3. 全試験を通しての結果の比較と解析

3.1. 全試験を通しての薬物動態パラメータの比較

C1071001 試験および C1071002 試験で頻回に試料採取した治験参加者から得られたデータを用いて，エルラナタマブの PK パラメータを NCA により算出した（M5.3.3.2 項 C1071001 試験 CSR 5.3 項，2.1.3.1 項，M5.3.3.2 項 C1071002 試験 CSR 5.3 項および 2.2.3.1 項）。すべての試験において，第 3 サイクル以降の反復投与時にスパースサンプリングを行った。C1071003 試験および C1071009 試験のパート 1 での非結合型および総エルラナタマブの C_{trough} を来院ごとに比較し，Table 19 に示す。C1071003 試験および C1071009 の試験パート 1 での用法・用量は類似しており，第 1 週に 2 段階プライミング投与（C1071003 試験では 12 mg/32 mg，C1071009 試験のパート 1 では 4 mg/20 mg）を実施した後，76 mg QW 投与を C1D8 から始め，第 6 サイクルまで続けた。その後，奏効例には第 7 サイクルから 76 mg Q2W で投与した。治験薬投与の最初の 1 週間，C1071009 試験のパート 1 でのエルラナタマブの C_{trough} は，C1071003 試験と比較して低く，これは 2 段階プライミング投与の用量が低いことを反映していた。しかしながら，C1D15 以降，C_{trough} は 2 つの試験の間でおおむね同程度であった。

Table 19. Summary of Total and Free Elranatamab Trough Concentrations by Visit (Protocol C1071003 and C1071009)

	Study	C1D4	C1D8	C1D15	C1D22	C2D1	C3D1	C4D1	C6D1	C7D1	C10D1	C13D1
Total Elranatamab C_{trough} (µg/mL)												
Geometric mean (geometric CV%), N	1003	0.751 (64%), 171	3.54 (82%), 171	8.35 (60%), 160	12.9 (57%), 125	16.2 (61%), 104	25.3 (47%), 81	27.8 (56%), 58	NA	35.9 (55%), 38	15.1 (47%), 6	-
	1009 (Part 1)	0.353 (68%), 32	2.16 (57%), 31	NA	NA	14.4 (134%), 23	NA	39.0 (19%), 9	-	NA	NA	NA
Median (Range)	1003	0.782 (0.0930-3.20)	3.94 (0.00508-12.1)	8.98 (1.15-27.9)	13.8 (2.16-62.2)	17.6 (0.57-32.0)	24.9 (6.56-56.7)	30.6 (7.58-62.3)	NA	40.9 (9.82-82.2)	14.7 (8.96-31.6)	10.2, 19.1[a]
	1009 (Part 1)	0.361 (0.0996-2.84)	2.22 (0.483-8.32)	NA	NA	18.5 (0.258-40.0)	NA	39.4 (30.8-58.2)	58.2[a]	NA	NA	NA
Free Elranatamab C_{trough} (µg/mL)												
Geometric mean (geometric CV%), N	1003	0.216 (63%), 172	0.728 (88%), 171	2.93 (98%), 159	4.59 (105%), 126	6.60 (113%), 104	13.6 (108%), 81	18.0 (98%), 59	NA	32.1 (73%), 38	11.2 (58%), 6	-
	1009 (Part 1)	0.1316 (55%), 32	0.448 (71%), 31	NA	NA	6.00 (160%), 23	NA	34.9 (18%), 9	-	NA	NA	NA
Median (Range)	1003	0.213 (0.0544-1.19)	0.591 (0.176-5.95)	2.63 (0.408-19.8)	4.30 (0.804-20.4)	8.46 (0.963-31.9)	19.0 (1.63-52.7)	24.9 (1.47-43.1)	NA	35.9 (4.06-92.0)	10.1 (5.3-26.4)	10.5, 15.0[a]
	1009 (Part 1)	0.1345 (0.00-0.549)	0.433 (0.129-1.85)	NA	NA	9.78 (0.327-26.9)	NA	35.2 (27.6-46.5)	53.9[a]	NA	NA	NA

Source: Module 5.3.5.2 C1071003 - Report Body Table 14.4.4.1; Table 14.4.4.2; Module 5.3.3.2 C1071009 - Report Body Table 14.4.4.1; Table 14.4.4.2
a. Individual values are listed when there are less than 3 evaluable measurements. N=number of observations.

3.2. 薬物動態の特性

3.2.1. 吸収

エルラナタマブ SC 投与時の絶対的バイオアベイラビリティは，56.2%［95%信頼区間（CI）: 55.6%，56.8%］と推定された（M5.3.3.5 項 PMAR-1353-Table 8，3.3 項 Table 24）。エルラナタマブ単回または反復 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 T_{max} の中央値は，すべての用量で 3～7 日であった（M5.3.3.2 項 C1071001 試験 CSR 5.3 項）。

本剤の開発では，IV 投与と比較してエルラナタマブの C_{max} が低い SC 投与を用いた。非結合型および総エルラナタマブの $C_{max,\ 24}$ が，Grade を問わない CRS および Grade 2 以上の CRS の発現割合と関連していることが示された（3.4.2.1 項，M5.3.3.5 項 PMAR-1355-7.2 項および 7.3 項）。SC 投与では IV 投与と比較して，用量補正した非結合型および総エルラナタマブの C_{max} は低かった（2.1.3.1 項）。

3.2.2. 分布

母集団薬物動態解析で推定された $V_{c,\ elranatamab}$ は 4.78 L（CV%：69%）であり，末梢コンパートメント分布容積は 2.83 L（M5.3.3.5 項 PMAR-1355-Table 8，3.3 項）であった。$V_{c,\ elranatamab}$ は血漿容積にほぼ等しい値であり，他の抗体製剤で認められる典型的な PK と同様に，血管外にほとんど移行しないことを示唆している。

3.2.3. 代謝

生物学的製剤の代謝試験は必要または重要とは考えられないため，エルラナタマブの代謝試験は実施しなかった。糸球体で濾過される分子量の上限を超える他の生物学的製剤と同様に，エルラナタマブは主にエンドサイトーシスにより単核貪食細胞系の細胞内に取り込まれた後，異化作用によって代謝されると考えられる（Lobo et al, 2004[5]; Mascelli et al, 2007[6]; Vugmeyster et al, 2012[7]）。

3.2.4. 消失

エルラナタマブの排泄試験は実施しなかった。RRMM 患者にエルラナタマブを IV 投与および SC 投与後の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一次吸収に加え，エルラナタマブの sBCMA への結合を考慮したセミメカニスティックな TMDD モデルによって適切に記述された。さらに，非結合型および総 sBCMA 濃度の長期にわたる濃度推移についても適切に記述された（M5.3.3.5 項 PMAR-1353，3.3 項）。

母集団薬物動態解析から，$CL_{elranatamab}$ は 0.324 L/day（CV%：100%）と推定され，エルラナタマブ-sBCMA 複合体のクリアランスは 0.164 L/day（CV%：79%）と推定された（M5.3.3.5 項 PMAR-1353-Table 8，3.3 項）。エルラナタマブを QW で 24 週間反復投与をした後の CL/F［用量／シミュレーションに基づく AUC_{tau} として算出］は 0.44 L/day（CV%：69%）であった（M5.3.3.5 項 PMAR-1353-6.8 項）。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（M5.3.3.5 項 PMAR-1353-6.10 項）。

本薬の投与スケジュール（週に 1 回投与または 2 週に 1 回投与）では十分なウォッシュアウトを伴う PK 採血ができず，PK の実測データに基づいて終末相の半減期を直接算出することはできなかった。そのため，母集団薬物動態解析の最終モデルから算出される患者個々の PK パラメータを利用して，推奨用法・用量（初日に 12 mg，4 日目に 32 mg，8 日目から第 6 サイクル終了まで 76 mg を週に 1 回投与）で投与し，その後，投与を中止してウォッシュアウトを行ったときの PK プロファイルをシミュレーションした。個別の半減期は，R を用いたノンコンパートメント解析に基づいて算出した。総エルラナタマブおよび非結合型エルラナタマブの半減期の要約統計量を Table 20 に示す。

Table 20. Elranatamab Free and Total Terminal Half-life Following 24 Weeks Dosing at the Recommended Dosage (days)

Free/Total	Geometric mean (GCV%)	Median (Range)	20^{th}- 80^{th} Percentile	10^{th} - 90^{th} Percentile
Free	21.9 (64%)	22.3 (7.9 – 197)	12.0 – 36.1	10.0 – 45.2
Total	22.9 (66%)	23.3 (8.5 – 197)	12.4 – 38.5	10.2 – 46.9

Pfizer repository ID: CP1:FI-45845948 and CP1:FI-45846391. The geometric mean (geometric CV%) is considered the most appropriate statistic to report half-life given that the assumption of an exponential half-life is fundamental to the derivation of PK parameters and that logarithmic transformation was recommended for half-life reporting (Julious SA, et al 2000).

3.2.5. 定常状態での曝露量

エルラナタマブの曝露量が最大になるのは第 24 週であると考えられる。これは，24 週以降，奏効例では Q2W 投与に投与間隔を変更するためである。76 mg QW を 24 週間投与後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} に基づく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，76 mg QW を 24 週間投与後の総エルラナタマブおよび非結合型エルラナタマブの C_{max} に基づく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（M5.3.3.5 項 PMAR-1353-6.10 項）。

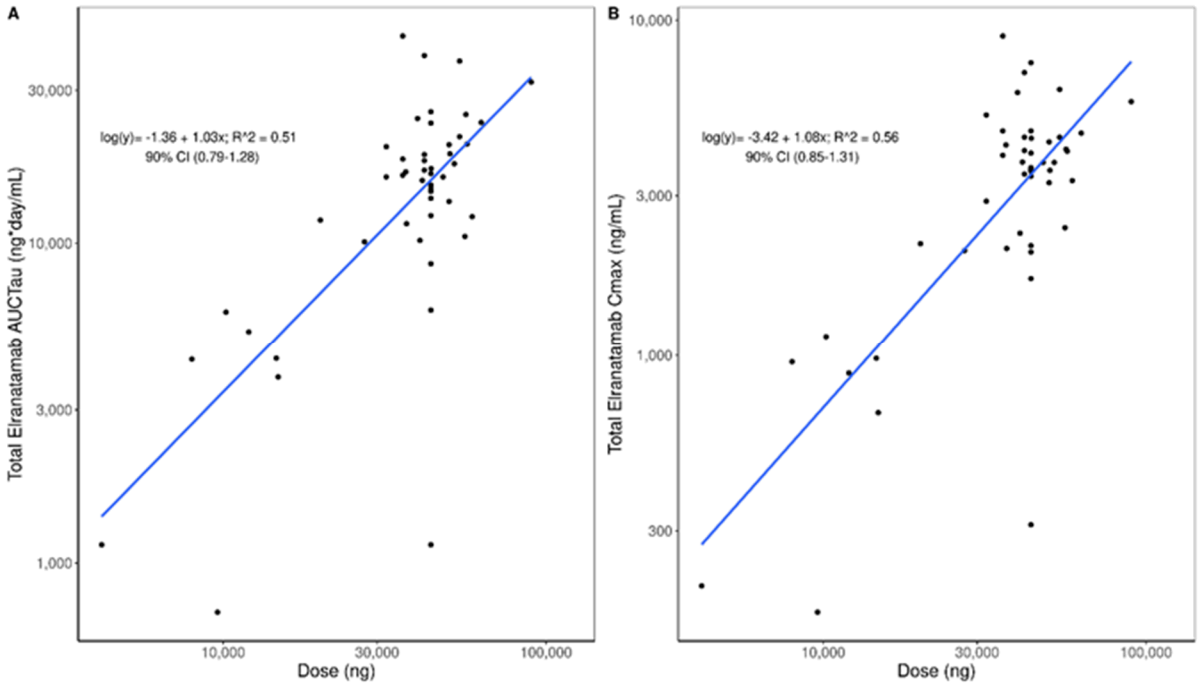
3.2.6. 用量比例性

C1071001 試験および C1071002 試験のデータを併合して，エルラナタマブを単回投与したときの用量比例性を，0.1～50 µg/kg IV および 80～1000 µg/kg SC の用量範囲で評価した。

エルラナタマブ単回 SC 投与または単回 IV 投与後の投与量に対する個別の総エルラナタマブの AUC_{tau} および C_{max} をそれぞれ Figure 22 および Figure 23 に示す。

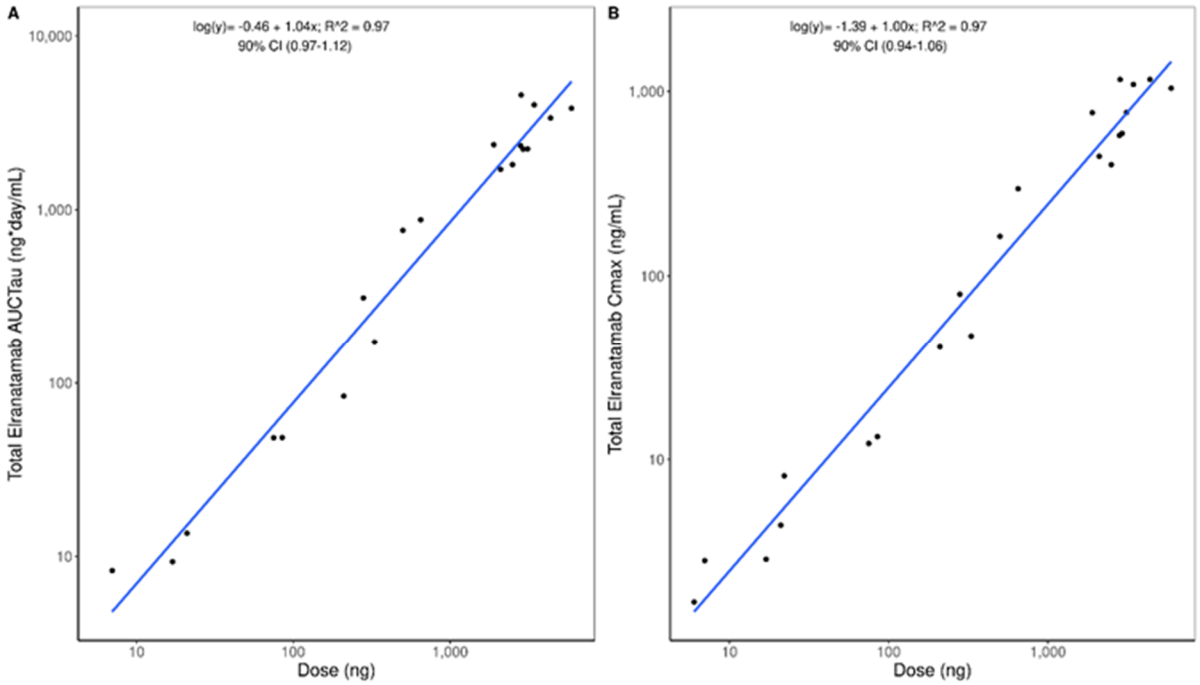
SC 投与後の総エルラナタマブの AUC_{tau} および C_{max} の傾き（90% CI）は，それぞれ 1.03（0.79, 1.28）および 1.08（0.85, 1.31）と算出された。説明変数および目的変数の両方を対数変換して回帰したときの傾きの 90% CI は，総エルラナタマブの AUC_{tau} および C_{max} のいずれも 1 を含んでおり，検討した用量範囲においてエルラナタマブの曝露量は用量に比例して増加することを示唆している（Figure 22）。IV 投与後の総エルラナタマブの AUC_{tau} および C_{max} についても同様の結果であった（Figure 23）。

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)



Source Improve ID: CP1:FI-35248288

Figure 23. Relationship Between Total Elranatamab AUC and C_{max} and Dose Following Administration of a Single IV Dose of Elranatamab (Protocol C1071001)

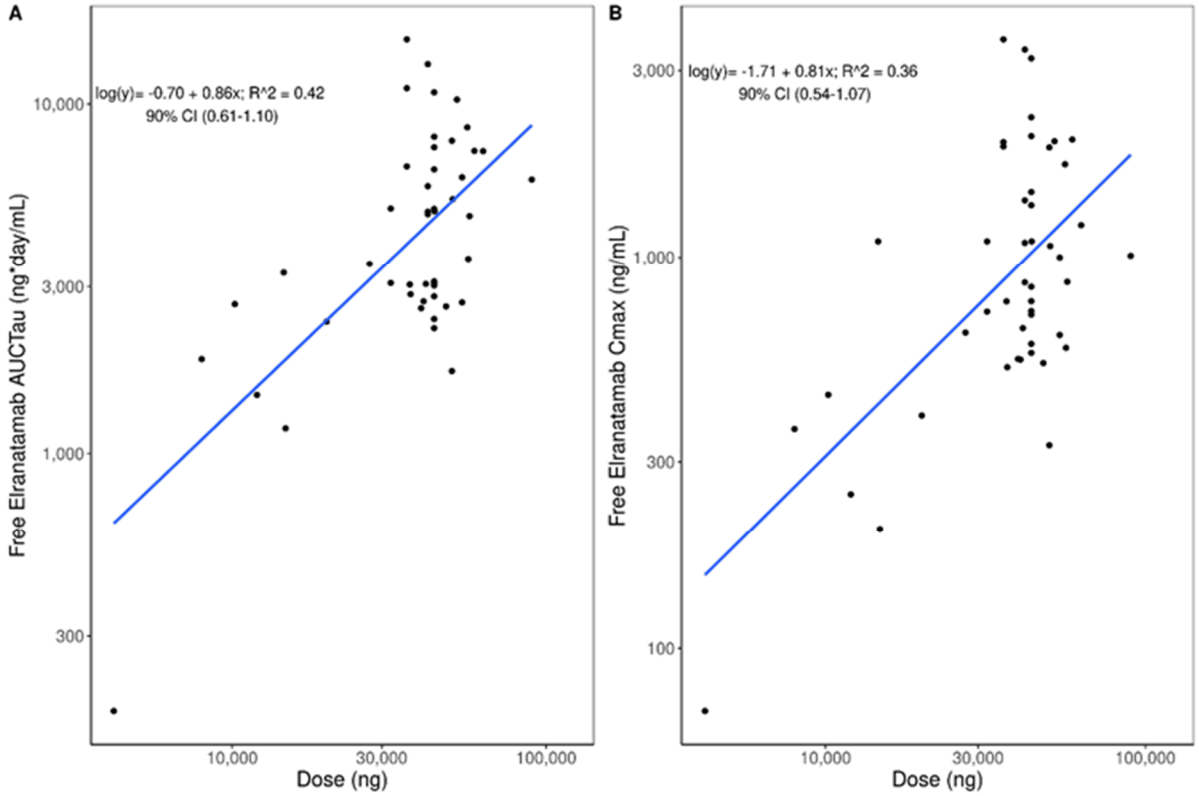


Source: Improve ID: CP1:FI-35693782

0.1，0.3 および 1 µg/kg IV 投与では，一部の非結合型エルラナタマブの濃度について測定法の定量下限未満であり，IV コホートで利用可能な非結合型エルラナタマブの濃度データは限定的であった。そのため，IV 投与後の非結合型エルラナタマブの用量比例性の検討については示していない。

エルラナタマブ単回 SC 投与後の投与量に対する個別の非結合型エルラナタマブの AUC_{tau} および C_{max} を Figure 24 に示す。高用量では，非結合型エルラナタマブの AUC_{tau} および C_{max} は大きなばらつきを伴ってプラトーに達すると考えられた。これは，高濃度の sBCMA が非結合型エルラナタマブの濃度に影響を及ぼす可能性があるため，用量間の sBCMA 濃度の不均衡，もしくは固有の PK の変動によるものである可能性がある。

Figure 24. Relationship Between Free Elranatamab AUC, C_{max} and Dose Following Administration of a Single SC Dose of Elranatamab (Protocol C1071001 and C1071002)

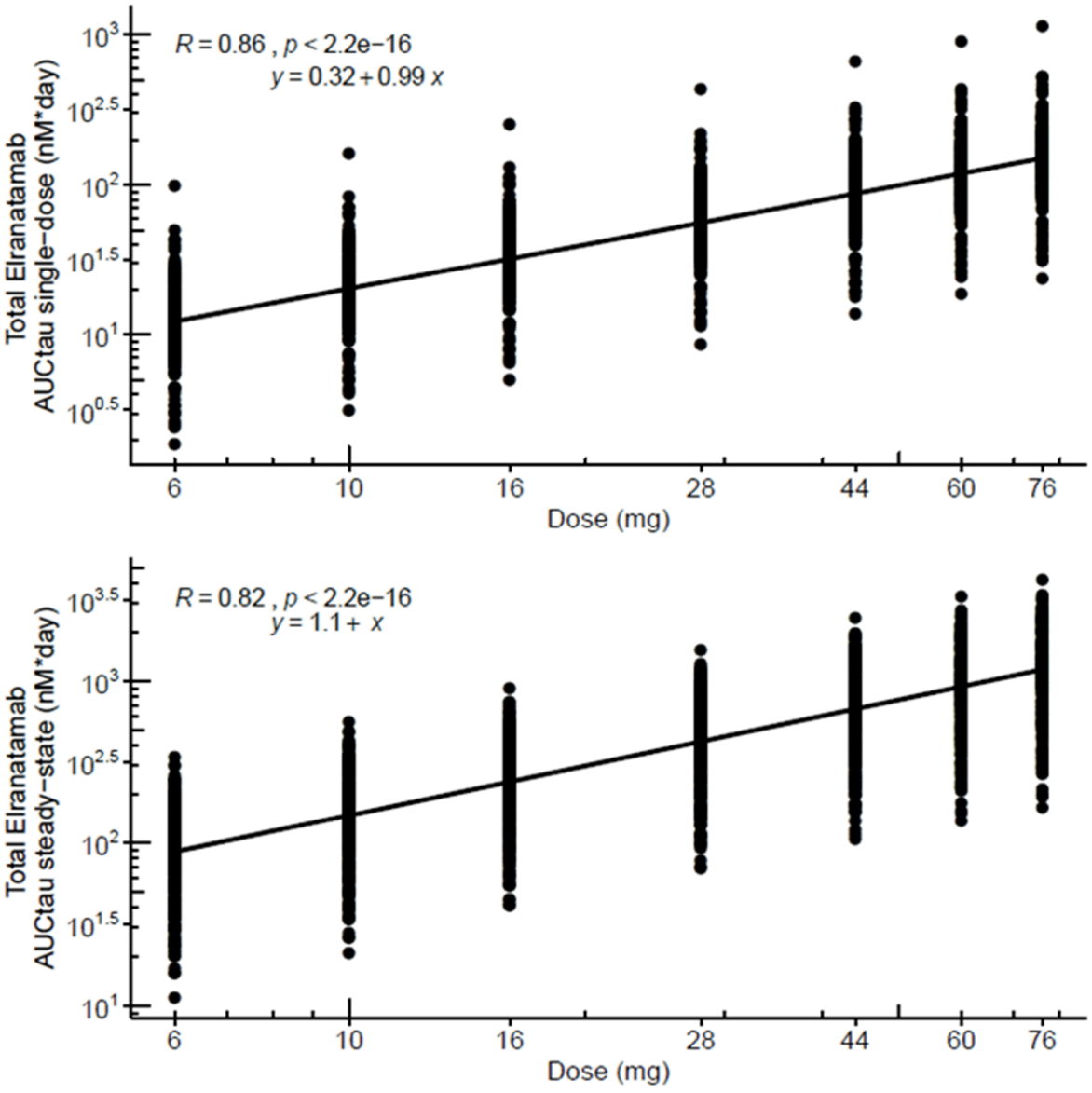


Source: Improve ID: CP1:FI-35248287

ベースラインの sBCMA 濃度を考慮したエルラナタマブの用量比例性は，シミュレーションに基づき評価した。

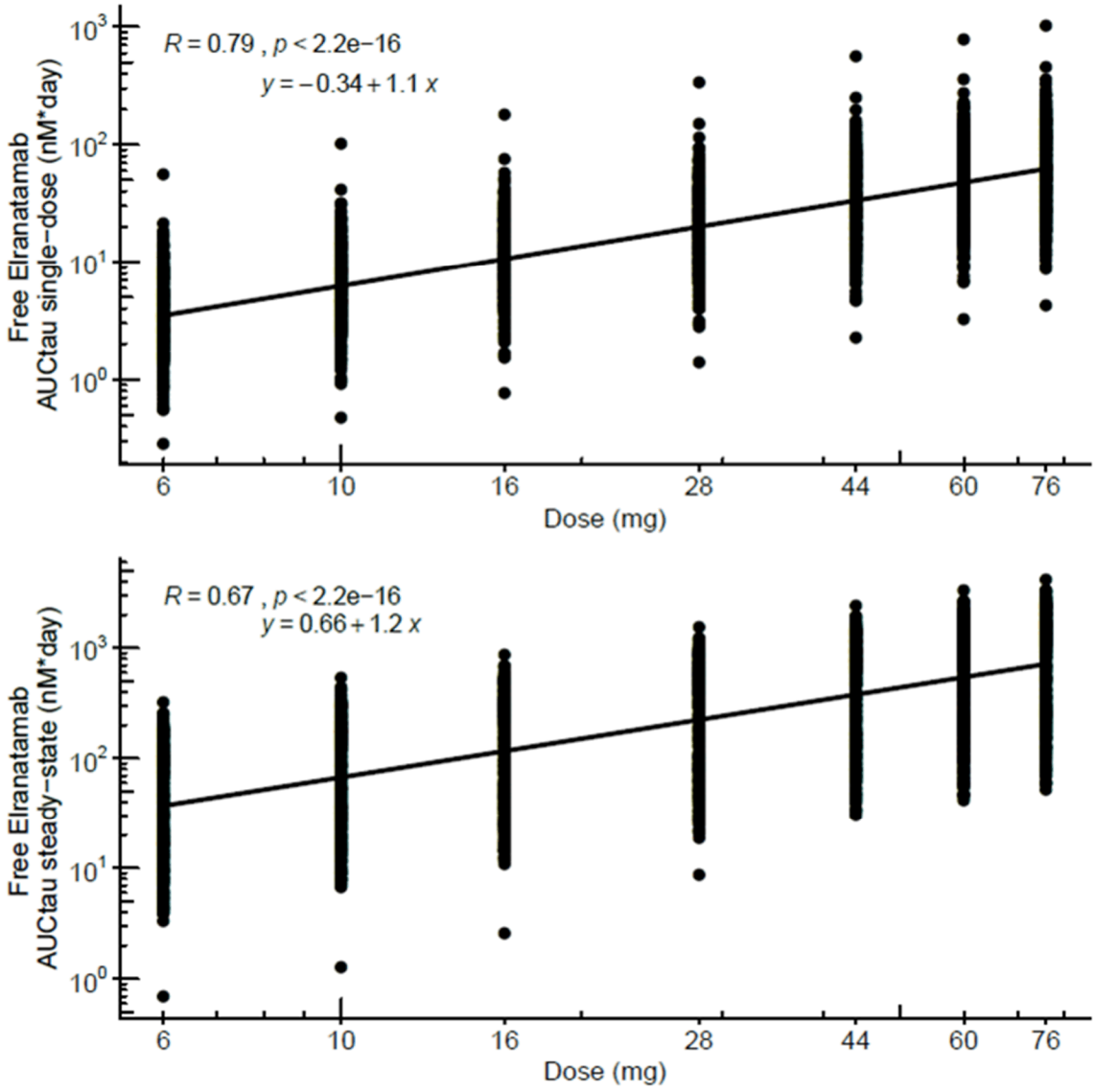
C1071001 試験のパート 1 で評価した用量に相当する固定用量（80～1000 µg/kg に相当する固定用量である 6～76 mg）を単回または反復で第 24 週まで SC 投与後の非結合型および総エルラナタマブの C_{max} および AUC_{tau} の推定値を，母集団薬物動態解析でシミュレーションした。概して，SC 投与で評価した用量範囲（6～76 mg の固定用量）にわたり，エルラナタマブの曝露量はほぼ用量に比例して増加した（線形回帰解析での傾きの値は，0.98～1.2）［Figure 25（総エルラナタマブ）および Figure 26（非結合型エルラナタマブ）］（M5.3.3.5 項 PMAR-1353-6.10 項）。

Figure 25. Simulated Individual Total Elranatamab AUC_{tau} Versus Dose Following Administration of Single (Upper Panel) or Multiple (Lower Panel) Elranatamab Administration



Source: Module 5.3.3.5 PMAR-1353 - Study Report Figure 39. Black line is the linear regression. The x-axis and y-axis are on the logarithmic scale.

