

審査報告書

令和 7 年 5 月 16 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名] エルレフィオ皮下注 44 mg、同皮下注 76 mg
[一 般 名] エルラナタマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者] ファイザー株式会社
[申請年月日] 令和 6 年 11 月 8 日
[剤形・含量] 1 バイアル（1.1 又は 1.9 mL）中にエルラナタマブ（遺伝子組換え）44 又は 76 mg を含有する注射剤
[申請区分] 医療用医薬品（6）新用量医薬品
[特記事項] 希少疾病用医薬品（指定番号：（R5 薬）第 559 号、令和 5 年 2 月 22 日付け薬生薬審発 0222 第 1 号）
[審査担当部] 新薬審査第五部

[審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の再発又は難治性の多発性骨髄腫（標準的な治療が困難な場合に限る）に対する 2 週間間隔投与から 4 週間間隔投与への変更を可能とする用法・用量の臨床的有用性は期待でき、当該投与方法は臨床的意義があると判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果]

再発又は難治性の多発性骨髄腫（標準的な治療が困難な場合に限る）

（変更なし）

[用法及び用量]

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

（下線部追加）

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍に関する十分な知識・経験を持つ医師のもとで、サイトカイン放出症候群の管理等の適切な対応がなされる体制下で本剤が投与されるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。

審査報告（1）

令和7年3月19日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

〔販 売 名〕	エルレフィオ皮下注 44 mg、同皮下注 76 mg
〔一 般 名〕	エルラナタマブ（遺伝子組換え）
〔申 請 者〕	ファイザー株式会社
〔申請年月日〕	令和6年11月8日
〔剤形・含量〕	1 バイアル（1.1 又は 1.9 mL）中にエルラナタマブ（遺伝子組換え）44 又は 76 mg を含有する注射剤
〔申請時の効能・効果〕	再発又は難治性の多発性骨髄腫（標準的な治療が困難な場合に限る） (変更なし)
〔申請時の用法・用量〕	通常、成人にはエルラナタマブ（遺伝子組換え）として、1 日目に 12 mg、4 日目に 32 mg を 1 回皮下投与する。8 日目以降は 1 回 76 mg を 1 週間間隔で皮下投与する。なお、24 週間以上投与し、奏効が認められている場合は、投与間隔を 2 週間間隔とすること。 <u>2 週間間隔で 24 週間以上投与した場合は、投与間隔を 4 週間間隔とすること。</u>

(下線部追記)

〔目 次〕

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	2
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	2
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	3
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	5
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	16
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	16

〔略語等一覧〕

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

1.1 申請品目の概要

本薬は、米国 Pfizer Inc.により創製されたヒト CD3 及び BCMA に対する抗原結合部位を有する遺伝子組換えタンパク（二重特異性抗体）である。

本薬は、T 細胞の細胞膜に発現する CD3 及び骨髄腫細胞の細胞膜に発現する BCMA の両者に結合することにより、BCMA を発現する腫瘍細胞に対して T 細胞依存性の細胞傷害活性を誘導し、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている。

本邦において、本薬は、2024 年 3 月に「再発又は難治性の多発性骨髄腫（標準的な治療が困難な場合に限る）」を効能・効果として承認されている。

1.2 開発の経緯等

米国 Pfizer Inc.により 2021 年 2 月から実施されている再発又は難治性の MM 患者を対象とした国際共同第 II 相試験（03 試験）について、本薬の用法・用量を Q2W 投与から Q4W 投与への変更を可能とする目的で治験実施計画書が改訂され¹⁾、試験が継続されている。

■ 及び EU では、上記の改訂後のデータを含む 03 試験を主要な試験成績として、いずれも 20■ 年 ■ 月に再発又は難治性の MM に対する本薬の Q2W 投与から Q4W 投与への変更を可能とする用法・用量に係る承認申請が行われ、現在審査中である。

なお、2025 年 2 月時点において、本薬の、Q2W 投与から Q4W 投与への変更を可能とする用法・用量が承認されている国又は地域はない。

本邦においては、申請者により、03 試験への登録が 2021 年 8 月から開始された。

今般、03 試験を主要な試験成績として、再発又は難治性の MM に対する本薬の Q4W 投与への変更を可能とする用法・用量に係る本薬の一変申請が行われた。

なお、本薬は 2023 年 2 月に「多発性骨髄腫」を予定される効能・効果として、希少疾病用医薬品に指定されている（指定番号：（R5 薬）第 559 号）。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであるが、「非臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

¹⁾ 2023 年 3 月 22 日付けの治験実施計画書の改訂により、当該改訂が行われた。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであり、「毒性試験に関する資料」は提出されていない。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであるが、「生物薬剤学試験及び関連する分析法に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

本項では、特に記載のない限り、本薬の濃度は sBCMA 結合形及び sBCMA 非結合形の総量で記載する。

6.1 臨床薬理試験

6.1.1 国際共同第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.2.1：03 試験＜2021 年 2 月～実施中 [データカットオフ日：2024 年 3 月 7 日²⁾] >）

再発又は難治性の MM 患者 187 例（PK 解析対象は 187 例）を対象に、本薬の PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、1 サイクルを 28 日間とし、2 段階ブライミング投与として第 1 サイクルの第 1 日目及び第 4 日目にそれぞれ本薬 12 及び 32 mg を皮下投与、第 1 サイクルの第 8 日目以降は本薬 76 mg を QW で皮下投与することとされ、血清中本薬濃度が検討された。

本薬を申請用法・用量で投与³⁾ した際の、第 7 サイクル第 1 日目投与前における本薬及び sBCMA 非結合形本薬（いずれも 38 例）の血清中濃度（幾何平均値（幾何変動係数%））は、それぞれ 35.6（55）及び 33.8（60）µg/mL であった。

6.1.2 PPK 解析

初回承認時に構築した PPK モデル（「令和 6 年 2 月 21 日付け審査報告書 エルレフィオ皮下注 44 mg、同皮下注 76 mg」参照）を用いて、03 試験⁴⁾、国内第Ⅰ相試験（02 試験）⁵⁾、海外第Ⅰ相試験（01 試験）⁶⁾ 及び国際共同第Ⅰb/Ⅱ相試験（09 試験）⁷⁾ で得られた本薬単独投与時の本薬、sBCMA 非結合形本薬、sBCMA 及び本薬非結合形 sBCMA の PK データ（321 例、本薬：4,080 測定時点、sBCMA 非結合形本薬：3,162 測定時点、sBCMA：3,910 測定時点、本薬非結合形 sBCMA：2,789 測定時点）に基づき、PPK 解析が実施された（使用ソフトウェア：NONMEM Version 7.5.0）。

