

審議結果報告書

令和 6 年 12 月 11 日
医薬局医薬品審査管理課

[販 売 名] イムデトラ点滴静注用 1 mg、同点滴静注用10mg
[一 般 名] タルラタマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者 名] アムジェン株式会社
[申請年月日] 令和 6 年 5 月15日

[審 議 結 果]

令和 6 年 12 月 6 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、薬事審議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. 緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法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 11 月 26 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] イムデトラ点滴静注用 1 mg、同点滴静注用 10 mg
[一 般 名] タルラタマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者] アムジェン株式会社
[申 請 年 月 日] 令和 6 年 5 月 15 日
[剤 形 ・ 含 量] 1 バイアル中にタルラタマブ（遺伝子組換え）1.34 又は 11.3 mg を含有する用時溶解注射剤
[申 請 区 分] 医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品
[本 質] タルラタマブは、遺伝子組換え一本鎖二価二重特異性モノクローナル抗体（scFv-scFv'-scFc）であり、1～241 番目は抗デルタ様リガンド 3（DLL3）抗体の可変部（scFv）、248～496 番目は抗 CD3ε 抗体の可変部（scFv'）、501～982 番目はヒト IgG1 のヒンジ部、CH2 部、CH3 部がリンカーを介してヒト IgG1 のヒンジ部、CH2 部、CH3 部と連結された 1 本鎖 Fc ドメイン（scFc）に由来し、6 個のアミノ酸残基が置換（R572C、N577G、V582C、R827C、N832G、V837C）されている。タルラタマブは、CHO 細胞により産生される。タルラタマブは、982 個のアミノ酸残基からなるタンパク質である。

Tarlatamab is a recombinant single-chain bivalent bispecific monoclonal antibody (scFv-scFv'-scFc) composed of anti-delta-like ligand 3 (DLL3) antibody variable region (scFv) at positions 1-241, anti-CD3ε antibody variable region (scFv') at positions 248-496, and single-chain Fc domain (scFc) in which human IgG1 hinge, CH2 and CH3 regions are connected via a linker with human IgG1 hinge, CH2 and CH3 regions at positions 501-982. In the scFc, amino acid residues are substituted at 6 positions (R572C, N577G, V582C, R827C, N832G, V837C). Tarlatamab is produced in CHO cells. Tarlatamab is a protein consisting of 982 amino acid residues.

[構 造]
アミノ酸配列：

QVQLQESGPG	LVKPSETLSL	TCTVSGGSIS	SYYWSWIRQP	PGKCLEWIGY	50
VYISGTTNYN	PSLKSRVTIS	VDTSKNQFSL	KLSSVTAADT	AVYYCASIAY	100
TGFYFDYWQ	GTLVTVSSGG	GGSGGGGSGG	GGSEIVLTQS	PGTSLSLSPGE	150
RVTLSCRASQ	RVNNNYLAWY	QQRPGQAPRL	LIYGASSRAT	GIPDRFSGSG	200
SGTDFTLTIS	RLEPEDFAVY	YCQQYDRSPL	TFGCGTKLEI	KSGGGGSEVQ	250
LVESGGGLVQ	PGGSLKLSCA	ASGFTFNKYA	MNWVRQAPGK	GLEWVARIRS	300
KYNNYATYYA	DSVKDRFTIS	RDDSKNTAYL	QMNNLKTEDT	AVYYCVRHGN	350
FGNSYISYWA	YWGQGTLVTV	SSGGGGSGGG	GSGGGGSQTV	VTQEPSLTVS	400
PGGTVTLTG	SSTGAVTSGN	YPNWVQKPG	QAPRGLIGGT	KFLAPGTPAR	450
FSGSLLGGKA	ALTLSGVQPE	DEAEYYCVLW	YSNRWVFGGG	TKLTVLGGGG	500
DKTHTCPPCP	APELLGGPSV	FLFPPKPKDT	LMISRTPEVT	CVVVDVSHED	550
PEVKFNWYVD	GVEVHNAKTK	PCEEQYGSTY	RCVSVLTVLH	QDWLNGKEYK	600
CKVSNKALPA	PIEKTISKAK	GQPREPQVYT	LPPSREEMTK	NQVSLTCLVK	650
GFYPSDIAVE	WESNGQPENN	YKTTTPVLDS	DGSFFLYSKL	TVDKSRWQQG	700
NVFSCSVMHE	ALHNHYTQKS	LSLSPGGGGS	GGGGSGGGGS	GGGGSGGGGS	750
GGGGSDKTHT	CPPCPAPELL	GGPSVFLFPP	KPKDTLMISR	TPEVTCVVVD	800
VSHEDPEVKF	NWYVDGVEVH	NAKTKPCEEQ	YGSTYRCVSV	LTVLHQDWLN	850
GKEYKCKVSN	KALPAPIEKT	ISKAKGQPRE	PQVYTLPPSR	EEMTKNQVSL	900
TCLVKGFYPS	DAIVEWESNG	QPENNYKTP	PVLDSGDSFF	LYSKLTVDKS	950
RWQQGNVFSC	SVMHEALHNH	YTQKSLSLSP	GK		982

ジスルフィド結合：実線

部分的ピログルタミン酸：Q1

部分的プロセシング：K982

分子式：C₄₆₆₄H₇₁₃₉O₁₄₅₄N₁₂₅₉S₃₄

分子量：約 105,000

[特 記 事 項] 希少疾病用医薬品（指定番号：（R5 薬）第 597 号、令和 6 年 2 月 9 日付け医薬薬審発 0209 第 2 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、本品目のがん化学療法後に増悪した小細胞肺癌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、以下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。本品目は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。

なお、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]

がん化学療法後に増悪した小細胞肺癌

[用法及び用量]

通常、成人にはタルラタマブ（遺伝子組換え）として、1 日目に 1 mg、8 日目に 10 mg を 1 回、1 時間かけて点滴静注する。15 日目以降は 1 回 10 mg を 1 時間かけて 2 週間間隔で点滴静注する。

[承 認 条 件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法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 (1)

令和 6 年 10 月 11 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]	イムデトラ点滴静注用 1 mg、同点滴静注用 10 mg
[一 般 名]	タルラタマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者]	アムジェン株式会社
[申請年月日]	令和 6 年 5 月 15 日
[剤形・含量]	1 バイアル中にタルラタマブ（遺伝子組換え）1.34 又は 11.3 mg を含有する用 時溶解注射剤

[申請時の効能・効果]

進行・再発の進展型小細胞肺癌

[申請時の用法・用量]

通常、成人にはタルラタマブ（遺伝子組換え）として、1 日目は 1 mg、8 日目及び 15 日目は 10 mg を
1 日 1 回、1 時間かけて点滴静注する。その後は 1 回 10 mg を 2 週間隔で 1 時間かけて点滴静注する。

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	7
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	14
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	16
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	19
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	25
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	60
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	60

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

1.1 申請品目の概要

本薬は、申請者により創製されたヒト CD3 及び DLL3 に対する抗原結合部位を有する遺伝子組換えタンパクである。

本薬は、T 細胞の細胞膜に発現する CD3 及び腫瘍細胞の細胞膜に発現する DLL3 の両者に結合することにより、DLL3 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

申請者により、白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法歴のある SCLC 患者を対象とした国際共同第 I 相試験（323 試験）が 2017 年 12 月から実施された。その後、申請者により、2 つ以上の化学療法（うち、少なくとも 1 つは白金系抗悪性腫瘍剤を含む）歴のある SCLC 患者を対象とした国際共同第 II 相試験（491 試験）が 2021 年 12 月から実施された。

米国では 491 試験を主要な試験成績として、2023 年 10 月に申請が行われ、2024 年 5 月に「IMDELLTRA is indicated for the treatment of adult patients with extensive stage small cell lung cancer (ES-SCLC) with disease progression on or after platinum-based chemotherapy. This indication is approved under accelerated approval based on overall response rate and duration of response. Continued approval for this indication may be contingent upon verification and description of clinical benefit in a confirmatory trial(s).」を効能・効果として承認された。

なお、2024 年 9 月時点において、本薬は SCLC に係る効能・効果にて 2 の国又は地域で承認されている。

本邦においては、323 試験及び 491 試験への患者登録がそれぞれ 20 年 月及び 20 年 月から開始された。

今般、491 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、2024 年 2 月に「小細胞肺癌」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 597 号）。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

2.1.1 細胞基材の調製及び管理

①ヒト又はカニクイザルの DLL3 をコードする発現ベクターで免疫したトランスジェニックマウスの脾臓及びリンパ節由来 RNA から作成された H 鎖可変領域及び L 鎖可変領域をコードする遺伝子配列、リンカーペプチドをコードする遺伝子配列等を基に作製された抗 DLL3 scFv、②ヒト CD3 で免疫したマウスの B リンパ球とマウス骨髄腫由来 SP2/0 細胞株を融合させたハイブリドーマ由来 RNA から作成された H 鎖可変領域及び L 鎖可変領域をコードする遺伝子配列、リンカーペプチドをコードする遺伝子配列等を基に作製された抗 CD3 scFv、③遺伝子組換え IgG1 の遺伝子配列を基に、エフェクター機能除去及び安定性向上のため 3 箇所のアミノ酸置換等を行い作製された scFc を融合させた発現ベクターが作製された。当該発現ベクターを基に本薬の遺伝子発現構成体が構築され、当該遺伝子発現構成体を CHO 細胞株に導入し、本薬の製造に最適なクローンを起源として、MCB 及び WCB が調製された。

MCB、WCB 及び CAL に対する特性解析及び純度試験が ICH Q5A (R1)、Q5B 及び Q5D ガイドラインに従って実施された。その結果、製造期間中の遺伝的安定性が確認され、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。

MCB 及び WCB は [REDACTED]℃以下で保管される。MCB の更新予定はないが、WCB は必要に応じて更新される。

2.1.2 製造方法

原薬の製造工程は、WCB 融解、拡大培養、生産培養・ハーベスト、[REDACTED]クロマトグラフィー、ウイルス不活化 ([REDACTED] 処理)、[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・ダイアフィルトレーション、ポリソルベート添加、ろ過・充填・表示及び試験・保管工程からなる。なお、[REDACTED]クロマトグラフィーから限外ろ過・ダイアフィルトレーションまでは連続的に製造される。

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

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

2.1.3 外来性感染性物質の安全性評価

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

MCB 及び WCB 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、マイコプラズマ否定試験、*in vitro* 外来性ウイルス試験、バイオバーデン試験及び透過型電子顕微鏡観察が実施され、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の工程内管理試験として、マイコプラズマ否定試験及び *in vitro* 外来性ウイルス試験が設定されている。

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

表 1 ウイルスクリアランス試験結果

製造工程	ウイルスクリアランス指数 (log ₁₀)			
	異種指向性マウス 白血病ウイルス	レオウイルス 3 型	仮性狂犬病 ウイルス	マウス微小 ウイルス
ウイルス不活化 ([REDACTED] 処理)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]クロマトグラフィー	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED] クロマトグラフィー	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
ウイルス除去ろ過	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
総ウイルスクリアランス指数	≥19.32*	≥13.58*	≥18.09*	≥9.45

*: [REDACTED]工程におけるウイルスクリアランス指数として、ワーストケースであるマウス微小ウイルスの結果を用いて算出した。

2.1.4 製造工程の開発の経緯

原薬の開発過程で実施された製造方法の変更について、ICH Q5E ガイドラインに従って変更前後の原薬の同等性/同質性が確認されている。なお、国際共同第Ⅱ相試験（491 試験）には変更前の製法で製造された原薬を用いた製剤が使用された。

2.1.5 特性

2.1.5.1 構造及び特性

表 2 に示す特性解析が実施された。

表 2 特性解析における評価項目

一次/高次構造	一次構造（質量分析、アミノ酸配列、翻訳後修飾（N 末端及び C 末端バリエーション、酸化、脱アミド化、異性化、糖化、 XXXXXXXXXX ）、ジスルフィド結合（ジスルフィド結合ペプチド同定、トリスルフィド結合、遊離スルフィド基）、高次構造（二次構造、三次構造、熱安定性）
物理的・化学的性質	電荷バリエーション、サイズバリエーション
生物学的性質	DLL3 結合活性、CD3 結合親和性
	FcRn 結合親和性
	T 細胞依存性細胞傷害活性

生物学的性質に関する主な検討結果は、以下のとおりであった。

- T 細胞依存性細胞傷害活性は、CD3 を発現するヒト皮膚 T 細胞リンパ腫由来 HuT78 細胞株及び DLL3 を発現し huEF1 α プロモーター制御下でルシフェラーゼを発現するヒト SCLC 由来 SHP-77 細胞株を用いて、本薬存在下のルシフェラーゼ発現量を測定するレポーターアッセイにより評価された。

2.1.5.2 目的物質関連物質/目的物質由来不純物

特性解析結果（2.1.5.1 参照）等に基づき、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXXが目的物質関連物質とされた。高分子量分子種、XXXXXXXXXX、断片化体及びXXXXXXXXXXが目的物質由来不純物とされた。いずれの目的物質由来不純物も原薬又は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

HCP、宿主細胞由来 DNA、XXXXXXXXXX 及び XXXXXXXXXX が製造工程由来不純物とされた。いずれの製造工程由来不純物も製造工程で十分に除去されることが確認されている。また、HCP については、限外ろ過・ダイアフィルトレーション工程の工程内管理試験でも管理される。

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、確認試験（ELISA）、純度試験（SE-HPLC）、エンドトキシン、微生物限度、力価（T 細胞依存性細胞傷害活性）及び定量法（紫外可視吸収度測定法）が設定されている。

2.1.7 原薬の安定性

原薬の主要な安定性試験は、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

	原薬製法	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	変更前の製法	3	-30±10℃	36 カ月 ^{*1}	[REDACTED] バッグ
	申請製法	3		[REDACTED] カ月 ^{*1}	
加速試験	変更前の製法	3	[REDACTED]±[REDACTED]℃	[REDACTED] カ月	
	申請製法	3		[REDACTED] カ月	
苛酷試験	変更前の製法	3	[REDACTED]±[REDACTED]℃	[REDACTED] カ月	
	申請製法	3		[REDACTED] カ月	

*1: [REDACTED] カ月まで安定性試験継続中

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、[REDACTED] における主ピークの減少傾向及び [REDACTED] ピークの増加傾向、

[REDACTED] における断片化体の増加傾向が認められた。

苛酷試験では、[REDACTED] における主ピークの減少並びに [REDACTED] ピーク及び [REDACTED] ピークの増加、

[REDACTED] における断片化体の増加、[REDACTED] の増加が認められた。

以上より、原薬の有効期間は、[REDACTED] バッグを用いて、-30±10℃で保存するとき、36 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（4 mL 又は 10 mL）に、本薬 1.34 mg 又は 11.3 mg を含有する凍結乾燥注射剤である。製剤には、精製白糖、L-グルタミン酸、ポリソルベート 80 及び水酸化ナトリウムが添加剤として含まれる。なお、注射用水 1.3 mL 又は 4.4 mL を用いて溶解した際に本薬 1 mg 又は 10 mg を採取できるように、表示量に対して過量充填されている。

また、製剤には、原薬が輸液バッグ等の表面に吸着することを防ぐために用いる輸液安定化液（10 mL ガラスバイアル）が添付されている。輸液安定化液には、クエン酸水和物、L-リシン塩酸塩、ポリソルベート 80、水酸化ナトリウム及び注射用水が含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤の製造工程は、原薬融解、処方化（1 mg 製剤のみ）、混合（10 mg 製剤のみ）、バイオバーデン除去ろ過、無菌ろ過・充填・半打栓、凍結乾燥・全打栓・巻締め及び試験・包装・表示・保管工程からなる。重要工程は、[REDACTED]、[REDACTED] 及び [REDACTED] 工程とされている。

輸液安定化液の製造工程は、製剤化・バイオバーデン除去ろ過、無菌ろ過・充填・打栓・巻締め及び試験・包装・表示・保管工程からなる。重要工程は、[REDACTED] 工程とされている。

製剤及び輸液安定化液の製造工程について、実生産スケールでプロセス・バリデーションが実施されている。

2.2.3 製造工程の開発の経緯

製剤の開発過程で実施された製造方法の変更について、ICH Q5E ガイドラインに従って変更前後の製剤の同等性/同質性が確認されている。なお、国際共同第Ⅱ相試験（491 試験）には変更前の製法で製造された製剤が使用された。

2.2.4 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（ELISA 及びペプチドマップ）、浸透圧、純度試験（溶状、CEX-HPLC、SE-HPLC、CE-SDS（還元）及びポリソルベート 80）、水分、エンドトキシン、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、力価（T 細胞依存性細胞傷害活性）及び定量法（タンパク質含量）が設定されている。

輸液安定化液の規格及び試験方法として、性状、確認試験（紫外可視吸光度測定法（タンパク質否定））、pH、浸透圧、エンドトキシン、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子及び無菌が設定されている。

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	製剤製法	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	1 mg	変更前の製法 ^{*1}	3	5±3℃	30 カ月 ^{*3*4}	ガラスバイアル 及び ゴム栓
		申請製法 ^{*2}	3		カ月 ^{*4}	
	10 mg	変更前の製法 ^{*1}	3		24 カ月 ^{*3*4}	
		申請製法 ^{*2}	3		カ月 ^{*4}	
加速試験	1 mg	申請製法 ^{*2}	3	25±℃	6 カ月	
	10 mg	申請製法 ^{*2}	3			
苛酷試験	1 mg	申請製法 ^{*2}	3	40±℃	3 カ月	
	10 mg	申請製法 ^{*2}	3			
光安定性	1 mg	申請製法 ^{*2}	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		
	10 mg	申請製法 ^{*2}	1			

*1：変更前の製法で製造された原薬を用いて変更前の製法で製造された製剤、*2：申請製法で製造された原薬を用いて申請製法で製造された製剤、*3：1 ロットは 30 カ月まで実施済み、*4：30 カ月まで安定性試験継続中

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。

加速試験及び苛酷試験では、30 カ月における 300 nm ピークの増加傾向が認められた。

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、製剤の有効期間は、一次容器としてガラス製バイアル及び

300 nm ゴム栓を用いて、これを輸液安定化液と共に紙箱で遮光下、2～8℃で保存するとき、24 カ月とされた。

なお、輸液安定化液については、長期保存試験（5±3℃）60 カ月間、加速試験（25±℃）6 カ月間及び苛酷試験（40±℃）3 カ月間の安定性試験が実施され、2～8℃で保存するとき、60 カ月まで安定であることが示されている。

2.3 品質の管理戦略

以下の検討等により、工程パラメータの管理、工程内管理試験、出荷試験並びに定期的な試験管理（プロセス・バリデーション、同等性/同質性評価、安定性評価等）の組合せによる本薬の品質の管理戦略が構築された（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、下記の CQA が特定された。

原薬の CQA：バイオバーデン、エンドトキシン、外来性ウイルス、マイコプラズマ、澄明度、色、

タンパク質濃度、pH、浸透圧、[REDACTED]、HCP、[REDACTED]、凝集体、
[REDACTED]、[REDACTED]、二量体、断片化体、[REDACTED]
[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]

製剤の CQA：バイオバーデン、エンドトキシン、無菌性/容器完全性、澄明度、色、外観、不溶性
異物、不溶性微粒子、タンパク質含量、タンパク質濃度、pH、浸透圧、[REDACTED]
[REDACTED]、凝集体、[REDACTED]、[REDACTED]、水分、二量体、
断片化体、[REDACTED]、[REDACTED]

- 工程の特性解析

工程パラメータのリスクアセスメント及び工程特性解析試験により、CQA 及び工程性能に重要な影
響を及ぼす工程パラメータの特定、工程パラメータの許容範囲の決定等が行われた。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判
断した。

2.R.1 新添加剤について

製剤及び輸液安定化液には、それぞれ IV 投与における使用前例を超える量の L-グルタミン酸及び L-
リシン塩酸塩が含有されている。

2.R.1.1 規格及び試験方法並びに安定性について

機構は、L-グルタミン酸及び L-リシン塩酸塩は日本薬局方適合品であり、規格及び試験方法並びに安
定性について問題はないと判断した。

2.R.1.2 新添加剤の安全性について

機構は、L-グルタミン酸及び L-リシン塩酸塩について、提出された資料から、申請された製剤及び輸
液安定化液の使用量において、安全性上の問題が生じる可能性は低いと判断した。

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 CD3 に対する結合親和性 (CTD 4.2.1.1-2、4.2.1.1-4、4.2.1.1-5)

ヒト及びカニクイザル CD3 (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 CD3 に対する本薬の結合親和性

	K_D 値 (nmol/L)
ヒト CD3	14.6、15.1
カニクイザル CD3	11.8、12.2

n=2 (個別値)

ヒト及び各種動物種 (カニクイザル、イヌ、ミニブタ、ウサギ、ラット及びマウス) 由来の PBMC を
用いて、ヒト及び各種動物種の CD3 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、ヒト及びカニクイザルの CD3 のみに対して本薬の結合が認められた。

マウス CD3 陽性 T 細胞に対する muS757¹⁾ 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、muS757 の K_D 値 (n=4、平均値±標準偏差) は 19.58±1.28 nmol/L であった。

3.1.2 DLL3 に対する結合親和性 (CTD 4.2.1.1-2、4.2.1.1-5)

ヒト又はカニクイザル DLL3 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、ヒト又はカニクイザル DLL3 を発現させた CHO 細胞株に対する本薬の K_D 値は表 6 のとおりであった。

表 6 DLL3 を発現させた CHO 細胞株に対する本薬の結合親和性

	K _D 値 (nmol/L)
ヒト DLL3	0.68、0.60
カニクイザル DLL3	0.49、0.51

n=2 (個別値)

ヒト又はカニクイザル DLL3 を発現させた CHO 細胞株並びに発現させていない 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、ヒト又はカニクイザル DLL3 を発現させた CHO 細胞株のみに対して本薬の結合が認められた。

マウス DLL3 を発現させた CHO 細胞株に対する muS757 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、muS757 の K_D 値 (n=3、平均値±標準偏差) は 0.51±0.14 nmol/L であった。

3.1.3 FcγR、FcRn 及び C1q に対する結合親和性 (CTD 4.2.1.1-3)

3 種類の FcγR (FcγRI、FcγRIIA 及び FcγRIIIA) 並びに C1q に対する本薬及びリツキシマブ (陽性対照) の結合親和性が、SPR 法により検討された。その結果、本薬及びリツキシマブの K_D 値は表 7 のとおりであった。当該結果について、申請者は、リツキシマブと比較して本薬で FcγRI に対する結合親和性が低かったこと等を考慮すると、本薬の ADCC 活性は限定的と考える旨を説明している。

表 7 FcγR 及び C1q に対する本薬の結合親和性

	K _D 値 (nmol/L)	
	本薬	リツキシマブ
FcγRI	297±4	0.0413±0.028
FcγRIIA	—	363±4
FcγRIIIA	—	623±7
C1q	—	91.2±9

n=3、平均値±標準偏差、—：結合せず

また、FcRn に対する本薬及びリツキシマブ (陽性対照) の結合親和性が、SPR 法により検討された。その結果、本薬及びリツキシマブの K_D 値 (n=3、平均値±標準偏差) はそれぞれ 444±21 及び 345±31 nmol/L であった。

3.1.4 T 細胞活性化作用

3.1.4.1 *in vitro* (CTD 4.2.1.1-2)

健康成人由来の PBMC をエフェクター細胞とし、DLL3 を発現している SHP-77 細胞株を標的細胞として、本薬の T 細胞活性化作用が検討された。PBMC と各細胞株をそれぞれ共培養し、本薬を 48 時間処理した後に、CD4 陽性及び CD8 陽性 T 細胞における T 細胞活性化マーカー (CD25 及び CD69) の発

¹⁾ 抗マウス CD3 scFv 及び本薬と同一の抗 DLL3 scFv を融合させた遺伝子組換えタンパク

現割合がフローサイトメトリー法により測定された。その結果、本薬による濃度依存的 T 細胞活性化マーカーの発現が認められ、EC₅₀ 値は表 8 のとおりであった。

表 8 健康成人由来の PBMC を用いた本薬の T 細胞活性化作用

	EC ₅₀ 値 (pmol/L)	
	CD25	CD69
CD4 陽性 T 細胞	42.1	7.5、6.0
CD8 陽性 T 細胞	47.0	10.8、5.3

n=1 又は 2 (各ドナーの個別値)

カニクイザル由来の PBMC をエフェクター細胞とし、カニクイザル DLL3 を発現させた CHO 細胞株を標的細胞として、本薬の T 細胞活性化作用が検討された。PBMC と CHO 細胞株を共培養し、本薬を 48 時間処理した後に、CD4 陽性及び CD8 陽性 T 細胞における T 細胞活性化マーカー (CD25 及び CD69) の発現割合がフローサイトメトリー法により測定された。その結果、本薬による濃度依存的 T 細胞活性化マーカーの発現が認められ、EC₅₀ 値は表 9 のとおりであった。

