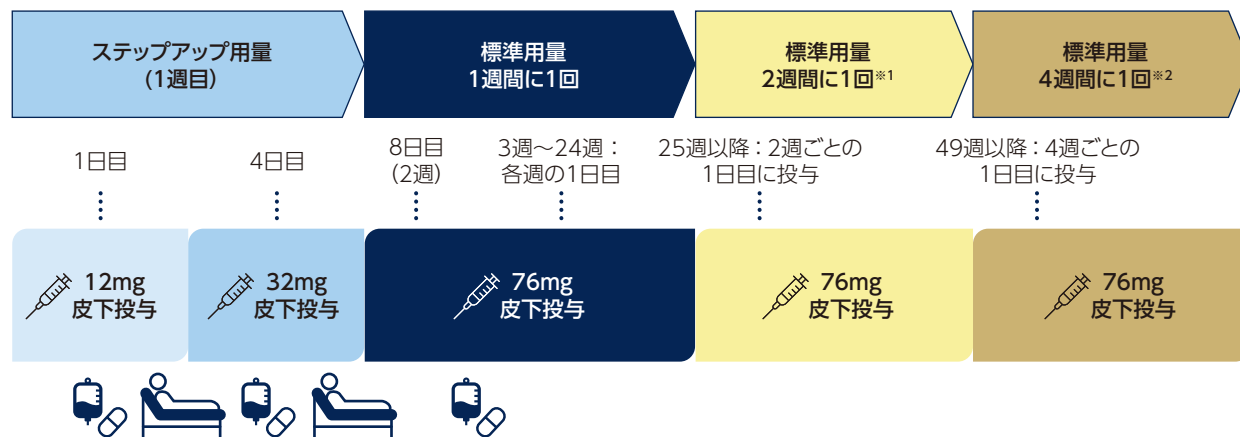
注) 本剤投与開始の約1時間前に前投与(解熱鎮痛剤、副腎皮質ホルモン剤及び抗ヒスタミン剤)を行うこと。

エルレフィオ®皮下注 電子添文「7. 用法及び用量に関連する注意」第3版(2025年6月改訂)

1. 投与に際して

投与スケジュール

本剤投与によるCRS及びICANSの発現及び重症化リスクを軽減させるために、下図に示す投与スケジュールで本剤を投与してください。Q&AのQ2 (p.42) もご参照ください。



前投与

1回目から3回目までの投与(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、以下の薬剤を投与すること：

- ・解熱鎮痛剤
- ・副腎皮質ホルモン剤
- ・抗ヒスタミン剤



入院管理

CRS及びICANSは投与初期に多く認められることから、少なくとも以下のタイミングで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。

- ・初回投与(12mg投与)後48時間
- ・2回目の投与(32mg投与)後24時間

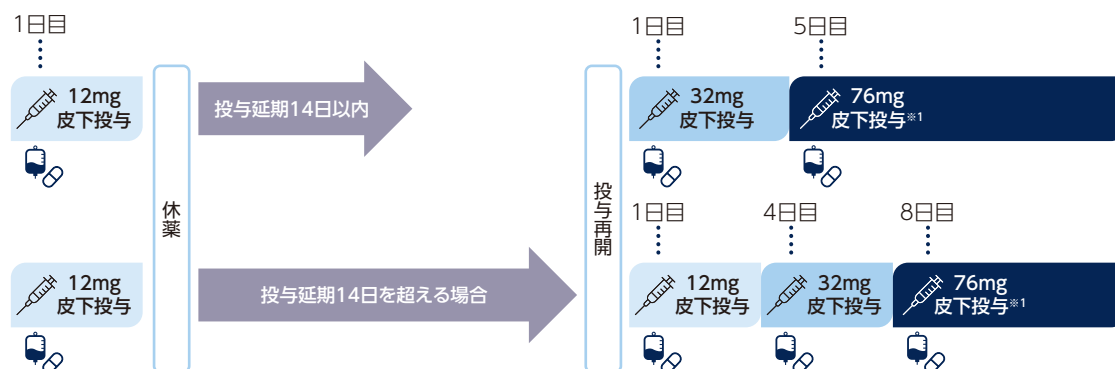
※1 奏効が認められた患者が対象

※2 2週間間隔で24週間以上投与を行った患者が対象

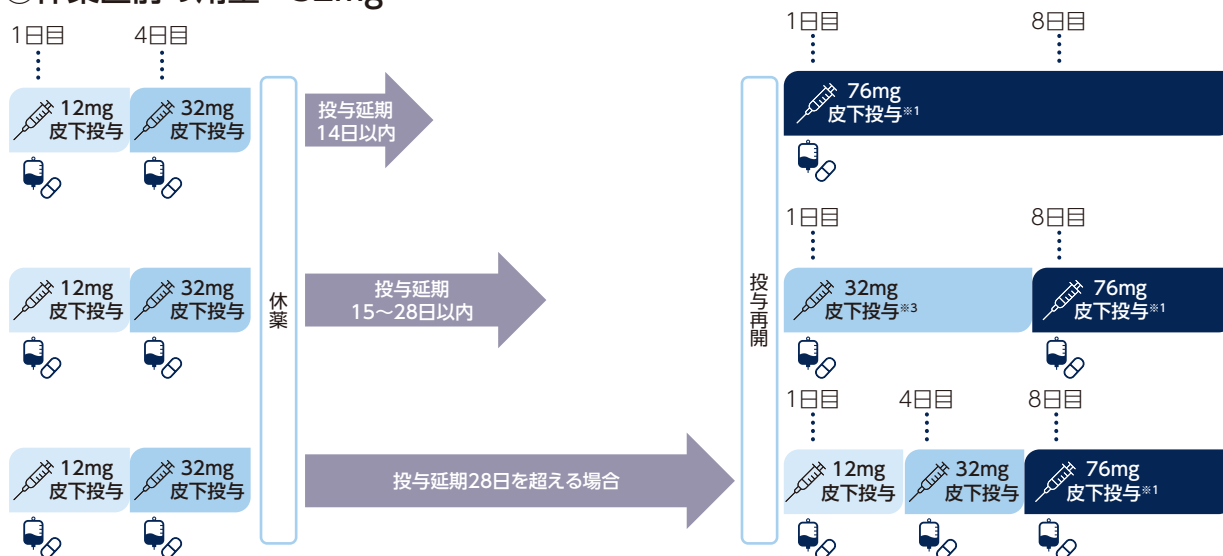
エルレフィオ®皮下注 電子添文「6. 用法及び用量」「7. 用法及び用量に関連する注意」「8. 重要な基本的注意」第3版(2025年6月改訂)

本剤の休薬後の再開方法について

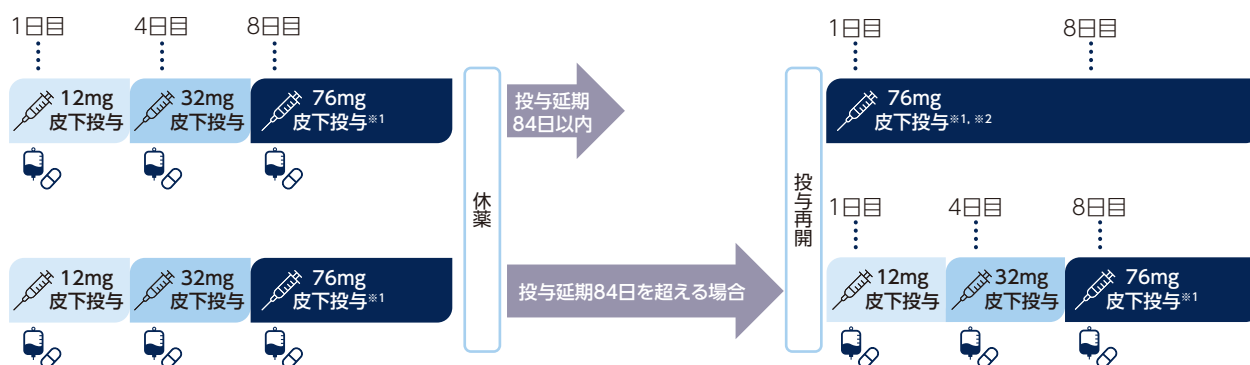
①休薬直前の用量：12mg



②休薬直前の用量：32mg



③休薬直前の用量：76mg



前投与

本剤投与開始の約1時間前に、以下の薬剤を投与すること：

- ・解熱鎮痛剤
- ・副腎皮質ホルモン剤
- ・抗ヒスタミン剤

- ※1 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週間間隔で24週間以上投与した場合は、投与間隔を4週間間隔とすることができる。
- ※2 前投与は必須ではない。
- ※3 忍容性が認められた場合には1週間後に76mgを投与する。

エリレフィオ®皮下注 電子添文「7. 用法及び用量に関連する注意」第3版(2025年6月改訂)

1-6 調製方法と投与時の注意事項

調製方法

<調製にあたって用意するもの>

- エルレフィオ皮下注44mg又は76mgバイアル

本剤はステップアップ用量投与時と標準用量投与時で、推奨されるバイアルが異なります。以下を参考に、適切なバイアルをご用意ください。

ステップアップ用量投与時の推奨バイアル	標準用量投与時の推奨バイアル
 エルレフィオ皮下注 44mg(1バイアル1.1mL)	 エルレフィオ皮下注 76mg(1バイアル1.9mL)

【注意】外箱開封後は遮光して保存してください。

- 注射針及びシリンジ

調製及び皮下投与に使用するシリンジは、ポリプロピレン製又はポリカーボネート製が推奨されます。また、注射針についてはステンレス製が推奨されています。

<エルレフィオ調製の流れ>

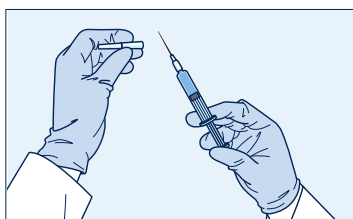
①バイアルの確認



バイアルに粒子や変色がないか目視で確認してください。

重要：変色又は粒子が認められた場合は使用しないでください。

②エルレフィオの抜き取り



投与量に応じた適切な太さの注射針を用いて、バイアルから必要量を抽出し、希釈せずに使用してください。なお、臨床試験では、採液時に20Gもしくはそれより太い注射針を推奨していました。

投与量	バイアルから抜き取る量	推奨バイアル
12mg(ステップアップ用量1)	0.3mL	エルレフィオ皮下注44mg(1バイアル1.1mL)
32mg(ステップアップ用量2)	0.8mL	エルレフィオ皮下注44mg(1バイアル1.1mL)
76mg(標準用量)	1.9mL	エルレフィオ皮下注76mg(1バイアル1.9mL)

③残液の廃棄

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してください。本剤のバイアルは使いきりであり、保存剤を含みません。

投与時の注意事項

- ・ 本剤の副作用(CRS、ICANS)への対応について十分な知識・経験を持つ医師のもとで使用してください。
- ・ 本剤は、無菌的に調製を行ってください。
- ・ 本剤は他の薬剤と混合しないでください。
- ・ 調製後は、速やかに使用してください。直ちに使用しない場合はシリンジを2～30℃で保管し、4時間以内に使用してください。
- ・ 皮下投与時には30Gもしくはそれより太い0.5インチ長の注射針を使用してください。

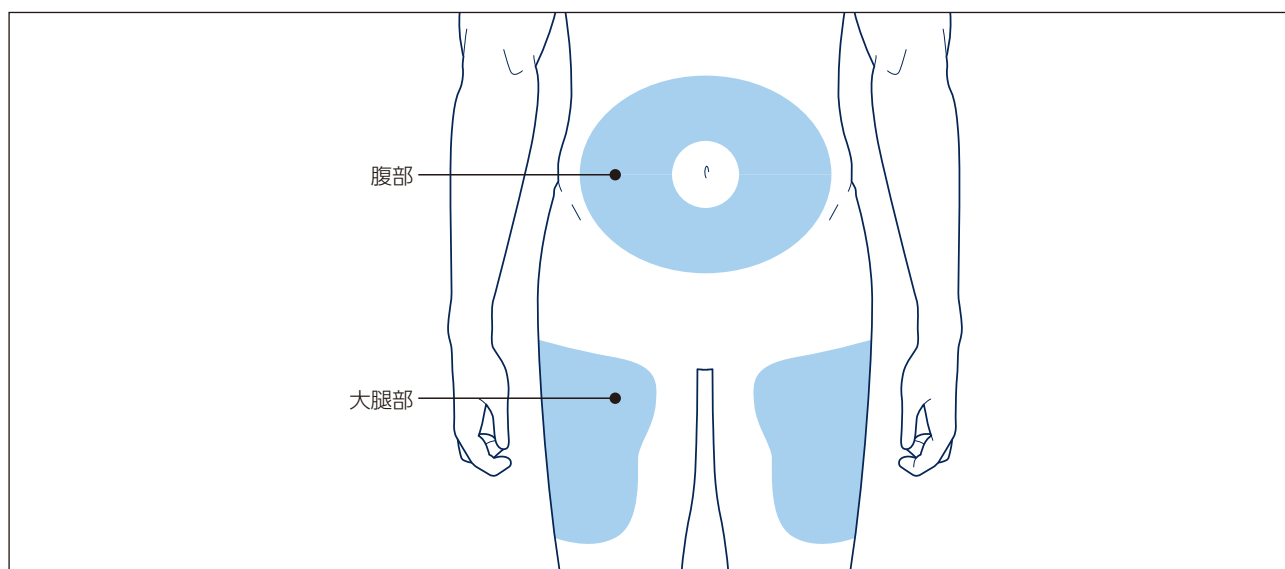
1-7 投与部位に関する注意事項

本剤は皮下注射で投与してください。

本剤の注射部位は腹部が推奨されています。

腹部に注射できない場合は大腿部を選択することも可能です。いくつか場所を変えて注射してください。

上肢(三角筋、上腕、前腕など)への皮下注射は避けてください。



【参考】

C1071003試験では以下の投与方法が推奨されていました。

皮下注射を行う部位は左右下腹部にそれぞれ最大1箇所ずつ、最大2箇所。

以下の順に必要な回数の注射を行う。

1. 左下腹部

2. 右下腹部

注射部位は腹部が好ましい。腹部の皮下注射ができない場合は、大腿部を選択し、いくつか場所を変えて注射する。上肢(三角筋、上腕、前腕など)への皮下注射は許容しない。

注射部位反応があらわれることがあるため、標準的な治療により対応し、必要に応じて予防措置を講じてください。

2. 注意を要する副作用とその対策

本剤の国内における臨床使用実績は限られているため、ここに記載した以外の副作用についても十分にご注意ください。また、かならず事前に患者又は家族への説明を行ってください。

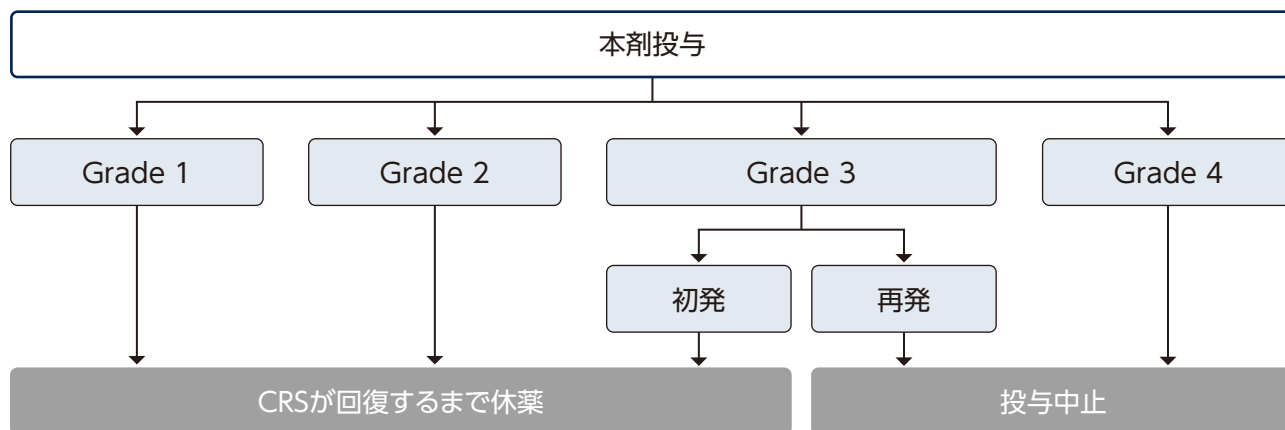
2-1 サイトカイン放出症候群 (CRS)

