

審議結果報告書

令和 2 年 6 月 4 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] サークリサ点滴静注100 mg、同点滴静注500 mg
[一 般 名] イサツキシマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者 名] サノフィ株式会社
[申請年月日] 令和元年 8 月 23 日

[審 議 結 果]

令和 2 年 5 月 28 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。

本品目は生物由来製品に該当し、再審査期間は 8 年、原体及び製剤はいずれも劇薬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

令和2年5月7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] サークリサ点滴静注 100 mg、同点滴静注 500 mg
- [一 般 名] イサツキシマブ（遺伝子組換え）
- [申 請 者] サノフィ株式会社
- [申 請 年 月 日] 令和元年8月23日
- [剤 形・含 量] 1 バイアル（5 mL又は25 mL）中にイサツキシマブ（遺伝子組換え）100 mg又は500 mgを含有する注射剤
- [申 請 区 分] 医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品
- [本 質] イサツキシマブは、遺伝子組換えキメラモノクローナル抗体であり、マウス抗ヒトCD38抗体の変換部及びヒトIgG1定常部からなる。イサツキシマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。イサツキシマブは、450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。
- Isatuximab is a recombinant chimeric monoclonal antibody composed of variable regions derived from mouse antihuman CD38 antibody and constant regions derived from human IgG1. Isatuximab is produced in Chinese hamster ovary cells. Isatuximab is a glycoprotein (molecular weight: ca. 148,000) composed of 2 H-chains (γ 1-chains) consisting of 450 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

```
DIVMTQSHLS MSTSLGDPVS ITCKASQDVS TVVAWYQQKP GQSPRRLIYS
          |
ASYRYIGVPD RFTGSGAGTD FTFTISSVQA EDLAVYYCQQ HYSPPYTFGG
          |
GTKLEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV
          |
DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG
          |
LSSPVTKSFN RGEC
```

H鎖

```
QVQLVQSGAE VAKPGTSVKL SCKASGYTFT DYWMQWVKQR PGQGLEWIGT
          |
IYPGDGDTGY AQKFQ GKATL TADKSSKTVY MHLSSLASED SAVYYCARGD
          |
YYGSNSLDYW GQGTSVTVSS ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK
          |
DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT
          |
YICNVNHKPS NTKVDKKVEP KSCDKTHTCP PCPAPELLGG PSVFLFPPKP
          |
KDTLMISRTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN
          |
STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ
          |
VYTLPPSRDE LTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTTPV
          |
LDSDGSFFLY SKLTVDKSRW QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK
```

鎖内ジスルフィド結合：実線

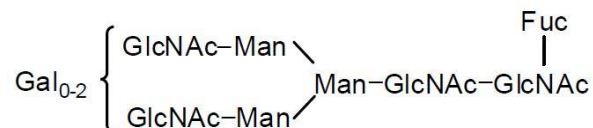
鎖間ジスルフィド結合：L鎖 C214－H鎖 C223、H鎖 C229－H鎖 C229、H鎖 C232－H鎖 C232

部分的ピログルタミン酸：H鎖 Q1

糖鎖結合：H鎖 N300

部分的プロセシング：H鎖 K450

主な糖鎖構造の推定構造



Gal：ガラクトース、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：C₆₄₅₆H₉₉₃₈N₁₇₀₂O₂₀₂₆S₄₄（タンパク部分、4本鎖）

分子量：約 148,000

[特記事項] なし

[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。なお、infusion reaction、骨髄抑制、感染症及び心臓障害について、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

[効能又は効果]

再発又は難治性の多発性骨髄腫

[用法及び用量]

ポマリドミド及びデキサメタゾンとの併用において、通常、成人にはイサツキシマブ（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、最初のサイクルは1週間間隔で4回（1、8、15、22日目）、2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）

令和2年3月23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〕	サークリサ点滴静注 100 mg、同点滴静注 500 mg
〔一 般 名〕	イサツキシマブ（遺伝子組換え）
〔申 請 者〕	サノフィ株式会社
〔申請年月日〕	令和元年8月23日
〔剤形・含量〕	1 パリアル（5 mL 又は 25 mL）中にイサツキシマブ（遺伝子組換え）100 mg 又は 500 mg を含有する注射剤
〔申請時の効能・効果〕	再発又は難治性の多発性骨髄腫
〔申請時の用法・用量〕	ポマリドミド及びデキサメタゾンとの併用において、通常、成人にはイサツキシマブ（遺伝子組換え）として1回 10 mg/kg（体重）を点滴静注する。28 日間を1 サイクルとし、最初のサイクルは1 週間間隔で4 回（1、8、15、22 日目）、2 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。本剤の投与は原疾患の進行が認められるか、許容できない毒性が認められるまで繰り返す。投与スケジュールを守り、予定された投与日に本剤を投与できなかった場合は可能な限り速やかに投与を実施する。この場合、投与間隔を維持して次の投与スケジュールを再調整すること。

〔目 次〕

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	7
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	11
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	13
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	17
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	22
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	52
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	52

〔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 ImmunoGen 社により創製されたマウス抗ヒト CD38 抗体の可変領域とヒト IgG1 の定常領域から構成されるキメラ型モノクローナル抗体である。

本薬は、MM 細胞の細胞膜上に発現する CD38 に結合し、MM 細胞に対して ADCC、ADCP 及び CDC 活性並びにアポトーシス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、フランス Sanofi-aventis 社（現フランス Sanofi 社）により、再発又は難治性の CD38 陽性の造血器悪性腫瘍患者を対象とした本薬単独投与又は本薬/DEX 投与の第 I / II 相試験（10893 試験）が 2010 年 6 月から実施された。その後、フランス Sanofi 社により、再発又は難治性の MM 患者を対象とした本薬/Pd 投与の国際共同第 III 相試験（14335 試験）が 2017 年 1 月から実施された。

米国及び EU では、14335 試験を主要な試験成績として、いずれも 2019 年 4 月に承認申請が行われ、米国では 2020 年 3 月に「SARCLISA 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、2020 年 3 月時点において、本薬は再発又は難治性の MM に係る効能・効果にて、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、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 / II 相試験（14095 試験）が 2016 年 9 月から実施された。また、上記の 14335 試験への患者の組入れが 20 年 月 から開始された。

今般、14335 試験を主要な試験成績として、本薬の申請が行われた。

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 CD38 を発現させた 細胞株をマウスに免疫することにより得られたマウス脾臓細胞とマウス骨髓腫細胞を融合して作製されたハイブリドーマから、 等の生物活性を指標に最適なクローンが選択された。当該クローンから得た重鎖及び軽鎖の可変領域をコードする遺伝子断片、並びにヒト IgG1 の定常領域を含む遺伝子発現構成体が構築された。当該遺伝子発現構成体を CHO 細胞株に導入し、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 CAL に対する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、実施された試験項目の範囲で、ウイルス性及び非ウイルス性の外来性感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、WCB の解凍、種培養、拡大培養、生産培養、ハーベスト、クロマトグラフィー、処理、クロマトグラフィー、クロマトグラフィー、ウイルスろ過、ろ過、処方化、分注・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。

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

原薬の製造工程では、宿主細胞である CHO 細胞株以外に生物由来の原料等は使用されていない。

MCB、WCB 及び CAL について純度試験が実施されている（2.1.1 参照）。また、CAL における
について、微生物汚染の検出、マイコプラズマ否定試験、外来性ウイルス否定試験、MVM 試験及び透過型電子顕微鏡観察が実施され、実施された試験項目の範囲でウイルス性及び非ウイルス性の外来性感染性物質による汚染は認められなかった。なお、
に対しては、パイオバーデン、マイコプラズマ否定試験、外来性ウイルス否定試験及び MVM 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)			
	マウス白血病ウイルス	MVM	仮性狂犬病ウイルス	レオウイルス 3 型
処理	>		>	
クロマトグラフィー			>	
クロマトグラフィー			>	>
ウイルスろ過	>		>	>
総ウイルスクリアランス指数	>16.65	9.24	>19.22	>9.97

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 及び B 並びに申請製法とする）。なお、製法 A は非臨床試験で使用され、第 I 相試験等には製法 B、第 I / II 相及び第 III 相試験には申請製法の原薬を用いて製造された製剤が使用された（6.1.2 参照）。

- 製法 A から製法 B : 工程等の変更
- 製法 B から申請製法 : 工程、処方等の変更

上記の製法変更に伴い、品質特性に関する同等性/同質性評価が実施され、製法変更前後の原薬の同等性/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 特性解析における評価項目

一次構造/高次構造	アミノ酸配列、翻訳後修飾 (、 、 、)、ジスルフィド結合、遊離チオール基、 、二次構造、高次構造、
物理的・化学的性質	分子量、紫外可視吸光スペクトル、 、
糖鎖構造	N 結合型糖鎖構造解析
生物学的性質	CD38 結合活性
	、 結合活性
	CDC 活性、ADCC 活性、

生物学的性質について、CD38 と本薬の結合活性が 法により、 及び と本薬の結合活性が 法により確認された。 細胞株と を用いた測定法により本薬の CDC 活性が、 として 細胞株、 として 細胞株を用いた測定法により、本薬の ADCC 活性が確認された。また、 細胞株を用いた 測定法により、本薬の が確認された。なお、本薬は ADCP 活性も有することが示されている (3.1.3 参照)。

2.1.5.2 目的物質関連物質/目的物質由来不純物

目的物質関連物質は特定されていない。また、「2.1.5.1 構造及び特性」の項における特性解析結果等に基づき、高分子量体、切断体、電荷変異体、脱アミド化体、酸化変異体及び異性化体が目的物質由来不純物とされた。 、 及び については、原薬及び製剤の規格及び試験方法により管理されているが、 、 及び については、それらの が低く、本薬の に影響しないとして、日常的な管理は設定されていない。

2.1.5.3 製造工程由来不純物

宿主細胞由来 DNA、HCP、 不純物A* 、 、 不純物D* 、不純物E* 及び 不純物F* が製造工程由来不純物とされた。いずれの製造工程由来不純物も製造工程で十分に除去されることが確認されている。なお、 は原薬の規格及び試験方法により管理される。

2.1.6 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験 (ペプチドマップ)、浸透圧、pH、電荷不均一性 (icIEF)、糖鎖プロファイル (HPLC)、純度試験 (SEC、CE-SDS (非還元)、)、エンドトキシン、微生物限度、 、力価 (活性) 及び定量法 (紫外可視吸光度測定法) が設定されている。

2.1.7 原薬の安定性

原薬の主な安定性試験は、表 3 のとおりである。

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	製容器
加速試験	3	± °C	カ月	
苛酷試験 (温度)	3	± °C/ ± %RH	カ月	

*: で製造された原薬

長期保存試験及び加速試験では、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。

苛酷試験（温度）では、■ カ月までは明確な変化は認められず、■ カ月までに■ の変化、■ における■ のピークの増加、■ における■ のピークの増加、■ による■ 及び■ のピークの増加が認められた。

以上より、原薬の有効期間は、■ 製容器を用いて、■ ～■ °C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（6 又は 30 mL）に、内容液量 5.0 又は 25.0 mL あたり本薬 100 又は 500 mg を含有する水性注射剤である。製剤には、L-ヒスチジン、L-ヒスチジン塩酸塩水和物、精製白糖、ポリソルベート 80 及び注射用水が添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤の製造工程は、原薬の解凍、混合、■ ろ過、無菌ろ過・充填・打栓・巻締め、検査、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

製剤の開発過程において、主に、処方（■ 濃度）及び■ の変更が行われた（変更前及び変更後の製法をそれぞれ製法 I 及び申請製法とする（原薬の製法はそれぞれ、製法 B 及び申請製法である））。これらの製法変更時には、品質特性に関する同等性/同質性評価が実施され、各製法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 の概念が利用されている（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（■）、pH、電荷不均一性（icIEF）、純度試験（SEC、CE-SDS（非還元））、エンドトキシン、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、■、力価（■ 活性）及び定量法（紫外可視吸光度測定法）が設定されている。

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*	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験		100 mg	3	5±3℃	36 カ月	プロモブチル製 ゴム栓及び ガラスバイアル
		500 mg	3			
加速試験		100 mg	3	■±■℃/■±■%RH	■ カ月	
		500 mg	3			
苛酷 試験	温度	100 mg	3	■±■℃/■±■%RH	■ カ月	
		500 mg	3			
	光	100 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		
		500 mg	1			

*: ■■■■■で製造された製剤

長期保存試験では、実施期間を通して品質に明確な変化は認められなかった。

加速試験及び苛酷試験（温度）では、■■■■■による■■■■■の減少及び■■■■■のピークの増加、■■■■■による■■■■■のピークの減少及び■■■■■のピークの増加、並びに■■■■■による■■■■■のピークの減少及び■■■■■のピークの増加が認められた。

苛酷試験（光）の結果、製剤は光に不安定であった。

以上より、製剤の有効期間は、一次容器としてプロモブチル製ゴム栓及びガラスバイアルを用いて、紙箱で遮光下、2～8℃で保存するとき、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：

目的物質由来不純物、製造工程由来不純物（2.1.5.2 及び 2.1.5.3 参照）及び製剤特性を含む品質特性について、本薬の開発段階で得られた情報、関連する知見等に基づき、下記の CQA が特定された。

➤ 力価、タンパク含量、外観、同一性、不溶性微粒子、不溶性異物、採取容量、pH、浸透圧、■■■■■、凝集体、切断体、電荷不均一性、■■■■■、■■■■■、■■■■■、■■■■■、■■■■■、■■■■■、HCP、宿主細胞由来 DNA、不純物A*、残留不純物B*、■■■■■、残留不純物C*、残留不純物E*、■■■■■、■■■■■、■■■■■、マイコプラズマ、エンドトキシン、ウイルス、無菌、容器完全性、溶出物及びポリソルベート 80 含量

- 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管理パラメータをリスクアセスメント等から選定し、許容範囲が確認された。

- 管理方法の策定：

上記の工程の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本薬の品質特性の管理方法が策定された（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 及び 2.1.5.3 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 CD38 に対する結合性 (CTD 4.2.1.1-1)

ヒトバーキットリンパ腫由来 Ramos 細胞株を用いて、ヒト CD38 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。その結果、本薬の EC₅₀ 値 (n=2、個別値) は、それぞれ 0.227 及び 0.240 nmol/L であった。

3.1.2 ADCC 活性 (CTD 4.2.1.1-4、4.2.1.1-14)

ヒト PBMC から調製した NK 細胞をエフェクター細胞として、15 種類のヒト MM 及び悪性リンパ腫由来細胞株に対する本薬の ADCC 活性が、LDH 活性を指標に検討された。その結果、本薬の EC₅₀ 値は表 5 のとおりであった。

表 5 各種ヒト MM 及び悪性リンパ腫由来細胞株に対する本薬の ADCC 活性

細胞株	由来	n	EC ₅₀ 値 (ng/mL) (個別値)	細胞株	由来	n	EC ₅₀ 値 (ng/mL) (個別値)
LP-1	MM	2	2.50、1.64	SU-DHL-8	DLBCL	2	0.34、0.30
MOLP-8		2	0.11、0.23	WSU-DLCL-2		1	0.38
NCI-H929		1	7.62	NALM-6	T-ALL	1	1.48
Ramos	バーキット リンパ腫	2	0.64、0.36	DND-41		2	0.34、0.14
Daudi		2	0.26、0.10	TALL-1		1	0.16
Raji		2	1.54、0.11	MOLT-4		1	0.15
Namalwa		2	0.47、2.10	CCRF-CEM		1	0.10
JVM-13	CLL	1	0.87				

ヒト PBMC から調製した NK 細胞をエフェクター細胞として、LP-1 及び SU-DHL-8 細胞株に対する本薬及びダラツムマブの ADCC 活性が、生細胞由来のエステラーゼ活性を指標に検討された。その結果、本薬及びダラツムマブの EC₅₀ 値は表 6 のとおりであった。

表 6 各種細胞株に対する本薬及びダラツムマブの ADCC 活性

細胞株	由来	EC ₅₀ 値 (ng/mL)	
		本薬	ダラツムマブ
LP-1	MM	4.46 (51.40)	4.93 (28.70)
SU-DHL-8	DLBCL	7.11 (32.60)	7.64 (43.80)

平均値 (変動係数%)、n=3

3.1.3 ADCP 活性 (CTD 4.2.1.1-3)

ヒト単球様 THP-1 細胞株を用いて、ヒト MM 由来 LP-1 及び MOLP-8 細胞株並びにヒト DLBCL 由来 SU-DHL-8 細胞株に対する本薬 1 µg/mL の ADCP 活性が、各種細胞株の貪食率¹⁾を指標に検討された。その結果、LP-1、MOLP-8 及び SU-DHL-8 細胞株における当該貪食率は、それぞれ 34.86±0.63、54.06±7.21 及び 56.22±0.86%であった。

3.1.4 CDC 活性 (CTD 4.2.1.1-4、4.2.1.1-15)

ヒト血清存在下で、15 種類のヒト MM 及び悪性リンパ腫由来細胞株に対する本薬の CDC 活性が、生細胞由来の還元酵素活性を指標に検討された。その結果、本薬の EC₅₀ 値は表 7 のとおりであった。な

¹⁾ PKH67 標識された LP-1、MOLP-8 及び SU-DHL-8 細胞株をそれぞれ貪食した THP-1 細胞株 (CD14 陽性細胞) の割合。

お、NCI-H929、Namalwa、JVM-13、WSU-DLCL-2、NALM-6、TALL-1、MOLT-4 及び CCRF-CEM 細胞株については、本薬の EC₅₀ 値が算出できなかった。

表 7 各種細胞株に対する本薬の CDC 活性

細胞株	由来	EC ₅₀ 値 (μg/mL) (個別値)
LP-1	MM	0.019、0.039
MOLP-8		0.262、0.199
Ramos	バーキットリンパ腫	0.046、0.013
Daudi		0.045、0.065
Raji		0.031、0.002
SU-DHL-8	DLBCL	0.156、0.374
DND-41	T-ALL	0.016、0.016

n=2

ヒト血清存在下で、ヒト CD38 遺伝子を導入したヒト MM 由来 U266.CD38 細胞株、ヒト CD38 遺伝子を導入したヒト DLBCL 由来 OCI-LY19.CD38 細胞株、及び DND-41 細胞株に対する本薬及びダラツムマブの CDC 活性が、生細胞由来の還元酵素活性を指標に検討された。その結果、本薬及びダラツムマブの EC₅₀ 値は表 8 のとおりであった。

表 8 各種細胞株に対する本薬及びダラツムマブの CDC 活性

細胞株	由来	EC ₅₀ 値 (μg/mL) (個別値)	
		本薬	ダラツムマブ
U266.CD38	MM	0.19	0.14
OCI-LY19.CD38	DLBCL	0.083	0.044
DND-41	T-ALL	0.052	0.031

n=1

3.1.5 アポトーシス誘導作用 (CTD 4.2.1.1-4、4.2.1.1-16)

15 種類のヒト MM 及び悪性リンパ腫由来細胞株を用いて、本薬 0.01 μmol/L のアポトーシス誘導作用が、アネキシン V 染色を指標に検討された。その結果、各種細胞株におけるアポトーシス細胞の割合²⁾は表 9 のとおりであった。

表 9 各種細胞株におけるアポトーシス細胞の割合

細胞株	由来	n	アポトーシス細胞の割合 (%)	細胞株	由来	n	アポトーシス細胞の割合 (%)
LP-1	MM	1	0	SU-DHL-8	DLBCL	3	88.8±2.0
MOLP-8		3	28.2±2.0	WSU-DLCL-2		2	1.6、0.75
NCI-H929		3	0	NALM-6	T-ALL	1	0
Ramos	バーキットリンパ腫	5	29.9±3.9	DND-41		5	55.8±5.7
Daudi		2	58.3、49.2	TALL-1		1	3.0
Raji		2	13.5、9.5	MOLT-4		1	4.3
Namalwa		1	19.3	CCRF-CEM		1	0.78
JVM-13	CLL	1	8.4				

平均値±標準偏差、n=1 又は 2 の場合は個別値

ヒト CD38 遺伝子をそれぞれ導入したヒト MM 由来 JJN3 (JJN3.CD38) 及び RPMI-8226 (RPMI-8226.CD38) 細胞株、並びに SU-DHL-8 細胞株を用いて、本薬及びダラツムマブのアポトーシス誘導作用が、アネキシン V 染色を指標に検討された。その結果、JJN3.CD38、RPMI-8226.CD38 及び SU-DHL-8 細胞株

²⁾ アポトーシス細胞の割合 (%) = (本薬群のアポトーシス細胞の割合) - (無処置群のアポトーシス細胞の割合)

細胞株に対する本薬の EC₅₀ 値 (n=1、個別値) は、それぞれ 0.25、0.42 及び 0.03 µg/mL であった。なお、いずれの細胞株においてもダラツムマブの EC₅₀ 値は算出できなかった。

3.1.6 酵素活性に対する作用 (CTD 4.2.1.1-17)

LP-1 及び RPMI-8226 細胞株の ADP リボシルシクラーゼ活性に対する本薬及びダラツムマブの影響が、cADPR 量を指標に検討された。その結果、本薬の EC₅₀ 値 (平均値 (変動係数%)、n=3) は、それぞれ 1.41 (64.30) 及び 9.43 (74.60) ng/mL であった。なお、いずれの細胞株においてもダラツムマブの EC₅₀ 値は算出できなかった。

3.1.7 MM 及び悪性リンパ腫由来細胞株に対する増殖抑制作用

3.1.7.1 *in vivo*

3.1.7.1.1 MM 由来細胞株 (CTD 4.2.1.1-23)

MOLP-8 細胞株を皮下移植した NSG マウス³⁾ (8 例/群) を用いて、本薬及びポマリドミド単独並びに本薬/ポマリドミドの腫瘍増殖抑制作用が検討された。移植日を試験開始日 (第 0 日) とし、本薬 20 及び 40 mg/kg が第 12、16、19、24 及び 26 日目に静脈内に、ポマリドミド 5 及び 10 mg/kg が第 12 日目から QD で 14 日間腹腔内にそれぞれ投与され、第 26 日目に腫瘍体積が算出された。その結果、本薬及びポマリドミド単独並びに本薬/ポマリドミドの T/C⁴⁾ は、表 10 のとおりであった。