表 9 カニクイザル由来 PBMC を用いた本薬の T 細胞活性化作用

	EC ₅₀ 値 (pmol/L)	
	CD25	CD69
CD4 陽性 T 細胞	243.1±49.4	34.6±12.3
CD8 陽性 T 細胞	102.1±17.5	19.4±2.8

n=4、平均値±標準偏差

ヒト PBMC をエフェクター細胞とし、DLL3 を発現している SHP-77 細胞株又は DLL3 を発現していないヒト結腸・直腸癌由来 HCT-116 細胞株を標的細胞として、サイトカイン放出に対する本薬の作用が検討された。PBMC と SHP-77 細胞株又は HCT-116 細胞株を共培養し、本薬を 48 時間処理した後に、6 種類のサイトカイン (IL-2、IL-4、IL-6、IL-10、TNF 及び IFN- γ) の濃度がフローサイトメトリー法により測定された。その結果、DLL3 を発現している SHP-77 細胞株と共培養した場合には本薬濃度依存的な 5 種類のサイトカイン (IL-2、IL-6、IL-10、TNF 及び IFN- γ) の放出が認められた一方で、DLL3 を発現していない HCT-116 細胞株と共培養した場合にはサイトカインの放出は認められなかった。

3.1.4.2 *in vivo* (CTD 4.2.1.1-8、4.2.1.1-11)

ルシフェラーゼ遺伝子を導入した SHP-77 細胞株を IV 移植した NSG マウス²⁾ (4 例/群) を用いて、本薬の T 細胞活性化作用が検討された。移植日を試験開始日 (第 0 日目) として、第 32 日目にヒト T 細胞が IV に移植された後、第 35 日目に本薬 3 mg/kg が単回腹腔内投与され、第 42 日目に肺組織 1 mg あたりの T 細胞数がフローサイトメトリー法により計測された。その結果、第 42 日目において、対照タンパク³⁾ 群と比較して、本薬群で CD4 陽性及び CD8 陽性 T 細胞数が統計学的に有意に高かった (それぞれ $p=0.013$ 及び 0.018 、Student's *t* 検定)。

ヒト前立腺神経内分泌腫瘍由来 NCI-H660 細胞株を皮下移植した NSG マウス (5 例/群) を用いて、本薬の T 細胞活性化作用が検討された。移植日を試験開始日 (第 0 日目) として、第 39 日目にヒト T 細胞が IV に移植された後、第 41 日目に本薬 3 mg/kg が単回 IV 投与され、第 45 日目に腫瘍組織 1 mg あたりの T 細胞数がフローサイトメトリー法により計測された。その結果、対照タンパク³⁾ 群と比較して、本

²⁾ NOD/SCID マウスを背景系統とし、IL-2 受容体 γ 鎖が完全欠損したマウス

³⁾ 抗 EGFRvIII (エクソン 2~7 が欠損し、チロシンキナーゼ活性が恒常的に活性化される EGFR のバリエント) scFv 及び抗 CD3 scFv を融合させた遺伝子組換えタンパク

薬群で CD4 陽性及び CD8 陽性 T 細胞数が統計学的に有意に高かった（いずれも $p < 0.001$ 、Student's t 検定）。

3.1.5 T 細胞依存性の細胞傷害作用（CTD 4.2.1.1-2）

健康成人由来又はカニクイザル由来の PBMC と SHP-77 細胞株又は HCT-116 細胞株を共培養し、本薬を 48 時間処理した後に、本薬の細胞傷害作用が PI 染色を指標にフローサイトメトリー法により検討された。その結果、本薬の濃度依存的に細胞傷害活性が認められ、EC₅₀ 値は表 10 のとおりであった。

表 10 SHP-77 及び HCT-116 細胞株に対する本薬の細胞傷害作用

細胞株	DLL3 発現	ヒト PBMC		カニクイザル PBMC	
		n	EC ₅₀ 値 (pmol/L)	n	EC ₅₀ 値 (pmol/L)
SHP-77	あり	4	43.7±21.8	3	97.9±79.9
HCT-116	なし	4	—	3	—

平均値±標準偏差、—：算出できず

健康成人又はカニクイザル PBMC と DLL3 を発現しているヒト SCLC 由来細胞株を共培養し、本薬を 48 時間処理した後に、本薬の細胞傷害作用が PI 染色を指標にフローサイトメトリー法により検討された。その結果、本薬の EC₅₀ 値は表 11 のとおりであった。

表 11 ヒト SCLC 由来細胞株に対する本薬の細胞傷害作用

細胞株	ヒト PBMC		カニクイザル PBMC	
	n	EC ₅₀ 値 (pmol/L)	n	EC ₅₀ 値 (pmol/L)
COR-L279	12	57±34	3	67±39
DMS-79	10	33±27	3	52±26
H-2171	9	161±127	4	603±585
SHP-77	16	32±24	3	231±283
NCI-H82	6	37±31	—	—
NCI-H889	5	447±314	—	—

平均値±標準偏差、—：検討せず

3.1.6 悪性腫瘍由来細胞株に対する増殖抑制作用

3.1.6.1 *in vivo*

3.1.6.1.1 SCLC 由来細胞株（CTD 4.2.1.1-7、4.2.1.1-8）

ルシフェラーゼ遺伝子を導入した SHP-77 細胞株を IV 移植した NSG マウス（10 例/群）を用いて、本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討された。移植日を試験開始日（第 0 日目）として、第 15 日目にヒト T 細胞が腹腔内に移植された後、第 16～30 日目に本薬 0.1、0.5 及び 3 mg/kg が QW で腹腔内投与され、腫瘍量（生物発光量）が測定された。その結果、第 34 日目において、対照（DPBS）群と比較して、すべての本薬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）。

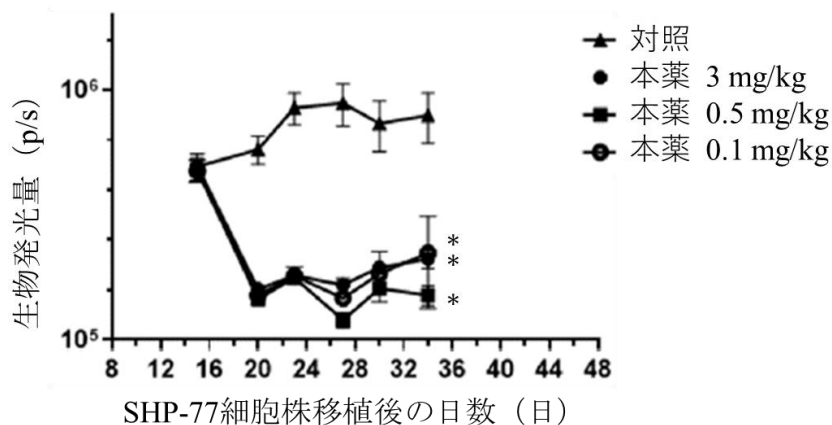


図1 SHP-77細胞株をIV移植したNSGマウスにおける本薬の腫瘍増殖抑制作用
n=10、平均値±標準誤差、*：対照群に対して $p < 0.05$ (Dunnett検定)

ルシフェラーゼ遺伝子を導入した SHP-77 細胞株を IV 移植した NSG マウス (10 例/群) を用いて、本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討された。移植日を試験開始日 (第 0 日目) として、第 7 日目にヒト T 細胞が IV に移植された後、第 8 及び 14 日目に本薬 3 mg/kg が腹腔内投与され、腫瘍量 (生物発光量) が測定された。その結果、第 22 日目において、対照 (DPBS 及び対照タンパク³⁾) 群と比較して、本薬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 2)。

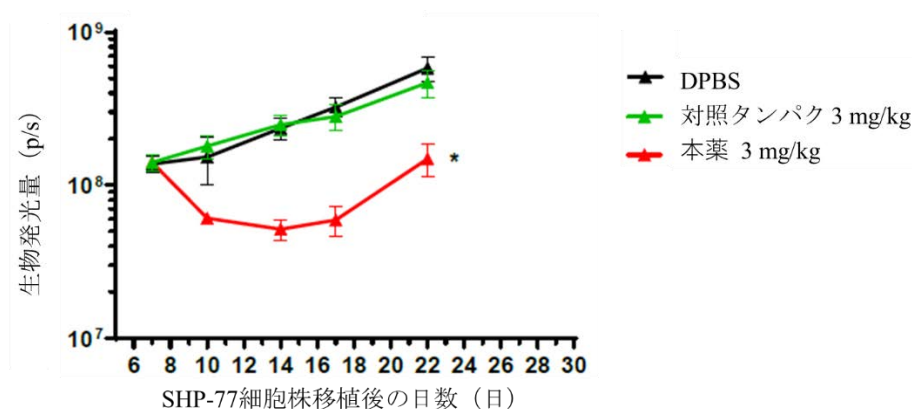


図2 SHP-77細胞株をIV移植したNSGマウスにおける本薬の腫瘍増殖抑制作用
n=10、平均値±標準誤差、*：DPBS 及び対照タンパク群に対して $p < 0.05$ (Tukey の多重比較検定)

3.1.6.1.2 SCLC 以外の悪性腫瘍由来腫瘍細胞株 (CTD 4.2.1.1-10)

NCI-H660 細胞株を皮下移植した NSG マウス (10 例/群) を用いて、本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討された。移植日を試験開始日 (第 0 日目) として、第 20 日目にヒト T 細胞が IV に移植された後、第 21～35 日目に本薬 0.03、0.3 又は 3 mg/kg が QW で腹腔内投与され、第 41 日目に腫瘍体積が算出された。その結果、本薬群及び対照 (対照タンパク³⁾) 群における腫瘍体積は表 12 のとおりであった。

表 12 NCI-H660 細胞株を皮下移植した NSG マウスに対する本薬の腫瘍増殖抑制作用

	用量 (mg/kg)	n	腫瘍体積 (mm ³)
対照群	3	10	339.9±24.7
本薬群	0.03	10	7.7±3.7*
	0.3	10	2.3±1.6*
	3	9	0.0±0.0*

平均値±標準誤差、*：対照群に対して $p < 0.0001$ (Dunnett 検定)

3.2 副次的薬理試験

3.2.1 正常組織における DLL3 の発現状況 (CTD 4.2.1.2-1、4.2.1.2-7)

19 種類のヒト正常組織⁴⁾ の FFPE 切片を用いて、IHC 法により、DLL3 の発現状況が検討された。その結果、小脳及び大脳皮質の細胞質において DLL3 の発現が認められた。

ヒト正常組織（脳（小脳、大脳皮質、海馬、視床下部及び脳幹）、下垂体、膵臓及び肝臓）の凍結切片を用いて、ウェスタンブロット法により、DLL3 の発現状況が検討された。その結果、脳（小脳、大脳皮質、海馬、視床下部及び脳幹）並びに肝臓において DLL3 の発現は認められなかった。また、下垂体及び膵臓では DLL3 の発現が認められたものの、陽性対照（SHP-77 及び NCI-H82 細胞株）と比較して発現強度は低かった。

3.2.2 血小板活性化に対する作用 (CTD 4.2.1.2-8)

血小板上の FcγR II への結合を介した本薬の血小板活性化作用が、健康成人及びカニクイザルの全血に本薬 0.5、1.5、4.6、13.9、41.7 又は 125 µg/mL を 20 分間処理した後に、血小板活性化マーカー（CD62P）の発現量を指標としてフローサイトメトリー法により検討された。その結果、本薬投与による血小板の活性化は認められなかった。

3.3 安全性薬理試験

カニクイザルを用いた①28 日間及び②3 カ月間反復投与毒性試験において、それぞれ本薬①50、500 又は 4,500 µg/kg 及び②50 又は 4,500 µg/kg が QW で反復 IV 投与され、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（5.2 参照）。その結果、28 日間反復投与毒性試験において、本薬 500 及び 4,500 µg/kg 投与群で心拍数増加並びに PR 及び QT 間隔短縮が認められたものの、3 カ月間反復投与毒性試験では、本薬投与による影響は認められなかった。

3.4 薬力学的薬物相互作用試験

3.4.1 本薬とデキサメタゾンとの併用 (CTD 4.2.1.4-1)

健康成人由来の PBMC とヒト SCLC 由来 DMS-79 又は SHP-77 細胞株をデキサメタゾン非存在下又は存在下で共培養し、本薬を 48 時間処理した後に、CD4 陽性及び CD8 陽性 T 細胞における T 細胞活性化マーカー（CD25 及び CD69）の発現割合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 EC₅₀ 値は表 13 のとおりであった。

⁴⁾ 大脳皮質、小脳、肺、心臓、腎臓、肝臓、膵臓、食道、胃、小腸、結腸、扁桃、精巣、前立腺、卵巣、子宮、乳房、甲状腺及び皮膚

表 13 デキサメタゾン非存在下又は存在下における本薬の T 細胞活性化作用

細胞株	デキサメタゾン	T 細胞	EC ₅₀ 値*	
			CD25	CD69
DMS-79	非存在下	CD4 陽性	68.7±26.7	16.7±3.9
		CD8 陽性	37.9±7.9	11.8±2.9
	存在下	CD4 陽性	169.9±61.6	56.0±30.5
		CD8 陽性	102.4±39.1	38.0±21.0
SHP-77	非存在下	CD4 陽性	85.1±81.1	15.6±13.1
		CD8 陽性	78.1±40.9	12.9±6.7
	存在下	CD4 陽性	269.9±97.7	60.5±23.8
		CD8 陽性	252.4±94.1	48.1±25.9

n=4、平均値±標準偏差

健康成人由来の PBMC と DMS-79 又は SHP-77 細胞株をデキサメタゾン非存在下又は存在下で共培養し、本薬を 48 時間処理した後に、本薬の細胞傷害作用が PI 染色を指標にフローサイトメトリー法により検討された。その結果、本薬の EC₅₀ 値は表 14 のとおりであった。

表 14 デキサメタゾン非存在下又は存在下におけるヒト SCLC 由来細胞株に対する本薬の細胞傷害作用

細胞株	デキサメタゾン	EC ₅₀ 値 (pmol/L) * ¹
DMS-79	非存在下	49.2±27.9
	存在下	152.0±91.1
SHP-77	非存在下	63.4±41.3
	存在下	416.9±482.4

n=4、平均値±標準偏差

3.4.2 本薬と抗 PD-1 抗体との併用 (CTD 4.2.1.4-2)

健康成人由来 PBMC とヒト SCLC 由来 SHP-77 細胞株又は COR-L279 を抗 PD-1 抗体の非存在下又は存在下で共培養し、本薬を 24 時間処理した後に、本薬の細胞傷害作用が PI 染色を指標にフローサイトメトリー法により検討された。その結果、本薬の EC₅₀ 値は表 15 のとおりであった。

表 15 抗 PD-1 抗体非存在下又は存在下におけるヒト SCLC 由来細胞株に対する本薬の細胞傷害作用

細胞株	抗 PD-1 抗体	EC ₅₀ 値 (pmol/L)
SHP-77	非存在下	158±49.4
	存在下	54.6±16.5
COR-L279	非存在下	36.4±14.0
	存在下	29.5±12.0

n=4、平均値±標準偏差

3.4.3 本薬と化学療法との併用 (CTD 4.2.1.4-3、4.2.1.4-4)

ヒト PBMC と COR-L279、DMS-79 又は SHP-77 細胞株を化学療法（カルボプラチン、シスプラチン又はエトポシド）の非存在下又は存在下で共培養し、本薬を 48 時間処理した後に、本薬の細胞傷害作用が PI 染色を指標にフローサイトメトリー法により検討された。その結果、化学療法非存在下と比較して、化学療法存在下で本薬の細胞傷害活性が増強する傾向が認められた。

NCI-H82 細胞株を皮下移植した NSG マウス（10 例/群）を用いて、本薬単独、化学療法（カルボプラチン及びエトポシドの併用）単独、及び本薬と化学療法との併用の腫瘍増殖抑制作用が検討された。移植日を試験開始日（第 0 日）として、第 8 日目にヒト T 細胞が IV に移植された。化学療法（カルボプラチン 60 mg/kg 及びエトポシド 10 mg/kg）は第 7 日目に腹腔内投与、本薬（0.05 mg/kg）は第 8 及び 15

日目に腹腔内投与された。第 18 日目に腫瘍体積が算出された結果、TGI⁵⁾ は表 16 のとおりであり、本薬と化学療法との併用により腫瘍増殖抑制作用の増強が認められた。

表 16 NCI-H82 細胞株を皮下移植した NSG マウスにおける
本薬単独又は本薬と化学療法との併用による腫瘍増殖抑制作用

	TGI	対照群*1 に対する p 値*2	単独投与群に対する p 値*2
本薬単独群	69	p<0.0001	—
化学療法単独群	61	p<0.0001	—
本薬と化学療法との併用群	103	p<0.0001	本薬単独：p=0.0005 化学療法剤単独：p<0.0001

n=10、—：該当せず、*1：対照タンパク（抗 EGFRvIII scFv 及び抗 CD3 scFv を融合させた遺伝子組換えタンパク）、

*2：Dunnett 検定

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有効性について

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

DLL3 は、正常細胞では下垂体等の細胞質内に局在するタンパクであり（3.2.1 参照）、SCLC では細胞膜表面に高発現すること（Sci Transl Med 2015; 7: 302ra136 及び Clin Cancer Res 2021; 27: 1526-37）、及び Notch 経路の活性化の阻害により SCLC の増殖等に寄与する可能性があることが報告されている（Sci Transl Med 2015; 7: 302ra136 等）。

本薬は、DLL3 及び CD3 の両者に結合する遺伝子組換えタンパクである。本薬は、T 細胞の細胞膜上に発現する CD3 及び SCLC 細胞の細胞膜上に発現する DLL3 への結合を介して（3.1.1 及び 3.1.2 参照）、T 細胞の活性化を誘導し（3.1.4 参照）、DLL3 を発現する腫瘍細胞に対する T 細胞の細胞傷害作用を亢進することにより（3.1.5 参照）、SCLC の増殖を抑制すると考えられる（3.1.6 参照）。

上記の作用機序に加えて、SCLC 患者を対象とした国際共同第 II 相試験（491 試験）において、腫瘍組織検体の 96%で DLL3 の発現が確認されたこと（7.R.2.1 参照）、本薬はヒト SCLC 細胞由来細胞株を皮下移植した NSG マウスにおいて腫瘍増殖抑制作用を示したこと（3.1.6.1.1 参照）を考慮すると、SCLC 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

動物における本薬及び muS757¹⁾ の PK は、マウス及びサルにおいて検討された。

マウス血清中の muS757 の定量は ECL 法により行われた（定量下限：母動物及び胎児でそれぞれ 30.0 及び 300 ng/mL）。

⁵⁾ TGI (%) = [1 - { (本薬単独、化学療法単独又は本薬と化学療法との併用群の最終測定時の腫瘍体積の平均値) - (本薬単独、化学療法単独又は本薬と化学療法との併用群の第 7 日目の腫瘍体積の平均値) } / { (対照群の最終測定時の腫瘍体積の平均値) - (対照群の第 7 日目の腫瘍体積の平均値) }] × 100

サル血清中の本薬の定量は①ECL 法又は②ELISA 法により行われた（定量下限：それぞれ①0.035～0.61 及び②15.0 ng/mL⁶⁾）。また、サル血漿中の抗タルラ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

雄性サルに本薬 12 µg/kg を単回 IV 投与、又は雌性サルに本薬 1,000 µg/kg を単回皮下投与し、血清中本薬濃度が検討された（表 17 及び表 18）。

表 17 本薬の PK パラメータ（雄性サル、単回 IV 投与）

投与量 (µg/kg)	C _{max} (µg/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-last} (µg·h/mL)	t _{1/2} (h)	CL (mL/h/kg)	V _{ss} (mL/kg)
12	0.209、0.269	0.05、0.5	16.0、17.3	227、241	0.480、0.494	136、156

個別値、n=2

表 18 本薬の PK パラメータ（雌性サル、単回皮下投与）

投与量 (µg/kg)	C _{max} (µg/mL)	t _{max} [*] (h)	AUC _{0-336h} (µg·h/mL)
1,000	10.7±0.7	72 (48, 120)	2,190±118

平均値±標準偏差、n=3、*：中央値（最小値、最大値）

4.1.2 反復投与

雌雄サルに本薬 50 及び 4,500 µg/kg を QW で 13 週間反復 IV 投与し、血清中本薬濃度が検討された（表 19）。本薬の曝露量に明確な性差は認められなかった。

抗タルラタマブ抗体は 13/16 例で検出された。

表 19 本薬の PK パラメータ（雌雄サル、13 週間反復 IV 投与）

投与日 (日)	投与量 (µg/kg)	性別	n	C _{max} (µg/mL)	AUC _{0-last} (µg·day/mL)
1	50	雄	4	1.44±0.0529	79.9±3.48
		雌	4	1.31±0.0902	68.8±4.85
	4,500	雄	4	128±10.6	6,970±338
		雌	4	123±19.7	7,040±852
22	50	雄	4	2.12±0.421	225±64.7
		雌	4	1.98±0.120	165±32.3
	4,500	雄	4	231±37.4	21,600±6,510
		雌	4	214±17.9	19,600±3,690
85	50	雄	2	0.0204、2.92	0.00169、293
		雌	4	2.76±2.17	335±299
	4,500	雄	4	362±69.7	43,700±11,400
		雌	4	268±90.5	27,400±10,200

平均値±標準偏差（n=2 の場合は個別値）

4.2 分布

組織移行性について、申請者は、サルを用いた単回 IV 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旨を説明している。

妊娠ラットに muS757 500 又は 4,500 µg/kg を妊娠 6 及び 13 日目に IV 投与し、muS757 の胎盤通過性及び胎児移行性が検討された。その結果、妊娠 13 日目投与の 120 時間後における母動物に対する胎児中の muS757 の血清中濃度比は、本薬①500 及び②4,500 µg/kg 投与群でそれぞれ①29.5 及び②22.6 であっ

⁶⁾ 単回 IV 投与試験における定量下限：0.035 ng/mL、単回皮下投与試験における定量下限：0.61 ng/mL、反復 IV 投与試験における定量下限：15.0 ng/mL

た。当該結果を踏まえ、申請者は、本薬は胎盤を通過し、胎児へ移行することが示唆された旨をと説明している。

4.3 代謝及び排泄

代謝及び排泄について、申請者は、以下の旨を説明している。

- 本薬はタンパク製剤であり、低分子のペプチド及びアミノ酸に分解されることにより消失すると考える。
- IgG は乳汁中に排泄されることから、ヒト IgG1 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。

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

本薬の単回投与毒性試験は実施されておらず、カニクイザルを用いた 10 日間、4 週間及び 13 週間反復投与毒性試験における初回投与後の結果に基づき、本薬の IV 投与における概略の致死量及び急性毒性が評価された。投与可能な最大用量（MFD）である本薬 4,500 µg/kg を投与した結果、死亡例は認められなかったことから、本薬のカニクイザルにおける概略の致死量は、4,500 µg/kg 超と判断された。いずれの試験においても急性症状は認められなかった。

5.2 反復投与毒性試験

本薬及び muS757¹⁾ の反復投与毒性試験が実施された（表 20 及び表 21）。本薬投与後の主な全身毒性又は異常所見として、一過性の T 細胞サブセット（総 T 細胞、ヘルパー T 細胞及び細胞傷害性 T 細胞）数の変動、複数臓器における混合/単核細胞浸潤、並びに CRS を示唆する体温上昇、血中サイトカイン濃度高値及び CRP 高値が認められた。また、4 週間反復投与毒性試験の 50 µg/kg 群の 1 例において肺及び心臓の血管傷害性変化（血管の炎症性細胞浸潤、心臓冠状溝肉芽腫性炎症及び肺動脈器質化血栓）が認められた。認められた毒性所見について、申請者は以下の理由から、本薬の臨床使用において安全性上の懸念が生じる可能性は低いと考える旨を説明している。

- 混合/単核細胞浸潤について、タンパク製剤である本薬に対する免疫反応及び ADA と関連する変化（Toxicol Pathol 2019; 47: 165-73、Toxicol Pathol 2014; 42: 725-64）と考えられ、所見の程度は軽度であり、組織傷害に関連する病理組織学的所見及び機能障害は認められていないこと
- 肺及び心臓の血管傷害性変化について、所見の程度は軽度であり、ADA の発現に続発する ADA 免疫複合体による血管傷害と病理組織学的特徴が一致していたことから（Toxicol Pathol 2014; 42: 725-64、Rheumatol Int 1984; 4: 95-109、J Exp Med 1953; 97: 257-82 等）、本薬の薬理作用との関連はないと考えること

なお、CRS のヒトにおける安全性については、臨床試験における CRS の発現状況を踏まえ、「7.R.3.2 CRS 及び神経学的事象（ICANS 含む）」の項で議論する。

