TABLE OF CONTENTS

TABLE OF CONTENTS 1
LIST OF TABLES 2
LIST OF FIGURES 3
略号および用語の定義一覧 4
生物薬剤学的試験および関連する分析法 6
1. 背景および概観 6
1.1. 製剤開発 10
1.1.1. 原薬 10
1.1.2. 製剤 10
1.2. 生体試料分析法の概要 10
1.2.1. 薬物動態，薬力学および免疫原性試料の採取 11
1.2.2. 薬物動態評価用試料の生体試料分析法 11
1.2.3. 免疫原性評価用試料の生体試料分析法 13
1.2.4. 薬力学評価用試料の生体試料分析法 15
2. 個々の試験結果の要約 17
2.1. C1071001 試験 17
2.1.1. 薬物動態の結果 18
2.1.2. 安全性の結果 19
2.1.3. 免疫原性の結果 19
2.2. C1071002 試験 19
2.2.1. 薬物動態の結果 19
2.2.2. 安全性の結果 19
2.2.3. 免疫原性の結果 20
2.3. C1071003 試験 20
2.3.1. 薬物動態の結果 20
2.3.2. 安全性の結果 20
2.3.3. 免疫原性の結果 21
2.4. C1071009 試験 21
2.4.1. 薬物動態の結果 21
2.4.2. 安全性の結果 21

2.4.3. 免疫原性の結果 21
3. 全試験を通しての結果の比較と解析 22
3.1. 薬物動態の併合解析の結果 22
3.1.1. 製剤中有効成分濃度ごとのノンコンパートメント解析の結果の比較 22
3.1.2. 製剤中有効成分濃度の母集団 PK モデリング評価 27
3.2. 安全性の併合解析の結果 27
3.3. 免疫原性の併合解析の結果 28
3.4. 要約 31
4. 付録 32
Appendix 1. List of Reports for Bioanalytical Assays 32
Appendix 2. Summary of PK, ADA and NAb Methods Performance 33
5. 参考文献 79

LIST OF TABLES

Table 1. List of Clinical Studies Contributing to Summary of Biopharmaceutic Studies 8
Table 2. Summary of Drug Material in Study 1001 by Study Part and Treatment Cohort 18
Table 3. Comparison of Pharmacokinetic Parameters Following the First SC Dose of 600 µg/kg or 44 mg of Elranatamab from Studies 1001 and 1002 – Total Systemic Elranatamab 23
Table 4. Comparison of Pharmacokinetic Parameters Following the First SC Dose of 600 µg/kg or 44 mg of Elranatamab from Studies 1001 and 1002 – Free Systemic Elranatamab 24
Table 5. Comparison of Dose-Normalized Pharmacokinetic Parameters Following the First SC Dose of Elranatamab from Studies 1001 and 1002 – Total Systemic Elranatamab 25
Table 6. Comparison of Dose-Normalized Pharmacokinetic Parameters Following the First SC Dose of Elranatamab from Studies 1001 and 1002 – Free Systemic Elranatamab 26
Table 7. Comparison of Incidents of Anti-Drug Antibody (ADA) and Neutralizing Antibody (NAb) against Elranatamab by Formulation Strength IGPOOL 3 (Immunogenicity Analysis Set) 29
Appendix 1 Table 1. Listing of Bioanalytical and Method Validation Reports for PD 32
Appendix 2 Table 1. Summary of Elranatamab PK, ADA and NAb Assay Methods 34
Appendix 2 Table 2. (C1079001) Bioanalytical Method Life Cycle Information: Elranatamab Total PK 35
Appendix 2 Table 3. (C1079002) Bioanalytical Method Life Cycle Information: Elranatamab Free PK 37

Appendix 2 Table 4. Bioanalytical Method Life Cycle Information: Elranatamab ADA (C1077001) 39

Appendix 2 Table 5. Bioanalytical Method Life Cycle Information: Elranatamab NAb (C1077003) 42

Appendix 2 Table 6. Summary of Method Performance: Elranatamab Total PK ([redacted] Project No. RIOQ2) Pfizer Validation ID: C1079001 45

Appendix 2 Table 7. Summary of Method Performance: Elranatamab Free PK ([redacted] Project No. ROVV2) Pfizer Validation ID: C1079002 52

Appendix 2 Table 8. Summary of Method Performance: Elranatamab ADA ([redacted] Project No. RIOR2) Pfizer Validation ID: C1077001 60

Appendix 2 Table 9. Summary of Method Performance: Elranatamab NAb ([redacted] Project No. RRWU2) Pfizer Validation ID: C1077003 72

LIST OF FIGURES

Figure 1. Boxplot of Elranatamab Pharmacokinetic Parameters Following SC Administration of 600 µg/kg or 44 mg – Total Systemic Elranatamab 23

Figure 2. Boxplot of Pharmacokinetic Parameters Following the First SC Dose of 600 µg/kg or 44 mg Elranatamab – Free Systemic Elranatamab 24

Figure 3. Boxplot of Dose-Normalized Elranatamab Pharmacokinetic Parameters Following SC Administration – Total Systemic Elranatamab 26

Figure 4. Boxplot of Dose-Normalized Elranatamab Pharmacokinetic Parameters Following SC Administration – Free Systemic Elranatamab 27

略号および用語の定義一覧

略号・用語	省略していない表現または用語の定義
ACP	Assay cut point ：アッセイカットポイント
ADA	anti-drug antibody：抗薬物抗体
AE	adverse event：有害事象
AUC_{tau}	Area under the concentration-time curve over dosing interval τ：投与間隔の濃度－時間曲線下面積
AV	Assay Value (sample/DC or control/DC ratio); equivalent to SAV in NAb assay
BCMA	B-cell maturation antigen：B 細胞成熟抗原
CCP	Confirmatory Cut Point (ADA assay)
C_{max}	maximum concentration：最高濃度
CRS	cytokine release syndrome：サイトカイン放出症候群
CSR	clinical study report：総括報告書
CV	coefficient of variation：変動係数
DC	Drug Control：薬物対照
DL	dose level：用量レベル
ECL	electrochemiluminescent assay：電気化学発光
EMA	European Medicines Agency：欧州医薬品庁
FDA	Food and Drug Administration：米国食品医薬品局
GeoCV	geometric CV：幾何変動係数
GeoMean	geometric mean：幾何平均
h	human：ヒト
HPC	hign positive control：高濃度陽性対照
ID	idiotype：イディオタイプ
IG	immunogenicity：免疫原性
IgG	immunoglobulin G：免疫グロブリン G
IMiD	immunomodulatory drug：免疫調節薬
IS	internal standard：内部標準
ISI	Integrated Summary of Immunogenicity
ISS	Integrated Summary of Safety
IV	intravenous(ly)：静脈内投与
LC-MS/MS	liquid chromatography-tandem mass spectrometry：液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析
LLOQ	lower limit of quantification：定量下限
LPC	low positive control：低濃度陽性対照
mAb	monoclonal antibody：モノクローナル抗体
MAD	maximum administered dose：最大投与量
MM	multiple myeloma：多発性骨髄腫
MPC	middle positive control：中濃度陽性対照
MRD	minimal required dilution：最小希釈倍率
MSD	MesoScale Discovery：メソスケールディスカバリー
MTD	maximum tolerated dose：最大耐量
NAb	neutralizing antibody：中和抗体
NC	negative control：陰性対照
NCA	non-compartmental analysis：ノンコンパートメント解析
NFKB	nuclear factor-kappa B
PC	positive control：陽性対照
PD	Pharmacodynamic(s)：薬力学

略号・用語	省略していない表現または用語の定義
PI	proteasome inhibitor：プロテアソーム阻害薬
PK	pharmacokinetic(s)：薬物動態
PMAR	population modeling analysis report：ファーマコメトリクス解析報告書
PR	partial response：部分奏効
QA	quality assurance
QC	quality control
QW	once every week：週 1 回
Q2W	once every 2 weeks：2 週に 1 回
rh	recombinant human
RLU	relative lights units：相対発光量
RN327	anti-BCMA arm homodimer acting as a target blocker
RP2D	recommended Phase 2 dose：第 2 相臨床推奨用量
RRMM	relapsed/refractory multiple myeloma：再発または難治性多発性骨髄腫
SAE	serious adverse event：重篤な有害事象
SAV	Screening Assay Value (sample/DC or control/DC ratio); equivalent to AV in Nab Assay：スクリーニングアッセイ値
sBCMA	soluble B-cell maturation antigen：可溶性 B 細胞成熟抗原
SC	subcutaneous (ly)：皮下投与
SC	Soluble BCMA Control (NAb assay)
SCP	Screening Cut Point (ADA assay)：スクリーニング試験におけるカットポイント
SCS	Summary of Clinical Safety：臨床的安全性の概要
SD	standard deviation：標準偏差
SNR	Signal to noise ratio
ULOQ	upper limit of quantification：定量上限
T_{max}	time until C_{max} is reached：最高濃度到達時間
UHPLC	ultra high performance liquid chromatography：超高速液体クロマトグラフィー

生物薬剤学的試験および関連する分析法

本 2.7.1 項では，エルラナタマブ製剤の開発の包括的レビューおよびその開発プログラム全体を通して用いられた生体試料分析法に関する情報の概要を示す。本 2.7.1 項では，臨床試験に用いた製剤中有効成分濃度が異なる 2 種類の皮下投与製剤（10 mg/mL および 40 mg/mL）の薬物動態（PK），安全性および免疫原性を比較した臨床データの概要も示す。これら 2 種類の製剤の比較には，エルラナタマブの申請用法・用法を考慮して，皮下投与時のデータのみを使用した。また，製剤中有効成分濃度が異なる 2 種類の製剤は，2 種類のプロセスにより製造された。C1071001 試験パート 1 およびパート 1.1 で用いた製剤中有効成分濃度 10 mg/mL の製剤はプロセス 1（Pfizer, [redacted]）により製造された原薬を使用し，C1071001 試験パート 2A，C1071002 試験，C1071003 試験および C1071009 試験で用いられた製剤中有効成分濃度 40 mg/mL の製剤はプロセス 2（Wyeth, [redacted]）により製造された原薬を使用した。以下の考察では，2 種類の製造プロセスを，それぞれ製剤中有効成分濃度が 10 mg/mL の製剤および 40 mg/mL の製剤として表記する。本 2.7.1 項において，製剤中有効成分濃度は原薬濃度と同義である。

本 2.7.1 項で示されたデータは，以下の結論を支持するものであった：

- 臨床開発プログラム全体を通して用いた分析法は，エルラナタマブの PK（非結合型および総エルラナタマブ），エルラナタマブに対する抗薬物抗体（ADA）および中和抗体（NAb）などの免疫原性，ならびに薬力学（PD）バイオマーカーである可溶性 B 細胞成熟抗原（sBCMA）（非結合型および総 sBCMA）の特性評価に適している。

- 製剤中有効成分濃度が異なる 2 製剤の PK，免疫原性および安全性は類似している。

1. 背景および概観

エルラナタマブは，多発性骨髄腫（MM）細胞上の B 細胞成熟抗原（BCMA）および T 細胞上の CD3 に結合するヘテロ二量体ヒト化完全長二重特異性抗体であり，T 細胞レセプターと抗原の相互作用を介さず，T 細胞を標的骨髄腫細胞に直接作用させる。これにより，T 細胞のレパートリーがすべての CD3+ T 細胞に拡大し，骨髄腫細胞を含む BCMA 発現細胞に対してエルラナタマブが作用できるようになる。

エルラナタマブの臨床開発プログラムの沿革の概要は，M2.5.1 項に示す。

エルラナタマブの PK，PD，安全性および免疫原性のプロファイルについて，再発または難治性多発性骨髄腫（RRMM）の治験参加者を対象に安全性および有効性を評価した C1071001 試験（海外第 1 相試験），C1071002 試験（国内第 1 相試験），C1071003 試験（国際共同第 2 相試験）および C1071009 試験（異なる用法・用量を探索的に検討する第 1/2 相試験）の 4 つの臨床試験の結果が得られている。

本承認申請に関して，PK，ADA および sBCMA 試料採取が実施されたすべての臨床試験の一覧を，各試験で使用した製剤中有効成分濃度とともに Table 1 に示す。C1071001 試験では，プロセス 1 を用いて製造されたより低い製剤中有効成分濃度 2 mg/mL の製剤も使用したが，皮下投与では最も低い用量（80 µg/kg 皮下投与）のみで使用した。臨床的に有効な用量範囲（215～1000 µg/kg）が含まれる 130 µg/kg 以上の皮下投与を受けた治験参加者のデータに限定して，製

剤中有効成分濃度が異なる 2 種類の製剤の PK，安全性および免疫原性の比較（10 mg/mL と 40 mg/mL の比較）を実施した。

Table 1. List of Clinical Studies Contributing to Summary of Biopharmaceutic Studies

Study Number (Status)	Study Design	Treatment Regimen	Number of participants contributing data	Formulation Strength**
1001 Ongoing	Phase 1, open label, multiple-dose, multicenter, dose escalation, safety, PK and PD trial of elranatamab in adult patients with RRMM advanced multiple myeloma.	Part 1: Dose Escalation IV: (0.1-50 µg/kg) QW SC: (80-1000 µg/kg) QW Part 1.1: Priming Cohorts 600 µg/kg priming dose; 1000 µg/kg full dose either QW or Q2W Part 2A: Dose Expansion – monotherapy 44 mg priming dose; 76 mg full dose QW Participants treated with elranatamab QW for ≥6 months and with stable disease assessments for ≥2 months could transition to Q2W dosing if allowed by sponsor.	 23 30 20 15	 2 mg/mL or 10 mg/mL 2 mg/mL / 10 mg/mL / 40 mg/mL* 10 mg/mL 40 mg/mL
1002 Ongoing	Phase 1, open label study to evaluate safety and PK of elranatamab as a single agent in Japanese participants with RR advanced MM.	Elranatamab 600 µg/kg priming dose; 1000 µg/kg QW as full dose Participants treated QW for ≥6 months and with stable disease assessments for ≥2 months could transition to Q2W dosing if allowed by sponsor.	4	40 mg/mL
1003 Ongoing	Phase 2 open-label, multicenter, non-randomized study of elranatamab monotherapy in participants with MM who are refractory to at least one proteasome inhibitor, one immunomodulatory drug and one anti-CD38 antibody.	Elranatamab Step-up priming dose (12 mg/32 mg); 76 mg QW as full dose; 76 mg Q2W starting C7+ for participants with ≥ PR.	187	40 mg/mL

Table 1. List of Clinical Studies Contributing to Summary of Biopharmaceutic Studies

Study Number (Status)	Study Design	Treatment Regimen	Number of participants contributing data	Formulation Strength**
1009 Ongoing	Phase 1/2, open-label, multicenter study to evaluate a dosing regimen with two step-up priming doses and longer dosing intervals of elranatamab monotherapy in participants with RRMM.	Part 1: Elranatamab Step-up priming dose (4 mg/20 mg); 76 mg QW as full dose; 76 mg Q2W starting C7+ for participants with ≥ PR and/or RP2D (116 mg or 152 mg) Q4W starting C7+ for participants with ≥ PR (RP2D identified in part 2A) Part 2A: DL1: Elranatamab Step-up priming dose (4 mg/20 mg); 76 mg QW for C1; 116 mg Q2W C2-C6; 116 mg Q4W starting C7+ for participants with ≥ PR DL2: Elranatamab Step-up priming dose (4 mg/20 mg); 76 mg QW for C1; 152 mg Q2W C2-C6; 152 mg Q4W starting C7+ for participants with ≥ PR	45	40 mg/mL

Note: The studies hereafter in the tables/figures will be referred to without the C107 prefix; ie, 1001, 1002, 1003 and 1009.
* All three (2mg/mL, 10 mg/mL, and 40 mg/mL) formulation strength were used in Study 1001. Most SC dose groups in Part 1 were treated with 10 mg/mL formulation strength with the exception of the 80 µg/kg dose group, which was treated with the 2 mg/mL formulation strength. The 10 mg/mL formulation strength was also used in Part 1.1 while the 40 mg/mL was used in Part 2A. In general, participants received the same formulation strength throughout their treatment period with the exception of one participant who received a different formulation strength for only one dose.
** Source: Module 5.3.3.2 C1071001 - Compliance and Drug Concentration Data Table 16.2.5.1.2; Module 5.3.3.2 C1071001 - Compliance and Drug Concentration Data Table 16.2.5.1.3; Module 5.3.3.2 C1071002 - Report Body Section 3.4; Module 5.3.5.2 C1071003 - Report Body Section 3.4; Module 5.3.3.2 C1071009 - Report Body Section 3.4

1.1. 製剤開発

エルラナタマブの市販製剤では，製薬業界で一般的に使用される公定書で定められた添加剤を用いている（M3.2.P.1 項）。市販製剤の開発に関する情報は，M3.2.P.2.2 項に示す。

1.1.1. 原薬

エルラナタマブは，2 種類のモノクローナル抗体（mAb），抗 BCMA mAb および抗 CD3 mAb を由来とする二重特異性免疫グロブリン G（IgG）κ 抗体である。これらそれぞれの mAb の 1 つの重鎖（H 鎖）および 1 つの軽鎖（L 鎖）により，エルラナタマブは二重特異性を発揮する。これらの 4 鎖二重特異性抗体は，5 つの鎖間ジスルフィド結合を介して共有結合している。エルラナタマブの構造の詳細は，M3.2.S.1.2 項に示す。

開発段階で行った原薬製造プロセスおよび[redacted]の変更については，M3.2.S.2.6 項 Table 3.2.S.2.6-1 に記載する。

1.1.2. 製剤

臨床試験に使用したエルラナタマブの治験薬の概要を Table 1 に示す。臨床開発の期間中，3 種類の異なるエルラナタマブ製剤濃度（2，10 および 40 mg/mL）を使用した（M3.2.P.2.3 項）。非臨床および臨床試験を通して，またプロセスバリデーションロット製造において，タンパク濃度を除き，同一組成のエルラナタマブ製剤を使用した（M3.2.P.2.3 項）。皮下投与用の市販予定製剤は，主要な臨床試験の開始前に利用可能であった（M3.2.P.2.3 項）。

製剤中有効成分濃度 40 mg/mL（44 mg/1.1 mL および 76 mg/1.9 mL）の製剤を市販製剤として承認申請する。本製剤は，ゴム栓およびアルミニウムシールで巻締めされたフリップオフキャップで打栓された 5 mL のガラスバイアルで供給する。また，本製剤は防腐剤を含有しない，単回投与用製剤である（M3.2.P.1 項）。

1.2. 生体試料分析法の概要

非結合型および総エルラナタマブ濃度の定量（PK），ならびにエルラナタマブに対する ADA および NAb の検出には，フルバリデーションした分析法を用い，規制ガイダンス（5 項，EMA, 2011; EMA, 2017; FDA, 2018; FDA, 2019）を遵守して実施した。

非結合型および総 sBCMA の定量に関して，目的に合った分析法のバリデーションを実施した。試料の分析は，医薬品の臨床試験の実施の基準（Good Clinical Practice），製薬業界のベストプラクティス，社内および委託先分析施設の標準業務手順書ならびに規制ガイダンス（5 項，FDA, 2018）を遵守して実施した。これらの方法の概要を以下に示す。PD 分析に用いたすべての分析法バリデーション，臨床試験および報告書のリンクの一覧を Appendix 1 Table 1 に示す。

PK および免疫原性の分析に関するすべての分析法バリデーション報告書番号を，使用した臨床試験番号，生体試料分析法のプロジェクト番号／報告日および分析法番号と共に Appendix 2 Table 1 に示した。また，それぞれの分析法のライフサイクルに関する情報を Appendix 2 Table 2～Appendix 2 Table 5 に，分析法の性能を Appendix 2 Table 6～Appendix 2 Table 9 に示す。

分析法の性能の詳細は，生体試料分析に関する報告書（総括報告書［CSR］付録）および分析法バリデーションに関する報告書に示す。バリデーションに関する報告書および改訂版は，M5.3.1.4 項に提示する。

非結合型および総エルラナタマブ濃度の評価に関する生体試料分析法を 1.2.2 項に，エルラナタマブに対する ADA および NAb の検出に関する生体試料分析法を 1.2.3 項に，PD バイオマーカーの評価に関する生体試料分析法を 1.2.4 項にそれぞれ要約する。

エルラナタマブの臨床開発プログラムの期間を通して，2 種類の原薬（原薬ロット [redacted] および標準物質ロット [redacted]）を，非結合型および総エルラナタマブの検量線用標準試料および quality control（QC）試料の調製，ならびに ADA および NAb 測定に使用した。M 3.2.P.5.4 項および M3.2.P.8.3 項に示した品質データを用いて，原薬ロット [redacted] を評価した。

使用した原薬ロットのロット分析データおよび標準物質ロット [redacted] の安定性データを，それぞれ M3.2.S.4.4 項および M3.2.S.5 項に記載する。総エルラナタマブの PK，非結合型エルラナタマブの PK，ADA および NAb に関して，生体試料分析法のバリデーションおよび臨床試験検体測定時に使用した標準物質およびロット番号を，それぞれ Appendix 2 Table 2，Appendix 2 Table 3，Appendix 2 Table 4 および Appendix 2 Table 5 に示す。

1.2.1. 薬物動態，薬力学および免疫原性試料の採取

PK，PD および免疫原性の分析用試料を採取したすべての試験を Table 1 に示す。PK，PD および免疫原性試料は，それぞれの試験の治験実施計画書に従って採取した（M5.3.3.2 項 C1071001 試験 – 治験実施計画書; M5.3.3.2 項 C1071002 試験 – 治験実施計画書; M5.3.5.2 項 C1071003 試験 – 治験実施計画書; M5.3.3.2 項 C1071009 試験 – 治験実施計画書）。

1.2.2. 薬物動態評価用試料の生体試料分析法

1.2.2.1. ヒト血清中総エルラナタマブの薬物動態における電気化学発光法

健康なヒトおよび MM 患者の血清中総エルラナタマブを測定するため，定量的サンドイッチ電気化学発光（ECL）法を [redacted] 社（[redacted]，米国）で開発し，バリデーションを実施した。ビオチン標識マウス抗 hCD3 抗体でエルラナタマブを捕捉し，エルラナタマブの抗 BCMA アームに結合するルテニウム標識マウス抗 BCMA Combo C29 抗体で検出するアッセイフォーマットを使用した。標準試料，QC 試料および試験試料を pH 3.0 の 300 mM 酢酸とインキュベートし，薬物-標的複合体を解離した。解離した試料をビオチン標識マウス抗 hCD3 ID（エルラナタマブの抗 CD3 アームに結合），RN327 およびヤギ抗 hBCMA IgG ポリクローナル抗体（標的ブロッカー）を含む中和捕捉溶液とインキュベートした。ビオチン標識マウス抗 hCD3 ID 抗体を介してエルラナタマブを捕捉し，次にストレプトアビジンを固相化した MSD Multi-Array™プレートに結合させた。結合したエルラナタマブをルテニウム標識マウス抗 BCMA Combo C29 抗 ID（エルラナタマブの抗 BCMA アームに結合）を用いて標識した。トリプロピルアミン含有緩衝液（MSD Read Buffer T）をプレートに添加し，荷電後に生じた ECL シグナルを MesoScale Discovery（MSD）社の機器を用いて検出した。試料濃度は，重み付けを応答の二乗の逆数とした 4 パラメータロジスティック（4PL）回帰モデルを用いて作成した検量線から内挿して算出した。定量範囲は，最小希釈倍率（MRD）を 5 倍にした定量下限（LLOQ）

および定量上限（ULOQ）を含む QC 試料に基づき確立し，希釈していない 100%血清中で 0.500～32.0 ng/mL であった。定量範囲外の検量線用標準試料をアンカーポイントとして設定して，カーブフィッティングが向上した。

本 ECL 法は，精度，真度，選択性，特異性，希釈直線性，短期保存安定性（ベンチトップおよび凍結／融解）および長期保存安定性に関して，[redacted] 社でフルバリデーションした。試薬および機器を含む分析法の詳細は，[redacted] RIQQ2 バリデーション試験報告書の付録にある分析法（Method ID：ICD 695 Version 1.00）に記載する（M5.3.1.4 項 C1079001 試験 – バリデーション報告書）。

本 ECL 法，C1079001（[redacted] RIQQ2）のライフサイクル情報の概要を Appendix 2 Table 2 に示し，すべてのバリデーション報告書，改訂版および臨床試験試料分析報告書を含む，分析法の性能の概要を Appendix 2 Table 6 に示す。

1.2.2.2. ヒト血清中非結合型エルラナタマブの薬物動態における電気化学発光法

健康なヒトおよび MM 患者の血清中非結合型エルラナタマブを測定するため，定量的サンドイッチ ECL 法を [redacted] 社（[redacted]，米国）で開発し，バリデーションを実施した。ビオチン標識マウス抗 hCD3 抗体でエルラナタマブを捕捉し，エルラナタマブの抗 BCMA アームに結合するルテニウム標識マウス抗 BCMA Combo C29 抗体で検出するアッセイフォーマットを使用した。標準試料，QC 試料および試験試料をビオチン標識マウス抗 hCD3 ID（エルラナタマブの抗 CD3 アームに結合）とインキュベートした。ビオチン標識マウス hCD3 を介してエルラナタマブを捕捉し，ストレプトアビジン固相化 Multi-Array™プレートに結合させた。結合したエルラナタマブをルテニウム標識マウス抗 BCMA Combo C29 抗 ID（エルラナタマブの抗 BCMA アームに結合）を用いて標識した。トリプロピルアミン（TPA，MSD GOLD Read Buffer）をプレートに添加し，荷電後に生じた ECL シグナルを MSD 社の機器を用いて検出した。試料濃度は，重み付けを応答の二乗の逆数とした 5PL 回帰モデルを用いて作成した検量線から内挿して算出した。定量範囲は，MRD を 50 倍にした LLOQ および ULOQ を含む QC 試料に基づき確立し，希釈していない 100%血清中で 50.0～6400 ng/mL であった。定量範囲外の検量線用標準試料をアンカーポイントとして設定して，カーブフィッティングが向上した。

本 ECL 法は，精度，真度，選択性，特異性，希釈直線性，短期保存安定性（ベンチトップおよび凍結／融解）および長期保存安定性に関して，[redacted] 社でフルバリデーションした。健康なヒトおよび MM 患者の両集団で，選択性およびマトリックス効果を評価した。健康なヒトの個々の試料では，マトリックス効果は認められなかった（M 5.3.1.4 項 C1079002 試験 – バリデーション報告書[redacted]：ROVV2［12Sep2022］改訂版 No. 1，Table 6 および Table 7）。MM 患者集団では内因性 sBCMA 濃度が高く，非結合型エルラナタマブの測定は sBCMA に結合していないエルラナタマブのみを測定するという性質上，LLOQ および ULOQ それぞれのレベルで検討した MM 患者の試料の 10 試料中 7 試料および 3 試料でマトリックス効果を確認した。（M5.3.1.4 項 C1079002 試験 – バリデーション報告書[redacted]：ROVV2［12Sep2022］改訂版 No. 1，Table 8）。

試薬および機器を含む分析法の詳細は，[redacted]：ROVV2 改訂版 No. 1 バリデーション試験報告書の付録にある分析法（Method ID：ICD 887 Version 1.00）に記載する（M5.3.1.4 項 C1079002 試験 – バリデーション報告書）。

本 ECL 法，C1079002（[redacted]：ROVV2）のライフライクル情報の概要を Appendix 2 Table 3 に示し，すべてのバリデーション報告書，改訂版および臨床試験試料分析報告書を含む，分析法の性能の概要を Appendix 2 Table 7 に示す。

1.2.3. 免疫原性評価用試料の生体試料分析法

以下の段階的アプローチに従ってバリデートされた抗エルラナタマブ抗体（ADA）測定法を用いて，臨床試験で採取した ADA 用ヒト血清試料を分析した。

1. スクリーニング用 ADA アッセイフォーマットで試料を分析した。

2. スクリーニングで陽性であった試料（≥1.31 スクリーニングカットポイント）を確認用 ADA アッセイフォーマットで評価した。

3. ADA 陽性が確定した試料（≥ 25.7%阻害，確認用カットポイント）について，ADA の抗体価を測定し，バリデートされた NAb 測定法を用いて NAb の特性を評価した。

1.2.3.1. ヒト血清中の抗薬物抗体の測定法

MM 患者の血清中 ADA を測定するため，酸解離による半定量ブリッジング ECL 法を[redacted]社（[redacted]，米国）で開発し，バリデーションを実施した。ヒト血清中のエルラナタマブに対する ADA を検出するために ECL 免疫測定法を用いた。エルラナタマブは BCMA 結合アームおよび CD3 結合アームを 1 つずつ有する二重特異性抗体である。本測定法では，2 つの陽性対照（PC）抗体，マウス抗 BCMA 抗 ID mAb およびマウス抗 CD3 抗 ID mAb を用いた。測定では，両 PC 抗体，陰性対照（NC）および試験試料をアッセイ緩衝液で 5 倍希釈し，酸で前処理した。続いて，中和用のトリス塩基含有緩衝液中で，酸で解離した試料をビオチン標識エルラナタマブおよびルテニウム標識エルラナタマブとインキュベートした。試料中に存在する ADA は，ビオチン標識エルラナタマブおよびルテニウム標識エルラナタマブ間にブリッジを形成した。本複合体は，MSD ストレプトアビジン（MSD-SA）プレートに結合し，プレートに電圧をかけた際に生じる ECL シグナルを検出した。生じた相対発光量（RLU）は，試験試料中に存在する ADA 量に正比例した。

本 ECL 法による ADA 測定法は，カットポイント，精度，感度，選択性，特異性，薬剤耐性（薬物共存下での ADA の検出能力），標的干渉，希釈直線性，短期保存安定性（ベンチトップおよび凍結／融解）および測定の頑健性に関して，[redacted]社でフルバリデーションした。十分なスクリーニングアッセイ感度（PC 1［マウス抗 BCMA combo C29-03 抗 ID 抗体］で 8.55 ng/mL および PC 2［マウス抗ヒト CD3 抗 ID 抗体］で 16.4 ng/mL）を確立した。エルラナタマブ 400 µg/mL および 1000 µg/mL の薬剤耐性は，それぞれ 100 ng/mL（LPC 1）および 1500 ng/mL（HPC 1）レベルで確立した。エルラナタマブ 100 µg/mL および 750 µg/mL の薬剤耐性は，それぞれ 100 ng/mL（LPC 2）および 1500 ng/mL（HPC 2）レベルで確立した。現在までに実施した 4 つの臨床試験で検討したすべての ADA 試料は，400 µg/mL の薬物耐性の限界値（100 ng/mL LPC 1 レベルに相当）の範囲内で測定可能であった。

試薬および機器を含む分析法の詳細は，[redacted]：RIOR2 改訂版 No. 1 バリデーション試験報告書の付録にある分析法（Method ID：ICDIM 292 Version 1.00）に記載する（M5.3.1.4 項 C1077001 試験 – バリデーション報告書）。ADA 測定法（[redacted]：RIOR2）のライフサイクル情報の概要を

Appendix 2 Table 4 に示し，すべてのバリデーション報告書，改訂版および臨床試験試料分析報告書を含む，分析法の性能の概要を Appendix 2 Table 8 に示す。

1.2.3.2. ヒト血清中の中和抗体の測定法

MM 患者の血清中の抗エルラナタマブ NAb を測定するため，定性セルベース分析法を[redacted]社（[redacted]，米国）で開発し，バリデーションを実施した。本セルベース NAb 分析法は，エルラナタマブの作用機序に基づいて構築された。エルラナタマブの二重特異性結合能により，T 細胞（CD3 を発現するレポーター細胞）と骨髄腫細胞（BCMA を発現する標的細胞）が連結され，T 細胞が活性化し，骨髄腫細胞を傷害する。本測定法では，レポーター細胞は遺伝子操作された Jurkat T 細胞であり，本細胞には NFKB シグナル経路により発現が活性化されるプロモーターを有するルシフェラーゼ遺伝子エレメントが挿入されている。レポーターT 細胞上の CD3 と標的細胞上の BCMA の両者へのエルラナタマブの結合は，NFKB 経路を活性化し，ルシフェラーゼ活性の上昇をもたらす。本活性は Bio Glo™ Luciferase Assay System により測定可能である。NAb の存在下では，いずれかの細胞株または両細胞株上の標的へのエルラナタマブの結合が阻害され，NFKB 経路の活性が低下し，ルシフェラーゼ活性が低下する。ルシフェラーゼ活性の低下は試験試料中に存在する NAb レベルに直接相関する。

本分析法での対照試料および試験試料の最終 MRD は 1：7.3 であり，分析に使用するエルラナタマブの最終濃度は 150 ng/mL であった。試料のアッセイ応答（RLU）は薬物対照（DC：NC+drug）の平均応答で補正し，スクリーニングアッセイ値（SAV）を算出した。アッセイカットポイント（ACP：0.900）を超える SAV が認められた試料は，エルラナタマブに対する NAb を陰性とみなした。ACP（0.900）以下の SAV が認められた試料は，エルラナタマブに対する NAb を陽性とみなした。

本セルベース NAb 分析法は，ACP，精度，感度，選択性，特異性，薬剤耐性（薬物共存下での NAb の検出能力），標的干渉，プロゾーン効果，プレート均一性，短期保存安定性（ベンチトップおよび凍結／融解）および測定の頑健性に関して，[redacted]社でフルバリデーションした。十分な NAb 測定感度（PC 1［抗 hCD3 mAb］で 0.585 µg/mL および PC 2［抗 BCMA mAb］で 0.932 µg/mL）を確立した。エルラナタマブ 80◦µg/mL，50◦µg/mL および 10◦µg/mL の薬剤耐性は，それぞれ 5.0◦µg/mL（HPC 1 および HPC 2），2.5◦µg/mL（MPC 1 および MPC2）および 0.740◦µg/mL（LPC 1）レベルで確立した。どの濃度レベルにおいても，1.2 µg/mL（LPC 2）では薬剤耐性は確認されなかった。薬剤耐性は，現在予定している市販製剤およびその製剤中有効成分濃度を使用した臨床試験を十分サポートするものである。

試薬および機器を含む分析法の詳細は，[redacted]：RRWU2 バリデーション試験報告書の付録にある分析法（Method ID：ICDCBA 125 current Version 1.03）に記載する（M5.3.1.4 項 C1077003 試験 – バリデーション報告書）。NAb 分析法 C1077003（[redacted]：RRWU2）のライフサイクル情報の概要を Appendix 2 Table 5 に示し，すべてのバリデーション報告書，改訂版および臨床試験試料分析報告書を含む，分析法の性能の概要の一覧を Appendix 2 Table 9 に示す。

1.2.4. 薬力学評価用試料の生体試料分析法

sBCMA は，BCMA の細胞外ドメインの 50 個のアミノ酸部分であり，細胞の成熟および活性化の過程の適切な段階で細胞表面から酵素的に放出される。sBCMA は以下に示すアミノ酸配列を有する。

AGQCSQNEYF DSLLHACIPC QLR **CSSNTPPLTCQR** YCNAS VTNSVKGTNA

非結合型および総 sBCMA の定量に使用した初期の分析法はファイザーで開発し，目的に合わせてバリデーションを実施した。これらの初期の測定法は C1071001 試験に使用した。初期の測定法を実施したファイザー社内の測定施設は，quality assurance（QA）品質レベルまでデータをバリデートする能力を有していなかったため，C1071001 試験では QA 済みデータでなく、QC 済みデータのみ利用可能であった。

その後，これらの分析法は[redacted] 社（[redacted]）に移管し，いくつかの軽微な変更を実施した。以下に方法の変更を簡潔に記載する。これらの方法はフルバリデーションし，C1071003 試験，C1071009 試験および他の C107 試験に使用した。すべての分析法で同じ製造元の抗ヒト BCMA ビオチン標識ヤギポリクローナル抗体および rh sBCMA を用いた検量線用試料を使用した。rh sBCMA の添加の有無にかかわらず，未処理の血漿試料を使用した QC 試料を最終的な分析法に使用した。総 sBCMA の液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析（LC-MS/MS）法では，プレートのスケールに合わせて試料調整し，酸解離操作を加え，また捕捉試薬であるビオチン標識ヤギポリクローナル抗体濃度を低下させて使用した。

1.2.4.1. 初期のヒト血漿中総 sBCMA 測定法

ヒト血漿中総 sBCMA の定量を目的として，イムノアフィニティ LC-MS/MS 法を目的に合わせてバリデートした。高濃度のビオチン標識ヤギポリクローナル抗体をヒト血漿試料に添加し，エルラナタマブ，BAFF および APRIL に結合した sBCMA を含む，あらゆる型の sBCMA に結合させた。ストレプトアビジン固相化電磁ビーズを添加し，ビオチン標識ポリクローナル抗体に結合した sBCMA を捕捉した。続いて，ビーズに捕捉された sBCMA をジチオトレイトールで還元し，ヨードアセトアミドでアルキル化した。続いて，重同位体標識ペプチド内部標準（IS）を試料に添加した。トリプシンを用いたタンパク分解消化後，超高速液体クロマトグラフィー（UHPLC）システムを用いて遊離ペプチドを C18 カラムで分離し，Sciex Triple Quad 6500 質量分析計に導入した。IS および sBCMA の CSSNTPPLTCQR サロゲートペプチドに対する選択した m/z トランジションの多重反応モニタリングを実施した。sBCMA サロゲートペプチドおよび対応する IS のピーク面積をデータ処理ソフトウェアにより決定した。rh sBCMA 検量線用試料のピーク面積比を用い，重み付け（$1/x^2$）をした線形最小二乗回帰分析により作成した検量線から，試料濃度を算出した。総 sBCMA の定量範囲は 1.00～1000 ng/mL であった。

試薬および機器を含む分析法の詳細は，ヒト血漿バリデーション試験報告書（sBCMA の定量を目的とした LC-MS/MS のバリデーション）に記載する（M5.3.1.4 項 095600 試験 – バリデーション報告書）。

1.2.4.2. 最終的なヒト血漿中総 sBCMA 測定法

フルバリデーションされた最終的な測定法は，初期の測定法に類似した手法である。薬物，BAFF および APRIL に結合した sBCMA を還元するために酸解離段階を加えた。二重特異性抗体エルラナタマブ，BAFF および APRIL に結合した sBCMA を含む，あらゆる型の sBCMA を選択的に捕捉するために，ビオチン標識ウサギポリクローナル抗体および電磁ビーズを使用した。方法の要約は以下のとおりである：血漿での検量線用試料，試験試料および QC 試料を，2N HCl 5 µL を用いて酸解離した。トリス塩基で中和後，試料を希釈し，ビオチン標識ヤギ抗ヒト BCMA 抗体と室温で 2 時間インキュベートする。ストレプトアビジン電磁ビーズをそれぞれの試料に加え，結合させた。ビーズ複合体を洗浄し，続いて該当試料に IS 溶液を添加した。変性，還元およびアルキル化段階の後，シークエンスグレードのトリプシンと一晩インキュベートすることによりトリプシン消化物を得る。UHPLC システムを用いて遊離ペプチドを C18 カラムで分離し，Sciex Triple Quad 6500 質量分析計に導入した。IS および sBCMA の CSSNTPPLTCQR サロゲートペプチドに対する選択した m/z トランジションの多重反応モニタリングを実施した。sBCMA サロゲートペプチドおよび対応する IS のピーク面積をデータ処理ソフトウェアにより決定した。rh sBCMA 検量線用試料のピーク面積比を用い，重み付け（1/x）をした二次回帰分析により作成した検量線から，試料濃度を算出した。総 sBCMA の定量範囲は，1.00～200 ng/mL であった。

試薬および機器を含む分析法の詳細は，[redacted] RPZM2 バリデーション試験報告書の付録にある分析法（LCMSF 1074 Version 1.00）に記載する（M5.3.1.4 項 C1078005 試験 – バリデーション報告書）。

1.2.4.3. 初期のヒト血漿中非結合型 sBCMA 測定法

ヒト血漿中非結合型 sBCMA の定量を目的として，ECL リガンド結合アッセイを目的に合わせてバリデートした。本アッセイは，96 ウェルマイクロタイタープレート上に固定化されたエルラナタマブと同じ sBCMA エピトープに結合する mAb 3A4 を用いて，エルラナタマブに結合していない sBCMA を検出するように設計された。ビオチン標識ウサギポリクローナル抗 sBCMA 抗体を用いて，捕捉した sBCMA を検出した。ストレプトアビジン-ルテニウムおよび化学発光基質を用いて ECL シグナルを生じさせることにより，最終的な検出を行った。5 パラメータ回帰モデルを用いて作成した rh sBCMA の検量線から内挿することで，血漿試料中 sBCMA 濃度を算出した。定量範囲は 0.025～16.0 ng/mL であった。

試薬および機器を含む分析法の詳細は，ヒト K2EDTA 血漿バリデーション試験報告書（非結合型 sBCMA の定量用の MSD 法のバリデーション）に記載する（M5.3.1.4 項 112037 試験 – バリデーション報告書）。

1.2.4.4. 最終的なヒト血漿中非結合型 sBCMA 測定法

最終的な測定法は，初期の測定法に類似した手法である。ヒト血漿中非結合型 sBCMA の定量を目的として，ECL リガンド結合アッセイをフルバリデーションした。本アッセイは，96 ウェルマイクロタイタープレート上に固定化されたエルラナタマブと同じ sBCMA エピトープに結合する mAb 3A4 を用いて，エルラナタマブに結合していない sBCMA を検出するように設計された。健康なヒト由来の血漿プール（内因性 sBCMA は低濃度）およびあらかじめスクリーニングした MM 患者由来の血漿プール（内因性 sBCMA は高濃度）を内因性 QC 試料として使用した。

MRD に従い，検量線用試料，QC 試料および希釈試料をプレートに添加した。ビオチン標識ウサギポリクローナル抗 sBCMA 抗体を用いて，捕捉した sBCMA を検出した。ストレプトアビジン-ルテニウムおよび化学発光基質を用いて ECL シグナルを生じさせることにより，最終的な検出を行った。5 パラメータ回帰モデルを用いて作成した rh sBCMA の検量線から内挿することで，血漿試料中 sBCMA 濃度を算出した。定量範囲は 0.0800～36.0 ng/mL であった。

試薬および機器を含む分析法の詳細は，[redacted] RPZA2 バリデーション試験報告書の付録にある分析法（Method ICD 937 V1.00）に記載する（M5.3.1.4 項 C1078004 試験 – バリデーション報告書）。

2. 個々の試験結果の要約

RRMM 患者を対象として C1071001 試験，C1071002 試験，C1071003 試験および C1071009 試験を実施した。本 2.7.1 項では，製剤中有効成分濃度が 10 mg/mL および 40 mg/mL のエルラナタマブ製剤（以後，それぞれ 10 mg/mL 製剤，40 mg/mL 製剤と表記する）の PK プロファイルの比較に重点を置いている。これらの試験の PK および免疫原性の結果に関する追加の解析は，M5.3.3.2 項 C1071001 試験 – 総括報告書 5.3 項，5.5 項；M5.3.3.2 項 C1071002 試験 – 総括報告書 5.3 項，5.5 項；M5.3.3.2 項 C1071003 試験 – 総括報告書 5.3 項，5.5 項；M5.3.3.2 項 C1071009 試験 – 総括報告書 5.3 項，5.5 項で示す。安全性の試験結果は，M5.3.5.3 項 Integrated Summary of Safety（ISS）1.1.3 項に要約する。プロセス 1 製剤（Lonza 200L）の原薬とプロセス 2 製剤（Lonza 500L）の原薬を比較する臨床での PK の同等性／同質性試験は，製剤中有効成分濃度が異なる 2 種類の製剤を使用した臨床試験間でノンコンパートメント PK 解析の結果が同様であったことを踏まえ，不要と考えた。2.1.1 項および 3 項を参照のこと。

2.1. C1071001 試験

C1071001 試験は，標準療法に対して再発または難治性の進行 MM の成人患者を対象として，エルラナタマブを単剤投与およびレナリドミド，ポマリドミドまたはデキサメタゾンと併用投与したときの安全性，PK および PD を検討する非盲検，反復投与，多施設共同，用量漸増，第 1 相試験であった。

本試験は，用量漸増期（パート 1）および用量拡大期（パート 2）で構成される。パート 1 の主要目的は，逐次コホートで，エルラナタマブを単剤投与およびレナリドミド，ポマリドミドまたはデキサメタゾンと併用投与したときの安全性および忍容性を用量漸増にて評価し，最大耐量（MTD）または最大投与量（MAD）を推定し，第 2 相臨床推奨用量（RP2D）を決定することであった。パート 2 の主要目的は，RP2D のエルラナタマブを単剤投与およびレナリドミド，ポマリドミドまたはデキサメタゾンと併用投与した場合の予備的な臨床有効性を評価することであった。本試験の副次目的は，エルラナタマブを単剤投与およびレナリドミド，ポマリドミドまたはデキサメタゾンと併用投与したときの全般的な安全性プロファイル，抗骨髄腫効果，PK および免疫原性を評価することであった。

RP2D を決定する用量漸増期であるパート 1（単剤投与および併用投与のいずれも）をさらに以下のように分割した。

- パート 1：静脈内投与（IV）単剤投与コホート，パート 1：皮下投与（SC）単剤投与コホートおよびパート 1.1：プライミング＋維持投与 SC 単剤投与コホート

- パート 1C：レナリドミド併用投与コホート，パート 1D：ポマリドミド併用投与コホートおよびパート 1E：デキサメタゾン併用投与コホート

用量拡大期であるパート 2 を以下の 4 つのコホートに分割した。

- パート 2A（エルラナタマブ単剤投与）
- パート 2C（エルラナタマブをレナリドミドと併用投与）
- パート 2D（エルラナタマブをポマリドミドと併用投与）
- パート 2E（エルラナタマブをデキサメタゾンと併用投与）– 組み入れせず

本 2.7.1 項では，エルラナタマブ単剤投与時の PK，PD または免疫原性の結果に重点を置いて示す。

本試験の様々なパートおよび投与コホートで，10 mg/mL 製剤または 40 mg/mL 製剤を治験参加者に投与した。パート 1，パート 1.1 およびパート 2A のそれぞれの投与コホートに用いられた原薬を Table 2 に要約する。製剤中有効成分濃度の PK，安全性および免疫原性の簡明な比較情報を示すために，C1071001 試験では，10 mg/mL 製剤を投与したパート 1 の SC コホート，パート 1.1（10 mg/mL 製剤）およびパート 2A（40 mg/mL 製剤）に重点を置く。

Table 2. Summary of Drug Material in Study 1001 by Study Part and Treatment Cohort

Study Part	Cohort	Formulation Strength
Part 1	0.1 µg/kg IV	2 mg/mL or 10 mg/mL
	0.3 µg/kg IV	2 mg/mL or 10 mg/mL
	1.0 µg/kg IV	2 mg/mL or 10 mg/mL
	3.0 µg/kg IV	2 mg/mL or 10 mg/mL
	10 µg/kg IV	2 mg/mL or 10 mg/mL
	30 µg/kg IV	2 mg/mL or 10 mg/mL
	50 µg/kg IV	2 mg/mL or 10 mg/mL
	80 µg/kg SC	2 mg/mL
	130 µg/kg SC	10 mg/mL (Process 1)
	215 µg/kg SC	10 mg/mL (Process 1)
	360 µg/kg SC	10 mg/mL (Process 1)
	600 µg/kg SC	10 mg/mL (Process 1)
	1000 µg/kg SC	10 mg/mL (Process 1)
Part 1.1	600 µg/kg / 1000 µg/kg SC QW	10 mg/mL (Process 1)
	600 µg/kg / 1000 µg/kg SC Q2W	10 mg/mL (Process 1)
Part 2A	44 mg / 76 mg QW	40 mg/mL (Process 2)

In general, participants received the same formulation strength throughout their treatment period with the exception of one participant who received a different formulation strength for only one dose.

