

審査報告書

令和元年 10 月 15 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 31 年 2 月 26 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（6）新用量医薬品
[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、再発又は難治性の多発性骨髄腫に対する本品目のポマリドミド及びデキサメタゾンとの併用投与の一定の有効性は示され、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、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果]

再発又は難治性の多発性骨髄腫

（変更なし）

[用法・用量]

レナリドミド及びデキサメタゾン併用の場合：

~~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。

ポマリドミド及びデキサメタゾン併用の場合：

通常、成人にはエロツズマブ（遺伝子組換え）として、28 日間を 1 サイクルとし、最初の 2 サイクルは 1 回 10 mg/kg を 1 週間間隔で 4 回（1、8、15、22 日目）、3 サイクル以降は 1 回 20 mg/kg を 4 週間間隔（1 日目）で点滴静注する。

（下線部追加、取消線部削除）

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告(1)

令和元年8月29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31年2月26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 (変更なし)

[申請時の用法・用量]	<p><u>レナリドミド及びデキサメタゾンとの併用の場合</u> 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。</p> <p><u>ポマリドミド及びデキサメタゾンとの併用の場合</u> <u>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4週間間隔で1回20 mg/kg（1日目）点滴静注する。</u></p>
-------------	--

(下線部追加、取消線部削除)

[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	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	3
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
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	3
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
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	4
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	4
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	22
9. 審査報告(1) 作成時における総合評価	22

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

1.1 申請品目の概要

本薬は、米国 PDL BioPharma 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。

本邦では、本薬は 2016 年 9 月に「再発又は難治性の多発性骨髄腫」を効能・効果として、本薬/Ld 投与の用法・用量にて承認されている。

1.2 開発の経緯等

再発又は難治性の MM に対する本薬/Pd 投与の臨床開発として、申請者により、再発又は難治性の MM 患者を対象とした国際共同第 II 相試験 (125 試験) が 2016 年 3 月から実施された。

米国及びEUでは、125試験を主要な試験成績として、それぞれ2018年6月及び8月に再発又は難治性の MM に対する本薬/Pd投与に係る本薬の申請が行われ、米国では2018年11月に「EMPLICITI is indicated in combination with pomalidomide and dexamethasone for the treatment of adult patients with multiple myeloma who have received at least two prior therapies including lenalidomide and a proteasome inhibitor.」を効能・効果として承認され、EUでは審査中である。

なお、2019 年 7 月時点において、本薬の再発又は難治性の MM に対する本薬/Pd 投与に係る用法・用量は、米国のみで承認されている。

本邦においては、申請者により、125 試験の患者登録が 20 年 月 から実施された。

今般、125 試験を主要な試験成績として、再発又は難治性の MM に対する本薬/Pd 投与に係る本薬の用法・用量を追加する一変申請が行われた。

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・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

本申請は新用量に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

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

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

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

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

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

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

「生物薬剤学試験及び関連する分析法に関する資料」として、抗エロツズマブ抗体、抗エロツズマブ中和抗体等の測定法に関する資料が提出されており、申請者は、当該測定法が使用された 125 試験の検体については、本薬の影響を受けずに抗エロツズマブ抗体を測定可能であった旨を説明している。

また、「臨床薬理試験に関する資料」として、125 試験成績等が提出されており、申請者は、当該試験成績等に基づき、ポマリドミド及び DEX は本薬の PK に明確な影響を及ぼさないと考える旨等を説明している。

機構は、提出された資料に基づき、臨床薬理等に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 1 に示す国際共同第 II 相試験 1 試験が提出された。また、参考資料として、表 1 に示す海外第 II 相試験 1 試験が提出された。

表 1 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	国際共同	125	II	再発又は難治性の MM 患者	117* ①60 ②57	①本薬/Pd 群：1 サイクルを 28 日間として、Pd ¹⁾ との併用で、第 1 及び 2 サイクルでは本薬 10 mg/kg を QW、第 3 サイクル以降では本薬 20 mg/kg を Q4W で静脈内投与。 ②Pd 群：1 サイクルを 28 日間として、Pd ¹⁾ を投与。	有効性 安全性
参考	海外	142	II	再発又は難治性の MM 患者	本薬/Pd コホート 86	1 サイクルを 28 日間として、Pd ¹⁾ との併用で、第 1 及び 2 サイクルでは本薬 10 mg/kg を QW、第 3 サイクル以降では本薬 20 mg/kg を Q4W で静脈内投与。	有効性 安全性

*：無作為化例数

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」の項に記載した。

¹⁾ 1 サイクルを 28 日間として、ポマリドミド 4 mg を第 1～21 日目に QD で経口投与、及び DEX 40 mg (75 歳超では、DEX 20 mg) を QW で経口投与 (ただし、本薬投与日のみ DEX 40 mg 経口投与に代えて DEX 28 mg (75 歳超では、DEX 8 mg) 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。

7.1 評価資料

7.1.1 国際共同試験

7.1.1.1 国際共同第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.1-1：125 試験＜2016年3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：114 例）を対象に、本薬/Pd 投与の有効性及び安全性を Pd 投与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 11 カ国の 43 施設で実施された。

用法・用量は、1 サイクルを 28 日間として、本薬/Pd 群では、Pd¹⁾ との併用で、第 1 及び 2 サイクルでは本薬 10 mg/kg を QW、第 3 サイクル以降では本薬 20 mg/kg を Q4W で静脈内投与することとされた。Pd 群では、Pd¹⁾ を投与することとされた。本薬/Pd 群及び Pd 群のいずれにおいても、疾患進行又は投与中止基準に該当するまで投与を継続することとされた。

本試験に登録され、無作為化された 117 例（本薬/Pd 群 60 例、Pd 群 57 例）が ITT 集団とされ、有効性の解析対象とされた（うち、日本人患者は本薬/Pd 群 13 例、Pd 群 7 例）。また、ITT 集団のうち、治験薬が投与された 115 例（本薬/Pd 群 60 例、Pd 群 55 例）が安全性の解析対象とされた（うち、日本人患者は本薬/Pd 群 13 例、Pd 群 6 例）。

本試験の主要評価項目は、IMWG 基準（Leukemia 2006; 20: 1467-73 等）に基づく治験責任医師判定による PFS とされ、PFS の解析は少なくとも 71 イベントが観察された時点で実施される計画とされた。

有効性について、IMWG 基準に基づく治験責任医師判定による PFS の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 2 及び図 1 のとおりであった。

表 2 PFS の最終解析結果（ITT 集団、治験責任医師判定、20■■年■月■日データカットオフ）

	本薬/Pd 群	Pd 群
例数	60	57
死亡又は増悪数 (%)	32 (53.3)	43 (75.4)
中央値 [95%CI] (カ月)	10.25 [5.59, NE]	4.67 [2.83, 7.16]
ハザード比*1 [95%CI]		0.54 [0.34, 0.86]
p 値 (両側) *2		0.0078

*1：スクリーニング時の ISS による病期（1 又は 2、3）、前治療数（2 又は 3、4 以上）を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデルにより算出、*2：層別 log-rank 検定（Cox 比例ハザードモデルと同様の層別因子）、有意水準両側 0.2