- サイトカイン放出症候群 (CRS) は免疫機能の活性化により、放出されたサイトカインによって引き起こされる有害事象です。
- CRS 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してください。
- 本剤投与による CRS のリスクを軽減させるために前投与を行ってください。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してください*。
C1071003 試験での投与は以下のとおりでした。
 - ・ 解熱鎮痛剤として、アセトアミノフェン 650mg (又は paracetamol 500mg) 経口投与
 - ・ 副腎皮質ホルモン剤として、デキサメタゾン 20mg (又は相当量)、経口投与又は静脈内投与
 - ・ 抗ヒスタミン剤として、ジフェンヒドラミン 25mg (又は相当量)、経口投与又は静脈内投与※ 各薬剤の使用にあたっては製品の電子添文を参照すること
- 生命を脅かす又は死亡に至る症状があらわれることがあるため、CRS の徴候及び症状 (発熱、低酸素症、悪寒、低血圧、頻脈、頭痛、肝酵素増加等) を十分に観察してください。また、これらの徴候及び症状があらわれた場合には医療機関を受診するよう患者に指導してください。
- CRS の徴候が認められた場合には本剤を休薬し、入院の必要性を速やかに検討してください。下記の「CRS 発現時の対処方法」を参考に適切な処置を行うとともに、医療施設の方針に従った処置も検討してください。必要に応じて CRS に対する支持療法 (解熱剤の投与、輸液の静脈内投与、昇圧剤の投与、トシリズマブの投与、副腎皮質ホルモン剤の投与、酸素補給等) を行ってください。臨床検査で播種性血管内凝固 (DIC)、血液学的パラメータ、肺/心臓/腎臓/肝臓の機能について観察することを検討してください。発熱、低酸素症、低血圧については、CRS 以外の原因も評価し、治療してください。
- 本剤の投与によりサイトカインが放出され、CYP が抑制される可能性があります。その結果、CYP 基質である薬剤の血中濃度が上昇し、これらの薬剤の副作用が増強する可能性があります。治療域の狭い CYP 基質である薬剤を併用する場合は、本剤の投与開始から 32mg 投与の 14 日後まで、又は CRS の発現時から一定期間は、継続的なモニタリング及び慎重な管理が必要です。

対処方法

副作用発現時には本剤を休薬又は中止し、発現した事象に応じて、必要な場合は専門的な知識と経験を持つ医師により適切な処置、支持療法 (必要に応じて集中治療) を行ってください。

CRS 発現時の対処方法 (Grade 別)



休薬後の再開については「1-5 投与にあたって」(p.9)を参照

エルレフィオ®皮下注 電子添文「7. 用法及び用量に関連する注意」第3版 (2025年6月改訂)

CRS Grade分類及び管理ガイドンス^{5,6)}

米国移植細胞治療学会 (ASTCT) ガイドライン⁵⁾を参考に作成された、本剤の臨床試験時の管理ガイドンスに基づいています⁶⁾。

有害事象に対する対処法としては、電子添文を参考に適切な処置を行うとともに、医療施設の方針に従った処置も検討してください。集中治療について、「警告の理解と使用条件」の「使用条件」「(1)施設要件」(p.5)をご確認ください。

Grade [†]	対処法	支持療法
Grade 1 38℃以上の発熱 ^{a)}	- 解熱のため、アセトアミノフェン^{#1}を投与し、冷却毛布を使用 - 禁忌でない場合にはイブプロフェン^{#2}等のNSAIDsを二次治療として使用できる - 持続性(3日を超える)及び難治性の発熱に対し、トシリズマブ^{#3}8mg/kgの静脈内投与を検討	- 感染症を評価するため、血液検査、尿検査及び胸部X線検査を実施 - 経験的広域抗生物質及び好中球減少性の場合はフィルグラスチムを使用 - 水分補給のため、静脈内維持輸液を実施 - 全身症状又は臓器毒性の対症療法
Grade 2 38℃以上の発熱 ^{a)} に加えて以下の場合 低血圧：昇圧剤の投与が不要な低血圧及び／又は ^{b)} 低酸素症：低流量 ^{c)} 鼻カニュラ、低流量 ^{c)} 酸素マスク又は吹き流し(blow-by)法を要する低酸素症	- ボラス輸液に反応しない低血圧の治療にはトシリズマブ^{#3}8mg/kg(最大用量800mg)を検討。必要な場合、6時間後にトシリズマブを再投与できる - 高リスク(腫瘍量が多い、高齢又は併存疾患)を有する患者又は1-2回の抗IL-6治療後も低血圧が持続する患者には、デキサメタゾン^{#4}10mgを6時間毎に静脈内投与できる - 低酸素症の治療には低血圧の治療に適用されるトシリズマブ^{#3}±副腎皮質ステロイドならびに支持療法	- 症状の悪化について、最低でも4時間毎にバイタルサインをモニタリング - 生理食塩水500-1,000mLを静脈内ボラス輸液。収縮期血圧が90mmHg未満のままの場合には、2回目のボラス輸液が可能 2回のボラス輸液及び抗IL-6療法実施後も低血圧が持続する場合は、昇圧剤の投与、ICUへの移送の検討、心エコー、その他の方法による血行動態モニタリングを実施 - 酸素補充療法
Grade 3 38℃以上の発熱 ^{a)} に加えて以下の場合 低血圧：1種類の昇圧剤の単剤投与又はバソプレシンとの併用投与を要する低血圧及び／又は ^{b)} 低酸素症：高流量 ^{c)} 鼻カニュラ、高流量 ^{c)} 酸素マスク、非再呼吸式マスク、又はベンチュリーマスクを要する低酸素症	- 未投与の場合は、Grade 2のCRSで推奨されるトシリズマブ^{#3}を投与 6時間毎にデキサメタゾン^{#4}10mgを静脈内投与。反応しない場合は20mgに増量し、6時間毎に投与	- Grade 2のCRSで推奨される支持療法 - ICUにて患者をモニタリング(持続的な心電図記録を含む)及び心エコー(実施していない場合) - 必要に応じて、Grade 2のCRSで推奨される静脈内ボラス輸液を実施 - 必要に応じて昇圧剤を使用 - 高流量酸素供給などの酸素補充療法
Grade 4 38℃以上の発熱 ^{a)} に加えて以下の場合 低血圧：複数の昇圧剤(バソプレシンを除く)の投与を要する低血圧及び／又は ^{b)} 低酸素症：陽圧換気(例：CPAP、BiPAP、挿管及び機械的換気)を要する低酸素症	- Grade 3のCRSで推奨される抗IL-6療法の実施 - メチルプレドニゾン^{#5}1g/日の静脈内投与	- Grade 2のCRSで推奨される支持療法 - ICUにて患者をモニタリングし(持続的な心電図記録を含む)、未実施であれば心エコーを行う - Grade 3のCRSで推奨される静脈内ボラス輸液、昇圧剤の投与、及び血行動態モニタリングの実施 - 陽圧/機械的換気による酸素補充療法

CPAP：持続的気道陽圧、BiPAP：二相性気道陽圧

注：CRSによる臓器毒性のGradeはNCI-CTCAE Version 5.0に従って分類するが、CRSのGrade分類には影響しない。

† CRSのGradeはASTCT規準⁵⁾によって判定

a) 発熱は、CRS以外のいかなる原因にも起因しない38℃以上の体温と定義する。解熱剤の投与又はトシリズマブやステロイドなどの抗サイトカイン療法を受けたCRS患者については、その後のCRSの重症度分類の判定に発熱を考慮する必要はない。この場合、CRSのGradeは低血圧及び／又は低酸素症により分類する。

b) CRSのGradeは、CRS以外のいかなる原因にも起因しない低血圧又は低酸素症のうち、重症度のより高い事象に従って分類する。例えば、39.5℃の発熱、1種類の昇圧剤を要する低血圧及び低流量鼻カニュラを要する低酸素症が認められる患者は、Grade 3のCRSに分類する。

c) 低流量鼻カニュラ又は酸素マスクは6L/min以下の酸素供給と定義する。低流量の酸素供給には吹き流しも含まれ、小児に使用されることがある。高流量鼻カニュラ又は酸素マスクは6L/minを超える酸素供給と定義する。これは、低流量と高流量酸素マスクを区別するために、元のASTCT規準から修正されている。

#1 アセトアミノフェンの承認された効能又は効果(抜粋)は「下記疾患の解熱・鎮痛 急性上気道炎(急性気管支炎を伴う急性上気道炎を含む)」である。

#2 イブプロフェンの承認された効能又は効果(抜粋)は「下記疾患の解熱・鎮痛 急性上気道炎(急性気管支炎を伴う急性上気道炎を含む)」である。

#3 トシリズマブの承認された用法及び用量は「悪性腫瘍治療に伴うサイトカイン放出症候群」の場合、体重30kg以上は1回8mg/kg、体重30kg未満は1回12mg/kgを点滴静注する、である。

#4 デキサメタゾンの承認された用法及び用量は静脈内注射の場合、1回1.65～6.6mg、3～6時間毎である。

#5 メチルプレドニゾンの承認された用法及び用量は「再発又は難治性の悪性リンパ腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法」の場合、1日1回250～500mgである。

2. 注意を要する副作用とその対策

【参考】

「がん免疫療法ガイドライン(第3版)」には、以下の免疫関連CRSの管理が記載されています。臨床試験で推奨されたCRSの管理方法については「CRS Grade分類及び管理ガイダンス」(p.15)をご参照ください。

免疫関連CRSの管理⁷⁾

CTCAE Grade	対処方法
Grade 1 ●全身症状の有無は問わない発熱	●直ちに投与を中断する。 ●発熱に対する対症療法を行うとともに、感染の有無を確認する。 ●対症療法にて速やかに解熱しないときは、抗サイトカイン療法(トシリズマブ)を検討する。
Grade 2 ●輸液に反応する低血圧； ＜40%の酸素投与に反応する低酸素症	●直ちに投与を中断する。 ●集中治療室管理を検討する。症状に応じた対症療法(酸素吸入、補液など)と抗サイトカイン療法(トシリズマブ)による適切な処置を行う。 ●トシリズマブ及び対症療法にて速やかに改善しないときは、ステロイド全身投与(デキサメタゾン10～20mg/日または同等の治療)を検討する。
Grade 3 ●昇圧剤単剤で管理できる低血圧； ≥40%の酸素投与を要する低酸素症	●直ちに投与を中断し、再開しない。 ●集中治療室管理とし、症状に応じた対症療法(酸素吸入、人工呼吸器管理、昇圧剤、人工透析など)と抗サイトカイン療法(トシリズマブ)及びステロイド全身投与(デキサメタゾン10～20mgを6時間毎に静脈内投与など、効果がない場合はステロイドパルス療法)による適切な処置を行う。
Grade 4 ●生命を脅かす；緊急処置を要する	

7)日本臨床腫瘍学会編：がん免疫療法ガイドライン(第3版) 金原出版: 96-98, 2023より一部改変

なお、European Myeloma NetworkのConsensus reportにおいて、CRS発現時のマネジメント、バイタルサインの測定について以下の記載があります(原文の日本語訳)⁸⁾。

- 初期の発熱が薬剤投与から72時間以内に起こり、対症療法で改善が見られない場合は、トシリズマブ(60分静脈内投与)による治療を開始することが推奨される。(中略)副腎皮質ステロイドは、症状が持続する患者やグレードの高い患者、トシリズマブに抵抗性の患者に投与することが推奨される。
- 各患者のスケジュールに合わせて調整しながら、患者に発熱、血圧変化、呼吸困難もしくは低酸素症(酸素飽和度が92%未満)又は神経学的症状が認められる場合には、少なくとも4時間毎にバイタルサインを測定すること。

8)Ludwig H, et al.: Prevention and management of adverse events during treatment with bispecific antibodies and CAR T cells in multiple myeloma: a consensus report of the European Myeloma Network. Lancet Oncol 24(6): e255, 2023
Reprinted from The Lancet, 24, Ludwig H, et al., Prevention and management of adverse events during treatment with bispecific antibodies and CAR T cells in multiple myeloma: a consensus report of the European Myeloma Network, e255-e269, Copyright (2023), with permission from Elsevier.

本剤の使用前にトシリズマブの最新の電子添文、適正使用ガイド等もご参照ください。

臨床試験におけるCRSの発現状況

<国際共同第Ⅱ相試験(C1071003試験：MagnetisMM-3試験)>⁶⁾

注意：試験概要については3-1項をご参照ください

- 2段階ステップアップ投与を受けた患者183例中106例(57.9%)にCRS(有害事象)が発現しました。
- 直近の投与からCRS(有害事象)発現までの期間の中央値は2日(範囲：1-9日)でした。回復が認められたイベントのみを集計した、回復までの期間の中央値は2日(範囲：1-19日)でした。

(データカットオフ日：2024年3月26日)

CRS(有害事象)の発現状況

		例数(%)
		2段階ステップアップ投与を受けた患者(N=183)
CRS発現例		106(57.9)
重篤なCRS		23(12.6)
Grade別	Grade 1	80(43.7)
	Grade 2	25(13.7)
	Grade 3	1(0.5)
	Grade 4	0
	Grade 5	0
回復例*		106(57.9)
投与中止例		1(0.5)

* CRSの発現が認められた全症例

(データカットオフ日：2024年3月26日)

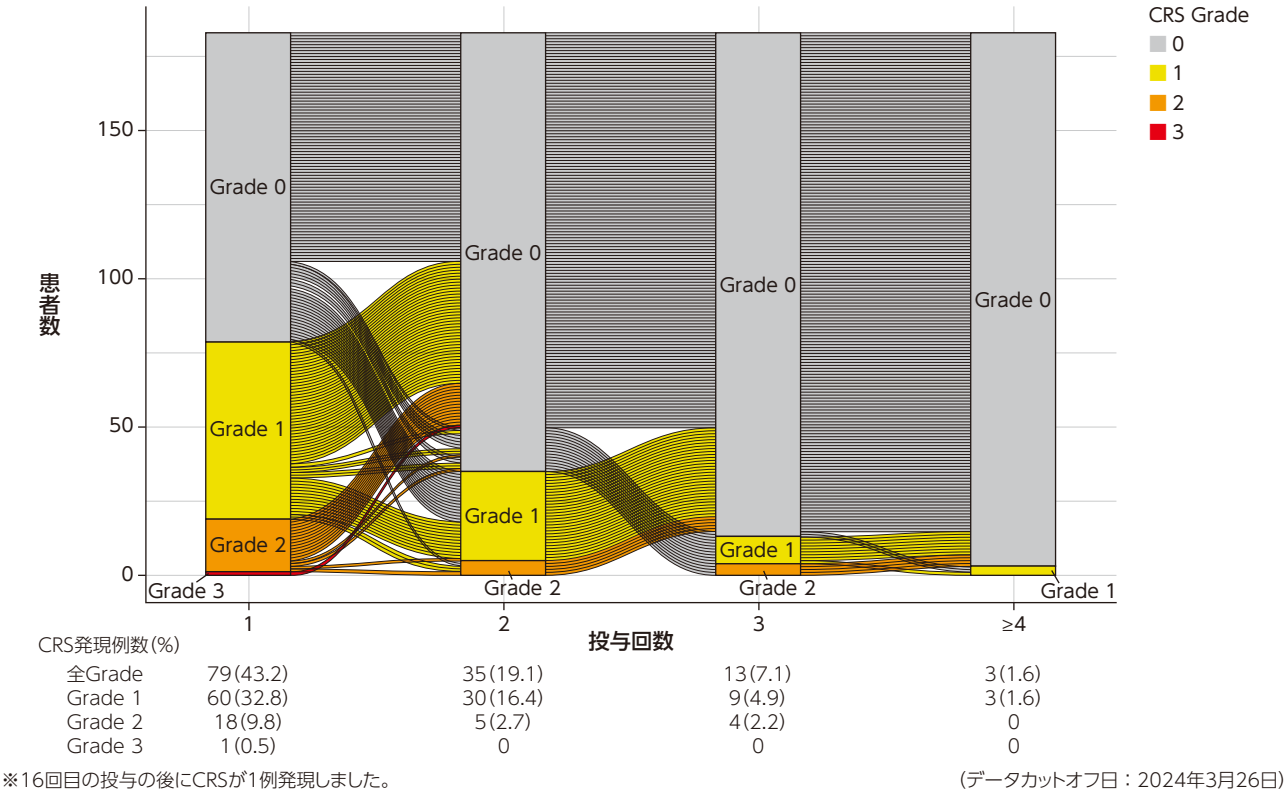
CRS発現時の症状

	例数(%)
	CRS発現例(N=106)
発熱	104(98.1)
低血圧症	22(20.8)
低酸素症	12(11.3)

