ブーレンレップ点滴静注用 100 mg
に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はグラクソ・スミスクライン株式会社に帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

グラクソ・スミスクライン株式会社

1.5. 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1. 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

ベランタマブ　マホドチン（遺伝子組換え）（以下、ベランタマブ　マホドチン）は、B細胞成熟抗原（BCMA）に特異的に結合する低フコース化ヒト化 IgG1 抗体に微小管阻害剤であるモノメチルアウリスタチン F（MMAF）をプロテアーゼ耐性マレイミドカプロイル（mc）リンカーによって結合させた抗体薬物複合体（ADC）である[Tai, 2014]。多発性骨髄腫（MM）治療においては、初めての ADC となり、新たなモダリティの薬剤である。

MM は、B 細胞の最終分化段階である形質細胞が腫瘍化した造血器腫瘍の一種で、形質細胞の単クローン性増殖と、その産物である単クローン性免疫グロブリン（M 蛋白）により特徴付けられる。M 蛋白の増加及び骨髄腫細胞と骨髄間質細胞から産生される種々のサイトカイン及びケモカインにより多彩な臓器障害及び臨床症状を呈する疾患で、高カルシウム血症、腎不全、貧血、及び骨病変（CRAB）が特徴的な臓器障害としてみられる[日本血液学会, 2023]。MM の進行過程は不均一であり、複数のサブクローンが共存し、時間の経過とともに悪性度が高く増殖性の高い表現型を示す悪性細胞の割合が増加する[Laubach, 2014]。このような不均一な進行過程及び継続的な生物学的変化が薬剤耐性の獲得に寄与すると考えられている[Anderson, 2008]。一度寛解が得られた場合でも、薬剤に対する耐性を獲得しながら再発を繰り返し、次第に薬剤に対する反応性は乏しくなり、最終的には死に至る治癒困難な疾患である[Durer, 2020; Rajkumar, 2020]。MM は、全世界の造血器腫瘍の 10%を占める[Rajkumar, 2016]。国内では、厚生労働省による令和 2 年患者調査によると、MM の総患者数は 29,000 人と推計されている[厚生労働省, 2020]。国内における MM の年間罹患数は 7, 269 人（2020）、年齢調整罹患率は人口 10 万人あたり 1.7 人（男性 2.1 人、女性 1.4 人、2020）で、年齢調整死亡率は 10 万人当たり 0.7 人（男性 0.9 人、女性 0.6 人、2022）である[国立がん研究センターがん情報サービス「がん統計」（全国がん登録）, 2020; 国立がん研究センターがん情報サービス「がん統計」（厚生労働省人口動態統計）, 2022]。MM は、比較的高齢者に多い疾患とされ、高齢化に伴って罹患率及び死亡率ともに年々増加傾向にある[半田, 2016]。

MM の治療においては、ここ数年間で治療選択肢が増え生存転帰が改善しているものの、依然として治癒困難な疾患であり、薬剤に対する耐性を獲得しながら再発を繰り返し、最終的には死に至る[Durer, 2020; Rajkumar, 2020]。寛解持続期間は治療ライン毎に著しく短くなり、利用可能な主要クラスの治療に対して抵抗性を示した患者での予後は極めて不良であり、治療選択肢が限られている[Kumar, 2017; Costa, 2022]。したがって、新規薬剤の開発においては、単に治療選択肢を増やすだけではなく、複数の作用機序により薬剤耐性の獲得を阻止し、更に有効性を長期に維持することが重要である。また、昨今、初発治療を含む早期治療においてレナリドミド及びダラツムマブの使用が拡大している[Iida, 2024]。現在 2 次治療以降の適応で承認されている薬剤は複数あるものの、多くの薬剤でレナリドミド使用歴がある患者では治療効果が減弱することが報告され、更に、ダラツムマブ等の抗 CD38 抗体の再投与では効果が著しく減弱することも報告されている[Attal, 2019; Bringhen, 2021; Dimopoulos, 2016; Dimopoulos, 2018; Dimopoulos, 2021b; Dimopoulos, 2023; Mateos, 2020;

Mikhael, 2021; Moreau, 2017; Moreau, 2021b; Palumbo, 2016; Richardson, 2019; Spencer, 2018; Usmani, 2022; Hulin, 2022]。このように、再発又は難治性の MM（RRMM）治療において、レナリドミドやダラツムマブを含む既承認薬剤に対する耐性を克服し、高い有効性が得られる新たな作用機序を有する薬剤が求められている。

ベランタマブ　マホドチンは、BCMA に特異的に結合する初めての ADC であり、RRMM の 2 次治療以降で使用できる BCMA を標的とする唯一の治療薬である。BCMA は、正常及び悪性の後期 B 細胞に発現する細胞表面受容体であり、MM では、MM 細胞における生存の促進や薬剤耐性の誘導において BCMA が重要な役割を果たしている[Tai, 2015]。ベランタマブ　マホドチンは、細胞表面の BCMA に結合すると速やかに細胞内に取り込まれ、細胞障害性薬物 MMAF を放出して微小管ネットワークを阻害し、細胞周期の停止及びアポトーシスを誘導する。また、ベランタマブ　マホドチンは、細胞傷害性薬物の機序に依存した多くの他の ADC と異なり、抗体依存性細胞傷害（ADCC）及び抗体依存性細胞貪食（ADCP）の機序も介して抗腫瘍効果を発揮する。これまでに日本で承認された ADC と比べ、唯一低フコース化した抗体であるため、これにより Fcγ RIIIa への結合が増強され、免疫エフェクター細胞の動員と活性化が促進し、ADCC 及び ADCP による腫瘍細胞を死滅させる効果が増強されている。ベランタマブ　マホドチンにより誘導されたアポトーシスは、免疫原性細胞死マーカーの放出を伴い、腫瘍細胞に対する適応免疫応答に関与する可能性がある。このように、ベランタマブ　マホドチンは複数の作用機序を有しているため、ベランタマブ　マホドチンと他の治療法との併用は、多様な作用機序を有する治療法となり、併用薬との相加的又は潜在的な相乗効果により、薬剤耐性の獲得を阻止し、深く持続的な奏効が得られる可能性のある有望な選択肢となる。また、ベランタマブ　マホドチンは、2 次治療以降の患者を対象とした第 III 相試験においてレナリドミド抵抗性を有する患者に対しても一貫した有効性を示し、初回再発時から使用可能な初の BCMA 標的治療となり、初発治療を含む早期治療におけるレナリドミド及び/又はダラツムマブの使用が拡大した現在の治療環境下で、アンメットメディカルニーズを満たすことができる薬剤であると考えられる。またサイトカイン放出症候群に対する全身性の前投薬又は投与後のモニタリングを必要としない唯一の BCMA を標的とした治療薬であり、投与までに時間を要さずに使用できるため、キメラ抗原受容体導入 T 細胞（CAR-T）療法や二重特異性抗体の有害事象に忍容性がない患者や CAR-T 療法を待てない患者等にとって治療選択肢となる。また、ベランタマブ　マホドチンの投与は、外来で 30 分と短時間で行うことができ、投与スケジュールが簡便である点もベランタマブ　マホドチンによる治療のベネフィットである。なお、近年の MM 治療の変化を踏まえると、BCMA を標的とした治療は、RRMM の治療の中心として急速に進展することが予想され、RRMM に対して承認されている BCMA を標的とした CAR-T 療法や二重特異性抗体についても、その新規性並びに臨床成績から高い有効性が期待されるものの、治療への適格性（CAR-T 療法は 3 次治療以降、二重特性抗体は標準的な治療が困難な場合に限られる）、治療へのアクセス（CAR-T 療法は治療施設が限られる）、サイトカイン放出症候群及び神経毒性等の安全性の懸念等から、これらの治療を受けられる患者は限定的であると考えられる。

ベランタマブ　マホドチンの併用療法に関して、ベランタマブ　マホドチンとボルテゾミブ及びデキサメタゾン（BVd）療法及びベランタマブ　マホドチンとポマリドミド及びデキサメタゾン（BPd）療法の開発を進めており、今般、2 次治療以降の再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした国際共同第 III 相試験である 207503 試験（DREAMM-7）（BVd 療法の有効性及び安全性をダラツムマブ、ボルテゾミブ及びデキサメタゾン併用療法と比較検討する）及び 207499 試験（DREAMM-8）（BPd 療法の有効性及び安全性をポマリドミド、ボルテゾミブ及びデキサメタゾン併用療法と比較検討する）において、良好な結果が得られた。この結果より、BVd 療法及び BPd 療法において、良好なベネフィット・リスクを示し、アンメットメディカルニーズを埋める新たな治療選択肢となると考えられたことから、「再発又は難治性の多発性骨髄腫」を予定する効能・効果とし、BVd 療法及び BPd 療法の製造販売承認申請を行うこととした。

ベランタマブ　マホドチンの開発の経緯図を 図 1.5-1 に示す。

なお、起原又は発見の経緯及び開発の経緯等のうち、当該内容が第 2 部に記載できる場合には、第 2 部での当該内容の記載箇所を表 1.5-1 に示し、第 1 部（5）における記載を省略する。

表 1.5-1 第 1 部（5）に関する内容の第 2 部における記載場所

第 1 部（5）に記載する内容	第 2 部の記載場所
製剤開発	2.3.P.2. 製剤開発の経緯
非臨床試験	2.4. 非臨床試験の概括評価
臨床開発計画、臨床データパッケージ	2.5.1.5.　臨床開発計画
特徴及び有用性	2.5.6. ベネフィットとリスクに関する結論

1.5.2.　申請製剤、申請効能以外の開発

1.5.2.1.　申請製剤以外の開発

今回の申請製剤であるベランタマブ　マホドチンを 100 mg 含有する製剤（以下、100 mg 製剤）に加えて、ベランタマブ　マホドチンを [redacted] mg 含有する低含量製剤（以下、[redacted] mg 製剤）を開発している。[redacted]mg 製剤の製造販売承認申請は、[redacted] 年 [redacted] 月に予定している。

1.5.2.2.　申請効能以外の開発

[redacted]

図 1.5-1 開発の経緯図

試験の種類/試験番号			国内	海外	実施年
品質に関する資料				○	[redacted]
非臨床試験	薬理試験			○	
	薬物動態試験			○	
	毒性試験	単回投与毒性試験		○	
		反復投与毒性試験		○	
		遺伝毒性試験		○	
		その他の毒性試験		○	
第 I 相試験	207504 (DREAMM-11)		○		
	BMA117159 (DREAMM-1)			○	
	209626 (DREAMM-12)			○	
第 I/II 相試験	207497 (DREAMM-6)			○	
第 II 相試験	205678 (DREAMM-2)			○	
第 III 相試験	207503 (DREAMM-7)		○	○	
	207499 (DREAMM-8)		○	○	
	207495 (DREAMM-3)		○	○	

参考文献

Attal M, Richardson PG, Rajkumar SV, et al. Isatuximab plus pomalidomide and low-dose dexamethasone versus pomalidomide and low-dose dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (ICARIA-MM): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study. Lancet. 2019 Dec 7;394(10214):2096-107.

Anderson KC, Kyle RA, Rajkumar SV, et al. Clinically relevant end points and new drug approvals for myeloma. Leukemia. 2008;22(2):231-9.

Bringhen S, Pour L, Vorobyev V, et al. Isatuximab plus pomalidomide and dexamethasone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma according to prior lines of treatment and refractory status: ICARIA-MM subgroup analysis. Leuk Res. 2021 May;104:106576.

Costa LJ, Hungria V, Mohty M, et al. How I treat triple-class refractory multiple myeloma. Br J Haematol. 2022;198(2):244-56.

Dimopoulos MA, Dytfeld D, Grosicki S, et al. Elotuzumab plus Pomalidomide and Dexamethasone for Multiple Myeloma. N Engl J Med. 2018 Nov 8;379(19):1811-22.

Dimopoulos MA, Moreau P, Augustson B, et al. Isatuximab plus carfilzomib and dexamethasone in patients with relapsed multiple myeloma based on prior lines of treatment and refractory status: IKEMA subgroup analysis. Am J Hematol. 2023 Jan;98(1):E15-9.

Dimopoulos MA, Moreau P, Palumbo A, et al. Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): a randomised, phase 3, open-label, multicentre study. Lancet Oncol. 2016 Jan;17(1):27-38.

Dimopoulos MA, Terpos E, Boccadoro M, et al. Daratumumab plus pomalidomide and dexamethasone versus pomalidomide and dexamethasone alone in previously treated multiple myeloma (APOLLO): an open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2021b Jun;22(6):801-12.

Durer C, Durer S, Lee S, et al. Treatment of relapsed multiple myeloma: Evidence-based recommendations. Blood Rev. 2020;39:100616.

Hulin C, Perrot A, Marco M, et al. Retreatment of Patients with Anti CD38-Based Combinations in Multiple Myeloma in Real-Life: Results from the Emmy Cohort Study. Blood. 2022, 140(Supplement1):7133-5

Iida S, Yasutomi Y, Samyshkin Y, et al. First- and second-line treatment trends in patients with MM in Japan: A retrospective analysis using the MDV database. Presentation at 2024 Japan Society of Myeloma Annual Meeting, May 31- Jun 2 204

Kumar SK, Dimopoulos MA, Kastritis E, et al. Natural history of relapsed myeloma, refractory to immunomodulatory drugs and proteasome inhibitors: a multicenter IMWG study. Leukemia. 2017;31(11):2443-8.

Laubach JP, Voorhees PM, Hassoun H, et al. Current strategies for treatment of relapsed/refractory multiple myeloma. Expert Rev Hematol. 2014 Feb;7(1):97-111.

Mateos MV, Sonneveld P, Hungria V, et al. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone Versus Bortezomib and Dexamethasone in Patients With Previously Treated Multiple Myeloma: Three-year Follow-up of CASTOR. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2020 Aug;20(8):509-18.

Mikhael J, Belhadj-Merzoug K, Hulin C, et al. A phase 2 study of isatuximab monotherapy in patients with multiple myeloma who are refractory to daratumumab. Blood Cancer J. 2021 May 12;11(5):89.

Moreau P, Dimopoulos MA, Mikhael J et al. Isatuximab, carfilzomib, and dexamethasone in relapsed multiple myeloma (IKEMA): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. Lancet. 2021b;397(10292):2361-71.

Moreau P, San Miguel J, Sonneveld P, et al. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2017;28(suppl_4):iv52-iv61.

Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K, et al. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. N Engl J Med. 2016 Aug 25;375(8):754-66.

Rajkumar SV, Kumar S. Multiple myeloma: diagnosis and treatment. Mayo Clin Proc. 2016;91(1):101-19.

Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2020 update on diagnosis, risk-stratification and management. Am J Hematol. 2020 May;95(5):548-67.

Richardson PG, Oriol A, Beksac M, et al. Pomalidomide, bortezomib, and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma previously treated with lenalidomide (OPTIMISMM): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2019 Jun;20(6):781-94.

Spencer A, Lentzsch S, Weisel K, et al. Daratumumab plus bortezomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma: updated analysis of CASTOR. Haematologica. 2018;103(12):2079-87.

Tai YT and Anderson KC. Targeting B-cell maturation antigen in multiple myeloma, Immunotherapy, 2015; 7: 1187-99.

Tai YT, Mayes PA, Acharya C, et al. Novel anti-B-cell maturation antigen antibody-drug conjugate (GSK2857916) selectively induces killing of multiple myeloma. Blood. 2014;123(20):3128-38.

Usmani SZ, Quach H, Mateos MV, et al. Carfilzomib, dexamethasone, and daratumumab versus

carfilzomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CANDOR): updated outcomes from a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study. Lancet Oncol. 2022 Jan;23(1):65-76.

厚生労働省. 令和 2 年患者調査 第 119 表 総患者数、傷病基本分類別. Accessed 05 Aug 2024. https://www.e-stat.go.jp/stat-search/files?stat_infid=000032212145. 2020:

国立がん研究センターがん情報サービス「がん統計」（厚生労働省人口動態統計）. Accessed 05 Aug 2024. https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/cancer/26_mm.html 2022

国立がん研究センターがん情報サービス「がん統計」（全国がん登録）. Accessed 05 Aug 2024. https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/cancer/26_mm.html 2020

日本血液学会. 造血器腫瘍診療ガイドライン 2023 年版. 金原出版. 2023.

半田 寛. 多発性骨髄腫の疫学と予後の変遷. 日本内科学会雑誌. 2016;105:1202-8

1.6. 外国における使用状況等に関する資料

ベランタマブ　マホドチン（遺伝子組換え）（以下、ベランタマブ　マホドチン）は、2025 年 2 月 14 日現在、今回申請する併用療法であるベランタマブ　マホドチンとボルテゾミブ及びデキサメタゾン（BVd）療法及びベランタマブ　マホドチンとポマリドミド及びデキサメタゾン（BPd）療法に対し、承認を取得している国又は地域はない。なお、これらの併用療法につき、欧州では 20[redacted] 年 [redacted] 月に、英国及びカナダでは [redacted] 月に、スイス及びトルコで 20[redacted] 年 [redacted] 月に、また、米国では 20[redacted] 年 [redacted] 月に承認申請を行った。さらに、20[redacted] [redacted]までに、チリ、オーストラリアを含む 5 カ国でも承認申請を行い、その後もその他の国々で承認申請を行う予定である。

ベランタマブ　マホドチンの単剤療法については、first time in human 試験である海外第 I 相試験（BMA117159／DREAMM-1）及び海外第 II 相試験（205678／DREAMM-2）の結果を基に、2020 年 8 月に米国及び欧州で、それぞれ Breakthrough Therapy 及び PRIME の指定を受けた上で、抗 CD38 抗体、プロテアソーム阻害剤（PI）及び免疫調節薬を含む 4 ライン以上の前治療歴を有する RRMM に対して迅速承認（米国）及び条件付き承認（欧州）を取得した。しかし、その後の単剤療法の国際共同第 III 相試験（207495／DREAMM-3）の主要解析で、主要評価項目である無増悪生存期間（PFS）で対照群ポマリドミド及びデキサメタゾン併用（Pom/Dex）療法に対し統計学的に有意な延長を示さず、米国における迅速承認規制の要件を満たさなかったことから、2023 年 2 月に米国での単剤療法における承認を取り下げた。また、欧州では、承認条件である製造販売承認の年次更新の中で評価され、2024 年 2 月に本剤の製造販売許可が取り消された。欧米を含む海外での単剤療法の製造販売承認状況を表 1.6-1 に示す。

表 1.6-1 ベランタマブ　マホドチン単剤療法の製造販売承認状況

国	承認日	承認状況	承認取下げ日
米国	2020 年 8 月 5 日	FDA の迅速承認 Breakthrough 指定	2023 年 2 月 6 日
欧州	2020 年 8 月 25 日	EMA による条件付き製造販売承認 PRIME 指定	2024 年 2 月 23 日
英国	2021 年 1 月 1 日	条件付き製造販売承認（2020 年 8 月 25 日から 2020 年 12 月 31 日までは EMA の条件付き製造販売承認下）	2024 年 8 月 31 日
香港	2021 年 9 月 27 日	承認	2025 年 1 月 15 日
イスラエル	2021 年 12 月 7 日	承認	2024 年 11 月 17 日
スイス	2022 年 6 月 20 日	スイス医薬品局による暫定的承認	2023 年 7 月 14 日
シンガポール	2022 年 9 月 21 日	承認	2024 年 11 月 15 日

また本項では、以下の資料を添付した。

- 企業中核データシート（COMPANY CORE DATASHEET）の原文

GLOBAL DATASHEET

Belantamab mafodotin

*2～49頁を削除

1.7. 同種同効品一覧表

同種同効品を表 1.7-1 に示す。

表 1.7.1 同種同効品一覧表

販　売　名	ブーレンレップ点滴静注用 100mg	ダラザレックス点滴静注 100mg／ダラザレックス点滴静注 400mg	ポマリストカプセル 1mg／ポマリストカプセル 2mg／ポマリストカプセル 3mg／ポマリストカプセル 4mg	ベルケイド注射用 3mg	エルレフィオ皮下注 44mg／エルレフィオ皮下注 76mg
一　般　名	ベランタマブ　マホドチン（遺伝子組換え）	ダラツムマブ（遺伝子組換え）	ポマリドミド	ボルテゾミブ	エルラナタマブ（遺伝子組換え）
会　社　名	グラクソ・スミスクライン株式会社	ヤンセンファーマ株式会社	ブリストル・マイヤーズ　スクイブ株式会社	ヤンセンファーマ株式会社	ファイザー株式会社
効能又は効果	• 再発又は難治性の多発性骨髄腫	• 多発性骨髄腫	• 再発又は難治性の多発性骨髄腫	• 多発性骨髄腫 • マントル細胞リンパ腫 • 原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫 • 全身性 AL アミロイドーシス	• 再発又は難治性の多発性骨髄腫（標準的な治療が困難な場合に限る）
添付文書改訂日	－	2023 年 11 月	2023 年 4 月	2023 年 9 月	2024 年 3 月

LN
＊＊2023年11月改訂（第5版）
＊2022年3月改訂
貯　　法：2～8℃保存
有効期間：24ヵ月

日本標準商品分類番号
874291

ヒト型抗CD38モノクローナル抗体

生物由来製品
劇薬
処方箋医薬品※

ダラツムマブ（遺伝子組換え）製剤

ダラザレックス® 点滴静注100mg
ダラザレックス® 点滴静注400mg

DARZALEX® Intravenous Infusion

※注意－医師等の処方箋により使用すること

	100mg	400mg
承認番号	22900AMX00983000	22900AMX00984000
販売開始	2017年11月	

1．警告

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

2．禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3．組成・性状

3.1 組成

販売名		ダラザレックス点滴静注100mg	ダラザレックス点滴静注400mg
有効成分		（1バイアル中）ダラツムマブ（遺伝子組換え）100mg/5mL	（1バイアル中）ダラツムマブ（遺伝子組換え）400mg/20mL
添加剤	D-マンニトール	127.5mg	510.0mg
	塩化ナトリウム	17.5mg	70.1mg
	酢酸ナトリウム水和物	14.8mg	59.3mg
	ポリソルベート20	2.0mg	8.0mg
	氷酢酸	0.9mg	3.7mg

本剤はチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

3.2 製剤の性状

性状	無色～黄色の液
pH	5.3～5.8
浸透圧比	約1（生理食塩液に対する比）

4．効能又は効果

多発性骨髄腫

5．効能又は効果に関連する注意

「17.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。

6．用法及び用量

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはダラツムマブ（遺伝子組換え）として、1回16mg/kgを、併用する抗悪性腫瘍剤の投与サイクルを考慮して、以下のA法又はB法の投与間隔で点滴静注する。なお、初回は分割投与（ダラツムマブ（遺伝子組換え）として、1回8mg/kgを1日目及び2日目に投与）することもできる。

A法：1週間間隔、2週間間隔及び4週間間隔の順で投与する。

B法：1週間間隔、3週間間隔及び4週間間隔の順で投与する。

7．用法及び用量に関連する注意

7.1 本剤を単独投与した場合の有効性及び安全性は確立していない。

7.2 本剤の投与間隔、投与間隔の変更時期、本剤と併用する抗悪性腫瘍剤等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知した上で選択すること。

7.3 ボルテゾミブ及びデキサメタゾン併用、又はボルテゾミブ、メルファラン及びプレドニゾロン併用の場合、併用投与終了後も本剤単独投与を継続すること。

7.4 カルフィルゾミブ及びデキサメタゾン併用の場合、初回は本剤を分割投与すること。

7.5 本剤投与によるinfusion reactionを軽減させるために、本剤投与開始1～3時間前に副腎皮質ホルモン、解熱鎮痛剤及び抗ヒスタミン剤を投与すること。また、遅発性のinfusion reactionを軽減させるために、必要に応じて本剤投与後に副腎皮質ホルモン等を投与すること。[11.1.1参照]

7.6 本剤は生理食塩液を用いて希釈後の総量を1,000mLとし、50mL/時の投与速度で点滴静注を開始する。Infusion reactionが認められなかった場合には、患者の状態を観察しながら希釈後の総量及び投与速度を以下のように変更することができる。ただし、投与速度の上限は200mL/時とする。

本剤の希釈後の総量及び投与速度

投与時期	希釈後の総量	投与開始からの投与速度（mL/時）			
		0～1時間	1～2時間	2～3時間	3時間以降
初回投与	1,000mL[注1]	50	100	150	200
2回目投与（分割投与を選択した場合は3回目投与）	500mL[注2]				
3回目投与以降（分割投与を選択した場合は4回目投与以降）	500mL	100[注3]	150	200	

注1：分割投与を選択した場合、本剤8mg/kgを希釈後の総量として500mLに調製し、1日目と2日目にそれぞれ投与すること。また、カルフィルゾミブ及びデキサメタゾン併用においては、初回の分割投与により、infusion reactionが認められた場合は、infusion reactionが認められなくなるまで3回目以降も分割投与を継続すること。

注2：初回投与開始時から3時間以内にinfusion reactionが認められなかった場合、500mLとすることができる。

注3：初回及び2回目（分割投与した場合は3回目）投与時に最終速度が100mL/時以上でinfusion reactionが認められなかった場合、100mL/時から開始することができる。

7.7 Infusion reactionが発現した場合、以下のように、本剤の投与中断、中止、投与速度の変更等、適切な処置を行うこと。なお、GradeはNCI-CTCAE v4.0に準じる。[11.1.1参照]

・Grade 1～3：本剤の投与を中断すること。Infusion reactionが回復した場合には、infusion reaction発現時の半分以下の投与速度で投与を再開することができる。Infusion reactionの再発が認められなかった場合は、上記の表「本剤の希釈後の総量及び投与速度」を参照し、投与速度を変更することができる。ただし、Grade 3のinfusion reactionが3回発現した場合は本剤の投与を中止すること。

・Grade 4：本剤の投与を中止すること。

8. 重要な基本的注意

8.1 骨髄抑制があらわれることがあるので、本剤の投与前及び投与中は、定期的に血液検査等を行い、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.2参照]

8.2 本剤は、赤血球上に発現しているCD38と結合し、間接クームス試験結果が偽陽性となる可能性がある。当該干渉は本剤最終投与より6ヵ月後まで持続する可能性がある。このため、本剤投与前に不規則抗体のスクリーニングを含めた一般的な輸血前検査の実施をすること。輸血が予定されている場合は、本剤を介した間接クームス試験への干渉について関係者に周知すること。[1] [12.1参照]

8.3 腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行う等、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.4参照]

8.4 本剤の投与によりB型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれることがあるので、本剤投与に先立って肝炎ウイルス感染の有無を確認し、本剤投与前に適切な処置を行うこと。[9.1.2、11.1.3参照]

＊**8.5** 本剤の使用にあたっては、ダラツムマブ（遺伝子組換え）・ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）配合皮下注製剤との取り違えに注意すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 慢性閉塞性肺疾患若しくは気管支喘息のある患者又はそれらの既往歴のある患者

本剤の投与後処置として気管支拡張剤及び吸入ステロイド剤の投与を考慮すること。本剤投与後に遅発性を含む気管支痙攣の発現リスクが高くなるおそれがある。

9.1.2 B型肝炎ウイルスキャリアの患者又はHBs抗原陰性でHBc抗体陽性若しくはHBs抗体陽性の患者

本剤の投与開始後は継続して肝機能検査や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。本剤の投与によりB型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれることがある。[8.4、11.1.3参照]

9.4 生殖能を有する者

妊娠可能な女性及びパートナーが妊娠する可能性のある男性に対しては、本剤投与中及び本剤投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。男性の受胎能に対する影響は検討されておらず不明である。[9.5参照]

9.5 妊婦

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こと。本剤を用いた生殖発生毒性試験は実施されていないが、IgG1モノクローナル抗体に胎盤通過性があることが知られている。[9.4参照]

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒト乳汁中への移行は検討されていないが、ヒトIgGは乳汁中に移行するので、本剤も移行する可能性がある。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。高齢者では一般に生理機能が低下している。臨床試験において、再発又は難治性の多発性骨髄腫患者のうち65歳未満と比較して65歳以上で重篤な有害事象の発現頻度は高く、主な重篤な有害事象は肺炎、敗血症であった。造血幹細胞移植の適応とならない未治療の多発性骨髄腫患者において、75歳未満と比較して75歳以上で重篤な有害事象の発現頻度は高く、主な重篤な有害事象は肺炎であった。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