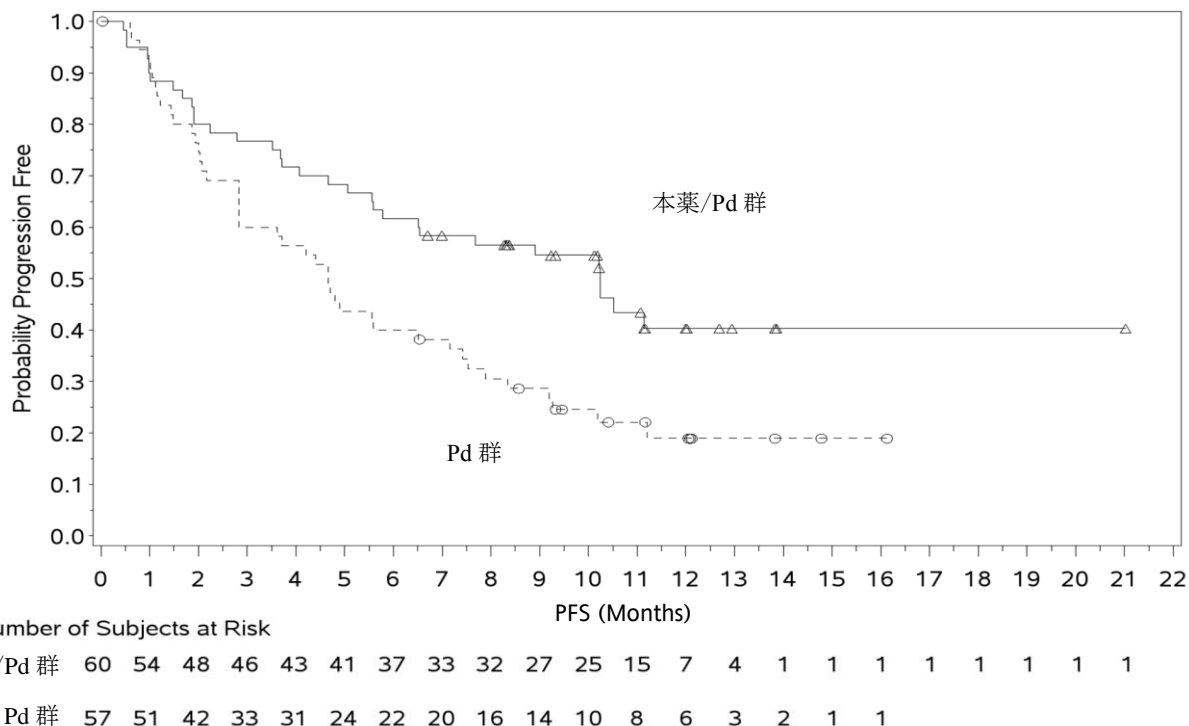


図1 PFSの最終解析時のKaplan-Meier曲線 (ITT集団、治験責任医師判定、20■年■月■日データカットオフ)

なお、再発及び難治性²⁾のMM患者(本薬/Pd群25例、Pd群29例)における治験責任医師判定によるPFSの中央値は、本薬/Pd群10.51カ月、Pd群4.21カ月(ハザード比[95%CI]:0.36[0.18,0.72])、難治性³⁾のMM患者(本薬/Pd群35例、Pd群28例)における治験責任医師判定によるPFSの中央値は、本薬/Pd群8.90カ月、Pd群5.19カ月(ハザード比[95%CI]:0.72[0.38,1.37])であった。

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、本薬/Pd群5/60例(8.3%)、Pd群7/55例(12.7%)に認められた。疾患進行(本薬/Pd群1例、Pd群4例)以外の死因は、本薬/Pd群で肺炎球菌性敗血症、不明⁴⁾、下気道感染/敗血症性ショック及び敗血症性ショック各1例、Pd群で肺炎、心筋梗塞及び敗血症性ショック/多臓器機能不全症候群各1例であった。このうち、Pd群の敗血症性ショック/多臓器機能不全症候群1例では、治験薬との因果関係が否定されなかった(日本人患者における死亡(Pd群1例)の死因は肺炎であり、治験薬との因果関係は否定された)。

7.2 参考資料

7.2.1 海外臨床試験

7.2.1.1 海外第Ⅱ相試験 (CTD 5.3.5.2-1:142試験<2016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:60例以上)を対象に、本薬/Pd投与の安全性等を検討する

²⁾ 直近の治療に対する最良治療効果がPR以上であったが、治療中又は治療の60日以内に疾患進行が認められた患者。

³⁾ 直近の治療に対する最良治療効果がMR以下で、治療中又は治療の60日以内に疾患進行が認められた患者。

⁴⁾ 当該症例において、有害事象として、Grade5の心不全が報告された。

ことを目的とした非盲検非対照試験が、海外 18 施設で実施された⁵⁾。

本試験に登録された 86 例のうち、68 例に治験薬が投与され、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、8/68 例 (11.8%) に認められた。疾患進行 2 例以外の死因は、肺敗血症、呼吸不全、肺炎、心停止、不明⁶⁾ 及び肺炎/多臓器不全各 1 例であり、うち、肺敗血症及び呼吸不全各 1 例では、治験薬との因果関係が否定されなかった。

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/Pd 投与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 II 相試験 (125 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。なお、日本人患者の有効性については、「国際共同治験に関する基本的考え方について」(平成 19 年 9 月 28 日付け薬食審査発第 0928010 号)、「国際共同治験に関する基本的考え方(参考事例)」について(平成 24 年 9 月 5 日付け事務連絡)等に基づき、125 試験における全体集団と日本人集団との間での一貫性の観点から検討する方針とした。

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/Pd 投与の一定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、125 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。

125 試験が開始された 2016 年当時の NCCN ガイドライン (v.3.2016) において、125 試験の対象である再発又は難治性の MM 患者に対する治療として、海外臨床試験成績 (Lancet Oncol 2013;14: 1055-66) を基に Pd 投与が推奨されていたことから、125 試験の対照群として Pd 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、125 試験の主要評価項目として PFS 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、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、125 試験の主要評価項目として PFS を設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

⁵⁾ 142 試験では、本薬とニボルマブ (遺伝子組換え) との併用投与のコホートも設定されているが、本申請では本薬/Pd コホートのみが提出された。

⁶⁾ 当該症例において、有害事象として、Grade 5 の突然死が報告された。

申請者の説明は概ね理解可能である。ただし、再発又は難治性の MM に対する治療は延命を期待して実施されることを考慮すると OS の結果も重要と考えることから、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 IMWG 基準に基づく治験責任医師判定による PFS を中心に評価し、OS についても確認することとした。

7.R.2.3 有効性の評価結果について

125 試験において主要評価項目とされた IMWG 基準に基づく治験責任医師判定による PFS について、本薬/Pd 群と Pd 群との比較において、予め設定された有効性の判断基準を満たした (7.1.1.1 参照)。

また、感度解析として実施された、IMWG 基準に基づく IRC 判定による PFS の結果は、表 3 のとおりであった。

表 3 PFS の解析結果 (ITT 集団、IRC 判定、20 年 月 日データカットオフ)

	本薬/Pd 群	Pd 群
例数	60	57
死亡又は増悪数 (%)	31 (51.7)	44 (77.2)
中央値 [95%CI] (カ月)	10.25 [6.54, NE]	4.70 [2.83, 7.62]
ハザード比*1 [95%CI]	0.51 [0.32, 0.82]	
p 値 (両側) *2	0.0043	

*1 : スクリーニング時の ISS による病期 (1 又は 2、3)、前治療数 (2 又は 3、4 以上) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデルにより算出、*2 : 層別 log-rank 検定 (Cox 比例ハザードモデルと同様の層別因子)

125 試験において副次評価項目とされた OS の中間評価 (20 年 月 日データカットオフ) ⁷⁾ の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 4 及び図 2 のとおりであった。

表 4 OS の中間評価結果 (ITT 集団、20 年 月 日データカットオフ)

	本薬/Pd 群	Pd 群
例数	60	57
死亡数 (%)	20 (33.3)	28 (49.1)
中央値 [95%CI] (カ月)	NE [24.94, NE]	17.41 [13.83, NE]
ハザード比* [95%CI]	0.54 [0.30, 0.96]	

* : スクリーニング時の ISS による病期 (1 又は 2、3)、前治療数 (2 又は 3、4 以上) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデルにより算出

⁷⁾ 当該中間評価は治験実施計画書において予め計画された解析ではなく、欧州規制当局からの要請に基づき、予備的な解析として実施された。なお、OS の最終解析は 78 件のイベントが発生した時点で実施される計画とされている。