(データカットオフ日：2024年3月26日)

2. 注意を要する副作用とその対策

2段階ステップアップ投与を受けた患者183例におけるCRS (有害事象) 発現時期



CRSの治療に用いた薬剤

	例数 (%)
	CRS発現例 (N=106)
支持療法を受けた患者	89 (84.0)
鎮痛薬	
paracetamol (アセトアミノフェンを含む)	68 (64.2)
ペチジン	4 (3.8)
metamizole (国内未承認)	1 (0.9)
オキシコドン	2 (1.9)
免疫抑制剤	
トシリズマブ	34 (32.1)
siltuximab (国内未承認)	2 (1.9)
anakinra (国内未承認)	1 (0.9)
代用血液と灌流液	
塩化ナトリウム	18 (17.0)
塩化カリウム	1 (0.9)
グルコン酸ナトリウム、塩化マグネシウム 六水和物、塩化カリウム、酢酸ナトリウム 三水和物、塩化ナトリウム	1 (0.9)
塩化カルシウム二水和物、塩化カリウム、 塩化ナトリウム、乳酸ナトリウム	1 (0.9)
塩化カルシウム、塩化カリウム、塩化ナト リウム、乳酸ナトリウム	1 (0.9)
塩化カルシウム、塩化カリウム、乳酸ナト リウム	1 (0.9)
リン酸二カリウム、リン酸一カリウム、リン 酸二ナトリウム、リン酸一ナトリウム (無水)	1 (0.9)

(データカットオフ日：2024年3月26日)

	例数 (%)
	CRS発現例 (N=106)
全身用副腎皮質ステロイド	
デキサメタゾン	13 (12.3)
デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム	2 (1.9)
メチルプレドニゾン	1 (0.9)
全身用抗菌薬	
セフェピム	3 (2.8)
piperacillin sodium; tazobactam sodium (国内未承認)	3 (2.8)
セフェピム塩酸塩水和物	2 (1.9)
タゾバクタム・ピペラシリン	2 (1.9)
セフォタキシム	1 (0.9)
セフトリアキソン	1 (0.9)
メロペネム	1 (0.9)
バンコマイシン塩酸塩	1 (0.9)
その他の治療用製剤	
塩酸メトクロプラミド	1 (0.9)
塩酸ロペラミド	1 (0.9)
オンダンセトロン	1 (0.9)
フェニレフリン	1 (0.9)
レベチラセタム	1 (0.9)
プロクロルペラジン	1 (0.9)
ipratropium bromide; salbutamol sulfate (国内未承認)	1 (0.9)
ipratropium; salbutamol (国内未承認)	1 (0.9)

投与に際して

注意を要する副作用とその対策

臨床試験の概要

Q & A

参考文献

CRSの症例紹介

症例1 女性、50代(転帰：生存)

治療コホート：		コホートA[BCMA標的治療歴なし]														
多発性骨髄腫治療歴：		①デキサメタゾン/ドキシソリン/ビンクリスチンの骨髄破壊的前処置後に自己幹細胞移植、②サリドマイド、③デキサメタゾン/ボルテゾミブ、④デキサメタゾン/エロツズマブ/レナリドミド、⑤デキサメタゾン/ボルテゾミブ/ダラツムマブ、⑥デキサメタゾン/ダラツムマブ/レナリドミド、⑦デキサメタゾン/カルフィルゾミブ。														
CRSに対する前投与：		アセトアミノフェン600mg/日(PO)、デキサメタゾン20mg/日(PO)、ジフェンヒドラミン20mg/日(PO) (エルレフィオ投与60分前までに投与された)														
CRSに対する対処：		アセトアミノフェン、デキサメタゾン、トシリズマブ、乳酸リンゲル液、酸素療法(低流量)、ブドウ糖・電解質液														
期間(日)		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
時間		13:13	16:59		13:05				13:30							13:10
エルレフィオ(SC)		↑ 12mg			↑ 32mg				↑ 76mg							↑ 76mg
前投与		↑			↑				↑							↑
CRS Grade				G1												
CRSの 症状	体温			G1												
		発熱														
		(°C)														
		38.5 38.0 37.5 37.0 36.5 36.0														
		36.3	37.9	38.0	36.6				36.5							36.2
	血圧	低血圧		G2												
		(mmHg) 収縮期 拡張期 血圧	80 47	83 46	67 43	97 52			117 65							102 59
酸素飽和度	低酸素症		G2													
	(%) 酸素飽和度	97 98 96 94 92 90 88	97 97 92 99						98						96	
脈拍	頻脈		G2													
	(bpm)	54	90	62	68				57							66
その他			G2 頭痛	G2 疲労												
CRSの 治療	アセトアミノフェン 400mg×必要時(PO)															
	アセトアミノフェン 1,000mg/日(IV)			↑												
	デキサメタゾン 10mg/日(IV)			↑												
	トシリズマブ(IV)			400mg ↑↑												
	乳酸リンゲル液(IV)			500mL ↑↑↑	↑↑↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	
	酸素療法(低流量)															
	ブドウ糖・電解質液 500mL/日(IV)					↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑
サイト カイン	IFN-γ(ng/L)		0.16	4.59	12.10	0.78	1.29		0.56							0.95
	IL-1β(pg/mL)		0.38	0.40	0.38	0.38	0.38		0.38							0.38
	IL-2(ng/L)		0.12	1.76	1.33	0.20	0.18		0.12							0.12
	IL-6(pg/mL)		6.46	1986.14	3906.25	2057.13	1374.53		115.61							136.62
	IL-10(pg/mL)		7.49	558.77	3537.84	273.50	181.25		12.04							28.45
	TNF(pg/mL)		18.30	127.61	150.38	84.92	73.41		29.31							38.88

G：Grade、IV：静脈内投与、PO：経口投与、SC：皮下投与

投与に際して

注意を要する副作用とその対策

臨床試験の概要

Q & A

参考文献

2. 注意を要する副作用とその対策

症例2 女性、60代(転帰：生存)

治療コホート： コホートA [BCMA標的治療歴なし]
 多発性骨髄腫治療歴： ①デキサメタゾン/シクロホスファミド/ボルテゾミブ、②レナリドミド、③デキサメタゾン/ボマリドミド/イサツキシマブの骨髄破壊的前処置後に自家幹細胞移植。
 CRSに対する前投与： アセトアミノフェン600mg/日(PO)、デキサメタゾン20mg/日(PO)、ジフェンヒドラミン30mg/日(PO) (エルレフィオ投与60分前までに投与された)
 CRSに対する対処： アセトアミノフェン、デキサメタゾン、トシリズマブ、塩化ナトリウム、酸素療法(低流量)

期間(日)		1	2	3	4	5	6	7	8
時間		14:40	14:31		12:29	7:10			12:35
エルレフィオ(SC)		12mg			32mg				76mg
前投与		↑			↑				↑
CRS Grade			G1→G2(重篤な有害事象)	G2		G1			
CRSの症状	発熱		G1			G1			
	体温 (°C)	36.5	39.0		36.7	38.2			36.1
	低血圧		G2						
	収縮期/拡張期 血圧 (mmHg)	124/81	77/46		120/61	106/67			117/71
CRSの症状	低酸素症		G2						
	酸素飽和度 (%)	98	87		97	98			98
脈拍 (bpm)		81	95		85	85			80
CRSの治療	アセトアミノフェン 400mg/日(PO)		↑			↑			
	アセトアミノフェン 1,000mg/日(IV)		↑						
	デキサメタゾン 8.25mg/日(IV)		↑						
	トシリズマブ 576mg/日(IV)		↑						
	塩化ナトリウム 1,000mL/日(IV)		↑						
	酸素療法(低流量)		→						
サイトカイン	IFN-γ (ng/L)	0.03	31.08		2.74	4.66			0.42
	IL-1β (pg/mL)	0.38	3.95		0.38	0.38			0.38
	IL-2 (ng/L)	0.12	1.10		0.12	0.35			0.12
	IL-6 (pg/mL)	1.02	2003.00		3906.25	3906.25			73.16
	IL-10 (pg/mL)	17.11	10593.43		380.74	685.01			15.08
	TNF (pg/mL)	12.41	364.71		75.95	103.41			21.30

参考：CRSの症状(Grade別)

Grade	発熱 ^{a)}	低血圧	及び/又は ^{b)} 低酸素症
Grade 1	該当なし	該当なし	該当なし
Grade 2	38°C以上の発熱	昇圧剤の投与が不要な低血圧	低流量 ^{c)} 鼻カニューラ、低流量 ^{c)} 酸素マスク又は吹き流し(blow-by)法を要する低酸素症
Grade 3		1種類の昇圧剤の単剤投与又はバソプレシンとの併用投与を要する低血圧	高流量 ^{c)} 鼻カニューラ、高流量 ^{c)} 酸素マスク、非再呼吸式マスク、又はベンチュリーマスクを要する低酸素症
Grade 4		複数の昇圧剤(バソプレシンを除く)の投与を要する低血圧	陽圧換気(例：CPAP、BiPAP、挿管及び機械的換気)を要する低酸素症

BiPAP：二相性気道陽圧、CPAP：持続気道陽圧

注：CRSによる臓器毒性のGradeはNCI-CTCAE Version 5.0に従って分類するが、CRSのGrade分類には影響しない。

a) 発熱は、CRS以外のいかなる原因にも起因しない38°C以上の体温と定義する。解熱剤の投与又はトシリズマブやステロイドなどの抗サイトカイン療法を受けたCRS患者については、その後のCRSの重症度分類の判定に発熱を考慮する必要はない。この場合、CRSのGradeは低血圧及び/又は低酸素症により分類する。

b) CRSのGradeは、CRS以外のいかなる原因にも起因しない低血圧又は低酸素症のうち、重症度のより高い事象に従って分類する。例えば、39.5°Cの発熱、1種類の昇圧剤を要する低血圧及び低流量鼻カニューラを要する低酸素症が認められる患者は、Grade 3のCRSに分類する。

c) 低流量鼻カニューラ又は酸素マスクは6L/min以下での酸素供給と定義する。低流量の酸素供給には吹き流し法も含まれ、小児に使用されることがある。高流量鼻カニューラ又は酸素マスクは6L/minを超える酸素供給と定義する。これは、低流量と高流量酸素マスクを区別するために、元のASTCT規準から修正されている。

Lee DW, et al.: Biol Blood Marrow Transplant 25(4): 625, 2019

Reprinted from Biol Blood Marrow Transplant, 25(4), Lee DW, et al., ASTCT Consensus Grading for Cytokine Release Syndrome and Neurologic Toxicity Associated with Immune Effector Cells / Table 2 ASTCT CRS Consensus Grading, 625-638, Copyright (2019), with permission from Elsevier on behalf of American Society for Blood and Marrow Transplantation.

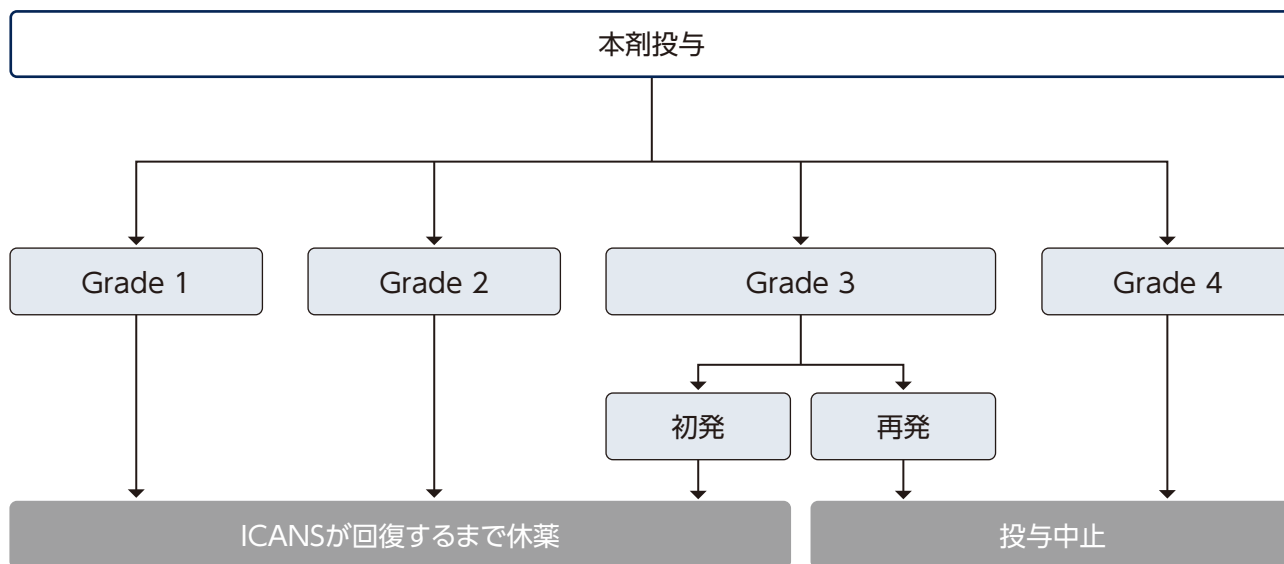
2-2 神経学的事象(免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群(ICANS)含む)

- ICANSは神経学的事象の一種であり、内因性又は注入したT細胞又は他の免疫エフェクター細胞の活性化又は会合を促す免疫療法後に生じる中枢神経系が関与する病態を特徴とした有害事象です。
- 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してください。
- 重篤又は生命を脅かす症状があらわれることがあるため、神経学的事象の徴候及び症状を十分に観察してください。また、これらの徴候及び症状があらわれた場合には医療機関を受診するよう患者に指導してください。
- 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するよう指導してください。
- 末梢性ニューロパチー、ICANS、ギラン・バレー症候群等の神経学的事象があらわれることがあります。神経学的事象の徴候が認められた場合には本剤を休薬し、神経内科による評価を検討してください。重篤又は生命を脅かす神経学的事象の場合は、支持療法(必要に応じて集中治療)を実施してください。ICANSが発現した場合には、下記の「ICANS発現時の対処方法」を参考に適切な処置を行ってください。

対処方法

副作用発現時には本剤を休薬又は中止し、発現した事象に応じて、必要な場合は専門的な知識と経験を持つ医師により適切な処置、支持療法(必要に応じて集中治療)を行ってください。

ICANS発現時の対処方法(Grade別)



休薬後の再開については「1-5 投与にあたって」(p.9)を参照

エルレフィオ®皮下注 電子添文「7. 用法及び用量に関連する注意」第3版(2025年6月改訂)

2. 注意を要する副作用とその対策

ICANS Grade分類及び管理ガイドンス^{5,6)}

米国移植細胞治療学会 (ASTCT) ガイドライン⁵⁾を参考に作成された、本剤の臨床試験時の管理ガイドンスに基づいています⁶⁾。

有害事象に対する対処法としては、電子添文を参考に適切な処置を行うとともに、医療施設の方針に従った処置も検討してください。集中治療について、「警告の理解と使用条件」の「使用条件」(1)施設要件(p.5)をご確認ください。