本薬を申請用法・用量で投与した際の sBCMA 非結合形本薬の PK パラメータ（推定値）は表 1 のとおりであった。

²⁾ 本薬の初回承認時に提出された 2022 年 6 月 17 日時点でのデータカットオフから更新された、新たな PK のデータカットオフ時点である。なお、有効性及び安全性のデータカットオフ日は 2024 年 3 月 26 日（7.1.1.1 参照）である。

³⁾ 本薬を投与中断又は減量せずに本薬 76 mg が 2 回以上投与された患者のデータ

⁴⁾ 初回承認時の PPK 解析には 2022 年 6 月 17 日時点のデータカットオフの PK データが含まれたが、本解析では 2024 年 3 月 7 日時点のデータカットオフの PK データが含まれた。

⁵⁾ 再発又は難治性の MM 患者を対象とした国内第Ⅰ相試験

⁶⁾ 再発又は難治性の MM 患者を対象とした海外第Ⅰ相試験

⁷⁾ 再発又は難治性の MM 患者を対象とした国際共同第Ⅰb/Ⅱ相試験

表 1 sBCMA 非結合形本薬の PK パラメータ (推定値) *

測定時点	C _{max} (μg/mL)	C _{ave} (μg/mL)	C _{trough} (μg/mL)
第 2 週目 (76 mg 初回投与後)	3.8 (94)	3.1 (94)	3.3 (102)
第 24 週目 (QW 投与後の定常状態)	33.0 (46)	32.0 (46)	30.5 (48)
第 48 週目 (Q2W 投与後の定常状態)	19.5 (51)	17.7 (53)	15.1 (60)
第 72 週目 (Q4W 投与後の定常状態)	11.5 (54)	8.8 (58)	5.9 (78)

幾何平均値 (幾何変動係数%)、*: 第 24、48 及び 72 週目は奏効が得られた患者における推定値

6.1.3 曝露量と有効性及び安全性との関連

6.1.3.1 曝露量と有効性との関連

03 試験、02 試験、01 試験及び 09 試験において、本薬単独投与時に治験責任医師判定による奏効が得られた患者 (153 例) の結果に基づき、sBCMA 非結合形本薬の C_{ave, t}⁸⁾、C_{ave, day 42}、C_{ave, day 56} 及び C_{ave, day 70} と奏効期間等との関連について検討された。その結果、曝露量と奏効期間との間に明確な関連は認められなかった。

6.1.3.2 曝露量と安全性との関連

03 試験において 2 段階プライミング投与された患者 (183 例) の結果に基づき、sBCMA 非結合形本薬の C_{max, 24h} 及び C_{trough}⁹⁾ と全 Grade の CRS の発現割合等との関連について検討された。その結果、初回プライミング投与後の曝露量の増加に伴い、全 Grade の CRS の発現割合が上昇する傾向が認められた。一方、2 回目プライミング投与後及び 76 mg 初回投与後の曝露量と全 Grade の CRS の発現割合との間に明確な関連は認められなかった。

6.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料に基づき、本薬の臨床薬理に関する申請者の説明について、以下の項に示す検討を除き、受入れ可能と判断した。

6.R.1 薬物動態学的相互作用について

申請者は、本薬の薬物動態学的相互作用について、以下のように説明している。

本薬投与により IL-6 等のサイトカインが一過性に上昇すること (図 1)、及び IL-6 等のサイトカインは CYP の発現をダウンレギュレートする旨が報告されていること (Clin Pharmacokinet 2010; 49: 295-310 等) から、本薬と治療域の狭い CYP 基質との併用により薬物動態学的相互作用が生じる可能性がある。したがって、本薬投与後の血清中 IL-6 濃度推移等を考慮し、「本薬の投与開始から 32 mg 投与の 14 日後まで」及び「CRS 発現時及び発現後少なくとも 14 日後まで」は治療域の狭い CYP 基質との併用に注意が必要であり、当該内容を添付文書で注意喚起する。

⁸⁾ PPK 解析 (6.1.2 参照) により推定された、初回投与から最初に PD と判定された時点までの C_{ave, t}

⁹⁾ PPK 解析 (「令和 6 年 2 月 21 日付け審査報告書 エルレフィオ皮下注 44 mg、同皮下注 76 mg」参照) により推定された。

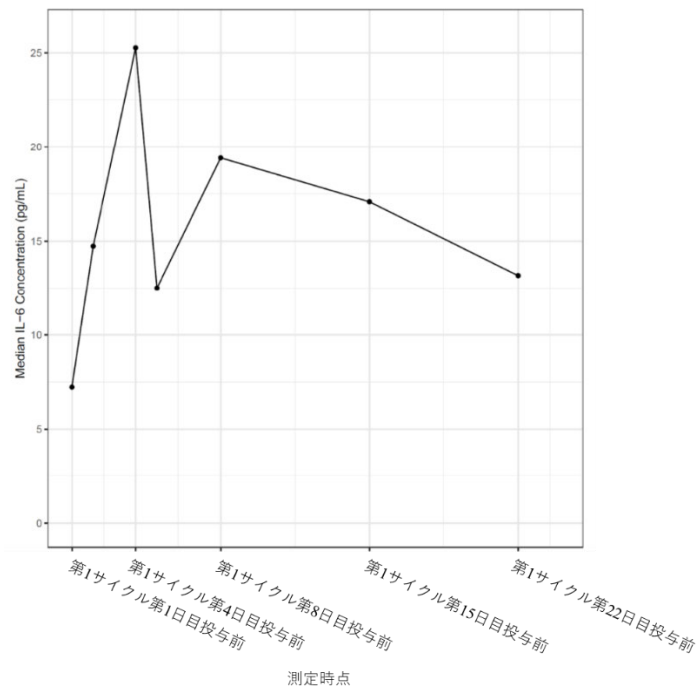


図1 03試験において本薬を申請用法・用量で投与した際の血清中 IL-6 濃度推移

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を概ね了承した。ただし、CRS 発現後の併用に注意を要する期間については、CRS の持続期間には患者ごとに差異があること（「令和 6 年 2 月 21 日付け審査報告書 エルレフィオ皮下注 44 mg、同皮下注 76 mg」参照）等を考慮すると、現時点では CRS 発現後の併用に注意を要する期間を具体的に設定する根拠は得られていないと考える。

以上より、本薬の投与開始から 32 mg 投与の 14 日後まで、及び CRS 発現時から発現後の一定期間は、治療域の狭い CYP 基質との併用投与に注意が必要であり、当該内容を添付文書で注意喚起することが適切であると判断した。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 2 に示す試験が提出された。03 試験については初回承認時に 2022 年 10 月 14 日データカットオフ時点の成績が提出されており、本一変申請では 2024 年 3 月 26 日データカットオフ時点の成績が提出された。