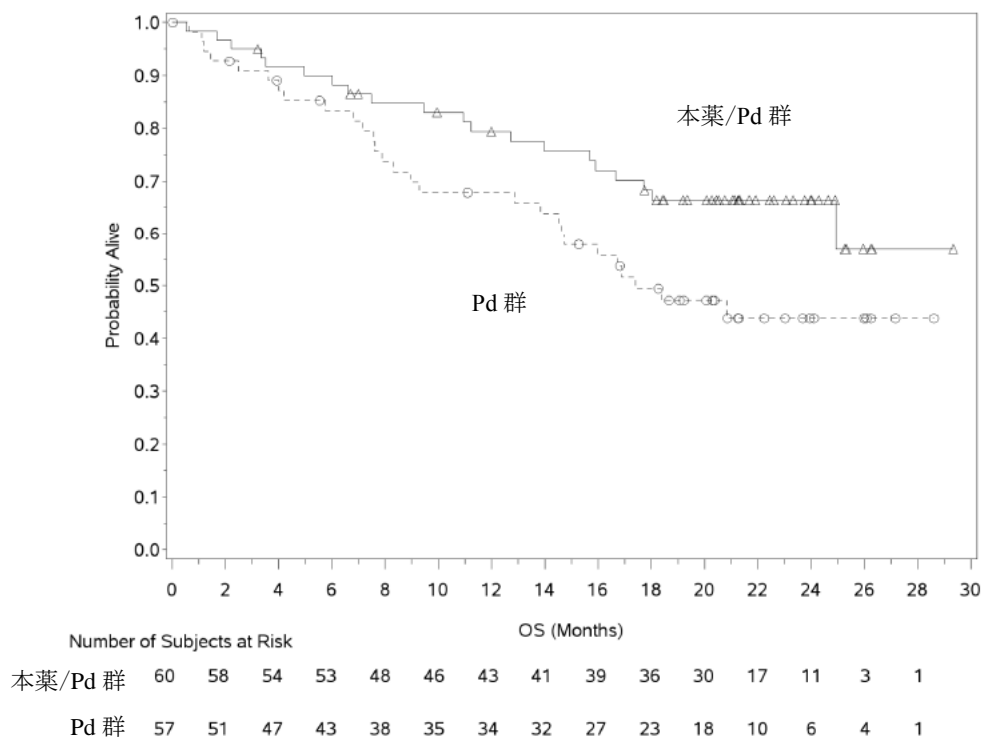


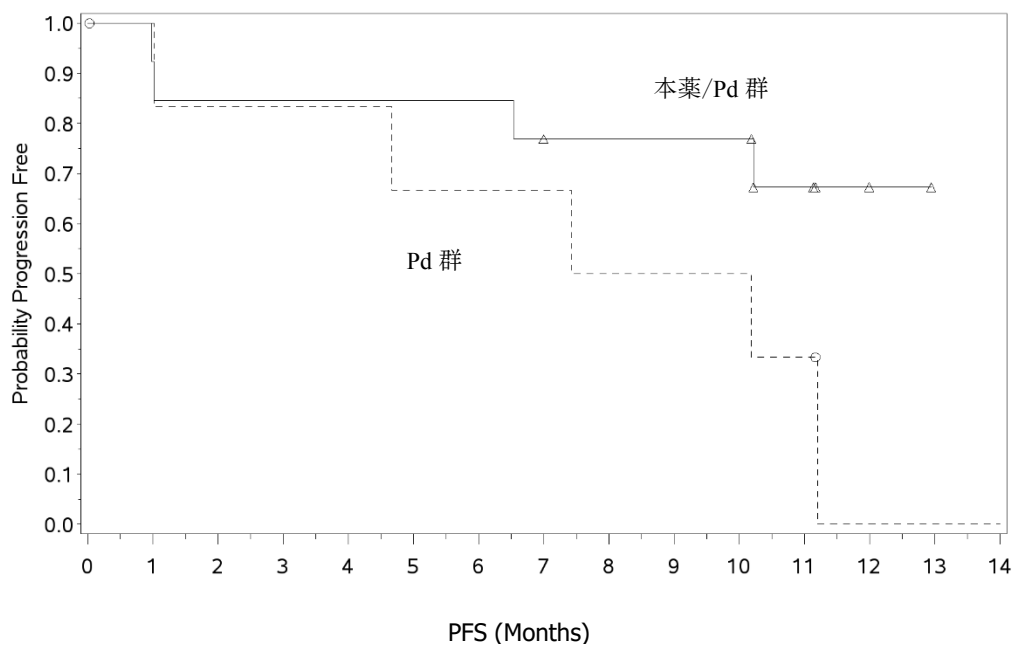
図2 OSの中間評価時のKaplan-Meier曲線 (ITT集団、20■■年■■月■■日データカットオフ)

また、125試験の日本人集団における、IMWG基準に基づく治験責任医師判定によるPFSの結果及びKaplan-Meier曲線は、それぞれ表5及び図3のとおりであった。

表5 日本人集団におけるPFSの最終解析結果
(ITT集団、治験責任医師判定、20■■年■■月■■日データカットオフ)

	本薬/Pd 群	Pd 群
例数	13	7
死亡又は増悪数 (%)	4 (30.8)	5 (71.4)
中央値 [95%CI] (カ月)	NE [6.54, NE]	8.80 [1.02, 11.20]
ハザード比* [95%CI]	0.28 [0.06, 1.21]	

*: スクリーニング時のISSによる病期 (1又は2、3)、前治療数 (2又は3、4以上) を層別因子とした層別Cox比例ハザードモデルにより算出



		PFS (Months)														
Number of Subjects at Risk		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
本薬/Pd 群		13	12	11	11	11	11	11	9	9	9	9	5	1		
Pd 群		7	6	5	5	5	4	4	4	3	3	3	2			

図3 日本人集団における PFS の最終解析時の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団、治験責任医師判定、20 年 月 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。

125 試験は本薬/Pd 投与の有効性を探索的に検討することを目的として実施された試験であり、有意水準について検証的試験で設定される水準より大きな値が設定されていること等を考慮すると、当該試験の結果から本薬/Pd 投与の有効性が検証されたとは判断できない。しかしながら、下記の点等を考慮すると、125 試験の対象患者に対する本薬/Pd 投与の一定の有効性は示されたと判断した。

- 125 試験において主要評価項目とされた IMWG 基準に基づく治験責任医師判定による PFS について、本薬/Pd 群と Pd 群との比較において、予め設定された有効性の判断基準を満たした。また、認められた PFS の結果は臨床的に意義があると考えられること。
- 125 試験の副次評価項目とされた OS について、Pd 群と比較して本薬/Pd 群で OS が短縮する傾向は認められなかったこと。
- 125 試験の日本人集団の PFS の結果について、組み入れられた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、全体集団の結果と明確に異なる傾向は認められなかったこと。

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/Pd 投与時に特に注意を要する有害事象は、既承認の本薬/Ld 投与に係る審査時に注意が必要と判断された事象 (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) (「平成 28 年 8 月 30 日付け審査報告書 エムプリシティ点滴静注用 300 mg、同点滴静注用 400 mg」参照) であり、本薬/Pd 投与にあたっては、本薬/Ld 投与時と同様に、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/Pd 投与にあたっては、上記の有害事象の発現に注意すべきであるが、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理、休薬・減量・中止等の適切な対応がなされるのであれば、本薬/Pd 投与は忍容可能であると判断した。

7.R.3.1 本薬/Pd 投与に係る安全性プロファイル及び安全性の国内外差について

申請者は、125 試験において認められた安全性情報を基に、本薬/Pd 投与の安全性プロファイル及び安全性の国内外差について以下のように説明している。

125 試験における安全性の概要は、表 6 のとおりであった。

表 6 安全性の概要 (125 試験)