神経症状の観察、神経科医への相談及び他の専門家による評価と管理を検討し、発作予防のために、非鎮静性の抗てんかん剤の投与も検討してください。

Grade [†]	対処法
Grade 1 (ICEスコア ^{a)} 7-9) 意識レベルの低下 ^{b)} ： 自発的に覚醒	・ 慎重に支持療法を行う、誤嚥の予防措置、静脈内輸液 ・ 食事、薬剤、液体の経口摂取を中止し、嚥下を評価 ・ 嚥下障害がある場合は、すべての経口薬及び/又は栄養を静脈内投与へ切り替え ・ 中枢神経系抑制を引き起こす薬剤の使用を中止 ・ 頭蓋内圧上昇が疑われる場合は、眼底検査による乳頭浮腫の評価及び腰椎穿刺による脳脊髄液開口圧の評価を実施 ・ 脳の単純及び造影MRI、MRIができない場合は、脳CTスキャンでもよい ・ 症状が回復するまで、1日30分の脳波検査を実施 ・ CRSを伴う場合は、トシリズマブ^{#1}8mg/kg(最大800mg) 静脈内投与による抗IL-6療法を検討
Grade 2 (ICEスコア ^{a)} 3-6) 意識レベルの低下 ^{b)} ： 呼びかけにより覚醒	・ Grade 1のICANSに推奨される支持療法及び神経学的検査 ・ CRSを伴う患者で、Grade 1のICANSに推奨される抗IL-6療法をまだ実施していない場合はそれらの投与 ・ 抗IL-6療法に反応しないか、CRSを伴わないICANSには、デキサメタゾン^{#2}10mgを6時間毎、又はメチルプレドニゾロン^{#3}1mg/kgを12時間毎に静脈内投与 ・ Grade 2以上のCRSを伴う場合は、ICUへの移送を検討
Grade 3 (ICEスコア ^{a)} 0-2) 意識レベルの低下 ^{b)} ： 触覚刺激により覚醒 発作： 速やかに回復する臨床的 発作、もしくは介入により 回復する脳波上の非痙攣 性てんかん発作 頭蓋内圧上昇/脳浮腫： 神経画像上の限局性/局所 性浮腫 ^{d)}	・ Grade 1のICANSに推奨される支持療法及び神経学的検査を実施 ・ ICUへの移送を推奨 ・ 脳波が非痙攣性てんかん重積を示す場合： ・ 気道、呼吸、循環を評価し、血糖値を確認 ・ 脳波上発作を抑えるためにロラゼパム^{#4}0.5mgを静脈内投与。必要に応じて、追加で5分毎に0.5mgを総量2mgまで投与 ・ レベチラセタム^{#5}500mgを静脈内ボラス投与、及び維持量の投与 ・ 発作が持続する場合はICUに移送し、フェノバルビタール^{#6}負荷用量60mgの静脈内投与により治療 ・ 非痙攣性てんかん重積の回復後に推奨される維持療法は以下の通り： ・ ロラゼパム^{#4}0.5mgを8時間毎に3回静脈内投与 ・ レベチラセタム^{#5}1,000mgを12時間毎に静脈内投与(投与期間は治験責任医師又は治療担当医師の判断に従う) ・ フェノバルビタール^{#6}30mgを12時間毎に静脈内投与(投与期間は治験責任医師又は治療担当医師の判断に従う) ・ 発作が持続する場合は、ラコサミドを発作の治療に検討することもできるが、CRSを併発している患者では不整脈及び低血圧の回避のため、使用しないこと ・ 脳波が痙攣性てんかん重積を示す場合： ・ 気道、呼吸、循環を評価し、血糖値を確認 ・ ICUへ移送 ・ ロラゼパム^{#4}2mgを静脈内投与。追加で2mgを総量4mgまで投与し、発作をコントロール ・ レベチラセタム^{#5}500mgを静脈内ボラス投与、及び維持量の投与 ・ 発作が持続する場合は、フェノバルビタール^{#6}負荷用量15mg/kgを静脈内投与 ・ 痙攣性てんかん重積の回復後の維持量： ・ ロラゼパム^{#4}0.5mgを8時間毎に3回静脈内投与 ・ レベチラセタム^{#5}1,000mgを12時間毎に静脈内投与(投与期間は治験責任医師又は治療担当医師の判断に従う) ・ フェノバルビタール^{#6}1~3mg/kgを12時間毎に静脈内投与(投与期間は治験責任医師又は治療担当医師の判断に従う) ・ 発作が持続する場合は、ラコサミドを発作の治療に検討することもできるが、CRSを併発している患者では不整脈及び低血圧の回避のため、使用しないこと ・ 発作が治療に反応しない場合は、持続脳波モニタリングを実施 ・ 限局性/局所性浮腫には高用量メチルプレドニゾロン^{#3}1g/日を静脈内投与 ・ CRSを伴う患者で、Grade 1のICANSに推奨される抗IL-6療法をまだ実施していない場合はそれらを実施 ・ 抗IL-6療法にかかわらず症状が悪化する場合、又はCRSを伴わないICANSの患者には、Grade 2のICANSに推奨される副腎皮質ステロイドを投与。ICANSがGrade 1に改善するまで副腎皮質ステロイド投与は継続し、その後漸減

(つづき)

Grade [†]	対処法
Grade 4 (ICESコア ^{a)} 0: 覚醒不能でICE検査を実施できない) 意識レベルの低下^{b)}: 覚醒不能、もしくは覚醒に強力又は反復的な触覚刺激が必要 昏迷又は昏睡 発作: 生命を脅かす持続性の発作(5分を超える)、もしくは反復的に発生し、合間にベースラインに回復しない臨床的又はてんかん発作運動所見 ^{c)} : 片麻痺又は不全対麻痺などの強度の限局性運動麻痺 頭蓋内圧上昇/脳浮腫: 以下の徴候や症状を伴う: 神経画像上のびまん性脳浮腫、除脳又は除皮質姿勢、第6脳神経(外転神経)麻痺、乳頭浮腫、もしくはクッシング三徴	- Grade 1のICANSに推奨される支持療法及び神経学的検査の実施 - ICUでのモニタリング、気道保護のために機械的換気を検討 - Grade 3のICANSに推奨される抗IL-6療法及び神経画像検査の再度実施 - 高用量副腎皮質ステロイドの静脈内投与を継続し、ICANSがGrade 1に改善するまで継続し、その後漸減 例えば、メチルプレドニゾロン^{#3}1g/日を3日間投与した後、急速漸減として250mgを12時間毎に2日間、125mgを12時間毎に2日間、60mgを12時間毎に2日間逐次投与する - 痙攣性てんかん重積については、Grade 3のICANSに推奨される方法で治療 - 局所性運動麻痺には脊椎MRIを実施 - 頭蓋内圧上昇を管理するために以下の処置を実施: - 患者のベッドの頭側を30度の角度に挙上 - 動脈血二酸化炭素分圧(PaCO₂) 28~30mmHgを達成するための過換気。ただし、24時間以上維持しない - マンニトール(20g/dL溶液)又は高張食塩水(3%又は23.4%)による高浸透圧療法: - マンニトール: 0.5~1g/kgを初回投与後; 維持投与量0.25~1g/kgを6時間毎に投与、併せて代謝プロファイルと血清浸透圧を6時間毎にモニタリング。血清浸透圧が320mOsm/kg以上になるか、浸透圧ギャップが40以上になれば、マンニトールを中止 - 高張食塩水: 最初に3%高張食塩水250mLを投与後、50~75mL/時間で維持、併せて4時間毎に電解質をモニタリングし、血清Na値が155mEq/L以上に達したら、輸液を中止 - 切迫脳ヘルニアを伴う患者: 23.4%高張食塩水30mLの初回投与に続いて、必要があれば15分後に再投与 - 患者がOmmayaリザーバーを使用している場合、開放圧20mmHg未満を指標に脳脊髄液を排出 - 脳浮腫がみられる患者には、脳室腹膜シャント術について神経外科医へのコンサルテーションを検討し、脳波のburst-suppression patternには麻酔薬の静脈内投与を検討 6時間毎の代謝プロファイリング及び連日の頭部CTスキャンに加えて、上記薬剤の用法調整により、マンニトール反跳による脳浮腫の増悪、腎不全、電解質異常、血液量減少、低血圧を予防

ICE (Immune effector cell-associated encephalopathy): 免疫エフェクター細胞関連脳症

注: ICANS Gradeは、他のいかなる原因にもよらない最も重症度の高い事象(ICESコア、意識レベル、発作、運動所見、頭蓋内圧上昇/脳浮腫)によって判定する。例えば、ICESコア3で全身性発作のみられる患者はGrade 3に分類される。

† ICANSのGradeはASTCT規準^{b)}によって判定

a) 患者が覚醒可能でICESコアの評価が可能な場合、以下の点を評価すること。

- 見当識(現在の年、月、都市名、病院名が分かる=4ポイント)
- 呼称(3つの物の名前が言える=3ポイント)
- 指示の遂行(簡単な指示に従える=1ポイント)
- 書字(標準的な文章が書ける=1ポイント)
- 注意(100から10ずつ引いた数を言える=1ポイント)
- 患者が覚醒不能でICESコアの評価が出来ない場合(Grade 4の ICANS)は0ポイント

ICESコア0の患者で全失語を伴うが覚醒している場合は、Grade 3のICANSに分類されるが、ICESコア0で覚醒不能の場合はGrade 4のICANSに分類される。

b) 意識レベルの低下は、他の原因(鎮静薬の投与など)に関連がないものとする。

c) 免疫エフェクター細胞療法による振戦及びミオクローヌスはNCI-CTCAE Version 5.0に基づいて重症度を判定するが、ICANSのGrade分類には影響しない。

d) 頭蓋内出血(浮腫の随伴を問わない)は神経学的事象の症状とみなされず、ICANSの重症度分類には含まれない。NCI-CTCAE Version 5.0に基づいて重症度を判定する。

#1 トシリズマブの承認された用法及び用量は〈悪性腫瘍治療に伴うサイトカイン放出症候群〉の場合、体重30kg以上は1回8mg/kg、体重30kg未満は1回12mg/kgを点滴静注である。

#2 デキサメタゾンの承認された用法及び用量は静脈内注射の場合、1回1.65~6.6mg、3~6時間毎である。

#3 メチルプレドニゾロンの承認された用法及び用量は〈再発又は難治性の悪性リンパ腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法〉の場合、1日1回250~500mgである。

#4 ロラゼパムの承認された用法及び用量は、4mgを静脈内投与し、投与速度は2mg/分を目安として緩徐に投与すること、なお、必要に応じて4mgを追加投与するが、初回投与と追加投与の総量として8mgを超えないこと、である。

#5 レベチラセタムの承認された用法及び用量は〈てんかん重積状態〉の場合、1回1,000~3,000mgを静脈内投与(投与速度は2~5mg/kg/分で静脈内投与)するが、1日最大投与量は3,000mgである。

#6 フェノバルビタールの承認された用法及び用量は〈てんかん重積状態〉の場合、15~20mg/kgを1日1回静脈内投与である。

投与に際して

注意を要する副作用とその対策

臨床試験の概要

Q & A

参考文献

2. 注意を要する副作用とその対策

臨床試験における神経学的事象※ (ICANS含む) の発現状況

※本適正使用ガイドでは神経学的事象の中でも、臨床試験において「特に注目すべき有害事象」に規定されていたICANS及び末梢性ニューロパチーのデータを紹介します。

①ICANS

<国際共同第Ⅱ相試験(C1071003試験：MagnetisMM-3試験)>⁶⁾

注意：試験概要については3-1項をご参照ください

- 2段階ステップアップ投与を受けた患者183例中6例(3.3%)にICANS(有害事象)が発現しました。
- ICANS(有害事象)発現までの期間の中央値は3日(範囲：1-4日)でした。回復が認められたイベントのみを集計した、回復までの期間の中央値は2日(範囲：1-18日)でした。

(データカットオフ日：2024年3月26日)

ICANS(有害事象)の発現状況

		例数(%)
		2段階ステップアップ投与を受けた患者(N=183)
ICANS発現例		6(3.3)
重篤なICANS		2(1.1)
Grade別	Grade 1	1(0.5)
	Grade 2	3(1.6)
	Grade 3	2(1.1)
	Grade 4	0
	Grade 5	0
回復例*		6(3.3)
投与中止例		2(1.1)

* ICANSの発現が認められた全症例

(データカットオフ日：2024年3月26日)

2段階ステップアップ投与を受けた患者183例におけるICANS(有害事象)の発現時期

発現時期と重症度	例数(%)			
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	合計
1回目の投与後発現	1(0.5)	3(1.6)	1(0.5)	5(2.7)
2回目の投与後発現	0	0	1(0.5)	1(0.5)
3回目の投与後発現	0	1(0.5)	0	1(0.5)
4回目以降の投与後発現	0	1(0.5)	0	1(0.5)

(データカットオフ日：2024年3月26日)

ICANSの治療に用いた薬剤

	例数(%)
	ICANS発現例(N=6)
支持療法を受けた患者	5(83.3)
免疫抑制剤	
トシリズマブ	2(33.3)
anakinra(国内未承認)	1(16.7)
全身用副腎皮質ステロイド	
デキサメタゾン	3(50.0)
メチルプレドニゾン	2(33.3)
抗てんかん薬	
レベチラセタム	2(33.3)
代用血液と灌流液	
グルコン酸ナトリウム、塩化マグネシウム六水和物、塩化カリウム、酢酸ナトリウム三水和物、塩化ナトリウム	1(16.7)

(データカットオフ日：2024年3月26日)

②末梢性ニューロパチー

<国際共同第Ⅱ相試験(C1071003試験：MagnetisMM-3試験)>⁶⁾

注意：試験概要については3-1項をご参照ください

- 2段階ステップアップ投与を受けた患者183例中42例(23.0%)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ました。
- 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期間の中央値は77.5日(範囲：1-714日)、持続期間中央値は72日(範囲：1-867日)でした。回復が認められたイベントのみを集計した、回復までの期間の中央値は29日(範囲：1-269日)でした。

(データカットオフ日：2024年3月26日)

末梢性ニューロパチーの発現状況

		例数(%)
		2段階ステップアップ投与を受けた患者 (N=183)
末梢性ニューロパチーの可能性のある有害事象発現例		42(23.0)
重篤な末梢性ニューロパチーの可能性のある有害事象		2(1.1)
Grade別	Grade 1	20(10.9)
	Grade 2	19(10.4)
	Grade 3	3(1.6)
	Grade 4	0
	Grade 5	0
回復例*		16(8.7)
投与中止例		7(3.8)

* 末梢性ニューロパチーの可能性のある有害事象発現が認められた全症例

(データカットオフ日：2024年3月26日)

末梢性ニューロパチーの可能性のある有害事象一覧

	例数(%)
	2段階ステップアップ投与を受けた患者 (N=183)
末梢性感覚ニューロパチー	16(8.7)
知覚障害	8(4.4)
筋力低下	6(3.3)
アレフレクシア	3(1.6)
歩行障害	3(1.6)
末梢性運動ニューロパチー	3(1.6)
末梢性感覚運動ニューロパチー	3(1.6)
感覚障害	2(1.1)
運動機能障害	2(1.1)
神経痛	2(1.1)
灼熱感	1(0.5)
電気ショック様感覚	1(0.5)
ギラン・バレー症候群	1(0.5)
知覚低下	1(0.5)
筋萎縮	1(0.5)
脊髄症	1(0.5)
末梢神経障害	1(0.5)
発作性激痛障害	1(0.5)
腓骨神経麻痺	1(0.5)
多発性神経炎	1(0.5)
感覚喪失	1(0.5)

(データカットオフ日：2024年3月26日)