表 2 有効性及び安全性に関する臨床試験一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	例数 (日本人)	用法・用量の概略	主な 評価項目
評価	国際 共同	03 試験	II	再発又は難治性の MM 患者	コホート A* ¹ : 123 例 (12 例) コホート B* ² : 64 例 (0 例)	1 サイクルを 28 日間とし、本薬を第 1 サイクルの第 1 日目に 12 mg、第 4 日目に 32 mg に皮下投与し、第 1 サイクルの第 8 日目以降は 76 mg を QW で皮下投与* ³ 。第 7 サイクル以降、奏効が 2 カ月以上持続している場合、投与間隔を Q2W に変更。さらに、Q2W 投与を 6 サイクル以上行った後に、投与間隔を Q4W に変更	有効性 安全性

*1 : BCMA を標的とした治療による前治療歴のない患者、*2 : BCMA を標的とした治療による前治療歴のある患者、*3 : 最初の 4 例は本薬 44 mg のプライミング投与後に 76 mg QW が投与された

臨床試験の概略は以下のとおりであった。

7.1 評価資料

7.1.1 国際共同試験

7.1.1.1 国際共同第Ⅱ相試験 (CTD 5.3.5.2.1 : 03 試験<2021 年 2 月～実施中 [データカットオフ日 : 2024 年 3 月 26 日]>)

再発又は難治性の MM 患者¹⁰⁾ (目標症例数¹¹⁾ : コホート A (BCMA を標的とした治療による治療歴のない患者) 120 例、コホート B (BCMA を標的とした治療による治療歴のある患者) 60 例) を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、本邦を含む 10 の国又は地域、53 施設で実施された。

用法・用量は、1 サイクルを 28 日間とし、2 段階プライミング投与として第 1 サイクルの第 1 日目及び第 4 日目にそれぞれ本薬 12 及び 32 mg を皮下投与¹²⁾、第 1 サイクルの第 8 日目以降は本薬 76 mg を QW で皮下投与することとされ、疾患進行又は投与中止基準に該当するまで投与を継続することとされた。また、本薬 76 mg の QW 投与を少なくとも 6 サイクル実施し、PR 以上の奏効が 2 カ月以上持続している場合、投与間隔を Q2W に変更することとされた¹³⁾。さらに、治験実施計画書第 10 版 (2023 年 3 月 22 日付け) の改訂により、Q2W 投与を 6 サイクル実施した以降は、投与間隔を Q4W へ変更することとされた¹⁴⁾。

本試験に登録された 187 例 (コホート A : 123 例、コホート B : 64 例) 全例に本薬が投与され、有効性及び安全性の解析対象とされた (うち、日本人患者はコホート A : 12 例、コホート B : 0 例)。

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後 90 日以内の死亡は、コホート A で 33/123 例 (26.8%)、コホート B で 22/64 例 (34.4%) に認められ、疾患進行 (コホート A : 17 例、コホート B : 14 例) を除く死因は、コホート A で敗血症性ショック 3 例、COVID-19 肺炎、急性呼吸窮迫症候群及び不明¹⁵⁾、¹⁶⁾ 各 2 例、シェードモナス性肺炎、発育不全、アデノウイルス性肝炎、心肺不全、急性腎障害、全身健康状態

¹⁰⁾ IMiDs、PI 及び抗 CD38 抗体医薬品のそれぞれ少なくとも 1 剤に対して難治性を示し、かつ直近の治療に対して再発又は難治性の患者が対象とされた。

¹¹⁾ 主要評価項目とされた IMWG 規準に基づく中央判定による奏効率について、コホート A で期待奏効率を 48%、閾値奏効率を 30%とした場合、目標症例数を 120 例とすると片側有意水準 0.025 の正確二項検定による検出力が約 98%と算出された。また、コホート B で期待奏効率を 34%、閾値奏効率を 15%とした場合、目標症例数を 60 例とすると片側有意水準 0.025 の正確二項検定による検出力が約 91%と算出された。

¹²⁾ 治験実施計画書初版では、1 段階プライミング投与として第 1 サイクルの第 1 日目に本薬 44 mg を皮下投与することとされたが、CRS 及び ICANS を軽減するために、治験実施計画書第 5 版 (2021 年 5 月 2 日付け) において、2 段階プライミング投与に変更された。なお、最初に組み入れられた 4 例は、本薬 44 mg のプライミング投与後に本薬 76 mg QW で投与された。

¹³⁾ 投与間隔を Q2W に変更後に PD と判定するには至らない腫瘍量の増加が認められた場合には、投与間隔を QW に戻すこととされた。なお、当該規定は治験実施計画書第 10 版で削除された。

¹⁴⁾ 投与間隔の変更は、Q2W 投与を 6 サイクル実施した後のいずれの時点でも可能であり、治験担当医師の判断により決定された。

¹⁵⁾ 81 歳男性。本薬投与後 255 日目に発熱及び低酸素症が発現し、Grade 3 の肺炎で入院し、抗生物質にて治療された。患者は、本薬投与後 264 日目に治験への参加同意を撤回し、本薬投与後 283 日目に死亡した。死因は不明。

¹⁶⁾ 91 歳男性。本薬投与後 62 日目に疾患進行のために本薬投与が中止され、患者は治験への参加同意を撤回した。本薬投与後 104 日目に死亡した。死因は不明。

悪化及びアデノウイルス感染/アデノウイルス性肺炎各1例、コホートBでCOVID-19肺炎及び不明¹⁷⁾、¹⁸⁾各2例、肺塞栓症、敗血症性ショック、COVID-19及び心停止¹⁹⁾各1例であった。このうち、コホートAの発育不全、シェードモナス性肺炎、アデノウイルス性肝炎及びアデノウイルス感染/アデノウイルス性肺炎各1例、コホートBの心停止1例及び敗血症性ショック1例は、本薬との因果関係が否定されなかった（日本人患者における死亡（コホートA 2例）の死因は疾患進行であった）。

なお、03試験において主要評価項目とされたIMWG規準（Lancet Oncol 2016; 17: e328-46）に基づく中央判定による奏効率については、最終解析の結果が初回審査時に提出され評価済みであることから、当該結果の記載は省略する（「令和6年2月21日付け審査報告書 エルレフィオ皮下注44mg、同皮下注76mg」参照）。また、本一変申請（Q2WからQ4W投与への変更）に関連する有効性の結果は「7.R.2 用法・用量について」の項に記載する。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 安全性について

機構は、以下に示す検討の結果、本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、既承認の効能・効果に対する承認時に注意が必要とされた事象（CRS、神経学的事象（ICANS含む）、感染症、血球減少、低 γ グロブリン血症及びILD）（「令和6年2月21日付け審査報告書 エルレフィオ皮下注44mg、同皮下注76mg」参照）に加えてPMLであり、本薬の使用にあたっては、これらの有害事象の発現に注意すべきと判断した。