表 20 本薬の反復投与毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	用量 ($\mu\text{g/kg/週}$)	主な所見	無毒性量 ($\mu\text{g/kg}$)	添付資料 CTD
雌カニクイザル	IV	10 日間 (週 1 回、計 2 回投与)	0*1、100、1,000	≥ 100 : 血中 MCP-1 高値、CRP 高値、肝臓・下垂体混合細胞浸潤、投与部位血管周囲混合細胞浸潤、上頸神経節・三叉神経節単核細胞浸潤 $1,000$: 血中 Ang2・IFN- γ 高値、体温高値、リンパ球数低値、肺胞間質混合細胞浸潤 血液免疫フェノタイピング <Day 1 (1 回目投与時)> ≥ 100 : T 細胞数・活性化 CD25 陽性 T 細胞数・ヘルパー T 細胞数・細胞傷害性 T 細胞数・B 細胞数・NK 細胞数低値 <Day 8 (2 回目投与時)> ≥ 100 : T 細胞数・活性化 CD25 陽性 T 細胞数・ヘルパー T 細胞数・細胞傷害性 T 細胞数・B 細胞数・NK 細胞数低値 <Day 11 (剖検時)> ≥ 100 : T 細胞数・活性化 CD25 陽性 T 細胞数・ヘルパー T 細胞数・細胞傷害性 T 細胞数・B 細胞数・NK 細胞数低値	—*5	4.2.3.2-1 (参考)
雌雄カニクイザル	IV	4 週間 (週 1 回、計 4 回投与) ＋ 回復 4 週間	0*1、50、500、4,500	50 : 肺・心臓血管 ADA 沈着・炎症性細胞浸潤、心臓冠状溝肉芽腫性炎症、肺動脈器質化血栓 (雄) ≥ 50 : 下垂体混合細胞浸潤*3*4 (雌雄) 血液免疫フェノタイピング <Day 8 (2 回目投与時)> 50 : T 細胞数低値、ヘルパー T 細胞数高値 (雌) 500 : 細胞傷害性 T 細胞数低値 (雌) 4,500 : T 細胞数・ヘルパー T 細胞数・NK 細胞数低値 (雄) <Day 29 (投与終了時)> 4,500 : ヘルパー T 細胞数高値 (雌) 回復期間 500 : 下垂体単核細胞浸潤 (雌雄)	—*5	4.2.3.2-2
雌雄カニクイザル	IV	13 週間 (週 1 回、計 13 回投与) ＋ 回復 13 週間	0*2、50、4,500	≥ 50 : 下垂体混合細胞浸潤*4 (雌雄) 4,500 : リンパ球数低値 (雌雄) 回復性あり	—*5	4.2.3.2-3

*1 : 10 mmol/L L-グルタミン酸、9% w/v スクロース、0.01% w/v ポリソルベート 80、(pH 4.2)、*2 : 10 mmol/L L-グルタミン酸、9% w/v スクロース、0.01% w/v ポリソルベート 80、(pH 4.2) 及び安定化剤 (2.5 mmol/L クエン酸、1.25 mmol/L L-リシン塩酸塩、0.1% w/v ポリソルベート 80 (pH 7.0))、*3 : 500 $\mu\text{g/kg}$ 群を除く、*4 : 4,500 $\mu\text{g/kg}$ 群の雌を除く、*5 : 無毒性量は判断されていない

表 21 muS757 の反復投与毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	用量 ($\mu\text{g/kg/週}$)	主な所見 ^{*2}	無毒性量 ($\mu\text{g/kg}$)	添付資料 CTD
雌雄マウス (BALB/c)	IV	4 週間 (週 1 回、計 4 回投与)	0 ^{*1} 、50、 500、4,500	≥ 500 : 白血球数・リンパ球数低値 (雌雄)、好中 球数低値、血中トリグリセリド低値 (雄)	4,500	4.2.3.2-4 (参考)

^{*1}: 10 mmol/L L-グルタミン酸、9% w/v スクロース、0.01% w/v ポリソルベート 80、(pH 4.2) 及び安定化剤 (2.5 mmol/L クエン酸、1.25 mmol/L L-リシン塩酸塩、0.1% w/v ポリソルベート 80 (pH 7.0))、^{*2}: 所見の程度が軽度であることから毒性学的意義は低いと判断された

5.3 遺伝毒性試験

本薬はタンパク製剤であり、核膜を通過せず 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

本薬の胚・胎児発生に関する試験は実施されていない。

マウスを用いた muS757 の胚・胎児発生に関する試験が実施され、母動物及び胚・胎児に毒性所見は認められなかった (表 22)。

カニクイザルを用いた 4 週間及び 13 週間反復投与毒性試験において、雌雄生殖器への影響が評価された結果、異常所見は認められなかった (5.2 項)。

表 22 muS757 の生殖発生毒性試験

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量 ($\mu\text{g/kg}$)	主な所見	無毒性量 (mg/kg)	添付資料 CTD
胚・胎児発生に関する 予備試験	雌 マウス (CrI:CD1)	IV	妊娠 6 及び 13 日 (計 2 回投与) 帝王切開: 妊娠 21 日	0 ^{*1} 、500、 4,500	<u>親動物</u> 特記所見なし <u>胚・胎児発生</u> 特記所見なし	— ^{*2}	4.2.3.5.2-1

^{*1}: 10 mmol/L L-グルタミン酸、9% w/v スクロース、0.01% w/v ポリソルベート 80 水溶液 (pH 4.2)、^{*2}: 無毒性量は評価されていない

申請者は、以下の理由から本薬が胚・胎児発生に悪影響を及ぼす可能性は低いと考えるものの、本薬投与による T 細胞の活性化及びサイトカイン放出は妊娠維持に悪影響を及ぼす可能性があると考えことから、①妊娠可能な女性について本薬投与中及び投与終了後 2 カ月間⁷⁾ は適切な避妊を行うよう指導する旨、及び②妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与するよう注意喚起を行う旨を説明している。

- 胚・胎児において DLL3 はゴルジ体のシス面及び細胞質内小胞に局在することから (Hum Mol Genet 2011; 20: 905-16)、本薬は発生中の胚・胎児の DLL3 に結合しないと考えること
- マウスを用いた muS757 の胚・胎児発生に関する試験において、4,500 $\mu\text{g/mL}$ 投与群の胎生 13 日目における muS757 の胎児血清中濃度 (13,300 ng/mL) は母動物血清中濃度 (590 ng/mL) の 22.6 倍で

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) を参考に、本薬の PPK 解析により推定した半減期の中央値 (11.2 日、6.2.3 参照) の 5 倍に相当する期間に基づき設定した。

あったものの、胎児に毒性所見は認められなかったこと

5.6 局所刺激性試験

カニクイザルを用いた 13 週間反復投与毒性試験（表 20）において本薬の IV 投与における局所刺激性が評価され、臨床試験における本薬濃度（0.04 mg/mL⁸⁾）より高濃度（4.5 mg/mL⁹⁾）で本薬を IV 投与した際に、投与部位において局所刺激性に関連した病理組織学的変化は認められなかった。

5.R 機構における審査の概略

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

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

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

ヒト血清中の本薬の定量は ECL 法により行われた（定量下限：323 試験では 0.0203 ng/mL、491 試験では 0.352 ng/mL）。また、ヒト血清中の抗タルラタマブ抗体及び抗タルラタマブ中和抗体の検出は、それぞれ ECL 法及び生物学的分析法により行われた。

6.2 臨床薬理試験

6.2.1 国際共同試験

6.2.1.1 国際共同第 I 相試験（CTD 5.3.5.2.1：323 試験 <2017 年 12 月～実施中 [データカットオフ日：2017 年 12 月 29 日] >）

白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法歴のある SCLC 患者 208 例（PK 解析対象は 202 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。4 週間を 1 サイクルとして、以下の用法・用量で投与したときの血清中本薬濃度が検討された。

- 本薬 0.003～1 mg を Q2W で IV 投与
- 1 日目に本薬 1 mg、8 日目に本薬 3～100 mg、15 日目以降は本薬 3～100 mg を Q2W で IV 投与

第 2 サイクルの 1 日目及び 15 日目における本薬の PK パラメータは表 23 のとおりであった。

⁸⁾ 臨床試験において、本薬 10 mg を 1 時間かけて IV 投与する際の投与液濃度は 0.04 mg/mL とされた。

⁹⁾ 4,500 µg/mL IV 投与に用いた投与液濃度

表 23 本薬の PK パラメータ

用法・用量	投与日 (第 2 サイクル)	例数	投与前濃度 ($\mu\text{g/mL}$)	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	$\text{AUC}_{0-336\text{h}}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	$t_{1/2}^{*2}$ (day)
0.003 mg	1 日目	1	0.0000986	0.000838	0.0607	—
	15 日目	1	0.0000816	0.000693	0.0550	5.70
0.01 mg	1 日目	1	0.000747	0.00404	0.453	—
	15 日目	1	0.000691	0.00320	0.384	5.07
0.03 mg	1 日目	1	0.00169	0.0190	1.68	—
	15 日目	1	—	0.0180	1.44	3.67
0.1 mg	1 日目	1	—	0.0183	1.49	—
0.3 mg	1 日目	5	0.0102 (30) ^{*3}	0.0557 (63)	8.88 (34) ^{*4}	—
	15 日目	3	0.0176 ^{*5}	0.118 (26)	10.5 (33)	4.33 (3.22, 6.55)
1 mg	1 日目	7	0.0142 (72) ^{*6}	0.228 (36)	23.8 (66)	—
	15 日目	6	0.0310 (67) ^{*4}	0.233 (79)	39.0 (59) ^{*4}	5.01 (3.82, 7.01) ^{*4}
1/3 mg ^{*1}	1 日目	5	0.110 (30)	0.975 (17)	106 (27)	—
	15 日目	5	0.147 (27) ^{*4}	1.05 (29)	106 (31)	8.27 (4.18, 13.6)
1/10 mg ^{*1}	1 日目	19	0.288 (48) ^{*7}	2.80 (38)	242 (41) ^{*8}	—
	15 日目	18	0.309 (47) ^{*9}	2.65 (41)	298 (48) ^{*10}	6.21 (3.45, 13.7) ^{*10}
1/30 mg ^{*1}	1 日目	4	0.678 (46)	9.25 (38)	879 (45)	—
	15 日目	4	1.65 ^{*5}	8.08 (21)	844 (49)	4.78 (3.90, 5.87)
1/100 mg ^{*1}	1 日目	40	4.09 (54) ^{*11}	25.1 (41)	2,830 (46)	—
	15 日目	35	4.36 (69) ^{*12}	27.4 (42)	3,400 (46) ^{*13}	7.14 (4.12, 19.6) ^{*14}

幾何平均値（幾何変動係数）（1 例の場合は個別値）、—：算出せず、*1：初回投与/2 回目以降の投与、*2：中央値（最小値、最大値）、*3：3 例、*4：4 例、*5：1 例、*6：6 例、*7：16 例、*8：18 例、*9：12 例、*10：15 例、*11：27 例、*12：23 例、*13：33 例、*14：29 例

6.2.1.2 国際共同第Ⅱ相試験 (CTD 5.3.5.2.2: 491 試験) <2021 年 12 月～実施中 [データカットオフ日：2023 年 6 月 27 日]>

2 つ以上の化学療法（うち、少なくとも 1 つは白金系抗悪性腫瘍剤を含む）歴のある SCLC 患者 222 例（PK 解析対象は 217 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実施された。用法・用量は、4 週間を 1 サイクルとして以下のとおりとされ、血清中本薬濃度が検討された。

10 mg 群：1 日目に本薬 1 mg、8 日目に本薬 10 mg、15 日目以降は本薬 10 mg を Q2W で IV 投与

100 mg 群：1 日目に本薬 1 mg、8 日目に本薬 100 mg、15 日目以降は本薬 100 mg を Q2W で IV 投与

本薬の PK パラメータは表 24 のとおりであった。

表 24 本薬の PK パラメータ

用量群	投与日*1	例数	投与前濃度 ($\mu\text{g/mL}$)	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)
10 mg 群	第 2 サイクル 15 日目	87	0.469 (43)	4.24 (38) *2
	第 3 サイクル 1 日目	75	0.447 (51)	4.34 (37) *3
	第 4 サイクル 1 日目	64	0.544 (47)	4.37 (36) *4
	第 5 サイクル 1 日目	50	0.547 (50)	—
	第 6 サイクル 1 日目	46	0.600 (54)	—
100 mg 群	第 2 サイクル 15 日目	44	6.16 (50)	41.7 (33)
	第 3 サイクル 1 日目	42	5.18 (70)	45.9 (50) *5
	第 4 サイクル 1 日目	41	6.70 (53)	44.8 (29) *5
	第 5 サイクル 1 日目	34	6.43 (45)	—
	第 6 サイクル 1 日目	28	6.62 (55)	—

幾何平均値（幾何変動係数）、—：算出せず、*1：4 週間を 1 サイクルとされた、*2：84 例、*3：74 例、*4：62 例、*5：39 例

6.2.2 曝露量と QT/QTc 間隔の変動との関連

323 試験及び 491 試験のデータ（231 例）に基づき、血清中本薬濃度と ΔQTcF との関連について、線形混合効果モデルを用いて検討された。その結果、血清中本薬濃度の増加に伴い、 ΔQTcF が延長する傾向が認められた。申請者は、本薬を申請用法・用量で投与した際の定常状態の C_{max} ($3.58 \mu\text{g/mL}$)¹⁰⁾ における ΔQTcF [90%CI] は $0.252 [0.0851, 0.418]$ ms と予測されたことを考慮すると、本薬の臨床使用時に QT/QTc 間隔の延長が安全性上問題となる可能性は低い旨を説明している。

6.2.3 PPK 解析

323 試験及び 491 試験で得られた本薬の PK データ（420 例、8,509 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 7.4 以降）。なお、本薬の PK は、1 次消失過程を伴う 2-コンパートメントモデルにより記述された。

本薬の①CL 及び② V_c に対する共変量として、それぞれ①性別、人種、民族、年齢、体重、アルブミン、腎機能¹²⁾、肝機能¹³⁾、ECOG PS、前治療数、腫瘍病変径の合計及び抗タルラタマブ抗体、並びに②性別、人種、民族、年齢及び体重が検討された。その結果、①CL 及び② V_c に対する有意な共変量として、それぞれ①体重及び抗タルラタマブ抗体、並びに②体重及び人種が選択された。

申請者は上記の結果について、人種及び体重が本薬の PK パラメータに及ぼす影響は限定的であったこと¹⁴⁾ から、当該共変量が本薬の PK に臨床問題となる影響を及ぼす可能性は低い旨を説明している。

¹⁰⁾ PPK 解析（6.2.3 参照）により推定された。

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））又は各カテゴリーの例数は以下のとおりであった。
性別：男性 268 例、女性 152 例、人種：白人 294 例、黒人 8 例、アジア人 100 例、その他 18 例、民族：ヒスパニック 5 例、ヒスパニック以外 413 例、不明 2 例、年齢：63 (32, 82) 歳、体重：73 (35, 149) kg、アルブミン：40 (4.3, 74) g/L、腎機能：正常 224 例、軽度 156 例、中等度 37 例、不明 3 例、肝機能：正常 308 例、軽度 111 例、中等度 1 例、ECOG PS：Score 0 133 例、Score 1 283 例、Score 2 4 例、前治療数：3 未満 279 例、3 以上 139 例、不明 2 例、腫瘍病変径の合計：84 (10, 758) mm、抗タルラタマブ抗体：陽性 377 例、陰性 39 例、不明 4 例

¹²⁾ eGFR (mL/min/1.73 m^2) が 90 以上は正常、60 以上 90 未満は軽度、30 以上 60 未満は中等度の腎機能障害と分類された。

¹³⁾ NCI Organ Dysfunction Working Group 基準に基づき分類された。

¹⁴⁾ 白人患者に対するアジア人患者における C_{trough} 及び C_{avg} の比はそれぞれ 0.97 及び 1.02 と推定された。また、体重 73 kg（解析に含まれたデータの中央値）の患者に対する体重 54 及び 99 kg（解析に含まれたデータの 10 及び 90% タイル値）の患者における① C_{trough} 及び② C_{avg} の比はそれぞれ①1.27 及び 0.76、並びに②1.16 及び 0.84 と推定された。

なお、抗タルラタマブ抗体が本薬の曝露量に及ぼす影響については「6.2.7 抗タルラタマブ抗体が本薬の PK に及ぼす影響」の項に記載する。

6.2.4 曝露量と有効性及び安全性との関連

6.2.4.1 曝露量と有効性との関連

323 試験及び 491 試験の結果に基づき、本薬の曝露量¹⁰⁾（第 1 サイクルの C_{avg} ）と奏効率との関連について検討された。その結果、本薬の曝露量の増加に伴い、奏効率が上昇する傾向が認められたが、本薬を申請用法・用量で投与した際の曝露量を超える曝露量では明らかな奏効率の上昇は認められなかった。

6.2.4.2 曝露量と安全性との関連

323 試験及び 491 試験の結果に基づき、本薬の曝露量¹⁰⁾（第 1 サイクルの C_{avg} ）と、本薬と関連のある有害事象、CRS、好中球減少症、神経関連事象、ICANS 等の有害事象との関連について検討された。その結果、本薬の曝露量が高い患者において Grade 3 以上の好中球減少症の発現割合が高い傾向が認められた一方で、その他の有害事象の発現と本薬の曝露量との間に明確な関連は認められなかった。

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

- 本薬はタンパク製剤であり、低分子のペプチド及びアミノ酸に分解されることにより消失すると考えること
- PPK 解析において、腎機能及び肝機能は CL に対する共変量として選択されなかったこと（6.2.3 参照）

6.2.6 本薬の PK の国内外差

申請者は、本薬の PK の国内外差について、以下のように説明している。

323 試験及び 491 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第 2 サイクル 15 日目の投与前後の血清中本薬濃度は、外国人患者と比較して日本人患者でやや高値を示す傾向が認められた（表 25）。日本人患者と外国人患者で有効性及び安全性に明確な差異は認められていないこと（7.R.2 及び 7.R.3 参照）等を踏まえると、当該 PK の差異に臨床的な意義はないと考える。

表 25 本薬の PK パラメータ

対象患者	例数	投与前濃度 ($\mu\text{g/mL}$)	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	AUC _{0-336h} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)
日本人	12	0.630 (44) * ¹	5.70 (41)	487* ²
外国人	92	0.416 (43)	4.04 (37) * ³	288 (50) * ⁴

幾何平均値（変動係数%）（1 例の場合は個別値）、*¹: 11 例、*²: 1 例、*³: 89 例、*⁴: 14 例

6.2.7 抗タルラタマブ抗体が本薬の PK に及ぼす影響

抗タルラタマブ抗体の発現状況は、323 試験及び 491 試験において検討された。申請用法・用量で本薬を投与したとき、本薬の投与に起因する抗タルラタマブ抗体の発現割合は 323 試験で 3/25 例 (12%)、

491 試験で 4/124 例 (3.2%) であった。抗タルラタマブ抗体が認められた 7 例のうち、3 例の抗タルラタマブ抗体の発現は一過性であった。また、491 試験において抗タルラタマブ中和抗体に関する評価が行われた結果、抗タルラタマブ中和抗体の発現は認められなかった。

申請者は、検体中の本薬が抗タルラ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。

323 試験において使用した抗タルラタマブ抗体の分析法では、少なくとも 20 $\mu\text{g/mL}$ の本薬の存在下で抗タルラタマブ抗体が検出され、測定結果に影響を及ぼさなかった。また、491 試験において使用した抗タルラタマブ抗体の分析法では、少なくとも 10 $\mu\text{g/mL}$ の本薬の存在下で抗タルラタマブ抗体が検出され、測定結果に影響を及ぼさなかった。323 試験及び 491 試験において、本薬を申請用法・用量で投与した際の抗タルラタマブ抗体が測定された時点における検体中の本薬濃度は上記の値以下であったことを考慮すると、検体中の本薬が抗タルラ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、抗タルラ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。

323 試験及び 491 試験において、申請用法・用量で本薬が投与された患者における抗タルラタマブ抗体陽性例及び陰性例での血清中本薬濃度は表 26 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、抗タルラ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。

表 26 抗タルラタマブ抗体陽性例及び陰性例における血清中本薬濃度

測定日	例数	抗タルラタマブ抗体 陽性例*1		例数	抗タルラタマブ抗体 陰性例	
		投与前濃度 ($\mu\text{g/mL}$)	C _{max} ($\mu\text{g/mL}$)		投与前濃度 ($\mu\text{g/mL}$)	C _{max} ($\mu\text{g/mL}$)
第 2 サイクル 1 日目	16	0.371 (69)	3.88 (37)	92	0.419 (47)	4.33 (36) *2
第 3 サイクル 1 日目	13	0.425 (79)	4.14 (25)	74	0.425 (46)	4.18 (40)
第 4 サイクル 1 日目	11	0.511 (74)	3.88 (28)	64	0.516 (42)	4.29 (37) *3
第 5 サイクル 1 日目	9	0.565 (68)	—	50	0.476 (50)	—
第 6 サイクル 1 日目	7	0.695 (67)	—	45	0.546 (51)	—

幾何平均値 (幾何変動係数%)、—: 算出せず、*1: 本薬投与前に抗タルラタマブ抗体が陽性であった患者を含む、*2: 87 例、*3: 63 例

6.R 機構における審査の概略

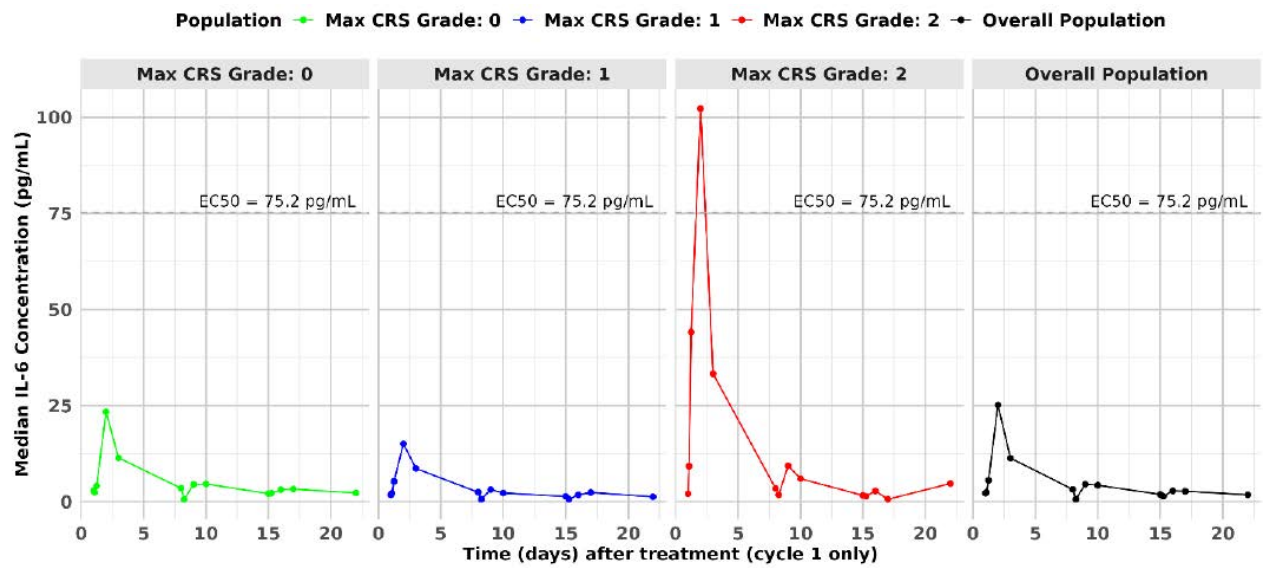
機構は、提出された資料に基づき、本薬の臨床薬理等に関する申請者の説明について、以下の項に示す検討を除き、受入れ可能と判断した。

6.R.1 薬物動態学的相互作用について

申請者は、本薬の薬物動態学的相互作用について、以下のように説明している。

本薬を投与することにより、IL-6 等のサイトカインの一過性の上昇が認められ (図 3)、本薬は投与後に CRS が発現するリスクのある薬剤である (7.R.3.2 参照)。本薬投与に伴い放出されたサイトカインにより CYP の発現抑制を惹起する可能性がある (Clin Pharmacokinet 2010; 49: 295-310) こと、491 試験における本薬 10 mg 投与集団のうち CRS を発現した患者における血清中 IL-6 濃度は CYP3A4 の発現抑

制に対する EC₅₀ 値（75.2 pg/mL（AAPS J 2016; 18: 767-76））を上回ったこと（図 3）を考慮すると、本薬投与により併用される CYP 基質の曝露量が増加する可能性は否定できないと考える。また、CYP3A の分解、代謝の平均半減期は約 3 日であること（Drug Metab Dispos 2006; 34: 166-75）から、CYP の発現抑制の後に CYP の発現が回復するまでの期間として保守的に 14 日間は注意が必要と考える。以上より、CRS の発現中及び発現後 14 日までの間は治療域の狭い CYP 基質との併用投与について添付文書で注意喚起する。



