＊添付文書（案）は審査段階のものであり、
最新の添付文書を参照すること。

20XX 年 XX 月作成（第 1 版）

日本標準商品分類番号
874291

貯　　法：2～8℃で保存
有効期間：18 ヵ月（エルレフィオ皮下注 44mg）
　　24 ヵ月（エルレフィオ皮下注 76mg）

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品注）

抗悪性腫瘍剤
抗 BCMA/CD3 二重特異性抗体
エルラナタマブ（遺伝子組換え）製剤

エルレフィオ®皮下注44mg
エルレフィオ®皮下注76mg
ELREXFIO® S.C. Injection

	44mg	76mg
承認番号	○○○○○	○○○○
販売開始	○○○○	○○○○

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

1.1 本剤の投与は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例のみに行うこと。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。

1.2 重度のサイトカイン放出症候群（CRS）及び免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群（ICANS）があらわれることがあるので、特に治療初期は入院管理等の適切な体制下で本剤の投与を行うこと。［8.1、11.1.1、11.1.2 参照］

1.3 重度の CRS があらわれることがあるので、CRS に対する前投与薬の投与等の予防的措置を行うとともに、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、製造販売業者が提供する CRS 管理ガイダンス等に従い、適切な処置を行うこと。［7.2、8.2、11.1.1 参照］

1.4 重度又は生命を脅かす神経学的事象（ICANS 含む）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、製造販売業者が提供する ICANS 管理ガイダンス等に従い、適切な処置を行うこと。［8.3、8.4、11.1.2 参照］

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

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

本剤はチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

3.2 製剤の性状

販売名	エルレフィオ皮下注 44mg	エルレフィオ皮下注 76mg
性状	無色～微褐色澄明～わずかに乳白光を呈する液	
pH	5.4 ～ 6.2	
浸透圧比	1.05（生理食塩液に対する比）	

4. 効能又は効果

再発又は難治性の多発性骨髄腫（標準的な治療が困難な場合に限る）

5. 効能又は効果に関連する注意

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

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

6. 用法及び用量

通常、成人にはエルラナタマブ（遺伝子組換え）として、1 日目に 12mg、4 日目に 32mg を 1 回皮下投与する。8 日目以降は 1 回 76mg を 1 週間間隔で皮下投与する。なお、24 週間以上投与し、奏効が認められている場合は、投与間隔を 2 週間間隔とすること。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 他の抗悪性腫瘍剤との併用における有効性及び安全性は確立していない。

7.2 本剤投与によるサイトカイン放出症候群（CRS）を軽減させるため、1 日目、4 日目及び 8 日目の投与については、本剤投与開始の約 1 時間前に、解熱鎮痛剤、副腎皮質ホルモン剤及び抗ヒスタミン剤を投与すること。［1.3、7.4、8.2、11.1.1 参照］

7.3 本剤投与により副作用が発現した場合には、次の基準を参考に本剤を休薬又は中止すること。

副作用発現時の本剤の休薬又は中止基準

副作用	重症度注）	処置
サイトカイン放出症候群（CRS）	Grade 1、2 又は 3（初発）	回復するまで本剤を休薬する。
	Grade 3（再発）又は Grade 4	本剤の投与を中止する。
免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群（ICANS）	Grade 1、2 又は 3（初発）	回復するまで本剤を休薬する。
	Grade 3（再発）又は Grade 4	本剤の投与を中止する。
血液学的毒性	好中球数が 500/μL 未満	500/μL 以上に回復するまで本剤を休薬する。
	発熱性好中球減少症	好中球数が 1,000/μL 以上に回復し発熱が治まるまで本剤を休薬する。
	ヘモグロビンが 8g/dL 未満	8g/dL 以上に回復するまで本剤を休薬する。
	血小板数が 25,000/μL 未満 血小板数が 25,000/μL～50,000/μL の間で出血がある	25,000/μL 以上に回復し出血が治まるまで本剤を休薬する。

その他の非血液学的毒性	Grade 3 又は 4	• Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで本剤を休薬する。 • 回復しない場合は本剤の投与を中止する。

注）CRS 及び ICANS の Grade は ASTCT 2019[1]に準じ、その他の非血液学的毒性の Grade は NCI-CTCAE Version 5.0 に準じる。

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

休薬後に再開する場合の用量

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

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

8. 重要な基本的注意

8.1 サイトカイン放出症候群（CRS）及び免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群（ICANS）は投与初期に多く認められることから、少なくとも初回投与（12mg 投与）後 48 時間及び 2 回目の投与（32mg 投与）後 24 時間は必ず入院管理とし、以降の投与についても患者の状態に応じて入院管理を検討すること。［1.2、11.1.1、11.1.2 参照］

8.2CRS があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては、以下の事項に注意すること。［1.3、7.2、11.1.1 参照］

8.2.1CRS に対する前投与薬の投与等の予防的措置を行うこと。

8.2.2 本剤の投与中は発熱、低酸素症、悪寒、低血圧、頻脈、頭痛、肝酵素増加等について、観察を十分に行うこと。また、CRS が疑われる症状があらわれた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。

8.2.3 緊急時に備えてトシリズマブ（遺伝子組換え）を速やかに使用できるように準備しておくこと。

8.3 神経学的事象（ICANS 含む）があらわれることがあるので、本剤の投与中は、失語症、意識レベルの変化、認知能力の障害、筋力低下、痙攣発作、脳浮腫等について、観察を十分に行うこと。また、ICANS が疑われる症状があらわれた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。［1.4、11.1.2 参照］

8.4 神経学的事象（ICANS 含む）として意識レベルの変化、痙攣発作等があらわれることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には十分注意させること。［1.4、11.1.2 参照］

8.5 感染症（日和見感染症を含む）の発現若しくは悪化、又はサイトメガロウイルス感染等の再活性化があらわれることがあるので、本剤投与に先立ってニューモシスチス・イロベチイ等の感染の有無を確認すること。本剤投与前に適切な処置を行い、本剤の投与中は感染症の発現又は悪化に十分注意すること。［9.1.1、11.1.3 参照］

8.6 血球減少があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与中は定期的に血液検査（血球数算定、白血球分画等）を実施すること。［11.1.4 参照］

8.7 低γグロブリン血症があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与中は定期的に免疫グロブリンの値を測定すること。［11.1.5 参照］

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 感染症を合併している患者

血球減少により感染症が悪化するおそれがある。［8.5、11.1.3 参照］

9.4 生殖能を有する者

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

9.5 妊婦

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

9.6 授乳婦

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

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

10. 相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

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

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 サイトカイン放出症候群（CRS）（57.9%）

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

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

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

11.1.3 感染症

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

11.1.4 血球減少

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

11.1.5 低γグロブリン血症（8.2%）

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

11.1.6 間質性肺疾患（1.6%）

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

11.2 その他の副作用

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

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

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

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

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

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

14.1.5 本剤は、無菌的に調製を行うこと。

14.2 薬剤投与時の注意

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

14.2.2 他の薬剤と混合しないこと。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

臨床試験において、本剤に対する抗体の産生が報告されている[2]。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 反復投与

日本人再発又は難治性の多発性骨髄腫患者4例に、1日目に本剤600μg/kg[注]、8日目に本剤1,000μg/kg[注]を皮下投与したときの可溶性B細胞成熟抗原（sBCMA）非結合型エルラナタマブ並びに総エルラナタマブ［sBCMA非結合型及びsBCMA結合型］の薬物動態パラメータを下表に示す[3]。

注）本剤の承認された用法及び用量は、下記のとおりである。

通常、成人にはエルラナタマブ（遺伝子組換え）として、1日目に12mg、4日目に32mgを1回皮下投与する。8日目以降は1回76mgを1週間間隔で皮下投与する。なお、24週間以上投与し、奏効が認められている場合は、投与間隔を2週間間隔とすること。

測定対象	投与量（μg/kg）	薬物動態パラメータ		
		AUC_{tau}（μg・day/mL）	C_{max}（μg/mL）	T_{max}[a]（day）
非結合型エルラナタマブ	600	4.04（33）	0.853（39）	7.00（2.96–8.00）
	1000	5.83，15.1[b]	2.10（91）	5.99（2.99–8.97）
総エルラナタマブ	600	21.2（42）	4.38（33）	7.00（2.96–8.00）
	1000	43.1，47.3[b]	8.85（39）	2.98（2.08–5.98）

幾何平均値（%幾何変動係数）

a）中央値（最小値-最大値）

b）個別値（2例）

再発又は難治性の多発性骨髄腫患者（日本人を含む）に、1サイクルを28日とし、第1サイクルの第1日目及び第4日目にそれぞれ本剤12及び32mgを皮下投与、第1サイクルの第8日目以降は76mgを1週間に1回皮下投与したときの第7サイクル（定常状態）における非結合型エルラナタマブ及び総エルラナタマブのトラフ濃度を下表に示す[4]。

測定対象	例数	トラフ濃度（μg/mL）
非結合型エルラナタマブ	36	33.8（62）
総エルラナタマブ	36	35.7（56）

幾何平均値（%幾何変動係数）

再発又は難治性の多発性骨髄腫患者321例（日本人を含む）のデータを用いて、母集団薬物動態解析を実施した。第1日目及び第4日目にそれぞれ本剤12及び32mgを皮下投与、第8日目以降は76mgを1週間に1回24週間皮下投与し、その後2週間に1回皮下投与したときの、定常状態における非結合型エルラナタマブの薬物動態パラメータの推定値を下表に示す[5]。また、母集団薬物動態解析に基づき、非結合型エルラナタマブの半減期の幾何平均値は22日と推定された[6]。

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

幾何平均値（%幾何変動係数）

a）奏効が認められた患者における結果

b）平均血清中濃度

16.2 吸収

母集団薬物動態解析に基づき、皮下投与時のエルラナタマブの絶対的バイオアベイラビリティの平均値は56.2%と推定された[7]。

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Ⅱ相試験（C1071003試験）

免疫調節薬、プロテアソーム阻害剤及び抗CD38モノクローナル抗体製剤のそれぞれ少なくとも1剤による前治療歴を有する（ただし、前治療のレジメン数を問わない）再発又は難治性の多発性骨髄腫患者[注1)]187例（日本人患者12例を含む）を対象として、本剤の有効性及び安全性を検討する非盲検非対照第Ⅱ相試験を実施した。本試験では、B細胞成熟抗原（BCMA）を標的とした治療による治療歴のない患者をコホートA（日本人患者12例を含む123例）、BCMAを標的とした抗体薬物複合体又はキメラ抗原受容体T細胞療法による治療歴のある患者をコホートB（64例）にそれぞれ組み入れた。

用法・用量は、1サイクルを28日間とし、第1サイクルの第1日目及

び第 4 日目にそれぞれ本剤 12 及び 32mg を皮下投与[注2)]、第 1 サイクルの第 8 日目以降は 76mg を 1 週間に 1 回皮下投与し、疾患進行又は投与中止基準に該当するまで投与を継続した。また、76mg の週 1 回投与を少なくとも 6 サイクル実施し、部分奏効以上の奏効が 2 ヵ月以上持続している場合、投与間隔を 2 週間に 1 回に変更した。
主要評価項目とされた中央判定[注3)]による奏効率（%）（部分奏効以上の最良総合効果を示した患者の割合）は、コホート A で 61.0（95%信頼区間：51.8, 69.6）（75/123 例）、コホート B で 29.7（95%信頼区間:18.9, 42.4）（19/64 例）であった（データカットオフ日：2022 年 6 月 17 日）[8)]。
本剤が投与された 183 例[注4)]（日本人患者 12 例を含む）中 167 例（91.3%）に副作用が認められた。主な副作用は、サイトカイン放出症候群 106 例（57.9%）、注射部位反応 67 例（36.6%）、好中球減少症 66 例（36.1%）、貧血 49 例（26.8%）、疲労 47 例（25.7%）、リンパ球減少症 43 例（23.5%）、血小板減少症 34 例（18.6%）、食欲減退 28 例（15.3%）等であった（データカットオフ日：2022 年 10 月 14 日）。［5.1、5.2 参照］

注 1）免疫調節薬、プロテアソーム阻害剤及び抗 CD38 モノクローナル抗体製剤のそれぞれ少なくとも 1 剤に対して難治性を示し、かつ直近の治療に対して再発又は難治性の患者が対象とされた。

注 2）最初に組み入れられたコホート A の 4 例は、第 1 日目に本剤 44mg が投与され、第 1 サイクルの第 8 日目以降から 76mg が週に 1 回投与された。

注 3）国際骨髄腫ワーキンググループの効果判定規準に従った判定

注 4）本剤 44mg の投与後に 76mg の週 1 回投与を受けたコホート A の 4 例を除く。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

エルラナタマブは、B 細胞成熟抗原（BCMA）及び CD3 に対するヒト化免疫グロブリン（Ig）G2 二重特異性モノクローナル抗体である。エルラナタマブは、T 細胞の細胞膜上に発現する CD3 と骨髄腫細胞の細胞膜上に発現する BCMA の両者に結合することにより T 細胞を活性化し、BCMA 陽性の腫瘍細胞を傷害すると考えられる。

18.2 抗腫瘍作用

エルラナタマブは、ヒト CD3 陽性 T 細胞の存在下において、BCMA を発現するヒト多発性骨髄腫由来細胞株（MM.1S、OPM2、MOLP8 等）に対して増殖抑制作用を示した（*in vitro*）[9)]。
エルラナタマブは、ヒト多発性骨髄腫由来細胞株（MM.1S、OPM2 及び MOLP8）を尾静脈内に移植し、ヒト T 細胞を腹腔内移植したインターロイキン 2 受容体γ鎖の完全欠損を有する非肥満型糖尿病/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（*in vivo*）[10)]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：エルラナタマブ（遺伝子組換え）
Elranatamab (Genetical Recombination)（JAN）
分子式：抗 BCMA-H 鎖 $C_{2144}H_{3310}N_{570}O_{662}S_{19}$
抗 CD3ε-H 鎖 $C_{2194}H_{3390}N_{602}O_{669}S_{18}$
抗 BCMA-L 鎖 $C_{1041}H_{1614}N_{280}O_{336}S_{6}$
抗 CD3ε-L 鎖 $C_{1061}H_{1654}N_{286}O_{343}S_{6}$
本質：エルラナタマブは、B 細胞成熟抗原（BCMA）及び CD3ε鎖に対する遺伝子組換え二重特異性モノクローナル抗体であり、抗 BCMA 抗体はヒト IgG2 に由来し、抗 CD3ε抗体の相補性決定部はマウス抗体に、その他はヒト IgG2 に由来する。抗 BCMA-H 鎖の 6 つのアミノ酸残基が置換（C218E, P223E, D259A, A324S, P325S, L362E）されている。また、抗 CD3ε-H 鎖の 7 つのアミノ酸残基が置換（C224R, E226R, P229R, D265A, A330S, P331S, K409R）されている。エルラナタマブは、CHO 細胞により産生される。エルラナタマブは、441 個のアミノ酸残基からなる抗 BCMA-H 鎖（γ2 鎖）1 本、447 個のアミノ酸残基からなる抗 CD3ε-H 鎖（γ2 鎖）1 本、215 個のアミノ酸残基からなる抗 BCMA-L 鎖（κ 鎖）1 本及び 219 個のアミノ酸残基からなる抗 CD3ε-L 鎖（κ 鎖）1 本で構成される糖タンパク質（分子量：約 149,000）である。

