

審議結果報告書

平成 28 年 9 月 14 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] エムプリシティ点滴静注用300 mg、同点滴静注用400 mg
[一 般 名] エロツズマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者 名] ブリストル・マイヤーズスクイブ株式会社
[申請年月日] 平成 27 年 12 月 24 日

[審 議 結 果]

平成 28 年 9 月 9 日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目の再審査期間は 10 年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当し、生物由来製品に該当するとされた。

[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。

審査報告書

平成 28 年 8 月 30 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] エムプリシティ点滴静注用 300 mg、同点滴静注用 400 mg
[一 般 名] エロツズマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者] ブリストル・マイヤーズスクイブ株式会社
[申請年月日] 平成 27 年 12 月 24 日
[剤形・含量] 1 バイアル中にエロツズマブ（遺伝子組換え）340 mg 又は 440 mg を含有する用時溶解注射剤
[申請区分] 医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品
[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、マウスミエローマ（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。

Elotuzumab is a recombinant humanized monoclonal antibody composed of complementarity-determining regions derived from mouse anti-human SLAM family member 7 (SLAMF7) monoclonal antibody and framework regions and constant regions derived from human IgG1. Elotuzumab is produced in mouse myeloma (NS0) cell line. Elotuzumab is a glycoprotein (molecular weight: ca. 148,000) composed of 2 H-chains (γ 1-chains) consisting of 449 amino acid residues each and 2 L-chains (κ -chains) consisting of 214 amino acid residues each.

[構造]

アミノ酸配列：

L鎖

| | | | | |
|------------|------------|--------------|--------------|------------|
| DIQMTQSPSS | LSASVGDRV | ITCKASQDVG | I(A)VAWYQQKP | GKVPKLLIYW |
| ASTRHTGVPD | RFSGSGSGTD | F(T)LTISSLQP | EDVATYYCQQ | YSSYPYTFGQ |
| GTKVEIKRTV | AAPSVFIFPP | SDEQLKSGTA | S(V)VCLLNNFY | PREAKVQWKV |
| DNALQSGNSQ | ESVTEQDSKD | STYLSLSTLT | LSKADYEKHK | VYACEVTHQG |
| LSSPVTKSFN | RGEC | | | |

H鎖

| | | | | |
|------------|------------|------------|------------|------------|
| EVQLVESGGG | LVQPGGSLRL | SCAASGFDFS | RYWMSWVRQA | PGKGLEWIGE |
| INPDSSTINY | APSLKDKFII | SRDNAKNSLY | LQMNSLRAED | TAVYYCARPD |
| GNYWYFDVWG | QGTLVTVSSA | STKGPSVFPL | APSSKSTSGG | TAALGCLVKD |
| YFPEPVTVSW | NSGALTSGVH | TFPAVLQSSG | LYSLSSVTV | PSSSLGTQTY |
| ICNVNHKPSN | TKVDKKVEPK | SCDKTHTCPP | CPAPELLGGP | SVFLFPPKPK |
| DTLMISRTPE | VTCVVVDVSH | EDPEVKFNWY | VDGVEVHNAK | TKPREEQYNS |
| TYRVVSVLTV | LHQDWLNGKE | YKCKVSNKAL | PAPIEKTISK | AKGQPREPQV |
| YTLPPSRDEL | TKNQVSLTCL | VKGFYPSDIA | VEWESNGQPE | NNYKTTTPVL |
| DSDGSFFLYS | KLTVDKSRWQ | QGNVFSCSVM | HEALHNHYTQ | KSLSLSPGK |

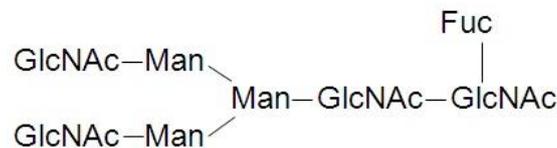
鎖内ジスルフィド結合：実線

鎖間ジスルフィド結合：L鎖 C214-H鎖 C222、H鎖 C228-H鎖 C228、H鎖 C231-H鎖 C231

糖鎖結合：H鎖 N299

部分的プロセッシング：H鎖 K449

主な糖鎖構造の推定構造



GlcNAc：N-アセチルグルコサミン、Man：マンノース、Fuc：フコース

分子式：C₆₄₇₆H₉₉₈₂N₁₇₁₄O₂₀₁₆S₄₂ (タンパク部分)

分子量：約 148,000

[特記事項] 希少疾病用医薬品 (指定番号：(27薬)第367号、平成27年11月19日付け薬生審査発1119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に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

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、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。なお、infusion reaction、感染症、二次性悪性腫瘍、白内障、リンパ球減少症及び間質性肺疾患について、製造販売後においてさらに検討が必要と考える。

[効能・効果]

再発又は難治性の多発性骨髄腫

[用法・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。

[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。

審査報告(1)

平成28年7月8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] エムプリシティ点滴静注用 300 mg、同点滴静注用 400 mg
- [一般名] エロツズマブ（遺伝子組換え）
- [申請者] ブリストル・マイヤーズスクイブ株式会社
- [申請年月日] 平成27年12月24日
- [剤形・含量] 1バイアル中にエロツズマブ（遺伝子組換え）340 mg 又は 440 mg を含有する用時溶解注射剤
- [申請時の効能・効果] 再発又は難治性の多発性骨髄腫
- [申請時の用法・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 10 mg/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。

[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5
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略5
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 11
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 14
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略 15
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 19
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29
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 65
9. 審査報告(1) 作成時における総合評価 65

[略語等一覧]

| 略語 | 英語 | 日本語 |
|------|---|------------------|
| ADCC | antibody dependent cell mediated cytotoxicity | 抗体依存性細胞傷害 |
| ■ | ■ | ■ |
| ALT | alanine aminotransferase | アラニンアミノトランスフェラーゼ |
| ALP | alkaline phosphatase | アルカリホスファターゼ |

| | | |
|----------------------|--|--|
| AST | aspartate aminotransferase | アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ |
| Bd レジメン | | ボルテゾミブ及びデキサメタゾンの併用投与 |
| BTZ | bortezomib | ボルテゾミブ |
| C _{avg, ss} | average serum concentration at steady state | 定常状態における平均血清中本薬濃度 |
| CDC | complement dependent cytotoxicity | 補体依存性細胞傷害 |
| CE-SDS | capillary electrophoresis sodium dodecyl sulfate | キャピラリーSDS 電気泳動 |
| CEX | cation exchange chromatography | 陽イオン交換クロマトグラフィー |
| CI | confidence interval | 信頼区間 |
| C _{max, ss} | maximum serum concentration at steady state | 定常状態における最高血清中本薬濃度 |
| C _{min, ss} | minimum serum concentration at steady state | 定常状態における最低血清中本薬濃度 |
| CQA | critical quality attribute | 重要品質特性 |
| CR | complete response | 完全奏効 |
| CrCL | creatinine clearance | クレアチニンクリアランス |
| DEX | dexamethasone | デキサメタゾン |
| DLT | dose limiting toxicity | 用量制限毒性 |
| DNA | deoxyribonucleic acid | デオキシリボ核酸 |
| EBMT 基準 | | 欧州血液骨髄移植学会が作成した評価基準 |
| EBd レジメン | | エロツズマブ（遺伝子組換え）、ボルテゾミブ及びデキサメタゾンの併用投与 |
| ECL | electrochemiluminescence | 電気化学発光 |
| ECOG | Eastern Cooperative Oncology Group | 米国東海岸がん臨床試験グループ |
| eGFR | estimated glomerular filtration rate | 推定糸球体濾過速度 |
| ELd レジメン | | エロツズマブ（遺伝子組換え）、レナリドミド水和物及びデキサメタゾンの併用投与 |
| ELISA | enzyme-linked immunosorbent assay | 酵素免疫測定 |
| EPCB | end-of-production cell bank | <i>in vitro</i> 細胞齢の上限まで培養したセルバンク |
| ESRD | end-stage renal disease | 透析を必要とする末期の腎疾患 |
| GCP | good clinical practice | 医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令 |
| GGT | gamma-glutamyltransferase | γ-グルタミルトランスフェラーゼ |
| HRP | horseradish peroxidase | 西洋ワサビペルオキシダーゼ |
| IgG | immunoglobulin G | 免疫グロブリン G |
| IHC | immunohistochemistry | 免疫組織化学 |
| IMWG | International Myeloma Working Group | 国際骨髄腫ワーキンググループ |
| IMWG 基準 | | 国際骨髄腫ワーキンググループが作成した評価基準 |
| IRC | independent review committee | 独立評価委員会 |
| ITT | intent-to-treat | |
| K _D | dissociation constant | 解離定数 |
| KIR | killer-cell immunoglobulin-like receptors | キラー細胞免疫グロブリン様受容体 |

| | | |
|-------------|--|----------------------------|
| | | |
| | | |
| LD レジメン | | レナリドミド水和物及び高用量デキサメタゾンの併用投与 |
| Ld レジメン | | レナリドミド水和物及びデキサメタゾンの併用投与 |
| MCB | master cell bank | マスターセルバンク |
| MedDRA | Medical Dictionary for Regulatory Activities | ICH 国際医薬用語集 |
| MedDRA/J | Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version | ICH 国際医薬用語集日本語版 |
| MM | multiple myeloma | 多発性骨髄腫 |
| MR | minimal response | 最小奏効 |
| MTD | maximum tolerated dose | 最大耐量 |
| MuLuc63 | | マウス抗ヒト SLAMF7 抗体 |
| NCCN | National Comprehensive Cancer Network | |
| NCCN ガイドライン | National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Multiple Myeloma | |
| NCI-CTCAE | National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events | |
| NCI-ODWG | National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group | |
| NCI-PDQ | National Cancer Institute Physician Data Query Multiple Myeloma and Other Plasma Cell Neoplasms | |
| NE | not evaluable | 評価不能 |
| | | |
| NK 細胞 | natural killer cell | ナチュラルキラー細胞 |
| NRF | normal renal function | 正常な腎機能 |
| NZW ウサギ | New Zealand White rabbit | ニュージーランドホワイトウサギ |
| OS | overall survival | 全生存期間 |
| PBMC | peripheral blood mononuclear cell | 末梢血単核球 |
| PD | progressive disease | 進行 |
| PFS | progression-free survival | 無増悪生存期間 |
| PK | pharmacokinetics | 薬物動態 |
| PPK | population pharmacokinetics | 母集団薬物動態 |
| PR | partial response | 部分奏効 |
| PS | performance status | パフォーマンスステータス |
| PT | preferred term | 基本語 |
| QbD | quality by design | クオリティ・バイ・デザイン |
| QD | quaque die | 1日1回 |
| QTcF | | Fredericia の式で補正した QT 間隔 |
| ΔQTcF | | QTcF のベースラインからの変化量 |
| QoL | quality of life | 生活の質 |
| QW | quaque 1 week | 1週間に1回 |
| Q2W | quaque 2 weeks | 2週間に1回 |
| RAG | recombination activating gene | 組換え活性化遺伝子 |
| SCID マウス | Severe combined immunodeficiency mouse | 重症複合型免疫不全マウス |
| sCR | stringent complete response | 厳格な完全奏効 |
| SD | stable disease | 安定 |

| | | |
|-----------|--|-----------------------------|
| SEC | size exclusion chromatography | サイズ排除クロマトグラフィー |
| SLAMF7 | signaling lymphocyte activation molecule family member 7 | SLAM ファミリーメンバー7 |
| SMQ | standard MedDRA queries | MedDRA 標準検索式 |
| SOC | system organ class | 器官別大分類 |
| SPR | surface plasmon resonance | 表面プラズモン共鳴 |
| SRI | severe renal impairment | 重度の腎機能障害 |
| VC | central volume of distribution | 中央コンパートメント分布容積 |
| VGPR | very good partial response | 最良部分奏効 |
| V_{max} | maximum rate of Michaelis-Menten elimination | Michaelis-Menten 型消失過程の最大速度 |
| WCB | working cell bank | ワーキングセルバンク |
| 004 試験 | | CA204004 試験 |
| 005 試験 | | CA204005 試験 |
| 1703 試験 | | HuLuc63-1703 試験 |
| 機構 | | 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 |
| 申請 | | 製造販売承認申請 |
| 本薬 | | エロツズマブ（遺伝子組換え） |
| レナリドミド | | レナリドミド水和物 |

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 PDL BioPharma 社（後の米国 Facet Biotech 社、現米国 AbbVie Biotherapeutics 社）で創製されたヒト CD319（SLAMF7）に対する IgG1 サブクラスのヒト化モノクローナル抗体である。

本薬は、主に MM 細胞の細胞膜上に発現する SLAMF7 に結合し、MM 細胞に対して、Fc 受容体を介した NK 細胞との相互作用により ADCC 活性を誘導すること等により、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている。

1.2 開発の経緯等

海外において、米国 Facet Biotech 社（現米国 AbbVie Biotherapeutics 社）により、再発又は難治性の MM 患者を対象とした本薬単独投与の第 I 相試験（HuLuc63-1701 試験）が 2006 年 11 月から実施された。その後、米国 AbbVie Biotherapeutics 社により、再発の MM 患者を対象とした ELd レジメン投与の第 I / II 相試験（1703 試験）が 2008 年 8 月から実施された。また、申請者により、MM 患者を対象とした ELd レジメン投与の第 I 相試験（CA204007 試験）、及び再発又は難治性の MM 患者を対象とした ELd レジメン投与の第 III 相試験（004 試験）が、それぞれ 2012 年 1 月及び 2011 年 6 月から実施された。

米国及び EU では、004 試験を主要な試験成績として、それぞれ 2015 年 11 月及び 2016 年 5 月に本薬の申請が行われ、米国では 2015 年 11 月に「EMPLICITI is indicated in combination with lenalidomide and dexamethasone for the treatment of patients with multiple myeloma who have received one to three prior therapies.」、EU では 2016 年 5 月に「Empliciti is indicated in combination with lenalidomide and dexamethasone for the treatment of multiple myeloma in adult patients who have received at least one prior therapy.」を効能・効果として承認された。

なお、2016 年 6 月時点において、本薬は MM に関する効能・効果で、4 つの国又は地域で承認されている。

本邦においては、申請者により、再発又は難治性の MM 患者を対象とした ELd レジメン投与の第 I 相試験（005 試験）が 2011 年 2 月から実施された。また、上記の 004 試験への患者登録が 2011 年 2 月から開始された。

今般、004 試験を主要な試験成績として、本薬の申請が行われた。

なお、本薬は「再発又は難治性の多発性骨髄腫」を予定される効能又は効果として、2015 年 11 月に希少疾病用医薬品に指定されている（指定番号：（27 薬）第 367 号）。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

2.1.1 細胞基材の調製及び管理

ヒト SLAMF7 の [] 及びヒト [] で免疫したマウスのリンパ球をマウスミエローマ細胞と融合することにより、ハイブリドーマが作製された。当該ハイブリドーマから、ヒト SLAMF7 に特異的なモノクローナル抗体である MuLuc63 を産生するクローンが選択され、当該クローンを基に調製された重鎖及び軽鎖の可変領域をコードする遺伝子断片をヒト IgG1 重鎖及び軽鎖の定常領域を含むプラスミドに挿入することにより、本薬の遺伝子発現構

成体が構築された。当該構成体をマウスミエローマ細胞株（NS0）に導入し、本薬の製造に最適なクローンを起源として、MCB 及び WCB が調製された。

MCB、WCB 及び EPCB について、特性解析及び純度試験が ICH Q5A（R1）、Q5B 及び Q5D ガイドラインに従って実施された。その結果、製造期間中の遺伝的安定性が確認され、また、げっ歯類由来の細胞株で一般的に認められるレトロウイルスが認められたが、実施された試験項目の範囲において、その他のウイルス及び非ウイルス性感染性物質は検出されなかった。

MCB 及び WCB は液体窒素の気相中で保管される。MCB の更新予定はないが、WCB は必要に応じて更新される。

2.1.2 製造方法

原薬の製造工程は、拡大培養、シードバイオリアクター、生産バイオリアクター、ハーベスト・
 ウイルス不活化、クロマトグラフィー、ウイルス不活化、
 ウイルスろ過、
 充填、凍結、試験及び保管工程からなる。得られた原薬は、
 に保管され、遮光下、
 °C 以下で保存される。

重要工程は、
 、
 及び
 工程とされている。

原薬の製造工程について、実生産スケールでプロセスバリデーションが実施されている。

2.1.3 外来性感染性物質の安全性評価

原薬の製造工程において、宿主細胞である NS0 細胞株以外に生物由来原料は使用されていない。

MCB、WCB 及び EPCB について、純度試験が実施されている（2.1.1 参照）。また、実生産スケールで得られたハーベスト前の未精製バルクについて、透過型電子顕微鏡観察により一定量の内在性レトロウイルス様粒子が確認されたものの、バイオバーデン、マイコプラズマ試験、外来性ウイルス試験（*in vitro*）及びマウス微小ウイルス試験では、その他のウイルス性及び非ウイルス性外来性感染性物質による汚染は認められなかった。なお、ハーベスト前の未精製バルクに対するバイオバーデン、マイコプラズマ試験、外来性ウイルス試験（*in vitro*）及びマウス微小ウイルス試験が、工程内管理試験として設定されている。

精製工程について、モデルウイルスを用いたウイルスクリアランス試験が実施され、精製工程が一定のウイルスクリアランス能を有することが示された（表 1）。

表 1 ウイルスクリアランス試験結果

| 製造工程 | ウイルスクリアランス指数 (log ₁₀) | | | |
|---------------|-----------------------------------|----------------|-----------|------------|
| | 異種指向性マウス白血病ウイルス | 単純ヘルペスウイルス 1 型 | マウス微小ウイルス | レオウイルス 3 型 |
| ウイルス不活化 | > | > | > | > |
| ウイルス不活化 | > | > | > | > |
| | > | > | > | > |
| ウイルスろ過 | > | > | > | > |
| 総ウイルスクリアランス指数 | >19.89 | >21.81 | >10.00 | >10.75 |

2.1.4 製造工程の開発の経緯

原薬の開発過程における製造方法の主な変更点は、以下のとおりである（それぞれの製法を製法 A、B、C、C.1 及び申請製法とする）。

- 製法 A から製法 B： ██████████、██████、██████████、██████、██████████ の変更等。
- 製法 B から製法 C： ██████████、██████████ の変更等。
- 製法 C から製法 C.1： ████████ 及び ██████████ の変更等。
- 製法 C.1 から申請製法： ██████████ の追加等。

製法 A は開発当初にのみ使用された。製法 C.1 の原薬を用いて製造された製剤が主要な評価試験である国際共同第Ⅲ相試験（004 試験）で、申請製法の原薬を用いて製造された製剤が国内第Ⅰ相試験（005 試験）等で使用された（6.1.2 参照）。いずれの変更前後においても、品質の解析結果から原薬の同等性/同質性が確認されている。

製造工程の開発には QbD の手法が利用されている（2.3 参照）。

2.1.5 特性

2.1.5.1 構造及び特性

表 2 に示す特性解析が実施された。

表 2 特性解析における試験項目及び試験方法

| 項目 | | 試験方法 |
|-----------|-----------------------------------|---|
| 一次構造 | アミノ酸配列 | ██████████ ██████████ ██████████ ペプチドマッピング (██████████ ██████████ ██████████) |
| | N 末端及び C 末端アミノ酸配列 | ██████████ ██████████ ██████████ ペプチドマッピング (██████████) |
| | 翻訳後修飾 | |
| | 酸化 | ██████████ ペプチドマッピング (██████████) |
| 脱アミド化 | ██████████ ペプチドマッピング (██████████) | |
| 糖化 | ペプチドマッピング (██████████) | |
| | ██████████ | |
| 高次構造 | 2 次構造 | 遠紫外円偏光二色性分光法 |
| | 3 次構造 | ██████████ |
| | ジスルフィド結合 | ██████████ ██████████ ペプチドマッピング (██████████ ██████████) |
| | 遊離チオール基 | ██████████ 液体クロマトグラフィー |
| | 熱安定性 | 示差走査熱量測定 |
| 物理的・化学的性質 | 分子量 | 質量分析法 (██████████ ██████████) |
| | 吸光係数 | ██████████ 紫外吸収スペクトル |
| | 分子変化体 | SEC ██████████ ██████████ 超遠心分析 SDS ポリアクリルアミドゲル電気泳動 (██████████) CE-SDS (██████████) CEX ██████████ ██████████ ██████████ ██████████ |
| 糖鎖構造 | N 結合型糖鎖分布 | ██████████ ██████████ ██████████ 液体クロマトグラフィー |
| | 非グリコシル化重鎖 | ██████████ ペプチドマッピング (██████████) |

表3 原薬の主要な安定性試験の概略

| | | ロット数* | 保存条件 | 実施期間 | 保存形態 |
|--------|------|-------|--|------|------|
| 長期保存試験 | | 3 | ■ ± ■ °C | ■ カ月 | |
| 加速試験 | | 3 | ■ ± ■ °C | ■ カ月 | |
| 苛酷試験 | 温度 | 1 | ■ ± ■ °C/ ■ ± ■ %RH | ■ カ月 | |
| | 光安定性 | 1 | 総照度 120 万 lux・h 以上 及び総近紫外放射エネルギー 200 W・h/m ² 以上 | | |

*：申請製法で製造された原薬

長期保存試験では、実施期間を通じて品質特性に明確な変化は認められなかった。

加速試験では、■ における経時的な■ の減少傾向及び*不純物A の増加傾向、並びに ■ における■ の減少傾向、■ の減少及び■ の増加が認められた。

苛酷試験（温度）では、加速試験で認められた変化に加えて、■ の増加傾向が認められた。

苛酷試験（光安定性）の結果、原薬は光に不安定であった。

以上より、原薬の有効期間は、■ を用いて、遮光下、■ °C以下で保存するとき、■ カ月とされた。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1 ガラスバイアル（20 mL）あたり本薬 340 又は 440 mg を含有する凍結乾燥注射剤である。製剤には、クエン酸ナトリウム水和物、クエン酸水和物、精製白糖及びポリソルベート 80 が添加剤として含まれる。なお、本薬は、注射用水 13.0 又は 17.0 mL を用いて溶解（溶解後のタンパク濃度はいずれも 25 mg/mL）した際に本薬 300 又は 400 mg を採取できるよう、表示量に対して過量に充填されている。

2.2.2 製造方法

製剤の製造工程は、解凍、混合、無菌ろ過・充填、凍結乾燥、巻締め及び包装・表示・保管・試験工程からなる。重要工程は、■ 及び■ 工程とされている。

製剤の製造工程について、実生産スケールでプロセスバリデーションが実施されている。

2.2.3 製造工程の開発の経緯

製剤の開発段階における主な変更は以下のとおりである。なお、当該変更は、いずれも原薬の製法変更（2.1.4 参照）と同時期に実施された（原薬の製法変更と同様に、それぞれの製法を製法 A、B、C、C.1 及び申請製法とする）。

- 製法 A から製法 B：■、■、■、■、■、■ 等の変更。
- 製法 B から製法 C：■、■、■、■ 等の変更。
- 製法 C から製法 C.1：■、■ 等の変更。
- 製法 C.1 から申請製法：■、■ 等の変更及び■ の追加。

製剤の製法変更時において、品質特性に関する同等性/同質性評価が実施され、変更前後の製剤の同等性/同質性が確認されている。

製造工程の開発には QbD の手法が利用されている（2.3 参照）。

2.2.4 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（XXXXXXXXXX）、pH、純度試験（溶状、XXXXXX、XXXXXX（XXXXXX及びXXXXXX）及びXXXXXX）、水分、エンドトキシン、製剤均一性、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、溶解時間、生物活性（XXXXXX）及び定量法（紫外可視吸光度測定法）が設定されている。なお、審査の過程において、力価に関する規格及び試験方法がXXXXXXXXXX（XXXXXX）から生物活性（XXXXXX）に変更された。

2.2.5 製剤の安定性

製剤の主要な安定性試験は、表4のとおりである。

表4 製剤の主要な安定性試験の概略

| | | 製剤規格 | ロット数 ^{*1} | 保存条件 | 実施期間 | 保存形態 |
|--------|------|--------|--------------------|--|---------------------|-----------------|
| 長期保存試験 | | 300 mg | 3 | 5±3℃ | 18 カ月 ^{*2} | ブチルゴム栓及びガラスバイアル |
| | | 400 mg | | | 36 カ月 | |
| 加速試験 | | 300 mg | 3 | ■±■℃/ ■±■%RH | ■ カ月 | |
| | | 400 mg | | | | |
| 苛酷試験 | 温度 | 300 mg | 3 | ■±■℃/ ■±■%RH | ■ カ月 | |
| | | 400 mg | | | ■ カ月 | |
| | 光安定性 | 300 mg | 1 | 総照度 120 万 lux・h 以上 及び総近紫外放射エネルギー 200 W・h/m ² 以上 | | |
| | | 400 mg | | | | |

*1：原薬及び製剤は申請製法で製造された、*2：36 カ月まで安定性試験を継続中

長期保存試験では、両製剤について、実施期間を通じて品質特性に明確な変化は認められなかった。

加速試験では、両製剤について、XXXXXXにおける経時的なXXXXXXの減少傾向及び*不純物Aの増加傾向が認められた。

苛酷試験（温度）では、両製剤について、加速試験で認められた変化に加えて、XXXXXXにおける変化が認められた。

苛酷試験（光安定性）の結果、両製剤は光に安定であった。

以上より、300 mg 製剤及び400 mg 製剤の有効期間は、ブチルゴム栓及びガラスバイアルを用いて、遮光下、2～8℃で凍結を避けて保存するとき、それぞれ18 カ月及び36 カ月とされた。

2.3 QbD

原薬及び製剤の開発には QbD の手法が利用され、以下の検討等により、品質の管理戦略が構築された。

• CQA の特定：

目的物質関連物質、製造工程由来不純物及び製剤化に関連する品質特性について、本薬の開発で得られた情報、関連する知見等に基づき、以下のCQAが特定された。

- 原薬の CQA：XXXXXX、XXXXXX、XXXXXX、*不純物C、*不純物A、*不純物B、XXXXXX（XXXXXX及びXXXXXX）、XXXXXX、XXXXXX（XXXXXX）、XXXXXX、宿主細胞由来 DNA、宿主細胞由来タンパク、XXXXXX、XXXXXX、XXXXXX、外来性ウイルス、バイオバーデン及びエンドトキシン。
- 製剤の CQA：XXXXXX（XXXXXX）、XXXXXX、XXXXXX、*不純物A、*不純物B、XXXXXX、XXXXXX、XXXXXX、

■、エンドトキシン及び無菌性。

- 工程の特性解析：
CQA に影響を及ぼす工程の特定、並びに当該工程において CQA 及び工程の性能に重要な影響を及ぼす工程の入力変数（重要工程パラメータ）及び出力変数（重要性能特性）の特定。
- 管理方法の策定：
上記の工程特性解析を含む工程知識、ロット分析結果、安定性試験結果等に基づき、工程パラメータ及び性能特性の管理、工程内管理並びに規格及び試験方法の組合せによる原薬及び製剤の品質特性の管理が策定された（目的物質由来不純物及び製造工程由来不純物の管理については、「2.1.5.2 目的物質関連物質/目的物質由来不純物」及び「2.1.5.3 製造工程由来不純物」の項参照）。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

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

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 SLAMF7 に対する結合特性（CTD 4.2.1.1-1～9）

ヒト SLAMF7 タンパクとヒト又はマウス IgG1 サブクラスの Fc 断片との融合タンパクである hCS1-hFc 又は hCS1-mFc に対する、本薬及び本薬の親抗体である MuLuc63 の結合が SPR 法により検討された。その結果、hCS1-hFc 及び hCS1-mFc に対する本薬の K_D はそれぞれ 43.7 ± 6.5 及び 28.9 ± 6.2 nmol/L（平均値±標準偏差、n=4）であり、hCS1-hFc 及び hCS1-mFc に対する MuLuc63 の K_D はそれぞれ 42.4 ± 2.4 及び 28.5 ± 5.3 nmol/L（平均値±標準偏差、n=4）であった。

MM 患者由来の凍結組織の腫瘍細胞に対する MuLuc63 の結合が IHC 法により検討された。その結果、MM 細胞に対する MuLuc63 の結合が認められた。

正常ヒト組織に対する MuLuc63 の結合が IHC 法により検討された。その結果、各組織中の浸潤白血球に対する結合が認められ、主要な臓器、組織の上皮、平滑筋細胞及び血管に対する結合は認められなかった。

各種白血球に対する本薬の結合が、健康成人由来の全血を用いて、フローサイトメトリー法により検討された。その結果、本薬は CD8 陽性 T 細胞の一部、NK 及び NKT 細胞に対する結合が認められた一方、CD4 陽性 T 細胞、単球、B 細胞及び顆粒球に対する結合は認められなかった。

チンパンジー、カニクイザル、アカゲザル、イヌ、ミニブタ、マウス、ラット及びウサギの SLAMF7 に対する本薬の結合がフローサイトメトリー法、ELISA 法及び IHC 法により検討された。その結果、いずれの動物種に対しても本薬の結合は認められなかった。また、チンパンジー、カニクイザル及びアカゲザルの全血を用いて、各種白血球に対する本薬の結合がフローサイトメトリー法により検討された結果、チンパンジーでは白血球への本薬の結合が認められなかったが、カニクイザル及びアカゲザルでは B 細胞への本薬の結合が認められた。しかしながら、本薬はカニクイザル及びアカゲザルの SLAMF7 に結合しなかったことから、本薬の B 細胞への結合は SLAMF7 に特異的な結合ではない、と申請者は説明している。

3.1.2 ADCC 及び CDC 活性 (CTD 4.2.1.1-10, 4.2.1.1-11)

MM 患者又は健康成人由来 PBMC をエフェクター細胞として、ヒト MM 由来 L363 細胞株に対する本薬の ADCC 活性が、乳酸脱水素酵素活性を指標に検討された。その結果、ADCC 活性が認められた。