Source: Module 5.3.3.2 C1071001 - Compliance and Drug Concentration Data Table 16.2.5.1.2

2.1.1. 薬物動態の結果

C1071001 試験の PK の結果は，CSR に詳細に記載し（M5.3.3.2 項 C1071001 試験 – 総括報告書 5.3 項），M2.7.2.2.1.3.1 項に要約する。本 2.7.1 項で提示した要約は，10 mg/mL 製剤および

40 mg/mL 製剤の PK プロファイルの比較に用いたデータのレビューに重点を置いた。製剤ごとの PK の結果の比較は，他試験の PK データと併せて 3.1 項に記載する。

2.1.2. 安全性の結果

C1071001 試験の安全性の詳細な結果は，CSR に記載する（M5.3.3.2 項 C1071001 試験 – 総括報告書 5.2 項）。本 2.7.1 項で提示した要約は，10 mg/mL 製剤および 40 mg/mL 製剤の全般的な安全性プロファイルの比較に用いた併合試験データのレビューに重点を置いた。製剤中有効成分濃度ごとの安全性の結果の比較は，他試験の安全性データと併せて 3.2 項に記載する。

2.1.3. 免疫原性の結果

C1071001 試験の免疫原性の結果は，CSR（M5.3.3.2 項 C1071001 試験 – 総括報告書 5.5 項）および M2.7.2.2.1.3.5 項に詳細に記載する。本 2.7.1 項で提示した要約は，10 mg/mL 製剤および 40 mg/mL 製剤の免疫原性の比較に用いたデータのレビューに重点を置いた。製剤中有効成分濃度ごとの免疫原性の結果の比較は，他試験の免疫原性データと併せて 3.3 項に記載する。

2.2. C1071002 試験

C1071002 試験は，免疫調節薬（IMiD），プロテアソーム阻害薬（PI）および抗 CD38 抗体を含む 3 剤以上の前治療歴がある RRMM の日本人成人患者を対象として，エルラナタマブの安全性および PK を評価する非盲検，多施設共同，第 1 相試験であった。本試験には 4 例の治験参加者が登録され，各治験参加者に最初に 600 µg/kg を皮下投与，次いで 1000 µg/kg を週 1 回（QW）皮下投与した。

本試験の主要目的は，エルラナタマブ単剤（40 mg/mL 製剤）について，日本人患者にプライミング投与として開始用量 600 µg/kg を皮下投与，次いで 1000 µg/kg を QW 皮下投与した際の安全性および忍容性を評価することであった。本試験の副次目的は，エルラナタマブの全般的な安全性プロファイル，単回投与および反復投与での PK および免疫原性，予備的な抗腫瘍効果を評価すること，またエルラナタマブが循環血中の可溶性免疫因子に及ぼす影響を検討することであった（M5.3.3.2 項 C1071002 試験 – 総括報告書 2 項）。治験参加者はいずれも 40 mg/mL 製剤の投与を受けた。

2.2.1. 薬物動態の結果

C1071002 試験の PK の結果の要約を M2.7.2.2.2.3.1 項に，詳細を CSR に提示する（M5.3.3.2 項 C1071002 試験 – 総括報告書 5.3 項）。

本 2.7.1 項で提示した要約は，10 mg/mL 製剤および 40 mg/mL 製剤の PK プロファイルの比較に用いたデータのレビューに重点を置いた。製剤中有効成分濃度が異なる製剤ごとの PK の結果の比較は，他試験の PK データと併せて 3.1 項に記載する。

2.2.2. 安全性の結果

C1071002 試験の安全性の結果については，本試験の PK の結果と同じアプローチのレビューを実施した。

C1071002 試験の安全性の結果の詳細な要約は，CSR を参照のこと（M5.3.3.2 項 C1071002 試験 – 総括報告書 5.2 項）。

C1071002 試験の安全性の結果を他の試験のデータと併合し， 3.2 項に要約する。

2.2.3. 免疫原性の結果

C1071002 試験の免疫原性の結果については，本試験の PK の結果と同じアプローチのレビューを実施した。

C1071002 試験の免疫原性の結果の詳細な要約は，CSR（M5.3.3.2 項 C1071002 試験 – 総括報告書 5.5 項）および M2.7.2.2.2.3.3 項を参照のこと。

C1071002 試験の免疫原性の結果を他の試験のデータと併合し，3.3 項に要約する。

2.3. C1071003 試験

C1071003 試験は，IMiD，PI および抗 CD38 mAb のそれぞれ少なくとも 1 剤に治療抵抗性を示す RRMM 患者を対象として，エルラナタマブの有効性および安全性を評価する非盲検，多施設共同，非無作為化，第 2 相試験であった。BCMA を標的とした治療歴の有無がエルラナタマブ単剤投与に及ぼす影響を検討するために，本試験では 2 つの独立した並行コホートを登録した。1 つのコホートは BCMA を標的とした治療を受けたことがない治験参加者（コホート A ；約 120 名）およびもう 1 つのコホートは BCMA を標的とした治療を受けたことがある治験参加者（コホート B ；約 60 名）である。治験参加者は，2 段階プライミング投与レジメンとして 12 mg（第 1 サイクル 1 日目）および 32 mg（第 1 サイクル 4 日目）の投与を受けた。良好な忍容性が認められた場合，第 1 サイクル 8 日目にエルラナタマブの用量を 76 mg に増量し QW 投与した。治験参加者はいずれも 40 mg/mL 製剤の投与を受けた。

主要目的は，それぞれの独立したコホートでエルラナタマブの有効性を評価することであった。

本試験の副次目的は，コホート A およびコホート B でのエルラナタマブの追加の有効性，安全性，忍容性，PK および免疫原性を評価することであった（M5.3.5.2 項 C1071003 試験 – 治験実施計画書 1 項）。

2.3.1. 薬物動態の結果

C1071003 試験の PK の結果の要約を M2.7.2.2.3.3.1 項に，詳細を CSR に提示する（M5.3.5.2 項 C1071003 試験 – 総括報告書 5.3 項）。

本 2.7.1 項に提示した要約は，10 mg/mL 製剤および 40 mg/mL 製剤の PK プロファイルの比較に用いたデータのレビューに重点を置いた。製剤中有効成分濃度が異なる製剤ごとの PK の結果の比較は，他試験の PK データと併せて 3.1 項に記載する。

2.3.2. 安全性の結果

C1071003 試験の安全性の結果については，本試験の PK の結果と同じアプローチのレビューを実施した。

C1071003 試験の安全性の結果の詳細な要約は，CSR を参照のこと（M5.3.5.2 項 C1071003 試験 – 総括報告書 5.2 項）。

C1071003 試験の安全性の結果を他の試験のデータと併合し， 3.2 項に要約する。

2.3.3. 免疫原性の結果

C1071003 試験の免疫原性の結果については，本試験の PK の結果と同じアプローチのレビューを実施した。

C1071003 試験の免疫原性の結果の詳細な要約は，CSR（M5.3.5.2 項 C1071003 試験 – 総括報告書 5.5 項）および M2.7.2.2.3.3.3 項を参照のこと。

C1071003 試験の免疫原性の結果を他の試験のデータと併合し， 3.3 項に要約する。

2.4. C1071009 試験

C1071009 試験は，IMiD，PI および抗 CD38 mAb のそれぞれ少なくとも 1 剤に治療抵抗性を示す RRMM 患者を対象として，投与 1 週目に前投薬および 2 段階プライミング投与するレジメンでエルラナタマブを投与したときの安全性［特に，Grade 2 以上のサイトカイン放出症候群（CRS）の発現割合］ を評価する非盲検，多施設共同，非無作為化，第 1/2 相試験であった。第 1 サイクル中はすべての投与群で同じ投与レジメンでエルラナタマブを投与したため，すべての投与群のすべての治験参加者を本試験の主要目的（第 1 サイクル期間中の Grade 2 以上の CRS の発現頻度の評価）に含めた（M5.3.3.2 項 C1071009 試験 – 総括報告書 3.1 項）。治験参加者はいずれも 40 mg/mL 製剤の投与を受けた。

2.4.1. 薬物動態の結果

C1071009 試験の PK の結果の要約を M2.7.2.2.4.3.1 項に，詳細を CSR に提示する（M5.3.3.2 項 C1071009 試験 – 総括報告書 5.3 項）。

本 2.7.1 項に提示した要約は，10 mg/mL 製剤および 40 mg/mL 製剤の PK プロファイルの比較に用いたデータのレビューに重点を置いた。製剤中有効成分濃度が異なる製剤ごとの PK の結果の比較は，他試験の PK データと併せて 3.1 項に記載する。

2.4.2. 安全性の結果

C1071009 試験の安全性の結果については，本試験の PK の結果と同じアプローチのレビューを実施した。

C1071009 試験の安全性の結果の詳細な要約は，CSR を参照のこと（M5.3.3.2 項 C1071009 試験 – 総括報告書 5.2 項）。

C1071009 試験の安全性の結果を他の試験のデータと併合し， 3.2 項に要約する。

2.4.3. 免疫原性の結果

C1071009 試験の免疫原性の結果については，本試験の PK の結果と同じアプローチのレビューを実施した。

C1071009 試験の免疫原性の結果の詳細な要約は，CSR（M5.3.3.2 項 C1071009 試験 – 総括報告書 5.5 項）および M2.7.2.2.4.3.2 項を参照のこと。

C1071009 試験の免疫原性の結果を他の試験のデータと併合し， 3.3 項に要約する。

3. 全試験を通しての結果の比較と解析

以下に，C1071001 試験，C1071002 試験，C1071003 試験および C1071009 試験から得られた製剤中有効成分濃度が異なる 2 種類の製剤の PK，安全性および免疫原性を比較した結果を示す。10 mg/mL 製剤の使用について得られているデータは限定的であり，同等の用量レベルを投与したコホートのデータを比較する必要があることから，以下の要約は全データのうち比較に関連する部分的なデータのみに限定した。

全試験を通しての PK の結果の包括的な比較および解析は，M2.7.2.3 項に示す。

3.1. 薬物動態の併合解析の結果

4 つの臨床試験では PK 試料採取スケジュールおよび PK 解析手法が異なるため，4 試験間の PK の直接比較には限界がある。連続的な PK 試料採取およびノンコンパートメント解析（NCA）は，C1071001 試験および C1071002 試験のみで行われた。母集団 PK モデルの構築には，C1071001 試験，C1071002 試験，C1071003 試験および C1071009 試験のすべての PK データを使用した。

10 mg/mL 製剤および 40 mg/mL 製剤の間の PK の比較は，以下の解析結果に基づいている。

- C1071001 試験および C1071002 試験の NCA の結果
- C1071001 試験，C1071002 試験，C1071003 試験および C1071009 試験のデータを用いた母集団 PK モデリングの結果

3.1.1. 製剤中有効成分濃度ごとのノンコンパートメント解析の結果の比較

C1071001 試験では， 10 mg/mL 製剤は，用量漸増コホートの 600 µg/kg コホート，ならびにパート 1.1 の 600 µg/kg / 1000 µg/kg SC QW（600 µg/kg はプライミング投与：以降同様）および 600 µg/kg / 1000 µg/kg SC 2 週に 1 回（Q2W）コホートで使用した。40 mg/mL 製剤は，パート 2A でエルラナタマブ 44 mg / 76 mg QW（44 mg はプライミング投与）の投与に使用した。C1071002 試験では，600 µg/kg / 1000 µg/kg SC QW 投与に 40 mg/mL 製剤を使用した。600 µg/kg は体重換算で 44 mg の固定用量に相当し，これらの用量の投与では 1 週目の初回投与後の PK プロファイルが同様であることから，（40 mg/mL 製剤を投与された）C1071001 試験での上記の投与コホートと C1071002 試験の全治験参加者を併合し，製剤中有効成分濃度が異なる 2 種類の製剤の PK パラメータを比較した。C1071001 試験と C1071002 試験の PK の結果の比較を Table 3，Table 4，Table 5 および Table 6 に示す。また，比較の結果は Figure 1，Figure 2，Figure 3 および Figure 4 にも図示する。

総エルラナタマブの PK について，投与間隔の濃度－時間曲線下面積（AUC_{tau}）および最高濃度（C_{max}）の推定値の幾何平均値は，10 mg/mL 製剤または 40 mg/mL 製剤を投与された治験参加者間で類似しており，最高濃度到達時間（T_{max}）の中央値も 2 種類の製剤間で類似していた

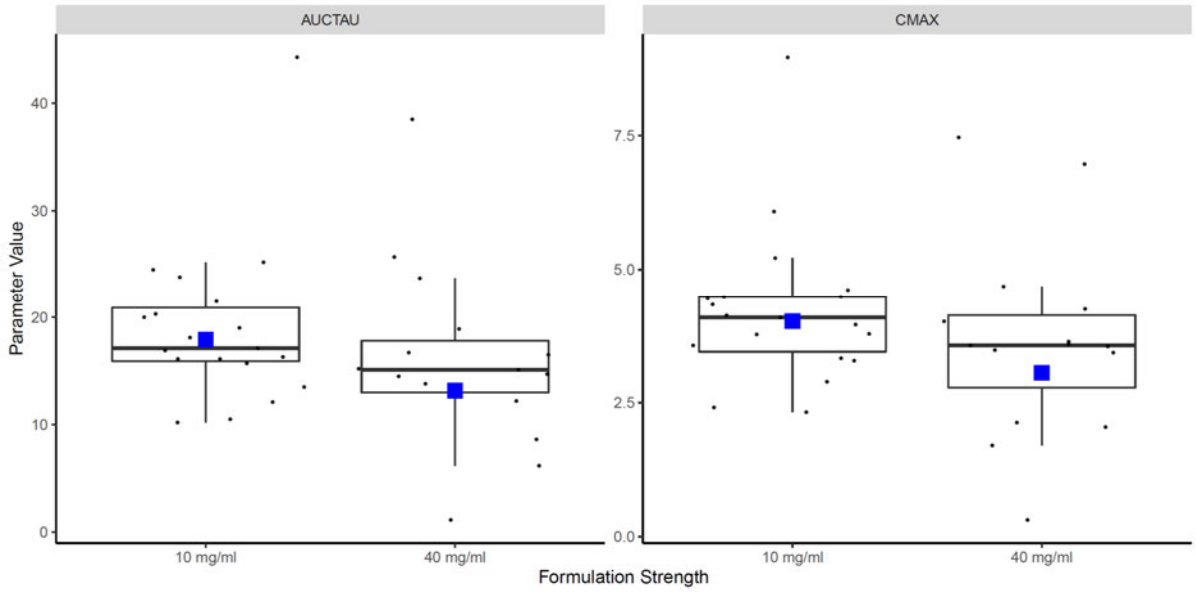
（Table 3）。総エルラナタマブの PK パラメータ推定値の箱ひげ図から，製剤中有効成分濃度が異なる 2 種類の製剤間の推定値の変動は同程度であることが示唆された（Figure 1）。

Table 3. Comparison of Pharmacokinetic Parameters Following the First SC Dose of 600 µg/kg or 44 mg of Elranatamab from Studies 1001 and 1002 – Total Systemic Elranatamab

	10 mg/mL			40 mg/mL		
Statistics	**AUCtau (day*µg/mL)**	**Cmax (µg/mL)**	**Tmax (day)**	**AUCtau (day*µg/mL)**	**Cmax (µg/mL)**	**Tmax (day)**
N	19	19	19	15	15	15
Mean	19.0	4.22	6.44	16.1	3.66	6.79
SD	7.50	1.47	1.94	8.72	1.84	1.09
CV (%)	39.4	34.7	30.1	54.2	50.2	16.1
Median	17.1	4.09	6.98	15.1	3.57	6.99
Minimum	10.2	2.32	0.174	1.14	0.313	2.96
Maximum	44.3	8.97	7.96	38.5	7.47	8.00
GeoMean	17.9	4.02	5.44	13.2	3.06	6.66
GeoCV (%)	34.9	31.6	109	94.9	86.4	23.0

Repository artifact ID CP1:FI-36274383

Figure 1. Boxplot of Elranatamab Pharmacokinetic Parameters Following SC Administration of 600 µg/kg or 44 mg – Total Systemic Elranatamab



Black dots represented individual estimated PK parameters by NCA. Blue dots represent the geometric mean of the parameter estimates.
Repository artifact ID CP1:FI-36274379

非結合型エルラナタマブの PK についても， AUC_{tau} および C_{max} の推定値の幾何平均値は，10 mg/mL 製剤または 40 mg/mL 製剤を投与された治験参加者間で類似しており，T_{max} の中央値

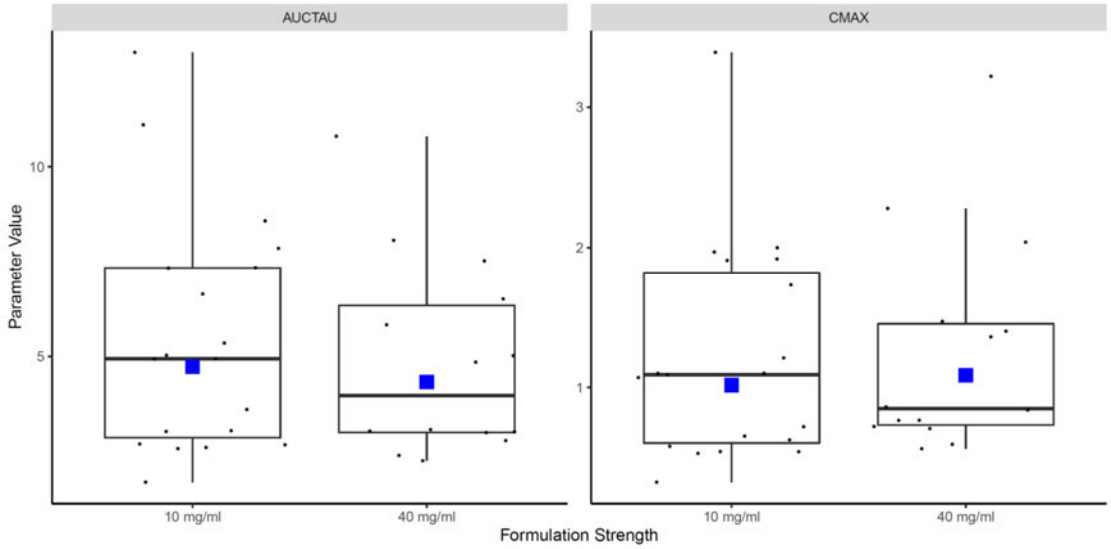
も 2 種類の製剤間で類似していた（Table 4）。非結合型エルラナタマブの PK パラメータ推定値の箱ひげ図から，製剤中有効成分濃度が異なる 2 種類の製剤間の推定値の変動は類似していることが示唆された（Figure 2）。

Table 4. Comparison of Pharmacokinetic Parameters Following the First SC Dose of 600 µg/kg or 44 mg of Elranatamab from Studies 1001 and 1002 – Free Systemic Elranatamab

	10 mg/mL			40 mg/mL		
Statistics	**AUCtau (day*µg/mL)**	**Cmax (µg/mL)**	**Tmax (day)**	**AUCtau (day*µg/mL)**	**Cmax (µg/mL)**	**Tmax (day)**
N	19	19	19	14	14	14
Mean	5.49	1.21	6.13	4.88	1.26	6.77
SD	3.11	0.769	2.27	2.58	0.778	1.13
CV (%)	56.6	63.4	37.1	52.8	61.9	16.7
Median	4.94	1.09	6.96	3.97	0.850	6.99
Minimum	1.72	0.331	0.322	2.28	0.569	2.96
Maximum	13.0	3.39	7.96	10.8	3.22	8.00
GeoMean	4.73	1.02	5.07	4.33	1.09	6.64
GeoCV (%)	60.9	67.4	102	53.2	58.3	23.8

Repository artifact ID CP1:FI-36274382

Figure 2. Boxplot of Pharmacokinetic Parameters Following the First SC Dose of 600 µg/kg or 44 mg Elranatamab – Free Systemic Elranatamab



Black dots represented individual estimated PK parameters by NCA. Blue dots represent the geometric mean of the parameter estimates.

Repository artifact ID CP1:FI-36274378

エルラナタマブの PK は，臨床試験で評価された用量の範囲内で線形であることが示された（M2.7.2.3.2 項）。製剤中有効成分濃度が異なる 2 種類の製剤間の PK プロファイルは，用量で

補正した PK パラメータの推定値を用いても評価可能であった。C1071001 試験の複数の投与コホートおよび C1071002 試験で使用された投与レジメンは異なっており，その違いは全身の薬物蓄積に影響したため，用量で補正した PK パラメータの比較は初回投与に限定して行った。C1071001 試験と C1071002 試験において，用量で補正した PK の結果の比較を Table 5 および Table 6 に示す。また，比較は Figure 3 および Figure 4 にも図示する。

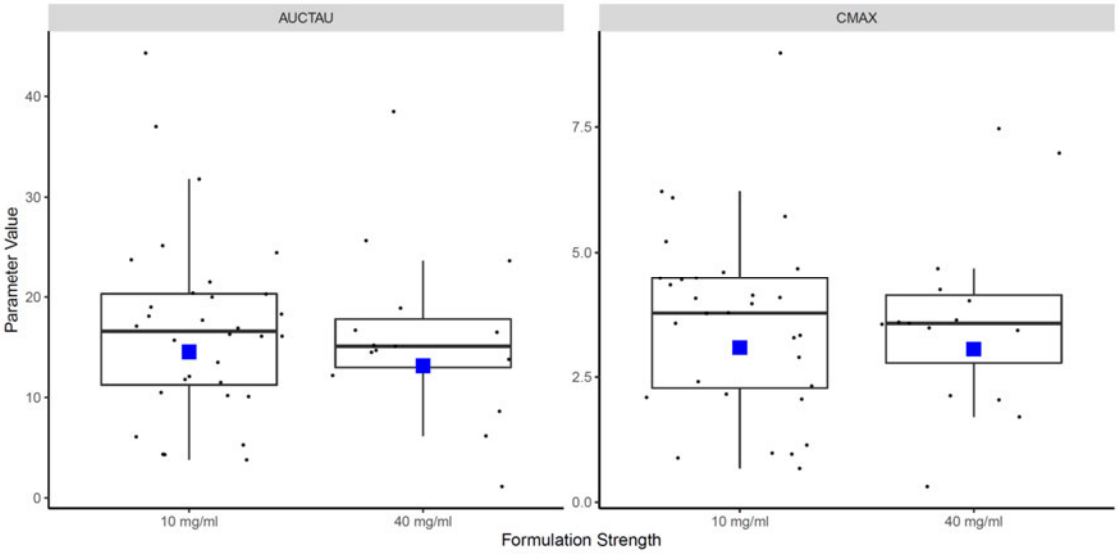
総エルラナタマブの PK について，用量で補正した AUC_{tau} および C_{max} の推定値の幾何平均値は，10 mg/mL 製剤または 40 mg/mL 製剤を投与された治験参加者間で類似しており，T_{max} の中央値も 2 種類の製剤間で同程度であった（Table 5）。用量で補正した総エルラナタマブの PK パラメータ推定値の箱ひげ図から，製剤中有効成分濃度が異なる 2 種類の製剤間の推定値の変動はおおむね重なり， PK パラメータの分布は類似していることが示唆された（Figure 3）。

Table 5. Comparison of Dose-Normalized Pharmacokinetic Parameters Following the First SC Dose of Elranatamab from Studies 1001 and 1002 – Total Systemic Elranatamab

	10 mg/mL			40 mg/mL		
Statistics	**AUCtau (day*µg/mL/mg)**	**Cmax (µg/mL/mg)**	**Tmax (day)**	**AUCtau (day*µg/mL/mg)**	**Cmax (µg/mL/mg)**	**Tmax (day)**
N	32	32	32	15	15	15
Mean	0.435	0.0925	6.22	0.375	0.0851	6.79
SD	0.191	0.0404	1.97	0.208	0.0434	1.09
CV (%)	43.8	43.7	31.7	55.4	51.0	16.1
Median	0.392	0.0808	6.96	0.343	0.0816	6.99
Minimum	0.187	0.043	0.174	0.026	0.00711	2.96
Maximum	1.23	0.249	7.96	0.917	0.170	8.00
GeoMean	0.405	0.0859	5.45	0.304	0.0707	6.66
GeoCV (%)	38.7	38.8	83.0	96.6	88.1	23.0

Repository artifact ID CP1:FI-36274381

Figure 3. Boxplot of Dose-Normalized Elranatamab Pharmacokinetic Parameters Following SC Administration – Total Systemic Elranatamab



Black dots represented individual estimated PK parameters by NCA. Blue dots represent the geometric mean of the parameter estimates.
Repository artifact ID CP1:FI-36274377

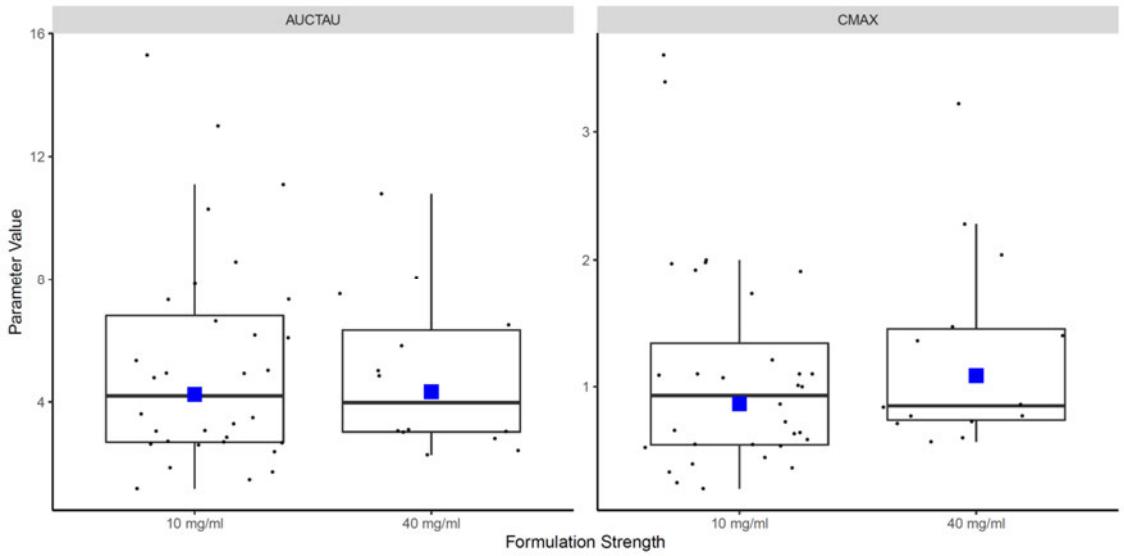
非結合型エルラナタマブについても，用量で補正した AUC_{tau} および C_{max} の推定値の幾何平均値は，10 mg/mL 製剤または 40 mg/mL 製剤を投与された治験参加者間で類似しており，T_{max} の中央値も 2 種類の製剤間で類似していた（Table 6）。用量で補正した非結合型エルラナタマブの PK パラメータ推定値の箱ひげ図はほぼ重なり，製剤中有効成分濃度が異なる 2 種類の製剤間の PK パラメータの変動は同様であることが示唆された（Figure 4）。

Table 6. Comparison of Dose-Normalized Pharmacokinetic Parameters Following the First SC Dose of Elranatamab from Studies 1001 and 1002 – Free Systemic Elranatamab

	10 mg/mL			40 mg/mL		
Statistics	**AUCtau (day*µg/mL/mg)**	**Cmax (µg/mL/mg)**	**Tmax (day)**	**AUCtau (day*µg/mL/mg)**	**Cmax (µg/mL/mg)**	**Tmax (day)**
N	32	32	32	14	14	14
Mean	0.140	0.0301	5.94	0.113	0.029	6.77
SD	0.0888	0.0223	2.18	0.058	0.0175	1.13
CV (%)	63.4	74.1	36.7	51.4	60.5	16.7
Median	0.116	0.0220	6.96	0.0983	0.0207	6.99
Minimum	0.0343	0.00661	0.322	0.0519	0.0129	2.96
Maximum	0.424	0.100	7.96	0.245	0.0732	8.00
GeoMean	0.118	0.0241	5.14	0.100	0.0252	6.64
GeoCV (%)	64.0	73.9	79.2	52.6	57.5	23.8

Repository artifact ID CP1:FI-36274380

Figure 4. Boxplot of Dose-Normalized Elranatamab Pharmacokinetic Parameters Following SC Administration – Free Systemic Elranatamab



Black dots represented individual estimated PK parameters by NCA. Blue dots represent the geometric mean of the parameter estimates.
Repository artifact ID CP1:FI-36274376

3.1.2. 製剤中有効成分濃度の母集団 PK モデリング評価

エルラナタマブの母集団 PK モデル構築において製剤中有効成分濃度がエルラナタマブの PK に及ぼす潜在的な影響についても評価した。非結合型および総エルラナタマブの PK は，線形クリアランスおよび 1 次吸収を伴う semi-mechanistic 2 コンパートメント標的結合モデルを用いて十分に記述された。モデル構築の過程で，製剤中有効成分濃度を，クリアランス，分布容積および吸収パラメータに対するカテゴリカル共変量として評価した（M5.3.3.5 項 ファーマコメトリクス解析報告書［PMAR］-1353 試験 – 5.5 項）。共変量を評価したところ，製剤中有効成分濃度の 10 mg/mL（N = 43）と 40 mg/mL（N = 249）間で非結合型および総エルラナタマブの PK に統計的な有意差はみられなかったため，製剤中有効成分濃度はエルラナタマブの最終的な母集団 PK モデルに含めなかった（M5.3.3.5 項 PMAR-1353 試験 – 6.6 項；6.7 項）。これらの結果から，C1071001 試験，C1071002 試験，C1071003 試験および C1071009 試験の PK データに基づき，製剤中有効成分濃度が異なる 2 種類の製剤間で PK プロファイルに差がないことが示唆された。

3.2. 安全性の併合解析の結果

製剤中有効成分濃度が安全性に及ぼす潜在的な影響を評価するために，ISS の外因性要因分析の部分集団として製剤中有効成分濃度を含め，4 つの臨床試験（C1071001 試験, C1071002 試験, C1071003 試験および C1071009 試験）のデータを含めた（M5.3.5.3 項 ISS 9.1.2.2 項）。製剤中有効成分濃度ごとの安全性の比較を治験参加者のすべての Pool で実施した（概要を M5.3.5.3 項 ISS 1.1.1.1 項に示す）が，最終的な結論は主に Pool 3（標準用量である 1000 µg/kg または 76 mg の投与に割り付けられたすべての治験参加者を含む）に基づくものである。

製剤中有効成分濃度が異なる 2 種類の製剤についての部分集団別の解析には，すべての有害事象（AE）（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），Grade 3/4 の AE，重篤な有害事象（SAE）および AE による治験薬投与の変更（中止，減量，中断）を含めた。Pool 3 で 10 mg/mL 製剤または 40 mg/mL 製剤を投与された治験参加者での AE の概要を M5.3.5.3 項 ISS Table 79 および Table 80 に示す。

10 mg/mL 製剤の投与を受けた治験参加者は比較的少なかったが（N = 26），40 mg/mL 製剤を投与された治験参加者（N = 239）と比べ，エルラナタマブの安全性に臨床的に意味のある差はなかった（M5.3.5.3 項 ISS 9.1.2.2 項）。

- AE，Grade 3/4 の AE，SAE および AE による治験薬投与の中止の全体の発現割合は 2 つの集団間で同程度であった。

- 両部分集団での器官別大分類（SOC）ごとの AE の発現割合ならびに主な Grade を問わない AE，Grade 3/4 の AE および SAE は，全集団で報告された結果と同様であった。

40 mg/mL 製剤はエルラナタマブの臨床開発を通して使用された主要な製剤であり，C1071001 試験パート 2A，C1071002 試験，C1071003 試験および C1071009 試験で使用した。10 mg/mL 製剤は C1071001 試験のパート 1 およびパート 1.1 でのみ使用した。

3.3. 免疫原性の併合解析の結果

製剤中有効成分濃度が免疫原性に及ぼす潜在的な影響を評価するために，4 試験での免疫原性データの比較を安全性の併合解析の比較と同様の方法で行った（3.2 項を参照）。免疫原性の併合解析計画（M5.3.5.3 項 Integrated Summary of Immunogenicity［ISI］4.2 項を参照）に従い，製剤中有効成分濃度ごとの免疫原性の比較では，ADA および NAb の発現割合を評価した。安全性評価と同様に，本比較も免疫原性（IG）Pool 3（安全性 Pool 3 と同じ）に重点を置いた。

IG Pool 3 での製剤中有効成分濃度ごとの ADA および NAb の発現割合，発現日および発現期間を Table 7 に示す。いずれかの製剤中有効成分濃度の製剤の投与を受けた治験参加者での ADA の全体の発現割合は低く，おおむね同程度であった（ADA：10 mg/mL 製剤および 40 mg/mL 製剤でそれぞれ 23 例中 1 例［4.3%］および 217 例中 19 例［8.8%］；NAb：10 mg/mL 製剤および 40 mg/mL 製剤でそれぞれ 23 例中 0 例［0.0%］および 216 例中 10 例［4.6%］）。

治験薬投与下で ADA が増強した治験参加者の例数は両製剤でわずかであった［10 mg/mL 製剤および 40 mg/mL 製剤でそれぞれ 23 例中 0 例（0.0%） および 217 例中 4 例（1.8%）］。このことから，製剤中有効成分濃度の違いで免疫原性が増強するとは考えられなかった。

ADA 及び NAb の発現期間は，いずれの製剤でも一過性であると考えられた。発現日については，10 mg/mL 製剤を投与された評価可能な治験参加者 1 例での発現日は初回投与後 21 日であり，40 mg/mL 製剤の投与を受けた評価可能な治験参加者（N = 15）での発現日の中央値は初回投与後 57.0 日であった。

免疫原性の発現割合が低いことならびに ADA および NAb が評価可能な例数が不均衡であるため（10 mg/mL 製剤および 40 mg/mL 製剤でそれぞれ 23 例および 217/216 例），製剤間の発現割

合，発現日および発現期間の比較には限界があるものの，数値上の差に臨床的に意味があるとは考えられなかった。

Table 7. Comparison of Incidents of Anti-Drug Antibody (ADA) and Neutralizing Antibody (NAb) against Elranatamab by Formulation Strength IGPOOL 3 (Immunogenicity Analysis Set)

	10 mg/ml (N=25)		40 mg/ml (N=239)		Combined Total (N=264)	
	ADA	NAb	ADA	NAb	ADA	NAb
Total number of participants with >= 1 ADA or NAb result	25	25	239	238	264	263
ADA or NAb evaluable participants (N1)	23	23	217	216	240	239
Evaluable participants with pre-existing antibody, n/N1 (%)	7/23 (30.4)	3/23 (13.0)	27/217 (12.4)	5/216 (2.3)	34/240 (14.2)	8/239 (3.3)
Baseline-positive participants with non-boosted antibody response, n1/N1 (%)	7/23 (30.4)	NA	23/217 (10.6)	NA	30/240 (12.5)	NA
Overall Incidence, n2/N1 (%)	1/23 (4.3)	0/23 (0.0)	19/217 (8.8)	10/216 (4.6)	20/240 (8.3)	10/239 (4.2)
Treatment-induced	1/23 (4.3%)	0/23 (0.0%)	15/217 (6.9%)	10/216 (4.6%)	16/240 (6.7%)	10/239 (4.2%)
Treatment-boosted	0/23 (0.0%)	NA	4/217 (1.8%)	NA	4/240 (1.7%)	NA
On-treatment	1/1 (100.0%)	0/0 (0.0%)	17/19 (89.5%)	8/10 (80.0%)	18/20 (90.0%)	8/10 (80.0%)
Off-treatment	0/1 (0.0%)	0/0 (0.0%)	2/19 (10.5%)	2/10 (20.0%)	2/20 (10.0%)	2/10 (20.0%)
Duration of Response[a] (for ADA-positive or NAb-positive participants with >=16 weeks of ADA or NAb results)						
Transient	0/0 (0.0%)	0/0 (0.0%)	1/4 (25.0%)	0/1 (0.0%)	1/4 (25.0%)	0/1 (0.0%)
Persistent	0/0 (0.0%)	0/0 (0.0%)	0/4 (0.0%)	0/1 (0.0%)	0/4 (0.0%)	0/1 (0.0%)
Indeterminate	0/0 (0.0%)	0/0 (0.0%)	3/4 (75.0%)	1/1 (100.0%)	3/4 (75.0%)	1/1 (100.0%)
Onset (Day)						
N2	1	0	15	10	16	10
Mean (SD)	-	- (-)	86.0 (100.93)	55.9 (26.87)	81.9 (98.85)	55.9 (26.87)
Median (range)	- (21, 21)	- (-, -)	57.0 (28, 385)	53.0 (28, 116)	56.5 (21, 385)	53.0 (28, 116)
(Q1,Q3)	-	(-, -)	(28.0, 84.0)	(28.0, 71.0)	(28.0, 77.5)	(28.0, 71.0)

Table 7. Comparison of Incidents of Anti-Drug Antibody (ADA) and Neutralizing Antibody (NAb) against Elranatamab by Formulation Strength IGPOOL 3 (Immunogenicity Analysis Set)

	10 mg/ml (N=25)		40 mg/ml (N=239)		Combined Total (N=264)	
	ADA	NAb	ADA	NAb	ADA	NAb

Baseline is defined as the pre-dose measurement on [Day 1].The count for NAb-negative result includes ADA-negative result.
N=Number of participants in the immunogenicity analysis population; N1=Number of participants with >= 1 post-treatment ADA result or NAb result; n=Number of ADA or NAb evaluable participants with positive ADA or NAb at baseline; n1=Number of ADA or NAb evaluable participants with positive ADA or NAb at baseline but did not become boosted post-treatment; n2=Number of ADA-positive or NAb-positive participants (treatment-induced or treatment-boosted).
A participant is ADA (or NAb) positive if (1) baseline titer is missing or negative and participant has >= 1 post-treatment positive titer (treatment-induced), or (2) positive titer at baseline and has a >= 4-folder dilution increase in titer from baseline in >= 1 post-treatment sample (treatment-boosted). Participants who are ADA (or NAb) positive at baseline but do not become boosted post-treatment are considered as ADA (or NAb) negative.
NAb-negative participants include ADA-negative participants who are ADA negative or ADA-positive participants who tested negative in the NAb assay.
On-treatment: ADA (or NAb)-positive participants with a first positive ADA (or NAb) response detected since first dose of study drug, and up to 90 days of last dose of study drug or start of new anti-cancer therapy - 1, whichever occurs first.
Off-treatment: ADA (or NAb)-positive participants with a first positive ADA (or NAb) response detected > 90 days of last dose of study drug or start of new anti-cancer therapy - 1, whichever occurs first.
a=Only ADA-positive or NAb-positive participants with >= 16 weeks of post-treatment ADA or NAb results are included in analysis. Onset denotes time post first dose. N2=Number of ADA-positive or NAb-positive participants with treatment-induced response.
Transient: an ADA (or NAb)-positive participant with (1) a treatment-induced or treatment-boosted ADA (or NAb) sample detected only at 1 sampling time (excluding the last time point) post-treatment, or (2) treatment-induced or treatment-boosted ADA (or NAb) samples detected at >= 2 time points where the first and last positive samples (irrespective of any negative samples in between) are separated by < 16 weeks, and the participant's last sample is ADA negative (or NAb negative). Persistent: an ADA (or NAb)-positive participant with first and last positive ADA (or NAb) samples (treatment-induced or treatment-boosted) detected over a period of >= 16 weeks post-treatment, irrespective of any negative samples in between. Indeterminate: an ADA (or NAb)-positive participant who is not persistent or transient.
IG Pool 1 = All participants in the IV cohorts from C1071001; IG Pool 2 = All participants in the SC cohorts from C1071001, C1071002, C1071003, and C1071009 at all dose levels monotherapy; IG Pool 3 = All participants randomized to receive SC 1000 µg/kg or 76 mg full dose (Safety Pool 3).
Data cut-off date: C1071001 - 17MAY2022, C1071002 - 27MAY2022, C1071003 - 17JUN2022, C1071009 - 17JUN2022
PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: adisda Table Generation: 23NOV2022 (17:31)
Output File: ./SCS/SCS/adisda s002 frmstrig2
Table 14.6.1.8.1 PF-06863135 is for Pfizer internal use.

抗体価について，ADA 抗体価の中央値は，いずれの時点においても Pool，投与経路，用量レベルおよび製剤中有効成分濃度にかかわらずおおむね低かった。

10 mg/mL 製剤を投与された治験参加者で ADA 陽性例はわずか 1 例であるため，製剤中有効成分濃度の違いが ADA 抗体価に及ぼす影響についてさらに評価する意義は低いと考えられる。ADA 抗体価の評価を M5.3.5.3 項 ISI 5.1.1.2 項に要約する。

3.4. 要約

製剤開発は C1071001 試験，C1071002 試験，C1071003 試験および C1071009 試験に使用した原薬の製造に適していたことが示された。PK，免疫原性および PD バイオマーカーの測定に使用した生体試料分析法は規制当局のガイドラインを遵守し，適切にバリデートされている。

10 mg/mL 製剤および 40 mg/mL 製剤は，PK，安全性および免疫原性において類似していた。NCA により算出した PK パラメータの直接比較では臨床的に意味のある差はみられず，母集団 PK 解析では製剤中有効成分濃度の違いは PK パラメータの推定値に統計的に有意な影響を及ぼさないことを示した。10 mg/mL 製剤を投与された治験参加者は比較的少なかったものの（N = 26），40 mg/mL 製剤を投与された治験参加者と比較して，エルラナタマブの安全性に臨床的に意味のある差はなかった。免疫原性の発現割合が低いことから，製剤間の発現割合，発現日，発現期間および ADA 抗体価の比較には限界があるものの，数値上の差に臨床的に意味があるとは考えられなかった。

4. 付録

Appendix 1. List of Reports for Bioanalytical Assays

Appendix 1 Table 1. Listing of Bioanalytical and Method Validation Reports for PD

Method Validation Reports

Assay/Study	Report Title	Link
sBCMA Total – Initial	VALIDATION OF AN LC-MS/MS ASSAY FOR THE QUANTITATION OF SOLUBLE BCMA IN HUMAN PLASMA	Module 5.3.1.4 095600 – Validation Report
sBCMA Total – Final	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	Module 5.3.1.4 C1078005 - Validation Report
sBCMA Free – Initial	VALIDATION OF AN MSD METHOD FOR THE QUANTITATION OF FREE SOLUBLE BCMA IN HUMAN K2EDTA PLASMA	Module 5.3.1.4 112037 - Validation Report
sBCMA Free – Final	THE VALIDATION OF AN ECL METHOD FOR DETERMINATION OF FREE SOLUBLE B-CELL MATURATION ANTIGEN IN HUMAN K2EDTA PLASMA	Module 5.3.1.4 C1078004 - Validation Report

Study Bioanalytical Reports

Study	Report Title	Link
Study 1001	BIOANALYTICAL RESULTS FROM THE QUANTIFICATION OF FREE SBCMA IN HUMAN PLASMA FOR STUDY C1071001	Module 5.3.3.2 C1071001 – Interim Bioanalytical Report - Free sBCMA
Study 1001	DETERMINATION OF TOTAL SBCMA IN HUMAN K2EDTA PLASMA FOR STUDY C1071001	Module 5.3.3.2 C1071001 - Interim Bioanalytical Report - Total sBCMA
Study 1002	THE DETERMINATION OF FREE SOLUBLE BCMA IN HUMAN K2EDTA PLASMA SAMPLES BY ECL FROM PFIZER CLINICAL PROTOCOL C1071002	Module 5.3.3.2 C1071002 – Interim Bioanalytical Report - Free sBCMA
Study 1003	THE DETERMINATION OF TOTAL sBCMA IN HUMAN DIPOTASSIUM EDTA HUMAN PLASMA SAMPLES BY IMMUNOAFFINITY LC/MS FROM PFIZER CLINICAL PROTOCOL C1071003	Module 5.3.3.2 C1071003 - Interim Bioanalytical Study Report - Total sBCMA
Study 1003	THE DETERMINATION OF FREE SOLUBLE BCMA IN HUMAN K2EDTA PLASMA SAMPLES BY ECL FROM PFIZER CLINICAL PROTOCOL C1071003	Module 5.3.3.2 C1071003 - Interim Bioanalytical Study Report - Free sBCMA
Study 1009	THE DETERMINATION OF TOTAL sBCMA IN HUMAN DIPOTASSIUM EDTA HUMAN PLASMA SAMPLES BY IMMUNOAFFINITY LC/MS FROM PFIZER CLINICAL PROTOCOL C1071009	Module 5.3.3.2 C1071009 - Interim Bioanalytical Study Report - Total sBCMA
Study 1009	THE DETERMINATION OF FREE SOLUBLE BCMA IN HUMAN K2EDTA PLASMA SAMPLES BY ECL FROM PFIZER CLINICAL PROTOCOL C1071009	Module 5.3.3.2 C1071009 - Interim Bioanalytical Study Report - Free sBCMA

Appendix 2. Summary of PK, ADA and NAb Methods Performance

Appendix 2 Table 1. Summary of Elranatamab PK, ADA and NAb Assay Methods

Elranatamab PK

Method Validation	Method Life Cycle	Method Performance	Clinical Study	Bioanalytical Project (Report Date)	Method ID
C1079001 – Total PK [redacted]: RIQQ2 (05Nov2020) Original	Appendix 2 Table 2	Appendix 2 Table 6	C1071001 C1071002 C1071003 C1071009	[redacted]: RJHR (27Sep2022) : RSMY (15Nov2022) : RSYC (03Nov2022) : RVMQ (03Oct2022)	ICD 695
C1079002 – Free PK [redacted]: ROVV2 (12Sep2022) Amendment No. 1	Appendix 2 Table 3	Appendix 2 Table 7	C1071001 C1071002 C1071003 C1071009	[redacted]: RSYR (27Sep2022) : RWKO (15Nov2022) : RTJN (14Oct2022) : RVMR (04Oct2022)	ICD 887

Elranatamab ADA

Method Validation	Method Life Cycle	Method Performance	Clinical Study	Bioanalytical Project (Report Date)	Method ID
C1077001 [redacted]: RIOR2 (12Sep2022) Amendment No. 1	Appendix 2 Table 4	Appendix 2 Table 8	C1071001 C1071002 C1071003 C1071009	[redacted]: RJHS (27Sep2022) : RSMZ (14Nov2022) : RSYD (24Oct2022) : RVMS (03Oct2022)	ICDIM 292

Elranatamab NAb

Method Validation	Method Life Cycle	Method Performance	Clinical Study	Bioanalytical Project (Report Date)	Method ID
C1077003 [redacted]: RRWU2 (15Jul2022) Original	Appendix 2 Table 5	Appendix 2 Table 9	C1071001 C1071002 C1071003 C1071009	[redacted]: RJRL2 (14Sep2022) : RSOH (20Sep2022) : RSYE (25Oct2022) : RVMT (21Sep2022)	ICDCBA 125

Appendix 2 Table 2. Bioanalytical Method Life Cycle Information: Elranatamab Total PK (C1079001)

	Method Validation C1079001 ([redacted] Project RIQQ2)	Study C1071001 ([redacted] Project RJHR)	Study C1071002 ([redacted] Project RSMY)
Analyte	Elranatamab (PF-06863135)	Elranatamab (PF-06863135)	Elranatamab (PF-06863135)
Validation type	Full validation	In-study	In-study
eCTD reference number	0002	0002	0002
Method ID	ICD 695 Version 1.00	ICD 695 Version 1.00	ICD 695 Version 1.00
Duration of time method is in use	22Jan2018 - present	22Jan2018 - present	22Jan2018 - present
Bioanalytical site	[redacted] USA	[redacted] USA	[redacted] USA
Matrix	Human Serum		
Platform	Electrochemiluminescence (ECL)		
Format	A validated sandwich format using biotin-labeled mouse anti-hCD3 antibody to capture PF-06863135 and detected using ruthenium-labeled mouse anti-BCMA Combo C29 antibody, which binds to the PF-06863135 anti-BCMA arm.		
Stock reference, lot number, expiration date	Elranatamab (PF-06863135), Drug Product Lot [redacted], current review date [redacted] 20[redacted]	Elranatamab (PF-06863135) Drug Product Lot [redacted], current review date [redacted] 20[redacted] Reference Standard Lot [redacted], current review date [redacted] 20[redacted]	Elranatamab (PF-06863135) Drug Product Lot [redacted], current review date [redacted] 20[redacted] Reference Standard Lot [redacted], current review date [redacted] 20[redacted]
Calibration range from the lower limit of quantitation (LLOQ) to the upper limit of quantitation (ULOQ)	0.500 to 32.0 ng/mL	0.500 to 32.0 ng/mL	0.500 to 32.0 ng/mL
Matrix study population	Both normal healthy and multiple myeloma disease populations	Multiple myeloma	Multiple myeloma
Link to reports and applicable amendments	Module 5.3.1.4 C1079001 - Validation Report [redacted]: RIQQ2 (05Nov2020) Original	Module 5.3.3.2 C1071001 Analytical Report Section 16.2.5.10.1 [redacted]: RJHR (27Sep2022)	Module 5.3.3.2 C1071002 - Interim Bioanalytical Study Report - Total PF-06863135 [redacted]: RSMY (15Nov2022)
Synopsis of amendment history	None	None	None

Appendix 2 Table 2. Bioanalytical Method Life Cycle Information: Elranatamab Total PK (C1079001)

	C1071003 ([redacted] Project RSYC)	C1071009 ([redacted] Project RVMQ)
Analyte	Elranatamab (PF-06863135)	Elranatamab (PF-06863135)
Validation type	In-study	In-study
eCTD reference number	0002	0002
Method ID	ICD 695 Version 1.00	ICD 695 Version 1.00
Duration of time method is in use	22Jan2018 - present	22Jan2018 - present
Bioanalytical site	[redacted] USA	[redacted] USA
Matrix	Human Serum	
Platform	Electrochemiluminescence (ECL)	
Format	A validated sandwich format using biotin-labeled mouse anti-hCD3 antibody to capture PF-06863135 and detected using ruthenium-labeled mouse anti-BCMA Combo C29 antibody, which binds to the PF-06863135 anti-BCMA arm.	
Stock reference, lot number, expiration date	Elranatamab (PF-06863135), Reference Standard Lot [redacted], current review date [redacted] 20[redacted]	Elranatamab (PF-06863135), Reference Standard Lot [redacted], current review date [redacted] 20[redacted]
Calibration range from the lower limit of quantitation (LLOQ) to the upper limit of quantitation (ULOQ)	0.500 to 32.0 ng/mL	0.500 to 32.0 ng/mL
Matrix study population	Multiple myeloma	Multiple myeloma
Link to reports and applicable amendments	Module 5.3.3.2 C1071003 Analytical Report Section 16.2.5.10.1 [redacted]: RSYC (03Nov2022)	Module 5.3.3.2 C1071009 Analytical Report Section 16.2.5.10.2 [redacted]: RVMQ (03Oct2022)
Synopsis of amendment history	None	None

Appendix 2 Table 3. Bioanalytical Method Life Cycle Information: Elranatamab Free PK (C1079002)

	Method Validation C1079002 ([redacted] Project ROVV2)	Study C1071001 ([redacted] Project RSYR)	Study C1071002 ([redacted] Project RWKO)
Analyte	Elranatamab (PF-06863135)	Elranatamab (PF-06863135)	Elranatamab (PF-06863135)
Validation type	Full validation	In-study	In-study
eCTD reference number	0002	0002	0002
Method ID	ICD 887 Version 1.00	ICD 887 Version 1.00	ICD 887 Version 1.00
Duration of time method is in use	02Apr2021 - present	02Apr2021 - present	02Apr2021 - present
Bioanalytical site	[redacted] USA	[redacted] USA	[redacted] USA
Matrix	Human Serum		
Platform	Electrochemiluminescence (ECL)		
Format	A validated sandwich format using biotin-labeled mouse anti-hCD3 antibody (binds to the anti-CD3 arm of PF-06863135) to capture free PF-06863135 and detected using ruthenium-labeled mouse anti-BCMA Combo C29 antibody (binds to the anti-BCMA arm of PF-06863135).		
Stock reference, lot number, expiration date	Elranatamab (PF-06863135) Drug Product Lot [redacted], current review date [redacted] 20[redacted] Reference Standard Lot [redacted], current review date [redacted] 20[redacted]	Elranatamab (PF-06863135) Drug Product Lot [redacted], current review date [redacted] 20[redacted]	Elranatamab (PF-06863135) Reference Standard Lot [redacted], current review date [redacted] 20[redacted]
Calibration range from the lower limit of quantitation (LLOQ) to the upper limit of quantitation (ULOQ)	50.0 to 6400 ng/mL	50.0 to 6400 ng/mL	50.0 to 6400 ng/mL
Matrix study population	Both normal healthy and multiple myeloma disease populations	Multiple myeloma	Multiple myeloma
Link to reports and applicable amendments	Module 5.3.1.4 C1079002 - Validation Report [redacted]: ROVV2 (12Sep2022) Amendment No. 1	Module 5.3.3.2 C1071001 Analytical Report Section 16.2.5.10.2 [redacted]: RSYR (27Sep2022)	Module 5.3.3.2 C1071002 - Interim Bioanalytical Study Report - Free PF-06863135 [redacted]: RWKO (15Nov2022)
Synopsis of amendment history	**Amendment No. 1**: Additional Specificity Evaluation of Free PF-06863135 in Normal Human Serum in the Presence of Anti-Drug Antibodies	None	None

Appendix 2 Table 3. Bioanalytical Method Life Cycle Information: Elranatamab Free PK (C1079002)

	Study C1071003 ([redacted] Project RTJN)	**Study C1071009 ([redacted] Project RVMR)**
Analyte	Elranatamab (PF-06863135)	Elranatamab (PF-06863135)
Validation type	In-study	In-study
eCTD reference number	0002	0002
Method ID	ICD 887 Version 1.00	ICD 887 Version 1.00
Duration of time method is in use	02Apr2021 - present	02Apr2021 - present
Bioanalytical site	[redacted] USA	[redacted] USA
Matrix	Human Serum	Human Serum
Platform	Electrochemiluminescence (ECL)	Electrochemiluminescence (ECL)
Format	A validated sandwich format using biotin-labeled mouse anti-hCD3 antibody (binds to the anti-CD3 arm of PF-06863135) to capture free PF-06863135 and detected using ruthenium-labeled mouse anti-BCMA Combo C29 antibody (binds to the anti-BCMA arm of PF-06863135).	
Stock reference, lot number, expiration date	Elranatamab (PF-06863135) Reference Standard Lot [redacted], current review date [redacted] 20[redacted]	Elranatamab (PF-06863135) Reference Standard Lot [redacted], current review date [redacted] 20[redacted]
Calibration range from the lower limit of quantitation (LLOQ) to the upper limit of quantitation (ULOQ)	50.0 to 6400 ng/mL	50.0 to 6400 ng/mL
Matrix study population	Multiple myeloma	Multiple myeloma
Link to reports and applicable amendments	Module 5.3.3.2 C1071003 Analytical Report Section 16.2.5.10.4 [redacted]: RTJN (14Oct2022)	Module 5.3.3.2 C1071009 Analytical Report Section 16.2.5.10.1 [redacted]: RVMR (04Oct2022)
Synopsis of amendment history	None	None

Appendix 2 Table 4. Bioanalytical Method Life Cycle Information: Elranatamab ADA (C1077001)