20. 取扱い上の注意

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

21. 承認条件

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

<エルレフィオ皮下注 44 mg>
1.1mL［1 バイアル］
<エルレフィオ皮下注 76mg>
1.9mL［1 バイアル］

23. 主要文献

1）Lee D. W, et al. : Biol Blood Marrow Transplant. 2019 ; 25 : 625-638.
2）免疫原性（202X 年 XX 月 XX 日承認、CTD2.7.2.4.1）
3）国内第Ⅰ相試験（C1071002 試験）（202X 年 XX 月 XX 日承認、CTD2.7.2.2.2.3.1）
4）国際共同第Ⅱ相試験（C1071003 試験）（202X 年 XX 月 XX 日承認、CTD2.7.2.2.3.3.1）
5）母集団薬物動態解析（202X 年 XX 月 XX 日承認、CTD2.7.2.3.3）
6）消失（202X 年 XX 月 XX 日承認、CTD2.7.2.3.2.4）
7）吸収（202X 年 XX 月 XX 日承認、CTD2.7.2.3.2.1）
8）国際共同第Ⅱ相試験（C1071003 試験）（202X 年 XX 月 XX 日承認、CTD2.7.3.2.1）
9）効力を裏付ける試験（*in vitro*）（202X 年 XX 月 XX 日承認、CTD2.6.2.2.1）
10）効力を裏付ける試験（*in vivo*）（202X 年 XX 月 XX 日承認、CTD2.6.2.2.2）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

ファイザー株式会社
Pfizer Connect/メディカル・インフォメーション
〒151-8589　東京都渋谷区代々木 3-22-7
TEL　0120-664-467

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

ファイザー株式会社
東京都渋谷区代々木 3-22-7

1. 効能又は効果（案）とその設定根拠

1.1. 効能又は効果（案）

主要な国際共同第 2 相試験（C1071003 試験）であるコホート A において，再発または難治性多発性骨髄腫（RRMM）患者に対するエルラナタマブ（遺伝子組換え）の有効性が示された。この試験結果に基づき，効能又は効果（案）を次のとおり設定した。

再発又は難治性の多発性骨髄腫

1.2. 効能又は効果（案）の設定根拠

C1071003 試験は，プロテアソーム阻害剤，免疫調節薬および抗 CD38 抗体のそれぞれ少なくとも 1 剤に対して治療抵抗性の RRMM 患者を対象としたエルラナタマブの単剤投与，非盲検，多施設共同，非無作為化，第 2 相試験である。本試験では，過去に受けた B 細胞成熟抗原（BCMA）を標的とした治療がエルラナタマブ単剤投与の効果に及ぼす影響を検討するため，2 つの独立した並行コホートを設定した。コホート A には治療歴に BCMA 標的治療がない治験参加者を組み入れ，コホート B には治療歴に BCMA を標的とした抗体薬物複合体または chimeric antigen receptor T 細胞療法がある治験参加者を組み入れた。

主要評価項目の最終解析時点（2022 年 6 月 17 日）でコホート A およびコホート B いずれにおいても主要評価項目を達成した。コホート A での独立中央判定（BICR）評価による奏効率（ORR）は 61.0%［95%信頼区間（CI）: 51.8, 69.6，帰無仮説の ORR 閾値が 30%］，最良部分奏効（VGPR）以上の奏効は 51.2%，完全奏効（CR）以上の奏効は 20.3%に認められた。コホート B での BICR 評価による ORR は 29.7%（95% CI: 18.9, 42.4，帰無仮説の ORR 閾値が 15%）で，治験参加者の 25.0%に VGPR 以上，4.7%に CR 以上の奏効が認められた。

以下は，本製造販売承認申請で主に述べる 2022 年 10 月 14 日データカットオフ時点の C1071003 試験の結果を示す。コホート A およびコホート B における初回投与からの追跡期間の中央値はそれぞれ 10.38 ヵ月（範囲：0.23～20.14 ヵ月）および 9.22 ヵ月（範囲：0.33～12.32 ヵ月）であった。コホート A での BICR 評価による ORR は 61.0%（95% CI: 51.8, 69.6，帰無仮説の ORR 閾値が 30%）で，VGPR 以上の奏効は 55.3%，CR 以上の奏効は 27.6%に認められた（Table 1）。

Table 1. Summary of Best Overall Response by BICR - Cohort A (Safety Analysis Set) (Protocol C1071003)

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

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

また，重要な副次評価項目である BICR 評価によるベースライン時の髄外病変（EMD）有無別の ORR は，ベースライン時に EMD のない治験参加者［71.4%（95% CI: 60.5, 80.8）］，ベースライン時に EMD を有する治験参加者［38.5%（95% CI: 23.4, 55.4）］のいずれにおいても統計的に有意かつ臨床的に意味のある ORR を示した。臨床的に重要な部分集団でも臨床的に意味のある BICR 評価による ORR が認められた。BICR 評価による奏効期間（DOR）の中央値は未到達［95% CI: 12.0 ヵ月，推定不能（NE）］であった。奏効例において，Kaplan-Meier 法を用いた 9 ヵ月時点での奏効持続確率は 84.4%（95% CI: 72.7, 91.4）であった。

コホート A の日本人集団においても全体集団と一貫した有効性の結果が得られた。BICR 評価による ORR は 58.3%（95% CI: 27.7, 84.8）であった。日本人治験参加者の 58.3%に VGPR 以上，33.3%に CR 以上の奏効が認められた。BICR 評価による DOR の中央値は未到達（95% CI: 9.2 ヵ月, NE）であった。奏効を認めた日本人治験参加者において，Kaplan-Meier 法を用いた 9 ヵ月時点での奏効持続確率は 100.0%（95% CI: 100.0, 100.0）であった。

コホート B においても，エルラナタマブ単剤投与は統計的に有意かつ臨床的に意味のある International Myeloma Working Group（IMWG）規準に従った BICR 評価による ORR を示し，主要評価項目を達成した。ORR は 34.4%（95% CI: 22.9, 47.3，帰無仮説の ORR 閾値が 15%）で，治験参加者の 32.8%に VGPR 以上，7.8%に CR 以上の奏効が認められた。BICR 評価による DOR の中央値は未到達（95% CI: NE, NE）であった。また，コホート A より多くの前治療歴を有する集団で認められたこれらの結果は，コホート A の結果を支持するものである。

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

C1071003 試験における安全性の結果から，エルラナタマブの安全性プロファイルは，本薬の作用機序，本試験の対象疾患の特性および C1071001 試験および C1071002 試験から予測されたものとおおむね一致し，本剤の単剤投与は管理可能な安全性プロファイルを示した。

以上のとおり，エルラナタマブは，C1071003 試験で RRMM 患者に臨床的に意味のある奏効率および，深く，持続する奏効を示し，これまでに得られた安全性データから管理可能な安全性プロファイルを示したことから，本剤の効能又は効果（案）を「再発又は難治性の多発性骨髄腫」と設定した。

なお，審査の過程において効果又は効果は「再発又は難治性の多発性骨髄腫（標準的な治療が困難な場合に限る）」の記載となった。

2. 用法及び用量（案）とその設定根拠

2.1. 用法及び用量（案）

成人 RRMM 患者を対象とした実施中の臨床試験（C1071003 試験，C1071001 試験，C1071002 試験および C1071009 試験）の結果に基づき，用法及び用量（案）を次のように設定した。

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

2.2. 用法及び用量（案）の設定根拠

M2.7.3.4 項を参照

なお，審査の過程において用法及び用量は以下の記載となった。

通常，成人にはエルラナタマブ（遺伝子組換え）として，1 日目に 12mg，4 日目に 32mg を 1 回皮下投与する。8 日目以降は 1 回 76mg を 1 週間間隔で皮下投与する。なお，24 週間以上投与し，奏効が認められている場合は，投与間隔を 2 週間間隔とすること。

使用上の注意（案）設定根拠

1.警告

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

［設定根拠］

1.1
CCDS（Company Core Data Sheet：企業中核データシート）及び他の抗悪性腫瘍剤の添付文書を参考に設定した。

1.2～1.4
臨床試験（C1071003 試験）での規定および本剤投与による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）を含む神経学的事象の発現プロファイルに基づき設定した。

2.禁忌（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

［設定根拠］

一般的な注意喚起として設定した。

5.効能又は効果に関連する注意

5.1 本剤による治療は、免疫調節薬、プロテアソーム阻害剤及び抗 CD38 モノクローナル抗体製剤を含む少なくとも 3 つの標準的な治療が無効又は治療後に再発した患者を対象とすること。［17.1.1 参照］
5.2 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。［17.1.1 参照］

［設定根拠］

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

7. 用法及び用量に関連する注意

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

副作用発現時の本剤の休薬又は中止基準

副作用	重症度[注)]	処置
サイトカイン放出症候群（CRS）	Grade 1、2 又は 3（初発）	回復するまで本剤を休薬する。
	Grade 3（再発）又は Grade 4	本剤の投与を中止する。
免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群（ICANS）	Grade 1、2 又は 3（初発）	回復するまで本剤を休薬する。
	Grade 3（再発）又は Grade 4	本剤の投与を中止する。
血液学的毒性	好中球数が 500/μL 未満	500/μL 以上に回復するまで本剤を休薬する。
	発熱性好中球減少症	好中球数が 1,000/μL 以上に回復し発熱が治まるまで本剤を休薬する。
	ヘモグロビンが 8g/dL 未満	8g/dL 以上に回復するまで本剤を休薬する。
	血小板数が 25,000/μL 未満 血小板数が 25,000/μL～50,000/μL の間で出血がある	25,000/μL 以上に回復し出血が治まるまで本剤を休薬する。
その他の非血液学的毒性	Grade 3 又は 4	• Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで本剤を休薬する。 • 回復しない場合は本剤の投与を中止する。

注）CRS 及び ICANS の Grade は ASTCT 2019[1)]に準じ、その他の非血液学的毒性の Grade は NCI-CTCAE Version 5.0 に準じる。

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

休薬後に再開する場合の用量

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

	6 週間を超え、12 週間以内（43 日から 84 日まで）の休薬	32mg で投与する[注)]。忍容性が認められた場合には 1 週間後に 76mg を投与する[注)]。
	12 週間（84 日）を超える休薬	1 日目の投与量（12mg）で投与する[注)]。

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

［設定根拠］

7.1
本剤の用法及び用量は単剤投与であることを明確にするために，他の抗悪性腫瘍剤の添付文書を参考に設定した。

7.2
本剤投与によるサイトカイン放出症候群（CRS）の発現および重症化リスクを軽減させるために，臨床試験（C1071003 試験）での規定に基づき設定した。

7.3
副作用が発現した場合の処置について，CCDS を基に設定した。

7.4
副作用等の理由による休薬後に本剤を再開する場合の用量について，臨床試験（C1071003 試験）から得られたデータおよび母集団薬物動態モデルに基づくシミュレーションの結果を基に設定した。

8. 重要な基本的注意

8.1 サイトカイン放出症候群（CRS）及び免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群（ICANS）は投与初期に多く認められることから、少なくとも初回投与（12mg 投与）後 48 時間及び 2 回目の投与（32mg 投与）後 24 時間は必ず入院管理とし、以降の投与についても患者の状態に応じて入院管理を検討すること。［1.2、11.1.1、11.1.2 参照］
8.2CRS があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては、以下の事項に注意すること。［1.3、7.2、11.1.1 参照］
8.2.1CRS に対する前投与薬の投与等の予防的措置を行うこと。
8.2.2 本剤の投与中は発熱、低酸素症、悪寒、低血圧、頻脈、頭痛、肝酵素増加等について、観察を十分に行うこと。また、CRS が疑われる症状があらわれた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。
8.2.3 緊急時に備えてトシリズマブ（遺伝子組換え）を速やかに使用できるように準備しておくこと。
8.3 神経学的事象（ICANS 含む）があらわれることがあるので、本剤の投与中は、失語症、意識レベルの変化、認知能力の障害、筋力低下、痙攣発作、脳浮腫等について、観察を十分に行うこと。また、ICANS が疑われる症状があらわれた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。［1.4、11.1.2 参照］
8.4 神経学的事象（ICANS 含む）として意識レベルの変化、痙攣発作等があらわれることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には十分注意させること。［1.4、11.1.2 参照］
8.5 感染症（日和見感染症を含む）の発現若しくは悪化、又はサイトメガロウイルス感染等の再活性化があらわれることがあるので、本剤投与に先立ってニューモシスチス・イロベチイ等

の感染の有無を確認すること。本剤投与前に適切な処置を行い、本剤の投与中は感染症の発現又は悪化に十分注意すること。[9.1.1、11.1.3 参照]
8.6 血球減少があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与中は定期的に血液検査（血球数算定、白血球分画等）を実施すること。[11.1.4 参照]
8.7 低γグロブリン血症があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与中は定期的に免疫グロブリンの値を測定すること。[11.1.5 参照]

[設定根拠]

8.1～8.7
重大な副作用の発現を含むリスクに対する注意喚起およびこれらのリスクを低減させるために，臨床試験（C1071003 試験）で得られたデータおよび CCDS を基に設定した。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1合併症・既往歴等のある患者
9.1.1感染症を合併している患者
血球減少により感染症が悪化するおそれがある。[8.5、11.1.3参照]
9.4 生殖能を有する者
妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後 5 ヵ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。[9.5 参照]
9.5 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないことが望ましい。本剤を用いた生殖発生毒性試験は実施されていない。ヒトIgGは胎盤通過性があることが知られており、本剤の作用機序から、本剤の妊娠中の曝露により、B細胞リンパ球減少症及び発育遅延等、胎児に有害な影響を及ぼす可能性がある。[9.4 参照]
9.6 授乳婦
治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒト母乳中への移行に関するデータはないが、ヒトIgGは母乳中に移行することが知られている。
9.7 小児等
小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

[設定根拠]

9.1
臨床試験（C1071003 試験）で得られたデータおよび CCDS を基に設定した。

9.4
非臨床試験で得られた情報および母集団薬物動態モデルに基づくシミュレーションにより推定した半減期を踏まえ，CCDS を基に設定した。

9.5 及び 9.6
冒頭の文章は，「医療用医薬品の電子化された添付文書の記載要領について」（令和 3 年 6 月 11 日付け薬生発 0611 第 1 号厚生労働省医薬・生活衛生局長通知）に示された文章に基づき設定し

た。以降の文章は，本剤の作用機序，他の抗悪性腫瘍剤の添付文書およびCCDSを参考に設定した。

9.7
「医療用医薬品の添付文書等の記載要領に関する質疑応答集（Q＆A）について」（平成31年1月17日付け厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課事務連絡）のQ&A No.41を参考に設定した。

10. 相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

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

［設定根拠］

類似の作用機序を有する他の抗悪性腫瘍剤の添付文書を参考に設定した。

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。

［設定根拠］

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 サイトカイン放出症候群（CRS）（57.9%）
異常が認められた場合には、製造販売業者が提供するCRS管理ガイダンス等に従い、本剤の投与中止、副腎皮質ホルモン剤、トシリズマブ（遺伝子組換え）の投与等の適切な処置を行うこと。［1.2、1.3、7.2、8.1、8.2参照］

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

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

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

11.1.5 低γグロブリン血症（8.2%）

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

11.1.6間質性肺疾患（1.6%）

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

［設定根拠］

重大な副作用が認められた場合の対応について，臨床試験で申請用法・用量にて本薬の投与を受けた集団（Pool 1, 183 例：C1071003 試験 データカットオフ日 2022 年 10 月 14 日）のデータに基づき設定した。なお，11.1.2 項の「意識レベルの低下」および「失神」は Pool 1 以外のデータに基づくため，「（頻度不明）」とした。