ヒト PBMC をエフェクター細胞として、ヒト MM 由来 OPM2 及び L363 細胞株に対する本薬の ADCC 活性が、クロム遊離法により検討された。その結果、いずれの細胞株においても ADCC 活性が認められた。また、PBMC から単球、B 細胞、T 細胞又は NK 細胞のいずれかを除去し、L363 細胞株に対する本薬の ADCC 活性が検討された。その結果、PBMC をエフェクター細胞とした場合と比較して、PBMC から NK 細胞を除去した場合において ADCC 活性の低下が認められた ($p < 0.001$ 、Tukey の検定)。

ヒト PBMC 存在下で、ヒト胎児腎臓由来 HEK293、ヒト前立腺癌由来 PC3 及びヒト肺癌由来 H460 細胞株に対する本薬の ADCC 活性が、クロム遊離法により検討された。その結果、いずれの細胞株に対しても ADCC 活性は認められなかった。また、HEK293、PC3 及び H460 細胞株にヒト SLAMF7 タンパクを強制発現させた 293s-huCS1、PC3-huCS1 及び H460-huCS1 細胞株に対する本薬の ADCC 活性が検討された。その結果、いずれの細胞株においても ADCC 活性が認められた。

L363 細胞株に対する本薬の CDC 活性が、ヒト血清存在下でルシフェラーゼ活性を指標に検討された。その結果、CDC 活性は認められなかった。

3.1.3 ヒト MM 由来細胞に対する増殖抑制作用 (CTD 4.2.1.1-13~17)

OPM2 細胞株を皮下移植した SCID マウスを用いて、本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討された。移植日を試験開始日 (Day 0) とし、本薬 0.1、0.5、1、5 及び 10 mg/kg が Day 19 から 3 日間間隔で計 7 回腹腔内投与され、腫瘍体積が算出された (図 1)。その結果、Day 23 以降、対照 (ヒト IgG1 抗体) 群と比較して本薬 0.5、1、5 及び 10 mg/kg 群で、それぞれ統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用が認められた ($p < 0.04$ 、Student's t 検定)。

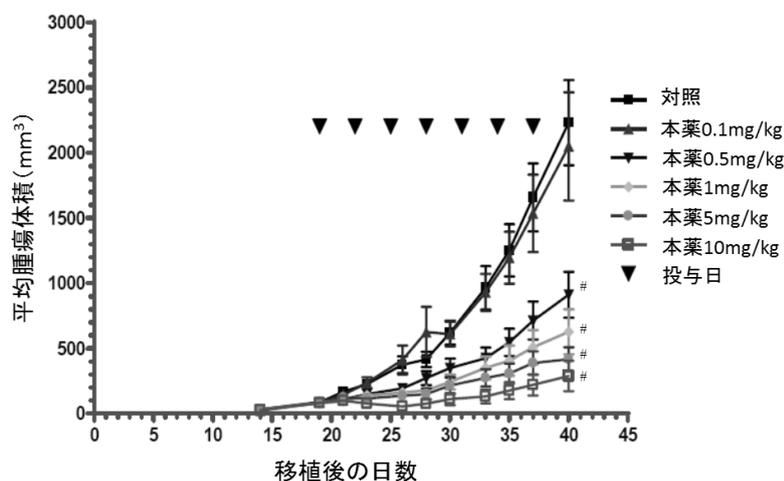


図 1 OPM2 細胞株を皮下移植したマウスにおける本薬の腫瘍増殖抑制作用
平均値±標準誤差、n=9、#: 対照群 (ヒト IgG1 抗体) に対して $p < 0.04$ (Student's t 検定)

OPM2 細胞株を皮下移植した SCID マウスを用いて、本薬と BTZ との併用投与の腫瘍増殖抑制作用が検討された。移植日を試験開始日 (Day 0) とし、本薬 (Day 22 から 1 mg/kg を週 2 回投与) 及び BTZ (Day 19 から 1 mg/kg を週 2 回、2 週間投与後 1 週間休薬を繰り返す) が腹腔内投与され、腫瘍体積が算出された。その結果、Day 38 において、本薬単独投与群又は BTZ 単独投与群と比較して本薬と BTZ

との併用投与群で、それぞれ統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用が認められた(いずれも $p < 0.001$ 、Tukey の検定)。

OPM2 細胞株を皮下移植した SCID マウスを用いて、本薬、ポマリドミド及び DEX の併用投与の腫瘍増殖抑制作用が検討された。移植日を試験開始日 (Day 0) とし、本薬 (Day 16 から 0.5 mg/kg を週 2 回、計 7 回腹腔内投与)、ポマリドミド (Day 16 から 5 mg/kg を週 5 回、計 10 回経口投与) 及び DEX (Day 16 から 5 mg/kg を 1 日 1 回、計 7 回腹腔内投与) が、各単独、各 2 剤併用又は 3 剤併用で投与され、腫瘍体積が算出された。その結果、①本薬単独投与群と比較して本薬とポマリドミドとの併用投与群、②ポマリドミド単独投与群と比較して本薬とポマリドミドとの併用投与群、並びに③ポマリドミドと DEX との併用投与群と比較して本薬、ポマリドミド及び DEX の併用投与群で、それぞれ統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用が認められた (それぞれ $p = 0.0207$ 、 0.03823 及び 0.0002 、Mann-Whitney U 検定)。

OPM2 細胞株を皮下移植した NK 細胞の不活性化に関与する受容体であるヒト KIR2DL3 を NK 細胞上に発現する RAG 欠損マウスを用いて、本薬と抗ヒト KIR2DL1/2/3 モノクローナル抗体との併用投与の腫瘍増殖抑制作用が検討された。移植日を試験開始日 (Day 0) とし、本薬 (Day 11 から 0.5 mg/kg を週 2 回、計 7 回投与) 及び抗ヒト KIR2DL1/2/3 モノクローナル抗体 (Day 11 及び 24 に 15 mg/kg を投与) がそれぞれ腹腔内及び静脈内投与され、腫瘍体積が算出された。その結果、Day 27 において各単独投与群と比較して本薬と抗ヒト KIR2DL1/2/3 モノクローナル抗体との併用投与群で、それぞれ腫瘍増殖抑制作用が高い傾向が認められた。

OPM2 細胞株を皮下移植した SCID マウスを用いて、本薬と活性化 T 細胞及び NK 細胞に発現する共刺激分子である CD137 に対する抗マウス CD137 モノクローナル抗体との併用投与の腫瘍増殖抑制作用が検討された。移植日を試験開始日 (Day 0) とし、Day 8 に本薬 10 μg 及び抗マウス CD137 モノクローナル抗体 100 μg がそれぞれ腹腔内投与され、腫瘍体積が算出された。その結果、各単独投与群と比較して本薬と抗マウス CD137 モノクローナル抗体の併用投与群で、それぞれ腫瘍増殖抑制作用が高い傾向が認められた。

3.2 安全性薬理試験

アカゲザルを用いた単回投与毒性試験において、本薬 30 及び 100 mg/kg 投与による一般状態、摂餌量、体重等に対する影響が検討された (5.1.1 参照)。その結果、本薬投与による影響は認められなかった。

3.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討から、MM に対する本薬の有効性は期待できると判断した。

3.R.1 本薬の作用機序について

申請者は、本薬の作用機序について、以下のように説明している。

SLAMF7 は、MM 患者の 95% 超に発現することが報告されている (Clin Cancer Res 2008; 14: 2775-84、Blood 2008; 112: 1329-37 等)。

本薬は、主に MM 細胞の細胞膜上に発現する SLAMF7 に結合し、MM 細胞に対して、Fc 受容体を介した NK 細胞との相互作用により ADCC 活性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 (3.1.2 及び 3.1.3 参照)。また、NK 細胞の細胞膜上に発現する SLAMF7 は、NK 細胞の活性化に関与する受容体である旨が報告されており (J Immunol 2001; 167: 5517-21)、本薬は、NK 細胞の細胞膜上

に発現する SLAMF7 に結合することで NK 細胞を活性化することが示唆されていること (Cancer Immunol Immunother 2013; 62: 1841-9) から、NK 細胞の当該活性化により腫瘍増殖抑制作用を示す可能性も考えられる。

機構は、申請者の説明を了承した。

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

動物における本薬の PK は、サル及びマウスにおいて検討された。

4.1 分析法

サル及びマウス血清中の本薬の定量は、固相化したヒト SLAMF7 細胞外領域とマウス IgG1 サブクラス の Fc 断片との融合タンパク及び HRP 標識したヤギ抗ヒト κ 軽鎖抗体を用いた ELISA 法により行われた。

4.2 吸収

4.2.1 単回投与

雌雄サルに本薬 30 及び 100 mg/kg を単回静脈内投与し、血清中本薬濃度が検討された (表 5)。本薬の曝露量 (C_{max} 及び AUC_{inf}) は概ね用量に比例して増加し、曝露量に明確な性差は認められなかった。

表 5 本薬の PK パラメータ (雌雄サル、単回静脈内投与)

| 投与量 (mg/kg) | 性別 | C_{max} ($\mu\text{g/mL}$) | t_{max} (h) | AUC_{inf} ($\text{mg}\cdot\text{h/mL}$) | CL (mL/h/kg) | V_1 (mL/kg) | $t_{1/2}$ (day) |
|-------------|----|--------------------------------|---------------|---|-------------------------|--------------------------|-----------------|
| 30 | 雄 | 640 | 1.00 | 194 | 0.155 | 46.3 | 14.8 |
| | 雌 | 644 | 1.00 | 118 | 0.254 | 46.4 | 8.0 |
| 100 | 雄 | 1,657 | 2.00 | 335 | 0.299 | 61.5 | 8.4 |
| | 雌 | 2,065 | 8.00 | 447 | 0.224 | 49.9 | 9.7 |

n=1、個別値

4.2.2 反復投与

雌性マウスに本薬 0.1、0.5、1、5 及び 10 mg/kg を 3 日間間隔で 7 回反復腹腔内投与し、血清中本薬濃度が検討された (表 6)。血清中本薬濃度は、検討された用量範囲において、概ね用量に比例して増加した。また、投与回数の増加に伴い血清中本薬濃度が増加したことから、反復投与による本薬の蓄積が示唆された。

表 6 本薬の PK パラメータ (雌性マウス、反復腹腔内投与)

| 投与量 (mg/kg) | $C1_{max}^{*1}$ ($\mu\text{g/mL}$) | $C1_{min}$ ($\mu\text{g/mL}$) | $C6_{min}^{*1}$ ($\mu\text{g/mL}$) | $C7_{max}$ ($\mu\text{g/mL}$) | Terminal Bleed ($\mu\text{g/mL}$) |
|-------------|--------------------------------------|---------------------------------|--------------------------------------|----------------------------------|-------------------------------------|
| 0.1 | 0.48 \pm 0.19 | 0.13 \pm 0.25 ^{*2} | 0.43 \pm 0.96 | 0.87 \pm 0.81 ^{*3} | 0.30 \pm 0.56 ^{*4} |
| 0.5 | 3.55 \pm 0.81 | 1.88 \pm 1.09 ^{*2} | 6.90 \pm 6.27 | 13.02 \pm 7.23 ^{*2} | 7.05 \pm 6.12 ^{*5} |
| 1 | 8.25 \pm 2.09 | 3.15 \pm 2.15 ^{*2} | 18.90 \pm 10.20 | 23.84 \pm 18.06 ^{*2} | 13.95 \pm 11.00 ^{*5} |
| 5 | 43.08 \pm 18.81 | 34.03 \pm 6.22 ^{*2} | 126.99 \pm 19.70 | 175.97 \pm 36.98 ^{*2} | 108.91 \pm 21.21 ^{*5} |
| 10 | 97.98 \pm 24.81 | 68.51 \pm 6.42 ^{*3} | 272.11 \pm 55.86 | 429.08 \pm 85.87 ^{*2} | 257.38 \pm 54.89 ^{*5} |

平均値 \pm 標準偏差、*1: n=5、*2: n=4、*3: n=3、*4: n=8、*5: n=9、 $C1_{max}$: 初回投与の 8 時間後、 $C1_{min}$: 2 回目投与の直前、 $C6_{min}$: 7 回目投与の直前、 $C7_{max}$: 7 回目投与の 8 時間後、Terminal Bleed: 7 回目投与の 3 日後

4.3 分布

申請者は、サルを用いた単回投与試験における本薬の分布容積 (4.2.1 参照) について、サルの血漿容積 (44.8 mL/kg) (Pharm Res 1993; 10: 1093-5) と同程度であったことを考慮すると、本薬は、組織移行性が低く、主に循環血中に分布すると考えられることから、本薬の組織分布に関する検討は実施しなかった旨を説明している。

また、申請者は、以下の理由等から、IgG1 サブクラスのヒト化モノクローナル抗体である本薬は胎盤を通過し、胎児へ移行する可能性がある旨、及び本薬の胎盤通過性は、妊娠後期に増加する可能性がある旨を説明している。

- ヒト IgG1 は新生児型 Fc 受容体を介して胎盤を通過すること。
- ヒト IgG1 の胎盤通過性は妊娠後期に増加することが示唆されていること (Crit Rev Toxicol 2012; 42: 185-210、Acta Pathol Microbiol Scand C 1977; 85: 314-6)。

4.4 代謝及び排泄

申請者は、本薬は抗体医薬品であり、低分子のペプチドやアミノ酸に分解された後、排泄又は生体内のタンパクやペプチド合成のために再利用されると考えられることから、「「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価」について」(平成 24 年 3 月 23 日付け薬食審査発 0323 第 1 号) に基づき、本薬の代謝及び排泄に関する検討は実施しなかった旨を説明している。

また、申請者は、本薬の乳汁中への移行について、ヒト IgG1 は乳汁中に移行する旨が報告されており (Nutrients 2011; 3: 442-74)、本薬は乳汁中に移行する可能性があることから、添付文書において、授乳婦に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には、授乳を中止させる旨を注意喚起する予定である旨を説明している。

4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、本薬の吸収、分布、代謝及び排泄に関する申請者の考察は受入れ可能と判断した。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

5.1 単回投与毒性試験

5.1.1 アカゲザル単回静脈内投与毒性試験 (参考資料)

アカゲザル (雌雄各 1 例/群) に本薬 0 (溶媒対照: 0.05% Tween 80、20 mmol/L クエン酸ナトリウム及び 120 mmol/L 塩化ナトリウムを含有する水溶液)、30 及び 100 mg/kg が 30 分間以上かけて静脈内投与された。試験 45 日目に剖検され、病理組織学的検査等が実施された。その結果、いずれの投与量においても、本薬投与に関連する毒性所見は認められなかった。以上より、概略の致死量は 100 mg/kg 超と判断された。

5.2 反復投与毒性試験

以下の理由から、本薬の毒性を検討するための適切な動物種及び動物モデルは存在しないと判断され、本薬の反復投与毒性試験は実施されていない。

- 本薬は、実験動物 (チンパンジー、カニクイザル、アカゲザル、イヌ、ミニブタ、ウサギ、ラット及びマウス) の SLAMF7 に結合しないこと (3.1.1 参照)。

- ヒト SLAMF7 の遺伝子を導入したトランスジェニックマウスにおける SLAMF7 の発現状況は、ヒトにおける SLAMF7 の発現状況と異なることから、本薬の安全性評価に用いる代替動物として適切ではないと考えること。

5.3 遺伝毒性試験

本薬は抗体医薬品であり、DNA 及び他の染色体成分に直接相互作用するとは考えられないことから、遺伝毒性試験は実施されていない。

5.4 がん原性試験

本薬は、進行がん患者の治療を目的とした抗悪性腫瘍剤であることから、がん原性試験は実施されていない。

5.5 生殖発生毒性試験

本薬の毒性を検討するための適切な動物種及び動物モデルが存在しないこと（5.2 参照）から、本薬の生殖発生毒性試験は実施されていない。

5.6 局所刺激性試験

5.6.1 ウサギ局所刺激性試験

NZW ウサギ（雌 6 例）の右耳介静脈に、本薬 1 mL（5 mg/mL）が 1 mL/分で単回急速静脈内投与された。左耳介静脈には溶媒（0.05% Tween 80、20 mmol/L クエン酸ナトリウム及び 120 mmol/L 塩化ナトリウムを含有する水溶液（pH 6.05））が同量投与された。投与終了 30 分、3 時間及び 24 時間後に各 2 例を剖検し、投与部位の肉眼的観察及び病理組織学的検査等が実施された。その結果、本薬投与に関連した影響は認められなかった。

申請者は、上記の試験結果、並びに本薬の臨床使用時及び本試験における投与濃度は、それぞれ約 2.4 ~3 及び 5 mg/mL であったことを考慮すると、本薬の局所刺激性のリスクは低いと考える旨を説明している。

5.7 その他の試験

5.7.1 ヒト組織を用いた交差反応性試験

ヒト組織パネルを用いて、本薬の各ヒト組織への結合が検討された。その結果、骨髄、乳房、結腸、食道、小腸、胃、肝臓、リンパ節、卵管、膵臓、唾液腺、脾臓、胸腺、甲状腺、扁桃腺、尿管及び子宮（体部の子宮内膜及び頸部）に存在する形質細胞並びに免疫芽細胞への本薬の結合が認められた。

申請者は、上記の試験結果より、形質細胞及び免疫芽細胞に SLAMF7 が発現していることが示唆されたものの、SLAMF7 の NK 細胞以外の細胞における機能は不明であることから、形質細胞及び免疫芽細胞に及ぼす本薬の影響は不明である旨を説明している。

5.7.2 健康成人由来の全血における白血球サブセットへの影響に関する *in vitro* 試験（参考資料）

8 例の健康成人由来の全血を本薬 100 及び 200 µg/mL 存在下で 24 時間、37°C で培養し、全血中の白血球サブセットの絶対数がフローサイトメトリー法により検討された。その結果、本薬 100 及び 200 µg/mL 存在下において、5/8 例で全血中の NK 細胞数の減少（約 20~44%）が認められた一方、総リンパ球、

CD3 陽性 T 細胞、CD4 陽性 T 細胞、CD8 陽性 T 細胞、B 細胞及びメモリーB 細胞数に影響は認められなかった。

5.7.3 骨髄幹細胞の分化能への影響に関する試験（参考資料）

3 例の健康成人由来の骨髄細胞を本薬 5、20、100 及び 500 µg/mL 存在下で、幹細胞因子、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子、インターロイキン 3 及びエリスロポエチンを添加した培地で 2 週間培養し、本薬の骨髄幹細胞の分化能に対する影響が検討された。その結果、本薬の影響は認められなかった。

5.7.4 ヒトの全血を用いた溶血性試験

生理食塩水で希釈したヒトの全血（0.1 mL）を本薬 2、5 及び 10 mg/mL（5.0 mL）存在下で、約 60 分間、37±2°C で培養し、溶血性が検討された。その結果、本薬はヒトの全血に対して溶血性を示さなかった。申請者は、上記の結果から、ヒト血液適合性が認められると判定した。

5.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討から、非臨床毒性の評価において本薬の臨床使用に関する問題は認められないと判断した。なお、本薬の薬理作用に関連した毒性を検討するための適切な動物種及び動物モデルが存在しないこと（5.2 参照）、ヒト組織を用いた交差反応性試験において本薬の SLAMF7 以外の分子に対する結合が示唆されていないこと（5.7.1 参照）、ヒトに対する本薬の投与経験等を踏まえ、本薬の反復投与毒性試験については省略可能と判断した。

5.R.1 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に対する本薬の投与及び避妊について

機構は、①妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に対する本薬の投与、及び②本薬投与中及び投与後一定期間における避妊の必要性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

① 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に対する本薬の投与について：

下記の点等を考慮すると、本薬投与によるヒトの受胎能及び胚胎児発生への影響は不明であるものの、本薬が生殖発生毒性を示す明確な知見は得られていないことから、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に対する本薬の投与は許容できると考える。一方、再発又は難治性の MM 患者に対する本薬投与時においては、ヒトに対して催奇形性を示す可能性があるレナリドミドと併用投与されること（7.R.6 参照）を考慮すると、当該患者が妊婦又は妊娠している可能性のある婦人である場合には ELd レジメンを投与すべきではないと考える。

- SLAMF7 欠損マウスは正常に誕生すること（Nat Immunol 2009; 10: 297-305）から、SLAMF7 は胚胎児の発生及び発達において重要な役割を有していないことが示唆される。しかしながら、マウスとヒトの間で SLAMF7 の細胞内ドメインに差異が認められており（Crit Rev Oncol Hematol 2013; 88: 168-77、Annu Rev Immunol 2011; 29: 665-705）、ヒトの胚胎児の発生及び発達における SLAMF7 の寄与は不明であること。
- 本薬は、末梢血中の NK 細胞を活性化する作用を有しており（3.R.1 参照）、ヒトにおいて反復自然流産及び体外受精成功率の低下と末梢血中の NK 細胞の活性との関連が報告されていること（Hum Reprod 2000; 15: 1163-9、Immunobiology 2015; 220: 649-55 等）から、本薬投与により流産が惹起される可能性が考えられる。一方で、反復自然流産と末梢血中の NK 細胞の細胞傷害活性との関連はな

い旨の大規模コホート試験結果 (Fertil Steril 2013; 100: 1629-34) 等も踏まえると、末梢血中のNK細胞の活性化が胎児の正常な発生と着床に影響を及ぼすという明確な根拠は存在しないと考えること。

② 本薬投与中及び投与後一定期間における避妊の必要性について：

妊娠可能な女性患者については、本薬の胎児への影響は不明であること、及び再発又は難治性のMM患者に対して、本薬はレナリドミドと併用投与されること (7.R.6 参照) から、本薬投与中及び投与後一定期間において、適切な避妊を行うべきであると考え。

また、男性患者については、下記の点等からは、本薬投与中及び投与後一定期間において、避妊を行う必要はないと考える。一方、再発又は難治性のMM患者に対してはレナリドミドと併用投与されること (7.R.6 参照) を考慮すると、当該男性患者に対するELdレジメン投与時においては、適切な避妊法を用いるべきであると考え。

- 下記の点を考慮すると、本薬投与による男性の受胎能に対するリスクは低いと考えること。
 - NK細胞は精巣の間質に存在し、自然免疫に関わる役割を有すると考えられている (Biol Reprod 1998; 58: 943-51、Spermatogenesis 2013; 3: e23870) もの、NK細胞の活性化の亢進が男性の生殖機能に及ぼす影響に関する報告は確認されていないこと。
 - 本薬は抗体医薬品であり、DNAに直接作用するとは考えられないことから、生殖細胞において遺伝子変異を惹起する可能性は低いと考えること。
 - 本薬は抗体医薬品であることから、血液精巣関門を通過して直接的に精子形成に影響を及ぼす可能性は低いと考えること。
- 本薬は抗体医薬品であり、精液を経由した妊婦及び胎児への本薬の曝露量は極めて少量であると考え (AIDS Res Hum Retroviruses 2000; 16: 583-94、Reprod Toxicol 2014; 48: 124-37 等) から、男性患者への本薬投与による精液を経由した本薬の曝露による胎児発生に対するリスクは低いと考えること。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に対する本薬の投与について、現時点で得られている本薬の生殖発生毒性に関する知見を基に、臨床における本薬投与時の受胎能及び胎児発生に関するリスク評価を行うことには限界があり、本薬の生殖発生毒性のリスクは不明であると考え。したがって、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に対する本薬の投与については許容できないと考えることから、当該患者に対する本薬の投与を禁忌とすることが適切であると判断した。

また、避妊について、妊娠可能な女性患者に関する申請者の説明を了承した。一方、男性患者については、現時点において本薬投与による男性の受胎能への影響が評価可能な試験成績は得られておらず、当該影響は不明であると考えことから、レナリドミドとの併用投与の有無にかかわらず、本薬投与中及び投与後一定期間において避妊を行う必要があると考える。

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

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

6.1.1 分析法

6.1.1.1 本薬の測定法

本薬の定量は、固相化した本薬に対する [REDACTED] 及び [REDACTED] 標識した [REDACTED] [REDACTED] を用いた2つのELISA法（①定量下限：75 ng/mL又は②定量下限：190 ng/mL）により行われた。

6.1.1.2 抗エロツズマブ抗体の測定法

ヒト血清中の抗エロツズマブ抗体（下記①及び②）及び抗エロツズマブ中和抗体（下記③及び④）の定量は、それぞれ以下の測定法により行われた。

- ① 固相化した [REDACTED]、[REDACTED] 標識した本薬及び [REDACTED] 標識した本薬を用いた ECL 法（定量下限：24.7 ng/mL）。
- ② 固相抽出及び酸解離法による前処理により試料中の本薬と抗エロツズマブ抗体を分離した後、上記①と同様の方法で測定する ECL 法（定量下限：6.19 ng/mL）。
- ③ ヒト SLAMF7 の細胞外領域を発現させた [REDACTED] [REDACTED] 細胞株及び [REDACTED] 標識した本薬を用いた ECL 法（定量下限：271 ng/mL）。
- ④ ヒト Fc γ 受容体 IIIa を過剰発現させ、[REDACTED] プロモーター制御下で [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] 細胞株、ヒト SLAMF7 を発現する [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] 細胞株及び本薬を用いた測定法（定量下限：3.04 μ g/mL）。

申請者は、検体中の本薬が抗エロツズマブ抗体の測定に及ぼす影響について、以下のように説明している。

上記①及び②の方法における、抗エロツズマブ抗体の測定に影響を及ぼさないことが確認されている血清中本薬濃度の上限値は、それぞれ4.5及び400 μ g/mLであった。上記①及び②の方法が使用された臨床試験において、抗エロツズマブ抗体が測定された時点における血清中本薬濃度の最高値は、それぞれ436及び1,052 μ g/mLであったことを考慮すると、いずれの測定方法においても、抗エロツズマブ抗体の測定結果に対して血清中の本薬が影響を及ぼした可能性は否定できないと考える。

6.1.2 開発過程における原薬及び製剤の製造工程の変更

開発過程において、原薬の製造工程の変更が行われた（2.1.4参照）。今般の承認申請において提出された臨床試験において使用された製剤は、表7のとおりであった。

製法Aから申請製法に至るまでの製法変更時には、品質特性に関する同等性/同質性の評価が実施され、当該変更前後で原薬は同等/同質であると判断されている（2.1.4参照）。

表7 各臨床試験で使用された製剤

| 原薬の製法 | 試験名 |
|-------|--|
| A | 海外第 I 相試験 (HuLuc63-1701試験)、海外第 I 相試験 (HuLuc63-1702試験) |
| B | 海外第 I 相試験 (HuLuc63-1701試験)、海外第 I 相試験 (HuLuc63-1702試験)、海外第 I b/II 相試験 (1703試験) |
| C | 海外第 I 相試験 (HuLuc63-1702試験)、海外第 I b/II 相試験 (1703試験)、国内第 I 相試験 (005試験) |
| C.1 | 国際共同第 III 相試験 (004試験)、海外第 I b 相試験 (CA204007試験)、海外第 II 相試験 (CA204009試験)、海外第 II 相試験 (CA204011試験) |
| 申請製法 | 国内第 I 相試験 (005試験)、海外第 I b 相試験 (CA204007試験)、海外第 II 相試験 (CA204009試験)、海外第 II 相試験 (CA204011試験) |

6.2 臨床薬理試験

MM 患者における本薬の PK は、本薬単独、本薬と BTZ との併用、ELd レジメン及び EBd レジメン投与時について検討された。

6.2.1 国内臨床試験

6.2.1.1 国内第 I 相試験 (CTD 5.3.3.2-1 : 005 試験 < 2011 年 2 月 ~ 実施中 [データカットオフ日 : 2011 年 11 月 15 日] >)

再発又は難治性の MM 患者 7 例 (PK 解析対象は 6 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、①本薬 10 又は 20 mg/kg を、第 1 及び 2 サイクルでは QW、第 3 サイクル以降では Q2W で静脈内投与、②レナリドミド 25 mg を第 1~21 日目に QD で経口投与、③DEX 40 mg を QW で経口投与、本薬投与日のみ DEX 40 mg 経口投与に代えて、DEX 28 及び 8 mg をそれぞれ経口及び静脈内投与することとされ、血清中本薬濃度が検討された。

その結果、本薬 10 又は 20 mg/kg 投与時における本薬の PK パラメータは表 8 のとおりであった。検討された用量範囲において、 C_{max} 及び C_{min} は第 1~2 サイクルでは用量比をわずかに上回って増加し、第 3 サイクルでは用量比を上回って増加した。

抗エロツズマブ抗体の測定が実施された 6 例のうち、3 例 (50.0%) で抗エロツズマブ抗体が血清中に検出された。なお、中和抗体の測定は実施されなかった。

表 8 本薬の PK パラメータ

| サイクル数 | 測定日 (日) | 投与量 (mg/kg) | C_{max} ($\mu\text{g/mL}$) | C_{min} ($\mu\text{g/mL}$) |
|-------|---------|-------------|--------------------------------|--------------------------------|
| 1 | 1 | 10 | 173 (9) | — |
| | | 20 | 376 (14) | — |
| | 8 | 10 | 237 (19) | 59 (28) |
| | | 20 | 549 (18) | 165 (20) |
| | 15 | 10 | 297 (10) | 97 (12) |
| | | 20 | 652 (21) | 252 (30) |
| 22 | 10 | 234 (14) | 25 (87) | |
| | 20 | 521、1,004 | 175、448 | |
| 2 | 1 | 10 | 240 (28) | 26 (95) |
| | | 20 | 671 (51) | 240、631 |
| | 22 | 10 | 270 (32) | 58 (82) |
| | | 20 | 844 (26) | 547 (41) |
| 3 | 1 | 10 | 286 (32) | 77 (78) |
| | | 20 | 972 (32) | 579 (46) |
| | 15 | 10 | — | 59 (78) |
| | | 20 | — | 466 (38) |

幾何平均値 (変動係数%)、n=3 (n=2 の場合は個別値)、— : 該当せず

6.2.2 国際共同試験

6.2.2.1 国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-1 : 004 試験<2011年6月～実施中 [データカットオフ日 : 2014年10月29日])

再発又は難治性の MM 患者 646 例 (PK 解析対象は 318 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無作為化比較試験が実施された。用法・用量は、ELd レジメンについて、1 サイクルを 28 日間とし、①本薬 10 mg/kg を、第 1 及び 2 サイクルでは QW、第 3 サイクル以降では Q2W で静脈内投与、②レナリドミド 25 mg を第 1～21 日目に QD で経口投与、③DEX 40 mg を QW で経口投与、本薬投与日のみ DEX 40 mg 経口投与に代えて、DEX 28 及び 8 mg をそれぞれ経口及び静脈内投与することとされ、血清中本薬濃度が検討された。