＊＊**11.1.1 Infusion reaction**

アナフィラキシー、鼻閉、咳嗽、悪寒、眼障害（脈絡膜滲出、急性近視、急性閉塞隅角緑内障等）、気管支痙攣、低酸素症、呼吸困難等のinfusion reaction（46.4%）があらわれることがあり、多くの場合は、初回投与時に発現が認められたが、2回目以降の投与時にも認められている。異常が認められた場合は、本剤の投与を中断又は中止し適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。重度のinfusion reactionが認められた場合、本剤の投与中止等の適切な処置を行うこと。[7.5、7.7参照]

11.1.2 骨髄抑制

血小板減少（17.6%）、好中球減少（16.1%）、リンパ球減少（7.0%）及び発熱性好中球減少症（1.0%）等の骨髄抑制があらわれることがある。[8.1参照]

11.1.3 感染症

肺炎（6.9%）や敗血症（1.3%）等の重篤な感染症や、B型肝炎ウイルスの再活性化があらわれることがある。[8.4、9.1.2参照]

11.1.4 腫瘍崩壊症候群（0.3%）

異常が認められた場合には適切な処置（生理食塩液、高尿酸血症治療剤等の投与、透析等）を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。[8.3参照]

11.1.5 間質性肺疾患（0.5%）

異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、必要に応じて、胸部CT、血清マーカー等の検査を実施するとともに、適切な処置を行うこと。

11.2 その他の副作用

	10%以上	10%未満5%以上	5%未満
感染症及び寄生虫症		上気道感染	気管支炎、インフルエンザ、尿路感染、サイトメガロウイルス感染
血液及びリンパ系障害	貧血	白血球減少	
＊ 免疫系障害			低γグロブリン血症
代謝及び栄養障害			食欲減退、低カルシウム血症、脱水、高血糖
＊ 神経系障害			頭痛、末梢性感覚ニューロパチー、錯感覚、失神
心臓障害			心房細動
血管障害			高血圧
精神障害			不眠症
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	呼吸困難	咳嗽	肺水腫
胃腸障害		悪心、下痢、嘔吐	便秘
筋骨格系及び結合組織障害			筋痙縮、背部痛
一般・全身障害及び投与部位の状態	疲労	発熱、悪寒	無力症、末梢性浮腫

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

12.1 本剤は赤血球上のCD38と結合し、抗体スクリーニングや交差試験等の適合性試験に干渉する。本剤による間接クームス試験への干渉を回避するために、ジチオスレイトール（DTT）処理（本剤と赤血球上のCD38との結合を阻害する）を考慮すること。Kell血液型抗原はDTT処理で変性するので、不規則抗体スクリーニングにおいてKell血液型抗原に対する抗体の評価が不能となることに注意すること。[1] [8.2参照]

12.2 本剤はヒトIgGκ型モノクローナル抗体であり、血清中Mタンパクの血清蛋白電気泳動法及び血清免疫固定法の結果に干渉する可能性がある。IgGκ型多発性骨髄腫細胞を有する患者における完全奏効（CR）の評価及びCRからの再発の評価に影響を及ぼす可能性があるため注意すること。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤が無色から黄色であることを確認する。不透明粒子や変色又は異物が認められた場合は使用しないこと。

14.1.2 無菌環境下において、日局生理食塩液の点滴バッグ又は容器より、追加する本剤と同量抜き取る。

14.1.3 本剤を必要量抜き取り、日局生理食塩液の点滴バッグ及び容器に本剤を加える。ポリ塩化ビニル、ポリプロピレン、ポリエチレン、ポリオレフィン混合製又はエチレンビニルアセテートの点滴バッグ及び容器を用いること。希釈は無菌環境下で行うこと。未使用残液については適切に廃棄すること。

14.1.4 穏やかに混和し、振盪又は凍結させないこと。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 本剤投与前に粒子や変色の有無を目視で確認すること。本剤はタンパク質であるため、本剤の希釈液は半透明又は白色の粒子が認められる可能性がある。不透明粒子や変色又は異物が認められた場合は使用しないこと。

14.2.2 本剤は保存剤を含んでいないため、室内光下にて室温のもと、本剤の希釈液は投与時間も含め15時間以内に投与すること。

14.2.3 希釈後直ちに投与しない場合は、遮光下にて2℃～8℃で24時間保管することができる。冷凍しないこと。

14.2.4 本剤の希釈液を投与する際は、パイロジェンフリー（エンドトキシンフリー）で蛋白結合性の低いポリエーテルスルホン、ポリスルホン製のインラインフィルター（ポアサイズ0.22μm又は0.2μm）を用いて投与すること。また、ポリウレタン、ポリブタジエン、ポリ塩化ビニル、ポリプロピレン又はポリエチレン製で輸液ポンプを備えた投与セットを用いること。

14.2.5 他の薬剤と同じ静注ラインにて同時注入は行わないこと。

14.2.6 再利用のために、未使用残液を保管しないこと。未使用残液については適切に廃棄すること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

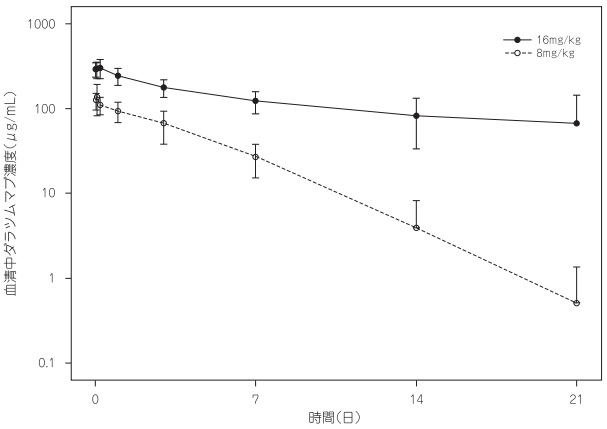
本剤に対する抗体産生が認められた患者の割合は、0.3%（2例）であり、このうち1例においては、本剤に対する中和抗体を認めた。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 MMY1002試験（国内試験 、単剤療法[注]）

日本人の再発又は難治性の多発性骨髄腫患者9例に、本剤8[注] 又は16mg/kgを初回投与し、21日間ウォッシュアウト後、第22日から1週間隔で6週にわたり反復投与（合計7回）した。本剤16mg/kg群の平均血清中濃度は、初回投与終了時に321μg/mL、1週間隔での最終（7回目）投与前に601μg/mL、投与終了時に1094μg/mLであった。[2)]



日本人の再発又は難治性の多発性骨髄腫患者に本剤を初回投与したときの血清中ダラツムマブ（遺伝子組換え）濃度推移（平均値±標準偏差、片対数プロット）

日本人の再発又は難治性の多発性骨髄腫患者における本剤初回投与時及び1週間隔での最終（7回目、第57日）投与時の薬物動態パラメータ

第1日	8mg/kg[注] (N=4)	16mg/kg (N=5)
C_{max}（μg/mL）	140（52）	321（73）
AUC_{inf}（h・μg/mL）	13370（4547）	122203（143037）
$AUC_{0\text{-}7day}$（h・μg/mL）	10156（2989）	28897（6903）
$T_{1/2}$（h）	68（15）	407（515）
V（mL/kg）	65（26）	72（18）
第57日	8mg/kg[注] (N=3)	16mg/kg (N=3)
C_{trough}（μg/mL）	138（11）	601（236）
C_{max}（μg/mL）	350[※]	1094（399）
$AUC_{0\text{-}7day}$（h・μg/mL）	36753[※]	125836（37082）

平均（標準偏差）
※N=2

注）承認用量は16mg/kg（併用療法）である。

16.1.2 MMY3007試験（国際共同試験、ボルテゾミブ、メルファラン及びプレドニゾロン又はprednisone※との併用療法）

未治療の多発性骨髄腫患者329例（うち日本人11例）に、本剤16mg/kgをボルテゾミブ、メルファラン及びプレドニゾロン又はprednisone※との併用療法にて1週間隔で6週、続いて3週間隔で48週、それ以降は4週間隔で反復投与した。平均血清中濃度は、初回投与終了時に267μg/mL、3週間隔での3回目投与の投与前に274μg/mL、投与終了時に596μg/mL、3週間隔での9回目投与の投与前に296μg/mL、投与終了時に636μg/mLであった。[3)]

※：国内未承認

16.1.3 MMY3003試験（国際共同試験、レナリドミド及びデキサメタゾンとの併用療法）

再発又は難治性の多発性骨髄腫患者283例（うち日本人20例）に、本剤16mg/kgをレナリドミド及びデキサメタゾンとの併用療法にて1週間隔で8週、続いて2週間隔で16週、それ以降は4週間隔で反復投与した。平均血清中濃度は、初回投与終了時に329μg/mL、1週間隔での最終（8回目）投与から1週間後（2週間隔投与への移行日）の投与前に608μg/mL、投与終了時に972μg/mL、4週間隔投与への移行から約5ヵ月後に255μg/mLであった。[4)]

16.1.4 MMY3004試験（海外試験、ボルテゾミブ及びデキサメタゾンとの併用療法）

再発又は難治性の多発性骨髄腫患者243例に、本剤16mg/kgをボルテゾミブ及びデキサメタゾンとの併用療法にて1週間隔で9週、続いて3週間隔で15週、それ以降は4週間隔で反復投与した。平均血清中濃度は、初回投与終了時に318μg/mL、1週間隔での7回目投与の投与前に502μg/mL、投与終了時に860μg/mL、3週間隔での最終投与から3週間後（4週間隔投与への移行日）の投与前に371μg/mL、4週間隔投与への移行から約3ヵ月後に289μg/mLであった。[5)]

16.1.5 MMY1001試験（海外試験、カルフィルゾミブ及びデキサメタゾンとの併用療法）

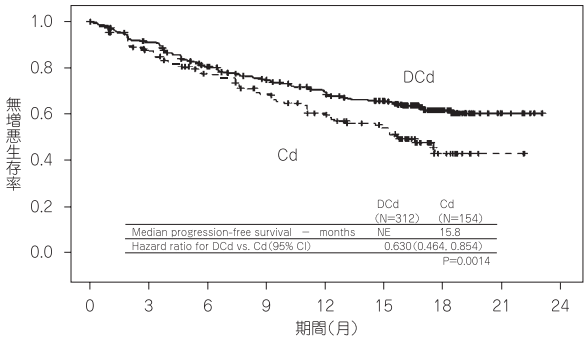
再発又は難治性の多発性骨髄腫患者75例に、本剤16mg/kgをカルフィルゾミブ及びデキサメタゾンとの併用療法にて1週間隔で8週、続いて2週間隔で16週、それ以降は4週間隔で反復投与し、初回のみ分割投与（本剤8mg/kgを1日目及び2日目に投与）した。平均血清中濃度は、1日目投与終了時に156μg/mL、2日目投与前に113μg/mL、投与終了時に255μg/mL、1週間隔での最終投与から1週間後（2週間隔投与への移行日）の投与前に619μg/mL、投与終了時に951μg/mLであった。[6)]

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 20160275（CANDOR）試験（国際共同第Ⅲ相臨床試験）

1～3レジメンの前治療歴を有する再発又は難治性の多発性骨髄腫患者466例（日本人患者31例を含む。）を対象に、カルフィルゾミブ（週2回投与）及びデキサメタゾンの併用療法（Cd療法）とCd療法に本剤を上乗せしたDCd療法を比較するランダム化非盲検群間比較試験を実施した。主要評価項目である無増悪生存期間の中央値は、DCd群では未到達、Cd群で15.8ヵ月（95%信頼区間：12.1～推定不能）であり、DCd群で統計学的に有意な延長を示した［ハザード比0.630、95%信頼区間：0.464～0.854、p=0.0014（層別log-rank検定）、2019年7月14日クリニカルカットオフ］。副次評価項目である全生存期間の中央値は、いずれの群も未到達であり、統計学的に有意な延長は認められていない［ハザード比0.745、95%信頼区間：0.491～1.131、p=0.0836（層別log-rank検定）、2019年7月14日クリニカルカットオフ］。[7)]



at risk数

Cd	154	122	100	85	70	55	13	2	0
DCd	312	279	236	211	189	165	57	14	0

無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線［20160275（CANDOR）試験］

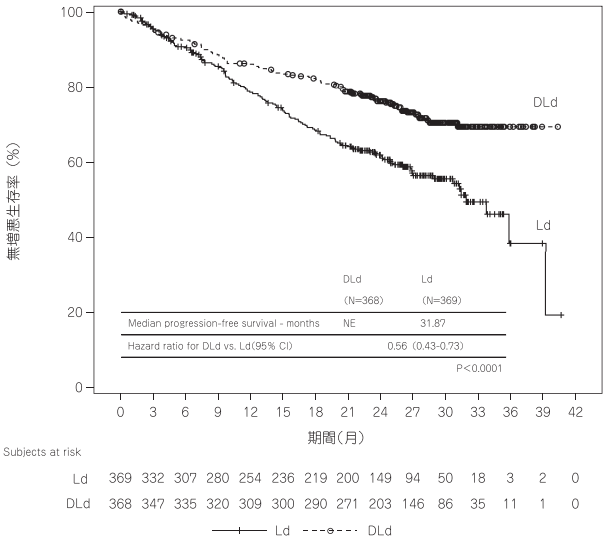
DCd群：本剤+カルフィルゾミブ+デキサメタゾン、Cd群：カルフィルゾミブ+デキサメタゾン

注1）本剤の用法及び用量：28日間を1サイクルとし、1回16mg/kgを、1週間間隔（1～8週目、初回のみ2日間に分割して8mg/kgずつ投与）、2週間間隔（9～24週目）及び4週間間隔（25週目以降）で点滴静注した。
注2）カルフィルゾミブの用法及び用量（週2回投与）：28日間を1サイクルとし、1日1回、1、2、8、9、15、16日目に点滴静注した。投与量は、1サイクル目の1、2日目のみ20mg/m^2（体表面積）、それ以降は56mg/m^2（体表面積）で点滴静注した。
注3）デキサメタゾンの用法及び用量：28日間を1サイクルとし、20mgを1、2、8、9、15、16日目に、40mgを22日目に静脈内又は経口投与した。デキサメタゾンの投与日がカルフィルゾミブと同日の場合、カルフィルゾミブ投与の4時間～30分前、本剤投与の1～3時間前に投与した。

DCd群308例中198例（64.3%）に副作用が認められた。主な副作用は、infusion reaction 127例（41.2%）、血小板減少症65例（21.1%）、貧血41例（13.3%）、上気道感染27例（8.8%）、肺炎26例（8.4%）、疲労23例（7.5%）であった。

17.1.2 MMY3008試験（海外第Ⅲ相臨床試験）

造血幹細胞移植が適応とならない未治療の多発性骨髄腫患者737例を対象に、レナリドミド及びデキサメタゾンの併用療法（Ld療法）とLd療法に本剤を上乗せしたDLd療法を比較するランダム化非盲検群間比較試験を実施した。主要評価項目である無増悪生存期間の中央値は、DLd群では未到達、Ld群で31.9ヵ月（95%信頼区間：28.9～推定不能）であり、DLd群で統計学的に有意な延長を示した［ハザード比：0.56、95%信頼区間：0.43～0.73、p<0.0001（層別Log-rank検定）、2018年9月24日クリニカルカットオフ］。[8)]



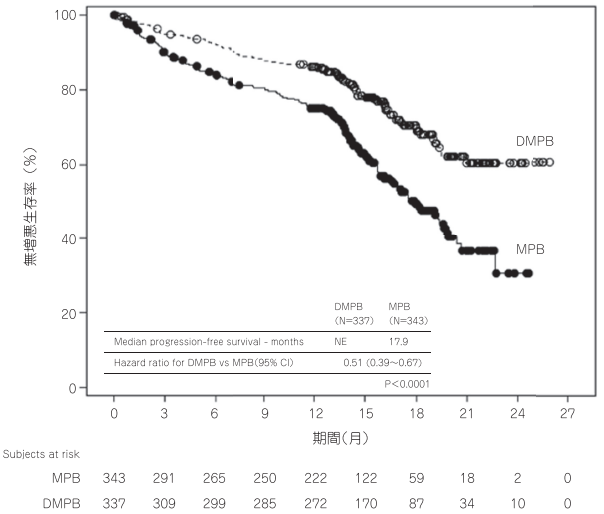
無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線［MMY3008試験］

DLd群：本剤＋レナリドミド＋デキサメタゾン、Ld群：レナリドミド＋デキサメタゾン
注1）本剤の用法及び用量：28日間を1サイクルとし、1回16mg/kgを、1週間間隔（1～8週目）、2週間間隔（9～24週目）及び4週間間隔（25週目以降）で点滴静注した。
注2）レナリドミドの用法及び用量：28日間を1サイクルとし、CrCL>50mL/minの被験者には25mgを、CrCL30～50mL/minの被験者には10mgを1日1回、21日間経口投与した。なお、症状に応じ適宜減量した。
注3）デキサメタゾンの用法及び用量：28日間を1サイクルとし、40mgを1、8、15及び22日目に静脈内又は経口投与した。なお、症状に応じ適宜減量した。

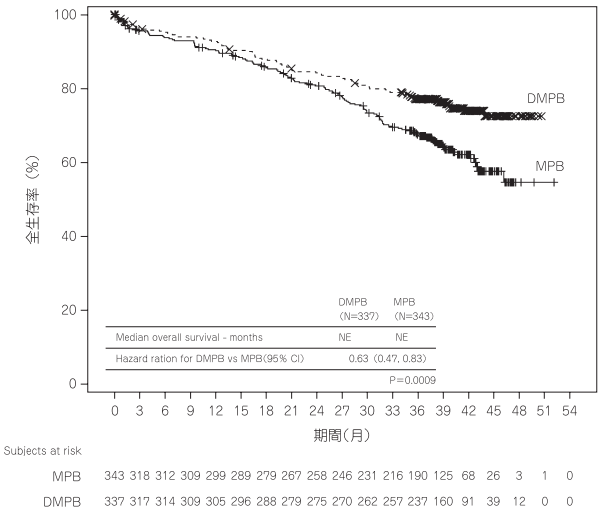
DLd群364例中308例（84.6%）に副作用が認められた。主な副作用は、infusion reaction 203例（55.8%）、好中球減少96例（26.4%）、疲労70例（19.2%）、呼吸困難50例（13.7%）、貧血49例（13.5%）等であった。

17.1.3 MMY3007試験（国際共同第Ⅲ相臨床試験）

造血幹細胞移植の適応とならない未治療の多発性骨髄腫患者680例（日本人患者24例を含む）を対象に、ボルテゾミブ、メルファラン及びプレドニゾロン又はprednisone※の併用療法（MPB療法）とMPB療法に本剤を上乗せしたDMPB療法を比較するランダム化非盲検群間比較試験を実施した。主要評価項目である無増悪生存期間の中央値は、DMPB群では未到達、MPB群で17.9ヵ月（95%信頼区間：16.1～19.8）であり、DMPB群で統計学的に有意な延長を示した［ハザード比：0.51、95%信頼区間：0.39～0.67、p<0.0001（層別Log-rank検定）、2017年6月12日クリニカルカットオフ］。副次評価項目である全生存期間の中央値は、いずれの群も未到達であり、DMPB群で統計学的に有意な延長を示した［ハザード比：0.63、95%信頼区間：0.47～0.83、p=0.0009（非層別Log-rank検定）、（2019年6月24日クリニカルカットオフ）］。[3)]



無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線［MMY3007試験］



全生存期間のKaplan-Meier曲線［MMY3007試験］

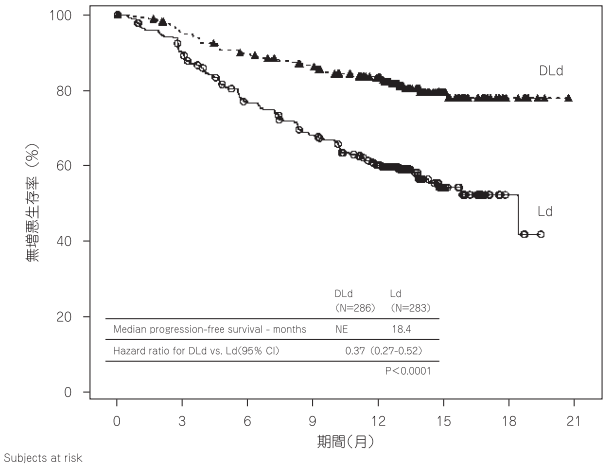
DMPB群：本剤＋ボルテゾミブ＋メルファラン＋プレドニゾロン又はprednisone※、MPB群：ボルテゾミブ＋メルファラン＋プレドニゾロン又はprednisone※
注1）本剤の用法及び用量：1～9サイクルまでは42日間を1サイクル、10サイクル以降は28日間を1サイクルとし、1回16mg/kgを、1週間間隔（1～6週目）、3週間間隔（7～54週目）及び4週間間隔（55週目以降）で点滴静注した。
注2）ボルテゾミブの用法及び用量：21日間を1サイクルとし、1.3mg/m^{2}を第1～2サイクルでは週2回（1、4、8及び11日目）、第3～18サイクルでは週1回（1及び8日目）皮下投与又は静脈内投与した。なお、症状に応じ適宜減量した。
注3）メルファランの用法及び用量：42日間を1サイクルとし、9サイクルまで9mg/m^{2}を1、2、3及び4日目に経口投与した。なお、症状に応じ適宜減量した。
注4）プレドニゾロン又はprednisone※の用法及び用量：42日間を1サイクルとし、9サイクルまで60mg/m^{2}を1、2、3及び4日目に経口投与した。なお、症状に応じ適宜減量した。

※：国内未承認

DMPB群333例中193例（58.0%）に副作用が認められた。主な副作用は、infusion reaction 103例（30.9%）、好中球減少71例（21.3%）、血小板減少63例（18.9%）、貧血28例（8.4%）、呼吸困難24例（7.2%）等であった。（2017年6月12日クリニカルカットオフ）

17.1.4 MMY3003試験（国際共同第Ⅲ相臨床試験）

1レジメン以上の前治療歴を有する再発又は難治性の多発性骨髄腫患者569例（日本人患者36例を含む）を対象に、レナリドミド及びデキサメタゾンの併用療法（Ld療法）とLd療法に本剤を上乗せしたDLd療法を比較するランダム化非盲検群間比較試験を実施した。主要評価項目である無増悪生存期間の中央値は、DLd群では未到達、Ld群で18.4ヵ月（95%信頼区間：13.9～推定不能）であり、DLd群で統計学的に有意な延長を示した［ハザード比：0.37、95%信頼区間：0.27～0.52、p<0.0001（層別Log-rank検定）］。副次評価項目である全生存期間の中央値は、DLd群では未到達、Ld群で20.3ヵ月であり、統計学的に有意な延長は認められていない［ハザード比：0.64、95%信頼区間：0.40～1.01、p=0.0534（非層別Log-rank検定）、2016年3月7日クリニカルカットオフ］。[4)]



無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線［MMY3003試験］

DLd群：本剤＋レナリドミド＋デキサメタゾン、Ld群：レナリドミド＋デキサメタゾン

注1）本剤の用法及び用量：28日間を1サイクルとし、1回16mg/kgを、1週間間隔（1～8週目）、2週間間隔（9～24週目）及び4週間間隔（25週目以降）で点滴静注した。

注2）レナリドミドの用法及び用量：28日間を1サイクルとし、CrCL>60mL/minの被験者には25mgを、CrCL30～60mL/minの被験者には10mgを1日1回、21日間経口投与した。なお、症状に応じ適宜減量した。

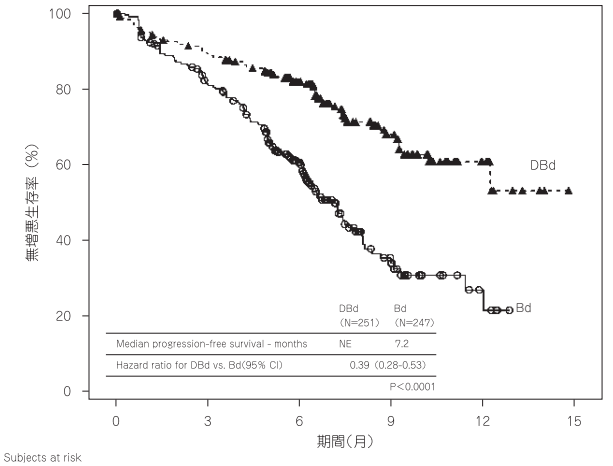
注3）デキサメタゾンの用法及び用量：28日間を1サイクルとし、40mgを1、8、15及び22日目に静脈内又は経口投与した。なお、症状に応じ適宜減量した。

注4）レナリドミドに対して治療抵抗性を示す又は忍容性が不良の患者は除外した。

DLd群283例中215例（76.0%）に副作用が認められた。主な副作用は、infusion reaction 158例（55.8%）、好中球減少43例（15.2%）、上気道感染43例（15.2%）、疲労35例（12.4%）、咳嗽34例（12.0%）等であった。

17.1.5 MMY3004試験（海外第Ⅲ相臨床試験）

1レジメン以上の前治療歴を有する再発又は難治性の多発性骨髄腫患者498例を対象に、ボルテゾミブ及びデキサメタゾンの併用療法（Bd療法）とBd療法に本剤を上乗せしたDBd療法を比較するランダム化非盲検群間比較試験を実施した。主要評価項目である無増悪生存期間の中央値は、DBd群では未到達、Bd群で7.2ヵ月（95%信頼区間：6.2～7.9）であり、DBd群で統計学的に有意な延長を示した［ハザード比：0.39、95%信頼区間：0.28～0.53、p<0.0001（層別Log-rank検定）］。副次評価項目である全生存期間の中央値は、いずれの群も未到達であり、統計学的に有意な延長は認められていない［ハザード比：0.77、95%信頼区間：0.47～1.26、p=0.2975（非層別Log-rank検定）、（2016年1月11日クリニカルカットオフ）］。[5)]



無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線［MMY3004試験］

DBd群：本剤＋ボルテゾミブ＋デキサメタゾン、Bd群：ボルテゾミブ＋デキサメタゾン

注1）本剤の用法及び用量：1～8サイクルまでは21日間を1サイクル、9サイクル以降は28日間を1サイクルとし、1回16mg/kgを、1週間間隔（1～9週目）、3週間間隔（10～24週目）及び4週間間隔（25週目以降）で点滴静注した。

注2）ボルテゾミブの用法及び用量：21日間を1サイクルとし、1.3mg/m^{2}を週2回（1、4、8 及び11日目）8サイクルまで静脈内投与又は皮下投与した。なお、症状に応じ適宜減量した。

注3）デキサメタゾンの用法及び用量：21日間を1サイクルとし、8サイクルまで20mgを1、2、4、5、8、9、11及び12日目に静脈内又は経口投与した。なお、症状に応じ適宜減量した。

注4）ボルテゾミブ、イキサゾミブ若しくはカルフィルゾミブに対して治療抵抗性を示す又はボルテゾミブに対し忍容性が不良の患者は除外した。

DBd群243例中182例（74.9%）に副作用が認められた。主な副作用は、infusion reaction 120例（49.4%）、血小板減少73例（30.0%）、呼吸困難34例（14.0%）、咳嗽30例（12.3%）、疲労27例（11.1%）等であった。

18．薬効薬理

18.1 作用機序

ダラツムマブはヒトCD38に結合し、補体依存性細胞傷害（CDC）活性、抗体依存性細胞傷害（ADCC）活性、抗体依存性細胞貪食（ADCP）活性等により、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。[9)～14)]

19．有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：ダラツムマブ（遺伝子組換え）
［Daratumumab（Genetical Recombination）］
分子量：約148,000
本　質：ヒトCD38に対する遺伝子組換えヒトIgG1モノクローナル抗体である。チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される452個のアミノ酸残基からなるH鎖2本及び214個のアミノ酸残基からなるL鎖2本で構成される糖タンパク質である。

20．取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

21．承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
〈再発又は難治性の多発性骨髄腫〉
21.2 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

