

エルレフィオ皮下注 44mg

エルレフィオ皮下注 76mg

に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、ファイザー株式会社にあります。当該製品の適正使用の目的以外の営利目的に本資料を利用することはできません。

ファイザー株式会社

開発の経緯図を除く当該内容については、[2.5.1](#) 項を参照。

1. 開発の経緯図

開発の経緯図を Table 1 に示す。

Table 1. 開発の経緯図

試験項目		試験内容		20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
品質に関する試験	外国	原薬												
		製剤												
薬理試験	外国	効力を裏付ける試験												
薬物動態試験	外国	分析法												
		吸収												
毒性試験	外国	単回投与毒性試験												
		反復投与毒性試験												
		その他の毒性試験												
臨床試験	外国	第I相	C1071001											
		第I/II相	C1071004*											
	国内	第I相	C1071002											
		第I/II相	C1071009											
	国内および外国	第II相	C1071003											
		第III相	C1071005*											

* 参考資料

2023 年 12 月 11 日現在、エルラナタマブは米国、欧州連合、スイス、ブラジル、およびカナダで承認されている。また、イギリスを含む 8 つの国または地域にて審査中である。

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION
These highlights do not include all the information needed to use ELREXFIO safely and effectively. See full prescribing information for ELREXFIO.

ELREXFIO™ (elranatamab-bcmm) injection, for subcutaneous use
Initial U.S. Approval: 2023

WARNING: CYTOKINE RELEASE SYNDROME and NEUROLOGIC TOXICITY including IMMUNE EFFECTOR CELL-ASSOCIATED NEUROTOXICITY SYNDROME

See full prescribing information for complete boxed warning.

- Cytokine Release Syndrome (CRS), including life-threatening or fatal reactions, can occur in patients receiving ELREXFIO. Initiate treatment with ELREXFIO step-up dosing schedule to reduce risk of CRS. Withhold ELREXFIO until CRS resolves or permanently discontinue based on severity. (2.2, 2.5, 5.1)
- Neurologic toxicity, including Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome (ICANS), and serious and life-threatening reactions, can occur in patients receiving ELREXFIO. Monitor patients for signs and symptoms of neurologic toxicity, including ICANS, during treatment. Withhold ELREXFIO until the neurologic toxicity resolves or permanently discontinue based on severity. (2.5, 5.2)
- ELREXFIO is available only through a restricted program called the ELREXFIO Risk Evaluation and Mitigation Strategy (REMS). (5.3)

INDICATIONS AND USAGE
ELREXFIO is a bispecific B-cell maturation antigen (BCMA)-directed CD3 T-cell engager 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.

This indication is approved under accelerated approval based on response rate and durability of response. Continued approval for this indication may be contingent upon verification of clinical benefit in a confirmatory trial(s). (1)

DOSAGE AND ADMINISTRATION			
ELREXFIO Dosing Schedule (2.2)			
Dosing Schedule	Day	ELREXFIO Dose	
Step-up Dosing Schedule	Day 1	Step-up dose 1	12 mg
	Day 4	Step-up dose 2	32 mg
	Day 8	First treatment dose	76 mg
Weekly Dosing Schedule	One week after first treatment dose and weekly thereafter through week 24	Subsequent treatment doses	76 mg

ELREXFIO Dosing Schedule (2.2)			
Dosing Schedule	Day	ELREXFIO Dose	
Biweekly (Every 2 Weeks) Dosing Schedule*	Week 25 and every 2 weeks thereafter	Subsequent treatment doses	76 mg
*Responders only week 25 onward.			

- Patients should be hospitalized for 48 hours after administration of the first step-up dose, and for 24 hours after administration of the second step-up dose. (2.1)
- For subcutaneous injection only. (2.2)
- Administer pre-treatment medications as recommended. (2.3)
- See Full Prescribing Information for instructions on preparation and administration. (2.6)

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
Injection:

- 76 mg/1.9 mL (40 mg/mL) in a single-dose vial. (3)
- 44 mg/1.1 mL (40 mg/mL) in a single-dose vial. (3)

CONTRAINDICATIONS
None. (4)

- WARNINGS AND PRECAUTIONS**
- Infections:** Can cause severe, life-threatening, or fatal infections. Monitor patients for signs and symptoms of infection and treat appropriately. Do not initiate treatment in patients with active infections. (5.4)
 - Neutropenia:** Monitor complete blood cell counts at baseline and periodically during treatment. (5.5)
 - Hepatotoxicity:** Can cause elevated ALT, AST, and bilirubin. Monitor liver enzymes and bilirubin at baseline and during treatment as clinically indicated. (5.6)
 - Embryo-Fetal Toxicity:** May cause fetal harm. Advise females of reproductive potential of the potential risk to the fetus and to use effective contraception. (5.7, 8.1, 8.3)

ADVERSE REACTIONS
Most common adverse reactions (incidence ≥20%) are CRS, fatigue, injection site reaction, diarrhea, upper respiratory tract infection, musculoskeletal pain, pneumonia, decreased appetite, rash, cough, nausea, and pyrexia. The most common Grade 3 to 4 laboratory abnormalities (≥30%) are decreased lymphocytes, decreased neutrophils, decreased hemoglobin, decreased white blood cells, and decreased platelets. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Pfizer Inc. at 1-800-438-1985 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

USE IN SPECIFIC POPULATIONS
Lactation: Advise not to breastfeed. (8.2)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and Medication Guide.

Revised: 8/2023

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

WARNING: CYTOKINE RELEASE SYNDROME and NEUROLOGIC TOXICITY including IMMUNE EFFECTOR CELL-ASSOCIATED NEUROTOXICITY SYNDROME

1	INDICATIONS AND USAGE
2	DOSAGE AND ADMINISTRATION
2.1	Important Dosing Information
2.2	Recommended Dosage
2.3	Recommended Pre-treatment Medications
2.4	Restarting ELREXFIO After Dosage Delay
2.5	Dosage Modifications for Adverse Reactions
2.6	Preparation and Administration Instructions
3	DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

4	CONTRAINDICATIONS
5	WARNINGS AND PRECAUTIONS
5.1	Cytokine Release Syndrome (CRS)
5.2	Neurologic Toxicity, Including Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome (ICANS)
5.3	ELREXFIO REMS
5.4	Infections
5.5	Neutropenia
5.6	Hepatotoxicity
5.7	Embryo-Fetal Toxicity
6	ADVERSE REACTIONS
6.1	Clinical Trials Experience
7	DRUG INTERACTIONS

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- 8.1 Pregnancy
- 8.2 Lactation
- 8.3 Females and Males of Reproductive Potential
- 8.4 Pediatric Use
- 8.5 Geriatric Use

11 DESCRIPTION

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

- 12.1 Mechanism of Action
- 12.2 Pharmacodynamics
- 12.3 Pharmacokinetics

- 12.6 Immunogenicity

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

- 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

14 CLINICAL STUDIES

- 14.1 Relapsed or Refractory Multiple Myeloma

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

* Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

WARNING: CYTOKINE RELEASE SYNDROME and NEUROLOGIC TOXICITY including IMMUNE EFFECTOR CELL-ASSOCIATED NEUROTOXICITY SYNDROME

- Cytokine Release Syndrome (CRS), including life-threatening or fatal reactions, can occur in patients receiving ELREXFIO. Initiate treatment with ELREXFIO step-up dosing schedule to reduce the risk of CRS. Withhold ELREXFIO until CRS resolves or permanently discontinue based on severity [see *Dosage and Administration* (2.2, 2.5), *Warnings and Precautions* (5.1)].
- Neurologic toxicity, including Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome (ICANS), and serious and life-threatening reactions, can occur in patients receiving ELREXFIO. Monitor patients for signs and symptoms of neurologic toxicity, including ICANS, during treatment. Withhold ELREXFIO until the neurologic toxicity resolves or permanently discontinue based on severity [see *Dosage and Administration* (2.5), *Warnings and Precautions* (5.2)].
- Because of the risk of CRS and neurologic toxicity, including ICANS, ELREXFIO is available only through a restricted program under a Risk Evaluation and Mitigation Strategy (REMS) called ELREXFIO REMS [see *Warnings and Precautions* (5.3)].

1 INDICATIONS AND USAGE

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.

This indication is approved under accelerated approval based on response rate and durability of response [see *Clinical Studies* (14)]. Continued approval for this indication may be contingent upon verification of clinical benefit in a confirmatory trial(s).

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Important Dosing Information

Administer ELREXFIO subcutaneously according to the step-up dosing schedule to reduce the incidence and severity of cytokine release syndrome (CRS).

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 [see *Dosage and Administration* (2.2, 2.3)].

ELREXFIO should only be administered by a qualified healthcare professional with appropriate medical support to manage severe reactions such as CRS and neurologic toxicity, including ICANS [see *Warnings and Precautions* (5.1, 5.2)].

Due to the risk of CRS, patients should be hospitalized for 48 hours after administration of the first step-up dose, and for 24 hours after administration of the second step-up dose.

2.2 Recommended Dosage

For subcutaneous injection only.

The recommended dosing schedule for ELREXFIO is provided in Table 1. 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.

Continue treatment with ELREXFIO until disease progression or unacceptable toxicity.

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 [see *Dosage and Administration (2.3)*].

Table 1. ELREXFIO Dosing Schedule

Dosing Schedule	Day	ELREXFIO Dose	
Step-up Dosing Schedule	Day 1 ^a	Step-up dose 1	12 mg
	Day 4 ^{a,b}	Step-up dose 2	32 mg
	Day 8 ^{a,c}	First treatment dose	76 mg
Weekly Dosing Schedule	One week after first treatment dose and weekly thereafter ^d through week 24	Subsequent treatment doses	76 mg
Biweekly (Every 2 Weeks) Dosing Schedule *Responders only week 25 onward	Week 25 and every 2 weeks thereafter ^d	Subsequent treatment doses	76 mg

a. 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 [see *Dosage and Administration (2.3)*].

b. A minimum of 2 days should be maintained between step-up dose 1 (12 mg) and step-up dose 2 (32 mg).

c. A minimum of 3 days should be maintained between step-up dose 2 (32 mg) and the first treatment (76 mg) dose.

d. A minimum of 6 days should be maintained between treatment doses.

Note: See Table 2 for recommendations on restarting ELREXFIO after dose delays.

2.3 Recommended Pre-treatment Medications

Administer the following pre-treatment medications approximately 1 hour before the first three doses of ELREXFIO in the step-up dosing schedule, which includes step-up dose 1, step-up dose 2, and the first treatment dose as described in Table 1 to reduce the risk of CRS [see *Warnings and Precautions (5.1)*]:

- acetaminophen (or equivalent) 650 mg orally
- dexamethasone (or equivalent) 20 mg orally or intravenously
- diphenhydramine (or equivalent) 25 mg orally

2.4 Restarting ELREXFIO After Dosage Delay

If a dose of ELREXFIO is delayed, restart therapy based on the recommendations listed in Table 2 and resume the dosing schedule accordingly [see *Dosage and Administration (2.2)*]. Administer pre-treatment medications as indicated in Table 2.

Table 2. Recommendation for Restarting Therapy with ELREXFIO After Dosage Delay

Last Dose Administered	Time Since the Last Dose Administered	Action for Next Dose
Step-up dose 1 (12 mg)	2 weeks or less (≤ 14 days)	Restart ELREXFIO at step-up dose 2 (32 mg). ^a If tolerated, increase to 76 mg 4 days later.
	Greater than 2 weeks (>14 days)	Restart ELREXFIO step-up dosing schedule at step-up dose 1 (12 mg). ^a
Step-up dose 2 (32 mg)	2 weeks or less (≤ 14 days)	Restart ELREXFIO at 76 mg. ^a
	Greater than 2 weeks to less than or equal to 4 weeks (15 days to ≤ 28 days)	Restart ELREXFIO at step-up dose 2 (32 mg). ^a If tolerated, increase to 76 mg 1 week later.
	Greater than 4 weeks (>28 days)	Restart ELREXFIO step-up dosing schedule at step-up dose 1 (12 mg). ^a
Any treatment dose (76 mg)	6 weeks or less (≤ 42 days)	Restart ELREXFIO at 76 mg.
	Greater than 6 weeks to less or equal to 12 weeks (43 days to ≤ 84 days) ^b	Restart ELREXFIO at step-up dose 2 (32 mg). ^a If tolerated, increase to 76 mg 1 week later.
	Greater than 12 weeks (>84 days) ^b	Restart ELREXFIO step-up dosing schedule at step-up dose 1 (12 mg). ^a

a. Administer pre-treatment medications prior to the ELREXFIO dose [see *Dosage and Administration* (2.3)].

b. Consider benefit-risk of restarting ELREXFIO in patients who require a dose delay of more than 42 days due to an adverse reaction.

2.5 Dosage Modifications for Adverse Reactions

Dosage reductions of ELREXFIO are not recommended.

Dosage delays may be required to manage toxicities related to ELREXFIO [see *Warnings and Precautions* (5)]. Recommendations on restarting ELREXFIO after a dose delay are provided in Table 2.

See Table 3 and Table 4 for recommended actions for adverse reactions of CRS and ICANS, respectively. See Table 5 for recommended actions for neurologic toxicity excluding ICANS and Table 6 for recommended actions for other adverse reactions following administration of ELREXFIO. Consider further management per current practice guidelines.

Management of CRS, Neurologic Toxicity Including ICANS

Cytokine Release Syndrome (CRS)

Management recommendations for CRS are summarized in Table 3.

Identify CRS based on clinical presentation [see *Warnings and Precautions* (5.1)]. Evaluate and treat other causes of fever, hypoxia, and hypotension.

If CRS is suspected, withhold ELREXFIO until CRS resolves. Manage CRS according to the recommendations in Table 3 and consider further management per current practice guidelines. Administer supportive therapy for CRS, which may include intensive care for severe or life-threatening CRS. Consider laboratory testing to monitor for disseminated intravascular coagulation (DIC), hematology parameters, as well as pulmonary, cardiac, renal, and hepatic function.

Table 3. Recommendations for Management of CRS

Grade ^a	Presenting Symptoms	Actions
Grade 1	Temperature ≥ 100.4 °F (38 °C) ^b	<ul style="list-style-type: none"> • Withhold ELREXFIO until CRS resolves.^c • Administer pretreatment medications prior to next dose of ELREXFIO.
Grade 2	Temperature ≥ 100.4 °F (38 °C) with either: <ul style="list-style-type: none"> • Hypotension responsive to fluid and not requiring vasopressors, and/or • Oxygen requirement of low-flow nasal cannula^d or blow-by 	<ul style="list-style-type: none"> • Withhold ELREXFIO until CRS resolves.^c • Monitor patients daily for 48 hours following the next dose of ELREXFIO. Instruct patients to remain within proximity of a healthcare facility, and consider hospitalization. • Administer pretreatment medications prior to next dose of ELREXFIO.
Grade 3 (First occurrence)	Temperature ≥ 100.4 °F (38 °C) with either: <ul style="list-style-type: none"> • Hypotension requiring one vasopressor with or without vasopressin, and/or • Oxygen requirement of high-flow nasal cannula^d, facemask, non-rebreather mask, or Venturi mask 	<ul style="list-style-type: none"> • Withhold ELREXFIO until CRS resolves.^c • Provide supportive therapy, which may include intensive care. • Patients should be hospitalized for 48 hours following the next dose of ELREXFIO. • Administer pretreatment medications prior to next dose of ELREXFIO.
Grade 3 (Recurrent)	Temperature ≥ 100.4 °F (38 °C) with either: <ul style="list-style-type: none"> • Hypotension requiring one vasopressor with or without vasopressin, and/or • Oxygen requirement of high-flow nasal cannula^d, facemask, non-rebreather mask, or Venturi mask 	<ul style="list-style-type: none"> • Permanently discontinue therapy with ELREXFIO. • Provide supportive therapy, which may include intensive care.
Grade 4	Temperature ≥ 100.4 °F (38 °C) with either: <ul style="list-style-type: none"> • Hypotension requiring multiple vasopressors (excluding vasopressin), and/or • Oxygen requirement of positive pressure (e.g., continuous positive airway pressure [CPAP], bilevel positive airway pressure [BiPAP], intubation, and mechanical ventilation) 	<ul style="list-style-type: none"> • Permanently discontinue therapy with ELREXFIO. • Provide supportive therapy, which may include intensive care.

a. Based on American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) 2019 grading criteria for CRS.

b. Attributed to CRS. Fever may not always be present concurrently with hypotension or hypoxia as it may be masked by interventions such as antipyretics or anti-cytokine therapy.

c. See Table 2 for recommendations on restarting ELREXFIO after dose delays.

d. Low-flow nasal cannula is ≤ 6 L/min, and high-flow nasal cannula is >6 L/min.

Neurologic Toxicity Including ICANS

Management recommendations for ICANS and neurologic toxicity are summarized in Table 4 and Table 5.

At the first sign of neurologic toxicity, including ICANS, withhold ELREXFIO and consider neurology evaluation. Rule out other causes of neurologic symptoms. Provide supportive therapy, which may include intensive care, for severe or life-threatening neurologic toxicities, including ICANS [see *Warnings and Precautions (5.2)*]. Manage ICANS according to the recommendations in Table 4 and consider further management per current practice guidelines.

Table 4. Recommendations for Management of ICANS

Grade ^a	Presenting Symptoms ^b	Actions
Grade 1	ICE score 7-9 ^c Or depressed level of consciousness ^d : awakens spontaneously.	<ul style="list-style-type: none"> • Withhold ELREXFIO until ICANS resolves.^e • Monitor neurologic symptoms and consider consultation with a neurologist and other specialists for further evaluation and management. • Consider non-sedating, anti-seizure medications (e.g., levetiracetam) for seizure prophylaxis.
Grade 2	ICE score 3-6 ^c Or depressed level of consciousness ^d : awakens to voice.	<ul style="list-style-type: none"> • Withhold ELREXFIO until ICANS resolves.^e • Administer dexamethasone^f 10 mg intravenously every 6 hours. Continue dexamethasone use until resolution to Grade 1 or less, then taper. • Monitor neurologic symptoms and consider consultation with a neurologist and other specialists for further evaluation and management. • Consider non-sedating, anti-seizure medications (e.g., levetiracetam) for seizure prophylaxis. • Monitor patients daily for 48 hours following the next dose of ELREXFIO. Instruct patients to remain within proximity of a healthcare facility, and consider hospitalization.
Grade 3 (First occurrence)	ICE score 0-2 ^c or depressed level of consciousness ^d : awakens only to tactile stimulus, or seizures ^d , either: <ul style="list-style-type: none"> • any clinical seizure, focal or generalized, that resolves rapidly, or • non-convulsive seizures on electroencephalogram (EEG) that resolve with intervention, or raised intracranial pressure: focal/local edema on neuroimaging ^d	<ul style="list-style-type: none"> • Withhold ELREXFIO until ICANS resolves.^e • Administer dexamethasone^f 10 mg intravenously every 6 hours. Continue dexamethasone use until resolution to Grade 1 or less, then taper. • Monitor neurologic symptoms and consider consultation with a neurologist and other specialists for further evaluation and management. • Consider non-sedating, anti-seizure medications (e.g., levetiracetam) for seizure prophylaxis. • Provide supportive therapy, which may include intensive care. • Patients should be hospitalized for 48 hours following the next dose of ELREXFIO.
Grade 3 (recurrent)	ICE score 0-2 ^c or depressed level of consciousness ^d : awakens only to tactile stimulus, or seizures ^d , either: <ul style="list-style-type: none"> • any clinical seizure, focal or generalized, that resolves rapidly, or • non-convulsive seizures on electroencephalogram (EEG) that resolve with intervention, or raised intracranial pressure: focal/local edema on neuroimaging ^d	<ul style="list-style-type: none"> • Permanently discontinue ELREXFIO. • Administer dexamethasone^f 10 mg intravenously every 6 hours. Continue dexamethasone use until resolution to Grade 1 or less, then taper. • Monitor neurologic symptoms and consider consultation with a neurologist and other specialists for further evaluation and management. • Consider non-sedating, anti-seizure medications (e.g., levetiracetam) for seizure prophylaxis. • Provide supportive therapy, which may include intensive care.

Table 4. Recommendations for Management of ICANS

Grade ^a	Presenting Symptoms ^b	Actions
Grade 4	<p>ICE score 0^c</p> <p>Or, depressed level of consciousness^d either:</p> <ul style="list-style-type: none"> • patient is unarousable or requires vigorous or repetitive tactile stimuli to arouse, or • stupor or coma, <p>or seizures^d, either:</p> <ul style="list-style-type: none"> • life-threatening prolonged seizure (>5 minutes), or • repetitive clinical or electrical seizures without return to baseline in between, <p>or motor findings^d:</p> <ul style="list-style-type: none"> • deep focal motor weakness such as hemiparesis or paraparesis, <p>or raised intracranial pressure/cerebral edema^d, with signs/symptoms such as:</p> <ul style="list-style-type: none"> • diffuse cerebral edema on neuroimaging, or • decerebrate or decorticate posturing, or • cranial nerve VI palsy, or • papilledema, or • Cushing's triad 	<ul style="list-style-type: none"> • Permanently discontinue ELREXFIO. • Administer dexamethasone^f 10 mg intravenously every 6 hours. Continue dexamethasone use until resolution to Grade 1 or less, then taper. • Alternatively, consider administration of methylprednisolone 1,000 mg per day intravenously for 3 days. • Monitor neurologic symptoms and consider consultation with a neurologist and other specialists for further evaluation and management. • Consider non-sedating, anti-seizure medications (e.g., levetiracetam) for seizure prophylaxis. • Provide supportive therapy, which may include intensive care.

a. Based on American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) 2019 grading criteria for ICANS.

b. Management is determined by the most severe event, not attributable to any other cause.

c. If patient is arousable and able to perform Immune Effector Cell-Associated Encephalopathy (ICE) Assessment, assess: Orientation (oriented to year, month, city, hospital = 4 points); Naming (name 3 objects, e.g., point to clock, pen, button = 3 points); Following Commands (e.g., "show me 2 fingers" or "close your eyes and stick out your tongue" = 1 point); Writing (ability to write a standard sentence = 1 point); and Attention (count backwards from 100 by ten = 1 point). If patient is unarousable and unable to perform ICE Assessment (Grade 4 ICANS) = 0 points.

d. Not attributable to any other cause.

e. See Table 2 for recommendations on restarting ELREXFIO after dose delays.

f. All references to dexamethasone administration are dexamethasone or equivalent medications.

Table 5. Recommendations for Management of Neurologic Toxicity, Excluding ICANS

Adverse Reaction	Severity	Actions
Neurologic Toxicity (excluding ICANS)	Grade 1	<ul style="list-style-type: none"> • Withhold ELREXFIO until neurologic toxicity symptoms resolve or stabilize.
	Grade 2 Grade 3 (First occurrence)	<ul style="list-style-type: none"> • Withhold ELREXFIO until neurologic toxicity symptoms improve to Grade 1 or less. • Provide supportive therapy.
	Grade 3 (Recurrent) Grade 4	<ul style="list-style-type: none"> • Permanently discontinue ELREXFIO. • Provide supportive therapy, which may include intensive care.

Table 6. Recommended Dosage Modifications for Other Adverse Reactions

Adverse Reactions	Severity	Actions
Hematologic Adverse Reactions [see Warnings and Precautions (5.5)]	Absolute neutrophil count less than $0.5 \times 10^9/\text{L}$	<ul style="list-style-type: none"> Withhold ELREXFIO until absolute neutrophil count is $0.5 \times 10^9/\text{L}$ or higher.^b
	Febrile neutropenia	<ul style="list-style-type: none"> Withhold ELREXFIO until absolute neutrophil count is $1 \times 10^9/\text{L}$ or higher and fever resolves.^b
	Hemoglobin less than 8 g/dL	<ul style="list-style-type: none"> Withhold ELREXFIO until hemoglobin is 8 g/dL or higher.^b
	Platelet count less than 25,000/mcL	<ul style="list-style-type: none"> Withhold ELREXFIO until platelet count is 25,000/mcL or higher and no evidence of bleeding.^b
	Platelet count between 25,000/mcL and 50,000/mcL with bleeding	
Infections and Other Non-hematologic Adverse Reactions ^a [see Warnings and Precautions (5.4, 5.6) and Adverse Reactions (6.1)]	Grade 3	<ul style="list-style-type: none"> Withhold ELREXFIO until adverse reaction improves to \leq Grade 1 or baseline.^b
	Grade 4	<ul style="list-style-type: none"> Consider permanent discontinuation of ELREXFIO. If ELREXFIO is not permanently discontinued, withhold subsequent treatment doses of ELREXFIO (e.g., doses administered after ELREXFIO step-up dosing schedule) until adverse reaction improves to Grade 1 or less.

a. Based on National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE), Version 5.0.

b. See Table 2 for recommendations on restarting ELREXFIO after dose delays.

2.6 Preparation and Administration Instructions

ELREXFIO is intended for subcutaneous use by a healthcare provider only.

ELREXFIO should be administered by a healthcare provider with adequate medical personnel and appropriate medical equipment to manage severe reactions, including CRS and neurologic toxicity, including ICANS [see Warnings and Precautions (5.1, 5.2)].

ELREXFIO 76 mg/1.9 mL (40 mg/mL) vial and 44 mg/1.1 mL (40 mg/mL) vial are supplied as ready-to-use solution that do not need dilution prior to administration.

ELREXFIO is a clear to slightly opalescent, and colorless to pale brown liquid solution. Parenteral drug products should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration, whenever solution and container permit. Do not administer if solution is discolored or contains particulate matter.

Use aseptic technique to prepare and administer ELREXFIO.

Preparation

ELREXFIO vials are for one-time use in a single patient and do not contain any preservatives.

Prepare ELREXFIO following the instructions below (see Table 7) depending on the required dose. Use a 44 mg/1.1 mL (40 mg/mL) single-dose vial for step-up dose 1 or step-up dose 2.

Table 7. Injection Volumes

Total Dose (mg)	Volume of Injection
12 mg	0.3 mL
32 mg	0.8 mL
76 mg	1.9 mL

Remove the appropriate strength ELREXFIO vial from refrigerated storage 2 °C to 8 °C (36 °F to 46 °F)]. Once removed from refrigerated storage, equilibrate ELREXFIO to ambient temperature [15 °C to 30 °C (59 °F to 86 °F)]. Do not warm ELREXFIO in any other way.

Withdraw the required injection volume of ELREXFIO from the vial into an appropriately sized syringe with stainless steel injection needles (30G or wider) and polypropylene or polycarbonate syringe material. Discard unused portion.

Administration

Inject the required volume of ELREXFIO into the subcutaneous tissue of the abdomen (preferred injection site). Alternatively, ELREXFIO may be injected into the subcutaneous tissue at other sites (e.g., thigh).

Do not inject into tattoos or scars or areas where the skin is red, bruised, tender, hard or not intact.

Storage of Prepared Syringe

If the prepared dosing syringe is not used immediately, store syringe between 2 °C (36 °F) to 30 °C (86 °F) for a maximum of 4 hours.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

ELREXFIO injection is a clear to slightly opalescent, and colorless to pale brown liquid solution available as:

- 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

4 CONTRAINDICATIONS

None.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Cytokine Release Syndrome (CRS)

ELREXFIO can cause CRS, including life-threatening or fatal reactions [*see Adverse Reactions (6.1)*].

In the clinical trial, CRS occurred in 58% of patients who received ELREXFIO at the recommended dosing schedule [*see Dosage and Administration (2.2)*], with Grade 1 CRS in 44% of patients, Grade 2 CRS in 14% of patients, and Grade 3 CRS in 0.5% of patients. Recurrent CRS occurred in 13% of patients. Most patients experienced CRS after the first step-up dose (43%) or the second step-up dose (19%), with 7% of patients having CRS after the first treatment dose and 1.6% of patients after a subsequent dose. The median time to onset of CRS was 2 (range: 1 to 9) days after the most recent dose, with a median duration of 2 (range: 1 to 19) days.

Clinical signs and symptoms of CRS may include, but are not limited to, fever, hypoxia, chills, hypotension, tachycardia, headache, and elevated liver enzymes.

Initiate therapy according to the ELREXFIO step-up dosing schedule to reduce risk of CRS and monitor patients following administration of ELREXFIO accordingly [*see Dosage and Administration (2.2, 2.5)*]. Administer pre-treatment medications prior to each dose in the step-up dosing schedule to reduce risk of CRS [*see Dosage and Administration (2.3)*].

Counsel patients to seek medical attention should signs or symptoms of CRS occur. At the first sign of CRS, evaluate patients immediately for hospitalization. Manage CRS according to the recommendations and consider further management per current practice guidelines. Withhold or permanently discontinue ELREXFIO based on severity [see *Dosage and Administration* (2.5)].

ELREXFIO is available only through a restricted program under a REMS [see *Warnings and Precautions* (5.3)].

5.2 Neurologic Toxicity, Including Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome (ICANS)

ELREXFIO can cause serious or life-threatening neurologic toxicity, including ICANS [see *Adverse Reactions* (6.1)].

In the clinical trial, neurologic toxicity occurred in 59% of patients who received ELREXFIO at the recommended dosing schedule [see *Dosage and Administration* (2.2)], with Grade 3 or 4 neurologic toxicity occurring in 7% of patients. Neurologic toxicities included headache (18%), encephalopathy (15%), motor dysfunction (13%), sensory neuropathy (13%), and Guillain-Barré Syndrome (0.5%).

In the clinical trial, ICANS occurred in 3.3% of patients who received ELREXFIO at the recommended dosing schedule [see *Dosage and Administration* (2.2)]. Most patients had ICANS after the first step-up dose (2.7%), 1 (0.5%) patient had ICANS after the second step-up dose and 1 (0.5%) patient had ICANS after subsequent dose(s). Recurrent ICANS occurred in 1.1% of patients. The median time to onset was 3 (range: 1 to 4) days after the most recent dose, with a median duration of 2 (range: 1 to 18) days. The most frequent clinical manifestations of ICANS included a depressed level of consciousness and Grade 1 or Grade 2 Immune Effector Cell-Associated Encephalopathy (ICE) scores. The onset of ICANS can be concurrent with CRS, following resolution of CRS, or in the absence of CRS.

Counsel patients to seek medical attention should signs or symptoms of neurologic toxicity occur. Monitor patients for signs and symptoms of neurologic toxicities during treatment with ELREXFIO. At the first sign of neurologic toxicity, including ICANS, evaluate and treat patients immediately based on severity. Withhold or permanently discontinue ELREXFIO based on severity per recommendations [see *Dosage and Administration* (2.5)] and consider further management per current practice guidelines.

Due to the potential for neurologic toxicity including ICANS, patients receiving ELREXFIO are at risk of depressed level of consciousness. Advise patients not to drive or operate heavy or potentially dangerous machinery for 48 hours after completing each of the 2 step-up doses and the first treatment dose within the ELREXFIO step-up dosing schedule and in the event of new onset of any neurological toxicity symptoms until symptoms resolve [see *Dosage and Administration* (2.2)].

ELREXFIO is available only through a restricted program under a REMS [see *Warnings and Precautions* (5.3)].

5.3 ELREXFIO REMS

ELREXFIO is available only through a restricted program under a REMS called the ELREXFIO REMS because of the risks of CRS and neurologic toxicity, including ICANS [see *Warnings and Precautions* (5.1, 5.2)].

Notable requirements of the ELREXFIO REMS include the following:

- Prescribers must be certified with the program by enrolling and completing training.
- Prescribers must counsel patients receiving ELREXFIO about the risk of CRS and neurologic toxicity, including ICANS, and provide patients with ELREXFIO Patient Wallet Card.
- Pharmacies and healthcare settings that dispense ELREXFIO must be certified with the ELREXFIO REMS program and must verify prescribers are certified through the ELREXFIO REMS program.
- Wholesalers and distributors must only distribute ELREXFIO to certified pharmacies or healthcare settings.

Further information about the ELREXFIO REMS program is available at www.ELREXFIOREMS.com or by telephone at 1-844-923-7845.

5.4 Infections

ELREXFIO can cause severe, life-threatening, or fatal infections. In the clinical trial, in patients who received ELREXFIO according to the recommended dosing schedule, serious infections, including opportunistic infections, occurred in 42% of patients, with Grade 3 or 4 infections in 31%, and fatal infections in 7%. The most common serious infections reported ($\geq 5\%$) were pneumonia and sepsis [see *Adverse Reactions* (6.1)].

Do not initiate treatment with ELREXFIO in patients with active infections. Monitor patients for signs and symptoms of infection prior to and during treatment with ELREXFIO and treat appropriately. Withhold or permanently discontinue ELREXFIO based on severity [see *Dosage and Administration* (2.5)]. Administer prophylactic antimicrobial and anti-viral medications according to current practice guidelines. Consider treatment with subcutaneous or intravenous immunoglobulin (IVIG) as appropriate.

5.5 Neutropenia

ELREXFIO can cause neutropenia and febrile neutropenia. In patients who received ELREXFIO at the recommended dose in the clinical trial, decreased neutrophils occurred in 62% of patients, with Grade 3 or 4 decreased neutrophils in 51%. Febrile neutropenia occurred in 2.2% of patients [see *Adverse Reactions* (6.1)].

Monitor complete blood cell counts at baseline and periodically during treatment. Provide supportive care according to current practice guidelines. Monitor patients with neutropenia for signs of infection. Withhold ELREXFIO based on severity [see *Dosage and Administration* (2.5)].

5.6 Hepatotoxicity

ELREXFIO can cause hepatotoxicity. In the clinical trial, elevated ALT occurred in 36% of patients, with Grade 3 or 4 ALT elevation occurring in 3.8%; elevated AST occurred in 40% of patients, with Grade 3 or 4 AST elevation occurring in 6%. Grade 3 or 4 total bilirubin elevations occurred in 0.5% of patients [see *Adverse Reactions* (6.1)]. Liver enzyme elevation can occur with or without concurrent CRS.

Monitor liver enzymes and bilirubin at baseline and during treatment as clinically indicated. Withhold ELREXFIO or consider permanent discontinuation of ELREXFIO based on severity [see *Dosage and Administration* (2.5)].

5.7 Embryo-Fetal Toxicity

Based on its mechanism of action, ELREXFIO may cause fetal harm when administered to a pregnant woman. Advise pregnant women of the potential risk to the fetus. Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with ELREXFIO and for 4 months after the last dose [see *Use in Specific Populations* (8.1, 8.3)].

6 ADVERSE REACTIONS

The following adverse reactions are discussed elsewhere in labeling:

- Cytokine Release Syndrome [see *Warnings and Precautions* (5.1)].
- Neurologic Toxicity, Including ICANS [see *Warnings and Precautions* (5.2)].
- Infections [see *Warnings and Precautions* (5.4)].
- Neutropenia [see *Warnings and Precautions* (5.5)].
- Hepatotoxicity [see *Warnings and Precautions* (5.6)].

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

Relapsed/Refractory Multiple Myeloma

MagnetisMM-3

The safety of ELREXFIO was evaluated in MagnetisMM-3 [see *Clinical Studies (14)*]. The safety population described (n = 183) includes patients who received the recommended dosage regimen of 12 mg subcutaneously on Day 1, 32 mg on Day 4, and 76 mg once weekly starting on Day 8. Among patients who received ELREXFIO, 42% were exposed for 6 months or longer and 9% were exposed for one year or longer.

The median age of patients who received ELREXFIO was 68 years (range: 36 to 88 years); 48% were female; 61% were White, 10% were Hispanic/Latino, 9% were Asian, and 6% were Black or African American.

Serious adverse reactions occurred in 68% of patients who received ELREXFIO at the recommended dosing schedule. Serious adverse reactions in >2% of patients included pneumonia (25%), sepsis (13%), CRS (13%), upper respiratory tract infection (4.4%), acute kidney injury (3.8%), urinary tract infection (3.3%), COVID-19 (3.3%), encephalopathy (3.3%), pyrexia (2.2%), and febrile neutropenia (2.2%). Fatal adverse reactions occurred in 10% of patients including pneumonia (3.3%), sepsis (2.7%), acute respiratory distress syndrome (0.5%), cardio-respiratory arrest (0.5%), cardiogenic shock (0.5%), cardiopulmonary failure (0.5%), COVID-19 (0.5%), failure to thrive (0.5%), and pulmonary embolism (0.5%).

Permanent discontinuations of ELREXFIO due to an adverse reaction occurred in 17% of patients. Adverse reactions which resulted in permanent discontinuation of ELREXFIO in >2% of patients included septic shock (2.2%).

Dosage interruptions of ELREXFIO due to an adverse reaction occurred in 73% of patients. Adverse reactions which resulted in dose interruptions of ELREXFIO in >5% of patients included neutropenia, pneumonia, COVID-19, upper respiratory tract infection, thrombocytopenia, and anemia.

The most common adverse reactions (≥20%) were CRS, fatigue, injection site reaction, diarrhea, upper respiratory tract infection, musculoskeletal pain, pneumonia, decreased appetite, rash, cough, nausea, and pyrexia. The most common Grade 3 to 4 laboratory abnormalities (≥30%) were decreased lymphocytes, decreased neutrophils, decreased hemoglobin, decreased white blood cells, and decreased platelets.

Table 8 summarizes adverse reactions in MagnetisMM-3.

Table 8. Adverse Reactions (≥10%) in Patients with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma Who Received ELREXFIO in MagnetisMM-3

System Organ Class Preferred Term	ELREXFIO N = 183	
	All Grades (%)	Grade 3 or 4 (%)
Immune system disorders		
Cytokine release syndrome	58	0.5 [#]
Hypogammaglobulinemia*	13	2.2 [#]
General disorders and site administration conditions		
Fatigue*	43	6 [#]
Injection site reaction*	37	0
Pyrexia	21	2.7 [#]
Edema*	18	1.1 [#]
Gastrointestinal disorders		
Diarrhea	36	1.1 [#]
Nausea	22	0
Constipation	15	0
Vomiting	14	0
Infections		
Upper respiratory tract infection*	34	4.9

Table 8. Adverse Reactions (≥10%) in Patients with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma Who Received ELREXFIO in MagnetisMM-3

System Organ Class Preferred Term	ELREXFIO N = 183	
Pneumonia ^a	32	19
Sepsis ^b	15	11
Urinary tract infection*	12	4.4 [#]
Musculoskeletal and connective tissue disorders		
Musculoskeletal pain*	34	2.7 [#]
Metabolism and nutrition disorders		
Decreased appetite	26	1.1 [#]
Skin and Subcutaneous Tissue disorders		
Rash ^c	25	0
Dry skin	13	0
Skin exfoliation*	10	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders		
Cough*	24	0
Dyspnea*	15	3.3 [#]
Nervous system disorders		
Headache	18	0.5
Encephalopathy ^d	15	2.7
Sensory neuropathy ^e	13	0.5 [#]
Motor dysfunction ^f	13	2.2 [#]
Cardiac disorders		
Cardiac arrhythmia*	16	2.2
Vascular disorders		
Hemorrhage*	13	1.6
Psychiatric disorders		
Insomnia	13	0
Injury, poisoning and procedural complications		
Fall	10	0.5 [#]

Adverse reactions were graded based on CTCAE Version 5.0, with the exception of CRS, which was graded based on the ASTCT 2019 criteria.

* Includes other related terms.

Only grade 3 adverse reactions occurred.

- a. Pneumonia includes COVID-19 pneumonia, lower respiratory tract infection, lower respiratory tract infection viral, pneumocystis jirovecii pneumonia, pneumonia, pneumonia adenoviral, pneumonia bacterial, pneumonia cytomegaloviral, pneumonia fungal, pneumonia influenzal, pneumonia pseudomonal, pneumonia viral.
- b. Sepsis includes bacteremia, device related bacteremia, device related sepsis, escherichia bacteremia, escherichia sepsis, klebsiella sepsis, pseudomonal sepsis, sepsis, septic shock, staphylococcal bacteremia, staphylococcal sepsis, streptococcal sepsis, urosepsis.
- c. Rash includes erythema, palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome, rash, rash erythematous, rash macular, rash maculo-papular, rash pustular, symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema.
- d. Encephalopathy includes agitation, altered state of consciousness, cognitive disorder, confusional state, delirium, depressed level of consciousness, disorientation, hallucination, lethargy, memory impairment, mental status changes, metabolic encephalopathy, somnolence, toxic encephalopathy.
- e. Sensory neuropathy includes burning sensation, dysesthesia, hypoesthesia, neuropathy peripheral, paresthesia, parosmia, peripheral sensorimotor neuropathy, peripheral sensory neuropathy, polyneuropathy, sensory loss.
- f. Motor dysfunction includes ataxia, balance disorder, gait disturbance, motor dysfunction, muscle contracture, muscle spasms, muscular weakness, peripheral motor neuropathy, peroneal nerve palsy, tremor.

Clinically relevant adverse reactions in <10% of patients who received ELREXFIO included ICANS, febrile neutropenia, Guillain-Barré syndrome, abdominal pain, acute kidney injury, COVID-19, cardiac failure, congestion, and thrombosis.

Table 9 summarizes laboratory abnormalities in MagnetisMM-3.

Table 9. Select Laboratory Abnormalities (≥30%) That Worsened from Baseline in Patients with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma Who Received ELREXFIO in MagnetisMM-3^a

Laboratory Abnormality	ELREXFIO ^b	
	All Grades (%)	Grade 3 or 4 (%)
Hematology		
Lymphocyte count decreased	91	84
White blood cell decreased	69	40
Hemoglobin decreased	68	43
Neutrophil count decreased	62	51
Platelet count decreased	61	32
Chemistry		
Albumin decreased	55	6
AST increase	40	6
Creatinine increased	38	3.3
Potassium decreased	36	8
ALT increase	36	3.8
Alkaline phosphatase increased	34	1.1
Creatinine clearance decreased	32	10

a. Laboratory tests were graded according to NCI-CTCAE Version 5.0.

b. The denominator used to calculate the rate varied from 181 to 183 based on the number of patients with a baseline value and at least one post-treatment value.

7 DRUG INTERACTIONS

For certain CYP substrates, minimal changes in the concentration may lead to serious adverse reactions. Monitor for toxicity or drug concentrations of such CYP substrates when co-administered with ELREXFIO.

ELREXFIO causes release of cytokines [*see Clinical Pharmacology (12.2)*] that may suppress activity of cytochrome P450 (CYP) enzymes, resulting in increased exposure of CYP substrates. Increased exposure of CYP substrates is more likely to occur after the first dose of ELREXFIO Day 1 and up to 14 days after the 32 mg dose on Day 4 and during and after CRS [*see Warnings and Precautions (5.1)*].

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

Based on the mechanism of action, ELREXFIO may cause fetal harm when administered to a pregnant woman [*see Clinical Pharmacology (12.1)*]. 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.

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.

8.2 Lactation

Risk Summary

There are no data on the presence of elranatamab-bcmm in human milk, the effects on the breastfed child, or the effects on milk production. Maternal IgG is known to be present in human milk.

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.

8.3 Females and Males of Reproductive Potential

ELREXFIO may cause fetal harm when administered to a pregnant woman [*see Use in Specific Populations (8.1)*].

Pregnancy Testing

Verify the pregnancy status of females of reproductive potential prior to initiating treatment with ELREXFIO.

Contraception

Females

Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment and for 4 months after the last dose of ELREXFIO.

8.4 Pediatric Use

The safety and effectiveness of ELREXFIO in pediatric patients have not been established.

8.5 Geriatric Use

Of the 183 patients with relapsed or refractory multiple myeloma treated with ELREXFIO in MagnetisMM-3 at the recommended dosage, 62% were 65 years of age or older, and 19% were 75 years of age or older. No overall differences in safety or effectiveness were observed in patients 65-74 years of age compared to younger patients. Clinical studies did not include sufficient numbers of patients 75 years of age or older to determine whether they respond differently from younger patients.

11 DESCRIPTION

Elranatamab-bcmm is a bispecific B-cell maturation antigen (BCMA)-directed CD3 T-cell engager. It is a bispecific, humanized immunoglobulin 2-alanine (IgG2Δa) kappa antibody derived from two monoclonal antibodies (mAbs), an anti-BCMA mAb and an anti-CD3 mAb. Each of these mAbs contributes one distinct heavy (H) chain and one distinct light (L) chain to the bispecific elranatamab-bcmm. The resulting 4-chain bispecific antibody is covalently linked via five inter-chain disulfide bonds. Elranatamab-bcmm is produced using two recombinant Chinese hamster ovary (CHO) cell lines, one that contains the DNA encoding the sequence for anti-BCMA monoclonal antibody (mAb) and one that contains the sequence for anti-CD3 mAb, which are grown separately in suspension culture using chemically-defined (CD), animal-derived component-free (ACF) media. The molecular weight of elranatamab-bcmm is approximately 148.5 kDa.

ELREXFIO™ (elranatamab-bcmm) injection is a sterile, preservative-free, clear to slightly opalescent, and colorless to pale brown liquid solution for subcutaneous administration. ELREXFIO (elranatamab-bcmm) is supplied at a concentration of 40 mg/mL in either 76 mg/1.9 mL or 44 mg/1.1 mL single-dose vials. Each mL of solution contains 40 mg elranatamab-bcmm, edetate disodium (0.045 mg), histidine (1.12 mg), L-histidine hydrochloride monohydrate (2.67 mg), polysorbate 80 (0.2 mg), sucrose (85 mg) and Water for Injection. The pH is 5.8.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Elranatamab-bcmm is a bispecific B-cell maturation antigen (BCMA)-directed T-cell engaging antibody that binds BCMA on plasma cells, plasmablasts, and multiple myeloma cells and CD3 on T-cells leading to cytolysis of the BCMA-expressing cells. Elranatamab-bcmm activated T-cells, caused proinflammatory cytokine release, and resulted in multiple myeloma cell lysis.

12.2 Pharmacodynamics

Cytokine Concentrations

Transient elevation of circulating cytokines IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α , and IFN- γ was observed at dosage levels of 30 $\mu\text{g/kg}$ (0.03 times the approved recommended dosage) and above. After administration of the approved recommended dosage of ELREXFIO, the highest elevation of cytokines was generally observed within 72 hours after first elranatamab-bcmm dose at 12 mg on Day 1, and generally returned to baseline prior to the administration of the first full dose 76 mg on Day 8.

12.3 Pharmacokinetics

Pharmacokinetic parameters are presented as geometric mean (coefficient of variation [CV]%) and are based upon subcutaneously administered unless otherwise specified.

Elranatamab-bcmm exhibits dose proportional pharmacokinetics over dose range from 6 to 76 mg (0.079 to 1 times the approved recommended dosage). Elranatamab-bcmm maximum concentration [33.6 mcg/mL (48%)] is achieved at the end of weekly dosing regimen (i.e., at week 24 of 76 mg weekly dosing). Pharmacokinetic exposures are summarized for the recommended dosage of ELREXFIO in Table 10.

Table 10. Pharmacokinetic Parameters of Elranatamab-bcmm in Subjects with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma

Timepoint	Parameters		
	C_{avg} (mcg/mL)	C_{max} (mcg/mL)	C_{trough} (mcg/mL)
First full 76 mg dose	3.1 (94%)	3.8 (94%)	3.3 (102%)
End of weekly dose (week 24) ^a	32.7 (49%)	33.6 (48%)	31.2 (50%)
Steady state (biweekly dosing) ^{a,b}	18.4 (57%)	20.1 (55%)	15.9 (64%)

a. In patients who have achieved a response.

b. Steady state exposure of elranatamab biweekly dose is approximated at week 48.

Absorption

The mean bioavailability of elranatamab-bcmm was 56.2% when administered subcutaneously. The median (min, max) T_{max} after elranatamab SC administration was 7 (3 to 7) days.

Distribution

The steady state volume of distribution of elranatamab-bcmm was 7.76 L (33%).

Elimination

The half-life of elranatamab-bcmm is 22 (64%) days at the 76 mg dosage, with clearance of 0.324 L/day (100%) following 24 weeks dosing.

Metabolism

Elranatamab-bcmm is expected to be metabolized into small peptides by catabolic pathways.

Specific Populations

No clinically significant differences in the pharmacokinetics of elranatamab-bcmm were observed based on age (36 to 89 years), sex, race (White, Asian, or Black), body weight (37 to 160 kg), mild or moderate renal impairment (estimated glomerular filtration rate [eGFR] by Modification of Diet in Renal Disease [MDRD] method: 30 to 89 mL/min), or mild hepatic impairment (total bilirubin 1 to ≤ 1.5 x ULN or any AST greater than ULN).

The effects of severe renal impairment (eGFR 15 to 29 mL/min), end-stage renal disease (eGFR <15 mL/min), or moderate to severe hepatic impairment (total bilirubin >1.5 times ULN and any AST) on the PK of elranatamab-bcmm are unknown.

12.6 Immunogenicity

The observed incidence of anti-drug antibodies is highly dependent on the sensitivity and specificity of the assay. Differences in assay methods preclude meaningful comparisons of the incidence of anti-drug antibodies in the studies described below with the incidence of anti-drug antibodies in other studies, including those of elranatamab-bcmm or of other elranatamab products.

In the MagnetisMM-3 study, of the 168 participant who received recommended step-up and full dosage of ELREXFIO for up to 24 month and are evaluable for presence of ADA against elranatamab-bcmm, 8.9% (15/168) of patients tested positive for anti-elranatamab-bcmm-antibodies. Among the 15 patients who tested positive for ADAs, 60% (9/15) tested positive for neutralizing antibodies against elranatamab-bcmm. The effect of these antibodies on the pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety, and/or effectiveness of ELREXFIO products is unknown.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

No carcinogenicity or genotoxicity studies have been conducted with elranatamab-bcmm.

No animal studies have been performed to evaluate the effects of elranatamab-bcmm on fertility.

14 CLINICAL STUDIES

14.1 Relapsed or Refractory Multiple Myeloma

The efficacy of ELREXFIO monotherapy was evaluated in patients with relapsed or refractory multiple myeloma in an open-label, single arm, multi-center study (MagnetisMM-3, NCT04649359). The study included patients who were refractory to at least one proteasome inhibitor (PI), one immunomodulatory agent (IMiD), and one anti-CD38 monoclonal antibody. MagnetisMM-3 included 123 patients naïve to prior BCMA-directed therapy (pivotal Cohort A) and 64 patients with prior BCMA-directed antibody drug conjugate (ADC) or chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy (supportive Cohort B). Patients had measurable disease by International Myeloma Working Group (IMWG) criteria at enrollment. The study included patients with an Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) score of ≤ 2 , adequate baseline bone marrow (absolute neutrophil count $\geq 1.0 \times 10^9/L$, platelet count $\geq 25 \times 10^9/L$, hemoglobin level ≥ 8 g/dL), renal (CrCL ≥ 30 mL/min), and hepatic (AST and ALT ≤ 2.5 x ULN, total bilirubin ≤ 2 x ULN) function, and left-ventricular ejection fraction $\geq 40\%$. Patients with a stem cell transplant within 12 weeks prior to enrollment and active infections were excluded from the study.

Eligible patients received subcutaneous administration of ELREXFIO at step-up doses of 12 mg on Day 1 and 32 mg on Day 4 of treatment, followed by the first treatment dose of ELREXFIO (76 mg) on Day 8 of treatment. Thereafter, patients received 76 mg once weekly. After 24 weeks, in patients who achieved an IMWG response category of partial response or better with responses persisting for at least 2 months, the dose interval was changed from every week to every 2 weeks.

The 123 patients enrolled in pivotal Cohort A had received a median of 5 prior lines of therapy (range: 2 to 22). Ninety-seven patients who were not exposed to prior BCMA-directed therapy and received at least four prior lines of therapy comprised the efficacy population. Among the 97 patients in the efficacy population, the median age was 69

(range: 46 to 89) years with 18.6% of patients ≥ 75 years of age. Forty percent were female; 59.8% were White, 13.4% were Asian, 7.2% were Hispanic/Latino, 5.2% were Black or African American. Disease stage (R-ISS) at study entry was 20.6% in Stage I, 53.6% in Stage II, and 17.5% in Stage III. The median time since initial diagnosis of multiple myeloma to enrollment was 79.6 (range: 16 to 228) months. 96.9% were triple-class refractory, and 94.8% were refractory to their last line of therapy. 69.1% received prior autologous stem cell transplantation, and 7.2% received prior allogeneic stem cell transplantation. High-risk cytogenetics [t(4;14), t(14;16), or del(17p)] were present in 22.7% of patients. 34.0% of patients had extramedullary disease at baseline by BICR.

Efficacy was based on response rate and duration of response (DOR), as assessed by BICR based on IMWG criteria. Efficacy results from BCMA-directed therapy naïve patients are shown in Table 11.

The median (range) time to first response (TTR) was 1.22 (0.9 to 6.5) months. With a median follow-up of 11.1 months (95% CI: 10.6, 12.0) among responders, the DOR rate at 6 months was 90.4% (95% CI: 78.4%, 95.9%) and at 9 months was 82.3% (95% CI: 67.1%, 90.9%).

Table 11. Efficacy Results from BCMA-directed Therapy Naïve Patients

	N = 97
Objective Response Rate (ORR: sCR+CR+VGPR+PR), n (%) (95% CI)	56 (57.7%) (47.3, 67.7)
Complete response (CR) or better ^a	25 (25.8%)
Very good partial response (VGPR)	25 (25.8%)
Partial response (PR)	6 (6.2%)
Duration of Response (DOR) (months) Median (95% CI)	NR (12.0, NE)

Abbreviations: CI = Confidence interval; NR = Not reached; NE = Not estimable.

a. Complete response or better = Stringent complete response (sCR) + complete response (CR).

Among the 64 patients enrolled in Cohort B who previously received a PI, an IMiD, an anti-CD38 monoclonal antibody, and a BCMA-directed therapy, 63 patients received at least four prior lines of therapy. Patients had received a median of 8 prior lines of therapy (range: 4 to 19); 73% and 32% received prior BCMA-directed ADC and CAR T-cell therapy, respectively.

Confirmed ORR by BICR was 33.3% (95% CI: 22.0, 46.3). After a median (95% CI) follow-up of 10.2 (9.9, 11.0) months among responders, median DOR was not reached (95% CI: NE, NE) and the DOR rate at 9 months was 84.3% (95% CI: 58.7, 94.7%).