Figure 26. Simulated Individual Free Elranatamab AUC_{tau} Versus Dose Following Administration of Single (Upper Panel) or Multiple (Lower Panel) Elranatamab Administration



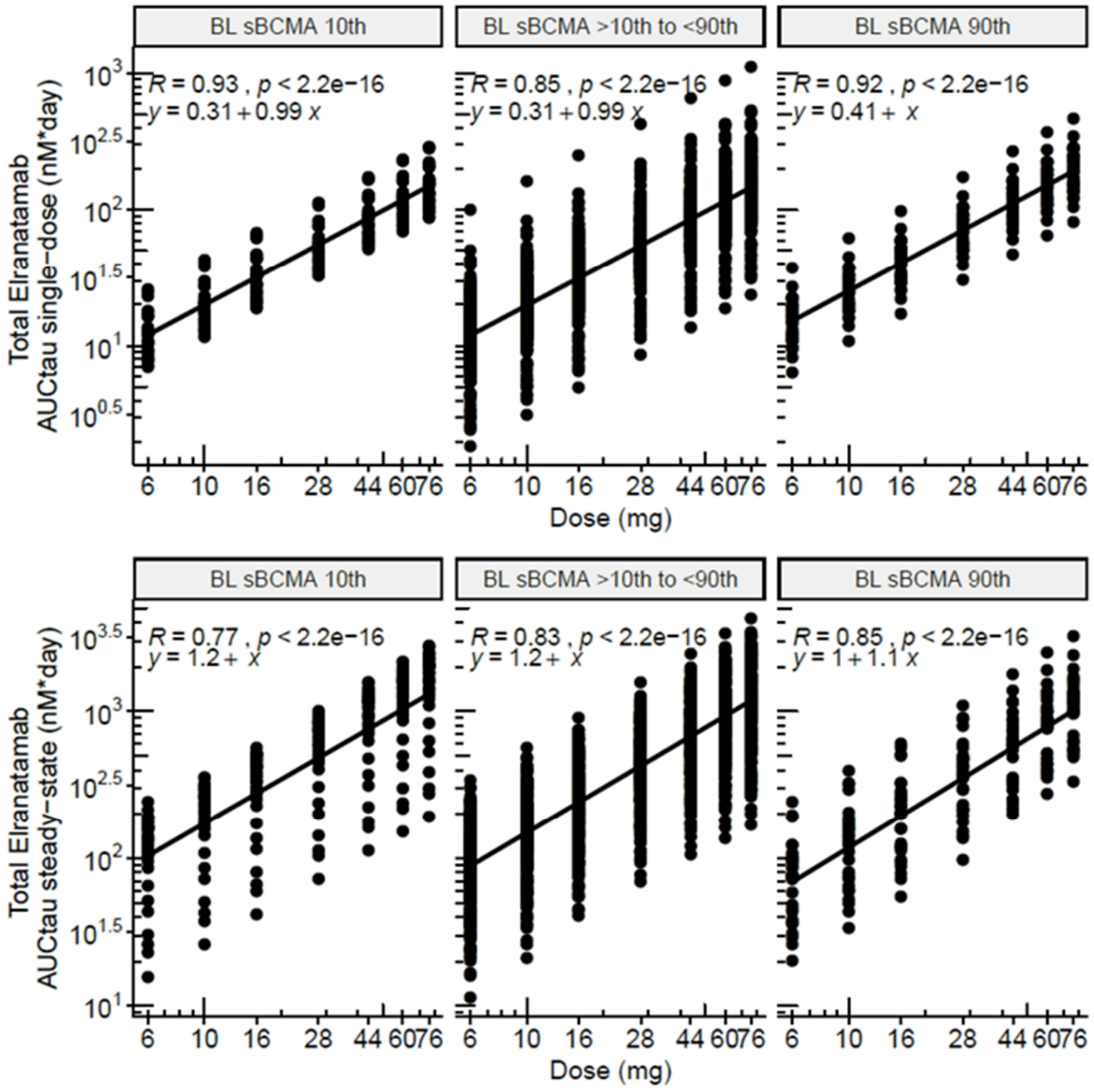
Source: Module 5.3.3.5 PMAR-1353 - Study Report Figure 40. Black line is the linear regression. The x-axis and y-axis are on the logarithmic scale.

また，ベースラインの sBCMA 濃度が低レベル（10 パーセンタイル値），高レベル（90 パーセンタイル値）および中間レベル（10 パーセンタイルを超え，90 パーセンタイル未満の値）の患者に対してもシミュレーションを実施した。

単回または反復投与後の投与量に対する個別の総エルラナタマブの AUC_{tau} のシミュレーション結果をベースラインの sBCMA 濃度のパーセンタイルごとに Figure 27 に示す。説明変数および目的変数の両方を対数変換したとき，いずれのベースラインの sBCMA 濃度レベルにおいても，単回および反復投与後の個別の総エルラナタマブの AUC_{tau} を用量に対して回帰分析したときの

直線の傾きは約 1 であり，シミュレーションを実施した用量範囲にわたり，総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唆している。総エルラナタマブの曝露量は，ベースラインの sBCMA 濃度が低いパーセンタイルと高いパーセンタイルの間でおおむね同程度であった。この結果は，ベースラインの sBCMA 濃度は総エルラナタマブの曝露量に影響しないことを示している。単回または反復投与後の総エルラナタマブの C_{max} および C_{trough} についても同様の結果が得られた（M5.3.3.5 項 PMAR-1353-Appendix 6.6 項および Appendix 6.7 項）。

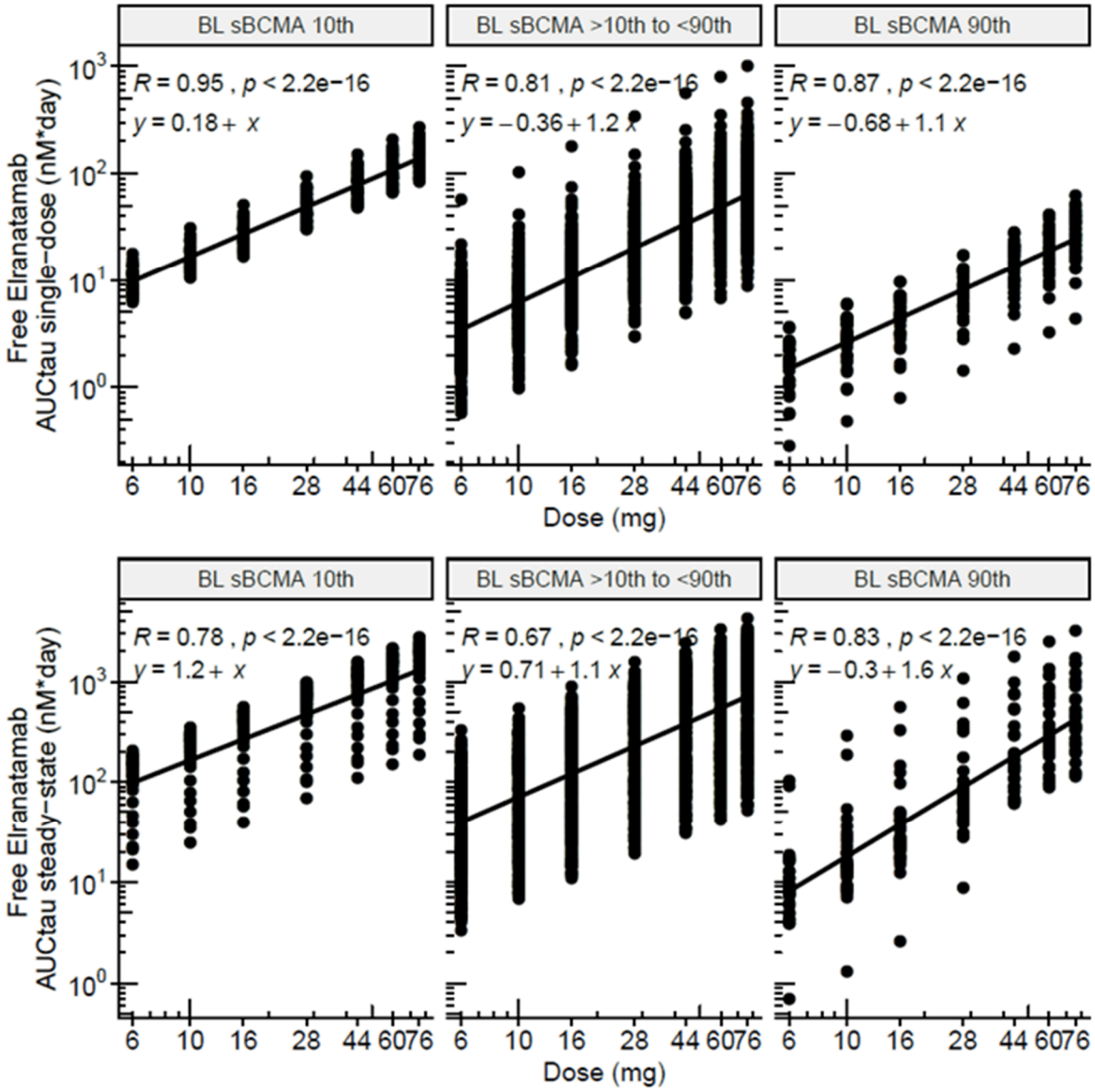
Figure 27. Simulated Individual Total Elranatamab AUC_{tau} Versus Dose Following Administration of Single (Upper Panel) or Multiple (Lower Panel) Elranatamab Administration at Different Percentiles of Baseline sBCMA



Source: Module 5.3.3.5 PMAR-1353 - Study Report Figure 41. Black line is the linear regression. The x-axis and y-axis are on the logarithmic scale.

単回または反復投与後の投与量に対する個別の非結合型エルラナタマブの AUC_{tau} のシミュレーション結果をベースラインの sBCMA 濃度のパーセンタイルごとに Figure 28 に示す。説明変数および目的変数の両方を対数変換したとき，ベースラインの sBCMA 濃度が 90 パーセンタイル未満の治験参加者では，回帰分析したときの傾きは単回および反復投与後の両方で 1～1.2 の範囲であり，非結合型エルラナタマブの AUC_{tau} は用量に比例して増加することを示している。ベースラインの sBCMA 濃度が 90 パーセンタイル以上の治験参加者では，回帰分析したときの傾きは約 1.6 であり，曝露量は用量比を上回る増加を示唆している。これは，ベースラインの sBCMA 濃度が低い治験参加者に比べ，高い治験参加者では低用量での非結合型エルラナタマブの割合が低いことに起因する可能性がある。

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



Source: Module 5.3.3.5 PMAR-1353 - Study Report Figure 42. Black line is the linear regression. The x-axis and y-axis are on the logarithmic scale.

要約すると，全体集団での非結合型および総エルラナタマブの曝露量は，SC 投与で検討した用量範囲（6～76 mg の固定用量）で，ほぼ用量に比例して増加した。ベースラインの sBCMA 濃度が異なっていても，臨床用量範囲での総エルラナタマブの曝露量はほぼ用量に比例して増加した。ベースラインの sBCMA 濃度が高い（90 パーセンタイル以上）治験参加者を除いて，臨床用量範囲での非結合型エルラナタマブの曝露量はほぼ用量に比例して増加した。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比を上回る増加を示したが，これはベースラインの sBCMA 濃度が高いと非結合型エルラナタマブの曝露量に潜在的な影響を及ぼす可能性があることを反映している。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が低くなる傾向が認められた。

3.2.7. エルラナタマブの PK に及ぼす内因性要因の影響

3.2.7.1. 人口統計学的特性およびその他の特性

多変量解析では，人種（白人 193 例，アジア人 49 例および黒人 29 例），ADA の発現の有無またはクレアチニンクリアランス（CLcr）は，非結合型および総エルラナタマブの PK に対して統計的に有意な影響を及ぼさなかった（M5.3.3.5 項 PMAR-1353-8 項）。

3.2.7.2. 年齢の影響

年齢が 36 歳から 89 歳の 321 例の治験参加者のデータを用いた母集団薬物動態解析から，年齢は非結合型および総エルラナタマブの PK に臨床的に意味のある影響を及ぼさないことが示された（3.3 項，M5.3.3.5 項 PMAR-1353-6.9 項）。

3.2.7.3. 性別の影響

男性 167 例および女性 154 例の治験参加者のデータを用いた母集団薬物動態解析から，性別は非結合型および総エルラナタマブの PK に臨床的に意味のある影響を及ぼさないことが示された（3.3 項，M5.3.3.5 項 PMAR-1353-6.9 項）。

3.2.7.4. 体重の影響

321 例（体重の範囲：37～160 kg）の治験参加者のデータを用いた母集団薬物動態解析から，体重は $CL_{elranatamab}$ に対して統計的に有意な共変量ではなかったが，$V_{c,elranatamab}$ に対しては統計的に有意な共変量であることが示された。体重が大きく異なる治験参加者の間でのエルラナタマブの曝露量に臨床的に意味のある差は認められなかった（M5.3.3.5 項 PMAR-1353-6.7 項および 6.10 項）。有効性および安全性に関する曝露-反応解析において，体重は統計的に意味のある共変量ではなかった（M5.3.3.5 項 PMAR-1354-6.2.2 項，M5.3.3.5 項 PMAR-1355-9 項，M5.3.3.5 項 PMAR-1356-6.6.2 項および M5.3.3.5 項 PMAR-1412-6.3.2 項）。体重がエルラナタマブの PK，安全性または有効性に臨床的に重要な影響を及ぼさないことから，固定用量での投与方法が支持されている。

3.2.7.5. ベースラインの sBCMA 濃度の影響

ベースラインの sBCMA 濃度の 10，50 および 90 パーセンタイルを用いたシミュレーションに基づくアプローチにより，ベースラインの sBCMA 濃度がエルラナタマブの曝露量に及ぼす影響を評価した。結果を以下に示す。

- 総エルラナタマブの PK は，ベースラインの sBCMA 濃度にかかわらず，臨床用量範囲で線形である。総エルラナタマブの曝露量は，ベースラインの sBCMA 濃度（パーセンタイル）が低レベル，中間レベルおよび高レベルの治験参加者の間で，おおむね同程度であった。

- 非結合型エルラナタマブの PK は，ベースラインの sBCMA 濃度が高い治験参加者を除いて，臨床用量範囲で線形である。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比を上回る増加を示した。ベースラインの sBCMA 濃度が高くなると，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（3.2.6 項）。

3.2.7.6. 肝機能障害の影響

母集団薬物動態解析により，安全性の臨床検査値［アルブミン，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）またはビリルビン］のベースライン値のいずれも，最終モデルにおける統計的に有意な共変量ではなかった（M5.3.3.5 項 PMAR-1353-6.6 項）。軽度の肝機能障害（総ビリルビンが基準値上限以下で AST が基準値上限を超えるまたは総ビリルビンが基準値上限の 1～1.5 倍，n = 45）を有する治験参加者のエルラナタマブのクリアランスは，正常な肝機能を有する治験参加者（n = 278）のクリアランスと同程度であった（M5.3.3.5 項 PMAR-1353-Appendix 6.4 項）。したがって，軽度の肝機能障害を有する患者に対する用量調整は不要である。中等度（総ビリルビンが基準値上限の 1.5 倍超から 3 倍であり，かつ AST 値を問わない，n = 0）および重度（総ビリルビンが基準値上限の 3 倍を超えており，かつ AST 値を問わない，n = 1）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。

3.2.7.7. 腎機能障害の影響

最新の 2021 Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration（CKD-EPI）式に従ったベースラインの推算糸球体濾過量（eGFR）（範囲：22.5～125 mL/min/1.73 m^2）は，母集団薬物動態解析の最終モデルにおいて，非結合型および総エルラナタマブの曝露量に対する有意な共変量ではなかった（M5.3.3.5 項 PMAR-1353-6.6 項）。軽度（eGFR が 60 mL/min/1.73 m^2 以上 89 mL/min/1.73 m^2 以下，n = 123）または中等度（eGFR が 30 mL/min/1.73 m^2 以上 59 mL/min/1.73 m^2 以下，n = 70）の腎機能障害を有する治験参加者のエルラナタマブのクリアランスは，正常な腎機能（eGFR が 90 mL/min 以上，n = 128）を有する治験参加者のクリアランスと同程度であった（M5.3.3.5 項 PMAR-1353-Appendix 6.4 項）。軽度または中等度の腎機能障害を有する患者に対する用量調整は不要である。重度の腎機能障害（eGFR が 15 mL/min/1.73 m^2 以上 29 mL/min/1.73 m^2 以下，n = 3）を有する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が，治験参加者数に限りがあるため，重度の腎機能障害については共変量の検討はしなかった（M5.3.3.5 項 PMAR-1353-6.6 項）。末期腎不全のエルラナタマブの曝露量に対する影響は検討していない。

3.2.7.8. 人種

2.2 項に示すとおり，C1071002 試験では，日本人 RRMM 患者を対象にエルラナタマブを 1 日目に 600 µg/kg，8 日目以降は 1 日 1 回 1000 µg/kg を 1 週間間隔で SC 投与したときの PK を評価した。本試験は，外国人 RRMM 患者にエルラナタマブを投与した C1071001 試験で決定された RP2D を標準用量（1000 µg/kg）として評価した試験であることから，C1071002 試験および C1071001 試験のプライミングコホート（パート 1.1）で 600 µg/kg を単回投与したときの PK を比較し，人種の影響を評価した。

外国人 RRMM 患者および日本人 RRMM 患者にエルラナタマブを 1 日目に 600 µg/kg，8 日目以降は 1 日 1 回 1000 µg/kg を 1 週間間隔で SC 投与したときの 600 µg/kg 初回投与後における総エルラナタマブの PK パラメータの要約を Table 21 に示す。エルラナタマブの PK には日本人と外国人との間に大きな差は認められなかった。

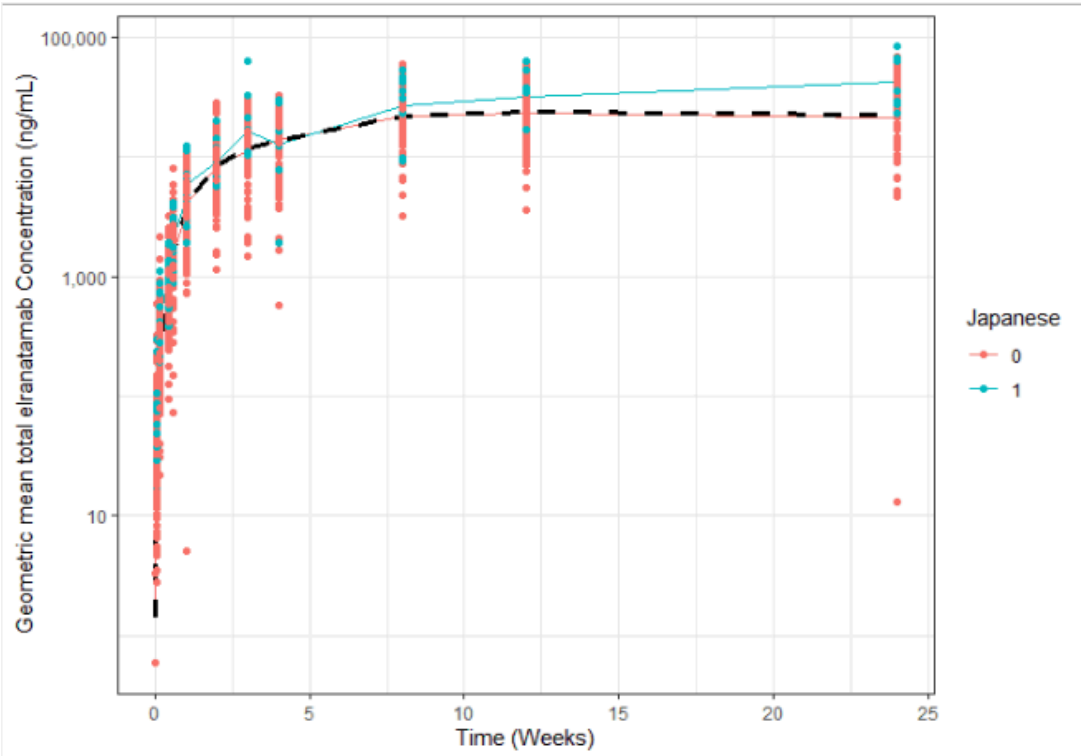
Table 21. Comparison of Total Elranatamab PK Parameters Following a Single Priming Dose of 600 µg/kg: Study C1071001 Part 1.1 vs. Study C1071002

Parameters (unit)[a]	Non-Japanese (Study C1071001 Part 1.1) (N = 14)	Japanese (Study C1071002) (N = 4)
CYCLE 0 DAY 1		
n	14	4
AUC_{tau} (µg*day/mL)	17.70 (37)	21.16 (42)
AUC_{tau} (dn) (µg*day/mL/mg)	0.4213 (47)	0.5146 (41)
C_{max} (µg/mL)	4.084 (37)	4.382 (33)
C_{max} (dn) (µg/mL/mg)	0.09728 (46)	0.1064 (35)
T_{max} (day)	6.98 (0.174 - 7.96)	7.00 (2.96 - 8.00)

Source: C1071001 CSR Table 47, C1071002 CSR Table 30
a. Geometric mean (geometric % coefficient of variation) for all except median (range) for T_{max}.
N: total number of participants in the treatment group in the pharmacokinetic parameter analysis population.
n: number of participants contributing to the summary statistics.

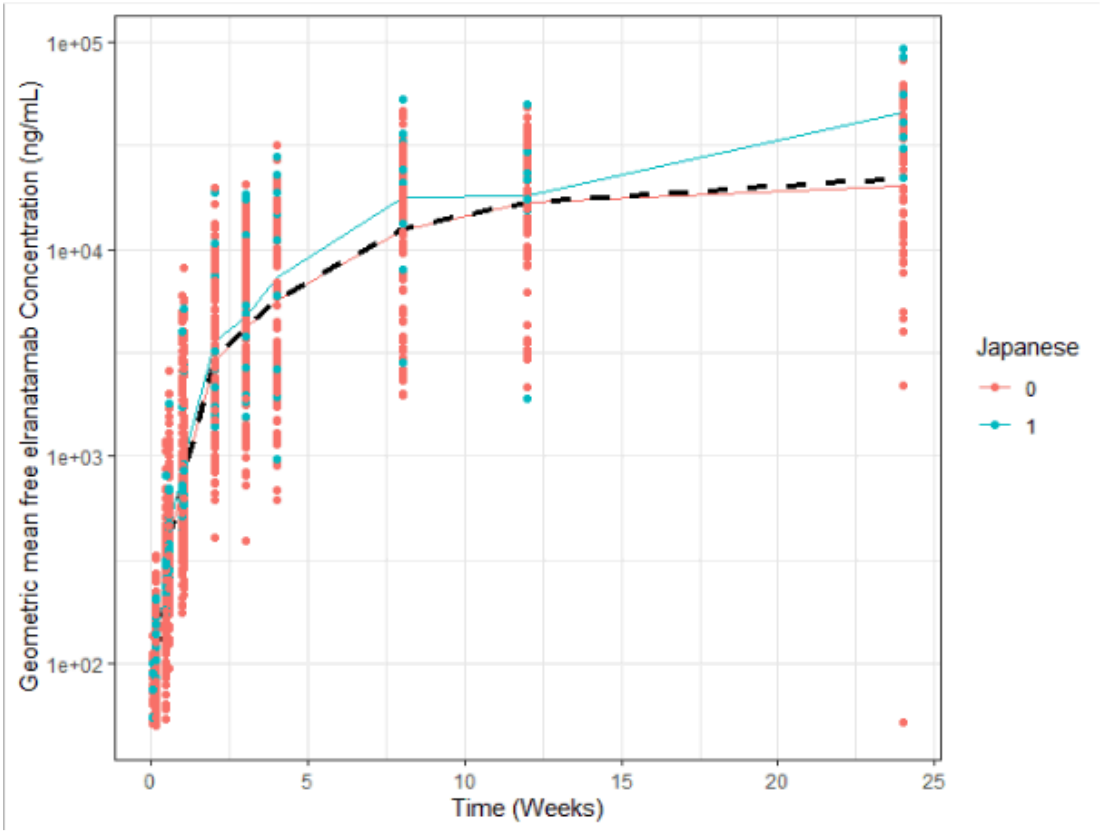
C1071003 試験において日本人患者および外国人患者に推奨用法・用量で本薬を投与したときの血清中総エルラナタマブおよび非結合型エルラナタマブ濃度-時間プロファイルを，初回プライミング投与から標準用量投与後の定常状態に達する第 24 週までの期間に限定して Figure 29 および Figure 30 に示す。また，血清中総エルラナタマブおよび非結合型エルラナタマブ濃度の実測値の要約を，上記と同様の期間に限定して Table 22 および Table 23 に示す。日本人患者の個々の総エルラナタマブおよび非結合型エルラナタマブ濃度の分布は，外国人患者と重複していた。

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)



Pfizer internal repository ID: CP1:FI-51591563. Black dashed line represents the geometric mean of the overall population (Japanese + non-Japanese patients) in Study C1071003. Samples collected after dose interruption or reduction are included.

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)



Pfizer internal repository ID: CP1:FI-51591562. Black dashed line represents the geometric mean of the overall population (Japanese + non-Japanese patients) in Study C1071003. Samples collected after dose interruption or reduction are included.

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)

Time (hr)	Non-Japanese Patients		Japanese Patients		Overall Patients	
	N	Concentration (ng/mL)	N	Concentration (ng/mL)	N	Concentration (ng/mL)
6	153	36 (128%); 39 [2.8 – 584]	12	63 (110%); 66.5 [17.4 – 293]	165	37 (128%); 40 [2.8 – 584]
24	156	246 (79%); 272 [22.2 – 2130]	12	408 (71%); 399 [192 – 1090]	168	255 (80%); 274 [22.2 – 2130]
72	159	733 (64%); 773 [93 – 3200]	12	1037 (49%); 1175 [381 – 1930]	171	751 (64%); 782 [93 – 3200]
96	149	1558 (71%);1630 [72.3 – 7860]	12	2054 (56%); 2260 [876 – 4070]	161	1590 (71%); 1630 [72.3 – 7860]
168	157	3399 (86%); 3700 [5.1 – 10700]	12	4438 (53%); 4205 [1890 – 12100]	169	3464 (84%); 3750 [5.1 – 12100]
174	140	4011 (55%); 4070 [721 – 11400]	11	5740 (59%); 5470 [2200 – 11400]	151	4117 (56%); 4210 [721 – 11400]
336	148	8315 (62%); 9015 [1150 – 27900]	9	9041 (45%); 8390 [5600 – 20200]	157	8355 (61%); 8970 [1150 – 27900]
504	137	11227 (68%); 12500 [1490 – 31700]	10	16334 (69%); 14600 [7660 – 62200]	147	11517 (68%); 13000 [1490 – 62200]
672	122	13797 (72%); 15300 [573 – 32000]	9	12588 (97%); 14000 [1930 – 29800]	131	13711 (73%); 15200 [573 – 32000]
1344	101	21466 (61%); 22900 [3210 – 59100]	8	26258 (76%); 32900 [9270 – 52600]	109	21786 (62%); 23100 [3210 – 59100]
2016	82	23211 (68%); 25100 [3570 – 58300]	8	31897 (61%); 36000 [11400 – 62300]	90	23876 (68%); 26800 [3570 – 62300]
4032	58	20865 (193%); 26550 [12.9 – 67400]	7	41742 (54%); 35400 [23100 – 82200]	65	22483 (181%); 28300 [12.9 – 82200]

Geometric mean and geometric CV%; median (range) are presented for concentrations.

Pfizer internal repository ID: CP1:FI-54708427 and CP1:FI-54708428. Samples collected after dose interruption or reduction are included.

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)

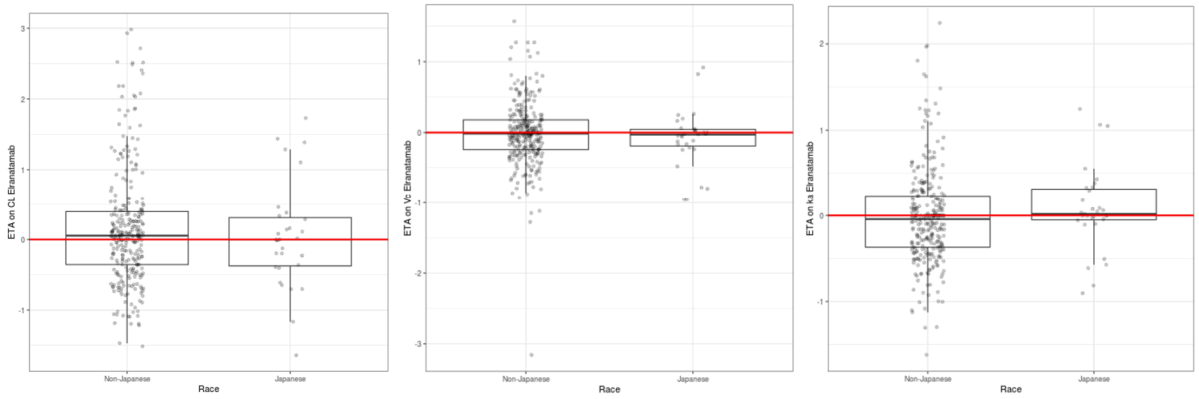
Time (hr)	Non-Japanese Patients		Japanese Patients		Overall Patients	
	N	Concentration (ng/mL)	N	Concentration (ng/mL)	N	Concentration (ng/mL)
6	23	70 (30%); 65 [51.7 – 136]	4	78 (27%); 82 [55.2 – 101]	27	71 (29%); 67 [51.7 – 346]
24	135	106 (47%); 104 [50.1 – 330]	12	121 (38%); 121 [61.3 – 207]	147	107 (47%); 105 [50.1 – 330]
72	160	213 (64%); 207 [54.4 – 1190]	12	260 (41%); 238 [176 – 815]	172	216 (63%); 213 [54.4 – 1190]
96	149	400 (73%); 366 [95.6 – 2590]	12	471 (56%); 417 [259 – 1810]	161	405 (72%); 372 [95.6 – 2590]
168	157	705 (90%); 578 [176 – 5950]	12	809 (81%); 651 [391 – 4000]	169	712 (89%); 590 [176 – 5950]
174	144	808 (96%); 651 [215 – 8140]	11	977 (101%); 653 [439 – 5140]	155	819 (97%); 651 [215 – 8140]
336	147	2875 (96%); 2590 [408 – 19800]	9	3615 (117%); 2630 [1390 – 18700]	156	2913 (97%); 2610 [408 – 19800]
504	138	4175 (105%); 3725 [392 – 20400]	10	4741 (116%); 4370 [1550 – 18400]	148	4211 (105%); 3810 [392 – 20400]
672	122	5637 (122%); 6330 [623 – 31900]	9	7282 (181%); 11000 [969 – 27800]	131	5737 (125%); 6340 [623 – 31900]
1344	101	12273 (103%); 15900 [1980 – 46800]	8	17677 (120%); 22550 [2860 – 52700]	109	12606 (104%); 16700 [1980 – 52700]
2016	83	16778 (91%); 22900 [2180 – 48400]	8	18237 (129%); 22650 [1890 – 50200]	91	16902 (93%); 22900 [1890 – 50200]
4032	59	20292 (154%); 26200 [52.3 – 81800]	7	45763 (56%); 40800 [22300 – 92000]	66	22120 (150%); 27750 [52.3 – 92000]

Geometric mean and geometric CV%; median (range) are presented for concentrations.