11.2 その他の副作用

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

［設定根拠］

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

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1使用前にバイアルに粒子や変色がないかを目視で確認すること。粒子又は変色が認められた場合には使用しないこと。
14.1.2投与量に合わせて、バイアルから必要量を抜き取り、希釈せずに使用すること。
14.1.3調製後は速やかに使用すること。直ちに使用しない場合はシリンジを2～30℃で保管し、4時間以内に使用すること。
14.1.4本剤のバイアルは使い切りであり、保存剤を含まない。バイアルから必要量を1回抜き取った後は、バイアルごと残液を適切に廃棄すること。
14.1.5 本剤は、無菌的に調製を行うこと。

14.2 薬剤投与時の注意
14.2.1 本剤は皮下注射で投与すること。注射部位は腹部が推奨されるが、腹部に注射ができない場合は、大腿部を選択することもできる。
14.2.2 他の薬剤と混合しないこと。

［設定根拠］

本剤の品質に係る情報および CCDS を基に設定した。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報
臨床試験において、本剤に対する抗体の産生が報告されている[2)]。

［設定根拠］

15.1
臨床試験で得られた情報を踏まえ，CCDS を基に設定した。

20. 取扱い上の注意

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

［設定根拠］

本剤の品質に係る情報および CCDS を基に設定した。

1. JAN

エルラナタマブ（遺伝子組換え）は令和 4 年 9 月 26 日付け薬生薬審発 0926 第 5 号により以下のように通知された。

一般的名称：

（日本名）エルラナタマブ（遺伝子組換え）

（英　名）Elranatamab (Genetical Recombination)

2. INN

エルラナタマブ（遺伝子組換え）は r-INN として WHO Drug Information, Vol. 36, No.1, 2022 (List 87), P.100, 101 に収載されている。

一般的名称：elranatamab

化　学　名：immunoglobulin G2-kappa, anti-[*Homo sapiens*
TNFRSF17 (TNF receptor superfamily member 17,
tumor necrosis factor receptor superfamily, member
17, B cell maturation antigen, BCMA,
BCM, TNFRSF13A, CD269)] and anti-[*Homo sapiens* CD3E
(CD3e molecule, Leu-4)], *Homo sapiens* and
humanized monoclonal antibody, bispecific;
gamma2 heavy chain *Homo sapiens* anti-TNFRSF17
(1-441) [VH anti-TNFRSF17 (*Homo sapiens* IGHV3-
23*01 (93.9%) -(IGHD) -IGHJ1*01(100%), CDR-IMGT
[8.8.8] (26-33.51-58.97-104)) (1-115) -*Homo sapiens*
IGHG2*01, G2m.. CH2 V45.1 (CH1 (116-213), hinge
1-12 C5>E (218), P10>E (223) (214-225), CH2 D27>A
(259), V45.1 (276), A115>S (324), P116>S (325) (226-
334), CH3 L24>E (362),(335-439), CHS (440-441))

(116-441)], (129-215')-disulfide with kappa light chain *Homo sapiens* anti-TNFRSF17 (1'-215') [V-KAPPA anti-TNFRSF17 (*Homo sapiens* IGKV3-20*01 (94.8%) – IGKJ1*01 (100%), CDR-IMGT [7.3.9] (27-33.51-53.90-98)) (1'-108') -*Homo sapiens* IGKC*01 (100%), Km3 A45.1 (154), V101 (192) (109'-215')];
gamma2 heavy chain humanized anti-CD3E (1"-447") [VH anti-CD3E (*Homo sapiens* IGHV3-48*03 (84.0%) – (IGHD) -IGHJ4*01(85.7%) L123>T (116"), CDR-IMGT [8.10.12] (26-33.51-60.99-110)) (1"-121") -*Homo sapiens* IGHG2*01, G2m.. CH2 V45.1 (CH1 (122"-219"), hinge 1-12 C5>R (224"), E7>R (226"), P10>R (229") (220"-231"), CH2 D27>A (265"), V45.1 (282"), A115>S (330"), P116>S (331") (232"-340"), CH3K88>R (409") (341"-445"), CHS (446"-447")) (122"-447")], (135"-219"')-disulfide with kappa light chain humanized anti-CD3E (1"'-219"') [V-KAPPA anti-CD3E (*Homo sapiens* IGKV4-1*01 (89.8%) -IGKJ2*02 (90.9%) Q120>S (105), CDR-IMGT [12.3.8] (27-38.56-58.95-102)) (1"'-112"') -*Homo sapiens* IGKC*01 (100%), Km3 A45.1 (158), V101 (196) (113"'-219"')]; dimer (217-223":221-227":224-230")-trisdisulfide, produced in a Chinese hamster ovary (CHO)-K1SV cell line, glycoform alfa

化学名・別名	一般名： エルラナタマブ（遺伝子組換え） Elranatamab (Genetical Recombination) 本質： エルラナタマブは，B 細胞成熟抗原（BCMA）及び CD3ε鎖に対する遺伝子組換え二重特異性モノクローナル抗体であり，抗 BCMA 抗体はヒト IgG2 に由来し，抗 CD3ε抗体の相補性決定部はマウス抗体に，その他はヒト IgG2 に由来する．抗 BCMA-H 鎖の 6 つのアミノ酸残基が置換（C218E，P223E，D259A，A324S，P325S，L362E）されている．また，抗 CD3ε-H 鎖の 7 つのアミノ酸残基が置換（C224R, E226R, P229R, D265A, A330S，P331S，K409R）されている．エルラナタマブは，CHO 細胞により産生される．エルラナタマブは，441 個のアミノ酸残基からなる抗 BCMA-H 鎖（γ2 鎖）1 本，447 個のアミノ酸残基からなる抗 CD3ε-H 鎖（γ2 鎖）1 本，215 個のアミノ酸残基からなる抗 BCMA-L 鎖（κ鎖）1 本及び 219 個のアミノ酸残基からなる抗 CD3ε-L 鎖（κ鎖）1 本で構成される糖タンパク質（分子量：約 149,000）である．
構造式	アミノ酸配列及び主なジスルフィド結合 抗 BCMA-H 鎖 EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS SYPMSWVRQA PGKGLEWVSA 50 IGGSGGSLPY ADIVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARYW 100 PMDIWGQGTL VTVSSASTKG PSVFPLAPCS RSTSESTAAL GCLVKDYFPE 150 PVTVSWNSGA LTSGVHTFPA VLQSSGLYSL SSVVTVPSSN FGTQTYTCNV 200 DHKPSNTKVD KTVERKCEVE CPECPAPPVA GPSVFLFPPK PKDTLMISRT 250 PEVTCVVVAV SHEDPEVQFN WYVDGVEVHN AKTKPREEQF NSTFRVVSVL 300 TVVHQDWLNG KEYKCKVSNK GLPSSIEKTI SKTKGQPREP QVYTLPPSRE 350 EMTKNQVSLT CEVKGFYPSD IAVEWESNGQ PENNYKTTPP MLDSDGSFFL 400 YSKLTVDKSR WQQGNVFSCS VMHEALHNHY TQKSLSLSPG K 441

抗 CD3ε-H 鎖

```
     EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS DYYMTWVRQA PGKGLEWVAF  50

     IRNRARGYTS DHNPSVKGRF TISRDNAKNS LYLQMNSLRA EDTAVYYCAR  100

     DRPSYYVLDY WGQGTTVTVS SASTKGPSVF PLAPCSRSTS ESTAALGCLV  150

     KDYFPEPVTV SWNSGALTSG VHTFPAVLQS SGLYSLSSVV TVPSSNFGTQ  200

     TYTCNVDHKP SNTKVDKTVE RKCRVRCPRC PAPPVAGPSV FLFPPKPKDT  250

     LMISRTPEVT CVVVAVSHED PEVQFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQFNSTF  300

     RVVSVLTVVH QDWLNGKEYK CKVSNKGLPS SIEKTISKTK GQPREPQVYT  350

     LPPSREEMTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTPPMLDS  400

     DGSFFLYSRL TVDKSRWQQG NVFSCSVMHE ALHNHYTQKS LSLSPGK     447
```

抗 BCMA-L 鎖

```
     EIVLTQSPGT LSLSPGERAT LSCRASQSVS SSYLAWYQQK PGQAPRLLMY  50

     DASIRATGIP DRFSGSGSGT DFTLTISRLE PEDFAVYYCQ QYQSWPLTFG  100

     QGTKVEIKRT VAAPSVFIFP PSDEQLKSGT ASVVCLLNNF YPREAKVQWK  150

     VDNALQSGNS QESVTEQDSK DSTYSLSSTL TLSKADYEKH KVYACEVTHQ  200

     GLSSPVTKSF NRGEC                                        215
```

抗 CD3ε-L 鎖

```
     DIVMTQSPDS LAVSLGERAT INCKSSQSLF NVRSRKNYLA WYQQKPGQPP     50

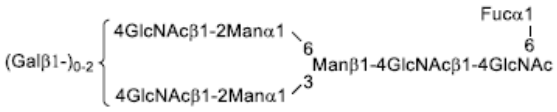
     KLLISWASTR ESGVPDRFSG SGSGTDFTLT ISSLQAEDVA VYYCKQSYDL     100

     FTFGSGTKLE IKRTVAAPSV FIFPPSDEQL KSGTASVVCL LNNFYPREAK     150

     VQWKVDNALQ SGNSQESVTE QDSKDSTYSL SSTLTLSKAD YEKHKVYACE     200

     VTHQGLSSPV TKSFNRGEC                                      219
```

<table>
<tr><td></td><td>抗 BCMA-H 鎖 N291，抗 CD3ε-H 鎖 N297：糖鎖結合；抗 BCMA-H 鎖 K441，抗 CD3ε-H 鎖 K447：部分的プロセシング
抗 BCMA-H 鎖 C129－抗 BCMA-L 鎖 C215，抗 CD3ε-H 鎖 C135－抗 CD3ε-L 鎖 C219，抗 BCMA-H 鎖 C217－抗 CD3ε-H 鎖 C223，抗 BCMA-H 鎖 C221－抗 CD3ε-H 鎖 C227，抗 BCMA-H 鎖 C224－抗 CD3ε-H 鎖 C230：ジスルフィド結合

主な糖鎖の推定構造
</td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td>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）</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>通常、成人にはエルラナタマブ（遺伝子組換え）として、1 日目に 12mg、4 日目に 32mg を 1 回皮下投与する。8 日目以降は 1 回 76mg を 1 週間間隔で皮下投与する。なお、24 週間以上投与し、奏効が認められている場合は、投与間隔を 2 週間間隔とすること。</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td></td></tr>
<tr><td>市販名及び
有効成分・分量</td><td>原体：エルラナタマブ（遺伝子組換え）
製剤：
販売名　：エルレフィオ皮下注 44mg
有効成分：1 バイアル 1.1mL 中エルラナタマブ（遺伝子組換え）44mg
販売名　：エルレフィオ皮下注 76mg
有効成分：1 バイアル 1.9mL 中エルラナタマブ（遺伝子組換え）76mg</td></tr>
<tr><td>毒性</td><td>単回投与毒性
<table>
<tr><th>動物種</th><th>性別</th><th>投与経路</th><th>概略の致死量</th></tr>
<tr><td>サル</td><td>♂♀</td><td>皮下</td><td>>15 mg/kg</td></tr>
</table>
反復投与毒性
<table>
<tr><th>動物種</th><th>投与期間</th><th>投与量
(mg/kg/週)</th><th>無毒性量
(mg/kg/週)</th><th>主な所見</th></tr>
<tr><td rowspan="2">サル</td><td>1 ヵ月間
（皮下）</td><td>♂♀
0, 0.3</td><td>0.3</td><td>0.3 mg/kg/週：サイトカイン↑，投与部位の炎症</td></tr>
<tr><td>3 ヵ月間
（皮下）</td><td>♂♀
0, 0.3, 3, 6</td><td><0.3</td><td>0.3 mg/kg/週：瀕死状態（1/6 例），活動性↓，嘔吐，軟便，体重および摂餌量↓，免疫グロブリン↓，総 B 細胞数↓，サイトカイン↑，赤血球パラメータ↓，血清タンパク質↓，グロブリン↓，二次的な感染症（脾臓，リンパ節および GALT の細胞密度↓），腎臓および消化管の炎症および細胞浸潤
3 mg/kg/週：上記に加えて，瀕死状態の発現頻度↑（4/6 例）
6 mg/kg/週：上記に加えて，瀕死状態の発現頻度↑（6/6 例）</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

<table>
<tr><td>副作用</td><td>再発／難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした国際共同第2相試験（C1071003試験）：12 mg（1段階目のプライミング用量），32 mg（2段階目のプライミング用量）および76 mg（標準投与量）の投与を受けた治験参加者の集計（データカットオフ日：2022年10月14日）

副作用の発現割合　167/183 = 91.3%
<table><tr><td>副作用の種類</td><td>例数</td><td>%</td></tr><tr><td>サイトカイン放出症候群</td><td>106</td><td>57.9</td></tr><tr><td>好中球減少症</td><td>66</td><td>36.1</td></tr><tr><td>貧血</td><td>49</td><td>26.8</td></tr><tr><td>リンパ球減少症</td><td>43</td><td>23.5</td></tr><tr><td>注射部位反応</td><td>39</td><td>21.3</td></tr><tr><td>血小板減少症</td><td>34</td><td>18.6</td></tr><tr><td>疲労</td><td>31</td><td>16.9</td></tr><tr><td>食欲減退</td><td>28</td><td>15.3</td></tr><tr><td>下痢</td><td>25</td><td>13.7</td></tr><tr><td>悪心</td><td>22</td><td>12.0</td></tr><tr><td>皮膚乾燥</td><td>21</td><td>11.5</td></tr><tr><td>白血球減少症</td><td>19</td><td>10.4</td></tr><tr><td>無力症</td><td>19</td><td>10.4</td></tr><tr><td></td><td></td><td>等</td></tr></table></td></tr>
<tr><td>会社</td><td>ファイザー株式会社</td></tr>
</table>