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

How Supplied

ELREXFIO™ (elranatamab-bcmm) injection is a sterile, preservative-free, clear to slightly opalescent, and colorless to pale brown liquid solution supplied as follows:

- One 76 mg/1.9 mL (40 mg/mL) single-dose vial in a carton. NDC: 0069-4494-02
- One 44 mg/1.1 mL (40 mg/mL) single-dose vial in a carton. NDC: 0069-2522-02

ELREXFIO is supplied in a single-dose glass vial sealed with a rubber stopper (not made of natural rubber latex) and an aluminum seal with a flip-off cap.

Storage and Handling

Store refrigerated at 2 °C to 8 °C (36 °F to 46 °F) in the original carton until time of use to protect from light. Do not freeze or shake the vial or carton.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the patient to read the FDA-approved patient labeling (Medication Guide).

Cytokine Release Syndrome (CRS)

Discuss the signs and symptoms associated with CRS, including fever, hypoxia, chills, hypotension, tachycardia, and elevated liver enzymes. Advise patients to immediately contact their healthcare provider if they experience any signs or symptoms of CRS. Advise patients that they will be hospitalized for 48 hours after administration of the first step-up dose, and for 24 hours after administration of the second step-up dose [see *Dosage and Administration* (2.5), *Warnings and Precautions* (5.1)].

Neurologic Toxicity, Including Immune Effector Cell-associated Neurotoxicity Syndrome (ICANS)

Discuss the signs and symptoms associated with neurologic toxicity, including ICANS, including headache, encephalopathy, motor dysfunction, sensory neuropathy, and Guillain-Barré Syndrome. Advise patients to immediately contact their healthcare provider if they experience any signs or symptoms of neurologic toxicity. Advise patients to refrain from driving or operating heavy or potentially dangerous machinery for 48 hours after completing each of the 2 step-up doses and the first treatment dose within the ELREXFIO step-up dosing schedule and in the event of new onset of any neurological toxicity symptoms until symptoms resolve [see *Dosage and Administration* (2.5), *Warnings and Precautions* (5.2)].

ELREXFIO REMS

ELREXFIO is available only through a restricted program called ELREXFIO REMS. Inform patients that they will be given an ELREXFIO Patient Wallet Card that they should carry with them at all times and show to all of their healthcare providers. This card describes signs and symptoms of CRS and neurologic toxicity, including ICANS which, if experienced, should prompt the patient to immediately seek medical attention [see *Warnings and Precautions* (5.3)].

Infections

Discuss the signs and symptoms of infection [see *Dosage and Administration* (2.5), *Warnings and Precautions* (5.4)].

Neutropenia

Discuss the signs and symptoms associated with neutropenia and febrile neutropenia [see *Dosage and Administration* (2.5), *Warnings and Precautions* (5.5)].

Hepatotoxicity

Advise patients that liver enzyme elevations may occur and that they should report symptoms that may indicate liver toxicity, including fatigue, anorexia, right upper abdominal discomfort, dark urine, or jaundice [see *Warnings and Precautions* (5.6)].

Embryo-Fetal Toxicity

Advise pregnant women and females of reproductive potential of the potential risk to a fetus. Advise females of reproductive potential to inform their healthcare provider if they are pregnant or become pregnant. Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with ELREXFIO and for 4 months after the last dose [see *Warnings and Precautions* (5.7), *Use in Specific Populations* (8.1, 8.3)].

Lactation

Advise women not to breastfeed during treatment with ELREXFIO and for 4 months after the last dose [see *Use in Specific Populations* (8.2)].

Manufactured by:

Pfizer Inc.

NY, NY 10001

US License No. 2001



Distributed by

Pfizer Labs

Division of Pfizer Inc.

New York, NY 10001

LAB-1518-1.0

MEDICATION GUIDE
ELREXFIO™ (el-reks-fe-o)
(elranatamab-bcmm)
injection, for subcutaneous use

What is the most important information I should know about ELREXFIO?

ELREXFIO may cause serious side effects, including:

- **Cytokine Release Syndrome (CRS).** CRS is common during treatment with ELREXFIO and can also be serious, life-threatening, or can lead to death. Tell your healthcare provider or get medical help right away if you develop any signs or symptoms of CRS, including:
 - fever of 100.4 °F (38 °C) or higher
 - trouble breathing
 - chills
 - dizziness or light-headedness
 - fast heartbeat
 - headache
 - increased liver enzymes in your blood. See **“What are the possible side effects of ELREXFIO?”** for more information about the signs and symptoms of liver problems.

Due to the risk of CRS, you will receive ELREXFIO on a “step-up dosing schedule” and should be hospitalized for 48 hours after the first “step-up” dose and for 24 hours after the second “step-up” dose of ELREXFIO.

- During the step-up dosing schedule:
 - for your first dose, you will receive a smaller “step-up” dose of ELREXFIO on Day 1 of your treatment
 - for your second dose, you will receive a larger “step-up” dose of ELREXFIO, which is usually given on Day 4 of your treatment
 - for your third dose, you will receive the first full “treatment” dose of ELREXFIO, which is usually given on Day 8 of your treatment
- If your dose of ELREXFIO is delayed for any reason, you may need to repeat the step-up dosing schedule.
- Before each dose of ELREXFIO you receive during the step-up dosing schedule, you will receive medicines to help reduce your risk of CRS. Your healthcare provider will decide if you need to receive medicines to help reduce your risk of CRS with future doses.
- See **“How will I receive ELREXFIO?”** for more information about how you will receive ELREXFIO.
- **Neurologic problems.** ELREXFIO can cause neurologic problems that can be serious or life-threatening. Tell your healthcare provider or get medical help right away if you develop any signs or symptoms of neurologic problems, including:
 - headache
 - agitation, trouble staying awake, confusion or disorientation, seeing or hearing things that are not real (hallucinations)
 - trouble speaking, thinking, remembering things, paying attention, or understanding things
 - problems walking, muscle weakness, shaking (tremors), loss of balance, or muscle spasms
 - numbness and tingling (feeling like “pins and needles”)
 - burning, throbbing, or stabbing pain
 - changes in your handwriting
- **ELREXFIO is available only through the ELREXFIO Risk Evaluation and Mitigation Strategy (REMS) due to the risk of CRS and neurologic problems.** You will receive an ELREXFIO Patient Wallet Card from your healthcare provider. **Carry the ELREXFIO Patient Wallet Card with you at all times and show it to all of your healthcare providers.** The ELREXFIO Patient Wallet Card lists symptoms of CRS and neurologic problems. **Get medical help right away if you develop any of the symptoms listed on the ELREXFIO Patient Wallet Card.** You may need to be treated in a hospital.

Your healthcare provider will monitor you for signs and symptoms of CRS and neurologic problems during treatment with ELREXFIO, as well as other side effects, and will treat you if needed. Your healthcare provider may temporarily stop or completely stop your treatment with ELREXFIO if you develop CRS, neurologic problems, or any other side effects that are severe.

If you have any questions about ELREXFIO, ask your healthcare provider.

See “What are possible side effects of ELREXFIO?” for more information about side effects.

What is ELREXFIO?

ELREXFIO is a prescription medicine used to treat adults with multiple myeloma who:

- have already received at least 4 treatment regimens, including a proteasome inhibitor, an immunomodulatory agent and an anti-CD38 monoclonal antibody to treat their multiple myeloma, **and**
- their cancer has come back or did not respond to prior treatment.

It is not known if ELREXFIO is safe and effective in children.

Before receiving ELREXFIO, tell your healthcare provider about all of your medical conditions, including if you:

- have an infection.
- are pregnant or plan to become pregnant. ELREXFIO may harm your unborn baby.

Females who are able to become pregnant:

- Your healthcare provider should do a pregnancy test before you start treatment with ELREXFIO.
- You should use effective birth control (contraception) during treatment and for 4 months after your last dose of ELREXFIO.
- Tell your healthcare provider right away if you become pregnant or think that you may be pregnant during treatment with ELREXFIO.
- are breastfeeding or plan to breastfeed. It is not known if ELREXFIO passes into your breast milk. Do not breastfeed during treatment and for 4 months after your last dose of ELREXFIO.

Tell your healthcare provider about all the medicines you take, including prescription and over-the-counter medicines, vitamins, and herbal supplements.

How will I receive ELREXFIO?

- ELREXFIO will be given to you by your healthcare provider as an injection under your skin (subcutaneous injection), usually in your stomach-area (abdomen). Your thigh or another area of your body may also be used.
- See **“What is the most important information I should know about ELREXFIO?”** for more information about how you will receive ELREXFIO.
- After you receive your first full “treatment” dose, ELREXFIO is usually given 1 time each week through Week 24.
- Starting on Week 25, your future doses will usually be given 1 time every 2 weeks.

If you miss any appointments, call your healthcare provider as soon as possible to reschedule your appointment. It is important for you to be monitored closely for side effects during treatment with ELREXFIO.

What should I avoid while receiving ELREXFIO?

Do not drive, operate heavy or potentially dangerous machinery, or do other dangerous activities during treatment with ELREXFIO:

- for 48 hours after completing each of the 2 doses of ELREXFIO that are part of the “step-up dosing schedule” and your first full treatment dose, **and**
- at any time during treatment with ELREXFIO if you develop any new neurologic symptoms such as dizziness, confusion, shaking (tremors), sleepiness, or any other symptom that impairs consciousness, until the symptoms go away.

See **“What is the most important information I should know about ELREXFIO?”** for more information about signs and symptoms of neurologic problems.

What are the possible side effects of ELREXFIO?

ELREXFIO may cause serious side effects, including:

- See **“What is the most important information I should know about ELREXFIO?”**
- **Infections.** Upper respiratory tract infections and pneumonia are common during treatment with ELREXFIO. ELREXFIO can cause bacterial and viral infections that are severe, life-threatening, or that may lead to death.
 - Your healthcare provider may prescribe medicines for you to help prevent infections and treat you as needed if you develop an infection during treatment with ELREXFIO.
 - Tell your healthcare provider right away if you develop any signs or symptoms of an infection during treatment with ELREXFIO, including:

▪ fever of 100.4 °F (38 °C) or higher	▪ chest pain
▪ chills	▪ sore throat
▪ cough	▪ pain during urination
▪ shortness of breath	▪ feeling weak or generally unwell
- **Decreased white blood cell counts.** Decreased white blood cell counts are common during treatment with ELREXFIO and can also be severe. Fever can happen with low white blood cell counts and may be a sign that you have an infection. Your healthcare provider will treat you as needed.
- **Liver problems.** ELREXFIO can cause increased liver enzymes and bilirubin in your blood. These increases can happen with or without you also having CRS. Tell your healthcare provider if you develop any of the following signs or symptoms of liver problems:

- tiredness
- loss of appetite
- pain in your right upper stomach-area (abdomen)
- dark urine
- yellowing of your skin or the white part of your eyes

Your healthcare provider will check your blood and monitor you for signs and symptoms of these serious side effects before you start and during treatment with ELREXFIO and may temporarily or completely stop treatment with ELREXFIO if you develop certain side effects.

The most common side effects of ELREXFIO include:

- tiredness
- injection site reaction, such as redness, itching, pain, bruising, rash, swelling, tenderness
- diarrhea
- muscle and bone pain
- decreased appetite
- rash
- cough
- nausea
- fever

The most common severe abnormal lab test results with ELREXFIO include decreased white blood cells, red blood cells, and platelets.

These are not all of the possible side effects of ELREXFIO.

Call your doctor for medical advice about side effects. You may report side effects to FDA at 1-800-FDA-1088.

General information about the safe and effective use of ELREXFIO.

Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed in a Medication Guide. You can ask your pharmacist or healthcare provider for more information about ELREXFIO that is written for health professionals.

What are the ingredients in ELREXFIO?

Active ingredient: elranatamab-bcmm

Inactive ingredients: edetate disodium, histidine, L-histidine hydrochloride monohydrate, polysorbate 80, sucrose, and Water for Injection

Manufactured by: Pfizer Inc., NY, NY 10001

US License No. 2001



Distributed by
Pfizer Labs
 Division of Pfizer Inc.
 New York, NY 10001

LAB-1551-1.0

For more information on ELREXFIO, go to www.ELREXFIO.com

For more information on Pfizer, go to www.Pfizer.com or call 1-800-438-1985

This Medication Guide has been approved by the U.S. Food and Drug Administration.

Issued: August 2023

1. 効能・効果

本剤は、プロテアソーム阻害薬、免疫調節剤および抗 CD38 モノクローナル抗体を含む少なくとも 4 ラインの前治療を受けた再発または難治性多発性骨髄腫の成人患者の単剤療法を適応とする。

本適応は奏効率および奏効の持続性に基づき、迅速承認により承認されている [臨床試験 (14) 参照]。本適応の継続承認は、検証的試験における臨床的ベネフィットの検証が条件となる。

2. 用法・用量

2.1. 投与に関する重要な情報

サイトカイン放出症候群 (CRS) の発現頻度および重症度を低減するため、本剤はステップアップ投与スケジュールで皮下投与する。

本剤のステップアップ投与スケジュール (ステップアップ用量 1, ステップアップ用量 2 および初回標準用量を含む) では、本剤の各投与前に推奨する前投与を行う [用法・用量 (2.2, 2.3) 参照]。

本剤は、CRS や ICANS を含む神経毒性等の重度の反応を管理できる適切な医療サポート体制を整えたうえで、資格のある医療従事者のみが投与する [警告および使用上の注意 (5.1, 5.2) 参照]。

CRS が発現するリスクがあるため、ステップアップ用量 1 での投与後は 48 時間、ステップアップ用量 2 での投与後は 24 時間患者を入院させる。

2.2. 推奨用量

皮下注射のみ。

本剤の推奨投与スケジュールを Table 1 に示す。本剤の皮下注射の推奨用量は、1 日目のステップアップ用量 1 は 12 mg, 4 日目のステップアップ用量 2 は 32 mg, 8 日目の初回標準用量は 76 mg, その後 24 週目までは 76 mg の週 1 回である。

本剤の投与を少なくとも 24 週間受け、奏効 [部分奏効 (PR) 以上] が認められ、奏効が 2 ヶ月間以上持続している患者については、投与間隔を 2 週に 1 回に変更する。

疾患進行または許容できない毒性の発現まで本剤の投与を継続すること。

ステップアップ投与スケジュール (ステップアップ用量 1, ステップアップ用量 2 および初回標準用量を含む) では、本剤の各投与前に推奨する前投与を行う [用法・用量 (2.3) 参照]。

Table 1. 本剤投与スケジュール

投与スケジュール	日	本剤の投与量	
ステップアップ投与	1 日目 ^a	ステップアップ用量 1	12 mg
	4 日目 ^{a, b}	ステップアップ用量 2	32 mg
	8 日目 ^{a, c}	初回標準用量	76 mg
週 1 回投与	初回標準用量での投与の 1 週間後、その後 24 週目まで週 1 回 ^d	2 回目以降の標準用量	76 mg
2 週に 1 回（隔週）投与 *奏効例のみ（25 週目以降）	2 週に 1 回（25 週目以降） ^d	2 回目以降の標準用量	76 mg

- a. ステップアップ投与スケジュール（ステップアップ用量 1、ステップアップ用量 2 および初回標準用量を含む）では、本剤の各投与前に前投与を行う [用法・用量 (2.3) 参照]。
- b. ステップアップ用量 1（12 mg）からステップアップ用量 2（32 mg）投与までの期間は少なくとも 2 日間あけること。
- c. ステップアップ用量 2（32 mg）から初回標準用量（76 mg）投与までの期間は少なくとも 3 日間あけること。
- d. 投与間隔は少なくとも 6 日間あけること。
- 注：投与延期後の本剤の再開に関する推奨事項については、Table 2 を参照のこと。

2.3. 推奨される前投与

CRS のリスクを低減するため、Table 1 に示すように、ステップアップ用量 1、ステップアップ用量 2 および初回標準用量を含むステップアップ投与スケジュールの最初の 3 回の本剤投与の約 1 時間前に以下の前投与を行う [警告および使用上の注意 (5.1) 参照]。

- アセトアミノフェン（または同等の薬剤）650 mg の経口投与
- デキサメタゾン（または同等の薬剤）20 mg の経口または静脈内投与
- ジフェンヒドラミン（または同等の薬剤）25 mg の経口投与

2.4. 投与延期後の本剤の再開

本剤の投与を延期する場合は、Table 2 に示す推奨事項に従って投与を再開し、それに伴い、投与スケジュール [用法・用量 (2.2) 参照] を再開すること。Table 2 に示すように前投与を行う。

Table 2. 投与延期後に本剤投与を再開する場合の推奨事項

直近の投与量	直近の投与からの期間	次回投与時の対応
ステップアップ用量1 (12 mg)	2週間以内 (14日以下)	ステップアップ用量2 (32 mg) で本剤の投与を再開する ^a 。忍容性があれば、4日後に76 mgに増量する。
	2週間超 (14日超)	ステップアップ用量1 (12 mg) から本剤のステップアップ投与スケジュールを再開する ^a 。
ステップアップ用量2 (32 mg)	2週間以内 (14日以下)	76 mgで本剤の投与を再開する ^a 。
	2週間超～4週間以内 (15～28日以下)	ステップアップ用量2 (32 mg) で本剤の投与を再開する ^a 。忍容性があれば、1週間後に76 mgに増量する。
	4週間超 (28日超)	ステップアップ用量1 (12 mg) から本剤のステップアップ投与スケジュールを再開する ^a 。
標準用量 (76 mg)	6週間以内 (42日以下)	76 mgで本剤の投与を再開する。
	6週間超～12週間以内 (43～84日以下) ^b	ステップアップ用量2 (32 mg) で本剤の投与を再開する ^a 。忍容性があれば、1週間後に76 mgに増量する。
	12週間超 (84日超) ^b	ステップアップ用量1 (12 mg) から本剤のステップアップ投与スケジュールを再開する ^a 。

a. 本剤の投与前に前投与を行う [用法・用量 (2.3) 参照]。

b. 副作用を理由として43日以上投与延期を要する場合は、本剤投与再開のリスク／ベネフィットを検討すること。

2.5. 副作用に対する用量調節

本剤の減量は推奨されない。

本剤に関連する毒性を管理するために投与の延期が必要になることがある [警告および使用上の注意 (5) 参照]。投与延期後の本剤の再開に関する推奨事項は Table 2 に示す。

CRS および ICANS の副作用に対して推奨される措置についてはそれぞれ Table 3 および Table 4 を参照すること。ICANS 以外の神経毒性に対して推奨される措置については Table 5、本剤投与後のその他の副作用に対して推奨される措置については Table 6 を参照のこと。現行の診療ガイドラインに従った管理の追加を考慮すること。

CRS, ICANS を含む神経毒性の管理

サイトカイン放出症候群 (CRS)

CRS の管理に関する推奨事項を Table 3 に要約する。

臨床症状に基づき CRS を特定する [警告および使用上の注意 (5.1) 参照]。発熱、低酸素症および低血圧のその他の原因を評価し、治療する。

CRS が疑われる場合、CRS が回復するまで本剤の投与を中断する。Table 3 の推奨事項に従って CRS を管理し、現行の診療ガイドラインに従った管理の追加を考慮する。CRS に対して支持療法を行うこと。支持療法には重度または生命を脅かす CRS に対する集中治療を含むことがある。播種性血管内凝固症候群 (DIC) 、血液学的パラメータ、ならびに肺、心臓、腎臓および肝機能をモニタリングするための臨床検査の実施を検討すること。

Table 3. CRSの管理に関する推奨事項

グレード ^a	症状	処置
グレード1	体温が100.4 °F (38°C) 以上 ^b	<ul style="list-style-type: none"> CRSが回復するまで本剤の投与を中断する。 次回の本剤投与前に前投与を行う。
グレード2	体温が100.4 °F (38°C) 以上で、以下のいずれかを伴う： <ul style="list-style-type: none"> 輸液に反応し、昇圧剤を必要としない低血圧 低流量鼻カニュラ^dまたは吹き流し (blow-by) 法による酸素供給を要する 	<ul style="list-style-type: none"> CRSが回復するまで本剤の投与を中断する。 次回の本剤投与後48時間は患者を毎日観察する。医療機関の近くに待機するよう患者に指示する。入院を考慮する。 次回の本剤投与前に前投与を行う。
グレード3 (初発)	体温が100.4 °F (38°C) 以上で、以下のいずれかを伴う： <ul style="list-style-type: none"> 昇圧剤の単剤投与またはバソプレシンの併用投与を必要とする低血圧 高流量鼻カニュラ^d、酸素マスク、非再呼吸式マスクまたはベンチュリーマスクによる酸素供給を要する 	<ul style="list-style-type: none"> CRSが回復するまで本剤の投与を中断する。 支持療法（集中治療を含む場合がある）を行う。 次回の本剤投与後48時間は患者を入院させる。 次回の本剤投与前に前投与を行う。
グレード3 (再発)	体温が100.4 °F (38°C) 以上で、以下のいずれかを伴う： <ul style="list-style-type: none"> 昇圧剤の単剤投与またはバソプレシンの併用投与を必要とする低血圧 高流量鼻カニュラ^d、酸素マスク、非再呼吸式マスクまたはベンチュリーマスクによる酸素供給を要する 	<ul style="list-style-type: none"> 本剤の投与を中止する。 支持療法（集中治療を含む場合がある）を行う。
グレード4	体温が100.4 °F (38°C) 以上で、以下のいずれかを伴う： <ul style="list-style-type: none"> 複数の昇圧剤（バソプレシンを除く）を必要とする低血圧 陽圧 [持続的気道陽圧 (CPAP) 、二相性気道陽圧 (BiPAP) 、挿管および機械的換気等] による酸素供給を要する 	<ul style="list-style-type: none"> 本剤の投与を中止する。 支持療法（集中治療を含む場合がある）を行う。

a. American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) 2019のCRSのグレード分類基準に基づく。

Table 3. CRSの管理に関する推奨事項

グレード ^a	症状	処置
b.	CRSに起因する発熱。解熱剤や抗サイトカイン療法等を受けた場合は、必ずしも低血圧や低酸素症と同時に発熱があらわれないことがある。	
c.	投与延期後に本剤の投与を再開する場合の推奨事項については、Table 2を参照のこと。	
d.	低流量鼻カニュラは6 L/min以下、高流量鼻カニュラは6 L/min超である。	

ICANS を含む神経毒性

ICANS および神経毒性の管理に関する推奨事項を Table 4 および Table 5 に要約する。

ICANS を含む神経毒性の最初の徴候が認められた時点で、本剤の投与を中断する。また、神経学的評価の実施を考慮する。神経症状の他の原因がないことを確認する。重度または生命を脅かす ICANS を含む神経毒性に対しては、集中治療を含む支持療法を行うこと [警告および使用上の注意 (5.2) 参照]。Table 4 の推奨事項に従って ICANS を管理し、現行の診療ガイドラインに従った管理の追加を考慮する。

Table 4. ICANSの管理に関する推奨事項

グレード ^a	症状 ^b	処置
グレード1	ICEスコアが7~9 ^c または意識レベルの低下 ^d ：自発的に覚醒する。	<ul style="list-style-type: none"> ICANSが回復するまで本剤の投与を中断する^e。 神経学的症状をモニタリングし、詳細な評価および管理のために神経科医および他の専門医への相談を検討する。 発作予防のため、非鎮静性抗てんかん薬（例：レベチラセタム）を検討する。
グレード2	ICEスコアが3~6 ^c または意識レベルの低下 ^d ：呼びかけにより覚醒する。	<ul style="list-style-type: none"> ICANSが回復するまで本剤の投与を中断する^e。 デキサメタゾン^f 10 mgを6時間ごとに静脈内投与する。グレード1以下に回復するまでデキサメタゾンの使用を継続し、その後漸減する。 神経学的症状をモニタリングし、詳細な評価および管理のために神経科医および他の専門医への相談を検討する。 発作予防のため、非鎮静性抗てんかん薬（例：レベチラセタム）を検討する。 次回の本剤投与後48時間は患者を毎日観察する。医療機関の近くに待機するよう患者に指示する。入院を考慮する。
グレード3 (初発)	ICEスコアが0~2 ^c または意識レベルの低下 ^d ：触覚刺激がないと覚醒しない。 または以下のいずれかに該当する発作 ^d ：	<ul style="list-style-type: none"> ICANSが回復するまで本剤の投与を中断する^e。 デキサメタゾン^f 10 mgを6時間ごとに静脈内投与する。グレード1以下に回復するまでデキサメタゾンの使用を継続し、その後漸減する。

Table 4. ICANSの管理に関する推奨事項

グレード ^a	症状 ^b	処置
	<ul style="list-style-type: none"> 速やかに消失する部分性または全身性の臨床的発作 介入により消失する脳波（EEG）上の非痙攣性発作 または頭蓋内圧上昇：神経画像上の限局性／局所性浮腫 ^d	<ul style="list-style-type: none"> 神経学的症状をモニタリングし、詳細な評価および管理のために神経科医および他の専門医への相談を検討する。 発作予防のため、非鎮静性抗てんかん薬（例：レベチラセタム）を検討する。 支持療法（集中治療を含む場合がある）を行う。 次の本剤投与後48時間は患者を入院させる。
グレード3 （再発）	ICEスコアが0～2 ^c または意識レベルの低下 ^d ：触覚刺激がないと覚醒しない。 または以下のいずれかに該当する発作 ^d ： <ul style="list-style-type: none"> 速やかに消失する部分性または全身性の臨床的発作 介入により消失する脳波（EEG）上の非痙攣性発作 または頭蓋内圧上昇：神経画像上の限局性／局所性浮腫 ^d	<ul style="list-style-type: none"> 本剤の投与を中止する。 デキサメタゾン^f 10 mgを6時間ごとに静脈内投与する。グレード1以下に回復するまでデキサメタゾンの使用を継続し、その後漸減する。 神経学的症状をモニタリングし、詳細な評価および管理のために神経科医および他の専門医への相談を検討する。 発作予防のため、非鎮静性抗てんかん薬（例：レベチラセタム）を検討する。 支持療法（集中治療を含む場合がある）を行う。
グレード4	ICEスコアが0 ^c または以下のいずれかに該当する意識レベルの低下 ^d ： <ul style="list-style-type: none"> 覚醒不能、または覚醒に強力なまたは反復的な触覚刺激を必要とする 昏迷または昏睡 または以下のいずれかに該当する発作 ^d ： <ul style="list-style-type: none"> 生命を脅かす持続性の発作（5分を超える） 反復的に発生し、合間にベースラインに戻らない臨床的または脳波上の発作 または運動所見 ^d ： <ul style="list-style-type: none"> 不全片麻痺または不全対麻痺などの強度の限局性運動低下 または以下の徴候／症状を伴う頭蓋内圧上昇／脳浮腫 ^d ： <ul style="list-style-type: none"> 神経画像上のびまん性脳浮腫 除脳または除皮質姿勢 第6脳神経麻痺 乳頭浮腫 クッシング三徴 	<ul style="list-style-type: none"> 本剤の投与を中止する。 デキサメタゾン^f 10 mgを6時間ごとに静脈内投与する。グレード1以下に回復するまでデキサメタゾンの使用を継続し、その後漸減する。 もしくは、メチルプレドニゾン 1,000 mg/日の3日間静脈内投与を検討する。 神経学的症状をモニタリングし、詳細な評価および管理のために神経科医および他の専門医への相談を検討する。 発作予防のため、非鎮静性抗てんかん薬（例：レベチラセタム）を検討する。 支持療法（集中治療を含む場合がある）を行う。

Table 4. ICANSの管理に関する推奨事項

グレード ^a	症状 ^b	処置
a. American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) 2019のICANSのグレード分類基準に基づく。		
b. 最も重症度の高い症状に基づき処置を決定し、ICANS以外の原因に起因しないことを確認する。		
c. 患者が覚醒可能で免疫エフェクター細胞関連脳症 (ICE) の評価を実施できる場合、以下を評価する：見当識（年，月，都市名，病院名を確認できる = 4点），命名 [3つの物体（例：時計，ペン，ボタン）の名称を挙げる = 3点]，指示に従う（例：「2本の指を見せてください」または「目を閉じて舌を突き出してください」 = 1点），書く（標準的な文章を書くことができる = 1点），および注意（100から10ずつ逆に数える = 1点）。覚醒不能で、ICE評価を実施できない場合（グレード4のICANS） = 0点。		
d. ICANS以外の原因に起因しない症状であること。		
e. 投与延期後の本剤の再開に関する推奨事項については、Table 2を参照のこと。		
f. デキサメタゾン投与に関する言及はすべて、デキサメタゾンまたは同等の医薬品を指す。		

Table 5. ICANS以外の神経毒性の管理に関する推奨事項

副作用	重症度	処置
神経毒性 (ICANS以外)	グレード1	<ul style="list-style-type: none"> 神経毒性の症状が消失または安定するまで、本剤の投与を中断する。
	グレード2 グレード3（初発）	<ul style="list-style-type: none"> 神経毒性の症状がグレード1以下に改善するまで、本剤の投与を中断する。 支持療法を行う。
	グレード3（再発） グレード4	<ul style="list-style-type: none"> 本剤の投与を中止する。 支持療法（集中治療を含む場合がある）を行う。

Table 6. その他の副作用に対して推奨される用量調節

副作用	重症度	処置
血液学的副作用 [警告および使用上の注意 (5.5) 参照]	好中球数が $0.5 \times 10^9/L$ 未満	<ul style="list-style-type: none"> 好中球数が$0.5 \times 10^9/L$以上になるまで本剤の投与を中断する^b。
	発熱性好中球減少症	<ul style="list-style-type: none"> 好中球数が$1 \times 10^9/L$以上となり、発熱が回復するまで本剤の投与を中断する^b。
	ヘモグロビンが8 g/dL未満	<ul style="list-style-type: none"> ヘモグロビンが8 g/dL以上になるまで本剤の投与を中断する^b。
	血小板数が25,000/ μL 未満 血小板数が25,000/ μL ～50,000/ μL で出血を伴う	<ul style="list-style-type: none"> 血小板数が25,000/μL以上となり、出血が認められなくなるまで本剤の投与を中断する^b。
感染症およびその他の非血液学的副作用 ^a [警告および使用上の注意 (5.4, 5.6), 有害反応 (6.1) 参照]	グレード3	<ul style="list-style-type: none"> 副作用がグレード1以下またはベースラインの状態に改善するまで本剤の投与を中断する^b。
	グレード4	<ul style="list-style-type: none"> 本剤の投与中止を検討する。 本剤の投与を中止しない場合は、副作用がグレード1以下に改善するまで以降の本剤投与（例：本剤のステップアップ投与スケジュール後の投与）を中断する。

Table 6. その他の副作用に対して推奨される用量調節

副作用	重症度	処置
-----	-----	----

- a. 米国国立がん研究所の有害事象共通用語規準（NCI-CTCAE）第5.0版に基づく。
b. 投与延期後の本剤の再開に関する推奨事項については、Table 2を参照のこと。

2.6. 調製および投与に関する指示

本剤は皮下投与製剤であり、医療従事者のみが投与する。

CRS および ICANS を含む神経毒性等の重度の反応の管理のため、適切な医療スタッフおよび適切な医療機器を有する医療従事者が本剤を投与すること [警告および使用上の注意 (5.1, 5.2) 参照]。

本剤 76 mg/1.9 mL (40 mg/mL) バイアルおよび 44 mg/1.1 mL (40 mg/mL) バイアルは、投与前の希釈を必要としない即時使用可能な溶液である。

本剤は無色～微褐色澄明～わずかに乳白光を呈する液である。目視確認が可能な場合は必ず、投与前に粒子および変色がないか本剤を目視で確認する。変色または粒子が認められた場合は投与しないこと。

本剤は無菌操作により調製および投与すること。

調製

本剤のバイアルは1回投与用であり、保存剤は含まれていない。

必要な用量に応じて、以下の指示に従って本剤を調製する（Table 7を参照）。ステップアップ用量1またはステップアップ用量2には44 mg/1.1 mL (40 mg/mL) の単回投与バイアルを使用する。

Table 7. 注射液の量

総用量 (mg)	注射液の量
12 mg	0.3 mL
32 mg	0.8 mL
76 mg	1.9 mL

本剤の適切な含量のバイアルを冷蔵庫 [2°C～8°C (36°F～46°F)] から取り出し、常温 [15°C～30°C (59°F～86°F)] に戻す。温めないこと。

ステンレス製の注射針 (30G 以上) およびポリプロピレン製またはポリカーボネート製のシリンジを用いて、本剤をバイアルから必要量抜き取る。残液は廃棄する。

投与

腹部の皮下組織（推奨注射部位）に本剤を必要量注射すること。あるいは、他の部位（例：大腿部）に皮下注射してもよい。

皮膚に刺青（タトゥー）、瘰癧、発赤、挫傷、圧痛、硬結、傷がある場合は、その場所は避けて注射する。

調製後のシリンジの保管

調製後の投与用シリンジを直ちに使用しない場合は、最長で 4 時間 2°C～30°C（36°F～86°F）で保管できる。

3. 剤形および含量

本剤は無色～微褐色澄明～わずかに乳白光を呈する液であり、以下の剤形がある：

- 単回投与バイアル中 76 mg/1.9 mL（40 mg/mL）
- 単回投与バイアル中 44 mg/1.1 mL（40 mg/mL）

4. 禁忌

なし。

5. 警告および使用上の注意

5.1. サイトカイン放出症候群（CRS）

本剤は、CRS を引き起こす可能性があり、CRS は生命を脅かすまたは死亡に至る場合がある [有害反応 (6.1) 参照]。

臨床試験では、推奨投与スケジュールで本剤の投与を受けた患者の 58%に CRS が発現し [用法・用量 (2.2) 参照]、患者の 44%にグレード 1、14%にグレード 2、0.5%にグレード 3 の CRS が発現した。患者の 13%に複数回の CRS が認められた。ほとんどの患者では 1 回目のステップアップ投与（43%）または 2 回目のステップアップ投与（19%）の後に CRS が発現し、7%の患者では 1 回目の標準用量投与後、1.6%の患者ではその後の投与後に CRS が発現した。CRS 発現までの期間の中央値は、直近の投与から 2 日（範囲：1～9 日）後であり、発現期間の中央値は 2 日（範囲：1～19 日）であった。

CRS の臨床徴候および症状には、発熱、低酸素症、悪寒、低血圧、頻脈、頭痛および肝酵素上昇が含まれるが、これらに限らない。

CRS のリスクを低減するため、本剤のステップアップ投与スケジュールに従って投与を開始し、本剤投与後に適宜患者をモニタリングすること [用法・用量 (2.2, 2.5) 参照]。CRS のリスクを低減するため、ステップアップ投与中は各投与前に前投与を行うこと [用法・用量 (2.3) 参照]。

CRS の徴候または症状が発現した場合は、医師の診察を受けるよう患者に指導すること。CRS の最初の徴候が認められた時点で、入院の必要性について直ちに患者を評価する。推奨事項に従って CRS を管理し、現行の診療ガイドラインに従った追加の管理を考慮する。重症度に応じて、本剤の投与を中断または中止すること [用法・用量 (2.5) 参照]。

本剤は REMS に従った使用制限プログラムでのみ使用可能である [警告および使用上の注意 (5.3) 参照]。

5.2. 免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群 (ICANS) を含む神経毒性

本剤は ICANS を含め、重篤なまたは生命を脅かす神経毒性を引き起こすことがある [有害反応 (6.1) 参照]。

臨床試験では、推奨投与スケジュールで本剤の投与を受けた患者の 59% に神経毒性が発現し [用法・用量 (2.2) 参照]、患者の 7% にグレード 3 または 4 の神経毒性が発現した。神経毒性として、頭痛 (18%)、脳症 (15%)、運動機能障害 (13%)、感覚ニューロパチー (13%) およびギラン・バレー症候群 (0.5%) が認められた。

臨床試験では、推奨投与スケジュールで本剤の投与を受けた患者の 3.3% に ICANS が発現した [用法・用量 (2.2) 参照]。ほとんどの患者では 1 回目のステップアップ投与後に ICANS が発現し (2.7%)、1 例 (0.5%) では 2 回目のステップアップ投与後に、1 例 (0.5%) ではその後の投与後に ICANS が発現した。患者の 1.1% に複数回の ICANS が認められた。発現までの期間の中央値は、直近の投与から 3 日 (範囲: 1~4 日) 後であり、発現期間の中央値は 2 日 (範囲: 1~18 日) であった。ICANS の主な臨床症状は、意識レベルの低下とグレード 1 またはグレード 2 の免疫エフェクター細胞関連脳症 (ICE) スコアであった。ICANS は、CRS と同時発現する場合や、CRS の回復後に発現する場合、CRS を伴わずに発現する場合がある。

神経毒性の徴候または症状が発現した場合は、医師の診察を受けるよう患者に指導すること。本剤の投与中は、神経毒性の徴候および症状について患者をモニタリングすること。ICANS を含む神経毒性の最初の徴候が認められた時点で、直ちに重症度に基づく評価および治療を行う。推奨事項に従った重症度に基づき、本剤の投与を中断または中止し [用法・用量 (2.5) 参照]、現行の診療ガイドラインに従った追加の管理を考慮すること。

ICANS を含む神経毒性が発現する可能性があるため、本剤の投与を受ける患者には意識レベルの低下のリスクがある。ステップアップ投与スケジュール期間 (すなわち 2 種類のステップアップ用量および初回標準用量) の各投与の完了後 48 時間、および神経毒性症状が新たに発現した場合は症状が消失するまで、自動車の運転および重機や危険な機械を操作しないよう患者に指導すること [用法・用量 (2.2) 参照]。

本剤は REMS に従った使用制限プログラムでのみ使用可能である [警告および使用上の注意 (5.3) 参照]。

5.3. ELREXFIO REMS

本剤は、CRS および ICANS を含む神経毒性のリスクのため、REMS (ELREXFIO REMS) に従った使用制限プログラムでのみで使用可能である [警告および使用上の注意 (5.1, 5.2) 参照]。

ELREXFIO REMS で注意すべき要件に以下がある：

- 処方者は、登録およびトレーニングを完了することにより、プログラムの認定を受けなければならない。
- 処方者は、本剤の投与を受ける患者に CRS および ICANS を含む神経毒性のリスクを伝え、ELREXFIO の患者携帯カードを患者に提供しなければならない。
- 本剤を処方する薬局および医療機関は、ELREXFIO REMS プログラムの認定を受け、処方者が ELREXFIO REMS プログラムの認定を受けていることを確認しなければならない。
- 卸売業者および流通業者は、必ず認定を受けた薬局または医療機関にのみ本剤を供給しなければならない。

ELREXFIO REMS プログラムの詳細については、www.ELREXFIOREMS.com から、または電話 (1-844-923-7845) で入手できる。

5.4. 感染症

本剤は、重度、生命を脅かすまたは致死的な感染症を引き起こす可能性がある。臨床試験では、推奨投与スケジュールに従って本剤の投与を受けた患者の 42% に日和見感染を含む重篤な感染症が発現し、31% にグレード 3 または 4 の感染症、7% に致死的な感染症が認められた。報告された主な重篤な感染症（発現割合 5% 以上）は、肺炎および敗血症であった [有害反応 (6.1) 参照]。

活動性感染症を有する患者には、本剤の投与を開始しないこと。本剤の投与前および投与中は、感染症の徴候および症状について患者を観察し、適切に治療すること。重症度に応じて、本剤の投与を中断または中止すること [用法・用量 (2.5) 参照]。現行の診療ガイドラインに従って抗菌薬および抗ウイルス薬を予防的に投与すること。必要に応じて、免疫グロブリンの皮下または静脈内投与を検討すること。

5.5. 好中球減少症

本剤は好中球減少症および発熱性好中球減少症を引き起こす可能性がある。臨床試験で推奨用量の本剤の投与を受けた患者の 62% に好中球減少が発現し、51% にグレード 3 または 4 の好中球減少が発現した。患者の 2.2% に発熱性好中球減少症が発現した [有害反応 (6.1) 参照]。

ベースライン時および投与中は定期的に全血球数をモニタリングすること。現行の診療ガイドラインに従って支持療法を行うこと。好中球減少症を有する患者については、感染症の徴候をモニタリングすること。重症度に応じて、本剤の投与を中断すること [用法・用量 (2.5) 参照]。

5.6. 肝毒性

本剤は肝毒性を引き起こす可能性がある。臨床試験では、患者の 36%に ALT 増加, 3.8%にグレード 3 または 4 の ALT 増加, 40%に AST 増加, 6%にグレード 3 または 4 の AST 増加, 0.5%にグレード 3 または 4 の総ビリルビン増加が発現した [有害反応 (6.1) 参照]。肝酵素増加は CRS と同時に発現することがある。

ベースライン時および投与中は臨床上の必要性に応じて肝酵素およびビリルビンをモニタリングすること。重症度に応じて、本剤投与の中断または中止を検討すること [用法・用量 (2.5) 参照]。

5.7. 胚・胎児毒性

作用機序に基づく、本剤を妊婦に投与すると胎児に害を及ぼす可能性がある。妊婦には胎児に対する潜在リスクを説明すること。妊娠可能な女性に対しては、本剤の投与中および投与終了後 4 ヶ月間は適切な避妊法を行うよう指導すること [特別な集団への投与 (8.1, 8.3) 参照]。

6. 有害反応

以下の有害反応については、添付文書の他項で述べる。

- サイトカイン放出症候群 [警告および使用上の注意 (5.1) 参照]
- ICANS を含む神経毒性 [警告および使用上の注意 (5.2) 参照]
- 感染症 [警告および使用上の注意 (5.4) 参照]
- 好中球減少症 [警告および使用上の注意 (5.5) 参照]
- 肝毒性 [警告および使用上の注意 (5.6) 参照]

6.1. 臨床試験成績

臨床試験は様々な条件下で実施されるため、ある薬剤の臨床試験で認められた副作用の発現割合は、別の薬剤の臨床試験での発現割合と直接比較することはできず、また診療で認められる発現割合を反映しない可能性がある。

再発または難治性多発性骨髄腫

MagnetisMM-3 試験

本剤の安全性を MagnetisMM-3 試験で検討した [臨床試験 (14) 参照]。安全性解析対象集団 (183 例) には 1 日目に 12 mg, 4 日目に 32 mg, 8 日目以降に 76 mg を週 1 回皮下投与する推奨投与レジメンの投与を受けた患者が含まれる。本剤の投与を受けた患者のうち、42%が 6 ヶ月以上、9%が 1 年以上投与を受けた。

本剤の投与を受けた患者の年齢の中央値は 68 歳（範囲：36～88 歳）であり，48%が女性，61%が白人，10%がヒスパニック／ラテン系，9%がアジア人，6%が黒人／アフリカ系アメリカ人であった。

推奨投与スケジュールで本剤の投与を受けた患者の 68%に重篤な有害反応が発現した。2%を超える患者に報告された重篤な有害反応は肺炎（25%），敗血症（13%），CRS（13%），上気道感染（4.4%），急性腎障害（3.8%），尿路感染（3.3%），COVID-19（3.3%），脳症（3.3%），発熱（2.2%）および発熱性好中球減少症（2.2%）であった。患者の 10%に致死的な有害反応が発現し，内訳は肺炎（3.3%），敗血症（2.7%），急性呼吸窮迫症候群（0.5%），心肺停止（0.5%），心原性ショック（0.5%），心肺不全（0.5%），COVID-19（0.5%），発育不全（0.5%）および肺塞栓症（0.5%）であった。

患者の 17%が有害反応により本剤の投与を中止した。2%を超える患者で本剤の投与中止に至った有害反応は，敗血症性ショック（2.2%）であった。

患者の 73%が有害反応により本剤の投与を中断した。患者の 5%超で本剤の投与中断に至った有害反応は，好中球減少症，肺炎，COVID-19，上気道感染，血小板減少症および貧血であった。

主な有害反応（発現割合 20%以上）は，CRS，疲労，注射部位反応，下痢，上気道感染，筋骨格痛，肺炎，食欲減退，発疹，咳嗽，悪心および発熱であった。主なグレード 3～4 の臨床検査値異常（発現割合 30%以上）はリンパ球減少，好中球減少，ヘモグロビン減少，白血球減少および血小板減少であった。

MagnetisMM-3 試験で発現した有害反応を Table 8 に要約する。

Table 8. MagnetisMM-3 試験で本剤の投与を受けた再発または難治性多発性骨髄腫患者に発現した有害反応（発現割合 10%以上）

器官別大分類 基本語	本剤 N = 183	
	全グレード (%)	グレード 3 または 4 (%)
免疫系障害		
サイトカイン放出症候群	58	0.5 [#]
低 γ グロブリン血症*	13	2.2 [#]
一般・全身障害および投与部位 の状態		
疲労*	43	6 [#]
注射部位反応*	37	0
発熱	21	2.7 [#]
浮腫*	18	1.1 [#]
胃腸障害		
下痢	36	1.1 [#]
悪心	22	0
便秘	15	0
嘔吐	14	0

Table 8. MagnetisMM-3 試験で本剤の投与を受けた再発または難治性多発性骨髄腫患者に発現した有害反応（発現割合 10%以上）

器官別大分類 基本語	本剤 N = 183	
	全グレード (%)	グレード 3 または 4 (%)
感染症		
上気道感染*	34	4.9
肺炎 ^a	32	19
敗血症 ^b	15	11
尿路感染*	12	4.4 [#]
筋骨格系および結合組織障害		
筋骨格痛*	34	2.7 [#]
代謝および栄養障害		
食欲減退	26	1.1 [#]
皮膚および皮下組織障害		
発疹 ^c	25	0
皮膚乾燥	13	0
皮膚剥脱*	10	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
咳嗽*	24	0
呼吸困難*	15	3.3 [#]
神経系障害		
頭痛	18	0.5
脳症 ^d	15	2.7
感覚ニューロパチー ^e	13	0.5 [#]
運動機能障害 ^f	13	2.2 [#]
心臓障害		
不整脈*	16	2.2
血管障害		
出血*	13	1.6
精神障害		
不眠症	13	0
傷害、中毒および処置合併症		
転倒	10	0.5 [#]

有害反応のグレードは CTCAE 第 5.0 版に基づいて分類した。ただし、CRS のみ ASTCT 2019 の基準に基づいて分類した。

* その他の関連する用語を含める。

すべてグレード 3。

a. 肺炎には、COVID-19 肺炎、下気道感染、ウイルス性下気道感染、ニューモシスチス・イロペチイ肺炎、肺炎、アデノウイルス性肺炎、細菌性肺炎、サイトメガロウイルス性肺炎、真菌性肺炎、インフルエンザ性肺炎、シュードモナス性肺炎、ウイルス性肺炎が含まれる。

b. 敗血症には、菌血症、医療機器関連菌血症、医療機器関連敗血症、大腸菌性菌血症、大腸菌性敗血症、クレブシエラ性敗血症、シュードモナス性敗血症、敗血症、敗血症性ショック、ブドウ球菌性菌血症、ブドウ球菌性敗血症、レンサ球菌性敗血症、尿路性敗血症が含まれる。

c. 発疹には、紅斑、手掌・足底発赤知覚不全症候群、発疹、紅斑性皮疹、斑状皮疹、斑状丘疹状皮疹、膿疱性皮疹、対称性薬剤性間擦性および屈側部発疹が含まれる。

Table 8. MagnetisMM-3 試験で本剤の投与を受けた再発または難治性多発性骨髄腫患者に発現した有害反応（発現割合 10%以上）

器官別大分類 基本語	本剤 N = 183	
	全グレード (%)	グレード 3 または 4 (%)
d. 脳症には、激越、意識変容状態、認知障害、錯乱状態、譫妄、意識レベルの低下、失見当識、幻覚、嗜眠、記憶障害、精神状態変化、代謝性脳症、傾眠、中毒性脳症が含まれる。		
e. 感覚ニューロパチーには、灼熱感、異常感覚、感覚鈍麻、末梢性ニューロパチー、錯感覚、嗅覚錯誤、末梢性感覚運動ニューロパチー、末梢性感覚ニューロパチー、多発ニューロパチー、感覚消失が含まれる。		
f. 運動機能障害には、運動失調、平衡障害、歩行障害、運動機能障害、筋拘縮、筋痙縮、筋力低下、末梢性運動ニューロパチー、腓骨神経麻痺、振戦が含まれる。		

本剤の投与を受けた患者の 10%未満に認められた臨床的に重要な有害反応は、ICANS、発熱性好中球減少症、ギラン・バレー症候群、腹痛、急性腎障害、COVID-19、心不全、うっ血および血栓症であった。

Table 9 に、MagnetisMM-3 試験でみられた臨床検査値異常を要約する。

Table 9. MagnetisMM-3 試験で本剤の投与を受けた再発または難治性多発性骨髄腫患者におけるベースラインから悪化した特定の臨床検査値異常（発現割合 ≥ 30%）^a

臨床検査値異常	本剤 ^b	
	全グレード (%)	グレード 3 または 4 (%)
血液学的検査		
リンパ球数減少	91	84
白血球減少	69	40
ヘモグロビン減少	68	43
好中球数減少	62	51
血小板数減少	61	32
生化学検査		
アルブミン減少	55	6
AST 増加	40	6
クレアチニン上昇	38	3.3
カリウム減少	36	8
ALT 増加	36	3.8
アルカリホスファターゼ増加	34	1.1
クレアチニン・クリアランス減少	32	10

a. 臨床検査値は NCI-CTCAE 第 5.0 版に従って評価した。

b. ベースラインの測定値および少なくとも 1 つは投与後の測定値がある患者数を対象としたため、発現割合の算出に用いた分母は 181~183 例である。

7. 薬物相互作用

一部のチトクローム P450 (CYP) 基質では、わずかな濃度の変化が重篤な有害反応を引き起こす可能性がある。本剤と併用する際は、CYP 基質の毒性または濃度をモニタリングすること。

本剤はサイトカインの放出を引き起こす [臨床薬理 (12.2) 参照]。サイトカインは CYP 酵素の活性を抑制し、結果として本剤は CYP 基質の曝露量を増加させる可能性がある。CYP 基質の曝露量の増加は、本剤の初回投与 (1 日目) から 32 mg 投与 (4 日目) の 14 日後までの間に、および CRS の発現中ならびに発現後に生じる可能性がより高い [警告および使用上の注意 (5.1)]。

8. 特別な集団への投与

8.1. 妊娠

リスクの概要

本剤は妊婦に投与した場合、その作用機序から胎児に害を及ぼす可能性がある [臨床薬理 (12.1) 参照]。本剤の妊娠中の使用に関する薬剤のリスクについて評価したデータはない。本剤を用いた生殖発生毒性試験は実施されていない。本剤は T 細胞を活性化してサイトカイン放出を促すが、免疫の活性化は妊娠の持続性を損なう可能性がある。また、非妊娠動物で B 細胞枯渇がみられており、子宮内で本剤に曝露した出生児は本剤に関連した B 細胞リンパ球減少症を発現する可能性がある。ヒト免疫グロブリン (IgG) は、妊娠第 1 三半期後に胎盤通過性があることが知られている。したがって、本剤は母体から胎児に移行する可能性がある。女性には胎児に対する潜在リスクを説明すること。

本剤は低 γ グロブリン血症を引き起こすことがあるため、本剤を投与した母親から出生した新生児の免疫グロブリン値の測定を検討すること。

米国の一般集団での臨床的に確認された妊娠において、重大な先天性欠損および流産の推定される背景リスクは、それぞれ 2%~4%および 15%~20%である。

8.2. 授乳

リスクの概要

本剤のヒト乳汁中への移行、哺育児への影響および乳汁産生に及ぼす影響に関するデータはない。ヒトにおいて母体の IgG は乳汁中に移行することが知られている。

哺育児に重篤な副作用が発現する可能性があるため、女性には本剤の投与中および投与終了後 4 ヶ月間は授乳しないように指導すること。

8.3. 生殖能を有する男女

本剤の妊婦への投与は、胎児に害を及ぼす可能性がある [特別な集団への投与 (8.1) 参照]。

妊娠検査

妊娠可能な女性に対しては、本剤の投与を開始する前に妊娠の有無を確認すること。

避妊法

女性

妊娠可能な女性に対しては、本剤の投与中および投与終了後 4 ヶ月間は適切な避妊を行うよう指導すること。

8.4. 小児等への投与

小児患者における本剤の安全性および有効性は確立されていない。

8.5. 高齢者への投与

MagnetisMM-3 試験で本剤の推奨用量の投与を受けた再発または難治性多発性骨髄腫患者 183 例のうち、62%が 65 歳以上、19%が 75 歳以上であった。65～74 歳の患者とそれより若年の患者の比較では、安全性または有効性に全体的な差は認められなかった。臨床試験では、75 歳以上の患者での反応がより若年の患者と異なるかどうかを結論付けるのに十分な数の 75 歳以上の患者が組み入れられていない。

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

▼ This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 for how to report adverse reactions.

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

ELREXFIO 40 mg/mL solution for injection

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

ELREXFIO 40 mg/mL solution for injection

Each single-dose vial contains 44 mg of elranatamab in 1.1 mL (40 mg/mL).

Each single-dose vial contains 76 mg of elranatamab in 1.9 mL (40 mg/mL).

Elranatamab is an IgG2 kappa bispecific antibody derived from two monoclonal antibodies (mAbs), an anti-BCMA mAb and an anti-CD3 mAb. Elranatamab is produced using two recombinant Chinese Hamster Ovary (CHO) cell lines.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Solution for injection (injection).

The solution is clear to slightly opalescent, colourless to pale brownish liquid solution with a pH of 5.8 and osmolarity of approximately 301 mOsm/L (40 mg/mL solution for injection).

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

ELREXFIO is indicated as monotherapy for the treatment of adult patients with relapsed or refractory multiple myeloma, who have received at least three prior therapies, including a proteasome inhibitor, an immunomodulatory agent, and an anti-CD38 monoclonal antibody, and have demonstrated disease progression on the last therapy.

4.2 Posology and method of administration

Treatment with ELREXFIO should be initiated and supervised by physicians experienced in the treatment of multiple myeloma.

ELREXFIO should be administered by a healthcare provider with adequately trained medical personnel and appropriate medical equipment to manage severe reactions, including cytokine release syndrome (CRS) and immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome (ICANS) (see section 4.4).