	例数 (%)					
	全体集団		日本人集団		外国人集団	
	本薬/Pd 群 60 例	Pd 群 55 例	本薬/Pd 群 13 例	Pd 群 6 例	本薬/Pd 群 47 例	Pd 群 49 例
全有害事象	58 (96.7)	52 (94.5)	13 (100)	6 (100)	45 (95.7)	46 (93.9)
Grade 3 以上の有害事象	39 (65.0)	41 (74.5)	9 (69.2)	5 (83.3)	30 (63.8)	36 (73.5)
死亡に至った有害事象	5 (8.3)	8 (14.5)	0	1 (16.7)	5 (10.6)	7 (14.3)
重篤な有害事象	32 (53.3)	30 (54.5)	3 (23.1)	2 (33.3)	29 (61.7)	28 (57.1)
投与中止*1に至った有害事象	11 (18.3)	13 (23.6)	1 (7.7)	0	10 (21.3)	13 (26.5)
休薬*1に至った有害事象	32 (53.3)	23 (41.8)	8 (61.5)	3 (50.0)	24 (51.1)	20 (40.8)
減量*2に至った有害事象	11 (18.3)	11 (20.0)	2 (15.4)	1 (16.7)	9 (19.1)	10 (20.4)

*1：本薬、ポマリドミド又は DEX のいずれか 1 剤以上、*2：ポマリドミド又は DEX のいずれか 1 剤以上、なお、本薬の減量基準は設定されなかった。

125 試験において、Pd 群と比較して本薬/Pd 群で発現率が 10%以上高かった有害事象は、便秘（本薬/Pd 群：13 例（21.7%）、Pd 群：6 例（10.9%）、以下、同順）であった。Pd 群と比較して本薬/Pd 群で発現率が 5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、リンパ球減少症（5 例（8.3%）、1 例（1.8%））及び白内障（3 例（5.0%）、0 例）であった。Pd 群と比較して本薬/Pd 群で発現率が 2%以上高かった重篤な有害事象は、気道感染（4 例（6.7%）、2 例（3.6%））、下気道感染（2 例（3.3%）、0 例）、肺炎球菌性敗血症（2 例（3.3%）、0 例）、血小板減少症（2 例（3.3%）、0 例）、心不全（2 例（3.3%）、0 例）及び高カルシウム血症（2 例（3.3%）、0 例）であった。Pd 群と比較して本薬/Pd 群で発現率が 5%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（6 例（10.0%）、1 例（1.8%））であった。Pd 群と比較して本薬/Pd 群で発現率が 2%以上高かった死亡に至った有害事象並びに治験薬の投与中止及び減量に至った有害事象は認められなかった。

125試験の本薬/Pd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20%以上高かった有害事象は、リンパ球減少症（日本人患者：6例（46.2%）、外国人患者：0例、以下、同順）、白血球減少症（4例（30.8%）、1例（2.1%））、発疹（4例（30.8%）、2例（4.3%））、便秘（5例（38.5%）、8例（17.0%））、好中球数減少（3例（23.1%）、0例）、挫傷（3例（23.1%）、0例）、咽頭炎（3例（23.1%）、1例（2.1%））及び肺炎（3例（23.1%）、1例（2.1%））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、リンパ球減少症（5例（38.5%）、0例）、白血球減少症（4例（30.8%）、1例（2.1%））、好中球減少症（4例（30.8%）、4例（8.5%））、肝機能異常（2例（15.4%）、0例）、好中球数減少（2例（15.4%）、0例）、白血球数減少（2例（15.4%）、0例）、肺炎（2例（15.4%）、1例（2.1%））及び白内障（2例（15.4%）、1例（2.1%））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（2例（15.4%）、1例（2.1%））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%以上高かった治験薬の休薬に至った有害事象は、肝機能異常（2例（15.4%）、0例）及び肺炎（2例（15.4%）、1例（2.1%））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%以上高かった死亡に至った有害事象並びに治験薬の投与中止及び減量に至った有害事象は認められなかった。

機構は、本薬/Pd 投与と既承認の再発又は難治性の MM 患者を対象とした本薬/Ld 投与との間の安全性プロファイルの差異について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

125 試験の本薬/Pd 群及び再発又は難治性の MM 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（004 試験）の本薬/Ld 群⁸⁾における安全性の概要は、表 7 のとおりであった。

表 7 本薬/Pd 群（125 試験）及び本薬/Ld 群（004 試験）の安全性の概要

	例数 (%)	
	125 試験	004 試験
	本薬/Pd 群 60 例	本薬/Ld 群 318 例
全有害事象	58 (96.7)	316 (99.4)
Grade 3 以上の有害事象	39 (65.0)	278 (87.4)
死亡に至った有害事象	5 (8.3)	31 (9.7)
重篤な有害事象	32 (53.3)	208 (65.4)
投与中止*1に至った有害事象	11 (18.3)	83 (26.1)
休薬*1に至った有害事象	32 (53.3)	250 (78.6)
減量*2に至った有害事象	11 (18.3)	166 (52.2)

*1: 本薬、ポマリドミド、レナリドミド又は DEX のいずれか 1 剤以上、*2: ポマリドミド、レナリドミド又は DEX のいずれか 1 剤以上。なお、本薬の減量基準は設定されなかった。

本薬/Ld 群と比較して本薬/Pd 群で発現率が 5%以上高かった有害事象は、気道感染（本薬/Pd 群：10 例（16.7%）、本薬/Ld 群：34 例（10.7%）、以下、同順）であった。本薬/Ld 群と比較して本薬/Pd 群で発現率が 2%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、白血球減少症（5 例（8.3%）、13 例（4.1%））、肝機能異常（2 例（3.3%）、0 例）、肺炎球菌性敗血症（2 例（3.3%）、1 例（0.3%））、骨痛（2 例（3.3%）、1 例（0.3%））、心不全（2 例（3.3%）、1 例（0.3%））、発熱性好中球減少症（3 例（5.0%）、7 例（2.2%））、敗血症性ショック（2 例（3.3%）、2 例（0.6%））、好中球数減少（2 例（3.3%）、3 例（0.9%））、下気道感染（2 例（3.3%）、4 例（1.3%））及び白血球数減少（2 例（3.3%）、4 例（1.3%））であった。本薬/Ld 群と比較して本薬/Pd 群で発現率が 2%以上高かった死亡に至った有害事象は、敗血症性ショック（2 例（3.3%）、1 例（0.3%））であった。本薬/Ld 群と比較して本薬/Pd 群で発現率が 2%以上高かった重篤な有害事象は、気道感染（4 例（6.7%）、10 例（3.1%））、発熱性好中球減少症（3 例（5.0%）、5 例（1.6%））、肺炎球菌性敗血症（2 例（3.3%）、1 例（0.3%））、心不全（2 例（3.3%）、1 例（0.3%））、敗血症性ショック（2 例（3.3%）、2 例（0.6%））、高カルシウム血症（2 例（3.3%）、3 例（0.9%））及び下気道感染（2 例（3.3%）、4 例（1.3%））であった。本薬/Ld 群と比較して本薬/Pd 群で発現率が 5%以上高かった治験薬の投与中止、休薬及び減量に至った有害事象は認められなかった。

⁸⁾ 1 サイクルを 28 日間として、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、及び DEX 40 mg を QW で経口投与（ただし、本薬投与日のみ DEX 40 mg 経口投与に代えて DEX 28 mg 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。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

125 試験において、Pd 群と比較して本薬/Pd 群で発現率が高かった有害事象は、本薬/Pd 投与により発現する事象として注意が必要である。また、検討された日本人患者数は限られていることから、125 試験の結果を基に本薬/Pd 投与の安全性の国内外差について明確に結論付けることには限界があるものの、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が高かった有害事象には注意が必要である。さらに、本薬/Pd 投与と既承認の用法・用量である本薬/Ld 投与との安全性の比較について、本薬の用法・用量が異なることから評価には限界があるものの、004 試験の本薬/Ld 群と比較して 125 試験の本薬/Pd 群で発現率が高かった有害事象には注意が必要である。しかしながら、上記の有害事象は、いずれも本薬又は併用薬であるポマリドミド及び DEX の既知の有害事象であること等を考慮すると、造血器悪性腫瘍の治療に十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理、本薬の休薬、減量等の適切な対応が行われるのであれば、再発又は難治性の MM 患者において本薬/Pd 投与は忍容可能と判断した。