22．包装

〈ダラザレックス点滴静注100mg〉
5mL［1バイアル］
〈ダラザレックス点滴静注400mg〉
20mL［1バイアル］

23．主要文献

1）Chapuy CI, et al.: Transfusion. 2016; 56: 2964-2972（doi:10.1111/ trf.13789）
2）社内資料：ダラツムマブの多発性骨髄腫患者に対する臨床成績（54767414MMY1002試験）（2017年9月27日承認、CTD2.7.6.5）
3）社内資料：ダラツムマブの多発性骨髄腫患者に対する臨床成績（54767414MMY3007試験）
4）社内資料：ダラツムマブの多発性骨髄腫患者に対する臨床成績（54767414MMY3003試験）（2017年9月27日承認、CTD2.7.6.1）
5）社内資料：ダラツムマブの多発性骨髄腫患者に対する臨床成績（54767414MMY3004試験）（2017年9月27日承認、CTD2.7.6.2）
6）社内資料：ダラツムマブの多発性骨髄腫患者に対する臨床成績（54767414MMY1001試験）
7）社内資料：ダラツムマブの多発性骨髄腫患者に対する臨床成績（20160275試験）
8）社内資料：ダラツムマブの多発性骨髄腫患者に対する臨床成績（54767414MMY3008試験）
9）社内資料：ダラツムマブの補体依存性細胞傷害作用に関する非臨床成績（GMB3003-003）（2017年9月27日承認、CTD2.6.2.2）
10）社内資料：ダラツムマブの抗体依存性細胞傷害作用に関する非臨床成績（GMB3003-004）（2017年9月27日承認、CTD2.6.2.2）
11）社内資料：ダラツムマブの抗体依存性細胞貪食作用に関する非臨床成績（GMB3003-115）（2017年9月27日承認、CTD2.6.2.2）
12）社内資料：ダラツムマブのアポトーシス誘導に関する非臨床成績（GMB3003-011）（2017年9月27日承認、CTD2.6.2.2）
13）社内資料：ダラツムマブのアポトーシス誘導に関する非臨床成績（GMB3003-116）（2017年9月27日承認、CTD2.6.2.2）
14）社内資料：ダラツムマブのCD38酵素活性の調節作用に関する非臨床成績（GMB3003-013）（2017年9月27日承認、CTD2.6.2.2）

24．文献請求先及び問い合わせ先

ヤンセンファーマ株式会社　メディカルインフォメーションセンター
〒101-0065 東京都千代田区西神田3-5-2
フリーダイヤル 0120-183-275
https://www.janssenpro.jp

26．製造販売業者等

26.1 製造販売元

ヤンセンファーマ株式会社
〒101-0065　東京都千代田区西神田3-5-2

製造販売元
ヤンセンファーマ株式会社
〒101-0065 東京都千代田区西神田3-5-2

janssen

＊＊2023年４月改訂（第3版）
＊2022年７月改訂（第2版）

日本標準商品分類番号
８７４２９１

貯　　法：室温保存
有効期間：4年

	1mgカプセル	2mgカプセル	3mgカプセル	4mgカプセル
承認番号	22700AMX00655000	22700AMX00656000	22700AMX00657000	22700AMX00658000
販売開始	2015年５月			

毒薬、処方箋医薬品[注)]

抗造血器悪性腫瘍剤
ポマリドミドカプセル

ポマリスト® カプセル1mg
ポマリスト® カプセル2mg
ポマリスト® カプセル3mg
ポマリスト® カプセル4mg

Pomalyst® Capsules

注)注意－医師等の処方箋により使用すること

1．警告

1.1 本剤はサリドマイド誘導体である。本剤はヒトにおいて催奇形性を有する可能性があるため、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には決して投与しないこと。[2.1、9.5参照]

1.2 本剤の胎児への曝露を避けるため、本剤の使用については、適正管理手順（以下、「本手順」）が定められているので、関係企業、医師、薬剤師等の医療関係者、患者やその家族等の全ての関係者が本手順を遵守すること[1)]。[2.2、9.5参照]

1.3 妊娠する可能性のある女性に投与する場合は、投与開始前に妊娠検査を行い、陰性であることを確認した上で投与を開始すること。また、投与開始予定4週間前から投与終了4週間後まで、性交渉を行う場合はパートナーと共に極めて有効な避妊法の実施を徹底（男性は必ずコンドームを着用）させ、避妊を遵守していることを十分に確認するとともに定期的に妊娠検査を行うこと。なお、本剤の投与期間中に妊娠が疑われる場合には、直ちに本剤の投与を中止し、医師等に連絡するよう患者を指導すること。[9.4.1、9.5参照]

1.4 本剤は精液中へ移行することから、投与終了4週間後まで、性交渉を行う場合は極めて有効な避妊法の実施を徹底（男性は必ずコンドームを着用）させ、避妊を遵守していることを十分に確認すること。また、この期間中は妊婦との性交渉は行わせないこと。[9.4.2、16.3参照]

1.5 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患者のみに行うこと。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族等に有効性及び危険性（胎児への曝露の危険性を含む）を十分に説明し、文書で同意を得てから投与を開始すること。

1.6 深部静脈血栓症及び肺塞栓症の発現が報告されているので、観察を十分に行いながら慎重に投与すること。異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。[9.1.1、11.1.1参照]

2．禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［1.1、9.5参照］
2.2 適正管理手順を遵守できない患者［1.2、9.5参照］
2.3 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3．組成・性状

3.1 組成

販売名		ポマリストカプセル1mg	ポマリストカプセル2mg
有効成分（1カプセル中）		ポマリドミド1mg	ポマリドミド2mg
添加剤	カプセル内容物	D-マンニトール、部分アルファー化デンプン、フマル酸ステアリルナトリウム	
	カプセル本体	ゼラチン、酸化チタン、青色2号、黄色三二酸化鉄	ゼラチン、酸化チタン、青色2号、黄色三二酸化鉄、赤色3号

販売名		ポマリストカプセル3mg	ポマリストカプセル4mg
有効成分（1カプセル中）		ポマリドミド3mg	ポマリドミド4mg
添加剤	カプセル内容物	D-マンニトール、部分アルファー化デンプン、フマル酸ステアリルナトリウム	
	カプセル本体	ゼラチン、酸化チタン、青色2号、黄色三二酸化鉄	ゼラチン、酸化チタン、青色2号、青色1号

3.2 製剤の性状

販売名		ポマリストカプセル1mg	ポマリストカプセル2mg
色		ボディ：黄色（不透明） キャップ：暗青色（不透明）	ボディ：橙色（不透明） キャップ：暗青色（不透明）
剤形		硬カプセル剤	硬カプセル剤
＊＊ 外形		POML 1mg	POML 2mg
＊＊ 大きさ	長径	約15.9mm	約19.4mm
	短径	約5.8mm	約6.9mm
	カプセル号数	3	1

販売名		ポマリストカプセル3mg	ポマリストカプセル4mg
色		ボディ：緑色（不透明） キャップ：暗青色（不透明）	ボディ：青色（不透明） キャップ：暗青色（不透明）
剤形		硬カプセル剤	硬カプセル剤
＊＊ 外形		POML 3mg	POML 4mg
＊＊ 大きさ	長径	約19.4mm	約19.4mm
	短径	約6.9mm	約6.9mm
	カプセル号数	1	1

4．効能又は効果

再発又は難治性の多発性骨髄腫

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 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。

5.2 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「17.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。[17.1.1-17.1.5参照]

6. 用法及び用量

〈デキサメタゾン併用〉

通常、成人にはポマリドミドとして1日1回4mgを21日間連日経口投与した後、7日間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

〈ボルテゾミブ及びデキサメタゾン併用〉

通常、成人にはポマリドミドとして1日1回4mgを14日間連日経口投与した後、7日間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 本剤を含むがん化学療法は、「17.臨床成績」の項の内容、特に、用法・用量を十分に理解した上で行うこと。[17.1.1-17.1.5参照]

7.2 本剤投与により副作用が発現した場合には、下表を参考に本剤の休薬等を考慮すること。[8.2、9.1.2、11.1.3参照]

副作用発現時の本剤の休薬、減量又は中止基準の目安

副作用	程度	処置
血小板減少	25,000/μL未満に減少	50,000/μL以上に回復するまで本剤を休薬し、再開は休薬前の投与量から1mg減量すること。 再開した後に再び発現した場合も同様とし、1mgに減量した後に再び副作用が発現した場合には、本剤の投与を中止すること。
好中球減少	500/μL未満に減少 又は 発熱性好中球減少症（好中球数が1,000/μL未満で、かつ1回でも38.3℃を超える又は1時間を超えて持続する38℃以上の発熱）	1,000/μL以上に回復するまで本剤を休薬し、再開は休薬前の投与量から1mg減量すること。 G-CSF製剤を使用していない場合には、使用について考慮すること。 再開した後に再び発現した場合も同様とし、1mgに減量した後に再び副作用が発現した場合には、本剤の投与を中止すること。
皮疹[注)]	Grade 3	Grade 1以下に回復するまで本剤を休薬し、再開は休薬前の投与量から1mg減量すること。なお再開は、患者の状態に応じて判断すること。 再開した後に再び発現した場合も同様とし、1mgに減量した後に再び副作用が発現した場合には、本剤の投与を中止すること。
	Grade 4又は水疱形成	本剤の投与を中止すること。
上記以外の副作用[注)]	Grade 3又は4	Grade 2以下に回復するまで本剤を休薬し、再開は休薬前の投与量から1mg減量すること。なお再開は、患者の状態に応じて判断すること。 再開した後に再び発現した場合も同様とし、1mgに減量した後に再び副作用が発現した場合には、本剤の投与を中止すること。

注）GradeはCTCAE V4.0に基づく。

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤投与開始から投与中止4週間後までは、献血、精子・精液の提供をさせないこと。[16.3参照]

8.2 本剤の投与により重篤な好中球減少症及び血小板減少症等の骨髄抑制が発現することがあるため、定期的に血液学的検査を行うこと。また、本剤の投与にあたっては、G-CSF製剤の適切な使用も考慮すること。[7.2、9.1.2、11.1.3参照]

8.3 海外臨床試験において、傾眠、錯乱、疲労、意識レベルの低下、めまいが報告されているので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作を避けるよう注意すること。

8.4 急性腎障害が発現することがあるため、定期的に血清クレアチニン、BUN等の腎機能検査、尿検査及び血液学的検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.8参照]

8.5 感染症があらわれることがあるので、血液学的検査及び画像検査を行うなど、観察を十分に行うこと。[11.1.4参照]

8.6 腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので、腫瘍量の多い患者では、血清中電解質濃度測定及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.6参照]

8.7 心不全、不整脈があらわれることがあるので、心機能検査（心エコー、心電図等）を行うなど、観察を十分に行うこと。[11.1.7参照]

8.8 肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど、観察を十分に行うこと。[11.1.12参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 深部静脈血栓症のリスクを有する患者

深部静脈血栓症が発現、増悪することがある。[1.6、11.1.1参照]

9.1.2 骨髄抑制のある患者

重篤な好中球減少症及び血小板減少症が発現することがある。[7.2、8.2、11.1.3参照]

9.1.3 サリドマイド又はレナリドミドによる重篤な過敏症の既往歴のある患者

9.2 腎機能障害患者

[16.6.1参照]

9.3 肝機能障害患者

[16.6.2参照]

9.4 生殖能を有する者

9.4.1 妊娠する可能性のある女性には、本剤投与開始4週間前及び本剤投与開始3日前から投与開始直前までに妊娠検査を実施し、妊娠していないことを確認後に投与を開始すること。また、本剤の治療中は4週間を超えない間隔で、本剤の投与終了の際は本剤投与終了時及び本剤投与終了4週間後に妊娠検査を実施すること。投与開始予定4週間前から投与終了4週間後まで、性交渉を行う場合はパートナーと共に極めて有効な避妊法の実施を徹底（男性は必ずコンドームを着用）させ、避妊を遵守していることを十分に確認すること。なお、本剤の投与期間中に妊娠が疑われる場合には、直ちに本剤の投与を中止し、医師等に連絡するよう患者を指導すること。[1.3、9.5参照]

9.4.2 男性には、投与終了4週間後まで、性交渉を行う場合は極めて有効な避妊法の実施を徹底（男性は必ずコンドームを着用）させ、避妊を遵守していることを十分に確認すること。また、この期間中は妊婦との性交渉は行わせないこと。本剤は精液中に移行する。[1.4、16.3参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。ウサギ及びラットでの生殖発生毒性試験では、妊娠中にポマリドミドを投与された母動物の胎児に催奇形性が認められた。ポマリドミドはヒトで催奇形性を有する可能性がある[2)]。[1.1-1.3、2.1、2.2、9.4.1、11.1.13参照]

9.6 授乳婦

授乳中の女性には投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。ラットで乳汁中に移行することが報告されている[3)]。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。

10. 相互作用

本剤は主にCYP1A2及びCYP3A4によって代謝される。

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP1A2阻害剤 フルボキサミンマレイン酸塩、シプロフロキサシン等 [16.7.1、16.7.3参照]	本剤とCYP1A2阻害剤及びCYP3A4阻害剤との併用により、また、本剤とCYP1A2阻害剤との併用により、本剤の血中濃度が増加したとの報告があるので、併用は避け、代替の治療薬への変更を考慮すること。やむを得ず併用投与する場合には、本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。	本剤とCYP1A2阻害剤又はCYP3A4阻害剤を併用した場合に、本剤の代謝が阻害されると考えられる。
CYP3A4阻害剤 ケトコナゾール、イトラコナゾール、クラリスロマイシン等 [16.7.2、16.7.3参照]		

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 深部静脈血栓症、肺塞栓症

深部静脈血栓症（2.0%）、肺塞栓症（1.6%）、静脈塞栓症（0.4%）、静脈血栓症（0.3%）等があらわれることがある。[1.6、9.1.1参照]

11.1.2 脳梗塞（0.2%）

11.1.3 骨髄抑制

好中球減少（48.3%）、血小板減少（23.9%）、貧血（17.5%）、発熱性好中球減少症（4.9%）、汎血球減少症（頻度不明）等の骨髄抑制があらわれることがある。[7.2、8.2、9.1.2参照]

11.1.4 感染症

肺炎（8.9%）、敗血症（1.6%）等の重篤な感染症があらわれることがある。[8.5参照]

11.1.5 進行性多巣性白質脳症（PML）（頻度不明）

本剤投与中及び投与終了後は患者の状態を十分に観察し、意識障害、認知機能障害、麻痺症状（片麻痺、四肢麻痺）、構音障害、失語等の症状があらわれた場合は、MRIによる画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.6 腫瘍崩壊症候群（0.2%）

異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行い、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。[8.6参照]

11.1.7 心不全、不整脈

心不全（0.4%）、心房細動（0.8%）、頻脈性不整脈（0.1%）等があらわれることがある。[8.7参照]

11.1.8 急性腎障害（0.3%）

急性腎障害等の腎障害があらわれることがある。[8.4参照]

11.1.9 過敏症

血管浮腫（頻度不明）、発疹（5.6%）、蕁麻疹（0.2%）等の過敏症があらわれることがある。

11.1.10 末梢神経障害

末梢性感覚ニューロパチー（7.2%）、末梢性ニューロパチー（0.7%）、多発ニューロパチー（0.6%）等の末梢神経障害があらわれることがある。

11.1.11 間質性肺疾患（頻度不明）

11.1.12 肝機能障害、黄疸（頻度不明）

AST、ALT、γ-GTP、ビリルビン上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがある。[8.8参照]

11.1.13 催奇形性（頻度不明）

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。[9.5参照]

11.2 その他の副作用

	10%以上	5~10%未満	5%未満	頻度不明
消化器	便秘	下痢	悪心、口内炎、腹痛、口内乾燥、嘔吐、腹部膨満、上腹部痛、痔出血	胃腸出血
循環器			低血圧、高血圧	
呼吸器			呼吸困難、咳嗽、労作性呼吸困難、鼻出血、口腔咽頭痛、発声障害	
筋骨格		筋痙縮	筋力低下、四肢痛、筋肉痛、背部痛、骨痛	
代謝			食欲減退、低カリウム血症、低アルブミン血症、低リン酸血症、低カルシウム血症、低ナトリウム血症、高血糖、低マグネシウム血症、高カリウム血症、高カルシウム血症	
精神・神経系			浮動性めまい、振戦、味覚不全、錯感覚、頭痛、失神、感覚鈍麻、錯乱状態、不眠症、うつ病、意識レベルの低下、傾眠	
皮膚			そう痒症、脱毛症、皮膚乾燥、寝汗、紅斑、多汗症、点状出血	
その他	疲労	発熱、無力症	末梢性浮腫、体重減少、回転性めまい、転倒、悪寒、倦怠感、CRP増加、浮腫、白内障、非心臓性胸痛、尿閉、慢性腎臓病、骨盤痛	

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調剤時の注意

脱カプセルをしないこと。

14.2 薬剤交付時の注意

14.2.1 PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

14.2.2 カプセルを噛み砕いたり、開けたりせずに服用するよう指導すること。

15. その他の注意

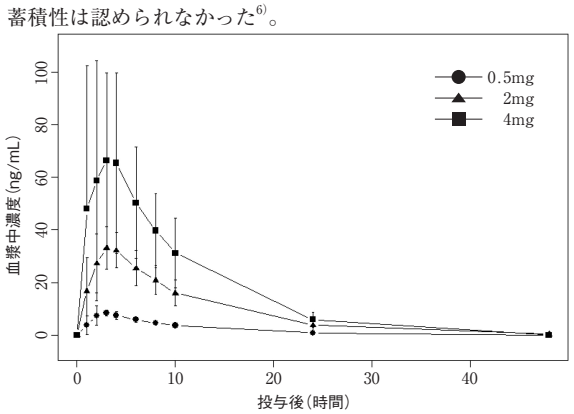
15.1 臨床使用に基づく情報

臨床試験において、本剤の投与を受けた多発性骨髄腫の患者で、基底細胞癌、上皮性腫瘍、扁平上皮癌、急性骨髄性白血病等の悪性腫瘍が発現した[4)、5)]。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

再発又は難治性の多発性骨髄腫患者に本剤0.5mg[注)]、2mg[注)]、4mgを単回経口投与及び反復経口投与したとき、本剤はいずれの用量でも速やかに吸収された。本剤の血漿中濃度推移と薬物動態パラメータは以下のとおりであり、本剤の血漿中濃度は投与約2～4時間後に最高値に達し、$t_{1/2}$は約6～7時間であった。単回及び反復投与時のAUC及びC_{max}はいずれも用量比例的に増加した。経口クリアランス（CL/F）及びみかけの分布容積（V_z/F）は、投与量にかかわらず同様であった。また、反復投与による蓄積性は認められなかった[6)]。



単回経口投与したときの血漿中濃度の推移（平均値±標準偏差）

単回経口投与及び反復経口投与したときの薬物動態パラメータ

用量	0.5mg[注)] (6例)	2mg[注)] (6例)		4mg (6例)	
測定日	1日目	1日目	10日目[b]	1日目	10日目[b]
C_{max} (ng/mL)	9.1 (18.8)	35.6 (15.9)	37.6 (20.9)	70.2 (49.7)	71.2 (40.6)
AUC_{24} (ng·h/mL)	84.9 (14.9)	364.4 (20.3)	411.5 (17.7)	685.7 (43.1)	713.8 (40.1)
AUC_{∞} (ng·h/mL)	92.6 (14.6)	411.0 (26.4)	463.6 (19.4)	750.1 (44.8)	764.3 (40.8)
t_{max}[a] (h)	2.0 (0.9, 4.0)	3.0 (2.0, 6.0)	3.0 (1.0, 4.0)	3.0 (1.0, 5.8)	4.0 (2.0, 4.0)
$t_{1/2}$ (h)	6.4 (12.4)	6.9 (20.7)	7.3 (8.8)	6.0 (21.1)	5.5 (24.4)
CL/F (L/h)	5.4 (14.6)	4.9 (26.4)	4.9 (17.7)	5.3 (44.8)	5.6 (40.1)
V_z/F (L)	50 (18.5)	48.2 (15.9)	45.6 (15.4)	46 (37.4)	41.6 (42.0)

幾何平均（変動係数%）
a：中央値（最小値, 最大値）
b：10日目とは、1日目に単回投与後、2日目に休薬し、3～10日目に8日間反復投与したデータ

16.2 吸収
16.2.1 食事の影響
健康成人（27例）に本剤4mgを高脂肪・高カロリー食の食後に単回投与したときのC_{max}は27%低下し、AUCは8%低下した[7]（外国人データ）。

16.3 分布
ポマリドミドはラセミ体である。*In vitro*でポマリドミドのヒト血漿蛋白結合率は濃度に関係なくS体エナンチオマー 42.2%、R体エナンチオマー 15.8%であった[8]（外国人データ）。
また、健康成人（8例）に本剤2mg[注)]を4日間反復経口投与した投与4時間後の精液中のポマリドミド濃度は、投与5日目の同時刻での血漿中濃度の約67%であった[9]（外国人データ）。［1.4、8.1、9.4.2参照］

16.4 代謝
[^{14}C]-ポマリドミド2mg[注)]を健康成人に単回投与したとき、血漿中には主として未変化体が存在し（血漿中総放射活性の約70%）、10%を超える代謝物はなかった[10)、11)]（外国人データ）。

16.5 排泄
[^{14}C]-ポマリドミド2mg[注)]を健康成人に単回投与したとき、投与後8日目までに尿中には投与量の約73%が、糞便中には約15%が排泄された。また、投与後3日目までの尿中及び投与後4日目までの糞便中において、CYP依存性の代謝物は、排泄された総放射活性の約43%であり、CYP非依存性の加水分解代謝物が約25%、未変化体が約10%であった[10)、11)]（外国人データ）。

16.6 特定の背景を有する患者
16.6.1 腎機能障害患者
多発性骨髄腫患者（63例）に本剤を反復経口投与したときの血漿中薬物濃度データを用いた母集団薬物動態解析の結果、正常腎機能（クレアチニンクリアランス（CL_{cr}）≥60mL/min）患者（8例）に対する中等症腎機能障害（30≤eGFR<45mL/min/1.73m^2）患者（15例）、透析が不要な重症腎機能障害（CL_{cr}<30mL/min又はeGFR<30mL/min/1.73m^2）患者（30例）及び透析が必要な重症腎機能障害（CL_{cr}<30mL/min）患者（10例）でのAUCの比はそれぞれ0.98、0.99及び1.38であった[12)]（外国人データ）。［9.2参照］

16.6.2 肝機能障害患者
健康成人、軽度（Child-Pugh分類A）、中等度（Child-Pugh分類B）及び重度（Child-Pugh分類C）の肝機能障害を有する患者（各8例）に本剤4mgを単回経口投与したとき、健康成人に対する軽度、中等度及び重度の肝機能障害を有する患者のC_{max}の比はそれぞれ0.942、0.948及び0.758であり、AUCの比はそれぞれ1.512、1.575及び1.715であった（外国人データ）[13)]。［9.3参照］

16.7 薬物相互作用
16.7.1 フルボキサミンマレイン酸塩
健康成人（14例）にフルボキサミンマレイン酸塩（50mg1日2回）反復投与後に本剤4mgを単回投与したときの本剤のAUC及びC_{max}は、本剤4mg単独単回投与時と比べてそれぞれ約125%及び24%増加した[14)]（外国人データ）。［10.2、16.7.3参照］

16.7.2 ケトコナゾール
健康成人（16例）にケトコナゾール（200mg1日2回）反復投与後に本剤4mgを単回投与したときの本剤のAUC及びC_{max}は、本剤4mg単独単回投与時と比べてそれぞれ約19%及び7%増加した[15)]（外国人データ）。［10.2、16.7.3参照］

16.7.3 フルボキサミンマレイン酸塩及びケトコナゾールの併用投与
健康成人（12例）にフルボキサミンマレイン酸塩（50mg1日2回）及びケトコナゾール（200mg1日2回）併用投与後に本剤4mgを単回投与したときの本剤のAUC及びC_{max}は、本剤4mg単独単回投与時と比べてそれぞれ約146%及び21%増加した[15)]（外国人データ）。［10.2、16.7.1、16.7.2参照］

16.7.4 その他の薬剤
多発性骨髄腫患者（14例）に本剤4mgをデキサメタゾン（20～40mg）との併用で単回又は反復投与したとき、本剤4mg単独単回又は反復投与時と比べて本剤のAUC及びC_{max}に影響は認められなかった[16)]（外国人データ）。
健康成人（16例）にカルバマゼピン（100～200mg1日1～2回）反復投与後に本剤4mgを単回投与したときの本剤のAUC及びC_{max}は、本剤4mg単独単回投与時と比べてそれぞれ約20%及び25%減少した[15)]（外国人データ）。

注）本剤の承認用法・用量は、「1日1回4mgを21日間連日経口投与した後、7日間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。」である。

17. 臨床成績
17.1 有効性及び安全性に関する試験
〈デキサメタゾン併用〉
17.1.1 国内第Ⅱ相試験
ボルテゾミブ及びレナリドミドによる治療が不良で、かつ直近の治療中又は治療終了後60日以内に病勢進行した再発の多発性骨髄腫患者を対象とした第Ⅱ相試験（MM-011試験）を実施し、本剤[注1)]及び低用量デキサメタゾン[注2)]併用投与の有効性及び安全性を評価した。その結果、主要評価項目の奏効率は、25.0%［95%信頼区間：10.9～39.1%］（完全奏効1例、部分奏効8例）であった[17)]。
安全性評価症例において、36例中32例（88.9%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、好中球減少症25例（69.4%）、血小板減少症12例（33.3%）、発疹6例（16.7%）、白血球減少症5例（13.9%）、発熱5例（13.9%）、貧血4例（11.1%）、リンパ球減少症4例（11.1%）、末梢性浮腫4例（11.1%）、便秘4例（11.1%）、不眠症4例（11.1%）であった[17)]。［5.2、7.1参照］

注1）本剤の用法・用量は28日を1サイクルとし、1日1回4mgを1～21日目に経口投与する。なお、国内及び海外臨床試験では、本剤を投与される全ての患者に対して、本剤の投与開始時から抗血栓薬又は抗凝固薬を投与する規定であった。
注2）デキサメタゾンの用法・用量は28日を1サイクルとし、1日1回40mg（75歳を超える患者には20mg）を1、8、15、22日目に経口投与する。

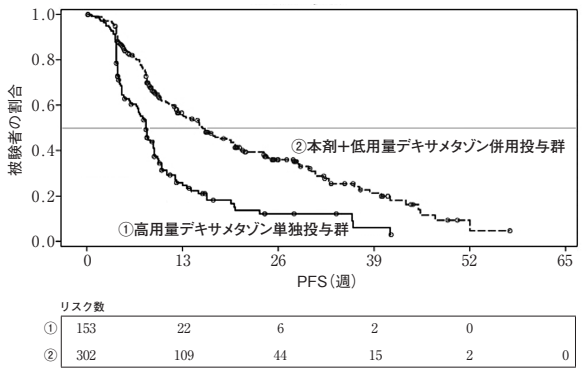
17.1.2 海外第Ⅲ相試験
ボルテゾミブ及びレナリドミドによる治療が不良で、かつ直近の治療中又は治療終了後60日以内に病勢進行した再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした第Ⅲ相試験（MM-003試験）を実施し、本剤[注1)]及び低用量デキサメタゾン[注2)]併用投与と高用量デキサメタゾン単独投与[注3)]の有効性及び安全性を評価した。その結果、本剤及び低用量デキサメタゾン併用投与群では、主要評価項目の無増悪生存期間（PFS）及び副次評価項目の全生存期間（OS）は、高用量デキサメタゾン単独投与群と比べて有意に延長した[18)]。

有効性成績の要約（2012年9月7日データカットオフ）

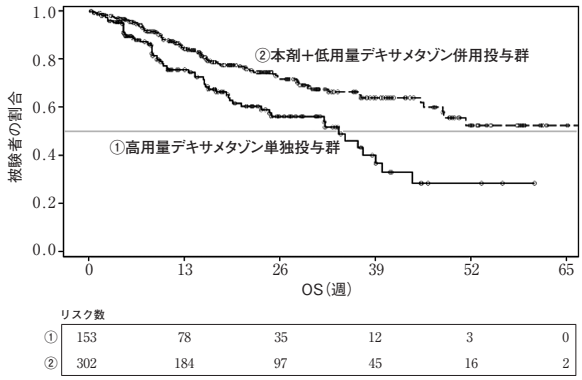
	本剤[注1)]及び低用量デキサメタゾン[注2)]併用投与群 (302例)	高用量デキサメタゾン単独投与[注3)]群 (153例)
PFS		
イベント発生者数（%）	164（54.3）	103（67.3）
中央値[a]（週）［95%信頼区間］[b]	15.7［13.0, 20.1］	8.0［7.0, 9.0］
ハザード比[c]［95%信頼区間］	0.45［0.35, 0.59］	
p値（Log-rank検定）	＜0.001	
OS		
死亡患者数（%）	76（25.2）	58（37.9）
中央値[a]（週）［95%信頼区間］[b]	NE［48.1, NE］	34.0［23.4, 39.9］
ハザード比[c]［95%信頼区間］	0.53［0.37, 0.74］	
p値（Log-rank検定）	＜0.001	