また、機構は、本薬の使用にあたっては上記の有害事象の発現に注意すべきであるが、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理、本薬の休薬・中止等の適切な対応がなされるのであれば、引き続き、本薬は管理可能と判断した。

なお、本薬のQ2W投与からQ4W投与へ変更した際の安全性については、「7.R.2 用法・用量について」に記載する。

7.R.1.1 安全性プロファイルについて

申請者は、03試験における初回承認時に提出したデータ（2022年10月14日データカットオフ、フォローアップ期間（中央値）コホートA：6.80カ月、コホートB：5.96カ月）から本一変申請で提出したデータ（2024年3月26日データカットオフ、フォローアップ期間（中央値）コホートA：17.58カ月、コホートB：9.89カ月）の差異に基づき、本薬の安全性プロファイルについて、以下のように説明している。

¹⁷⁾ 8歳女性。本薬投与後14日目にGrade3の高尿酸血症が発現したが、ラスブリカーゼ等の処置により軽快した。本薬投与後33日目に治験への参加同意を撤回し、ホスピスへ転院した。本薬投与後36日目に死亡した。死因は不明。

¹⁸⁾ 8歳女性。本薬投与後127日目にGrade2の肺炎が発現し、入院後、抗生物質等で治療され、本薬投与後141日目には軽快した。本薬投与後165日目に、胸部CTにて真菌感染症に一致する新しい浸潤影を認め、 β -Dグルカンが高値及び血清アスペルギルス抗原が陽性であることよりGrade2のアスペルギルス肺炎と診断され、ポリコナゾールが処置された。患者は、本薬投与後169日目に治験への参加同意を撤回し、ホスピスへ転院した。本薬投与後171日目に真菌性肺炎により死亡した。

¹⁹⁾ 7歳女性。本薬投与後2日目に発熱及び低血圧を伴うGrade2のCRSが発現し、3日目にGrade3に悪化、デキサメタゾンとトシリズマブ（遺伝子組換え）の投与により軽快した。本薬投与後8日目にGrade4の好中球数減少が発現し、フィルグラスチム（遺伝子組換え）が投与された。本薬投与335日目にGrade4の肺炎及び敗血症が疑われ入院、抗生物質、昇圧剤及び挿管管理の処置が行われた。患者は、本薬投与337日目に蘇生措置拒否文書に署名し、挿管を外されまもなく死亡した。

03 試験で本薬を申請用法・用量で投与された集団（03 試験 Pool 1²⁰⁾）における安全性の概要は、表 3 のとおりであった。

表 3 初回承認時及び本一変申請のデータにおける安全性の概要（03 試験 Pool 1）

	例数 (%)	
	初回承認時 ^{*1} 183 例	本一変申請 ^{*2} 183 例
全有害事象	183 (100)	183 (100)
Grade 3 以上の有害事象	167 (91.3)	170 (92.9)
死亡に至った有害事象	37 (20.2)	42 (23.0)
重篤な有害事象	125 (68.3)	138 (75.4)
投与中止に至った有害事象	31 (16.9)	48 (26.2)
休薬に至った有害事象	134 (73.2)	137 (74.9)
減量に至った有害事象	39 (21.3)	44 (24.0)

*1：2022 年 10 月 14 日データカットオフ、*2：2024 年 3 月 26 日データカットオフ

03 試験 Pool 1 における個々の有害事象について、初回承認時と比べて本一変申請のデータにおいて発現割合が一定以上²¹⁾ 高かった有害事象は表 4 のとおりであった。なお、初回承認時と比べて本一変申請のデータにおいて発現割合が 1%以上高かった死亡に至った有害事象は認められなかった。

表 4 一定以上の差異が認められた有害事象（03 試験 Pool 1）

PT (MedDRA/J ver.26.1)	例数 (%)	
	初回承認時 ^{*1} 183 例	本一変申請 ^{*2} 183 例
全 Grade の有害事象		
下痢	65 (35.5)	76 (41.5)
発熱	39 (21.3)	52 (28.4)
Grade 3 以上の有害事象		
白血球減少症	20 (10.9)	24 (13.1)
肺炎	10 (5.5)	16 (8.7)
COVID-19	4 (2.2)	9 (4.9)
重篤な有害事象		
肺炎	12 (6.6)	17 (9.3)
COVID-19	5 (2.7)	9 (4.9)
治験薬の投与中止に至った有害事象		
末梢性感覚ニューロパチー	1 (0.5)	4 (2.2)
治験薬の休薬に至った有害事象		
好中球減少症	53 (29.0)	57 (31.1)
肺炎	11 (6.0)	15 (8.2)
副鼻腔炎	9 (4.9)	13 (7.1)
COVID-19	5 (2.7)	12 (6.6)
下痢	4 (2.2)	9 (4.9)
咳嗽	4 (2.2)	9 (4.9)
インフルエンザ	0	4 (2.2)
治験薬の減量に至った有害事象		
好中球減少症	19 (10.4)	24 (13.1)

*1：2022 年 10 月 14 日データカットオフ、*2：2024 年 3 月 26 日データカットオフ

また、03 試験 Pool 1 における、本薬の投与時期別の有害事象の発現状況は表 5 のとおりであり、投与期間の延長に伴い発現割合が明確に増加する有害事象は認められなかった。

²⁰⁾ 本薬 44 mg のプライミング投与後に 76 mg QW の投与を受けたコホート A の 4 例を除く。

²¹⁾ 全 Grade の有害事象は発現割合が 5%以上、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は発現割合が 1.5%以上、Grade 3 以上の有害事象、治験薬の休薬に至った有害事象及び減量に至った有害事象は発現割合が 2%以上の事象

表 5 いずれかの投与時期で 10%以上認められた有害事象
(03 試験 Pool 1、2024 年 3 月 26 日データカットオフ)