その結果、第 1 サイクルの第 8 日目及び第 3 サイクルの第 1 日目における C_{min} (幾何平均値 (変動係数%)) はそれぞれ 72.3 (55.3) 及び 216 (51.2) $\mu\text{g/mL}$ であった。第 15 サイクルの第 1 日目及び第 18 サイクルの第 1 日目における C_{min} (幾何平均値 (変動係数%)) はそれぞれ 204 (71.2) 及び 194 (62.6) $\mu\text{g/mL}$ であった。

抗エロツズマブ抗体の測定が実施された 299 例のうち、45 例 (15.1%) で抗エロツズマブ抗体が血清中に検出され、このうち、19 例で中和抗体が認められた。

6.2.3 海外臨床試験

6.2.3.1 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.2-2 : HuLuc63-1701 試験<2006年11月～2009年7月>)

再発又は難治性の MM 患者 35 例 (PK 解析対象は 34 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、本薬 0.5、1、2.5、5、10 又は 20 mg/kg を、Q2W で計 4 回静脈内投与することとされ、血清中本薬濃度が検討された。

その結果、本薬の PK パラメータは表 9 のとおりであった。初回投与時では、検討された用量範囲において、 C_{max} は概ね用量に比例して増加し、 AUC_{inf} は用量比を上回って増加した。また、CL の減少及び $t_{1/2}$ の延長が認められた。本薬の V_z は、ヒトの血漿容積 (体重 70 kg の場合、約 3 L) (Pharm Res 1993; 10: 1093-5) と同程度であった。

反復投与時と単回投与時の AUC_{tau} の比である累積係数は、用量の増加に伴って上昇する傾向が認められた。当該結果が認められた理由について、反復投与時の本薬の用量の増加に伴う CL の低下傾向によるものと考え、と申請者は説明している。

抗エロツズマブ抗体の測定が実施された 31 例のうち、12 例 (38.7%) で抗エロツズマブ抗体が血清中に検出され、うち、11 例で中和抗体が認められた。

表9 本薬のPKパラメータ

| 投与回数 | 投与量 (mg/kg) | n | C _{max} (µg/mL) | t _{max} ^{*1} (h) | AUC _{last} (µg·h/mL) | AUC _{inf} (µg·h/mL) | t _{1/2} (h) | CL (mL/h/kg) | V _z (mL/kg) | 累積係数 ^{*2} |
|------|-------------|----|--------------------------|------------------------------------|---------------------------------|-------------------------------|------------------------------|-------------------------------|------------------------------|-----------------------------|
| 1 | 0.5 | 3 | 11.1 (26.4) | 1.4 (1.3, 2.9) | 523, 771 | 589, 796 | 52.8, 62.4 | 0.85, 0.63 | 65.8, 56.3 | — |
| | 1.0 | 4 | 17.0 (27.5) | 1.5 (1.5, 1.5) | 1,799 (63.7) | 1,425 ^{*3} (15.8) | 85.2 ^{*3} (43.1) | 0.70 ^{*3} (16.98) | 86.3 ^{*3} (60.9) | — |
| | 2.5 | 6 | 43.7 (26.8) | 2.9 (1.5, 4.0) | 4,725 (52.6) | 5,317 (61.8) | 95.2 (44.4) | 0.47 (63.18) | 64.7 (40.9) | — |
| | 5.0 | 4 | 86.9 (30.0) | 5.2 (1.9, 5.2) | 14,041 ^{*3} (28.4) | 13,730 | 159.3 | 0.36 | 83.8 | — |
| | 10 | 3 | 383.9, 290.8 | 5.2 (1.5, 5.5) | 34,442 (70.6) | 37,198, 19,883 | 108, 110.4 | 0.27, 0.50 | 42.3, 80.8 | — |
| | 20 | 14 | 404.9 (21.7) | 4.8 (3.4, 28.3) | 64,560 ^{*4} (30.2) | 105,270, 67,354 | 180.0, 192.0 | 0.19, 0.30 | 52.6, 77.4 | — |
| 4 | 0.5 | 2 | 5.7, 9.3 | 1.4, 5.1 | 387, 577 | — | — | — | 51.1, 71.7 | 0.7, 0.7 |
| | 1.0 | 3 | 21.5 (77.3) | 1.6 (1.5, 3.0) | 2,256 (128.6) | — | — | — | 81.2 | 1.1 (82.3) |
| | 2.5 | 3 | 50.1 (2.1) | 1.5 (1.5, 5.1) | 6,881 (48.1) | — | — | — | 60.6, 52.2 | 1.2 (30.6) |
| | 5.0 | 3 | 154.1 (36.7) | 5.3 (1.8, 5.4) | 46,395, 12,650 | — | — | — | 46.5 | 2.5, 1.2 |
| | 10 | 2 | 242.9, 190.3 | 5.8, 3.8 | 47,132, 26,476 | — | — | — | 53.4, 39.0 | 1.5, 1.5 |
| | 20 | 8 | 553.3 (20.0) | 3.4 (3.2, 7.2) | 124,300 ^{*5} (32.1) | — | — | — | 38.1 ^{*3} (23.0) | 1.8 ^{*5} (20.5) |

幾何平均値(変動係数%) (n=1又は2の場合は個別値)、—:算出せず、*1:中央値(範囲)、*2:反復投与時のAUC_{tau}と単回投与時のAUC_{tau}の比、*3:n=3、*4:n=5、*5:n=4

6.2.3.2 海外第I/II相試験(CTD 5.3.3.2-3:HuLuc63-1702試験<2008年5月~2012年4月>)

再発又は難治性のMM患者28例(PK解析対象は28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。第I相パートにおける用法・用量は、1サイクルを21日間とし、本薬2.5、5.0、10及び20mg/kgを第1及び11日目にQDで静脈内投与、BTZ 1.3mg/m²を第1、4、8、及び11日目にQDで静脈内投与することとされ、血清中本薬濃度が検討された。

その結果、本薬のPKパラメータは表10のとおりであった。第1及び4サイクルにおいて、C_{max}及びAUCは2.5~10mg/kgの範囲では用量比を上回って増加し、10~20mg/kgの範囲では概ね用量に比例して増加した。また、用量の増加に伴うCLの減少及びt_{1/2}の延長傾向が認められた。

抗エロツズマブ抗体の測定が実施された28例のうち、5例(17.9%)で抗エロツズマブ抗体が血清中に検出され、このうち、全例で中和抗体が認められた。

表10 本薬のPKパラメータ

| 測定時点 | 投与量 (mg/kg) | n | C _{max} (µg/mL) | t _{max} ^{*1} (h) | AUC ^{*2} (µg·h/mL) | AUC _{inf} (µg·h/mL) | t _{1/2} (h) | CL (mL/h/kg) | V _z (mL/kg) |
|------------|-------------|----|--------------------------|------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|-----------------------------|-------------------------------|------------------------------|
| 第1サイクルの1日目 | 2.5 | 3 | 38.5 (12.6) | 2.9 (0.8, 3.0) | 3,906 (21.8) | 4,859 (39.3) | 92 (48.0) | 0.515 (37.7) | 68.4 (13.6) |
| | 5.0 | 3 | 95.3 (15.2) | 3.0 (1.5, 5.4) | 9,640 (28.4) | 12,111 (31.8) | 107 (31.8) | 0.413 (38.9) | 63.8 (27.5) |
| | 10 | 3 | 266.6 (4.6) | 4.1 (3.6, 5.3) | 32,926 (11.6) | 49,347 (8.9) | 140 (8.1) | 0.203 (9.1) | 41.0 (10.0) |
| | 20 | 19 | 485.2 (29.6) | 4.5 (0, 6.6) | 56,605 ^{*3} (43.2) | 95,029 ^{*3} (44.3) | 176 ^{*3} (33.9) | 0.211 ^{*3} (39.6) | 53.6 ^{*3} (32.2) |

| 測定時点 | 投与量 (mg/kg) | n | C _{max} (µg/mL) | t _{max} ^{*1} (h) | AUC ^{*2} (µg·h/mL) | AUC _{inf} (µg·h/mL) | t _{1/2} (h) | CL (mL/h/kg) | V _z (mL/kg) |
|-------------|----------------|----|-----------------------------|---------------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|-------------------------|-----------------|---------------------------|
| 第4サイクルの11日目 | 2.5 | 3 | 47.2 (26.8) | 1.7 (1.5, 3.0) | 10,936 | — | — | — | — |
| | 5.0 | 1 | 152.3 | 1.9 | 23,224 | — | — | — | — |
| | 10 | 2 | 512.4、 811.2 | 6.5、6.9 | 110,258、 136,436 | — | — | — | — |
| | 20 | 12 | 980.2 (34.9) | 3.5 (2.0, 240.0) | 208,600 ^{*4} (50.6) | — | — | — | — |

幾何平均値 (変動係数%) (n=1 又は 2 の場合は個別値)、—: 算出せず、*1: 中央値 (範囲)、*2: 第1サイクルの1日目は AUC_{last}、第4サイクルの11日目は AUC_{tau}、*3: n=16、*4: n=7

申請者は、国内第I相試験(005試験)、海外第I相試験(HuLuc63-1701試験)及び海外第I/II相試験(HuLuc63-1702試験)において本薬の一部のPKパラメータが非線形性を示した理由について、以下のように説明している。

本薬は、生体内で標的抗原との結合を介した経路及び標的抗原非依存的な経路により消失すると考えられる。本薬の用量の増加に伴って、標的抗原との結合を介した消失経路が飽和した結果、CLが低下し、t_{1/2}の延長、曝露量(C_{max}、AUC_{last}等)の用量比を上回る増加が認められたと考える。

6.2.3.3 海外第I b/II相試験 (CTD 5.3.5.2-1: 1703試験<2008年8月~実施中 [データカットオフ日: 20■■年■月■日] >)

再発のMM患者102例(PK解析対象は第I b相で28例、第II相で73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、①第I b相パートでは本薬5、10又は20 mg/kgを、第II相パートでは本薬10又は20 mg/kgを、いずれも第1及び2サイクルではQW、第3サイクル以降ではQ2Wで静脈内投与、②レナリドミド25 mgを第1~21日目にQDで経口投与、③DEX 40 mgをQWで経口投与、本薬投与日のみDEX 40 mg経口投与に代えて、DEX 28及び8 mgをそれぞれ経口及び静脈内投与することとされ、血清中本薬濃度が検討された。

その結果、本薬5 mg/kg投与群において、第1~2サイクル及び第3サイクル以降における本薬のC_{min}¹⁾は、それぞれ64~139及び65~87 µg/mLであった。10 mg/kg投与群において、第1~2サイクル及び第3サイクル以降における本薬のC_{min}¹⁾は、それぞれ124~214及び167~196 µg/mLであった。20 mg/kg投与群において、第1~2サイクル及び第3サイクル以降における本薬のC_{min}¹⁾は、それぞれ331~526及び332~401 µg/mLであった。

抗エロツズマブ抗体の測定が実施された99例のうち、11例(11.1%)で抗エロツズマブ抗体が血清中に検出され、このうち、全例で中和抗体が認められた。

6.2.3.4 海外第II相試験 (CTD 5.3.5.1-2: CA204009試験<2012年1月~実施中 [データカットオフ日: 20■■年■月■日] >)

再発又は難治性のMM患者152例(PK解析対象は75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無作為比較試験が実施された。用法・用量は、第1~8サイクルでは1サイクルを21日間、第9サイクル以降では1サイクルを28日間とし、①本薬10 mg/kgを、第1及び2サイクルでは第1、8及び15日目、第3~8サイクルでは第1及び11日目、第9サイクル以降では第1及び15日目にQDで静脈内投与、②BTZ 1.3 mg/m²を、第1~8サイクルでは第1、4、8及び11日目、第9サイクル以降では第1、8及び15日目に

¹⁾ 各サイクルの幾何平均値の最小値~最大値。

QDで静脈内又は皮下投与、③DEX 20mgを、第1及び2サイクルでは第1、2、4、5、8、9、11及び15日目、第3～8サイクルでは第1、2、4、5、8、9、11及び12日目、第9サイクル以降では第1、2、8、9、15及び16日目に経口投与、本薬投与日のみDEX 20 mg経口投与に代えて、DEX 8及び8 mgをそれぞれ経口及び静脈内投与することとされ、血清中本薬濃度が検討された。

その結果、第1～2サイクル、第3～8サイクル及び第9サイクル以降における本薬の $C_{min}^{1)}$ は、それぞれ148～254、228～284及び290～339 $\mu\text{g/mL}$ であった。

抗エロツズマブ抗体の測定が実施された72例のうち、20例(27.8%)で抗エロツズマブ抗体が血清中に検出された。なお、中和抗体の測定は実施されなかった。

6.2.3.5 海外第II相試験 (CTD 5.3.4.2-1 : CA204011 試験<2012年2月～2014年5月>)

高リスク無症候性のMM患者41例(PK解析対象は31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、①本薬10 mg/kgを、第1及び2サイクルではQW、第3サイクル以降ではQ2Wで静脈内投与、又は②本薬20 mg/kgを、第1サイクルでは第1及び8日目、第2サイクル以降では第1日目に静脈内投与することとされ、血清中本薬濃度が検討された。

その結果、本薬10 mg/kg投与群において、第1～2サイクル及び第3サイクル以降における本薬の $C_{min}^{1)}$ は、それぞれ78～247及び76～275 $\mu\text{g/mL}$ であった。本薬20 mg/kg投与群において、第1～2サイクル及び第3サイクル以降における本薬の $C_{min}^{1)}$ は、それぞれ85～155及び32～73 $\mu\text{g/mL}$ であった。

抗エロツズマブ抗体の測定が実施された29例のうち、12例(41.4%)で抗エロツズマブ抗体が血清中に検出された。なお、中和抗体の測定は実施されなかった。

6.2.4 腎機能障害を有するMM患者を対象とした海外第Ib相試験 (CTD 5.3.3.3-1 : CA204007 試験<2012年1月～2014年3月 [データカットオフ日 : 2012年1月1日] >)

MM患者26例(PK解析対象は26例)を対象に、本薬のPK等に及ぼす腎機能障害の影響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、①本薬10 mg/kgを、第1サイクルでは第1日目、第2及び3サイクルでは第1、8、15及び22日目、第4サイクル以降では第1及び15日目に静脈内投与、②レナリドミドは各サイクルの第1日目のCrCLに基づき決定された用量を第1～21日目にQDで(SRIを有する患者では15 mgを48時間ごと)経口投与、③DEX 40 mgをQWで経口投与、本薬投与日のみDEX 40 mg経口投与に代えて、DEX 28及び8 mgをそれぞれ経口及び静脈内投与することとされ、血清中本薬濃度が検討された。

その結果、腎機能障害を有するMM患者における本薬のPKパラメータは表11のとおりであった。NRF群と比較してSRI群及びESRD群で、本薬の C_{max} 、 AUC_{inf} 等のPKパラメータに統計学的に有意な差は認められなかった。

また、血液透析が本薬のPKに及ぼす影響を検討することを目的として、ESRD群において、第1サイクル第1日目の投与24時間後に行われた血液透析の実施前後の血清中本薬濃度が測定された。その結果、血液透析実施前及び実施後における血清中本薬濃度(幾何平均値(変動係数%))は、それぞれ147(32)及び167(34) $\mu\text{g/mL}$ であり、血液透析前後で血清中本薬濃度に明確な差異は認められなかった。

抗エロツズマブ抗体の測定が実施された16例のうち、4例(25.0%)で抗エロツズマブ抗体が血清中に検出された。なお、中和抗体の測定は実施されなかった。

表 11 腎機能障害を有する MM 患者における本薬の PK パラメータ (第 1 サイクルの 1 日目)

| 腎機能*1 | n | C _{max} (µg/mL) | t _{max} *2 (h) | AUC _{last} (µg·h/mL) | AUC _{inf} (µg·h/mL) | t _{1/2} (h) | CL (mL/h/kg) | V _z (mL/kg) |
|-------|---|-----------------------------|----------------------------|----------------------------------|---------------------------------|-------------------------|-----------------|---------------------------|
| NRF | 8 | 217 (24) | 3.2 (2.9, 4.9) | 39,559 (28) | 46,401 (39) | 147.3 (66) | 0.215 (46) | 59.4 (30) |
| SRI | 7 | 226 (10) | 3.9 (2.8, 6.8) | 50,080 (20) | 60,255 (31) | 218.2 (46) | 0.166 (28) | 54.6 (20) |
| ESRD | 8 | 218 (21) | 3.3 (2.8, 25.9) | 45,937 (31) | 51,227 (39) | 190.8 (45) | 0.195 (54) | 61.2 (43) |

幾何平均値 (変動係数%)、*1: NRF 群は CrCL が 90 mL/分以上の患者、SRI 群は CrCL が 30 mL/分未満で血液透析が不要な患者、ESRD 群は血液透析が必要な患者、*2: 中央値 (範囲)

申請者は、上記の試験結果及び以下の点を考慮すると、腎機能の低下が本薬の PK に影響を及ぼす可能性は低いと考える旨を説明している。

- 本薬は、標的抗原との結合を介した経路及び標的抗原非依存的な経路により消失すると考えられることから、本薬の消失に腎機能の低下が影響を及ぼす可能性は低いと考えること。
- 本薬は、高分子化合物 (分子量: 約 144,000) であることから、腎排泄されないと考えること。
- PPK 解析の結果、eGFR は、本薬の PK パラメータに対する有意な共変量として選択されなかったこと (6.2.6 参照)。

6.2.5 曝露量と QT/QTc 間隔の変動との関係に関する検討

海外第 II 相試験 (CA204011 試験) において、 Δ QTcF と血清中本薬濃度との関連について、線形混合効果モデルにより検討された。その結果、血清中本薬濃度と Δ QTcF の間に明確な関連は認められなかった。また、検討された血清中本薬濃度の範囲において、 Δ QTcF の平均変化量に対する 90%CI の上限は 10 ms を下回った。

申請者は、以上の結果を踏まえ、本薬を 1 回 10 又は 20 mg/kg 静脈内投与した際に、QT/QTc 間隔延長が発現する可能性は低いと考える旨を説明している。

6.2.6 PPK 解析

国内第 I 相試験 (005 試験)、国際共同第 III 相試験 (004 試験)、海外第 I b 相試験 (CA204007 試験) 及び海外第 II 相試験 (CA204011 試験) の計 4 試験で得られた本薬の PK データ (375 例、6,958 測定時点) を基に、非線形混合効果モデル (使用ソフトウェア: NONMEM Ver.7.3.0) を用いて PPK モデルを構築した後、海外第 II 相試験 (CA204009 試験) で得られた PK データ (74 例、476 測定時点) を統合し、PPK 解析が実施された。なお、本薬の PK は、0 次吸収過程、中央コンパートメントからの 1 次消失過程、Michaelis-Menten 型消失過程及び末梢コンパートメントからの標的介在性消失過程を伴う 2-コンパートメントモデルにより記述された。

本解析では、①CL、②VC 及び③V_{max} に対する共変量として、それぞれ①性別、人種 (アジア人及びアジア人以外)、肝機能障害の重症度²⁾、β2 ミクログロブリン、血清中 M タンパク、ECOG PS、体重、Ld 併用の有無、年齢、アルブミン、eGFR 及び LDH、②体重、性別、人種 (アジア人及びアジア人以外) 及び β2 ミクログロブリン、③血清中 M タンパクが検討された。その結果、本薬の①CL、②VC 及び③V_{max} に対する有意な共変量として、それぞれ①体重及び Ld 併用の有無、②体重、性別、人種 (アジア人及びアジア人以外) 及び β2 ミクログロブリン、③血清中 M タンパクが選択された。

申請者は、各共変量が本薬の CL、VC 及び V_{max} に及ぼす影響について、以下のように説明している。

²⁾ NCI-ODWG に基づく肝機能分類に基づき判定された。

- 体重の影響について、本薬の CL 及び VC は、体重に伴い増加すると推定されたことから、本薬を体重当たりの用量で投与することが妥当であると考え。
- 本薬単独投与時と比較して ELd レジメン投与時で、本薬の CL (幾何平均値) は 45% 低下し、本薬の $C_{min,ss}$ 、 $C_{max,ss}$ 、 AUC_{ss} 及び $C_{avg,ss}$ (幾何平均値) は、それぞれ 80、13、40 及び 40% 増加することが推定された。
- ベースラインの血清中 M タンパク濃度の四分位別に本薬の曝露量を検討した結果、下位 4 分の 1 の患者と比較して上位 4 分の 1 の患者で、本薬の $C_{avg,ss}$ 、 $C_{max,ss}$ 及び $C_{min,ss}$ がそれぞれ 39、32 及び 46% 低下した。当該理由について、血清中 M タンパクは腫瘍細胞から分泌されることから、血清中 M タンパク濃度が高いほど体内の腫瘍量が多いと考えられ、腫瘍量の増加に伴い、本薬の標的抗原との結合を介した消失速度が上昇することに起因すると考える。
- 本薬の VC に及ぼす性別、人種 (アジア人及びアジア人以外) 及び β_2 ミクログロブリンの影響は VC の個体間変動 (19.9%) と概ね同程度であったことから、当該共変量が本薬の PK に及ぼす影響は限定的であると考え。

6.2.7 曝露量と有効性及び安全性との関連

国際共同第Ⅲ相試験 (004 試験) から得られたデータに基づき、本薬の曝露量と有効性及び安全性との関連が検討された。

6.2.7.1 曝露量と有効性との関連

本薬の曝露量 ($C_{avg,ss}$ ³⁾ と PFS との関連が Cox 比例ハザードモデルを用いて検討された。その結果、 $C_{avg,ss}$ と PFS との間に有意な関連が認められ、 $C_{avg,ss}$ の増加により PFS が延長することが示唆された (HR [95%CI] : 0.9985 [0.9979, 0.9991])。

申請者は、PPK 解析の結果、ベースラインの血清 M タンパク濃度の上昇により本薬の V_{max} は増加し、本薬の曝露量が減少することが推定されたこと (6.2.6 参照) を考慮すると、本薬の曝露量と PFS の関連には、M タンパク濃度のベースライン値が交絡している可能性が高い旨を説明している。

6.2.7.2 曝露量と安全性との関連

本薬の曝露量 (C_{avg} ⁴⁾ と Grade 3 以上の有害事象及び中止又は死亡に至った有害事象の発現との関連が Cox 比例ハザードモデルを用いて検討された。その結果、本薬の C_{avg} の上昇に伴い、Grade 3 以上の有害事象及び中止又は死亡に至った有害事象の発現リスクが増加する傾向は認められなかった (HR [95%CI] : それぞれ、0.9999 [0.9992, 1.0000] 及び 0.9984 [0.9974, 0.9995])。

6.2.8 肝機能障害が本薬の PK に及ぼす影響について

肝機能障害患者を対象に、本薬の PK を検討する臨床試験は実施されていない。

申請者は、以下の点等を考慮すると、肝機能の低下が本薬の PK に影響を及ぼす可能性は低いと考える旨を説明している。

- 本薬は、標的抗原との結合を介した経路及び標的抗原非依存的な経路により消失すると考えられることから、本薬の消失に肝機能の低下が影響を及ぼす可能性は低いと考えること。

³⁾ PPK 解析 (6.2.6 参照) を用いて推定された定常状態における平均血清中本薬濃度。

⁴⁾ PPK 解析 (6.2.6 参照) を用いて推定された有害事象発現時点の投与間隔における平均血清中本薬濃度。

- PPK 解析の結果、肝機能（NCI-ODWG に基づく肝機能分類）は、本薬の PK パラメータに対する有意な共変量として選択されなかったこと（6.2.6 参照）。

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 レナリドミド及び DEX との薬物動態学的相互作用について

申請者は、本薬とレナリドミド及びDEXと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。

本薬は、抗体医薬品であり、薬物代謝酵素及びトランスポーターに対する直接的な阻害作用及び誘導作用を有していないと考えられること等から、ELdレジメン投与時において、本薬がレナリドミド及びDEXのPKに影響を及ぼす可能性は低いと考える。一方、下記の点を考慮すると、ELdレジメン投与時において、DEXが本薬のPKに影響を及ぼす可能性があると考えられる。

- 国内第 I 相試験（005 試験）及び国際共同第 III 相試験（004 試験）における ELd レジメン投与時の血清中本薬濃度は、海外第 II 相試験（CA204011 試験）における本薬単独投与時の血清中本薬濃度と比較して、第 4、6、9 及び 12 サイクルの第 1 日目の C_{min} がそれぞれ 10% 低下、17% 増加、71% 増加及び 50% 増加したこと。
- PPK 解析の結果、本薬単独投与時と比較して ELd レジメン投与時で、本薬の CL が 45% 低下することが推定されたこと（6.2.6 参照）。
- 免疫抑制作用を有する薬剤は抗体医薬品の CL に影響を及ぼす旨が報告されていること（The AAPS Journal 2011; 13: 405-16）。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

ELd レジメン投与時における薬物相互作用試験は実施されていないことから、本薬とレナリドミド及び DEX との間における薬物動態学的相互作用について明確に結論付けることは困難であると考えられる。したがって、公表論文を含めて引き続き情報収集を行い、ELd レジメン投与時における薬物動態学的相互作用に関する新たな知見が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると考えられる。

6.R.2 本薬の PK における国内外差について

申請者は、本薬の PK における国内外差について、以下のように説明している。

国内第 I 相試験（005 試験）及び国際共同第 III 相試験（004 試験）における本薬 10 mg/kg 投与時の PK パラメータは表 12 のとおりであった。

表12 本薬10 mg/kg投与時の血清中本薬濃度（ $\mu\text{g/mL}$ ）

| | n | C_{max} (第 1 サイクル第 1 日目) | n | C_{min} (第 3 サイクル第 1 日目) | n | C_{min} (第 4 サイクル第 1 日目) |
|------|-----|-------------------------------|-----|-------------------------------|-----|-------------------------------|
| 日本人* | 34 | 198 (23) | 32 | 227 (47) | 31 | 182 (47) |
| 外国人 | 271 | 195 (50) | 238 | 224 (51) | 241 | 158 (60) |

幾何平均値（変動係数%）、*：005 試験及び 004 試験における日本人患者

また、PPK 解析（6.2.6 参照）で得られた最終モデルを用いて、日本人及び外国人に本薬 10 mg/kg を反復静脈内投与した際の PK パラメータを推定した結果は表 13 のとおりであった。

表13 本薬10 mg/kg反復投与時のPKパラメータの推定値

| | n | C _{min, ss} (µg/mL) | C _{max, ss} (µg/mL) | C _{avg, ss} (µg/mL) | AUC _{ss} (µg·h/mL) |
|-----|-----|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|--------------------------------|
| 日本人 | 37 | 213 (47) | 419 (30) | 285 (39) | 95,760 (39) |
| 外国人 | 307 | 191 (53) | 404 (34) | 269 (43) | 90,240 (43) |

幾何平均値 (変動係数%)

以上の結果より、本薬のPKに明確な国内外差は認められていないと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬を申請用法・用量で投与した際のPKの国内外差について、現時点で比較可能な実測値はC_{max}及びC_{min}のみであり、厳密な評価には限界があると考えられるものの、提出された資料から、明確に異なる傾向は認められていないと考える。

6.R.3 本薬のPKに対する抗エロツズマブ抗体の影響について

申請者は、抗エロツズマブ抗体が本薬のPKに及ぼす影響について、以下のように説明している。

本薬のPKに対する抗エロツズマブ抗体の影響に関しては、ELd又はEBdレジメンが投与され、かつ抗エロツズマブ抗体の測定に②の方法(6.1.1.2参照)が用いられた、005試験、004試験、CA204007試験及びCA204009試験の試験成績に基づき検討された。抗エロツズマブ抗体の評価が可能であった390例⁵⁾のうち、本薬投与後に72例(18.5%)で血清中に抗エロツズマブ抗体が検出された。中和抗体が測定された004試験において、血清中に抗エロツズマブ抗体が検出された45例のうち、19例(42.2%)で中和抗体が認められた。なお、005試験、CA204007試験及びCA204009試験では、中和抗体は測定されなかった。

ELdレジメンが投与された臨床試験のうち、同一サイクルの血清中本薬濃度が利用可能な004試験及び005試験の本薬10 mg/kg投与群において、抗エロツズマブ抗体が本薬のPKに及ぼす影響について検討した(表14)。その結果、いずれの抗エロツズマブ抗体の測定時点においても、抗エロツズマブ抗体陰性患者と比較して陽性患者で血清中本薬濃度が低値を示した。以上より、抗エロツズマブ抗体により本薬のPKが影響を受けた可能性はあるものの、下記の結果を考慮すると、ベースラインの血清中Mタンパク濃度の交絡により、当該結果が得られた可能性も考えられることから、本薬のPKに対する抗エロツズマブ抗体の影響について明確に結論付けることは困難と考える。

- 004試験及び005試験の本薬10 mg/kg投与群におけるベースラインの血清中Mタンパク濃度(中央値)について、抗エロツズマブ抗体陰性患者(2.00 g/dL)と比較して陽性患者(2.55 g/dL)で高値を示したこと。
- PPK解析において、ベースラインの血清中Mタンパクが高値の患者では本薬の曝露量が低下することが推定されたこと(6.2.6参照)。

⁵⁾ 本薬の投与開始前及び投与期間中において、最低1時点で抗エロツズマブ抗体の測定を行った患者。

表14 本薬10 mg/kg投与時の血清中本薬濃度 (µg/mL)

| サイクル数 | 抗エロツズマブ抗体陽性患者 | | 抗エロツズマブ抗体陰性患者 | |
|-------|---------------|------------------|---------------|------------------|
| | n | C _{min} | n | C _{min} |
| 2 | 42 | 37.0 (99.4) | 224 | 169.6 (46.2) |
| 3 | 39 | 91.3 (72.0) | 213 | 259.8 (45.1) |
| 4 | 40 | 76.4 (77.4) | 212 | 179.8 (55.1) |
| 6 | 35 | 106.5 (69.4) | 200 | 181.5 (54.5) |
| 9 | 28 | 149.1 (67.2) | 163 | 209.4 (50.0) |
| 12 | 25 | 152.2 (71.4) | 154 | 205.1 (52.9) |

