

審議結果報告書

令和 7 年 4 月 25 日
医薬局医薬品審査管理課

[販 売 名] ブーレンレップ点滴静注用100mg
[一 般 名] ベランタマブ マホドチン（遺伝子組換え）
[申 請 者 名] グラクソ・スミスクライン株式会社
[申請年月日] 令和 6 年 9 月13日

[審 議 結 果]

令和 7 年 4 月 21 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]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書

令和 7 年 4 月 9 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] ブーレンレップ点滴静注用 100 mg
- [一 般 名] ベランタマブ マホドチン (遺伝子組換え)
- [申 請 者] グラクソ・スミスクライン株式会社
- [申 請 年 月 日] 令和 6 年 9 月 13 日
- [剤 形 ・ 含 量] 1 バイアル中にベランタマブ マホドチン (遺伝子組換え) 110 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] ベランタマブ マホドチンは、抗体薬物複合体 (分子量: 約 152,000) であり、遺伝子組換えモノクローナル抗体の平均 4 個のシステイン残基に、モノメチルアウリスタチン F とリンカーからなるマホドチン (*N*-((2*R*,3*R*)-3-((2*S*)-1-((3*R*,4*S*,5*S*)-4-({*N*-[6-(2,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロ-1*H*-ピロロール-1-イル)ヘキサノイル]-*N*-メチル-*L*-バリル-*L*-バリル}メチルアミノ)-3-メトキシ-5-メチルヘプタノイル]ピロリジン-2-イル}-3-メトキシ-2-メチルプロパノイル)-*L*-フェニルアラニン (C₄₉H₇₆N₆O₁₁; 分子量: 925.16)) が結合している。抗体部分は、抗ヒト B 細胞成熟抗原 (BCMA) モノクローナル抗体であり、その相補性決定部はマウス抗体に、その他はヒト IgG1 に由来し、糖タンパク質 6- α -*L*-フコース転移酵素が欠損したチャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。タンパク質部分は、451 個のアミノ酸残基からなる H 鎖 (γ 1 鎖) 2 本及び 214 個のアミノ酸残基からなる L 鎖 (κ 鎖) 2 本で構成される糖タンパク質 (分子量: 約 149,000) である。
- Belantamab Mafodotin is an antibody-drug-conjugate (molecular weight: ca. 152,000) consisting of Mafodotin (*N*- ((2*R*,3*R*)-3-((2*S*)-1-((3*R*,4*S*,5*S*)-4-({*N*-[6-(2,5-dioxo-2,5-dihydro-1*H*-pyrrol-1-yl)hexanoyl]-*N*-methyl-*L*-valyl-*L*-valyl}methylamino)-3-methoxy-5-methylheptanoyl]pyrrolidin-2-yl}-3-methoxy-2-methylpropanoyl)-*L*-phenylalanine (C₄₉H₇₆N₆O₁₁; molecular weight: 925.16)), which is composed of monomethylauristatin F and linker, attached to an average of 4 Cys residues of a recombinant monoclonal antibody. The monoclonal antibody moiety is an anti-human B cell maturation antigen (BCMA) monoclonal antibody, the complementarity-determining regions of which are derived from mouse antibody and other regions are derived from human IgG1 and produced in glycoprotein 6- α -*L*-fucosyltransferase-deficient Chinese hamster ovary cells. The protein moiety is a

glycoprotein (molecular weight: ca. 149,000) composed of 2 H-chains (γ l-chains) consisting of 451 amino acid residues each and 2 L-chains (κ -chains) consisting of 214 amino acid residues each.

[構造]

アミノ酸配列:

L鎖

```
DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCSASQDIS NYLNWYQQKP GKAPKLLIYY
                        |
TSNLHSGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQQ YRKLPWTFGQ
                        |
GTKLEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNIFY PREAKVQWKV
                        |
DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG
LSSPVTKSFN RGEN
```

H鎖

```
QVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGGTFS NYWMHWVRQA PGQGLEWMGA
                        |
TYRGHSDTYT NQKFKGRVTI TADKSTSTAY MELSSLRSED TAVYYCARGA
IYDGYDVLDT WGQGTLLVTS SASTKGPSVF PLAPSSKSTS GGTAALGCLV
|
KDYFPEPVTV SWNSGALTSG VHTFPAVLQS SGLYSLSSVV TVPSSSLGTQ
|
TYICNVNHKP SNTKVDKKVE PKSCDKHTTC PPCPAPELLG GPSVFLFPPK
PKDTLMISRT PEVTCVVVDV SHEDPEVKFN WYVDGVEVHN AKTKPREEQY
                        |
NSTYRVVSVL TVLHQDWLNG KEYKCKVSNK ALPAPIEKTI SKAKGQPREP
QVYTLPPSRD ELTKNQVSLT CLVKGFYPSD IAVEWESNGQ PENNYKTPP
                        |
VLDSGDSFFL YSKLTVDKSR WQQGNVFSCS VMHEALHNHY TQKSLSLSPG
```

K

鎖内ジスルフィド結合: 実線

鎖間ジスルフィド結合: L鎖 C214-H鎖 C224、H鎖 C230-H鎖 C230、H鎖 C233-H鎖 C233

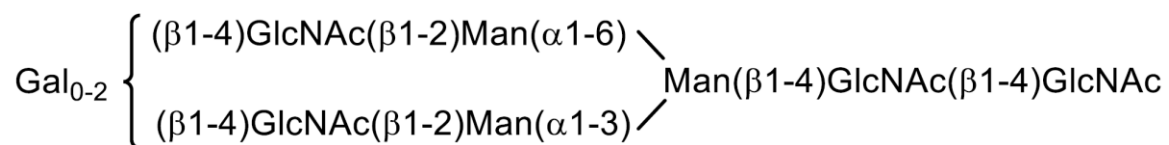
ピログルタミン酸: H鎖 Q1

糖鎖結合: H鎖 N301

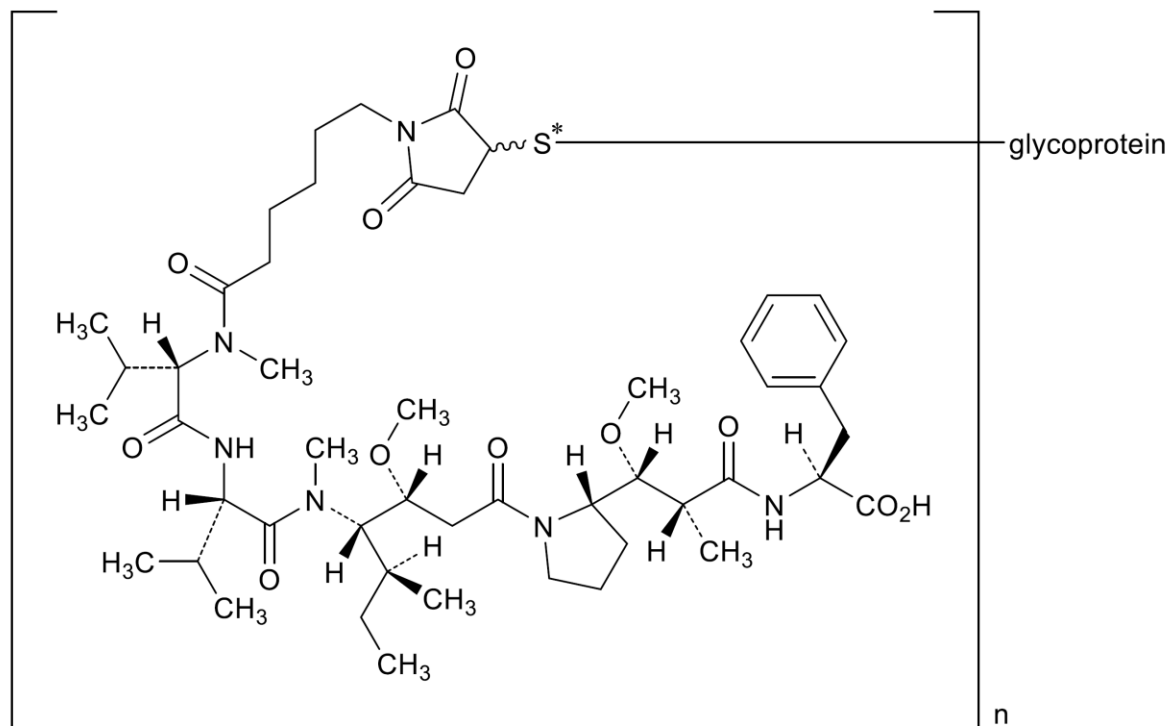
部分的プロセシング: H鎖 K451

薬物結合可能部位：L鎖 C214, H鎖 C224, H鎖 C230, H鎖 C233

主な糖鎖構造の推定構造



マホドチン部位の構造式



nは平均4である

*抗体部分のCys残基の硫黄原子

分子式：C₆₄₈₄H₁₀₀₀₈N₁₇₂₈O₂₀₃₀S₄₄（タンパク質部分、4本鎖）

分子量：約 152,000

[特記事項] 希少疾病用医薬品（指定番号：（R6薬）第623号、令和6年8月28日付け医薬薬審発0828第9号）

[審査担当部] 新薬審査第五部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の再発又は難治性の多発性骨髄腫に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能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、消化管障害、出血及び infusion reaction について、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

[効能又は効果]

再発又は難治性の多発性骨髄腫

[用法及び用量]

ボルテゾミブ及びデキサメタゾン併用投与：

通常、成人にはベランタマブ マホドチン（遺伝子組換え）として、2.5 mg/kg を 30 分以上かけて 3 週間間隔で点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。

ポマリドミド及びデキサメタゾン併用投与：

通常、成人にはベランタマブ マホドチン（遺伝子組換え）として、初回は 2.5 mg/kg、2 回目は 1.9 mg/kg を 30 分以上かけて 4 週間間隔で点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告 (1)

令和 7 年 3 月 7 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] ブーレンレップ点滴静注用 100 mg
[一 般 名] ベランタマブ マホドチン（遺伝子組換え）
[申 請 者] グラクソ・スミスクライン株式会社
[申請年月日] 令和 6 年 9 月 13 日
[剤形・含量] 1 パイアル中にベランタマブ マホドチン（遺伝子組換え）110 mg を含有する用時溶解注射剤

[申請時の効能・効果]

再発又は難治性の多発性骨髄腫

[申請時の用法・用量]

＜ボルテゾミブ及びデキサメタゾン併用投与＞

通常、成人にはベランタマブ マホドチン（遺伝子組換え）として 2.5 mg/kg を 3 週間間隔で点滴静注する。患者の状態により適宜減量、休薬する。

＜ポマリドミド及びデキサメタゾン併用投与＞

通常、成人にはベランタマブ マホドチン（遺伝子組換え）として、初回は 2.5 mg/kg、2 回目以降は 1.9 mg/kg を 4 週間間隔で点滴静注する。患者の状態により適宜減量、休薬する。

[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	3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	11
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	17
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	23
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.....	33
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.....	44
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.....	106
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	106

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

1.1 申請品目の概要

BCMA は、B 細胞系列の正常細胞に発現しており、B 細胞の形質芽細胞及び骨髄形質細胞への分化時に発現が亢進すること、及び形質細胞の腫瘍細胞への形質転換により発現が亢進することが報告されている (J Immunol 2007; 179: 7276-86、Immunotherapy 2015; 7: 1187-99)。

本薬は、米国 GlaxoSmithKline 社により創製された ADC であり、BCMA に対するヒト IgG1 サブクラスのヒト化モノクローナル抗体である belantamab と、微小管重合阻害作用を有する MMAF が、ペプチドリンカーを介して共有結合している。

本薬は、腫瘍細胞の細胞膜上に発現する BCMA に結合し、細胞内に取り込まれた後、抗体部分から遊離した cys-mcMMAF がアポトーシスを誘導すること等により、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている。

1.2 開発の経緯等

海外において、GlaxoSmithKline 社により、再発又は難治性の MM 患者等を対象とした第 I 相試験 (DREAMM-1 試験) が 2014 年 7 月から実施された。その後、英国 GlaxoSmithKline Research & Development Limited により、再発又は難治性の MM 患者を対象とした国際共同第 III 相試験 (①DREAMM-7 試験及び②DREAMM-8 試験) がそれぞれ、①2020 年 5 月及び②2020 年 10 月から実施された。

米国及び EU では、本薬/Bd 及び本薬/Pd 投与に係る開発状況として、それぞれ 20■年 ■月及び 20■年 ■月に再発又は難治性の MM に対する本薬/Bd 及び本薬/Pd 投与に係る承認申請が行われ、現在審査中である。

なお、①米国及び②EU においては、以下の効能・効果で本薬の単独投与が承認されていた。しかしながら、国際共同第 III 相試験 (DREAMM-3 試験) の結果 (7.1.2.3 参照)、主要評価項目とされた PFS について、対照群 (Pd 投与) に対する本薬単独投与群の有意な延長が認められなかったこと等から、①米国では 2023 年 2 月に承認を取り下げ、②EU では 2024 年 2 月に承認が取り消された。

- ① 米国 (2020 年 8 月迅速承認) : BLENREP is indicated for the treatment of adults with relapsed or refractory multiple myeloma who have received at least 4 prior therapies, including an anti-CD38 monoclonal antibody, a proteasome inhibitor, and an immunomodulatory agent. This indication is approved under accelerated approval based on response rate. Continued approval for this indication may be contingent upon verification and description of clinical benefit in a confirmatory trial(s).
- ② EU (2020 年 8 月条件付き承認) : Blenrep is indicated as monotherapy for the treatment of multiple myeloma in adult patients, who have received at least four prior therapies and whose disease is refractory to at least one proteasome inhibitor, one immunomodulatory agent, and an anti-CD38 monoclonal antibody, and who have demonstrated disease progression on the last therapy.

また、2025 年 2 月時点において、本薬は、再発又は難治性の MM に対する効能・効果にて承認されている国又は地域はない。

本邦においては、申請者により、DREAMM-7 及び DREAMM-8 試験への登録がそれぞれ 2021 年 6 月及び 2022 年 1 月から開始された。

今般、DREAMM-7 及び DREAMM-8 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8月に「多発性骨髄腫」を予定される効能・効果として、希少疾病用医薬品に指定されている（指定番号：（R6薬）第623号）。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本薬は、BCMA に対するモノクローナル抗体である belantamab に、微小管阻害作用を有する MMAF とペプチドリンカーからなる mcMMAF (SGD-1269) を結合させた ADC である。

2.1 原藥

及び が原薬の重要中間体として管理されている。

2.1.1 belantamab

2.1.1.1 細胞基材の調製及び管理

[] で免疫した [] マウスの [] 細胞とマウス [] 細胞の融合により、ハイブリドーマが作製され、最適なクローンが選択された。当該クローンの遺伝子配列を基にヒト化等を経て作製された [] の [] を [] する []、 [] [] [] の [] を [] する [] 等から belantamab 遺伝子発現構成体が構築された。当該構成体を、フコースを合成する遺伝子を欠損した CHO 細胞株に導入し、belantamab の製造に最適なクローンを起源として MCB 及び WCB が調製された。

MCB、WCB 及び EPCB に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、CHO 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] で保管される。MCB の [REDACTED] はないが、WCB は必要に応じて [REDACTED] される。

2.1.1.2 製造方法

belantamab の製造工程は、WCB バイアル解凍・拡大培養、拡大培養、生産培養、ハーベスト、
クロマトグラフィー、ウイルス不活化、クロマトグラフィー、ウイルス除去ろ過、限外ろ過/透析ろ過による・最終ろ過、充填及び試験・保管工程からなる。

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

belantamab の製造工程について、[REDACTED] でプロセス・バリデーションが実施されている。

2.1.1.3 外来性感染性物質の安全性評価

belantamab の製造工程では、宿主細胞である CHO 細胞以外の生物由来の原料等は使用されていない。

MCB、WCB 及び EPCB について純度試験が実施されている（2.1.1.1 参照）。また、実生産スケールにおいて、[REDACTED]に対するマウス微小ウイルス試験、バイオバーデン、マイコプラズマ否定試験、*in vitro* 外来性ウイルス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、[REDACTED]

に対して実施された試験のうち及び
以外の試験は、工程内管理試験として設定されている。

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

表 1 ウイルスクリアランス試験結果

製造工程	ウイルスクリアランス指数 (log ₁₀)			
	異種指向性マウス 白血病ウイルス	マウス微小ウイルス	仮性狂犬病ウイルス	レオウイルス 3 型
クロマトグラフィー				
ウイルス不活化				
クロマトグラフィー				
ウイルス除去ろ過				
総ウイルスクリアランス指数	≥ 18.43	≥ 13.52	≥ 15.27	≥ 11.44

2.1.1.4 製造工程の開発の経緯

belantamab の開発過程での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 belantamab の同等性/同質性が確認されている。なお、臨床試験には
を用いた製剤が使用された。

2.1.1.5 特性

2.1.1.5.1 構造及び特性

表 2 に示す特性解析が実施された。なお、生物学的性質に関する主な検討結果については、原薬に関する検討結果とともに「2.1.3.3.1 構造及び特性」の項に記載する。

表 2 特性解析における評価項目

一次/高次構造	アミノ酸配列、N 末端及び C 末端アミノ酸配列、翻訳後修飾（ 、 、 ）、分子量、ジスルフィド結合、 、 、二次構造、三次構造、熱安定性
物理的・化学的性質	サイズバリエーション、電荷バリエーション
糖鎖構造	N 結合型糖鎖プロファイル
生物学的性質	BCMA 結合親和性
	FcγR 結合親和性（FcγR I、FcγR IIa（131R 及び 131H）、FcγR IIIa（158V 及び 158F））、FcRn 結合親和性
	細胞増殖阻害活性
	ADCC 活性、ADCP 活性

2.1.1.5.2 目的物質関連物質/目的物質由来不純物

目的物質関連物質は特定されていない。「2.1.1.5.1 構造及び特性」の項における特性解析結果等に基づき、不純物 A*、不純物 B*、不純物 C* 及び 不純物 D* が目的物質由来不純物とされた。目的物質由来不純物のうち不純物 A*、不純物 C* 及び 不純物 D* は
、
及び
の規格及び試験方法により、不純物 B* は
及び
の規格及び試験方法により、それぞれ管理される。

2.1.1.5.3 製造工程由来不純物

宿主細胞由来 DNA、HCP、不純物 E*、不純物 F*、不純物 G*、不純物 H*、不純物 I*、不純物 J*、不純物 K*、不純物 L*、不純物 M*、不純物 N* 及び 不純物 O* が製造工程由来不純物とされた。宿主細胞由来 DNA、HCP、不純物 E*、

- ② [REDACTED]
 ③ [REDACTED]²⁾
 ④ [REDACTED]³⁾
 ⑤ [REDACTED]⁴⁾
 ⑥ [REDACTED]⁵⁾

以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている（表 4）。

- CQA の特定
- 品質リスクアセスメントに基づく CPP の特定及び製造工程パラメータの PAR の検討

表 4 mcMMAF (SGD-1269) の管理戦略の概要

CQA	管理方法
確認試験	規格及び試験方法
純度*	製造方法、規格及び試験方法
含量	製造方法、規格及び試験方法

*：類縁物質（結合性類縁物質）を含む。

重要工程として、[REDACTED] [REDACTED]による [REDACTED]工程、並びに [REDACTED]、[REDACTED]及び [REDACTED] [REDACTED]並びに [REDACTED]による [REDACTED] [REDACTED]工程が設定されている。また、[REDACTED]工程に工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

2.1.2.3 mcMMAF (SGD-1269) の管理

mcMMAF (SGD-1269) の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（IR 及び HPLC）、純度試験（類縁物質（HPLC）、純度（HPLC）、[REDACTED]（[REDACTED]）及び残留溶媒（GC））、水分及び定量法（HPLC）が設定されている。

2.1.2.4 mcMMAF (SGD-1269) の安定性

mcMMAF (SGD-1269) の主要な安定性試験は、表 5 のとおりであり、安定であった。また、光安定性試験の結果、mcMMAF (SGD-1269) は光に [REDACTED]であった。

表 5 SGD-1269 の主要な安定性試験の概略

試験名	基準ロット	温度	保存形態	保存期間
長期保存試験	[REDACTED] : 3 ロット	[REDACTED] ± [REDACTED] °C	[REDACTED] + [REDACTED] *1 + [REDACTED]	[REDACTED] カ月
加速試験		[REDACTED] ± [REDACTED] °C	[REDACTED] + [REDACTED]	[REDACTED] カ月
		[REDACTED] ± [REDACTED] °C*2	[REDACTED] + [REDACTED]	[REDACTED] カ月

*1：[REDACTED]製の [REDACTED]を有する [REDACTED]、*2：湿度は [REDACTED] ± [REDACTED] %RH

- 2) [REDACTED]
 3) [REDACTED]
 4) [REDACTED]
 5) [REDACTED]
 6) [REDACTED]
 7) [REDACTED]
 8) [REDACTED]
 9) [REDACTED]
 [REDACTED]

ゼ活性を指標とするレポーターアッセイにより検討された。原薬の ADCP 活性は、健康成人由来のマクロファージをエフェクター細胞、PKH67¹⁰⁾ で染色したヒト MM 由来細胞株を標的細胞とし、CD11b¹¹⁾ 及び PKH67 の二重染色を指標としてマクロファージに貪食された標的細胞を検出する試験系により検討された。これらの試験結果から belantamab 及び原薬の ADCP 活性が認められた。

2.1.3.3.2 目的物質関連物質/目的物質由来不純物

目的物質関連物質は特定されていない。「2.1.3.3.1 構造及び特性」の項における特性解析結果等に基づき、不純物A*、不純物B*、不純物C*、不純物D* 及び 不純物Q* が目的物質由来不純物とされた。目的物質由来不純物のうち不純物A*、不純物D* 及び 不純物C* は [REDACTED]、[REDACTED] 及び [REDACTED] の規格及び試験方法により、不純物B* は [REDACTED] 及び [REDACTED] の規格及び試験方法により、不純物Q* は [REDACTED] の規格及び試験方法により、それぞれ管理される。

2.1.3.3.3 製造工程由来不純物

不純物R*、不純物S*、不純物T*、不純物U* 及び 不純物V* が製造工程由来不純物と

された。不純物T*、不純物U* 及び 不純物V* は製造工程で十分に除去されることが確

認されている。不純物R*は、最大曝露量が許容一日曝露量を下回ること、また、不純物S*は、製造工程での使用量よりも多い用量が海外で静脈内投与製剤として使用されていることから、安全性リスクは低いと判断されている。

2.1.3.4 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（SPR 法及びペプチドマップ）、pH、浸透圧、純度試験（SEC、CGE（非還元及び還元）、[REDACTED] 及び cIEF）、[REDACTED]、エンドトキシン、微生物限度、生物活性（[REDACTED]、[REDACTED] 及び [REDACTED]）及び定量法（紫外可視吸光度測定法）が設定されている。

2.1.3.5 原薬の安定性

原薬の主要な安定性試験は、表 7 のとおりである。

表 7 原薬の主要な安定性試験の概略

	ロット数*1	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	4	[REDACTED] ± [REDACTED] °C	[REDACTED] カ月*2	[REDACTED]
加速試験	4	[REDACTED] ± [REDACTED] °C	[REDACTED] カ月	
苛酷試験	4	[REDACTED] ± [REDACTED] °C	[REDACTED] カ月	
		[REDACTED] ± [REDACTED] °C / [REDACTED] ± [REDACTED] %RH	[REDACTED] カ月	
		[REDACTED] ± [REDACTED] °C / [REDACTED] ± [REDACTED] %RH	[REDACTED] カ月	
光安定性試験	1	総照度 [REDACTED] lux・h 以上及び 総近紫外放射エネルギー [REDACTED] W・h/m ² 以上		

*1 : [REDACTED] を用いて [REDACTED] で [REDACTED] された原薬、*2 : [REDACTED] カ月まで安定性試験継続中

¹⁰⁾ 細胞膜を標識する蛍光色素

¹¹⁾ マクロファージのマーカー

長期保存試験、加速試験及び苛酷試験（ $\pm$ ℃）では、実施期間を通じて品質特性に明確な変化は認められなかった。

苛酷試験（ $\pm$ ℃/ $\pm$ %RH）では、におけるの、におけるの及びの、における（）の並びにのが認められた。

苛酷試験（ $\pm$ ℃/ $\pm$ %RH）では、におけるの及びの、におけるの、の及びの、における（）の、の並びにのが認められた。

光安定性試験の結果、原薬は光にであった。

以上より、原薬の有効期間は、を用いて、でして保存するとき、カ月とされた。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1 ガラスバイアル（10 mL）あたり本薬 110 mg を含有する凍結乾燥注射剤である。製剤には、クエン酸ナトリウム水和物、クエン酸水和物、トレハロース水和物、エデト酸ナトリウム水和物及びポリソルベート 80 が添加剤として含まれる。なお、注射用水 2 mL を用いて溶解（溶解後の本薬濃度は 50 mg/mL）した際に本薬 100 mg を採取できるように、表示量に対して過量に充填されている。

2.2.2 製造方法

製剤の製造工程は、
、
、
、ろ過滅菌、充填、凍結乾燥、巻締め・検査・試験、表示・包装・試験及び保管工程からなる。

重要工程は、
、
及びとされている。

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

2.2.3 製造工程の開発の経緯

製剤の開発過程における製造方法の変更について、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、臨床試験にはによる製剤が使用された。

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（SPR 法）、pH、浸透圧、純度試験（SEC、CGE（還元）及び cIEF）、不溶性異物、不溶性微粒子、水分、再調製時間、製剤均一性、エンドトキシン、無菌、生物活性（
、
及び）及び定量法（紫外可視吸光度測定法）が設定されている。

2.2.5 製剤の安定性

製剤の主要な安定性試験は表 8 のとおりである。

表 8 製剤の主要な安定性試験の概略

	ロット数*	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	3	5±3℃	60 カ月	ゴム栓及びガラスバイアル
加速試験	3	25± ℃/60± %RH	6 カ月	
苛酷試験	2	40± ℃/75± %RH	6 カ月	
光安定性試験	1	総照度 lux・h 以上及び 総近紫外放射エネルギー W・h/m² 以上		

*: [redacted] を用いて [redacted] で [redacted] された製剤

長期保存試験、加速試験及び苛酷試験では、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。

光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

以上より、製剤の有効期間は、一次容器として [REDACTED] ゴム栓及びガラスバイアルを用いて、2～8℃で保存するとき、60 カ月とされた。

2.3 品質の管理戦略

以下の検討等により、原材料、製造手順及び工程パラメータの管理、工程モニタリング、工程内管理試験、規格及び試験方法並びに特性解析試験の組合せによる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、2.1.5.3、2.1.3.3.2 及び 2.1.3.3.3 参照）。

- CQA の特定

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

[illegible]

- 工程の特性解析

工程特性解析試験及び工程のリスクアセスメントにより、CQA に影響を及ぼす工程パラメータ及び当該工程パラメータの許容範囲の決定、並びに管理戦略の見直しが行われた。

2.R 機構における審査の概略

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

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 BCMA に対する結合親和性 (CTD 4.2.1.1-7)

ヒト及びカニクイザル BCMA (組換えタンパク) に対する本薬の結合親和性が、SPR 法により検討された。その結果、ヒト及びカニクイザル BCMA に対する本薬の K_D 値 ($n=1$ 、個別値) は、それぞれ 8.357 及び 3.982 nmol/L であった。

3.1.2 FcγR 及び FcRn に対する結合親和性 (CTD 4.2.1.1-7)

ヒト FcγR (FcγR I、FcγR II a-131R、FcγR II a-131H、FcγR III a-158V、FcγR III a-158F) 及び FcRn 並びにカニクイザル FcγR (FcγR II a、FcγR II b 及び FcγR III) (組換えタンパク) に対する本薬、belantamab 及び野生型フコース付加抗 BCMA 抗体¹²⁾ の結合親和性が、SPR 法により検討された。その結果、ヒト FcγR 及び FcRn、並びにカニクイザル FcγR に対する本薬、belantamab 及び野生型フコース付加抗 BCMA 抗体の K_D 値は表 9 のとおりであった。

表 9 FcγR 及び FcRn に対する本薬、belantamab 及び野生型フコース付加抗 BCMA 抗体の結合親和性

	K_D 値 (nmol/L) (個別値)								
	ヒト						カニクイザル		
	FcγR I *1	FcγR II a-131R *1	FcγR II a-131H *1	FcγR III a-158V *1	FcγR III a-158F *1	FcRn *2	FcγR II a *1	FcγR II b *1	FcγR III *1
本薬	6.81	3,080	2,940	28	235	52.10	2,840	2,410	61
belantamab	15	2,760	2,350	16	156	35.70	2,510	2,040	41
野生型フコース付加抗 BCMA 抗体	18	4,790	2,840	329	2,420	34.70	3,490	2,530	346

$n=1$ 、*1 : pH7.4 における K_D 値、*2 : pH6.0 における K_D 値

3.1.3 細胞内への取込み (CTD 4.2.1.1-10)

ヒト MM 由来 NCI-H929 細胞株を用いて、belantamab のエンドソーム内への取込みが、蛍光免疫染色法を用いて、初期エンドソームのマーカーである EEA との共局在を指標に検討された。その結果、belantamab は細胞膜上に局在した後、エンドソーム内に局在することが確認された。

3.1.4 アポトーシス誘導作用 (CTD 4.2.1.1-8、4.2.1.1-9)

ヒト MM 由来 NCI-H929 細胞株及び KMS-12-BM 細胞株を用いて、本薬のアポトーシス誘導作用が、切断型カスパーゼ 3 の発現量を指標にフローサイトメトリー法を用いて検討された。その結果、本薬によるアポトーシス誘導作用が認められた。

ヒト MM 由来 MM1Sluc 及び RPMI8226 細胞株を用いて、本薬の細胞周期停止作用が、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、いずれの細胞株においても本薬による G2/M 期での細胞周期停止作用が認められた。

3.1.5 ADCC 活性 (CTD 4.2.1.1-1)

蛍光体であるユーロピウムで標識した、ヒト BCMA を安定発現させたヒト MM 由来 ARH77 細胞株と健康成人由来 PBMC を共培養し、細胞培養液中のユーロピウムを指標に、本薬、belantamab 及び野生型フコース付加抗 BCMA 抗体の ADCC 活性が検討された。ARH77 細胞株を本薬、belantamab 及び野生型

¹²⁾ belantamab は Fcγ 受容体への結合親和性の増強を目的として低フコース化されているため、低フコース化前の野生型フコース付加抗 BCMA 抗体を対照群として用いた。

フコース付加抗 BCMA 抗体で 30 分間処理した後に、PBMC と 2 時間共培養し、細胞培養液中の蛍光強度が測定された。その結果、本薬、belantamab 及び野生型フコース付加抗 BCMA 抗体の EC₅₀ 値は表 10 のとおりであった。

表 10 本薬、belantamab 及び野生型フコース付加抗 BCMA 抗体の ADCC 活性

	n	EC ₅₀ 値 (ng/mL)
本薬	1	1.8
belantamab	2	1.6、0.72
野生型フコース付加抗 BCMA 抗体	2	32.2、25.9

3.1.6 ADCP 活性 (CTD 4.2.1.1-8)

PKH67¹⁰⁾ で標識したヒト MM 由来 INA6、RPMI8226 及び H929 細胞株、並びに健康成人由来ヒト単球を M-CSF で刺激して分化誘導したマクロファージを用いて、本薬及び対照 ADC¹³⁾ の ADCP 活性が、CD11b¹¹⁾ と PKH67 の二重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。本薬及び対照 ADC 存在下で、各種ヒト MM 由来細胞株とマクロファージを 4 時間共培養し、フローサイトメトリー法により CD11b と PKH67 が共陽性である、各種ヒト MM 由来細胞株を貪食したマクロファージの割合が測定された。その結果、対照 ADC 群と比較して、本薬群で統計学的に有意な ADCP 活性が認められた。

3.1.7 免疫系に対する作用 (CTD 4.2.1.1-34)

ヒト MM 由来 NCI-H929 細胞株、マウスリンパ腫由来 EL4 細胞株及び EL4 細胞株にヒト BCMA を発現させた EL4-hBCMA 細胞株を本薬で処理し、免疫応答のマーカー (HMGB1 及び CRT) 並びに小胞体ストレスマーカー (HSP70 及び HSP90α) の発現量が、フローサイトメトリー法により検討された。その結果、NCI-H929 及び EL4-hBCMA 細胞株において、belantamab 群及び対照 ADC¹³⁾ 群と比較して、本薬群で生細胞由来の HMGB1、CRT 及び小胞体ストレスマーカーの発現量の増加が認められた。一方で、EL4 細胞株においては、本薬投与による CRT の発現量への影響は認められなかった。

3.1.8 悪性腫瘍由来細胞株に対する増殖抑制作用

3.1.8.1 *in vitro* (CTD 4.2.1.1-2、4.2.1.1-13、4.2.1.1-16)

ヒト MM 由来①NCI-H929 細胞株及び②JIN3 細胞株に対する本薬の増殖抑制作用が、生細胞由来の ATP 量を指標に検討された。その結果、本薬の IC₅₀ 値 (平均値 [95%CI]、n=3) は、①8.9 [8.0, 9.8] 及び②25.1 [18.2, 34.8] ng/mL であった。

EL4 細胞株及び EL4-hBCMA 細胞株の細胞生存率に対する本薬の影響が、生細胞由来の ATP 量を指標に検討された。その結果、EL4-hBCMA 細胞株の細胞生存率は、本薬の濃度依存的に減少する傾向が認められたのに対し、EL4 細胞株では本薬による細胞生存率の減少は認められなかった。

3 例の MM 患者由来 CD138 陽性細胞 (形質細胞) の細胞生存率に対する本薬の影響が、アネキシン V 及び PI 染色を用いたフローサイトメトリー法により検討された。その結果、MM 患者由来 CD138 陽性細胞の細胞生存率は、本薬の濃度依存的に減少する傾向が認められた。

¹³⁾ ヒト、サル及びラットタンパクに結合しないアイソタイプ IgG1 抗体に、プロテアーゼ耐性マレイミドカプロイル(mc) リンカーと MMAF を結合させた ADC

3.1.8.2 *in vivo*

3.1.8.2.1 本薬単独投与（CTD 4.2.1.1-6、4.2.1.1-8、4.2.1.1-37）

NCI-H929 細胞株を皮下移植した SCID マウス（5 例/群）を用いて、本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討された。平均腫瘍体積が約 200 mm³に達した日を試験開始日（第 0 日目）とし、第 0 日目から、本薬若しくは belantamab 50 若しくは 100 µg（2 若しくは 4 mg/kg）がそれぞれ週 2 回、2 週間静脈内投与、又は対照抗体¹⁴⁾ 又は対照 ADC¹³⁾ 100 µg がそれぞれ週 2 回、2 週間静脈内投与され、腫瘍体積が算出された。その結果、第 14 日目までにおいて、対照抗体群と比較して、すべての belantamab 群及び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、いずれも $p < 0.05$ 、ランダム係数回帰モデルによる検定）。また、同一用量の belantamab 群、対照抗体及び対照 ADC 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、いずれも $p < 0.05$ 、ランダム係数回帰モデルによる検定）。

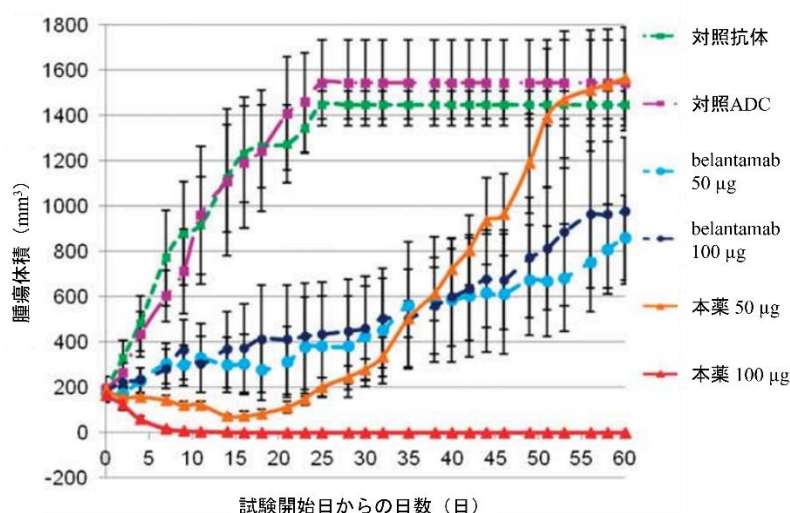


図 1 NCI-H929 細胞株を皮下移植した SCID マウスにおける本薬及び belantamab の腫瘍増殖抑制作用
n=5、平均値±標準誤差

NCI-H929 細胞株を皮下移植した SCID 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。平均腫瘍体積が 121 mm³に達した日を試験開始日（第 0 日目）とし、第 0 日目に、本薬 4 mg/kg が腹腔内投与され、第 24 日目の腫瘍体積及び生存期間が算出された。その結果、溶媒対照（生理食塩液）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（ $p = 0.000148$ 、Dunnett の多重比較検定）。また、生存期間の中央値は本薬群及び溶媒対照（生理食塩液）群でそれぞれ 34 及び 27 日であった。

ヒト MM 由来 OPM-2 細胞株を皮下移植した SCID マウス（5 例/群）を用いて、本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討された。平均腫瘍体積が約 200 mm³に達した日を試験開始日（第 0 日目）とし、第 0 日目から、本薬、belantamab、対照抗体¹⁴⁾ 又は対照 ADC¹³⁾ 各 100 µg（4 mg/kg）がそれぞれ週 2 回、1 又は 2 週間静脈内投与（合計 2 又は 4 回投与）され、第 14 日目までの腫瘍体積への影響が比較された。その結果、また、belantamab 群、対照抗体群及び対照 ADC 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 2、いずれも $p < 0.05$ 、ランダム係数回帰モデルによる検定）。一方、

¹⁴⁾ ヒト、サル及びラットタンパクに結合しないアイソタイプ IgG1 抗体

対照抗体群と比較して、すべての belantamab 群で統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用は認められなかった。

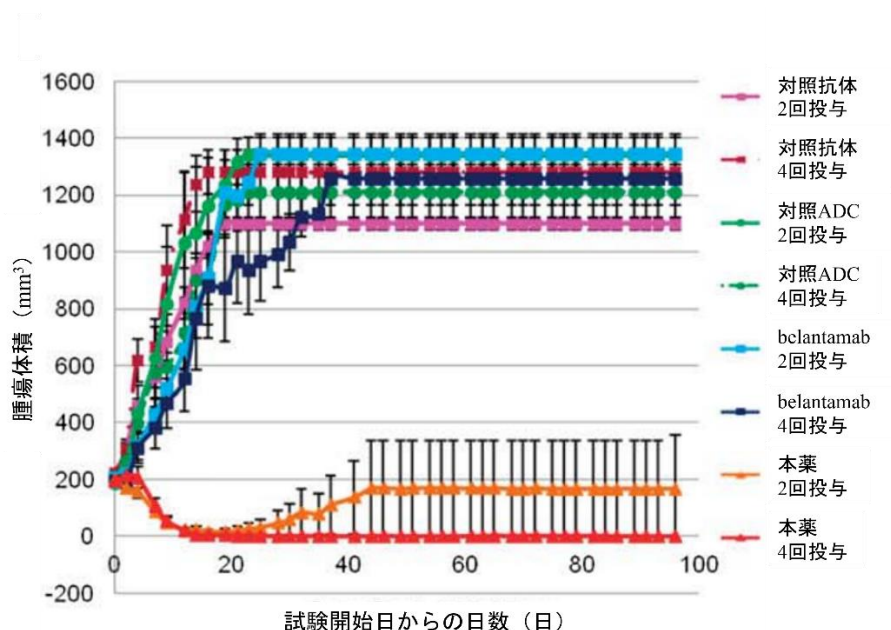


図2 OPM-2 細胞株を皮下移植した SCID マウスにおける本薬及び belantamab の腫瘍増殖抑制作用
n=5、平均値±標準誤差

ルシフェラーゼを安定発現するヒト MM1Sluc 細胞株を静脈内移植した SCID マウス (8 例/群) を用いて、本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討された。SCID マウスに対して MM1Sluc 細胞株を静脈内移植し、生物発光量が 3,000,000 ph/s/cm²/sr に達した日を試験開始日 (第 0 日目) とした。第 0 日目に、本薬 0.4 若しくは 4 mg/kg、belantamab 4 mg/kg、又は対照 ADC¹³⁾ 4 mg/kg がそれぞれ週 2 回で合計 9 回静脈内投与され、腫瘍量 (生物発光量) 及び生存期間が算出された。その結果、溶媒対照 (PBS) 群及び対照 ADC 群と比較して、すべての本薬群及び belantamab 群で統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用が認められた (いずれも $p < 0.05$ 、Student's t 検定)。また、溶媒対照 (PBS) 群及び対照 ADC 群と比較して、すべての本薬群及び belantamab 群で統計学的に有意な生存期間の延長が認められた (いずれも $p \leq 0.0004$ 、ログランク検定)。

3.1.8.2.2 本薬/Bd 投与 (CTD 4.2.1.1-26)

ヒト MM 由来①OPM-2 細胞株又は②MOLP-8 細胞株を皮下移植した SCID マウス (10 例/群) を用いて、本薬の単独投与及び本薬/Bd 投与の腫瘍増殖抑制作用が検討された。平均腫瘍体積が約 177 mm³ に達した日を試験開始日 (第 0 日目) とし、第 0 日目から表 11 のとおりに対照 ADC¹³⁾、本薬、BOR 及び DEX が単独、又は併用で 2 週間投与され、①第 13 又は②第 16 日目の腫瘍体積が算出された。対照 ADC、本薬及び BOR は週 2 回、DEX は QD で腹腔内投与された。その結果、本薬単独又は Bd 投与と比較して、本薬/Bd 投与で腫瘍体積が減少する傾向が認められた (表 11)。

表 11 MM 由来細胞株を皮下移植した SCID マウスに対する
本薬の単独及び本薬/Bd 投与の腫瘍増殖抑制作用

投与群	用量 (mg/kg/回)			腫瘍体積 (mm ³) (平均値±標準誤差)	
	本薬	BOR	DEX	OPM-2	MOLP-8
溶媒対照 (生理食塩液)	—	—	—	1,971±100	1,288±134
対照 ADC (2 mg/kg)	—	—	—	1644±93	933±56
本薬単独	2	—	—	562±88 ^{*1}	428±54 ^{*1}
BOR 単独	—	1	—	1,350±100 ^{*1}	955±78
DEX 単独	—	—	3	1,455±106 ^{*2}	833±126 ^{*2}
本薬及び BOR の併用	2	1	—	285±49 ^{*1, *3, *4}	441±63 ^{*1, *4}
本薬及び DEX の併用	2	—	3	452±47 ^{*1, *5}	389±54 ^{*1, *5}
Bd	—	1	3	1,293±77 ^{*1}	885±79 ^{*2}
本薬/Bd	2	1	3	269±46 ^{*1, *3, *6}	373±62 ^{*1, *6}

n=10、*1：溶媒対照 (生理食塩液) 群に対して p<0.001 (Independent-Samples t 検定、以下同)、*2：溶媒対照 (生理食塩液) 群に対して p<0.05、*3：本薬単独群に対して p<0.05、*4：BOR 単独群に対して p<0.05、*5：DEX 単独群に対して p<0.05、*6：Bd 群に対して p<0.05

3.1.8.2.3 本薬/Pd 投与 (CTD 4.2.1.1-26)

①OPM-2 細胞株又は②MOLP-8 細胞株を皮下移植した SCID マウス (10 例/群) を用いて、本薬の単独投与及び本薬/Pd 投与の腫瘍増殖抑制作用が検討された。腫瘍体積が約 178 mm³ 又は②約 160 mm³ に達した日を試験開始日 (第 0 日目) とし、第 0 日目から表 12 のとおりに対照 ADC¹³⁾、本薬、DEX 及び POM が単独、又は併用で 2 週間投与され、①第 10 又は②第 12 日目の腫瘍体積が算出された。対照 ADC 及び本薬は週 2 回、DEX は QD で腹腔内投与され、POM は QD で経口投与された。その結果、本薬単独又は Pd 投与と比較して、本薬/Pd 投与で腫瘍体積が減少する傾向が認められた (表 12)。

表 12 MM 由来細胞株を皮下移植した SCID マウスに対する
本薬単独及び本薬/Pd 投与の腫瘍増殖抑制作用

投与群	用量 (mg/kg/回)			腫瘍体積 (mm ³) (平均値±標準誤差)	
	本薬	POM	DEX	OPM-2	MOLP-8
対照 ADC (2 mg/kg)	—	—	—	1,358±196	1,097±133
本薬単独	2	—	—	878±93 ^{*1}	633±56 ^{*1}
POM 単独	—	2.5	—	730±85 ^{*1}	1,226±140
DEX 単独	—	—	3	1,264±228	1166±116
本薬及び POM の併用	2	2.5	—	597±139 ^{*1}	711±58 ^{*1, *3}
Pd	—	2.5	3	550±92 ^{*1}	931±94
本薬/Pd	2	2.5	3	355±78 ^{*1, *2}	646±66 ^{*1, *4}

n=10、*1：対照 ADC 群に対して p<0.05 (Independent-Samples t 検定、以下同)、*2：本薬単独群に対して p<0.05、*3：POM 単独群に対して p<0.05、*4：Pd 群に対して p<0.05

3.2 副次的薬理試験 (CTD 4.2.1.1-3)

①BAFF 及び②APRIL のヒト BCMA (組換えタンパク) への結合に対する belantamab の阻害作用が ELISA 法により検討された。その結果、本薬の IC₅₀ 値 (n=1、個別値) は、それぞれ①748.9 及び②616.8 ng/mL であった。

ヒト MM 由来 NCI-H929 細胞株を用いて、①BAFF 及び②APRIL による NF-κB の活性化に対する belantamab の阻害作用が、NF-κB のリン酸化を指標に ELISA 法により検討された。その結果、本薬の IC₅₀ 値 (n=1) は、それぞれ①0.91 及び②2.43 µg/mL であった。

3.3 安全性薬理試験

3.3.1 中枢神経系に及ぼす影響

カニクイザル（6 又は 10 例/群）を用いた①3 週間反復投与毒性試験及び②13 週間反復投与毒性試験において、それぞれ本薬（1、3 又は 10 mg/kg QW）が静脈内投与され、一般状態に対する本薬の影響が検討された。その結果、本薬投与による影響は認められなかった（5.2 参照）。

ラット（①30 又は 32 例/群及び②24 又は 36 例/群）を用いた①3 週間反復投与毒性試験及び②13 週間反復投与毒性試験において、それぞれ①本薬（3、10 又は 30 mg/kg QW）及び②本薬（3、10 又は 30 mg/kg Q3W）が静脈内投与され、一般状態に対する本薬の影響が検討された。その結果、本薬投与による影響は認められなかった（5.2 参照）。

3.3.2 心血管系に及ぼす影響

3.3.2.1 hERG カリウム電流に対する影響（CTD 4.2.1.3-1）

hERG を導入したヒト胎児腎臓由来 HEK293 細胞株を用いて、hERG カリウム電流に対する cys-mcMMAF¹⁵⁾ ①10 及び②100 µmol/L の影響が検討された。その結果、hERG カリウム電流の阻害率（平均値±標準誤差、n=3 又は 4）はそれぞれ①1.2±0.7、及び②3.4±0.4%であり、cys-mcMMAF の IC₅₀ 値は 100 µmol/L 超であった。

3.3.2.2 心拍数及び心電図に及ぼす影響

カニクイザル（6～10 例/群）を用いた①3 週間反復投与毒性試験及び②13 週間反復投与毒性試験において、それぞれ本薬（1、3 又は 10 mg/kg QW）が静脈内投与され、①心拍数、心電図（RR、PR、QT、QTc 及び QRS 間隔）及び心筋トロポニン I の血中濃度、並びに②心拍数及び心電図（RR、PR、QT、QTc 及び QRS 間隔）に対する本薬の影響が検討された。その結果、いずれの試験においても心電図及び心筋トロポニン I 濃度に対する本薬の影響は認められなかった。②13 週間反復投与毒性試験において、10 mg/kg で投与された雄（5 例）に心拍数の増加（16%）が認められた（5.2 参照）。

申請者は、上記の結果について、カニクイザルにおける本薬 10 mg/kg QW 投与時の本薬の C_{max}（302 µg/mL）が臨床推奨用量（2.5 mg/kg 投与）における本薬の C_{max}（51.8 µg/mL）を上回っていたこと等を考慮すると、上記の所見が本薬の臨床使用時に安全性上問題となる可能性は低いと考える旨を説明している。

3.3.3 呼吸系に及ぼす影響

カニクイザル（6～10 例/群）を用いた①3 週間反復投与毒性試験及び②13 週間反復投与毒性試験において、それぞれ本薬（1、3 又は 10 mg/kg QW）が静脈内投与され、一般状態に対する本薬の影響が検討された。その結果、本薬投与による影響は認められなかった（5.2 参照）。

ラット（①20～32 例/群及び②24～36 例/群）を用いた①3 週間反復投与毒性試験及び②13 週間反復投与毒性試験において、それぞれ①本薬（3、10 又は 30 mg/kg QW）及び②本薬（3、10 又は 30 mg/kg Q3W）が静脈内投与され、一般状態に対する本薬の影響が検討された。その結果、本薬投与による影響は認められなかった（5.2 参照）。

カニクイザル（10 例/群）を用いた 5 日間反復投与毒性試験において、cys-mcMMAF（0.5、2 又は 5

¹⁵⁾ システイン残基が結合したプロテアーゼ耐性マレイミドカプロイル（mc）リンカーと MMAF の複合体

mg/kg QD) が静脈内投与され、呼吸数に対する cys-mcMMAF の影響が検討された。その結果、その結果、cys-mcMMAF 投与による影響は認められなかった (5.2 参照)。

3.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料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 MM に対する有効性について、以下のように説明している。

BCMA は、B 細胞系列の正常細胞に発現しており、B 細胞の形質芽細胞及び骨髄形質細胞への分化時に発現が亢進すること、及び形質細胞の腫瘍細胞への形質転換により発現が亢進することが報告されている (J Immunol 2007; 179: 7276-86、Immunotherapy 2015; 7: 1187-99)。

本薬は BCMA に対するヒト化モノクローナル抗体である belantamab と、微小管重合阻害作用を有する MMAF をペプチドリンカーにより結合させた ADC である。本薬は、腫瘍細胞の細胞膜上に発現する BCMA に結合し (3.1.1 参照)、細胞内に取り込まれた後、抗体部分から遊離した cys-mcMMAF がアポトーシスを誘導すること (3.1.4 参照) 等により、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられる。また、本薬の抗体部分が BCMA に結合し、ADCC 活性及び ADCC 活性を誘導すること (3.1.5 及び 3.1.6 参照) も、本薬の腫瘍増殖抑制作用に寄与すると考えられる。

上記の作用機序に加えて、本薬はヒト MM 由来細胞株を皮下移植した SCID マウスにおいて腫瘍増殖抑制作用を示したこと (3.1.8.2.1 参照) 等を考慮すると、MM に対する本薬の有効性は期待できると考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

動物における本薬の PK は、ラット、サル等において検討された。また、本薬又は本薬の構成成分である cys-mcMMAF の血漿タンパク結合、薬物代謝酵素、トランスポーター等に関する検討は、ヒト又は動物の生体試料を用いて行われた。