	Method Validation C1077001 ([redacted] Project No. RIOR2)	Study C1071001 ([redacted] Project RJHS)	Study C1071002 ([redacted] Project RSMZ)
Analyte	Anti-Elranatamab (PF-06863135) Antibodies	Anti-Elranatamab (PF-06863135) Antibodies	Anti-Elranatamab (PF-06863135) Antibodies
Validation type	Full validation	In-study	In-study
eCTD reference number	0002	0002	0002
Method ID	ICDIM 292 Version 1.00	ICDIM 292 Version 1.00	ICDIM 292 Version 1.00
Duration of time method is in use	06Aug2018 - present	06Aug2018 - present	06Aug2018 - present
Bioanalytical site	[redacted] USA	[redacted] USA	[redacted] USA
Matrix	Human Serum		
Platform	Electrochemiluminescence (ECL)		
Format	A validated bridging format with acid dissociation using biotinylated PF-06863135 and ruthenylated PF-06863135.		
Stock reference, lot number, expiration date	Positive control 1 (PC1): Mouse anti-BCMA combo C29-03 anti-ID, lot PAB4196, current review date 07Jun2027 Positive control 2 (PC2): Mouse anti-human CD3 anti-ID, lot PAB4012, current review date 09Nov2026 Drug: Drug Product Lot [redacted], current review date [redacted] Reference Standard Lot [redacted], current review date [redacted]	Positive control 1 (PC1): Mouse anti-BCMA combo C29-03 anti-ID, lot PAB4196, current review date 07Jun2027 Positive control 2 (PC2): Mouse anti-human CD3 anti-ID, lot PAB4012, current review date 09Nov2026 Drug: Drug Product Lot [redacted], current review date [redacted] Reference Standard Lot [redacted], current review date [redacted] Drug Product Lot [redacted], current review date [redacted]	Positive control 1 (PC1): Mouse anti-BCMA combo C29-03 anti-ID, lot PAB4196, current review date 07Jun2027 Positive control 2 (PC2): Mouse anti-human CD3 anti-ID, lot PAB4012, current review date 09Nov2026 Drug: Reference Standard Lot [redacted], current review date [redacted] Drug Product Lot [redacted], current review date [redacted]

Appendix 2 Table 4. Bioanalytical Method Life Cycle Information: Elranatamab ADA (C1077001)

	Method Validation C1077001 ([redacted] Project No. RIOR2)	**Study C1071001 ([redacted] Project RJHS)**	**Study C1071002 ([redacted] Project RSMZ)**
Calibration range from the lower limit of quantitation (LLOQ) to the upper limit of quantitation (ULOQ)	N/A, quasi-quantitative titer assay		
Matrix study population	Multiple myeloma	Multiple myeloma	Multiple myeloma
Link to reports and applicable amendments	Module 5.3.1.4 C1077001 - Validation Report [redacted]: RIOR2 (12Sep2022) Amendment No. 1	Module 5.3.3.2 C1071001 Analytical Report Section 16.2.5.10.3 [redacted]: RJHS (27Sep2022)	Module 5.3.3.2 C1071002 - Interim Bioanalytical Study Report - Anti PF-06863135 Antibodies [redacted]: RSMZ (14Nov2022)
Synopsis of amendment history	**Amendment 1**: additional (higher) levels of drug tolerance beyond those previously established in the original validation	None	None

Appendix 2 Table 4. Bioanalytical Method Life Cycle Information: Elranatamab ADA (C1077001)

	Study C1071003 ([redacted] Project RSYD)	Study C1071009 ([redacted] Project RVMS)
Analyte	Anti-Elranatamab (PF-06863135) Antibodies	Anti-Elranatamab (PF-06863135) Antibodies
Validation type	In-study	In-study
eCTD reference number	0002	0002
Method ID	ICDIM 292 Version 1.00	ICDIM 292 Version 1.00
Duration of time method is	06Aug2018 - present	06Aug2018 - present
Bioanalytical site	[redacted] USA	[redacted] USA
Matrix	Human Serum	
Platform	Electrochemiluminescence (ECL)	
Format	A validated bridging format with acid dissociation using biotinylated PF-06863135 and ruthenylated PF-06863135.	
Stock reference, lot number, expiration date	Positive control 1 (PC1): Mouse anti-BCMA combo C29-03 anti-ID, lot PAB4196, current review date 07Jun2027 Positive control 2 (PC2): Mouse anti-human CD3 anti-ID, lot PAB4012, current review date 09Nov2026 Drug: Elranatamab (PF-06863135), Drug Product Lot [redacted], current review date [redacted]	Positive control 1 (PC1): Mouse anti-BCMA combo C29-03 anti-ID, lot PAB4196, current review date 07Jun2027 Positive control 2 (PC2): Mouse anti-human CD3 anti-ID, lot PAB4012, current review date 09Nov2026 Drug: Elranatamab (PF-06863135), Drug Product Lot [redacted], current review date [redacted]
Calibration range from the lower limit of quantitation (LLOQ) to the upper limit of quantitation (ULOQ)	N/A, quasi-quantitative titer assay	N/A, quasi-quantitative titer assay
Matrix study population	Multiple myeloma	Multiple myeloma
Link to reports and applicable amendments	Module 5.3.3.2 C1071003 Analytical Report Section 16.2.5.10.3 [redacted]: RSYD (24Oct2022)	Module 5.3.3.2 C1071009 Analytical Report Section 16.2.5.10.3 [redacted]: RVMS (03Oct2022)
Synopsis of amendment history	None	None

Appendix 2 Table 5. Bioanalytical Method Life Cycle Information: Elranatamab NAb (C1077003)

	Method Validation C1077003 ([redacted] Project RRWU2)	Study C1071001 ([redacted] Project RJRL2)	Study C1071002 ([redacted] Project RSOH)
Analyte	Elranatamab Neutralizing Antibodies (NAb)	Elranatamab Neutralizing Antibodies (NAb)	Elranatamab Neutralizing Antibodies (NAb)
Validation type	Full validation	In-study	In-study
eCTD reference number	0002	0002	0002
Method ID	ICDCBA 125	ICDCBA 125 Current Version 1.03	ICDCBA 125 Current Version 1.03
Duration of time method is in use	Version 0.00: 09Jun2021 – 21Jan2022 Version 1.00: 21Jan2022 – 18Feb2022 Version 1.01: 18Feb2022 – 30Mar2022 Version 1.02: 30Mar2022 – 23Jun2022 Current Version 1.03: 23Jun2022 - present	23Jun2022 - present	23Jun2022 - present
Bioanalytical site	[redacted] USA	[redacted] USA	[redacted] USA
Matrix	Human Serum		
Platform	Bio Glo™ Luciferase Assay System		
Format	Cell-Based Assay (Neutralizing)		
Stock reference, lot number, expiration date	Positive control 1 (PC1): Mu anti-hCD3 ID, lot PAB4281, current review date 19Sep2027 Positive control 2 (PC2): Mouse anti-BCMA combo C29-03 anti-ID, lot PAB4196, current review date 07Jun2027 Drug: Elranatamab (PF-06863135) Reference Standard Lot [redacted], current review date [redacted]	Positive control 1 (PC1): Mu anti-hCD3 ID, lot PAB4281, current review date 19Sep2027 Positive control 2 (PC2): Mouse anti-BCMA combo C29-03 anti-ID, lot PAB4196, current review date 07Jun2027 Drug: Elranatamab (PF-06863135) Reference Standard Lot [redacted], current review date [redacted]	Positive control 1 (PC1): Mu anti-hCD3 ID, lot PAB4281, current review date 19Sep2027 Positive control 2 (PC2): Mouse anti-BCMA combo C29-03 anti-ID, lot PAB4196, current review date 07Jun2027 Drug: Elranatamab (PF-06863135) Reference Standard Lot [redacted], current review date [redacted]
Calibration range from the lower limit of quantitation (LLOQ) to the upper limit of quantitation (ULOQ)	N/A, qualitative assay (POSITIVE or NEGATIVE)	N/A, qualitative assay (POSITIVE or NEGATIVE)	N/A, qualitative assay (POSITIVE or NEGATIVE)
Matrix study population	Both normal healthy and multiple myeloma disease populations	Multiple myeloma	Multiple myeloma

Appendix 2 Table 5. Bioanalytical Method Life Cycle Information: Elranatamab NAb (C1077003)

	Method Validation C1077003 ([redacted] Project RRWU2)	**Study C1071001 ([redacted] Project RJRL2)**	**Study C1071002 ([redacted] Project RSOH)**
Link to reports and applicable amendments	Module 5.3.1.4 C1077003 - Validation Report [redacted]: RRWU2 (15Jul2022)	Module 5.3.3.2 C1071001 Analytical Report Section 16.2.5.10.4 [redacted]: RJRL2 (14Sep2022)	Module 5.3.3.2 C1071002 - Interim Bioanalytical Study Report - Neutralizing Anti PF-06863135 Antibodies [redacted]: RSOH (20Sep2022)
Synopsis of amendment history	None	None	None

Appendix 2 Table 5. Bioanalytical Method Life Cycle Information: Elranatamab NAb (C1077003)

	Study C1071003 ([redacted] Project RSYE)	Study C1071009 ([redacted] Project RVMT)
Analyte	Elranatamab Neutralizing Antibodies (NAb)	Elranatamab Neutralizing Antibodies (NAb)
Validation type	In-study	In-study
eCTD reference number	0002	0002
Method ID	ICDCBA 125 Version 1.03	ICDCBA 125 Version 1.03
Duration of time method is in use	23Jun2022 - present	23Jun2022 - present
Bioanalytical site	[redacted] USA	[redacted] USA
Matrix	Human Serum	
Platform	Bio Glo™ Luciferase Assay System	
Format	Cell-Based Assay (Neutralizing)	
Stock reference, lot number, expiration date	Positive control 1 (PC1): Mu anti-hCD3 ID, lot PAB4281, current review date 19Sep2027 Positive control 2 (PC2): Mu anti BCMA Combo, lot PAB4196, current review date 07Jun2027 Drug: Elranatamab (PF-06863135) Reference Standard Lot [redacted], current review date [redacted]	Positive control 1 (PC1): Mu anti-hCD3 ID, lot PAB4281, current review date 19Sep2027 Positive control 2 (PC2): Mu anti BCMA Combo, lot PAB4196, current review date 07Jun2027 Drug: Elranatamab (PF-06863135) Reference Standard Lot [redacted], current review date [redacted]
Calibration range from the lower limit of quantitation (LLOQ) to the upper limit of quantitation (ULOQ)	N/A, qualitative assay (POSITIVE or NEGATIVE)	N/A, qualitative assay (POSITIVE or NEGATIVE)
Matrix study population	Multiple myeloma	Multiple myeloma
Link to reports and applicable amendments	Module 5.3.3.2 C1071003 Analytical Report Section 16.2.5.10.2 [redacted]: RSYE (25Oct2022)	Module 5.3.3.2 C1071009 Analytical Report Section 16.2.5.10.4 [redacted]: RVMT (21Sep2022)
Synopsis of amendment history	None	None

Appendix 2 Table 6. Summary of Method Performance: Elranatamab Total PK ([redacted] Project No. RIOQ2) Pfizer Validation ID: C1079001

Bioanalytical method validation report name, amendments and hyperlinks	Module 5.3.1.4 C1079001 - Validation Report [redacted]: RIQQ2 (05Nov2020) Original TITLE: THE VALIDATION OF AN ECL ASSAY FOR THE DETERMINATION OF TOTAL PF-06863135 (ANTI-BCMA-CD3 BISPECIFIC ANTIBODY) IN HUMAN SERUM SAMPLES		
Method description	Samples containing PF-06863135 are incubated with 300 mM acetic acid (pH 3.0) to dissociate potential drug-target complexes. Dissociated samples are incubated with a neutralizing capture solution containing biotin-labeled mouse anti-hCD3 ID (binds to the PF-06863135 anti-CD3 arm), RN327 (anti-BCMA arm homodimer acting as a target blocker), and goat anti-hBCMA IgG polyclonal antibody (target blocker). PF-06863135 is captured via the biotin-labeled mouse anti-hCD3 ID, which then is bound to streptavidin-coated MSD Multi-Array™ plates. The bound PF-06863135 is detected with ruthenium-labeled mouse anti-BCMA Combo C29 anti-ID, which binds to the PF-06863135 anti-BCMA arm. Tripropylamine-containing buffer (MSD Read Buffer T) is added to the plate and, upon the application of an electrical charge, an electrochemiluminescent signal is produced. The resultant electrochemiluminescent signal is detected using an MSD instrument.		
Materials used for standard calibration curve and concentration	Elranatamab (PF-06863135), Drug Product lot [redacted], 2.00 mg/mL (C1079001 Validation, C1071001 and C1071002) Reference Standard Lot [redacted], 9.9 mg/mL (C1071001, C1071002, C1071003 and C1071009)		
Validated assay range	0.500 to 32.0 ng/mL		
Material used for QCs and concentration	Elranatamab (PF-06863135), Drug Product lot [redacted], 2.00 mg/mL (C1079001 Validation, C1071001 and C1071002) Reference Standard Lot [redacted], 9.9 mg/mL (C1071001, C1071002, C1071003 and C1071009)		
Minimum required dilutions (MRDs)	1:5		
Source and lot of reagents	The follow reagents were provided by Pfizer. **Drug:** PF-06863135 (Elranatamab), Drug Product Lot: [redacted] and Reference Standard Lot: [redacted] **Biotin-labeled Reagent** – Murine anti-hCD3 ID biotin, Lot: BB00707000-0877 **Ruthenium-labeled Reagent**– Mu anti-BCMA Combo C29 anti-ID ruthenium, Lot: BB00707000-0876 **Specific Block Reagent 1 –** Anti-BCMA (RN327), Lot: BB00708093-0339 **Specific Block Reagent 2 –** Goat anti-hBCMA Antibody, Lot: FQA061708A		
Regression model and weighting	4-Parameter Logistic Regression, 1/response^2 Weighting		
Validation parameters	**Method validation summary**		**Source location**
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ	Seven	Module 5.3.1.4 C1079001 - Validation Report Table 3
	Cumulative accuracy (%bias) from LLOQ to ULOQ	-0.819% to 2.69%	
	Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ	≤4.61%	

Appendix 2 Table 6. Summary of Method Performance: Elranatamab Total PK ([redacted] Project No. RIOQ2) Pfizer Validation ID: C1079001

Performance of QCs during accuracy and precision runs	**Cumulative accuracy (%bias) in 5 QCs** **Inter-batch %CV** **Total Error (TE)**	-5.56 to 4.69% ≤8.58% 8.73% to 11.0%	Module 5.3.1.4 C1079001 - Validation Report Table 4
Performance of QCs during all validation runs	**Cumulative accuracy (%bias) QCL, QCM, QCH** **Inter-batch %CV**	-6.13 to 5.67% ≤8.53%	Module 5.3.1.4 C1079001 - Validation Report Table 6
Selectivity and matrix effect	**Healthy Normal Serum:** Unspiked: 10/10 (original lots), Acceptable LLOQ: 2/10 (original lots) LLOQ, Unacceptable ULOQ: 10/10 (original lots), Acceptable Re-evaluation: Unspiked: 20/20 (18 additional lots, 2 original lots), Acceptable LLOQ: 8/20 (18 additional lots, 2 original lots), Unacceptable Second Re-evaluation: Unspiked: 20/20 (20 additional lots), Acceptable LLOQ: 20/20 (20 additional lots), Acceptable. **Multiple Myeloma Serum:** Unspiked: 10/10 (original lots), Acceptable LLOQ: 3/10 (original lots), Unacceptable ULOQ: 9/10 (original lots), Acceptable Re-evaluation: Unspiked: 8/8 (original lots), Acceptable Unspiked: 12/12 (new lots), Acceptable LLOQ: 8/8 (original lots), Acceptable LLOQ: 11/12 (new lots), Acceptable		Module 5.3.1.4 C1079001 - Validation Report Table 7 Module 5.3.1.4 C1079001 - Validation Report Table 8 Module 5.3.1.4 C1079001 - Validation Report Table 9 Module 5.3.1.4 C1079001 - Validation Report Table 10 Module 5.3.1.4 C1079001 - Validation Report Table 11
Hemolysis effect	Unspiked: 6/6, Acceptable LLOQ: 6/6, Acceptable ULOQ 5/6, Acceptable		Module 5.3.1.4 C1079001 - Validation Report Table 12

Appendix 2 Table 6. Summary of Method Performance: Elranatamab Total PK ([redacted] Project No. RIOQ2) Pfizer Validation ID: C1079001

Lipemic effect	Unspiked: 6/6 (original lots), Acceptable LLOQ: 4/6 (original lots), Unacceptable ULOQ: 6/6 (original lots), Acceptable Re-evaluation Unspiked: 12/12 (6 original lots, 6 additional lots), Acceptable LLOQ: 11/12 (6 original lots, 6 additional lots), Acceptable			Module 5.3.1.4 C1079001 - Validation Report Table 13 Module 5.3.1.4 C1079001 - Validation Report Table 14
Dilution Linearity	**QCDIL (100,000 ng/mL)**	**Bias (%RE)**	**%CV**	Module 5.3.1.4 C1079001 - Validation Report Table 15
	0-Fold (MRD)	>ULOQ	N/A	
	100-Fold	>ULOQ	N/A	
	4000-Fold	-6.99%	1.98%	
	6667-Fold	-2.38%	7.20%	
	66667-Fold	4.58%	5.20%	
Bench-top/process stability	18 hours at 22°C			Module 5.3.1.4 C1079001 - Validation Report Table 16
Freeze-Thaw stability	6 F/T Cycles at -20°C 6 F/T Cycles at -80°C			Module 5.3.1.4 C1079001 - Validation Report Table 17; Table 18; Table 19
Long-term storage stability	Long-term stability is currently established at 741 Days at -20°C and -70°C. Additional stability may be assessed and will be reported in an amendment to the validation report and future submission.			N/A
Parallelism	Results will be reported in an amendment to the validation report and future submission when samples are made available.			N/A
Carryover	Not applicable			N/A
Specificity Evaluation(s)	**Target/Endogenous Interference –** hBCMA LLOQ: No interference spiked at 750 ng/mL ULOQ: No interference spiked at 500 ng/mL **Anti-drug Antibody (ADA) Interference** LLOQ: Specificity demonstrated in the presence of 1.0 µg/mL Anti-PF-06863135 Antibody ULOQ: Specificity demonstrated in the presence of 1.0 µg/mL Anti-PF-06863135 Antibody			Module 5.3.1.4 C1079001 - Validation Report Table 20; Table 21; Table 22; Table 23 Module 5.3.1.4 C1079001 - Validation Report Table 24

Appendix 2 Table 6. Summary of Method Performance: Elranatamab Total PK ([redacted] Project No. RIOQ2) Pfizer Validation ID: C1079001

Method performance in Study C1071001 ([redacted] Project RJHR)		
Assay passing rate	96.7% (116/120) runs passed	Module 5.3.3.2 C1071001 Analytical Report Section 16.2.5.10.1; Table 1 [redacted]: RJHR (27Sep2022)
Standard curve performance	Seven (7) standard calibrators from LLOQ to ULOQ • Cumulative bias (%RE) range: -0.2% to 1.1% (excluding anchor point) • Cumulative precision (%CV): ≤ 3.4% (excluding anchor point)	Module 5.3.3.2 C1071001 Analytical Report Section 16.2.5.10.1; Table 2; Table 3 [redacted]: RJHR (27Sep2022)
QC performance QC Samples (QCL, QCM and QCH)	• Cumulative bias (%RE) range: -5.6% to -1.3% • Cumulative precision (%CV): ≤ 8.7% • TE: ≤12.0%	Module 5.3.3.2 C1071001 Analytical Report Section 16.2.5.10.1; Table 4 [redacted]: RJHR (27Sep2022)
Dilution QC performance	• Cumulative bias (%RE) range: -11.2% to 10.2% • Cumulative precision (%CV): 14.6%	Module 5.3.3.2 C1071001 Analytical Report Section 16.2.5.10.1; Table 5; Table 6; Table 7 [redacted]: RJHR (27Sep2022)
Method reproducibility	Incurred sample re-analysis was performed in ~10% (183/1839) of study samples, and 89.6% (164/183) were within ±30% difference. Since this is an on-going study, additional ISR may be assessed and reported in the final end of study bioanalytical report.	Module 5.3.3.2 C1071001 Analytical Report Section 16.2.5.10.1; Table 8 [redacted]: RJHR (27Sep2022)
Study sample analysis/ stability	Long-term stability is currently established at 741 Days at -20°C and -70°C. Calibration standards, QCs and study samples were stored at -70°C and were all analyzed within the established long-term stability. Eleven (11) samples were analyzed outside of established 6 freeze/thaw stability cycles. Additional F/T stability will be evaluated to cover the freeze/thaw cycles. Additional stability is ongoing and will be reported in an amendment to the validation.	Module 5.3.3.2 C1071001 Analytical Report Section 16.2.5.10.1; Section 5; Section 8 [redacted]: RJHR (27Sep2022)
Method performance in Study C1071002 ([redacted] Project RSMY)		
Assay passing rate	66.7% (8/12) runs passed	Module 5.3.3.2 C1071002 - Interim Bioanalytical Study Report - Total PF-06863135 [redacted]: RSMY (15Nov2022)

Appendix 2 Table 6. Summary of Method Performance: Elranatamab Total PK ([redacted] Project No. RIOQ2) Pfizer Validation ID: C1079001

Standard curve performance	Seven (7) standard calibrators from LLOQ to ULOQ • Cumulative bias (%RE) range: -1.6% to 1.5% (excluding anchor point) • Cumulative precision (%CV): ≤ 4.0% (excluding anchor point)	Module 5.3.3.2 C1071002 - Interim Bioanalytical Study Report - Total PF-06863135 Table 2; Table 3 [redacted]: RSMY (15Nov2022)
QC performance QC Samples (QCL, QCM and QCH)	• Cumulative bias (%RE) range: -3.9% to -0.6% • Cumulative Precision (%CV): ≤ 6.4% • TE: ≤10.0%	Module 5.3.3.2 C1071002 - Interim Bioanalytical Study Report - Total PF-06863135 Table 4 [redacted]: RSMY (15Nov2022)
Dilution QC performance	• Cumulative bias (%RE) range: -0.8% to 5.1% • Cumulative precision (%CV): ≤7.1%	Module 5.3.3.2 C1071002 - Interim Bioanalytical Study Report - Total PF-06863135 Table 5 [redacted]: RSMY (15Nov2022)
Method reproducibility	Incurred sample re-analysis was performed in 21.7% (23/106) of study samples, and 91.3% (21/23) of the samples were within ±30% difference. Since this is an on-going study, additional ISR may be assessed and reported in the final end of study bioanalytical report.	Module 5.3.3.2 C1071002 - Interim Bioanalytical Study Report - Total PF-06863135 Table 5 [redacted]: RSMY (15Nov2022)
Study sample analysis/ stability	Long-term stability is currently established at 741 Days at -20°C and -70°C. Calibration standards, QCs and study samples were stored at -70°C and were all analyzed within the established long-term stability. Additional stability is ongoing and will be reported in an amendment to the validation.	Module 5.3.3.2 C1071002 - Interim Bioanalytical Study Report - Total PF-06863135 Section 5; Section 8 [redacted]: RSMY (15Nov2022)
Method performance in Study C1071003 ([redacted] Project RSYC)		
Assay passing rate	84.9% (102/119) runs passed	Module 5.3.3.2 C1071003 Analytical Report Section 16.2.5.10.1 Table 1 [redacted]: RSYC (03Nov2022)
Standard curve performance	Seven (7) standard calibrators from LLOQ to ULOQ • Cumulative bias (%RE) range: -1.7% to 3.0% (excluding anchor point) • Cumulative precision (%CV): ≤ 5.5% (excluding anchor point)	Module 5.3.3.2 C1071003 Analytical Report Section 16.2.5.10.1 Table 2; Table 3 [redacted]: RSYC (03Nov2022)
QC performance QC Samples (QCL, QCM and QCH)	• Cumulative bias (%RE) range: -5.2% to -2.8% • Cumulative precision (%CV): ≤ 12.0% • TE: ≤14.8%	Module 5.3.3.2 C1071003 Analytical Report Section 16.2.5.10.1 Table 4 [redacted]: RSYC (03Nov2022)

Appendix 2 Table 6. Summary of Method Performance: Elranatamab Total PK ([redacted] Project No. RIOQ2) Pfizer Validation ID: C1079001

Dilution QC performance	• Cumulative bias (%RE) range: -4.9% to 8.5% • Cumulative precision (%CV): ≤13.5%	Module 5.3.3.2 C1071003 Analytical Report Section 16.2.5.10.1 Table 5 [redacted]: RSYC (03Nov2022)
Method reproducibility	Incurred sample re-analysis was performed in 5.15% (104/2019) of study samples, and 83.7% (87/104) of the samples were within ±30% difference. Since this is an on-going study, additional ISR may be assessed and reported in the final end of study bioanalytical report.	Module 5.3.3.2 C1071003 Analytical Report Section 16.2.5.10.1 Table 6 [redacted]: RSYC (03Nov2022)
Study sample analysis/ stability	Long-term stability is currently established at 741 Days at -20°C and -70°C. Calibration standards, QCs and study samples were stored at -70°C and were all analyzed within the established long-term stability. Three (3) samples were analyzed outside of established 6 freeze/thaw stability cycles. Additional F/T stability will be evaluated to cover the freeze/thaw cycles. Additional stability is ongoing and will be reported in an amendment to the validation.	Module 5.3.3.2 C1071003 Analytical Report Section 16.2.5.10.1 Section 5; Section 8 [redacted]: RSYC (03Nov2022)
Method performance in Study C1071009 ([redacted] Project RVMQ)		
Assay passing rate	100% (18/18) runs passed	Module 5.3.3.2 C1071009 Analytical Report Section 16.2.5.10.2 Table 1 [redacted]: RVMQ (03Oct2022)
Standard curve performance	Seven (7) standard calibrators from LLOQ to ULOQ • Cumulative bias (%RE) range: -3.8% to 5.6% (excluding anchor point) • Cumulative precision (%CV): ≤ 8.4% (excluding anchor point)	Module 5.3.3.2 C1071009 Analytical Report Section 16.2.5.10.2 Table 2; Table 3 [redacted]: RVMQ (03Oct2022)
QC performance QC Samples (QCL, QCM and QCH)	• Cumulative bias (%RE) range: -12.6% to -7.6% • Cumulative precision (%CV): ≤ 10.9% • TE: ≤19.6	Module 5.3.3.2 C1071009 Analytical Report Section 16.2.5.10.2 Table 4 [redacted]: RVMQ (03Oct2022)
Dilution QC performance	• Cumulative bias (%RE): -6.2% to 3.6% • Cumulative precision (%CV): 7.1%	Module 5.3.3.2 C1071009 Analytical Report Section 16.2.5.10.2 Table 4 [redacted]: RVMQ (03Oct2022)
Method reproducibility	Currently there is no reportable ISR data for study C1071009. Since this study is still on-going, ISR will be assessed and reported in the final end of study bioanalytical report.	Module 5.3.3.2 C1071009 Analytical Report Section 16.2.5.10.2 Section 11 [redacted]: RVMQ (03Oct2022)

Appendix 2 Table 6. Summary of Method Performance: Elranatamab Total PK ([redacted] Project No. RIOQ2) Pfizer Validation ID: C1079001

Study sample analysis/ stability	Long-term stability is currently established at 741 Days at -20°C and -70°C. Calibration standards, QCs and study samples were stored at -70°C and were all analyzed within the established long-term stability. Additional stability is ongoing and will be reported in an amendment to the validation.	Module 5.3.3.2 C1071009 Analytical Report Section 16.2.5.10.2 Section 5; Section 8 [redacted]: RVMQ (03Oct2022)

Appendix 2 Table 7. Summary of Method Performance: Elranatamab Free PK ([redacted] Project No. ROVV2) Pfizer Validation ID: C1079002

Bioanalytical method validation report name, amendments and hyperlinks	Module 5.3.1.4 C1079002 - Validation Report [redacted]: ROVV2 (12Sep2022) Amendment No. 1 TITLE: THE VALIDATION OF AN ELECTROCHEMILUMINESCENT METHOD FOR DETERMINATION OF FREE PF-06863135 IN HUMAN SERUM		
Method description	Samples containing PF-06863135 are incubated with biotin-labeled Mu anti-hCD3 ID (binds to the anti-CD3 arm of PF-06863135). PF-06863135 is captured via the biotin-labeled mouse anti-hCD3 which binds to blocked streptavidin-coated Multi-Array TM plates. The bound PF-06863135 is detected with ruthenium-labeled Mu anti-BCMA Combo C29 anti-ID (binds to the anti-BCMA arm of PF-06863135). Tripropylamine (TPA, MSD GOLD Read Buffer) is added to the plate, and upon application of an electrical charge, an electrochemiluminescent signal is produced and detected with the MSD instrument.		
Materials used for standard calibration curve and concentration	Elranatamab (PF-06863135), Drug Product lot [redacted], 2.00 mg/mL (C1079002 Validation and C1071001) Reference Standard Lot [redacted], 9.9 mg/mL (C1079001 Validation, C1071002, C1071003 and C1071009)		
Validated assay range	50.0 to 6400 ng/mL		
Material used for QCs and concentration	Elranatamab (PF-06863135), Drug Product lot [redacted], 2.00 mg/mL (C1079002 Validation and C1071001) Reference Standard Lot [redacted], 9.9 mg/mL (C1079001 Validation, C1071002, C1071003 and C1071009)		
Minimum required dilutions (MRDs)	1:50		
Source and lot of reagents	The follow reagents were provided by Pfizer. **Drug:** PF-06863135 (Elranatamab), Drug Product Lot: [redacted] and Reference Standard Lot: [redacted] **Biotin-labeled Reagent** – Murine anti-hCD3 ID biotin, Lot: BB00711491-0124 **Ruthenium-labeled Reagent** – Mu anti-BCMA Combo C29 anti-ID ruthenium, Lot: BB00711491-0125		
Regression model and weighting	five-parameter logistic (5PL), weighted 1/response²		
Validation parameters	**Method validation summary**		**Source location**
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ	Nine	Module 5.3.1.4 C1079002 - Validation Report Table 3 [redacted]: ROVV2 (12Sep2022) Amendment No. 1
	Cumulative accuracy (%bias) from LLOQ to ULOQ	-9.8% to 9.5%	
	Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ	≤5.0%	

Appendix 2 Table 7. Summary of Method Performance: Elranatamab Free PK ([redacted] Project No. ROVV2) Pfizer Validation ID: C1079002

Performance of QCs during accuracy and precision runs	**Cumulative accuracy (%bias) in 7 QCs** **Inter-batch %CV** **Total Error (TE)**	0.6% to 17.7% ≤10.1% ≤22.2%	Module 5.3.1.4 C1079002 - Validation Report Table 4 [redacted]: ROVV2 (12Sep2022) Amendment No. 1
Performance of QCs during all validation runs	**Cumulative accuracy (%bias) and precision in QCL, QCM, QCH**	**Accuracy:** 0.3% to 13.1% RE **Precision:** ≤12.2 % CV	Module 5.3.1.4 C1079002 - Validation Report Table 5 [redacted]: ROVV2 (12Sep2022) Amendment No. 1
Selectivity and matrix effect	**Healthy Normal Serum:** Unspiked: 10/10 sources (100%) were BLQ LLOQ: 9/10 sources (90.0%) Back-up LLOQ: 9/10 sources (90.0%) Re-evaluation ULOQ: 10/10 sources (100%) Backup ULOQ: 9/10 sources (90.0%) Upon original assessment, aberrant data was collected for the spike controls in Run 14ROVV2. Therefore, samples were repeated at n = 2 in Run 21ROVV2. The mean result for the two replicates were utilized to make outcome observation. **Multiple Myeloma Serum:** Unspiked: 10/10 sources (100%) were BLQ LLOQ: 3/10 sources (30.0%) at LLOQ, Back-up LLOQ: 4/10 sources (40.0%) Back-up ULOQ: 7/10 sources (70.0%) ULOQ: 7/10 sources (70.0%) Due to elevated levels of endogenus sBCMA in multiple myeloma patient population and the nature of the free elranatamab PK assay to only measure free (unbound sBCMA) elranatamab, a matrix effect was observed in 7 out 10 and 3 out of 10 individual multiple myeloma samples tested at the LLOQ and ULOQ levels, respectively		Module 5.3.1.4 C1079002 - Validation Report Table 6 [redacted]: ROVV2 (12Sep2022) Amendment No. 1 Module 5.3.1.4 C1079002 - Validation Report Table 7 [redacted]: ROVV2 (12Sep2022) Amendment No. 1 Module 5.3.1.4 C1079002 - Validation Report Table 8 [redacted]: ROVV2 (12Sep2022) Amendment No. 1

Appendix 2 Table 7. Summary of Method Performance: Elranatamab Free PK ([redacted] Project No. ROVV2) Pfizer Validation ID: C1079002

Hemolysis effect	**High Hemolysis Level Tested (5%)** Unspiked: BLQ QCLLOQ: -11.8 %RE Backup QCULOQ: 9.5 %RE QCULOQ: 8.7 %RE Re-evaluation QCLLOQ Backup: 8.8 %RE Upon initial assessment in Run 22ROVV2, the non-hemolyzed spike control for the back-up LLOQ level quantitated beyond the ± 25.0% limit of acceptability. Therefore, this level was re-prepared, and samples evaluated in Run 28ROVV2.			Module 5.3.1.4 C1079002 - Validation Report Table 10 [redacted]: ROVV2 (12Sep2022) Amendment No. 1 Module 5.3.1.4 C1079002 - Validation Report Table 11 [redacted]: ROVV2 (12Sep2022) Amendment No. 1
Lipemic effect	**High Lipemic Level Tested (400 mg/dL intralipid)** Unspiked: BLQ QCLLOQ: -21.4 %RE Back-up QCLLOQ: -4.9 %RE Back-up QCULOQ: -3.6 %RE QCULOQ: 10.2 %RE			Module 5.3.1.4 C1079002 - Validation Report Table 12 [redacted]: ROVV2 (12Sep2022) Amendment No. 1
Dilution Linearity and hook effect	**QCDIL (100,000 ng/mL)**	**Bias (%RE)**	**%CV**	Module 5.3.1.4 C1079002 - Validation Report Table 13 [redacted]: ROVV2 (12Sep2022) Amendment No. 1
	0-Fold (MRD)	>ULOQ	N/A	
	10-Fold	>ULOQ	N/A	
	20-Fold	9.1%	8.3%	
	160-Fold	18.1%	2.8%	
	800-Fold	6.4%	2.1%	

Appendix 2 Table 7. Summary of Method Performance: Elranatamab Free PK ([redacted] Project No. ROVV2) Pfizer Validation ID: C1079002

Specificity Evaluation(s)	**Target/Endogenous Interference –** sBCMA Unspiked: BLQ LLOQ: No interference spiked <50 ng/mL Back-up ULOQ: No interference spiked <50 ng/mL Back-up QCULOQ: No interference spiked up to 50 ng/mL QCULOQ: No interference spiked up to 100 ng/mL **Anti-drug Antibody (ADA) Interference -** (anti-BCMA combo C29-03 anti-ID) Unspiked: > 1.00 µg/mL LLOQ: > 1.00 µg/mL ULOQ: > 1.00 µg/mL **Anti-drug Antibody (ADA) Interference -** (anti-human CD3 anti-ID) Unspiked: > 1.00 µg/mL LLOQ: > 1.00 µg/mL ULOQ: > 1.00 µg/mL	Module 5.3.1.4 C1079002 - Validation Report Table 9 [redacted]: ROVV2 (12Sep2022) Amendment No. 1 Module 5.3.1.4 C1079002 - Validation Report Table 27 [redacted]: ROVV2 (12Sep2022) Amendment No. 1 Module 5.3.1.4 C1079002 - Validation Report Table 28 [redacted]: ROVV2 (12Sep2022) Amendment No. 1
Bench-top/process stability	27 hours at room temperature	Module 5.3.1.4 C1079002 - Validation Report Table 14 [redacted]: ROVV2 (12Sep2022) Amendment No. 1
Freeze-Thaw stability	6 F/T Cycles at -20°C 6 F/T Cycles at -70°C	Module 5.3.1.4 C1079002 - Validation Report Table 15; Table 16 [redacted]: ROVV2 (12Sep2022) Amendment No. 1
Long-term storage stability	33 Days at -20°C 33 Days at -70°C Long-term stability is currently established at 365 Days at -20°C and -70°C. Additional stability is ongoing and will be reported in an amendment to the validation.	Module 5.3.1.4 C1079002 – Validation Report Table 21; Table 22 [redacted]: ROVV2 (12Sep2022) Amendment No. 1
Parallelism	Results will be reported in an amendment to the validation report when samples are made available.	N/A
Carryover	Not applicable	N/A

Appendix 2 Table 7. Summary of Method Performance: Elranatamab Free PK ([redacted] Project No. ROVV2) Pfizer Validation ID: C1079002

Method performance in Study C1071001 ([redacted] Project RSYR)		
Assay passing rate	92.3% (84/91) runs passed	Module 5.3.3.2 C1071001 Analytical Report Section 16.2.5.10.2; Table 1 [redacted]: RSYR (27Sep2022)
Standard curve performance	Nine (9) standard calibrators from LLOQ to ULOQ • Cumulative bias (%RE) range: -5.8% to 10.6% • Cumulative precision (%CV): ≤ 4.9%	Module 5.3.3.2 C1071001 Analytical Report Section 16.2.5.10.2; Table 2; Table 3 [redacted]: RSYR (27Sep2022)
QC performance QC Samples (QCL, QCM and QCH)	• Cumulative bias (%RE) range: -6.3% to 11.9% • Cumulative precision (%CV): ≤ 7.9% • TE: ≤16.0%	Module 5.3.3.2 C1071001 Analytical Report Section 16.2.5.10.2; Table 4 [redacted]: RSYR (27Sep2022)
Dilution QC performance	• Cumulative bias (%RE): 4.1% • Cumulative precision (%CV): 8.1%	Module 5.3.3.2 C1071001 Analytical Report Section 16.2.5.10.2; Table 4 [redacted]: RSYR (27Sep2022)
Method reproducibility	Incurred sample re-analysis was performed in 9.5% (174/1841) of study samples, and 90.2% (157/174) of the samples were within ±30% difference. Since this is an on-going study, additional ISR may be assessed and reported in the final end of study bioanalytical report.	Module 5.3.3.2 C1071001 Analytical Report Section 16.2.5.10.2; Table 4 [redacted]: RSYR (27Sep2022)
Study sample analysis/ stability	Long-term stability is currently established at 365 Days at -20°C and -70°C. Calibration standards, QCs and study samples were stored at -70°C and were all analyzed within the established long-term stability. Four (4) samples were analyzed outside of established 6 freeze/thaw stability cycles. Additional F/T stability will be evaluated to cover the freeze/thaw cycles. Additional stability is ongoing and will be reported in an amendment to the validation.	Module 5.3.3.2 C1071001 Analytical Report Section 16.2.5.10.2; Section 5; Section 8 [redacted]: RSYR (27Sep2022)
Method performance in Study C1071002 ([redacted] Project RWKO)		
Assay passing rate	100% (7/7) runs passed	Module 5.3.3.2 C1071002 - Interim Bioanalytical Study Report - Free PF-06863135; Table 1 [redacted]: RWKO (15Nov2022)

Appendix 2 Table 7. Summary of Method Performance: Elranatamab Free PK ([redacted] Project No. ROVV2) Pfizer Validation ID: C1079002

Standard curve performance	Nine (9) standard calibrators from LLOQ to ULOQ • Cumulative bias (%RE) range: -5.5% to 11.2% • Cumulative precision (%CV): ≤ 5.3%	Module 5.3.3.2 C1071002 - Interim Bioanalytical Study Report - Free PF-06863135 Table 2; Table 3 [redacted]: RWKO (15Nov2022)
QC performance QC Samples (QCL, QCM and QCH)	• Cumulative bias (%RE) range: -10.2% to 6.8% • Cumulative precision (%CV): ≤ 9.5%	Module 5.3.3.2 C1071002 - Interim Bioanalytical Study Report - Free PF-06863135 Table 4 [redacted]: RWKO (15Nov2022)
Dilution QC performance	• Cumulative bias (%RE): -3.2% • Cumulative precision (%CV): 6.7%	Module 5.3.3.2 C1071002 - Interim Bioanalytical Study Report - Free PF-06863135 Table 4 [redacted]: RWKO (15Nov2022)
Method reproducibility	Incurred sample re-analysis was performed in 20.8% (22/106) of study samples, and 100% (22/22) of the samples were within ±30% difference. Since this is an on-going study, additional ISR may be assessed and reported in the final end of study bioanalytical report.	Module 5.3.3.2 C1071002 - Interim Bioanalytical Study Report - Free PF-06863135 Table 5; Section 11 [redacted]: RWKO (15Nov2022)
Study sample analysis/ stability	Long-term stability is currently established at 365 Days at -20°C and -70°C. Calibration standards and QCs were stored at -70°C and were analyzed within the established long-term stability. Study samples were stored at -70°C, however, not all study samples or ISR samples were analyzed within current established stability. Additional stability is ongoing and will be reported in an amendment to the validation report.	Module 5.3.3.2 C1071002 - Interim Bioanalytical Study Report - Free PF-06863135 Section 5; Section 8 [redacted]: RWKO (15Nov2022)
Method performance in Study C1071003 ([redacted] Project RTJN)		
Assay passing rate	94.5% (86/91) runs passed	Module 5.3.3.2 C1071003 Analytical Report Section 16.2.5.10.4 Table 1 [redacted]: RTJN (14Oct2022)
Standard curve performance	Nine (9) standard calibrators from LLOQ to ULOQ • Cumulative bias (%RE) range: -5.3% to 10.3% • Cumulative precision (%CV): ≤ 4.6%	Module 5.3.3.2 C1071003 Analytical Report Section 16.2.5.10.4 Table 2; Table 3 [redacted]: RTJN (14Oct2022)

Appendix 2 Table 7. Summary of Method Performance: Elranatamab Free PK ([redacted] Project No. ROVV2) Pfizer Validation ID: C1079002

QC performance QC Samples (QCL, QCM and QCH)	• Cumulative bias (%RE) range: -7.5% to 10.1% • Cumulative precision (%CV): ≤ 9.3%	Module 5.3.3.2 C1071003 Analytical Report Section 16.2.5.10.4 Table 4 [redacted]: RTJN (14Oct2022)
Dilution QC performance	• Cumulative bias (%RE): 0.6% • Cumulative precision (%CV): 10.9%	Module 5.3.3.2 C1071003 Analytical Report Section 16.2.5.10.4 Table 4 [redacted]: RTJN (14Oct2022)
Method reproducibility	Incurred sample re-analysis was performed in 6.2% (125/2027) of study samples, and 84.8% (106/125) of the samples were within ±30% difference. Since this is an on-going study, additional ISR may be assessed and reported in the final end of study bioanalytical report.	Module 5.3.3.2 C1071003 Analytical Report Section 16.2.5.10.4 Table 5 [redacted]: RTJN (14Oct2022)
Study sample analysis/ stability	Long-term stability is currently established at 365 Days at -20°C and -70°C. Calibration standards, QCs and study samples were stored at -70°C and were all analyzed within the established long-term stability. Additional stability is ongoing and will be reported in an amendment to the validation.	Module 5.3.3.2 C1071003 Analytical Report Section 16.2.5.10.4 Section 5; Section 8 [redacted]: RTJN (14Oct2022)
Method performance in Study C1071009 ([redacted] Project RVMR)		
Assay passing rate	100% (15/15) runs passed	Module 5.3.3.2 C1071009 Analytical Report Section 16.2.5.10.1 Table 1 [redacted]: RVMR (04Oct2022)
Standard curve performance	Nine (9) standard calibrators from LLOQ to ULOQ • Cumulative bias (%RE) range: -6.4% to 10.3% (excluding anchor points) • Cumulative precision (%CV): ≤ 5.2% (excluding anchor points)	Module 5.3.3.2 C1071009 Analytical Report Section 16.2.5.10.1 Table 2; Table 3 [redacted]: RVMR (04Oct2022)
QC performance QC Samples (QCL, QCM and QCH)	• Cumulative bias (%RE) range: -8.8% to 7.8% • Cumulative precision (%CV): ≤ 8.5%	Module 5.3.3.2 C1071009 Analytical Report Section 16.2.5.10.1 Table 4 [redacted]: RVMR (04Oct2022)
Dilution QC performance	• Cumulative bias (%RE): -5.3% • Cumulative precision (%CV): 7.7%	Module 5.3.3.2 C1071009 Analytical Report Section 16.2.5.10.1 Table 4 [redacted]: RVMR (04Oct2022)
Method reproducibility	Incurred sample re-analysis was performed in 7.4% (25/339) of study samples, and 100% (25/25) of the samples were within ±30% difference. Since this is an on-going study, additional ISR may be assessed and reported in the final end of study bioanalytical report.	Module 5.3.3.2 C1071009 Analytical Report Section 16.2.5.10.1 Table 5 [redacted]: RVMR (04Oct2022)

Appendix 2 Table 7. Summary of Method Performance: Elranatamab Free PK ([redacted] Project No. ROVV2) Pfizer Validation ID: C1079002

Study sample analysis/ stability	Long-term stability is currently established at 365 Days at -20°C and -70°C. Calibration standards, QCs and study samples were stored at -70°C and were all analyzed within the established long-term stability. Additional stability is ongoing and will be reported in an amendment to the validation.	Module 5.3.3.2 C1071009 Analytical Report Section 16.2.5.10.1 Section 5; Section 8 [redacted]: RVMR (04Oct2022)

Appendix 2 Table 8. Summary of Method Performance: Elranatamab ADA ([redacted] Project No. RIOR2) Pfizer Validation ID: C1077001

Bioanalytical method validation report name, amendments and hyperlinks	Module 5.3.1.4 C1077001 - Validation Report [redacted]: RIOR2 (12Sep2022) Amendment No. 1 TITLE: THE VALIDATION OF AN MSD-ECL METHOD FOR THE DETECTION OF ANTI-PF-06863135 ANTIBODIES IN HUMAN SERUM	
Method description	A validated bridging format with acid dissociation using biotinylated PF-06863135 as capture and ruthenylated PF-0686315 as detection.	
Minimum required dilutions (MRDs)	1:100 in two steps: 1:5 in 1% BSA in 1X PBS with 0.05% Tween 20 (Assay Buffer) followed by 1:20 in 300 mM acetic acid	
Source and lot of reagents	The follow reagents were provided by Pfizer. **PC 1:** Mouse anti-BCMA combo C29-03 anti-ID, Lot: PAB4196 **PC 2:** Mouse anti-human CD3 anti-ID, Lot: PAB4012 **Drug (Confirmatory):** PF-06863135, Drug Product Lot: [redacted] and Reference Standard Lot: [redacted] **Specificity reagents:** RN327 (Anti-BCMA), Lot: BB00708093- 0339 RN603 (Anti-CD3), Lot: BB00708093- 0340 **Biotinylated Reagent** – Biotinylated PF-06863135, Lot: BB00711491-0097 **Ruthenylated Reagent** – Ruthenylated PF-06863135, Lot: B B00711491-0098 **Target** – hBCMA 10X His/Avi, Lot: ERID: 280817- 58938	
Validation parameters	**Method validation summary**	**Source location**
Screening Cut Point (5% false positive rate)	SCP: 1.31 for multiple myeloma human serum sample analysis	Module 5.3.1.4 C1077001 - Validation Report Table 4.1; Table 4.2; Table 4.3; Table 4.4; Section 16.5 Appendix 5 [redacted]: RIOR2 (12Sep2022) Amendment No. 1
Confirmatory Cut Point (1% false positive rate)	CCP: 25.7% for multiple myeloma human serum	Module 5.3.1.4 C1077001 - Validation Report Table 5.1; Table 5.2; Table 5.3; Table 5.10; Section 16.5 Appendix 5 [redacted]: RIOR2 (12Sep2022) Amendment No. 1

Appendix 2 Table 8. Summary of Method Performance: Elranatamab ADA ([redacted] Project No. RIOR2) Pfizer Validation ID: C1077001

Additional Specificity Characterization Cut Points (1% false positive rate)	CCP with RN327 (anti-BCMA): 40.9% for multiple myeloma human serum	Module 5.3.1.4 C1077001 - Validation Report Table 5.4; Table 5.5; Table 5.6; Table 5.10; Section 16.5 Appendix 5 [redacted]: RIOR2 (12Sep2022) Amendment No. 1
	CCP with RN603 (anti-CD3): 30.7% for multiple myeloma human serum	Module 5.3.1.4 C1077001 - Validation Report Table 5.7; Table 5.8; Table 5.9; Table 5.10; Section 16.5 Appendix 5. [redacted]: RIOR2 (12Sep2022) Amendment No. 1
Relative Mass-based Assay Sensitivity of PC	PC 1: 8.55 ng/mL PC 2: 16.4 ng/mL	Module 5.3.1.4 C1077001 - Validation Report Table 7.1; Table 7.2 [redacted]: RIOR2 (12Sep2022) Amendment No. 1
Primary PC plate acceptance range (EPT) SCPF: 1.31 for plate PC	3.80 to 5.23 Inter-Day Mean EPT (Log10) ± 3SD	Module 5.3.1.4 C1077001 - Validation Report Table 7.1 [redacted]: RIOR2 (12Sep2022) Amendment No. 1
NC Plate Acceptance Range (RLU)	< 256 Inter-Day Mean NC Signal × 2	Module 5.3.1.4 C1077001 - Validation Report Table 7.1 [redacted]: RIOR2 (12Sep2022) Amendment No. 1
PC Inter-Run Precision (%CV of End Point Titer)	PC 1: 5.3% PC 2: 5.3%	Module 5.3.1.4 C1077001 - Validation Report Table 7.1; Table 7.2 [redacted]: RIOR2 (12Sep2022) Amendment No. 1

Appendix 2 Table 8. Summary of Method Performance: Elranatamab ADA ([redacted] Project No. RIOR2) Pfizer Validation ID: C1077001

NC and Plate Cut Point Inter-Run Precision (%CV of NC Signal)	%CV of 31.6%	Module 5.3.1.4 C1077001 - Validation Report Table 7.1 [redacted]: RIOR2 (12Sep2022) Amendment No. 1
PC Intra-Day Precision (%CV of End Point titer)	PC1: 3.4%	Module 5.3.1.4 C1077001 - Validation Report Table 8 [redacted]: RIOR2 (12Sep2022) Amendment No. 1
PC Intra-Run Precision (%CV of End Point Titer)	PC 1: 7.9%	Module 5.3.1.4 C1077001 - Validation Report Table 9 [redacted]: RIOR2 (12Sep2022) Amendment No. 1
PC 1 and PC 2 Precision in Screening Assays	**HPC 1:** %CV of RLU: 26.7%, %CV of SNR: 25.3% **LPC 1: %**CV of RLU: 18.1%, %CV of SNR: 16.6% **HPC 2:** %CV of RLU: 29.4%, %CV of SNR: 34.6% **LPC 2:** %CV of RLU: 24.5%, %CV of SNR: 24.7%	Module 5.3.1.4 C1077001 - Validation Report Table 6.1 [redacted]: RIOR2 (12Sep2022) Amendment No. 1
PC 1 Precision in Confirmatory Assays	**Inhibited HPC 1:** %CV of RLU: ≤ 26.9% %CV of % Inhibition (PF-06863135): 0.1% %CV of % Inhibition (RN327): 0.1% **Inhibited LPC 1:** %CV of RLU: ≤ 25.9% %CV of % Inhibition (PF-06863135): 1.8% %CV of % Inhibition (RN327): 1.6%	Module 5.3.1.4 C1077001 - Validation Report Table 6.2 [redacted]: RIOR2 (12Sep2022) Amendment No. 1
PC 2 Precision in Confirmatory Assays	**Inhibited HPC 2:** %CV of RLU: ≤ 27.3% %CV of % Inhibition (PF-06863135): 0.6% %CV of % Inhibition (RN603): 0.6% **Inhibited LPC 2:** %CV of RLU: ≤ 26.4% %CV of % Inhibition (PF-06863135): 6.0% %CV of % Inhibition (RN603): 5.8%	Module 5.3.1.4 C1077001 - Validation Report Table 6.3 [redacted]: RIOR2 (12Sep2022) Amendment No. 1

