審議結果報告書

令 和 ６ 年 ３ 月 ４ 日
医薬局医薬品審査管理課

［販　売　名］　エルレフィオ皮下注44mg、同皮下注76mg
［一　般　名］　エルラナタマブ（遺伝子組換え）
［申 請 者 名］　ファイザー株式会社
［申請年月日］　令和５年６月29日

［審 議 結 果］
令和６年３月４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10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。
3. 緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍に関する十分な知識・経験を持つ医師のもとで、サイトカイン放出症候群の管理等の適切な対応がなされる体制下で本剤が投与されるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。

審査報告書

令和 6 年 2 月 21 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

［販　売　名］	エルレフィオ皮下注 44 mg、同皮下注 76 mg
［一　般　名］	エルラナタマブ（遺伝子組換え）
［申　請　者］	ファイザー株式会社
［申請年月日］	令和 5 年 6 月 29 日
［剤形・含量］	1 バイアル（1.1 又は 1.9 mL）中にエルラナタマブ（遺伝子組換え）44 又は 76 mg を含有する注射剤
［申 請 区 分］	医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品
［本　　　質］	エルラナタマブは、B 細胞成熟抗原（BCMA）及び CD3ε 鎖に対する遺伝子組換え二重特異性モノクローナル抗体であり、抗 BCMA 抗体はヒト IgG2 に由来し、抗 CD3ε 抗体の相補性決定部はマウス抗体に、その他はヒト IgG2 に由来する。抗 BCMA-H 鎖の 6 つのアミノ酸残基が置換（C218E、P223E、D259A、A324S、P325S、L362E）されている。また、抗 CD3ε-H 鎖の 7 つのアミノ酸残基が置換（C224R、E226R、P229R、D265A、A330S、P331S、K409R）されている。エルラナタマブは、CHO 細胞により産生される。エルラナタマブは、441 個のアミノ酸残基からなる抗 BCMA-H 鎖（γ2 鎖）1 本、447 個のアミノ酸残基からなる抗 CD3ε-H 鎖（γ2 鎖）1 本、215 個のアミノ酸残基からなる抗 BCMA-L 鎖（κ 鎖）1 本及び 219 個のアミノ酸残基からなる抗 CD3ε-L 鎖（κ 鎖）1 本で構成される糖タンパク質（分子量：約 149,000）である。 Elranatamab is a recombinant bispecific monoclonal antibody against B-cell maturation antigen (BCMA) and CD3ε chain, which is composed of anti-BCMA antibody derived from human IgG2, and anti-CD3ε antibody whose complementarity-determining regions are derived from mouse antibody and other regions are derived from human IgG2. In the anti-BCMA-H-chain, the amino acid residues are substituted at 6 positions (C218E, P223E, D259A, A324S, P325S, L362E). In the anti-CD3ε-H-chain, the amino acid residues are substituted at 7 positions (C224R, E226R, P229R, D265A, A330S, P331S, K409R). Elranatamab is produced in CHO cells. Elranatamab is a glycoprotein (molecular weight: ca. 149,000) composed of an anti-BCMA-H-chain (γ2-chain) consisting of 441 amino acid residues, an anti-CD3ε-H-chain (γ2-chain) consisting of 447 amino acid residues, an anti-

BCMA-L-chain (κ-chain) consisting of 215 amino acid residues, and an anti-CD3ε-L-chain (κ-chain) consisting of 219 amino acid residues.

［構　　　　造］

アミノ酸配列：

抗 BCMA-H 鎖

```
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS SYPMSWVRQA PGKGLEWVSA  50
IGGSGGSLPY ADIVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARYW  100
PMDIWGQGTL VTVSSASTKG PSVFPLAPCS RSTSESTAAL GCLVKDYFPE  150
PVTVSWNSGA LTSGVHTFPA VLQSSGLYSL SSVVTVPSSN FGTQTYTCNV  200
DHKPSNTKVD KTVERKCEVE CPECPAPPVA GPSVFLFPPK PKDTLMISRT  250
PEVTCVVVAV SHEDPEVQFN WYVDGVEVHN AKTKPREEQF NSTFRVVSVL  300
TVVHQDWLNG KEYKCKVSNK GLPSSIEKTI SKTKGQPREP QVYTLPPSRE  350
EMTKNQVSLT CEVKGFYPSD IAVEWESNGQ PENNYKTTPP MLDSDGSFFL  400
YSKLTVDKSR WQQGNVFSCS VMHEALHNHY TQKSLSLSPG K           441
```

抗 CD3ε-H 鎖

```
EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS DYYMTWVRQA PGKGLEWVAF  50
IRNRARGYTS DHNPSVKGRF TISRDNAKNS LYLQMNSLRA EDTAVYYCAR  100
DRPSYYVLDY WGQGTTVTVS SASTKGPSVF PLAPCSRSTS ESTAALGCLV  150
KDYFPEPVTV SWNSGALTSG VHTFPAVLQS SGLYSLSSVV TVPSSNFGTQ  200
TYTCNVDHKP SNTKVDKTVE RKCRVRCPRC PAPPVAGPSV FLFPPKPKDT  250
LMISRTPEVT CVVVAVSHED PEVQFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQFNSTF  300
RVVSVLTVVH QDWLNGKEYK CKVSNKGLPS SIEKTISKTK GQPREPQVYT  350
LPPSREEMTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTPPMLDS  400
DGSFFLYSRL TVDKSRWQQG NVFSCSVMHE ALHNHYTQKS LSLSPGK      447
```

抗 BCMA-L 鎖

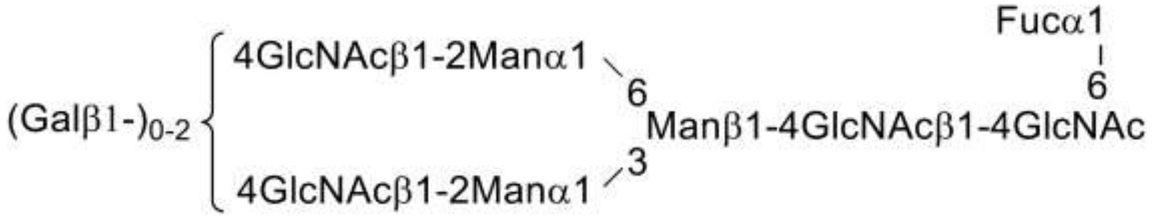
```
EIVLTQSPGT LSLSPGERAT LSCRASQSVS SSYLAWYQQK PGQAPRLLMY  50
DASIRATGIP DRFSGSGSGT DFTLTISRLE PEDFAVYYCQ QYQSWPLTFG  100
QGTKVEIKRT VAAPSVFIFP PSDEQLKSGT ASVVCLLNNF YPREAKVQWK  150
VDNALQSGNS QESVTEQDSK DSTYSLSSTL TLSKADYEKH KVYACEVTHQ  200
GLSSPVTKSF NRGEC                                        215
```

抗 CD3ε-L 鎖

```
DIVMTQSPDS LAVSLGERAT INCKSSQSLF NVRSRKNYLA WYQQKPGQPP      50
KLLISWASTR ESGVPDRFSG SGSGTDFTLT ISSLQAEDVA VYYCKQSYDL     100
FTFGSGTKLE IKRTVAAPSV FIFPPSDEQL KSGTASVVCL LNNFYPREAK     150
VQWKVDNALQ SGNSQESVTE QDSKDSTYSL SSTLTLSKAD YEKHKVYACE     200
VTHQGLSSPV TKSFNRGEC                                       219
```

鎖内ジスルフィド結合：実線
鎖間ジスルフィド結合：抗 BCMA-H 鎖 C129－抗 BCMA-L 鎖 C215、抗 CD3ε-H 鎖 C135－抗 CD3ε-L 鎖 C219、抗 BCMA-H 鎖 C217－抗 CD3ε-H 鎖 C223、抗 BCMA-H 鎖 C221－抗 CD3ε-H 鎖 C227、抗 BCMA-H 鎖 C224－抗 CD3ε-H 鎖 C230
糖鎖結合：抗 BCMA-H 鎖 N291、抗 CD3ε-H 鎖 N297
部分的プロセシング：抗 BCMA-H 鎖 K441、抗 CD3ε-H 鎖 K447

主な糖鎖構造の推定構造



分子式：$C_{6440}H_{9958}N_{1738}O_{2010}S_{49}$（タンパク質部分、4 本鎖）
分子量：約 149,000

［特 記 事 項］ 希少疾病用医薬品（指定番号：（R5 薬）第 559 号、令和 5 年 2 月 22 日付け薬生薬審発 0222 第 1 号）
［審 査 担 当 部］ 新薬審査第五部

［審 査 結 果］
別紙のとおり、提出された資料から、本品目の再発又は難治性の多発性骨髄腫（標準的な治療が困難な場合に限る）に対する一定の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。なお、サイトカイン放出症候群、神経学的事象（免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群含む）、感染症、血球減少、低γグロブリン血症及び間質性肺疾患について、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（標準的な治療が困難な場合に限る）

［用法及び用量］

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

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

別　紙

審査報告（1）

令和 5 年 12 月 22 日

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

申請品目

［販　売　名］	エルレフィオ皮下注 44 mg、同皮下注 76 mg
［一　般　名］	エルラナタマブ（遺伝子組換え）
［申　請　者］	ファイザー株式会社
［申請年月日］	令和 5 年 6 月 29 日
［剤形・含量］	1 バイアル（1.1 又は 1.9 mL）中にエルラナタマブ（遺伝子組換え）44 又は 76 mg を含有する注射剤
［申請時の効能・効果］	再発又は難治性の多発性骨髄腫
［申請時の用法・用量］	通常、成人にはエルラナタマブ（遺伝子組換え）として、1 日目に 12 mg、4 日目に 32 mg を 1 日 1 回皮下投与する。8 日目以降は 1 日 1 回 76 mg を 1 週間間隔で皮下投与する。奏効が認められた場合は、投与間隔を 2 週間間隔とする。

［目　　　次］

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等....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....8
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....12
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略....14
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....23
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....62
9. 審査報告（1）作成時における総合評価....62

［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

BCMA は、B 細胞系列の正常細胞に発現しており、B 細胞の形質芽細胞及び骨髄形質細胞への分化時に発現が亢進すること、及び形質細胞の腫瘍細胞への形質転換により発現が維持又は亢進することが報告されている（Clin Cancer Res 2013; 19: 2048-60、Br J Haematol 2016; 174: 911-22）。

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

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

1.2 開発の経緯等

海外において、米国 Pfizer Inc.により、再発又は難治性の MM 患者を対象とした第 I 相試験（01 試験）が 2017 年 11 月から実施された。その後、Pfizer Inc.により、再発又は難治性の MM 患者を対象とした国際共同第 II 相試験（03 試験）が 2021 年 2 月から実施された。

米国では、03 試験を主要な試験成績として、2022 年 12 月に再発又は難治性の MM に係る承認申請が行われ、2023 年 8 月に「ELREXFIO is indicated for the treatment of adult patients with relapsed or refractory multiple myeloma who have received at least four prior lines of therapy, including a proteasome inhibitor, an immunomodulatory agent, and an anti-CD38 monoclonal antibody. This indication is approved under accelerated approval based on response rate and durability of response. Continued approval for this indication may be contingent upon verification of clinical benefit in a confirmatory trial(s).」を効能・効果として、迅速承認された。

EU では、03 試験を主要な試験成績として、2023 年 1 月に再発又は難治性の MM に係る承認申請が行われ、2023 年に 12 月に「ELREXFIO is indicated as monotherapy for the treatment of adult patients with relapsed and refractory multiple myeloma, who have received at least three prior therapies, including an immunomodulatory agent, a proteasome inhibitor, and an anti-CD38 antibody and have demonstrated disease progression on the last therapy.」を効能・効果として、承認された。

なお、2023 年 12 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、34 の国又は地域で承認されている。

本邦においては、申請者により、03 試験への登録が 202[redacted]年[redacted]月から開始された。

今般、03 試験を主要な試験成績として、本薬の申請が行われた。

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

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

本薬は、骨髄腫細胞の細胞膜上に発現する BCMA を標的としたヒト IgG2 抗体である抗 BCMA mAb 中間体と T 細胞の細胞膜上に発現する CD3ε 鎖を標的としたヒト IgG2 抗体である抗 CD3 mAb 中間体

が、原薬の製造工程において[redacted]により鎖間交換された、BCMA 及び CD3 に結合する二重特異性抗体である。

2.1.1　細胞基材の調製及び管理

抗 BCMA mAb 中間体の細胞基材の調製は、以下のとおりである。

ヒト又はカニクイザルの BCMA、或いは[redacted]により選択した。得られた[redacted]をコードする遺伝子配列に対し[redacted]した上で、その中からヒト及びカニクイザルの BCMA に対する結合能を指標に最適なクローンが選択された。さらに、当該クローンの遺伝子をヒト IgG2 抗体に[redacted]することで、遺伝子発現構成体が構築された。なお、[redacted]及び[redacted]との[redacted]での[redacted]を目的として、IgG2 定常領域において 6 カ所のアミノ酸が置換されている。当該遺伝子発現構成体を CHO 細胞株に導入し、抗 BCMA mAb 中間体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。

抗 CD3 mAb 中間体の細胞基材の調製は、以下のとおりである。

ヒト及びカニクイザルの CD3ε のアミノ酸配列からそれぞれ化学合成した[redacted]を CD3ε 抗原とした。当該抗原で[redacted]と[redacted]を[redacted]して[redacted]から、ヒト及びカニクイザルの[redacted]、[redacted]及び[redacted]に対する[redacted]、並びに[redacted]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られた[redacted]及び[redacted]の[redacted]を[redacted]及び[redacted]に移植し、得られた[redacted]及び[redacted]の遺伝子断片を用いて遺伝子発現構成体が構築された。なお、[redacted]及び[redacted]との[redacted]での[redacted]を目的として 7 カ所のアミノ酸置換が行われている。当該遺伝子発現構成体を CHO 細胞株に導入し、抗 CD3 mAb 中間体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。

抗 BCMA mAb 中間体及び抗 CD3 mAb 中間体の MCB、WCB 及び EOP 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、かつ実施された試験項目の範囲では、げっ歯類由来の細胞株で一般的に認められる内在性レトロウイルス様粒子以外に、ウイルス性及び非ウイルス性の外来性感染性物質は検出されなかった。

抗 BCMA mAb 中間体及び抗 CD3 mAb 中間体の MCB 及び WCB は[redacted]で保存される。[redacted]はないが、WCB は必要に応じて更新される。

2.1.2　製造方法

抗 BCMA mAb 中間体及び抗 CD3 mAb 中間体の製造工程は、WCB の解凍、拡大培養、生産培養、ハーベスト・[redacted]処理によるウイルス不活化及び[redacted]クロマトグラフィー工程からなる。

重要工程は、[redacted]、[redacted]・[redacted]及び[redacted]工程とされている。

原薬の製造工程は、[redacted]、限外ろ過/透析ろ過（[redacted]）、[redacted]クロマトグラフィー、[redacted]クロマトグラフィー、ウイルス除去ろ過、限外ろ過/透析ろ過（[redacted]）、[redacted]及び充填・凍結・試験・保管工程からなる。

原薬の重要工程は、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]及び[redacted]工程とされている。

抗 BCMA mAb 中間体、抗 CD3 mAb 中間体及び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

抗 BCMA mAb 中間体、抗 CD3 mAb 中間体及び原薬の製造工程では、宿主細胞である CHO 細胞株以外の生物由来原料は使用されていない。

抗 BCMA mAb 中間体及び抗 CD3 mAb 中間体の MCB、WCB 及び EOP について純度試験が実施されている（2.1.1 参照）。また、実生産スケールで得られたハーベスト前の未精製バルクについて、バイオバーデン、*in vitro* 外来性ウイルス試験、顕微鏡観察、マウス微小化ウイルス試験及びマイコプラズマ試験が実施され、検討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は検出されなかった。なお、ハーベスト前の未精製バルクに対するこれらの試験は、工程内管理試験として設定されている。

抗 BCMA mAb 中間体、抗 CD3 mAb 中間体及び原薬の精製工程について、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　抗 BCMA mAb 中間体、抗 CD3 mAb 中間体及び原薬のウイルスクリアランス試験結果

製造工程	ウイルスクリアランス指数（$\log_{10}$）								
	異種指向性マウス白血病ウイルス			マウス微小ウイルス			レオウイルス 3 型		
	抗 BCMA mAb 中間体	抗 CD3 mAb 中間体	原薬	抗 BCMA mAb 中間体	抗 CD3 mAb 中間体	原薬	抗 BCMA mAb 中間体	抗 CD3 mAb 中間体	原薬
[redacted]処理によるウイルス不活化	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]クロマトグラフィー	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ウイルス除去ろ過	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
総ウイルスクリアランス指数	＞16.86			＞11.18			＞12.94		

*：異種指向性マウス白血病ウイルスの界面活性剤処理によるウイルス不活化工程について、抗 BCMA mAb と抗 CD3 mAb のクリアランス指数はそれぞれ[redacted]及び[redacted]であったが、総ウイルスクリアランス指数の算出には[redacted]を用いた。

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は、[redacted]、[redacted]、[redacted]及び[redacted]の変更、並びに[redacted]である（変更前後の製法を、それぞれ変更前製法及び申請製法とする）。なお、海外第 I 相試験には変更前製法及び申請製法の原薬を用いて製造された製剤、国内第 I 相試験、国際共同第 I／II 相試験及び国際共同第 II 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。

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、変更前後の原薬の同等性/同質性が確認されている。

2.1.5 特性

2.1.5.1 構造及び特性

原薬について、表2に示す特性解析が実施された。

表2 原薬の特性解析における評価項目

一次/高次構造	アミノ酸配列、翻訳後修飾（[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]及び[redacted]）、分子量、ジスルフィド結合、二次構造、三次構造、[redacted]
物理的化学的性質	サイズバリアント、電荷バリアント
糖鎖構造	N結合型糖鎖結合部位、N結合型糖鎖プロファイル
生物学的性質	[redacted]
	FcγR（[redacted]）結合親和性、FcRn結合親和性、[redacted]
	T細胞活性化、T細胞を介する細胞傷害活性

生物学的性質に関する主な検討は、以下のとおりであった。

- T細胞活性化は、BCMAを発現する[redacted]及び[redacted]を発現し[redacted]で[redacted]を発現する[redacted]を用い、[redacted]を指標とした[redacted]により確認された。
- T細胞を介する細胞傷害活性は、BCMAを発現する[redacted]及び[redacted]をそれぞれ[redacted]と[redacted]し、[redacted]により確認された。

2.1.5.2 目的物質関連物質／目的物質由来不純物

「2.1.5.1 構造及び特性」の項における特性解析結果に基づき、[redacted]、[redacted]、[redacted]が目的物質関連物質とされた。また、[redacted]（[redacted]）、[redacted]、[redacted]、[redacted]及び[redacted][1]が目的物質由来不純物とされた。これらの目的物質由来不純物は、原薬及び製剤の規格及び試験方法により管理される。

2.1.5.3 製造工程由来不純物

宿主細胞由来DNA、*不純物A、*不純物B 、*不純物C 、*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。これらは製造工程で十分に除去されることが確認されている。*不純物A は原薬の規格及び試験方法でも管理される。

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（濁度及び色調）、確認試験（ペプチドマップ）、pH、電荷不均一性（icIEF）、糖鎖プロファイル、純度試験（SE-HPLC、CGE（非還元[redacted]）、AEX-HPLC、CEX-HPLC及びHCP（ELISA））、エンドトキシン、微生物限度、生物活性（[redacted]）及び定量法（紫外可視吸光度測定法）が設定されている。

---

[1] [redacted]生成した分子種

2.1.7　原薬の安定性

原薬の主要な安定性試験は、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*1	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	3	[redacted]±[redacted]℃	[redacted]カ月*2	[redacted]からなる多層フィルム製バッグ
加速試験	3	[redacted]±[redacted]℃	[redacted]カ月	
苛酷試験（熱）	3	[redacted]±[redacted]℃/ [redacted]±[redacted]%RH	[redacted]カ月	
光安定性試験	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		

*1：申請製法で製造された原薬、*2：[redacted]カ月まで安定性試験継続中

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（熱）では、[redacted]が認められた。

原薬は[redacted]であった。

以上より、原薬の有効期間は、[redacted]からなる多層フィルム製バッグを用いて、[redacted]±[redacted]℃で保存するとき、[redacted]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（5 mL）に、内容液量 1.1 mL 又は 1.9 mL あたり本薬 44 mg 又は 76 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、エデト酸ナトリウム水和物、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、薬液調製、ろ過、無菌ろ過・充塡、打栓・巻締め、外観検査・保管及び表示・包装・試験・保管工程からなる。

重要工程は、[redacted]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Ⅰ、製法Ⅱ、製法Ⅲ、製法Ⅳ及び申請製法とする）。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、変更前後の原薬の同等性/同質性が確認されている。なお、海外第Ⅰ相試験には製法Ⅰ、製法Ⅱ、製法Ⅲ及び申請製法、国内第Ⅰ相試験には製法Ⅲ、国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験には製法Ⅳ及び申請製法、国際共同第Ⅱ相試験には製法Ⅲ、製法Ⅳ及び申請製法による製剤が使用された。

- 製法Ⅰから製法Ⅱ：有効成分濃度の変更
- 製法Ⅱから製法Ⅲ：有効成分濃度の変更
- 製法Ⅲから製法Ⅳ：[redacted]の変更、及び[redacted]
- 製法Ⅳから申請製法：[redacted]及び[redacted]の変更、並びに[redacted]

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（濁度及び色調）、確認試験（ペプチドマップ）、浸透圧、pH、電荷不均一性（icIEF）、純度試験（SE-HPLC、CGE（非還元[redacted]）、AEX-HPLC 及び CEX-HPLC）、[redacted]、エンドトキシン、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、生物活性（[redacted]）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*1	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	44 mg	3	5±3℃	18 カ月*2	ガラスバイアル、[redacted]アルミニウムフリップオフキャップ
	76 mg	4		24 カ月*2*3	
加速試験	44 mg	3	[redacted]±[redacted]℃/[redacted]±[redacted]%RH	[redacted]カ月	
	76 mg	4		[redacted]カ月	
苛酷試験（熱）	44 mg	1	[redacted]±[redacted]℃/[redacted]±[redacted]%RH	[redacted]カ月	
	76 mg	2		[redacted]カ月	
光安定性	44 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		
	76 mg	1			

*1：申請製法で製造された原薬を用いて申請製法により製造された製剤、*2：[redacted]カ月まで安定性試験継続中、*3：うち[redacted]ロットは[redacted]カ月まで実施

長期保存試験では、実施期間を通じて品質特性に明確な変化は認められなかった。

加速試験では、CGE（非還元）における[redacted]及び[redacted]、icIEF [redacted]、CGC（非還元[redacted]）における[redacted]、SE-HPLC [redacted]が認められた。

苛酷試験（熱）では、[redacted]が認められた。

光安定性試験の結果、製剤は光に不安定であった。

以上より、44 mg 製剤及び 76 mg 製剤の有効期間は、一次容器としてガラスバイアル、[redacted]アルミニウムフリップオフキャップを用い、紙箱で遮光下、2～8℃で保存するとき、それぞれ 18 カ月及び 24 カ月とされた。

2.3　品質の管理戦略

以下の検討等により、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）。

- CQA の特定：

  本薬の開発で得られた情報、関連する知見等に基づき、以下の CQA が特定された。

  原薬の CQA：性状（濁度及び色調）、pH、含量、一次構造、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、エンドトキシン、[redacted]、[redacted]、バイオバーデン、外来性ウイルス、マイコプラズマ

  製剤の CQA：性状（濁度及び色調）、pH、含量、一次構造、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]

[redacted]、[redacted]、エンドトキシン、不溶性異物、採取容量、不溶性微粒子、浸透圧、[redacted]、無菌、容器及び施栓系の完全性

- 工程の特性解析

  工程のリスクアセスメント及び工程特性評価により、[redacted]及び[redacted]の[redacted]及び[redacted]が検討された。

2.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、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

3.　非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

3.1　効力を裏付ける試験

3.1.1　BCMA に対する結合親和性（CTD 4.2.1.1.1、4.2.1.1.2）

ヒト、カニクイザル、マウス及びラット BCMA（組換えタンパク）に対する本薬の結合親和性が、SPR 法により検討された。その結果、本薬の K_D 値は表 5 のとおりであった。

表 5　各種動物由来 BCMA（組換えタンパク）に対する本薬の結合親和性

動物種	n	K_D 値（nmol/L）
ヒト	4	0.038±0.0075
カニクイザル	4	0.057±0.0099
マウス	3	1.5±0.11
ラット	3	5.4±0.23

平均値±標準偏差

ヒト BCMA を発現させた CHO 細胞株に対する本薬の結合親和性が、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 K_D 値（n＝1）は 13.5 nmol/L であった。

6 種類のヒト MM 由来細胞株に対する本薬の結合親和性が、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 K_D 値は表 6 のとおりであった。

表 6　ヒト MM 由来細胞株に対する本薬の結合親和性

細胞株	K_D 値（nmol/L）
JJN3	14.24
MM.1S	2.93
OPM2	4.02
L363	17.48
KMS-12-BM	4.10
MOLP8	6.52

n＝1

3.1.2　CD3 に対する結合親和性（CTD 4.2.1.1.1）

ヒト及びカニクイザル CD3 に対する本薬の結合親和性が、SPR 法により検討された。その結果、ヒト及びカニクイザル CD3 に対する本薬の K_D 値（平均値±標準偏差、n＝3）は、それぞれ 17±0.21 及び 14±1.6 nmol/L であった。