各測定時点における例数

	Time (days)													
	1	1.08	1.25	2	3	8	8.25	9	10	15	15.25	16	17	22
Max CRS Grade:0	60	62	61	60	59	53	50	54	50	55	54	53	48	33
Max CRS Grade:1	40	37	38	39	36	39	38	38	37	38	34	38	37	27
Max CRS Grade:2	21	21	21	21	20	13	14	14	13	16	15	15	13	9
Overall population	121	120	120	120	115	105	102	106	100	109	103	106	98	69

図 3 第 1 サイクルの各測定時点における血清中 IL-6 濃度の実測値（中央値）の経時推移（491 試験、CRS の Grade 別及び全体集団）

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を概ね了承した。ただし、下記の点を考慮すると、本薬の初回投与から 3 回目の投与前までの間についても注意が必要と考える。

- CRS の発現が認められていない患者においても、本薬の投与初期に IL-6 の上昇¹⁵⁾ が認められており（図 3）、CYP の発現に影響を及ぼす IL-6 濃度は確立されたものではないことを踏まえると CYP の発現抑制を惹起する可能性が否定できないと考えられること
- サイトカイン濃度上昇に伴う CYP の発現抑制の後に CYP の発現が回復するまでの期間（14 日間）も注意が必要と考えること

¹⁵⁾ 491 試験の本薬 10 mg 投与集団のうち CRS の発現が認められなかった患者集団における本薬初回投与から 2 時間後時点の血清中 IL-6 濃度の最大値は 7,892.66 pg/mL であった。

また、CRS の持続期間には患者ごとに差異があること（7.R.3.2 参照）を考慮すると、CRS 発現後の注意すべき期間を一律に設定することは困難と考える。

以上より、本薬の初回投与から 3 回目の投与前までの間、及び CRS 発現時から発現後の一定期間は、治療域の狭い CYP 基質との併用投与に注意が必要であり、当該内容を添付文書で注意喚起することが適切と判断した。

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及び参考資料として、表 27 に示す試験が提出された。

表 27 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量	主な評価項目
評価	国際共同	323 試験	I	化学療法歴のある SCLC 患者	パート A1: 101 例 パート A2: 53 例 パート C: 10 例 パート D: 16 例 パート E: 13 例 パート G: 15 例	パート A1 : ・ 本薬 0.003~1 mg を Q2W で IV 投与 ・ 本薬を 1 日目に 1 mg、8 日目に 3~100 mg、15 日目以降は 3~100 mg を Q2W で IV 投与 ・ 本薬を 1 日目に 1 mg、4 日目に 25 mg、8 日目に 100 mg、15 日目以降は 100 mg を Q2W で IV 投与 ・ 本薬を 1 日目に 30 又は 100 mg を 72 時間かけて持続 IV 投与、8 日目に 30 又は 100 mg、15 日目以降は 30 又は 100 mg を Q2W で IV 投与 パート A2 : ・ 本薬を 1 日目に 1 mg、8 日目に 10 又は 100 mg、15 日目以降は 10 又は 100 mg を Q2W で IV 投与 ・ 本薬を 1 日目に 100 mg を 72 時間かけて持続 IV 投与、8 日目に 100 mg、15 日目以降は 100 mg を Q2W で IV 投与 パート C : ・ ペムブロリズマブ*1 との併用において、本薬 0.1 又は 0.3 mg を Q2W で IV 投与 パート D : ・ 本薬を 1 日目に 1 mg、8 日目に 100 mg、15 日目以降は 100 mg を Q2W で IV 投与*2 パート E : ・ 本薬を 1 日目に 1 mg、8 日目に 100 mg、15 日目以降は 100 mg を Q2W で IV 投与 パート G : ・ 本薬を 1 日目に 1 mg、8 日目に 100 mg、15 日目に 100 又は 200 mg、22 日目以降は 3 週間をサイクルとして 1 及び 8 日目に 100 mg 又は 1 日目に 200 mg を IV 投与	忍容性 安全性 PK
		491 試験	II	化学療法歴のある SCLC 患者	パート 1: 176 例 (①及び②各 88 例) パート 2: 12 例 パート 3: 34 例	パート 1 : ①本薬を 1 日目に 1 mg、8 日目に 10 mg、15 日目以降は 10 mg を Q2W で IV 投与*3 ②本薬を 1 日目に 1 mg、8 日目に 100 mg、15 日目以降は 100 mg を Q2W で IV 投与*3 パート 2 及び 3 : 上記パート 1 において選択された用法・用量	有効性 安全性
参考	国際共同	469 試験	I b	進展型 SCLC 患者	23 例	・ 化学療法*4 との併用において、本薬を 1 日目に 1 mg、8 日目に 20 mg、22 日目以降は、20 mg を Q3W で IV 投与*5 ・ 化学療法*4 との併用において、本薬を 8 日目に 1 mg、15 日目に 20 mg、22 日目以降は、20 mg を Q3W で IV 投与*6 ・ アテゾリズマブ又はデュルバルマブ*7 との併用において、本薬を 1 日目に 1 mg、8 日目に 10 mg、15 日	安全性 有効性

資料 区分	実施 地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量	主な 評価項目
						目以降は 10 mg を Q2W で IV 投与* ⁸	
		439 試験	I b	化学療法歴 のある SCLC 患者	23 例	AMG 404* ⁹ との併用において、本薬を 1 日目に 1 mg、 8 日目に 10～100 mg、15 日目以降は 10～100 mg を Q2W で IV 投与* ⁸	安全性 有効性
		040 試験	I b	前立腺神経 内分泌癌患 者	41 例	本薬を 1 日目に 1 mg、8 日目に 100 mg、15 日目以降 は 100 mg を Q2W で IV 投与* ⁸	安全性 有効性

*1：15 日目以降にペムブロリズマブ 200 mg を Q3W で IV 投与、*2：1 日目及び 8 日目の本薬投与の 6～16 時間前にデキサメタゾン 8 mg を経口投与、*3：1 及び 8 日目の本薬投与 1 時間前にデキサメタゾン 8 mg（又はその他の副腎皮質ステロイドの等価用量）を IV 投与、1、8 及び 15 日目の本薬投与後に生理食塩液 1 L を 4～5 時間かけて IV 投与、*4：3 週間を 1 サイクルとして、1 日目にアテゾリズマブ 1,200 mg 及びカルボプラチン AUC 5 mg・min/mL 相当量、1、2 及び 3 日目にエトポシド 100 mg/m² の IV 投与を 3 サイクル実施後に、アテゾリズマブ 1,200 mg を Q3W で IV 投与、*5：1 及び 8 日目の本薬投与 1 時間前にデキサメタゾン 8 mg（又はその他の副腎皮質ステロイドの等価用量）を IV 投与、1 及び 8 日目の本薬投与後に生理食塩液 1 L を 4～5 時間かけて IV 投与、*6：8 及び 15 日目の本薬投与 1 時間前にデキサメタゾン 8 mg（又はその他の副腎皮質ステロイドの等価用量）を IV 投与、8 及び 15 日目の本薬投与後に生理食塩液 1 L を 4～5 時間かけて IV 投与、*7：アテゾリズマブ 1,680 mg 又はデュルバルマブ 1,500 mg を Q4W で IV 投与、*8：1、8 及び 15 日目の本薬投与 1 時間前にデキサメタゾン 8 mg（又はその他の副腎皮質ステロイドの等価用量）を IV 投与、1、8 及び 15 日目の本薬投与後に生理食塩液 1 L を 4～5 時間かけて IV 投与、*9：抗 PD-1 抗体（本邦未承認）

各臨床試験の概略は以下のとおりであった。また、各臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、「7.3 臨床試験において認められた有害事象等」の項に記載した。なお、以降の記載において、本薬の漸増投与が行われた各試験における群等の名称として付す用量は、漸増終了後の用量（目標用量）を指す。

7.1 評価資料

7.1.1 国際共同試験

7.1.1.1 国際共同第 I 相試験（CTD 5.3.5.2-1：323 試験＜2017 年 12 月 26 日～実施中〔データカットオフ日：20 年 月 2 日〕＞）

白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法歴のある SCLC 患者（目標症例数：最大 392 例）を対象に、本薬の安全性、忍容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 11 カ国、31 施設で実施された。

用法・用量は、パート G を除き、4 週間を 1 サイクルとして、以下のとおり設定された¹⁶⁾。

- パート A1：
 - 段階投与なし：本薬 0.003～1 mg を Q2W で IV 投与
 - 1 段階投与（4 日目投与なし）：本薬を 1 日目に 1 mg、8 日目に 3～100 mg、15 日目以降は 3～100 mg を Q2W で IV 投与
 - 2 段階投与（4 日目投与あり）：本薬を 1 日目に 1 mg、4 日目に 25 mg、8 日目に 100 mg、15 日目以降は 100 mg を Q2W で IV 投与
 - 初回持続投与：本薬を 1 日目に 30 又は 100 mg を 72 時間かけて持続 IV 投与、8 日目に 30 又は 100 mg、15 日目以降は 30 又は 100 mg を Q2W で IV 投与
- パート A2：

¹⁶⁾ ①20 年 月 3 日付け治験実施計画書改訂第 5 版及び②20 年 1 月 2 日付け治験実施計画書改訂第 6 版において、それぞれ①1、8 日目等の本薬投与 1 時間前にデキサメタゾン 8 mg（又はその他の副腎皮質ステロイドの等価用量）を IV 投与すること、②1、8、15 日目等の本薬投与後に生理食塩液 1 L を 4～5 時間かけて IV 投与することとされた。

- 本薬を1日目に1 mg、8日目に10又は100 mg、15日目以降は10又は100 mgをQ2WでIV投与
- 本薬を1日目に100 mgを72時間かけて持続IV投与、8日目に100 mg、15日目以降は100 mgをQ2WでIV投与
- パートC：
 - ペムブロリズマブ¹⁷⁾との併用において、本薬0.1又は0.3 mgをQ2WでIV投与
- パートD：
 - 本薬を1日目に1 mg、8日目に100 mg、15日目以降は100 mgをQ2WでIV投与¹⁸⁾
- パートE：
 - 本薬を1日目に1 mg、8日目に100 mg、15日目以降は100 mgをQ2WでIV投与
- パートG：
 - 本薬を1日目に1 mg、8日目に100 mg、15日目に100又は200 mg、22日目以降は3週間をサイクルとして1及び8日目に100 mg又は1日目に200 mgをIV投与

本試験に登録された208例のうち、本薬が投与されなかった3例を除く205例が安全性及びDLTの評価対象とされた(うち、日本人患者は18例)。DLTの評価期間とされた投与開始後28日間において、DLTは12例(パートA1の0.3 mg群1/12例(Grade 5の呼吸不全)、パートA1の10 mg群1/17例(Grade 3のALT増加)、パートA1の100 mg(4日目投与なし)群3/13例(Grade 2の悪寒、Grade 3の脳症及びGrade 2の発熱各1例)、パートA1の100 mg(初回持続投与)群1/17例(Grade 3のCRS)、パートA2の10 mg群1/10例(Grade 3の肝毒性)、パートA2の100 mg群2/34例(Grade 4の好中球減少症及びGrade 3の錯乱状態各1例)、パートDの2/16例(Grade 4の好中球数減少/Grade 3の白血球数減少/Grade 4の白血球数減少及びGrade 2の低酸素症各1例)、パートGの200 mg群1/12例(Grade 3の血小板数減少))に認められた。

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後47日以内の死亡は、パートA1の0.1 mg群で1/1例(100%)、0.3 mg群で2/12例(16.7%)、1 mg群で3/8例(37.5%)、3 mg群で1/11例(9.1%)、10 mg群の3/17例(17.6%)、30 mg群で1/8例(12.5%)、30 mg(初回持続投与)群で1/6例(16.7%)、100 mg(初回持続投与)群で2/17例(11.8%)、パートA2の10 mg群で2/10例(20.0%)、100 mg群で2/34例(5.9%)、パートDで2/16例(12.5%)、パートEで4/13例(30.8%)、パートGの200 mg群で1/12例(8.3%)に認められた。疾患進行による死亡(パートA1の0.1 mg群の1例、0.3 mg群の2例、1 mg群の3例、3 mg群の1例、10 mg群の3例、30 mg群の1例、30 mg(初回持続投与)群の1例、100 mg(初回持続投与)群の2例、パートA2の10 mg群の1例、100 mg群の2例、パートDの2例、パートEの2例、パートGの200 mg群の1例)を除く死因は、パートA2の10 mg群の疾患進行1例、パートEのSCLC 2例であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。なお、日本人患者における死亡は認められなかった。

¹⁷⁾ 15日目以降にペムブロリズマブ200 mgをQ3WでIV投与

¹⁸⁾ 脚注15の措置に加え、1日目及び8日目の本薬投与の6～16時間前にデキサメタゾン8 mgを経口投与

7.1.1.2 国際共同第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.2-2：491 試験＜2021 年 12 月 1 日～実施中〔データカットオフ日：2023 年 6 月 27 日〕＞）

2 つ以上の化学療法（うち、少なくとも 1 つは白金系抗悪性腫瘍剤を含む）歴のある¹⁹⁾ SCLC 患者（目標症例数：約 220 例（パート 1：10 mg 群及び 100 mg 群各 90 例、パート 2：10 例²⁰⁾、パート 3：30 例））を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検試験が、本邦を含む 17 の国又は地域、56 施設で実施された。

用法・用量は、4 週間を 1 サイクルとして、以下のとおり設定された。また、CRS の軽減を目的として、1 及び 8 日目の本薬投与前 1 時間以内にデキサメタゾン 8 mg（又はその他の副腎皮質ステロイドの等価用量）を IV 投与、1、8 及び 15 日目の本薬投与後に生理食塩液 1 L を 4～5 時間かけて IV 投与することとされた。

- パート 1：

（10 mg 群）本薬を 1 日目に 1 mg、8 日目に 10 mg、15 日目以降は 10 mg を Q2W で IV 投与

（100 mg 群）本薬を 1 日目に 1 mg、8 日目に 100 mg、15 日目以降は 100 mg を Q2W で IV 投与

- パート 2 及び 3：パート 1 において選択された用法・用量

本試験においては、パート 1 の各群に登録された患者 30 例の奏効が確定又は 13 週間の経過観察が完了した時点のいずれか早い時点で中間解析を行い、パート 2 及び 3²¹⁾ の用法・用量を選択することとされた。当該中間解析の結果、①10 mg 群及び②100 mg 群における奏効率 [95%CI] (%) は、それぞれ①34.4 [18.6, 53.2] (11/32 例) 及び②35.5 [19.2, 54.6] (11/31 例) であり、群間で有効性に明確な差異が認められなかった一方で、10 mg 群と比較して 100 mg 群において CRS の発現割合が高かったこと等から、パート 2 及び 3 の用量としてパート 1 の 10 mg 群の用法・用量が選択された。

本試験に登録された 222 例（パート 1：176 例（各群 88 例）、パート 2：12 例、パート 3：34 例）のうち、本薬が投与されなかった 2 例を除く 220 例（パート 1：174 例（各群 87 例）、パート 2：12 例、パート 3：34 例）が安全性解析対象集団とされた（うち、日本人患者は 20 例（パート 1：19 例（10 mg 群 10 例、100 mg 群 9 例）、パート 2：1 例、パート 3：0 例））。また、安全性解析対象集団のうち、パート 1 又はパート 2 に登録され、ベースラインにおいて BICR による RECIST ver.1.1 に基づく測定可能病変を 1 つ以上有する患者 185 例（パート 1：173 例（10 mg 群 87 例、100 mg 群 86 例）、パート 2：12 例）が BICR 判定による有効性評価の解析対象とされた（うち、日本人患者は 20 例）。

本試験の主要評価項目は RECIST ver.1.1 に基づく BICR 判定による奏効率とされ、主要解析は、パート 1 又は 2 に登録されたすべての患者がベースライン後の最初の腫瘍評価から 24 週間以上の経過観察を完了した時点で実施することとされた。

有効性について、10 mg 投与集団（パート 1 及び 2 の併合）及びパート 1 の 100 mg 投与群における主要解析の結果（2023 年 6 月 27 日データカットオフ）は表 28 のとおりであり、主要評価項目とされた

¹⁹⁾ 白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法による再治療は新たな化学療法歴とみなされた。白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法に引き続いて行われる PD-L1 阻害剤による維持治療は新たな化学療法歴とみなされなかった。

²⁰⁾ 主要評価項目である奏効率の主要解析はパート 1 の中間解析に基づいて選択された目標用量を投与された 100 例（パート 1 の 90 例及びパート 2 の 10 例）を対象に実施することとされ、奏効率の閾値を 15%と設定し（脚注 22 参照）、100 例における奏効率が 24%以上のときに 97.5%CI の下限値が閾値を上回るよう、目標症例数が設定された。

²¹⁾ パート 1 及びパート 2 において設定された本薬投与 1 日目及び 8 日目の投与後 48 時間の入院を 24 時間に短縮した場合の安全性について検討することが目的とされた。

RECIST ver.1.1 に基づく BICR 判定による奏効率について、パート 1 及び 2 の 10 mg 投与集団（パート 1 及び 2 の併合）における 97.5%CI²²⁾ の下限は事前に規定された閾値である 15%²³⁾ を上回った。

表 28 最良総合効果及び奏効率（BICR 判定、有効性評価の解析対象集団、2023 年 6 月 27 日データカットオフ）

最良総合効果	例数 (%)	
	10 mg 投与集団（パート 1 及び 2 の併合） 99 例	パート 1 の 100 mg 群 86 例
CR	1 (1.0)	5 (5.8)
PR	40 (40.4)	23 (26.7)
SD	29 (29.3)	26 (30.2)
PD	19 (19.2)	14 (16.3)
NE	10 (10.1)	18 (20.9)
奏効 (CR 又は PR)	41	28
(奏効率 [97.5%CI] * (%))	(41.4 [30.3, 53.2])	(32.6 [21.6, 45.0])

* : Clopper-Pearson 法

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後 47 日以内の死亡は、30/220 例（13.6%）（パート 1 の 10 mg 群 7 例、パート 1 の 100 mg 群 13 例、パート 2 : 2 例、パート 3 : 8 例）に認められた。疾患進行による死亡 18 例（パート 1 の 10 mg 群 3 例、パート 1 の 100 mg 群 9 例、パート 2 : 2 例、パート 3 : 6 例）を除く患者の死因は、パート 1 の 10 mg 群で SCLC 3 例、肺炎 1 例、パート 1 の 100 mg 群で心停止、心肺停止、死亡及び肺の悪性新生物各 1 例、パート 3 で誤嚥及び肺塞栓症各 1 例であり、いずれも本薬との因果関係は否定された。なお、日本人患者における死亡はパート 1 の 100 mg 群における疾患進行による死亡 1 例であった。

7.2 参考資料

7.2.1 国際共同試験

7.2.1.1 国際共同第 I b 相試験（CTD 5.3.5.4-1 : 469 試験<2022 年 8 月 24 日～実施中 [データカットオフ日 : 20 年 月 日] >

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後 47 日以内の死亡は認められなかった。

7.2.1.2 国際共同第 I b 相試験（CTD 5.3.5.4-2 : 439 試験< : 2021 年 9 月 27 日～実施中 [データカットオフ日 : 20 年 月 日] >)

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後 47 日以内の死亡は 10 mg 群で 1/7 例（14.3%）、30 mg 群で 1/5 例（20%）に認められ、いずれも疾患進行による死亡であった。なお、日本人患者における死亡は認められなかった。

7.2.1.3 国際共同第 I b 相試験（CTD 5.3.5.4-3 : 040 試験<2021 年 6 月 10 日～実施中 [データカットオフ日 : 20 年 月 日] >)

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後 47 日以内の死亡は 6/40 例（15.0%）で認められ、いずれも疾患進行による死亡であった。なお、日本人患者における死亡は、1 例に認められ、死因は疾患進行であった。

²²⁾ 10 mg 群及び 100 mg 群間の多重性の調整のため、Bonferroni の方法が適用された。

²³⁾ 2 つ以上の化学療法歴のある SCLC 患者を対象としたペムプロリズマブ及びニボルマブの奏効率（それぞれ 19.3 及び 11.9%（J Thorac Oncol 2020; 15: 618-27、J Thorac Oncol 2019; 14: 237-44））を踏まえ設定された。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 審査方針について

機構は、提出された評価資料のうち、本薬のがん化学療法後に増悪した SCLC 患者に対する有効性及び安全性を評価する上で重要な試験は、当該患者を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした 491 試験であると判断し、当該試験を中心に評価する方針とした。なお、日本人患者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 日付厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課事務連絡）、「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 日付薬生薬審発 0612 第 1 号）等を踏まえ、491 試験等に基づき体系的に検討する方針とした。

7.R.2 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、2 つ以上の化学療法（うち、1 つは白金系抗悪性腫瘍剤を含む）歴のある SCLC 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。

7.R.2.1 有効性の評価項目及び評価結果について

申請者は、491 試験における主要評価項目及び当該試験の対象患者における本薬投与の有効性について、以下のように説明している。

491 試験の対象患者において奏効が得られることは、呼吸困難等の臨床症状の改善につながることを期待され、臨床的意義があると考えたことから、491 試験の主要評価項目として奏効率を設定した。

491 試験において、10 mg 投与集団（パート 1 及び 2 の併合）における主要評価項目とされた RECIST ver.1.1 に基づく BICR 判定による奏効率の 97.5%信頼区間の下限は、事前に規定された閾値（15%）を上回った（7.1.1.2 参照）ことに加え、下記の点を考慮すると 491 試験の 10 mg 投与集団（パート 1 及び 2 の併合）において認められた奏効率の結果には臨床的意義があると考えられる。

- 2 つの化学療法歴のある SCLC 患者における既存治療²⁴⁾の奏効率は 18%と報告されていること (Clin Lung Cancer 2016; 17: 581-87)
- 491 試験の対象患者に対する標準的な治療は確立されていないこと

なお、491 試験の 10 mg 投与集団（パート 1 及び 2 の併合）における RECIST ver.1.1 に基づく BICR 判定による標的病変の径の和の最良変化率は、図 4 のとおりであった。また、奏効持続期間²⁵⁾の中央値 [95%CI]（カ月）は、未達 [5.9, 推定不能] であった。

²⁴⁾ アムルピシン、イリノテカン、白金系抗悪性腫瘍剤を含む併用化学療法、ノギテカン等

²⁵⁾ 奏効（CR 又は PR）が確定した患者において、最初に奏効（CR 又は PR）が認められた時点から PD 又は死亡のいずれか早い時点までの期間と定義された。PD 又は死亡のイベントが認められなかった場合は最終来院日、PD の前に後治療を開始した場合には、当該後治療前の最終来院日で打ち切りとされた。

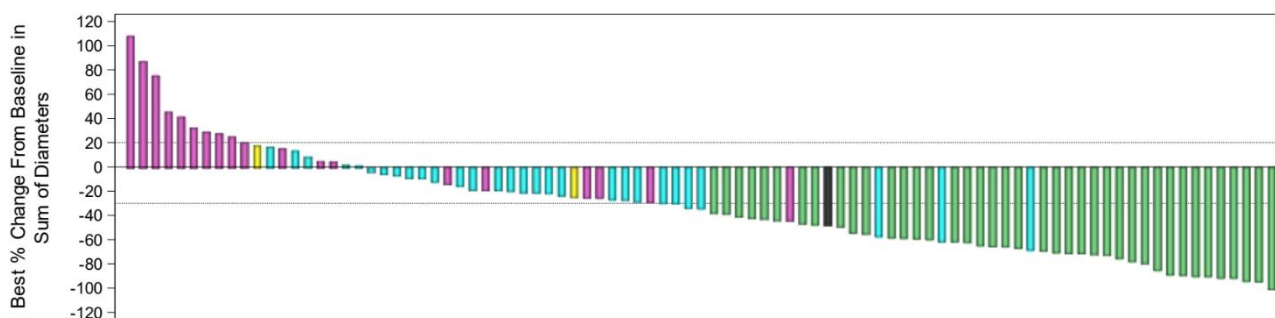


図4 腫瘍径（標的病変）の和の最良変化率

（491 試験、BICR 判定、有効性評価の解析対象集団（10 mg 投与集団（パート1 及び2 の併合）、ベースライン後の画像評価が実施されていない又は1 回のみ患者8 例を除く）、2023 年6 月27 日データカットオフ）

さらに、491 試験の有効性の解析対象に含まれた 10 mg 投与集団の日本人患者 11 例における RECIST ver.1.1 に基づく BICR 判定による奏効率の結果は表 29 のとおりであった。

表 29 日本人患者における最良総合効果及び奏効率
（491 試験、BICR 判定、有効性の解析対象集団（10 mg 投与集団（パート1 及び2 の併合））、
2023 年6 月27 日データカットオフ）

最良総合効果	例数 (%) 11 例
CR	0 (0.0)
PR	6 (54.5)
SD	4 (36.4)
PD	1 (9.1)
NE	0 (0.0)
奏効 (CR 又は PR) (奏効率 [95%CI] * (%))	6 (54.5 [23.4, 83.3])