Appendix 2 Table 8. Summary of Method Performance: Elranatamab ADA ([redacted] Project No. RIOR2) Pfizer Validation ID: C1077001

Drug Interference (Tolerance) Mouse anti-BCMA combo C29-03 anti-ID (PC 1) Mouse anti-human CD3 anti-ID	The HPC 1 (1500 ng/mL) and HPC 2 (1500 ng/mL) both tolerated up to 50.0 µg/mL PF-06863135 without resulting in a false negative result. The LPC 1 (100 ng/mL) and LPC2 (100 ng/mL) both tolerated up to 50.0 µg/mL PF-06863135 without resulting in a false negative result. The NC tolerated up to 50.0 µg/mL PF-06863135 without resulting in a false positive result.	Module 5.3.1.4 C1077001 - Validation Report Table 10 [redacted]: RIOR2 (12Sep2022) Amendment No. 1
Additional Drug Interference (Tolerance) Mouse anti-BCMA combo C29-03 anti-ID (PC 1) Mouse anti-human CD3 anti-ID (PC 2)	The HPC 1 (1500 ng/mL) tolerated up to >1000 µg/mL PF-06863135 without resulting in a false negative result. The LPC 1 (100 ng/mL) tolerated up to >400 µg/mL PF-06863135 without resulting in a false negative result. The interpolated drug tolerance was 494 µg/mL. The HPC 2 (1500 ng/mL) tolerated up to >750 µg/mL PF-06863135 without resulting in a false negative result. The interpolated drug tolerance was observed at 792 µg/mL. The LPC 2 (100 ng/mL) tolerated up to >100 µg/mL PF-06863135 without resulting in a false negative result. The interpolated drug tolerance was observed at 102 µg/mL. The NC tolerated up to >1000 µg/mL PF-06863135 without resulting in a false positive result.	Module 5.3.1.4 C1077001 - Validation Report Section 16.7 Appendix 7 [redacted]: RIOR2 (12Sep2022) Amendment No. 1
Target Interference hBCMA Interference in PC 1 (Mouse anti-BCMA combo C29-03 anti-ID) and PC 2 (Mouse anti-human CD3 anti-ID)	The HPC 1 (1500 ng/mL) and HPC 2 (1500 ng/mL) both tolerated up to 2000 ng/mL hBCMA without resulting in a false negative result. The LPC 1 (100 ng/mL) and LPC 2 (100 ng/mL) both tolerated up to 2000 ng/mL hBCMA without resulting in a false negative result. The NC tolerated up to 500 ng/mL hBCMA without resulting in a false positive result.	Module 5.3.1.4 C1077001 - Validation Report Table 11 [redacted]: RIOR2 (12Sep2022) Amendment No. 1
Matrix Selectivity (Recovery) in PC 1	Eight of the ten (80%) individual multiple myeloma human serum lots passed at HPC level (1500 ng/mL). Eight of the ten (80%) of individual multiple myeloma human serum lots passed at LPC level (100 ng/mL).	Module 5.3.1.4 C1077001 - Validation Report Table 12.1 [redacted]: RIOR2 (12Sep2022) Amendment No. 1
Matrix Selectivity (Recovery) in PC 2	All (100%) individual multiple myeloma human serum lots passed at HPC level (1500 ng/mL). Nine of the ten (90%) individual multiple myeloma human serum lots passed at LPC level (100 ng/mL).	Module 5.3.1.4 C1077001 - Validation Report Table 12.2 [redacted]: RIOR2 (12Sep2022) Amendment No. 1

Appendix 2 Table 8. Summary of Method Performance: Elranatamab ADA ([redacted] Project No. RIOR2) Pfizer Validation ID: C1077001

Dilution Linearity in PC	Dilution linearity was tested at 1500, 500, and 100 ng/mL PC, titered in NC before analysis. Difference of PC endpoint log titer values: -0.05 – 0.04. Precision: 0.9% CV	Module 5.3.1.4 C1077001 - Validation Report Table 13 [redacted]: RIOR2 (12Sep2022) Amendment No. 1
PC 1 Room Temperature Stability in Human Serum	At least 20 hours at room temperature	Module 5.3.1.4 C1077001 - Validation Report Table 14 [redacted]: RIOR2 (12Sep2022) Amendment No. 1
PC 1 Freeze/Thaw Stability in Human Serum	At least 7 Cycles at -80 °C	Module 5.3.1.4 C1077001 - Validation Report Table 15 [redacted]: RIOR2 (12Sep2022) Amendment No. 1
PC 1 Freeze/Thaw Stability in Human Serum	At least 7 Cycles at -25 °C	Module 5.3.1.4 C1077001 - Validation Report Table 16 [redacted]: RIOR2 (12Sep2022) Amendment No. 1
Labeled Drug Freeze/Thaw Stability	At least 3 Cycles at -80 °C	Module 5.3.1.4 C1077001 - Validation Report Table 17 [redacted]: RIOR2 (12Sep2022) Amendment No. 1
Assay Robustness	Assay robustness was demonstrated by 17 of the 18 evaluable validation runs conducted on eight different days by two different analysts using multiple reagent lots, incubation times, and equipment.	Module 5.3.1.4 C1077001 - Validation Report Table 18.1; Table 18.2; Table 18.3 [redacted]: RIOR2 (12Sep2022) Amendment No. 1
Method performance in Study C1071001 ([redacted] Project RJHS)		
Assay passing rate	89.8% (53/59) runs passed	Module 5.3.3.2 C1071001 Analytical Report Section 16.2.5.10.3; Table 1 [redacted]: RJHS (27Sep2022)

Appendix 2 Table 8. Summary of Method Performance: Elranatamab ADA ([redacted] Project No. RIOR2) Pfizer Validation ID: C1077001

Screening Cut Point (5% false positive rate)	SCP: 1.31 for multiple myeloma human serum sample analysis	Module 5.3.1.4 C1077001 - Validation Report Table 4.1; Table 4.2; Table 4.3; Table 4.4; Section 16.5 Appendix 5 [redacted]: RIOR2 (12Sep2022) Amendment No. 1
Confirmatory Cut Point (1% false positive rate)	CCP: 25.7% for multiple myeloma human serum	Module 5.3.1.4 C1077001 - Validation Report Table 5.1; Table 5.2; Table 5.3; Table 5.10; Section 16.5 Appendix 5 [redacted]: RIOR2 (12Sep2022) Amendment No. 1
Additional Specificity Characterization Cut Points (1% false positive rate)	CCP with RN327 (anti-BCMA): 40.9% for multiple myeloma human serum	Module 5.3.1.4 C1077001 - Validation Report Table 5.4; Table 5.5; Table 5.6; Table 5.10; Section 16.5 Appendix 5 [redacted]: RIOR2 (12Sep2022) Amendment No. 1
	CCP with RN603 (anti-CD3): 30.7% for multiple myeloma human serum	Module 5.3.1.4 C1077001 - Validation Report Table 5.7; Table 5.8; Table 5.9; Table 5.10; Section 16.5 Appendix 5 [redacted]: RIOR2 (12Sep2022) Amendment No. 1
Titer Cut Point	1.31 (same as screening cut point)	N/A
Overall (Mean) Inter-Assay Performance PC 1: Mouse anti-BCMA combo C29-03 anti-ID	%CV of NC: 25.5% %CV of End Point Titer (Log10): 5.8% %CV of High PC (RLU): 31.6%	Module 5.3.3.2 C1071001 Analytical Report Section 16.2.5.10.3; Table 2 [redacted]: RJHS (27Sep2022)
PC Range of End Point Titer (Log10)	3.90 to 5.23	Module 5.3.3.2 C1071001 Analytical Report Section 16.2.5.10.3; Table 2 [redacted]: RJHS (27Sep2022)

Appendix 2 Table 8. Summary of Method Performance: Elranatamab ADA ([redacted] Project No. RIOR2) Pfizer Validation ID: C1077001

Pre-dose Sample False Positivity Rate	**Pre-dose False Positivity Rate = 2.70%** Pre-dose ADA False Positive Rate was calculated using the formula: (B/(A+B)) × 100), where A = number of pre-dose samples screened negative (N=36), and B = number of pre-dose samples screened positive and confirmed negative (N=1).	Module 5.3.3.2 C1071001 Analytical Report Section 16.2.5.10.3 Table 3; Table 4 [redacted]: RJHS (27Sep2022)
Total (pre- and post-dose) Sample False Positivity Rate	**Total False Positivity Rate = 2.02%** Total False Positive Rate was also assessed using all pre- and post-dose clinical study samples by the formula: (Tier 2 Negative samples / (Total samples screened - confirmed positive samples)) × 100. Tier 2 Negative samples – (N=10) Total samples screened – (N=535) Confirmed positive samples – (N=41)	Module 5.3.3.2 C1071001 Analytical Report Section 16.2.5.10.3 Table 3; Table 4 [redacted]: RJHS (27Sep2022)
Method performance in Study C1071002 ([redacted] Project RSMZ)		
Assay passing rate	100% (5/5) runs passed	Module 5.3.3.2 C1071002 - Interim Bioanalytical Study Report - Anti PF-06863135 Antibodies Table 1 [redacted]: RSMZ (14Nov2022)
Screening Cut Point (5% false positive rate)	SCP: 1.31 for multiple myeloma human serum sample analysis	Module 5.3.1.4 C1077001 - Validation Report Table 4.1; Table 4.2; Table 4.3; Table 4.4; Section 16.5 Appendix 5 [redacted]: RIOR2 (12Sep2022) Amendment No. 1
Confirmatory Cut Point (1% false positive rate)	CCP: 25.7% for multiple myeloma human serum	Module 5.3.1.4 C1077001 - Validation Report Table 5.1; Table 5.2; Table 5.3; Table 5.10; Section 16.5 Appendix 5 [redacted]: RIOR2 (12Sep2022) Amendment No. 1

Appendix 2 Table 8. Summary of Method Performance: Elranatamab ADA ([redacted] Project No. RIOR2) Pfizer Validation ID: C1077001

Additional Specificity Characterization Cut Points (1% false positive rate)	CCP with RN327 (anti-BCMA): 40.9% for multiple myeloma human serum	Module 5.3.1.4 C1077001 - Validation Report Table 5.4; Table 5.5; Table 5.6; Table 5.10; Section 16.5 Appendix 5 [redacted]: RIOR2 (12Sep2022) Amendment No. 1
	CCP with RN603 (anti-CD3): 30.7% for multiple myeloma human serum	Module 5.3.1.4 C1077001 - Validation Report Table 5.7; Table 5.8; Table 5.9; Table 5.10; Section 16.5 Appendix 5 [redacted]: RIOR2 (12Sep2022) Amendment No. 1
Titer Cut Point	1.31 (same as screening cut point)	N/A
Overall (Mean) Inter-Assay Performance PC 1: Mouse anti-BCMA combo C29-03 anti-ID	%CV of NC: 8.8% %CV of End Point Titer (Log10): 3.2% %CV of High PC (RLU): 17.6%	Module 5.3.3.2 C1071002 - Interim Bioanalytical Study Report - Anti PF-06863135 Antibodies Table 2 [redacted]: RSMZ (14Nov2022)
PC Range of End Point Titer (Log10)	4.31 to 4.51	Module 5.3.3.2 C1071002 - Interim Bioanalytical Study Report - Anti PF-06863135 Antibodies Table 2 [redacted]: RSMZ (14Nov2022)
Pre-dose Sample False Positivity Rate	**Pre-dose False Positivity Rate = 25%** Pre-dose ADA False Positive Rate was calculated using the formula: (B/(A+B)) × 100), where A = number of pre-dose samples screened negative (N=3), and B = number of pre-dose samples screened positive and confirmed negative (N=1).	Module 5.3.3.2 C1071002 - Interim Bioanalytical Study Report - Anti PF-06863135 Antibodies Table 3; Table 4 [redacted]: RSMZ (14Nov2022)

Appendix 2 Table 8. Summary of Method Performance: Elranatamab ADA ([redacted] Project No. RIOR2) Pfizer Validation ID: C1077001

Total (pre- and post-dose) Sample False Positivity Rate	**Total False Positivity Rate = 8.57%** Total False Positive Rate was also assessed using all pre- and post-dose clinical study samples by the formula: (Tier 2 Negative samples / (Total samples screened - confirmed positive samples)) × 100. Tier 2 Negative samples – (N=3) Total samples screened – (N=37) Confirmed positive samples – (N=2)	Module 5.3.3.2 Module 5.3.3.2 C1071002 - Interim Bioanalytical Study Report - Anti PF-06863135 Antibodies Table 3; Table 4 [redacted]: RSMZ (14Nov2022)
Method performance in Study C1071003 ([redacted] Project RSYD)		
Assay passing rate	61.9% (60/97) runs passed. Due to the high incidence of failed runs an assay performance review was conducted. During the conduct of this review, it was noted that most of the unacceptable runs were attributed to potential analyst error or technique (31 runs) and not assay performance.	Module 5.3.3.2 C1071003 Analytical Report Section 16.2.5.10.3 Table 1 [redacted]: RSYD (24Oct2022)
Screening Cut Point (5% false positive rate)	SCP: 1.31 for multiple myeloma human serum sample analysis	Module 5.3.1.4 C1077001 – Validation Report Table 4.1; Table 4.2; Table 4.3; Table 4.4; Section 16.5 Appendix 5 [redacted]: RIOR2 (12Sep2022) Amendment No. 1
Confirmatory Cut Point (1% false positive rate)	CCP: 25.7% for multiple myeloma human serum	Module 5.3.1.4 C1077001 – Validation Report Table 5.1; Table 5.2; Table 5.3; Table 5.10; Section 16.5 Appendix 5 [redacted]: RIOR2 (12Sep2022) Amendment No. 1
Additional Specificity Characterization Cut Points (1% false positive rate)	CCP with RN327 (anti-BCMA): 40.9% for multiple myeloma human serum	Module 5.3.1.4 C1077001 – Validation Report Table 5.4; Table 5.5; Table 5.6; Table 5.10; Section 16.5 Appendix 5 [redacted]: RIOR2 (12Sep2022) Amendment No. 1

Appendix 2 Table 8. Summary of Method Performance: Elranatamab ADA ([redacted] Project No. RIOR2) Pfizer Validation ID: C1077001

	CCP with RN603 (anti-CD3): 30.7% for multiple myeloma human serum	Module 5.3.1.4 C1077001 – Validation Report Table 5.7; Table 5.8; Table 5.9; Table 5.10; Section 16.5 Appendix 5 [redacted]: RIOR2 (12Sep2022) Amendment No. 1
Titer Cut Point	1.31 (Same as screening cut point)	N/A
Overall (Mean) Inter-Assay Performance PC 1: Mouse anti-BCMA combo C29-03 anti-ID	%CV of NC: 20.7% %CV of End Point Titer (Log10): 5.0% %CV of High PC (RLU): 34.5%	Module 5.3.3.2 C1071003 Analytical Report Section 16.2.5.10.3 Table 2 [redacted]: RSYD (24Oct2022)
PC Range of End Point Titer (Log10)	4.01 to 5.24	Module 5.3.3.2 C1071003 Analytical Report Section 16.2.5.10.3 Table 2 [redacted]: RSYD (24Oct2022)
Pre-dose Sample False Positivity Rate	**Pre-dose False Positivity Rate = 15.58%** Pre-dose ADA False Positive Rate was calculated using the formula: (B/(A+B)) × 100, where A = number of pre-dose samples screened negative (N=130), and B = number of pre-dose samples screened positive and confirmed negative (N=24).	Module 5.3.3.2 C1071003 Analytical Report Section 16.2.5.10.3 Table 3; Table 4 [redacted]: RSYD (24Oct2022)
Total (pre- and post-dose) Sample False Positivity Rate	**Total False Positivity Rate = 11.88%** Total False Positive Rate was also assessed using all pre- and post-dose clinical study samples by the formula: (Tier 2 Negative samples / (Total samples screened - confirmed positive samples)) × 100. Tier 2 Negative samples – (N=74) Total samples screened – (N=686) Confirmed positive samples – (N=63)	Module 5.3.3.2 C1071003 Analytical Report Section 16.2.5.10.3 Table 3; Table 4 [redacted]: RSYD (24Oct022)
Method performance in Study C1071009 ([redacted] Project RVMS)		
Assay passing rate	70.6% (12/17) runs passed	Module 5.3.3.2 C1071009 Analytical Report Section 16.2.5.10.3 Table 1 [redacted]: RVMS (03Oct2022)

Appendix 2 Table 8. Summary of Method Performance: Elranatamab ADA ([redacted] Project No. RIOR2) Pfizer Validation ID: C1077001

Screening Cut Point (5% false positive rate)	SCP: 1.31 for multiple myeloma human serum sample analysis	Module 5.3.1.4 C1077001 – Validation Report Table 4.1; Table 4.2; Table 4.3; Table 4.4; Section 16.5 Appendix 5 [redacted]: RIOR2 (12Sep2022) Amendment No. 1
Confirmatory Cut Point (1% false positive rate)	CCP: 25.7% for multiple myeloma human serum	Module 5.3.1.4 C1077001 – Validation Report Table 5.1; Table 5.2; Table 5.3; Table 5.10; Section 16.5 Appendix 5 [redacted]: RIOR2 (12Sep2022) Amendment No. 1
Additional Specificity Characterization Cut Points (1% false positive rate)	CCP with RN327 (anti-BCMA): 40.9% for multiple myeloma human serum	Module 5.3.1.4 C1077001 – Validation Report Table 5.4; Table 5.5; Table 5.6; Table 5.10; Section 16.5 Appendix 5 [redacted]: RIOR2 (12Sep2022) Amendment No. 1
	CCP with RN603 (anti-CD3): 30.7% for multiple myeloma human serum	Module 5.3.1.4 C1077001 – Validation Report Table 5.7; Table 5.8; Table 5.9; Table 5.10; Section 16.5 Appendix 5. [redacted]: RIOR2 (12Sep2022) Amendment No. 1
Titer Cut Point	1.31 (Same as screening cut point)	N/A
Overall (Mean) Inter-Assay Performance PC 1: Mouse anti-BCMA combo C29-03 anti-ID	%CV of NC: 22.2% %CV of End Point Titer (Log10): 4.0% %CV of High PC (RLU): 18.7%	Module 5.3.3.2 C1071009 Analytical Report Section 16.2.5.10.3 Table 2 [redacted]: RVMS (03Oct2022)

Appendix 2 Table 8. Summary of Method Performance: Elranatamab ADA ([redacted] Project No. RIOR2) Pfizer Validation ID: C1077001

PC Range of End Point Titer (Log10)	4.26 to 4.74	Module 5.3.3.2 C1071009 Analytical Report Section 16.2.5.10.3 Table 2 [redacted]: RVMS (03Oct2022)
Pre-dose Sample False Positivity Rate	**Pre-dose False Positivity Rate = 7.89%** Pre-dose ADA False Positive Rate was calculated using the formula: (B/(A+B)) × 100), where A = number of pre-dose samples screened negative (N=35), and B = number of pre-dose samples screened positive and confirmed negative (N=3).	Module 5.3.3.2 C1071009 Analytical Report Section 16.2.5.10.3 Table 3; Table 4 [redacted]: RVMS (03Oct2022)
Total (pre- and post-dose) Sample False Positivity Rate	**Total False Positivity Rate = 10.71%** Total False Positive Rate was also assessed using all pre- and post-dose clinical study samples by the formula: (Tier 2 Negative samples / (Total samples screened - confirmed positive samples)) × 100. Tier 2 Negative samples – (N=12) Total samples screened – (N=122) Confirmed positive samples – (N=10)	Module 5.3.3.2 C1071009 Analytical Report Section 16.2.5.10.3 Table 3; Table 4 [redacted]: RVMS (03Oct022)

Appendix 2 Table 9. Summary of Method Performance: Elranatamab NAb ([redacted] Project No. RRWU2) Pfizer Validation ID: C1077003

Bioanalytical method validation report name, amendments and hyperlinks	Module 5.3.1.4 C1077003 - Validation Report [redacted]: RRWU2 (15Jul2022) TITLE: THE VALIDATION OF A CELL-BASED METHOD FOR THE DETECTION OF ANTI-PF-06863135 NEUTRALIZING ANTIBODIES IN HUMAN SERUM
Method description	This cell-based assay is designed for the detection of anti-drug neutralizing antibodies to PF-06863135 in human serum. PF-06863135 is a heterodimeric humanized full length bi-specific antibody that is comprised of one BCMA binding domain and one CD3ε binding domain. This cell-based anti-drug antibody neutralization assay is established based on the mode of action of PF-06863135. By the bispecific binding capability of PF-06863135, which brings T-cells (reporter cells expressing CD3) and myeloma cells (target cells expressing BCMA) together, T-cells are activated, leading to the cytotoxicity of myeloma cells. In this assay, the reporter cells are genetically engineered Jurkat T-cells containing the luciferase gene element with the promoter that can be upregulated by the NFKB signaling pathway. The binding of PF-06863135 to both CD3 on reporter T-cells and BCMA on target cells will lead to activation of the NFKB pathway, which in turn leads to the up-regulation of luciferase activity. This activity can be measured by the Bio Glo™ Luciferase Assay System. In the presence of anti-drug neutralizing antibody, the binding of PF-06863135 to the targets on one or both cell lines will be interrupted, resulting in down-regulation of the NFKB pathway and subsequently a decrease in luciferase activity. The decrease in luciferase activity is directly correlated to the levels of neutralizing antibody present in the samples.
Minimum required dilutions (MRDs)	1:7.3
Source and lot of reagents	The follow reagents were provided by Pfizer. **PC 1:** Anti-PF-06863135 Monoclonal Antibody (MAb); also referred to as Mu Anti-hCD3 ID Clone 1899.7F12 E9, Lot: PAB4281 **PC 2:** Anti-PF-06863135; also referred to as Mu Anti-BCMA C29 Combo Anti-ID-05, Clone E2008.87B 12. E 10. H3, Lot: PAB4196 **Bioassay Reagents:** sBCMA – EWB160221-80918 PF-06863135-biotin – BB00708093-0772 Anti-BCMA Antibody Biotin – BB00708093-0756 Drug: PF-06863135 (Elranatamab), Reference Standard Lot: [redacted] **Cell Lines**: • Target multiple myeloma cells (expressing BCMA): Jurkat Cells, Working Cell Bank Lots: NB15972-15-01, NB15972-86-01, NB30570-112-01/Master Cell Bank Lot: EWB160517-57286 • Reporter cells (expressing CD3): genetically engineered Jurkat T-cells containing the luciferase gene element with the promoter that can be upregulated by the NFKB signaling pathway. Working/Master Cell Bank Lot: NB15972-81-01

Appendix 2 Table 9. Summary of Method Performance: Elranatamab NAb ([redacted] Project No. RRWU2) Pfizer Validation ID: C1077003

Validation parameters	Method validation summary	Source location
Assay Cut Point (ACP) for Screening Assay (1% false positive rate)	ACP for multiple myeloma population: 0.900	Module 5.3.1.4 C1077003 - Validation Report Table 2; Table 3; Appendix 5 [redacted]: RRWU2 (15Jul2022)
Assay Sensitivity for PC	PC 1: 0.585 µg/mL PC 2: 0.932 µg/mL	Module 5.3.1.4 C1077003 - Validation Report Table 4; Table 5 [redacted]: RRWU2 (15Jul2022)
Inter-Assay Precision		
DC Precision	DC/NC: 21.3% CV	Module 5.3.1.4 C1077003 - Validation Report Table 6 [redacted]: RRWU2 (15Jul2022)
SC Precision	SC/DC: 15.1% CV	Module 5.3.1.4 C1077003 - Validation Report Table 7 [redacted]: RRWU2 (15Jul2022)
PC Precision (%CV of SAV)	HPC 1 (5.00 µg/mL): 17.7% LPC 1 (0.740 µg/mL): 18.6% HPC 2 (5.00 µg/mL): 19.2% LPC 2 (1.20 µg/mL): 14.4%	Module 5.3.1.4 C1077003 - Validation Report Table 8; Table 9; Table 10; Table 11 [redacted]: RRWU2 (15Jul2022)
Intra-Assay Precision		
DC Performance (%CV of RLU)	4.9%	Module 5.3.1.4 C1077003 - Validation Report Table 12 [redacted]: RRWU2 (15Jul2022)
PC Performance (%CV of SAV)	HPC 1 (5.00 µg/mL): 5.0% LPC 1 (0.740 µg/mL): 9.3% HPC 2 (5.00 µg/mL): 9.7% LPC 2 (1.20 µg/mL): 12.2% 6 of 6 replicates at each PC level were ≤ ACP (0.900)	Module 5.3.1.4 C1077003 - Validation Report Table 13; Table 14 [redacted]: RRWU2 (15Jul2022)

Appendix 2 Table 9. Summary of Method Performance: Elranatamab NAb ([redacted] Project No. RRWU2) Pfizer Validation ID: C1077003

Selectivity		
Matrix Recovery	Unspiked: 100% of individual MM disease state human serum lots were negative (above the assay cut point, 0.900). HPC 1 (5.00 µg/mL): 90.0% of disease state human serum lots were positive (below the assay cut point, 0.900). LPC1 (0.740 µg/mL): 90.0% of disease state human serum lots were positive (below the assay cut point, 0.900). HPC 2 (5.00 µg/mL): 100% of disease state human serum lots were positive (below the assay cut point. 0.900). LPC 2 (1.20 µg/mL): 90.0% of disease state human serum lots were positive (below the assay cut point, 0.900).	Module 5.3.1.4 C1077003 - Validation Report Table 15; Table 16; Table 17 [redacted]: RRWU2 (15Jul2022)
Hemolysis of Healthy Human Serum	**Hemolysis Level Tested (5%):** Unspiked: 5/6 individual human serum lots were above the assay cut point. HPC 1 (5.00 µg/mL): 6/6 of individuals spiked were below the assay cut point. LPC 1 (0.740 µg/mL): 5/6 of individuals spiked were below the assay cut point. HPC 2 (5.00 µg/mL): 6/6 of individuals spiked were below the assay cut point. LPC 2 (1.20 µg/mL): 6/6 of individuals spiked were below the assay cut point.	Module 5.3.1.4 C1077003 - Validation Report Table 18; Table 19; Table 20 [redacted]: RRWU2 (15Jul2022)
Lipemia of Healthy Human Serum	**Lipemic Level Tested > 300 mg/dL triglycerides:** Unspiked: 5/6 individual unspiked human serum lots were above the assay cut point. HPC 1 (5.00 µg/mL): 6/6 of individuals spiked were below the assay cut point. LPC 1 (0.740 µg/mL): 6/6 of individuals spiked were below the assay cut point. HPC 2 (5.00 µg/mL): 6/6 of individuals spiked were below the assay cut point. LPC 2 (1.20 µg/mL): 6/6 of individuals spiked were below the assay cut point.	Module 5.3.1.4 C1077003 - Validation Report Table 21; Table 22; Table 23 [redacted]: RRWU2 (15Jul2022)

Appendix 2 Table 9. Summary of Method Performance: Elranatamab NAb ([redacted] Project No. RRWU2) Pfizer Validation ID: C1077003

Specificity Assessments		
Drug Interference (Tolerance) PF-06863135 Interference of PC and DC	DC: up to 80.0 µg/mL PF-06863135 without resulting in a false positive result. HPC 1 (5.00 µg/mL): up to 80.0 µg/mL PF-06863135 without resulting in a false negative result. MPC 1 (2.50 µg/mL): up to 50.0 µg/mL PF-06863135 without resulting in a false negative result. LPC 1 (0.740 µg/mL): up to 10.0 µg/mL PF-06863135 without resulting in a false negative result. HPC 2 (5.00 µg/mL): up to 80.0 µg/mL PF-06863135 without resulting in a false negative result. MPC 2 (2.50 µg/mL): up to 50.0 µg/mL PF-06863135 without resulting in a false negative result. LPC 2 (1.20 µg/mL): no drug tolerance established.	Module 5.3.1.4 C1077003 - Validation Report Table 24; Table 25; Table 26 [redacted]: RRWU2 (15Jul2022)
Target Interference sBCMA Interference of PC and DC	DC: up to 3.00 µg/mL sBCMA without resulting in a false positive result. HPC 1: (5.00 µg/mL): up to 4.00 µg/mL sBCMA without resulting in a false negative result. LPC 1: (0.740 µg/mL): up to 4.00 µg/mL sBCMA without resulting in a false negative result. HPC 2: (5.00 µg/mL): up to 4.00 µg/mL sBCMA without resulting in a false negative result. LPC 2: (1.20 µg/mL): up to 4.00 µg/mL sBCMA without resulting in a false negative result.	Module 5.3.1.4 C1077003 - Validation Report Table 27; Table 28; Table 29 [redacted]: RRWU2 (15Jul2022)
Prozone/hook effect		
PC 1 (Mu Anti-hCD3 ID Clone 1899.7F12 E9) serially diluted in NC	Prozone/hook effect was not observed up to 20.0 µg/mL.	Module 5.3.1.4 C1077003 - Validation Report Table 30 [redacted]: RRWU2 (15Jul2022)
PC 2 (Mu Anti-BCMA C29 Combo Anti-ID-05) serially diluted in NC	Prozone/hook effect was not observed up to 20.0 µg/mL.	Module 5.3.1.4 C1077003 - Validation Report Table 31 [redacted]: RRWU2 (15Jul2022)
Plate Homogeneity		
LPC 1 (0.740 µg/mL Mu Anti-hCD3 ID Clone 1899.7F12 E9) at n = 32	%CV = 11.6%	Module 5.3.1.4 C1077003 - Validation Report Table 32 [redacted]: RRWU2 (15Jul2022)
LPC 2 (Mu Anti-BCMA C29 Combo Anti-ID-05) at n = 32	%CV = 10.1%	Module 5.3.1.4 C1077003 - Validation Report Table 33 [redacted]: RRWU2 (15Jul2022)

Appendix 2 Table 9. Summary of Method Performance: Elranatamab NAb ([redacted] Project No. RRWU2) Pfizer Validation ID: C1077003

Bench-top/process stability	21 hours for PC 1 and PC 2	Module 5.3.1.4 C1077003 - Validation Report Table 34; Table 35 [redacted]: RRWU2 (15Jul2022)
Freeze-Thaw stability	9 Cycles at -70 °C for PC 1 and PC 2 9 Cycles at -20 °C for PC 1 and PC 2	Module 5.3.1.4 C1077003 - Validation Report Table 36; Table 37; Table 38 and Table 39 [redacted]: RRWU2 (15Jul2022)
Freeze/Thaw Stability of Labeled Reagent (Human/Primate BCMA/TNFRSF17 Antibody Biotin)	4 Cycles at -70 °C	Module 5.3.1.4 C1077003 - Validation Report Table 40 [redacted]: RRWU2 (15Jul2022)
Freeze/Thaw Stability of Labeled Reagent (Anti-BCMA/Anti-CD3 Bispecific Biotin)	4 Cycles at -70 °C	Module 5.3.1.4 C1077003 - Validation Report Table 41 [redacted]: RRWU2 (15Jul2022)
Cell-Passage Assessment	Not assessed. Cells were utilized in a thaw-and-use format (each cell line was thawed during assay execution, used, then discarded) during the full validation; cells were not continually passaged. This format will be utilized for sample analysis.	N/A
Assay Robustness	Variation in analysts, buffer/diluent lots, incubation times, mixing speeds, and instrumentation were evaluated across the validation, and robustness of the assay was demonstrated.	N/A
Method performance in Study C1071001 ([redacted] Project RJRL2)		
Assay passing rate	83.3% (5/6) runs passed	Module 5.3.3.2 C1071001 Analytical Report Section 16.2.5.10.4; Table 1 [redacted]: RJRL2 (14Sep2022)
Assay Cut Point	0.900	Module 5.3.1.4 C1077003 - Validation Report Table 2; Table 3; Appendix 5 [redacted]: RRWU2 (15Jul2022)

Appendix 2 Table 9. Summary of Method Performance: Elranatamab NAb ([redacted] Project No. RRWU2) Pfizer Validation ID: C1077003

Overall (Mean) Inter-Assay performance PC 1: Mu anti-hCD3 ID PC 2: Mu Anti-BCMA	DC/NC: 10.2% CV High PC1 (5.00 µg/mL): 17.0% CV High PC2 (5.00 µg/mL): 8.3% CV Low PC1 (0.740 µg/mL): 9.4% CV Low PC2 (1.20 µg/mL): 5.9% CV	Module 5.3.3.2 C1071001 Analytical Report Section 16.2.5.10.4; Table 2 [redacted]: RJRL2 (14Sep2022)
Method performance in Study C1071002 ([redacted] Project RSOH)		
Assay passing rate	100% (1/1) runs passed	Module 5.3.3.2 C1071002 - Interim Bioanalytical Study Report - Neutralizing Anti PF-06863135 Antibodies Table 1 [redacted]: RSOH (20Sep2022)
Assay Cut Point	0.900	Module 5.3.1.4 C1077003 - Validation Report Table 2; Table 3; Appendix 5 [redacted]: RRWU2 (15Jul2022)
Overall (Mean) Inter-Assay performance PC 1: Mu anti-hCD3 ID PC 2: Mu Anti-BCMA	Insufficient runs to calculate	N/A
Method performance in Study C1071003 ([redacted] Project RSYE)		
Assay passing rate	75% (3/4) runs passed	Module 5.3.3.2 C1071003 Analytical Report Section 16.2.5.10.2 Table 1 [redacted]: RSYE (25Oct2022)
Assay Cut Point	0.900	Module 5.3.1.4 C1077003 - Validation Report Table 2; Table 3; Appendix 5 [redacted]: RRWU2 (15Jul2022)
Overall (Mean) Inter-Assay performance PC 1: Mu anti-hCD3 PC 2: Mu Anti-BCMA	DC/NC: 23.7% CV High PC1 (5.00 µg/mL): 7.8% CV High PC1 (5.00 µg/mL): 7.9% CV Low PC2 (0.740 µg/mL): 12.5% CV Low PC2 (1.20 µg/mL): 9.5% CV	Module 5.3.3.2 C1071003 Analytical Report Section 16.2.5.10.2 Table 2 [redacted]: RSYE (25Oct2022)

Appendix 2 Table 9. Summary of Method Performance: Elranatamab NAb ([redacted] Project No. RRWU2) Pfizer Validation ID: C1077003

Method performance in Study C1071009 ([redacted] Project RVMT)		
Assay passing rate	100% (3/3) runs passed	Module 5.3.3.2 C1071009 Analytical Report Section 16.2.5.10.4 Table 1 [redacted]: RVMT (21Sep2022)
Assay Cut Point	0.900	Module 5.3.1.4 C1077003 - Validation Report Table 2; Table 3; Appendix 5 [redacted]: RRWU2 (15Jul2022)
Overall (Mean) Inter-Assay performance PC 1: Mu anti-hCD3 PC 2: Mu Anti-BCMA	DC/NC (5.00 µg/mL): 12.3% CV High PC 1 (5.00 µg/mL): 5.79% CV High PC 2 (5.00 µg/mL): 3.56% CV Low PC 1 (0.740 µg/mL): 8.32% CV Low PC 2 (1.20 µg/mL): 8.56% CV	Module 5.3.3.2 C1071009 Analytical Report Section 16.2.5.10.4 Table 2 [redacted]: RVMT (21Sep2022)

5. 参考文献

European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). 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). 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.

US Food and Drug Administration, Department of Health and Human Services, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Veterinary Medicine (CVM). 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 Biologics Evaluation and Research (CBER). 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.

TABLE OF CONTENTS

TABLE OF CONTENTS 1
LIST OF TABLES 2
LIST OF FIGURES 5
略号および用語の定義一覧 9
1. 背景および概観 12
1.1. 背景 16
1.2. ヒト生体試料を用いた非臨床試験の概略 16
1.3. RRMM 患者を対象とした臨床薬理データの概略 16
1.4. 生体試料の分析法および解析の概要 22
1.4.1. 生体試料分析法 22
1.4.2. 臨床薬理データの解析の概要 22
1.4.3. 薬物動態解析法 27
1.4.4. 曝露-反応解析 28
2. 個々の試験結果の要約 31
2.1. C1071001 試験 31
2.1.1. 試験デザイン 31
2.1.2. PK，PD および免疫原性の評価方法 32
2.1.3. 試験結果 35
2.2. C1071002 試験 53
2.2.1. 試験デザイン 53
2.2.2. PK，PD および免疫原性の評価方法 53
2.2.3. 試験結果 55
2.3. C1071003 試験 60
2.3.1. 試験デザイン 60
2.3.2. PK，PD および免疫原性の評価方法 60
2.3.3. 試験結果 63
2.4. C1071009 試験 75
2.4.1. 試験デザイン 75
2.4.2. PK，PD および免疫原性の評価方法 76
2.4.3. 試験結果 83

3. 全試験を通しての結果の比較と解析 88
3.1. 全試験を通しての薬物動態パラメータの比較 88
3.2. 薬物動態の特性 90
3.2.1. 吸収 90
3.2.2. 分布 90
3.2.3. 代謝 90
3.2.4. 消失 90
3.2.5. 定常状態での曝露量 91
3.2.6. 用量比例性 91
3.2.7. エルラナタマブの PK に及ぼす内因性要因の影響 99
3.2.8. エルラナタマブの薬物動態に及ぼす外因性要因の影響 106
3.3. 母集団薬物動態解析 107
3.4. 曝露-反応解析 110
3.4.1. 有効性に関する曝露-反応解析 111
3.4.2. 安全性に関する曝露-反応解析 118
3.5. 定量的システム薬理学モデル解析 130
3.5.1. 異なる投与法での有効性の評価および比較 130
3.5.2. Q2W 投与へ変更後の奏効の維持 131
3.6. 推奨用法・用量の妥当性 132
3.6.1. エルラナタマブの 2 段階プライミング投与レジメン（12 mg/32 mg） 132
3.6.2. 推奨標準用量としての 76 mg QW 投与 140
3.6.3. 24 週以降，奏効例に対して Q2W の投与間隔への変更 141
3.6.4. 投与中断後に投与を再開する場合の用量 142
4. 特別な試験 158
4.1. 免疫原性 158
5. 付録 163
6. 引用文献 190

LIST OF TABLES

Table 1. Clinical Studies in RRMM Providing Clinical Pharmacology Data in This Summary 18
Table 2. Clinical Pharmacology Analyses Included 24
Table 3. Pharmacokinetic Parameter Definitions and Methods of Parameter Estimation 27

Table 4. Covariates Assessed for Their Effect on Elranatamab Pharmacokinetic Parameters 28
Table 5. Exposure Metrics and Endpoints for Exposure-Efficacy and Exposure-Safety Analyses 28
Table 6. Schedule of Activities for PK, PD, and Immunogenicity Assessments – Protocol 1001 33
Table 7. Descriptive Summary of Serum SC Total PF-06863135 PK Parameters - Pharmacokinetic Parameter Analysis Set (Protocol C1071001) 38
Table 8. Summary of Total Elranatamab Pharmacokinetic Parameters Following Single IV Administration in the First Week From Study C1071001 Part 1 41
Table 9. Descriptive Summary of Serum SC Free PF-06863135 PK Parameters - Pharmacokinetic Parameter Analysis Set (Protocol C1071001) 44
Table 10. Summary of Free Elranatamab Pharmacokinetic Parameters Following Single IV Administration in the First Week From Study C1071001 Part 1 46
Table 11. Summary of Incidence, Duration and Onset of Anti-Drug Antibody (ADA) and Neutralizing Antibody (NAb) - Immunogenicity Analysis Set (Protocol C1071001) 50
Table 12. Schedule of Activities for PK, PD, and Immunogenicity Assessments – Protocol 1002 54
Table 13. Descriptive Summary of Serum Total Elranatamab PK Parameters (PK Parameter Analysis Population) (Protocol C1071002) 56
Table 14. Descriptive Summary of Serum Free Elranatamab PK Parameters (PK Parameter Analysis Population) (Protocol C1071002) 58
Table 15. Schedule of Activities for PK, PD, and Immunogenicity Assessments - Protocol 1003 61
Table 16. Incidence of Anti-Drug Antibody (ADA) and Neutralizing Antibody (NAb) (Immunogenicity Analysis Set) (Protocol C1071003) 71
Table 17. Schedule of Activities for PK, PD, and Immunogenicity Assessments - Protocol 1009 78
Table 18. Incidence of Anti-Drug Antibody (ADA) and Neutralizing Antibody (NAb) (Immunogenicity Analysis Set) (Protocol C1071009) 85
Table 19. Summary of Total and Free Elranatamab Trough Concentrations by Visit (Protocol C1071003 and C1071009) 89
Table 20. Elranatamab Free and Total Terminal Half-life Following 24 Weeks Dosing at the Recommended Dosage (days) 91
Table 21. Comparison of Total Elranatamab PK Parameters Following a Single Priming Dose of 600 µg/kg: Study C1071001 Part 1.1 vs. Study C1071002 101
Table 22. Total Elranatamab Concentrations in Japanese and Non-Japanese Patients in Study C1071003 (excluding 4 patients who received elranatamab priming dose of 44 mg) 104
Table 23. Free Elranatamab Concentrations in Japanese and Non-Japanese Patients in Study C1071003 (excluding 4 patients who received elranatamab priming dose of 44 mg) 105

Table 24. Final Model Parameter Estimates 108
Table 25. Summary of Exposure Metrics After 24 Weeks of 76 mg Weekly Dosing of Elranatamab With 12/32 mg priming dose..... 110
Table 26. Pharmacokinetic Parameters of Elranatamab in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma..... 110
Table 27. Exposure Metrics for ORR ER Analysis (Base Models) 112
Table 28. Final Models for ORR..... 113
Table 29. Univariate Analysis of Cox Proportional Hazard Model for DOR Study (Studies 1001, 1002, 1003, 1009) 117
Table 30. Univariate Analysis of Cox Proportional Hazard Model for DOR Study 1003 118
Table 31. Final Models for Any Grade and Grade ≥ 2 CRS vs Elranatamab Exposure..... 119
Table 32. Probability of CRS at Free Elranatamab $C_{max, 24h}$ for 4, 12, and 44 mg Initial Elranatamab Doses..... 122
Table 33. Univariate Models for Neutropenia vs Free/Total Elranatamab 123
Table 34. Univariate Models for Infections vs Free/Total Elranatamab 125
Table 35. Summary of CRS Incidence Across Different Priming Regimens (Studies C1071001, C1071002, C1071003 and C1071009)..... 133
Table 36. Estimates from the final model for CRS any Grade using free elranatamab C_{trough} on Day 4 following the first step-up priming dose..... 144
Table 37. Estimates from the final model for CRS any Grade using total elranatamab PK on the first step-up priming dose..... 144
Table 38. Estimates from the Final Model for CRS Grade 2 or worse using free elranatamab PK on the first step-up priming dose..... 146
Table 39. Estimates from the Final Model for CRS Grade 2 or worse using total elranatamab PK on the first step-up priming dose..... 146
Table 40. Estimates from the Final Model for CRS any Grade using free elranatamab C_{trough} on Day 8 after the second step-up priming dose 147
Table 41. Estimates from the Final Model for CRS any Grade using total elranatamab C_{trough} on Day 8 after the second step-up priming dose 147
Table 42. Estimates from the Final Model for CRS any Grade using total elranatamab PK on the first full dose 150
Table 43. Estimates from the Final Model for CRS any Grade using total elranatamab PK on the first full dose 150
Table 44. Summary of Dose Delay and CRS (Study C1071003, Safety Analysis Set) (Table 14.4.1.4) 157

Table 45. Incidence and Onset of Anti-Drug Antibody (ADA) and Neutralizing Antibody (NAb) (Immunogenicity Analysis Set)..... 159

LIST OF FIGURES

Figure 1. Median Serum Total Elranatamab Concentration-Time Profiles Following Subcutaneous Dose by Treatment (Left Panel: Linear Scale; Right Panel: Semi-Logarithmic Scale) (Protocol C1071001) 36

Figure 2. Individual and Arithmetic Mean Serum Trough Concentration Values of Total Elranatamab Following Subcutaneous Dose in RP2D QW Cohort (Protocol C1071001)..... 37

Figure 3. Median Serum Free Elranatamab Concentration-Time Profiles Following Subcutaneous Dose by Treatment, (Left Panel: Linear Scale; Right Panel: Semi-Logarithmic Scale) (Protocol C1071001) 42

Figure 4. Individual and Arithmetic Mean Serum Trough Concentration Values of Free Elranatamab Following Subcutaneous Dose in PR2D QW Cohort (Protocol C1071001)..... 43

Figure 5. Change from Baseline Free sBCMA Concentrations at Cycle 2 Day 1, in Responding and Non-Responding Participants (Protocol C1071001) 47

Figure 6. Peak Cytokine Levels by Cohorts (Protocol C1071001) 49

Figure 7. Individual and Median Serum Trough Concentration Values of Total Elranatamab by Visit Following Subcutaneous Dose (Protocol C1071002)..... 55

Figure 8. Individual and Median Serum Trough Concentration Values of Free Elranatamab by Visit Following Subcutaneous Dose (Protocol C1071002)..... 56

Figure 9. Median Cytokine Concentration Versus Time (Protocol C1071002) 59

Figure 10. Total Elranatamab Trough Concentration by Visit – Box and Whisker Plot (PK Analysis Set, All Participants from Cohort A and Cohort B) (Protocol C1071003)..... 63

Figure 11. Free Elranatamab Trough Concentration by Visit – Box and Whisker Plot (PK Analysis Set, All Participants from Cohort A and Cohort B) (Protocol C1071003)..... 64

Figure 12. Total Elranatamab Trough Concentration by Visit – Box and Whisker Plot (PK Analysis Set, All Participants from Cohort A and Cohort B Excluding Participants Received Priming Dose of 44 mg) (Protocol C1071003) 65

Figure 13. Free Elranatamab Trough Concentration by Visit – Box and Whisker Plot (PK Analysis Set, All Participants from Cohort A and Cohort B Excluding Participants Received Priming Dose of 44 mg) (Protocol C1071003) 66

Figure 14. Change from Baseline Free sBCMA Concentrations at Cycle 2 Day 1 in Responding and Non-Responding Participants (Protocol C1071003) 67

Figure 15. Percent Change from Baseline Free sBCMA at Cycle 2 Day 1 vs. Best Overall Response (Protocol C1071003)..... 68
Figure 16. Peak Cytokine Levels by CRS Grade in Participants Receiving 2-Dose Step-up Priming Dose Regimen 12/32 mg (Protocol C1071003) 69
Figure 17. Median Cytokine Concentration Versus Time (Protocol C1071003) 70
Figure 18. Total PF-06863135 Trough Concentration by Visit and ADA Status – Box and Whisker Plot (PK Analysis Set, All Participants from Cohort A and Cohort B) (Protocol C1071003)..... 74
Figure 19. Free PF-06863135 Trough Concentration by Visit and ADA Status – Box and Whisker Plot (PK Analysis Set, All Participants from Cohort A and Cohort B) (Protocol C1071003)..... 75
Figure 20. Total PF-06863135 Trough Concentration by Visit – Box and Whisker Plot (PK Analysis Set, All Participants from Part 1) (Protocol C1071009)..... 83
Figure 21. Free PF-06863135 Trough Concentration by Visit – Box and Whisker Plot (PK Analysis Set, All Participants from Part 1) (Protocol C1071009)..... 84
Figure 22. Relationship Between Total Elranatamab AUC and C_{max} and Dose Following Administration of a Single SC Dose of Elranatamab (Protocol C1071001 and C1071002)..... 92
Figure 23. Relationship Between Total Elranatamab AUC and C_{max} and Dose Following Administration of a Single IV Dose of Elranatamab (Protocol C1071001)..... 93
Figure 24. Relationship Between Free Elranatamab AUC, C_{max} and Dose Following Administration of a Single SC Dose of Elranatamab (Protocol C1071001 and C1071002)..... 94
Figure 25. Simulated Individual Total Elranatamab AUC_{tau} Versus Dose Following Administration of Single (Upper Panel) or Multiple (Lower Panel) Elranatamab Administration..... 95
Figure 26. Simulated Individual Free Elranatamab AUC_{tau} Versus Dose Following Administration of Single (Upper Panel) or Multiple (Lower Panel) Elranatamab Administration..... 96
Figure 27. Simulated Individual Total Elranatamab AUC_{tau} Versus Dose Following Administration of Single (Upper Panel) or Multiple (Lower Panel) Elranatamab Administration at Different Percentiles of Baseline sBCMA 97
Figure 28. Simulated Indvidual Free Elranatamab AUC_{tau} Versus Dose Following Administration of Single (Upper Panel) or Multiple (Lower Panel) Elranatamab Administration at Different Percentiles of Baseline sBCMA 98
Figure 29. Geometric Mean and Individual Time-Concentration Profile of Total Elranatamab in Japanese and Non-Japanese Patients in Study C1071003 (excluding 4 patients who received elranatamab priming dose of 44 mg) 102

Figure 30. Geometric Mean and Individual Time-Concentration Profile of Free Elranatamab in Japanese and Non-Japanese Patients in Study C1071003 (excluding 4 patients who received elranatamab priming dose of 44 mg) 103
Figure 31. Final Model ETAs on Clearance, Volume and Ka of Elranatamab in Japanese and non-Japanese Participants 106
Figure 32. Population PK Model Schematic 108
Figure 33. Distribution of Time to Response in Responders (Left) or Progression/Time on Treatment in Non-Responders (Right) by Investigator (Studies 1001, 1002, 1003, 1009) 112
Figure 34. Total Elranatamab $C_{ave, Day 28}$ by Objective Response and Baseline Free sBCMA 114
Figure 35. Free Elranatamab $C_{ave, Day28}$ by Baseline Free sBCMA level and ORR Status 115
Figure 36. Final model for ORR Illustrating the Association of Elranatamab Total Exposure ($C_{ave, Day 28}$), Baseline sBCMA, Number of Prior Lines of Therapy, and EMD Status 116
Figure 37. Final model for ORR Illustrating the Association of Elranatamab Free Exposure ($C_{ave, Day 28}$), and Number of Prior Lines of Therapy, and EMD Status 117
Figure 38. Simulations for the Relationship Between Total Elranatamab Exposure and CRS For Patients With Initial Priming Dose ≥ 12 mg (Left Panel) or Those With Initial Priming Dose < 12 mg (Right Panel) When Study 1009 Was Included as a Covariate 120
Figure 39. Simulations for the Relationship Between Free Elranatamab Exposure and CRS For Patients With Initial Priming Dose ≥ 12 mg (Left Panel) or Those With Initial Priming Dose < 12 mg (Right Panel) When Study 1009 Was Included as a Covariate 121
Figure 40. Distribution of Time to First Grade ≥ 3 Neutropenia Event 124
Figure 41. Distribution of Time to First Grade ≥ 3 Infections Event 126
Figure 42. Total Elranatamab Exposure in Participants With or Without Grade ≥ 2 PN Events 127
Figure 43. Free Elranatamab Exposure in Participants With or Without Any Grade PN Events 128
Figure 44. QTcF Versus Total Elranatamab Concentration 129
Figure 45. QTcF Versus Free Elranatamab Concentration 130
Figure 46. QSP Simulations Within Elranatamab Efficacious Dose Range Demonstrating 76 mg QW Full Treatment Dose to Provide Maximum BRR for All Patients Including Those With High Baseline sBCMA 131
Figure 47. QSP Model Simulations of the Proportion of Virtual Patients With Progressive Disease With or Without Switching From QW to Q2W Dosing Regimen 132
Figure 48. CRS Duration in Participants Who Received Single Priming Dose Regimen With or Without Premedication - Studies 1001, 1002, and 1003 135