表 10 MOLP-8 細胞株を皮下移植した NSG マウスにおける腫瘍増殖抑制作用

投与量 (mg/kg)		T/C (%)
本薬	ポマリドミド	
20	0	60.0
40	0	56.0
0	5	63.0
0	10	46.0
20	5	30.0*
20	10	30.0*
40	5	26.0*
40	10	22.0*

*: 対照 (PBS) 群に対して p≤0.0001 (二元配置分散分析)

3.1.7.1.2 DLBCL 由来細胞株 (CTD 4.2.1.1-22)

SU-DHL-8 細胞株を皮下移植した SCID マウス (9 例/群) 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 (第 0 日) とし、本薬 2.5、10 及び 40 mg/kg が第 11、14、18、21 及び 26 日目にそれぞれ静脈内投与され、腫瘍体積が算出された。その結果、第 19 日目における T/C⁴⁾ は、それぞれ 25.1、14.6 及び 5.0% であった。また、対照 (PBS) 群と比較して、すべての本薬群で腫瘍体積 1,000 mm³ に達するまでの期間が統計学的に有意に延長した (いずれも p<0.0003、log-rank 検定)。

3.2 副次的薬理試験 (CTD 4.2.1.2-5、4.2.1.2-11、4.2.1.2-12、4.2.1.2-14)

本薬及びカニクイザル CD38 に結合する 2 つの抗 CD38 抗体 (ch38SB25 及び chOKT10) の結合性について、以下の検討が行われた。

³⁾ NOD/SCID マウスを背景系統とし、IL-2 受容体 γ 鎖の欠損を有するマウス。

⁴⁾ T/C (%) = {(本薬群の腫瘍体積の中央値) / (対照群の腫瘍体積の中央値)} × 100

- ヒト末梢血由来 T 細胞、B 細胞、NK 細胞及び単球に対する本薬の結合性が、それぞれフローサイトメトリー法により検討された。その結果、いずれの細胞に対しても本薬の結合が認められた。
- カニクイザル PBMC 由来 T 細胞、B 細胞、NK 細胞及び単球、並びにマウス脾臓由来 T 細胞、B 細胞及び NK 細胞に対する本薬の結合性が、それぞれフローサイトメトリー法により検討された。その結果、いずれの細胞に対しても本薬の結合は認められなかった。
- Ramos 及び CB1 細胞株を用いて、ヒト及びカニクイザル CD38 に対する本薬、ch38SB25 及び chOKT10 の結合性が、それぞれ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、ch38SB25 及び chOKT10 の K_D 値は表 11 のとおりであった。

表 11 ヒト及びカニクイザル CD38 に対する本薬、ch38SB25 及び chOKT10 の結合性

	K_D 値 (nmol/L)			
	n	ヒト CD38	n	カニクイザル CD38
本薬	4	0.29 ± 0.11	2	—
ch38SB25	4	0.84 ± 0.47	2	5.50、1.80
chOKT10	3	1.20 ± 1.35	1	4.40

幾何平均値±標準偏差、n=1 又は 2 の場合は個別値、—：算出できず

また、本薬、ch38SB25 及び chOKT10 の ADCC 活性及びアポトーシス誘導作用について、以下の検討が行われた。

- ヒト PBMC から調製した NK 細胞をエフェクター細胞として、LP-1 細胞株に対する本薬、ch38SB25 及び chOKT10 10 $\mu\text{g/mL}$ の ADCC 活性が、LDH 活性を指標に検討された。その結果、本薬、ch38SB25 及び chOKT10 の ADCC 活性（細胞溶解率⁵⁾）（n=1、個別値）は、それぞれ 41、55 及び 60%であった。
- Ramos、Daudi 及び DND-41 細胞株を用いて、本薬、ch38SB25 及び chOKT10 0.01 $\mu\text{mol/L}$ のアポトーシス誘導作用が、アネキシン V 染色を指標に検討された。その結果、①Ramos、②Daudi 及び③DND-41 細胞株における本薬のアポトーシス細胞の割合²⁾（n=2、個別値）は、それぞれ①31 及び 36%、②44 及び 52%、並びに③30 及び 39%であった。一方、各種細胞株に対する ch38SB25 及び chOKT10 のアポトーシス誘導作用は認められなかった。

3.3 安全性薬理試験

カニクイザルを用いた 3 週間反復静脈内投与毒性試験において、本薬 20、50 及び 100 mg/kg 投与による心電図、血圧、一般状態、呼吸機能等に及ぼす影響が検討された。その結果、本薬による影響は認められなかった（5.2 参照）。

3.R 機構における審査の概略

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

3.R.1 本薬の作用機序及び MM に対する有効性について

申請者は、本薬の作用機序及び MM に対する有効性について、以下のように説明している。

⁵⁾ 細胞溶解率 (%) = { (本薬群の LDH 放出量) - (無処置群の LDH 放出量) } / { (10% TritonX-100 群の LDH 放出量) - (無処置群の LDH 放出量) } × 100

本薬は、MM 細胞の細胞膜上に発現する CD38 に結合し（3.1.1 参照）、ADCC、ADCP 及び CDC 活性並びにアポトーシスを誘導することにより、腫瘍の増殖を抑制すると考えられる（3.1.2、3.1.3、3.1.4 及び 3.1.5 参照）。また、本薬は、ヒト MM 由来細胞株に対して、CD38 の酵素活性に対する阻害作用を示したこと（3.1.6 参照）等から、当該作用により腫瘍増殖抑制作用を示す可能性も考えられる。

上記の作用機序に加えて、ヒト MM 由来細胞株を皮下移植した NSG マウス³⁾において、本薬単独及び本薬/ポマリドミドによる腫瘍増殖抑制作用が認められたこと（3.1.7 参照）等を考慮すると、MM に対する本薬の有効性は期待できると考える。

また、申請者は、本薬と本邦で承認されている他の CD38 に対する抗体医薬品であるダラツムマブとの薬理学的特性の差異について、以下のように説明している。

本薬及びダラツムマブは、いずれも CD38 に結合し、ADCC、ADCP 及び CDC 活性を示す点で同一である。一方、本薬はエフェクター細胞等の非存在下でアポトーシス誘導作用を示した（3.1.5 参照）のに対して、ダラツムマブはアポトーシス誘導作用を示さなかった点で異なる。

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、CD38 の酵素活性に対する阻害作用と MM に対する腫瘍増殖抑制作用との関連等については、現時点では不明な点が残されている。当該情報及びダラツムマブとの差異を含めた本薬の薬理学的特性に関する知見については、本薬の臨床使用時において、適切な患者選択の観点から有益な情報となる可能性があるため、今後も検討を行い、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判断した。

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、マウス及びサルにおいて検討された。

4.1 分析法

4.1.1 本薬の測定法

①マウス及び②サル血漿中の本薬の定量は、それぞれ以下の測定法により行われた。

- ① 固相化した CD38-Fc 融合組換えタンパク及び HRP 標識したヤギ抗ヒト IgG 抗体を用いた ELISA 法。
- ② 固相化したストレプトアビジン、ビオチン化したウサギ抗イサツキシマブ抗体及び蛍光標識した CD38 を用いた測定法。

4.1.2 抗イサツキシマブ抗体の測定法

サル血漿中の抗イサツキシマブ抗体の検出は、ルテニウム標識した本薬を用いた ECL 法により行われた。

4.2 吸収

4.2.1 単回投与

雌性マウスに本薬 40 mg/kg を単回静脈内投与し、血漿中本薬濃度が検討された。本薬の AUC_{inf} 、 $t_{1/2Z}$ 、 CL 及び V_{ss} は、それぞれ 11,900 $\mu\text{g}\cdot\text{day/mL}$ 、23.5 day、0.0759 mL/day 及び 2.44 mL であった⁶⁾。

4.2.2 反復投与

雌雄サルに本薬 20、50 及び 100 mg/kg を QW で 3 週間反復静脈内投与し、血漿中本薬濃度が検討された（表 12）。第 1 及び 15 日目における本薬の曝露量は、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、本薬の曝露量に明確な性差は認められなかった。

なお、抗イサツキシマブ抗体は、いずれの個体においても検出されなかった。

表 12 本薬の PK パラメータ（雌雄サル、3 週間反復静脈内投与）

投与日 (日)	投与量 (mg/kg)	性別	n	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	AUC_{3day} ($\mu\text{g}\cdot\text{day/mL}$)	AUC_{7day} ($\mu\text{g}\cdot\text{day/mL}$)
1	20	雄	3	634 (12)	1,040 (14)	1,930 (19)
		雌	3	519 (4)	959 (3)	1,870 (5)
	50	雄	3	1,300 (17)	2,160 (16)	4,060 (13)
		雌	3	1,450 (20)	2,350 (15)	4,490 (15)
	100	雄	3	2,390 (8)	4,430 (8)	8,540 (8)
		雌	3	2,840 (1)	4,560 (1)	8,600 (1)
15	20	雄	3	1,020 (27)	1,920 (20)	—
		雌	3	994 (7)	2,040 (2)	—
	50	雄	3	2,040 (8)	4,140 (12)	—
		雌	3	2,800 (35)	5,540 (36)	—
	100	雄	3	4,360 (3)	9,670 (5)	—
		雌	3	4,250 (5)	9,290 (4)	—

平均値（変動係数%）、—：算出せず

4.3 分布

マウスを用いた単回静脈内投与試験における本薬の V_{ss} （4.2.1 参照）、及びマウスの血液量（1.7 mL）（Pharm Res 1993; 10: 1093-5）を考慮すると、本薬の組織移行性は低く、主に循環血中へ分布すると考えられること等から、本薬の組織分布に関する検討を実施しなかった、と申請者は説明している。

また、本薬の胎盤通過性及び胎児移行性について、ヒト IgG が胎盤を通過し、胎児に移行する旨が報告されていること（Am J Gastroenterol 2009; 43: 613-6）から、ヒト IgG の定常領域を有する本薬についても胎盤を通過し、胎児に移行する可能性がある、と申請者は説明している。

4.4 代謝及び排泄

本薬は抗体医薬品であり、タンパク分解経路等を介して消失すると考えることから、「「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を実施しなかった、と申請者は説明している。

また、本薬の乳汁中への移行について、ヒト IgG が乳汁中に排泄される旨が報告されていること（Clin Transl Immunology 2013; 2: e3 等）から、ヒト IgG の定常領域を有する本薬についても乳汁中に排泄される可能性がある、と申請者は説明している。

4.R 機構における審査の概略

⁶⁾ PK パラメータは各測定時点の血漿中本薬濃度の平均値（n=5）に基づき算出された。

機構は、提出された資料に基づき、本薬の非臨床薬物動態に関する申請者の説明について、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

本項では、特に記載のない限り、溶媒として生理食塩水が用いられた。なお、本薬の毒性試験については、本薬の非臨床安全性試験に供すべき適切な動物種が存在しないこと等（5.2 参照）から、①本薬のオフターゲット毒性等を検討するためのカニクイザルを用いた毒性試験（5.2 参照）、②ウサギ又はカニクイザルにおける局所刺激性試験（5.6 参照）、③ヒトの血漿及び全血を用いた *in vitro* 血液適合性及び溶血性試験（5.7.2 参照）等が実施された。

5.1 単回投与毒性試験

本薬の単回投与毒性試験は実施されていないものの、カニクイザルを用いた反復静脈内投与毒性試験における初回投与後の結果に基づき、本薬のオフターゲット毒性等に関わる急性毒性が評価され（5.2 参照）、概略の致死量は 100 mg/kg 超と判断された（表 13）。

表 13 単回投与毒性試験

試験系	投与経路	用量 (mg/kg)	主な所見	概略の致死量 (mg/kg)	添付資料 CTD
雌雄 カニクイザル	静脈内	0、20、50、100	急性毒性について、3 週間反復静脈内投与毒性試験にて評価 毒性変化なし	> 100	4.2.3.2-2

5.2 反復投与毒性試験

本薬について、以下の理由等から、本薬の非臨床安全性試験に供すべき適切な動物種が存在しないと判断された。

- ヒト CD38 のアミノ酸配列との一致率はチンパンジー、アカゲザル及びカニクイザルで高く、他の動物種（マーモセット、マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びブタ）で低かったこと。
- カニクイザル PBMC 由来及びマウス脾臓由来のリンパ球等に対する本薬の結合は認められなかったこと（3.2 参照）。
- 各種動物（マウス、ラット、ハムスター、モルモット、ウサギ、フェレット、ミニブタ、イヌ、カニクイザル、アカゲザル、マーモセット、ヒヒ及びチンパンジー）の正常組織を用いた本薬の組織交差反応性試験において、ヒト組織と同様の染色パターンを示す可能性のある動物種としてチンパンジーが考えられた（5.7.1.1 参照）ものの、チンパンジーの使用は、動物愛護、倫理面の観点等から、適切ではないと判断されたこと。

また、①トランスジェニックマウスモデルについて適切なモデルが存在しなかったこと、並びに②カニクイザル CD38 に結合するサロゲート抗体（ch38SB25 及び chOKT10）を用いた組織交差反応性試験における結合パターン（5.7.1.2 参照）及び *in vitro* 試験の結果（3.2 参照）を考慮すると、サロゲート抗体を用いた安全性評価から得られる成績はヒトの安全性に対して限定的な情報しか得られないと考えられたことから、これらを用いた非臨床安全性試験についても実施されなかった。

本薬のオフターゲット毒性等に係る反復投与毒性を評価するため、カニクイザルを用いた3週間反復静脈内投与毒性試験が実施された（表14）。その結果、いずれの投与群においても毒性は認められなかった。本試験の無毒性量（100 mg/kg）における本薬の曝露量（ C_{max} 及び AUC_{3day} ）は、それぞれ 4,305 $\mu\text{g/mL}$ 及び 9,480 $\mu\text{g} \cdot \text{day/mL}$ であり、臨床曝露量⁷⁾ に対して、それぞれ 8.0～9.1 倍及び 2.2～4.6 倍であった。

表 14 反復投与毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/週)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/週)	添付資料 CTD
雌雄 カニクイザル	静脈内	3週間 (QW)	0、20、50、100	毒性変化なし	100	4.2.3.2-2

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

本薬は進行癌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

本薬の非臨床安全性試験に供すべき適切な動物種が存在しないこと（5.2 参照）等から、生殖発生毒性試験は実施されていない。

申請者は、本薬の胚・胎児発生に対する影響について、以下の理由等から、本薬は胚・胎児発生に影響を及ぼす可能性がある旨を説明している。

- 本薬は IgG1 サブクラスのモノクローナル抗体であり、IgG1 モノクローナル抗体は胎盤を通過することが報告されていること（Birth Defects Res (Part B) 2009; 86: 328-44）。
- 本薬の作用機序、CD38 遺伝子欠損マウスにおける免疫系及び骨への影響に関する報告（FASEB J 2003; 17: 369-75）等を踏まえると、本薬投与により胎児の免疫系及び骨に影響を及ぼす可能性があること。

また、申請者は、上記のとおり、本薬は胚・胎児発生に影響を及ぼす可能性があることから、①妊婦又は妊娠している可能性のある女性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、それぞれ以下のように説明している。

① 妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する本薬の投与について：

妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する本薬の投与は積極的には推奨されないと考えるものの、MM は予後不良な疾患であること等を考慮すると、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される

⁷⁾ 日本人の再発又は難治性の MM 患者を対象とした第 I / II 相試験（14095 試験）の成績に基づき、日本人の血漿中濃度を PPK モデル（POH0504）によりシミュレーションした結果、本薬 10 mg/kg を QW で 3 回静脈内投与した際の本薬の C_{max} は 471 $\mu\text{g/mL}$ 、 AUC_{7day} は 2,069 $\mu\text{g} \cdot \text{day/mL}$ 、本薬 10 mg/kg を QW で 4 回静脈内投与した後、Q2W で 9 回静脈内投与した際の定常状態での本薬の C_{max} は 540 $\mu\text{g/mL}$ 、 AUC_{14day} は 4,389 $\mu\text{g} \cdot \text{day/mL}$ であった。

場合に限り、医師及び患者が本薬投与による胎児への潜在的リスクについて十分理解することを前提として、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する本薬の投与は許容され则认为。以上より、上記の内容について添付文書等で注意喚起する。

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：

妊娠可能な女性に対しては、本薬投与中及び投与後一定期間は適切な避妊を行う必要がある旨を添付文書等で注意喚起する。一方、パートナーが妊娠する可能性のある男性患者に対しては、下記の点等を考慮すると、男性患者への精液を介した本薬の曝露による胚・胎児発生に対するリスクは低いと考えることから、本薬投与中及び投与後一定期間の避妊は不要であるとする。

- 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。
- 抗体医薬品については、精液中への移行及び腔内吸収は非常に限定的であると考えられ、また、腔及び子宮頸部に存在する酵素により分解されること（Reprod Toxicol 2015; 58: 213-21）。

5.6 局所刺激性試験

ウサギを用いた局所刺激性試験が実施された（表 15）。その結果、いずれの投与経路においても局所刺激性を示唆する変化は認められなかった。また、カンクイザルを用いた反復静脈内投与毒性試験（5.2 参照）において、本薬の投与部位への影響が評価され、最高用量である 100 mg/kg/週（20 mg/mL/週で 5 mL/kg）まで局所刺激性を示唆する変化は認められなかった。

表 15 局所刺激性試験

試験系	適用局所	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
雌 ウサギ (ニュージ ーランド ホワイト)	静脈内、動脈内	本薬 0、1 又は 5 mg/mL を 1 mL 単回投与	毒性変化なし	4.2.3.6-1
	筋肉内、皮下	本薬 0、1 又は 5 mg/mL を 0.5 mL 単回投与	毒性変化なし	
	静脈周囲	本薬 0、1 又は 5 mg/mL を 0.05 mL 単回投与	毒性変化なし	

5.7 その他の毒性試験

5.7.1 組織交差反応性試験

5.7.1.1 本薬を用いた組織交差反応性試験

ヒト及び各種動物の正常組織に対する本薬の組織交差反応性試験が実施された（表 16）。その結果、ヒトのリンパ組織及び骨髄に加え、非リンパ組織（前立腺、下垂体、気管支及び脳）に対する本薬の結合が認められた。一方、検討したその他の動物の組織では、チンパンジー（前立腺及びリンパ節）、ハムスター（前立腺）及びフェレット（肺気管支腺）を除き、本薬の結合は認められなかった。

申請者は、上記の意図しない結合が認められた非リンパ組織（前立腺、下垂体、気管支及び脳）について、臨床使用上の明らかな影響は認められていない旨を説明している。

表 16 本薬を用いた組織交差反応性試験

試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
ヒト 正常組織	凍結切片に本薬 2.1 又は 21.1 µg/mL を処理し、IHC 法により、組織パネル ^{a)} への結合を検出	本薬 2.1 µg/mL 以上で、リンパ組織（脾臓、胸腺、リンパ節及び扁桃）、骨髄、多くの組織中におけるリンパ球又はマクロファージ、肝クッパー細胞の重集団等に対する本薬の結合が認められた。また、下垂体の類洞血管内皮細胞及び前立腺の腺上皮細胞にも本薬の結合が認められた。	4.2.1.2-1
ヒト 正常組織	凍結切片に本薬 0.32 µg/mL を処理し、IHC 法により、組織（26 組織）への結合を検出	リンパ組織（胸腺及びリンパ節の T 細胞領域、扁桃の T 細胞領域及び胚中心）、赤脾髄、骨髄細胞、前立腺腺上皮、肺気管支上皮、肝クッパー細胞、脳星状膠細胞等に対する本薬の結合が認められた。乳腺、食道、胃、結腸、小腸、卵巣及び子宮内膜において、浸潤炎症細胞に対する本薬の結合が認められた。その他の組織では本薬の結合は認められなかった。視神経に対しては、非常に弱いものの、1/3 の検体で本薬の結合が認められた。	4.2.1.2-2 (非 GLP)
各種動物 正常組織	凍結切片に本薬 2.85、5.70 又は 11.40 µg/mL を処理し、IHC 法により、組織パネル ^{b)} への結合を検出	チンパンジーの前立腺及びリンパ節に対する本薬の結合が認められた。また、ハムスターの前立腺（上皮表面及び分泌物のみ）及びフェレットの肺気管支腺（上皮の細胞質）に対する本薬の結合が認められた。その他の動物の組織では本薬の結合は認められなかった。	4.2.1.2-13 (非 GLP)

a) 公表論文（J Immunother 1997; 20: 214-43）での推奨組織、b) マウス、ラット、ハムスター、ウサギ、モルモット、フェレット、イヌ、ミニブタ、マーモセット、カニクイザル及びアカゲザルの前立腺、肺/気管支、脾臓、下垂体、心臓、肝臓、脳及び腎臓、チンパンジーの前立腺及びリンパ節、ヒヒの前立腺、マーモセットの膀胱、アカゲザルの脾臓、ヒトの前立腺、脾臓及びリンパ節（陽性対照）、並びに Ramos 細胞株（CD38 認識のバリデーション用）

5.7.1.2 サロゲート抗体を用いた組織交差反応性試験

カニクイザル、アカゲザル、ヒヒ、マウス、ラット及びヒトの正常組織に対するサロゲート抗体（ch38SB25 及び chOKT10）の組織交差反応性試験が実施された（表 17）。その結果、マウス及びラット組織では交差性は認められなかった。カニクイザル及びアカゲザル組織で交差性が認められたものの、ヒト組織（5.7.1.1 参照）と比較して、カニクイザル及びアカゲザル組織では、多くの組織における血管に対する結合が認められた点で異なっていた。