国際骨髄腫ワーキンググループ（IMWG）基準に基づく独立効果判定委員会（IRAC）による判定
a：中央値はKaplan-Meier法による推定値

b：中央値の95%信頼区間
c：Cox比例ハザードモデルに基づく高用量デキサメタゾン単独投与群に対する本剤及び低用量デキサメタゾン併用投与群のハザードの比
NE：Not Estimable（推定不可）



PFSのKaplan-Meier曲線



OSのKaplan-Meier曲線

本剤投与群の安全性評価症例において、300例中247例（82.3%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、好中球減少症129例（43.0%）、貧血74例（24.7%）、疲労63例（21.0%）、血小板減少症58例（19.3%）、白血球減少症32例（10.7%）であった[18]。［5.2、7.1参照］

注1）本剤の用法・用量は28日を1サイクルとし、1日1回4mgを1～21日目に経口投与する。なお、国内及び海外臨床試験では、本剤を投与される全ての患者に対して、本剤の投与開始時から抗血栓薬又は抗凝固薬を投与する規定であった。
注2）デキサメタゾンの用法・用量は28日を1サイクルとし、1日1回40mg（75歳を超える患者には20mg）を1、8、15、22日目に経口投与する。
注3）デキサメタゾンの用法・用量は28日を1サイクルとし、1日1回40mg（75歳を超える患者には20mg）を1～4日、9～12日、17～20日目に経口投与する。

17.1.3 国際共同第Ⅱ相試験

レナリドミドを含む1又は2レジメンの治療歴を有する再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした国際共同第Ⅱ相試験（MM-014試験）を実施し、日本人コホート（18例）で本剤[注1]、低用量デキサメタゾン[注2]及びダラツムマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤[注3]併用投与の有効性及び安全性を評価した。その結果、主要評価項目の奏効率は、83.3%［95%信頼区間：58.6～96.4%］［完全奏効4例（22.2%）、最良部分奏効7例（38.9%）、部分奏効4例（22.2%）］であった[19]。
安全性評価症例において、18例中16例（88.9%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、好中球減少症14例（77.8%）、発疹6例（33.3%）、白血球減少症5例（27.8%）、血小板減少症4例（22.2%）、便秘2例（11.1%）、発熱2例（11.1%）であった[19]。［5.2、7.1参照］

注1）本剤の用法・用量は28日を1サイクルとし、1日1回4mgを1～21日目に経口投与する。なお、本国際共同試験では、本剤を投与される全ての患者に対して、本剤の投与開始時から抗血栓薬又は抗凝固薬を投与する規定であった。
注2）デキサメタゾンの用法・用量は28日を1サイクルとし、1日1回40mg（75歳を超える患者には20mg）を1、8、15、22日目に経口投与する。
注3）ダラツムマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤の用法・用量は28日を1サイクルとし、1回16mg/kgを、1週間間隔（1～8週目）、2週間間隔（9～24週目）及び4週間間隔（25週目以降）で静脈内投与する。

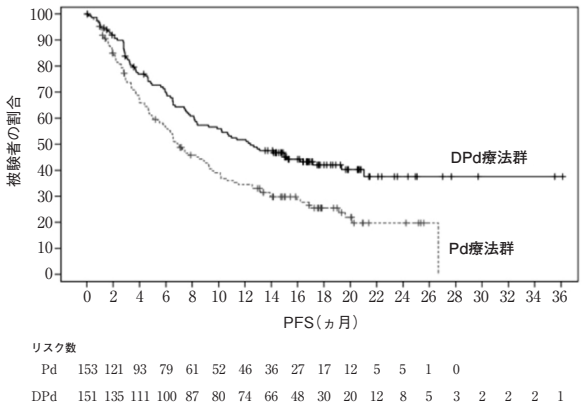
17.1.4 海外第Ⅲ相試験

レナリドミド及びプロテアソーム阻害剤を含む1レジメン以上の前治療歴を有する再発又は難治性の多発性骨髄腫患者304例を対象とした海外第Ⅲ相試験（MMY3013試験）を実施し、本剤[注1]及びデキサメタゾン[注2]の併用療法（Pd療法）とPd療法にダラツムマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤[注3]又はダラツムマブ（遺伝子組換え）・ボルヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）配合皮下注製剤[注4]を上乗せしたDPd療法[注5]との有効性及び安全性を評価した。その結果、DPd療法群では主要評価項目のPFSがPd療法群と比べて有意に延長した[20]。

有効性成績の要約（2020年7月21日データカットオフ）

	DPd療法群（151例）	Pd療法群（153例）
PFS		
イベント発生者数（%）	84（55.6）	106（69.3）
中央値[a]（ヵ月）［95%信頼区間］[b]	12.4［8.34，19.32］	6.9［5.52，9.26］
ハザード比[c]［95%信頼区間］	0.63［0.47，0.85］	
p値（Log-rank検定）	0.0018	

IMWG基準に基づくコンピュータ・アルゴリズムによる判定
a：中央値はKaplan-Meier法による推定値
b：中央値の95%信頼区間
c：Cox比例ハザードモデルに基づくPd療法群に対するDPd療法群のハザードの比



PFSのKaplan-Meier曲線

DPd療法群の安全性評価症例において、149例中131例（87.9%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、好中球減少症97例（65.1%）、血小板減少症34例（22.8%）、白血球減少症33例（22.2%）、貧血23例（15.4%）、疲労23例（15.4%）、無力症23例（15.4%）、肺炎18例（12.1%）、リンパ球減少症15例（10.1%）であった[20]。［5.2、7.1参照］

注1）本剤の用法・用量は28日を1サイクルとし、1日1回4mgを1～21日目に経口投与する。
注2）デキサメタゾンの用法・用量は28日を1サイクルとし、40mg（75歳以上の患者には20mg）を1週間隔で静脈内又は経口投与する。
注3）ダラツムマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤の用法・用量は28日を1サイクルとし、1回16mg/kgを、1週間間隔（1～8週目）、2週間間隔（9～24週目）及び4週間間隔（25週目以降）で静脈内投与する。
注4）ダラツムマブ（遺伝子組換え）・ボルヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）配合皮下注製剤の用法・用量は28日間を1サイクルとし、ダラツムマブとして1回1,800mg（ボルヒアルロニダーゼ　アルファとして30,000単位を含む）を、1週間間隔（1～8週目）、2週間間隔（9～24週目）及び4週間間隔（25週目以降）で皮下投与する。
注5）本試験開始時点ではダラツムマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤の投与が規定されていたが、試験実施中に新規に投与開始する患者はダラツムマブ（遺伝子組換え）・ボルヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）配合皮下注製剤を投与するよう変更された。この変更前にダラツムマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤の投与を開始していた患者は9週目以降にダラツムマブ（遺伝子組換え）・ボルヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）配合皮下注製剤への切替えが許容されていた。ダラツムマブ（遺伝子組換え）点滴静注製剤の投与例はDPd療法群の151例中7例であり、そのうち4例は投与期間中にダラツムマブ（遺伝子組換え）・ボルヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）配合皮下注製剤の投与に切り替えた。

〈ボルテゾミブ及びデキサメタゾン併用〉

17.1.5 国際共同第Ⅲ相試験

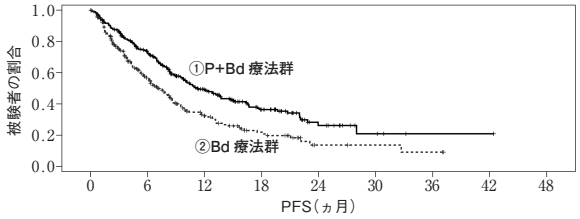
レナリドミドを含む1～3レジメンの治療歴[注1]を有し、かつ直近の治療中又は治療終了後に病勢進行した再発又は難治性の多発性骨髄腫患者559名（日本人患者17名を含む）を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（MM-007試験）を実施し、ボルテゾミブ[注2]及びデキサメタゾン[注3]併用投与（Bd療法）とBd療法に本剤[注4]を

上乗せしたP+Bd療法との有効性及び安全性を評価した。その結果、P+Bd療法では、主要評価項目のPFSがBd療法群と比べて有意に延長した[5)]。

有効性成績の要約（2017年10月26日データカットオフ）

	P+Bd療法群 （281例）	Bd療法群 （278例）
PFS		
イベント発生者数（%）	154（54.8）	162（58.3）
中央値[a]（ヵ月） ［95%信頼区間］[b]	11.2 ［9.66，13.73］	7.1 ［5.88，8.48］
ハザード比[c] ［95%信頼区間］	0.61 ［0.49，0.77］	
p値（Log-rank検定）	＜0.0001	

国際骨髄腫ワーキンググループ（IMWG）基準に基づく独立効果判定委員会（IRAC）による判定
a：中央値はKaplan-Meier法による推定値
b：中央値の95%信頼区間
c：Cox比例ハザードモデルに基づくBd療法群に対するP+Bd療法群のハザードの比



リスク数									
①	281	182	94	47	13	4	1	1	0
②	278	112	42	20	4	3	2	0	

PFSのKaplan-Meier曲線

本剤投与群の安全性評価症例において、278例中（日本人12例含む）229例（82.4%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、好中球減少107例（38.5%）、血小板減少78例（28.1%）、疲労61例（21.9%）、便秘50例（18.0%）、下痢40例（14.4%）、貧血37例（13.3%）、末梢性感覚ニューロパチー37例（13.3%）であった[5)]。［5.2、7.1参照］

注1）ボルテゾミブによる前治療歴を有する場合は、当該治療中又は最終投与後60日以内に疾患進行がない患者を対象とした。
注2）ボルテゾミブの用法・用量は21日を1サイクルとし、1.3mg/m^{2}をサイクル1～8の1、4、8、11日目、サイクル9以降には各サイクルの1及び8日目に静脈内又は皮下投与する。
注3）デキサメタゾンの用法・用量は21日を1サイクルとし、20mg（75歳を超える患者には10mg）をサイクル1～8の1、2、4、5、8、9、11、12日目、サイクル9以降には各サイクルの1、2、8、9日目に経口投与する。
注4）本剤の用法・用量は21日を1サイクルとし、4mgを1日1回、1～14日目に経口投与する。なお、本国際共同試験では、本剤を投与される全ての患者に対して、本剤の投与開始時から抗血栓薬又は抗凝固薬を投与する規定であった。

18．薬効薬理

18.1 作用機序

ポマリドミドはサイトカイン産生調節作用、造血器腫瘍細胞に対する増殖抑制作用、血管新生阻害作用等を有すると考えられているが、詳細な作用機序は解明されていない[21)]。

18.2 *In vitro*試験

18.2.1 ポマリドミドはヒト多発性骨髄腫由来H929、RPMI-8226、OPM-2及びLP-1細胞株、並びにレナリドミド耐性の細胞株（H929-1051、H929-1052、H929-1053及びH929-1054）の細胞増殖を抑制した[21)、22)]。

18.2.2 ポマリドミドはヒト末梢血単核球に対し、リポポリサッカライド（LPS）刺激による炎症性サイトカイン（TNF-α、IL-1β、IL-6、IL-12等）産生を阻害し、抗炎症性サイトカイン（IL-10）の産生を促進した。また、ポマリドミドはヒト末梢血におけるTh1サイトカイン（IL-2、IFN-γ等）産生を促進した[21)]。

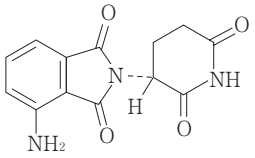
18.2.3 ポマリドミドはヒト臍帯静脈内皮細胞（HUVEC）を用いた検討により、血管内皮細胞の遊走又は管腔の形成を抑制した[21)]。

18.3 *In vivo*試験

ポマリドミドはヒト多発性骨髄腫由来H929及びH929-1051細胞株を移植したマウスにおいて、腫瘍増殖抑制作用を示した[21)]。

19．有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：ポマリドミド（Pomalidomide）
化　学　名：4-Amino-2-[(3*RS*)-2, 6-dioxopiperidin-3-yl]-2*H*-isoindole-1, 3-dione
分　子　式：$C_{13}H_{11}N_3O_4$
分　子　量：273.24
化学構造式：



及び鏡像異性体

性　　状：黄色の粉末である。1－メチル－2－ピロリドンに溶けやすく、アセトニトリルに溶けにくく、エタノール（99.5）に極めて溶けにくく、水にほとんど溶けない。
融　　点：約319℃
分配係数：*P*＝3.79（1-オクタノール/水）

20．取扱い上の注意

20.1 薬剤管理は適正管理手順を厳守し、徹底すること[1)]。
20.2 開封後、直射日光及び高温・高湿を避けて保存すること。

21．承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
＊＊**21.2** 本剤の製造販売・管理・使用等にあたっては、「レナリドミド・ポマリドミド適正管理手順」を適正に遵守すること。また、本手順の変更については、あらかじめ、厚生労働省の了解を受けなければならないこと。
21.3 本剤の投与が、緊急時に十分対応できる医療施設において、十分な知識・経験を有する医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例のみを対象に、あらかじめ患者又はその家族に有効性及び危険性が文書をもって説明され、文書による同意を得てから初めて投与されるよう、厳格かつ適正な措置を講じること。
21.4 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

22．包装

〈ポマリストカプセル1mg〉
7カプセル［7カプセル（PTP）×1］
〈ポマリストカプセル2mg〉
7カプセル［7カプセル（PTP）×1］
〈ポマリストカプセル3mg〉
7カプセル［7カプセル（PTP）×1］
〈ポマリストカプセル4mg〉
7カプセル［7カプセル（PTP）×1］

＊＊23．主要文献

1）RevMate（レナリドミド・ポマリドミド適正管理手順）
2）社内資料：毒性試験の概要文（承認年月日：2015年3月26日、CTD2.6.6.6）
3）社内資料：薬物動態試験の概要文（承認年月日：2015年3月26日、CTD2.6.4.4）
4）San Miguel JF, et al.：The Lancet Oncology. 2013；14：1055-1066.
5）Paul G Richardson, et al.：The Lancet Oncology. 2019；20（6）：781-794.
6）社内資料：CC-4047-MM-004試験（承認年月日：2015年3月26日、CTD2.7.6.13）
7）社内資料：CC-4047-CP-011試験
8）社内資料：臨床薬理試験（承認年月日：2015年3月26日、CTD2.7.2.3）
9）社内資料：CC-4047-CP-006試験（承認年月日：2015年3月26日、CTD2.7.6.4）
10）Hoffmann M, et al.：Cancer Chemotherapy and Pharmacology. 2013；71：489-501.
11）社内資料：CC-4047-CP-004試験（承認年月日：2015年3月26日、CTD2.7.6.5）
12）Yan Li, et al.：Journal of clinical pharmacology. 2017；9：133-145.
13）社内資料：CC-4047-CP-009試験
14）Yan Li, et al.：Journal of clinical pharmacology. 2018；58：1295-1304.
15）社内資料：CC-4047-CP-008試験（承認年月日：2015年3月26日、CTD2.7.6.6）
16）社内資料：CC-4047-MM-002試験（承認年月日：2015年3月26日、CTD2.7.6.14）

17）社内資料：CC-4047-MM-011試験（承認年月日：2015年3月26日、CTD2.7.6.12）
18）社内資料：CC-4047-MM-003試験（承認年月日：2015年3月26日、CTD2.7.6.11）
19）社内資料：CC-4047-MM-014試験コホートC
20）Meletios A Dimopoulos, et al.：The Lancet Oncology. 2021；22(6)：801-812.
21）社内資料：薬理試験の概要文（承認年月日：2015年3月26日、CTD2.6.2）
22）Lopez-Girona A, et al.：Leukemia. 2012；26：2326-2335.

＊24．文献請求先及び問い合わせ先

ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社
メディカル情報グループ
（住所）東京都千代田区大手町1-2-1
（TEL）0120-093-507

＊26．製造販売業者等

26.1 製造販売元（輸入）

ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社
東京都千代田区大手町1-2-1

®：登録商標

NN
＊＊2023年9月改訂（第3版）
＊2022年7月改訂（第2版）
貯　　法：室温保存
有効期間：36ヵ月

日本標準商品分類番号
874291

抗悪性腫瘍剤（プロテアソーム阻害剤）

毒薬
処方箋医薬品※

注射用ボルテゾミブ

ベルケイド®注射用3mg

VELCADE® Injection

※注意－医師等の処方箋により使用すること

承認番号	21800AMX10868000
販売開始	2006年12月

1．警告

1.1 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、造血器悪性腫瘍又は全身性ALアミロイドーシス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。

1.2 治療初期は入院環境で医師の管理下にて適切な処置を行うこと。

1.3 国内の臨床試験において、本剤との因果関係の否定できない肺障害（間質性肺炎）による死亡例が認められている。海外ではまれであるが、国内では本剤との因果関係の否定できない肺障害（間質性肺炎、肺水腫、急性呼吸窮迫症候群、胸水等）がより高頻度に発生する可能性があるため、特に以下の事項に十分注意すること。[8.1、9.1.1、11.1.1参照]

1.3.1 本剤による治療を開始するにあたり、胸部X線検査、胸部CT検査等を実施し、異常の有無を確認した上で、治療開始の可否を慎重に判断すること。

1.3.2 本剤による治療中及び治療後、特に治療開始後早期は、息切れ、呼吸困難、咳、発熱等の自覚症状や、胸部聴診所見、呼吸数等での異常の有無を慎重に観察すること。必要に応じて動脈血酸素飽和度や胸部CT検査等を適切に実施し、経過を観察すること。本剤による肺障害が疑われた場合には、投与中止も含め適切な処置を行うこと。

2．禁忌（次の患者には投与しないこと）

ボルテゾミブ、マンニトール又はホウ素に対して過敏症の既往歴のある患者

3．組成・性状

3.1 組成

販売名	ベルケイド注射用3mg
有効成分	（1バイアル中） ボルテゾミブ3mg含有
添加剤	D-マンニトール30mg

3.2 製剤の性状

剤形	凍結乾燥注射剤
色・性状	白色～微黄白色の塊又は粉末
pH	4.0～7.0 （本剤1バイアルを生理食塩液3mL又は1.2mLに溶解したとき）

4．効能又は効果

○多発性骨髄腫
○マントル細胞リンパ腫
○原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫
○全身性ALアミロイドーシス

5．効能又は効果に関連する注意

〈多発性骨髄腫、マントル細胞リンパ腫及び全身性ALアミロイドーシス〉

「17．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。[17.1.1-17.1.6参照]

6．用法及び用量

〈多発性骨髄腫〉

通常、成人に1日1回、ボルテゾミブとして1.3mg/m²（体表面積）を以下のA法又はB法で静脈内投与又は皮下投与する。本剤は最低72時間空けて投与すること。

A法：

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、週2回、2週間（1、4、8、11日目）投与した後、10日間休薬（12～21日目）する。この3週間を1サイクルとし、2又は8サイクルまで投与を繰り返す。3又は9サイクル以降は、週1回、2週間（1、8日目）投与し、13日間休薬（9～21日目）する。この3週間を1サイクルとし、18サイクルまで投与を繰り返す。週1回投与への移行時期は併用する抗悪性腫瘍剤を考慮して選択すること。

B法（再発又は難治性の場合に限る）：

週2回、2週間（1、4、8、11日目）投与した後、10日間休薬（12～21日目）する。この3週間を1サイクルとし、投与を繰り返す。

8サイクルを超えて継続投与する場合には上記の用法・用量で投与を継続するか、又は維持療法として週1回、4週間（1、8、15、22日目）投与した後、13日間休薬（23～35日目）する。この5週間を1サイクルとし、投与を繰り返す。

〈マントル細胞リンパ腫〉

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人に1日1回、ボルテゾミブとして1.3mg/m²（体表面積）を1、4、8、11日目に静脈内投与した後、10日間休薬（12～21日目）する。この3週間を1サイクルとし、6サイクルまで（6サイクル目に初めて奏効が認められた場合は8サイクルまで）投与を繰り返す。本剤は最低72時間空けて投与すること。なお、静脈内投与が困難な場合には、皮下投与することもできる。

〈原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫〉

通常、成人に1日1回、ボルテゾミブとして1.3mg/m²（体表面積）を1、4、8、11日目に静脈内投与又は皮下投与した後、10日間休薬（12～21日目）する。この3週間を1サイクルとし、投与を繰り返す。本剤は最低72時間空けて投与すること。

〈全身性ALアミロイドーシス〉

他の薬剤との併用において、通常、成人に1日1回、ボルテゾミブとして1.3mg/m²（体表面積）を1、8、15、22日目に皮下投与する。28日間を1サイクルとし、6サイクルまで投与を繰り返す。注射部位反応が発現した場合には、静脈内投与することもできる。

7．用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 本剤の投与については、以下の記載に従って、適切に減量、休薬又は投与中止の判断を行うこと。

7.1.1 多発性骨髄腫、原発性マクログロブリン血症、リンパ形質細胞リンパ腫及び全身性ALアミロイドーシス

・Grade 3/4※の副作用の場合（末梢性ニューロパチー又は神経障害性疼痛を除く）

Grade 3以上の非血液毒性（末梢性ニューロパチー・神経障害性疼痛を除く）又はGrade 4の血液毒性に該当する副作用が発現した場合は、回復するまで休薬する。投与を再開する場合には、本剤の投与による有益性と危険性を慎重に検討した上で、下表を目安として減量等を考慮する。副作用が回復しない場合又は最低投与

量（0.7mg/m^2）でも再発する場合は、本剤の投与中止を考慮する。[8.6参照]

Grade 3/4の副作用（末梢性ニューロパチー又は神経障害性疼痛を除く）に対する減量の目安

副作用発現時の投与量	減量の目安
1.3mg/m^2	1.0mg/m^2
1.0mg/m^2	0.7mg/m^2
0.7mg/m^2	投与中止

・末梢性ニューロパチー又は神経障害性疼痛について

本剤に起因すると考えられる末梢性ニューロパチー又は神経障害性疼痛が発現した場合は、以下に示す用法及び用量変更の目安に従って減量、休薬又は中止すること。[8.4、11.1.3参照]

末梢性ニューロパチー又は神経障害性疼痛に対する用法及び用量変更の目安

NCI-CTCAE Grade※（症状）	用法及び用量変更の目安
疼痛又は機能消失を伴わないGrade 1 （症状がない；深部腱反射の低下又は知覚異常）	なし
疼痛を伴うGrade 1又はGrade 2 （中等度の症状がある；身の回り以外の日常生活動作の制限）	1.3mg/m^{2}の場合1.0mg/m^{2}へ減量又は1.0mg/m^{2}の場合0.7mg/m^{2}へ減量
疼痛を伴うGrade 2又はGrade 3 （高度の症状がある；身の回りの日常生活動作の制限）	回復するまで休薬。症状が回復した場合は、0.7mg/m^{2}に減量した上で週1回投与に変更
Grade 4（生命を脅かす；緊急処置を要する）	投与中止

7.1.2 マントル細胞リンパ腫

新たなサイクルを開始する前に以下を確認すること。

・血小板数が100,000/μL以上、好中球数が1,500/μL以上及びヘモグロビン値が8g/dL以上であること。[8.6参照]

・非血液毒性がGrade 1※又は投与前値に回復していること。

副作用発現時の用法及び用量変更の目安

副作用	用法及び用量変更の目安
発熱を伴うGrade 3以上の好中球減少症、7日間を超えて持続するGrade 4の好中球減少症、血小板数10,000/μL未満が発現した場合	好中球数が750/μL以上、血小板数が25,000/μL以上に回復するまで最長2週間本剤を休薬する。 ・本剤休薬後も副作用が上記の基準まで回復しない場合には、本剤の投与を中止すること。 ・副作用が上記の基準まで回復した場合には、本剤の投与量を1段階減量して投与する。（1.3mg/m^{2}の場合1.0mg/m^{2}へ減量、1.0mg/m^{2}の場合0.7mg/m^{2}へ減量）
本剤投与日（各サイクルの第1日目以外）に血小板数が25,000/μL未満又は好中球数が750/μL未満の場合	本剤の投与を最長2日間延期し、2日を越える延期を要する場合は本剤を休薬する。
Grade 3以上の非血液毒性が発現した場合（末梢性ニューロパチー又は神経障害性疼痛を除く）	Grade 2以下に回復するまで本剤を休薬する。回復した場合は本剤の投与量を1段階減量して投与する。（1.3mg/m^{2}の場合1.0mg/m^{2}へ減量、1.0mg/m^{2}の場合0.7mg/m^{2}へ減量）
末梢性ニューロパチー又は神経障害性疼痛が発現した場合	「7.1.1 末梢性ニューロパチー又は神経障害性疼痛について」に従うこと。[8.4、11.1.3参照]

※NCI-CTCAE v4.0

〈多発性骨髄腫〉

7.2 未治療の多発性骨髄腫に対し、本剤単独投与での有効性及び安全性は確立していない。

7.3 週1回投与への移行時期、本剤と併用する抗悪性腫瘍剤等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知した上で選択すること。[17.1.1-17.1.4参照]

〈マントル細胞リンパ腫〉

7.4 本剤単独投与での有効性及び安全性は確立していない。

7.5 本剤を含むがん化学療法については、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知した上で、患者の状態や化学療法歴に応じて選択をすること。[17.1.5参照]

7.6 皮下投与の臨床試験成績は得られていない。

〈全身性ALアミロイドーシス〉

7.7 本剤単独投与での有効性及び安全性は確立していない。

7.8 本剤と併用する薬剤等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知した上で選択すること。[17.1.6参照]

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.1 肺障害があらわれることがあるので、息切れ、呼吸困難、胸水、咳、及び発熱等の自覚症状や、胸部聴診所見、呼吸数等での異常の有無を慎重に観察すること。また、必要に応じて動脈血酸素飽和度や胸部CT等の検査を適切に実施し、慎重に経過を観察すること。肺障害の危険因子は現時点では明確でないため、肺障害の既往歴のない患者においても、慎重な経過観察を行う必要がある。[1.3.1、1.3.2、9.1.1、11.1.1参照]

8.2 心障害による死亡例、うっ血性心不全の急性発現又は増悪、心嚢液貯留、左室駆出率低下が報告されているため、心障害の既往や症状の危険因子がある場合には、患者の状態には十分に注意すること。[11.1.2参照]

8.3 本剤の投与によりB型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれることがあるので、本剤投与に先立って肝炎ウイルス感染の有無を確認し、本剤投与前に適切な処置を行うこと。[9.1.2、11.1.7参照]

8.4 末梢神経障害があらわれることがあるので、灼熱感、知覚過敏、感覚減退、錯感覚、不快感、神経障害性疼痛等のニューロパチーの症状について観察すること。また、末梢性ニューロパチーが発現する可能性のある薬剤を併用する場合には注意すること。[7.1.1、7.1.2、9.1.3、11.1.3参照]

8.5 国内臨床試験では重度の発熱性好中球減少症、好中球減少症（好中球数減少）及び貧血（ヘモグロビン減少）が認められているため、頻回に臨床検査（血液検査等）を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.5参照]

8.6 本剤は血小板減少症を引き起こすことが認められている。本剤の投与前に毎回血小板数を確認すること。本剤投与により発現した血小板減少に伴う胃腸出血及び脳出血の報告例があるので、必要に応じ輸血を考慮すること。[7.1.1、7.1.2、11.1.5参照]

8.7 本剤の投与により悪心、下痢、便秘及び嘔吐の発現が認められており、制吐剤又は止痢剤による処置を要することがある。脱水症状を予防するため、必要に応じ補液及び電解質補充を行うこと。本剤の投与期間中は嘔吐又は下痢がみられるため、患者には脱水症状を避ける適切な対処方法を指導すること。浮動性めまい、頭部ふらふら感又は失神発作があらわれた場合には、医師の診察を受けるよう患者を指導すること。

また、イレウスが報告されているため、便秘を認めた患者は慎重に観察すること。[11.1.6参照]