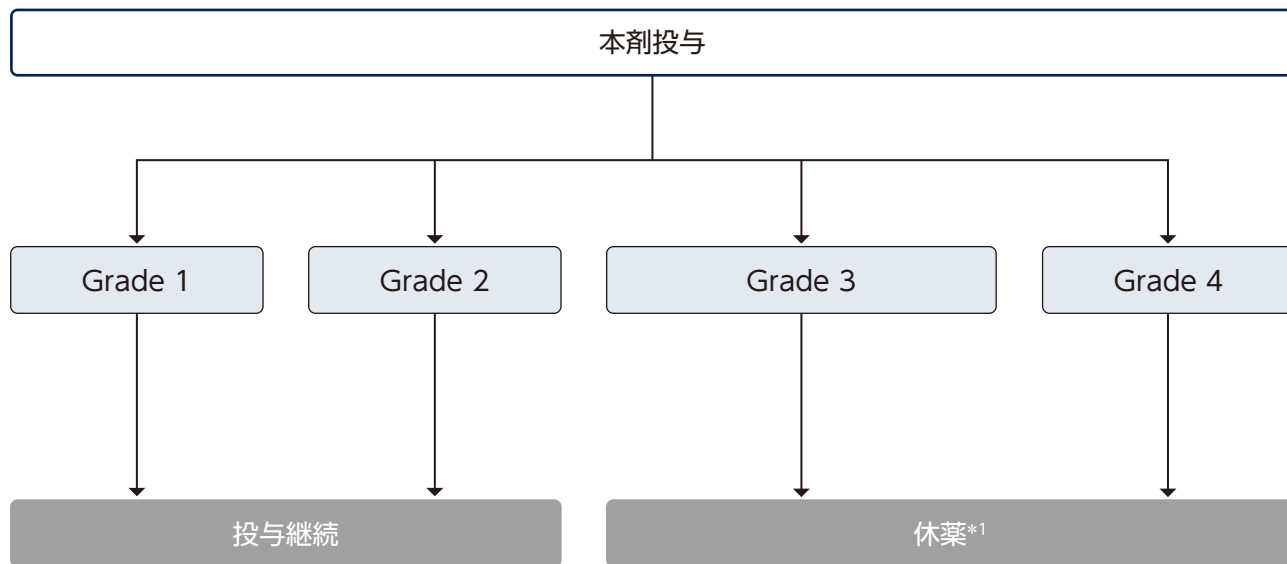
2-3 感染症

- 再発又は難治性の多発性骨髄腫患者は免疫抑制又は低下状態にあることから、感染症が比較的良好に見られます。本剤は形質細胞の枯渇を引き起こし、また、低γグロブリン血症及び好中球減少症の悪化に関与する可能性があり、本剤の投与は感染症のリスクを増加させます。
- 重篤又は生命を脅かす/致死的な感染症があらわれることがあります。活動性の感染症が認められる場合は本剤の投与開始を避けてください。本剤の投与開始前及び投与中は感染症の徴候及び症状について観察を行い、必要に応じて適切な処置を行ってください。加えて、医療施設の方針に従い、抗菌薬や抗ウイルス薬の予防的投与を行ってください。
- 上気道感染、肺炎、敗血症、尿路感染等の感染症があらわれることがあります。異常が認められた場合には下記の「感染症発現時の対処方法」を参考に適切な処置を行ってください。必要に応じて免疫グロブリン療法の実施を検討してください。
- 本剤のC1071003試験において、2段階ステップアップ投与を受けた患者183例中、感染症による死亡は14例でした。その内訳は敗血症性ショックが5例、COVID-19肺炎が4例、アデノウイルス感染症、アデノウイルス性肝炎、アデノウイルス性肺炎、COVID-19、敗血症、シュードモナス性肺炎が各1例でした。

対処方法

副作用発現時には本剤を休薬又は中止し、必要な処置を行ってください。

感染症発現時の対処方法 (Grade別：NCI-CTCAE Version 5.0に準じる)



休薬後の再開については「1-5 投与にあたって」(p.9)を参照

*1 Grade 1以下又はベースラインに回復するまで休薬する。回復しない場合は本剤の投与を中止する。

エルレフィオ®皮下注 電子添文「7. 用法及び用量に関連する注意」第3版(2025年6月改訂)

【参考】

Blood Cancer Journalに掲載されたReview Article(【利益相反】本論文はファイザー社の支援と資金提供を受けたエキスパートパネルに基づいている)において、エキスパートパネルからのコンセンサスリコメンデーションとして、以下の記載があります(原文の日本語訳)⁹⁾。臨床試験で推奨された感染症予防及びモニタリングについては「感染症の予防とモニタリングに関する推奨事項」(p.29)をご参照ください。

- すべての患者にニューモシスチス・イロベチ肺炎に対する予防的投与を推奨する。予防的投与にはトリメトプリム-スルファメトキサゾール又はアトバコンが推奨され、スルファメトキサゾールにアレルギーのある患者にはアトバコンが選択肢となる。ニューモシスチス・イロベチ肺炎に対する予防的投与中は二重特異性抗体の投与を継続することを推奨する。
- 二重特異性抗体治療開始にあたって、CMV感染が疑われなくとも、ベースライン時のCMV感染歴及びIgG値とIgM値をサンプリングすることを推奨する。CMV感染リスクが疑われる場合は、ベースライン時のCMV DNAコピー数の定量化とモニタリングを推奨する。CMV再活性化は、標準的なガイドラインに従って、経口バルガンシクロビル又は静注ガンシクロビル及びホスカルネットによる治療を行うことを推奨する。バルガンシクロビルは骨髓機能が温存されている患者の治療に使用可能である。

9) Raje N, et al.: Monitoring, prophylaxis, and treatment of infections in patients with MM receiving bispecific antibody therapy: consensus recommendations from an expert panel. Blood Cancer J 13(1): 116, 2023
Noopur Raje, et al. Blood Cancer J. (2023) 13(116). (<https://doi.org/10.1038/s41408-023-00879-7>) ©2023 The Author(s); Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

2. 注意を要する副作用とその対策

臨床試験における感染症の発現状況

＜国際共同第Ⅱ相試験(C1071003試験：MagnetisMM-3試験)＞⁶⁾

注意：試験概要については3-1項をご参照ください

- 2段階ステップアップ投与を受けた患者183例中131例(71.6%)に感染症(有害事象)が発現しました。
- 感染症(有害事象)の初回発現までの期間の中央値は36日(範囲：1-813日)、持続期間中央値は15日(範囲：1-799日)でした。回復が認められたイベントのみを集計した、回復までの期間の中央値は14日(範囲：1-373日)でした。
- 日和見感染(有害事象)が27例(14.8%)で報告され、サイトメガロウイルス感染再燃10例(5.5%)、ニューモシスチス・イロベチ肺炎7例(3.8%)、アデノウイルス感染、アデノウイルス性肺炎、サイトメガロウイルス性肺炎各2例(1.1%)、B型肝炎再活性化1例(0.5%)が含まれています。

(データカットオフ日：2024年3月26日)

感染症(有害事象)の発現状況

		例数(%)
		2段階ステップアップ投与を受けた患者 (N=183)
感染症発現例		131(71.6)
重篤な感染症		88(48.1)
Grade別	Grade 1	5(2.7)
	Grade 2	41(22.4)
	Grade 3	60(32.8)
	Grade 4	11(6.0)
	Grade 5	14(7.7)
投与中止例		16(8.7)

(データカットオフ日：2024年3月26日)

全体の5%以上に発現した感染症(有害事象)

	例数(%)
	2段階ステップアップ投与を受けた患者 (N=183)
肺炎	30(16.4)
上気道感染	28(15.3)
副鼻腔炎	26(14.2)
COVID-19肺炎	25(13.7)
尿路感染	22(12.0)
COVID-19	16(8.7)
気管支炎	13(7.1)
サイトメガロウイルス感染再燃	10(5.5)
ライノウイルス感染	10(5.5)
敗血症	10(5.5)

(データカットオフ日：2024年3月26日)

臨床試験における感染症のマネジメント

<国際共同第Ⅱ相試験(C1071003試験：MagnetisMM-3試験)>⁶⁾

以下に沿って感染症予防を行うことを強く推奨しました。なお、各治験実施医療機関での標準的な感染症予防方針に従って実施することを許容しました。

感染症の予防とモニタリングに関する推奨事項

有害事象に対する対処法(治療の開始、終了時期及び各検査など)としては、電子添文を参考に適切な処置を行うとともに、医療施設の方針、ガイドライン等に従った処置も検討してください。

予防法	治療法	開始	終了
抗菌薬	フルオロキノロン系抗菌薬(レボフロキサシン500mgを1日1回経口投与又は静脈内投与、又は同等の治療薬) キノロン系抗菌薬にアレルギーを持つ患者には代替薬としてセフトロキシム プロキセチル ^{#1} 200mgを1日2回経口投与が推奨される	絶対好中球数1,000/ μ L未満	絶対好中球数1,000/ μ L未満の場合は14日間投与する 予防的投与期間は、臨床的に必要な場合、治験責任医師の判断で延長することができる
抗真菌薬	フルコナゾール ^{#2} 400mgを1日1回投与(又は同等の治療薬) ボソコナゾール又は同等の治療への変更を検討	絶対好中球数500/ μ L未満が7日間を超える場合 絶対好中球数500/ μ L未満が3週間を超える場合	好中球減少症が消失する(絶対好中球数が500/ μ L以上)まで 好中球減少症が消失する(絶対好中球数が500/ μ L以上)まで 予防的投与期間は、臨床的に必要な場合、治験責任医師の判断で延長することができる
抗ウイルス薬	アシクロビル又は代替薬	带状疱疹再燃を防ぐため、抗ウイルス薬の予防的投与を開始する	治験薬投与終了後3ヵ月間継続する
サイトメガロウイルス(CMV)	治験期間中のPCRでのCMV検査はリスク因子に応じて1ヵ月から3ヵ月に1回のスケジュールで実施する ^{#3} バルガンシクロビル900mgを1日2回経口投与 代替薬(ガンシクロビル静脈内投与、ホスカルネット ^{#4} 静脈内投与)又は承認された他の薬剤	CMVコピー数1,000/mL以上の患者には、抗ウイルス治療の開始が推奨される(CMVコピー数の増加を含めて他のリスク因子を考慮すること) 症候を伴う患者に対してはウイルス量に関わらず治療を行う必要がある	少なくとも14日間間隔を空けて2回連続した測定でウイルス量1,000/mL未満となり、症状が消失するまで(症状がある場合)、治療を継続する
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	CD4陽性細胞数が200/ μ L未満又は不明の患者全員に対して、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎の予防的投与を実施 トリメトプリム-スルファメトキサゾールDS製剤 1日1錠経口投与、週3回 代替薬：ペンタミジン(又は代替薬)、又はジアフエニルスルホン ^{#5} 100mgを1日経口投与、又は50mgを1日2回経口投与、又はアトバコン1,500mgを1日経口投与	C D 4 陽 性 細 胞 数 が 200/ μ L未満又は不明の患者	推奨投与期間：少なくとも14日間間隔を空けて2回連続した測定でCD4陽性細胞数が200/ μ L以上になるまで 予防的投与期間は、臨床的に必要な場合、治験責任医師の判断で延長することができる

#1 セフトロキシム プロキセチルの成人の承認用量は、1日2回100mg(力価)であり、年齢及び症状に応じて適宜増減する。重症又は効果不十分と思われる症例には、1日2回200mg(力価)である。

#2 フルコナゾールの成人の承認用量は〈カンジダ症〉の場合、1日1回50～100mg、〈クリプトコッカス症〉の場合、1日1回50～200mg、なお、重症又は難治性真菌感染症の場合には、1日量として400mgまで増量でき、〈造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防〉の場合、1日1回400mg、〈カンジダ属に起因する肺炎及び外陰腔炎〉の場合、150mgを1回である。

#3 「診療報酬の算定方法の一部改正に伴う実施上の留意事項について(通知)：令和6年3月5日保医発0305第4号」の「別添1医科診療報酬点数表に関する事項」において、「サイトメガロウイルス核酸定量は、サイトメガロウイルス感染症の診断又は治療効果判定を目的として、臓器移植後若しくは造血幹細胞移植後の患者、HIV感染者又は高度細胞性免疫不全の患者に対し、血液を検体としてリアルタイムPCR法によりサイトメガロウイルスDNAを測定した場合に算定する。ただし、高度細胞性免疫不全の患者については、本検査が必要であった理由について、診療報酬明細書の摘要欄に記載すること。」と記載されている¹⁰⁾。

#4 ホスカルネットの効能又は効果は〈後天性免疫不全症候群(エイズ)患者におけるサイトメガロウイルス網膜炎〉〈造血幹細胞移植患者におけるサイトメガロウイルス血症及びサイトメガロウイルス感染症〉〈造血幹細胞移植後のヒトヘルペスウイルス6脳炎〉である。

#5 ジアフエニルスルホンの成人の承認用量は、〈持久性隆起性紅斑、ジュリーング疱疹状皮膚炎、天疱瘡、類天疱瘡、色素性痒疹〉の場合、1日2～3回50～100mg、〈ハンセン病〉の場合、1日75mg～100mg(原則として他剤と併用して使用し、年齢及び症状に応じて適宜増減する)である。

2. 注意を要する副作用とその対策

【参考】

臨床試験におけるワクチン接種の規定

ワクチン	規定
弱毒化生ワクチン	本剤投与開始前4週以内に接種した患者を除外
不活化ワクチン	規定なし
COVID-19ワクチン	COVID-19ワクチンの投与タイミングは、治験責任医師の判断に従うが、可能な場合、初回及び2回目の前後48時間以内を避けることが望ましい

【参考】

国際共同第II相試験(C1071003試験：MagnetisMM-3試験)では、以下の対応が規定されていました。

除外基準

- 活動性B型肝炎ウイルス、C型肝炎ウイルス、SARS-CoV2、ヒト免疫不全ウイルス、また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。

治験薬投与期間中のB型肝炎ウイルス(HBV)モニタリング

- 日本人患者では、以下のHBVに対するモニタリングを行いました。
スクリーニング検査時にB型肝炎表面抗体(HBsAb)陽性およびB型肝炎コア抗体(HBcAb)陽性でHBV DNA定量検査で陰性の場合、ウイルス再活性化をモニタリングするために12週毎にHBV DNA定量検査を実施する。HBVワクチン接種によりHBsAb陽性の患者についてはHBV DNAの確認は対象外とする。
治験期間中にHBV DNA定量検査で陽性となった患者は「免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策ガイドライン」(日本肝臓学会肝炎診療ガイドライン作成委員会編)に従い本剤の投与を中断し、速やかに核酸アナログの投与等の開始を検討するとともに肝臓専門医へ相談する。

2-4 血球減少

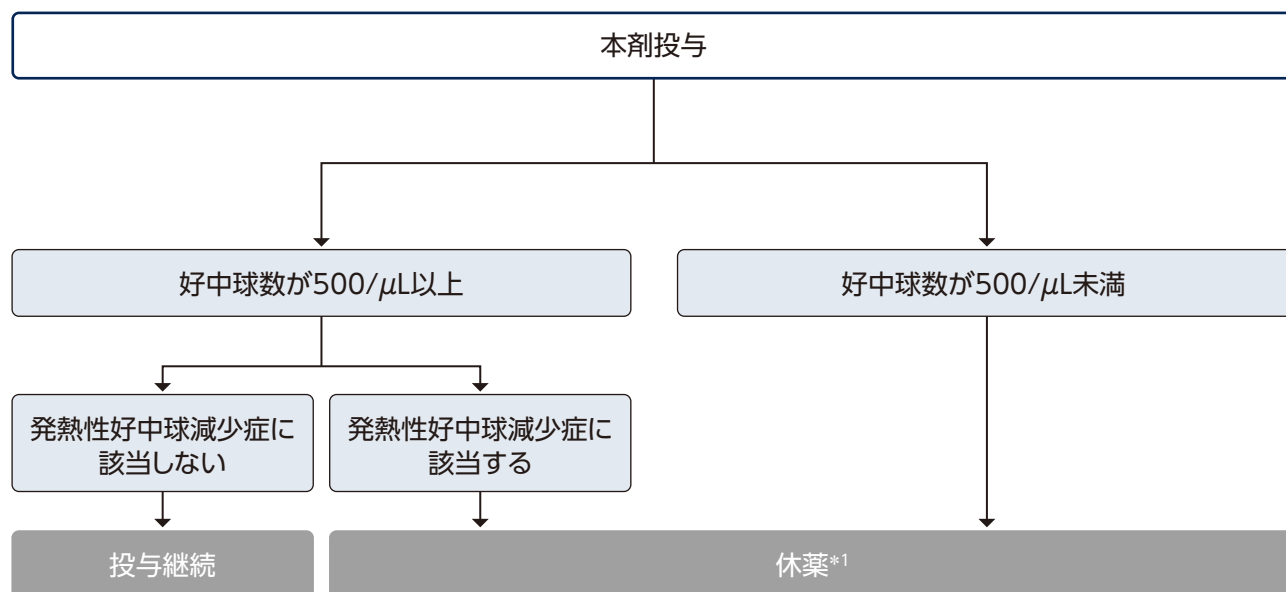
- 好中球減少症又は発熱性好中球減少症、ヘモグロビン減少(貧血)、血小板減少症等血球減少があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与中は定期的に血液検査(血球数算定、白血球分画、ヘモグロビン分画、血小板分画等)を実施してください。
- 異常が認められた場合には、医療施設の方針に従い、支持療法を実施し、感染症、貧血、血小板減少症等の徴候を観察してください。下記の「好中球減少症発現時の対処方法」「ヘモグロビン減少時の対処方法」「血小板減少症発現時の対処方法」を参考に適切な処置を行ってください。