Posology

Recommended dosing schedule

The recommended dosing schedule for ELREXFIO is provided in Table 1. The recommended doses of ELREXFIO subcutaneous (SC) injection 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 with ELREXFIO and have achieved a response, the dosing interval should transition to an every two-week schedule.

Treatment with ELREXFIO should be continued until disease progression or unacceptable toxicity.

Pre-treatment medicinal products should be administered prior to the first three doses of ELREXFIO in the dosing schedule, which includes step-up dose 1 (12 mg), step-up dose 2 (32 mg), and the first full treatment dose (76 mg) as described in Table 1 (see below).

ELREXFIO should be administered subcutaneously according to the step-up dosing schedule in Table 1 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 within the ELREXFIO dosing schedule and instructed to remain within proximity of a healthcare facility (see section 4.4).

Table 1. ELREXFIO dosing schedule

Dosing schedule	Week/Day	Dose	
Step-up dosing ^{a,b}	Week 1: Day 1	Step-up dose 1	12 mg SC
	Week 1: Day 4	Step-up dose 2	32 mg SC
Weekly dosing ^{a,c,d}	Week 2-24: Day 1	Full treatment dose	76 mg SC once weekly
Every 2 weeks dosing ^{d,e}	Week 25 onward: Day 1	Full treatment dose	76 mg SC once every two weeks

Abbreviation: SC=subcutaneous.

a. Pre-treatment medicinal products should be administered prior to the first three doses of ELREXFIO.

b. A minimum of 2 days should be maintained between step-up dose 1 (12 mg) and step-up dose 2 (32 mg).

c. A minimum of 3 days should be maintained between step-up dose 2 (32 mg) and the first full treatment (76 mg) dose.

d. A minimum of 6 days should be maintained between doses.

e. For patients who have achieved a response.

Note: See Table 2 for recommendations on restarting ELREXFIO after dose delays.

Missed doses

If a dose of ELREXFIO is missed, the dose should be administered as soon as possible, and the dosing schedule should be adjusted as needed to maintain the dosing interval as needed (see Table 1).

Recommended pre-treatment medicinal products

The following pre-treatment medicinal products should be administered approximately 1 hour prior to the first three doses of ELREXFIO in the dosing schedule, which includes step-up dose 1, step-up dose 2, and the first full treatment dose as described in Table 1 to reduce the risk of CRS (see section 4.4):

- paracetamol 500 mg orally (or equivalent)
- dexamethasone 20 mg orally or intravenously (or equivalent)
- diphenhydramine 25 mg orally (or equivalent)

Restarting ELREXFIO after dose delay

If a dose of ELREXFIO is delayed, therapy should be restarted based on the recommendations listed in Table 2, and ELREXFIO should be resumed according to the dosing schedule (see Table 1).

Pre-treatment medicinal products should be administered as indicated in Table 2.

Table 2. Recommendations for restarting therapy with ELREXFIO after dose delay

Last administered dose	Duration of delay from the last administered dose	Action
Step-up dose 1	Any duration	Restart ELREXFIO at Step-up dose 2 (32 mg). ^a If tolerated, increase to 76 mg 4 days later.

Step-up dose 2	More than two weeks	Restart ELREXFIO at Step-up dose 2 (32 mg). ^a If tolerated, increase to 76 mg 1 week later.
Any full treatment dose	More than four weeks	Restart ELREXFIO at Step-up dose 2 (32 mg). If tolerated, increase to 76 mg 1 week later.

a. Pre-treatment medicinal products should be administered prior to the ELREXFIO dose.

Dose modifications for ELREXFIO

Dose reductions of ELREXFIO are not recommended.

Dose delays may be required to manage toxicities related to ELREXFIO (see section 4.4).
Recommendations on restarting ELREXFIO after a dose delay are provided in Table 2.

See Tables 4 and 5 for recommended actions for adverse reactions of CRS and ICANS, respectively (see section 4.4).

See Table 3 for recommended actions for other adverse reactions following administration of ELREXFIO.

Table 3. Recommended dose modifications for other adverse reactions

Adverse reactions	Severity	Actions
Haematologic Adverse Reactions (see section 4.8)	Absolute neutrophil count less than $0.5 \times 10^9/L$	<ul style="list-style-type: none"> Withhold ELREXFIO until absolute neutrophil count is $0.5 \times 10^9/L$ or higher.^b
	Febrile neutropenia	<ul style="list-style-type: none"> Withhold ELREXFIO until absolute neutrophil count is $1 \times 10^9/L$ or higher and fever resolves.^b
	Haemoglobin less than 8 g/dL	<ul style="list-style-type: none"> Withhold ELREXFIO until haemoglobin is 8 g/dL or higher.^b
	Platelet count less than 25 000/mcL Platelet count between 25 000/mcL and 50 000/mcL with bleeding	<ul style="list-style-type: none"> Withhold ELREXFIO until platelet count is 25,000/mcL or higher and no evidence of bleeding.^b
Other Non-haematologic Adverse Reactions ^a (see section 4.8)	Grade 3 or 4	<ul style="list-style-type: none"> Withhold ELREXFIO until recovery to Grade 1 or less or baseline.^b Permanently discontinue if recovery does not occur.

a. Based on National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE), Version 5.0.

b. See Table 2 for recommendations on restarting ELREXFIO after dose delays (see section 4.2).

Special populations

Elderly (65 years of age and older)

No dose adjustment is necessary (see sections 5.1 and 5.2).

Renal impairment

No dose adjustment is recommended in patients with mild to moderate renal impairment. ELREXFIO has not been studied in patients with severe renal impairment (see section 5.2).

Hepatic impairment

No dose adjustments are required for mild hepatic impairment. The effects of moderate to severe hepatic impairment on the pharmacokinetics of elranatamab have not been studied (see section 5.2).

Paediatric population

There is no relevant use of ELREXFIO in the paediatric population (below 18 years of age) for the treatment of multiple myeloma.

Method of administration

ELREXFIO is for subcutaneous injection only.

For instructions on handling of the medicinal product before administration, see section 6.6.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

4.4 Special warnings and precautions for use

Traceability

In order to improve the traceability of biological medicinal products, the name and the batch number of the administered medicinal product should be clearly recorded.

Cytokine release syndrome (CRS)

CRS, including life-threatening or fatal reactions, may occur in patients receiving ELREXFIO.

Clinical signs and symptoms of CRS may include, but are not limited to, fever, hypoxia, chills, hypotension, tachycardia, headache, and elevated liver enzymes.

Therapy should be initiated according to ELREXFIO step-up dosing schedule to reduce risk of CRS and patients should be monitored following administration of ELREXFIO accordingly. Pre-treatment medicinal products should be administered prior to the first three doses of ELREXFIO in the dosing schedule to reduce risk of CRS (see section 4.2).

Patients should be counselled to seek medical attention should signs or symptoms of CRS occur.

Management of cytokine release syndrome

CRS should be identified based on clinical presentation. Patients should be evaluated and treated for other causes of fever, hypoxia, and hypotension.

At the first sign of CRS, ELREXFIO should be withheld and patients should be immediately evaluated for hospitalisation. CRS should be managed according to the recommendations in Table 4 and further management should be considered per local institutional guidelines. Supportive therapy for CRS (including but not limited to anti-pyretic agents, intravenous fluid support, vasopressors, IL-6 or IL-6 receptor inhibitors, supplemental oxygen, etc.) should be administered as appropriate. Laboratory testing to monitor for disseminated intravascular coagulation (DIC), haematology parameters, as well as pulmonary, cardiac, renal, and hepatic function should be considered.

Table 4. Recommendations for management of CRS

Grade^a	Presenting symptoms	Actions
Grade 1	Temperature $\geq 38^{\circ}\text{C}^{\text{b}}$	<ul style="list-style-type: none">• Withhold ELREXFIO until CRS resolves.^c
Grade 2	Temperature $\geq 38^{\circ}\text{C}$ with either: <ul style="list-style-type: none">• Hypotension responsive to fluid and not requiring vasopressors, and/or	<ul style="list-style-type: none">• Withhold ELREXFIO until CRS resolves.^c• Monitor patients daily for 48 hours following the next dose of ELREXFIO. Instruct patients to remain within proximity of a healthcare facility.

Table 4. Recommendations for management of CRS

	<ul style="list-style-type: none"> • Oxygen requirement of low-flow nasal cannula^d or blow-by 	
Grade 3 (First occurrence)	Temperature ≥ 38 °C with either: <ul style="list-style-type: none"> • Hypotension requiring one vasopressor with or without vasopressin, and/or • Oxygen requirement of high-flow nasal cannula^d, facemask, non-rebreather mask, or Venturi mask 	<ul style="list-style-type: none"> • Withhold ELREXFIO until CRS resolves.^c • Provide supportive therapy, which may include intensive care. • Monitor patients daily for 48 hours following the next dose of ELREXFIO. Instruct patients to remain within proximity of a healthcare facility.
Grade 3 (Recurrent)	Temperature ≥ 38 °C with either: <ul style="list-style-type: none"> • Hypotension requiring one vasopressor with or without vasopressin, and/or • Oxygen requirement of high-flow nasal cannula^d, facemask, non-rebreather mask, or Venturi mask 	<ul style="list-style-type: none"> • Permanently discontinue therapy with ELREXFIO. • Provide supportive therapy, which may include intensive care.
Grade 4	Temperature ≥ 38 °C with either: <ul style="list-style-type: none"> • Hypotension requiring multiple vasopressors (excluding vasopressin), and/or Oxygen requirement of positive pressure (e.g., continuous positive airway pressure [CPAP], bilevel positive airway pressure [BiPAP], intubation, and mechanical ventilation)	<ul style="list-style-type: none"> • Permanently discontinue therapy with ELREXFIO. • Provide supportive therapy, which may include intensive care.

- a. Based on American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) 2019 grading for CRS.
 b. Attributed to CRS. Fever may not always be present concurrently with hypotension or hypoxia as it may be masked by interventions such as antipyretics or anti-cytokine therapy.
 c. See Table 2 for recommendations on restarting ELREXFIO after dose delays.
 d. Low-flow nasal cannula is ≤ 6 L/min, and high-flow nasal cannula is > 6 L/min.

Neurologic toxicities, including ICANS

Serious or life-threatening neurologic toxicities, including ICANS, may occur following treatment with ELREXFIO.

Patients should be monitored for signs and symptoms of neurologic toxicities during treatment with ELREXFIO.

Patients should be counselled to seek medical attention should signs or symptoms of neurologic toxicity occur.

Due to the potential for ICANS, patients should be advised not to drive or operate heavy or potential dangerous machinery during the ELREXFIO step-up dosing schedule and for 48 hours after completing each of the 2 step-up doses within the ELREXFIO dosing schedule and in the event of new onset of any neurological symptoms (see sections 4.2 and 4.7).

Management of neurologic toxicities

At the first sign of neurologic toxicity, including ICANS, ELREXFIO should be withheld and neurology evaluation should be considered. Other causes of neurologic symptoms should be ruled out. Patients should be immediately evaluated and treated based on severity. Supportive therapy, which may include intensive care, for severe or life-threatening neurologic toxicities, should be provided. General management for neurologic toxicity (e.g., ICANS) is summarised in Table 5. Patients who experience Grade 2 or higher ICANS with the previous dose of ELREXFIO should be instructed to remain within proximity of a healthcare facility and be monitored for signs and symptoms daily for 48 hours following the next dose.

Table 5. Recommendations for management of ICANS

Grade^a	Presenting symptoms^b	Actions
Grade 1	ICE score 7-9 ^c Or depressed level of consciousness ^d : awakens spontaneously.	<ul style="list-style-type: none"> • Withhold ELREXFIO until ICANS resolves.^e • Monitor neurologic symptoms and consider consultation with a neurologist and other specialists for further evaluation and management. • Consider non-sedating, anti-seizure medicinal products (e.g., levetiracetam) for seizure prophylaxis.
Grade 2	ICE score 3-6 ^c Or depressed level of consciousness ^d : awakens to voice.	<ul style="list-style-type: none"> • Withhold ELREXFIO until ICANS resolves.^e • Administer dexamethasone^f 10 mg intravenously every 6 hours. Continue dexamethasone use until resolution to Grade 1 or less, then taper. • Monitor neurologic symptoms and consider consultation with a neurologist and other specialists for further evaluation and management. • Consider non-sedating, anti-seizure medicinal products (e.g., levetiracetam) for seizure prophylaxis. • Monitor patients daily for 48 hours following the next dose of ELREXFIO. Instruct patients to remain within proximity of a healthcare facility.
Grade 3 (First occurrence)	ICE score 0-2 ^c or depressed level of consciousness ^d : awakens only to tactile stimulus, or seizures ^d , either: <ul style="list-style-type: none"> • any clinical seizure, focal or generalised, that resolves rapidly, or • non-convulsive seizures on electroencephalogram (EEG) that resolve with intervention, or raised intracranial pressure: focal/local oedema on neuroimaging ^d	<ul style="list-style-type: none"> • Withhold ELREXFIO until ICANS resolves.^e • Administer dexamethasone^f 10 mg intravenously every 6 hours. Continue dexamethasone use until resolution to Grade 1 or less, then taper. • Monitor neurologic symptoms and consider consultation with a neurologist and other specialists for further evaluation and management. • Consider non-sedating, anti-seizure medicinal products (e.g., levetiracetam) for seizure prophylaxis. • Provide supportive therapy, which may include intensive care. • Monitor patients daily for 48 hours following the next dose of ELREXFIO. Instruct patients to remain within proximity of a healthcare facility.
Grade 3 (Recurrent)	ICE score 0-2 ^c or depressed level of consciousness ^d : awakens only to tactile stimulus, or seizures ^d , either: <ul style="list-style-type: none"> • any clinical seizure, focal or generalised, that resolves rapidly, or • non-convulsive seizures on 	<ul style="list-style-type: none"> • Permanently discontinue ELREXFIO. • Administer dexamethasone^f 10 mg intravenously every 6 hours. Continue dexamethasone use until resolution to Grade 1 or less, then taper. • Monitor neurologic symptoms and consider consultation with a neurologist and other specialists for further evaluation and management. • Consider non-sedating, anti-seizure medicinal products (e.g., levetiracetam) for seizure prophylaxis.

	<p>electroencephalogram (EEG) that resolve with intervention,</p> <p>or raised intracranial pressure: focal/local oedema on neuroimaging^d</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Provide supportive therapy, which may include intensive care.
Grade 4	<p>ICE score 0^c</p> <p>Or, depressed level of consciousness^d either:</p> <ul style="list-style-type: none"> • patient is unarousable or requires vigorous or repetitive tactile stimuli to arouse, or • stupor or coma, <p>or seizures^d, either:</p> <ul style="list-style-type: none"> • life-threatening prolonged seizure (>5 minutes), or • repetitive clinical or electrical seizures without return to baseline in between, <p>or motor findings^d:</p> <ul style="list-style-type: none"> • deep focal motor weakness such as hemiparesis or paraparesis, <p>or raised intracranial pressure / cerebral oedema^d, with signs/symptoms such as:</p> <ul style="list-style-type: none"> • diffuse cerebral oedema on neuroimaging, or • decerebrate or decorticate posturing, or • cranial nerve VI palsy, or • papilloedema, or • Cushing's triad 	<ul style="list-style-type: none"> • Permanently discontinue ELREXFIO. • Administer dexamethasone^f 10 mg intravenously every 6 hours. Continue dexamethasone use until resolution to Grade 1 or less, then taper. • Alternatively, consider administration of methylprednisolone 1,000 mg per day intravenously for 3 days. • Monitor neurologic symptoms and consider consultation with a neurologist and other specialists for further evaluation and management. • Consider non-sedating, anti-seizure medicinal products (e.g., levetiracetam) for seizure prophylaxis. • Provide supportive therapy, which may include intensive care.

- a. Based on American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) 2019 grading for ICANS.
- b. Management is determined by the most severe event, not attributable to any other cause.
- c. If patient is arousable and able to perform Immune Effector Cell-Associated Encephalopathy (ICE) Assessment, assess: Orientation (oriented to year, month, city, hospital=4 points); Naming (name 3 objects, e.g., point to clock, pen, button=3 points); Following Commands (e.g., "show me 2 fingers" or "close your eyes and stick out your tongue"=1 point); Writing (ability to write a standard sentence=1 point); and Attention (count backwards from 100 by ten=1 point). If patient is unarousable and unable to perform ICE Assessment (Grade 4 ICANS)=0 points.
- d. Not attributable to any other cause.
- e. See Table 2 for recommendations on restarting ELREXFIO after dose delays.
- f. All references to dexamethasone administration are dexamethasone or equivalent medicinal products.

Infections

Severe, life-threatening, or fatal infections have been reported in patients receiving ELREXFIO (see section 4.8).

Treatment with ELREXFIO should not be initiated in patients with active infections. Patients should be monitored for signs and symptoms of infection prior to and during treatment with ELREXFIO and treated appropriately. ELREXFIO should be withheld based on severity as indicated in Table 3 (see section 4.2). Prophylactic antimicrobials and anti-virals should be administered according to local institutional guidelines. Treatment with subcutaneous or intravenous immunoglobulin (IVIG) should be considered, as appropriate.

Neutropenia

Neutropenia and febrile neutropenia have been reported in patients receiving ELREXFIO (see section 4.8).

Complete blood cell counts should be monitored at baseline and periodically during treatment with ELREXFIO. Supportive therapy should be provided according to local institutional guidelines. Patients with neutropenia should be monitored for signs of infection.

Treatment with ELREXFIO should be withheld as indicated in Table 3 (see section 4.2).

Hypogammaglobulinaemia

Hypogammaglobulinemia has been reported in patients receiving ELREXFIO (see section 4.8).

Immunoglobulin levels should be monitored during treatment with ELREXFIO. Subcutaneous or intravenous immunoglobulin (IVIG) therapy should be considered if IgG levels fall below 400 mg/dL and patients should be treated according to local institutional guidelines, including infection precautions and antimicrobial prophylaxis.

Concomitant use of live viral vaccines

The safety of immunisation with live viral vaccines during or following treatment with ELREXFIO has not been studied. Vaccination with live virus vaccines is not recommended within the 4 weeks prior to the first dose of ELREXFIO and during treatment with ELREXFIO.

Excipients

This medicinal product contains less than 1 mmol (23 mg) sodium per dose, that is to say essentially 'sodium-free.'

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

No interaction studies have been performed with ELREXFIO.

The initial release of cytokines associated with the start of ELREXFIO may suppress cytochrome P450 (CYP) enzymes. The highest risk of interaction is expected to occur during the step-up dosing schedule for ELREXFIO and up to 7 days after CRS. During this time period, toxicity or medicinal product concentrations (e.g., cyclosporine) should be monitored in patients who are receiving concomitant sensitive CYP substrates with a narrow therapeutic index. The dose of the concomitant medicinal product should be adjusted as needed.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Women of child-bearing potential/Contraception in males and females

Women of child-bearing potential should use effective contraception during treatment with ELREXFIO and for 5 months after the last dose.

Pregnancy

There are no human or animal data to assess the risk of elranatamab use during pregnancy. Human immunoglobulin (IgG) is known to cross the placenta after the first trimester of pregnancy. Based on the mechanism of action, elranatamab may cause foetal harm when administered to a pregnant woman and therefore ELREXFIO is not recommended for use during pregnancy.

ELREXFIO is associated with hypogammaglobulinaemia, therefore, assessment of immunoglobulin levels in newborns of mothers treated with ELREXFIO should be considered.

The pregnancy status of women of child-bearing potential should be verified prior to initiating treatment with ELREXFIO.

Breast-feeding

It is not known whether elranatamab is excreted in human or animal milk, affects breastfed infants or affects milk production. Human IgGs are known to be excreted in breast milk. A risk to the breastfed child cannot be excluded and therefore breast-feeding is not recommended during treatment with ELREXFIO and for 5 months after the last dose.

Fertility

There are no data on the effect of elranatamab on human fertility. Effects of elranatamab on male and female fertility have not been evaluated in animal studies.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

ELREXFIO may have major influence on the ability to drive and use machines.

Due to the potential for ICANS, patients receiving ELREXFIO are at risk of depressed level of consciousness (see section 4.8). Patients should be instructed to refrain from driving or operating heavy or potential dangerous machinery during and for 48 hours after completing each of the 2 step-up doses within the ELREXFIO dosing schedule and in the event of new onset of neurologic toxicity until resolution of any neurological symptoms (see sections 4.2 and 4.4).

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

The safety of ELREXFIO was evaluated in MagnetisMM-3 (see section 5.1), which included 183 adult patients with multiple myeloma who received the recommended dosing regimen of ELREXFIO. The median duration of ELREXFIO treatment was 4.1 (range: 0.03 to 14.9) months.

The most frequent adverse reactions of any grade in patients were CRS (57.9%), anaemia (53.6%), neutropenia (44.3%), fatigue (42.6%), diarrhoea (35.5%), thrombocytopenia (35.0%), lymphopenia (29.5%), decreased appetite (26.2%), rash (25.7%), arthralgia (21.9%), nausea (21.3%), hypokalaemia (21.3%), pyrexia (21.3%), injection site reaction (21.3%), and dry skin (20.8%).

Serious adverse reactions were reported in 57.9% of patients who received ELREXFIO, including pneumonia (25.1%), sepsis (13.1%), CRS (12.6%), anaemia (5.5%), upper respiratory tract infection (4.4%), urinary tract infection (3.3%), dyspnoea (2.2%), and febrile neutropenia (2.2%).

Tabulated list of adverse reactions

Table 6 summarises adverse reactions reported in patients who received ELREXFIO at the recommended dosing regimen. The safety data of ELREXFIO was also evaluated in the all-treated population (N=265) with no additional adverse reactions identified.

Adverse reactions observed during clinical studies are listed by frequency category. Frequency categories are defined as very common ($\geq 1/10$), common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$), uncommon ($\geq 1/1\,000$ to $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\,000$ to $< 1/1\,000$) and very rare ($< 1/10\,000$).

Within each frequency grouping, where relevant, adverse reactions are presented in order of decreasing seriousness.

Table 6. Adverse reactions in multiple myeloma patients treated with ELREXFIO in MagnetisMM-3 at the recommended dose

System organ class	Adverse reaction	Frequency (All grades)	N=183	
			Any grade (%)	Grade 3 or 4 (%)
Infections and infestations	Pneumonia ^a	Very common	31.7	19.1
	Sepsis ^b	Very common	15.3	10.9
	Upper respiratory tract infection ^c	Very common	34.4	4.9

Table 6. Adverse reactions in multiple myeloma patients treated with ELREXFIO in MagnetisMM-3 at the recommended dose

	Urinary tract infection ^d	Very common	12.0	4.4
Blood and lymphatic system disorders	Neutropenia ^e	Very common	44.3	42.6
	Anaemia ^f	Very common	53.6	42.1
	Thrombocytopenia ^g	Very common	35.0	25.1
	Lymphopenia ^h	Very common	29.5	27.3
	Leucopenia ⁱ	Very common	15.8	10.9
	Febrile neutropenia	Common	2.2	2.2
Immune system disorders	Cytokine release syndrome	Very common	57.9	0.5
	Hypogammaglobulinaemia ^j	Very common	13.1	2.2
Metabolism and nutrition disorders	Decreased appetite	Very common	26.2	1.1
	Hypokalaemia	Very common	21.3	8.2
	Hypophosphataemia	Common	6.0	0.5
Nervous system disorders	Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome	Common	3.3	1.1
	Peripheral neuropathy ^k	Very common	13.7	1.1
	Headache	Very common	18.0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Dyspnoea ^l	Very common	15.8	3.8
Gastrointestinal disorders	Diarrhoea	Very common	35.5	1.1
	Nausea	Very common	21.3	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	Rash ^m	Very common	25.7	0
	Dry skin ⁿ	Very common	20.8	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Arthralgia ^o	Very common	21.9	1.1
General disorders and administration site conditions	Injection site reaction ^p	Very common	37.2	0
	Pyrexia	Very common	21.3	2.7
	Fatigue ^q	Very common	42.6	5.5
Investigations	Transaminases increased ^r	Very common	15.8	4.9

Adverse events are coded using MedDRA Version 25.0.

- Pneumonia includes pneumonia, COVID-19 pneumonia, bronchopulmonary aspergillosis, lower respiratory tract infection, pneumocystis jirovecii pneumonia, pneumonia adenoviral, pneumonia bacterial, pneumonia, cytomegaloviral, pneumonia fungal, pneumonia influenzal, pneumonia pseudomonal, pneumonia viral.
- Sepsis includes sepsis, bacteraemia, device related bacteraemia, device related sepsis, escherichia bacteraemia, escherichia sepsis, klebsiella sepsis, pseudomonal sepsis, septic shock, staphylococcal bacteraemia, staphylococcal sepsis, streptococcal sepsis, urosepsis.
- Upper respiratory tract infection includes upper respiratory tract infection, sinusitis, acute sinusitis, pharyngitis, rhinitis, rhinovirus infection, viral upper respiratory tract infection, bronchitis viral, chronic sinusitis, nasopharyngitis, sinusitis bacterial, bronchitis, respiratory tract infection viral.
- Urinary tract infection includes urinary tract infection, cystitis, urinary tract infection bacterial, escherichia urinary tract infection, urinary tract infection enterococcal urinary.
- Neutropenia includes neutropenia, neutrophil count decreased, neutrophil percentage decreased, cyclic neutropenia, agranulocytosis, granulocytopenia, granulocyte count decreased.
- Anaemia includes anaemia, haemoglobin decreased, red blood cell count decreased, haematocrit decreased, normochromic anaemia, normocytic anaemia, normochromic normocytic anaemia, aplasia pure red cell.
- Thrombocytopenia includes thrombocytopenia, platelet count decreased.
- Lymphopenia includes lymphopenia, lymphocyte count decreased, lymphocyte percentage decreased, CD4 lymphocytes decreased, CD4 lymphocyte percentage decreased, CD8 lymphocytes decreased, CD8 lymphocyte percentage decreased.
- Leucopenia includes leucopenia, white blood cell count decreased.
- Hypogammaglobulinemia includes participants with adverse events of blood immunoglobulin G decreased, hypogammaglobulinaemia, immunoglobulins decreased.
- Peripheral neuropathy includes peripheral sensory neuropathy, paraesthesia, peripheral sensorimotor neuropathy, dysaesthesia, neuropathy peripheral, peripheral motor neuropathy, guillain-barre syndrome, hypoaesthesia, neuralgia, polyneuropathy.

Table 6. Adverse reactions in multiple myeloma patients treated with ELREXFIO in MagnetisMM-3 at the recommended dose

l.	Dyspnoea includes dyspnoea, dyspnoea exertional, respiratory distress.
m.	Rash includes dermatitis exfoliative, dermatitis exfoliative generalised, erythema, palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome, rash, rash erythematous, rash macular, rash maculo-papular, rash pustular, symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema.
n.	Dry skin includes dry skin, skin exfoliation.
o.	Arthralgia includes arthralgia, pain in extremity.
p.	Injection site reaction includes injection site reaction, injection site erythema, injection site pruritus, injection site rash, injection site induration, injection site pain, injection site urticaria, injection site dryness, injection site haemorrhage, injection site inflammation.
q.	Fatigue includes fatigue, asthenia, malaise.
r.	Transaminases increased includes alanine aminotransferase increased and aspartate aminotransferase increased.

Description of selected adverse reactions

Cytokine release syndrome (CRS)

CRS occurred in 57.9% of patients who received ELREXFIO at the recommended dosing schedule (see section 4.2), with Grade 1 CRS in 43.7% of patients, Grade 2 CRS in 13.7% of patients and Grade 3 CRS in 0.5% of patients. Most patients experienced CRS after the first step-up dose (43.2%) or the second step-up dose (19.1%), with 7.1% of patients having CRS after the first full treatment dose and 1.6% of patients after a subsequent dose. Recurrent CRS occurred in 13.1% of patients. The median time to onset of CRS was 2 (range: 1 to 9) days after the most recent dose, with a median duration of 2 (range: 1 to 19) days.

Among patients who developed CRS, associated symptoms included fever (99.0%), hypoxia (11.4%), and hypotension (21.0%). Among patients who received ELREXFIO at the recommended dosing schedule, 19.1% received tocilizumab (or siltuximab) and 8.7% received corticosteroids for treatment of CRS.

Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome (ICANS)

ICANS occurred in 3.3% of patients following treatment with ELREXFIO at the recommended dosing schedule (see section 4.2). The majority of patients had ICANS after the first step-up dose (2.7%), 1 (0.5%) patient had ICANS after the second step-up dose and 1 (0.5%) patient had ICANS after a subsequent dose. Recurrent ICANS occurred in 1.1% of patients. The median time to onset was 3 (range: 1 to 4) days after the most recent dose with a median duration of 2 (range: 1 to 18) days.

The onset of ICANS can be concurrent with CRS, following resolution of CRS, or in the absence of CRS. The most frequent symptoms of ICANS included a depressed level of consciousness and Grade 1 or Grade 2 Immune Effector Cell-Associated Encephalopathy (ICE) scores. Among patients who received ELREXFIO at the recommended dosing schedule, 2.2% received corticosteroids, 1.1% received tocilizumab (or siltuximab), and 0.5% received anakinra for treatment of ICANS.

Immunogenicity

During treatment in the pooled safety data (up to 24 months), 20 out of 240 participants evaluable for immunogenicity (8.3%) treated with ELREXFIO at the recommended dose developed anti-elranatamab antibodies. There was no identified clinically significant effect of anti-drug antibodies (ADA) on pharmacokinetics, safety, or effectiveness of elranatamab.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

4.9 Overdose

No participant reported an elranatamab overdose in the clinical trial program and the maximum tolerated dose has not been determined. In clinical studies, doses up to 76 mg QW have been administered.

Treatment

In the event of an overdose, the patient should be monitored for any signs or symptoms of adverse reactions and appropriate supportive treatment should be instituted immediately.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: {group}, ATC code: <not yet assigned>

Mechanism of action

ELREXFIO is a bispecific B-cell maturation antigen (BCMA)-directed T-cell engaging antibody that binds BCMA on plasma cells, plasmablasts, and multiple myeloma cells and CD3-epsilon on T cells leading to selective cytotoxicity of the BCMA-expressing cells. The anticancer activity of ELREXFIO involves selective therapeutic targeting and activation of T cells re-directed against BCMA-expressing malignant plasma cells. ELREXFIO activated T cells, caused proinflammatory cytokine release, and resulted in multiple myeloma cell lysis.

Pharmacodynamic effects

Exposure-response relationships

Serum concentrations of cytokines (IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α , and IFN- γ) were measured before and after administration of step-up dose 1, step-up dose 2, and the first three full treatment doses of ELREXFIO. Time of the maximum cytokine concentration generally occurred during the step-up dosing and concentrations continue to decrease over the course of the first month of treatment.

Clinical efficacy and safety

Relapsed or refractory multiple myeloma

The efficacy of ELREXFIO monotherapy was evaluated in patients with relapsed or refractory multiple myeloma in an open-label, non-randomised, multi-centre, Phase 2 study (MagnetisMM-3). The study included patients who were refractory to at least one proteasome inhibitor (PI), one immunomodulatory agent (IMiD), and one anti-CD38 monoclonal antibody. MagnetisMM-3 included 123 patients naïve to prior BCMA-directed therapy (pivotal Cohort A) and 64 patients with prior BCMA-directed antibody drug conjugate (ADC) or chimeric antigen receptor (CAR) T cell therapy (supportive Cohort B). Patients had measurable disease by International Myeloma Working Group (IMWG) criteria at enrolment. The study included patients with an ECOG score of ≤ 2 , adequate baseline bone marrow (absolute neutrophil count $\geq 1.0 \times 10^9/L$, platelet count $\geq 25 \times 10^9/L$, haemoglobin level ≥ 8 g/dL), renal (CrCL ≥ 30 mL/min), and hepatic (AST and ALT $\leq 2.5 \times$ ULN, total bilirubin $\leq 2 \times$ ULN) function, and left-ventricular ejection fraction $\geq 40\%$. Patients with a stem cell transplant within 12 weeks prior to enrolment and active infections were excluded from the study.

Eligible patients received subcutaneous administration of ELREXFIO at step-up doses of 12 mg on Day 1 and 32 mg on Day 4 of treatment, followed by the first full treatment dose of ELREXFIO (76 mg) on Day 8 of treatment. Thereafter, patients received 76 mg once weekly. After 24 weeks, in patients who achieved an IMWG response category of partial response or better with responses persisting for at least 2 months, the dosing interval was changed from every week to every 2 weeks (see section 4.2).

Among the 123 patients treated in pivotal Cohort A, the median age was 68 (range: 36 to 89) years with 19.5% of patients ≥ 75 years of age. 44.7% were female; 58.5% were White, 13.0% were Asian, 8.9% were Hispanic/Latino, and 7.3% were Black. Disease stage (R-ISS) at study entry was 22.8% in Stage I, 55.3% in Stage II, and 15.4% in Stage III. The median time since initial diagnosis of multiple myeloma to enrolment was 72.9 (range: 16 to 228) months. Patients had received a median of 5 prior lines of therapy (range: 2 to 22); with 96.0% who received ≥ 3 prior lines of therapy. 96.7% were triple-class refractory and 95.9% refractory to their last line of therapy. 68.3% received prior autologous stem cell transplantation, and 5.7% received prior allogenic stem cell transplantation. High-risk cytogenetics [t(4;14), t(14;16), or del(17p)] were present in 25.2% of patients. 31.7% of patients had extramedullary disease (presence of any plasmacytoma (extramedullary and/or paramedullary) with a soft-tissue component) at baseline by Blinded Independent Central Review (BICR).

Efficacy results were based on response rate and duration of response (DOR), as assessed by BICR based on the IMWG criteria. Efficacy results from pivotal Cohort A are shown in Table 7. The median (range) follow-up from initial dose for responders was 10.9 (3.6, 20.1) months.

Table 7. Efficacy results for MagnetisMM-3 in pivotal Cohort A

	BCMA-directed therapy naïve patients (pivotal Cohort A)
	All treated (N=123)
Objective Response Rate (ORR: sCR+CR+VGPR+PR), n (%) (95% CI)	75 (61.0%) (51.8, 69.6)
Stringent complete response (sCR)	16 (13.0%)
Complete response (CR)	18 (14.6%)
Very good partial response (VGPR)	34 (27.6%)
Partial response (PR)	7 (5.7%)
Complete Response Rate (sCR+CR), n (%) (95% CI)	34 (27.6%) (20.0, 36.4)
Time to First Response (months)	
Number of responders	75
Median	1.22
Range	(0.9, 7.4)
Duration of Response (DOR) (months)	
Number of responders	75
Median (95% CI)	NR (12.0, NE)
Rate at 6 months (95% CI)	90.0 (80.2, 95.1)
Rate at 9 months (95% CI)	84.4 (72.7, 91.4)
Rate at 12 months (95% CI)	71.6 (45.2, 86.9)
MRD-negativity rate^a in patients achieving CR or sCR and evaluable for MRD [N=22] n (%) 95% CI (%)	20 (90.9%) (70.8, 98.9)

Abbreviations: CI=Confidence interval; NR=Not reached; NE=Not estimable; MRD=Minimal residual disease.

a. By threshold 10^{-5} , Next Generation Sequencing clonoSEQ assay (Adaptive Biotechnologies).

Among the 64 patients treated in supportive Cohort B (BCMA-exposed patients: BCMA-directed ADC and/or CAR T cell therapy), the median age was 67 (range: 41 to 84) years with 18.8% of patients ≥ 75 years of age. 53.1% were female; 68.8% were White, 10.9% were Hispanic/Latino; 3.1% were Black and 1.6% were Asian. Disease stage (R-ISS) at study entry was 17.2% in Stage I, 56.3% in Stage II and 23.4% in Stage III. The median time since initial diagnosis of multiple myeloma to enrolment was 102.6 (range: 23 to 219) months. Patients had received a median of 7.5 prior lines of therapy (range: 3 to 19); 96.9% were triple-class refractory and 51.6% were penta-drug refractory (refractory to at least 2 PIs, 2 IMiDs, and 1 anti-CD38 antibody); 87.5% were refractory to their last line of therapy. 71.9% and 32.8% received prior ADC and CAR T cell therapy, respectively. 82.8% received prior autologous stem cell transplantation, and 3.1% received prior allogenic stem cell

transplantation. High-risk cytogenetics [t(4;14), t(14;16), or del(17p)] were present in 20.3% of patients. 57.8% of patients had extramedullary disease at baseline by BICR.

Efficacy results in supportive Cohort B include confirmed ORR by BICR of 34.4% (95% CI: 22.9, 47.3); 7.8% of patients achieved CR or better, and 32.8% achieved VGPR or better. Median TTR was 1.92 (range: 0.92, 6.74) months. After a median (range) follow-up of 10.2 (6.4, 12.3) months in responders, median DOR was not reached and the Kaplan-Meier DOR rate was 85.1% (95% CI: 60.5, 95.0) at 6 months and 85.1% (95% CI: 60.5, 95.0) at 9 months.

Paediatric population

The European Medicines Agency has waived the obligation to submit the results of studies with elranatamab in all subsets of the paediatric population in multiple myeloma (see section 4.2 for information on paediatric use).

This medicinal product has been authorised under a so-called ‘conditional approval’ scheme. This means that further evidence on this medicinal product is awaited.

The European Medicines Agency will review new information on this medicinal product at least every year and this SmPC will be updated as necessary.

5.2 Pharmacokinetic properties

The C_{max} and AUC_{tau} of elranatamab after the first subcutaneous dose increased in a dose proportional manner over the evaluated dose range via SC administration (~ 6 to 76 mg). The mean accumulation ratio after 24 weeks of weekly dosing relative to the first subcutaneous dose of elranatamab 76 mg for C_{max} and AUC_{tau} was 4.8-fold and 8.0-fold, respectively. The C_{max} , C_{trough} , and AUC_{tau} of elranatamab are presented in Table 8.

Table 8. Pharmacokinetic parameters of elranatamab at the end of the weekly dosing (week 24) at 76 mg

Pharmacokinetic parameter	Geometric mean (CV%)
C_{max} (mcg/mL)	25.8 (67%)
C_{trough} (mcg/mL)	23.9 (72%)
AUC_{tau} (mcg*day/mL)	173 (69%)

Absorption

The mean bioavailability of elranatamab was 56.2% when administered subcutaneously. The median T_{max} after elranatamab SC administration across all dose levels ranged from 3 to 7 days.

Distribution

The mean (coefficient of variation [CV]%) central volume of distribution of elranatamab was 4.78 L (69%).

Elimination

The geometric mean (CV%) of elranatamab apparent clearance was 0.44 L/day (69%). Patients who discontinue elranatamab after Week 24 are expected to have a 50% reduction from C_{max} at a median (5th to 95th percentile) time of 25 (9.6 to 70) days after T_{max} and a 97% reduction from C_{max} at a median time of 130 (43 to 275) days after T_{max} .

Special populations

No clinically relevant differences in the pharmacokinetics of elranatamab were observed age (36 to 89 years), sex (167 male, 154 female), race (193 White, 49 Asian, 29 Black), and body weight (37 to 160 kg).

Renal impairment

No formal studies of ELREXFIO in patients with renal impairment have been conducted. Results of population pharmacokinetic analyses indicate that mild renal impairment ($60 \text{ mL/min/1.73 m}^2 \leq \text{estimated glomerular filtration rate (eGFR)} < 90 \text{ mL/min/1.73 m}^2$) or moderate renal impairment ($30 \text{ mL/min/1.73 m}^2 \leq \text{eGFR} < 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$) did not significantly influence the pharmacokinetics of elranatamab. Limited data are available from patients with severe (eGFR less than $30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$) renal impairment.

Hepatic impairment

No formal studies of ELREXFIO in patients with hepatic impairment have been conducted. Results of population pharmacokinetic analyses indicate that mild hepatic impairment (total bilirubin >1 to 1.5 times upper limit of normal (ULN) and any aspartate aminotransferase (AST), or total bilirubin $\leq \text{ULN}$ and $\text{AST} > \text{ULN}$) did not significantly influence the pharmacokinetics of elranatamab. No data are available in patients with moderate (total bilirubin >1.5 to $3.0 \times \text{ULN}$ and any AST) or severe (total bilirubin $>3.0 \times \text{ULN}$ and any AST) hepatic impairment.

5.3 Preclinical safety data

Carcinogenicity and mutagenicity

No animal studies have been performed to assess the carcinogenic or genotoxic potential of elranatamab.

Reproductive toxicology and fertility

No animal studies have been performed to evaluate the effects of elranatamab on fertility or reproduction and foetal development. In a 13-week repeat-dose toxicity study in sexually mature cynomolgus monkeys, there were no adverse effects on male and female reproductive organs following subcutaneous doses up to 6 mg/kg/week (approximately 6.5 times the maximum recommended human dose, based on AUC exposure).

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Edetate disodium
L-histidine
L-histidine hydrochloride monohydrate
Polysorbate 80
Sucrose
Water for injections

6.2 Incompatibilities

In the absence of compatibility studies, this medicinal product must not be mixed with other medicinal products.

6.3 Shelf life

Unopened vial

18 months

Prepared syringe

The prepared syringe should be administered immediately. If immediate administration is not possible, in-use storage time of the prepared syringe should be no longer than 24 hours at 2°C to 30°C .

6.4 Special precautions for storage

Store in a refrigerator (2 °C to 8 °C).

Do not freeze. Do not shake.

Store in the original carton in order to protect from light.

For storage conditions after first opening of the medicinal product, see section 6.3.

6.5 Nature and contents of container

1.1 mL solution in a single-dose vial (Type 1 glass) with a stopper (butyl rubber) and an aluminium seal with a flip-off cap containing 44 mg of elranatamab.

Pack size of 1 vial.

1.9 mL solution in a single-dose vial (Type 1 glass) with a stopper (butyl rubber) and an aluminium seal with a flip-off cap containing 76 mg of elranatamab.

Pack size of 1 vial.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

ELREXFIO is intended for subcutaneous use by a healthcare provider only.

ELREXFIO should be administered by a healthcare provider with adequate medical personnel and appropriate medical equipment to manage severe reactions, including CRS and neurologic toxicity, including ICANS (see section 4.4).

ELREXFIO 76 mg/1.9 mL (40 mg/mL) vial and 44 mg/1.1 mL (40 mg/mL) vial are supplied as ready-to-use solution that do not need dilution prior to administration.

ELREXFIO is a clear to slightly opalescent, and colourless to pale brown liquid solution. ELREXFIO should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration, whenever solution and container permit. The solution should not be administered if it is discoloured or contains particulate matter.

Aseptic technique should be used to prepare and administer ELREXFIO.

Preparation instructions

ELREXFIO vials are single-dose and do not contain any preservatives.

ELREXFIO should be prepared following the instructions below (see Table 9) depending on the required dose. It is suggested to use a 44 mg/1.1 mL (40 mg/mL) single-dose vial for step-up dose 1 or step-up dose 2.

Table 9. Preparation instructions for ELREXFIO

Required dose	Dose volume
76 mg (Full treatment dose)	1.9 mL
32 mg (Step-up dose 1)	0.8 mL
12 mg (Step-up dose 2)	0.3 mL

Once punctured, the vial and dosing syringe should be used immediately. If the prepared dosing syringe is not used immediately, store syringe between 2 °C (36°F) to 30 °C (86°F) for a maximum of 24 hours. ELREXFIO is available as a single-dose vial. Any solution remaining in the vial should be discarded after single withdrawal.

Administration instructions

ELREXFIO should be administered by a healthcare provider.

The required dose of ELREXFIO should be injected into the subcutaneous tissue of the abdomen (preferred injection site). Alternatively, ELREXFIO may be injected into the subcutaneous tissue at other sites (e.g., thigh).

Disposal

The vial and any remaining contents after withdrawal of a single-dose should be discarded. Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgium

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: {DD month YYYY}

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEX II

- A. MANUFACTURER OF THE BIOLOGICAL ACTIVE
SUBSTANCE AND MANUFACTURER RESPONSIBLE FOR
BATCH RELEASE**
- B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY
AND USE**
- C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE
MARKETING AUTHORISATION**
- D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO
THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL
PRODUCT**
- E. SPECIFIC OBLIGATION TO COMPLETE POST-
AUTHORISATION MEASURES FOR THE CONDITIONAL
MARKETING AUTHORISATION**

**A. MANUFACTURER OF THE BIOLOGICAL ACTIVE SUBSTANCE AND
MANUFACTURER RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE**

Name and address of the manufacturer of the biological active substance

Wyeth BioPharma
Division of Wyeth Pharmaceuticals LLC
One Burtt Road
Andover, MA 01810
USA

Name and address of the manufacturer responsible for batch release

Pfizer Service Company BV,
10 Hoge Wei,
1930 Zaventem,
Belgium

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

Medicinal product subject to restricted medical prescription (see Annex I: Summary of Product Characteristics, section 4.2).

**C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING
AUTHORISATION**

- **Periodic safety update reports (PSURs)**

The requirements for submission of PSURs for this medicinal product are set out in the list of Union reference dates (EURD list) provided for under Article 107c(7) of Directive 2001/83/EC and any subsequent updates published on the European medicines web-portal.

The marketing authorisation holder (MAH) shall submit the first PSUR for this product within 6 months following authorisation.

**D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND
EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT**

- **Risk management plan (RMP)**

The marketing authorisation holder (MAH) shall perform the required pharmacovigilance activities and interventions detailed in the agreed RMP presented in Module 1.8.2 of the marketing authorisation and any agreed subsequent updates of the RMP.

An updated RMP should be submitted:

- At the request of the European Medicines Agency;
- Whenever the risk management system is modified, especially as the result of new information being received that may lead to a significant change to the benefit/risk profile or as the result of an important (pharmacovigilance or risk minimisation) milestone being reached.

<An updated RMP shall be submitted by {CHMP agreed deadline}.>

- **Additional risk minimisation measures**

The MAH shall ensure that in each Member State where ELREXFIO is marketed, all patients/carers who are expected to use elranatamab have access to/are provided with the Patient Alert Card which will inform and explain to patients the risks of CRS and neurologic toxicities, including ICANS. The Patient Alert Card also includes a warning message for healthcare provider treating the patient that the patient is receiving elranatamab.

The Patient Alert Card will contain the following key messages:

- A description of the key signs and symptoms of CRS and ICANS
- A description of when to seek urgent attention from the healthcare provider or seek emergency help, should signs and symptoms of CRS or ICANS present themselves
- The prescribing physician's contact details

E. SPECIFIC OBLIGATION TO COMPLETE POST-AUTHORISATION MEASURES FOR THE CONDITIONAL MARKETING AUTHORISATION

This being a conditional marketing authorisation and pursuant to Article 14a(4) of Regulation (EC) No 726/2004, the MAH shall complete, within the stated timeframe, the following measures:

Description	Due date
In order to confirm the efficacy and safety of elranatamab 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, the MAH shall submit the results of study C1071005 a Phase 3 Randomised Study of Elranatamab Monotherapy and Elranatamab + Daratumumab Versus Daratumumab + Pomalidomide + Dexamethasone in Participants with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma who have received at least one prior line of therapy including lenalidomide and a PI.	June 2027

ANNEX III
LABELLING AND PACKAGE LEAFLET

A. LABELLING

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING**OUTER CARTON (44 mg/1.1 mL)****1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

ELREXFIO 40 mg/mL solution for injection
elranatamab

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each 1.1 mL single-dose vial contains 44 mg of elranatamab (40 mg/mL).

3. LIST OF EXCIPIENTS

Excipients: L-histidine, L-histidine hydrochloride monohydrate, disodium edetate, polysorbate 80, sucrose, water for injections.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Solution for injection
1 vial (44 mg/1.1 mL)

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.
For subcutaneous use only.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

Do not shake.

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in a refrigerator.
Do not freeze.

Store in the original carton in order to protect from light.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgium

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/0/00/000/000

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

<Justification for not including Braille accepted.>

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

<2D barcode carrying the unique identifier included.>

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC
SN
NN

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON SMALL IMMEDIATE PACKAGING UNITS**VIAL LABEL (44 mg/1.1 mL)****1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION**

ELREXFIO 40 mg/mL injection
elranatamab
SC

2. METHOD OF ADMINISTRATION**3. EXPIRY DATE**

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT

44 mg/1.1 mL

6. OTHER

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING**OUTER CARTON (76 mg/1.9 mL)****1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

ELREXFIO 40 mg/mL solution for injection
elranatamab

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each 1.9 mL single-dose vial contains 76 mg of elranatamab (40 mg/mL)

3. LIST OF EXCIPIENTS

Excipients: L-histidine, L-histidine hydrochloride monohydrate, disodium edetate, polysorbate 80, sucrose, water for injections.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Solution for injection
1 vial (76 mg/1.9 mL)

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.
For subcutaneous use only.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

Do not shake.

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in a refrigerator.
Do not freeze.
Store in the original carton in order to protect from light.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE
--

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgium

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)
--

EU/0/00/000/000

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY
--

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

<Justification for not including Braille accepted.>

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

<2D barcode carrying the unique identifier included.>

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA
--

PC
SN
NN

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON SMALL IMMEDIATE PACKAGING UNITS**VIAL LABEL (76 mg/1.9 mL)****1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION**

ELREXFIO 40 mg/mL injection
elranatamab
SC

2. METHOD OF ADMINISTRATION**3. EXPIRY DATE**

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT

76 mg/1.9 mL

6. OTHER

B. PACKAGE LEAFLET

Package leaflet: Information for the user

ELREXFIO 40 mg/mL solution for injection elranatamab

▼ This medicine is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. You can help by reporting any side effects you may get. See the end of section 4 for how to report side effects.

Read all of this leaflet carefully before you are given this medicine because it contains important information for you.

- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor or nurse.
- If you get any side effects, talk to your doctor or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

What is in this leaflet

1. What ELREXFIO is and what it is used for
2. What you need to know before you are given ELREXFIO
3. How ELREXFIO is given
4. Possible side effects
5. How to store ELREXFIO
6. Contents of the pack and other information

1. What ELREXFIO is and what it is used for

ELREXFIO is a cancer medicine that contains the active substance ‘elranatamab’ and is used to treat adults with a type of cancer of the bone marrow called multiple myeloma. It is used for patients who have had at least three other kinds of treatment that have not worked or have stopped working.

How ELREXFIO works

ELREXFIO is an antibody, a type of protein which has been designed to recognise and attach to specific targets in your body. ELREXFIO targets B-cell maturation antigen (BCMA), which is found on multiple myeloma cancer cells, and cluster of differentiation 3 (CD3), which is found on so-called T cells of your immune system. This medicine works by attaching to these cells and bringing them together, so that your immune system can destroy the multiple myeloma cancer cells.

2. What you need to know before you are given ELREXFIO

You must not be given ELREXFIO if you are allergic to elranatamab or any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6).

If you are not sure if you are allergic, talk to your doctor or nurse before you are given ELREXFIO.

Warnings and precautions

Tell your doctor or nurse about all of your medical conditions before you are given ELREXFIO, including if you have had any recent infections.

ELREXFIO and vaccines

Talk to your doctor or nurse before you are given ELREXFIO if you have had a recent vaccination or are going to have a vaccination.

You should not receive live vaccines within the four weeks before your first dose of ELREXFIO and while you are treated with ELREXFIO.

Tests and checks

Before you are given ELREXFIO, your doctor will check your blood counts for signs of infection. If you have any infection, it will be treated before you start ELREXFIO. Your doctor will also check if you are pregnant or breast-feeding.

During treatment with ELREXFIO, your doctor will monitor you for side effects. Your doctor will regularly check your blood counts, as the number of blood cells and other blood components may decrease.

Look out for serious side effects.

Tell your doctor or nurse right away if you experience any of the following:

- Signs of a condition known as ‘cytokine release syndrome’ (CRS). CRS is a serious immune reaction with symptoms such as fever, chills, nausea, fast heartbeat, feeling dizzy, and difficulty breathing.
- Effects on your nervous system. Symptoms include feeling confused, feeling less alert, or having difficulty speaking or writing. Some of these may be signs of a serious immune reaction called ‘immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome’ (ICANS).
- Signs and symptoms of an infection.

Tell your doctor or nurse if you notice any signs of the above.

Children and adolescents

Do not give ELREXFIO to children or adolescents below 18 years of age. This is because it is not known how the medicine will affect them.

Other medicines and ELREXFIO

Tell your doctor or nurse if you are taking, have recently taken or might take any other medicines. This includes medicines you can get without a prescription, and herbal medicines.

Pregnancy and breast-feeding

It is not known if ELREXFIO affects an unborn baby or if it passes into breast milk.

Pregnancy-information for women

Tell your doctor or nurse before you are given ELREXFIO if you are pregnant, think you might be pregnant or are planning to have a baby.

If you become pregnant while being treated with this medicine, tell your doctor or nurse straight away.

Contraception

If you could become pregnant, you must use effective contraception during treatment and for 5 months after stopping treatment with ELREXFIO.

Breast-feeding

You must not breast-feed during treatment and for 5 months after stopping treatment with ELREXFIO.

Driving and using machines

Some people may feel tired, dizzy, or confused while receiving ELREXFIO. Do not drive, use tools, operate heavy or potential dangerous machinery, or do things that could pose a danger to yourself until at least 48 hours after each of your 2 step-up doses, or as instructed by your healthcare provider.

ELREXFIO contains sodium

ELREXFIO contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per dose, that is to say essentially ‘sodium-free.’

3. How ELREXFIO is given

How much is given

You will receive ELREXFIO under the supervision of an experienced healthcare provider. The dose of ELREXFIO solution for subcutaneous injection is 76 mg, but the first two doses will be lower.

ELREXFIO is given as follows:

- You will receive a ‘step-up dose 1’ of 12 mg on Week 1: Day 1.
- You will then receive ‘step-up dose 2’ of 32 mg on Week 1: Day 4.
- You will then receive a ‘full treatment dose’ of 76 mg on Week 2: Day 1.
- You will then continue receiving a ‘full treatment dose’ once a week from Week 3 to Week 24, as long as you are getting benefit from ELREXFIO.
- You will then continue receiving a ‘full treatment dose’ once every other week from Week 25 onwards, as long as you are getting benefit from ELREXFIO.