8.8 肝機能障害があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査を行うこと。[11.1.7参照]

8.9 低血圧（起立性低血圧を含む）の管理には、必要に応じて降圧剤の調節、水分補給、ミネラルコルチコイド又は交感神経作動薬の投与等の支持療法を行うこと。[9.1.4、11.1.8参照]

8.10 疲労、浮動性めまい、失神、起立性低血圧、霧視が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。

8.11 腫瘍量の急激な減少に伴い、腫瘍崩壊症候群（tumor lysis syndrome）があらわれることがあるため、予防措置として、高尿酸血症治療剤の投与及び適切な水分補給等を考慮すること。急激に腫瘍量が減少した患者においては血清中電解質濃度及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.9参照]

〈原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫〉

8.12 本剤を使用する際には、関連文献（「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書」等）[3)] を熟読すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 間質性肺炎、肺線維症等の肺障害の既往歴のある患者

投与前に間質性陰影を認めた患者で致死的な急性肺障害の経過をたどる例が報告されている。[1.3.1、1.3.2、8.1、11.1.1参照]

9.1.2 B型肝炎ウイルスキャリアの患者又はHBs抗原陰性でHBc抗体陽性若しくはHBs抗体陽性の患者

本剤の投与開始後は継続して肝機能検査や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。本剤の投与によりB型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれることがある。[8.3、11.1.7参照]

9.1.3 末梢性ニューロパチーの症状（足又は手のしびれ、疼痛又は灼熱感）や徴候のある患者

本剤の投与期間中に症状が増悪（Grade 3以上を含む）するおそれがある。[8.4、11.1.3参照]

9.1.4 失神の既往や症状がある患者、低血圧が発現する可能性のある薬剤を投与中の患者及び脱水状態にある患者

患者の状態を十分に観察すること。低血圧（起立性低血圧を含む）が投与期間を通じ報告されている。[8.9、11.1.8参照]

9.1.5 経口血糖降下剤を併用した糖尿病患者

血糖値を注意深く観察し、経口血糖降下剤の用量に留意して慎重に投与すること。海外臨床試験において、低血糖及び高血糖が報告されている。

9.3 肝機能障害患者

本剤のクリアランスが低下し、副作用が強くあらわれるおそれがある。[16.6.2参照]

9.4 生殖能を有する者

妊娠可能年齢にある女性においては本剤投与中及び投与終了後一定期間は避妊するよう指導すること。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、原則として投与しないこと。動物実験では、妊娠ウサギの器官形成期にボルテゾミブを0.05mg/kg（0.6mg/m^2）投与したところ、有意な着床後死亡の増加とそれに伴う生存胎児数の減少が認められた。これらの生存胎児は有意な体重の減少も示した。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。海外臨床試験において、65歳以上と65歳未満の患者で安全性及び有効性に差は認められなかったが、高齢者では一般に生理機能が低下している。

なお、年齢別でのGrade 3以上の有害事象の発現頻度は、再発又は難治性の多発性骨髄腫を対象とした海外第Ⅲ相試験（039試験）の本剤群においては50歳以下で64%（27/42例）、51～64歳で78%（128/165例）、65歳以上で75%（93/124例）であった。また、海外第Ⅱ相試験（024試験及び025試験）においては50歳以下で74%（29/39例）、51～65歳で80%（104/130例）、66歳以上で85%（74/87例）であった。

10. 相互作用

ヒト肝ミクロソームを用いた*in vitro*試験より、ボルテゾミブがチトクロームP450 3A4、2C19及び1A2の基質であることが示されている。本剤とCYP3A4の基質、阻害剤又は誘導剤を併用している患者においては、副作用又は効果の減弱について注意深く観察すること。

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A4阻害剤 ケトコナゾール注）等	ケトコナゾール（400mg/日を4日間反復経口投与）と併用したとき、ボルテゾミブのAUCは35%増加した[4]。	これらの薬剤のCYP3A4に対する阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。
CYP3A4誘導剤 リファンピシン等	リファンピシン（600mg/日を7日間反復経口投与）と併用したとき、ボルテゾミブのAUCは45%低下した[5]。	これらの薬剤のCYP3A4に対する誘導作用により、本剤の代謝が促進される。

注）国内では外用剤のみ発売

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 肺障害

間質性肺炎（0.2%、2.5%注1））、急性肺水腫（0.5%、0.4%注1））、胸水（0.1%、1.6%注1））、急性呼吸窮迫症候群（0.1%、頻度不明注1））があらわれることがある。国内の臨床試験及び市販後の報告において、本剤との因果関係の否定できない肺障害（間質性肺炎）による死亡例が認められており[1), 2)]、海外と比較して肺障害の発生頻度が高い可能性がある。なお、肺障害の対処方法及び可能性のあるリスク因子について臨床試験では確認されていない。急性骨髄性白血病に対し、本剤、ダウノルビシン塩酸塩及び高用量シタラビンの24時間持続点滴（2000mg/m^2/日）を併用した海外の臨床試験において、本剤との因果関係を否定できない急性呼吸窮迫症候群による死亡が報告されている。[1.3.1、1.3.2、8.1、9.1.1参照]

11.1.2 心障害

うっ血性心不全（1.3%）、心嚢液貯留（0.1%）、心原性ショック（0.1%）、心停止（0.1%）、心肺停止（頻度不明）があらわれることがある。また、投与前の左室駆出率に異常の無い患者においても左室駆出率低下が報告されている。海外臨床試験においてQT間隔延長の報告があるが、薬剤との関連性については明らかになっていない。再発又は難治性の多発性骨髄腫を対象とした海外第Ⅲ相試験において、本剤群及びデキサメタゾン群で発現した心障害の発現頻度はそれぞれ14%及び12%であった。そのうち心不全等（急性肺水腫、心不全、うっ血性心不全、心原性ショック、肺水腫）の発現頻度はそれぞれ5%及び4%であった。[8.2参照]

11.1.3 末梢神経障害

末梢性感覚ニューロパチー（28.2%）、神経障害性疼痛（14.8%）、錯感覚（8.6%）、末梢性ニューロパチー（8.1%）、感覚減退（3.6%）、末梢性運動ニューロパチー（2.3%）、灼熱感（0.4%）があらわれることがあり、重症の感覚性ニューロパチーも報告されている。本剤の投与により、感覚障害による末梢性ニューロパチーが主に認められるが、感覚障害と運動障害が混在するニューロパチーの発現例も報告されている。末梢性ニューロパチーに加えて、起立性低血圧やイレウスを伴う重度の便秘等、一部の有害事象に自律神経ニューロパチーが関与している可能性があるが、十分な情報は得られていない。また、本剤の投与により糖尿病性ニューロパチー等の基礎疾患を悪化させる可能性がある。再発又は難治性の多発性骨髄腫を対象とした海外第Ⅲ相試験においてGrade 2以上の末梢性ニューロパチーを認めた患者では用量調整により末梢性ニューロパチーの改善あるいは回復が51%で認められた。また、海外第Ⅱ相試験においてGrade 3以上の末梢性ニューロパチーを発現した患者又はGrade 2のニューロパチーを呈し、投与を中止した患者では、末梢性ニューロパチーの改善あるいは回復が73%で認められた。[7.1.1、7.1.2、8.4、9.1.3参照]

＊11.1.4 ギラン・バレー症候群、脱髄性多発ニューロパチー（頻度不明）

11.1.5 骨髄抑制

血小板減少（39.0%）、好中球減少（34.8%）、貧血（21.9%）、白血球減少（17.9%）、リンパ球減少（10.9%）、発熱性好中球減少症（2.8%）、汎血球減少（0.1%）があらわれることがある。骨髄機能が抑制された結果、感染症（敗血症性ショック等）や出血等の重篤な副作用が発現することがある。再発又は難治性の多発性骨髄腫を対象とした海外第Ⅲ相試験における重症の出血（Grade 3以上）の発現率は本剤群で4%、デキサメタ

ゾン群で5%であった。血小板数は各サイクルの11日目に最低値に達し、通常は次サイクル開始前までに回復した。血小板数の減少と回復のパターンは週2回投与の8サイクルにわたり一貫しており、蓄積性の血小板減少症は認められなかった。再発又は難治性の多発性骨髄腫を対象とした海外第Ⅲ相試験において血小板数の最低値の平均は、投与開始前の約40%であった。再発又は難治性の多発性骨髄腫を対象とした海外第Ⅲ相試験における投与開始前の血小板数と血小板減少症の重症度との関係を以下の表に示す。[8.5、8.6参照]

再発又は難治性の多発性骨髄腫を対象とした海外第Ⅲ相試験における投与開始前の血小板数と血小板減少症の重症度との関係

投与開始前の血小板数[注2]	患者数（n=331）[注3]	10,000/μL未満の患者数（%）	10,000～25,000/μLの患者数（%）
75,000/μL以上	309	8（3%）	36（12%）
50,000/μL以上75,000/μL未満	14	2（14%）	11（79%）
10,000/μL以上50,000/μL未満	7	1（14%）	5（71%）

注2）投与開始前の血小板数として50,000/μL以上を臨床試験の選択基準とした。
注3）投与開始前のデータが1例で不明

11.1.6 イレウス（0.7%）
食欲不振、嘔吐、便秘、腹部膨満感等の症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。[8.7参照]

11.1.7 肝機能障害
ASTの増加（0.7%）、ALTの増加（0.7%）、γ-GTPの増加（0.6%）、ALPの増加（0.5%）及び血中ビリルビンの増加（0.6%）等を伴う肝機能障害（B型肝炎ウイルスの再活性化によるものを含む）があらわれることがある。[8.3、8.8、9.1.2参照]

11.1.8 低血圧
低血圧（3.0%）、起立性低血圧（2.2%）があらわれることがある。低血圧の機序は不明であるが、一部は自律神経ニューロパチーが関与している可能性がある。[8.9、9.1.4参照]

11.1.9 腫瘍崩壊症候群（0.3%）
[8.11参照]

11.1.10 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、中毒性表皮壊死症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）
（頻度不明）

11.1.11 発熱（12.4%）
本剤の投与日から翌日にかけて高頻度にGrade 1～2の薬剤性の発熱があらわれることがあるので、患者の状態を観察し、必要に応じて解熱剤等による処置を考慮すること。また発熱が持続する場合や呼吸器症状を伴う場合には、肺障害の可能性について注意すること。

11.1.12 可逆性後白質脳症症候群（頻度不明）
痙攣、血圧上昇、頭痛、意識障害、錯乱、視覚障害等があらわれることがある。

11.1.13 進行性多巣性白質脳症（頻度不明）
本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察し、意識障害、認知障害、麻痺症状（片麻痺、四肢麻痺）、言語障害等の症状があらわれた場合は、MRIによる画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

注1）日本人における発現率（多発性骨髄腫を対象とした静脈内投与における国内臨床試験、特定使用成績調査及び使用成績調査、並びにマントル細胞リンパ腫、多発性骨髄腫及び全身性ALアミロイドーシスを対象とした国際共同試験（日本人症例のみ）の集計）

11.2 その他の副作用

	10%以上	10%未満5%以上	5%未満	頻度不明
感染症	感染	帯状疱疹、肺炎	単純ヘルペス、鼻咽頭炎、敗血症、口腔カンジダ症、麦粒腫、感染性腸炎、膀胱炎、中耳炎、蜂巣炎、毛包炎	気管支肺炎、白癬感染、外耳炎
血液			出血、白血球数増加、好中球数増加、単球数増加	
免疫系障害			過敏症	
代謝・栄養	食欲不振		体重減少、脱水、高血糖、高尿酸血症、低アルブミン血症、低血糖症、高アミラーゼ血症	高コレステロール血症
電解質			低カリウム血症、低ナトリウム血症、高カリウム血症、高カルシウム血症	高ナトリウム血症
精神神経系		頭痛、不眠症	浮動性めまい、うつ病、失神、味覚異常、嗜眠、神経痛、不安、痙攣、傾眠、体位性めまい	嗅覚錯誤
＊＊ 眼			霧視、結膜炎、眼瞼炎、眼部腫脹、ドライアイ、霰粒腫	角膜びらん、眼瞼出血、後天性涙腺炎、視力障害
循環器			高血圧、心房細動、動悸、頻脈、期外収縮、不整脈、心房粗動、徐脈	心電図QT延長
呼吸器			呼吸困難、咳嗽、鼻出血、咽喉頭疼痛、鼻漏、肺高血圧症	喀血、上気道の炎症、咽頭不快感、無気肺、胸膜炎、気胸
消化器	下痢、悪心、便秘、嘔吐	腹痛	消化不良、口内炎、腹部膨満、胃炎、鼓腸、胃腸出血、歯肉炎、嚥下障害、胃食道逆流、腸炎、過敏性腸症候群、歯周炎、レッチング、舌潰瘍、おくび、齲歯	口唇炎、耳下腺腫大
肝臓			肝機能異常	肝障害
皮膚		発疹	そう痒症、脱毛症、紅斑、多汗症、蕁麻疹、点状出血、顔面腫脹、紫斑、多形紅斑、薬疹、紅色汗疹、皮膚出血	好中球浸潤・有痛性紅斑・発熱を伴う皮膚障害（Sweet症候群）、丘疹、水疱性皮膚炎
筋骨格		筋骨格痛	筋痙縮、筋痛、筋力低下、骨痛、筋骨格硬直、関節炎	
腎臓・泌尿器			腎機能障害、排尿障害（尿閉、神経因性膀胱等）、尿中血陽性	蛋白尿、β_2ミクログロブリン増加、尿沈渣異常
全身	疲労、無力症	浮腫	悪寒、疼痛、倦怠感、口渇、胸痛、顔面浮腫	
その他			注射部位反応、静脈炎、潮紅、血中クレアチニン増加、総蛋白減少、ほてり、PO_2低下、末梢冷感、血中重炭酸塩減少、血中尿酸減少	LDH増加、CRP増加、腫瘍熱、PO_2上昇、血中クレアチニン減少、総蛋白増加、血中重炭酸塩増加

13. 過量投与

13.1 徴候、症状
推奨用量の2倍を超えた過量投与により、致命的な転帰を伴う急性の症候性低血圧及び血小板減少症が報告されている。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 静脈内投与
1バイアルを日局生理食塩液3.0mLで溶解して使用すること。

14.1.2 皮下投与
1バイアルを日局生理食塩液1.2mLで溶解して使用すること。

注射液の調製法

投与経路	ボルテゾミブ（mg/バイアル）	日局生理食塩液	ボルテゾミブ最終濃度
静脈内投与	3.0mg	3.0mL	1.0mg/mL
皮下投与	3.0mg	1.2mL	2.5mg/mL

14.1.3 本剤の取り扱い及び調製にあたっては、手袋を使用するなど慎重に行うこと。本剤が皮膚又は粘膜に触れた場合には、直ちに石鹸でよく洗うこと。

14.2 薬剤投与時の注意

本剤のバイアルは1回使い切りである。溶解後は8時間以内に使用すること。バイアル中の未使用残液は適切に廃棄すること。

14.2.1 静脈内投与

他の薬剤の混入を避けるため、本剤投与のためのルートを留置して実施すること。他の薬剤が投与されているルートを用いての投与は行わないこと。また、延長チューブを使用した際は、投与後速やかに日局生理食塩液でフラッシングを行うこと。

14.2.2 皮下投与

繰り返し皮下投与する場合には、左右の大腿部、腹部等に交互に投与するなど同一注射部位を避けること。

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 動物（サル及びイヌ）を用いた試験において、ボルテゾミブを体表面積換算で臨床推奨用量の約2～3倍量を静脈内投与することにより、心拍数増加、心筋収縮力減弱及び低血圧が認められ、死に至った。この心筋収縮力減弱及び低血圧の状態においても、陽性変力作用を示す薬剤あるいは昇圧剤投与に対する反応は認められた。イヌの試験において、致死用量ではQTc間隔の軽度な延長が認められた。[6)]

15.2.2 動物実験（ラット）において、0.20及び0.15mg/kg（1.20及び0.90mg/m^2）群で精巣-精上皮の変性/萎縮及び低用量から卵巣黄体の単細胞壊死が認められた[7)]。

15.2.3 チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いた*in vitro*染色体異常試験で、評価を行った最低用量である3.125μg/mL以上で染色体異常誘発性（構造的染色体異常）を示した[8)]。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単独投与

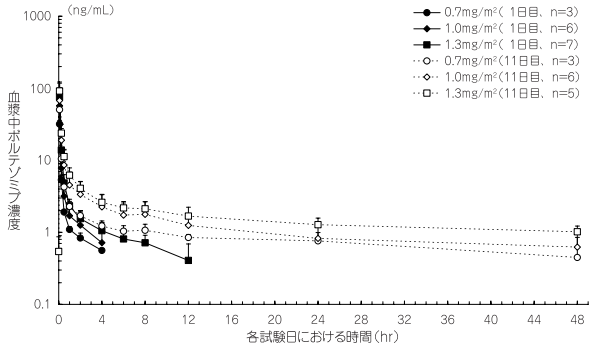
再発又は難治性の多発性骨髄腫患者に、本剤0.7、1.0又は1.3mg/m^2（各n=3、6又は5～7）を単独で、1日1回、週2回、2週間（1、4、8、11日目）静脈内投与したときの1日目及び11日目における血漿中ボルテゾミブ濃度を検討した。

各用量群の血漿中濃度推移は類似しており、速やかな分布相とそれに続く緩やかな長い消失相を特徴とする二相性の低下を示した。また、最終消失相における分布容積（V_z）より、ボルテゾミブの組織移行性が良好であることが示唆された。投与日間での比較の結果、1日目と比較し、11日目において、消失半減期（$t_{1/2}$）の延長、全身クリアランス（CL）の低下が各用量群で見られた。このことに伴い、投与終了時の血漿中濃度（C_0）並びに血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC）も1日目より11日目で高値を示した。一方、用量間での比較の結果、C_0に用量相関性は認められなかったが、AUCに関しては各試験日において、個体間でのばらつきは大きいが、用量相関性が認められた。[9)、10)]

再発又は難治性の多発性骨髄腫患者に本剤を0.7、1.0又は1.3mg/m^{2}で静脈内投与したときの各試験日における血漿中ボルテゾミブの薬物動態パラメータ（解析法：ノンコンパートメントモデル）

薬物動態パラメータ	試験日	0.7mg/m^2 (n=3)		1.0mg/m^2 (n=6)		1.3mg/m^2 (n=5～7) 注	
		平均値	SD	平均値	SD	平均値	SD
C_0（ng/mL）	1	73.75	7.89	144.92	179.31	185.84	57.65
	11	130.68	71.97	147.19	72.33	187.03	54.31
AUC（ng・hr/mL）	1	14.04	0.70	28.58	24.86	46.50	19.89
	11	112.01	47.74	108.39	52.32	186.60	49.79
$t_{1/2}$（hr）	1	3.31	0.88	6.81	8.81	16.11	20.75
	11	64.59	30.29	32.46	12.91	57.39	24.92
CL（L/hr）	1	83.35	10.52	105.41	75.66	51.97	18.99
	11	11.77	4.67	19.63	14.50	12.10	3.73
V_z（L）	1	406.92	154.03	520.08	349.87	894.41	682.35
	11	978.51	263.13	731.69	242.35	957.81	350.40

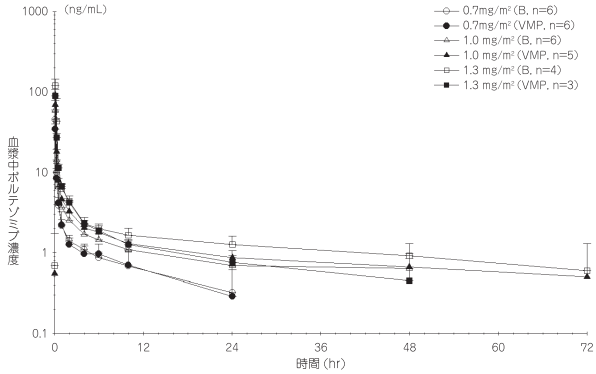
注）1日目：n=7、11日目：n=5



再発又は難治性の多発性骨髄腫患者に本剤を0.7、1.0又は1.3mg/m^{2}で静脈内投与したときの各試験日における血漿中ボルテゾミブ濃度推移（平均値+SD）

16.1.2 単独又は併用投与

造血幹細胞移植の適応とならない未治療の多発性骨髄腫患者に、本剤0.7、1.0又は1.3mg/m^2（各n=6、5～6又は3～4）を単独又はメルファラン及びプレドニゾロン併用で静脈内投与したときの血漿中ボルテゾミブ濃度を検討した。その結果、血漿中ボルテゾミブの薬物動態は本剤単独投与時とメルファラン及びプレドニゾロン併用で大きく異ならなかった。



造血幹細胞移植の適応とならない未治療の多発性骨髄腫患者に本剤0.7、1.0又は1.3mg/m^{2}を単独（B）又はメルファラン及びプレドニゾロン併用（VMP）で静脈内投与したときの血漿中ボルテゾミブ濃度推移（平均値+SD）

造血幹細胞移植の適応とならない未治療の多発性骨髄腫患者に本剤0.7、1.0又は1.3mg/m^{2}を単独又はメルファラン及びプレドニゾロン併用で静脈内投与したときの血漿中ボルテゾミブの薬物動態パラメータ（解析法：ノンコンパートメントモデル）

薬物動態パラメータ	投与法	0.7mg/m^2 (n=6)		1.0mg/m^2 (n=5～6) 注1)		1.3mg/m^2 (n=3～4) 注2)	
		平均値	SD	平均値	SD	平均値	SD
$C_{0.08h}$（ng/mL）	単独	45.43	10.09	59.42	18.89	120.3	24.53
	併用	34.40	5.799	69.50	19.46	88.87	19.57
AUC_{last}（ng・hr/mL）	単独	28.82	14.64	62.56	24.80	115.0	28.67
	併用	26.69	12.87	82.77	13.83	75.59	20.43

注1）本剤単独投与時：n=6、メルファラン及びプレドニゾロン併用時：n=5
注2）本剤単独投与時：n=4、メルファラン及びプレドニゾロン併用時：n=3

16.1.3 単独投与

前治療歴のある多発性骨髄腫患者に、本剤1.3mg/m^{2}を単独で、1日1回、週2回、2週間（1、4、8、11日目）皮下投与（n=17）及び静脈内投与（n=14）したとき11日目における血漿中ボルテゾミブ濃度を検討した。その結果、本剤皮下投与時のC_{max}は静脈内投与時の約1/10であったが、AUC_{last}は両投与間で大きく異ならなかった。[11)]（外国人データ）

前治療歴のある多発性骨髄腫患者に本剤1.3mg/m^{2}を皮下投与及び静脈内投与したときの血漿中ボルテゾミブの薬物動態パラメータ（解析法：ノンコンパートメントモデル）

薬物動態パラメータ	皮下投与（n=17）		静脈内投与（n=14）	
	平均値	SD	平均値	SD
C_{max}（ng/mL）	20.4	8.87	223	101
t_{max}（hr） 注	0.50	(0.08～1.00)	0.03	(0.03～0.08)
AUC_{last}（ng・hr/mL）	155	56.8	151	42.9

注）中央値（最小値～最大値）

16.2 吸収

16.2.1 血漿蛋白結合率

ヒトにおけるボルテゾミブの血漿蛋白結合率は78.9～85.7%であった（*in vitro*、限外ろ過法、10～1000ng/mL）[12)]。

16.4 代謝

ヒトにおけるボルテゾミブの主な代謝経路は脱ホウ素化であり、ヒト肝ミクロソームを用いた*in vitro*試験より、ボルテゾミブが主

にチトクロームP450 3A4、2C19及び1A2の基質であることが示されている。チトクロームP450 2D6及び2C9の寄与は小さい。また、ヒト肝ミクロソームを用いた*in vitro*試験より、ボルテゾミブによるチトクロームP450 1A2、2C9、2D6及び3A4への阻害能は弱いが（IC_{50}=＞30μmol/L、＞11.5μg/mL）、チトクロームP450 2C19に対する阻害能（IC_{50}=18μmol/L、6.9μg/mL）が示されているため、本酵素の基質である薬剤の血中濃度を上昇させる可能性がある。初代培養ヒト肝細胞を用いた*in vitro*試験より、ボルテゾミブによるチトクロームP450 1A2及び3A4の明確な誘導能は認められなかった。

代謝物の活性の有無：脱ホウ素化された代謝物は活性を示さない。[13)、14)]

16.5 排泄

ヒトにおけるボルテゾミブの排泄経路は特定されていない。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害

クレアチニンクリアランス値（CrCL）で分類した様々な程度の腎機能を有する患者を対象に、本剤の薬物動態試験を実施した。また、透析後に本剤を投与した透析患者も本試験に組み入れた。本剤0.7～1.3mg/m²を週2回静脈内投与したときの8日目のボルテゾミブのクリアランス（CL）は以下の通りであった。[15)]（外国人データ）

腎機能の程度別の血漿中ボルテゾミブのCL（8日目）

腎機能の程度（CrCL）	≧60 mL/min/1.73m²	40～59 mL/min/1.73m²	20～39 mL/min/1.73m²	＜20 mL/min/1.73m²	透析群
n[注]	12	9	9	3	8
平均値	30.5	29.6	28.9	27.7	24.7
SD	10.0	18.5	13.5	13.4	10.1

注）薬物動態評価対象例数

16.6.2 肝機能障害

ビリルビン値で分類した様々な程度の肝機能を有する患者を対象に、本剤0.5～1.3mg/m²を週2回静脈内投与したときのボルテゾミブの用量で規格化したAUCは以下の通りであった[16)]。（外国人データ）［9.3参照］

肝機能の程度別の血漿中ボルテゾミブの用量で規格化したAUC（8日目）

肝機能の程度（ビリルビン値）	施設基準値以下	施設基準値の＞1.0～1.5倍	施設基準値の＞1.5～3倍	施設基準値の＞3倍
n[注]	11	9	8	14
幾何平均値	52.2	51.9	85.0	83.2
変動係数（%）	25.7	90.7	26.6	57.1

注）薬物動態評価対象例数

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈多発性骨髄腫〉

17.1.1 海外第Ⅲ相比較試験（039試験）

再発又は難治性の多発性骨髄腫に対する海外第Ⅲ相比較試験（039試験）における成績概要は以下のとおりであった。

1～3回の前治療歴を有する患者を対象とする無作為化非盲検群間比較試験の本剤群では1.3mg/m²を静脈内投与した。腫瘍増殖抑制期間（TTP）は、デキサメタゾン群の3.5ヵ月（中央値）に対して、本剤群で6.2ヵ月（中央値）であった。生存期間のハザード比は、0.57（95%信頼区間 0.40，0.81; p＜0.05）であった。なお、生存期間中央値は、全患者の本剤群で16.6ヵ月であった以外は、追跡期間が短くすべて評価不能であった。[17)]

海外第Ⅲ相比較試験（039試験）における有効性解析の要約

	全患者		前治療回数1回のみ		前治療回数 ＞1回	
	本剤	デキサメタゾン	本剤	デキサメタゾン	本剤	デキサメタゾン
評価項目	n=333	n=336	n=132	n=119	n=200	n=217
TTP						
イベント数（%）	147（44）	196（58）	55（42）	64（54）	92（46）	132（61）
中央値（月）（95%信頼区間）	6.2（4.9，6.9）	3.5（2.9，4.2）	7.0（6.2，8.8）	5.6（3.4，6.3）	4.9（4.2，6.3）	2.9（2.8，3.5）
ハザード比（95%信頼区間）	0.55（0.44，0.69）		0.55（0.38，0.81）		0.54（0.41，0.72）	
p値[注1)]	＜0.0001		0.0019		＜0.0001	
生存期間						
死亡患者数（%）	51（15）	84（25）	12（9）	24（20）	39（20）	60（28）
ハザード比（95%信頼区間）	0.57（0.40，0.81）		0.39（0.19，0.81）		0.65（0.43，0.97）	
p値[注1)]	＜0.05		＜0.05		＜0.05	

