

貯法：遮光し、凍結を避け、2～8℃で保存
使用期限：外箱等に表示

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品
注意—医師等の処方箋により
使用すること

抗悪性腫瘍剤

ヒト化抗ヒトSLAMF7モノクローナル抗体

エムプリシテイ® 点滴静注用300mg
エムプリシテイ® 点滴静注用400mg

EMPLICITI® for I.V. INFUSION

エロツズマブ(遺伝子組換え)製剤

| | 300mg | 400mg |
|--------|------------------|------------------|
| 承認番号 | 22800AMX00698000 | 22800AMX00699000 |
| ※ 薬価収載 | 2016年11月 | 2016年11月 |
| ※ 販売開始 | 2016年11月 | 2016年11月 |
| 国際誕生 | 2015年11月 | 2015年11月 |

【警告】

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

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

- (1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性(「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)

【組成・性状】

1. 組成

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

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

2. 製剤の性状

| | |
|--------------------------|-------------------------|
| 外観 | 白色～微黄白色の塊又は粉末(凍結乾燥製剤) |
| pH | 5.7～6.3(25mg/mL 日局注射用水) |
| 浸透圧比 (生理食塩液に 対する比) | 約0.5(25mg/mL 日局注射用水) |

【効能又は効果】

再発又は難治性の多発性骨髄腫

〈効能又は効果に関連する使用上の注意〉

- (1) 本剤による治療は、少なくとも1つの標準的な治療が無効又は治療後に再発した患者を対象とすること。
- (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。

【用法及び用量】

レナリドミド及びデキサメタゾンとの併用において、通常、成人にはエロツズマブ(遺伝子組換え)として1回10mg/kgを点滴静注する。28日間を1サイクルとし、最初の2サイクルは1週間間隔で4回(1, 8, 15, 22日目)、3サイクル以降は2週間間隔で2回(1, 15日目)点滴静注する。

※※ 〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉

- (1) 本剤と併用するレナリドミド及びデキサメタゾンの投与に際しては、「臨床成績」の項の内容を熟知し、投与すること。また、併用薬剤の添付文書を熟読すること。
- (2) 本剤単独投与での有効性及び安全性は確立していない。
- (3) レナリドミド及びデキサメタゾン以外の抗悪性腫瘍剤との併用による有効性及び安全性は確立していない。
- (4) 本剤投与時にあらわれることがあるinfusion reactionを軽減させるために、本剤の投与前に、抗ヒスタミン剤(ジフェンヒドラミン等)、H₂受容体拮抗剤(ラニチジン等)及び解熱鎮痛剤(アセトアミノフェン等)を投与すること。また、本剤と併用するデキサメタゾンは、経口投与(28mgを本剤投与の3～24時間前に投与)と静脈内投与(8mgを本剤投与の45分前までに投与完了)に分割して投与すること。「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照)
- (5) 本剤は0.5mL/分の投与速度で点滴静注を開始し、患者の忍容性が良好な場合は、患者の状態を観察しながら、投与速度を以下のように段階的に上げることができる。ただし、投与速度は5mL/分を超えないこと。

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

- (6) 本剤投与によりinfusion reactionが発現した場合には、以下のように、本剤の投与中止、中断、投与速度の変更等を行うこと。〔重要な基本的注意〕及び「重大な副作用」の項参照)

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

*：NCI-CTCAE v4.0によりGradeを判定

- (7) デキサメタゾンの投与を延期又は中止した場合には、infusion reactionのリスクを考慮した上で、本剤の投与の可否を判断すること。
- (8) 注射液の調製法
本剤は、300mg製剤の場合は13mL、400mg製剤の場合は17mLの注射用水で溶解し、25mg/mLの濃度とした後、患者の体重から計算した必要量を、通常230mLの生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液で希釈して使用すること。〔適用上の注意〕の項参照)

【使用上の注意】

1. 重要な基本的注意

- (1) 発熱、悪寒、高血圧等のinfusion reactionがあらわれることがあるので、本剤の投与は、重度のinfusion reactionに備えて緊急時に十分な対応のできる準備を行った上で開始すること。Infusion reactionは、本剤の初回投与時に多く報告されているが、2回目以降の本剤投与時にもあらわれることがあるので、本剤投与中は患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には投与中止等の適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。〔用法及び用量に関連する使用上の注意〕及び「重大な副作用」の項参照)
- (2) リンパ球減少等があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与中は定期的に血液検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。〔重大な副作用〕の項参照)