3.1.3　FcγR 及び FcRn に対する結合親和性（CTD 4.2.1.1.1）

6 種類のヒト FcγR（FcγRⅠ、FcγRⅡa-131H、FcγRⅡa-131R、FcγRⅡb、FcγRⅢa-158F 及び FcγRⅢa-158V）に対する本薬の結合親和性が SPR 法により検討された。その結果、本薬はいずれの FcγR に対しても結合しなかった。

ヒト及びカニクイザル FcRn に対する本薬及び抗 ErbB2 抗体である Ab19_hIgG2ΔA-D265A（IgG2 アイソタイプ抗体）の結合親和性が SPR 法により検討された。その結果、本薬の K_D 値は表 7 のとおりであった。

表 7　FcRn に対する本薬の結合親和性

動物種	K_D 値（nmol/L）	
	本薬	Ab19_hIgG2ΔA-D265A
ヒト	800±25	800±38
カニクイザル	400±62	700±47

平均値±標準偏差、n＝3

3.1.4　BCMA とリガンドの結合に対する阻害作用（CTD 4.2.1.1.1）

ヒト BCMA とリガンド（ヒト APRIL 又はヒト BAFF）との結合に対する本薬の阻害作用がバイオレイヤー干渉法により検討された。その結果、本薬がヒト BCMA と結合した状態では、BCMA に対してヒト APRIL 又はヒト BAFF は結合しなかった。

3.1.5　T 細胞の活性化に対する作用（CTD 4.2.1.1.2）

ヒト CD3 陽性 T 細胞をエフェクター細胞とし、6 種類のヒト MM 由来細胞株をそれぞれ標的細胞とした際の、T 細胞の活性化に対する本薬の作用が検討された。各細胞株とヒト CD3 陽性 T 細胞を共培養し、本薬を 48 時間処置した後に、T 細胞の活性化マーカーである CD69 及び CD25 の発現がフローサイトメトリー法により測定された。その結果、本薬の EC_{50} 値は表 8 のとおりであった。

表 8　ヒト MM 由来細胞株に対する本薬の T 細胞活性化作用

細胞株	CD69	CD25
	EC_{50} 値（pmol/L）	EC_{50} 値（pmol/L）
JJN3	2.8±0.8	9.4±3.5
MM.1S	10.0±2.53	16.6±1.14
OPM2	23.1±11.6	22.4±2.8
L363	43.2±17.0	115.3±15.5
KMS-12-BM	6.4±4.4	10.7±4.5
MOLP8	33.6±1.2	50.4±4.0

平均値±標準偏差、n＝3

また、上記の本薬処置後の上清を用いて、6 種類のサイトカインの放出に対する本薬の作用が検討された。その結果、すべてのサイトカインの産生が認められ、本薬の EC_{50} 値は表 9 のとおりであった。

表 9　ヒト MM 由来細胞株に対する本薬のサイトカイン放出作用

細胞株	TNF-α		IFN-γ		IL-2		IL-6		IL-8		IL-10	
	n	EC_{50}値（pmol/L）	n	EC_{50}値（pmol/L）	n	EC_{50}値（pmol/L）	n	EC_{50}値（pmol/L）	n	EC_{50}値（pmol/L）	n	EC_{50}値（pmol/L）
JJN3	3	21.6±3.6	3	14.5±7.0	3	52.6±13.8	3	23.5±18.4	2	2.2、10.0	1	84.6
MM.1S	3	49.0±23.2	3	55.2±28.4	3	234.8±216.5	1	147.3	3	65.1±36.7	3	38.2±25.2
OPM2	3	29.3±6.4	3	23.5±1.6	3	34.6±22.9	3	30.6±19.9	3	17.0±2.2	3	21.8±1.2
L363	2	692.5、1468.0	3	405.8±244.1	3	335.3±118.1	2	44.8、466.3	2	50.5、192.8	3	362.4±241.6
KMS-12-BM	3	56.7±28.7	3	142.1±196.9	3	42.6±35.5	1	69.1	3	11.8±8.8	3	69.4±89.8
MOLP8	3	307.1±344.0	3	30.5±14.4	3	429.0±327.1	3	75.3±47.0	3	446.9±723.2	2	31.3、1106.0

平均値±標準偏差、n＝1 又は 2 の場合は個別値

3.1.6　T 細胞依存性の細胞傷害作用（CTD 4.2.1.1.2）

CHO 細胞株及びヒト BCMA を発現させた CHO 細胞株を用いて、本薬の細胞傷害作用が検討された。ヒト CD3 陽性 T 細胞と CHO 細胞株又はヒト BCMA を発現させた CHO 細胞株を共培養し、本薬で 48 時間処置した後の CHO 細胞株の生存率が生細胞由来の ATP 量を指標として測定された。その結果、本薬はヒト BCMA を発現させた CHO 細胞株に対してのみ細胞傷害作用を示し、その EC_{50} 値（個別値、n＝2）は 1.23 及び 1.67 pmol/L であった。

ルシフェラーゼ遺伝子を導入した 6 種類のヒト MM 由来細胞株を用いて、本薬の細胞傷害作用が検討された。ヒト CD3 陽性 T 細胞と各種細胞株を共培養し、本薬で 48 時間処置した後の各種細胞株の生存率がルシフェラーゼ活性を指標に測定された。その結果、本薬の EC_{50} 値は表 10 のとおりであった。

表 10　ヒト MM 由来細胞株に対する本薬の細胞傷害活性

細胞株	EC_{50}値（pmol/L）
JJN3	2.1±0.7
MM.1S	56.8±38.4
OPM2	92.0±28.4
L363	193.0±47.1
KMS-12-BM	13.7±8.6
MOLP8	748.2±560.0

平均値±標準偏差、n＝3

ヒト T 細胞をエフェクター細胞とし、4 例の MM 患者由来の初代培養細胞を標的細胞として、本薬の細胞傷害作用が検討された。その結果、本薬の EC_{50} 値は、それぞれ 38.9 pmol/L（エフェクター細胞と標的細胞の比は 1：1、以下、同様）、30.52 pmol/L（2：1）、20.8 pmol/L（3：1）及び 276.3 pmol/L（1：2）であった。

3.1.7　MM に対する増殖抑制作用

3.1.7.1　*in vivo*（CTD 4.2.1.1.3、4.2.1.1.5）

ルシフェラーゼ遺伝子を導入した MM.1S、OPM2 及び MOLP8 細胞株を尾静脈内に移植し、ヒト T 細胞を腹腔内移植した NSG マウス[2)]（7 又は 10 例/群）を用いて、本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討された。

ヒト T 細胞の移植 2 日後に本薬 10[3)]、30、100 又は 300[4)] μg/kg がそれぞれ静脈内投与され、腫瘍体積の指標となるルシフェラーゼ活性値が測定された。その結果、対照群[5)]と比較して、すべての本薬群

---

2) NOD/SCID マウスを背景系統とし、IL-2 受容体 γ 鎖の完全欠損を有するマウス
3) MM.1S 細胞株を移植したマウスのみで検討された。
4) OPM2 細胞株又は MOLP8 細胞株を移植したマウスのみで検討された。
5) CD3 結合アーム及び抗原結合性を持たない結合アームを有する遺伝子組換えタンパクが投与された群

で統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用が認められた（図 1、いずれも p＜0.001、Dunnett の多重比較検定）。

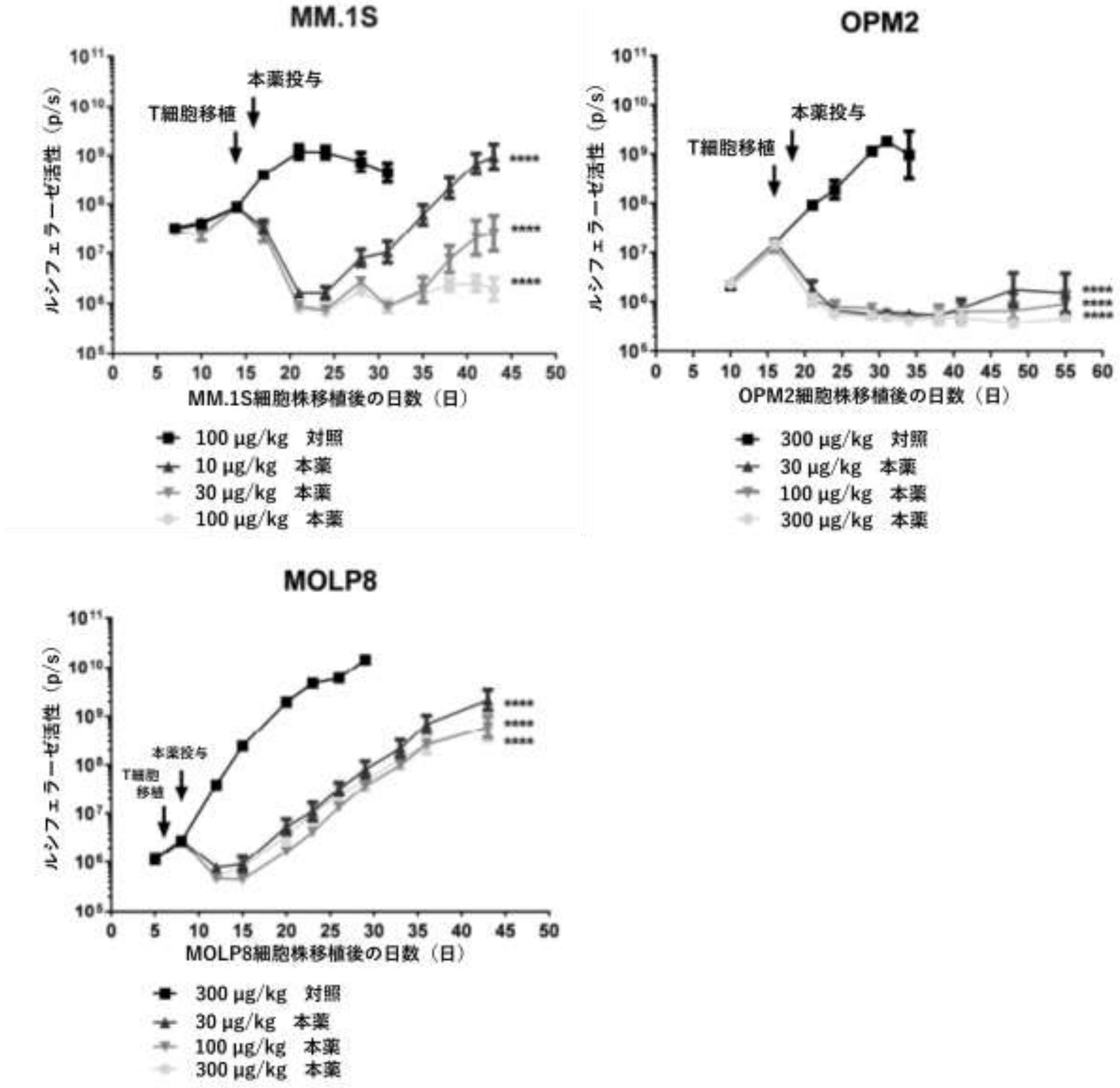


図 1　MM.1S、OPM2 及び MOLP8 細胞株を尾静脈内に移植した NSG マウスにおける本薬の腫瘍増殖抑制作用
n＝7 又は 10、平均値±標準誤差、****：対照群に対して p＜0.001（Dunnett の多重比較検定）

ルシフェラーゼ遺伝子を導入した MOLP8 細胞株を尾静脈内に移植し、ヒト PBMC を腹腔内移植した MHC クラスⅠ/Ⅱ遺伝子欠損を有する NSG マウス[2)]（7 例/群）を用いて、γ セクレターゼ（BCMA を切断するタンパク分解酵素）の阻害剤である nirogacestat（本邦未承認）の存在下又は非存在下で、本薬を投与した際の腫瘍増殖抑制作用が検討された。MOLP8 細胞株の移植日を試験開始日（第 0 日）として、第 6 日目にヒト PBMC が腹腔内投与された後、第 14、21 及び 28 日目に本薬（0.1 mg/kg）が皮下投与、第 13 日目から nirogacestat（15、50 又は 150 mg/kg）が 1 日 2 回経口投与され、ルシフェラーゼ活性を指標に検討された。その結果、対照群[5)]と比較して、本薬単独群において第 18 及び 21 日目に統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用が認められた（p＜0.001、共分散分析）。また、本薬単独群と比較して、す

べての本薬と nirogacestat との併用群で、第 18 及び 21 日目に統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用の増強が認められた（p＜0.001、共分散分析）。

3.2　安全性薬理試験

カニクイザルを用いた 3 カ月間皮下投与毒性試験（5.2 参照）において、中枢神経系、心血管系及び呼吸系に対する本薬の影響が検討された。その結果、本薬投与による影響は認められなかった。

3.R　機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の項に示す検討に基づき、本薬の非臨床薬理に関する申請者の説明について、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。

BCMA は、B 細胞系列の正常細胞に発現しており、B 細胞の形質芽細胞及び骨髄形質細胞への分化時に発現が亢進すること、及び形質細胞の腫瘍細胞への形質転換により発現が維持又は亢進することが報告されている（Clin Cancer Res 2013; 19: 2048-60、Br J Haematol 2016; 174: 911-22）。

本薬は、BCMA 及び CD3 の両者に結合する二重特異性抗体であり、T 細胞の細胞膜上に発現する CD3 と骨髄腫細胞の細胞膜上に発現する BCMA にそれぞれ結合する（3.1.1 及び 3.1.2 参照）。本薬は、T 細胞の活性化を誘導することで（3.1.5 参照）、T 細胞の細胞傷害作用を亢進し（3.1.6 参照）、腫瘍細胞を傷害することにより、B 細胞性腫瘍の増殖を抑制すると考えられる（3.1.7 参照）。

上記の作用機序に加えて、本薬はヒト MM 由来細胞株を尾静脈内に移植した NSG マウスにおいて腫瘍増殖抑制作用を示したこと（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。

機構は、申請者の説明を了承した。

4.　非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

動物における本薬の PK は、サルにおいて検討された。

サル血清中の本薬の定量は ELISA 法により行われた（定量下限：0.04 μg/mL）。また、サル血清中の抗エルラナタマブ抗体の検出は ECL 法により行われた。

4.1　吸収

4.1.1　単回投与

雌雄サルに本薬 0.001 及び 0.01 mg/kg を単回静脈内投与し、血清中本薬濃度が検討された（表 11）。本薬の曝露量に明確な性差は認められなかった。

表 11　本薬の PK パラメータ（雌雄サル、単回静脈内投与）

投与量 (mg/kg)	性別	C_{max} (ng/mL)	AUC_{last} (ng･h/mL)	AUC_{inf} (ng･h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL (mL/min/kg)	V_{ss} (L/kg)
0.001	雄	12.2	717	1,090	118	0.0153	0.144
	雌	15.3	978	1,690	165	0.00986	0.123
0.01	雄	233	13,400	15,000	100	0.0111	0.0991
	雌	211	11,600	12,300	79.7	0.0136	0.0972

n＝1

4.1.2　反復投与

雌雄サルに本薬 0.3、3.0 及び 6.0 mg/kg を QW で 14 週間反復皮下投与し、血清中本薬濃度が検討された（表 12）。第 43 及び 85 日目における本薬の曝露量は、第 1 日目と比較して高値を示した。

抗エルラナタマブ抗体は 2/18 例で検出された。

表 12　本薬の PK パラメータ（雌雄サル、14 週間反復皮下投与）

測定日 (日)	投与量 (mg/kg)	性別	n	C_{max} (μg/mL)	t_{max} (h)	AUC_{168h} (μg･h/mL)
1	0.3	雄	3	1.49±0.451	120±0	219±65.3
		雌	3	1.55±0.0961	88±55	198±10.7
	3.0	雄	3	15.5±2.29	88±55	2,110±302
		雌	3	16.3±2.80	40±28	2,100±182
	6.0	雄	3	42.9±4.28	88±73	6,270±670
		雌	3	38.8±11.0	72±48	4,980±982
43	0.3	雄	3	6.02±1.32	56±28	907±200
		雌	3	6.60±1.39	10±12	745±69.5
	3.0	雄	3	87.3±12.8	72±48	12,800±1,800
		雌	3	79.5±18.0	72±48	11,500±2,920
	6.0	雄	3	241±21.9	48±63	34,400±3,960
		雌	3	129±30.5	72±0	19,300±6,020
85*	0.3	雄	3	5.02±1.15	24±0	619±76.3
		雌	3	4.91±0.826	40±28	675±105
	3.0	雄	1	56.1	72	8,300
		雌	1	146	72	22,200

平均値±標準偏差（n＝1 の場合は個別値）、*：6.0 mg/kg 群では全例が死亡したことから、第 85 日目の評価は実施されなかった

4.2　分布

サルを用いた単回静脈内投与試験における本薬の V_{ss}（4.1.1 参照）等を考慮すると、本薬の組織移行性は低いと考える、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、胎児に移行することから、ヒト IgG2 構造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。

4.3　代謝及び排泄

本薬はタンパク製剤であり、異化反応により分解され、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ことから、ヒト IgG2 構造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

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

5.1 単回投与毒性試験

カニクイザルを用いた単回皮下投与毒性試験が実施された（表 13）。カニクイザルにおいて検討した最高用量まで本薬に関連した死亡は認められず、本薬投与における概略の致死量は、15 mg/kg 超と判断された。

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*1	概略の致死量（mg/kg）	添付資料 CTD
雌雄カニクイザル	皮下	3*2、6*3、15*4	≧3：嘔吐、体重低値 15：液状便/軟便、皮膚淡紅色/赤色変化（眉・口唇・投与部位等）、活動性低下、削痩 3：流涎、皮膚赤色変化（投与部位・背部） 6：流涎	＞15	参考 4.2.3.1.1

*1 主な急性症状のみ記載、*2：雄 1 例、*3：雄 1 例、*4：雌雄各 2 例

5.2 反復投与毒性試験

カニクイザルを用いた反復投与毒性試験（1 及び 3 カ月間）が実施された（表 14）。その結果、本薬投与による主な異常所見として、臨床曝露量未満において、血中 IL-2、IL-6、IL-10、IFN-γ 及び IL-2RA 増加、B 細胞数・ASC[6] 数枯渇、血中 Ig 低値、血中 T 細胞数低値及び NK 細胞数高値、リンパ組織のリンパ球密度低下が認められた。免疫系（血中 Ig 及びリンパ組織）への影響について、薬理作用に関連して免疫抑制作用に起因する二次的感染症及び死亡が認められたこと等から、毒性と判断された。なお、毒性試験において回復性は評価されていないものの、毒性所見の種類及び程度並びに B 細胞及び形質細胞へと分化するリンパ系前駆細胞に BCMA は発現していないこと等を踏まえると、いずれの所見も回復性を有すると推察された。

また、反復投与毒性試験において認められた免疫系及びサイトカインに対する影響について、臨床試験において関連した有害事象として CRS、感染症及び低 γ グロブリン血症が一定の割合で認められたが、本薬の臨床使用時において管理かつ忍容可能であると、申請者は説明している。

なお、CRS、感染症及び低 γ グロブリン血症に関する機構の判断については、本薬の安全性に係る臨床試験成績を考慮した上で、「7.R.3.2 CRS、神経学的事象（ICANS 含む）」、「7.R.3.3 感染症」及び「7.R.3.6 低 γ グロブリン血症」の項に記載する。

[6] BCMA を発現する形質細胞及び形質芽細胞

表 14　主な反復投与毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	用量（mg/kg/日）	主な所見[*2]	無毒性量（mg/kg/日）	添付資料 CTD
雌雄カニクイザル	皮下	1 カ月間（1 回/週）	0[*1]、0.3	0.3：血中 ADA 産生（雄）	0.3	4.2.3.2.3
雌雄カニクイザル	皮下	3 カ月間（1 回/週）	0[*1]、0.3、3.0、6.0	死亡例 0.3：1/3 例（雄） 3：2/3 例（雄）、2/3 例（雌） 6：3/3 例（雄）、3/3 例（雌） 糞便異常（液状・軟・粘液）、活動性低下、円背位、側臥位、嘔吐、皮膚緊張感低下、体重・摂餌量低値、脾臓リンパ濾胞細胞密度低下、腋窩リンパ節・腸間膜リンパ節・所属リンパ節・GALT リンパ球密度低下、腸間膜リンパ節壊死[*3]、胸腺小型化・細胞密度低下、胃粘膜表面隆起、胃・十二指腸・空腸・回腸・盲腸・結腸粘膜萎縮・単核細胞浸潤[*3]、十二指腸暗色化・出血[*3]、結腸陰窩壊死[*3]、腎臓蒼白化・乳頭壊死・単核細胞浸潤・尿細管上皮変性・再生・尿細管内好酸性ヒアリン物質沈着・糸球体メサンギウム細胞肥厚[*3]、肝臓蒼白化・好中球浸潤[*3]、肝臓肝細胞空胞化、肺蒼白化・好中球浸潤[*3]、精巣上体単核細胞浸潤、敗血症、細菌感染/ウイルス感染に関連する変化（全身の組織・器官における好中球/単核細胞浸潤、副腎・腎臓・腋窩リンパ節・肺血栓、腎臓・脈絡叢・副腎・脳病巣内細菌塊、肝臓・結腸・副腎病変内ウイルス封入体等） 生存例 ≧0.3：活動性低下、糞便異常（液状・軟・粘液）、嘔吐、皮膚緊張感低下、体重・摂餌量低値、血中 IgA・IgM・IgG・グロブリン・タンパク低値、血中 A/G 比高値、血中 ASC 細胞・B 細胞・総 T 細胞・CD4 陽性 T 細胞・CD8 陽性 T 細胞数低値、NK 細胞数高値、CD69 陽性/CD4 陽性 T 細胞・CD69 陽性/CD8 陽性 T 細胞・Ki-67 陽性/CD4 陽性 T 細胞・Ki-67 陽性/CD8 陽性 T 細胞割合高値、血中 IL-2・IL-6・IL-10・IFN-γ・IL-2RA 高値、脾臓リンパ濾胞細胞密度低下、所属リンパ節リンパ球密度低下、腎臓単核細胞浸潤[*3]（雌雄）、赤血球数・ヘモグロビン・ヘマトクリット低値[*3]、平均赤血球容積・赤血球分布幅・網状赤血球数高値[*3]、腋窩リンパ節・GALT リンパ球密度低下、精巣上体単核細胞浸潤[*4]（雄） ≧3：赤血球数・ヘモグロビン・ヘマトクリット低値[*3]、平均赤血球容積・赤血球分布幅・網状赤血球数高値[*3]（雌） 0.3：胃蒼白化・単核細胞浸潤[*3]、結腸粘膜萎縮・単核細胞浸潤・陰窩壊死[*3]、腎臓尿細管上皮変性・再生性変化[*3]、血中 ADA 産生（雌雄）、腎臓蒼白化[*3]、腸間膜リンパ節リンパ球密度低下、胃粘膜萎縮[*3]、空腸・回腸粘膜萎縮・単核細胞浸潤[*3]、盲腸粘膜萎縮[*3]、肝臓蒼白化・肝細胞空胞化（雄）、肺蒼白化・肉芽腫性炎[*3]（雌） 3：腸間膜リンパ節壊死[*3]、肝臓好中球浸潤[*3]、肺肉芽腫性炎[*3]（雄）、腸間膜リンパ節・GALT リンパ球密度低下（雌）	－	4.2.3.2.4

*1：20 mmol/L ヒスチジン、85 mg/mL スクロース、0.05 mg/mL EDTA 及び 0.2 mg/mL ポリソルベート 80 溶液（pH 5.8）、*2：1 カ月間反復投与毒性試験（CTD 4.2.3.2.3）では投与部位及び肉眼的異常を有する器官・組織のみ病理組織学的検査を実施、*3：免疫抑制による感染症に関連した二次的な異常値/所見、*4：組織傷害性を伴わないことから、毒性学的意義に乏しい変化と判断された

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しないと考えられることから、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て投与されることから、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及び薬理作用から胚・胎児発生への影響が予想されることから、本薬を用いた生殖発生毒性試験は実施されていない。

カニクイザルを用いた反復投与毒性試験において、雌雄生殖器に対する影響が評価され、影響は認められなかった。

申請者は、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、以下のように説明している。

下記の点等を踏まえると、妊娠の転帰及び胚・胎児発生に悪影響を及ぼす可能性があると考えられることから、当該内容について、添付文書等を用いて医療現場に情報提供するとともに、①妊娠可能な女性には本薬投与中及び最終投与後 5 カ月間[7] は適切な避妊を行うよう指導する旨、並びに②妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、本薬を投与しないことが望ましい旨を注意喚起する。

- B 細胞減少作用を有する抗体医薬品であるリツキシマブ（遺伝子組換え）又はベリムマブ（遺伝子組換え）を妊娠カニクイザルに投与した場合に、胎児で B 細胞減少が認められていること（Toxicol Sci 2011; 119: 116-25、Reprod Toxicol 2009; 28: 443-55）
- B 細胞欠損マウス母体の出生児には発育遅延が認められ、出生児死亡が認められていること（Biol Reprod 1994; 51: 1173-80）
- 本薬投与により血中濃度の上昇が認められている TNF-α、IFN-γ 又は IL-2 を、妊娠マウスに投与すると、流産が誘発されることが報告されている（J Reprod Fertil 1990; 89: 447-58）

5.6　局所刺激性試験

本薬の局所刺激性について、カニクイザルを用いた反復皮下投与毒性試験（CTD 4.2.3.2.3 及び 4.2.3.2.4）（5.2 参照）において評価された。本薬の 1 カ月反復投与において、10 mg/mL までの濃度で軽微又は中程度の炎症が認められたものの、臨床試験で認められた注射部位反応の多くは軽度であった（7.R.3.1 参照）こと等も考慮すると、本薬の局所刺激性が本薬の臨床使用時に安全性上問題となる可能性は低い、と申請者は説明している。