Figure 49. Sankey Plot for CRS Grade by Day in Participants Who Received Elranatamab Priming Dose of 44 mg Followed by Full Treatment Dose of 76 mg Without Premedications - Study 1001 136
Figure 50. Sankey Plot for CRS Grade by Day in Participants Who Received Elranatamab Priming Dose of 44 mg Followed by Full Treatment Dose of 76 mg With Premedications -Studies 1001, 1002, and 1003 137
Figure 51. Sankey Plot for CRS Grade by Day in Participants Who Received Elranatamab Priming Doses of 12 mg and 32 mg Followed by Full Treatment Dose of 76 mg With Premedications - Study C1071003 138
Figure 52. Sankey Plot for CRS Grade by Day in Participants Who Received Elranatamab Priming Doses of 4 mg and 20 mg Followed by Full Treatment Dose of 76 mg With Premedications - Study 1009 139
Figure 53. Correlation between total elranatamab $C_{max,24h}$, $C_{max,48h}$, and C_{max} over the first dosing interval (days 1-4) 142
Figure 54. Simulations for All Covariates and CRS any Grade using free elranatamab PK on the first step-up priming dose 145
Figure 55. Simulations for All Covariates and CRS any Grade using total elranatamab PK on the first step-up priming dose 145
Figure 56. Free elranatamab exposure metrics on the second step-up priming dose by any Grade CRS 148
Figure 57. Total elranatamab exposure metrics on the second step-up priming dose by any Grade CRS 149
Figure 58. Free elranatamab exposure metrics on the first full dose by any Grade CRS 151
Figure 59. Total elranatamab exposure metrics on the first full dose by any Grade CRS 152

略号および用語の定義一覧

略号・用語	省略していない表現または用語の定義
ADA	anti-drug antibody：（エルラナタマブに対する）抗薬物抗体
ADC	antibody-drug conjugate：抗体薬物複合体
AE	adverse event：有害事象
AIC	akaike information criterion
AST	aspartate aminotransferase：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ASTCT	American Society for Transplantation and Cellular Therapy：米国移植細胞療法学会
AUC	area under the concentration-time curve：濃度‐時間曲線下面積
$AUC_{\tau/tau}$	area under the concentration-time curve over dosing interval τ：0 時間から τ 時間までの濃度-時間曲線下面積
BCMA	B-cell maturation antigen：B 細胞成熟抗原
BICR	blinded independent central review：独立中央判定
BL	baseline：ベースライン
BLQ	below limit of quantification：定量下限未満
BOR	best overall response：最良総合効果
BRR	biochemical response rate：生化学的奏効率
BsAb	bispecific antibody：二重特異性抗体
BWT	body weight：体重
CAR-T	chimeric antigen receptor T cell：キメラ抗原受容体 T 細胞
C_{ave}	average concentration：平均濃度
$C_{ave,\ event/Day\ X}$	C_{ave} up to the event/Day X：事象（発現）／第 X 日までのエルラナタマブの C_{ave}
CD	cluster of differentiation
CD3	cluster of differentiation 3 T-cell co-receptor
C_{max}	maximum observed concentration：最高濃度
$C_{max,\ 24/24\ h}$	C_{max} within the first 24 hours post first dose：初回投与後 24 時間以内の C_{max}
$C_{max,\ 48/48\ h}$	C_{max} within the first 48 hours post first dose：初回投与後 48 時間以内の C_{max}
$C_{max,\ Day\ 1\text{-}4}$	C_{max} for the first dosing interval：初回投与および 2 回目の投与の投与間隔における C_{max}
C_{min}	minimum observed concentration：最小濃度
CI	confidence interval：信頼区間
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
CL	clearance：クリアランス
CLcr	Creatinine clearance：クレアチニンクリアランス
CL/F	apparent clearance of total elranatamab：総エルラナタマブの見かけのクリアランス
complex	elranatamab-sBCMA：エルラナタマブ-sBCMA 複合体
CR	complete response：完全奏効
CRS	cytokine release syndrome：サイトカイン放出症候群
CSR	clinical study report：総括報告書
C_{trough}	trough concentration：トラフ濃度
CV	coefficient of variation：変動係数
CxDy	Cycle x Day y：第 x サイクル y 日目

略号・用語	省略していない表現または用語の定義
CYP	cytochrome P450：シトクロム P450
ΔD	change in deviance：逸脱度の変化
DL	dose level：用量レベル
DLT	dose-limiting toxicity：用量制限毒性
dn	dose normalized：用量補正した
DOR	duration of response：奏効期間
ECL	electrochemiluminescent（assay）：電気化学発光（測定法）
eGFR	estimated glomerular filtration rate：推算糸球体濾過量
elra	elranatamab：エルラナタマブ
EMD	extramedullary disease：髄外病変
EOT	end of treatment：投与終了
ER	exposure-response：曝露-反応
FDA	Food and Drug Administration：米国食品医薬品局
FLC	free light chain：遊離軽鎖
FU	follow-up：追跡調査
GEO	geometric
ICANS	immune cell-associated neurotoxicity syndrome：免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群
IIV	interindividual variability：個体間変動
IL	interleukin：インターロイキン
IMiD	immunomodulatory drug：免疫調節薬
IMWG	International Myeloma Working Group
IFN	interferon：インターフェロン
ISI	Integrated Summary of Immunogenicity
ISS	integrated safety summary
IV	intravenous(ly)：静脈内投与
K_a	first-order absorption rate constant：一次吸収速度定数
K_{syn}	production rate for sBCMA
LC-MS/MS	liquid chromatography-tandem mass spectrometry：液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析
LDH	lactate dehydrogenase：乳酸脱水素酵素
Len	lenalidomide：レナリドミド
LLOQ	lower limit of quantification：定量下限
LTFU	long term follow-up：長期追跡調査
mAb	monoclonal antibody：モノクローナル抗体
MAD	maximum administered dose：最大投与量
MM	multiple myeloma：多発性骨髄腫
MR	minimal response：最小応答
MTD	maximum tolerated dose：最大耐量
NA	not applicable：該当なし
NAb	neutralizing antibody：中和抗体
NCA	non-compartmental analysis：ノンコンパートメント解析
ORR	objective response rate：奏効率
PD	pharmacodynamic(s) or progressive disease：薬力学（的）または疾患進行
PI	proteasome inhibitor：プロテアソーム阻害薬

略号・用語	省略していない表現または用語の定義
PK	pharmacokinetic(s)：薬物動態
PMAP	population modeling analysis plan：ファーマコメトリクス解析計画書
PMAR	population modeling analysis report：ファーマコメトリクス解析報告書
PN	peripheral neuropathy：末梢性ニューロパチー
Pom	pomalidomide：ポマリドミド
PopPK	population pharmacokinetics：母集団薬物動態（解析）
PR	partial response：部分奏効
Pr	probability：確率
PT	preferred term：基本語
QSP	quantitative systems pharmacology：定量的システム薬理学
QT	QT interval：心電図上の QRS 群の開始から T 波の終了までの時間
QTc	QT interval corrected for heart rate：心拍数による補正 QT
QTcF	QTc corrected using Fridericia's formula：補正 QT（Fridericia 法）
QW	once every week：週 1 回
Q1W	once every week：週 1 回
Q2W	once every 2 weeks：2 週に 1 回
RP2D	recommended Phase 2 dose：第 2 相臨床推奨用量
RRMM	relapsed/refractory multiple myeloma：再発または難治性多発性骨髄腫
RSE	relative standard error：相対標準誤差
sBCMA	soluble B-cell maturation antigen：可溶性 B 細胞成熟抗原
SC	subcutaneous(ly)：皮下投与
SCP	Summary of Clinical Pharmacology Studies：臨床薬理の概要
sCR	stringent complete response：厳格な完全奏効
SCS	Summary of Clinical Safety：臨床的安全性の概要
SD	standard deviation or stable disease：標準偏差または疾患の安定
SE	standard error：標準誤差
T_{max}	time until C_{max} is reached：最高濃度到達時間
TMDD	target-mediated drug disposition：標的介在性薬物消失
TNF	Ttumor necrosis factor：腫瘍壊死因子
TV	typical value：代表値
V_c	central volume of distribution：中心コンパートメントの分布容積
VGPR	very good partial response：最良部分奏効
VPC	visual predictive check：視覚的事後予測性能評価
VPop	virtual population：仮想集団
vs	versus

1. 背景および概観

本 2.7.2 項では，再発または難治性多発性骨髄腫（RRMM）患者を対象としたエルラナタマブの臨床試験（C1071001 試験，C1071002 試験，C1071003 試験および C1071009 試験）から得られたエルラナタマブの臨床薬理に関する包括的なレビューを示す。薬物動態（PK），薬力学（PD），有効性および安全性に関する曝露-反応解析ならびに免疫原性を含む臨床薬理データは，推奨用法・用量の妥当性を支持している。

推奨用法・用量

- 2 段階プライミング投与（第 1 日に 12 mg および第 4 日に 32 mg）後に 76 mg を週 1 回（QW）皮下（SC）投与し，少なくとも 24 週間投与継続後に奏効が認められている場合は，76 mg を 2 週に 1 回（Q2W）SC 投与する投与スケジュールに変更する。

- サイトカイン放出症候群（CRS）の発現リスクを低減するため，2 回のプライミング投与前および標準用量である 76 mg の初回投与前に，解熱鎮痛剤（アセトアミノフェン等），抗ヒスタミン剤（ジフェンヒドラミン等）および副腎皮質ホルモン剤（デキサメタゾン等）の前投与を行う。

薬物動態特性

- 血清中総エルラナタマブ［非結合型および可溶性 B 細胞成熟抗原（sBCMA）結合型］および非結合型エルラナタマブの濃度を測定するため，2 つの電気化学発光（ECL）リガンド結合法を開発し，バリデーションを実施した。

- 線形クリアランスおよび一次吸収過程に加えて，エルラナタマブの sBCMA に対する結合を考慮したセミメカニスティックな標的介在性薬物消失（TMDD）モデルから非結合型および総エルラナタマブの PK のプロファイルが明らかになった。母集団薬物動態解析に基づくと，非結合型エルラナタマブのクリアランス（$CL_{elranatamab}$）および中心コンパートメントの分布容積（$V_{c,\ elranatamab}$）の母集団中央値はそれぞれ 0.324 L/day および 4.78 L であった。QW で 24 週間反復投与をした後の総エルラナタマブの見かけのクリアランス（CL/F）［用量／シミュレーションに基づく 0 時間から τ 時間までの濃度-時間曲線下面積（AUC_{tau}）として算出］は 0.44 L/day［変動係数（CV）%：69%］であった。モデルから推定した SC 投与時の絶対的バイオアベイラビリティは約 56.2%であった。検討した用量範囲では，SC 投与時の最高濃度到達時間（T_{max}）の中央値は 3～7 日であった。

- 血清中総エルラナタマブの曝露量は，0.1～50 µg/kg 静脈内投与（IV）および 80～1000 µg/kg SC 投与での用量範囲で，用量に比例して増加した。これは，総エルラナタマブの PK は線形であることを示唆している。ベースラインの sBCMA 濃度は，総エルラナタマブの曝露量に有意な影響を及ぼさなかった。

- モデルによるシミュレーション結果に基づくと，全体集団では非結合型および総エルラナタマブの曝露量は，SC 投与で検討した 6～76 mg の固定用量の範囲でおおむね用量に比例して増加した（線形回帰分析での両対数プロットでの傾きの値は，0.98～

1.2）。ベースラインの sBCMA 濃度にかかわらず，総エルラナタマブの曝露量は，臨床用量範囲でおおむね用量に比例して増加した（線形回帰分析での両対数プロットでの傾きの値は，0.98～1.1）。非結合型エルラナタマブの曝露量は，ベースラインの sBCMA 濃度が高い（90 パーセンタイルを超える）治験参加者を除いて，臨床用量範囲では用量に比例して増加した（線形回帰分析での両対数プロットでの傾きの値は 1～1.2）。ベースラインの sBCMA 濃度が高い治験参加者では，非結合型エルラナタマブの曝露量は用量に比例した増加よりも大きく増加し（線形回帰分析での両対数プロットでの傾きの値は 1.5～1.6），さらに非結合型エルラナタマブの曝露量が低くなる傾向が認められた。

- 第 24 週以降，奏効例は Q2W に投与間隔を変更するため，エルラナタマブの曝露量が最大になるのは第 24 週と考えられる。76 mg QW SC 投与の第 24 週での総エルラナタマブおよび非結合型エルラナタマブの AUC_{tau} の累積係数の中央値はそれぞれ 8.0 および 11.2 と算出された。また，総エルラナタマブおよび非結合型エルラナタマブの最高濃度（C_{max}）の累積係数の中央値はそれぞれ 4.8 および 6.6 と算出された。

- 24 週で 76 mg QW 投与を中止した治験参加者では，エルラナタマブの C_{max} が 50%減少および 97%減少するまでの T_{max} からの期間の中央値（90%予測区間）は，それぞれ 25 日（9.6～70 日）および 130 日（43～275 日）と推定された。

<u>内因性要因の影響</u>

- エルラナタマブは内因性要因（体重，年齢，性別，人種，腎機能および肝機能等）による用量調整を必要としない。

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

- 母集団薬物動態解析により，正常な肝機能を有する治験参加者と比較して，軽度の肝機能障害を有する治験参加者で非結合型および総エルラナタマブの PK に臨床的に重要な差は認められなかった。中等度および重度の肝機能障害を有する治験参加者について得られているデータは限定的である。

- 母集団薬物動態解析により，正常な腎機能を有する治験参加者と比較して，軽度および中等度の腎機能障害を有する治験参加者の非結合型および総エルラナタマブの PK に臨床的に重要な差は認められなかった。重度の腎障害を有する治験参加者の数は限定的であるものの，これらの治験参加者でエルラナタマブのクリアランスが低下する傾向は認められなかった。

外因性要因の影響

- 市販予定製剤は，有効成分濃度 40 mg/mL の単回投与用製剤である。有効成分濃度 40 mg/mL の製剤は，C1071001 試験（パート 2A）の用量漸増期，C1071002 試験，C1071003 試験および C1071009 試験で使用した。有効成分濃度 10 mg/mL の製剤は，C1071001 試験の用量漸増期（パート 1）およびプライミングコホート（パート 1.1）で使用した。製剤の違い（有効成分濃度 40 mg/mL の製剤 vs 有効成分濃度 10 mg/mL の製剤）はエルラナタマブの PK に対する有意な共変量ではなかった。

- エルラナタマブで薬物相互作用が生じるリスクは低い。エルラナタマブの投与によりサイトカイン濃度［インターロイキン（IL）-6 等］が一過性に上昇し，シトクロム P450（CYP）酵素が一時的かつ緩やかに阻害される可能性がある。血清サイトカインの T_{max} の中央値は，おおむね 2 段階プライミング投与期間中であり，最初の投与サイクルの期間にサイトカイン濃度は減少していく。したがって，CYP 基質に対するエルラナタマブの薬物動態学的相互作用のリスクは一過性であると考えられる。

- エルラナタマブは SC 投与の生物学的製剤であるので，食事による影響は想定されない。

免疫原性

- 試験，用量レベル，投与経路および製剤の有効成分濃度に関わらず，エルラナタマブに対する抗薬物抗体（ADA）の全体的な発現割合は低く，比較的早期に発現し，抗体価は低く，発現は一過性であった。エルラナタマブ 1000 µg/kg または 76 mg 単剤 SC 投与を受けた治験参加者での ADA および中和抗体（NAb）の発現割合は，それぞれ 8.3%（240 例中 20 例）および 4.2%（239 例中 10 例）であった。ADA および NAb の発現時期の中央値は，それぞれ 56.5 日および 53.0 日であった。すべての測定時点を通して，抗体価は低く（中央値は 300 以下），ADA の抗体価に経時的な傾向は認められなかった。

- ADA（全般的な状態およびベースラインでの状態）の発現の有無は，エルラナタマブの曝露量，有効性および安全性に対して臨床的に意味のある共変量ではなかった。ADA の発現割合は低く，かつエルラナタマブの PK，安全性および有効性に対する ADA の臨床的に意味のある影響が確認されていないことを考慮すると，エルラナタマブの免疫原性のリスクは低く，更なる免疫原性のモニタリングは不要と考えられる。

薬力学

- 非結合型（薬物に結合していない）sBCMA 濃度を測定するための ECL リガンド結合測定法および総 sBCMA 濃度を測定するための液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析（LC-MS/MS）法の 2 つの生体試料分析法を PD の評価のために開発し，バリデーションを実施した。

- 奏効例の多くでは，エルラナタマブの投与後，非結合型および総 sBCMA 濃度の低下が認められた。一方，非奏効例の多くでは非結合型および総 sBCMA 濃度が変化せず，一部の非奏効例では濃度が上昇した。

- C1071001 試験のパート 1 の結果から，サイトカイン濃度は投与後 7 日以内に最高濃度に到達し，有効用量範囲（215～1000 µg/kg）ではこれより低い用量と比較して高くなる傾向がみられた。C1071001 試験のパート 2A では，前投与およびプライミング投与を行うことにより，急性なサイトカインの産生が減少した。

- サイトカインの最高濃度の中央値は，CRS を発現した治験参加者では高いように見えた。

曝露-反応解析

- 有効性に関する曝露-反応解析：非結合型および総エルラナタマブの曝露量が高いほど奏効が得られる確率が高かった。総エルラナタマブの曝露量に基づく解析では，ベースラインの sBCMA 濃度は ORR と有意な負の相関を示した。非結合型エルラナタマブの曝露量は，ベースラインの sBCMA 濃度が高い患者ほど小さかった。ベースラインの髄外病変（EMD）および 5 ラインを超える治療歴は，奏効が得られる確率と負の相関を示した。

- CRS に関する曝露-反応解析：非結合型および総エルラナタマブの投与初期における曝露量［初回投与後 24 時間以内の C_{max}（$C_{max, 24\,h}$）］が高いほど，Grade を問わない CRS および Grade 2 以上の CRS が発現する確率は高かった。非結合型エルラナタマブの曝露量に基づく解析では，曝露量が唯一の共変量であった。総エルラナタマブの曝露量に基づく解析では，ベースラインの sBCMA 濃度は，Grade を問わない CRS の発現割合と負の相関を示したが，Grade 2 以上の CRS の発現割合とは相関しなかった。

- 好中球減少症に関する曝露-反応解析：非結合型および総エルラナタマブの曝露量と Grade 3 以上の好中球減少症の発現割合との間に統計的に有意な相関は認められなかった。

- 感染症に関する曝露-反応解析：非結合型および総エルラナタマブの曝露量と Grade 3 以上の感染症の発現割合との間に統計的に有意な相関は認められなかった。

- 末梢性ニューロパチー（PN）の可能性のある有害事象に関する曝露-反応解析：非結合型および総エルラナタマブの総曝露量と Grade 2 以上の PN の可能性のある有害事象の発現割合との間に臨床的に重要な相関は認められなかった。

- PK-心拍数による補正 QT（QTc）間隔の延長：非結合型および総エルラナタマブの濃度は，QTc 間隔に影響を及ぼさなかった。

- 有効性に関する曝露-反応解析の結果（曝露量が高いほど，奏効が得られる確率が高くなる）および安全性に関する曝露-反応解析の結果（曝露量と安全性の関係は比較的平

坦である）は，推奨用法・用量である 76 mg（標準用量）QW 投与を支持している。この用法・用量では，検討した用量範囲の中で，一定のベースライン sBCMA 濃度に対して最も高い非結合型エルラナタマブの曝露量が得られており，低用量と比較して奏効が得られる確率が高く，安全性への影響もないと予想される。これらの結果は，sBCMA を飽和させ，非結合型エルラナタマブの曝露量を最大化し，奏効が得られる確率を高めることを目的とした 76 mg QW 投与の用法・用量を支持するものである。

定量的システム薬理学モデル

- 仮想患者の有効性をシミュレーションに基づくアプローチで評価した結果は，sBCMA 濃度が比較的高い患者を含む RRMM 患者に意味のある臨床的ベネフィットをもたらすことを想定した推奨用法・用量である 76 mg（標準用量）QW 投与を支持するものであった。

- 仮想患者によるシミュレーションでは，Q2W 投与へ変更した場合でも，QW 投与を継続した場合でも，疾患進行を示す仮想患者の割合が同程度であったことから，24 週以降に QW 投与から Q2W 投与に変更しても奏効が維持されることが示された。

1.1. 背景

エルラナタマブは，ヘテロ二量体ヒト化完全長二重特異性抗体（BsAb）であり， 多発性骨髄腫（MM）細胞の B 細胞成熟抗原（BCMA）および T 細胞の CD3 に結合することで，T 細胞レセプターと抗原の相互作用を介さず，T 細胞を標的骨髄腫細胞に直接作用させる。これにより，T 細胞のレパートリーがすべての CD3+ T 細胞に拡大し，骨髄腫細胞を含む BCMA 発現細胞に対してエルラナタマブが作用することを可能にする。

エルラナタマブの臨床開発計画の要約は M2.5.1 項に示す。RRMM 患者を対象として安全性および有効性を検討した C1071001 試験（海外第 1 相試験），C1071002 試験（国内第 1 相試験），C1071003 試験（国際共同第 2 相試験）および C1071009 試験（異なる用法・用量を探索的に検討する第 1/2 相試験）の 4 つの臨床試験において，エルラナタマブの PK および PD を評価した。

1.2. ヒト生体試料を用いた非臨床試験の概略

エルラナタマブの非臨床における安全性を評価するために，非臨床薬物動態およびトキシコキネティクスに関わる試験を実施した。これらの試験の一覧を M2.6.3 項および M2.6.7 項に示す。詳細は M2.6.4 項および M2.6.6 項に示し，M4 にすべての非臨床試験の報告書を示す。

1.3. RRMM 患者を対象とした臨床薬理データの概略

本 2.7.2 項では，エルラナタマブの PK，母集団薬物動態解析，免疫原性，有効性および安全性評価項目に関する曝露-反応解析の要約を包括的に記載する。これらの結果は，プロテアソーム阻害薬（PI），免疫調節薬（IMiD）および抗 CD38 モノクローナル抗体（mAb）のそれぞれ少なくとも 1 剤に治療抵抗性を示す RRMM 患者に対してエルラナタマブを投与することの適切性を支持している。また，エルラナタマブ単剤投与の推奨用法・用量の根拠についても記載する。推奨用法・用量は，次の通りである：

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 12 mg，4 日目に 32 mg を 1 日 1 回 SC 投与する。8 日目以降は 1 日 1 回 76 mg を 1 週間間隔で SC 投与する。十分な奏効が認められた場合は，投与間隔を 2 週間間隔とする。

本 2.7.2 項に記載する臨床薬理データは，4 つの臨床試験（C1071001 試験，C1071002 試験，C1071003 試験および C1071009 試験）から得られたものである。これら 4 つの臨床試験の要約を Table 1 に示す。

- C1071001 試験は，成人進行 RRMM 患者を対象としてエルラナタマブの安全性，PK および PD を評価する非盲検，反復投与，多施設共同，用量漸増，海外第 1 相試験である。C1071001 試験の主要目的は， MM 患者を対象とした逐次コホートで，エルラナタマブの単剤投与およびレナリドミド，ポマリドミドまたはデキサメタゾンとの併用投与の安全性および忍容性を用量漸増にて評価し，最大耐量（MTD）または最大投与量（MAD）を推定および第 2 相臨床推奨用量（RP2D）を決定することである。本 2.7.2 項の解析には，エルラナタマブ単剤投与のすべてのコホート（IV 投与および SC 投与）が含まれている。

- C1071002 試験は，IMiD，PI および抗 CD38 mAb を含む少なくとも 3 剤の前治療に治療抵抗性または不耐容の日本人 RRMM 患者を対象としてエルラナタマブを単剤投与したときの安全性および PK を評価する，非盲検，国内第 1 相試験である。C1071002 試験の主要目的は，1 段階プライミング投与後に RP2D でエルラナタマブを日本人患者に単剤投与したときの安全性および忍容性を評価することである。

- C1071003試験のコホートAは，本申請の臨床データパッケージにおける主要なコホートである。C1071003試験は，PI，ImiDおよび抗CD38 mAbのそれぞれ少なくとも1剤に治療抵抗性を示すMM患者を対象としてエルラナタマブ単剤投与を評価する非盲検，多施設共同，非無作為化，国際共同第2相試験である。C1071003試験の主要目的は，独立した2つのコホートのそれぞれについて，盲検下の独立中央判定（BICR）評価による，International Myeloma Working Group（IMWG）規準に基づくエルラナタマブの有効性［奏効率（ORR）］を評価することである。2つのコホートは，それぞれBCMAを標的とした治療を受けたことのない患者（コホートA）およびBCMAを標的とした治療を受けたことのある患者（コホートB）から構成される。

- C1071009 試験は，RRMM 患者を対象として，2 段階プライミング投与後に加えてより長い投与間隔および高用量のエルラナタマブの単剤投与を用いたレジメンを評価する非盲検，多施設共同，第 1/2 相試験である。C1071009 試験の主要目的は，RRMM 患者を対象として，前投与および 2 段階プライミング投与レジメンでエルラナタマブを投与したときの Grade 2 以上の CRS の発現割合を評価することである。

Table 1. Clinical Studies in RRMM Providing Clinical Pharmacology Data in This Summary

Protocol # Cutoff Date	Number of participants with PK/PD/ADA Data	Treatments	Study Design Primary Objective	Analyses
C1071001 Cutoff dates Clinical cutoff date: 22 June 2022 PK/PD cutoff date: 17 May 2022 N = 101	Elranatamab PK Total PK (n = 100) Free PK (n = 100) sBCMA Total sBCMA (n = 88) Free sBCMA (n = 73) ADA (n = 100)	Part 1: Dose Escalation IV: (0.1-50 µg/kg) QW SC: (80-1000 µg/kg) QW Part 1.1: Priming Cohorts 600 µg/kg priming dose; 1000 µg/kg full dose either QW or Q2W Part 2: Dose Expansion 44 mg priming dose; 76 mg full dose QW Participants treated with elranatamab QW for ≥ 6 months and with stable disease assessments for ≥ 2 months could switch to Q2W dosing if allowed by sponsor.	Phase 1, open label, multiple-dose, multicenter, dose escalation, safety, PK and PD trial of elranatamab in adult patients with RRMM advanced multiple myeloma. Assess safety and tolerability at increasing dose levels of elranatamab as monotherapy and in combination with lenalidomide, pomalidomide, or dexamethasone in successive cohorts of patients with MM in order to estimate the MTD or MAD and select the RP2D. All elranatamab monotherapy cohorts (IV and SC) are included in the SCP analyses. The part of this study to evaluate elranatamab in combination with dexamethasone was not enrolled.	NCA PopPK ER-efficacy ER-safety Cytokines PD (sBCMA)

Table 1. Clinical Studies in RRMM Providing Clinical Pharmacology Data in This Summary

Protocol # Cutoff Date	Number of participants with PK/PD/ADA Data	Treatments	Study Design Primary Objective	Analyses
C1071002 Cutoff dates Clinical cutoff date: 27 May 2022 PK/PD cutoff date: 27 May 2022 N = 4	<u>Elranatamab PK</u> Total PK (n = 4) Free PK (n = 4) <u>sBCMA</u> Total sBCMA (n = 0) Free sBCMA (n = 4) <u>ADA</u> (n = 4)	Elranatamab 600 µg/kg priming dose; 1000 µg/kg QW as full dose Participants treated QW for ≥ 6 months and with stable disease assessments for ≥ 2 months could switch to Q2W dosing if allowed by sponsor.	Phase 1, open label study to evaluate safety and PK of elranatamab as a single agent in Japanese participants with RR advanced MM. Assess safety and tolerability at RP2D with a priming dose approach of single-agent elranatamab administered to Japanese participants.	NCA PopPK ER-efficacy ER-safety Cytokines PD (sBCMA)

Table 1. Clinical Studies in RRMM Providing Clinical Pharmacology Data in This Summary

Protocol # Cutoff Date	Number of participants with PK/PD/ADA Data	Treatments	Study Design Primary Objective	Analyses
C1071003 Cutoff dates Clinical cutoff date: 14 October 2022 PK/PD cutoff date: 17 Jun 2022 N = 187	<u>Elranatamab PK</u> Total PK (n = 187) Free PK (n = 168) <u>sBCMA</u> Total sBCMA (n = 187) Free sBCMA (n = 157) <u>ADA</u> (n = 187)	Elranatamab Step-up priming dose (12 mg/32 mg); 76 mg QW as full dose; 76 mg Q2W starting C7+ for participants with ≥ PR.	Phase 2 open-label, multicenter, non-randomized study of elranatamab monotherapy in participants with MM who are refractory to at least one proteasome inhibitor, one immunomodulatory drug and one anti-CD38 antibody. Determine efficacy (ie, ORR) of elranatamab as assessed by BICR as defined by IMWG for each of 2 independent cohorts: participants naïve to BCMA-directed therapies (Cohort A) and participants who have been previously exposed to BCMA-directed therapy (Cohort B).	PopPK ER-efficacy ER-safety Cytokines PD (sBCMA)

Table 1. Clinical Studies in RRMM Providing Clinical Pharmacology Data in This Summary

Protocol # Cutoff Date	Number of participants with PK/PD/ADA Data	Treatments	Study Design Primary Objective	Analyses
C1071009 Locations: Cutoff dates Clinical cutoff date: 29 July 2022 PK/PD cutoff date: 17 June 2022 N = 43	<u>Elranatamab PK</u> Total PK (n = 43) Free PK (n = 43) <u>sBCMA</u> Total sBCMA (n = 42) Free sBCMA (n = 39) <u>ADA</u> (n = 43)	Part 1: Elranatamab Step-up priming dose (4 mg/20 mg); 76 mg QW as full dose; 76 mg Q2W starting C7+ for participants with ≥ PR and/or RP2D (116 mg or 152 mg) Q4W starting C7+ for participants with ≥ PR (RP2D identified in part 2A) Part 2A: DL1: Elranatamab Step-up priming dose (4 mg/20 mg); 76 mg QW for C1; 116 mg Q2W C2-C6; 116 mg Q4W starting C7+ for participants with ≥ PR DL2: Elranatamab Step-up priming dose (4 mg/20 mg); 76 mg QW for C1; 152 mg Q2W C2-C6; 152 mg Q4W starting C7+ for participants with ≥ PR	Phase 1/2, open-label, multicenter study to evaluate a dosing regimen with two step-up priming doses and longer dosing intervals and higher doses of elranatamab monotherapy in participants with RRMM. Assess rate of Grade ≥ 2 CRS when elranatamab is administered with a dosing regimen of 2 step-up priming doses and premedication in participants with RRMM.	PopPK ER-efficacy ER-safety PD (sBCMA)

Source: Module 5.3.3.2 C1071001 - Report Body Section 2; Section 3; Section 5.3; Section 5.4; Section 5.5; Module 5.3.3.2 C1071002 - Report Body Section 2; Section 3; Section 5.3; Section 5.4; Section 5.5; Module 5.3.5.2 C1071003 - Report Body Section 2; Section 3; Section 5.3; Section 5.4; Section 5.5; Module 5.3.3.2 C1071009 - Report Body Section 2; Section 3; Section 5.3; Section 5.4; Section 5.5; Module 5.3.3.5 PMAR-1353 - Study Report Section 5; Module 5.3.3.5 PMAR-1354 - Study Report Section 5; Module 5.3.3.5 PMAR-1355 - Study Report Section 6; Module 5.3.3.5 PMAR-1356 - Study Report Section 5; Module 5.3.3.5 PMAR-1412 - Study Report Section 5; Module 5.3.3.5 PMAR-1513 - Study Report Section 6

各試験から得られた結果について，2 項に記載する。

1.4. 生体試料の分析法および解析の概要

1.4.1. 生体試料分析法

血清中エルラナタマブの濃度測定のための 2 つの ECL 法を開発し，バリデーションを実施した。

(1) 非結合型（sBCMAに結合していない）エルラナタマブの濃度を測定する分析法

(2) 総（非結合型およびsBCMAに結合した）エルラナタマブの濃度を測定する分析法

血漿中 sBCMA 濃度を測定するための 2 つの分析法を開発し，バリデーションを実施した。

(3) 非結合型（エルラナタマブに結合していない）sBCMA濃度を測定するECLリガンド結合分析法

(4) 総（非結合型およびエルラナタマブに結合した）sBCMA濃度を測定するイムノアフィニティLC-MS/MS分析法

多段階アプローチ法で評価する免疫原性法のバリデーションを実施し，エルラナタマブに対するADAおよびNAbを測定した。

臨床試験で得られた試料に対する上述の分析法のバリデーションおよび性能の詳細は M2.7.1.1.2 項に記載する。

1.4.2. 臨床薬理データの解析の概要

本 2.7.2 項の臨床薬理学的解析は，前述した 4 つの臨床試験すべての RRMM 患者から得られたエルラナタマブの PK データ，PD データ（sBCMA およびサイトカイン）および免疫原性データに基づいている。推奨用法・用量を支持するために実施した臨床薬理データの解析および評価を以下に記載する。

(1) 初回投与後（C1071001 試験および C1071002 試験）および 2 回目投与後（C1071002 試験）のノンコンパートメント解析（NCA）：この解析は，用量比例性の評価を裏付けた。用量比例性の評価は，母集団薬物動態モデルに基づくシミュレーションによっても同様に支持されている。

(2) 利用可能な非結合型および総エルラナタマブの PK データに加え，長期にわたる非結合型および総 sBCMA 濃度（いずれも C1071001 試験，C1071002 試験，C1071003 試験および C1071009 試験から得られたデータ）を考慮したセミメカニスティックな TMDD モデルに基づく母集団薬物動態解析：本モデルを用いて，エルラナタマブの曝露量に対する内因性および外因性要因の影響を評価するとともに，個別の治験参加者の曝露量のポストホック推定値を算出し，曝露-反応（有効性，CRS，好中球減少症，感染症および PN 等）解析を実施した。

(3) 非結合型および総エルラナタマブの曝露量と IMWG 規準に従った治験責任医師評価による ORR および奏効期間（DOR）の関連性を検討する，有効性に関する曝露-反応解析

（C1071001 試験，C1071002 試験，C1071003 試験および C1071009 試験のデータを併合した）

(4) 非結合型および総エルラナタマブの曝露量パラメータと以下の有害事象の関連性を検討した，安全性に関する曝露-反応解析（C1071001 試験，C1071002 試験，C1071003 試験および C1071009 試験のデータを併合した）

1) CRS：a) Grade を問わない CRS および b) Grade 2 以上の CRS の発現を目的変数とした二項ロジスティック回帰分析をそれぞれ実施した。

2) 好中球減少症：Grade 3 以上の好中球減少症が発現する時点までの非結合型および総エルラナタマブの曝露量に対する二項ロジスティック回帰分析を実施した。

3) 感染症：Grade 3 以上の感染症が発現する時点までの非結合型および総エルラナタマブの曝露量に対する二項ロジスティック回帰分析を実施した。

4) PN：Grade 2 以上の PN の発現の有無別でのエルラナタマブの曝露量パラメータの記述統計量を要約した。

5) 補正 QT（Fridericia 法）（QTcF）延長：事前に規定した，切片を変量効果として組み込んだ線形混合効果モデル（Garnett et al, 2018[1]）を用いて，時間を一致させた薬物濃度-QTc モデル解析を実施した。

(5) C1071001 試験，C1071002 試験および C1071003 試験からサイトカインのデータを収集した。検討したサイトカインは，IL-2，IL-6，IL-8，IL-10，腫瘍壊死因子（TNF）αおよびインターフェロン（IFN）γであった。エルラナタマブのサイトカイン放出の刺激作用を評価するために，投与開始後最初の 7 日間以内のサイトカインの最高濃度および全投与期間にわたる濃度をプロットした。

(6) エルラナタマブの免疫原性を評価するための項目

1) ADA の発現割合，持続期間および抗体価

2) NAb の発現割合および持続期間

(7) MM を対象とした T 細胞誘導二重特異性抗体のメカニスティックな定量的システム薬理学（QSP）モデルを用いて，投与量や投与レジメンを変更したときの有効性を予測し，投与頻度を Q2W に減らしても奏効が維持されることを予測した（C1071001 試験および C1071003 試験コホート A の中間解析の結果を用いた）。

本申請資料には母集団薬物動態解析，安全性および有効性に関する曝露-反応解析，QSP モデルを用いた解析の詳細な報告書が含まれる。M5.3.3.5 項に含まれる様々な臨床薬理学データを用いた解析および関連する結果が記載されている本 2.7.2 項内の該当する項を Table 2 に示す。

Table 2. Clinical Pharmacology Analyses Included

Non-Compartmental PK Analysis					
Description			**PK Parameters**	**Studies Included**	**Location in SCP**
Single-Dose PK IV			C_{max}[a], T_{max}, AUC_{tau}[a]	1001	Section 2.1.3.1
Single-Dose PK SC			C_{max}[a], T_{max}, AUC_{tau}[a], C_{min} (1002 only)	1001, 1002	Section 2.1.3.1 and 2.2.3.1
Population Analyses					
PMAR	**Title**	**Description**	**Objectives**	**Studies Included**	**Location in SCP**
Module 5.3.3.5 PMAR-1353	Population Pharmacokinetic Analysis of PF-06863135 (Elranatamab) in Patients with Multiple Myeloma	PopPK IV and SC	To characterize the population PK of free and total elranatamab To identify potential covariates that may be important predictors of variability in free and total elranatamab PK To provide post-hoc predictions from the population PK model that may be used in subsequent ER and PKPD analyses described in separate PMARs	1001, 1002, 1003, 1009	Section 3.3
Module 5.3.3.5 PMAR-1354	Population Exposure-Response Efficacy Analysis of Elranatamab (PF-06863135) in Patients with Multiple Myeloma	ER for ORR (IMWG criteria)	To evaluate the ER relationship between elranatamab exposures (free and total) and ORR To evaluate the ER relationship between elranatamab exposures (free and total) and DOR To identify potential covariates for ORR	1001, 1002, 1003, 1009	Section 3.4.1

Table 2. Clinical Pharmacology Analyses Included

Module 5.3.3.5 PMAR-1355	Population Exposure-Safety Analyses of Elranatamab (PF-06863135) in Patients with Multiple Myeloma	ER for CRS and PN	To develop an E-R model evaluating the relationship between elranatamab exposure (free and total) vs any Grade and Grade ≥ 2 CRS To assess the E-R relationship between elranatamab exposure and PN Grade ≥ 2	1001, 1002, 1003, 1009	Section 3.4.2.1 Section 3.4.2.4
Module 5.3.3.5 PMAR-1356	Population Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Evaluation of elranatamab on QT Intervals in Patients with Multiple Myeloma	PK-QT	To characterize the effects elranatamab concentrations (free and total) on the QTc in participants with RRMM	1001, 1002, 1003, 1009	Section 3.4.2.5
Module 5.3.3.5 PMAR-1412	Population Modeling of Exposure-Response for Hematologic and Infection Safety Events of Elranatamab in Patients with Multiple Myeloma	ER for Neutropenia and Infections	Evaluate the ER relationship between elranatamab exposures (free and total) and Grade ≥ 3 neutropenia/infection Identify significant covariates which affect the elranatamab ER relationship with Grade ≥ 3 neutropenia/infection	1001, 1002, 1003, 1009	Section 3.4.2.2 Section 3.4.2.3
Module 5.3.3.5 PMAR-1513	Quantitative Systems Pharmacology Modeling Report of Elranatamab in Participants with Multiple Myeloma	QSP for efficacy	To mechanistically integrate and account for elranatamab effects over time on tumor burden assessed by serum paraproteins, shed sBCMA levels and CD3+ T levels in virtual MM patients To simulate IMWG biochemical response rates of virtual patients under different doses and compare response of virtual patient sub-cohorts with different baseline soluble BCMA levels Evaluate maintenance of biochemical responses following switching from QW to Q2W regimen over 500 days	1001, 1003 (Cohort A Interim Analysis)	Section 3.5

Table 2. Clinical Pharmacology Analyses Included

Module 5.3.3.5 PMAR-1545	Population Pharmacokinetic Analysis of PF-06863135 (Elranatamab) in Patients with Multiple Myeloma	PopPK IV and SC	Identical objectives to PMAR-1353 except for the additional evaluation of elranatamab PK in Japanese vs non-Japanese participants	1001, 1002, 1003, 1009	Section 3.2.7.8
a. Parameters also presented as dose normalized (dn)					

1.4.3. 薬物動態解析法

1.4.3.1. ノンコンパートメント解析

C1071001 試験および C1071002 試験での初回投与後のエルラナタマブの PK パラメータは，算出可能な場合，ファイザー社が所有するプラットフォーム（Open NCA）を用いて，標準的な NCA により濃度-時間データから算出した。パラメータの算出には PK 評価用試料を実際に採取した時間を用いたが，実際に採取した時間が得られていない場合には規定時間を用いた。

PK パラメータの定義および算出方法を Table 3 に記載する。

Table 3. Pharmacokinetic Parameter Definitions and Methods of Parameter Estimation

PK Parameter	Definition	Method of Estimation
AUC_{tau}[a]	Area under the serum concentration-time curve over the dosing interval τ	Log-linear trapezoidal method
C_{max}[a]	Maximum observed serum concentration	Observed directly from data
T_{max}	Time to first occurrence of C_{max}	Observed directly from data
C_{min}	Minimum observed serum concentration	Observed directly from data

a. Parameters also presented as dose normalized (dn)

1.4.3.2. 母集団薬物動態解析

C1071001 試験，C1071002 試験，C1071003 試験および C1071009 試験のデータを併合して母集団薬物動態解析を実施し，(1)血清中の非結合型および総エルラナタマブの濃度の母集団パラメータを算出し，(2)非結合型および総エルラナタマブの PK の変動を説明する要因になり得る重要な共変量を同定し，(3)有効性および安全性に関する曝露-反応解析に用いるポストホック推定値を得た。母集団薬物動態解析の詳細は M5.3.3.5 項 PMAR-1353 に示し，3.3 項においても論じる。解析計画はファーマコメトリクス解析計画書（PMAP）に記載する。以下に，解析方法を簡潔に記載する。

エルラナタマブの sBCMA への結合を考慮した TMDD モデルを用いて，非結合型および総エルラナタマブの PK ならびに非結合型および総 sBCMA 濃度の長期にわたる濃度推移を記述し，PKPD の変化を捉えた。SC 投与部位からの吸収は，一次吸収過程を用いて記述した。

PK パラメータの個体間変動は指数関数を用いてモデル化した。残差変動については個体内変量効果の分散共分散行列を正規化し，対数変換したデータに基づく等誤差モデルによりモデル化した。モデルの適合度（Goodness of fit）は診断プロットにより評価した。この段階でのモデル構築の結果より，本モデルを基本モデルとした。

個体間変動（ηs）を共変量に対してプロットし，臨床的な意義を考慮した上で関連性の有無を検討し，候補となる共変量（Table 4）を同定した。その後，変数増加の際には $p = 0.05$ を，変数減少の際には $p = 0.001$ を統計的有意水準として，ステップワイズ法により共変量の統計的有意

性を検定した。共変量として組み込むかどうかの判断には，予測値，残差，経験的ベイズ推定値に基づいた診断結果のみならず，変量効果（個体間変動および残差）の減少も加味した。

Table 4. Covariates Assessed for Their Effect on Elranatamab Pharmacokinetic Parameters

PK Parameter	Covariate
Clearance	Age, sex, race, baseline body weight, baseline eGFR, immunogenicity, baseline sBCMA, formulation strength (10 mg/mL vs 40 mg/mL), and hepatic function (baseline values for albumin, bilirubin, and aspartate aminotransferase (AST))
Volume	Age, sex, race, baseline body weight, immunogenicity, baseline sBCMA, formulation strength (10 mg/mL vs 40 mg/mL)
Absorption	Age, baseline body weight, formulation strength (10 mg/mL vs 40 mg/mL)

Source: Module 5.3.3.5 PMAR -1353 - Study Report Table 3
Abbreviations: eGFR=estimated glomerular filtration rate derived using CKD-EPI creatinine equation (2021).

最終モデルの予測性能は視覚的事後予測性能評価（VPC）および推定値で補正した VPC により評価した。患者の特性，用量およびオリジナルのデータセットからの抽出歴を用いて，1000 回のシミュレーションを実施した。

1.4.4. 曝露-反応解析

1.4.4.1. エルラナタマブの曝露量と有効性／安全性評価項目との関係を評価する曝露-反応解析モデル

RRMM 患者を対象とした C1071001 試験，C1071002 試験，C1071003 試験および C1071009 試験のデータを併合し，有効性（ORR および DOR）および安全性（CRS，PN の可能性のある有害事象，好中球減少症および感染症）に関する曝露-反応解析を実施した。母集団モデル解析方法の詳細は M5.3.3.5 項 PMAR-1354-5 項，M5.3.3.5 項 PMAR-1355-6 項，M5.3.3.5 項 PMAR-1356-5 項に示す。

実施した曝露-反応解析の目的を Table 2 に示し，曝露-反応解析で検討した曝露量パラメータおよび有効性／安全性評価項目を Table 5 に示す。

Table 5. Exposure Metrics and Endpoints for Exposure-Efficacy and Exposure-Safety Analyses

PMAR Number	Response Variable	Endpoints	Key Exposure Metrics [a]
PMAR-1354	ORR	IMWG response criteria based on investigator responses	$C_{ave,\ event}$, $C_{ave,\ Day\ 28}$
	DOR	DOR based on Investigator assessment	$C_{ave,\ event}$, $C_{ave,\ Day\ 28}$
PMAR-1355	CRS	Any Grade vs. Grade 0	$C_{max,24}$, $C_{max,48}$
		Grade ≥ 2 vs. Grade < 2	$C_{max,24}$, $C_{max,48}$
	Peripheral Neuropathy	Grade ≥ 2 vs. Grade < 2[b]	$C_{ave,\ event}$

Table 5. Exposure Metrics and Endpoints for Exposure-Efficacy and Exposure-Safety Analyses

PMAR Number	Response Variable	Endpoints	Key Exposure Metrics [a]
PMAR-1412	Neutropenia [c]	Grade ≥ 3 vs. Grade < 3	$C_{ave,\ event}$
	Infection	Grade ≥ 3 vs. Grade < 3	$C_{ave,\ event}$

a: Key exposure metrics are for both free and total elranatamab.
b: Endpoints with incidence < 10% (eg, Grade ≥ 2 PN) were analyzed via graphical exploration without logistic regression due to the low overall incidence.
c: Definitions of safety endpoints (eg, PT clusters) are the same as utilized in the ISS/SCS (Module 5.3.5.3 ISS).
Source: Module 5.3.3.5 PMAR-1354 - Study Report Section 5; Module 5.3.3.5 PMAR-1355 - Study Report Section 6; Module 5.3.3.5 PMAR -1412 - Study Report Section 5

曝露-反応モデル解析（DOR を除いたすべての応答変数）は，一般化した二項ロジスティック回帰を用いて実施した。

構築したモデルは，3 つの要素から構成されている。

(1) 基本モデルの構築にあたっては，非結合型または総エルラナタマブの曝露量パラメータの候補を除いて共変量の影響が存在しない場合の回帰パラメータを定義した。次式で示すロジットリンク関数でのロジスティック回帰モデルを用いた。

$$logit\,(p)\ =\ \theta_1\ +\ \theta_2 \cdot\ elranatamab\ exposure$$

p は事象の発生確率，θ_1 は曝露がない場合の事象が発生する理論的な確率，θ_2 は事象が発生する対数オッズ比と曝露量パラメータとの間の関係を特徴づける回帰係数（傾き）である。$p < 0.05$ の場合に，エルラナタマブの曝露量パラメータは有意であるとみなした。複数の曝露量パラメータが有意となった場合は，逸脱度が最も大きく変化したパラメータまたは評価項目に対して臨床的に最も重要なパラメータを選択した。

(2) フルモデルの構築にあたっては，臨床的に重要な共変量となる可能性のあるものすべてを回帰パラメータに含めている。

(3) 最終モデルの構築にあたっては，変数減少法によって残った固定効果すべてについて，回帰パラメータに対する影響を記述した。逸脱度の改善を，有意な（$p \leq 0.01$）共変量を選択するための主要な基準として用いた。最終モデルは，変数減少法が終了した時に得られたモデルと定義し，残った共変量はすべて有意なものであると判定した。

Cox 比例ハザードモデルを用い，治験責任医師により判定された DOR に関する曝露-反応解析を実施し，非結合型および総エルラナタマブの曝露量パラメータならびに Q2W 投与への変更が治験責任医師により判定された DOR に及ぼす効果を定量化した。

このモデルは次式で示される。

$$h(t) =\ h_0(t) \times \exp(\theta \times Cov)$$

h(t)は時間 t でのハザード，$h_0(t)$はベースラインハザード，θは共変量のハザードに対する影響を定量化する係数，Cov は関心のある共変量の値である。

（1） 単変量 Cox 回帰解析を用いて，DOR に対する共変量の候補となるもののスクリーニングを実施した。共変量は，非結合型および総エルラナタマブの曝露量パラメータならびに Q2W 投与への変更であった。Q2W 投与への変更は，C1071003 試験で少なくとも 24 週間投与を受けた奏効例に対する DOR の共変量として検討した。各共変量の統計的有意性は尤度比検定で検討した。共変量の p 値が 0.05 以下の場合，有意であると判定した。

（2） C1071003 試験で少なくとも 24 週間投与を受けた奏効例について，多変量解析を用いて Q2W 投与への変更およびエルラナタマブの曝露量が DOR に与える影響を推定した。単変量解析と同様に，p 値が 0.05 以下の共変量のみ有意であると判定した。

エルラナタマブの曝露量の三分位それぞれと DOR の関連性について Kaplan-Meier 法を用いて探索的に検討した。

詳細は M5.3.3.5 項 PMAR-1354-5 項，M5.3.3.5 項 PMAR-1355-6 項，M5.3.3.5 項 PMAR-1412-5 項に示す。

1.4.4.2. エルラナタマブの曝露量と心電図データの関係を評価する曝露-反応解析モデル

C1071001 試験，C1071002 試験，C1071003 試験および C1071009 試験のデータを併合して，PK-QTc 解析を実施し，非結合型および総エルラナタマブの濃度が QTc 間隔に及ぼす影響を明らかにした。本解析の詳細は M5.3.3.5 項 PMAR-1356-5 項に示す。この検討で用いた方法を，以下に簡潔に記載する。

QT 間隔を補正する前に，エルラナタマブが心拍数に及ぼす影響を評価した。以下に示す線形関係を採用した。

$$RR = INT + SLOPE * CONC$$

RR は 1 つの QRS 波形のピークから次の QRS 波形のピークまでの時間であり，従属変数である。INT はエルラナタマブの濃度が 0（ベースライン）のときにモデルから推定されるベースラインの RR 間隔の値である。CONC は，RR 間隔の測定と時間を一致させたエルラナタマブの濃度であり，SLOPE は，RR および CONC の間での比例定数である。エルラナタマブは RR 間隔に影響を及ぼさないことが確認されたため，以下の線形混合効果モデルを用いてエルラナタマブの濃度および QTcF の間の関係を記述した。

$$QTc = INT + SLOPE * CONC$$

すべてのモデル（基本モデルおよび最終モデル）構築にあたり，モデルの適切性は，対数尤度の変化，診断プロットならびに個体間変動および残差変動の減少を含む複数の方法で評価した。VPC により最終モデルの予測性能を評価した。

1.4.4.3. 定量的システム薬理学モデルによる解析方法

構築した QSP モデルは，ファイザー社が有する非臨床データに加え，公表されたモデル（Betts et al, 2019[2]; Chen et al, 2019[3]）を拡張し，統合している。この解析の詳細は M5.3.3.5 項 PMAR-1513-5 項に示す。要約すると，QSP モデルにおける仮想患者ごとの各パラメータをシミュレーションし，パラメータの不確実性および臨床での変動をもたらすメカニスティックな要因を探索した。患者の仮想集団（VPop）として，100 例の仮想患者のセットを複数作成し，血清 M スパイクおよび血清遊離軽鎖（FLC）濃度をシミュレーションした。その際，シミュレーションする血清 M スパイクおよび血清 FLC 濃度の時間推移が C1071001 試験および C1071003 試験のデータに対応するように較正した。