You should stay close to a healthcare facility for 48 hours after each of the first two doses in case you have side effects.

Your doctor will monitor you for side effects for 48 hours after each of your first two doses.

How the medicine is given

ELREXFIO will always be given to you by your doctor or nurse as an injection under your skin (‘subcutaneous’ injection). It is given in the stomach area (abdomen) or thigh.

Other medicines given during treatment with ELREXFIO

You will be given medicines 1 hour before each of your first three doses of ELREXFIO, which help to lower the chance of side effects, such as cytokine release syndrome. These may include:

- Medicine to reduce the risk of fever (such as paracetamol)
- Medicine to reduce the risk of inflammation (corticosteroids)
- Medicine to reduce the risk of an allergic reaction (antihistamines such as diphenhydramine)

You may also be given these medicines for later doses of ELREXFIO based on any symptoms you have.

You may also be given additional medicines based on any symptoms you experience or your medical history.

If you are given more ELREXFIO than you should

This medicine will be given by your doctor or nurse. In the unlikely event that you are given too much (an overdose) your doctor will check you for side effects.

If you miss your appointment to have ELREXFIO

It is very important to go to all your appointments to make sure your treatment works. If you miss an appointment, make another one as soon as possible.

If you have any further questions on the use of this medicine, ask your doctor or nurse.

4. Possible side effects

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them.

Serious side effects

Get medical help straight away if you get any of the following serious side effects, which may be severe and can be fatal.

Very common (may affect more than 1 in 10 people):

- Serious immune reaction ('cytokine release syndrome') that may cause fever, difficulty breathing, chills, dizziness or light-headedness, fast heartbeat, increased liver enzymes in your blood
- Low levels of a type of white blood cell (neutropenia)
- Low levels of antibodies called 'immunoglobulins' in the blood (hypogammaglobulinaemia), which may make infections more likely
- Infection, which may include fever, chills, shivering, cough, shortness of breath, rapid breathing, and rapid pulse

Common (may affect up to 1 in 10 people):

- Effects on your nervous system. These may be signs of a serious immune reaction called 'immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome' (ICANS). Some of the symptoms are:
 - Feeling confused
 - Feeling less alert
 - Having difficulty speaking or writing

Tell your doctor right away if you notice any of the above-listed serious side effects.

Other side effects

Other side effects are listed below. Tell your doctor or nurse if you get any of these side effects.

Very common (may affect more than 1 in 10 people):

- Low levels of red blood cells (anaemia)
- Feeling tired or weak
- Diarrhoea
- Low levels of blood platelets (cells that help blood to clot; thrombocytopenia)
- Infection in the nose, sinuses, or throat (upper respiratory tract infection)
- Lung infection (pneumonia)
- Low levels of a type of white blood cells (lymphopenia)
- Decreased appetite
- Pain in your joints (arthralgia)
- Fever
- Feeling sick (nausea)
- Skin reactions at or near the injection site, including redness of the skin, itching, swelling, pain, bruising, rash, or bleeding
- Low level of 'potassium' in the blood (hypokalaemia)
- Dry skin or skin rash
- Headache
- Increased level of liver enzymes 'transaminases' in the blood
- Low number of white blood cells (leucopenia)
- Being short of breath (dyspnoea)
- Severe infection throughout the body (sepsis)
- Nerve damage that may cause tingling, numbness, pain, or loss of pain sensation (peripheral neuropathy)
- Bladder infection (urinary tract infection)

Common (may affect up to 1 in 10 people):

- Low level of 'phosphate' in the blood (hypophosphataemia)
- Low number of a type of white blood cell with a fever (febrile neutropenia)

Reporting of side effects

If you get any side effects, talk to your doctor or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly via [the national reporting system listed in](#)

Appendix V. By reporting side effects, you can help provide more information on the safety of this medicine.

5. How to store ELREXFIO

ELREXFIO will be stored at the hospital or clinic by your doctor.

Keep this medicine out of the sight and reach of children.

Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the carton and the vial label after “EXP”. The expiry date refers to the last day of that month.

Store in a refrigerator (2 °C to 8 °C). Do not freeze.

Do not shake.

Store in the original carton in order to protect from light.

Medicines should not be disposed of via wastewater or household waste. Your healthcare provider will throw away any medicines that are no longer being used. These measures will help protect the environment.

6. Contents of the pack and other information

What ELREXFIO contains

- The active substance is elranatamab. ELREXFIO comes in two different package sizes:
 - Each 1.1 mL single-dose vial contains 44 mg of elranatamab (40 mg/mL).
 - Each 1.9 mL single-dose vial contains 76 mg of elranatamab (40 mg/mL).
- The other ingredients are L-histidine, L-histidine hydrochloride monohydrate, disodium edetate, polysorbate 80, sucrose, water for injections (see “ELREXFIO contains sodium” in section 2).

What ELREXFIO looks like and contents of the pack

ELREXFIO is a solution for injection (injection) and is a colourless to pale brown liquid.

ELREXFIO is supplied as a carton pack containing 1 glass vial.

Marketing Authorisation Holder

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgium

Manufacturer

Pfizer Service Company BV
Hoge Wei 10
B-1930, Zaventem
Belgium

For any information about this medicine, please contact the local representative of the Marketing Authorisation Holder:

Belgique/België/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel: + 370 52 51 4000

България

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България
Тел.: +359 2 970 4333

Česká republika

Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420 283 004 111

Danmark

Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

Deutschland

Pfizer Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 550055 51000

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

Pfizer Ελλάς Α.Ε.
Τηλ: +30 210 6785 800

España

Pfizer, S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

France

Pfizer
Tel: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: + 385 1 3908 777

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland
Tel: 1800 633 363 (toll free)
+44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Magyarország

Pfizer Kft.
Tel: +36-1-488-37-00

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

Nederland

Pfizer bv
Tel: +31 (0)800 63 34 636

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 335 61 00

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 5500

România

Pfizer Romania S.R.L.
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: + 386 (0)1 52 11 400

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: + 421 2 3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 43 00 40

Sverige

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550-520 00

Κύπρος
Pfizer Ελλάς Α.Ε. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22 817690

United Kingdom (Northern Ireland)
Pfizer Limited
Tel: +44 (0) 1304 616161

This leaflet was last revised in <{MM/YYYY}><{month YYYY}>.

This medicine has been given ‘conditional approval’. This means that there is more evidence to come about this medicine.

The European Medicines Agency will review new information on this medicine at least every year and this leaflet will be updated as necessary.

<Other sources of information>

Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency web site: <http://www.ema.europa.eu>, and on the website of {name of Member State Agency (link)}>.

<This leaflet is available in all EU/EEA languages on the European Medicines Agency website.>

<----->

The following information is intended for healthcare provider only:

ELREXFIO is intended for subcutaneous use by a healthcare provider only.

ELREXFIO should be administered by a healthcare provider with adequate medical personnel and appropriate medical equipment to manage severe reactions, including CRS and neurologic toxicity, including ICANS (see section 4.4).

ELREXFIO 76 mg/1.9 mL (40 mg/mL) vial and 44 mg/1.1 mL (40 mg/mL) vial are supplied as ready-to-use solution that do not need dilution prior to administration.

ELREXFIO is a clear to slightly opalescent, and colourless to pale brown liquid solution. ELREXFIO should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration, whenever solution and container permit. The solution should not be administered if it is discoloured or contains particulate matter.

Aseptic technique should be used to prepare and administer ELREXFIO.

Preparation instructions

ELREXFIO vials are single-dose and do not contain any preservatives.

ELREXFIO should be prepared following the instructions below (see Table 9) depending on the required dose. It is suggested to use a 44 mg/1.1 mL (40 mg/mL) single-dose vial for step-up dose 1 or step-up dose 2.

Table 9. Preparation instructions for ELREXFIO

Required dose	Dose volume
76 mg (Full treatment dose)	1.9 mL
32 mg (Step-up dose 1)	0.8 mL
12 mg (Step-up dose 2)	0.3 mL

Once punctured, the vial and dosing syringe should be used immediately. If the prepared dosing syringe is not used immediately, store syringe between 2 °C (36 °F) to 30 °C (86 °F) for a maximum of 24 hours. ELREXFIO is available as a single-dose vial. Any solution remaining in the vial should be discarded after single withdrawal.

Administration instructions

ELREXFIO should be administered by a healthcare provider.

The required dose of ELREXFIO should be injected into the subcutaneous tissue of the abdomen (preferred injection site). Alternatively, ELREXFIO may be injected into the subcutaneous tissue at other sites (e.g., thigh).

Disposal

The vial and any remaining contents after withdrawal of a single-dose should be discarded. Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

4. 臨床に関する詳細

4.1. 効能・効果

本剤は、免疫調節剤、プロテアソーム阻害薬および抗 CD38 抗体を含む少なくとも 3 ラインの前治療を受け、直近の治療で疾患進行が認められている再発または難治性多発性骨髄腫の成人患者の単剤療法として適応される。

4.2. 用法・用量

多発性骨髄腫の治療に熟練した医師が治療を開始し、管理すること。

サイトカイン放出症候群（CRS）および免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群（ICANS）を含む重度の有害反応の管理のため、適切な訓練を受けた医療スタッフおよび適切な医療機器を有する医療専門家が本剤を皮下注射投与すること（4.4 項参照）。

投与開始前に全血球数を測定する。活動性の感染症を有する可能性や妊娠可能な女性では妊娠している可能性を除外すること（4.4 項および 4.6 項参照）。

用量

推奨投与スケジュール

推奨用量は、1 日目および 4 日目にそれぞれ 12 mg および 32 mg をステップアップ投与し、その後、2 週目から 24 週目まで標準用量である 76 mg を週 1 回投与する（Table 1 参照）。

投与を少なくとも 24 週間受け、奏効が得られた患者については、投与間隔を 2 週に 1 回に変更する。

CRS および ICANS の発現率および重症度を軽減するため、Table 1 に示すステップアップ投与スケジュールに従って、本剤を投与すること。CRS および ICANS のリスクがあるため、2 回のステップアップ用量のそれぞれの投与後 48 時間まで患者の徴候および症状をモニタリングし、また、医療機関の近くに待機するよう患者に指示すること（4.4 項参照）。

Table 1. 本剤投与スケジュール

投与スケジュール	週/日	投与量	
ステップアップ投与 ^{a, b}	1 週目：1 日目	ステップアップ用量 1	12 mg
	1 週目：4 日目	ステップアップ用量 2	32 mg
週 1 回投与 ^{a, c, d}	2～24 週目：1 日目	標準用量	76 mg：週 1 回
2 週に 1 回投与 ^{d, e}	25 週目以降：1 日目	標準用量	76 mg：2 週に 1 回

a. 本剤の最初の 3 回の投与前に前投与を行う。

b. ステップアップ用量 1（12 mg）からステップアップ用量 2（32 mg）投与までの期間は少なくとも 2 日間あけること。

c. ステップアップ用量 2（32 mg）から最初の標準用量（76 mg）投与までの期間は少なくとも 3 日間あけること。

d. 投与間隔は少なくとも 6 日間あけること。

e. 奏効が得られた患者が対象

注：投与延期後に本剤の投与を再開する場合の推奨事項については、Table 5 を参照のこと。

推奨される前投与

CRS のリスクを低減するため、以下の前投与は、Table 1 に示すように、ステップアップ用量 1、ステップアップ用量 2 および初回の標準用量を含む最初の 3 回の本剤投与の約 1 時間前に投与する（4.4 項参照）。

- paracetamol 500 mg の経口投与（または同等の薬剤）
- デキサメタゾン 20 mg の経口または静脈内投与（または同等の薬剤）
- ジフェンヒドラミン 25 mg の経口投与（または同等の薬剤）

各医療機関のガイドラインに従い抗菌薬や抗ウイルス薬の予防投与を検討する（4.4 項参照）。

毒性に対する投与変更

本剤の投与量の減量は推奨されない。毒性を管理するために投与延期が必要になることがある（4.4 項参照）。

CRS および ICANS の有害反応の発現時に推奨される処置については、それぞれ Table 2 および Table 3 を参照のこと。

その他の有害反応の発現時に推奨される処置については、Table 4 を参照のこと。

サイトカイン放出症候群（CRS）

CRS は臨床症状から特定する（4.4 項参照）。発熱、低酸素症および低血圧に他の原因がないか検討して、治療する。CRS に対する支持療法（例：解熱薬、静脈内輸液、昇圧剤、IL-6 阻害

薬、IL-6 受容体阻害薬、酸素補給）を適切に行う。播種性血管内凝固（DIC），血液学的検査パラメータ，肺機能，心機能，腎機能，肝機能を確認するため臨床検査の実施を検討する。

Table 2. CRSの管理に関する推奨事項

グレード ^a	症状	処置
グレード1	体温が38°C以上 ^b	<ul style="list-style-type: none"> CRSが消失するまで投与を中断する^c。 支持療法を行う。
グレード2	体温が38°C以上で、以下のいずれかを伴う： <ul style="list-style-type: none"> 輸液に反応し、昇圧剤を必要としない低血圧 低流量鼻カニュラ^dまたは吹き流し（blow-by）法による酸素供給を要する。 	<ul style="list-style-type: none"> CRSが消失するまで投与を中断する^c。 支持療法を行う。 次回の本剤投与後48時間は患者を毎日観察する。医療機関の近くに待機するよう患者に指示する。
グレード3（初発）	体温が38°C以上で、以下のいずれかを伴う： <ul style="list-style-type: none"> 昇圧剤の単剤投与またはバソプレシンとの併用投与を必要とする低血圧 高流量鼻カニュラ^d、酸素マスク、非再呼吸式マスクまたはベンチュリーマスクによる酸素供給を要する。 	<ul style="list-style-type: none"> CRSが消失するまで投与を中断する^c。 支持療法（集中治療を含む場合がある）を行う。 次回の本剤投与前に前投与を行う。 次回の本剤投与後48時間は患者を毎日観察する。医療機関の近くに待機するよう患者に指示する。
グレード3（再発）	体温が38°C以上で、以下のいずれかを伴う： <ul style="list-style-type: none"> 昇圧剤の単剤投与またはバソプレシンとの併用投与を必要とする低血圧 高流量鼻カニュラ^d、酸素マスク、非再呼吸式マスクまたはベンチュリーマスクによる酸素供給を要する。 	<ul style="list-style-type: none"> 投与を中止する。 支持療法（集中治療を含む場合がある）を行う。
グレード4	体温が38°C以上で、以下のいずれかを伴う： <ul style="list-style-type: none"> 複数の昇圧剤（バソプレシンを除く）を必要とする低血圧 陽圧〔持続的気道陽圧（CPAP）、二相性気道陽圧（BiPAP）、挿管および機械的換気等〕による酸素供給を要する。 	<ul style="list-style-type: none"> 投与を中止する。 支持療法（集中治療を含む場合がある）を行う。

- a. American Society for Transplantation and Cellular Therapy（ASTCT）2019のCRSのグレード分類に基づく。
- b. CRSに起因する発熱。解熱剤や抗サイトカイン療法等を受けた場合は、必ずしも低血圧や低酸素症と同時に発熱があらわれないことがある。
- c. 投与延期後に本剤の投与を再開する場合の推奨事項については、Table 5を参照のこと。
- d. 低流量鼻カニュラは6 L/min以下、高流量鼻カニュラは6 L/min超である。

ICANS を含む神経毒性

神経症状の他の原因がないことを確認する。速やかに患者を評価し、重症度に応じて治療する。重度または生命を脅かす神経毒性に対しては、支持療法（集中治療を含む場合がある）を行う。グレード2以上のICANSが発現した投与の次回投与では、投与後48時間は医療機関の近くに待機するよう患者に指示し、毎日徴候および症状を確認する。

Table 3. ICANSの管理に関する推奨事項

グレード ^a	症状 ^b	処置
グレード1	ICEスコアが7～9 ^c または意識レベルの低下 ^d ：自発的に覚醒する。	<ul style="list-style-type: none"> ICANSが消失するまで投与を中断する^e。 神経症状をモニタリングし、詳細な評価および管理のために神経科医への相談を検討する。 発作予防のため、非鎮静性抗てんかん薬（レベチラセタム等）を検討する。
グレード2	ICEスコアが3～6 ^c または意識レベルの低下 ^d ：呼びかけにより覚醒する。	<ul style="list-style-type: none"> ICANSが消失するまで投与を中断する^e。 デキサメタゾン^f 10 mgを6時間ごとに静脈内投与する。グレード1以下に回復するまでデキサメタゾンの使用を継続し、その後漸減する。 神経症状をモニタリングし、詳細な評価および管理のために神経科医および他の専門医への相談を検討する。 発作予防のため、非鎮静性抗てんかん薬（レベチラセタム等）を検討する。 次回の本剤投与後48時間は患者を毎日観察する。医療機関の近くに待機するよう患者に指示する。
グレード3 (初発)	ICEスコアが0～2 ^c または意識レベルの低下 ^d ：触覚刺激がないと覚醒しない。 または以下のいずれかに該当する発作 ^d ： <ul style="list-style-type: none"> 速やかに消失する部分性または全身性の臨床的発作 介入により消失する脳波（EEG）上の非痙攣性発作 または頭蓋内圧上昇：神経画像上の局所性／限局性浮腫 ^d	<ul style="list-style-type: none"> ICANSが消失するまで投与を中断する^e。 デキサメタゾン^f 10 mgを6時間ごとに静脈内投与する。グレード1以下に回復するまでデキサメタゾンの使用を継続し、その後漸減する。 神経症状をモニタリングし、詳細な評価および管理のために神経科医および他の専門医への相談を検討する。 発作予防のため、非鎮静性抗てんかん薬（レベチラセタム等）を検討する。 支持療法（集中治療を含む場合がある）を行う。 次回の本剤投与後48時間は患者を毎日観察する。医療機関の近くに待機するよう患者に指示する。

Table 3. ICANSの管理に関する推奨事項

グレード ^a	症状 ^b	処置
グレード3 (再発)	ICEスコアが0～2 ^c または意識レベルの低下 ^d ：触覚刺激がないと覚醒しない。 または以下のいずれかに該当する発作 ^d ： <ul style="list-style-type: none"> 速やかに消失する部分性または全身性の臨床的発作 介入により消失する脳波（EEG）上の非痙攣性発作 または頭蓋内圧上昇：神経画像上の局所性／限局性浮腫 ^d	<ul style="list-style-type: none"> 投与を中止する。 デキサメタゾン^f 10 mgを6時間ごとに静脈内投与する。グレード1以下に回復するまでデキサメタゾンの使用を継続し、その後漸減する。 神経症状をモニタリングし、詳細な評価および管理のために神経科医および他の専門医への相談を検討する。 発作予防のため、非鎮静性抗てんかん薬（レベチラセタム等）を検討する。 支持療法（集中治療を含む場合がある）を行う。
グレード4	ICEスコアが0 ^c または以下のいずれかに該当する意識レベルの低下 ^d ： <ul style="list-style-type: none"> 覚醒不能、または覚醒に強力なまたは反復的な触覚刺激を必要とする 昏迷または昏睡 または以下のいずれかに該当する発作 ^d ： <ul style="list-style-type: none"> 生命を脅かす持続性の発作（5分を超える） 反復的に発生し、合間にベースラインに戻らない臨床的または脳波上の発作 または運動所見 ^d ： <ul style="list-style-type: none"> 不全片麻痺または不全対麻痺などの強度の限局性運動低下 または以下の徴候／症状を伴う頭蓋内圧上昇／脳浮腫 ^d ： <ul style="list-style-type: none"> 神経画像上のびまん性脳浮腫 除脳または除皮質姿勢 第6脳神経麻痺 視神経乳頭浮腫 クッシング三徴 	<ul style="list-style-type: none"> 投与を中止する。 デキサメタゾン^f 10 mgを6時間ごとに静脈内投与する。グレード1以下に回復するまでデキサメタゾンの使用を継続し、その後漸減する。 もしくは、メチルプレドニゾン 1000 mg/日の3日間静脈内投与を検討する。 神経症状をモニタリングし、詳細な評価および管理のために神経科医および他の専門医への相談を検討する。 発作予防のため、非鎮静性抗てんかん薬（レベチラセタム等）を検討する。 支持療法（集中治療を含む場合がある）を行う。

略語：ICE = 免疫エフェクター細胞関連脳症

- American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) 2019のICANSのグレード分類に基づく。
- 最も重症度の高い症状に基づき処置を決定し、他の原因に起因しない症状であることを確認する。
- 患者が覚醒可能でICE評価を実施できる場合、以下を評価する：
見当識（年，月，都市名，病院名を確認できる = 4点），名称 [3つの物体（時計，ペン，ボタン等）の名称を挙げる = 3点]，指示に従う（「指を2本見せてください」または「目を閉じて舌を突き出してください」等 = 1点），書く（標準的な文章を書くことができる = 1点），および注意（100から10ずつ逆に数える = 1点）。覚醒不能で、ICE評価を実施できない場合（グレード4のICANS） = 0点。
- 他の原因に起因しない症状であること。
- 投与延期後に本剤の投与を再開する場合の推奨事項については、Table 5を参照のこと。
- デキサメタゾン投与に関する記載はすべて、デキサメタゾンまたは同等の医薬品を指す。

Table 4. その他の有害反応に対して推奨される処置

有害反応	重症度	処置
血液学的有害反応 (4.8項参照)	好中球絶対数が $0.5 \times 10^9/L$ 未満	• 好中球絶対数が $0.5 \times 10^9/L$ 以上になるまで投与を中断する ^b 。
	発熱性好中球減少症	• 好中球絶対数が $1 \times 10^9/L$ 以上となり、発熱が消失するまで投与を中断する ^b 。
	ヘモグロビンが8 g/dL未満	• ヘモグロビンが8 g/dL以上になるまで投与を中断する ^b 。
	血小板数が25,000/ μL 未満 血小板数が25,000/ μL ～50,000/ μL で出血を伴う	• 血小板数が25,000/ μL 以上となり、出血が認められなくなるまで投与を中断する ^b 。
その他*の非血液学的有害反応 ^a (4.8項参照)	グレード3または4	<ul style="list-style-type: none"> • グレード1以下またはベースラインに回復するまで投与を中断する^b。 • 回復しない場合は投与を中止する。

a. 米国国立がん研究所の有害事象共通用語規準（NCI-CTCAE）第5.0版に基づく。

b. 投与延期後に本剤の投与を再開する場合の推奨事項については、Table 5を参照のこと（4.2項参照）。

* CRSおよびICANS以外。

投与延期後の本剤の再開

投与を延期する場合は、Table 5 に示す推奨事項に従って投与を再開し、投与スケジュール（Table 1 参照）を再開すること。Table 5 に示すように前投与を行う。

Table 5. 投与延期後に本剤の投与を再開する場合の推奨事項

直近の投与量	直近の投与からの延期期間	処置
ステップアップ用量1 (12 mg)	2週間以内（14日以下）	ステップアップ用量2（32 mg）で投与を再開する ^a 。忍容性があれば、4日後に76 mgに増量する。
	2週間超（14日超）	ステップアップ用量1（12 mg）からステップアップ投与スケジュールを再開する ^a 。
ステップアップ用量2 (32 mg)	2週間以内（14日以下）	76 mgで投与を再開する ^a 。
	2週間超～4週間以内（15～28日以下）	ステップアップ用量2（32 mg）で投与を再開する ^a 。忍容性があれば、1週間後に76 mgに増量する。
	4週間超（28日超）	ステップアップ用量1（12 mg）からステップアップ投与スケジュールを再開する ^a 。
標準用量（76 mg）	6週間以内（42日以下）	76 mgで本剤の投与を再開する。
	6週間超～12週間以内（43～84日以下）	ステップアップ用量2（32 mg）で投与を再開する ^a 。忍容性があれば、1週間後に76 mgに増量する。

Table 5. 投与延期後に本剤の投与を再開する場合の推奨事項

直近の投与量	直近の投与からの延期期間	処置
	12週間超（84日超）	ステップアップ用量1（12 mg）からステップアップ投与スケジュールを再開する ^a 。

a. 本剤の投与前に前投与を行う。

投与期間

投与は疾患進行または許容できない毒性が認められるまで継続する。

予定された本剤の投与ができなかった場合

予定された投与ができなかった場合は、可能な限り速やかに投与するとともに、投与間隔を維持するため、必要に応じて投与スケジュールを調整すること（Table 1 参照）。

特別な集団

高齢者

用量調節は不要である（5.1 項および 5.2 項参照）。

腎機能障害

軽度から中等度の腎機能障害〔推定糸球体濾過量（eGFR）が 30 mL/分/1.73m²を超える〕を有する患者に対する用量調節は推奨されない。重度の腎機能障害患者については限定的なデータしか得られていない（5.2 項参照）。

肝機能障害

軽度の肝機能障害（AST 値を問わず総ビリルビン値が ULN >1～1.5 倍または総ビリルビン値が ULN 以下で AST が ULN を超える）を有する患者に対する用量調節は不要である（5.2 項参照）。

小児集団

小児集団では、多発性骨髄腫の治療についての本剤の適切な使用方法はない。

投与方法

本剤は皮下注射専用であり、必ず医療専門家が投与する。

必要量を腹部（推奨）または大腿部の皮下組織に注射する。

皮膚に発赤、挫傷、圧痛、硬結、瘢痕がある場合は、その場所は避けて本剤を注射する。

投与前の本剤の取扱いに関する指示については、6.6 項を参照のこと。

4.3. 禁忌

本剤の有効成分または 6.1 項に示す添加剤のいずれかに対する過敏症。

4.4. 特別な警告および使用上の注意

トレーサビリティ

生物学的製剤のトレーサビリティを向上するために、投与した医薬品の名称およびバッチ番号を明確に記録すること。

サイトカイン放出症候群 (CRS)

本剤の投与を受ける患者では、CRS が発現する可能性があり、CRS は生命を脅かすまたは死に至る場合がある。

CRS の臨床徴候および症状には、発熱、低酸素症、悪寒、低血圧、頻脈、頭痛および肝酵素上昇が含まれるが、これらに限らない (4.8 項参照)。

CRS のリスクを低減するため、ステップアップ投与スケジュールに従って投与を開始し、本剤投与後に適宜患者をモニタリングすること。CRS のリスクを低減するため、最初の 3 回の投与前に前投与を行うこと (4.2 項参照)。

CRS の徴候または症状が発現した場合は、直ちに医師の診察を受けるよう患者に指導すること。

CRS の最初の徴候が認められた時点で、本剤の投与を中断し、患者の入院について直ちに評価すること。CRS は 4.2 項の推奨事項に従って管理し、医療機関のガイドラインに従った追加の管理を考慮する。CRS に対する支持療法 (解熱剤、輸液、昇圧剤、IL-6 または IL-6 受容体阻害薬、酸素供給等を含むが、これらに限らない) を適宜実施する。播種性血管内凝固 (DIC)、血液学的パラメータ、ならびに肺、心臓、腎臓および肝機能をモニタリングするための臨床検査の実施を検討すること。

ICANS を含む神経毒性

本剤の投与後に、ICANS を含む重篤または生命を脅かす神経毒性が発現する可能性がある (4.8 項参照)。投与中は、神経毒性の徴候および症状 (意識レベルの低下、発作、運動低下等) について患者をモニタリングすること。

神経毒性の徴候または症状が発現した場合は、直ちに医師の診察を受けるよう患者に指導すること。

ICANS を含む神経毒性の最初の徴候が認められた時点で、本剤の投与を中断する。また、神経学的評価の実施を考慮すること。神経毒性 (ICANS 等) の全般的な管理方法は Table 3 に要約する (4.2 項参照)。

ICANS が発現する可能性があるため、ステップアップ投与期間中、2 種類のステップアップ用量での各投与の完了後 48 時間、および神経症状が新たに発現した場合は、自動車の運転および重機や危険な機械の操作を控えるよう患者を指導する（4.2 項および 4.7 項参照）。

感染症

本剤の投与を受けた患者に、重度、生命を脅かす、または致死的な感染症が報告されている（4.8 項参照）。本剤投与中に新規のウイルス感染またはウイルス感染の再燃がみられた。また、本剤投与中に進行性多巣性白質脳症（PML）の発現もみられている。

活動性感染症を有する患者には、投与を開始しないこと。本剤の投与前および投与中は、感染症の徴候および症状について患者を観察し、適切に治療すること。Table 4 に記載されている「その他の非血液学的有害反応」のとおり、感染症の重症度に応じて本剤の投与を中断する（4.2 項参照）。

各医療機関のガイドラインに従って抗菌薬（ニューモシスチス・イロベチイ肺炎の予防等）および抗ウイルス薬（带状疱疹再燃の予防等）の予防投与を行う。

好中球減少症

本剤の投与を受けた患者に、好中球減少症および発熱性好中球減少症が報告されている（4.8 項参照）。

ベースライン時および本剤の投与中は定期的に全血球数をモニタリングすること。Table 4 のとおり、本剤の投与を中断する（4.2 項参照）。好中球減少症がみられる患者については、感染症の徴候を観察する。医療機関のガイドラインに従って支持療法を行うこと。

低 γ グロブリン血症

本剤の投与を受けた患者に、低 γ グロブリン血症が報告されている（4.8 項参照）。

投与中は、免疫グロブリン濃度をモニタリングすること。IgG 濃度が 400 mg/dL 未満に低下した場合は、免疫グロブリンの皮下または静脈内投与を検討し、医療機関のガイドラインに従って、感染症の予防や抗菌薬の予防投与を含めて対応を行う。

生ウイルスワクチンの併用

本剤の投与中または投与後の生ウイルスワクチンによる免疫付与の安全性は検討されていない。初回投与前 4 週間以内、投与中および投与後少なくとも 4 週間は、生ウイルスワクチンの接種は推奨されない。

添加剤

本剤が含有するナトリウムは 1 回量あたり 1 mmol (23 mg) 未満であり、実質的にナトリウムを含まない。

4.5. 他の医薬品との相互作用およびその他の相互作用

本剤の薬物相互作用試験は実施していない。

本剤の投与開始に伴う最初のサイトカイン放出により、チトクローム P450 (CYP) 酵素が抑制される可能性がある。本剤のステップアップ投与中からステップアップ投与の 14 日後までおよび CRS の発現中から CRS 発現の 14 日後までに、薬物相互作用のリスクが最も高くなると予想される。この期間中は、治療域が狭く影響を受けやすい CYP の基質となる薬剤（シクロスポリン、フェニトイン、シロリムス、ワルファリン等）を併用している患者では、毒性または薬物濃度をモニタリングする必要がある。必要に応じて併用薬の用量を調節すること。

4.6. 受胎能、妊娠および授乳

妊娠可能な女性／避妊

妊娠可能な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。

妊娠可能な女性は、本剤の投与中および投与終了後 6 ヶ月間は適切な避妊を行うこと。

妊娠

妊娠中のエルラナタマブ使用に関するリスクを評価したヒトおよび動物のデータはない。ヒト免疫グロブリン (IgG) は、妊娠第 1 三半期後に胎盤通過性があることが知られている。本剤の作用機序から、胎児に害を及ぼす可能性があるため、妊婦には投与しないことが望ましい。

本剤は低 γ グロブリン血症があらわれることがあるため、本剤を投与した母親から出生した新生児の免疫グロブリン値の測定を検討すること。

授乳

エルラナタマブのヒトおよび動物の乳汁中への移行、哺育児への影響および乳汁産生に及ぼす影響は不明である。ヒト IgG は母乳中に移行することが知られている。哺育児に対するリスクは否定できないため、本剤の投与中および投与終了後 6 ヶ月間は授乳しないことが望ましい。

受胎能

エルラナタマブのヒトの受胎能に及ぼす影響に関するデータはない。雄雌の受胎能に対するエルラナタマブの影響を評価する生殖発生毒性試験は実施されていない。

4.7. 自動車の運転および機械操作能力に対する影響

本剤は自動車の運転および機械操作能力に大きな影響を及ぼす。

ICANS が発現する可能性があるため、本剤の投与を受ける患者は意識レベルの低下のリスクがある（4.8 項参照）。2 回のステップアップ投与の期間中およびそれぞれのステップアップ投与完了後 48 時間、および神経毒性が新たに発現した場合は、神経学的症状が消失するまで、自動車の運転および重機や危険な機械の操作を控えるよう患者に指導すること（4.2 項および 4.4 項参照）。

4.8. 望ましくない作用

安全性プロファイルの要約

主な有害反応は CRS (57.9%) , 貧血 (54.1%) , 好中球減少症 (44.8%) , 疲労 (44.3%) , 上気道感染 (38.8%) , 注射部位反応 (38.3%) , 下痢 (37.7%) , 肺炎 (37.2%) , 血小板減少症 (36.1%) , リンパ球減少症 (30.1%) , 食欲減退 (26.8%) , 発熱 (27.3%) , 発疹 (26.2%) , 関節痛 (25.1%) , 低カリウム血症 (23.0%) , 悪心 (21.3%) および皮膚乾燥 (21.3%) である。

重篤な有害反応は肺炎 (30.6%) , 敗血症 (15.3%) , CRS (12.6%) , 貧血 (5.5%) , 上気道感染 (4.9%) , 尿路感染 (3.3%) , 発熱性好中球減少症 (2.7%) , 呼吸困難 (2.2%) および発熱 (2.2%) である。

有害反応一覧表

推奨投与レジメンで本剤の投与を受けた患者に報告された有害反応を Table 6 に要約した [183 例, うち 64 例が BCMA 特異的抗体薬物複合体 (ADC) またはキメラ抗原受容体 (CAR) T 細胞療法による前治療歴を有していた (コホート B, 参考データ)]。投与期間の中央値は 4.1 ヶ月 (範囲 0.03~20.3 ヶ月) であった。本剤の安全性データは全投与集団 (265 例) でも評価され, 新たな有害反応は確認されなかった。

有害反応を MedDRA の器官別大分類別に発現割合ごとに記載する。発現割合カテゴリーは, very common ($\geq 1/10$) , common ($\geq 1/100 \sim < 1/10$) , uncommon ($\geq 1/1,000 \sim < 1/100$) , rare ($\geq 1/10,000 \sim < 1/1,000$) , very rare ($< 1/10,000$) および not known (得られているデータから発現割合の推定が困難な場合) と定義される。各発現割合分類内では, 該当する場合, 重篤性の高い順に有害反応を示す。

Table 6. MagnetisMM-3 試験において推奨用量で本剤の投与を受けた多発性骨髄腫患者における有害反応

器官別大分類	有害反応	発現割合 (全グレード)	N = 183	
			全グレード (%)	グレード 3 または 4 (%)
感染症および寄生虫症	肺炎 ^a	very common	37.2	24.6
	敗血症 ^b	very common	18.0	12.6
	上気道感染	very common	38.8	5.5
	尿路感染	very common	12.6	4.4
血液およびリンパ系障害	好中球減少症	very common	44.8	43.2
	貧血	very common	54.1	42.6
	血小板減少症	very common	36.1	26.2
	リンパ球減少症	very common	30.1	27.9
	白血球減少症	very common	17.5	12.6
	発熱性好中球減少症	common	2.7	2.7
免疫系障害	サイトカイン放出症候群	very common	57.9	0.5
	低 γ グロブリン血症	very common	14.2	2.7

Table 6. MagnetisMM-3 試験において推奨用量で本剤の投与を受けた多発性骨髄腫患者における有害反応

器官別大分類	有害反応	発現割合 (全グレード)	N = 183	
			全グレード (%)	グレード3 または4 (%)
代謝および栄養障害	食欲減退	very common	26.8	1.1
	低カリウム血症	very common	23.0	8.7
	低リン血症	common	6.6	0.5
神経系障害	末梢性ニューロパチー ^c	very common	15.8	1.1
	頭痛	very common	19.1	0
	免疫エフェクター細胞関連 神経毒性症候群 (ICANS)	common	3.3	1.1
呼吸器、胸郭および 縦隔障害	呼吸困難	very common	19.1	4.9
胃腸障害	下痢	very common	37.7	1.1
	悪心	very common	21.3	0
皮膚および皮下組織 障害	発疹 ^d	very common	26.2	0
	皮膚乾燥	very common	21.3	0
筋骨格系および結合 組織障害	関節痛	very common	25.1	1.6
一般・全身障害およ び投与部位の状態	注射部位反応	very common	38.3	0
	発熱	very common	27.3	3.3
	疲労	very common	44.3	6.0
臨床検査	トランスアミナーゼ上昇	very common	16.9	5.5

- a. 肺炎には、肺炎、COVID-19 肺炎、気管支肺炎アスペルギルス症、細菌性下気道感染、ウイルス性下気道感染、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、アデノウイルス性肺炎、細菌性肺炎、サイトメガロウイルス性肺炎、真菌性肺炎、インフルエンザ性肺炎、シュドモナス性肺炎、ウイルス性肺炎、異型肺炎、コロナウイルス性肺炎、ヘモフィルス性肺炎、肺炎球菌性肺炎、RS ウイルス肺炎が含まれる。
- b. 敗血症には、敗血症、菌血症、医療機器関連菌血症、医療機器関連敗血症、大腸菌性菌血症、大腸菌性敗血症、クレブシエラ性敗血症、シュドモナス性敗血症、敗血症性ショック、ブドウ球菌性菌血症、ブドウ球菌性敗血症、レンサ球菌性敗血症、尿路性敗血症、カンピロバクター性菌血症が含まれる。
- c. 末梢性ニューロパチーには、末梢性感覚ニューロパチー、錯感覚、末梢性感覚運動ニューロパチー、異常感覚、末梢性ニューロパチー、末梢性運動ニューロパチー、ギラン・バレー症候群、感覚鈍麻、神経痛、多発ニューロパチーが含まれる。
- d. 発疹には、剥脱性皮膚炎、全身性剥脱性皮膚炎、紅斑、手掌・足底発赤知覚不全症候群、発疹、紅斑性皮疹、斑状皮疹、斑状丘疹状皮疹、膿疱性皮疹、対称性薬剤性間擦性、屈側部発疹、表皮融解が含まれる。

特定の有害反応の説明

サイトカイン放出症候群 (CRS)

推奨投与スケジュールで本剤の投与を受けた患者の 57.9%に CRS が発現し、43.7%にグレード 1、13.7%にグレード 2、0.5%にグレード 3 の CRS が発現した。ほとんどの患者では 1 回目のステップアップ投与 (43.2%) または 2 回目のステップアップ投与 (19.1%) の後に CRS が発現し、7.1%の患者では 1 回目の標準用量投与後、1.6%の患者ではその後の投与後に CRS が発現し

た。患者の 13.1%に複数回の CRS が認められた。CRS 発現までの期間の中央値は、直近の投与から 2 日（範囲：1～9 日）後であり、発現期間の中央値は 2 日（範囲：1～19 日）であった。

CRS を発現した患者では、CRS に伴う症状として発熱（99.0%）、低血圧（21.0%）、低酸素症（11.4%）が認められた。CRS の治療のため 33%がトシリズマブ（または siltuximab）の投与を受け、15.1%がコルチコステロイドの投与を受けた。

免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群（ICANS）

推奨投与スケジュールで本剤の投与を受けた患者の 3.3%に ICANS が発現し、0.5%にグレード 1、1.6%にグレード 2、1.1%にグレード 3 の ICANS が発現した。大部分の患者では 1 回目のステップアップ投与後に ICANS が発現し（2.7%）、1 例（0.5%）では 2 回目のステップアップ投与後に、1 例（0.5%）ではその後の投与後に ICANS が発現した。患者の 1.1%に複数回の ICANS が認められた。発現までの期間の中央値は、直近の投与から 3 日（範囲：1～4 日）後であり、発現期間の中央値は 2 日（範囲：1～18 日）であった。

ICANS は、CRS と同時発現する場合や、CRS の回復後に発現する場合、CRS を伴わずに発現する場合がある。ICANS の主な症状は、意識レベルの低下とグレード 1 またはグレード 2 の免疫エフェクター細胞関連脳症（ICE）スコアであった（Table 3 参照）。ICANS を発現した患者のうち、ICANS の治療のために 66.7%がコルチコステロイド、33.3%がトシリズマブ（または siltuximab）、33.3%がレベチラセタム、16.7%が anakinra の投与を受けた。

有害反応が疑われる事例の報告

医薬品の承認後に有害反応が疑われる事例を報告することは重要である。これにより、医薬品のベネフィット／リスクバランスを継続的にモニタリングすることができる。医療提供者は、付録 V に記載された国内報告システムを介して、有害反応が疑われる事例を報告することが求められる。

4.9. 過量投与

症状および徴候

臨床試験において、過量投与は報告されていない。エルラナタマブの最大耐量は決定されていない。臨床試験では、週 1 回 76 mg までの用量が投与されている。

治療法

過量投与の場合は、有害反応の徴候または症状について患者を観察し、直ちに適切な支持療法を開始すること。

PREPARED BY PFIZER INC

CDS EFFECTIVE DATE: [REDACTED]-[REDACTED]-20[REDACTED]

Date of Superseded CDS: [REDACTED]

ELRANATAMAB

CORE DATA SHEET

VERSION [REDACTED]

2～25ページは非公表のため省略

販 売 名	エルレフィオ®皮下注 44mg エルレフィオ®皮下注 76mg	ポマリスト®カプセル 1mg ポマリスト®カプセル 2mg ポマリスト®カプセル 3mg ポマリスト®カプセル 4mg	エムプリシティ®点滴 静注用300mg エムプリシティ®点滴 静注用400mg	ダラザレックス®点滴 静注100mg ダラザレックス®点滴 静注400mg	ダラキューロ®配合皮 下注	サークリサ®点滴静注 100mg サークリサ®点滴静注 500mg
一 般 名	エルラナタマブ（遺伝 子組換え）	ポマリドミド	エロツズマブ（遺伝子 組換え）	ダラツムマブ（遺伝子 組換え）	ダラツムマブ（遺伝子 組換え）・ボルヒアル ロニダーゼ アルファ （遺伝子組換え）	イサツキシマブ（遺伝 子組換え）
会 社 名	ファイザー株式会社	ブリistol・マイヤー ズ スクイブ株式会社	ブリistol・マイヤー ズ スクイブ株式会社	ヤンセンファーマ株式 会社	ヤンセンファーマ株式 会社	サノフィ株式会社
効 能 ・ 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）	再発又は難治性の多発 性骨髄腫	再発又は難治性の多発 性骨髄腫	多発性骨髄腫	○多発性骨髄腫 ○全身性ALアミロイ ドーシス	再発又は難治性の多発 性骨髄腫
作成・改訂年月	—	2023年4月改訂（第3版 ）	2022年7月改訂（第3版 ）	2022年3月改訂（第4版 ）	2023年4月改訂（第5版 ）	2021年11月改訂（第3 版、用法及び用量変 更）

販 売 名	アベクマ®点滴静注	カービクティ®点滴静注
一 般 名	イデカブタゲン ビクルユーセル	シルタカブタゲン オートルユーセル
会 社 名	ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社	ヤンセンファーマ株式会社
効 能 ・ 効 果 又 は 性 能	再発又は難治性の多発性骨髄腫。ただし、以下のいずれも満たす場合に限る。 ・ BCMA抗原を標的としたキメラ抗原受容体発現T細胞輸注療法の治療歴がない ・ 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3つ以上の前治療歴を有し、かつ、直近の前治療に対して病勢進行が認められた又は治療後に再発した	再発又は難治性の多発性骨髄腫。ただし、以下のいずれも満たす場合に限る。 ・ BCMA抗原を標的としたキメラ抗原受容体発現T細胞輸注療法の治療歴がない ・ 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3つ以上の前治療歴を有し、かつ、直近の前治療に対して奏効が得られなかった又は治療後に再発した
作成・改訂年月	2022年7月改訂（第2版）	2022年11月改訂（第2版）

貯 法：室温保存
有効期間：4年

	1mgカプセル	2mgカプセル	3mgカプセル	4mgカプセル
承認番号	22700AMX00655000	22700AMX00656000	22700AMX00657000	22700AMX00658000
販売開始	2015年5月			

毒薬、処方箋医薬品⁽¹⁾

抗造血器悪性腫瘍剤
ポマリドミドカプセル

ポマリスト[®]カプセル1mg
ポマリスト[®]カプセル2mg
ポマリスト[®]カプセル3mg
ポマリスト[®]カプセル4mg
Pomalyst[®] Capsules

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

- 1.1 本剤はサリドマイド誘導体である。本剤はヒトにおいて催奇形性を有する可能性があるため、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には決して投与しないこと。[2.1、9.5参照]
- 1.2 本剤の胎児への曝露を避けるため、本剤の使用については、適正管理手順（以下、「本手順」）が定められているので、関係企業、医師、薬剤師等の医療関係者、患者やその家族等の全ての関係者が本手順を遵守すること¹⁾。[2.2、9.5参照]
- 1.3 妊娠する可能性のある女性に投与する場合は、投与開始前に妊娠検査を行い、陰性であることを確認した上で投与を開始すること。また、投与開始予定4週間前から投与終了4週間後まで、性交渉を行う場合はパートナーと共に極めて有効な避妊法の実施を徹底（男性は必ずコンドームを着用）させ、避妊を遵守していることを十分に確認するとともに定期的に妊娠検査を行うこと。なお、本剤の投与期間中に妊娠が疑われる場合には、直ちに本剤の投与を中止し、医師等に連絡するよう患者を指導すること。[9.4.1、9.5参照]
- 1.4 本剤は精液中へ移行することから、投与終了4週間後まで、性交渉を行う場合は極めて有効な避妊法の実施を徹底（男性は必ずコンドームを着用）させ、避妊を遵守していることを十分に確認すること。また、この期間中は妊婦との性交渉は行わせないこと。[9.4.2、16.3参照]
- 1.5 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患者のみに行うこと。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族等により有効性及び危険性（胎児への曝露の危険性を含む）を十分に説明し、文書で同意を得てから投与を開始すること。
- 1.6 深部静脈血栓症及び肺塞栓症の発現が報告されているので、観察を十分に行いながら慎重に投与すること。異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。[9.1.1、11.1.1参照]

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [1.1、9.5参照]
- 2.2 適正管理手順を遵守できない患者 [1.2、9.5参照]
- 2.3 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

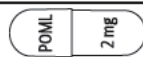
3. 組成・性状



3.1 組成

販売名	ポマリストカプセル1mg	ポマリストカプセル2mg
有効成分 (1カプセル中)	ポマリドミド1mg	ポマリドミド2mg
添加剤	カプセル 内容物	D-マンニトール、部分アルファー化デンプン、フマル酸ステアリルナトリウム
	カプセル 本体	ゼラチン、酸化チタン、青色2号、黄色三二酸化鉄

販売名	ポマリストカプセル3mg	ポマリストカプセル4mg
有効成分 (1カプセル中)	ポマリドミド3mg	ポマリドミド4mg
添加剤	カプセル 内容物	D-マンニトール、部分アルファー化デンプン、フマル酸ステアリルナトリウム
	カプセル 本体	ゼラチン、酸化チタン、青色2号、黄色三二酸化鉄

3.2 製剤の性状

**	販売名		ポマリストカプセル1mg	ポマリストカプセル2mg
	色		ボディ：黄色（不透明） キャップ：暗青色（不透明）	ボディ：橙色（不透明） キャップ：暗青色（不透明）
	剤形		硬カプセル剤	硬カプセル剤
	外形			
**	大きさ	長径	約15.9mm	約19.4mm
		短径	約5.8mm	約6.9mm
		カプセル 号数	3	1

**	販売名		ポマリストカプセル3mg	ポマリストカプセル4mg
	色		ボディ：緑色（不透明） キャップ：暗青色（不透明）	ボディ：青色（不透明） キャップ：暗青色（不透明）
	剤形		硬カプセル剤	硬カプセル剤
	外形			
**	大きさ	長径	約19.4mm	約19.4mm
		短径	約6.9mm	約6.9mm
		カプセル 号数	1	1

4. 効能又は効果

再発又は難治性の多発性骨髄腫

5. 効能又は効果に関連する注意

- 5.1 本剤による治療は、少なくとも1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。
- 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。[17.1.1-17.1.5参照]

6. 用法及び用量

〈デキサメタゾン併用〉

通常、成人にはボマリドミドとして1日1回4mgを21日間連日経口投与した後、7日間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

〈ボルテゾミブ及びデキサメタゾン併用〉

通常、成人にはボマリドミドとして1日1回4mgを14日間連日経口投与した後、7日間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 本剤を含むがん化学療法は、「17.臨床成績」の項の内容、特に、用法・用量を十分に理解した上で行うこと。[17.1.1-17.1.5参照]
- 7.2 本剤投与により副作用が発現した場合には、下表を参考に本剤の休薬等を考慮すること。[8.2、9.1.2、11.1.3参照]

副作用発現時の本剤の休薬、減量又は中止基準の目安

副作用	程度	処置
血小板減少	25,000/ μ L未満に減少	50,000/ μ L以上に回復するまで本剤を休薬し、再開は休薬前の投与量から1mg減量すること。 再開した後に再び発現した場合も同様とし、1mgに減量した後に再び副作用が発現した場合には、本剤の投与を中止すること。
好中球減少	500/ μ L未満に減少又は 発熱性好中球減少症（好中球数が1,000/ μ L未満で、かつ1回でも38.3℃を超える又は1時間を超えて持続する38℃以上の発熱）	1,000/ μ L以上に回復するまで本剤を休薬し、再開は休薬前の投与量から1mg減量すること。 G-CSF製剤を使用していない場合には、使用について考慮すること。 再開した後に再び発現した場合も同様とし、1mgに減量した後に再び副作用が発現した場合には、本剤の投与を中止すること。
皮疹 ^{注)}	Grade 3	Grade 1以下に回復するまで本剤を休薬し、再開は休薬前の投与量から1mg減量すること。なお再開は、患者の状態に応じて判断すること。 再開した後に再び発現した場合も同様とし、1mgに減量した後に再び副作用が発現した場合には、本剤の投与を中止すること。
	Grade 4又は水疱形成	本剤の投与を中止すること。
上記以外の副作用 ^{注)}	Grade 3又は4	Grade 2以下に回復するまで本剤を休薬し、再開は休薬前の投与量から1mg減量すること。なお再開は、患者の状態に応じて判断すること。 再開した後に再び発現した場合も同様とし、1mgに減量した後に再び副作用が発現した場合には、本剤の投与を中止すること。

注) GradeはCTCAE V4.0に基づく。

8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤投与開始から投与中止4週間後までは、献血、精子・精液の提供をさせないこと。[16.3参照]
- 8.2 本剤の投与により重篤な好中球減少症及び血小板減少症等の骨髓抑制が発現することがあるため、定期的に血液学的検査を行うこと。また、本剤の投与にあたっては、G-CSF製剤の適切な使用も考慮すること。[7.2、9.1.2、11.1.3参照]
- 8.3 海外臨床試験において、傾眠、錯乱、疲労、意識レベルの低下、めまいが報告されているので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作を避けるよう注意すること。
- 8.4 急性腎障害が発現することがあるため、定期的に血清クレアチニン、BUN等の腎機能検査、尿検査及び血液学的検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.8参照]
- 8.5 感染症があらわれることがあるので、血液学的検査及び画像検査を行うなど、観察を十分に行うこと。[11.1.4参照]
- 8.6 腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので、腫瘍量の多い患者では、血清中電解質濃度測定及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.6参照]
- 8.7 心不全、不整脈があらわれることがあるので、心機能検査（心エコー、心電図等）を行うなど、観察を十分に行うこと。[11.1.7参照]
- 8.8 肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど、観察を十分に行うこと。[11.1.12参照]

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 深部静脈血栓症のリスクを有する患者

深部静脈血栓症が発現、増悪することがある。[1.6、11.1.1参照]

9.1.2 骨髓抑制のある患者

重篤な好中球減少症及び血小板減少症が発現することがある。[7.2、8.2、11.1.3参照]

9.1.3 サリドマイド又はレナリドミドによる重篤な過敏症の既往歴のある患者

9.2 腎機能障害患者

[16.6.1参照]

9.3 肝機能障害患者

[16.6.2参照]

9.4 生殖能を有する者

- 9.4.1 妊娠する可能性のある女性には、本剤投与開始4週間前及び本剤投与開始3日前から投与開始直前までに妊娠検査を実施し、妊娠していないことを確認後に投与を開始すること。また、本剤の治療中は4週間を超えない間隔で、本剤の投与終了の際は本剤投与終了時及び本剤投与終了4週間後に妊娠検査を実施すること。投与開始予定4週間前から投与終了4週間後まで、性交渉を行う場合はパートナーと共に極めて有効な避妊法の実施を徹底（男性は必ずコンドームを着用）させ、避妊を遵守していることを十分に確認すること。なお、本剤の投与期間中に妊娠が疑われる場合には、直ちに本剤の投与を中止し、医師等に連絡するよう患者を指導すること。[1.3、9.5参照]

- 9.4.2 男性には、投与終了4週間後まで、性交渉を行う場合は極めて有効な避妊法の実施を徹底（男性は必ずコンドームを着用）させ、避妊を遵守していることを十分に確認すること。また、この期間中は妊婦との性交渉は行わせないこと。本剤は精液中に移行する。[1.4、16.3参照]

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。ウサギ及びラットでの生殖発生毒性試験では、妊娠中にボマリドミドを投与された母動物の胎児に催奇形性が認められた。ボマリドミドはヒトで催奇形性を有する可能性がある²⁾。[1.1-1.3、2.1、2.2、9.4.1、11.1.13参照]

9.6 授乳婦

授乳中の女性には投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。ラットで乳汁中に移行することが報告されている³⁾。

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。

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。

10. 相互作用

本剤は主にCYP1A2及びCYP3A4によって代謝される。

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
CYP1A2阻害剤 フルボキサミン マレイン酸塩、 シプロフロキサ シン等 [16.7.1、16.7.3 参照]	本剤とCYP1A2阻害剤 及びCYP3A4阻害剤と の併用により、また、 本剤とCYP1A2阻害剤 との併用により、本剤 の血中濃度が増加した との報告があるので、 併用は避け、代替の治 療薬への変更を考慮す ること。やむを得ず併 用投与する場合には、 本剤の減量を考慮する とともに、患者の状態 を慎重に観察し、有害 事象の発現に十分注意 すること。	本剤とCYP1A2阻 害剤又はCYP3A4 阻害剤を併用した 場合に、本剤の代 謝が阻害されると 考えられる。
CYP3A4阻害剤 ケトコナゾール、 イトラコナゾール、 クラリスロ マイシン等 [16.7.2、16.7.3 参照]		