Pfizer internal repository ID: CP1:FI-54708423 and CP1:FI-54708424. Samples collected after dose interruption or reduction are included.

また，母集団薬物動態解析の結果より，人種（白人 193 例，アジア人 49 例および黒人 29 例）は，非結合型および総エルラナタマブの PK に対して統計的に有意な影響を及ぼさなかった（M5.3.3.5 項 PMAR-1353-6.9 項）。さらに，日本人集団（n = 29：C1071002 試験で 4 例，C1071003 試験で 12 例，C1071009 試験で 13 例）における CL，V_c および一次吸収速度定数（K_a）の分布は，外国人集団（n = 292）と大部分が重複した（Figure 31）。

Figure 31. Final Model ETAs on Clearance, Volume and Ka of Elranatamab in Japanese and non-Japanese Participants



Source: Module 5.3.3.5 PMAR-1545 Figure 39, Figure 40 and Figure 41. Figure abbreviations: CL=clearance; Ka=first-order absorption rate constant; ETA=empirical Bayes estimate for inter-individual variability; Vc=central volume of distribution.

以上の結果から，日本人治験参加者の PK は外国人治験参加者と比較して大きな違いは認められず，また母集団薬物動態解析で人種の影響が臨床的に重要なものではないことが示された。

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

3.2.8.1. 食事の影響

エルラナタマブは，SC 投与の生物学的製剤であるため，食事の影響はないと考えられる。

3.2.8.2. 薬物相互作用

エルラナタマブを用いた薬物相互作用試験は実施していない。

通常，タンパク質製剤の消失に代謝やトランスポーターを介した輸送は寄与しないことから，低分子医薬品の代謝およびトランスポーターを介した経路が，タンパク質製剤に影響を及ぼすことは想定されない。

エルラナタマブの投与開始期のサイトカイン放出は，CYP 酵素を抑制する可能性がある。サルおよびヒトの in vivo でのサイトカイン（IL-6 等）レベルの増加は一過性であったものの，本薬の投与により観察されたサイトカインの時間的変化プロファイルから薬物動態学的相互作用が想定される期間を保守的に考慮すると，相互作用のリスクが最も高いのは，エルラナタマブの段階的プライミング投与期間中，32 mg 投与後 14 日目までおよび CRS が発現してから 14 日目までと考えられる。この期間に，CYP の基質であり治療域の狭い医薬品を併用している患者で

は，毒性や併用薬の薬物濃度を注視する必要がある。必要に応じて，併用薬の用量を調整する必要がある。

3.2.8.3. 製剤の影響

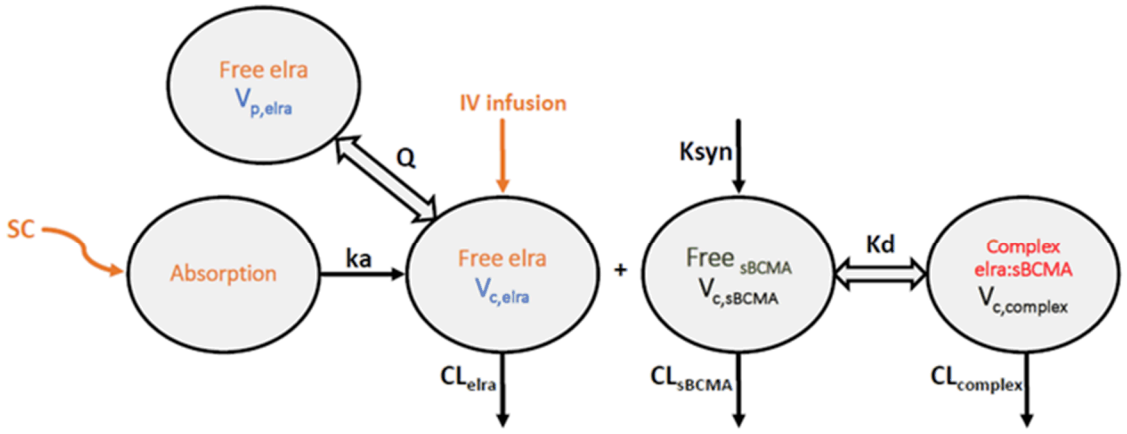
エルラナタマブの臨床開発を通して使用したエルラナタマブの主要な製剤は，有効成分濃度 40 mg/mL の製剤であり，C1071001 試験のパート 2A，C1071002 試験，C1071003 試験および C1071009 試験で使用した。有効成分濃度 2 mg/mL および有効成分濃度 10 mg/mL の製剤は，C1071001 試験のパート 1 およびパート 1.1 のみで使用した。母集団薬物動態解析の結果より，有効成分濃度 10 mg/mL（n = 43）の製剤および有効成分濃度 40 mg/mL（n = 249）の製剤の 2 製剤の間には，非結合型および総エルラナタマブの PK に統計的に有意な差はないことが示された（M5.3.3.5 項 PMAR-1353-8 項）。部分集団での安全性解析より，エルラナタマブの濃度が異なる 3 製剤の間では，Grade 3 または 4 の有害事象，重篤な有害事象，投与中止，減量または投与中断の発現割合は同程度であることが示された（M5.3.5.3 項 ISS）。エルラナタマブの製剤についての詳細な情報は，M2.7.1 項に記載する。

3.3. 母集団薬物動態解析

エルラナタマブの母集団薬物動態解析は，C1071001 試験，C1071002 試験，C1071003 試験および C1071009 試験でエルラナタマブを単剤投与した 321 例の治験参加者の併合データを用いて実施した（M5.3.3.5 項 PMAR-1353-Table 5）。

非結合型および総エルラナタマブの PK は，一次吸収を伴うセミメカニスティックな TMDD モデル（Hayashi et al, 2007[8]）により適切に特徴づけられた。このモデルを Figure 32 に図示する。このモデルでは，非結合型エルラナタマブ，非結合型 sBCMA およびエルラナタマブ-sBCMA 複合体の 3 つの構成要素をパラメータ化した。これら 3 つの構成要素は，それぞれが固有のクリアランスと分布容積を有している。このモデルでは，非結合型エルラナタマブ，標的分子（非結合型 sBCMA）およびエルラナタマブ-sBCMA 複合体が平衡状態にあり，結合速度と解離速度が他の体内動態プロセスの時間スケールで釣り合うと仮定している。解析には，非結合型および総エルラナタマブの濃度ならびに非結合型および総 sBCMA 濃度の総計 13,233 点の測定値を用い，その内訳は総エルラナタマブの濃度が 3739 点，非結合型エルラナタマブの濃度が 2947 点，総 sBCMA 濃度が 3812 点および非結合型 sBCMA 濃度が 2735 点であった。

Figure 32. Population PK Model Schematic



Source: Module 5.3.3.5 PMAR-1353 Figure 1

このセミメカニスティックモデルは，非結合型および総エルラナタマブならびに sBCMA の濃度-時間プロファイルを適切に記述した。最終モデルでのパラメータの推定値を Table 24 に示す。

Table 24. Final Model Parameter Estimates

Parameter	Estimate (CV%)[a]	RSE	95% CI
$\theta_{CL\ elranatamab}$ (L/day)	0.324 (100%)	9.114	(0.266; 0.382)
$\theta_{Vc\ elranatamab}$ (L)	4.777 (69%)	5.745	(4.239; 5.315)
$\theta_{Vc\ sBCMA}$ (L)	15.418 (136%)	10.904	(12.123; 18.713)
$\theta_{CL\ sBCMA}$ (L/day)	0.273 (448%)	21.030	(0.161; 0.386)
$\theta_{CL\ complex}$ (L/day)	0.164 (79%)	9.201	(0.134; 0.193)
$\theta_{Vc\ complex}$ (L)	3.802 (70%)	4.848	(3.441; 4.164)
$\theta_{BL\ sBCMA}$ (nM)	6.914 (135%)	7.793	(5.858; 7.970)
$\theta_{Vp\ elranatamab}$ (L)[b]	2.830	1.766	(2.732; 2.928)
θ_{Q} (L/day)[b]	0.225	1.933	(0.217; 0.234)
$\theta_{CL\ elranatamab}$ (L/day)	0.324 (100%)	9.114	(0.266; 0.382)
$\theta_{Vc\ elranatamab}$ (L)	4.777 (69%)	5.745	(4.239; 5.315)
$\theta_{Vc\ sBCMA}$ (L)	15.418 (136%)	10.904	(12.123; 18.713)
$\theta_{CL\ sBCMA}$ (L/day)	0.273 (448%)	21.030	(0.161; 0.386)
$\theta_{CL\ complex}$ (L/day)	0.164 (79%)	9.201	(0.134; 0.193)
$\theta_{Vc\ complex}$ (L)	3.802 (70%)	4.848	(3.441; 4.164)
$\theta_{BL\ sBCMA}$ (nM)	6.914 (135%)	7.793	(5.858; 7.970
$\theta_{Vp\ elranatamab}$ (L)[b]	2.830	1.766	(2.732; 2.928)
θ_{Q} (L/day)[b]	0.225	1.933	(0.217; 0.234)
θ_{F}[b]	0.562	0.564	(0.556; 0.568)
θ_{ka} (day^{-1})	0.287 (68%)	4.432	(0.262; 0.311)
θ_{Kd} (nM)[b]	3.138	3.312	(2.934; 3.342)
$\theta_{Residual\ error\ total\ elranatamab}$	0.422	3.038	(0.397; 0.447)
$\theta_{Residual\ error\ total\ sBCMA}$	0.347	4.028	(0.320; 0.375)

Table 24. Final Model Parameter Estimates

Parameter	Estimate (CV%)[a]	RSE	95% CI
$\theta_{\text{Residual error free elranatamab}}$	0.347	2.610	(0.330; 0.365)
$\theta_{\text{Residual error free sBCMA}}$	0.518	3.503	(0.482; 0.553)
$\theta_{\text{Sex on CL elranatamab}}$	-0.492	12.533	(-0.613; -0.371)
$\theta_{\text{Bwt on Vc elranatamab}}$	1.017	22.351	(0.571; 1.462)
$\theta_{\text{Age on ka}}$	-1.459	20.025	(-2.031; -0.886)
OFV	52404.246	-	-

Source: Module 5.3.3.5 PMAR-1353 - Study Report Table 8
a. Parameters in which IIV was added in the model have associated CV%. RSEs for IIVs included in the final model were < 60% and shrinkage for these IIV values were all < 35%. Refer to Module 5.3.3.5 PMAR-1353 - Study Report Table 8 for additional information.
b. IIV for parameter fixed to 14.83%
Table abbreviations: CI=confidence interval; CL=clearance; CV=coefficient of variation; F=bioavailability; Prop=proportional; ka=first-order absorption rate constant; IIV=inter-individual variability; OFV=objective function value; Q=inter-compartmental clearance; RSE=relative standard error; sBCMA=soluble B-cell maturation antigen; Complex=elranatamab-sBCMA; Vc=central volume of distribution; Vp=peripheral volume of distribution; kd=dissociation constant of elranatamab sBCMA.

エルラナタマブの母集団薬物動態解析において様々な共変量を検討し，統計的に有意でありモデルへの当てはまりを改善する共変量を最終モデルに組み込んだ。典型的な患者におけるエルラナタマブの $CL_{elranatamab}$，$V_{c,elranatamab}$ および K_a についての最終モデル式を以下に示す。

$$CL_{elranatamab} = 0.324L/d \times (1-0.492 \times CL_{cov}SEX_F)$$

$$V_{c,elranatamab} = 4.777L \times (BWT/71.45)^{1.017}$$

$$K_a = 0.287d^{-1} \times (AGE/66)^{-1.459}$$

上式において，$CL_{elranatamab}$ は非結合型エルラナタマブのクリアランス，$V_{c,elranatamab}$ は非結合型エルラナタマブの中心コンパートメントの分布容積および K_a は一次吸収速度定数である。共変量である $CL_{cov}SEX_F$ は，患者が男性であれば 1，女性であれば 0 とする。BWT はベースラインでの体重（kg）および AGE は年齢（歳）である。

性別の $CL_{elranatamab}$ に及ぼす影響，体重の $V_{c,elranatamab}$ に及ぼす影響ならびに年齢の K_a に及ぼす影響を評価するために，関連する曝露量パラメータをシミュレーションし，参照集団の曝露量と比較した（女性と男性の曝露の比較や，体重および年齢の中央値での患者の曝露と体重および年齢の範囲の 10 パーセンタイルおよび 90 パーセンタイルでの患者の曝露の比較等）。このシミュレーションによると，性別，体重および年齢の共変量の影響は臨床的に重要なものではなかった（M5.3.3.5 項 PMAR-1353-6.10 項）。

シミュレーションに基づくアプローチにより，2 段階プライミング投与レジメン（12 mg / 32 mg / 76 mg）で反復 SC 投与後の非結合型および総エルラナタマブの PK パラメータを推定した。母集団薬物動態解析モデルから得られた，反復投与後の第 24 週終了時の AUC_{tau}，

C_{max} および C_{trough} の推定値（その後，奏効例では Q2W に投与間隔を変更するため，第 24 週にエルラナタマブの曝露量が最大になる）を Table 25 に示す（M5.3.3.5 項 PMAR-1353-6.8 項）。母集団薬物動態解析の詳細は M5.3.3.5 項 PMAR-1353 に記載する。

Table 25. Summary of Exposure Metrics After 24 Weeks of 76 mg Weekly Dosing of Elranatamab With 12/32 mg priming dose

Elranatamab PK	Statistic	C_{max} (µg/mL)	AUC_{tau} (µg*day/mL)	C_{trough} (µg/mL)
Free	Geometric mean (CV%)	15.99 (137%)	105.24 (146%)	14.17 (158%)
Total	Geometric mean (CV%)	25.78 (67%)	173.22 (69%)	23.86 (72%)

Multiple doses of 76 mg QW following 2 step-up priming regimen in the first week up to Week 24 where max elranatamab exposure as the dosing intensity starting Week 25 is reduced to Q2W for responding participants.
(Module 5.3.3.5 PMAR-1353 - Study Report Table 9)

さらに，RRMM 患者に 1 日目に 12 mg，4 日目に 32 mg を皮下投与し，8 日目以降は 1 日 1 回 76 mg を 1 週間間隔で 24 週間皮下投与し，その後投与間隔を 2 週間間隔として定常状態に達したときの母集団薬物動態解析に基づく血清中エルラナタマブの PK パラメータを Table 26 に示す。

Table 26. Pharmacokinetic Parameters of Elranatamab in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma

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

a. In patients who have achieved a response.
b. Steady state exposure of elranatamab biweekly dose is approximated at week 48.

全体的に，試験から実際に得られたデータは，母集団薬物動態解析の最終モデルによって適切に記述された。また，最終モデルの予測性能については複数の方法で検証した。従って，最終モデルを用いて信頼性の高いポストホック推定値を算出することができ，これら推定値を有効性および安全性に関する曝露-反応関係を評価するため逐次 PK/PD 解析に使用した。

3.4. 曝露-反応解析

曝露-反応解析は，以下に述べる有効性および安全性の各評価項目について，非結合型および総エルラナタマブの曝露量を用いて実施した。

3.4.1. 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有意に高くなることが確認された。総エルラナタマブの曝露量を用いた解析では，ベースラインの sBCMA 濃度は ORR と有意な負の相関を示した。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低かった（3.2.6 項および 3.2.7.5 項）。非結合型エルラナタマブの曝露量を用いた解析では，非結合型エルラナタマブの曝露量とベースラインの sBCMA 濃度の間の相関（sBCMA 濃度が高いとエルラナタマブの曝露量は低くなる）を考慮すると，sBCMA 濃度は奏効が得られる確率に対する有意な共変量ではなかった。ベースラインの 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。年齢，体重，性別および人種など，検討した他の変数はいずれも ORR の有意な共変量ではなかった。これらの結果から，非結合型エルラナタマブの曝露量を最大化することにより，奏効が得られる確率を高めることができると考えられ，評価した中で最も高い用量である 76 mg QW 投与の用法・用量が支持される。要約を以下に示し，詳細は M5.3.3.5 項 PMAR-1354 に記載する。

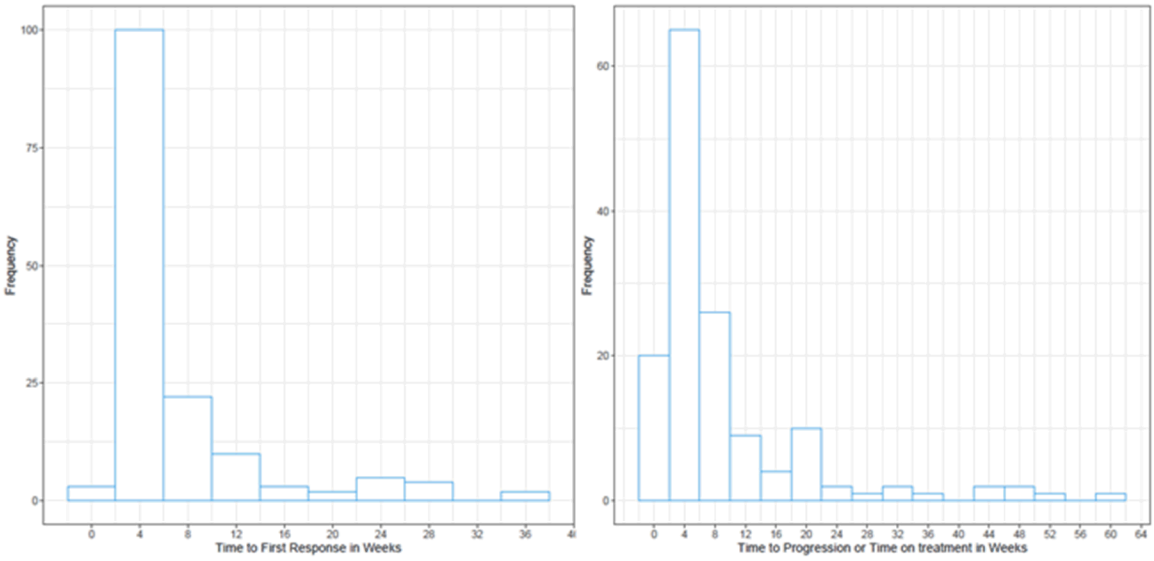
有効性に関する曝露-反応解析には，C1071003 試験で BICR 評価による ORR とよく一致していたことを考慮し，治験責任医師評価による ORR を用いた（M5.3.5.2 項 C1071003 試験 CSR 5.1.2.2.1 項および Table 14.2.1.4）。C1071001 試験の単剤投与コホート，C1071002 試験，C1071003 試験および C1071009 試験のパート 1 でエルラナタマブの単剤投与を受け，PK および ORR のデータが利用可能な（すなわち効果が評価可能な）治験参加者［総計 297 例，奏効例 50.8%（297 例中 151 例），非奏効例 49.2%（297 例中 146 例）］を曝露-反応解析に含めた。エルラナタマブの曝露量パラメータを含め，組み込まれる可能性のあるすべての共変量の一覧を M5.3.3.5 項 PMAR-1354-5 項に示す。カテゴリカルおよび連続的な人口統計学的特性ならびに安全性に関する臨床検査値の要約統計量を M5.3.3.5 項 PMAR-1354-6.1 項に示す。

有効性に関する曝露-反応関係を評価するため，以下の 2 つの曝露量パラメータを選択した。

（1） 奏効例では奏効が最初に判定された時点までの，非奏効例では疾患進行が判定された時点または試験治療の終了時点までの期間の頻度（Figure 33）に基づき，最初の 28 日間の平均曝露量［最初の 28 日間の平均濃度（$C_{ave,\ Day\ 28}$）］を曝露量パラメータとして選択した。なお，C1071003 試験 コホート A では，治験責任医師評価による奏効までの期間の中央値は 1.05 ヵ月（範囲：0.89～6.14）と早期の奏効が得られている（M5.3.5.2 項 C1071003 試験 CSR Table 14.2.6.2）。

（2） より遅い時点で奏効または疾患進行が認められることを説明するために，奏効例では奏効が最初に判定された時点までの，非奏効例では疾患進行が判定された時点または試験治療の終了時点までの平均曝露（$C_{ave,\ event}$）についても，有効性に関する曝露-反応解析で評価した。2 つの曝露量パラメータを用いた結果はおおむね一致している。

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)



Source: Module 5.3.3.5 PMAR-1354 - Study Report Figure 5

非結合型および総エルラナタマブの曝露量ともに，基本モデルに含めるためのΔD（逸脱度の変化：曝露量パラメータを含まないモデルと含むモデルの対数尤度の差を-2 倍した値であり，6.64 を閾値とする）の基準を満たした。これは，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くなることを示唆している（Table 27）。

Table 27. Exposure Metrics for ORR ER Analysis (Base Models)

Elranatamab PK	Exposure metrics	Estimate	AIC	ΔD	p-value
Total	Log $C_{ave,\ Day\ 28}$	2.05	367	-48.6	2.76 E-07
	Log $C_{ave,\ event}$	1.66	370	-43.2	3.58 E-07
Free	Log $C_{ave,\ Day\ 28}$	4.71	243	-172	1.26 E-17
	Log $C_{ave,\ event}$	3.39	268	-145	1.65 E-16

Source: Module 5.3.3.5 PMAR-1354 - Study Report Table 10 and Table 11
Table abbreviations: AIC= akaike information criterion; ΔD = change in deviance.

1.4.4 項に示すとおり，選択した曝露量パラメータに加え，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モデルに含めた上で，変数減少法に従い，前述した 2 つの曝露量パラメータのそれぞれについて最終モデルを構築した。

いずれの最終モデルにおいても，非結合型または総エルラナタマブの曝露量が高いこと，5 ライン以下の治療歴およびベースラインにおいて EMD がないことは，奏効が得られる確率の高さと相関を示した。総エルラナタマブの曝露量を用いた最終モデルでは，ベースラインの sBCMA 濃度が高いと奏効が得られる確率が低くなる関係が見られた（Table 28）。

Table 28. Final Models for ORR

Elranatamab PK	Exposure Metrics	Effects	Estimate (95% CIs)	Odds Ratio (95% CIs)	Pr (> |Z|)
Total	$C_{ave, Day 28}$	sBCMA at baseline*	-0.0100 (-0.0137 – -0.00600)	0.991 (0.986 – 0.994)	< 0.0001
		Log $C_{ave, Day28}$	1.56 (0.772 – 2.55)	4.78 (2.16 – 12.8)	0.0006
		Prior lines of Therapy > 5	-0.991 (-1.59 – -0.408)	0.371 (0.204 – 0.665)	0.0010
		Positive EMD at baseline	-0.871 (-1.48 – -0.277)	0.419 (0.229 – 0.758)	0.0043
		Intercept	-4.08 (-7.80 – -1.07)	-	0.0175
	$C_{ave, event}$	sBCMA at baseline*	-0.00900 (-0.0130 – -0.00600)	0.991 (0.987 – 0.994)	< 0.0001
		Log $C_{ave, event}$	1.34 (0.652 – 2.18)	3.82 (1.92 – 8.83)	0.0006
		Prior lines of Therapy > 5	-0.954 (-1.55 – -0.370)	0.385 (0.211 – 0.691)	0.0015
		Positive EMD at baseline	-0.992 (-1.61 – -0.387)	0.371 (0.200 – 0.679)	0.0015
		Intercept	-3.37 (-6.62 – -0.678)	-	0.0260
Free	$C_{ave, Day 28}$	Intercept	-15.8 (-20.3 – -11.9)	-	< 0.0001
		Log $C_{ave, Day28}$	4.89 (3.74 – 6.21)	133.1 (42.2 – 499)	< 0.0001
		Prior lines of Therapy > 5	-0.976 (-1.69 – -0.292)	0.377 (0.185 – 0.747)	0.0058
		Positive EMD at baseline	- 0.917 (-1.63 – -0.226)	0.400 (0.196 – 0.798)	0.0100
	$C_{ave, event}$	Intercept	-12.9 (-16.7 – -9.55)	-	< 0.0001
		Log $C_{ave, event}$	3.93 (2.99 – 5.01)	50.9 (19.9 – 150)	< 0.0001
		Positive EMD at baseline	-1.45 (-2.20 – -0.746)	0.234 (0.111 – 0.474)	0.0001
		Prior lines of Therapy	-0.946 (-1.64 – -0.274)	0.388 (0.194 – 0.760)	0.0065

Source: Module 5.3.3.5 PMAR-1354 - Study Report Section 6.2.2

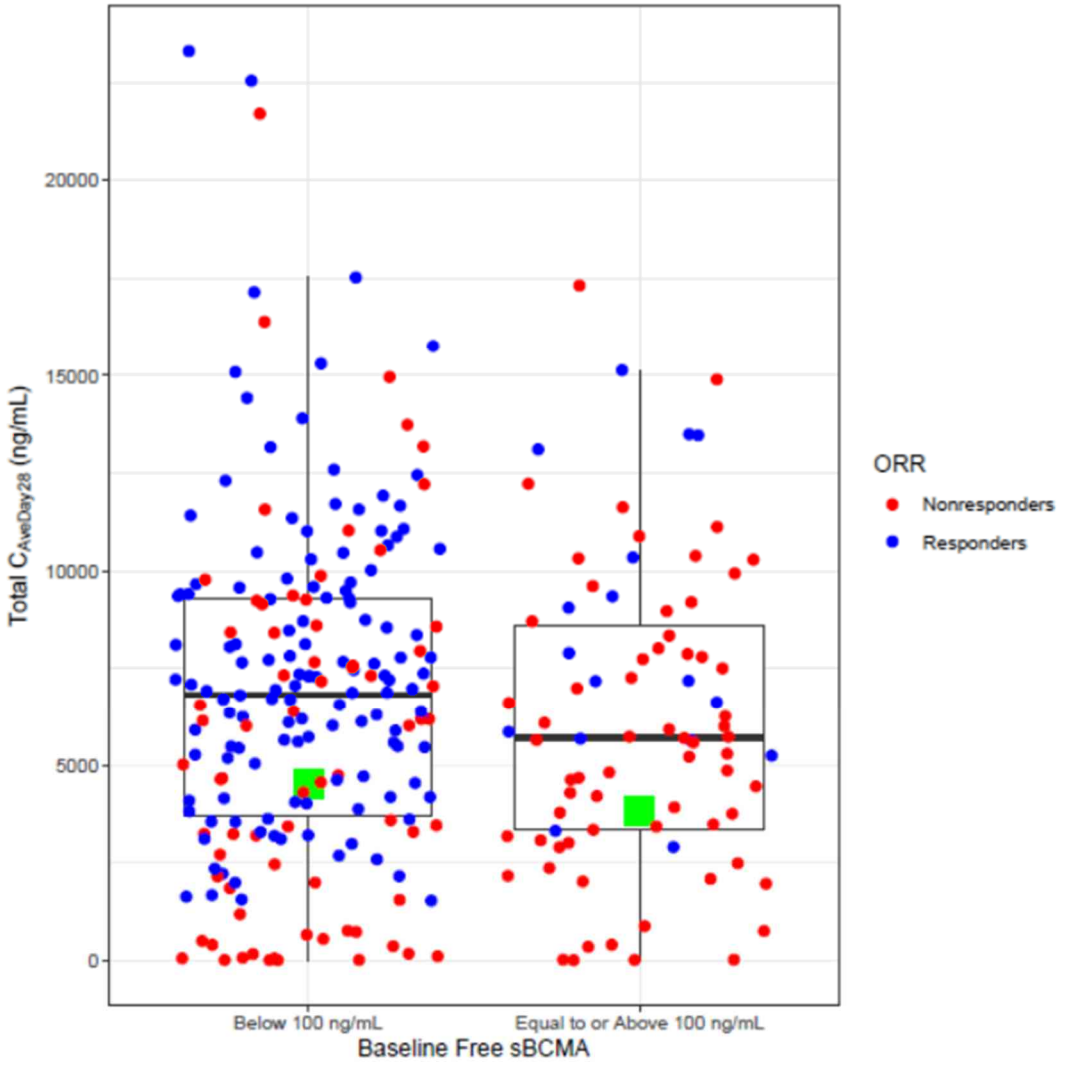
* Baseline sBCMA was used from the free sBCMA assay based on the results from base models of free and total sBCMA baseline levels.