* : Clopper-Pearson 法

本薬が DLL3 に結合する遺伝子組換えタンパクであることを踏まえ、腫瘍組織における DLL3 の発現状況について検討した結果、491 試験において腫瘍組織が評価可能であった患者 157 例のうち 151 例 (96%) において DLL3 の発現が認められた。また、491 試験の 10 mg 投与集団（パート1 及び2 の併合）における DLL3 の発現状況別の奏効率は表 30 のとおりであり、DLL3 の発現状況により本薬の奏効率に異なる傾向は認められなかった。

表 30 腫瘍組織における DLL3 の発現状況別の奏効率
（491 試験、BICR 判定、有効性の解析対象集団（10 mg 投与集団（パート1 及び2 の併合））、
2023 年6 月27 日データカットオフ）

DLL3 の発現状況*	例数	奏効率 [95%CI] (%)
75%未満	46	37.0 [23.2, 52.5]
75%以上	36	47.2 [30.4, 64.5]
25%未満	14	42.9 [17.7, 71.1]
25%以上	68	41.2 [29.4, 53.8]

* : 染色強度が 2+ 及び 3+ の細胞の割合

以上より、491 試験の対象患者に対する本薬の一定の有効性は示されたと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

491 試験の対象患者における真のエンドポイントである OS と奏効率の関係は明らかではなく、491 試験の主要評価項目とされた奏効率の結果に基づき、当該患者における本薬の延命効果に関する評価を行うことは困難と考える。しかしながら、申請者の説明は理解可能であり、日本人患者も含め 2 つ以上の化学療法（うち、1 つは白金系抗悪性腫剤を含む）歴のある SCLC 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。

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

機構は、以下に示す検討の結果、がん化学療法後に増悪した SCLC 患者に対して本薬投与時に注意を要する有害事象は、CRS、神経学的事象（ICANS を含む）、血球減少及び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る必要があると考える。

また、機構は、本薬の使用にあたっては、上記の有害事象の発現に注意する必要があると考えるものの、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、患者の観察、有害事象の管理、本薬の休薬、投与中止等の適切な対応がなされるのであれば、本薬は忍容可能と判断した。

7.R.3.1 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、491 試験の 10 mg 投与集団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及び安全性の国内外差について以下のように説明している。

491 試験における安全性の概要は、表 31 のとおりであった。

表 31 安全性の概要
(491 試験、安全性解析対象 (10 mg 投与集団)、2023 年 6 月 27 日データカットオフ)

	例数 (%)
	133 例
全有害事象	132 (99.2)
Grade 3 以上の有害事象	82 (61.7)
死亡に至った有害事象	5 (3.8)
重篤な有害事象	73 (54.9)
投与中止に至った有害事象	10 (7.5)
休薬に至った有害事象	40 (30.1)
減量に至った有害事象	2 (1.5)

491 試験の 10 mg 投与集団において、発現割合の高かった有害事象は表 32 のとおりであった。2%以上に認められた死亡に至った有害事象、投与中止に至った有害事象又は減量に至った有害事象は認められなかった。

表 32 発現割合の高かった有害事象
(491 試験、安全性解析対象 (10 mg 投与集団)、2023 年 6 月 27 日データカットオフ)

PT (MedDRA ver.26.1)	例数 (%)
133 例	
全有害事象*1	132 (99.2)
CRS	70 (52.6)
発熱	49 (36.8)
食欲減退	45 (33.8)
味覚不全	40 (30.1)
便秘	39 (29.3)
貧血	38 (28.6)
無力症	33 (24.8)
疲労	32 (24.1)
低ナトリウム血症	23 (17.3)
悪心	22 (16.5)
呼吸困難	21 (15.8)
Grade 3 以上の有害事象*2	
貧血	10 (7.5)
リンパ球減少症	10 (7.5)
低ナトリウム血症	8 (6.0)
無力症	7 (5.3)
疲労	7 (5.3)
リンパ球数減少	7 (5.3)
重篤な有害事象*3	
CRS	31 (23.3)
発熱	6 (4.5)
ICANS	4 (3.0)
低ナトリウム血症	4 (3.0)
肺炎	4 (3.0)
気道感染	4 (3.0)
医療機器関連感染	3 (2.3)
休薬に至った有害事象*3	
COVID-19	5 (3.8)
CRS	4 (3.0)

*1：発現割合が 15%以上であった事象、*2：発現割合が 5%以上であった事象、*3：発現割合が 3%以上であった事象

また、491 試験の 10 mg 投与集団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 33 のとおりであった。

表 33 日本人患者及び外国人患者における安全性の概要
(491 試験、安全性解析対象 (10 mg 投与集団)、2023 年 6 月 27 日データカットオフ)

	例数 (%)	
	日本人集団 11 例	外国人集団 122 例
全有害事象	11 (100)	121 (99.2)
Grade 3 以上の有害事象	8 (72.7)	74 (60.7)
死亡に至った有害事象	0	5 (4.1)
重篤な有害事象	3 (27.3)	70 (57.4)
投与中止に至った有害事象	1 (9.1)	9 (7.4)
休薬に至った有害事象	5 (45.5)	35 (28.7)
減量に至った有害事象	0	2 (1.6)

491 試験の 10 mg 投与集団において、外国人患者と比較して日本人患者で発現割合が高かった有害事象は、表 34 のとおりであった。外国人患者と比較して日本人患者で発現割合が 5%以上高く 2 例以上に

認められた死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象又は減量に至った有害事象は認められなかった。

表 34 外国人患者と比較して日本人患者で発現割合が高かった有害事象
(491 試験、安全性解析対象 (10 mg 投与集団)、2023 年 6 月 27 日データカットオフ)

	例数 (%)	
	日本人患者 11 例	外国人患者 122 例
全 Grade の有害事象*1		
CRS	8 (72.7)	62 (50.8)
味覚障害	5 (45.5)	5 (4.1)
好中球数減少	4 (36.4)	4 (3.3)
皮膚乾燥	3 (27.3)	4 (3.3)
リンパ球数減少	3 (27.3)	4 (3.3)
Grade 3 以上の有害事象*2		
リンパ球数減少	3 (27.3)	4 (3.3)
好中球数減少	2 (18.2)	2 (1.6)
休薬に至った有害事象*2		
CRS	2 (18.2)	2 (1.6)

*1：日本人患者で発現割合が 20%以上高かった事象、*2：日本人患者で発現割合が 5%以上高く 2 例以上に認められた事象

さらに、491 試験における、抗 PD-1 抗体又は抗 PD-L1 抗体による治療歴の有無による安全性の概要は、表 35 及び表 36 のとおりであった。491 試験の 10 mg 投与集団及び 100 mg 投与集団において、3 例以上に認められ、抗 PD-1 抗体又は抗 PD-L1 抗体による治療歴のない患者で発現割合が 2%以上高かった死亡に至った有害事象、投与中止に至った有害事象及び減量に至った有害事象は認められなかった。

表 35 抗 PD-1 抗体又は抗 PD-L1 抗体による治療歴の有無別の安全性の概要
(491 試験、安全性解析対象、2023 年 6 月 27 日データカットオフ)

	例数 (%)			
	10 mg 投与集団		100 mg 投与集団	
	治療歴あり 101 例	治療歴なし 32 例	治療歴あり 62 例	治療歴なし 25 例
全有害事象	100 (99.0)	32 (100)	62 (100)	25 (100)
Grade 3 以上の有害事象	67 (66.3)	15 (46.9)	46 (74.2)	14 (56.0)
死亡に至った有害事象	4 (4.0)	1 (3.1)	5 (8.1)	0
重篤な有害事象	59 (58.4)	14 (43.8)	41 (66.1)	20 (80.0)
投与中止に至った有害事象	9 (8.9)	1 (3.1)	3 (4.8)	2 (8.0)
休薬に至った有害事象	30 (29.7)	10 (31.3)	30 (48.4)	9 (36.0)
減量に至った有害事象	1 (1.0)	1 (3.1)	5 (8.1)	2 (8.0)

表 36 抗 PD-1 抗体又は抗 PD-L1 抗体による治療歴のない患者で発現割合が高かった有害事象
(491 試験、安全性解析対象、2023 年 6 月 27 日データカットオフ)

	例数 (%)			
	10 mg 投与集団		100 mg 投与集団	
	治療歴あり 101 例	治療歴なし 32 例	治療歴あり 62 例	治療歴なし 25 例
全有害事象*1				
貧血	32 (31.7)	6 (18.8)	18 (29.0)	5 (20.0)
体重減少	16 (15.8)	1 (3.1)	7 (11.3)	3 (12.0)
低ナトリウム血症	20 (19.8)	3 (9.4)	13 (21.0)	2 (8.0)
低カリウム血症	15 (14.9)	2 (6.3)	7 (11.3)	0
ALT 増加	13 (12.9)	2 (6.3)	10 (16.1)	1 (4.0)
不眠症	7 (6.9)	1 (3.1)	14 (22.6)	3 (12.0)
ICANS	6 (5.9)	1 (3.1)	9 (14.5)	1 (4.0)
低アルブミン血症	10 (9.9)	3 (9.4)	9 (14.5)	1 (4.0)
AST 増加	10 (9.9)	4 (12.5)	10 (16.1)	1 (4.0)
CRS	49 (48.5)	21 (65.6)	42 (67.7)	13 (52.0)
Grade 3 以上の有害事象*2				
低ナトリウム血症	8 (7.9)	0	3 (4.8)	1 (4.0)
貧血	9 (8.9)	1 (3.1)	8 (12.9)	3 (12.0)
リンパ球減少症	9 (8.9)	1 (3.1)	4 (6.5)	1 (4.0)
高血圧	4 (4.0)	0	2 (3.2)	1 (4.0)
低カリウム血症	3 (3.0)	0	1 (1.6)	0
好中球減少症	3 (3.0)	0	3 (4.8)	0
食欲減退	2 (2.0)	1 (3.1)	4 (6.5)	1 (4.0)
好中球数減少	2 (2.0)	2 (6.3)	3 (4.8)	0
重篤な有害事象*23				
CRS	28 (27.7)	3 (9.4)	18 (29.0)	13 (52.0)
低ナトリウム血症	4 (4.0)	0	2 (3.2)	1 (4.0)
ICANS	4 (4.0)	0	7 (11.3)	1 (4.0)
医療機器関連感染	3 (3.0)	0	2 (3.2)	0
発熱	5 (5.0)	1 (3.1)	5 (8.1)	0
休薬に至った有害事象*2	30 (29.7)	10 (31.3)		
食欲減退	3 (3.0)	0	3 (4.8)	0
発熱	1 (1.0)	0	3 (4.8)	0

*1：いずれかの集団で治療歴ありの患者で発現割合が 10%以上高かった事象、*2：いずれかの集団で 3 例以上に認められ治療歴ありの患者で発現割合が 3%以上高かった事象

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

491 試験において発現割合が高かった有害事象については、本薬投与時に発現する可能性が高いことから、投与時には患者の状態を注意して観察する必要がある。また、491 試験において検討された日本人の患者数は限られており、国内外の安全性プロファイルの比較には限界があるものの、491 試験において外国人患者と比較して日本人患者で発現割合が高い事象が認められており、これらの事象については本薬投与時に注意する必要がある。しかしながら、外国人患者と比較して日本人患者において死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象の発現割合が高い傾向は認められなかった。以上より、がん化学療法に十分な知識経験を持つ医師によって、患者の観察、有害事象の管理、本薬の休薬、投与中止等の適切な対応により、本薬は忍容可能と判断した。

抗 PD-1 抗体又は抗 PD-L1 抗体による治療歴の有無により発現割合に差異のある有害事象が認められたものの、491 試験において当該治療歴のない患者数は限られていたこと、491 試験の 10 mg 投与集団において当該治療歴のある患者で重篤な CRS の発現割合が高い傾向が認められた一方で、100 mg 投与集団では同様の傾向は認められず、必ずしも一貫していなかったこと（表 36）等から、当該治療歴が本薬の安全性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。しかしながら、本薬と抗 PD-1 抗

体の併用により本薬の細胞傷害作用が増強する傾向が認められていること（3.4.2 参照）、抗 PD-1 抗体による治療終了後も長期にわたって抗 PD-1 抗体が T 細胞に結合している旨が報告されていること（JCI Insight 2018; 3: e59125）等も踏まえると、過去の抗 PD-1 抗体又は抗 PD-L1 抗体による治療が本薬の作用に影響を及ぼす可能性はあると考える。したがって、491 試験における当該治療歴の有無別の有害事象の発現状況については、資材等を用いて情報提供することが適切と判断した。

機構は、以下の項では、491 試験における安全性の結果を基に、発現割合が高かった有害事象、他の CD3 に結合する遺伝子組換えタンパクにおいて注意を要する事象、491 試験において用量調節基準が設定されていた事象（7.R.5.2 参照）等に着目して検討を行った。

7.R.3.2 CRS 及び神経学的事象（ICANS 含む）

申請者は、本薬投与による①CRS 及び②神経学的事象（ICANS 含む）の発現状況並びに③これらの事象に関する安全対策について、それぞれ以下のように説明している。

① CRS の発現状況

CRS として、MedDRA PT の「サイトカイン異常」、「サイトカイン放出症候群」、「サイトカインストーム」、「サイトカイン検査」、「血球貪食性リンパ組織球症」を集計した。

また、491 試験では、表 37 に示す ASTCT の定義（Biol Blood Marrow Transplant 2019; 25: 625-38）を用いて、CRS の Grade を決定することとされた。

表 37 CRS の Grade の定義

Grade* ¹	発熱* ²	低血圧* ³	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

*1：最終的な Grade は、より重度の事象に基づいて判断し、解熱鎮痛剤、抗サイトカイン療法又は副腎皮質ホルモンの投与を受けている場合は、発熱以外の所見（低血圧又は低酸素症）に基づいて判断する、*2：他に原因のない発熱と定義され、全身症状（例：筋肉痛、関節痛、倦怠感）の有無は問わない、*3：年齢及びベースライン値を考慮して判定する

491 試験の 10 mg 投与集団において、全 Grade の CRS は 70 例（52.6%）、Grade 3 以上の CRS は 1 例（0.8%）に認められた。重篤な CRS は 31 例（23.3%）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。本薬の休薬に至った CRS は 4 例（3.0%）に認められた。死亡に至った CRS、本薬の投与中止に至った CRS 又は休薬に至った CRS は認められなかった。

491 試験の本薬 10 mg 投与集団において CRS の発現時に認められた臨床症状及び Grade 2 以上かつ重篤な CRS が認められた患者の詳細は、表 38 及び表 39 のとおりであった。

表 38 CRS の発現時に認められた臨床症状の発現状況
（491 試験、安全性解析対象（10 mg 投与集団）、2023 年 6 月 27 日データカットオフ）

	例数（%）*
	133 例
CRS	70
発熱	68（97.1）
低血圧	14（20.0）
低酸素症	11（15.7）

*：各臨床症状の発現割合は、CRS 発現例数を分母として算出

表 39 Grade 2 以上かつ重篤な CRS を発現した患者一覧
(491 試験、安全性解析対象 (10 mg 投与集団)、2023 年 6 月 27 日データカットオフ)

年齢	性別	PT	CRS 発現直前 の本薬投与量	Grade	本薬との 因果関係	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本薬の 処置	CRS に対する 薬物治療	転帰
5	男	CRS	1 mg	2	あり	1 ^{*1}	6	不変	副腎皮質ホルモン	回復
7	男	CRS	1 mg	2	あり	1 ^{*1}	8	不変	副腎皮質ホルモン	回復
5	男	CRS	10 mg	2	あり	58 ^{*2}	5	不変	副腎皮質ホルモン	回復
3	男	CRS	1 mg	2	あり	2 ^{*3}	3	不変	副腎皮質ホルモン	回復
		CRS	10 mg	2	あり	58 ^{*4}	3	不変	副腎皮質ホルモン	回復
5	男	CRS	1 mg	2	あり	3 ^{*5}	3	不変	副腎皮質ホルモン	回復
6	男	CRS	1 mg	2	あり	1 ^{*1}	4	不変	対症療法	回復
7	男	CRS	10 mg	2	あり	25 ^{*6}	7	休薬	副腎皮質ホルモン	回復
6	女	CRS	1 mg	2	あり	1 ^{*1}	16	不変	対症療法	回復
5	男	CRS	10 mg	2	あり	10 ^{*7}	6	不変	対症療法	回復
7	女	CRS	1 mg	2	あり	2 ^{*3}	4	不変	トシリズマブ	回復
6	女	CRS	1 mg	2	あり	2 ^{*3}	3	不変	副腎皮質ホルモン	回復
6	男	CRS	1 mg	2	あり	1 ^{*1}	4	不変	対症療法	回復

*1: 第 1 サイクル 1 日目、*2: 第 2 サイクル 15 日目、*3: 第 1 サイクル 2 日目、*4: 第 3 サイクル 2 日目、*5: 第 1 サイクル 3 日目、*6: 第 1 サイクル 25 日目、*7: 第 1 サイクル 10 日目

また、491 試験の 10 mg 投与集団における CRS の発現時期は表 40 のとおりであった。なお、491 試験の 10 mg 投与集団において、①直前の本薬投与から初回の CRS 発現までの期間及び②Grade 2 以上の CRS の発現から消失までの期間の中央値（最小値、最大値）は、それぞれ①15.4（2、165）時間²⁶⁾ 及び②4（1、16）日²⁷⁾ であった。

表 40 本薬投与後から CRS 発現までの時間
(491 試験、安全性解析対象 (10 mg 投与集団)、2023 年 6 月 27 日データカットオフ)

本薬 投与日	投与 例数	総発現例数 ^{*1} (上段: 全 Grade、下 段: Grade 2 以上)	本薬投与からの経過時間ごとの CRS 発現例数 ^{*2}			
			24 時間未満 (16 時間未満)	24 時間以上 48 時間未満	48 時間以上 72 時間未満	72 時間以上
1 日目 (第 1 サイクル)	133	54	46 (40)	7	1	0
		22	17 (14)	5	0	0
8 日目 (第 1 サイクル)	113	39	17 (9)	16	5	1
		4	2 (0)	0	2	0
15 日目 (第 1 サイクル)	114	10	6 (3)	3	0	1
		2	1 (1)	0	0	1
1 日目 (第 2 サイクル)	108	2	2 (2)	0	0	0
		0	0	0	0	0

*1: 本薬の各回投与後に CRS を発現した患者の例数、*2: 同一患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、65 の MedDRA PT に該当する事象²⁸⁾ を集計した。

²⁶⁾ パート 3 では 12.4（6、54）時間

²⁷⁾ パート 3 では 2.0（1、4）日

²⁸⁾ 後天性肝脳変性症、アルコール性脳症、意識変容状態、失語症、自己免疫性脳症、脳浮腫、小脳性認知感情症候群、慢性外傷性脳症、認知障害、認知言語障害、意識変動、造影剤脳症、意識レベルの低下、糖尿病性脳症、複視、脳症、アレルギー性脳症、新生児脳症、フマラーゼ欠損症、ゲルストマン・シュトロイスラー・シャインカー症候群、グルタル酸血症 1 型、橋本脳症、肝性脳症、高アンモニア血症クリーゼ、高アンモニア血性脳症、新生児高ビリルビン血症、高グリシン血症、高血圧性脳症、聴力低下、低血糖性脳症、低ナトリウム血性脳症、新生児低酸素性虚血性脳症、

また、491 試験では、表 41 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 41 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	覚醒不能、又は覚醒維持のために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氣的発作（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（最大 10 点）で評価される。

491 試験の本薬 10 mg 投与集団における神経学的事象（ICANS 含む）の発現状況は、表 42 及び表 43 のとおりであった。

表 42 神経学的事象（ICANS 含む）の発現状況
（491 試験、安全性解析対象（10 mg 投与集団）、2023 年 6 月 27 日データカットオフ）

PT (MedDRA/J ver.26.1)	例数 (%)	
	133 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
神経学的事象（ICANS 含む）*	13 (9.8)	0
ICANS	7 (5.3)	0
筋力低下	5 (3.8)	0
失語症	1 (0.8)	0
意識レベルの低下	1 (0.8)	0
白質脳症	1 (0.8)	0

*：集計対象とされた事象の合計

低酸素性虚血性脳症、特発性頭蓋内圧亢進症、免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群、免疫介在性脳症、頭蓋内圧上昇、核黄疸、ラブリュン症候群、白質脳症、意識消失、マルキアファーク・ビニャミ病、MELAS 症候群、記憶障害、代謝性脳症、ミトコンドリア脳筋症、ミトコンドリア神経胃腸脳症、筋力低下、眼球クローヌスミオクローヌス、脳室周囲白質軟化症、可逆性後白質脳症症候群、蘇生後脳症、脳紫斑、放射線脳症、放射線性白質脳症、ライ症候群、痙攣発作、敗血症性脳症、亜急性脊髄視神経ニューロパチー、中毒性脳症、中毒性白質脳症、尿毒症性脳症、血管性認知障害、血管原性脳浮腫、ウェルニッケ脳症

表 43 重篤な神経学的事象（ICANS 含む）等の発現状況
（491 試験、安全性解析対象（10 mg 投与集団）、2023 年 6 月 27 日データカットオフ）

PT (MedDRA/J ver.26.1)	例数 (%)
	133 例
死亡に至った神経学的事象（ICANS 含む）	0
重篤な神経学的事象（ICANS 含む）	4 (3.0)
ICANS	4 (3.0)
本薬との因果関係の否定できない神経学的事象（ICANS 含む）	4 (3.0)
ICANS	4 (3.0)
投与中止に至った神経学的事象（ICANS 含む）	1 (0.8)
筋力低下	1 (0.8)
休薬に至った神経学的事象（ICANS 含む）	1 (0.8)
ICANS	1 (0.8)
減量に至った神経学的事象（ICANS 含む）	0

491 試験の本薬 10 mg 投与集団において Grade 2 以上かつ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 44 のとおりであった。

表 44 重篤かつ Grade2 以上の神経学的事象（ICANS 含む）を発現した患者一覧
（491 試験、安全性解析対象（10 mg 投与集団）、2023 年 6 月 27 日データカットオフ）

年齢 性別	PT	事象発現直 前の本薬の 投与量	Grade	本薬との 因果関係	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本薬の 処置	神経学的事象（ICANS 含む）に対する 薬物治療	転帰
5 男	ICANS	10 mg	2	あり	35*1	4	不変	副腎皮質ホルモン	回復
5 女	ICANS	10 mg	2	あり	29*2	—	不変	副腎皮質ホルモン	未回復
6 女	ICANS	1 mg	2	あり	1*3	1	不変	副腎皮質ホルモン	回復

4 週間で 1 サイクルとされた、*1：第 2 サイクル 7 日目、*2：第 1 サイクル 29 日目、*3：第 1 サイクル 1 日目

491 試験の本薬 10 mg 投与集団において、①本薬投与から初回の神経学的事象（ICANS 含む）発現までの期間及び②Grade 2 以上の神経系事象（ICANS 含む）の発現から消失までの期間の中央値（最小値、最大値）（日）は、それぞれ①30.0（1、154）²⁹⁾ 及び②12.5（1、93）³⁰⁾であった。

さらに、491 試験の本薬 10 mg 投与集団における、本薬投与後に神経学的事象（ICANS 含む）を発現した患者における発現状況及び発現時期は表 45 のとおりであった。

表 45 本薬投与後から神経学的事象（ICANS 含む）発現までの時間
（491 試験、安全性解析対象（10 mg 投与集団）、2023 年 6 月 27 日データカットオフ）

本薬 投与日	投与 例数	総発現 例数*1	本薬投与からの経過時間ごとの神経学的事象（ICANS 含む）発現例数*2			
			24 時間未満	24 時間以上 48 時間未満	48 時間以上 72 時間未満	72 時間以上
1 日目 (第 1 サイクル)	133	1	1	0	0	0
8 日目 (第 1 サイクル)	113	3	1	0	1	1
15 日目 (第 1 サイクル)	114	3	1	0	0	2
1 日目 (第 2 サイクル)	108	4	1	2	0	1

*1：本薬の各回投与後に神経学的事象（ICANS 含む）を発現した患者の例数、*2：同一患者で本薬の各回の投与後に神経学的事象（ICANS を含む）を複数件発現した場合は、投与後に発現した初回の事象を集計

²⁹⁾ パート 3 では、20（1、30）

³⁰⁾ パート 3 では、12.5（1、20）

なお、脳転移のある患者（26 例）及びない患者（107 例）において、神経学的事象（ICANS 含む）はそれぞれ 1 例（3.8%）及び 3 例（2.8%）に認められた。