幾何平均値 (変動係数%)

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明に加え、下記の点も考慮すると、本薬の PK に及ぼす抗エロツズマブ抗体の影響について明確に結論付けることは困難であると考えられる。したがって、本薬の PK に対する抗エロツズマブ抗体の影響については、引き続き情報収集を行い、新たな知見が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

- 005 試験、004 試験、CA204007 試験及び CA204009 試験で用いられた抗エロツズマブ抗体の測定法において、検体中の本薬が抗エロツズマブ抗体の測定に影響を及ぼさないことが確認されている血清中本薬濃度の上限値以上の検体では、抗エロツズマブ抗体濃度が適切に測定されていない可能性があること (6.1.1.2 参照)。

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 15 に示す国内第 I 相試験 1 試験、国際共同第 III 相試験 1 試験、海外第 I 相試験 1 試験、海外第 I b/II 相試験 1 試験及び海外第 Ib 相試験 1 試験が提出された。また、参考資料として、表 15 に示す海外第 I 相試験 1 試験、海外第 II a 相試験 1 試験及び海外第 II 相試験 2 試験が提出された。

表 15 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 | 登録例数 | 用法・用量の概略 | 主な評価項目 |
|------|------|---------------|------------|----------------|-----------------------------------|---|------------|
| 評価 | 国内 | CA204005 | I | 再発又は難治性の MM 患者 | 6 | 1 サイクルを 28 日間とし、本薬 10 又は 20 mg/kg を、第 1 及び 2 サイクルでは QW、第 3 サイクル以降では Q2W で静脈内投与、レナリドミド 25 mg を第 1～21 日目に QD で経口投与、DEX 40 mg ^{*1} を QW で経口投与 | 安全性 PK |
| | 国際共同 | CA204004 | III | 再発又は難治性の MM 患者 | 646 ^{*2} ①321 ②325 | ①ELd 群：1 サイクルを 28 日間とし、本薬 10 mg/kg を、第 1 及び 2 サイクルでは QW、第 3 サイクル以降では Q2W で静脈内投与、レナリドミド 25 mg を第 1～21 日目に QD で経口投与、DEX 40 mg ^{*1} を QW で経口投与 ②Ld 群：1 サイクルを 28 日間とし、レナリドミド 25 mg を第 1～21 日目に QD で経口投与、DEX 40 mg を第 1、8、15 及び 22 日目に経口投与 | 有効性 安全性 |
| | 海外 | HuLuc 63-1701 | I | 再発又は難治性の MM 患者 | 35 | 本薬 0.5、1、2.5、5、10 又は 20 mg/kg を Q2W で計 4 回静脈内投与 | 安全性 PK |
| | | HuLuc 63-1703 | I b/ II | 再発 MM 患者 | 102 ①29 ②73 | ①第 I b 相パート：1 サイクルを 28 日間とし、本薬 5、10 又は 20 mg/kg を、第 1 及び 2 サイクルでは QW、第 3 サイクル以降では Q2W で静脈内投与、レナリドミド 25 mg を第 1～21 日目に QD で経口投与、DEX 40 mg ^{*1} を QW で経口投与 | 有効性 安全性 |

| 資料区分 | 実施地域 | 試験名 | 相 | 対象患者 | 登録例数 | 用法・用量の概略 | 主な評価項目 |
|------|------|---------------|------|----------------------|---------------------------------|--|------------------|
| | | | | | | ②第II相パート:1サイクルを28日間とし、本薬10又は20 mg/kgを、第1及び2サイクルではQW、第3サイクル以降ではQ2Wで静脈内投与、レナリドミド25 mgを第1～21日目にQDで経口投与、DEX 40 mg ^{*1} をQWで経口投与 | |
| | | CA204007 | I b | MM患者 (腎機能障害患者を含む) | 35 | 1サイクルを28日間とし、本薬10 mg/kgを、第1サイクルでは第1日目、第2及び3サイクルでは第1、8、15及び22日目、第4サイクル以降では第1及び15日目に静脈内投与、レナリドミド5～25 mgをQDで(SRIを有する患者では15 mgを48時間ごと)経口投与、DEX 40 mg ^{*1} をQWで経口投与 | 安全性 PK |
| 参考 | 海外 | HuLuc 63-1702 | I | 再発又は難治性のMM患者 | 28 | 1サイクルを21日間とし、本薬2.5、5、10又は20 mg/kgを、第1及び11日目に静脈内投与、BTZ 1.3 mg/m ² を第1、4、8及び11日目に静脈内投与 | 有効性 安全性 PK |
| | | CA204009 | II | 再発又は難治性のMM患者 | 152 ^{*2} ①77 ②75 | ①EBd群: Bdレジメンとの併用で、第1～8サイクルまでは1サイクルを21日間とし、本薬10 mg/kgを、第1及び2サイクルでは第1、8及び15日目、第3～8サイクルでは第1及び11日目に静脈内投与し、第9サイクル以降は、1サイクルを28日間とし、本薬10 mg/kgをQ2Wで静脈内投与 ②Bd群: 第1～8サイクルまでは1サイクルを21日間とし、BTZ 1.3 mg/m ² を、第1、4、8及び11日目に静脈内又は皮下投与、DEX 20 mgを第1、2、4、5、8、9、11及び12日目に経口投与し、第9サイクル以降は、1サイクルを28日間とし、BTZ 1.3 mg/m ² をQWで静脈内又は皮下投与、DEX 20 mgを第1、2、8、9、15及び16日目に経口投与 | 有効性 安全性 |
| | | CA204010 | II a | 再発又は難治性のMM患者 | 51 | 1サイクルを28日間とし、本薬10 mg/kgを、第1及び2サイクルではQW、第3サイクル以降ではQ2Wで静脈内投与、サリドマイドを第1サイクルでは第1～14日目に50 mg、第15～28日目に100 mg、第2サイクル以降では200 mgをQDで経口投与、DEX 40 mg ^{*1} をQWで経口投与 | 安全性 |
| | | CA204011 | II | 高リスク無症候性のMM患者 | 31 ^{*3} ①16 ②15 | ①10 mg/kg群: 1サイクルを28日間とし、本薬10 mg/kgを、第1及び2サイクルではQW、第3サイクル以降ではQ2Wで静脈内投与 ②20 mg/kg群: 1サイクルを28日間とし、本薬20 mg/kgを、第1サイクルでは第1及び8日目、第2サイクル以降では第1日目に静脈内投与 | 有効性 安全性 |

*1: 本薬の投与日はDEX 40 mg経口投与に代えて、DEX 28及び8 mgをそれぞれ経口及び静脈内投与、*2: 無作為化例数、*3: 投与例数

各臨床試験の概略は以下のとおりであった。

なお、各臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、「7.3 臨床試験において認められた有害事象等」の項に、また、PKに関する試験成績は、「6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法」及び「6.2 臨床薬理試験」の項に記載した。

7.1 評価資料

7.1.1 国内臨床試験

7.1.1.1 国内第 I 相試験 (CTD 5.3.3.2-1 : 005 試験<2011 年 2 月～実施中 [データカットオフ日 : 20 年 月 日] >)

再発又は難治性の MM 患者 (目標症例数 : 6~12 例) を対象に、ELd レジメンの安全性及び PK を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、国内 3 施設で実施された。

用法・用量は、1 サイクルを 28 日間とし、①本薬 10 又は 20 mg/kg を、第 1 及び 2 サイクルでは QW、第 3 サイクル以降では Q2W で静脈内投与、②レナリドミド 2.5 mg を第 1~21 日目に QD で経口投与、③DEX 40 mg を QW で経口投与、本薬投与日のみ DEX 40 mg 経口投与に代えて、DEX 28 及び 8 mg をそれぞれ経口及び静脈内投与することとされた。

本試験の用量漸増コホートに登録された 7 例のうち、本薬が少なくとも 1 回投与された 6 例 (10 mg/kg 群 3 例、20 mg/kg 群 3 例) が安全性解析対象とされた。

DLT の評価期間とされた第 1 サイクルにおいて、いずれの投与群でも DLT は認められず、MTD には達しなかった。

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後 60 日以内の死亡は認められなかった。

7.1.2 国際共同臨床試験

7.1.2.1 国際共同第 III 相試験 (CTD 5.3.5.1-1 : 004 試験<2011 年 6 月～実施中 [データカットオフ日 : 2014 年 10 月 29 日] >)

再発又は難治性の MM 患者 (目標症例数 : 640 例) を対象に、ELd レジメンの有効性及び安全性を Ld レジメンと比較することを目的とした非盲検無作為化比較試験が、本邦を含む 21 カ国の 168 施設で実施された。

用法・用量は、ELd レジメンについては、1 サイクルを 28 日間とし、①本薬 10 mg/kg を、第 1 及び 2 サイクルでは QW、第 3 サイクル以降では Q2W で静脈内投与、②レナリドミド 25 mg を第 1~21 日目に QD で経口投与、③DEX 40 mg を QW で経口投与、本薬投与日のみ DEX 40 mg 経口投与に代えて、DEX 28 及び 8 mg をそれぞれ経口及び静脈内投与することとされた。また、Ld レジメンについては、1 サイクルを 28 日間とし、①レナリドミド 25mg を第 1~21 日目に QD で経口投与、②DEX 40 mg を QW で経口投与することとされた。ELd レジメン及び Ld レジメンいずれにおいても、疾患進行又は中止基準に合致しない限り継続することとされた。

本試験に登録され、無作為化された 646 例 (ELd 群 321 例、Ld 群 325 例) が有効性の解析対象とされ、うち、治験薬が投与された 635 例 (ELd 群 318 例、Ld 群 317 例) が安全性の解析対象とされた。

本試験の主要評価項目について、試験開始時点においては、修正 EBMT 基準⁶⁾に基づく IRC 判定による PFS とされていた。しかしながら、PFS イベントの発生が遅かったこと等を考慮し、中間解析実施前の 20 年 月 日に治験実施計画書が改訂され、①PFS の目標イベント数 (466 件) の 70% が発生し、かつ 2 年間以上のフォローアップが終了する時点で、有効性の評価を目的とした PFS の中間解析を実施すること、及び②副次評価項目であった修正 EBMT 基準に基づく IRC 判定による奏効率を主要評価項目に追加することとされ、当該追加に伴い、多重性を調整するため、PFS 及び奏効率の有意水準は、そ

⁶⁾ EBMT 基準 (Br J Haematol 1998; 102: 1115-23) に、IMWG 基準 (Leukemia 2006; 20: 1467-73) に基づく sCR 及び VGPR を加えた基準。

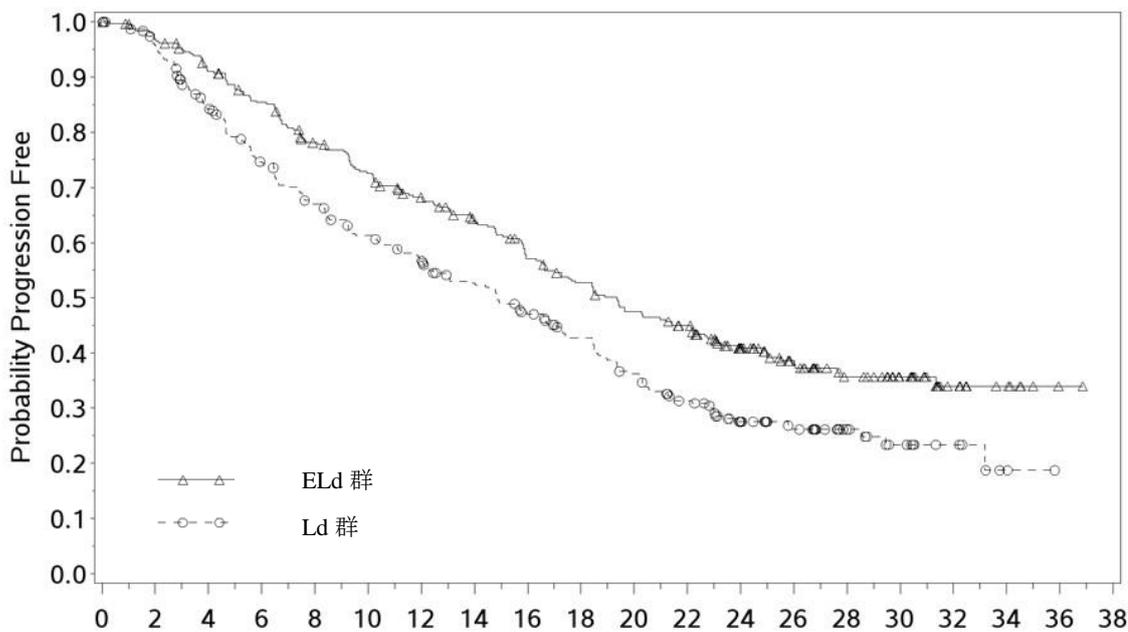
それぞれ両側 4.5%及び 0.5%と設定された。また、PFS の中間解析に伴う第一種の過誤確率の調整には、Lan-DeMets 法に基づく O'Brien-Fleming 型の α 消費関数を用いることとされた。

有効性について、修正 EBMT 基準に基づく IRC 判定による PFS の中間解析の結果及び Kaplan-Meier 曲線、並びに奏効率の最終解析の結果は、それぞれ表 16 及び図 2 並びに表 17 のとおりであり、ELd 群における PFS の有意な延長が確認されたことから、2014 年 10 月 29 日に開催されたデータモニタリング委員会により、試験の早期中止が提言された。

表 16 PFS の中間解析の結果 (有効性の解析対象、IRC 判定、2014 年 10 月 29 日データカットオフ)

| | ELd 群 | Ld 群 |
|------------------|-------------------|-------------------|
| 例数 | 321 | 325 |
| 死亡又は増悪数 (%) | 179 (55.8) | 205 (63.1) |
| 中央値 [95%CI] (カ月) | 19.4 [16.6, 22.2] | 14.9 [12.1, 17.2] |
| ハザード比*1 [95%CI] | 0.70 [0.57, 0.85] | |
| p 値 (両側) *2 | 0.0004 | |

*1: $\beta 2$ ミクログロブリン (3.5 mg/L 未満、3.5 mg/L 以上)、前治療レジメン数 (1、2 又は 3) 及び免疫系に対する作用を有する薬剤による前治療 (なし、サリドマイドのみ、その他) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル、*2: 層別 log-rank 検定 ($\beta 2$ ミクログロブリン (3.5 mg/L 未満、3.5 mg/L 以上)、前治療レジメン数 (1、2 又は 3) 及び免疫系に対する作用を有する薬剤による前治療 (なし、サリドマイドのみ、その他) で層別)、有意水準両側 0.0239



| | Number of Subjects at Risk | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-------|----------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| | 0 | 2 | 4 | 6 | 8 | 10 | 12 | 14 | 16 | 18 | 20 | 22 | 24 | 26 | 28 | 30 | 32 | 34 | 36 | 38 |
| ELd 群 | 321 | 303 | 279 | 259 | 232 | 215 | 195 | 178 | 157 | 143 | 128 | 117 | 85 | 59 | 42 | 32 | 12 | 7 | 1 | |
| Ld 群 | 325 | 295 | 249 | 216 | 192 | 173 | 158 | 141 | 123 | 106 | 89 | 72 | 48 | 36 | 21 | 13 | 7 | 2 | | |

図 2 PFS の中間解析の Kaplan-Meier 曲線 (有効性の解析対象、IRC 判定、2014 年 10 月 29 日データカットオフ)

表 17 最良総合効果及び奏効率（有効性の解析対象、IRC 判定、2014 年 10 月 29 日データカットオフ）

| 最良総合効果 | 例数 (%) | |
|------------------------|---------------------|---------------------|
| | ELd 群 321 例 | Ld 群 325 例 |
| 厳格な完全奏効 (sCR) | 9 (2.8) | 5 (1.5) |
| 完全奏効 (CR) | 5 (1.6) | 19 (5.8) |
| 最良部分奏効 (VGPR) | 91 (28.3) | 67 (20.6) |
| 部分奏効 (PR) | 147 (45.8) | 122 (37.5) |
| 最小奏効 (MR) | 22 (6.9) | 33 (10.2) |
| 安定 (SD) | 30 (9.3) | 54 (16.6) |
| 進行 (PD) | 8 (2.5) | 8 (2.5) |
| 評価不能 (NE) | 9 (2.8) | 17 (5.2) |
| 奏効 (sCR、CR、VGPR 又は PR) | 252 | 213 |
| (奏効率 [95%CI] (%)) | (78.5 [73.6, 82.9]) | (65.5 [60.1, 70.7]) |
| オッズ比 [95%CI] | 1.94 [1.36, 2.77] | |
| p 値 (両側) * | 0.0002 | |

*: Cochran-Mantel-Haenszel 検定 ($\beta 2$ ミクログロブリン (3.5 mg/L 未満、3.5 mg/L 以上)、前治療レジメン数 (1、2 又は 3) 及び免疫系に対する作用を有する薬剤による前治療 (なし、サリドマイドのみ、その他) で層別)、有意水準両側 0.005

安全性について、治験薬投与期間中又は最終投与後 60 日以内の死亡は、ELd 群 31/318 例 (9.7%)、Ld 群 39/317 例 (12.3%) に認められた。疾患進行 (ELd 群 15 例、Ld 群 20 例) 以外の死因は、ELd 群で、肺炎及び敗血症各 2 例、ブドウ球菌性髄膜炎、肺障害、敗血症性ショック、インフルエンザ、消化器新生物、下気道感染、肺塞栓症、自殺既遂、腎前性腎不全、肺の悪性新生物、大動脈瘤破裂及び不明各 1 例、Ld 群で、全身健康状態低下 3 例、敗血症 2 例、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、肺塞栓症、腹膜炎、心筋虚血/気管支肺炎、交通事故/頭蓋脳損傷、脳症、心停止、心筋梗塞、敗血症、敗血症性ショック、脳出血、腸出血、原発巣不明の悪性新生物及び不明各 1 例であり、ELd 群のインフルエンザ、消化器新生物、下気道感染及び肺塞栓症各 1 例、Ld 群の敗血症 2 例、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、肺塞栓症及び腹膜炎各 1 例では、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.1.3 海外臨床試験

7.1.3.1 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.2-2 : HuLuc63-1701 試験<2006 年 11 月~2009 年 7 月>)

再発又は難治性の MM 患者 (目標症例数 : 18~42 例) を対象に、本薬の安全性及び PK を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 11 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 1 回 0.5、1、2.5、5、10 又は 20 mg/kg を Q2W で計 4 回静脈内投与することとされ、第 52 日目又は 56 日目において疾患進行又は中止基準に該当するまで継続することとされた。

本試験の用量漸増コホートに登録された 35 例のうち、本薬が投与された 34 例 (0.5 mg/kg 群 3 例、1 mg/kg 群 4 例、2.5 mg/kg 群 6 例、5 mg/kg 群 4 例、10 mg/kg 群 3 例及び 20 mg/kg 群 14 例) が安全性の解析対象とされた。

DLT 評価期間とされた第 1 サイクルにおいて、2.5 mg/kg 群 1/6 例 (Grade 3 の血中クレアチニン増加) 及び 20 mg/kg 群 1/14 例 (Grade 3 の過敏症) に DLT が認められたが、MTD には達しなかった。

安全性について、本薬投与期間中又は最終投与後 60 日以内の死亡は、4/34 例 (11.8%) に認められた。疾患進行 (0.5 mg/kg 群 1 例、5 mg/kg 群 1 例、20 mg/kg 群 1 例) 以外の死因は、5 mg/kg 群の腎不全 1 例であり、本薬との因果関係が否定された。

7.1.3.2 海外第 I b/II 相試験 (CTD 5.3.5.2-1 : 1703 試験 <2008 年 8 月 ~ 実施中 [データカットオフ日 : 20 年 月 日] >)

再発 MM 患者 (目標症例数 : 第 I b 相最大 30 例、第 II 相約 70 例) を対象に、ELd レジメン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、海外 17 施設で実施された。

用法・用量は、1 サイクルを 28 日間とし、①第 I b 相パートでは本薬 5、10 又は 20 mg/kg を、第 II 相パートでは本薬 10 又は 20 mg/kg を、いずれも第 1 及び 2 サイクルでは QW、第 3 サイクル以降では Q2W で静脈内投与、②レナリドミド 25 mg を第 1~21 日目に QD で経口投与、③第 I b 相パートでは DEX 40 mg を QW で経口投与、第 II 相パートでは DEX 40 mg を QW で経口投与、本薬投与日のみ DEX 40 mg 経口投与に代えて、DEX 28 及び 8 mg をそれぞれ経口及び静脈内投与することとされた。疾患進行又は中止基準に該当するまで継続することとされた。

本試験の第 II 相パートに登録された 73 例 (10 mg/kg 群 36 例、20 mg/kg 群 37 例) が ITT 集団として、有効性の解析対象とされた。また、第 I b 相パートに登録された 29 例のうち、治験薬が投与された 28 例 (5 mg/kg 群 3 例、10 mg/kg 群 3 例、20 mg/kg 群 22 例) 及び第 II 相パートに登録された 73 例全例が安全性の解析対象とされた。

有効性について、IMWG 基準に基づく治験担当医師判定による奏効率⁷⁾ は表 18 のとおりであった。

表 18 最良総合効果及び奏効率 (ITT 集団、治験担当医師判定、20 年 月 日データカットオフ)

| 最良総合効果 | 例数 (%) | |
|---|---------------------------|---------------------------|
| | 10 mg/kg 群 36 例 | 20 mg/kg 群 37 例 |
| 厳格な完全奏効 (sCR) | 2 (5.6) | 1 (2.7) |
| 完全奏効 (CR) | 4 (11.1) | 3 (8.1) |
| 最良部分奏効 (VGPR) | 17 (47.2) | 14 (37.8) |
| 部分奏効 (PR) | 10 (27.8) | 10 (27.0) |
| No confirmed response* | 3 (8.3) | 9 (24.3) |
| 奏効 (sCR、CR、VGPR 又は PR) (奏効率 [95%CI] (%)) | 33 (91.7 [77.5, 98.2]) | 28 (75.7 [58.8, 88.2]) |

* : Confirmed response は 2 回の連続した評価で、同等以上の反応がある場合とされ、満たさない場合を No confirmed response とした。

DLT 評価期間とされた第 I b 相パートの第 1 サイクルにおいて、いずれの投与群においても DLT は認められず、MTD には達しなかった。

安全性について、治験薬投与期間中又は最終投与後 60 日以内の死亡は、第 I b 相パートでは 1/28 例 (3.6%)、第 II 相パートでは 3/73 例 (4.1%) に認められた。死因は、第 I b 相パートでは 10 mg/kg 群で消化管穿孔/代謝性アシドーシス 1 例、第 II 相パートでは 10 mg/kg 群で敗血症 1 例、20 mg/kg 群で敗血症/蜂巣炎/肺炎/多臓器不全及び腎不全各 1 例であり、いずれも治験薬との因果関係が否定された。

7.1.3.3 海外第 I b 相試験 (CTD 5.3.3.3-1 : CA204007 試験 <2012 年 1 月 ~ 2014 年 3 月 [データカットオフ日 : 20 年 月 日] >)

MM 患者 (目標症例数 : NRF 群、SRI 群、ESRD 群⁸⁾ 各 8 例) を対象に、ELd レジメンの安全性及び PK を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 8 施設で実施された。

⁷⁾ 最良総合効果において、sCR、CR、VGPR 又は PR と判定された被験者の割合。

⁸⁾ NRF 群は CrCL が 90 mL/分以上の患者、SRI 群は CrCL が 30 mL/分未満で血液透析が不要な患者、ESRD 群は血液透析が必要な患者。

用法・用量は、1サイクルを28日間とし、①本薬10mg/kgを、第1サイクルでは第1日目、第2及び3サイクルでは第1、8、15及び22日目、第4サイクル以降では第1及び15日目に静脈内投与、②レナリドミドは各サイクルの第1日目のCrCLに基づき決定された用量を第1～21日目にQDで（SRIを有する患者では15mgを48時間ごと）経口投与、③DEX40mgをQWで経口投与、本薬投与日のみDEX40mg経口投与に代えて、DEX28及び8mgをそれぞれ経口及び静脈内投与することとされた。

本試験に登録された35例のうち、治験薬が投与された26例（NRF群8例、SRI群9例、ESRD群9例）が安全性の解析対象とされた。

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後60日以内の死亡は認められなかった。

7.2 参考資料

7.2.1 海外臨床試験

7.2.1.1 海外第I相試験（CTD 5.3.3.2-3：HuLuc63-1702試験＜2008年5月～2012年4月＞）

再発又は難治性のMM患者（目標症例数：15～42例）を対象に、EBdレジメンの有効性、安全性及びPKを検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外7施設で実施された。

本試験に登録された28例全例が安全性の解析対象とされた。

安全性について、治験薬投与期間中又は投与後30日以内の死亡は認められなかった。

7.2.1.2 海外第II相試験（CTD 5.3.5.1-2：CA204009試験＜2012年1月～実施中 [データカットオフ日：20■■年■月■日] >）

再発又は難治性のMM患者（目標症例数：150例）を対象に、EBdレジメンの有効性及び安全性をBdレジメンと比較することを目的とした非盲検無作為化比較試験が、海外53施設で実施された。

本試験に登録され、無作為化された152例（EBd群77例、Bd群75例）のうち、治験薬が投与された150例（EBd群75例、Bd群75例）が安全性の解析対象とされた。

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後60日以内の死亡は、EBd群2/75例（2.7%）、Bd群6/75例（8.0%）に認められた。疾患進行（EBd群2例、Bd群2例）以外の死因は、Bd群で心肺停止、心肺停止/胃腸出血、敗血症及び硬膜下血腫各1例であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

7.2.1.3 海外第IIa相試験（CTD 5.3.5.2-2：CA204010試験＜2012年6月～実施中 [データカットオフ日：20■■年■月■日] >）

再発又は難治性のMM患者（目標症例数：15～42例）を対象に、本薬、サリドマイド及びDEXの併用投与の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、海外10施設で実施された。

本試験に登録された51例のうち、治験薬が投与された40例が安全性の解析対象とされた。

安全性について、治験薬投与期間中又は投与後60日以内の死亡は、10/40例（25.0%）に認められた。疾患進行（1例）以外の死因は、敗血症性ショック2例、突然死、急性腎不全、心臓死、気管支吸引、心肺停止、肺水腫及び肺塞栓症各1例であり、突然死1例では、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.2.1.4 海外第II相試験（CTD 5.3.4.2-1：CA204011試験＜2012年2月～2014年5月＞）

高リスク無症候性のMM患者（目標症例数：30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、海外8施設で実施された。

本試験に登録された41例のうち、本薬が投与された31例が安全性の解析対象とされた。

安全性について、本薬投与期間中又は投与後 60 日以内の死亡は認められなかった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 審査方針について

機構は、提出された評価資料のうち、本薬の有効性及び安全性を評価する上で重要な試験は、再発又は難治性の MM 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（004 試験）であると判断し、当該試験を中心に評価する方針とした。

7.R.2 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、再発又は難治性の MM 患者に対して、本薬の有効性は示されたと判断した。

7.R.2.1 対照群について

申請者は、004 試験における対照群の設定根拠について、以下のように説明している。

004 試験が開始された 2011 年当時、IMWG により作成された診療ガイドライン（Leukemia 2009; 23: 1716-30）において、004 試験の対象である再発又は難治性の MM 患者に対する治療法として、海外臨床試験成績（New Engl J Med 2007; 357: 2123-32 等）を基に LD レジメン⁹⁾ が推奨されていた。しかしながら、初発の MM 患者を対象とした海外臨床試験の結果、LD レジメン群と比較して Ld レジメン¹⁰⁾ 群で、①OS の延長傾向が認められたこと、②静脈血栓イベント及び感染症の発現率が低かったこと（Lancet Oncol 2010; 11: 29-37）等を考慮し、004 試験の対照群として Ld レジメン群を設定した。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.2.2 有効性の評価項目について

申請者は、004 試験の主要評価項目として PFS 及び奏効率を設定した理由について、以下のように説明している。

MM は既存の治療法では治癒が困難な再発を繰り返す難治性の疾患であり、MM に対する前治療数が増えるにつれて奏効の持続期間が短縮することが報告されている（Mayo Clin Proc 2004; 79: 867-74）。再発又は難治性の MM 患者に対する治療は、延命を期待して行われるものの、奏効率の改善及び PFS の延長により、症状の改善、病勢進行の遅延、次治療までの期間の延長等が期待されること（Leukemia 2006; 20: 1467-73）等から、004 試験の主要評価項目として PFS 及び奏効率を設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明は概ね理解可能と考える。しかしながら、標準的な治療が確立していない再発又は難治性の MM に対する治療効果の評価に際しては、OS も重要と考える。したがって、本薬の有効性については、主要評価項目として設定された修正 EBMT 基準に基づく IRC 判定による PFS 及び奏効率を中心に評価し、OS についても確認することとした。

⁹⁾ 1 サイクルを 28 日間とし、レナリドミド 25 mg を第 1～21 日目に QD で、DEX 40 mg を第 1～4 サイクルは第 1～4 日目、第 9～12 日目及び第 17～20 日目に、第 5 サイクル以降は第 1～4 日目に QD でそれぞれ経口投与。

¹⁰⁾ 1 サイクルを 28 日間とし、レナリドミド 25 mg を第 1～21 日目に QD で、DEX 40 mg を QW でそれぞれ経口投与。

7.R.2.3 有効性の評価結果について

004 試験において主要評価項目とされた修正 EBMT 基準に基づく IRC 判定による PFS 及び奏効率について、Ld 群に対する ELd 群の優越性が検証された (7.1.2 参照)。なお、感度解析として実施された、修正 EBMT 基準に基づく治験責任医師判定による①PFS 及び②奏効率 [95%CI] (%) の結果は、それぞれ①表 19、及び②ELd 群 84.7% [80.3, 88.5]、Ld 群 73.5% [68.4, 78.3] (オッズ比 [95%CI] 2.03 [1.37, 3.00]) であった。