Based on the odds ratio, with a 1 unit increase of log $C_{ave, Day28}$, the odds of achieving ORR are multiplied by a factor of 4.78 and 133.1, respectively, for total and free exposures; when number of prior lines of therapy is more than 5 at baseline, the odds of achieving ORR are multiplied by a factor of 0.371 and 0.377, respectively, for total and free ER models; when EMD is present at baseline, the odds of achieving ORR are multiplied by a factor of 0.419 and 0.400, respectively, for total and free ER models. For total log $C_{ave, Day28}$ analysis, with a 1 unit increase in baseline sBCMA, the odds of achieving ORR are multiplied by a factor of 0.991.

Based on the odds ratio, with a 1 unit increase of log $C_{ave, event}$, the odds of achieving ORR are multiplied by a factor of 3.82 and 50.9, respectively, for total and free exposures; when number of prior lines of therapy is more than 5 at baseline, the odds of achieving ORR are multiplied by a factor of 0.385 and 0.388, respectively, for total and free ER models; when EMD is present at baseline, the odds of achieving ORR are multiplied by a factor of 0.371 and 0.234, respectively, for total and free ER models. For total log $C_{ave, event}$ analysis, with a 1 unit increase in baseline sBCMA, the odds of achieving ORR are multiplied by a factor of 0.991.

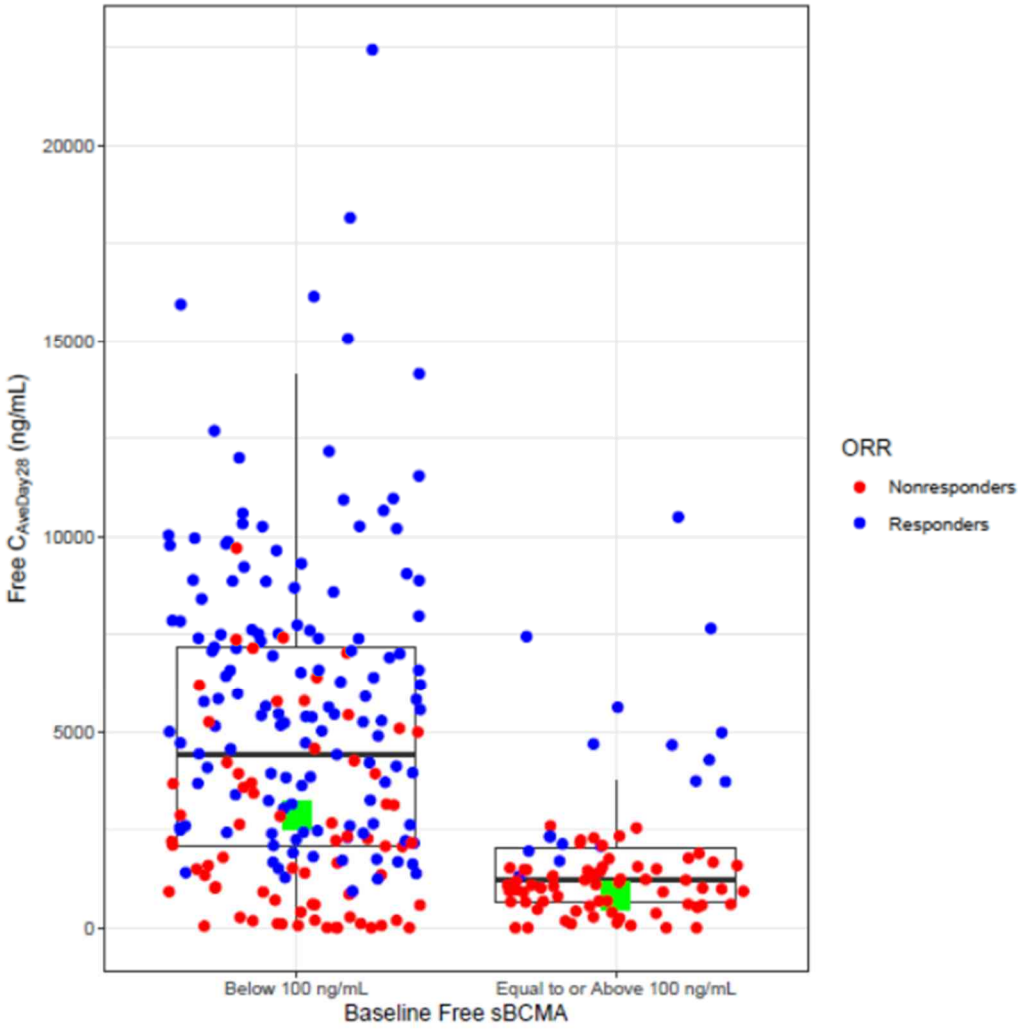
Figure 34 および Figure 35 は，非奏効例（赤）と比較して，奏効例（青）ではエルラナタマブの $C_{ave,\ Day\ 28}$ の中央値がより高いことを示している。総エルラナタマブの $C_{ave,\ Day\ 28}$ は，ベースラインの sBCMA 濃度が 100 ng/mL 以上の治験参加者ではわずかに低く，非結合型エルラナタマブの $C_{ave,\ Day\ 28}$ は，ベースラインの sBCMA 濃度が 100 ng/mL 以上の治験参加者では大幅に低かった。

Figure 34. Total Elranatamab $C_{ave,\ Day\ 28}$ by Objective Response and Baseline Free sBCMA



Source: Module 5.3.3.5 PMAR-1354 - Study Report Figure 14. Green squares represent the geometric mean of the corresponding group. Figure abbreviations: Cave=average concentration.

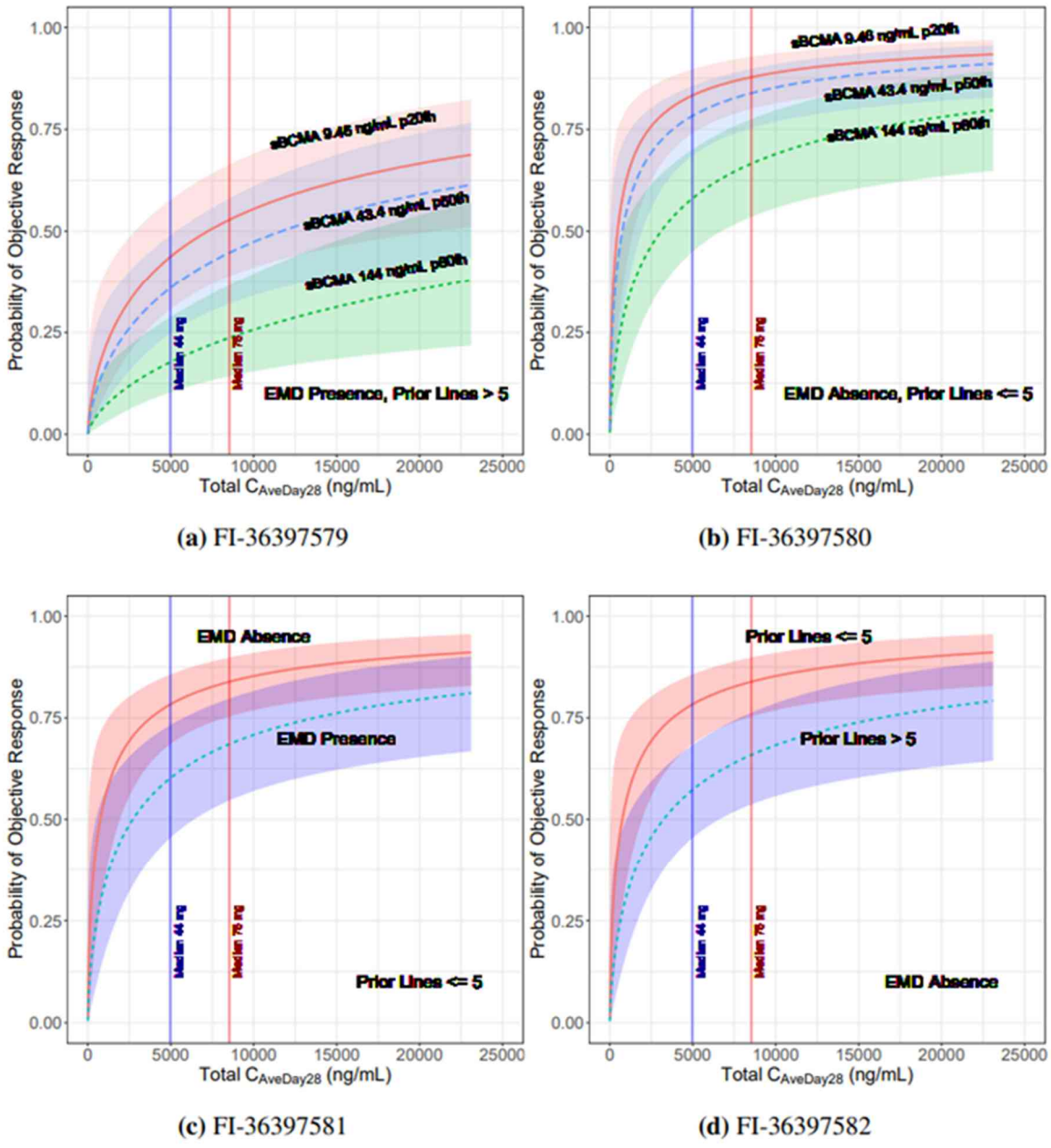
Figure 35. Free Elranatamab $C_{ave, Day28}$ by Baseline Free sBCMA level and ORR Status



Source: Module 5.3.3.5 PMAR-1354 - Study Report Figure 15. Green squares represent the geometric mean of the corresponding group. Figure abbreviations: Cave=average concentration.

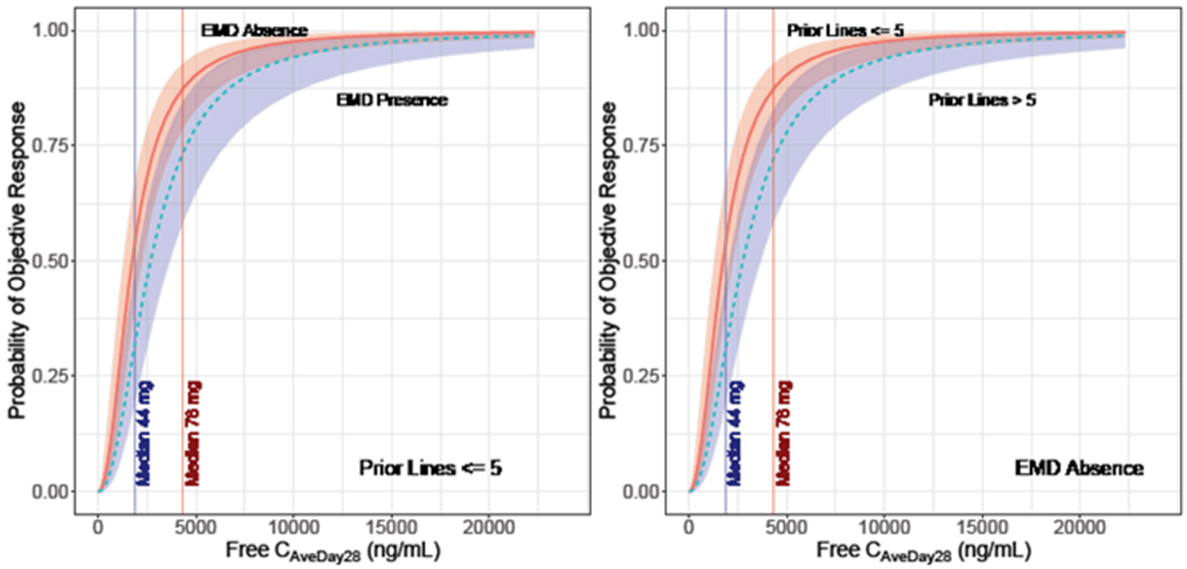
エルラナタマブの $C_{ave, Day28}$，ベースラインの sBCMA 濃度（低濃度：20 パーセンタイル，中間濃度：50 パーセンタイル，高濃度：80 パーセンタイル），前治療歴ライン数および EMD の有無を変数としたときの奏効が得られる確率の推定値をそれぞれ Figure 36（総エルラナタマブ）および Figure 37（非結合型エルラナタマブ）に示す。モデルでは，総エルラナタマブの $C_{ave, Day28}$ が高く，ベースラインの sBCMA 濃度が低い治験参加者ほど，奏効が得られる確率が高いことが示唆された。一定の総エルラナタマブの $C_{ave, Day28}$ およびベースラインの sBCMA 濃度において，5 ライン以下の治療歴を有し，ベースラインにおいて EMD がない治験参加者ほど，奏効が得られる確率が高い。

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



Source: Module 5.3.3.5 PMAR-1354 - Study Report Figure 16. In figures (a) and (b), red, blue, and green curved lines and shaded regions represent median and 95% CI predicted probability of objective Response for patients with 20th, 50th, and 80th percentiles of sBCMA, respectively. In figures (c) and (d), simulations utilizing 50th percentile of sBCMA are displayed.

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



Source: Module 5.3.3.5 PMAR-1354 - Study Report Figure 17

$C_{ave, event}$ を変数としたときも，同様の結果が得られた（M5.3.3.5 項 PMAR-1354-6.2.2.2 項）。

また，非結合型エルラナタマブの曝露量と DOR の間の関連性について，Cox 比例ハザード解析および Kaplan-Meier 法を用いて探索的に検討した。単変量 Cox 比例ハザード解析により，非結合型エルラナタマブの曝露量（$C_{ave, Day 28}$ または $C_{ave, event}$ のいずれも）と DOR の間には有意な相関はないことが示された（Table 29）。総エルラナタマブの $C_{ave, Day 28}$ および $C_{ave, event}$ を用いた解析結果は整合していた。Kaplan-Meier 曲線より，非結合型エルラナタマブの $C_{ave, Day 28}$ および $C_{ave, event}$ の三分位それぞれの間で DOR は重なり合うことが示唆された（M5.3.3.5 項 PMAR-1354-6.2.4 項）。

Table 29. Univariate Analysis of Cox Proportional Hazard Model for DOR Study (Studies 1001, 1002, 1003, 1009)

Variable	Coefficient	Hazard Ratio (95% CI)	p-value
Log $C_{ave, Day 28}$	-0.262	0.769 (0.494 – 1.20)	0.247
Log $C_{ave, event}$	-0.218	0.804 (0.546 – 1.19)	0.271

Source: Module 5.3.3.5 PMAR-1354 – Table 18
Table abbreviations: DOR=Duration of Response.

さらに，エルラナタマブの曝露量（$C_{ave, Day 28}$ または $C_{ave, event}$ のいずれも）を用いた単変量解析お

よび多変量解析のどちらにおいても，C1071003 試験で少なくとも 24 週間投与した治験参加者に対する Q2W 投与への変更は DOR に有意な影響を及ぼさなかった（Table 30）。

Table 30. Univariate Analysis of Cox Proportional Hazard Model for DOR Study 1003

Analysis	Variable	Coefficient	Hazard Ratio (95% CI)	p-value
Q2W Switch	Q2W Switch	-0.462	0.630 (0.0797 – 4.98)	0.661
Q2W Switch + $C_{ave,\ Day\ 28}$	Q2W Switch	-0.517	0.596 (0.0749 – 4.75)	0.274
	Log $C_{ave,\ Day\ 28}$	-0.431	0.650 (0.300 – 1.41)	0.625
Q2W Switch + $C_{ave,\ event}$	Q2W Switch	-0.454	0.635 (0.0803 – 5.02)	0.667
	Log $C_{ave,\ event}$	-0.349	0.706 (0.302 – 1.65)	0.421

Source: Module 5.3.3.5 PMAR-1354 – Table 19
Table abbreviations: DOR=Duration of Response; Q2W=once every two weeks.

3.4.2. 安全性に関する曝露-反応解析

1.4.4.1 項および 1.4.4.2 項に示すとおり，CRS，PN，感染症，好中球減少症および QTc 間隔の延長の有害事象についての曝露-反応関係を探索する目的で解析を実施した。

3.4.2.1. CRS

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（$C_{max,\ 24\ h}$）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（M5.3.3.5 項 PMAR-1355）。

Grade を問わない CRS または Grade 2 以上の CRS を発現した治験参加者では，CRS を発現しなかった治験参加者と比較して，投与初期における曝露量の中央値はより高い傾向であった（M5.3.3.5 項 PMAR-1355 Figure 3，Figure 4，Figure 5 および Figure 6）。エルラナタマブの投与初期における曝露量と Grade を問わない CRS および Grade 2 以上の CRS との関連性について，ロジスティック回帰モデルを構築して評価した。この関連性については 2 つの独立した解析として実施し，1 つは非結合型エルラナタマブの投与初期における曝露量を用い，他方は総エルラナタマブの投与初期における曝露量を用いて探索的に検討した。

エルラナタマブの $C_{max,\ 24h}$ および $C_{max,\ 48h}$（および対数変換した値）は，CRS の 2 つの評価項目の両方と有意に相関した。Log($C_{max,\ 24h}$)が逸脱度を最も大きく変化させたため，CRS の発現を最も良く説明する曝露量パラメータとして log($C_{max,\ 24h}$)を選択した。また，CRS は薬物曝露の早期に発現することから，log($C_{max,\ 24h}$)は臨床的に重要なパラメータであると考えられた。C1071003 試験および C1071009 試験では，CRS 発現までの期間の中央値は 2 日であった（M 5.3.5.2 項 C1071003 試験 CSR 5.2.1.6.1 項，M5.3.3.2 項 C1071009 試験中間 CSR 5.2.1.6.1.4 項）。エルラナタマブの投与初期における曝露量は有意な予測因子として最終モデルに含められた。また，投与初期における総エルラナタマブの曝露量を用いた解析では，ベースラインの総 sBCMA 濃度を対数変換した値は，Grade を問わない CRS の発現確率と負の相関を示した（すなわち，ベースラインの総 sBCMA 濃度が高いほど CRS の発現確率は低くなった）（Table 31）。

Table 31. Final Models for Any Grade and Grade ≥ 2 CRS vs Elranatamab Exposure

Elranatamab PK (Free or Total)	CRS Endpoint	Effects	Estimate (95% CIs)	Odds Ratio (95% CIs)	Pr(> |Z|)
Total PK	Any Grade CRS	Intercept	-3.11 (-4.95, -1.42)	-	< 0.001
		Log (Total $C_{max, 24h}$) (ng/mL)	0.728 (0.465, 1.02)	2.07 (1.59, 2.78)	< 0.001
		Log (Total Baseline sBCMA) (ng/mL)	-0.245 (-0.423, -0.0822)	0.783 (0.655, 0.921)	0.0051
	Grade ≥ 2 CRS	Intercept	-1.97 (-2.4, -1.56)	-	< 0.001
		Log (Total $C_{max, 24h}$) (ng/mL)	0.000581 (0.000294, 0.000883)	1.00 (1.00, 1.00)	< 0.001
Free PK	Any Grade CRS	Intercept	-4.05 (-5.59, -2.64)	-	< 0.001
		Log (Free $C_{max, 24h}$) (ng/mL)	0.905 (0.631, 1.21)	2.47 (1.88, 3.35)	< 0.001
	Grade ≥ 2 CRS	Intercept	-4.63 (-6.26, -3.12)	-	< 0.001
		Log (Free $C_{max, 24h}$) (ng/mL)	0.596 (0.328, 0.879)	1.81 (1.39, 2.41)	< 0.001

Source: Module 5.3.3.5 PMAR-1355 - Study Report Table 6; Table 9; Table 12; Table 15
N = 324 participants.

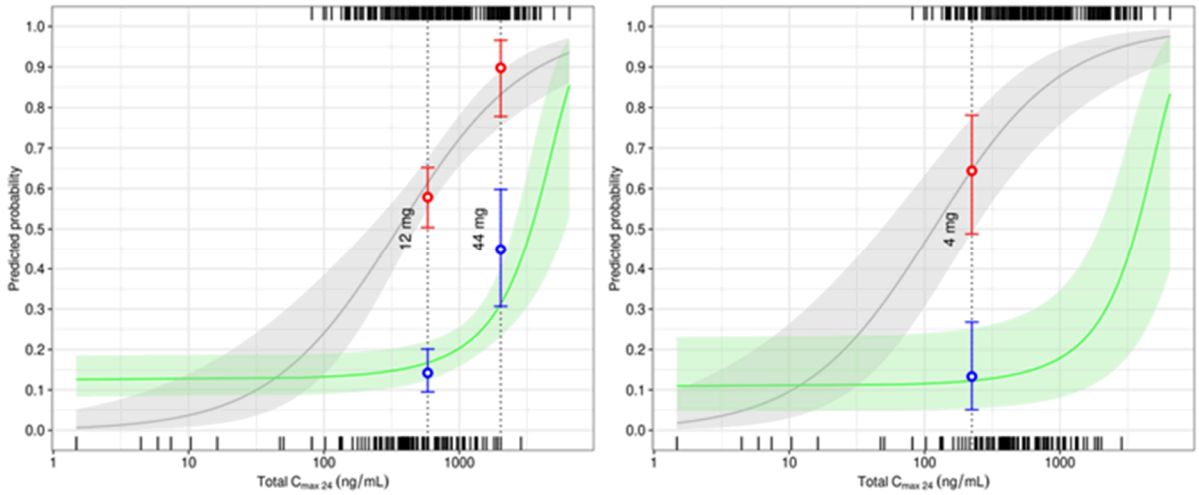
前述の解析は，投与 24 時間後までの C_{max}（$C_{max, 24h}$）（初回投与後の早期に認められた曝露）は，Grade を問わない CRS の発現割合および最大の重症度（Grade 2 以上）と相関すると仮定している。この仮定は，初回投与で十分な刺激を与えるレジメン（初回のプライミング投与が 12 mg 以上）での臨床データにより裏付けられており，このレジメンでは CRS の発現の多くが初回投与後に観察された。この投与法では初回のプライミング投与が十分な刺激効果をもたらし，2 回目の投与以降での CRS の発現は少なくなり，重症度も低くなる（3.6.1 項）。

一方，初回のプライミング投与が 12 mg 未満（すなわち C1071009 試験での 4 mg/20 mg + 前投与のレジメン）の場合，免疫系への刺激が不十分な可能性がある。このため，C1071009 試験で認められたように，2 回目以降の投与でより多くの CRS が発現することになる。4 mg/20 mg + 前投与のレジメンでは，Grade を問わない CRS および Grade 2 以上の CRS の発現は，初回投与，2 回目投与，3 回目投与およびそれ以降の投与にわたって，ほぼ均等に分布していた（3.6.1 項）。初回のプライミング投与が 12 mg 未満（C1071009 試験）の場合に刺激効果が不十分となることがもたらす潜在的な影響を説明するため，Grade を問わない CRS および Grade 2 以上の CRS を解析する最終モデルのそれぞれに追加の共変量を含めた。

共変量として 4 mg/20 mg の投与法の有無を用いて，エルラナタマブの曝露量と CRS の間の関連性を，それぞれ Figure 38（総エルラナタマブ）および Figure 39（非結合型エルラナタマブ）に図示する。さらに，実際に観察された Grade を問わない CRS および Grade2 以上の CRS の発現割合とモデルで推定した CRS の発現確率を Table 32 に示す。このモデルは，実際に観察された

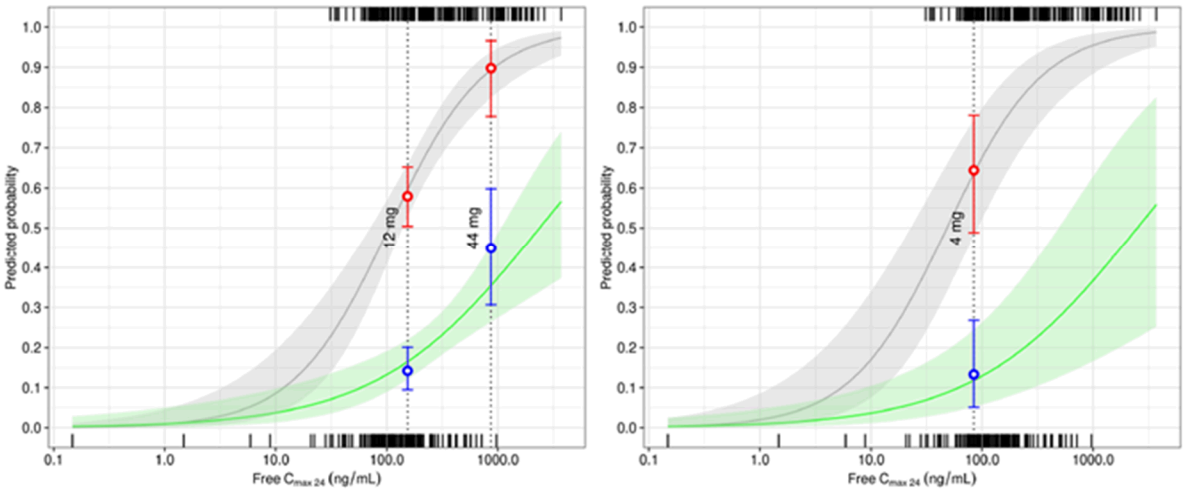
Grade を問わない CRS および Grade 2 以上の CRS の発現割合を適切に記述し，また，2 段階プライミング投与レジメン（C1071003 試験での 12 mg/32 mg + 前投与，または C1071009 試験での 4 mg/20 mg + 前投与）は，1 段階（44 mg）プライミング投与レジメン（前投与の有無によらない）と比較して，Grade を問わない CRS および Grade 2 以上の CRS の発現割合の低さと関連していた。12 mg/32 mg + 前投与のプライミング投与レジメンは，4 mg/20 mg + 前投与のプライミング投与レジメンと比較して，CRS の発現プロファイルがより予測しやすくなった（3.6.1 項）。

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



Source: Module 5.3.3.5 PMAR-1355 Figure A9.1. Left panel: Priming dose less than 12 mg (ie, PDLT12 for Study 1009) is not included. Right panel: PDLT12 = 1. The vertical dotted lines indicate the median observed $C_{max,\ 24h}$ values at initial elranatamab doses of 4, 12, and 44 mg. The red dots and whiskers represent the observed proportions and 95% CIs of any Grade CRS at each of the initial elranatamab doses of 4, 12, and 44 mg, respectively. The blue dots and whiskers represent the observed proportions and 95% CIs of Grade 2 or worse CRS at each of the initial elranatamab doses of 4, 12, and 44 mg, respectively. The solid grey line and ribbon represent the simulated probabilities and 95% CI of any Grade CRS, respectively, using the median log total baseline sBCMA within each PDLT12 subgroup. The solid green line and ribbon represent the simulated probabilities and 95% CI of Grade 2 or worse CRS, respectively. The rug lines indicate the $C_{max,24}$ values for those participants who did (top) and did not (bottom) experience any Grade CRS. Note: These simulations are derived from two separate models for CRS using total elranatamab PK, one for any Grade CRS and another for Grade ≥ 2 CRS.

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



Source: Module 5.3.3.5 PMAR-1355 Figure A9.2. Left panel: Priming dose less than 12 mg (ie, PDLT12) is not included. Right panel: PDLT12 = 1. The vertical dotted lines indicate the median observed $C_{max,\,24h}$ values at initial elranatamab doses of 4, 12, and 44 mg. The red dots and whiskers represent the observed proportions and 95% CIs of any Grade CRS at each of the initial elranatamab doses of 4, 12, and 44 mg, respectively. The blue dots and whiskers represent the observed proportions and 95% CIs of Grade 2 or worse CRS at each of the initial elranatamab doses of 4, 12, and 44 mg, respectively. The solid grey line and ribbon represent the simulated probabilities and 95% CI of any Grade CRS, respectively, using the median log total baseline sBCMA within each PDLT12 subgroup. The solid green line and ribbon represent the simulated probabilities and 95% CI of Grade 2 or worse CRS, respectively. The rug lines indicate the $C_{max,24}$ values for those participants who did (top) and did not (bottom) experience any Grade CRS. Note: These simulations are derived from two separate models for CRS using total elranatamab PK, one for any Grade CRS and another for Grade ≥ 2 CRS.

Table 32. Probability of CRS at Free Elranatamab $C_{max, 24h}$ for 4, 12, and 44 mg Initial Elranatamab Doses

		4 mg	12 mg	44 mg
Median Free $C_{max, 24h}$ (ng/mL)		84.352	153.853	868.702
All Grade CRS	Observed Proportion (95% CIs)	0.644 (0.488, 0.781)	0.579 (0.504, 0.652)	0.898 (0.778, 0.966)
	Predicted probability (95% CIs)	0.637 (0.481, 0.768)	0.596 (0.528, 0.659)	0.894 (0.825, 0.937)
Grade ≥ 2 CRS	Observed Proportion (95% CIs)	0.133 (0.051, 0.268)	0.142 (0.095, 0.201)	0.449 (0.307, 0.598)
	Predicted probability (95% CIs)	0.118 (0.053, 0.244)	0.165 (0.121, 0.220)	0.355 (0.265, 0.457)

Source: Module 5.3.3.5 PMAR-1355 - Study Report Table A9.3 and Table A9.4. Predicted probabilities are presented based on including Study 1009 as a covariate.