注1）無作為化の層別因子により調整したLog-rank検定でのp値

331例中324例（97.9%）に副作用が認められた。主な副作用［10%以上を記載］は、下痢［173例52.3%］、悪心［172例52.0%］、疲労［131例39.6%］、血小板減少［109例32.9%］、食欲不振［100例30.2%］、便秘［99例29.9%］、嘔吐［96例29.0%］、末梢性ニューロパチー［93例28.1%］、発熱［67例20.2%］、錯感覚［65例19.6%］、無力症［64例19.3%］、貧血［63例19.0%］、頭痛［62例18.7%］、発疹［61例18.4%］、筋骨格痛［61例18.4%］、好中球減少［59例17.8%］、腹痛［54例16.3%］、呼吸困難［42例12.7%］、感染［39例11.8%］、末梢性感覚ニューロパチー［38例11.5%］であった。［5.、7.3参照］

17.1.2 海外第Ⅲ相試験（MMY3002試験）

造血幹細胞移植の適応とならない未治療の多発性骨髄腫に対する海外第Ⅲ相試験（MMY3002試験）における成績概要は以下のとおりであった。

造血幹細胞移植の適応とならない未治療の多発性骨髄腫患者を対象とする無作為化非盲検群間比較試験において、メルファラン9mg/m²とprednisone※60mg/m²の併用療法（MP療法）とMP療法に本剤[注1)]（静脈内投与）1.3mg/m²を上乗せしたMPB療法を比較した。腫瘍増殖抑制期間（TTP）は、MP群の15.0ヵ月（中央値）に対して、MPB群で20.7ヵ月（中央値）であった。生存期間は、MP群の43.1ヵ月（中央値）に対して、MPB群では未到達であった。[18)、19)]

海外第Ⅲ相試験（MMY3002試験）における有効性解析の要約

	MPB n=344	MP n=338
TTP		
イベント数（%）	101（29）	152（45）
中央値（月）（95%信頼区間）	20.7（17.6，24.7）	15.0（14.1，17.9）
ハザード比（95%信頼区間）	0.54（0.42，0.70）	
p値[注2)]	0.000002	
生存期間		
死亡患者数（%）	109（32）	148（44）
中央値（月）（95%信頼区間）	NE（46.2，NE）	43.1（34.8，NE）
ハザード比（95%信頼区間）	0.65（0.51，0.84）	
p値[注2)]	0.00084	

注1）1サイクルを21日間として、本剤1.3mg/m²を、第1～8サイクルの第1、4、8及び11日目、第9～18サイクルの第1及び8日目に静脈内投与。

注2）無作為化の層別因子により調整したLog-rank検定でのp値

340例中331例（97.4%）に副作用が認められた。主な副作用［10%以上を記載］は、血小板減少［164例48.2%］、好中球減少［163例47.9%］、末梢性感覚ニューロパチー［148例43.5%］、悪心［134例39.4%］、下痢［119例35.0%］、神経障害性疼痛［117例34.4%］、貧血［109例32.1%］、白血球減少［108例31.8%］、嘔吐［87例25.6%］、疲労［85例25.0%］、リンパ球減少［78例22.9%］、便秘［77例22.7%］、食欲不振［70例20.6%］、腹痛［63例18.5%］、感染［59例17.4%］、発熱［55例16.2%］、無力症［54例15.9%］、発疹［48例14.1%］、錯感覚［41例12.1%］、筋骨格痛［41例12.1%］、帯状疱疹［40例11.8%］、不眠症［35例10.3%］であった。［5.、7.3参照］

※：国内未承認

17.1.3 国際共同第Ⅲ相試験（MMY3007試験）

造血幹細胞移植の適応とならない未治療の多発性骨髄腫に対する国際共同第Ⅲ相試験（MMY3007試験）における成績概要は以下のとおりであった。

造血幹細胞移植の適応とならない未治療の多発性骨髄腫患者680例（日本人患者24例を含む）を対象とする無作為化非盲検群間比較試験において、本剤[注1)] 1.3mg/m²（皮下又は静脈内投与）、メルファラン9mg/m²及びプレドニゾロン又はprednisone※60mg/m²の併用療法（MPB療法）とMPB療法にダラツムマブ（遺伝子組換え）16mg/kgを上乗せしたDMPB療法を比較した。主要評価項目である無増悪生存期間（PFS）は、DMPB群では未到達、MPB群で17.9ヵ月（中央値）（95%信頼区間：16.1～19.8）であり、DMPB群で統計学的に有意な延長を示した［ハザード比：0.51、95%信頼区間：0.39～0.67、p＜0.0001[注2)]］。[20)]

注1）1サイクルを21日間として、本剤1.3mg/m²を、第1～2サイクルの第1、4、8及び11日目、第3～18サイクルの第1及び8日目に皮下又は静脈内投与。

注2）無作為化の層別因子により調整したLog-rank検定でのp値

※：国内未承認

333例（日本人11例を含む）中250例（75.1%）に副作用が認められた。主な副作用［10%以上を記載］は、血小板減少［115例34.5%］、好中球減少［104例31.2%］、末梢性感覚ニューロパチー［92例27.6%］、貧血［39例11.7%］であった。［5.、7.3参照］

17.1.4 海外第Ⅲ相試験（MMY3021試験）

前治療歴のある多発性骨髄腫患者に対する海外第Ⅲ相試験（MMY3021試験）における成績概要は以下のとおりであった。

1～3回の前治療歴を有する患者を対象とする無作為化非盲検非劣性試験の皮下投与群及び静脈内投与群では本剤1.3mg/m²を投与した。主要評価項目であるサイクル4までの全奏効率（ORR）は、皮下投与群、静脈内投与群ともに42%であり、非劣性が検証された。副次評価項目である腫瘍増殖抑制期間（TTP）及び1年生存率は、静脈内投与群で9.4ヵ月（中央値）及び76.7%、皮下投与群で10.4ヵ月（中央値）及び72.6%であった。[11)]

海外第Ⅲ相試験（MMY3021試験）における有効性解析の要約

	本剤静脈内投与	本剤皮下投与
サイクル4までの全奏効率（ORR[注1)]）		
評価例数	73	145
全奏効例数	31	61
ORR（%）	42	42
p値[注2)]	0.00201	
ORR比（95%信頼区間）	0.99（0.71，1.37）	
TTP		
評価例数	74	148
中央値（月）（95%信頼区間）	9.4（7.6，10.6）	10.4（8.5，11.7）
ハザード比（95%信頼区間）	0.839（0.564，1.249）	
p値[注3)]	0.38657	
1年生存率（%）（95%信頼区間）	76.7（64.1，85.4）	72.6（63.1，80.0）

注1）CR+PR
注2）非劣性検定でのp値
注3）無作為化の層別因子により調整したLog-rank検定でのp値

本剤を皮下投与した症例において、147例中124例（84%）に副作用が認められた。主な副作用［10%以上を記載］は、末梢性感覚ニューロパチー［51例35%］、血小板減少［44例30%］、好中球減少［34例23%］、神経痛［34例23%］、貧血［28例19%］、下痢［28例19%］、白血球減少［26例18%］、悪心［24例16%］、発熱［18例12%］であった。なお、皮下投与による局所注射部位反応は85例（58%）に認められた。［5.、7.3参照］

〈マントル細胞リンパ腫〉

17.1.5 国際共同第Ⅲ相試験（LYM3002試験）

造血幹細胞移植の適応とならない未治療のマントル細胞リンパ腫に対する国際共同第Ⅲ相試験（LYM3002試験）の成績概要は以下のとおりであった。

造血幹細胞移植の適応とならない未治療のマントル細胞リンパ腫患者を対象とする無作為化非盲検群間比較試験において、リツキシマブ（遺伝子組換え）375mg/m^2、シクロホスファミド750mg/m^2、ドキソルビシン50mg/m^2、ビンクリスチン1.4mg/m^{2}及びprednisone※100mg/m^{2}の併用療法（R-CHOP療法[注1)]）と、R-CHOP療法のビンクリスチンを本剤に置き換えたVcR-CAP療法[注2)]（本剤［静脈内投与］1.3mg/m^2、リツキシマブ（遺伝子組換え）375mg/m^2、シクロホスファミド750mg/m^2、ドキソルビシン50mg/m^{2}及びprednisone※100mg/m^2）を比較した。無増悪生存期間（PFS）は、R-CHOP群の14.4ヵ月（中央値）に対して、VcR-CAP群で24.7ヵ月（中央値）であった。生存期間は、R-CHOP群の56.3ヵ月（中央値）に対して、VcR-CAP群では未到達であった。[21)]

国際共同第Ⅲ相試験（LYM3002試験）における有効性解析の要約

	VcR-CAP n=243	R-CHOP n=244
PFS		
イベント数（%）	133（55）	165（68）
中央値（月）（95%信頼区間）	24.7（19.8，31.8）	14.4（12.0，16.9）
ハザード比（95%信頼区間）	0.63（0.50，0.79）	
p値[注3)]	<0.001	
生存期間		
死亡患者数（%）	71（29）	87（36）
中央値（月）（95%信頼区間）	NE（56.0，NE）	56.3（47.2，NE）
ハザード比（95%信頼区間）	0.80（0.59，1.10）	
p値[注3)]	0.173	

注1）21日間を1サイクルとして、リツキシマブ（遺伝子組換え）375mg/m^2、シクロホスファミド750mg/m^2、ドキソルビシン50mg/m^{2}及びビンクリスチン1.4mg/m^2（最大2mg）を1日目に静脈内投与並びにprednisone※100mg/m^{2}を1～5日目に経口投与
注2）21日間を1サイクルとして、本剤1.3mg/m^{2}を1、4、8及び11日目に静脈内投与、リツキシマブ（遺伝子組換え）375mg/m^2、シクロホスファミド750mg/m^{2}及びドキソルビシン50mg/m^{2}を1日目に静脈内投与並びにprednisone※100mg/m^{2}を1～5日目に経口投与
注3）無作為化の層別因子により調整したLog-rank検定でのp値

※：国内未承認

240例（日本人7例を含む）中227例（94.6%）に副作用が認められた。主な副作用［10%以上を記載］は、好中球減少［190例79.2%］、血小板減少［163例67.9%］、白血球減少［100例41.7%］、貧血［86例35.8%］、下痢［57例23.8%］、末梢性感覚ニューロパチー［52例21.7%］、リンパ球減少［48例20.0%］、悪心［44例18.3%］、疲労［42例17.5%］、便秘［41例17.1%］、発熱性好中球減少症［36例15.0%］、発熱［33例13.8%］、食欲不振［31例12.9%］、無力症［29例12.1%］、神経痛［25例10.4%］であった。［5.、7.5参照］

〈全身性ALアミロイドーシス〉

17.1.6 国際共同第Ⅲ相試験（AMY3001試験）

未治療の全身性ALアミロイドーシスに対する国際共同第Ⅲ相試験（AMY3001試験）の成績概要は以下のとおりであった。

未治療の全身性ALアミロイドーシス患者を対象とする無作為化非盲検群間比較試験において、本剤[注1)] 1.3mg/m^2、シクロホスファミド水和物[注2)] 300mg/m^2（無水物換算）及びデキサメタゾン[注3)] 40mgの併用療法（CyBorD療法）とCyBorD療法にダラツムマブ（遺伝子組換え）1,800mg・ボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）30,000単位[注4)]を上乗せしたDCyBorD療法を比較した。主要評価項目である血液学的完全奏効（CR）率は、DCyBorD群では53.3%、CyBorD群では18.1%であり、DCyBorD群で統計学的に有意な改善を示した。[22)]

国際共同第Ⅲ相試験（AMY3001試験）における有効性解析の要約

	CyBorD n=193	DCyBorD n=195
血液学的CR率		
CR例数（%）	35（18.1）	104（53.3）
オッズ比（95%信頼区間）	5.13（3.22，8.16）	
p値[注5)]	<0.0001	

注1）28日間を1サイクルとし、本剤1.3mg/m^{2}を1週間間隔で6サイクルまで皮下投与。なお、本剤の投与により注射部位反応が発現した場合、静脈内投与を可とした。
注2）28日間を1サイクルとし、シクロホスファミド水和物300mg/m^2（最大500mg）（無水物換算）を1週間間隔で6サイクルまで経口又は静脈内投与。
注3）28日間を1サイクルとし、デキサメタゾン40mgを1週間間隔で6サイクルまで経口投与。
注4）28日間を1サイクルとし、ダラツムマブ（遺伝子組換え）として1回1,800mg（ボルヒアルロニダーゼ アルファ30,000単位を含む）を、1週間間隔（1～8週目）、2週間間隔（9～24週目）及び4週間間隔（25週目以降）で24サイクルまで皮下投与。
注5）層別Cochran-Mantel-Haenszel検定でのp値，有意水準：0.04999

193例（日本人15例を含む）中156例（80.8%）に副作用が認められた。主な副作用［10%以上を記載］は、末梢性感覚ニューロパチー［52例26.9%］、便秘［37例19.2%］、下痢［34例17.6%］、血小板減少［26例13.5%］、リンパ球減少［22例11.4%］、貧血［21例10.9%］、疲労［21例10.9%］、感染［20例10.4%］であった。DCyBorD群の72.5%がベースライン時に全身性ALアミロイドーシスに関連する心臓障害を有していた。心臓障害関連の有害事象は、心不全8.3%、動悸5.7%、心房細動5.7%であり、重篤又は致死的な心臓障害関連の有害事象は、心不全6.2%，心停止3.6%、心房細動2.1%であった。重篤又は致死的な心臓障害を発現した患者はベースライン時に全身性ALアミロイドーシスに関連する心臓障害を有していた。なお、臨床試験ではMayo Clinic Cardiac Staging Systemに基づく心臓病期stageIIIb（NT-proBNP＞8,500pg/mL）、NYHA分類クラスIIIB又はIVの患者は除外された。［5.、7.8参照］

17.2 製造販売後調査等

再発又は難治性の多発性骨髄腫及び未治療の多発性骨髄腫患者を対象に本剤を静脈内投与した特定使用成績調査及び使用成績調査において、1186例中1060例（89.4%）に副作用が認められた。主な副作用［10%以上を記載］は、血小板減少［691例58.3%］、白血球減少［332例28.0%］、発熱［299例25.2%］、貧血［216例18.2%］、感覚減退［199例16.8%］、好中球減少［184例15.5%］、便秘［183例15.4%］、下痢［181例15.3%］、末梢性ニューロパチー［170例14.3%］、LDH増加［139例11.7%］、帯状疱疹［134例11.3%］、CRP増加［129例10.9%］、発疹［126例10.6%］であった。

17.3 その他

再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象に本剤を静脈内投与した国内臨床試験、及び未治療の多発性骨髄腫患者を対象にメルファラン及びプレドニゾロンとの併用で本剤を静脈内投与した国内臨床試験の安全性評価症例において、133例中133例（100%）に副作用が認められた。主な副作用［30%以上を記載］は、リンパ球減少［131例98.5%］、白血球減少［128例96.2%］、好中球減少［127例95.5%］、血小板減少［126例94.7%］、貧血［88例66.2%］、食欲不振［75例56.4%］、下痢［75例56.4%］、発疹［75例56.4%］、便秘［69例51.9%］、悪心［67例50.4%］、LDH増加［67例50.4%］、CRP増加［66例49.6%］、発熱［52例39.1%］、体重減少［52例39.1%］、末梢性ニューロパチー［52例39.1%］、低ナトリウム血症［51例38.3%］、ALP増加［51例38.3%］、倦怠感［50例37.6%］、嘔吐［47例35.3%］、肝機能異常［47例35.3%］、高血糖［44例33.1%］、高カリウム血症［41例30.8%］であった。

18．薬効薬理

18.1 作用機序

18.1.1 ボルテゾミブは、腫瘍細胞のプロテアソームを阻害することにより、その増殖を抑制しアポトーシスを誘導する[23)]。

18.1.2 ボルテゾミブは、細胞の増殖やアポトーシスを制御する転写因子NF-κBの活性化を阻害する[25)]。

18.1.3 ボルテゾミブは、NF-κBの活性化を阻害することにより、骨髄腫細胞と骨髄ストローマ細胞の接着を阻害し、IL-6等のサイトカインの分泌を抑制し、骨髄腫細胞の増殖を抑制する[26)、27)]。

18.2 薬理作用

18.2.1 ボルテゾミブは、*in vitro*試験において、ヒト骨髄腫由来RPMI8226及びU266細胞株、ヒトマントル細胞リンパ腫由来SP53、MINO、Grant 519及びJeko-1細胞株並びに多発性骨髄腫及びマントル細胞リンパ腫患者から分離した腫瘍細胞の増殖を抑制し、アポトーシスを誘導した。また、ドキソルビシン、ミトキサントロン、メルファラン又はデキサメタゾンに耐性となった骨髄腫細胞株に対しても増殖抑制作用を示した。[23)、27)]

18.2.2 ボルテゾミブは、RPMI8226細胞株を移植した担癌マウスにおいて、腫瘍の増大を抑制し、延命効果を示した[24)、25)]。

19．有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：ボルテゾミブ（Bortezomib）

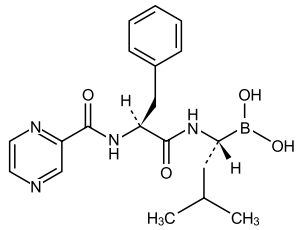
化学名：{(1*R*)-3-Methyl-1-[(2*S*)-3-phenyl-2-(pyrazine-2-carboxamido)propanamido]butyl} boronic acid

分子式：$C_{19}H_{25}BN_4O_4$

分子量：384.24

性　状：白色～微黄白色の粉末又は塊

化学構造式：



分配係数：k_0=100.87（pH1～8）

k_1＜0.1（pH8.5以上）

（1-オクタノール/水）

溶解性：2-プロパノール又はアセトニトリルに溶けにくい。

20．取扱い上の注意

包装開封後もバイアルを箱に入れて遮光保存すること。

21．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。

22．包装

3mg［1バイアル］

23．主要文献

1）ヤンセンファーマ株式会社：ベルケイド適正使用ガイド（肺障害発現例の情報含む）；2016
2）向井陽美，他：臨床血液．2011; 52: 1859-1869
3）独立行政法人　医薬品医療機器総合機構：医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書（ボルテゾミブ：原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫）2017; 1-52
4）Venkatakrishnan K，et al.：Clin Ther．2009; 31: 2444-2458
5）Hellmann A，et al.：Clin Pharmacokinet．2011; 50: 781-791
6）社内資料：ボルテゾミブの毒性試験（2006年10月20日承認、CTD2.6.2.4）
7）社内資料：ボルテゾミブの毒性試験（2006年10月20日承認、CTD2.6.6.3、2012年12月21日承認、CTD2.6.6.3）
8）社内資料：ボルテゾミブの染色体異常試験（2006年10月20日承認、CTD2.6.6.4）
9）Ogawa Y，et al.：Cancer Sci．2008; 99: 140-144
10）社内資料：ボルテゾミブの国内第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験（JPN-101）（2006年10月20日承認、CTD2.7.6.2.7）
11）Moreau P，et al.：Lancet Oncol．2011; 12: 431-440
12）社内資料：ボルテゾミブの蛋白結合率の検討（2006年10月20日承認、CTD2.6.4.4）
13）社内資料：ボルテゾミブの代謝の検討（2006年10月20日承認、CTD2.6.4.5）
14）社内資料：ボルテゾミブ代謝物の活性の検討（2006年10月20日承認、CTD2.6.2）
15）社内資料：腎機能障害患者におけるボルテゾミブの薬物動態試験（2006年10月20日承認、CTD2.5.3）
16）LoRusso PM，et al.：Clin Cancer Res．2012; 18: 2954-2963
17）Richardson PG，et al.：N Engl J Med．2005; 352: 2487-2498
18）San Miguel JF，et al.：N Engl J Med．2008; 359: 906-917
19）Mateos MV，et al.：J Clin Oncol．2010; 28: 2259-2266
20）社内資料：DMPB療法を検討した国際共同第Ⅲ相試験（MMY3007試験）（2019年8月22日承認、CTD 2.7.6.1）
21）Robak T，et al.：N Engl J Med．2015; 372: 944-953
22）社内資料：全身性ALアミロイドーシス患者に対する臨床成績（AMY3001試験）
23）Hideshima T，et al.：Cancer Res．2001; 61: 3071-3076
24）社内資料：ボルテゾミブの薬理作用（2006年10月20日承認、CTD2.6.2.2）
25）LeBlanc R，et al.：Cancer Res．2002; 62: 4996-5000
26）社内資料：ボルテゾミブの薬理作用（2006年10月20日承認、CTD2.6.2.2）
27）Wang M，et al.：Leukemia．2008; 22: 179-185

24．文献請求先及び問い合わせ先

ヤンセンファーマ株式会社 メディカルインフォメーションセンター
〒101-0065 東京都千代田区西神田3-5-2
フリーダイヤル 0120-183-275
https://www.janssenpro.jp

26．製造販売業者等

26.1 製造販売元

ヤンセンファーマ株式会社
〒101-0065 東京都千代田区西神田3-5-2

製造販売元
ヤンセンファーマ株式会社
〒101-0065 東京都千代田区西神田3-5-2

ベルケイド®、VELCADE®は、ミレニアム ファーマシューティカルズ インク．の登録商標です。

Pfizer

2024年3月作成（第1版）

002

日本標準商品分類番号
874291

貯　　法：2～8℃で保存
有効期間：24ヵ月

抗悪性腫瘍剤
抗 BCMA/CD3 二重特異性抗体
エルラナタマブ（遺伝子組換え）製剤

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品[注)]

エルレフィオ®皮下注44mg
エルレフィオ®皮下注76mg
ELREXFIO® S.C. Injection

	44mg	76mg
承認番号	30600AMX00121	30600AMX00122
販売開始	2024年5月	

注）注意-医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

1.1 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。

1.2 重度のサイトカイン放出症候群（CRS）及び免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群（ICANS）があらわれることがあるので、特に治療初期は入院管理等の適切な体制下で本剤の投与を行うこと。[8.1、11.1.1、11.1.2参照]

1.3 重度のCRSがあらわれることがあるので、CRSに対する前投与薬の投与等の予防的措置を行うとともに、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、製造販売業者が提供するCRS管理ガイダンス等に従い、適切な処置を行うこと。[7.2、8.2、11.1.1参照]

1.4 重度又は生命を脅かす神経学的事象（ICANS含む）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、製造販売業者が提供するICANS管理ガイダンス等に従い、適切な処置を行うこと。[8.3、8.4、11.1.2参照]

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	エルレフィオ皮下注44mg	エルレフィオ皮下注76mg
有効成分	1バイアル1.1mL中　エルラナタマブ（遺伝子組換え）44mg	1バイアル1.9mL中　エルラナタマブ（遺伝子組換え）76mg
添加剤	L-ヒスチジン1.23mg、L-ヒスチジン塩酸塩水和物2.94mg、精製白糖94mg、ポリソルベート80 0.2mg、エデト酸ナトリウム水和物0.06mg	L-ヒスチジン2.13mg、L-ヒスチジン塩酸塩水和物5.07mg、精製白糖162mg、ポリソルベート80 0.4mg、エデト酸ナトリウム水和物0.1mg

本剤はチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

3.2 製剤の性状

販売名	エルレフィオ皮下注 44mg	エルレフィオ皮下注 76mg
性状	無色～微褐色澄明～わずかに乳白光を呈する液	
pH	5.4～6.2	
浸透圧比	1.05（生理食塩液に対する比）	

4. 効能又は効果

再発又は難治性の多発性骨髄腫（標準的な治療が困難な場合に限る）

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 本剤による治療は、免疫調節薬、プロテアソーム阻害剤及び抗CD38モノクローナル抗体製剤を含む少なくとも3つの標準的な治療が無効又は治療後に再発した患者を対象とすること。[17.1.1参照]

5.2 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「17. 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。[17.1.1参照]

6. 用法及び用量

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

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 他の抗悪性腫瘍剤との併用における有効性及び安全性は確立していない。

7.2 本剤投与によるサイトカイン放出症候群（CRS）を軽減させるため、1日目、4日目及び8日目の投与については、本剤投与開始の約1時間前に、解熱鎮痛剤、副腎皮質ホルモン剤及び抗ヒスタミン剤を投与すること。[1.3、7.4、8.2、11.1.1参照]

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

副作用発現時の本剤の休薬又は中止基準

副作用	重症度[注)]	処置
サイトカイン放出症候群（CRS）	Grade1、2又は3（初発）	回復するまで本剤を休薬する。
	Grade3（再発）又はGrade4	本剤の投与を中止する。
免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群（ICANS）	Grade1、2又は3（初発）	回復するまで本剤を休薬する。
	Grade3（再発）又はGrade4	本剤の投与を中止する。
血液学的毒性	好中球数が500/μL未満	500/μL以上に回復するまで本剤を休薬する。
	発熱性好中球減少症	好中球数が1,000/μL以上に回復し発熱が治まるまで本剤を休薬する。
	ヘモグロビンが8g/dL未満	8g/dL以上に回復するまで本剤を休薬する。
	血小板数が25,000/μL未満 血小板数が25,000/μL～50,000/μLの間で出血がある	25,000/μL以上に回復し出血が治まるまで本剤を休薬する。
その他の非血液学的毒性	Grade3又は4	・Grade1以下又はベースラインに回復するまで本剤を休薬する。 ・回復しない場合は本剤の投与を中止する。

注）CRS及びICANSのGradeはASTCT 2019[1)]に準じ、その他の非血液学的毒性のGradeはNCI-CTCAE Version 5.0に準じる。

7.4 副作用等の理由による休薬後に本剤を再開する場合は、下表を参考に投与すること。以降は、用法・用量の投与スケジュールに準じること。[7.2参照]

休薬後に再開する場合の用量

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

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

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

8. 重要な基本的注意

8.1 サイトカイン放出症候群（CRS）及び免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群（ICANS）は投与初期に多く認められることから、少なくとも初回投与（12mg投与）後48時間及び2回目の投与（32mg投与）後24時間は必ず入院管理とし、以降の投与についても患者の状態に応じて入院管理を検討すること。［1.2、11.1.1、11.1.2参照］

8.2 CRSがあらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては、以下の事項に注意すること。［1.3、7.2、11.1.1参照］

8.2.1 CRSに対する前投与薬の投与等の予防的措置を行うこと。

8.2.2 本剤の投与中は発熱、低酸素症、悪寒、低血圧、頻脈、頭痛、肝酵素増加等について、観察を十分に行うこと。また、CRSが疑われる症状があらわれた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。

8.2.3 緊急時に備えてトシリズマブ（遺伝子組換え）を速やかに使用できるように準備しておくこと。

8.3 神経学的事象（ICANS含む）があらわれることがあるので、本剤の投与中は、失語症、意識レベルの変化、認知能力の障害、筋力低下、痙攣発作、脳浮腫等について、観察を十分に行うこと。また、ICANSが疑われる症状があらわれた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。［1.4、11.1.2参照］

8.4 神経学的事象（ICANS含む）として意識レベルの変化、痙攣発作等があらわれることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には十分注意させること。［1.4、11.1.2参照］

8.5 感染症（日和見感染症を含む）の発現若しくは悪化、又はサイトメガロウイルス感染等の再活性化があらわれることがあるので、本剤投与に先立ってニューモシスチス・イロベチイ等の感染の有無を確認すること。本剤投与前に適切な処置を行い、本剤の投与中は感染症の発現又は悪化に十分注意すること。［9.1.1、11.1.3参照］

8.6 血球減少があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与中は定期的に血液検査（血球数算定、白血球分画等）を実施すること。［11.1.4参照］

8.7 低γグロブリン血症があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与中は定期的に免疫グロブリンの値を測定すること。［11.1.5参照］

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 感染症を合併している患者

血球減少により感染症が悪化するおそれがある。［8.5、11.1.3参照］

9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後5ヵ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。［9.5参照］

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないことが望ましい。本剤を用いた生殖発生毒性試験は実施されていない。ヒトIgGは胎盤通過性があることが知られており、本剤の作用機序から、本剤の妊娠中の曝露により、B細胞リンパ球減少症及び発育遅延等、胎児に有害な影響を及ぼす可能性がある。［9.4参照］

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒト母乳中への移行に関するデータはないが、ヒトIgGは母乳中に移行することが知られている。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

10. 相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
生ワクチン又は弱毒生ワクチン	接種した生ワクチンの原病に基づく症状が発現した場合には適切な処置を行う。	本剤のBリンパ球傷害作用により発病するおそれがある。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 サイトカイン放出症候群（CRS）（57.9%）

異常が認められた場合には、製造販売業者が提供するCRS管理ガイダンス等に従い、本剤の投与中止、副腎皮質ホルモン剤、トシリズマブ（遺伝子組換え）の投与等の適切な処置を行うこと。［1.2、1.3、7.2、8.1、8.2参照］