表 17 サロゲート抗体を用いた組織交差反応性試験

試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
カニクイザル、アカゲザル、ヒヒ、マウス、ラット及びヒト正常組織	凍結切片にサロゲート抗体（ch38SB25 及び chOKT10）を処理し、IHC 法により、組織パネル ^{a)} への結合を検出	カニクイザル及びアカゲザルでは、脾臓のリンパ系細胞、肝クッパー細胞、脳の白質に結合が認められた以外に、多くの組織の血管に対する結合が認められた。また、ヒヒの前立腺、ヒトの脾臓、リンパ節及び前立腺腺上皮に対するサロゲート抗体の結合が認められた。サロゲート抗体は、ヒト CD38 を認識することが確認されたが、マウス及びラットの組織ではサロゲート抗体の結合は認められなかった。	4.2.1.2-15 (非 GLP)

a) カニクイザル、アカゲザル（前立腺を除く）、マウス及びラットの前立腺、肺/気管支、脾臓、下垂体、心臓、肝臓、脳及び腎臓、ヒヒの前立腺、ヒトの前立腺、脾臓及びリンパ節、並びに Ramos 細胞株（CD38 認識のバリデーション用）

5.7.2 ヒトの血漿及び全血を用いた *in vitro* 血液適合性及び溶血性試験

本薬について、ヒトの血漿及び全血を用いた *in vitro* 血液適合性及び溶血性試験が実施された（表 18）。その結果、ヒト全血において溶血作用は認められず、本薬は血中又は血漿中最終濃度である 2.5 mg/mL（本薬 5 mg/mL に相当）までの濃度で、ヒト血漿への適合性が認められた。

表 18 ヒトの血漿及び全血を用いた *in vitro* 血液適合性及び溶血性試験

試験の種類	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
ヒトの血漿及び全血を用いる <i>in vitro</i> 血液適合性及び溶血性試験	ヒトの血漿及び全血をそれぞれ 2 倍及び 10 倍希釈し、溶媒 ^{a)} 又は本薬 0.1、0.2、0.5、1 若しくは 2.5 mg/mL 存在下で、それぞれ室温で 15 分間及び 37℃で 45 分間培養し、それぞれ沈殿及び溶血性の有無を評価。	本薬はヒト血漿及び全血に対して、沈殿及び溶血性を示さなかった。	4.2.3.7.7-1

a) 10% (w/v) スクロース及び 0.005% (w/v) ポリソルベート 80 含有 10 mmol/L ヒスチジン溶液 (pH 6.5)

5.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料に基づき、本薬の毒性に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

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

ヒト血漿中の本薬の定量は、固相化したウサギ抗イサツキシマブ抗体、ビオチン標識した CD38 及び HRP 標識したストレプトアビジンを用いた ELISA 法により行われた（定量下限値：0.500 ng/mL）。

6.1.1.2 抗イサツキシマブ抗体の測定法

ヒト血漿中の抗イサツキシマブ抗体の検出は、ルテニウム標識した本薬を用いた ECL 法により行われた（検出感度：50.0 ng/mL⁸⁾）。

申請者は、検体中の本薬が抗イサツキシマブ抗体に測定に及ぼす影響について、以下のように説明している。

上記の抗イサツキシマブ抗体の測定方法において、測定結果に影響を及ぼさない検体中本薬濃度の上限値は 4,000 µg/mL であった。当該方法が使用された臨床試験で得られた大半の検体中の本薬濃度は 4,000 µg/mL 未満であった⁹⁾ ことを考慮すると、当該方法が使用された臨床試験で得られた検体は概ね本薬の影響を受けずに抗イサツキシマブ抗体の測定が可能であったと考える。

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、原薬及び製剤の製造工程の変更が行われた（2.1.4 及び 2.2.3 参照）。今般の申請で提出された海外第 I b 相試験（14079 試験パート A、11863 試験及び 13983 試験）及び海外第 I / II 相試験（10893 試験第 I 相パート及び第 II 相パートのステージ 1）においては製法 I の製剤、海外第 I 相試験（14154 試験パート A）、海外第 I b 相試験（14079 試験及び 13983 試験）、海外第 I / II 相試験（10893 試験第 II 相パートのステージ 2）、国内第 I / II 相試験（14095 試験）及び国際共同第 III 相試験（14335 試験）においては申請製法の製剤が使用された。

⁸⁾ 14335 試験の血漿検体は、検出感度 75.0 ng/mL の測定法で検出された。

⁹⁾ 国内第 I / II 相試験（14095 試験）において、抗イサツキシマブ抗体が測定された時点で採取された検体の 3 つでは血漿中本薬濃度が 4,000 µg/mL を上回った。なお、当該検体は本薬 20 mg/kg を QW で投与された 2 例の患者から得られた。

原薬及び製剤の製法変更時には、品質特性に関する同等性/同質性の評価が実施され、変更前後で原薬及び製剤は同等/同質であることが確認されている（2.1.4 及び 2.2.3 参照）。

6.2 臨床薬理試験

がん患者における本薬の PK は、本薬単独投与時及び本薬/Pd 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 / II 相試験（CTD 5.3.3.2-7 : 14095 試験 第 I 相パート<2016 年 9 月～実施中 [データ カットオフ日 : 2018 年 7 月 31 日] >）

再発又は難治性の MM 患者 8 例（PK 解析対象は 8 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、本薬 10 又は 20 mg/kg を、第 1 サイクルは QW、第 2 サイクル以降は Q2W で静脈内投与することとされ、血漿中本薬濃度が検討された。

本薬初回投与時における本薬の PK パラメータは表 19 のとおりであった。

表 19 本薬の PK パラメータ

投与量 (mg/kg)	n	C _{max} (µg/mL)	t _{max} ^{*1} (h)	AUC _{1week} (µg·h/mL)
10	3	124 (18)	2.68 (2.32, 7.25)	9,300 (32)
20	4 ^{*2}	280 (23)	5.56 (3.28, 8.48)	21,300 (26)

平均値（変動係数%）、*1：中央値（範囲）、*2：初回投与時に投与中断した 1 例を除外

6.2.2 海外臨床試験

6.2.2.1 海外第 I / II 相試験（CTD 5.3.3.2-3 : 10893 試験 第 I 相パート<2010 年 6 月～2016 年 8 月>）

再発又は難治性の CD38 陽性の造血器悪性腫瘍患者及び MM 患者 89 例（PK 解析対象は 88 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 14 日間とし、本薬 0.0001～20 mg/kg¹⁰⁾ を Q2W、又は本薬 10 若しくは 20 mg/kg を QW で静脈内投与することとされ、血漿中本薬濃度が検討された。

本薬の PK パラメータは表 20 のとおりであった。Q2W 投与で検討された用量範囲において、本薬の AUC_{last} は用量比を上回って増加した。当該結果が得られた理由について、標的抗原との結合を介した非線形の CL が本薬の消失に寄与したことと起因する、と申請者は説明している。

表 20 本薬の PK パラメータ

用法・用量	サイクル	n	C _{max} (µg/mL)	t _{max} ^{*1} (h)	AUC _{1week} (µg·h/mL)	AUC _{last} (µg·h/mL)
0.3 mg/kg Q2W	1	6	2.09 (31)	2.49 (1.42, 3.43)	16.5 (73)	16.5 (73)
1 mg/kg Q2W	1	3	13.5 (45)	4.35 (3.13, 6.33)	460 (81)	630、717 ^{*2}
3 mg/kg Q2W	1	4	55.3 (28)	6.99 (4.58, 8.00)	3,110 (14)	3,120 (14)
5 mg/kg Q2W	1	2	88.0、181	5.13、10.2	3,930、14,400	4,180、24,200
10 mg/kg Q2W	1	20	180 (40)	4.75 (2.15, 30.1)	14,400 (44)	22,200 (50) ^{*3}
20 mg/kg Q2W	1	3	469 (28)	5.87 (5.78, 9.90)	33,300 (46)	49,900 (53)
10 mg/kg QW	1	3	183 (20)	2.25 (2.20, 7.50)	17,000 (22)	17,400 (23)
	3	4	326 (67)	4.30 (2.57, 27.5)	37,100 (66)	40,600 (61)
20 mg/kg QW	1	6	356 (29)	6.83 (3.98, 10.5)	32,900 (31) ^{*4}	33,500 (34) ^{*4}
	3	6	737 (27)	8.07 (2.87, 29.0)	86,600 (43) ^{*4}	85,800 (43) ^{*4}

平均値（変動係数%）（n=2 の場合は個別値）、*1：中央値（範囲）、*2：n=2、*3：n=18、*4：n=5

¹⁰⁾ 0.0001～0.03 mg/kg の用量範囲では、各測定時点における血漿中本薬濃度は、概ね定量下限値未満であった。

6.2.2.2 海外第 I b 相試験 (CTD 5.3.3.2-4 : 14079 試験 パート A<2015 年 5 月～2017 年 11 月>)

再発又は難治性の MM 患者 45 例 (PK 解析対象は 45 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、Pd¹¹⁾ との併用で、本薬 5、10、又は 20 mg/kg を、第 1 サイクルは QW、第 2 サイクル以降は Q2W で静脈内投与することとされ、血漿中本薬濃度が検討された。

本薬の PK パラメータは表 21 のとおりであった。本薬 10 mg/kg 投与時における C_{trough} 及び C_{max} に基づく蓄積係数¹²⁾ は、それぞれ 3.36 及び 2.96 であった。

表 21 本薬の PK パラメータ

投与量 (mg/kg)	サイクル	n	C _{max} (µg/mL)	t _{max} ^{*1} (h)	AUC _{1week} (µg·h/mL)	AUC _{last} (µg·h/mL)
5	1	5	91.3 (21.7)	2.42 (2.13, 3.83)	6,100 (46.5)	6,100 (46.4)
	3	6	167 (20.6)	5.97 (1.83, 7.25)	—	30,900 (35.1)
10	1	18	141 (13.3)	3.41 (2.30, 28.0)	12,800 (18.9) ^{*2}	13,000 (18.1) ^{*2}
	3	24	403 (40.4)	6.36 (2.00, 23.7)	—	74,000 (49.1) ^{*3}
20	1	6	297 (5.6)	5.22 (4.28, 8.93)	27,000 (20.8)	27,600 (21.8)
	3	6	648 (38.0)	7.52 (4.25, 48.2)	—	155,000 (58.4) ^{*4}

平均値 (変動係数%)、*1: 中央値 (範囲)、*2: n=16、*3: n=20、*4: n=5、—: 算出せず

6.2.2.3 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.2-6 : 14154 試験 パート A<2015 年 10 月～実施中 [データカットオフ日: 2017 年 7 月 21 日]>)

再発又は難治性の MM 患者 26 例 (PK 解析対象は 23 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、本薬 10 又は 20 mg/kg を、第 1 サイクルは QW、第 2 サイクル以降は Q2W で静脈内投与することとされ、血漿中本薬濃度が検討された。

本薬初回投与時における本薬の PK パラメータは表 22 のとおりであった。

表 22 本薬の PK パラメータ

投与量 (mg/kg)	n	C _{max} (µg/mL)	t _{max} ^{*1} (h)	AUC _{1week} (µg·h/mL)
10	4 ^{*2}	182 (34.1)	5.78 (3.08, 8.75)	14,600 (22.5)
20	6 ^{*3}	265 (42.2)	6.38 (3.08, 8.72)	19,900 (35.7)

平均値 (変動係数%)、*1: 中央値 (範囲)、*2: 初回投与時に投与中断した 7 例を除外、

*3: 初回投与時に投与中断した 6 例を除外

6.2.3 曝露量と QT/QTc 間隔の変動との関連

海外第 I / II 相試験 (10893 試験) の第 I 相パートの結果に基づき、血漿中本薬濃度と ΔQTcF との関連について、線形混合効果モデルを用いて検討された。その結果、血漿中本薬濃度と ΔQTcF との間に明確な関連は認められなかった。以上より、本薬の臨床使用時に QT/QTc 間隔が延長する可能性は低い、と申請者は説明している。

¹¹⁾ 1 サイクルを 28 日間とし、ボマリドミド 4 mg を第 1～21 日目に QD で経口投与、及び DEX 40 mg (75 歳以上の患者には 20 mg) を第 1、8、15 及び 22 日目に経口又は静脈内投与することとされた。

¹²⁾ 第 1 サイクル第 8 日目の C_{trough} 又は第 1 サイクル第 1 日目の C_{max} に対する、第 3 サイクル第 1 日目の C_{trough} 又は C_{max} の比。

6.2.4 PPK 解析

海外臨床試験（10893 試験、14154 試験及び 14079 試験）及び国際共同第Ⅲ相試験（14335 試験）で得られた本薬の PK データ（476 例、7,697 測定時点）に基づき、非線形混合効果モデルを用いた PPK 解析が実施された（使用ソフトウェア：MONOLIX Version 2018R1）。なお、本薬の PK は、線形及びミカエリスーメンテン型の非線形の消失過程を伴う 2-コンパートメントモデルにより記述された。

本解析において検討された PK パラメータ及び共変量は表 23 のとおりであった。

表 23 検討された共変量

PK パラメータ	共変量
CL _{inf} 、CL _m 、KCL、V1 及び V _m	年齢、アルブミン、アルカリホスファターゼ、ALT、AST、β ₂ ミクログロブリン、ビリルビン、BMI、骨髓形質細胞、体表面積、CrCL、eGFR、LDH、前治療数、リンパ球数、血清中 M タンパク濃度、体重、投与量*1、Pd 投与の有無、パフォーマンスステータス、製剤、肝機能障害*2、ISS、臨床試験、骨髓腫の病型（IgG 型又は非 IgG 型）、肥満、人種、腎機能障害*3、IgG 型かつ血清中 M タンパク濃度が 5 g/L 超の患者又はそれ以外の患者、並びに性別
V2 及び Q	体重及び体表面積

*1：CL_{inf} 及び V_m のみで検討された、*2：ビリルビン及び AST に基づき分類された、*3：CrCL 又は eGFR に基づき分類された

本薬の①CL_{inf}、②KCL、③V1、並びに④V2 及び Q に対する有意な共変量として、それぞれ①体重、β₂ミクログロブリン及び骨髓腫の病型（IgG 型又は非 IgG 型）、②骨髓腫の病型（IgG 型又は非 IgG 型）、③体重、人種（アジア人又は非アジア人）、性別及び製剤、並びに④体重が選択された。

各共変量が本薬の曝露量（定常状態における AUC）に及ぼす影響は限定的であったこと等から、各共変量が本薬の PK に临床上問題となる影響を及ぼす可能性は低いと考える、と申請者は説明している。

また、上記の PPK 解析に基づき、定常状態における t_{1/2} は 28 日であることが推定された、と申請者は説明している。

6.2.5 曝露量と有効性及び安全性との関連

6.2.5.1 曝露量と有効性との関連

国際共同第Ⅲ相試験（14335 試験）の結果に基づき、本薬の曝露量¹³⁾（4 週間投与時の C_{trough}）の四分位点で 4 群¹⁴⁾に分割し、PFS との関連について検討された。その結果、本薬の曝露量の増加に伴い、PFS が延長する傾向が認められた。

6.2.5.2 曝露量と安全性との関連

海外第Ⅰb 相試験（14079 試験）パート A 及び国際共同第Ⅲ相試験（14335 試験）の結果に基づき、本薬の曝露量¹³⁾（第 1 サイクル第 1 日目の C_{max}）の四分位点で 4 群¹⁵⁾に分割し、infusion reaction の発現率との関連について検討された。また、本薬の曝露量¹³⁾（第 1 サイクル第 1 日目から第 2 サイクル第 1 日目までの C_{max}）の四分位点で 4 群¹⁶⁾に分割し、不整脈、心臓障害及び神経系障害、Grade 2 以上の感

¹³⁾ PPK 解析（6.2.4 参照）により推定された。

¹⁴⁾ 各群の C_{trough}（μg/mL）の範囲は、86.0 未満、86.0 以上 142.4 未満、142.4 以上 187.5 未満及び 187.5 以上 357.1 以下であった。

¹⁵⁾ 各群の C_{max}（μg/mL）の範囲は、149.9 未満、149.9 以上 174.6 未満、174.6 以上 210.1 未満及び 210.1 以上 777.1 以下であった。

¹⁶⁾ 各群の濃度（μg/mL）の範囲は、249.6 未満、249.6 以上 316.3 未満、316.3 以上 382.4 未満及び 382.4 以上 931.3 以下であった。

感染症及び呼吸器系の有害事象、並びに Grade 3 以上の血小板減少症、好中球減少症、貧血、リンパ球減少症、感染症及び呼吸器系の有害事象の発現率との関連について検討された。その結果、本薬の曝露量の増加に伴い Grade 3 以上の貧血の発現率が低下する傾向が認められた。また、曝露量が高値の 2 群における Grade 3 以上の感染症の発現率は、曝露量が低値の 2 群と比較して低い傾向が認められた。一方、その他の事象の発現率と本薬の曝露量との間に明確な関連は認められなかった。

6.2.6 腎機能及び肝機能の低下が本薬の PK に及ぼす影響

腎機能障害を有する患者及び肝機能障害を有する患者を対象に、本薬の PK を検討する臨床試験は実施されていない。しかしながら、以下の点を考慮すると、腎機能及び肝機能の低下が本薬の PK に影響を及ぼす可能性は低い、と申請者は説明している。

- 本薬は標的抗原との結合を介した経路及びタンパク分解経路により消失すると考えられること。
- PPK 解析において、eGFR、ビリルビン、ALT 及び AST 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（6.2.5 参照）。

6.2.7 本薬の PK の国内外差

国内第 I / II 相試験（14095 試験）及び海外第 I 相試験（14154 試験）のパート A において、本薬単独投与時の $C_{\max}$ 及び $AUC_{1\text{week}}$ に明確な差異は認められなかったこと（6.2.1.1 及び 6.2.2.3 参照）等から、本薬の PK に明確な国内外差は認められていない、と申請者は説明している。

6.R 機構における審査の概略

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

6.R.1 抗イサツキシマブ抗体が本薬の PK に及ぼす影響について

抗イサツキシマブ抗体の発現状況は、本申請で提出されたすべての臨床試験で検討され、抗イサツキシマブ抗体の評価が可能であった患者（600 例）のうち、17 例（2.8%）で抗イサツキシマブ抗体が検出された。

本薬が申請用法・用量で投与され、抗イサツキシマブ抗体の測定時点で本薬の PK が検討可能であった¹⁷⁾ 11863 試験及び 10893 試験では、抗イサツキシマブ抗体が陽性の患者（2 例）の血漿中本薬濃度（個別値：67.9 及び 891 $\mu\text{g/mL}$ ）は、陰性の患者（9 例）の血漿中本薬濃度（範囲：26.2～449 $\mu\text{g/mL}$ ）と比較して明確に異なる傾向は認められなかったこと等を考慮すると、抗イサツキシマブ抗体が本薬の PK に影響を及ぼす可能性は低い、と申請者は説明している。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

抗イサツキシマブ抗体が陽性の患者数は限定的であったことを考慮すると、抗イサツキシマブ抗体が本薬の PK に及ぼす影響について明確に結論付けることは困難である。したがって、抗イサツキシマブ抗体が本薬の PK に及ぼす影響について引き続き情報収集し、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判断した。

¹⁷⁾ 第 6 サイクルの第 1 日目投与前。

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 24 に示す国内第 I / II 相試験 1 試験、国際共同第 III 相試験 1 試験及び海外第 I b 相試験 1 試験の計 3 試験が提出された。また、参考資料として、表 24 に示す海外第 I 相試験 1 試験、海外 I b 相試験 2 試験及び海外第 I / II 相試験 1 試験の計 4 試験が提出された。

表 24 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	14095	I / II	再発又は難治性の MM 患者	第 I 相パート：8 例 第 II 相パート：28 例	1 サイクルを 28 日間とし、①第 I 相パートでは本薬 10 又は 20 mg/kg、②第 II 相パートでは本薬 20 mg/kg を第 1 サイクルは QW、第 2 サイクル以降は Q2W で静脈内投与	有効性 安全性 PK
	国際共同	14335	III	再発又は難治性の MM 患者	①154 例 ②153 例	①本薬/Pd 群：1 サイクルを 28 日間とし、Pd ¹¹⁾ との併用で、本薬 10 mg/kg を第 1 サイクルは QW、第 2 サイクル以降は Q2W で静脈内投与 ②Pd 群：1 サイクルを 28 日間とし、Pd ¹¹⁾ を投与	有効性 安全性
	海外	14079	I b	再発又は難治性の MM 患者	パート A：54 例 パート B：54 例	1 サイクルを 28 日間とし、Pd ¹¹⁾ との併用で、パート A では本薬 5、10 又は 20 mg/kg、パート B では本薬 10 mg/kg を第 1 サイクルは QW、第 2 サイクル以降は Q2W で静脈内投与	安全性 PK
参考	海外	14154	I	再発又は難治性の MM 患者	26 例	1 サイクルを 28 日間とし、本薬 10 又は 20 mg/kg を、第 1 サイクルは QW、第 2 サイクル以降は Q2W で静脈内投与	安全性 PK
		11863	I b	再発又は難治性の MM 患者	57 例	1 サイクルを 28 日間とし、Ld ¹⁸⁾ との併用で、本薬 3.0、5.0 若しくは 10 mg/kg を Q2W、又は本薬 10 若しくは 20 mg/kg を第 1 サイクルは QW、第 2 サイクル以降は Q2W で静脈内投与	安全性 PK
		13983	I b	ASCT の適応とならない未治療の MM 患者	17 例	第 1 サイクルを 42 日間、それ以降は 1 サイクルを 28 日間とし、第 1～12 サイクルは、Cb ¹⁹⁾ との併用で、本薬 10 又は 20 mg/kg を第 1 サイクルは第 1、8、15、22 及び 29 日目、第 2～12 サイクルは Q2W で静脈内投与し、第 13 サイクル以降は DEX ²⁰⁾ との併用で、本薬 10 又は 20 mg/kg を Q4W で静脈内投与	安全性 PK
		10893	I / II	再発又は難治性の CD38 陽性の造血器悪性腫瘍患者及び MM 患者	第 I 相パート：89 例 第 II 相パート ステージ 1：97 例 ステージ 2：93 例 ①30 例 ②63 例	第 I 相パート： 1 サイクルを 14 日間とし、本薬 0.0001～20 mg/kg を Q2W、又は本薬 10 若しくは 20 mg/kg を QW で静脈内投与 第 II 相パート ステージ 1： 1 サイクルを 28 日間とし、本薬 3 若しくは 10 mg/kg を Q2W で静脈内投与、本薬 10 mg/kg を第 1 及び 2 サイクルは Q2W、それ以降は Q4W で静脈内投与、又は本薬 20 mg/kg を第 1 サイクルは QW、それ以降は Q2W で静脈内投与 第 II 相パート ステージ 2： 1 サイクルを 28 日間とし、DEX ²¹⁾ との①併用又は②非併用で、本薬 20 mg/kg を第 1 サイクルは QW、第 2 サイクル以降は Q2W で静脈内投与	有効性 安全性 PK