③ CRS 及び神経学的事象（ICANS 含む）に対する安全対策

491 試験では、CRS 及び神経学的事象（ICANS 含む）に関連する安全対策として下記の内容等を実施した。

- デキサメタゾンの前投与：
本薬投与の 1 及び 8 日目において、デキサメタゾン 8 mg 又はその他の副腎皮質ステロイドの等価用量を、本薬の投与前 1 時間以内に IV 投与
- 予防的 IV 輸液：
本薬投与の 1、8 及び 15 日目において、1 L の生理食塩液を、本薬投与の直後に 4～5 時間かけて IV 投与
- 入院管理等：
（パート 1 及びパート 2）
 - 1 及び 8 日目の本薬投与後 48 時間入院
 - 1 又は 8 日目の本薬投与後に CRS 又は神経学的事象（ICANS 含む）を発現しなかった場合、15 日目の入院は不要であり、投与後 8 時間経過観察
 - 1 又は 8 日目の本薬投与後に CRS 又は神経学的事象（ICANS 含む）を発現した場合、15 日目も本薬投与後 48 時間入院
 - 1、8 又は 15 日目の本薬投与後に Grade 2 以上の CRS 又は神経学的事象（ICANS を含む）を発現した場合、第 2 サイクルも本薬投与後 24 時間入院
（パート 3）
 - 1 及び 8 日目の本薬投与後 24 時間の入院
 - 本薬投与の 1 又は 8 日目に Grade 2 以上の CRS 又は神経学的事象（ICANS 含む）を発現しなかった場合、15 日目の入院は不要であり、投与後 6～8 時間経過観察
 - 本薬投与の 1 又は 8 日目の本薬投与後に Grade 2 以上の CRS 又は神経学的事象（ICANS 含む）を発現した場合、15 日目も本薬投与後 24 時間入院
 - 1、8 又は 15 日目の本薬投与後に Grade 2 以上の CRS 又は神経学的事象（ICANS を含む）を発現した場合、第 2 サイクルも本薬投与後 24 時間入院
- 本薬の漸増投与：
7.R.5.1 参照
- CRS 及び神経学的事象（ICANS 含む）の対処法の設定：
CRS 及び神経学的事象（ICANS 含む）発現時の本薬の休薬、投与中止等の基準（7.R.5.2 参照）を設定するとともに、それぞれ表 46 及び表 47 の対処法を設定した。

表 46 CRS 発現時の対処法 (491 試験)

Grade	対処法
Grade 1	発熱に対する対症療法 (例: アセトアミノフェン)
Grade 2	- 発熱に対する対症療法 (例: アセトアミノフェン) - 酸素飽和濃度 90%未満の場合、酸素投与 - 収縮期血圧が 85 mmHg 未満等の低血圧の場合、輸液投与
Grade 3	- 発熱に対する対症療法 (例: アセトアミノフェン) - 必要に応じた酸素投与 - 昇圧剤投与 - デキサメタゾン又はその他の副腎皮質ステロイド投与 - トシリズマブの投与を考慮
Grade 4	- 発熱に対する対症療法 (例: アセトアミノフェン) - 必要に応じた酸素投与 - 必要に応じた複数の昇圧剤投与 - デキサメタゾン又はその他の副腎皮質ステロイド投与 - トシリズマブの投与

表 47 神経学的事象 (ICANS 含む) 発現時の対処法 (491 試験)

Grade	対処法
Grade 1	- 支持療法 - Grade 3 以上の CRS を併発している場合、トシリズマブ投与
Grade 2 又は 3	- 支持療法 - デキサメタゾン又はその他の副腎皮質ステロイド投与 - CRS を併発している場合、トシリズマブ投与
Grade 4	- 機械換気を考慮 - 高用量副腎皮質ステロイド投与 - てんかん重積状態に対する対症療法 - CRS を併発している場合、トシリズマブ投与

上記の安全対策に基づいて実施された 491 試験の結果、本薬の忍容可能な安全性プロファイルが示された。したがって、CRS 及び神経学的事象 (ICANS を含む) に係る安全対策について、添付文書及び資料を用いて注意喚起及び情報提供を行う予定である。本薬投与後の入院期間については、491 試験における下記の点等を踏まえ、1 及び 8 日目の本薬投与後 22~24 時間とし、投与後 48 時間は緊急対応が可能な医療機関から 1 時間以内の場所において介護者の付添い下で経過観察する旨を添付文書において注意喚起する。

- ・ パート 1 及び 2 において、CRS の大部分は 1 日目及び 8 日目投与後に発現し、その多くが 1 日目は本薬投与後 16 時間まで、8 日目は本薬投与後 48 時間までに発現していたこと (表 40)
- ・ 8 日目の本薬投与後 24~48 時間の間に Grade 2 以上の CRS は認められなかったこと (表 40)
- ・ 1 日目及び 8 日目の本薬投与後の入院期間を 24 時間と設定したパート 3 の結果、1 日目及び 8 日目の本薬投与後 24 時間経過以降に初めて Grade 2 以上の CRS を発現した患者は認められなかったこと

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

CRS 及び神経学的事象 (ICANS 含む) について、491 試験の 10 mg 投与集団において、本薬との因果関係が否定できない重篤な事象が複数例に認められたこと、及び本薬投与と関連する事象と考えられることから、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。本薬投与後の入院期間について、申請者の説明は概ね理解可能であるものの、491 試験のパート 3 において、1 日目及び 8 日目の本薬投与後 24 時間は入院する旨が規定されていたことを踏まえ、少なくとも 1

日目及び8日目投与後24時間は入院管理とすることが適切と考える。また、下記の点を踏まえると、1日目投与24時間経過後及び15日目以後の投与後も患者の状態に応じて入院管理を検討することが適切と考える。

- 491試験において、1日目の本薬投与後24時間経過後も一定数のGrade 2以上のCRSの発現が認められたこと（表40）
- 491試験において、15日目以降の本薬投与後にもCRSの発現が認められていること（表40）

以上より、入院管理を含むCRS及び神経学的事象（ICANS含む）に関連する安全対策及び臨床試験におけるこれらの事象の発現状況（本薬投与後の経過時間ごとの発現例数を含む）について、添付文書及び資材を用いて適切に注意喚起及び情報提供する必要があると判断した。

7.R.3.3 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。

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。

491試験の10mg投与集団における血球減少の発現状況は、表48及び表49のとおりであった。491試験の10mg投与集団における血球減少の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は11.0（1,240）であった。

表48 発現割合が2%以上の血球減少の発現状況
（491試験、安全性解析対象（10mg投与集団）、2023年6月27日データカットオフ）

PT (MedDRA/J ver.26.1)	例数 (%)	
	133例	
	全 Grade	Grade 3 以上
血球減少*	60 (45.1)	33 (24.8)
貧血	38 (28.6)	10 (7.5)
リンパ球減少症	12 (9.0)	10 (7.5)
血小板減少症	12 (9.0)	2 (1.5)
好中球減少症	11 (8.3)	3 (2.3)
好中球数減少	8 (6.0)	4 (3.0)
リンパ球数減少	7 (5.3)	7 (5.3)
白血球数減少	6 (4.5)	1 (0.8)
血小板数減少	4 (3.0)	0

*：集計対象とされた事象の合計

表 49 重篤な血球減少等の発現状況
(491 試験、安全性解析対象 (10 mg 投与集団)、2023 年 6 月 27 日データカットオフ)

PT (MedDRA/J ver.26.1)	例数 (%)
	133 例
死亡に至った血球減少	0
重篤な血球減少	3 (2.3)
貧血	1 (0.8)
発熱性好中球減少症	1 (0.8)
好中球減少症	1 (0.8)
本薬との因果関係が否定できない重篤な血球減少	2 (1.5)
発熱性好中球減少症	1 (0.8)
好中球減少症	1 (0.8)
投与中止に至った血球減少	1 (0.8)
貧血	1 (0.8)
血小板減少症	1 (0.8)
休薬に至った血球減少	0
減量に至った血球減少	0

また、491 試験を含む本薬の臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な血球減少の発現が認められた患者の詳細は表 50 のとおりであった。

表 50 本薬との因果関係が否定できない重篤な血球減少を発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	用法・用量	PT (MedDRA/J ver.26.1)	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本薬の処置	転帰
491	6	男	100 mg	好中球減少症	4	44	2	休薬	回復
	5	男	10 mg	発熱性好中球減少症	3	49	6	不変	回復
	5	女	10 mg	好中球減少症	4	27	4	不変	回復
323	3	男	30 mg	白血球数減少	4	31	11	不変	回復
	6	女	100 mg	好中球減少症	3	14	2	不変	回復
				好中球減少症	2	21	2	休薬	回復
	6	女	100 mg	好中球減少症	3	30	5	不変	回復
				好中球数減少	4	36	8	休薬	回復
439	5	女	200 mg	血小板数減少	3	3	6	不変	回復
	7	女	10 mg (AMG 404*併用)	貧血	3	32	4	不変	回復

*：抗 PD-1 抗体（本邦未承認）

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

491 試験の 10 mg 投与集団において、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.3.4 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 標準検索式 (SMQ) の「「間質性肺疾患 (狭域)」」に該当する PT を集計した。

491 試験の 10 mg 投与集団における ILD の発現状況は、表 51 のとおりであった。491 試験の 10 mg 投与集団における ILD の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は 122（2、252）であった。

表 51 ILD の発現状況
(491 試験、安全性解析対象 (10 mg 投与集団)、2023 年 6 月 27 日データカットオフ)

PT (MedDRA/J ver.26.1)	例数 (%)	
	133 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
ILD*	3 (2.3)	1 (0.8)
肺臓炎	1 (0.8)	1 (0.8)
閉塞性細気管支炎	1 (0.8)	0 (0.0)
放射線肺臓炎	1 (0.8)	0 (0.0)

*：集計対象とされた事象の合計

491 試験の 10 mg 投与集団において、重篤な ILD は 1 例 (0.8%：肺臓炎) 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 ILD、投与中止に至った ILD、休薬に至った ILD 及び減量に至った ILD は認められなかった。

また、491 試験を含む本薬の臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な ILD の発現が認められた患者の詳細は表 52 のとおりであった。

表 52 本薬との因果関係が否定できない重篤な ILD を発現した患者一覧

試験名	年齢性別	用法・用量	PT (MedDRA/J ver.26.1)	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本薬の 処置	転帰
491	6 男	100 mg	肺臓炎	3	31	不明	不変	未回復
	7 男	100 mg	肺臓炎	3	49	不明	不変	未回復
	6 男	10 mg	肺臓炎	3	2	不明	不変	未回復*
323	6 女	100 mg	肺臓炎	3	64	9	中止	回復

*：7 日目に肺炎により死亡

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

ILD について、491 試験の 10 mg 投与集団において認められた ILD の発現は限られていることから、現時点において、本薬投与と ILD の関連に関して明確に結論付けることは困難である。しかしながら、本薬の臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な ILD が複数例において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.3.5 その他

① 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。

491 試験の 10 mg 投与集団における感染症の発現状況は、表 53 及び表 54 のとおりであった。491 試験の 10 mg 投与集団における感染症の初回発現時期の中央値 (最小値、最大値) (日) は 28 (2、400) であった。

表 53 発現割合が 2%以上の感染症の発現状況
(491 試験、安全性解析対象 (10 mg 投与集団)、2023 年 6 月 27 日データカットオフ)

PT (MedDRA/J ver.26.1)	例数 (%)	
	133 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
感染症*	51 (38.3)	16 (12.0)
COVID-19	14 (10.5)	1 (0.8)
尿路感染	9 (6.8)	1 (0.8)
肺炎	7 (5.3)	5 (3.8)
気道感染	5 (3.8)	3 (2.3)
カンジダ感染	5 (3.8)	0
医療機器関連感染	3 (2.3)	2 (1.5)
上咽頭炎	3 (2.3)	0

*: 集計対象とされた事象の合計

表 54 重篤な感染症等の発現状況
(491 試験、安全性解析対象 (10 mg 投与集団)、2023 年 6 月 27 日データカットオフ)

PT (MedDRA/J ver.26.1)	例数 (%)
	133 例
死亡に至った感染症	1 (0.8)
肺炎	1 (0.8)
本薬との因果関係が否定できない死亡に至った感染症	0
重篤な感染症*	16 (12.0)
肺炎	4 (3.0)
気道感染	4 (3.0)
医療機器関連感染	3 (2.3)
誤嚥性肺炎	2 (1.5)
本薬との因果関係が否定できない重篤な感染症	1 (0.8)
感染	1 (0.8)
投与中止に至った感染症	1 (0.8)
COVID-19 肺炎	1 (0.8)
休薬に至った感染症*	15 (11.3)
COVID-19	5 (3.8)
気道感染	3 (2.3)
医療機器関連感染	2 (1.5)
尿路感染	2 (1.5)
減量に至った感染症	1 (0.8)
COVID-19	1 (0.8)

*: 各有害事象については 2 例以上に認められた事象

また、491 試験を含む本薬の臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な感染症の発現が認められた患者の詳細は表 55 のとおりであった。

表 55 本薬との因果関係が否定できない重篤な感染症を発現した患者一覧

試験名	年齢性別	用法・用量	PT (MedDRA/J ver.26.1)	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本薬の 処置	転帰
491	5 男	10 mg	感染	3	3	6	不変	回復
	6 女	100 mg	肺炎	3	124	47	休薬	回復
	5 男	100 mg	敗血症性ショック	3	2	3	不変	回復
040	6 男	100 mg	感染	3	20	11	休薬	回復
	7 男	100 mg	誤嚥性肺炎	3	12	15	中止	回復
439	7 女	10 mg (AMG 404*併用)	肺炎	3	29	19	不変	回復

*: 抗 PD-1 抗体 (本邦未承認)

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 標準検索式 (SMQ) の「肝障害 (狭域)」に該当する PT を集計した。

491 試験の 10 mg 投与集団における肝機能障害の発現状況は、表 56 及び表 57 のとおりであった。491 試験の 10 mg 投与集団における肝機能障害の初回発現時期の中央値 (最小値、最大値) (日) は 15.5 (1、300) であった。

表 56 発現割合が 2%以上の肝機能障害の発現状況
(491 試験、安全性解析対象 (10 mg 投与集団)、2023 年 6 月 27 日データカットオフ)

PT (MedDRA/J ver.26.1)	例数 (%)	
	133 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
肝機能障害*	32 (24.1)	6 (4.5)
ALT 増加	15 (11.3)	2 (1.5)
AST 増加	14 (10.5)	2 (1.5)
血中ビリルビン増加	4 (3.0)	0
肝不全	3 (2.3)	1 (0.8)
トランスアミナーゼ上昇	3 (2.3)	1 (0.8)
高ビリルビン血症	3 (2.3)	0

*: 集計対象とされた事象の合計

表 57 重篤な肝機能障害等の発現状況
(491 試験、安全性解析対象 (10 mg 投与集団)、2023 年 6 月 27 日データカットオフ)

PT (MedDRA/J ver.26.1)	例数 (%)
	133 例
死亡に至った肝機能障害	0
重篤な肝障害	2 (1.5)
肝不全	1 (0.8)
トランスアミナーゼ上昇	1 (0.8)
本薬との因果関係が否定できない重篤な肝機能障害	1 (0.8)
トランスアミナーゼ上昇	1 (0.8)
投与中止に至った肝機能障害	2 (1.5)
胆汁うっ滞	1 (0.8)
肝不全	1 (0.8)
休薬に至った肝機能障害	2 (1.5)
高ビリルビン血症	1 (0.8)
トランスアミナーゼ上昇	1 (0.8)
減量に至った肝障害	0

また、491 試験を含む本薬の臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な肝機能障害の発現が認められた患者の詳細は表 58 のとおりであった。

表 58 本薬との因果関係が否定できない重篤な肝機能障害を発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	用法・用量	PT (MedDRA/J ver.26.1)	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本薬の処置	転帰
491	5	女	10 mg	トランスアミナーゼ上昇	3	3	5	休薬	回復
323	7	女	10 mg	肝毒性	3	10	5	不変	回復

③ 下垂体機能低下症

申請者は、本薬投与による下垂体機能低下症の発現状況について、以下のように説明している。

下垂体機能低下症に関連する有害事象として、40 の MedDRA PT³¹⁾ を集計した。

491 試験の 10 mg 投与集団において、全 Grade の下垂体機能低下症は 12 例 (9.0%: 副腎機能不全 6 例、甲状腺機能低下症 4 例、血中甲状腺刺激ホルモン減少 2 例、下垂体機能低下症 1 例)、Grade 3 以上の下垂体機能低下症は 1 例 (0.8%: 副腎機能不全) に認められた。本薬の休薬に至った下垂体機能低下症は 2 例 (1.5%: 副腎機能不全及び下垂体機能低下症各 1 例) に認められた。死亡に至った下垂体機能低下症、重篤な下垂体機能低下症、投与中止に至った下垂体機能低下症及び減量に至った下垂体機能低下症は認められなかった。491 試験の 10 mg 投与集団における下垂体機能低下症の初回発現時期の中央値 (最小値、最大値) (日) は 102.5 (2、281) であった。

491 試験を含む本薬の臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な下垂体機能低下症は認められなかった。

④ 過敏症

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

過敏症に関連する有害事象として、MedDRA SMQ の「過敏症 (狭域)」及び「アナフィラキシー反応 (狭域)」に該当する PT を集計した。

491 試験の 10 mg 投与集団において、全 Grade の過敏症は 14 例 (10.5%: 発現率が 5%以上の事象は発疹 10 例 (7.5%))、Grade 3 以上の過敏症は 1 例 (0.8%) に認められた。死亡に至った過敏症、重篤な過敏症、投与中止に至った過敏症、休薬に至った過敏症及び減量に至った過敏症は認められなかった。491 試験の本薬 10 mg 投与集団における過敏症の初回発現時期の中央値 (最小値、最大値) (日) は 10 (1、408) であった。

また、491 試験を含む本薬の臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な過敏症の発現が認められた患者の詳細は表 59 のとおりであった。

表 59 本薬との因果関係が否定できない重篤な過敏症を発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	用法・用量	PT (MedDRA/J ver.26.1)	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本薬の処置	転帰
323	6	女	100 mg	斑状丘疹状皮疹	3	54	10	不変	回復

⑤ TLS

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

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

³¹⁾ アジソン病、副腎機能不全、血中抗利尿ホルモン減少、血中卵胞刺激ホルモン減少、血中ゴナドトロピン減少、血中成長ホルモン減少、血中黄体形成ホルモン減少、血中プロラクチン減少、血中甲状腺刺激ホルモン減少、尿崩症、下垂体機能低下症、視床下部一下垂体障害、甲状腺機能低下症、オキシトシン減少、多飲症、続発性副腎皮質機能不全、甲状腺障害、サイロキシシン減少、トリヨードチロニン減少、遊離トリヨードチロニン減少、遊離サイロキシシン減少、成長ホルモン欠乏症、続発性性腺機能低下、体温調節障害、下垂体炎、血中ゴナドトロピン放出ホルモン減少、リンパ球性下垂体炎、乳汁漏出無月経症候群、視床下部腫大、黄体形成ホルモン欠損症、卵胞刺激ホルモン欠損症、グルココルチコイド欠乏症、ゴナドトロピン放出ホルモン欠乏症、副腎皮質刺激ホルモン欠損症、視床下部一下垂体一副腎系抑制、甲状腺ホルモン減少、下垂体性無月経、甲状腺刺激ホルモン欠損症、免疫性下垂体炎、中枢性甲状腺機能低下症

491 試験の 10 mg 投与集団において、全 Grade の TLS は 1 例（0.8%：TLS）に認められた。認められた TLS は Grade 2 の重篤な事象であり、本薬との因果関係が否定されなかった。TLS の初回発現時期は、4 日であった。

また、491 試験を含む本薬の臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な TLS の発現が認められた患者の詳細は表 60 のとおりであった。

表 60 本薬との因果関係が否定できない重篤な TLS を発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	用法・用量	PT (MedDRA/J ver.26.1)	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本薬の処置	転帰
491	5	女	10 mg	TLS	2	4	19	中止	回復
323	7	女	100 mg	TLS	3	2	10	休薬	回復

上記①～⑤について、機構が考察した内容は、以下のとおりである。

- ① 感染症について、臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な感染症が認められているものの、原疾患の影響も考えられること、いずれの患者も回復していること等を考慮すると、臨床試験における感染症の発現状況に関して添付文書等を用いて情報提供することを前提として、現時点において特段の注意喚起は必要ないと判断した。
- ②～⑤ 肝機能障害、下垂体機能低下症、過敏症及び TLS について、本薬との因果関係が否定できない重篤な事象の発現は限られていること等を踏まえると、臨床試験における当該事象の発現状況に関して、添付文書等を用いて医療現場に適切に情報提供することを前提として、現時点において特段の注意喚起は必要ないと判断した。

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、「進行・再発の進展型小細胞肺癌」と設定されていた。また、効能・効果に関連する注意の項では以下の旨が設定されていた。

- 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
- 本薬の一次治療における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、並びに以下の項に示す検討の結果、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起した上で、本薬の効能・効果を「がん化学療法後に増悪した小細胞肺癌」と設定することが適切と判断した。

- 本薬の一次治療及び二次治療における有効性及び安全性は確立していない。

7.R.4.1 本薬の臨床的位置付け及び投与対象について

国内外の診療ガイドライン及び臨床腫瘍学の代表的な教科書における、SCLC 患者に対する本薬投与に関する記載内容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（ver. 3. 2024）：
 - 本薬は化学療法から再発までの期間が 6 カ月以下の SCLC 患者に対する preferred regimen である。
 - 本薬は化学療法から再発までの期間が 6 カ月を超える SCLC 患者に対する other recommended

regimen である。

- NCI-PDQ (June, 2024)
 - 本薬は再発 SCLC 患者に対する治療選択肢の 1 つである。

機構は、本薬の臨床的位置付け及び投与対象について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

491 試験のパート 1 及び 2 において、2 つ以上の化学療法（うち、少なくとも 1 つは白金系抗悪性腫瘍剤を含む）歴のある SCLC 患者に対する本薬の臨床的有用性が示されたことから（7.R.2 及び 7.R.3 参照）、当該患者に対して本薬の投与が推奨されると考える。また、下記の点を考慮すると、白金系抗悪性腫瘍剤を含む 1 つの化学療法歴のみを有する SCLC 患者に対しても本薬を治療選択肢とすることは可能と考える。

- 国内診療ガイドラインにおいて、化学療法歴のある SCLC 患者に対する治療選択肢として、①白金系抗悪性腫瘍剤感受性及び②抵抗性の患者に対して、それぞれ①アムルビシン、ノギテカン又は白金系抗悪性腫瘍剤を含む併用化学療法、及び②アムルビシンが推奨されているものの、いずれの治療の効果も限定的であること
- 491 試験の有効性評価の解析対象における 10 mg 投与集団（パート 1 及び 2 の併合）のうち、①白金系抗悪性腫瘍剤感受性（42 例）³²⁾ 及び②抵抗性（27 例）³³⁾ の患者における奏効率 [95%CI] (%) は、それぞれ①33.3 [19.6, 49.5] 及び②51.9 [31.9, 71.3] であり、いずれにおいても良好な結果が得られていること
- ①491 試験及び②323 試験で本薬 10 mg が投与された患者のうち、白金系抗悪性腫瘍剤を含む 1 つの化学療法歴のみを有する患者 8 例における最良総合効果は、それぞれ①PR 1 例、SD 1 例、②PR 1 例、PD 5 例であったことを踏まえると、白金系抗悪性腫瘍剤を含む 1 つの化学療法歴のみを有する患者に対しても本薬の有効性は期待できると考えること

加えて、491 試験の対象患者は進展型 SCLC に限定しなかったものの、限局型 SCLC に対する化学療法（術後化学療法、化学放射線療法を含む）後に疾患進行した場合には、進展型 SCLC に対する化学療法後に疾患進行した場合と同様の治療を行うことが診療ガイドラインで推奨されている。

以上より、下記の旨を注意喚起した上で、効能・効果を「進行・再発の進展型小細胞肺癌」と設定した。

- 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
- 本薬の一次治療における有効性及び安全性は確立していない。

なお、491 試験の有効性解析対象における 10 mg 投与集団（パート 1 及び 2 の併合）のうち 16 例、安全性解析対象の 10 mg 投与集団のうち 23 例は限局型 SCLC に対する化学療法後に疾患進行した患者であった。当該患者における奏効率 [95%CI] (%)（有効性解析対象）は 37.5 [15.2, 64.6]、Grade 3 以上及び重篤な有害事象の発現割合 (%)（安全性解析対象）は、それぞれ 56.5 及び 43.5 であり、全体集団（表 28 及び表 31）と明確に異なる傾向は認められなかった。

³²⁾ 初回化学療法終了後から再発までの期間が 90 日以上と定義された。

³³⁾ 初回化学療法終了後から再発までの期間が 90 日未満と定義された。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

491 試験の対象患者に対して本薬投与が推奨される旨の申請者の説明を了承した。ただし、本薬の投与対象が化学療法歴のある患者である旨は効能・効果において明確にすることが適切と考える。

また、下記の点等から、一次治療に加え二次治療における有効性及び安全性は確立していない旨の注意喚起を設定することが適切であり、当該注意喚起を行うことにより、臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴を踏まえ、適応患者の選択を行う旨の注意喚起を設定する必要性は低いと判断した。

- 1つの化学療法歴のみを有する SCLC 患者に対する現時点における本薬の臨床試験成績は限られており、当該患者に対する本薬の臨床的有用性の評価は困難と考えること
- 国内診療ガイドラインにおいて、1つの化学療法歴のみを有する SCLC 患者に対して推奨される治療が存在すること