仮想患者でシミュレーションした生化学反応は，対応する血清 M スパイクおよび FLC 濃度の実測値から直接算出した生化学反応に対して，IMWG 規準に近い形で較正した。詳細は M5.3.3.5 項 PMAR-1513-5 項に示す。候補となり得る用法・用量について各 VPop でシミュレーションし，生化学的奏効率（BRR）およびその標準誤差を算出した。10 の VPop（各 VPop の患者数は 100 例，総計 1000 例）を作成し，BRR の推定値におけるモデルの不確実性を考慮して，すべての VPop から得られる BRR を平均した。

エルラナタマブの用量，ベースラインの sBCMA 濃度と BRR との関連性を評価するために，ベースラインの sBCMA 濃度レベルに基づき，仮想患者を高レベル（100 ng/mL 以上）および低レベル（100 ng/mL 未満）の 2 つの部分集団に層別した。各 VPop を用いて様々な用量と投与スケジュールをシミュレーションし，sBCMA 濃度で分類した 2 つの部分集団の BRR で評価した有効性を比較した。C1071003 試験の治験実施計画書で規定した Q2W 投与へ変更後，生化学的奏効が維持されるかをシミュレーションして評価し，投与間隔を変更せずに QW 投与を継続した場合のシミュレーションと比較した。

2. 個々の試験結果の要約

本 2.7.2 項に記載した臨床試験の要約では，重要な試験デザインの特徴および PK に関連した結果を示す。詳細は，Module 5 の各試験の総括報告書（CSR）に示す。本 2.7.2 項に記載する PK，PD，ADA，有効性および安全性データを収集した RRMM 患者対象の 4 つの臨床試験を Table 1 に示す。

2.1. C1071001 試験

2.1.1. 試験デザイン

C1071001 試験は，標準療法に対して再発または難治性の成人進行 MM 患者を対象として，エルラナタマブの安全性／忍容性，PK，PD，免疫原性および抗腫瘍効果を検討する，非盲検，反復投与，多施設共同，用量漸増／用量拡大，海外第 1 相試験（first-in-human）である。治験参加者は PI，IMiD および抗 CD38 mAb の単剤または併用投与による治療を受けていることとした。C1071001 試験は，用量漸増期（パート 1：初めに IV 投与を評価し，その後 SC 投与を評価した）および用量拡大期（パート 2）から構成された。C1071001 試験には，レナリドミド（パート 1C），ポマリドミド（パート 1D）またはデキサメタゾン（パート 1E，実施せず）との併用投与時のエルラナタマブの評価も含まれていた。本 2.7.2 項に記載する結果は，エルラナタマブ単剤を SC または IV 投与した治験参加者の PK，PD および免疫原性の結果に絞った。

試験計画およびデザインについては，M5.3.3.2 項 C1071001 試験 CSR 3 項に記載する。

用法・用量：パート 1 の用量漸増期では，プライミング投与を用いず，3 週間を 1 サイクルとして IV または SC 投与したエルラナタマブの単剤投与を評価した。IV 投与の用量は，0.1，0.3，1，3，10，30 および 50 µg/kg であり，SC 投与の用量は，80，130，215，360，600 および 1000 µg/kg であった。パート 1.1 は，プライミング投与を実施するエルラナタマブ単剤投与の 2 つのコホートから成り，これらのコホートでは，プライミング投与（600 µg/kg）の 1 週間後から 1000 µg/kg をそれぞれ QW または Q2W で投与した。パート 2 は単剤 SC 投与の用量拡大コホート（パート 2A）であり，このコホートでは，初回投与として 44 mg のプライミング用量を単回 SC 投与し，1 週間後に 76 mg QW 投与した。プライミング投与を用いるすべてのコホートは，4 週間を 1 サイクルとして投与を実施した。

2.1.2. PK，PD および免疫原性の評価方法

PK，PD および免疫原性の評価に加え，PK 解析および曝露-反応解析に用いた疾患，サイトカインおよび安全性の評価を含む C1071001 試験での評価を M5.3.3.2 項 C1071001 試験治験実施計画書 7 項に示す。試料採取および採取時期の詳細を治験実施計画書の治験実施スケジュールに示す。

PK 評価用試料採取および分析：血清中エルラナタマブの濃度測定用の血液試料を Table 6 で規定した採血時点で採取した。IV ならびに SC 投与の単回投与時または反復投与時の血清中の非結合型および総エルラナタマブの曝露量を図で示し，算出可能な場合，NCA で PK パラメータを算出した。プライミング投与を実施するコホートではスパースサンプリングを行ったため，反復投与時の PK パラメータについてはプライミング投与を用いない用量漸増コホートのみ報告した。

PD 評価用試料採取および分析：血漿中 sBCMA 濃度測定用の血液試料を Table 6 で規定した採血時点で採取した。血漿中の非結合型および総 sBCMA 濃度は，それぞれ質量分析法および ECL 法で測定した。治験参加者ごとの非結合型および総 sBCMA 濃度のプロファイルを図で示し，エルラナタマブの曝露量と PD 反応の関連性を解析した。

免疫原性評価用試料採取および分析：エルラナタマブに対する ADA および NAb 検出用の血液試料を Table 6 で規定した採血時点で採取した。ADA の抗体価および NAb の定性の測定結果を含んだ免疫原性データを解析し，一般的に受け入れられている文献でのガイダンス（Shankar et al, 2014[4]）に従って報告した。詳細は，M5.3.5.3 項 ISI に示す。

Table 6. Schedule of Activities for PK, PD, and Immunogenicity Assessments – Protocol 1001

Part 1 IV and SC weekly monotherapy (no priming dose)

Visit Identifier	**Up to 7 days prior to C1D1**	**Treatment Period**																					**EOT**
		Cycle 1											**Cycle 2**								**Cycle 3 onwards**		
Study Day		**D1**				**D2**	**D4**	**D8**			**D15**		**D1**			**D4**	**D8**		**D15**		**D1**		
Hours Pre/ after dosing		**0**	**2**	**4**	**8**	**24**	**72**	**0**	**2**	**4**	**0**	**2**	**0**	**2**	**4**	**72**	**0**	**2**	**0**	**2**	**0**	**2**	
Visit window				±0.5 hr	±1 hr	±3 hrs	±24 hrs			±0.5 hr					±1 hr	±24 hrs							
Samples for elranatamab blood level		X	X	X		X	X	X	X (IV only)	X (IV only)	X	X (IV only)	X	X (IV only)	X (IV only)	X	X	X (IV only)	X	X (IV only)	X	X (IV only)	X
Blood samples for ADA and NAb against elranatamab		X									X		X								X		X
Soluble BCMA and other factors	X	X	X	X		X	X	X	X (IV only)	X (IV only)	X	X (IV only)	X	X (IV only)	X (IV only)	X	X	X (IV only)	X	X (IV only)	X	X (IV only)	X
Cytokine evaluation in serum	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X				X				3 (±7 days) and 9 months (±14 days) after C1D1		

Table 6. Schedule of Activities for PK, PD, and Immunogenicity Assessments – Protocol 1001

Part 1.1 and any other part using priming dose and maintenance																																
Visit Identifier	**Up to 7 days prior to C0D1**	**Treatment Period**																														**EOT**
		Priming Cycle					**Maintenance Dose**																										
		Cycle 0 (1 wk)					**Cycle 1 (1 Cycle = 4 weeks)**											**Cycle 2**											**Cycle 3 onwards**			
Study Day		**1**				**2**	**D1**				**D2**	**D8**			**D15**		**D22**		**D1**			**D8**		**D15**		**D22**		**D1**			
Hours Pre/after dosing		**0**	**2**	**4**	**8**	**24**	**0**	**2**	**4**	**8**	**24**	**0**	**2 (IV only)**	**4 (IV only)**	**0**	**2 (IV only)**	**0**	**2 (IV only)**	**0**	**2 (IV only)**	**4 (IV only)**	**0**	**2 (IV only)**	**0**	**2 (IV only)**	**0**	**2 (IV only)**	**0**	**2 (IV only)**		
Visit window				±0.5 hr	±1 hr	±3 hrs			±0.5 hr	±1 hr	±3 hrs			±0.5 hr							±1 hr										
Samples for elranatamab blood level		X	X	X	X	X	X	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Soluble BCMA and other factors	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Blood samples for ADA and NAb against elranatamab		X													X				X									X		X
Cytokine evaluation in serum	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X					X				X[a]		

a: Cytokine sampling times for Cycle 3 onwards were at 3 (±7 days) and 9 months (±14 days) after C1D1.
Source: Module 5.3.3.2 C1071001 – Protocol Schedule of Pharmacokinetic, Soluble Factor and Cytokine Activities A: Part 1 IV And SC Weekly Monotherapy (No Priming Dose) and Module 5.3.3.2 C1071001 – Protocol Schedule Of Pharmacokinetic, Soluble Factor And Cytokine Activities B: Part 1.1 And Any Other Part Using Priming Dose And Maintenance

2.1.3. 試験結果

C1071001 試験には 101 例の成人 RRMM 患者を組み入れた。治験参加者の人口統計学的特性およびその他の特性を，M5.3.3.2 項 C1071001 試験 CSR 4.4 項に示す。

2.1.3.1. 薬物動態の結果

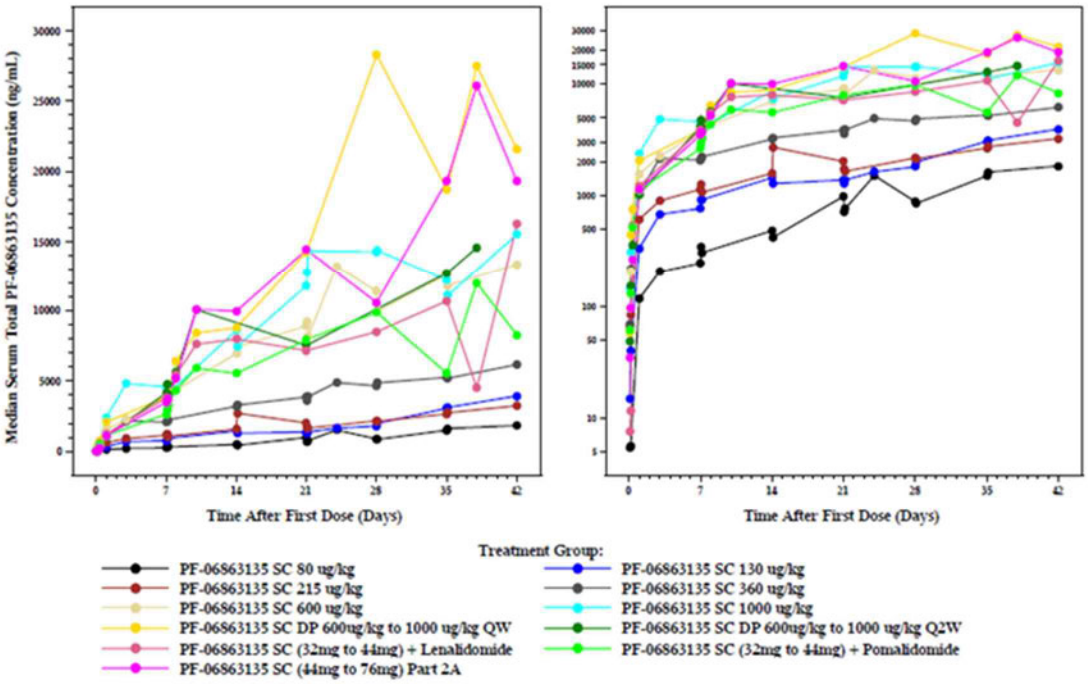
2.1.3.1.1. 総エルラナタマブの薬物動態

SC 投与後の血清中総エルラナタマブの濃度（中央値）-時間プロファイル（エルラナタマブ単剤投与コホートおよび併用投与コホートの両方）を Figure 1 に示す。

進行 RRMM 患者にエルラナタマブ単剤を週 1 回 SC 投与後，第 0 サイクル，第 1 サイクルおよび第 2 サイクルにおける総エルラナタマブの曝露量は，すべての用量で用量依存的に増加した（Figure 1）。

来院ごとの総エルラナタマブのトラフ濃度（C_{trough}）の中央値を Figure 2 に示す。RP2D を QW 投与した集団［パート 1（1000 µg/kg）＋パート 1.1（QW 投与）＋パート 2A］における総エルラナタマブの C_{trough} の中央値は，おおむね投与回数とともに増加した。

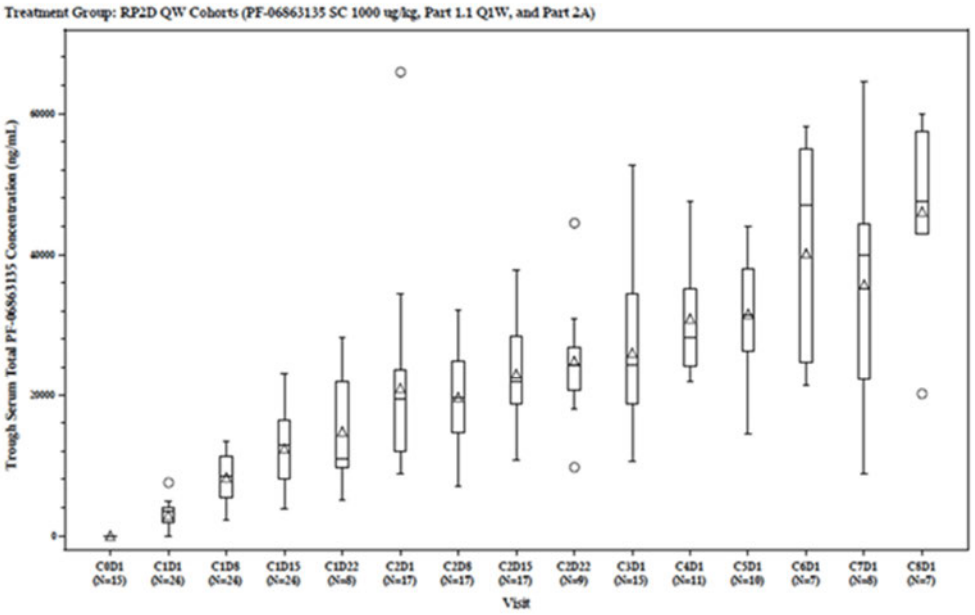
Figure 1. Median Serum Total Elranatamab Concentration-Time Profiles Following Subcutaneous Dose by Treatment (Left Panel: Linear Scale; Right Panel: Semi-Logarithmic Scale) (Protocol C1071001)



The lower limit of quantification is 0.500 ng/mL.
Summary statistics have been calculated by setting concentration values below the lower limit of quantification to zero.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 16SEP2022 (07:00) Source Data: adpc Table Generation: 20SEP2022 (02:55)
(Data cutoff date : 17MAY2022) Output File: ./nda1_cdisc/C1071001_CSR_PK/adpc_f101_1_1

Plots are presented on the left in linear scale and on the right in semi-log scale.Source: Module 5.3.3.2 C1071001 – Report Body Figure 7

Figure 2. Individual and Arithmetic Mean Serum Trough Concentration Values of Total Elranatamab Following Subcutaneous Dose in RP2D QW Cohort (Protocol C1071001)



Source: Module 5.3.3.2 C1071001 - Report Body Figure 8

初回 SC 投与後［プライミング投与を用いないコホートでは第 1 サイクル 1 日目（C1D1）およびプライミング投与を用いるコホートでは C0D1］および C2D1 の初回投与後の総エルラナタマブの PK パラメータを Table 7 に示す。また，初回 IV 投与後の総エルラナタマブの PK パラメータを Table 8 に示す（M5.3.3.2 項 C1071001 試験 CSR 5.3 項）。単回および反復投与後ともに C_{max} および AUC_{tau} の幾何平均値は，用量に依存して増加した。さらに，用量補正した C_{max} および AUC_{tau} は IV コホートで検討した用量範囲（0.1～50 µg/kg）にわたりおおむね一定であった。同様に，用量補正した C_{max} および AUC_{tau} は SC コホートで検討した用量範囲（80～1000 µg/kg）にわたりおおむね一定であった。これらの結果は，エルラナタマブの曝露量は用量に比例して増加することを示している。SC 投与での非結合型および総エルラナタマブの用量補正した C_{max} は，IV と比較して低かった。

Table 7. Descriptive Summary of Serum SC Total PF-06863135 PK Parameters - Pharmacokinetic Parameter Analysis Set (Protocol C1071001)

Parameter (Unit)[a]	Part 1 80 ug/kg (N=4)	Part 1 130 ug/kg (N=4)	Part 1 215 ug/kg (N=2)	Part 1 360 ug/kg (N=4)	Part 1 600 ug/kg (N=6)	Part 1 1000 ug/kg (N=4)	Part 1.1 600/1000 ug/kg (N=14)	Part 1C 32/44 mg + Len (N=3)	Part 1D 32/44 mg + Pom (N=6)	Part 2A 44/76 mg (N=11)
VISIT: CYCLE0_DAY1										
N2	NA	NA	NA	NA	NA	NA	14	3	6	11
AUC_{tau} (ug.day/mL)	-	-	-	-	-	-	17.70 (37)	9.643 (148)	12.14 (35)	11.07 (103)
AUC_{tau}(dn) (ug.day/mL/mg)	-	-	-	-	-	-	0.4213 (47)	0.3011 (148)	0.3794 (35)	0.2514 (103)
C_{max} (ug/mL)	-	-	-	-	-	-	4.084 (37)	2.253 (128)	2.591 (48)	2.682 (99)
C_{max}(dn) (ug/mL/mg)	-	-	-	-	-	-	0.09728 (46)	0.07045 (128)	0.08095 (48)	0.06095 (99)
T_{max} (day)	-	-	-	-	-	-	6.98 (0.174 - 7.96)	6.99 (6.99 - 6.99)	6.98 (6.94 - 7.00)	6.99 (6.97 - 7.00)
VISIT: CYCLE1_DAY1										
N2	2	3	2	4	5	4	NA	NA	NA	NA
AUC_{tau} (ug.day/mL)	0.703, 1.14[b]	4.426 (17)	4.35, 6.09[b]	12.58 (26)	18.59 (31)	25.53 (36)	-	-	-	-
AUC_{tau}(dn) (ug.day/mL/mg)	0.0732, 0.270[b]	0.3938 (40)	0.298, 0.597[b]	0.4311 (30)	0.3373 (30)	0.4145 (35)	-	-	-	-

Table 7. Descriptive Summary of Serum SC Total PF-06863135 PK Parameters - Pharmacokinetic Parameter Analysis Set (Protocol C1071001)

Parameter (Unit)[a]	Part 1 80 ug/kg (N=4)	Part 1 130 ug/kg (N=4)	Part 1 215 ug/kg (N=2)	Part 1 360 ug/kg (N=4)	Part 1 600 ug/kg (N=6)	Part 1 1000 ug/kg (N=4)	Part 1.1 600/1000 ug/kg (N=14)	Part 1C 32/44 mg + Len (N=3)	Part 1D 32/44 mg + Pom (N=6)	Part 2A 44/76 mg (N=11)
C_{max} (ug/mL)	0.172, 0.206[b]	0.8293 (19)	0.979, 1.14[b]	2.568 (42)	3.857 (13)	4.834 (25)	-	-	-	-
C_{max}(dn) (ug/mL/mg)	0.0179, 0.0490[b]	0.07386 (51)	0.0671, 0.112[b]	0.08788 (39)	0.06995 (13)	0.07844 (27)	-	-	-	-
T_{max} (day)	3.00, 6.89[b]	2.93 (2.93 - 7.90)	7.00, 7.93[b]	6.94 (3.03 - 6.99)	7.02 (1.99 - 7.87)	6.91 (2.97 - 7.20)	-	-	-	-
VISIT: CYCLE2_DAY1										
N2	2	4	NA	1	5	1	NA	NA	NA	NA
AUC_{tau} (ug.day/mL)	3.78, 10.1[b]	13.44 (40)	-	32.2[b]	79.25 (32)	123[b]	-	-	-	-
AUC_{tau}(dn) (ug.day/mL/mg)	0.733, 1.73[b]	1.093 (64)	-	1.61[b]	1.513 (26)	1.37[b]	-	-	-	-
C_{max} (ug/mL)	0.696, 1.51[b]	2.108 (38)	-	4.89[b]	12.54 (28)	19.1[b]	-	-	-	-
C_{max}(dn) (ug/mL/mg)	0.135, 0.260[b]	0.1711 (62)	-	0.245[b]	0.2391 (24)	0.212[b]	-	-	-	-
C_{min} (ug/mL)	0.375, 1.29[b]	1.282 (77)	-	3.61[b]	8.683 (26)	13.3[b]	-	-	-	-

Table 7. Descriptive Summary of Serum SC Total PF-06863135 PK Parameters - Pharmacokinetic Parameter Analysis Set (Protocol C1071001)

Parameter (Unit)[a]	Part 1 80 ug/kg (N=4)	Part 1 130 ug/kg (N=4)	Part 1 215 ug/kg (N=2)	Part 1 360 ug/kg (N=4)	Part 1 600 ug/kg (N=6)	Part 1 1000 ug/kg (N=4)	Part 1.1 600/1000 ug/kg (N=14)	Part 1C 32/44 mg + Len (N=3)	Part 1D 32/44 mg + Pom (N=6)	Part 2A 44/76 mg (N=11)
T_{max} (day)	2.92, 4.05[b]	5.47 (2.24 - 7.11)	-	2.88[b]	3.01 (1.93 - 8.06)	1.99[b]	-	-	-	-

N = Total number of participants in the treatment group in the pharmacokinetic parameter analysis set (population with sufficient information to estimate at least 1 PK parameters for either total or free PK)

N2 = Number of participants contributing to the summary statistics AUC_{tau}, AUC_{tau}(dn), C_{max}, C_{max}(dn), C_{min}, and T_{max}

a. Geometric mean (geometric %coefficient of variation) for all except median (range) for T_{max}.

b. Individual values are listed when there are less than 3 evaluable measurements.

PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 26SEP2022 (23:07) Source Data: adpp Table Generation: 26SEP2022 (23:21)

(Data cutoff date : 17MAY2022) Output File: ./nda1_cdisc/C1071001_CSR_PK/adpp_s101_1_i

Table 14.4.5.1.1 PF-06863135 is for Pfizer internal use.

PF-06863135＝Elranatamab

Table 8. Summary of Total Elranatamab Pharmacokinetic Parameters Following Single IV Administration in the First Week From Study C1071001 Part 1

Dose/Route	N, N2	C_{max} [a] (µg/mL)	T_{max} [a] (Days)	AUC_{tau} [a] (µg·day/mL)	AUC_{tau} (dn) [a] (µg·day/mL)	Cmax (dn) [a] (µg/mL/mg)
0.1 µg/kg IV	2, 1	0.00168, 0.00282 [b]	0.153, 0.206 [b]	0.00829 [b]	1.180[b]	0.280, 0.403[b]
0.3 µg/kg IV	3, 2	0.004681 (56)	0.167 (0.160 - 1.01)	0.00933, 0.0136 [b]	0.549, 0.649[b]	0.2351 (42)
1.0 µg/kg IV	2, 2	0.0122, 0.0133 [b]	0.0854, 0.167 [b]	0.0488, 0.0484 [b]	0.569, 0.643[b]	0.156, 0.163[b]
3.0 µg/kg IV	3, 3	0.05363 (36)	0.166 (0.163 - 0.172)	0.1654 (74)	0.6154 (57)	0.1996 (36)
10 µg/kg IV	2, 2	0.164, 0.297 [b]	0.0938, 0.156 [b]	0.763, 0.877 [b]	1.350, 1.530[b]	0.328, 0.457[b]
30 µg/kg IV	5, 5	0.6044 (27)	0.168 (0.0910, 0.934)	2.190 (11)	0.8386 (23)	0.2312 (36)
50 µg/kg IV	6, 5	0.9254 (43)	0.156 (0.0764 - 0.167)	3.322 (40)	0.9453 (38)	0.2636 (34)

N = Total number of participants in the treatment group in the pharmacokinetic parameter analysis set (population with sufficient information to estimate at least 1 PK parameters for either total or free PK)
N2 = Number of participants contributing to the summary statistics AUC_{tau}
a: Geometric mean (geometric % coefficient of variation) for all except median (range) for T_{max}.
b: Individual values are listed when there are less than 3 evaluable measurements.
Note: Geometric mean (geometric %CV) is presented for C_{max} and AUC_{τ} (τ = 7 days); median (range) is presented for T_{max}; PK parameters were calculated for subjects with well-characterized PK profiles (defined as ≥ 3 quantifiable concentrations and with a quantifiable concentration at the end of dosing interval) obtained after single dosing, using non-compartmental analysis based on the nominal sample collection time.
Source: Module 5.3.3.2 C1071001 - Report Body Table 14.4.5.1.2

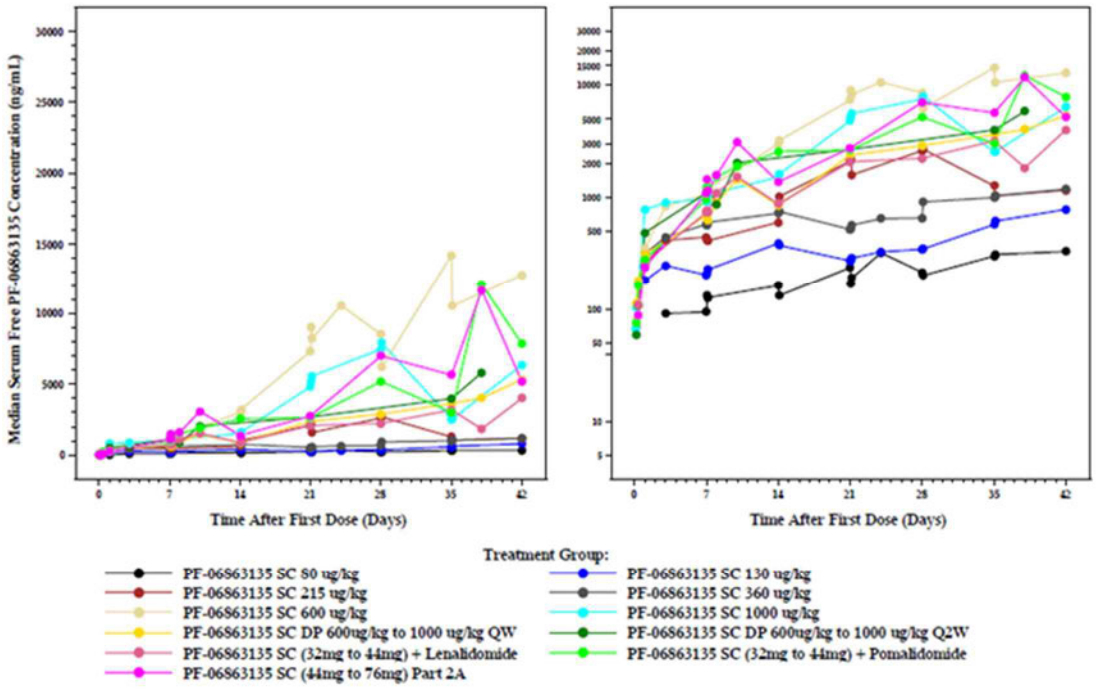
2.1.3.1.2. 非結合型エルラナタマブの薬物動態

SC 投与後の血清中非結合型エルラナタマブの濃度（中央値）-時間プロファイルを Figure 3 に示す。

進行 RRMM 患者にエルラナタマブ単剤を週 1 回 SC 投与後，第 0 サイクル，第 1 サイクルおよび第 2 サイクルにおける非結合型エルラナタマブの曝露量は，すべての用量で用量依存的に増加した。

来院ごとの非結合型エルラナタマブの C_{trough}（中央値）を Figure 4 に示す。RP2D を QW 投与した集団［パート 1（1000 µg/kg）＋パート 1.1（QW 投与）＋パート 2A］における非結合型エルラナタマブの C_{trough} の中央値は，おおむね投与回数とともに増加した。

Figure 3. Median Serum Free Elranatamab Concentration-Time Profiles Following Subcutaneous Dose by Treatment, (Left Panel: Linear Scale; Right Panel: Semi-Logarithmic Scale) (Protocol C1071001)

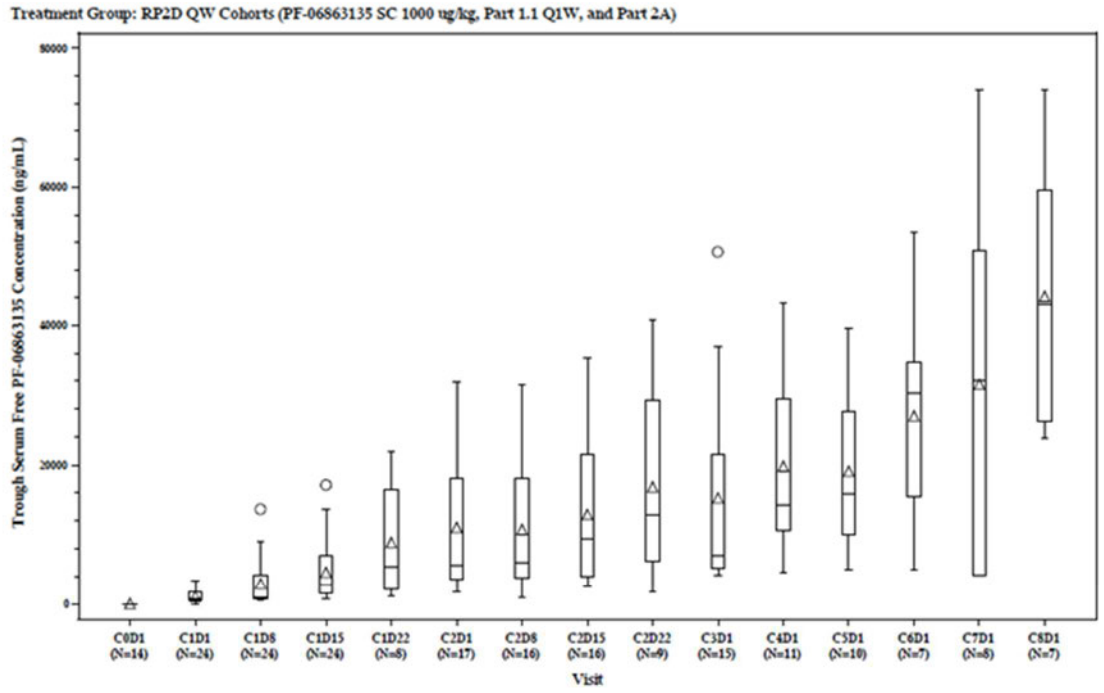


The lower limit of quantification is 50.0 ng/mL.
Summary statistics have been calculated by setting concentration values below the lower limit of quantification to zero.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 16SEP2022 (07:00) Source Data: adpc Table Generation: 20SEP2022 (02:56)
(Data cutoff date : 17MAY2022) Output File: ./nda1_cdisc/C1071001_CSR_PK/adpc_f101_1_3

Plots are presented on the left in linear scale and on the right in semi-log scale.

Source: Module 5.3.3.2 C1071001 - Report Body Figure 9

Figure 4. Individual and Arithmetic Mean Serum Trough Concentration Values of Free Elranatamab Following Subcutaneous Dose in PR2D QW Cohort (Protocol C1071001)



Circles represent participant values outside 1.5 times the interquartile range and triangles represent Arithmetic Mean.
Box plot provides Median and 25%/75% quartiles with whiskers to the last point within 1.5 times interquartile range.
Include trough samples collected after 2 consecutive planned doses (80-125% actual dose range) without interruption or reduction. C0D1 (priming dose cohort only), C1D1, C1D8 (except Q2W cohort), and C1D15 trough samples are included as long as the sample was collected prior to the dose.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 26SEP2022 (23:07) Source Data: adpc Table Generation: 27SEP2022 (03:18)
(Data cutoff date : 17MAY2022) Output File: ./nda1_cdisc/C1071001_CSR_PK/adpc_f301_2

Source: Module 5.3.3.2 C1071001 - Report Body Figure 9

初回 SC 投与後（プライミング投与を用いないコホートでは C1D1 およびプライミング投与を用いるコホートでは C0D1）および C2D1 の初回投与後の非結合型エルラナタマブの PK パラメータを Table 9 に示す。初回 IV 投与後の非結合型エルラナタマブの PK パラメータを Table 10 に示す（M5.3.3.2 項 C1071001 試験 CSR 5.3 項）。総エルラナタマブの曝露量と同様に，C_{max} および AUC_{tau} の幾何平均値は，単回および反復投与の用量依存的に増加した。さらに，用量補正した C_{max} および AUC_{tau} は，検討した用量範囲にわたりおおむね一定であり，非結合型エルラナタマブの曝露量は用量に比例して増加することが示唆された。

Table 9. Descriptive Summary of Serum SC Free PF-06863135 PK Parameters - Pharmacokinetic Parameter Analysis Set (Protocol C1071001)

Parameter (Unit)[a]	Part 1 80 ug/kg (N=4)	Part 1 130 ug/kg (N=4)	Part 1 215 ug/kg (N=2)	Part 1 360 ug/kg (N=4)	Part 1 600 ug/kg (N=6)	Part 1 1000 ug/kg (N=4)	Part 1.1 600/1000 ug/kg (N=14)	Part 1C 32/44 mg + Len (N=3)	Part 1D 32/44 mg + Pom (N=6)	Part 2A 44/76 mg (N=11)
VISIT: CYCLE0_DAY1										
N2	NA	NA	NA	NA	NA	NA	14	3	6	10
AUC_{tau} (ug.day/mL)	-	-	-	-	-	-	4.682 (67)	2.337 (105)	4.076 (45)	4.454 (62)
AUC_{tau}(dn) (ug.day/mL/mg)	-	-	-	-	-	-	0.1114 (72)	0.07292 (105)	0.1273 (45)	0.1012 (61)
C_{max} (ug/mL)	-	-	-	-	-	-	1.038 (73)	0.6163 (90)	0.9552 (48)	1.197 (64)
C_{max}(dn) (ug/mL/mg)	-	-	-	-	-	-	0.02470 (78)	0.01926 (90)	0.02986 (47)	0.02719 (64)
T_{max} (day)	-	-	-	-	-	-	6.96 (0.322 - 7.96)	6.99 (6.99 - 6.99)	6.98 (6.94 - 7.00)	6.99 (6.97 - 7.00)
VISIT: CYCLE1_DAY1										
N2	1	3	2	4	5	4	NA	NA	NA	NA
AUC_{tau} (ug.day/mL)	0.183[b]	1.478 (23)	2.67, 3.29[b]	4.362 (103)	4.870 (48)	6.564 (33)	-	-	-	-
AUC_{tau}(dn) (ug.day/mL/mg)	0.0436[b]	0.1314 (58)	0.225, 0.261[b]	0.1490 (84)	0.08818 (39)	0.1066 (50)	-	-	-	-
C_{max} (ug/mL)	0.0692[b]	0.2632 (31)	0.445, 1.10[b]	0.8304 (131)	0.9595 (59)	1.147 (38)	-	-	-	-
C_{max}(dn) (ug/mL/mg)	0.0165[b]	0.02340 (68)	0.0436, 0.0753[b]	0.02839 (106)	0.01742 (52)	0.01861 (56)	-	-	-	-
T_{max} (day)	3.00[b]	2.93 (2.93 - 7.90)	7.00, 7.93[b]	5.46 (3.03 - 6.99)	7.02 (1.99 - 7.87)	6.91 (2.97 - 7.20)	-	-	-	-

Table 9. Descriptive Summary of Serum SC Free PF-06863135 PK Parameters - Pharmacokinetic Parameter Analysis Set (Protocol C1071001)

Parameter (Unit)[a]	Part 1 80 ug/kg (N=4)	Part 1 130 ug/kg (N=4)	Part 1 215 ug/kg (N=2)	Part 1 360 ug/kg (N=4)	Part 1 600 ug/kg (N=6)	Part 1 1000 ug/kg (N=4)	Part 1.1 600/1000 ug/kg (N=14)	Part 1C 32/44 mg + Len (N=3)	Part 1D 32/44 mg + Pom (N=6)	Part 2A 44/76 mg (N=11)
VISIT: CYCLE2_DAY1										
N2	2	4	NA	1	5	1	NA	NA	NA	NA
AUC_{tau} (ug.day/mL)	1.07, 2.15[b]	2.566 (49)	-	4.43[b]	50.33 (120)	68.3[b]	-	-	-	-
AUC_{tau}(dn) (ug.day/mL/mg)	0.207, 0.370[b]	0.2081 (74)	-	0.222[b]	0.9581 (109)	0.759[b]	-	-	-	-
C_{max} (ug/mL)	0.182, 0.322[b]	0.3998 (41)	-	0.659[b]	9.200 (76)	11.3[b]	-	-	-	-
C_{max}(dn) (ug/mL/mg)	0.0353, 0.0555[b]	0.03246 (66)	-	0.0330[b]	0.1755 (67)	0.126[b]	-	-	-	-
C_{min} (ug/mL)	0.114, 0.284[b]	0.2786 (72)	-	0.521[b]	5.002 (164)	5.57[b]	-	-	-	-
T_{max} (day)	2.92, 4.05[b]	5.45 (1.91 - 7.11)	-	7.01[b]	6.88 (2.95 - 8.06)	1.99[b]	-	-	-	-

N = Total number of participants in the treatment group in the pharmacokinetic parameter analysis set (population with sufficient information to estimate at least 1 PK parameters for either total or free PK)

N2 = Number of participants contributing to the summary statistics AUC_{tau}, AUC_{tau}(dn), C_{max}, C_{max}(dn), C_{min} and T_{max}

a. Geometric mean (geometric %coefficient of variation) for all except median (range) for T_{max}.

b. Individual values are listed when there are less than 3 evaluable measurements.

PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 26SEP2022 (23:07) Source Data: adpp Table Generation: 26SEP2022 (23:21)

(Data cutoff date : 17MAY2022) Output File: ./nda1_cdisc/C1071001_CSR_PK/adpp_s101_2_i

Table 14.4.5.1.3 PF-06863135 is for Pfizer internal use.

PF06863135＝Elranatamab

Table 10. Summary of Free Elranatamab Pharmacokinetic Parameters Following Single IV Administration in the First Week From Study C1071001 Part 1

Dose/Route	N, N2	C_{max} [a] (µg/mL)	T_{max} [a] (Days)	AUCτ [a] (µg·day/mL)	AUC_{tau} (dn) [a] (µg·day/mL)	Cmax (dn) [a] (µg/mL/mg)
3.0 µg/kg IV	3, 1	0.0688[b]	0.172[b]	0.0847[b]	0.303[b]	0.246[b]
10 µg/kg IV	2, 2	0.0760, 0.153[b]	0.156, 0174[b]	0.261, 0.618[b]	0.522, 0.951[b]	0.152, 0.235[b]
30 µg/kg IV	5, 5	0.185 (40)	0.0910 (0.0792-0.934)	0.780 (24)	0.299 (24)	0.0709 (34)
50 µg/kg IV	6, 5	0.302 (75)	0.163 (0.0764-0.167)	0.121 (62)	0.344 (58)	0.0891 (71)

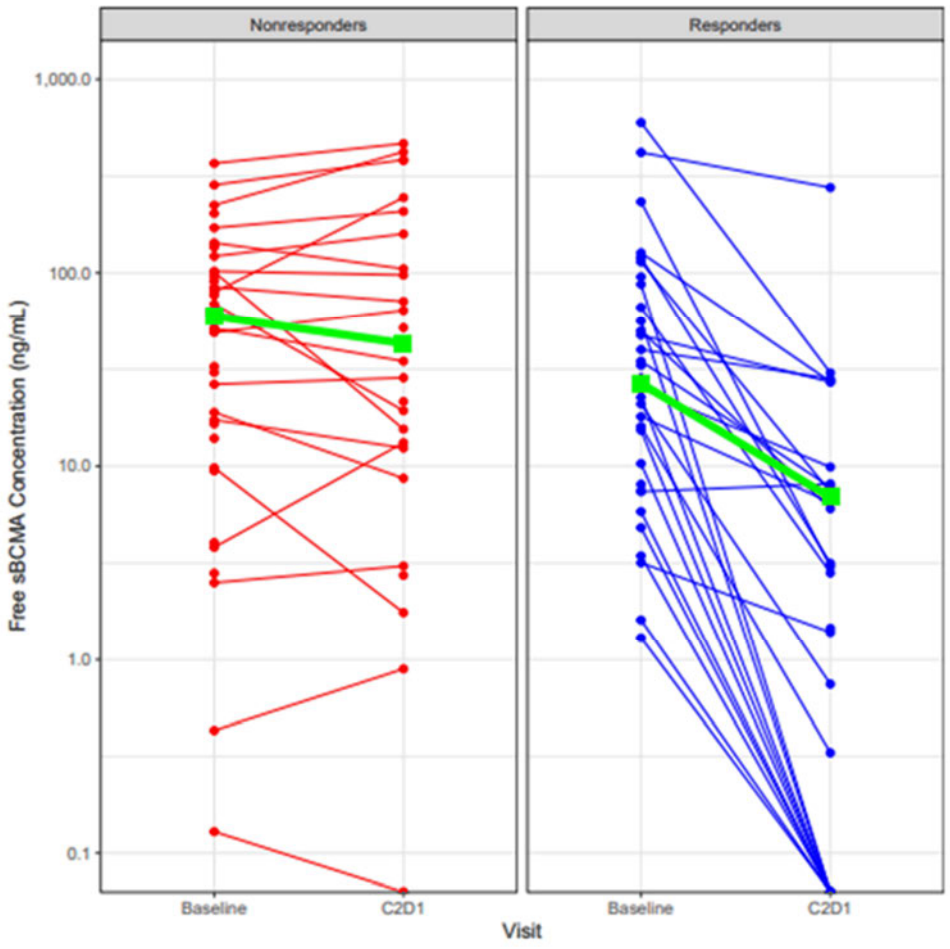
N = Total number of participants in the treatment group in the pharmacokinetic parameter analysis set (population with sufficient information to estimate at least 1 PK parameters for either total or free PK)
N2 = Number of participants contributing to the summary statistics AUC_{tau}
a: Geometric mean (geometric %coefficient of variation) for all except median (range) for T_{max}.
b: Individual values are listed when there are less than 3 evaluable measurements.
Note: Geometric mean (geometric %CV) is presented for C_{max} and AUCτ (τ = 7 days); median (range) is presented for T_{max}; PK parameters were calculated for subjects with well-characterized PK profiles (defined as ≥ 3 quantifiable concentrations and with a quantifiable concentration at the end of dosing interval) obtained after single dosing, using non-compartmental analysis based on the nominal sample collection time.
PK parameters were not calculated from the first 3 IV dose levels due to free elranatamab concentrations being BLQ (50 ng/mL).
Source: Module 5.3.3.2 C1071001 - Report Body Table 14.4.5.1.4

2.1.3.2. 薬力学の結果

2.1.3.2.1. 可溶性 BCMA

奏効例の多くでは，非結合型 sBCMA 濃度の急速かつ大幅な低下が認められた。低下は早い場合は C2D1，また大部分では最初の第 2～3 サイクルまでに認められた。対照的に，非奏効例では非結合型 sBCMA 濃度に大きな変化はなく，一部の非奏効例では濃度が上昇した。C1071001 試験では，非結合型 sBCMA 濃度を測定した治験参加者のうち，奏効例では 82.9%（35 例中 29 例）に sBCMA 濃度のベースラインから第 2 サイクル 1 日目までに 50%以上の低下が認められたが，非奏効例では 22.2%（27 例中 6 例）であった（Figure 5）（M5.3.3.5 項 PMAR-1354-6.1.3.2 項）。

Figure 5. Change from Baseline Free sBCMA Concentrations at Cycle 2 Day 1, in Responding and Non-Responding Participants (Protocol C1071001)

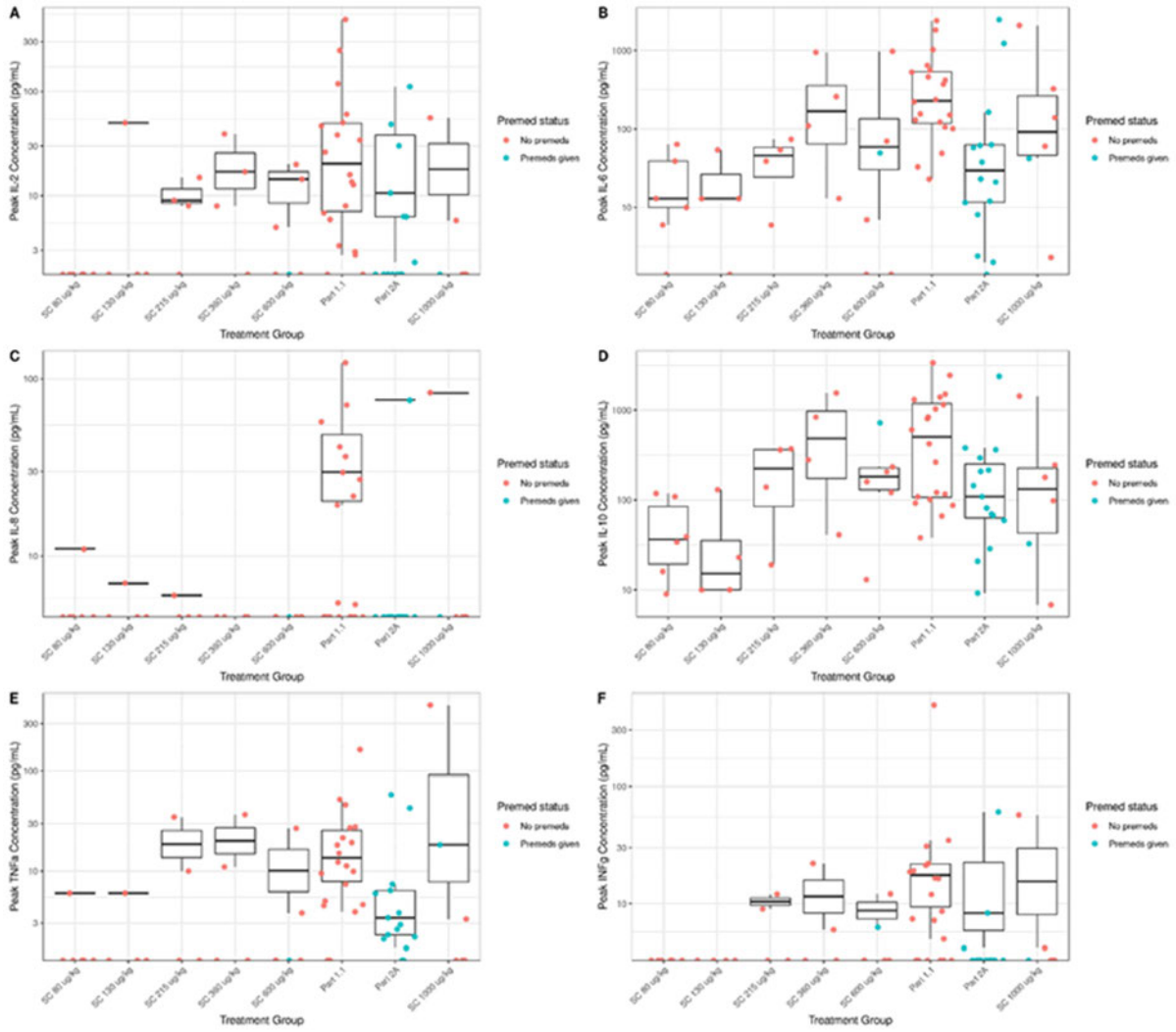


Source: Module 5.3.3.5 PMAR-1354 - Study Report Figure 10. Red and blue dots depict the free sBCMA in non-responding and responding participants, respectively. Green squares and lines represent the median free sBCMA in the corresponding participant group and time point. Abbreviations: C2D1 = Cycle 2 Day 1.

2.1.3.2.2. サイトカイン

IL-2，IL-6，IL-8，IL-10，TNFαおよびINFγの最高濃度をFigure 6に示す。サイトカインの最高濃度の中央値は，低用量と比較して，エルラナタマブの有効用量範囲（215～1000 µg/kg）で高くなる傾向がみられた。前投与を追加することで，濃度の上昇が小さくなるサイトカインもあった（パート2A）。

Figure 6. Peak Cytokine Levels by Cohorts (Protocol C1071001)



Source: Improve ID: CP1:FI-36269021. Blue and Red dots represent the observed peak cytokine levels in participants who received and did not receive premedications, respectively. Peak cytokine concentrations that were 0 pg/mL or below the assay LLOQ were excluded.