対処方法

副作用発現時には本剤を休薬又は中止し、必要な処置を行ってください。

①好中球減少症

好中球減少症発現時の対処方法



休薬後の再開については「1-5 投与にあたって」(p.9)を参照

*1 発熱性好中球減少症の場合は好中球数が1,000/ μ L以上に回復し、発熱が治まるまで、それ以外の場合は好中球数が500/ μ L以上に回復するまで本剤を休薬する。

エルレフィオ®皮下注 電子添文「7. 用法及び用量に関連する注意」第3版(2025年6月改訂)

2. 注意を要する副作用とその対策

②ヘモグロビン減少(貧血)

ヘモグロビン減少時の対処方法



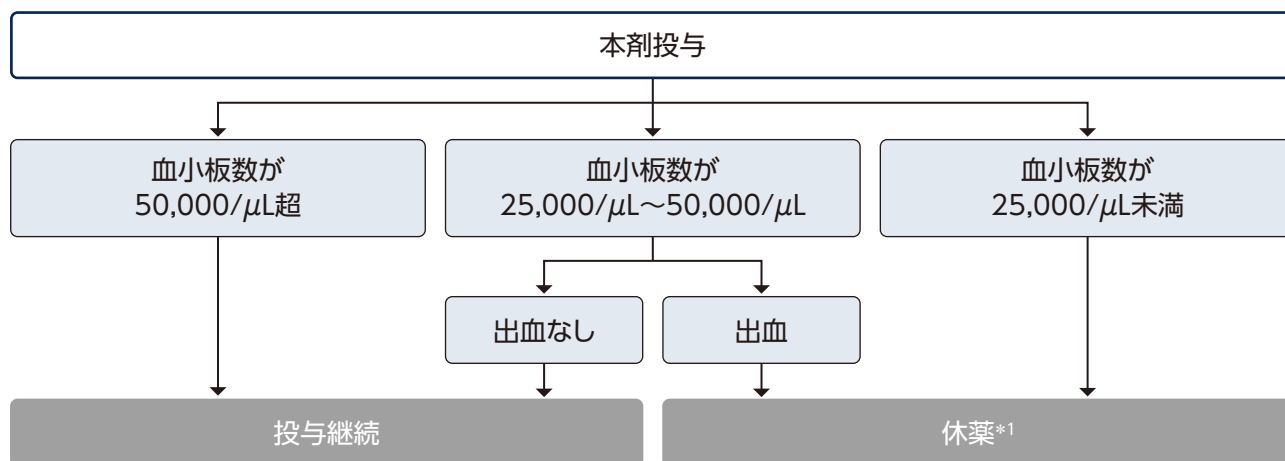
休薬後の再開については「1-5 投与にあたって」(p.9)を参照

*1 ヘモグロビンが8g/dL以上に回復するまで本剤を休薬する。

エルレフィオ®皮下注 電子添文「7. 用法及び用量に関連する注意」第3版(2025年6月改訂)

③血小板減少症

血小板減少症発現時の対処方法



休薬後の再開については「1-5 投与にあたって」(p.9)を参照

*1 血小板数が25,000/μL以上に回復し出血が治まるまで本剤を休薬する。

エルレフィオ®皮下注 電子添文「7. 用法及び用量に関連する注意」第3版(2025年6月改訂)

臨床試験における血球減少の発現状況

<国際共同第Ⅱ相試験(C1071003試験：MagnetisMM-3試験)>⁶⁾

注意：試験概要については3-1項をご参照ください

- 2段階ステップアップ投与を受けた患者183例中150例(82.0%)に血球減少(有害事象)が認められ、主な事象は貧血が99例(54.1%)、好中球減少症が84例(45.9%)、血小板減少症が66例(36.1%)でした。
- 血球減少(有害事象)の初回発現までの期間の中央値は4日(範囲：1-437日)、持続期間中央値は8日(範囲：1-640日)でした。回復が認められたイベントのみを集計した、回復までの期間の中央値は8日(範囲：1-640日)でした。
- そのうち、好中球減少症の初回発現までの期間の中央値は52.5日(範囲：1-724日)、持続期間中央値は8日(範囲：1-102日)でした。回復が認められたイベントのみを集計した、回復までの期間の中央値は8日(範囲：1-102日)でした。
- 認められた血球減少の多くがGrade 3又はGrade 4であり、Grade 3の血球減少が31.1%、Grade 4の血球減少が47.0%認められました。Grade 5の血球減少は認められませんでした。
- C1071003試験に参加した187例(初回44mg、8日目から76mgを週1回投与された4例+2段階ステップアップ投与を受けた患者183例)のうち、78例(41.7%)が免疫賦活剤の投与を受けました。

(データカットオフ日：2024年3月26日)

血球減少(有害事象)の発現状況

	例数(%)						
	2段階ステップアップ投与を受けた患者 (N=183)						
	Grade別					合計	投与中止例
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5		
血球減少	1(0.5)	6(3.3)	57(31.1)	86(47.0)	0	150(82.0)	6(3.3)
貧血	5(2.7)	16(8.7)	78(42.6)	0	0	99(54.1)	1(0.5)
好中球減少症	1(0.5)	2(1.1)	37(20.2)	44(24.0)	0	84(45.9)	3(1.6)
血小板減少症	9(4.9)	9(4.9)	19(10.4)	29(15.8)	0	66(36.1)	1(0.5)
リンパ球減少症	1(0.5)	3(1.6)	20(10.9)	31(16.9)	0	55(30.1)	0
白血球減少症	5(2.7)	5(2.7)	17(9.3)	7(3.8)	0	34(18.6)	1(0.5)

(データカットオフ日：2024年3月26日)

【参考】

C1071003試験における好中球減少症の予防と治療法に関する推奨事項

有害事象に対する対処法(治療の開始、終了時期及び各検査など)としては、電子添文を参考に適切な処置を行うとともに、医療施設の方針、ガイドライン等に従った処置も検討してください。

予防法	治療法	開始	終了
好中球減少症/ G-CSF 予防的投与	重度の好中球減少症又は好中球数減少による重篤な合併症を有する患者に対するG-CSFの予防的使用又は治療的使用について、特にベースライン時に広範囲な骨髄病変のある患者、及び/又は好中球数の少ない患者に対する好中球減少症のリスクを抑えるために、治験責任医師は米国臨床腫瘍学会(ASCO)ガイドライン(Smith et al, 2015)に従って検討する	絶対好中球数 1,000/ μ L未満 の場合	好中球減少症が 消失するまで

2-5 低γグロブリン血症

- 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観察してください。

対処方法

免疫グロブリンG値が400mg/dL未満になった場合には、免疫グロブリン療法の実施を検討してください。感染予防対策や抗菌薬の予防的投与をする等、医療施設の方針に従い適切な処置を行ってください。

また、副作用発現時には本剤を休薬又は中止し、必要な処置を行ってください。

休薬後の再開については「1-5 投与にあたって」(p.9)をご参照ください。

臨床試験における低γグロブリン血症の発現状況

<国際共同第Ⅱ相試験(C1071003試験：MagnetisMM-3試験)>⁶⁾

注意：試験概要については3-1項をご参照ください

- 2段階ステップアップ投与を受けた患者183例中30例(16.4%)に低γグロブリン血症^{*}(有害事象)が発現しました。
- 低γグロブリン血症(有害事象)の初回発現までの期間の中央値は141.5日(範囲：36-891日)でした。
- C1071003試験に参加した患者の多くで、投与開始前に免疫グロブリンGの低値が認められました。
 - ・ ベースラインでIgG値を測定できた患者の92.3%は本剤投与期間中のいずれかのタイミングでIgG値が400mg/dL未満でした。また、全体の患者の82.1%ではベースライン時にすでにIgG値が400mg/dL未満でした。
 - ・ ベースラインでIgG値を測定できた患者の84.6%は本剤投与期間中のいずれかのタイミングでIgG値が200mg/dL未満でした。また、全体の患者の33.3%ではベースライン時にすでにIgG値が200mg/dL未満でした。
 - ・ ベースライン時のIgG値が基準値下限以上だった患者で、本剤投与後の最悪値が400mg/dL未満又は200mg/dL未満に変化した症例は認められませんでした。ベースライン時にIgG値が基準値下限以上であった患者は5.1%でした。
 - ・ C1071003試験に参加した187例(初回44mg、8日目から76mgを週1回投与された4例+2段階ステップアップ投与を受けた患者183例)のうち、83例(44.4%)が免疫グロブリン静注療法を受けました。

(データカットオフ日：2024年3月26日)

^{*} MedDRA PTの「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」及び「免疫グロブリン減少」が含まれる。

【参考】

C1071003試験における低γグロブリン血症のモニタリングと治療法に関する推奨事項

有害事象に対する対処法(治療の開始、終了時期及び各検査など)としては、電子添文を参考に適切な処置を行うとともに、医療施設の方針、ガイドライン等に従った処置も検討してください。

予防法	治療法	開始	終了
低γグロブリン血症／ 免疫グロブリン大量静注療法(IVIG)	低γグロブリン血症の発現に対して、免疫グロブリン値をモニタリング	IgG値400mg/dL以下の場合、 免疫グロブリンを投与	低γグロブリン血症が 消失するまで

2-6 進行性多巣性白質脳症 (PML)

- 本剤の投与後に進行性多巣性白質脳症 (PML) が認められた例があり、死亡に至った症例も報告されています。
- 意識障害、認知機能障害、麻痺症状 (片麻痺、四肢麻痺)、構音障害、失語等の症状があらわれた場合には、MRIによる画像診断及び脳脊髄液検査を行ってください¹¹⁾。

対処方法

副作用が疑われる場合は本剤の投与を中止し、適切な処置を行ってください。

臨床試験におけるPMLの発現状況

C1071003試験では、187例*中2例** (1.1%) に重篤な有害事象として1例の死亡を含むPMLが報告されました。エルラナタマブの単剤投与の検討を含む臨床試験では、この他に329例中4例 (1.2%) にPMLが報告されています。また、2025年1月3日時点で、コンパッショネートユースプログラム及び製造販売後での投与でそれぞれ1件 (計2件) が報告されており、いずれもPMLでの死亡例が確認されています。

* 44mgのプライミング投与を受けた4例及び2段階プライミング投与レジメンにてエルラナタマブの投与を受けた183例。

** 1件はエルラナタマブの投与を中止し、次治療を開始した後の報告。

(C1071003試験データスナップショット日：2024年10月2日)

2-7 間質性肺疾患 (ILD)

- 重篤な間質性肺疾患 (ILD) が認められることがあります。
- ILDで初期に認められる乾性咳嗽、労作時呼吸困難などの症状については患者に十分注意するよう説明し、これらの症状がみられた場合に、本症を疑い、血液検査、胸部X線写真、動脈血酸素飽和度などの検査を直ちにを行い、必要であれば胸部CTと気管支鏡など、その他の検査を施行してください¹²⁾。
- ILDは、致死的になる場合もあり、早期発見、早期対応が極めて重要となります¹²⁾。

対処方法

副作用発現時には本剤を休薬又は中止し、必要な処置を行ってください。

休薬後の再開については「1-5 投与にあたって」(p.9)をご参照ください。

臨床試験におけるILDの発現状況

<国際共同第Ⅱ相試験 (C1071003試験：MagnetisMM-3試験)>⁶⁾

注意：試験概要については3-1項をご参照ください

- 2段階ステップアップ投与を受けた患者183例中3例 (1.6%) にILD (有害事象) が認められ、うち1例はGrade 3でした。重篤なILDは1例 (0.5%：肺臓炎) に認められ、本剤との因果関係が否定されませんでした。
- 本剤の休薬に至ったILD (有害事象) は1例に認められました。死亡に至ったILD、投与中止に至ったILD及び本剤の減量に至ったILDは認められませんでした。

(データカットオフ日：2024年3月26日)

3. 臨床試験の概要

一部承認内容と異なる用法及び用量を含んだ解析成績が含まれていますが、本試験は承認時評価資料のために記載します。

3-1 国際共同第Ⅱ相試験(C1071003試験：MagnetisMM-3試験)⁶⁾

試験デザイン	非無作為化、非盲検、多施設国際共同、第Ⅱ相試験
対象	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)再発又は難治性の多発性骨髄腫患者 ^{注1)} 187例(日本人患者12例を含む)
方法	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)に治療抵抗性の患者をコホートA(日本人患者12例を含む123例)、これに加えてBCMAを標的とした治療歴(抗体薬物複合体又はキメラ抗原受容体(CAR)-T細胞療法)のある患者をコホートB(64例)にそれぞれ組み入れた。 用法及び用量は、1サイクルを28日間とし、第1サイクルの1日目及び4日目にそれぞれ本剤12及び32mgを皮下投与 ^{注2)} 、第1サイクルの8日目以降は76mgを1週間に1回皮下投与し、疾患進行又は投与中止基準に該当するまで投与を継続した。また、76mgの週1回投与を少なくとも6サイクル実施し、部分奏効以上の奏効が2ヵ月以上持続している場合、投与間隔を2週間に1回に変更した。試験実施計画書改訂第10版(作成日：2023年3月22日)から、2週間に1回投与を少なくとも6サイクル実施した場合、投与間隔を4週間に1回に変更することとした。
評価項目	[有効性] 主要評価項目 ＜コホートA＞＜コホートB＞ 独立中央判定(BICR)評価による国際骨髄腫ワーキンググループ(IMWG)規準に従った奏効率(ORR：sCR+CR+VGPR+PR) 重要な副次評価項目 コホートA[BCMA標的治療歴なし]におけるベースライン時の髄外病変(EMD)の有無別のBICR評価によるIMWG規準に従ったORR(サブグループ解析) 副次評価項目 ＜コホートA＞＜コホートB＞ IMWG規準に従ったMRD陰性率、BICR評価によるIMWG規準に従った無増悪生存期間(PFS)/奏効までの期間(TTR)/奏効期間(DOR)、全生存期間(OS) など [安全性] 有害事象をNCI-CTCAE Version 5.0を用いて評価した。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)の重症度はASTCT規準 ⁵⁾ を用いて評価した。特に注目すべき有害事象として、CRS、ICANS、末梢性ニューロパチーを評価した。また、その他の注目すべき有害事象として、感染症等を評価した。
臨床成績	主要評価項目とされた独立中央判定 ^{注3)} による奏効率(部分奏効以上の最良総合効果を示した患者の割合)は、コホートAで61.0%(95%信頼区間：51.8, 69.6)(75/123例)、コホートBで29.7%(95%信頼区間：18.9, 42.4)(19/64例)であった(データカットオフ日：2022年6月17日)。 本剤が投与された183例 ^{注4)} (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、CRS106例(57.9%)、好中球減少症67例(36.6%)、貧血49例(26.8%)、リンパ球減少症44例(24.0%)、注射部位反応40例(21.9%)、血小板減少症36例(19.7%)、疲労32例(17.5%)、食欲減退28例(15.3%)等であった(データカットオフ日：2024年3月26日)。 注1)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のそれぞれ少なくとも1剤に対して難治性を示し、かつ直近の治療に対して再発又は難治性の患者が対象とされた 注2)最初に組み入れられたコホートAの4例は、1日目に本剤44mgが投与され、第1サイクルの8日目以降から76mgが週に1回投与された 注3)国際骨髄腫ワーキンググループ(IMWG)の効果判定規準に従った判定 注4)本剤44mgの投与後に76mgの週1回投与を受けたコホートAの4例を除く

3-2 安全性情報(主な有害事象一覧)