¹⁸⁾ 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、及び DEX 40 mg を第 1、8、15 及び 22 日目に経口又は静脈内投与することとされた。

¹⁹⁾ 第 1 サイクルを 42 日間、それ以降は 1 サイクルを 28 日間とし、シクロホスファミド 300 mg/m² を第 1 サイクルの第 1、8、22 及び 29 日目、第 2～12 サイクルの第 1、8 及び 15 日目に経口投与、ボルテゾミブ 1.3 mg/m² を第 1 サイクルの第 1、4、8、11、22、25、29 及び 32 日目、第 2～12 サイクルの第 1、8、15 及び 22 日目に皮下投与、DEX 20 mg を第 1 サイクルの第 1、4、8、11、15、22、25、29 及び 32 日目、第 2～12 サイクルの第 1、2、8、9、15、16、22 及び 23 日目（75 歳以上の患者では第 1、8、15 及び 22 日目）に静脈内又は経口投与の併用投与。

²⁰⁾ 1 サイクルを 28 日間とし、DEX 20 mg を第 1 日目に静脈内又は経口投与。

²¹⁾ DEX 40 mg（75 歳超の患者では 20 mg）を各サイクルの第 1、8、15 及び 22 日目に経口又は静脈内投与。

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 に関する臨床試験成績は、「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 / II 相試験 (CTD 5.3.3.2-7 : 14095 試験<2016 年 9 月～実施中 [データカットオフ日 : 2018 年 7 月 31 日] >)

再発又は難治性の MM 患者 (目標症例数 : 第 I 相パート 6～12 例、第 II 相パート約 30 例) を対象に、本薬の有効性、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、国内 13 施設で実施された。

用法・用量は、1 サイクルを 28 日間とし、第 I 相パートでは、本薬 10 又は 20 mg/kg を、第 II 相パートでは、本薬 20 mg/kg を、それぞれ第 1 サイクルは QW、第 2 サイクル以降は Q2W で静脈内投与することとされ、疾患進行又は投与中止基準に該当するまで投与を継続することとされた。

本試験に登録された 36 例 (第 I 相パート : 10 mg/kg コホート 3 例及び 20 mg/kg コホート 5 例、第 II 相パート : 28 例) 全例に本薬が投与され、有効性及び安全性の解析対象とされた。また、第 I 相パートのうち、本薬投与後に有害事象により中止した 20 mg/kg コホート 1 例²²⁾ を除く 7 例が DLT の評価対象²³⁾ とされた。

DLT の評価期間とされた第 I 相パートの第 1 サイクルにおいて、DLT は認められなかった。

有効性について、本薬 20 mg/kg が投与された患者における IMWG 基準 (J Clin Oncol 2014; 32: 587-600) に基づく中央判定による奏効率 [95%CI] (%) は、36.4 [20.4, 54.9] (12/33 例) であった。

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は、1/36 例 (2.8%) (第 I 相パート 20 mg/kg コホート 1 例) に認められ、死因は疾患進行であった。

7.1.2 国際共同試験

7.1.2.1 国際共同第 III 相試験 (CTD 5.3.5.1-1 : 14335 試験<2017 年 1 月～実施中 [データカットオフ日 : 2018 年 11 月 22 日²⁴⁾] >)

再発又は難治性の MM 患者²⁵⁾ (目標症例数 : 300 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 24 の国又は地域、102 施設で実施された。

用法・用量は、1 サイクルを 28 日間とし、本薬/Pd 群では、Pd¹¹⁾ との併用で、本薬 10 mg/kg を第 1 サイクルは QW、第 2 サイクル以降は Q2W で静脈内投与されることとされた。Pd 群では、Pd¹¹⁾ を投与す

²²⁾ 本薬の 2 回目の投与後に両麻痺及び神経因性膀胱の発現により本薬の投与を中止した。いずれの有害事象も本薬との因果関係が否定されたため、DLT に該当しなかった。

²³⁾ 第 1 サイクルに治験薬を 4 回投与された患者、又は第 1 サイクル完了前に DLT により治験薬の投与を中止した患者が DLT 評価対象とされた。

²⁴⁾ 有効性の解析に係るデータカットオフ日は 2018 年 10 月 11 日。

²⁵⁾ レナリドミド及び PI を含む 2 レジメン以上の前治療歴を有し、直近の治療実施中又は終了後 60 日以内に疾患進行が認められた患者が組入れ対象とされた。

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 307 例（本薬/Pd 群 154 例、Pd 群 153 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 9 例、Pd 群 4 例）。また、ITT 集団のうち、治験薬が投与された 301 例（本薬/Pd 群 152 例、Pd 群 149 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 9 例、Pd 群 4 例）。

本試験の主要評価項目は、IMWG 基準（Lancet Oncol 2016; 17: e328-46）に基づく中央判定による PFS とされ、PFS の解析は 162 件の PFS 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 基準に基づく中央判定による PFS の結果及び Kaplan-Meier 曲線はそれぞれ表 25 及び図 1 のとおりであった。

表 25 PFS の最終解析結果（ITT 集団、中央判定、2018 年 10 月 11 日データカットオフ）

	本薬/Pd 群	Pd 群
例数	154	153
死亡又は増悪数 (%)	73 (47.4)	89 (58.2)
中央値 [95%CI] (カ月)	11.5 [8.9, 13.9]	6.5 [4.5, 8.3]
ハザード比*1 [95%CI]	0.60 [0.44, 0.81]	
p 値 (片側) *2	0.001	

*1：年齢（75 歳未満、75 歳以上）、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）、有意水準片側 0.025

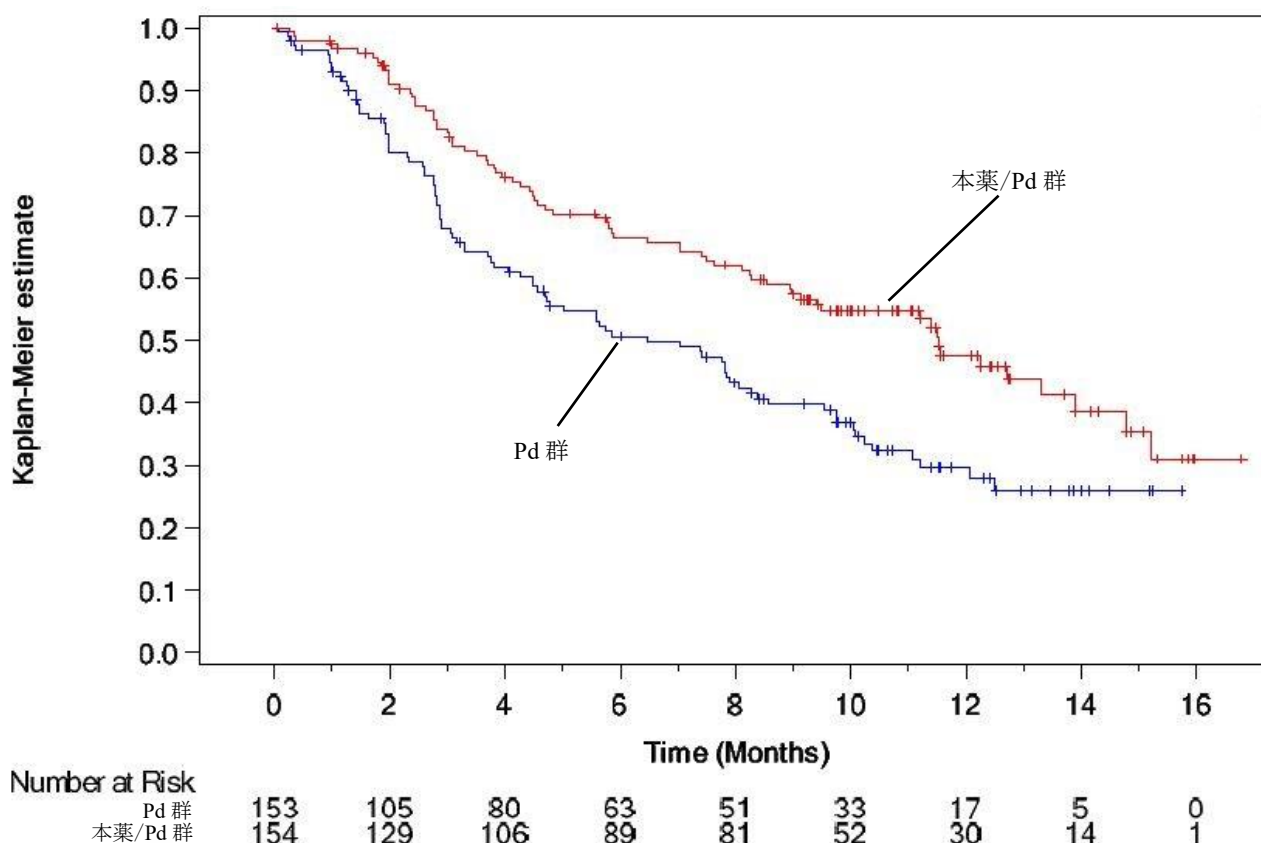


図 1 PFS の最終解析時の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団、中央判定、2018 年 10 月 11 日データカットオフ）

なお、再発及び難治性²⁶⁾のMM患者（本薬/Pd群122例、Pd群110例）における中央判定によるPFSの中央値は、本薬/Pd群11.5カ月、Pd群6.5カ月（ハザード比[95%CI]：0.66[0.46,0.93]）、難治性²⁷⁾のMM患者（本薬/Pd群32例、Pd群43例）における中央判定によるPFSの中央値は、本薬/Pd群NE、Pd群5.6カ月（ハザード比[95%CI]：0.42[0.21,0.87]）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30日以内の死亡は、本薬/Pd群11/152例(7.2%)、Pd群13/149例(8.7%)に認められた。疾患進行（本薬/Pd群5例、Pd群2例）以外の死因は、本薬/Pd群で死亡2例、肝酵素上昇、インフルエンザ性肺炎、肝不全/多臓器不全症候群及び敗血症各1例、Pd群で敗血症性ショック2例、肺炎、頭蓋内出血、馬尾症候群、急性腎障害、敗血症、死亡、突然死、尿路感染及び腎不全各1例であった。このうち、本薬/Pd群の敗血症1例、Pd群の肺炎及び尿路感染各1例では、治験薬との因果関係が否定されなかった（日本人患者の有害事象による死亡は、いずれの群においても認められなかった）。

7.1.3 海外臨床試験

7.1.3.1 海外第Ib相試験（CTD 5.3.3.2-4、CTD 5.3.3.2-5：14079試験＜2015年5月～実施中[データカットオフ日：2019年2月26日]＞）

再発又は難治性のMM患者（目標症例数：パートA 36～42例、パートB 40例）を対象に、本薬/Pd投与の安全性、PK等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、パートAは海外6施設、パートBは海外12施設で実施された。

用法・用量は、1サイクルを28日間とし、Pd¹¹⁾との併用で、パートAでは本薬5、10又は20 mg/kgを、パートBでは本薬10 mg/kgを、それぞれ第1サイクルはQW、第2サイクル以降はQ2Wで静脈内投与することとされた。

本試験に登録された108例（パートA：54例、パートB：54例）のうち、本薬が投与された92例（パートA：45例（用量漸増コホート23例及び用量拡大コホート22例）、パートB：47例）が安全性の解析対象とされた。また、パートAの用量漸増コホートのうち、5 mg/kg群2例及び10 mg/kg群3例²⁸⁾を除く18例（5 mg/kg群、10 mg/kg群及び20 mg/kg群各6例）がDLTの評価対象とされた。

DLTの評価期間とされたパートAの用量漸増コホートの第1サイクルにおいて、5 mg/kg群1/6例（Grade 4の好中球減少症）、10 mg/kg群1/6例（Grade 4の好中球減少性感染）及び20 mg/kg群1/6例（Grade 3の錯乱状態）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、治験薬投与期間中又は投与終了後30日以内の死亡は、11/92例（12.0%）（パートA：5例（5 mg/kg群1例及び10 mg/kg群4例）、パートB：6例）に認められ、疾患進行5例（パートA：3例（5 mg/kg群1例及び10 mg/kg群2例）、パートB：2例）以外の死因は、10 mg/kg群で悪性新生物進行及び腸管穿孔各1例（いずれもパートAの10 mg/kg群）、敗血症、敗血症/直腸出血、心筋梗塞及び突然死各1例（いずれもパートB）であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

²⁶⁾ 過去の治療の少なくとも1つで再発が認められ、かつ直近の治療に難治性（治療中又は治療終了後60日以内に進行）である患者。

²⁷⁾ 過去のすべての治療に対して難治性（治療中又は治療終了後60日以内に進行）であること。ただし、過去の治療の少なくとも1つでMR以上が認められた患者。

²⁸⁾ 5 mg/kg群のうち、infusion reactionの発現により第1サイクルを完遂できなかった1例及びDLTに該当しない理由により治験薬の用量が調節された1例はDLT評価対象から除外された。また、10 mg/kg群のうち、用量拡大コホートの開始を待っていた3例が用量漸増コホートに組み入れられたものの、DLT評価対象から除外された。なお、当該3例においてDLT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 5.3.3.2-6 : 14154 試験パート A<2015 年 10 月～実施中 [データカットオフ日 : 2017 年 7 月 21 日] >)

再発又は難治性の MM 患者 (目標症例数 : 15～18 例) を対象に、本薬の安全性、PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 6 施設で実施された。

本試験に登録された 26 例全例に本薬が投与され、安全性の解析対象とされた。

本試験において、治験薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は認められなかった。

7.2.1.2 海外第 I b 相試験 (CTD 5.3.3.2-1 : 11863 試験<2013 年 2 月～実施中 [データカットオフ日 : 2016 年 5 月 26 日] >)

再発又は難治性の MM 患者 (目標症例数 : 60 例) を対象に、本薬/Ld 投与の安全性、PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 5 施設で実施された。

本試験に登録された 57 例全例に治験薬が投与され安全性の解析対象とされた。

本試験において、治験薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は 5 例に認められ、疾患進行 3 例を除く死因は、処置による出血及び細菌性敗血症各 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 I b 相試験 (CTD 5.3.3.2-2 : 13983 試験<2015 年 9 月～実施中 [データカットオフ日 : 2017 年 9 月 22 日] >)

ASCT の適応とならない未治療の MM 患者 (目標症例数 : 15～18 例) を対象に、本薬/CBd 投与の安全性、PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が海外 5 施設で実施された。

本試験に登録された 17 例全例に治験薬が投与され安全性の解析対象とされた。

本試験において、治験薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は 1 例に認められ、死因は突然死であり、治験薬との因果関係は否定された。

7.2.1.4 海外第 I / II 相試験 (CTD 5.3.3.2-3、CTD 5.3.5.1-2、CTD 5.3.5.1-3 : 10893 試験<2010 年 6 月～実施中 [データカットオフ日 : 2017 年 11 月 15 日] >)

再発又は難治性の CD38 陽性の造血器悪性腫瘍患者及び MM 患者 (目標症例数 : 第 I 相パート (CD38 陽性の造血器悪性腫瘍患者) 85 例、第 II 相パート (MM 患者) 256 例 (ステージ 1 : 96 例、ステージ 2 : 160 例)) を対象に、本薬単独投与の安全性及び PK を検討することを目的とした第 I 相パート、本薬単独投与の有効性及び安全性を検討することを目的とした第 II 相パートのステージ 1、並びに本薬単独投与及び本薬/DEX 投与の有効性及び安全性を検討することを目的とした第 II 相パートのステージ 2 からなる非盲検試験が、第 I 相パートは海外 13 施設、第 II 相パートのステージ 1 は海外 17 施設、第 II 相パートのステージ 2 は海外 35 施設で実施された。

本試験に登録された 279 例 (第 I 相パート : 89 例、第 II 相パートのステージ 1 : 97 例及び第 II 相パートのステージ 2 : 93 例) 全例に本薬が投与され、安全性の解析対象とされた。

治験薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は、15 例 (第 I 相パート : 1 例、第 II 相パートのステージ 1 : 8 例及び第 II 相パートのステージ 2 : 6 例 (本薬/DEX 群 1 例、本薬単独群 5 例)) に認められた。疾患進行 7 例 (第 II 相パートのステージ 1 : 5 例、第 II 相パートのステージ 2 : 2 例) 以外の死因

は、急性腎障害、脳出血、突然死、心房細動、全身健康状態低下、虚血性脳卒中、骨痛²⁹⁾ 及び多臓器機能不全症候群各 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.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Ⅲ相試験（14335 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、14335 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、14335 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。

14335 試験が計画された 2016 年当時の NCCN ガイドライン（v.3.2016）において、14335 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、14335 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、14335 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、PFS の延長により、症状の改善、疾患進行の遅延等が期待されること（Leukemia 2006; 20: 1467-73）等から、14335 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。

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 基準に基づく中央判定による 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

²⁹⁾ Grade 5 の骨痛を伴う疾患進行により死亡したが、治験担当医師により死因は骨痛と報告された。

14335 試験において主要評価項目とされた IMWG 基準に基づく中央判定による PFS について、Pd 群に対する本薬/Pd 群の優越性が検証された（7.1.2.1 参照）。

また、感度解析として実施された、IMWG 基準に基づく治験責任医師判定による PFS の結果は表 26 のとおりであった。

表 26 PFS の最終解析結果（ITT 集団、治験責任医師判定、2018 年 10 月 11 日データカットオフ）

	治験責任医師判定	
	本薬/Pd 群	Pd 群
例数	154	153
死亡又は増悪数 (%)	76 (49.4)	96 (62.7)
中央値 [95%CI] (カ月)	11.1 [7.5, 14.8]	6.5 [4.5, 7.9]
ハザード比*1 [95%CI]	0.60 [0.44, 0.82]	
p 値 (片側) *2	0.0009	

*1：年齢（75 歳未満、75 歳以上）、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）

なお、14335 試験では、主要評価項目において統計学的な有意差が認められた場合に、副次評価項目について、①中央判定による奏効率及び②OS の順で階層的な仮説検定を実施する計画とされていた。上記①の解析では統計学的な有意差が認められたものの、②の解析では統計学的な有意差は認められなかった³⁰⁾。

副次評価項目とされた OS の中間解析（データカットオフ日：2018 年 10 月 11 日）の結果及び Kaplan-Meier 曲線はそれぞれ表 27 及び図 2 のとおりであった。

表 27 OS の中間解析結果（ITT 集団、2018 年 10 月 11 日データカットオフ）

	本薬/Pd 群	Pd 群
例数	154	153
死亡数 (%)	43 (27.9)	56 (36.6)
中央値 [95%CI] (カ月)	NE [NE, NE]	NE [13.9, NE]
ハザード比*1 [95%CI]	0.69 [0.46, 1.02]	
p 値 (片側) *2	0.0631	

*1：年齢（75 歳未満、75 歳以上）、前治療数（2 又は 3、4 以上）により調整した層別 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）、有意水準片側 0.0008

³⁰⁾ Lan-DeMets 法による O'Brien-Fleming 型の α 消費関数に基づき、PFS の解析時における OS の有意水準（片側）は 0.0008 と設定された。

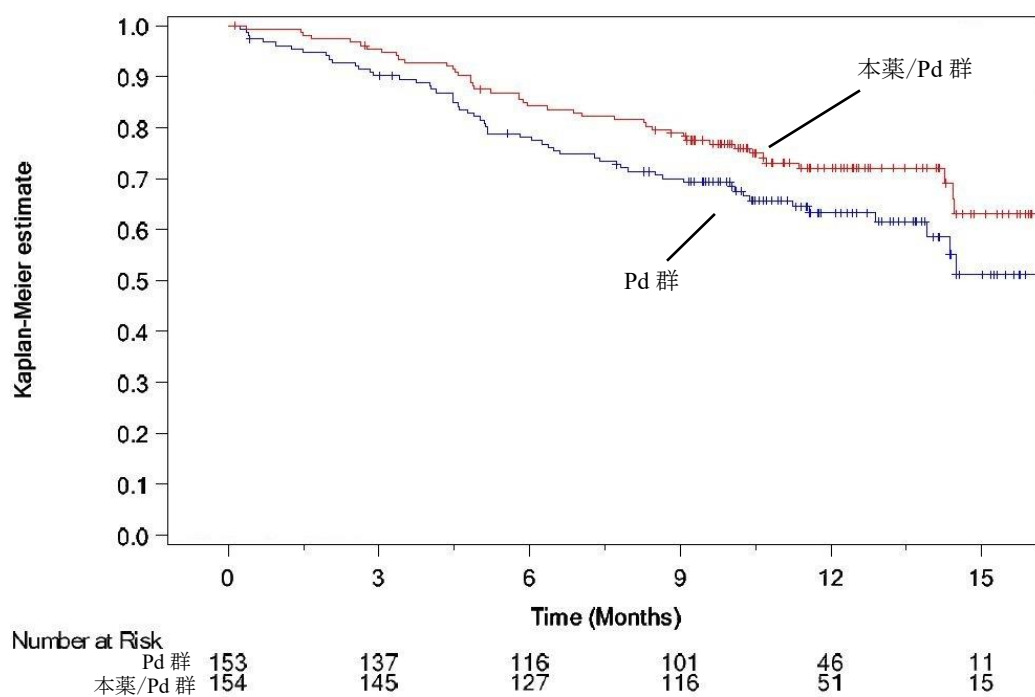


図2 OSの中間解析時のKaplan-Meier曲線 (ITT集団、2018年10月11日データカットオフ)