2.1.3.3. 免疫原性

本試験の集団での免疫原性は，発現割合が低く，比較的早期に発現し，抗体価は低く，発現は一過性であることが示された。エルラナタマブに対する ADA および NAb の発現割合を Table 11 に示す。

- SC コホートの ADA/NAb が評価可能な治験参加者では，ADA および NAb の全体の発現割合はそれぞれ 7.1%（70 例中 5 例）および 1.4%（70 例中 1 例）であった。
- 標準用量である 76 mg または 1000 µg/kg を QW 投与し，ADA/NAb が評価可能な治験参加者では，エルラナタマブに対する ADA および NAb の発現は認められなかった。

Table 11. Summary of Incidence, Duration and Onset of Anti-Drug Antibody (ADA) and Neutralizing Antibody (NAb) - Immunogenicity Analysis Set (Protocol C1071001)

	PF-06863135 IV Cohorts Total (N=23)		PF-06863135 SC Cohorts Total (N=77)		RP2D QW Cohorts (PF-06863135 SC 1000 ug/kg, Part 1.1 Q1W, and Part 2A) (N=27)	
	ADA n (%)	NAb n (%)	ADA n (%)	NAb n (%)	ADA n (%)	NAb n (%)
Total number of participants with >= 1 ADA or NAb result	23	23	77	77	27	27
ADA or NAb evaluable participants (N1)	22	22	70	70	25	25
Evaluable participants with pre-existing antibody, n/N1	4/22 (18.2%)	0/22 (0.0%)	10/70 (14.3%)	5/70 (7.1%)	7/25 (28.0%)	3/25 (12.0%)
Baseline-positive participants with non-boosted antibody response, n1/N1	4/22 (18.2%)	NA	10/70 (14.3%)	NA	7/25 (28.0%)	NA
Overall Incidence*, n2/N1	4/22 (18.2%)	3/22 (13.6%)	5/70 (7.1%)	1/70 (1.4%)	0/25 (0.0%)	0/25 (0.0%)
Treatment-induced	4/22 (18.2%)	3/22 (13.6%)	5/70 (7.1%)	1/70 (1.4%)	0/25 (0.0%)	0/25 (0.0%)
Treatment-boosted	0/22 (0.0%)	NA	0/70 (0.0%)	NA	0/25 (0.0%)	NA
On-treatment	4/4 (100.0%)	3/3 (100.0%)	4/5 (80.0%)	1/1 (100.0%)	0/0 (0.0%)	0/0 (0.0%)
Off-treatment	0/4 (0.0%)	0/3 (0.0%)	1/5 (20.0%)	0/1 (0.0%)	0/0 (0.0%)	0/0 (0.0%)
Duration of Response[a] (for ADA-positive or NAb-positive participants with >=16 weeks of ADA or NAb results)						
Transient	1/1 (100.0%)	1/1 (100.0%)	1/1 (100.0%)	0/0 (0.0%)	0/0 (0.0%)	0/0 (0.0%)
Persistent	0/1 (0.0%)	0/1 (0.0%)	0/1 (0.0%)	0/0 (0.0%)	0/0 (0.0%)	0/0 (0.0%)
Indeterminate	0/1 (0.0%)	0/1 (0.0%)	0/1 (0.0%)	0/0 (0.0%)	0/0 (0.0%)	0/0 (0.0%)
Onset (Day)						

Table 11. Summary of Incidence, Duration and Onset of Anti-Drug Antibody (ADA) and Neutralizing Antibody (NAb) - Immunogenicity Analysis Set (Protocol C1071001)

	PF-06863135 IV Cohorts Total (N=23)		PF-06863135 SC Cohorts Total (N=77)		RP2D QW Cohorts (PF-06863135 SC 1000 ug/kg, Part 1.1 Q1W, and Part 2A) (N=27)	
	ADA n (%)	NAb n (%)	ADA n (%)	NAb n (%)	ADA n (%)	NAb n (%)
N2	4	3	5	1	0	0
Mean (SD)	49.3 (26.78)	70.3 (14.15)	53.4 (54.17)	-	-	-
Median (range)	52.0 (14, 79)	78.0 (54, 79)	37.0 (16, 148)	43 [b]	-	-
(Q1,Q3)	(32.0, 66.5)	(54.0, 79.0)	(21.0, 45.0)	-	-	-

Baseline is defined as the latest non-missing value from the pre-treatment period. The count for NAb-negative result includes ADA-negative result.
N=Number of participants in the immunogenicity analysis population; N1=Number of participants with >= 1 post-treatment ADA result or NAb result; n=Number of ADA or NAb evaluable participants with positive ADA or NAb at baseline; n1=Number of ADA or NAb evaluable participants with positive ADA or NAb at baseline but did not become boosted post-treatment; n2=Number of ADA-positive or NAb-positive participants (treatment-induced or treatment-boosted); N2=Number of ADA-positive or NAb-positive participants with treatment-induced response to calculate onset.
A participant is ADA (or NAb) positive if (1) baseline titer is missing or negative and participant has >= 1 post-treatment positive titer (treatment-induced), or (2) positive titer at baseline and has a >= 4-folder dilution increase in titer from baseline in >= 1 post-treatment sample (treatment-boosted). Participants who are ADA (or NAb) positive at baseline but do not become boosted post-treatment are considered as ADA (or NAb) negative.
NAb-negative participants include ADA-negative participants who are ADA negative or ADA-positive participants who tested negative in the NAb assay.
On-treatment: ADA (or NAb)-positive participants with a first positive ADA (or NAb) response detected since first dose of study drug, and up to 90 days of last dose of study drug or start of new anti-cancer therapy, whichever occurs first.
Off-treatment: ADA (or NAb)-positive participants with a first positive ADA (or NAb) response detected > 90 days of last dose of study drug or start of new anti-cancer therapy, whichever occurs first.
a=Only ADA-positive participants with >= 16 weeks of post-treatment ADA (or NAb) results are included in analysis. b=Individual values are listed when N2 is less than 3. Onset denotes time post first dose.
Transient: an ADA (or NAb)-positive participant with (1) a treatment-induced or treatment-boosted ADA (or NAb) sample detected only at 1 sampling time (excluding the last time point) post-treatment, or (2) treatment-induced or treatment-boosted ADA (or NAb) samples detected at >= 2 time points where the first and last positive samples (irrespective of any negative samples in between) are separated by < 16 weeks, and the participant's last sample is ADA negative (or NAb negative).
Persistent: an ADA (or NAb)-positive participant with first and last positive ADA (or NAb) samples (treatment-induced or treatment-boosted) detected over a period of >= 16 weeks post-treatment, irrespective of any negative samples in between.
Indeterminate: an ADA (or NAb)-positive participant who is not persistent or transient. * Overall incidence of NAb includes treatment-induced participants only.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 14SEP2022 (13:03) Source Data: adisda Table Generation: 27SEP2022 (05:15)
(Data cutoff date : 17MAY2022) Output File: ./nda1_cdisc/C1071001_CSR_PK/adisda_s002_i
Table 14.5.2.1.2 PF-06863135 is for Pfizer internal use.

2.2. C1071002 試験

2.2.1. 試験デザイン

C1071002 試験は，日本人 RRMM 患者を対象に，エルラナタマブ単剤投与の安全性および PK を評価する，非盲検，多施設共同，国内第 1 相試験である。

単剤または併用投与を問わず，PI，IMiD および抗 CD38 mAb を含む少なくとも 3 剤の前治療に治療抵抗性または不耐容の患者を対象とした。4 例の治験参加者を登録し，これらの治験参加者に用量制限毒性（DLT）が認められない場合は，プライミング投与を用いた RP2D の忍容性が確認されることとした。4 例中 1 例で DLT が認められた場合，2 例を追加して同一の用法・用量で投与し，これらの治験参加者で DLT が認められない場合に，プライミング投与を用いた RP2D の忍容性が確認されることとした。2 例以上で DLT が認められた場合，必要と判断した場合にさらに低用量のコホートを検討することとした。

試験計画およびデザインについては，M5.3.3.2 項 C1071002 試験治験実施計画書 4 項に示す。

用法・用量：開始用量は，第 1 日にプライミング用量として 600 µg/kg を SC 投与，その後，第 8 日に 3 週間を 1 サイクルとして 1000 µg/kg を週 1 回 SC 投与する。

2.2.2. PK，PD および免疫原性の評価方法

PK，PD および免疫原性の評価に加え，曝露-反応解析に用いた疾患，サイトカインおよび安全性の評価を含む C1071002 試験での評価スケジュールを M5.3.3.2 項 C1071002 試験治験実施計画書 1.3 項に示す。このスケジュールには，試料採取および採取時期の詳細が含まれる。

PK 評価用試料採取および分析：血清中エルラナタマブの濃度測定用の血液試料を Table 12 で規定した採血時点で採取した。単回または反復 SC 投与後の血清中の非結合型および総エルラナタマブの曝露量を図で示し，算出可能な場合，NCA で PK パラメータを算出した。

PD 評価用試料採取および分析：血漿中 sBCMA 濃度測定用の血液試料を Table 12 で規定した採血時点で採取した。

免疫原性評価用試料採取および分析：エルラナタマブに対する ADA および NAb 検出用の血液試料を Table 12 で規定した採血時点で採取した。ADA の抗体価および NAb の定性の結果を含む免疫原性データを解析し，一般的に受け入れられている文献でのガイダンス（Shankar et al, 2014[4]）に従って報告した。詳細は，M5.3.5.3 項 ISI に示す。

Table 12. Schedule of Activities for PK, PD, and Immunogenicity Assessments – Protocol 1002

Visit Identifier	**Up to 7 days prior to C0D1**	**Treatment Period**																					**EOT**
		Cycle 0						**Cycle 1**											**Cycle 2**			**Cycle 3 onwards**	
Study Day		**D1**				**D2**	**D4**	**D1**				**D2**	**D4**	**D8**			**D15**		**D1**	**D8**	**D15**	**D1**	
Hours Pre/ after dosing		**0**	**2**	**4**	**8**	**24**	**72**	**0**	**2**	**4**	**8**	**24**	**72**	**0**	**2**	**4**	**0**	**2**	**0**	**0**	**0**	**0**	
Visit window				±0.5 hr	±1 hr	±3 hrs	±24 hrs			±0.5 hr	±1 hr	±3 hrs	±24 hrs			±0.5 hr							
Serum sample for circulating proteins and metabolite analysis	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		3 (±7 days) and 9 months (±14 days) after C0D1. In addition, whenever CRS is suspected.	
Samples for elranatamab blood level		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X	X	X	X	X
Blood samples for ADA and NAb		X						X									X		X			X	X
Plasma BCMA and other factors	X	X	X	X		X	X	X	X	X		X	X	X			X		X	X	X	X	X
Serum sample for cytokine release assay	If CRS is suspected and coincides with a day pharmacodynamic samples are not collected per the Schedule of Activities, an ad hoc cytokine sample should be collected. In addition, should the site require cytokine information for participant management, the site will have the option of collecting an additional sample for local analysis.																						

Source: Module 5.3.3.2 C1071002 – Protocol Section 1.3; Section 8.8.2

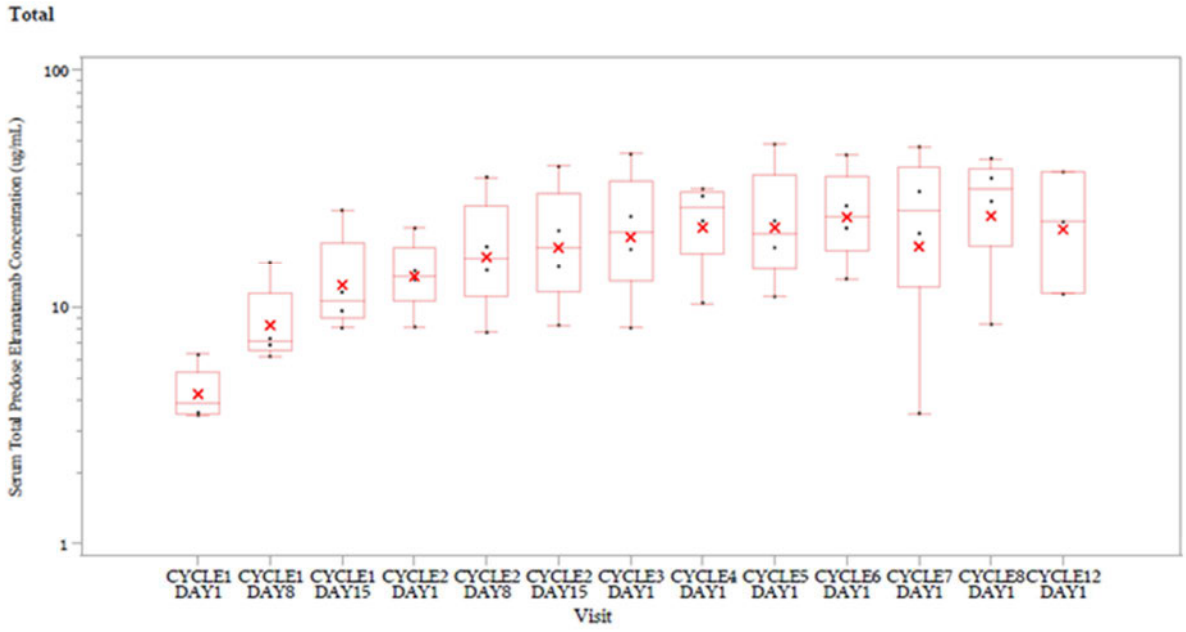
2.2.3. 試験結果

C1071002 試験では，日本で 4 例の成人 RRMM 患者を組み入れた。治験参加者の人口統計学的特性およびその他の特性を，M5.3.3.2 項 C1071002 試験 CSR 4.4 項に示す。PK，PD および免疫原性の解析には，4 例すべての治験参加者を含めた。

2.2.3.1. 薬物動態の結果

来院ごとのエルラナタマブの C_{trough} の箱ひげ図をそれぞれ Figure 7（総エルラナタマブ）および Figure 8（非結合型エルラナタマブ）に示す。非結合型および総エルラナタマブの C_{trough} は，おおむね投与回数とともに上昇した。C1071002 試験での非結合型および総エルラナタマブの C_{trough} は，おおむね他のエルラナタマブ単剤投与試験での C_{trough} の範囲内であった（3.1 項）。

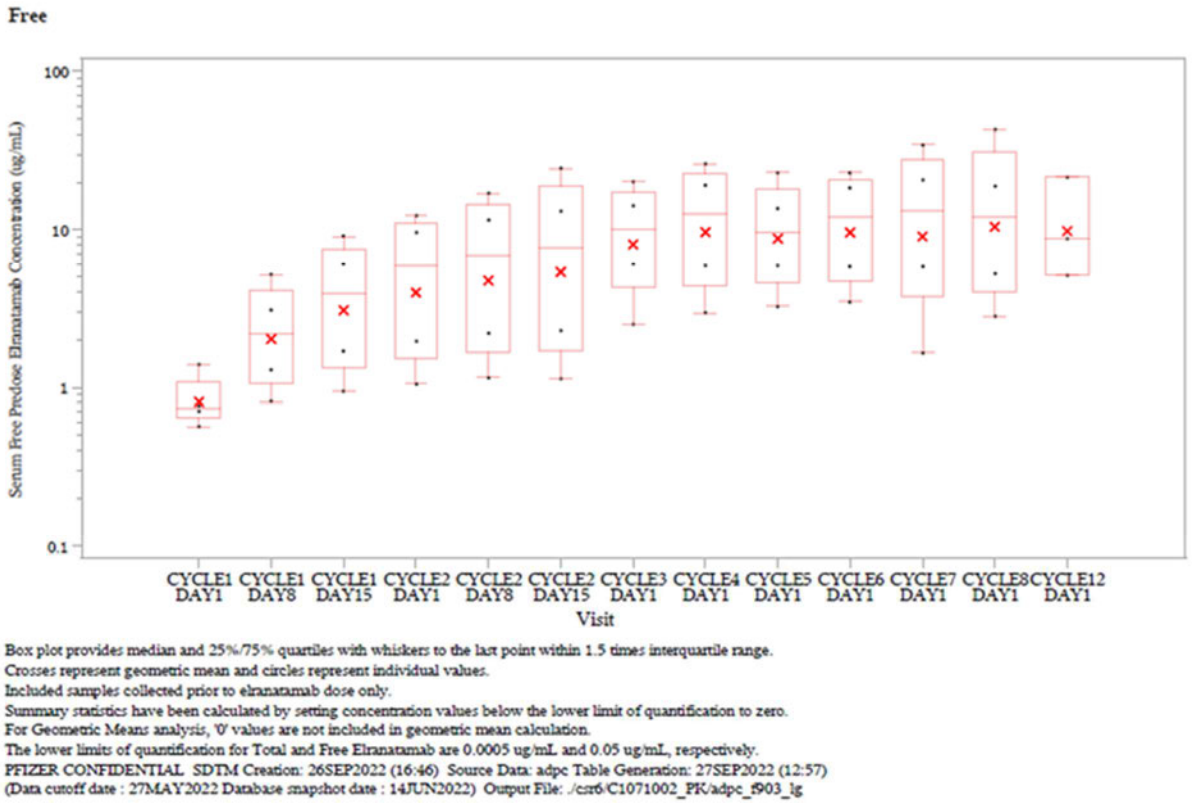
Figure 7. Individual and Median Serum Trough Concentration Values of Total Elranatamab by Visit Following Subcutaneous Dose (Protocol C1071002)



Box plot provides median and 25%/75% quartiles with whiskers to the last point within 1.5 times interquartile range.
Crosses represent geometric mean and circles represent individual values.
Included samples collected prior to elranatamab dose only.
Summary statistics have been calculated by setting concentration values below the lower limit of quantification to zero.
For Geometric Means analysis, '0' values are not included in geometric mean calculation.
The lower limits of quantification for Total and Free Elranatamab are 0.0005 ug/mL and 0.05 ug/mL, respectively.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 26SEP2022 (16:46) Source Data: adpc Table Generation: 27SEP2022 (12:57)
(Data cutoff date : 27MAY2022 Database snapshot date : 14JUN2022) Output File: /csr6/C1071002_PK/adpc_f903_lg

Source: Module 5.3.3.2 C1071002 - Report Body Figure 14.4.4.3.2

Figure 8. Individual and Median Serum Trough Concentration Values of Free Elranatamab by Visit Following Subcutaneous Dose (Protocol C1071002)



Click or tap here to enter text.

Source: Module 5.3.3.2 C1071002 - Report Body Figure 14.4.4.3.2

初回 SC 投与後（C0D1）および標準用量の初回 SC 投与後（C1D1）のエルラナタマブの PK パラメータをそれぞれ Table 13（総エルラナタマブ）および Table 14（非結合型エルラナタマブ）に示す。C0D1 にプライミング投与として 600 µg/kg を単回投与後の総エルラナタマブの T_{max} の中央値は 7 日であった。プライミング投与から 1 週間後の C1D1 に標準用量 1000 µg/kg を投与後の T_{max} の中央値はやや早く 3 日であった。非結合型エルラナタマブの T_{max} の中央値は，第 0 サイクルおよび第 1 サイクルで同程度であった（M5.3.3.2 項 C1071002 試験 CSR 5.3 項）。

Table 13. Descriptive Summary of Serum Total Elranatamab PK Parameters (PK Parameter Analysis Population) (Protocol C1071002)

Parameter, Units[a,b]	Elranatamab (N=4)
CYCLE0_DAY1	

Table 13. Descriptive Summary of Serum Total Elranatamab PK Parameters (PK Parameter Analysis Population) (Protocol C1071002)

Parameter, Units[a,b]	Elranatamab (N=4)
N_2, N_3	4, 4
AUC_{tau} (ug.day/mL)	21.16 (42)
AUC_{tau} (dn) (ug.day/mL/mg)	0.5146 (41)
C_{max} (ug/mL)	4.382 (33)
C_{max} (dn) (ug/mL/mg)	0.1064 (35)
T_{max} (day)	7.00 (2.96-8.00)
CYCLE1_DAY1	
N_2, N_3	2, 4
AUC_{tau} (ug.day/mL)	43.1, 47.3
AUC_{tau} (dn) (ug.day/mL/mg)	0.642, 0.700
C_{min} (ug/mL)	4.008 (32)
C_{max} (ug/mL)	8.846 (39)
C_{max} (dn) (ug/mL/mg)	0.1291 (38)
T_{max} (day)	2.98 (2.08-5.98)

Source: Table 14.4.5.1.1
N = Total number of participants assigned to the pharmacokinetic parameter analysis population.
N_2 = Number of participants contributing to the summary statistics for AUC_{tau}, AUC_{tau} (dn).
N_3 = Number of participants contributing to the summary statistics for C_{min}, C_{max}, C_{max} (dn), and T_{max}.
a. Geometric mean (geometric %coefficient of variation) for all except: median (range) for T_{max}.
b. Individual values are listed when there are less than 3 evaluable measurements.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 26SEP2022 (16:46) Source Data: adpp Table Generation: 27SEP2022 (12:57)
(Data cutoff date : 27MAY2022 Database snapshot date : 14JUN2022) Output
File: ./csr6/C1071002_PK/adpp_s902
Table 14.4.5.2.1 Elranatamab is for Pfizer internal use.

Table 14. Descriptive Summary of Serum Free Elranatamab PK Parameters (PK Parameter Analysis Population) (Protocol C1071002)

Parameter, Units[a,b]	Elranatamab (N=4)
CYCLE0_DAY1	
N_2, N_3	4, 4
AUC_{tau} (ug.day/mL)	4.040 (33)
AUC_{tau} (dn) (ug.day/mL/mg)	0.09825 (32)
C_{max} (ug/mL)	0.8525 (39)
C_{max} (dn) (ug/mL/mg)	0.02071 (40)
T_{max} (day)	7.00 (2.96-8.00)
CYCLE1_DAY1	
N_2, N_3	2, 4
AUC_{tau} (ug.day/mL)	5.83, 15.1
AUC_{tau} (dn) (ug.day/mL/mg)	0.0792, 0.246
C_{min} (ug/mL)	0.8135 (40)
C_{max} (ug/mL)	2.103 (91)
C_{max} (dn) (ug/mL/mg)	0.03069 (97)
T_{max} (day)	5.99 (2.99-8.97)

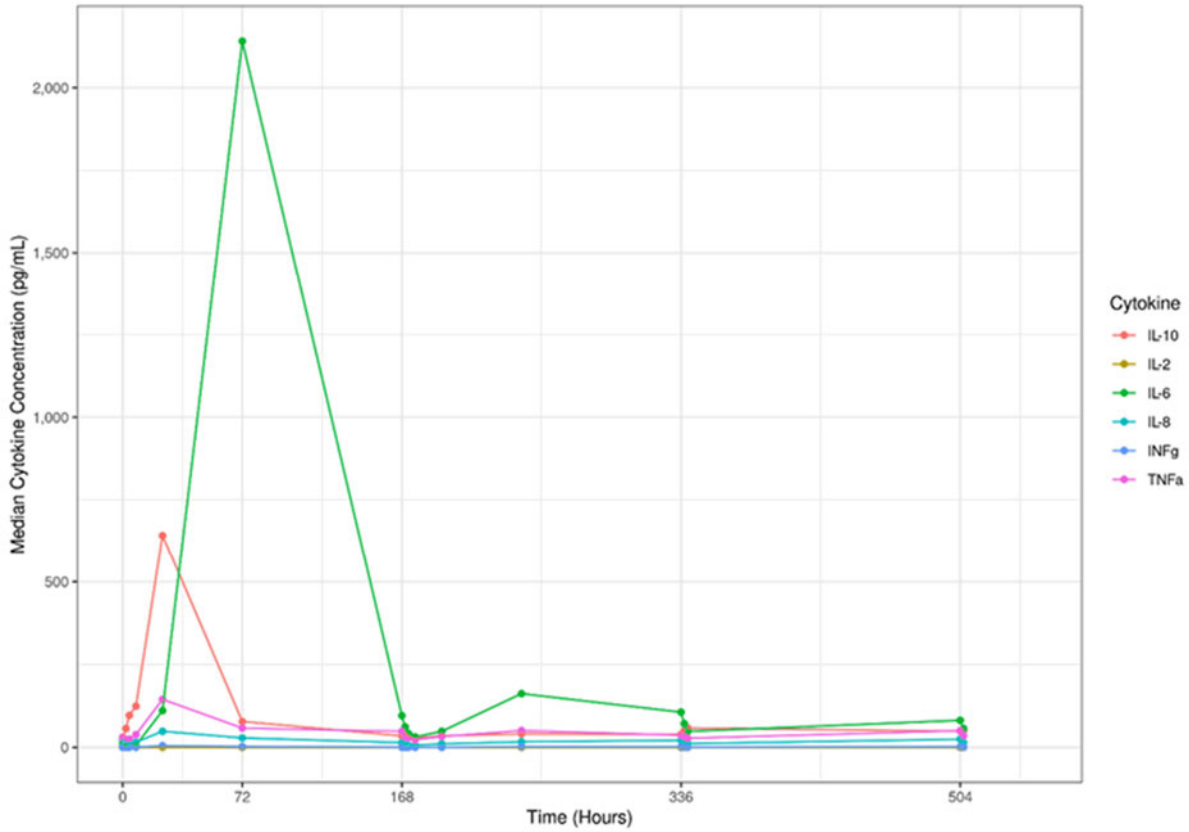
Source: Table 14.4.5.1.2
N = Total number of participants assigned to the pharmacokinetic parameter analysis population.
N_2 = Number of participants contributing to the summary statistics for AUC_{tau}, AUC_{tau} (dn).
N_3 = Number of participants contributing to the summary statistics for C_{min}, C_{max}, C_{max} (dn), and T_{max}.
a. Geometric mean (geometric %coefficient of variation) for all except: median (range) for T_{max}.
b. Individual values are listed when there are less than 3 evaluable measurements.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 26SEP2022 (16:46) Source Data: adpp Table Generation: 27SEP2022 (12:57)
(Data cutoff date : 27MAY2022 Database snapshot date : 14JUN2022) Output
File: ./csr6/C1071002_PK/adpp_s902_free
Table 14.4.5.2.2 Elranatamab is for Pfizer internal use.

2.2.3.2. 薬力学の結果

2.2.3.2.1. サイトカイン

エルラナタマブを投与した後，サイトカイン濃度はおおむね投与 1 週目に最大値に達し，その後，初回の投与サイクルの期間の中で減少していった（Figure 9）。

Figure 9. Median Cytokine Concentration Versus Time (Protocol C1071002)



Source: Improve ID: CP1:FI-36269019

2.2.3.3. 免疫原性の結果

4 例の治験参加者で ADA を評価した結果，治験薬投与前に ADA を発現していた治験参加者は認められず，2 例の治験参加者は治験薬投与により発現した ADA が認められた。治験薬投与により NAb を発現した治験参加者は認められなかった。

治験薬投与により発現した ADA が認められた 2 例のうち，1 例では第 12 サイクル 1 日目（試験 259 日目）に，別の 1 例では治験の最終投与来院日（試験 385 日目）に ADA を発現したものの，いずれにおいても抗体価は低かった。

2.3. C1071003 試験

2.3.1. 試験デザイン

C1071003 試験は，RRMM 患者を対象として，エルラナタマブを単剤投与する非盲検，多施設共同，国際共同第 2 相試験である。

単剤または併用投与を問わず，PI，IMiD および抗 CD38 mAb による治療を受け，これらの薬剤のそれぞれ少なくとも 1 剤に抵抗性を示す患者を対象とした。コホート A は BCMA を標的とした治療を受けたことのない患者を対象とした。コホート B は BCMA を標的とした治療［抗体薬物複合体（ADC）またはキメラ抗原受容体 T 細胞（CAR-T）療法］を受けたことはあるが，BCMA を標的とした BsAb の投与歴がない治験参加者を対象とした。

試験計画およびデザインについては，M5.3.5.2 項 C1071003 試験治験実施計画書 1.3 項および 4 項に示す。

用法・用量：2 段階プライミング投与レジメンを用いて，1 日目に 12 mg SC 投与および 4 日目に 32 mg SC 投与，その後，8 日目に 4 週間を 1 サイクルとして 76 mg 週 1 回 SC 投与を開始した。

エルラナタマブを QW で少なくとも 6 サイクル投与し，IMWG 規準で部分奏効（PR）以上を少なくとも 2 サイクル維持している治験参加者については，投与間隔を QW から Q2W に変更した。その後，腫瘍量の増加が認められた場合は，IMWG 規準に従って疾患進行（PD）と判定するには至らない場合でも，投与間隔を QW に戻した。

2.3.2. PK，PD および免疫原性の評価方法

PK，PD および免疫原性の評価に加え，曝露-反応解析に用いた疾患，サイトカインおよび安全性の評価を含む C1071003 試験での治験実施スケジュールならびに全体の試料採取および採取時点の詳細を M5.3.5.2 C1071003 試験治験実施計画書 1.3 項に示す。

PK 評価用試料採取および分析：血清中エルラナタマブの濃度測定用の血液試料を Table 15 で規定した採血時点で採取した。

PD 評価用試料採取および分析：血漿中 sBCMA 濃度測定用の血液試料を Table 15 で規定した採血時点で採取した。

免疫原性評価用試料採取および分析：エルラナタマブに対する ADA および NAb 検出用の血液試料を Table 15 で規定した採血時点で採取した。ADA の抗体価および NAb の定性の結果を含んだ免疫原性データを解析し，一般的に受け入れられている文献でのガイダンス（Shankar et al, 2014[4]）に従って報告した。詳細は，M5.3.5.3 項 ISI に示す。

Table 15. Schedule of Activities for PK, PD, and Immunogenicity Assessments - Protocol 1003

	Screening	Treatment Period (Each 28 Day Cycle)					EOT Visit	FU Visit	LTFU	Notes/Protocol Section
		Day 1	Day 4	Day 8	Day 15	Day 22				*Day 4 Visit is Cycle 1 only*
Visit Window	**Day -28 to Day -1**	**Cycles 2 and later ± 3D**	**-1/+3D**	**Cycle 1 -1/+3D Cycles 2 and later ± 3D**	**± 3D**	**± 3D**	**≤14D post-final dose**	**28 to 35 days post-final dose**	**Q12W ± 14D**	
Blood sample for sBCMA levels	X	Cycles 1, 2, 3, 7, 10, 13, etc.	Cycle 1	Cycle 1	Cycles 1, 2		X			Predose, 6 and 24 h postdose on C1D1. Predose and 24 h postdose on C1D4. Predose, 6 h postdose on C1D8. Collect predose only at C1D15, C2D1, C2D15, C3D1, then Day 1 of every third cycle starting Cycle 7 (ie, C7D1, C10D1, C13D1, etc). Additional sample to be collected at EOT and time of PD.
Blood sample for PK		Cycles 1-4, 7, 10, etc	Cycle 1	Cycle 1	Cycle 1	Cycle 1	X			Predose, 6 and 24 h postdose on C1D1. Predose and 24 h postdose on C1D4. Predose, 6 h postdose on C1D8; predose only on C1D15, C1D22, C2D1, C3D1, then every 3rd cycle starting Cycle 4 (ie, C4D1, C7D1, C10D1, etc). If CRS is suspected, additional PK samples should be collected if not already scheduled.

Table 15. Schedule of Activities for PK, PD, and Immunogenicity Assessments - Protocol 1003

	Screening	Treatment Period (Each 28 Day Cycle)					EOT Visit	FU Visit	LTFU	Notes/Protocol Section
		Day 1	Day 4	Day 8	Day 15	Day 22				*Day 4 Visit is Cycle 1 only*
Visit Window	**Day -28 to Day -1**	**Cycles 2 and later ± 3D**	**-1/+3D**	**Cycle 1 -1/+3D Cycles 2 and later ± 3D**	**± 3D**	**± 3D**	**≤14D post-final dose**	**28 to 35 days post-final dose**	**Q12W ± 14D**	
Blood sample for ADAs and NAbs		Cycles 1-4, 7, 10, etc					X			Predose on C1D1, C2D1, and C3D1 and every 3rd cycle starting C4 (ie, C4D1, C7D1, C10D1, etc). If AE possibly related to ADA occurs, additional samples for ADA and PK should be collected if not scheduled.
Serum sample for cytokine release assay										In cases of suspected CRS, sample analysis by the local lab as long as the sampling does not interfere with the medical treatment of the participant. Additional blood samples should also be collected for central cytokine analysis if not already scheduled.

Module 5.3.5.2 C1071003 - Protocol Section 1.3; Section 10.11.1

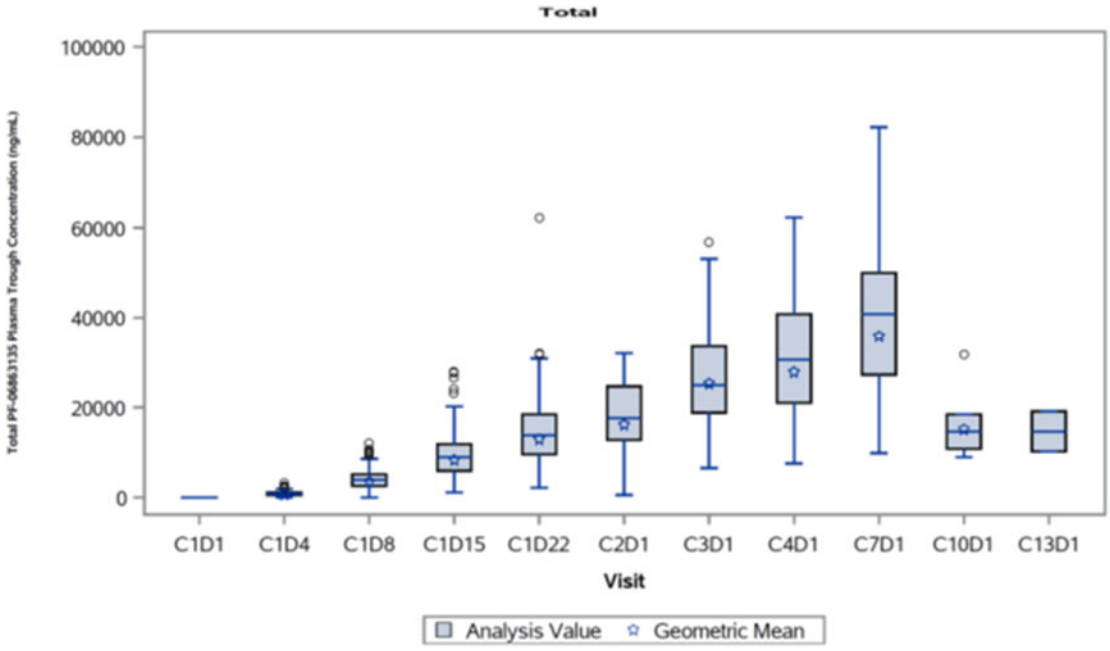
2.3.3. 試験結果

C1071003 試験では，10 ヵ国の 53 施設で，187 例の成人 RRMM 患者（コホート A に 123 例，コホート B に 64 例）を組み入れた。治験参加者の人口統計学的特性および他の特性を，M5.3.5.2 項 C1071003 試験 CSR 4.4 項に示す。

2.3.3.1. 薬物動態の結果

コホート A およびコホート B のすべての治験参加者について，規定来院ごとのエルラナタマブの C_{trough} の箱ひげ図（線形目盛）をそれぞれ Figure 10（総エルラナタマブ）および Figure 11（非結合型エルラナタマブ）に示す。

Figure 10. Total Elranatamab Trough Concentration by Visit – Box and Whisker Plot (PK Analysis Set, All Participants from Cohort A and Cohort B) (Protocol C1071003)

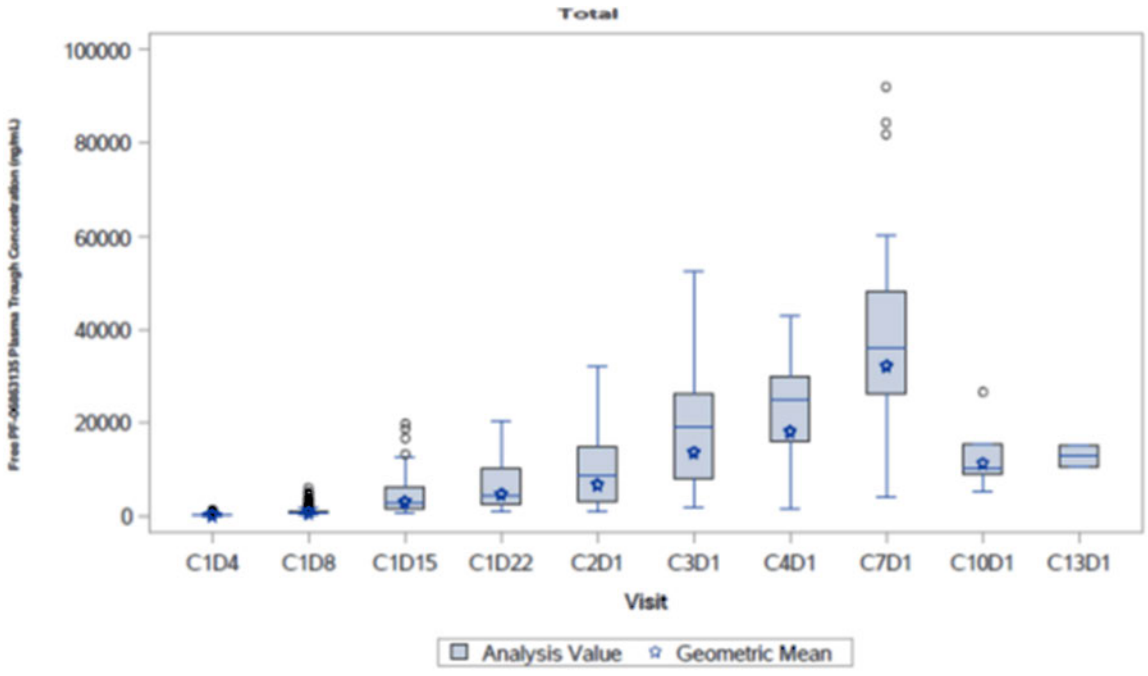


	C1D1	C1D4	C1D8	C1D15	C1D22	C2D1	C3D1	C4D1	C7D1	C10D1	C13D1
N	2	171	171	160	125	104	81	58	38	6	2
MEDIAN(RANGE)	- (0.589, 3.31)	782.0 (93.0, 3200)	3940 (5.08, 12100)	8975 (1150, 27900)	13800 (2160, 62200)	17600 (573, 32000)	24900 (6560, 56700)	30550 (7580, 62300)	40850 (9820, 82200)	14650 (8960, 31600)	- (10200, 19100)
GEO MEAN (CV%)	- (-)	751.4 (64)	3541 (82)	8350 (60)	12930 (57)	16160 (61)	25270 (47)	27810 (56)	35870 (55)	15120 (47)	- (-)

Note: Star represents geometric mean and circle represents outlier.
Note: Boxplot provides median and 25%/75% quartiles with whiskers to the last point within 1.5 times interquartile range.
For timepoints with less than 3 evaluable concentrations, individual values are presented.
Concentration values below the lower limit of quantification have been set to zero. Zero values are dropped while performing geometric calculation.
The lower limit of quantification is 0.500 ng/mL.
Included trough samples collected after 2 consecutive planned 76 mg without interruption or reduction. C1D1, C1D4, C1D8, and C1D15 trough samples are included as long as the sample was collected prior to the dose.
Cutoff date is 17Jun2022 for all participants.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 07NOV2022 (05:07) Source Data: adpc Table Generation: 07NOV2022 (06:35)(Database snapshot date : 27Oct2022) Output File: ./IA/C1071003_CSR_PK/adpc_f001

Source: Module 5.3.5.2 C1071003 - Report Body Figure 8

Figure 11. Free Elranatamab Trough Concentration by Visit – Box and Whisker Plot (PK Analysis Set, All Participants from Cohort A and Cohort B) (Protocol C1071003)



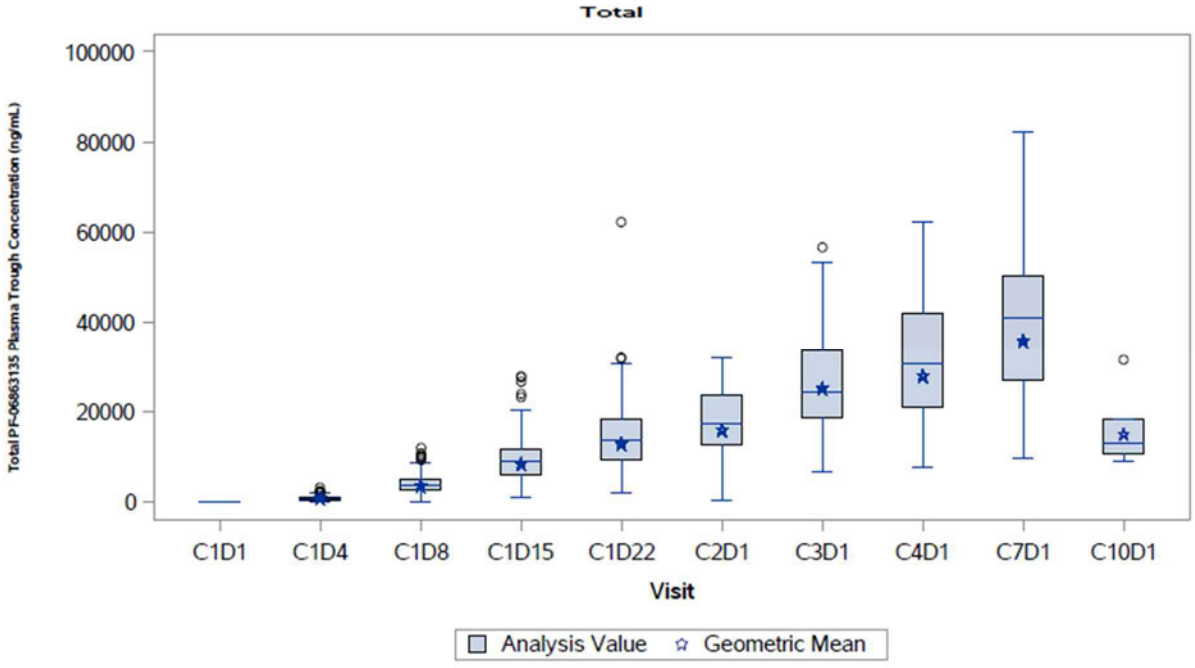
	C1D4	C1D8	C1D15	C1D22	C2D1	C3D1	C4D1	C7D1	C10D1	C13D1
N	172	171	159	126	104	81	59	38	6	2
MEDIAN(RANGE)	213.0 (54.4, 1190)	591.0 (176, 5950)	2630 (408, 19800)	4300 (804, 20400)	8455 (963, 31900)	19000 (1630, 52700)	24900 (1470, 43100)	35850 (4060, 92000)	10060 (5300, 26400)	- (10500, 15000)
GEO MEAN (CV%)	216.4 (63)	727.6 (88)	2934 (98)	4588 (105)	6599 (113)	13550 (108)	17990 (98)	32110 (73)	11170 (58)	- (-)

Note: Star represents geometric mean and circle represents outlier.
Note: Boxplot provides median and 25%/75% quartiles with whiskers to the last point within 1.5 times interquartile range.
For timepoints with less than 3 evaluable concentrations, individual values are presented.
Concentration values below the lower limit of quantification have been set to zero. Zero values are dropped while performing geometric calculation.
The lower limit of quantification is 50.0 ng/mL.
Included trough samples collected after 2 consecutive planned 76 mg without interruption or reduction. C1D1, C1D4, C1D8, and C1D15 trough samples are included as long as the sample was collected prior to the dose.
Cutoff date is 17Jun2022 for all participants.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 07NOV2022 (05:07) Source Data: adpc Table Generation: 07NOV2022 (06:35)(Database snapshot date : 27Oct2022) Output File: /IA/C1071003_CSR_PK/adpc_f001_free

Source: Module 5.3.5.2 C1071003 - Report Body Figure 9

また，コホート A およびコホート B のすべての治験参加者のうち，プライミング用量として 44 mg が投与された患者を除いて，規定来院ごとのエルラナタマブの C_{trough} の箱ひげ図（線形目盛）をそれぞれ Figure 12（総エルラナタマブ）および Figure 13（非結合型エルラナタマブ）に示す。

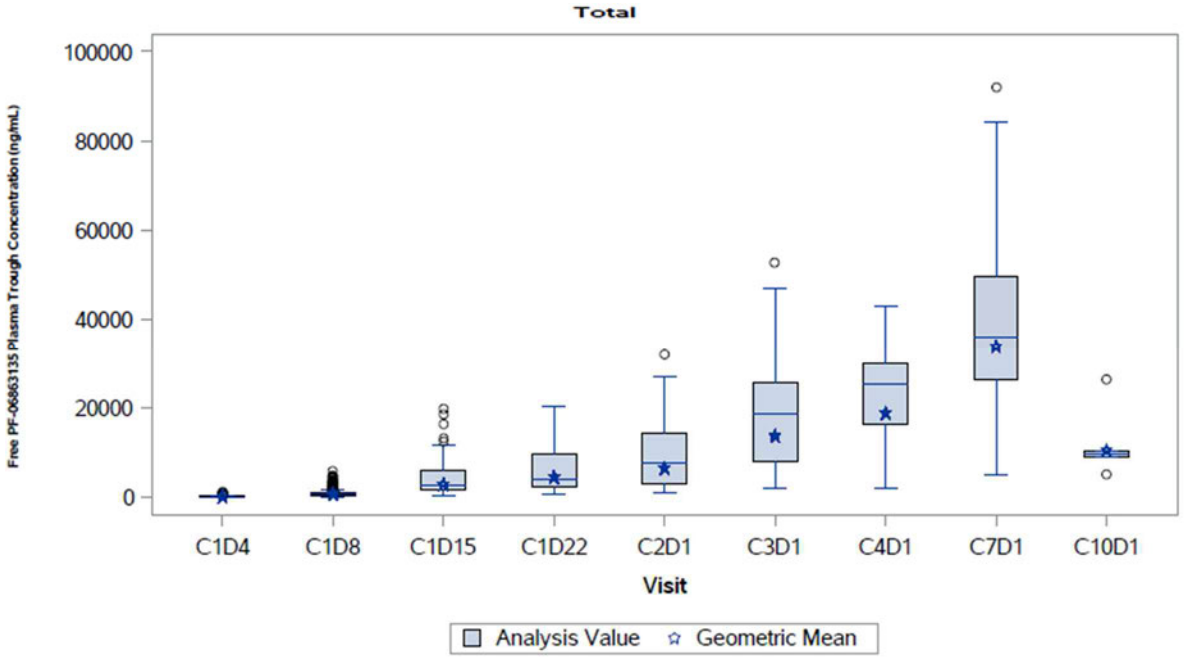
Figure 12. Total Elranatamab Trough Concentration by Visit – Box and Whisker Plot (PK Analysis Set, All Participants from Cohort A and Cohort B Excluding Participants Received Priming Dose of 44 mg) (Protocol C1071003)



N	2	171	167	156	121	100	78	56	36	5
MEDIAN(RANGE)	- (0.589, 3.31)	782.0 (93.0, 3200)	3870 (5.08, 12100)	8965 (1150, 27900)	13600 (2160, 62200)	17500 (573, 32000)	24450 (6560, 56700)	30550 (7580, 62300)	40850 (9820, 82200)	13100 (8960, 31600)
GEO MEAN (CV%)	- (-)	751.4 (64)	3512 (83)	8296 (61)	12770 (57)	15870 (62)	24980 (47)	27800 (57)	35730 (56)	14910 (53)

Participants received priming dose of 44 mg have been excluded.
Note: Star represents geometric mean and circle represents outlier.
Note: Boxplot provides median and 25%/75% quartiles with whiskers to the last point within 1.5 times interquartile range.
For timepoints with less than 3 evaluable concentrations, individual values are presented.
Concentration values below the lower limit of quantification have been set to zero. Zero values are dropped while performing geometric calculation.
The lower limit of quantification is 0.500 ng/mL.
Included trough samples collected after 2 consecutive planned 76 mg without interruption or reduction. C1D1, C1D4, C1D8, and C1D15 trough samples are included as long as the sample was collected prior to the dose.
Cutoff date is 17Jun2022 for all participants.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 07NOV2022 (05:07) Source Data: adpc Table Generation: 28JAN2024 (22:30)(Database snapshot date : 27Oct2022) Output File: /IA/C1071003_PMDA_PK/adpc_f001_1

Figure 13. Free Elranatamab Trough Concentration by Visit – Box and Whisker Plot (PK Analysis Set, All Participants from Cohort A and Cohort B Excluding Participants Received Priming Dose of 44 mg) (Protocol C1071003)



	C1D4	C1D8	C1D15	C1D22	C2D1	C3D1	C4D1	C7D1	C10D1
N	172	167	155	122	100	78	57	36	5
MEDIAN(RANGE)	213.0 (54.4, 1190)	591.0 (176, 5950)	2630 (408, 19800)	4210 (804, 20400)	7600 (963, 31900)	18800 (1980, 52700)	25300 (2180, 43100)	35850 (5020, 92000)	9610 (5300, 26400)
GEO MEAN (CV%)	216.4 (63)	720.8 (88)	2917 (97)	4521 (103)	6506 (111)	13660 (104)	18790 (89)	33830 (62)	10490 (63)

Participants received priming dose of 44 mg have been excluded.
Note: Star represents geometric mean and circle represents outlier.
Note: Boxplot provides median and 25%/75% quartiles with whiskers to the last point within 1.5 times interquartile range.
For timepoints with less than 3 evaluable concentrations, individual values are presented.
Concentration values below the lower limit of quantification have been set to zero. Zero values are dropped while performing geometric calculation.
The lower limit of quantification is 50.0 ng/mL.
Included trough samples collected after 2 consecutive planned 76 mg without interruption or reduction. C1D1, C1D4, C1D8, and C1D15 trough samples are included as long as the sample was collected prior to the dose.
Cutoff date is 17Jun2022 for all participants.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 07NOV2022 (05:07) Source Data: adpc Table Generation: 28JAN2024 (22:30)(Database snapshot date : 27Oct2022) Output File: /IA/C1071003_PMDA_PK/adpc_f001_free_1

エルラナタマブの反復 SC 投与後，非結合型および総エルラナタマブの C_{trough} の中央値は，第 1 サイクルから第 7 サイクルまで経時的に上昇した。第 7 サイクル後のデータは比較的少ないが，条件を満たした治験参加者では投与スケジュールを Q2W 投与に変更したため，C7D1 以降は，非結合型および総エルラナタマブの C_{trough} の中央値は低下した。

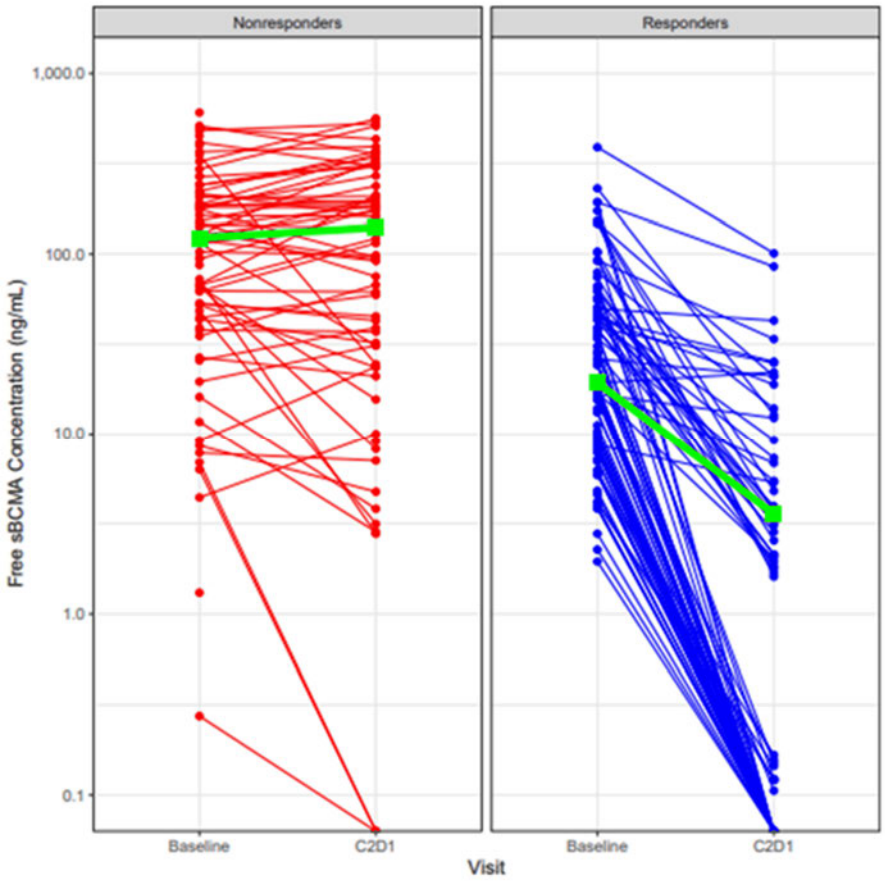
2.3.3.2. 薬力学の結果

2.3.3.2.1. 可溶性 BCMA

C1071001 試験での結果（2.1.3.2.1 項）と同様に，多くの奏効例の非結合型 sBCMA 濃度は，第 2～3 サイクルまでに低下した。非奏効例では，sBCMA 濃度に大きな変化はなく，一部の患者では上昇した（Figure 14）。C1071003 試験では，非結合型 sBCMA 濃度を測定した治験参加者のうち，奏効例では 92.5%（93 例中 86 例）に sBCMA 濃度のベースラインから 50%以上の低下が

C2D1 までに認められたが，非奏効例では 17.9%（67 例中 12 例）であった（M5.3.3.5 項 PMAR-1354-6.1.3.2 項）。

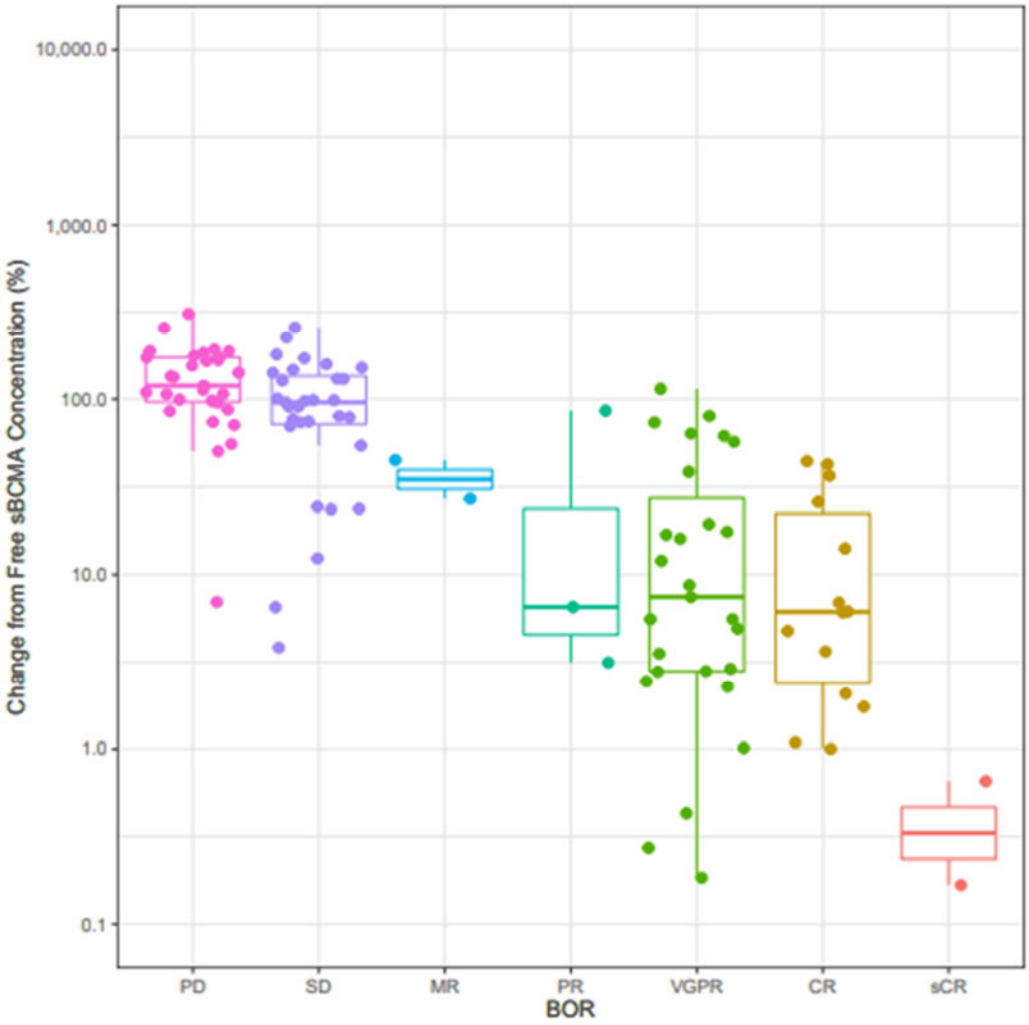
Figure 14. Change from Baseline Free sBCMA Concentrations at Cycle 2 Day 1 in Responding and Non-Responding Participants (Protocol C1071003)



Source: Module 5.3.3.5 PMAR-1354 - Study Report Figure 10. Red and blue dots depict the free sBCMA in non-responding and responding participants, respectively. Green squares and lines represent the median free sBCMA in the corresponding participant group and time point. Abbreviations: C2D1 = Cycle 2 Day 1.