別紙様式 1

生物由来製品又は特定生物由来製品の指定資料のまとめ

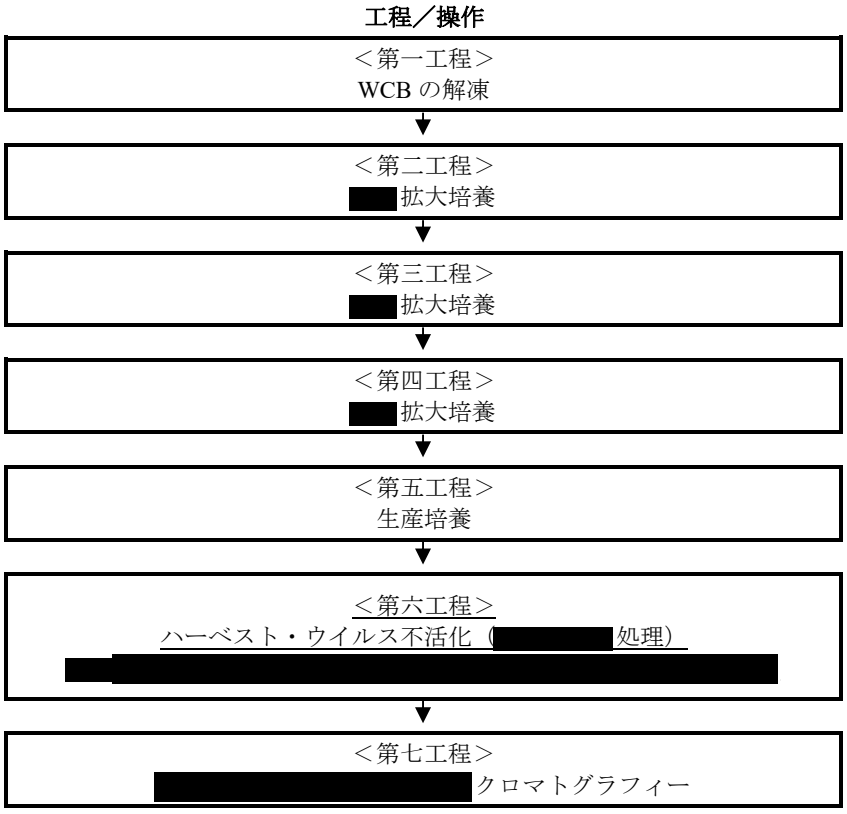
一般名：	エルラナタマブ（遺伝子組換え）
販売名：	エルレフィオ皮下注 44mg エルレフィオ皮下注 76mg
申請者：	ファイザー株式会社
効能・効果：	再発又は難治性の多発性骨髄腫（標準的な治療が困難な場合に限る）
用法・用量：	通常、成人にはエルラナタマブ（遺伝子組換え）として、1 日目に 12mg、4 日目に 32mg を 1 回皮下投与する。8 日目以降は 1 回 76mg を 1 週間間隔で皮下投与する。なお、24 週間以上投与し、奏効が認められている場合は、投与間隔を 2 週間間隔とすること。
生物由来原料等の使用の有無	☒使用→使用している場合は以下の欄を記入 ☐不使用
使用した生物由来原料等	☐ヒト由来細胞・組織，　☐ヒト由来成分（血液，尿，その他） ☒動物由来細胞・組織，　☐動物由来成分（血液，その他） 原材料名； チャイニーズハムスター卵巣細胞
生物由来原料等の使用目的	☒宿主細胞，　☐培地添加物，　☐その他の製造原材料， ☐製剤添加物，　☐その他（　　）
原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容：	別紙様式 2 参照
生物由来原料等に対する不活化処理等の内容：	該当なし
ウイルスクリアランス試験結果の概要：	別紙様式 2 参照
製造工程の概要（フローチャート）： （不活化処理には下線を付し，処理条件を具体的に記載）	別紙様式 2 参照

別紙様式 2

使用した生物由来原料等の名称[注 1)，注 2)]	チャイニーズハムスター卵巣細胞
使用した生物由来原料等の分類	□ヒト血液由来成分，□ヒト細胞組織，□ヒト尿由来成分， □ヒト由来成分（血液，細胞組織又は尿を除くもの）， □反芻動物由来成分，　☒動物細胞組織， □動物由来成分，　□その他（　　）
生物由来原料等の使用目的	□有効成分，　☒宿主細胞，　□培地添加物， □その他の製造原料等（　），　□製剤添加物， □その他（　　）
生物由来原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容[注 3)]	当該原料を宿主細胞とするセル・バンクにおいて，純度試験（微生物混入試験，外来性ウイルス試験，レトロウイルス試験）を実施し，問題のないことを確認している。
生物由来原料等のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容[注 4)]	該当なし
製造工程の概要（フローチャート）[注 5)，注 6)] （不活化及び除去処理には下線を付し，条件を具体的に記載）	別紙 1-1～1-3 参照
ウイルスクリアランス試験結果の概要[注 7)]	別紙 2 参照

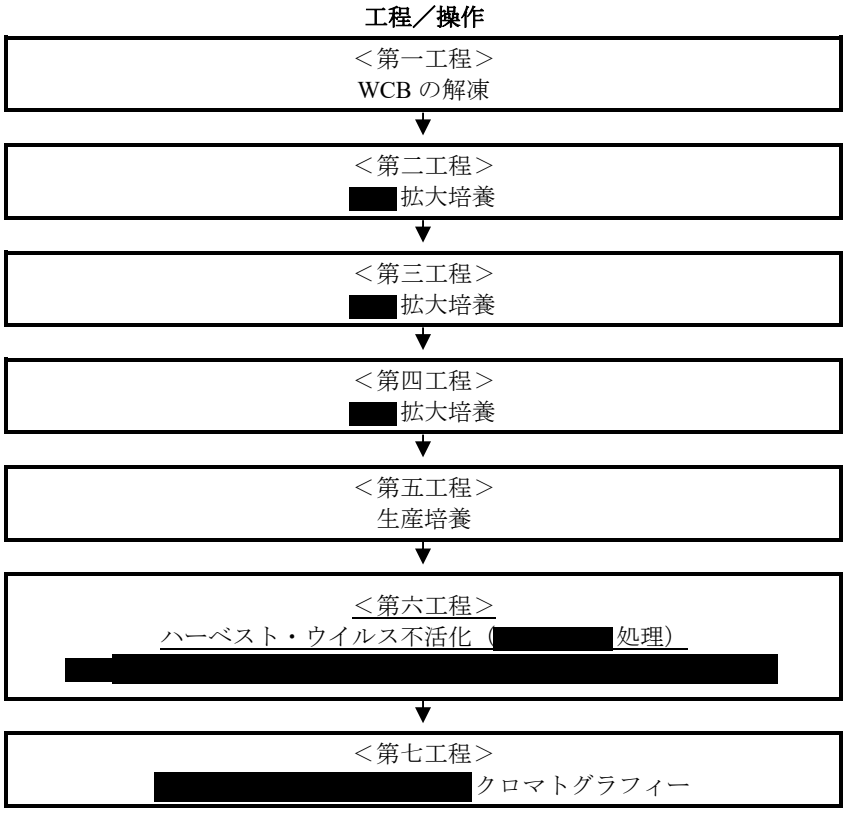
注 1）複数の生物由来原料等を使用している場合，別紙様式 2 は当該原料等ごとに作成する。
注 2）動物種及び使用部位も記載する。
注 3）合致する告示・通知等がある場合は引用する。
注 4）生物由来原料等の製造工程におけるすべての不活化処理等の内容を記載する。なお，別紙として記載してもよい。
注 5）滅菌工程については，方法・条件も含めて記載する。なお，別紙として記載してもよい。また，複数の生物由来原料等を使用している場合には本欄は共通となるので，「○○（共通となる原材料名）と同じ」と記載してもよい。
注 6）生物由来原料等の製造工程については，記載する必要はない。
注 7）ウイルスクリアランス試験を行っている場合には全て記載する。生物由来原料等の製造工程での結果と製品の製造工程での結果に分けられるものは分けて記載する。なお，別紙として記載してもよい。

別紙 1-1　製造工程の概要（抗 BCMA mAb：フローチャート）



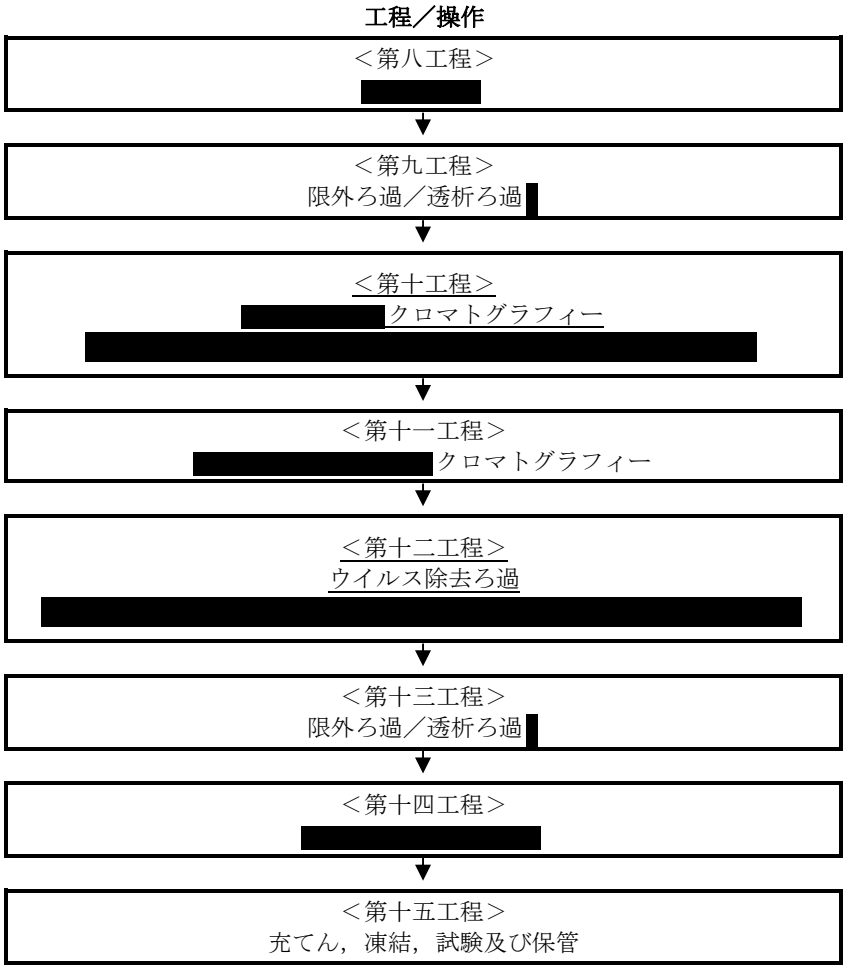
下線部は不活化及び除去処理を示す。

別紙 1-2　製造工程の概要（抗 CD3 mAb：フローチャート）



下線部は不活化及び除去処理を示す。

別紙 1-3　製造工程の概要（[redacted]精製：フローチャート）



下線部は不活化及び除去処理を示す。

別紙 2　ウイルスクリアランス試験結果

製造工程	ウイルスクリアランス指数 (log_{10}) [a]								
	異種指向性マウス白血病ウイルス (n = 2)			マウス微小ウイルス (n = 2)			レオウイルス 3 型 (n = 2)		
	抗 BCMA mAb 中間体	抗 CD3 mAb 中間体	原薬	抗 BCMA mAb 中間体	抗 CD3 mAb 中間体	原薬	抗 BCMA mAb 中間体	抗 CD3 mAb 中間体	原薬
[redacted]処理によるウイルス不活化	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]クロマトグラフィー	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ウイルス除去ろ過	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
総ウイルスクリアランス指数 [b]	>16.86			>11.18			>12.94		

a. > は工程処理液のウイルス力価が測定系の検出限界未満であることを示している。
b. 界面活性剤処理によるウイルス不活化工程では，抗 BCMA mAb と抗 CD3 mAb で最も低い Log10 Reduction of Model Virus（LRV）を総クリアランス値の算出に用いた（n=4）。[redacted]クロマトグラフィー及びウイルス除去ろ過工程では，2 試験中それぞれ低い LRV を総クリアランス値の算出に用いた。太字は算出に用いた値を示す。

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類(国内/外国)	掲載誌	評価/参考の別	電子データの提出
第 3 部　品質に関する文書									
3.2　データ又は報告書									
3.2.S　原薬									
3.2.S.1.1		Nomenclature							
3.2.S.1.2		Structure							
3.2.S.1.3		General Properties							
3.2.S.2.1		Manufacturer(s)							
3.2.S.2.2		Description of Manufacturing Process and Process Controls							
3.2.S.2.3		Control of Materials							
3.2.S.2.4		Control of Critical Steps and Intermediates							
3.2.S.2.5		Process Validation and/or Evaluation							
3.2.S.2.6		Manufacturing Process Development							
3.2.S.3.1		Elucidation of Structure and Other Characteristics							
3.2.S.3.2	—	Impurities	—	20[redacted]年[redacted]月～継続中	[redacted]米国 米国 英国	外国	社内資料	評価	無
3.2.S.4.1		Specification							
3.2.S.4.2		Analytical Procedures							
3.2.S.4.3		Validation of Analytical Procedures							
3.2.S.4.4		Batch Analyses							
3.2.S.4.5		Justification of Specification							
3.2.S.5		Reference Standards or Materials							
3.2.S.6		Container Closure System							
3.2.S.7.1		Stability Summary and Conclusions							
3.2.S.7.2		Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment							
3.2.S.7.3		Stability Data							
3.2.P　製剤									
3.2.P.1		Description and Composition of the Drug Product							
3.2.P.2		Pharmaceutical Development - Introduction							
3.2.P.2.1		Components of the Drug Product							
3.2.P.2.2		Drug Product							
3.2.P.2.3		Manufacturing Process Development							
3.2.P.2.4		Container Closure System							
3.2.P.2.5		Microbiological Attributes							
3.2.P.2.6		Compatibility							
3.2.P.3.1		Manufacturer(s)							
3.2.P.3.2		Batch Formula							
3.2.P.3.3		Description of Manufacturing Process and Process Controls							
3.2.P.3.4		Control of Critical Steps and Intermediates							
3.2.P.3.5	—	Process Validation and/or Evaluation	—	20[redacted]年[redacted]月～継続中	[redacted]米国 米国 米国 ベルギー	外国	社内資料	評価	無
3.2.P.4		Control of Excipients (Compendial)							
3.2.P.5.1		Specifications							
3.2.P.5.2		Analytical Procedures							
3.2.P.5.3		Validation of Analytical Procedures							
3.2.P.5.4		Batch Analyses							
3.2.P.5.5		Characterization of Impurities							
3.2.P.5.6		Justification of Specifications							
3.2.P.6		Reference Standards or Materials							
3.2.P.7		Container Closure System							
3.2.P.8.1		Stability Summary and Conclusion							
3.2.P.8.2		Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment							
3.2.P.8.3		Stability Data							
3.2.A　その他									
3.2.A.1	—	Facilities and Equipment	—	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]米国 米国 米国 米国	外国	社内資料	評価	無
3.2.A.2		Adventitious Agents Safety Evaluation							
3.2.A.3		該当なし	—	—	—	—	—	—	—
3.2.R　各極の要求資料									
—	—	該当なし	—	—	—	—	—	—	—
3.3　参考文献									
3.3.1	—	An updated analysis of viral clearance unit operations for biotechnology manufacturing	Ajayi Opeyemi O., Johnson Sarah A., Faison Talia, et al.	—	—	外国	Current Research in Biotechnology	参考	無
3.3.2	—	The contrasting IgG-binding interactions of human and herpes simplex virus Fc receptors	Armour KL, Atherton A, Williamson LM, et al.	—	—	外国	Biochem Soc Trans	参考	無