5.7　その他の試験

5.7.1　免疫毒性試験

5.7.1.1　ヒト全血を用いたサイトカイン放出試験（CTD 4.2.3.7.1.1、参考資料）

健康被験者 8 例の全血に本薬（0.005、0.5 及び 50 µg/mL）を添加し、24 時間後のサイトカイン産生量が評価された。その結果、本薬 0.5 µg/mL 以上の濃度で IFN-γ、IL-6 及び TNF-α の産生誘導が認められた。

---

[7] 「医薬品の投与に関連する避妊の必要性等に関するガイダンスについて」（令和 5 年 2 月 16 日付け薬生薬審発 0216 第 1 号、薬生安発 0216 第 1 号）を踏まえ、PPK 解析（6.2.5 参照）に基づき、本薬を申請用法・用量でヒトへ投与した場合の、非結合形本薬の半減期の幾何平均値（22 日）を推定し、半減期の 6 倍（22×6＝4.34 カ月）に相当する期間に基づき設定された。

5.7.2　不純物の毒性試験

5.7.2.1　ヒト PBMC を用いたサイトカイン放出試験（CTD 4.2.3.7.6.1、参考資料）

健康被験者由来の PBMC を用いて、不純物（[redacted]（最大 [redacted]%）、[redacted]（最大 [redacted]%）、又は[redacted]（最大 [redacted]%））の存在下又は非存在下で、本薬を添加し、IL-2、IFN-γ 及び TNF-α の産生への影響が評価された。その結果、サイトカインの産生の誘導に対する不純物の影響は認められなかった。

5.7.3　組織交差反応性試験

本薬のヒト及びカニクイザルの正常組織に対する交差反応性試験が実施された（表 15）。その結果、ヒト及びカニクイザルにおいて、本薬の標的細胞（Science 2008; 321: 974-7、EMBO J 1992; 11: 3897-904 等）である単核球及び骨髄細胞の細胞膜及び細胞質に陽性像が認められた。なお、上皮系細胞の細胞質で認められた陽性反応について、組織交差反応性試験における mAb の細胞質部分への結合は、毒性学的意義に乏しい所見であることが報告されていること（Toxicol Pathol 2010; 38: 1138-66）を踏まえると、安全性上の懸念は低い、と申請者は説明している。

表 15　組織交差反応性試験

試験系	試験方法	陽性の組織/細胞	添付資料 CTD
ヒト及びカニクイザル正常組織	凍結切片にビオチン化した本薬 1 又は 5 μg/mL を処理し、組織パネル（36 組織）への結合性を評価	【ヒト組織】 単核球・骨髄細胞の細胞膜及び細胞質、胃粘膜上皮細胞・子宮頸部内膜上皮細胞・膵臓腺上皮細胞・膵島細胞の細胞質	4.2.3.7.7.3
		【カニクイザル組織】 単核球及び骨髄細胞の細胞膜及び細胞質、胃粘膜上皮細胞・唾液腺導管上皮細胞・甲状腺濾胞上皮細胞・精巣精細管上皮細胞の細胞質	

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

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

6.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法

本薬の皮下投与製剤として、本薬濃度が異なる製剤（2、10 及び 40 mg/mL 製剤）があり、当該製剤を用いて本薬の PK 等が検討された（表 16）。なお、市販予定製剤は 40 mg/mL 製剤である。

表 16　各臨床試験で使用された製剤

製剤中本薬濃度	試験名
2 mg/mL	海外第 I 相試験（01 試験）のパート 1
10 mg/mL	海外第 I 相試験（01 試験）のパート 1 及び 1.1
40 mg/mL	海外第 I 相試験（01 試験）のパート 1 及び 2A、国内第 I 相試験（02 試験）、国際共同第 I b/ II 相試験（09 試験）、国際共同第 II 相試験（03 試験）

ヒト血清中の①本薬及び②sBCMA 非結合形本薬の定量は、ECL 法により行われた（定量下限：①0.500 及び②50.0 ng/mL）。また、ヒト血清中の①抗エルラナタマブ抗体及び②抗エルラナタマブ中和抗体の検出は、それぞれ①ECL 法及び②セルベース分析法により行われた。

6.2 臨床薬理試験

がん患者における本薬の PK は、本薬単独投与時について検討された。

6.2.1 国内臨床試験

6.2.1.1 国内第 I 相試験（CTD 5.3.3.2.2：02 試験＜2021 年 3 月～実施中［データカットオフ日：2022 年 5 月 27 日］＞）

再発又は難治性の MM 患者 4 例（PK 解析対象は 4 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、プライミング投与として本薬 600 µg/kg を第 1 日目に皮下投与、第 8 日目以降は本薬 1,000 µg/kg を QW で皮下投与することとされ、血清中本薬濃度が検討された。

本薬及び sBCMA 非結合形本薬の PK パラメータは表 17 のとおりであった。

表 17　本薬及び sBCMA 非結合形本薬の PK パラメータ

投与日 （日）	用量 （µg/kg）	測定対象	C_{max} （µg/mL）	t_{max} *1 （day）	AUC_{tau} （µg･day/mL）
1	600	本薬	4.38（33）	7.00（2.96, 8.00）	21.2（42）
		非結合形本薬	0.853（39）	7.00（2.96, 8.00）	4.04（33）
8	1,000	本薬	8.85（39）	2.98（2.08, 5.98）	43.1、47.3 *2
		非結合形本薬	2.10（91）	5.99（2.99, 8.97）	5.83、15.1 *2

幾何平均値（幾何変動係数%）（n＝2 の場合は個別値）、n＝4、*1：中央値（最小値, 最大値）、*2：n＝2、非結合形本薬：sBCMA 非結合形本薬

6.2.2 国際共同試験

6.2.2.1 国際共同第 II 相試験（CTD 5.3.5.2.1：03 試験＜2021 年 2 月～実施中［データカットオフ日：2022 年 6 月 17 日[8)] ］＞）

再発又は難治性の MM 患者 187 例（PK 解析対象は 187 例）を対象に、本薬の PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、1 サイクルを 28 日間とし、2 段階プライミング投与として第 1 サイクルの第 1 日目及び第 4 日目にそれぞれ本薬 12 及び 32 mg を皮下投与、第 1 サイクルの第 8 日目以降は本薬 76 mg を QW で皮下投与することとされ[9)] 、血清中本薬濃度が検討された。血清中本薬濃度は表 18 のとおりであった。

---

8) PK のデータカットオフ日であり、有効性及び安全性のデータカットオフ日は 2022 年 10 月 14 日（7.1.2.2 参照）である。

9) 本薬 76 mg の QW 投与を少なくとも 6 サイクル実施し、PR 以上の奏効が 2 カ月以上持続している場合、投与間隔を Q2W に変更することとされた。なお、投与間隔を Q2W に変更後に PD と判定するには至らない腫瘍量の増加が認められた場合には、投与間隔を QW に戻すこととされた。

表 18　血清中本薬濃度

測定時点	n	濃度（μg/mL）
第 1 サイクル第 4 日目投与前	171	0.751（64）
第 1 サイクル第 8 日目投与前	169	3.46（84）
第 1 サイクル第 15 日目投与前	157	8.36（61）
第 2 サイクル第 1 日目投与前	131	13.7（73）
第 3 サイクル第 1 日目投与前	109	21.8（62）
第 4 サイクル第 1 日目投与前	90	23.9（68）
第 7 サイクル第 1 日目投与前	65	22.5（181）

幾何平均値（幾何変動係数%）

6.2.3　海外臨床試験

6.2.3.1　海外第 I 相試験（CTD 5.3.3.2.1：01 試験＜2017 年 11 月～実施中［データカットオフ日：2022 年 5 月 17 日[10)]］＞）

再発又は難治性の MM 患者 101 例（PK 解析対象は 81 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・用量は以下のとおりとされ、血清中本薬濃度が検討された。

パート 1：本薬 0.1～50 μg/kg を QW で 2 時間かけて静脈内投与、又は本薬 80～1,000 μg/kg を QW で皮下投与

パート 1.1：プライミング投与として本薬 600 μg/kg を第 1 日目に皮下投与し、第 8 日目から本薬 1,000 μg/kg を QW 又は Q2W で皮下投与

パート 2A：プライミング投与として本薬 44 mg を第 1 日目に皮下投与し、第 8 日目から本薬 76 mg を QW で皮下投与

パート 1 の第 1 日目における本薬の 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

投与経路	用量（μg/kg）	n	C_{max}（μg/mL）	t_{max}*1（day）	AUC_{tau}（μg･day/mL）
静脈内	0.1	2	0.00168、0.00282	0.153、0.206	0.00829*2
	0.3	3	0.00468（56）	0.167（0.160, 1.01）	0.00933、0.0136*3
	1.0	2	0.0122、0.0133	0.0854、0.167	0.0488、0.0484
	3.0	3	0.0536（36）	0.166（0.163, 0.172）	0.165（74）
	10	2	0.164、0.297	0.0938、0.156	0.763、0.877
	30	5	0.604（27）	0.168（0.0910, 0.934）	2.19（11）
	50	6	0.925（43）	0.156（0.0764, 0.167）	3.32（40）*4
皮下	80	2	0.172、0.206	3.00、6.89	0.703、1.14
	130	3	0.829（19）	2.93（2.93, 7.90）	4.43（17）
	215	2	0.979、1.14	7.00、7.93	4.35、6.09
	360	4	2.57（42）	6.94（3.03, 6.99）	12.6（26）
	600	5	3.86（13）	7.02（1.99, 7.87）	18.6（31）
	1,000	4	4.83（25）	6.91（2.97, 7.20）	25.5（36）

幾何平均値（変動係数%）（n＝1 又は 2 の場合は個別値）、*1：中央値（最小値, 最大値）、*2：n＝1、*3：n＝2、*4：n＝5

パート 1.1 及び 2A の第 1 日目における本薬及び sBCMA 非結合形本薬の PK パラメータは、表 20 のとおりであった。

10) PK のデータカットオフ日であり、有効性及び安全性のデータカットオフ日は 2022 年 6 月 22 日（7.1.3.1 参照）である。

表 20　本薬及び sBCMA 非結合形本薬の PK パラメータ

パート	用量	測定対象	n	C_{max} （μg/mL）	t_{max}* （day）	AUC_{tau} （μg･day/mL）
1.1	600 μg/kg	本薬	14	4.08（37）	6.98（0.174, 7.96）	17.7（37）
		非結合形本薬	14	1.04（73）	6.96（0.322, 7.96）	4.68（67）
2A	44 mg	本薬	11	2.68（99）	6.99（6.97, 7.00）	11.1（103）
		非結合形本薬	10	1.20（64）	6.99（6.97, 7.00）	4.45（62）

幾何平均値（幾何変動係数%）、*：中央値（最小値, 最大値）、非結合形本薬：sBCMA 非結合形本薬

6.2.4　曝露量と QT/QTc 間隔の変動との関連

国内第 I 相試験（02 試験）、海外第 I 相試験（01 試験）、国際共同第 I b/Ⅱ相試験（09 試験）及び国際共同第Ⅱ相試験（03 試験）において、心電図測定時点の①本薬及び②非結合形本薬の血清中濃度が測定可能であった①302 例及び②295 例のデータに基づき、本薬及び sBCMA 非結合形本薬の血清中濃度と QTcF 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、本薬及び sBCMA 非結合形本薬の血清中濃度と QTcF との間に明確な関連は認められなかった。

申請者は、上記の結果等から、本薬の臨床使用時に QT/QTc 間隔が延長する可能性は低い旨を説明している。

6.2.5　PPK 解析

国内第 I 相試験（02 試験）、海外第 I 相試験（01 試験）、国際共同第 I b/Ⅱ相試験（09 試験）及び国際共同第Ⅱ相試験（03 試験）で得られた本薬単独投与時の本薬、sBCMA 非結合形本薬、sBCMA 及び本薬非結合形 sBCMA の PK データ（321 例、本薬：3,739 測定時点、sBCMA 非結合形本薬：2,947 測定時点、sBCMA：3,812 測定時点、本薬非結合形 sBCMA：2,735 測定時点）[11)] に基づき、非線形混合効果モデルを用いて PPK 解析が実施された（使用ソフトウェア：NONMEM Version 7.5.0）。なお、3 つの構成要素（sBCMA 非結合形本薬、本薬非結合形 sBCMA 及び本薬－sBCMA 複合体）をパラメータ化し、本薬及び sBCMA 非結合形本薬の PK は、1 次吸収過程及び線形 CL を伴う、セミメカニスティックな 2-コンパートメントの標的介在性薬物動態モデルにより記述された。

sBCMA 非結合形本薬の①CL、②Vc 及び③k_a に対する共変量として、それぞれ①年齢、性別、人種、体重、eGFR、免疫原性、sBCMA、製剤、アルブミン、ビリルビン及び AST、②年齢、性別、人種、体重、免疫原性、sBCMA 及び製剤、並びに③年齢、体重及び製剤が検討された。その結果、sBCMA 非結合形本薬の①CL、②Vc 及び③k_a に対する有意な共変量として、それぞれ①性別、②体重及び③年齢が選択された。当該共変量が sBCMA 非結合形本薬の曝露量に及ぼす影響はいずれも限定的[12)] であったこ

---

11) 解析対象とされた患者の各背景項目（中央値（最小値, 最大値））又は各カテゴリの例数は以下のとおりであった。年齢：66.00（36.00, 89.00）歳、体重：71.50（36.50, 159.60）kg、eGFR：81.21（22.50, 124.58）mL/min/1.73m^2、sBCMA：8.29（0, 266.67）nmol/L、アルブミン：3.60（1.90, 4.80）g/dL、ビリルビン：0.40（0.10, 3.80）mg/dL、AST：23.00（8.00, 247.00）U/L、人種（黒人 29 例、アジア人 49 例、白人 193 例、欠測 50 例）、性別（男性 167 例、女性 154 例）、ベースラインの抗エルラナタマブ抗体（陽性 40 例、陰性 252 例、欠測 29 例）、本薬投与後の抗エルラナタマブ抗体（陽性 28 例、陰性 264 例、欠測 29 例）、製剤（2 mg/mL 29 例、10 mg/mL 43 例、40 mg/mL 249 例）

12) sBCMA 非結合形本薬の $C_{ave, day 28}$ 又は初回投与後 28 日以内の sBCMA 非結合形本薬の C_{max}（幾何平均値（幾何変動係数%））は、以下のとおり推定された。
- 男性及び女性における $C_{ave, day 28}$：26（106）及び 30（119）nmol/L
- 体重が 10 パーセンタイル値、中央値及び 90 パーセンタイル値の患者における $C_{ave, day 28}$：それぞれ 27（126）、26（106）及び 22（104）nmol/L
- 年齢が 10 パーセンタイル値、中央値及び 90 パーセンタイル値の患者における、初回投与後 28 日以内の C_{max}：それぞれ 38（127）、46（105）及び 44（108）nmol/L

とから、当該共変量が sBCMA 非結合形本薬の PK に臨床上問題となる影響を及ぼす可能性は低い、と申請者は説明している。

また、上記の PPK 解析に基づき、本薬皮下投与時における絶対的 BA は 56.2%と推定された。

6.2.6　曝露量と有効性及び安全性との関連

国内第 I 相試験（02 試験）、海外第 I 相試験（01 試験）、国際共同第 I b/ II 相試験（09 試験）及び国際共同第 II 相試験（03 試験）における本薬単独投与時の結果に基づき、本薬の曝露量と有効性及び安全性との関連が検討された。なお、本薬の曝露量は PPK 解析（6.2.5 参照）により推定された。

6.2.6.1　曝露量と有効性との関連

本薬及び sBCMA 非結合形本薬の曝露量（$C_{ave, day\ 28}$ 及び $C_{ave, event}$[13)]）と治験責任医師判定による奏効率との関連について、ロジスティック回帰モデルを用いて検討された。その結果、本薬及び sBCMA 非結合形本薬の曝露量の増加に伴い、奏効率が上昇する傾向が認められた。

6.2.6.2　曝露量と安全性との関連

本薬及び sBCMA 非結合形本薬の曝露量（初回投与後 24 時間以内の C_{max} 及び初回投与後 48 時間以内の C_{max}）と全 Grade 及び Grade 2 以上の CRS の発現率との関連について、ロジスティック回帰モデルを用いて検討された。その結果、本薬及び sBCMA 非結合形本薬の曝露量の増加に伴い、全 Grade 及び Grade 2 以上の CRS の発現率が上昇する傾向が認められた。

本薬及び sBCMA 非結合形本薬の曝露量（$C_{ave, event}$[14)]）と Grade 3 以上の好中球減少症及び感染症の発現率との関連について、ロジスティック回帰モデルを用いて検討された。その結果、本薬及び sBCMA 非結合形本薬の曝露量と上記の事象の発現率との間に明確な関連は認められなかった。

本薬及び sBCMA 非結合形本薬の曝露量（初回投与後 24 時間以内の C_{max}、$C_{ave, day\ 28}$ 及び $C_{ave, event}$[14)]）と Grade 2 以上の末梢性ニューロパチーの発現との関連について検討された。その結果、本薬及び sBCMA 非結合形本薬の曝露量と上記の事象の発現との間に明確な関連は認められなかった。

6.2.7　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、以下の点等を考慮すると、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。

- 本薬はタンパク製剤であることから、主に異化作用により分解され、消失すると考えること
- PPK 解析において、アルブミン、AST、ビリルビン及び eGFR は本薬及び sBCMA 非結合形本薬の PK 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）

6.2.8　本薬の PK の国内外差

国際共同第 II 相試験（03 試験）において、日本人患者及び外国人患者に本薬を申請用法・用量で投与した際の血清中本薬濃度は、表 21 のとおりであり、個別値の分布は日本人患者と外国人患者との間で概

13)　奏効例では最初に奏効が判定された時点まで、非奏効例では PD が判定された時点又は本薬投与終了時点までの C_{ave}
14)　該当する事象が発現するまでの C_{ave}

ね重なっていたこと等を考慮すると、本薬の PK に明確な国内外差は認められていないと考える、と申請者は説明している。

表 21　血清中本薬濃度（ng/mL）

測定時点	n	日本人患者	n	外国人患者
第 1 サイクル第 4 日目投与前	12	1,175（381, 1,930）	159	773（93, 3,200）
第 1 サイクル第 8 日目投与前	12	4,205（1,890, 12,100）	157	3,700（5.1, 10,700）
第 1 サイクル第 15 日目投与前	9	8,390（5,600, 20,200）	148	9,015（1,150, 27,900）
第 1 サイクル第 22 日目投与前	10	14,600（7,660, 62,200）	137	12,500（1,490, 31,700）
第 2 サイクル第 1 日目投与前	9	14,000（1,930, 29,800）	122	15,300（573, 32,000）
第 3 サイクル第 1 日目投与前	8	32,900（9,270, 52,600）	101	22,900（3,210, 59,100）
第 4 サイクル第 1 日目投与前	8	36,000（11,400, 62,300）	82	25,100（3,570, 58,300）
第 7 サイクル第 1 日目投与前	7	35,400（23,100, 82,200）	58	26,550（12.9, 67,400）

中央値（最小値，最大値）

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　抗エルラナタマブ抗体が本薬の PK に及ぼす影響について

抗エルラナタマブ抗体の発現状況は、国内第 I 相試験（02 試験）、海外第 I 相試験（01 試験）、国際共同第 I b/ II 相試験（09 試験）及び国際共同第 II 相試験（03 試験）において検討された。上記の試験で本薬 1,000 µg/kg 又は 76 mg が皮下投与され、抗エルラナタマブ抗体及び抗エルラナタマブ中和抗体が評価された患者において、20/240 例（8.3%）に抗エルラナタマブ抗体が、10/239 例（4.2%）に抗エルラナタマブ中和抗体が検出された。

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

抗エルラナタマブ抗体の測定法（6.1 参照）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 100 µg/mL[15)]であった。当該方法が使用された臨床試験において、抗エルラナタマブ抗体が測定された時点で得られた大半の検体中の本薬濃度は 100 µg/mL 未満[16)]であったこと等を考慮すると、検体中の本薬が抗エルラナタマブ抗体の測定結果に影響を及ぼした可能性は低いと考える。

また、申請者は、抗エルラナタマブ抗体が本薬の PK に及ぼす影響について、以下のように説明している。

国際共同第 II 相試験（03 試験）における、抗エルラナタマブ抗体陽性例及び陰性例での血清中本薬濃度は表 22 のとおりであり、両者の間で血清中本薬濃度に明確な差異は認められなかったこと等を考慮すると、抗エルラナタマブ抗体が本薬の PK に影響を及ぼす可能性は低いと考える。

15) 陽性対照（マウス抗ヒト CD3 抗イディオタイプ抗体）100 ng/mL に対して、測定結果に影響を及ぼさない検体中本薬濃度の上限値
16) 01 試験の 1,000 µg/kg 皮下投与群における 1 例の患者から得られた検体で、検体中本薬濃度が 100 µg/mL を上回った。

表 22　抗エルラナタマブ抗体陽性例及び陰性例における血清中本薬濃度（μg/mL）

測定時点	n	抗エルラナタマブ抗体陽性例	n	抗エルラナタマブ抗体陰性例
第 2 サイクル第 1 日目投与前	4	15.3（65）	131	13.9（74）
第 3 サイクル第 1 日目投与前	4	28.1（54）	108	21.8（62）
第 4 サイクル第 1 日目投与前	3	30.1（83）	90	23.8（66）

幾何平均値（幾何変動係数%）

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

抗エルラナタ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、現時点において、抗エルラナタマブ抗体が本薬の 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、抗エルラナタマブ抗体が本薬の 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。

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 23 に示す国内第Ⅰ相試験 1 試験、国際共同第Ⅰb/Ⅱ相試験 1 試験、国際共同第Ⅱ相試験 1 試験及び海外第Ⅰ相試験 1 試験の計 4 試験が提出された。

表 23　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	02試験	Ⅰ	再発又は難治性のMM患者	4 例	第 1 日目に本薬 600 μg/kg を皮下投与し、第 8 日以降は、本薬 1,000 μg/kg を QW で皮下投与	安全性 PK
	国際共同	09試験	Ⅰb/Ⅱ	再発又は難治性のMM患者	①33 ②12	1 サイクルを 28 日間とし、本薬を第 1 サイクルの第 1 日目に 4 mg、第 4 日目に 20 mg、第 8 日目に 76 mg をそれぞれ皮下投与し、第 2 サイクル以降は以下のとおり皮下投与 ①パート 1：第 2～6 サイクルは本薬 76 mg を QW、第 7 サイクル以降は本薬 76 mg を Q2W ②パート 2A の用量レベル 1：第 2～6 サイクルに 116 mg を Q2W、第 7 サイクル以降は 116 mg を Q4W	安全性
		03試験	Ⅱ	再発又は難治性のMM患者	コホート A*1：123 例 コホート B*2：64 例	1 サイクルを 28 日間とし、本薬を第 1 サイクルの第 1 日目に 12 mg、第 4 日目に 32 mg に皮下投与し、第 1 サイクルの第 8 日目以降は 76 mg を QW で皮下投与*3。第 7 サイクル以降、奏効が 2 カ月以上持続している場合、投与間隔を Q2W に変更	有効性 安全性
	海外	01試験	Ⅰ	再発又は難治性のMM患者	①23 ②30 ③20 ④ 4 ⑤ 9 ⑥15	①パート 1（IV 単独投与）：本薬 0.1～50 μg/kg を QW で静脈内投与 ②パート 1（SC 単独投与）：本薬 80～1,000 μg/kg を QW で皮下投与 ③パート 1.1：本薬 600 μg/kg をプライミング投与後、本薬 1,000 μg/kg を QW 又は Q2W で皮下投与 ④パート 1C：本薬 32 mg をプライミング投与後、Len との併用で、本薬 44 mg を QW で皮下投与 ⑤パート 1D：本薬 32 mg をプライミング投与後、Pom との併用で本薬 44 mg を QW で皮下投与 ⑥パート 2A：本薬 44 mg をプライミング投与後、本薬 76 mg を QW で皮下投与	有効性 安全性 PK

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

臨床試験の概略は以下のとおりであった。なお、臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は「7.2 臨床試験において認められた有害事象等」の項に記載した。

7.1 評価資料

7.1.1 国内臨床試験

7.1.1.1 国内第Ⅰ相試験（CTD 5.3.3.2.2：02 試験＜2021 年 3 月～実施中［データカットオフ日：2022 年 5 月 27 日］＞）

再発又は難治性の MM 患者[17)]（目標症例数：4～6 例）を対象に、本薬の安全性及び PK を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、国内 2 施設で実施された。

用法・用量は、プライミング投与として本薬 600 µg/kg を第 1 日目に皮下投与、第 8 日目以降は本薬 1,000 µg/kg を QW で皮下投与することとされ、疾患進行又は投与中止基準に該当するまで投与を継続することとされた。

本試験に登録された 4 例全例に本薬が投与され、安全性の解析対象及び DLT の評価対象とされた。

DLT の評価期間とされた投与開始後 28 日間において、DLT は認められなかった。

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後 90 日以内の死亡は 1/4 例（25.0%）に認められ、死因は不明[18)]であり、本薬との因果関係が否定されなかった。

7.1.2 国際共同試験

7.1.2.1 国際共同第Ⅰb/Ⅱ相試験（CTD 5.3.3.2.3：09 試験＜2021 年 10 月～実施中［データカットオフ日：2022 年 7 月 29 日＞）

再発又は難治性のMM患者[19)]（目標症例数：パート1　30例、パート2A用量レベル1　8例）を対象に、本薬の安全性等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、本邦を含む4の国又は地域、24施設で実施された[20)]。