2. 副作用

再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした国際共同第3相試験において、本剤とレナリドミド及びデキサメタゾンを併用した318例(日本人患者31例を含む)に認められた主な副作用(10%以上)は、疲労(28.9%)、好中球減少(27.0%)、下痢(18.6%)、血小板減少(17.6%)、筋痙縮(16.4%)、不眠症(16.0%)、貧血(15.1%)、便秘(14.5%)、末梢性浮腫(14.5%)、高血糖(13.8%)、発熱(12.6%)、悪心(12.3%)、無力症(11.6%)であった。(承認時)

(1) 重大な副作用

- 1) **Infusion reaction**(46.9%)：発熱、悪寒、高血圧等のinfusion reactionがあらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、重度のinfusion reactionが認められた場合には、直ちに本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。〔用法及び用量に関連する使用上の注意〕及び「重要な基本的注意」の項参照)
- 2) **感染症**：肺炎(8.5%)等の重篤な感染症があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、投与中止等の適切な処置を行うこと。
- 3) **リンパ球減少**(9.7%)：リンパ球減少があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、投与中止等の適切な処置を行うこと。〔重要な基本的注意〕の項参照)
- 4) **間質性肺疾患**(0.9%)：間質性肺疾患があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、投与中止等の適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

本剤とレナリドミド及びデキサメタゾンを併用した際の副作用は以下のとおりである。次のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

| 種類・頻度 | 5%以上 | 5%未満 | 頻度不明 |
|--------|-----------------|--------------------|------|
| 全身 | 疲労、末梢性浮腫、発熱、無力症 | 胸痛 | |
| 消化器 | 下痢、便秘、悪心 | | |
| 免疫系 | | 過敏症 | |
| 血液 | 好中球減少、血小板減少、貧血 | | |
| 眼 | 白内障 | | |
| 精神・神経系 | 不眠症 | 気分変化、感覚鈍麻 | |
| 感染症 | | 带状疱疹、鼻咽頭炎、上気道感染 | |
| 代謝 | 高血糖 | | |
| 皮膚 | | 寝汗 | |
| 筋骨格 | 筋痙縮 | | |
| 呼吸器 | | 咳嗽 | 湿性咳嗽 |
| その他 | | 体重減少、皮膚有棘細胞癌、基底細胞癌 | |

副作用の発現頻度は、国際共同第3相試験の結果から集計し、それ以外の臨床試験での報告は頻度不明とした。

3. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているため、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。

4. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。妊娠する可能性のある女性及びパートナーが妊娠する可能性のある男性には、本剤投与中及び本剤投与後一定期間、適切な避妊を行うよう指導すること。〔生殖発生毒性試験は実施されていない(本剤がヒトSLAMF7特異的で動物実験が実施できないため)。〕
- (2) 授乳中の女性に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。〔本剤のヒト母乳中への移行に関するデータはないが、ヒトIgGは母乳中に移行することが知られている。〕

5. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。〔使用経験がない〕

6. 臨床検査結果に及ぼす影響

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

7. 適用上の注意

(1) 調製時

- 1) 患者の体重に基づき必要となるバイアル数を準備する。
- 2) 18G以下の注射針を装着した注射筒を用いて、300mg製剤の場合は13mL、400mg製剤の場合は17mLの注射用水で溶解し、25mg/mLの濃度とすること。
- 3) バイアルを立てた状態でゆっくりと溶液を回転させて溶解し、穏やかに数回反転させる。バイアルは振とうせず、激しく攪拌しないこと。
- 4) 完全に溶解した後、5～10分間静置する。溶解液は無色～微黄色の澄明～乳白光を呈する液である。溶解液に微粒子や変色がないか目視で確認すること。微粒子又は変色が認められた場合には使用しないこと。
- 5) 患者の体重から計算した必要量をバイアルから抜き取り、通常230mLの生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液で希釈すること。
- 6) 用時調製し、調製後は速やかに使用すること。また、残液は廃棄すること。

(2) 投与時

- 1) 希釈液の全量を、輸液ポンプを用いて、0.22ミクロン以下のメンブランフィルターを用いたインラインフィルターを通して投与すること。
- 2) 他の薬剤等との配合又は混注はしないこと。
- 3) 本剤は点滴静注用としてのみ用い、急速静注は行わないこと。

8. その他の注意

免疫原性：再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした国際共同第3相試験において、299例中45例(15.1%)で本剤に対する結合抗体が検出され、そのうち19例(持続陽性は2例)で中和抗体の発現が認められた。