加えて、下記の点から、効能・効果を SCLC のうち進展型 SCLC に限定する必要性は低いと判断した。

- 491 試験において、限局型 SCLC に対する化学療法後に疾患進行した患者も組み入れられ、奏効率及び有害事象の発現状況は、全体集団と明確な差異が認められなかったこと
- 国内外の診療ガイドラインにおいて、化学療法歴のある SCLC の治療体系に進展型と限局型との間で差異はないこと

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起した上で、本薬の効能・効果を「がん化学療法後に増悪した小細胞肺癌」と設定することが適切と判断した。

- 本薬の一次治療及び二次治療における有効性及び安全性は確立していない。

7.R.5 用法・用量について

本薬の申請用法・用量は、「通常、成人にはタルラタマブ（遺伝子組換え）として、1日目は1mg、8日目及び15日目は10mgを1日1回、1時間かけて点滴静注する。その後は1回10mgを2週間隔で1時間かけて点滴静注する。」と設定されていた。また、本申請後に、用法・用量に関連する注意の項を以下のように設定する旨が説明された。

- 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。
- 本薬投与によるCRSを軽減させるため、本薬投与前後に下表のとおり薬剤投与を行うこと。

投与日	薬剤	投与スケジュール
1日目及び8日目	デキサメタゾン 8mg（又は相当量）をIV投与	本薬投与前1時間以内
1日目、8日目及び15日目	生理食塩水1Lを4～5時間かけてIV投与	本薬投与直後

- 副作用発現時の用量調節について
- 休薬後投与再開する際の注意事項について

機構は、「7.R.1 有効性について」及び「7.R.2 安全性について」の項、並びに以下の項に示す検討の結果、用法・用量に関連する注意の項において下記の旨を注意喚起した上で、本薬の用法・用量を「通常、成人にはタルラタマブ（遺伝子組換え）として、1日目に1mg、8日目に10mgを1回、1時間かけて点滴静注する。15日目以降は1回10mgを1時間かけて2週間間隔で点滴静注する。」と整備して設定することが適切と判断した。

- 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。
- 本薬投与による CRS を軽減するため、1 日目及び 8 日目の本薬投与の 1 時間前に副腎皮質ホルモン剤を IV 投与すること。また、1 日目、8 日目及び 15 日目の本薬投与後に輸液を行うこと。
- 副作用発現時の用量調節基準について
- 投与遅延時の再開基準について

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。

下記の設定根拠に基づき用法・用量が設定された 491 試験のパート 1 の結果、10 mg がパート 2 及び 3 における目標用量として選択された（7.1.1.2 参照）。491 試験において 10 mg を目標用量とした用法・用量における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、491 試験の 10 mg 投与集団と同一の用法・用量を申請用法・用量として設定した。

- 323 試験において MTD には到達せず、いずれの用量も忍容性が確認されたこと（7.1.1.1 参照）
- 491 試験の計画時点において、323 試験の①10 mg 群（パート A1）及び②100 mg 群（パート A1（4 日目投与なし）及び D）のそれぞれ①10 例中 2 例及び②16 例中 3 例に奏効が認められたこと（2021 年 4 月 15 日時点）
- 323 試験において CRS の発現リスクを低減するために、目標用量 3 mg 以上の投与群では 1 日目に本薬 1 mg を投与した後、8 日目に目標用量を投与する漸増投与を行った結果、CRS は管理可能であったこと（パート A1 の①1 mg 投与群（Q2W 投与）、②3 mg 群、③10 mg 群、④30 mg 群及び⑤100 mg 群（4 日目投与なし）における CRS の発現例数（割合）は、それぞれ①3/8 例（37.5%）（うち重篤 1 例）、②3/11 例（27.3%）（うち重篤 1 例）、③7/10 例（70.0%）（うち重篤 1 例）、④4/8 例（50.0%）（うち重篤 0 例）及び⑤6/13 例（46.2%）（うち重篤 3 例））

また、①本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用投与における有効性及び安全性は、現時点では確立していないこと、②CRS は本薬投与に伴って高頻度に発現する重篤な転帰を辿る可能性のある有害事象であり、491 試験における設定（7.R.3.2 参照）に基づき、CRS 軽減のための措置を行うことが適切と考えることから、それぞれ下記の旨を用法・用量に関連する注意の項で注意喚起する。

- ① 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。
- ② 本薬投与による CRS を軽減させるため、本薬投与前後に下表のとおり薬剤投与を行うこと。

投与日	薬剤	投与スケジュール
1 日目及び 8 日目	デキサメタゾン 8 mg（又は相当量）を IV 投与	本薬投与前 1 時間以内
1 日目、8 日目及び 15 日目	生理食塩水 1 L を 4～5 時間かけて IV 投与	本薬投与直後

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を概ね了承した。ただし、CRS 軽減のために使用する薬剤の名称、投与量については、本薬の添付文書ではなく、資材等を用いて情報提供することが適切と考える。以上より、本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意について、下記のように整備した上で設定することが適切と判断した。

<用法・用量>

通常、成人にはタルラタマブ（遺伝子組換え）として、1 日目に 1 mg、8 日目に 10 mg を 1 回、1 時間か

けて点滴静注する。15日目以降は1回10mgを1時間かけて2週間間隔で点滴静注する。

<用法・用量に関連する注意>

- 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。
- 本薬投与によるCRSを軽減するため、1日目及び8日目の本薬投与の1時間前に副腎皮質ホルモン剤をIV投与すること。また、1日目、8日目及び15日目の本薬投与後に輸液を行うこと。

7.R.5.2 本薬の休薬・中止の基準及び休薬後の再開時の用法・用量について

申請者は、本薬の休薬・中止の基準及び休薬後の再開時の用法・用量について、以下のように説明している。

491試験では、本薬の休薬・中止の基準及び休薬後の再開時の用法・用量が設定され、当該基準に従うことにより本薬の臨床的有用性が示されたことから、用法・用量に関連する注意の項において、491試験の設定に下記の変更を加えた用量調節基準を設定した。

- 491試験では、Grade2及び3のCRSが7日以内にGrade1以下に改善しない場合、又は初回投与後にGrade3のCRSが発現した場合は、投与中止する旨が規定されていた。しかしながら、以下の点を考慮し、用法・用量に関連する注意において当該中止に係る規定は記載しない。
 - 491試験の10mg投与集団においてGrade2のCRSが発現した24例中5例で7日間以上持続したものの、このうち2例では本薬を休薬、3例では投与が継続³⁴⁾され、いずれの患者においてもCRSが回復したこと
 - 491試験の10mg投与集団でGrade3のCRSを発現した患者は、初回投与後に発現した1例³⁵⁾のみであったこと
- Grade2のCRS及びGrade3のICANSについて、491試験ではそれぞれGrade1以下に改善するまで休薬する旨が規定されていたものの、実臨床においてはより慎重に管理する必要があると考えることから、用法・用量に関連する注意においては、回復するまで休薬する設定とする。
- Grade1のCRS及びGrade2以下のICANSについて、491試験では具体的な休薬・中止の基準が設定されていなかったものの、実臨床においてはより慎重に管理する必要があると考えることから、用法・用量に関連する注意においては、回復するまで休薬する設定とする。
- 肝機能障害、下垂体機能不全、TLS及び痙攣発作について、491試験では具体的な休薬・中止の基準³⁶⁾が設定されていたものの、491試験の10mg投与集団における肝機能障害、下垂体機能低下症及びTLSの発現は限定的であったこと（7.R.3.5参照）、痙攣発作の発現は認められなかったことを踏まえると、これらの事象は本薬の主な副作用ではないと考えることから、これらの事象に特化した用量調節基準は設定しない。

³⁴⁾ 1例ではCRSの再発が認められたものの、Grade1であった。

³⁵⁾ 本薬の投与継続と判断されたものの、2回目投与前に肺炎により死亡した。

³⁶⁾ 肝機能障害：総ビリルビン基準値上限の3倍超、アルカリホスファターゼ基準値上限の8倍超、AST若しくはALT基準値上限の8倍超、8倍以下5倍超が2週間以上継続、又は3倍超で臨床症状を伴う場合は休薬、総ビリルビン基準値上限の2倍超又は国際標準比1.5超かつAST、ALT若しくは総ビリルビン基準値上限の3倍超の場合は投与中止
下垂体機能低下症：Gradeによらず適切な治療を行い、Grade2以下に改善し臨床的に安定するまで休薬

TLS：Grade2の場合はGrade1以下に改善するまで休薬、3回以上続けて投与できない、Grade2の再発又はGrade3以上の場合は投与中止

痙攣発作：Grade1以下に改善するまで休薬、再発した場合は投与中止

- 491 試験において、CRS、ICANS、好中球減少、肝機能障害、下垂体機能不全、TLS 及び痙攣発作以外の副作用に対する具体的な休薬・中止の基準が設定されていなかったものの、用法・用量に関連する注意では、CRS、ICANS 又は好中球減少以外の①Grade 3 又は②Grade 4 の副作用が発現した際の用量調節基準として、それぞれ①Grade 1 以下又はベースラインに改善するまで休薬し、4 週間以内に回復しない場合は投与中止を検討する旨、②投与中止を検討する旨を設定する。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明を了承し、副作用発現時の本薬の休薬・中止の基準及び休薬後の再開時の用法・用量について、用法・用量に関連する注意の項において、下記のように整備して設定することが適切と判断した。

- 副作用が発現した場合は、以下の基準を参考に本薬を休薬又は中止すること。

副作用	グレード ^{注)}	処置
CRS	Grade 1 又は 2	回復するまで休薬する。
	Grade 3	- 回復するまで休薬する。 - Grade 3 の CRS が再発した場合は、投与を中止する。
	Grade 4	投与を中止する。
ICANS	Grade 1 又は 2	回復するまで休薬する。
	Grade 3	- 回復するまで休薬する。 1 週間以内に Grade 1 以下に改善しない場合、又は Grade 3 の ICANS が再発した場合は、投与を中止する。
	Grade 4	投与を中止する。
好中球減少	Grade 3	- Grade 2 以下に改善するまで 3 日間以上休薬する。 3 週間以内に Grade 1 以下に改善しない場合は、投与を中止する。
	Grade 4	- Grade 2 以下に改善するまで 3 日間以上休薬する。 1 週間以内に Grade 1 以下に改善しない場合、又は Grade 4 の好中球減少が再発した場合は、投与を中止する。
その他の副作用	Grade 3	- Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで休薬する。 4 週間以内に回復しない場合は、投与中止を検討する。
	Grade 4	投与中止を検討する。

注) CRS 及び ICANS は、米国移植細胞治療学会 (ASTCT) コンセンサス (2019 年) に、好中球減少及びその他の副作用は 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の用量は、下表を参考に投与すること。投与再開後の投与スケジュールは、用法・用量に準じること。

最終投与日及び投与量	休薬期間	再開時の用量
1 日目、1 mg	14 日以内	8 日目の投与量 (10 mg) ^{注 1)、注 2)}
	14 日超	1 日目の投与量 (1 mg) ^{注 1)、注 2)}
8 日目、10 mg	21 日以内	15 日目の投与量 (10 mg) ^{注 2)}
	21 日超	1 日目の投与量 (1 mg) ^{注 1)、注 2)}
15 日目以降、10 mg	28 日以内	29 日目以降の投与量 (10 mg)
	28 日超	1 日目の投与量 (1 mg) ^{注 1)、注 2)}

注 1) 本薬投与の 1 時間前に副腎皮質ホルモン剤を IV 投与すること。

注 2) 本薬投与後に輸液を行うこと。

7.R.6 RMP (案) について

本薬は、「医薬品リスク管理計画指針について」(平成 24 年 4 月 11 日付け薬食安発 0411 第 1 号及び薬食審査発 0411 第 2 号) 及び「医薬品リスク管理計画の策定及び公表について」(令和 4 年 3 月 18 日付け薬生薬審発 0318 第 2 号及び薬生安発 0318 第 1 号) に基づき、RMP が策定される。

機構は、「7.R.3 安全性について」の項における検討を踏まえ、現時点における本薬の RMP（案）について、表 61 に示す安全性検討事項を設定することが適切と判断した。

表 61 RMP（案）における安全性検討事項

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） • 血球減少	• ILD	該当なし

有効性に関する検討事項：該当なし

7.R.7 製造販売後の検討事項について

7.R.7.1 製造販売後調査の計画について

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、がん化学療法後に増悪した SCLC 患者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、491 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を要する事象である CRS 及び ICANS を設定した。

目標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各事象の 491 試験における発現割合及び発現時期を考慮し、それぞれ 150 例及び 3 カ月間と設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

「7.R.3 安全性について」の項における検討の結果、本薬投与時に注意すべき事象のうち、ILD については、本薬との因果関係が否定できない重篤な事象が報告されているものの、現時点で本薬投与との関連について明確に結論付けることは困難であったことを踏まえ、当該事象を本調査の安全性検討事項に設定した上で、当該事象の発現リスクについて検討することを目的とした製造販売後調査を実施する必要があると判断した。一方で、CRS、神経学的事象（ICANS を含む）及び血球減少については、現時点で得られている臨床試験成績から本薬投与との関連について一定の検討がなされていることから、製造販売後調査においてこれらの事象の発現頻度を検討する必要性は低いと判断した。

以上より、本調査の目標症例数及び観察期間については、臨床試験における ILD の発現割合及び発現時期を考慮して、再検討すべきと判断した。

7.R.7.2 施設要件等について

申請者は、本薬投与による安全性を確保するための施設要件等について、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（7.R.3.2 参照）等に基づき、以下のように説明している。

本薬投与後の CRS 発現状況等を考慮すると、CRS 等の発現時に直ちに適切な対応が可能な医療機関において使用される必要があると考えることから、下記の要件を満たす医療機関のみに本薬が納入されるよう流通を管理する予定である。

- CRS 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である。
- 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。
- がん化学療法に関する十分な知識と経験を有する医師が在籍している。
- 本薬投与による CRS 等の発現状況及び安全対策の事前説明が完了している。

機構は、7.R.3.2 項における検討を踏まえ、臨床試験における CRS 及び神経学的事象 (ICANS 含む) の発現割合、重篤性を考慮すると、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本薬の投与が行われるように、申請者が説明する上記の内容に基づいて、適切な対策を講じる必要があると判断した。

7.3 臨床試験において認められた有害事象等

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

7.3.1 国際共同第 I 相試験 (323 試験)

7.3.1.1 パート A1

有害事象は①0.003 mg 群で 1/1 例 (100%)、②0.01 mg 群で 1/1 例 (100%)、③0.03 mg 群で 1/1 例 (100%)、④0.1 mg 群で 1/1 例 (100%)、⑤0.3 mg 群で 12/12 例 (100%)、⑥1 mg 群で 8/8 例 (100%)、⑦3 mg 群で 11/11 例 (100%)、⑧10 mg 群で 17/17 例 (100%)、⑨30 mg 群で 8/8 例 (100%)、⑩100 mg (4 日目投与なし) 群で 13/13 例 (100%)、⑪100 mg (4 日目投与あり) 群で 4/4 例 (100%)、⑫30 mg (初回持続投与) 群で 6/6 例 (100%)、⑬100 mg (初回持続投与) 群で 17/17 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、①で 1/1 例 (100%)、②で 1/1 例 (100%)、③で 1/1 例 (100%)、④で 1/1 例 (100%)、⑤で 10/12 例 (83.3%)、⑥で 8/8 例 (100%)、⑦で 9/11 例 (81.8%)、⑧で 17/17 例 (100%)、⑨で 6/8 例 (75.0%)、⑩で 13/13 例 (100%)、⑪で 3/4 例 (75.0%)、⑫で 6/6 例 (100%)、⑬で 17/17 例 (100%) に認められた。

各群で 2 例以上に認められ、かつ発現割合が 30%以上の有害事象は、⑤で CRS 6 例 (50.0%)、⑥で悪心、発熱、疲労、CRS、味覚不全及びそう痒症各 3 例 (37.5%)、⑦で便秘 6 例 (54.5%)、貧血及び発熱各 4 例 (36.4%)、⑧で CRS 10 例 (58.8%)、発熱 9 例 (52.9%)、疲労 8 例 (47.1%)、食欲減退 7 例 (41.2%)、悪心 6 例 (35.3%)、⑨で CRS 4 例 (50.0%)、発熱及び味覚不全各 3 例 (37.5%)、⑩で疲労及び発熱各 8 例 (61.5%)、CRS 6 例 (46.2%)、食欲減退及び味覚不全各 5 例 (38.5%)、悪寒及び呼吸困難各 4 例 (30.8%)、⑪で CRS 及び皮膚乾燥各 2 例 (50.0%)、⑫で食欲減退 5 例 (83.3%)、悪心及び CRS 各 4 例 (66.7%)、便秘、嘔吐、発熱及び味覚不全各 3 例 (50.0%)、下痢、疲労、尿路感染、低カリウム血症、筋力低下、頭痛、不眠症、高血圧及び低血圧各 2 例 (33.3%)、⑬で CRS 13 例 (76.5%)、貧血 9 例 (52.9%)、便秘、無力症及び食欲減退各 8 例 (47.1%)、リンパ球減少症及び発熱各 7 例 (41.2%)、悪心及び味覚不全各 6 例 (35.3%) であった。

重篤な有害事象は、②で 1/1 例 (100%)、⑤で 6/12 例 (50.0%)、⑥で 5/8 例 (62.5%)、⑦で 7/11 例 (63.3%)、⑧で 8/17 例 (47.1%)、⑨で 5/8 例 (62.5%)、⑩で 5/13 例 (38.5%)、⑫で 4/6 例 (66.7%)、⑬で 8/17 例 (47.1%) に認められた。各群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、⑤で CRS 2 例 (16.7%)、⑦で肺炎 2 例 (18.2%)、⑧で CRS 2 例 (11.8%)、⑩で CRS 及び脳症各 2 例 (15.4%)、⑫で CRS 3 例 (50.0%)、⑬で CRS 2 例 (11.8%) であり、うち、⑤の CRS 2 例、⑧の CRS 2 例、⑩の CRS 及び脳症各 2 例、⑫の CRS 3 例、⑬の CRS 2 例は本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、⑤で 1/12 例 (8.3%)、⑩で 2/13 例 (15.4%)、⑬で 1/17 例 (5.9%) に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、⑤で呼吸不全 1 例 (8.3%)、

⑩で脳症及び ICANS 各 1 例、⑬で CRS 及び心筋炎各 1 例であり、いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。

7.3.1.2 パート A2

有害事象は①100 mg 群で 34/34 例 (100%)、②100 mg (初回持続投与) 群で 9/9 例 (100%)、③10 mg 群で 10/10 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①で 33/34 例 (97.1%)、②で 9/9 例 (100%)、③で 10/10 例 (100%) に認められた。

各群で発現割合が 30%以上の有害事象は、①で CRS 26 例 (76.5%)、発熱 17 例 (50.0%)、便秘及び味覚不全各 15 例 (44.1%)、食欲減退 14 例 (41.2%)、悪心 13 例 (38.2%)、疲労 12 例 (35.3%)、②で CRS 及び味覚不全各 7 例 (77.8%)、疲労、発熱、食欲減退及び低ナトリウム血症各 4 例 (44.4%)、貧血、リンパ球減少症、便秘、悪心、血中クレアチニン増加、低リン血症、頭痛及び咳嗽各 3 例 (33.3%)、③で CRS 6 例 (60.0%)、便秘、疲労及び味覚不全各 5 例 (50.0%)、発熱 4 例 (40.0%)、悪心、無力症、悪寒、体重減少、咳嗽及び呼吸困難各 3 例 (30.0%) であった。

重篤な有害事象は、①で 18/34 例 (52.9%)、②で 8/9 例 (88.9%)、③で 6/10 例 (60.0%) に認められた。各群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、①で CRS 12 例 (35.3%)、②で CRS 4 例 (44.4%)、③で CRS 4 例 (40.0%) であり、いずれも本薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、①で 2/34 例 (5.9%)、③で 1/10 例 (10.0%) に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、①で慢性閉塞性肺疾患、錯乱状態、CRS、嚥下障害、発声障害、心電図 QT 延長、顔面浮腫、悪心、非心臓性胸痛、疼痛、心嚢液貯留、肺炎、肺臓炎、気胸、多飲症、鼻漏、洞性頻脈、口内炎、上気道咳症候群、尿閉及び体重減少各 1 例 (8.3%)、③で CRS 1 例 (10.0%) であり、うち、①の錯乱状態、CRS、悪心、心嚢液貯留及び肺臓炎各 1 例 (8.3%)、③の CRS 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.1.3 パート C

有害事象は①0.1 mg 群で 5/5 例 (100%)、②0.3 mg 群で 3/3 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①で 3/5 例 (60.0%)、②で 3/3 例 (100%) に認められた。

各群で 2 例以上に認められた有害事象は、①で疲労 4 例 (80.0%)、便秘、挫傷及び不眠症各 2 例 (40.0%)、②で悪心、嘔吐、疲労、食欲減退及び呼吸困難各 2 例 (66.7%) であった。

重篤な有害事象は①で 3/5 例 (60.0%)、②で 1/3 例 (33.3%) 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。

7.3.1.4 パート D

有害事象は 16/16 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 15/16 例 (93.8%) に認められた。

発現割合が 30%以上の有害事象は、CRS 及び味覚不全各 9 例 (56.3%)、発熱 8 例 (50.0%)、便秘 6 例 (37.5%)、貧血 5 例 (31.3%) であった。

重篤な有害事象は 8/16 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、CRS 4 例 (25.0%) であり、いずれも本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 3/16 例（18.8%）に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、好中球数減少 2 例（12.5%）であり、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.1.5 パート E

有害事象は 13/13 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 12/13 例（92.3%）に認められた。

発現割合が 30%以上の有害事象は、CRS 9 例（69.2%）、体重減少 7 例（53.8%）、便秘、発熱及び食欲減退各 6 例（46.2%）、疲労 5 例（38.5%）、転倒 4 例（30.8%）であった。

重篤な有害事象は 11/13 例（84.6%）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 7 例（53.8%）、低ナトリウム血症 3 例（23.1%）であり、うち、CRS 7 例、低ナトリウム血症 1 例は本薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は 1/13 例（7.7%）に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、脳症 1 例（7.7%）であり、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.1.6 パート G

有害事象は①200 mg 群で 11/12 例（91.7%）、②100 mg 群で 3/3 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①で 11/12 例（91.7%）、②で 3/3 例（100%）に認められた。

各群で 2 例以上に認められ、かつ発現割合が 30%以上の有害事象は、①で CRS、体重減少及び食欲減退各 9 例（75.0%）、発熱及び味覚不全各 6 例（50.0%）、便秘及び疲労各 5 例（41.7%）、貧血及び悪心各 4 例（33.3%）、②で食欲減退 3 例（100%）、貧血、悪心、発熱、疲労、CRS、低リン血症、味覚不全及び呼吸困難各 2 例（66.7%）であった。

重篤な有害事象は、①で 8/12 例（66.7%）、②で 3/3 例（100%）に認められた。各群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、①で CRS 6 例（50.0%）、肺炎 2 例（16.7%）、②で CRS、呼吸困難及び疲労各 2 例（66.7%）であり、うち、①の CRS 6 例、②の CRS 及び疲労各 2 例、呼吸困難 1 例は本薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、①で 1/12 例（8.3%）に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、①で肺炎 1 例（8.3%）であり、治験薬との因果関係は否定された。

7.3.2 国際共同第Ⅱ相試験（491 試験）

有害事象は、パート 1 の 10 mg 群で 86/87 例（98.9%）、パート 1 の 100 mg 群で 87/87 例（100%）、パート 2 で 12/12 例（100%）、パート 3 で 34/34 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、パート 1 の 10 mg 群で 80/87 例（92.0%）、パート 1 の 100 mg 群で 83/87 例（95.4%）、パート 2 で 12/12 例（100%）、パート 3 で 30/34 例（88.2%）に認められた。いずれかのパート・群で発現割合が 30%以上の有害事象は表 62 のとおりであった。

表 62 いずれかのパート・群で発現割合が 30%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA ver.26.1)	例数 (%)							
	パート 1 の 10 mg 群 87 例		パート 1 の 100 mg 群 87 例		パート 2 12 例		パート 3 34 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	86 (98.9)	53 (60.9)	87 (100)	60 (69.0)	12 (100)	7 (58.3)	34 (100)	22 (64.7)
血液およびリンパ系障害								
貧血	24 (27.6)	6 (6.9)	23 (26.4)	11 (12.6)	4 (33.3)	1 (8.3)	10 (29.4)	3 (8.8)
胃腸障害								
便秘	27 (31.0)	1 (1.1)	24 (27.6)	1 (1.1)	4 (33.3)	0	8 (23.5)	0
悪心	12 (13.8)	1 (1.1)	16 (18.4)	1 (1.1)	4 (33.3)	0	6 (17.6)	1 (2.9)
一般・全身障害および投与部位の状態								
発熱	35 (40.2)	0	31 (35.6)	0	4 (33.3)	0	10 (29.4)	0
無力症	20 (23.0)	5 (5.7)	24 (27.6)	5 (5.7)	1 (8.3)	0	12 (35.3)	2 (5.9)
免疫系障害								
CRS	43 (49.4)	0	55 (63.2)	4 (4.6)	8 (66.7)	0	19 (55.9)	1 (2.9)
代謝および栄養障害								
食欲減退	27 (31.0)	2 (2.3)	42 (48.3)	5 (5.7)	3 (25.0)	0	15 (44.1)	1 (2.9)
神経系障害								
味覚不全	18 (20.7)	0	13 (14.9)	0	6 (50.0)	0	16 (47.1)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害								
呼吸困難	9 (10.3)	1 (1.1)	11 (12.6)	1 (1.1)	6 (50.0)	1 (8.3)	6 (17.6)	0
咳嗽	10 (11.5)	0	8 (9.2)	0	4 (33.3)	0	3 (8.8)	0