SOC PT (MedDRA/J ver.26.1)	例数 (%)				
	6 カ月未満	6 カ月以上 12 カ月未満	12 カ月以上 18 カ月未満	18 カ月以上 24 カ月未満	24 カ月以上
	183 例	92 例	63 例	44 例	36 例
全有害事象	183 (100)	81 (88.0)	56 (88.9)	41 (93.2)	34 (94.4)
胃腸障害					
悪心	36 (19.7)	4 (4.3)	1 (1.6)	2 (4.5)	0
下痢	56 (30.6)	13 (14.1)	13 (20.6)	8 (18.2)	4 (11.1)
便秘	25 (13.7)	2 (2.2)	3 (4.8)	0	1 (2.8)
嘔吐	24 (13.1)	0	3 (4.8)	2 (4.5)	0
一般・全身障害および投与部位の状態					
注射部位反応	39 (21.3)	5 (5.4)	4 (6.3)	0	1 (2.8)
発熱	36 (19.7)	10 (10.9)	10 (15.9)	1 (2.3)	0
疲労	47 (25.7)	5 (5.4)	5 (7.9)	2 (4.5)	1 (2.8)
無力症	32 (17.5)	12 (13.0)	4 (6.3)	2 (4.5)	1 (2.8)
感染症および寄生虫症					
上気道感染	16 (8.7)	10 (10.9)	5 (7.9)	3 (6.8)	2 (5.6)
肺炎	17 (9.3)	10 (10.9)	3 (4.8)	3 (6.8)	0
副鼻腔炎	9 (4.9)	9 (9.8)	6 (9.5)	4 (9.1)	4 (11.1)
筋骨格系および結合組織障害					
関節痛	23 (12.6)	6 (6.5)	6 (9.5)	1 (2.3)	0
骨痛	19 (10.4)	0	0	0	0
血液およびリンパ系障害					
リンパ球減少症	55 (30.1)	6 (6.5)	5 (7.9)	3 (6.8)	2 (5.6)
血小板減少症	58 (31.7)	10 (10.9)	5 (7.9)	1 (2.3)	1 (2.8)
好中球減少症	71 (38.8)	37 (40.2)	21 (33.3)	11 (25.0)	7 (19.4)
白血球減少症	27 (14.8)	6 (6.5)	4 (6.3)	3 (6.8)	2 (5.6)
貧血	93 (50.8)	14 (15.2)	3 (4.8)	2 (4.5)	3 (8.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害					
咳嗽	32 (17.5)	10 (10.9)	7 (11.1)	7 (15.9)	0
呼吸困難	20 (10.9)	5 (5.4)	4 (6.3)	3 (6.8)	0
神経系障害	88 (48.1)	13 (14.1)	10 (15.9)	5 (11.4)	2 (5.6)
頭痛	32 (17.5)	3 (3.3)	2 (3.2)	1 (2.3)	0
精神障害					
不眠症	24 (13.1)	2 (2.2)	0	0	1 (2.8)
代謝および栄養障害					
食欲減退	47 (25.7)	5 (5.4)	2 (3.2)	1 (2.3)	1 (2.8)
低カリウム血症	35 (19.1)	11 (12.0)	4 (6.3)	1 (2.3)	1 (2.8)
皮膚および皮下組織障害					
皮膚乾燥	23 (12.6)	3 (3.3)	1 (1.6)	1 (2.3)	0
免疫系障害					
CRS	106 (57.9)	0	0	0	0
臨床検査					
SARS-CoV-2 検査陽性	29 (15.8)	11 (12.0)	4 (6.3)	0	0
AST 増加	24 (13.1)	5 (5.4)	2 (3.2)	1 (2.3)	0
ALT 増加	24 (13.1)	5 (5.4)	2 (3.2)	0	0

本一変申請で提出したデータにおいてのみ認められた有害事象について、複数例に認められた Grade 3 以上の有害事象は、RS ウイルス肺炎及び肝細胞融解各 2 例 (1.1%) であった。また、複数例に認められた重篤な有害事象は、RS ウイルス肺炎 2 例 (1.1%) であり、いずれも本薬との因果関係は否定された。死亡に至った有害事象は心停止及びアデノウイルス性肝炎各 1 例 (0.5%) であり、いずれも本薬との因果関係が否定されなかった。

上記のとおり、本一変申請のデータにおいて新たに認められた事象は主に感染症に関連する事象で既知の事象であり、本薬の投与期間の延長に伴い新たな安全性に関する懸念は特定されなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

03 試験において、初回承認時に提出されたデータと比較して本一変申請のデータにおいて明確に発現割合が高い有害事象又は発現割合が増加する有害事象は認められなかったことから、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識と経験を持つ医師によって使用されることを前提に、引き続き、本薬は管理可能と判断した。

7.R.1.2 PML について

本審査中に、03 試験の安全性の追加解析結果²²⁾ が申請者より提出され、当該解析結果において本薬投与により死亡に至った PML の発現が認められたことから、機構は、本薬投与による PML の発現状況について申請者に説明を求め、申請者は以下のように回答した。

PML に関連する有害事象として、MedDRA PT の「進行性多巣性白質脳症」を集計した。

本薬が単独投与された臨床試験²³⁾ 及び製造販売後情報²⁴⁾ において、表 6 のとおり PML が 8 例で認められた。

表 6 PML を発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	Grade	重篤性	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本薬との 因果関係	本薬の 処置	転帰
03 試験*	71	男	5	重篤	872	52	あり	中止	死亡
03 試験**	69	女	4	重篤	408	83	あり	中止	未回復
試験	59	女	3	重篤	466	176	あり	中止	未回復
試験	69	女	3	重篤	708	1	なし	中止	未回復
試験	71	男	3	重篤	732	16	あり	中止	回復
試験	69	男	3	重篤	996	1	なし	中止	未回復
海外コンパッションエートユース	69	女	5	重篤	169	48	あり	中止	死亡
海外製造販売後	69	男	5	重篤	不明	不明	非該当	中断	死亡

試験：試験 MM 患者を対象とした試験、試験：試験 MM 患者を対象とした試験、試験：試験 MM 患者を対象とした試験、*：120-day safety update からの報告例、**治験薬最終投与 90 日後及び次治療開始後に発現

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

03 試験を含む本薬の臨床試験及び海外製造販売後において、本薬との因果関係が否定できない死亡を含む重篤な PML が複数例に認められていること等を考慮すると、本薬投与時には PML の発現に注意が必要である。したがって、添付文書等において PML を注意喚起するとともに、臨床試験における PML の発現状況を医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

7.R.2 用法・用量について

本一変申請に係る本薬の用法・用量は以下のように設定されていた（現行の内容から、下線部追加）。また、用法・用量に関連する注意の項は、現行の内容から、副作用等による休薬後に再開する場合の用量の規定が変更されていた。

²²⁾ 本薬の米国における承認申請に際し、FDA からの要請により 120-day safety update report が作成された。本報告書には、03 試験の治験総括報告書（データカットオフ日：2024 年 3 月 26 日）の結果に加え、2024 年 9 月 10 時点（データカットオフ）までの安全性の追加解析結果が含まれている。

²³⁾ 516 例のデータが含まれる。

²⁴⁾ 2025 年 1 月 3 日時点までの報告

<用法・用量>

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

<用法・用量に関連する注意>

- 他の抗悪性腫瘍剤との併用における有効性及び安全性は確立していない。
- 本薬投与による CRS の発現リスクを低減させる目的の解熱鎮痛剤、副腎皮質ホルモン剤及び抗ヒスタミン剤の投与について。
- 本薬投与により副作用が発現した場合の対応について。
- 副作用等による休薬後に再開する場合の用法・用量について。