7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について

本薬は、「再発又は難治性の多発性骨髄腫」を効能・効果として既に承認されており、本申請において、効能・効果の変更は行われていない。また、効能・効果に関連する注意の項についても、既承認と同じ以下の旨が設定されていた。

- 本薬による治療は、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。
- 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。

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、並びに以下の項に示す検討の結果、効能・効果に関連する注意を下記のように設定した上で、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 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。
- 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。特に、少なくとも 2 つの標準的な治療が無効又は治療後に再発した患者へのポマリドミド及び DEX 併用による投与については、他の治療の実施についても慎重に検討すること。

7.R.4.1 本薬/Pd 投与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、再発又は難治の MM に対する本薬/Pd 投与の記載内容については、以下のとおりであった。

<診療ガイドライン>

- NCCN ガイドライン (v2.2019) : 免疫調節薬及びプロテアソーム阻害剤を含む少なくとも 2 レジメン以上の前治療歴を有する MM 患者に対する治療選択肢の一つとして、本薬/Pd 投与が推奨される

(Category 2A⁹⁾)。

申請者は、再発又は難治性の MM に対する本薬/Pd 投与の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

再発又は難治性の MM に対する治療について、国内外の診療ガイドラインでは、レナリドミド等の免疫調節薬、カルフィルズミブ、イキサゾミブクエン酸エステル等のプロテアソーム阻害剤、ダラツムマブ(遺伝子組換え)等の抗体医薬品等が治療選択肢として記載されている(NCCN ガイドライン(v.2.2019)等)。しかしながら、上記の抗悪性腫瘍剤の臨床的有用性が検討された臨床試験では、①レナリドミド若しくはプロテアソーム阻害剤による前治療歴がない、又は②レナリドミド若しくはプロテアソーム阻害剤による治療歴がある場合には、当該治療に対して感受性のある患者¹⁰⁾が対象とされており、現時点で、125 試験の対象患者であるレナリドミド及びプロテアソーム阻害剤を含む 2 レジメン以上の前治療歴を有し、かつレナリドミド及びプロテアソーム阻害剤による治療が無効¹¹⁾の再発又は難治性の MM 患者を対象とした臨床試験に基づき臨床的有用性が示されている治療は Pd 投与¹²⁾のみであることから、当該患者に対する治療選択肢は極めて限られている。

125 試験の組入れ対象とされた MM 患者の前治療歴は、下記をすべて満たすこととされ、また、125 試験における前治療数別の PFS の結果は、表 8 のとおりであった。

- レナリドミド及びプロテアソーム阻害剤の単独又は併用療法を含む前治療数が 2 以上であること。
- 直近の治療に対して難治性(治療中又は治療後 60 日以内に疾患進行が認められた)であること。
- レナリドミド及びプロテアソーム阻害剤による治療が無効¹¹⁾であること。

表 8 前治療数別の PFS の解析結果
(ITT 集団、治験責任医師判定、20 年 月 日データカットオフ)

前治療数	本薬/Pd 群		Pd 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	60	10.25 [5.59, NE]	57	4.67 [2.83, 7.16]	0.54 [0.34, 0.86]
2	14	NE [1.91, NE]	18	2.83 [1.48, 7.52]	0.49 [0.20, 1.22]
3	21	10.25 [5.55, NE]	18	5.70 [3.71, 9.20]	0.62 [0.28, 1.37]
4 以上	25	10.25 [4.07, NE]	21	4.30 [1.94, 9.26]	0.52 [0.25, 1.08]

以上より、上記のような再発又は難治性の MM に対する治療の状況において、探索的な試験成績ではあるものの、125 試験の結果により、レナリドミド及びプロテアソーム阻害剤を含む 2 レジメン以上の前治療歴を有する再発又は難治性の MM 患者に対して、本薬/Pd 投与の臨床的有用性は Pd 投与を上回ることが示唆されたこと(7.R.2 及び 7.R.3 参照)等を考慮すると、当該患者に対する本薬/Pd 投与は、Pd 投与よりも優先して選択される治療選択肢として位置付けられると考える。

⁹⁾ 比較的低レベルのエビデンスに基づいて、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。

¹⁰⁾ レナリドミド又はプロテアソーム阻害剤による治療中の一定期間内に疾患進行が認められなかった等の患者。

¹¹⁾ 次の①又は②のいずれかに該当する場合に無効とされた。①レナリドミドとプロテアソーム阻害剤との併用療法に対して難治性、②レナリドミド若しくはプロテアソーム阻害剤の単独又は両薬剤の併用療法により少なくとも PR を達成したものの、6 カ月以内に疾患進行が認められる。

¹²⁾ Pd 投与の臨床的有用性が示された臨床試験では、ボルテゾミブ及びレナリドミドによる治療が不良で、かつ直近の治療中又は治療終了後 60 日以内に疾患進行が認められた再発又は難治性の MM 患者が対象とされた(「平成 27 年 2 月 16 日付け審査報告書 ポマリスタカプセル 1 mg、同カプセル 2 mg、同カプセル 3 mg、同カプセル 4 mg」等参照)。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬/Pd 投与の臨床的有用性を検証した臨床試験成績は得られていないものの、上記の申請者の説明に加え、下記の点等も考慮すると、125 試験の結果に基づき本薬/Pd 投与の臨床的有用性を評価することは許容可能であると判断した。

- 本薬と併用する抗悪性腫瘍剤は異なるものの、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）において、Ld 投与に対する本薬の上乗せ効果が検証されていること（「平成 28 年 8 月 30 日付け審査報告書 エムプリシティ点滴静注用 300 mg、同点滴静注用 400 mg」参照）。
- 125 試験の対象とされた再発又は難治性の MM は極めて予後不良かつ希少な疾患であり（J Clin Oncol 2019; 37: 1228-63 等）、また、当該 MM 患者に対する治療選択肢は極めて限られていること。

以上に加えて、125 試験の結果（7.R.2 及び 7.R.3 参照）等も考慮すると、レナリドミド及びプロテアソーム阻害剤を含む 2 レジメン以上の前治療歴を有する再発又は難治性の MM 患者に対する本薬/Pd 投与には臨床的意義があると考えることから、当該投与は、125 試験の対象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.4.2 本薬の投与対象及び効能・効果について

機構は、125 試験の対象とされなかった、レナリドミド及びプロテアソーム阻害剤を含む 2 レジメン以上の前治療歴のない再発又は難治性の MM 患者に対する本薬/Pd 投与について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

下記の点等を考慮すると、①レナリドミド及びプロテアソーム阻害剤による前治療歴のない、又は②レナリドミド及びプロテアソーム阻害剤による治療効果が期待できる再発又は難治性の MM に対しては、患者の前治療数にかかわらず本薬/Pd 投与は推奨されないと考える。

- 125 試験の対象は、レナリドミド及びプロテアソーム阻害剤による前治療歴を有し、かつ当該治療による治療が無効¹¹⁾ な患者であること。
- 本邦において承認されている本薬/Ld 投与、カルフィルゾミブ、イキサゾミブクエン酸エステル、ダラツムマブ（遺伝子組換え）等の抗悪性腫瘍剤による治療レジメンは、（i）レナリドミド若しくはプロテアソーム阻害剤による前治療歴がない、又は（ii）レナリドミド若しくはプロテアソーム阻害剤による前治療歴がある場合には、当該治療に対して感受性のある患者¹⁰⁾ を対象とした検証的試験において臨床的有用性が示されていること（「平成 28 年 4 月 13 日付け審査報告書 カイプロリス点滴静注用 10 mg、同点滴静注用 40 mg」、「平成 28 年 8 月 30 日付け審査報告書 エムプリシティ点滴静注用 300 mg、同点滴静注用 400 mg」、「平成 29 年 2 月 21 日付け審査報告書 ニンラーロカプセル 2.3 mg、同カプセル 3 mg、同カプセル 4 mg」、「平成 29 年 8 月 30 日付け審査報告書 ダラザレックス点滴静注 100 mg、同点滴静注 400 mg」等参照）。