表 19 PFS の解析結果 (有効性の解析対象、治験責任医師判定、2014 年 10 月 29 日データカットオフ)

| | ELd 群 | Ld 群 |
|------------------|-------------------|--------------|
| 例数 | 321 | 325 |
| 死亡又は増悪数 (%) | 167 (52.0) | 201 (61.8) |
| 中央値 (カ月) | 22.7 | 16.7 |
| [95%CI] | [18.5, 25.8] | [13.4, 19.3] |
| ハザード比 [95%CI] *1 | 0.65 [0.53, 0.80] | |
| p 値 (両側) *2 | <0.0001 | |

*1: β 2 ミクログロブリン (3.5 mg/L 未満、3.5 mg/L 以上)、前治療レジメン数 (1、2 又は 3) 及び免疫系に対する作用を有する薬剤による前治療 (なし、サリドマイドのみ、その他) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル、*2: 層別 log-rank 検定 (β 2 ミクログロブリン (3.5 mg/L 未満、3.5 mg/L 以上)、前治療レジメン数 (1、2 又は 3) 及び免疫系に対する作用を有する薬剤による前治療 (なし、サリドマイドのみ、その他) で層別)

また、副次評価項目の一つとされた OS の中間解析 (2015 年 10 月 29 日データカットオフ)¹¹⁾ の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 20 及び図 3 のとおりであった。

表 20 OS の中間解析結果 (有効性の解析対象、2015 年 10 月 29 日データカットオフ)

| | ELd 群 | Ld 群 |
|------------------|-------------------|-----------------|
| 例数 | 321 | 325 |
| 死亡数 (%) | 136 (42.4) | 159 (48.9) |
| 中央値 [95%CI] (カ月) | 43.7 [40.3, NE] | 39.6 [33.3, NE] |
| ハザード比*1 [95%CI] | 0.77 [0.61, 0.97] | |
| p 値 (両側) *2 | 0.0257 | |

NE: 推定不可、*1: β 2 ミクログロブリン (3.5 mg/L 未満、3.5 mg/L 以上)、前治療レジメン数 (1、2 又は 3) 及び免疫系に対する作用を有する薬剤による前治療歴 (なし、サリドマイドのみ、その他) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデルで推定、*2: β 2 ミクログロブリン (3.5 mg/L 未満、3.5 mg/L 以上)、前治療レジメン数 (1、2 又は 3) 及び免疫系に対する作用を有する薬剤による前治療 (なし、サリドマイドのみ、その他) を層別因子とした層別 log-rank 検定、有意水準両側 0.014

¹¹⁾ PFS の中間解析において PFS が有意である場合には、当該中間解析の 1 年後に OS の中間解析を実施することとされた。なお、PFS 及び奏効率と OS との間の多重性については、閉検定手順により調整する計画であり、OS の解析における有意水準については、PFS 及び奏効率の解析結果に応じて決められる設定であった。また、中間解析に伴う第一種の過誤確率の調整には、Lan-DeMets 法に基づく O'Brien-Fleming 型の α 消費関数を用いることとされた。

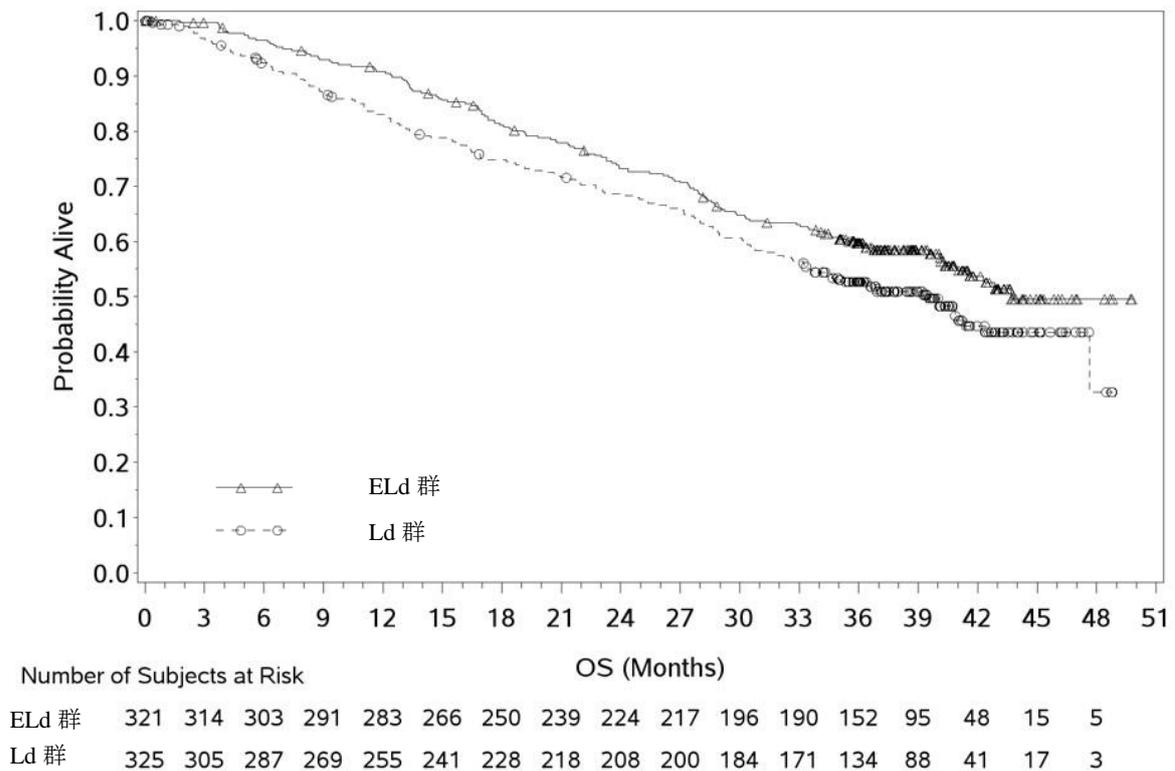


図3 OSの中間解析のKaplan-Meier曲線（有効性の解析対象、2015年10月29日データカットオフ）

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

004試験において、主要評価項目とされた修正EBMT基準に基づくIRC判定によるPFS及び奏効率について、Ld群に対するELd群の優越性が検証され（7.1.2参照）、かつ得られたPFSの延長効果は臨床的に意義のあるものとする。また、副次評価項目とされたOSについて、Ld群と比較してELd群でOSが短縮する傾向は認められなかった。

以上より、再発又は難治性のMM患者に対して、本薬の有効性は示されたと判断した。

7.R.2.4 日本人患者における有効性について

004試験における日本人集団の修正EBMT基準に基づくIRC判定によるPFSの結果及びKaplan-Meier曲線は、それぞれ表21及び図4のとおりであった。また、修正EBMT基準に基づくIRC判定による奏効率[95%CI](%)は、ELd群83.9%[68.3, 94.5]、Ld群86.2[68.3, 96.1](オッズ比[95%CI]0.68[0.16, 2.90])であった。

表21 日本人集団におけるPFSの解析結果（有効性の解析対象、IRC判定、2014年10月29日データカットオフ）

| | ELd 群 | Ld 群 |
|------------------|-------------------|-------------------|
| 例数 | 31 | 29 |
| 死亡又は増悪数 (%) | 16 (51.6) | 23 (79.3) |
| 中央値 [95%CI] (カ月) | 22.2 [17.5, NE] | 18.5 [11.1, 21.2] |
| ハザード比* [95%CI] | 0.51 [0.25, 1.06] | |

*1: β_2 ミクログロブリン (3.5 mg/L 未満、3.5 mg/L 以上)、前治療レジメン数 (1、2 又は 3) 及び免疫系に対する作用を有する薬剤による前治療 (なし、サリドマイドのみ、その他) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル

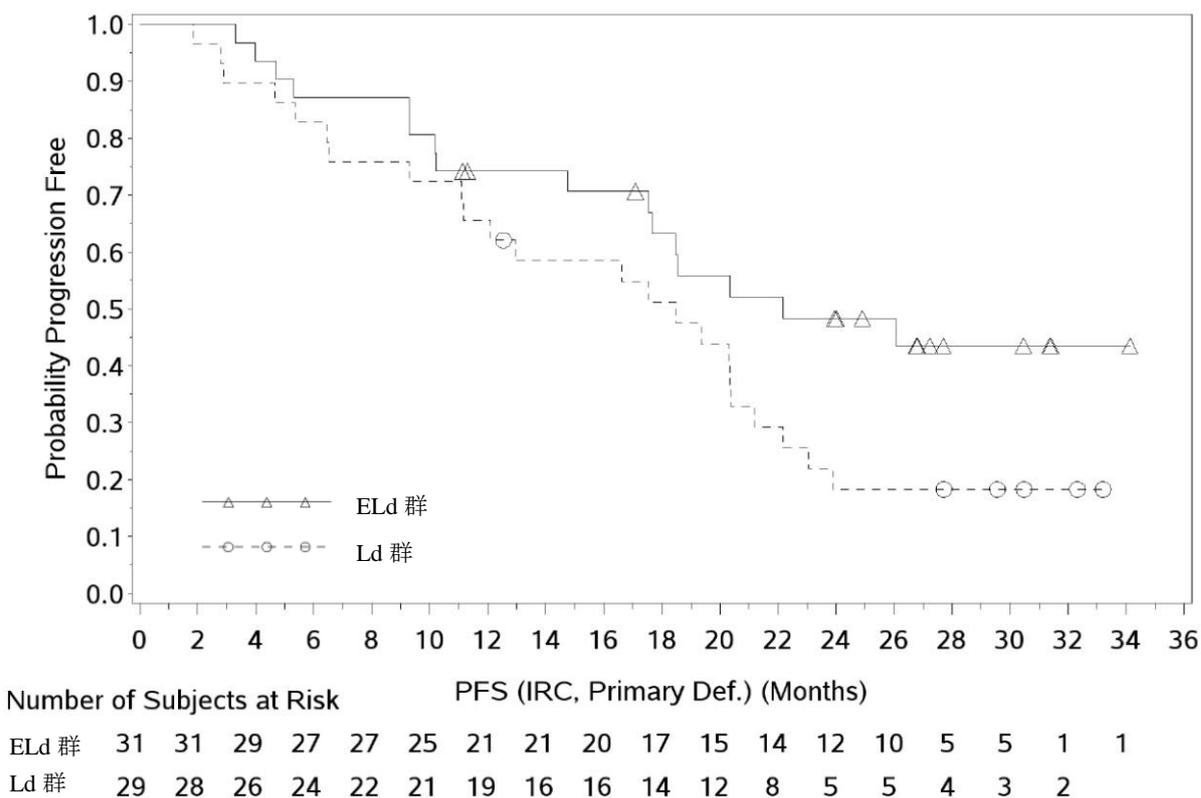


図4 日本人集団における PFS の Kaplan-Meier 曲線
(有効性の解析対象、IRC 判定、2014 年 10 月 29 日データカットオフ)

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

004 試験における日本人患者数は限られており、評価には限界があるものの、日本人集団の PFS 及び奏効率の結果において、全体集団の結果と明確に異なる傾向は認められていないことから、全体集団と同様に、日本人患者に対しても本薬の有効性は期待できると判断した。

7.R.3 安全性について (有害事象については、「7.3 臨床試験において認められた有害事象等」の項参照)

機構は、以下に示す検討の結果、再発又は難治性の MM 患者に対する本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、infusion reaction、感染症、二次性悪性腫瘍、白内障及びリンパ球減少症であり、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考える。

また、機構は、本薬の使用にあたっては上記の有害事象に加えて、肝機能障害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等の適切な対応がなされるのであれば、本薬は忍容可能であると判断した。ただし、日本人患者に対する本薬の投与経験は極めて限られていることから、製造販売後に更なる安全性情報の収集が必要であると考え (7.R.7 参照)。

7.R.3.1 本薬の安全性プロファイルについて

申請者は、004 試験において認められた安全性情報を基に、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。

004 試験における安全性の概要は、表 22 のとおりであった。

表 22 安全性の概要 (004 試験)

| | 例数 (%) | |
|-----------------|------------|------------|
| | ELd 群 | Ld 群 |
| | 318 例 | 317 例 |
| 全有害事象 | 316 (99.4) | 314 (99.1) |
| Grade 3 以上の有害事象 | 278 (87.4) | 247 (77.9) |
| 死亡に至った有害事象 | 31 (9.7) | 39 (12.3) |
| 重篤な有害事象 | 208 (65.4) | 179 (56.5) |
| 投与中止に至った有害事象 | 83 (26.1) | 85 (26.8) |
| 休薬に至った有害事象 | 250 (78.6) | 217 (68.5) |
| 減量に至った有害事象 | 166 (52.2) | 134 (42.3) |

004 試験において、いずれかの群で発現率が 20%以上の有害事象は、表 23 のとおりであった。

表 23 いずれかの群で発現率が 20%以上の有害事象 (004 試験)

| MedDRA PT (MedDRA ver.17.0) | 例数 (%) | | | |
|--------------------------------|------------|------------|------------|------------|
| | ELd 群 | | Ld 群 | |
| | 318 例 | | 317 例 | |
| | 全 Grade | Grade 3 以上 | 全 Grade | Grade 3 以上 |
| 全有害事象 | 316 (99.4) | 278 (87.4) | 314 (99.1) | 247 (77.9) |
| 疲労 | 149 (46.9) | 27 (8.5) | 123 (38.8) | 26 (8.2) |
| 下痢 | 149 (46.9) | 16 (5.0) | 114 (36.0) | 13 (4.1) |
| 貧血 | 124 (39.0) | 48 (15.1) | 117 (36.9) | 52 (16.4) |
| 発熱 | 119 (37.4) | 8 (2.5) | 78 (24.6) | 9 (2.8) |
| 便秘 | 113 (35.5) | 4 (1.3) | 86 (27.1) | 1 (0.3) |
| 好中球減少症 | 107 (33.6) | 79 (24.8) | 135 (42.6) | 105 (33.1) |
| 咳嗽 | 100 (31.4) | 1 (0.3) | 57 (18.0) | 0 |
| 筋痙縮 | 95 (29.9) | 1 (0.3) | 84 (26.5) | 3 (0.9) |
| 背部痛 | 90 (28.3) | 16 (5.0) | 89 (28.1) | 14 (4.4) |
| 血小板減少症 | 86 (27.0) | 37 (11.6) | 72 (22.7) | 36 (11.4) |
| 悪心 | 76 (23.9) | 3 (0.9) | 68 (21.5) | 2 (0.6) |
| 末梢性浮腫 | 82 (25.8) | 4 (1.3) | 70 (22.1) | 1 (0.3) |
| 鼻咽頭炎 | 78 (24.5) | 0 | 61 (19.2) | 0 |
| 不眠症 | 73 (23.0) | 6 (1.9) | 82 (25.9) | 8 (2.5) |
| 上気道感染 | 72 (22.6) | 2 (0.6) | 55 (17.4) | 4 (1.3) |
| 無力症 | 70 (22.0) | 15 (4.7) | 53 (16.7) | 12 (3.8) |
| 呼吸困難 | 69 (21.7) | 6 (1.9) | 59 (18.6) | 11 (3.5) |
| 食欲減退 | 66 (20.8) | 5 (1.6) | 40 (12.6) | 4 (1.3) |

Ld 群と比較して ELd 群で発現率が 10%以上高かった全 Grade の有害事象 (ELd 群、Ld 群、以下、同順) は、咳嗽 (100/318 例 (31.4%)、57/317 例 (18.0%))、発熱 (119/318 例 (37.4%)、78/317 例 (24.6%)) 及び下痢 (149/318 例 (46.9%)、114/317 例 (36.0%)) であった。Ld 群と比較して ELd 群で発現率が 2%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、リンパ球減少症 (28/318 例 (8.8%)、10/317 例 (3.2%))、肺炎 (33/318 例 (10.4%)、23/317 例 (7.3%))、白内障 (20/318 例 (6.3%)、9/317 例 (2.8%))、深部静脈血栓症 (18/318 例 (5.7%)、7/317 例 (2.2%)) 及び高血糖 (23/318 例 (7.2%)、14/317 例 (4.4%)) であった。Ld 群と比較して ELd 群で発現率が 2%以上高かった重篤な有害事象は、肺炎 (35/318 例 (11.0%)、27/317 例 (8.5%)) 及び発熱 (22/318 例 (6.9%)、15/317 例 (4.7%))、発現率が 2%以上高かった治験薬の休薬に至った有害事象は、気道感染 (20/318 例 (6.3%)、9/317 例 (2.8%))、肺炎 (35/318 例 (11.0%)、23/317 例 (7.3%))、疲労 (17/318 例 (5.3%)、7/317 例 (2.2%))、咳嗽 (11/318 例 (3.5%)、2/317 例 (0.6%))、血小板減少症 (30/318 例 (9.4%)、21/317 例 (6.6%))、無力症 (9/318 例 (2.8%)、

1/317例（0.3%）及び気管支肺炎（8/318例（2.5%）、1/317例（0.3%））であった。Ld群と比較してELd群で発現率が2%以上高かった死亡に至った有害事象、治験薬の減量に至った有害事象及び投与中止に至った有害事象は、いずれも認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

004試験において、Ld群と比較してELd群で発現率が高かった有害事象については、本薬投与により発現する事象として注意が必要であり、当該事象の発現状況について、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

7.R.3.2 安全性の国内外差について

申請者は、004試験において認められた安全性情報を基に、本薬の安全性の国内外差について、以下のように説明している。

004試験における日本人患者及び外国人患者の安全性の概要は、表24のとおりであった。

表 24 安全性の国内外差の概要（004試験）

| | 例数（%） | | | |
|----------------|---------------|--------------|----------------|---------------|
| | 日本人患者 | | 外国人患者 | |
| | ELd 群 31 例 | Ld 群 29 例 | ELd 群 287 例 | Ld 群 288 例 |
| 全有害事象 | 31 (100) | 29 (100) | 285 (99.3) | 285 (99.0) |
| Grade 3以上の有害事象 | 29 (93.5) | 23 (79.3) | 249 (86.8) | 224 (77.8) |
| 死亡に至った有害事象 | 0 | 1 (3.4) | 31 (10.8) | 38 (13.2) |
| 重篤な有害事象 | 25 (80.6) | 18 (62.1) | 183 (63.8) | 161 (55.9) |
| 投与中止に至った有害事象 | 5 (16.1) | 4 (13.8) | 78 (27.2) | 81 (28.1) |
| 休薬に至った有害事象 | 27 (87.1) | 26 (89.7) | 223 (77.7) | 191 (66.3) |
| 減量に至った有害事象 | 14 (45.2) | 10 (34.5) | 152 (53.0) | 124 (43.1) |

004試験のELd群において、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が15%以上高かった有害事象（日本人患者、外国人患者、以下、同順）は、鼻咽頭炎（15/31例（48.4%）、63/287例（22.0%））、発疹（11/31例（35.5%）、47/287例（16.4%））、上気道の炎症（5/31例（16.1%）、0例）、肺炎（9/31例（29.0%）、39/287例（13.6%））、倦怠感（6/31例（19.4%）、12/287例（4.2%））であった。外国人患者と比較して日本人患者で発現率が10%以上高かったGrade 3以上の有害事象は、白内障（6/31例（19.4%）、14/287例（4.9%））及びリンパ球減少症（6/31例（19.4%）、22/287例（7.7%））であった。外国人患者と比較して日本人患者で発現率が10%以上高かった重篤な有害事象は、肺炎（9/31例（29.0%）、26/287例（9.1%））及び白内障（4/31例（12.9%）、1/287例（0.3%））、発現率が10%以上高かった治験薬の休薬に至った有害事象は、肺炎（9/31例（29.0%）、26/287例（9.1%））、発熱（6/31例（19.4%）、23/287例（8.0%））、発現率が10%以上高かった治験薬の減量に至った有害事象は、腎CrCL減少（4/31例（12.9%）、8/287例（2.8%））であった。外国人患者と比較して日本人患者で発現率が高かった死亡に至った有害事象及び発現率が10%以上高かった治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

以上より、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が高い事象が認められたものの、日本人患者数が限られていたこと、及び日本人と外国人との間で本薬のPKにおいて明確な国内外差が認められていないこと（6.R.2参照）を考慮すると、現時点において本薬の安全性に明確な国内外差は認められていないと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

日本人患者数が限られていることから、004 試験結果を基に安全性プロファイルの国内外差について明確に結論付けることは困難と考える。しかしながら、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が高かった重篤又は Grade 3 以上の有害事象の発現には注意が必要であり、当該事象の発現状況については、資材等を用いて、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。また、日本人患者における本薬の安全性情報は限られていることから、引き続き製造販売後には情報収集し、新たな知見が認められた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

機構は、以下の項では、主に 004 試験での安全性の結果を基に、ELd 群で 2 例以上に認められた死亡に至った有害事象（肺炎及び敗血症）、Ld 群と比較して ELd 群で発現率が高かった重篤な有害事象、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が高かった重篤又は Grade 3 以上の有害事象、及び海外の添付文書で注意喚起されている有害事象（infusion reaction、感染症、二次性悪性腫瘍及び肝機能障害）に着目して検討を行った。

7.R.3.3 infusion reaction

①発現状況及び発現時期について

申請者は、本薬投与による infusion reaction の発現状況について、以下のように説明している。

004 試験の ELd 群において、infusion reaction として本薬の投与開始日から投与翌日までに発現した 126 の MedDRA PT (MedDRA ver.17.0) に該当する事象¹²⁾を集計した。なお、Ld 群では注射剤の投与を行っていないことから、当該事象の集計は実施されなかった。

004 試験の ELd 群において、発現率が 5%以上の infusion reaction は、表 25 のとおりであった。

¹²⁾ 急性呼吸不全、アレルギー性咳嗽、アレルギー性浮腫、アレルギー性呼吸症状、アナフィラキシー反応、アナフィラキシーショック、アナフィラキシー様反応、アナフィラキシー様ショック、血管浮腫、無呼吸、血圧低下、拡張期血圧低下、血圧測定不能、口唇浮腫、口唇腫脹、心筋梗塞、悪心、浮腫、口腔浮腫、口腔咽頭痙攣、口腔咽頭腫脹、酸素飽和度低下、動悸、眼窩周囲浮腫、咽頭浮腫、そう痒症、収縮期血圧低下、徐脈、気管支浮腫、気管支痙攣、心停止、急性心不全、心肺停止、心肺機能窮迫、心血管不全、胸部不快感、悪寒、息詰まり感、循環虚脱、口周囲浮腫、咳嗽、拡張期低血圧、浮動性めまい、薬物過敏症、発声障害、呼吸困難、紅斑、眼球浮腫、眼部腫脹、眼瞼浮腫、顔面浮腫、初回透析症候群、固定疹、潮紅、全身紅斑、頭痛、心拍数増加、ほてり、アレルギー性そう痒症、全身性そう痒症、発熱、発疹、紅斑性皮疹、全身性皮疹、斑状皮疹、斑状丘疹状皮疹、斑水疱性皮疹、そう痒性皮疹、膿疱性皮疹、呼吸停止、呼吸窮迫、呼吸不全、呼吸数増加、可逆性気道閉塞、異物感、ショック、洞性頻脈、皮膚反応、皮膚腫脹、くしゃみ、上気道性喘鳴、腫脹、顔面腫脹、舌腫脹、失神、頻脈、頻呼吸、咽喉刺激感、咽喉絞扼感、舌浮腫、多汗症、異常高熱、過敏症、過換気、低血圧、低酸素症、インフルエンザ様疾患、注入に伴う反応、コーニス症候群、喉頭障害による呼吸困難、喉頭浮腫、喉頭痙攣、喉頭気管浮腫、気管閉塞、気管浮腫、1 型過敏症、2 型過敏症、4 型過敏症、上気道閉塞、蕁麻疹、丘疹状蕁麻疹、血管炎性皮疹、血管炎、嘔吐、喘鳴、無力症、消化不良、胸痛、味覚異常、霧視、筋肉痛、下痢、高血圧、振戦、冷感、うっ血性心不全

表 25 発現率が 5%以上の infusion reaction (004 試験)

| MedDRA PT (MedDRA ver.17.0) | 例数 (%) | |
|--------------------------------|------------|------------|
| | 全 Grade | Grade 3 以上 |
| infusion reaction | 230 (72.3) | 27 (8.5) |
| 下痢 | 68 (21.4) | 8 (2.5) |
| 無力症 | 46 (14.5) | 6 (1.9) |
| 咳嗽 | 44 (13.8) | 0 |
| 呼吸困難 | 40 (12.6) | 3 (0.9) |
| 発熱 | 40 (12.6) | 1 (0.3) |
| 悪心 | 33 (10.4) | 1 (0.3) |
| 頭痛 | 27 (8.5) | 0 |
| 浮動性めまい | 26 (8.2) | 0 |
| 高血圧 | 22 (6.9) | 4 (1.3) |
| 振戦 | 20 (6.3) | 1 (0.3) |
| 消化不良 | 20 (6.3) | 0 |
| 発声障害 | 19 (6.0) | 0 |
| 多汗症 | 18 (5.7) | 0 |
| そう痒症 | 18 (5.7) | 0 |
| 霧視 | 17 (5.3) | 1 (0.3) |
| 低血圧 | 16 (5.0) | 0 |

死亡に至った infusion reaction は認められなかった。重篤な infusion reaction は 12/318 例 (3.8%) に認められた。当該事象の内訳は、発熱 5 例、下痢 3 例、呼吸困難 2 例、うっ血性心不全、胸痛、悪心及び嘔吐各 1 例であり (重複例あり)、このうち、発熱 3 例、下痢 2 例、うっ血性心不全、胸痛及び悪心各 1 例は本薬との因果関係は否定されなかった。治験薬の投与中止、休薬及び減量に至った infusion reaction は、それぞれ 7/318 例 (2.2%)、32/318 例 (10.1%) 及び 28/318 例 (8.8%) に認められた。

また、004 試験における本薬の投与時期別の infusion reaction の発現状況は、表 26 のとおりであった。

表 26 投与時期別の infusion reaction の発現状況 (004 試験)

| 投与時期 (サイクル数) | 症例数 | 例数 (%) | | |
|-----------------|-----|------------|------------|---------------------|
| | | 全 Grade | Grade 3 以上 | 初回発現症例 (全 Grade) |
| 1 | 318 | 149 (46.9) | 11 (3.5) | 149 (46.9) |
| 2 | 312 | 69 (22.1) | 4 (1.3) | 25 (7.9) |
| 3 | 307 | 32 (10.4) | 2 (0.7) | 8 (2.5) |
| 4 | 298 | 27 (9.1) | 1 (0.3) | 6 (1.9) |
| 5 | 287 | 24 (8.4) | 6 (2.1) | 4 (1.3) |
| 6 | 278 | 20 (7.2) | 0 | 5 (1.6) |
| 7~ | 268 | 125 (46.6) | 4 (1.5) | 33 (10.4) |

②投与速度の管理について

申請者は、004 試験における本薬の投与速度について、以下のように説明している。

004 試験開始当時 (2011 年 6 月) において、本薬の投与速度は表 27 のように設定されていた。その後、本薬の投与時間の短縮を目的として、2011 年 11 月に治験実施計画書が改訂され、第 1 サイクルの 2 回目投与は 3 mL/分で開始し 30 分以降は 4 mL/分で投与すること、及び第 1 サイクルの 3 回目投与以降は 5 mL/分で投与することとされた。

表 27 試験開始時点における本薬の投与速度 (004 試験)

| 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 |
| | 2～4 回目投与* | 1 | 2 | |
| 第 2 サイクル以降 | | 2 | | |

*：規定経過時間内に infusion reaction が認められない場合、本薬の投与速度を 1 段階上げることができる。

また、本薬の投与中に infusion reaction が発現した場合には、本薬の投与速度について、以下のように対応する旨が設定されていた。

- Grade 1 の場合、本薬の投与を継続できるが、回復するまでの間は投与速度を 0.5 mL/分とする。回復した場合には、約 30 分ごとに 0.5 mL/分ずつ投与速度を上げることができる。ただし、本薬の投与速度は最大 2 mL/分とする。
- Grade 2 又は 3 の場合、本薬の投与を中断する。Grade 1 以下に回復した場合には、本薬を 0.5 mL/分の投与速度で再開できる。本薬の投与再開後 30 分以内に infusion reaction が発現せず、患者の忍容性が十分に確認された場合には、30 分ごとに 0.5 mL/分ずつ投与速度を上げることができる。ただし、本薬の投与速度は投与中断時の投与速度又は 2 mL/分のいずれか遅い方までとする。なお、本薬の投与再開後に、infusion reaction が発現した場合には、本薬の投与を再中断し、その日は投与を再開せず、症状に合わせて適切な処置を実施する。
- Grade 4 の場合、本薬の投与を中止し、再投与しない。

機構は、用法・用量に関連する使用上の注意の項において、上記の治験実施計画書の改訂後における投与速度の設定が注意喚起されていたことから、当該改訂後における infusion reaction の発現状況及び当該注意喚起の適切性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

上記の治験実施計画書の改訂時点において、004 試験に登録されたすべての患者が第 4 サイクル以降の投与に移行していたことから、変更後の投与速度設定に基づき本薬を投与された患者は認められなかった。しかしながら、下記の理由等から、004 試験の治験実施計画書の改訂後における本薬の投与速度設定を用法・用量に関連する使用上の注意の項に設定することは可能と考えている。

- 004 試験において、infusion reaction の発現率は、第 1 サイクルの初回投与が最も高く、それ以降、低下したこと。
- 004 試験において、本薬を 5 mL/分の投与速度で投与された患者は 8/318 例（投与回数は 11/12,851 回）（日本人患者 4 例（2 回 1 例、1 回 3 例））認められ、当該患者において infusion reaction は認められなかったこと。

③前投与について

004 試験において、本薬投与の 30～90 分前に抗ヒスタミン剤、H₂ 受容体拮抗剤及び解熱鎮痛剤を投与する旨が設定されていた。また、本薬の投与日において、DEX 40 mg の経口投与に代えて、DEX 28 及び 8 mg を、それぞれ経口投与（本薬投与の 3～24 時間前）及び静脈内投与（本薬投与の 45 分前までに完了）する旨が設定されていた。

機構は、004 試験の ELd 群において、DEX の投与を延期、中断又は中止したものの、本薬投与を継続した患者における infusion reaction の発現状況について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