なお、本項では、cys-mcMMAF との結合の有無を問わない抗 BCMA 抗体 (belantamab) を纏めて「総抗体」と記載する。

ラット及びサル血漿中の本薬及び総抗体の定量は、免疫測定法により行われた (定量下限: いずれもラットで 50 又は 250 ng/mL、サルで 500 ng/mL)。ラット及びサル血漿中の cys-mcMMAF の定量は、LC-MS/MS 法により行われた (定量下限: ラットで 0.5 又は 0.05 ng/mL、サルで 0.15 又は 0.05 ng/mL)。ラット及びサル血漿中の抗ベランタマブ マホドチン抗体の検出は、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 1 mg/kg 又は cys-mcMMAF 0.3、1 及び 3 mg/kg を単回静脈内投与し、本薬、総抗体及び cys-mcMMAF の血漿中濃度が検討された (表 13)。本薬と総抗体の PK は類似していた。また、検討された用量範囲において、cys-mcMMAF の C_{max} 及び AUC_{tau} は概ね用量に比例して増加した。

表 13 本薬、総抗体及び cys-mcMMAF の PK パラメータ (雄性サル、単回静脈内投与)

投与化合物	測定対象	投与量 (mg/kg)	C _{max} (µg/mL ^{*1})	AUC _{tau} (µg·h/mL ^{*2})	t _{1/2} (h)
本薬	本薬	1	29.2±0.694	913±91.3	102±15.1
	総抗体	1	26.8±0.804	1,040±133	—
cys-mcMMAF	cys-mcMMAF	0.3	1,560±74.8	309±16.1	9.46±3.43
		1	2,820±2,060	621±181	5.42±0.264
		3	14,500±4,390	2,490±752	4.69±0.792

平均値±標準偏差、—：算出せず、n=3、*1：cys-mcMMAF では ng/mL、*2：cys-mcMMAF では ng·h/mL

4.1.2 反復投与

雌雄サルに本薬 1、3 及び 10 mg/kg を QW で 3 及び 13 週間反復静脈内投与し、本薬、総抗体及び cys-mcMMAF の血漿中濃度が検討された (表 14 及び表 15)。検討された用量範囲において、本薬、総抗体及び cys-mcMMAF の C_{max} 及び AUC_{tau} は概ね用量に比例して増加した。

13 週間反復投与において、抗バランタマブ マホドチン抗体は 24/36 例で検出された。

表 14 本薬、総抗体及び cys-mcMMAF の PK パラメータ (雌雄サル、3 週間反復静脈内投与)

測定対象	投与量 (mg/kg)	投与日 (日)	C _{max} (µg/mL ^{*1})		AUC ₀₋₁₆₇ (µg·h/mL ^{*2})		t _{1/2} (h)	
			雄	雌	雄	雌	雄	雌
本薬	1	1	22.3±2.54	22.4±3.59	883±176	847±106	—	—
		15	26.7±3.00	28.2±3.65	1,180±236	1,290±79.3	—	—
	3	1	63.5±10.2	54.0±9.87	2,330±198	2,330±448	—	—
		15	66.7±5.11	59.8±19.5	3,590±274	3,920±463	91.2、135 ^{*3}	62.3、132 ^{*3}
	10	1	251±18.6	247±20.0	11,300±732	11,100±1370	—	—
		15	292±27.0	292±36.3	20,500±804	22,500±849	—	—
総抗体	1	1	21.9±2.29	20.2±1.47	978±196	917±88.1	—	—
		15	26.3±2.91	28.2±2.56	1,500±210	1,540±146	—	—
	3	1	62.1±8.18	53.3±9.50	2,650±291	2,690±522	—	—
		15	70.5±6.65	65.8±15.2	4,400±510	4,840±427	101、104 ^{*3}	61.3、132 ^{*3}
	10	1	238±20.9	233±23.0	11,870±1,010	13,300±205	—	—
		15	292±33.0	321±39.4	24,200±1,780	27,500±1,370	—	—
cys-mcMMAF	1	1	0.821±0.0807	0.624±0.336	11.8±3.10	20.0±12.2	—	—
		15	0.422±0.00448	0.576±0.321	12.2±7.73	12.1±4.06	—	—
	3	1	1.57±0.887	2.36±1.47	62.5±19.0	69.5±13.4	—	—
		15	2.26±0.711	1.68±0.721	85.6±15.1	61.5±11.5	—	—
	10	1	4.78±0.873	4.70±1.94	248±70.0	167±11.8	—	—
		15	5.97±1.65	4.83±1.71	416±102	284±7.93	—	—

平均値±標準偏差 (n=2 の場合は個別値)、—：算出せず、n=3、*1：cys-mcMMAF では ng/mL、*2：cys-mcMMAF では ng·h/mL、*3：n=2

表 15 本薬、総抗体及び cys-mcMMAF の PK パラメータ*1 (雌雄サル、13 週間反復静脈内投与)

測定対象	投与量 (mg/kg)	投与日 (日)	C _{max} ($\mu\text{g/mL}$ *2)		AUC _{tau} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ *3)	
			雄	雌	雄	雌
本薬	1	22	25.4, 28.9	26.7 $\pm$ 3.18	1,330, 1,380	1,040 $\pm$ 232
		85	25.0, 30.4	27.0 $\pm$ 1.59	1,180, 1,370	1,030 $\pm$ 200
	3	22	81.8 $\pm$ 12.4	85.6 $\pm$ 5.52	5,200 $\pm$ 1,260	5,260 $\pm$ 640
		85	94.6 $\pm$ 11.4	93.2 $\pm$ 11.2	6,570 $\pm$ 1,370	6,870 $\pm$ 1,440
	10	22	302 $\pm$ 41.4	320 $\pm$ 14.2	21,600 $\pm$ 3,500	21,400 $\pm$ 1,700
総抗体	1	22	25.7, 28.5	26.2 $\pm$ 2.02	1,590, 1,680	1,200 $\pm$ 333
		85	26.2, 30.1	29.5 $\pm$ 2.24	1,640, 1,760	1,370 $\pm$ 314
	3	22	88.4 $\pm$ 13.8	94.2 $\pm$ 6.08	5,960 $\pm$ 1,550	6,010 $\pm$ 831
		85	103 $\pm$ 14.3	104 $\pm$ 12.4	8,140 $\pm$ 1,850	7,930 $\pm$ 1,810
	10	22	380 $\pm$ 66.6	356 $\pm$ 27.4	30,200 $\pm$ 7,470	28,600 $\pm$ 2,770
cys-mcMMAF	1	22	0.129 $\pm$ 0.0918	0.232 $\pm$ 0.0504	5.12 $\pm$ 3.62	—
		85	—	0.196 $\pm$ 0.0196	—	—
	3	22	0.388 $\pm$ 0.0568	0.437 $\pm$ 0.100	23.1 $\pm$ 8.47	31.2 $\pm$ 3.42
		85	0.396 $\pm$ 0.0330	0.433 $\pm$ 0.0487	25.1 $\pm$ 6.84	25.5 $\pm$ 5.23

平均値 $\pm$ 標準偏差 (n=2 の場合は個別値)、—：算出せず、n=3、*1：第 1 日目の PK パラメータは算出されなかった、*2：cys-mcMMAF では ng/mL、*3：cys-mcMMAF では ng $\cdot$ h/mL

4.2 分布

4.2.1 組織分布

雌性ラットに抗体部分を蛍光標識した本薬 30 mg/kg を単回静脈内投与し、本薬の組織分布が検討された。その結果、投与 35 日後における本薬の組織中濃度は、眼球で 749 ng/g、肝臓で 462 ng/g であった。なお、角膜への本薬の分布は認められなかった。

雌性ラットに本薬 30 mg/kg を単回静脈内投与し、nano-LC-MS 法を用いて cys-mcMMAF の組織分布が検討された。その結果、nano-LC-MS 法を用いた検討において、投与 24 及び 48 時間後に、肝臓 (968 及び 196 ng/g)、腎臓 (40 及び 30 ng/g)、ハーダー腺 (24 及び 48 時間いずれも 15 ng/g)、眼窩外涙腺 (5 及び 4 ng/g) 及び骨髄 (154 及び 137 ng/g) で cys-mcMMAF が検出された。なお、角膜、眼球及び眼瞼への cys-mcMMAF の分布は認められなかった。また、cys-mcMMAF は MALDI-MSI 法を用いた検討において、眼球、眼瞼、眼窩外涙腺及び肝臓で検出されず、SIMS 法を用いた検討において、眼球及び眼瞼に検出されなかった。

雌性ウサギに本薬 15 又は 30 mg/kg を QW で 2 又は 4 週間反復静脈内投与し、涙液における本薬等の分布が検討された。その結果、本薬、総抗体及び cys-mcMMAF はそれぞれ 91/126、64/126 及び 76/81 検体で検出された。

雌性ウサギに本薬 30 mg/kg を QW で 4 週間反復静脈内投与した後に本薬 15 mg/kg を QW で 3 週間反復静脈内投与し、涙液及び血漿における本薬等の分布が検討された。その結果、本薬の血漿/涙液中濃度比は 45.6~199 であり、涙液と比較して血漿で本薬濃度が高かった。また、①血漿及び②涙液の本薬/cys-mcMMAF モル比はそれぞれ①1,410~1,940 及び②26.0~80.0 であり、血漿及び涙液のいずれにおいても、cys-mcMMAF モル濃度と比較して本薬モル濃度が高かった。

4.2.2 血漿タンパク結合

マウス、ラット、サル及びヒトの血漿と cys-mcMMAF (0.001~1 $\mu\text{mol/L}$) を 37°C で 5 時間インキュベートし、平衡透析法を用いて cys-mcMMAF の血漿タンパク結合について検討された。その結果、マウス、

ラット、サル及びヒトにおける cys-mcMMAF の血漿タンパク非結合型分率は、それぞれ 65～68、33～36、88～89 及び 84～86%であった。

4.2.3 胎盤通過性及び胎児移行性

本薬の胎盤通過性及び胎児移行性については検討されていない。ヒト IgG が胎盤を通過し、胎児に移行することから、ヒト IgG1 構造を有する本薬についても胎盤を通過し、胎児に移行する可能性がある、と申請者は説明している。

4.3 代謝

4.3.1 血漿中安定性

ラット、サル及びヒトの血漿と本薬 (100 µg/mL) を 37°C で 96 時間インキュベートし、血漿中における本薬の安定性が検討された。その結果、本薬から遊離した cys-mcMMAF の割合は、ラット、サル及びヒトの血漿において、それぞれ 0.24、1.48 及び 3.08%であった。

以上より、血漿中における本薬からの cys-mcMMAF の遊離は限定的であり、血漿中において本薬は安定に存在していることが示唆された、と申請者は説明している。

4.3.2 *in vitro*

①遺伝子組換えヒト CYP 分子種 (CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A4) 及び FMO 並びに②マウス、ラット、サル及びヒトの肝細胞と、³H 標識した cys-mcMMAF (それぞれ①1 µmol/L 及び②10 µmol/L) を、それぞれ①NADPH 存在下で 1 時間及び②4 時間インキュベートし、cys-mcMMAF の代謝物が検討された。その結果、①及び②のいずれの検討においても酸化代謝物及び抱合代謝物は検出されず、非酵素的反応による代謝物として、加水分解体及び異性体が検出された。

ラット、サル及びヒトの肝 S9 画分と ³H 標識した cys-mcMMAF (10 µmol/L) を、NADPH 及び UDPGA 存在下で 120 分間インキュベートし、cys-mcMMAF の代謝物が検討された。その結果、NADPH 及び UDPGA 存在下でも非存在下と同様に、非酵素的反応による代謝物として、主に異性体が検出された。

以上の検討結果から、cys-mcMMAF の代謝には主に非酵素的反応が関与すると考える、と申請者は説明している。

4.3.3 *in vivo*

雄ラットに ³H 標識した cys-mcMMAF 10 mg/kg を単回静脈内投与し、尿及び糞中代謝物が検討された。その結果、投与 24 時間後までの尿中には主に未変化体が検出され、投与放射能の 9.3%を占めていた。投与 48 時間後までの糞中には主に cys-mcMMAF の異性体が検出され、投与放射能の 13.8%を占めていた。

4.4 排泄

4.4.1 尿、糞及び胆汁中排泄

雌雄ラットに本薬 3、10 及び 30 mg/kg を QW で 3 週間反復静脈内投与し、尿中の cys-mcMMAF について検討された。その結果、尿中に回収された cys-mcMMAF の総量は本薬の投与量に比例して増加した。

雄ラットに ^3H 標識した cys-mcMMAF 10 mg/kg を単回静脈内投与し、放射能の尿及び糞中排泄率（投与放射能に対する割合）が検討された。その結果、投与後 48 時間までの放射能の尿及び糞中排泄率は、それぞれ 12.5 及び 82.7%であった。

以上の検討結果に加え、*in vivo* 代謝の検討結果（4.3.3 参照）を考慮すると、cys-mcMMAF は主に異性体として代謝され、糞中に排泄されると考える、と申請者は説明している。

4.4.2 乳汁中排泄

本薬の乳汁中排泄については検討されていない。

ヒト IgG は乳汁中へ移行することから、IgG1 サブクラスのヒト化抗体を構成成分とする本薬についても、乳汁中に排泄される可能性がある、と申請者は説明している。

4.5 薬物動態学的相互作用

4.5.1 酵素阻害

以下の検討結果を考慮すると、臨床使用時において、cys-mcMMAF による CYP 分子種の阻害を介した薬物動態学的相互作用が生じる可能性は低いと考える、と申請者は説明している。

- ヒト肝ミクロソームと cys-mcMMAF (0.001~1 $\mu\text{mol/L}$) を、CYP 分子種 (1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A) の基質¹⁶⁾ 及び NADPH 存在下及び非存在下でインキュベートし、各 CYP 分子種に対する cys-mcMMAF の阻害作用が検討された。その結果、検討されたいずれの CYP 分子種の基質の代謝に対しても、cys-mcMMAF は明確な阻害作用を示さなかった。
- ヒト肝ミクロソームと cys-mcMMAF (0.001~1 $\mu\text{mol/L}$) を、NADPH 非存在下又は存在下でプレインキュベートした後に、CYP 分子種 (1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A) の基質¹⁶⁾ とインキュベートし、各 CYP 分子種に対する cys-mcMMAF の時間依存的阻害作用が検討された。その結果、検討されたいずれの CYP 分子種の基質の代謝に対しても、cys-mcMMAF は明確な時間依存的阻害作用を示さなかった。

4.5.2 酵素誘導

以下の検討結果を考慮すると、臨床使用時において、cys-mcMMAF による CYP 分子種の誘導を介した薬物動態学的相互作用が生じる可能性は低いと考える、と申請者は説明している。

- ヒト肝細胞と cys-mcMMAF (10、100 及び 1,000 nmol/L) を 72 時間インキュベートし、CYP1A2、2B6 及び 3A の mRNA 発現量並びに CYP1A2、2B6 及び 3A の酵素活性が検討された。その結果、いずれの CYP 分子種においても、cys-mcMMAF による mRNA 発現量及び酵素活性の増加は認められなかった。

4.5.3 トランスポーター

申請者は、cys-mcMMAF によるトランスポーターを介した薬物動態学的相互作用について、以下のよう

¹⁶⁾ CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19 及び 2D6 の基質として、それぞれフェナセチン、エファビレンツ、amodiaquine、ジクロフェナク、S-mephenytoin 及びデキストロメトルフアン、CYP3A の基質としてテストステロン及びミダゾラムが用いられた。

cys-mcMMAF のトランスポーターの基質性について、下記の検討結果等から、cys-mcMMAF は OATP1B1、OATP1B3、MRP1、MRP2、MRP3 及び P-gp の基質であることが示された。しかしながら、血漿中における本薬からの cys-mcMMAF の遊離は限定的であり（4.3.1 参照）、臨床使用時における cys-mcMMAF の血漿中濃度が低いこと（6.2.2.2 及び 6.2.2.3 参照）を考慮すると、臨床使用時において本薬と上記トランスポーターの阻害剤を併用投与した際に、薬物動態学的相互作用が問題となる可能性は低いと考える。

- ヒト P-gp を発現させた MDCK II 細胞株を用いて、P-gp を介した cys-mcMMAF（100 nmol/L）の輸送が検討された。その結果、cys-mcMMAF の efflux ratio は①P-gp 阻害剤（ベラパミル（60 µmol/L））存在下及び②非存在下において、それぞれ①1.1 及び②34 であった。
- ヒト BCRP を発現させた MDCK II 細胞株を用いて、BCRP を介した ³H 標識した cys-mcMMAF（0.72、7.2 及び 14.4 nmol/L）の輸送が検討された。その結果、cys-mcMMAF の efflux ratio は検討されたすべての濃度で 2 未満であった。
- ヒト BSEP、MRP2、MRP3、MRP4 及び MRP5 を発現させた HEK293 細胞株から調製した膜小胞を用いて、上記のトランスポーターを介した ³H 標識した cys-mcMMAF（14.4 nmol/L）の輸送が検討された。その結果、MRP2、MRP3 及び BSEP 発現膜小胞において、ATP 非存在下に対する ATP 存在下の cys-mcMMAF の取込み量の比はそれぞれ 13.5、4.21 及び 1.89 であり、各トランスポーターの阻害剤¹⁷⁾ 存在下で、それぞれ 0.9、1.18 及び 0.95 に低下した。一方で、MRP4 及び MRP5 発現膜小胞において、ATP 非存在下に対する ATP 存在下の cys-mcMMAF の取込み量の比は、それぞれ 1.10 及び 1.20 であった。
- ヒト MRP1 を発現させた昆虫卵巣由来 Sf9 細胞株から調製した膜小胞を用いて、MRP1 を介した ³H 標識した cys-mcMMAF（14.4 nmol/L）の輸送が検討された。その結果、ATP 非存在下に対する ATP 存在下における cys-mcMMAF の取込み量の比は 11.17 であり、MRP1 阻害剤（MK571（150 µmol/L））存在下で 0.82 に低下した。
- ヒト OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、MATE1 及び MATE2-K を発現させた MDCK II 細胞株又は HEK293 細胞株を用いて、上記トランスポーターを介した ³H 標識した cys-mcMMAF（14.4 nmol/L）の輸送が検討された。その結果、OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、MATE1 及び MATE2-K 発現細胞株において、cys-mcMMAF の取込みは認められなかった。また、OATP1B1 及び OATP1B3 非発現細胞株に対する発現細胞株の cys-mcMMAF の取込み量の比は、それぞれ 13.28 及び 4.94 であり、OATP1B1 及び OATP1B3 阻害剤（リファンピシン（50 µmol/L））存在下では 0.93 及び 0.82 に低下した。

また、cys-mcMMAF のトランスポーターに対する阻害作用について、下記の検討結果から、臨床使用時において、cys-mcMMAF による各トランスポーター（OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、OATP1B1、OATP1B3、MRP1、MRP2、MRP3、MRP4、MRP5、BCRP、BSEP、MATE1、MATE2-K 及び P-gp）の阻害を介した薬物動態学的相互作用が生じる可能性は低いと考える。

- ヒト P-gp、BCRP、BSEP、MRP2、MRP3、MRP4 及び MRP5 を発現させた HEK293 細胞株並びにヒト MRP1 を発現させた昆虫卵巣由来 Sf9 細胞株から調製した膜小胞を用いて、各トランスポーター

¹⁷⁾ BSEP、MRP2、MRP3、MRP4 及び MRP5 の阻害剤として、それぞれシクロスポリン A（10 µmol/L）、ベンズブロマロン（200 µmol/L）、スルファサラジン（1,000 µmol/L）、MK571（150 µmol/L）及びベンズブロマロン（150 µmol/L）が用いられた。

の基質¹⁸⁾の輸送に対する cys-mcMMAF (20 及び 200 nmol/L) の阻害作用が検討された。その結果、cys-mcMMAF は P-gp、BCRP、BSEP、MRP1、MRP3、MRP4 及び MRP5 の基質の輸送に対して明確な阻害作用を示さなかった。cys-mcMMAF により MRP2 の基質の取込み量が 54%増加したものの、明確な阻害作用は示されなかった。

- ヒト OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、MATE1 及び MATE2-K を発現させた MDCK II 細胞株又は HEK293 細胞株を用いて、各トランスポーターの基質¹⁹⁾の輸送に対する cys-mcMMAF (20 及び 200 nmol/L) の阻害作用が検討された。その結果、cys-mcMMAF は各トランスポーターの基質の輸送に対して明確な阻害作用を示さなかった。

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

ラット及びカニクイザルを用いた単回投与毒性試験が実施され、本薬の静脈内経路における急性毒性が評価された (表 16)。ラットでは本薬 100 mg/kg の投与で死亡が認められたことから、概略の致死量は 100 mg/kg と判断された。カニクイザルでは本薬 30 mg/kg までの投与で死亡例は認められなかったことから、概略の致死量は 30 mg/kg 超と判断された。単回投与後の急性症状として、ラットでは不安定歩行、後肢腫脹、聴覚過敏等、カニクイザルでは嘔吐、糞便異常等が認められた。

表 16 単回投与毒性試験

試験系	投与経路	用量 (mg/kg)	主な所見	概略の致死量 (mg/kg)	添付資料 CTD
雌雄ラット	静脈内	0*、10、30、100	<u>死亡例：</u> 100：2/8 例 (雌) 後肢腫脹・動作制限、不安定歩行、活動性低下、側腹部削瘦、立毛、全身創傷・痂皮・挫傷、努力性呼吸、聴覚過敏 <u>生存例：</u> ≥10：投与部位炎症細胞浸潤 ≥30：投与部位表皮過形成・骨格筋変性・壊死、痂皮 100：後肢腫脹、立毛、尾部皮膚発赤、腰部皮膚隆起、腹部薄毛、体重増加量低値	100	4.2.3.1-2 参考
雌雄カニクイザル	静脈内	0*、3、10、30	≥3：食欲減退、体重低値、異常便、投与部位皮下紫斑・発赤・皮下出血・炎症、皮膚退色 30：嘔吐、CRP 高値	>30	4.2.3.1-1 参考

*：リン酸緩衝生理食塩液

¹⁸⁾ P-gp、BCRP、BSEP、MRP1、MRP2、MRP3、MRP4 及び MRP5 の基質として、それぞれ N-メチルキニジン (1 µmol/L)、エストロン-3-硫酸 (1 µmol/L)、タウロコール酸 (0.2 µmol/L)、ロイコトリエン C₄ (50 nmol/L)、エストラジオール-17β-グルクロニド (100 µmol/L)、エストラジオール-17β-グルクロニド (10 µmol/L)、デヒドロエピアンドロステロン硫酸塩 (0.5 µmol/L) 及び 5 (6) -カルボキシ-2',7'-ジクロロフルオレセイン (5 µmol/L) が用いられた。

¹⁹⁾ OATP1B1、OATP1B3、OAT1 及び OAT3 の基質として、それぞれエストラジオール-17β-グルクロニド (1 µmol/L)、コレシストキニン-8 (0.1 µmol/L)、p-アミノ馬尿酸 (5 µmol/L) 及びエストロン-3-硫酸 (1 µmol/L)、OCT1、OCT2、MATE1 及び MATE2-K の基質としてメトホルミン (10 µmol/L) が用いられた。

5.2 反復投与毒性試験

ラット及びカニクイザルを用いた本薬、cys-mcMMAF 及び belantamab の反復投与毒性試験が実施された（表 17 及び表 18）。

本薬投与後のラット及びカニクイザルに共通する毒性所見として、サイトカイン放出、赤血球系パラメータ低値、白血球系パラメータ高値、腎臓尿細管変性・再生性変化及びこれらに関連する尿検査値異常、複数臓器におけるマクロファージ浸潤及び有糸分裂像増加、炎症性変化、肝酵素値異常並びに精細管変性・萎縮が認められた。各動物種に特有の所見として、ラットでは角膜混濁・単細胞壊死、肺胞腔内マクロファージ増加・好酸性物質、卵巣黄体化未破裂卵胞及び切歯エナメル芽細胞・象牙芽細胞層変性、カニクイザルでは鼠径部出血・被嚢性血腫及び肝細胞壊死が認められた。これらの所見は cys-mcMMAF の細胞傷害作用又は本薬投与に伴う全身性炎症反応によるものと考え、と申請者は説明している。

なお、ラット及びカニクイザル 13 週間反復投与毒性試験では、本薬の最低用量から毒性所見が認められ、最低用量の本薬投与時における本薬の血中曝露量（AUC₀₋₂₄）はラット及びカニクイザルでそれぞれ 10,500 µg・h/mL（雌雄合算平均）及び 1,130 µg・h/mL（雌雄合算平均）であり、臨床曝露量²⁰⁾と比較して約 1.9 倍及び約 0.2 倍であった。

cys-mcMMAF を投与されたラット及びカニクイザルでは、軽度かつ一過性の臨床検査パラメータの変動並びに眼及び肺の所見が認められた。本薬投与時と比較して限定的な毒性所見であったことについては、cys-mcMMAF は帯電した C 末端フェニルアラニン残基を有するため細胞膜透過性が低いこと（Bioconjug Chem 2006; 17: 114-24）を反映した結果と考えられる、と申請者は説明している。

本薬投与によるサルでの早期安楽殺例では ADA 産生並びに腎糸球体、消化管血管壁及び肝臓クッパー細胞等への IgG・IgM 含有顆粒沈着が認められたことから、当該個体の一般状態悪化は免疫複合体沈着に起因する重度の腎毒性によるものと考え、ヒト化抗体を含む本薬を動物に投与した際の抗体産生はヒトにおける抗体産生の可能性を予測するものではないことから（Reg Tox Pharmacol 2017; 88: 125-37）、本事象のヒトへの外挿性は低い、と申請者は説明している。

ラットにおける本薬投与時に認められた切歯におけるエナメル芽・象牙芽細胞層の変性については、微小管重合阻害剤等の分裂の速い細胞を標的とする薬剤を投与されたげっ歯類で既知の毒性であるが（Acta Pathol Microbiol Scand A 1977; 85: 319-29、Toxicol Pathol 2001; 29: 292-9）、ヒトではげっ歯類と異なり切歯が生涯を通して伸び続けることはないこと、並びにカニクイザル及びラットの臼歯では同様の所見は認められていないことから、ヒト成人への外挿性は低い、と申請者は説明している。

本薬投与時に認められた腎臓及び肝臓への影響について、臨床試験においても関連する有害事象が一定の割合で認められたが、その発生割合及び程度から本薬の臨床使用時の安全性のリスクは忍容可能である、と申請者は説明している。

なお、本薬投与時に認められた赤血球系及び白血球系パラメータ及び肺における毒性所見について、臨床試験における有害事象の発現状況等を踏まえた注意喚起の必要性については、「7.R.3.3 血球減少」、及び「7.R.3.7 ILD」の項で議論する。

²⁰⁾ 国際共同第Ⅲ相試験（DREAMM-3 試験）において、日本人の再発又は難治性の MM 患者に本剤 2.5 mg を Q3W で 3 回静脈内投与後の本薬の血中曝露量（AUC₀₋₂₄） 5,490 µg・h/mL

表 17 ラットを用いた反復投与毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/回)	主な所見*3	無毒性量 (mg/kg)	添付資料 CTD
雌雄 ラット	静脈内	3 週間 (QW) ＋ 回復 12 週間	本薬 0*1、3、10、 30	<u>死亡例</u> 30 : 1/10 例*4 (雌) 下顎リンパ節赤色化、肺泡好酸性物質、肺泡マクロファージ増加、角膜単細胞壊死、投与部位出血、複数組織うっ血 <u>生存例</u> ≥3 : 血中 ALT・アルブミン・総蛋白・カルシウム・リポカリン・α1-酸性糖タンパク・α2-マクログロブリン高値、MCP-1 高値、TNF-α 高値、尿中リポカリン-2・RPA-1 高値、角膜単細胞壊死、投与部位血管周囲炎、肺泡マクロファージ増加、肺泡好酸性物質、脾臓髓外造血 ≥10 : ヘマトクリット・ヘモグロビン・MCH・MCV 低値、RDW・血小板数高値、血中 GDH・AST・ALP・コレステロール・アルドラーゼ・クレアチンキナーゼ高値、IL-6 高値、尿中総蛋白・KIM-1 高値、肝臓髓外造血、卵巣黄体化未破裂卵胞、脾臓うっ血・リンパ球溶解・色素性マクロファージ、胸骨骨再形成、精細管変性・萎縮、精巣・胸腺重量低値、精巣軟化、投与部位限局性表皮過形成、精巣上体炎症性混合細胞浸潤 30 : 体重増加量・摂餌量低値、赤血球数・白血球数・好中球数・リンパ球数・単球数・好酸球数・好塩基球数低値、血中尿素高値、血中総ビリルビン・トリグリセリド低値、IL-1β 高値、尿中アルブミン・αGST 高値、肝臓重量高値、脾臓腫大・重量高値、精巣上体・胸腺小型化、精巣上体無精液・精液過少、投与部位限局性骨格筋変性・壊死、大腿骨骨再形成、腎尿管変性、リンパ節多核巨細胞、乳腺上皮単細胞壊死、胸骨骨髓細胞充実性低下・単細胞壊死、胸腺細胞充実性低下・炎症性混合細胞浸潤・リンパ球溶解 <u>回復期</u> 30 : 上顎切歯エナメル芽細胞層変性・蒼白・白色化・異常摩耗・過長・肥厚、肝臓重量高値、血中コレステロール高値、精巣・精巣上体軟化、精細管萎縮、精巣上体無精液、肺蒼白・肺泡マクロファージ集簇	3	4.2.3.2-3
		13 週間 (Q3W) ＋ 回復 12 週間	本薬 0*1、3、10、 30	≥3 : MCV・MCH 低値、白血球数高値、肺蒼白部位、精巣変色・小型化・軟化、精細管変性・萎縮、精巣上体小型化・無精液、肺泡マクロファージ増加・好酸性物質、角膜有糸分裂像増加、下垂体前葉空泡増加 ≥10 : 体重増加量低値、好中球数・網状赤血球数・リンパ球数・RDW 高値、ヘマトクリット低値、骨髓系細胞数低値・赤血球系細胞高値・M:E 比低値、フィブリノゲン高値、KC/GRO 高値、精巣重量低値、精巣上体暗色部位・軟化、脾臓うっ血、角膜単細胞壊死、切歯変性（エナメル芽細胞及び象牙芽細胞変性）、乳腺小葉萎縮 30 : ヘモグロビン濃度低値、単球数・大型非染色細胞数高値、AST・ALT 高値、血中総蛋白・アルブミン・カルシウム高値、血中トリグリセリド低値、尿中アルブミン・総蛋白・KIM-1 高値、TNF-α 高値、脾臓・肝臓重量高値、脾臓腫大、精巣暗色・蒼白部位、腎尿管変性・再生性変化、肝臓髓外造血 <u>回復期</u>	<3	4.2.3.2-6

				≥10：肺蒼白部位・血管周囲炎症性細胞浸潤、肺胞マクロファージ増加、精巣重量低値・変色・小型化・軟化、精巣上体無精液・過少、下垂体前葉空胞増加 30：尿中アルブミン高値、精巣上体小型化、肺胞好酸性物質		
		5日間 (QD) ＋ 回復 2週間	cys- mcMMAF 0*2、1、5、 10	≥1：肺胞組織球増加 ≥5：眼瞼・鼻口部周囲黒色・茶褐色・赤色物質付着、角膜混濁、肺重量高値・亜急性炎症 10：好中球数高値、RDW 高値、AST・ALT 高値 <u>回復期</u> ≥5：肺胞組織球増加	10	4.2.3.2-4

*1：0.05 mmol/L EDTA、200 mmol/L トレハロース、0.02%ポリソルベート 80 添加 25 mmol/L クエン酸緩衝液、*2：リン酸緩衝生理食塩液、*3：無毒性量以下で認められた所見については、所見の程度が軽度であること又は関連する病理組織学的所見を伴わないことから毒性学的意義が低いと判断された、*4：保定管内での投与前の死亡であったこと、一般状態に異常は認められなかったこと及び生存例と比較して異常な所見は認められなかったことから、本薬と関連のない死亡と判断された

表 18 カニクイザルを用いた反復投与毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/回)	主な所見*5	無毒性量 (mg/kg)	添付資料 CTD
雌雄 カニクイザル	静脈内	3週間 (QW) ＋ 回復 12週間	本薬 0*2、1、3、 10	≥1：体重低値、血中 IgM 低値 ≥3：血中アルブミン低値、CRP 高値、NK 細胞数低値、赤脾髄マクロファージ増加、肝臓類洞クッパー細胞有糸分裂増加、胸腺皮質マクロファージ増加 10：食欲減退、白血球数・好中球数・単球数・大型非染色細胞数高値、ヘモグロビン・赤血球数・ヘマトクリット低値、RDW・網状赤血球数高値、有核赤血球・ハウエル・ジョリー小体増加、血小板数低値、骨髄マクロファージ増加、APTT 延長、血中 AST・ALT・GDH・GGT・総ビリルビン・総コレステロール・トリグリセリド高値、血中 IgG 低値、尿中アルブミン・総蛋白高値、活性化 B 細胞数高値、胸腺重量低値・皮質細胞密度低下、肝臓重量高値、腎糸球体メサングウム細胞・腎皮質組織球形細胞有糸分裂増加、腎糸球体症、遠位ネフロン変性・再生性変化 <u>回復期</u> 3：血中 IgM 低値	1	4.2.3.2-2
		13週間 (QW) ＋ 回復 12週間*1	本薬 0*2、1、3、 10	<u>瀕死期屠殺例</u> 10：1/3 例（雄） 活動性低下、衰弱、筋緊張低下、円背位、腹部膨満、皮膚蒼白、部分閉眼、食欲減退、液状便、流涎、鼻口部透明分泌液、脱水、体温低下、腎尿細管変性・再生性変化、糸球体腎炎、消化管出血、腸間膜リンパ節出血、肺・消化管出血・血栓・フィブリノイド血管壊死、腹腔内液体貯留、胸腺血管壊死、心臓・副腎出血、ADA 産生、細胞質 IgG・IgM 含有顆粒沈着（腎糸球体糸蹄・消化管血管壁中膜・肝臓クッパー細胞・類洞内皮細胞）、精細管変性 <u>生存例</u> ≥1：ADA・循環免疫複合体（CIC）産生、MCP-1 高値 ≥3：鼠径部腫瘍・骨格筋出血・被囊性血腫、フィブリノゲン高値、血中 AST・ALT・ALP 高値、尿中アルブミン・総蛋白高値、血中 IgM 低値、骨髄 M:E 比高値・活性化マクロファージ	1	4.2.3.2-7

静脈内又は皮下			増加・赤芽球系細胞左方移動・正染色赤芽球増加、NK 細胞数低値、胸腺縮小・重量低値・リンパ球細胞密度低下、腎・膀胱尿路上皮単細胞壊死、坐骨神経出血、脳脈絡叢マクロファージ増加、肝臓暗色巣、多巣性肝細胞壊死、肝臓クッパー細胞肥大・過形成・有糸分裂像増加、脾臓マクロファージ・有糸分裂像増加・リンパ球細胞密度低下、下顎・腸間膜・鼠径リンパ節髄質有糸分裂像増加・髄外造血 10：筋緊張・活動低下、冷感、振戦、円背位、削瘦・背骨頸在化、皮膚蒼白・脱水兆候、食欲減退、好中球数・単球数・大型非染色細胞数高値、網状赤血球数高値、血小板数・ヘモグロビン低値、APTT 延長、血中 GGT・GDH・コレステロール高値、血中アルブミン低値、血中直接・間接ビリルビン高値、CRP 高値、腎臓重量高値・蒼白/暗色化部位、腎尿細管変性・再生性変化、膜増殖性糸球体腎炎、精細管変性、消化管・腸間膜リンパ節リンパ系細胞密度低下、脾臓リンパ球壊死 <u>回復期</u> 3：NK 細胞数低値、骨髓 M:E 比低値 10：腸管粘膜下層動脈・動脈周囲慢性炎症、正染色赤芽球・有糸分裂像増加、赤血球形態異常（破碎赤血球・球状赤血球・赤血球大小不同・多染色赤血球）、直接・間接ビリルビン高値		
	5 日間 (QD) + 回復 2 週間	cys-mcMMAF 0*3、0.5、2、5	≥0.5：リンパ球数・単球数高値 ≥2：大型非染色細胞数高値 5：赤血球数・ヘモグロビン・ヘマトクリット・網状赤血球数低値、クレアチンキナーゼ高値	5	4.2.3.2-5
	13 週間 (QW)	belantamab 静脈内：0*4、40 皮下：0*4、2、10	【静脈内投与】 40：好中球数低値、フィブリノゲン高値、CRP 高値、血中アルブミン低値、血中 IgG 高値、血中 IgM 低値、ADA 産生 【皮下投与】 ≥2：投与部位マクロファージ空胞化・血管周囲単核細胞浸潤、好中球数低値、血中 IgG 高値、血中 IgM 低値、ADA 産生 10：単球数高値、フィブリノゲン高値、CRP 高値、血中アルブミン低値	静脈内：40 皮下：10	4.2.3.2-10

*1：10 mg/kg 群は状態悪化により 5 週目で投与を終了した後 7 週目に回復群を除く全ての動物が早期安楽殺され、回復群は 6 週目から休薬した、*2：0.05 mmol/L EDTA、200 mmol/L トレハロース、0.02%ポリソルベート 80 添加 25 mmol/L クエン酸緩衝液、*3：リン酸緩衝生理食塩液、*4：50 mmol/L 酢酸ナトリウム三水合物、0.05 mmol/L EDTA、1%L-アルギニン、51 mmol/L 塩化ナトリウム、0.02%ポリソルベート添加注射用水、*5：無毒性量以下で認められた所見については、所見の程度が軽度であること及び関連する病理組織学的所見を伴わないことから毒性学的意義が低いと判断された

5.3 遺伝毒性試験

cys-mcMMAF について、細菌を用いた復帰突然変異試験（Ames 試験）、マウスリンフォーマ細胞を用いた突然変異試験及びラットを用いた骨髓小核試験、本薬について、ヒト末梢血リンパ球を用いた小核試験がそれぞれ実施された（表 19）。

本薬のヒト末梢血リンパ球を用いた小核試験では小核誘発が認められたが、cys-mcMMAF はいずれの試験においても陰性であった。cys-mcMMA を用いた試験の陰性結果は、帯電した C 末端フェニルアラ

ニン残基を有する cys-mcMMAF は細胞膜透過性が低いことを反映したものであり、以下の点を踏まえると、本薬は異数性誘発性による遺伝毒性を有すると考える、と申請者は説明している。

- MMAF と構造類似性が高い微小管重合阻害剤である MMAE は、細菌を用いた復帰突然変異試験及び L5178YTk^{+/+}マウスリンフォーマ細胞を用いた突然変異試験では陰性を示したものの、ラットを用いた骨髄小核試験において異数性誘発作用による小核形成を誘発したこと（Mol Cancer Ther 2024; 23: 1483–93）
- 本薬を用いた *in vitro* 小核試験で陽性結果が得られたこと

表 19 遺伝毒性試験

試験の種類		試験系	代謝活性化 (処置)	濃度 (µg/plate 又は µg/mL) 用量 (mg/kg/日)	試験成績	添付資料 CTD
<i>in vitro</i>	細菌を用いた 復帰突然変異 試験 (Ames 試験)	ネズミチフス菌： TA98、TA100、TA1535、 TA1537 大腸菌： WP2 <i>uvrA</i>	S9－	cys-mcMMAF 0* ¹ 、50、150、500、1,500、5,000	陰性	4.2.3.3.1- 1
			S9＋	cys-mcMMAF 0* ¹ 、50、150、500、1,500、5,000		
	マウスリン フォーマ細胞を 用いた突然変 異試験	マウスリンフォーマ細 胞株 L5178YTk ^{+/+}	S9＋ (4 時 間)	cys-mcMMAF 0* ¹ 、4、5.34、7.12、9.49、12.7、16.9、22.5、 30	陰性	4.2.3.3.1- 2
			S9－ (4 時 間)	cys-mcMMAF 0* ¹ 、4、5.34、7.12、9.49、12.7、16.9、22.5、 30		
			S9－ (24 時 間)	cys-mcMMAF 0* ¹ 、0.119、0.238、0.475、0.95、1.27、1.69、 2.25、3、4、5.34、7.12		
	ヒト末梢血リン パ球を用いた小核試験	ヒト末梢血リンパ球	S9－ (24 時 間)	本薬 0* ² 、577	陽性	4.2.3.3.1- 3 参考
			S9－ (24 時間 ＋回復 24 時間)	本薬 0* ² 、577		
<i>in vivo</i>	ラット小核試 験	雄ラット (Sprague Dawley) 骨髄		cys-mcMMAF 0* ³ 、10、17.5、25 (単回/静脈内)	陰性	4.2.3.3.2- 1

*1：DMSO、*2：0.05 mmol/L EDTA、200 mmol/L トレハロース及び 0.02%ポリソルベート 80 含有 25 mmol/L クエン酸緩衝水溶液、*3：リン酸緩衝生理食塩液

5.4 がん原性試験

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

5.5 生殖発生毒性試験

本薬は進行がん患者の治療を目的とした抗悪性腫瘍剤であること、及び分裂の速い細胞を標的としており胚・胎児発生への影響が予想されることから、本薬の生殖発生毒性試験は実施されていない。

本薬の雌雄の受胎能に及ぼす影響について、ラット及びカニクイザルを用いた反復投与毒性試験で評価され、ラット及びカニクイザルにおいて精巣毒性並びにラットにおいて卵巣毒性が認められた（5.2 参照）。以上より、本薬は男性及び女性の受胎能に影響を及ぼす可能性があると考えことから、当該所見を添付文書において適切に情報提供する、と申請者は説明している。

また、本薬の胚・胎児発生への影響について、申請者は以下のように説明している。

下記の点を踏まえると、本薬は胚・胎児発生に悪影響を及ぼす可能性がある。

- cys-mcMMAF は分裂の速い細胞を標的として微小管重合の阻害作用を示すため（5.2 参照）、本薬は胚・胎児発生への悪影響を及ぼす可能性があること
- 妊娠末期のヒト胎盤においてBCMAの発現が報告されており（Am J Pathol 2008; 172: 1303-11）、妊娠中にBCMAを介して本薬が特異的に胎児に移行するリスクが想定されること
- 抗 CD30 抗体に MMAE を結合させた ADC であるブレンツキシマブ ベドチン（遺伝子組換え）はラットにおいて胎盤通過性を示し、早期胚吸収、着床後胚死亡、胎児生存率の低下及び胎児の外表異常を含む胚・胎児毒性を引き起こすこと（「平成 25 年 11 月 8 日付け審査報告書 アドセトリス点滴静注用 50 mg」参照）

胚・胎児発生への影響に加え、本薬は染色体異常誘発性を有する（5.3 参照）ことから、下記の内容を添付文書を用いて注意喚起する。

- 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。
- ①妊娠可能な女性又は②パートナーが妊娠する可能性のある男性には、それぞれ本薬投与中及び投与終了後①4 カ月間又は②6 カ月間²¹⁾ は適切な避妊を行うよう指導する。

5.6 その他の毒性試験

5.6.1 局所刺激性試験

本薬の静脈内経路で投与した場合の局所刺激性がラット又はカニクイザルを用いた単回及び反復投与毒性試験で評価された（5.1 及び 5.2 参照）。①ラット又は②カニクイザルを用いた単回投与毒性試験では、それぞれ①ヒト投与液濃度（0.2～2 mg/mL）と同等の濃度（2 mg/mL（10 mg/kg 群））又は②ヒト投与液濃度の約 8 倍の濃度（16.1 mg/mL（3 mg/kg 群））で本薬を単回静脈内投与した際に、投与部位の血管周囲出血及び皮下炎症が認められた（5.1 参照）。

本薬は高濃度で局所刺激性を有する可能性があるが、①ラット又は②カニクイザルを用いた 13 週間反復投与毒性試験では、ヒト投与液濃度より高濃度（それぞれ①3 mg/mL（30 mg/kg 群）、②2.5 mg/mL（10 mg/kg 群））の本薬を Q3W 又は QW で投与静脈内投与した際には投与部位に局所刺激性を示唆する所見は認められなかったことから（5.2 参照）、本薬の臨床使用において局所刺激性に関連する問題が生じる可能性は低い、と申請者は説明している。

5.6.2 組織交差反応性試験

ヒト及びカニクイザル正常組織を用いた組織交差反応性試験が実施され、検討した複数のヒト組織において主に細胞質で陽性染色が認められた（表 20）。*in vivo* で抗体が通常到達しない細胞質の染色は非特異的なものであり、その生物学的意義は低いと考える、と申請者は説明している。

²¹⁾ 「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）を踏まえ、再発又は難治性のMM患者を対象とした海外第Ⅱb相試験（DREAMM-2試験）に基づくPPK解析において推定された本薬のヒトでの消失半減期（14.3日）（CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol 2021; 10: 851-63）を考慮して設定された。

表 20 組織交差反応性試験

試験系	試験方法	試験成績	添付資料 CTD
ヒト及び カニクイザル 正常組織	ヒト及びカニクイザル凍結切片にビオチンで標識した本薬又は belantamab (1 及び 10 µg/mL) を反応させた後、組織への結合を評価	以下の組織で陽性染色が認められた。 【ヒト組織】（細胞質） 副腎、心臓、腎臓、肝臓、リンパ節、脾臓、扁桃腺、脂肪組織、皮膚 【カニクイザル組織】（細胞質） 副腎、心臓、結腸、腎臓、肝臓、リンパ節、脾臓、扁桃腺	4.2.3.7.7-1 参考
ヒト正常 組織	ヒト凍結切片に本薬 (2.5、5 及び 10 µg/mL) を反応させた後、組織への結合を評価	以下の組織で陽性染色が認められた。 【細胞膜及び細胞質】 肺（多巣性、血管周囲組織） 【細胞質】 副腎、小脳（血管・毛細血管壁、白質散在性細胞）、大脳皮質（血管・毛細血管壁）、血管内皮、心臓（血管周囲組織）、肺（肺胞中隔）、卵巣（間質）、卵管、上皮小体、末梢神経、下垂体、胎盤（絨毛膜絨毛）、前立腺（結合組織）、脊髄（髄膜毛細血管壁・膠原繊維組織）、脾臓（赤脾髄毛細血管壁）、子宮内膜	4.2.3.7.7-2

5.6.3 光安全性試験

本薬の光安全性試験は実施されていない。mcMMAF は 290～700 nm の波長において光吸収を示したものの、モル吸光係数は 1,000 L/mol/cm 未満であったことから、本薬は光毒性の懸念は低い、と申請者は説明している。

5.6.4 サイトカイン放出試験

ヒト PBMC を用いた belantamab の *in vitro* サイトカイン放出試験及び BCMA 陽性細胞に対するアゴニスト活性を検討する試験が実施された（表 21）。その結果、belantamab は、ヒト PBMC において MM 由来 NCI-H929 細胞株の存在下でサイトカインを誘導し、また、BCMA 陽性細胞に対してアゴニスト活性を示した。

上記の結果を踏まえると、本薬投与時には cys-mcMMAF の細胞傷害作用による二次的な炎症の結果としてサイトカイン放出が生じる可能性があると考え、と申請者は説明している。

なお、サイトカイン放出に関連する事象について、臨床試験における有害事象の発現状況等を踏まえた注意喚起の必要性については、「7.R.3.9 Infusion reaction」の項で議論する。

表 21 サイトカイン放出試験

試験系	試験方法	試験成績	添付資料 CTD
ヒト PBMC 及び NCI- H929 細胞 ^{*1}	【サイトカイン測定】 ヒト PBMC を NCI-H929 細胞の非存在下又は存在下で培養し、belantamab (0.1、1、10 µg/mL) を反応させた後、サイトカインを測定 【BCMA 陽性細胞に対するアゴニスト活性評価】 NCI-H929 細胞を抗ヒト IgG の存在下又は非存在下で belantamab (0.1、1、10 µg/mL) と反応させた後、NF-κβ 活性を測定	【サイトカイン測定】 NCI-H929 細胞存在下で IFN-γ、TNF-α 及び IL-8 の放出が認められた。 【BCMA に対するアゴニスト活性評価】 抗ヒト IgG 存在下で NF-κB 活性の増加が認められた。	4.2.3.7.2-1 参考

*1 : MM 由来細胞株

5.6.5 眼毒性機序検討試験

本薬投与による眼毒性の機序を検討する *in vitro* 及び *in vivo* 試験が実施された (表 22)。

in vitro での検討において、本薬の濃度依存的にヒト角膜上皮細胞 (HCEC) におけるアポトーシスの増加が認められた。

in vivo での検討において、ウサギを用いた試験では角膜表層及び角膜実質における血管新生・炎症性変化が認められ、涙液中に本薬及び cys-mcMMAF が検出された。

表 22 眼毒性機序検討試験

試験系	試験方法	試験成績	添付資料 CTD
HCEC 及び RPTEC	HCEC 及び RPTEC における BCMA 発現を RT-qPCR により評価	HCEC 及び RPTEC のいずれにおいても BCMA の発現は認められなかった。	4.2.3.7.3-9 参考
	【本薬によるアポトーシス評価】 HCEC 及び RPTEC に本薬 (0.1～577 µg/mL) を反応させた後、caspase 3/7 活性を測定することによりアポトーシスを評価 【本薬による細胞生存率評価】 HCEC 及び RPTEC に本薬 (0.1～577 µg/mL) を反応させた後、細胞生存率を評価 【取込み機序評価】 HCEC 及び RPTEC を EIPA (3～12.5 µM) で前/併用処理した後に本薬又は belantamab (HCEC : 1～100 又は RPTEC : 10～300 µg/mL) と反応させ、caspase 3/7 活性を測定することによりアポトーシスを評価	【アポトーシス誘導評価】 HCEC : 本薬群 (≥30 µg/mL) でアポトーシス増加 RPTEC : 本薬群 (≥100 µg/mL) でアポトーシス増加 【細胞生存率評価】 細胞生存率低下に対する最小有効濃度 (MEC) は以下のとおりであった。 • HCEC : 本薬 50.4 µg/mL • RPTEC : 本薬 70.7 µg/mL 【取込み機序評価】 HCEC : 本薬群 (≥50 µg/mL) で EIPA (≥6 µM) との前/併用処理によりアポトーシス増加が抑制された。細胞生存率について、EIPA 前/併用処理の有無による変化は認められなかった。 RPTEC : 本薬群 (≥150 µg/mL) で EIPA (25 µM) との前/併用処理によりアポトーシス増加が抑制された。細胞生存率について、EIPA 前/併用処理の有無による変化は認められなかった。 belantamab 群では EIPA との前/併用処理の有無に関わらず HCEC 及び RPTEC いずれにおいてもアポトーシス及び細胞生存率に変化は認められなかった。	4.2.3.7.3-1 参考
	HCEC 及び RPTEC に cys-mcMMAF (0.1～100 µg/mL) を反応させた後、細胞核数を測定することにより細胞毒性を評価	HCEC : ≥0.5 µg/mL で cys-mcMMAF の用量依存的に細胞核数が減少 RPTEC : ≥10 µg/mL で cys-mcMMAF の用量依存的に細胞核数が減少	4.2.3.7.3-3 参考