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類（国内/外国）	掲載誌	評価/参考の別	電子データの提出
3.3.3	—	Differential binding to human FcgammaRIIa and FcgammaRIIb receptors by human IgG wildtype and mutant antibodies	Armour KL, van de Winkel JG, Williamson LM, et al.	—	—	外国	Mol Immunol	参考	無
3.3.4	—	Development of safety qualification thresholds and their use in orally inhaled and nasal drug product evaluation	Ball D, Blanchard J, Jacobson-Kram D, et al.	—	—	外国	Toxicol Sci	参考	無
3.3.5	—	Safety, pharmacokinetic, immunogenicity, and pharmacodynamics responses in healthy volunteers following a single intravenous injection of purified staphylococcal protein A	Ballow C, Leh A, Slentz-Kesler K, et al.	—	—	外国	J Clin Pharmacol	参考	無
3.3.6	—	Crucial role of aspartic acid at position 265 in the CH2 domain for murine IgG2a and IgG2b Fc-associated effector functions	Baudino L, Shinohara Y, Nimmerjahn F, et al.	—	—	外国	J Immunol	参考	無
3.3.7	—	Impact of methionine oxidation on the binding of human IgG1 to Fc Rn and Fc gamma receptors	Bertolotti-Ciarlet A, Wang W, Lownes R, et al.	—	—	外国	Mol Immunol	参考	無
3.3.8	—	Therapeutic monoclonal antibodies and consistent ends: terminal heterogeneity, detection, and impact on quality	Brorson K, Jia AY.	—	—	外国	Curr Opin Biotechnol	参考	無
3.3.9	—	C-terminal lysine processing of human immunoglobulin G2 heavy chain in vivo	Cai B, Pan H, Flynn GC.	—	—	外国	Biotechnol Bioeng	参考	無
3.3.10	—	Identification and characterization of deamidation sites in the conserved regions of human immunoglobulin gamma antibodies	Chelius D, Rehder DS, Bondarenko PV.	—	—	外国	Anal Chem	参考	無
3.3.11	—	The effect of Fc glycan forms on human IgG2 antibody clearance in humans	Chen X, Liu YD, Flynn GC.	—	—	外国	Glycobiology	参考	無
3.3.12	—	Physical stability of proteins in aqueous solution: mechanism and driving forces in nonnative protein aggregation	Chi EY, Krishnan S, Randolph TW, et al.	—	—	外国	Pharm Res	参考	無
3.3.13	—	Structural features of cytochromes P450 and ligands that affect drug metabolism as revealed by x-ray crystallography and NMR	Gay SC, Roberts AG, Halpert JR.	—	—	外国	Future Med Chem	参考	無
3.3.14	—	Deamidation, isomerization, and racemization at asparaginyl and aspartyl residues in peptides. Succinimide-linked reactions that contribute to protein degradation.	Geiger T, Clarke S.	—	—	外国	J Biol Chem	参考	無
3.3.15	—	Functional assessment of antibody oxidation by native mass spectrometry	Haberger M, Heidenreich AK, Schlothauer T, et al.	—	—	外国	MAbs	参考	無
3.3.16	—	Methods for calculating statistical intervals for a normal distribution	Hahn GJ, Meeker WQ	—	—	外国	Statistical intervals	参考	無
3.3.17	—	Constant pressure blocking filtration law: application to power law non-Newtonian fluids	Hermia J.	—	—	外国	Transactions of the Institution of Chemical Engineers	参考	無
3.3.18	—	Carcinogenic studies on water-soluble and insoluble macromolecules	Hueper WC.	—	—	外国	AMA Arch Pathol	参考	無
3.3.19	—	Application of QbD elements in the development and scale-up of a commercial filtration process	Jameel F.	—	—	外国	Quality by Design for Biopharmaceutical Drug Product Development	参考	無
3.3.20	—	Comparison of biological activity among nonfucosylated therapeutic IgG1 antibodies with three different N-linked Fc oligosaccharides: the high-mannose, hybrid, and complex types	Kanda Y, Yamada T, Mori K, et al.	—	—	外国	Glycobiology	参考	無
3.3.21	—	The Multivariate Normal Distribution	Krishnamoorthy K, Mathew T.	—	—	外国	Statistical Tolerance Regions: Theory, Applications, and Computation	参考	無
3.3.22	—	Development of a bioassay to detect T-cell-activating impurities for T-cell-dependent bispecific antibodies	Lee Ho Young, Contreras Edward, Register Ames C, et al.	—	—	外国	Scientific Reports	参考	無
3.3.23	—	N-terminal Glutamate to Pyroglutamate Conversion in Vivo for Human IgG2 Antibodies	Liu, Goetze, Bass, et al.	—	—	外国	Journal of Biological Chemistry	参考	無
3.3.24	—	In vitro and in vivo modifications of recombinant and human IgG antibodies	Liu H, Ponniah G, Zhang HM, et al.	—	—	外国	mAbs	参考	無
3.3.25	—	Antibody Glycosylation and Its Impact on the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Monoclonal Antibodies and Fc-Fusion Proteins	Liu L	—	—	外国	J of Pharm Sciences	参考	無
3.3.26	—	Human antibody Fc deamidation in vivo	Liu YD, van Enk JZ, Flynn GC.	—	—	外国	Biologicals	参考	無

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類（国内/外国）	掲載誌	評価/参考の別	電子データの提出
3.3.27	—	Role of peptide conformation in the rate and mechanism of deamidation of asparaginyl residues	Lura R, Schirch V.	—	—	外国	Biochemistry	参考	無
3.3.28	—	Ultrafiltration process design and implementation	Lutz H, Raghunath B.	—	—	外国	Process scale bioseparations for the biopharmaceutical industry	参考	無
3.3.29	—	Stability of protein pharmaceuticals	Manning MC, Patel K, Borchardt RT	—	—	外国	Pharmaceutical research	参考	無
3.3.30	—	Retrospective evaluation of cycled resin in viral clearance studies - a multiple company collaboration	Mattila J, Curtis S, Webb-Vargas Y, et al.	—	—	外国	PDA J Pharm Sci Technol	参考	無
3.3.31	—	Effects of natural human antibodies against a nonhuman sialic acid that metabolically incorporates into activated and malignant immune cells	Nguyen DH, Tangvoranuntakul P, Varki A.	—	—	外国	J Immunol	参考	無
3.3.32	—	Forced degradation of recombinant monoclonal antibodies: a practical guide	Nowak C, K Cheung J, M Dellatore S, et al.	—	—	外国	MAbs	参考	無
3.3.33	—	Galactosylation variations in marketed therapeutic antibodies	T. Shantha Raju and Robert E. Jordan	—	—	外国	mAbs	参考	無
3.3.34	—	Characterization of protein rheology and delivery forces for combination products	Rathore Nitin, Pranay Pratik, Bernacki Joseph, et al.	—	—	外国	Journal of Pharmaceutical Sciences	参考	無
3.3.35	—	Observations on toxicity and use of antifoam A	Reed WA, Kittle CF.	—	—	外国	AMA Arch Surg	参考	無
3.3.36	—	Aggregation of Human Recombinant Monoclonal Antibodies Influences the Capacity of Dendritic Cells to Stimulate Adaptive T-Cell Responses *In Vitro*	Verena Rombach-Riegraf, Anette C. Karle, Babette Wolf, et al.	—	—	外国	PLOS ONE	参考	無
3.3.37	—	Strategies for Setting Patient-Centric Commercial Specifications for Biotherapeutic Products	Ruesch Margaret N., Benetti Luca, Berkay Eileen, et al.	—	—	外国	Journal of Pharmaceutical Sciences	参考	無
3.3.38	—	Optimization and validation of a quantitative capillary electrophoresis sodium dodecyl sulfate method for quality control and stability monitoring of monoclonal antibodies	Salas-Solano O, Tomlinson B, Du S, et al.	—	—	外国	Anal Chem	参考	無
3.3.39	—	Acceptable changes in quality attributes of glycosylated biopharmaceuticals	Schiestl M, Stangler T, Torella C, et al.	—	—	外国	Nat Biotechnol	参考	無
3.3.40	—	Absolute quantification of proteins by LCMSE: a virtue of parallel MS acquisition	Silva JC, Gorenstein MV, Li GZ, et al	—	—	外国	Mol Cell Proteomics	参考	無
3.3.41	—	Generating bispecific human IgG1 and IgG2 antibodies from any antibody pair	Strop P, Ho WH, Boustany LM, et al.	—	—	外国	J Mol Biol	参考	無
3.3.42	—	Oxidation of therapeutic proteins and peptides: structural and biological consequences	Torosantucci R, Schoneich C, Jiskoot W.	—	—	外国	Pharm Res	参考	無
3.3.43	—	Host cell protein analysis in therapeutic protein bioprocessing - methods and applications	Tscheliessnig AL, Konrath J, Bates R, et al.	—	—	外国	Biotechnol J	参考	無
3.3.44	—	C-terminal modification of monoclonal antibody drugs: amidated species as a general product-related substance	Tsubaki M, Terashima I, Kamata K, et al.	—	—	外国	Int J Biol Macromol	参考	無
3.3.45	—	Ligand access channels in cytochrome P450 enzymes: a review	Urban P, Lautier T, Pompon D, et al.	—	—	外国	Int J Mol Sci	参考	無
3.3.46	—	Effects of yohimbine and hydrocortisone on panic symptoms, autonomic responses, and attention to threat in healthy adults	Vasa RA, Pine DS, Masten CL, et al.	—	—	外国	Psychopharmacology (Berl)	参考	無
3.3.47	—	Spontaneous peptide bond cleavage in aging alpha-crystallin through a succinimide intermediate	Voorter CE, de Haard-Hoekman WA, van den Oetelaar PJ, et al.	—	—	外国	J Biol Chem	参考	無
3.3.48	—	Human IgG2 antibodies display disulfide-mediated structural isoforms	Wypych J, Li M, Guo A, et al.	—	—	外国	J Biol Chem	参考	無
3.3.49	—	Impact of glycation on antibody clearance	Yang J, Primack R, Frohn M, et al.	—	—	外国	AAPS J	参考	無
3.3.50	—	Edetate Disodium as a Polysorbate Degradation and Monoclonal Antibody Oxidation Stabilizer	Yarbrough Melissa, Hodge Tamara, Menard Daniele, et al.	—	—	外国	Journal of Pharmaceutical Sciences	参考	無

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類（国内/外国）	掲載誌	評価/参考の別	電子データの提出
3.3.51	—	Comparative evaluation of disodium edetate and diethylenetriaminepentaacetic acid as iron chelators to prevent metal‐catalyzed destabilization of a therapeutic monoclonal antibody	Zhou Shuxia, Zhang Bo, Sturm Emily, et al.	—	—	外国	Journal of Pharmaceutical Sciences	参考	無
第 4 部　　非臨床試験報告書									
4.2　試験報告書									
4.2.1　薬理試験									
4.2.1.1　効力を裏付ける試験									
4.2.1.1.1	PF-06863135_[redacted]_021407	BINDING CHARACTERISTICS OF PF-06863135	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]（現Pfizer），米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.1.1.2	PF-06863135_[redacted]_012102	IN VITRO PHARMACOLOGY OF ANTI-BCMA/ ANTI-CD3 BISPECIFIC HETERODIMERIC IgG ANTIBODY (PF-06863135)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]（現Pfizer），米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.1.1.3	PF-06863135_[redacted]_013801	IN VIVO PHARMACOLOGY OF ANTI-BCMA/ANTI-CD3 BISPECIFIC HETERODIMERIC IgG ANTIBODY (PF-06863135)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]（現Pfizer），米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.1.1.4	PF-06863135_[redacted]_093404	PF-06863135 ANTI-BCMA T CELL BISPECIFIC ANTIBODY COMBINES WITH LENALIDOMIDE TO INCREASE ANTI-TUMOR EFFICACY IN MODELS OF HUMAN MYELOMA	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]（現Pfizer），米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.1.1.5	PF-06863135_[redacted]_015756	PF-06863135 ANTI-BCMA T CELL BISPECIFIC ANTIBODY COMBINES WITH THE GAMMA SECRETASE INHIBITOR NIROGACESTAT (PF-03084014) TO INCREASE ANTI-TUMOR EFFICACY IN A MODEL OF HUMAN MYELOMA	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	Pfizer （San Diego），米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.1.2　副次的薬理試験									
—	—	該当なし	—	—	—	—	—	—	—
4.2.1.3　安全性薬理試験									
—	—	該当なし	—	—	—	—	—	—	—
4.2.1.4　薬力学的薬物相互作用試験									
—	—	該当なし	—	—	—	—	—	—	—
4.2.2　薬物動態試験									
4.2.2.1　分析法及びバリデーション報告書									
4.2.2.1.1	184723 (PF-06863135_[redacted]_013612)	The Validation of an Chemiluminescent Assay Method for the Determination of PF-06863135 in Cynomolgus Monkey Serum	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.1.2	184724 (PF-06863135_[redacted]_013612)	The Validation of a Chemiluminescent Assay Method for the Determination of PF-06863135 in Cynomolgus Monkey Serum Long Term Stability and Hemolyzed Matrix Effects Assessments	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.1.3	184727 (PF-06863135_[redacted]_013647)	Immunoassay Validation Report for the Detection of Anti-PF-06863135 Antibodies in Monkey Serum by ECLA	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.2　吸収									
4.2.2.2.1	PF-06863135_[redacted]_022648	A SINGLE DOSE PHARMACOKINETIC STUDY OF PF-06863135 (RN613) BY INTRAVENOUS BOLUS INJECTION IN CYNOMOLGUS MONKEYS	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Pfizer （San Diego），米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.3　分布									
—	—	該当なし	—	—	—	—	—	—	—
4.2.2.4　代謝									
—	—	該当なし	—	—	—	—	—	—	—
4.2.2.5　排泄									

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類（国内/外国）	掲載誌	評価/参考の別	電子データの提出
—	—	該当なし	—	—	—	—	—	—	—
4.2.2.6　薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）									
—	—	該当なし	—	—	—	—	—	—	—
4.2.2.7　その他の薬物動態試験									
—	—	該当なし	—	—	—	—	—	—	—
4.2.3　毒性試験									
4.2.3.1　単回投与毒性試験									
4.2.3.1.1	[redacted]GR260	ESCALATING SINGLE-DOSE SUBCUTANEOUS INJECTION TOLERABILITY AND TOXICOKINETIC STUDY OF PF-06863135 IN CYNOMOLGUS MONKEYS	[redacted]	2[redacted]年[redacted]月～2[redacted]年[redacted]月	Pfizer （Groton）, 米国	外国	社内資料	参考	無
4.2.3.2　反復投与毒性試験									
4.2.3.2.1	[redacted]GR126	10-DAY INTRAVENOUS EXPLORATORY TOXICITY STUDY OF PF-06863135 (C29DI_H2B41D HNPS TK HG2DA D265A) AND HINGE_H2B41D HNPS TK HG2DA D265A IN CYNOMOLGUS MONKEYS	[redacted]	2[redacted]年[redacted]月～2[redacted]年[redacted]月	Pfizer （Groton）, 米国	外国	社内資料	参考	無
4.2.3.2.2	[redacted]GR380	1-MONTH INTRAVENOUS TOXICITY STUDY OF PF-06863135 IN CYNOMOLGUS MONKEYS	[redacted]	2[redacted]年[redacted]月～2[redacted]年[redacted]月	Pfizer （Groton）, 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.3.2.3	[redacted]GR290	1-MONTH SUBCUTANEOUS TOXICITY STUDY OF PF-06863135 IN CYNOMOLGUS MONKEYS	[redacted]	2[redacted]年[redacted]月～2[redacted]年[redacted]月	Pfizer （Groton）, 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.3.2.4	[redacted]GR302	3-MONTH (ONCE WEEKLY) SUBCUTANEOUS INJECTION TOXICITY STUDY OF PF-06863135 IN CYNOMOLGUS MONKEYS	[redacted]	2[redacted]年[redacted]月～2[redacted]年[redacted]月	Pfizer （Groton）, 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.3.3　遺伝毒性試験									
4.2.3.3.1　*In Vitro* 試験									
—	—	該当なし	—	—	—	—	—	—	—
4.2.3.3.2　*In Vivo* 試験									
—	—	該当なし	—	—	—	—	—	—	—
4.2.3.4　がん原性試験									
4.2.3.4.1　長期がん原性試験									
—	—	該当なし	—	—	—	—	—	—	—
4.2.3.4.2　短期又は中期がん原性試験									
—	—	該当なし	—	—	—	—	—	—	—
4.2.3.4.3　その他の試験									
—	—	該当なし	—	—	—	—	—	—	—
4.2.3.5　生殖発生毒性試験									
4.2.3.5.1　受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験									
—	—	該当なし	—	—	—	—	—	—	—
4.2.3.5.2　胚・胎児発生に関する試験									
—	—	該当なし	—	—	—	—	—	—	—
4.2.3.5.3　出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験									
—	—	該当なし	—	—	—	—	—	—	—
4.2.3.5.4　新生児を用いた試験									
—	—	該当なし	—	—	—	—	—	—	—
4.2.3.6　局所刺激性試験									