【薬物動態】

1. 血清中濃度

(1) 単回投与(外国人における成績)¹⁾

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

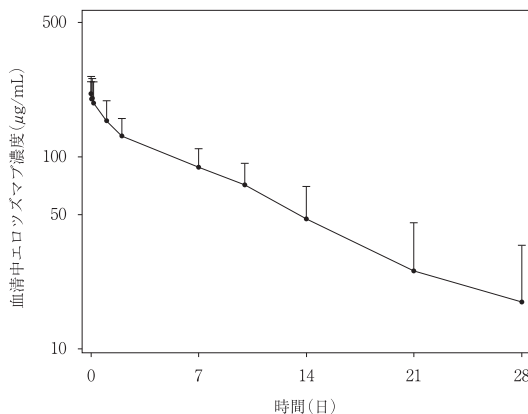


図1：単回投与時の血清中エロツズマブ濃度推移(平均値+標準偏差)

表1：単回投与時の薬物動態パラメータ

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

a：幾何平均値(変動係数%)，b：中央値(最小値-最大値)

(2) 反復投与(日本人における成績)²⁾

再発又は難治性の日本人多発性骨髄腫患者3例に本剤10mg/kgをレナリドミド及びデキサメタゾンと併用で毎週投与したときの静脈内投与後の血清中濃度と血清中トラフ濃度推移を以下に示す。

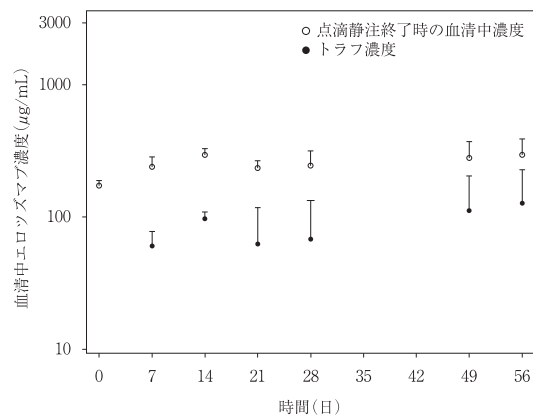


図2：反復投与時の血清中エロツズマブ濃度推移(平均値+標準偏差)

2. 腎機能障害患者(外国人における成績)¹⁾

多発性骨髄腫患者で腎機能が正常(CrCL 90mL/min以上)な患者8例、重度腎機能障害(CrCL 30mL/min未満)患者7例及び末期腎不全(CrCL 30mL/min未満で血液透析を実施)患者8例に、本剤10mg/kgをレナリドミド及びデキサメタゾンと併用投与したときの本剤の薬物動態を評価した結果、腎機能が正常な患者と、重度腎機能障害及び末期腎不全患者との間に、臨床的に重要な薬物動態の違いは認められなかった。

【臨床成績】

再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした国際共同第3相試験(CA204004試験)³⁾

1～3レジメンの前治療歴を有する再発又は難治性の多発性骨髄腫患者^{注1)}646例(日本人患者60例を含む)を対象とし、本剤^{注2)}及びレナリドミド^{注3)}+デキサメタゾン^{注4)}(E-Ld群)とレナリドミド^{注3)}+デキサメタゾン^{注4)}(Ld群)との有効性及び安全性を比較検討する、ランダム化非盲検国際共同第3相試験を実施した。主要評価項目は無増悪生存期間(PFS)及び奏効割合[修正EBMT(欧州血液骨髄移植グループ)基準により部分奏効以上の効果を示した患者の割合]であり、独立評価委員会による評価を行った。その結果、PFSの中央値は、E-Ld群で19.4ヵ月、Ld群で14.9ヵ月であり、E-Ld群はLd群に比べてPFSが有意に延長した[ハザード比0.70, 97.61%信頼区間:0.55, 0.88, 層別log-rank検定p=0.0004(有意水準0.0239)]。奏効割合は、E-Ld群で78.5%(252/321例, 95%信頼区間:73.6, 82.9), Ld群で65.5%(213/325例, 95%信頼区間:60.1, 70.7)であり、E-Ld群はLd群に比べて奏効割合が有意に改善した[共通オッズ比1.94(99.5%信頼区間:1.17, 3.23), Cochran-Mantel-Haenszel検定p=0.0002(有意水準0.005)]。(2014年10月29日データカットオフ)

また、副次評価項目である全生存期間(OS)の中間解析の結果、OSの中央値はE-Ld群で43.7ヵ月(95%信頼区間:40.3, 推定不可), Ld群で39.6ヵ月(95%信頼区間:33.3, 推定不可)であり、統計学的に有意な延長は認められていない[ハザード比:0.77, 98.6%信頼区間:0.58, 1.03, 層別log-rank検定p=0.0257(有意水準=0.014)]。(2015年10月29日データカットオフ)