004 試験において、DEX が前投与されずに本薬の投与を受けた患者は 18 例に認められ、うち、3 例 (16.7%) に infusion reaction が発現した。当該事象はいずれも Grade 1 又は 2 であり、Grade 2 の infusion reaction が発現した患者では治験薬の中断を行ったが、Grade 1 の infusion reaction が発現した患者では本薬の投与の変更は行わなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

004 試験の ELd 群において、infusion reaction は約 70% の患者に認められ、かつ重篤及び投与中止に至った事象も認められたことを考慮すると、本薬投与時には infusion reaction の発現に注意が必要であると考え。また、複数サイクル投与後に infusion reaction の発現が初めて認められた患者、及び infusion reaction が複数回発現した患者も認められており、当該状況も含め、臨床試験における infusion reaction の発現状況等については、添付文書等を用いて医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

本薬の投与速度及び前投与については、用法・用量に関連する使用上の注意の項において、004 試験における設定内容を適切に注意喚起する必要があると考える。ただし、投与速度については、004 試験の治験実施計画書の改訂後における投与速度設定に基づき本薬が投与された患者は認められなかったこと等を考慮すると、004 試験における試験開始当時 (2011 年 6 月) の設定を踏まえて注意喚起することが適切であると判断した。

7.R.3.4 感染症

申請者は、本薬投与による感染症の発現状況について、以下のように説明している。

感染症に関連する有害事象として、MedDRA SOC (MedDRA ver.17.0) の「感染症及び寄生虫症」に該当する MedDRA PT を集計した。

004 試験において、感染症の発現状況は表 28 のとおりであった。

表 28 いずれかの群で発現率が 2%以上の感染症の発現状況 (004 試験)

| MedDRA PT (MedDRA ver.17.0) | 例数 (%) | | | |
|--------------------------------|----------------|------------|---------------|------------|
| | ELd 群 318 例 | | Ld 群 317 例 | |
| | 全 Grade | Grade 3 以上 | 全 Grade | Grade 3 以上 |
| 感染症 | 259 (81.4) | 97 (30.5) | 236 (74.4) | 84 (26.5) |
| 鼻咽頭炎 | 78 (24.5) | 0 | 61 (19.2) | 0 |
| 上気道感染 | 72 (22.6) | 2 (0.6) | 55 (17.4) | 4 (1.3) |
| 気管支炎 | 55 (17.3) | 5 (1.6) | 51 (16.1) | 7 (2.2) |
| 肺炎 | 48 (15.1) | 35 (11.0) | 37 (11.7) | 23 (7.3) |
| 気道感染 | 34 (10.7) | 8 (2.5) | 30 (9.5) | 4 (1.3) |
| 下気道感染 | 27 (8.5) | 4 (1.3) | 17 (5.4) | 4 (1.3) |
| 尿路感染 | 27 (8.5) | 4 (1.3) | 31 (9.8) | 7 (2.2) |
| 鼻炎 | 23 (7.2) | 0 | 12 (3.8) | 0 |
| 副鼻腔炎 | 20 (6.3) | 1 (0.3) | 14 (4.4) | 1 (0.3) |
| 帯状疱疹 | 19 (6.0) | 5 (1.6) | 9 (2.8) | 2 (0.6) |
| インフルエンザ | 19 (6.0) | 3 (0.9) | 21 (6.6) | 4 (1.3) |
| 口腔ヘルペス | 17 (5.3) | 0 | 13 (4.1) | 0 |
| 咽頭炎 | 17 (5.3) | 1 (0.3) | 12 (3.8) | 1 (0.3) |
| ウイルス感染 | 14 (4.4) | 1 (0.3) | 8 (2.5) | 0 |
| 胃腸炎 | 13 (4.1) | 2 (0.6) | 10 (3.2) | 2 (0.6) |
| 蜂巣炎 | 12 (3.8) | 5 (1.6) | 7 (2.2) | 1 (0.3) |
| 結膜炎 | 12 (3.8) | 0 | 12 (3.8) | 0 |
| 口腔カンジダ症 | 11 (3.5) | 0 | 7 (2.2) | 0 |
| 気管支肺炎 | 10 (3.1) | 6 (1.9) | 4 (1.3) | 3 (0.9) |
| 感染 | 8 (2.5) | 3 (0.9) | 15 (4.7) | 3 (0.9) |

| MedDRA PT (MedDRA ver.17.0) | 例数 (%) | | | |
|--------------------------------|----------------|------------|---------------|------------|
| | ELd 群 318 例 | | Ld 群 317 例 | |
| | 全 Grade | Grade 3 以上 | 全 Grade | Grade 3 以上 |
| 肺感染 | 8 (2.5) | 2 (0.6) | 7 (2.2) | 1 (0.3) |
| 膀胱炎 | 7 (2.2) | 0 | 6 (1.9) | 0 |
| ヘルペスウイルス感染 | 7 (2.2) | 0 | 0 | 0 |
| 敗血症 | 5 (1.6) | 5 (1.6) | 7 (2.2) | 6 (1.9) |
| 歯感染 | 4 (1.3) | 0 | 9 (2.8) | 0 |
| 限局性感染 | 1 (0.3) | 0 | 7 (2.2) | 0 |

ELd 群及び Ld 群において、死亡に至った感染症はそれぞれ 8/318 例 (2.5%) 及び 7/317 例 (2.2%) に認められた。事象の内訳は、ELd 群で肺炎及び敗血症各 2 例、インフルエンザ、下気道感染、ブドウ球菌性髄膜炎及び敗血症性ショック各 1 例、Ld 群では、敗血症 3 例、敗血症性ショック、気管支肺炎、腹膜炎及びニューモシスチス・イロベチイ肺炎各 1 例であり、うち、ELd 群のインフルエンザ及び下気道感染各 1 例、Ld 群の敗血症 2 例、腹膜炎及びニューモシスチス・イロベチイ肺炎 1 例では、治験薬との因果関係は否定されなかった。ELd 群及び Ld 群において、重篤な感染症はそれぞれ 99/318 例 (31.1%) 及び 80/317 例 (25.2%) に認められ、うち、48 例 (15.1%) 及び 32 例 (10.1%) では治験薬との因果関係は否定されなかった。ELd 群及び Ld 群において、治験薬の投与中止に至った感染症はそれぞれ 11/318 例 (3.5%) 及び 13/317 例 (4.1%)、治験薬の休薬に至った感染症はそれぞれ 139/318 例 (43.7%) 及び 108/317 例 (34.1%)、治験薬の減量に至った感染症はそれぞれ 3/318 例 (0.9%) 及び 6/317 例 (1.9%) に認められた。

機構は、004 試験における帯状疱疹、結核及び B 型肝炎の再活性化の発現状況について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

ELd 群及び Ld 群において、帯状疱疹（口腔ヘルペス及びヘルペスウイルス感染を含む）はそれぞれ 43/318 例 (13.5%) 及び 21/317 例 (6.6%) に認められ、うち、Grade 3 以上の帯状疱疹（口腔ヘルペス及びヘルペスウイルス感染を含む）はそれぞれ 5/318 例 (1.6%) 及び 2/317 例 (0.6%) に認められた。結核及び B 型肝炎の再活性化は認められなかった。なお、004 試験において、感染症に対する予防投与は設定されていなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

004 試験において、Ld 群と比較して ELd 群で全 Grade 及び Grade 3 以上の感染症の発現率が高かったこと、本薬との因果関係が否定できない重篤又は死亡に至った感染症が認められていること、外国人患者と比較して日本人患者で重篤な肺炎の発現率が高かったこと（7.R.3.2 参照）等を考慮すると、本薬の投与時には当該事象の発現に注意が必要であり、臨床試験における当該事象の発現状況については、添付文書等を用いて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.3.5 二次性悪性腫瘍

申請者は、本薬投与による二次性悪性腫瘍について、以下のように説明している。

二次性悪性腫瘍として、MedDRA SMQ (MedDRA ver.17.0) の「良性、悪性及び詳細不明の新生物（嚢胞及びポリープを含む）」に該当する MedDRA PT のうち、「悪性新生物進行」、「形質細胞性骨髄腫」及び「形質細胞腫」を除くすべての MedDRA PT 及び「皮膚新生物切除」を集計した。

004 試験における二次性悪性腫瘍の発現状況は表 29 のとおりであった。

表 29 いずれかの群で 2 例以上に認められた二次性悪性腫瘍の発現状況 (004 試験)

| MedDRA PT (MedDRA ver.17.0) | 例数 (%) | | | |
|--------------------------------|----------------|------------|---------------|------------|
| | ELd 群 318 例 | | Ld 群 317 例 | |
| | 全 Grade | Grade 3 以上 | 全 Grade | Grade 3 以上 |
| 二次性悪性腫瘍 | 32 (10.1) | 20 (6.3) | 19 (6.0) | 14 (4.4) |
| 皮膚有棘細胞癌 | 6 (1.9) | 4 (1.3) | 2 (0.6) | 1 (0.3) |
| 基底細胞癌 | 5 (1.6) | 5 (1.6) | 3 (0.9) | 3 (0.9) |
| 脂肪腫 | 3 (0.9) | 0 | 0 | 0 |
| 皮膚乳頭腫 | 3 (0.9) | 0 | 1 (0.3) | 0 |
| 肺の悪性新生物 | 2 (0.6) | 2 (0.6) | 0 | 0 |
| 骨髄異形成症候群 | 2 (0.6) | 2 (0.6) | 3 (0.9) | 3 (0.9) |

ELd 群及び Ld 群において、死亡に至った二次性悪性腫瘍はそれぞれ 2/318 例 (0.6%) 及び 1/317 例 (0.3%) に認められた。このうち、ELd 群の消化器新生物では、治験薬との因果関係は否定されなかった。重篤な二次性悪性腫瘍はそれぞれ 23/318 例 (7.2%) 及び 17/317 例 (5.4%) に認められた。うち、ELd 群における皮膚有棘細胞癌、骨髄異形成症候群及び基底細胞癌各 2 例、消化器新生物、扁平上皮癌、赤白血病及び乳房脂肪腫各 1 例は治験薬との因果関係は否定されなかった。ELd 群及び Ld 群において、治験薬の投与中止に至った二次性悪性腫瘍はそれぞれ 9/318 例 (2.8%) 及び 6/317 例 (1.9%)、治験薬の休薬に至った二次性悪性腫瘍はそれぞれ 1/318 例 (0.3%) 及び 2/317 例 (0.6%) に認められ、治験薬の減量に至った二次性悪性腫瘍は認められなかった。

なお、004 試験において、二次性悪性腫瘍を発現した患者は表 30 のとおりであった。

表 30 二次性悪性腫瘍を発現した患者一覧 (004 試験)

| | 年齢 | 性別 | MedDRA PT | Grade | 重篤度 | 発現時期 (日) *1 | 治験薬との 因果関係 | 治験薬の 中止等 | 転帰 |
|-------|-----|----------|-----------|-------|-----|----------------|---------------|-------------|----|
| ELd 群 | 6 | 男 | 皮膚有棘細胞癌 | 3 | 重篤 | 218 | あり | なし | 回復 |
| | 5 | 男 | 皮膚有棘細胞癌 | 2 | 重篤 | 409 | なし | 中止 | 回復 |
| | | | 皮膚有棘細胞癌 | 3 | 重篤 | 316 | なし | なし | 回復 |
| | | | 皮膚有棘細胞癌 | 3 | 重篤 | 657 | あり | なし | 回復 |
| | 7 | 男 | 皮膚癌 | 1 | 非重篤 | 316 | なし | なし | 不明 |
| | | | 扁平上皮癌 | 3 | 重篤 | 567 | あり | なし | 回復 |
| | | | 基底細胞癌 | 3 | 重篤 | 657 | あり | なし | 回復 |
| | 7 | 男 | 皮膚有棘細胞癌 | 1 | 重篤 | 395 | なし | なし | 回復 |
| | 7 | 男 | 皮膚有棘細胞癌 | 3 | 重篤 | 505 | なし | なし | 回復 |
| | | | 皮膚有棘細胞癌 | 3 | 重篤 | 331 | なし | なし | 回復 |
| | 8 | 男 | 皮膚有棘細胞癌 | 3 | 重篤 | 630 | なし | なし | 回復 |
| | | | 脂漏性角化症 | 1 | 非重篤 | 219 | なし | なし | 不明 |
| | 7 | 男 | 基底細胞癌 | 3 | 重篤 | 78 | なし | なし | 回復 |
| | 5 | 女 | 基底細胞癌 | 3 | 重篤 | 726 | なし | なし | 回復 |
| | 7 | 男 | 基底細胞癌 | 3 | 非重篤 | 903 | なし | なし | 不明 |
| | 6 | 女*2 | 基底細胞癌 | 3 | 重篤 | 505 | あり | 休薬 | 回復 |
| | 6 | 男 | 脂肪腫 | 1 | 非重篤 | 45 | なし | なし | 不明 |
| | 5 | 女 | 脂肪腫 | 1 | 非重篤 | 29 | なし | なし | 不明 |
| | 6 | 女 | 脂肪腫 | 1 | 非重篤 | 370 | なし | なし | 不明 |
| | | | 乳腺線維腫 | 1 | 非重篤 | 344 | なし | なし | 不明 |
| | 8 | 男 | 皮膚乳頭腫 | 2 | 非重篤 | 266 | なし | なし | 不明 |
| | 4 | 男 | 皮膚乳頭腫 | 1 | 非重篤 | 336 | なし | なし | 不明 |
| | 6 | 男 | 皮膚乳頭腫 | 1 | 非重篤 | 225 | なし | なし | 不明 |
| 6 | 男 | 肺の悪性新生物 | 4 | 重篤 | 191 | なし | なし | 未回復 | |
| 7 | 女 | 肺の悪性新生物 | 5 | 重篤 | 412 | なし | なし | 死亡 | |
| 7 | 男*2 | 骨髄異形成症候群 | 4 | 重篤 | 281 | あり | 中止 | 死亡 | |

| 年齢 | 性別 | MedDRA PT | Grade | 重篤度 | 発現時期 (日) *1 | 治験薬との 因果関係 | 治験薬の 中止等 | 転帰 | |
|------|-----|-----------|------------|-----|----------------|---------------|-------------|-----|-----|
| 71 | 男 | 骨髄異形成症候群 | 4 | 重篤 | 911 | あり | 中止 | 未回復 | |
| | | 慢性リンパ性白血病 | 4 | 重篤 | 43 | なし | なし | 未回復 | |
| 71 | 男*2 | 結腸腺癌 | 4 | 重篤 | 357 | なし | なし | 回復 | |
| 71 | 男 | 膀胱移行上皮癌 | 3 | 重篤 | 15 | なし | なし | 回復 | |
| 71 | 女 | 乳癌 | 3 | 重篤 | 633 | なし | 中止 | 未回復 | |
| 61 | 男 | 赤白血病 | 4 | 重篤 | 781 | あり | 中止 | 未回復 | |
| 61 | 男 | 消化器新生物 | 5 | 重篤 | 209 | あり | 中止 | 死亡 | |
| 81 | 男 | 髄膜腫 | 4 | 重篤 | 526 | なし | 中止 | 未回復 | |
| 71 | 男 | 中皮腫 | 3 | 重篤 | 85 | なし | 中止 | 未回復 | |
| 61 | 男 | 前立腺腺腫 | 1 | 重篤 | 974 | なし | なし | 回復 | |
| 51 | 男 | 乳房脂肪腫 | 1 | 非重篤 | 420 | あり | なし | 不明 | |
| 71 | 男 | 悪性胸水 | 2 | 重篤 | 235 | なし | 中止 | 回復 | |
| 71 | 男 | 甲状腺新生物 | 1 | 非重篤 | 672 | なし | なし | 不明 | |
| 71 | 男 | 皮膚新生物切除*3 | 3 | 重篤 | 563 | なし | なし | 回復 | |
| Ld 群 | 61 | 女 | 基底細胞癌 | 3 | 重篤 | 85 | なし | なし | 回復 |
| | 51 | 男 | 基底細胞癌 | 3 | 重篤 | 703 | あり | なし | 未回復 |
| | 61 | 男 | 基底細胞癌 | 3 | 重篤 | 561 | なし | なし | 未回復 |
| | 61 | 男 | 骨髄異形成症候群 | 4 | 重篤 | 632 | なし | なし | 死亡 |
| | 71 | 女 | 骨髄異形成症候群 | 4 | 重篤 | 562 | あり | 中止 | 不明 |
| | 51 | 男 | 骨髄異形成症候群 | 3 | 重篤 | 566 | あり | 中止 | 未回復 |
| | 71 | 女 | 皮膚有棘細胞癌 | 2 | 重篤 | 601 | なし | なし | 未回復 |
| | 71 | 男 | 皮膚有棘細胞癌 | 3 | 重篤 | 401 | なし | なし | 回復 |
| | 61 | 男 | 結腸腺癌 | 4 | 重篤 | 84 | なし | なし | 死亡 |
| | 51 | 女 | 子宮内膜癌 | 4 | 重篤 | 407 | なし | 中止 | 未回復 |
| | 61 | 男 | 骨血管腫 | 3 | 重篤 | 367 | なし | なし | 回復 |
| | 81 | 男 | 遠隔転移を伴う肺癌 | 3 | 重篤 | 61 | なし | 中止 | 未回復 |
| | 51 | 男 | 原発不明の悪性新生物 | 5 | 重篤 | 43 | なし | 中止 | 死亡 |
| | 61 | 男 | 前立腺癌 | 4 | 重篤 | 1 | なし | なし | 未回復 |
| | 61 | 男 | 扁桃癌 | 4 | 重篤 | 493 | あり | 中止 | 死亡 |
| | 61 | 男*2 | 腫瘍熱 | 3 | 重篤 | 381 | なし | なし | 回復 |
| | 71 | 男 | 血管腫 | 2 | 重篤 | 204 | なし | 休薬 | 回復 |
| | 41 | 男 | 表皮内悪性黒色腫 | 1 | 重篤 | 589 | あり | 休薬 | 回復 |
| | 51 | 男*2 | 皮膚乳頭腫 | 1 | 非重篤 | 729 | なし | なし | 不明 |
| | 61 | 男 | 前立腺腺腫 | 2 | 非重篤 | 326 | なし | なし | 不明 |
| | 61 | 男 | 前立腺腺腫 | 2 | 重篤 | 337 | なし | なし | 回復 |
| | 71 | 女 | 脂漏性角化症 | 1 | 非重篤 | 336 | なし | なし | 不明 |

*1：投与開始後経過日数、*2：日本人患者、*3：皮膚有棘細胞癌の切除

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

004 試験において、Ld 群と比較して ELd 群で全 Grade 及び Grade 3 以上の二次性悪性腫瘍の発現率が高かったこと、本薬との因果関係が否定できない重篤又は死亡に至った二次性悪性腫瘍が認められていること等を考慮すると、本薬の投与時には当該事象の発現に注意が必要であり、臨床試験における当該事象の発現状況については、添付文書等を用いて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.3.6 白内障

申請者は、本薬投与による白内障の発現状況について、以下のように説明している。

白内障に関連する有害事象として、「白内障」及び「核性白内障」の MedDRA PT (MedDRA ver.17.0) に該当する事象を集計した。

004 試験における、白内障の発現状況は表 31 のとおりであった。

表 31 白内障の発現状況 (004 試験)

| MedDRA PT (MedDRA ver.17.0) | 例数 (%) | | | |
|--------------------------------|----------------|------------|---------------|------------|
| | ELd 群 318 例 | | Ld 群 317 例 | |
| | 全 Grade | Grade 3 以上 | 全 Grade | Grade 3 以上 |
| 白内障 | 39 (12.3) | 21 (6.6) | 21 (6.6) | 10 (3.2) |
| 白内障 | 38 (11.9) | 20 (6.3) | 20 (6.3) | 9 (2.8) |
| 核性白内障 | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 1 (0.3) |

ELd 群及び Ld 群において、重篤な白内障はそれぞれ 6/318 例 (1.9%) 及び 4/317 例 (1.3%) に認められた。事象の内訳は、ELd 群で白内障 5 例及び核性白内障 1 例、Ld 群で白内障 4 例であり、うち、ELd 群の白内障 2 例及び核性白内障 1 例、Ld 群の白内障 2 例では、治験薬との因果関係は否定されなかった。ELd 群及び Ld 群において、治験薬の投与中止に至った白内障は認められず、治験薬の休薬に至った白内障はそれぞれ 4/318 例 (1.3%) 及び 1/317 例 (0.3%)、治験薬の減量に至った白内障はそれぞれ 7/318 例 (2.2%) 及び 3/317 例 (0.9%) に認められた。

004 試験における、投与時期別の初発の白内障の発現状況は表 32 のとおりであった。

表 32 投与時期別の初発の白内障の発現状況 (004 試験)

| 投与時期 (サイクル数) | 例数 (%) | |
|-----------------|----------------|---------------|
| | ELd 群 318 例 | Ld 群 317 例 |
| 1~6 | 5 (1.6) | 4 (1.3) |
| 7~12 | 5 (1.9) | 1 (0.3) |
| 13~18 | 12 (3.8) | 5 (1.6) |
| 19~24 | 10 (3.1) | 7 (2.2) |
| 25~30 | 4 (1.3) | 2 (0.6) |
| 31~36 | 3 (0.9) | 2 (0.6) |
| 37~ | 0 | 0 |

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

004 試験において、Ld 群と比較して ELd 群で全 Grade 及び Grade 3 以上の白内障の発現率が高かったこと、外国人患者と比較して日本人患者で Grade 3 以上の白内障の発現率が高かったこと (7.R.3.2 参照) 等を考慮すると、本薬の投与時には、当該事象の発現に注意が必要であると考えられる。また、臨床試験における当該事象の発現状況、本薬の第 13 サイクル (本薬の投与開始後約 1 年) 以降に白内障を発現した患者が多数認められたこと等については、添付文書等を用いて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.3.7 骨髄抑制

申請者は、本薬投与による骨髄抑制の発現状況について、以下のように説明している。

骨髄抑制に関連する有害事象として、MedDRA PT (MedDRA ver.17.0) の「貧血」、「好中球減少症」、「血小板減少症」、「リンパ球減少症」、「白血球減少症」、「血小板数減少」、「ヘモグロビン減少」、「汎血球減少症」、「好中球数減少」、「白血球数減少」、「リンパ球数減少」、「顆粒球減少症」、「単球減少症」、「骨髄機能不全」及び「好酸球減少症」に該当する事象を集計した。

004 試験において、骨髄抑制の発現状況は表 33 のとおりであった。

表 33 骨髄抑制の発現状況 (004 試験)

| MedDRA PT (MedDRA ver.17.0) | 例数 (%) | | | |
|--------------------------------|----------------|------------|---------------|------------|
| | 004 試験 | | | |
| | ELd 群 318 例 | | Ld 群 317 例 | |
| | 全 Grade | Grade 3 以上 | 全 Grade | Grade 3 以上 |
| 骨髄抑制 | 208 (65.4) | 143 (45.0) | 193 (60.9) | 144 (45.4) |
| 貧血 | 124 (39.0) | 48 (15.1) | 117 (36.9) | 52 (16.4) |
| 好中球減少症 | 107 (33.6) | 79 (24.8) | 135 (42.6) | 105 (33.1) |
| 血小板減少症 | 86 (27.0) | 37 (11.6) | 72 (22.7) | 36 (11.4) |
| リンパ球減少症 | 42 (13.2) | 28 (8.8) | 22 (6.9) | 10 (3.2) |
| 白血球減少症 | 24 (7.5) | 13 (4.1) | 25 (7.9) | 12 (3.8) |
| 血小板数減少 | 15 (4.7) | 4 (1.3) | 5 (1.6) | 1 (0.3) |
| ヘモグロビン減少 | 10 (3.1) | 2 (0.6) | 8 (2.5) | 4 (1.3) |
| 汎血球減少症 | 8 (2.5) | 4 (1.3) | 0 | 0 |
| 好中球数減少 | 8 (2.5) | 3 (0.9) | 6 (1.9) | 5 (1.6) |
| 白血球数減少 | 8 (2.5) | 4 (1.3) | 4 (1.3) | 1 (0.3) |
| リンパ球数減少 | 2 (0.6) | 1 (0.3) | 0 | 0 |
| 骨髄機能不全 | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 0 | 0 |
| 顆粒球減少症 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 |
| 単球減少症 | 0 | 0 | 1 (0.3) | 0 |

ELd 群及び Ld 群において、死亡に至った骨髄抑制は認められなかった。ELd 群及び Ld 群において、重篤な骨髄抑制はそれぞれ 15/318 例 (4.7%) 及び 11/317 例 (3.5%) に認められた。事象の内訳は、ELd 群で貧血 9 例、血小板減少症 5 例、骨髄機能不全、好中球減少症及び汎血球減少症各 1 例、Ld 群で貧血 6 例、好中球減少症 3 例、血小板減少症 2 例及びヘモグロビン減少 1 例であり、このうち、ELd 群の貧血及び血小板減少症各 1 例、Ld 群の好中球減少症 2 例では、治験薬との因果関係は否定されなかった。ELd 群及び Ld 群において、治験薬の投与中止に至った骨髄抑制はそれぞれ 8/318 例 (2.5%) 及び 11/317 例 (3.5%)、治験薬の休薬に至った骨髄抑制はそれぞれ 94/318 例 (29.6%) 及び 100/317 例 (31.5%)、治験薬の減量に至った骨髄抑制はそれぞれ 27/318 例 (8.5%) 及び 29/317 例 (9.1%) に認められた。

機構は、骨髄抑制に関連する有害事象のうち、全 Grade 及び Grade 3 以上のリンパ球減少症の発現率が Ld 群と比較して ELd 群で高かったことから、リンパ球減少症と感染症との関連について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

004 試験の ELd 群及び Ld 群において、リンパ球減少症 (リンパ球数減少を含む) が発現した期間に感染症が認められた患者は、それぞれ 23/318 例 (7.2%) 及び 7/317 (2.2%) であり、Grade 3 以上のリンパ球減少症が発現した期間に感染症が認められた患者は、それぞれ 17/318 例 (5.3%) 及び 4/317 (1.3%) であった。感染症が発現した患者のうち、リンパ球減少症を認めた患者の割合は低かったことから、感染症とリンパ球減少症に明確な関連はないと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

004 試験において、ELd 群と Ld 群で、Grade 3 以上の骨髄抑制の発現率は同程度であった。一方、骨髄抑制のうち、リンパ球減少症については、Ld 群と比較して ELd 群で全 Grade 及び Grade 3 以上の発現率が高かったこと、外国人患者と比較して日本人患者で Grade 3 以上のリンパ球減少症の発現率が高かったこと (7.R.3.2 参照)、Ld 群と比較して ELd 群で Grade 3 以上のリンパ球減少症が発現した期間に感染症の発現率が高かったこと等を考慮すると、本薬の投与時には、リンパ球減少症の発現に注意が必要

であると考え。また、臨床試験における当該事象の発現状況については、添付文書等を用いて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.3.8 肝機能障害

申請者は、本薬投与による肝機能障害の発現状況について、以下のように説明している。

肝機能障害として、MedDRA SOC (MedDRA ver.17.0) の「肝胆道系障害」に該当する MedDRA PT を集計した。

004 試験における、肝機能障害の発現状況は表 34 のとおりであった。

表 34 いずれかの群で 2 例以上に認められた肝機能障害の発現状況 (004 試験)

| MedDRA PT (MedDRA ver.17.0) | 例数 (%) | | | |
|--------------------------------|----------------|------------|---------------|------------|
| | ELd 群 318 例 | | Ld 群 317 例 | |
| | 全 Grade | Grade 3 以上 | 全 Grade | Grade 3 以上 |
| 肝機能障害 | 26 (8.2) | 9 (2.8) | 11 (3.5) | 0 |
| 高ビリルビン血症 | 9 (2.8) | 2 (0.6) | 5 (1.6) | 0 |
| 肝機能異常 | 4 (1.3) | 0 | 3 (0.9) | 0 |
| 胆嚢炎 | 3 (0.9) | 2 (0.6) | 0 | 0 |
| 胆石症 | 3 (0.9) | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 0 |
| 肝腫大 | 2 (0.6) | 0 | 1 (0.3) | 0 |

ELd 群及び Ld 群において、死亡に至った肝機能障害は認められなかった。ELd 群及び Ld 群において、重篤な肝機能障害はそれぞれ 9/318 例 (2.8%) 及び 1/317 例 (0.3%) に認められた。重篤な肝機能障害を発現した患者は表 35 のとおりであり、日本人患者で重篤な肝機能障害を発現した患者は認められなかった。また、ELd 群及び Ld 群において、治験薬の投与中止に至った肝機能障害はそれぞれ 1/318 例 (0.3%) 及び 1/317 例 (0.3%)、治験薬の休薬に至った肝機能障害はそれぞれ 8/318 例 (2.5%) 及び 2/317 例 (0.6%) に認められ、治験薬の減量に至った肝機能障害は認められなかった。なお、004 試験の ELd 群において認められた肝炎 1 例¹³⁾は Hy's law (Guidance for industry. Drug-Induced Liver Injury: premarketing Clinical Evaluation. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. July 2009 に基づき定義) の臨床検査値の基準に該当した。

表 35 重篤な肝機能障害を発現した患者一覧 (004 試験)

| | 年齢 | 性別 | MedDRA PT | Grade | 発現時期 (日) * | 治験薬との 因果関係 | 治験薬の 中止等 | 転帰 |
|-------|----|----|-----------|-------|---------------|---------------|-------------|-----|
| ELd 群 | 71 | 女 | 高ビリルビン血症 | 3 | 690 | なし | 中断 | 回復 |
| | 71 | 女 | 高ビリルビン血症 | 4 | 106 | なし | なし | 回復 |
| | 61 | 男 | 胆管炎 | 3 | 5 | なし | 中断 | 回復 |
| | 61 | 男 | 胆嚢炎 | 3 | 788 | なし | 中断 | 回復 |
| | 61 | 女 | 急性胆嚢炎 | 2 | 298 | なし | 中断 | 未回復 |
| | 51 | 男 | 慢性胆嚢炎 | 3 | 72 | なし | なし | 回復 |
| | 61 | 女 | 胆石症 | 3 | 454 | なし | なし | 回復 |
| | 71 | 男 | 肝不全 | 3 | 246 | なし | なし | 未回復 |
| | 51 | 男 | 肝炎 | 3 | 211 | あり | 中止 | 回復 |
| Ld 群 | 71 | 男 | 肝機能異常 | 2 | 58 | なし | 中止 | 未回復 |