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 深部静脈血栓症、肺塞栓症

深部静脈血栓症（2.0%）、肺塞栓症（1.6%）、静脈塞栓症（0.4%）、静脈血栓症（0.3%）等があらわれることがある。[1.6、9.1.1参照]

11.1.2 脳梗塞（0.2%）

11.1.3 骨髄抑制

好中球減少（48.3%）、血小板減少（23.9%）、貧血（17.5%）、発熱性好中球減少症（4.9%）、汎血球減少症（頻度不明）等の骨髄抑制があらわれることがある。[7.2、8.2、9.1.2参照]

11.1.4 感染症

肺炎（8.9%）、敗血症（1.6%）等の重篤な感染症があらわれることがある。[8.5参照]

11.1.5 進行性多巣性白質脳症（PML）（頻度不明）

本剤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は、MRIによる画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.6 腫瘍崩壊症候群（0.2%）

異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行い、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。[8.6参照]

11.1.7 心不全、不整脈

心不全（0.4%）、心房細動（0.8%）、頻脈性不整脈（0.1%）等があらわれることがある。[8.7参照]

11.1.8 急性腎障害（0.3%）

急性腎障害等の腎障害があらわれることがある。[8.4参照]

11.1.9 過敏症

血管浮腫（頻度不明）、発疹（5.6%）、蕁麻疹（0.2%）等の過敏症があらわれることがある。

11.1.10 末梢神経障害

末梢性感覚ニューロパチー（7.2%）、末梢性ニューロパチー（0.7%）、多発ニューロパチー（0.6%）等の末梢神経障害があらわれることがある。

11.1.11 間質性肺疾患（頻度不明）

11.1.12 肝機能障害、黄疸（頻度不明）

AST、ALT、 γ -GTP、ビリルビン上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがある。[8.8参照]

11.1.13 催奇形性（頻度不明）

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。[9.5参照]

11.2 その他の副作用

	10%以上	5~10%未満	5%未満	頻度不明
消化器	便秘	下痢	悪心、口内炎、腹痛、口内乾燥、嘔吐、腹部膨満、上腹部痛、痔出血	胃腸出血
循環器			低血圧、高血圧	
呼吸器			呼吸困難、咳嗽、労作性呼吸困難、鼻出血、口腔咽頭痛、発声障害	
筋骨格		筋痙攣	筋力低下、四肢痛、筋肉痛、背部痛、骨痛	
代謝			食欲減退、低カリウム血症、低アルブミン血症、低リン酸血症、低カルシウム血症、低ナトリウム血症、高血糖、低マグネシウム血症、高カリウム血症、高カルシウム血症	
精神・神経系			浮動性めまい、振戦、味覚不全、錯感覚、頭痛、失神、感覚鈍麻、錯乱状態、不眠症、うつ病、意識レベルの低下、傾眠	
皮膚			そう痒症、脱毛症、皮膚乾燥、寝汗、紅斑、多汗症、点状出血	
その他	疲労	発熱、無力症	末梢性浮腫、体重減少、回転性めまい、転倒、悪寒、倦怠感、CRP増加、浮腫、白内障、非心臓性胸痛、尿閉、慢性腎臓病、骨盤痛	

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調剤時の注意

脱カプセルをしないこと。

14.2 薬剤交付時の注意

- 14.2.1 PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。
- 14.2.2 カプセルを噛み砕いたり、開けたりせずに服用するよう指導すること。

15. その他の注意

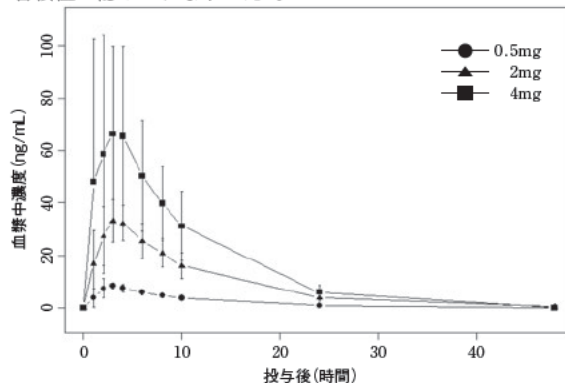
15.1 臨床使用に基づく情報

臨床試験において、本剤の投与を受けた多発性骨髄腫の患者で、基底細胞癌、上皮性腫瘍、扁平上皮癌、急性骨髄性白血病等の悪性腫瘍が発現した^{4)、5)}。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

再発又は難治性の多発性骨髄腫患者に本剤0.5mg^{注)}、2mg^{注)}、4mgを単回経口投与及び反復経口投与したとき、本剤はいずれの用量でも速やかに吸収された。本剤の血漿中濃度推移と薬物動態パラメータは以下のとおりであり、本剤の血漿中濃度は投与約2~4時間後に最高値に達し、 $t_{1/2}$ は約6~7時間であった。単回及び反復投与時のAUC及びC_{max}はいずれも用量比例的に増加した。経口クリアランス (CL/F) 及びみかけの分布容積 (V_d/F) は、投与量にかかわらず同様であった。また、反復投与による蓄積性は認められなかった⁶⁾。



単回経口投与したときの血漿中濃度の推移（平均値±標準偏差）

単回経口投与及び反復経口投与したときの薬物動態パラメータ

用量	0.5mg ^{注)} (6例)	2mg ^{注)} (6例)	4mg ^{注)} (6例)
測定日	1日目	1日目 10日目 ^b	1日目 10日目 ^b
C _{max} (ng/mL)	9.1 (18.8)	35.6 (15.9)	70.2 (49.7)
AUC ₂₄ (ng・h/mL)	84.9 (14.9)	364.4 (20.3)	685.7 (43.1)
AUC _∞ (ng・h/mL)	92.6 (14.6)	411.0 (26.4)	750.1 (44.8)
t _{max} ^a (h)	2.0 (0.9, 4.0)	3.0 (2.0, 6.0)	3.0 (1.0, 5.8)
t _{1/2} (h)	6.4 (12.4)	6.9 (20.7)	6.0 (21.1)
CL/F (L/h)	5.4 (14.6)	4.9 (26.4)	5.3 (44.8)
V _z /F (L)	50 (18.5)	48.2 (15.9)	46 (37.4)

幾何平均 (変動係数%)

a：中央値 (最小値, 最大値)

b：10日目とは、1日目に単回投与後、2日目に休薬し、3～10日目に8日間反復投与したデータ

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

健康成人 (27例) に本剤4mgを高脂肪・高カロリー食の食後に単回投与したときのC_{max}は27%低下し、AUCは8%低下した⁷⁾ (外国人データ)。

16.3 分布

ボマリドミドはラセミ体である。*In vitro*でボマリドミドのヒト血漿蛋白結合率は濃度に関係なくS体エナンチオマー 42.2%、R体エナンチオマー 15.8%であった⁸⁾ (外国人データ)。

また、健康成人 (8例) に本剤2mg^{注)}を4日間反復経口投与した投与4時間後の精液中のボマリドミド濃度は、投与5日目の同時刻での血漿中濃度の約67%であった⁹⁾ (外国人データ)。[1.4、8.1、9.4.2参照]

16.4 代謝

[¹⁴C]-ボマリドミド2mg^{注)}を健康成人に単回投与したとき、血漿中には主として未変化体が存在し (血漿中総放射活性の約70%)、10%を超える代謝物はなかった^{10)、11)} (外国人データ)。

16.5 排泄

[¹⁴C]-ボマリドミド2mg^{注)}を健康成人に単回投与したとき、投与後8日目までに尿中には投与量の約73%が、糞便中には約15%が排泄された。また、投与後3日目までの尿中及び投与後4日目までの糞便中において、CYP依存性の代謝物は、排泄された総放射活性の約43%であり、CYP非依存性の加水分解代謝物が約25%、未変化体が約10%であった^{10)、11)} (外国人データ)。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

多発性骨髄腫患者 (63例) に本剤を反復経口投与したときの血漿中薬物濃度データを用いた母集団薬物動態解析の結果、正常腎機能 (クレアチニンクリアランス (CL_{cr}) ≥60mL/min) 患者 (8例) に対する中等症腎機能障害 (30≤eGFR<45mL/min/1.73m²) 患者 (15例)、透析が必要な重症腎機能障害 (CL_{cr}<30mL/min又はeGFR<30mL/min/1.73m²) 患者 (30例) 及び透析が必要な重症腎機能障害 (CL_{cr}<30mL/min) 患者 (10例) でのAUCの比はそれぞれ0.98、0.99及び1.38であった¹²⁾ (外国人データ)。[9.2参照]

16.6.2 肝機能障害患者

健康成人、軽度 (Child-Pugh分類A)、中等度 (Child-Pugh分類B) 及び重度 (Child-Pugh分類C) の肝機能障害を有する患者 (各8例) に本剤4mgを単回経口投与したとき、健康成人に対する軽度、中等度及び重度の肝機能障害を有する患者のC_{max}の比はそれぞれ0.942、0.948及び0.758であり、AUCの比はそれぞれ1.512、1.575及び1.715であった (外国人データ)¹³⁾。[9.3参照]

16.7 薬物相互作用

16.7.1 フルボキサミンマレイン酸塩

健康成人 (14例) にフルボキサミンマレイン酸塩 (50mg1日2回) 反復投与後に本剤4mgを単回投与したときの本剤のAUC及びC_{max}は、本剤4mg単独単回投与時と比べてそれぞれ約125%及び24%増加した¹⁴⁾ (外国人データ)。[10.2、16.7.3参照]

16.7.2 ケトコナゾール

健康成人 (16例) にケトコナゾール (200mg1日2回) 反復投与後に本剤4mgを単回投与したときの本剤のAUC及びC_{max}は、本剤4mg単独単回投与時と比べてそれぞれ約19%及び7%増加した¹⁵⁾ (外国人データ)。[10.2、16.7.3参照]

16.7.3 フルボキサミンマレイン酸塩及びケトコナゾールの併用投与

健康成人 (12例) にフルボキサミンマレイン酸塩 (50mg1日2回) 及びケトコナゾール (200mg1日2回) 併用投与後に本剤4mgを単回投与したときの本剤のAUC及びC_{max}は、本剤4mg単独単回投与時と比べてそれぞれ約146%及び21%増加した¹⁵⁾ (外国人データ)。[10.2、16.7.1、16.7.2参照]

16.7.4 その他の薬剤

多発性骨髄腫患者 (14例) に本剤4mgをデキサメタゾン (20～40mg) との併用で単回又は反復投与したとき、本剤4mg単独単回又は反復投与時と比べて本剤のAUC及びC_{max}に影響は認められなかった¹⁶⁾ (外国人データ)。

健康成人 (16例) にカルバマゼピン (100～200mg1日1～2回) 反復投与後に本剤4mgを単回投与したときの本剤のAUC及びC_{max}は、本剤4mg単独単回投与時と比べてそれぞれ約20%及び25%減少した¹⁵⁾ (外国人データ)。

注) 本剤の承認用法・用量は、「1日1回4mgを21日間連日経口投与した後、7日間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。」である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈デキサメタゾン併用〉

17.1.1 国内第Ⅱ相試験

ボルテゾミブ及びレナリドミドによる治療が不良で、かつ直近の治療中又は治療終了後60日以内に病勢進行した再発の多発性骨髄腫患者を対象とした第Ⅱ相試験 (MM-011試験) を実施し、本剤^{注1)}及び低用量デキサメタゾン^{注2)}併用投与の有効性及び安全性を評価した。その結果、主要評価項目の奏効率は、25.0% [95%信頼区間：10.9～39.1%] (完全奏効1例、部分奏効8例) であった¹⁷⁾。

安全性評価症例において、36例中32例 (88.9%) に副作用 (臨床検査値異常を含む) が認められた。主な副作用は、好中球減少症25例 (69.4%)、血小板減少症12例 (33.3%)、発疹6例 (16.7%)、白血球減少症5例 (13.9%)、発熱5例 (13.9%)、貧血4例 (11.1%)、リンパ球減少症4例 (11.1%)、末梢性浮腫4例 (11.1%)、便秘4例 (11.1%)、不眠症4例 (11.1%) であった¹⁷⁾。[5.2、7.1参照]

注1) 本剤の用法・用量は28日を1サイクルとし、1日1回4mgを1～21日目に経口投与する。なお、国内及び海外臨床試験では、本剤を投与される全ての患者に対して、本剤の投与開始時から抗血栓薬又は抗凝固薬を投与する規定であった。

注2) デキサメタゾンの用法・用量は28日を1サイクルとし、1日1回40mg (75歳を超える患者には20mg) を1、8、15、22日目に経口投与する。

17.1.2 海外第Ⅲ相試験

ボルテゾミブ及びレナリドミドによる治療が不良で、かつ直近の治療中又は治療終了後60日以内に病勢進行した再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした第Ⅲ相試験 (MM-003試験) を実施し、本剤^{注1)}及び低用量デキサメタゾン^{注2)}併用投与と高用量デキサメタゾン単独投与^{注3)}の有効性及び安全性を評価した。その結果、本剤及び低用量デキサメタゾン併用投与群では、主要評価項目の無増悪生存期間 (PFS) 及び副次評価項目の全生存期間 (OS) は、高用量デキサメタゾン単独投与群と比べて有意に延長した¹⁸⁾。

有効性成績の要約 (2012年9月7日データカットオフ)

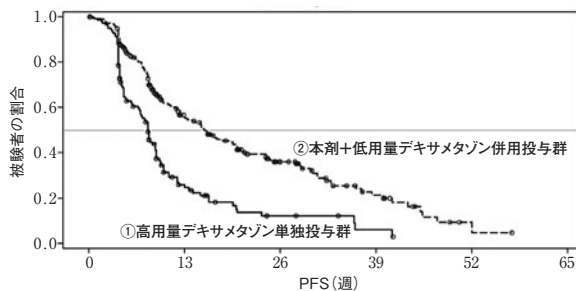
	本剤 ^{注1)} 及び低用量 デキサメタゾン ^{注2)} 併用投与群 (302例)	高用量デキサメ タゾン単独投与 ^{注3)} 群 (153例)
PFS		
イベント発生者数 (%)	164 (54.3)	103 (67.3)
中央値 ^a (週) [95%信頼区間] ^b	15.7 [13.0, 20.1]	8.0 [7.0, 9.0]
ハザード比 ^c [95%信頼区間]	0.45 [0.35, 0.59]	
p値 (Log-rank検定)	< 0.001	
OS		
死亡患者数 (%)	76 (25.2)	58 (37.9)
中央値 ^a (週) [95%信頼区間] ^b	NE [48.1, NE]	34.0 [23.4, 39.9]
ハザード比 ^c [95%信頼区間]	0.53 [0.37, 0.74]	
p値 (Log-rank検定)	< 0.001	

国際骨髄腫ワーキンググループ (IMWG) 基準に基づく独立効果判定委員会 (IRAC) による判定

a：中央値はKaplan-Meier法による推定値

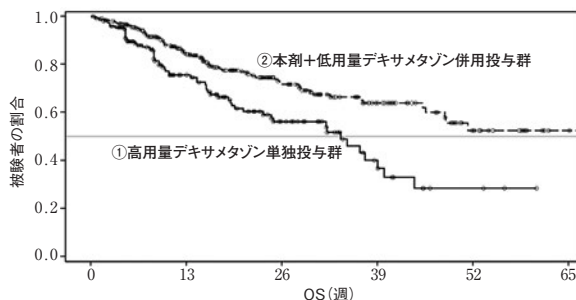
b：中央値の95%信頼区間

c：Cox比例ハザードモデルに基づく高用量デキサメタゾン単独投与群に対する本剤及び低用量デキサメタゾン併用投与群のハザードの比
NE：Not Estimable（推定不可）



リスク数	0	13	26	39	52	65
①	153	22	6	2	0	0
②	302	109	44	15	2	0

PFSのKaplan-Meier曲線



リスク数	0	13	26	39	52	65
①	153	78	35	12	3	0
②	302	184	97	45	16	2

OSのKaplan-Meier曲線

本剤投与群の安全性評価症例において、300例中247例（82.3%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、好中球減少症129例（43.0%）、貧血74例（24.7%）、疲労63例（21.0%）、血小板減少症58例（19.3%）、白血球減少症32例（10.7%）であった¹⁸⁾。[5.2、7.1参照]

- 注1) 本剤の用法・用量は28日を1サイクルとし、1日1回4mgを1～21日目に経口投与する。なお、国内及び海外臨床試験では、本剤を投与される全ての患者に対して、本剤の投与開始時から抗血栓薬又は抗凝固薬を投与する規定であった。
- 注2) デキサメタゾンの用法・用量は28日を1サイクルとし、1日1回40mg（75歳を超える患者には20mg）を1、8、15、22日目に経口投与する。
- 注3) デキサメタゾンの用法・用量は28日を1サイクルとし、1日1回40mg（75歳を超える患者には20mg）を1～4日、9～12日、17～20日目に経口投与する。

17.1.3 国際共同第Ⅱ相試験

レナリドミドを含む1又は2レジメンの治療歴を有する再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした国際共同第Ⅱ相試験（MM-014試験）を実施し、日本人コホート（18例）で本剤^{注1)}、低用量デキサメタゾン^{注2)}及びグラツマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤^{注3)}併用投与の有効性及び安全性を評価した。その結果、主要評価項目の奏効率は、83.3% [95%信頼区間：58.6～96.4%] [完全奏効4例（22.2%）、最良部分奏効7例（38.9%）、部分奏効4例（22.2%）]であった¹⁹⁾。

安全性評価症例において、18例中16例（88.9%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、好中球減少症14例（77.8%）、発疹6例（33.3%）、白血球減少症5例（27.8%）、血小板減少症4例（22.2%）、便秘2例（11.1%）、発熱2例（11.1%）であった¹⁹⁾。[5.2、7.1参照]

- 注1) 本剤の用法・用量は28日を1サイクルとし、1日1回4mgを1～21日目に経口投与する。なお、本国際共同試験では、本剤を投与される全ての患者に対して、本剤の投与開始時から抗血栓薬又は抗凝固薬を投与する規定であった。
- 注2) デキサメタゾンの用法・用量は28日を1サイクルとし、1日1回40mg（75歳を超える患者には20mg）を1、8、15、22日目に経口投与する。
- 注3) グラツマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤の用法・用量は28日を1サイクルとし、1回16mg/kgを、1週間間隔（1～8週目）、2週間間隔（9～24週目）及び4週間間隔（25週目以降）で静脈内投与する。

17.1.4 海外第Ⅲ相試験

レナリドミド及びプロテアソーム阻害剤を含む1レジメン以上

の前治療歴を有する再発又は難治性の多発性骨髄腫患者304例を対象とした海外第Ⅲ相試験（MMY3013試験）を実施し、本剤^{注1)}及びデキサメタゾン^{注2)}の併用療法（Pd療法）とPd療法にグラツマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤^{注3)}又はグラツマブ（遺伝子組換え）・ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）配合皮下注製剤^{注4)}を上乗せしたDPd療法^{注5)}との有効性及び安全性を評価した。その結果、DPd療法群では主要評価項目のPFSがPd療法群と比べて有意に延長した²⁰⁾。

有効性成績の要約（2020年7月21日データカットオフ）

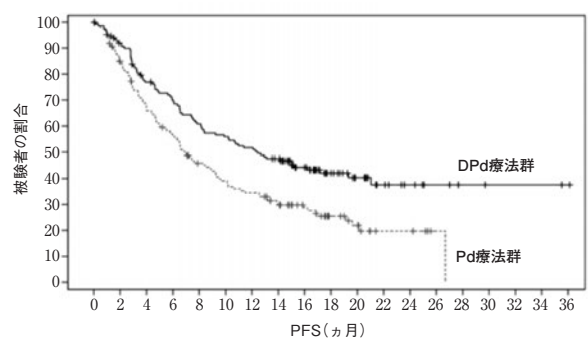
	DPd療法群 (151例)	Pd療法群 (153例)
PFS		
イベント発生者数 (%)	84 (55.6)	106 (69.3)
中央値 ^{a)} (ヵ月) [95%信頼区間] ^{b)}	12.4 [8.34, 19.32]	6.9 [5.52, 9.26]
ハザード比 ^{c)} [95%信頼区間]	0.63 [0.47, 0.85]	
p値 (Log-rank検定)	0.0018	

IMWG基準に基づくコンピュータ・アルゴリズムによる判定

a：中央値はKaplan-Meier法による推定値

b：中央値の95%信頼区間

c：Cox比例ハザードモデルに基づくPd療法群に対するDPd療法群のハザードの比



リスク数	0	4	8	12	16	20	24	28	32	36					
Pd	153	121	93	79	61	52	46	36	27	17	12	5	5	1	0
DPd	151	135	111	100	87	80	74	66	48	30	20	12	8	5	3

PFSのKaplan-Meier曲線

DPd療法群の安全性評価症例において、149例中131例（87.9%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、好中球減少症97例（65.1%）、血小板減少症34例（22.8%）、白血球減少症33例（22.2%）、貧血23例（15.4%）、疲労23例（15.4%）、無力症23例（15.4%）、肺炎18例（12.1%）、リンパ球減少症15例（10.1%）であった²⁰⁾。[5.2、7.1参照]

- 注1) 本剤の用法・用量は28日を1サイクルとし、1日1回4mgを1～21日目に経口投与する。
- 注2) デキサメタゾンの用法・用量は28日を1サイクルとし、40mg（75歳以上の患者には20mg）を1週間間隔で静脈内又は経口投与する。
- 注3) グラツマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤の用法・用量は28日を1サイクルとし、1回16mg/kgを、1週間間隔（1～8週目）、2週間間隔（9～24週目）及び4週間間隔（25週目以降）で静脈内投与する。
- 注4) グラツマブ（遺伝子組換え）・ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）配合皮下注製剤の用法・用量は28日間を1サイクルとし、グラツマブとして1回1,800mg（ボルヒアルロニダーゼ アルファとして30,000単位を含む）を、1週間間隔（1～8週目）、2週間間隔（9～24週目）及び4週間間隔（25週目以降）で皮下投与する。
- 注5) 本試験開始時点ではグラツマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤の投与が規定されていたが、試験実施中に新規に投与開始する患者はグラツマブ（遺伝子組換え）・ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）配合皮下注製剤を投与するよう変更された。この変更前にグラツマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤の投与を開始していた患者は9週目以降にグラツマブ（遺伝子組換え）・ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）配合皮下注製剤の投与への切替えが許容されていた。グラツマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤の投与例はDPd療法群の151例中7例であり、そのうち4例は投与期間中にグラツマブ（遺伝子組換え）・ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）配合皮下注製剤の投与に切り替えた。

〈ボルテゾミブ及びデキサメタゾン併用〉

17.1.5 国際共同第Ⅲ相試験

レナリドミドを含む1～3レジメンの治療歴^{注1)}を有し、かつ直近の治療中又は治療終了後に病勢進行した再発又は難治性の多発性骨髄腫患者559名（日本人患者17名を含む）を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（MM-007試験）を実施し、ボルテゾミブ^{注2)}及びデキサメタゾン^{注3)}併用投与（Bd療法）とBd療法に本剤^{注4)}を

上乗せしたP+Bd療法との有効性及び安全性を評価した。その結果、P+Bd療法では、主要評価項目のPFSがBd療法群と比べて有意に延長した⁵⁾。

有効性成績の要約 (2017年10月26日データカットオフ)

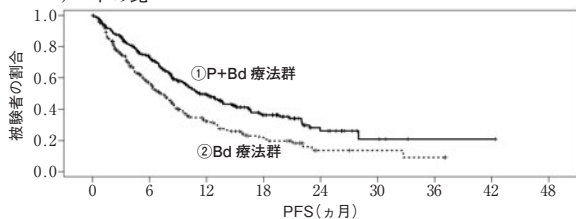
	P+Bd療法群 (281例)	Bd療法群 (278例)
PFS		
イベント発生者数 (%)	154 (54.8)	162 (58.3)
中央値 ^a (ヵ月) [95%信頼区間] ^b	11.2 [9.66, 13.73]	7.1 [5.88, 8.48]
ハザード比 ^c [95%信頼区間]	0.61 [0.49, 0.77]	
p値 (Log-rank検定)	< 0.0001	

国際骨髄腫ワーキンググループ (IMWG) 基準に基づく独立効果判定委員会 (IRAC) による判定

a: 中央値はKaplan-Meier法による推定値

b: 中央値の95%信頼区間

c: Cox比例ハザードモデルに基づくBd療法群に対するP+Bd療法群のハザードの比



リスク数	281	182	94	47	13	4	1	1	0
①	281	182	94	47	13	4	1	1	0
②	278	112	42	20	4	3	2	0	

PFSのKaplan-Meier曲線

本剤投与群の安全性評価症例において、278例中 (日本人12例含む) 229例 (82.4%) に副作用 (臨床検査値異常を含む) が認められた。主な副作用は、好中球減少107例 (38.5%)、血小板減少78例 (28.1%)、疲労61例 (21.9%)、便秘50例 (18.0%)、下痢40例 (14.4%)、貧血37例 (13.3%)、末梢性感覚ニューロパチー 37例 (13.3%) であった⁵⁾。[5.2、7.1参照]

- 注1) ボルテゾミブによる前治療歴を有する場合は、当該治療中又は最終投与後60日以内に疾患進行がない患者を対象とした。
- 注2) ボルテゾミブの用法・用量は21日を1サイクルとし、1.3mg/m²をサイクル1～8の1、4、8、11日目、サイクル9以降には各サイクルの1及び8日目に静脈内又は皮下投与する。
- 注3) デキサメタゾンの用法・用量は21日を1サイクルとし、20mg (75歳を超える患者には10mg) をサイクル1～8の1、2、4、5、8、9、11、12日目、サイクル9以降には各サイクルの1、2、8、9日目に経口投与する。
- 注4) 本剤の用法・用量は21日を1サイクルとし、4mgを1日1回、1～14日目に経口投与する。なお、本国際共同試験では、本剤を投与される全ての患者に対して、本剤の投与開始時から抗血栓薬又は抗凝固薬を投与する規定であった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ボマリドミドはサイトカイン産生調節作用、造血器腫瘍細胞に対する増殖抑制作用、血管新生阻害作用等を有すると考えられているが、詳細な作用機序は解明されていない²¹⁾。

18.2 *In vitro*試験

18.2.1 ボマリドミドはヒト多発性骨髄腫由来H929、RPMI-8226、OPM-2及びLP-1細胞株、並びにレナリドミド耐性の細胞株 (H929-1051、H929-1052、H929-1053及びH929-1054) の細胞増殖を抑制した^{21)、22)}。

18.2.2 ボマリドミドはヒト末梢血単核球に対し、リボポリサッカライド (LPS) 刺激による炎症性サイトカイン (TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-12等) 産生を阻害し、抗炎症性サイトカイン (IL-10) の産生を促進した。また、ボマリドミドはヒト末梢血におけるTh1サイトカイン (IL-2、IFN- γ 等) 産生を促進した²¹⁾。

18.2.3 ボマリドミドはヒト臍帯静脈内皮細胞 (HUVEC) を用いた検討により、血管内皮細胞の遊走又は管腔の形成を抑制した²¹⁾。

18.3 *In vivo*試験

ボマリドミドはヒト多発性骨髄腫由来H929及びH929-1051細胞株を移植したマウスにおいて、腫瘍増殖抑制作用を示した²¹⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

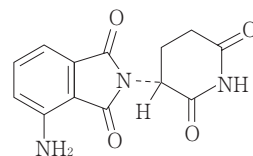
一般的名称: ボマリドミド (Pomalidomide)

化学名: 4-Amino-2-[(3*R*S)-2, 6-dioxopiperidin-3-yl]-2*H*-isindole-1, 3-dione

分子式: C₁₃H₁₁N₃O₄

分子量: 273.24

化学構造式:



及び鏡像異性体

性状: 黄色の粉末である。1-メチル-2-ピロリドンに溶けやすく、アセトニトリルに溶けにくく、エタノール (99.5) に極めて溶けにくく、水にほとんど溶けない。

融点: 約319℃

分配係数: $P=3.79$ (1-オクタノール/水)

20. 取扱い上の注意

20.1 薬剤管理は適正管理手順を厳守し、徹底すること¹⁾。

20.2 開封後、直射日光及び高温・高湿を避けて保存すること。

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 本剤の製造販売・管理・使用等に当たっては、「レナリドミド・ボマリドミド適正管理手順」を適正に遵守すること。また、本手順の変更については、あらかじめ、厚生労働省の了解を受けなければならないこと。

21.3 本剤の投与が、緊急時に十分対応できる医療施設において、十分な知識・経験を有する医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例のみを対象に、あらかじめ患者又はその家族に有効性及び危険性が文書をもって説明され、文書による同意を得てから初めて投与されるよう、厳格かつ適正な措置を講じること。

21.4 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。

22. 包装

〈ボマリストカプセル1mg〉

7カプセル [7カプセル (PTP) ×1]

〈ボマリストカプセル2mg〉

7カプセル [7カプセル (PTP) ×1]

〈ボマリストカプセル3mg〉

7カプセル [7カプセル (PTP) ×1]

〈ボマリストカプセル4mg〉

7カプセル [7カプセル (PTP) ×1]

* ** 23. 主要文献

- 1) RevMate (レナリドミド・ボマリドミド適正管理手順)
- 2) 社内資料: 毒性試験の概要文 (承認年月日: 2015年3月26日、CTD2.6.6.6)
- 3) 社内資料: 薬物動態試験の概要文 (承認年月日: 2015年3月26日、CTD2.6.4.4)
- 4) San Miguel JF, et al.: The Lancet Oncology. 2013; 14: 1055-1066.
- 5) Paul G Richardson, et al.: The Lancet Oncology. 2019; 20 (6): 781-794.
- 6) 社内資料: CC-4047-MM-004試験 (承認年月日: 2015年3月26日、CTD2.7.6.13)
- 7) 社内資料: CC-4047-CP-011試験
- 8) 社内資料: 臨床薬理試験 (承認年月日: 2015年3月26日、CTD2.7.2.3)
- 9) 社内資料: CC-4047-CP-006試験 (承認年月日: 2015年3月26日、CTD2.7.6.4)
- 10) Hoffmann M, et al.: Cancer Chemotherapy and Pharmacology. 2013; 71: 489-501.
- 11) 社内資料: CC-4047-CP-004試験 (承認年月日: 2015年3月26日、CTD2.7.6.5)
- 12) Yan Li, et al.: Journal of clinical pharmacology. 2017; 9: 133-145.
- 13) 社内資料: CC-4047-CP-009試験
- 14) Yan Li, et al.: Journal of clinical pharmacology. 2018; 58: 1295-1304.
- 15) 社内資料: CC-4047-CP-008試験 (承認年月日: 2015年3月26日、CTD2.7.6.6)
- 16) 社内資料: CC-4047-MM-002試験 (承認年月日: 2015年3月26日、CTD2.7.6.14)


- 17) 社内資料：CC-4047-MM-011試験（承認年月日：2015年3月26日、CTD2.7.6.12）
- 18) 社内資料：CC-4047-MM-003試験（承認年月日：2015年3月26日、CTD2.7.6.11）
- 19) 社内資料：CC-4047-MM-014試験コホートC
- 20) Meletios A Dimopoulos, et al. : The Lancet Oncology. 2021; 22(6) : 801-812.
- 21) 社内資料：薬理試験の概要文（承認年月日：2015年3月26日、CTD2.6.2）
- 22) Lopez-Girona A, et al. : Leukemia. 2012; 26 : 2326-2335.

*** 24. 文献請求先及び問い合わせ先**

ブリistol・マイヤーズ スクイブ株式会社
メディカル情報グループ
（住所）東京都千代田区大手町1-2-1
（TEL）0120-093-507

*** 26. 製造販売業者等**

26.1 製造販売元（輸入）

 **ブリistol・マイヤーズ スクイブ株式会社**
東京都千代田区大手町1-2-1

®：登録商標

貯 法：凍結を避け、2～8℃で保存
有効期間：36箇月

抗悪性腫瘍剤

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品[※]

ヒト化抗ヒトSLAMF7モノクローナル抗体

エロツズマブ(遺伝子組換え)製剤

エムブリシティ[®]点滴静注用300mg
エムブリシティ[®]点滴静注用400mg
EMPLICITI[®] for I.V. INFUSION

注)注意－医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

本剤は、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についてのみ投与すること。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。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名		エムブリシティ 点滴静注用300mg	エムブリシティ 点滴静注用400mg
成分		1バイアル中の分量	
有効成分	エロツズマブ (遺伝子組換え)	340mg	440mg
添加剤	クエン酸ナトリウム水和物	16.6mg	21.5mg
	クエン酸水和物	2.44mg	3.17mg
	精製白糖	510mg	660mg
	ポリソルベート80	3.40mg	4.40mg

本剤はマウスミエローマ（NSO）細胞を用いて製造される。本剤は調製時の損失を考慮に入れ、1バイアルからエロツズマブ（遺伝子組換え）300mg又は400mgを注射するに足る量を確保するために過量充填されている。

3.2 製剤の性状

販売名	エムブリシティ点滴静注用 300mg	エムブリシティ点滴静注用 400mg
外観	白色～微黄白色の塊又は粉末（凍結乾燥製剤）	
pH	5.7～6.3（25mg/mL 日局注射用水）	
浸透圧比 (生理食塩液 に対する比)	約0.5（25mg/mL 日局注射用水）	

4. 効能又は効果

再発又は難治性の多発性骨髄腫

5. 効能又は効果に関連する注意

- 5.1 本剤による治療は、少なくとも1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。
- 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。特に、少なくとも2つの標準的な治療が無効又は治療後に再発した患者へのボマリドミド及びデキサメタゾン併用による投与については、他の治療の実施についても慎重に検討すること。

6. 用法及び用量

〈レナリドミド及びデキサメタゾン併用〉

通常、成人にはエロツズマブ（遺伝子組換え）として1回10mg/kgを点滴静注する。28日間を1サイクルとし、最初の2サイクルは1週間間隔で4回（1, 8, 15, 22日目）、3サイクル以降は2週間間隔で2回（1, 15日目）点滴静注する。

〈ボマリドミド及びデキサメタゾン併用〉

通常、成人にはエロツズマブ（遺伝子組換え）として、28日間を1サイクルとし、最初の2サイクルは1回10mg/kgを1週間間隔で4回（1, 8, 15, 22日目）、3サイクル以降は1回20mg/kgを4週間間隔（1日目）で点滴静注する。

7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 本剤と併用する抗悪性腫瘍剤の投与に際しては、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、投与すること。
- 7.2 本剤単独投与での有効性及び安全性は確立していない。
- 7.3 本剤投与時にあらわれることがあるinfusion reactionを軽減させるために、本剤の投与前に、抗ヒスタミン剤（ジフェンヒドラミン等）、H₂受容体拮抗剤（ラニチジン等）及び解熱鎮痛剤（アセトアミノフェン等）を投与すること。また、本剤と併用するデキサメタゾンは、経口投与（28mgを本剤投与の3～24時間前に投与）と静脈内投与（デキサメタゾンリン酸エステル8mg（デキサメタゾンとして6.6mg）を本剤投与の45分前までに投与完了）に分割して投与すること。[8.1, 11.1.1, 17.1.1, 17.1.2参照]
- 7.4 本剤は0.5mL/分の投与速度で点滴静注を開始し、患者の忍容性が良好な場合は、患者の状態を観察しながら、投与速度を以下のように段階的に上げることができる。ただし、投与速度は5mL/分を超えないこと。

10mg/kg投与時の投与速度

投与時期		投与速度（mL/分）		
		投与開始 0～30分	投与開始 30～60分	投与開始 60分以降
第1サイクル	初回投与	0.5	1	2
	2回目投与	3	4	
	3及び4回目投与	5		
第2サイクル以降		5		

20mg/kg投与時の投与速度（ボマリドミド及びデキサメタゾン併用時、第3サイクル以降）

投与時期	投与速度（mL/分）	
	投与開始 0～30分	投与開始 30分以降
1回目投与	3	4
2回目投与以降	5	

- 7.5 本剤投与によりinfusion reactionが発現した場合には、以下のように、本剤の投与中止、中断、投与速度の変更等を行うこと。[8.1, 11.1.1参照]

NCI-CTCAE*によるGrade判定	処置
Grade 4	直ちに本剤の投与を中止すること。
Grade 3	直ちに本剤の投与を中断すること。 原則、再投与しないこと。
Grade 2	直ちに本剤の投与を中断すること。 Grade 1以下に回復した場合には、本剤の投与速度を0.5mL/分とし、再投与できる。本剤の投与速度を0.5mL/分とし、患者の忍容性が十分に確認された場合には、30分ごとに0.5mL/分ずつ本剤の投与速度を上げることができる。ただし、infusion reactionが発現した投与回ではinfusion reactionが発現した投与速度を超えないこと。本剤の再投与後に、infusion reactionが再発現した場合には、直ちに本剤の投与を再中断し、中断日に再投与しないこと。
Grade 1	回復するまで本剤の投与速度を0.5mL/分とすること。本剤の投与速度を0.5mL/分とし、患者の忍容性が十分に確認された場合には、30分ごとに0.5mL/分ずつ本剤の投与速度を上げることができる。

*：NCI-CTCAE v4.0によりGradeを判定

7.6 デキサメタゾンの投与を延期又は中止した場合には、infusion reactionのリスクを考慮した上で、本剤の投与の可否を判断すること。[11.1.1参照]

8. 重要な基本的注意

8.1 Infusion reactionがあらわれることがあるので、本剤の投与は、重度のinfusion reactionに備えて緊急時に十分な対応のできる準備を行った上で開始すること。Infusion reactionは、本剤の初回投与時に多く報告されているが、2回目以降の本剤投与時にもあらわれることがあるので、本剤投与中は患者の状態を十分に観察すること。[7.3, 7.5, 11.1.1参照]

8.2 リンパ球減少等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を行い、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.3参照]

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

妊娠する可能性のある女性及びパートナーが妊娠する可能性のある男性には、本剤投与中及び本剤投与後一定期間、適切な避妊を行うよう指導すること。[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。生殖発生毒性試験は実施されていない（本剤がヒトSLAMF7特異的で動物実験が実施できないため）。[2.2, 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。

9.8 高齢者

患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。

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 Infusion reaction (42.9%)

発熱、悪寒、高血圧等のinfusion reactionがあらわれることがある。異常が認められた場合には投与中止等の適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。[7.3, 7.5, 7.6, 8.1参照]

11.1.2 感染症

肺炎（7.9%）等の重篤な感染症があらわれることがある。

11.1.3 リンパ球減少（9.8%）

[8.2参照]

11.1.4 間質性肺炎疾患（0.8%）

11.2 その他の副作用

	10%以上	10%未満
全身	疲労（25.9%）、末梢性浮腫、発熱、無力症	胸痛
消化器	下痢、便秘、悪心	
免疫系		過敏症
血液	好中球減少（27.2%）、血小板減少、貧血	
眼		白内障
精神・神経系	不眠症	気分変化、感覚鈍麻
感染症		带状疱疹、鼻咽頭炎、上気道感染
代謝	高血糖	
皮膚		寝汗
筋骨格	筋痙攣	
呼吸器		咳嗽、湿性咳嗽
その他		体重減少、皮膚有棘細胞癌、基底細胞癌

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

本剤は、ヒト化IgGκモノクローナル抗体であることから、血清中Mタンパクの血清蛋白電気泳動法及び免疫固定法の両方で検出される可能性がある。この干渉が、IgGκ型の多発性骨髄腫患者において、完全奏効の評価及び完全奏効からの再発の評価に影響を及ぼす可能性があることに注意すること。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 18G以下の注射針を装着した注射筒を用いて、300mg製剤の場合は13mL、400mg製剤の場合は17mLの注射用水で溶解し、25mg/mLの濃度とすること。

14.1.2 バイアルを立てた状態でゆっくりと溶液を回転させて溶解し、穏やかに数回反転させる。バイアルは振とうせず、激しく攪拌しないこと。

14.1.3 完全に溶解した後、5～10分間静置する。溶解液は無色～微黄色の澄明～乳白光を呈する液である。溶解液に微粒子や変色がないか目視で確認すること。微粒子又は変色が認められた場合には使用しないこと。

14.1.4 患者の体重から計算した必要量をバイアルから抜き取り、通常、生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液で以下のように希釈すること。

体重	希釈液量
50kg未満	150mL
50kg～90kg	250mL
90kg超	350mL

14.1.5 用時調製し、調製後は速やかに使用すること。また、残液は廃棄すること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 希釈液の全量を、輸液ポンプを用いて、0.22ミクロン以下のメンブランフィルターを用いたインラインフィルターを通して投与すること。

14.2.2 他の薬剤等との配合又は混注はしないこと。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした国際共同第3相試験（CA204004試験）及び国際共同第2相試験（CA204125試験）において、本剤に対する結合抗体がそれぞれ299例中45例（15.1%）、53例中19例（35.8%）で検出され、そのうち中和抗体の発現がそれぞれ19例、2例で認められた。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

多発性骨髄腫患者8例に本剤10mg/kgをレナリドミド及びデキサメタゾンと併用投与したときの血清中濃度推移及び血清中濃度から算出した薬物動態パラメータを以下に示す¹⁾（外国人における成績）。

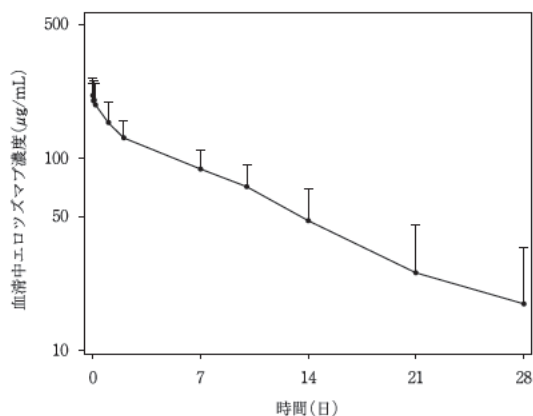


図1：単回投与時の血清中エロツズマブ濃度推移（平均値+標準偏差）

表1：単回投与時の薬物動態パラメータ

Cmax ^a (μg/mL)	Tmax ^b (h)	AUC(0-T) ^a (μg·h/mL)	AUC(INF) ^a (μg·h/mL)	T-HALF ^a (h)	CLT ^a (mL/h/kg)	Vz ^a (mL/kg)
217 (24)	3.23 (2.9-4.9)	39559 (28)	46401 (39)	147 (66)	0.215 (46)	59.4 (30)

a：幾何平均値（変動係数%），b：中央値（最小値-最大値）

16.1.2 反復投与

再発又は難治性の日本人多発性骨髄腫患者3例に本剤10mg/kgをレナリドミド及びデキサメタゾンと併用で毎週投与したときの静脈内投与後の血清中濃度と血清中トラフ濃度を以下に示す²⁾。

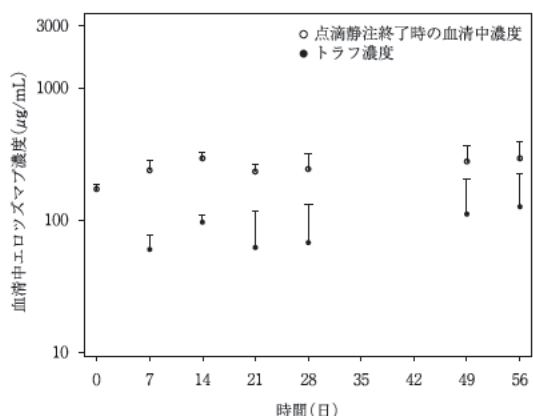


図2：反復投与時の血清中エロツズマブ濃度推移（平均値+標準偏差）

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

多発性骨髄腫患者で腎機能が正常（CrCL 90mL/min以上）な患者8例，重度腎機能障害（CrCL 30mL/min未満）患者7例及び末期腎不全（CrCL 30mL/min未満で血液透析を実施）患者8例に，本剤10mg/kgをレナリドミド及びデキサメタゾンと併用投与したときの本剤の薬物動態を評価した結果，腎機能が正常な患者と，重度腎機能障害及び末期腎不全患者との間に，臨床的に重要な薬物動態の違いは認められなかった¹⁾（外国人における成績）。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国際共同第3相試験（CA204004試験）

1～3レジメンの前治療歴を有する再発又は難治性の多発性骨髄腫患者^{注1)}646例（日本人患者60例を含む）を対象とし，本剤^{注2)}及びレナリドミド^{注3)}+デキサメタゾン^{注4)}（E-Ld群）とレナリドミド^{注3)}+デキサメタゾン^{注4)}（Ld群）との有効性及び安全性を比較検討する，ランダム化非盲検国際共同第3相試験を実施した。主要評価項目は無増悪生存期間（PFS）及び奏効割合〔修正EBMT（欧州血液骨髄移植グループ）基準により部分奏効以上の効果を示した患者の割合〕であり，独立評価委員会による評価を行った。その結果，PFSの中央値は，E-Ld群で19.4ヵ月，Ld群で14.9ヵ月であり，E-Ld群はLd群に比べてPFSが有意に延長した〔ハザード比0.70，97.61%信頼区間：0.55，0.88，層別log-rank検定p=0.0004（有意水準0.0239）〕。奏効割合は，E-Ld群で78.5%（252/321例，95%信頼区間：73.6，82.9），Ld群で65.5%（213/325例，95%信頼区間：60.1，70.7）であり，E-Ld群はLd群に比べて奏効割合が有意に改善した〔共通オッズ比1.94（99.5%信頼区間：1.17，3.23），Cochran-Mantel-Haenszel検定p=0.0002（有意水準0.005）〕³⁾。（2014年10月29日データカットオフ）

また，副次評価項目である全生存期間（OS）の中間解析の結果，

OSの中央値はE-Ld群で43.7ヵ月（95%信頼区間：40.3，推定不可），Ld群で39.6ヵ月（95%信頼区間：33.3，推定不可）であり，統計学的に有意な延長は認められていない〔ハザード比：0.77，98.6%信頼区間：0.58，1.03，層別log-rank検定p=0.0257（有意水準=0.014）〕。（2015年10月29日データカットオフ）

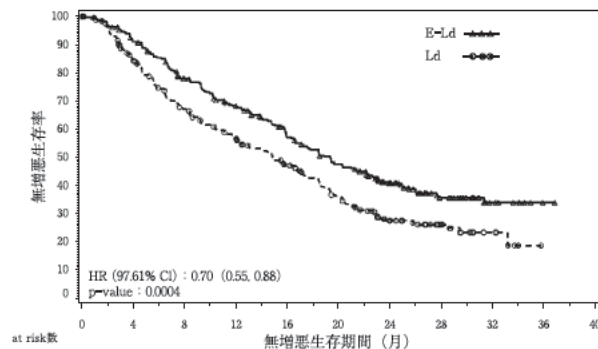


図1：CA204004試験での無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線

- 注1) レナリドミドの前治療歴を有する場合は，次の条件を満たす患者を対象とした。①最良総合効果が部分奏効以上であること，②レナリドミドと関連のあるGrade 3以上の有害事象によって投与中止となっていないこと，③レナリドミドの投与サイクル数が9サイクル以下，かつレナリドミド投与中又は投与終了後9ヵ月以内に疾患進行がないこと。
- 注2) 本剤の用法及び用量：28日間を1サイクルとし，1回10mg/kgを，最初の2サイクルは1週間間隔で4回（1，8，15及び22日目），3サイクル以降は2週間間隔で2回（1及び15日目）静脈内投与する。
- 注3) レナリドミドの用法及び用量：28日間を1サイクルとし，1日1回25mgを21日間経口投与した後，7日間休薬する。
- 注4) デキサメタゾンの用法及び用量：E-Ld群では，28日間を1サイクルとし，最初の2サイクルは分割投与（28mgの経口投与と8mgの静脈内投与）を1，8，15及び22日目（本剤投与日）に行う。3サイクル以降は，分割投与を1及び15日目（本剤投与日）に行い，1日1回40mgを8及び22日目に経口投与する。Ld群では，28日間を1サイクルとし，1日1回40mgを1，8，15及び22日目に経口投与する。

副作用発現頻度は，E-Ld群で92.1%（293/318例）であった。主な副作用は，疲労28.9%（92/318例），好中球減少28.3%（90/318例），血小板減少20.8%（66/318例），下痢18.6%（59/318例），筋痙攣16.4%（52/318例），不眠症16.0%（51/318例），貧血15.1%（48/318例），便秘14.5%（46/318例），末梢性浮腫14.5%（46/318例），高血糖13.8%（44/318例），発熱12.6%（40/318例），悪心12.3%（39/318例），無力症11.6%（37/318例）であった。

17.1.2 国際共同第2相試験（CA204125試験）

レナリドミド及びプロテアソーム阻害剤を含む2レジメン以上の前治療歴を有する再発又は難治性の多発性骨髄腫患者^{注5)}117例（日本人患者20例を含む）を対象とし，本剤^{注6)}及びボマリドミド^{注7)}+デキサメタゾン^{注8)}（E-Pd群）とボマリドミド^{注7)}+デキサメタゾン^{注8)}（Pd群）との有効性及び安全性を比較検討する，ランダム化非盲検国際共同第2相試験を実施した。主要評価項目は治験責任医師の評価による無増悪生存期間（PFS）とした。その結果，PFSの中央値は，E-Pd群で10.25ヵ月，Pd群で4.67ヵ月であった〔ハザード比：0.54，95%信頼区間：0.34，0.86，層別log-rank検定p=0.0078（有意水準0.2）〕⁴⁾。（2018年2月21日データカットオフ）

全生存期間（OS）の中間評価の結果では，OSの中央値はE-Pd群で未到達（95%信頼区間：24.94，推定不可），Pd群で17.41ヵ月（95%信頼区間：13.83，推定不可）であった（ハザード比：0.54，95%信頼区間：0.30，0.96）。（2018年11月29日データカットオフ）

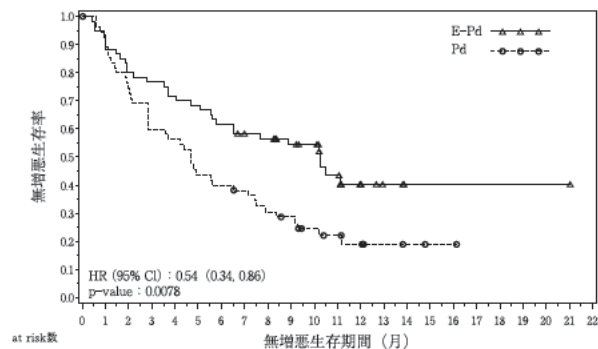


図2：CA204125試験での無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線

- 注5) 次の①及び②の条件を満たす患者を対象とした。①直近の治療中又は治療後60日以内に疾患進行が認められた患者、②次のいずれかを満たす患者（i）レナリドミドとプロテアソーム阻害剤の併用療法による治療中又は治療後60日以内に疾患進行が認められた、（ii）レナリドミド若しくはプロテアソーム阻害剤の単独又は両薬剤の併用療法により少なくとも部分奏効を達成したものの、6カ月以内に疾患進行が認められた。
- 注6) 本剤の用法及び用量：28日を1サイクルとし、1回10mg/kgを最初の2サイクルは1週間間隔で4回（1、8、15及び22日目）、3サイクル以降は1回20mg/kgを1日目に静脈内投与する。
- 注7) ボマリドミドの用法及び用量：28日間を1サイクルとし、1日1回4mgを21日間経口投与した後、7日間休薬する。
- 注8) デキサメタゾンの用法及び用量：E-Pd群では、28日間を1サイクルとし、最初の2サイクルは分割投与（28mgの経口投与と8mgの静脈内投与。75歳を超える患者には8mgの経口投与と8mgの静脈内投与。）を1、8、15及び22日目（本剤投与日）に行う。3サイクル以降は、分割投与を1日目（本剤投与日）に行い、1日1回40mg（75歳を超える患者には20mg）を8、15及び22日目に経口投与する。Pd群では、28日間を1サイクルとし、1日1回40mg（75歳を超える患者には20mg）を1、8、15及び22日目に経口投与する。

副作用発現頻度は、E-Pd群で78.3%（47/60例）であった。主な副作用は、好中球減少21.7%（13/60例）、高血糖18.3%（11/60例）、血小板減少13.3%（8/60例）、発熱11.7%（7/60例）、便秘11.7%（7/60例）、不眠症11.7%（7/60例）、疲労10.0%（6/60例）、無力症10.0%（6/60例）、貧血10.0%（6/60例）、リンパ球減少10.0%（6/60例）であった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

エロツズマブは、ヒトSignaling Lymphocyte Activation Molecule Family Member 7（SLAMF7）に結合するヒト化IgG1モノクローナル抗体である。SLAMF7は多発性骨髄腫細胞に高発現することが報告されている。エロツズマブは骨髄腫細胞膜上のSLAMF7に結合し、Fc受容体を介したナチュラルキラー（NK）細胞との相互作用により抗体依存性細胞傷害（ADCC）を誘導することにより、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられる^{5),6)}。また、エロツズマブはNK細胞に発現するSLAMF7との結合によりNK細胞を直接活性化作用を有することが報告されている⁷⁾。

18.2 抗腫瘍作用

エロツズマブはヒト骨髄腫由来OPM2細胞株を移植したマウスにおいて、腫瘍の増殖を抑制した⁶⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：エロツズマブ（遺伝子組換え）

Elotuzumab（Genetical Recombination）

本 質：エロツズマブは、遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体であり、マウス抗ヒトSLAMファミリーメンバー7（SLAMF7）抗体の相補性決定部、並びにヒトIgG1のフレームワーク部及び定常部からなる。エロツズマブは、マウスミエローマ（NS0）細胞により産生される。エロツズマブは、449個のアミノ酸残基からなるH鎖（ γ 1鎖）2本及び214個のアミノ酸残基からなるL鎖（ κ 鎖）2本で構成される糖タンパク質（分子量：約148,000）である。

20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

* * 21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

〈エムプリシティ点滴静注用300mg〉

1バイアル

〈エムプリシティ点滴静注用400mg〉

1バイアル

23. 主要文献

- 社内資料：海外第1b相臨床試験（C204-007）（平成28年9月28日承認、CTD2.7.2）
- 社内資料：国内第1相臨床試験（C204-005）（平成28年9月28日承認、CTD2.7.2）
- Lonial S, et al. : N Engl J Med. 2015 ; 373 (7) : 621-631.
- Dimopoulos MA, et al. : N Engl J Med. 2018 ; 379 (19) : 1811-1822.
- Hsi ED, et al. : Clin Cancer Res. 2008 ; 14 (9) : 2775-2784.
- Tai YT, et al. : Blood. 2008 ; 112 (4) : 1329-1337.
- Collins SM, et al. : Cancer Immunol Immunother. 2013 ; 62 : 1841-1849.