ベースラインの sBCMA 濃度を対数変換した値と CRS の間に認められた負の相関は，総エルラナタマブの投与初期における曝露量を用いた Grade を問わない CRS モデルでのみ認められ，安全性への影響は限定的と考えられる。共変量の候補として評価した他の連続変数（ベースラインの CLcr 値，体重および年齢等）およびカテゴリカル変数（性別，人種，腫瘍量，BCMA CAR-T または ADC 療法等）はいずれも統計的に有意な共変量ではなく，エルラナタマブの投与初期における曝露量が CRS のリスクを最も適切に予測する要因であることを示している。

3.4.2.2. 好中球減少症

最終モデルでは，非結合型および総エルラナタマブの曝露量（事象発現までの平均濃度）と Grade 3 以上の好中球減少症の発現割合の間に，統計的に有意な相関は認められなかった。以下に詳細を示す。

C1071001 試験，C1071002 試験，C1071003 試験および C1071009 試験のデータを用い，ロジスティック回帰モデルを構築し，非結合型および総エルラナタマブの曝露量（事象発現までの平均曝露量，$C_{ave, event}$）と Grade 3 以上の好中球減少症の発現割合との間の関連性を評価した。単変量解析の結果，総エルラナタマブの $C_{ave, event}$ と Grade 3 以上の好中球減少症との間に有意な相関は認められなかったが，非結合型エルラナタマブの $C_{ave, event}$ との間には有意な相関が認められた（Table 33）。

Table 33. Univariate Models for Neutropenia vs Free/Total Elranatamab

	Elranatamab PK	Effects	Estimate (95% CIs)	Odds Ratio (95% CIs)	Pr (> |Z|)
Grade ≥ 3 Neutropenia	Free	Intercept	-1.06 (-1.96 - -0.220)	-	0.0163
		Log $C_{ave\text{-}event}$ (ng/mL)	0.121 (0.0162 - 0.232)	1.13 (1.02 - 1.26)	0.0272
	Total	Intercept	-0.562 (-1.71 - 0.540)	-	0.3224
		Log $C_{ave\text{-}event}$ (ng/mL)	0.0510 (-0.0753 - 0.182)	1.05 (0.928 - 1.20)	0.4307

Source: Module 5.3.3.5 PMAR-1412 - Study Report Section 6.2.1

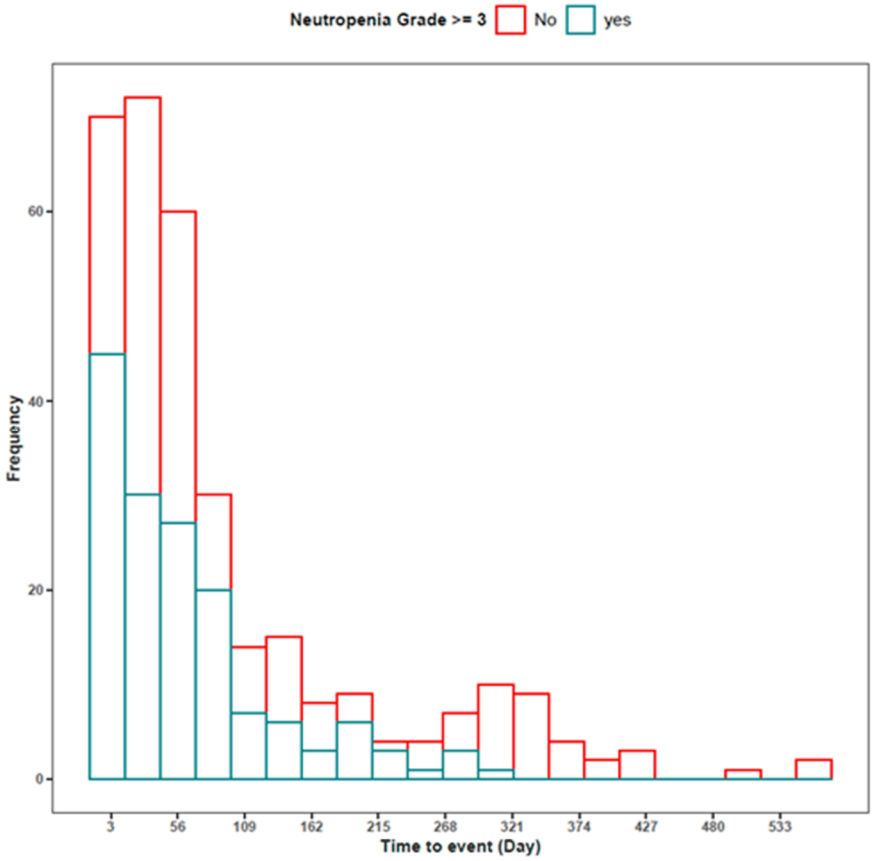
非結合型および総エルラナタマブの $C_{ave,\ event}$ と Grade 3 以上の好中球減少症との間の曝露-反応関係に影響を及ぼす可能性のある，他の共変量をフルモデルで評価した。フルモデルには 2 つの曝露量パラメータに加えて，注目するすべての共変量を取り込み，ステップワイズな変数減少法により検討した。注目する共変量として，年齢，体重，人種（アジア人を含む），ベースラインの sBCMA 濃度またはベースラインの臨床検査値（好中球絶対数，血小板数やアルブミン濃度等）を含めた。変数減少法により，非結合型および総エルラナタマブの曝露量パラメータを含め，すべての共変量は除外された。この結果は，非結合型および総エルラナタマブの曝露量は，Grade 3 以上の好中球減少症の発現確率の有意な予測因子ではないことを示唆している。

以下に述べる $C_{ave,\ event}$ の臨床的な関連性に基づき，曝露量パラメータとして $C_{ave,\ event}$ を選択した。

- 初回の Grade 3 以上の好中球減少症の発現時期の分布は，複数のサイクルにわたっており（Figure 40），初回の事象発現時期の中央値は 43.00 日（範囲：4～312 日）であった。Grade 3 以上の好中球減少症を発現した治験参加者の多くは，初回の事象発現が第 1 サイクルを超えた時期であった。Grade 3 以上の好中球減少症を発現した治験参加者のうち，初回の事象発現が第 4 週および第 6 週を超えている治験参加者は，それぞれ 58%および 51%であった。したがって，ある特定の時点までの曝露量パラメータ（$C_{ave,\ Day\ 28}$ 等）は，Grade 3 以上の好中球減少症に至る曝露量を適切に反映していないと考えられる。

- C1071001 試験では，特に低用量のコホートで，第 1 サイクルでの疾患進行等を理由に投与期間が比較的短かった治験参加者もいたため，第 1 サイクルより後期の時点の曝露量パラメータ（第 2 サイクルの投与期間に相当する $C_{ave,\ Day\ 56}$ 等）も適切ではないと考えられる。これは，2 サイクルに満たない投与期間の治験参加者では，バイアスのかかった曝露量の推定値となるためである。

Figure 40. Distribution of Time to First Grade ≥ 3 Neutropenia Event



Source: Module 5.3.3.5 PMAR-1412 - Study Report Figure 3

3.4.2.3. 感染症

最終モデルでは，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の間に，統計的に有意な相関は認められなかった。以下に詳細を記載する。

C1071001 試験，C1071002 試験，C1071003 試験および C1071009 試験のデータを用い，ロジスティック回帰モデルを構築し，非結合型および総エルラナタマブの曝露量（事象発現までの平均曝露量，$C_{ave,\ event}$）と Grade 3 以上の感染症の発現割合との関連性を評価した。その結果，総エルラナタマブの $C_{ave,\ event}$ と Grade 3 以上の感染症との間に有意な相関は認められなかったが，非結合型エルラナタマブの $C_{ave,\ event}$ との間には有意な相関が認められた（Table 34）。

Table 34. Univariate Models for Infections vs Free/Total Elranatamab

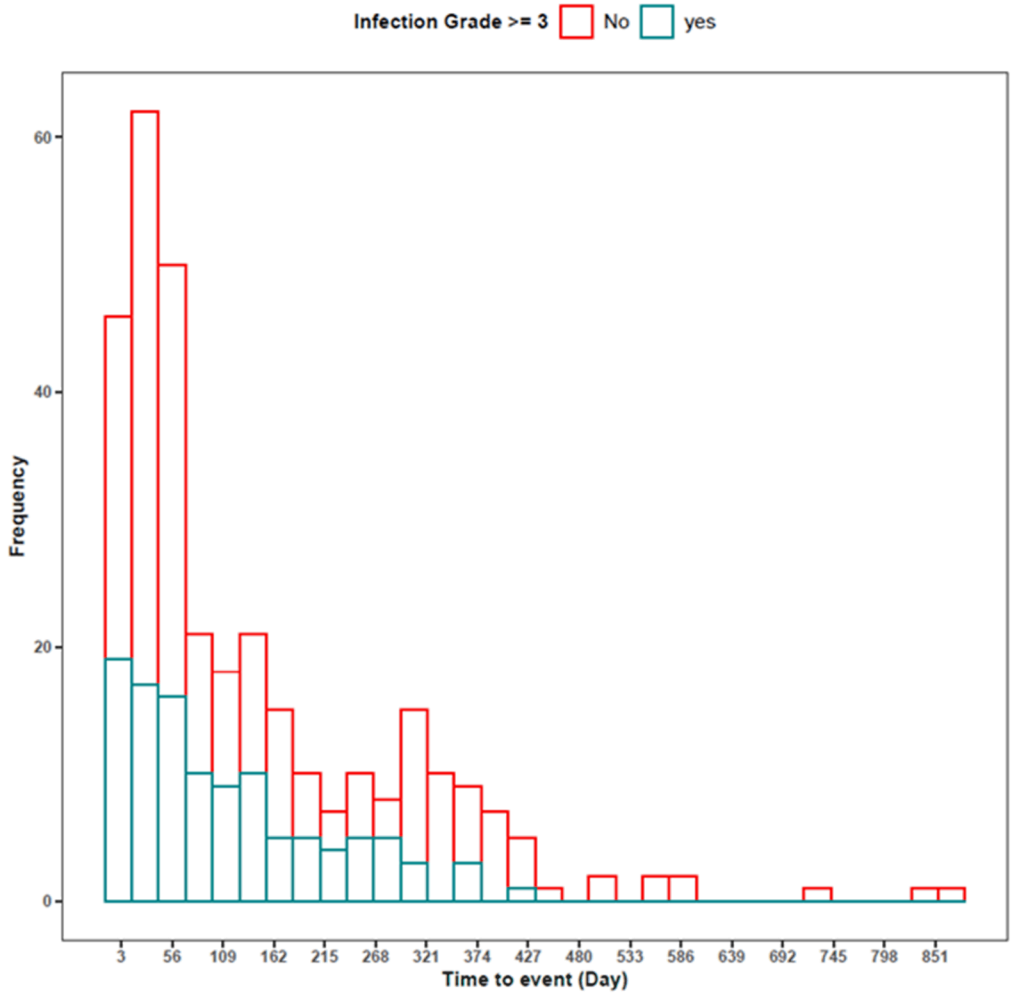
	Elranatamab PK	Effects	Estimate (95% CIs)	Odds Ratio (95% CIs)	Pr (> |Z|)
Grade ≥ 3 Infection	Free	Intercept	-1.02 (-1.47 - -0.603)	-	< 0.0001
		Log $C_{ave\text{-}event}$ (ng/mL)	0.122 (0.012 - 0.241)	1.13 (1.01 - 1.27)	0.0362
	Total	Intercept	-0.988 (-1.60 - -0.434)	-	0.0008
		Log $C_{ave\text{-}event}$ (ng/mL)	0.0930 (-0.0413 - 0.239)	1.10 (0.960 - 1.27)	0.1918

Source: Module 5.3.3.5 PMAR-1412 - Study Report Section 6.3.1

非結合型および総エルラナタマブの $C_{ave,\ event}$ ならびに Grade 3 以上の感染症との曝露-反応関係に影響を及ぼす可能性のある，他の共変量をフルモデルで評価した。フルモデルでは注目するすべての共変量と曝露量パラメータについて，ステップワイズな変数減少法により検討した。注目する共変量には，年齢，体重，人種（アジア人を含む），ベースラインの sBCMA 濃度またはベースラインの臨床検査値（好中球絶対数，血小板数やアルブミン濃度等）を含めた。変数減少法により，非結合型および総エルラナタマブの曝露量パラメータを含むすべての共変量が除外された。この結果は，非結合型および総エルラナタマブの曝露量は，Grade 3 以上の感染症の発現確率の有意な予測因子ではないことを示唆している。

3.4.2.2 項と同様の根拠による臨床的な関連性に基づき，曝露量パラメータとして $C_{ave,\ event}$ を選択した。初回の Grade 3 以上の感染症の発現時期の分布は，複数のサイクルにわたっており（Figure 41），初回の事象発現時期の中央値は 79.5 日（範囲：4～428 日）であった。Grade 3 以上の感染症を発現した治験参加者の多くは，初回の事象発現が第 1 サイクルの投与を超えた時期であった。Grade 3 以上の感染症を発現した治験参加者で，初回の事象発現が第 4 週および第 6 週を超えている治験参加者は，それぞれ 77%および 68%であった。したがって，ある特定の時点までの曝露量パラメータ（$C_{ave,\ Day\ 28}$ または $C_{ave,\ Day\ 56}$ 等）は，Grade 3 以上の感染症に至る曝露量を適切に反映していないと考えられる。

Figure 41. Distribution of Time to First Grade ≥ 3 Infections Event



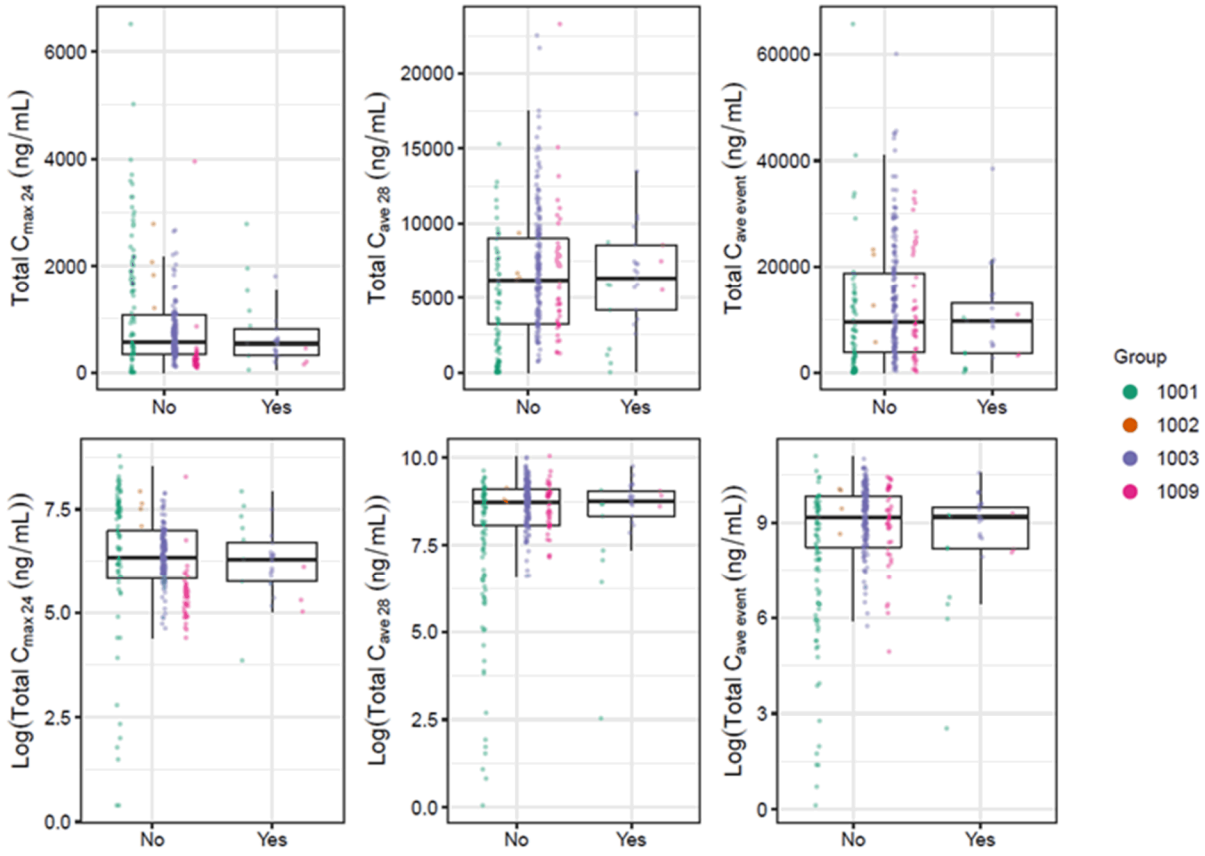
Source: Module 5.3.3.5 PMAR-1412 - Study Report Figure 5

3.4.2.4. 末梢性ニューロパチー

非結合型および総エルラナタマブの曝露量と Grade 2 以上の PN の有害事象の発現割合の間に，臨床的に意味のある関連性は認められなかった（M5.3.3.5 項 PMAR-1355-7.4 項）。

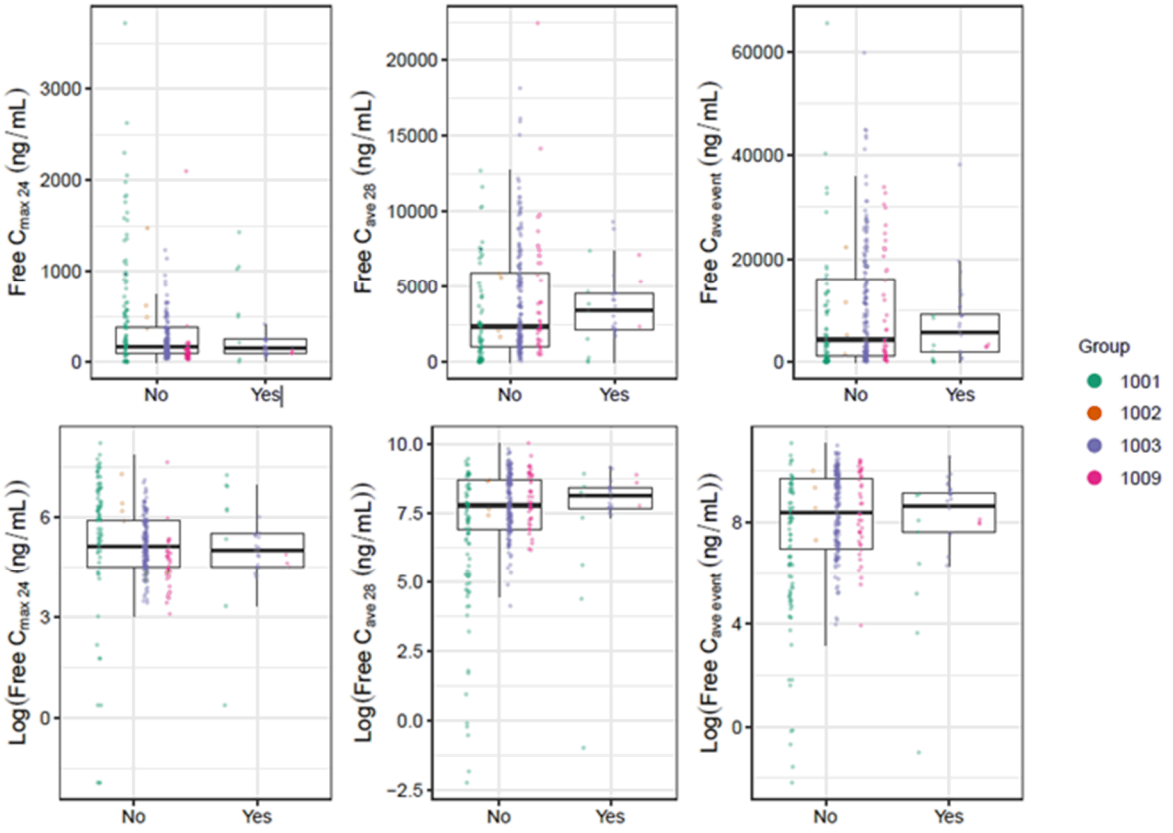
Grade 2 以上の PN の有害事象を発現した治験参加者または発現しなかった治験参加者におけるエルラナタマブの曝露量をそれぞれ Figure 42（総エルラナタマブ）および Figure 43（非結合型エルラナタマブ）に示す。概して，Grade 2 以上の PN の有害事象を発現した治験参加者のエルラナタマブの曝露量は，発現しなかった治験参加者の曝露量の範囲内であった。

Figure 42. Total Elranatamab Exposure in Participants With or Without Grade ≥ 2 PN Events



Source: Module 5.3.3.5 PMAR-1355 - Study Report Figure 8

Figure 43. Free Elranatamab Exposure in Participants With or Without Any Grade PN Events



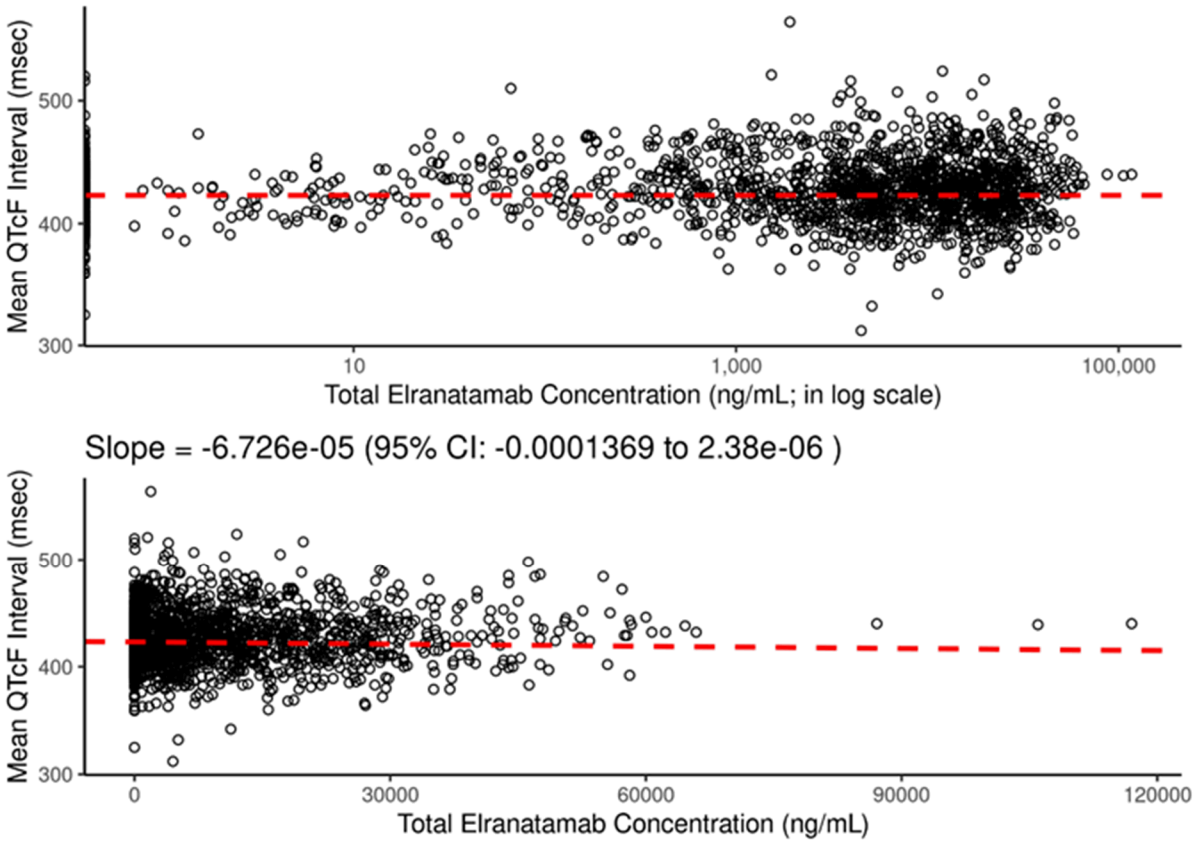
Source: Module 5.3.3.5 PMAR-1355 - Study Report Figure 7

3.4.2.5. QTc 延長

エルラナタマブは，実施した 4 つの臨床試験で観察された血清中エルラナタマブの濃度の範囲において，QT 間隔に対して臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった［Figure 44（総エルラナタマブ）および Figure 45（非結合型エルラナタマブ）］（M5.3.3.5 項 PMAR-1356）。

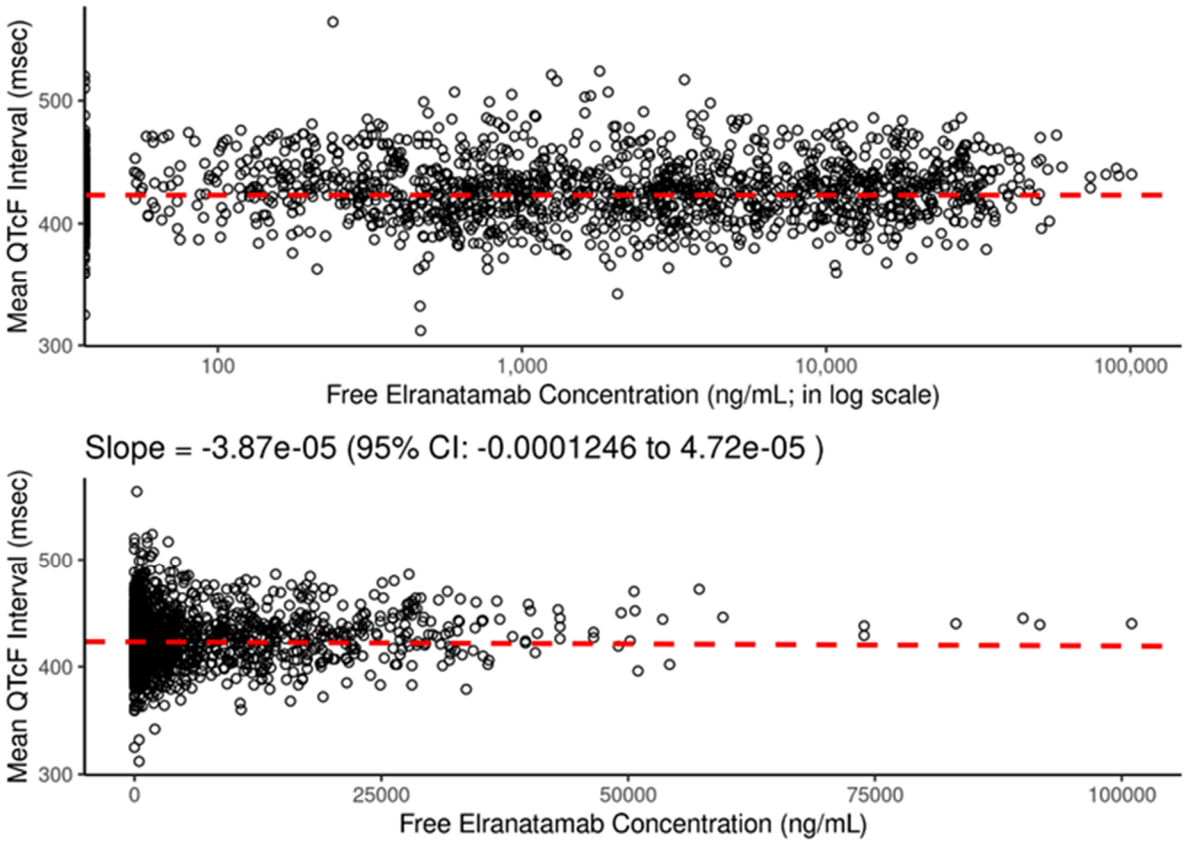
QTcF と非結合型および総エルラナタマブの濃度との間の関係について，典型的な集団における傾きの推定値は，それぞれ-0.00006726 msec/(ng/mL)および-0.00003870 msec/(ng/mL)であった（M5.3.3.5 項 PMAR-1356-6.5 項および 6.6 項）。ベースラインからの QTcF の変化の 95% CI の上限は，評価した濃度の範囲にわたって，閾値である 10 msec を下回っていた（M5.3.3.5 項 PMAR-1356-6.7.3 項）。この解析に基づくと，エルラナタマブは臨床的に問題となる QTc 延長のリスクを有していない。

Figure 44. QTcF Versus Total Elranatamab Concentration



Source: Module 5.3.3.5 PMAR-1356 - Study Report Figure 6. Red dashed line represents the mean model predicted response. For better visualization, horizontal axis in the first plot is presented in log scale. Slope and 95% CI from the model fit are presented in the second plot. CI=confidence interval. 95% CI was calculated using equation: TV±1.96×SE; TV=typical value; SE= standard error

Figure 45. QTcF Versus Free Elranatamab Concentration



Source: Module 5.3.3.5 PMAR-1356 - Study Report Figure 9. Red dashed line represents the mean model predicted response. For better visualization, horizontal axis in the first plot is presented in log scale. Slope and 95% CI from the model fit are presented in the second plot. CI=confidence interval. 95% CI was calculated using equation: TV±1.96×SE; TV=typical value; SE= standard error.