雌ウサギ (New Zealand White)	本薬 (0*1、15 又は 30 mg/kg) を QW で 2 又は 4 週間静脈内投与し、眼科学的検査及び眼の病理組織学的検査を実施	30 mg/kg/週×4 週間投与： 角膜上皮単細胞壊死、角膜表層混濁 15 mg/kg/週×4 週間投与： 角膜上皮有糸分裂像増加、網膜線条*3	4.2.3.2-8 参考
雌ウサギ (Dutch Belted)	本薬 (0*1、30*2 mg/kg) を QW で 7 週間静脈内投与し、眼科学的検査及び眼の病理組織学的検査を実施	角膜表層混濁・血管新生、結膜充血、角膜混濁・不透明、角膜サイズ縮小、角膜上皮単細胞壊死、角膜実質血管新生・炎症・混合性炎症細胞浸潤・浮腫・うっ血・核濃縮 涙液中に本薬及び cys-mcMMAF が検出された。	4.2.3.2-9 参考

*1：0.05 mmol/L EDTA、200 mmol/L トレハロース、0.02%ポリソルベート 80 添加 25 mmol/L クエン酸緩衝液、*2：体重増加量及び体重低値が認められたため、投与 5～7 回目は 15 mg/kg に減量、*3：関連する病理組織学的所見は認められず、他の動物種（5.2 参照）及び本薬をより長期間投与されたウサギ（CTD4.2.3.2-9）において網膜の所見は認められなかったことから本薬との関連性は低いと判断された

5.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の項に示す検討に基づき、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。

5.R.1 眼毒性について

申請者は、本薬投与後のラット及びウサギで認められた眼毒性（角膜異常所見）の発現機序について、以下のように説明している。

ラットにおいて、本薬及び cys-mcMMAF は角膜への分布は認められなかったものの、本薬の血漿及び涙液中への分布が認められた（4.2.1 参照）ことを踏まえると、血漿及び涙液中に移行した本薬が角膜中に取り込まれることにより眼毒性が生じると考えられる。なお、cys-mcMMAF についても血漿及び涙液中への分布が認められたものの（4.2.1 参照）、帯電した C 末端フェニルアラニン残基を有する cys-mcMMAF は細胞透過性が低いこと及び血漿又は涙液中の cys-mcMMAF 濃度は本薬濃度と比べて低いこと（4.2.1 参照）を踏まえると、血漿又は涙液中の cys-mcMMAF が角膜に及ぼす影響は限定的と考える。

また、眼毒性の機序を検討する *in vitro* 試験において、HCEC には BCMA の発現が認められなかったこと、及びマクロピノサイトーシスを阻害することが知られている EIPA を前/併用処理した HCEC において本薬によるアポトーシスの減少が認められたことから（5.6.5 参照）、HCEC における本薬の取込みは BCMA を介したものではなく、エンドサイトーシス経路が関与している可能性が考えられる。また、belantamab で処理した HCEC では EIPA の前/併用処理の有無にかかわらずアポトーシスの増加が認められなかったことから（5.6.5 参照）、本薬投与後の眼毒性はペイロードである MMAF による細胞傷害作用に起因すると考えられる。

以上を踏まえると、本薬の眼毒性の発現機序について、本薬は角膜輪部の血管系又は涙液を介して角膜に到達し、BCMAを介してではなく、エンドサイトーシスによる非特異的な取り込み経路を介して本薬がHCEC内に取り込まれ（Cancer Res 2018; 78: 2115-26等）、本薬からcys-mcMMAFが放出されて蓄積することにより、cys-mcMMAFの微小管重合阻害及びアポトーシス誘導を介して角膜上皮細胞の損傷を引き起こすと考えられる。また、損傷した角膜上皮細胞が角膜基底層から中心部に移行することで視力低下を含む臨床症状となって現れると考えられるが、ヒトにおいてこれらの変化は角膜上皮小嚢胞又は角膜症として細隙灯顕微鏡検査で視認可能であり（Ophthalmol Ther 2020; 9: 889-911、Curr Ophthalmol Rep 2024; 12: 13-22）、休薬することで角膜上皮細胞のターンオーバーにより回復する可逆的な事象と考えら

れる。なお、MMAFをペイロードとする他のADC（SGN-75、SGN-CD19A等）においても、本薬と類似の眼毒性が報告されている（Invest New Drugs 2014; 32: 1246-57、Invest New Drugs 2018; 36: 121-35）。

エンドサイトーシスによる本薬の非特異的な細胞への取り込みは眼以外の器官でも生じると考えられるが、本薬が涙液中に存在すること（5.6.5 参照）により角膜細胞への移行及び蓄積が促進されること、並びに角膜上皮は無血管であり周囲環境からの栄養及び成長因子取込みのために非特異的なエンドサイトーシス活性が高いことから（Invest Ophthalmol Vis Sci 2017; 58: 416-23）、角膜において本薬の取込みが増加し細胞毒性がより顕在化した可能性がある。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

眼毒性の発現機序に関する申請者の説明を了承した。なお、当該毒性所見に関するヒトにおける安全性については、臨床試験における角膜事象等の発現状況を踏まえ、「7.R.3.2 眼障害」の項で議論する。

5.R.2 男性患者の避妊について

申請者は、本薬の男性患者における避妊について、以下のように説明している。

本薬は異数性誘発性による遺伝毒性及び胚・胎児発生毒性を有すると考えられること（5.3、5.5 参照）及び IgG は精液への移行性が認められること（Reprod Toxicol 2016; 59: 22-30）、並びに本薬の胚・胎児発生毒性又は異数性誘発性に対する無毒性量又は無影響量は検討されておらず女性パートナーにおける精液を介した本薬の推定曝露量に基づく安全域は求められていないことから、本薬を投与された男性患者の精液を介した女性パートナーにおける胚・胎児発生毒性のリスクが生じる可能性はあると考える。また、精母細胞の減数分裂は常に行われているため、本薬の異数性誘発性により精母細胞が減数分裂する過程で異常精子が形成され、それが卵子と受精した場合に胚・胎児発生に悪影響が生じるリスクがあると考ええる。以上より、パートナーが妊娠する可能性のある男性患者に対しては「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、薬生薬審発 0216 第 1 号）に基づき、本薬のヒトでの消失半減期（14.3 日）（5.5 参照）の 5 倍に相当する期間に、異常な精母細胞が体内から消失するまでの所要期間である 3 カ月間を加えた、6 カ月間において適切な避妊を行うよう指導する旨を添付文書を用いて注意喚起する必要があると考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

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

本項では、cys-mcMMAF との結合の有無を問わない抗 BCMA 抗体（belantamab）を纏めて「総抗体」と記載する。

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

ヒト血漿中の本薬及び総抗体の定量は ELISA 法²²⁾ により行われた（定量下限：いずれも DREAMM-1 及び DREAMM-14 試験以外では 500 ng/mL²³⁾）。また、ヒト血漿中の cys-mcMMAF の定量は LC-MS/MS

²²⁾ 本薬の分析では [] で捕捉し [] 又は [] により検出した。
総抗体の分析では [] 又は [] で捕捉し、[] で検出した。

²³⁾ DREAMM-14 試験では 20 ng/mL（本薬のみ）、DREAMM-1 試験では本薬及び総抗体ともに 100 又は 200 ng/mL

法により行われた（定量下限：50 pg/mL）。ヒト血清中の ADA 及び中和抗体の検出は、ECL 法により行われた。

6.2 臨床薬理試験

6.2.1 国内臨床試験

6.2.1.1 国内第 I 相試験（CTD 5.3.3.2-3、5.3.3.2-4：DREAMM-11 試験＜2019 年 3 月～実施中〔データカットオフ日：2021 年 11 月 25 日（パート 1）、2023 年 4 月 6 日（パート 2）〕＞）

再発又は難治性の MM 患者 15 例（PK 解析対象は 15 例）を対象に、本薬単独、本薬/Bd 又は本薬/Pd 投与の PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、パート 1（単独投与）では、1 サイクルを 21 日間として、本薬 2.5 又は 3.4 mg/kg を Q3W で 30 分以上かけて静脈内投与、パート 2A（本薬/Bd 投与）では、1 サイクルを 21 日間として、Bd との併用で、本薬 2.5 mg/kg を Q3W で 30 分以上かけて静脈内投与、パート 2B（本薬/Pd 投与）では、1 サイクルを 28 日間として、Pd との併用で、第 1 サイクルの第 1 日目に本薬 2.5 mg/kg、第 2 サイクル以降は 1.9 mg/kg を Q4W で 30 分以上かけて静脈内投与することとされ、本薬等の血漿中濃度が検討された。

パート 1 における本薬初回投与後の本薬、総抗体及び cys-mcMMAF の PK パラメータは表 23 及び表 24 のとおりであった。いずれの用量においても、本薬及び総抗体の血漿中濃度は投与終了直後に $C_{\max}$ に達し、cys-mcMMAF の血漿中濃度は投与後約 16 時間までに $C_{\max}$ に達した。本薬及び総抗体の $t_{1/2}$ は、2.5 mg/kg 群と 3.4 mg/kg 群で同程度であった。

表 23 本薬及び総抗体の PK パラメータ（本薬単独投与時）

測定対象	用量 (mg/kg)	n	$C_{\max}$ (µg/mL)	$t_{\max}^{*1}$ (h)	AUC _{tau} (µg·h/mL)	$t_{1/2}$ (days)
本薬	2.5	4	36.4 (19.1)	2.60 (1.58, 3.68)	3,695 (26.3)	7.49 (8.96)
	3.4	4	41.3 (12.8)	1.64 (0.67, 1.68)	3,808 (41.8) ^{*2}	7.32 (27.6) ^{*2}
総抗体	2.5	4	39.5 (17.0)	2.70 (1.62, 8.53)	6,358 (33.1)	9.03 (23.4) ^{*2}
	3.4	4	48.9 (14.1)	1.68 (0.63, 3.65)	7,144 (45.6) ^{*2}	7.46、11.6 ^{*3}

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

表 24 cys-mcMMAF の PK パラメータ（本薬単独投与時）

用量 (mg/kg)	n	$C_{\max}$ (pg/mL)	$t_{\max}^{*}$ (h)	AUC _{0-last} (pg·h/mL)
2.5	4	748 (30.5)	16.4 (8.55, 24.6)	73,341 (44.7)
3.4	4	2,797 (326)	16.2 (8.45, 24.1)	141,903 (77.0)

幾何平均値（変動係数%）、*：中央値（最小値，最大値）

パート 2A 及び 2B における本薬初回投与後の本薬及び cys-mcMMAF の PK パラメータはそれぞれ表 25 及び表 26 のとおりであった。血漿中本薬濃度は投与直後約 0.7 時間までに $C_{\max}$ に達し、血漿中 cys-mcMMAF 濃度は投与後約 22 時間までに $C_{\max}$ に達した。

表 25 本薬の PK パラメータ（Bd 又は Pd 併用投与時）

パート	n	$C_{\max}$ (µg/mL)	$t_{\max}^{*}$ (h)	AUC _{tau} (µg·h/mL)	$t_{1/2}$ (days)
2A	3	47.6 (25.1)	0.780 (0.72, 1.85)	5,077 (13.1)	9.54 (15.5)
2B	4	61.7 (26.5)	1.87 (0.82, 2.20)	5,490 (25.4)	6.14 (59.7)

幾何平均値（変動係数%）、*：中央値（最小値，最大値）

表 26 cys-mcMMAF の PK パラメータ (Bd 又は Pd 併用投与時)

パート	n	C _{max} (pg/mL)	t _{max} [*] (h)	AUC _{0-last} (pg·h/mL)
2A	3	857 (33.0)	22.4 (22.1, 23.1)	80,090 (22.5)
2B	4	905 (28.4)	23.0 (22.0, 24.2)	82,630 (42.3)

幾何平均値 (変動係数%)、*：中央値 (最小値, 最大値)

6.2.2 国際共同臨床試験

6.2.2.1 国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-1 : DREAMM-3 試験<2020 年 4 月～実施中 [データカットオフ日 : 2022 年 9 月 12 日] >)

再発又は難治性の MM 患者 325 例 (PK 解析対象は 217 例) を対象に、本薬単独投与の有効性、安全性、PK 等を検討することを目的とした非盲検無作為化試験が実施された。用法・用量は、本薬 2.5 mg/kg を Q3W で 30 分以上かけて静脈内投与することとされ、本薬等の血漿中濃度が検討された。

本薬初回投与後の本薬、総抗体及び cys-mcMMAF の PK パラメータは表 27 及び表 28 のとおりであった。本薬及び総抗体の C_{max} は投与終了直後に認められ、cys-mcMMAF の C_{max} は投与後約 24 時間に認められた。

ADA が陽性となった患者は 1/195 例であった。

表 27 本薬及び総抗体の PK パラメータ

測定対象	用量 (mg/kg)	n	C _{max} (µg/mL)	t _{max} ^{*1} (h)	AUC _{tau} (µg·h/mL)
本薬	2.5	102	44.0 (35.6)	1.64 (0.500, 24.0)	4,200 (39.7) ^{*2}
総抗体	2.5	102	43.1 (32.3)	1.77 (0.500, 24.3)	6,650 (48.7) ^{*3}

幾何平均値 (変動係数%)、*1：中央値 (最小値, 最大値)、*2：n=66、*3：n=78

表 28 cys-mcMMAF の PK パラメータ

用量 (mg/kg)	n	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{*1} (h)	AUC ₀₋₁₆₈ (ng·h/mL)
2.5	105	1.13 (65.5)	23.7 (0.500, 68.0)	104 (51.4) ^{*2}

幾何平均値 (変動係数%)、*1：中央値 (最小値, 最大値)、*2：n=76

6.2.2.2 国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-4 : DREAMM-7 試験<2020 年 5 月～実施中 [データカットオフ日 : 2023 年 10 月 2 日] >)

再発又は難治性の MM 患者 494 例 (PK 解析対象は 242 例) を対象に、本薬/Bd 投与の有効性、安全性、PK 等を検討することを目的とした非盲検無作為化試験が実施された。用法・用量は、Bd との併用で、本薬 2.5 mg/kg を Q3W で 30～60 分かけて静脈内投与することとされ、本薬等の血漿中濃度が検討された。

本薬初回投与後の本薬及び cys-mcMMAF の PK パラメータは表 29 及び表 30 のとおりであった。本薬の C_{max} は投与直後に認められ、cys-mcMMAF の C_{max} は投与後約 23 時間で認められた。

ADA が陽性となった患者は 13/234 例²⁴⁾であった。

表 29 本薬の PK パラメータ (本薬/Bd 投与時)

n	C _{max} (µg/mL)	t _{max} ^{*1} (h)	AUC _{tau} (µg·h/mL)
73	46.8 (35.6)	1.43 (0.08, 2.77)	3,968 (32.6) ^{*2}

幾何平均値 (変動係数%)、*1：中央値 (最小値, 最大値)、*2：n=56

²⁴⁾ 本薬投与前から ADA が陽性となった患者は 12 例

表 30 cys-mcMMAF の PK パラメータ (本薬/Bd 投与時)

n	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{*1} (h)	AUC ₀₋₁₆₈ (ng·h/mL)
70	1.09 (48.1)	23.3 (0.7, 91.4)	95.1 (37.2) ^{*2}

幾何平均値 (変動係数%)、*1: 中央値 (最小値, 最大値)、*2: n=59

6.2.2.3 国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-2 : DREAMM-8 試験<2020 年 10 月～実施中 [データカットオフ日 : 2024 年 1 月 29 日] >)

再発又は難治性の MM 患者 302 例 (PK 解析対象は 150 例) を対象に、本薬/Pd 投与の有効性、安全性、PK 等を検討することを目的とした非盲検無作為化試験が実施された。1 サイクルを 28 日間として、Pd との併用で、第 1 サイクルは本薬 2.5 mg/kg を静脈内投与し、第 2 サイクル以降は 1.9 mg/kg を Q4W で 30 分以上かけて静脈内投与することとされ、血漿中本薬濃度等が検討された。

本薬初回投与後の本薬及び cys-mcMMAF の PK パラメータは表 31 及び表 32 のとおりであった。

ADA が陽性となった患者は 1/144 例であった。

表 31 本薬の PK パラメータ (本薬/Pd 投与時)

n	C _{max} (µg/mL)	t _{max} ^{*1} (h)	AUC _{tau} (µg·h/mL)
57	47.5 (39.6)	1.75 (0.50, 163)	4,958 (25.8) ^{*2}

幾何平均値 (変動係数%)、*1: 中央値 (最小値, 最大値)、*2: n=37

表 32 cys-mcMMAF の PK パラメータ (本薬/Pd 投与時)

n	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{*1} (h)	AUC ₀₋₁₆₈ (ng·h/mL)
54	0.99 (50.5)	23.7 (0.5, 72.0)	85.3 (34.2) ^{*2}

幾何平均値 (変動係数%)、*1: 中央値 (最小値, 最大値)、*2: n=41

6.2.3 海外臨床試験

6.2.3.1 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.2-1、5.3.3.2-2 : DREAMM-1 試験 用量漸増パート<2014 年 7 月～2019 年 8 月>)

再発又は難治性の MM 患者 38 例 (PK 解析対象は 38 例) を対象に、本薬単独投与の PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、本薬 0.03、0.06、0.12、0.24、0.48、0.96、1.92、2.5、3.4 又は 4.6 mg/kg を Q3W で 60 分かけて静脈内投与することとされ、本薬等の血漿中濃度が検討された。

本薬初回投与後の本薬、総抗体及び cys-mcMMAF の PK パラメータは表 33 及び表 34 のとおりであった。本薬、総抗体及び cys-mcMMAF の C_{max}、並びに本薬及び総抗体の AUC_{tau} は、概ね用量に比例して増加した。

ADA が陽性となった患者は認められなかった。

表 33 本薬及び総抗体の PK パラメータ (本薬単独投与時)

測定対象	用量 (mg/kg)	n	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{*1} (h)	AUC _{tau} (μg・h/mL)	t _{1/2} (days)
本薬	0.03	1	429	2.08	—	—
	0.06	1	1,323	4.08	200	5.26
	0.12	4	2,957 (18)	1.19 (1.00, 2.00)	633 (35)	7.84 (37)
	0.24	4	4,548 (20)	3.09 (2.00, 8.78)	729 (91)	4.91 (76) ^{*2}
	0.48	3	11,876 (24)	1.00 (1.00, 4.00)	2,389 (51)	8.27 (50)
	0.96	3	23,050 (23)	2.05 (2.00, 2.08)	4,448 (80)	8.1、15.1 ^{*3}
	1.92	3	43,774 (45)	1.00 (0.50, 24.00)	9,893 (52)	12.9 ^{*4}
	3.4	3	68,128 (21)	6.92 (2.02, 8.78)	22071、24223 ^{*3}	—
総抗体	4.6	6	117,386 (24)	1.56 (0.95, 2.07)	9,739 (39)	4.32 (17) ^{*5}
	0.03	1	476	9.05	—	—
	0.06	1	1,440	2.07	160	3.59
	0.12	4	3,046 (16)	1.60 (1.17, 8.88)	550 (34) ^{*2}	8.14 (26) ^{*2}
	0.24	4	4,672 (19)	2.00 (1.03, 2.07)	583 (77)	5.76 (73)
	0.48	3	11,966 (25)	1.00 (1.00, 4.00)	1,729 (41)	7.04 (30)
	0.96	3	21,114 (12)	4.08 (2.05, 9.05)	3,285 (54)	5.3、6.40 ^{*3}
	1.92	3	45,231 (29)	1.00 (0.50, 2.00)	8781、9281 ^{*3}	8.37 ^{*4}
	3.4	3	76,289 (18)	1.05 (0.97, 2.27)	12,973 (39)	6.43 ^{*4}
	4.6	6	96,484 (18)	2.00 (1.00, 2.07)	12,945 (39) ^{*6}	7.60 (57) ^{*5}

幾何平均値 (変動係数%) (n=2 の場合は個別値)、— : 算出せず、*1 : 中央値 (最小値, 最大値)、*2 : n=3、*3 : n=2、*4 : n=1、*5 : n=4、*6 : n=5

表 34 cys-mcMMAF の PK パラメータ (本薬単独投与時)

用量 (mg/kg)	n	C _{max} (pg/mL)	t _{max} ^{*1} (h)	AUC _{0-last} (pg・h/mL)
0.24	3	75.9 (19)	23.7 (9.00, 24.63)	1,335 (26)
0.48	3	181 (15)	24.7 (24.00, 25.83)	3,350 (19)
0.96	3	334 (38)	9.05 (8.78, 22.83)	9,231 (181)
1.92	3	715 (19)	8.75 (7.75, 24.00)	50,472 (17)
3.4	3	813 (35)	23.7 (23.17, 24.97)	76,529 (26)
4.6	6	1719 (87)	24.0 (7.83, 25.00)	121,340 (94)

幾何平均値 (変動係数%)、0.03、0.06 及び 0.12 mg/kg はいずれの測定時点も定量下限未満であった、*1 : 中央値 (最小値, 最大値)

6.2.3.2 海外第 I / II 相試験 (CTD 5.3.5.2-3 : DREAMM-6 試験 アーム B<2018 年 10 月～実施中 [データカットオフ日 : 2023 年 2 月 28 日] >)

再発又は難治性の MM 患者 152 例 (PK 解析対象は 152 例) を対象に、本薬/Bd 投与の 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²⁵⁾。用法・用量は、1 サイクルを 21 日間として、Bd との併用で、本薬 1.9、2.5 及び 3.4 mg/kg を Q3W 若しくは Q6W で 30～60 分かけて静脈内投与することとされ、本薬等の血漿中濃度が検討された。

本薬初回投与後の本薬及び cys-mcMMAF の PK パラメータは表 35 及び表 36 のとおりであった。

ADA が陽性となった患者は 1/100 例であった。

²⁵⁾ 本薬と Ld 併用投与の PK についても検討されたが、申請用法・用量を踏まえ、本項においては本薬/Bd 投与の結果を記載する。

表 35 本薬の PK パラメータ (本薬/Bd 投与時)

用量 (mg/kg)	投与方法	n	C _{max} (μg/mL)	t _{max} ^{*1} (h)	AUC _{tau} (μg・h/mL)
1.9	STRETCH 法	12	52.2 (31.9)	1.90 (0.63, 22.5)	6,130 (23.8) ^{*2}
	SINGLE 法	12	49.5 (21.4)	1.13 (0.55, 2.62)	4,452 (23.3) ^{*3}
2.5	step down STRETCH 法	12	61.2 (36.7)	2.03 (0.63, 26.0)	6,074 (37.1) ^{*4}
	STRETCH 法	12	51.3 (26.0)	1.18 (0.62, 2.57)	5,396 (20.5) ^{*2}
	SPLIT 法	13	21.3 (34.7)	1.23 (0.50, 2.22)	4,342 (22.4) ^{*2}
	SINGLE 法 ^{*8}	18	47.0 (23.2)	1.31 (0.45, 2.70)	5,014 (31.9) ^{*5}
3.4	SPLIT 法	11	27.8 (37.3)	0.58 (0.50, 2.20)	5,702 (26.3) ^{*6}
	SINGLE 法	16	64.0 (38.6)	2.00 (0.52, 3.83)	6,230 (35.0) ^{*7}

幾何平均値 (変動係数%)、*1: 中央値 (最小値, 最大値)、*2: n=7、*3: n=10、*4: n=4、*5: n=15、*6: n=8、*7: n=11、*8: 申請用法・用量、STRETCH 法: 2 サイクルごとに本薬を投与、SINGLE 法: 各サイクルの第 1 日目に本薬を投与、SPLIT 法: 各サイクルの第 1 及び 8 日目に本薬を分割投与、step down STRETCH 法: 第 1 サイクルの第 1 日目に本薬 2.5 mg/kg を投与、その後は 2 サイクルごとに 1.9 mg/kg を投与

表 36 cys-mcMMAF の PK パラメータ (本薬/Bd 投与時)

用量 (mg/kg)	投与方法	n	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{*1} (h)	AUC ₀₋₁₆₈ (ng・h/mL)
1.9	STRETCH 法	12	0.73 (29.9) ^{*2}	22.2 (22.1, 24.8) ^{*2}	—
	SINGLE 法	12	0.75 (68.9)	24.5 (1.0, 25.8)	—
2.5	step down STRETCH 法	12	1.03 (52.8)	23.1 (22.0, 26.0)	89.1 (41.5) ^{*3}
	STRETCH 法	12	1.29 (39.0)	22.4 (1.2, 74.0)	—
	SPLIT 法	11	0.65 (88.0)	24.1 (19.3, 77.4)	52.8 (96.7) ^{*4}
	SINGLE 法 ^{*6}	11	1.15 (57.2)	24.1 (2.1, 25.3)	—
3.4	SPLIT 法	11	1.03 (38.6)	24.6 (23.0, 70.3)	81.2 (31.5) ^{*2}
	SINGLE 法	9	1.09 (40.3)	24.7 (21.9, 25.7)	—

幾何平均値 (変動係数%)、—: 算出せず、*1: 中央値 (最小値, 最大値)、*2: n=10、*3: n=8、*4: n=9、*6: 申請用法・用量

6.2.3.3 海外第Ⅱ相試験 (CTD 5.3.5.2-1、5.3.5.2-2: DREAMM-2 試験<2018 年 6 月~2022 年 3 月>)

再発又は難治性の MM 患者 221 例 (PK 解析対象は 218 例) を対象に、本薬単独投与の PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、本薬 2.5 又は 3.4 mg/kg を Q3W で 30 分かけて静脈内投与することとされ、本薬等の血漿中濃度が検討された。

本薬初回投与後の本薬、総抗体及び cys-mcMMAF の PK パラメータは表 37 及び表 38 のとおりであった。本薬及び総抗体の血漿中濃度は投与終了直後に C_{max} に達し、cys-mcMMAF の血漿中濃度は投与後約 24 時間で C_{max} に達した。なお、各測定対象の PK パラメータについて、製剤 (凍結液剤又は凍結乾燥粉末剤) 間で明確な差異は認められなかった。

ADA が陽性となった患者は 1/205 例であり、当該 1 例では中和抗体が陽性であった。

表 37 本薬及び総抗体の PK パラメータ (本薬単独投与時)

測定対象	用量 (mg/kg)	n	C _{max} (µg/mL)	t _{max} ^{*1} (h)	AUC _{tau} (µg·h/mL)	t _{1/2} (days)
本薬	2.5	32	42.5 (26)	0.78 (0.42-2.50)	4,666 (46) ^{*2}	6.85 (46) ^{*3}
	3.4 (凍結液剤)	21	52.0 (20)	0.70 (0.43-2.15)	5,678 (40) ^{*4}	6.91 (55) ^{*5}
	3.4 (凍結乾燥粉末剤)	22	51.3 (18)	0.75 (0.48-2.88)	5,946 (37)	8.18 (41)
総抗体	2.5	30	48.9 (30)	1.75 (0.42-2.5)	7,305 (42) ^{*3}	10.1 (49) ^{*3}
	3.4 (凍結液剤)	19	61.1 (27)	1.87 (0.50-24.5)	9,566 (42) ^{*6}	10.5 (70) ^{*7}
	3.4 (凍結乾燥粉末剤)	20	60.1 (18)	0.65 (0.48-2.17)	9,029 (40) ^{*5}	12.5 (61) ^{*5}

幾何平均値 (変動係数%)、*1: 中央値 (最小値, 最大値)、*2: n=30、*3: n=29、*4: n=20、*5: n=19、*6: n=18、*7: n=17

表 38 cys-mcMMAF の PK パラメータ (本薬単独投与時)

用量 (mg/kg)	n	C _{max} (pg/mL)	t _{max} ^{*1} (h)	AUC ₀₋₁₆₈ (ng·h/mL)
2.5	27	903 (64)	22.8 (1.92, 65.6)	84.3 (59) ^{*2}
3.4 (凍結液剤)	20	1,148 (65)	23.8 (17.4, 72.7)	109.4 (55) ^{*3}
3.4 (凍結乾燥粉末剤)	19	1,017 (61)	24.1 (0.97, 69.5)	81.6 (58) ^{*4}

幾何平均値 (変動係数%)、*1: 中央値 (最小値, 最大値)、*2: n=14、*3: n=12、*4: n=7

6.2.3.4 腎機能障害が本薬及び cys-mcMMAF の PK に及ぼす影響を検討する海外第 I 相試験 (CTD

5.3.3.3-1: DREAMM-12 試験 パート 1<2020 年 10 月~2022 年 6 月>)

再発又は難治性の MM 患者 23 例 (PK 解析対象は 16 例 (腎機能が正常な患者又は軽度の腎機能障害²⁶⁾ を有する患者 8 例、重度の腎機能障害を有する患者 8 例)) を対象に、本薬の PK 等に対する腎機能の影響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²⁷⁾。用法・用量は、本薬 2.5 mg/kg を Q3W で 30 分かけて静脈内投与することとされ、本薬等の血漿中濃度が検討された。

本薬初回投与後の本薬及び cys-mcMMAF の PK パラメータは表 39 及び表 40 のとおりであった。申請者は、重度の腎機能障害を有する患者における本薬及び cys-mcMMAF の PK パラメータ (表 39 及び表 40) に加えて、PPK 解析において腎機能障害が本薬及び cys-mcMMAF の有意な共変量として選択されなかったこと (6.2.5 参照) を考慮すると、腎機能障害が本薬及び cys-mcMMAF 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。

表 39 本薬の PK パラメータ

腎機能障害の程度	n	C _{max} (µg/mL)	t _{max} ^{*1} (h)	AUC _{tau} (µg·h/mL)
正常又は軽度 ^{*2}	8	62.0 (38.4)	1.51 (0.65, 2.08)	4,379 (32.4) ^{*3}
重度	8	47.6 (24.8)	3.00 (0.67, 7.40)	3,683 (32.6)

幾何平均値 (変動係数%)、*1: 中央値 (最小値, 最大値)、*2: 重度の腎機能障害を有する患者とベースラインの体重及びアルブミン値を対応させた腎機能が正常な患者又は軽度の腎機能障害を有する患者、*3: n=4

²⁶⁾ iGFR (mL/min) が 60 以上では正常又は軽度、15~29 では重度の腎機能障害と分類された。なお、iGFR は Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) 式 (Ann Intern Med 2006; 154: 247-54) に基づき算出された。

²⁷⁾ 本試験は 2 つのパートで構成され (パート 1 の対象は、グループ 1 として腎機能が正常又は軽度の腎機能障害を有する患者、グループ 2 として重度の腎機能障害を有する患者)、パート 2 (対象は、末期の腎不全の患者) は、試験継続中である。

表 40 cys-mcMMAF の PK パラメータ

腎機能障害の程度	n	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{*1} (h)	AUC ₀₋₁₆₈ (ng・h/mL)
正常又は軽度 ^{*2}	8	1.63 (64.0)	16.0 (0.92, 92.6)	135 (99.8) ^{*3}
重度	8	0.71 (48.2)	23.4 (7.40, 30.7)	75.2 (48.2)

幾何平均値（変動係数%）、*1：中央値（最小値，最大値）*2：重度の腎機能障害を有する患者とベースラインの体重及びアルブミン値を対応させた腎機能が正常な患者又は軽度の腎機能障害を有する患者、*3：n=6

なお、本試験では患者から涙液を採取し、涙液中の本薬の有無が定性的に検討された。その結果、14例で涙液から本薬が検出された。

6.2.4 曝露量と QT/QTc 間隔の変動との関連

海外第 I 相試験及び海外第 II 相試験（DREAMM-1 試験及び DREAMM-2 試験）において、心電図測定時点の血漿中本薬等濃度が測定可能であった 290 例を対象に、本薬、総抗体又は cys-mcMMAF 濃度と QT 間隔との関連について検討された。その結果、本薬 2.5 mg/kg 又は 3.4 mg/kg を投与した際の本薬、総抗体及び cys-mcMMAF の C_{max}（それぞれ 146、240 µg/mL 及び 5,893 pg/mL）における QTc 及び QTcF の変化量の 90%CI の上限値はいずれも 10 ms を下回った。また、本薬、総抗体及び cys-mcMMAF の血漿中濃度と QTc 及び QTcF に明確な関連は認められなかった。

以上より、申請者は、本薬の臨床使用時に QT/QTc 間隔の延長を引き起こす可能性は低いと考える旨を説明している。

6.2.5 PPK 解析

海外第 II 相試験（DREAMM-2 試験）、国際共同第 III 相試験（DREAMM-3 試験）、海外第 I 相試験（DREAMM-12 試験）、海外第 II 相試験（DREAMM-14 試験）、海外第 I / II 相試験（DREAMM-6 試験）及び国際共同第 III 相試験（DREAMM-7 試験）で得られた本薬及び cys-mcMMAF の PK データ（977 例、血漿中本薬濃度 8,880 測定時点、血漿中 cys-mcMMAF 濃度 6,354 測定時点）²⁸⁾ に基づき、非線形混合効果モデルによる PPK 解析が実施された（使用ソフトウェア：NONMEM Version 7.3.0）。なお、本薬及び cys-mcMMAF の PK は、それぞれ経時的な CL の低下を伴う線形 2-コンパートメントモデル及び経時的な薬物抗体比の低下を伴う線形 2-コンパートメントモデルにより記述された。

本解析では、本薬の①CL、②V1、③V2、④Q、⑤I_{max} 及び⑥TI50 に対する共変量として、①体重、アルブミン、sBCMA、血清 IgG、人種、eGFR、治療歴数、腎機能障害、肝機能障害及び myeloma immunoglobulin、②体重、アルブミン、sBCMA、BMI、人種及び血清 IgG、③BMI、人種、アルブミン、血清 IgG、sBCMA 及び体重、④体重、⑤IgG 型、併用療法、アルブミン、sBCMA、血清 IgG、LDH 及び β2 ミクログロブリン、並びに⑥IgG 型、併用療法、アルブミン、sBCMA、血清 IgG、LDH 及び β2 ミクログロブリンの有無が検討された。また、cys-mcMMAF の①CL 及び②V3 に対する共変量として、①体重、アルブミン、

²⁸⁾ 解析対象とされた患者の背景項目（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。
 体重：74.0 (37.0, 170) kg、アルブミン：39.0 (19.0, 57.0) g/L、sBCMA：56.0 (2.08, 2030) µg/L、BMI：26.7 (14.0, 48.4) kg/m²、血清IgG：13.1 (0.350, 119)、人種：白人763例、アジア人133例（うち、日本人15例）、黒人61例、その他8例、不明12例、eGFR：75.6 (12.0, 150) mL/min、腎機能障害：正常312例、軽度410例、中等度225例、重度27例、末期腎機能障害3例、肝機能障害：正常826例、軽度116例、中等度5例、重度1例、不明29例、併用療法：単剤療法583例、Bd併用349例、LENとDEXの併用45例、β2ミクログロブリン：297 (94.9, 5190) nmol/L、LDH：198 (59.0, 3020) U/L、myeloma immunoglobulin：IgA 206例、IgG 644例、IgM 6例、その他8例、不明113例、治療歴数：1つ158例、2〜3つ288例、3超531例

sBCMA、血清 IgG、人種、eGFR、治療歴数、腎機能障害、肝機能障害及び myeloma immunoglobulin、並びに②体重、アルブミン、sBCMA、BMI、人種及び血清 IgG が検討された。その結果、本薬の①CL、②V₁、③V₂、④Q 及び⑤I_{max} に対する有意な共変量として、①体重、アルブミン、sBCMA、血清 IgG 及び人種（アジア人及び黒人/アフリカ系アメリカ人）、②体重、アルブミン、sBCMA 及び BMI、③体重及びアルブミン、④体重、並びに⑤併用療法、血清 IgG 及び sBCMA が選択された。また、cys-mcMMAF の①CL 及び②V₃ に対する有意な共変量として、①sBCMA 及び体重、並びに②sBCMA、血清 IgG、体重、アルブミン、人種（白人、アジア人及び黒人/アフリカ系アメリカ人）及び BMI が選択された。

本薬及び cys-mcMMAF に有意な影響を与える共変量として選択された体重、sBCMA、アルブミン、BMI 及び人種について、各集団のサブグループにおける第 1 サイクルの本薬又は cys-mcMMAF の C_{ave} の推定値は以下のとおりであった。いずれの共変量の各集団においても、本薬又は cys-mcMMAF の C_{ave} は全体集団の C_{ave} の 0.8～1.25 倍の範囲内であったことから、当該共変量による本薬又は cys-mcMMAF の C_{ave} の変動が临床上問題となる影響を及ぼす可能性は低い、と申請者は説明している。

- 体重：①37～63.2 kg 及び②86.5～170.4 kg の各集団における C_{ave} の幾何平均値 [95%CI] は、本薬で①6.89 [6.6, 7.2] 及び②8.9 [8.6, 9.2] µg/mL、cys-mcMMAF で①0.232 [0.22, 0.25] 及び②0.264 [0.25, 0.28] ng/mL
- sBCMA：①2.08～21.78 µg/L 及び②147～2,026 µg/L の各集団における C_{ave} の幾何平均値 [95%CI] は、本薬で①9.46 [9.2, 9.7] 及び②6.49 [6.2, 6.8] µg/mL、cys-mcMMAF で①0.21 [0.2, 0.22] 及び②0.284 [0.27, 0.3] ng/mL
- アルブミン：①19～35 g/L 及び②42～57 g/L の各集団における C_{ave} の幾何平均値 [95%CI] は、本薬で①6.06 [5.8, 6.3] 及び②9.25 [9.0, 9.5] µg/mL、cys-mcMMAF で①0.272 [0.26, 0.29] 及び②0.232 [0.22, 0.25] ng/mL
- BMI：①18.5 未満及び②30 以上の各集団における C_{ave} の幾何平均値 [95%CI] は、本薬で 5.94 [5.0, 7.1] 及び②8.86 [8.6, 9.2] µg/mL、cys-mcMMAF で①0.202 [0.17, 0.24] 及び②0.266 [0.25, 0.28] ng/mL
- 人種：①アジア人、②黒人及び③白人の各集団における C_{ave} の幾何平均値 [95%CI] は、本薬で①7.57 [7.1, 8.1]、②8.63 [8.0, 9.3] 及び③7.81 [7.7, 8.0] µg/mL、cys-mcMMAF で①0.248 [0.23, 0.27]、②0.256 [0.23, 0.29] 及び③0.242 [0.24, 0.25] ng/mL

また、本薬及び cys-mcMMAF に有意な影響を与える共変量として選択された、併用療法及び血清 IgG について、申請者は以下のように説明している。

- 併用療法について、本薬単剤投与と Bd 併用及び Pd 併用における第 1 サイクルの曝露量に明確な差が認められなかったこと（6.2.2.1、6.2.2.2 及び 6.2.2.3 参照）から、併用療法による本薬の C_{ave} の変動が临床上問題となる影響を及ぼす可能性は低いと考える。
- 血清 IgG について、①0.35～4.01 g/L 及び②27.39～118.77 g/L の各集団における第 1 サイクルの本薬の C_{ave} の幾何平均値 [95%CI] は①9.01 [8.7, 9.3] µg/mL、②5.91 [5.7, 6.1] µg/mL と推定され、血清 IgG の高い患者において本薬の曝露量が低下する傾向が認められた。しかしながら、曝露－反応解析の結果、本薬の C_{ave} の当該変動による有効性及び安全性への影響は限定的であったことから、血清 IgG による本薬の C_{ave} の変動は临床上問題となる影響を及ぼす可能性は低いと考える。また cys-mcMMAF については、①0.35～4.01 g/L 及び②27.39～118.77 g/L の各集団における第 1 サイクルの C_{ave} の幾何平均値 [95%CI] は①0.23 [0.22, 0.24] ng/mL、②0.266 [0.25, 0.28] mg/mL と推定さ

れ、全体集団の C_{ave} の 0.8～1.25 倍の範囲内であったことから、血清 IgG による cys-mcMMAF の C_{ave} の変動が臨床上問題となる影響を及ぼす可能性は低いと考える。

6.2.6 曝露量と有効性及び安全性との関連

6.2.6.1 曝露量と有効性との関連

DREAMM-7 及び DREAMM-6 試験から得られたデータに基づき、本薬/Bd 投与における第 1 サイクルの本薬の曝露量 (C_{ave} 等) と奏効率、VGPR 以上の奏効率、CR 以上の奏効率、MRD 陰性率、PFS、DoR 及び TTR との関連について検討された。その結果、本薬の C_{ave} の増加と、奏効率の増加、VGPR 以上の奏効率の増加及び TTR の短縮に関連が認められた。一方、本薬の C_{ave} と CR 以上の奏効率、MRD 陰性率、PFS 及び DoR との間に明確な関連は認められなかった。

DREAMM-8 試験から得られたデータに基づき、本薬/Pd 投与における第 1 サイクルの本薬の C_{ave} と奏効率、VGPR 以上の奏効率、CR 以上の奏効率、MRD 陰性率、PFS、DoR 及び TTR との関連について検討された。その結果、本薬の C_{ave} の増加と、CR 以上の奏効率の増加、MRD 陰性率の増加及び VGPR 以上の奏効率の増加に関連が認められた。一方で、本薬の C_{ave} と奏効率、PFS、DoR 及び TTR との間に明確な関連は認められなかった。

6.2.6.2 曝露量と安全性との関連

DREAMM-6 (アーム B) 及び DREAMM-7 試験から得られたデータに基づき、本薬/Bd 投与における第 1 サイクルの本薬の曝露量 (C_{ave}) と安全性評価項目²⁹⁾ との関連について検討された結果は以下のとおりであった。

- 本薬の C_{ave} の増加に伴い、Grade 2 又は 3 以上の角膜事象の発現確率の増加、Grade 3 以上の BCVA 事象³⁰⁾ の発現確率の増加、Grade 2 以上の角膜検査の所見の発現確率の増加、 $\Delta \log Mar \geq 0.3$ によって定義された良い方の眼の BCVA が低下する確率の増加等が認められた。また、本薬の C_{max} の増加に伴い、Grade 2 以上の BCVA 事象の発現確率の増加及び Grade 3 以上の角膜検査の所見の発現確率の増加が認められた。一方、本薬の C_{ave} と Grade 2 又は 3 以上の眼の注目すべき有害事象、片眼及び両眼の BCVA の 20/50 以下への低下等との間に明確な関連は認められなかった。
- 眼以外の有害事象に関して、本薬の C_{max} の増加に伴い休薬の確率の増加が認められた。一方、本薬の C_{ave} と Grade 3 以上の血小板減少症の発現確率、Grade 3 又は 4 の有害事象の発現確率、投与中止の確率、減量の確率との間に明確な関連は認められなかった。
- cys-mcMMAF の C_{ave} と安全性評価項目の発現確率との間に明確な関連は認められなかった。

DREAMM-8 試験から得られたデータに基づき、本薬/Pd 投与における本薬の C_{ave} 等と安全性評価項目

²⁹⁾ Grade 2 又は 3 以上の眼の注目すべき有害事象、Grade 2 又は 3 以上の眼の注目すべき有害事象の初回発現までの時間、Grade 2 又は 3 以上の角膜事象、Grade 2 又は 3 以上の角膜事象の初回発現までの時間、Grade 2 又は 3 以上の BCVA 事象、Grade 2 又は 3 以上の BCVA 事象の初回発現までの時間、Grade 2 又は 3 以上の角膜検査の所見、Grade 2 又は 3 以上の角膜検査の所見の初回発現までの時間、 $\Delta \log Mar \geq 0.3$ によって定義された良い方の眼の BCVA が低下する確率、片眼及び両眼の BCVA の 20/50 以下への低下、投与中止の確率、減量の確率、減量に至った有害事象、休薬の確率、Grade 3 又は 4 の有害事象、重篤な有害事象、Grade 3 以上の血小板数減少、infusion reaction。なお、DREAMM-7 試験において「減量に至った有害事象」の発現割合は 90%以上、「infusion reaction」及び「重篤な有害事象」の発現割合はいずれも 10%以下であったため、解析に含めなかった。また、DREAMM-8 試験において Grade 3 又は 4 の有害事象の発現割合は 90%以上、「infusion reaction」の発現割合は 10%以下であったため、解析に含めなかった。

³⁰⁾ KVA スケールに基づく眼障害

29) との関連について検討された結果は以下のとおりであった。

- 本薬の C_{ave} の増加に伴い、Grade 2 以上の眼の注目すべき有害事象の初回発現までの時間の短縮、Grade 2 以上の角膜事象の初回発現までの時間の短縮が認められた。また、第 1 サイクルの 28 日後の血中本薬濃度の増加に伴い、Grade 2 以上の角膜事象の発現確率の増加、Grade 2 以上の角膜検査の所見の発現確率の増加、Grade 2 以上の角膜検査の所見の発現までの時間の短縮が認められた。一方、本薬の C_{ave} と Grade 2 以上又は Grade 3 以上の眼の注目すべき有害事象の発現確率、 $\Delta \log Mar \geq 0.3$ によって定義された良い方の眼の BCVA が低下する確率、両眼の BCVA の 20/50 以下への低下等との間に明確な関連は認められなかった。
- 眼以外の有害事象について、本薬の C_{ave} と Grade 3 以上の血小板減少症の発現確率及び重篤な有害事象の発現確率との間に明確な関連は認められなかった。
- cys-mcMMAF の C_{ave} と安全性評価項目の発現確率との間に明確な関連は認められなかった。

6.2.7 PK の国内外差

申請者は、以下の点等を考慮すると、本薬、総抗体及び cys-mcMMAF の PK に明確な国内外差は認められていないと考える旨を説明している。

- 本薬が単独投与された DREAMM-3 試験の結果、日本人患者と外国人患者との間で、本薬初回投与後の本薬、総抗体及び cys-mcMMAF の PK パラメータに明確な差異は認められなかったこと（表 41 及び表 42）
- PPK 解析において、人種は本薬及び cys-mcMMAF の PK パラメータに臨床的に意義のある影響を及ぼさなかったこと（6.2.5 参照）

表 41 DREAMM-3 試験における本薬及び総抗体の PK パラメータ

測定対象	人種	n	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	AUC_{tau} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)
本薬	日本人	12	41.4 (19.9)	4,590 (32.1) *1
	外国人	90	44.4 (37.3)	4,140 (40.9) *2
総抗体	日本人	12	42.6 (27.0)	7,430 (39.0) *3
	外国人	90	43.2 (33.0)	6,540 (50.1) *4

幾何平均値（変動係数%）、*1：n=9、*2：n=57、*3：n=10、*4：n=68

表 42 DREAMM-3 試験における cys-mcMMAF の PK パラメータ

人種	n	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-168} ($\text{ng}\cdot\text{h/mL}$)
日本人	12	0.968 (76.3)	73.2 (40.3) *1
外国人	93	1.15 (64.2)	109 (50.6) *2

幾何平均値（変動係数%）、*1：n=9、*2：n=67

6.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、本薬の臨床薬理等に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

6.R.1 肝機能障害を有する患者に対する本薬の投与について

申請者は、肝機能障害を有する患者に対する本薬の投与について、以下のように説明している。

肝機能障害を有する患者を対象に、肝機能障害が本薬及び cys-mcMMAF の PK に及ぼす影響を検討することを目的とした臨床試験は実施されていないものの、下記の内容を考慮すると、肝機能の低下が本

薬及び cys-mcMMAF の PK に影響を及ぼす可能性は低いと考えられることから、肝機能障害を有する患者に対する本薬の用量調節は不要と考える。

- 本薬は抗 BCMA 抗体 (belantamab) に cys-mcMMAF を結合させた ADC であり、belantamab はタンパク分解経路等を介して消失し、また、cys-mcMMAF は主に非酵素的に代謝され糞便中へ排泄される (4.4 参照)。
- PPK 解析において、肝機能障害は本薬及び cys-mcMMAF の PK パラメータに対する有意な共変量として選択されなかった (6.2.5 参照)。なお、PPK 解析の結果から、肝機能障害 (正常: 826 例、軽度: 116 例、中等度: 5 例) を有する患者における、第 1 サイクルにおける本薬の C_{ave} の幾何平均値 [95%CI] は、7.12 [6.7, 7.6] (軽度) 及び 7.26 [5.1, 10] (中等度) $\mu\text{g/mL}$ 、cys-mcMMAF は 0.276 [0.25, 0.30] (軽度) 及び 0.246 [0.17, 0.36] (中等度) ng/mL と推定され、全体集団における結果 (本薬: 7.83 [7.7, 8.0] $\mu\text{g/mL}$ 及び cys-mcMMAF: 0.243 [0.24, 0.25] ng/mL) の 0.8~1.25 倍の範囲内であった。

機構は、申請者の説明を了承した。

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 43 に示す試験が提出された。

表 43 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・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	DREAMM-11	I	再発又は難治性の MM 患者	15	パート 1 本薬 2.5 又は 3.4 mg/kg を Q3W で静脈内投与 パート 2 A 群: Bd* ¹ との併用で、本薬 2.5 mg/kg を Q3W で静脈内投与 B 群: Pd* ² との併用で、本薬 2.5 mg/kg を Q4W で 1 回静脈内投与した後、2 回目以降、本薬 1.9 mg/kg を Q4W で静脈内投与	忍容性 安全性
	国際共同	DREAMM-7	III	再発又は難治性の MM 患者	①243 ②251 ③10 ④14	メインコホート ①本薬/Bd 群: Bd* ¹ との併用で、本薬 2.5 mg/kg を Q3W で静脈内投与 ②DAR/Bd 群: Bd* ¹ との併用で、DAR* ³ 投与 日本人拡大コホート ③本薬/Bd 群: Bd* ¹ との併用で、本薬 2.5 mg/kg を Q3W で静脈内投与 ④DAR/Bd 群: Bd* ¹ との併用で DAR* ³ 投与	有効性 安全性
		DREAMM-8	III	再発又は難治性の MM 患者	①155 ②147 ③10 ④11	メインコホート ①本薬/Pd 群: Pd* ² との併用で、本薬 2.5 mg/kg を Q3W で静脈内投与 ②VPd 群: VPd* ⁴ 投与 日本人コホート (①及び②の一部含む) ③本薬/Pd 群: Pd* ² との併用で本薬 2.5 mg/kg を Q3W で静脈内投与 ④VPd 群: VPd* ⁴ 投与	有効性 安全性
		DREAMM-3	III	再発又は難治性の MM 患者	①218 ②107	①本薬群: 本薬 2.5 mg/kg を Q3W で静脈内投与 ②Pd 群: Pd* ² 投与	有効性 安全性
	海外	DREAMM-1	I	再発又は難治性の MM 患者	73	用量漸増パート: 本薬 0.03~4.6 mg/kg を Q3W で静脈内投与	忍容性 安全性

資料 区分	実施 地域	試験名	相	対象患者	登録 例数	用法・用量の概略	主な 評価項目
						用量拡大パート：本薬 3.4 mg/kg を Q3W で静脈内投与	
		DREAMM-6 (アーム B)	I / II	再発又は難治性の MM 患者	107	用量漸増パート：Bd ^{*1} との併用で本薬 2.5 又は 3.4 mg/kg を Q3W で静脈内投与 用量拡大パート：Bd ^{*1} との併用で本薬 1.9～3.4 mg/kg を 4 種類の投与スケジュール ^{*5} で投与	忍容性 安全性 有効性
		DREAMM-2	II b	再発又は難治性の MM 患者	221	本薬 2.5 又は 3.4 mg/kg を Q3W で静脈内投与	有効性 安全性
参考	海外	DREAMM-12	I	腎機能障害を有する再発又は難治性の MM 患者	23	本薬 2.5 mg/kg を Q3W で静脈内投与	安全性 PK