* * 24. 文献請求先及び問い合わせ先

ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社 メディカル情報グループ

（住所）東京都千代田区大手町1-2-1

（TEL）0120-093-507

* * 26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

 ブリストル・マイヤーズ スクイブ 株式会社

東京都千代田区大手町1-2-1

®：登録商標

ヒト型抗CD38モノクローナル抗体

ダラツムマブ(遺伝子組換え)製剤

生物由来製品
 劇薬
 処方箋医薬品*

ダラザレックス® 点滴静注100mg ダラザレックス® 点滴静注400mg

DARZALEX® Intravenous Infusion

※注意-医師等の処方箋により使用すること

	100mg	400mg
承認番号	22900AMX00983000	22900AMX00984000
販売開始	2017年11月	

1. 警告

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。

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	ダラザレックス 点滴静注100mg	ダラザレックス 点滴静注400mg
有効成分	(1バイアル中) ダラツムマブ (遺伝子組換え) 100mg/5mL	(1バイアル中) ダラツムマブ (遺伝子組換え) 400mg/20mL
添加剤		
D-マンニトール	127.5mg	510.0mg
塩化ナトリウム	17.5mg	70.1mg
酢酸ナトリウム水和物	14.8mg	59.3mg
ポリソルベート20	2.0mg	8.0mg
氷酢酸	0.9mg	3.7mg

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

性状	無色～黄色の液
pH	5.3～5.8
浸透圧比	約1(生理食塩液に対する比)

4. 効能又は効果

多発性骨髄腫

5. 効能又は効果に関連する注意

「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。

6. 用法及び用量

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはダラツムマブ(遺伝子組換え)として、1回16mg/kgを、併用する抗悪性腫瘍剤の投与サイクルを考慮して、以下のA法又はB法の投与間隔で点滴静注する。なお、初回は分割投与(ダラツムマブ(遺伝子組換え)として、1回8mg/kgを1日目及び2日目に投与)することもできる。
 A法: 1週間間隔、2週間間隔及び4週間間隔の順で投与する。
 B法: 1週間間隔、3週間間隔及び4週間間隔の順で投与する。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 本剤を単独投与した場合の有効性及び安全性は確立していない。

7.2 本剤の投与間隔、投与間隔の変更時期、本剤と併用する抗悪性腫瘍剤等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知した上で選択すること。

7.3 ボルテゾミブ及びデキサメタゾン併用、又はボルテゾミブ、メルファラン及びプレドニゾロン併用の場合、併用投与終了後も本剤単独投与を継続すること。

7.4 カルフィルゾミブ及びデキサメタゾン併用の場合、初回は本剤を分割投与すること。

7.5 本剤投与によるinfusion reactionを軽減させるために、本剤投与開始1～3時間前に副腎皮質ホルモン、解熱鎮痛剤及び抗ヒスタミン剤を投与すること。また、遅発性のinfusion reactionを軽減させるために、必要に応じて本剤投与後に副腎皮質ホルモン等を投与すること。[11.1.1参照]

7.6 本剤は生理食塩液を用いて希釈後の総量を1,000mLとし、50mL/時の投与速度で点滴静注を開始する。Infusion reactionが認められなかった場合には、患者の状態を観察しながら希釈後の総量及び投与速度を以下のように変更することができる。ただし、投与速度の上限は200mL/時とする。

本剤の希釈後の総量及び投与速度

投与時期	希釈後の総量	投与開始からの投与速度 (mL/時)			
		0～1時間	1～2時間	2～3時間	3時間以降
初回投与	1,000mL ^{注1}				
2回目投与 (分割投与を選択した場合は3回目投与)	500mL ^{注2}	50	100	150	200
3回目投与以降 (分割投与を選択した場合は4回目投与以降)	500mL	100 ^{注3}	150		200

注1: 分割投与を選択した場合、本剤8mg/kgを希釈後の総量として500mLに調製し、1日目と2日目にそれぞれ投与すること。また、カルフィルゾミブ及びデキサメタゾン併用においては、初回の分割投与により、infusion reactionが認められた場合は、infusion reactionが認められなくなるまで3回目以降も分割投与を継続すること。

注2: 初回投与開始時から3時間以内にinfusion reactionが認められなかった場合、500mLとすることができる。

注3: 初回及び2回目(分割投与した場合は3回目)投与時に最終速度が100mL/時以上でinfusion reactionが認められなかった場合、100mL/時から開始することができる。

7.7 Infusion reactionが発現した場合、以下のように、本剤の投与中断、中止、投与速度の変更等、適切な処置を行うこと。なお、GradeはNCI-CTCAE v4.0に準じる。[11.1.1参照]

- Grade 1～3: 本剤の投与を中断すること。Infusion reactionが回復した場合には、infusion reaction発現時の半分以下の投与速度で投与を再開することができる。Infusion reactionの再発が認められなかった場合は、上記の表「本剤の希釈後の総量及び投与速度」を参照し、投与速度を変更することができる。ただし、Grade 3のinfusion reactionが3回発現した場合は本剤の投与を中止すること。
- Grade 4: 本剤の投与を中止すること。

8. 重要な基本的注意

8.1 骨髄抑制があらわれることがあるので、本剤の投与前及び投与中は、定期的に血液検査等を行い、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.2参照]

8.2 本剤は、赤血球上に発現しているCD38と結合し、間接クームス試験結果が偽陽性となる可能性がある。当該干渉は本剤最終投与より6ヵ月後まで持続する可能性がある。このため、本剤投与前に不規則抗体のスクリーニングを含めた一般的な輸血前検査の実施をすること。輸血が予定されている場合は、本剤を介した間接クームス試験への干渉について関係者に周知すること。¹⁾ [12.1参照]

8.3 腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行う等、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.4参照]

8.4 本剤の投与によりB型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれることがあるので、本剤投与に先立って肝炎ウイルス感染の有無を確認し、本剤投与前に適切な処置を行うこと。[9.1.2、11.1.3参照]

* * 8.5 本剤の使用にあたっては、グラツムマップ（遺伝子組換え）・ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）配合皮下注製剤との取り違えに注意すること。

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 慢性閉塞性肺疾患若しくは気管支喘息のある患者又はそれらの既往歴のある患者

本剤の投与後処置として気管支拡張剤及び吸入ステロイド剤の投与を考慮すること。本剤投与後に遅発性を含む気管支痙攣の発現リスクが高くなるおそれがある。

9.1.2 B型肝炎ウイルスキャリアの患者又はHBs抗原陰性でHBc抗体陽性若しくはHBs抗体陽性の患者

本剤の投与開始後は継続して肝機能検査や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。本剤の投与によりB型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれることがある。[8.4、11.1.3参照]

9.4 生殖能を有する者

妊娠可能な女性及びパートナーが妊娠する可能性のある男性に対しては、本剤投与中及び本剤投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。男性の受胎能に対する影響は検討されておらず不明である。[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、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。本剤を用いた生殖発生毒性試験は実施されていないが、IgG1モノクローナル抗体に胎盤通過性があることが知られている。[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。本剤のヒト乳汁中への移行は検討されていないが、ヒトIgGは乳汁中に移行するので、本剤も移行する可能性がある。

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。

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。高齢者では一般に生理機能が低下している。臨床試験において、再発又は難治性の多発性骨髄腫患者のうち65歳未満と比較して65歳以上で重篤な有害事象の発現頻度は高く、主な重篤な有害事象は肺炎、敗血症であった。造血幹細胞移植の適応とならない未治療の多発性骨髄腫患者において、75歳未満と比較して75歳以上で重篤な有害事象の発現頻度は高く、主な重篤な有害事象は肺炎であった。

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 Infusion reaction

アナフィラキシー、鼻閉、咳嗽、悪寒、気管支痙攣、低酸素症、呼吸困難等のinfusion reaction（46.4%）があらわれることがあり、多くの場合は、初回投与時に発現が認められたが、2回目以降の投与時にも認められている。異常が認められた場合は、本剤の投与を中断又は中止し

適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。重度のinfusion reactionが認められた場合、本剤の投与中止等の適切な処置を行うこと。[7.5、7.7参照]

11.1.2 骨髄抑制

血小板減少（17.6%）、好中球減少（16.1%）、リンパ球減少（7.0%）及び発熱性好中球減少症（1.0%）等の骨髄抑制があらわれることがある。[8.1参照]

11.1.3 感染症

肺炎（6.9%）や敗血症（1.3%）等の重篤な感染症や、B型肝炎ウイルスの再活性化があらわれることがある。[8.4、9.1.2参照]

11.1.4 腫瘍崩壊症候群（0.3%）

異常が認められた場合には適切な処置（生理食塩液、高尿酸血症治療剤等の投与、透析等）を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。[8.3参照]

11.1.5 間質性肺疾患（0.5%）

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	10%未満 5%以上	5%未満
感染症及び寄生虫症		上気道感染	気管支炎、インフルエンザ、尿路感染、サイトメガロウイルス感染
血液及びリンパ系障害	貧血	白血球減少	
* * 免疫系障害			低γグロブリン血症
代謝及び栄養障害			食欲減退、低カルシウム血症、脱水、高血糖
* * 神経系障害			頭痛、末梢性感覚ニューロパシー、錯感覚、失神
心臓障害			心房細動
血管障害			高血圧
精神障害			不眠症
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	呼吸困難	咳嗽	肺水腫
胃腸障害		悪心、下痢、嘔吐	便秘
筋骨格系及び結合組織障害			筋痙攣、背部痛
一般・全身障害及び投与部位の状態	疲労	発熱、悪寒	無力症、末梢性浮腫

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

12.1 本剤は赤血球上のCD38と結合し、抗体スクリーニングや交差試験等の適合性試験に干渉する。本剤による間接クームス試験への干渉を回避するために、ジチオスレイトール（DTT）処理（本剤と赤血球上のCD38との結合を阻害する）を考慮すること。Kell血液型抗原はDTT処理で変性するので、不規則抗体スクリーニングにおいてKell血液型抗原に対する抗体の評価が不能となることに注意すること。¹⁾ [8.2参照]

12.2 本剤はヒトIgGκ型モノクローナル抗体であり、血清中Mタンパクの血清蛋白電気泳動法及び血清免疫固定法の結果に干渉する可能性がある。IgGκ型多発性骨髄腫細胞を有する患者における完全奏効（CR）の評価及びCRからの再発の評価に影響を及ぼす可能性があるため注意すること。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤が無色から黄色であることを確認する。不透明粒子や変色又は異物が認められた場合は使用しないこと。

14.1.2 無菌環境下において、日局生理食塩液の点滴バッグ又は容器より、追加する本剤と同量抜き取る。

14.1.3 本剤を必要量抜き取り、日局生理食塩液の点滴バッグ及び容器に本剤を加える。ポリ塩化ビニル、ポリプロピレン、ポリエチレン、ポリオレフィン混合製又はエチレンビニルアセテートの点滴バッグ及び容器を用いるこ

と。希釈は無菌環境下で行うこと。未使用残液については適切に廃棄すること。

14.1.4 穏やかに混和し、振盪又は凍結させないこと。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 本剤投与前に粒子や変色の有無を目視で確認すること。本剤はタンパク質であるため、本剤の希釈液は半透明又は白色の粒子が認められる可能性がある。不透明粒子や変色又は異物が認められた場合は使用しないこと。

14.2.2 本剤は保存剤を含んでいないため、室内光下にて室温のもと、本剤の希釈液は投与時間も含め15時間以内に投与すること。

14.2.3 希釈後直ちに投与しない場合は、遮光下にて2℃～8℃で24時間保管することができる。冷凍しないこと。

14.2.4 本剤の希釈液を投与する際は、パイロジェンフリー（エンドトキシンフリー）で蛋白結合性の低いポリエーテルスルホン、ポリスルホン製のインラインフィルター（ポアサイズ0.22μm又は0.2μm）を用いて投与すること。また、ポリウレタン、ポリブタジエン、ポリ塩化ビニル、ポリプロピレン又はポリエチレン製で輸液ポンプを備えた投与セットを用いること。

14.2.5 他の薬剤と同じ静注ラインにて同時注入は行わないこと。

14.2.6 再利用のために、未使用残液を保管しないこと。未使用残液については適切に廃棄すること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

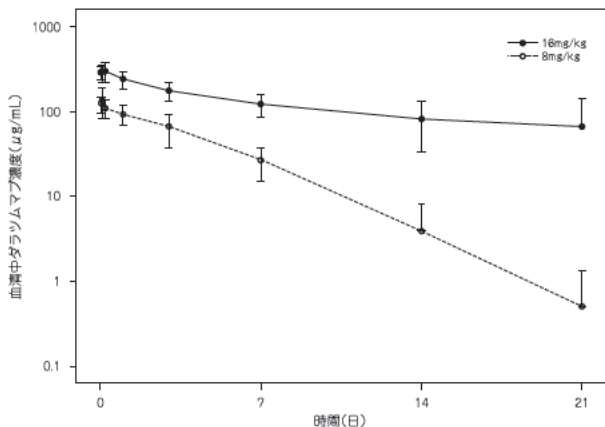
本剤に対する抗体産生が認められた患者の割合は、0.3%（2例）であり、このうち1例においては、本剤に対する中和抗体を認めた。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 MMY1002試験（国内試験、単剤療法^{※1}）

日本人の再発又は難治性の多発性骨髄腫患者9例に、本剤8^{※2}又は16mg/kgを初回投与し、21日間ウォッシュアウト後、第22日から1週間隔で6週にわたり反復投与（合計7回）した。本剤16mg/kg群の平均血中濃度は、初回投与終了時に321μg/mL、1週間隔での最終（7回目）投与前に601μg/mL、投与終了時に1094μg/mLであった。²



日本人の再発又は難治性の多発性骨髄腫患者に本剤を初回投与したときの血中ダラツマブ（遺伝子組換え）濃度推移（平均値±標準偏差、片対数プロット）

日本人の再発又は難治性の多発性骨髄腫患者における本剤初回投与時及び1週間隔での最終（7回目、第57日）投与時の薬物動態パラメータ

	8mg/kg ^{※1} (N=4)	16mg/kg (N=5)
第1日		
C _{max} (μg/mL)	140 (52)	321 (73)
AUC _{inf} (h・μg/mL)	13370 (4547)	122203 (143037)
AUC _{0-7day} (h・μg/mL)	10156 (2989)	28897 (6903)
T _{1/2} (h)	68 (15)	407 (515)
V (mL/kg)	65 (26)	72 (18)
第57日	8mg/kg ^{※1} (N=3)	16mg/kg (N=3)
C _{trough} (μg/mL)	138 (11)	601 (236)
C _{max} (μg/mL)	350*	1094 (399)
AUC _{0-7day} (h・μg/mL)	36753*	125836 (37082)

平均（標準偏差）

*N=2

注）承認用量は16mg/kg（併用療法）である。

16.1.2 MMY3007試験（国際共同試験、ボルテゾミブ、メルファラン及びプレドニゾン又はprednisone^{*}との併用療法）

未治療の多発性骨髄腫患者329例（うち日本人11例）に、本剤16mg/kgをボルテゾミブ、メルファラン及びプレドニゾン又はprednisone^{*}との併用療法にて1週間隔で6週、続いて3週間隔で48週、それ以降は4週間隔で反復投与した。平均血中濃度は、初回投与終了時に267μg/mL、3週間隔での3回目投与の投与前に274μg/mL、投与終了時に596μg/mL、3週間隔での9回目投与の投与前に296μg/mL、投与終了時に636μg/mLであった。³⁾

*：国内未承認

16.1.3 MMY3003試験（国際共同試験、レナリドミド及びデキサメタゾンとの併用療法）

再発又は難治性の多発性骨髄腫患者283例（うち日本人20例）に、本剤16mg/kgをレナリドミド及びデキサメタゾンとの併用療法にて1週間隔で8週、続いて2週間隔で16週、それ以降は4週間隔で反復投与した。平均血中濃度は、初回投与終了時に329μg/mL、1週間隔での最終（8回目）投与前に1週間後（2週間隔投与への移行日）の投与前に608μg/mL、投与終了時に972μg/mL、4週間隔投与への移行から約5ヵ月後に255μg/mLであった。⁴⁾

16.1.4 MMY3004試験（海外試験、ボルテゾミブ及びデキサメタゾンとの併用療法）

再発又は難治性の多発性骨髄腫患者243例に、本剤16mg/kgをボルテゾミブ及びデキサメタゾンとの併用療法にて1週間隔で9週、続いて3週間隔で15週、それ以降は4週間隔で反復投与した。平均血中濃度は、初回投与終了時に318μg/mL、1週間隔での7回目投与の投与前に502μg/mL、投与終了時に860μg/mL、3週間隔での最終投与から3週間後（4週間隔投与への移行日）の投与前に371μg/mL、4週間隔投与への移行から約3ヵ月後に289μg/mLであった。⁵⁾

16.1.5 MMY1001試験（海外試験、カルフィルゾミブ及びデキサメタゾンとの併用療法）

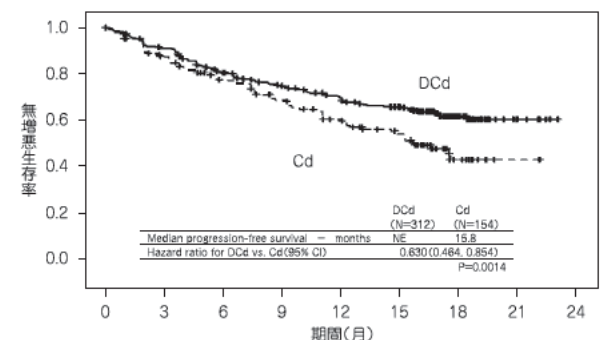
再発又は難治性の多発性骨髄腫患者75例に、本剤16mg/kgをカルフィルゾミブ及びデキサメタゾンとの併用療法にて1週間隔で8週、続いて2週間隔で16週、それ以降は4週間隔で反復投与し、初回のみ分割投与（本剤8mg/kgを1日目及び2日目に投与）した。平均血中濃度は、1日目投与終了時に156μg/mL、2日目投与前に113μg/mL、投与終了時に255μg/mL、1週間隔での最終投与から1週間後（2週間隔投与への移行日）の投与前に619μg/mL、投与終了時に951μg/mLであった。⁶⁾

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 20160275（CANDOR）試験（国際共同第Ⅲ相臨床試験）

1～3レジメンの前治療歴を有する再発又は難治性の多発性骨髄腫患者466例（日本人患者31例を含む。）を対象に、カルフィルゾミブ（週2回投与）及びデキサメタゾンの併用療法（Cd療法）とCd療法に本剤を上乗せしたDCd療法を比較するランダム化非盲検群間比較試験を実施した。主要評価項目である無増悪生存期間の中央値は、DCd群では未到達、Cd群で15.8ヵ月（95%信頼区間：12.1～推定不能）であり、DCd群で統計学的に有意な延長を示した〔ハザード比0.630、95%信頼区間：0.464～0.854、p=0.0014（層別log-rank検定）、2019年7月14日クリニカルカットオフ〕。副次評価項目である全生存期間の中央値は、いずれの群も未到達であり、統計学的に有意な延長は認められていない〔ハザード比0.745、95%信頼区間：0.491～1.131、p=0.0836（層別log-rank検定）、2019年7月14日クリニカルカットオフ〕。⁷⁾



at risk数

Cd	154	122	100	85	70	55	13	2	0
DCd	312	279	236	211	189	165	57	14	0

無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線【20160275（CANDOR）試験】

DCd群：本剤+カルフィルゾミブ+デキサメタゾン、Cd群：カルフィルゾミブ+デキサメタゾン

注1）本剤の用法及び用量：28日間を1サイクルとし、1回16mg/kgを、1週間隔（1～8週目、初回のみ2日間に分割して8mg/kgずつ投与）、2週間隔（9～24週目）及び4週間隔（25週目以降）で点滴静注した。

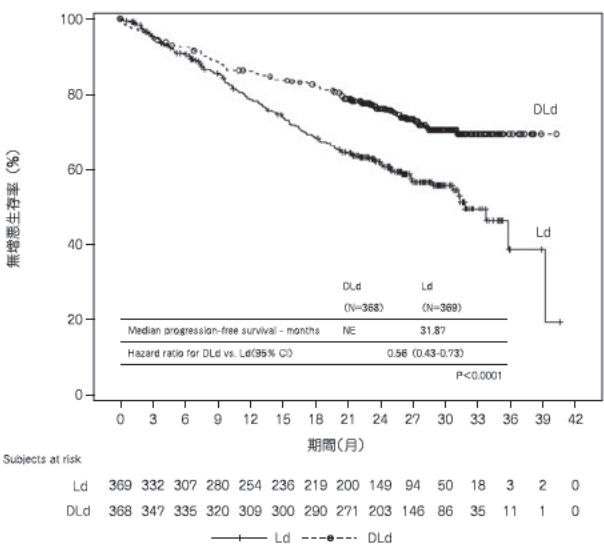
注2）カルフィルゾミブの用法及び用量（週2回投与）：28日間を1サイクルとし、1日1回、1、2、8、9、15、16日目に点滴静注した。投与量は、1サイクル目の1、2日目のみ20mg/m²（体表面積）、それ以降は56mg/m²（体表面積）で点滴静注した。

注3）デキサメタゾンの用法及び用量：28日間を1サイクルとし、20mgを1、2、8、9、15、16日目に、40mgを22日目に静脈内又は経口投与した。デキサメタゾンの投与日がカルフィルゾミブと同日の場合、カルフィルゾミブ投与の4時間～30分前、本剤投与の1～3時間前に投与した。

DCd群308例中198例（64.3%）に副作用が認められた。主な副作用は、infusion reaction 127例（41.2%）、血小板減少症65例（21.1%）、貧血41例（13.3%）、上気道感染27例（8.8%）、肺炎26例（8.4%）、疲労23例（7.5%）であった。

17.1.2 MMY3008試験（海外第Ⅲ相臨床試験）

造血幹細胞移植が適応とならない未治療の多発性骨髄腫患者737例を対象に、レナリドミド及びデキサメタゾンの併用療法（Ld療法）とLd療法に本剤を上乗せしたDLd療法を比較するランダム化非盲検群間比較試験を実施した。主要評価項目である無増悪生存期間の中央値は、DLd群では未到達、Ld群で31.9ヵ月（95%信頼区間：28.9～推定不能）であり、DLd群で統計学的に有意な延長を示した〔ハザード比：0.56、95%信頼区間：0.43～0.73、 $p<0.0001$ （層別Log-rank検定）、2018年9月24日クリニカルカットオフ〕。



無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線 [MMY3008試験]

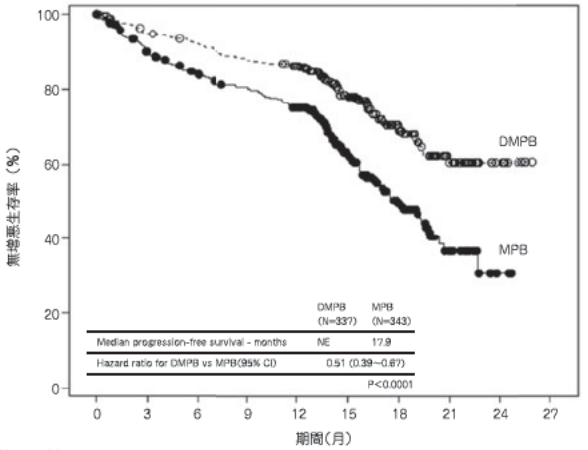
DLd群：本剤＋レナリドミド＋デキサメタゾン、Ld群：レナリドミド＋デキサメタゾン

- 注1) 本剤の用法及び用量：28日間を1サイクルとし、1回16mg/kgを、1週間間隔（1～8週目）、2週間間隔（9～24週目）及び4週間間隔（25週目以降）で点滴静注した。
- 注2) レナリドミドの用法及び用量：28日間を1サイクルとし、CrCL>50mL/minの被験者には25mgを、CrCL30～50mL/minの被験者には10mgを1日1回、21日間経口投与した。なお、症状に応じ適宜減量した。
- 注3) デキサメタゾンの用法及び用量：28日間を1サイクルとし、40mgを1、8、15及び22日に静脈内又は経口投与した。なお、症状に応じ適宜減量した。

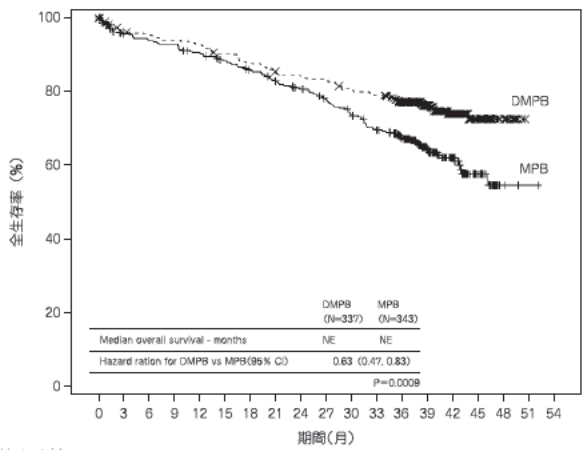
DLd群364例中308例（84.6%）に副作用が認められた。主な副作用は、infusion reaction 203例（55.8%）、好中球減少96例（26.4%）、疲労70例（19.2%）、呼吸困難50例（13.7%）、貧血49例（13.5%）等であった。

* 17.1.3 MMY3007試験（国際共同第Ⅲ相臨床試験）

造血幹細胞移植の適応とならない未治療の多発性骨髄腫患者680例（日本人患者24例を含む）を対象に、ボルテゾミブ、メルファラン及びプレドニゾロン又はprednisone*の併用療法（MPB療法）とMPB療法に本剤を上乗せしたDMPB療法を比較するランダム化非盲検群間比較試験を実施した。主要評価項目である無増悪生存期間の中央値は、DMPB群では未到達、MPB群で17.9ヵ月（95%信頼区間：16.1～19.8）であり、DMPB群で統計学的に有意な延長を示した〔ハザード比：0.51、95%信頼区間：0.39～0.67、 $p<0.0001$ （層別Log-rank検定）、2017年6月12日クリニカルカットオフ〕。副次評価項目である全生存期間の中央値は、いずれの群も未到達であり、DMPB群で統計学的に有意な延長を示した〔ハザード比：0.63、95%信頼区間：0.47～0.83、 $p=0.0009$ （非層別Log-rank検定）、（2019年6月24日クリニカルカットオフ）〕。³⁾



無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線 [MMY3007試験]



全生存期間のKaplan-Meier曲線 [MMY3007試験]

DMPB群：本剤＋ボルテゾミブ＋メルファラン＋プレドニゾロン又はprednisone*、MPB群：ボルテゾミブ＋メルファラン＋プレドニゾロン又はprednisone*

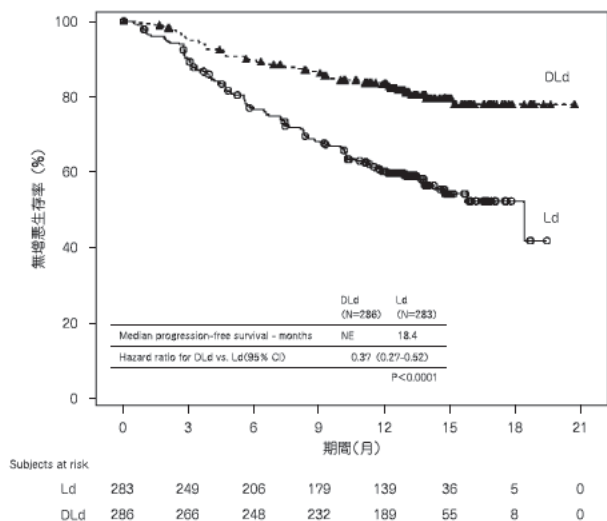
- 注1) 本剤の用法及び用量：1～9サイクルまでは42日間を1サイクル、10サイクル以降は28日間を1サイクルとし、1回16mg/kgを、1週間間隔（1～6週目）、3週間間隔（7～54週目）及び4週間間隔（55週目以降）で点滴静注した。
- 注2) ボルテゾミブの用法及び用量：21日間を1サイクルとし、1.3mg/m²を第1～2サイクルでは週2回（1、4、8及び11日目）、第3～18サイクルでは週1回（1及び8日目）皮下投与又は静脈内投与した。なお、症状に応じ適宜減量した。
- 注3) メルファランの用法及び用量：42日間を1サイクルとし、9サイクルまで9mg/m²を1、2、3及び4日目に経口投与した。なお、症状に応じ適宜減量した。
- 注4) プレドニゾロン又はprednisone*の用法及び用量：42日間を1サイクルとし、9サイクルまで60mg/m²を1、2、3及び4日目に経口投与した。なお、症状に応じ適宜減量した。

*：国内未承認

DMPB群333例中193例（58.0%）に副作用が認められた。主な副作用は、infusion reaction 103例（30.9%）、好中球減少71例（21.3%）、血小板減少63例（18.9%）、貧血28例（8.4%）、呼吸困難24例（7.2%）等であった。（2017年6月12日クリニカルカットオフ）

17.1.4 MMY3003試験（国際共同第Ⅲ相臨床試験）

1レジメン以上の前治療歴を有する再発又は難治性の多発性骨髄腫患者569例（日本人患者36例を含む）を対象に、レナリドミド及びデキサメタゾンの併用療法（Ld療法）とLd療法に本剤を上乗せしたDLd療法を比較するランダム化非盲検群間比較試験を実施した。主要評価項目である無増悪生存期間の中央値は、DLd群では未到達、Ld群で18.4ヵ月（95%信頼区間：13.9～推定不能）であり、DLd群で統計学的に有意な延長を示した〔ハザード比：0.37、95%信頼区間：0.27～0.52、 $p<0.0001$ （層別Log-rank検定）〕。副次評価項目である全生存期間の中央値は、DLd群では未到達、Ld群で20.3ヵ月であり、統計学的に有意な延長は認められていない〔ハザード比：0.64、95%信頼区間：0.40～1.01、 $p=0.0534$ （非層別Log-rank検定）、2016年3月7日クリニカルカットオフ〕。⁴⁾



無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線 [MMY3003試験]

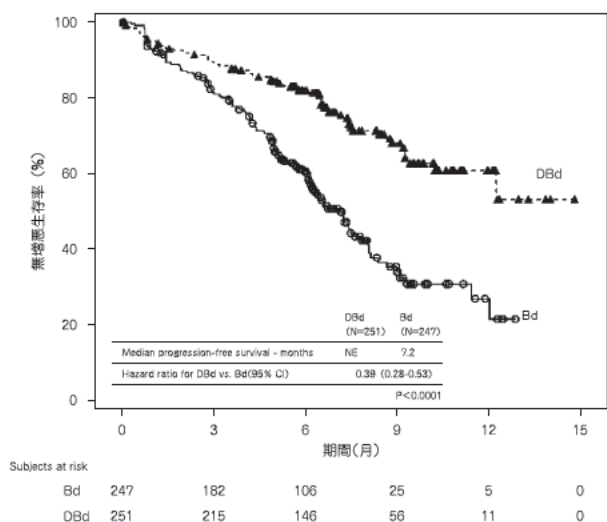
DId群：本剤＋レナリドミド＋デキサメタゾン、Ld群：レナリドミド＋デキサメタゾン

- 注1) 本剤の用法及び用量：28日間を1サイクルとし、1回16mg/kgを、1週間間隔（1～8週目）、2週間間隔（9～24週目）及び4週間間隔（25週目以降）で点滴静注した。
- 注2) レナリドミドの用法及び用量：28日間を1サイクルとし、CrCL>60mL/minの被験者には25mgを、CrCL30～60mL/minの被験者には10mgを1日1回、21日間経口投与した。なお、症状に応じ適宜減量した。
- 注3) デキサメタゾンの用法及び用量：28日間を1サイクルとし、40mgを1、8、15及び22日に静脈内又は経口投与した。なお、症状に応じ適宜減量した。
- 注4) レナリドミドに対して治療抵抗性を示す又は忍容性が不良の患者は除外した。

DId群283例中215例（76.0%）に副作用が認められた。主な副作用は、infusion reaction 158例（55.8%）、好中球減少43例（15.2%）、上気道感染43例（15.2%）、疲労35例（12.4%）、咳嗽34例（12.0%）等であった。

17.1.5 MMY3004試験（海外第Ⅲ相臨床試験）

1レジメン以上の前治療歴を有する再発又は難治性の多発性骨髄腫患者498例を対象に、ボルテゾミブ及びデキサメタゾンの併用療法（Bd療法）とBd療法に本剤を上乗せしたDBd療法を比較するランダム化非盲検群間比較試験を実施した。主要評価項目である無増悪生存期間の中央値は、DBd群では未到達、Bd群で7.2ヵ月（95%信頼区間：6.2～7.9）であり、DBd群で統計学的に有意な延長を示した〔ハザード比：0.39、95%信頼区間：0.28～0.53、 $p<0.0001$ （層別Log-rank検定）〕。副次評価項目である全生存期間の中央値は、いずれの群も未到達であり、統計学的に有意な延長は認められていない〔ハザード比：0.77、95%信頼区間：0.47～1.26、 $p=0.2975$ （非層別Log-rank検定）、（2016年1月11日クリニカルカットオフ）〕。⁵⁾



無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線 [MMY3004試験]

DBd群：本剤＋ボルテゾミブ＋デキサメタゾン、Bd群：ボルテゾミブ＋デキサメタゾン

- 注1) 本剤の用法及び用量：1～8サイクルまでは21日間を1サイクル、9サイクル以降は28日間を1サイクルとし、1回16mg/kgを、1週間間隔（1～9週目）、3週間間隔（10～24週目）及び4週間間隔（25週目以降）で点滴静注した。
- 注2) ボルテゾミブの用法及び用量：21日間を1サイクルとし、1.3mg/m²を週2回（1、4、8及び11日目）8サイクルまで静脈内投与又は皮下投与した。なお、症状に応じ適宜減量した。
- 注3) デキサメタゾンの用法及び用量：21日間を1サイクルとし、8サイクルまで20mgを1、2、4、5、8、9、11及び12日に静脈内又は経口投与した。なお、症状に応じ適宜減量した。
- 注4) ボルテゾミブ、イキサゾミブ若しくはカルフィルゾミブに対して治療抵抗性を示す又はボルテゾミブに対し忍容性が不良の患者は除外した。

DBd群243例中182例（74.9%）に副作用が認められた。主な副作用は、infusion reaction 120例（49.4%）、血小板減少73例（30.0%）、呼吸困難34例（14.0%）、咳嗽30例（12.3%）、疲労27例（11.1%）等であった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ダラツマブはヒトCD38に結合し、補体依存性細胞傷害（CDC）活性、抗体依存性細胞傷害（ADCC）活性、抗体依存性細胞貪食（ADCP）活性等により、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。^{9)～14)}

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：ダラツマブ（遺伝子組換え）

[Daratumumab (Genetical Recombination)]

分子量：約148,000

本質：ヒトCD38に対する遺伝子組換えヒトIgG1モノクローナル抗体である。チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される452個のアミノ酸残基からなるH鎖2本及び214個のアミノ酸残基からなるL鎖2本で構成される糖タンパク質である。

20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

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。

〈再発又は難治性の多発性骨髄腫〉

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。

22. 包装

〈ダラザレックス点滴静注100mg〉

5mL [1バイアル]

〈ダラザレックス点滴静注400mg〉

20mL [1バイアル]

23. 主要文献

- 1) Chapuy CI, et al.: Transfusion. 2016; 56: 2964-2972 (doi:10.1111/trf.13789)
- 2) 社内資料：ダラツマブの多発性骨髄腫患者に対する臨床成績 (54767414MMY1002試験) (2017年9月27日承認、CTD2.7.6.5)
- 3) 社内資料：ダラツマブの多発性骨髄腫患者に対する臨床成績 (54767414MMY3007試験)
- 4) 社内資料：ダラツマブの多発性骨髄腫患者に対する臨床成績 (54767414MMY3003試験) (2017年9月27日承認、CTD2.7.6.1)
- 5) 社内資料：ダラツマブの多発性骨髄腫患者に対する臨床成績 (54767414MMY3004試験) (2017年9月27日承認、CTD2.7.6.2)
- 6) 社内資料：ダラツマブの多発性骨髄腫患者に対する臨床成績 (54767414MMY1001試験)
- 7) 社内資料：ダラツマブの多発性骨髄腫患者に対する臨床成績 (20160275試験)
- 8) 社内資料：ダラツマブの多発性骨髄腫患者に対する臨床成績 (54767414MMY3008試験)
- 9) 社内資料：ダラツマブの補体依存性細胞傷害作用に関する非臨床成績 (GMB3003-003) (2017年9月27日承認、CTD2.6.2.2)
- 10) 社内資料：ダラツマブの抗体依存性細胞傷害作用に関する非臨床成績 (GMB3003-004) (2017年9月27日承認、CTD2.6.2.2)
- 11) 社内資料：ダラツマブの抗体依存性細胞貪食作用に関する非臨床成績 (GMB3003-115) (2017年9月27日承認、CTD2.6.2.2)
- 12) 社内資料：ダラツマブのアポトーシス誘導に関する非臨床成績 (GMB3003-011) (2017年9月27日承認、CTD2.6.2.2)
- 13) 社内資料：ダラツマブのアポトーシス誘導に関する非臨床成績 (GMB3003-116) (2017年9月27日承認、CTD2.6.2.2)
- 14) 社内資料：ダラツマブのCD38酵素活性の調節作用に関する非臨床成績 (GMB3003-013) (2017年9月27日承認、CTD2.6.2.2)

24. 文献請求先及び問い合わせ先

ヤンセンファーマ株式会社 メディカルインフォメーションセンター
〒101-0065 東京都千代田区西神田3-5-2
フリーダイヤル 0120-183-275
<https://www.janssenpro.jp>

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

ヤンセンファーマ株式会社
〒101-0065 東京都千代田区西神田3-5-2

製造販売元

ヤンセンファーマ株式会社
〒101-0065 東京都千代田区西神田3-5-2

Janssen

ヒト型抗CD38モノクローナル抗体／ヒアルロン酸分解酵素配合剤

生物由来製品
劇薬
処方箋医薬品*

ダラツムマブ(遺伝子組換え)・ボルヒアルロニダーゼ アルファ(遺伝子組換え)製剤

ダラキューロ® 配合皮下注

DARZQURO® Combination Subcutaneous Injection

※注意－医師等の処方箋により使用すること

承認番号	30300.AMX00250000
販売開始	2021年5月

1. 警告

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、造血器悪性腫瘍又は全身性ALアミロイドーシス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。

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	ダラキューロ配合皮下注
有効成分	(1バイアル15mL中) ダラツムマブ(遺伝子組換え) 1800mg、ボルヒアルロニダーゼ アルファ(遺伝子組換え) 30000単位
添加剤	L-ヒスチジン4.9mg、L-ヒスチジン塩酸塩水和物18.4mg、D-ソルビトール735.1mg、L-メチオニン13.5mg、ポリソルベート20 6.0mg

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

性状	無色～黄色の液
pH	5.1～6.1
浸透圧比	約1（生理食塩液に対する比）

4. 効能又は効果

- 多発性骨髄腫
- 全身性ALアミロイドーシス

5. 効能又は効果に関連する注意

〈多発性骨髄腫〉

5.1 「17.臨床成績」の項及びダラツムマブ(遺伝子組換え)点滴静注製剤の添付文書の内容を熟知し、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。[17.1.1-17.1.9参照]

〈全身性ALアミロイドーシス〉

5.2 「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。[17.1.10参照]

6. 用法及び用量

〈多発性骨髄腫〉

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人には本剤1回15mL(ダラツムマブ(遺伝子組換え)として1,800mg及びボルヒアルロニダーゼ アルファ(遺伝子組換え)として30,000単位(2,000単位/mL))を、併用する抗悪性腫瘍剤の投与サイクルを考慮して、以下のA法又はB法の投与間隔で皮下投与する。

A法: 1週間間隔、2週間間隔及び4週間間隔の順で投与する。
B法: 1週間間隔、3週間間隔及び4週間間隔の順で投与する。

〈全身性ALアミロイドーシス〉

他の薬剤との併用において、通常、成人には本剤1回15mL(ダラツムマブ(遺伝子組換え)として1,800mg及びボルヒアルロニダーゼ アルファ(遺伝子組換え)として30,000単位(2,000単位/mL))を皮下投与する。

投与間隔は、1週間間隔、2週間間隔及び4週間間隔の順で投与とする。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

- 7.1 本剤を単独投与した場合の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infusion reactionを軽減させるために、本剤投与開始1～3時間前に副腎皮質ホルモン、解熱鎮痛剤及び抗ヒスタミン剤を投与すること。また、遅発性のinfusion reactionを軽減させるために、必要に応じて本剤投与後に副腎皮質ホルモン等を投与すること。[11.1.1参照]
- 7.3 Infusion reactionが発現した場合、以下のように、本剤の投与中止、投与速度の変更等、適切な処置を行うこと。なお、Grade はNCI-CTCAE v4.0に準じる。[11.1.1参照]
- ・Grade 3のinfusion reactionが3回発現した場合は本剤の投与を中止すること。
 - ・Grade 4のinfusion reactionが発現した場合は本剤の投与を中止すること。

〈多発性骨髄腫〉

- 7.4 本剤の投与間隔、投与間隔の変更時期、本剤と併用する抗悪性腫瘍剤等について、「17.臨床成績」の項及びダラツムマブ(遺伝子組換え)点滴静注製剤の添付文書の内容を熟知した上で選択すること。[17.1.1-17.1.9参照]
- 7.5 ボルテゾミブ及びデキサメタゾン併用、又はボルテゾミブ、メルファラン及びブレドニゾロン併用の場合、併用投与終了後も本剤単独投与を継続すること。

〈全身性ALアミロイドーシス〉

- 7.6 本剤の投与間隔、投与間隔の変更時期、本剤と併用する薬剤等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知した上で選択すること。[17.1.10参照]

8. 重要な基本的注意

- 8.1 骨髄抑制があらわれることがあるので、本剤の投与前及び投与中は、定期的に血液検査等を行い、患者の状態を十分に観察すること。[9.1.3、11.1.2参照]
- 8.2 本剤は、赤血球上に発現しているCD38と結合し、間接クームス試験結果が偽陽性となる可能性がある。当該干渉は本剤最終投与より6ヵ月後まで持続する可能性がある。このため、本剤投与前に不規則抗体のスクリーニングを含めた一般的な輸血前検査の実施をすること。輸血が予定されている場合は、本剤を介した間接クームス試験への干渉について関係者に周知すること。¹⁾ [12.1参照]
- 8.3 腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行う等、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.4参照]
- 8.4 本剤の投与によりB型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれることがあるので、本剤投与に先立って肝炎ウイルス感染の有無を確認し、本剤投与前に適切な処置を行うこと。[9.1.2、11.1.3参照]
- 8.5 本剤の使用にあたっては、ダラツムマブ(遺伝子組換え)点滴静注製剤との取り違えに注意すること。

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 慢性閉塞性肺疾患若しくは気管支喘息のある患者又はそれらの既往歴のある患者

本剤の投与後処置として気管支拡張剤及び吸入ステロイド剤の投与を考慮すること。本剤投与後に遅発性を含む気管支痙攣の発現リスクが高くなるおそれがある。

9.1.2 B型肝炎ウイルスキャリアの患者又はHBs抗原陰性でHBc抗体陽性若しくはHBs抗体陽性の患者

本剤の投与開始後は継続して肝機能検査や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。本剤の投与によりB型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれることがある。[8.4、11.1.3参照]

9.1.3 体重65kg以下の患者

好中球減少等の骨髄抑制の発現が増加することがある。[8.1、11.1.2参照]

9.4 生殖能を有する者

妊娠可能な女性及びパートナーが妊娠する可能性のある男性に対しては、本剤投与中及び本剤投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。男性の受胎能に対する影響は検討されておらず不明である。[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、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。本剤を用いた生殖発生毒性試験は実施されていないが、IgG1モノクローナル抗体に胎盤通過性があることが知られている。[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。本剤のヒト乳汁中への移行は検討されていないが、ヒトIgGは乳汁中に移行するので、本剤も移行する可能性がある。

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。

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。高齢者では一般に生理機能が低下している。ドラツムマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤の臨床試験において、再発又は難治性の多発性骨髄腫患者のうち65歳未満と比較して65歳以上で重篤な有害事象の発現頻度は高く、主な重篤な有害事象は肺炎、敗血症であった。造血幹細胞移植の適応とならない未治療の多発性骨髄腫患者において、75歳未満と比較して75歳以上で重篤な有害事象の発現頻度は高く、主な重篤な有害事象は肺炎であった。未治療の全身性ALアミロイドーシス患者において、65歳以上における主な重篤な有害事象は肺炎であった。

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 Infusion reaction

アナフィラキシー、鼻閉、咳嗽、悪寒、気管支痙攣、低酸素症、呼吸困難等のinfusion reaction (24.9%) があらわれることがあり、多くの場合は、初回投与時に発現が認められたが、2回目以降の投与時にも認められている。異常が認められた場合は、本剤の投与を中断又は中止し適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。重度のinfusion reactionが認められた場合、本剤の投与中止等の適切な処置を行うこと。[7.2、7.3参照]

11.1.2 骨髄抑制

好中球減少 (15.8%)、血小板減少 (12.8%)、リンパ球減少 (9.2%) 及び発熱性好中球減少症 (1.2%) 等の骨髄抑制があらわれることがある。[8.1、9.1.3参照]

11.1.3 感染症

肺炎 (7.4%) や敗血症 (0.7%) 等の重篤な感染症や、B型肝炎ウイルスの再活性化があらわれることがある。[8.4、9.1.2参照]

11.1.4 腫瘍崩壊症候群 (頻度不明)

異常が認められた場合には適切な処置 (生理食塩液、高尿酸血症治療剤等の投与、透析等) を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。[8.3参照]

11.1.5 間質性肺疾患 (0.3%)

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	10%未満 5%以上	5%未満	頻度不明
感染症及び寄生虫症		上気道感染	気管支炎、インフルエンザ、尿路感染、サイトメガロウイルス感染	
血液及びリンパ系障害	貧血	白血球減少		
* 免疫系障害			低 γ グロブリン血症	
代謝及び栄養障害			食欲減退、低カルシウム血症、高血糖	脱水
精神障害				不眠症
神経系障害			浮動性めまい、頭痛、末梢性感覚ニューロパチー、錯覚、失神	
心臓障害			心房細動	
血管障害			高血圧	
呼吸器、胸郭及び縦隔障害			呼吸困難、咳嗽	肺水腫
胃腸障害		下痢	便秘、悪心、嘔吐	
皮膚および皮下組織障害			そう痒症、発疹	
筋骨格系及び結合組織障害			筋痙攣、関節痛、背部痛、筋骨格系胸痛	
一般・全身障害及び投与部位の状態		疲労、発熱、注射部位反応	無力症、悪寒、注射部位紅斑、末梢性浮腫	

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

12.1 本剤は赤血球上のCD38と結合し、抗体スクリーニングや交差試験等の適合性試験に干渉する。本剤による間接クームス試験への干渉を回避するために、ジチオスレイトール (DTT) 処理 (本剤と赤血球上のCD38との結合を阻害する) を考慮すること。Kell血液型抗原はDTT処理で変性するので、不規則抗体スクリーニングにおいてKell血液型抗原に対する抗体の評価が不能となることに注意すること。¹⁾ [8.2参照]

12.2 本剤はヒトIgG κ 型モノクローナル抗体であり、血清中Mタンパクの血清蛋白電気泳動法及び血清免疫固定法の結果に干渉する可能性がある。IgG κ 型多発性骨髄腫細胞を有する患者における完全奏効 (CR) の評価及びCRからの再発の評価に影響を及ぼす可能性があるため注意すること。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

* * 14.1.1 本剤の投与には、ポリプロピレン又はポリエチレンのシリンジとステンレス鋼製の注射針を用いること。翼状針で投与する場合は、ポリプロピレン、ポリエチレン又はポリ塩化ビニル (PVC) のチューブ、コネクター等を用いること。

14.1.2 本剤は、無菌環境下において、調製すること。

14.1.3 本剤を冷蔵庫から取り出し、15～30℃に戻しておくこと。未穿刺バイアルは、室温及び室内光下で最長24時間保管ができる。

14.1.4 注射針の詰まりを避けるために、投与直前に皮下注射針又は皮下投与セットをシリンジに取り付ける。

* * 14.1.5 薬液入りシリンジを直ちに使用しない場合は、本剤調製後、室温及び室内光下で7時間まで保存することができる。本剤調製後直ちに冷蔵庫に保存した場合は、最長24時間保存の後、室温及び室内光下で7時間まで保存することができる。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 本剤投与前に粒子や変色の有無を目視で確認すること。不透明粒子や変色又は異物が認められた場合は使用しないこと。

- 14.2.2 臍から左又は右に約7.5cmの腹部皮下に、本剤15mLを約3～5分かけて投与する。他の部位への投与はデータが得られていないため行わないこと。
- 14.2.3 同一部位への反復注射は行わないこと。
- 14.2.4 皮膚の発赤、挫傷、圧痛、硬結又は瘢痕がある部位には注射しないこと。
- 14.2.5 患者が痛みを感じた場合は、注射速度を減速又は注射を中断する。減速しても痛みが軽減しない場合は、残りを左右逆側の腹部に投与することができる。
- 14.2.6 本剤投与中は、同一部位に他剤を皮下投与しないこと。
- 14.2.7 本剤は1回使い切りである。未使用残液については適切に廃棄すること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

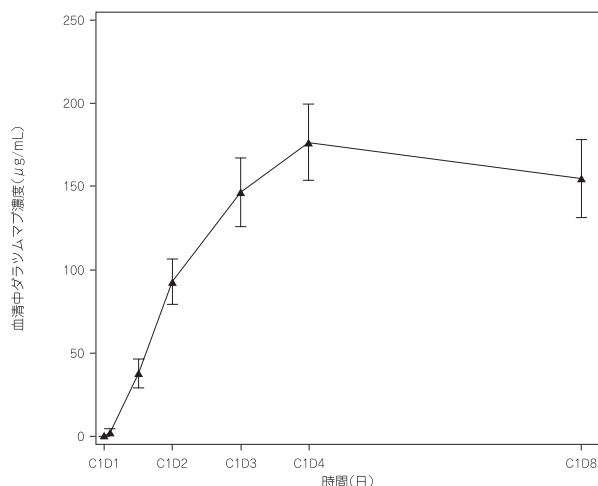
本剤投与によりドラツマブ（遺伝子組換え）に対する抗体産生が認められた患者の割合は、0.2%（1例）であり、この1例においては、ドラツマブ（遺伝子組換え）に対する中和抗体を認めた。また、ボルヒアルロニダゼ アルファ（遺伝子組換え）に対する抗体産生が認められた患者の割合は、6.6%（41例）であった。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 MMY1008試験（国内試験、単剤療法）

日本人の再発又は難治性の多発性骨髄腫患者6例に、本剤15mLを1週間隔で8週、続いて2週間隔で16週、それ以降は4週間隔で反復皮下投与した。初回投与後の血清中ドラツマブ濃度推移を図1に示す。また、初回投与及び1週間隔での最終（8回目）投与後の薬物動態パラメータを表1に示す。²⁾



C：サイクル，D：日

図1 日本人の再発又は難治性の多発性骨髄腫患者6例に本剤を初回投与したときの血清中ドラツマブ濃度推移（平均値±標準偏差）

表1 日本人の再発又は難治性の多発性骨髄腫患者6例における本剤初回投与時及び1週間隔での最終（8回目、第50日）投与時のドラツマブの薬物動態パラメータ

	初回投与後	8回目投与後
C _{max} (μg/mL)	177 (27.8)	1092 (318)
AUC _{0-7day} (μg・day/mL)	990 (145)	7015 (1895)
T _{max} (day)	3.0 (2.9-7.0)	0.9 (0.9-3.1)

平均値（標準偏差）、ただしT_{max}は中央値（範囲）

16.1.2 MMY3012試験（国際共同試験、単剤療法）

再発又は難治性の多発性骨髄腫患者259例に、本剤15mLを1週間隔で8週、続いて2週間隔で16週、それ以降は4週間隔で反復皮下投与した。平均血清中ドラツマブ濃度は、初回投与から3日後に124 μg/mL、1週間隔での最終（8回目）投与から1週間後（2週間隔投与への移行日）の投与前に582 μg/mL、2週間隔での初回投与から3日後に738 μg/mL、2週間隔での最終投与から2週間後（4週間隔投与への移行日）の投与前に555 μg/mL、4週間隔投与への移行から約5ヵ月後の投与前に297 μg/mLであった。³⁾

16.1.3 MMY2040試験（国際共同試験、ボルテゾミブ、メルファラン及びプレドニゾン又はprednisone*との併用療法）

未治療の多発性骨髄腫患者67例に、本剤15mLをボルテゾミブ、メルファラン及びプレドニゾン又はprednisone*との併用療法にて1週間隔で6週、続いて3週間隔で48週、それ以降は4週間隔で反復皮下投与した。平均血清中ドラツマブ濃度は、初回投与か

ら3日後に99 μg/mL、1週間隔での最終（6回目）投与から1週間後（3週間隔投与への移行日）の投与前に482 μg/mL、3週間隔での初回投与から3日後に612 μg/mL、3週間隔での3回目投与の投与前に392 μg/mLであった。⁴⁾