重篤な有害事象は、パート 1 の 10 mg 群で 50/87 例(57.5%)、パート 1 の 100 mg 群で 61/87 例(70.1%)、パート 2 で 8/12 例 (66.7%)、パート 3 で 15/34 例 (44.1%) に認められた。各パート・群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、パート 1 の 10 mg 群で CRS 24 例 (27.6%)、発熱 5 例 (5.7%)、低ナトリウム血症、気道感染及び医療機器関連感染各 3 例 (3.4%)、ICANS 及び肺炎各 2 例 (2.3%)、パート 1 の 100 mg 群で CRS 31 例 (35.6%)、発熱、肺炎及び COVID-19 各 5 例 (5.7%)、低ナトリウム血症 3 例 (3.4%)、医療機器関連感染、上大静脈症候群、好中球減少症、肺臓炎、COVID-19 肺炎、心肺停止、錯乱状態、便秘、コロナウイルス感染、脳症及び腫瘍疼痛各 2 例 (2.3%)、パート 2 で CRS 2 例 (16.7%)、パート 3 で CRS 5 例 (14.7%)、ICANS 及び呼吸不全各 2 例 (5.9%) であり、うち、パート 1 の 10 mg 群の CRS 24 例、発熱 4 例、ICANS 2 例、パート 1 の 100 mg 群の CRS 31 例、ICANS 8 例、肺臓炎及び脳症各 2 例、低ナトリウム血症、肺炎、好中球減少症及び錯乱状態各 1 例、パート 2 の CRS 2 例、パート 3 の CRS 5 例、ICANS 2 例、呼吸不全 1 例は本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、パート 1 の 10 mg 群で 6/87 例 (6.9%)、パート 1 の 100 mg 群で 5/87 例 (5.7%)、パート 2 で 1/12 例 (8.3%)、パート 3 で 3/34 例 (8.8%) に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、パート 1 の 10 mg 群で急性腎障害、貧血、胆汁うっ滞、筋力低下、神経毒性、血小板減少症、TLS、COVID-19 肺炎及び悪性脊髄圧迫各 1 例 (1.1%)、パート 1 の 100 mg 群で COVID-19 肺炎、無力症、低ナトリウム血症、ICANS、活動状態低下及び腫瘍疼痛各 1 例 (1.1%)、パート 2 で EOCG パフォーマンスステータス異常 1 例 (8.3%)、パート 3 で誤嚥、肝不全及び上大静脈症候群各 1 例 (2.9%) であり、うち、パート 1 の 10 mg 群の急性腎障害、貧血、胆汁うっ滞、筋力低下、神経毒性、血小板減少症及び TLS 各 1 例、パート 1 の 100 mg 群の無力症、ICANS 及び活動状態低下各 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.3 国際共同第 I 相試験 (469 試験)

有害事象は、①20 mg 群 (化学療法との併用)³⁷⁾ で 4/4 例 (100%)、②20 mg 群 (化学療法との併用)³⁸⁾ で 5/5 例 (100%)、③10 mg 群 (アテゾリズマブとの併用) で 11/11 例 (100%)、④10 mg 群 (デュルバルマブとの併用) で 2/3 例 (66.7%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、①で 3/4 例 (75.0%)、②で 5/5 例 (100%)、③で 10/11 例 (90.9%)、④で 2/3 例 (66.7%) に認められた。

各群で 2 例以上に認められ、かつ発現割合が 30%以上の有害事象は①で貧血 3 例 (75.0%)、リンパ球減少症 2 例 (50.0%)、②で CRS 5 例 (100%)、貧血及び便秘各 3 例 (60.0%)、好中球減少症、悪心、発熱、疲労、好中球数減少、血小板数減少、食欲減退、味覚不全及び不眠症各 2 例 (40.0%)、③で CRS 7 例 (63.6%)、味覚不全 4 例 (36.4%)、④で CRS 2 例 (66.7%) であった。

重篤な有害事象は、①で 2/4 例 (50.0%)、②で 2/5 例 (40.0%)、③で 4/11 例 (36.4%)、④で 1/3 例 (33.3%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、①で菌血症、CRS 及びブドウ球菌感染各 1 例 (25.0%)、②で CRS 及び ICANS 各 1 例 (20.0%)、③で CRS 3 例 (27.3%)、発熱 1 例 (9.1%)、④で CRS 1 例 (33.3%) であり、うち、①の CRS 1 例、②の CRS 及び ICANS 各 1 例、③の CRS 3 例、発熱 1 例、④の CRS 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、②で 1/5 例 (20.0%) に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は ICANS 1 例であり、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.4 国際共同第 I 相試験 (439 試験)

有害事象は、①10 mg 群で 14/14 例 (100%)、②30 mg 群で 5/5 例 (100%)、③100 mg 群で 4/4 例 (100%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、①で 13/14 例 (92.9%)、②で 5/5 例 (100%)、③で 4/4 例 (100%) に認められた。

各群で発現割合が 30%以上の有害事象は、①で CRS 8 例 (57.1%)、疲労及び食欲減退各 5 例 (35.7%)、②で貧血、悪心、疲労、発熱、CRS、尿路感染、COVID-19、体重減少及び低カリウム血症各 2 例 (40.0%)、③で CRS 3 例 (75.0%)、味覚不全 2 例 (50.0%) であった。

重篤な有害事象は、①で 9/14 例 (64.3%)、②で 2/5 例 (40.0%)、③で 1/4 例 (25.0%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、①で CRS 3 例 (21.4%)、貧血、錯乱状態、脳症、神経学的代償不全、神経毒性、肺炎、突然死、腹部膨満及び悪心各 1 例 (7.1%)、②で CRS、記憶障害、悪心、敗血症及び嘔吐各 1 例 (20.0%)、③で CRS 及び脳症各 1 例 (25.0%) であり、うち、①の CRS 3 例、貧血、錯乱状態、脳症、神経毒性、肺炎及び悪心各 1 例、②の CRS 及び記憶障害各 1 例、③の CRS 及び脳症各 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、①で 4/14 例 (28.6%)、②で 1/5 例 (20.0%)、③で 1/4 例 (25.0%) に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、①で CRS、脳症、神経学的代償不全、神経毒性各 1 例 (7.1%)、②で記憶障害 1 例 (20.0%)、③で脳症 1 例 (25.0%) であり、うち、①の CRS、脳症及び神経毒性各 1 例、②の記憶障害 1 例、③の脳症 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

³⁷⁾ アテゾリズマブ、カルボプラチン及びエトポシドとの併用において、8 日目から本薬の投与が開始された。

³⁸⁾ アテゾリズマブ、カルボプラチン及びエトポシドとの併用において、1 日目から本薬の投与が開始された。

7.3.5 国際共同第 I 相試験 (040 試験)

有害事象は 40/40 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 40/40 例 (100%) に認められた。発現割合が 30%以上の有害事象は表 63 のとおりであった。

表 63 発現割合が 30%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA ver.26.1)	例数 (%)	
	40 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	40 (100)	24 (60.0)
血液およびリンパ系障害		
貧血	14 (35.0)	7 (17.5)
胃腸障害		
便秘	18 (45.0)	0
悪心	13 (32.5)	0
嘔吐	12 (30.0)	0
一般・全身障害および投与部位の状態		
発熱	22 (55.0)	1 (2.5)
疲労	17 (42.5)	4 (10.0)
免疫系障害		
CRS	26 (65.0)	1 (2.5)
代謝および栄養障害		
食欲減退	19 (47.5)	0
神経系障害		
味覚不全	17 (42.5)	0

重篤な有害事象は 26/40 例 (65.0%) に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、CRS 8 例 (20.0%)、疲労 4 例 (10.0%)、急性腎障害 3 例 (7.5%)、前立腺神経内分泌癌、前立腺癌及び敗血症各 2 例 (5.0%) であり、うち、CRS 8 例、疲労 3 例、急性腎障害 1 例は本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 5/40 例 (12.5%) に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は心房粗動、免疫介在性脳症、記憶錯誤、肺炎、誤嚥性肺炎、敗血症及び静脈閉塞性肝疾患各 1 例 (2.5%) であり、うち、心房粗動、免疫介在性脳症、記憶錯誤及び誤嚥性肺炎各 1 例は本薬との因果関係が否定されなかった。

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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告 (2) で報告する。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告 (2) で報告する。

9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価

提出された資料から、本品目のがん化学療法後に増悪した SCLC 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。本薬は、T 細胞に発現する CD3 及び腫瘍細胞に発現する DLL3 の両者に結合することにより、DLL3 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、

がん化学療法後に増悪した SCLC に対する治療選択肢の一つとして臨床的意義があると考え。また機構は、効能・効果、製造販売後の検討事項等については、さらに検討が必要と考える。

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

以上

審査報告 (2)

令和 6 年 11 月 25 日

申請品目

[販 売 名] イムデトラ点滴静注用 1 mg、同点滴静注用 10 mg
[一 般 名] タルラタマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者] アムジェン株式会社
[申請年月日] 令和 6 年 5 月 15 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

2 つ以上の化学療法（うち、少なくとも 1 つは白金系抗悪性腫瘍剤を含む）歴のある SCLC 患者を対象とした国際共同第Ⅱ相試験（491 試験）において、主要評価項目とされた RECIST ver.1.1 に基づく BICR 判定による奏効率 [97.5%信頼区間]（%）は 10 mg 投与集団（パート 1 及び 2 の併合）で 41.4 [30.3, 53.2] であった。

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、491 試験の 10 mg 投与集団（パート 1 及び 2 の併合）における奏効率について、97.5%信頼区間の下限値が事前に規定された閾値（15%）を上回ったことに加え、以下の点から臨床的意義があると考えることから、2 つ以上の化学療法（うち、少なくとも 1 つは白金系抗悪性腫瘍剤を含む）歴のある SCLC 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。

- 2 つの化学療法歴のある SCLC 患者における既存治療の奏効率は 18%と報告されていること（Clin Lung Cancer 2016; 17: 581-87）
- 491 試験の対象患者に対する標準的な治療は確立されていないこと

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。

1.2 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、がん化学療法後に増悪した SCLC 患者に対する本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、CRS、神経学的事象（ICANS 含む）、血球減少及びILDであると判断した。また、機構は、本薬投与にあたっては、上記の有害事象の発現に注意する必要があると考えるものの、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師によって、患者の観察、有害事象の管理、本薬の休薬、投与中止等の適切な対応がなされるのであれば、忍容可能と判断し

た。

さらに、CRS 及び神経学的事象（ICANS 含む）について、以下のように判断した。

- 本薬投与後少なくとも 1 日目及び 8 日目投与後 24 時間は入院管理とし、1 日目投与後 24 時間経過後及び 15 日目以後の投与後も患者の状態に応じて入院管理を検討することが適切である。
- 上記の入院管理を含む CRS 及び神経学的事象（ICANS 含む）に関連する安全対策及び臨床試験におけるこれらの事象の発現状況（本薬投与後の経過時間ごとの発現例数を含む）について、添付文書及び資材を用いて適切に注意喚起及び情報提供する必要がある。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

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「がん化学療法後に増悪した小細胞肺癌」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＞

- 本薬の一次治療及び二次治療における有効性及び安全性は確立していない。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

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

1.4 用法・用量について

機構は、審査報告（1）の「7.R.5 用法・用量について」の項における検討の結果、用法・用量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、本薬の用法・用量を「通常、成人にはタルラタマブ（遺伝子組換え）として、1 日目に 1 mg、8 日目に 10 mg を 1 回、1 時間かけて点滴静注する。15 日目以降は 1 回 10 mg を 1 時間かけて 2 週間間隔で点滴静注する。」と設定することが適切と判断した。

＜用法・用量に関連する注意＞

- 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。
- 本薬投与による CRS を軽減するため、1 日目及び 8 日目の本薬投与の 1 時間前に副腎皮質ホルモン剤を IV 投与すること。また、1 日目、8 日目及び 15 日目の本薬投与後に輸液を行うこと。
- 副作用が発現した場合は、以下の基準を参考に本薬を休薬又は中止すること。

副作用	グレード ^{注)}	処置
CRS	Grade 1 又は 2	回復するまで休薬する。
	Grade 3	- 回復するまで休薬する。 - Grade 3 の CRS が再発した場合は、投与を中止する。
	Grade 4	投与を中止する。
ICANS	Grade 1 又は 2	回復するまで休薬する。
	Grade 3	- 回復するまで休薬する。 1 週間以内に Grade 1 以下に改善しない場合、又は Grade 3 の ICANS が再発した場合は、投与を中止する。
	Grade 4	投与を中止する。
好中球減少	Grade 3	- Grade 2 以下に改善するまで 3 日間以上休薬する。 3 週間以内に Grade 1 以下に改善しない場合は、投与を中止する。
	Grade 4	- Grade 2 以下に改善するまで 3 日間以上休薬する。 1 週間以内に Grade 1 以下に改善しない場合、又は Grade 4 の好中球減少が再発した場合は、投与を中止する。
その他の副作用	Grade 3	- Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで休薬する。 4 週間以内に回復しない場合は、投与中止を検討する。
	Grade 4	投与中止を検討する。

注) CRS 及び ICANS は、米国移植細胞治療学会 (ASTCT) コンセンサス (2019 年) に、好中球減少及びその他の副作用は 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の用量は、下表を参考に投与すること。投与再開後の投与スケジュールは、用法・用量に準じること。

最終投与日及び投与量	休薬期間	再開時の用量
1 日目、1 mg	14 日以内	8 日目の投与量 (10 mg) ^{注 1)、注 2)}
	14 日超	1 日目の投与量 (1 mg) ^{注 1)、注 2)}
8 日目、10 mg	21 日以内	15 日目の投与量 (10 mg) ^{注 2)}
	21 日超	1 日目の投与量 (1 mg) ^{注 1)、注 2)}
15 日目以降、10 mg	28 日以内	29 日目以降の投与量 (10 mg)
	28 日超	1 日目の投与量 (1 mg) ^{注 1)、注 2)}

注 1) 本薬投与の 1 時間前に副腎皮質ホルモン剤を IV 投与すること。

注 2) 本薬投与後に輸液を行うこと。

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 RMP (案) 及び製造販売後の検討事項について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.6 RMP (案) について」の項における検討の結果、現時点における本薬の RMP (案) について、表 64 に示す安全性検討事項を設定することが適切と判断した。

表 64 RMP (案) における安全性検討事項

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) - 血球減少	ILD	該当なし

有効性に関する検討事項：該当なし

また、機構は、審査報告（1）の「7.R.7 製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、がん化学療法後に増悪した SCLC 患者に対する使用実態下における本薬投与時の ILD の発現リスクについて検討することを目的とした製造販売後調査を実施する必要があると判断した。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、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 ILD の臨床試験における発現状況及び発現時期を考慮した上で再検討する必要がある。

さらに、臨床試験における本薬投与による CRS 及び神経学的事象（ICANS 含む）の発現状況を踏まえると、安全性確保のため、緊急時に十分対応できる施設において、CRS 及び神経学的事象（ICANS 含む）を含む本薬の副作用について十分な知識があり、かつ CRS 及び神経学的事象（ICANS 含む）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.7 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、上記の専門協議における検討を踏まえ、本調査の実施計画を再検討するよう申請者に指示し、申請者は以下のように回答した。

- 本調査の目的については、使用実態下における本薬投与時の ILD の発現リスクの検討を設定する。
- 本調査の安全性検討事項については、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 ILD の臨床試験における発現状況及び発現時期を考慮し、それぞれ 300 例及び 1 年間と設定する。

機構は、申請者の回答を了承した。

また、機構は、上記の議論等を踏まえ、現時点における本薬の RMP（案）について、表 65 及び表 66 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

**表 65 RMP（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 • がん化学療法後に増悪した SCLC 患者を対象とした使用成績調査	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 66 使用成績調査計画の骨子（案）

目 的	使用実態下における本薬投与時の ILD の発現リスクについて検討すること
調査方法	中央登録方式
対象患者	本薬が投与されたがん化学療法後に増悪した SCLC 患者
観察期間	1 年間
調査予定症例数	300 例
主な調査項目	安全性検討事項：ILD 上記以外の主な調査項目：患者背景（年齢、性別、既往歴、前治療等）、本薬の投与状況等

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

2.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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

2.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.2-2）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。

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本薬の使用にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法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、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。なお、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 年と判断する。

[効能・効果]

がん化学療法後に増悪した小細胞肺癌

[用法・用量]

通常、成人にはタルラタマブ（遺伝子組換え）として、1 日目に 1 mg、8 日目に 10 mg を 1 回、1 時間かけて点滴静注する。15 日目以降は 1 回 10 mg を 1 時間かけて 2 週間間隔で点滴静注する。

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法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. 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
2. 重度のサイトカイン放出症候群及び神経学的事象（免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群を含む）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. 重度のサイトカイン放出症候群があらわれることがあるので、サイトカイン放出症候群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サイトカイン放出症候群管理ガイドンス等に従い、適切な処置を行うこと。

4. 重度の神経学的事象（免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群を含む）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免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群管理ガイドンス等に従い、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]

本剤の一次治療及び二次治療における有効性及び安全性は確立していない。

[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ついて、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を軽減するため、1 日目及び 8 日目の本剤投与の 1 時間前に副腎皮質ホルモン剤を静脈内投与すること。また、1 日目、8 日目及び 15 日目の本剤投与後に輸液を行うこと。
3. 副作用が発現した場合は、以下の基準を参考に本剤を休薬又は中止すること。

副作用	グレード ^{注)}	処置
サイトカイン放出症候群	Grade 1 又は 2	回復するまで休薬する。
	Grade 3	- 回復するまで休薬する。 - Grade 3 のサイトカイン放出症候群が再発した場合は、投与を中止する。
	Grade 4	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	Grade 1 又は 2	回復するまで休薬する。
	Grade 3	- 回復するまで休薬する。 1 週間以内に Grade 1 以下に改善しない場合、又は Grade 3 の免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群が再発した場合は、投与を中止する。
	Grade 4	投与を中止する。
好中球減少	Grade 3	- Grade 2 以下に改善するまで 3 日間以上休薬する。 3 週間以内に Grade 1 以下に改善しない場合は、投与を中止する。
	Grade 4	- Grade 2 以下に改善するまで 3 日間以上休薬する。 1 週間以内に Grade 1 以下に改善しない場合、又は Grade 4 の好中球減少が再発した場合は、投与を中止する。
その他の副作用	Grade 3	- Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで休薬する。 4 週間以内に回復しない場合は、投与中止を検討する。
	Grade 4	投与中止を検討する。

注) サイトカイン放出症候群及び免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群は、米国移植細胞治療学会（ASTCT）コンセンサス（2019 年）に、好中球減少及びその他の副作用は 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の用量は、下表を参考にすること。投与再開後の投与スケジュールは、用法・用量に準じること。

最終投与日及び投与量	休薬期間	再開時の用量
1 日目、1 mg	14 日以内	8 日目の投与量 (10 mg) 注 1)、注 2)
	14 日超	1 日目の投与量 (1 mg) 注 1)、注 2)
8 日目、10 mg	21 日以内	15 日目の投与量 (10 mg) 注 2)
	21 日超	1 日目の投与量 (1 mg) 注 1)、注 2)
15 日目以降、10 mg	28 日以内	29 日目以降の投与量 (10 mg)
	28 日超	1 日目の投与量 (1 mg) 注 1)、注 2)

注 1) 本剤投与の 1 時間前に副腎皮質ホルモン剤を静脈内投与すること。

注 2) 本剤投与後に輸液を行うこと。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ADA	anti-drug antibody	抗薬物抗体
Ang-2	angiopoietin-2	アンジオポエチン-2
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
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
AUC	area under concentration-time curve	濃度－時間曲線下面積
AUC _{0-336h}	AUC from time zero to 336 hours	投与 0 時間後から 336 時間後までの AUC
AUC _{0-last}	AUC from time zero to the last measurable time	投与 0 時間後から最終測定可能時点までの AUC
AUC _{175-182d}	AUC from time 175 to 182 days	投与 175 日後から 182 日後までの AUC
BICR	blinded independent central review	盲検下独立中央判定
CAL	cells at the limit of in vitro cell age	<i>in vitro</i> 細胞齢の上限にまで培養された細胞
C _{ave}	average concentration	平均濃度
CE-SDS	capillary electrophoresis-sodium dodecyl sulphate	キャピラリードデシル硫酸ナトリウムゲル電気泳動
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
CHO 細胞株	Chinese hamster ovary cells	チャイニーズハムスター卵巣細胞株
CI	confidence interval	信頼区間
CL	total body clearance	全身クリアランス
C _{max}	maximum concentration	最高濃度
COVID-19	coronavirus disease	SARS-CoV-2 による感染症
CQA	critical quality attribute	重要品質特性
CR	complete response	完全奏効
CRP	C-reactive protein	C－反応性タンパク
CRS	cytokine release syndrome	サイトカイン放出症候群
DCR	duration of CR	完全奏効の持続期間
DLL3	delta-like ligand 3	
DLT	dose limiting toxicity	用量制限毒性
DPBS	Dulbecco's phosphate buffered saline	
ECL	electrochemiluminescence	電気化学発光
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸がん臨床試験グループ
EGFR	epidermal growth factor receptor	上皮増殖因子受容体
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay	酵素免疫測定
ESMO ガイドライン	Small-cell lung cancer (SCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.	
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
FcRn	neonatal Fc receptor	新生児型 Fc 受容体
FcγR	Fcγ receptor	Fcγ 受容体
FDA	food and drug administration	米国保健福祉省
FFPE	formalin fixed paraffin embedded	ホルマリン固定パラフィン包埋
FIH	first in human	
HCP	host cell protein	宿主細胞由来タンパク質

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
IFN- γ	interferon- γ	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
ITT	intention-to-treat	
IV	intravenous	静脈内
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
NCCN ガイドライン	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Small Cell Lung Cancer	
NCI-CTCAE	National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events	
NE	not evaluable	評価不能
PBMC	peripheral blood mononuclear cell	末梢血単核細胞
PD	progressive disease	疾患進行
PD-L	programmed cell death-ligand	プログラム細胞死-リガンド
PD-1	programmed cell death-1	プログラム細胞死-1
PI	propidium iodide	ヨウ化プロピジウム
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PR	partial response	部分奏効
PT	preferred term	基本語
QT	QT interval	QT 間隔
QTc	corrected QT interval	補正した QT 間隔
Δ QTcF	change in Fridericia-corrected QT interval	Fridericia 法により補正した QT 間隔のベースラインからの変化量
QW	quaque 1 week	1 週間に 1 回
Q2W	quaque 2 weeks	2 週間間隔
Q3W	quaque 3 weeks	3 週間間隔
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	固形癌の治療効果判定
RMP	risk management plan	医薬品リスク管理計画
scFc	single chain fragment crystallizable	単鎖フラグメント結晶化領域
scFv	single chain variable fragment	単鎖可変領域フラグメント
SCLC	small cell lung cancer	小細胞肺癌
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
$t_{\max}$	time to reach maximum concentration	最高濃度到達時間
TLS	tumor lysis syndrome	腫瘍崩壊症候群
TNF	tumor necrosis factor	腫瘍壊死因子
$t_{1/2}$	elimination half-life	消失半減期
V_c	central volume of distribution	中心コンパートメントの分布容積
V_{ss}	volume of distribution at steady state	定常状態における分布容積

WCB	working cell bank	ワーキングセルバンク
アテゾリズマブ		アテゾリズマブ（遺伝子組換え）
アムルビシン		アムルビシン塩酸塩
イリノテカン		イリノテカン塩酸塩水和物
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
デュルバルマブ		デュルバルマブ（遺伝子組換え）
トシリズマブ		トシリズマブ（遺伝子組換え）
ニボルマブ		ニボルマブ（遺伝子組換え）
ノギテカン		ノギテカン塩酸塩
ペムブロリズマブ		ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）
本薬		タルラタマブ（遺伝子組換え）
リツキシマブ		リツキシマブ（遺伝子組換え）
040 試験		20200040 試験
323 試験		20160323 試験
439 試験		20200439 試験
469 試験		20200469 試験
491 試験		20200491 試験