一方、下記の点を考慮すると、1 レジメンの前治療歴を有する再発又は難治性の MM 患者のうち、レナリドミド及びプロテアソーム阻害剤による治療効果が期待できない患者については、本薬/Pd 投与の投与対象になり得ると考える。

- 未治療の MM 患者に対してボルテゾミブと Ld との併用投与が推奨されていること（NCCN ガイドライン（v2.2019）等）。

- 125 試験の結果からレナリドミド及びプロテアソーム阻害剤による治療が無効¹¹⁾な再発又は難治性の MM 患者に対して本薬/Pd 投与の臨床的有用性が認められたこと。

以上より、本薬/Pd 投与と既承認の用法・用量である本薬/Ld 投与の推奨投与対象は異なるものの、本薬/Ld 投与は再発又は難治性の MM に係る効能・効果で既に承認されていることを考慮すると、125 試験及び 004 試験の対象とされた患者の前治療歴等を添付文書の臨床成績の項に記載することを前提として、既承認の効能・効果及び効能・効果に関連する注意を変更する必要はないと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

現時点において、125 試験の対象とされなかった再発又は難治性の MM 患者に対する本薬/Pd 投与の臨床的有用性は不明であること等を考慮すると、本薬/Pd 投与が推奨される対象は、125 試験の対象とされたレナリドミド及びプロテアソーム阻害剤を含む 2 レジメン以上の前治療歴を有する再発又は難治性の MM 患者である。また、現時点で、当該患者を対象に、本薬/Pd 投与の臨床的有用性を検証した試験成績が得られていないこと等を考慮すると、本薬/Pd 投与にあたっては、当該投与以外の他の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うことが適切であると考えられる。

以上の検討に加え、本薬は造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師により使用される薬剤であること等も考慮した上で、125 試験及び 004 試験に組み入れられた患者の前治療歴等を添付文書の臨床成績の項に記載し、効能・効果に関連する注意の項で下記の旨を注意喚起することを前提として、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。

<効能・効果に関連する注意>

- 本薬による治療は、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。
- 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。特に、少なくとも 2 つの標準的な治療が無効又は治療後に再発した患者へのポマリドミド及び DEX 併用による投与については、他の治療の実施についても慎重に検討すること。

7.R.5 用法・用量について

本薬/Pd 投与に係る本薬の申請用法・用量は、「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 4 週間間隔で 1 回 20 mg/kg（1 日目）点滴静注する。」と設定されていた。また、用法・用量に関連する注意の項において、既承認の添付文書において設定されている、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旨の注意喚起を削除した上で、以下の旨が設定されていた。

- 本薬と併用するレナリドミド、ポマリドミド及び 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。

- 本薬投与時の infusion reaction を軽減させる目的の抗ヒスタミン剤等の投与について。
- 本薬と併用する DEX の用法・用量について。
- 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。
- DEX 投与を延期又は中止した場合の本薬の投与について。

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/Pd 投与に係る本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を、以下のように設定することが適切であると判断した。

<用法・用量>

ポマリドミド及びデキサメタゾン併用の場合：

通常、成人にはエロツズマブ（遺伝子組換え）として、28 日間を 1 サイクルとし、最初の 2 サイクルは 1 回 10 mg/kg を 1 週間間隔で 4 回（1、8、15、22 日目）、3 サイクル以降は 1 回 20 mg/kg を 4 週間間隔（1 日目）で点滴静注する。

<用法・用量に関連する注意>

- 本薬と併用する抗悪性腫瘍剤の投与に際しては、「臨床成績」の項の内容を熟知し、投与すること。
- 本薬単独投与での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（デキサメタゾンリン酸エステル 8 mg（DEX として 6.6 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 5 mL/分を超えないこと。

10 mg/kg 投与時の投与速度

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

20 mg/kg 投与時の投与速度（ポマリドミド及び DEX 併用時、第 3 サイクル以降）

投与時期		投与速度 (mL/分)	
		投与開始 0～30 分	投与開始 30 分以降
1 回目投与		3	4
2 回目投与以降		5	

- 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。

7.R.5.1 本薬の用法・用量について

申請者は、本薬/Pd 投与に係る本薬の用法・用量について、以下のように説明している。

125 試験の用法・用量については、併用する Pd 投与の投与サイクルを考慮し、1 サイクルを 28 日間として、最初の 2 サイクルは、既承認の用法・用量である本薬/Ld 投与と同様に、本薬 10 mg/kg を QW で投与し、3 サイクル以降については、下記の点等を踏まえ、本薬 20 mg/kg を Q4W で投与すると設定した。

- PPK 解析¹³⁾ による検討の結果、本薬 20 mg/kg Q4W 投与時の血清中本薬トラフ濃度の中央値は、非臨床試験において最大の腫瘍増殖抑制作用を示した時点の血清中本薬濃度の閾値 (70 µg/mL) (「平成 28 年 8 月 30 日付け審査報告書 エムプリシティ点滴静注用 300 mg、同点滴静注用 400 mg」参照) を上回ることが示唆されたこと。
- 海外第 II 相試験 (1703 試験) において、本薬 10 及び 20 mg/kg 投与時の有効性及び安全性に明確な差異は認められず、本薬 20 mg/kg 投与は忍容可能であったこと (「平成 28 年 8 月 30 日付け審査報告書 エムプリシティ点滴静注用 300 mg、同点滴静注用 400 mg」参照)。

上記の設定で実施された 125 試験の結果、再発又は難治性の MM 患者に対する本薬/Pd 投与の臨床的有用性が認められたこと (7.R.2 及び 7.R.3 参照) から、当該試験の用法・用量に基づき、本薬の申請用法・用量を設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬/Pd 投与の用法・用量に関する申請者の説明を概ね了承し、本薬/Pd 投与の用法・用量を下記のように整備し設定することが適切と判断した。

¹³⁾ 国内第 I 相試験 (CA204005 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 データを基に PPK モデルが構築された。

<用法・用量>

ポマリドミド及びデキサメタゾン併用の場合：

通常、成人にはエロツズマブ（遺伝子組換え）として、28日間を1サイクルとし、最初の2サイクルは1回10 mg/kgを1週間間隔で4回（1、8、15、22日目）、3サイクル以降は1回20 mg/kgを4週間間隔（1日目）で点滴静注する。

7.R.5.2 投与速度について

申請者は、本薬の投与速度について、以下のように説明している。

125 試験における本薬の投与速度は表 9 のとおりであり、各サイクルにおいて規定経過時間内に infusion reaction が認められない場合には、投与速度を段階的に上げることが可能とされた。なお、第 1 及び第 2 サイクルの本薬 10 mg/kg 投与時の投与速度については既承認の用法・用量である本薬/Ld 投与時と同一の設定とされた。

表 9 125 試験における本薬の投与速度

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	1 回目投与	0.5	1	2
	2 回目投与	3	4	
	3 及び 4 回目投与	5		
第 2 サイクル	1～4 回目投与	5		
第 3 サイクル以降	1 回目投与	3	4	
	2 回目投与以降	5		

*：第 1 及び 2 サイクルは本薬 10 mg/kg QW 投与、第 3 サイクル以降は本薬 20 mg/kg Q4W 投与

また、125 試験では、本薬の投与中に infusion reaction が発現した場合の本薬の用量調節、投与速度の変更等の基準については、既承認の添付文書の用法・用量に関連する注意の項に設定された内容と同様の内容が設定された。