3.5. 定量的システム薬理学モデル解析

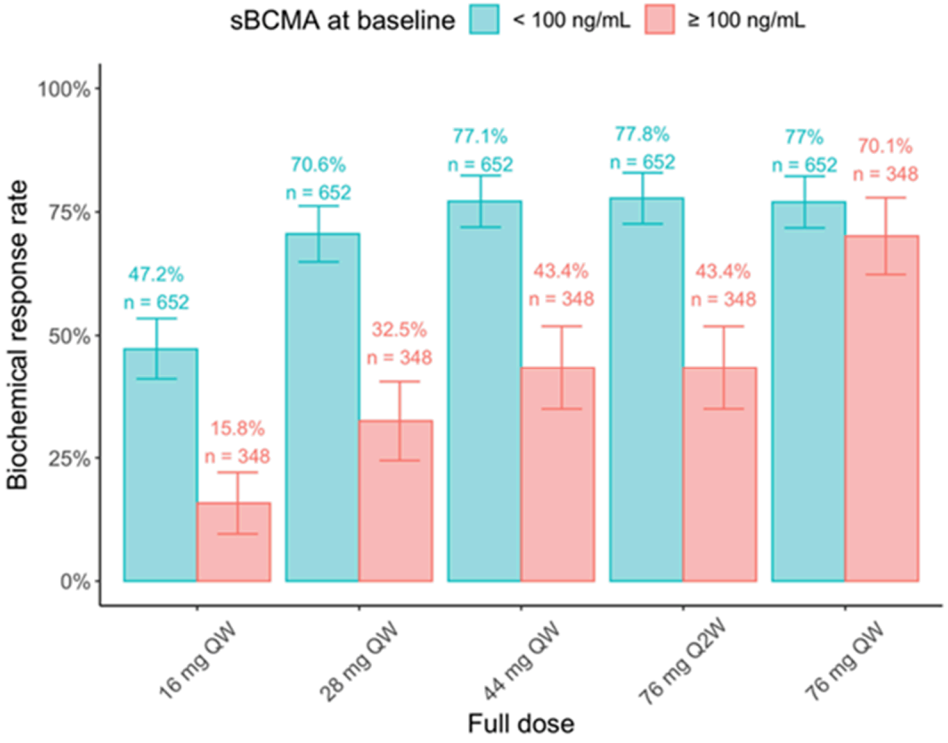
3.5.1. 異なる投与法での有効性の評価および比較

複数の用量を QW 投与および Q2W 投与でシミュレーション後，ベースラインの sBCMA 濃度が低いおよび高い 10 の VPop から得られる BRR の平均値をそれぞれ算出した。シミュレーションに用いたレジメンは，C1071001 試験で評価した有効用量範囲内の用量に相当する固定用量（16 mg QW，28 mg QW，44 mg QW，76 mg QW および 76 mg Q2W）である。

モデルによるシミュレーションによると，ベースラインの sBCMA 濃度が低い（100 ng/mL 未満）仮想患者の部分集団では，44 mg QW 投与，76 mg QW 投与および 76 mg Q2W 投与の BRR は約 77%～78%と同程度であった（Figure 46）。一方，ベースラインの sBCMA 濃度が高い（100 ng/mL 以上）仮想患者の部分集団では，44 mg QW 投与および 76 mg Q2W 投与の BRR はいずれも 43.4%と同程度であったものの，76 mg QW 投与において BRR は当該部分集団において最大の約 70%となった（Figure 46）。結論として，QSP モデルを用いた解析は，ベースラ

インの sBCMA 濃度が比較的高い RRMM 患者を含めて，大部分の RRMM 患者に意味のある臨床的ベネフィットをもたらすと考えられる 76 mg QW 投与を支持している。

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



Source: Module 5.3.3.5 PMAR-1513 - Study Report Figure 6

16 mg is the fixed dose equivalent of 215 µg/kg; 28 mg is the fixed dose equivalent of 360 µg/kg; 44mg is the fixed dose equivalent of 600 µg/kg; 76 mg is the fixed dose equivalent of 1000 µg/kg

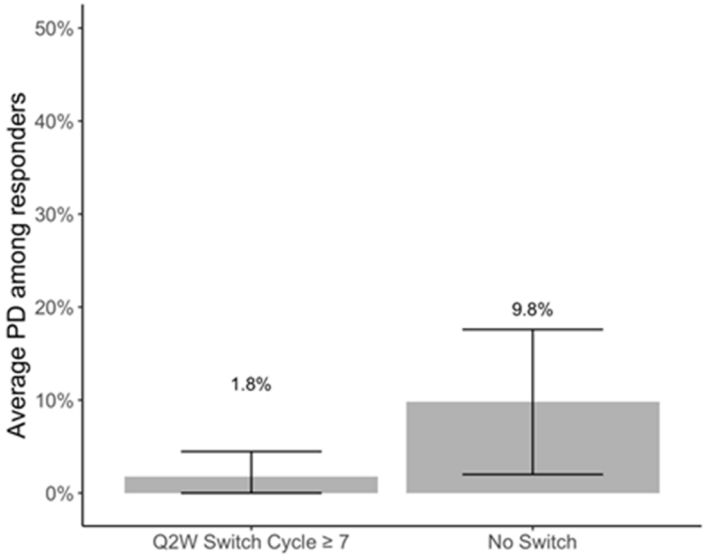
3.5.2. Q2W 投与へ変更後の奏効の維持

1.4.4.3 項に示すとおり，QW 投与から Q2W 投与への投与レジメンの変更が奏効の維持に及ぼす影響を探索的に検討した。初回投与から 500 日（Q2W 投与に変更後，6 ヵ月を超える日）までのシミュレーションを行ったところ，Q2W 投与へ変更した仮想患者と QW 投与を続けた仮想患者の間で，疾患進行を示す割合が同程度であった（Figure 47）ことから，Q2W 投与への変更でも奏効が維持されることが裏付けられた。

Q2W 投与へ変更した奏効例に対して，QW 投与を継続した奏効例では疾患進行を示す割合の平均値が相対的に増加した。これは，奏効例である仮想患者の腫瘍量減少が寄与している可能性があり，レセプターの飽和がより遅くなっている可能性がある。このような場合，Q2W 投与への変更によって，骨髄腫細胞の破壊に寄与するトリマーの生成を妨げるダイマーの過剰産生を抑制する可能性があり，その結果，奏効例でより深い奏効が維持されると考えられる。

結論として，QSP モデルによるシミュレーションは，C1071003 試験で実施されたとおり，投与間隔を QW から Q2W に変更した後も奏効が維持されることを支持した。

Figure 47. QSP Model Simulations of the Proportion of Virtual Patients With Progressive Disease With or Without Switching From QW to Q2W Dosing Regimen



Source: Module 5.3.3.5 PMAR-1513 - Study Report Figure 7

3.6. 推奨用法・用量の妥当性

エルラナタマブの推奨用量は，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）を用いた 76 mg QW SC 投与であり，少なくとも 24 週間投与を受け，奏効が得られている場合は，以降 76 mg Q2W SC 投与に投与間隔を変更するものである。

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）

PK，PD および安全性データは，前投与および 2 段階プライミング投与（第 1 日に 12 mg，第 4 日に 32 mg）を支持している。プライミング投与レジメンは，(1)実際に観察された Grade を問わない CRS および Grade 2 以上の CRS の発現割合，(2)初回投与量の 12 mg でサイトカイン放出が十分に刺激されていることならびに(3)このレジメンでの CRS の発現時期が予測可能であり，管理可能な CRS のプロファイルを有することを考慮して設定した。このプライミング投与のレジメンは C1071003 試験で実施しており，183 例の治験参加者のデータが利用可能である（M5.3.5.2 項 C1071003 試験 CSR 5.2.1 項）。

C1071001 試験のパート 1（80～1000 µg/kg の用量漸増）の SC コホートのデータでは，Grade を問わない CRS の全体的な発現割合は 73.3%（30 例中 22 例）であり，American Society for Transplantation and Cellular Therapy（ASTCT）規準に従った重症度評価ではすべて Grade 1 または Grade 2 に限られていた。概して，CRS の発現割合は用量の増加とともに上昇した。600 および 1000 µg/kg のコホート（それぞれ n = 6）では，すべての治験参加者で CRS が発現した。1000 µg/kg コホートの 2 例の治験参加者では CRS の持続期間が長かった（それぞれ 10 日間）。

Grade 2 以上の CRS は，600 および 1000 µg/kg のコホートで，それぞれ 16.7%（6 例中 1 例）および 33.3%（6 例中 2 例）に発現した。まとめると，以上のデータは，CRS のリスク，特に Grade 2 以上の CRS の割合を軽減するためのプライミング投与の必要性を裏付けている（M5.3.3.2 項 C1071001 試験 CSR Table 14.3.1.4.1 および Table 14.3.1.4.5）。エルラナタマブの投与初期における曝露（$C_{max, 24h}$）が高いほど，Grade を問わない CRS および Grade 2 以上の CRS の発現リスクが高くなることを示した CRS に関する曝露-反応解析から，プライミング投与（より低い用量での初回投与）を行うレジメンが支持された（3.4.2.1 項）。

$C_{max, 24h}$ のロジスティック回帰分析に基づく推定は，2 段階プライミング投与レジメン（C1071003 試験での 12 mg/32 mg + 前投与，C1071009 試験での 4 mg/20 mg + 前投与）では，1 段階プライミング投与レジメン（44 mg + 前投与または 44 mg で前投与なし）と比較すると，Grade を問わない CRS および Grade 2 以上の CRS の発現割合は大幅に低かった（3.4.2.1 項，Table 32）。

エルラナタマブの臨床試験で用いた 3 種類のプライミング投与のレジメンのそれぞれについて CRS の発現割合を比較し，Table 35 に示す。

Table 35. Summary of CRS Incidence Across Different Priming Regimens (Studies C1071001, C1071002, C1071003 and C1071009)

	44/76 mg priming dose without premedication	44/76 mg priming dose with premedication	12/32/76	4/20/76
Studies	1001	1001, 1002, 1003	1003	1009
Cohorts	1001: Part 1.1	1001: Part 1.1, Part 2A; 1002: All participants; 1003: First 4 participants.	1003: All but first 4 participants	1009: All participants
N	20	23	183	45
With Adverse Event of CRS	20 (100.0%)	18 (78.3%)	106 (57.9%)	29 (64.4%)
Grade 1	10 (50.0%)	7 (30.4%)	80 (43.7%)	23 (51.1%)
Grade 2	10 (50.0%)	10 (43.5%)	25 (13.7%)	6 (13.3%)
Grade 3	0	1 (4.3%)	1 (0.5%)	0
Grade 4/5	0	0	0	0
More than 1 CRS AE	2 (10.0%)	0	24 (13.1%)	10 (22.2%)
CRS after 1st dose	20 (100.0%)	18 (78.3%)	79 (43.2%)	14 (31.1%)
Grade 1	10 (50.0%)	7 (30.4%)	60 (32.8%)	12 (26.7%)
Grade 2	10 (50.0%)	10 (43.5%)	18 (9.8%)	2 (4.4%)
Grade 3	0	1 (4.3%)	1 (0.5%)	0
CRS after 2nd dose	2 (10.0%)	0	35 (19.1%)	12 (26.7%)
Grade 1	2 (10.0%)	0	30 (16.4%)	11 (24.4%)
Grade 2	0	0	5 (2.7%)	1 (2.2%)
Grade 3	0	0	0	0

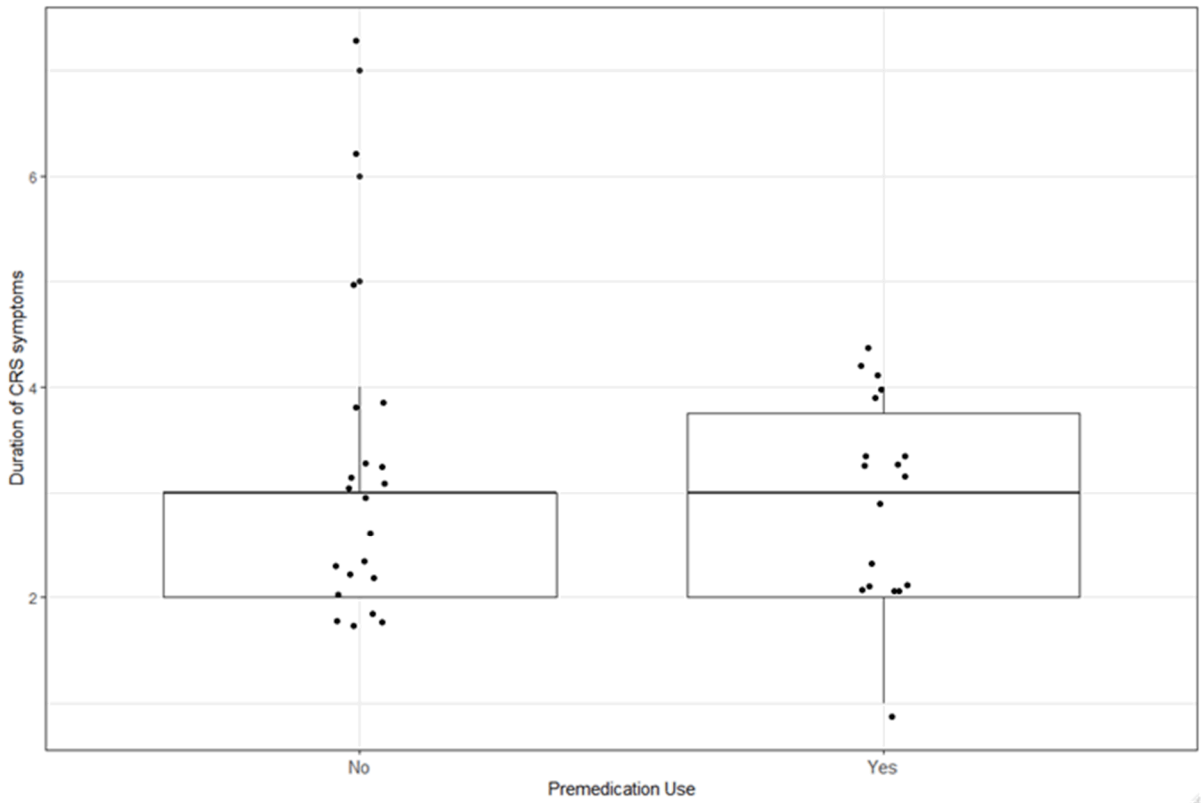
Table 35. Summary of CRS Incidence Across Different Priming Regimens (Studies C1071001, C1071002, C1071003 and C1071009)

	44/76 mg priming dose without premedication	44/76 mg priming dose with premedication	12/32/76	4/20/76
CRS after 3rd dose	0	0	13 (7.1%)	8 (17.8%)
Grade 1	0	0	9 (4.9%)	6 (13.3%)
Grade 2	0	0	4 (2.2%)	2 (4.4%)
Grade 3	0	0	0	0
CRS after > 3rd dose	0	0	3 (1.6%)	7 (15.6%)
Grade 1	0	0	3 (1.6%)	6 (13.3%)
Grade 2	0	0	0	1 (2.2%)
Grade 3	0	0	0	0

Participants in Study C1071001 Part 1.1 and Study C1071002 received single priming dose regimen 600/1000 μg/kg which is the body weight-based equivalent of 44/76 mg for a 75 kg patient.

前投与を用いない 1 段階プライミング投与（44 mg で前投与なし）では，CRS の発現割合は 100%（n = 20）であり，Grade 1 は 50%，Grade 2 は 50%であった。前投与を用いた（44 mg + 前投与）場合は，Grade を問わない CRS の発現割合は 78.3%（23 例中 18 例）であり，Grade 1 は 30.4%，Grade 2 は 43.5%，Grade 3 は 4.3%であった。1 段階プライミング投与レジメンでは，両コホート（44 mg + 前投与または 44 mg で前投与なし）とも CRS の持続期間の中央値は 3 日間であり，7 日間を超えて持続する CRS は発現しなかった。前投与を用いる 44 mg のプライミング投与コホート（44 mg + 前投与）での CRS 持続期間の範囲（1～4 日）は，前投与を用いないコホート（44 mg で前投与なし）（2～7 日）と比較して短いものであった（Figure 48）。これらのことから，前投与は CRS 持続期間を短縮する可能性があるため，その後のプライミング投与では前投与を用いた。

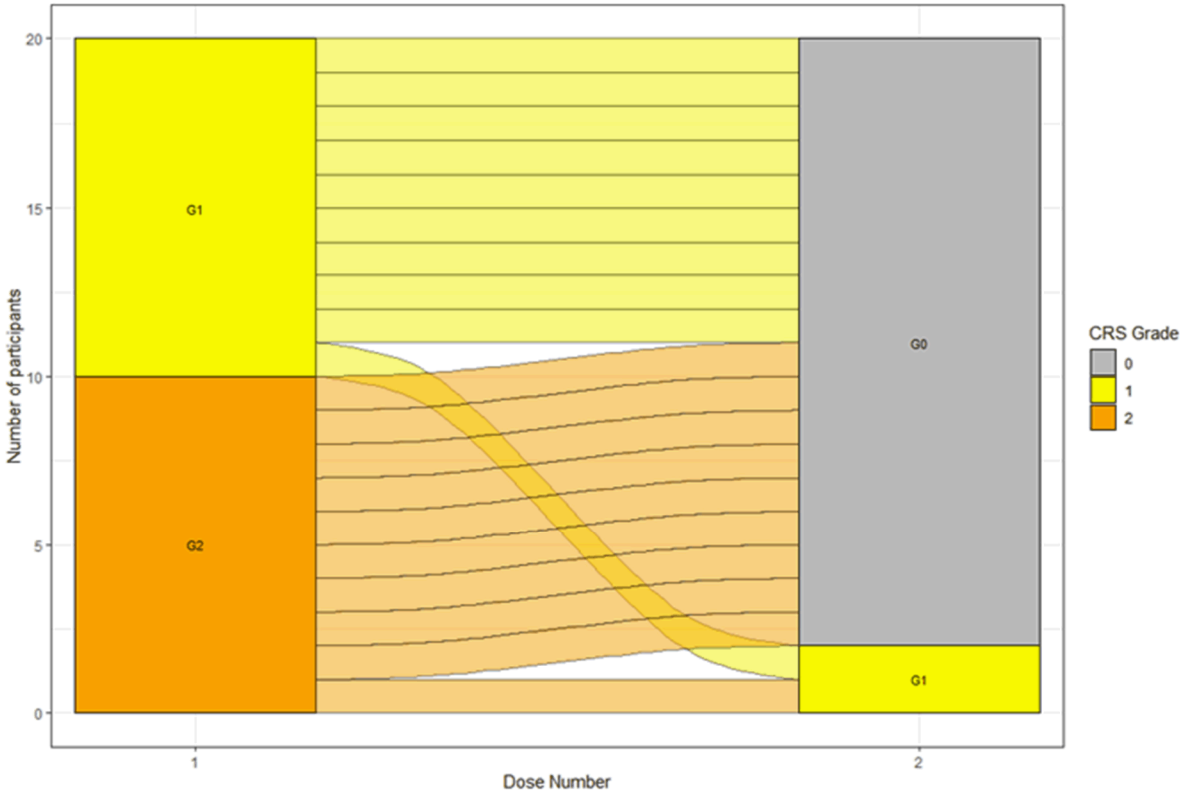
Figure 48. CRS Duration in Participants Who Received Single Priming Dose Regimen With or Without Premedication - Studies 1001, 1002, and 1003



Pfizer Internal Repository ID: CP1:FI-36372452. Derived using population E-R dataset for the analysis reported in Module 5.3.3.5 PMAR-1355 using R software (R Foundation for Statistical Computing. Vienna, Austria).

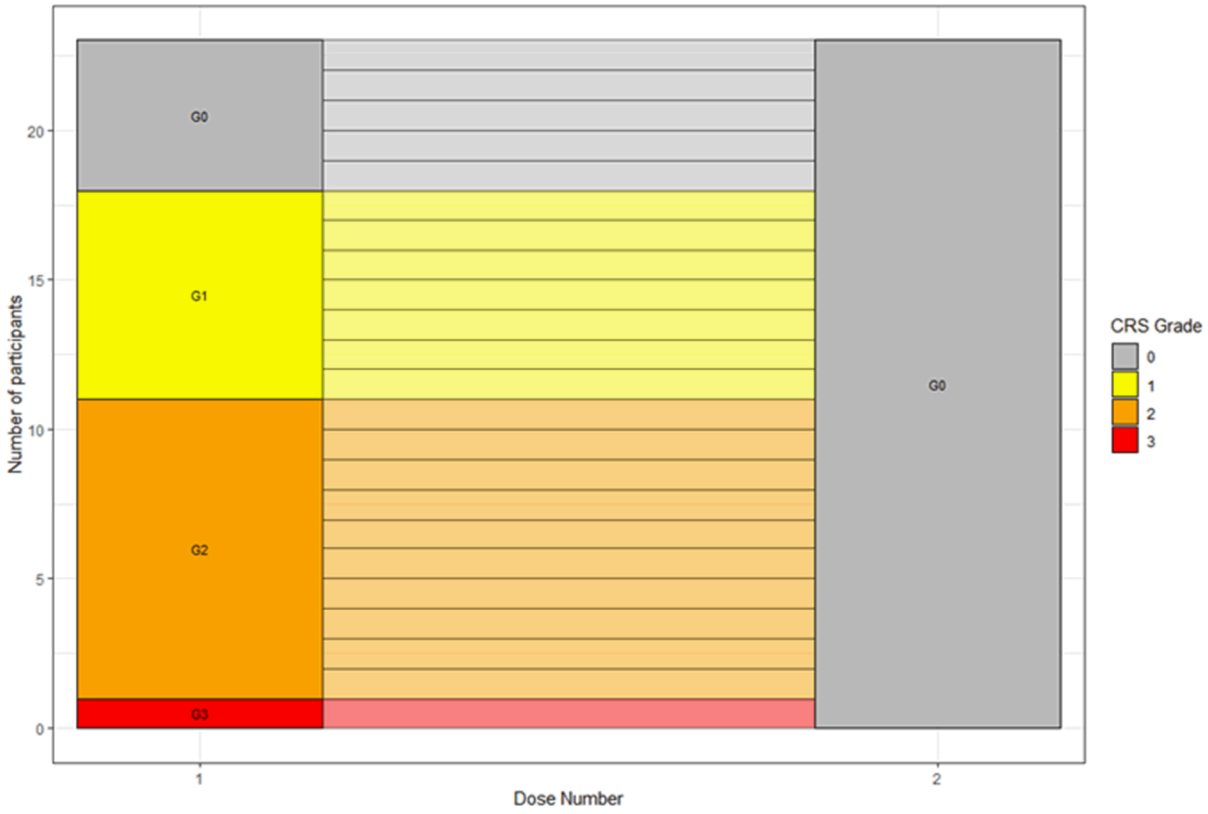
1 段階プライミング投与レジメンで発現した CRS のほとんどは，初回投与後に認められた。44 mg で前投与なしおよび 44 mg + 前投与の個別の治験参加者の CRS プロファイルをサンキーダイアグラムにてそれぞれ Figure 49 および Figure 50 に示す。

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



The individual patient CRS profile after the first dose (44 mg, Dose Number 1) and second dose (76 mg, Dose Number 2) in patients who received single priming dose of 44/76 (or its body weight equivalent of 600 µg/kg / 1000 µg/kg) without premedications is presented. The majority of CRS events were experienced after the priming dose and 2 Grade 1 events were experienced after the second dose (ie, first full dose of 76 mg). Pfizer Internal Repository ID: CP1:FI-36372454. Derived using population E-R dataset for the analysis reported in Module 5.3.3.5 PMAR-1355 using R software (R Foundation for Statistical Computing. Vienna, Austria).

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

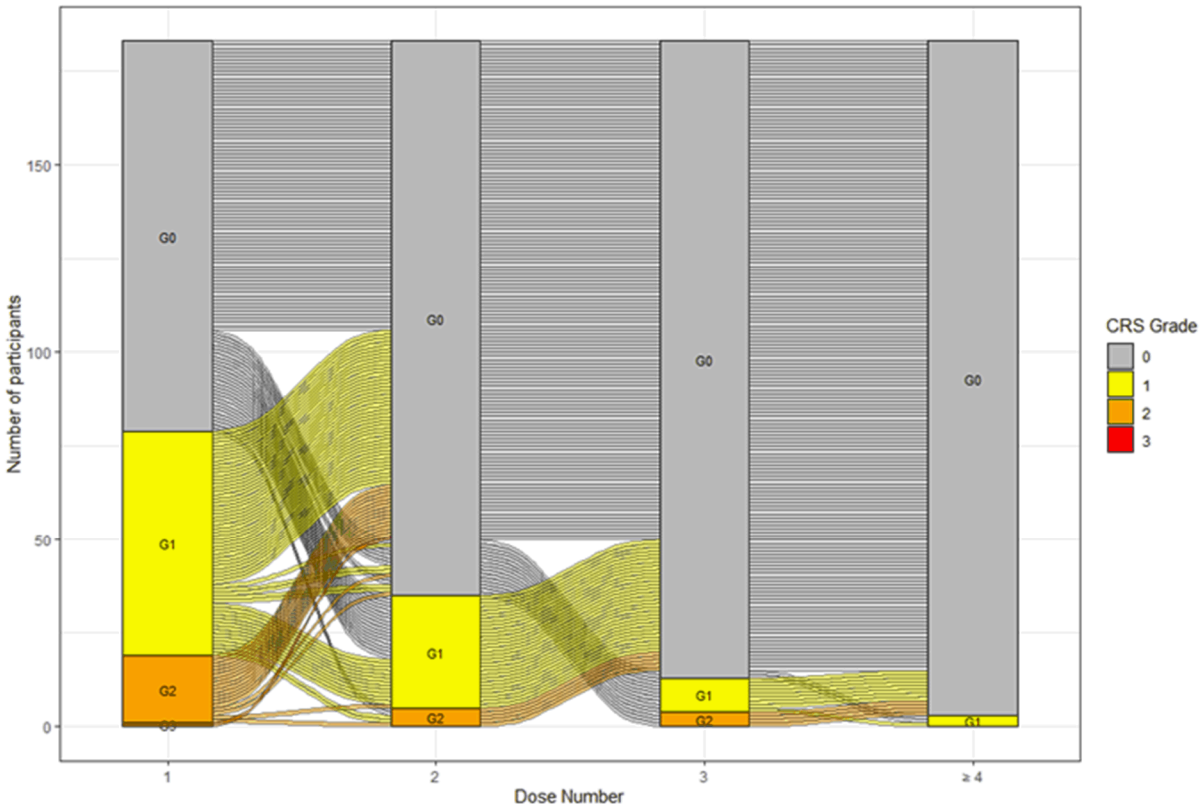


The individual patient CRS profile after the first dose (44 mg, Dose Number 1) and second dose (76 mg, Dose Number 2) in patients who received single priming dose regimen of 44/76 (or its body weight equivalent of 600 µg/kg / 1000 µg/kg) with premedication is presented. All CRS events were experienced after the priming dose. In Study C1071003, 4 participants received single priming dose regimen 44/76 with premedications before implementing an amendment introducing a 2-dose step-up priming dose regimen 12/32/76 with premedication. Pfizer Internal Repository ID: CP1:FI-36372455. Derived using population E-R dataset for the analysis reported in Module 5.3.3.5 PMAR-1355 using R software (R Foundation for Statistical Computing. Vienna, Austria).

12 mg/32 mg + 前投与および 4 mg/20 mg + 前投与の両方のプライミング投与レジメンでの Grade を問わない CRS および Grade 2 以上の CRS の発現割合は，44 mg/76 mg + 前投与での 1 段階プライミング投与レジメンでの発現割合より低かった。12 mg/32 mg + 前投与および 4 mg/20 mg + 前投与のレジメンでの Grade 2 以上の CRS の発現割合はそれぞれ 14.2%および 13.3%であるのに対し，44 mg/76 mg + 前投与のレジメンでの発現割合は 47.8%であった。12 mg/32 mg + 前投与のプライミング投与では，CRS は主に初回投与後（43.2%）または 2 回目投与後（19.1%）に発現しており，CRS の発現時期は予測可能であった。3 回目投与後（7.1%）および 4 回目投与以降（1.6%）ではまれに発現が認められた。しかしながら，4 mg/20 mg + 前投与のプライミング投与では Grade を問わない CRS および Grade 2 以上の CRS の発現は，初回投与，2 回目投与，3 回目投与または 4 回目投与以降に，ほぼ均等に分布していた。CRS が 2 回以上発現した治験参加者は，12 mg/32 mg のプライミング投与と比較して 4 mg/20 mg のプライ

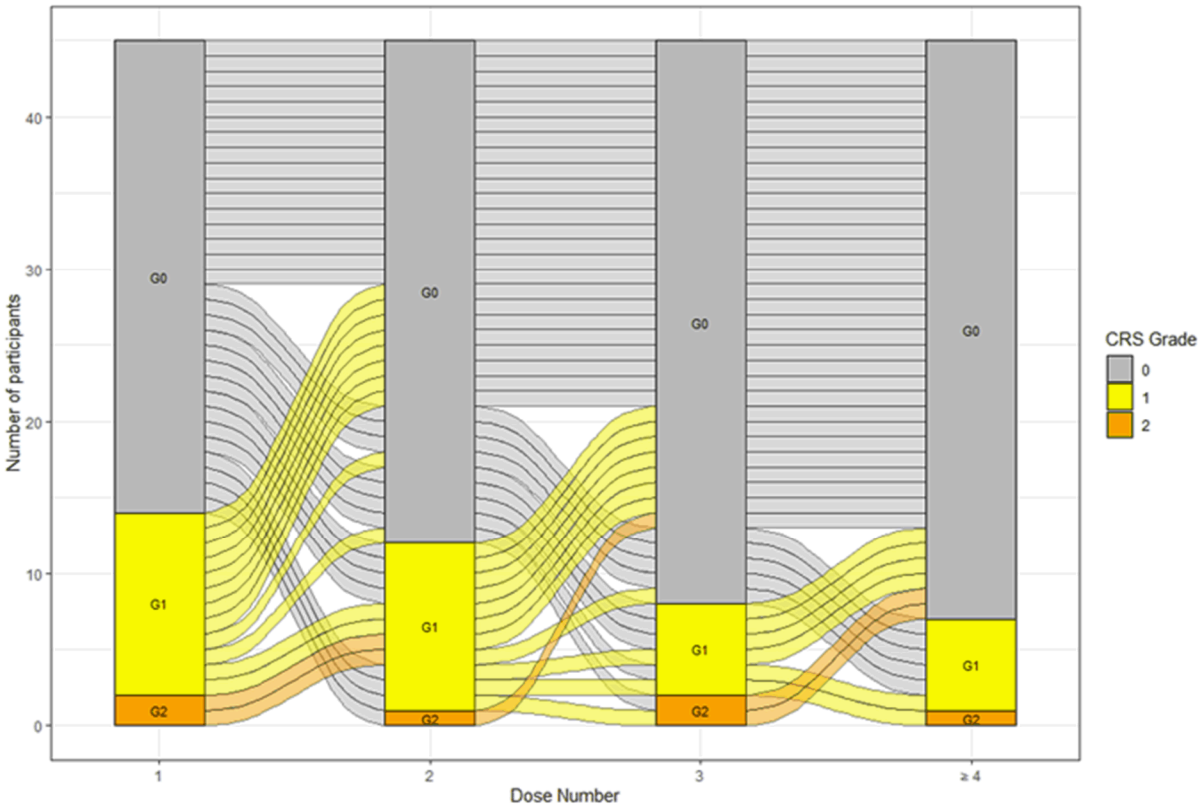
ミング投与の方で多く認められ，発現割合はそれぞれ 13.1%および 22.2%であった。
12 mg/32 mg + 前投与のプライミング投与および 4 mg/20 mg + 前投与のプライミング投与を行った各治験参加者の CRS プロファイルをサンキーダイアグラムでそれぞれ Figure 51 および Figure 52 に示す。

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



The individual patient CRS profile after the first dose (12 mg, Dose Number 1), second dose (32 mg, Dose Number 2), third or fourth or more doses (76 mg, Doses Number 3 and ≥ 4) in patients who received 2 step-up priming dose regimen of 12/32 with premedications is presented. Pfizer Internal Repository ID: CP1:FI-36372453. Derived using population E-R dataset for the analysis reported in Module 5.3.3.5 PMAR-1355 using R software (R Foundation for Statistical Computing. Vienna, Austria).