用法・用量は、1 サイクルを 28 日間とし、いずれのパートも、2 段階プライミング投与として本薬を第 1 サイクルの第 1 日目に 4 mg、第 4 日目に 20 mg をそれぞれ皮下投与し、第 1 サイクルの第 8、15 及び 22 日目にそれぞれ本薬 76 mg を皮下投与することとされた。第 2 サイクル以降の各パートの用法・用量は表 24 のとおりとされ、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。

表 24　第 2 サイクル以降の用法・用量（09 試験）

パート	用法・用量	
	第 2～6 サイクル	第 7 サイクル以降*1
パート 1	本薬 76 mg を QW で皮下投与	本薬 76 mg を Q2W で皮下投与*2
パート 2A 用量レベル 1	本薬 116 mg を Q2W で皮下投与	本薬 116 mg を Q4W で皮下投与

*1：PR 以上の奏効を 2 カ月以上持続している場合に投与間隔を変更することとされた、*2：パート 2A の成績により、パート 2A の用法・用量（用量レベル 1（116 mg）又は用量レベル 2（152 mg）を Q4W で投与）を投与することとされた。

本試験に登録された46例（パート1：34例、パート2A用量レベル1：12例）のうち、本薬が投与されな

17) IMiDs、PI 及び抗 CD38 抗体医薬品を含む少なくとも 3 剤による治療歴を有する患者が対象とされた。
18) 治験薬の 30 回目の投与後 90 日以内に死亡した。
19) IMiDs、PI 及び抗 CD38 抗体医薬品のそれぞれ少なくとも 1 剤に対して難治性の患者が対象とされた。
20) 09 試験ではパート 2A の用量レベル 2 並びにパート 2B 及び 2C が設定されていたが、2022 年 7 月 29 日データカットオフ時点で患者が組み入れられていなかったことから、本審査報告書ではパート 1 及びパート 2A の用量レベル 1 の成績を記載する。

かった1例（パート1）を除く45例が安全性の解析対象とされた（うち、日本人患者はパート1で12例、パート2で3例）。また、パート2A用量レベル1に登録された12例のうち、6例[21]がDLTの評価対象とされた。

DLTの評価期間とされた本薬116 mgの初回投与から28日間において、DLTは1/6例（Grade 3のウイルス感染）に認められたが、本薬116 mgのQ2W投与は忍容可能と判断された。

主要評価項目とされた、第1サイクルにおけるGrade 2以上のCRSの発現割合は、13.3%（6/45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90日以内の死亡は、パート1で5/33例（15.2%）、パート2A用量レベル1で2/12例（16.7%）に認められ、疾患進行4例（パート1：3例、パート2A用量レベル1：1例）を除く死因は、パート1で転倒及び敗血症に関連する急性低酸素血症性呼吸不全各1例、パート2A用量レベル1で肺炎と関連する敗血症性ショック1例であり、いずれも本薬との因果関係は否定された（日本人患者における死亡（パート1　3例）の死因は疾患進行であった）。

7.1.2.2 国際共同第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.2.1 : 03 試験＜2021 年 2 月～実施中［データカットオフ日 : 2022 年 10 月 14 日[22] ＞）

再発又は難治性のMM患者[23]（目標症例数[24]：コホートA（BCMAを標的とした治療による治療歴のない患者）　120例、コホートB（BCMAを標的とした治療による治療歴のある患者）　60例）を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、本邦を含む10の国又は地域、53施設で実施された。

用法・用量は、1 サイクルを 28 日間とし、2 段階プライミング投与として第 1 サイクルの第 1 日目及び第 4 日目にそれぞれ本薬 12 及び 32 mg を皮下投与[25]、第 1 サイクルの第 8 日目以降は本薬 76 mg を QW で皮下投与することとされ、疾患進行又は投与中止基準に該当するまで投与を継続することとされた。また、本薬 76 mg の QW 投与を少なくとも 6 サイクル実施し、PR 以上の奏効が 2 カ月以上持続している場合、投与間隔を Q2W に変更することとされた[26]。

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

本試験の主要評価項目は IMWG 規準（Lancet Oncol 2016; 17: e328-46）に基づく中央判定による奏効率とされた。また、①コホート A 及び②コホート B において、それぞれ組み入れられた最初の①90 例及

---

[21] ①データカットオフ時点で DLT 評価期間に達しなかった 2 例、②本薬 116 mg への増量前に治験を中止した 2 例、③本薬 116 mg の 1 回投与後に治験を中止した 1 例、及び④本薬 44 mg に減量された 1 例は DLT の評価対象から除外された。

[22] 最後の患者の初回投与（2022 年 1 月 7 日）から少なくとも 9 カ月経過時点でデータカットオフが実施された。

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

[24] 主要評価項目とされた IMWG 規準に基づく中央判定による奏効率について、コホート A で期待奏効率を 48%、閾値奏効率を 30%とした場合、目標症例数を 120 例とすると片側有意水準 0.025 の正確二項検定による検出力が約 98%と算出された。また、コホート B で期待奏効率を 34%、閾値奏効率を 15%とした場合、目標症例数を 60 例とすると片側有意水準 0.025 の正確二項検定による検出力が約 95%と算出された。

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

[26] 投与間隔を Q2W に変更後に PD と判定するには至らない腫瘍量の増加が認められた場合には、投与間隔を QW に戻すこととされた。

び②30 例を対象に無益性及び有効性の評価を目的とした中間解析[27)]を実施する計画とされ、有効性の中間解析の実施に伴う第一種の過誤確率の調整には、rho-family spending function（rho=5）を用いることとされた。当該計画に基づき、コホート A では、組み入れられた最初の 94 例を対象に中間解析が実施され（2022 年 3 月 23 日データカットオフ）、当該解析の結果、事前に規定された有効性の達成基準を満たした[28)]。しかしながら、当該中間解析では、有効性の達成基準を満たした場合には患者登録の早期中止は実施せず、目標症例数に達するまで患者の登録を継続する計画とされていた。以上の経緯を踏まえ、03 試験のコホート A の有効性の結果については、最終解析[29)]（2022 年 6 月 17 日データカットオフ）の結果を記載する。なお、コホート A の中間解析時点でコホート B では十分な追跡を行った患者が不足していたことから、中間解析は実施されなかった。

有効性について、コホート A 及び B において主要評価項目とされた IMWG 規準に基づく中央判定による奏効率[30)]の最終解析の結果は、表 25 のとおりであった。

表 25　最良総合効果及び奏効率（中央判定、有効性解析対象、2022 年 6 月 17 日データカットオフ）

最良総合効果	例数（%） コホート A 123 例	 コホート B 64 例
sCR	13（10.6）	0
CR	12（9.8）	3（4.7）
VGPR	38（30.9）	13（20.3）
PR	12（9.8）	3（4.7）
MR	0	0
SD	21（17.1）	21（32.8）
PD	22（17.9）	17（26.6）
NE	5（4.1）	7（10.9）
奏効（sCR、CR、VGPR 又は PR） （奏効率［95%CI］*1（%））	75 （61.0［51.8, 69.6］*3）	19 （29.7［18.9, 42.4］）
p値*2	＜0.0001	0.0021
有意水準（片側）	0.0202	0.0248

*1：Clopper-Pearson 法、*2：閾値奏効率を 30%（コホート A）、15%（コホート B）とした正確二項検定、
*3：有意水準に対応した 95.96%CI は［51.4, 70.0］

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後90日以内の死亡は、コホートAで26/123例（21.1%）コホートBで21/64例（32.8%）に認められ、疾患進行（コホートA：18例、コホートB：14例）を除く死因は、コホートAでCOVID-19肺炎及び敗血症性ショック各2例、発育不全、シュードモナス肺炎、急性呼吸窮迫症候群及びアデノウイルス肺炎各1例、コホートBでCOVID-19及び不明各2例、COVID-19肺炎、肺塞栓症及び敗血症性ショック各1例であった。このうち、コホートAの発育不全及びシュードモナス性肺

27) 組み入れ予定の患者のうち、ベースライン以降の最初の 3 回の評価で奏効が認められた患者が奏効を確定した時点以降に実施することとされた。

28) 94 例を対象とした中間解析において、中央判定による奏効例が 41 例（43.6%）以上認められた場合に有効性の基準を満たすこととされ、中間解析時点（2022 年 3 月 23 日データカットオフ）の奏効率［95%CI］（%）は、57.4［46.8, 67.6］（54/94 例）であった。

29) 各コホートにおいて、すべての患者がベースライン以降の奏効評価を少なくとも 2 回実施した時点又は投与開始後 2 カ月以内に奏効評価を中止した時点で実施することとされた。

30) コホート A の閾値奏効率は、IMiDs、PI 及び抗 CD38 抗体医薬品を含む 3 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 2 つの海外第Ⅱ相試験（DREAMM-2 試験及び STORM 試験）における selinexor（本邦未承認）及び belantamab mafodotin（本邦未承認）の奏効率が 26～30%であったこと（Lancet Oncol 2020; 21: 207-21 及び N Engl J Med 2019; 381: 727-38）等を踏まえ、30%と設定された。また、コホート B の閾値奏効率は、臨床的意義等を考慮し、15%と設定された。

炎各1例、コホートBの敗血症性ショック1例は、本薬との因果関係が否定されなかった（日本人患者における死亡（コホートA　2例）の死因は疾患進行であった）。

7.1.3　海外臨床試験

7.1.3.1　海外第Ⅰ相試験（CTD 5.3.3.2.1：01 試験＜2017 年 11 月～実施中［データカットオフ日：2022 年 6 月 22 日＞）

再発又は難治性の MM 患者[31)]（目標症例数：約 200 例）を対象に、本薬の単独投与又は他の抗悪性腫瘍剤との併用投与の安全性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 14 施設で実施された。

用法・用量は表 26 のとおりであり[32)]、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。

表 26　本薬の用法・用量

投与期	パート	コホート	用法・用量
用量漸増期	パート 1	IV 単独投与	本薬 0.1、0.3、1、3、10、30 又は 50 μg/kg を QW で 2 時間かけて静脈内投与
		SC 単独投与	本薬 80、130、215、360、600 又は 1,000 μg/kg を QW で皮下投与
	パート 1.1	プライミング投与及び維持投与 SC 単独投与	プライミング投与として本薬 600 μg/kg を第 1 日目に皮下投与し、第 8 日目から本薬 1,000 μg/kg を QW 又は Q2W で皮下投与
	パート 1C	Len 併用投与	プライミング投与として第 1 日目に本薬 32 mg を皮下投与し、第 8 日目から 1 サイクルを 28 日間とし、Len*1 との併用で、本薬 44 mg を QW で皮下投与
	パート 1D	Pom 併用投与	プライミング投与として本薬 32 mg を第 1 日目に皮下投与し、第 8 日目から 1 サイクルを 28 日間とし、Pom*2 との併用で、本薬 44 mg を QW で皮下投与
用量拡大期	パート 2A	単独投与	プライミング投与として本薬 44 mg を第 1 日目に皮下投与し、第 8 日目から本薬 76 mg を QW で皮下投与

*1：Len 15 mg を第 1～21 日目に QD で経口投与、*2：Pom 4 mg を第 1～21 日目に QD で経口投与

本試験に登録された 101 例（パート 1：53 例（IV 単独投与コホート 23 例、SC 単独投与コホート 30 例）、パート 1.1：20 例、パート 1C：4 例、パート 1D：9 例、パート 2A：15 例）全例に治験薬が投与され、安全性及び有効性の解析対象とされた。また、75 例（パート 1：53 例、パート 1.1：14 例、パート 1C：2 例、パート 1D：6 例）が DLT の評価対象とされた。

DLTの評価期間[33)]において、DLTはパート1のIV単独投与コホートの30 μg/kg投与集団で1/5例（Grade 3の発熱性好中球減少症）、IV単独投与コホートの50 μg/kg投与集団で1/6例（Grade 1の心電図QT補正間隔延長）、パート1.1のQ2W投与集団で1/13例（Grade 4の血小板減少症）、パート1Cで1/2例（Grade 3の疲労）、パート1Dで3/6例（Grade 3の末梢性運動ニューロパチー、Grade 4の好中球減少症、Grade 4の好中球数減少）に認められたが、MTDには達しなかった。

有効性について、パート2Aにおいて主要評価項目とされたIMWG規準（Leukemia 2009; 23: 215-24、Lancet Oncol 2016; 17: e328-46）に基づく治験担当医師判定による奏効率は、表27のとおりであった。

---

31) IMiDs、PI 及び抗 CD38 抗体医薬品を含む、標準的な治療後に進行又は忍容性のない MM 患者が対象とされた。

32) 01 試験の用量漸増期ではパート 2E（DEX 併用投与コホート）、用量拡大期ではパート 2C（Len 併用投与コホート）、パート 2D（Pom 併用投与コホート）及びパート 2E（DEX 併用投与コホート）がそれぞれ設定されていたが、いずれのパートも患者の組入れが行われなかった。

33) DLT 評価期間は、本薬の初回投与から①パート 1 では 21 日間、②パート 1.1 及び 2A では 28 日間、③パート 1C 及び 1D では 35 日間とされた。

表 27　最良総合効果及び奏効率（治験責任医師判定、パート 2A、2022 年 6 月 22 日データカットオフ）

最良総合効果	例数（%） 15 例
sCR	4（26.7）
CR	1（6.7）
VGPR	2（13.3）
PR	2（13.3）
MR	0
SD	3（20.0）
PD	3（20.0）
NE	0
奏効（sCR、CR、VGPR 又は PR） （奏効率［95%CI］*（%））	9 （60.0［35.7, 80.2］）

*：Wilson法により算出

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後90日以内の死亡は、本薬単独静脈内投与集団（パート1のIV単独投与コホート）で3/23例（13.0%）、本薬単独皮下投与集団（パート1のSC単独投与コホート、パート1.1及びパート2A）で20/65例（30.8%）、及びPom併用投与集団（パート1D）で2/9例（22.2%）に認められ、疾患進行15例（本薬単独静脈内投与集団2例及び本薬単独皮下投与集団13例）を除く死因は、本薬単独静脈内投与集団で不明1例、本薬単独皮下投与集団で治験薬と関連がない有害事象2例、不明、呼吸不全、アデノウイルス血症、COVID-19感染による心肺停止及びCOVID-19感染に関連する死亡各1例、並びにPom併用投与集団で敗血症及び治験薬と関連がない有害事象各1例であった。このうち、本薬単独皮下投与集団のアデノウイルス血症1例及びPom併用投与集団の敗血症1例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.R　機構における審査の概略

7.R.1　審査方針について

機構は、提出された評価資料のうち、本薬の有効性及び安全性を評価する上で重要な試験は、再発又は難治性の MM 患者を対象とした国際共同第Ⅱ相試験（03 試験）のコホート A 及び B であると判断し、当該試験を中心に評価する方針とした。

また、日本人患者における有効性については、「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）」の一部改正について」（令和 3 年 12 月 10 日付け事務連絡）、「国際共同治験の計画及びデザインに関する一般原則に関するガイドラインについて」（平成 30 年 6 月 12 日付け薬生薬審発 0612 第 1 号）等を踏まえ、03 試験等に基づき体系的に評価する方針とした。

7.R.2　有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、再発又は難治性の MM 患者に対して、本薬の一定の有効性は示されたと判断した。

7.R.2.1　有効性の評価項目及び評価結果について

03 試験のコホート A 及び B のいずれのコホートでも、主要評価項目とされた IMWG 基準に基づく中央判定による奏効率の最終解析において事前に設定された有効性の達成基準を満たした（7.1.2.2 参照）。

03 試験のコホート A では、主要評価項目について事前に設定された有効性の達成基準を満たした場合に、副次評価項目として、①ベースライン時に髄外病変が認められない患者及び②ベースライン時に髄外病変が認められた患者における中央判定による奏効率の順で、階層的な仮説検定を実施することとされた。①及び②の結果［95%CI］（%）は、それぞれ①71.4［60.5, 80.8］（60/84 例）及び 38.5［23.4, 55.4］（15/39 例）いずれにおいても事前に設定された有効性の達成基準[34] を満たした。

なお、03 試験のコホート A 及び B における測定可能病変（①血清 M タンパク、②尿中 M タンパク及び③血清遊離軽鎖）の最大変化率は、それぞれ①図 2、②図 3 及び③図 4 のとおりであった。また、コホート A 及びコホート B における中央判定による奏効期間の中央値［95%CI］（カ月）はそれぞれ未達［12.0, 推定不能］及び未達［推定不能, 推定不能］[35] であった。

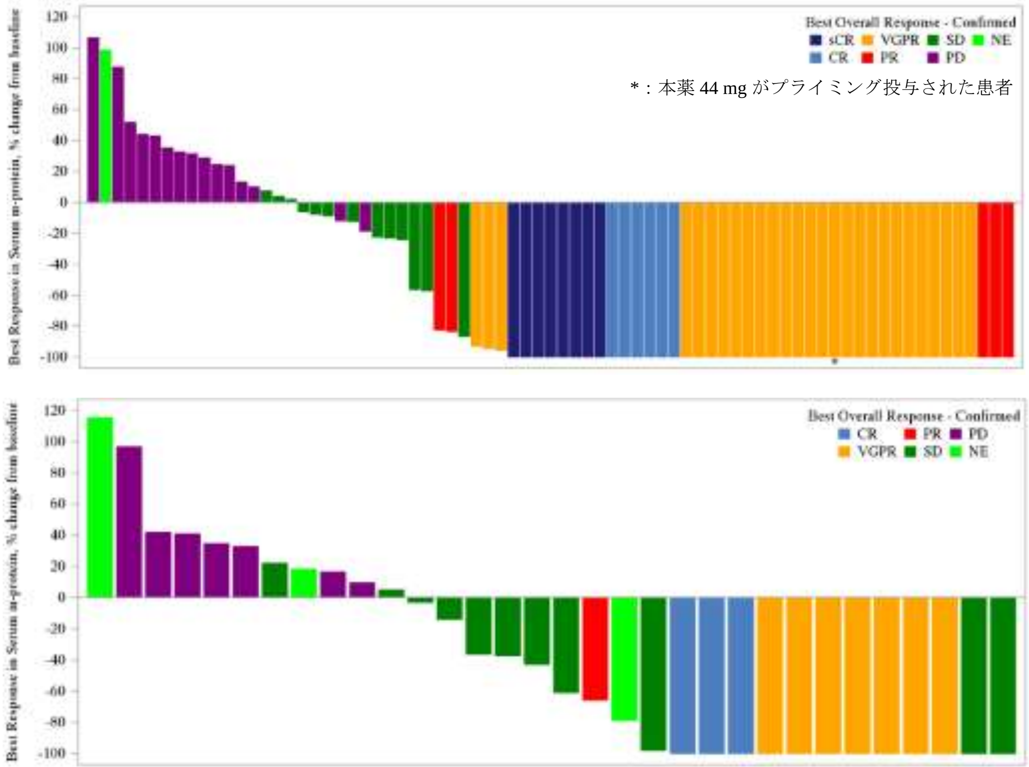


図 2　血清 M タンパクの最大変化率（上：コホート A、下：コホート B）

[34] コホート A の①ベースライン時に髄外病変が認められない患者及び②ベースライン時に髄外病変が認められた患者における閾値奏効率は、それぞれ①38%及び②12%と設定された。
[35] 奏効期間（カ月）の範囲はコホート A で 0.03～11.99（奏効継続による打切り）、コホート B で 0.03～6.64（奏効持続による打切り）であった。

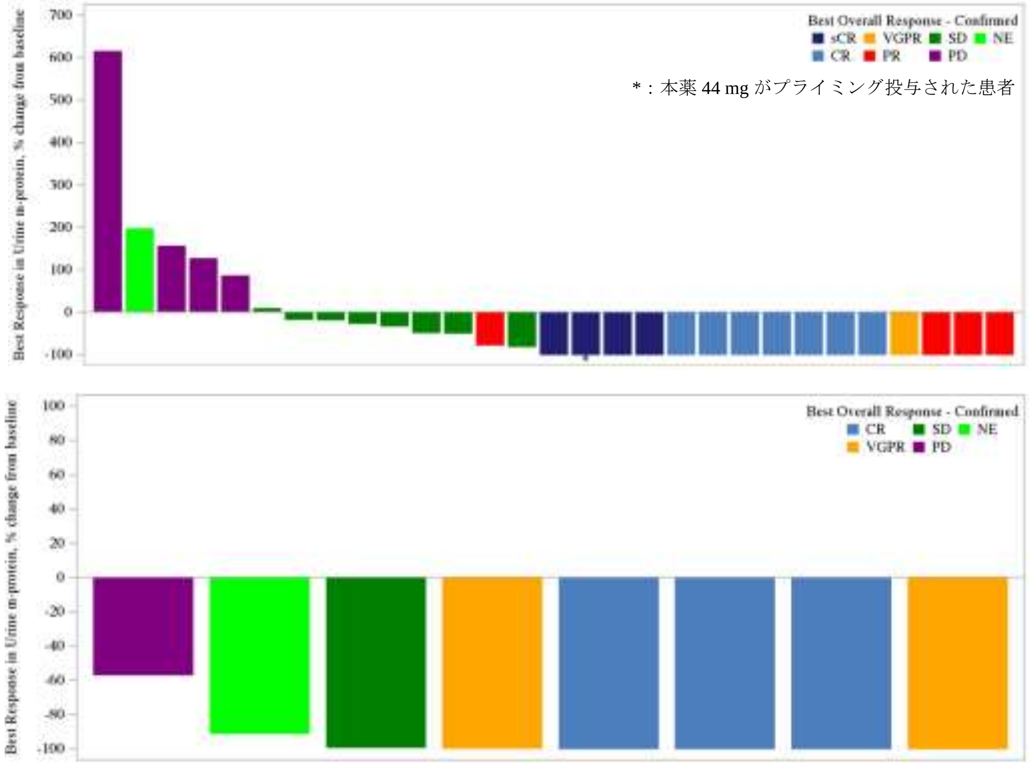


図 3　尿中 M タンパクの最大変化率（上：コホート A、下：コホート B）

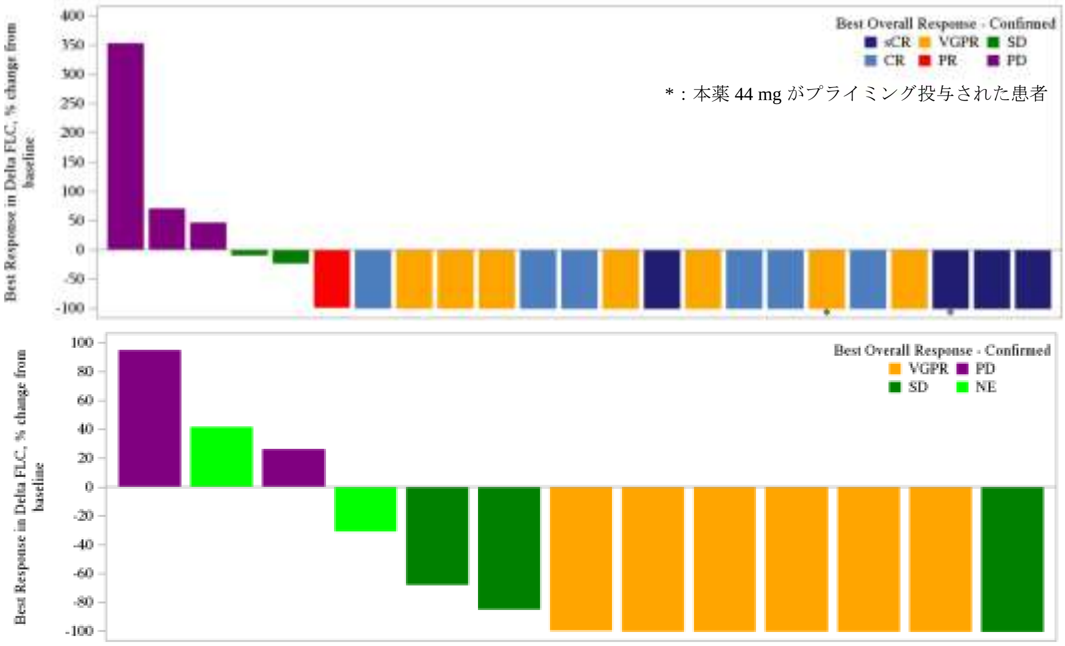


図 4　血清遊離軽鎖の最大変化率（上：コホート A、下：コホート B）

申請者は、03 試験のコホート A 及びコホート B において有効性の評価項目とされた奏効率について、以下のように説明している。

03 試験で対象とされた IMiDs、PI 及び抗 CD38 抗体医薬品に対して抵抗性の MM 患者は予後不良であり（Leukemia 2019; 33: 2266-75）、標準的な治療は確立していない。当該患者において奏効が得られる

ことは腫瘍量の減少を意味し、それに伴い MM に伴う骨髄抑制や腎障害等による症状の改善が期待されること等から、臨床的に意義があると考える。

また、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。

03 試験のコホート A の日本人集団における IMWG 基準に基づく中央判定による奏効率は表 28 のとおりであった。なお、コホート B は日本人患者を組み入れる計画とされたものの、日本人患者は組み入れられなかった。

表 28　03 試験のコホート A の日本人集団における最良総合効果及び奏効率
（中央判定、有効性解析対象、2022 年 6 月 17 日データカットオフ）

最良総合効果	例数（%） 日本人集団 12 例
sCR	4（33.3）
CR	0
VGPR	3（25.0）
PR	0
MR	0
SD	4（33.3）
PD	0
NE	1（8.3）
奏効（sCR、CR、VGPR 又は PR） （奏効率［95%CI］*（%））	7 （58.3［27.7, 84.8］）

*：Clopper-Pearson 法

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、再発又は難治性 MM 患者に対する本薬の一定の有効性は示されたと判断した。