上記の本薬の投与速度及び infusion reaction 発現時の本薬の用量調節、投与速度の変更の基準等が設定された 125 試験の本薬/Pd 群において、本薬の投与開始日から投与翌日までに発現した infusion reaction¹⁴⁾ は 17 例 (28.3%) に認められた。Grade 3 以上の infusion reaction は 2 例 (3.3%)、治験薬の投与中止に至った infusion reaction は 1 例 (1.7%)、治験薬の休薬に至った infusion reaction は 4 例 (6.7%) に認められた。死亡に至った infusion reaction 及び重篤な infusion reaction は認められなかった。

¹⁴⁾ infusion reaction に関連する有害事象として、MedDRA PT (MedDRA ver.20.1) の急性呼吸不全、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、透析膜反応、固定薬疹、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、冷感及びうつ血性心不全を集計した。

125 試験における本薬の投与時期別の infusion reaction の発現状況は表 10 のとおりであり、本薬の投与量が 20 mg/kg となるサイクル 3 以降に infusion reaction が初めて認められた患者は 1 例（浮腫）であった。

表 10 投与時期別の infusion reaction の発現状況（125 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	60	11 (18.3)	2 (3.3)	11 (18.3)
2	55	10 (18.2)	1 (1.8)	5 (9.1)
3	52	4 (7.7)	0	0
4	45	1 (2.2)	0	0
5	43	1 (2.3)	0	0
6	41	1 (2.4)	0	0
7～	37	3 (8.1)	0	1 (2.7)

以上より、125 試験の結果、本薬/Pd 投与は忍容可能であったこと等から、当該試験の設定に基づき本薬の投与速度を用法・用量に関連する注意の項で注意喚起する。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、以下の検討等を踏まえ、本申請において新たに特定された安全性の検討課題はないことから、現時点において、再発又は難治性の MM 患者を対象とした本薬/Pd 投与に係る製造販売後調査を、承認取得後直ちに実施する必要はないと考え、通常的安全性監視活動により本薬の安全性情報を収集する旨を説明している。

- 125 試験における本薬/Pd 投与時の安全性プロファイルと既承認の用法・用量である本薬/Ld 投与時の安全性プロファイルとの間で明確な差異は認められなかったこと（7.R.3 参照）。
- 既承認の用法・用量である本薬/Ld 投与において、本薬の使用全例を対象とした製造販売後調査が実施されており、日本人患者に対する本薬投与時の安全性情報は一定程度収集されていること。また、当該調査において、現時点で本薬の安全性に関する新たな懸念は認められていないこと。

機構は、申請者の説明を了承した。

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 国際共同第Ⅱ相試験（125 試験）

有害事象は本薬/Pd 群で 58/60 例（96.7%）、Pd 群で 52/55 例（94.5%）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本薬/Pd 群で 47/60 例（78.3%）、Pd 群で 43/55 例（78.2%）に認められた。いずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象は表 11 のとおりであった。

表 11 いずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA/J ver.20.1)	例数 (%)			
	本薬/Pd 群 60 例		Pd 群 55 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	58 (96.7)	39 (65.0)	52 (94.5)	41 (74.5)
感染症及び寄生虫症				
上咽頭炎	10 (16.7)	0	8 (14.5)	0
気道感染	10 (16.7)	0	5 (9.1)	1 (1.8)
上気道感染	7 (11.7)	0	8 (14.5)	1 (1.8)
気管支炎	6 (10.0)	1 (1.7)	5 (9.1)	1 (1.8)
肺炎	4 (6.7)	3 (5.0)	6 (10.9)	6 (10.9)
血液及びリンパ系障害				
貧血	15 (25.0)	6 (10.0)	20 (36.4)	11 (20.0)
好中球減少症	14 (23.3)	8 (13.3)	17 (30.9)	15 (27.3)
血小板減少症	9 (15.0)	5 (8.3)	10 (18.2)	3 (5.5)
リンパ球減少症	6 (10.0)	5 (8.3)	1 (1.8)	1 (1.8)
一般・全身障害及び投与部位の状態				
疲労	9 (15.0)	0	9 (16.4)	2 (3.6)
末梢性浮腫	8 (13.3)	0	4 (7.3)	0
発熱	8 (13.3)	0	14 (25.5)	0
無力症	7 (11.7)	1 (1.7)	5 (9.1)	2 (3.6)
筋骨格系及び結合組織障害				
骨痛	9 (15.0)	2 (3.3)	5 (9.1)	0
筋痙縮	8 (13.3)	0	3 (5.5)	0
胃腸障害				
便秘	13 (21.7)	1 (1.7)	6 (10.9)	0
下痢	11 (18.3)	0	5 (9.1)	0
代謝及び栄養障害				
高血糖	12 (20.0)	5 (8.3)	8 (14.5)	4 (7.3)
低カリウム血症	4 (6.7)	0	7 (12.7)	3 (5.5)
呼吸器、胸部及び縦隔障害				
呼吸困難	9 (15.0)	2 (3.3)	4 (7.3)	1 (1.8)
精神障害				
不眠症	8 (13.3)	1 (1.7)	6 (10.9)	0
皮膚及び皮下組織障害				
発疹	6 (10.0)	0	6 (10.9)	1 (1.8)
臨床検査				
血中クレアチニン増加	3 (5.0)	0	6 (10.9)	2 (3.6)
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）				
悪性新生物進行	1 (1.7)	1 (1.7)	6 (10.9)	6 (10.9)

重篤な有害事象は、本薬/Pd 群で 32/60 例 (53.3%)、Pd 群で 30/55 例 (54.5%) 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、本薬/Pd 群で気道感染 4 例 (6.7%)、肺炎及び発熱性好中球減少症各 3 例 (5.0%)、下気道感染、肺炎球菌性敗血症、敗血症性ショック、血小板減少症、心不全、高カルシウム血症及び急性腎障害各 2 例 (3.3%)、Pd 群で悪性新生物進行 6 例 (10.9%)、肺炎 5 例 (9.1%)、発熱、急性腎障害及び腎不全各 3 例 (5.5%)、気道感染、敗血症性ショック、発熱性好中球減少症及び形質細胞性白血病各 2 例 (3.6%) であった。このうち、本薬/Pd 群の肺炎 2 例、血小板減少症及び急性腎障害各 1 例、Pd 群の肺炎 3 例、気道感染、敗血症性ショック、発熱性好中球減少症及び発熱各 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、本薬/Pd 群で 11/60 例 (18.3%)、Pd 群で 13/55 例 (23.6%) に認められた。各群で 2 例以上に認められた投与中止に至った有害事象は、本薬/Pd 群では認められず、Pd 群で高カルシウム血症及び悪性新生物進行各 2 例 (3.6%) であり、いずれも治験薬との因果関係が否

定された。

7.3.2 海外第Ⅱ相試験（142 試験）

有害事象は 68/68 例（100%）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 62/68 例（91.2%）に認められた。発現率が 20%以上の有害事象は、疲労 37 例（54.4%）、好中球減少症 24 例（35.3%）、上気道感染及び下痢各 23 例（33.8%）、咳嗽 20 例（29.4%）、便秘及び筋痙縮各 17 例（25.0%）、呼吸困難 16 例（23.5%）、肺炎、貧血及び背部痛各 15 例（22.1%）、末梢性浮腫及び不眠症各 14 例（20.6%）であった。

重篤な有害事象は、33/68 例（48.5%）に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、肺炎 15 例（22.1%）、蜂巣炎、尿路感染、心房細動及び発熱性好中球減少症各 3 例（4.4%）、敗血症、尿路性敗血症、心停止、大腿骨骨折及び悪性新生物進行各 2 例（2.9%）であった。このうち、肺炎 7 例、尿路性敗血症 2 例、尿路感染、発熱性好中球減少症及び心房細動各 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、11/68 例（16.2%）に認められた。2 例以上に認められた投与中止に至った有害事象は、好中球減少症 3 例（4.4%）、悪心 2 例（2.9%）であり、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。