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



The individual patient CRS profile after the first dose (4 mg, Dose Number 1), second dose (20 mg, Dose Number 2), third or fourth or more doses (76 mg, Doses Number 3 and ≥ 4) in patients who received 2 step-up priming dose regimen of 4/20 with premedications is presented. Pfizer Internal Repository ID: CP1:FI-36372456. Derived using population E-R dataset for the analysis reported in Module 5.3.3.5 PMAR-1355 using R software (R Foundation for Statistical Computing. Vienna, Austria).

12 mg/32 mg + 前投与のプライミング投与と比較して 4 mg/20 mg + 前投与のプライミング投与の方が，より後期の投与での CRS の発現割合が高くなった。これは，初回投与が 4 mg では免疫系への刺激が十分ではなく，2 回目のプライミング投与（20 mg），初回および 2 回目の標準用量（76 mg）の投与以降でより多くの CRS を発現することを示唆している。この解釈は，C1071001 試験および C1071003 試験から得られたサイトカインデータにより裏付けられている。概して，C1071003 試験では，エルラナタマブを投与した後にサイトカインレベルの上昇が認められたが，その後サイトカインレベルは約 1～2 週間以内に低下した（2.3.3.2.2 項）。

前投与を用いる 2 段階プライミング投与のレジメン（推奨するエルラナタマブのプライミング投与レジメンである 12 mg/32 mg + 前投与）を用いることで，CRS の発現割合と重症度の低下に加えて，免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群（ICANS）の発現割合も低下した（M5.3.5.3 項 ISS 3.1.6.1.2.1 項）。

全体として，CRS に関する曝露-反応解析の結果に加え，12 mg/32 mg のプライミング投与レジメンで認められた Grade を問わない CRS および Grade 2 以上の CRS の発現割合が低いこと，予測可能かつ管理可能な CRS プロファイルならびに得られたサイトカインデータから，このレジメンの妥当性が支持される。

3.6.2. 推奨標準用量としての 76 mg QW 投与

エルラナタマブの推奨標準用量は，76 mg QW 投与であり，2 段階プライミング投与後に投与を開始する。この推奨標準用量は，有効性に関する曝露-反応解析，安全性に関する曝露-反応解析および QSP モデルを用いた解析，ならびに臨床試験から得られた有効性および安全性の結果から支持される。また，母集団薬物動態解析において日本人集団における PK パラメータの分布は外国人集団と大部分が重複しており（3.2.7.8 項），有効性に関する曝露-反応解析および安全性（CRS，Grade 3 以上の感染症および Grade 3 以上の好中球減少症）に関する曝露-反応解析において人種（アジア人を含む）は有意な共変量でなかった（3.4.1 項および 3.4.2 項）。

有効性に関する曝露-反応解析により，非結合型および総エルラナタマブの両方で，曝露量が高いほど奏効が得られる可能性が高くなることが示された。総エルラナタマブの曝露量を用いたロジスティック回帰分析では，ベースラインの sBCMA 濃度は奏効が得られる確率と負の相関（すなわち，ベースラインの sBCMA 濃度が高いほど奏効が得られる確率が低くなる）を示した（3.4.1 項）。非結合型エルラナタマブの曝露量は，sBCMA 濃度が高い（100 ng/mL を超える）治験参加者では低いが，これは sBCMA が非結合型エルラナタマブの曝露量を減少させるシンク（無効化）として作用することを示唆している。このことは，ベースラインの sBCMA の影響を上回る高い薬物曝露量が必要であることを裏付けている。sBCMA は，腫瘍量のサロゲートマーカーであるか，BCMA を標的とする薬剤のデコイとして作用するか，あるいその両方の可能性がある（FDA Center for Drug Evaluation and Research, 2019）。C1071001 試験のパート 1 の低用量（用量漸増，215，360 および 600 µg/kg の用量のコホート）で抗腫瘍効果が認められたが（M5.3.3.2 項 C1071001 試験 CSR 5.3 項），これらのコホートの治験参加者では，76 mg または 1000 µg/kg の用量のコホートの治験参加者と比較してベースラインの sBCMA 濃度は低かった。したがって，これら低用量のコホートの治験参加者は，RRMM 患者全体のベースラインの sBCMA 濃度（または腫瘍量）の分布を適切に反映していない可能性がある。

76 mg QW 投与レジメンは検討した中で最も高い用量であり，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る。このレジメンでは，より低い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（後述）。また，メカニスティックな QSP モデルに基づくシミュレーションは，76 mg QW 投与レジメンでは，より低い用量と比較して有効性が改善されることを支持した。このレジメンは，sBCMA 濃度が比較的高い患者を含む多くの RRMM 患者で，臨床的に意味のあるベネフィットをもたらすと考えられる（3.4.1 項および 3.5 項）。

好中球減少症（用量調整が必要となる最もよく見られる有害事象），感染症，PN および QTcF 延長に関する曝露-反応解析を実施した結果，これらの有害事象とエルラナタマブの曝露量との間に臨床的に意味のある関連性はないことが明らかになった（3.4.2.2 項，3.4.2.3 項，3.4.2.4 項および 3.4.2.5 項）。曝露量と安全性の関係が比較的平坦であることから，C1071001 試験で認められた有効用量範囲（215～1000 µg/kg）の低用量および 76 mg QW 投与のレジメンで，これら

の有害事象が発現する確率は同程度であり，低用量を選択することでこれらの有害事象のリスクが軽減されることはないことが示された。以上のことから，標準用量として 76 mg QW 投与の妥当性が支持されている。

3.6.3. 24 週以降，奏効例に対して Q2W の投与間隔への変更

投与間隔を QW から Q2W に変更した場合，奏効は維持される，あるいはより深い奏効が得られる

奏効を維持している患者について，投与間隔を QW 投与から Q2W 投与へ変更した（C1071003 試験コホート A で 48 例，C1071003 試験コホート B で 14 例および C1071001 試験で 13 例）。これらの治験参加者のデータは，Q2W 投与へ変更後も奏効が維持され，Q2W 投与へ変更後も奏効がより深くなる可能性を示した（M5.3.3.2 項 C1071001 試験 CSR 5.1.1.2 項，M5.3.5.2 項 C1071003 試験 CSR 5.1.4 項および M2.7.3 項）。エルラナタマブの曝露量および Q2W 投与への変更は DOR と相関しなかった（3.4.1 項）。

奏効例の sBCMA 濃度の長期にわたる大幅な低下は，より低い用量強度で初期の投与サイクルで得られた奏効の維持することの妥当性を支持する

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。この低下はおおむね最初の第 2〜3 サイクル以内であった。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（2.1.3.2 項および 2.3.3.2 項）。奏効例での非結合型 sBCMA 濃度の急速な低下は，sBCMA 濃度の低下を長期間維持した奏効例において，腫瘍量の減少の指標となる可能性がある。同様に，急速な低下は奏効例での sBCMA が飽和していることも示唆している。したがって，治験薬投与の初期のサイクル期間中（初めの QW 投与を少なくとも 24 週間継続後）に得られた奏効の維持に必要な用量強度は投与初期より低い（すなわち Q2W 投与）と考えられる。

メカニスティックな QSP モデルを用いたシミュレーションは，QW 投与を継続するアプローチと比較して，Q2W 投与へ変更しても奏効への影響がないことを示している

メカニスティックな QSP モデルを用いて，初回投与から 500 日（Q2W 投与に変更後，6 ヵ月を超える日）までのシミュレーションを行ったところ，76 mg QW 投与で第 6 サイクル（24 週）終了後 Q2W の投与間隔へのレジメンに変更した場合と 76 mg QW 投与を継続した場合の間で，奏効を維持した仮想患者の割合は同程度であった（3.5.2 項）。

安全性への影響

QW 投与から Q2W 投与に変更した治験参加者では，有害事象の発現割合（Grade を問わない AE，Grade 3〜4 の AE，以下同順）は，Q2W 投与への変更後の期間（それぞれ 87.8%，43.2%）では変更前の期間（それぞれ 93.2%，55.4%）と比較して，おおむね低かった。しかしながら，有害事象の発現割合の経時的な変化を把握するための比較の基準となる QW 投与群が存在しないため，これらの結果の解釈は限定的である（M5.3.5.3 項 ISS 3.1.1.2 項）。

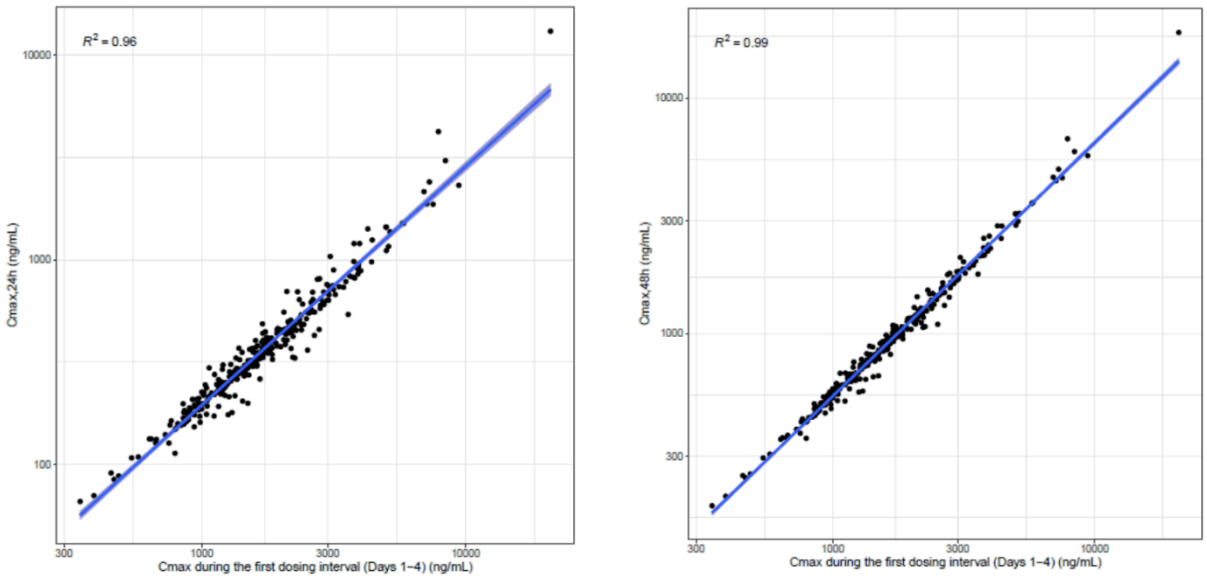
結論として，利用可能な有効性，安全性および臨床薬理（薬力学および QSP モデルを用いたシミュレーション）データは，少なくとも 24 週間の投与を受け，奏効を維持している治験参加者に対して投与間隔を QW から Q2W に変更することの妥当性を支持している。

3.6.4. 投与中断後に投与を再開する場合の用量

母集団薬物動態モデル（CTD 5.3.3.5.1 項 PMAR-1353 のモデル）に基づくシミュレーションの結果および C1071003 試験で 2 段階プライミング投与を受けた患者の投与延期に関する臨床データから，さらなる CRS のリスク低減を目的として，投与延期の期間に応じた投与再開に関する推奨をより保守的に改訂した。以下にこの改訂の根拠となる PK データおよび臨床データを示す。

$C_{max,\ 24h}$ および $C_{max,\ 48h}$ は，CRS の発現と有意に相関することがわかっている（CTD 2.7.2.3.4.2.1 項）。投与延期後に再開する適切な投与量を評価するため，プライミング投与期間中の CRS のリスクの評価では，$C_{max,\ 24h}$ および $C_{max,\ 48h}$ の代わりに初回および 2 回目のプライミング投与の投与間隔（すなわち 1～4 日目）における C_{max}（$C_{max,\ Days\ 1\text{-}4}$）を使用した。$C_{max,\ 24h}$ および $C_{max,\ 48h}$ はいずれも $C_{max,\ Days\ 1\text{-}4}$ と強く相関することが示されており（Figure 53），CRS との関連を評価するためにこれら 3 つのパラメータを互換的に使用することは妥当であると考える。また，皮下投与部位からのエルラナタマブの吸収速度が遅いことを考慮すると，Figure 53 の回帰直線の傾きがいずれも 1 未満であることからもわかるように $C_{max,\ Days\ 1\text{-}4}$ は上述した 3 つのパラメータの中で最も大きな値となる。したがって，$C_{max,\ Days\ 1\text{-}4}$ は CRS のリスクを評価する上でより保守的な指標であると考えられる。

Figure 53. Correlation between total elranatamab $C_{max,24h}$, $C_{max,48h}$, and C_{max} over the first dosing interval (days 1-4)



Pfizer internal repository ID: CP1:FI-52372763 and CP1:FI-52372765. Left and right panels show the correlation between total elranatamab $C_{max,\ 24h}$ and $C_{max,\ 48h}$ vs. $C_{max,\ Days\ 1\text{-}4}$, respectively.

3.6.4.1. 投与イベントごとの CRS に関する曝露-反応解析

2 段階プライミング投与レジメンを実施した 2 試験［C1071003 試験（n＝183）および C1071009 試験（n＝45）］から得られたデータに基づき，投与イベントごとの CRS に関する曝露-反応解析を追加で実施した。初回のプライミング投与において，最初の投与間隔（すなわち 1～4 日目）における非結合型および総エルラナタマブの C_{max}（$C_{max, Days\ 1\text{-}4}$）は Grade を問わない CRS の発現と関連していたものの，Grade 2 以上の CRS の発現とは関連していなかった。2 回目のプライミング投与および標準用量の初回投与において，エルラナタマブの曝露量（すなわち，2 回目のプライミング投与または標準用量の初回投与後の C_{max}）と Grade を問わない CRS または Grade 2 以上の CRS の発現との間に，統計学的に有意または臨床的に意味のある関連は認められなかった。以上より，主に初回のプライミング投与後の曝露量（$C_{max, Days\ 1\text{-}4}$）と CRS の間に曝露-反応関係が存在するものの，2 回目のプライミング投与または標準用量の初回投与後の曝露量との関係は平坦であることがわかった。この結果は，エルラナタマブの投与に伴う CRS のリスクを軽減するために，初回投与量を減らして標準用量まで漸増するプライミング投与レジメンを支持するものである。また，エルラナタマブの曝露量が初回のプライミング投与後の C_{max} を上回っている限り，投与中断後に CRS が発現するリスクは低いことが示唆された。本解析の詳細を以下に示す。

C1071003 試験および C1071009 試験で実施された 2 段階プライミング投与レジメンに従い，任意の投与イベントにおける Grade を問わない CRS および Grade 2 以上の CRS の発現頻度について曝露-反応解析を実施した。なお，本解析で使用したデータセットにおける Grade 2 以上の CRS の内訳は，Grade 3 の 1 例を除いてすべて Grade 2 であった。初回のプライミング投与後，2 回目のプライミング投与後および初回の標準用量投与後のそれぞれにおける非結合型および総エルラナタマブの PK を用いてロジスティック回帰モデルを構築した。PMAR-1355 の解析計画に倣い，発現割合が 10%未満の評価項目（例えば，投与後期における Grade 2 以上の CRS）に関する曝露-反応解析は実施しなかった。

PMAR-1355 のモデルで検討したベースラインの共変量を，各投与イベントについて評価した。2 回目のプライミング投与および標準用量の初回投与では，以下の共変量についても検討した：トシリズマブの使用歴，過去の投与における投与遅延，過去の投与で発現した Grade を問わない CRS ならびに過去の投与におけるエルラナタマブの C_{ave}，C_{max} および C_{trough}

① 初回のプライミング投与後の CRS に関する曝露-反応解析

初回のプライミング投与後 4 日目のエルラナタマブの C_{trough}（吸収プロファイルが緩徐であるため，C_{max} に相当）は，非結合型および総エルラナタマブの PK を用いたロジスティック回帰モデルの双方で，Grade を問わない CRS の有意な予測因子として選択された。C_{trough} が高いほど，初回のプライミング投与後に Grade を問わない CRS の発現確率が高かった（Table 36 および Table 37）。これらの結果は，PMAR-1355 の解析で $C_{max, 24h}$ と Grade を問わない CRS が有意に相関したことと一致している（CTD 2.7.2.3.4.2.1 項）。さらに，最終モデルを用いて非結合型および総エルラナタマブ曝露量に対する Grade を問わない CRS の発現確率のシミュレーションの結果をそれぞれ Figure 54 および Figure 55 に示す。

ベースラインの乳酸脱水素酵素（LDH）もまた，総エルラナタマブの PK を用いた最終モデルで Grade を問わない CRS の有意な予測因子として選択され，ベースラインの LDH が高いほど CRS

の発現確率が低いことが示された（Table 37）。ベースラインの LDH が本モデルの予測因子として同定されたのは，ベースラインの LDH がベースラインの sBCMA と正の相関がある一方で，同時にベースラインの sBCMA が非結合型エルラナタマブの PK と負の相関を示していることに起因する可能性がある（CTD 5.3.3.5.3 項 PMAR-1355，7.1 項 Figure 2 および 8 項を参照）。

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

Effects	Estimate	95% CI	z value	Pr(>|z|)	Odds Ratio	95% CI of Odds Ratio
(Intercept)	-6.7	(-9.05, -4.55)	-5.85	<0.001	-	-
Log(Free C_{trough} (ng/mL))	1.22	(0.813, 1.67)	5.6	<0.001	3.4	(2.26, 5.33)
n	N	ΔD	df	Pr(>Chisq)	LogLik	AIC
228	228	38.88	1	<0.001	-134.71	273.41

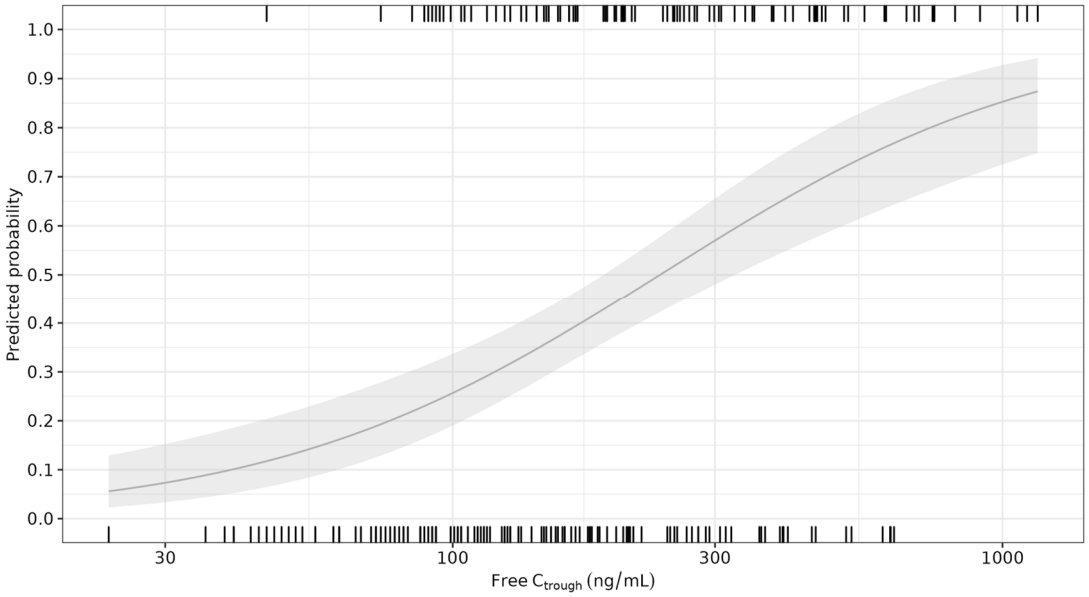
Repository artifact ID FI-40659759. Confidence Intervals calculated based on asymptotic normality. n = number of combined patients with any grade CRS event outcomes recorded. N = total number of combined patients who received a first step-up priming dose.

Table 37. Estimates from the final model for CRS any Grade using total elranatamab PK on the first step-up priming dose

Effects	Estimate	95% CI	z value	Pr(>|z|)	Odds Ratio	95% CI of Odds Ratio
(Intercept)	1.6	(-2.53, 5.88)	0.75	0.4535	-	-
Log(Baseline Lactate De-hydrogenase (U/L))	-1.11	(-1.8, -0.498)	-3.36	<0.001	0.328	(0.164, 0.608)
Log(Total C_{trough} (ng/mL))	0.647	(0.231, 1.09)	2.98	0.0029	1.91	(1.26, 2.96)
n	N	ΔD	df	Pr(>Chisq)	LogLik	AIC
228	228	21.60	2	<0.001	-143.35	292.70

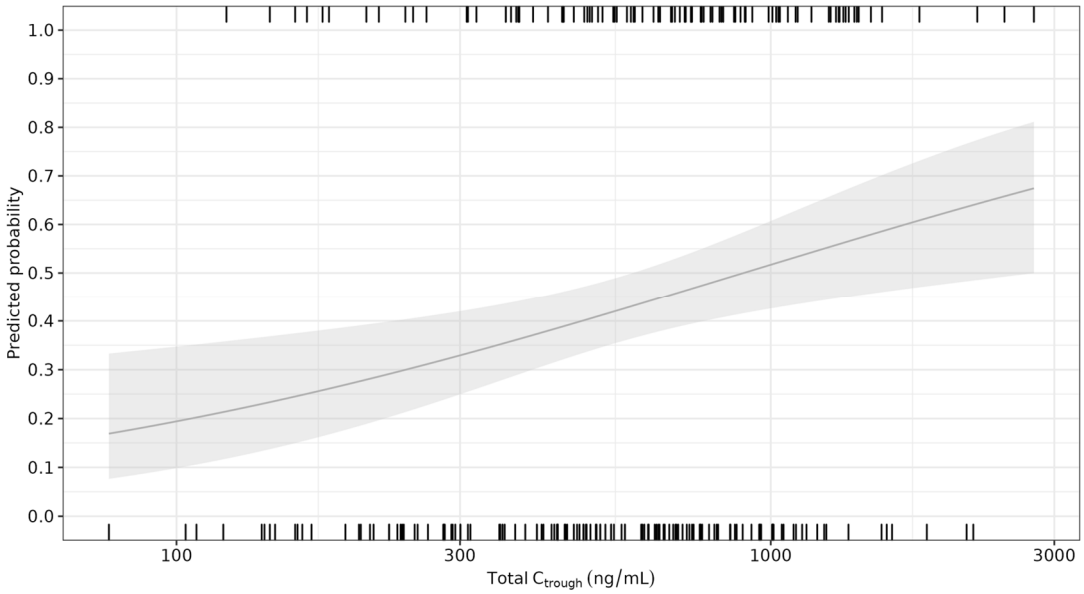
Repository artifact ID FI-40659794.

Figure 54. Simulations for All Covariates and CRS any Grade using free elranatamab PK on the first step-up priming dose



Repository artifact ID CP1:FI-40702790. Simulations show the relationship with the probability of CRS any Grade using free elranatamab PK on the first step-up priming dose.

Figure 55. Simulations for All Covariates and CRS any Grade using total elranatamab PK on the first step-up priming dose



Repository artifact ID CP1:FI-40702791. Simulations show the relationship with the probability of CRS any Grade using total elranatamab PK on the first step-up priming dose at the median baseline LDH levels.

同様の解析で，Grade 2 以上の CRS については，統計学的に有意な曝露-反応関係は認められなかった（Table 38 および Table 39）。PMAR-1355 の解析では，非結合型および総エルラナタマブの $C_{max, 24h}$ が高いほど Grade 2 以上の CRS が発現する確率が高かった（CTD 2.7.2.3.4.2.1 項）。しかしながら，PMAR-1355 の解析では，プライミング投与を用いないレジメンおよび 1 段階プライミング投与レジメンを含む利用可能なすべてのレジメンのデータを用いた。本追加解析に用いたデータと比較して，これらの投与レジメンでは初回投与後の曝露量が高く，Grade 2 以上の CRS を発現した患者がより多く含まれていた。以上が，Grade 2 以上の CRS について PMAR-1355 の解析と本追加解析で異なる曝露-反応関係が得られた理由であると考えられる。

Table 38. Estimates from the Final Model for CRS Grade 2 or worse using free elranatamab PK on the first step-up priming dose

Effects	Estimate	95% CI	z value	Pr(>|z|)	Odds Ratio	95% CI of Odds Ratio
(Intercept)	-2.29	(-2.77, -1.86)	-9.99	<0.001	0.101	(0.0629, 0.155)
n	N	ΔD	df	Pr(>Chisq)	LogLik	AIC
228	228	0.00	0	1.0000	-70.08	142.17

Repository artifact ID FI-40659782.

Table 39. Estimates from the Final Model for CRS Grade 2 or worse using total elranatamab PK on the first step-up priming dose

Effects	Estimate	95% CI	z value	Pr(>|z|)	Odds Ratio	95% CI of Odds Ratio
(Intercept)	-2.29	(-2.77, -1.86)	-9.99	<0.001	0.101	(0.0629, 0.155)
n	N	ΔD	df	Pr(>Chisq)	LogLik	AIC
228	228	0.00	0	1.0000	-70.08	142.17

Repository artifact ID FI-40659820.