機構は、下記に示す検討の結果、用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を下記のように設定することが適切と判断した（現行の内容から下線部追加、取消線部削除）。

<用法・用量>

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

<用法・用量に関連する注意>

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

副作用発現時の本薬の休薬又は中止基準

副作用	重症度 ^{注)}	処置
CRS	Grade 1、2 又は 3 (初発)	回復するまで本薬を休薬する。
	Grade 3 (再発) 又は Grade 4	本薬の投与を中止する。
ICANS	Grade 1、2 又は 3 (初発)	回復するまで本薬を休薬する。
	Grade 3 (再発) 又は Grade 4	本薬の投与を中止する。
血液学的毒性	好中球数が 500/ μ L 未満	500/ μ L 以上に回復するまで本薬を休薬する。
	発熱性好中球減少症	好中球数が 1,000/ μ L 以上に回復し発熱が治まるまで本薬を休薬する。
	ヘモグロビンが 8 g/dL 未満	8 g/dL 以上に回復するまで本薬を休薬する。
	血小板数が 25,000/ μ L 未満 血小板数が 25,000/ μ L ～ 50,000/ μ L の間で出血がある	25,000/ μ L 以上に回復し出血が治まるまで本薬を休薬する。
その他の非血液学的毒性	Grade 3 又は 4	- Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで本薬を休薬する。 - 回復しない場合は本薬の投与を中止する。

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

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

休薬後に再開する場合の用量

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

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

7.R.2.1 本薬の用法・用量について

申請者は、本薬を Q2W 投与から Q4W 投与に用法を変更することについて、以下のように説明している。

03 試験においては、本薬 76 mg の QW 投与を少なくとも 6 サイクル実施し、PR 以上の奏効が 2 カ月以上持続している場合には、Q2W で投与を継続することとされていたが、QSP モデル²⁵⁾ を用いた解析の結果、少なくとも 6 サイクルの Q2W 投与後に Q4W 投与へ変更した場合でも奏効が維持されることが予測されたことから、03 試験の実施途中で治験実施計画書を改訂し、Q2W 投与から Q4W 投与へ変更する用法が設定された (7.1.1.1 参照)。当該用法・用量の有効性及び安全性について、それぞれ下記のように考える。

- 有効性について

03 試験における中央判定に基づく奏効例 (コホート A 75 例及びコホート B 22 例、2024 年 3 月 26 日付けデータカットオフ) において、本薬の投与間隔を QW から Q2W に変更した症例 (コホート A 53 例

²⁵⁾ 非臨床データ及び公表論文 (AAPS J 2019; 21: 66、Clin Transl Sci 2019; 12: 600-8) に基づき構築され、01 試験及び治験実施計画書第 10 版 (2023 年 3 月 22 日付け) 作成時点までに得られていた 03 試験のデータを用いて較正された。

及びコホート B 14 例)のうち、さらに投与間隔を Q2W から Q4W に変更した症例²⁶⁾ (コホート A 27 例及びコホート B 8 例)における奏効 (PR 以上)の維持に関する結果は表 7 のとおりであり、Q4W 投与に変更した後も奏効が維持されていた。

表 7 Q2W 投与から Q4W 投与に変更後の奏効の維持の結果 (中央判定、2024 年 3 月 26 日データカットオフ)

	変更時効果判定*1	例数	変更後 3 カ月以上*2	変更後 6 カ月以上*2
			効果判定	効果判定
コホート A (27 例)	sCR	11	11	9
	CR	13	13	12
	VGPR	3	3	2
	PR	0	0	0
	奏効維持例 (%)		27/27 (100)	23/25*3, *4 (92.0)
コホート B (8 例)	sCR	0	0	0
	CR	5	5	5
	VGPR	3	2	2
	PR	0	0	0
	奏効維持例 (%)		7/7*3 (100)	7/7*3 (100)

*1: Q2W から Q4W 投与への変更時点での効果判定結果、*2: Q2W から Q4W 投与への変更後の経過期間 (3 又は 6 カ月以上)、*3: コホート A ではデータカットオフ時点で Q4W 変更後 6 カ月未経過例が 2 例、コホート B ではデータカットオフ時点で Q4W 変更後 3 カ月未経過例が 1 例存在、*4: 奏効非維持となった 2/25 例のうち、1 例は奏効喪失、もう 1 例は Q4W 変更後 6 カ月経過前に投与中止

• 安全性について

本薬の投与間隔を Q2W から Q4W への変更の有無による安全性の概要は表 8 のとおりであり、Q4W 投与に変更することで安全性上のリスクが増加する傾向は認められなかった。

表 8 Q2W から Q4W 投与への変更に係る安全性の概要 (03 試験 Pool 1*1)

	例数 (%)	
	Q4W 変更例*2 35 例	Q4W 非変更例*3 26 例
全有害事象	31 (88.6)	22 (84.6)
Grade 3 以上の有害事象	14 (40.0)	13 (50.0)
死亡に至った有害事象	0	3 (11.5)
重篤な有害事象	5 (14.3)	12 (46.2)
投与中止に至った有害事象	2 (5.7)	7 (26.9)
休薬に至った有害事象	13 (37.1)	15 (57.7)
減量に至った有害事象	2 (5.7)	3 (11.5)

*1: コホート A 及び B の併合解析、*2: Q4W 投与への変更時点起点として以降 6 カ月間での発現状況、*3: Q2W 投与で 6 サイクル経過時点 (Q4W 投与へ変更可能となる時点)を起点として以降 6 カ月間での発現状況

以上より、用法・用量において、「2 週間間隔で 24 週間以上投与した場合は、投与間隔を 4 週間間隔とすること。」の旨を追加で設定することは可能と考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

²⁶⁾ Q2W 投与例において、投与間隔を Q4W に変更しなかった症例の具体的な理由は症例報告書において収集されなかったが、変更しなかった主な理由は、以下のとおりであった。

- 投与間隔を Q4W に変更可能な時点 (6 サイクル) に達する前に投与中止 (疾患進行、有害事象等による)
- Q2W 投与を 6 サイクル以上実施したものの、治験実施計画書第 10 版 (投与間隔を Q4W へ変更可能な規定の追加)の改訂前に投与終了

申請者の説明を概ね了承した。ただし、03 試験における Q4W への投与間隔の変更時期は個々の患者の状態等に応じて決定されていたこと（7.1.1.1 参照）を踏まえ、本薬の用法・用量を、下記のとおり設定することが適切であると判断した（現行の内容に、下線部追記）。