*1：1サイクルを21日間として、第1、4、8及び11日目にBOR 1.3 mg/m²を皮下投与（DREAMM-6試験のみ静脈内投与も可）、並びに第1、2、4、5、8、9、11及び12日目にDEX 20 mgを1日1回経口又は静脈内投与（合計8サイクル）、*2：1サイクルを28日間として、第1～21日目にPOM 4 mgを1日1回経口投与、並びに第1、8、15及び22日目にDEX 40 mgを経口投与（DREAMM-11試験のみ静脈内投与も可）、*3：1サイクルを21日間（サイクル9以降は28日間）として、DAR 16 mg/kgを、サイクル1～3ではQW、サイクル4～8ではQ3W、サイクル9以降はQ4Wで投与、*4：1サイクルを21日間として、第1～14日目にPOM 4 mgを経口投与、第1、4、8及び11日目（サイクル9以降は第1及び8日目）にBOR 1.3 mg/m²を皮下投与、並びに第1、2、4、5、8、9、11及び12日目（サイクル9以降は第1、2、8及び9日目）にDEX 20 mgを経口投与、*5：脚注66参照

各臨床試験の概略は以下のとおりであった。なお、各臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は「7.3 臨床試験において認められた有害事象等」の項に記載した。

7.1 評価資料

7.1.1 国内臨床試験

7.1.1.1 国内第 I 相試験（CTD 5.3.3.2-3、5.3.3.2-4：DREAMM-11 試験＜2019 年 3 月～実施中〔データカットオフ日：2021 年 11 月 25 日（パート 1）、2023 年 4 月 6 日（パート 2）〕＞）

再発又は難治性の MM 患者³¹⁾（目標症例数：24 例）を対象に、本薬単独投与、本薬/Bd 及び本薬/Pd 投与の安全性等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、4 施設（パート 1：3 施設、パート 2：4 施設）で実施された。

本試験は、本薬単独投与パート（パート 1）及び併用投与パート（パート 2A 及び B）で構成され、以下の用法・用量が設定された。

パート 1：1 サイクルを 21 日間として、本薬 2.5 又 3.4 mg/kg を Q3W で静脈内投与する。

パート 2A：1 サイクルを 21 日間として、Bd³²⁾ との併用で、本薬 2.5 mg/kg を Q3W で静脈内投与する。

パート 2B：1 サイクルを 28 日間として、Pd³³⁾ との併用で、第 1 サイクルは本薬 2.5 mg/kg を静脈内投与し、第 2 サイクル以降は本薬 1.9 mg/kg を Q3W で静脈内投与する。

³¹⁾ パート1では、前治療として2レジメン以上（1レジメン以上のプロテアソーム阻害薬及び1レジメン以上の免疫調節薬を含む）の治療歴がある患者、パート2では、前治療として1レジメン以上の治療歴がある患者（ただし、BORに忍容性がない又は抵抗性の患者（パート2A）、POMの前治療歴がある患者（パート2B）は除外）が対象とされた。

³²⁾ 第1、4、8及び11日目にBOR 1.3 mg/m²を皮下投与、並びに第1、2、4、5、8、9、11及び12日目にDEX 20 mgを1日1回経口又は静脈内投与することとされ、合計8サイクル実施することとされた。

³³⁾ 第1～21日目にPOM 4 mgを経口投与、並びに第1、8、15及び22日目にDEX 40 mgを経口又は静脈内投与することとされた。

本試験に登録された 15 例（パート 1：8 例、パート 2A：3 例、パート 2B：4 例）の全例に本薬が投与され、安全性の解析対象とされた。また、14 例（パート 1：7 例、パート 2A：3 例、パート 2B：4 例）が DLT の評価対象とされた。

DLT の評価期間とされた各パートの第 1 サイクルにおいて、DLT はパート 2B の 1 例（肝損傷 1 例）であったことから、日本人患者における本薬単独投与、本薬/Bd 及び本薬/Pd 投与³⁴⁾ は忍容可能と判断された。

安全性について、治験薬投与期間中又は最終投与後 30 日以内の死亡はパート 1 の 1/8 例（12.5%）に認められ、死因は疾患進行による死亡であった。パート 2 では、治験薬投与期間中又は最終投与後 30 日以内の死亡は認められなかった。

7.1.2 国際共同試験

7.1.2.1 国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-4、5.3.5.1-5：DREAMM-7 試験メインコホート＜2020 年 5 月～実施中〔データカットオフ日：2023 年 10 月 2 日〕＞、日本人拡大コホート＜2021 年 7 月～実施中〔データカットオフ日：2024 年 4 月 3 日〕＞）

再発又は難治性の MM 患者³⁵⁾（目標症例数：478 例³⁶⁾）を対象に、本薬/Bd 投与と DAR/Bd 投与の有効性及び安全性を比較することを目的とした非盲検無作為化試験が、本邦を含む 20 の国又は地域、142 施設で実施された。なお、本試験ではメインコホートとは別に、日本人患者を追加で組み入れる日本人拡大コホートが設定されているが、本報告書では特に記載のない限りメインコホートの結果を DREAMM-7 試験として記載する。また、日本人拡大コホートの試験成績は「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項に記載する。

用法・用量は、1 サイクルを 21 日間として、Bd³⁷⁾ との併用で、本薬/Bd 群では本薬 2.5mg/kg を Q3W で 30 分以上かけて静脈内投与、DAR/Bd 群では DAR³⁸⁾ を投与することとされた。なお、いずれの群も Bd 投与終了後は疾患進行又は投与中止基準に該当するまで、本薬又は DAR 投与を継続することとされた。

本試験に登録され、無作為化された 494 例³⁹⁾（本薬/Bd 群：243 例、DAR/Bd 群：251 例）が ITT 集団とされ、有効性の解析対象とされた（うち、日本人患者は本薬/Bd 群 2 例）。また、ITT 集団のうち、治

³⁴⁾ パート 2B では、最初の 3 例中 1 例に DLT が認められた場合には追加で 3 例組み入れる計画であったが、追加で 1 例組み入れられた後に、その時点までの得られている本薬の他の臨床試験成績を踏まえ、本薬/Pd 投与について日本人患者で特有の安全性上の懸念はないと考え、パート 2B の患者の組入れを 4 例で終了した。

³⁵⁾ 1 レジメン以上の前治療歴がある患者が対象とされた。なお、DAR 又は BOR に忍容性のない患者、抗 CD38 モノクローナル抗体医薬品若しくは BOR に対して抵抗性を有する患者、又は抗 BCMA 療法による前治療歴を有する患者は除外された。

³⁶⁾ 主要評価項目とされた中央判定による PFS について、DAR/Bd 群に対する本薬/Bd 群のハザード比を 0.67（PFS の中央値は、本薬/Bd 群で 25 カ月、DAR/Bd 群で 16.7 カ月）と仮定し、有意水準片側 2.5% の下でイベント数を約 280 件とした場合に、検出力が 92% と算出され、観察期間等を考慮し目標症例数が 478 例と算出された。

³⁷⁾ 第 1、4、8 及び 11 日目に BOR 1.3 mg/m² を皮下投与、並びに第 1、2、4、5、8、9、11 及び 12 日目に DEX 20 mg（75 歳超、BMI が 18.5 kg/m² 未満、糖質コルチコイドに関連する許容できない副作用の既往を有する、又は開始用量に忍容性がない場合は、10 mg に減量）を 1 日 1 回経口又は静脈内投与することとされ、合計 8 サイクル実施することとされた。

³⁸⁾ 1 サイクルを 21 日間（サイクル 9 以降は 28 日間）として、DAR 16 mg/kg を、第 1～3 サイクルでは QW、第 4～8 サイクルでは Q3W、第 9 サイクル以降は Q4W で静脈内投与することとされた。

³⁹⁾ DAR/Bd 群に無作為化されたが治療を受けなかった 2 例の患者は、再スクリーニングを受けた後に再無作為化された（本薬/Bd 群、DAR/Bd 群に各 1 例）。ITT 集団には 2 例の患者を 4 例の患者として扱った上で、無作為化を保持する対応がなされた。

験薬が投与されなかった 6 例（本薬/Bd 群 1 例、DAR/Bd 群 5 例）を除く 488 例（本薬/Bd 群：242 例、DAR/Bd 群：246 例）が安全性の解析対象とされた（うち、日本人患者は本薬/Bd 群 2 例）。

本試験の主要評価項目は IMWG 基準（Lancet Oncol 2016; 17: e328-46）に基づく中央判定による PFS⁴⁰⁾ と設定された。主要評価項目に係る本試験の統計解析計画の主な変更は表 44 のとおりであり、治験実施計画書改訂第 6 版（2023 年 9 月 20 日付け）で追加された中間解析（2023 年 10 月 2 日データカットオフ）が主解析と位置付けられた。

表 44 統計解析計画の主な変更（DREAMM-7 試験）

治験実施計画書	初版	改訂第 3 版	改訂第 5 版	改訂第 6 版
作成日				
改訂内容及び改訂理由	—	1 回目の中間解析の前に患者の登録が完了したため、1 回目の中間解析を削除し、それに伴い必要イベント数を変更した	眼障害を含めた全体的なベネフィット・リスクの特徴付けをより適切に行うため、中間解析を削除し、それに伴い必要イベント数を変更した	米国規制当局が PFS の主要解析時点における OS データのより高い maturity を要求したことから、PFS の最終解析時点を 4~6 カ月延長し、中間解析を追加した
中間解析及び実施目的	1 回目：有害性（Harm） 2 回目：無益性及び有効性	無益性及び有効性	—	有効性
中間解析の実施時期	1 回目：PFS イベント約 67 件（約 25%） 2 回目：PFS イベント約 187 件（約 70%）	PFS イベント約 214 件（約 80%）	—	PFS イベント約 250 件（約 89%）
最終解析の実施時期	PFS イベント 267 件	PFS イベント 268 件	PFS イベント 259 件	PFS イベント 280 件
多重性の調整方法	Haybittle-Peto 法	変更なし	—	Lan-DeMets 法に基づく O'Brien-Fleming 型の α 消費関数

—：該当なし

有効性について、主要評価項目とされた IMWG 基準（Lancet Oncol 2016; 17: e328-46）に基づく中央判定による PFS の中間解析結果及び Kaplan-Meier 曲線はそれぞれ表 45 及び図 3 のとおりであり、DAR/Bd 群に対する本薬/Bd 群の優越性が検証された。

表 45 PFS の中間解析結果（DREAMM-7 試験、ITT 集団、中央判定、2023 年 10 月 2 日データカットオフ）

	本薬/Bd 群	DAR/Bd 群
例数	243	251
死亡又は増悪数（%）	91 (37.4)	158 (62.9)
中央値 [95%CI]（カ月）	36.6 [28.4, —]	13.4 [11.1, 17.5]
ハザード比*1 [95%CI]	0.41 [0.31, 0.53] *2	
p 値（片側）*3	<0.00001	

—：推定不能、*1：前治療レジメン数（1、2 又は 3、4 以上）、BOR による前治療（あり、なし）及び R-ISS（stage I、II/III）を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデルにより算出、*2：有意水準に対応した 96.51%CI は [0.30, 0.54]、*3：層別 Log rank 検定（層別 Cox 比例ハザードモデルと同一の層別因子）、有意水準（片側）0.017462

⁴⁰⁾ 無作為化された日から最初に中央判定に基づく疾患進行が記録された日又は原因を問わない死亡のいずれか早い方までの期間と定義された。なお、以下の患者は、それぞれ該当する日で打ち切りとすることとされた。

- ・疾患進行又は死亡が認められておらず、新たな薬物治療を開始する前のベースライン後の十分な疾患評価が行われていない患者は、無作為化された日
- ・疾患進行又は死亡が認められておらず、ベースライン後の十分な評価があり、新たな薬物治療が開始された患者は、最後の疾患評価日
- ・追跡不能期間を延長した後に疾患進行又は死亡が認められた患者は、ベースライン後の疾患評価が行われていない場合は無作為化された日、疾患評価が実施されている場合は適切な評価日

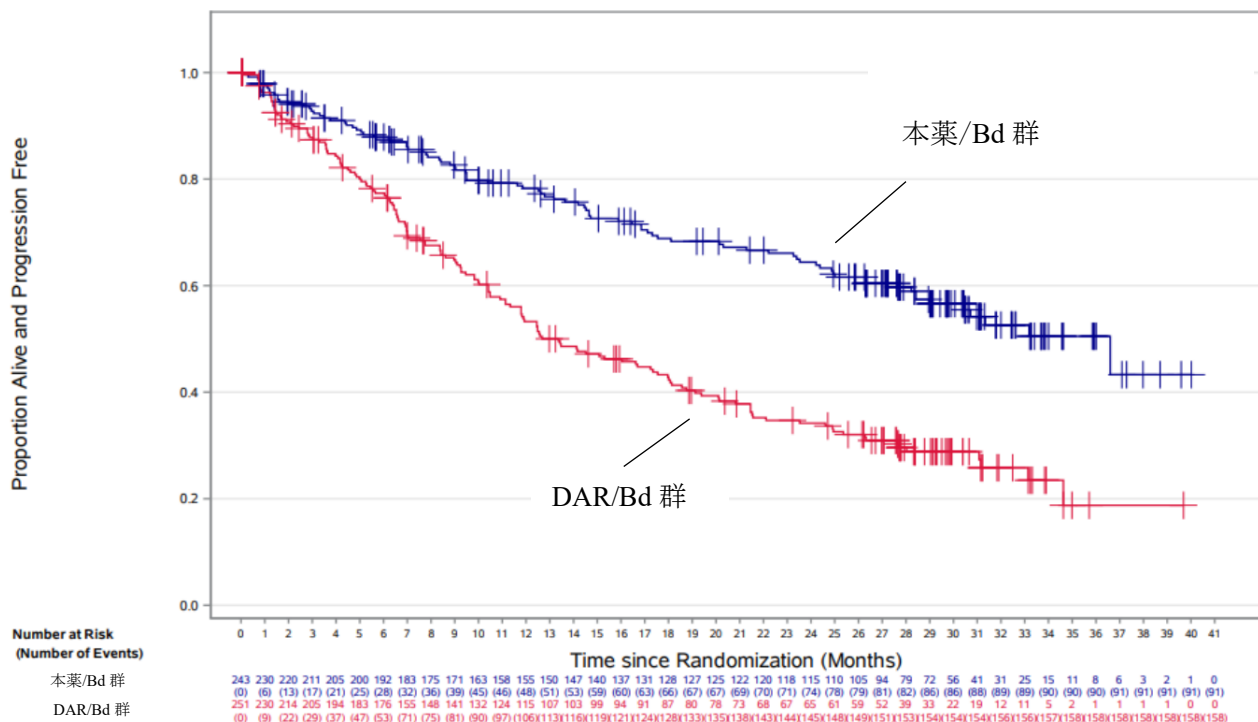


図3 PFSのKaplan-Meier曲線（DREAMM-7試験、ITT集団、中央判定、2023年10月2日データカットオフ）

安全性について、治験薬投与期間中又は最終投与後30日以内の死亡は、本薬/Bd群で18/242例(7.4%)、DAR/Bd群で22/246例(8.9%)に認められた。疾患進行による死亡（DAR/Bd群4例）を除く死因⁴¹⁾は、本薬/Bd群で出血及び敗血症各3例、心筋梗塞及び不明各1例並びにその他の事象10例⁴²⁾、DAR/Bd群で敗血症2例、出血及び脳卒中各1例及びその他の事象14例⁴³⁾あった。うち、本薬/Bd群のその他の事象3例⁴⁴⁾及び出血2例、及びDAR/Bd群のその他の事象2例⁴⁵⁾は、治験薬との因果関係が否定されなかった（日本人患者における死亡は認められなかった）。

⁴¹⁾ DREAMM-3、DREAMM-7、DREAMM-8及びDREAMM-12試験における死因は、症例報告書において以下の12項目から一つ選択する形で収集された。なお、「other (non-cardiovascular diagnosis) = その他の事象」として集計され、個々の症例報告書（自由記載欄）上に記載された死因は、各脚注へ具体的に記載する。

「cancer」、「cardiac arrhythmia」、「harmorrhage」、「heart failure」、「myocardial infraction」、「other cardiovascular diagnosis」、「pulmonary embolism (PE)」、「sepsis」、「stroke」、「suicide」、「trauma」、「other (non-cardiovascular diagnosis)」

⁴²⁾ COVID-19 2例、放射線療法の後期合併症、右側気管支肺炎、肺感染、肺炎、重篤な肺炎、腸間膜血管血栓症、急性両側性多区域性コロナウイルス肺炎及びCOVID-19感染による呼吸不全各1例

⁴³⁾ COVID-19肺炎 4例、COVID-19 2例、COVID肺炎、COVID-19疾患、COVID-19に関連する両側性肺炎、SARS-COV-2陽性による呼吸器感染、両側性肺炎、急性呼吸不全、呼吸不全、及び多発肋骨骨折を伴う胸部外傷・左肺の顕著な組織損傷及び顕著な脾臓転位各1例

⁴⁴⁾ 右側気管支肺炎、肺感染及び腸間膜血管血栓症各1例

⁴⁵⁾ COVID-19肺炎及びSARS-COV-2陽性による呼吸器感染各1例

7.1.2.2 国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-2、5.3.5.1-3：DREAMM-8 試験メインコホート＜2020 年 10 月～実施中〔データカットオフ日：2024 年 1 月 29 日〕＞、全日本人集団⁴⁶⁾＜2022 年 1 月～実施中〔データカットオフ日：2024 年 5 月 27 日〕＞）

再発又は難治性の MM 患者⁴⁷⁾（目標症例数：300 例⁴⁸⁾）を対象に、本薬/Pd 投与と VPd 投与の有効性及び安全性を比較することを目的とした非盲検無作為化試験が、本邦を含む 18 の国又は地域、95 施設で実施された。なお、本試験ではメインコホートとは別に、日本人患者を追加で組み入れる日本人拡大コホートが設定されているが、本報告書では特に記載のない限りメインコホートの結果を DREAMM-8 試験として記載する。また、日本人患者については、メインコホートと日本人拡大コホートに組み入れられた患者を合わせて評価を行うことが計画され、当該試験成績は「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項に記載する。

用法・用量は、本薬/Pd 群では、1 サイクルを 28 日間として、Pd⁴⁹⁾との併用で、第 1 サイクルは本薬 2.5 mg/kg、第 2 サイクル以降は本薬 1.9 mg/kg を Q3W で 30 分以上かけて静脈内投与することとされ、VPd 群では、1 サイクルを 21 日間として、VPd⁵⁰⁾投与することとされた。いずれの群も疾患進行又は投与中止基準に該当するまで投与を継続することとされた。

本試験に登録され、無作為化された 302 例（本薬/Pd 群：155 例、VPd 群：147 例）が ITT 集団とされ、有効性の解析対象とされた（うち、日本人患者は本薬/Pd 群 3 例、VPd 群 6 例）。ITT 集団のうち、治験薬が投与されなかった 7 例（本薬/Pd 群 5 例、VPd 群 2 例）を除く 295 例（本薬/Pd 群：150 例、VPd 群：145 例）が安全性の解析対象とされた（うち、日本人患者は本薬/Pd 群 3 例、VPd 群 6 例）。

本試験の主要評価項目は IMWG 基準（Lancet Oncol 2016; 17: e328-46）に基づく中央判定による PFS⁵¹⁾と設定された。主要評価項目に係る本試験の統計解析計画の主な変更は表 46 のとおりであり、治験実施計画書改訂第 4 版（2023 年 9 月 28 日付け）で追加された中間解析（2024 年 1 月 29 日データカットオフ）が主解析と位置付けられた。

⁴⁶⁾ メインコホートに組み入れられた日本人集団及び日本人拡大コホートに組み入れられた被験者。

⁴⁷⁾ LENを含む1レジメン以上の前治療歴がある患者が対象とされた。なお、POMの前治療歴がある若しくは忍容性がない、BORに対する忍容性がない若しくは抵抗性がある、又は抗BCMA療法の前治療歴がある患者は除外された。

⁴⁸⁾ 主要評価項目とされた中央判定による PFS について、VPd 群に対する本薬/Pd 群のハザード比を 0.60（PFS の中央値は本薬/Pd 群で 20 カ月、VPd 群で 12 カ月）と仮定し、有意水準片側 2.5%の下でイベント数を約 173 件とした場合に、検出力が 90%と算出され、観察期間等を考慮し目標症例数が約 300 例と算出された。

⁴⁹⁾ 第1～21日目にPOM 4 mgを経口投与、並びに第1、8、15及び22日目にDEX 40 mg（75歳超、併存疾患を有する、又は開始用量に忍容性がない場合は、20 mgに減量可能）を経口投与することとされた。

⁵⁰⁾ 第1～14日目にPOM 4 mgを経口投与、第1、4、8及び11日目（第9サイクル以降は第1及び8日目）にBOR 1.3 mg/m²を皮下投与、並びに第1、2、4、5、8、9、11及び12日目（第9サイクル以降は第1、2、8及び9日目）にDEX 20 mgを経口投与（75歳超の患者、併存疾患を有する、又は開始用量に忍容性がない場合は、10 mgに減量可能）することとされた。

⁵¹⁾ 無作為化された日から最初に中央判定に基づく疾患進行が記録された日又は原因を問わない死亡のいずれか早い方までの期間と定義された。なお、以下の患者は、それぞれ該当する日で打ち切りとすることとされた。

- ・疾患進行又は死亡が認められておらず、新たな薬物治療を開始する前のベースライン後の十分な疾患評価が行われていない患者は、無作為化された日
- ・疾患進行又は死亡が認められておらず、ベースライン後の十分な評価があり、新たな薬物治療が開始された患者は、最後の疾患評価日
- ・追跡不能期間を延長した後に疾患進行又は死亡が認められた患者は、ベースライン後の疾患評価が行われていない場合は無作為化された日、疾患評価が実施されている場合は適切な評価日

表 46 統計解析計画の主な変更 (DREAMM-8 試験)

治験実施計画書	初版	改訂第 2 版	改訂第 3 版	改訂第 4 版
作成日				
改訂内容及び改訂理由	—	患者の登録速度が想定より遅いため、追跡期間を延長することで、事前に規定した目標 PFS イベント数をより少ない症例数で達成できるという予測に基づき、目標症例数を変更した	IDMC チャーターに規定されていた症例数再推定の概要を治験実施計画書にも記載した	米国規制当局が PFS の主要な結果が得られる時点での OS データについて、当初の計画よりさらに高い maturity を求めたことから、約 6 カ月の試験期間を延長したため、PFS の主要解析時点を変更し、中間解析を追加した
中間解析及び実施目的	有害性	変更なし	変更なし	1 回目：有害性 2 回目：有効性
中間解析の実施時期	PFS イベント約 35 件 (約 25%)	変更なし	変更なし	1 回目：PFS イベント約 35 件 (約 25%) 2 回目：PFS イベント約 145 件 (約 84%)
症例数再推定	IDMC のチャーターに症例数再推定の詳細を規定することを記載	変更なし	条件付き検出力に基づく症例数再推定 (Stat Med, 2011; 30: 3267-84)。PFS イベントは最大 163 件まで増加させることが可能とされた	変更なし
最終解析の実施時期	PFS イベント 139 件	変更なし	PFS イベント 139 件、かつ最低 6 カ月の追跡	PFS イベント 173 件
検出力	85%	変更なし	変更なし	>90%
目標症例数	450 例	300 例	変更なし	変更なし

—：該当なし

なお、表 46 に提示した内容のうち、本試験の統計解析計画の変更及び症例数再推定の詳細な経緯は以下のとおりである。治験実施計画書初版 (20 年 月 日付け) では、1 回目の中間解析の時点で症例数再推定を実施する可能性がある旨を規定した上で、IDMC のチャーター (version 4.0、20 年 月 日付け) に症例数再推定の詳細を規定し、163 件を上限として PFS イベント数を増やすことを可能としていた。しかしながら、IDMC による評価の結果、IDMC はイベント数を変更せずに試験を継続することを勧告した。一方、治験実施計画書改訂第 4 版 (20 年 月 日付け) における改訂は、米国規制当局が本試験の主要な結果が得られる時点での OS データについて、当初の計画よりさらに高い maturity を求めたことを踏まえて実施された。米国規制当局からのフィードバックを受領した時点で本試験の患者登録は完了していたため、必要な OS イベントを得るために試験期間を延長する必要があることから約 6 カ月延長した。これに伴い PFS の主要解析時期が遅れると想定し、その時点の推定 PFS イベント数を 139 件 (治験実施計画書改訂第 3 版) から 173 件 (治験実施計画書改訂第 4 版) に変更するとともに、2 回目の中間解析を追加した。申請者は、当該改訂に基づく最終的な試験計画において、シミュレーションに基づき第一種の過誤確率は適切に制御されていることが確認できたことから、必要イベント数の変更は適切であった旨を説明している。なお、中間解析の実施に伴う第一種の過誤確率の制御には、Lan-DeMets 法に基づく O'Brien-Fleming 型の α 消費関数を用いることとされた。

有効性について、主要評価項目とされた IMWG 基準（Lancet Oncol 2016; 17: e328-46）に基づく中央判定による PFS の中間解析結果及び Kaplan-Meier 曲線はそれぞれ表 47 及び図 4 のとおりであり、VPd 群に対する本薬/Pd 群の優越性が検証された。

表 47 PFS の解析結果（DREAMM-8 試験、ITT 集団、中央判定、2024 年 1 月 29 日データカットオフ）

	本薬/Pd 群	VPd 群
例数	155	147
死亡又は増悪数 (%)	62 (40.0)	80 (54.4)
中央値 [95%CI] (カ月)	— [20.6, —]	12.7 [9.1, 18.5]
ハザード比*1 [95%CI]	0.52 [0.37, 0.73] *2	
p 値 (片側) *3	<0.001	

—：推定不能、*1：前治療レジメン数（1、2 又は 3、4 以上）及び BOR による前治療（あり、なし）を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデルにより算出、*2：有意水準に対応した 97.33%CI は [0.35, 0.76]、*3：層別 Log rank 検定（層別 Cox 比例ハザードモデルと同一の層別因子）、有意水準（片側）0.013361

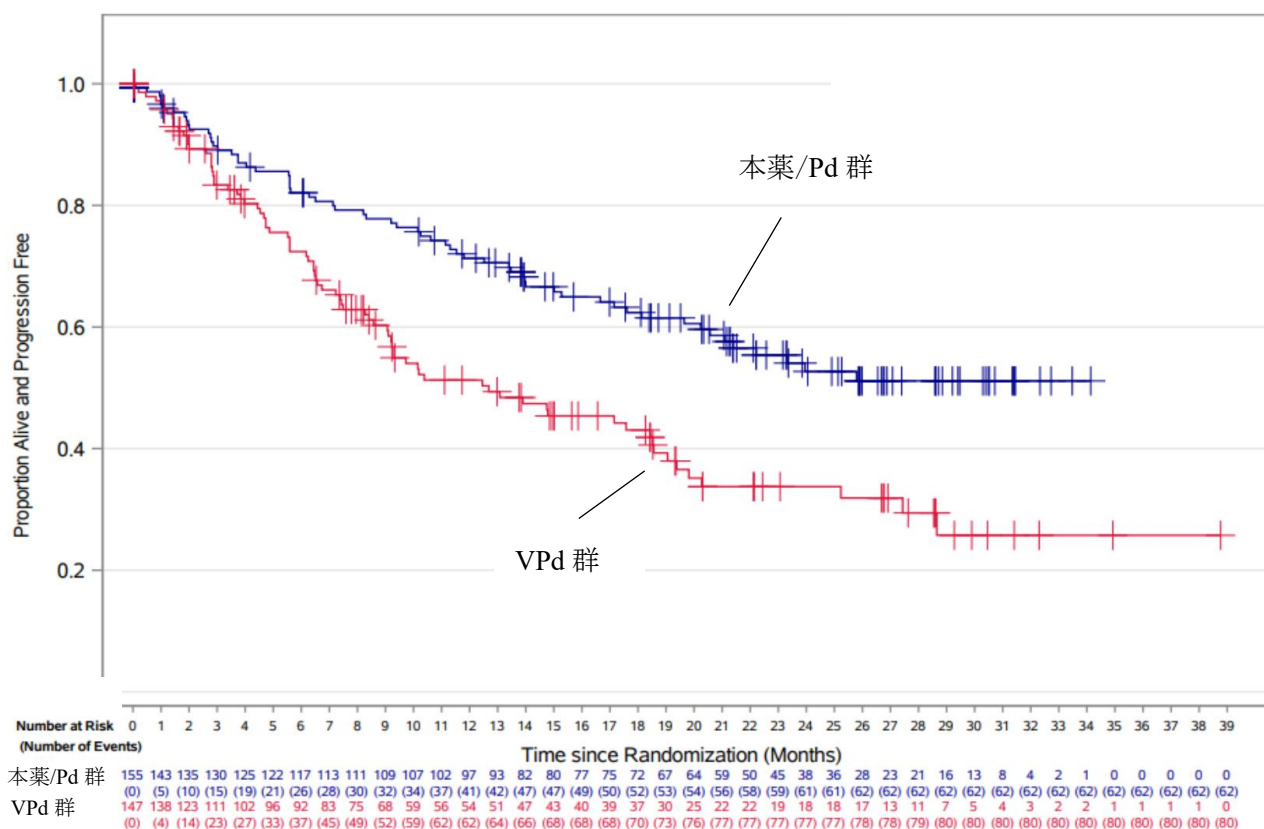


図 4 PFS の Kaplan-Meier 曲線（DREAMM-8 試験、ITT 集団、中央判定、2024 年 1 月 29 日データカットオフ）

安全性について、治験薬投与期間中又は最終投与後 30 日以内の死亡は、本薬/Pd 群で 14/150 例 (9.3%)、VPd 群で 16/145 例 (11.0%) に認められた。疾患進行による死亡（本薬/Pd 群 3 例、VPd 群 4 例）を除く死因⁴¹⁾は、本薬/Pd 群で心筋梗塞、肺塞栓症、脳卒中各 1 例及びその他の事象 8 例⁵²⁾、VPd 群で脳卒中 1 例及びその他の事象 11 例⁵³⁾であった。うち、本薬/Pd 群のその他の事象 1 例⁵⁴⁾は、治験薬との因果関係が否定されなかった（日本人患者における死亡は認められなかった）。

⁵²⁾ COVID-19感染3例、COVID-19、前胸部痛、自然死、肺炎及び重症肺炎各1例

⁵³⁾ 不明2例、誤嚥性肺炎、下気道感染、急性肺水腫、グラム陰性敗血症、敗血症、COVID-19、全身健康状態低下、肺炎及び死因不明各1例

⁵⁴⁾ 肺炎

7.1.2.3 国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1：DREAMM-3 試験＜2020年4月～実施中〔データカットオフ日：2022年9月12日〕＞）

再発又は難治性のMM患者⁵⁵⁾（目標症例数：約320例⁵⁶⁾）を対象に、本薬単独投与とPd投与の有効性及び安全性を比較することを目的とした非盲検無作為化試験が、本邦を含む18の国又は地域、108施設で実施された。

用法・用量は、本薬群では、1サイクルを21日間として、本薬2.5 mg/kgをQ3Wで静脈内投与、Pd群では1サイクルを28日間としてPd⁵⁷⁾を投与することとされ、いずれの群も疾患進行又は投与中止基準に該当しない限り、投与を継続することとされた。

本試験に登録され、無作為化された325例（本薬群218例、Pd群107例）がITT集団とされ、全例が有効性の解析対象とされた（うち、日本人患者は本薬群12例、Pd群5例）。ITT集団のうち、治験薬が投与されなかった6例（本薬群1例、Pd群5例）を除く319例（本薬群217例、Pd群102例）が安全性の解析対象とされた（うち、日本人患者は本薬群12例、Pd群5例）。

有効性について、主要評価項目とされたIMWG基準（Lancet Oncol 2016; 17: e328-46）に基づく治験責任医師判定によるPFSは、Pd群に対して本薬群は統計学的に有意な延長は示されなかった（ハザード比[95%CI]：1.03 [0.72, 1.47]、層別Cox比例ハザードモデル⁵⁸⁾、有意水準（片側）0.025）。

安全性について、治験薬投与期間中又は最終投与後30日以内の死亡は、本薬群で16/217例（7.4%）、Pd群で13/102例（12.7%）に認められた。疾患進行による死亡（本薬群10例、Pd群3例）以外の死因⁴¹⁾は、本薬群で敗血症2例及びその他の事象4例⁵⁹⁾、Pd群で心不全2例、敗血症及びその他の心血管系疾患各1例⁶⁰⁾及びその他の事象6例⁶¹⁾であった。うち、Pd群のその他の事象1例⁶²⁾は、治験薬との因果関係が否定されなかった（日本人患者における死亡は認められなかった）。

7.1.3 海外臨床試験

7.1.3.1 海外第Ⅰ相試験（CTD 5.3.3.2-1、5.3.3.2-2：DREAMM-1 試験＜2014年7月～2019年8月＞）

再発又は難治性のMM患者等⁶³⁾（目標症例数：計約80～95例）を対象に、本薬単独投与の安全性等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外9施設で実施された。

本試験は用量漸増パート及び用量拡大パートで構成され、用法・用量は、1サイクルを21日間として、用量漸増パートでは本薬0.03、0.06、0.12、0.24、0.48、0.96、1.92、2.50、3.40及び4.60 mg/kg、用量拡大パートでは本薬3.40 mg/kgをQ3Wで静脈内投与することとされた。

⁵⁵⁾ 前治療としてLEN及びプロテアソーム阻害薬を含む2レジメン以上の治療歴がある患者が対象とされた。

⁵⁶⁾ 主要評価項目とされた治験責任医師判定によるPFSについて、Pd群に対する本薬群のハザード比を0.57（PFSの中央値は本薬群で7カ月、Pd群で4カ月）と仮定し、有意水準片側2.5%の下でイベント数を151件（割付比率は、本薬群：Pd群＝2：1）とした場合に、検出力が90%と算出され、観察期間等を考慮し目標症例数が約320例と算出された。

⁵⁷⁾ 第1～21日目にPOM 4 mgを経口投与、並びに第1、8、15及び22日目にDEX 40 mg（75歳超の場合、20 mgに減量）を経口投与することとされた。

⁵⁸⁾ 抗CD38モノクローナル抗体医薬品の使用の有無、ISS（stage I / II、III）及び前治療レジメン数（3以下、4以上）が層別因子とされた。

⁵⁹⁾ 心肺停止、熱性感染症、自動車事故による死亡及び心停止

⁶⁰⁾ 心停止

⁶¹⁾ 敗血症、COVID-19、呼吸器感染、COVID-19感染症、肺炎及び敗血症性ショック

⁶²⁾ 敗血症

⁶³⁾ 用量漸増パートでは、再発又は難治性のMM患者、用量拡大パートでは再発又は難治性のMM患者及びBCMA発現が認められるリンパ腫（DLBCL又はFL）患者が対象とされた。本報告書では、用量漸増パート及び用量拡大パートのMMコホートの結果を示す。

本試験に登録された 73 例全例に本薬が投与され、安全性の解析対象とされた。また、用量漸増パートの 38 例が DLT の評価対象とされた。

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

安全性について、治験薬投与期間中又は最終投与後 30 日以内の死亡は 2/73 例 (2.7%) に認められ、いずれも疾患進行による死亡であった。

7.1.3.2 海外第 I / II 相試験 (CTD 5.3.5.2-3 : DREAMM-6 試験 アーム B⁶⁴⁾ <2018 年 9 月～実施中 [データカットオフ日 : 2023 年 2 月 28 日] >)

再発又は難治性の MM 患者 (目標症例数 : 107 例) を対象に、本薬/Bd 投与の安全性及び有効性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 26 施設で実施された。

本試験のアーム B は、用量漸増パート及び用量拡大パートで構成され、用法・用量は、1 サイクルを 21 日間として、用量漸増パートでは、Bd⁶⁵⁾ との併用で、本薬 2.5 及び 3.4 mg/kg を Q3W で静脈内投与、用量拡大パートでは、Bd⁶⁵⁾ との併用で、本薬の用量として 3 用量 (1.9、2.5 又は 3.4 mg/kg) 及び用法として 4 種類を組み合わせた用法・用量⁶⁶⁾ により投与することとされた。

本試験のアーム B に登録された 107 例全例に本薬が投与され、安全性の解析対象とされた。また、用量漸増パートの 13 例が DLT の評価対象とされた。

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

有効性について、主要評価項目とされた用量拡大パートにおける IMWG 基準 (Lancet Oncol 2016; 17: e328-46) に基づく治験責任医師判定による奏効 (PR 以上) 率 (%) ⁶⁷⁾ は 70.1 (75/107 例) であった。

安全性について、治験薬投与期間中又は最終投与後 30 日以内の死亡は 10/107 例 (9.3%) に認められ、疾患進行による死亡 7 例を除く死因は、多臓器不全増悪 (1.9 mg/kg Q6W (STRETCH 法) 群)、COVID-19 (2.5 mg/kg Q6W (step-down STRETCH 法) 群) 及び肝不全 (3.4 mg/kg Q3W (SINGLE 法) 群) 各 1 例であった。うち、COVID-19 及び肝不全各 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.1.3.3 海外第 II b 相試験 (CTD 5.3.5.2-1、5.3.5.2-2 : DREAMM-2 試験<2018 年 6 月～2022 年 3 月>)

再発又は難治性の MM 患者⁶⁸⁾ (目標症例数 : 130 例) を対象に、本薬単独投与の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検無作為化比較試験が、海外 58 施設で実施された。

用法・用量は、1 サイクルを 21 日間として、本薬 2.5 又は 3.4 mg/kg を Q3W で静脈内投与することとされ、疾患進行又は投与中止基準に該当しない限り投与を継続することとされた。

⁶⁴⁾ 本薬をLdと併用投与するアームA、及び本薬/Bdを投与するアームBで構成され、本申請においてはアームBの試験成績が評価資料として提出された。

⁶⁵⁾ 第1、4、8及び11日目にBOR 1.3 mg/m²を皮下又は静脈内投与、並びに第1、2、4、5、8、9、11及び12日目にDEX 20 mg (75歳超、BMIが18.5 kg/m²未満、糖質コルチコイドに関連する許容できない副作用の既往を有する場合は、減量可能) を1日1回経口又は静脈内投与することとされ、合計8サイクル実施することとされた。

⁶⁶⁾ 以下の①～⑧のいずれかの方法で本薬を投与することとされた。

- ・各サイクルの第1日目に①1.9、②2.5又は③3.4 mg/kgを投与 (SINGLE法)
- ・各サイクルの第1及び8日目に④1.25又は⑤1.7 mg/kgずつ投与 (SPLIT法)
- ・2サイクル毎の第1日目 (即ち、6週毎) に⑥1.9又は⑦2.5 mg/kgを投与 (STRETCH法)
- ・⑧第1サイクルの第1日目に2.5 mg/kgを投与し、以降は2サイクル毎の第1日目に1.9 mg/kgを投与 (step down STRETCH 法)

⁶⁷⁾ 計8コホート (上記①～⑧) の併合結果。なお、各コホート別のVGPR以上の奏効率 (%) の結果は、①33、②67、③44、④54、⑤50、⑥25、⑦50、⑧58であった。

⁶⁸⁾ 抗CD38モノクローナル抗体医薬品を含む3レジメン以上の前治療歴があり、かつ免疫調節薬及びプロテアソーム阻害薬に抵抗性がある患者が対象とされた。

本試験に登録され、無作為化された 196 例（2.5 mg/kg 群：97 例、3.4 mg/kg 群：99 例）が ITT 集団とされ、有効性の解析対象とされた。ITT 集団のうち、本薬（凍結液剤）が少なくとも 1 回投与された 193 例（2.5 mg/kg 群：95 例、3.4 mg/kg 群：98 例）が安全性の解析対象とされた。

また、本試験では本薬（凍結乾燥製剤）3.4 mg/kg Q3W を投与するコホートが別途設定され、登録された 25 例が ITT 集団とされ、有効性の解析対象とされた。ITT 集団のうち、本薬（凍結乾燥製剤）が投与された 24 例が安全性の解析対象とされた⁶⁹⁾。

有効性について、主要評価項目とされた IMWG 基準（Lancet Oncol 2016; 17: e328-46）に基づく中央判定による奏効（PR 以上）率（%）は、2.5 mg/kg 群（凍結液剤）で 32.0（31/97 例）、3.4 mg/kg 群（凍結液剤）で 35.4（35/99 例）、3.4 mg/kg 群（凍結乾燥製剤）で 52.0（13/25 例）であった。

安全性について、治験薬投与期間中又は最終投与後 30 日以内の死亡は、2.5 mg/kg 群（凍結液剤）で 8/95 例（8.4%）、3.4 mg/kg 群（凍結液剤）で 16/99⁷⁰⁾ 例（16.2%）、3.4 mg/kg 群（凍結乾燥製剤）で 2/24 例（8.3%）に認められた。疾患進行による死亡（2.5 mg/kg 群（凍結液剤）6 例、3.4 mg/kg 群（凍結液剤）8 例、3.4 mg/kg 群（凍結乾燥製剤）2 例）を除く死因は、2.5 mg/kg 群（凍結液剤）で心筋梗塞及び敗血症各 1 例、3.4 mg/kg 群（凍結液剤）で敗血症 2 例、閉塞性水頭症による中枢性脳ヘルニア及び多発性骨髄腫に続発した血小板減少症に由来する凝固障害による脳幹を圧迫する血腫、出血、心不全、呼吸器感染、脳出血及びマクロファージ活性化症候群各 1 例であった。うち、2.5 mg/kg 群（凍結液剤）の敗血症 1 例、3.4 mg/kg 群（凍結液剤）の脳出血及びマクロファージ活性化症候群各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.2 参考資料

7.2.1 海外試験

7.2.1.1 海外第 I 相試験（CTD 5.3.3.3-1：DREAMM-12 試験 パート 1<2020 年 10 月～実施中 [データカットオフ日：2022 年 9 月 15 日]>）

腎機能障害を有する再発又は難治性の MM 患者（目標症例数：最大 36 例）を対象⁷¹⁾ に、本薬の安全性等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 25 施設で実施された。

本試験に登録された 23 例全例に本薬が投与され、安全性の解析対象とされた。

治験薬投与期間中又は最終投与後 30 日以内の死亡は 2/23 例（8.7%）に認められた。疾患進行による死亡 1 例を除く死因⁴¹⁾ は、その他の事象 1 例⁷²⁾ であり、治験薬との因果関係は否定された。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 審査方針について

機構は、再発又は難治性の MM 患者に対する本薬/Bd 及び本薬/Pd 投与の有効性及び安全性については、DREAMM-7 及び DREAMM-8 試験の結果を中心に評価する方針とし、日本人患者における有効性及び安全性については、「国際共同治験に関する基本的考え方について」（平成 19 年 9 月 28 日付け薬食

⁶⁹⁾ 3.4 mg/kg 群（凍結乾燥製剤）に登録された 25 例のうち、1 例は凍結乾燥製剤は投与されずに、凍結液剤が投与されたことから、当該症例の安全性は 3.4 mg/kg 群（凍結液剤）として評価された。

⁷⁰⁾ 3.4 mg/kg 群（凍結乾燥製剤）に登録されたものの、凍結乾燥製剤は投与されずに、凍結液剤が投与された 1 例を含む。

⁷¹⁾ パート 1 として、腎機能が正常又は軽度（iGFR：60 mL/min 以上）若しくは重度（iGFR：15～29 mL/min）の患者を対象とし、パート 2 として末期腎不全の患者を対象とされた。パート 2 は試験実施中であり、今般の申請はパート 1 の結果が提示された。

⁷²⁾ 腸管虚血

審査発第 0928010 号)、「「国際共同治験に関する基本的考え方(参考事例)」の一部改正について」(令和 3 年 12 月 10 日付け事務連絡)、「国際共同治験の計画及びデザインに関する一般原則に関するガイドラインについて」(平成 30 年 6 月 12 日付け薬生薬審発 0612 第 1 号)等を踏まえ、DREAMM-7 及び DREAMM-8 試験等に基づき体系的に検討する方針とした。なお、DREAMM-3 試験は本薬単独投与が検討された試験であることから、安全性評価に用いることとした。

7.R.2 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、再発又は難治性の MM 患者に対する本薬/Bd 及び本薬/Pd 投与の有効性は示されたと判断した。

7.R.2.1 対照群について

申請者は、DREAMM-7 及び DREAMM-8 試験における対照群の設定根拠について、以下のように説明している。

DREAMM-7 試験の計画当時(2019~2020 年)、DAR/Bd 投与は NCCN ガイドライン(v.3.2018)、ESMO ガイドライン(Ann Oncol 2017; 28: iv52-61)及び造血器腫瘍診療ガイドライン 2018 年版補訂版(日本血液学会編)において、DREAMM-7 試験の対象患者に対する治療選択肢として推奨されていたこと等から、DREAMM-7 試験の対照群として DAR/Bd 投与を設定した。

また、DREAMM-8 試験の計画当時(2019~2020 年)、VPd 投与は NCCN ガイドライン(v.3.2018)、ESMO ガイドライン(Ann Oncol 2017; 28: iv52-61)及び造血器腫瘍診療ガイドライン 2018 年版補訂版(日本血液学会編)において、再発又は難治性の MM 患者に対する治療選択肢として推奨されていた。特に、LEN に抵抗性の患者に対して LEN と同様に免疫調節薬である POM の有効性が報告されていたこと(Lancet Oncol 2019; 20: 781-94)を踏まえ、POM を含むレジメンである VPd 投与の有効性が期待されたことから、LEN を含む 1 レジメン以上の前治療歴を有する患者を対象とした DREAMM-8 試験の対照群として VPd 投与を設定した。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.2.2 有効性の評価項目について

申請者は、DREAMM-7 及び DREAMM-8 試験の有効性の評価項目について、以下のように説明している。

MM は、既存の治療法では治癒が困難な再発を繰り返す難治性の疾患である。再発又は難治性の MM 患者において PFS が延長することは、病勢進行の遅延、次治療までの期間の延長等が期待でき(Leukemia 2006; 20: 1467-73)、臨床的意義があると考えことから、DREAMM-7 及び DREAMM-8 試験の主要評価項目として PFS を設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明は概ね理解可能である。ただし、本薬/Bd 及び本薬/Pd 投与の有効性を考察するにあたっては、副次評価項目として設定された OS の結果も重要と考えることから、本薬/Bd 及び本薬/Pd 投与の有効性については、主要評価項目として設定された IMWG 基準に基づく中央判定による PFS を中心に評価し、OS についても確認することとした。

7.R.2.3 有効性の評価結果について

申請者は、DREAMM-7 及び DREAMM-8 試験における有効性の評価結果について、それぞれ以下のよう

① DREAMM-7 試験

主要評価項目とされた IMWG 基準に基づく中央判定による PFS について、DAR/Bd 群に対する本薬/Bd 群の優越性が検証された (7.1.2.1 参照)。なお、DREAMM-7 試験では、試験開始後に有効性に係る統計解析計画が変更された (表 44 参照)。当初の中間解析で試験全体の第一種の過誤確率の制御方法として計画していた Haybittle-Peto 法では、中間解析の時期及び回数によらず、常に一定の非常に小さい有意水準を設定していたが、より mature なデータに対して有効性を評価することを考慮して、PFS に基づく有効性が明確な場合には早期有効性中止を検討しやすい Lan-DeMets 法に基づく O'Brien-Fleming 型の α 消費関数に変更した。進行中の DREAMM-7 試験の結果を参照せずに変更したことから試験の結果解釈に及ぼす影響はなく、第一種の過誤確率の増大もないと考える。

主要評価項目において本薬/Bd 群の DAR/Bd 群に対する優越性が示された場合に、副次評価項目である OS 及び奏効期間について、階層的な仮説検定を実施する計画とされた。なお、OS の中間解析の実施に伴う第一種の過誤確率の制御には、Lan-DeMets 法に基づく O'Brien-Fleming 型の α 消費関数を用いることとされた。

OS の中間解析結果⁷³⁾ 及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 48 及び図 5 のとおりであった。

表 48 OS の中間解析結果 (DREAMM-7 試験、ITT 集団、2023 年 10 月 2 日データカットオフ)

	本薬/Bd 群	DAR/Bd 群
例数	243	251
死亡数 (%)	54 (22.2)	87 (34.7)
中央値 [95%CI] (カ月)	— [—, —]	— [—, —]
ハザード比*1 [95%CI]	0.57 [0.40, 0.80]	
p 値 (片側) *2	0.00049	

— : 推定不能、*1 : 前治療レジメン数 (1、2 又は 3、4 以上)、BOR による前治療 (あり、なし) 及び R-ISS (stage I、II/III) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデルにより算出、*2 : 層別 Log rank 検定 (層別 Cox 比例ハザードモデルと同一の層別因子)、有意水準 (片側) 0.00038

⁷³⁾ OS の解析は、中間解析 3 回 (①PFS の中間解析時、②PFS の最終解析時又は約 178 件の OS イベント発生時、③約 266 件の OS イベント発生時) 及び最終解析 (355 件の OS イベント発生時) が計画されており、本解析は PFS の中間解析時点の結果である。

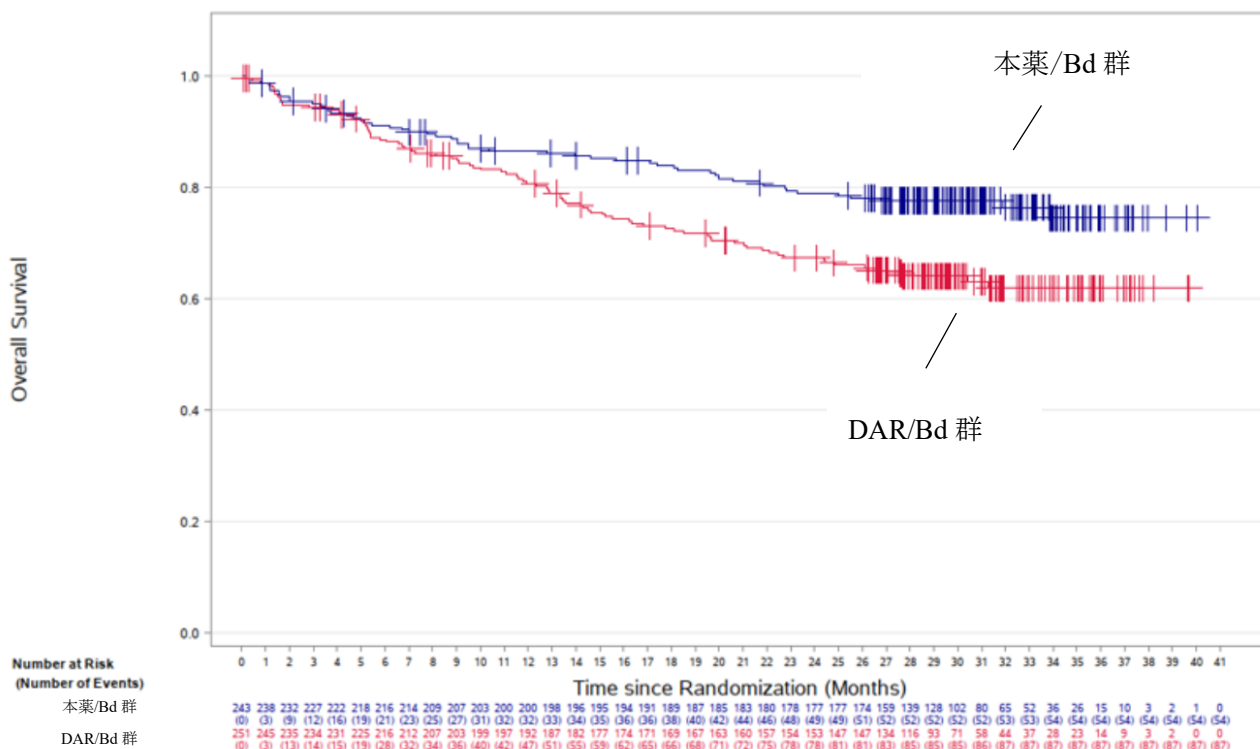


図5 OSのKaplan-Meier曲線（DREAMM-7試験、ITT集団、2023年10月2日データカットオフ）

② DREAMM-8試験

主要評価項目とされたIMWG基準に基づく中央判定によるPFSについて、VPd群に対する本薬/Pd群の優越性が検証された（7.1.2.2参照）。主要評価項目において本薬/Pd群のVPd群に対する優越性が示された場合に、副次評価項目であるOSについて、階層的な仮説検定を実施する計画とされた。なお、OSの中間解析の実施に伴う第一種の過誤確率の制御には、Lan-DeMets法に基づくO'Brien-Fleming型の α 消費関数を用いることとされた。