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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、再発又は難治性の MM に対する本薬/Pd 投与に係る一定の有効性は示され、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/Pd 投与は、再発又は難治性の MM に対する治療選択肢の一つとして、臨床的意義があると考え。また、機構は、本薬の有効性、臨床的位置付け、用法・用量等については、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)

令和元年 10 月 11 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] ブリストル・マイヤーズスクイブ株式会社
[申請年月日] 平成 31 年 2 月 26 日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

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

1.1 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 MM 患者を対象とした国際共同第 II 相試験（125 試験）において、主要評価項目とされた IMWG 基準に基づく治験責任医師判定による PFS について、Pd 群に対する本薬/Pd 群の比較において、予め設定された有効性の判断基準を満たしたこと等から、再発又は難治性の MM 患者に対する本薬/Pd 投与の一定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。

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、再発又は難治性の MM 患者に対する本薬/Pd 投与時に特に注意を要する有害事象は、既承認の本薬/Ld 投与に係る審査時に注意が必要と判断された事象（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）であると判断した。

また、機構は、本薬/Pd 投与にあたっては、上記の有害事象の発現に注意すべきであるが、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理、本薬の休薬等の適切な対応がなされるのであれば、本薬/Pd 投与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。

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.4 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、添付文書の臨床成績の項において、臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等を記載し、効能・効果に関連する注意の項において、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。

<効能・効果に関連する注意>

- 本薬による治療は、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。
- 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。特に、少なくとも2つの標準的な治療が無効又は治療後に再発した患者へのポマリドミド及びDEX併用による投与については、他の治療の実施についても慎重に検討すること。

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、上記のように効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

1.4 用法・用量について

機構は、審査報告(1)の「7.R.5 用法・用量について」の項における検討の結果、本薬/Pd投与に係る本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を、それぞれ以下のように設定することが適切であると判断した。

<用法・用量>

ポマリドミド及びデキサメタゾン併用の場合：

通常、成人にはエロツズマブ（遺伝子組換え）として、28日間を1サイクルとし、最初の2サイクルは1回10 mg/kgを1週間間隔で4回（1、8、15、22日目）、3サイクル以降は1回20 mg/kgを4週間間隔（1日目）で点滴静注する。

<用法・用量に関連する注意>

- 本薬と併用する抗悪性腫瘍剤の投与に際しては、「臨床成績」の項の内容を熟知し、投与すること。
- 本薬単独投与での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（デキサメタゾンリン酸エステル8 mg（DEXとして6.6 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。
- 本薬の投与速度について。

- infusion reaction が発現した際の対応について。
- 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。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

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

1.5 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告（1）の「7.R.6 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、再発又は難治性の MM 患者を対象とした本薬/Pd 投与に係る製造販売後調査を、承認取得後直ちに実施する必要性は低く、通常的安全性監視活動により、本薬の安全性情報を収集することで差し支えないと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における本薬の医薬品リスク管理計画（案）について、表 12 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 13 に示す追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 12 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 • リンパ球減少 • 白内障 	<ul style="list-style-type: none"> • 間質性肺疾患 	<ul style="list-style-type: none"> • 設定なし
有効性に関する検討事項		
使用実態下における有効性		

今般の一変申請において変更なし

表 13 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計画、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化計画の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> • 再発又は難治性の MM 患者を対象とした特定使用成績調査（本薬/Ld 投与：全例調査） • 製造販売後臨床試験（004 試験、125 試験の継続試験） 	<ul style="list-style-type: none"> • 再発又は難治性の MM 患者を対象とした特定使用成績調査（本薬/Ld 投与：全例調査） • 製造販売後臨床試験（004 試験の継続試験） 	<ul style="list-style-type: none"> • <u>医療従事者向け資材の作成及び提供</u>

下線：今般追加する用法・用量に対して実施予定の活動

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

2.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して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。

2.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1-1）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及び治験依頼者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及び治験依頼者に改善すべき事項として各々通知した。

<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（層別因子の誤登録）

治験依頼者

- 治験責任医師及び実施医療機関の長に対する安全性情報に係る年次報告の遅延
- 重篤で予測できない副作用等の情報のうち一部が、治験責任医師及び実施医療機関の長に適切な時期に通知されていなかった

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本薬の使用にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守されるのであれば、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。なお、再審査期間は残余期間（令和 8 年 9 月 27 日まで）と設定する。

[効能・効果]（変更なし）

再発又は難治性の多発性骨髄腫

[用法・用量]（下線部追加、取消線部削除）

レナリドミド及びデキサメタゾン併用の場合：

~~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。

ポマリドミド及びデキサメタゾン併用の場合：

通常、成人にはエロツズマブ（遺伝子組換え）として、28 日間を 1 サイクルとし、最初の 2 サイクルは 1 回 10 mg/kg を 1 週間間隔で 4 回（1、8、15、22 日目）、3 サイクル以降は 1 回 20 mg/kg を 4 週間間隔（1 日目）で点滴静注する。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

[警告]（変更なし）

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]（変更なし）

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・効果に関連する注意]（下線部追加）

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。特に、少なくとも 2 つの標準的な治療が無効又は治療後に再発した患者へのポマリドミド及びデキサメタゾン併用による投与については、他の治療の実施についても慎重に検討すること。

[用法・用量に関連する注意]（下線部追加、取消線部削除）

1. 本剤と併用する抗悪性腫瘍剤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。~~
- 3.4. 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（デキサメタゾンリン酸エステル 8 mg（デキサメタゾンとして 6.6 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。
- 4.5. 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 5 mL/分を超えないこと。

10 mg/kg 投与時の投与速度

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

20 mg/kg 投与時の投与速度 (ポマリドミド及びデキサメタゾン併用時、第 3 サイクル以降)

投与時期	投与速度 (mL/分)	
	投与開始 0～30 分	投与開始 30 分以降
1 回目投与	3	4
2 回目投与以降	5	

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

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 が再発現した場合には、直ちに本剤の投与を再中断し、中断日に再投与しないこと。
Grade 1	回復するまで本剤の投与速度を 0.5 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

6.7. 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。

以上

[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
CI	confidence interval	信頼区間
DEX	dexamethasone	デキサメタゾン
IMWG	International Myeloma Working Group	国際骨髄腫ワーキンググループ
IMWG 基準		IMWG が作成した評価基準
IRC	independent review committee	独立評価委員会
ISS	International Staging System	国際病期分類
ITT	intent-to-treat	
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	MedDRA 日本語版
Ld		レナリドミドと DEX との併用
MM	multiple myeloma	多発性骨髄腫
MR	minimal response	最小奏効
NCCN	National Comprehensive Cancer Network	
NCCN ガイドライン	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Multiple Myeloma	
NCI-CTCAE	National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events	
NE	not estimable	推定不可
NK 細胞	natural killer cell	ナチュラルキラー細胞
OS	overall survival	全生存期間
Pd		ポマリドミドと DEX との併用
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
PT	preferred term	基本語
QD	quaque die	1 日 1 回
QW	quaque 1 week	1 週間に 1 回
Q2W	quaque 2 weeks	2 週間に 1 回
Q4W	quaque 4 weeks	4 週間に 1 回
SLAMF7	signaling lymphocyte activation molecule family member 7	SLAM ファミリーメンバー7
SOC	system organ class	器官別大分類
一変申請		製造販売承認事項一部変更承認申請
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
004 試験		CA204004 試験
125 試験		CA204125 試験
142 試験		CA204142 試験
1703 試験		HuLuc63-1703 試験
本薬		エロツズマブ (遺伝子組換え)

本薬/Ld		本薬と Ld との併用
本薬/Pd		本薬と Pd との併用
レナリドミド		レナリドミド水和物