<用法・用量>

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

7.R.2.2 本薬の休薬後の再開基準について

申請者は、本薬の休薬後に再開する場合の用量の規定に係る一部変更について、以下のように説明している。

本薬の初回承認時の用法・用量に関連する注意における副作用等による休薬後に再開する場合の用量の規定については、76 mg 投与後に長期間休薬し、その後本薬の投与を再開した患者のデータが限られていたことを踏まえ、保守的に休薬期間に応じた再開時の本薬の用量を設定した（6 週間以内の休薬：76 mg で再開、6 週間超～12 週間以内の休薬：32 mg で再開し、忍容性が認められた場合には 1 週間後に 76 mg を投与、12 週間超の休薬：12 mg で再開）（「令和 6 年 2 月 21 日付け審査報告書 エルレフィオ皮下注 44 mg、同皮下注 76 mg」参照）。

しかしながら、下記の結果等を踏まえ、76 mg 投与時の休薬後の再開基準を、①6 週間超～12 週間以内の休薬：76 mg で再開、及び②12 週間超の休薬：12 mg で投与を再開し、忍容性が認められた場合には 1 週間後に 76 mg を投与（中間の 32 mg 投与はスキップ）と変更することは可能と考える。

①「6 週間超～12 週間以内」について：

- 初回承認時以降に新たに得られた 03 試験のデータより、休薬期間が「6 週間超～12 週間以内」に該当する投与延期が計 28 件に認められ、うち 19 件（「6 週間超～9 週間以内」が 14 件、「9 週間超～12 週間以内」が 5 件）では 32 mg ではなく 76 mg で再開され、いずれも投与再開後に CRS 発現は認められなかった。
- 上記の 03 試験成績に加え、CRS に関する曝露－反応解析の結果（6.1.3.2 参照）から、休薬後の血清中本薬濃度が初回プライミング（12 mg）投与後の C_{max} を下回るまで低下しなければ、12 mg で再開する必要はないと考えられたことから、PPK モデル（6.1.2 参照）を用いて、sBCMA 非結合形本薬の血清中濃度を推定した。その結果、初回の 76 mg 投与後に 12 週間休薬した患者における投与再開直前の濃度は、初回プライミング投与後の C_{max} を上回ることが推定された。

②「12 週間超」について：

- 03 試験において、12 週間超の休薬後に 12 mg で投与を再開し、1 週間後に 76 mg で再開した症例は認められなかったものの、12 週間超の休薬後に 76 mg で投与を再開した例が 2 件認められ、当該症例では CRS 発現は認められなかった。
- CRS に関する曝露－反応解析の結果、2 回目プライミング投与後及び 76 mg 初回投与後の曝露量と CRS の発現割合との間に明確な関連は認められなかったこと（6.1.3.2 参照）等から、32 mg の投与

は設定不要と考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

休薬後の再開用量について、①6週間超～12週間以内の休薬後に再開については、申請者の説明を了承した。一方、②12週間超の休薬後の再開については、当該基準に従って再開された症例が認められていないこと等を考慮すると、現時点で、②の変更の適切性を支持する情報は得られていないと考える。したがって、②の変更は適切でなく①のみ変更して、下表のとおり、休薬後の再開用量基準を設定することが適切と判断した。

<用法・用量に関連する注意>

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

休薬後に再開する場合の用量

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

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

7.R.3 RMP（案）について

本薬は、既承認の効能・効果に係る審査等を踏まえ、RMP²⁷⁾ が公表されている。

機構は、「7.R.1 安全性について」の項における検討等を踏まえ、本一変申請に係る RMP（案）において、表9に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定する（PMLを追加）ことが適切と判断した。

表9 RMP（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
- CRS - 神経学的事象（ICANS 含む） - 感染症 - 血球減少 - 低γグロブリン血症 <u>PML</u>	ILD	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

下線：本一変申請において追加する事項

7.R.4 製造販売後の検討事項について

申請者は、以下の理由等から、現時点では、再発又は難治性の MM 患者に対して、本薬の Q2W 投与から Q4W 投与へ変更した場合における本薬の安全性等を検討することを目的とした製造販売後調査を

²⁷⁾ エルレフィオ皮下注 44 mg、同皮下注 76 mg に係る RMP（2024 年 11 月 27 日提出）

本一変申請の承認後直ちに実施する必要はないと考え、通常的安全性監視活動及び現在実施中の製造販売後調査²⁸⁾の継続により安全性情報を収集する旨を説明している。

- ・ 03 試験について、本一変申請で提出したデータ（2024 年 3 月 26 日データカットオフ）と初回承認時に提出したデータ（2022 年 10 月 14 日データカットオフ）との間で、本薬の安全性プロファイルに明確な差異は認められないと考えること（7.R.1 参照）
- ・ 本薬の効能・効果に変更はなく、現在実施中の製造販売後調査を継続することで、本薬の安全性プロファイルの評価は可能と考えること

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を概ね了承した。ただし、「7.R.1.2 PML について」の項における検討を踏まえ、現在実施中の製造販売後調査の安全性検討事項²⁹⁾に PML を追加し、情報収集する必要があると判断した。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の再発又は難治性の MM（標準的な治療が困難な場合に限る）に対する Q2W から Q4W 投与への変更を可能とする用法・用量の臨床的有用性は期待できると考えることから、当該投与方法は臨床的意義があると考ええる。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

²⁸⁾ 使用成績調査（全例調査：目標症例数 375 例）が実施されており、2025 年 1 月 14 時点で 143 例が登録され、67 例の調査票が回収されている。調査結果の集計等は実施していない。

²⁹⁾ 重要な特定されたリスクである CRS、神経学的事象（ICANS 含む）、感染症、血球減少及び低 γ グロブリン血症、並びに重要な潜在的リスクである ILD を安全性検討事項に設定している。

審査報告 (2)

令和 7 年 5 月 16 日

申請品目

[販 売 名] エルレフィオ皮下注 44 mg、同皮下注 76 mg
[一 般 名] エルラナタマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者] ファイザー株式会社
[申請年月日] 令和 6 年 11 月 8 日

[略語等一覧]
別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

1.1 安全性について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.1 安全性について」の項における検討の結果、本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、既承認の効能・効果に対する承認時に注意が必要とされた事象（CRS、神経学的事象（ICANS 含む）、感染症、血球減少、低 γ グロブリン血症及び ILD）に加えて PML であり、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理、本薬の休薬・中止等の適切な対応がなされるのであれば、引き続き、本薬は管理可能と判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.2 用法・用量について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.2 用法・用量について」の項における検討の結果、本一変申請に係る本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項について、それぞれ下記のように設定することが適切と判断した。