- 03 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奏効率について、コホート A 及び B のいずれも、事前に設定された有効性の達成基準を満たし、かつ、両コホートで認められた奏効率の結果には臨床的意義があると考えること
- 03 試験のコホート A に組み入れられた日本人患者数は限られているものの、最終解析時点での日本人集団における IMWG 基準に基づく中央判定による奏効率は、全体集団の結果と明らかな差異は認められなかったこと
- 再発又は難治性の MM の診断・治療体系に明確な国内外差は認められないと考えること

7.R.3　安全性について（有害事象については、「7.2　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、CRS、神経学的事象（ICANS 含む）、感染症、血球減少、低γグロブリン血症及び ILD 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関する十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理、本薬の休薬・中止等の適切な対応がなされるのであれば、本薬は忍容可能であると判断した。ただし、日本人患者に対する本薬の投与経験は極めて限られていることから、製造販売後に更なる安全性情報の収集が必要であると判断した（7.R.6 参照）。

7.R.3.1　本薬投与の安全性プロファイル及び安全性の国内外差について

申請者は、03 試験で本薬を申請用法・用量で投与された集団（03 試験 Pool 1[36)]）において認められた安全性情報を基に、本薬の安全性プロファイルについて、以下のように説明している。

03 試験 Pool 1 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（03 試験 Pool 1）

	例数（%）		
	全体集団	コホート A	コホート B
	183 例	119 例	64 例
全有害事象	183（100）	119（100）	64（100）
Grade 3 以上の有害事象	167（91.3）	109（91.6）	58（90.6）
死亡に至った有害事象	37（20.2）	21（17.6）	16（25.0）
重篤な有害事象	125（68.3）	81（68.1）	44（68.8）
投与中止に至った有害事象	31（16.9）	18（15.1）	13（20.3）
休薬に至った有害事象	134（73.2）	90（75.6）	44（68.8）
減量に至った有害事象	39（21.3）	33（27.7）	6（9.4）

03 試験 Pool 1 において、有害事象の発現状況は、表 30 のとおりであった。

表 30　発現率が 20%以上の有害事象（03 試験 Pool 1）

SOC PT （MedDRA/J ver.25.0）	例数（%）	
	183 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	183（100）	167（91.3）
CRS	106（57.9）	1（0.5）
貧血	98（53.6）	77（42.1）
好中球減少症	81（44.3）	78（42.6）
下痢	65（35.5）	2（1.1）
血小板減少症	64（35.0）	46（25.1）
疲労	49（26.8）	3（1.6）
食欲減退	48（26.2）	2（1.1）
リンパ球減少症	54（29.5）	50（27.3）
注射部位反応	39（21.3）	0
発熱	39（21.3）	5（2.7）
悪心	39（21.3）	0
低カリウム血症	39（21.3）	15（8.2）
SARS-CoV-2 検査陽性	38（20.8）	9（4.9）

03 試験 Pool 1 において、死亡に至った有害事象は、疾患進行 10 例（5.5%）、形質細胞性骨髄腫 6 例（3.3%）、COVID-19 肺炎及び敗血症性ショック各 4 例（2.2%）、COVID-19、アデノウイルス感染、アデノウイルス性肺炎、シュードモナス性肺炎、急性呼吸窮迫症候群、治療抵抗性形質細胞性骨髄腫、心原性ショック、心肺停止、心肺不全、新生物進行、髄膜転移、敗血症、肺塞栓症及び発育不全各 1 例（重複あり）であった。

03 試験 Pool 1 において発現率が 5%以上の重篤な有害事象は、CRS 23 例（12.6%）、COVID-19 肺炎 22 例（12.0%）、肺炎 12 例（6.6%）、疾患進行 10 例（5.5%）であった。発現率が 2%以上の本薬の投与中止に至った有害事象は、敗血症性ショック 4 例（2.2%）であった。発現率が 5%以上の本薬の休薬に至った有害事象は、好中球減少症 53 例（29.0%）、COVID-19 37 例（20.2%）、上気道感染 14 例（7.7%）、血小板減少症 12 例（6.6%）、貧血及び肺炎各 11 例（6.0%）であった。発現率が 2%以上の本薬の減量に至った有害事象は、好中球減少症 19 例（10.4%）、CRS 及び無力症各 4 例（2.2%）であった。

---

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

申請者は、03 試験 Pool 1 のコホート A において認められた安全性情報を基に、本薬の安全性の国内外差について、以下のように説明している。

03 試験 Pool 1 のコホート A における日本人患者及び外国人患者の安全性の概要は、表 31 のとおりであった。

表 31　安全性の概要（03 試験 Pool 1 のコホート A）

	例数（%）		
	全体集団 119 例	日本人集団 12 例	外国人集団 107 例
全有害事象	119（100）	12（100）	107（100）
Grade 3 以上の有害事象	109（91.6）	12（100）	97（90.7）
死亡に至った有害事象	21（17.6）	0	21（17.6）
重篤な有害事象	81（68.1）	6（50.0）	75（70.1）
投与中止に至った有害事象	18（15.1）	1（8.3）	17（15.9）
休薬に至った有害事象	90（75.6）	10（83.3）	80（74.8）
減量に至った有害事象	33（27.7）	6（50.0）	27（25.2）

03 試験 Pool 1 コホート A において、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が 10%以上高かった全 Grade 及び Grade 3 以上の有害事象は、表 32 のとおりであった。なお、外国人集団と比較して日本人集団で好中球減少症、白血球減少症及び血小板減少症の発現率が高かった要因は不明であるものの、これらの事象はいずれも休薬等により管理可能であった。また、①重篤な好中球減少症、白血球減少症及び血小板減少症、並びに②本薬の投与中止に至った好中球減少症、白血球減少症及び血小板減少症の発現率について、日本人集団と外国人集団との間で明確な差は認められなかった。

表 32　外国人患者と比較して日本人患者で発現率が 10%以上高かった有害事象（03 試験 Pool 1 のコホート A）

PT （MedDRA/J ver.25.0）	例数（%）			
	日本人集団 12 例		外国人集団 107 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	12（100）	12（100）	107（100）	97（90.7）
好中球減少症	10（83.3）	10（83.3）	47（43.9）	47（43.9）
白血球減少症	5（41.7）	4（33.3）	12（11.2）	10（9.3）
血小板減少症	6（50.0）	4（33.3）	31（29.0）	23（21.5）

また、03 試験 Pool 1 のコホート A において、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が 10%以上高かった本薬の休薬に至った有害事象は、細菌性肺炎（日本人患者 2 例（16.7%）、外国人患者 2 例（1.9%）、以下、同順）、上気道感染（2 例（16.7%）、7 例（6.5%））及び好中球減少症（8 例（66.7%）、31 例（29.0%））であった。同様に、発現率が 10%以上高かった本薬の減量に至った有害事象は、好中球減少症（5 例（41.7%）、12 例（11.2%））であった。同様に、発現率が 10%以上高かった死亡に至った有害事象、重篤な有害事象及び本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。

03 試験 Pool 1 において認められた重篤な有害事象、Grade 3 以上の有害事象については、本薬投与時には特に注意が必要であり、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へ情報提供する必要があると判断した。

また、本薬の安全性の国内外差について、03 試験 Pool 1 のコホート A 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と判断した。

機構は、以下の項では、03 試験 Pool 1 における安全性の結果を基に、03 試験の複数例に認められ、かつ本薬との因果関係が否定されなかった重篤な有害事象である CRS、神経学的事象（ICANS 含む）、感染症、血球減少及び末梢性ニューロパチーについて検討を行った。また、上記の事象以外に、本薬と同様に T 細胞依存性の細胞障害活性を誘導する二重特異性抗体及び BCMA を標的とする CAR-T 細胞療法の添付文書の重大な副作用として注意喚起されている事象のうち、03 試験 Pool 1 で認められ、かつ本薬との因果関係が否定されなかった重篤な有害事象である低 γ グロブリン血症について検討を行った。さらに、03 試験 Pool 1 で認められた本薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象である ILD について検討を行った。

7.R.3.2　CRS、神経学的事象（ICANS 含む）

申請者は、本薬投与による CRS 及び神経学的事象（ICANS 含む）の発現状況について、それぞれ以下のように説明している。

①　CRS の発現状況

CRS に関連する有害事象として、MedDRA PT の「サイトカイン放出症候群」を集計した。

また、03 試験では、表 33 に示す ASTCT の定義（Biol Blood Marrow Transplant 2019; 25: 625-38 等）を用いて、CRS の Grade を決定することとされた。

表 33　CRS の Grade の定義

Grade	発熱*1	低血圧*2	低酸素症
Grade 1	38.0℃以上	なし	なし
Grade 2	38.0℃以上	昇圧剤を要さない	6 L/分以下の経鼻酸素投与又は吹き流し酸素投与を要する
Grade 3	38.0℃以上	1 種類の昇圧剤を要する	6 L/分超の経鼻酸素投与、フェイスマスク、非再呼吸マスク又はベンチュリマスクを要する酸素投与を要する
Grade 4	38.0℃以上	2 種類以上の昇圧剤を要する	陽圧換気を要する
Grade 5	CRS による死亡		

最終的な Grade 評価は、より重度の事象に基づいて判断する、*1：他の原因が考えられない体温 38.0℃以上と定義され、全身症状（例：筋肉痛、関節痛、倦怠感）の有無は問わない。解熱鎮痛剤、抗サイトカイン療法及び/又は副腎皮質ホルモン剤の投与を受けている場合の判定は、発熱を除く低血圧及び/又は低酸素症に基づいて行う、*2：年齢及びベースライン値を考慮して判定する

03 試験 Pool 1 において、全 Grade の CRS は 106 例（57.9%）に認められ、Grade 3 以上の CRS は 1 例（0.5%）であった。重篤な CRS は 23 例（12.6%）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。本薬の投与中止に至った CRS は 1 例（0.5%）に認められた。本薬の休薬に至った CRS は 6 例（3.3%）、本薬の減量に至った CRS は 4 例（2.2%）に認められた。死亡に至った CRS は認められなかった。

03 試験 Pool 1 において CRS の発現時に認められた臨床症状[37] 及び Grade 2 以上かつ重篤な CRS が認められた患者の詳細は、表 34 及び表 35 のとおりであった。

表 34　CRS の発現時に認められた臨床症状の発現状況（03 試験 Pool 1）

	例数（%）*
	183 例
CRS	106（57.9）
発熱	104（98.1）
低血圧	22（20.8）
低酸素症	12（11.3）

*：各臨床症状の発現率は、CRS発現例数を分母として算出

表 35　Grade 2 以上かつ重篤な CRS を発現した患者一覧（03 試験 Pool 1）

年齢	性別	CRS 発現時の本薬の投与量	Grade	本薬との因果関係	発現時期*	持続期間（日）	本薬の投与変更	CRS に対して行った薬物治療	転帰
6[redacted]	女	12 mg	2	あり	1/2	4	なし	トシリズマブ paracetamol	回復
7[redacted]	男	12 mg	2	あり	1/2	2	なし	silutuximab（本邦未承認）	回復
7[redacted]	女	32 mg	2	あり	1/5	7	減量	副腎皮質ホルモン剤 トシリズマブ	回復
6[redacted]	女	76 mg	2	あり	1/16	3	なし	トシリズマブ	回復
6[redacted]	女	12 mg	2	あり	1/2	2	なし	副腎皮質ホルモン剤 paracetamol トシリズマブ	回復
5[redacted]	女	76 mg	2	あり	1/11	1	減量	paracetamol トシリズマブ	回復
7[redacted]	男	12 mg	2	あり	1/2	3	休薬	なし	回復
7[redacted]	男	76 mg	2	あり	1/12	1	なし	なし	回復
7[redacted]	女	12 mg	2	あり	1/2	2	中止	副腎皮質ホルモン剤 トシリズマブ	回復
8[redacted]	女	76 mg	2	あり	1/11	5	なし	なし	回復

*：CRS を発現したサイクル/当該サイクルでの発現時期（日目）

また、03 試験 Pool 1 において第 1 サイクルで CRS を発現した患者における本薬投与から初回の CRS 発現までの期間及び初回の CRS の発現から消失までの期間の中央値（範囲）は、それぞれ 2（1～5）日及び 2（1～8）日であった。さらに、03 試験 Pool 1 における（ⅰ）本薬の投与時期別の CRS の発現状況、及び（ⅱ）本薬投与後に CRS を発現した患者における発現時期は、それぞれ（ⅰ）表 36 及び（ⅱ）表 37 のとおりであった。なお、本薬 5 回目以降の投与時に CRS は認められなかった。

表 36　本薬の投与時期別の CRS の発現状況（03 試験 Pool 1）

CRS 発現例/本薬投与例（%）			
初回投与時	2 回目投与時	3 回目投与時	4 回目以降投与時
79/183（43.2）	35/183（19.1）	13/183（7.1）	2/183（1.1）

[37] 03 試験では、ASTCT ガイドライン（Biol Blood Marrow Transplant 2019; 25: 625-38）に従って CRS の重症度判定を行い、当該判定により Grade 1 以上とされた CRS を有害事象として収集することとされた。また、CRS の重症度判定に用いた臨床症状（発熱、低血圧及び低酸素症）については、有害事象とは別に収集することとされた。

表 37　本薬投与後に CRS を発現した患者における発現時期（03 試験 Pool 1）

本薬の投与時期	例数*1	本薬投与から CRS 発現までの期間*2			
		1 日目	2 日目	3 日目	4 日目以降
初回投与時	79	5 例（6.3%）	53 例（67.1%）	18 例（22.8%）	3 例（3.8%）
2 回目投与時	35	5 例（14.3%）	16 例（45.7%）	11 例（31.4%）	3 例（8.6%）
3 回目投与時	13	1 例（7.7%）	4 例（30.8%）	3 例（23.1%）	5 例（38.5%）
4 回目投与時	2	0	1 例（50.0%）	0	1 例（50.0%）

*1 : 本薬の各回投与後に各事象を発現した患者の例数、*2 : 同一被験者で本薬の各回の投与後に CRS を複数件発現した場合は、投与後に発現した初回の事象が集計された

②　神経学的事象（ICANS 含む）の発現状況

神経学的事象（ICANS 含む）に関連する有害事象として、MedDRA PT の「免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群」、並び MedDRA SOC の「神経系障害」及び「精神障害」に該当する PT（ただし、MedDRA SMQ の「末梢性ニューロパチー（広域）」及び「ギラン・バレー症候群（狭域）」に該当する PT を除く）を集計した。

また、03 試験では、表 38 に示す ASTCT の定義（Biol Blood Marrow Transplant 2019; 25: 625-38 等）を用いて、ICANS の Grade を決定することとされた。

表 38　ICANS の Grade の定義

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
ICE スコア*	7～9	3～6	0～2	0
意識レベルの低下	自発的に覚醒	呼びかけで覚醒	触刺激のみで覚醒	被験者が覚醒不能、又は激しい若しくは繰り返しの触刺激を要する。昏迷又は昏睡
痙攣発作	なし	なし	速やかに回復する局所若しくは全身性の臨床的発作、又は治療介入により回復する脳波上の非痙攣発作	致死的な長時間（5 分超）の発作、又は反復性の臨床的若しくは電気的発作（各エピソード間でベースラインに戻らない）
運動所見	なし	なし	なし	不全片麻痺又は不全対麻痺等の重度の局在性運動麻痺
頭蓋内圧上昇/脳浮腫	なし	なし	神経画像上の局在/局所浮腫	神経画像上のびまん性脳浮腫、除脳姿勢若しくは除皮質姿勢、又は脳神経 VI 麻痺、視神経乳頭浮腫若しくはクッシングの三徴候

* : 見当識（現在の年、月、都市名、病院名がわかる）: 4 点、呼称（3 つの物の名前が言える）: 3 点、指示の遂行（簡単な指示に従える）: 1 点、書字（標準的な文章が書ける）: 1 点、注意（100 から 10 ずつ引いた数を言える）: 1 点の合計 10 点

03 試験 Pool 1 における神経学的事象（ICANS 含む）の発現状況は、表 39 のとおりであった。

表 39　発現率が 3%以上の神経学的事象（ICANS 含む）の発現状況（03 試験 Pool 1）

MedDRA PT（MedDRA/J ver.25.0）	例数（%） 183 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
神経学的事象（ICANS を含む）	100（54.6）	12（6.6）
頭痛	33（18.0）	0
浮動性めまい	14（7.7）	0
ICANS	6（3.3）	2（1.1）
味覚不全	7（3.8）	0
不眠症	24（13.1）	0
錯乱状態	9（4.9）	1（0.5）
不安	8（4.4）	0

03 試験 Pool 1 において、重篤な神経学的事象（ICANS 含む）が認められた患者の詳細は、表 40 のとおりであった。本薬の投与中止に至った神経学的事象（ICANS 含む）は 5 例（2.7%：ICANS 2 例、意識レベルの低下、脊髄圧迫、代謝性脳症及び譫妄各 1 例）に認められた。本薬の休薬に至った神経学的事象（ICANS 含む）は、11 例（6.0%）に認められた。死亡に至った神経学的事象（ICANS 含む）及び本薬の減量に至った神経学的事象（ICANS 含む）は認められなかった。

表 40　重篤な神経学的事象（ICANS 含む）を発現した患者一覧（03 試験 Pool 1）

年齢	性別	PT	事象発現時の本薬の投与量	Grade	本薬との因果関係	発現時期*	持続期間（日）	本薬の投与変更	神経学的事象（ICANS 含む）に対して行った薬物治療	転帰
7[redacted]	女	錯乱状態	76 mg	3	なし	2/9	69	休薬	アルプラゾラム クエチアピン	未回復
6[redacted]	女	失神	44 mg	3	なし	9/23	1	休薬	なし	回復
6[redacted]	女	錯乱状態	76 mg	2	あり	4/1	8	休薬	なし	回復
5[redacted]	男	失神	76 mg	3	なし	11/2	1	なし	なし	回復
7[redacted]	男	代謝性脳症	76 mg	4	なし	2/6	20	中止	副腎皮質ホルモン剤 anakinra（本邦未承認）	未回復
5[redacted]	男	意識変容状態	76 mg	2	なし	不明/4	5	なし	なし	回復
6[redacted]	男	中毒性脳症	76 mg	2	なし	2/21	3	なし	なし	回復
6[redacted]	女	ICANS	32 mg	3	あり	1/14	2	中止	レベチラセタム 副腎皮質ホルモン剤 anakinra（本邦未承認）	回復
6[redacted]	女	三叉神経痛	32 mg	3	なし	1/5	3	なし	カルバマゼピン オキシコドン	回復
7[redacted]	女	ICANS	12 mg	3	あり	1/2	2	中止	副腎皮質ホルモン剤	回復
8[redacted]	女	意識レベルの低下	12 mg	3	なし	1/3	1	なし	なし	回復
7[redacted]	女	運動失調	76 mg	3	あり	2/28	222	休薬	なし	未回復

*：神経学的事象（ICANS 含む）を発現したサイクル/当該サイクルでの発現時期（日目）

また、ICANS について、03 試験 Pool 1 において第 1 サイクルで ICANS を発現した患者における本薬投与から初回の ICANS 発現までの期間及び初回の ICANS の発現から消失までの期間の中央値（範囲）は、それぞれ 3（2～4）日及び 2（1～4）日であった。さらに、03 試験 Pool 1 における（ⅰ）本薬の投与時期別の ICANS の発現状況、及び（ⅱ）本薬投与後に ICANS を発現した患者における発現時期は、それぞれ（ⅰ）表 41 及び（ⅱ）表 42 のとおりであった。なお、本薬 4 回目以降の投与時に ICANS は認められなかった。

表 41　本薬の投与時期別の ICANS の発現状況（03 試験 Pool 1）

ICANS 発現例/本薬投与例（%）		
初回投与時	2 回目投与時	3 回目投与時
5/183（2.7%）	1/183（0.6%）	1/183（0.6%）

表 42　本薬投与後に ICANS を発現した患者における発現時期（03 試験 Pool 1）

本薬の投与時期	例数*1	本薬投与から ICANS 発現までの期間*2			
		1 日目	2 日目	3 日目	4 日目以降
初回投与時	5	0 例	2 例（40.0%）	3 例（60.0%）	0 例
2 回目投与時	1	0 例	0 例	1 例（100%）	0 例
3 回目投与時	1	0 例	0 例	0 例	1 例（100%）

*1 : 本薬の各回投与後に各事象を発現した患者の例数、*2 : 同一被験者で本薬の各回の投与後に ICANS を複数件発現した場合は、投与後に発現した初回の事象が集計された

③　CRS に対する前投与について

03 試験では、CRS に対する前投与として以下の旨が設定されていた。

本薬の 2 段階プライミング投与時（第 1 サイクルの第 1 日目の 12 mg 投与時及び第 4 日目の 32 mg 投与時）及び初回の 76 mg 投与時には、本薬投与 60 分（±15 分）前に下記の前投与を行う。上記以外の本薬投与時には、治験責任医師の判断により、同様の前投与を実施してよい。

- アセトアミノフェン 650 mg（又は paracetamol 500 mg）
- ジフェンヒドラミン 25 mg（又はこれに相当する用量の）経口投与又は静注投与
- デキサメタゾン 20 mg（又はこれに相当する用量の）経口投与又は静注投与

④　入院管理について

03 試験では、初回のプライミング投与時（第 1 サイクルの第 1 日目）は本薬投与後 48 時間、2 回目のプライミング投与時（第 1 サイクルの第 4 日目）は本薬投与後 24 時間、それぞれ入院下での観察を行う旨が設定されていた。

⑤　CRS 及び ICANS の管理方法について

03 試験における CRS 及び ICANS の管理は、公表されている CRS 及び ICANS の管理ガイドライン（Nat Rev Clin Oncol 2018b; 15: 47-62、Hematol Oncol 2019a; 37 Suppl 1: 48-52）に従い[38)] 実施することとされた。

申請者は、上記の内容等を踏まえ、CRS 及び ICANS の管理について、以下のように説明している。

本薬の投与方法の工夫（2 段階プライミング投与による段階的な増量）（7.R.5.1 参照）、及び上記③～⑤の対策を講じて 03 試験が実施され、本薬は忍容可能であったことから、用法・用量に関連する注意の項において、CRS に対する前投与、CRS 及び ICANS の発現及び重症化リスクを低減させるために 2 段階のステップアップ投与（第 1 週目の 1 日目に 12 mg、第 1 週目の 4 日目に 32 mg を投与）で本薬を投与する旨、並びに CRS 及び ICANS の管理方法について注意喚起する（7.R.5 参照）。

また、入院管理の必要性について、03 試験で認められた CRS 及び ICANS の大部分は 2 段階プライミング投与時であり、Grade 1 又は 2 であったこと等を考慮すると、添付文書において、初回及び 2 回目の

38)　CRS 及び ICANS の管理ガイドラインに従い管理することが推奨されたが、必要に応じて、各治験実施医療機関の標準的な治療方針に従って変更することが許容された。

プライミング投与後 48 時間は、CRS 及び ICANS の徴候や症状の発現について患者の状態を十分に観察する旨を注意喚起すること等により、CRS 及び ICANS に対するリスクを管理できると考えることから、入院管理を必須とする必要はないと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

（ｉ）CRS について、CRS は本薬の作用機序との関連が考えられる特徴的な事象であり、03 試験 Pool 1 において本薬投与による CRS の発現率は高く、重篤な CRS が複数例に認められていること、（ⅱ）神経学的事象（ICANS 含む）について、03 試験 Pool 1 において、本薬との因果関係が否定できない重篤な ICANS が複数例に認められていることから、本薬の投与に際しては CRS 及び神経学的事象（ICANS 含む）の発現に注意が必要である。したがって、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍及び CRS、ICANS 等の危機的な状態に対する全身管理に関する十分な知識・経験を持つ医師のもとで本薬の投与が行われるよう、添付文書等を用いて適切に注意喚起する必要があると考える。

加えて、臨床試験における CRS 及び神経学的事象（ICANS 含む）の発現状況（発現した事象の Grade 及び発現時期を含む）について医療現場に適切に情報提供するとともに、本薬投与時には患者の状態を注意深く観察する必要がある旨を、添付文書等を用いて適切に注意喚起する必要があると判断した。また、CRS に対する前投与に係る規定、並びに CRS 及び ICANS 発現時の本薬の休薬等の対応については、添付文書の用法・用量に関連する注意の項等で、適切に注意喚起する必要があると判断した（7.R.5 参照）。ただし、申請時の用法・用量に関連する注意の項で設定されている、CRS に対する前投与に使用する具体的な薬剤名、CRS 及び ICANS の各 Grade に相当する症状の具体的な内容及び処置の内容等の管理方法については、CRS 及び ICANS 発現時の本薬の休薬・中止の情報ではないこと等から、用法・用量に関連する注意の項に記載するのは適切ではなく、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。

また、入院管理については、下記の点等を考慮すると、03 試験と同様に、少なくとも初回投与後 48 時間及び 2 回目投与後 24 時間は入院管理を必須とすることが適切と考える。

- 03 試験では初回のプライミング投与時は本薬投与後 48 時間、2 回目のプライミング投与時は本薬投与後 24 時間を入院下で管理することにより、03 試験 Pool 1 において認められた CRS 及び ICANS の大部分が Grade1 又は 2 で管理可能であったこと。
- 03 試験 Pool 1 において、第 1 サイクルの初回及び 2 回目プライミング投与時に CRS 及び ICANS の発現頻度が高い傾向にあること

さらに、03 試験において本薬初回投与時には本薬投与から 3 日目以降、本薬 2 回目投与時には本薬投与から 2 日以降も CRS 及び ICANS の発現が認められていることを考慮すると、初回投与後 48 時間及び 2 回目投与後 24 時間以降の期間についても、患者の状態等を踏まえて入院下での管理の必要性を慎重に検討することが適切と考える。