*: 投与開始後経過日数

¹³⁾ 第 8 サイクル (治験薬投与開始 211 日後) に重篤な肝炎が発現したため、本薬の投与を中止した。肝生検の結果、中等度の活動性で肝硬変及び胆管減少を伴う慢性肝炎が認められ、薬剤による毒性が示唆された。肝炎はその後、回復した。本薬との因果関係は否定されなかった。なお、治験薬投与開始前に脂肪肝の既往が認められた。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

004 試験の ELd 群において、一定の頻度で肝機能障害が認められているものの、日本人患者で重篤な肝機能障害は認められず、また、重篤な肝機能障害を認めた患者の多くは治験薬の継続又は中断により回復していたことから、本薬投与による肝機能障害の発現について、明確に結論付けることは困難であると考え。しかしながら、本薬投与により重篤な肝炎が報告されていること等を考慮すると、臨床試験における肝機能障害の発現状況について、資材等を用いて医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。加えて、肝機能障害の発現について引き続き情報収集を行い、新たな安全性情報が得られた場合には、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.4 抗エロツズマブ抗体について

申請者は、抗エロツズマブ抗体が本薬の有効性及び安全性に及ぼす影響について、以下のよう説明している。

004 試験において、抗エロツズマブ抗体陽性患者及び陰性患者がそれぞれ 45/299 例 (15.1%) 及び 254/299 例 (84.9%) 認められた。抗エロツズマブ抗体陽性患者 45 例のうち、抗エロツズマブ中和抗体陽性患者は 19 例 (持続陽性は 2 例) であった。

有効性について、抗エロツズマブ中和抗体陽性患者の奏効率は 15/19 例 (78.9%) と全体集団の奏効率 (78.5%) と同程度であった。なお、抗エロツズマブ抗体陽性患者の免疫原性は早期に発現し、2~4 カ月後までに消失し、持続期間は 2~3 カ月と一過性であった。

安全性について、抗エロツズマブ中和抗体陰性患者と陽性患者で、安全性プロファイルに明確な差異は認められなかった。

以上を踏まえ、本薬の有効性及び安全性に対し、抗エロツズマブ抗体による臨床的に有意な影響は認められないと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

現時点において、抗エロツズマブ抗体が本薬の有効性及び安全性に影響を与えることを示す結果は得られていないと考えるものの、臨床試験において認められた抗エロツズマブ抗体陽性患者は限られていることから、抗エロツズマブ抗体が本薬の有効性及び安全性に及ぼす影響について結論付けることは困難と考える。したがって、臨床試験において抗エロツズマブ中和抗体が発現した患者が報告されていることについて、添付文書等を用いて、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。加えて、本薬の製造販売後において、当該有効性及び安全性に関する情報について公表論文等も含めて引き続き収集し、新たな知見が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

7.R.5 臨床的位置付け及び効能・効果について

本薬の申請効能・効果は、「再発又は難治性の多発性骨髄腫」と設定されていた。また、効能・効果に関連する使用上の注意の項において、本薬による治療は、少なくとも一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旨が設定されていた。

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下に示す検討の結果、本薬の効能・効果を申請どおり「再発又は難治性の多発性骨髄腫」と設定することが適切であると判断

した。また、効能・効果に関連する使用上の注意の項については、以下の旨を設定することが適切であると判断した。

- 本薬による治療は、少なくとも一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。
- 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、本薬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。

7.R.5.1 本薬の臨床的位置付けについて

国内外の診療ガイドライン、並びに血液学及び臨床腫瘍学の代表的な教科書における、再発又は難治性の MM に対する本薬の記載内容については、以下のとおりであった。なお、造血器腫瘍診療ガイドライン 2013 年版（金原出版株式会社、2013 年）、代表的な臨床腫瘍学の教科書の一つである新臨床腫瘍学 改訂第 4 版 日本臨床腫瘍学会編（南江堂、2015 年）及び代表的な血液学の教科書である Wintrobe's Clinical Hematology, Thirteenth Edition（Lippincott Williams & Wilkins, 2013, USA）において、本薬に関する記載はなかった。

<診療ガイドライン>

- NCCN ガイドライン（v3.2016）：再発又は難治性の MM 患者に対する治療選択肢として、ELd レジメンが推奨される（Category 1¹⁴）。
- 米国 NCI-PDQ（2016 年 5 月 27 日版）：再発又は難治性の MM 患者を対象とした無作為化比較試験において、Ld レジメンと比較して ELd レジメンで PFS の延長を示した。
- 多発性骨髄腫診療指針 第 3 版 日本骨髄腫学会編（文光堂、2012 年）：海外では再発又は難治性の MM 患者を対象とした第 II 相試験において、ELd レジメンの高い抗腫瘍活性が示されており、当該患者を対象に第 III 相試験が実施中である。

<教科書>

- Williams Hematology, 9th Edition（The McGraw-Hill Companies, Inc, 2015, USA）：再発又は難治性の MM 患者を対象とした無作為化比較試験において、Ld レジメンと比較して ELd レジメンで PFS の延長を示した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

004 試験において、再発又は難治性の MM 患者に対して、Ld レジメンへの本薬の上乗せ投与の臨床的有用性が示されたこと（7.R.2 及び 7.R.3 参照）から ELd レジメンは再発又は難治性の MM 患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられると判断した。

7.R.5.2 本薬の投与対象及び効能・効果について

申請者は、前治療レジメン数別の本薬の有効性及び 004 試験の対象から除外された患者における本薬の臨床的有用性を踏まえ、本薬の投与対象及び効能・効果について、以下のように説明している。

004 試験の対象とされた再発又は難治性の MM 患者の前治療歴は、前治療レジメン数が 1～3 であり、

¹⁴ 高水準のエビデンスに基づいており、その介入が適切であるという NCCN の統一したコンセンサスが存在する。

かつレナリドミドによる治療歴を有する場合は、下記の条件を満たす患者とされた。

- 最良総合効果がPR以上であること。
- 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に至っていないこと。
- 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カ月以内に疾患進行がないこと。

004 試験における前治療レジメン数別の PFS の結果は、表 36 のとおりであった。

表 36 PFS の中間解析の結果（有効性の解析対象、IRC 判定、2014 年 10 月 29 日データカットオフ）

| 前治療 レジメン数 | ELd 群 | | Ld 群 | | ハザード比 [95%CI] |
|--------------|-------|-------------------------|------|-------------------------|-------------------|
| | 例数 | PFS 中央値 [95%CI] (カ月) | 例数 | PFS 中央値 [95%CI] (カ月) | |
| 全体 | 321 | 19.4 [16.6, 22.2] | 325 | 14.9 [12.1, 17.2] | 0.70 [0.57, 0.85] |
| 1 レジメン | 151 | 18.5 [15.7, 20.3] | 159 | 16.0 [11.9, 18.9] | 0.75 [0.56, 1.00] |
| 2 レジメン | 118 | 21.4 [16.3, 26.0] | 114 | 16.7 [12.3, 19.4] | 0.74 [0.52, 1.04] |
| 3 レジメン以上 | 52 | 17.8 [10.2, 27.6] | 52 | 8.5 [5.7, 15.5] | 0.51 [0.32, 0.82] |

004 試験における前治療レジメン数別の PFS の結果は全体集団と同様であったことから、004 試験の対象である前治療レジメン数が 1～3 の患者に対して本薬の投与は推奨できると考える。

また、004 試験の対象から除外された再発又は難治性の MM 患者に対する本薬の臨床的有用性について、現時点において、当該患者に対して本薬の臨床的有用性を示した臨床試験成績は得られていないことから、当該患者に対する本薬の投与は推奨されないと考える。

以上より、本薬の投与対象は、004 試験の対象患者と考えることから、効能・効果に関連する使用上の注意の項において、本薬による治療は、少なくとも一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旨を記載し、本薬の効能・効果を「再発又は難治性の多発性骨髄腫」と設定した。

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、本薬の推奨投与対象が 004 試験の対象患者である旨の注意喚起については、申請者が設定した内容に加えて、004 試験に組み入れられた患者の前治療歴等の詳細を添付文書の臨床成績の項に記載し、効能・効果に関連する使用上の注意の項において、下記の旨を注意喚起することが適切であると判断した。

- 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、本薬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。

7.R.6 用法・用量について

本薬の申請用法・用量は「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 10 mg/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。」と設定されていた。また、用法・用量に関連する使用上の注意の項において、以下の旨が設定されていた。

- レナリドミド及び DEX の投与に際しては、「臨床成績」の項の内容、特に、用法及び用量を十分に理解した上で行うこと。また、併用薬剤の添付文書を熟読すること。
- 本薬単独投与での有効性及び安全性は確立していない。

- レナリドミド及び DEX 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。
- infusion reaction を軽減させる目的の DEX 等の前投与について。
- 本薬の投与速度について。
- infusion reaction が発現した際の対応について。
- 本薬又は併用薬剤のいずれかの薬剤の投与を延期、中断、あるいは中止した場合の、その他の薬剤の投与スケジュールについて。
- 本薬の調製方法。

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項及び以下に示す検討の結果、用法・用量に関連する使用上の注意の項を以下のように設定した上で、本薬の用法・用量を申請どおり設定することが適切であると判断した。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- 本薬と併用するレナリドミド及び DEX 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。
- 本薬単独投与での有効性及び安全性は確立していない。
- レナリドミド及び DEX 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。
- 本薬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、本薬の投与前に、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、本薬と併用する DEX は、経口投与（28 mg を本薬投与の 3～24 時間前に投与）と静脈内投与（8 mg を本薬投与の 45 分前までに完了）に分割して投与すること。
- 本薬は 0.5 mL/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 2 mL/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 |
| | 2～4 回目投与 | 1 | 2 | |
| 第 2 サイクル以降 | | 2 | | |

- Grade 4 の infusion reaction があらわれた場合には、直ちに本薬の投与を中止すること。Grade 3 の infusion reaction があらわれた場合には、直ちに本薬の投与を中断し、原則、再投与しないこと。Grade 2 の infusion reaction があらわれた場合には、直ちに本薬の投与を中断し、Grade 1 以下に回復した場合には、本薬の投与速度を 0.5 mL/分とし、再投与できる。本薬の再投与後に、infusion reaction が再発現した場合には、直ちに本薬の投与を再中断し、中断日に再投与しないこと。Grade 1 の infusion reaction があらわれた場合には、回復するまで本薬の投与速度を 0.5 mL/分とすること。本薬の投与速度を 0.5 mL/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 0.5 mL/分ずつ本薬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。
- DEX 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。

- 本薬は、300 mg 製剤の場合は 13 mL、400 mg 製剤の場合は 17 mL の注射用水で溶解し、25 mg/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 230 mL 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。

7.R.6.1 本薬の用法・用量について

申請者は、本薬の用法・用量について、以下のように説明している。

再発 MM 患者を対象に、ELd レジメンの有効性及び安全性を検討することを目的とした 1703 試験において、以下のように本薬の用法・用量が設定された。

- 併用する Ld レジメンの投与サイクルに合わせ、1 サイクルを 28 日間とした。なお、本薬と併用する DEX について、infusion reaction の発現予防を目的として、本薬の投与日においては、DEX 40 mg 経口投与に代えて、DEX 28 及び 8 mg をそれぞれ経口及び静脈内投与することとした。
- 本薬が MM 細胞の細胞膜上に発現する SLAMF7 との結合が飽和する最小有効濃度¹⁵⁾により早期に到達させることを目的として、第 1 及び 2 サイクルでは本薬を QW、第 3 サイクル以降では本薬を Q2W で投与する計画とした。

その結果、①本薬 20 mg/kg までの忍容性が確認されたこと、②本薬 10 mg/kg 及び 20 mg/kg 投与で本薬の臨床的有用性が期待され、かつ両用量間で、本薬の有効性及び安全性に明確な差異は認められなかったこと（7.1.3.2 参照）等から、004 試験における本薬の用法・用量を、1 サイクルを 28 日間とし、本薬 1 回 10 mg/kg を第 1 及び 2 サイクルでは QW、第 3 サイクル以降では Q2W で投与すると設定した。

上記の設定に基づき 004 試験が実施された結果、再発又は難治性の MM 患者に対する本薬の臨床的有用性が検証されたことから、当該試験における設定に基づき、本薬の申請用法・用量を設定した。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.6.2 本薬単独投与、及び他の抗悪性腫瘍剤との併用投与について

申請者は、本薬の単独投与、並びに本薬とレナリドミド及び DEX 以外の抗悪性腫瘍剤との併用投与について、以下のように説明している。

再発又は難治性の MM 患者を対象に、本薬の単独投与又は Ld レジメン以外との併用投与の有効性及び安全性を検証した臨床試験成績は得られていないことから、当該投与はいずれも推奨されないと考える。以上より、用法・用量において、本薬はレナリドミド及び DEX との併用により投与する旨を設定した上で、用法・用量に関連する使用上の注意の項において、本薬単独投与、並びにレナリドミド及び DEX 以外の抗悪性腫瘍剤との併用投与における有効性及び安全性は確立していない旨を注意喚起する予定である。

機構は、申請者の説明を了承した。

¹⁵⁾ ヒト MM 由来細胞株を皮下移植したマウスを用いた非臨床試験の結果（3.1.3 参照）、最大の腫瘍増殖抑制効果を指した時点での血清中本薬濃度の閾値（ C_{min} が 70 $\mu\text{g/mL}$ 以上）。

7.R.7 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後調査の計画について、以下のように説明している。

製造販売後の使用実態下における本薬の安全性等を検討することを目的として、本薬が投与された全症例を対象とした全例調査方式の製造販売後調査の実施を計画している。

本調査の重点調査項目は、004 試験において、infusion reaction が 230/318 例（72.3%）で認められ、本薬に特徴的な有害事象と考えられたことから、infusion reaction を設定した。

調査予定症例数については、004 試験と同数程度の infusion reaction の発現症例を確認することが可能と考えられる症例数として、330 例と設定した。

観察期間については、004 試験において infusion reaction を発現した 230 例のうち、197 例（85.7%）が本薬投与開始後 6 サイクル（24 週間）以内に発現したこと、及び本薬投与開始後 7 サイクル以降に、infusion reaction の発現率が増加する傾向が認められなかったことから、本薬投与開始後 6 サイクル（24 週間）と設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

日本人の再発又は難治性の MM 患者に対して本薬を投与した際の安全性情報は極めて限られていることから、製造販売後の一定期間は本薬が投与された全症例を対象とした製造販売後調査を実施し、安全性情報を迅速かつ偏りなく収集するとともに、得られた安全性情報を速やかに医療現場に提供する必要があると考える。

本調査の重点調査項目については、国内外の臨床試験における有害事象の発現状況を考慮し、本薬投与時に注意を要すると考えられる有害事象である infusion reaction、感染症、二次性悪性腫瘍、白内障及びリンパ球減少症を設定することが適当であると考ええる。

調査予定症例数及び観察期間については、重点調査項目の内容を考慮した上で、再検討する必要があると考える。

7.3 臨床試験において認められた有害事象等

安全性評価のため提出された資料における臨床試験成績のうち、死亡については「7.1 評価資料」及び「7.2 参考資料」の項に記載したが、死亡以外の主な有害事象は以下のとおりであった。

7.3.1 国内第 I 相試験（005 試験）

有害事象は全例に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象も全例に認められた。いずれかの群で発現率が 40%以上の有害事象は表 37 のとおりであった。

表 37 いずれかの群で 40%以上に認められた有害事象

| SOC PT (MedDRA/J ver.16.1) | 例数 (%) | | | |
|----------------------------------|-------------------|------------|-------------------|------------|
| | 10 mg/kg 群 3 例 | | 20 mg/kg 群 3 例 | |
| | 全 Grade | Grade 3 以上 | 全 Grade | Grade 3 以上 |
| 全有害事象 | 3 (100) | 3 (100) | 3 (100) | 3 (100) |
| 血液及びリンパ系障害 | | | | |
| 白血球減少症 | 3 (100) | 1 (33.3) | 3 (100) | 0 |
| リンパ球減少症 | 3 (100) | 3 (100) | 3 (100) | 2 (66.7) |
| 好中球減少症 | 3 (100) | 1 (33.3) | 2 (66.7) | 1 (33.3) |
| 血小板減少症 | 2 (66.7) | 0 | 0 | 0 |
| 胃腸障害 | | | | |
| 便秘 | 2 (66.7) | 0 | 2 (66.7) | 0 |
| 齲歯 | 0 | 0 | 2 (66.7) | 0 |
| 下痢 | 0 | 0 | 2 (66.7) | 0 |
| 悪心 | 2 (66.7) | 0 | 0 | 0 |
| 一般・全身障害及び投与部位の状態 | | | | |
| 発熱 | 3 (100) | 0 | 1 (33.3) | 0 |
| 倦怠感 | 0 | 0 | 2 (66.7) | 0 |
| 感染症及び寄生虫症 | | | | |
| 鼻咽頭炎 | 2 (66.7) | 0 | 2 (66.7) | 0 |
| 臨床検査 | | | | |
| ALT 増加 | 1 (33.3) | 0 | 2 (66.7) | 1 (33.3) |
| AST 増加 | 1 (33.3) | 0 | 2 (66.7) | 1 (33.3) |
| 神経系障害 | | | | |
| 味覚異常 | 2 (66.7) | 0 | 3 (100) | 0 |
| 皮膚及び皮下組織障害 | | | | |
| 発疹 | 2 (66.7) | 0 | 2 (66.7) | 0 |
| 皮膚乾燥 | 0 | 0 | 2 (66.7) | 0 |
| 精神障害 | | | | |
| 不眠症 | 2 (66.7) | 0 | 1 (33.3) | 0 |
| 血管障害 | | | | |
| 潮紅 | 0 | 0 | 2 (66.7) | 0 |

重篤な有害事象は、10 mg/kg 群で 1/3 例 (33.3%)、20 mg/kg 群で 3/3 例 (100%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、10 mg/kg 群で肝炎 1 例 (33.3%)、20 mg/kg 群で白内障、気管支肺炎、ALT 増加、AST 増加、血中 ALP 増加及び GGT 増加各 1 例 (33.3%) であった。このうち、10 mg/kg 群の肝炎 1 例、20 mg/kg 群の白内障 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.3.2 国際共同第Ⅲ相試験 (004 試験)

有害事象は ELd 群で 316/318 例 (99.4%)、Ld 群で 314/317 例 (99.1%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は ELd 群で 293/318 例 (92.1%)、Ld 群で 277/317 例 (87.4%) に認められた。いずれかの群で発現率が 30%以上の有害事象は表 38 のとおりであった。

表 38 いずれかの群で 30%以上に認められた有害事象

| SOC PT (MedDRA/J ver.17.0) | 例数 (%) | | | |
|----------------------------------|----------------|------------|---------------|------------|
| | ELd 群 318 例 | | Ld 群 317 例 | |
| | 全 Grade | Grade 3 以上 | 全 Grade | Grade 3 以上 |
| 全有害事象 | 316 (99.4) | 278 (87.4) | 314 (99.1) | 247 (77.9) |
| 一般・全身障害及び投与部位の状態 | | | | |
| 疲労 | 149 (46.9) | 27 (8.5) | 123 (38.8) | 26 (8.2) |
| 発熱 | 119 (37.4) | 8 (2.5) | 78 (24.6) | 9 (2.8) |
| 胃腸障害 | | | | |
| 下痢 | 149 (46.9) | 16 (5.0) | 114 (36.0) | 13 (4.1) |
| 便秘 | 113 (35.5) | 4 (1.3) | 86 (27.1) | 1 (0.3) |
| 血液及びリンパ系障害 | | | | |
| 貧血 | 124 (39.0) | 48 (15.1) | 117 (36.9) | 52 (16.4) |
| 好中球減少症 | 107 (33.6) | 79 (24.8) | 135 (42.6) | 105 (33.1) |
| 呼吸器、胸郭及び縦隔障害 | | | | |
| 咳嗽 | 100 (31.4) | 1 (0.3) | 57 (18.0) | 0 |

重篤な有害事象は ELd 群で 208/318 例 (65.4%)、Ld 群で 179/317 例 (56.5%) に認められた。各群で 5 例以上に認められた重篤な有害事象は、ELd 群で肺炎 35 例 (11.0%)、発熱 22 例 (6.9%)、疾患進行 13 例 (4.1%)、肺塞栓症及び気道感染各 10 例 (3.1%)、貧血 9 例 (2.8%)、急性腎不全 8 例 (2.5%)、気管支炎 7 例 (2.2%)、心房細動、全身健康状態低下、気管支肺炎及び皮膚有棘細胞癌各 6 例 (1.9%)、下痢、敗血症、形質細胞性骨髄腫、背部痛、悪性新生物進行、発熱性好中球減少症、深部静脈血栓症、白内障、血小板減少症及び蜂巣炎各 5 例 (1.6%)、Ld 群で肺炎 27 例 (8.5%)、発熱 15 例 (4.7%)、疾患進行 10 例 (3.2%)、肺塞栓症、心房細動及び下痢各 8 例 (2.5%)、気管支炎 7 例 (2.2%)、貧血、急性腎不全及び敗血症各 6 例 (1.9%)、形質細胞性骨髄腫、背部痛、腎不全、尿路感染、インフルエンザ及び敗血症性ショック各 5 例 (1.6%) であった。このうち、ELd 群の肺炎 18 例、発熱及び肺塞栓症各 8 例、気道感染 6 例、下痢及び深部静脈血栓症各 5 例、発熱性好中球減少症 3 例、気管支炎、皮膚有棘細胞癌、敗血症及び白内障各 2 例、貧血、急性腎不全、全身健康状態低下、気管支肺炎、血小板減少症及び蜂巣炎各 1 例、Ld 群の肺炎 8 例、肺塞栓症 6 例、発熱 5 例、敗血症 3 例、気管支炎、急性腎不全及び敗血症性ショック各 2 例、心房細動、下痢、腎不全、尿路感染及びインフルエンザ各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、ELd 群で 83/318 例 (26.1%)、Ld 群で 85/317 例 (26.8%) に認められた。各群で 3 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、ELd 群で疾患進行 10 例 (3.1%)、貧血、肺塞栓症、高血糖及び下痢各 3 例 (0.9%)、Ld 群で血小板減少症 6 例 (1.9%)、疲労、全身健康状態低下及び好中球減少症各 5 例 (1.6%)、疾患進行、貧血及び無力症各 4 例 (1.3%)、肺塞栓症、肺炎、腎不全及び敗血症各 3 例 (0.9%) であった。このうち、ELd 群の肺塞栓症、高血糖及び下痢各 3 例、Ld 群の好中球減少症及び疲労各 5 例、血小板減少症 4 例、肺塞栓症 3 例、全身健康状態低下、無力症及び敗血症各 2 例、貧血 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.3 海外第 I 相試験 (HuLuc63-1701 試験)

有害事象は 30/34 例 (88.2%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は 18/34 例 (52.9%) に認められた。発現率が 20% 以上の有害事象は、悪寒、疲労及び発熱各 13 例 (38.2%)、咳嗽及び頭痛各 10 例 (29.4%)、貧血 9 例 (26.5%)、悪心 8 例 (23.5%)、背部痛 7 例 (20.6%) であった。このうち、貧血 8 例、疲労及び発熱各 1 例は Grade 3 以上であった。

重篤な有害事象は、15/34 例（44.1%）に認められた。認められた重篤な有害事象は、発熱、肺炎、敗血症及び尿路感染各 2 例（5.9%）、貧血、発熱性好中球減少症、徐脈、うっ血性心不全、頻脈、メレナ、胸部不快感、胸痛、悪寒、過敏症、菌血症、ブドウ球菌性菌血症、偶発的過量投与、脊椎圧迫骨折、高カルシウム血症、筋力低下、片頭痛、腎不全、急性腎不全、呼吸困難、呼吸不全及び起立性低血圧各 1 例（2.9%）であった。このうち、発熱、徐脈、胸部不快感、悪寒、過敏症及び急性腎不全各 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は、2/34 例（5.9%）に認められた。認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、片頭痛、うっ血性心不全及び過敏症各 1 例（2.9%）であった。このうち、過敏症 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.4 海外第 I b/II 相試験（1703 試験）

7.3.4.1 第 I b 相パート

有害事象は全例に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象も全例に認められた。いずれかの群で発現率が 40%以上の有害事象は、表 39 のとおりであった。

表 39 いずれかの群で 40%以上に認められた有害事象

| SOC PT (MedDRA/J ver.16.1) | 例数 (%) | | | | | |
|----------------------------------|------------------|------------|-------------------|------------|--------------------|------------|
| | 5 mg/kg 群 3 例 | | 10 mg/kg 群 3 例 | | 20 mg/kg 群 22 例 | |
| | 全 Grade | Grade 3 以上 | 全 Grade | Grade 3 以上 | 全 Grade | Grade 3 以上 |
| 全有害事象 | 3 (100) | 2 (66.7) | 3 (100) | 3 (100) | 22 (100) | 19 (86.4) |
| 胃腸障害 | | | | | | |
| 下痢 | 1 (33.3) | 0 | 2 (66.7) | 2 (66.7) | 14 (63.6) | 2 (9.1) |
| 便秘 | 1 (33.3) | 0 | 2 (66.7) | 1 (33.3) | 11 (50.0) | 0 |
| 悪心 | 0 | 0 | 3 (100) | 0 | 11 (50.0) | 0 |
| 一般・全身障害及び投与部位 の状態 | | | | | | |
| 疲労 | 1 (33.3) | 1 (33.3) | 2 (66.7) | 0 | 15 (68.2) | 3 (13.6) |
| 発熱 | 0 | 0 | 0 | 0 | 10 (45.5) | 0 |
| 悪寒 | 2 (66.7) | 0 | 2 (66.7) | 0 | 1 (4.5) | 0 |
| 筋骨格系及び結合組織障害 | | | | | | |
| 筋痙縮 | 1 (33.3) | 0 | 1 (33.3) | 0 | 10 (45.5) | 0 |
| 関節痛 | 0 | 0 | 2 (66.7) | 0 | 7 (31.8) | 1 (4.5) |
| 血液及びリンパ系障害 | | | | | | |
| 貧血 | 2 (66.7) | 0 | 2 (66.7) | 1 (33.3) | 10 (45.5) | 2 (9.1) |
| 好中球減少症 | 2 (66.7) | 1 (33.3) | 3 (100) | 3 (100) | 7 (31.8) | 7 (31.8) |
| 血小板減少症 | 1 (33.3) | 1 (33.3) | 2 (66.7) | 2 (66.7) | 5 (22.7) | 5 (22.7) |
| 精神障害 | | | | | | |
| 不眠症 | 2 (66.7) | 0 | 1 (33.3) | 0 | 6 (27.3) | 0 |

重篤な有害事象は 10 mg/kg 群で 3/3 例（100%）、20 mg/kg 群で 12/22 例（54.5%）に認められた。認められた重篤な有害事象は、10 mg/kg 群で発熱性好中球減少症、心房細動、下痢、憩室穿孔、胃腸出血、消化管穿孔、代謝性アシドーシス及び急性腎不全各 1 例（33.3%）、20 mg/kg 群で肺障害 2 例（9.1%）、発熱性好中球減少症、心房細動、吐血、胸痛、アナフィラキシー反応、アスペルギルス感染、肺炎、敗血症、尿路感染、放射線胃腸炎、関節痛、肺塞栓症、上気道性喘鳴及び深部静脈血栓症各 1 例（4.5%）であった。このうち、10 mg/kg 群の憩室穿孔 1 例、20 mg/kg 群の肺障害、心房細動、吐血、アナフィラキシー反応、肺炎、尿路感染、肺塞栓症及び上気道性喘鳴各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、10 mg/kg 群で 2/3 例 (66.7%)、20 mg/kg 群で 5/22 例 (22.7%) に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、10 mg/kg 群で心房細動、胃腸出血、代謝性アシドーシス、急性腎不全及び憩室穿孔各 1 例 (33.3%)、20 mg/kg 群で心房細動、徐脈、アスペルギルス感染、アナフィラキシー反応、緑内障、上気道性喘鳴及び蕁麻疹各 1 例 (4.5%) であった。このうち、10 mg/kg 群の憩室穿孔 1 例、20 mg/kg 群のアナフィラキシー反応、緑内障、上気道性喘鳴及び蕁麻疹各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.4.1 第Ⅱ相パート

有害事象は全例に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 10 mg/kg 群で 36/36 例 (100%)、20 mg/kg 群で 35/37 例 (94.6%) に認められた。いずれかの群で発現率が 40%以上の有害事象は表 40 のとおりであった。

表 40 いずれかの群で 40%以上に認められた有害事象

| SOC PT (MedDRA/J ver.16.1) | 例数 (%) | | | |
|----------------------------------|--------------------|------------|--------------------|------------|
| | 10 mg/kg 群 36 例 | | 20 mg/kg 群 37 例 | |
| | 全 Grade | Grade 3 以上 | 全 Grade | Grade 3 以上 |
| 全有害事象 | 36 (100) | 32 (88.9) | 37 (100) | 25 (67.6) |
| 一般・全身障害及び投与部位の状態 | | | | |
| 疲労 | 24 (66.7) | 3 (8.3) | 17 (45.9) | 2 (5.4) |
| 発熱 | 14 (38.9) | 1 (2.8) | 17 (45.9) | 1 (2.7) |
| 胃腸障害 | | | | |
| 下痢 | 24 (66.7) | 5 (13.9) | 24 (64.9) | 2 (5.4) |
| 便秘 | 18 (50.0) | 0 | 19 (51.4) | 0 |
| 悪心 | 18 (50.0) | 0 | 17 (45.9) | 1 (2.7) |
| 感染症及び寄生虫症 | | | | |
| 上気道感染 | 19 (52.8) | 1 (2.8) | 15 (40.5) | 1 (2.7) |
| 筋骨格系及び結合組織障害 | | | | |
| 筋痙縮 | 22 (61.1) | 2 (5.6) | 23 (62.2) | 0 |
| 背部痛 | 17 (47.2) | 3 (8.3) | 13 (35.1) | 1 (2.7) |
| 血管及びリンパ系障害 | | | | |
| 貧血 | 17 (47.2) | 6 (16.7) | 12 (32.4) | 5 (13.5) |
| 精神障害 | | | | |
| 不眠症 | 10 (27.8) | 0 | 15 (40.5) | 2 (5.4) |