<用法・用量>

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

<用法・用量に関連する注意>

- 他の抗悪性腫瘍剤との併用における有効性及び安全性は確立していない。

- 本薬投与による CRS を軽減させるため、1 日目、4 日目及び 8 日目の投与については、本薬投与開始の約 1 時間前に、解熱鎮痛剤、副腎皮質ホルモン剤及び抗ヒスタミン剤を投与すること。
- 本薬投与により副作用が発現した場合には、次の基準を参考に本薬を休薬又は中止すること。

副作用発現時の本薬の休薬又は中止基準

副作用	重症度 ^{注)}	処置
CRS	Grade 1、2 又は 3 (初発)	回復するまで本薬を休薬する。
	Grade 3 (再発) 又は Grade 4	本薬の投与を中止する。
ICANS	Grade 1、2 又は 3 (初発)	回復するまで本薬を休薬する。
	Grade 3 (再発) 又は Grade 4	本薬の投与を中止する。
血液学的毒性	好中球数が 500 / μ L 未満	500 / μ L 以上に回復するまで本薬を休薬する。
	発熱性好中球減少症	好中球数が 1,000 / μ L 以上に回復し発熱が治まるまで本薬を休薬する。
	ヘモグロビンが 8 g/dL 未満	8 g/dL 以上に回復するまで本薬を休薬する。
	血小板数が 25,000 / μ L 未満	25,000 / μ L 以上に回復し出血が治まるまで本薬を休薬する。
	血小板数が 25,000 / μ L ～ 50,000 / μ L の間で出血がある	
その他の非血液学的毒性	Grade 3 又は 4	- Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで本薬を休薬する。 - 回復しない場合は本薬の投与を中止する。

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

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

休薬後に再開する場合の用量

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

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

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、上記のように用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

1.3 RMP (案) 及び製造販売後の検討事項について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.3 RMP (案) について」の項における検討の結果、現時点における本薬の RMP (案) について、表 10 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定する (PML を追加) ことが適切と判断した。

表 10 RMP（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
• CRS • 神経学的事象（ICANS 含む） • 感染症 • 血球減少 • 低 γ グロブリン血症 • <u>PML</u>	• ILD	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

下線：本一変申請において追加する事項

また、機構は、審査報告（1）の「7.R.1.2 PML について」及び「7.R.4 製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、現時点では、再発又は難治性の MM 患者に対して、本薬の Q2W 投与から Q4W 投与へ変更した場合における本薬の安全性等を検討することを目的とした製造販売後調査を本一変申請の承認取得後直ちに実施する必要はなく、通常的安全性監視活動及び現在実施中の製造販売後調査の安全性検討事項に PML を追加することにより、安全性情報を収集することで差し支えないと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における本薬の RMP（案）について、表 11 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 11 RMP（案）における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
• 市販直後調査 • <u>特定使用成績調査（全例調査）</u>	該当なし	• 市販直後調査による情報提供 • <u>医療従事者向け資材の作成及び提供</u> • <u>患者向け資材の作成及び提供</u> • 使用条件の設定

下線：現在実施中の活動を改訂して実施する活動

2. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

2.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.2.1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本薬の使用にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守されるのであれば、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。なお、再審査期間は残余期間（令和 16 年 3 月 25 日まで）と設定する。

[効能・効果]（変更なし）

再発又は難治性の多発性骨髄腫（標準的な治療が困難な場合に限る）

[用法・用量]（下線部追加）

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 回皮下投与する。8 日目以降は 1 回 76 mg を 1 週間間隔で皮下投与する。なお、24 週間以上投与し、奏効が認められている場合は、投与間隔を 2 週間間隔とすること。2 週間間隔で 24 週間以上投与した場合は、投与間隔を 4 週間間隔とすることができる。

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍に関する十分な知識・経験を持つ医師のもとで、サイトカイン放出症候群の管理等の適切な対応がなされる体制下で本剤が投与されるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。

[警告]（変更なし）

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

[禁忌]（変更なし）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

[効能・効果に関連する注意] (変更なし)

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

[用法・用量に関連する注意] (下線部追加、取消線部削除)

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

副作用発現時の本剤の休薬又は中止基準

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

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

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

休薬後に再開する場合の用量

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

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

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
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	米国移植細胞治療学会
BCMA	B-cell maturation antigen	B 細胞成熟抗原
C _{ave}	average concentration	平均濃度
C _{ave, day 42}	average concentration up to day 42	第 42 日目までの C _{ave}
C _{ave, day 56}	average concentration up to day 56	第 56 日目までの C _{ave}
C _{ave, day 70}	average concentration up to day 70	第 70 日目までの C _{ave}
C _{ave, t}	time varying average concentration	時間依存的な C _{ave}
CD	cluster of differentiation	白血球分化抗原
C _{max}	maximum concentration	最高濃度
C _{max, 24h}	maximum concentration 24 hours after the dose	投与 24 時間後の C _{max}
COVID-19	coronavirus disease	SARS-CoV-2 による感染症
CR	complete response	完全奏効
CRS	cytokine release syndrome	サイトカイン放出症候群
CT	computed tomography	コンピューター断層撮影法
C _{trough}	trough concentration	トラフ濃度
ICANS	immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome	免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群
IL	interleukin	インターロイキン
ILD	interstitial lung disease	間質性肺疾患
IMiDs	immunomodulatory drugs	免疫調節薬
IMWG	International Myeloma Working Group	国際骨髄腫ワーキンググループ
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	MedDRA 日本語版
MM	multiple myeloma	多発性骨髄腫
NCI-CTCAE	National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events	
PD	progressive disease	疾患進行
PI	proteasome inhibitor	プロテアソーム阻害剤
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PML	progressive multifocal leukoencephalopathy	進行性多巣性白質脳症
PPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PR	partial response	部分奏効
PT	preferred term	基本語
QW	quaque 1 week	1 週間に 1 回
Q2W	quaque 2 weeks	2 週間に 1 回
Q4W	quaque 4 weeks	4 週間に 1 回
QSP	quantitative systems pharmacology	定量的システム薬理学
RMP	Risk Management Plan	医薬品リスク管理計画

略語	英語	日本語
SARS-CoV-2	Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2	重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2
sBCMA	soluble B cell maturation antigen	可溶性 BCMA
sCR	stringent complete response	厳格な完全奏効
SMQ	Standardised MedDRA Queries	MedDRA 標準検索式
SOC	system organ class	器官別大分類
VGPR	very good partial response	最良部分奏効
01 試験		C1071001 試験
02 試験		C1071002 試験
03 試験		C1071003 試験
■ 試験		■ 試験
09 試験		C1071009 試験
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
一変申請		製造販売承認事項一部変更承認申請
本薬		エルラナタマブ（遺伝子組換え）