したがって、入院管理に係る当該内容を添付文書等で注意喚起することが適切と判断した。

7.R.3.3　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「感染症および寄生虫症」に該当する PT を集計した。

03 試験 Pool 1 における感染症の発現状況は、表 43 のとおりであった。

表 43　発現率が 5%以上の感染症の発現状況（03 試験 Pool 1）

MedDRA PT （MedDRA/J ver.25.0）	例数（%）	
	183 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
感染症	122（66.7）	69（37.7）
上気道感染	29（15.8）	0
COVID-19 肺炎	23（12.6）	22（12.0）
肺炎	22（12.0）	10（5.5）
尿路感染	18（9.8）	5（2.7）
副鼻腔炎	17（9.3）	3（1.6）

03 試験 Pool 1 において、死亡に至った感染症は 12 例（6.6%：COVID-19 肺炎及び敗血症性ショック各 4 例、COVID-19、アデノウイルス感染、アデノウイルス性肺炎、シュードモナス性肺炎及び敗血症各 1 例に認められ、うち、敗血症性ショック及びシュードモナス性肺炎各 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。重篤な感染症は 76 例（41.5%：2 例以上に認められた事象は、COVID-19 肺炎 22 例、肺炎 12 例、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎及び敗血症 7 例、敗血症性ショック 6 例、COVID-19 及び尿路感染各 5 例、菌血症及び細菌性肺炎各 4 例、腎盂腎炎及び副鼻腔炎 3 例、クレブシエラ性敗血症、CMV 感染再燃及び医療機器関連菌血症各 2 例）に認められた。このうち、肺炎 6 例、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎 3 例、細菌性肺炎、腎盂腎炎及び副鼻腔炎各 2 例、敗血症及び敗血症性ショック各 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。本薬の投与中止に至った感染症は 12 例（6.6%：2 例以上に認められた事象は、敗血症性ショック 4 例、COVID-19 肺炎 3 例、敗血症 2 例）、本薬の休薬に至った感染症は 76 例（41.5%）、本薬の減量に至った感染症は 1 例（0.5%）に認められた。

機構は、03 試験における①HBV 感染症及び日和見感染症（ウイルスの再活性化を含む）に対するスクリーニング、モニタリング及び予防投与の実施状況、並びに②HBV 感染症及び日和見感染症の発現状況について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

HBV 感染症及び日和見感染症として、結核菌、CMV、ニューモシスチス・イロベチイ、VZV 及び JC ウイルスについて検討した。

上記①について、本薬投与開始前のスクリーニングとして、活動性 HBV や活動性でコントロール不良の細菌、真菌又はウイルス感染を有する患者は除外することとされた。また、モニタリングとして、CMV にについて PCR での CMV 定量をリスク因子に応じた治験責任医師の判断により、1～3 カ月に 1 回のスケジュールで実施することとされた。予防投与については、日和見感染症を含む感染症の予防投与を実施することとされ、治験実施計画書に規定された内容、又は治験実施施設での標準的な治療方針にしたがって感染症の予防投与を実施することとされた。

上記②について、03 試験 Pool 1 における HBV 感染症及び日和見感染症の発現状況は、下記のとおりであった。

- HBV による感染症[39] について、7/183 例（3.8%）で予防投与が実施された。HBV による感染症は予防投与が実施された患者では認められず、予防投与が実施されなかった患者では 1/176 例（0.6%）に認められた。

---

[39] MedDRA PT の「急性 B 型肝炎」、「B 型肝炎再活性化」、「B 型肝炎」及び「慢性 B 型肝炎」を集計した。

- 結核菌による感染症[40] について、予防投与は実施されなかった。結核菌による感染症は認められなかった。
- CMV による感染症[41] について、2/183 例（1.1%）で予防投与が実施された。CMV による感染症は、予防投与が実施された患者では 2/2 例（100%）に認められ、予防投与が実施されなかった患者では 12/181 例（6.6%）に認められた。
- ニューモシスチス・イロベチイによる感染症[42] について、86/183 例（47.0%）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、予防投与が実施された患者では 5/86 例（5.8%）で認められ、予防投与が実施されなかった患者では 2/97 例（2.1%）で認められた。
- VZV による感染症[43] について、155/183 例（84.7%）で予防投与が実施された。VZV による感染症は、予防投与が実施された患者では認められず、予防投与が実施されなかった患者では 1/28 例（3.6%）に認められた。
- JC ウイルスによる感染症[44] について、予防投与は実施されなかった。JC ウイルスによる感染症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。

骨髄抑制等の影響である可能性も考えられるものの、03 試験 Pool 1 において感染症が複数例に認められていること、本薬との因果関係が否定できない重篤な感染症（日和見感染症を含む）及び死亡に至った感染症が認められていることを考慮すると、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、臨床試験における日和見感染症を含む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注意喚起する必要があると判断した。また、臨床試験で実施された日和見感染症に対する予防投与等の安全対策の内容について、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。

7.R.3.4　血球減少

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

---

40) MedDRA PT の「副腎結核」、「骨結核」、「結核性結膜炎」、「皮膚結核」、「播種性結核」、「耳結核」、「精巣上体結核」、「肺外結核」、「女性生殖器結核」、「免疫再構築炎症反応症候群関連結核」、「腸結核」、「関節結核」、「尋常性狼瘡」、「リンパ節結核」、「男性生殖器結核」、「乳腺結核」、「結核性髄膜炎」、「食道結核」、「口腔結核」、「結核性心膜炎」、「結核性腹膜炎」、「結核性前立腺炎」、「肺結核腫」、「肺結核」、「腎結核」、「結核性卵管炎」、「脾臓結核」、「甲状腺結核」、「中枢神経系結核腫」、「結核」、「膀胱結核」、「消化器結核」、「肝結核」、「中枢神経系結核」、「眼結核」、「泌尿生殖器結核」、「胸腔内リンパ節結核」、「末梢リンパ節結核」、「子宮頚部結核」、「尿管結核」、「結核性子宮内膜炎」、「結核性喉頭炎」、「結核性骨盤内炎症性疾患」、「結核性胸膜炎」及び「結核性腱鞘炎」を集計した。

41) MedDRA PT の「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 感染再燃」、「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 性膵炎」、「CMV 性心膜炎」、「CMV 症候群」、「CMV 性尿路感染」、「CMV 血症」、「播種性 CMV 感染」、「CMV 性脳炎」及び「CMV 性肺炎」を集計した。

42) MedDRA PT の「ニューモシスチス・イロベチイ感染」及び「ニューモシスチス・イロベチイ肺炎」を集計した。

43) MedDRA PT の「播種性水痘」、「播種性 VZV 感染」、「出血性水痘症候群」、「帯状疱疹」、「皮膚播種性帯状疱疹」、「播種性帯状疱疹」、「神経合併症を伴う帯状疱疹感染」、「帯状疱疹性髄膜炎」、「帯状疱疹性髄膜脳炎」、「帯状疱疹性髄膜脊髄炎」、「帯状疱疹性髄膜神経根炎」、「帯状疱疹性壊死性網膜症」、「耳帯状疱疹」、「帯状疱疹性咽頭炎」、「帯状疱疹再燃」、「眼帯状疱疹」、「口腔帯状疱疹」、「水痘」、「水痘脳炎」、「水痘性角膜炎」、「水痘髄膜炎」、「水痘帯状疱疹性胃炎」、「水痘帯状疱疹性食道炎」、「水痘帯状疱疹性肺炎」、「水痘帯状疱疹性敗血症」及び「VZV 感染」を集計した。

44) MedDRA PT の「JC ウイルス感染」及び「進行性多巣性白質脳症」を集計した。

血球減少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）」に該当する PT を集計した。

03 試験 Pool 1 における血球減少の発現状況は、表 44 のとおりであった。

表 44　発現率が 5%以上の血球減少の発現状況（03 試験 Pool 1）

MedDRA PT （MedDRA/J ver.25.0）	例数（%）	
	183 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
血球減少	149（81.4）	141（77.0）
貧血	98（53.6）	77（42.1）
好中球減少症	55（30.1）	53（29.0）
血小板減少症	40（21.9）	33（18.0）
リンパ球減少症	28（15.3）	24（13.1）
白血球減少症	12（6.6）	10（5.5）
好中球数減少	28（15.3）	25（13.7）
リンパ球数減少	27（14.8）	26（14.2）
血小板数減少	25（13.7）	14（7.7）
白血球数減少	18（9.8）	11（6.0）

03 試験 Pool 1 において、重篤な血球減少は 16 例（8.7%：貧血 8 例、発熱性好中球減少症 4 例、血小板減少症 3 例、赤芽球癆 2 例、好中球減少症及び好中球数減少各 1 例）に認められ、うち、貧血 5 例、発熱性好中球減少症 4 例、血小板減少症 2 例、赤芽球癆、好中球減少症及び好中球数減少各 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。本薬の投与中止に至った血球減少は 4 例（2.2%：好中球減少症、発熱性好中球減少症、血小板数減少、好中球数減少及び白血球数減少各 1 例）、本薬の休薬に至った血球減少は 63 例（34.4%）、本薬の減量に至った血球減少は 22 例（12.0%）に認められた。死亡に至った血球減少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。

03 試験 Pool 1 において Grade 3 以上の血球減少の発現率が高かったこと、本薬との因果関係が否定できない重篤な血球減少が認められていること等を考慮すると、本薬投与時には血球減少の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における血球減少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、本薬の休薬、投与中止等の処置が可能となるように、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.3.5　末梢性ニューロパチー

申請者は、本薬投与による末梢性ニューロパチーの発現状況について、以下のように説明している。

末梢性ニューロパチーに関連する有害事象として、MedDRA SMQ の「末梢性ニューロパチー（広域）」及び「ギラン・バレー症候群（狭域）」に該当する PT を集計した。

03 試験 Pool 1 における末梢性ニューロパチーの発現状況は、表 45 のとおりであった。

表 45　発現率が 3%以上の末梢性ニューロパチーの発現状況（03 試験 Pool 1）

MedDRA PT （MedDRA/J ver.25.0）	例数（%） 183 例 全 Grade	 Grade 3 以上
末梢性ニューロパチー	35（19.1）	2（1.1）
末梢性感覚ニューロパチー	9（4.9）	1（0.5）
錯感覚	7（3.8）	0

03 試験 Pool 1 において、重篤な末梢性ニューロパチーは 2 例（1.1%：筋力低下及びギラン・バレー症候群各 1 例）に認められ、うち、ギラン・バレー症候群 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。本薬の投与中止に至った末梢性ニューロパチーは 4 例（2.2%：ギラン・バレー症候群、多発ニューロパチー、末梢性運動ニューロパチー、末梢性感覚ニューロパチー及び末梢性感覚運動ニューロパチー各 1 例（重複あり））に認められた。本薬の休薬に至った末梢性ニューロパチーは 10 例（5.5%）、本薬の減量に至った末梢性ニューロパチーは 3 例（1.6%）に認められた。死亡に至った末梢性ニューロパチー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。

03 試験 Pool 1 において末梢性ニューロパチーの発現率が高かったこと、本薬との因果関係が否定できない重篤な末梢性ニューロパチーが認められていることを考慮すると、神経学的事象（ICANS 含む）（7.R.3.2 参照）とともに、本薬投与時には末梢性ニューロパチーの発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における末梢性ニューロパチー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。

7.R.3.6　低γグロブリン血症

申請者は、本薬投与による低γグロブリン血症の発現状況について、以下のように説明している。

低γグロブリン血症に関連する有害事象として、MedDRA PT の「血中免疫グロブリン G 減少」、「グロブリン減少」、「低γグロブリン血症」、「低グロブリン血症」及び「免疫グロブリン減少」を集計した。

03 試験 Pool 1 における低γグロブリン血症の発現状況は、表 46 のとおりであった。

表 46　低γグロブリン血症の発現状況（03 試験 Pool 1）

MedDRA PT （MedDRA/J ver.25.0）	例数（%） 183 例 全 Grade	 Grade 3 以上
低γグロブリン血症*	24（13.1）	4（2.2）
低γグロブリン血症	17（9.3）	2（1.1）
血中 IgG 減少	6（3.3）	1（0.5）
Ig 減少	1（0.5）	1（0.5）

*：集計対象とされた事象の合計

03 試験 Pool 1 において、重篤な低γグロブリン血症は 1 例（0.5%：低γグロブリン血症）に認められ、本薬との因果関係が否定されなかった。本薬の休薬に至った低γグロブリン血症は 3 例（1.6%）に認められた。本薬の減量に至った低γグロブリン血症は 1 例（0.5%）に認められた。死亡に至った低γグロブリン血症及び本薬の投与中止に至った低γグロブリン血症は認められなかった。

なお、03 試験では、海外診療ガイドライン（NCCN ガイドライン（v5.2022））を参考に、IgG 値が 400 mg/dL 以下の場合に低γグロブリン血症が回復するまで Ig を補充する旨が規定されていた。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

03 試験 Pool 1 において低γグロブリン血症の発現率が高かったこと、本薬との因果関係が否定できない重篤な低γグロブリン血症が認められていることを考慮すると、本薬投与時には低γグロブリン血症の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における低γグロブリン血症の発現状況及び低γグロブリン血症発現時の対応について、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。

7.R.3.7　ILD

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

ILD に関連する有害事象として、MedDRA SMQ の「間質性肺疾患（狭域）」に該当する PT を集計した。

03 試験 Pool 1 において、全 Grade の ILD は 3 例（1.6%）に認められ、うち 1 例は Grade 3 以上の事象であった。重篤な ILD は 1 例（0.5% : 肺臓炎[45]））に認められ、本薬との因果関係が否定されなかった。本薬の休薬に至った ILD は 1 例に認められた。死亡に至った ILD、本薬の投与中止に至った ILD 及び本薬の減量に至った ILD 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。

03 試験 Pool 1 において認められた ILD の発現例数は極めて限られていることから、現時点において、本薬投与と ILD 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、03 試験 Pool 1 において本薬との因果関係が否定できない重篤な ILD が認められていることを考慮すると、臨床試験における ILD 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も引き続き当該事象の発現状況について情報収集し、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.3.8　その他

上記以外の事象で、①本薬と同様に T 細胞依存性の細胞障害活性を誘導する二重特異性抗体及び BCMA を標的とする CAR-T 細胞療法の添付文書で重大な副作用として注意喚起されている事象である TLS、及び②本薬の海外添付文書において注意喚起されている肝機能障害の発現状況について、それぞれ以下のように説明している。

①　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。

---

[45] 8[redacted]歳、白人女性。03 試験のコホート B に組み入れられ、本薬投与開始 141 日目に胸部 CT 検査によりびまん性のすりガラス様陰影が認められた。本薬を休薬し、デキサメタゾン、フルチカゾン、ウメクリジニウム、ビランテロール、アトバコンの投与及び酸素療法にて治療された。165 日目に CT 検査にて所見が消失し、肺臓炎は回復したと判断された。また、同検査にて真菌感染に伴う新たな浸潤影が認められ、Grade 2 の真菌性肺炎と診断された。171 日目に真菌性肺炎のため死亡した。当該症例は合併症に COPD 及び呼吸困難を有し、本薬投与中に肺炎及び呼吸困難（Grade 3）が認められた。

TLS に関連する有害事象として、MedDRA SMQ の「腫瘍崩壊症候群（狭域）」に該当する PT を集計した。

03 試験 Pool 1 において、全 Grade の TLS は 2 例（1.1%）に認められ、いずれも Grade 3 以上の事象であった。重篤な TLS は 1 例（0.5%：TLS）に認められ、本薬との因果関係が否定されなかった。死亡に至った TLS、本薬の投与中止に至った TLS、本薬の休薬に至った TLS 及び本薬の減量に至った TLS は認められなかった。

② 肝機能障害

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

肝機能障害に関連する有害事象として、MedDRA SMQ の「肝臓関連臨床検査、徴候および症状（狭域）」、「肝臓に起因する胆汁うっ滞および黄疸（狭域）」、「非感染性肝炎（狭域）」及び「肝不全、肝線維症、肝硬変およびその他の肝細胞障害（狭域）」に該当する PT を集計した。

03 試験 Pool 1 における肝機能障害の発現状況は、表 47 のとおりであった。

表 47 発現率が 5%以上の肝機能障害の発現状況（03 試験 Pool 1）

MedDRA PT（MedDRA/J ver.25.0）	例数（%）183 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
肝機能障害	33（18.0）	11（6.0）
AST 増加	25（13.7）	8（4.4）
ALT 増加	25（13.7）	7（3.8）

03 試験 Pool 1 において、重篤な肝機能障害は 1 例（0.5%：劇症肝炎 1 例）に認められ、本薬との因果関係は否定された。本薬の投与中止に至った肝機能障害は 1 例（0.5%：γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加）に認められた。本薬の休薬に至った肝機能障害は 6 例（3.3%）、本薬の減量に至った肝機能障害は 1 例（0.5%）に認められた。死亡に至った肝機能障害は認められなかった。

なお、03 試験 Pool 1 において、Hy's law（Guidance for industry. Drug-Induced Liver Injury: Premarketing Clinical Evaluation. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. July 2009 に基づき定義）の臨床検査値に関する基準に該当した患者は 3 例に認められ、うち 1 例（AST 増加・ALT 増加・血中ビリルビン増加）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

TLS について、03 試験 Pool 1 において本薬との因果関係が否定できない重篤な TLS が 1 例に認められているものの、03 試験 Pool 1 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を考慮すると、現時点において、再発又は難治性の MM 患者における本薬投与による TLS の発現リスクについて、明確に結論付けることは困難である。したがって、当該事象については、本薬の製造販売後においても引き続き発現状況を確認し、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。

また、肝機能障害について、03 試験 Pool 1 において本薬との因果関係が否定できない重篤な肝機能障害は認められていないものの、肝機能障害の発現率が高い傾向が認められていることを考慮すると、臨床試験における肝機能障害の発現状況について、添付文書等を用いて医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

7.R.4　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おいて、以下の旨が設定されていた。

- 本薬による治療は、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。標準的な治療にはプロテアソーム阻害剤、免疫調節薬及び抗CD38モノクローナル抗体製剤のそれぞれを少なくとも1剤含むこと。

機構は、「7.R.2　有効性について」及び「7.R.3　安全性について」の項、並びに以下に示す検討の結果、効能・効果に関連する注意を下記のように設定した上で、本薬の効能・効果を「再発又は難治性の多発性骨髄腫（標準的な治療が困難な場合に限る）」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、免疫調節薬、プロテアソーム阻害剤及び抗 CD38 モノクローナル抗体製剤を含む少なくとも 3 つの標準的な治療が無効又は治療後に再発した患者を対象とすること。

7.R.4.1　本薬の臨床的位置付けについて

国内外の代表的な診療ガイドライン[46]、並びに血液学及び臨床腫瘍学の代表的な教科書[47]において、再発又は難治性の MM に対する本薬に関する記載は、以下のとおりであった。

＜診療ガイドライン＞

- NCCN ガイドライン（v2.2024）：本薬は、PI、IMiDs 及び抗 CD38 抗体を含む 4 つ以上の前治療歴を有する再発又は難治性の MM 患者に対して投与が推奨される（Category 2A[48]）

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、IMiDs、PI 又は抗 CD38 抗体医薬品をベースとした併用レジメンが推奨されており、（ⅰ）IMiDs 又は PI と DEX との 2 剤併用投与、（ⅱ）上記（ⅰ）に抗 CD38 抗体医薬品等を追加した 3 剤併用投与、又は（ⅲ）IMiDs、PI 及び DEX の 3 剤併用投与が治療選択肢として記載されている（造血器腫瘍診療ガイドライン 2023 年版（日本血液学会編）等）。しかしながら、IMiDs、PI 及び抗 CD38 抗体医薬品の治療歴を有する再発又は難治性の MM 患者に対する標準的な治療は確立しておらず、治療選択肢は極めて限られている。

以上の状況において、探索的な試験成績ではあるものの、再発又は難治性の MM 患者を対象とした 03 試験において、本薬投与の臨床的有用性が認められたこと（7.R.2 及び 7.R.3 参照）から、本薬は 03 試験の対象とされた IMiDs、PI 及び抗 CD38 抗体医薬品のそれぞれ少なくとも 1 剤による前治療歴を有する再発又は難治性の MM 患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられると考える。

---

46) 造血器腫瘍診療ガイドライン 2023 年版（日本血液学会編）、NCCN ガイドライン（v.2 .2024）及び ESMO ガイドライン（Ann Oncol 2017; 28 Suppl 4: iv62–71）

47) 血液専門医テキスト改訂第 3 版（日本血液学会編、2019）及び Williams Hematology 第 10 版（McGraw Hill Medical, 2021, USA）

48) 比較的低レベルのエビデンスに基づいており、その介入が適切であるという NCCN の統一したコンセンサスが存在する。

なお、本薬と他の治療との使い分けについて、本邦において IMiDs、PI 及び抗 CD38 抗体医薬品による治療歴を有する再発又は難治性の 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として CAR-T 療法（イデカブタゲン　ビクルユーセル及びシルタカブタゲン　オートルユーセル）があるが（造血器腫瘍診療ガイドライン 2023 年版（日本血液学会編））、CAR-T 療法は治療に際してブリッジング療法やリンパ球除去化学療法が必要となること、製造失敗や製造遅延等のリスクがある。一方、本薬ではブリッジング療法やリンパ球除去化学療法は不要であり、CAR-T 療法の実施が困難な患者又は CAR-T 療法に適さない患者に対して有効な治療選択肢となると考えられる。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬の臨床的位置付けに関する申請者の説明を了承した。なお、本薬と他の治療との使い分けについて、本薬と CAR-T 療法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から、現時点で本薬との使い分けは不明であり、造血器悪性腫瘍の治療に十分な知識と経験を持つ医師により、各治療の作用機序や安全性プロファイル等を考慮した上で、個々の患者の状態等に応じて適切な治療が選択されるものと考える。

7.R.4.2　本薬の効能・効果及び投与対象について

申請者は、本薬の効能・効果及び投与対象について、以下のように説明している。

03 試験では、IMiDs、PI 及び抗 CD38 抗体のそれぞれ少なくとも 1 剤に対して難治性[49)] を示し、かつ直近の治療に対して再発又は難治性の MM 患者が対象とされ、03 試験において、本薬投与の臨床的有用性が示された（7.R.2 及び 7.R.3 参照）。

なお、03 試験では、コホート A は BCMA を標的とした治療を受けたことがない患者、コホート B は BCMA を標的とする ADC 又は CAR-T 療法による治療を受けたことがある患者が対象とされ、日本人患者は両コホートに組み入れる計画とされたものの、コホート B に日本人患者は組入れられなかった。しかしながら、下記の点等を考慮すると、BCMA を標的とする CAR-T 療法による治療を受けたことがある日本人の再発又は難治性の MM 患者についても本薬の投与対象に含めることは可能と考える。

- 03 試験のコホート A において、日本人患者の中央判定による奏効率は、全体集団と明らかに異なる傾向は認められていないこと（7.R.2 参照）
- 03 試験のコホート A とコホート B の間、及びコホート A の日本人患者と外国人患者との間で本薬の安全性プロファイルに明らかな差異は認められなかったこと（7.R.3 参照）
- 本薬の PK に明確な国内外差は認められていないこと（6.2.8 参照）
- 再発又は難治性の MM 患者に対する診断・治療体系に明確な国内外差は認められないと考えること
- 現時点において、本邦において BCMA を標的とする CAR-T 療法後に疾患進行が認められた MM 患者に対して有効性が期待できる治療は存在しないこと

以上より、効能・効果に関連する注意の項において下記の旨を注意喚した上で、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。

---

49) 難治性は、奏効の有無を問わず、治療中又は治療の最終投与後 60 日以内に PD が認められた場合と定義された。

＜効能・効果に関連する注意＞

- 本薬による治療は、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。標準的な治療にはプロテアソーム阻害剤、免疫調節薬及び抗CD38モノクローナル抗体製剤のそれぞれを少なくとも1剤含むこと。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

効能・効果について、本薬は、IMiDs、PI 及び抗 CD38 抗体医薬品のそれぞれ少なくとも 1 剤による前治療歴を有する再発又は難治性の MM 患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられると考える（7.R.4.1 参照）。ただし、本邦において、再発又は難治性の MM に係る効能・効果で承認されている抗悪性腫瘍剤は、いずれも検証的試験の成績に基づき承認されている一方で、現時点で本薬の臨床的有用性を検証した臨床試験成績は得られていないこと等を考慮すると、本薬の投与対象は、検証的な試験成績に基づき有効性が示された標準的な治療が困難な再発又は難治性の MM 患者である旨を効能・効果で明記することが適切であると考える。

以上より、効能・効果に関連する注意の項を下記のとおり整備した上で、本薬の効能・効果を「再発又は難治性の多発性骨髄腫（標準的な治療が困難な場合に限る）」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、免疫調節薬、プロテアソーム阻害剤及び抗 CD38 モノクローナル抗体製剤を含む少なくとも 3 つの標準的な治療が無効又は治療後に再発した患者を対象とすること。

また、BCMA を標的とする CAR-T 療法による治療を受けたことがある日本人患者を本薬の投与対象に含めることは可能と考える旨の申請者の説明は一定の理解は可能である。ただし、当該患者を対象とした臨床試験成績が得られていないことから、本薬の製造販売後に引き続き情報収集する必要があると判断した。

7.R.5　用法・用量について

本薬の申請用法・用量は、「通常、成人にはエルラナタマブ（遺伝子組換え）として、1日目に12 mg、4日目に32 mgを1日1回皮下投与する。8日目以降は1日1回76 mgを1週間間隔で皮下投与する。奏効が認められた場合は、投与間隔を2週間間隔とする。」と設定されていた。また、用法・用量に関連する注意の項については、以下の旨が設定されていた。