C1071003試験の長期投与時の安全性データ(データカットオフ日：2024年3月26日)を以下に示します。

- 2段階ステップアップ投与を受けた患者183例中183例(100.0%)に有害事象が認められ、主な有害事象は、サイトカイン放出症候群(CRS)106例(57.9%)、貧血99例(54.1%)、好中球減少症84例(45.9%)、下痢76例(41.5%)、血小板減少症66例(36.1%)、リンパ球減少症55例(30.1%)、疲労53例(29.0%)、発熱52例(28.4%)、食欲減退50例(27.3%)、咳嗽45例(24.6%)、低カリウム血症43例(23.5%)、注射部位反応、悪心、SARS-CoV-2検査陽性各40例(21.9%)等でした。
- 重篤な有害事象は138例認められ、主な重篤な有害事象(発現率5%以上)は、COVID-19肺炎24例、CRS23例、肺炎17例、疾患進行10例でした。
- 死亡に至った有害事象は42例認められ、主な死亡に至った有害事象(発現率5%以上)は疾患進行10例でした。
- 投与中止に至った有害事象は48例に認められ、主な治験薬の投与中止に至った有害事象(発現率1%以上)は敗血症性ショック、末梢性感覚ニューロパチー各4例、COVID-19、好中球減少症各3例、疾患進行、末梢性運動ニューロパチー、急性呼吸窮迫症候群、敗血症、ICANS各2例でした。

(データカットオフ日：2024年3月26日)

CRS

106例(57.9%)に発現し、Grade 3以上は1例(0.5%)でした。重篤例は23例(12.6%)で、死亡例は認められませんでした。また、CRSにより投与中止となった例は1例(0.5%)でした。

神経学的事象(ICANS含む)

- ICANS:6例(3.3%)に発現し、Grade 3以上は2例(1.1%)でした。重篤例は2例(1.1%)で、死亡例は認められませんでした。また、ICANSにより投与中止となった例は2例(1.1%)でした。
- 末梢性ニューロパチー:42例(23.0%)に発現し、Grade 3以上は3例(1.6%)でした。重篤例は2例(1.1%)で、死亡例は認められませんでした。また、末梢性ニューロパチーにより投与中止となった例は7例(3.8%)でした。

感染症

131例(71.6%)に発現し、Grade 3以上は84例(45.9%)でした。重篤例は88例(48.1%)、死亡例は14例(7.7%)に認められました。また、感染症により投与中止となった例は16例(8.7%)でした。

血球減少

150例(82.0%)に発現し、Grade 3以上は143例(78.1%)でした。重篤例は10例(5.5%)で、死亡例は認められませんでした。また、血球減少により投与中止となった例は5例(2.7%)でした。

低γグロブリン血症

23例(12.6%)に発現し、Grade 3以上は2例(1.1%)でした。死亡例は認められませんでした。

ILD

3例(1.6%)に発現し、Grade 3以上は1例(0.5%)でした。重篤例は1例(0.5%:肺臓炎)で、ILDにより休薬に至った例は1例(0.5%)でした。死亡例及び投与中止となった例は認められませんでした。

主な有害事象(全Gradeでの発現率：10%以上)

器官別大分類/基本語 (MedDRA Version 26.1)	例数(%)		
	2段階ステップアップ投与を受けた患者(N=183)		
	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
全有害事象	183(100.0)	128(69.9)	42(23.0)
サイトカイン放出症候群(CRS)	106(57.9)	1(0.5)	0
貧血	99(54.1)	78(42.6)	0
好中球減少症	84(45.9)	81(44.3)	0

3. 臨床試験の概要

(つづき)

器官別大分類/基本語 (MedDRA Version 26.1)	例数(%)		
	2段階ステップアップ投与を受けた患者(N=183)		
	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
下痢	76(41.5)	5(2.7)	0
血小板減少症	66(36.1)	48(26.2)	0
リンパ球減少症	55(30.1)	51(27.9)	0
疲労	53(29.0)	4(2.2)	0
発熱	52(28.4)	6(3.3)	0
食欲減退	50(27.3)	2(1.1)	0
咳嗽	45(24.6)	1(0.5)	0
低カリウム血症	43(23.5)	17(9.3)	0
注射部位反応	40(21.9)	0	0
悪心	40(21.9)	0	0
SARS-CoV-2検査陽性	40(21.9)	9(4.9)	0
頭痛	36(19.7)	0	0
無力症	34(18.6)	8(4.4)	0
白血球減少症	34(18.6)	24(13.1)	0
関節痛	32(17.5)	3(1.6)	0
便秘	30(16.4)	0	0
呼吸困難	30(16.4)	8(4.4)	0
肺炎	30(16.4)	16(8.7)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	28(15.3)	9(4.9)	0
上気道感染	28(15.3)	0	0
嘔吐	28(15.3)	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	27(14.8)	8(4.4)	0
不眠症	27(14.8)	0	0
皮膚乾燥	26(14.2)	0	0
副鼻腔炎	26(14.2)	3(1.6)	0
背部痛	25(13.7)	5(2.7)	0
COVID-19肺炎	25(13.7)	23(12.6)	4(2.2)
末梢性浮腫	25(13.7)	2(1.1)	0
低γグロブリン血症	23(12.6)	2(1.1)	0
低ナトリウム血症	23(12.6)	6(3.3)	0
転倒	22(12.0)	1(0.5)	0
四肢痛	22(12.0)	1(0.5)	0
尿路感染	22(12.0)	7(3.8)	0
血中クレアチニン増加	21(11.5)	1(0.5)	0
鼻閉	20(10.9)	0	0
皮膚剥離	20(10.9)	0	0
骨痛	19(10.4)	4(2.2)	0
紅斑	19(10.4)	0	0
低マグネシウム血症	19(10.4)	0	0

GradeはNCI-CTCAE Version 5.0に準じる。

(データカットオフ日：2024年3月26日)

CRS及びICANSの重症度は、米国移植細胞療法学会(ASTCT)の規準⁵⁾(2019年)に従って評価した。

日本人集団における有害事象

器官別大分類/基本語 (MedDRA Version 26.1)	例数(%)		
	2段階ステップアップ投与を受けた日本人患者(N=12)		
	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
全有害事象	12(100.0)	12(100.0)	0
好中球減少症	11(91.7)	11(91.7)	0
サイトカイン放出症候群(CRS)	7(58.3)	0	0
白血球減少症	6(50.0)	5(41.7)	0
血小板減少症	6(50.0)	4(33.3)	0
注射部位反応	5(41.7)	0	0
発熱	5(41.7)	0	0
リンパ球減少症	4(33.3)	4(33.3)	0

(つづき)

器官別大分類/基本語 (MedDRA Version 26.1)	例数(%)		
	2段階ステップアップ投与を受けた日本人患者(N=12)		
	全Grade	Grade 3-4	Grade 5
副腎不全	3(25.0)	0	0
便秘	3(25.0)	0	0
サイトメガロウイルス感染症	3(25.0)	0	0
下痢	3(25.0)	0	0
頭痛	3(25.0)	0	0
低γグロブリン血症	3(25.0)	0	0
低カリウム血症	3(25.0)	1(8.3)	0
注射部位紅斑	3(25.0)	0	0
上気道感染	3(25.0)	0	0
嘔吐	3(25.0)	0	0
貧血	2(16.7)	2(16.7)	0
背部痛	2(16.7)	0	0
カンピロバクター性菌血症	2(16.7)	1(8.3)	0
結膜出血	2(16.7)	0	0
サイトメガロウイルス性脈絡網膜炎	2(16.7)	0	0
食欲減退	2(16.7)	0	0
めまい	2(16.7)	0	0
皮膚乾燥	2(16.7)	0	0
転倒	2(16.7)	0	0
疲労	2(16.7)	0	0
注射部位そう痒感	2(16.7)	0	0
大腸ポリープ	2(16.7)	0	0
倦怠感	2(16.7)	0	0
上咽頭炎	2(16.7)	0	0
悪心	2(16.7)	0	0
末梢性浮腫	2(16.7)	0	0
動悸	2(16.7)	0	0
細菌性肺炎	2(16.7)	0	0
そう痒症	2(16.7)	0	0
副鼻腔炎	2(16.7)	0	0
COVID-19肺炎	1(8.3)	1(8.3)	0
高カルシウム血症	1(8.3)	1(8.3)	0
過敏症	1(8.3)	1(8.3)	0

GradeはNCI-CTCAE Version 5.0に準じる。

(データカットオフ日：2024年3月26日)

CRS及びICANSの重症度は、米国移植細胞療法学会(ASTCT)の規準⁵⁾(2019年)に従って評価した。

コホート別の有害事象

2段階ステップアップ投与を受けた患者のコホートA[BCMA標的治療歴なし]とコホートB[BCMA標的治療歴あり]の有害事象の発現割合に一定の差異が認められましたが、認められた差異は臨床的に重要なものではなく、安全性プロファイルはコホートA及びコホートBでおおむね同様でした。

<全Gradeの有害事象(発現割合の10%以上の差)及び Grade 3以上の有害事象(発現割合の5%以上の差)>

器官別大分類/基本語 (MedDRA Version 26.1)	例数(%)			
	2段階ステップアップ投与を受けた患者			
	コホートA[BCMA標的治療歴なし] (N=119)		コホートB[BCMA標的治療歴あり] (N=64)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
全有害事象	119(100.0)	111(93.3)	64(100.0)	59(92.2)
胃腸障害	81(68.1)	7(5.9)	47(73.4)	2(3.1)
悪心	31(26.1)	0	9(14.1)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	99(83.2)	26(21.8)	44(68.8)	8(12.5)
疲労	43(36.1)	4(3.4)	10(15.6)	0

投与に際して

注意を要する副作用とその対策

臨床試験の概要

Q & A

参考文献

3. 臨床試験の概要

(つづき)

器官別大分類/基本語 (MedDRA Version 26.1)	例数 (%)			
	2段階ステップアップ投与を受けた患者			
	コホートA [BCMA標的治療歴なし] (N=119)		コホートB [BCMA標的治療歴あり] (N=64)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
注射部位反応	32 (26.9)	0	8 (12.5)	0
発熱	39 (32.8)	5 (4.2)	13 (20.3)	1 (1.6)
末梢性浮腫	21 (17.6)	2 (1.7)	4 (6.3)	0
筋骨格系および結合組織障害	66 (55.5)	12 (10.1)	34 (53.1)	6 (9.4)
骨痛	8 (6.7)	1 (0.8)	11 (17.2)	3 (4.7)
血液およびリンパ系障害	99 (83.2)	93 (78.2)	52 (81.3)	51 (79.7)
貧血	59 (49.6)	45 (37.8)	40 (62.5)	33 (51.6)
好中球減少症	59 (49.6)	59 (49.6)	25 (39.1)	22 (34.4)
血小板減少症	39 (32.8)	29 (24.4)	27 (42.2)	19 (29.7)
リンパ球減少症	33 (27.7)	31 (26.1)	22 (34.4)	20 (31.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	60 (50.4)	14 (11.8)	29 (45.3)	7 (10.9)
呼吸困難	19 (16.0)	3 (2.5)	11 (17.2)	5 (7.8)
神経系障害	70 (58.8)	7 (5.9)	31 (48.4)	7 (10.9)
頭痛	29 (24.4)	0	7 (10.9)	0
代謝および栄養障害	78 (65.5)	31 (26.1)	34 (53.1)	13 (20.3)
食欲減退	39 (32.8)	1 (0.8)	11 (17.2)	1 (1.6)
低カリウム血症	32 (26.9)	14 (11.8)	11 (17.2)	3 (4.7)

GradeはNCI-CTCAE Version 5.0に準じる。

(データカットオフ日: 2024年3月26日)

<重篤な有害事象(発現割合の5%以上の差)>

コホートAとコホートBにおいて、発現割合に5%の差が生じた重篤な有害事象は認められませんでした。

(データカットオフ日: 2024年3月26日)

<本剤の休薬に至った有害事象(発現割合の5%以上の差)>

器官別大分類/基本語 (MedDRA Version 26.1)	例数 (%)			
	2段階ステップアップ投与を受けた患者			
	コホートA [BCMA標的治療歴なし] (N=119)		コホートB [BCMA標的治療歴あり] (N=64)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
全有害事象	92 (77.3)	81 (68.1)	45 (70.3)	36 (56.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	24 (20.2)	9 (7.6)	10 (15.6)	1 (1.6)
疲労	8 (6.7)	2 (1.7)	0	0
血液およびリンパ系障害	50 (42.0)	49 (41.2)	18 (28.1)	18 (28.1)
好中球減少症	43 (36.1)	43 (36.1)	14 (21.9)	14 (21.9)
臨床検査	26 (21.8)	10 (8.4)	12 (18.8)	5 (7.8)
SARS-CoV-2検査陽性	22 (18.5)	6 (5.0)	7 (10.9)	1 (1.6)

GradeはNCI-CTCAE Version 5.0に準じる。

(データカットオフ日: 2024年3月26日)

<本剤の減量に至った有害事象(発現割合の5%以上の差)>

器官別大分類/基本語 (MedDRA Version 26.1)	例数 (%)			
	2段階ステップアップ投与を受けた患者			
	コホートA [BCMA標的治療歴なし] (N=119)		コホートB [BCMA標的治療歴あり] (N=64)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
全有害事象	35 (29.4)	25 (21.0)	9 (14.1)	6 (9.4)
血液およびリンパ系障害	21 (17.6)	21 (17.6)	6 (9.4)	6 (9.4)
好中球減少症	19 (16.0)	19 (16.0)	5 (7.8)	5 (7.8)

GradeはNCI-CTCAE Version 5.0に準じる。

(データカットオフ日: 2024年3月26日)

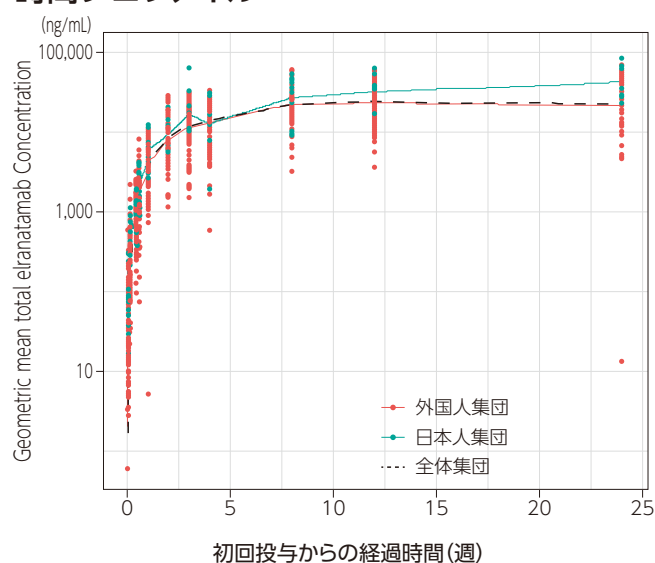
なお、死亡に至った有害事象、本剤の投与中止に至った有害事象のうち、コホートA [BCMA標的治療歴なし] とコホートB [BCMA標的治療歴あり] の発現割合が5%以上の差がある有害事象は認められませんでした。

(データカットオフ日: 2024年3月26日)

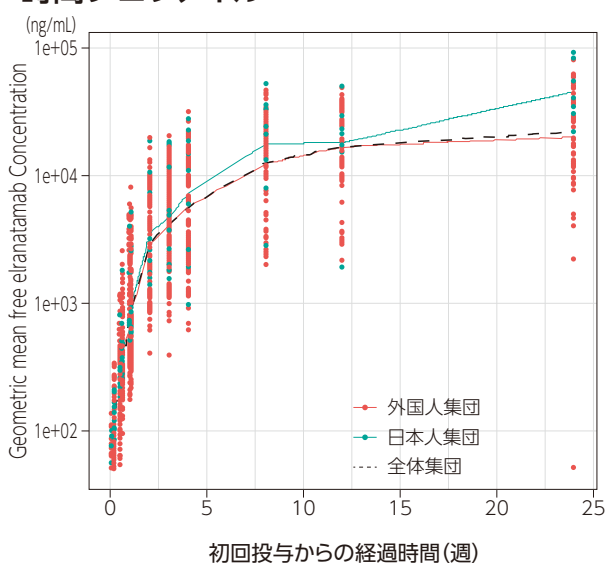
3-3 薬物動態

日本人集団及び外国人集団に承認された用法及び用量で本剤を投与したときの血清中可溶性B細胞成熟抗原 (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) 濃度-時間プロファイルを、初回プライミング投与から標準用量投与後の定常状態に達する第24週までの期間に限定して以下に示しました¹³⁾。