また、14335試験の日本人集団における、IMWG基準に基づく中央判定によるPFSの結果及びKaplan-Meier曲線は、それぞれ表28及び図3のとおりであった。

表28 日本人集団におけるPFSの最終解析結果 (ITT集団、中央判定、2018年10月11日データカットオフ)

	本薬/Pd 群	Pd 群
例数	9	4
死亡又は増悪数 (%)	3 (33.3)	1 (25.0)
中央値 [95%CI] (カ月)	NE [5.8, NE]	NE [7.8, NE]
ハザード比* [95%CI]	1.2 [0.13, 11.8]	

*：非層別Cox比例ハザードモデルにより算出

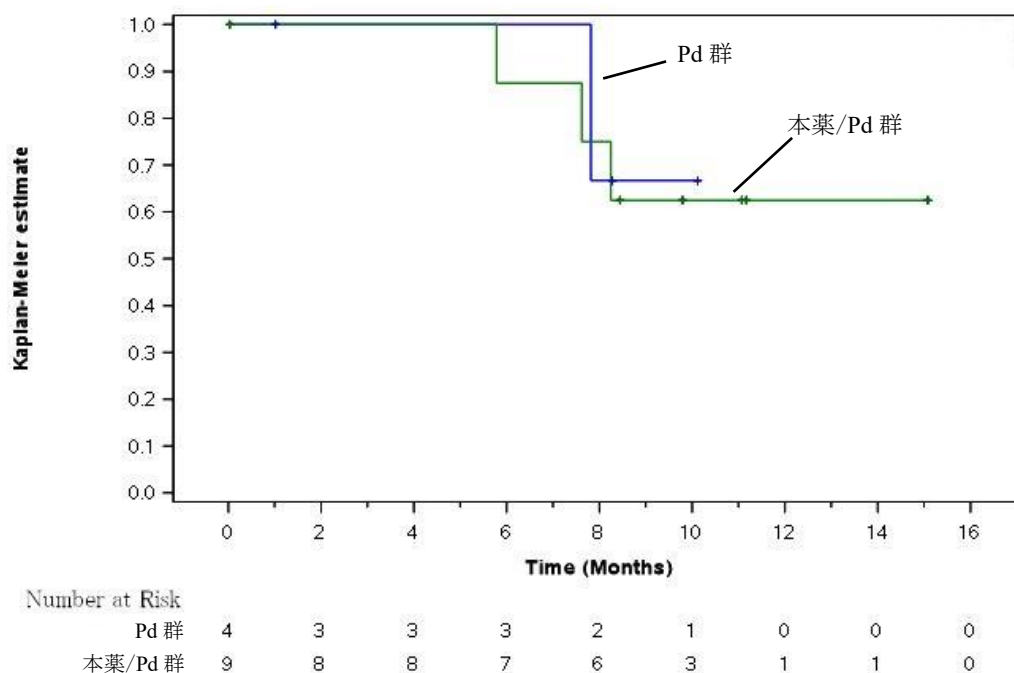


図3 日本人集団における PFS の最終解析時の Kaplan-Meier 曲線
(ITT 集団、中央判定、2018 年 10 月 11 日データカットオフ)

申請者は、日本人患者における本薬の有効性について、以下のように説明している。

14335 試験の主要評価項目とされた IMWG 基準に基づく中央判定による PFS の結果について、全体集団と日本人集団との間で異なる傾向が認められたことから、当該要因について、MM の予後因子の偏りによる影響を検討したものの、その影響は限定的であった。①14335 試験における日本人患者数は限られていること、②日本人集団の Pd 群の症例数が本薬/Pd 群と比較して少ないこと等を考慮すると、当該結果に基づき日本人患者に対する本薬の有効性を評価することには限界があると考えられるものの、14335 試験における日本人集団における本薬/Pd 群の奏効率は 6/9 例 (66.7%) であり、全体集団の結果 (93/154 例 (60.4%)) と同程度であったこと等を考慮すると、日本人の再発又は難治性の MM 患者に対する本薬/Pd 投与の有効性は期待できると考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

下記の点等から、14335 試験の対象患者に対する本薬/Pd 投与の有効性は示されたと判断した。

- 14335 試験において主要評価項目とされた IMWG 基準に基づく中央判定による PFS について、Pd 群に対する本薬/Pd 群の優越性が検証され、かつ得られた PFS の延長効果は臨床的に意義があると考えられること。
- 14335 試験の副次評価項目とされた OS の中間解析の結果、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。
- 日本人患者に対する本薬/Pd 投与の有効性について、14335 試験における日本人患者数が限られており評価には限界があるものの、上記の申請者の説明に加え、下記の点等を考慮すると、日本人患者に対しても本薬/Pd 投与の有効性は期待できると考えること。
 - 日本人の再発又は難治性の MM 患者を対象とした 14095 試験の第 I 相パートにおいて、本薬 10 mg/kg の単独投与により一定の奏効 (2/3 例 (66.7%)) が認められたこと。

- MM の診断及び治療体系並びに本薬の PK に明確な国内外差は認められていないこと（6.2.7 参照）。

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、本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、infusion reaction、骨髄抑制、感染症、心臓障害、二次性悪性腫瘍、TLS 及び溶血であり、本薬の使用にあたっては、これらの有害事象の発現に注意すべきと判断した。

また、機構は、本薬の使用にあたっては、上記の有害事象の発現に注意すべきであるが、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理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、製造販売後にさらなる安全性情報の収集が必要であると判断した（7.R.7 参照）。

7.R.3.1 本薬の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、14335 試験において認められた本薬の安全性情報を基に、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。

14335 試験における安全性の概要は、表 29 のとおりであった。

表 29 安全性の概要（14335 試験）

	例数 (%)					
	全体集団		日本人集団		外国人集団	
	本薬/Pd 群	Pd 群	本薬/Pd 群	Pd 群	本薬/Pd 群	Pd 群
	152 例	149 例	9 例	4 例	143 例	145 例
全有害事象	151 (99.3)	146 (98.0)	9 (100)	4 (100)	142 (99.3)	142 (97.9)
Grade 3 以上の有害事象	132 (86.8)	105 (70.5)	8 (88.9)	4 (100)	124 (86.7)	101 (69.7)
死亡に至った有害事象	11 (7.2)	13 (8.7)	0	0	11 (7.7)	13 (9.0)
重篤な有害事象	94 (61.8)	80 (53.7)	4 (44.4)	0	90 (62.9)	80 (55.2)
投与中止に至った有害事象 ^{*1}	24 (15.8)	21 (14.1)	2 (22.2)	0	22 (15.4)	21 (14.5)
休薬又は減量に至った有害事象 ^{31) *2}	132 (86.8)	96 (64.4)	9 (100)	4 (100)	123 (86.0)	92 (63.4)

*1：本薬、ボマリドミド又は DEX のいずれかの投与中止、*2：①本薬、ボマリドミド若しくは DEX のいずれかの休薬、又は②ボマリドミド若しくは DEX のいずれかの減量

14335 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、好中球減少症（本薬/Pd 群：71 例（46.7%）、Pd 群：50 例（33.6%）、以下、同順）、注入に伴う反応（56 例（36.8%）、2 例（1.3%）³²⁾）、上気道感染（43 例（28.3%）、26 例（17.4%））及び気管支炎（36 例（23.7%）、13 例（8.7%））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、好中球減少症（70 例（46.1%）、48 例（32.2%））及び発熱性好中球減少症（18 例（11.8%）、3 例（2.0%））であった。Pd 群と比較して本薬/Pd 群で発現率が高く、かつ複数例に認められた死亡に至った有害事象は、疾患進行（5 例（3.3%）、2 例（1.3%））及び死亡（2 例（1.3%）、1 例（0.7%））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、発熱性好中球減少症

³¹⁾ 14335 試験では、治験薬の減量又は休薬に至った有害事象が「休薬及び減量に至った有害事象」と定義されていたことから、当該事象を休薬又は減量に該当する有害事象として集計した。

³²⁾ Pd 群に認められた注入に伴う反応 2 例は、いずれも治験担当医師により次治療（ダラツムマブ）に起因する有害事象として報告された。

(10 例 (6.6%)、3 例 (2.0%))、尿路感染 (6 例 (3.9%)、2 例 (1.3%))、注入に伴う反応 (6 例 (3.9%)、1 例 (0.7%))、好中球減少症 (5 例 (3.3%)、2 例 (1.3%))、ウイルス性肺炎 (3 例 (2.0%)、0 例)、皮膚有棘細胞癌 (3 例 (2.0%)、0 例)、高血糖 (3 例 (2.0%)、0 例) 及び外傷性骨折 (3 例 (2.0%)、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又は減量に至った有害事象³¹⁾は、好中球減少症 (69 例 (45.4%)、46 例 (30.9%))、肺炎 (25 例 (16.4%)、14 例 (9.4%))、上気道感染 (21 例 (13.8%)、13 例 (8.7%))、発熱性好中球減少症 (16 例 (10.5%)、2 例 (1.3%)) 及び気管支炎 (16 例 (10.5%)、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中止に至った有害事象は認められなかった。

また、申請者は、安全性の国内外差について、以下のように説明している。

14335 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 15%以上高かった有害事象は、好中球減少症 (日本人患者 7 例 (77.8%)、外国人患者 64 例 (44.8%)、以下、同順)、上咽頭炎 (4 例 (44.4%)、10 例 (7.0%))、上気道の炎症 (3 例 (33.3%)、0 例)、口内炎 (2 例 (22.2%)、8 例 (5.6%))、そう痒症 (2 例 (22.2%)、3 例 (2.1%)) 及び咽頭炎 (2 例 (22.2%)、1 例 (0.7%)) であった。外国人患者と比較して日本人患者で発現率が 15%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、好中球減少症 (7 例 (77.8%)、63 例 (44.1%)) であった。外国人患者と比較して日本人患者で発現率が高く、かつ複数例に認められた重篤な有害事象は、肺炎 (2 例 (22.2%)、21 例 (14.7%)) であった。外国人患者と比較して日本人患者で発現率が高く、かつ複数例に認められた治験薬の休薬又は減量に至った有害事象³¹⁾は、好中球減少症 (7 例 (77.8%)、62 例 (43.4%)) 及び肺炎 (2 例 (22.2%)、23 例 (16.1%)) であった。外国人患者と比較して日本人患者で発現率が高かった死亡に至った有害事象、及び外国人患者と比較して日本人患者で発現率が高く、かつ複数例に認められ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。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

14335 試験の本薬/Pd 群において、Pd 群と比較して発現率が高かった有害事象については注意が必要であり、当該事象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必要があると判断した。

本薬の安全性の国内外差について、14335 試験に組み入れられた日本人患者数は限られていることから明確に結論付けることは困難であるものの、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が認められていることを考慮すると、日本人患者における有害事象の発現状況については、医療現場に適切に情報提供する必要がある。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情報収集し、新しい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判断した。

機構は、以下の項では、主に 14335 試験における安全性の結果を基に、14335 試験の本薬/Pd 群において認められた治験薬との因果関係が否定されなかった重篤な有害事象、Pd 群と比べて本薬/Pd 群で発現率が高かった重篤な有害事象、本薬と同様の作用機序を有するダラツムマブの添付文書において重大な副作用として注意喚起されている事象等に着目して検討を行った。

7.R.3.2 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。

Infusion reaction に関連する有害事象として、(i) 治験担当医師により本薬投与による infusion reaction 及びその随伴症状と判断された、又は(ii) 治験担当医師により本薬投与による infusion reaction 及びその随伴症状と判断されなかったものの、本薬の投与開始日から投与翌日までに発現した³³⁾ 141 の MedDRA PT (MedDRA/J ver.21.0) に該当する事象³⁴⁾ を集計した。

14335 試験における infusion reaction の発現状況は、表 30 のとおりであった。

表 30 いずれかの群で発現率が 5%以上の infusion reaction の発現状況 (14335 試験)				
MedDRA PT (MedDRA/J ver.21.0)	例数 (%)			
	本薬/Pd 群 152 例		Pd 群 149 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
infusion reaction	110 (72.4)	18 (11.8)	77 (51.7)	9 (6.0)
注入に伴う反応	56 (36.8)	4 (2.6)	0	0
呼吸困難	34 (22.4)	3 (2.0)	5 (3.4)	0
悪心	17 (11.2)	0	4 (2.7)	0
咳嗽	14 (9.2)	0	4 (2.7)	0
疲労	13 (8.6)	2 (1.3)	16 (10.7)	0
無力症	13 (8.6)	3 (2.0)	12 (8.1)	1 (0.7)
背部痛	12 (7.9)	0	10 (6.7)	1 (0.7)
発熱	11 (7.2)	1 (0.7)	3 (2.0)	0
高血圧	9 (5.9)	4 (2.6)	4 (2.7)	3 (2.0)
振戦	8 (5.3)	2 (1.3)	2 (1.3)	0
末梢性浮腫	8 (5.3)	1 (0.7)	4 (2.7)	0
下痢	8 (5.3)	0	6 (4.0)	1 (0.7)
筋痙攣	8 (5.3)	0	4 (2.7)	0
悪寒	8 (5.3)	0	0	0
不眠症	7 (4.6)	0	9 (6.0)	0

重篤な infusion reaction は、本薬/Pd 群 9 例 (5.9%：注入に伴う反応 6 例、高血糖、急性精神病、錯乱状態、骨痛及び急性腎障害各 1 例 (重複あり))、Pd 群 5 例 (3.4%：急性腎障害 2 例、失神、高血圧、下痢及び背部痛各 1 例 (重複あり)) に認められ、うち、本薬/Pd 群の注入に伴う反応 6 例、急性精神病及び錯乱状態各 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 infusion reaction は本薬/Pd 群 6 例 (3.9%) に認められた。治験薬の休薬又は減量に至った infusion reaction は本

³³⁾ Pd 群については、第 1 サイクルは第 1、8、15 及び 22 日目並びに第 2 サイクル以降は第 1 及び 15 日目からその翌日までに発現した有害事象が集計された。

³⁴⁾ 腹部膨満、腹痛、上腹部痛、急性冠動脈症候群、急性腎障害、急性精神病、急性肺水腫、激越、無嗅覚、関節痛、無力症、心房細動、背部痛、骨痛、徐脈、気管支痙攣、気管支狭窄、滑液包炎、胸部不快感、悪寒、息詰まり、錯乱状態、咳嗽、サイトカイン放出症候群、食欲減退、譫妄、意識レベルの低下、皮膚炎、下痢、不快感、注意力障害、浮動性めまい、薬物過敏症、眼乾燥、皮膚乾燥、味覚異常、ジスキネジア、消化不良、嚥下障害、発声障害、呼吸困難、腸炎、紅斑、眼痛、眼そう痒症、眼瞼浮腫、顔面浮腫、疲労、熱感、びくびく感、潮紅、歩行障害、消化器痛、全身紅斑、歯肉不快感、歯肉痛、鼻径部痛、頭痛、しゃっくり、ほてり、高血糖、多汗症、高血圧、感覚鈍麻、嗅覚減退、低血圧、低酸素症、炎症、インフルエンザ様疾患、注入に伴う反応、不眠症、易刺激性、関節腫脹、流涙増加、嗜眠、倦怠感、躁病、記憶障害、気分変化、気分動揺、筋痙攣、筋攣縮、筋力低下、筋骨格系胸痛、筋骨格痛、筋骨格硬直、筋肉痛、鼻閉、鼻閉塞、悪心、頸部痛、非心臓性胸痛、眼充血、浮腫、末梢性浮腫、口腔咽頭不快感、口腔咽頭痛、酸素飽和度低下、疼痛、四肢痛、顎痛、動悸、錯感覚、骨盤痛、末梢冷感、末梢腫脹、そう痒症、全身性そう痒症、精神運動亢進、発熱、発疹、斑状丘疹状皮疹、呼吸数増加、呼吸器症状、落ち着きのなさ、鼻炎、鼻漏、痙攣発作、洞性徐脈、副鼻腔うっ血、洞性頻脈、傾眠、上気道性喘鳴、失神、頻脈、頻呼吸、咽喉刺激感、咽喉絞扼感、振戦、心室性不整脈、心室性期外収縮、回転性めまい、霧視、視力障害、嘔吐、喘鳴、狭心症、胸痛、薬物不耐性、筋骨格不快感、気道うっ血。

薬/Pd 群 27 例（17.8%）、Pd 群 18 例（12.1%）に認められた。死亡に至った infusion reaction は認められなかった。

また、上記の infusion reaction に関連する有害事象として集計した事象以外に、本薬投与によるアナフィラキシー反応³⁵⁾ の発現状況について検討した。

14335 試験において、アナフィラキシー反応は認められなかった。

14335 試験以外の臨床試験（14335 試験における用法・用量以外で投与された臨床試験を含む）において、アナフィラキシー反応は 11863 試験で 3 例（5.3%）、10893 試験の第Ⅱ相パートのステージ 1 で 1 例（1.0%）に認められ、いずれも本薬との因果関係が否定されなかった。

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

14335 試験における本薬の投与時期別の infusion reaction の発現状況は表 31 のとおりであった。投与開始から注入に伴う反応³⁶⁾ 発現までの中央値（範囲）は、55 分（10～190 分）であった。

表 31 投与時期別の infusion reaction の発現状況（14335 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	152	87 (57.2)	12 (7.9)	87 (57.2)
2	143	20 (14.0)	1 (0.7)	6 (4.2)
3	135	23 (17.0)	2 (1.5)	5 (3.7)
4	123	15 (12.2)	1 (0.8)	3 (2.4)
5	112	21 (18.8)	2 (1.8)	1 (0.9)
6	108	7 (6.5)	0	2 (1.9)
7～	99	40 (40.4)	4 (4.0)	6 (6.1)

②投与速度について：

申請者は、14335 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。

14335 試験において、本薬の投与速度は表 32 のように、規定経過時間内に infusion reaction が認められない場合に、本薬の投与速度を段階的に上げることができることとされた。

表 32 本薬の投与速度（14335 試験）

投与時期	投与速度 (mg/時)					
	投与開始 0～60 分	投与開始 60～90 分	投与開始 90～120 分	投与開始 120～150 分	投与開始 150～180 分	投与開始 180 分以降
初回投与	175	225	275	325	375	400
2 回目投与以降	175	275	375	400		

また、14335 試験において本薬の投与中に infusion reaction が発現した場合には、本薬の投与速度等について、下記のように対応する旨が設定されていた。

- Grade 2 の場合、Grade 1 以下に回復するまで本薬の投与を休薬した後に、87.5 mg/時から再開することができる。症状の再発が認められない場合には、30 分ごとに 50 mg/時ずつ最大 400 mg/時まで投与速度を上げることができる。

³⁵⁾ MedDRA PT (MedDRA/J ver.21.0) の「アナフィラキシー反応」を集計した。

³⁶⁾ Infusion reaction に関連する有害事象のうち、治験担当医師により infusion reaction 及びその随伴症状と判断され、「注入に伴う反応」と定義された事象に基づき、投与開始から事象発現までの時間が検討された。なお、「注入に伴う反応」の発現時間は収集されていないものの、当該事象発現時には本薬の投与が休薬されていたことを踏まえ、本薬の投与開始から休薬までの時間が集計された。

- Grade 3 以上の場合、本薬の投与を中止し、再投与しない。

③前投与について：

申請者は、14335 試験における本薬投与時の前投与について、以下のように説明している。

14335 試験において、本薬投与の 15～60 分前に（i）Pd 投与に併用される薬剤の一つである DEX 40 mg（75 歳超の患者では 20 mg）の経口又は静脈内投与、（ii）アセトアミノフェン 650～1,000 mg の経口投与、（iii）ラニチジン 50 mg 又は同等の薬剤、iv）ジフェンヒドラミン 25～50 mg 又は同等の抗ヒスタミン剤の静脈内投与を実施する旨を設定した。

なお、2017 年 5 月に治験実施計画書が改訂され、本薬の最初の 4 回の投与で infusion reaction が認められなかった患者では、治験責任医師の判断で以後の前投与の中止を考慮しても良いこととされた³⁷⁾。

上記②及び③の設定により 14335 試験が実施され、本薬の忍容性が示されたことから、14335 試験における本薬の投与速度、infusion reaction 発現時の対応及び前投与について、添付文書の用法・用量に関連する注意の項で注意喚起する（7.R.6 参照）。また、14335 試験では、（i）多くの患者で本薬の希釈後の総量が 250 mL となるように希釈して投与されていたこと³⁸⁾、（ii）本薬を mg/時で規定された投与速度で投与する際、輸液ポンプの流速は mL/時に変換して設定されること等を考慮し、本薬の投与手順を簡素化し、投与過誤等のリスクを低減させるために、添付文書の用法・用量に関連する注意の項で、希釈後の容量が 250 mL となるよう希釈する旨、及び投与速度を mg/時から mL/時に変換する際の計算手順をそれぞれ注意喚起することとした。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

前投与が設定された上で実施された 14335 試験では、本薬/Pd 群で infusion reaction に関連する有害事象が高頻度に認められ、かつ重篤及び治験薬の投与中止に至った infusion reaction も認められたこと等を考慮すると、本薬投与時には infusion reaction の発現に注意が必要である。また、臨床試験において本薬との因果関係が否定できない重篤なアナフィラキシー反応が認められていることから、当該事象の発現にも注意が必要である。

Infusion reaction は、初回投与時に最も多く認められているものの、複数サイクル投与後に infusion reaction が初めて発現した患者、及び infusion reaction が複数回発現した患者でも認められていることから、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判断した。

また、本薬の投与速度、infusion reaction の発現時の対応及び前投与に係る規定については、添付文書の用法・用量に関連する注意の項等で、14335 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判断した（7.R.6 参照）。ただし、①前投与に使用する具体的な薬剤名及び本薬の最初の 4 回の投与で infusion reaction が認められなかった場合の前投与に関する規定、並びに②投与速度の変換に係る計算手順については、資材等を用いて情報提供することが適切であると判断した。