＜用法・用量に関連する注意＞

- 本薬を 24 週以上投与した患者における投与間隔について。
- 疾患の進行が認められた場合又は本薬に対する忍容性が認められない場合は投与を中止すること。
- 本薬投与による CRS の発現リスクを低減させる目的の解熱鎮痛剤、副腎皮質ホルモン剤及び抗ヒスタミン剤の投与について。
- 本薬投与による CRS 及び ICANS の発現及び重症化リスクを低減させる目的のステップアップ投与について。
- 予定された投与ができなかった場合の投与について。

- 副作用による休薬後に再開する場合の用量について。
- 本薬投与により CRS、ICANS 等の副作用が発現した場合の対応について。
- 他の抗悪性腫瘍剤との併用の有効性及び安全性は確立していない。

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

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

副作用発現時の本薬の休薬又は中止基準

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

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

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

休薬後に再開する場合の用量

休薬直前の用量	休薬期間	再開時の用量
12 mg	2 週間（14 日）以内の休薬	4 日目の投与量（32 mg）で投与する注)。
	2 週間（14 日）を超える休薬	1 日目の投与量（12 mg）で投与する注)。
32 mg	2 週間（14 日）以内の休薬	8 日目の投与量（76 mg）で投与する注)。
	2 週間を超え、4 週間以内（15 日から 28 日まで）の休薬	32 mg で投与する注)。忍容性が認められた場合には 1 週間後に 76 mg を投与する注)。
	4 週間（28 日）を超える休薬	1 日目の投与量（12 mg）で投与する注)。
76 mg	6 週間（42 日）以内の休薬	76 mg で投与する。
	6 週間を超え、12 週間以内（43 日から 84 日まで）の休薬	32 mg で投与する注)。忍容性が認められた場合には 1 週間後に 76 mg を投与する注)。
	12 週間（84 日）を超える休薬	1 日目の投与量（12 mg）で投与する注)。

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

7.R.5.1　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。

03試験の用法・用量は、下記の点等を踏まえて、1サイクルを28日間とし、2段階プライミング投与として第1サイクルの第1日目及び第4日目にそれぞれ本薬12及び32 mgを皮下投与、第1サイクルの第8日目以降は本薬76 mgをQWで皮下投与することとされた。また、本薬76 mgのQW投与を少なくとも6サイクル実施し、PR以上の奏効が2カ月以上持続している場合、投与間隔をQ2Wに変更すると設定された。

- 再発又は難治性の MM 患者を対象とした海外第 I 相試験（01 試験）のパート 1 の SC 単独投与コホートにおいて、本薬 215 μg/kg 以上の用量で有効性が認められ、検討された最高用量である本薬 1,000 μg/kg の皮下投与で DLT が認められなかったこと
- 01 試験のパート 1 における静脈内投与及び皮下投与のデータに基づく PPK 解析の結果、体重は本薬の曝露量に臨床的に意味のある共変量ではなかったことから、本薬 1,000 μg/kg に相当する固定用量である本薬 76 mg の QW 投与が RP2D であると考えたこと
- 01 試験における以下の検討結果等に基づき、CRS の発現を低減するために、第 1 サイクルの第 1 日目に 12 mg、第 4 日目に 32 mg を投与する 2 段階プライミング投与を行うことが適切と考えたこと
  - 01 試験の SC 単独コホートにおいて、CRS は主に初回投与後に発現し、2 回目投与後に CRS を発現したのは 2/50 例のみであり、3 回目以降の投与では CRS は認められなかったこと
  - プライミング投与法は、最初に低用量で免疫反応を緩徐に増幅することにより、CRS の発現率及び重症度を低下させることを目的として、本剤と同様の作用機序を有する二重特異性抗体の治療で一般的に用いられていること
  - 01 試験において、1 段階プライミング投与（本薬 600 μg/kg を第 1 日目に皮下投与）が実施されたパート 1.1 の患者を含め、初回投与後の CRS の重症度が最も高かったため、CRS の発現は主に初回曝露量と関連すると考えられたこと
  - 01 試験のパート 1 のデータを用いたロジスティック回帰分析により、初回投与 24 時間以内の本薬の C_{max} が高いほど、全 Grade 及び Grade 2 以上の CRS が発現する確率が高かったこと
- 投与間隔について、本薬のQW投与を少なくとも6サイクル実施、PR以上の奏効が2カ月以上持続している患者では腫瘍量が減少し、より低い用量強度で十分に効果を維持できる可能性があることから、当該患者では本薬の投与間隔をQWからQ2Wに変更することは可能と考えたこと

上記の設定で実施された03試験の結果、本薬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、03試験の設定に基づき、本薬の申請用法・用量を設定した。

また、①03試験で中央判定による奏効が認められデータカットオフの12週間以上前に本薬の投与間隔をQWからQ2Wに変更した患者において、48例中45例（93.8%）で投与間隔変更から12週間以上の奏効の維持又はより深い奏効が認められたこと、②03試験では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と設定されていたこと等を踏まえ、用法・用量に関連する注意の項において、①本薬の投与を24週以上受け、奏効が認められている場合は、投与間隔をQ2Wとする旨、及び②疾患進行が認められた場合又は本薬に対する忍容性が認められない場合は投与を中止する旨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。

用法・用量について、申請者の説明を概ね了承した。ただし、用法・用量に関連する注意の項に設定されていた、本薬の治療を少なくとも 24 週間受けた患者で、奏効が認められている場合は投与間隔を Q2W とする旨については、用法・用量に明記することが適切であり、本薬の用法・用量を下記のとおり設定することが適切であると判断した。

なお、用法・用量に関連する注意の項に設定されていた、疾患の進行が認められた場合又は本薬に対する忍容性が認められない場合は投与を中止する旨の注意喚起については、抗悪性腫瘍剤による治療を実施する上での一般的な留意事項であることに加え､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を考慮すると、当該注意喚起を設定する必要性は低いと判断した。また、用法・用量に関連する注意の項に設定されていた、本薬をステップアップ投与する旨の注意喚起（7.R.3.2 参照）については、用法・用量に記載されている内容であり不要であると判断した。

＜用法・用量＞

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

7.R.5.2　本薬の休薬・中止基準等について

申請者は、副作用発現時の本薬の休薬・中止基準等について、以下のように説明している。

＜休薬・中止基準について＞

本薬の忍容性が確認された 03 試験の本薬の休薬・中止基準を参考に、下記に示す変更を加える。

- 好中球減少が発現した場合の基準について、03 試験では好中球数が 1.0×10^9/L 未満の場合に休薬すると設定されたものの、本薬の曝露量と Grade 3 以上の好中球減少症の発現率に明確な関連は認められなかったことから、一般的に感染症リスクが高まるとされている、好中球数が 0.5×10^9/L 未満に休薬することに変更した。
- 末梢性ニューロパチーが発現した場合の基準について、03 試験の開始時点で得られていた本薬の安全性情報は限定的であったこと、01 試験で重篤な末梢性ニューロパチーが認められていたことから、03 試験では、保守的な基準として Grade 2 の事象（初回）が発現した場合には Grade 1 に回復するまで休薬、Grade 2 の事象（再発）又は Grade 3 若しくは 4 の事象が発現した場合には本薬の投与中止が推奨されていた。しかしながら、①03 試験における末梢性ニューロパチーの発現状況（7.R.3.5

参照）を踏まえると、本薬による末梢性ニューロパチーのリスクは比較的低く、その他の非血液学的毒性と同様に Grade 3 又は 4 が発現した場合には直ちに投与中止するのではなく、休薬等で対応することで管理可能と考えたこと、②03 試験 Pool 1 において 2 例が Grade 3 の末梢性ニューロパチーにより本薬の投与を中止しているものの、症状や患者の状態、その他の治療選択肢等を総合的に評価し、適切と判断される場合に Grade 1 以下に回復後に投与を再開することは許容されると考え、Grade 3 又は 4 の事象が発現した場合には直ちに投与中止するのではなく、休薬等の対応を行なうこととした。

- 非血液学的毒性が発現した場合の基準について、03 試験開始時点で得られていた本薬の安全性情報は限定的であったことから、03 試験では、保守的な基準として末梢性ニューロパチー以外の Grade 4 の事象が発現した場合には本薬の投与中止が推奨されていた。しかしながら、03 試験 Pool 1 では本薬との因果関係が否定できない Grade 4 の非血液学的事象が 4 例（急性呼吸不全、アミラーゼ増加、低カリウム血症、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎及び TLS 各 1 例（重複あり））に認められたものの、いずれの事象も本薬を継続又は休薬[50] により回復し、本薬の投与再開後に再発が認められなかったこと等から、Grade 4 の非血液学的事象が発現した場合であっても、投与中止を必須とせず、回復するまで休薬することとした。

＜投与再開時の投与量について＞

副作用による休薬後の本薬の再開時の投与量について、03 試験では休薬期間にかかわらず、休薬前と同用量又は休薬前の用量から減量[51] することとされたものの、下記の点等から、本薬による副作用は休薬により管理可能であり、減量は不要と考えている。

- CRS 以外の副作用と本薬の曝露量に明確な関連は認められなかったこと（6.2.6.2 参照）
- 本薬の減量に至った有害事象と本薬の曝露量に明確な関連は認められなかったこと

さらに、03 試験では休薬期間にかかわらず、再開時には休薬前と同用量又は減量して投与すると設定していたが、CRS の更なるリスク低減を目的として、PPK モデル（6.2.5 参照）を用いて、本薬を申請用法・用量で投与した場合及び休薬した場合の血清中本薬濃度を推定した結果（表 48）に加え、下記の点を考慮し、保守的に休薬期間に応じた再開時の本薬の用量を設定した。

- 09 試験及び 03 試験で 2 段階プライミング投与を実施した患者のデータを用いたロジスティック回帰分析の結果、初回プライミング投与後の C_{max} の増加に伴い、全 Grade の CRS の発現率が上昇する傾向が認められた。したがって、投与再開直前の血清中本薬濃度が、本薬を申請用法・用量で投与した際の 12 mg 投与後の C_{max} を下回る場合には、12 mg で投与を再開し、2 段階のプライミング投与（1 日目に 12 mg、4 日目に 32 mg）を再度実施することが適切である。
- 投与再開直前の血清中本薬濃度が、本薬を申請用法・用量で投与した際の 12 mg 投与後の C_{max} と同程度以上かつ 32 mg 投与後の C_{max} を下回る場合には、12 mg 初回投与後と同程度のサイトカイン放出に対する刺激が得られていると考えること等から、32 mg で投与を再開することが適切である。
- 投与再開直前の血清中本薬濃度が本薬を申請用法・用量で投与した際の 32 mg 投与後の C_{max} と同程

[50] 03 試験における副作用発現時の用量調節基準は推奨であり、治験担当医師による措置は許容されており、当該症例では Grade 4 の事象発現時に本薬の投与は中止されなかった。
[51] 03 試験では、本薬 76 mg 投与時には本薬 44 mg、本薬 44 mg 投与時には本薬 32 mg に減量することとされ、本薬 32 mg 未満への減量が必要な場合には本薬の投与を中止することとされた。

度以上であった場合には、32 mg 投与後と同程度のサイトカイン放出に対する刺激が得られていると考えること等から、76 mg で投与を再開することが適切である。

表 48　申請用法・用量で投与した場合又は休薬した場合の本薬濃度（推定値）

用法・用量	12 mg 投与後の C_{max}（ng/mL）	32 mg 投与後の C_{max}（ng/mL）
申請用法・用量	760（33.3）	3,172（29.4）

休薬直前の用量	休薬期間	投与再開直前の血清中本薬濃度（ng/mL）
12 mg*1	14 日間	686（36.6）
	21 日間	460（51.8）
32 mg*2	14 日間	2,322（36.4）
	28 日間	1,072（70.1）
	42 日間	559（113）
76 mg*3	42 日間	2,979（91.6）
	84 日間	611（211）
	91 日間	469（242）

幾何平均値（幾何変動係数%）、*1：第 1 日目に 12 mg を投与した後に休薬、*2：第 1 日目に 12 mg、第 4 日目に 32 mg を投与した後に休薬、*3：第 1 日目に 12 mg、第 4 日目に 32 mg、第 8 日目から 76 mg を QW で 4 回投与した後に休薬

なお、03 試験の本薬 12、32 又は 76 mg の各投与後に休薬した患者における、休薬期間別の再開時の本薬の用量及び再開時の CRS の発現状況は、表 49 のとおりであった。

表 49　03 試験における本薬投与後の再開時における
休薬期間別の本薬の再開時用量及び再開時の CRS の発現状況

投与時期（投与量）	休薬期間		再開時の本薬の用量		CRS の発現
第 1 サイクルの第 1 日目（本薬 12 mg 投与時）	3 日超 14 日以内	51 件	32 mg	51 件	10 件（Grade 1 が 9 件、Grade 2 が 2 件）
	14 日超	1 件	32 mg	1 件	発現なし
第 1 サイクルの第 4 日目（本薬 32 mg 投与時）	4 日超 14 日以内	63 件	32 mg	5 件	発現なし
			76 mg	58 件	4 件（Grade 1 及び Grade 2 が各 2 件）
	14 日超 28 日以内	3 件	32 mg	2 件	発現なし
			76 mg	1 件	1 件（Grade 1）
	28 日超	1 件	32 mg	1 件	発現なし
第 1 サイクルの第 8 日目以降（本薬 76 mg 投与時）	7 日超 42 日以内	236 件	32 mg	8 件	発現なし
			44 mg	21 件	発現なし
			76 mg	207 件	2 件（いずれも Grade 1）
	42 日超 84 日以内	8 件	32 mg	3 件	発現なし
			76 mg	5 件	発現なし
	84 日超	3 件	32 mg	1 件	発現なし
			44 mg	1 件	発現なし
			76 mg	1 件	発現なし

また、本薬 32 mg 又は 76 mg 投与後に休薬し、その後本薬 32 mg で再開する場合の、本薬 76 mg への増量までの期間について、03 試験では本薬 32 mg で再開した後、忍容性が認められた場合には 1 週間後に 76 mg への増量が実施されていたことを踏まえ、当該内容を設定した。

＜投与再開時の CRS に対する前投与（解熱鎮痛剤、副腎皮質ホルモン剤及び抗ヒスタミン剤）について＞

本薬 12 mg 又は 32 mg 投与後に休薬し、その後本薬の投与を再開する場合について、03 試験では本薬の 2 段階プライミング投与時（第 1 サイクルの第 1 日目の 12 mg 投与時及び第 4 日目の 32 mg 投与時）及び最初の本薬 76 mg 投与時（第 1 サイクルの第 8 日目）に CRS に対する前投与を実施すると設定していたことを踏まえ、本薬投与時に前投与を実施する旨を注意喚起する。

また、本薬 76 mg 投与後に休薬し、その後本薬の投与を再開する場合の CRS に対する前投与については、下記のように考える。

- 本薬 12 mg で再開する場合には、03 試験では本薬の 2 段階プライミング投与時（第 1 サイクルの第 1 日目の 12 mg 投与時及び第 4 日目の 32 mg 投与時）及び最初の本薬 76 mg 投与時（第 1 サイクルの第 8 日目）に前投与を実施すると設定していたことを踏まえ、本薬投与時に前投与を実施する旨を注意喚起する。
- 本薬 32 mg で再開する場合、2 段階プライミング投与の再実施には該当しないものの、安全性を重視し、本薬 32 mg 投与時に前投与を実施する旨を注意喚起する。一方、本薬 32 mg 投与から 1 週間後の 76 mg 投与時については、①既に本薬 76 mg が投与されていること、②03 試験において、本薬 76 mg の初回投与時以降の CRS の発現リスクは十分低いと考えることから、本薬投与時に前投与を必須とする必要はないと考える。
- 本薬 76 mg で再開する場合には、①既に本薬 76 mg が投与されていること、②03 試験において本薬の 4 回目投与以降の CRS の発現及び重症化リスクは十分低いと考えることから、本薬投与時に前投与を必須とする必要はないと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

副作用発現時の休薬及び中止基準について、申請者の説明を了承した。

また、休薬後に再開する場合の本薬の用量について、03 試験では休薬期間に応じた再開時の本薬の用量は規定されておらず、用法・用量に関連する注意の項に設定した休薬期間に応じた再開時の本薬の用量の規定に従って実施した臨床試験成績は得られていない。しかしながら、本薬の CRS の発現リスクの低減を期待し、保守的に休薬期間に応じた再開時の用量を設定することについては一定の理解は可能と考える。ただし、本薬 76 mg 投与後に休薬し、その後本薬 32 mg で再開する場合について、CRS の発現リスクを考慮して当該用量で再開し、かつ本薬 32 mg での再開時に CRS に対する前投与を実施すると設定していること等を考慮すると、保守的な対応として、再開 1 週間後の 76 mg 投与時についても CRS に対する前投与を実施することが適切と考える。

以上より、副作用発現時の本薬の休薬・中止基準及び休薬後に再開する場合の用量について、下記のとおり設定することが適切であると判断した。

＜用法・用量に関連する注意＞

- 本薬投与により副作用が発現した場合には、次の基準を参考に本薬を休薬又は中止すること。

副作用発現時の本薬の休薬又は中止基準

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

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

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

休薬後に再開する場合の用量

休薬直前の用量	休薬期間	再開時の用量
12 mg	2 週間（14 日）以内の休薬	4 日目の投与量（32 mg）で投与する[注)]。
	2 週間（14 日）を超える休薬	1 日目の投与量（12 mg）で投与する[注)]。
32 mg	2 週間（14 日）以内の休薬	8 日目の投与量（76 mg）で投与する[注)]。
	2 週間を超え、4 週間以内（15 日から 28 日まで）の休薬	32 mg で投与する[注)]。忍容性が認められた場合には 1 週間後に 76 mg を投与する[注)]。
	4 週間（28 日）を超える休薬	1 日目の投与量（12 mg）で投与する[注)]。
76 mg	6 週間（42 日）以内の休薬	76 mg で投与する。
	6 週間を超え、12 週間以内（43 日から 84 日まで）の休薬	32 mg で投与する[注)]。忍容性が認められた場合には 1 週間後に 76 mg を投与する[注)]。
	12 週間（84 日）を超える休薬	1 日目の投与量（12 mg）で投与する[注)]。

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

7.R.5.3　他の抗悪性腫瘍剤との併用投与について

申請者は、本薬と他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。

現時点において、再発又は難治性の MM 患者を対象に、他の抗悪性腫瘍剤との併用により本薬を申請用法・用量で投与した際の臨床的有用性を検討した臨床試験成績は得られていないことから、当該患者に対して、本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用投与は推奨されないと考える。以上より、用法・用量に関連する注意の項で、他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない旨を設定した。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.6　製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後調査の計画について、以下のように説明している。

製造販売後の使用実態下における本薬の安全性等を検討することを目的として、本薬が投与された全

例を対象とした製造販売後調査の実施を計画している。
本調査の安全性検討事項については、03 試験における有害事象の発現状況を踏まえ、本薬投与時に特に注意すべき事象である CRS、神経毒性（ICANS を含む）、重篤な感染症及び長期投与時の安全性を設定した。
調査予定症例数については、上記の安全性検討事項に設定した事象の 03 試験 Pool 1 における発現率等を考慮し、375 例と設定した。
観察期間については、上記の安全性検討事項に設定した事象の 03 試験 Pool 1 における発現時期等を考慮し、本薬の投与開始から 1 年間と設定した。

機構は、臨床試験におけるCRSの発現状況等（7.R.3.2参照）に基づき、本薬投与による患者の安全性を確保するための施設要件等について説明を求め、申請者は以下のように説明した。
本薬のCRS発現のリスク等を考慮すると、適切な安全対策が講じられた医療施設・医療従事者の下において本薬が使用されるよう、適切な情報提供等を行うべきと考える。具体的には、①CRS等が発生した際には、夜間も含めて緊急性のある状況に対応可能であり、自施設又は連携施設において入院管理が可能[52]、かつ副作用の鑑別に必要な検査の結果が直ちに得られる体制が整っている施設において使用されること、②がん患者の薬物療法に関する十分な知識と経験があり、かつ造血器悪性腫瘍の治療に十分な知識と経験を有する医師により管理されること、③医療従事者に対して、添付文書や医療関係者向け資材を用いたCRS及びICANSの予防や対策等の情報提供を実施すること、を検討している。

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した製造販売後調査を実施し、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考慮し、CRS、神経学的事象（ICANS 含む）、感染症、血球減少、低γグロブリン血症及び ILD 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の事象の臨床試験における発現状況を考慮した上で再検討する必要があると判断した。

また、CRS の発現に対する患者の安全性確保のための施設要件等について、臨床試験における CRS の発現率、重篤性等を考慮すると、本薬投与においては、緊急時に十分対応できる施設において、CRS 等の本薬の副作用について十分な知識があり、かつ CRS 等の管理が可能な医師により患者へ投与が行われるように、申請者が上記のように説明する内容に基づいて、適切な対策を講じる必要があると判断した。

7.2　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」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。

[52]　バイタルサインの 24 時間モニタリング設備、高流量の酸素投与が可能な呼吸管理設備及び脳波測定設備を有する

7.2.1　国内第Ⅰ相試験（02 試験）

有害事象は 4/4 例（100%）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 4/4 例（100%）に認められた。発現率が 50%以上の有害事象は表 50 のとおりであった。

表 50　発現率が 50%以上の有害事象

SOC 　PT （MedDRA/J ver.25.0）	例数（%） 4 例 全 Grade	 Grade 3 以上
全有害事象	4（100）	4（100）
胃腸障害		
下痢	2（50.0）	0
一般・全身障害および投与部位の状態		
注射部位反応	2（50.0）	0
発熱	2（50.0）	0
感染症および寄生虫症		
肺炎	3（75.0）	2（50.0）
血液およびリンパ系障害		
好中球減少症	3（75.0）	3（75.0）
リンパ球減少症	2（50.0）	2（50.0）
免疫系障害		
CRS	4（100）	1（25.0）
低γグロブリン血症	2（50.0）	0
臨床検査		
体重減少	2（50.0）	0

重篤な有害事象は 3/4 例（75.0%）に認められた。認められた重篤な有害事象は、肺炎 2 例（50.0%）、倦怠感及び死亡各 1 例（25.0%）であった。このうち、肺炎 2 例、倦怠感及び死亡各 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.2.2　国際共同第Ⅰb/Ⅱ相試験（09 試験）

7.2.2.1　パート 1

有害事象は全例に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 32/33 例（97.0%）に認められた。発現率が 20%以上の有害事象は表 51 のとおりであった。

表 51　発現率が 20%以上の有害事象

SOC 　PT （MedDRA/J ver.25.0）	例数（%） 33 例 全 Grade	 Grade 3 以上
全有害事象	33（100）	29（87.9）
胃腸障害		
下痢	14（42.4）	2（6.1）
悪心	8（24.2）	0
一般・全身障害および投与部位の状態		
疲労	12（36.4）	1（3.0）
注射部位反応	9（27.3）	0
発熱	12（36.4）	0
血液およびリンパ系障害		
好中球減少症	18（54.5）	18（54.5）
貧血	14（42.4）	10（30.3）
白血球減少症	7（21.2）	4（12.1）
神経系障害		
頭痛	9（27.3）	0
代謝および栄養障害		
食欲減退	13（39.4）	0
低カリウム血症	8（24.2）	3（9.1）
免疫系障害		
CRS	20（60.6）	0

重篤な有害事象は 20/33 例（60.6%）に認められた。認められた重篤な有害事象は、CRS 6 例（18.2%）、疾患進行 3 例（9.1%）、CMV 血症、下痢、敗血症、肺炎、発熱及び発熱性好中球減少症各 2 例（6.1%）、ウイルス性網膜炎、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、パラインフルエンザウイルス感染、レンサ球菌性菌血症、形質細胞腫、倦怠感、好中球減少性敗血症、上気道感染、神経痛、帯状疱疹、大腸菌性菌血症、転倒、尿路感染及び蜂巣炎各 1 例（3.0%）であった。このうち、CRS 6 例、CMV 血症、下痢、肺炎及び発熱性好中球減少症各 2 例、ウイルス性網膜炎、形質細胞腫、上気道感染、帯状疱疹、大腸菌性菌血症、尿路感染、敗血症、発熱及び蜂巣炎各 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は 5/33 例（15.2%）に認められた。認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、ウイルス性網膜炎、血小板減少症、好中球減少症、疾患進行及び敗血症各 1 例（3.0%）であった。このうち、ウイルス性網膜炎、血小板減少症及び好中球減少症各 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

7.2.2.2　パート 2A 用量レベル 1

有害事象は全例に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 10/12 例（83.3%）に認められた。発現率が 20%以上の有害事象は表 52 のとおりであった。

表 52　発現率が 20%以上の有害事象

SOC PT （MedDRA/J ver.25.0）	例数（%） 12 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	12（100）	10（83.3）
胃腸障害		
下痢	6（50.0）	0
悪心	3（25.0）	0
一般・全身障害および投与部位の状態		
疲労	7（58.3）	1（8.3）
注射部位反応	5（41.7）	0
感染症および寄生虫症		
下気道感染	3（25.0）	2（16.7）
筋骨格系および結合組織障害		
四肢痛	4（33.3）	0
背部痛	3（25.0）	0
関節痛	3（25.0）	0
血液およびリンパ系障害		
好中球減少症	6（50.0）	6（50.0）
貧血	6（50.0）	6（50.0）
白血球減少症	3（25.0）	3（25.0）
血小板減少症	4（33.3）	3（25.0）
代謝および栄養障害		
食欲減退	5（41.7）	0
免疫系障害		
CRS	9（75.0）	0