OSの解析結果⁷⁴⁾及びKaplan-Meier曲線は、それぞれ表49及び図6のとおりであった。

表49 OSの解析結果（DREAMM-8試験、ITT集団、2024年1月29日データカットオフ）

	本薬/Pd群	VPd群
例数	155	147
死亡数(%)	49 (31.6)	56 (38.1)
中央値[95%CI] (カ月)	— [33.0, —]	— [25.2, —]
ハザード比*1 [95%CI]	0.77 [0.53, 1.14]	
p値(片側)*2	0.095	

—：推定不能、*1：前治療レジメン数（1、2又は3、4以上）及びBORによる前治療（あり、なし）を層別因子とした層別Cox比例ハザードモデルにより算出、*2：層別Logrank検定（層別Cox比例ハザードモデルと同一の層別因子）、有意水準（片側）0.0013

⁷⁴⁾ OSの解析は中間解析3回（PFSの中間解析時、PFSの最終解析時又は約130件のOSイベント発生時、約163件のOSイベント発生時）及び最終解析（217件のOSイベント発生時）が計画されており、当該解析はPFSの中間解析時点である。

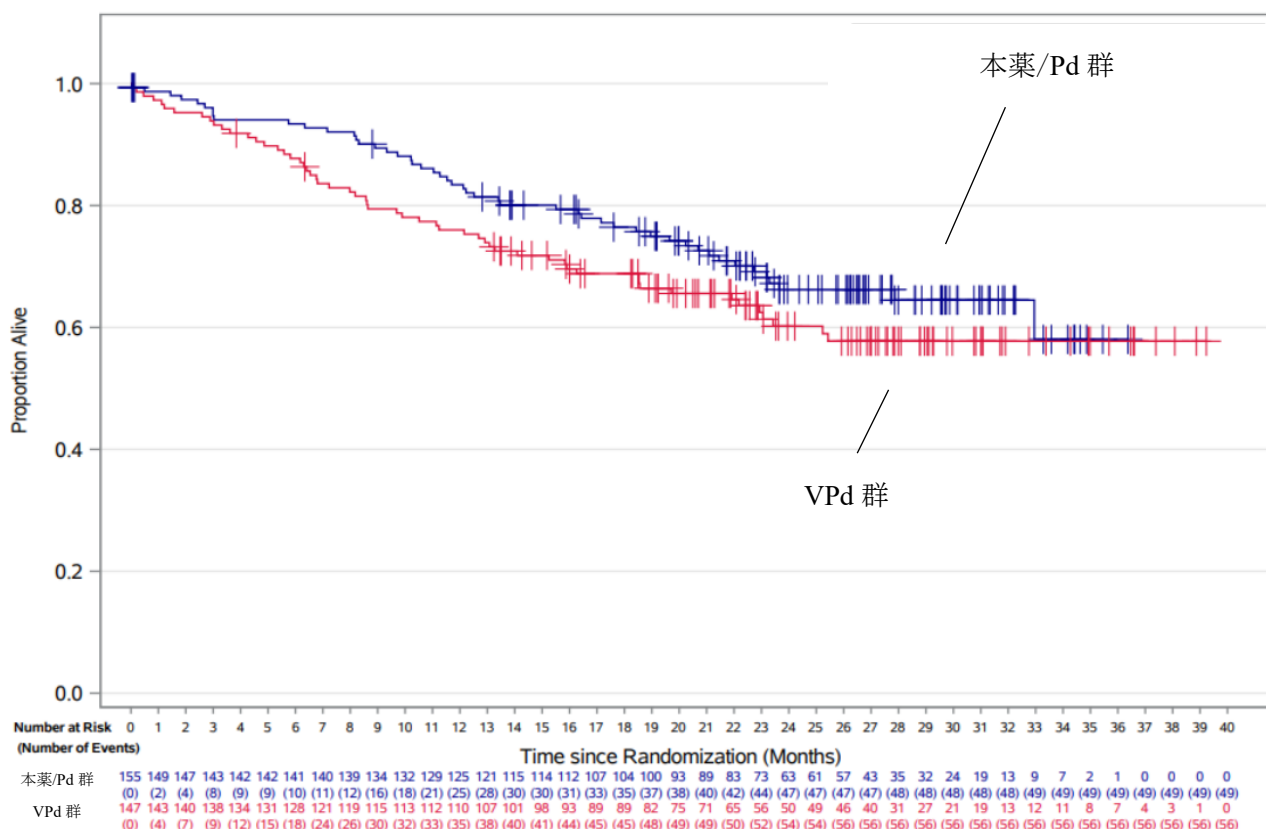


図 6 OS の Kaplan-Meier 曲線（DREAMM-8 試験、ITT 集団、2024 年 1 月 29 日データカットオフ）

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

下記の点から、再発又は難治性の MM 患者に対する本薬/Bd 及び本薬/Pd 投与の有効性は示されたと判断した。

- DREAMM-7 及び DREAMM-8 試験の主要評価項目とされた IMWG 基準に基づく中央判定による PFS について、本薬/Bd 及び本薬/Pd 群のいずれも対照群に対する優越性が検証され、かつ得られた結果は臨床的に意義があると考えること
- DREAMM-7 及び DREAMM-8 試験において、現時点では本薬/Bd 及び本薬/Pd 群のいずれも対照群と比較して OS が短縮する傾向は認められなかったこと

7.R.2.4 日本人患者における有効性について

申請者は、DREAMM-7 及び DREAMM-8 試験における日本人患者の有効性について、それぞれ以下のように説明している。

① DREAMM-7 試験

DREAMM-7 試験に日本からの参画を決定した時点ですでに本試験への患者登録期間が限られていたことから、別途日本人拡大コホートを設定して、本試験のメインコホートへの患者登録期間終了後も日本人患者の登録を継続し、日本人拡大コホートにおける日本人患者の本薬/Bd 投与の有効性を検討した

(なお、結果としてメインコホートに組み入れられた日本人患者は2例⁷⁵⁾ (いずれも本薬/Bd群)であった)。日本人拡大コホートにおける有効性⁷⁶⁾について、主要評価項目とされたIMWG基準に基づく中央判定によるPFSの解析結果及びKaplan-Meier曲線は、それぞれ表50及び図7のとおりであった。

表50 日本人拡大コホートにおけるPFSの解析結果
(DREAMM-7試験、ITT集団、中央判定、2024年4月3日データカットオフ)

	本薬/Bd群	DAR/Bd群
例数	10	14
死亡又は増悪数(%)	3(30.0)	8(57.1)
中央値[95%CI](カ月)	—[7.0, —]	11.1[4.9, —]
ハザード比*1[95%CI]	0.40[0.11, 1.52]	

—: 推定不能、*1: 非層別Cox比例ハザードモデルにより算出

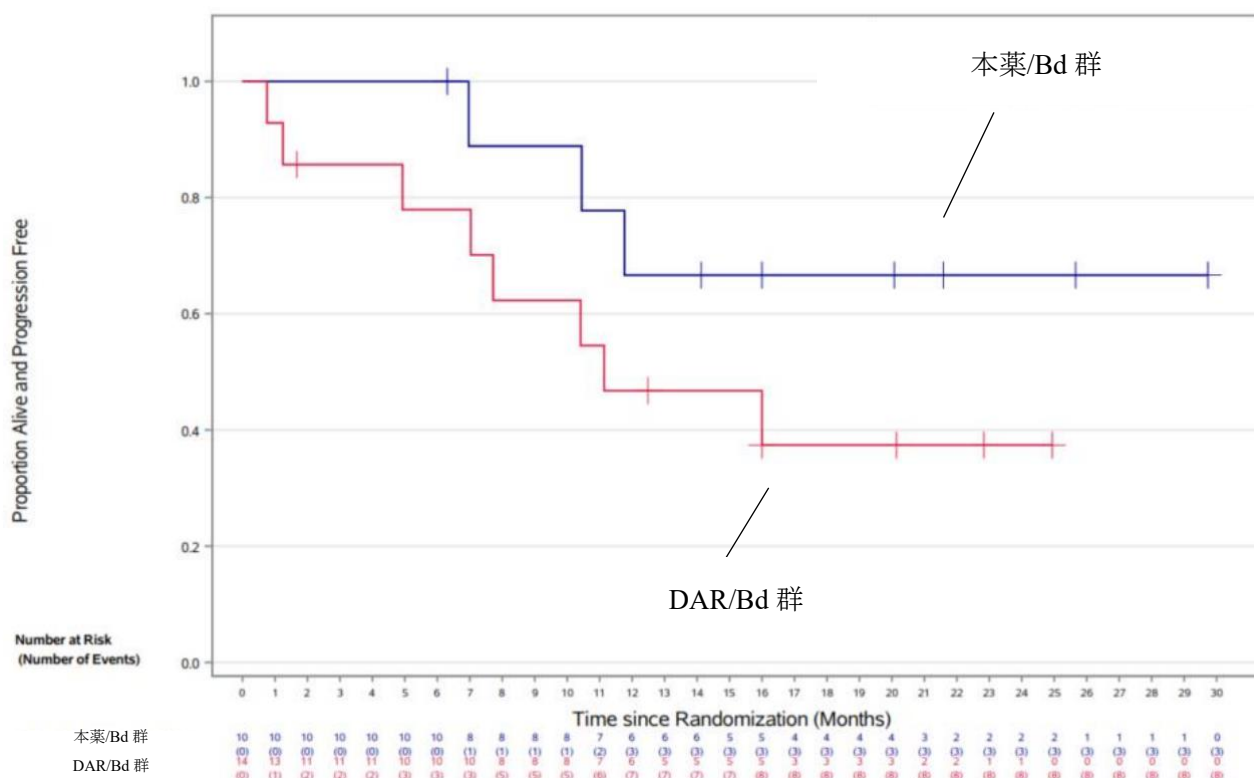


図7 日本人拡大コホートにおけるPFSのKaplan-Meier曲線
(DREAMM-7試験、ITT集団、中央判定、2024年4月3日データカットオフ)

② DREAMM-8試験

メインコホートに組み入れられた日本人患者は、組入れ目標とした20例に到達せず8例に留まっていたことから、別途日本人拡大コホートを設定し、メインコホートの試験への患者登録期間終了後も日本人患者の登録を継続した。DREAMM-8試験における日本人患者の有効性は、メインコホートに組み入れられた日本人集団(9例: 本薬/Pd群3例、VPd群6例)に加えて、日本人拡大コホート(12例)を併合した全日本人集団(21例)の結果を補足的に検討した。

⁷⁵⁾ 全体集団のデータカットオフ時点(2023年10月2日)で、当該2例の追跡調査期間は、それぞれ26.28カ月及び26.35カ月で、治験薬投与継続中であった。有効性について、中央判定による最良総合効果はいずれもsCRであった。2例ともPFSイベントは認められず、奏効期間はいずれも25.56カ月(データカットオフによる打ち切り)であった。

⁷⁶⁾ 治験実施計画書において、DREAMM-7試験の日本人拡大コホートではPFSイベントが14件認められた時点でデータカットオフする旨が規定されていたものの、メインコホートにおいて良好な成績が得られたことから、11件のPFSイベントが認められた時点でデータカットオフが行われた。

メインコホートに組み入れられた日本人集団（9例：本薬/Pd群3例、VPd群6例）のPFSの解析結果及びKaplan-Meier曲線は、それぞれ表51及び図8のとおりであった。

表51 メインコホートに組み入れられた日本人集団におけるPFSの解析結果
(DREAMM-8試験、ITT集団、中央判定、2024年1月29日データカットオフ)

	本薬/Pd群	VPd群
例数	3	6
死亡又は増悪数(%)	1 (33.3)	2 (33.3)
中央値[95%CI] (カ月)	— [4.0, —]	18.5 [14.8, —]
ハザード比*1 [95%CI]	0.88 [0.08, 10.26]	

—：推定不能、*1：非層別Cox比例ハザードモデルにより算出

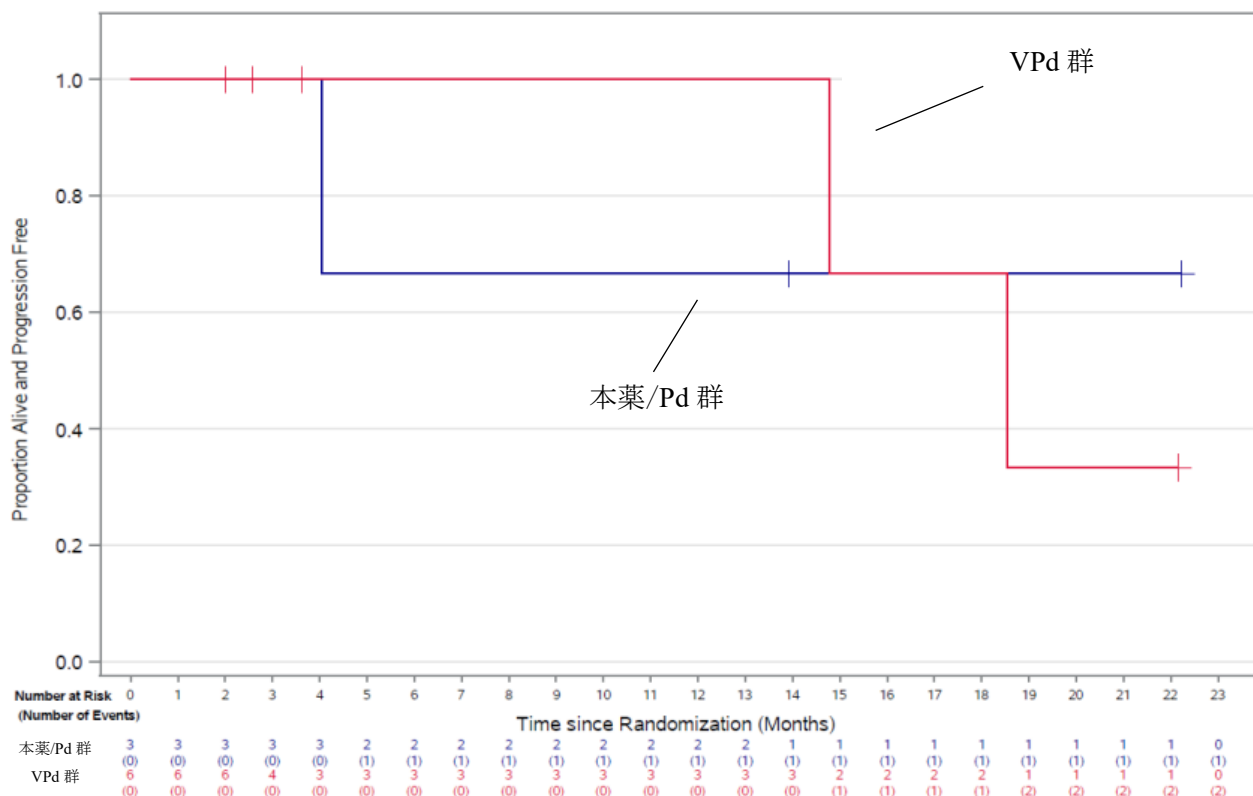


図8 メインコホートに組み入れられた日本人集団におけるPFSのKaplan-Meier曲線
(DREAMM-8試験、ITT集団、2024年1月29日データカットオフ)

また、全日本人集団（21例：本薬/Pd群10例、VPd群11例）のPFSの解析結果及びKaplan-Meier曲線は、それぞれ表52及び図9のとおりであった。

表52 全日本人集団におけるPFSの解析結果
(DREAMM-8試験、ITT集団、中央判定、2024年5月27日データカットオフ)

	本薬/Pd群	VPd群
例数	10	11
死亡又は増悪数(%)	2 (20.0)	5 (45.5)
中央値[95%CI] (カ月)	— [0.2, —]	14.8 [1.9, —]
ハザード比*1 [95%CI]	0.53 [0.10, 2.78]	

—：推定不能、*1：非層別Cox比例ハザードモデルにより算出

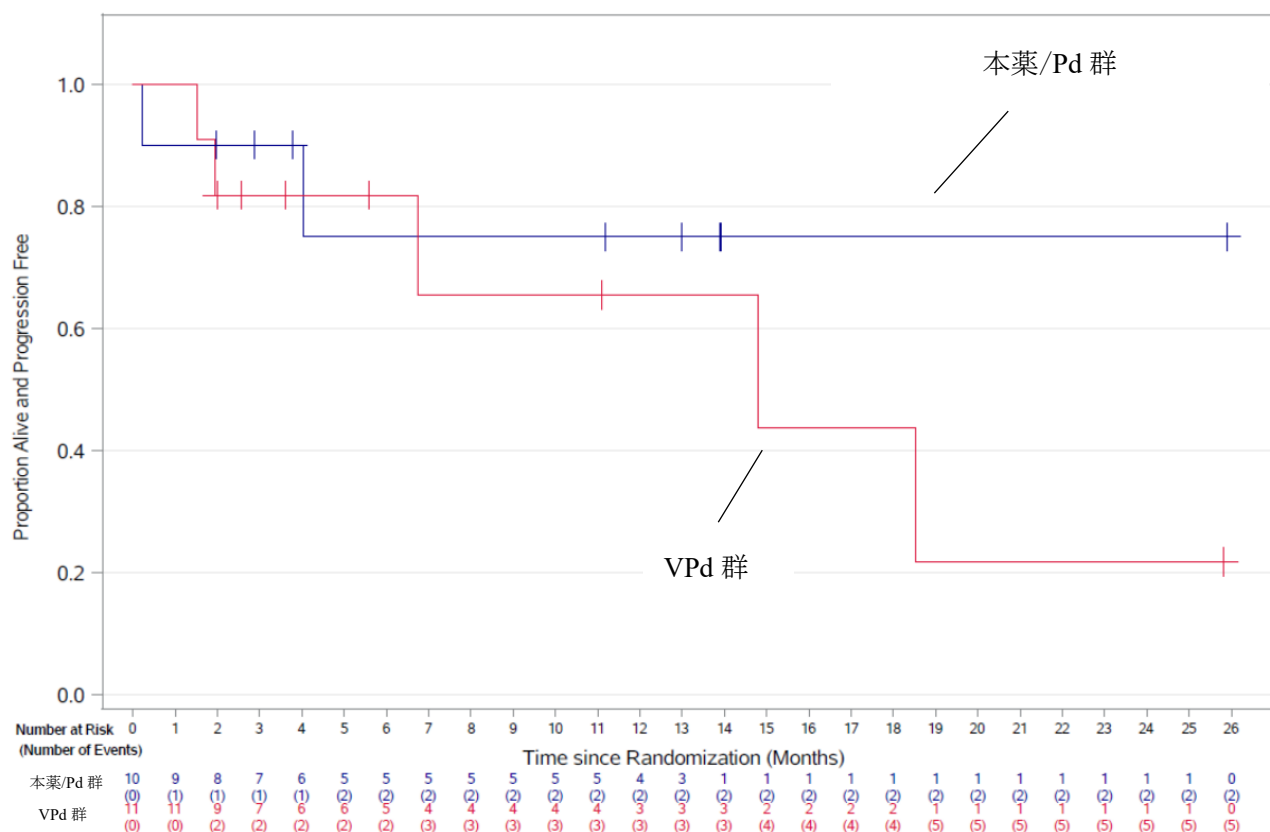


図9 全日本人集団における PFS の Kaplan-Meier 曲線
(DREAMM-8 試験、ITT 集団、2024 年 5 月 27 日データカットオフ)

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

①DREAMM-7 及び DREAMM-8 試験のメインコホートに組み入れられた日本人患者数は限られていること、②両試験の日本人拡大コホートはメインコホートとは異なるコホートであり、かつ日本人拡大コホートの観察期間が限られていることから、全体集団との一貫性を適切に評価することには限界があるものの、下記の点を考慮すると、日本人患者においても本薬/Bd 及び本薬/Pd 投与の有効性は期待できると判断した。

- 主要評価項目である PFS について、いずれの試験においても日本人集団の結果は全体集団の結果と明らかに異なる傾向は認められていないこと
- 再発又は難治性の MM 患者の診断及び治療体系並びに本薬の PK に明確な国内外差は認められていないこと (6.2.7 参照)

7.R.3 安全性について (有害事象については、「7.2 臨床試験において認められた有害事象等」の項参照)

機構は、以下に示す検討の結果、本薬/Bd 及び本薬/Pd 投与時に特に注意を要する本薬の有害事象は、眼障害、血球減少、感染症、消化管障害、出血、infusion reaction、ILD 及び二次性悪性腫瘍であり、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べきであるが、眼科医との連携の下で、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理等の適切な対応がなされるのであれば、本薬/Bd 及び本薬/Pd 投与は忍容可能であると判断した。

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、DREAMM-7 及び DREAMM-8 試験において認められた安全性情報を基に、本薬/Bd 及び本薬/Pd 投与の安全性プロファイルについて、以下のように説明している。

① DREAMM-7 試験

DREAMM-7 試験における安全性の概要は、表 53 のとおりであった。

表 53 安全性の概要 (DREAMM-7 試験)

	例数 (%)	
	本薬/Bd 群 242 例	DAR/Bd 群 246 例
全有害事象	242 (100)	246 (100)
Grade 3 以上の有害事象	230 (95.0)	192 (78.0)
死亡に至った有害事象	23 (9.5)	19 (7.7)
重篤な有害事象	121 (50.0)	90 (36.6)
治験薬の投与中止*1に至った有害事象	75 (31.0)	46 (18.7)
治験薬の休薬*2に至った有害事象	228 (94.2)	185 (75.2)
治験薬の減量*3に至った有害事象	182 (75.2)	146 (59.3)

*1：本薬、DAR、BOR 又は DEX のいずれか 1 剤以上の投与中止、*2：本薬、DAR、BOR 又は DEX のいずれか 1 剤以上の休薬、*3：本薬、DAR、BOR 又は DEX のいずれか 1 剤以上の減量。（なお、DAR の減量基準は設定されなかった。）

DREAMM-7 試験において本薬/Bd 群で一定以上の発現が認められた有害事象は、表 54 のとおりであった。

表 54 本薬/Bd 群で一定以上*の発現が認められた有害事象 (DREAMM-7 試験)

PT (MedDRA ver.26.0)	例数 (%)	
	本薬/Bd 群 242 例	DAR/Bd 群 246 例
全 Grade の有害事象		
血小板減少症	167 (69.0)	122 (49.6)
霧視	160 (66.1)	26 (10.6)
ドライアイ	123 (50.8)	17 (6.9)
羞明	114 (47.1)	6 (2.4)
眼の異物感	106 (43.8)	10 (4.1)
眼刺激	103 (42.6)	13 (5.3)
下痢	78 (32.2)	77 (31.3)
眼痛	77 (31.8)	8 (3.3)
Grade 3 以上の有害事象		
血小板減少症	134 (55.4)	87 (35.4)
霧視	53 (21.9)	2 (0.8)
血小板数減少	44 (18.2)	26 (10.6)
好中球減少症	30 (12.4)	15 (6.1)
肺炎	28 (11.6)	10 (4.1)
死亡に至った有害事象		
肺炎	7 (2.9)	2 (0.8)
COVID-19	3 (1.2)	5 (2.0)
敗血症	3 (1.2)	3 (1.2)
重篤な有害事象		
肺炎	27 (11.2)	10 (4.1)
発熱	12 (5.0)	9 (3.7)
いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象		
末梢性感覚ニューロパチー	13 (5.4)	6 (2.4)
いずれかの治験薬の休薬に至った有害事象		
血小板減少症	85 (35.1)	50 (20.3)
霧視	80 (33.1)	1 (0.4)
COVID-19	37 (15.3)	27 (11.0)
ドライアイ	33 (13.6)	0
羞明	33 (13.6)	0
眼刺激	32 (13.2)	0
眼の異物感	30 (12.4)	0
血小板数減少	28 (11.6)	13 (5.3)
上気道感染	27 (11.2)	25 (10.2)
末梢性感覚ニューロパチー	25 (10.3)	15 (6.1)
眼痛	25 (10.3)	1 (0.4)
いずれかの治験薬の減量に至った有害事象		
血小板減少症	67 (22.7)	24 (9.8)
末梢性感覚ニューロパチー	33 (13.6)	31 (12.6)
霧視	27 (11.2)	2 (0.8)

*: 全有害事象は発現割合が 30%以上、死亡に至った有害事象は発現割合が 1%以上、治験薬の休薬に至った有害事象、Grade 3 以上の有害事象及び治験薬の減量に至った有害事象は発現割合が 10%以上、それ以外は発現割合が 5%以上の事象を記載した

② DREAMM-8 試験

DREAMM-8 試験における安全性の概要は、表 55 のとおりであった。

表 55 安全性の概要 (DREAMM-8 試験)

	例数 (%)	
	本薬/Pd 群 150 例	VPd 群 145 例
全有害事象	149 (99.3)	139 (95.9)
Grade 3 以上の有害事象	141 (94.0)	110 (75.9)
死亡に至った有害事象	17 (11.3)	16 (11.0)
重篤な有害事象	95 (63.3)	65 (44.8)
治験薬の投与中止*1に至った有害事象	22 (14.7)	18 (12.4)
治験薬の休薬*2に至った有害事象	136 (90.7)	109 (75.2)
治験薬の減量*3に至った有害事象	92 (61.3)	88 (60.7)

*1：本薬、POM、BOR 又は DEX のいずれか 1 剤以上の投与中止、*2：本薬、POM、BOR 又は DEX のいずれか 1 剤以上の休薬、*3：本薬、POM、BOR 又は DEX のいずれか 1 剤以上の減量。

DREAMM-8 試験において本薬/Pd 群で一定以上の発現が認められた有害事象は、表 56 のとおりであった。

表 56 本薬/Pd 群で一定以上*の発現が認められた有害事象 (DREAMM-8 試験)

PT (MedDRA ver.26.1)	例数 (%)	
	本薬/Pd 群 150 例	VPd 群 145 例
全 Grade の有害事象		
霧視	119 (79.3)	22 (15.2)
ドライアイ	91 (60.7)	14 (9.7)
眼の異物感	91 (60.7)	9 (6.2)
眼刺激	75 (50.0)	13 (9.0)
好中球減少症	72 (48.0)	50 (34.5)
羞明	66 (44.0)	6 (4.1)
COVID-19	56 (37.3)	31 (21.4)
血小板減少症	54 (36.0)	44 (30.3)
眼痛	49 (32.7)	7 (4.8)
Grade 3 以上の有害事象		
好中球減少症	63 (42.0)	41 (28.3)
血小板減少症	36 (24.0)	29 (20.0)
好中球数減少	31 (20.7)	18 (12.4)
肺炎	26 (17.3)	11 (7.6)
霧視	26 (17.3)	0
血小板数減少	22 (14.7)	18 (12.4)
視力低下	20 (13.3)	1 (0.7)
COVID-19 肺炎	16 (10.7)	6 (4.1)
視力障害	15 (10.0)	1 (0.7)
貧血	15 (10.0)	19 (13.1)
死亡に至った有害事象		
COVID-19 肺炎	5 (3.3)	2 (1.4)
COVID-19	2 (1.3)	2 (1.4)
肺炎	2 (1.3)	1 (0.7)
重篤な有害事象		
肺炎	27 (18.0)	11 (7.6)
COVID-19 肺炎	17 (11.3)	6 (4.1)
COVID-19	10 (6.7)	4 (2.8)
好中球減少症	9 (6.0)	4 (2.8)
いずれかの治験薬の休薬に至った有害事象		
霧視	55 (36.7)	0
COVID-19	42 (28.0)	22 (15.2)
好中球減少症	35 (23.3)	13 (9.0)
ドライアイ	32 (21.3)	0
視力低下	26 (17.3)	0
肺炎	25 (16.7)	12 (8.3)

PT (MedDRA ver.26.1)	例数 (%)	
	本薬/Pd 群 150 例	VPd 群 145 例
眼の異物感	25 (16.7)	0
眼刺激	24 (16.0)	1 (0.7)
羞明	22 (14.7)	0
上気道感染	20 (13.3)	20 (13.8)
眼痛	19 (12.7)	0
好中球数減少	15 (10.0)	8 (5.5)
視力障害	15 (10.0)	0
いずれかの治験薬の減量に至った有害事象		
好中球減少症	21 (14.0)	6 (4.1)
好中球数減少	15 (10.0)	5 (3.4)

*：全有害事象は発現割合が 30%以上、死亡に至った有害事象は発現割合が 1%以上、治験薬の休薬に至った有害事象、Grade 3 以上の有害事象及び治験薬の減量に至った有害事象は発現割合が 10%以上、それ以外は発現割合が 5%以上の事象を記載した。なお、発現割合が 5%以上であったいずれかの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。

また、申請者は、DREAMM-7 及び DREAMM-8 試験において認められた安全性情報を基に、本薬/Bd 及び本薬/Pd 投与の安全性の国内外差について、以下のように説明している。

① DREAMM-7 試験

DREAMM-7 試験における①外国人患者、②メインコホートの日本人患者及び日本人拡大コホートを併合した全日本人患者の安全性の概要は、表 57 のとおりであった。

表 57 安全性の国内外差の概要 (DREAMM-7 試験)

	例数 (%)			
	外国人患者		全日本人患者	
	本薬/Bd 群 240 例	DAR/Bd 群 246 例	本薬/Bd 群 12 例	DAR/Bd 群 14 例
全有害事象	240 (100)	246 (100)	12 (100)	14 (100)
Grade 3 以上の有害事象	228 (95.0)	192 (78.0)	12 (100)	12 (85.7)
死亡に至った有害事象	23 (9.6)	19 (7.7)	0	1 (7.1)
重篤な有害事象	121 (50.4)	90 (36.6)	7 (58.3)	2 (14.3)
治験薬の投与中止*1に至った有害事象	75 (31.3)	46 (18.7)	1 (8.3)	0
治験薬の休薬*2に至った有害事象	226 (94.2)	185 (75.2)	11 (91.7)	12 (85.7)
治験薬の減量*3に至った有害事象	180 (75.0)	146 (59.3)	11 (91.7)	9 (64.3)

*1：本薬、DAR、BOR 又は DEX のいずれか 1 剤以上の投与中止、*2：本薬、DAR、BOR 又は DEX のいずれか 1 剤以上の休薬、*3：本薬、DAR、BOR 又は DEX のいずれか 1 剤以上の減量。（なお、DAR の減量基準は設定されなかった。）

DREAMM-7 試験の本薬/Bd 群において、外国人患者と比較して日本人患者で発現割合が高く、かつ複数例に認められた有害事象は表 58 のとおりであった。発現割合が 10%以上高かった死亡に至った有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

表 58 本薬/Bd 群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く、
かつ複数例に認められた有害事象 (DREAMM-7 試験)

PT (MedDRA ver.26.1)	例数 (%)	
	全日本人患者 12 例	外国人患者 240 例
全 Grade の有害事象* ¹		
注射部位紅斑	4 (33.3)	1 (0.4)
食欲減退	5 (41.7)	22 (9.2)
倦怠感	4 (33.3)	2 (0.8)
肝機能異常	4 (33.3)	2 (0.8)
嘔吐	4 (33.3)	14 (5.8)
下痢	7 (58.3)	77 (32.1)
異物感	3 (25.0)	2 (0.8)
眼の異物感	8 (66.7)	105 (43.8)
転倒	3 (25.0)	5 (2.1)
Grade 3 以上の有害事象* ²		
下痢	3 (25.0)	9 (3.8)
尿路感染	2 (16.7)	4 (1.7)
血小板減少症	8 (66.7)	133 (55.4)
リンパ球減少症	2 (16.7)	13 (5.4)
COVID-19	2 (16.7)	14 (5.8)
重篤な有害事象* ²		
COVID-19	2 (16.7)	11 (4.6)
いずれかの治験薬の休薬に至った有害事象* ²		
下痢	3 (25.0)	20 (8.3)
倦怠感	2 (16.7)	1 (0.4)
ドライアイ	3 (25.0)	32 (13.3)
発熱	2 (16.7)	16 (6.7)
いずれかの治験薬の減量に至った有害事象* ²		
倦怠感	2 (16.7)	1 (0.4)
下痢	2 (16.7)	2 (0.8)
血小板減少症	5 (41.7)	66 (27.5)

日本人患者で 10%以上発現割合が高かった死亡に至った有害事象、及びいずれかの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、*1：発現割合が 20%以上高かった事象、*2：発現割合が 10%以上高かった事象

② DREAMM-8 試験

DREAMM-8 試験における①外国人患者、②メインコホートの日本人患者及び日本人拡大コホートを併合した全日本人患者の安全性の概要は、表 59 のとおりであった。

表 59 安全性の国内外差の概要 (DREAMM-8 試験)

	例数 (%)			
	外国人患者		全日本人患者	
	本薬/Pd 群 147 例	VPd 群 139 例	本薬/Pd 群 10 例	VPd 群 11 例
全有害事象	146 (99.3)	133 (95.7)	10 (100)	11 (100)
Grade 3 以上の有害事象	138 (93.9)	104 (74.8)	10 (100)	9 (81.8)
死亡に至った有害事象	17 (11.6)	15 (10.8)	1 (10.0)	1 (9.1)
重篤な有害事象	93 (63.3)	61 (43.9)	5 (50.0)	4 (36.4)
治験薬の投与中止* ¹ に至った有害事象	22 (15.0)	15 (10.8)	1 (10.0)	4 (36.4)
治験薬の休薬* ² に至った有害事象	134 (91.2)	104 (74.8)	7 (70.0)	9 (81.8)
治験薬の減量* ³ に至った有害事象	90 (61.2)	84 (60.4)	6 (60.0)	5 (45.5)

*1：本薬、POM、BOR 又は DEX のいずれか 1 剤以上の投与中止、*2：本薬、POM、BOR 又は DEX のいずれか 1 剤以上の休薬、*3：本薬、POM、BOR 又は DEX のいずれか 1 剤以上の減量。

DREAMM-8 試験の本薬/Pd 群において、外国人患者と比較して日本人患者で発現割合が高く、かつ複数例に認められた有害事象は表 60 のとおりであった。

表 60 本薬/Pd 群で外国人患者と比較して日本人患者で発現割合が高く、かつ複数例に認められた有害事象 (DREAMM-8 試験)

PT (MedDRA ver.27.0)	例数 (%)	
	全日本人患者 10 例	外国人患者 147 例
全 Grade の有害事象*1		
ALT 増加	6 (60.0)	22 (15.0)
便秘	5 (50.0)	21 (14.3)
AST 増加	4 (40.0)	14 (9.5)
倦怠感	3 (30.0)	1 (0.7)
ALP 増加	3 (30.0)	7 (4.8)
低γグロブリン血症	3 (30.0)	8 (5.4)
発疹	3 (30.0)	10 (6.8)
Grade 3 以上の有害事象*2		
血小板数減少	3 (30.0)	21 (14.3)
貧血	2 (20.0)	14 (9.5)
いずれかの治験薬の休薬に至った有害事象*1		
発疹	2 (20.0)	0

日本人患者で発現割合が 20%以上高かった死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、いずれかの治験薬の投与中止及び減量に至った有害事象は認められなかった、*1：発現割合が 20%以上高かった事象、*2：発現割合が 10%以上高かった事象

DREAMM-7 及び DREAMM-8 試験において、消化管障害及び肝機能障害の有害事象の発現割合が外国人患者と比較して日本人患者で高い傾向が認められ、感染症及び血球減少について、外国人患者と比較して日本人患者で Grade 3 以上や重篤な有害事象の発現割合が高かった。いずれの試験も検討された日本人患者数が限られており上記の差異が認められた要因について考察することは困難であるものの、これらの有害事象は、いずれも本薬の用量調節等の対応により管理可能であった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

DREAMM-7 及び DREAMM-8 試験において認められた重篤な有害事象、Grade 3 以上の有害事象は、本薬/Bd 及び本薬/Pd 投与時には特に注意が必要であり、当該事象の発現状況について、添付文書等を用いて医療現場へ情報提供する必要があると判断した。また、本薬の安全性の国内外差について、本薬/Bd 又は本薬/Pd 投与された日本人患者数は限られており、安全性の国内外差を検討することには限界があるものの、外国人患者と比較して日本人患者で発現割合が高かった有害事象には注意が必要である。したがって、これらの事象の発現状況については、添付文書等を用いて医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

機構は、以下の項では、DREAMM-7 及び DREAMM-8 試験の安全性の結果を基に、当該試験において発現割合が高かった有害事象、重篤な有害事象及び死亡に至った有害事象、並びに本薬の海外における添付文書で注意喚起されていた事象⁷⁾に着目して検討を行った。なお、検討に際しては、本薬の単独投与が実施された DREAMM-3 試験の結果も考慮した。

⁷⁾ 欧米における添付文書（本薬単独投与）では、眼障害、血小板減少症、肺炎及びinfusion reactionが注意喚起されていた。なお、欧米での当該承認は取り消されている（1.2参照）。

7.R.3.2 眼障害

申請者は、本薬投与による①眼障害の発現状況及び②眼障害に関する安全対策について、以下のよう
に説明している。

① 眼障害の発現状況

DREAMM-7 及び DREAMM-8 試験における眼障害⁷⁸⁾の発現状況は表 61 及び表 62 のとおりであった。

表 61 いずれかの本薬群で発現割合が 10%以上の眼障害の発現状況 (DREAMM-7 及び DREAMM-8 試験)

PT ^{*1}	例数 (%)							
	DREAMM-7 試験				DREAMM-8 試験			
	本薬/Bd 群 242 例		DAR/Bd 群 246 例		本薬/Pd 群 150 例		VPd 群 145 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
眼障害 ^{*2}	196 (81.0)	92 (38.0)	100 (40.7)	14 (5.7)	136 (90.7)	73 (48.7)	55 (37.9)	9 (6.2)
霧視	160 (66.1)	53 (21.9)	26 (10.6)	2 (0.8)	119 (79.3)	26 (17.3)	22 (15.2)	0
ドライアイ	123 (50.8)	17 (7.0)	17 (6.9)	0	91 (60.7)	12 (8.0)	14 (9.7)	0
羞明	114 (47.1)	5 (2.1)	6 (2.4)	0	66 (44.0)	5 (3.3)	6 (4.1)	0
眼刺激	103 (42.6)	12 (5.0)	13 (5.3)	0	75 (50.0)	6 (4.0)	13 (9.0)	0
眼の異物感	106 (43.8)	8 (3.3)	10 (4.1)	0	91 (60.7)	9 (6.0)	9 (6.2)	0
眼痛	77 (31.8)	2 (0.8)	8 (3.3)	1 (0.4)	49 (32.7)	3 (2.0)	7 (4.8)	0
白内障	49 (20.2)	17 (7.0)	25 (10.2)	6 (2.4)	40 (26.7)	9 (6.0)	15 (10.3)	6 (4.1)
視力障害	26 (10.7)	13 (5.4)	4 (1.6)	1 (0.4)	23 (15.3)	15 (10.0)	2 (1.4)	1 (0.7)
視力低下	14 (5.8)	4 (1.7)	5 (2.0)	1 (0.4)	34 (22.7)	20 (13.3)	8 (5.5)	1 (0.7)
点状角膜炎	2 (0.8)	1 (0.4)	1 (0.4)	0	34 (22.7)	9 (6.0)	1 (0.7)	1 (0.7)
角膜上皮小嚢胞	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	34 (22.7)	12 (8.0)	0	0

*1 : DREAMM-7 試験は MedDRA ver.26.0、DREAMM-8 試験は MedDRA ver.26.1、*2 : 集計対象とされた事象の合計

表 62 重篤な眼障害等の発現状況 (DREAMM-7 及び DREAMM-8 試験)

PT ^{*1}	例数 (%)			
	DREAMM-7 試験		DREAMM-8 試験	
	本薬/Bd 群 242 例	DAR/Bd 群 246 例	本薬/Pd 群 150 例	VPd 群 145 例
死亡に至った眼障害	0	0	0	0
重篤な眼障害	2 (0.8)	1 (0.4)	1 (0.7)	1 (0.7)
白内障	1 (0.4)	0	0	1 (0.7)
結膜の悪性新生物	1 (0.4)	0	0	0
霧視	0	1 (0.4)	0	0
複視	0	0	1 (0.7)	0
治験薬との因果関係が否定できない重篤な眼障害	1 (0.4)	0	0	0
白内障	1 (0.4)	0	0	0
いずれかの治験薬の投与中止に至った眼障害 ^{*2}	8 (3.3)	1 (0.4)	6 (4.0)	0
霧視	5 (2.1)	0	1 (0.7)	0
角膜症	1 (0.4)	0	2 (1.3)	0
いずれかの治験薬の休薬に至った眼障害 ^{*3}	126 (52.1)	3 (1.2)	96 (64.0)	7 (4.8)
霧視	80 (33.1)	1 (0.4)	55 (36.7)	0
ドライアイ	33 (13.6)	0	32 (21.3)	0
羞明	33 (13.6)	0	22 (14.7)	0
眼刺激	32 (13.2)	0	24 (16.0)	1 (0.7)
眼の異物感	30 (12.4)	0	25 (16.7)	0
眼痛	25 (10.3)	1 (0.4)	19 (12.7)	0
視力低下	7 (2.9)	0	26 (17.3)	0
視力障害	17 (7.0)	0	15 (10.0)	0
いずれかの治験薬の減量に至った眼障害 ^{*4}	53 (21.9)	2 (0.8)	9 (6.0)	0

⁷⁸⁾ MedDRA SOC の「眼障害」に加え、注目すべき眼の有害事象として MedDRA PT の 172 個の事象 (CTD2.7.4 付録 3 参照) を集計した。

PT ^{*1}	例数 (%)			
	DREAMM-7 試験		DREAMM-8 試験	
	本薬/Bd 群 242 例	DAR/Bd 群 246 例	本薬/Pd 群 150 例	VPd 群 145 例
霧視	27 (11.2)	2 (0.8)	3 (2.0)	0
視力障害	7 (2.9)	0	1 (0.7)	0
ドライアイ	6 (2.5)	0	0	0
眼痛	5 (2.1)	0	0	0
羞明	5 (2.1)	0	0	0

*1：DREAMM-7 試験は MedDRA ver.26.0、DREAMM-8 試験は MedDRA ver.26.1、*2：いずれかの本薬投与群で発現割合が 1%以上の事象、*3：いずれかの本薬投与群で発現割合が 10%以上の事象、*4：いずれかの本薬投与群で発現割合が 2%以上の事象

DREAMM-7 試験の日本人拡大コホートにおいて、本薬/Bd 群で死亡に至った眼障害は認められなかった。重篤な眼障害は、本薬/Bd 群で 2 例（20%：白内障及び眼瞼感染各 1 例）に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。いずれかの治験薬の①投与中止に至った眼障害、②休薬に至った眼障害及び③減量に至った眼障害は、本薬/Bd 群でそれぞれ①0%、②30%（3/10 例）及び③0%であった。

DREAMM-8 試験の日本人拡大コホートにおいて、本薬/Pd 群で死亡に至った眼障害は認められなかった。重篤な眼障害は、本薬/Pd 群で 1 例（サイトメガロウイルス性脈絡網膜炎）に認められ、治験薬との因果関係は否定された。いずれかの治験薬の①投与中止に至った眼障害、②休薬に至った眼障害及び③減量に至った眼障害は、本薬/Pd 群でそれぞれ①0%、②42.9%（3/7 例）及び③14.3%（1/7 例）であった。

DREAMM-3 試験において死亡に至った眼障害及び重篤な眼障害は認められなかった。いずれかの治験薬の①投与中止に至った眼障害、②休薬に至った眼障害及び③減量に至った眼障害は、本薬群でそれぞれ①2.8%（6/217 例）、②34.1%（74/217 例）及び③28.1%（61/217 例）であった。

「潰瘍性角膜炎」、「失明」又は「角膜穿孔」に該当する有害事象⁷⁹⁾のうち、転帰が未回復又は後遺症がある事象を発現した患者は、DREAMM-7、DREAMM-8 及び DREAMM-3 試験のいずれにおいても認められなかった。

各試験の本薬投与群における眼障害に関連する事象の初回発現時期（初回投与日からの日数）の中央値（最小値、最大値）（日）は、DREAMM-7、DREAMM-8 及び DREAMM-3 試験で、それぞれ①41.0（1、752）、②29.0（1、273）及び③40.0（1、607）であった。

また、本薬投与による視力への影響及び回復性については以下のとおりであった。

DREAMM-7 及び DREAMM-8 試験における眼障害の評価は KVA スケール（具体的な評価・判定方法は、「7.R.5.2 本薬の用量調節について」項の「角膜検査所見及び視力変化」の用量調節基準を参照）を用いて眼科検査を実施した⁸⁰⁾。当該眼科検査の評価結果に基づき、本薬の用量調節を行うこととされた。

⁷⁹⁾ MedDRA PT

⁸⁰⁾ KVA スケールは、視力変化に加え角膜所見が評価可能なスケールであり、眼科専門医等と協議の上で作成された評価スケールである。なお、DREAMM-7 及び DREAMM-8 試験のいずれも、試験開始時は、用量調節には CTCAE スケール（CTCAE v.5.0 の角膜障害に基づく評価及び視力変化を評価するスケール）が用いられていたが、治験実施計画書改訂第 1 版（DREAMM-7 試験：2020 年 7 月 16 日付け、DREAMM-8 試験：2021 年 4 月 20 日付け）において、KVA スケールに変更された。

その上で、ベースライン時の視力が正常（少なくとも片眼で 20/25 以上と定義）な患者における本薬投与後の視力への影響（両眼のスネレン視力スコアが 20/50（小数視力 0.4）又は 20/200（小数視力 0.1）以下になった患者の割合及び回復状況）は表 63 のとおりであった。なお、眼科検査結果に基づき本薬を減量した患者の割合は、DREAMM-7 試験で 44%（106/242 例）（1.9 mg/kg Q3W への減量）、DREAMM-8 試験で 59%（88/150 例）（1.9 又は 1.4 mg/kg Q8W への減量）、本薬を休薬した患者の割合は、DREAMM-7 試験で 78%（189/242 例）、DREAMM-8 試験で 83%（124/150 例）、本薬を投与中止した患者の割合は、DREAMM-7 及び DREAMM-8 試験のいずれも 9%（それぞれ、22/242 例及び 14/150 例）であった。

表 63 本薬投与による視力低下及び回復状況の概要（DREAMM-7 及び DREAMM-8 試験）

	20/50（小数視力 0.4）以下		20/200（小数視力 0.1）以下	
	DREAMM-7	DREAMM-8	DREAMM-7	DREAMM-8
	本薬/Bd 投与 242 例	本薬/Pd 投与 150 例	本薬/Bd 投与 242 例	本薬/Pd 投与 150 例
「20/50 又は 20/200 以下」への該当例数（%）	82（33.9）	51（34.0）	5（2.1）	2（1.3）
転帰（例数（%））				
本薬投与終了前までに回復	71（86.6）	38（74.5）	3（60.0）	1（50.0）
本薬投与終了後に回復	6（7.3）	5（9.8）	1（20.0）	0
最終フォローアップ期間*1（試験のデータカット オフ時）まで未回復	5（6.1）	8（15.7）	1（20.0）	1（50.0）
初回発現までの日数（中央値 [最小, 最大]）	73.5 [16, 753]	112 [28, 761]	105 [47, 304]	351 [29, 673]
発現事象の持続期間*2（日）（中央値 [最小, 最大]）	64.0 [8, 908]	57.0 [14, 451]	86.5 [22, 194]	57.0*3

*1：各試験でのデータカットオフ時点までの個々の患者の最終フォローアップ、*2：視力低下（20/50 又は 20/200 以下）の初回発現から少なくとも片眼で「20/25 以上」への回復までに至った期間、*3：個別値

なお、表 63 の最終フォローアップ期間まで未回復の症例のうち、DREAMM-7 試験における 5 例の内訳は、データカットオフ時点で投与を中止して追跡調査期間中であった症例が 1 例（死亡に至った例、視力経過不明）、データカットオフ時点で本薬の投与が中止かつ追跡調査期間も終了していた例が 4 例（追跡調査期間終了後の視力経過不明）であった。また、DREAMM-8 試験における 8 例の内訳は、データカットオフ後に本薬投与を再開し、眼科検査により視力回復（20/20）に至った例が 2 例、データカットオフ後も投与再開はせず視力が未回復（20/40）であった例が 1 例、データカットオフ時点で投与を中止して追跡調査期間中であった症例が 1 例（視力の情報が得られていない）、データカットオフ時点で本薬の投与が中止かつ追跡調査期間も終了していた例が 4 例（追跡調査期間終了後の視力経過不明）であった。

② 眼障害に関する安全対策

（i）眼障害に対する予防法

DREAMM-7 及び DREAMM-8 試験において、以下の対応が行なわれた。

- ・ 防腐剤不使用の人工涙液の投与（1 日 4 回以上）（全例で必須）
- ・ ステロイド点眼剤の投与（任意）
- ・ 冷却用アイマスクの使用（任意）
- ・ コンタクトレンズの着用を避ける旨

人工涙液の投与は、本薬投与によるドライアイ等の眼症状を軽減するために、DREAMM-7 及び DREAMM-8 試験を含むすべての本薬の臨床試験において必須としていた。一方、ステロイド点眼剤は、DREAMM-2 試験の眼のサブスタディ評価において、点眼による明確なベネフィットが認められなか

ったこと⁸¹⁾ から DREAMM-7 及び DREAMM-8 試験では任意の使用とし、また、冷却用アイマスクも任意の使用としていた。

(ii) 眼障害に対する検査及び対処法

DREAMM-7 及び DREAMM-8 試験において、以下の対応を行った。

- 角膜上皮疾患（軽度の点状角膜症を除く）に罹患している患者を除外基準として設定
- 眼科専門医と連携した眼科検査及びモニタリング（7.R.5.2 参照）
- KVA スケールを用いた眼障害の評価及び本薬の用量調節（投与中止、休薬、減量）（7.R.5.2 参照）

以上より、DREAMM-7 及び DREAMM-8 試験で実施された上記の眼障害の予防法並び検査及び対処法に基づき、本薬の忍容可能な安全性プロファイルが示されたことから、添付文書において、眼科医と連携した定期的な眼科検査、眼科検査結果等に基づく本薬の用量調節、並びに眼症状軽減のため人工涙液の使用について注意喚起する。

また、本薬投与により視力低下につながる霧視等の眼障害が高頻度に発現していること（表 61 参照）等⁸²⁾ を踏まえ、添付文書において自動車の運転等危険を伴う機械操作を行う際に注意するよう患者を指導する旨の注意喚起をする。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