過去の投与で発現した CRS，トシリズマブの使用歴，過去の投与におけるエルラナタマブの曝露量などの共変量は，初回のプライミング投与後の CRS に関する解析では適用しなかった。

② 2 回目のプライミング投与後の CRS に関する曝露-反応解析

2 回目のプライミング投与後の非結合型または総エルラナタマブの C_{trough}（2 回目の投与間隔の C_{max} に相当）を用いてロジスティック回帰分析を実施したところ，Grade を問わない CRS において統計学的に有意な曝露-反応関係は確認されなかった（Table 40，Table 41，Figure 56 および Figure 57）。同様に，Grade 2 以上の CRS でも曝露-反応関係は確認されなかった（2 回目のプライミング投与後の Grade 2 以上の CRS の発現割合は 6/225，2.7%であった）。これらの結果から，C1071003 試験における 32 mg の投与後に観察された曝露の範囲では，曝露-反応関係が平坦であることが示唆された。この結果と，2 回目以降の投与で観察された CRS の発現割合の低さ

は，エルラナタマブの投与に関連する CRS のリスク低減を目的としたプライミングレジメンを支持するものである。過去の投与で発現した CRS，初回のプライミング投与後のエルラナタマブの曝露量，トシリズマブの使用歴など，その他の共変量は有意な共変量ではなかった。

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

Effects	Estimate	95% CI	z value	Pr(>|z|)	Odds Ratio	95% CI of Odds Ratio
(Intercept)	-1.33	(-1.66,-1.02)	-8.12	<0.001	0.264	(0.189, 0.361)
n	N	ΔD	df	Pr(>Chisq)	LogLik	AIC
225	225	0.00	0	1.0000	-115.31	232.62

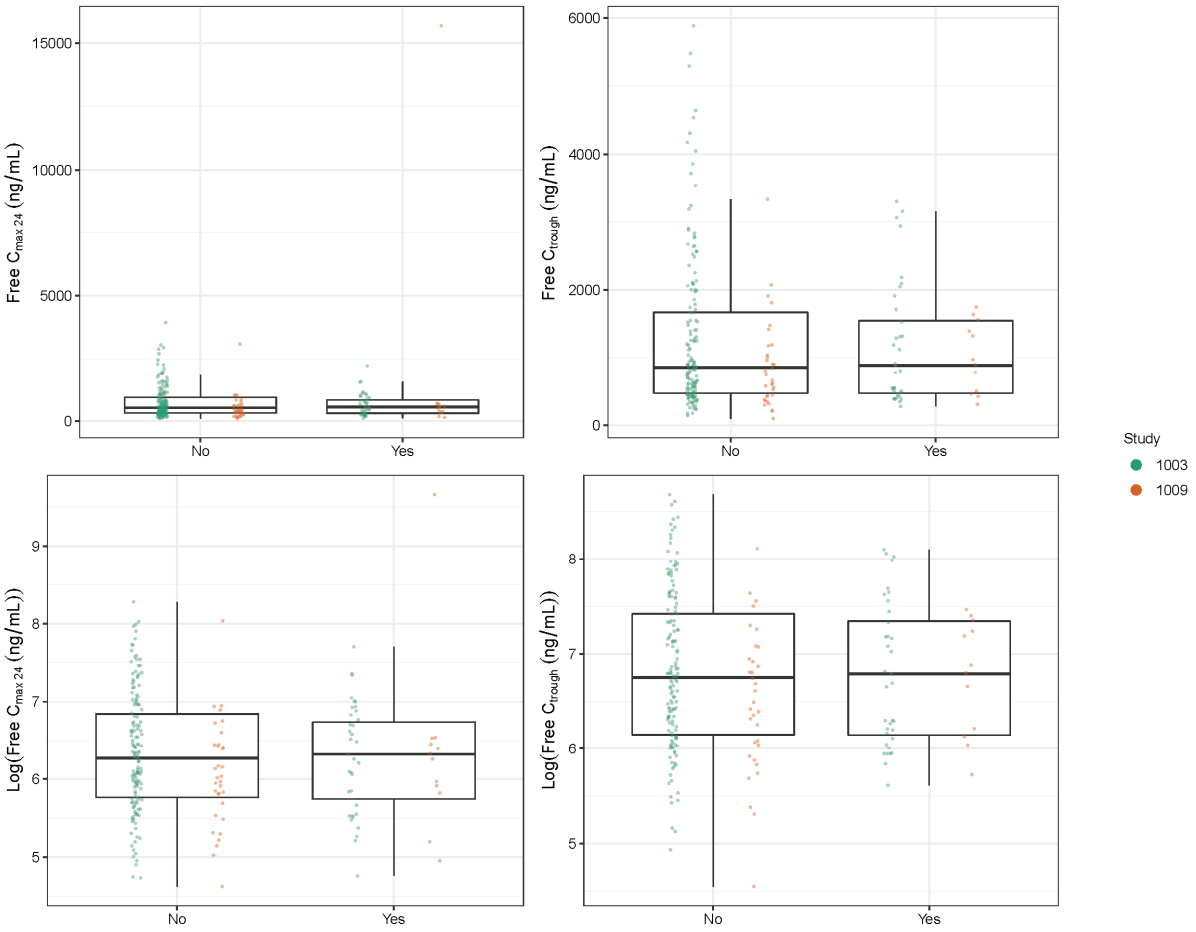
Repository artifact ID FI-40659696.

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

Effects	Estimate	95% CI	z value	Pr(>|z|)	Odds Ratio	95% CI of Odds Ratio
(Intercept)	-1.33	(-1.66,-1.02)	-8.12	<0.001	0.264	(0.189, 0.361)
n	N	ΔD	df	Pr(>Chisq)	LogLik	AIC
225	225	0.00	0	1.0000	-115.31	232.62

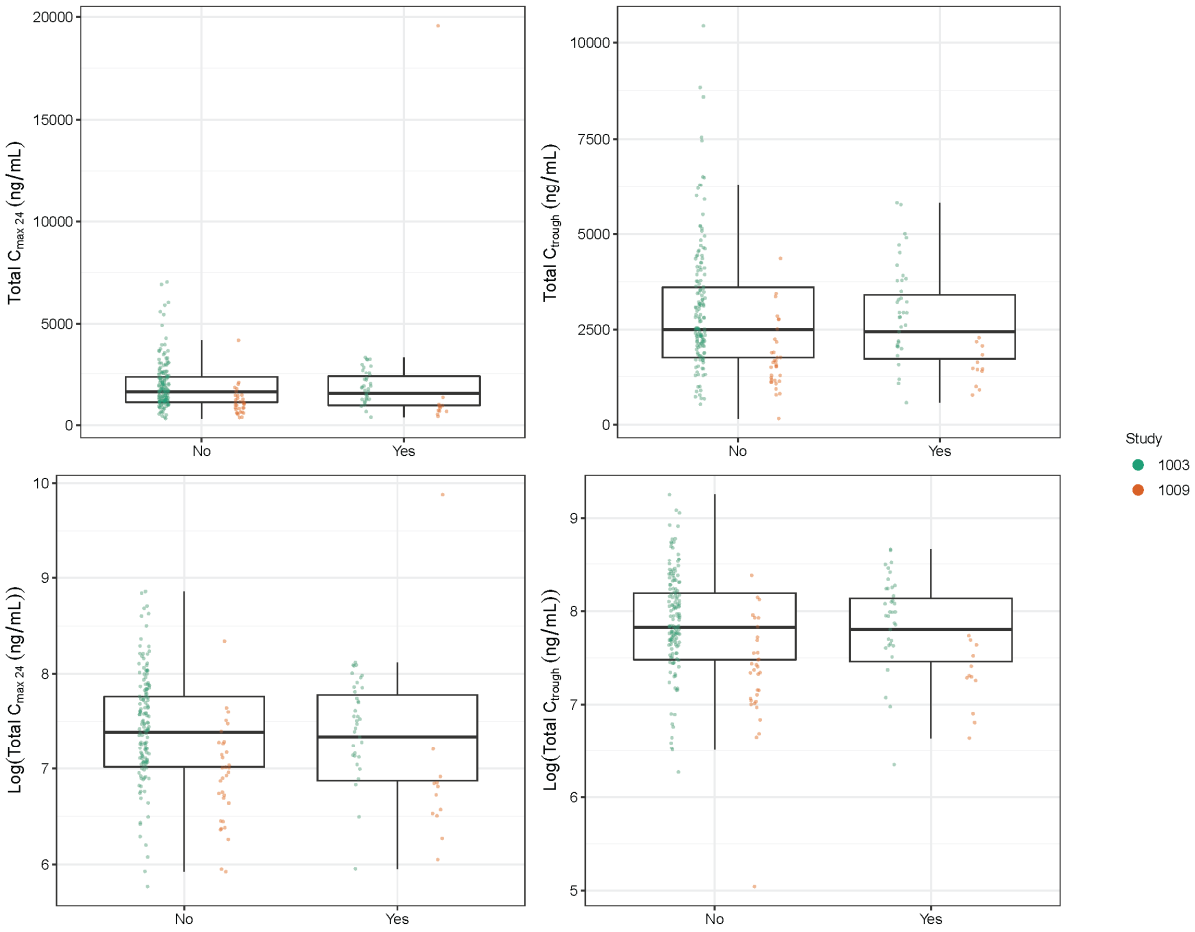
Repository artifact ID FI-40659709.

Figure 56. Free elranatamab exposure metrics on the second step-up priming dose by any Grade CRS



Repository artifact ID FI-40667339.

Figure 57. Total elranatamab exposure metrics on the second step-up priming dose by any Grade CRS



Repository artifact ID FI-40667340.

③ 初回の標準用量投与後の CRS に関する曝露-反応解析

本解析で使用したデータセットにおける初回の標準用量投与後の Grade を問わない CRS および Grade 2 以上の CRS の発現割合は，それぞれ（21/220，9.5%）および（6/220，2.7%）であった。PMAR-1355 の解析計画に倣うと，Grade を問わない CRS の発現割合（約 10%）はロジスティック回帰分析を行うための基準を辛うじて満たしていた。非結合型エルラナタマブの PK を用いたところ，Grade を問わない CRS との統計学的に有意な曝露-反応関係は確認されなかった（Table 42）。初回の標準用量投与後かつ 2 回目の標準用量投与前の総エルラナタマブの C_{trough}（投与間隔の C_{max} に相当する）は，Grade を問わない CRS と負の相関を示した（Table 43）。また，初回の標準用量投与後に CRS の発現が認められなかった患者のエルラナタマブの曝露量は，CRS の発現が認められた患者の曝露量の範囲内であった（Figure 58 および Figure 59）。初回の標準用量投与後の CRS の発現割合が低いこと，および CRS の発現有無別のグループ間で曝露の範囲が重複していることを考慮すると，初回の標準用量投与後のエルラナタマブの曝露量と CRS の発現の間に臨床的に意味のある曝露-反応関係はないと結論づけられる。

Table 42. Estimates from the Final Model for CRS any Grade using total elranatamab PK on the first full dose

Effects	Estimate	95% CI	z value	Pr(>|z|)	Odds Ratio	95% CI of Odds Ratio
(Intercept)	-2.25	(-2.73, -1.82)	-9.8	<0.001	0.106	(0.0653, 0.161)
n	N	ΔD	df	Pr(>Chisq)	LogLik	AIC
220	220	0.00	0	1.0000	-69.30	140.59

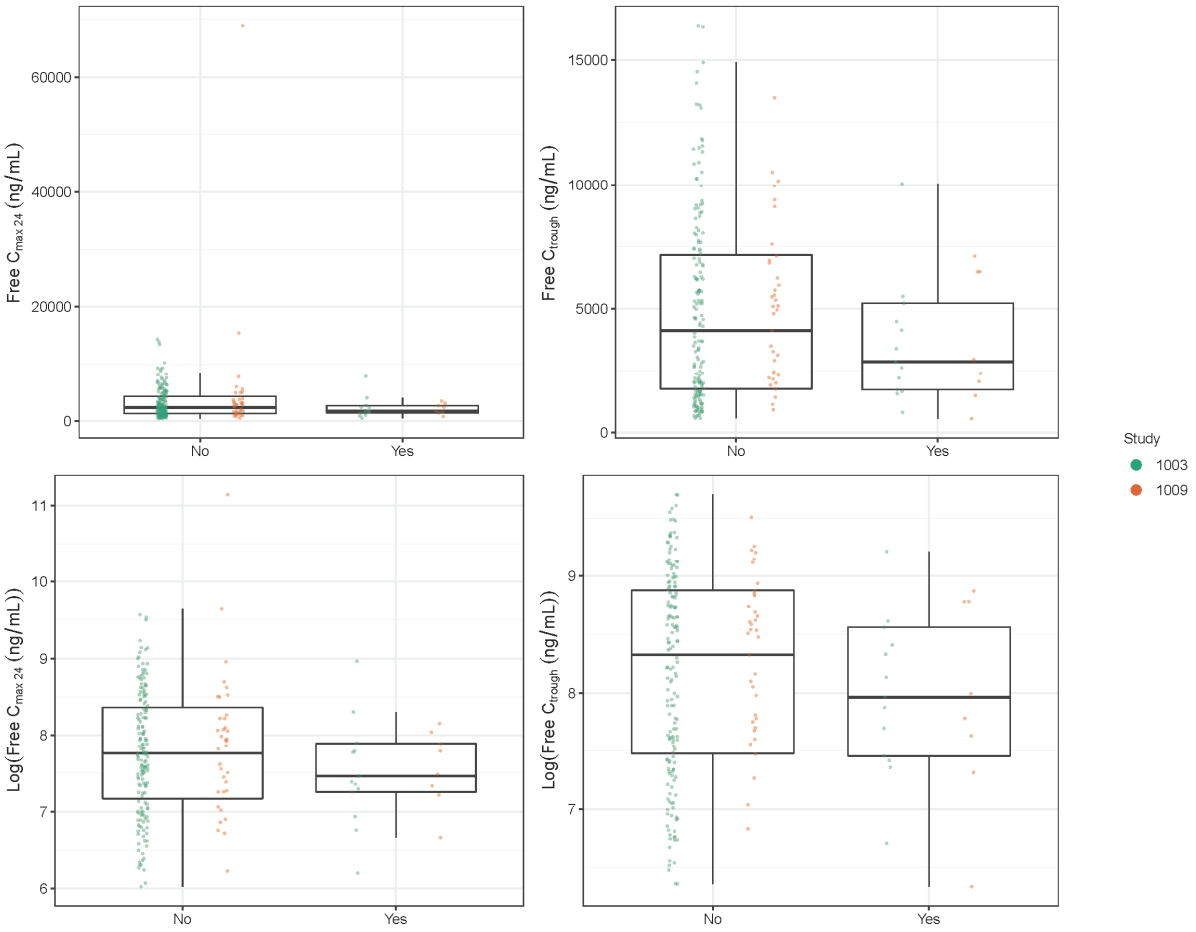
Repository artifact ID FI-40659860.

Table 43. Estimates from the Final Model for CRS any Grade using total elranatamab PK on the first full dose

Effects	Estimate	95% CI	z value	Pr(>|z|)	Odds Ratio	95% CI of Odds Ratio
(Intercept)	-0.297	(-1.5, 0.908)	-0.486	0.6269	-	-
Total C_{trough} (ng/mL)	-0.000268	(-0.000455, -0.000106)	-3.01	0.0026	1	(1, 1)
n	N	ΔD	df	Pr(>Chisq)	LogLik	AIC
220	220	11.68	1	<0.001	-63.45	130.91

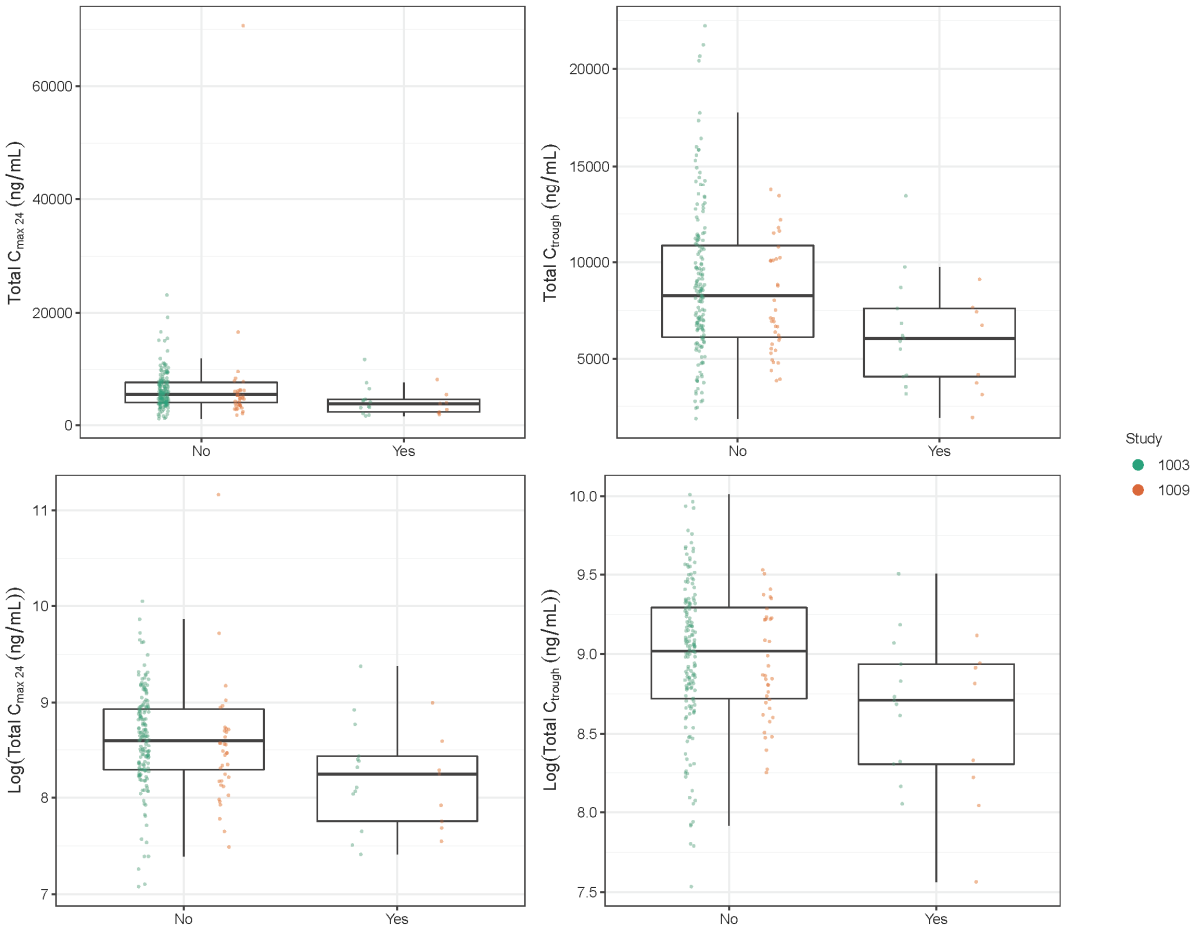
Repository artifact ID FI-40659873.

Figure 58. Free elranatamab exposure metrics on the first full dose by any Grade CRS



Repository artifact ID FI-40667488.

Figure 59. Total elranatamab exposure metrics on the first full dose by any Grade CRS



Repository artifact ID FI-40667489.

3.6.4.2. 投与中断後に再開する場合の用量の設定根拠

CRS は C_{max} に依存して発現する有害事象であることを保守的に考慮し，以下の指針に従って投与延期の期間に応じた投与再開に関する推奨を設定した：

(1) 投与再開前のエルラナタマブの曝露量（投与再開直前のエルラナタマブの濃度：C_{trough}）が 12 mg 投与後の C_{max} の幾何平均値（すなわち 760 ng/mL）より低い場合，エルラナタマブの曝露量を徐々に増加させるために 12 mg で投与を再開することが推奨される。本指針は，上述した $C_{max, Days\ 1\text{-}4}$ と Grade を問わない CRS の間の曝露-反応関係を考慮したものである。

(2) 投与再開前のエルラナタマブの曝露量が 32 mg 投与後の C_{max} の幾何平均値（すなわち 3172 ng/mL）より低いが，12 mg 投与後の C_{max} の幾何平均値（すなわち 760 ng/mL）より高いもしくは同程度の場合，エルラナタマブの曝露量を徐々に増加させるために 32 mg で投与を再開し，次回の投与では 76 mg を投与することが推奨される。本指針は，2 回目のプライミング投与後の曝露量と CRS の関係が平坦であるものの，CRS の再発を防ぐための保守的な推奨を提案するものである。

(3) 投与再開前のエルラナタマブの曝露量が 32 mg 投与後の C_{max} の幾何平均値（すなわち 3172 ng/mL）より高いもしくは同程度の場合のみ，76 mg での投与再開が推奨される。本指針は，標準用量の初回投与後の曝露量と CRS の関係が平坦であるものの，CRS の再発を防ぐための保守的な推奨を提案するものである。

- **12 mg 投与後の投与再開**

母集団薬物動態モデルに基づくシミュレーション：

初回のプライミング投与からの投与延期が 14 日以内の場合，8 日目以降 15 日目までに観察される C_{trough} の幾何平均値は 686 ng/mL と推定され，初回のプライミング投与後 4 日目までに観察される C_{max} の幾何平均値（760 ng/mL）と同程度（10 %未満の差）であった。エルラナタマブの曝露量と CRS の関係（CTD 5.3.3.5.3 項 PMAR-1355，Figure 9 および Figure 10）を考慮すると，この曝露量の差は Grade を問わない CRS または Grade 2 以上の CRS の発現割合に臨床的に意味のある影響をおよぼすとは考えられない。したがって，投与延期が 14 日以内の場合，32 mg での投与再開が推奨される。

初回のプライミング投与からの投与延期が 14 日を超える場合，例えば 15 日目以降 22 日目までに観察される C_{trough} は 460 ng/mL であり，初回のプライミング投与後 4 日目までに観察される C_{max} の幾何平均値（760 ng/mL）を下回った。したがって，投与延期が 14 日を超える場合，12 mg での投与再開が推奨される。

C1071003 試験データ：

初回のプライミング投与後の次回投与の延期は，7 日超 14 日以内の場合が 2 件，14 日を超える場合が 1 件であった。全件で 32 mg で投与を再開し，CRS の発現は認められなかった。

- **32 mg 投与後の投与再開**

母集団薬物動態モデルに基づくシミュレーション：

2 回目のプライミング投与からの投与延期が 14 日以内の場合，11 日目以降 18 日目までに観察される C_{trough} の幾何平均値は 2322 ng/mL と推定され，2 回目のプライミング投与を経て 8 日目までに観察される C_{max} の幾何平均値（3172 ng/mL）と同程度（25%程度の差であり，C_{trough} の幾何 CV%が 36%であり一定のばらつきを有することを踏まえて判断）であった。これは，本薬の十分な曝露が免疫系を賦活化するとの仮定のもと，32 mg 投与後の投与延期 2 週間以内において 32 mg 投与後のサイトカイン放出に対する刺激に見合った十分な刺激が得られていることを示唆している。したがって，投与延期が 14 日以内の場合，32 mg を投与することは適切ではなく，標準用量（76 mg）での投与再開が推奨される。

2 回目のプライミング投与からの投与延期が 14 日超 28 日以内の場合，25 日目以降 32 日目までに観察される C_{trough} の幾何平均値は 1072 ng/mL と推定され，初回のプライミング投与後 4 日目までに観察される C_{max} の幾何平均値（760 ng/mL）を上回ったものの，2 回目のプライミング投与を経て 8 日目までに観察される C_{max} の幾何平均値（3172 ng/mL）を下回った。したがって，投与延期が 14 日超 28 日以内の場合，12 mg を投与することは適切ではなく，32 mg での投与再開が推奨される。

2 回目のプライミング投与からの投与延期が 28 日を超える場合，例えば投与 39 日目以降 46 日目までに観察される C_{trough} の幾何平均値は 559 ng/mL と推定され，初回のプライミング投与後 4 日目までに観察される C_{max} の幾何平均値（760 ng/mL）を下回った。したがって，投与延期が 28 日を超える場合，12 mg での投与再開が推奨される。

C1071003 試験データ：

2 回目のプライミング投与後に 4 日超 14 日以内の次回投与の延期が 63 件認められた。58 件では 2 回目のプライミング投与の用量である 32 mg を再投与することはなかった。CRS の発現割合は 4 件（6.9%）であり，推奨されるプライミング投与期間に想定される発現割合であると考えられる。

- **標準用量（76 mg）投与後の投与再開**

母集団薬物動態モデルに基づくシミュレーション：

初回の標準用量の投与後に投与延期が長期におよぶことは少なかったことを踏まえ（Table 44），標準用量を投与し投与延期した後の推奨用量は，保守的かつ臨床的に妥当なガイダンスを設定するために，第 2 サイクル 1 日目（C2D1）の 76 mg 投与後の中断（標準用量を 4 回投与後）を想定したシナリオに基づいて作成した（1 サイクル：28 日間）。

C2D1 に 76 mg を投与後，投与延期が 6 週間以内の場合，64 日目以降 71 日目までに観察される C_{trough} の幾何平均値は 2979 ng/mL と推定され，2 回目のプライミング投与を経て 8 日目までに観察される C_{max} の幾何平均値（3172 ng/mL）と同程度（10 %未満の差）であった。これは，本薬の十分な曝露が免疫系を賦活化するとの仮定のもと，76 mg 投与後の投与延期 6 週間以内において 32 mg 投与後のサイトカイン放出に対する刺激に見合った十分な刺激が得られていることを示唆しており，投与延期が 6 週間以内であれば標準用量（76 mg）での投与再開が支持される。

C2D1 に 76 mg を投与後，投与延期が 6 週間超 12 週間以内の場合，106 日目以降 113 日目までに観察される C_{trough} の幾何平均値は 611 ng/mL と推定され，初回のプライミング投与後 4 日目までに観察される C_{max} の幾何平均値（760 ng/mL）と同程度（15%程度の差）であったものの，2 回目のプライミング投与を経て 8 日目までに観察される C_{max} の幾何平均値（3172 ng/mL）を下回った。したがって，投与延期が 6 週間超 12 週間以内の場合，32 mg での投与再開が推奨される。

C2D1 に 76 mg を投与後，投与延期が 12 週間を超える場合，例えば 113 日目以降 120 日目（120 日目：C2D1 の投与中断から 13 週間後）までに観察される C_{trough} の幾何平均値は 469 ng/mL であり，予測曝露量は初回のプライミング投与後 4 日目までに観察される C_{max} の幾何平均値（760 ng/mL）を下回った。したがって，投与延期が 12 週間を超える場合，12 mg での投与再開が推奨される。

なお，76 mg 投与後の投与中断については，C2D1 の 76 mg 投与後の投与中断（標準用量を 4 回投与後）を想定したシナリオに基づいて投与再開に関する一般的かつ保守的な推奨を提案する方針としている。標準用量（76 mg）投与後の投与再開に関するその他のシナリオでの PK シミュレーションの結果（5 項の Table 4～Table 11）では，上述の内容に該当しない場合がある。例えば C1D8 の 76 mg 投与後（すなわち標準用量の初回投与後）の投与中断を想定したとき，投与延期が 6 週間以内の場合，2 回目のプライミング投与を経て 8 日目までに観察される C_{max} の幾何平均値（3172 ng/mL）を下回ることもある（本シナリオでは 43 日目以降 50 日目までの C_{trough} の幾何平均値は 1448 ng/mL となり，3172 ng/mL を下回る）。しかしながら，標準用量の初回投与後の曝露量と CRS の発現との関係が平坦であることを踏まえると，標準用量（76 mg）で投与再開した場合でも CRS の発現リスクは依然として低いことが予想される。

標準用量投与後の投与再開に関する推奨の根拠となるシナリオは，臨床的に妥当であり，適度に保守的（つまり，保守的すぎない）であり，エルラナタマブの投与後に観察された安全性プロファイルを反映したものでなければならない。初回の標準用量の投与後に投与延期が長期におよぶことは稀であったことを考慮すると（Table 44），例えば 5 項の Table 5 または Table 6（C1D15 または C1D22 の 76 mg 投与後に投与中断となるシナリオ）を，エルラナタマブの投与再開に関するガイダンスの根拠として使用することは，エルラナタマブの臨床における実態を十分に反映していない可能性がある。

C1071003 試験では，76 mg については，プライミング投与開始から 3 回目以降の投与で 28 日超 56 日以内の次回投与の延期が 36 件認められた。29 件では 2 回目のプライミング投与の用量である 32 mg を再投与することはなく，1 件で Grade 1 の CRS の発現が認められた。この CRS は同時に認められた COVID-19 感染との鑑別は困難であった。患者は CRS を発現する 2 週間前に SARS-CoV-2 感染症と診断され，CRS 発現から 5 日後に COVID-19 肺炎が認められた。プライミング投与開始から 3 回目以降の投与で 56 日を超える次回投与の延期が 7 件認められ，いずれも投与再開後に CRS の発現は認められなかった。5 項の Table 5 または Table 6 のシナリオは，Table 7 と比較して投与中断前のエルラナタマブの曝露量をより少なく想定しており，エルラナタマブの曝露量が初回または 2 回目のプライミング投与後の C_{max}（それぞれ 760 ng/mL および 3172 ng/mL）を下回るまでに要する時間が短い。この場合，実際の臨床試験（C1071003 試験）では投与再開の際に投与延期が長期におよぶことは稀であったことを考慮すると，プライミン

グ用量を再投与すべき場合が必要以上に生じる可能性があり，標準用量（76 mg）の投与を不当に遅らせることになる。

さらに，5 項の Table 8～Table 11 のシナリオは，5 項の Table 7 と比較して投与中断前のエルラナタマブの曝露量をより多く想定しており，エルラナタマブの曝露量が初回または 2 回目のプライミング投与後の C_{max}（それぞれ 760 ng/mL および 3172 ng/mL）を下回るまでにより多くの時間を要するため，必要以上に保守的である可能性がある。

以上を踏まえ，5 項の Table 7（すなわち，C2D1 の 76 mg 投与後の投与中断）のシナリオを，標準用量投与後の投与再開に関するガイダンスの根拠として選択した。

Table 44. Summary of Dose Delay and CRS (Study C1071003, Safety Analysis Set) (Table 14.4.1.4)

Treatment Group: Total	Interval to next dose	Dose before interval	Number of doses in interval	Number of doses after interval with 32 mg	CRS with next dose	Number of doses after interval with >32 mg	CRS with next dose
First priming dose	>3 - <=7	12	49	49	GRADE 1:9 (18.4%) GRADE 2:1(2.0%)	0	
	>7 - <=14	12	2	2		0	
	>14	12	1	1		0	
Second priming dose	>4 - <=14	32	63	5		58	GRADE 1:2(3.4%) GRADE 2:2(3.4%)
	>14 - <=28	32	3	2		1	GRADE 1:1(100.0%)
	>28	32	1	1		0	
Third dose	>7 - <=14	76	40	0		40	GRADE 1:1(2.5%)
	>14 - <=28	76	7	0		7	
	>28 - <=56	76	1	0		1	
	>56	76	0	0		0	
	>7 - <=14	32	1	1		0	
	>14 - <=28	32	2	0		2	
	>28 - <=56	32	0	0		0	
	>56	32	0	0		0	
Fourth or later dose	>14 - <=28	76	157	1		156	
	>28 - <=56	76	35	7		28	GRADE 1:1(3.6%)
	>56	76	7	4		3	
	>14 - <=28	44	27	4		23	
	>28 - <=56	44	11	8		3	
	>56	44	2	2		0	
	>14 - <=28	32	16	15		1	
	>28 - <=56	32	8	8		0	
	>56	32	0	0		0	

PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 08MAR2023 (22:36) Source Data: adexcrs Table Generation: 15MAR2023 (21:13)
(Data cutoff date : 14OCT2022 Database snapshot date : 27Oct2022) Output File: ./IA/C1071003_IR/adexcrs_s001