11.1.2 神経学的事象（免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群（ICANS）含む）

頭痛（9.3%）、末梢性ニューロパチー（7.7%）、ICANS（3.3%）、錯乱状態（3.3%）、ギラン・バレー症候群（0.5%）、浮動性めまい（0.5%）、意識レベルの低下（頻度不明）、失神（頻度不明）等の神経学的事象があらわれることがある。異常が認められた場合には、製造販売業者が提供するICANS管理ガイダンス等に従い、本剤の投与中止、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。［1.2、1.4、8.1、8.3、8.4参照］

11.1.3 感染症

上気道感染（12.0%）、肺炎（4.9%）、敗血症（3.8%）、尿路感染（3.3%）、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎（1.6%）等の感染症があらわれることがある。また、サイトメガロウイルス感染等が再活性化することがある。［8.5、9.1.1参照］

11.1.4 血球減少

好中球減少症（36.1%）、貧血（26.8%）、リンパ球減少症（23.5%）、血小板減少症（18.6%）、白血球減少症（10.4%）、発熱性好中球減少症（2.2%）等があらわれることがある。［8.6参照］

11.1.5 低γグロブリン血症（8.2%）

異常が認められた場合には適切な処置（免疫グロブリン補充療法を定期的に行う等）を行うとともに、感染症の兆候等に対する観察を十分に行うこと。［8.7参照］

11.1.6 間質性肺疾患（1.6%）

異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、必要に応じて、胸部CT、血清マーカー等の検査を実施するとともに、適切な処置を行うこと。

11.2 その他の副作用

	10%以上	2%以上10%未満	2%未満
皮膚	発疹、皮膚乾燥	皮膚剥脱、紅斑、そう痒症、多汗症	手足症候群
消化器	下痢、悪心	嘔吐、腹痛、便秘	胃食道逆流性疾患、口内乾燥、口内炎
代謝	食欲減退	低カリウム血症、低マグネシウム血症	低リン血症、高カルシウム血症、腫瘍崩壊症候群、低アルブミン血症、低ナトリウム血症
精神・神経系		味覚異常、平衡障害	失神寸前の状態、不眠症
呼吸器		呼吸困難、咳嗽、口腔咽頭痛	湿性咳嗽、低酸素症、上気道咳症候群、鼻閉
筋骨格系		関節痛、骨痛、筋肉痛	筋痙縮、四肢痛、背部痛
肝臓		ALT増加、AST増加、ALP増加、GGT増加	LDH増加、血中ビリルビン増加
循環器		洞性頻脈	頻脈
眼		視覚障害	ドライアイ、眼充血
腎臓			急性腎障害、血中クレアチニン増加
その他	注射部位反応（36.6%）、疲労	発熱、悪寒、体重減少、C-反応性蛋白増加、浮腫	顔面浮腫、倦怠感、全身健康状態悪化、SARS-CoV-2検査陽性、インフルエンザ様疾患、サイトメガロウイルス検査陽性

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 使用前にバイアルに粒子や変色がないかを目視で確認すること。粒子又は変色が認められた場合には使用しないこと。

14.1.2 投与量に合わせて、バイアルから必要量を抜き取り、希釈せずに使用すること。

14.1.3 調製後は速やかに使用すること。直ちに使用しない場合はシリンジを2～30℃で保管し、4時間以内に使用すること。

14.1.4 本剤のバイアルは使い切りであり、保存剤を含まない。バイアルから必要量を1回抜き取った後は、バイアルごと残液を適切に廃棄すること。

14.1.5 本剤は、無菌的に調製を行うこと。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 本剤は皮下注射で投与すること。注射部位は腹部が推奨されるが、腹部に注射ができない場合は、大腿部を選択することもできる。

14.2.2 他の薬剤と混合しないこと。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

臨床試験において、本剤に対する抗体の産生が報告されている[2]。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 反復投与

日本人再発又は難治性の多発性骨髄腫患者4例に、1日目に本剤600μg/kg[注]、8日目に本剤1,000μg/kg[注]を皮下投与したときの可溶性B細胞成熟抗原（sBCMA）非結合型エルラナタマブ並びに総エルラナタマブ［sBCMA非結合型及びsBCMA結合型］の薬物動態パラメータを下表に示す[3]。

注）本剤の承認された用法及び用量は、下記のとおりである。
通常、成人にはエルラナタマブ（遺伝子組換え）として、1日目に12mg、4日目に32mgを1回皮下投与する。8日目以降は1回76mgを1週間間隔で皮下投与する。なお、24週間以上投与し、奏効が認められている場合は、投与間隔を2週間間隔とすること。

測定対象	投与量（μg/kg）	薬物動態パラメータ		
		AUC_{tau}（μg・day/mL）	C_{max}（μg/mL）	T_{max}[a)]（day）
非結合型エルラナタマブ	600	4.04（33）	0.853（39）	7.00（2.96-8.00）
	1000	5.83，15.1[b)]	2.10（91）	5.99（2.99-8.97）
総エルラナタマブ	600	21.2（42）	4.38（33）	7.00（2.96-8.00）
	1000	43.1，47.3[b)]	8.85（39）	2.98（2.08-5.98）

幾何平均値（%幾何変動係数）
a）中央値（最小値-最大値）
b）個別値（2例）

再発又は難治性の多発性骨髄腫患者（日本人を含む）に、1サイクルを28日とし、第1サイクルの第1日目及び第4日目にそれぞれ本剤12及び32mgを皮下投与、第1サイクルの第8日目以降は76mgを1週間に1回皮下投与したときの第7サイクル（定常状態）における非結合型エルラナタマブ及び総エルラナタマブのトラフ濃度を下表に示す[4]。

測定対象	例数	トラフ濃度（μg/mL）
非結合型エルラナタマブ	36	33.8（62）
総エルラナタマブ	36	35.7（56）

幾何平均値（%幾何変動係数）

再発又は難治性の多発性骨髄腫患者321例（日本人を含む）のデータを用いて、母集団薬物動態解析を実施した。第1日目及び第4日目にそれぞれ本剤12及び32mgを皮下投与、第8日目以降は76mgを1週間に1回24週間皮下投与し、その後2週間に1回皮下投与したときの、定常状態における非結合型エルラナタマブの薬物動態パラメータの推定値を下表に示す[5]。また、母集団薬物動態解析に基づき、非結合型エルラナタマブの半減期の幾何平均値は22日と推定された[6]。

週	薬物動態パラメータ[a)]		
	C_{avg}[b)]（μg/mL）	C_{max}（μg/mL）	C_{trough}（μg/mL）
24週目	32.7（49）	33.6（48）	31.2（50）
48週目	18.4（57）	20.1（55）	15.9（64）

幾何平均値（%幾何変動係数）
a）奏効が認められた患者における結果
b）平均血清中濃度

16.2 吸収

母集団薬物動態解析に基づき、皮下投与時のエルラナタマブの絶対的バイオアベイラビリティの平均値は56.2%と推定された[7]。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国際共同第Ⅱ相試験（C1071003試験）

免疫調節薬、プロテアソーム阻害剤及び抗CD38モノクローナル抗体製剤のそれぞれ少なくとも1剤による前治療歴を有する（ただし、前治療のレジメン数を問わない）再発又は難治性の多発性骨髄腫患者[注1)] 187例（日本人患者12例を含む）を対象として、本剤の有効性及び安全性を検討する非盲検非対照第Ⅱ相試験を実施した。本試験では、B細胞成熟抗原（BCMA）を標的とした治療による治療歴のない患者をコホートA（日本人患者12例を含む123例）、BCMAを標的とした抗体薬物複合体又はキメラ抗原受容体T細胞療法による治療歴のある患者をコホートB（64例）にそれぞれ組み入れた。

用法・用量は、1サイクルを28日間とし、第1サイクルの第1日目及び第4日目にそれぞれ本剤12及び32mgを皮下投与[注2)]、第1サイクルの第8日目以降は76mgを1週間に1回皮下投与し、疾患進行又は投与中止基準に該当するまで投与を継続した。また、76mgの週1回投与を少なくとも6サイクル実施し、部分奏効以上の奏効が2ヵ月以上持続している場合、投与間隔を2週間に1回に変更した。

主要評価項目とされた中央判定[注3)]による奏効率（%）（部分奏効以上の最良総合効果を示した患者の割合）は、コホートAで61.0（95%信頼区間：51.8，69.6）（75/123例）、コホートBで29.7（95%信頼区間：18.9，42.4）（19/64例）であった（データカットオフ日：2022年6月17日）[8]。

本剤が投与された183例[注4)]（日本人患者12例を含む）中167例（91.3%）に副作用が認められた。主な副作用は、サイトカイン放出症候群106例（57.9%）、注射部位反応67例（36.6%）、好中球減少症66例（36.1%）、貧血49例（26.8%）、疲労47例（25.7%）、リンパ球減少症43例（23.5%）、血小板減少症34例（18.6%）、食欲減退28例（15.3%）等であった（データカットオフ日：2022年10月14日）。［5.1、5.2参照］

注1）免疫調節薬、プロテアソーム阻害剤及び抗CD38モノクローナル抗体製剤のそれぞれ少なくとも1剤に対して難治性を示し、かつ直近の治療に対して再発又は難治性の患者が対象とされた。
注2）最初に組み入れられたコホートAの4例は、第1日目に本剤44mgが投与され、第1サイクルの第8日目以降から76mgが週に1回投与された。
注3）国際骨髄腫ワーキンググループの効果判定規準に従った判定
注4）本剤44mgの投与後に76mgの週1回投与を受けたコホートAの4例を除く。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

エルラナタマブは、B細胞成熟抗原（BCMA）及びCD3に対するヒト化免疫グロブリン（Ig）G2二重特異性モノクローナル抗体である。エルラナタマブは、T細胞の細胞膜上に発現するCD3と骨髄腫細胞の細胞膜上に発現するBCMAの両者に結合することによりT細胞を活性化し、BCMA陽性の腫瘍細胞を傷害すると考えられる。

18.2 抗腫瘍作用

エルラナタマブは、ヒトCD3陽性T細胞の存在下において、BCMAを発現するヒト多発性骨髄腫由来細胞株（MM.1S、OPM2、MOLP8等）に対して増殖抑制作用を示した（*in vitro*）[9]。

エルラナタマブは、ヒト多発性骨髄腫由来細胞株（MM.1S、OPM2及びMOLP8）を尾静脈内に移植し、ヒトT細胞を腹腔内移植したインターロイキン2受容体γ鎖の完全欠損を有する非肥満型糖尿病/重症複合型免疫不全マウスにおいて、腫瘍増殖抑制作用を示した（*in vivo*）[10]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：エルラナタマブ（遺伝子組換え）
Elranatamab（Genetical Recombination）（JAN）

分子式：抗BCMA-H鎖　$C_{2144}H_{3310}N_{570}O_{662}S_{19}$
抗CD3ε-H鎖　$C_{2194}H_{3390}N_{602}O_{669}S_{18}$
抗BCMA-L鎖　$C_{1041}H_{1614}N_{280}O_{336}S_{6}$

抗CD3ε-L鎖　$C_{1061}H_{1654}N_{286}O_{343}S_6$

本質：エルラナタマブは、B細胞成熟抗原（BCMA）及びCD3ε鎖に対する遺伝子組換え二重特異性モノクローナル抗体であり、抗BCMA抗体はヒトIgG2に由来し、抗CD3ε抗体の相補性決定部はマウス抗体に、その他はヒトIgG2に由来する。抗BCMA-H鎖の6つのアミノ酸残基が置換（C218E, P223E, D259A, A324S, P325S, L362E）されている。また、抗CD3ε-H鎖の7つのアミノ酸残基が置換（C224R, E226R, P229R, D265A, A330S, P331S, K409R）されている。エルラナタマブは、CHO細胞により産生される。エルラナタマブは、441個のアミノ酸残基からなる抗BCMA-H鎖（γ2鎖）1本、447個のアミノ酸残基からなる抗CD3ε-H鎖（γ2鎖）1本、215個のアミノ酸残基からなる抗BCMA-L鎖（κ鎖）1本及び219個のアミノ酸残基からなる抗CD3ε-L鎖（κ鎖）1本で構成される糖タンパク質（分子量：約149,000）である。

20. 取扱い上の注意

20.1 包装開封後も光曝露を避けるため、バイアルを箱に入れて保存すること。

20.2 バイアルを凍結したり、振盪しないこと。

21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

21.2 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

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

22. 包装

〈エルレフィオ皮下注44mg〉

1.1mL［1バイアル］

〈エルレフィオ皮下注76mg〉

1.9mL［1バイアル］

23. 主要文献

1) Lee D. W, et al.：Biol Blood Marrow Transplant. 2019；25：625-638.
2) 免疫原性（2024年3月26日承認、CTD2.7.2.4.1）
3) 国内第Ⅰ相試験（C1071002試験）（2024年3月26日承認、CTD2.7.2.2.2.3.1）
4) 国際共同第Ⅱ相試験（C1071003試験）（2024年3月26日承認、CTD2.7.2.2.3.3.1）
5) 母集団薬物動態解析（2024年3月26日承認、CTD2.7.2.3.3）
6) 消失（2024年3月26日承認、CTD2.7.2.3.2.4）
7) 吸収（2024年3月26日承認、CTD2.7.2.3.2.1）
8) 国際共同第Ⅱ相試験（C1071003試験）（2024年3月26日承認、CTD2.7.3.2.1）
9) 効力を裏付ける試験（*in vitro*）（2024年3月26日承認、CTD2.6.2.2.1）
10) 効力を裏付ける試験（*in vivo*）（2024年3月26日承認、CTD2.6.2.2.2）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

ファイザー株式会社
Pfizer Connect/メディカル・インフォメーション
〒151-8589　東京都渋谷区代々木3-22-7
TEL　0120-664-467

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

ファイザー株式会社
東京都渋谷区代々木3-22-7

Ⓡ登録商標

1.8. 添付文書（案）

＊添付文書（案）は審査段階のものであり、
最新の添付文書を参照すること。

＊新薬承認情報提供時に記載

202x 年 xx 月作成（第 1 版）

日本標準商品分類番号
874291

貯　　法：　2～8℃で保存
有効期間：　60 ヵ月

抗悪性腫瘍剤
微小管阻害薬結合ヒト化抗 BCMA モノクローナル抗体
ベランタマブ　マホドチン（遺伝子組換え）製剤

ブーレンレップ点滴静注用 100mg

BLENREP for I.V. infusion

規制区分：
生物由来製品、
劇薬、
処方箋医薬品[注)]
注）注意―医師等の処方箋により使用すること

承認番号	
販売開始	

1. 警告

1.1 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。

1.2 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。［7.3、7.4、8.1、9.1.1、11.1.1 参照］

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ブーレンレップ点滴静注用 100mg
有効成分	1 バイアル中 ベランタマブ　マホドチン（遺伝子組換え） 110mg [注)] 本剤の調製方法に基づき、日局注射用水 2mL に溶解した溶液 2mL 中に含まれる量は 100mg である。
添加剤	クエン酸ナトリウム水和物　14.74mg クエン酸水和物　1.011mg トレハロース水和物　166.32mg エデト酸ナトリウム水和物　0.0418mg ポリソルベート 80　0.440mg

本剤は遺伝子組換え技術によりチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

注）注射液吸引時の損失を考慮し、1 バイアルから 100mg を注射するに足る量を確保するために過量充てんされている。

3.2 製剤の性状

販売名	ブーレンレップ点滴静注用 100mg
剤形・性状	白色～黄色の均一な粉末の凍結乾燥注射剤で、溶解後は無色～黄色、黄褐色又は褐色の澄明～乳白光を呈する液
pH	5.9～6.5（溶解後）
浸透圧比（生理食塩液に対する比）	1.0～1.3（溶解後）

4. 効能又は効果

再発又は難治性の多発性骨髄腫

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 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。

5.2 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「17. 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。［17.1.1、17.1.2 参照］

6. 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、2.5mg/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 2.5mg/kg、2 回目は 1.9mg/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。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 本剤と併用する抗悪性腫瘍剤の投与に際しては、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、投与すること。［17.1.1、17.1.2 参照］

7.2 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。

7.3 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。［1.2、7.4、8.1、11.1.1参照］

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	ポマリドミド及びデキサメタゾン併用投与
通常投与量	2.5mg/kg を 3 週間間隔で投与する。	初回は 2.5mg/kg、2 回目以降は 1.9mg/kg を 4 週間間隔で投与する。
1段階減量	1.9mg/kg を3週間間隔で投与する。	1.9mg/kg を8週間間隔で投与する。
2段階減量	非該当	1.4mg/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、周辺部上皮下混濁、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）、中心部の上皮下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： • 2.5mg/kgの場合、1.9mg/kgに減量し投与を継続する[注6)]。 • 1.9mg/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。 • 2.5mg/kgの場合、回復後、1.9mg/kgで投与を再開する。 • 1.9mg/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： • 2.5mg/kgの場合、1.9mg/kgで投与を再開する。 • 1.9mg/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。 • 2.5mg/kg の場合、回復後、1.9mg/kg で投与を再開する。 • 1.9mg/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。 • 2.5mg/kg の場合、回復後、1.9mg/kg で投与を再開する。 • 1.9mg/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 Version 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材等を参照すること。

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 1.9mg/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

7.4 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。［1.2、7.3、8.1、11.1.1 参照］

8. 重要な基本的注意

8.1 眼障害があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては、以下の事項に注意すること。［1.2、7.3、7.4、9.1.1、11.1.1 参照］

8.1.1 本剤の投与開始前に眼科医による診察を実施すること。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。2 回目の投与から休薬又は減量を要する場合や、長期の休薬を要する場合があるため、「7.用法及び用量に関連する注意」の項を参考に対処すること。

8.1.2 眼の異常が認められた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導し、眼科医による評価を行うこと。

8.1.3 ドライアイ等の眼症状を軽減するため、本剤投与中は防腐剤を含まない人工涙液を 1 日 4 回以上投与するよう患者を指導すること。

8.1.4 本剤投与中はコンタクトレンズの装着を避けるよう患者を指導すること。

8.2 本剤の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認められているため、自動車の運転や機械の操作等を行う際に注意するよう患者を指導すること。［11.1.1 参照］

8.3 血球減少があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び本剤投与中は定期的に血液検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。［11.1.2 参照］

8.4 感染症（日和見感染症を含む）の発現若しくは悪化があらわれることがあるので、本剤投与に先立ってニューモシスチス・イロベチイ等の感染の有無を確認すること。本剤投与前に適切な処置を行い、本剤投与中は感染症の発現又は悪化に十分注意すること。［9.1.2、11.1.3 参照］

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 角膜上皮疾患（軽度の点状角膜症を除く）を合併している患者

眼障害の発現又は増悪リスクが高まるおそれがある。なお、臨床試験において、当該患者は除外された。［1.2、8.1、11.1.1 参照］

9.1.2 感染症を合併している患者

血球減少により感染症が悪化するおそれがある。［8.4、11.1.3 参照］

9.4 生殖能を有する者

9.4.1 妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後 4 ヵ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。［9.5、15.2.1 参照］

9.4.2 男性には、本剤投与中及び最終投与後 6 ヵ月間においてバリア法（コンドーム）を用いて避妊する必要性について説明すること。［15.2.1 参照］

9.5 妊婦

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こと。ヒト IgG は胎盤通過性があることが知られており、本剤は胎児に移行する可能性がある。本剤は遺伝毒性及び細胞毒性を示すため、本剤を妊婦に投与した場合、胚・胎児毒性が認められる可能性がある。［9.4.1、9.6、15.2.1 参照］

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。本剤のヒト乳汁への移行性に関するデータはないが、ヒト IgG は乳汁中へ移行することが知られており、乳児が乳汁を介して摂取した場合、乳児に重篤な副作用が発現するおそれがある。［9.5、15.2.1 参照］

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 眼障害

視力低下（90.2%）、角膜検査所見（角膜症等）（86.6%）、霧視（69.2%）、羞明（43.8%）、視力障害（11.5%）、角膜潰瘍（1.2%）等があらわれることがある。特に、角膜上皮欠損や角膜潰瘍（感染性角膜炎及び潰瘍性角膜炎を含む）が疑われる眼症状があらわれた場合には、速やかに患者を眼科に受診させ、適切な処置を行うこと。［1.2、7.3、7.4、8.1、8.2、9.1.1 参照］

11.1.2 血球減少

血小板減少症（70.4%）、好中球減少症（30.3%）、貧血（11.5%）、リンパ球減少症（9.1%）、白血球減少症（8.3%）、発熱性好中球減少症（1.0%）等があらわれることがある。消化管出血及び頭蓋内出血を含む重篤な出血を起こす可能性がある。［8.3 参照］

11.1.3 感染症

肺炎（10.5%）、上気道感染（5.1%）、尿路感染（1.2%）、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎（1.0%）、敗血症（0.5%）、サイトメガロウイルス感染（0.2%）等があらわれることがある。［8.4、9.1.2 参照］

11.1.4 間質性肺疾患（0.7%）

異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、必要に応じて、胸部 CT、血清マーカー等の検査を実施するとともに、適切な処置を行うこと。

11.2 その他の副作用

	10%以上	10%未満
神経系障害	末梢性ニューロパチー	失神
眼障害	ドライアイ（51.3%）、眼の異物感（48.7%）、眼刺激（42.1%）、眼痛（30.3%）	流涙増加、複視、眼そう痒症、眼部不快感
胃腸障害	下痢、便秘	悪心、嘔吐
腎および尿路障害		アルブミン尿
一般・全身障害および投与部位の状態	疲労	発熱
臨床検査	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、クレアチンホスホキナーゼ増加
傷害、中毒および処置合併症		Infusion reaction

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤の溶解及び希釈は無菌的に操作すること。

14.1.2 溶解方法

(1) 溶解前にバイアルを冷蔵庫から取り出し、約 10 分間静置して室温に戻すこと。

(2) 1 バイアルに注射用水 2mL を加え、静かに回転させながら混和する。振とうは避けること。

(3) 溶解後に粒子や変色がないことを目視で確認すること。溶解後の液は無色～黄色、黄褐色又は褐色の澄明～乳白光を呈する。半透明～白色のタンパク質性粒子以外の異物が認められる場合は使用しないこと。

(4) 溶解後は速やかに希釈すること。速やかに希釈できない場合は、凍結を避けて 25℃以下で保存し、4 時間以内に希釈すること。

14.1.3 希釈方法

(1) 患者の体重より計算した必要量をバイアルから抜き取り、最終濃度 0.2～2mg/mL になるように生理食塩液の点滴バッグに加える。静かに転倒混和し、振とうは避けること。

(2) 点滴バッグはポリ塩化ビニル製又はポリオレフィン製が望ましい。

(3) 希釈後は速やかに使用すること。速やかに使用できない場合は、凍結を避けて 25℃以下で保存し、6 時間以内に投与を完了すること。2～8℃で保存する場合は、使用前に最長 24 時間保存できる。希釈後の溶液を保存した場合は、20～25℃に戻した後に使用すること。

(4) 未使用の調製後溶液及び投与後の残液は適切に廃棄すること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 本剤は、注射用水で溶解後、生理食塩液で希釈して独立したラインにより投与するものとし、他の注射剤等と混合しないこと。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 臨床試験において、皮膚癌、消化器癌等の二次性悪性腫瘍が認められたとの報告がある。

15.1.2 臨床試験において、本剤に対する抗体の産生が報告されている。

15.1.3 再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象に、本剤単独[注)]投与の有効性及び安全性をポマリドミド及びデキサメタゾンとの併用投与（対照群）と比較することを目的とした国際共同第Ⅲ相試験において、主要評価項目である無増悪生存期間について、ハザード比［95%CI］は 1.03［0.72, 1.47］であり、対照群に対する本剤単独投与群の統計学的な有意差は示されなかった。

注）本剤単独の用法及び用量は承認されていない。

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 本剤は、ヒトリンパ球を用いた *in vitro* 小核試験において染色体異常誘発性が認められた。［9.4.1、9.4.2、9.5、9.6 参照］

15.2.2 ラットにおいて臨床曝露量（2.5mg/kg 投与時）の約 4.0 倍に相当する用量で卵巣の黄体化未破裂卵胞が認められた。ラットで臨床曝露量の約 1.9 倍及びサルで約 3.9 倍の曝露に相当する用量で精巣の精細管変性及び萎縮が認められた。

15.2.3 ラット及びウサギにおいて、臨床曝露量の約 1.1 倍及び約 6.6 倍の曝露に相当する用量で角膜上皮の単細胞壊死及び／又は角膜上皮細胞の有糸分裂増加が認められた。ウサギでは、表層角膜混濁及び血管新生を伴う角膜間質の炎症が認められた。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単剤投与

再発又は難治性の多発性骨髄腫の日本人患者 12 例に本剤 2.5mg/kg 単剤[注)] を 3 週間間隔で 30 分以上かけて点滴静注した時の、ベランタマブ　マホドチン及び cys-mcMMAF の日本人患者における血漿中濃度推移図及び薬物動態パラメータを以下に示す。

血漿中ベランタマブ　マホドチンの蓄積は限定的だった。

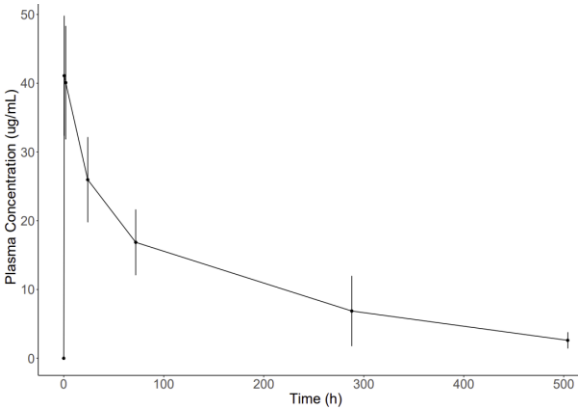


図 1 単剤投与時の投与 1 回目における日本人患者のベランタマブ　マホドチンの血漿中濃度推移図（平均値±標準偏差）

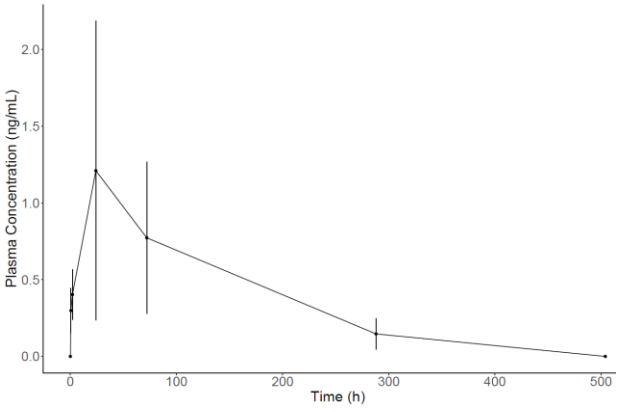


図 2 単剤投与時の投与 1 回目における日本人患者の cys-mcMMAF の血漿中濃度推移図（平均値±標準偏差）

表 1 単剤投与時の日本人患者におけるベランタマブ　マホドチン及び cys-mcMMAF の薬物動態パラメータ（投与 1 回目及び 3 回目）

		例数	薬物動態パラメータ	
ベランタマブ　マホドチン	投与 1 回目	12	Cmax (μg/mL)	41.4 (19.9)
		12	Tmax (h)	1.50 (0.617, 2.10)
		9	$AUC_{0-\tau}$ (μg·h/mL)	4590 (32.1)
	投与 3 回目	3	Cmax (μg/mL)	46.5 (47.7)
		3	Tmax (h)	1.92 (0.900, 2.03)
		3	$AUC_{0-\tau}$ (μg·h/mL)	5490 (63.1)
cys-mcMMAF	投与 1 回目	12	Cmax (ng/mL)	0.968 (76.3)
		12	Tmax (h)	23.8 (22.4, 48.0)
		9	AUC_{0-168} (ng·h/mL)	73.2 (40.3)
	投与 3 回目	3	Cmax (ng/mL)	0.676 (59.4)
		3	Tmax (h)	23.9 (20.5, 24.1)
		3	AUC_{0-168} (ng·h/mL)	65.9 (48.7)