臨床試験において、本薬投与により眼障害の発現が高頻度で認められており、視力低下を来す事象が認められていること等を考慮すると、本薬の投与に際して眼障害の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における眼障害の発現状況を医療現場に情報提供するとともに、眼科医との連携の下で、本薬投与時には眼科検査を実施し、異常が認められた際には本薬の投与中止等の処置が可能となるよう、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.3.3 血球減少

申請者は、本薬投与による血球減少について、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）」に該当する事象を集計した。

DREAMM-7 及び DREAMM-8 試験における血球減少の発現状況は表 64 及び表 65 のとおりであった。

⁸¹⁾ 最初の 4 サイクルにおいて、片方の眼にステロイド点眼を行い、ステロイド点眼の有無による角膜関連の有害事象の発現割合は、点眼有り及び無しのいずれも 70.6% (12/17 例)（本薬 2.5 mg/kg の場合）であった。

⁸²⁾ 臨床試験における患者への質問票（定性的評価）より、試験期間中に視力の問題により運転を中止した患者の割合は、DREAMM-7 及び DREAMM-8 試験（本薬投与群）でそれぞれ 40 及び 34%であった。

表 64 いずれかの本薬投与群で発現割合が 5%以上の血球減少の発現状況 (DREAMM-7 及び DREAMM-8 試験)

PT*1	例数 (%)							
	DREAMM-7 試験				DREAMM-8 試験			
	本薬/Bd 群 242 例		DAR/Bd 群 246 例		本薬/Pd 群 150 例		VPd 群 145 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
血球減少*2	218 (90.1)	188 (77.7)	185 (75.2)	133 (54.1)	119 (79.3)	102 (68.0)	92 (63.4)	73 (50.3)
血小板減少症	167 (69.0)	134 (55.4)	122 (49.6)	87 (35.4)	54 (36.0)	36 (24.0)	44 (30.3)	29 (20.0)
貧血	46 (19.0)	20 (8.3)	65 (26.4)	25 (10.2)	35 (23.3)	15 (10.0)	38 (26.2)	19 (13.1)
血小板数減少	51 (21.1)	44 (18.2)	40 (16.3)	26 (10.6)	30 (20.0)	22 (14.7)	22 (15.2)	18 (12.4)
好中球減少症	34 (14.0)	30 (12.4)	27 (11.0)	15 (6.1)	72 (48.0)	63 (42.0)	50 (34.5)	41 (28.3)
リンパ球減少症	21 (8.7)	13 (5.4)	23 (9.3)	17 (6.9)	7 (4.7)	4 (2.7)	3 (2.1)	2 (1.4)
白血球減少症	14 (5.8)	6 (2.5)	10 (4.1)	6 (2.4)	7 (4.7)	3 (2.0)	5 (3.4)	1 (0.7)
好中球数減少	9 (3.7)	4 (1.7)	14 (5.7)	6 (2.4)	31 (20.7)	31 (20.7)	19 (13.1)	18 (12.4)

*1：DREAMM-7 試験は MedDRA ver.26.0、DREAMM-8 試験は MedDRA ver.26.1、*2：集計対象とされた事象の合計

表 65 重篤な血球減少等の発現状況 (DREAMM-7 及び DREAMM-8 試験)

PT*1	例数 (%)			
	DREAMM-7 試験		DREAMM-8 試験	
	本薬/Bd 群 242 例	DAR/Bd 群 246 例	本薬/Pd 群 150 例	VPd 群 145 例
死亡に至った血球減少	1 (0.4)	0	0	0
発熱性好中球減少症	1 (0.4)	0	0	0
治験薬との因果関係が否定できない死亡に至った血球減少	0	0	0	0
重篤な血球減少	15 (6.2)	8 (3.3)	19 (12.7)	11 (7.6)
血小板減少症	8 (3.3)	4 (1.6)	1 (0.7)	5 (3.4)
貧血	4 (1.7)	3 (1.2)	1 (0.7)	1 (0.7)
血小板数減少	3 (1.2)	0	1 (0.7)	1 (0.7)
発熱性好中球減少症	1 (0.4)	1 (0.4)	5 (3.3)	3 (2.1)
好中球減少症	0	0	9 (6.0)	4 (2.8)
好中球減少性敗血症	0	0	2 (1.3)	2 (1.4)
白血球数減少	0	0	2 (1.3)	0
好中球数減少	0	0	1 (0.7)	0
汎血球減少	0	0	1 (0.7)	0
治験薬との因果関係が否定できない重篤な血球減少	11 (4.5)	5 (2.0)	16 (10.7)	9 (6.2)
血小板減少症	8 (3.3)	4 (1.6)	1 (0.7)	3 (2.1)
貧血	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.7)	0
血小板数減少	3 (1.2)	0	1 (0.7)	1 (0.7)
発熱性好中球減少症	0	0	4 (2.7)	3 (2.1)
好中球減少症	0	0	8 (5.3)	4 (2.8)
好中球減少性敗血症	0	0	2 (1.3)	2 (1.4)
白血球数減少	0	0	1 (0.7)	0
汎血球減少	0	0	1 (0.7)	0
いずれかの治験薬の投与中止に至った血球減少*2	10 (4.1)	2 (0.8)	0	0
血小板減少症	5 (2.1)	2 (0.8)	0	0
いずれかの治験薬の休薬に至った血球減少*2	120 (49.6)	72 (29.3)	61 (40.7)	37 (25.5)
血小板減少症	85 (35.1)	50 (20.3)	8 (5.3)	12 (8.3)
血小板数減少	28 (11.6)	13 (5.3)	10 (6.7)	7 (4.8)
好中球減少症	15 (6.2)	6 (2.4)	35 (23.3)	13 (9.0)
貧血	3 (1.2)	6 (2.4)	7 (4.7)	5 (3.4)
好中球数減少	3 (1.2)	0	15 (10.0)	8 (5.5)
発熱性好中球減少症	0	0	3 (2.0)	2 (1.4)
いずれかの治験薬の減量に至った血球減少*2	92 (38.0)	33 (13.4)	47 (31.3)	20 (13.8)
血小板減少症	67 (27.7)	24 (9.8)	6 (4.0)	9 (6.2)
血小板数減少	22 (9.1)	8 (3.3)	6 (4.0)	1 (0.7)
好中球減少症	3 (1.2)	1 (0.4)	21 (14.0)	6 (4.1)

PT*1	例数 (%)			
	DREAMM-7 試験		DREAMM-8 試験	
	本薬/Bd 群 242 例	DAR/Bd 群 246 例	本薬/Pd 群 150 例	VPd 群 145 例
好中球数減少	1 (0.4)	0	15 (10.0)	5 (3.4)

*1：DREAMM-7 試験は MedDRA ver.26.0、DREAMM-8 試験は MedDRA ver.26.1、*2：いずれかの本薬投与群で発現割合が 2%以上の事象

DREAMM-7 試験の日本人拡大コホートにおいて、本薬/Bd 群で死亡に至った血球減少及び重篤な血球減少は認められなかった。

DREAMM-8 試験の日本人拡大コホートにおいて、本薬/Pd 群で死亡に至った血球減少及び重篤な血球減少は認められなかった。

DREAMM-3 試験において、死亡に至った血球減少は認められなかった。重篤な血球減少は、本薬群で 21 例 (9.7%：血小板減少症 9 例、貧血 6 例、血小板数減少 4 例、発熱性好中球減少症、好中球減少症及び好中球数減少各 1 例 (重複あり)) に認められ、うち、14 例 (6.5%：血小板減少症 6 例、血小板数減少 4 例、貧血 2 例、好中球減少症及び好中球数減少各 1 例) は、本薬との因果関係が否定されなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

DREAMM-7 及び DREAMM-8 試験において、血小板減少が高頻度に認められ、治験薬との因果関係が否定できない重篤な血小板減少が複数例に認められていること、DREAMM-8 試験において、治験薬との因果関係が否定できない重篤な好中球減少及び発熱性好中球減少症が複数例に認められていること、本薬単独投与が行われた DREAMM-3 試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な貧血が複数例に認められていること等を踏まえると、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、適切な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 感染症

申請者は、本薬投与による感染症について、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」に該当する事象を集計した。

DREAMM-7 及び DREAMM-8 試験における感染症の発現状況は表 66 及び表 67 のとおりであった。

表 66 いずれかの本薬投与群で発現割合が 5%以上の感染症の発現状況 (DREAMM-7 及び DREAMM-8 試験)

PT*1	例数 (%)							
	DREAMM-7 試験				DREAMM-8 試験			
	本薬/Bd 群 242 例		DAR/Bd 群 246 例		本薬/Pd 群 150 例		VPd 群 145 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
感染症*2	170 (70.2)	75 (31.0)	166 (67.5)	49 (19.9)	123 (82.0)	73 (48.7)	99 (68.3)	38 (26.2)
COVID-19	58 (24.0)	14 (5.8)	49 (19.9)	11 (4.5)	56 (37.3)	10 (6.7)	31 (21.4)	3 (2.1)
上気道感染	48 (19.8)	0	49 (19.9)	0	40 (26.7)	2 (1.3)	25 (17.2)	0
肺炎	44 (18.2)	28 (11.6)	22 (8.9)	10 (4.1)	36 (24.0)	26 (17.3)	17 (11.7)	11 (7.6)
尿路感染	21 (8.7)	4 (1.7)	20 (8.1)	1 (0.4)	23 (15.3)	6 (4.0)	13 (9.0)	1 (0.7)
気管支炎	23 (9.5)	2 (0.8)	15 (6.1)	2 (0.8)	12 (8.0)	3 (2.0)	7 (4.8)	1 (0.7)
COVID-19 肺炎	8 (3.3)	8 (3.3)	11 (4.5)	9 (3.7)	18 (12.0)	16 (10.7)	6 (4.1)	6 (4.1)
上咽頭炎	11 (4.5)	0	6 (2.4)	0	9 (6.0)	0	7 (4.8)	0
気道感染	10 (4.1)	1 (0.4)	8 (3.3)	1 (0.4)	8 (5.3)	3 (2.0)	7 (4.8)	0
インフルエンザ	8 (3.3)	0	11 (4.5)	1 (0.4)	8 (5.3)	0	6 (4.1)	2 (1.4)
ウイルス感染	1 (0.4)	0	0	0	8 (5.3)	2 (1.3)	3 (2.1)	0

*1 : DREAMM-7 試験は MedDRA ver.26.0、DREAMM-8 試験は MedDRA ver.26.1、*2 : 集計対象とされた事象の合計

表 67 重篤な感染症等の発現状況 (DREAMM-7 及び DREAMM-8 試験)

PT*1	例数 (%)			
	DREAMM-7 試験		DREAMM-8 試験	
	本薬/Bd 群 242 例	DAR/Bd 群 246 例	本薬/Pd 群 150 例	VPd 群 145 例
死亡に至った感染症*2	19 (7.9)	15 (6.1)	11 (7.3)	9 (6.2)
肺炎	7 (2.9)	2 (0.8)	2 (1.3)	1 (0.7)
COVID-19	3 (1.2)	5 (2.0)	2 (1.3)	2 (1.4)
COVID-19 肺炎	2 (0.8)	5 (2.0)	5 (3.3)	2 (1.4)
敗血症	3 (1.2)	3 (1.2)	0	2 (1.4)
治験薬との因果関係が否定できない死亡に至った感染症*3	4 (1.7)	2 (0.8)	2 (1.3)	0
肺炎	4 (1.7)	0	1 (0.7)	0
COVID-19	0	2 (0.8)	0	0
重篤な感染症*4	71 (29.3)	47 (19.1)	74 (49.3)	37 (25.5)
肺炎	27 (11.2)	10 (4.1)	27 (18.0)	11 (7.6)
COVID-19	11 (4.5)	10 (4.1)	10 (6.7)	4 (2.8)
COVID-19 肺炎	8 (3.3)	8 (3.3)	17 (11.3)	6 (4.1)
尿路感染	2 (0.8)	0	5 (3.3)	0
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	0	0	3 (2.0)	0
気道感染	1 (0.4)	1 (0.4)	3 (2.0)	0
治験薬との因果関係が否定できない重篤な感染症*5	15 (6.2)	14 (5.7)	30 (20.0)	11 (7.6)
肺炎	9 (3.7)	4 (1.6)	17 (11.3)	4 (2.8)
COVID-19	1 (0.4)	3 (1.2)	0	0
COVID-19 肺炎	1 (0.4)	0	0	1 (0.7)
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	0	0	3 (2.0)	0
いずれかの治験薬の休薬に至った感染症*6	113 (46.7)	96 (39.0)	104 (69.3)	64 (44.1)
COVID-19	37 (15.3)	27 (11.0)	42 (28.0)	22 (15.2)
上気道感染	27 (11.2)	25 (10.2)	20 (13.3)	20 (13.8)
肺炎	24 (9.9)	12 (4.9)	25 (16.7)	12 (8.3)
気管支炎	16 (6.6)	6 (2.4)	8 (5.3)	2 (1.4)
COVID-19 肺炎	7 (2.9)	5 (2.0)	14 (9.3)	3 (2.1)

*1 : DREAMM-7 試験は MedDRA ver.26.0、DREAMM-8 試験は MedDRA ver.26.1、*2 : いずれかの本薬投与群で発現割合が 1%以上の事象、*3 : 死亡に至った感染症として表に記載した事象のうち、治験薬との因果関係が否定できない事象、*4 : いずれかの本薬投与群で発現割合が 2%以上の事象、*5 : 重篤な感染症として表に記載した事象のうち、治験薬との因果関係が否定できない事象、*6 : いずれかの本薬投与群で発現割合が 5%以上の事象。なお、いずれかの治験薬の投与中止に至った感染症及びいずれかの治験薬の減量に至った感染症は該当なし

DREAMM-7 試験の日本人拡大コホートにおいて、本薬/Bd 群で死亡に至った感染症は認められなかった。重篤な感染症は、本薬/Bd 群で 4 例（40%：COVID-19 2 例、眼瞼感染、肺炎、肺炎球菌性肺炎、敗血症、尿路感染各 1 例）に認められ、うち、肺炎及び肺炎球菌性肺炎各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

DREAMM-8 試験の日本人拡大コホートにおいて、本薬/Pd 群で死亡に至った感染症は 1 例（14.3%：モルガネラ感染）認められ、治験薬との因果関係は否定された。重篤な感染症は、本薬/Pd 群で 3 例（42.9%：サイトメガロウイルス脈絡網膜炎、モルガネラ感染及びニューモシスチス・イロベチイ肺炎各 1 例）に認められ、うち、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

DREAMM-3 試験において、本薬群で死亡に至った感染症は 7 例（3.2%：敗血症及び敗血症性ショック各 2 例、COVID-19、肺炎及び気道感染各 1 例）に認められ、いずれも本薬との因果関係は否定された。重篤な感染症は、本薬群で 30 例（13.8%：肺炎 7 例、COVID-19 5 例、COVID-19 肺炎、敗血症性ショック及び尿路感染各 3 例、敗血症、下気道感染及び骨髄炎各 2 例、気道感染、ライノウイルス感染、蜂巣炎、インフルエンザ性肺炎、肺炎球菌性肺炎、術後創感染、偽膜性大腸炎、特発性細菌性腹膜炎及び上気道感染各 1 例（重複あり））に認められ、うち、肺炎、尿路感染、インフルエンザ性肺炎及び上気道感染各 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

DREAMM-3、DREAMM-7 及び DREAMM-8 試験において、肺炎、尿路感染等の本薬との因果関係が否定できない死亡に至った感染症及び重篤な感染症が複数例に認められていること等を考慮すると、本薬投与時には感染症の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における感染症の発現状況について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.3.5 消化管障害

申請者は、本薬投与による消化管障害について、以下のように説明している。

消化管障害に関連する有害事象として、MedDRA SOC の「胃腸障害」に該当する事象を集計した。

DREAMM-7 及び DREAMM-8 試験における消化管障害の発現状況は表 68 及び表 69 のとおりであった。

表 68 いずれかの本薬投与群で発現割合が 5%以上の消化管障害の発現状況（DREAMM-7 及び DREAMM-8 試験）

PT ^{*1}	例数 (%)							
	DREAMM-7 試験				DREAMM-8 試験			
	本薬/Bd 群 242 例		DAR/Bd 群 246 例		本薬/Pd 群 150 例		VPd 群 145 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
消化管障害 ^{*2}	154 (63.6)	32 (13.2)	153 (62.2)	23 (9.3)	75 (50.0)	16 (10.7)	82 (56.6)	17 (11.7)
下痢	78 (32.2)	9 (3.7)	77 (31.3)	10 (4.1)	35 (23.3)	2 (1.3)	33 (22.8)	10 (6.9)
便秘	46 (19.0)	2 (0.8)	56 (22.8)	1 (0.4)	23 (15.3)	2 (1.3)	33 (22.8)	2 (1.4)
悪心	39 (16.1)	2 (0.8)	30 (12.2)	0	18 (12.0)	1 (0.7)	16 (11.0)	0
嘔吐	15 (6.2)	2 (0.8)	24 (9.8)	0	7 (4.7)	0	7 (4.8)	0
腹痛	20 (8.3)	3 (1.2)	13 (5.3)	1 (0.4)	5 (3.3)	0	4 (2.8)	0

*1：DREAMM-7 試験は MedDRA ver.26.0、DREAMM-8 試験は MedDRA ver.26.1、*2：集計対象とされた事象の合計

表 69 重篤な消化管障害等の発現状況 (DREAMM-7 及び DREAMM-8 試験)

PT*1	例数 (%)			
	DREAMM-7 試験		DREAMM-8 試験	
	本薬/Bd 群 242 例	DAR/Bd 群 246 例	本薬/Pd 群 150 例	VPd 群 145 例
死亡に至った消化管障害*2	3 (1.2)	0	1 (0.7)	1 (0.7)
大腸炎	1 (0.4)	0	0	0
胃腸出血	1 (0.4)	0	0	0
腹膜炎	1 (0.4)	0	0	0
腸管膜血栓症	1 (0.4)	0	0	0
遠隔転移を伴う消化器癌	0	0	1 (0.7)	0
治験薬との因果関係が否定できない死亡に至った消化管障害	2 (0.8)	0	1 (0.7)	0
胃腸出血	1 (0.4)	0	0	0
腸管膜血栓症	1 (0.4)	0	0	0
遠隔転移を伴う消化器癌	0	0	1 (0.7)	0
重篤な消化管障害*3	23 (9.5)	13 (5.3)	14 (9.3)	7 (4.8)
下痢	3 (1.2)	0	1 (0.7)	1 (0.7)
急性膵炎	0	0	2 (1.3)	0
腹水	0	0	2 (1.3)	0
治験薬との因果関係が否定できない重篤な消化管障害*4	6 (2.5)	6 (2.4)	5 (3.3)	3 (2.1)
下痢	1 (0.4)	0	0	1 (0.7)
腹水	0	0	1 (0.7)	0
いずれかの治験薬の投与中止に至った消化管障害*5	4 (1.7)	4 (1.6)	1 (0.7)	2 (1.4)
いずれかの治験薬の休薬に至った消化管障害*5	40 (16.5)	46 (18.7)	26 (17.3)	24 (16.6)
下痢	20 (8.3)	21 (8.5)	6 (4.0)	12 (8.3)
嘔吐	4 (1.7)	4 (1.6)	4 (2.7)	1 (0.7)
咽頭炎	1 (0.4)	3 (1.2)	3 (2.0)	1 (0.7)
いずれかの治験薬の減量に至った消化管障害*5	13 (5.4)	16 (6.5)	6 (4.0)	11 (7.6)
消化不良	3 (1.2)	2 (0.8)	3 (2.0)	1 (0.7)

*1 : DREAMM-7 試験は MedDRA ver.26.0、DREAMM-8 試験は MedDRA ver.26.1、*2 : いずれかの本薬投与群で認められた事象、*3 : いずれかの本薬投与群で発現割合が 1%以上の事象、*4 : 重篤な消化管障害として表に記載した事象のうち、治験薬との因果関係が否定できない事象、*5 : いずれかの本薬投与群で発現割合が 2%以上の事象。なお、いずれかの治験薬の投与中止に至った消化管障害は該当なし

DREAMM-7 試験の日本人拡大コホートにおいて、本薬/Bd 群で死亡に至った消化管障害は認められなかった。重篤な消化管障害は、本薬/Bd 群で 1 例 (10% : 大腸ポリープ) に認められ、治験薬との因果関係は否定された。

DREAMM-8 試験の日本人拡大コホートにおいて、本薬/Pd 群で死亡に至った消化管障害及び重篤な消化管障害は認められなかった。

DREAMM-3 試験において、死亡に至った消化管障害は、本薬群の 1 例 (0.5% : 腹部コンパートメント症候群 1 例) に認められ、本薬との因果関係は否定された。重篤な消化管障害は、本薬群で 9 例 (4.1% : 胃腸出血及び嘔吐各 2 例、腹部コンパートメント症候群、大腸炎、胃出血、血便排泄、偽膜性大腸炎、小腸出血及び特発性細菌性腹膜炎各 1 例 (重複あり)) に認められ、うち、嘔吐 1 例は本薬との因果関係が否定されなかった。

DREAMM-3、DREAMM-7 及び DREAMM-8 試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な消化管障害の発現が認められた患者の詳細は、表 70 のとおりであった。

表 70 本薬との因果関係が否定できない重篤な消化管障害が発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	PT	Grade	発現日	持続期間 (日)	投与変更*	転帰
DREAMM-3	6■	女	嘔吐	2	82	5	該当せず	回復
	6■	男	便秘	2	36	3	変更なし	回復
DREAMM-7	5■	女	腸間膜血栓症	5	8	2	投与中止、投与中断/延期	死亡
	7■	女	嘔吐	2	48	1	投与中断/延期	回復
DREAMM-8	6■	男	口腔カンジダ症	1	270	2	変更なし	回復
	5■	女	胃腸炎	3	844	-	変更なし	軽快

* : DREAMM-3 及び DREAMM-8 試験は本薬の処置、DREAMM-7 試験はいずれかの治験薬の処置

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

DREAMM-3、DREAMM-7 及び DREAMM-8 試験において、本薬投与による重篤な消化管障害の発現は限定的であることを考慮すると、現時点で本薬/Bd 又は本薬/Pd 投与と消化管障害との関連について明確に結論付けることは困難である。しかしながら、本薬との因果関係が否定できない重篤な消化管障害が認められていることを考慮すると、臨床試験における消化管障害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.3.6 出血

申請者は、本薬投与による出血について、以下のよう説明している。

出血に関連する有害事象として、MedDRA SMQ の「出血関連用語（臨床検査用語を除く）（狭域）」に該当する事象を集計した。

DREAMM-7 及び DREAMM-8 試験における出血の発現状況は表 71 及び表 72 のとおりであった。

表 71 いずれかの本薬投与群で発現割合が 2%以上の出血の発現状況（DREAMM-7 及び DREAMM-8 試験）

PT*1	例数 (%)							
	DREAMM-7 試験				DREAMM-8 試験			
	本薬/Bd 群 242 例		DAR/Bd 群 246 例		本薬/Pd 群 150 例		VPd 群 145 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
出血*2	43 (17.8)	9 (3.7)	29 (11.8)	6 (2.4)	29 (19.3)	2 (1.3)	22 (15.2)	2 (1.4)
鼻出血	9 (3.7)	0	7 (2.8)	2 (0.8)	11 (7.3)	0	5 (3.4)	0
挫傷	7 (2.9)	0	7 (2.8)	0	2 (1.3)	0	6 (4.1)	0
血種	7 (2.9)	0	1 (0.4)	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0
網膜出血	2 (0.8)	0	1 (0.4)	0	3 (2.0)	0	0	0

*1 : DREAMM-7 試験は MedDRA ver.26.0、DREAMM-8 試験は MedDRA ver.26.1、*2 : 集計対象とされた事象の合計

表 72 重篤な出血等の発現状況 (DREAMM-7 及び DREAMM-8 試験)

PT*1	例数 (%)			
	DREAMM-7 試験		DREAMM-8 試験	
	本薬/Bd 群 242 例	DAR/Bd 群 246 例	本薬/Pd 群 150 例	VPd 群 145 例
死亡に至った出血*2	3 (1.2)	1 (0.4)	0	0
脳出血	1 (0.4)	0	0	0
胃腸出血	1 (0.4)	0	0	0
硬膜下出血	1 (0.4)	0	0	0
治験薬との因果関係が否定できない死亡に至った出血	2 (0.8)	0	0	0
胃腸出血	1 (0.4)	0	0	0
硬膜下出血	1 (0.4)	0	0	0
重篤な出血*2	9 (3.7)	2 (0.8)	2 (1.3)	2 (1.4)
胃腸出血	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.7)	1 (0.7)
脳出血	1 (0.4)	0	0	1 (0.7)
胃腸ポリープ出血	1 (0.4)	0	0	0
血腫	1 (0.4)	0	0	0
血尿	1 (0.4)	0	0	0
痔出血	1 (0.4)	0	0	0
メレナ	1 (0.4)	0	0	0
硬膜下血腫	1 (0.4)	0	0	0
硬膜下出血	1 (0.4)	0	0	0
くも膜下出血	0	0	1 (0.7)	0
治験薬との因果関係が否定できない重篤な出血	3 (1.2)	1 (0.4)	0	0
胃腸出血	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0
血尿	1 (0.4)	0	0	0
硬膜下出血	1 (0.4)	0	0	0
いずれかの治験薬の投与中止に至った出血*3	2 (0.8)	2 (0.8)	0	1 (0.7)
いずれかの治験薬の休薬に至った出血*3	8 (3.3)	3 (1.2)	9 (6.0)	3 (2.1)
鼻出血	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (1.3)	1 (0.7)
胃腸出血	0	1 (0.4)	2 (1.3)	1 (0.7)
網膜出血	1 (0.4)	0	2 (1.3)	0
いずれかの治験薬の減量に至った出血*3	1 (0.4)	0	1 (0.7)	0

*1 : DREAMM-7 試験は MedDRA ver.26.0、DREAMM-8 試験は MedDRA ver.26.1、*2 : いずれかの本薬投与群で認められた事象、*3 : いずれかの本薬投与群で発現割合が 1%以上の事象。なお、いずれかの治験薬の投与中止に至った出血及びいずれかの治験薬の減量に至った出血は、該当なし

DREAMM-7 試験の日本人拡大コホートにおいて、本薬/Bd 群で死亡に至った出血及び重篤な出血は認められなかった。

DREAMM-8 試験の日本人拡大コホートにおいて、本薬/Pd 群で死亡に至った出血及び重篤な出血は認められなかった。

DREAMM-3 試験において、死亡に至った出血は、本薬群で 3 例 (1.4% : 硬膜下血腫 2 例、脳出血及び出血性卒中各 1 例 (重複あり)) に認められ、いずれも本薬との因果関係は否定された。重篤な出血は、本薬群で 12 例 (5.5% : 硬膜下血腫 3 例、脳出血、胃腸出血及び血尿各 2 例、鼻出血、胃出血、血便排泄、出血性卒中、出血性ショック及び小腸出血各 1 例 (重複あり)) に認められ、うち、脳出血 1 例は本薬との因果関係が否定されなかった。

DREAMM-3、DREAMM-7 及び DREAMM-8 試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な出血の発現が認められた患者の詳細は、表 73 のとおりであった。

表 73 本薬との因果関係が否定できない重篤な出血が発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	PT	Grade	発現日*1	持続期間 (日)	投与変更*	転帰
DREAMM-3	71	男	脳出血	4	256	19	投与中断/延期	回復（後遺症あり）
DREAMM-7	41	男	硬膜下出血	5	96	5	投与中止	死亡

*：DREAMM-3 試験は本薬の処置、DREAMM-7 試験はいずれかの治験薬の処置

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

DREAMM-3、DREAMM-7 及び DREAMM-8 試験において、認められた重篤な出血の発現は限定的であることを考慮すると、現時点で本薬/Bd 又は本薬/Pd 投与と出血との関連について明確に結論付けることは困難である。しかしながら、本薬との因果関係が否定できない重篤な出血が認められていることを考慮すると、臨床試験における出血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.3.7 ILD

申請者は、本薬投与による ILD について、以下のように説明している。

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

評価資料として提出されたすべての臨床試験における ILD の発現状況は以下のとおりであり、ILD に関連する有害事象は、DREAMM-3、DREAMM-7 及び DREAMM-8 試験において認められた。

DREAMM-7 試験で認められた ILD に関連する有害事象は、本薬/Bd 群で 2 例（0.8%：ILD 2 例）、DAR/Bd 群 1 例（0.4%：放射線肺臓炎）に認められ、本薬/Bd 群で認められた ILD 2 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。重篤な ILD は、本薬/Bd 群 1 例（0.4%：ILD）に認められ、治験薬との因果関係が否定されなかった。いずれかの治験薬の投与中止に至った ILD は、本薬/Bd 群で 1 例（0.4%：ILD）に認められた。死亡に至った ILD、いずれかの治験薬の休薬及び減量に至った ILD は認められなかった。

DREAMM-8 試験で認められた ILD に関連する有害事象は、本薬/Pd 群で 1 例（0.7%：肺臓炎）、VPd 群で 4 例（2.8%：細気管支炎 2 例、肺臓炎及び ILD 各 1 例）に認められ、うち、本薬/Pd 群の肺臓炎 1 例、VPd 群の細気管支炎 2 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。重篤な ILD は、本薬/Pd 群で 1 例（0.7%：肺臓炎）、VPd 群 3 例（2.1%：細気管支炎 2 例及び ILD 1 例）に認められ、うち、本薬/Pd 群の肺臓炎 1 例、VPd 群の細気管支炎 2 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。いずれかの治験薬の投与中止に至った ILD は、本薬/Pd 群で 1 例（0.7%：肺臓炎）に認められた。いずれかの治験薬の休薬に至った ILD は、本薬/Pd 群で 1 例（0.7%：肺臓炎）、VPd 群で 4 例（2.8%：細気管支炎 2 例、肺臓炎及び ILD 各 1 例）に認められた。死亡に至った ILD、及びいずれかの治験薬の減量に至った ILD は認められなかった。

DREAMM-7 試験の日本人拡大コホートにおいて、本薬/Bd 群で死亡に至った ILD 及び重篤な ILD は認められなかった。

DREAMM-8 試験の日本人拡大コホートにおいて、本薬/Pd 群で死亡に至った ILD 及び重篤な ILD は認められなかった。

DREAMM-3 試験で認められた ILD に関連する有害事象は、本薬群で 3 例（1.4%：肺臓炎 2 例、ILD 1 例）に認められ、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。重篤な ILD は、本薬群で 2 例（0.9%：肺臓炎 2 例）に認められ、うち、肺臓炎 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。いずれかの治験薬の投与中止に至った ILD は、本薬群で 1 例（0.5%：肺臓炎）に認められた。いずれかの治験薬の休薬に至った ILD は、本薬群で 3 例（1.4%：肺臓炎 2 例及び ILD 1 例）に認められた。死亡に至った ILD 及びいずれかの治験薬の減量に至った ILD は認められなかった。

評価資料として提出されたすべての試験において、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 74 のとおりであった。

表 74 本薬との因果関係が否定できない重篤な ILD が発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	PT	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	投与変更*	転帰
DREAMM-3	7■	男	肺臓炎	3	233	8	投与中止、投与中断/延期	回復
DREAMM-7	6■	男	ILD	2	838	-	投与中止	未回復

*：DREAMM-3 試験は本薬の処置、DREAMM-7 試験はいずれかの治験薬の処置

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

提出された臨床試験において、認められた ILD は限定的であることを考慮すると、現時点で本薬投与と ILD との関連について明確に結論付けることは困難である。しかしながら、臨床試験において本薬との因果関係が否定できない重篤な ILD が認められていること等を考慮すると、臨床試験における ILD の発現状況について、添付文書等を用いて医療現場に情報提供するとともに、本薬の製造販売後においても引き続き当該事象の発現状況について情報収集し、新たな情報が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

7.R.3.8 二次性悪性腫瘍

申請者は、本薬投与による二次性悪性腫瘍について、以下のように説明している。

二次性悪性腫瘍に関連する有害事象として、MedDRA SMQ の「悪性腫瘍」に該当する事象を集計した。

DREAMM-7、DREAMM-8 及び DREAMM-3 試験における二次性悪性腫瘍の発現状況は、以下のとおりであった。

DREAMM-7 試験で認められた二次性悪性腫瘍に関連する有害事象は、本薬/Bd 群で 11 例（4.5%：基底細胞癌 3 例、甲状腺乳頭癌、腎明細胞癌、神経膠芽細胞腫、腸管腺癌、悪性黒色腫、結膜の悪性新生物、形質細胞性骨髄腫、皮膚癌、皮膚有棘細胞癌及び移行上皮癌各 1 例（重複あり））、DAR/Bd 群で 7 例（2.8%：基底細胞癌 3 例、甲状腺乳頭癌、ケラトアカントーマ、前立腺癌及び扁平上皮癌各 1 例）に認められ、うち、本薬/Bd 群の皮膚癌及び皮膚有棘細胞癌各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。重篤な二次性悪性腫瘍は、本薬/Bd 群で 7 例（2.9%：腎明細胞癌、神経膠芽細胞腫、腸管腺癌、結膜の悪性新生物、甲状腺乳頭癌、皮膚癌及び移行上皮癌各 1 例）に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。いずれかの治験薬の投与中止に至った二次性悪性腫瘍は、本薬/Bd 群で 2 例（0.8%：神経膠芽細胞腫及び腸管腺癌各 1 例）、DAR/Bd 群で 1 例（0.4%：前立腺癌）に認められた。

DREAMM-8 試験で認められた二次性悪性腫瘍に関連する有害事象は、本薬/Pd 群で 6 例（4.0%：基底細胞癌、口唇扁平上皮癌、ボーエン病、胆嚢腺癌、遠隔転移を伴う消化器癌、消化管間質性腫瘍及び移行上皮癌各 1 例（重複あり））、VPd 群で 5 例（3.4%：皮膚有棘細胞癌 2 例、基底細胞癌、口唇扁平上

皮膚癌、遠隔転移を伴う結腸癌、神経膠腫、形質細胞性白血病及び前立腺癌各 1 例（重複あり））に認められ、うち、本薬/Pd 群のボーエン病及び遠隔転移を伴う消化器癌各 1 例、VPd 群の口唇扁平上皮癌及び前立腺癌 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。死亡に至った二次性悪性腫瘍は、本薬/Pd 群で 1 例（0.7%：遠隔転移を伴う消化器癌）、VPd 群で 1 例（0.7%：遠隔転移を伴う結腸癌）に認められ、うち、本薬/Pd 群の遠隔転移を伴う消化器癌 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。重篤な二次性悪性腫瘍は、本薬/Pd 群で 4 例（2.7%：胆嚢腺癌、遠隔転移を伴う消化器癌、消化管間質性腫瘍及び移行上皮癌各 1 例）、VPd 群で 2 例（1.4%：遠隔転移を伴う結腸癌及び神経膠腫各 1 例）に認められ、うち、本薬/Pd 群の遠隔転移を伴う消化器癌は治験薬との因果関係が否定されなかった。いずれかの治験薬の投与中止に至った二次性悪性腫瘍は、本薬/Pd 群で 2 例（1.3%：胆嚢腺癌及び遠隔転移を伴う消化器癌各 1 例）、VPd 群で 2 例（1.4%：遠隔転移を伴う結腸癌及び神経膠腫各 1 例）に認められた。

DREAMM-7 試験の日本人拡大コホートにおいて、本薬/Bd 群で死亡に至った二次性悪性腫瘍は認められなかった。重篤な二次性悪性腫瘍は 1 例（10%：乳癌）に認められ、治験薬との因果関係が否定されなかった。

DREAMM-8 試験の日本人拡大コホートにおいて、本薬/Pd 群で死亡に至った二次性悪性腫瘍及び重篤な二次性悪性腫瘍は認められなかった。

DREAMM-3 試験で認められた二次性悪性腫瘍に関連する有害事象は、本薬群で 10 例（4.6%：悪性黒色腫、形質細胞性骨髄腫及び形質細胞腫各 2 例、急性骨髄性白血病、ボーエン病、腎細胞癌及び移行上皮癌各 1 例）、Pd 群で 5 例（急性骨髄性白血病、ボーエン病、乳癌第 1 期、扁平上皮癌及び皮膚有棘細胞癌各 1 例）に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。死亡に至った二次性悪性腫瘍は、本薬群で 2 例（0.9%：急性骨髄性白血病及び形質細胞性骨髄腫各 1 例）に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。重篤な二次性悪性腫瘍は、本薬群で 6 例（2.8%：形質細胞性骨髄腫 2 例、急性骨髄性白血病、悪性黒色腫、腎細胞癌及び移行上皮癌各 1 例）、Pd 群で 3 例（2.9%：急性骨髄性白血病、ボーエン病及び乳癌第 1 期各 1 例）に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。いずれかの治験薬の投与中止に至った二次性悪性腫瘍は、本薬群で 1 例（0.5%：急性骨髄性白血病）、Pd 群で 2 例（2.0%：急性骨髄性白血病及び乳癌第 1 期各 1 例）に認められた。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

提出された臨床試験において、認められた二次性悪性腫瘍は限定的であることを考慮すると、現時点で本薬と二次性悪性腫瘍との関連について明確に結論付けることには限界がある。しかしながら、本薬との因果関係が否定できない二次性悪性腫瘍が認められていることを考慮すると、臨床試験における二次性悪性腫瘍の発現状況について、添付文書等を用いて情報提供するとともに、二次性悪性腫瘍については、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.3.9 Infusion reaction

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

infusion reaction に関連する有害事象として、本薬の投与後 24 時間以内に発現した 65 の MedDRA PT

に該当する事象⁸³⁾を集計した。なお、臨床試験において、infusion reaction に対する予防投与は必須とはされておらず、初回投与以降に infusion reaction が発現した場合に、予防投与⁸⁴⁾を考慮する規定とされていた。

DREAMM-7 及び DREAMM-8 試験における infusion reaction の発現状況は表 75 及び表 76 のとおりであった。

表 75 いずれかの投与群で発現割合が 5%以上の infusion reaction の発現状況 (DREAMM-7 及び DREAMM-8 試験)

PT*1	例数 (%)							
	DREAMM-7 試験				DREAMM-8 試験			
	本薬/Bd 群 242 例		DAR/Bd 群 246 例		本薬/Pd 群 150 例		VPd 群 145 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
infusion reaction*2	5 (2.1)	0	48 (19.5)	6 (2.4)	11 (7.3)	2 (1.3)	0	0
注入に伴う反応	0	0	32 (13.0)	4 (1.6)	1 (0.7)	0	0	0

*1 : DREAMM-7 試験は MedDRA ver.26.0、DREAMM-8 試験は MedDRA ver.26.1、*2 : 集計対象とされた事象の合計

表 76 重篤な infusion reaction 等の発現状況 (DREAMM-7 及び DREAMM-8 試験)

PT*1	例数 (%)			
	DREAMM-7 試験		DREAMM-8 試験	
	本薬/Bd 群 242 例	DAR/Bd 群 246 例	本薬/Pd 群 150 例	VPd 群 145 例
死亡に至った infusion reaction	0	0	0	0
重篤な infusion reaction	0	5 (2.0)	0	0
治験薬との因果関係が否定できない重篤な infusion reaction	0	5 (2.0)	0	0
いずれかの治験薬の投与中止に至った infusion reaction*2	0	1 (0.4)	1 (0.7)	0
疲労	0	0	1 (0.7)	0
いずれかの治験薬の休薬に至った infusion reaction*3	5 (2.1)	48 (19.5)	8 (5.3)	0
無力症	2 (0.8)	0	1 (0.7)	0
いずれかの治験薬の減量に至った infusion reaction	0	1 (0.4)	1 (0.7)	0
疲労	0	1 (0.4)	1 (0.7)	0

*1 : DREAMM-7 試験は MedDRA ver.26.0、DREAMM-8 試験は MedDRA ver.26.1、*2 : いずれかの本薬投与群で発現が認められた事象、*3 : いずれかの本薬投与群で複数例に発現が認められた事象

DREAMM-7 試験の日本人拡大コホートにおいて、本薬/Bd 群で死亡に至った infusion reaction 及び重篤な infusion reaction は認められなかった。

DREAMM-8 試験の日本人拡大コホートにおいて、本薬/Pd 群で死亡に至った infusion reaction 及び重篤な infusion reaction は認められなかった。

DREAMM-3 試験において、infusion reaction の発現割合は本薬群で 18.0% (39/217 例) であった。死亡に至った infusion reaction は、本薬群で 1 例 (0.5% : 心肺停止 1 例) に認められ、本薬との因果関係は否定された。重篤な infusion reaction は、本薬群で 6 例 (2.8% : 注入に伴う反応 4 例、心肺停止及びサイト

⁸³⁾ 腹痛、急性冠動脈症候群、アナフィラキシー反応、アナフィラキシー様反応、狭心症、血管浮腫、無力症、心房粗動、背部痛、骨痛、徐脈、気管支痙攣、心肺停止、悪寒、咳嗽、サイトカイン放出症候群、下痢、浮動性めまい、口内乾燥、咽喉乾燥、呼吸困難、期外収縮、疲労、熱感、潮紅、消化器痛、頭痛、多汗症、過敏症、高血圧、低血圧、低酸素症、注入に伴う反応、喉頭浮腫、筋骨格系胸痛、筋骨格痛、心筋梗塞、心筋虚血、悪心、非心臓性胸痛、浮腫、食道痛、口腔内痛、口腔咽頭痛、疼痛、四肢痛、顎痛、皮膚疼痛、動悸、失神寸前の状態、肛門周囲痛、そう痒症、発熱、発疹、洞性頻脈、副鼻腔炎、失神、頻脈、咽喉刺激感、振戦、蕁麻疹、心室性期外収縮、嘔吐、喘鳴及び薬物過敏症

⁸⁴⁾ 具体的な薬剤は規定されていなかった。

カイン放出症候群各 1 例) に認められ、うち、注入に伴う反応 4 例及びサイトカイン放出症候群⁸⁵⁾ 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

DEX を含むレジメン (Bd 及び Pd 投与) で本薬が投与された DREAMM-7 及び DREAMM-8 試験において、重篤な infusion reaction の発現は認められなかったことを踏まえると、現時点で、当該レジメンでの本薬の投与時には infusion reaction に対して特別な注意喚起を行う必要はないと考える。しかしながら、本薬単独投与が検討された DREAMM-3 試験においては一定の割合で infusion reaction が認められ、また、本薬との因果関係が否定できない重篤な infusion reaction が認められたことを踏まえると、本薬投与時の infusion reaction の発現状況について医療現場に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.3.10 中枢神経障害

申請者は、本薬投与による中枢神経障害について、以下のように説明している。

中枢神経障害に関連する有害事象として、MedDRA SOC の「神経系障害」(MedDRA SMQ の「末梢性ニューロパチー (狭域)」に該当する PT を除く) に該当する事象を集計した。

DREAMM-7 及び DREAMM-8 試験における中枢神経障害の発現状況は表 77 及び表 78 のとおりであった。

表 77 いずれかの本薬投与群で発現割合が 5%以上の中枢神経障害の発現状況 (DREAMM-7 及び DREAMM-8 試験)

PT ^{*1}	例数 (%)							
	DREAMM-7 試験				DREAMM-8 試験			
	本薬/Bd 群 242 例		DAR/Bd 群 246 例		本薬/Pd 群 150 例		VPd 群 145 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
中枢神経障害 ^{*2}	193 (79.8)	75 (31.0)	116 (47.2)	21 (8.5)	130 (86.7)	50 (33.3)	68 (46.9)	17 (11.7)
霧視	160 (66.1)	53 (21.9)	26 (10.6)	2 (0.8)	119 (79.3)	26 (17.3)	22 (15.2)	0
羞明	114 (47.1)	5 (2.1)	6 (2.4)	0	66 (44.0)	5 (3.3)	6 (4.1)	0
浮動性めまい	21 (8.7)	1 (0.4)	19 (7.7)	0	9 (6.0)	1 (0.7)	17 (11.7)	2 (1.4)
頭痛	21 (8.7)	0	18 (7.3)	0	9 (6.0)	0	8 (5.5)	0
錯感覚	14 (5.8)	0	13 (5.3)	0	4 (2.7)	0	5 (3.4)	0
視力低下	14 (5.8)	4 (1.7)	5 (2.0)	1 (0.4)	34 (22.7)	20 (13.3)	8 (5.5)	1 (0.7)
筋力低下	7 (2.9)	0	5 (2.0)	0	13 (8.7)	0	8 (5.5)	2 (1.4)
振戦	3 (1.2)	0	4 (1.6)	1 (0.4)	9 (6.0)	0	5 (3.4)	0

*1 : DREAMM-7 試験は MedDRA ver.26.0、DREAMM-8 試験は MedDRA ver.26.1、*2 : 集計対象とされた事象の合計

⁸⁵⁾ 8 歳、女性。本薬初回投与後にサイトカイン放出症候群 (Grade 1) が発現し、持続期間は約 3 日間で転帰は回復であった。

表 78 重篤な中枢神経障害等の発現状況 (DREAMM-7 及び DREAMM-8 試験)

PT*1	例数 (%)			
	DREAMM-7 試験		DREAMM-8 試験	
	本薬/Bd 群 242 例	DAR/Bd 群 246 例	本薬/Pd 群 150 例	VPd 群 145 例
死亡に至った中枢神経障害*2	2 (0.8)	2 (0.8)	2 (1.3)	1 (0.7)
脳出血	1 (0.4)	0	0	0
硬膜下出血	1 (0.4)	0	0	0
脳梗塞	0	0	1 (0.7)	0
ヘルペス性髄膜炎	0	0	1 (0.7)	0
治験薬との因果関係が否定できない死亡に至った中枢神経障害	1 (0.4)	0	1 (0.7)	0
硬膜下出血	1 (0.4)	0	0	0
ヘルペス性髄膜炎	0	0	1 (0.7)	0
重篤な中枢神経障害*3	15 (6.2)	11 (4.5)	12 (8.0)	7 (4.8)
起立性低血圧	4 (1.7)	3 (1.2)	0	0
失神	4 (1.7)	1 (0.4)	1 (0.7)	0
治験薬との因果関係が否定できない重篤な中枢神経障害*4	7 (2.9)	4 (1.6)	1 (0.7)	1 (0.7)
起立性低血圧	3 (1.2)	2 (0.8)	0	0
失神	2 (0.8)	0	0	0
いずれかの治験薬の投与中止に至った中枢神経障害*5	9 (3.7)	4 (1.6)	5 (3.3)	5 (3.4)
霧視	5 (2.1)	0	1 (0.7)	0
いずれかの治験薬の休薬に至った中枢神経障害*5	100 (41.3)	19 (7.7)	83 (55.3)	15 (10.3)
霧視	80 (33.1)	1 (0.4)	55 (36.7)	0
羞明	33 (13.6)	0	22 (14.7)	0
起立性低血圧	5 (2.1)	2 (0.8)	0	0
視力低下	7 (2.9)	0	26 (17.3)	0
複視	3 (1.2)	0	3 (2.0)	0
筋力低下	1 (0.4)	0	5 (3.3)	4 (2.8)
いずれかの治験薬の減量に至った中枢神経障害*5	33 (13.6)	11 (4.5)	29 (19.3)	11 (7.6)
霧視	27 (11.2)	2 (0.8)	3 (2.0)	0
羞明	5 (2.1)	0	0	0
筋力低下	2 (0.8)	1 (0.4)	11 (7.3)	6 (4.1)
激越	0	0	5 (3.3)	0
振戦	0	1 (0.4)	5 (3.3)	0

*1 : DREAMM-7 試験は MedDRA ver.26.0、DREAMM-8 試験は MedDRA ver.26.1、*2 : いずれかの本薬投与群で認められた事象、*3 : いずれかの本薬投与群で発現割合が 1%以上の事象、*4 : 重篤な中枢神経障害として表に記載した事象のうち、治験薬との因果関係が否定できない事象、*5 : いずれかの本薬投与群で発現割合が 2%以上の事象

DREAMM-7 試験の日本人拡大コホートにおいて、本薬/Bd 群で死亡に至った中枢神経障害及び重篤な中枢神経障害は認められなかった。

DREAMM-8 試験の日本人拡大コホートにおいて、本薬/Pd 群で死亡に至った中枢神経障害及び重篤な中枢神経障害は認められなかった。

DREAMM-3 試験において、死亡に至った中枢神経障害は、本薬群で 4 例 (1.8% : 硬膜下血腫 2 例、脳出血、脳症及び出血性卒中各 1 例 (重複あり)) に認められ、いずれも本薬との因果関係は否定された。重篤な中枢神経障害は、本薬群で 18 例 (8.3% : 硬膜下血腫及び脊髄圧迫各 3 例、脳出血及び脳症各 2 例、馬尾症候群、脳振盪、錯乱状態、てんかん、出血性卒中、高アンモニア血性脳症、神経学的代償不全、神経根痛、脊柱管狭窄症、一過性全健忘及び一過性脳虚血発作各 1 例 (重複あり)) に認められ、うち、脳出血、錯乱状態及び一過性全健忘各 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

DREAMM-3、DREAMM-7 及び DREAMM-8 試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な中枢神経障害の発現が認められた患者の詳細は、表 79 のとおりであった。

表 79 本薬との因果関係が否定できない重篤な中枢神経障害が発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	PT	Grade	発現日*1	持続期間 (日)	投与変更*	転帰
DREAMM-3	7■	男	脳出血	4	256	19	投与中断/延期	回復（後遺症あり）
	8■	女	錯乱状態	2	45	1	変更なし	回復
	5■	男	一過性全健忘	1	84	4	変更なし	回復
DREAMM-7	7■	女	帯状疱疹	3	30	11	投与中断/延期	回復（後遺症あり）
	4■	男	硬膜下出血	5	96	5	投与中止	死亡

*：DREAMM-3 試験は本薬の処置、DREAMM-7 試験はいずれかの治験薬の処置

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

DREAMM-3、DREAMM-7 及び DREAMM-8 試験において認められた中枢神経障害は、眼障害、感染症、出血等と関連する事象との重複もあり、かつ発現例数は限られていること等を考慮すると、中枢神経障害の発現リスクについて明確に結論付けることは困難である。したがって、中枢神経障害については、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.3.11 末梢神経障害

申請者は、本薬投与による末梢神経障害について、以下のように説明している。

末梢神経障害に関連する有害事象として、MedDRA SMQ の「末梢性ニューロパチー（狭域）」に該当する事象を集計した。

DREAMM-7 及び DREAMM-8 試験における末梢神経障害の発現状況は表 80 及び表 81 のとおりであった。

表 80 いずれかの本薬投与群で発現割合が 5%以上の末梢神経障害の発現状況（DREAMM-7 及び DREAMM-8 試験）

PT*1	例数 (%)							
	DREAMM-7 試験				DREAMM-8 試験			
	本薬/Bd 群 242 例		DAR/Bd 群 246 例		本薬/Pd 群 150 例		VPd 群 145 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
末梢神経障害*2	124 (51.2)	10 (4.1)	121 (49.2)	15 (6.1)	19 (12.7)	1 (0.7)	60 (41.4)	5 (3.4)
末梢性感覚ニューロパチー	61 (25.2)	2 (0.8)	51 (20.7)	1 (0.4)	5 (3.3)	0	15 (10.3)	1 (0.7)
末梢性ニューロパチー	50 (20.7)	3 (1.2)	55 (22.4)	10 (4.1)	11 (7.3)	1 (0.7)	34 (23.4)	4 (2.8)
多発ニューロパチー	15 (6.2)	3 (1.2)	13 (5.3)	4 (1.6)	3 (2.0)	0	6 (4.1)	0