重篤な有害事象は 10/12 例（83.3%）に認められた。認められた重篤な有害事象は、CRS 6 例（50.0%）、下気道感染 2 例（16.7%）、COVID-19、COVID-19 肺炎、SARS-CoV-2 検査陽性、ウイルス感染、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、疾患進行、上気道感染、敗血症、敗血症性ショック及び ICANS 各 1 例（8.3%）であった。このうち、CRS 6 例、ウイルス感染、下気道感染、敗血症及び ICANS 各 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は 3/12 例（25.0%）に認められた。認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、CRS、敗血症性ショック、疲労及び末梢性感覚ニューロパチー各 1 例（8.3%）であった。このうち、CRS、疲労及び末梢性感覚ニューロパチー各 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

7.2.3　国際共同第Ⅱ相試験（03 試験）

有害事象は全例に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、コホート A で 112/123 例（91.1%）、コホート B で 59/64 例（92.2%）に認められた。いずれかのコホートで発現率が 20%以上の有害事象は表 53 のとおりであった。

表 53　いずれかのコホートで発現率が 20%以上の有害事象

SOC PT （MedDRA/J ver.25.0）	例数（%） コホート A 123 例		コホート B 64 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	123（100）	112（91.1）	64（100）	58（90.6）
胃腸障害				
下痢	48（39.0）	2（1.6）	20（31.3）	0
悪心	32（26.0）	0	9（14.1）	0

SOC PT （MedDRA/J ver.25.0）	例数（%）			
	コホート A 123 例		コホート B 64 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
一般・全身障害および投与部位の状態				
疲労	42（34.1）	4（3.3）	9（14.1）	0
注射部位反応	32（26.0）	0	8（12.5）	0
発熱	29（23.6）	4（3.3）	11（17.2）	1（1.6）
血液およびリンパ系障害				
貧血	59（48.0）	45（36.6）	40（62.5）	33（51.6）
好中球減少症	59（48.0）	59（48.0）	24（37.5）	21（32.8）
血小板減少症	37（30.1）	27（22.0）	27（42.2）	19（29.7）
リンパ球減少症	32（26.0）	30（24.4）	22（34.4）	20（31.3）
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
咳嗽	27（22.0）	0	11（17.2）	0
神経系障害				
頭痛	27（22.0）	0	7（10.9）	0
代謝および栄養障害				
食欲減退	40（32.5）	1（0.8）	11（17.2）	1（1.6）
低カリウム血症	29（23.6）	12（9.8）	11（17.2）	3（4.7）
免疫系障害				
CRS	71（57.7）	0	39（60.9）	1（1.6）
臨床検査				
SARS-CoV-2 検査陽性	28（22.8）	7（5.7）	11（17.2）	2（3.1）

重篤な有害事象は、コホート A で 84/123 例（68.3%）、コホート B で 44/64 例（68.8%）に認められた。各コホートで 2 例以上に認められた重篤な有害事象は，コホート A で CRS 16 例（13.0%）、COVID-19 肺炎 15 例（12.2%）、肺炎 9 例（7.3%）、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎及び疾患進行各 6 例（4.9%）、敗血症及び貧血各 5 例（4.1%）、急性腎障害及び敗血症性ショック各 4 例（3.3%）、菌血症、細菌性肺炎、失神、尿路感染、発熱、発熱性好中球減少症及び副鼻腔炎各 3 例（2.4%）、SARS-CoV-2 検査陽性、クレブシエラ性敗血症、医療機器関連菌血症、関節痛、形質細胞性骨髄腫、血小板減少症、呼吸困難、呼吸不全及び錯乱状態各 2 例（1.6%）、コホート B で COVID-19 肺炎及び CRS 各 7 例（10.9%）、COVID-19、形質細胞性骨髄腫及び疾患進行各 4 例（6.3%）、肺炎及び貧血各 3 例（4.7%）、SARS-CoV-2 検査陽性、下痢、急性腎障害、高血圧、腎盂腎炎、転倒、洞性頻脈、尿路感染、敗血症、敗血症性ショック及び ICANS 各 2 例（3.1%）であった。このうち、コホート A の CRS 16 例、肺炎及び貧血各 4 例、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、発熱及び発熱性好中球減少症各 3 例、細菌性肺炎及び副鼻腔炎各 2 例、クレブシエラ性敗血症、医療機器関連菌血症、関節痛、急性腎障害、血小板減少症、錯乱状態及び敗血症各 1 例、コホート B の CRS 7 例、腎盂腎炎、肺炎及び ICANS 各 2 例、敗血症性ショック及び貧血各 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は、コホート A で 19/123 例（15.4%）、コホート B で 13/64 例（20.3%）に認められた。各コホートで 2 例以上に認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、コホート A で好中球減少症、敗血症及び敗血症性ショック各 2 例（1.6%）、コホート B で COVID-19 肺炎、疾患進行、敗血症性ショック及び ICANS 各 2 例（3.1%）であった。このうち、コホート A の好中球減少症及び敗血症各 1 例、コホート B の ICANS　2 例、敗血症性ショック 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

7.2.4　海外第 I 相試験（01 試験）

7.2.4.1　本薬単独投与

有害事象は、全例に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、皮下投与例（パート 1（SC 単独投与コホート）、1.1 及び 2A）61/65 例（93.8%）、静脈内投与例（パート 1（IV 単独投与コホート））17/23 例（73.9%）に認められた。皮下投与例又は静脈内投与例で発現率が 30%以上の有害事象は表 54 のとおりであった。

表 54　皮下投与例又は静脈内投与例で発現率が 30%以上の有害事象

SOC PT （MedDRA/J ver.25.0）	例数（%）			
	皮下投与例 65 例		静脈内投与例 23 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	65（100）	62（95.4）	23（100）	19（82.6）
胃腸障害				
悪心	22（33.8）	3（4.6）	3（13.0）	0
下痢	22（33.8）	2（3.1）	5（21.7）	1（4.3）
一般・全身障害および投与部位の状態				
注射部位反応	34（52.3）	0	0	0
疲労	25（38.5）	3（4.6）	7（30.4）	0
血液およびリンパ系障害				
貧血	44（67.7）	34（52.3）	14（60.9）	9（39.1）
好中球減少症	43（66.2）	41（63.1）	7（30.4）	4（17.4）
リンパ球減少症	36（55.4）	36（55.4）	9（39.1）	9（39.1）
血小板減少症	35（53.8）	23（35.4）	10（43.5）	4（17.4）
白血球減少症	20（30.8）	14（21.5）	7（30.4）	6（26.1）
代謝および栄養障害				
食欲減退	21（32.3）	1（1.5）	5（21.7）	0
低リン血症	20（30.8）	14（21.5）	3（13.0）	3（13.0）
皮膚および皮下組織障害				
皮膚乾燥	20（30.8）	0	0	0
免疫系障害				
CRS	52（80.0）	1（1.5）	11（47.8）	0

重篤な有害事象は、皮下投与例で 46/65 例（70.8%）、静脈内投与例で 11/23 例（47.8%）に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、皮下投与例で CRS 15 例（23.1%）、疾患進行、低酸素症、肺炎及び発熱各 5 例（7.7%）、筋力低下及び骨髄異形成症候群各 3 例（4.6%）、COVID-19、下痢、急性腎障害、菌血症、倦怠感、高カルシウム血症、神経毒性、帯状疱疹、敗血症及び発熱性好中球減少症各 2 例（3.1%）、静脈内投与例で CRS 3 例（13.0%）、疾患進行 2 例（8.7%）であった。このうち、皮下投与例の CRS 15 例、神経毒性、発熱及び発熱性好中球減少症各 2 例、下痢、急性腎障害、筋力低下、倦怠感、帯状疱疹及び肺炎各 1 例、静脈内投与例の CRS 3 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、皮下投与例で 8/65 例（12.3%）、静脈内投与例で 2/23 例（8.7%）に認められた。各投与経路で 2 例以上に認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、皮下投与例で骨髄異形成症候群 3 例（4.6%）に認められ、いずれも本薬との因果関係は否定された（静脈内投与例はなし）。

7.2.4.2　Len 併用投与（パート 1C）

有害事象は全例に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 4/4 例（100%）に認められた。発現率が 50%以上の有害事象は、注射部位反応及び関節痛各 4 例（100%）、好中球減少症、リン

パ球減少症、食欲減退及び皮膚乾燥各 3 例（75.0%）、悪心、肺炎、発熱、白血球減少症、咳嗽、頭痛、低リン血症、低カリウム血症及び CRS 各 2 例（50.0%）であった。

重篤な有害事象は 2/4 例（50.0%）に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象はなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.2.4.3　Pom 併用投与（パート 1D）

有害事象は全例に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 9/9 例（100%）に認められた。発現率が 50%以上の有害事象は、CRS 8 例（88.9%）、疲労及び好中球減少症各 7 例（77.8%）、下痢及び注射部位反応各 6 例（66.7%）、発熱及び低カリウム血症 5 例（55.6%）であった。

重篤な有害事象は 8/9 例（88.9%）に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、CRS 5 例（55.6%）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。

治験薬の投与中止に至った有害事象は 3/9 例（33.3%）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適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

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

9.　審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の再発又は難治性の MM（標準的な治療が困難な場合に限る）に対する一定の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は、T 細胞の細胞膜に発現する CD3 及び骨髄腫細胞の細胞膜に発現する BCMA の両者に結合することにより、BCMA を発現する腫瘍細胞に対して T 細胞依存性の細胞傷害活性を誘導し、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている新有効成分含有医薬品であり、再発又は難治性の MM に対する治療選択肢の一つとして、臨床的意義があると考える。また、機構は、本薬の安全性、効能・効果、用法・用量等については、さらに検討が必要と考える。

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

以上

審査報告（2）

令和 6 年 2 月 20 日

申請品目

［販　売　名］　エルレフィオ皮下注 44 mg、同皮下注 76 mg
［一　般　名］　エルラナタマブ（遺伝子組換え）
［申　請　者］　ファイザー株式会社
［申請年月日］　令和 5 年 6 月 29 日

［略語等一覧］
別記のとおり。

1. 審査内容

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

1.1 有効性について

機構は、審査報告（1）の「7.R.2　有効性について」の項における検討の結果、再発又は難治性の MM 患者を対象とした国際共同第Ⅱ相試験（03 試験）において、主要評価項目とされた IMWG 規準に基づく中央判定による奏効率［95%CI］（%）は、①コホート A 及び②B で、それぞれ①61.0［51.8, 69.6］（75/123 例）及び②29.7［18.9, 42.4］（19/64 例）であり、いずれのコホートも事前に設定された有効性の達成基準を満たしたこと等から、再発又は難治性の MM 患者に対する本薬の一定の有効性は示されたと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.2 安全性について

機構は、審査報告（1）の「7.R.3　安全性について」の項における検討の結果、本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、CRS、神経学的事象（ICANS 含む）、感染症、血球減少、低γグロブリン血症及び ILD 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。

さらに、CRS及びICANSについては、審査報告（1）の「7.R.3.2　CRS、神経学的事象（ICANS含む）」の項における検討を踏まえ、以下のとおり対応することが適切と判断した。

- 臨床試験におけるCRS及びICANSの発現状況（発現した事象のGrade及び発現時期を含む）に加え、CRSに対する前投薬、CRS及びICANSの各Gradeに相当する症状の具体的な内容及び処置の内容等の管理方法について、添付文書や資材等を用いて医療現場に適切に注意喚起すること

- 緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍及びCRS、ICANS等の危機的な状態に対する全身管理に関する十分な知識・経験を持つ医師のもとで本薬の投与が行われるよう、添付文書等を用いて適切に注意喚起すること
- 入院管理について、03試験と同様に、少なくとも初回投与後48時間及び2回目投与後24時間は入院管理を必須とし、初回投与後48時間及び2回目投与後24時間以降の期間についても、患者の状態等を踏まえて入院下での管理の必要性を慎重に検討すること

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.3　臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、審査報告（1）の「7.R.4　臨床的位置付け及び効能・効果について」の項における検討の結果、効能・効果に関連する注意の項において以下の内容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（標準的な治療が困難な場合に限る）」と設定することが適切と判断した。

＜効能・効果に関連する注意＞
- 本薬による治療は、免疫調節薬、プロテアソーム阻害剤及び抗 CD38 モノクローナル抗体製剤を含む少なくとも 3 つの標準的な治療が無効又は治療後に再発した患者を対象とすること。

専門協議において、専門委員からは、以上の機構の判断を支持する意見に加えて、以下の意見が出された。
- 03 試験の組入れ基準では、IMiDs、PI 及び抗 CD38 モノクローナル抗体製剤を含む少なくとも 3 剤による治療歴を有する患者とされ、前治療のレジメン数に関する規定は設定されていない。本薬の適応患者の選択にあたっては、臨床試験で対象とされた患者の前治療の薬剤に加え、前治療レジメン数に関する情報も重要と考えることから、当該内容について適切に医療現場に情報提供することが望ましい。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の専門協議における議論を踏まえ、添付文書の臨床成績の項に 03 試験に組み入れられた患者の前治療歴（前治療のレジメン数に関する規定がなかったことを含む）を記載し、効能・効果に関連する注意の項において、臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「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旨を注意喚起することが適切であると判断した。

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

1.4　用法・用量について

機構は、審査報告（1）の「7.R.5　用法・用量について」の項における検討の結果、用法・用量及び用法・用量に関連する注意を、以下のように設定することが適切であると判断した。

＜用法・用量＞

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

＜用法・用量に関連する注意＞

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

副作用発現時の本薬の休薬又は中止基準

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

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

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

休薬後に再開する場合の用量

休薬直前の用量	休薬期間	再開時の用量
12 mg	2 週間（14 日）以内の休薬	4 日目の投与量（32 mg）で投与する[注)]。
	2 週間（14 日）を超える休薬	1 日目の投与量（12 mg）で投与する[注)]。
32 mg	2 週間（14 日）以内の休薬	8 日目の投与量（76 mg）で投与する[注)]。
	2 週間を超え、4 週間以内（15 日から 28 日まで）の休薬	32 mg で投与する[注)]。忍容性が認められた場合には 1 週間後に 76 mg を投与する[注)]。
	4 週間（28 日）を超える休薬	1 日目の投与量（12 mg）で投与する[注)]。
76 mg	6 週間（42 日）以内の休薬	76 mg で投与する。
	6 週間を超え、12 週間以内（43 日から 84 日まで）の休薬	32 mg で投与する[注)]。忍容性が認められた場合には 1 週間後に 76 mg を投与する[注)]。
	12 週間（84 日）を超える休薬	1 日目の投与量（12 mg）で投与する[注)]。

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

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、製造販売後の使用実態下における本薬の安全性を検討することを目的として、本薬が投与された全例を対象に、調査予定症例数を 375 例、観察期間を本薬の投与開始から 1 年間と設定した製造販売後調査の実施を計画している。

機構は、審査報告（1）の「7.R.6　製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、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、CRS、神経学的事象（ICANS 含む）、感染症、血球減少、低γグロブリン血症及び ILD を設定することが適切である。
- 本調査の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を考慮した上で再検討する必要がある。

さらに、製造販売後の本薬投与による CRS 等の発現に対する患者の安全性確保のための施設要件等の在り方について、臨床試験における CRS の発現率、重篤性等を考慮すると、緊急時に十分対応できる施設において、CRS 等の本薬の副作用について十分な知識があり、かつ CRS 等の管理が可能な医師により患者へ投与が行われるように適切な対策（審査報告（1）7.R.6 参照）を講じる必要があると判断した。

専門協議において、以上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、本調査の実施計画を再検討することに加え、本薬投与による患者の安全性を確保するための施設要件等の設定について適切に対応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。

- 本調査の安全性検討事項については、CRS、神経学的事象（ICANS 含む）、感染症、血球減少、低γグロブリン血症及び ILD を設定する。
- 本調査の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を考慮し、それぞれ 375 例及び 1 年間と設定する。
- CRS 等が発生した際に夜間も含めて緊急性のある状況に対応可能であり、自施設又は連携施設において入院管理が可能[53]、かつ副作用の鑑別に必要な検査の結果が直ちに得られる体制が整っている施設において、造血器悪性腫瘍の診断及び治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで患者へ投与が行われるよう、施設及び医師の要件を設定する等の必要な措置を講ずる。

機構は、申請者の回答を了承した。

---

[53] バイタルサインの 24 時間モニタリング設備、高流量の酸素投与が可能な呼吸管理設備及び脳波測定設備を有する。

また、機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における本薬の医薬品リスク管理計画（案）について、表55に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表56及び57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であると判断した。

表 55　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
• CRS • 神経学的事象（ICANS 含む） • 感染症 • 血球減少 • 低γグロブリン血症	• ILD	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

表 56　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 • 使用成績調査（全例調査）	該当なし	• 市販直後調査による情報提供 • 医療従事者向け資材の作成及び提供 • 患者向け資材の作成及び提供 • 使用条件の設定

表 57　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例
観察期間	本薬の投与開始から 1 年間
調査予定症例数	375 例（安全性解析対象症例）
主な調査項目	安全性検討事項：CRS、神経学的事象（ICANS 含む）、感染症、血球減少、低γグロブリン血症、ILD 上記以外の主な調査項目：患者背景（年齢、性別、既往歴、合併症等）、前治療歴（BCMA を標的とする治療法による治療歴を含む）、本薬の投与状況、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。本品目は希少疾病用医薬品に指定されていることから、再審査期間は 10 年、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（標準的な治療が困難な場合に限る）

［用法・用量］

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

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

［警　　　告］

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

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

［用法・用量に関連する注意］

1. 他の抗悪性腫瘍剤との併用における有効性及び安全性は確立していない。
2. 本剤投与によるサイトカイン放出症候群（CRS）を軽減させるため、1 日目、4 日目及び 8 日目の投与については、本剤投与開始の約 1 時間前に、解熱鎮痛剤、副腎皮質ホルモン剤及び抗ヒスタミン剤を投与すること。

3. 本剤投与により副作用が発現した場合には、次の基準を参考に本剤を休薬又は中止すること。

副作用発現時の本剤の休薬又は中止基準

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

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

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

休薬後に再開する場合の用量

休薬直前の用量	休薬期間	再開時の用量
12 mg	2 週間（14 日）以内の休薬	4 日目の投与量（32 mg）で投与する注）。
	2 週間（14 日）を超える休薬	1 日目の投与量（12 mg）で投与する注）。
32 mg	2 週間（14 日）以内の休薬	8 日目の投与量（76 mg）で投与する注）。
	2 週間を超え、4 週間以内（15 日から 28 日まで）の休薬	32 mg で投与する注）。忍容性が認められた場合には 1 週間後に 76 mg を投与する注）。
	4 週間（28 日）を超える休薬	1 日目の投与量（12 mg）で投与する注）。
76 mg	6 週間（42 日）以内の休薬	76 mg で投与する。
	6 週間を超え、12 週間以内（43 日から 84 日まで）の休薬	32 mg で投与する注）。忍容性が認められた場合には 1 週間後に 76 mg を投与する注）。
	12 週間（84 日）を超える休薬	1 日目の投与量（12 mg）で投与する注）。

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

以上

別　記

［略語等一覧］

略語	英語	日本語
ADA	anti-drug antibodies	抗薬物抗体
ADC	antibody-drug conjugate	抗体薬物複合体
AEX-HPLC	anion exchange high performance liquid chromatography	陰イオン交換高速液体クロマトグラフィー
A/G 比	albumin-globulin ratio	アルブミン/グロブリン比
APRIL	a proliferation inducing ligand	増殖誘導リガンド
ASC	antigen-secreting cell	抗体産生細胞
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ASTCT	American Society for Transplantation and Cellular Therapy	米国移植細胞治療学会
ATP	adenosine triphosphate	アデノシン三リン酸
BA	bioavailability	バイオアベイラビリティ
BAFF	B-cell activating factor	B 細胞活性化因子
BCMA	B-cell maturation antigen	B 細胞成熟抗原
CAR-T	chimeric antigen receptor T-cell	キメラ抗原受容体 T 細胞
C_{ave}	average serum concentration	平均血清中濃度
$C_{ave, day 28}$	average serum concentration up to day 28	第 28 日目までの平均血清中濃度
CD	cluster of differentiation	白血球分化抗原
CDR	complementarity-determining Regions	相補性決定領域
CEX-HPLC	cation exchange high performance liquid chromatography	陽イオン交換高速液体クロマトグラフィー
CGE	capillary gel electrophoresis	キャピラリーゲル電気泳動
CHO 細胞	chinese hamster ovary cells	チャイニーズハムスター卵巣細胞
CI	confidence interval	信頼区間
CMV	cytomegalovirus	サイトメガロウイルス
COVID-19	coronavirus disease	SARS-CoV-2 による感染症
C1q	complement component 1q	補体成分 1q
CQA	critical quality attribute	重要品質特性
CR	complete response	完全奏効
CRS	cytokine release syndrome	サイトカイン放出症候群
CT	computed tomography	コンピューター断層撮影法
DEX	dexamethasone	デキサメタゾン
DLT	dose limiting toxicity	用量制限毒性
DNA	deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
EC_{50}	50% effective concentration	50%効果濃度
ECL	electrochemiluminescence	電気化学発光
EDTA	ethylenediaminetetraacetic acid	エチレンジアミン四酢酸
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推定糸球体ろ過量
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay	酵素免疫測定
EOP	end of production	生産培養終了時
ERBB2	erb-b2 receptor tyrosine kinase	
ESMO	European Society for Medical Oncology	欧州臨床腫瘍学会
Fc	fragment crystallizable	結晶性フラグメント

FcRn	neonatal Fc Receptor	新生児型 Fc 受容体
FcγR	Fcγ receptor	Fcγ 受容体
GALT	gut-associated lymphoid tissue	腸管関連リンパ組織
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質
HMMS	high molecular mass species	高分子量分子種
ICANS	immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome	免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群
ICE スコア	Immune effector Cell-associated Encephalopathy	免疫エフェクター細胞脳症スコア
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
ICH Q5A（R1）ガイドライン		「ヒト又は動物細胞株を用いて製造されるバイオテクノロジー応用医薬品のウイルス安全性評価」について（平成 12 年 2 月 22 日付け医薬審第 329 号）
ICH Q5B ガイドライン		組換え DNA 技術を応用したタンパク質生産に用いる細胞中の遺伝子発現構成体の分析について（平成 10 年 1 月 6 日付け医薬審第 3 号）
ICH-Q5D ガイドライン		「生物薬品（バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品）製造用細胞基剤の由来、調製及び特性解析」について（平成 12 年 7 月 14 日付け医薬審第 873 号）
icIEF	imaged capillary isoelectric focusing	イメージ・キャピラリー等電点電気泳動法
IFN-γ	interferon gamma	インターフェロン-γ
Ig	Immunoglobulin	免疫グロブリン
IL	interleukin	インターロイキン
ILD	interstitial lung disease	間質性肺疾患
IL-2RA	interleukin-2 receptor alpha chain	IL-2 受容体の可溶化体
IMiDs	immunomodulatory drugs	免疫調節薬
IMWG	International Myeloma Working Group	国際骨髄腫ワーキンググループ
IV	intravenous injection	静脈内注射
JC	John Cunningham	
k_a	absorption rate constant	吸収速度定数
K_D	dissociation constant	解離定数
LMMS	low molecular mass species	低分子量分子種
Len	lenalidomide	レナリドミド
mAb	monoclonal antibody	モノクローナル抗体
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
MHC	major histocompatibility complex	主要組織適合遺伝子複合体
MM	multiple myeloma	多発性骨髄腫
MR	minimal response	最小奏効
MTD	maximum tolerated dose	最大耐量
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 evaluable	評価不能
NFAT	nuclear factor of activated T cells	活性化 T 細胞核内因子
NOD/SCID マウス	non-obese diabetic/severe combined immunodeficiency mouse	非肥満型糖尿病/重症複合型免疫不全マウス
PBMC	peripheral blood mononuclear cell	末梢血単核球
PCR	polymerase chain reaction	ポリメラーゼ連鎖反応
PD	progressive disease	疾患進行
PI	proteasome inhibitor	プロテアソーム阻害剤
PK	pharmacokinetics	薬物動態
Pom	pomalidomide	ポマリドミド
PPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PR	partial response	部分奏効
PT	preferred term	基本語
QD	quaque die	1 日 1 回
QW	quaque 1 week	1 週間に 1 回
Q2W	quaque 2 weeks	2 週間に 1 回
Q4W	quaque 4 weeks	4 週間に 1 回
QTc	QT interval corrected	補正した QT 間隔
QTcF		Fridericia 法により補正した QT 間隔
RP2D	recommended phase 2 dose	第 2 相推奨用量
SARS-CoV-2	Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2	重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2
sBCMA	soluble B cell Maturation Antigen	可溶性 BCMA
SC	subcutaneous injection	皮下注射
sCR	stringent complete response	厳格な完全奏効
SD	stable disease	安定
SE-HPLC	size exclusion high performance liquid chromatography	サイズ排除高速液体クロマトグラフィー
SMQ	Standardised MedDRA Queries	MedDRA 標準検索式
SOC	system organ class	器官別大分類
SPR	surface plasmon resonance	表面プラズモン共鳴
TCR	T cell receptor	T 細胞受容体
TLS	tumor lysis syndrome	腫瘍崩壊症候群
TNF-α	tumor necrosis factor- alpha	腫瘍壊死因子アルファ
Vc	volume of distribution of central compartment	中央コンパートメント分布容積
VGPR	very good partial response	最良部分奏効
VZV	varicella zoster virus	水痘帯状疱疹ウイルス
WCB	working cell bank	ワーキングセルバンク
01 試験		C1071001 試験
02 試験		C1071002 試験
03 試験		C1071003 試験
09 試験		C1071009 試験
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
申請		製造販売承認申請

トシリズマブ		トシリズマブ（遺伝子組換え）
本薬		エルラナタマブ（遺伝子組換え）