血清中総エルラナタマブ濃度
-時間プロファイル



血清中非結合型エルラナタマブ濃度
-時間プロファイル



また、血清中総エルラナタマブ及び非結合型エルラナタマブ濃度の実測値の要約を、同様に第24週までの期間に限定して以下に示しました。

血清中総エルラナタマブ濃度の実測値

初回投与からの経過時間 (時間)	外国人集団		日本人集団	
	N	濃度 (ng/mL)	N	濃度 (ng/mL)
6	153	36 (128%)	12	63 (110%)
24	156	246 (79%)	12	408 (71%)
72	159	733 (64%)	12	1037 (49%)
96	149	1558 (71%)	12	2054 (56%)
168	157	3399 (86%)	12	4438 (53%)
174	140	4011 (55%)	11	5740 (59%)
336	148	8315 (62%)	9	9041 (45%)
504	137	11227 (68%)	10	16334 (69%)
672	122	13797 (72%)	9	12588 (97%)
1344	101	21466 (61%)	8	26258 (76%)
2016	82	23211 (68%)	8	31897 (61%)
4032	58	20865 (193%)	7	41742 (54%)

濃度は幾何平均値 (幾何CV%)
休薬又は減量した患者の濃度データを含む

血清中非結合型エルラナタマブ濃度の実測値

初回投与からの経過時間 (時間)	外国人集団		日本人集団	
	N	濃度 (ng/mL)	N	濃度 (ng/mL)
6	23	70 (30%)	4	78 (27%)
24	135	106 (47%)	12	121 (38%)
72	160	213 (64%)	12	260 (41%)
96	149	400 (73%)	12	471 (56%)
168	157	705 (90%)	12	809 (81%)
174	144	808 (96%)	11	977 (101%)
336	147	2875 (96%)	9	3615 (117%)
504	138	4175 (105%)	10	4741 (116%)
672	122	5637 (122%)	9	7282 (181%)
1344	101	12273 (103%)	8	17677 (120%)
2016	83	16778 (91%)	8	18237 (129%)
4032	59	20292 (154%)	7	45763 (56%)

濃度は幾何平均値 (幾何CV%)
休薬又は減量した患者の濃度データを含む

4. Q&A

Q1

奏効が認められ、投与間隔を2週間に変更した場合、またその後4週間間隔へ変更した場合でも奏効は維持されますか？

A1 臨床試験で得られたデータから、奏効が認められた患者の大部分で、本剤のシンク（無効化）として作用する血中の非結合型sBCMA（可溶性BCMA）濃度の大幅な低下が認められており、腫瘍量の減少した患者では、より低い用量強度（2週に1回投与、又は4週に1回投与）の治療で奏効を維持することが可能であることが支持されています。

C1071003試験では、本剤の治療を少なくとも6サイクル（24週）以上受け、かつ2ヵ月以上奏効が持続している患者では、週1回投与から2週に1回投与へ投与間隔を変更しました。当該試験において、2週に1回の投与間隔に変更しても奏効が維持される、あるいはより深い奏効が得られるといった臨床的ベネフィットが認められました。

また、その後2週に1回の投与間隔で24週間以上投与を継続した患者では投与間隔を4週に1回に変更しても、奏効の維持が認められました。

Q2

本剤の2段階ステップアップ投与（12mg/32mg）に前投与を加えた投与レジメンではCRSリスク軽減効果はどの程度あるのでしょうか？

A2 C1071001試験（パート2A）¹⁴⁾及びC1071003試験⁶⁾の最初の4例で実施した、前投与を用いない1段階プライミング投与（44mg）ではCRS全体の発現割合は100%（20/20例）であり、Grade 1は50%、Grade 2は50%でした。前投与を用いた1段階プライミング投与（44mg）では全体のCRSの発現割合は78.3%（18/23例）であり、Grade 1は30.4%、Grade 2は43.5%、Grade 3は4.3%でした。

前投与を用いた44mgのプライミング投与でのCRS持続期間の範囲（1-4日）は、前投与を用いない場合（2-7日）と比較して短いものでした。これらのことから、前投与はCRS持続期間を短縮することが期待できるため、その後のプライミング投与レジメンでは前投与を用いました。

前投与を用いた12mg/32mgのプライミング投与でのGrade 2以上のCRSの発現割合は14.2%であるのに対し、前投与を用いた44mg/76mgのプライミング投与では47.8%でした。

また、発現時期については、前投与を用いた12mg/32mgのプライミング投与では、CRSの発現時期別発現割合は初回投与後に43.2%、2回目投与後19.1%、3回目投与後7.1%、4回目投与以降1.6%でした。

なお、C1071003試験において、前投与を用いた本剤の2段階ステップアップ投与を受けた183例では、CRSの発現割合は57.9%であり、その内訳はGrade 1が43.7%、Grade 2が13.7%、Grade 3が0.5%でした⁶⁾。

Q3

副作用発現時、本剤を減量することはできますか？

A3 副作用発現時に本剤を減量することにより、本剤の曝露量が減り、副作用は改善しないまま最適な有効性が得られなくなる可能性があります¹⁵⁾。したがって、本剤の減量は推奨されません。副作用発現時には本剤を休薬又は中止し、必要な処置を行ってください。

なお、本剤の曝露-反応解析から、本剤の投与初期の曝露量（C_{max, 24h}）とGradeを問わないCRS及びGrade 2以上のCRSの発現割合に関連が認められました¹⁶⁾。本剤の曝露量とGrade 3以上の好中球減少症、Grade 3以上の感染症及びGrade 2以上の末梢性ニューロパチーの発現割合に臨床的に意味のある関連は認められませんでした¹⁶⁾。

Q4

本剤の免疫原性の発現状況は？

A4 C1071003試験において抗薬物抗体が評価可能であった多発性骨髄腫患者168例のうち、16例（9.5%）で抗薬物抗体が検出されました¹⁷⁾。なお、抗薬物抗体の発現が本剤の薬物動態、有効性及び安全性に影響を及ぼすことは確認されていません¹⁷⁾。

Q5 妊婦や妊娠する可能性のある女性には投与できますか？

A5 ・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4ヵ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してください。

・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です。本剤を用いた生殖発生毒性試験は実施されていません。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ります。

・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してください。本剤のヒト母乳中への移行に関するデータはありませんが、ヒトIgGは母乳中に移行することが知られています。

Q6 肝機能障害のある患者に対して、どのように投与すればよいですか？

A6 肝機能障害を有する患者において本剤を投与する場合の用量調節は規定されておりませんが、母集団薬物動態解析の結果、軽度の肝機能障害(総ビリルビン： $\leq$ 基準値上限かつAST： $>$ 基準値上限、又は総ビリルビン：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しませんでした¹⁸⁾。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データは限定的です¹⁸⁾。

なお、臨床試験(C1071003試験：MagnetisMM-3試験)の肝機能に関連する選択基準は以下のとおりでした⁶⁾。

・ALT/AST： $\leq 2.5 \times$ 基準値上限

・総ビリルビン： $\leq 2.0 \times$ 基準値上限(ジルベール症候群患者は $\leq 3.0 \times$ 基準値上限)

Q7 腎機能障害のある患者に対して、どのように投与すればよいですか？

A7 腎機能障害を有する患者において本剤を投与する場合の用量調節は規定されておりませんが、母集団薬物動態解析の結果、軽度及び中等度の腎機能障害($30 \leq \text{eGFR} \leq 89 \text{ mL/min/1.73m}^2$)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しませんでした¹⁹⁾。重度の腎機能障害($\text{eGFR} \leq 29 \text{ mL/min/1.73m}^2$)を有する患者におけるデータは限定的であるため、共変量の検討はしませんでした¹⁹⁾。

なお、臨床試験(C1071003試験：MagnetisMM-3試験)の腎機能に関連する選択基準は以下のとおりでした⁶⁾。

・推定CrCL(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)： $\geq 30 \text{ mL/min}$

Q8 自動車運転及び機械操作に対する影響や精神機能の障害はどのようなものですか？

A8 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するように指導してください。

Q9 年齢によって有害事象の発現状況の違いはどの程度ですか？

A9 2段階ステップアップ投与を受けた患者のうち、65歳未満の集団(70例)及び65歳以上の集団(113例)における有害事象の発現割合はそれぞれ、Gradeを問わない有害事象では100%及び100%、Grade 3又はGrade 4の有害事象では71.4%及び69.0%、重篤な有害事象では74.3%及び76.1%、死亡に至った有害事象では24.3%及び22.1%、本剤の投与中止に至った有害事象では21.4%及び29.2%でした²⁰⁾。

75歳未満の集団(148例)及び75歳以上の集団(35例)における有害事象の発現割合はそれぞれ、Gradeを問わない有害事象では100%及び100%、Grade 3又はGrade 4の有害事象では73.0%及び57.1%、重篤な有害事象では75.0%及び77.1%、死亡に至った有害事象では20.3%及び34.3%、本剤の投与中止に至った有害事象では23.0%及び40.0%でした²⁰⁾。

- 1) Shah N, et al.: Leukemia 34(4): 985, 2020
- 2) Nadeem O, et al.: Immunotargets Ther 9: 201, 2020
- 3) Caraccio C, et al.: Front Immunol 11: 501, 2020
- 4) Abramson HN.: Int J Mol Sci 21(15): 5192, 2020
- 5) Lee DW, et al.: Biol Blood Marrow Transplant 25(4): 625, 2019
- 6) 社内資料：国際共同第Ⅱ相試験(C1071003試験)(一部変更承認時評価資料)
- 7) 日本臨床腫瘍学会編：がん免疫療法ガイドライン(第3版) 金原出版: 96-98, 2023
- 8) Ludwig H, et al.: Lancet Oncol 24(6): e255, 2023
- 9) Raje N, et al.: Blood Cancer J 13(1): 116, 2023
- 10) 「診療報酬の算定方法の一部改正に伴う実施上の留意事項について(通知):令和6年3月5日保医発0305第4号」
「別添1 医科診療報酬点数表に関する事項」(厚生労働省)
(<https://www.mhlw.go.jp/content/12404000/001374315.pdf>) (2025年6月6日閲覧)
- 11) 「重篤副作用疾患別対応マニュアル 進行性多巣性白質脳症(PML)」(厚生労働省)
(<https://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1j39.pdf>) (2025年6月6日閲覧)
- 12) 「重篤副作用疾患別対応マニュアル 間質性肺炎(肺臓炎、胞隔炎、肺線維症)」(厚生労働省)
(https://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1b01_r01.pdf) (2025年6月6日閲覧)
- 13) 社内資料：人種(一部変更承認時評価資料、CTD 2.7.2.3.2.7.8)
- 14) 社内資料：海外第Ⅰ相試験(C1071001試験)(承認時評価資料)
- 15) 社内資料：臨床薬理データに基づく用量調節のガイドライン(一部変更承認時評価資料、CTD2.5.3.3)
- 16) 社内資料：安全性に関する曝露-反応解析(一部変更承認時評価資料、CTD2.7.2.3.4.2)
- 17) 社内資料：免疫原性の結果(承認時評価資料)
- 18) 社内資料：肝機能障害の影響(一部変更承認時評価資料、CTD2.7.2.3.2.7.6)
- 19) 社内資料：腎機能障害の影響(一部変更承認時評価資料、CTD2.7.2.3.2.7.7)
- 20) 社内資料：年齢(一部変更承認時評価資料、CTD2.7.4.5.1.1)

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[※] 注意-医師等の処方箋により使用すること

日本標準商品分類番号		874291
承認番号	44mg	30600AMX00121
	76mg	30600AMX00122
承認年月		2024年3月
薬価基準収載年月		2024年5月
販売開始年月		2024年5月
国際誕生年月		2023年8月
再審査期間		2034年3月(10年)

貯法：2～8℃で保存
有効期間：24ヵ月

販売名

和名：エルレフィオ®皮下注 44mg・76mg

洋名：ELREXFIO® S.C. Injection 44mg・76mg

一 般

和名：エルラナタマブ(遺伝子組換え) 洋名：Elranatamab(Genetical Recombination)

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管理ガイドンス等に従い、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管理ガイドンス等に従い、適切な処置を行うこと。[8.3、8.4、11.1.2 参照]

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

3. 組成・性状

3.1 組成

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。

3.2 製剤の性状

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	
pH	5.4～6.2	
浸透圧比	1.05(生理食塩液に対する比)	

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)

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]

* 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週間間隔で24週間以上投与した場合は、投与間隔を4週間間隔とすることができる。

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 [※]	処置
サイトカイン放出症候群(CRS)	Grade 1、2又は3(初発)	回復するまで本剤を休薬する。
	Grade 3(再発)又はGrade 4	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)	Grade 1、2又は3(初発)	回復するまで本剤を休薬する。
	Grade 3(再発)又はGrade 4	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	Grade 3又は4	・Grade 1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 2019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 [※] 。
	2週間(14日)を超える休薬	1日目の投与量(12mg)で投与する [※] 。
32mg	2週間(14日)以内の休薬	8日目の投与量(76mg)で投与する [※] 。
	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 [※] 。忍容性が認められた場合には1週間後に76mgを投与する [※] 。
	4週間(28日)を超える休薬	1日目の投与量(12mg)で投与する [※] 。
76mg	12週間(84日)以内の休薬	76mgで投与する。
	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) 本剤投与開始の約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。

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。[11.1.5 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。[11.1.6 参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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]

9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性がある女性には、本剤投与中及び最終投与後4ヵ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]

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] 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。 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。			
	10. 相互作用		
	* 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
治療域の狭いCYP基質 シクロスポリン、フェニトイン、シロリムス等	これらの薬剤の副作用が増強されるおそれがあるので、本剤の投与開始から32mg投与の14日後まで、並びにサイトカイン放出症候群発現時及び発現後一定期間は、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	本剤の投与によりサイトカインが放出され、CYPが抑制されることにより、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。	
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。	
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。 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管理ガイダンス等に従い、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) 末梢性ニューロパチー(10.4%)、頭痛(9.3%)、ICANS(3.3%)、錯乱状態(2.7%)、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管理ガイダンス等に従い、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(18.6%)、サイトメガロウイルス感染(7.1%)、肺炎(7.1%)、尿路感染(4.4%)、敗血症(3.8%)、敗血症性ショック(0.5%)、ニューモシスチス・イロベチ肺炎(1.6%)等の感染症があらわれることがある。[8.5、9.1.1 参照] * 11.1.4 進行性多巣性白質脳症(PML)(頻度不明) 死亡に至った症例も報告されているので、本剤の投与中及び投与終了後は患者の状態を十分に観察し、意識障害、認知機能障害、麻痺症状(片麻痺、四肢麻痺)、構音障害、失語等の症状があらわれた場合には、MRIによる画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。 * 11.1.5 血球減少 好中球減少症(36.6%)、貧血(26.8%)、リンパ球減少症(24.0%)、血小板減少症(19.7%)、白血球減少症(13.1%)、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] * 11.1.6 低αグロブリン血症(12.0%) 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] 11.1.7 間質性肺炎患(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。 * 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、皮膚病変
消化器	下痢、悪心	嘔吐、便秘	胃食道逆流性疾患、口内乾燥、腹痛、口内炎
代謝・栄養障害	食欲減退	低カリウム血症、低マグネシウム血症	低アルブミン血症、低ナトリウム血症、低リン血症、高カルシウム血症、腫瘍崩壊症候群、鉄欠乏

精神・神経系	10%以上	2%以上10%未満	2%未満
呼吸器		呼吸困難、咳嗽、湿性咳嗽、口腔咽頭痛、鼻閉	低酸素症、気管支拡張症、急性呼吸不全、上気道咳症候群、鼻漏、慢性気管支炎
筋骨格系		関節痛、骨痛、筋肉痛、筋痙縮	四肢痛、背部痛、関節炎
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	低血圧、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(37.7%)、疲労、無力症	発熱、悪寒、体重減少、浮腫、C-反応性蛋白増加、倦怠感	全身健康状態悪化、インフルエンザ様疾患、SARS-CoV-2検査陽性、サイトメガロウイルス検査陽性、眼球浮腫、顔面浮腫

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。	
15. その他の注意	
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。	
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。	
21. 承認条件	
21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。 21.2 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。 21.3 緊急時に十分対応できる医療施設において、造血管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。	
22. 包装	
<エルレフィオ皮下注 44mg> 1.1mL[1 バイアル] <エルレフィオ皮下注 76mg> 1.9mL[1 バイアル]	

●詳細は電子化された添付文書をご参照ください。

●警告・禁忌を含む注意事項等情報の改訂に十分ご注意ください。

*2025年6月改訂(第3版)



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

文献請求先及び製品の問い合わせ先：

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>