*1：DREAMM-7 試験は MedDRA ver.26.0、DREAMM-8 試験は MedDRA ver.26.1、*2：集計対象とされた事象の合計

表 81 重篤な末梢神経障害等の発現状況 (DREAMM-7 及び DREAMM-8 試験)

PT ^{*1}	例数 (%)			
	DREAMM-7 試験		DREAMM-8 試験	
	本薬/Bd 群 242 例	DAR/Bd 群 246 例	本薬/Pd 群 150 例	VPd 群 145 例
死亡に至った末梢神経障害	0	0	0	0
重篤な末梢神経障害	0	0	0	0
いずれかの治験薬の投与中止に至った末梢神経障害 ^{*2}	26 (10.7)	24 (9.8)	2 (1.3)	2 (1.4)
末梢性感覚ニューロパチー	13 (5.4)	6 (2.4)	0	1 (0.7)
末梢性ニューロパチー	6 (2.5)	11 (4.5)	0	1 (0.7)
多発ニューロパチー	7 (2.9)	5 (2.0)	0	0
神経痛	1 (0.4)	2 (0.8)	2 (1.3)	0
いずれかの治験薬の休薬に至った末梢神経障害 ^{*2}	45 (18.6)	35 (14.2)	5 (3.3)	22 (15.2)
末梢性感覚ニューロパチー	25 (10.3)	15 (6.1)	1 (0.7)	4 (2.8)
末梢性ニューロパチー	13 (5.4)	11 (4.5)	3 (2.0)	9 (6.2)
神経痛	5 (2.1)	6 (2.4)	1 (0.7)	5 (3.4)
多発ニューロパチー	3 (1.2)	4 (1.6)	1 (0.7)	3 (2.1)
いずれかの治験薬の減量に至った末梢神経障害 ^{*2}	68 (28.1)	77 (31.3)	5 (3.3)	42 (29.0)
末梢性感覚ニューロパチー	33 (13.6)	31 (12.6)	0	10 (6.9)
末梢性ニューロパチー	24 (9.9)	33 (13.4)	4 (2.7)	24 (16.6)
多発ニューロパチー	9 (3.7)	8 (3.3)	1 (0.7)	4 (2.8)
神経痛	8 (3.3)	7 (2.8)	2 (1.3)	6 (4.1)

*1：DREAMM-7 試験は MedDRA ver.26.0、DREAMM-8 試験は MedDRA ver.26.1、*2：いずれかの本薬投与群で発現割合が 1%以上の事象

DREAMM-7 試験の日本人拡大コホートにおいて、本薬/Bd 群で死亡に至った末梢神経障害及び重篤な末梢神経障害は、認められなかった。

DREAMM-8 試験の日本人拡大コホートにおいて、本薬/Pd 群で死亡に至った末梢神経障害及び重篤な末梢神経障害は認められなかった。

DREAMM-3 試験において、死亡に至った末梢神経障害は認められなかった。重篤な末梢神経障害は、本薬群で 1 例 (0.5%：末梢性運動ニューロパチー1 例) に認められ、本薬との因果関係は否定された。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

DREAMM-7 試験においては末梢神経障害が一定の発現割合で認められているものの、併用薬 (BOR⁸⁶⁾) の影響も考えられること、また、本薬/Pd 投与が検討された DREAMM-8 試験、及び本薬単独投与が検討された DREAMM-3 試験において認められた重篤な事象は限られ、かつ治験薬との因果関係は否定されていること等を踏まえると、現時点において当該事象の発現リスクについて明確に結論付けることは困難である。したがって、当該事象については、本薬の製造販売後においても引き続き発現状況を確認し、新たな情報が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について

本薬の効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項において、以下の旨が設定されていた。

⁸⁶⁾ BORの重大な副作用として、末梢神経障害が注意喚起されている。

効能・効果	効能・効果に関連する注意
再発又は難治性の多発性骨髄腫	- 本薬による治療は、少なくとも 1 つの標準的な治療が無効又は治療後に再発した患者を対象とすること。 - 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下に示す検討の結果、本薬の効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項を、申請どおり設定することが適切であると判断した。

7.R.4.1 本薬の臨床的位置付け及び効能・効果について

国内外の代表的な診療ガイドライン⁸⁷⁾、並びに血液学及び臨床腫瘍学の代表的な教科書⁸⁸⁾における、再発又は難治性の MM に対する本薬/Bd 又は本薬/Pd 投与の記載はなかった。

申請者は、本薬/Bd 及び本薬/Pd 投与の臨床的位置付け及び効能・効果について、以下のように説明している。

再発又は難治性の MM に対する治療について、国内外の診療ガイドライン（造血器腫瘍診療ガイドライン 2024 年版（日本血液学会編）、NCCN ガイドライン（v1.2025））では、免疫調節薬又はプロテアソーム阻害剤と DEX との 2 剤併用レジメン（Ld、Bd）、免疫調節薬、プロテアソーム阻害剤及び DEX との 3 剤併用レジメン（VPd、CFZ/Ld）、抗 CD38 モノクローナル抗体医薬品と免疫調節薬又はプロテアソーム阻害剤と DEX との 3 剤併用レジメン（DAR/Bd、DAR/Ld）等の多剤併用療法が治療選択肢として推奨されている。また、近年では 1 次治療では LEN が多く使用され、また、DAR の使用が拡大していることから、当該治療後の新たな選択肢が求められている。

以上のような状況において、再発又は難治性の MM 患者を対象とした DREAMM-7 及び DREAMM-8 試験の結果、本薬/Bd 及び本薬/Pd 投与の臨床的有用性が示されたこと（7.R.1 及び 7.R.2 参照）から、本薬/Bd 及び本薬/Pd 投与は当該患者における治療選択肢の一つとして位置付けられると考える。

以上を踏まえ、本薬の効能・効果を「再発又は難治性の多発性骨髄腫」と設定した。また、DREAMM-7 及び DREAMM-8 試験では、1 レジメン以上の前治療歴⁸⁹⁾のある患者が対象とされたこと踏まえ、DREAMM-7 及び DREAMM-8 試験において組み入れられた患者の前治療歴等を添付文書の臨床成績の項に記載し、効能・効果に関連する注意の項において下記の旨を設定した。

＜効能・効果に関連する注意＞

- 本薬による治療は、少なくとも 1 つの標準的な治療が無効又は治療後に再発した患者を対象とすること。
- 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

⁸⁷⁾ NCCN ガイドライン（v1.2025）、EHA-ESMO ガイドライン（Ann Oncol 2021; 32: 309-22）及び造血器腫瘍診療ガイドライン 2024 年版（日本血液学会編）を参照。なお、NCI-PDQ（2024 年 11 月 26 日版）において、BCMA を標的とした治療として本薬の併用投与（本薬/Bd 及び本薬/Pd 投与）の臨床成績が紹介されている。BCMA を標的とした治療は、既存の標準治療よりも良好である可能性が述べられている。

⁸⁸⁾ Williams Hematology（10th Edition）及び Wintrobe's Clinical Hematology（15th Edition）を参照

⁸⁹⁾ VPd 投与は、LEN の前治療歴を有する再発又は難治性 MM 患者に推奨されていたことから、DREAMM-8 試験は LEN の前治療歴のある患者が対象とされた（7.R.2.1 参照）。

なお、本薬/Bd と本薬/Pd 投与との使い分けについて、下記の状況を考慮して選択されることが想定される。

- MM に対する初回治療の最終投与から 9～12 カ月以上経過後に再発した場合、初回治療と同種の薬剤（プロテアソーム阻害剤又は免疫調節薬）を用いた治療レジメンが推奨される一方で、その期間内に再発した場合は変更することが推奨されている（造血器腫瘍診療ガイドライン 2024 年版）。したがって、本薬/Bd 投与は、前治療で免疫調節薬が用いられ、かつ、治療中の進行又は短期の再発が認められた場合に選択されるものとする。
- LEN に抵抗性を示した患者に対しては、その後の治療において POM を含む治療レジメンも推奨されていることから（7.R.2.1 参照）、本薬/Pd 投与が選択されるものとする。
- 安全性プロファイルの観点より、本薬/Bd 投与では併用薬の BOR に起因する末梢神経障害の発現割合が本薬/Pd 投与と比較して高い傾向であったこと（7.R.3.10 参照）から、末梢神経障害を有する患者では本薬/Bd 投与よりも本薬/Pd 投与が選択されるものとする。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.5 用法・用量について

申請後に申請者の申し出により、本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項が変更され、以下の旨が設定された。

用法・用量	用法・用量に関連する注意
〈ボルテゾミブ及びデキサメタゾン併用投与〉 通常、成人にはベランタマブ マホドチン（遺伝子組換え）として、初回は 2.5 mg/kg を 3 週間間隔で点滴静注する。2 回目以降は、患者の状態により適宜減量、休薬する。 〈ポマリドミド及びデキサメタゾン併用投与〉 通常、成人にはベランタマブ マホドチン（遺伝子組換え）として、初回は 2.5 mg/kg、2 回目は 1.9 mg/kg を 4 週間間隔で点滴静注する。2 回目以降は、患者の状態により適宜減量、休薬する。	• 本薬と併用する抗悪性腫瘍剤の投与に際しては、「臨床成績」の項の内容を熟知し、投与すること。 • 本薬の調製後の希釈液を 30 分以上かけて点滴静注すること。 • ボルテゾミブ及びデキサメタゾン併用投与の場合、併用投与終了後も本薬の投与を継続すること。 • 本薬投与により副作用が発現した場合の用量調節基準について • 眼科検査に関する規定について

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下の項に示す検討の結果、用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を下記のように設定することが適切であると判断した。

用法・用量	用法・用量に関連する注意
ボルテゾミブ及びデキサメタゾン併用投与： 通常、成人にはベランタマブ マホドチン（遺伝子組換え）として、初回は 2.5 mg/kg を 30 分以上かけて 3 週間間隔で点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。 ポマリドミド及びデキサメタゾン併用投与： 通常、成人にはベランタマブ マホドチン（遺伝子組換え）として、初回は 2.5 mg/kg、2 回目は 1.9 mg/kg を 30 分以上かけて 4 週間間隔で点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。	• 本薬と併用する抗悪性腫瘍剤の投与に際しては、「臨床成績」の項の内容を熟知し、投与すること。 • ボルテゾミブ及びデキサメタゾン併用投与の場合、併用投与終了後も本薬単独投与を継続すること。 • 本薬投与により副作用が発現した場合の用量調節基準について（詳細は 7.R.5.2 参照） • 眼科検査に関する規定について（詳細は 7.R.5.2 参照）

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。なお、併用レジメンとして Bd 及び Pd を選択した理由について、「7.R.4.1 本薬の臨床的位置付け及び効能・効果について」の項に記載のとおり、再発又は難治性の MM の治療においては多剤併用療法が主に実施されていること等を考慮して、免疫調節薬又はプロテアソーム阻害剤と DEX と組み合わせて本薬の併用投与（Bd 及び Pd 併用）を検討した。

① 本薬/Bd 投与

下記の検討内容より、本薬の用法・用量として、2.5 mg/kg Q3W 投与が設定された DREAMM-7 試験において、再発又は難治性の MM 患者に対する本薬/Bd 投与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）、当該試験の設定に基づき、Bd との併用における本薬の申請用法・用量を設定した。

- DREAMM-1 試験において、本薬の複数用量での忍容性を検討した結果、検討した上限の 4.60 mg/kg Q3W まで DLT は認められなかったものの、4.60 mg/kg では遷延性の発熱、頭痛等が認められ忍容性が不良な傾向であった一方、3.40 mg/kg Q3W では良好な安全性プロファイルの傾向を示した。なお、3.40 mg/kg Q3W 投与例の全例で奏効が確認された。
- DREAMM-2 試験において、本薬 2.5 又は 3.4 mg/kg Q3W の比較を行った結果、有効性は同程度（奏効例における VGPR 以上の奏効率がそれぞれ 60.0 及び 58.8%）であり、安全性については、死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、減量又は休薬に至った有害事象等の発現割合が、2.5 mg/kg Q3W 投与群で低い傾向⁹⁰⁾であった。
- 本薬/Bd 投与が検討された DREAMM-6 試験において、1.9、2.5 及び 3.4 mg/kg の複数パターンの用法・用量で検討した結果、有効性の観点からは 2.5 mg/kg 以上の用量が効果が高く（2.5 mg/kg Q3W 群が最も高い VGPR 以上の奏効率（67%）であった）（7.1.3.2 参照）、安全性については各用量間で有害事象の発現割合に明確な差異は認められなかったこと（7.3.6 参照）から、Bd 投与との併用においては 2.5 mg/kg Q3W が至適用法・用量と判断した。なお、DREAMM-6 試験において、2.5 mg/kg Q3W 投与を受けた 15 例のうち、2 サイクル目に減量又は休薬した症例は 2 例、3 サイクル目に休薬した症例は 4 例であった。

② 本薬/Pd 投与

下記の検討内容より、本薬の用法・用量として、初回は 2.5 mg/kg、2 回目以降は 1.9 mg/kg の用量で Q4W 投与が設定された DREAMM-8 試験において、再発又は難治性の MM 患者に対する本薬/Pd 投与の臨床的有用性が示されたことから（7.R.2 及び 7.R.3 参照）、当該試験の設定に基づき、Pd との併用における本薬の申請用法・用量を設定した。

- 上記①に示した DREAMM-1 及び DREAMM-2 試験の結果を踏まえ、本薬の用量として 2.5 mg/kg を選択し、また、投与間隔は POM 及び DEX 併用の投与スケジュールが Q4W であったため、当該スケジュールに揃えて Q4W を選択した。
- 本薬/Pd 投与が検討された海外医師主導治験（ALGONQUIN 試験、Nat Med 2024; 30: 543-51）において、本薬 1.92 mg/kg Q4W 及び 2.5 mg/kg Q4W コホートの予備的な有効性及び安全性の結果から、

⁹⁰⁾ 本薬①2.5 又は②3.4 mg/kg 投与時の有害事象の発現割合は、死亡に至った有害事象で①3 及び②7%、重篤な有害事象で①40 及び②47%、治験薬の減量に至った有害事象で①29 及び②41%、治験薬の休薬に至った有害事象で①54 及び②62%

有効性については 1.92 mg/kg Q4W よりも 2.5 mg/kg Q4W で開始することで、より高い効果が得られる傾向が認められた一方、1.92 mg/kg Q4W コホートは、角膜事象を含む有害事象の発現割合が低く、安全性プロファイルが良好であったこと、2.5 mg/kg Q4W コホートでは第 2 サイクル以降に全例で本薬の減量又は休薬が行われたことから、当該結果も考慮し、初回投与量として 2.5 mg/kg、2 回目以降を 1.9 mg/kg と設定した。

また、本薬/Bd 及び本薬/Pd 投与のいずれにおいても、本薬の休薬例が多く認められ⁹¹⁾、また、2 回目以降の投与間隔が投与の経過に応じて徐々に長くなる傾向が認められた旨が報告⁹²⁾されていること、並びに患者の状態に応じて適宜減量することが適切と考えることを踏まえ、「2 回目以降は患者の状態に応じて適宜休薬、減量する」ことを用法・用量に明記した。

なお、下記の内容を考慮し、それぞれ、用法・用量に関連する注意の項で注意喚起する。

- 併用する抗悪性腫瘍剤の投与レジメンを適切に理解した上で本薬が投与されるよう、「本薬と併用する抗悪性腫瘍剤の投与に際しては、「臨床成績」の項の内容を熟知する」旨を注意喚起する。
- 本薬の投与速度について、臨床試験では 30 分以上かけて本薬を投与していたことを踏まえ、当該内容を注意喚起する。
- 本薬/Bd 投与の場合、Bd 投与は 8 サイクルまで実施され、9 サイクル以降は本薬が単独投与になることから、当該対応が適切に実施されるように注意喚起する。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を概ね了承した。なお、①臨床試験における本薬の休薬等の状況については、資材等を用いて医療現場に情報提供することで差し支えなく、用法・用量において当該内容を明記する必要性は乏しいと考えること、②本薬の投与速度は用法・用量に明記することが適切と考えることから、本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を下表のように設定することが適切と判断した。

用法・用量	用法・用量に関連する注意
ボルテゾミブ及びデキサメタゾン併用投与： 通常、成人にはベランタマブ マホドチン（遺伝子組換え）として、初回は 2.5 mg/kg を 30 分以上かけて 3 週間間隔で点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。	• 本薬と併用する抗悪性腫瘍剤の投与に際しては、「臨床成績」の項の内容を熟知し、投与すること。 • ボルテゾミブ及びデキサメタゾン併用投与の場合、併用投与終了後も本薬単独投与を継続すること。
ポマリドミド及びデキサメタゾン併用投与： 通常、成人にはベランタマブ マホドチン（遺伝子組換え）として、初回は 2.5 mg/kg、2 回目以降は 1.9 mg/kg を 30 分以上かけて 4 週間間隔で点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。	

⁹¹⁾ 本薬を休薬した患者の割合は、DREAMM-7 及び DREAMM-8 試験でそれぞれ 88% (213/242 例) 及び 90% (135/150 例) であった。

⁹²⁾ DREAMM-7 及び DREAMM-8 試験の追加解析の結果、本薬の投与間隔が開始時点（3 又は 4 週間間隔）より徐々に延長し、投与開始 2 年時点の投与間隔（中央値）はそれぞれ 12 又は 16 週間であった（International Myeloma Society Annual Meeting (September 2024).)

7.R.5.2 本薬の用量調節について

申請者は、副作用発現時の本薬の用量調節について、以下のように説明している。

DREAMM-7 及び DREAMM-8 試験において、副作用発現時の本薬の休薬・減量・投与中止基準を設定し、当該基準に従うことにより本薬は忍容可能であったこと等から、用法・用量に関連する注意の項において、下記の変更を加えた上で、当該試験の設定に準じた用量調節基準を設定した。なお、DREAMM-7 試験より後に開始された DREAMM-8 試験では、計画段階で DREAMM-7 試験を含めたより多くの臨床情報が得られていたことから、DREAMM-7 試験で設定された減量用量よりもさらに 1 段階低い減量や投与間隔の延長を行うことが可能と考え、本薬/Bd 投与が行われた DREAMM-7 試験と本薬/Pd 投与が行われた DREAMM-8 試験では、副作用発現時の本薬の減量段階及び投与間隔が異なる設定となった。

- 角膜検査所見及び視力変化について、臨床試験で用いた KVA スケールに準じた内容を設定した（7.R.3.2 参照）。ただし、DREAMM-8 試験では、KVA スケール Grade 2 又は 3 の所見が認められた場合、Grade 1 に回復後、用量レベルを 1 段階下げて本薬を再開する規定であった一方、DREAMM-7 試験では、KVA スケール Grade 3 の所見が認められた場合に用量レベルを 1 段階下げて再開する規定であった。添付文書においては、保守的に DREAMM-8 試験に基づき設定することとした。
- その他の副作用（角膜検査所見及び視力変化、血小板数減少並びに infusion reaction 以外）として、DREAMM-7 及び DREAMM-8 試験では Grade 2 の副作用発現時の対応（休薬等）を規定していたが、Grade 2 の事象発現時に必ずしも本薬の用量変更が必須とはされておらず、治験担当医師の判断に委ねられていたことを考慮し、医療現場においても患者の状態に応じて造血器悪性腫瘍の治療に精通した医師により適切に対応可能と判断したことから、Grade 3 及び 4 の副作用発現時の対応のみ添付文書において設定することとした。なお、Grade 3 の副作用発現時、DREAMM-7 試験では中断前と同一用量で再開する旨を規定していたが、より注意深く再開することが適切と考え、添付文書においては、本薬 2.5 mg/kg 投与時に該当事象が発現した場合には保守的に用量レベルを 1 段階を下げる規定とした。
- 好中球減少症及び発熱性好中球減少症、並びに肺臓炎について、それぞれ下記の状況を踏まえ、添付文書においては、異常が認められた際には投与を中止する等の適切な処置を行う旨を注意喚起することにより、医療現場においても患者の状態に応じて造血器悪性腫瘍の治療に精通した医師の裁量で適切に対応可能と判断したことから、これらの副作用に関する具体的な用量調節基準は設定しなかった。なお、Grade 3 以上の「その他の副作用」として用量調節基準を設定しているため、これらの副作用に対しても当該基準に基づく適切に対処されるものとする。
 - 好中球減少症及び発熱性好中球減少症について、DREAMM-7 試験での発現割合は限定的⁹³⁾で、投与中止に至った症例も認められなかった。また、DREAMM-8 試験では好中球減少症の発現割合は 63%であったが、併用薬の POM の影響の可能性も考えられ、投与中止に至った症例は認められなかった。
 - 肺臓炎について、臨床試験における肺臓炎及び ILD の発現は限定的⁹⁴⁾であり、日本人患者においても認められなかった。

⁹³⁾ 好中球減少関連事象（発熱性好中球減少症、好中球減少症、好中球数減少等）の発現割合は、全 Grade で 18%、Grade 3 以上が 9%

⁹⁴⁾ DREAMM-7 試験で肺臓炎は発現せず、DREAMM-8 試験は 1 例（Grade 3、重篤例、POM とのみ因果関係があると判断された）であった。

さらに、Grade 4 の「角膜検査所見及び視力変化」発現時、DREAMM-7 試験においては、本薬の投与中止を考慮すること又は個々の患者の状態等を踏まえ、Grade 4 の事象発現後に本薬の再開（減量用量）が許容されており、また、DREAMM-8 試験においては、投与中断の上、個々の患者の状態等を踏まえ、Grade 4 の事象発現後に本薬の再開（減量用量）が許容されていた。DREAMM-7 及び DREAMM-8 試験における該当例（事象回復後に本薬投与が再開された症例数/Grade 4 の角膜障害が発現した症例数）はそれぞれ 25/44 例（57%）及び 8/11 例（73%）であった。本薬投与再開例のうち、再開後に Grade 2 以上の眼障害が発現した患者は、それぞれ 23/25 例（92%）及び 8/8 例（100%）であったが、本薬による眼障害は可逆的であることを考慮し、添付文書では Grade 4 の「角膜検査所見及び視力変化」が認められた際には回復するまで休薬し、回復後は減量して投与を再開する旨を規定した。

以上より、本薬の副作用発現時の用量調節基準を設定した。

機構が考察した内容は以下のとおりである。

申請者の説明を概ね了承した。ただし、DREAMM-7 試験及び DREAMM-8 試験において Grade 4 の角膜検査所見及び視力変化を発現し、回復後に本薬の投与が再開された患者のほとんどが Grade 2 以上の眼障害が再発したことを考慮すると、Grade 4 の角膜検査所見及び視力変化を発現した場合は、本薬の投与を中止することが適切と判断した。

以上より、副作用発現時の本薬の用量調節基準を以下のように設定することが適切であると判断した。

<用法・用量に関連する注意>

本薬の投与により副作用が発現した場合には、下表を参考に、本薬を休薬・減量・中止すること。

減量する場合の投与量

	本薬/Bd 投与	本薬/Pd 投与
通常投与量	2.5 mg/kg を 3 週間間隔で投与する。	初回は 2.5 mg/kg、2 回目以降は 1.9 mg/kg を 4 週間間隔で投与する。
1 段階減量	1.9 mg/kg を 3 週間間隔で投与する。	1.9 mg/kg を 8 週間間隔で投与する。
2 段階減量	非該当	1.4 mg/kg を 8 週間間隔で投与する。

副作用に対する休薬、減量及び中止基準

副作用	重症度 ^{注1)}	処置
角膜検査所見及び視力変化 ^{注2)}	Grade 1 : 角膜検査所見 軽度 ^{注3)} の点状表層角膜症 (症状の有無にかかわらずベースラインから悪化した場合) BCVA の変化 下表の Grade 1 を参照	投与を継続する。
	Grade 2 : 角膜検査所見 中等度 ^{注3)} の点状表層角膜症、斑点状小嚢胞様沈着、周辺部上皮混濁、又は新たな周辺部角膜実質混濁 BCVA の変化 下表の Grade 2 を参照	角膜検査所見及び BCVA の両方が Grade 1 以下に回復するまで休薬し、回復後、1 段階減量し投与を再開する ^{注4)} 。
	Grade 3 : 角膜検査所見 重度 ^{注3)} の点状表層角膜症、びまん性小嚢胞様沈着 (角膜中心部を含む)、中心部の上皮混濁又は新たな中心部実質混濁 BCVA の変化 下表の Grade 3 を参照	
	Grade 4 : 角膜検査所見角膜上皮欠損 BCVA の変化 下表の Grade 4 を参照	投与を中止する。
血小板数減少	Grade 3	出血を伴わない場合 : 2.5 mg/kg の場合、1.9 mg/kg に減量し投与を継続する^{注5)}。 1.9 mg/kg 以下の用量の場合、同じ用量で投与を継続する^{注5)}。 出血を伴う場合 : - Grade 2 以下に回復するまで休薬する。 2.5 mg/kg の場合、回復後、1.9 mg/kg で投与を再開する。 1.9 mg/kg 以下の用量の場合、回復後、休薬前の用量で投与を再開する。
	Grade 4	Grade 3 以下に回復するまで休薬し、回復後出血を伴わない場合にのみ、投与の再開を考慮する : 2.5 mg/kg の場合、1.9mg/kg で投与を再開する。 1.9 mg/kg 以下の用量の場合、休薬前の用量で投与を再開する。 - 血小板数減少が多発性骨髄腫に関連すると考えられ、出血を伴っておらず輸血により 25,000 /μL まで回復する場合、休薬前の用量で投与を再開できる。
Infusion reaction	Grade 2	投与を中断し、適切な処置を行う。症状が Grade 1 以下に回復した後、症状発現時の半分以下の投与速度で投与を再開する。投与再開時及び次回以降の投与時には、予防薬の投与を考慮すること。
	Grade 3	投与を中断し、適切な処置を行う。症状が Grade 1 以下に回復した後、症状発現時の 1/4～1/8 の投与速度で投与を再開する。投与再開時には、予防薬の投与を考慮すること。次回以降の投与時には予防薬の投与を行うこと。
	Grade 4	投与を中止する。

その他の副作用	Grade 3	Grade 1 以下に回復するまで休薬する。 • 2.5 mg/kg の場合、回復後、1.9 mg/kg で投与を再開する。 • 1.9 mg/kg 以下の用量の場合、回復後、休薬前の用量で投与を再開する。
	Grade 4	投与中止を考慮する。投与を継続する場合には、Grade 1 以下に回復するまで休薬する。 • 2.5 mg/kg の場合、回復後、1.9 mg/kg で投与を再開する。 • 1.9 mg/kg 以下の用量の場合、回復後、休薬前の用量で投与を再開する。

注 1) 角膜検査所見及び視力変化以外の副作用は、Grade は CTCAE v. 5.0 に準じる。

注 2) 左右の眼で検査結果が異なることがあるため、左右の眼の最も重症度の高い角膜検査所見又は視力変化に基づき重症度を判定すること。

注 3) 点状表層角膜症の重症度の判定については、製造販売業者が提供する関連資料等を参照すること。

注 4) POM 及び DEX 併用投与について、2 回目の投与前に副作用が発現した場合には、2 回目以降は 1.9 mg/kg を 4 週間間隔で投与する。

注 5) BOR 及び DEX 併用投与については、血小板数減少が Grade 2 以下に回復した場合、通常投与量に戻すことができる。

眼障害による BCVA の変化の重症度

ベースラインの BCVA	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
1.5	1.2	0.8～1.0	0.1～0.7	0.1 未満
1.2	1.0	0.6～0.9	0.1～0.5	0.1 未満
1.0	0.8～0.9	0.5～0.7	0.1～0.4	0.1 未満
0.9	0.6～0.8	0.4～0.5	0.1～0.3	0.1 未満
0.8	0.6～0.7	0.4～0.5	0.1～0.3	0.1 未満
0.7	0.5～0.6	0.3～0.4	0.1～0.2	0.1 未満
0.6	0.5	0.3～0.4	0.1～0.2	0.1 未満
0.5	0.4	0.3	0.1～0.2	0.1 未満
0.4	0.3	0.2	0.1	0.1 未満
0.3	—	0.2	0.1	0.1 未満
0.2	—	0.1	—	0.1 未満

7.R.5.3 眼科検査に基づく用量調節について

申請者は、本薬投与時には定期的な眼科検査を行い、検査結果等を踏まえ、本薬の用量を調節すること（7.R.5.2 参照）が適切と考え、眼科検査に関する以下の内容を用法・用量に関連する注意の項に設定している。

- 本薬の初回投与から 4 回目までは必ず、その後は必要に応じて本薬の各投与前に眼科検査結果（角膜検査所見及び視力変化）を確認し、眼症状も踏まえて、重症度の判定及び用量の決定を行うこと。左右の眼で検査結果が異なることがあるため、左右の眼の最も重症度の高い角膜検査所見又は視力変化に基づき重症度を判定すること。視力変化がみられた場合は、本薬投与との関連性を明らかにすること。角膜検査所見及び視力変化により本薬の減量を行った場合は、再度増量しないこと。

申請者は、上記の検査頻度（初回投与から 4 回目まで必須とし、以降は必要に応じた実施とする）の設定根拠について、以下のように説明している。

DREAMM-7 及び DREAMM-8 試験においては、「本薬の初回投与から 6 回目までの各投与前に眼科検査を実施すること」が設定されていた。しかしながら、DREAMM-7 及び DREAMM-8 試験の併合解析において、91%の患者で角膜事象が認められ、そのうち 88%では初回の角膜事象が最初の 4 サイクル以内に発現していた。また、用量調節が必要となる Grade 2 以上の角膜障害の初回発現までの期間の中央値は 58.0（DREAMM-7 試験）及び 57.0 日（DREAMM-8 試験）であり、加えて、Grade 2 以上の角膜事象

の発現と本薬の累積投与回数との関係（図 10）からも本薬 4 回目投与以降の角膜事象の累積発現率は概ね一定であった。

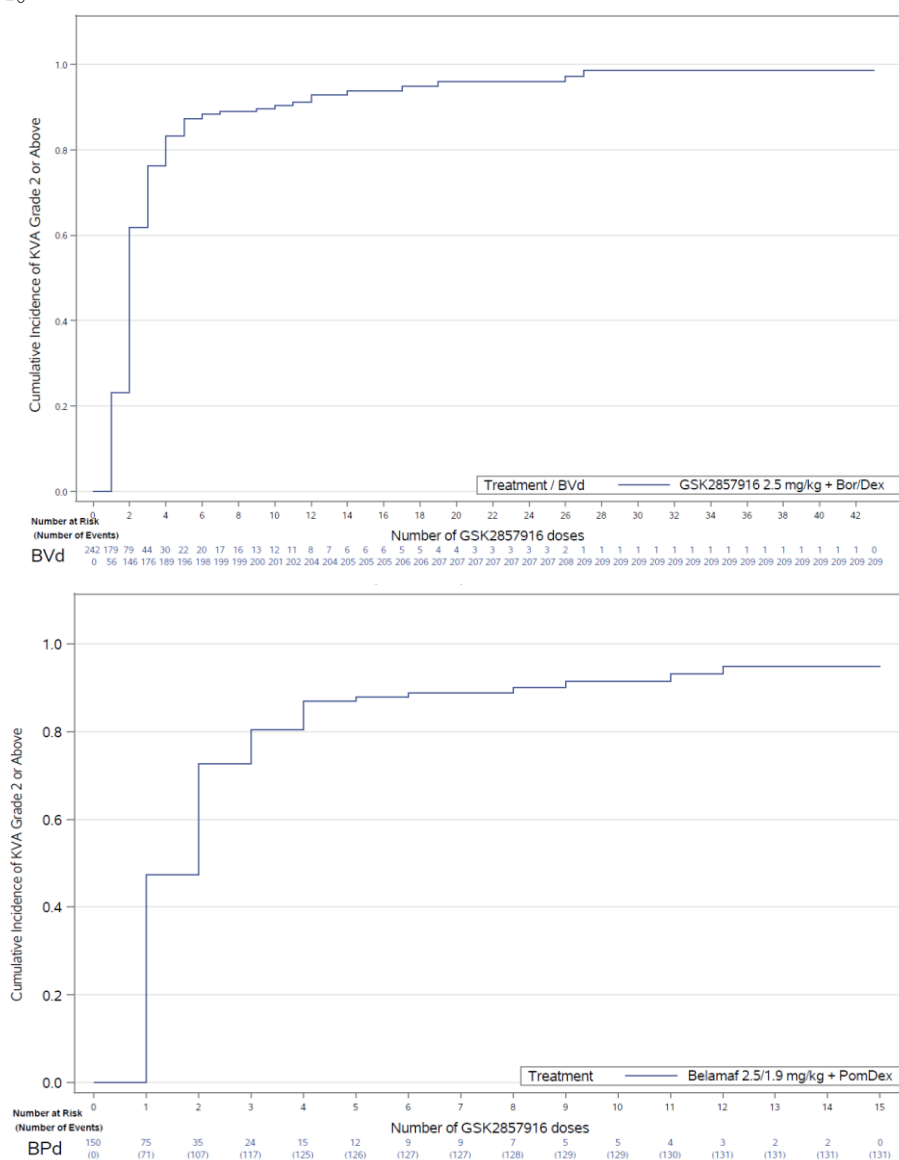


図 10 Grade 2 以上の角膜事象発現までの本薬の累積投与回数（DREAMM-7 試験（上）及び DREAMM-8 試験（下））

以上の結果を考慮すると、本薬の初回から 4 回目までの各投与前に眼科検査を必ず実施することとし、それ以降の本薬投与時の眼科検査は、患者の状態に応じて必要時に実施することで管理可能と考え、当該内容を添付文書で注意喚起する。

機構は、申請者の説明を了承した。

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 が策定されることとなる。

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 82 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定することが適切と判断した。

表 82 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
- 眼障害 - 血球減少 - 感染症	- 消化管障害 - 出血 - ILD - 二次性悪性腫瘍 - Infusion reaction	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

また、申請者は、本薬投与による眼障害の安全対策について、臨床試験における眼障害の発現状況（7.R.3.2 参照）等に基づき、以下のように説明している。

本薬の眼障害発現のリスク等を考慮すると、適切な安全対策が講じられた処方施設・眼科医との連携の下に本薬が使用される必要があると考えること、並びに眼障害のリスクを最小化するため処方医は本薬の投与に伴う眼障害のリスク及び添付文書に設定した予防及び対処法を十分に理解する必要があることから、下記の要件を追加のリスク最小化活動として設定する予定である。また、医療従事者（処方医及び眼科医）に対して、医療従事者向け資材を用いた眼障害の予防及び対処法等の情報提供並びに患者に対しても患者向け資材の提供を実施する予定である。

- ・ 処方施設での眼科検査実施が不可能な場合には、眼科検査を行う連携眼科施設を設定する
- ・ 処方を予定する医師が情報提供を受けることについて、処方施設の代表者が同意する

機構は申請者の説明を了承し、上記の内容に基づき適切な対策を講じる必要があると判断した。

7.R.7 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後調査の計画について、以下のように説明している。

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

本調査の安全性検討事項については、DREAMM-7 及び DREAMM-8 試験における有害事象の発現状況を踏まえ、本薬投与時に特に注意すべき事象である「視力変化を起こす可能性がある角膜検査所見（角膜症等）」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した事象の DREAMM-7 及び DREAMM-8 試験における発現割合及び発現時期を考慮し、それぞれ 200 例及び本薬の投与開始から 1 年間で設定した。

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、及び以下に示す検討の結果、本薬投与時に注意すべき事象のうち、消化管障害、出血及び infusion reaction 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。なお、申請者の提案する本調査の安全性検討事項については、現時点までに得られている臨床試験成績から本薬による角膜症等の眼障害と視力変化との関連については一定の検討がなされていることから、当該安全性検討事項を主目的として設定する必要性は低く、副次的な位置付けで、特に視力に対する不可逆的な影響

を考慮しつつ、視力変化を起こす可能性がある角膜検査所見（角膜症等）を検討することが適切と判断した。

- 消化管障害について、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から、消化管障害の器官別の発現リスクについてさらに検討すべきと考えること
- 出血について、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から、出血の原因別（特に、血小板数減少の発現有無別）の発現リスクについてさらに検討すべきと考えること
- Infusion reaction について、DREAMM-7 及び DREAMM-8 試験において本薬/Bd 及び本薬/Pd 投与では重篤な infusion reaction の発現は認められなかったものの、本薬単独投与では本薬との因果関係が否定できない重篤な事象が認められており、本薬投与時には infusion reaction が潜在的には起こる可能性があることから、使用実態下において、本薬投与による infusion reaction の発現リスクについてさらに検討すべきと考えること

ただし、臨床試験成績から、本薬の安全性情報について一定の知見が得られており、本邦での製造販売後において、全例調査により明らかにすべき懸念事項は認められていないこと等を考慮すると、本調査を全例調査方式の製造販売後調査と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、臨床試験における消化管障害、出血及び infusion reaction 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。

7.3 臨床試験において認められた有害事象等

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

7.3.1 国内第 I 相試験（DREAMM-11 試験）

7.3.1.1 パート 1

有害事象及び本薬との因果関係が否定できない有害事象は、いずれも①2.5 mg/kg 群 4/4 例（100%）、②3.4 mg/kg 群で 4/4 例（100%）に認められた。各群で複数例に認められた有害事象は、①で血小板数減少 4 例（100%）、白血球減少症、ALT 増加、AST 増加及び注入に伴う反応各 2 例（50.0%）、②で、血小板減少症、下痢、腸炎及び頭痛各 2 例（50.0%）であった。

重篤な有害事象は、①で 2/4 例（50.0%）に認められた（②は該当なし）。各群で複数例に認められた重篤な有害事象はなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は、①で 1/4 例（25.0%）に認められた（②は該当なし）。各群で複数例に認められた本薬の投与中止に至った有害事象はなかった。

7.3.1.2 パート 2

有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、いずれも①パート 2A（本薬/Bd 投与）で 3/3 例（100%）、②パート 2B（本薬/Pd 投与）で 4/4 例（100%）に認められた。各パートで複数例に認められた有害事象は、①で血小板減少症 3 例（100%）、リンパ球減少症、下痢、末梢性感覚ニューロ

パチー及び不眠症各 2 例（66.7%）、②で血小板減少症、便秘、末梢性浮腫、好中球数減少及び血小板数減少各 2 例（50.0%）であった。

重篤な有害事象は、②で 1/4 例（25.0%）に認められた（①は該当なし）。認められた重篤な有害事象は COVID-19 1 例であり、治験薬との因果関係は否定された。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、②で 2/4 例（50.0%）に認められた（①は該当なし）。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、肝損傷及び好中球数減少各 1 例（25.0%）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。

7.3.2 国際共同第Ⅲ相試験（DREAMM-7 試験）

7.3.2.1 メインコホート

有害事象は全例に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、本薬/Bd 群で 242/242 例（100%）、DAR/Bd 群で 234/246 例（95.1%）に認められた。いずれかの群で発現割合が 10%以上の有害事象は、表 83 のとおりであった。

表 83 いずれかの群で発現割合が 10%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA/J ver.26.0)	例数 (%)			
	本薬/Bd 群 242 例		DAR/Bd 群 246 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	242 (100)	230 (95.0)	246 (100)	192 (78.0)
血液およびリンパ系障害				
血小板減少症	167 (69.0)	134 (55.4)	122 (49.6)	87 (35.4)
貧血	46 (19.0)	20 (8.3)	65 (26.4)	25 (10.2)
好中球減少症	34 (14.0)	30 (12.4)	27 (11.0)	15 (6.1)
感染症および寄生虫症				
COVID-19	58 (24.0)	14 (5.8)	49 (19.9)	11 (4.5)
上気道感染	48 (19.8)	0	49 (19.9)	0
肺炎	44 (18.2)	28 (11.6)	22 (8.9)	10 (4.1)
神経系障害				
末梢性感覚ニューロパチー	61 (25.2)	2 (0.8)	51 (20.7)	1 (0.4)
末梢性ニューロパチー	50 (20.7)	3 (1.2)	55 (22.4)	10 (4.1)
胃腸障害				
下痢	78 (32.2)	9 (3.7)	77 (31.3)	10 (4.1)
便秘	46 (19.0)	2 (0.8)	56 (22.8)	1 (0.4)
悪心	39 (16.1)	2 (0.8)	30 (12.2)	0
眼障害				
霧視	160 (66.1)	53 (21.9)	26 (10.6)	2 (0.8)
ドライアイ	123 (50.8)	17 (7.0)	17 (6.9)	0
羞明	114 (47.1)	5 (2.1)	6 (2.4)	0
眼刺激	103 (42.6)	12 (5.0)	13 (5.3)	0
眼の異物感	106 (43.8)	8 (3.3)	10 (4.1)	0
眼痛	77 (31.8)	2 (0.8)	8 (3.3)	1 (0.4)
白内障	49 (20.2)	17 (7.0)	25 (10.2)	6 (2.4)
視力障害	26 (10.7)	13 (5.4)	4 (1.6)	1 (0.4)
一般・全身障害および投与部位の状態				
疲労	47 (19.4)	9 (3.7)	48 (19.5)	6 (2.4)
発熱	45 (18.6)	1 (0.4)	25 (10.2)	3 (1.2)
末梢性浮腫	26 (10.7)	1 (0.4)	22 (8.9)	0
臨床検査				
血小板数減少	51 (21.1)	44 (18.2)	40 (16.3)	26 (10.6)
ALT 増加	47 (19.4)	14 (5.8)	29 (11.8)	3 (1.2)
AST 増加	37 (15.3)	3 (1.2)	13 (5.3)	0
GGT 増加	36 (14.9)	22 (9.1)	11 (4.5)	4 (1.6)

SOC PT (MedDRA/J ver.26.0)	例数 (%)			
	本薬/Bd 群 242 例		DAR/Bd 群 246 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
血中 LDH 増加	28 (11.6)	0	8 (3.3)	0
代謝および栄養障害				
低カリウム血症	27 (11.2)	6 (2.5)	26 (10.6)	10 (4.1)
高血糖	14 (5.8)	3 (1.2)	29 (11.8)	6 (2.4)
筋骨格系および結合組織障害				
背部痛	22 (9.1)	3 (1.2)	36 (14.6)	5 (2.0)
関節痛	21 (8.7)	0	25 (10.2)	2 (0.8)
四肢痛	14 (5.8)	0	25 (10.2)	2 (0.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
咳嗽	29 (12.0)	0	33 (13.4)	0
精神障害				
不眠症	38 (15.7)	3 (1.2)	47 (19.1)	2 (0.8)
傷害、中毒および処置合併症				
注入に伴う反応	8 (3.3)	1 (0.4)	42 (17.1)	4 (1.6)
血管障害				
高血圧	28 (11.6)	13 (5.4)	19 (7.7)	6 (2.4)

重篤な有害事象は、本薬/Bd 群で 121/242 例 (50.0%)、DAR/Bd 群で 90/246 例 (36.6%) に認められた。発現割合が 2%以上の重篤な有害事象は、本薬/Bd 群で肺炎 27 例 (11.2%)、発熱 12 例 (5.0%)、COVID-19 11 例 (4.5%)、COVID-19 肺炎及び血小板減少症各 8 例 (3.3%)、DAR/Bd 群で、肺炎及び COVID-19 各 10 例 (4.1%)、発熱 9 例 (3.7%)、COVID-19 肺炎 8 例 (3.3%) であった。うち、本薬/Bd 群の肺炎 9 例、血小板減少症 8 例、発熱 3 例、COVID-19 及び COVID-19 肺炎各 1 例、DAR/Bd 群の肺炎 4 例、COVID-19 3 例、発熱 2 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬/Bd 群で 75/242 例 (31.0%)、DAR/Bd 群で 46/246 例 (18.7%) に認められた。発現割合が 2%以上の治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬/Bd 群で、末梢性感覚ニューロパチー13 例 (5.4%)、肺炎 9 例 (3.7%)、多発ニューロパチー7 例 (2.9%)、末梢性ニューロパチー6 例 (2.5%)、血小板減少症及び霧視各 5 例 (2.1%)、DAR/Bd 群で、末梢性ニューロパチー11 例 (4.5%)、末梢性感覚ニューロパチー6 例 (2.4%)、多発ニューロパチー及び COVID-19 肺炎各 5 例 (2.0%) であった。うち、本薬/Bd 群の末梢性感覚ニューロパチー12 例、多発ニューロパチー7 例、末梢性ニューロパチー6 例、肺炎、血小板減少症及び霧視各 5 例、DAR/Bd 群の末梢性ニューロパチー11 例、末梢性感覚ニューロパチー6 例、多発ニューロパチー5 例、COVID-19 肺炎 3 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.2.2 日本人拡大コホート

有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、いずれも①本薬/Bd 群で 10/10 例 (100%)、②DAR/Bd 群で 14/14 例 (100%) に認められた。各群で 4 例以上に認められた有害事象は、①で血小板減少症、眼の異物感及び霧視各 7 例 (70.0%)、下痢 6 例 (60.0%)、悪心、食欲減退、眼痛、羞明及び倦怠感各 4 例 (40.0%)、②で血小板減少症 7 例 (50.0%)、血小板数減少及び不眠症各 5 例 (35.7%)、下痢、発熱、白血球数減少、末梢性ニューロパチー、転倒及び関節痛各 4 例 (28.6%) であった。

重篤な有害事象は、①で 7/10 例 (70.0%)、②で 2/14 例 (14.3%) に認められた。各群で複数例に認められた重篤な有害事象は、①で COVID-19 2 例 (20.0%) であり、治験薬との因果関係は否定された (②は該当なし)。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、①で 1/10 例 (10.0%) であった (②は該当なし)。各群で複数例に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象はなかった。

7.3.3 国際共同第Ⅲ相試験 (DREAMM-8 試験)

7.3.3.1 メインコホート

有害事象は、本薬/Pd 群で 149/150 例 (99.3%)、VPd 群で 139/145 例 (95.9%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、本薬/Pd 群で 143/150 例 (95.3%)、VPd 群で 118/145 例 (81.4%) に認められた。いずれかの群で発現割合が 10%以上の有害事象は、表 84 のとおりであった。

表 84 いずれかの群で発現割合が 10%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA/J ver.26.1)	例数 (%)			
	本薬/Pd 群 150 例		VPd 群 145 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	149 (99.3)	141 (94.0)	139 (95.9)	110 (75.9)
感染症および寄生虫症				
COVID-19	56 (37.3)	10 (6.7)	31 (21.4)	3 (2.1)
上気道感染	40 (26.7)	2 (1.3)	25 (17.2)	0
肺炎	36 (24.0)	26 (17.3)	17 (11.7)	11 (7.6)
尿路感染	23 (15.3)	6 (4.0)	13 (9.0)	1 (0.7)
COVID-19 肺炎	18 (12.0)	16 (10.7)	6 (4.1)	6 (4.1)
眼障害				
霧視	119 (79.3)	26 (17.3)	22 (15.2)	0
ドライアイ	91 (60.7)	12 (8.0)	14 (9.7)	0
眼の異物感	91 (60.7)	9 (6.0)	9 (6.2)	0
眼刺激	75 (50.0)	6 (4.0)	13 (9.0)	0
羞明	66 (44.0)	5 (3.3)	6 (4.1)	0
眼痛	49 (32.7)	3 (2.0)	7 (4.8)	0
白内障	40 (26.7)	9 (6.0)	15 (10.3)	6 (4.1)
視力低下	34 (22.7)	20 (13.3)	8 (5.5)	1 (0.7)
点状角膜炎	34 (22.7)	9 (6.0)	1 (0.7)	1 (0.7)
角膜上皮小嚢胞	34 (22.7)	12 (8.0)	0	0
視力障害	23 (15.3)	15 (10.0)	2 (1.4)	1 (0.7)
血液およびリンパ系障害				
好中球減少症	72 (48.0)	63 (42.0)	50 (34.5)	41 (28.3)
血小板減少症	54 (36.0)	36 (24.0)	44 (30.3)	29 (20.0)
貧血	35 (23.3)	15 (10.0)	38 (26.2)	19 (13.1)
一般・全身障害および投与部位の状態				
疲労	40 (26.7)	9 (6.0)	32 (22.1)	7 (4.8)
末梢性浮腫	16 (10.7)	1 (0.7)	23 (15.9)	3 (2.1)
発熱	29 (19.3)	1 (0.7)	10 (6.9)	2 (1.4)
無力症	15 (10.0)	3 (2.0)	20 (13.8)	7 (4.8)
胃腸障害				
下痢	35 (23.3)	2 (1.3)	33 (22.8)	10 (6.9)
便秘	23 (15.3)	2 (1.3)	33 (22.8)	2 (1.4)
悪心	18 (12.0)	1 (0.7)	16 (11.0)	0
臨床検査				
血小板数減少	30 (20.0)	22 (14.7)	22 (15.2)	18 (12.4)
好中球数減少	31 (20.7)	31 (20.7)	19 (13.1)	18 (12.4)
ALT 増加	23 (15.3)	2 (1.3)	13 (9.0)	5 (3.4)
AST 増加	15 (10.0)	4 (2.7)	11 (7.6)	3 (2.1)

SOC PT (MedDRA/J ver.26.1)	例数 (%)			
	本薬/Pd 群 150 例		VPd 群 145 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
神経系障害				
末梢性ニューロパチー	11 (7.3)	1 (0.7)	34 (23.4)	4 (2.8)
浮動性めまい	9 (6.0)	1 (0.7)	17 (11.7)	2 (1.4)
末梢性感覚ニューロパチー	5 (3.3)	0	15 (10.3)	1 (0.7)
筋骨格系および結合組織障害				
背部痛	16 (10.7)	1 (0.7)	22 (15.2)	2 (1.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
呼吸困難	26 (17.3)	2 (1.3)	11 (7.6)	1 (0.7)
咳嗽	20 (13.3)	1 (0.7)	11 (7.6)	0
精神障害				
不眠症	20 (13.3)	2 (1.3)	18 (12.4)	1 (0.7)

重篤な有害事象は本薬/Pd 群で 95/150 例 (63.3%)、VPd 群で 65/145 例 (44.8%) に認められた。発現割合が 2%以上の重篤な有害事象は、本薬/Pd 群で、肺炎 27 例 (18.0%)、COVID-19 肺炎 17 例 (11.3%)、COVID-19 10 例 (6.7%)、好中球減少症 9 例 (6.0%)、発熱性好中球減少症及び尿路感染各 5 例 (3.3%)、急性腎障害、肺塞栓症、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎及び気道感染各 3 例 (2.0%)、VPd 群で肺炎 11 例 (7.6%)、COVID-19 肺炎 6 例 (4.1%)、血小板減少症 5 例 (3.4%)、COVID-19、好中球減少症、急性腎障害及び肺塞栓症各 4 例 (2.8%)、発熱性好中球減少症、心房細動、心不全、死亡及び敗血症各 3 例 (2.1%) であった。うち、本薬/Pd 群の肺炎 17 例、好中球減少症 8 例、発熱性好中球減少症 4 例、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎 3 例、肺塞栓症 1 例、VPd 群の肺炎及び好中球減少症各 4 例、発熱性好中球減少症及び血小板減少症各 3 例、COVID-19 肺炎、急性腎障害及び肺塞栓症各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬/Pd 群で 22/150 例 (14.7%)、VPd 群で 18/145 例 (12.4%) に認められた。発現割合が 2%以上の治験薬の投与中止に至った有害事象はなかった。