³⁷⁾ 14335 試験の本薬/Pd 群において、本薬の最初の 4 回の投与以降に、前投与に使用するいずれかの薬剤が投与されなかった 22 例中 5 例（22.7%）に infusion reaction が発現し、いずれも Grade 1 又は 2 であった。

³⁸⁾ 14335 試験では、本薬の濃度が 0.8～5.3 mg/mL となるよう希釈することとされ、本薬/Pd 群の 149/152 例で希釈後の総量が 250 mL となるよう希釈されていた。

7.R.3.3 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 SMQ の「造血障害による血球減少症（広域検索）」に該当する PT を集計した。

14335 試験における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 (14335 試験)

MedDRA PT (MedDRA/J ver.21.0)	例数 (%)			
	本薬/Pd 群 152 例		Pd 群 149 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
骨髄抑制	88 (57.9)	88 (57.9)	63 (42.3)	60 (40.3)
好中球減少症	71 (46.7)	70 (46.1)	50 (33.6)	48 (32.2)
血小板減少症	19 (12.5)	18 (11.8)	18 (12.1)	18 (12.1)
発熱性好中球減少症	18 (11.8)	18 (11.8)	3 (2.0)	3 (2.0)
貧血	6 (3.9)	5 (3.3)	2 (1.3)	1 (0.7)
汎血球減少症	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (1.3)	2 (1.3)
好中球数減少	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)
骨髄異形成症候群	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
白血球減少症	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)

14335 試験において、重篤な骨髄抑制は、本薬/Pd 群 19 例 (12.5%：発熱性好中球減少症 10 例、好中球減少症 5 例、貧血及び血小板減少症各 3 例、骨髄異形成症候群及び汎血球減少症各 1 例 (重複あり))、Pd 群 8 例 (5.4%：発熱性好中球減少症 3 例、好中球減少症 2 例、貧血、血小板減少症及び汎血球減少症各 1 例) に認められ、うち、本薬/Pd 群の発熱性好中球減少症 10 例、好中球減少症及び血小板減少症各 3 例、貧血 2 例、汎血球減少症 1 例、Pd 群の発熱性好中球減少症 3 例、好中球減少症 2 例、汎血球減少症及び血小板減少症各 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骨髄抑制は、本薬/Pd 群 3 例 (2.0%)、Pd 群 7 例 (4.7%) に認められ、治験薬の休薬又は減量に至った骨髄抑制は、本薬/Pd 群 84 例 (55.3%)、Pd 群 54 例 (36.2%) に認められた。死亡に至った骨髄抑制は認められなかった。

機構が考察した内容は以下のとおりである。

14335 試験において、Pd 群と比較して本薬/Pd 群で Grade 3 以上の骨髄抑制が多く認められていること、治験薬との因果関係が否定できない重篤な骨髄抑制が複数例に認められていること等を考慮すると、本薬投与時には骨髄抑制の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における骨髄抑制の発現状況について、医療現場に適切に情報提供するとともに、本薬投与時には定期的に血液学的検査を実施し、異常が認められた際には本薬及び併用薬の休薬・減量等の対応が可能となるよう、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

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 の「感染症及び寄生虫症」に該当する PT を集計した。

14335 試験における感染症の発現状況は、表 34 のとおりであった。

表 34 いずれかの群で発現率が 5%以上の感染症の発現状況 (14335 試験)

MedDRA PT (MedDRA/J ver.21.0)	例数 (%)			
	本薬/Pd 群 152 例		Pd 群 149 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
感染症	123 (80.9)	65 (42.8)	96 (64.4)	45 (30.2)
上気道感染	43 (28.3)	5 (3.3)	26 (17.4)	1 (0.7)
気管支炎	36 (23.7)	5 (3.3)	13 (8.7)	1 (0.7)
肺炎	31 (20.4)	25 (16.4)	26 (17.4)	23 (15.4)
尿路感染	15 (9.9)	7 (4.6)	14 (9.4)	2 (1.3)
上咽頭炎	14 (9.2)	0	7 (4.7)	0
インフルエンザ	9 (5.9)	4 (2.6)	8 (5.4)	1 (0.7)
下気道感染	8 (5.3)	5 (3.3)	8 (5.4)	4 (2.7)

14335 試験において、死亡に至った感染症は、本薬/Pd 群 2 例 (1.3% : インフルエンザ性肺炎及び敗血症各 1 例)、Pd 群 5 例 (3.4% : 敗血症性ショック 2 例、肺炎、敗血症及び尿路感染各 1 例) に認められ、うち、本薬/Pd 群の敗血症 1 例、Pd 群の肺炎及び尿路感染各 1 例では、治験薬との因果関係が否定されなかった。重篤な感染症は、本薬/Pd 群 60 例 (39.5% : 3 例以上に認められた事象は、肺炎 23 例、尿路感染 6 例、下気道感染及び敗血症各 4 例、気管支炎、インフルエンザ、肺感染、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎及びウイルス性肺炎各 3 例 (重複あり))、Pd 群 46 例 (30.9% : 3 例以上に認められた事象は、肺炎 23 例、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎 4 例、下気道感染、肺感染及び敗血症性ショック各 3 例 (重複あり)) に認められ、うち、本薬/Pd 群 29 例 (肺炎 15 例、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、尿路感染及び敗血症各 2 例、異形肺炎、肺炎球菌性肺炎、インフルエンザ、上気道感染、気道感染、肺感染、精巣炎、播種性帯状疱疹、細菌性肺炎、ヘモフィルス性肺炎、気管支炎及び下気道感染各 1 例)、Pd 群 14 例 (肺炎 8 例、気道感染及び尿路感染各 2 例、インフルエンザ性肺炎、肺感染、憩室炎、敗血症性ショック、及びカンジダ性肺炎各 1 例) では、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感染症は本薬/Pd 群 4 例 (2.6%)、Pd 群 8 例 (5.4%)、治験薬の休薬又は減量に至った感染症は本薬/Pd 群 75 例 (49.3%)、Pd 群 42 例 (28.2%) に認められた。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

14335 試験において、Pd 群と比較して本薬/Pd 群で Grade 3 以上の感染症が多く認められたこと、治験薬との因果関係が否定できない死亡を含む重篤な有害事象が複数例に認められたこと等を考慮すると、本薬投与時には感染症の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における感染症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必要があると判断した。

なお、14335 試験における日和見感染症 (ウイルスの再活性化を含む) 及び HBV 感染に対する予防投与の規定及び実施状況、並びに日和見感染症及び HBV 感染症の発現状況等については、現在申請者に照会中である。当該検討結果については、審査報告 (2) で報告する。

7.R.3.5 心臓障害

申請者は、心臓障害の発現状況について、以下のように説明している。

心臓障害に関連する事象として、MedDRA SOC の「心臓障害」に該当する PT を集計した。

14335 試験における心臓障害の発現状況は表 35 のとおりであった。

表 35 いずれかの群で 2 例以上に認められた心臓障害の発現状況 (14335 試験)

MedDRA PT (MedDRA/J ver.21.0)	例数 (%)			
	本薬/Pd 群 152 例		Pd 群 149 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
心臓障害	22 (14.5)	7 (4.6)	6 (4.0)	3 (2.0)
心房細動	7 (4.6)	3 (2.0)	3 (2.0)	1 (0.7)
狭心症	2 (1.3)	0	1 (0.7)	1 (0.7)
洞性徐脈	2 (1.3)	0	1 (0.7)	0
心室性不整脈	2 (1.3)	0	0	0

14335 試験において、重篤な心臓障害は、本薬/Pd 群 6 例 (3.9% : 心房細動 3 例、急性冠動脈症候群、不安定狭心症及び上室性不整脈各 1 例)、Pd 群 3 例 (2.0% : 心房細動、狭心症及び心不全各 1 例) に認められ、うち、Pd 群の心房細動 1 例では治験薬との因果関係が否定されなかった。休薬又は減量に至った心臓障害は、本薬/Pd 群 4 例 (2.6%)、Pd 群 1 例 (0.7%) に認められた。死亡に至った心臓障害及び治験薬の投与中止に至った心臓障害は認められなかった。

申請者は、上記の臨床試験における心臓障害の発現状況を踏まえ、本薬投与と心臓障害の発現との関連について、以下のように説明している。

14335 試験において、Pd 群と比較して本薬/Pd 群で心臓障害の発現率が高い傾向が認められた。しかしながら、下記の点等を考慮すると、現時点において、本薬投与と心臓障害の発現との関連について明確に結論付けることは困難である。

- ヒトの正常組織に対する本薬の組織交差反応性試験では、心臓組織に対する本薬の特異的な結合は認められなかったこと (5.7.1 参照) 等を考慮すると、作用機序の観点からは、本薬の心臓への影響は示唆されていないこと。
- 血漿中本薬濃度と $\Delta QTcF$ との間に明確な関連は認められていないこと (6.2.3 参照)。
- 14335 試験³⁹⁾において、治験薬投与前に正常だったものの、治験薬投与中に治験責任医師により心電図が異常と判断された患者の割合について、本薬/Pd 群 (20/91 例 (22.0%)) と Pd 群 (26/102 例 (25.5%)) との間で明確な差異は認められなかったこと。

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て、14335 試験の本薬/Pd 群で認められた重篤な心臓障害は、いずれも治験薬との因果関係が否定されていること等も考慮すると、現時点において、本薬投与と心臓障害の発現との関連について明確に結論付けることは困難である。したがって、当該事象の発現状況については、本薬の製造販売後においても引き続き情報収集し、新たな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.3.6 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。

³⁹⁾ 14335 試験では、スクリーニング時、第 2 サイクルの第 1 日目及び投与終了時、並びに臨床的に必要と判断された場合には、12 誘導心電図測定を実施することとされた。

二次性悪性腫瘍に関連する事象として、MedDRA SMQ の「悪性又は詳細不明の腫瘍」から、「形質細胞白血病」、「形質細胞白血病寛解期」、「エプスタイン・バーウイルス陽性皮膚粘膜潰瘍」、「マイクロサテライト不安定性癌」、「グッド症候群」及び「微小残存病変」を除くすべての PT、並びに MedDRA SMQ の「骨髄異形成症候群（狭域検索）」に該当する PT を集計した。

14335 試験における二次性悪性腫瘍の発現状況は表 36 のとおりであった。

表 36 二次性悪性腫瘍の発現状況（14335 試験）

MedDRA PT (MedDRA/J ver.21.0)	例数 (%)			
	本薬/Pd 群 152 例		Pd 群 149 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
二次性悪性腫瘍	6 (3.9)	4 (2.6)	1 (0.7)	0
皮膚有棘細胞癌	4 (2.6)	2 (1.3)	1 (0.7)	0
乳房血管肉腫	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
骨髄異形成症候群	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0

14335 試験において、重篤な二次性悪性腫瘍は本薬/Pd 群 4 例（2.6%：皮膚有棘細胞癌 3 例、骨髄異形成症候群 1 例）に認められ、うち、皮膚有棘細胞癌の 2 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二次性悪性腫瘍は、本薬/Pd 群 1 例（0.7%：骨髄異形成症候群 1 例）に認められ、治験薬との因果関係は否定された。治験薬の休薬又は減量に至った二次性悪性腫瘍は、本薬/Pd 群 1 例（0.7%：乳房血管肉腫 1 例）に認められ、治験薬との因果関係は否定された。死亡に至った二次性悪性腫瘍は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

14335 試験において、①認められた二次性悪性腫瘍の発現例数は限られていること、②二次性悪性腫瘍の種類や発現時期に一定の傾向は認められなかったこと等を考慮すると、現時点で得られている情報から、本薬投与と二次性悪性腫瘍の発現との関連について明確に結論付けることは困難である。しかしながら、14335 試験において、①Pd 群と比較して本薬/Pd 群で発現率が高い傾向が認められ、かつ治験薬との因果関係が否定できない二次性悪性腫瘍も認められていること、②重篤な二次性悪性腫瘍が複数例に認められていること等を考慮すると、臨床試験における二次性悪性腫瘍の発現状況について添付文書等を用いて情報提供するとともに、本薬の製造販売後において引き続き当該事象の発現状況について情報収集する必要があると判断した。

7.R.3.7 TLS

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

TLS に関連する有害事象として、MedDRA PT (MedDRA/J ver.21.0) の「腫瘍崩壊症候群」を集計した。

14335 試験において、TLS は本薬/Pd 群 1 例（0.7%）に認められた。当該 TLS は、Grade 3 以上かつ重篤な TLS であり、治験薬との因果関係は否定されなかった。死亡に至った TLS、治験薬の投与中止に至った TLS 及び治験薬の休薬又は減量に至った TLS は認められなかった。

14335 試験以外の臨床試験（14335 試験における用法・用量以外で投与された臨床試験を含む）において、TLS は 10893 試験の第 I 相パートで 1 例（1.1%）、14079 試験のパート A で 1 例（2.2%）に認められ、うち、10893 試験の 1 例では本薬との因果関係が否定されなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

国内外の臨床試験において認められた TLS の発現例数は限られていること、14335 試験の本薬/Pd 群で認められた TLS は併用薬によって発現した可能性も考えられること等を考慮すると、現時点で得られている情報から、本薬と TLS の発現との関連について明確に結論付けることは困難である。しかしながら、臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な TLS が認められていること等を考慮すると、臨床試験における TLS の発現状況について添付文書等を用いて情報提供するとともに、本薬の製造販売後において引き続き当該事象の発現状況について情報収集する必要があると判断した。

7.R.3.8 溶血

申請者は、溶血の発現状況について、以下のように説明している。

溶血に関連する有害事象として、MedDRA SMQ (MedDRA/J ver.21.0) の「溶血系障害 (広域検索)」に該当する PT を集計した。

提出された臨床試験において、溶血は、14335 試験の本薬/Pd 群 1 例 (Grade 1、非重篤の溶血)、Pd 群 1 例 (Grade 2、非重篤の輸血反応) に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

臨床試験における溶血の発現状況に基づき、本薬と溶血との関連について明確に結論付けることは困難である。しかしながら、本薬が CD38 の細胞外領域をエピトープとする抗体医薬品であること等を考慮すると、本薬が赤血球上に発現する CD38 と結合することで溶血が発現する可能性は否定できないことから、本薬における溶血の発現の可能性について、資材等を用いて医療現場に適切に情報提供するとともに、本薬の製造販売後において引き続き当該事象の発現状況について情報収集する必要があると判断した。

7.R.4 本薬による検査への干渉について

①効果判定への影響について：

申請者は、本薬が IgGκ 型モノクローナル抗体であり、血清中 M タンパクを測定する電気泳動法及び免疫固定法のいずれでも検出される可能性があることから、本薬が血清中 M タンパク濃度の測定結果及び最良総合効果判定に及ぼす影響、並びに当該影響に関連する注意喚起の必要性について、以下のよう

に説明している。

本薬が血清中 M タンパクの測定に及ぼす影響を検討するため、14335 試験における中央判定による奏効率が VGPR である患者のうち、免疫固定法で血清中 M タンパクが陽性であること以外は CR の基準を満たした 22 例の患者の血清を用いて、M タンパクのシグナルから本薬のシグナルを分離した後、当該 M タンパクについて質量分析を実施した。その結果、11/22 例で免疫固定法 (検出感度：25 mg/dL) による MM 細胞由来の M タンパクは検出されなかった。

以上より、本薬が電気泳動法及び免疫固定法による M タンパクの測定と干渉することにより、CR の判定に影響を及ぼす可能性が示唆されたことから、当該内容について添付文書等を用いて医療現場に対して適切に注意喚起する。

②間接クームス試験への干渉及び輸血への影響について：

申請者は、赤血球表面上に微量に発現する CD38 と本薬が結合した結果、間接クームス試験が陽性となり、本薬を投与された患者の不規則抗体の有無を正確に判定できなくなる可能性があることから、本薬投与による間接クームス試験への干渉及び輸血への影響に関連する有害事象の発現状況、並びに対処法について、以下のように説明している。

間接クームス試験への干渉及び輸血への影響に関連する有害事象として、MedDRA PT (MedDRA/J ver.21.0) の「間接クームス試験」、「間接クームス試験陽性」、「交差適合試験不適合」、「臨床検査干渉」、「クームス試験」及び「クームス試験陽性」を集計した。

提出されたすべての臨床試験において、間接クームス試験への干渉及び輸血への影響に関する有害事象は認められなかった。なお、14335 試験の本薬/Pd 群において、本薬投与期間中に間接クームス試験が陽性であった 67 例⁴⁰⁾のうち、20 例に赤血球輸血が実施されたものの、当該患者において赤血球輸血後に溶血は認められなかった (7.R.3.8 参照)。

間接クームス試験への干渉に関する対処法として、本薬と同様に抗 CD38 抗体であるダラツムマブでは、DTT 処理でダラツムマブと赤血球上の CD38 との結合を阻害することにより間接クームス試験への干渉を解消できる旨が報告されており (Transfusion 2015; 55: 1545-54)、本薬についても、14 例の健康成人の血清を用いた検討により、DTT 処理で間接クームス試験への干渉を解消できることを確認した。なお、DTT 処理により Kell 抗原が変性し、不規則抗体スクリーニングにおける Kell 抗体の評価が不能となることから、不規則抗体スクリーニング時に検体を DTT 処理した場合には、Kell 抗原陰性の血液製剤を提供する必要がある。

本薬による間接クームス試験への干渉は、本薬投与中及び本薬投与を終了した患者における輸血時の重要な情報であり、本薬への曝露が共有されない場合、輸血の遅延等のリスクが考えられる。したがって、輸血検査部門を含む医療従事者、患者、及び輸血検査の専門機関に対し、本薬が間接クームス試験に及ぼす影響及び本薬投与前の輸血前検査の実施の必要性について、添付文書や資材等を用いて注意喚起する必要があると考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

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・効果に関連する注意の項については、申請後に前治療数が 1 つの患者に対する注意喚起が追加され、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 PI 及びレナリドミドの 2 つを含む治療歴がある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、前治療数が 1 つの患者については、使用前に他の治療の実施についても慎重に検討すること。

⁴⁰⁾ 本薬投与期間中に間接クームス試験が陽性であった 67 例について、スクリーニング時には 47 例は間接クームス試験が陰性、20 例は欠測であった。

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、効能・効果に関連する注意の項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2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⁴¹⁾、並びに血液学及び臨床腫瘍学の代表的な教科書⁴²⁾において、再発又は難治性のMMに対する本薬の記載はなかった。

申請者は、本薬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、ボルテゾミブ、カルフィルゾミブ、イキサゾミブクエン酸エステル等のPI、ダラツムマブ、エロツズマブ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.2.2020）等）。しかしながら、当該併用投与の臨床的有用性が検討された多くの臨床試験では、①レナリドミド若しくはPIによる治療歴がない、又は②レナリドミド若しくはPI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⁴³⁾が対象とされている。一方、現時点で、14335試験の対象患者であるレナリドミド及びPI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PIによる治療が無効⁴⁴⁾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投与及びエロツズマブ/Pd投与であり、当該患者に対する治療選択肢は限られている。

14335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、当該試験における前治療数別のPFSの結果は、表37のとおりであった。

- レナリドミド及びPIの単独又は併用投与を含む前治療数が2以上であること。
- レナリドミド及びPIによる治療が無効であること⁴⁴⁾。
- 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PDが認められた）であること。
- 抗CD38抗体による治療に対して難治性ではないこと。

表37 前治療数別のPFSの解析結果（ITT集団、中央判定、2018年10月11日データカットオフ）

前治療数	本薬/Pd群		Pd投与群		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	154	11.5 [8.9, 13.9]	153	6.5 [4.5, 8.3]	0.60 [0.44, 0.81]
2	45	12.3 [8.9, NE]	45	7.8 [3.8, 12.1]	0.55 [0.30, 1.03]
3	52	13.3 [7.4, NE]	58	7.8 [4.5, 11.1]	0.62 [0.37, 1.06]
4以上	57	8.5 [4.7, 14.8]	50	4.3 [2.6, 8.6]	0.56 [0.34, 0.92]

⁴¹⁾ NCCN ガイドライン（v.2.2020）、造血管腫瘍診療ガイドライン 2018年版第2版 日本血液学会編

⁴²⁾ Williams Hematology, 9th Edition（The McGraw-Hill Company, Inc, 2016, USA）、Wintrobe's Clinical Hematology 14th edition（Wolters Kluwer, 2019, USA）

⁴³⁾ レナリドミド又はPI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。

⁴⁴⁾ ①レナリドミド若しくはPIに対して難治性、②レナリドミド若しくはPI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、又は③レナリドミド若しくはPIに対して不耐容のいずれかに該当する場合に無効とされた。

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、①14335 試験の結果、レナリドミド及び PI 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、Pd 投与を上回る本薬/Pd 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）、②エロツズマブ/Pd 投与の臨床的有用性が検討された臨床試験は探索的な位置付けに留まるものであること（「令和元年 10 月 15 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）等を考慮すると、本薬/Pd 投与は当該患者に対する標準的治療として位置付けられると考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

レナリドミド及び PI 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 患者を対象とした 14335 試験の結果、Pd 群と比較して本薬/Pd 群で PFS の延長が検証されたものの、①現時点で OS の延長は示されていないこと、②本薬/Pd 投与とエロツズマブ/Pd 投与の臨床的有用性を比較した臨床試験成績は得られていないこと等を考慮すると、本薬/Pd 投与は当該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、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。

14335 試験の結果（7.R.2 及び 7.R.3 参照）から、当該試験の対象患者に対して本薬/Pd 投与は推奨される。

また、14335 試験の対象とされなかった再発又は難治性の MM 患者のうち、①レナリドミド及び PI による前治療歴のない患者、又は②レナリドミド及び PI による治療効果が期待できる患者については、当該患者を対象に、本薬/Pd 投与の有効性及び安全性を検討した臨床試験成績は得られていないことから、本薬/Pd 投与は推奨されない。一方、下記の点等を考慮すると、1 レジメンの前治療歴を有し、かつレナリドミド及び PI による治療効果が期待できない再発又は難治性の MM 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おり（NCCN ガイドライン（v2.2020）等）、初回治療でレナリドミド及び PI による併用投与が実施される患者が一定程度想定されるものの、現時点において当該患者に対する臨床的有用性が検証された治療はないこと。
- 14335 試験において、レナリドミド及び PI による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が示されたこと（7.R.2 及び 7.R.3 参照）。