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類（国内/外国）	掲載誌	評価/参考の別	電子データの提出
—	—	該当なし	—	—	—	—	—	—	—
4.2.3.7　その他の毒性試験									
4.2.3.7.1　抗原性試験									
4.2.3.7.1.1	[redacted]GR008	PF-06863135 IN VITRO HUMAN CYTOKINE RELEASE ASSAY	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	Pfizer （Groton）, 米国	外国	社内資料	参考	無
4.2.3.7.2　免疫毒性試験									
—	—	該当なし	—	—	—	—	—	—	—
4.2.3.7.3　毒性発現の機序に関する試験									
—	—	該当なし	—	—	—	—	—	—	—
4.2.3.7.4　依存性試験									
—	—	該当なし	—	—	—	—	—	—	—
4.2.3.7.5　代謝物の毒性試験									
—	—	該当なし	—	—	—	—	—	—	—
4.2.3.7.6　不純物の毒性試験									
4.2.3.7.6.1	[redacted]LJ023	EVALUATION OF ANTI-CD3 MONOSPECIFIC, ANTI-BCMA MONOSPECIFIC, AND CD3 CLIP SPECIES IMPURITIES IN PF-06863135 IN HUMAN PBMC CYTOKINE RELEASE ASSAY	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月, 20[redacted]年[redacted]月	Pfizer （Groton）, 米国	外国	社内資料	参考	無
4.2.3.7.7　その他の試験									
4.2.3.7.7.1	[redacted]LJ024	CHARACTERIZATION OF B CELL MATURATION ANTIGEN (BCMA)-EXPRESSING CELLS FROM CYNOMOLGUS MONKEYS AND HUMANS	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月, 20[redacted]年[redacted]月	Pfizer （Groton）, 米国	外国	社内資料	参考	無
4.2.3.7.7.2	[redacted]LJ087 (20104929)	A Preliminary Study to Establish the Immunohistochemical Staining Method for PF-06863135	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]米国	外国	社内資料	参考	無
4.2.3.7.7.3	[redacted]LJ088 (20105532)	A Tissue Cross-Reactivity Study of PF-06863135 in Normal Human and Cynomolgus Monkey Tissues	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]米国	外国	社内資料	評価	無
4.3　参考文献									
4.3.1	Developmental and Reproductive Assessment-1	Elranatamab (PF-06863135) Developmental and Reproductive Toxicity Assessment	ファイザー社	20[redacted]年[redacted]月	米国	外国	社内資料	参考	無
4.3.2	—	ICH S6(R1)ガイダンス： バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価. 薬食審査発0323第1号 平成24年3月23日. Available from: https://www.pmda.go.jp/files/000156471.pdf. Accessed: 31 Oct 2023.	—	—	—	国内	—	参考	無
4.3.3	—	ICH S9ガイダンス： 抗悪性腫瘍薬の非臨床評価に関するガイドライン. 薬食審査発0604第1号 平成22年6月4日. Available from: https://www.pmda.go.jp/files/000156648.pdf. Accessed: 31 Oct 2023.	—	—	—	国内	—	参考	無
4.3.4	—	T cell activation.	Smith-Garvin JE, Koretzky GA, Jordan MS.	—	—	外国	Annu Rev Immunol 2009;27:591-619.	参考	無
4.3.5	—	Different regulation of MHC class I antigen processing components in human tumors.	Seliger B.	—	—	外国	J Immunotoxicol 2008;5(4):361-7.	参考	無
4.3.6	—	MHC class I down-regulation: tumour escape from immune surveillance? (review).	Bubenik J.	—	—	外国	Int J Oncol 2004;25(2):487-91.	参考	無
4.3.7	—	Bispecific antibody platforms for cancer immunotherapy.	Lameris R, de Bruin RC, Schneiders FL, et al.	—	—	外国	Crit Rev Oncol Hematol 2014;92(3):153-65.	参考	無
4.3.8	—	Unleashing the clinical power of T cells: CD19/CD3 bi-specific T cell engager (BiTE®) antibody construct blinatumomab as a potential therapy.	Zimmerman Z, Maniar T, Nagorsen D.	—	—	外国	Int Immunol 2015;27(1):31-7.	参考	無

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類（国内/外国）	掲載誌	評価/参考の別	電子データの提出
4.3.9	—	Bispecific Antibodies for Non-Hodgkin Lymphoma Treatment.	Bock AM, Nowakowski GS, Wang Y.	—	—	外国	Curr Treat Options Oncol 2022;23(2):155-70.	参考	無
4.3.10	—	A golden era of cancer clinical trials.	Webster P.	—	—	外国	Nat Med 2022;28(4):602-5.	参考	無
4.3.11	—	B-cell maturation antigen is a promising target for adoptive T-cell therapy of multiple myeloma.	Carpenter RO, Evbuomwan MO, Pittaluga S, et al.	—	—	外国	Clin Cancer Res 2013;19(8):2048-60.	参考	無
4.3.12	—	The BCMA gene, preferentially expressed during B lymphoid maturation, is bidirectionally transcribed.	Laabi Y, Gras MP, Brouet JC, et al.	—	—	外国	Nucleic Acids Res 1994;22(7):1147-54.	参考	無
4.3.13	—	Evaluation of B cell maturation antigen as a target for antibody drug conjugate mediated cytotoxicity in multiple myeloma.	Lee L, Bounds D, Paterson J, et al.	—	—	外国	Br J Haematol 2016;174(6):911-22.	参考	無
4.3.14	—	BAFF, APRIL and their receptors: structure, function and signaling.	Bossen C, Schneider P.	—	—	外国	Semin Immunol 2006;18(5):263-75.	参考	無
4.3.15	—	BCMA is essential for the survival of long-lived bone marrow plasma cells.	O'Connor BP, Raman VS, Erickson LD, et al.	—	—	外国	J Exp Med 2004;199(1):91-8.	参考	無
4.3.16	—	Frontline therapy of multiple myeloma.	Moreau P, Attal M, Facon T.	—	—	外国	Blood 2015;125(20):3076-84.	参考	無
4.3.17	—	Treatment options for relapsed and refractory multiple myeloma.	Nooka AK, Kastritis E, Dimopoulos MA, et al.	—	—	外国	Blood 2015;125(20):3085-99.	参考	無
4.3.18	—	Risk of progression and survival in multiple myeloma relapsing after therapy with IMiDs and bortezomib: a multicenter international myeloma working group study.	Kumar SK, Lee JH, Lahuerta JJ, et al.	—	—	外国	Leukemia 2012;26(1):149-57.	参考	無
4.3.19	—	Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.	Moreau P, San Miguel J, Sonneveld P, et al.	—	—	外国	Ann Oncol 2017;28(Suppl 4):iv52–iv61.	参考	無
4.3.20	—	Anti-B-cell maturation antigen chimeric antigen receptor T cell function against multiple myeloma is enhanced in the presence of lenalidomide.	Works M, Soni N, Hauskins C, et al.	—	—	外国	Mol Cancer Ther 2019;18(12):2246-57.	参考	無
4.3.21	—	γ-secretase inhibition increases efficacy of BCMA-specific chimeric antigen receptor T cells in multiple myeloma.	Pont MJ, Hill T, Cole GO, et al.	—	—	外国	Blood 2019;134(19):1585-97.	参考	無
4.3.22	—	Preclinical pharmacokinetics, interspecies scaling, and tissue distribution of a humanized monoclonal antibody against vascular endothelial growth factor.	Lin YS, Nguyen C, Mendoza JL, et al.	—	—	外国	J Pharmacol Exp Ther 1999;288(1):371-8.	参考	無
4.3.23	—	Molecular, biologic, and pharmacokinetic properties of monoclonal antibodies: impact of these parameters on early clinical development.	Mascelli MA, Zhou H, Sweet R, et al.	—	—	外国	J Clin Pharmacol 2007;47(5):553-65.	参考	無
4.3.24	—	Antibody pharmacokinetics and pharmacodynamics.	Lobo ED, Hansen RJ, Balthasar JP.	—	—	外国	J Pharm Sci 2004;93(11):2645-68.	参考	無
4.3.25	—	Pharmacokinetics and toxicology of therapeutic proteins: Advances and challenges.	Vugmeyster Y, Xu X, Theil FP, et al.	—	—	外国	World J Biol Chem 2012;3(4):73-92.	参考	無
4.3.26	—	CYP-mediated therapeutic protein-drug interactions: clinical findings, proposed mechanisms and regulatory implications.	Lee JI, Zhang L, Men AY, et al.	—	—	外国	Clin Pharmacokinet 2010;49(5):295-310.	参考	無
4.3.27	—	Drug interaction studies of therapeutic proteins or monoclonal antibodies.	Mahmood I, Green MD.	—	—	外国	J Clin Pharmacol 2007;47(12):1540-54.	参考	無
4.3.28	—	Therapeutic protein-drug interactions and implications for drug development.	Huang SM, Zhao H, Lee JI, et al.	—	—	外国	Clin Pharmacol Ther 2010;87(4):497-503.	参考	無
4.3.29	—	Critical review of preclinical approaches to investigate cytochrome P450-mediated therapeutic protein drug-drug interactions and recommendations for best practices: a white paper.	Evers R, Dallas S, Dickmann LJ, et al.	—	—	外国	Drug Metab Dispos 2013;41(9):1598-609.	参考	無
4.3.30	—	Safety, clinical activity, pharmacokinetics, and pharmacodynamics from a Phase I study of PF-06863135, a B-cell maturation antigen (BCMA)-CD3 bispecific antibody, in patients with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM).	Raje NS, Jakubowiak A, Gasparetto C, et al.	—	—	外国	Blood. 2019;134:1869.	参考	無

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類（国内/外国）	掲載誌	評価/参考の別	電子データの提出
4.3.31	—	Developmental and peri-postnatal study in cynomolgus monkeys with belimumab, a monoclonal antibody directed against B-lymphocyte stimulator.	Auyeung-Kim DJ, Devalaraja MN, Migone TS, et al.	—	—	外国	Reprod Toxicol.2009;28(4):443-55.	参考	無
4.3.32	—	Allopregnancy in B-cell deprived C57/BL mice—an investigation focusing on the relationship between survival of the fetuses and anti-paternal immune activity of the mothers.	Mattsson R, Sulila P, Bernadotte F, et al.	—	—	外国	Dev Comp Immunol. 1988;12(1):167-76.	参考	無
4.3.33	—	Developmental immunotoxicology assessment of rituximab in cynomolgus monkeys.	Vaidyanathan A, McKeever K, Anand B, et al.	—	—	外国	Toxicol Sci. 2011;119(1):116-25.	参考	無
4.3.34	—	Pregnancy in B-cell-deficient mice: postpartum transfer of immunoglobulins prevents neonatal runting and death.	Gustafsson E, Mattsson A, Holmdahl R, et al.	—	—	外国	Biol Reprod. 1994;51(6):1173-80.	参考	無
4.3.35	—	BLINCYTO (blinatumomab) SmPC. EPAR Product Information. Breda, Netherlands: Amgen Europe BV; 2019.	—	—	—	外国	—	参考	無
4.3.36	—	KYMRIAH (tisagenlecleucel) SmPC. EPAR Product Information. Dublin, Ireland: Novartis Europharm Limited; 2020.	—	—	—	外国	—	参考	無
4.3.37	—	TECARTUS (brexucabtagene autoleucel) USPI. US Prescribing Information. Santa Monica, CA, USA: Kite Pharma, Inc.; 2020.	—	—	—	外国	—	参考	無
4.3.38	—	YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) SmPC. EPAR Product Information. Hoofddorp, Netherlands: Kite Pharma EU BV; 2020.	—	—	—	外国	—	参考	無
4.3.39	—	Pro-inflammatory cytokines in animal and human gestation.	Paulesu L, Bhattacharjee J, Bechi N, et al.	—	—	外国	Curr Pharm Des. 2010;16(32):3601-15.	参考	無
4.3.40	—	Cytokines in the perinatal period–Part II.	Chau A, Markley JC, Juang J, et al.	—	—	外国	Int J Obstet Anesth. 2016;26:48-58.	参考	無
4.3.41	—	In vivo T-cell activation by a monoclonal αCD3ε antibody induces preterm labor and birth.	Gomez-Lopez R, Romero R, Arenas-Hernandez M, et al.	—	—	外国	Am J Reprod Immunol 2016;76(5):386-90.	参考	無
4.3.42	—	Inflammation-induced adverse pregnancy and neonatal outcomes can be improved by the immunomodulatory peptide exendin-4.	Garcia-Flores V, Romero R, Miller D, et al.	—	—	外国	Front Immunol. 2018;9:1291.	参考	無
4.3.43	—	Control of fetal survival in CBA× DBA/2 mice by lymphokine therapy.	Chaouat G, Menu E, Clark DA, et al.	—	—	外国	J Reprod Fertil. 1990;89(2):447-58.	参考	無
4.3.44	—	Gestational cytokine concentrations and neurocognitive development at 7 years.	Ghassabian A, Albert PS, Hornig M, et al.	—	—	外国	Transl Psychiatry. 2018;8(1):64.	参考	無
4.3.45	—	Cytokine changes associated with the maternal immune activation (MIA) model of autism: A penalized regression approach.	Paraschivescu C, Barbosa S, Lorivel T, et al.	—	—	外国	PLoS One. 2020;15(8):e0231609.	参考	無
4.3.46	—	Tumor regression in cancer patients by very low doses of a T cell-engaging antibody.	Bargou R, Leo E, Zugmaier G, et al.	—	—	外国	Science 2008;321(5891):974-7.	参考	無
4.3.47	—	A new gene, BCM, on chromosome 16 is fused to the interleukin 2 gene by a t(4;16)(q26;p13) translocation in a malignant T cell lymphoma.	Laâbi Y, Gras MP, Carbonnel F, et al.	—	—	外国	EMBO J 1992;11(11):3897-904.	参考	無
4.3.48	—	A tetravalent bispecific TandAb (CD19/CD3), AFM11, efficiently recruits T cells for the potent lysis of CD19(+) tumor cells.	Reusch U, Duell J, Ellwanger K, et al.	—	—	外国	MAbs 2015;7(3):584-604.	参考	無
4.3.49	—	Use of tissue cross-reactivity studies in the development of antibody-based biopharmaceuticals: history, experience, methodology, and future directions.	Leach MW, Halpern WG, Johnson CW, et al.	—	—	外国	Toxicol Pathol 2010;38(7):1138-66.	参考	無
4.3.50	—	Target Expression, Generation, Preclinical Activity, and Pharmacokinetics of the BCMA-T Cell Bispecific Antibody EM801 for Multiple Myeloma Treatment.	Seckinger A, Delgado JA, Moser S, et al.	—	—	外国	Cancer Cell 2017;31(3):396-410.	参考	無
4.3.51	—	Immunopharmacologic response of patients with B-lineage acute lymphoblastic leukemia to continuous infusion of T cell-engaging CD19/CD3-bispecific BiTE antibody blinatumomab.	Klinger M, Brandl C, Zugmaier G, et al.	—	—	外国	Blood 2012;119(26):6226-33.	参考	無