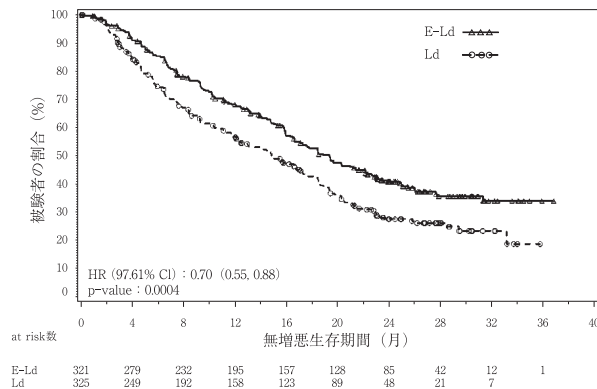


図3：CA204004試験での無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線

注1)レナリドミドの前治療歴を有する場合は、次の条件を満たす患者を対象とした。①最良総合効果が部分奏効以上であること、②レナリドミドと関連のあるGrade 3以上の有害事象によって投与中止となっていないこと、③レナリドミドの投与サイクル数が9サイクル以下、かつレナリドミド投与中又は投与終了後9ヵ月以内に疾患進行がないこと。

- 注2)本剤の用法及び用量：28日間を1サイクルとし、1回10mg/kgを、最初の2サイクルは1週間間隔で4回(1、8、15及び22日目)、3サイクル以降は2週間間隔で2回(1及び15日目)静脈内投与する。
- 注3)レナリドミドの用法及び用量：28日間を1サイクルとし、1日1回25mgを21日間経口投与した後、7日間休薬する。
- 注4)デキサメタゾンの用法及び用量：E-Ld群では、28日間を1サイクルとし、最初の2サイクルは分割投与(28mgの経口投与と8mgの静脈内投与)を1、8、15及び22日目(本剤投与日)に行う。3サイクル以降は、分割投与を1及び15日目(本剤投与日)に行い、1日1回40mgを8及び22日目に経口投与する。
- Ld群では、28日間を1サイクルとし、1日1回40mgを1、8、15及び22日目に経口投与する。

【薬効薬理】

作用機序

エロツズマブは、ヒトSignaling Lymphocyte Activation Molecule Family Member 7(SLAMF7)に結合するヒト化IgG1モノクローナル抗体である。SLAMF7は多発性骨髄腫細胞に高発現することが報告されている。

エロツズマブは骨髄腫細胞膜上のSLAMF7に結合し、Fc受容体を介したナチュラルキラー(NK)細胞との相互作用により抗体依存性細胞傷害(ADCC)を誘導することにより、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられる。^{4),5)}また、エロツズマブはNK細胞に発現するSLAMF7との結合によりNK細胞を直接活性化する作用を有することが報告されている。⁶⁾

抗腫瘍作用

エロツズマブはヒト骨髄腫由来OPM2細胞株を移植したマウスにおいて、腫瘍の増殖を抑制した。⁵⁾

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：エロツズマブ(遺伝子組換え)

Elotuzumab(Genetical Recombination)

本質：エロツズマブは、遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体であり、マウス抗ヒトSLAMファミリーメンバー7(SLAMF7)抗体の相補性決定部、並びにヒトIgG1のフレームワーク部及び定常部からなる。エロツズマブは、マウスミエロマ(NS0)細胞により産生される。エロツズマブは、449個のアミノ酸残基からなるH鎖(γ 1鎖)2本及び214個のアミノ酸残基からなるL鎖(κ 鎖)2本で構成される糖タンパク質(分子量：約148,000)である。

【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. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

【包装】

エムプリシティ点滴静注用300mg：1バイアル

エムプリシティ点滴静注用400mg：1バイアル

【主要文献及び文献請求先】

主要文献

- 1)社内資料：海外第1b相臨床試験(C204-007)
- 2)社内資料：国内第1相臨床試験(C204-005)
- 3)Lonial S, et al. : N Engl J Med. 2015 ; 373(7) : 621-631.
- 4)Hsi ED, et al. : Clin Cancer Res. 2008 ; 14(9) : 2775-2784.
- 5)Tai YT, et al. : Blood. 2008 ; 112(4) : 1329-1337.
- 6)Collins SM, et al. : Cancer Immunol Immunother. 2013 ; 62 : 1841-1849.

文献請求先

「主要文献」に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。
ブリistol・マイヤーズ スクイブ株式会社 メディカル情報部
(住所) 東京都新宿区西新宿6-5-1
(TEL) 0120-093-507

®：登録商標



製造販売元

ブリistol・マイヤーズ スクイブ株式会社
東京都新宿区西新宿6-5-1