7.3.3.2 日本人拡大コホート

有害事象は全例に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、①本薬/Pd 群で 6/7 例 (85.7%)、②VPd 群で 5/5 例 (100%) に認められた。各群で発現割合が 40%以上の有害事象は、①で ALT 増加 5 例 (71.4%)、霧視 6 例 (85.7%)、下痢 4 例 (57.1%)、便秘、AST 増加、眼の異物感及び低 γ グロブリン血症各 3 例 (42.9%)、②で便秘、血小板減少症、白血球減少症及び注射部位反応各 2 例 (40.0%) であった。

重篤な有害事象は、①で 3/7 例 (42.9%) に認められた (②は該当なし)。複数例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、①で 1/7 例 (14.3%)、②で 1/5 例 (20.0%) に認められた。複数例に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象はなかった。

7.3.4 国際共同第Ⅲ相試験 (DREAMM-3 試験)

有害事象は、本薬単独投与群で 212/217 例 (97.7%)、Pd 群で 97/102 例 (95.1%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、本薬単独投与群で 187/217 例 (86.2%)、Pd 群で 79/102 例 (77.5%) に認められた。いずれかの群で発現割合が 10%以上の有害事象は、表 85 のとおりであった。

表 85 いずれかの群で発現割合が 10%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA/J ver.26.1)	例数 (%)			
	本薬単独投与群 217 例		Pd 群 102 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	212 (97.7)	174 (80.2)	97 (95.1)	80 (78.4)
血液およびリンパ系障害				
血小板減少症	76 (35.0)	53 (24.4)	34 (33.3)	17 (16.7)
貧血	62 (28.6)	37 (17.1)	34 (33.3)	20 (19.6)
好中球減少症	27 (12.4)	20 (9.2)	41 (40.2)	36 (35.3)
眼障害				
霧視	105 (48.4)	13 (6.0)	5 (4.9)	0
眼の異物感	80 (36.9)	3 (1.4)	5 (4.9)	0
ドライアイ	81 (37.3)	9 (4.1)	3 (2.9)	0
羞明	63 (29.0)	3 (1.4)	4 (3.9)	0
眼刺激	63 (29.0)	2 (0.9)	3 (2.9)	0
眼痛	48 (22.1)	1 (0.5)	0	0
視力低下	40 (18.4)	16 (7.4)	1 (1.0)	0
角膜症	23 (10.6)	8 (3.7)	1 (1.0)	0
点状角膜炎	23 (10.6)	8 (3.7)	0	0
臨床検査				
血小板数減少	34 (15.7)	21 (9.7)	13 (12.7)	7 (6.9)
AST 増加	35 (16.1)	4 (1.8)	6 (5.9)	0
血中 LDH 増加	35 (16.1)	0	1 (1.0)	0
GGT 増加	30 (13.8)	10 (4.6)	6 (5.9)	3 (2.9)
好中球数減少	20 (9.2)	12 (5.5)	16 (15.7)	13 (12.7)
白血球数減少	14 (6.5)	3 (1.4)	11 (10.8)	6 (5.9)
感染症および寄生虫症				
COVID-19	37 (17.1)	5 (2.3)	16 (15.7)	4 (3.9)
肺炎	12 (5.5)	5 (2.3)	11 (10.8)	9 (8.8)
一般・全身障害および投与部位の状態				
発熱	45 (20.7)	3 (1.4)	11 (10.8)	0
疲労	22 (10.1)	2 (0.9)	15 (14.7)	3 (2.9)
末梢性浮腫	6 (2.8)	0	11 (10.8)	0
胃腸障害				
下痢	29 (13.4)	3 (1.4)	12 (11.8)	2 (2.0)
悪心	25 (11.5)	0	5 (4.9)	0

重篤な有害事象は、本薬単独投与群で 99/217 例 (45.6%)、Pd 群で 44/102 例 (43.1%) に認められた。各群で複数例に発現した重篤な有害事象は、本薬単独投与群で血小板減少症 9 例 (4.1%)、発熱 8 例 (3.7%)、肺炎 7 例 (3.2%)、貧血 6 例 (2.8%)、COVID-19 5 例 (2.3%)、注入に伴う反応及び血小板数減少各 4 例 (1.8%)、COVID-19 肺炎、敗血症性ショック、硬膜下血腫、心房細動、転倒、大腿骨骨折、病的骨折、脊髄圧迫及び尿路感染各 3 例 (1.4%)、敗血症、心不全、急性腎障害、骨痛、脳出血、脳症、胃腸出血、血尿、高カルシウム血症、下気道感染、骨髄炎、形質細胞性骨髄腫、肺臓炎及び嘔吐各 2 例 (0.9%)、Pd 群で肺炎 9 例 (8.8%)、COVID-19 肺炎、発熱性好中球減少症各 5 例 (4.9%)、COVID-19 4 例 (3.9%)、敗血症 3 例 (2.9%)、気道感染 2 例 (2.0%) であった。うち、本薬単独投与群の血小板減少症 6 例、注入に伴う反応及び血小板数減少各 4 例、貧血 2 例、肺炎、発熱、心房細動、尿路感染、脳出血、肺臓炎及び嘔吐各 1 例、Pd 群の肺炎 5 例、発熱性好中球減少症 4 例、敗血症 2 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬単独投与群で 35/217 例 (16.1%)、Pd 群で 19/102 例 (18.6%) に認められた。各群で複数例に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬単独投与群で、血小板減少症 5 例 (2.3%)、霧視 3 例 (1.4%)、敗血症性ショック、高カルシウム血症及び脊髄圧迫各 2

例（0.9%）、Pd 群で、COVID-19 及び敗血症各 2 例（2.0%）であった。うち、本薬単独投与群の霧視 3 例、血小板減少症 1 例、Pd 群の敗血症 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.5 海外第 I 相試験（DREAMM-1 試験）

7.3.5.1 パート 1

有害事象は 37/38 例（97.4%）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 34/38 例（89.5%）に認められた。発現割合が 10%以上の有害事象は、悪心 18 例（47.4%）、疲労 17 例（44.7%）、血小板減少症 14 例（36.8%）、霧視及び貧血各 12 例（31.6%）、悪寒及び AST 増加各 9 例（23.7%）、発熱及びドライアイ各 8 例（21.1%）、好中球減少症及び咳嗽各 7 例（18.4%）、関節痛、高カルシウム血症、上気道感染、鼻出血及び頭痛各 6 例（15.8%）、下痢、嘔吐、背部痛、四肢痛、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、血中 LDH 増加及び低ナトリウム血症各 5 例（13.2%）、羞明、視力障害、筋骨格系胸痛、筋肉痛、血小板数減少及び食欲減退各 4 例（10.5%）であった。

重篤な有害事象は 13/38 例（34.2%）に認められた。複数例に認められた重篤な有害事象は、肺炎及び発熱各 2 例（5.3%）であった。うち、肺炎及び発熱各 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は 4/38 例（10.5%）に認められた。複数例に認められた本薬の投与中止に至った有害事象はなかった。

7.3.5.2 パート 2（MM 患者コホート）

有害事象は全例に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は 34/35 例（97.1%）に認められた。発現割合が 20%以上の有害事象は、霧視 18 例（51.4%）、咳嗽 14 例（40.0%）、AST 増加、血小板数減少及びドライアイ各 13 例（37.1%）、悪心 11 例（31.4%）、羞明、下痢、発熱及び貧血各 10 例（28.6%）、上気道感染、悪寒及び血小板減少症各 9 例（25.7%）、肺炎及び疲労各 8 例（22.9%）、ALT 増加、GGT 増加、便秘及び背部痛各 7 例（20.0%）であった。

重篤な有害事象は 17/35 例（48.6%）に認められた。認められた重篤な有害事象は、肺炎 5 例（14.3%）、注入に伴う反応 2 例（5.7%）、アデノウイルス感染、虫垂炎、関節痛、心房細動、背部痛、菌血症、感染性胆嚢炎、脳症、転倒、発熱性好中球減少症、サルモネラ菌性胃腸炎、血尿、頭蓋内出血、インフルエンザ、下気道感染、心嚢液貯留、ヘモフィルス性肺炎、発熱、気道感染、網膜剥離及びサルモネラ症各 1 例（2.9%）であった。うち、肺炎及び注入に伴う反応各 2 例、サルモネラ菌性胃腸炎、頭蓋内出血、下気道感染、心嚢液貯留、発熱、気道感染及びサルモネラ症各 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は 4/35 例（11.4%）に認められた。認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、ALT 増加、AST 増加、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、咳嗽、疲労、角膜症及び血小板減少症各 1 例（2.9%）であった。うち、ALT 増加、AST 増加、血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び血小板減少症各 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.6 海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（DREAMM-6 試験）（アーム B（本薬/Bd））

有害事象⁹⁵⁾は、全例に認められ、治験薬との因果関係がある有害事象は①1.9 mg/kg Q6W（STRETCH 法）群で 12/12 例（100%）、②1.9 mg/kg Q3W（SINGLE 法）群で 12/12 例（100%）、③2.5 mg/kg Q6W（step-down STRETCH 法）群で 12/12 例（100%）、④2.5 mg/kg Q6W（STRETCH 法）群で 12/12 例（100%）、⑤2.5 mg/kg Q3W（SPLIT 法）群で 12/13 例（92.3%）、⑥2.5 mg/kg Q3W（SINGLE 法）群で 18/18 例（100%）、⑦3.4 mg/kg Q3W（SPLIT 法）群で 12/12 例（100%）、⑧3.4 mg/kg Q3W（SINGLE 法）群で 16/16 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で角膜症 9 例（75.0%）、下痢及び血小板数減少各 6 例（50.0%）、視力低下、悪心及び血小板減少症各 4 例（33.3%）、②で角膜症 11 例（91.7%）、血小板数減少 9 例（75.0%）、便秘 8 例（66.7%）、視力低下及び不眠症各 6 例（50.0%）、下痢、疲労及び血小板減少症各 5 例（41.7%）、末梢性感覚ニューロパチー及び呼吸困難各 4 例（33.3%）、③で角膜症 12 例（100 例）、血小板数減少 7 例（58.3%）、下痢 6 例（50.0%）、霧視、便秘、悪心、AST 増加及びリンパ球数減少各 5 例（41.7%）、視力低下、COVID-19、疲労及び末梢性浮腫各 4 例（33.3%）、④で角膜症 12 例（100%）、血小板数減少 7 例（58.3%）、GGT 増加 6 例（50.0%）、霧視、疲労、末梢性浮腫及び血小板減少症各 5 例（41.7%）、視力低下、AST 増加、頭痛及び不眠症各 4 例（33.3%）、⑤で角膜症、血小板減少症各 10 例（76.9%）、霧視 5 例（38.5%）、羞明、上気道感染、下痢、疲労、関節痛、骨痛及び咳嗽各 4 例（30.8%）、⑥で角膜症 15 例（83.3%）、霧視 12 例（66.7%）、血小板数減少 10 例（55.6%）、上気道感染 9 例（50.0%）、下痢及び悪心各 8 例（44.4%）、便秘、羞明、疲労、末梢性ニューロパチー、血小板減少症及び不眠症各 6 例（33.3%）、⑦で角膜症 10 例（83.3%）、血小板減少症 9 例（75.0%）、疲労 5 例（41.7%）、⑧で角膜症 15 例（93.8%）、血小板減少症 9 例（56.3%）、末梢性ニューロパチー 8 例（50.0%）、霧視、便秘及び悪心各 7 例（43.8%）、上気道感染 6 例（37.5%）、嘔吐、血小板数減少及び末梢性浮腫各 5 例（31.3%）であった。

重篤な有害事象は、①で 8/12 例（66.7%）、②で 8/12 例（66.7%）、③で 6/12 例（50.0%）、④で 6/12 例（50.0%）、⑤で 7/13 例（53.8%）、⑥で 13/18 例（72.2%）、⑦で 6/12 例（50.0%）、⑧で 9/16 例（56.3%）に認められた。各群で複数例に認められた重篤な有害事象は、①で肺炎 3 例（25.0%）、下痢 2 例（16.7%）、②で下気道感染 2 例（16.7%）、④で大腿骨骨折 2 例（16.7%）、⑤でインフルエンザ及び上気道感染各 2 例（15.4%）、⑥で肺炎、下気道感染及び転倒各 2 例（11.1%）、⑦でブドウ球菌性菌血症 2 例（16.7%）であった（③及び⑧は該当なし）。うち、①の肺炎及び下痢各 1 例（8.3%）、④の大腿骨骨折 1 例（8.3%）、⑥の肺炎 1 例（5.6%）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 3/12 例（25.0%）、②で 1/12 例（8.3%）、③で 5/12 例（41.7%）、④で 4/12 例（33.3%）、⑤で 4/13 例（30.8%）、⑥で 7/18 例（38.9%）、⑦で 7/12 例（58.3%）、⑧で 7/16 例（43.8%）に認められた。各群で複数例に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、⑤で末梢性ニューロパチー 2 例（15.4%）、⑥不眠症及び神経痛 2 例（11.1%）、⑦で末梢性ニューロパチー 2 例（16.7%）、⑧で末梢性ニューロパチー 3 例（18.8%）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（①、②、③及び④では該当なし）。

7.3.7 海外第Ⅱ相試験（DREAMM-2 試験）

有害事象は、①2.5 mg/kg 群（凍結液剤）で 93/95 例（97.9%）、②3.4 mg/kg 群（凍結液剤）で 99/99 例（100%）、③3.4 mg/kg 群（凍結乾燥剤）で 24/24 例（100%）に認められ、本薬との因果関係が否定でき

⁹⁵⁾ 各投与群の用法・用量の詳細は 7.1.3.2 参照。

ない有害事象は、①で 84/95 例 (88.4%)、②で 94/99 例 (94.9%)、③で 24/24 例 (100%) に認められた。各製剤で発現割合が 20%以上の有害事象は、①で角膜症 67 例 (70.5%)、貧血 26 例 (27.4%)、悪心 24 例 (25.3%)、血小板減少症 23 例 (24.2%)、霧視及び発熱各 22 例 (23.2%)、AST 増加 21 例 (22.1%)、関節痛 19 例 (20.0%)、②で角膜症 74 例 (74.7%)、血小板減少症 46 例 (46.5%)、悪心 32 例 (32.3%)、霧視 30 例 (30.3%)、貧血 38 例 (38.4%)、疲労 28 例 (28.3%)、AST 増加 24 例 (24.2%)、嘔吐及び上気道感染各 22 例 (22.2%)、咳嗽 20 例 (20.2%)、③で角膜症 23 例 (95.8%)、疲労 12 例 (50.0%)、霧視、血小板減少症及び貧血各 8 例 (33.3%)、AST 増加及び背部痛各 6 例 (25.0%)、ドライアイ、眼圧上昇、食欲減退、低ナトリウム血症及び頭痛各 5 例 (20.8%) であった。

重篤な有害事象は、①で 43/95 例 (45.3%)、②で 53/99 例 (53.5%)、③で 15/24 例 (62.5%) に認められた。各製剤で複数例に認められた重篤な有害事象は、①で肺炎及び発熱各 7 例 (7.4%)、高カルシウム血症 4 例 (4.2%)、注入に伴う反応 3 例 (3.2%)、敗血症、胃腸出血、急性腎障害、胸水、低カリウム血症、ブドウ球菌性敗血症及び血管デバイス感染各 2 例 (2.1%)、②で肺炎 14 例 (14.1%)、発熱 5 例 (5.1%)、貧血、脳出血、発熱性好中球減少症及び血小板減少症各 3 例 (3.0%)、蜂巣炎、鼻出血、大腸菌性尿路感染、胃腸出血、全身健康状態悪化、過粘稠度症候群、インフルエンザ、注入に伴う反応、骨溶解、敗血症及び上気道感染各 2 例 (2.0%)、③で血小板減少症 3 例 (12.5%)、脱水 2 例 (8.3%) であった。うち、①の注入に伴う反応 3 例、肺炎、発熱及び敗血症各 2 例、急性腎障害及び低カリウム血症各 1 例、②の肺炎 5 例、発熱 4 例、血小板減少症 3 例、注入に伴う反応及び敗血症各 2 例、脳出血、発熱性好中球減少症、蜂巣炎、鼻出血、大腸菌性尿路感染、インフルエンザ及び上気道感染各 1 例。③の血小板減少症 2 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は、①で 11/95 例 (11.6%)、②で 12/99 例 (12.1%)、③で 2/24 例 (8.3%) に認められた。各製剤で複数例に認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、①で角膜症 3 例 (3.2%)、②で脳出血及び角膜症各 3 例 (3.0%)、肺炎 2 例 (2.0%) であった (③は該当なし)。うち、①の角膜症 3 例、②の角膜症 3 例、脳出血 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.8 海外第 I 相試験 (DREAMM-12 試験) (パート 1)

有害事象は、①腎機能が正常又は軽度の腎機能障害患者で 10/10 例 (100%)、②重度の腎機能障害患者で 8/9 例 (88.9%)、③その他の腎機能障害患者で 4/4 例 (100%) に認められ、本薬との因果関係がある有害事象は、①で 8/10 例 (80.0%) ②で 7/9 例 (77.8%)、③で 4/4 例 (100%) に認められた。各患者で発現割合が 30%以上の有害事象は、①で霧視、眼刺激及び眼の異物感各 5 例 (50.0%)、眼痛、貧血及びドライアイ各 4 例 (40.0%)、視力障害 3 例 (30.0%)、②で霧視 5 例 (55.6%)、ドライアイ 4 例 (44.4%)、眼刺激、羞明及び血小板減少症各 3 例 (33.3%)、③で霧視、ドライアイ、高カルシウム血症、急性腎障害及び悪寒各 2 例 (50.0%) であった。

重篤な有害事象は、①で 3/10 例 (30.0%)、②で 4/9 例 (44.4%)、③で 2/4 例 (50.0%) に認められた。各患者集団で複数例に発現した重篤な有害事象は、②で慢性腎臓病 2 例 (22.2%) であり、うち、慢性腎臓病 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった (①及び③は該当なし)。

本薬の投与中止に至った有害事象は、①で 1/10 例 (10.0%)、②で 1/9 例 (11.1%) に認められた (③は該当なし)。各患者で複数例に発現した本薬の投与中止に至った有害事象はなかった。

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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1-4、CTD 5.3.5.1-5）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の再発又は難治性の MM に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。また、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当すると判断する。本品目は腫瘍細胞の細胞膜上に発現する BCMA に結合し、細胞内に取り込まれた後、抗体部分から遊離した cys-mcMMAF がアポトーシスを誘導すること等により、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている新有効成分含有医薬品であり、再発又は難治性の MM に対する治療選択肢の一つとして、臨床的意義があると考ええる。また、機構は、本薬の有効性、安全性、用法・用量、製造販売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 7 年 4 月 8 日

申請品目

[販 売 名] ブーレンレップ点滴静注用 100 mg
[一 般 名] ベランタマブ マホドチン (遺伝子組換え)
[申 請 者] グラクソ・スミスクライン株式会社
[申請年月日] 令和 6 年 9 月 13 日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

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

1.1 有効性について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.2 有効性について」の項における検討の結果、下記の結果等から、再発又は難治性の MM 患者に対する本薬/Bd 及び本薬/Pd 投与の有効性は示されたと判断した。

- DREAMM-7 試験：主要評価項目とされた IMWG 基準に基づく中央判定による PFS について、DAR/Bd 群に対する本薬/Bd 群の優越性が検証された。
- DREAMM-8 試験：主要評価項目とされた IMWG 基準に基づく中央判定による PFS について、VPd 群に対する本薬/Pd 群の優越性が検証された。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持する意見に加えて、以下の意見が出された。

- 本薬単独投与の有効性は明確になっていないことから、本薬単独投与が検討された DREAMM-3 試験の結果を医療現場へ情報提供すべきである。

機構は、専門協議における議論を踏まえ、DREAMM-3 試験の結果について、添付文書を用いて適切に医療現場へ情報提供するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

1.2 安全性について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.3 安全性について」の項における検討の結果、本薬/Bd 及び本薬/Pd 投与時に特に注意を要する本薬の有害事象は、眼障害、血球減少、感染症、消化管障害、出血、infusion reaction、ILD 及び二次性悪性腫瘍と判断した。

また、機構は、本薬の使用にあたっては、上記の有害事象の発現に注意すべきであるが、眼科医との連携の下で、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理等の適切な対応がなされるのであれば、本薬/Bd及び本薬/Pd投与は忍容可能であると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、審査報告（1）の「7.R.4.1 臨床的位置付け及び効能・効果について」の項における検討の結果、効能・効果に関連する注意の項において以下の内容を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を「再発又は難治性の多発性骨髄腫」と設定することが適切と判断した。

＜効能・効果に関連する注意＞

- 本薬による治療は、少なくとも1つの標準的な治療が無効又は治療後に再発した患者を対象とすること。
- 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

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。

1.4 用法・用量について

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

＜用法・用量＞

ボルテゾミブ及びデキサメタゾン併用投与：

通常、成人にはベランタマブ マホドチン（遺伝子組換え）として、初回は2.5 mg/kgを30分以上かけて3週間間隔で点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。

ポマリドミド及びデキサメタゾン併用投与：

通常、成人にはベランタマブ マホドチン（遺伝子組換え）として、初回は2.5 mg/kg、2回目は1.9 mg/kgを30分以上かけて4週間間隔で点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。

＜用法・用量に関連する注意＞

- 本薬と併用する抗悪性腫瘍剤の投与に際しては、「臨床成績」の項の内容を熟知し、投与すること。
- ボルテゾミブ及びデキサメタゾン併用投与の場合、併用投与終了後も本薬単独投与を継続すること。
- 本薬の投与により副作用が発現した場合には、下表を参考に、本薬を休薬・減量・中止すること。

減量する場合の投与量

	本薬/Bd 投与	本薬/Pd 投与
通常投与量	2.5 mg/kg を 3 週間間隔で投与する。	初回は 2.5 mg/kg、2 回目以降は 1.9 mg/kg を 4 週間間隔で投与する。
1 段階減量	1.9 mg/kg を 3 週間間隔で投与する。	1.9 mg/kg を 8 週間間隔で投与する。
2 段階減量	非該当	1.4 mg/kg を 8 週間間隔で投与する。

副作用に対する休薬、減量及び中止基準

副作用	重症度 ^{注1)}	処置
角膜検査所見及び視力変化 ^{注2)}	Grade 1 : 角膜検査所見 軽度 ^{注3)} の点状表層角膜症 (症状の有無にかかわらずベースラインから悪化した場合) BCVA の変化 下表の Grade 1 を参照	投与を継続する。
	Grade 2 : 角膜検査所見 中等度 ^{注3)} の点状表層角膜症、斑点状小嚢胞様沈着、周辺部上皮下混濁、又は新たな周辺部角膜実質混濁 BCVA の変化 下表の Grade 2 を参照	
	Grade 3 : 角膜検査所見 重度 ^{注3)} の点状表層角膜症、びまん性小嚢胞様沈着 (角膜中心部を含む)、中心部の上皮下混濁又は新たな中心部実質混濁 BCVA の変化 下表の Grade 3 を参照	
	Grade 4 : 角膜検査所見角膜上皮欠損 BCVA の変化 下表の Grade 4 を参照	投与を中止する。
血小板数減少	Grade 3	出血を伴わない場合 : 2.5 mg/kg の場合、1.9 mg/kg に減量し投与を継続する^{注5)}。 1.9 mg/kg 以下の用量の場合、同じ用量で投与を継続する^{注5)}。 出血を伴う場合 : - Grade 2 以下に回復するまで休薬する。 2.5 mg/kg の場合、回復後、1.9 mg/kg で投与を再開する。 1.9 mg/kg 以下の用量の場合、回復後、休薬前の用量で投与を再開する。
	Grade 4	Grade 3 以下に回復するまで休薬し、回復後出血を伴わない場合にのみ、投与の再開を考慮する : 2.5 mg/kg の場合、1.9mg/kg で投与を再開する。 1.9 mg/kg 以下の用量の場合、休薬前の用量で投与を再開する。 - 血小板数減少が多発性骨髄腫に関連すると考えられ、出血を伴っておらず輸血により 25,000/μL まで回復する場合、休薬前の用量で投与を再開できる。

Infusion reaction	Grade 2	投与を中断し、適切な処置を行う。症状が Grade 1 以下に回復した後、症状発現時の半分以下の投与速度で投与を再開する。投与再開時及び次回以降の投与時には、予防薬の投与を考慮すること。
	Grade 3	投与を中断し、適切な処置を行う。症状が Grade 1 以下に回復した後、症状発現時の 1/4～1/8 の投与速度で投与を再開する。投与再開時には、予防薬の投与を考慮すること。次回以降の投与時には予防薬の投与を行うこと。
	Grade 4	投与を中止する。
その他の副作用	Grade 3	Grade 1 以下に回復するまで休薬する。 • 2.5 mg/kg の場合、回復後、1.9 mg/kg で投与を再開する。 • 1.9 mg/kg 以下の用量の場合、回復後、休薬前の用量で投与を再開する。
	Grade 4	投与中止を考慮する。投与を継続する場合には、Grade 1 以下に回復するまで休薬する。 • 2.5 mg/kg の場合、回復後、1.9 mg/kg で投与を再開する。 • 1.9 mg/kg 以下の用量の場合、回復後、休薬前の用量で投与を再開する。

注 1) 角膜検査所見及び視力変化以外の副作用は、Grade は CTCAE v. 5.0 に準じる。

注 2) 左右の眼で検査結果が異なることがあるため、左右の眼の最も重症度の高い角膜検査所見又は視力変化に基づき重症度を判定すること。

注 3) 点状表層角膜症の重症度の判定については、製造販売業者が提供する関連資料等を参照すること。

注 4) POM 及び DEX 併用投与について、2 回目の投与前に副作用が発現した場合には、2 回目以降は 1.9 mg/kg を 4 週間間隔で投与する。

注 5) BOR 及び DEX 併用投与については、血小板数減少が Grade 2 以下に回復した場合、通常投与量に戻すことができる。

眼障害による BCVA の変化の重症度

ベースラインの BCVA	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
1.5	1.2	0.8～1.0	0.1～0.7	0.1 未満
1.2	1.0	0.6～0.9	0.1～0.5	0.1 未満
1.0	0.8～0.9	0.5～0.7	0.1～0.4	0.1 未満
0.9	0.6～0.8	0.4～0.5	0.1～0.3	0.1 未満
0.8	0.6～0.7	0.4～0.5	0.1～0.3	0.1 未満
0.7	0.5～0.6	0.3～0.4	0.1～0.2	0.1 未満
0.6	0.5	0.3～0.4	0.1～0.2	0.1 未満
0.5	0.4	0.3	0.1～0.2	0.1 未満
0.4	0.3	0.2	0.1	0.1 未満
0.3	—	0.2	0.1	0.1 未満
0.2	—	0.1	—	0.1 未満

- 本薬の初回投与から 4 回目までは必ず、その後は必要に応じて本薬の各投与前に眼科検査結果（角膜検査所見及び視力変化）を確認し、眼症状も踏まえて、重症度の判定及び用量の決定を行うこと。左右の眼で検査結果が異なることがあるため、左右の眼の最も重症度の高い角膜検査所見又は視力変化に基づき重症度を判定すること。視力変化がみられた場合は、本薬投与との関連性を明らかにすること。角膜検査所見及び視力変化により本薬の減量を行った場合は、再度増量しないこと。

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。

また、専門協議後に、申請者より、「角膜検査所見及び視力変化」にかかる本薬の用量調節基準に関して、下記の新たな説明があった。

臨床試験においては、Grade 4 の「角膜検査所見及び視力変化」発現後の本薬再投与により眼障害が再発した患者（審査報告（1）「7.R.5.2 本薬の用量調節について」の項参照）のうち、その後に本薬の投与中止に至った症例は限られていた（DREAMM-7 及び DREAMM-8 試験それぞれで 0/25 及び 2/8 例⁹⁶⁾）こと、再発又は難治性の MM は治療困難な致死性疾患であり長期治療を継続することの必要性も考慮すると、一律に「投与を中止する」と規定するのではなく、臨床試験の設定に準じて、投与中止を考慮しつつも、必要に応じて投与継続の余地を残すことが望ましいと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

審査報告（1）の「7.R.5.2 本薬の用量調節について」の項における検討のとおり、DREAMM-7 及び DREAMM-8 試験において、Grade 4 の眼障害が発現し、その後再投与した患者のうち、それぞれ 92%（23/25 例）及び 100%（8/8 例）が Grade 2 以上の眼障害が再度発現していることを踏まえると、Grade 4 の眼障害が発現した場合には投与中止とすることが適切と考える。しかしながら、個々の患者の状態に応じて本薬の再開の要否が適切に判断され、かつ再開後においても眼科的検査等の実施により継続的な眼科管理が適切に行われるのであれば、上記の申請者の説明について一定の理解は可能と考える。

以上より、臨床試験における Grade 4 の眼障害発現時の詳細な情報（再開された例数、再開後の眼障害の発現状況（転帰を含む）等）について資料を用いて処方医等に対して適切に情報提供を行うことを前提として、臨床試験の設定に準じた下記の基準（Grade 1～3 に係る基準は記載省略し、Grade 4 を抜粋）を設定することは可能と判断し、専門委員から支持された。

副作用	重症度	処置
角膜検査所見及び視力変化	Grade 4 : 角膜検査所見角膜上皮欠損 BCVA の変化 下表の Grade 4 を参照	投与中止を考慮する。 投与を継続する場合 ^{注)} には、角膜検査所見及び BCVA の両方が Grade 1 以下に回復するまで休業する。 ・Bd 併用投与の場合には、回復後、1 段階減量し投与を再開できる。 ・Pd 併用投与の場合には、回復後、2 段階減量し投与を再開できる。 適切な処置を行った後、回復せず症状が悪化する場合は、投与を中止する。

注：継続の必要性は、患者の状態を踏まえ慎重に判断すること。また、継続後の眼科管理を適切に実施すること。

なお、Bd 併用に係る用法・用量における「初回は 2.5 mg/kg」の記載について、本薬は用量調節基準に基づき適宜用量調節されるものの、開始用量も含め、通常投与量は 2.5 mg/kg であることから、「初回は」の記載は不要であり、以下のとおり整備して設定することが適切であると判断した。

ボルテゾミブ及びデキサメタゾン併用投与：

通常、成人にはベランタマブ マホドチン（遺伝子組換え）として、2.5 mg/kg を 30 分以上かけて 3 週間間隔で点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。

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。

⁹⁶⁾ 本薬の投与中止に至った2例の患者はその後眼障害は回復した。

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 86 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定することが適切と判断した。

表 86 RMP（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
- 眼障害 - 血球減少 - 感染症	- 消化管障害 - 出血 - ILD - 二次性悪性腫瘍 - Infusion reaction	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、再発又は難治性の MM 患者に対する使用実態下における本薬投与時の消化管障害、出血及び infusion reaction の発現リスクについて検討すること等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、消化管障害、出血及び infusion reaction 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消化管障害、出血及び infusion reaction 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眼障害発現のリスク等を踏まえると、安全性確保のため、適切な安全対策が講じられた処方施設・眼科医との連携の下において、眼障害のリスク及び添付文書に設定した予防及び対処法を十分に理解した処方医により患者へ投与が行われるように、適切な対策（審査報告（1）7.R.6 参照）を講じる必要があると判断した。

専門協議において、以下の意見が出された上で、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

- Infusion reaction について、DREMM-7 及び DREMM-8 試験の結果より、本薬と Bd 又は Pd 併用投与時の発現は限定的であり、当該結果は DEX を併用していたことが影響している可能性が考えられるものの、実臨床においては患者の状態に応じて DEX の投与量が減量される状況も想定されるため、製造販売後調査においては infusion reaction の発現状況を適切に情報収集することが重要と考える。

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消化管障害、出血及び infusion reaction 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、消化管障害、出血及び infusion reaction 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消化管障害、出血及び infusion reaction 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 160 例及び本薬投与開始から 1 年後までと設定する。

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 87 及び表 88 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 87 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 - 使用成績調査	該当なし	- 市販直後調査による情報提供 - 医療従事者向け資料（主に処方医及び主に眼科医）の作成及び提供（処方施設・眼科施設連携及び情報提供を受けた医師による処方を含む） - 患者向け資料の作成及び提供

表 88 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消化管障害、出血及び infusion reaction の発現リスクについて検討する。
調査方法	連続調査方式
対象患者	本薬が投与された再発又は難治性の MM 患者
観察期間	本薬投与開始から 1 年後まで
調査予定症例数	160 例（安全性解析対象症例として 146 例）
主な調査項目	安全性検討事項：消化管障害、出血及び infusion reaction 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）、眼障害に係る検査、本薬の投与状況等

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本薬の使用にあたっては、眼科医との連携の下で、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守されるのであれば、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本品目は希少疾病用医薬品に指定されていることから再審査期間は 10 年と判断する。

[効能・効果]

再発又は難治性の多発性骨髄腫

[用法・用量]

ボルテゾミブ及びデキサメタゾン併用投与：

通常、成人にはベランタマブ マホドチン（遺伝子組換え）として、2.5 mg/kg を 30 分以上かけて 3 週間間隔で点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。

ポマリドミド及びデキサメタゾン併用投与：

通常、成人にはベランタマブ マホドチン（遺伝子組換え）として、初回は 2.5 mg/kg、2 回目は 1.9 mg/kg を 30 分以上かけて 4 週間間隔で点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

[警告]

1. 本剤の投与は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例のみに行うこと。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。
2. 視力低下等の眼障害が高頻度に認められている。点状表層角膜症等があらわれ、角膜潰瘍等、重篤な眼障害へ進行した症例が報告されている。眼科医との連携の下で使用し、本剤の投与開始前に眼科医による診察を実施すること。また、本剤の投与開始前も含め本剤の初回から 4 回目までの各投与前は必ず、その後の投与期間中は必要に応じて、眼科医による視力検査及び細隙灯顕微鏡検査を含む眼科検査を実施し、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うとともに、眼科医による評価を行うこと。

[禁忌]

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

[効能・効果に関連する注意]

1. 本剤による治療は、少なくとも 1 つの標準的な治療が無効又は治療後に再発した患者を対象とすること。
2. 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

[用法・用量に関連する注意]

1. 本剤と併用する抗悪性腫瘍剤の投与に際しては、「臨床成績」の項の内容を熟知し、投与すること。
2. ボルテゾミブ及びデキサメタゾン併用投与の場合、併用投与終了後も本剤単独投与を継続すること。
3. 本剤の投与により副作用が発現した場合には、下表を参考に、本剤を休薬・減量・中止すること。

表 1 減量する場合の投与量

	ボルテゾミブ及びデキサメタゾン併用投与	ボマリドミド及びデキサメタゾン併用投与
通常投与量	2.5 mg/kg を 3 週間間隔で投与する。	初回は 2.5 mg/kg、2 回目以降は 1.9 mg/kg を 4 週間間隔で投与する。
1 段階減量	1.9 mg/kg を 3 週間間隔で投与する。	1.9 mg/kg を 8 週間間隔で投与する。
2 段階減量	非該当	1.4 mg/kg を 8 週間間隔で投与する。

表2 副作用に対する休薬、減量及び中止基準

副作用	重症度 ^{注1)}	処置
角膜検査所見及び視力変化 ^{注2)}	Grade 1 : 角膜検査所見 軽度 ^{注3)} の点状表層角膜症 (症状の有無にかかわらずベースラインから悪化した場合) 最高矯正視力の変化 表3のGrade 1を参照	投与を継続する。
	Grade 2 : 角膜検査所見 中等度 ^{注3)} の点状表層角膜症、斑点状小嚢胞様沈着、周辺部上皮混濁、又は新たな周辺部角膜実質混濁 最高矯正視力の変化 表3のGrade 2を参照	角膜検査所見及び最高矯正視力の両方がGrade 1以下に回復するまで休薬し、回復後、1段階減量し投与を再開する ^{注4)} 。
	Grade 3 : 角膜検査所見 重度 ^{注3)} の点状表層角膜症、びまん性小嚢胞様沈着(角膜中心部を含む)、中心部の上皮混濁又は新たな中心部実質混濁 最高矯正視力の変化 表3のGrade 3を参照	
	Grade 4 : 角膜検査所見角膜上皮欠損 最高矯正視力の変化 表3のGrade 4を参照	投与中止を考慮する。 投与を継続する場合 ^{注5)} には、角膜検査所見及び最高矯正視力の両方がGrade 1以下に回復するまで休薬する。 - ボルテゾミブ及びデキサメタゾン併用投与の場合には、回復後、1段階減量し投与を再開できる。 - ポマリドミド及びデキサメタゾン併用投与の場合には、回復後、2段階減量し投与を再開できる。 適切な処置を行った後、回復せず症状が悪化する場合は、投与を中止する。
血小板数減少	Grade 3	出血を伴わない場合 : 2.5 mg/kg の場合、1.9 mg/kg に減量し投与を継続する^{注6)}。 1.9 mg/kg 以下の用量の場合、同じ用量で投与を継続する^{注6)}。 出血を伴う場合 : - Grade 2 以下に回復するまで休薬する。 2.5 mg/kg の場合、回復後、1.9 mg/kg で投与を再開する。 1.9 mg/kg 以下の用量の場合、回復後、休薬前の用量で投与を再開する。
	Grade 4	Grade 3 以下に回復するまで休薬し、回復後出血を伴わない場合にのみ、投与の再開を考慮する : 2.5 mg/kg の場合、1.9 mg/kg で投与を再開する。 1.9 mg/kg 以下の用量の場合、休薬前の用量で投与を再開する。 - 血小板数減少が多発性骨髄腫に関連すると考えられ、出血を伴っておらず輸血により 25,000 /μL まで回復する場合、休薬前の用量で投与を再開できる。
Infusion reaction	Grade 2	投与を中断し、適切な処置を行う。症状がGrade 1 以下に回復した後、症状発現時の半分以下の投与速度で投与を再開する。投与再開時及び次回以降の投与時には、予防薬の投与を考慮すること。

	Grade 3	投与を中断し、適切な処置を行う。症状が Grade 1 以下に回復した後、症状発現時の 1/4～1/8 の投与速度で投与を再開する。投与再開時には、予防薬の投与を考慮すること。次回以降の投与時には予防薬の投与を行うこと。
	Grade 4	投与を中止する。
その他の副作用	Grade 3	Grade 1 以下に回復するまで休薬する。 • 2.5 mg/kg の場合、回復後、1.9 mg/kg で投与を再開する。 • 1.9 mg/kg 以下の用量の場合、回復後、休薬前の用量で投与を再開する。
	Grade 4	投与中止を考慮する。投与を継続する場合には、Grade 1 以下に回復するまで休薬する。 • 2.5 mg/kg の場合、回復後、1.9 mg/kg で投与を再開する。 • 1.9 mg/kg 以下の用量の場合、回復後、休薬前の用量で投与を再開する。

注 1) 角膜検査所見及び視力変化以外の副作用は、Grade は CTCAE v. 5.0 に準じる。

注 2) 左右の眼で検査結果が異なることがあるため、左右の眼の最も重症度の高い角膜検査所見又は視力変化に基づき重症度を判定すること。

注 3) 点状表層角膜症の重症度の判定については、製造販売業者が提供する関連資料等を参照すること。

注 4) ポマリドミド及びデキサメタゾン併用投与について、2 回目の投与前に副作用が発現した場合には、2 回目以降は 1.9 mg/kg を 4 週間間隔で投与する。

注 5) 継続の必要性は、患者の状態を踏まえ、慎重に判断すること。また、継続後の眼科管理を適切に実施すること。

注 6) ボルテゾミブ及びデキサメタゾン併用投与については、血小板数減少が Grade 2 以下に回復した場合、通常投与量に戻すことができる。

表 3 眼障害による最高矯正視力の変化の重症度

ベースラインの 最高矯正視力	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
1.5	1.2	0.8～1.0	0.1～0.7	0.1 未満
1.2	1.0	0.6～0.9	0.1～0.5	0.1 未満
1.0	0.8～0.9	0.5～0.7	0.1～0.4	0.1 未満
0.9	0.6～0.8	0.4～0.5	0.1～0.3	0.1 未満
0.8	0.6～0.7	0.4～0.5	0.1～0.3	0.1 未満
0.7	0.5～0.6	0.3～0.4	0.1～0.2	0.1 未満
0.6	0.5	0.3～0.4	0.1～0.2	0.1 未満
0.5	0.4	0.3	0.1～0.2	0.1 未満
0.4	0.3	0.2	0.1	0.1 未満
0.3	—	0.2	0.1	0.1 未満
0.2	—	0.1	—	0.1 未満

4. 本剤の初回投与から 4 回目までは必ず、その後は必要に応じて本剤の各投与前に眼科検査結果（角膜検査所見及び視力変化）を確認し、眼症状も踏まえて、重症度の判定及び用量の決定を行うこと。左右の眼で検査結果が異なることがあるため、左右の眼の最も重症度の高い角膜検査所見又は視力変化に基づき重症度を判定すること。視力変化が認められた場合は、本剤投与との関連性を明らかにすること。角膜検査所見及び視力変化により本剤の減量を行った場合は、再度増量しないこと。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ADA	anti-drug antibody	抗薬物抗体
ADC	antibody-drug conjugate	抗体薬物複合体
ADCC	antibody dependent cell mediated cytotoxicity	抗体依存性細胞傷害
ADCP	antibody dependent cell-mediated phagocytosis	抗体依存性細胞貪食
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
APRIL	a proliferation-inducing ligand	増殖誘導リガンド
APTT	Activated partial thromboplastin time	活性化部分トロンボプラスチン時間
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATP	Adenosine triphosphate	アデノシン三リン酸
AUC	area under concentration-time curve	濃度－時間曲線下面積
AUC ₀₋₁₆₈	AUC from time zero to 168 hours	投与 0 時間後から 168 時間後までの AUC
AUC _{0-last}	AUC from time zero to the last measureable time	投与 0 時間後から最終測定可能時点までの AUC
AUC _{tau}	AUC over the dosing interval	投与間隔における AUC
BAFF	B-cell activating factor	B 細胞活性化因子
BCMA	B-cell maturation antigen	B 細胞成熟抗原
BCRP	breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク
BCVA	Best corrected visual acuity	最高矯正視力
Bd	bortezomib and dexamethasone	BOR と DEX との併用
BMI	body mass index	体格指数
BOR	bortezomib	ボルテゾミブ
BSEP	bile salt export pump	胆汁酸塩排出ポンプ
C _{ave}	average concentration	平均濃度
CFZ/Ld		カルフィルゾミブ、LEN 及び DEX の併用
CHO	Chinese hamster ovary	チャイニーズハムスター卵巣
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
CPP	critical process parameter	重要工程パラメータ
CQA	critical quality attribute	重要品質特性
CR	complete response	完全奏効
CRP	C-reactive protein	C-反応性蛋白
CRT	calreticulin	カルレティキュリン
CTCAE	common Terminology Criteria for Adverse Events	
cys-mcMMAF	Cysteine maleimidocaproyl MMAF	システインマレイミドカプロイル MMAF
DAR	daratumumab	ダラツムマブ (遺伝子組換え)
DAR/Bd		DAR、BOR 及び DEX の併用
DAR/Ld		DAR、LEN 及び DEX の併用

DEX	dexamethazone	デキサメタゾン
DLBCL	diffuse large B-cell lymphoma	びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫
DLT	dose limiting toxicity	用量制限毒性
DMSO	Dimethyl sulfoxide	ジメチルスルホキシド
DNA	Deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
DoR	Duration of response	奏効期間
ECL	electrochemiluminescence	電気化学発光
EDTA	Ethylenediaminetetraacetic acid	エチレンジアミン四酢酸
EEA	early endosomal antigen	初期エンドソーム抗原
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推定糸球体ろ過量
EHA	European Hematology Association	
EIPA	5-(N-Ethyl-N-isopropyl)amiloride	5-(N-エチル-N-イソプロピル)アミロリド
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay	酵素免疫測定
EPCB	end of production cell bank	製造終了後のセルバンク
ESMO	European Society of Medical Oncology	
FcRn	neonatal Fc receptor	胎児性 Fc 受容体
FcγR	Fcγ receptor	Fcγ 受容体
FL	follicular lymphoma	濾胞性リンパ腫
FMO	flavin-containing monooxygenase	フラビン含有モノオキシゲナーゼ
GDH	glutamate dehydrogenase	グルタミン酸脱水素酵素
GGT	γ-glutamyl transpeptidase	γ-グルタミルトランスぺプチダーゼ
αGST	alpha-glutathione S-transferase	α-グルタミン S-トランスフェラーゼ
HCEC	Human corneal epithelial cells	ヒト角膜上皮細胞
HCP	Host cell protein	宿主細胞由来タンパク質
hERG	human <i>ether-a-go-go</i> related gene	ヒト <i>ether-a-go-go</i> 関連遺伝子
HMGB1	high-mobility group box 1	
HSP70	heat shock protein70	熱ショックタンパク 70
HSP90α	heat shock protein90α	熱ショックタンパク 90α
IDMC	Independent Data Monitoring Committee	独立データモニタリング委員会
ICH Q5A (R1) ガイドライン	—	「ヒト又は動物細胞株を用いて製造されるバイオテクノロジー応用医薬品のウイルス安全性評価」について（平成 12 年 2 月 22 日付け医薬審第 329 号）
ICH Q5B ガイドライン	—	組換え DNA 技術を応用したタンパク質生産に用いる細胞中の遺伝子発現構成体の分析について（平成 10 年 1 月 6 日付け医薬審第 3 号）
ICH Q5D ガイドライン	—	「生物薬品（バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品）製造用細胞基剤の由来、調製及び特性解析」について（平成 12 年 7 月 14 日付け医薬審第 873 号）
ICH Q5E ガイドライン	—	生物薬品（バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品）の製造工程の変更にもなう同等性／同質性評価について（平成 17 年 4 月 26 日付け薬食審査発第 0426001 号）
IFN	Interferon	インターフェロン

Ig	Immunoglobulin	免疫グロブリン
iGFR	individual glomerular filtration rate	個別糸球体ろ過量
IL	Interleukin	インターロイキン
IMWG	International Myeloma Working Group	国際骨髄腫作業部会
ILD	interstitial lung disease	間質性肺疾患
ITT	intent-to-treat	
KC/GRO	Keratinocyte chemoattractant/growthregulated oncogene	ケラチノサイト化学誘引因子／成長制御がん遺伝子
KIM-1	kidney injury molecule-1	－
KVA	Keratopathy Visual Acuity	
LC-MS/MS	liquid chromatography-tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析
LEN	lenalidomide	レナリドミド
Ld	Lenalidomide and dexamethasone	LEN 及び DEX 併用
MALDI-MSI	Matrix assisted laser desorption/ionization spectrometryimaging	マトリックス支援レーザー脱離イオン化質量分析イメージング
MATE	multidrug and toxin extrusion	多剤排出輸送体
MCB	Master cell bank	マスターセルバンク
MCH	mean corpuscular hemoglobin	平均赤血球血色素量
mcMMAF	Maleimidocaproyl MMAF	マレイミドカプロイル MMAF
MCP-1	Monocyte chemotactic protein-1	単球走化性蛋白質-1
M-CSF	macrophage-colony stimulating factor	マクロファージコロニー刺激因子
MCV	Mean Corpuscular Volume	平均赤血球容積
MDCK II	Madin-Darby canine kidney type II Madin-Darby	イヌ腎臓由来タイプ II
M:E	Myeloid:Erythroid	顆粒球系：赤芽球系細胞
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MM	multiple myeloma	多発性骨髄腫
MMAE	monomethyl auristatin E	モノメチルアウリスタチン E
MMAF	Monomethyl auristatin F	モノメチルアウリスタチン F
MRD	Minimal residual disease	微小残存病変
mRNA	messenger ribonucleic acid	メッセンジャーリボ核酸
MRP	multidrug resistance-associated protein	多剤耐性関連タンパク
NADPH	nicotinamide adenine dinucleotide phosphate hydrogen	還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸
nano-LC-MS	Nano-liquid chromatography-mass spectrometry	ナノ液体クロマトグラフィー・質量分析
NCCN	National Comprehensive Cancer Network	
NCCN ガイドライン	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Multiple myeloma	
NCI-PDQ	National Cancer Institute Physician Data Query	
NFAT	Nuclear factor of activated T-cells	－
NF-κB	Nuclear factor κ B	核内因子 κB
NK	Natural killer	ナチュラルキラー

OAT	organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
OS	overall survival	全生存期間
PAR	Proven acceptable range	立証された許容範囲
PBMC	peripheral blood mononuclear cell	末梢血単核球
PBS	phosphate buffer saline	リン酸緩衝生理食塩液
Pd	pomalidomide and dexamethasone	POM と DEX との併用
PFS	progression-free survival	無増悪生存期間
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク
PI	propidium iodide	ヨウ化プロピジウム
PK	pharmacokinetics	薬物動態
POM	pomalidomide	ポマリドミド
PPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PR	partial response	部分奏効
PT	preferred term	基本語
QD	quaque die	1 日 1 回
QT	QT interval	QT 間隔
QTc	corrected QT interval	補正した QT 間隔
QTcF	Fridericia-corrected QT interval	Fridericia 法により補正した QT 間隔
QW	once every week	週に 1 回
Q3W	once every 3 weeks	3 週に 1 回
Q4W	once every 4 weeks	4 週に 1 回
RDW	red blood cell distribution width	赤血球分布幅
RMP	Risk Management Plan	医薬品リスク管理計画
R-ISS	Revised International Staging System	改訂版国際病期分類
RPA-1	Renal Papillary Antigen 1	腎乳頭抗原 1
RPTEC	Renal proximal tubule epithelial cells	ヒト腎臓近位尿細管上皮細胞
RT-qPCR	Reverse transcription - quantitative polymerase chain reaction	定量的逆転写ポリメラーゼ連鎖反応
sBCMA	Soluble BCMA	可溶性 B 細胞成熟抗原
SCID マウス	severe combined immunodeficient mouse	重症複合型免疫不全マウス
sCR	stringent complete response	厳格な完全奏効
SIMS	Secondary ion mass spectrinetry	二次イオン質量分析
SMQ	Standardized Medical Dictionary for Regulatory Activities query	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 _{1/2}	elimination half-life	消失半減期
TFN- α	Tumour necrosis factor alpha	腫瘍壊死因子 α
t _{max}	time to reach maximum concentration	最高濃度到達時間
TTR	Time to response	奏効までの期間
UDPGA	uridine diphosphate glucuronic acid	ウリジン二リン酸グルクロン酸
V1	central volume of distribution	中央コンパートメントの分布容積
V2	peripheral volume of distribution	末梢コンパートメントの分布容積
VGPR	very good partial response	最良部分奏効

VPd	bortezomib, pomalidomide and dexamethasone	BOR、POM 及び DEX の併用
WCB	Working cell bank	ワーキングセルバンク
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
DREAMM-1 試験		BMA117159 試験
DREAMM-2 試験		205678 試験
DREAMM-3 試験		207495 試験
DREAMM-6 試験		207497 試験
DREAMM-7 試験		207503 試験
DREAMM-8 試験		207499 試験
DREAMM-11 試験		207504 試験
DREAMM-12 試験		209626 試験
申請		製造販売承認申請
本薬		ベランタマブ マホドチン (遺伝子組換え)
本薬/Bd		本薬、BOR 及び DEX の併用
本薬/Pd		本薬、POM 及び DEX の併用
総抗体		MMAF との結合の有無を問わない抗 BCMA 抗体