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類（国内/外国）	掲載誌	評価/参考の別	電子データの提出
4.3.52	—	Early relapse after single auto-SCT for multiple myeloma is a major predictor of survival in the era of novel agents.	Jimenez-Zepeda VH, Reece DE, Trudel S, et al.	—	—	外国	Bone Marrow Transplant 2015;50(2):204-8.	参考	無
4.3.53	—	Patterns of relapse and outcome of elderly multiple myeloma patients treated as front-line therapy with novel agents combinations.	Lopez A, Mateos MV, Oriol A, et al.	—	—	外国	Leuk Res Rep 2015;4(2):64-9.	参考	無
4.3.54	—	Safety and activity of blinatumomab for adult patients with relapsed or refractory B-precursor acute lymphoblastic leukaemia: a multicentre, single-arm, phase 2 study.	Topp MS, Gökbuget N, Stein AS, et al.	—	—	外国	Lancet Oncol 2015;16(1):57-66.	参考	無
4.3.55	—	Phase 1 dose-escalation study of BI 836909, an anti-BCMA bi-specific T-cell engager, in relapsed and/or refractory multiple myeloma (RRMM).	Topp MS, Attal M, Langer C, et al.	—	—	外国	J Clin Oncol 2016;34(Suppl 15).	参考	無
4.3.56	—	Molecular mechanisms of cereblon-based drugs.	Asatsuma-Okumura T, Ito T, Handa H.	—	—	外国	Pharmacol Ther 2019;202:132-9.	参考	無
4.3.57	—	Predictive power of preclinical studies in animals for the immunogenicity of recombinant therapeutic proteins in humans.	Bugelski PJ, Treacy G.	—	—	外国	Curr Opin Mol Ther 2004;6(1):10-6.	参考	無
4.3.58	—	Immunogenicity of biologically-derived therapeutics: assessment and interpretation of nonclinical safety studies.	Ponce R, Abad L, Amaravadi L, et al.	—	—	外国	Regul Toxicol Pharmacol 2009;54(2):164-82.	参考	無
第5部　臨床試験報告書									
5.2　全臨床試験一覧表									
	–	全臨床試験一覧表	ファイザー社	–	–	–	–	–	無
5.3　試験報告書及び関連情報									
5.3.1　生物薬剤学試験報告書									
5.3.1.1　バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書									
—	—	該当なし	—	—	—	—	—	—	—
5.3.1.2　比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書									
—	—	該当なし	—	—	—	—	—	—	—
5.3.1.3　*In Vitro - In Vivo* の関連を検討した試験報告書									
—	—	該当なし	—	—	—	—	—	—	—
5.3.1.4　生物学的及び理化学的分析法検討報告書									
5.3.1.4.1	C1077001	Bioanalytical Method Validation Report: The Validation of an MSD-ECL Method for the Detection of ANTI-PF-06863135 Antibodies in Human Serum	[redacted]	2018年8月28日（報告書発行日）	[redacted], 米国	外国	社内資料 分析法検討報告書	参考	無
5.3.1.4.2	C1077003	Bioanalytical Method Validation Report: The Validation of a Cell-Based Method for the Detection of Anti-PF-06863135 Neutralizing Antibodies in Human Serum	[redacted]	2022年7月15日（報告書発行日）	[redacted], 米国	外国	社内資料 分析法検討報告書	参考	無
5.3.1.4.3	C1078004	Biomarker Bioanalytical Method Full Validation Report: The Validation of an ECL Method for Determination of Free Soluble B-Cell Maturation Antigen in Human K2EDTA Plasma	[redacted]	2022年2月17日（報告書発行日）	[redacted], 米国	外国	社内資料 分析法検討報告書	参考	無
5.3.1.4.4	C1078005	Bioanalytical Method Validation Report: The Validation of an LC-MS/MS Method for the Determination of Total Soluble B-Cell Maturation Antigen Protein (sBCMA) in Dipotassium EDTA Human Plasma	[redacted]	2022年1月4日（報告書発行日）	[redacted], 米国	外国	社内資料 分析法検討報告書	参考	無
5.3.1.4.5	C1079001	Bioanalytical Method Validation Report: The Validation of an ECL Assay for the Determination of Total PF-06863135 (ANTI-BCMA-CD3 Bispecific Antibody) in Human Serum Samples	[redacted]	2020年11月5日（報告書発行日）	[redacted], 米国	外国	社内資料 分析法検討報告書	参考	無
5.3.1.4.6	C1079002	Bioanalytical Method Full Report: The Validation of an Electrochemiluminescent Method for Determination of Free PF-06863135 in Human Serum	[redacted]	2021年9月1日（報告書発行日）	[redacted], 米国	外国	社内資料 分析法検討報告書	参考	無
5.3.1.4.7	095600	Validation of an LC-MS/MS assay for the Quantitation of Soluble BCMA in Human Plasma	ファイザー社	2021年4月8日（報告書発行日）	米国	外国	社内資料 分析法検討報告書	参考	無
5.3.1.4.8	112037	Validation of an MSD method for the Quantitation of Free Soluble BCMA in Human K2EDTA Plasma	ファイザー社	2020年10月6日（報告書発行日）	米国	外国	社内資料 分析法検討報告書	参考	無

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類（国内/外国）	掲載誌	評価/参考の別	電子データの提出
5.3.2　ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書									
5.3.2.1　血漿蛋白結合試験報告書									
—	—	該当なし	—	—	—	—	—	—	—
5.3.2.2　肝代謝及び薬物相互作用試験報告書									
—	—	該当なし	—	—	—	—	—	—	—
5.3.2.3　他のヒト生体試料を用いた試験報告書									
—	—	該当なし	—	—	—	—	—	—	—
5.3.3　臨床薬物動態（PK）試験報告書									
5.3.3.1　健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書									
—	—	該当なし	—	—	—	—	—	—	—
5.3.3.2　患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書									
5.3.3.2.1	C1071001	A Phase I, Open Label Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetic, Pharmacodynamic and Clinical Activity of Elranatamab (PF-06863135), a B-Cell Maturation Antigen (BCMA) - CD3 Bispecific Antibody, as a Single Agent and in Combination With Immunomodulatory Agents in Patients With Relapsed/Refractory Advanced Multiple Myeloma (MM)	ファイザー社	2017年11月29日～治験実施中（データカットオフ日：2022年6月22日）	米国，カナダ	外国	社内資料	評価	有
5.3.3.2.2	C1071002	A Phase 1, Open-Label Study to Evaluate the Safety and Pharmacokinetic of ELRANATAMAB (PF-06863135), a B-cell Maturation Antigen (BCMA) CD3 Bispecific Antibody, as a Single Agent in Japanese Participant With Relapsed/Refractory Advanced Multiple Myeloma	ファイザー社	2021年3月22日～治験実施中（データカットオフ日：2022年5月27日）	日本	国内	社内資料	評価	有
	C1071002	THE DETERMINATION OF FREE PF-06863135 IN HUMAN SERUM SAMPLES BY ECL FROM PFIZER CLINICAL PROTOCOL C1071002	[redacted]	2022年11月15日（報告書発行日）	[redacted]，米国	外国	社内資料 分析報告書	参考	無
	C1071002	THE DETERMINATION OF TOTAL PF-06863135 IN HUMAN SERUM SAMPLES BY ECL ANALYSIS FROM PFIZER CLINICAL PROTOCOL C1071002	[redacted]	2022年11月15日（報告書発行日）	[redacted]，米国	外国	社内資料 分析報告書	参考	無
	C1071002	THE DETERMINATION OF ANTI-PF-06863135 ANTIBODIES IN HUMAN SERUM SAMPLES BY ECL ANALYSIS FROM PFIZER CLINICAL PROTOCOL C1071002	[redacted]	2022年11月14日（報告書発行日）	[redacted]，米国	外国	社内資料 分析報告書	参考	無
	C1071002	THE DETERMINATION OF NEUTRALIZING ANTI-PF-06863135 ANTIBODIES IN HUMAN SERUM SAMPLES BY CELL-BASED ANALYSIS FROM PFIZER CLINICAL PROTOCOL C1071002	[redacted]	2022年9月20日（報告書発行日）	[redacted]，米国	外国	社内資料 分析報告書	参考	無
	C1071002	THE DETERMINATION OF FREE SOLUBLE BCMA IN HUMAN K2EDTA PLASMA SAMPLES BY ECL FROM PFIZER CLINICAL PROTOCOL C1071002	[redacted]	2023年3月30日（報告書発行日）	[redacted]，米国	外国	社内資料 分析報告書	参考	無
5.3.3.2.3	C1071009	A Phase 1/2, Open-Label, Multicenter Study to Evaluate a Dosing Regimen With Two Step-Up Priming Doses and Longer Dosing Intervals of Elranatamab (PF-06863135) Monotherapy in Participants With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma	ファイザー社	2021年10月7日～治験実施中（データカットオフ日：2022年7月29日）	日本，台湾，英国，米国	国内/外国	社内資料	評価	有
5.3.3.3　内因性要因を検討したPK試験報告書									
—	—	該当なし	—	—	—	—	—	—	—
5.3.3.4　外因性要因を検討したPK試験報告書									
—	—	該当なし	—	—	—	—	—	—	—
5.3.3.5　ポピュレーションPK試験報告書									
5.3.3.5.1	PMAR-EQDD-C107a-DP4-1353	Population Pharmacokinetic Analysis of PF-06863135 (Elranatamab) in Patients with Multiple Myeloma	ファイザー社	2022年12月9日（報告書発行日）	—	—	社内資料	参考	有

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類（国内/外国）	掲載誌	評価/参考の別	電子データの提出
5.3.3.5.2	PMAR-EQDD-C107a-DP4-1354	Population Exposure-Response Efficacy Analysis of Elranatamab (PF-06863135) in Patients with Multiple Myeloma	ファイザー社	2022年12月6日（報告書発行日）	—	—	社内資料	参考	有
5.3.3.5.3	PMAR-EQDD-C107a-DP4-1355	Population Exposure-Safety Analyses of Elranatamab (PF-06863135) in Patients with Multiple Myeloma	ファイザー社	2022年12月5日（報告書発行日）	—	—	社内資料	参考	有
5.3.3.5.4	PMAR-EQDD-C107a-DP4-1356	Population Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Evaluation of Elranatamab on QT Intervals in Patients with Multiple Myeloma	ファイザー社	2022年12月2日（報告書発行日）	—	—	社内資料	参考	有
5.3.3.5.5	PMAR-EQDD-C107a-DP4-1412	Population Modeling of Exposure-Response for Hematologic and Infection Safety Events of Elranatamab in Patients with Multiple Myeloma	ファイザー社	2022年12月5日（報告書発行日）	—	—	社内資料	参考	有
5.3.3.5.6	PMAR-EQDD-C107a-DP4-1513	QUANTITATIVE SYSTEMS PHARMACOLOGY MODELING REPORT OF ELRANATAMAB IN PARTICIPANTS WITH MULTIPLE MYELOMA PF-06863135	ファイザー社	2022年12月2日（報告書発行日）	—	—	社内資料	参考	有
5.3.3.5.7	PMAR-EQDD-C107a-DP4-1545	Population Pharmacokinetic Analysis of PF-06863135 (Elranatamab) in Patients with Multiple Myeloma	ファイザー社	2023年1月18日（報告書発行日）	—	—	社内資料	参考	有
5.3.4　臨床薬力学（PD）試験報告書									
5.3.4.1　健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書									
—	—	該当なし	—	—	—	—	—	—	—
5.3.4.2　患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書									
—	—	該当なし	—	—	—	—	—	—	—
5.3.5　有効性及び安全性試験報告書									
5.3.5.1　申請する適応症に関する比較対照試験報告書									
—	—	該当なし	—	—	—	—	—	—	—
5.3.5.2　非対照試験報告書									
5.3.5.2.1	C1071003	An Open-Label, Multicenter, Non-Randomized Phase 2 Study of Elranatamab (PF-06863135) Monotherapy in Participants With Multiple Myeloma Who Are Refractory to at Least One Proteasome Inhibitor, One Immunomodulatory Drug and One Anti-CD38 Antibody	ファイザー社	2021年2月2日～治験実施中（データカットオフ日：2022年10月14日）	オーストラリア，ベルギー，カナダ，ドイツ，スペイン，フランス，英国，日本，ポーランド，米国	国内/外国	社内資料	評価	有
5.3.5.3　複数の試験成績を併せて解析した報告書									
5.3.5.3.1	—	Efficacy Appendix Table	ファイザー社	—	—	国内/外国	社内資料	—	無
5.3.5.3.2.1	—	Safety Appendix Table	ファイザー社	—	—	国内/外国	社内資料	参考	有
5.3.5.3.2.2	—	Safety Appendix Update Table	ファイザー社	—	—	国内/外国	社内資料	参考	有
5.3.5.3.3	—	日本人解析図表	ファイザー社	—	—	国内	社内資料	参考	有
5.3.5.3.4	—	Integrated Summary of Immunogenicity	ファイザー社	—	—	国内/外国	社内資料	—	無
5.3.5.3.5	—	Immunogenicity Appendix table	ファイザー社	—	—	国内/外国	社内資料	—	無
5.3.5.3.6	—	Integrated Summary of Safety	ファイザー社	—	—	国内/外国	社内資料	参考	有
5.3.5.3.7	—	Integrated Analysis Plan - Efficacy	ファイザー社	—	—	国内/外国	社内資料	—	無
5.3.5.3.8	—	Integrated Analysis Plan - Safety	ファイザー社	—	—	国内/外国	社内資料	参考	有
5.3.5.4　その他の臨床試験報告書									
5.3.5.4.1.1	C1071004	CIOMS Narratives	ファイザー社	2021年10月27日～治験実施中(データカットオフ日:2022年7月29日)	米国, カナダ	外国	社内資料	参考	無
5.3.5.4.1.2	C1071004	Narratives Listing	ファイザー社	2021年10月27日～治験実施中(データカットオフ日:2022年7月29日)	米国, カナダ	外国	社内資料	参考	無

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類（国内/外国）	掲載誌	評価/参考の別	電子データの提出
5.3.5.4.2.1	C1071005	CIOMS Narratives	ファイザー社	2021年10月4日～治験実施中（データカットオフ日：2022年7月29日）	アルゼンチン，オーストラリア，オーストリア，ベルギー，ブラジル，カナダ，中国，チェコ，フィンランド，フランス，ドイツ，ギリシャ，イタリア，日本，韓国，オランダ，ニュージーランド，ノルウェー，ポーランド，スペイン，スウェーデン，台湾，トルコ，英国	国内/外国	社内資料	参考	無
5.3.5.4.2.2	C1071005	Narratives Listing	ファイザー社	2021年10月4日～治験実施中（データカットオフ日：2022年7月29日）	アルゼンチン，オーストラリア，オーストリア，ベルギー，ブラジル，カナダ，中国，チェコ，フィンランド，フランス，ドイツ，ギリシャ，イタリア，日本，韓国，オランダ，ニュージーランド，ノルウェー，ポーランド，スペイン，スウェーデン，台湾，トルコ，英国	国内/外国	社内資料	参考	無
5.3.5.4.3	—	Elranatamab (PF-06863135) 90-DAY SAFETY UPDATE	ファイザー社	—	—	国内/外国	社内資料	参考	無
5.3.6　市販後の使用経験に関する報告書									
—	—	該当なし	—	—	—	—	—	—	—
5.3.7　患者データ一覧表及び症例記録									
5.3.7.1	—	有害事象一覧表	ファイザー社	—	—	国内/外国	社内資料	—	—
5.3.7.2	—	重篤な有害事象一覧表	ファイザー社	—	—	国内/外国	社内資料	—	—
5.3.7.3	—	臨床検査値異常変動症例一覧表	ファイザー社	—	—	国内/外国	社内資料	—	—
5.4　参考文献									
5.4.1	—	The diagnosis and treatment of multiple myeloma.	Gerecke C, Fuhrmann S, Strifler S, et al.	—	—	外国	Dtsch Arztebl Int. 2016;113(27-28):470-6.	—	無
5.4.2	—	Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma.	Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, et al.	—	—	外国	Mayo Clinic Proc. 2003;78(1):21-33.	—	無
5.4.3	—	Racial disparities in incidence and outcome in multiple myeloma: a population-based study.	Waxman AJ, Mink PJ, Devesa SS, et al.	—	—	外国	Blood. 2010;116(25):5501-6.	—	無
5.4.4	—	Multiple myeloma. Available from: https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/35-Multiple-myeloma-fact-sheet.pdf. Accessed: 01 Nov 2022.	—	—	—	外国	Globocan. (2020).	—	無
5.4.5	—	Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries.	Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al.	—	—	外国	CA Cancer J Clin. 2021;71(3):209-49.	—	無
5.4.6	—	Cancer Stat Facts: Myeloma. Available from: https://seer.cancer.gov/statfacts/html/mulmy.html. Accessed: 12 Jan 2022.	—	—	—	外国	SEER. (2022).	—	無
5.4.7	—	Multiple myeloma burden in EU-27. Available from: https://ecis.jrc.ec.europa.eu. Accessed: 01 Nov 2022.	—	—	—	外国	ECIS. (2020). European Cancer Information System.	—	無
5.4.8	—	Cancer Statistics. Cancer Information Service, National Cancer Center, Japan (National Cancer Registry, Ministry of Health, Labour and Welfare).	—	—	—	国内	—	—	無
5.4.9	—	Cancer Statistics. Cancer Information Service, National Cancer Center, Japan (Vital Statistics of Japan, Ministry of Health, Labour and Welfare).	—	—	—	国内	—	—	無
5.4.10	—	Recent trends in multiple myeloma incidence and survival by age, race, and ethnicity in the United States.	Costa LJ, Brill IK, Omel J, et al.	—	—	外国	Blood Adv. 2017;1(4):282-7.	—	無
5.4.11	—	Management of relapsed and refractory multiple myeloma: novel agents, antibodies, immunotherapies and beyond.	Chim CS, Kumar SK, Orlowski RZ, et al.	—	—	外国	Leukemia. 2018;32(2):252-62.	—	無