C2D1 における非結合型 sBCMA 濃度のベースラインからの変化率（%）および対応する最良総合効果（BOR）との関係を Figure 15 に示す。より深い奏効を示した治験参加者の非結合型 sBCMA 濃度は，C2D1 までに大きく低下する傾向が認められた。

Figure 15. Percent Change from Baseline Free sBCMA at Cycle 2 Day 1 vs. Best Overall Response (Protocol C1071003)

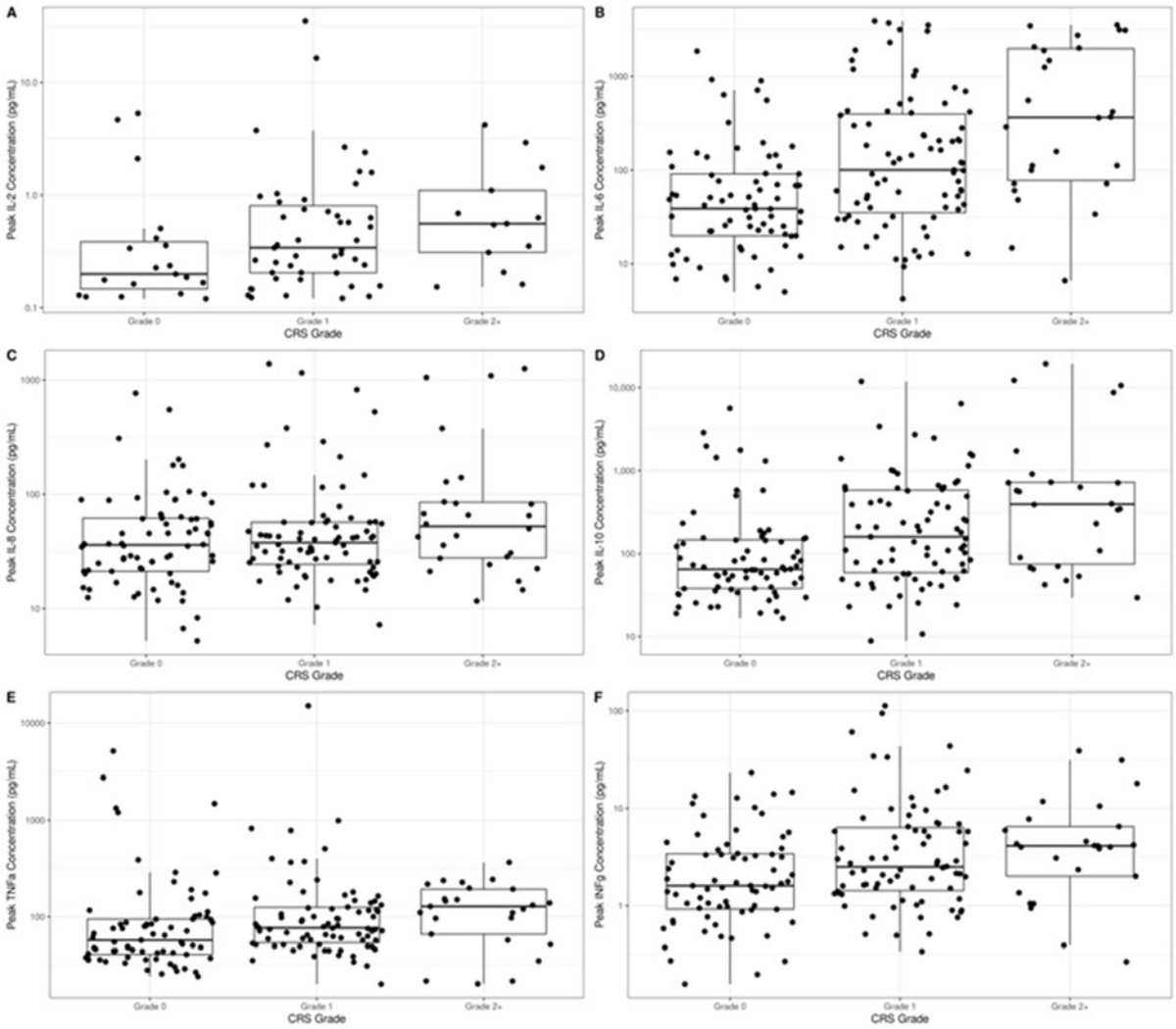


Source: Module 5.3.3.5 PMAR-1354 - Study Report Figure 11. Figure abbreviations: BOR=Best overall response; PD=Progressive disease; SD=Stable disease; MR=Minimal response; PR=Partial response; VGPR=Very good partial response; CR=Complete response; sCR=Stringent Complete Response.

2.3.3.2.2. サイトカイン

IL-2，IL-6，IL-8，IL-10，TNFαおよびINFγの最高濃度を Figure 16 に示す。サイトカインの最高濃度の中央値は，CRS を発現した治験参加者で高くなる傾向がみられた。

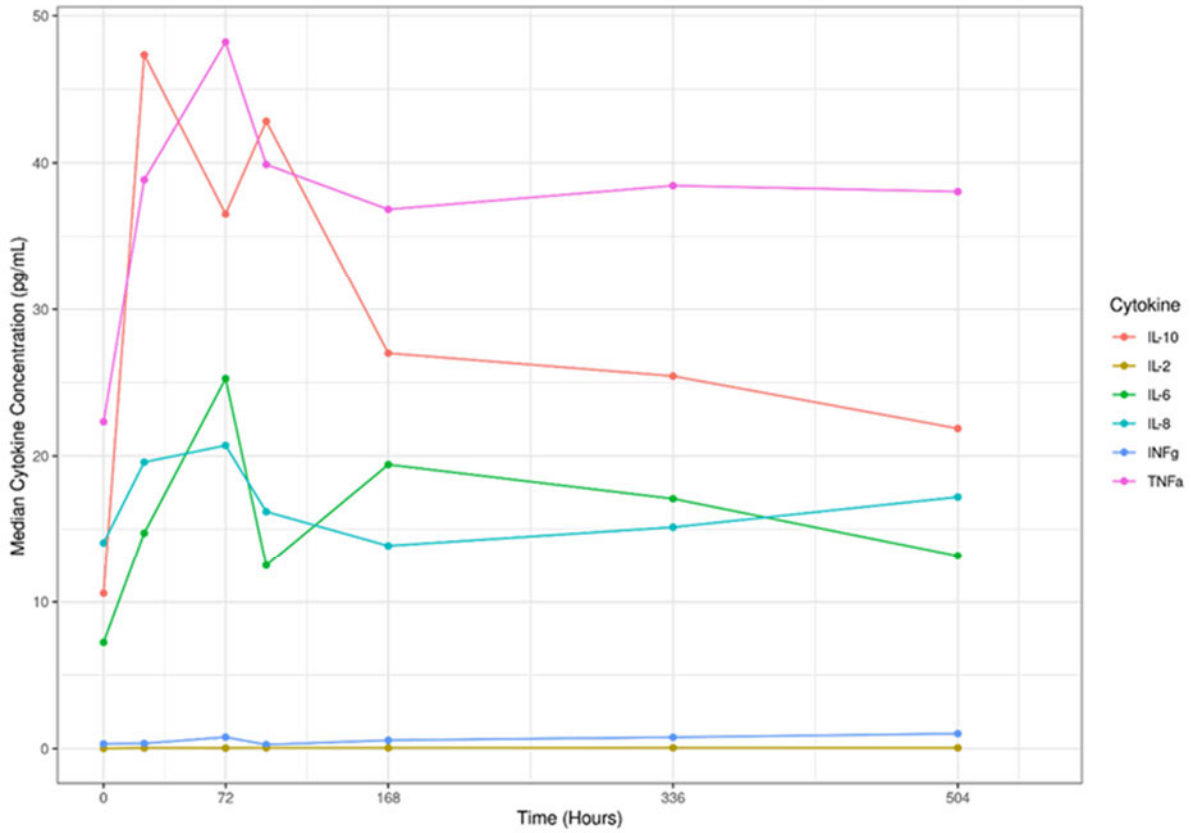
Figure 16. Peak Cytokine Levels by CRS Grade in Participants Receiving 2-Dose Step-up Priming Dose Regimen 12/32 mg (Protocol C1071003)



Source: Improve ID: CP1:FI-36269025; Peak cytokine concentrations that were 0 pg/mL or BLQ are not represented in the figure.

サイトカイン濃度はおおむね 2 段階プライミング投与の期間中に最大値に達し，その後，初回の投与サイクルの期間の中で減少していった（Figure 17）。

Figure 17. Median Cytokine Concentration Versus Time (Protocol C1071003)



Source: Improve ID: CP1:FI-36269017

2.3.3.3. 免疫原性の結果

ADA および NAb の発現割合，持続期間ならびに発現時期を Table 16 に示す。全体的に，本試験の対象集団での発現割合は低く，比較的早期に発現し，抗体価は低く，発現は一過性であった。

- ADA 評価可能な治験参加者 168 例（コホート A およびコホート B）のうち，エルラナタマブに対する ADA は 15 例に発現し，発現割合は 8.9%と低かった。
- ADA を発現した治験参加者の多くは治験薬投与によるもの［ADA 陽性であった治験参加者 15 例中 11 例であり，発現割合は 6.5%（168 例中 11 例）］であった。治験薬投与により ADA が増強した割合は，2.4%（168 例中 4 例）であった。24 例の治験参加者はベースライン時に ADA 陽性であったが，ほとんどの治験参加者（20 例）では治験薬投与により ADA 反応は増強しなかった。
- ADA 陽性であった 15 例の治験参加者のうち 9 例に NAb の発現が認められ［発現割合は 5.4%（167 例中 9 例）］，いずれも治験薬投与により発現した。
- ADA および NAb の発現時期の中央値は，それぞれ 57.0 日および 56.0 日であった。

- 試験期間中の抗体価の中央値はおおむね低く，特定の傾向を示さなかった。
- ADA および NAb 陽性であった治験参加者での発現は一過性であった。
- 全体的な ADA の発現割合は，コホート A では 10.6%（113 例中 12 例），コホート B では 5.5%（55 例中 3 例）であった。この結果から，BCMA を標的とした治療を前治療として受けていても，免疫原性のリスクは増加しないと考えられる。

Table 16. Incidence of Anti-Drug Antibody (ADA) and Neutralizing Antibody (NAb) (Immunogenicity Analysis Set) (Protocol C1071003)

	Cohort A (N=123)		Cohort B (N=64)		Total (N=187)	
	ADA	NAb	ADA	NAb	ADA	NAb
Total number of participants with >= 1 ADA or NAb result	123	122	64	64	187	186
ADA or NAb evaluable participants (N1)	113	112	55	55	168	167
Evaluable participants with pre-existing antibody, n/N1 (%)	11/113 (9.7)	2/112 (1.8)	13/55 (23.6)	1/55 (1.8)	24/168 (14.3)	3/167 (1.8)
Baseline-positive participants with non-boosted antibody response, n1/N1 (%)	7/113 (6.2)	NA	13/55 (23.6)	NA	20/168 (11.9)	NA
Overall Incidence, n2/N1 (%)	12/113 (10.6)	7/112 (6.3)	3/55 (5.5)	2/55 (3.6)	15/168 (8.9)	9/167 (5.4)
Treatment-induced	8/113 (7.1%)	7/112 (6.3%)	3/55 (5.5%)	2/55 (3.6%)	11/168 (6.5%)	9/167 (5.4%)
Treatment-boosted	4/113 (3.5%)	NA	0/55 (0.0%)	NA	4/168 (2.4%)	NA
On-treatment	10/12 (83.3%)	5/7 (71.4%)	3/3 (100.0%)	2/2 (100.0%)	13/15 (86.7%)	7/9 (77.8%)
Off-treatment	2/12 (16.7%)	2/7 (28.6%)	0/3 (0.0%)	0/2 (0.0%)	2/15 (13.3%)	2/9 (22.2%)
Duration of Response[a] (for ADA-positive or NAb-positive participants with >=16 weeks of ADA or NAb results)						
Transient	1/2 (50.0%)	0/1 (0.0%)	0/0 (0.0%)	0/0 (0.0%)	1/2 (50.0%)	0/1 (0.0%)
Persistent	0/2 (0.0%)	0/1 (0.0%)	0/0 (0.0%)	0/0 (0.0%)	0/2 (0.0%)	0/1 (0.0%)

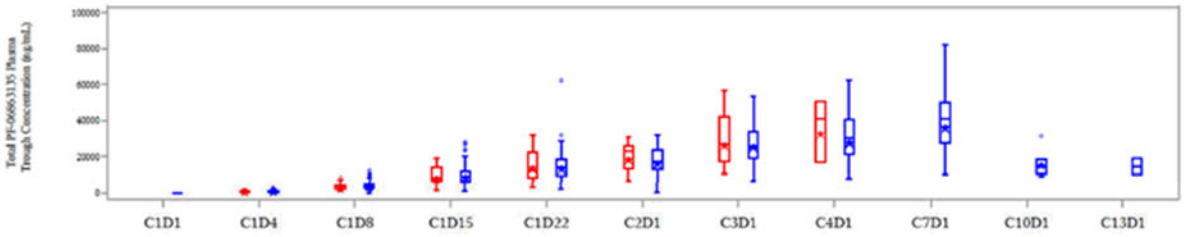
Table 16. Incidence of Anti-Drug Antibody (ADA) and Neutralizing Antibody (NAb) (Immunogenicity Analysis Set) (Protocol C1071003)

	Cohort A (N=123)		Cohort B (N=64)		Total (N=187)	
	ADA	NAb	ADA	NAb	ADA	NAb
Indeterminate	1/2 (50.0%)	1/1 (100.0%)	0/0 (0.0%)	0/0 (0.0%)	1/2 (50.0%)	1/1 (100.0%)
Onset (Day)						
N2	8	7	3	2	11	9
Mean (SD)	55.5 (19.31)	64.7 (26.97)	48.3 (34.36)	-	53.5 (22.54)	59.0 (26.54)
Median (range)	58.0 (28, 84)	61.0 (28, 116)	29.0 (28, 88)	-(28, 50)	57.0 (28, 88)	56.0 (28, 116)
(Q1,Q3)	(42.0, 66.0)	(50.0, 71.0)	(28.0, 88.0)	-	(28.0, 71.0)	(50.0, 71.0)

Baseline is defined as the pre-dose measurement on [Day 1].The count for NAb-negative result includes ADA-negative result.
N=Number of participants in the immunogenicity analysis population; N1=Number of participants with >= 1 post-treatment ADA result or NAb result; n=Number of ADA or NAb evaluable participants with positive ADA or NAb at baseline; n1=Number of ADA or NAb evaluable participants with positive ADA or NAb at baseline but did not become boosted post-treatment; n2=Number of ADA-positive or NAb-positive participants (treatment-induced or treatment-boosted).
A participant is ADA (or NAb) positive if (1) baseline titer is missing or negative and participant has >= 1 post-treatment positive titer (treatment-induced), or (2) positive titer at baseline and has a >= 4-folder dilution increase in titer from baseline in >= 1 post-treatment sample (treatment-boosted). Participants who are ADA (or NAb) positive at baseline but do not become boosted post-treatment are considered as ADA (or NAb) negative.
NAb-negative participants include ADA-negative participants who are ADA negative or ADA-positive participants who tested negative in the NAb assay.
On-treatment: ADA (or NAb)-positive participants with a first positive ADA (or NAb) response detected since first dose of study drug, and up to 90 days of last dose of study drug or start of new anti-cancer therapy - 1, whichever occurs first.
Off-treatment: ADA (or NAb)-positive participants with a first positive ADA (or NAb) response detected > 90 days of last dose of study drug or start of new anti-cancer therapy - 1, whichever occurs first.
a=Only ADA-positive or NAb-positive participants with >= 16 weeks of post-treatment ADA or NAb results are included in analysis. Onset denotes time post first dose. N2=Number of ADA-positive or NAb-positive participants with treatment-induced response. Only minimum and maximum are listed when N2 is less than 3 for onset.
Transient: an ADA (or NAb)-positive participant with (1) a treatment-induced or treatment-boosted ADA (or NAb) sample detected only at 1 sampling time (excluding the last time point) post-treatment, or (2) treatment-induced or treatment-boosted ADA (or NAb) samples detected at >= 2 time points where the first and last positive samples (irrespective of any negative samples in between) are separated by < 16 weeks, and the participant's last sample is ADA negative (or NAb negative). Persistent: an ADA (or NAb)-positive participant with first and last positive ADA (or NAb) samples (treatment-induced or treatment-boosted) detected over a period of >= 16 weeks post-treatment, irrespective of any negative samples in between. Indeterminate: an ADA (or NAb)-positive participant who is not persistent or transient.
Cutoff date is 17JUN2022 for all participants.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 27OCT2022 (14:44) Source Data: adisda Table Generation: 21NOV2022 (10:29)
(Database snapshot date : 27Oct2022) Output File: ./IA/C1071003_CSR/adisda_s002
Table 14.6.1 PF-06863135 is for Pfizer internal use.

コホート A およびコホート B のすべての治験参加者のエルラナタマブの C_{trough} を，来院ごとおよび決められたルールに従った ADA 発現状況ごとに，箱ひげ図（線形目盛）でそれぞれ Figure 18（総エルラナタマブ）および Figure 19（非結合型エルラナタマブ）に示す。

Figure 18. Total PF-06863135 Trough Concentration by Visit and ADA Status – Box and Whisker Plot (PK Analysis Set, All Participants from Cohort A and Cohort B) (Protocol C1071003)



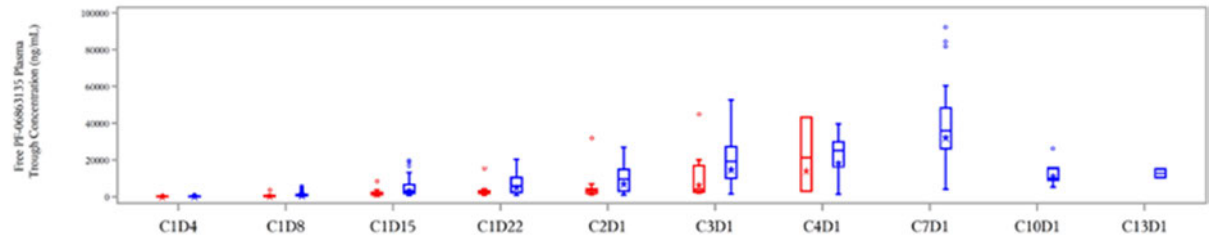
	C1D1	C1D4	C1D8	C1D15	C1D22	C2D1	C3D1	C4D1	C7D1	C10D1	C13D1
ADA Positive											
N		14	13	14	9	9	8	3			
MEDIAN(RANGE)		5750 (273, 2160)	2180 (1120, 8390)	8150 (1800, 19200)	12400 (2540, 31700)	22900 (6850, 30600)	28650 (10500, 56700)	40800 (16600, 50600)			
GEO MEAN (CV%)		640.3 (83)	2754 (73)	7709 (77)	13450 (83)	18180 (53)	28650 (63)	32400 (65)			
ADA Negative											
N	2	141	142	134	110	95	72	55	38	6	2
MEDIAN(RANGE)	-(0.589, 3.31)	810.0 (93.0, 3200)	3960 (5.08, 12100)	9100 (1150, 27900)	14000 (2160, 62200)	17800 (573, 32000)	24900 (8560, 53100)	30200 (7580, 62300)	40850 (9820, 82200)	14450 (8960, 31600)	-(10200, 19100)
GEO MEAN (CV%)	-(-)	762.6 (82)	2694 (86)	8495 (80)	12100 (54)	15900 (62)	25180 (45)	27300 (56)	25870 (53)	13126 (67)	-(-)

Note: Star represents geometric mean and circle represents outlier.
Note: Boxplot provides median and 25%/75% quartiles with whiskers to the last point within 1.5 times interquartile range.
Concentration values below the lower limit of quantification have been set to zero. Zero values are dropped while performing geometric calculation.
The lower limit of quantification is 0.500 ng/mL. For timepoints with less than 3 evaluable concentrations only individual values are presented.
Included trough samples collected after 2 consecutive planned 76 mg without interruption or reduction. C1D1, C1D4, C1D8, and C1D15 trough samples are included as long as the sample was collected prior to the dose.
As of the cut-off date, there were no available PK data at C7D1, C10D1 and C13D1 for the ADA positive participants. Thus, no data are displayed for ADA positive participants at those time points.
Cutoff date is 17Jun2022 for all participants.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 07NOV2022 (05:07) Source Data: adpc Table Generation: 07NOV2022 (06:52)
(Database snapshot date : 27Oct2022) Output File: /IA/C1071003_CSR_PK/adpc_f001_ada

PF-06863135＝Elranatamab

Source: Module 5.3.5.2 C1071003 - Report Body Figure 10

Figure 19. Free PF-06863135 Trough Concentration by Visit and ADA Status – Box and Whisker Plot (PK Analysis Set, All Participants from Cohort A and Cohort B) (Protocol C1071003)



	C1D4	C1D8	C1D15	C1D22	C2D1	C3D1	C4D1	C7D1	C10D1	C13D1
ADA Positive										
N	14	13	14	9	9	8	3			
MEDIAN(RANGE)	134.0 (63.5, 694)	380.0 (176, 3750)	1605 (408, 8260)	2500 (604, 15400)	3100 (1150, 31900)	3015 (1990, 44900)	21200 (3010, 43100)			
GEO MEAN (CV%)	145.4 (74)	427.8 (92)	1625 (85)	2594 (99)	3534 (130)	6279 (167)	14010 (239)			
ADA Negative										
N	142	143	133	111	95	73	56	38	6	2
MEDIAN(RANGE)	219.5 (54.4, 1190)	627.0 (188, 5950)	2860 (613, 19900)	5690 (846, 20400)	9520 (963, 26900)	19200 (1630, 52700)	25100 (1470, 39600)	35650 (4060, 92000)	10060 (5300, 26400)	- (10500, 15000)
GEO MEAN (CV%)	233.6 (61)	802.8 (87)	3284 (95)	5029 (101)	7001 (109)	14740 (97)	18240 (94)	32110 (73)	11170 (58)	- (-)

Note: Star represents geometric mean and circle represents outlier.
Note: Boxplot provides median and 25%/75% quartiles with whiskers to the last point within 1.5 times interquartile range.
Concentration values below the lower limit of quantification have been set to zero. Zero values are dropped while performing geometric calculation.
The lower limit of quantification is 50.0 ng/mL. For timepoints with less than 3 evaluable concentrations only individual values are presented.
Included trough samples collected after 2 consecutive planned 76 mg without interruption or reduction. C1D1, C1D4, C1D8, and C1D15 trough samples are included as long as the sample was collected prior to the dose.
As of the cut-off date, there were no available PK data at C7D1, C10D1 and C13D1 for the ADA positive participants. Thus, no data are displayed for ADA positive participants at those time points.
Cutoff date is 17Jun2022 for all participants.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 07NOV2022 (05:07) Source Data: adpc Table Generation: 07NOV2022 (06:52)
Database snapshot date : 27Oct2022) Output File: ./IA/C1071003_CSR_PK/adpc_f001_free_ada

PF-06863135＝Elranatamab

Source: Module 5.3.5.2 C1071003 - Report Body Figure 11

エルラナタマブの反復 SC 投与後，各来院時の非結合型および総エルラナタマブの C_{trough} の中央値は，ADA 陽性であった治験参加者と ADA 陰性であった治験参加者で同程度であり，ADA 発現の有無はエルラナタマブの曝露量にほとんど影響を及ぼさないことを示唆している（M5.3.5.2 項 C1071003 試験 CSR）。

2.4. C1071009 試験

2.4.1. 試験デザイン

C1071009 試験は，RRMM 患者を対象として，2 段階プライミング投与レジメンおよびロングインターバル投与でのレジメンを用いたエルラナタマブの単剤投与を検討する非盲検，多施設共同，第 1/2 相試験である。

単剤または併用投与を問わず，PI，IMiD および抗 CD38 mAb のそれぞれ少なくとも 1 剤による治療を受け，治療抵抗性を示す患者を対象とした。

用法・用量：本試験のすべてのパートで，2 段階プライミング投与を実施した。パート 1 およびパート 2 では，プライミング投与として第 1 日に 4 mg および第 4 日に 20 mg を投与した。第 8 日に標準用量として 76 mg SC 投与を実施した。

現在実施中の本試験では，以下の用法・用量について評価中または評価予定である。

(1) **パート 1：**前投与および 2 段階プライミング投与を実施後，標準用量 76 mg QW を投与する。76 mg QW 投与は，28 日間を 1 サイクルとし，6 サイクル投与する。PR 以上の奏効が 2 ヵ月以上持続している場合，第 7 サイクル以降は，Q2W 投与へ変更および（または）パート 2A で RP2D が特定されれば RP2D（116 mg または 152 mg）Q4W 投与に変更する。

(2) **パート 2：**前投与および 2 段階プライミング投与を実施後，標準用量 76 mg を超える用量（116 mg および 152 mg）を複数の投与間隔で投与する。

1) **パート 2A（用量決定）**：より長い投与間隔（1 週間を超える）を用いたエルラナタマブの標準用量 76 mg を超える用量の投与を第 2 サイクルから開始する。

1. 用量レベル 1：第 2 サイクルから第 6 サイクル：エルラナタマブ 116 mg を Q2W 投与し，第 7 サイクル以降は 116 mg を Q4W 投与する。

2. 用量レベル 2：第 2 サイクルから第 6 サイクル：エルラナタマブ 152 mg を Q2W 投与し，第 7 サイクル以降は 152 mg を Q4W 投与する。

2) **パート 2B（用量拡大）:**パート 2A の用量レベル 1 または用量レベル 2 から選択した RP2D を投与する。

3) **パート 2C（探索的）：**パート 2A の用量レベル 1 および用量レベル 2 の両方の忍容性に基づき実施する場合がある。

Q4W の投与間隔に変更後，腫瘍量の増加（IMWG 規準に従って PD と判定するには至らない増加）が認められた場合，その後の投与間隔を Q2W に戻し，パート 2A で指定された用量を投与することとした。

2.4.2. PK，PD および免疫原性の評価方法

PK，PD および免疫原性の評価に加え，曝露-反応解析に用いた疾患，サイトカインおよび安全性の評価を含む治験実施スケジュールを M5.3.3.2 項 C1071009 試験中間 CSR 1.1 項に示す。

PK 評価用試料採取および分析：血清中エルラナタマブの濃度測定用の試料を Table 17 で規定した採血時点で採取した。

PD 評価用試料採取および分析：血漿中 sBCMA 濃度測定用の試料を Table 17 で規定した採血時点で採取（投与前の血液試料は，その日のエルラナタマブの投与前に採取）した。血液試料採取が予定されていない来院で疾患進行が認められた場合，sBCMA 濃度測定のための血液試料を追加で採取することとした。

免疫原性評価用試料採取および分析：エルラナタマブに対する ADA および NAb 検出用の血液試料を Table 17 で規定した採血時点で採取した。ADA の抗体価および NAb の定性の結果を

含んだ免疫原性データを解析し，一般的に受け入れられている文献でのガイダンス（Shankar et al, 2014[4]）に従って報告した。詳細は，M5.3.5.3 項 ISI に示す。

Table 17. Schedule of Activities for PK, PD, and Immunogenicity Assessments - Protocol 1009

Part 1

Visit Identifier	Screening	Treatment Period Cycle 1					Treatment Period (each 28 Day Cycle)		EOT Visit	FU Visit	LTFU	Notes/Protocol Section
		Day 1	Day 4	Day 8	Day 15	Day 22	Cycles 2-6 Day 1	Cycle 7 Onwards Day 1			Q12W	
Visit Window	**Day -28 to Day -1**	-	**-1/+3 D**	**-1/+3 D**	**±3 D**	**±3 D**	**± 3 D**	**± 3 D**	**≤14 D post-final dose**	**28 to 35 days post-final dose**	**± 14D**	
Blood sample for sBCMA levels	X	X	X	X			X (C2 and C6)	X (C10, 13, etc.)	X			Collect predose and prior to premedication for CRS at all specified time points. Additional sample to be collected at EOT and time of PD.

Table 17. Schedule of Activities for PK, PD, and Immunogenicity Assessments - Protocol 1009

Part 1

Visit Identifier	Screening	Treatment Period Cycle 1					Treatment Period (each 28 Day Cycle)		EOT Visit	FU Visit	LTFU	Notes/Protocol Section
		Day 1	Day 4	Day 8	Day 15	Day 22	Cycles 2-6 Day 1	Cycle 7 Onwards Day 1			Q12W	
Visit Window	**Day -28 to Day -1**	-	**-1/+3 D**	**-1/+3 D**	**±3 D**	**±3 D**	**± 3 D**	**± 3 D**	**≤14 D post-final dose**	**28 to 35 days post-final dose**	**± 14D**	
Blood sample for PK		X	X	X			X (C2, 4, 6)	X (C10, 16, etc.)	X			Predose, 24, and 48 hrs postdose on C1D1. Predose and 24 h on C1D4. Collect predose on C1D8, and Day 1 of C2, 4, 6, then at D1 of every sixth cycle starting from C10 (ie, C10D1, C16D1, etc.). If CRS is suspected, additional PK samples should be collected if not already scheduled.
Blood sample for ADAs and Nabs		X					X (C2, 4, 6)	X (C10, 16, etc.)	X			Predose on C1D1, C2D1, C4D1, C6D1, and every sixth cycle starting C10 (ie, C10D1, C16D1, etc). If AE possibly related to ADA occurs, additional samples for ADA and PK should be collected if not scheduled.

Table 17. Schedule of Activities for PK, PD, and Immunogenicity Assessments - Protocol 1009

Part 2

Visit Identifier	Screening	Treatment Period Cycle 1					Treatment Period (each 28 Day cycle)			EOT Visit	FU Visit	LTFU	Notes/Protocol Section
		Day 1	Day 4	Day 8	Day 15	Day 22	Cycle 2 Day 1	Cycles 3-6 Day 1	Cycle 7 Onwards Day 1			Q12W	
Visit Window	**Day -28 to Day -1**		**-1/+3 D**	**-1/+3 D**	**±3 D**	**±3 D**	**± 3 D**	**± 3 D**	**± 3 D**	**≤14 D post-final dose**	**28 to 35 days post-final dose**	**± 14D**	
Blood sample for sBCMA levels	X	X	X	X			X	X (C4 and C6)	X (C8, 10, 13, etc.)	X			Collect predose and prior to premedication for CRS at all specified time points. Day 1 of every third cycle starting C10 (ie, C10D1, C13D1, etc). Additional sample to be collected at time of PD.

Table 17. Schedule of Activities for PK, PD, and Immunogenicity Assessments - Protocol 1009

Part 2

Visit Identifier	Screening	Treatment Period Cycle 1					Treatment Period (each 28 Day cycle)			EOT Visit	FU Visit	LTFU	Notes/Protocol Section
		Day 1	Day 4	Day 8	Day 15	Day 22	Cycle 2 Day 1	Cycles 3-6 Day 1	Cycle 7 Onwards Day 1			Q12W	
Visit Window	**Day -28 to Day -1**		**-1/+3 D**	**-1/+3 D**	**±3 D**	**±3 D**	**± 3 D**	**± 3 D**	**± 3 D**	**≤14 D post-final dose**	**28 to 35 days post-final dose**	**± 14D**	
Blood sample for PK		X	X	X			X	X (C4 and C6)	(C8, 10, 13, etc.)	X			Predose, 24 and 48 hrs postdose on C1D1. Predose and 24 h on C1D4 and C2D1. If no hospitalization required on C2D1 for Part 2B and Part 2C, the 24 h postdose will not be required. Collect predose on C1D8 and on D1 of C2, 4, 6, 8, then at Day 1 of every third cycle starting C10 (ie, C10D1, C13D1, etc). In the event of suspected CRS, unexpected or serious AE, or AE leading to discontinuation of study intervention, additional PK samples should be collected if not already scheduled.

Table 17. Schedule of Activities for PK, PD, and Immunogenicity Assessments - Protocol 1009

Part 2

Visit Identifier	Screening	Treatment Period Cycle 1					Treatment Period (each 28 Day cycle)			EOT Visit	FU Visit	LTFU	Notes/Protocol Section
		Day 1	Day 4	Day 8	Day 15	Day 22	Cycle 2 Day 1	Cycles 3-6 Day 1	Cycle 7 Onwards Day 1			Q12W	
Visit Window	**Day -28 to Day -1**		**-1/+3 D**	**-1/+3 D**	**±3 D**	**±3 D**	**± 3 D**	**± 3 D**	**± 3 D**	**≤14 D post-final dose**	**28 to 35 days post-final dose**	**± 14D**	
Blood sample for ADAs and NAbs		X					X	X (C4 and C6)	C10, 16, etc	X			Predose on C1D1, C2D1, C4D1, C6D1 and every sixth cycle starting C10 (ie, C10D1, C16D1, etc). If AE possibly related to ADA occurs, additional samples for ADA and PK should be collected if not scheduled.

Module 5.3.3.2 C1071009 - Protocol Section 1.3

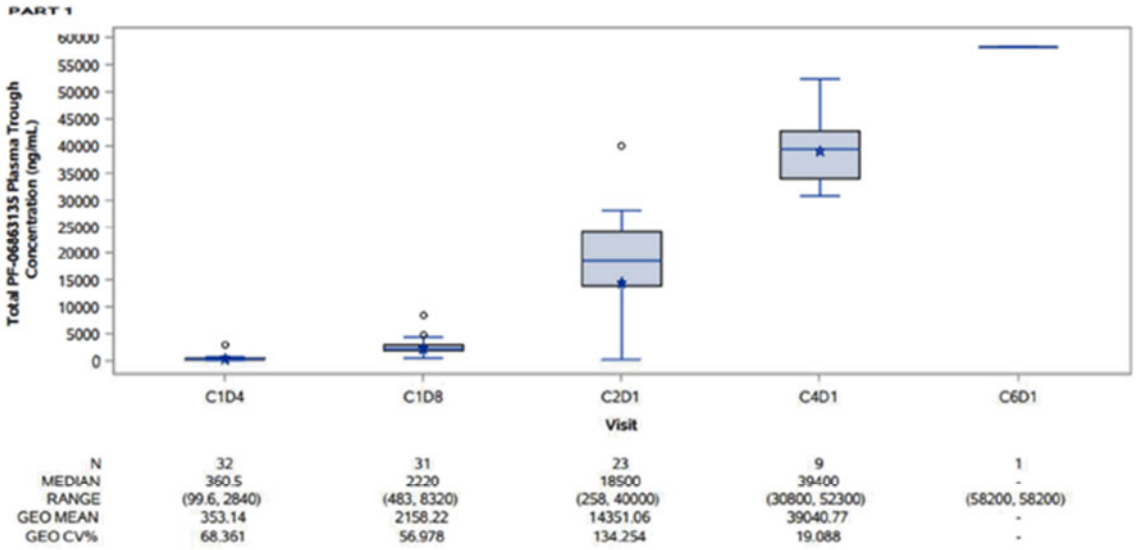
2.4.3. 試験結果

C1071009 試験は実施中であるため，中間結果を報告した CSR にはパート 1 およびパート 2A の治験参加者のみのデータを含めた。C1071009 試験では，4 ヵ国の 24 施設で，46 例の成人 RRMM 患者が組み入れられ，45 例にエルラナタマブが投与された。PK 解析対象集団は，パート 1 でエルラナタマブを投与された 33 例すべての治験参加者およびパート 2A でエルラナタマブを投与された 12 例のうち 10 例の治験参加者で構成された。治験参加者の人口統計学的特性およびその他の特性を，M5.3.3.2 項 C1071009 試験 CSR 4.4 項に示す。

2.4.3.1. 薬物動態の結果

パート 1 について，規定来院ごとのエルラナタマブのトラフ濃度の箱ひげ図（線形目盛）をそれぞれ Figure 20（総エルラナタマブ）および Figure 21（非結合型エルラナタマブ）に示す。パート 2 の最初の 2 サイクルについて，利用可能なデータを M5.3.3.2 項 C1071009 試験 CSR に要約する。エルラナタマブの反復 SC 投与後，非結合型および総エルラナタマブのトラフ濃度の中央値は，第 1 サイクルから第 6 サイクルを通して上昇した。

Figure 20. Total PF-06863135 Trough Concentration by Visit – Box and Whisker Plot (PK Analysis Set, All Participants from Part 1) (Protocol C1071009)

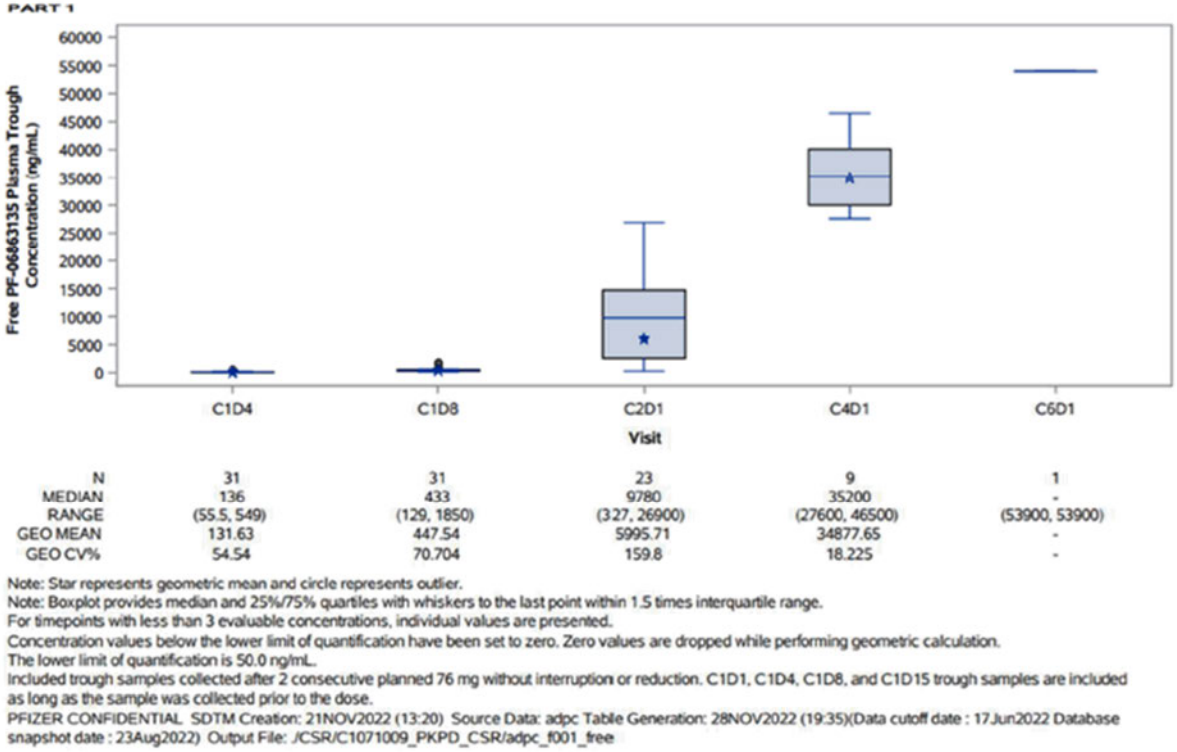


	C1D4	C1D8	C2D1	C4D1	C6D1
N	32	31	23	9	1
MEDIAN	360.5	2220	18500	39400	-
RANGE	(99.6, 2840)	(483, 8320)	(258, 40000)	(30800, 52300)	(58200, 58200)
GEO MEAN	353.14	2158.22	14351.06	39040.77	-
GEO CV%	68.361	56.978	134.254	19.088	-

Note: Star represents geometric mean and circle represents outlier.
Note: Boxplot provides median and 25%/75% quartiles with whiskers to the last point within 1.5 times interquartile range.
For timepoints with less than 3 evaluable concentrations, individual values are presented.
Concentration values below the lower limit of quantification have been set to zero. Zero values are dropped while performing geometric calculation.
The lower limit of quantification is 0.500 ng/mL.
Included trough samples collected after 2 consecutive planned 76 mg without interruption or reduction. C1D1, C1D4, C1D8, and C1D15 trough samples are included as long as the sample was collected prior to the dose.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 21NOV2022 (13:20) Source Data: adpc Table Generation: 28NOV2022 (19:33)(Data cutoff date : 17Jun2022 Database snapshot date : 23Aug2022) Output File: /CSR/C1071009_PKPD_CSR/adpc_f001

PF-06863135＝Elranatamab

Figure 21. Free PF-06863135 Trough Concentration by Visit – Box and Whisker Plot (PK Analysis Set, All Participants from Part 1) (Protocol C1071009)



	C1D4	C1D8	C2D1	C4D1	C6D1
N	31	31	23	9	1
MEDIAN	136	433	9780	35200	-
RANGE	(55.5, 549)	(129, 1850)	(327, 26900)	(27600, 46500)	(53900, 53900)
GEO MEAN	131.63	447.54	5995.71	34877.65	-
GEO CV%	54.54	70.704	159.8	18.225	-

Note: Star represents geometric mean and circle represents outlier.
Note: Boxplot provides median and 25%/75% quartiles with whiskers to the last point within 1.5 times interquartile range.
For timepoints with less than 3 evaluable concentrations, individual values are presented.
Concentration values below the lower limit of quantification have been set to zero. Zero values are dropped while performing geometric calculation.
The lower limit of quantification is 50.0 ng/mL.
Included trough samples collected after 2 consecutive planned 76 mg without interruption or reduction. C1D1, C1D4, C1D8, and C1D15 trough samples are included as long as the sample was collected prior to the dose.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 21NOV2022 (13:20) Source Data: adpc Table Generation: 28NOV2022 (19:35)(Data cutoff date : 17Jun2022 Database snapshot date : 23Aug2022) Output File: /CSR/C1071009_PKPD_CSR/adpc_f001_free

PF-06863135＝Elranatamab

2.4.3.2. 免疫原性の結果

ADA および NAb の発現割合，持続期間ならびに発現時期の要約を Table 18 に示す。ADA 陽性であった治験参加者数は極めて限られており（2 例），全体的に，本試験の集団での免疫原性は，発現割合は低く，比較的早期に発現し，抗体価は低く，発現は一過性であった。

- ADA 評価可能であった 40 例の治験参加者（パート 1 およびパート 2）のうち，エルラナタマブに対する ADA が 2 例（5%）に発現した。2 例の ADA 陽性であった治験参加者は，ともに治験薬投与による ADA 発現であった。4 例の治験参加者がベースラインで ADA 陽性であったが，いずれの治験参加者も治験薬投与により ADA 反応は増強しなかった。

- ADA 陽性であった 2 例の治験参加者のうち 1 例に治験薬投与による NAb の発現が認められた［発現割合は 2.5%（40 例中 1 例）］。

- ADA 陽性を示した 2 例の治験参加者の ADA の発現時期は 28 日および 29 日であり，NAb 陽性を示した 1 例の治験参加者の NAb の発現時期は 28 日であった。

- 試験期間中の抗体価の中央値はおおむね低く，特定の傾向を示さなかった。

- ADA および NAb 陽性であった治験参加者での発現は一過性であった。

Table 18. Incidence of Anti-Drug Antibody (ADA) and Neutralizing Antibody (NAb) (Immunogenicity Analysis Set) (Protocol C1071009)

	PART 1 (N=33)		PART 2A DL1 (N=10)		Total (N=43)	
	ADA	NAb	ADA	NAb	ADA	NAb
Total number of participants with >= 1 ADA or NAb result	33	33	10	10	43	43
ADA or NAb evaluable participants (N1)	32	32	8	8	40	40
Evaluable participants with pre-existing antibody, n/N1 (%)	2/32 (6.3)	2/32 (6.3)	2/8 (25.0)	0/8 (0.0)	4/40 (10.0)	2/40 (5.0)
Baseline-positive participants with non-boosted antibody response, n1/N1 (%)	2/32 (6.3)	NA	2/8 (25.0)	NA	4/40 (10.0)	NA
Overall Incidence, n2/N1 (%)	2/32 (6.3)	1/32 (3.1)	0/8 (0.0)	0/8 (0.0)	2/40 (5.0)	1/40 (2.5)
Treatment-induced	2/32 (6.3%)	1/32 (3.1%)	0/8 (0.0%)	0/8 (0.0%)	2/40 (5.0%)	1/40 (2.5%)
Treatment-boosted	0/32 (0.0%)	NA	0/8 (0.0%)	NA	0/40 (0.0%)	NA
On-treatment	2/2 (100.0%)	1/1 (100.0%)	0/0 (0.0%)	0/0 (0.0%)	2/2 (100.0%)	1/1 (100.0%)
Off-treatment	0/2 (0.0%)	0/1 (0.0%)	0/0 (0.0%)	0/0 (0.0%)	0/2 (0.0%)	0/1 (0.0%)
Duration of Response[a] (for ADA-positive or NAb-positive participants with >=16 weeks of ADA or NAb results)						
Transient	0/0 (0.0%)	0/0 (0.0%)	0/0 (0.0%)	0/0 (0.0%)	0/0 (0.0%)	0/0 (0.0%)
Persistent	0/0 (0.0%)	0/0 (0.0%)	0/0 (0.0%)	0/0 (0.0%)	0/0 (0.0%)	0/0 (0.0%)
Indeterminate	0/0 (0.0%)	0/0 (0.0%)	0/0 (0.0%)	0/0 (0.0%)	0/0 (0.0%)	0/0 (0.0%)
Onset (Day)						
N2	2	1	0	0	2	1
Mean (SD)	-(-)	-(-)	-(-)	-(-)	-(-)	-(-)
Median	-	-	-	-	-	-
Range	(28, 29)	(28, 28)	(-, -)	(-, -)	(28, 29)	(28, 28)

Table 18. Incidence of Anti-Drug Antibody (ADA) and Neutralizing Antibody (NAb) (Immunogenicity Analysis Set) (Protocol C1071009)

	PART 1 (N=33)		PART 2A DL1 (N=10)		Total (N=43)	
	ADA	NAb	ADA	NAb	ADA	NAb
(Q1, Q3)	(-, -)	(-, -)	(-, -)	(-, -)	(-, -)	(-, -)

Table 18. Incidence of Anti-Drug Antibody (ADA) and Neutralizing Antibody (NAb) (Immunogenicity Analysis Set) (Protocol C1071009)

	PART 1 (N=33)		PART 2A DL1 (N=10)		Total (N=43)	
	ADA	NAb	ADA	NAb	ADA	NAb

Baseline is defined as the pre-dose measurement on [Day 1]. The count for NAb-negative result includes ADA-negative result.
N=Number of participants in the immunogenicity analysis population; N1=Number of participants with >= 1 post-treatment ADA result or NAb result; n=Number of ADA or NAb evaluable participants with positive ADA or NAb at baseline; n1=Number of ADA or NAb evaluable participants with positive ADA or NAb at baseline but did not become boosted post-treatment; n2=Number of ADA-positive or NAb-positive participants (treatment-induced or treatment-boosted).
A participant is ADA (or NAb) positive if (1) baseline titer is missing or negative and participant has >= 1 post-treatment positive titer (treatment-induced), or (2) positive titer at baseline and has a >= 4-folder dilution increase in titer from baseline in >= 1 post-treatment sample (treatment-boosted). Participants who are ADA (or NAb) positive at baseline but do not become boosted post-treatment are considered as ADA (or NAb) negative.
NAb-negative participants include ADA-negative participants who are ADA-negative or ADA-positive participants who tested negative in the NAb assay.
On-treatment: ADA (or NAb)-positive participants with a first positive ADA (or NAb) response detected since first dose of study drug, and up to 90 days of last dose of study drug or start of new anti-cancer therapy - 1, whichever occurs first.
Off-treatment: ADA (or NAb)-positive participants with a first positive ADA (or NAb) response detected > 90 days of last dose of study drug or start of new anti-cancer therapy - 1, whichever occurs first.
a=Only ADA-positive or NAb-positive participants with >= 16 weeks of post-treatment ADA or NAb results are included in analysis. Onset denotes time post first dose. N2=Number of ADA-positive or NAb-positive participants with treatment-induced response.
Transient: an ADA (or NAb)-positive participant with (1) a treatment-induced or treatment-boosted ADA (or NAb) sample detected only at 1 sampling time (excluding the last time point) post-treatment, or (2) treatment-induced or treatment-boosted ADA (or NAb) samples detected at >= 2 time points where the first and last positive samples (irrespective of any negative samples in between) are separated by < 16 weeks, and the participant's last sample is ADA negative (or NAb negative).
Persistent: an ADA (or NAb)-positive participant with first and last positive ADA (or NAb) samples (treatment-induced or treatment-boosted) detected over a period of >= 16 weeks post-treatment, irrespective of any negative samples in between.
Indeterminate: an ADA (or NAb)-positive participant who is not persistent or transient.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 21NOV2022 (14:27) Source Data: adisda Table Generation: 22NOV2022 (11:53)
(Data cutoff date : 17Jun2022 Database snapshot date : 23Aug2022) Output
File: ./CSR/C1071009_PKPD_CSR/adisda_s002
Table 14.6.1 PF-06863135 is for Pfizer internal use.

PF-06863135＝Elranatamab