ただし、14335 試験では、2 レジメン以上の前治療歴を有する患者が対象とされていたことを踏まえ、1 レジメンの前治療歴を有し、かつレナリドミド及び PI による治療効果が期待できない再発又は難治性の MM 患者に対する本薬/Pd 投与にあたっては、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と考える。

以上より、効能・効果の関連する注意の項で下記の旨を注意喚起した上で、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。

- 本薬による治療は、少なくとも PI 及びレナリドミドの 2 つを含む治療歴がある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理解した上で、適応患者の選択を行うこと。特に、前治療数が1つの患者については、使用前に他の治療の実施についても慎重に検討すること。

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、14335 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、14335 試験の対象とされた、レナリドミド及び PI 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。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すると、14335 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た上で、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2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.6 用法・用量について

本薬の申請用法・用量は、「ポマリドミド及びデキサメタゾンとの併用において、通常、成人にはイサツキシマブ（遺伝子組換え）として1回10mg/kg（体重）を点滴静注する。28日間を1サイクルとし、最初のサイクルは1週間間隔で4回（1、8、15、22日目）、2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。本剤の投与は原疾患の進行が認められるか、許容できない毒性が認められるまで繰り返す。投与スケジュールを守り、予定された投与日に本剤を投与できなかった場合は可能な限り速やかに投与を実施する。この場合、投与間隔を維持して次の投与スケジュールを再調整すること。」と設定された。また、用法・用量に関連する注意の項については、本申請後に本薬の投与速度に関する記載が14335試験に基づく内容に修正され、以下の旨が設定された。

<用法・用量に関連する注意>

- 本薬を単独投与した場合の有効性及び安全性は確立していない。
- 本薬と併用する抗悪性腫瘍剤等の投与に際しては、「臨床成績」の項の内容を熟知し、投与すること。
- ポマリドミド及び 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副腎皮質ステロイド、解熱鎮痛剤、抗ヒスタミン剤等の投与について。
- 本薬の希釈方法及び投与速度について。
- Infusion reaction が発現した際の対応について。
- 好中球減少症が発現した際の本薬の休薬及び再開基準について。

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」の項及び以下に示す検討の結果、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との併用において、通常、成人にはイサツキシマブ（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、最初のサイクルは1週間間隔で4回（1、8、15、22日目）、2サイクル以降は2週間間隔で2回（1、15日目）点滴静注する。

<用法・用量に関連する注意>

- 本薬を単独投与した場合の有効性及び安全性は確立していない。
- 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。
- ポマリドミド及び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。
- 本薬投与によるinfusion reactionを軽減させるために、本薬投与開始15～60分前に、本薬と併用するDEX、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こと。
- 本薬は生理食塩液又は5%ブドウ糖液を用いて総量を250 mLとし、175 mg/時の投与速度で点滴静注を開始する。Infusion reactionが認められなかった場合には、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400 mg/時を超えないこと。

本薬の投与速度

投与時期	投与速度 (mg/時)	
	初回投与	2回目投与以降
投与開始 0～60 分	175	175
投与開始 60～90 分	225	275
投与開始 90～120 分	275	375
投与開始 120～150 分	325	400
投与開始 150～180 分	375	
投与開始 180 分以降	400	

- Infusion reactionが発現した場合、以下のように本薬の休薬、中止、投与速度の変更等、適切な処置を行うこと。
 - Grade 2*：Grade 1*以下に回復するまで休薬すること。回復後、87.5 mg/時の投与速度で投与を再開することができる。Infusion reactionの再発が認められなかった場合には、30分ごとに50 mg/時ずつ最大400 mg/時まで投与速度を上げることができる。
 - Grade 3*以上：本薬の投与を中止し、本薬を再投与しないこと。
- Grade 3又は4*の好中球減少が発現した場合、好中球数が1000/mm³以上に回復するまで休薬すること。

*：GradeはNCI-CTCAE v4.03に準じる。

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。

下記の検討結果を基に、14335 試験における本薬の用法・用量を、Pd との併用で、本薬 10 mg/kg を第 1 サイクルは QW、第 2 サイクル以降は Q2W で投与すると設定した。

- 未治療又は再発若しくは難治性の MM 患者を対象とした本薬単独投与の 10893 試験の第 I 相パート及び第 II 相パートのステージ 1、並びに 14154 試験の有効性の併合解析の結果、1 サイクルを 28 日間とし、本薬 10 mg/kg を第 1 サイクルは QW、第 2 サイクル以降は Q2W で投与する場合と比較して、本薬 20 mg/kg を同様の投与間隔で投与した場合で、奏効率の結果⁴⁵⁾に明確な差異は認められず、また、当該試験の安全性の結果から、両用法・用量はいずれも忍容可能であったこと。
- 再発又は難治性の MM 患者を対象とした本薬/Pd 投与の 14079 試験のパート A の結果、1 サイクルを 28 日間とし、Pd との併用で、本薬 10 mg/kg を第 1 サイクルは QW、第 2 サイクル以降は Q2W で投与した場合と比較して、本薬 20 mg/kg を同様の投与間隔で投与した場合で、有効性及び忍容性に明確な差異は認められなかったこと。

上記の設定で実施された 14335 試験において、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示されたこと（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。

申請者の説明を概ね了承し、本薬の用法・用量については、下記のように整備した上で設定することが適切であると判断した。なお、本薬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り使用される薬剤であること等を考慮すると、用法・用量において、原疾患の進行又は許容できない毒性が認められるまで投与を繰り返す旨、及び予定された日に投与できなかった場合の対応に関する記載については不要と判断した。

<用法・用量>

ポマリドミド及びデキサメタゾンとの併用において、通常、成人にはイサツキシマブ（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、最初のサイクルは 1 週間間隔で 4 回（1、8、15、22 日目）、2 サイクル以降は 2 週間隔で 2 回（1、15 日目）点滴静注する。

7.R.6.2 本薬の用量調節について

申請者は、本薬の用量調節について、以下のように説明している。

14335 試験において、本薬の休薬、再開及び中止基準を設定し、当該基準に従うことにより本薬は忍容可能であった。なお、14335 試験において、本薬の減量基準は設定されなかった。

以上より、用法・用量に関連する注意の項において、14335 試験の設定に準じた本薬の休薬、再開及び中止の目安を設定した。ただし、14335 試験で設定されていた infusion reaction（7.R.3.2 参照）及び好中球減少以外の有害事象発現時の休薬及び再開、並びに中止基準については、下記の理由等から用法・用量に関連する注意の項に設定しなかった。

- 血小板減少について、14335 試験では併用薬であるポマリドミドによる血小板減少が本薬投与により増強される可能性等を考慮し、Grade 3 又は 4 の血小板減少症が発現した場合には血小板数が

⁴⁵⁾ 本薬 10 及び 20 mg/kg 投与時の奏効率は、それぞれ 24.3 及び 22.6%であった。

50,000/mm³以上に回復するまで本薬の投与を休薬することとされた。しかしながら、14335 試験における血小板減少症の発現率について、本薬/Pd 群と比較して Pd 群で明確に異なる傾向は認められなかったこと（7.R.3.3 項参照）等から、血小板減少が発現した場合の本薬の休薬基準については設定不要と考えたこと。

- **Infusion reaction** 以外の非血液毒性（Grade 4 の深部静脈血栓塞栓症/肺塞栓症、Grade 2 以上の過敏症、Grade 3 以上の胃腸障害等）について、14335 試験では、より厳格な基準となるよう、当該事象が発現した場合には症状が回復するまで本薬投与を休薬することとされた。しかしながら、当該基準は特別な対処法を示すものではないこと、本薬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り使用される薬剤であること等を考慮すると、当該事象が発現した場合の本薬の休薬基準については設定不要と考えたこと。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を概ね了承した。ただし、上記の用法・用量に関連する注意の項での設定に加え、14335 試験で設定された併用薬の用量調節を含めた用量調節基準については、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判断した。

7.R.6.3 本薬の単独投与及び本薬と併用投与する抗悪性腫瘍剤について

申請者は、本薬の単独投与、並びに本薬と Pd 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、及び Pd 以外の抗悪性腫瘍剤との併用投与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、当該投与はいずれも推奨されない。以上より、用法・用量に関連する注意の項において、下記の旨を注意喚起する。

- 本薬単独投与した場合の有効性及び安全性は確立していない。
- ポマリドミド及び 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。

機構は、申請者の説明を了承した。

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。

国内外の臨床試験において認められた TLS の発現例数は限られていること等から、本調査の安全性検討事項として TLS を設定し、使用実態下における本薬/Pd 投与時の TLS の発現率を検討することを目的とした製造販売後データベース調査の実施を計画している。

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等から、製造販売後の一定期間は本薬が投与された全例を対象とする調査を実施し、迅速かつ偏りなく安全性情報を収集するとともに、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。

本調査の安全性検討事項については、「7.R.3 安全性について」の項における検討を踏まえ、本薬投与時に特に注意を要する事象のうち、臨床試験において一定の頻度で発現が認められている、infusion reaction、骨髄抑制、感染症及び心臓障害を設定することが適切であると判断した。

調査予定症例数及び観察期間については、本調査の安全性検討事項に設定すべきと考える上記事象の発現状況等を考慮した上で検討する必要があると判断した。

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 国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（14095 試験）

有害事象は第Ⅰ相パートの①10 mg/kg コホート及び②20 mg/kg コホート、並びに③第Ⅱ相パートで、それぞれ①3/3 例（100%）、②4/5 例（80.0%）及び③25/28 例（89.3%）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、それぞれ①2/3 例（66.7%）、②1/5 例（20.0%）及び③18/28 例（64.3%）に認められた。各パートで発現率が 40%以上の有害事象は、①では上咽頭炎及び注入に伴う反応各 2 例（66.7%）、②では嘔吐 2 例（40.0%）、③では注入に伴う反応 12 例（42.9%）であった。

重篤な有害事象は、①で 1/3 例（33.3%）、②で 1/5 例（20.0%）、③で 7/28 例（25.0%）に認められた。認められた重篤な有害事象は、①で肺炎及び深部静脈血栓症各 1 例（33.3%）（重複あり）、②で両麻痺、神経因性膀胱及び疾患進行各 1 例（20.0%）（重複あり）、③で肺炎 2 例（7.1%）、椎間板炎、肺炎、播種性血管内凝固、痙攣発作、血栓性脳梗塞、イレウス、滑液嚢腫及び非心臓性胸痛各 1 例（3.6%）（重複あり）であった。このうち、①の肺炎 1 例、③の肺炎 2 例（7.1%）では、本薬との因果関係が否定されなかった（②は該当なし）。

本薬の投与中止に至った有害事象は、②で 1/5 例（20.0%）、③で 2/28 例（7.1%）に認められた（①は該当なし）。認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、②で両麻痺及び神経因性膀胱各 1 例（20.0%）（重複あり）、③で椎間板炎、肺炎、播種性血管内凝固及び血栓性脳梗塞各 1 例（3.6%）（重複あり）であり、うち、③の肺炎 1 例では、本薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.2 国際共同第Ⅲ相試験（14335 試験）

有害事象は、本薬/Pd 群で 151/152 例（99.3%）、Pd 群で 146/149 例（98.0%）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、本薬/Pd 群で 138/152 例（90.8%）、Pd 群で 119/149 例（79.9%）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 38 のとおりであった。

表 38 いずれかの群で 10%以上に認められた有害事象

SOC PT (MedDRA/J ver.21.0)	例数 (%)			
	本薬/Pd 群 152 例		Pd 群 149 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	151 (99.3)	132 (86.8)	146 (98.0)	105 (70.5)
感染症及び寄生虫症				
上気道感染	43 (28.3)	5 (3.3)	26 (17.4)	1 (0.7)
気管支炎	36 (23.7)	5 (3.3)	13 (8.7)	1 (0.7)
肺炎	31 (20.4)	25 (16.4)	26 (17.4)	23 (15.4)
胃腸障害				
下痢	39 (25.7)	3 (2.0)	29 (19.5)	1 (0.7)
便秘	24 (15.8)	0	26 (17.4)	0
悪心	23 (15.1)	0	14 (9.4)	0
嘔吐	18 (11.8)	2 (1.3)	5 (3.4)	0
一般・全身障害及び投与部位の状態				
疲労	26 (17.1)	6 (3.9)	32 (21.5)	0

SOC PT (MedDRA/J ver.21.0)	例数 (%)			
	本薬/Pd 群 152 例		Pd 群 149 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
無力症	23 (15.1)	5 (3.3)	27 (18.1)	4 (2.7)
発熱	22 (14.5)	2 (1.3)	21 (14.1)	2 (1.3)
末梢性浮腫	20 (13.2)	1 (0.7)	16 (10.7)	0
筋骨格系及び結合組織障害				
背部痛	25 (16.4)	3 (2.0)	22 (14.8)	2 (1.3)
関節痛	16 (10.5)	4 (2.6)	13 (8.7)	1 (0.7)
筋痙攣	14 (9.2)	0	15 (10.1)	0
血液及びリンパ系障害				
好中球減少症	71 (46.7)	70 (46.1)	50 (33.6)	48 (32.2)
血小板減少症	19 (12.5)	18 (11.8)	18 (12.1)	18 (12.1)
発熱性好中球減少症	18 (11.8)	18 (11.8)	3 (2.0)	3 (2.0)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害				
呼吸困難	23 (15.1)	6 (3.9)	15 (10.1)	2 (1.3)
傷害、中毒及び処置合併症				
注入に伴う反応	56 (36.8)	4 (2.6)	2 (1.3)	0

重篤な有害事象は、本薬/Pd 群で 94/152 例 (61.8%)、Pd 群で 80/149 例 (53.7%) に認められた。各群で発現率が 2%以上の重篤な有害事象は、本薬/Pd 群で肺炎 23 例 (15.1%)、発熱性好中球減少症 10 例 (6.6%)、疾患進行 7 例 (4.6%)、尿路感染及び注入に伴う反応各 6 例 (3.9%)、好中球減少症、病的骨折及び急性腎障害各 5 例 (3.3%)、下気道感染、敗血症、失神、呼吸困難及び関節痛各 4 例 (2.6%)、気管支炎、インフルエンザ、肺感染、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、ウイルス性肺炎、皮膚有棘細胞癌、貧血、血小板減少症、高血糖、心房細動、肺塞栓症、発熱及び外傷性骨折各 3 例 (2.0%)、Pd 群で肺炎 23 例 (15.4%)、疾患進行 7 例 (4.7%)、急性腎障害 6 例 (4.0%)、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎 4 例 (2.7%)、下気道感染、肺感染、敗血症性ショック、発熱性好中球減少症、高カルシウム血症、病的骨折及び腎不全各 3 例 (2.0%) であった。このうち、本薬/Pd 群の肺炎 15 例、発熱性好中球減少症 10 例、注入に伴う反応 6 例、好中球減少症、血小板減少症及び肺塞栓症各 3 例、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、敗血症、尿路感染、皮膚有棘細胞癌、貧血及び発熱各 2 例、気管支炎、インフルエンザ、下気道感染、肺感染、高血糖、失神、呼吸困難、関節痛及び外傷性骨折各 1 例 (重複あり)、Pd 群の肺炎 8 例、発熱性好中球減少症 3 例、肺感染及び敗血症性ショック各 1 例では、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 24/152 例 (15.8%)、Pd 群で 21/149 例 (14.1%) に認められた。各群で 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、本薬/Pd 群で注入に伴う反応 4 例 (2.6%)、死亡及び疲労各 2 例 (1.3%)、Pd 群で血小板減少症 7 例 (4.7%)、肺炎 3 例 (2.0%)、敗血症性ショック及び好中球減少症各 2 例 (1.3%) であった。このうち、本薬/Pd 群の注入に伴う反応 4 例、疲労 2 例、Pd 群の血小板減少症 6 例、好中球減少症 2 例、肺炎 1 例では、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 b 相試験 (14079 試験)

有害事象はパート A の①5 mg/kg 群、②10 mg/kg 群及び③20 mg/kg 群、並びに④パート B で、それぞれ①8/8 例 (100%)、②31/31 例 (100%)、③6/6 例 (100%) 及び④46/47 例 (97.9%) 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①～③で全例、④で 45/47 例 (95.7%) に認められた。各パートで発現率が 30%以上の有害事象は、①で好中球減少症 6 例 (75.0%)、呼吸困難及び疲労各 5 例

(62.5%)、上気道感染、頭痛、浮動性めまい、便秘、筋痙縮及び注入に伴う反応各 4 例 (50.0%)、洞性頻脈、咳嗽、嘔吐、発疹、全身性そう痒症及び関節痛各 3 例 (37.5%)、②で好中球減少症 20 例 (64.5%)、疲労 18 例 (58.1%)、注入に伴う反応 14 例 (45.2%)、上気道感染 12 例 (38.7%)、不眠症、呼吸困難及び下痢各 11 例 (35.5%)、便秘 10 例 (32.3%)、③で疲労 5 例 (83.3%)、好中球減少症 4 例 (66.7%)、上気道感染、下痢、悪心及び発熱各 3 例 (50.0%)、肺炎、上咽頭炎、血小板減少症、頭痛、浮動性めまい、末梢性感覚ニューロパチー、呼吸困難、咳嗽、湿性咳嗽、便秘及び挫傷各 2 例 (33.3%)、④で疲労 26 例 (55.3%)、注入に伴う反応 19 例 (40.4%)、上気道感染及び好中球減少症各 18 例 (38.3%) であった。

重篤な有害事象は、①で 5/8 例 (62.5%)、②で 17/31 例 (54.8%)、③で 4/6 例 (66.7%) 及び④で 23/47 例 (48.9%) に認められた。各パートで 2 例以上の重篤な有害事象は、①で好中球減少症及び外傷性骨折各 2 例 (25.0%)、②で肺炎 7 例 (22.6%)、好中球減少症及び疾患進行各 3 例 (9.7%)、RS ウイルス感染及び精神状態変化各 2 例 (6.5%)、④で肺炎及び心房細動各 3 例 (6.4%)、敗血症、好中球減少症、脱水、脊髄圧迫、一過性脳虚血発作、疾患進行及び外傷性骨折各 2 例 (4.3%) であった (③は該当なし)。このうち、①の好中球減少症 2 例、②の肺炎 4 例、好中球減少症 3 例、RS ウイルス感染 2 例、④の肺炎及び好中球減少症各 2 例、一過性脳虚血発作及び心房細動各 1 例では、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、②で 3/31 例 (9.7%)、④で 5/47 例 (10.6%) に認められた (①及び③は該当なし)。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、②で腸管穿孔、体重増加及び注入に伴う反応各 1 例 (3.2%)、④で敗血症 2 例 (4.3%)、不安、振戦、急性心筋梗塞、潮紅、歩行障害及び突然死各 1 例 (2.1%) (重複あり) であった。このうち、②の体重増加及び注入に伴う反応各 1 例、④の不安、振戦、潮紅及び歩行障害各 1 例 (重複あり) では、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.4 海外第 I 相試験 (14154 試験)

有害事象は 25/26 例 (96.2%) 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、20/26 例 (76.9%) に認められた。発現率が 20%以上の有害事象は、注入に伴う反応 18 例 (69.2%)、悪心及び疲労各 11 例 (42.3%)、頭痛 10 例 (38.5%)、咳嗽及び背部痛各 8 例 (30.8%)、下痢 7 例 (26.9%)、貧血 6 例 (23.1%) であった。

重篤な有害事象は、6/26 例 (23.1%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、肺炎 3 例 (11.5%)、気管支炎、小腸炎、イレウス及び発熱各 1 例 (3.8%) (重複あり) であった。このうち、肺炎及び発熱各 1 例では、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認められなかった。

7.3.5 海外第 I b 相試験 (13983 試験)

有害事象は 17/17 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、16/17 例 (94.1%) に認められた。発現率が 30%以上の有害事象は、背部痛及び注入に伴う反応各 8 例 (47.1%)、末梢性感覚ニューロパチー及び下痢各 7 例 (41.2%)、咳嗽、悪心及び末梢性浮腫各 6 例 (35.3%) であった。

2 例以上に認められた重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は、いずれも認められなかった。

7.3.6 海外第 I b 相試験 (11863 試験)

有害事象は 57/57 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も全例に認められた。発現率が 20%以上の有害事象は、注入に伴う反応 32 例 (56.1%)、下痢 30 例 (52.6%)、疲労 28 例 (49.1%)、上気道感染 23 例 (40.4%)、悪心 20 例 (35.1%)、不眠症及び発熱各 18 例 (31.6%)、呼吸困難 16 例 (28.1%)、貧血及び咳嗽各 15 例 (26.3%)、頭痛、嘔吐及び筋痙縮各 13 例 (22.8%)、好中球減少症、低カリウム血症及び鼻閉各 12 例 (21.1%) であった。

重篤な有害事象は、32/57 例 (56.1%) 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 5 例 (8.8%)、発熱 4 例 (7.0%)、肺感染、発熱性好中球減少症、アナフィラキシー反応、疾患進行、疲労及び注入に伴う反応各 3 例 (5.3%)、低血圧及び呼吸困難各 2 例 (3.5%) であった。このうち、アナフィラキシー反応、発熱及び注入に伴う反応各 3 例、肺炎、肺感染、発熱性好中球減少症及び低血圧各 2 例、疲労及び呼吸困難各 1 例では、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、14/57 例 (24.6%) 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、注入に伴う反応 5 例 (8.8%)、アナフィラキシー反応 3 例 (5.3%)、不眠症、潮紅、気管支痙攣、呼吸困難、顔面浮腫及び疲労各 2 例 (3.5%) 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。

7.3.7 海外第 I / II 相試験 (10893 試験)