*：国内未承認

16.1.4 AMY3001試験（国際共同第Ⅲ相試験）

未治療の全身性ALアミロイドシス患者381例を対象に、本剤をボルテゾミブ、シクロホスファミド水和物及びデキサメタゾンとの併用療法にて1週間隔で8週、続いて2週間隔で16週、それ以降は4週間隔で反復皮下投与した。平均血清中ドラツマブ濃度は、初回投与から4日後に149 μg/mL、2週間隔での初回投与（9回目）の投与前及び投与4日後に597 μg/mL及び708 μg/mL、4週間隔での初回投与（25回目）の投与前に478 μg/mL、4週間隔投与への移行後から約5ヵ月後の投与前に273 μg/mLであった。⁵⁾

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

（多発性骨髄腫）

17.1.1 MMY3012試験（国際共同第Ⅲ相臨床試験）

プロテアソーム阻害剤及び免疫調節薬を含む3レジメン以上の前治療歴を有する、又はプロテアソーム阻害剤及び免疫調節薬に治療抵抗性の再発又は難治性の多発性骨髄腫患者522例を対象に、ドラツマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤単独療法に対する本剤単独療法の非劣性を確認するランダム化非盲検間比較試験を実施した。主要評価項目の一つである中央判定による奏効率は、本剤群では41.1%（95%信頼区間：35.1～47.3%）（108/263例）、ドラツマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤群では37.1%（95%信頼区間：31.2～43.3%）（96/259例）であり、奏効率の比は1.11（95%信頼区間：0.89～1.37）であった。また、もう一つの主要評価項目である最高血清中トラフ濃度（第3サイクルの第1日目投与前）（平均値±標準偏差）は、本剤群では593±306 μg/mL、ドラツマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤群では522±226 μg/mLであり、最高血清中トラフ濃度の幾何平均比は107.93%（90%信頼区間：95.74～121.67%）であった。以上より、ドラツマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤群に対する本剤群の非劣性が検証された（2019年1月8日クリニカルカットオフ）。³⁾

注1) 本剤の用法及び用量：28日間を1サイクルとし、ドラツマブとして1回1,800mg（ボルヒアルロニダゼ アルファ30,000単位を含む）を、1週間隔（1～8週目）、2週間隔（9～24週目）及び4週間隔（25週目以降）で皮下投与した。

注2) ドラツマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤の用法及び用量：28日間を1サイクルとし、1回16mg/kgを、1週間隔（1～8週目）、2週間隔（9～24週目）及び4週間隔（25週目以降）で点滴静注した。

注3) 非劣性の判定基準：①奏効率について、ドラツマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤群に対する本剤群の奏効率の比の95%信頼区間の下限値が60%以上であり、かつ②最高血清中トラフ濃度について、ドラツマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤群に対する本剤群の幾何平均比の90%信頼区間の下限値が80%以上の場合に、ドラツマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤群に対する本剤群の非劣性が検証されたこととされた。

本剤群260例中134例（51.5%）に副作用が認められた。主な副作用は、infusion reaction 68例（26.2%）、好中球減少症32例（12.3%）、血小板減少症24例（9.2%）、上気道感染21例（8.1%）、貧血21例（8.1%）等であった（2019年7月8日クリニカルカットオフ）。[5.1, 7.4参照]

17.1.2 MMY2040試験（国際共同第Ⅱ相臨床試験）

多発性骨髄腫患者132例（日本人患者4例を含む）を対象に、ボルテゾミブ、メルファラン及びプレドニゾン又はprednisone*との併用療法（MPB療法）に本剤を上乗せした本剤/MPB療法、並びにレナリドミド及びデキサメタゾンの併用療法（Ld療法）に本剤を上乗せした本剤/Ld療法の有効性及び安全性を検討する非盲検非対照試験を実施した。中央判定による奏効率は、本剤/MPB群では88.1%（90%信頼区間：79.5～93.9%）（59/67例）、本剤/Ld群では90.8%（90%信頼区間：82.6～95.9%）（59/65例）であった。⁴⁾

注1) 本剤の用法及び用量：本剤/MPB群では、1～9サイクルまでは42日間を1サイクル、10サイクル以降は28日間を1サイクルとし、ドラツマブとして1回1,800mg（ボルヒアルロニダゼ アルファ30,000単位を含む）を、1週間隔（1～6週目）、3週間隔（7～54週目）及び4週間隔（55週目以降）で皮下投与した。本剤/Ld療法では、28日間を1サイクルとし、ドラツマブとして1回1,800mg（ボルヒアルロニダゼ アルファ30,000単位を含む）を、1週間隔（1～8週目）、2週間隔（9～24週目）及び4週間隔（25週目以降）で皮下投与した。

注2) ボルテゾミブの用法及び用量：21日間を1サイクルとし、1.3mg/m²を第1～2サイクルでは週2回（1、4、8及び11日目）、第3～18サイクルでは週1回（1及び8日目）皮下投与又は静脈内投与した。なお、症状に応じ適宜減量した。

注3) メルファランの用法及び用量：42日間を1サイクルとし、9サイクルまで9mg/m²を1、2、3及び4日目に経口投与した。なお、症状に応じ適宜減量した。

注4) プレドニゾン又はprednisone*の用法及び用量：42日間を1サイクルとし、9サイクルまで60mg/m²を1、2、3及び4日目に経口投与した。なお、症状に応じ適宜減量した。

注5) レナリドミドの用法及び用量：28日間を1サイクルとし、CrCL>60mL/minの被験者には25mgを、CrCL30～60mL/minの被験者には10mgを1日目、21日間経口投与した。なお、症状に応じ適宜減量した。

注6) デキサメタゾンの用法及び用量：28日間を1サイクルとし、40mgを1、8、15及び22日目に静脈内又は経口投与した。なお、症状に応じ適宜減量した。

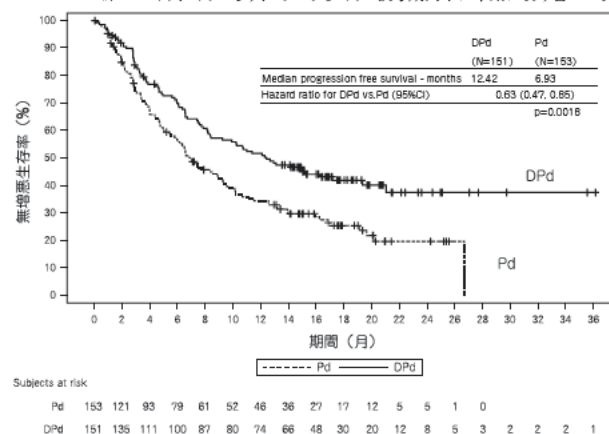
*：国内未承認

本剤が投与された安全性評価対象例132例中93例（70.5%）に副作用が認められた。主な副作用は、Infusion reaction 33例（25.0%）、好中球減少33例（25.0%）、血小板減少32例（24.2%）、発熱23例（17.4%）、リンパ球減少19例（14.4%）等であった。[5.1、7.4参照]

17.1.3 MMY3013試験（海外第Ⅲ相臨床試験）

レナリドミド及びプロテアソーム阻害剤を含む1レジメン以上の前治療歴を有する再発又は難治性の多発性骨髄腫患者304例を対象に、ボマリドミド及びデキサメタゾンの併用療法（Pd療法）とPd療法に本剤又はグラツマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤を上乗せしたDPd療法^{注1）}を比較するランダム化非盲検群間比較試験を実施した。主要評価項目である無増悪生存期間の中央値は、DPd群では12.4ヵ月（95%信頼区間：8.34～19.32）、Pd群では6.9ヵ月（95%信頼区間：5.52～9.26）であり、DPd群で統計学的に有意な延長を示した〔ハザード比：0.63、95%信頼区間：0.47～0.85、 $p=0.0018$ （層別Log-rank検定）〕。副次評価項目である全生存期間の中央値は、いずれの群も未到達であり、統計学的に有意な延長は認められていない〔ハザード比：0.91、95%信頼区間：0.61～1.35、 $p=0.6359$ （層別Log-rank検定）、（2020年7月21日クリニカルカットオフ）〕。^{6）}

注1）MMY3013試験開始時点ではグラツマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤の投与が規定されていたが、試験実施中に新規に投与開始する患者は本剤を投与するよう変更された。この変更前にグラツマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤の投与を開始していた患者は9週目以降に本剤投与への切替が許容されていた。グラツマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤の投与例はDPd群の151例中7例であり、そのうち4例は投与期間中に本剤に切り替えた。



無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線 [MMY3013試験]

DPd群：本剤又はグラツマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤＋ボマリドミド＋デキサメタゾン、Pd群：ボマリドミド＋デキサメタゾン
注2）本剤又はグラツマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤の用法及び用量：28日間を1サイクルとし、グラツマブとして1回1,800mg（ボルヒアルロニダーゼ アルファ30,000単位を含む）又は点滴静注製剤1回16mg/kgを1週間間隔（1～8週目）、2週間間隔（9～24週目）及び4週間間隔（25週目以降）で皮下投与又は点滴静注した。
注3）ボマリドミドの用法及び用量：28日間を1サイクルとし、4mgを1日1回、1～21日目まで経口投与した。なお、症状に応じ適宜減量した。
注4）デキサメタゾンの用法及び用量：28日間を1サイクルとし、75歳未満は40mg、75歳以上は20mgを1週間間隔で静脈内又は経口投与した。なお、症状に応じ適宜減量した。

DPd群（グラツマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤投与例を除く）の安全性評価対象例142例中86例（60.6%）に副作用が認められた。主な副作用は、好中球減少43例（30.3%）、Infusion reaction 30例（21.1%）、白血球減少23例（16.2%）、肺炎23例（16.2%）、血小板減少21例（14.8%）等であった。[5.1、7.4参照]

17.1.4（参考）MM-014試験（国際共同第Ⅱ相臨床試験）コホートC：点滴静注製剤

レナリドミドを含む1又は2レジメンの前治療歴を有する再発又は難治性の日本人多発性骨髄腫患者18例を対象に、グラツマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤、ボマリドミド及びデキサメタゾンの併用療法の有効性及び安全性を検討する非盲検非対照試験を実施した。主要評価項目である奏効率は、83.3%（95%信頼区間：58.6～96.4）であった（2020年8月3日クリニカルカットオフ）。^{7）}

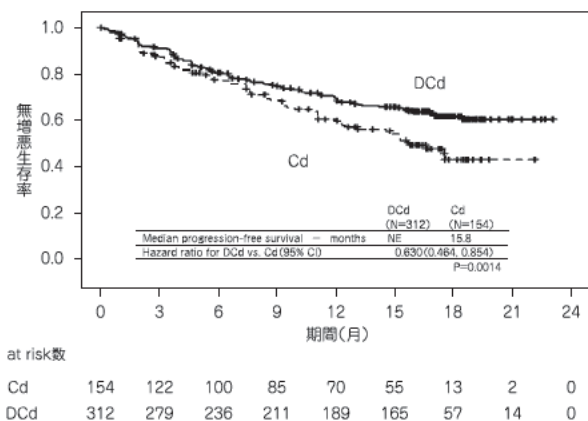
注1）グラツマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤の用法及び用量：28日間を1サイクルとし、1回16mg/kgを1週間間隔（1～8週目）、2週間間隔（9～24週目）及び4週間間隔（25週目以降）で点滴静注した。
注2）ボマリドミドの用法及び用量：28日間を1サイクルとし、4mgを1日1回、1～21日目まで経口投与した。なお、症状に応じ適宜減量した。
注3）デキサメタゾンの用法及び用量：28日間を1サイクルとし、75歳以下は40mg、75歳超は20mgを1週間間隔で経口投与した。なお、症状に応じ適宜減量した。

安全性評価症例において、18例中17例（94.4%）に副作用が認められた。主な副作用は、好中球減少12例（66.7%）、Infusion reaction 5例（27.8%）、白血球減少4例（22.2%）、血小板減少3例（16.7%）であった。[5.1、7.4参照]

17.1.5（参考）20160275（CANDOR）試験（国際共同第Ⅲ相臨床試験）：点滴静注製剤

1～3レジメンの前治療歴を有する再発又は難治性の多発性骨髄腫患者466例（日本人患者31例を含む）を対象に、カルフィルゾミブ（週2回投与）及びデキサメタゾンの併用療法（Cd療法）とCd療法に本剤又はグラツマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤を上乗せしたDCd療法を比較するランダム化非盲検群間比較試験を実施した。主要評価

項目である無増悪生存期間の中央値は、DCd群では未到達、Cd群で15.8ヵ月（95%信頼区間：12.1～推定不能）であり、DCd群で統計学的に有意な延長を示した〔ハザード比0.630、95%信頼区間：0.464～0.854、 $p=0.0014$ （層別log-rank検定）〕、2019年7月14日クリニカルカットオフ〕。副次評価項目である全生存期間の中央値は、いずれの群も未到達であり、統計学的に有意な延長は認められていない〔ハザード比0.745、95%信頼区間：0.491～1.131、 $p=0.0836$ （層別log-rank検定）、2019年7月14日クリニカルカットオフ〕。^{8）}



無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線 [20160275（CANDOR）試験]

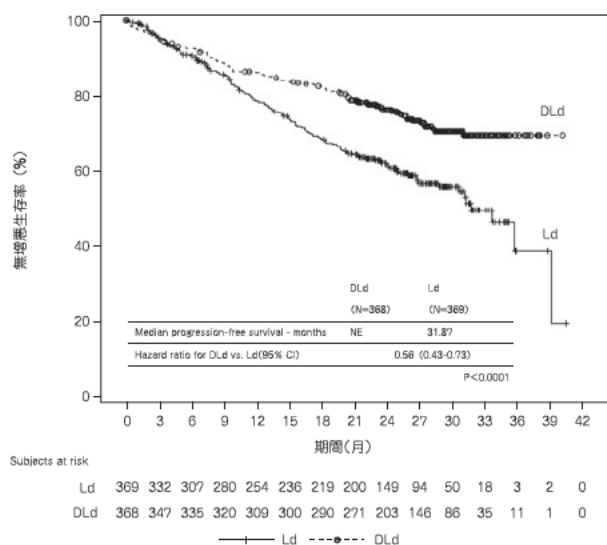
DCd群：グラツマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤＋カルフィルゾミブ＋デキサメタゾン、Cd群：カルフィルゾミブ＋デキサメタゾン

注1）グラツマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤の用法及び用量：28日間を1サイクルとし、1回16mg/kgを、1週間間隔（1～8週目、初回のみ2日間に分割して8mg/kgずつ投与）、2週間間隔（9～24週目）及び4週間間隔（25週目以降）で点滴静注した。
注2）カルフィルゾミブの用法及び用量（週2回投与）：28日間を1サイクルとし、1日1回、1、2、8、9、15、16日目に点滴静注した。投与量は、1サイクル目の1、2日目のみ20mg/m²（体表面積）、それ以降は56mg/m²（体表面積）で点滴静注した。
注3）デキサメタゾンの用法及び用量：28日間を1サイクルとし、20mgを1、2、8、9、15、16日目に、40mgを22日目に静脈内又は経口投与した。デキサメタゾンの投与日がカルフィルゾミブと同日の場合、カルフィルゾミブ投与の4時間～30分前、グラツマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤投与の1～3時間前に投与した。

DCd群308例中198例（64.3%）に副作用が認められた。主な副作用は、infusion reaction 127例（41.2%）、血小板減少症65例（21.1%）、貧血41例（13.3%）、上気道感染27例（8.8%）、肺炎26例（8.4%）、疲労23例（7.5%）であった。[5.1、7.4参照]

17.1.6（参考）MMY3008試験（海外第Ⅲ相臨床試験）：点滴静注製剤

造血幹細胞移植の適応とならない未治療の多発性骨髄腫患者737例を対象に、レナリドミド及びデキサメタゾンの併用療法（Ld療法）とLd療法にグラツマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤を上乗せしたDLd療法を比較するランダム化非盲検群間比較試験を実施した。主要評価項目である無増悪生存期間の中央値は、DLd群では未到達、Ld群で31.9ヵ月（95%信頼区間：28.9～推定不能）であり、DLd群で統計学的に有意な延長を示した〔ハザード比：0.56、95%信頼区間：0.43～0.73、 $p<0.0001$ （層別Log-rank検定）、2018年9月24日クリニカルカットオフ〕。^{9）}



無増悪生存期間のKaplan-Meier 曲線 [MMY3008 試験]

DLd群：グラツマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤＋レナリドミド＋デキサメタゾン、Ld群：レナリドミド＋デキサメタゾン

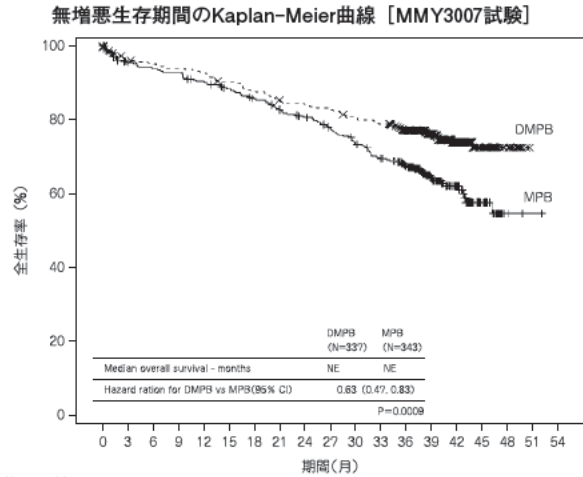
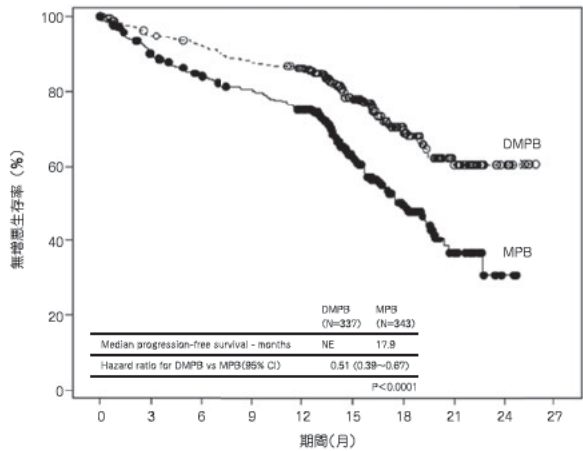
注1）グラツマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤の用法及び用量：28日間を1サイクルとし、1回16mg/kgを、1週間間隔（1～8週目）、2週間間隔（9～24週目）及び4週間間隔（25週目以降）で点滴静注した。

注2) レナリドミドの用法及び用量：28日間を1サイクルとし、CrCL>50mL/minの被験者には25mgを、CrCL30～50mL/minの被験者には10mgを1日1回、21日間経口投与した。なお、症状に応じ適宜減量した。
注3) デキサメタゾンの用法及び用量：28日間を1サイクルとし、40mgを1、8、15及び22日に静脈内又は経口投与した。なお、症状に応じ適宜減量した。

DLd群364例中308例（84.6%）に副作用が認められた。主な副作用は、infusion reaction 203例（55.8%）、好中球減少96例（26.4%）、疲労70例（19.2%）、呼吸困難50例（13.7%）、貧血49例（13.5%）等であった。[5.1、7.4参照]

＊17.1.7（参考）MMY3007試験（国際共同第Ⅲ相臨床試験）：点滴静注製剤

造血幹細胞移植の適応とならない未治療の多発性骨髄腫患者680例（日本人患者24例を含む）を対象に、ボルテゾミブ、メルファラン及びブレドニゾロン又はprednisone*の併用療法（MPB療法）とMPB療法にグラツムマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤を上乗せしたDMPB療法を比較するランダム化非盲検群間比較試験を実施した。主要評価項目である無増悪生存期間の中央値は、DMPB群では未到達、MPB群で17.9ヵ月（95%信頼区間：16.1～19.8）であり、DMPB群で統計学的に有意な延長を示した〔ハザード比：0.51、95%信頼区間：0.39～0.67、 $p<0.0001$ （層別Log-rank検定）、2017年6月12日クリニカルカットオフ〕。副次評価項目である全生存期間の中央値は、いずれの群も未到達であり、DMPB群で統計学的に有意な延長を示した〔ハザード比：0.63、95%信頼区間：0.47～0.83、 $p=0.0009$ （非層別Log-rank検定）、（2019年6月24日クリニカルカットオフ）〕。¹⁰⁾



全生存期間のKaplan-Meier曲線 [MMY3007試験]

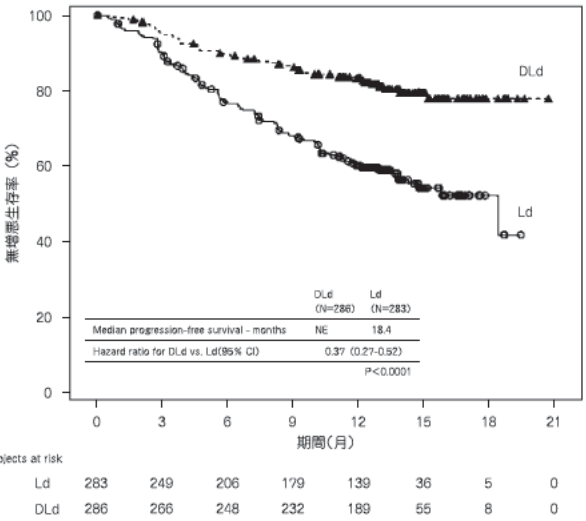
DMPB群：グラツムマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤＋ボルテゾミブ＋メルファラン＋ブレドニゾロン又はprednisone*、MPB群：ボルテゾミブ＋メルファラン＋ブレドニゾロン又はprednisone*
注1) グラツムマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤の用法及び用量：1～9サイクルまでは42日間を1サイクル、10サイクル以降は28日間を1サイクルとし、1回16mg/kgを、1週間間隔（1～6週目）、3週間間隔（7～54週目）及び4週間間隔（55週目以降）で点滴静注した。
注2) ボルテゾミブの用法及び用量：21日間を1サイクルとし、1.3mg/m²を第1～2サイクルでは週2回（1、4、8及び11日）、第3～18サイクルでは週1回（1及び8日）皮下投与又は静脈内投与した。なお、症状に応じ適宜減量した。
注3) メルファランの用法及び用量：42日間を1サイクルとし、9サイクルまで9mg/m²を1、2、3及び4日目に経口投与した。なお、症状に応じ適宜減量した。
注4) ブレドニゾロン又はprednisone*の用法及び用量：42日間を1サイクルとし、9サイクルまで60mg/m²を1、2、3及び4日目に経口投与した。なお、症状に応じ適宜減量した。

*：国内未承認

DMPB群333例中193例（58.0%）に副作用が認められた。主な副作用は、infusion reaction 103例（30.9%）、好中球減少71例（21.3%）、血小板減少63例（18.9%）、貧血28例（8.4%）、呼吸困難24例（7.2%）等であった。（2017年6月12日クリニカルカットオフ）[5.1、7.4参照]

17.1.8（参考）MMY3003試験（国際共同第Ⅲ相臨床試験）：点滴静注製剤

1レジメン以上の前治療歴を有する再発又は難治性の多発性骨髄腫患者569例（日本人患者36例を含む）を対象に、レナリドミド及びデキサメタゾンの併用療法（Ld療法）とLd療法にグラツムマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤を上乗せしたDLd療法を比較するランダム化非盲検群間比較試験を実施した。主要評価項目である無増悪生存期間の中央値は、DLd群では未到達、Ld群で18.4ヵ月（95%信頼区間：13.9～推定不能）であり、DLd群で統計学的に有意な延長を示した〔ハザード比：0.37、95%信頼区間：0.27～0.52、 $p<0.0001$ （層別Log-rank検定）〕。副次評価項目である全生存期間の中央値は、DLd群では未到達、Ld群で20.3ヵ月であり、統計学的に有意な延長は認められていない〔ハザード比：0.64、95%信頼区間：0.40～1.01、 $p=0.0534$ （非層別Log-rank検定）、2016年3月7日クリニカルカットオフ〕。¹¹⁾



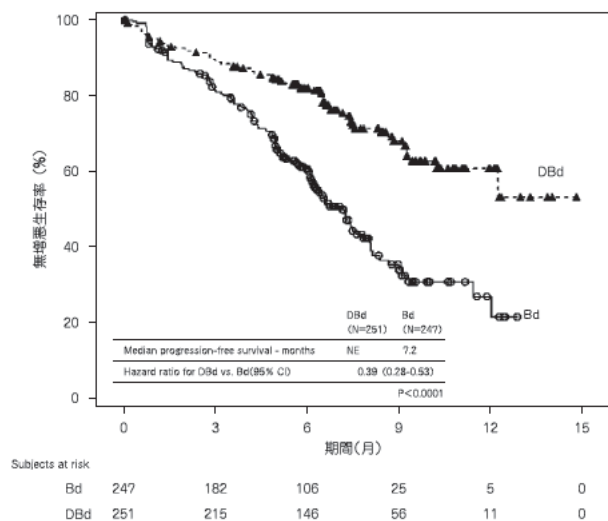
無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線 [MMY3003試験]

DLd群：グラツムマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤＋レナリドミド＋デキサメタゾン、Ld群：レナリドミド＋デキサメタゾン
注1) グラツムマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤の用法及び用量：28日間を1サイクルとし、1回16mg/kgを、1週間間隔（1～8週目）、2週間間隔（9～24週目）及び4週間間隔（25週目以降）で点滴静注した。
注2) レナリドミドの用法及び用量：28日間を1サイクルとし、CrCL>60mL/minの被験者には25mgを、CrCL30～60mL/minの被験者には10mgを1日1回、21日間経口投与した。なお、症状に応じ適宜減量した。
注3) デキサメタゾンの用法及び用量：28日間を1サイクルとし、40mgを1、8、15及び22日に静脈内又は経口投与した。なお、症状に応じ適宜減量した。
注4) レナリドミドに対して治療抵抗性を示す又は忍容性が不良の患者は除外した。

DLd群283例中215例（76.0%）に副作用が認められた。主な副作用は、infusion reaction 158例（55.8%）、好中球減少43例（15.2%）、上気道感染43例（15.2%）、疲労35例（12.4%）、咳嗽34例（12.0%）等であった。[5.1、7.4参照]

17.1.9（参考）MMY3004試験（海外第Ⅲ相臨床試験）：点滴静注製剤

1レジメン以上の前治療歴を有する再発又は難治性の多発性骨髄腫患者498例を対象に、ボルテゾミブ及びデキサメタゾンの併用療法（Bd療法）とBd療法にグラツムマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤を上乗せしたDBd療法を比較するランダム化非盲検群間比較試験を実施した。主要評価項目である無増悪生存期間の中央値は、DBd群では未到達、Bd群で7.2ヵ月（95%信頼区間：6.2～7.9）であり、DBd群で統計学的に有意な延長を示した〔ハザード比：0.39、95%信頼区間：0.28～0.53、 $p<0.0001$ （層別Log-rank検定）〕。副次評価項目である全生存期間の中央値は、いずれの群も未到達であり、統計学的に有意な延長は認められていない〔ハザード比：0.77、95%信頼区間：0.47～1.26、 $p=0.2975$ （非層別Log-rank検定）、（2016年1月11日クリニカルカットオフ）〕。¹²⁾



無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線 [MMY3004試験]

DBd群：ダラツムマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤＋ボルテゾミブ＋デキサメタゾン、Bd群：ボルテゾミブ＋デキサメタゾン
 注1) ダラツムマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤の用法及び用量：1～8サイクルまでは21日間を1サイクル、9サイクル以降は28日間を1サイクルとし、1回16mg/kgを、1週間間隔（1～9週目）、3週間間隔（10～24週目）及び4週間間隔（25週目以降）で点滴静注した。
 注2) ボルテゾミブの用法及び用量：21日間を1サイクルとし、1.3mg/m²を週2回（1、4、8及び11日目）8サイクルまで静脈内投与又は皮下投与した。なお、症状に応じ適宜減量した。
 注3) デキサメタゾンの用法及び用量：21日間を1サイクルとし、8サイクルまで20mgを1、2、4、5、8、9、11及び12日目に静脈内又は経口投与した。なお、症状に応じ適宜減量した。
 注4) ボルテゾミブ、イキサゾミブ若しくはカルフィルゾミブに対して治療抵抗性を示す又はボルテゾミブに対し忍容性が不良の患者は除外した。

DBd群243例中182例（74.9%）に副作用が認められた。主な副作用は、infusion reaction 120例（49.4%）、血小板減少73例（30.0%）、呼吸困難34例（14.0%）、咳嗽30例（12.3%）、疲労27例（11.1%）等であった。[5.1、7.4参照]

〈全身性ALアミロイドーシス〉

17.1.10 AMY3001試験（国際共同第Ⅱ相臨床試験）

未治療の全身性ALアミロイドーシス患者388例を対象に、シクロホスファミド水和物、ボルテゾミブ及びデキサメタゾンの併用療法（CyBorD療法）と本剤を上乗せしたDCyBorD療法を比較するランダム化非盲検群間比較試験を実施した。主要評価項目である血液学的完全奏効（CR）率は、DCyBorD群では53.3%（95%信頼区間：46.1～60.5）（104/195例）、CyBorD群では18.1%（95%信頼区間：13.0～24.3）（35/193例）であり、DCyBorD群で統計学的に有意な改善を示した【オッズ比：5.13、95%信頼区間：3.22～8.16、p<0.0001（層別Cochran-Mantel-Haenszel検定）、有意水準：0.04999、2020年2月14日クリニカルカットオフ】。⁵⁾

注1) 本剤の用法及び用量：28日間を1サイクルとし、ダラツムマブとして1回1,800mg（ボルヒアルロニダーゼ アルファ30,000単位を含む）を、1週間間隔（1～8週目）、2週間間隔（9～24週目）及び4週間間隔（25週目以降）で24サイクルまで皮下投与した。
 注2) シクロホスファミド水和物の用法及び用量：28日間を1サイクルとし、300mg/m²（無水物換算）を1週間間隔で6サイクルまで経口又は静脈内投与した。なお、症状に応じ適宜減量した。
 注3) ボルテゾミブの用法及び用量：28日間を1サイクルとし、1.3mg/m²を1週間間隔で6サイクルまで皮下投与した。なお、症状に応じ適宜減量した。
 注4) デキサメタゾンの用法及び用量：28日間を1サイクルとし、40mgを1週間間隔で6サイクルまで経口投与した。なお、症状に応じ適宜減量した。

DCyBorD群193例中110例（57.0%）に副作用が認められた。主な副作用は、infusion reaction 53例（27.5%）、リンパ球減少26例（13.5%）、貧血21例（10.9%）、上気道感染21例（10.9%）、注射部位反応21例（10.9%）、疲労18例（9.3%）、血小板減少症16例（8.3%）等であった。DCyBorD群の72.5%がベースライン時に全身性ALアミロイドーシスに関連する心臓障害を有していた。心臓障害関連の有害事象は、心不全8.3%、動悸5.7%、心房細動5.7%であり、重篤又は致死的心臓障害関連の有害事象は心不全6.2%、心停止3.6%、心房細動2.1%であった。重篤又は致死的心臓障害を発現した患者はベースライン時に全身性ALアミロイドーシスに関連する心臓障害を有していた。なお、臨床試験ではMayo Clinic Cardiac Staging Systemに基づく心臓病期StageⅢb（NT-proBNP>8,500pg/mL）、NYHA分類クラスⅢb又はⅣの患者は除外された。[5.2、7.6参照]

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

本剤は、ダラツムマブ及びボルヒアルロニダーゼ アルファを含有する配合剤である。ダラツムマブは、ヒトCD38に結合し、補体依存性細胞傷害（CDC）活性、抗体依存性細胞傷害（ADCC）活性、抗体依存性細胞貪食（ADCP）活性等により、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。^{13)～18)} ボルヒアルロニダーゼ アルファは、結合組織におけるヒアルロン酸を加水分解する酵素である。¹⁹⁾ 本剤は、ボルヒアルロニダーゼ アルファによりヒアルロン酸が加水分解され、皮下組織における浸透性が増加することで、拡散吸収されたダラツムマブが腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。

19. 有効成分に関する理化学的知見

19.1 ダラツムマブ（遺伝子組換え）

一般的名称：ダラツムマブ（遺伝子組換え）

[Daratumumab (Genetical Recombination)]

分子量：約148,000

本 質：ヒトCD38に対する遺伝子組換えヒトIgG1モノクローナル抗体である。チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。452個のアミノ酸残基からなるH鎖2本及び214個のアミノ酸残基からなるL鎖2本で構成される糖タンパク質である。

19.2 ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）

一般的名称：ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）

[Vorhyaluronidase Alfa (Genetical Recombination)]

分子量：60,000～65,000

本 質：遺伝子組換えヒトヒアルロニダーゼPH-20類縁体であり、ヒトヒアルロニダーゼPH-20のアミノ酸配列の36～482番目に相当する。チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。447個のアミノ酸残基からなる糖タンパク質である。

20. 取扱い上の注意

20.1 激しく振盪しないこと。

20.2 外箱開封後は遮光して保存すること。

21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

15mL [1バイアル]

23. 主要文献

- 1) Chapuy CI, et al.: Transfusion. 2016; 56: 2964-2972 (doi:10.1111/trf.13789)
- 2) 社内資料：ダラツムマブの多発性骨髄腫患者に対する臨床成績（54767414MMY1008試験）（2021年3月23日承認、CTD2.7.6.6）
- 3) 社内資料：ダラツムマブの多発性骨髄腫患者に対する臨床成績（54767414MMY3012試験）（2021年3月23日承認、CTD2.7.6.1）
- 4) 社内資料：ダラツムマブの多発性骨髄腫患者に対する臨床成績（54767414MMY2040試験）（2021年3月23日承認、CTD2.7.6.3）
- 5) 社内資料：ダラツムマブの全身性ALアミロイドーシス患者に対する臨床成績（54767414AMY3001試験）（2021年8月25日承認、CTD2.7.6.1）
- 6) 社内資料：ダラツムマブの多発性骨髄腫患者に対する臨床成績（54767414MMY3013試験）
- 7) 社内資料：ダラツムマブの多発性骨髄腫患者に対する臨床成績（MM-014試験）
- 8) 社内資料：ダラツムマブの多発性骨髄腫患者に対する臨床成績（20160275試験）
- 9) 社内資料：ダラツムマブの多発性骨髄腫患者に対する臨床成績（54767414MMY3008試験）
- 10) 社内資料：ダラツムマブの多発性骨髄腫患者に対する臨床成績（54767414MMY3007試験）
- 11) 社内資料：ダラツムマブの多発性骨髄腫患者に対する臨床成績（54767414MMY3003試験）
- 12) 社内資料：ダラツムマブの多発性骨髄腫患者に対する臨床成績（54767414MMY3004試験）
- 13) 社内資料：ダラツムマブの補体依存性細胞傷害作用に関する非臨床成績（GMB3003-003）
- 14) 社内資料：ダラツムマブの抗体依存性細胞傷害作用に関する非臨床成績（GMB3003-004）
- 15) 社内資料：ダラツムマブの抗体依存性細胞貪食作用に関する非臨床成績（GMB3003-115）
- 16) 社内資料：ダラツムマブのアポトーシス誘導に関する非臨床成績（GMB3003-011）
- 17) 社内資料：ダラツムマブのアポトーシス誘導に関する非臨床成績（GMB3003-116）
- 18) 社内資料：ダラツムマブのCD38 酵素活性の調節作用に関する非臨床成績（GMB3003-013）
- 19) Frost GI.: Expert Opin Drug Deliv 2007; 4 (4) : 427-440

24. 文献請求先及び問い合わせ先

ヤンセンファーマ株式会社 メディカルインフォメーションセンター
 〒101-0065 東京都千代田区西神田3-5-2
 フリーダイヤル 0120-183-275
<https://www.janssenpro.jp>

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

ヤンセンファーマ株式会社
 〒101-0065 東京都千代田区西神田3-5-2

製造販売元

ヤンセンファーマ株式会社
 〒101-0065 東京都千代田区西神田3-5-2

janssen

2021年11月改訂（第3版、用法及び用量変更）

2020年8月改訂

貯 法：2～8℃で保存

有効期間：36箇月

抗CD38モノクローナル抗体

イサツキシマブ（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

サークリサ® 点滴静注100mg

サークリサ® 点滴静注500mg

SARCLISA® I.V. Infusion

日本標準商品分類番号

874291

	サークリサ点滴静注100mg	サークリサ点滴静注500mg
承認番号	30200AMX00511	30200AMX00512
販売開始	2020年8月	2020年8月

D0406103

SARCLISA®
SANOFI

1. 警告

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を行うこと。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。

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		サークリサ点滴静注 100mg 1バイアル中	サークリサ点滴静注 500mg 1バイアル中
有効成分	イサツキシマブ （遺伝子組換え）	100mg/5 mL (20mg/mL)	500mg/25mL (20mg/mL)
	L-ヒスチジン	7.3mg	36.5mg
添加剤	L-ヒスチジン塩酸 塩水和物	11.1mg	55.5mg
	精製白糖	500mg	2500mg
	ポリソルベート80	1 mg	5 mg

本剤は遺伝子組換え技術により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	サークリサ点滴静注 100mg	サークリサ点滴静注 500mg
性 状	無色～微黄色の液	
pH	5.7～6.3	
浸透圧比	約1.2～1.4 (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

5. 効能又は効果に関連する注意

- 5.1 本剤による治療は、少なくとも1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。
- 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。特に、デキサメタゾンとの併用による投与及び本剤単独投与については、他の治療の実施についても慎重に検討すること。[17.1.1-17.1.4 参照]

6. 用法及び用量

〈ボマリドミド及びデキサメタゾン併用投与又はカルフィルゾミブ及びデキサメタゾン併用投与〉

通常、成人にはイサツキシマブ（遺伝子組換え）として1回10mg/kgを点滴静注する。28日間を1サイクルとし、最初のサイクルは1週間間隔で4回（1、8、15、22日目）、2サイクル以降は2週間間隔で2回（1、15日目）点滴静注する。

〈デキサメタゾン併用投与又は単独投与〉

通常、成人にはイサツキシマブ（遺伝子組換え）として1回20mg/kgを点滴静注する。28日間を1サイクルとし、最初のサイクルは1週間間隔で4回（1、8、15、22日目）、2サイクル以降は2週間間隔で2回（1、15日目）点滴静注する。

7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 本剤と併用する抗悪性腫瘍剤の投与に際しては、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、投与すること。[17.1.1-17.1.3 参照]

7.2 本剤投与によるInfusion reactionを軽減させるために、本剤投与開始15～60分前に、本剤と併用するデキサメタゾン（本剤単独投与の場合はデキサメタゾン以外の副腎皮質ホルモン剤）、抗ヒスタミン剤、H₂受容体拮抗剤及び解熱鎮痛剤を投与すること。[11.1.1 参照]

7.3 本剤は175mg/時の投与速度で点滴静注を開始する。Infusion reactionが認められなかった場合には、患者の状態を観察しながら、投与速度を以下のように段階的に上げることができる。ただし、投与速度は400mg/時を超えないこと。

本剤の投与速度

投与時期	投与速度 (mg/時)	
	初回投与	2回目投与以降
投与開始 0～60分	175	175
投与開始 60～90分	225	275
投与開始 90～120分	275	375
投与開始 120～150分	325	400
投与開始 150～180分	375	400
投与開始 180分以降	400	400

7.4 Infusion reactionが発現した場合、以下のように、本剤の休薬、投与速度の変更等、適切な処置を行うこと。[11.1.1 参照]

・Grade 2^{注)}：

Grade 1^{注)} 以下に回復するまで休薬すること。回復後、87.5mg/時の投与速度で投与を再開することができる。Infusion reactionの再発が認められなかった場合には、30分ごとに50mg/時ずつ最大400mg/時まで投与速度を上げることができる。

・Grade 3^{注)} 以上：

本剤の投与を中止し、本剤を再投与しないこと。

7.5 Grade 3又は4^{注)} の好中球減少が発現した場合、好中球数が $1000/\text{mm}^3$ 以上に回復するまで休薬すること。[11.1.2 参照]
注) GradeはNCI-CTCAE v4.03に準じる。

8. 重要な基本的注意

8.1 骨髄抑制があらわれることがあるので、本剤の投与前及び投与中は定期的に血液検査等を行い、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.2 参照]

8.2 本剤は、赤血球上に発現しているCD38と結合し、間接クームス試験の結果が偽陽性となる可能性がある。このため、本剤投与前に不規則抗体のスクリーニングを含めた一般的な輸血前検査を実施すること。輸血が予定されている場合は、本剤を介した間接クームス試験への干渉について関係者に周知すること。[12.1 参照]

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、本剤投与中及び本剤投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。[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、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

本剤を用いた生殖発生毒性試験は実施されていないが、IgG1モノクローナル抗体に胎盤通過性があることが知られている。また、CD38遺伝子欠損マウスで免疫系及び骨に対する影響が報告されており、本剤の妊娠中の曝露により胎児に有害な影響を及ぼす可能性がある^{1,2)}。[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。本剤のヒト乳汁中への移行は検討されていないが、ヒトIgGは乳汁中に移行するので、本剤も移行する可能性がある。

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。

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 Infusion reaction

アナフィラキシー、呼吸困難、咳嗽、悪寒、気管支痙攣、鼻閉、高血圧、嘔吐、悪心等のInfusion reaction (43.8%) があらわれることがあり、多くの場合は、初回投与時に発現が認められたが、2回目以降の投与時にも認められている。異常が認められた場合は、本剤の投与を中断又は中止し適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。[7.2、7.4 参照]

11.1.2 骨髄抑制

好中球減少 (15.2%)、血小板減少 (5.6%)、発熱性好中球減少 (2.0%)、貧血 (3.0%)、リンパ球減少 (0.4%) 等の骨髄抑制があらわれることがある。[7.5、8.1 参照]

11.1.3 感染症 (23.7%)

肺炎 (7.5%)、敗血症 (0.7%) 等の重篤な感染症があらわれることがある。

11.2 その他の副作用

	10%以上	10%未満 5%以上	5%未満
代謝および栄養障害			食欲減退
**精神障害	不眠症		
**神経系障害			頭痛
心臓障害			心房細動
**血管障害		高血圧	
**呼吸器、胸郭及び縦隔障害		呼吸困難	咳嗽
**胃腸障害	下痢	悪心	嘔吐
**筋骨格系および結合組織障害			背部痛
**一般・全身障害および投与部位の状態	疲労		
その他			体重減少

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

12.1 本剤は赤血球上のCD38と結合し、抗体スクリーニングや交差試験等の適合性試験に干渉する。本剤による間接クームス試験への干渉を回避するためにジチオスレイトール (DTT) 処理 (本剤と赤血球上のCD38との結合を阻害する) を考慮すること。なお、Kell血液型抗原はDTT処理で変性するので、不規則抗体スクリーニングにおいてKell血液型抗原に対する抗体の評価が不能となることに注意すること。[8.2 参照]

12.2 本剤はIgG κ 型モノクローナル抗体であり、血清中Mタンパクの血清蛋白電気泳動法及び血清免疫固定法の結果に干渉する可能性がある。IgG κ 型多発性骨髄腫細胞を有する患者における完全奏効（CR）の評価及びCRからの再発の評価に影響を及ぼす可能性があるため注意すること。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤は無菌的に希釈調製を行うこと。

14.1.2 調製前にバイアル内を目視検査し、溶液（通常は無色～微黄色）に変色あるいは異物が認められた場合は使用しないこと。

**** 14.1.3** 250mLの日局生理食塩液又は5%ブドウ糖液の点滴バッグから本剤の必要量（mL）と同量を抜き取り、本剤を加えて総量250mLの希釈液を調製する。本剤の投与量が2000mgを超える場合は、希釈液の濃度が8mg/mLを超えない範囲で2バッグに分けて調製すること。

14.1.4 点滴バッグはポリオレフィン（ポリエチレン、ポリプロピレン等）製、DEHP〔di-(2-ethylhexyl)phthalate：フタル酸ジ-(2-エチルヘキシル)〕を含むポリ塩化ビニル製あるいはエチレン-酢酸ビニル製を使用すること。

14.1.5 点滴バッグを反転させて希釈液を穏やかに混和する。振盪しないこと。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 本剤の希釈液を投与する際は、ポリエーテルスルホン、ポリスルホン又はナイロン製のインラインフィルター（孔径：0.2又は0.22 μ m）を用いて投与すること。また、ポリウレタン、ポリブタジエン、ポリ塩化ビニル（DEHPの有無は問わない）又はポリエチレン製の投与セットを用いること。

14.2.2 本剤の希釈液は、ただちに使用しない場合は2～8℃で保管し、48時間以内に使用すること。その後、室温では8時間以内（本剤の点滴時間を含む）に使用すること。

14.2.3 他の薬剤と同じ静注ラインにて同時注入は行わないこと。

14.2.4 本剤の未使用残液は適切に廃棄すること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 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。

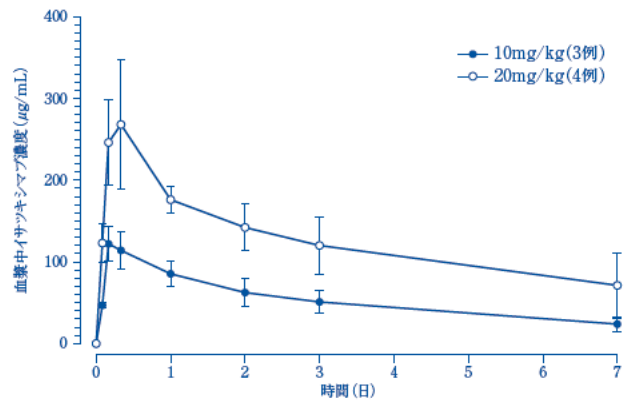
15.1.2 臨床試験において、皮膚有棘細胞癌、乳房血管肉腫、骨髄異形成症候群等の二次性悪性腫瘍が発現したとの報告がある。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

再発又は難治性の多発性骨髄腫患者に、本剤10mg/kg又は20mg/kgを単剤で週1回4週間反復静脈内投与した後、2週に1回反復静脈内投与したときの初回投与後の血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった³⁾。



本剤10mg/kg又は20mg/kgを単剤で反復静脈内投与したときの初回投与後の血漿中濃度推移（平均±標準偏差）

本剤10mg/kg又は20mg/kgを単剤で反復静脈内投与したときの初回投与後の薬物動態パラメータ（平均±標準偏差）

投与量	10mg/kg	20mg/kg
例数	3	4
C _{max} (μg/mL)	124±22.9	280±64.4
AUC _{1w} (μg・h/mL)	9300±3010	21300±5520

** 16.1.2 反復投与

再発又は難治性の多発性骨髄腫患者に、28日間を1サイクルとして本剤5～20mg/kg^{註1)}をボマリドミド及びデキサメタゾンとの併用で週1回4週間反復静脈内投与した後、2週に1回反復静脈内投与したときの薬物動態パラメータは以下のとおりであった⁴⁾。

本剤5～20mg/kg^{註1)}をボマリドミド及びデキサメタゾンとの併用で週1回4週間反復静脈内投与した後、2週に1回反復静脈内投与したときの初回投与後及び7回目投与後での薬物動態パラメータ（平均±標準偏差）

初回投与後（サイクル1、1日目）			
投与量	5 mg/kg	10mg/kg	20mg/kg
例数	5	18	6
C _{max} (μg/mL)	91.3±19.8	141±18.8	297±16.7
AUC ^{註2)} (μg・h/mL)	6100±2840	12800±2430 ^{註3)}	27000±5620
C _{trough} ^{註2)} (μg/mL)	17.2±14.6	43.1±15.3 ^{註3)}	110±41.1
7回目投与後（サイクル3、1日目）			
投与量	5 mg/kg	10mg/kg	20mg/kg
例数	6	24	6
C _{max} (μg/mL)	167±34.5	403±163	648±246
AUC ^{註2)} (μg・h/mL)	30900±10900	71000±34600 ^{註4)}	156000±91000 ^{註5)}
C _{trough} ^{註2)} (μg/mL)	60.1±39.8	154±94.6 ^{註5)}	308±240 ^{註6)}

母集団薬物動態解析に基づき、本薬10mg/kgをボマリドミド及びデキサメタゾンとの併用で週1回4週間反復静脈内投与した後、2週に1回反復静脈内投与したときの、最高血漿中濃度及び血漿中トラフ濃度に基づく蓄積係数は、それぞれ1.8及び3.1と推定された⁵⁾。また、母集団薬物動態解析に基づき、定常状態における半減期は28日と推定された⁵⁾。

- 注1) 承認用量は10mg/kg（ボマリドミド及びデキサメタゾン併用投与又はカルフィルゾミブ及びデキサメタゾン併用投与）又は20mg/kg（デキサメタゾン併用投与又は単独投与）である。
- 注2) AUC及びC_{trough}は投与間隔における血漿中濃度-時間曲線下面積及び血漿中トラフ濃度を示す（初回投与後：1週間、7回目投与後：2週間での値）。
- 注3) n=16
- 注4) n=19
- 注5) n=20
- 注6) n=5

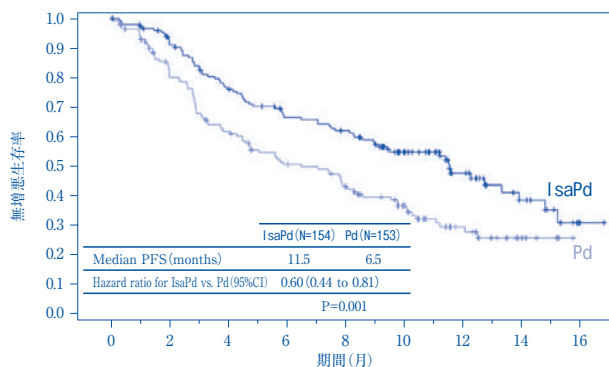
17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国際共同第3相試験（EFC14335）

レナリドミド及びプロテアソーム阻害剤を含む2レジメン以上の前治療歴を有する再発又は難治性の多発性骨髄腫患者^{注1)} 307例（日本人患者13例を含む）を対象に、ボマリドミド^{注2)}及びデキサメタゾン^{注3)}の併用療法（Pd療法）とPd療法に本剤^{注4)}を上乗せしたIsaPd療法を比較するランダム化非盲検国際共同第3相試験を実施した。

主要評価項目である無増悪生存期間の中央値は、IsaPd群では11.5ヵ月（95%信頼区間：8.9～13.9）、Pd群では6.5ヵ月（95%信頼区間：4.5～8.3）であり、IsaPd群で統計学的に有意な延長が示された（ハザード比：0.60、95%信頼区間：0.44～0.81、p=0.001〔層別log-rank検定〕、2018年10月11日データカットオフ⁶⁾）。



Number at Risk
IsaPd 154 129 106 89 81 52 30 14 1
Pd 153 105 80 63 51 33 17 5 0
無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線

IsaPd群152例中138例（90.8%）に副作用が認められた。主な副作用は、好中球減少66例（43.4%）、Infusion reaction 57例（37.5%）、上気道感染30例（19.7%）、肺炎23例（15.1%）、下痢17例（11.2%）、血小板減少17例（11.2%）、発熱性好中球減少16例（10.5%）、気管支炎13例（8.6%）、悪心10例（6.6%）、呼吸困難8例（5.3%）、嘔吐6例（3.9%）、貧血5例（3.3%）等であった。[5.2、7.1 参照]

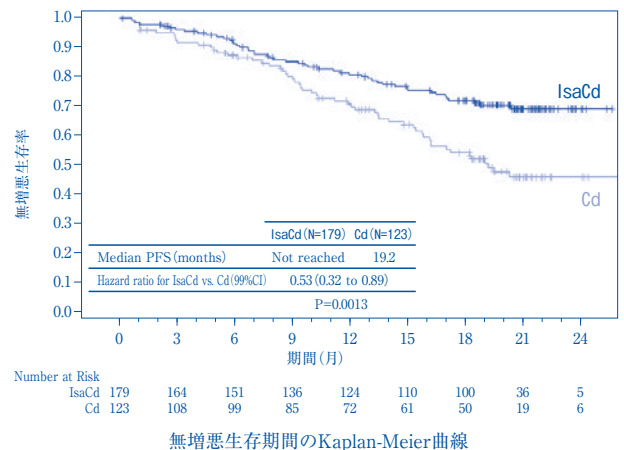
注1) レナリドミド及びプロテアソーム阻害剤による治療が無効となった患者（治療中又は投与終了後60日以内に進行した患者、部分奏効以上の効果が認められた場合は治療中止後6ヵ月に進行した患者、許容できない毒性が発現した患者）を選択した。なお、抗CD38モノクローナル抗体に対して難治性の患者は除外した。

- 注2) ボマリドミドの用法及び用量：28日間を1サイクルとし、1日1回4mgを21日間連日経口投与した後、7日間休薬した。
- 注3) デキサメタゾンの用法及び用量：28日間を1サイクルとし、1日1回40mg（75歳以上の患者では20mg）を1、8、15及び22日に静脈内又は経口投与した。
- 注4) 本剤の用法及び用量：28日間を1サイクルとし、1日1回10mg/kgを、最初のサイクルは1週間間隔で4回（1、8、15、22日目）、2サイクル以降は2週間間隔で2回（1、15日目）静脈内投与した。

**17.1.2 国際共同第3相試験（EFC15246）

1～3レジメンの前治療歴を有する再発又は難治性の多発性骨髄腫患者^{注5)} 302例（日本人患者19例を含む）を対象に、カルフィルゾミブ^{注6)}及びデキサメタゾン^{注7)}の併用療法（Cd療法）とCd療法に本剤^{注8)}を上乗せしたIsaCd療法を比較するランダム化非盲検国際共同第3相試験を実施した。

主要評価項目である無増悪生存期間の中央値は、IsaCd群では到達せず、Cd群では19.2ヵ月（95%信頼区間：15.8～推定不能）であり、IsaCd群で統計学的に有意な延長が示された（ハザード比：0.53、99%信頼区間：0.32～0.89、p=0.0013〔層別log-rank検定〕、2020年2月7日データカットオフ⁷⁾）。



Number at Risk
IsaCd 179 164 151 136 124 110 100 36 5
Cd 123 108 99 85 72 61 50 19 6
無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線

IsaCd群177例中153例（86.4%）に副作用が認められた。主な副作用は、Infusion reaction 79例（44.6%）、高血圧42例（23.7%）、疲労38例（21.5%）、不眠症36例（20.3%）、呼吸困難33例（18.6%）、下痢24例（13.6%）、肺炎21例（11.9%）、上気道感染20例（11.3%）、気管支炎15例（8.5%）、嘔吐10例（5.6%）、好中球減少9例（5.1%）、咳嗽5例（2.8%）、血小板減少5例（2.8%）、貧血4例（2.3%）、背部痛2例（1.1%）等であった。[5.2、7.1 参照]

注5) 抗CD38モノクローナル抗体による前治療歴を有する場合には、当該治療中又は最終投与後60日以内に疾患進行がない患者、少なくとも最小奏効を達成した患者を選択した。

注6) カルフィルゾミブの用法及び用量：28日間を1サイクルとし、最初のサイクルは1日1回20mg/m²を1、2日目に投与、56mg/m²を8、9、15、16日目に静脈内投与した。2サイクル以降は1日1回56mg/m²を1、2、8、9、15、16日目に静脈内投与した。

注7) デキサメタゾンの用法及び用量：28日間を1サイクルとし、1日1回20mgを1、2、8、9、15、16、22、23日目に静脈内投与又は経口投与した。

注8) 本剤の用法及び用量：28日間を1サイクルとし、1日1回10mg/kgを、最初のサイクルは1週間間隔で4回（1、8、15、22日目）、2サイクル以降は2週間間隔で2回（1、15日目）静脈内投与した。

** 17.1.3 海外第1/2相試験（TED10893）

第2相パートのステージ2において、再発又は難治性の多発性骨髄腫患者^{注9)} 164例を対象に、本剤^{注10)} 及びデキサメタゾン^{注11)} 併用療法、並びに本剤単独療法^{注10)} の有効性及び安全性を検討する非盲検非対照試験を実施した。

主要評価項目である奏効率^{注12)} は、本剤及びデキサメタゾン併用群では43.6%（95%信頼区間：30.3～57.7%）（24/55例）、本剤単独群では23.9%（95%信頼区間：16.2～33.0%）（26/109例）であった（2019年1月21日データカットオフ⁸⁾）。

本剤及びデキサメタゾン併用群55例中41例（74.5%）に副作用が認められた。主な副作用は、Infusion reaction 22例（40.0%）、不眠症12例（21.8%）、呼吸困難6例（10.9%）、咳嗽6例（10.9%）、悪心6例（10.9%）、消化不良4例（7.3%）、肺炎3例（5.5%）、高血糖3例（5.5%）、頭痛3例（5.5%）、咽喉刺激感3例（5.5%）、嘔吐3例（5.5%）等であった。

本剤単独群109例中67例（61.5%）に副作用が認められた。主な副作用は、Infusion reaction 44例（40.4%）、呼吸困難14例（12.8%）、咳嗽12例（11.0%）、悪心11例（10.1%）、疲労8例（7.3%）、頭痛8例（7.3%）、嘔吐7例（6.4%）等であった。[5.2、7.1 参照]

注9) プロテアソーム阻害剤及び免疫調節薬を含む3レジメン以上の前治療歴を有する、又はプロテアソーム阻害剤及び免疫調節薬のいずれに対しても難治性である患者を選出した。なお、抗CD38モノクローナル抗体による前治療歴を有する患者は除外した。

注10) 本剤の用法及び用量：28日間を1サイクルとし、1日1回20mg/kgを、最初のサイクルは1週間間隔で4回（1、8、15、22日目）、2サイクル以降は2週間間隔で2回（1、15日目）静脈内投与した。

注11) デキサメタゾンの用法及び用量：28日間を1サイクルとし、1日1回40mg（75歳以上の患者では20mg）を1、8、15及び22日目に静脈内又は経口投与した。

注12) 奏効率は、独立効果判定委員会によって評価された最良総合効果が部分奏効以上である患者の割合とした。

** 17.1.4 国内第1/2相試験（TED14095）

日本人の再発又は難治性の多発性骨髄腫患者^{注13)} 36例を対象に、本剤単独療法^{注14)} の有効性及び安全性を検討する非盲検非対照試験を実施した。

本剤20mg/kgが投与された33例において、主要評価項目である奏効率^{注15)} は、36.4%（95%信頼区間：20.4～54.9%）であった（2019年12月10日データカットオフ⁹⁾）。

本剤20mg/kgが投与された33例中19例（57.6%）に副作用が認められた。主な副作用は、Infusion reaction 13例（39.4%）、肺炎2例（6.1%）、背部痛2例（6.1%）、血小板減少2例（6.1%）、白血球減少2例（6.1%）等であった。[5.2 参照]

注13) プロテアソーム阻害剤及び免疫調節薬を含む3レジメン以上の前治療歴を有する、又はプロテアソーム阻害剤及び免疫調節薬のいずれに対しても難治性である患者を選定した。なお、抗CD38モノクローナル抗体による前治療歴を有する患者は除外した。

注14) 28日間を1サイクルとし、第1相パートでは1日1回10又は20mg/kgを、第2相パートでは1日1回20mg/kgを、それぞれ最初のサイクルは1週間間隔で4回（1、8、15、及び22日目）、2サイクル以降は2週間間隔で2回（1、15日目）静脈内投与した。なお、本剤の承認用量は20mg/kg（単独療法）である。

注15) 奏効率は、独立効果判定委員会によって評価された最良総合効果が部分奏効以上である患者の割合とした。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

イスツキシマブは、ヒトCD38に結合し、抗体依存性細胞傷害（ADCC）、抗体依存性細胞貪食（ADCP）及び補体依存性細胞傷害（CDC）活性並びにアポトーシスを誘導すること等により、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている^{10, 11)}。

18.2 抗腫瘍効果

イスツキシマブは、ヒト多発性骨髄腫由来MOLP-8細胞株を皮下移植した重症複合型免疫不全マウスにおいて、腫瘍増殖抑制作用を示した^{10, 11)}。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：イスツキシマブ（遺伝子組換え）

Isatuximab（Genetical Recombination）

分子量：約148,000

本質：遺伝子組換えキメラモノクローナル抗体であり、マウス抗ヒトCD38抗体の可変部及びヒトIgG1定常部からなる。チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。450個のアミノ酸残基からなるH鎖（ γ 1鎖）2本及び214個のアミノ酸残基からなるL鎖（ κ 鎖）2本で構成される糖タンパク質である。

20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

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。

22. 包装

〈サークリサ点滴静注100mg〉

5 mL×1バイアル

〈サークリサ点滴静注500mg〉

25 mL×1バイアル

23. 主要文献

1) Cockayne DA. et al: Blood., 1998; 92(4): 1324-33.