重篤な有害事象は 10 mg/kg 群で 21/36 例 (58.3%)、20 mg/kg 群で 21/37 例 (56.8%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、10 mg/kg 群で肺炎 4 例 (11.1%)、敗血症 3 例 (8.3%)、気管支炎、蜂巣炎及び失神各 2 例 (5.6%)、発熱性好中球減少症、好中球減少症、骨髄異形成症候群、扁平上皮癌、一過性脳虚血発作、肺塞栓症、徐脈、頻脈、便秘、クロストリジウム・ディフィシレ免疫、H1N1 インフルエンザ、帯状疱疹、インフルエンザ、限局性感染、ウイルス性肺炎、術後創感染、低カリウム血症、背部痛、骨痛、筋骨格痛、脊椎痛、悪性黒色腫、脳血管発作、大発作痙攣、腎仙痛、急性腎不全、呼吸困難、肺障害、発疹、進行性高血圧及び表在性静脈炎各 1 例 (2.8%)、20 mg/kg 群で肺炎 5 例 (13.5%)、発熱、錯乱状態及び腎不全各 2 例 (5.4%)、敗血症、気管支炎、蜂巣炎、発熱性好中球減少症、好中球減少症、骨髄異形成症候群、扁平上皮癌、一過性脳虚血発作、肺塞栓症、リンパ球減少症、心房細動、悪心、食道静脈瘤、嘔吐、多臓器不全、胆嚢炎、肺感染、髄膜炎、内臓リーシュマニア症、高カルシウム血症、膀胱移行上皮癌、乳腺上皮内小葉癌、前立腺癌、一過性全健忘、良性前立腺肥大症、前立腺炎、急性呼吸不全、肺臓炎、深部静脈血栓症及び静脈炎各 1 例 (2.7%) であった。このうち、10 mg/kg 群の

肺炎 4 例、敗血症及び気管支炎各 2 例、失神、発熱性好中球減少症、好中球減少症、骨髓異形成症候群、扁平上皮癌、肺塞栓症、徐脈、便秘、帯状疱疹、インフルエンザ、術後創感染、ウイルス性肺炎、悪性黒色腫、脳血管発作、肺障害及び発疹各 1 例、20 mg/kg 群の肺炎、発熱性好中球減少症、好中球減少症、骨髓異形成症候群、肺塞栓症、リンパ球減少症、心房細動、悪心、食道静脈瘤、嘔吐、内臓リーシュマニア症、前立腺癌、一過性全健忘、深部静脈血栓症及び静脈炎各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、10 mg/kg 群で 6/36 例 (16.7%)、20 mg/kg 群で 10/37 例 (27.0%) に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、10 mg/kg 群で敗血症、骨髓異形成症候群、アレルギー性皮膚炎、骨痛、転倒、筋力低下及び間質性肺疾患各 1 例 (2.8%)、20 mg/kg 群で敗血症、骨髓異形成症候群、膀胱移行上皮癌、血小板減少症、発熱性好中球減少症、白血球減少症、好中球減少症、斑状丘疹状皮膚疹、前立腺癌、糸球体腎炎、内臓リーシュマニア症、C-反応性タンパク増加、多臓器不全、蜂巣炎、肺炎及び髄膜炎各 1 例 (2.7%) であった。このうち、10 mg/kg 群の骨髓異形成症候群、アレルギー性皮膚炎、転倒、筋力低下及び間質性肺疾患各 1 例、20 mg/kg 群の骨髓異形成症候群、血小板減少症、発熱性好中球減少症、白血球減少症、好中球減少症、斑状丘疹状皮膚疹、前立腺癌、糸球体腎炎、内臓リーシュマニア症及び C-反応性タンパク増加各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.5 海外第 I b 相試験 (CA204007 試験)

有害事象は全例に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 21/26 例 (80.8%) に認められた。発現率が 30%以上の有害事象は、疲労 16 例 (61.5%)、下痢 11 例 (42.3%)、背部痛、便秘及び貧血各 10 例 (38.5%)、発熱及び末梢性浮腫各 9 例 (34.6%)、血小板減少症及び高血糖各 8 例 (30.8%) であった。このうち、高血糖 4 例、下痢、疲労、貧血及び血小板減少症各 2 例、背部痛 1 例は Grade 3 以上であった。

重篤な有害事象は、15/26 例 (57.7%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、肺炎及び上気道感染各 2 例 (7.7%)、敗血症、肺塞栓症、RS ウイルス肺炎、軟部組織感染、痛風、高血糖、腹痛、胆嚢炎、高血圧クリーゼ、胸部不快感、胸痛、発熱、気管支炎、インフルエンザ、ブドウ球菌性菌血症、高カルシウム血症、高カリウム血症、発熱性好中球減少症、心房細動、頻脈、甲状腺機能低下症、下痢、血中クレアチニン増加、呼吸困難及び深部静脈血栓症各 1 例 (3.8%) であった。このうち、肺炎、上気道感染、敗血症、肺塞栓症、軟部組織感染、高血糖、高血圧クリーゼ、ブドウ球菌性菌血症、発熱性好中球減少症及び深部静脈血栓症各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、4/26 例 (15.4%) に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、注入に伴う反応、軟部組織感染、血中クレアチニン増加、激越及び薬疹各 1 例 (3.8%) であった。このうち、注入に伴う反応、軟部組織感染、激越及び薬疹各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.6 海外第 I 相試験 (HuLuc63-1702 試験)

有害事象は全例に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 23/28 例 (82.1%) に認められた。発現率が 30%以上の有害事象は、疲労 24 例 (85.7%)、下痢 21 例 (75.0%)、貧血 19 例 (67.9%)、血小板減少症及び悪心各 18 例 (64.3%)、高血糖 16 例 (57.1%)、リンパ球減少症 15 例 (53.6%)、白血球減少症、好中球減少症、便秘及び末梢性ニューロパチー各 13 例 (46.4%)、頭痛 11 例 (39.3%)、

嘔吐、発熱及び上気道感染各 10 例 (35.7%)、悪寒 9 例 (32.1%) であった。このうち、リンパ球減少症 7 例、血小板減少症及び疲労各 4 例、好中球減少症、高血糖及び末梢性ニューロパチー各 3 例、貧血及び白血球減少症各 2 例、嘔吐及び上気道感染各 1 例は Grade 3 以上であった。

重篤な有害事象は、10/28 例 (35.7%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、肺炎 4 例 (14.3%)、嘔吐、敗血症、急性心筋梗塞、高カルシウム血症、脱水、胸痛、胃腸炎、インフルエンザ、イレウス及び代謝性脳症各 1 例 (3.6%) であった。このうち、敗血症、胸痛、胃腸炎及びイレウス各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、9/28 例 (32.1%) に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、末梢性ニューロパチー及び体重減少各 2 例 (7.1%)、敗血症、急性心筋梗塞、胃腸炎、四肢痛、代謝性脳症及び末梢性感覚ニューロパチー各 1 例 (3.6%) であった。このうち、末梢性ニューロパチー 2 例、体重減少、敗血症、胃腸炎、四肢痛及び末梢性感覚ニューロパチー各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.7 海外第Ⅱ相試験 (CA204009 試験)

有害事象は EBd 群で 75/75 例 (100%)、Bd 群で 72/75 例 (96.0%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は EBd 群で 63/75 例 (84.0%)、Bd 群で 63/75 例 (84.0%) に認められた。いずれかの群で発現率が 30%以上の有害事象は表 41 のとおりであった。

表 41 いずれかの群で 30%以上に認められた有害事象

| SOC PT (MedDRA/J ver.17.0) | 例数 (%) | | | |
|----------------------------------|---------------|------------|--------------|------------|
| | EBd 群 75 例 | | Bd 群 75 例 | |
| | 全 Grade | Grade 3 以上 | 全 Grade | Grade 3 以上 |
| 全有害事象 | 75 (100) | 55 (73.3) | 72 (96.0) | 51 (68.0) |
| 胃腸障害 | | | | |
| 下痢 | 32 (42.7) | 6 (8.0) | 25 (33.3) | 3 (4.0) |
| 便秘 | 29 (38.7) | 1 (1.3) | 22 (29.3) | 0 |
| 一般・全身障害及び投与部位の状態 | | | | |
| 発熱 | 25 (33.3) | 0 | 20 (26.7) | 3 (4.0) |
| 神経系障害 | | | | |
| 末梢性ニューロパチー | 26 (34.7) | 6 (8.0) | 25 (33.3) | 7 (9.3) |
| 呼吸器、胸郭及び縦隔障害 | | | | |
| 咳嗽 | 29 (38.7) | 1 (1.3) | 17 (22.7) | 0 |
| 血液及びリンパ系障害 | | | | |
| 貧血 | 28 (37.3) | 5 (6.7) | 21 (28.0) | 5 (6.7) |

重篤な有害事象は EBd 群で 35/75 例 (46.7%)、Bd 群で 31/75 例 (41.3%) に認められた。各群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、EBd 群で肺炎 6 例 (8.0%)、下痢 4 例 (5.3%)、失神 3 例 (4.0%)、腹痛、悪心、悪性新生物進行、腎不全、蜂巣炎、高血糖及び末梢性浮腫各 2 例 (2.7%)、Bd 群で肺炎 4 例 (5.3%)、発熱 3 例 (4.0%)、敗血症、嘔吐、小腸閉塞、心肺停止及び急性腎不全各 2 例 (2.7%) であった。このうち、EBd 群の下痢及び高血糖各 2 例、Bd 群の嘔吐 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、EBd 群で 21/75 例 (28.0%)、Bd 群で 26/75 例 (34.7%) に認められた。2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、EBd 群で末梢性ニューロパチー及び血小板減少症各 3 例 (4.0%)、腎不全、神経痛、貧血、背部痛、下痢及び血中クレアチニン増加各 2 例 (2.7%)、Bd 群で末梢性ニューロパチー 6 例 (8.0%)、錯感覚、発熱及び肺炎各 3 例 (4.0%)、

心肺停止及び起立性低血圧各 2 例 (2.7%) であった。このうち、EBd 群の末梢性ニューロパチー 3 例、神経痛及び下痢各 2 例、血小板減少症 1 例、Bd 群の末梢性ニューロパチー 4 例、錯感覚及び起立性低血圧各 2 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.8 海外第Ⅱa 相試験 (CA204010 試験)

有害事象は全例に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 30/40 例 (75.0%) に認められた。発現率が 20%以上の有害事象は表 42 のとおりであった。

表 42 発現率が 20%以上の有害事象

| SOC PT (MedDRA/J ver.16.1) | 例数 (%) 40 例 | |
|----------------------------------|----------------|------------|
| | 全 Grade | Grade 3 以上 |
| 全有害事象 | 40 (100) | 27 (67.5) |
| 一般・全身障害及び投与部位の状態 | | |
| 無力症 | 14 (35.0) | 0 |
| 末梢性浮腫 | 10 (25.0) | 1 (2.5) |
| 発熱 | 10 (25.0) | 0 |
| 感染症及び寄生虫症 | | |
| 気道感染 | 9 (22.5) | 3 (7.5) |
| 神経系障害 | | |
| 末梢性ニューロパチー | 9 (22.5) | 1 (2.5) |
| 筋骨格系及び結合組織障害 | | |
| 背部痛 | 8 (20.0) | 2 (5.0) |
| 胃腸障害 | | |
| 便秘 | 8 (20.0) | 1 (2.5) |
| 血液及びリンパ系障害 | | |
| 貧血 | 15 (37.5) | 5 (12.5) |

重篤な有害事象は、23/40 例 (57.5%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、気道感染及び肺臓炎各 3 例 (7.5%)、肺炎、敗血症性ショック、悪性新生物進行及び錯乱状態各 2 例 (5.0%)、アスペルギルス感染、気管支肺アスペルギルス症、蜂巣炎、帯状疱疹、肺感染、鼻出血、肺塞栓症、肺水腫、心臓死、疾患進行、突然死、心肺停止、心筋炎、大腿骨骨折、脊椎骨折、腎不全、急性腎不全、膵炎、気管支吸引、脊椎痛及び高血圧各 1 例 (2.5%) であった。このうち、錯乱状態 2 例 (5.0%)、肺炎、肺塞栓症、突然死及び心筋炎各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、13/40 例 (32.5%) に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、敗血症性ショック 2 例 (5.0%)、気道感染、肺臓炎、肺水腫、ラ音、心肺停止、心筋炎、腎不全、急性腎不全、血小板減少症、膵炎、心臓死及び大腿骨骨折各 1 例 (2.5%) であった。このうち、心筋炎 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.9 海外第Ⅱ相試験 (CA204011 試験)

有害事象は 29/31 例 (93.5%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は 17/31 例 (54.8%) に認められた。発現率が 20%以上の有害事象は、上気道感染 12 例 (38.7%)、疲労及び不眠症各 9 例 (29.0%) であった。このうち、上気道感染、疲労及び不眠症各 1 例は Grade 3 以上であった。

重篤な有害事象は、12/31 例 (38.7%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、肺炎 2 例 (6.5%)、上気道感染、尿路性敗血症、無力症、注入に伴う反応、病的骨折、一過性脳虚血発作、直腸膿瘍、前立

腺癌、腎細胞癌、呼吸困難、呼吸不全、回転性めまい、脱水及び急性腎不全各 1 例（3.2%）であった。このうち、肺炎、注入に伴う反応及び呼吸困難各 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は、5/31 例（16.1%）に認められた。認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、無力症、悪寒、局所腫脹、倦怠感、末梢性浮腫、クッシング様症状、腹部膨満、尿路性敗血症、病的骨折、脱毛症及び腎細胞癌各 1 例（3.2%）であり、いずれも本薬との因果関係が否定された。

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

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書面による調査を実施した。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。

8.2 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 5.3.3.2-1、5.3.5.1-1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、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。なお、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、一部の実施医療機関において以下の事項が認められたため、当該実施医療機関の長に改善すべき事項として通知した。

<改善すべき事項>

実施医療機関

- 治験実施計画書からの逸脱（治験薬の投与速度に係る規定の不遵守、治験期間中に併用される薬剤の用法・用量に係る規定の不遵守）

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 に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本薬は、主に MM 細胞表面の細胞膜上に発現する SLAMF7 と結合し、MM 細胞に対して、Fc 受容体を介した NK 細胞との相互作用により ADCC 活性を誘導すること等により、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられる新有効成分含有医薬品であり、再発又は難治性の MM に対する治療選択肢の一つとして、臨床的意義があると考え。また機構は、本薬の効能・効果、用法・用量、製造販売後の検討事項等については、さらに検討が必要と考える。

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

審査報告 (2)

平成 28 年 8 月 30 日

申請品目

| | |
|---------|-----------------------------------|
| [販 売 名] | エムプリシティ点滴静注用 300 mg、同点滴静注用 400 mg |
| [一 般 名] | エロツズマブ（遺伝子組換え） |
| [申 請 者] | ブリistol・マイヤーズスクイブ株式会社 |
| [申請年月日] | 平成 27 年 12 月 24 日 |

1. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「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 有効性について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.2 有効性について」の項における検討の結果、再発又は難治性の多発性骨髄腫（以下、「MM」）患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（CA204004 試験、以下「004 試験」）において、主要評価項目とされた無増悪生存期間について、対照群として設定されたレナリドミド水和物（以下、「レナリドミド」）及びデキサメタゾン（以下、「DEX」）の併用投与（以下、「Ld レジメン」）群（以下、「Ld 群」）と比較して、エロツズマブ（遺伝子組換え）（以下、「本薬」）、レナリドミド及び DEX の併用投与（以下、「ELd レジメン」）群（以下、「ELd 群」）で有意な延長が検証されたこと等から、当該患者に対する本薬の有効性は示されたと判断した。

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。また、専門委員からは、以下の意見が出された。

- 本薬は、血清中 M タンパクの測定に用いられる血清タンパク電気泳動法（SPEP）及び血清免疫固定電気泳動法（IFE）により検出され、完全奏効の判定等に影響を及ぼす可能性がある旨を医療現場に情報提供することが望ましい。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬が完全奏効の判定等に影響を及ぼす可能性があることについては、医療現場にとって有用な情報と考えることから、添付文書等を用いて、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

以上より、機構は、上記について適切に対応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。

1.2 安全性について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.3 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、infusion reaction、感染症、二次性悪性腫瘍、白内障及びリンパ球減少症であると判断した。

また、機構は、本薬の使用にあたっては、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等の適切な対応がなされるのであれば、本薬は忍容可能であると判断した。

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。また、専門委員からは、以下の意見が出された。

- 004 試験におけるヘルペスウイルス感染症（帯状疱疹を含む）に対する予防投与の有無別の当該事象の発現状況については、予防投与の必要性を判断する上で重要な情報であることから、資材等を用いて、医療現場に情報提供することが望ましい。

機構は、予防投与の有無別のヘルペスウイルス感染症（帯状疱疹を含む）の発現状況について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

004 試験におけるヘルペスウイルス感染症（帯状疱疹を含む）の発現状況は表 43 のとおりであった。

表 43 ヘルペスウイルス感染症（帯状疱疹を含む）の発現状況（004 試験）

| MedDRA PT (MedDRA ver.17.0) | 例数 | | | |
|--------------------------------|---------------|--------------|----------------|---------------|
| | 予防投与あり | | 予防投与なし | |
| | ELd 群 73 例 | Ld 群 84 例 | ELd 群 245 例 | Ld 群 233 例 |
| ヘルペスウイルス感染症 | 1 (1.4) | 0 | 42 (17.1) | 21 (9.0) |
| 帯状疱疹 | 1 (1.4) | 0 | 18 (7.3) | 9 (3.9) |
| 口腔ヘルペス | 0 | 0 | 17 (6.9) | 13 (5.6) |
| ヘルペスウイルス感染 | 0 | 0 | 7 (2.9) | 0 |

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

004 試験において、ヘルペスウイルス感染症に対する予防投与は設定されていなかったこと、並びに 004 試験の結果、ELd 群において Grade 3 以上のヘルペスウイルス感染症の発現率は低かったこと（審査報告 (1) 7.R.3.4 参照）及びヘルペスウイルス感染症は休薬等により管理可能であったことから、現時点において、ヘルペスウイルス感染症に対する予防投与は必須ではないと考える。ただし、予防投与の有無別のヘルペスウイルス感染症（帯状疱疹を含む）の発現状況については、資材等により、医療現場に情報提供する必要があると考える。

加えて、専門協議の実施後に、現在実施中である未治療のMM患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（CA204116試験、以下、「116試験」）において、ELdレジメンが投与された患者1例¹⁶⁾で間質性肺疾患（以下、「ILD」）による死亡が認められた旨が、申請者より報告されたことから、機構は、本薬投与によるILDの最新の発現状況について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

004試験におけるILD（MedDRA SMQの「間質性肺疾患」に該当する事象）の発現状況は表44のとおりであった。

¹⁶⁾ 71歳男性。ELd レジメン投与開始 122 日後（第 5 サイクル）に、労作性呼吸困難のため入院した（本薬、レナリドミド及び DEX の最終投与日は、それぞれ ELd レジメン投与開始 121、121 及び 120 日後）。ステロイドパルス療法を施行したが、ILD の増悪を認め、ELd レジメン投与中止 50 日後に ILD により死亡した。ILD について、レナリドミドとの因果関係は否定されなかった一方で、本薬及び DEX との因果関係は否定された。

表44 ILDの発現状況（004試験）

| MedDRA PT (MedDRA ver.17.0) | 例数 (%) | | | |
|--------------------------------|----------------|------------|---------------|------------|
| | ELd 群 318 例 | | Ld 群 317 例 | |
| | 全 Grade | Grade 3 以上 | 全 Grade | Grade 3 以上 |
| ILD | 7 (2.2) | 1 (0.3) | 7 (2.2) | 3 (0.9) |
| 肺臓炎 | 4 (1.3) | 0 | 3 (0.9) | 2 (0.6) |
| ILD | 1 (0.3) | 0 | 4 (1.3) | 1 (0.3) |
| 閉塞性細気管支炎 | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 0 | 0 |
| 細気管支炎 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 |

ELd 群及び Ld 群において、死亡に至った ILD は認められなかった。ELd 群及び Ld 群において、重篤な ILD はそれぞれ 2/318 例 (0.6%) 及び 4/317 例 (1.3%) に認められた。事象の内訳は、ELd 群で肺臓炎及び閉塞性細気管支炎各 1 例、Ld 群で肺臓炎及び ILD 各 2 例であり、うち、ELd 群の閉塞性細気管支炎 1 例、Ld 群の肺臓炎 2 例及び ILD 1 例では、治験薬との因果関係は否定されなかった。ELd 群及び Ld 群において、治験薬の投与中止に至った ILD は、それぞれ 1/318 例 (0.3%) 及び 1/317 例 (0.3%)、治験薬の休薬に至った ILD はそれぞれ 3/318 例 (0.9%) 及び 2/317 例 (0.6%) に認められ、治験薬の減量に至った ILD は認められなかった。

また、国内第 I 相試験 (CA204005 試験、以下、「005 試験」)、004 試験、海外第 I 相試験 (HuLuc63-1701 試験)、海外第 I b/II 相試験 (HuLuc63-1703 試験)、海外第 I b 相試験 (CA204007 試験)、海外第 I 相試験 (HuLuc63-1702 試験)、海外第 II 相試験 (CA204009 試験)、海外第 II a 相試験 (CA204010 試験)、海外第 II 相試験 (CA204011 試験) 及び海外第 II 相試験 (CA204112 試験) の本薬投与例における ILD は 13/729 (1.8%) に認められた。死亡に至った ILD は認められなかった。重篤な ILD 及び治験薬の投与中止に至った ILD は、それぞれ 7/729 例 (1.0%) 及び 3/729 例 (0.4%) に認められた。

実施中の臨床試験¹⁷⁾ 及びデータベース固定後に ILD が認められた臨床試験 (005 試験) において、重篤な ILD は 10 例に認められた。死亡に至った ILD は 1 例¹⁶⁾、Grade 3 以上の ILD は 9 例であり、うち、4 例は治験薬との因果関係は否定されなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

004試験において、ELd群とLd群との間でILDの発現状況に明確な差異は認められなかったこと等から、現時点において、本薬投与によるILDの発現について、明確に結論付けることは困難であると考え。しかしながら、116試験において、ILDにより死亡に至った日本人患者が認められていること等を考慮すると、ILDの発現状況について、添付文書等を用いて医療現場に適切に情報提供するとともに、製造販売後も引き続き情報収集する必要があると判断した。

以上より、機構は、上記について適切に対応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 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.5 臨床的位置付け及び効能・効果について」の項における検討の結果、

¹⁷⁾ 116 試験、海外第 I / II 相試験 (SWOG S1211 試験)、海外第 III 相試験 (CA204006 試験) 及び海外 compassionate use 試験 (CA204022 試験)

Ld レジメンとの併用投与において、本薬は、再発又は難治性の MM に対する治療選択肢の一つとして位置付けられることから、添付文書の臨床成績の項において、004 試験に組み入れられた患者の前治療歴等を記載し、効能・効果に関連する使用上の注意の項で以下の旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を申請どおり「再発又は難治性の多発性骨髄腫」と設定することが適切であると判断した。

- 本薬による治療は、少なくとも一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。
- 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、本薬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。

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、上記のように効能・効果及び効能・効果に関連する使用上の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。

1.4 用法・用量について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.6 用法・用量について」の項における検討の結果、用法・用量に関連する使用上の注意の項において以下の旨を注意喚起した上で、本薬の用法・用量を申請どおり「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 10 mg/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。」と設定することが適切であると判断した。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- 本薬と併用するレナリドミド及び DEX 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。
- 本薬単独投与での有効性及び安全性は確立していない。
- レナリドミド及び DEX 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。
- 本薬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、本薬の投与前に、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、本薬と併用する DEX は、経口投与（28 mg を本薬投与の 3～24 時間前に投与）と静脈内投与（8 mg を本薬投与の 45 分前までに投与完了）に分割して投与すること。
- 本薬は 0.5 mL/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 2 mL/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 |
| | 2～4 回目投与 | 1 | 2 | |
| 第 2 サイクル以降 | | 2 | | |

- 本薬投与により infusion reaction が発現した場合には、以下のように、本薬の投与中止、中断、投与速度の変更等を行うこと。

| NCI-CTCAE*による Grade 判定 | 処置 |
|------------------------|--|
| Grade 4 | 直ちに本薬の投与を中止すること。 |
| Grade 3 | 直ちに本薬の投与を中断すること。 原則、再投与しないこと。 |
| Grade 2 | 直ちに本薬の投与を中断すること。 Grade 1 以下に回復した場合には、本薬の投与速度を 0.5 mL/分とし、再投与できる。本薬の投与速度を 0.5 mL/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 0.5 mL/分ずつ本薬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。本薬の再投与後に、infusion reaction が再発現した場合には、直ちに本薬の投与を再中断し、中断日に再投与しないこと。 |
| Grade 1 | 回復するまで本薬の投与速度を 0.5 mL/分とすること。本薬の投与速度を 0.5 mL/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 0.5 mL/分ずつ本薬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

- DEX 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、本薬の投与の可否を判断すること。
- 本薬は、300 mg 製剤の場合は 13 mL、400 mg 製剤の場合は 17 mL の注射用水で溶解し、25 mg/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 230 mL 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。

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・用量に関連する使用上の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。

1.5 医薬品リスク管理計画（案）について

申請者は、製造販売後の使用実態下における本薬の安全性等を検討することを目的として、本薬が投与された全症例を対象とし、目標症例数を 330 例、観察期間を本薬投与開始後 6 サイクル（24 週間）とする製造販売後調査の実施を計画している。

機構は、審査報告（1）の「7.R.7 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、製造販売後の一定期間は本薬が投与された全症例を対象とした製造販売後調査を実施し、安全性情報を迅速かつ偏りなく収集するとともに、得られた安全性情報を速やかに医療現場に提供する必要があると判断した。また、本調査の実施計画について、以下のように判断した。

- 重点調査項目については、申請者が設定した項目に加え、感染症、二次性悪性腫瘍、白内障及びリンパ球減少を追加する必要がある。
- 目標症例数及び観察期間については、重点調査項目の内容を考慮した上で、再検討する必要がある。

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、「1.2 安全性について」の項及び上記の検討を踏まえ、本調査計画を再検討するよう指示し、申請者は以下のように回答した。

- 重点調査項目として、感染症、二次性悪性腫瘍、白内障、リンパ球減少及びILDを追加する。
- 目標症例数については、本調査で重点調査項目に設定する各事象の発現状況を004試験のELD群における発現状況と比較することを考慮し、330例と設定する。
- 観察期間については、004試験のELD群において、重点調査項目に設定する各事象の発現時期が、概ね本薬投与開始後18サイクル以内であったことを考慮し、本薬投与開始後18サイクルと設定する。

機構は、申請者の回答を了承した。

また、機構は、「1.2 安全性について」の項及び上記の議論を踏まえ、現時点における医薬品リスク管理計画(案)について、表45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こと、並びに表46に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 45 医薬品リスク管理計画(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 |
| <ul style="list-style-type: none"> • infusion reaction • 感染症 • 二次性悪性腫瘍 • 白内障 • リンパ球減少 | <ul style="list-style-type: none"> • ILD | 設定なし |
| 有効性に関する検討事項 | | |
| <ul style="list-style-type: none"> • 使用実態下における有効性 | | |

表 46 医薬品リスク管理計画(案)における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

| 追加の医薬品安全性監視活動 | 追加のリスク最小化活動 |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • 市販直後調査 • 特定使用成績調査(全例調査) • 製造販売後臨床試験(004試験の継続試験) • 製造販売後臨床試験(005試験の継続試験) • 製造販売後臨床試験(CA204220試験*の継続試験) | <ul style="list-style-type: none"> • 市販直後調査による情報提供 • 医療従事者向け資料の作成及び配布 |

*: 004試験を主たる治験とする人道的見地から実施される治験

表 47 製造販売後調査計画の骨子(案)

| | |
|--------|--|
| 目的 | 製造販売後の使用実態下における本薬の安全性等を検討すること |
| 調査方法 | 全例調査方式 |
| 対象患者 | 本薬が投与された全症例 |
| 観察期間 | 本薬投与開始後18サイクル |
| 予定症例数 | 330例 |
| 主な調査項目 | 重点調査項目: infusion reaction、感染症、二次性悪性腫瘍、白内障、リンパ球減少及びILD 上記以外の主な調査項目: 患者背景(performance status、診断日、病期分類、治療歴等)、本薬の投与状況、併用薬、有害事象等 |

1.6 その他

1.6.1 300 mg 製剤の貯法及び有効期間について

審査報告(1)の作成時点において継続中であった300mg製剤の長期保存試験について、24カ月までの試験成績が提出され、申請者は、当該試験成績を基に、300mg製剤の貯法及び有効期間について、以下のように説明している。

300 mg 製剤 3 ロットにおいて、いずれの試験項目についても実施期間を通じて明確な変化は認められなかったことから、300 mg 製剤の貯法及び有効期間を、ブチルゴム栓及びガラスバイアルを用いて、遮光下、2～8℃で凍結を避けて保存するとき 24 カ月と設定する。

機構は、申請者の説明を了承した。

2. 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。本品目は希少疾病用医薬品に指定されていることから再審査期間は 10 年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当し、生物由来製品に該当すると判断する。

[効能・効果]

再発又は難治性の多発性骨髄腫

[用法・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 10 mg/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。

[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。

[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]

- (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

[効能・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・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（28 mg を本剤投与の3～24時間前に投与）と静脈内投与（8 mg 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。
- (5) 本剤は 0.5 mL/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 2 mL/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 |
| | 2～4 回目投与 | 1 | 2 | |
| 第 2 サイクル以降 | | 2 | | |

- (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。

| 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 0.5 mL/分とし、再投与できる。本剤の投与速度を 0.5 mL/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 0.5 mL/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 0.5 mL/分とすること。本剤の投与速度を 0.5 mL/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 0.5 mL/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) 本剤は、300 mg 製剤の場合は 13 mL、400 mg 製剤の場合は 17 mL の注射用水で溶解し、25 mg/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 230 mL 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。

以上