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類（国内/外国）	掲載誌	評価/参考の別	電子データの提出
5.4.12	—	Antibody-drug conjugate, GSK2857916, in relapsed/refractory multiple myeloma: an update on safety and efficacy from dose expansion phase I study.	Trudel S, Lendvai N, Popat R, et al.	—	—	外国	Blood Cancer J. 2019;9(4):37.	—	無
5.4.13	—	Orvacabtagene autoleucel (orva-cel), a B-cell maturation antigen (BCMA)-directed CAR T cell therapy for patients (pts) with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM): update of the phase 1/2 EVOLVE study (NCT03430011).	Mailankody S, Jakubowiak AJ, Htut M, et al.	—	—	外国	J Clin Oncol. 2020;38(15_suppl):8504-04 [abstract].	—	無
5.4.14	—	Update of CARTITUDE-1: A phase Ib/II study of JNJ-4528, a B-cell maturation antigen (BCMA)-directed CAR-T-cell therapy, in relapsed/refractory multiple myeloma.	Berdeja JG, Madduri D, Usmani SZ, et al.	—	—	外国	JCO Global Oncol. 2020;38(15_suppl):8505 [abstract].	—	無
5.4.15	—	Continued improvement in survival in multiple myeloma (MM) including high-risk patients.	Nandakumar B, Binder M, Dispenzieri A, et al.	—	—	外国	J Clin Oncol. 2019;37(15_suppl):8039-39 [abstract].	—	無
5.4.16	—	Analysis of racial and ethnic disparities in multiple myeloma US FDA drug approval trials.	Kanapuru B, Fernandes LL, Fashoyin-Aje LA, et al.	—	—	外国	Blood Adv. 2022;6:1684-91.	—	無
5.4.17	—	Clinical course of patients with relapsed multiple myeloma.	Kumar SK, Therneau TM, Gertz MA, et al.	—	—	外国	Mayo Clin Proc. 2004;79(7):867-74.	—	無
5.4.18	—	Outcomes of patients with multiple myeloma refractory to CD38-targeted monoclonal antibody therapy.	Gandhi UH, Cornell RF, Lakshman A, et al.	—	—	外国	Leukemia. 2019;33(9):2266-75.	—	無
5.4.19	—	Oral Selinexor-Dexamethasone for Triple-Class Refractory Multiple Myeloma.	Chari A, Vogl DT, Gavriatopoulou M, et al.	—	—	外国	N Engl J Med. 2019;381(8):727-38.	—	無
5.4.20	—	Belantamab mafodotin for relapsed or refractory multiple myeloma (DREAMM-2): a two-arm, randomised, open-label, phase 2 study.	Lonial S, Lee HC, Badros A, et al.	—	—	外国	Lancet Oncol. 2020;21(2):207-21.	—	無
5.4.21	—	Longer term outcomes with single-agent belantamab mafodotin in patients with relapsed or refractory multiple myeloma: 13-month follow-up from the pivotal DREAMM-2 study.	Lonial S, Lee HC, Badros A, et al.	—	—	外国	Cancer. 2021;127(22):4198-212.	—	無
5.4.22	—	Idecabtagene Vicleucel in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma.	Munshi NC, Anderson LD Jr, Shah N, et al.	—	—	外国	N Engl J Med. 2021;384(8):705-16.	—	無
5.4.23	—	Ciltacabtagene autoleucel, a B-cell maturation antigen-directed chimeric antigen receptor T-cell therapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CARTITUDE-1): a phase 1b/2 open-label study.	Berdeja JG, Madduri D, Usmani SZ, et al.	—	—	外国	Lancet. 2021;398(10297):314-24.	—	無
5.4.24	—	Melflufen and Dexamethasone in Heavily Pretreated Relapsed and Refractory Multiple Myeloma.	Richardson PG, Oriol A, Larocca A, et al.	—	—	外国	J Clin Oncol. 2021;39(7):757-67.	—	無
5.4.25	—	Teclistamab in relapsed or refractory multiple myeloma.	Moreau P, Garfall AL, van de Donk NWCJ, et al.	—	—	外国	N Engl J Med. 2022;387(6):495-505.	—	無
5.4.26	—	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Multiple Myeloma. Version 3, 2023. Available from: https://www.nccn.org/guidelines/recently-published-guidelines. Accessed: 31 May 2023.	—	—	—	外国	—	—	無
5.4.27	—	Multiple Myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-up.	Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E, et al.	—	—	外国	Ann Oncol. 2021;32(3):309-22.	—	無
5.4.28	—	Practical Guidelines for Hematological Malignancies: 2018. Available from: http://www.jshem.or.jp/gui-hemali/3_1.html. Accessed: 23 May 2023.	Japanese Society of Hematology.	—	—	国内	—	—	無
5.4.29	—	International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma.	Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al.	—	—	外国	Lancet Oncol. 2014;15(12):e538-48.	—	無
5.4.30	—	Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome.	Lee DW, Gardner R, Porter DL, et al.	—	—	外国	Blood. 2014;124(2):188-95.	—	無
5.4.31	—	ASTCT consensus grading for cytokine release syndrome and neurologic toxicity associated with immune effector cells.	Lee DW, Santomasso BD, Locke FL, et al.	—	—	外国	Biology of Blood and Marrow Transplantation. 2019;25(4):625-38.	—	無
5.4.32	—	Early relapse after single auto-SCT for multiple myeloma is a major predictor of survival in the era of novel agents.	Jimenez-Zepeda VH, Reece DE, Trudel S, et al.	—	—	外国	Bone Marrow Transplant. 2015;50(2):204-8.	—	無

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類（国内/外国）	掲載誌	評価/参考の別	電子データの提出
5.4.33	—	Patterns of relapse and outcome of elderly multiple myeloma patients treated as front-line therapy with novel agents combinations.	Lopez A, Mateos MV, Oriol A, et al.	—	—	外国	Leuk Res Rep. 2015;4(2):64-9.	—	無
5.4.34	—	Once weekly versus twice weekly carfilzomib dosing in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (A.R.R.O.W.): interim analysis results of a randomised, phase 3 study.	Moreau P, Mateos MV, Berenson JR, et al.	—	—	外国	Lancet Oncol. 2018;19(7):953-64.	—	無
5.4.35	—	Elotuzumab plus Pomalidomide and Dexamethasone for Multiple Myeloma.	Dimopoulos MA, Dytfeld D, Grosicki S, et al.	—	—	外国	N Engl J Med. 2018;379(19):1811-22.	—	無
5.4.36	—	Elotuzumab Plus Pomalidomide and Dexamethasone for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: Final Overall Survival Analysis From the Randomized Phase II ELOQUENT-3 Trial.	Dimopoulos MA, Dytfeld D, Grosicki S, et al.	—	—	外国	J Clin Oncol. 2023;41(3):568-78.	—	無
5.4.37	—	Isatuximab plus pomalidomide and low-dose dexamethasone versus pomalidomide and low-dose dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (ICARIA-MM): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study.	Attal M, Richardson PG, Rajkumar SV, et al.	—	—	外国	Lancet. 2019;394(10214):2096–107.	—	無
5.4.38	—	Isatuximab plus pomalidomide and low-dose dexamethasone versus pomalidomide and low-dose dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (ICARIA-MM): follow-up analysis of a randomised, phase 3 study.	Richardson PG, Perrot A, San-Miguel J, et al.	—	—	外国	Lancet Oncol. 2022;23(3):416-27.	—	無
5.4.39	—	Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): a randomised, open-label, phase 3 trial.	Miguel JS, Weisel K, Moreau P, et al.	—	—	外国	Lancet Oncol. 2013;14(11):1055–66.	—	無
5.4.40	—	Isatuximab as monotherapy and combined with dexamethasone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma.	Dimopoulos M, Bringhen S, Anttila P, et al.	—	—	外国	Blood. 2021;137(9):1154-65.	—	無
5.4.41	—	Isatuximab monotherapy in relapsed/refractory multiple myeloma: A Japanese, multicenter, phase 1/2, safety and efficacy study.	Sunami K, Suzuki K, Ri M, et al.	—	—	外国	Cancer Sci. 2020;111(12):4526-39.	—	無
5.4.42	—	ABECMA [idecabtagene vicleucel suspension] US Prescribing Information (USPI). Available from: https://dailymed nlm.nih.gov/dailymed/getFile.cfm?setid=b90c1fe7-f5cc-464e-958a-af36e9c26d7c&type=pdf. Accessed: 02 Nov 2022.	—	—	—	外国	—	—	無
5.4.43	—	CARVYKTI [ciltacabtagene autoleucel injection] US Prescribing Information. Available from: https://dailymed nlm.nih.gov/dailymed/getFile.cfm?setid=7d040b91-3fb8-41db-ba7f-60a36f06e2c2&type=pdf. Accessed: 02 Nov 2022.	—	—	—	外国	—	—	無
5.4.44	—	TECVAYLI [teclistamab-cqyv] US Prescribing Information. Available from: https://dailymed nlm.nih.gov/dailymed/getFile.cfm?setid=54e0f974-ccee-44ea-9254-40e9883cee1e&type=pdf. Accessed: 02 Nov 2022.	—	—	—	外国	—	—	無
5.4.45	—	Multiple myeloma: 2020 update on diagnosis, risk-stratification and management.	Rajkumar SV.	—	—	外国	Am J Hematol. 2020;95(5):548-67.	—	無
5.4.46	—	International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma.	Kumar S, Paiva B, Anderson KC, et al.	—	—	外国	Lancet Oncol. 2016;17(8):e328-e46.	—	無
5.4.47	—	Multiple myeloma.	Kumar SK, Rajkumar V, Kyle RA, et al.	—	—	外国	Nat Rev Dis Primers. 2017;3:17046.	—	無
5.4.48	—	Treatment of relapsed and refractory multiple myeloma: recommendations from the International Myeloma Working Group.	Moreau P, Kumar SK, San Miguel J, et al.	—	—	外国	Lancet Oncol. 2021;22(3):e105-e18.	—	無
5.4.49	—	Guideline on bioanalytical method validation. EMEA/CHMP/EWP/192217/2009 Rev. 1 Corr. 2**. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-bioanalytical-method-validation_en.pdf. Published: 21 July 2011. Accessed: 13 Feb 2023.	European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP).	—	—	外国	—	—	無

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類（国内/外国）	掲載誌	評価/参考の別	電子データの提出
5.4.50	—	Guideline on immunogenicity assessment of therapeutic proteins. EMEA/CHMP/BMWP/14327/2006 Rev 1. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-immunogenicity-assessment-therapeutic-proteins-revision-1_en.pdf. Published: 18 May 2017. Accessed: 13 Feb 2023.	European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP).	—	—	外国	—	—	無
5.4.51	—	Guidance for industry: Bioanalytical method validation, Available from: https://www.fda.gov/files/drugs/published/Bioanalytical-Method-Validation-Guidance-for-Industry.pdf. Published: May 2018. Accessed: 13 Feb 2023.	US Food and Drug Administration, Department of Health and Human Services, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Veterinary Medicine (CVM).	—	—	外国	—	—	無
5.4.52	—	Guidance for industry: Immunogenicity testing of therapeutic protein products – Developing and validating assays for anti-drug antibody detection. Available from: https://www fda.gov/media/119788/download. Published: Jan 2019. Accessed: 13 Feb 2023.	US Food and Drug Administration, Department of Health and Human Services, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER).	—	—	外国	—	—	無
5.4.53	—	Scientific white paper on concentration-QTc modeling.	Garnett C, Bonate PL, Dang Q, et al.	—	—	外国	J Pharmacokinet Pharmacodyn. 2018;45(3):383-97.	—	無
5.4.54	—	A Translational Quantitative Systems Pharmacology Model for CD3 Bispecific Molecules: Application to Quantify T Cell-Mediated Tumor Cell Killing by P-Cadherin LP DART®.	Betts A, Haddish-Berhane N, Shah DK, et al.	—	—	外国	AAPS J. 2019;21(4):66.	—	無
5.4.55	—	A Modeling Framework to Characterize Cytokine Release upon T-Cell-Engaging Bispecific Antibody Treatment: Methodology and Opportunities.	Chen X, Kamperschroer C, Wong G, et al.	—	—	外国	Clin Transl Sci. 2019;12(6):600-8.	—	無
5.4.56	—	Assessment and reporting of the clinical immunogenicity of therapeutic proteins and peptides-harmonized terminology and tactical recommendations.	Shankar G, Arkin S, Cocea L, et al.	—	—	外国	AAPS J. 2014;16(4):658-73.	—	無
5.4.57	—	Antibody pharmacokinetics and pharmacodynamics.	Lobo ED, Hansen RJ, Balthasar JP.	—	—	外国	J Pharm Sci. 2004;93(11):2645-68.	—	無
5.4.58	—	Molecular, biologic, and pharmacokinetic properties of monoclonal antibodies: impact of these parameters on early clinical development.	Mascelli MA, Zhou H, Sweet R, et al.	—	—	外国	J Clin Pharmacol. 2007;47(5):553-65.	—	無
5.4.59	—	Pharmacokinetics and toxicology of therapeutic proteins: Advances and challenges.	Vugmeyster Y, Xu X, Theil FP, et al.	—	—	外国	World J Biol Chem. 2012;3(4):73-92.	—	無
5.4.60	—	A mechanism-based binding model for the population pharmacokinetics and pharmacodynamics of omalizumab.	Hayashi N, Tsukamoto Y, Sallas WM, et al.	—	—	外国	Br J Clin Pharmacol. 2007;63(5):548-61.	—	無
5.4.61	—	ASTCT consensus grading for cytokine release syndrome and neurologic toxicity associated with immune effector cells.	Lee DW, Santomasso BD, Locke FL, et al.	—	—	外国	Biology of Blood and Marrow Transplantation. 2019;25(4):625-38.	—	無