2) Sun L. et al: FASEB J., 2003; 17(3): 369-75.

3) 社内資料：国内第1/2相試験（TED14095）（2020年6月29日承認、CTD2.7.2.2）

- 4)社内資料：海外第1b相試験（TCD14079パートA）（2020年6月29日承認、CTD2.7.2.2）
- 5)社内資料：母集団薬物動態解析（POH0503）（2020年6月29日承認、CTD2.7.2.2）
- 6)社内資料：国際共同第3相試験（EFC14335/ICARIA-MM）（2020年6月29日承認、CTD2.7.6.2）
- **7)**社内資料：国際共同第3相試験（EFC15246/IKEMA）（2021年11月承認、CTD2.7.6.2）
- **8)**社内資料：海外第1/2相試験（TED10893）（2021年11月承認、CTD2.7.6.2）
- **9)**社内資料：国内第1/2相試験（TED14095）（2021年11月承認、CTD2.7.6.2）
- 10)社内資料：非臨床薬効薬理試験（2020年6月29日承認、CTD2.6.2）
- 11)Deckert J. et al.: Clin Cancer Res., 2014; 20: 4574-83 (doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-0695)

24. 文献請求先及び問い合わせ先

サノフィ株式会社
コールセンター くすり相談室
〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号
フリーダイヤル 0120-109-905 FAX (03) 6301-3010

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

サノフィ株式会社

〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

ヒト体細胞加工製品

イデカブタゲン ビクルユーセル

再生医療等製品

アベクマ®点滴静注

再使用禁止

最適使用推進ガイドライン対象品目

【警告】

1. 本品は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血幹細胞移植及び造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持ち、かつ製造販売業者による本品に関する必要な説明を受けた医師のもとで、本品の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。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。
2. 重度のサイトカイン放出症候群があらわれることがあり、死亡に至る例が報告されている。観察を十分にに行い、異常が認められた場合には、製造販売業者が提供するサイトカイン放出症候群管理アルゴリズム等に従い、適切な処置を行うこと。([2. 重要な基本的注意]、[4. 不具合・副作用 1) 重大な副作用]の項参照)
3. 重度又は生命を脅かす神経系事象があらわれることがあるので、観察を十分にに行い、異常が認められた場合には、製造販売業者が提供する神経系事象管理アルゴリズム等に従い、適切な処置を行うこと。([2. 重要な基本的注意]、[4. 不具合・副作用 1) 重大な副作用]の項参照)

【禁忌・禁止】

1. 再使用禁止
2. 本品の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
3. 原材料として用いる非動員末梢血単核球を採取した患者本人以外に投与しないこと。

【形状、構造、成分、分量又は本質】

本品は下記成分を含有する。

成分		含量
構成細胞	CAR発現T細胞	$280 \times 10^6 \sim 540 \times 10^6$ 個
副成分	複合電解質液	50vol%
	凍結保存液	50vol% (5 vol%のジメチルスルホキシドを含有)

本品の製造工程では、ヒト胎児腎細胞由来293T細胞、ウシ胎児血清、ウシ乳由来加水分解物、患者由来細胞(自己)、ヒト血清アルブミン(採血国：ドイツ、カナダ、オーストリア、スイス、チェコ共和国、ハンガリー及び米国、採血方法：非献血)、ヒト血清(採血国：米国、採血方法：非献血)、ウシトロンビン、ヒトトランスフェリン(採血国：米国、採血方法：非献血)、マウスハイブリドーマ細胞から産生されるモノクローナル抗体を使用している。

【効能、効果又は性能】

再発又は難治性の多発性骨髄腫。ただし、以下のいずれも満たす場合に限る。

- ・ BCMA抗原を標的としたキメラ抗原受容体発現T細胞輸注療法の治療歴がない
- ・ 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3つ以上の前治療歴を有し、かつ、直近の前治療に対して病勢進行が認められた又は治療後に再発した

《効能、効果又は性能に関連する使用上の注意》

臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本品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。

【用法及び用量又は使用方法】

＜医療機関での白血球アフェレーシス～製造施設への輸送＞

1. 白血球アフェレーシス

白血球アフェレーシスにより、非動員末梢血単核球を採取する。

2. 白血球アフェレーシス産物の輸送

採取した白血球アフェレーシス産物を、2～8℃に設定された保冷輸送箱に梱包して本品製造施設へ輸送する。

＜医療機関での受入れ～投与＞

3. 本品の受領及び保存

凍結した状態で本品を受領し、使用直前まで液体窒素気相下(-130℃以下)で凍結保存する。

4. 投与前の前処置

血液検査等により患者の状態を確認し、本品投与の5日前から以下のリンパ球除去化学療法を行う。

シクロホスファミド(無水物換算)として300mg/m²を1日1回3日間点滴静注及びフルダリンリン酸エステルとして30mg/m²を1日1回3日間点滴静注する。なお、患者の状態(腎機能障害等)により適宜減量する。

5. 本品の投与

投与直前に本品を解凍する。通常、成人には、CAR発現T細胞として、体重を問わず目標投与数 450×10^6 個を、10mL/分を超えない速度で単回静脈内投与する。なお、CAR発現T細胞として $280 \times 10^6 \sim 540 \times 10^6$ 個の範囲で投与できる。本品の再投与はしないこと。

《用法及び用量又は使用方法に関連する使用上の注意》

患者の細胞採取から本品の投与に至るまでの一連の手順の詳細は、製造販売業者が提供するマニュアル等を参照すること。

また、以下のいずれかの状態が患者に認められた場合には、回復するまでリンパ球除去化学療法又は本品の投与を延期すること。

- ・ 先行する化学療法に起因する事象を含む重篤な有害事象(肺障害、心障害、低血圧等)の持続
- ・ 活動性の感染症、炎症性疾患

前処置

移植細胞の生着促進等の目的で、DNA合成阻害作用等の殺細胞作用、あるいはリンパ球減少に伴う免疫抑制作用を有する化学療法剤を投与した後、本品の投与を行う。臨床試験における前処置の実施については、「臨床成績」の項を参照すること。

本品の投与

1. 予め投与する時間を確認し、患者の準備ができた時点で本品を投与できるように、本品の解凍開始時間を調整すること。

製造販売業者が提供するマニュアル等を必ずご参照ください。

2. 本品の投与約30～60分前に、infusion reactionのリスクを抑えるため、アセトアミノフェン及びジフェンヒドラミン又はその他のヒスタミンH1受容体拮抗薬を投与すること。生命を脅かす緊急時を除き、副腎皮質ステロイド剤は使用しないこと。また、アナフィラキシー等の投与に伴う重度の事象が発現した場合に備え、救急措置の準備をしておくこと。
3. サイトカイン放出症候群の緊急時に備えて、トシリズマブ(遺伝子組換え)を速やかに投与できるように準備しておくこと。
4. 本品の解凍前には、金属カセット及び静注用バッグの患者識別情報が患者と一致しているかを確認すること。その後、本品の静注用バッグを金属カセットから取り出すこと。
5. 本品に損傷や漏れ等が認められた場合、本品を投与しないこと。
6. 本品はCAR発現T細胞懸濁液を含む1つ以上の静注用バッグとして提供される。複数の静注用バッグを用いる場合、1つ目の静注用バッグの投与が完了するまでは、2つ目以降の静注用バッグは解凍しないこと。
7. 凍結した本品静注用バッグが完全に融解するまで、約37℃の恒温水槽又は乾式解凍機器等で解凍すること。細胞塊が視認できる場合、静注用バッグをゆっくり攪拌すること。融解後の再凍結は行わないこと。解凍後速やかに恒温水槽又は乾式解凍機器等から取り出すこと。投与前に本品の洗浄、遠心沈降、新しい培地への再懸濁を行わないこと。
8. 本品への放射線照射は行わないこと。本品の投与では、白血球除去フィルターを使用しないこと。
9. 本品の投与時には、静注用バッグの患者識別情報が患者と一致しているかを確認すること。
10. 本品の投与前に、生理食塩液にて点滴チューブをブライミングすること。本品を全量投与した後、バックブライミングにより本品静注用バッグを生理食塩液で洗浄し、できるだけ多くの細胞を投与すること。
11. 本品は、1つの静注用バッグごとに解凍開始から1時間以内に投与を完了すること。
12. 複数の静注用バッグを受領した場合、出荷証明書に従いすべての静注用バッグを投与すること。2つ目以降の静注用バッグの投与も1つ目の静注用バッグの投与時と同じ手順に従うこと。
13. 本品には、複製能のない自己不活性化レンチウイルスベクターを用いて遺伝子操作したヒト血液細胞が含まれる。本品の残液は各医療機関の手順に従って感染性物質として廃棄すること。

【使用上の注意】

1. 使用注意(次の患者には慎重に適用すること)

- 1) 感染症を合併している患者[骨髄抑制等により感染症が増悪するおそれがある。](「2. 重要な基本的注意」の項参照)
- 2) B型又はC型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者、HIVの感染者[ウイルスが再活性化又は増加するおそれがある。](「2. 重要な基本的注意」の項参照)

2. 重要な基本的注意

- 1) 本品の使用にあたっては、疾病の治療における本品の必要性とともに、有効性及び安全性その他本品の適正な使用のために必要な事項について、患者又はその家族に文書をもって説明し、同意を得てから本品を使用すること。
- 2) 本品はヒト・動物由来の原材料を使用して製造されている。ヒト・動物由来の原材料については安全性確保のためウイルス試験等を実施しているが、これらの原材料に起因する感染症伝播のリスクを完全には排除することはできないため、本品の使用に際しては臨床上の必要性を十分に検討すること。
- 3) 白血球アフェレーシスを実施する際には、当該白血球の用途等について患者又はその家族に文書をもって説明し、同意を得ること。

- 4) サイトカイン放出症候群があらわれることがあるので、本品の投与にあたっては、血液検査等を実施し、発熱、低血圧、頻脈、悪寒、C-反応性蛋白増加、低酸素症、頭痛、疲労等の臨床症状について、観察を十分に行うこと。(「4. 不具合・副作用 1) 重大な副作用」の項参照)
- 5) 神経系事象があらわれることがあるので、本品の投与にあたっては、錯乱状態、脳症、失語症、幻覚、精神状態変化、譫妄、嗜眠、振戦等の臨床症状について、観察を十分に行うこと。(「4. 不具合・副作用 1) 重大な副作用」の項参照)
- 6) 感染症があらわれることがあるので、本品の投与にあたっては、臨床症状等を確認し、観察を十分に行うこと。(「4. 不具合・副作用 1) 重大な副作用」の項参照)
- 7) B型肝炎又はC型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者において、肝炎ウイルスが再活性化される可能性があり、HIV感染者においてはウイルスが増加する可能性がある。また、サイトメガロウイルス感染により肺炎及び死亡に至った例が報告されていることから、サイトメガロウイルスの再活性化について観察し、適切な処置を行うこと。白血球アフェレーシスを実施する前に、サイトメガロウイルス、B型肝炎ウイルス、C型肝炎ウイルス及びHIV感染の有無を確認すること。肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者に本品を投与する場合は、肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行う等、B型肝炎ウイルスの再活性化やC型肝炎の悪化の徴候や症状の発現に注意すること。
- 8) 本品投与後数週間以上にわたり、好中球減少、血小板減少、貧血、リンパ球減少等の血球減少があらわれることがあるので、本品の投与にあたっては、定期的に血液検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。(「4. 不具合・副作用 1) 重大な副作用」の項参照)
- 9) 腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので、本品の投与にあたっては、血清中電解質濃度の測定及び腎機能検査を行うなど、観察を十分に行うこと。(「4. 不具合・副作用 1) 重大な副作用」の項参照)
- 10) 精神状態変化や痙攣発作等の神経系事象があらわれることがあるので、本品投与後の患者には自動車運転や危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。

3. 相互作用(他の医薬品・医療機器等との併用に関すること) 併用注意(併用に注意すること)

医薬品・医療機器等の名称等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
生ワクチン(乾燥弱毒生麻しんワクチン、乾燥弱毒生風しんワクチン、乾燥BCG等)	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こと。	免疫抑制下で生ワクチンを接種すると病原性をあらわす可能性がある。

4. 不具合・副作用

再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした国際共同第Ⅱ相試験において、本品が投与された137例(日本人患者9例を含む)中134例(97.8%)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(84.7%)、好中球減少症(59.9%)、血小板減少症(45.3%)、貧血(38.0%)、白血球減少症(27.7%)、疲労(16.1%)、リンパ球減少症(14.6%)、低γグロブリン血症(11.7%)、発熱(10.2%)等であった。(承認時までの集計)

再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした海外第Ⅰ相試験において、本品が投与された62例中55例(88.7%)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(75.8%)、好中球減少症(41.9%)、血小板減少症(40.3%)、貧血(38.7%)、疲労(32.3%)、白血球減少症(27.4%)、リンパ球減少症(16.1%)、悪心(14.5%)、頭痛(14.5%)、低リン酸血症(12.9%)、上気道感染(11.3%)等であった。(承認時までの集計)

1) 重大な副作用^{注1)}

- 1) **サイトカイン放出症候群**(81.9%)：サイトカイン放出症候群があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、発熱、低血圧、頻脈、悪寒、C-

反応性蛋白増加、低酸素症、頭痛、疲労等の異常が認められた場合には、製造販売業者が提供するサイトカイン放出症候群管理アルゴリズム等に従い、適切な処置を行うこと。また、心房細動、毛細血管漏出症候群、低血圧、低酸素症、血球貪食性リンパ組織球症(2.5%)があらわれることがあり、死亡に至った例が報告されている。

- (2) **神経系事象**(32.7%)：錯乱状態(7.0%)、脳症(3.5%)、失語症(4.0%)、幻覚(2.0%)、精神状態変化(2.0%)、譫妄(1.5%)、嗜眠(2.0%)、振戦(3.5%)等の神経系事象があらわれることがある。患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、製造販売業者が提供する神経系事象管理アルゴリズム等に従い、適切な処置を行うこと。
- (3) **感染症**(18.6%)：細菌、真菌及びウイルス等による重度の感染症(敗血症、肺炎等)があらわれることがあり、死亡に至った例が報告されている。また、発熱性好中球減少症(7.0%)があらわれることがある。さらに、B型又はC型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者、HIV感染者において、ウイルスの再活性化又は増加による悪化があらわれる可能性がある。患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、抗生物質の投与等の適切な処置を行うこと。
- (4) **血球減少**(61.8%)：重度の好中球減少(54.8%)、血小板減少(37.2%)、貧血(31.2%)、リンパ球減少(13.6%)等があらわれることがあり、投与後1ヵ月までに回復しないことがある。患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。
- (5) **低γグロブリン血症**(10.1%)：形質細胞形成不全及び低γグロブリン血症があらわれることがある。患者の状態を十分に観察し、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、感染症の徴候等に対する観察を十分に行うこと。
- (6) **Infusion reaction**(1.0%)、**ショック**(頻度不明)、**アナフィラキシー**(頻度不明)：infusion reaction、ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
- (7) **腫瘍崩壊症候群**(0.5%)：腫瘍崩壊症候群があらわれることがある。患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には適切な処置(生理食塩液、高尿酸血症治療剤等の投与、透析等)を行うこと。

2) その他の副作用^{注1)}

	10%以上	1～10%	1%未満
血液及びリンパ系障害	白血球減少症		播種性血管内凝固
代謝及び栄養障害		低リン酸血症、食欲減退、低ナトリウム血症、低アルブミン血症、低カリウム血症、低カルシウム血症、低マグネシウム血症、高カリウム血症、代謝性アシドーシス	
精神障害		失見当識	不眠症、不安
神経系障害		頭痛、浮動性めまい、認知障害、注意力障害、書字障害、錯感覚、傾眠、構語障害、不全片麻痺、記憶障害、失神	運動失調、運動機能障害、痙攣発作
心臓障害		頻脈、洞性頻脈、心房細動、動悸	
血管障害		低血圧	高血圧
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		咳嗽、低酸素症、呼吸困難、胸水、湿性咳嗽、肺水腫	

	10%以上	1～10%	1%未満
胃腸障害		下痢、悪心、嘔吐	便秘、胃腸出血
肝胆道系障害		高ビリルビン血症	
皮膚障害		そう痒症、発疹、脱毛症	
筋骨格系及び結合組織障害		関節痛、骨痛、筋肉痛、背部痛、筋骨格痛	
全身障害	疲労	発熱、無力症、寒寒、末梢性浮腫、歩行障害、倦怠感、疼痛	浮腫
臨床検査		C-反応性蛋白増加、AST増加、ALT増加、血中アルカリホスファターゼ増加、トランスアミナーゼ上昇、体重減少、血中フィブリノゲン減少、血中クレアチニン増加、血清フェリチン増加、活性化部分トロンボプラスチン時間延長、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、CD4リンパ球減少、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	血中ブドウ糖増加
その他		免疫抑制、霧視	

注1) 副作用の発現頻度は、国際共同第Ⅱ相試験及び海外第Ⅰ相試験のすべての目標用量で認められた事象を併合した結果に基づき記載した。これらの臨床試験で認められなかった副作用については、頻度不明とした。

5. 高齢者への適用

高齢者では一般に生理機能が低下しているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦及び小児等への適用

- 1) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、原則として投与しないこと。やむを得ず投与する場合には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。また、妊娠可能な女性には、本品投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。
- 2) 授乳中の女性に投与する場合は、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。
- 3) 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

7. 臨床検査結果に及ぼす影響

血清学的検査への影響

本品の製造に使用されるレンチウイルスベクターにはHIV-1の遺伝子配列(RNA)が一部含まれるため、HIV核酸増幅検査(NAT)で偽陽性になるおそれがある。

8. その他の注意

- 1) 本品による治療を受けた患者は、移植のために血液、臓器、組織及び細胞を提供しないよう指導すること。
- 2) 臨床試験において、本品投与後に悪性腫瘍の発現が報告されている。本品の投与後は長期間経過を観察すること。

【臨床成績】

＜再発又は難治性の多発性骨髄腫＞

国際共同第Ⅱ相試験(BB2121-MM-001試験)

再発又は難治性の多発性骨髄腫患者(外国人コホート128例、日本人コホート9例)を対象に、本品の有効性及び安全性を評価する非盲検非対照試験を実施した。

再発又は難治性の多発性骨髄腫と診断され、3レジメン以上^{注2)}の前治療歴があり、直近の治療に難治性(治療中又は治療後60日以内に病勢進行が認められた^{注3)})で、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による治療歴

を有する患者が組み入れられた。なお、中枢神経系に骨髄腫病変を有する患者は除外された。

本品の投与5日前から3日間連続で、シクロホスファミド(無水物換算)300mg/m²/日及びフルダビンリン酸エステル30mg/m²/日を点滴静脈内投与するリンパ球除去化学療法を実施した。本品の用法及び用量又は使用量は、CAR発現T細胞として150×10⁶個、300×10⁶個又は450×10⁶個を目標用量として単回静脈内投与することとされた。

主要評価項目は独立治療効果判定委員会判定による全奏効割合(部分奏効以上の最良治療効果を示した患者の割合)^(注3)とされ、有効性の評価は外国人コホートの結果を主として評価する計画とされた。最後の外国人患者への本品投与から10ヵ月以上経過した2019年10月16日データカットオフ時点の外国人コホート128例の全奏効割合[95%CI](%)は73.4[65.8, 81.1]であり、閾値50%に対して統計的に有意であった。なお、承認用量範囲である目標用量300×10⁶個(70例)及び450×10⁶個(54例)における全奏効割合[95%CI](%)は、それぞれ68.6[56.4, 79.1]及び81.5[68.6, 90.7]であった¹⁾。

また、最後の日本人患者への本品投与から3ヵ月以上経過した2020年12月21日データカットオフ時点の日本人コホート9例(目標用量450×10⁶個)の全奏効割合[95%CI](%)は88.9[51.8, 99.7]であった。

海外第Ⅰ相試験(CRB-401試験)

再発又は難治性の多発性骨髄腫患者(用量漸増期21例、用量拡大期41例)を対象に、本品の有効性及び安全性を評価する非盲検非対照試験を実施した。用量漸増期では再発又は難治性の多発性骨髄腫と診断され、免疫調節薬、プロテアソーム阻害剤を含む3レジメン以上の前治療歴を有する、又は免疫調節薬及びプロテアソーム阻害剤の両方に対して難治性(治療中又は治療後60日以内に病勢進行が認められた^(注3))の患者で、骨髄形質細胞でのB細胞成熟抗原(B cell maturation antigen; BCMA)の発現割合が50%以上の患者が組み入れられた。また、用量拡大期では再発又は難治性の多発性骨髄腫と診断され、免疫調節薬、プロテアソーム阻害剤及びグラツマブによる前治療歴を有し、直近の前治療に対して難治性の患者が組み入れられた。なお、用量漸増期及び用量拡大期のいずれにおいても、中枢神経系に骨髄腫病変を有する患者は除外された。本品の投与5日前から3日間連続で、シクロホスファミド(無水物換算)300mg/m²/日及びフルダビンリン酸エステル30mg/m²/日を点滴静脈内投与するリンパ球除去化学療法を実施した。本品の用法及び用量又は使用量は、用量漸増期ではCAR発現T細胞として50×10⁶個、150×10⁶個、450×10⁶個又は800×10⁶個、用量拡大期ではCAR発現T細胞として150×10⁶個又は450×10⁶個を目標用量としてそれぞれ単回静脈内投与することとされた²⁾。

最後の患者への本品投与から15ヵ月以上経過した2020年4月7日データカットオフ時点における独立治療効果判定委員会判定による全奏効割合^(注3)[95%CI](%)は全体(62例)で74.2[61.5, 84.5]、承認用量範囲である目標用量450×10⁶個(38例)では84.2[68.7, 94.0]であった。

注2)導入療法は造血幹細胞移植及び維持療法の有無を問わず1レジメンとした。

注3)国際骨髄腫ワーキンググループの効果判定基準に基づく。

【原理・メカニズム】

本品は、正常及び悪性の形質細胞上に発現するBCMAを標的とするCARを患者自身のT細胞に遺伝子導入したCAR発現T細胞を主成分とする。この抗BCMA CARは、抗ヒトBCMAマウス抗体由来の単鎖可変フラグメント、ヒトCD8αヒンジ、膜貫通ドメイン、並びに4-1BB及びCD3ζの細胞内シグナル伝達ドメインで構成される。本品に含まれるCAR発現T細胞がBCMA発現細胞を認識し活性化を受けると、CAR発現T細胞の細胞増殖やサイトカイン放出が亢進され、BCMA発現細胞に対する細胞傷害作用が発現する³⁾。これらの作用により、多発性骨髄腫に対し抗腫瘍効果を示すと考えられる。

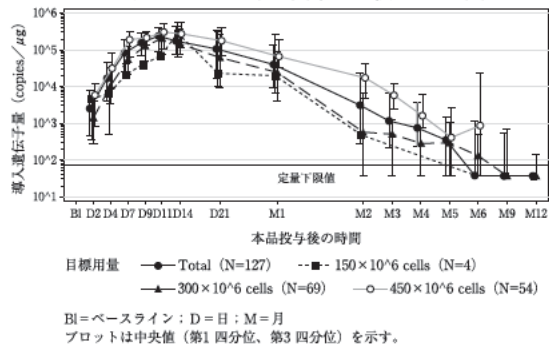
【体内動態】

国際共同第Ⅱ相試験(BB2121-MM-001試験)

再発又は難治性の多発性骨髄腫患者に150×10⁶個、300×10⁶個又は450×10⁶個を目標用量として本品を単回静脈内投与したとき、血中の本品由来の遺伝子量は、本品投与後急速に上昇し、投与後11日目付近で最大(C_{max})に達し、その後二相性の低下を示した。

なお、AUC_{0-28days}の中央値は部分奏効以上の奏効患者(93/125例)で4,626,382day・copies/μg、非奏効患者(32/125例)で845,455day・copies/μgとなり、奏効患者では非奏効患者と比較して5.47倍高かった。

再発又は難治性の多発性骨髄腫患者に本品を単回静脈内投与したときの本品由来の遺伝子量の推移



再発又は難治性の多発性骨髄腫患者に本品を単回静脈内投与したときの本品由来の遺伝子量に基づく細胞動態パラメータ

細胞動態パラメータ	本品目標用量 (CAR発現T細胞数として)			
	外国人		日本人	
	150×10 ⁶ 個 N=4	300×10 ⁶ 個 N=69	450×10 ⁶ 個 N=54	450×10 ⁶ 個 N=9
C _{max} ^{#1} (copies/μg)	204,229 (169)	180,185 (210)	321,117 (126)	212,672 (139)
T _{max} ^{#2} (days)	14 (11~14)	11 (7~30)	11 (7~28)	11 (7~14)
AUC _{0-28days} ^{#1} (day・copies/μg)	1,942,929 (154)	2,138,414 (215) (n=68)	4,277,327 (152) (n=53)	2,629,818 (174)

※1: 幾何平均値 (CV(%))

※2: 中央値(範囲)

海外第Ⅰ相試験(CRB-401試験)

再発又は難治性の多発性骨髄腫患者に50×10⁶個、150×10⁶個、450×10⁶個又は800×10⁶個を目標用量として本品を単回静脈内投与したとき、血中の本品由来の遺伝子量は、本品投与後急速に上昇し、投与後7~11日目付近で最大(C_{max})に達し、その後二相性の低下を示した。

【貯蔵方法及び有効期間等】

<貯蔵方法>

液体窒素気相下(-130℃以下)

<使用期限>

直接容器に記載された使用期限内に使用すること。

【承認条件及び期限】

- 緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍及び造血幹細胞移植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品を使用すること。
- 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の成績に関する調査を実施することにより、本品使用患者の背景情報を把握するとともに、本品の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本品の適正使用に必要な措置を講じること。

【主要文献及び文献請求先】

＜主要文献＞

- 1)社内資料：国際共同第Ⅱ相試験(BB2121-MM-001試験)（再発又は難治性の多発性骨髄腫）
- 2)社内資料：海外第Ⅰ相試験(CRB-401試験)（再発又は難治性の多発性骨髄腫）
- 3)社内資料：効力を裏付ける試験(*In vitro*薬理試験)

*＜文献請求先＞

ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社
メディカル情報グループ
(住所)東京都千代田区大手町1-2-1
(TEL)0120-093-507

*【製造販売業者の氏名又は名称及び住所等】

製造販売元(輸入)
ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社
東京都千代田区大手町1-2-1
電話番号：0120-093-507

®：登録商標

ヒト体細胞加工製品
シルタカブタゲン オートルユーセル

再生医療等製品 **カービクティ®** 点滴静注

再使用禁止

最適使用推進ガイドライン対象品目

【警告】

- 1.本品は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血幹細胞移植及び造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持ち、かつ製造販売業者による本品に関する必要な説明を受けた医師のもとで、本品の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。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。
- 2.重度のサイトカイン放出症候群があらわれ、死亡に至る例が報告されている。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サイトカイン放出症候群管理アルゴリズム等に従い、適切な処置を行うこと。〔2.重要な基本的注意〕、〔4.不具合・副作用 1)重大な副作用〕の項参照)
- 3.神経系事象があらわれ、死亡に至る例が報告されている。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神経系事象管理アルゴリズム等に従い、適切な処置を行うこと。〔2.重要な基本的注意〕、〔4.不具合・副作用 1)重大な副作用〕の項参照)

【禁忌・禁止】

- 1.再使用禁止
- 2.本品の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 3.原材料として用いる非動員末梢血単核球を採取した患者本人以外に投与しないこと。

【形状、構造、成分、分量及び本質】

本品は、1バッグ(30mL又は70mL)中に下記成分を含有する。

成分		含量
構成細胞	CAR発現生T細胞	$0.5 \times 10^6 \sim 1.0 \times 10^6$ 個/kg(体重) (最大許容量 1.0×10^8 個)
副成分	凍結保存液	30mL又は70mL(5%のジメチルスルホキシドを含有)

本品の製造工程では、ヒト胎児腎細胞由来293F細胞、ヒト血清アルブミン(採血国：米国、採血方法：非献血)、ヒト血漿由来ヒトトランスフェリン(採血国：米国、採血方法：非献血)、ウシ乳由来カゼイン加水分解物、患者由来細胞(自己)、マウスハイブリドーマ細胞から産生されるモノクローナル抗体を使用している。

【効能、効果又は性能】

再発又は難治性の多発性骨髄腫。ただし、以下のいずれも満たす場合に限る。

- ・BCMA抗原を標的としたキメラ抗原受容体発現T細胞輸注療法の治療歴がない
- ・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3つ以上の前治療歴を有し、かつ、直近の前治療に対して奏効が得られなかった又は治療後に再発した

《効能、効果又は性能に関連する使用上の注意》

臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、【臨床成績】の項の内容を熟知し、本品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。

【用法及び用量又は使用方法】

＜医療機関での白血球アフェレーシス～製造施設への輸送＞

- 1.白血球アフェレーシス
白血球アフェレーシスにより、非動員末梢血単核球を採取する。
- 2.白血球アフェレーシス産物の輸送
採取した白血球アフェレーシス産物を、2～8℃に設定された保冷輸送箱に梱包して本品製造施設へ輸送する。

＜医療機関での受入れ～投与＞

- 3.本品の受領及び保存
凍結した状態で本品を受領し、使用直前まで液体窒素気相下(−120℃以下)で凍結保存する。
- 4.投与前の前処置
血液検査等により患者の状態を確認し、本品投与の5日前から7日前までに、以下のリンパ球除去化学療法を開始する。シクロホスファミド(無水物として) $300\text{mg}/\text{m}^2$ を1日1回3日間点滴静注及びフルダラビンリン酸エステル $30\text{mg}/\text{m}^2$ を1日1回3日間点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。
- 5.本品の投与

本品投与直前に本品を融解する。通常、成人には、CAR発現生T細胞として、目標用量 0.75×10^6 個/kg(体重)を、7mL/分を超えない速度で単回静脈内投与する。なお、CAR発現生T細胞として $0.5 \times 10^6 \sim 1.0 \times 10^6$ 個/kg(体重)の範囲で投与できる(最大投与量は 1.0×10^8 個)。本品の再投与はしないこと。

《用法及び用量又は使用方法に関連する使用上の注意》

患者の白血球アフェレーシスから本品の投与に至るまでの一連の手順の詳細は、製造販売業者が提供するマニュアル等を参照すること。

また、以下のいずれかの状態が患者に認められた場合には、回復するまでリンパ球除去化学療法又は本品の投与を延期すること。

- ・先行する化学療法に起因する事象を含む重篤な有害事象(肺障害、心障害、低血圧等)の持続
- ・活動性の感染症、炎症性疾患
- ・活動性の移植片対宿主病(GVHD)

前処置

- 1.本品の細胞増殖を促進させるため、免疫抑制作用を有する化学療法剤であるシクロホスファミド及びフルダラビンリン酸エステルを投与した後、本品の投与を行う。臨床試験における前処置の実施については、【臨床成績】の項を参照すること。

本品の投与

- 2.本品投与前に本品のラベルにより、本品静注用バッグの本人確認を行うこと。

3. Infusion reactionを予防又は軽減するため、本品投与の約30～60分前に、抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤(経口又は静注のアセトアミノフェン)の前投与を行うこと。生命を脅かす緊急事態の場合を除き、副腎皮質ステロイド剤は使用しないこと。また、アナフィラキシー等の投与に対する重度の事象が発現した場合に備え、救急措置の準備をしておくこと。
4. サイトカイン放出症候群の緊急時に備えて、トシリズマブ(遺伝子組換え)を速やかに投与できるように準備しておくこと。
5. 凍結した本品静注用バッグが完全に融解するまで、37±2℃の恒温水槽又は乾式解凍機器等で融解すること。融解の開始から完了までは15分を超えないこと。融解後の再凍結又は冷蔵は行わないこと。
6. 本品は融解後、室温下で2.5時間以内に投与を完了すること。
7. 融解前に、本品静注用バッグに破損や亀裂がないか確認すること。異常が認められた場合、本品を投与しないこと。
8. 本品の残液を廃棄する際には、各医療機関の手順に従って内容物を含む静注用バッグごと感染性物質として廃棄すること。
9. 静注用バッグの内容物をすべて投与すること。
10. 本品への放射線照射は行わないこと。
11. 本品は、インラインフィルターを介して投与し、白血球除去フィルターは使用しないこと。
12. 本品の投与前に、生理食塩液にて点滴チューブをプライミングすること。本品を全量投与した後、本品静注用バッグを生理食塩液で洗浄し、できるだけ多くの細胞を投与すること。
13. 投与中、本品静注用バッグを穏やかに攪拌して、細胞が凝集しないようにすること。

【使用上の注意】

1. 使用注意(次の患者には慎重に適用すること)

- 1) B型又はC型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者、HIVの感染者[ウイルスが再活性化される、又はウイルス量が増加するおそれがある。](「2. 重要な基本的注意」の項参照)
- 2) 感染症を合併している患者[骨髄抑制等により感染症が増悪するおそれがある。](「2. 重要な基本的注意」の項参照)

2. 重要な基本的注意

- 1) 本品の使用にあたっては、疾病の治療における本品の必要性とともに、有効性及び安全性その他本品の適正な使用のために必要な事項について、患者又はその家族に文書をもって説明し、同意を得てから本品を使用すること。
- 2) 本品はヒト・動物由来の原材料を使用して製造されている。ヒト・動物由来の原材料については安全性確保のためウイルス試験等を実施しているが、これらの原材料に起因する感染症伝播のリスクを完全には排除することはできないため、本品の使用に際しては臨床上の必要性を十分に検討すること。
- 3) 白血球アフェレーシスを実施する際には、当該白血球の用途等について患者又はその家族に文書をもって説明し、同意を得ること。
- *4) サイトカイン放出症候群があらわれることがあるので、本品の投与にあたっては、血液検査等を実施し、AST増加、ALT増加、発熱、悪寒、低血圧、洞性頻脈、低酸素症、心機能障害、神経系事象、血球貪食性リンパ組織球症、播種性血管内凝固症候群(DIC)等の臨床症状について、観察を十分に行うこと。(「4. 不具合・副作用 1) 重大な副作用」の項参照)
- 5) 神経系事象があらわれることがあるので、本品の投与にあたっては、失語症、言語緩慢、書字障害、脳症、意識レベルの低下、錯乱状態、小字症、振戦、記憶喪失、注意力障害、表情減少、感情の平板化等の臨床症状について、観察を十分に行うこと。(「4. 不具合・副作用 1) 重大な副作用」の項参照)

- 6) 感染症があらわれることがあるので、本品の投与にあたっては、臨床症状等を確認し、観察を十分に行うこと。(「4. 不具合・副作用 1) 重大な副作用」の項参照)
- 7) 本品投与後数週間以上にわたり、血小板減少症、好中球減少症、リンパ球減少症、貧血等の血球減少があらわれることがあるので、本品の投与にあたっては、定期的に血液検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。(「4. 不具合・副作用 1) 重大な副作用」の項参照)
- 8) B型又はC型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者、HIV感染者において、ウイルスの再活性化又は増加による悪化があらわれる可能性がある。白血球アフェレーシスを実施する前に肝炎ウイルス感染、HIV感染の有無を確認すること。肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者に本品を投与する場合は、肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化やC型肝炎の悪化の徴候や症状の発現に注意すること。(「4. 不具合・副作用 1) 重大な副作用」の項参照)
- 9) 意識変容、意識低下、協調運動障害等の神経系事象があらわれることがあるので、本品投与後の患者に自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないように注意すること。
- 10) 腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので、本品の投与にあたっては、血清中電解質濃度の測定及び腎機能検査を行うなど、観察を十分に行うこと。(「4. 不具合・副作用 1) 重大な副作用」の項参照)

3. 相互作用(他の医薬品・医療機器との併用に関すること) 併用注意(併用に注意すること)

医薬品・医療機器等の名称	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
生ワクチン(乾燥弱毒生麻しんワクチン、乾燥弱毒生風しんワクチン、経口生ポリオワクチン、乾燥BCG等)	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こと。	免疫抑制下で生ワクチンを接種すると病原性にあわす可能性がある。

4. 不具合・副作用

国際共同第Ⅰb/Ⅱ相試験において、本品が投与された106例中(日本人患者9例を含む)105例(99.1%)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(94.3%)、好中球減少症(75.5%)、血小板減少症(59.4%)、貧血(51.9%)等であった。(承認時までの集計)

1) 重大な副作用

* (1) **サイトカイン放出症候群**(94.3%)：サイトカイン放出症候群があらわれ、死亡に至る例が報告されているので、患者の状態を十分に観察し、発熱、悪寒、低血圧、AST増加、ALT増加、洞性頻脈、低酸素症、心機能障害、神経系事象、血球貪食性リンパ組織球症、播種性血管内凝固症候群(DIC)等の異常が認められた場合には、製造販売業者が提供するサイトカイン放出症候群管理アルゴリズム等に従い、適切な処置を行うこと。また、血球貪食性リンパ組織球症(頻度不明)、播種性血管内凝固症候群(DIC)があらわれることがあり、重篤な出血を伴う例や死亡に至った例が報告されている。

(2) **神経系事象**(39.6%)：失語症、言語緩慢、書字障害、脳症、意識レベルの低下、錯乱状態、小字症、振戦、記憶喪失、注意力障害、表情減少、感情の平板化等の症状があらわれることがある。患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、製造販売業者が提供する神経系事象管理アルゴリズム等に従い、適切な処置を行うこと。パーキンソニズムの徴候や症状を伴う運動及び神経認知機能の有害事象(4.7%)又はギラン・バレー症候群(頻度不明)が発現し、死亡に至った例が報告されている。また、末梢性ニューロパチー(1.9%)、脳神経麻痺(1.9%)が発現することがある。

(3) **感染症**(19.8%)：細菌、真菌、あるいはウイルス等による重度の感染症(敗血症、肺炎等)があらわれることがあり、死亡に至った例が報告されている。また、発熱性好中球減少症があらわれることがある。さらに、B型又はC型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者、HIV感染者において、ウイルスの

再活性化又は増加による悪化があらわれる可能性がある。患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、抗生物質の投与等の適切な処置を行うこと。

- (4) **血球減少**(79.2%)：重度の血小板減少症(42.5%)、好中球減少症(72.6%)、リンパ球減少症(21.7%)、貧血(39.6%)があらわれることがあり、投与後30日目までに回復しないことがある。患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。
- (5) **低 γ グロブリン血症**(11.3%)：低 γ グロブリン血症があらわれることがある。患者の状態を十分に観察し、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。
- (6) **Infection reaction**(頻度不明)、**ショック**(頻度不明)、**アナフィラキシー**(頻度不明)：infection reaction、ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
- (7) **腫瘍崩壊症候群**(0.9%)：腫瘍崩壊症候群があらわれることがある。患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には適切な処置(生理食塩液、高尿酸血症治療剤等の投与、透析等)を行うこと。

2) その他の副作用

	20%以上	10～20%未満	10%未満
感染症及び寄生虫症			上気道感染、サイトメガロウイルス感染
血液及びリンパ系障害	白血球減少症(40.6%)		低フィブリノゲン血症、凝血異常
代謝及び栄養障害		食欲減退	低リン酸血症、低ナトリウム血症、低アルブミン血症、低カルシウム血症、低カリウム血症、低マグネシウム血症
精神障害			人格変化、不眠症、せん妄
神経系障害		脳症	運動機能障害、頭痛、浮動性めまい、運動失調、不全麻痺
心臓障害			頻脈、不整脈
血管障害			低血圧、高血圧、出血、血栓症
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		呼吸困難	咳嗽、低酸素症
胃腸障害			悪心、下痢、嘔吐、便秘、腹痛
肝胆道系障害			高ビリルビン血症
皮膚及び皮下組織障害			発疹
筋骨格系及び結合組織障害			筋骨格痛
腎及び尿路障害			腎機能障害
一般・全身障害及び投与部位の状態	疲労(29.2%)	悪寒	発熱、浮腫、疼痛
臨床検査	トランスアミン上昇(26.4%)	γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加	血中アルカリホスファターゼ増加、血清フェリチン増加、血中乳酸脱水素酵素増加、C-反応性蛋白増加

5. 高齢者への適用

高齢者では一般に生理機能が低下しているため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦及び小児等への適用

- 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、原則として投与しないこと。やむを得ず投与する場合には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。また、妊娠可能な女性には、本品投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。
- 授乳中の女性に投与する場合は、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。
- 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

7. 臨床検査結果に及ぼす影響

本品の製造に使用されるレンチウイルスベクターにはHIV-1の遺伝子配列(RNA)が一部含まれるため、HIV核酸増幅検査(NAT)で偽陽性になるおそれがある。

8. その他の注意

- 本品による治療を受けた患者は、移植のために血液、臓器、組織及び細胞を提供しないよう指導すること。
- 臨床試験において、本品投与後に二次性悪性腫瘍の発現が報告されている。本品の投与後は長期間経過を観察すること。

【臨床成績】

＜再発又は難治性の多発性骨髄腫＞

1. 再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした国際共同第Ib/II相試験(非盲検非対照試験)

再発又は難治性の多発性骨髄腫患者(外国人集団97例、日本人集団8例)を対象に、本品の有効性及び安全性を検討する非盲検非対照第Ib/II相試験を実施した。

再発又は難治性の多発性骨髄腫と診断され、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3レジメン以上の前治療歴があり、直近の前治療に対して難治性(前治療中に治療抵抗性(治療中にMinimal Responseを達成できない又は病勢進行が認められる^(注))を示す又は最後の治療後60日以内に病勢進行が認められる^(注))、又は再発した患者が組み入れられた。なお、中枢神経系に骨髄腫病変を有する患者は除外された。

本品の用法及び用量又は使用量は、目標用量 0.75×10^6 個/kg(範囲：0.5～1.0 $\times 10^6$ 個/kg)を単回静脈内投与することとされた。

- 前処置の化学療法(リンパ球除去化学療法)
生体内での本品の生着及び増殖を促進することを目的として、前処置として以下のリンパ球除去化学療法を行い、リンパ球除去化学療法の開始から5～7日後に本品を投与することとされた。
・シクロホスファミド(無水物として)300mg/m²及びフルダビンリン酸エステル30mg/m²をいずれも1日1回3日間連続で点滴静注した。なお、患者の推定糸球体ろ過率が30～70mL/min/1.73m²である場合、フルダビンリン酸エステルの用量を24mg/m²に減量した。

2) 臨床成績

主たる有効性評価対象集団である外国人97例について、主要評価項目である独立評価委員会判定に基づく全奏効率^(注) [95%信頼区間]は96.9% [91.2%, 99.4%]であった(最終被験者の投与から6ヵ月以上経過した2020年9月1日データカットオフ)¹⁾。

また、本品が目標用量範囲で投与された日本人集団8例について、主要評価項目である独立評価委員会判定に基づく全奏効率^(注) [95%信頼区間]は100.0% [63.1%, 100.0%]であった(最終被験者の投与から12ヵ月以上経過した2021年7月22日データカットオフ)。

注)国際骨髄腫ワーキンググループの効果判定規準に基づく。なお、奏効率は部分奏効以上を達成した患者の割合として算出している。

【原理・メカニズム】

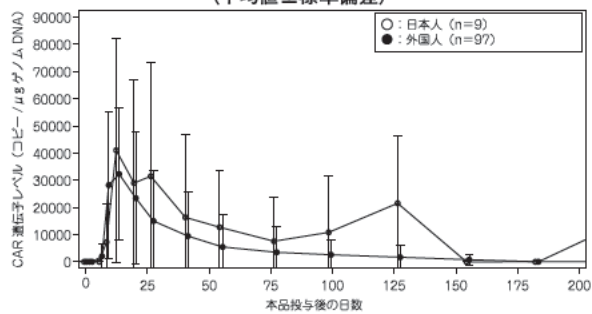
本品は、B細胞成熟抗原(BCMA)を標的とするキメラ抗原受容体(CAR)をコードする遺伝子を患者自身のT細胞に導入した抗BCMA CAR-T細胞を構成細胞とする。BCMAは主に多発性骨髄腫、B細胞系列及び形質細胞に発現する表面抗原である。本品のCARは、2つのBCMA結合シングルドメイン抗体、4-1BB共刺激ドメイン及びCD3 ζ シグナルドメインから構成され、BCMA抗原を発現した細胞を認識すると、抗BCMA CAR-T細胞の増殖、活性化及びサイトカイン放出を誘導することで標的細胞の傷害を引き起こす。本品のこれらの作用により、多発性骨髄腫に対し抗腫瘍効果を示すと考えられる。^{2), 3)}

【体内動態】

1. 再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした国際共同第Ib/II相試験(非盲検非対照試験)

再発又は難治性の多発性骨髄腫患者に、本品をCAR発現生T細胞として目標用量 0.75×10^6 個/kg(範囲：0.5～1.0 $\times 10^6$ 個/kg)で単回静脈内投与したとき、血中のCAR遺伝子レベルは外国人集団及び日本人集団でそれぞれ投与後12.7及び12.9日(中央値)で最大となり、その後減少した⁴⁾。

再発又は難治性の多発性骨髄腫患者における本品単回静脈内
投与時の血中CAR遺伝子レベル
(平均値±標準偏差)



再発又は難治性の多発性骨髄腫患者における本品単回静脈内
投与時の体内動態パラメータ

体内動態パラメータ	外国人 N=97	日本人 N=9
C_{max}^{*1} (copies/μg genomic DNA)	48,692 (27,174)	44,077 (39,911)
t_{max}^{*2} (day)	12.71 (8.73~329.77)	12.87 (8.72~13.84)
AUC_{0-28d}^{*1} (copies × day/μg genomic DNA)	504,496 (385,380)	592,118 (747,395)
$t_{1/2}^{*1}$ (day)	23.5 (24.2)	22.2 (17.6) ^{*3}

※1：平均(標準偏差)

※2：中央値(範囲)

※3：N=3のデータを用いた。

【貯蔵方法及び有効期間等】

＜貯蔵方法＞

液体窒素気相下(-120℃以下)

＜使用期限＞

直接容器に記載された使用期限内に使用すること。

【承認条件及び期限】

- 緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍及び造血幹細胞移植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品を使用すること。
- 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の成績に関する調査を実施することにより、本品使用患者の背景情報を把握するとともに、本品の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本品の適正使用に必要な措置を講じること。

【主要文献及び文献請求先】

＜主要文献＞

- Berdeja JG, et al. : Lancet. 2021 ; 398 : 314-324
- Carpenter RO, et al. : Clin Cancer Res. 2013 ; 19 : 2048-2060
- 社内資料：シルタカブタゲン オートルユーセルの*in vitro*薬理作用 (DD19000試験) (2022年9月26日承認、CTD2.6.2.2)
- 社内資料：MMY2001試験第Ib相パート及び第II相パートのメインコホート並びに第II相パートの日本人コホート (2022年9月26日承認、CTD2.7.2.3.2.1)

＜文献請求先＞

ヤンセンファーマ株式会社 メディカルインフォメーションセンター
〒101-0065 東京都千代田区西神田3-5-2
フリーダイヤル 0120-183-275
<https://www.janssenpro.jp>

【製造販売業者の氏名又は名称及び住所等】

ヤンセンファーマ株式会社
〒101-0065 東京都千代田区西神田3-5-2
フリーダイヤル 0120-183-275
<https://www.janssenpro.jp>

製造販売元

ヤンセンファーマ株式会社
〒101-0065 東京都千代田区西神田3-5-2

共同開発

Nanjing Legend Biotech, Inc.

janssen

LEGEND
BIOTECH