7.3.7.1 第 I 相パート

有害事象は 88/89 例 (98.9%) 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、65/89 例 (73.0%) に認められた。発現率が 20%以上の有害事象は、注入に伴う反応 44 例 (49.4%)、疲労 33 例 (37.1%)、悪心 29 例 (32.6%)、貧血 25 例 (28.1%)、上気道感染及び咳嗽各 20 例 (22.5%)、下痢及び背部痛各 18 例 (20.2%) であった。

重篤な有害事象は、36/89 例 (40.4%) 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 6 例 (6.7%)、敗血症及び貧血各 3 例 (3.4%)、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、高カルシウム血症、背部痛、骨痛及び急性腎障害各 2 例 (2.2%) であった。このうち、肺炎 4 例では、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、4/89 例 (4.5%) 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、注入に伴う反応 2 例 (2.2%)、急性冠動脈症候群、高血圧クリーゼ、無呼吸、骨痛及び急性腎障害各 1 例 (1.1%) (重複あり) であった。このうち、注入に伴う反応 2 例、高血圧クリーゼ及び無呼吸各 1 例では、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.7.2 第 II 相パート

有害事象は①ステージ 1、並びにステージ 2 の②本薬単独群及び③本薬/DEX 群で、それぞれ①96/97 例 (99.0%)、②50/63 例 (79.4%) 及び③24/30 例 (80.0%) 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、①で 67/97 例 (69.1%)、②で 36/63 例 (57.1%) 及び③で 17/30 例 (56.7%) に認められた。各ステージで発現率が 20%以上の有害事象は、①で注入に伴う反応 52 例 (53.6%)、悪心 33 例 (34.0%)、疲労 31 例 (32.0%)、上気道感染 28 例 (28.9%)、貧血 27 例 (27.8%)、咳嗽及び下痢各 26 例 (26.8%)、頭痛 23 例 (23.7%)、呼吸困難 22 例 (22.7%)、②で注入に伴う反応 26 例 (41.3%)、③で注入に伴う反応 13 例 (43.3%) であった。

重篤な有害事象は、①で 43/97 例（44.3%）、②で 18/63 例（28.6%）、③で 6/30 例（20.0%）に認められた。各ステージで 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、①で肺炎 7 例（7.2%）、疾患進行 6 例（6.2%）、敗血症 5 例（5.2%）、急性腎障害 4 例（4.1%）、上気道感染及び病的骨折各 3 例（3.1%）、過粘稠度症候群、脱水、胸水、背部痛及び無力症各 2 例（2.1%）、②で貧血、疾患進行及び注入に伴う反応各 3 例（4.8%）、肺炎、骨痛及び急性腎障害各 2 例（3.2%）であった（③は該当なし）。このうち、②の注入に伴う反応 3 例、貧血及び骨痛各 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、①で 5/97 例（5.2%）、②で 5/63 例（7.9%）、③で 4/30 例（13.3%）に認められた。各ステージで 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、①で注入に伴う反応 2 例（2.1%）、②で注入に伴う反応 3 例（4.8%）、気管支痙攣 2 例（3.2%）であった（③は該当なし）。このうち、①の注入に伴う反応 2 例、②の注入に伴う反応 3 例、気管支痙攣 2 例では、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

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 5.3.3.2-7、CTD 5.3.5.1-1）に対してGCP実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

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。本品目は MM 細胞の細胞膜上に発現する CD38 に結合し、MM 細胞に対して ADCC、ADCP 及び CDC 活性並びにアポトーシス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新有効成分含有医薬品であり、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、臨床的意義があると考ええる。また、機構は、本薬の臨床的位置付け、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)

令和2年5月7日

申請品目

[販 売 名] サークリサ点滴静注 100 mg、同点滴静注 500 m g
[一 般 名] イサツキシマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者] サノフィ株式会社
[申請年月日] 令和元年8月23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Ⅲ相試験(14335試験)において、主要評価項目とされたIMWG基準に基づく中央判定によるPFSについて、Pd群に対する本薬/Pd群の優越性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。

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/Pd投与時に特に注意を要する有害事象は、infusion reaction、骨髄抑制、感染症、心臓障害、二次性悪性腫瘍、TLS及び溶血であると判断した。

また、機構は、本薬の使用にあたっては、上記の有害事象の発現に注意すべきであるが、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・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。

また、審査報告(1)の作成時点において確認中であった、14335試験における①日和見感染症（ウイルスの再活性化を含む）及びHBV感染に対するスクリーニング及びモニタリングの実施状況、並びに②日和見感染症及びHBV感染症の発現状況及び予防投与の実施状況について、申請者より以下のように説明された。

上記①について、14335 試験では、HIV 陽性の患者や活動性の肝炎ウイルス感染が認められている患者を除外する旨が設定されていた。また、HBV 感染に対するスクリーニング及びモニタリングの実施に関する規定はなかった。

上記②について、14335 試験では日和見感染症及び HBV 感染に対する予防投与に関する規定はなかった。当該試験における日和見感染症及び HBV 感染の発現状況と予防投与の実施状況は下記のとおりであった。なお、各感染症に関連する事象として、表 39 の MedDRA PT (MedDRA/J ver.21.0) に該当する事象が集計された。

- HBV による感染症について、本薬/Pd 群 4/152 例 (2.6%)、Pd 群 6/149 例 (4.0%) で予防投与が実施された。HBV による感染症は、いずれの群においても認められなかった。
- CMV による感染症について、本薬/Pd 群 71/152 例 (46.7%)、Pd 群 64/149 例 (43.0%) で予防投与が実施された。CMV による感染症は、予防投与を受けていた患者では、本薬/Pd 群 1/71 例 (1.4% : CMV 性胃炎 1 例)、Pd 群 1/64 例 (1.6% : CMV 性消化管感染 1 例) に認められ、予防投与を受けていなかった患者では、本薬/Pd 群 1/81 例 (1.2% : CMV 感染 1 例) に認められた。Grade 3 以上及び重篤な CMV による感染症は認められなかった。
- ニューモシスチス・イロベチイによる感染症について、本薬/Pd 群 71/152 例 (46.7%)、Pd 群 68/149 例 (45.6%) で予防投与が実施された。ニューモシスチス・イロベチイによる感染症は、予防投与を受けていた患者では、本薬/Pd 群 1/71 例 (1.4% : ニューモシスチス・イロベチイ肺炎 1 例) に認められ、予防投与を受けていなかった患者では、本薬/Pd 群 2/81 例 (2.5% : ニューモシスチス・イロベチイ肺炎 2 例)、Pd 群 4/81 例 (4.9% : ニューモシスチス・イロベチイ肺炎 4 例) に認められた。認められたニューモシスチス・イロベチイによる感染症はいずれも Grade 3 以上であり、重篤な事象であった。
- ヘルペスウイルス (CMV を除く) による感染症について、本薬/Pd 群 104/152 例 (68.4%)、Pd 群 103/149 例 (69.1%) で予防投与が実施された。ヘルペスウイルス (CMV を除く) による感染症は、予防投与を受けていた患者では、本薬/Pd 群 3/104 例 (2.9% : 口腔ヘルペス 2 例、帯状疱疹 1 例)、Pd 群 1/103 例 (1.0% : 口腔ヘルペス 1 例) に認められ、予防投与を受けていなかった患者では、本薬/Pd 群 12/48 例 (25.0% : 口腔ヘルペス 5 例、帯状疱疹 4 例、単純ヘルペス 2 例、水痘 1 例及び播種性帯状疱疹各 1 例 (重複あり))、Pd 群 3/46 例 (6.5% : 口腔ヘルペス 2 例、帯状疱疹 1 例) に認められた。Grade 3 以上のヘルペスウイルス (CMV を除く) による感染症は、本薬/Pd 群の予防投与を受けていなかった患者 1 例 (2.1% : 播種性帯状疱疹 1 例⁴⁶⁾) に認められた (Pd 群では予防投与の有無を問わず認められなかった)。

表 39 各感染症に該当する事象として集計された MedDRA PT

感染症	MedDRA PT
HBV による感染症	急性 B 型肝炎、慢性 B 型肝炎、先天性 B 型肝炎感染症、HBV-DNA ポリメラーゼ増加、B 型肝炎、B 型肝炎 DNA 測定陽性、B 型肝炎 DNA 減少、B 型肝炎 DNA 増加、B 型肝炎抗体異常、B 型肝炎抗体陽性、B 型肝炎抗原陽性、B 型肝炎コア抗体陽性、B 型肝炎コア抗原陽性、B 型肝炎 e 抗体陽性、B 型肝炎 e 抗原陽性、B 型肝炎表面抗体陽性、B 型肝炎表面抗原陽性、B 型肝炎ウイルス検査陽性、周産期 HBV 感染
CMV による感染症	先天性 CMV 感染、CMV 性脈絡網膜炎、CMV 性大腸炎、CMV 性十二指腸炎、CMV 性小腸炎、CMV 性腸炎、CMV 性胃炎、CMV 性胃腸炎、CMV 性消化管感染、CMV 性胃腸潰瘍、CMV 肝炎、CMV 感染、CMV 性単核症、CMV 性皮膚粘膜潰瘍、CMV 性脊髄髄膜神経根炎、CMV 性心筋炎、CMV 性腎炎、CMV 性食道炎、CMV 性脾炎、CMV 性心膜炎、CMV 症候群、CMV 検査陽性、CMV 性尿路感染、CMV 血症、播種性 CMV 感染、CMV 性脳炎、CMV 性肺炎

⁴⁶⁾ Grade 3 であり、重篤な有害事象であった。

感染症	MedDRA PT
ニューモシスチス・イロベチイによる感染症	ニューモシスチス・イロベチイ感染、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎
ヘルペスウイルス（CMVを除く）による感染症	ヘルペス性大腸炎、先天性単純ヘルペス感染、先天性水痘感染症、播種性水痘带状疱疹ワクチンウイルス感染、ヘルペス性状湿疹、突発性発疹、ヘルペス性胃炎、陰部ヘルペス、陰部単純ヘルペス、陰部带状疱疹、出血性水痘症候群、ヘルペス性皮膚炎、ヘルペス性食道炎、ヘルペス眼感染、ヘルペス性咽頭炎、ヘルペス性敗血症、単純ヘルペス、単純ヘルペス性子宮頸管炎、単純ヘルペス性大腸炎、単純ヘルペス脳炎、単純ヘルペス性胃炎、単純ヘルペス肝炎、単純ヘルペス髄膜炎、単純ヘルペス性髄膜脳炎、単純ヘルペス性髄膜脊髄炎、単純ヘルペス性壊死性網膜症、単純ヘルペス性食道炎、単純ヘルペス性外耳炎、単純ヘルペス性咽頭炎、単純ヘルペス性肺炎、単純ヘルペス性敗血症、単純ヘルペス検査陽性、単純ヘルペスウイルス血症、新生児単純ヘルペスウイルス結膜炎、内臓単純ヘルペス、ヘルペスウイルス感染、ヘルペスウイルス検査異常、带状疱疹、皮膚播種性带状疱疹、播種性带状疱疹、神経合併症を伴う带状疱疹感染、带状疱疹性髄膜炎、带状疱疹性髄膜脳炎、带状疱疹性髄膜脊髄炎、带状疱疹性髄膜神経根炎、带状疱疹性壊死性網膜症、耳带状疱疹、带状疱疹性咽頭炎、ヒトヘルペスウイルス6血清学的検査陽性、ヒトヘルペスウイルス8検査陽性、ヒトヘルペスウイルス6感染、ヒトヘルペスウイルス7感染、ヒトヘルペスウイルス8感染、ヘルペス性下気道感染、ヘルペス性髄膜炎、新生児単純ヘルペス髄膜脳炎、ヘルペス性髄膜脳炎、ヘルペス性髄膜脊髄炎、鼻ヘルペス、壊死性ヘルペス性網膜症、新生児粘膜皮膚単純ヘルペス、眼部単純ヘルペス、眼带状疱疹、口腔ヘルペス、ヘルペスウイルス肺炎、ヘルペス性直腸炎、水痘、水痘性角膜炎、ワクチン接種後の水痘、水痘ウイルス検査陽性、水痘带状疱疹性胃炎、水痘带状疱疹性食道炎、水痘带状疱疹性肺炎、水痘带状疱疹ウイルス感染

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

14335 試験では日和見感染症に対する予防投与は規定されていなかったものの、日和見感染症に対する予防投与が一定程度実施されていたことに加えて、上記の 14335 試験における日和見感染症及び HBV 感染の発現状況等を考慮すると、14335 試験において実施された感染症に対する安全対策の内容等について、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。

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.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、添付文書の臨床成績の項において、14335 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 2 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、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との併用において、通常、成人にはイサツキシマブ（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、最初のサイクルは1週間間隔で4回（1、8、15、22日目）、2サイクル以降は2週間間隔で2回（1、15日目）点滴静注する。

<用法・用量に関連する注意>

- 本薬を単独投与した場合の有効性及び安全性は確立していない。
- 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。
- ポマリドミド及び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。
- 本薬投与による infusion reaction を軽減させるために、本薬投与開始15～60分前に、本薬と併用するDEX、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こと。
- 本薬は生理食塩液又は5%ブドウ糖液を用いて総量を250 mLとし、175 mg/時の投与速度で点滴静注を開始する。Infusion reaction が認められなかった場合には、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400 mg/時を超えないこと。

本薬の投与速度

投与時期	投与速度 (mg/時)	
	初回投与	2回目投与以降
投与開始 0～60 分	175	175
投与開始 60～90 分	225	275
投与開始 90～120 分	275	375
投与開始 120～150 分	325	400
投与開始 150～180 分	375	
投与開始 180 分以降	400	

- Infusion reaction が発現した場合、以下のように本薬の休薬、中止、投与速度の変更等、適切な処置を行うこと。
 - Grade 2*：Grade 1*以下に回復するまで休薬すること。回復後、87.5 mg/時の投与速度で投与を再開することができる。Infusion reaction の再発が認められなかった場合には、30 分ごとに50 mg/時ずつ最大400 mg/時まで投与速度を上げることができる。
 - Grade 3*以上：本薬の投与を中止し、本薬を再投与しないこと。
- Grade 3 又は4*の好中球減少が発現した場合、好中球数が1000/mm³以上に回復するまで休薬すること。

*：Grade は NCI-CTCAE v4.03 に準じる。

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。

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

申請者は、本調査の安全性検討事項として TLS を設定し、使用実態下における本薬/Pd 投与時の TLS の発現率を検討することを目的とした製造販売後データベース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例を対象とする調査を実施し、迅速かつ偏りなく安全性情報を収集するとともに、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。

- 本調査の安全性検討事項については、infusion reaction、骨髄抑制、感染症及び心臓障害を設定することが適切である。
- 調査予定症例数及び観察期間については、本調査の安全性検討事項に設定する事象の臨床試験における発現状況等を考慮した上で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、上記の検討を踏まえ、本調査計画を再検討するよう申請者に指示し、申請者は以下のように回答した。

- 全例調査方式による使用成績調査を実施する。
- 本調査の安全性検討事項については、infusion reaction、骨髄抑制、感染症及び心臓障害を設定する。
- 調査予定症例数及び観察期間については、本調査の安全性検討事項に設定する事象の臨床試験における発現状況等を考慮し、それぞれ 100 例及び 1 年間と設定する。

機構は、申請者の回答を了承した。

また、機構は、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 40 に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表 41 及び 42 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 40 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
- 間接クームス試験への干渉 - infusion reaction - 骨髄抑制 - 感染症	- 心臓障害 - 二次性悪性腫瘍 - TLS - 溶血	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

表 41 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、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
- 市販直後調査 - 特定使用成績調査（全例調査） - 製造販売後臨床試験（14335 試験の継続試験）	該当なし	- 市販直後調査による情報提供 - 医療従事者（処方医等、輸血部門）向け資材の作成及び提供 - 患者向け資材の作成及び提供

表 42 使用成績調査計画の骨子（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	1 年間
予定症例数	100 例
主な調査項目	安全性検討事項：infusion reaction、骨髄抑制、感染症及び心臓障害 上記以外の主な調査項目：患者背景（性別、年齢、病期分類、合併症、前治療歴等）、 本薬の投与状況、併用薬剤、有害事象等

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。なお、本品目は新有効成分含有医薬品であることから再審査期間は 8 年間、生物由来製品に該当し、原体及び製剤はいずれも劇薬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〕

ポマリドミド及びデキサメタゾンとの併用において、通常、成人にはイサツキシマブ（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、最初のサイクルは 1 週間間隔で 4 回（1、8、15、22 日目）、2 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〕

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

〔禁 忌〕

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

〔効能・効果に関連する注意〕

1. 本剤による治療は、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理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

[用法・用量に関連する注意]

1. 本剤を単独投与した場合の有効性及び安全性は確立していない。
2. 本剤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。
3. ポマ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. 本剤投与による infusion reaction を軽減させるために、本剤投与開始 15～60 分前に、本剤と併用するデキサメタゾン、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こと。
5. 本剤は生理食塩液又は5%ブドウ糖液を用いて総量を 250 mL とし、175 mg/時の投与速度で点滴静注を開始する。Infusion reaction が認められなかった場合には、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 400 mg/時を超えないこと。

本剤の投与速度

投与時期	投与速度 (mg/時)	
	初回投与	2回目投与以降
投与開始 0～60 分	175	175
投与開始 60～90 分	225	275
投与開始 90～120 分	275	375
投与開始 120～150 分	325	400
投与開始 150～180 分	375	
投与開始 180 分以降	400	

6. Infusion reaction が発現した場合、以下のように本剤の休薬、中止、投与速度の変更等、適切な処置を行うこと。
 - Grade 2* : Grade 1*以下に回復するまで休薬すること。回復後、87.5 mg/時の投与速度で投与を再開することができる。Infusion reaction の再発が認められなかった場合には、30 分ごとに 50 mg/時ずつ最大 400 mg/時まで投与速度を上げることができる。
 - Grade 3*以上 : 本薬の投与を中止し、本薬を再投与しないこと。
7. Grade 3 又は 4*の好中球減少が発現した場合、好中球数が 1000 /mm³ 以上に回復するまで休薬すること。

* : Grade は NCI-CTCAE v4.03 に準じる。

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
ADCP	antibody dependent cellular phagocytosis	抗体依存性細胞貪食
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ASCT	autologous stem cell transplantation	自家造血幹細胞移植
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
cADPR	cyclic adenosine diphosphate ribose	サイクリック ADP リボース
CAL	cells at the limit	<i>in vitro</i> 細胞齢の上限にまで培養された細胞
CBd		シクロホスファミド、ボルテゾミブ及び DEX の併用
CD	cluster of differentiation	分化抗原群
CD38-Fc 融合組換えタンパク		ヒト CD38 にマウス IgG2a の Fc 部分を融合させた組換えタンパク
CDC	complement dependent cytotoxicity	補体依存性細胞傷害
CE-SDS	capillary electrophoresis-sodium dodecyl sulfate	ドデシル硫酸ナトリウムキャピラリーゲル電気泳動
CHO 細胞株	Chinese hamster ovary cell line	チャイニーズハムスター卵巣細胞株
CI	confidence interval	信頼区間
CMV	Cytomegalovirus	サイトメガロウイルス
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
DLBCL	diffuse large B cell lymphoma	びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫
DLT	dose limiting toxicity	用量制限毒性
DNA	deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
ECL	electrochemiluminescence	電気化学発光
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay	酵素免疫測定
Fc	fragment, crystallizable	結晶性フラグメント
FcγR	Fc gamma receptor	Fcγ 受容体
HBV	hepatitis B virus	B 型肝炎ウイルス
HCP	host cell protein	宿主細胞由来タンパク
HIV	human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
HRP	horseradish peroxidase	西洋ワサビペルオキシダーゼ
icIEF	imaged capillary isoelectric focusing	キャピラリー等電点電気泳動
Ig	Immunoglobulin	免疫グロブリン
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
ISS	international staging system	国際病期分類
ITT	intent-to-treat	

KCL	time to decrease 50% of the linear clearance	線形クリアランスの変化速度を反映するパラメータ
Ld		レナリドミドと DEX との併用
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
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	MedDRA 日本語版
MM	multiple myeloma	多発性骨髄腫
MR	minimal response	最小奏効
MTD	maximum tolerated dose	最大耐用量
MVM	minute virus of mice	マウス微小ウイルス
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	
NE	not estimable	推定不可
OS	overall survival	全生存期間
PBMC	peripheral blood mononuclear cell	末梢血単核球
PD	progressive disease	進行
Pd		ポマリドミドと DEX との併用
PFS	progression-free survival	無増悪生存期間
PI	proteasome inhibitor	プロテアソーム阻害剤
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PR	partial response	部分奏効
PT	preferred term	基本語
QbD	quality by design	クオリティー・バイ・デザイン
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
SEC	size exclusion liquid chromatography	サイズ排除液体クロマトグラフィー
SMQ	standard MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
SOC	system organ class	器官別大分類
T-ALL	T-cell acute lymphoblastic leukemia	T 細胞急性リンパ性白血病
TLS	tumor lysis syndrome	腫瘍崩壊症候群
VGPR	very good partial response	最良部分奏効
WCB	working cell bank	ワーキング・セル・バンク
10893 試験		TED10893 試験
11863 試験		TCD11863 試験
13983 試験		TCD13983 試験
14079 試験		TCD14079 試験
14095 試験		TED14095 試験
14154 試験		TED14154 試験
14335 試験		EFC14335 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		イサツキシマブ（遺伝子組換え）
本薬/CBd		本薬と CBd との併用
本薬/DEX		本薬と DEX との併用
本薬/Ld		本薬と Ld との併用
本薬/Pd		本薬と Pd との併用
本薬/ポマリドミド		本薬とポマリドミドとの併用
エロツズマブ		エロツズマブ（遺伝子組換え）
エロツズマブ/Pd		エロツズマブと Pd との併用
シクロホスファミド		シクロホスファミド水和物
ダラツムマブ		ダラツムマブ（遺伝子組換え）
レナリドミド		レナリドミド水和物