幾何平均値（%変動係数）、Tmax：中央値（最小値, 最大値）

16.1.2 ボルテゾミブ及びデキサメタゾンとの併用投与

再発又は難治性の多発性骨髄腫患者 242 例（日本人患者 2 例を含む）に、ボルテゾミブ及びデキサメタゾンと併用で、本剤 2.5mg/kg を 3 週間間隔で 30 分以上かけて点滴静注した時の、投与 1 回目におけるベランタマブ　マホドチン及び cys-mcMMAF の薬物動態パラメータを以下に示す。

表 2 ボルテゾミブ及びデキサメタゾンと併用投与時のベランタマブ　マホドチン及び cys-mcMMAF の薬物動態パラメータ（投与 1 回目）

	例数 [a)]	薬物動態パラメータ	
ベランタマブ　マホドチン	73	Cmax (μg/mL)	46.77 (35.6)
	73	Tmax (h)	1.43 (0.08, 2.77)
	56	$AUC_{0-\tau}$ (μg·h/mL)	3968 (32.6)
cys-mcMMAF	70	Cmax (ng/mL)	1.09 (48.1)
	70	Tmax (h)	23.3 (0.7, 91.4)
	59	AUC_{0-168} (ng·h/mL)	95.1 (37.2)

幾何平均値（%変動係数）、Tmax：中央値（最小値, 最大値）

a) 日本人患者 2 例を含む

16.1.3 ポマリドミド及びデキサメタゾンとの併用投与

再発又は難治性の多発性骨髄腫患者 150 例（日本人患者 3 例を含む）に、ポマリドミド及びデキサメタゾンと併用で、初回は本剤 2.5mg/kg、2 回目以降は本剤 1.9mg/kg を 4 週間間隔で 30 分以上かけて点滴静注した時の、投与 1 回目におけるベランタマブ　マホドチン及び cys-mcMMAF の薬物動態パラメータを以下に示す。

表 3 ポマリドミド及びデキサメタゾンと併用投与時のベランタマブ　マホドチン及び cys-mcMMAF の薬物動態パラメータ（投与 1 回目）

	例数 a)	薬物動態パラメータ	
ベランタマブ マホドチン	57	Cmax (μg/mL)	47.49 (39.6)
	57	Tmax (h)	1.75 (0.50, 163.22)
	37	$AUC_{0-\tau}$ (μg·h/mL)	4958 (25.8)
cys-mcMMAF	54	Cmax (ng/mL)	0.99 (50.5)
	54	Tmax (h)	23.7 (0.5, 72.0)
	41	AUC_{0-168} (ng·h/mL)	85.3 (34.2)

幾何平均値（%変動係数）、Tmax：中央値（最小値, 最大値）
a）日本人患者 3 例を含む

16.3 分布

16.3.1 分布容積

再発又は難治性の多発性骨髄腫患者におけるベランタマブ　マホドチンの定常状態の分布容積の幾何平均値は 10.8L であった（母集団薬物動態解析）。

16.3.2 血漿蛋白結合率

本剤の構成成分である cys-mcMMAF のヒト血漿蛋白結合率は 11.3～50.9%であり、濃度依存性を示した（*in vitro*、0.5～50ng/mL）。

16.4 代謝

Cys-mcMMAF の代謝クリアランスはわずかであった（*in vitro*）。

16.5 排泄

再発又は難治性の多発性骨髄腫患者におけるベランタマブ　マホドチンの初回投与時及び定常状態時のクリアランスの幾何平均値は 0.901L/day 及び 0.605L/day であり、$t_{1/2}$ の幾何平均値は約 13 日及び約 17 日であった（母集団薬物動態解析）。

再発又は難治性の多発性骨髄腫患者に本剤 2.5mg/kg 単剤[注)] を 30 分以上かけて点滴静注した時、尿中には cys-mcMMAF の未変化体が投与量の約 18%検出され、代謝物は認められなかった（外国人データ）。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

本剤 2.5mg/kg 単剤[注)] を 30 分以上かけて点滴静注した時、正常な腎機能又は軽度の腎機能障害（eGFR：60mL/min/1.73m^2 以上）患者（8 例）に対する重度の腎機能障害（eGFR が 15mL/min/1.73m^2 以上、30mL/min/1.73m^2 未満）患者（8 例）のベランタマブ　マホドチンの Cmax 及び $AUC_{0-\tau}$ の幾何平均値の比はそれぞれ 0.768 及び 0.841、cys-mcMMAF の Cmax 及び AUC_{0-168} の幾何平均値の比はそれぞれ 0.436 及び 0.558 であった（外国人データ）。

16.6.2 肝機能障害患者

軽度及び中等度の肝機能障害を有する再発又は難治性の多発性骨髄腫患者（軽度（総ビリルビン値が基準値上限の 1.0 倍超～1.5 倍以下、又は AST が基準値上限の 1.0 倍超）116 例、中等度（総ビリルビン値が基準値上限の 1.5 倍超～3.0 倍以下）5 例）を含む母集団薬物動態解析の結果、肝機能はベランタマブ　マホドチンの薬物動態に影響を及ぼす共変量ではなかった。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 その他

Cys-mcMMAF は、有機アニオン輸送ポリペプチド（OATP）1B1、OATP1B3、多剤耐性関連タンパク質（MRP）1、MRP2、MRP3 及び P 糖タンパク質（P-gp）の基質である（*in vitro*）。

注）本剤の承認された用法及び用量は、下記のとおりである。

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、2.5mg/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 2.5mg/kg、2 回目は 1.9mg/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。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国際共同第Ⅲ相試験（DREAMM-7 試験）

1 レジメン以上の前治療歴[注 1)] を有する再発又は難治性の多発性骨髄腫患者 494 例（日本人患者 2 例を含む）を対象とし、本剤、ボルテゾミブ及びデキサメタゾン併用療法（BelaVd 療法[注 2)～4)]）とダラツムマブ、ボルテゾミブ及びデキサメタゾン併用療法（DVd 療法[注 3)～5)]）との有効性及び安全性を比較検討する、ランダム化非盲検国際共同第Ⅲ相試験を実施した。主要評価項目である中央判定による無増悪生存期間（PFS）の中央値は、BelaVd 群で 36.6 ヵ月（95%信頼区間：28.4～未到達）、DVd 群で 13.4 ヵ月（95%信頼区間：11.1～17.5）であり、BelaVd 群で統計学的に有意な PFS の延長が示された［ハザード比：0.41、95%信頼区間：0.31～0.53 [注 6)]、p<0.00001（層別 log-rank 検定）、有意水準片側 0.017462］（2023 年 10 月 2 日データカットオフ）。

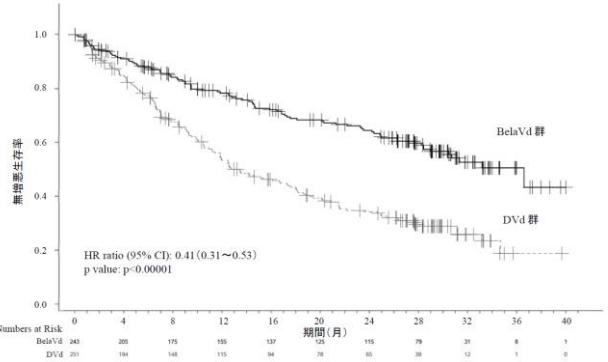


図 1 無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線（DREAMM-7 試験）

注 1）ダラツムマブ又はボルテゾミブ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ボルテゾミブに対して抵抗性を有する患者、又は抗 B 細胞成熟抗原（BCMA）療法による前治療歴を有する患者は除外された。

注 2)本剤の用法及び用量：2.5mg/kg を 3 週間間隔で点滴静注した。

注 3）ボルテゾミブの用法及び用量：21 日間を 1 サイクルとし、1.3mg/m^2 を週 2 回（1、4、8 及び 11 日目）8 サイクルまで皮下投与した。

注 4）デキサメタゾンの用法及び用量：21 日間を 1 サイクルとし、8 サイクルまで 20mg（75 歳超、BMI が 18.5kg/m^2 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、10mg に減量）を 1、2、4、5、8、9、11 及び 12 日目に静脈内投与又は経口投与した。
注 5）ダラツムマブの用法及び用量：1～8 サイクルまでは 21 日間を 1 サイクル、9 サイクル以降は 28 日間を 1 サイクルとし、1 回 16mg/kg を、1 週間間隔（第 1～3 サイクル）、3 週間間隔（第 4～8 サイクル）及び 4 週間間隔（第 9 サイクル以降）で点滴静注した。
注 6）有意水準に対応した 96.51%信頼区間は、0.30～0.54
副作用発現頻度[注 7)]は、BelaVd 群で 100%（252/252 例）であった。主な副作用は、血小板減少症 66.3%（167/252 例）、霧視 64.7%（163/252 例）、ドライアイ 48.4%（122/252 例）、羞明 45.2%（114/252 例）、眼の異物感 42.5%（107/252 例）、眼刺激 39.3%（99/252 例）、眼痛 29.8%（75/252 例）、末梢性感覚ニューロパチー24.6%（62/252 例）、血小板数減少 21.0%（53/252 例）、下痢 20.6%（52/252 例）等であった。［5.2、7.1 参照］
注 7）日本人拡大コホートの 10 例を含む

17.1.2 国際共同第Ⅲ相試験（DREAMM-8 試験）

1 レジメン以上の前治療歴[注 1)]を有する再発又は難治性の多発性骨髄腫患者 302 例（日本人患者 9 例を含む）を対象とし、本剤、ポマリドミド及びデキサメタゾン併用療法（BelaPd 療法[注 2)～4)]）とポマリドミド、ボルテゾミブ及びデキサメタゾン併用療法（PVd 療法[注 5)～7)]）との有効性及び安全性を比較検討する、ランダム化非盲検国際共同第Ⅲ相試験を実施した。主要評価項目である中央判定による PFS の中央値は、BelaPd 群で未到達（95%信頼区間：20.6～未到達）、PVd 群で 12.7 ヵ月（95%信頼区間：9.1～18.5）であり、BelaPd 群で統計学的に有意な PFS の延長が示された［ハザード比：0.52、95%信頼区間：0.37～0.73[注 8)]、p<0.001（層別 log-rank 検定）、有意水準片側 0.013361］（2024 年 1 月 29 日データカットオフ）。

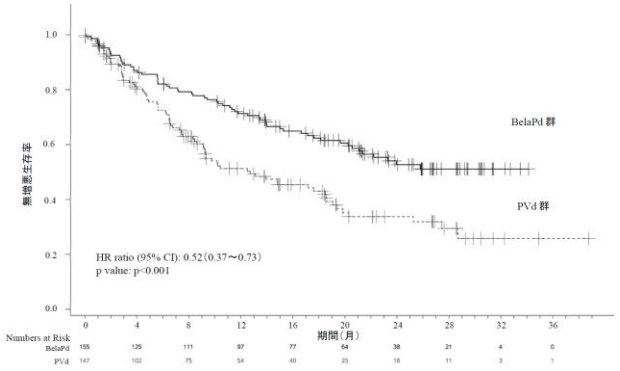


図 2 無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線（DREAMM-8 試験）

注 1）レナリドミドを含む 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、ポマリドミドの前治療歴がある若しくは忍容性がない、ボルテゾミブに対する忍容性がない若しくは抵抗性がある、又は抗 B 細胞成熟抗原（BCMA）療法の前治療歴がある患者は除外された。
BelaPd 群：
注 2）本剤の用法及び用量：初回は 2.5mg/kg、2 回目以降は 1.9mg/kg を 4 週間間隔で点滴静注した。
注 3）ポマリドミドの用法及び用量：28 日間を 1 サイクルとし、4mg を 1 日 1 回、1～21 日目まで経口投与した。
注 4）デキサメタゾンの用法及び用量：28 日間を 1 サイクルとし、40mg（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、20mg に減量可能）を 1 週間間隔で経口投与した。
PVd 群：
注 5）ポマリドミドの用法及び用量：21 日間を 1 サイクルとし、4mg を 1 日 1 回、1～14 日目まで経口投与した。
注 6）ボルテゾミブの用法及び用量：21 日間を 1 サイクルとし、1.3mg/m^2 を週 2 回（1、4、8 及び 11 日目）8 サイクルまで皮下投与した。9 サイクル以降は各サイクルの 1 及び 8 日目に皮下投与した。
注 7）デキサメタゾンの用法及び用量：21 日間を 1 サイクルとし、8 サイクルまで 20mg（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、10mg に減量可能）を 1、2、4、5、8、9、11 及び 12 日目に経口投与した。9 サイクル以降は各サイクルの 1、2、8、9 日目に経口投与した。
注 8）有意水準に対応した 97.33%信頼区間は、0.35～0.76
副作用発現頻度[注 9)]は、BelaPd 群で 94.9%（149/157 例）であった。主な副作用は、霧視 76.4%（120/157 例）、眼の異物感 58.6%（92/157 例）、ドライアイ 56.1%（88/157 例）、眼刺激 46.5%（73/157 例）、羞明 41.4%（65/157 例）、好中球減少症 38.2%（60/157 例）、眼痛 31.2%（49/157 例）、血小板減少症 31.2%（49/157 例）、視力低下 21.0%（33/157 例）、点状角膜炎 19.1%（30/157 例）等であった。［5.2、7.1 参照］
注 9）日本人拡大コホートの 7 例を含む

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ベランタマブ　マホドチンは、B 細胞成熟抗原（BCMA）に対するヒト化 IgG1 モノクローナル抗体と、微小管重合阻害作用を有する MMAF を、ペプチドリンカーを介して結合させた抗体薬物複合体である。ベランタマブ　マホドチンは、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ペプチドリンカーと MMAF の複合体がアポトーシス誘導作用を示すこと等により、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている。

18.2 抗腫瘍作用

18.2.1 *In vitro* 試験

ベランタマブ　マホドチンは、ヒト多発性骨髄腫（MM）由来 NCI-H929 及び JJN3 細胞株に対して増殖抑制作用を示した。

18.2.2 *In vivo* 試験

ベランタマブ　マホドチンは、ヒト MM 由来 NCI-H929 及び OPM-2 細胞株をそれぞれ皮下移植した重症複合型免疫不全マウスにおいて、腫瘍増殖抑制作用を示した。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：ベランタマブ　マホドチン（遺伝子組換え）
Belantamab Mafodotin (Genetical Recombination) (JAN)

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（$C_{49}H_{76}N_6O_{11}$；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（γ1 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。

分　子　式：　マホドチン

$C_{49}H_{76}N_6O_{11}$

抗体部分

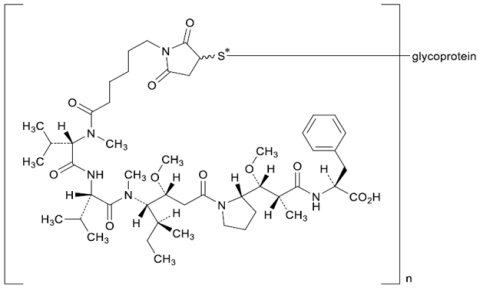
$C_{6484}H_{10008}N_{1728}O_{2030}S_{44}$（タンパク質部分、4 本鎖）

H 鎖 $C_{2199}H_{3398}N_{586}O_{678}S_{16}$

L 鎖 $C_{1043}H_{1610}N_{278}O_{337}S_6$

分　子　量：　約 152,000

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

20. 取扱い上の注意

本剤は凍結を避けて保存すること。

21. 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。

22. 包装

1 バイアル

24. 文献請求先及び問い合わせ先

グラクソ･スミスクライン株式会社

東京都港区赤坂 1-8-1

メディカル・インフォメーション

TEL：0120-561-007（9:00～17:45／土日祝日及び当社休業日を除く）

https://jp.gsk.com

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

グラクソ・スミスクライン株式会社

東京都港区赤坂 1-8-1

1.8.2. 効能・効果及びその設定根拠

1.8.2.1. 効能・効果

再発又は難治性の多発性骨髄腫

1.8.2.2. 設定根拠

ベランタマブ　マホドチン（遺伝子組換え）（以下、ベランタマブ　マホドチン）の効能・効果は、1 ライン以上の前治療歴を有する再発又は難治性の多発性骨髄腫（RRMM）患者を対象とする 2 つの国際共同第 III 相試験（207503／DREAMM-7 試験、及び 207499／DREAMM-8 試験）に基づき設定した。

DREAMM-7 試験は、1 ライン以上の前治療歴を有する RRMM 患者を対象に、ベランタマブ　マホドチンとボルテゾミブ及びデキサメタゾン併用療法（BVd 療法）の有効性及び安全性を標準治療であるダラツムマブ、ボルテゾミブ及びデキサメタゾン併用療法（DVd 療法）と比較評価する非盲検、無作為化、国際共同第 III 相試験である。また、DREAMM-8 試験は、レナリドミドを含む 1 ライン以上の前治療歴を有する RRMM 患者を対象に、ベランタマブ　マホドチンとポマリドミド及びデキサメタゾン併用療法（BPd 療法）の有効性及び安全性を標準治療であるポマリドミド、ボルテゾミブ及びデキサメタゾン併用療法（PVd 療法）と比較評価する非盲検、無作為化、国際共同第 III 相試験である。

DREAMM-7 試験及び DREAMM-8 試験の有効性の主要解析において、BVd 療法及び BPd 療法は、主要評価項目である無増悪生存期間（PFS）について、現在の標準療法に比べ統計学的有意かつ臨床的に意義のある延長を示した［DREAMM-7 試験：HR 0.41（95% CI：0.31～0.53）、DREAMM-8 試験：HR 0.52（95% CI：0.37～0.73）］。PFS 延長は、前治療のライン数や種類を問わず、事前に規定したすべての部分集団で認められ、DREAMM-7 試験及び DREAMM-8 試験の主要解析の結果の頑健性が示された。両試験では、主要評価項目に加えて全生存期間（OS）を始めとする副次評価項目でも一貫した BVd 療法及び BPd 療法の有効性が示され、両併用療法のベネフィットが更に裏付けられた。DREAMM-7 試験では、BVd 群は DVd 群に比較して良好かつ臨床的に意義のある OS 改善傾向が認められた（HR 0.57、95% CI：0.40～0.80）。DREAMM-8 試験では、疾患進行後に抗 CD38 抗体薬、抗 BCMA 薬、免疫調節薬及び PI などの抗骨髄腫療法をより多く使用したにもかかわらず、BPd 群では PVd 群に比べ OS の改善傾向が認められた（HR=0.77、95% CI：0.53～1.14）。

BVd 療法及び BPd 療法の全般的な安全性プロファイルは、ベランタマブ　マホドチン又は併用薬それぞれ単剤の安全性プロファイルとおおむね一致していた。DREAMM-7 試験及び DREAMM-8 試験ともに、死亡に至った重篤な有害事象、及び曝露期間で調整したその他の重篤な有害事象及び Grade 3/4 の有害事象の発現率は BVd 群及び BPd 群ともにそれぞれ対照群と比較して同程度であった。ベランタマブ　マホドチン投与群で最も多く報告された安全性事象は、DREAMM-7 試験及び DREAMM-8 試験ともに眼事象であった。眼事象は可逆的であり、BVd 療法及び BPd 療法は用量を変更することにより継続可能であった。眼事象を管理するために用量変更した被験者においても、BVd 療法及び BPd 療法の有効性は維持された。

以上のとおり、DREAMM-7 試験及び DREAMM-8 試験で BVd 療法及び BPd 療法は、1 ライン以上の前治療歴を有する RRMM 患者において、標準治療を上回る有効性を一貫して示し、管理可能な安全性プロファイルが示されたことから、良好なベネフィット・リスクプロファイルを有することが示された。

日本人集団では、DREAMM-7 試験及び DREAMM-8 試験ともに、主要評価項目の PFS で全体集団と一貫した改善を示し、多くの副次評価項目においても全体集団と同様に良好な結果が得られた。OS については、DREAMM-7 試験では BVd 群で OS イベントは観察されなかった（DVd 群では 4 件 OS イベントが報告された）。DREAMM-8 試験で観察された OS イベントは PVd 群で 1 件に対して BPd 群では 2 件であったが、DREAMM-7 試験及び DREAMM-8 試験の以下の理由から日本人の RRMM 患者においても BVd 療法及び BPd 療法の有効性が期待できると考える。

- PFS 及び多くの副次評価項目において、全体集団と同様に、対照群である標準治療に対し、一貫して BVd 群及び BPd 群の良好な結果が示された。また、国内第 I 相試験（207504／DREAMM-11）でも BVd 療法及び BPd 療法に奏効した被験者で長期間の有効性の維持がみられた。
- DREAMM-8 試験において BPd 群で OS イベントを発現した 2 例の死因は、原疾患由来のがん（最終投与の 30 日以降に死亡）、モルガネラ感染による敗血症であり、敗血症により初回投与から 5 日後に死亡した被験者は、前治療歴及び合併症を考慮すると本治験への参加前から免疫抑制状態が続いていたと考えられ、治験薬との因果関係はないと治験責任医師に判断された（2.7.6 DREAMM-8 試験）。
- DREAMM-8 試験においては、全日本人集団で観察された OS イベントの件数及び追跡調査期間が限られており、OS 中央値及び HR の推定値の信頼性は低いと考えられた（2.7.6 DREAMM-8 試験）。
- DREAMM-7 試験及び DREAMM-8 試験における人種を含む部分集団解析において、BVd 療法及び BPd 療法の有効性に影響を及ぼす重要な効果修飾因子は特定されておらず（2.7.3.3.3）、全体集団での有効性を日本人に外挿することは可能であると考えられた。
- 2.5.3.1 で示すとおり、ベランタマブ　マホドチンの薬物動態に臨床的に意義のある民族差は認められなかった。
- 2.5.1.2 で示すとおり、MM の治療体系に明確な国内外差はない。

日本人でみられた BVd 療法及び BPd 療法の安全性プロファイルは全体集団と大きく違わず、Grade 3 以上の有害事象、死亡例や重篤な有害事象の詳細からも日本人特有の安全性上の懸念はないと考えられた。ベランタマブ　マホドチンのリスクとされる眼事象、並びに日本人でやや多くみられた肝機能異常（BPd 療法のみ）についても、用量変更により管理可能であった。

以上より、ベランタマブ　マホドチンは、RRMM 患者に対する有用性が期待できると判断し、申請する効能・効果を「再発又は難治性の多発性骨髄腫」と設定した。

1.8.3. 用法・用量及びその設定根拠

1.8.3.1. 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。

1.8.3.2. 設定根拠

1.8.3.2.1. 国際共同第 III 相試験の用法・用量設定根拠

DREAMM-7 試験

国際共同第 III 相試験（207503／DREAMM-7）におけるボルテゾミブ及びデキサメタゾンとの併用投与（BVd 療法）の際のベランタマブ　マホドチンの用法・用量は、ベランタマブ　マホドチン単剤療法試験である海外第 I 相試験（BMA117159／DREAMM-1）及び海外第 II 相試験（205678／DREAMM-2）並びに BVd 療法の試験である海外第 I/II 相試験（207497／DREAMM-6）に基づき設定した。

DREAMM-1 試験においてベランタマブ　マホドチン 0.03～4.6 mg/kg Q3W、DREAMM-2 試験において 2.5 mg/kg 及び 3.4 mg/kg Q3W を評価した結果、ベネフィット・リスクプロファイルは 2.5 mg/kg が最も良好であった。DREAMM-6 試験において、ボルテゾミブ及びデキサメタゾン併用下で、ベランタマブ　マホドチン 1.9 mg/kg Q6W、1.9 mg/kg Q3W、2.5 mg/kg step down Q6W（初回は 2.5 mg/kg、2 回目以降 1.9 mg/kg）、2.5 mg/kg Q6W、2.5 mg/kg Q3W 分割投与（50%の用量を Day 1 及び Day 8 に投与）、2.5 mg/kg Q3W、3.4 mg/kg Q3W 分割投与及び 3.4 mg/kg Q3W の有効性［最良部分奏効（VGPR）以上の奏効率］及び安全性（Grade 3 以上の有害事象及び眼事象）を評価した結果、2.5 mg/kg Q3W が最も良好なベネフィット・リスクプロファイルを有していた。また、DREAMM-6 試験において PK を評価した結果、併用投与によるベランタマブ　マホドチン及び各併用薬剤の PK への影響はみられなかった。以上のことから、DREAMM-7 試験の用法・用量として、2.5 mg/kg Q3W を選択した。

DREAMM-8 試験

国際共同第 III 相試験（207499／DREAMM-8）におけるポマリドミド及びデキサメタゾンとの併用投与（BPd 療法）の際のベランタマブ　マホドチンの用法・用量は、DREAMM-1 試験、DREAMM-2 試験に基づき設定した。加えて、医師主導試験ではあるものの、海外で実施された ALGONQUIN 試験の中間データを用法・用量を設定する上での参考とした。

DREAMM-7 試験と同様に、DREAMM-1 試験及び DREAMM-2 試験の結果から、DREAMM-8 試験におけるベランタマブ　マホドチンの初回用量を 2.5 mg/kg とした。また、ポマリドミド及びデキサメタゾンの投与スケジュールである 28 日サイクルに合わせるため、Q3W ではなく Q4W の投与間隔を選択した。3 剤併用時に薬物相互作用が生じる可能性は低いと考えられ、また、DREAMM-2 試験で確認されたベランタマブ　マホドチン単剤投与時の安全性プロファイルと、ポマリドミド及びデキサメタゾンの安全性プロファイルに、高頻度に発現する有害事象について重複するものはほとんどなかったことから、BPd 療法では薬物動態及び安全性に関する大きな懸念はないと考えられた。BPd 療法に関して得られたデータを総合的に検討した結果、DREAMM-8 試験の用法・用量として、用量変更の必要性を抑えながら忍容性を維持して有効性を最大化するために、ポマリドミド及びデキサメタゾンとの併用下において、サイクル 1 でベランタマブ　マホドチン 2.5 mg/kg を投与して早期及び深い奏効を引き出すとともに、サイクル 2 以降は 1.9 mg/kg を投与することとした。なお、医師主導海外第 I/II 相試験である ALGONQUIN 試験[Trudel, 2024]では、ポマリドミド及びデキサメタゾンとの併用下で、ベランタマブ　マホドチン 1.92 mg/kg Q4W、2.5 mg/kg Q4W、2.5 mg/kg Q8W、2.5 mg/kg Q12W、2.5 mg/kg step down Q4W（初回 2.5 mg/kg、2 回目以降 1.92 mg/kg）、2.5 mg/kg Q4W 分割投与（50%の用量を Day 1 及び Day 8 に投与）、及び 3.4 mg/kg Q4W 分割投与が評価された。有効性（VGPR 以上の奏効率）及び安全性（Grade 3 以上の眼事象）の結果から、2.5 mg/kg step down Q4W は、良好なベネフィット・リスクプロファイルを示し、DREAMM-8 試験の用量設定の妥当性を裏付けている。

1.8.3.2.2.　申請用法・用量の設定根拠

DREAMM-7 試験ではボルテゾミブ及びデキサメタゾン併用下でベランタマブ　マホドチンを 2.5 mg/kg Q3W で投与し、DREAMM-8 試験ではポマリドミド及びデキサメタゾン併用下でベランタマブ　マホドチンを初回 2.5 mg/kg、2 回目以降は 1.9 mg/kg を Q4W で投与した。いずれの試験においても、投与開始後は、眼事象を軽減するため、用量変更（減量及び／又は投与延期）を可能とした。眼事象以外の特定の有害事象についても用量変更が推奨された。その結果、標準治療と比較して、BVd 療法及び BPd 療法により統計学的に有意で臨床的に意義のある主要評価項目である PFS の延長が示された。さらに、両試験では主要評価項目に加えて OS を始めとする副次評価項目でも一貫した BVd 療法及び BPd 療法の有効性が示され、両併用療法のベネフィットがさらに裏付けられた。BVd 療法及び BPd 療法の安全性プロファイルは、それぞれの薬剤の既知の安全性プロファイルと同様であった。ベランタマブ　マホドチン投与群で最も多く報告された安全性事象は眼事象であったが、概して、眼事象は、用量変更（投与延期／中断又は減量）により管理可能であり、ほとんどの被験者でベランタマブ　マホドチン併用療法の投与を継続することが可能であった（DREAMM-7 試験、DREAMM-8 試験共に眼事象により投与中止した被験者は 9%のみ）。このように、ベランタマブ　マホドチンの治療においては、患者毎の忍容性に基づき、適宜減量、休薬することで、眼事象を含む安全性事象を管理しながら長期の投与継続が可能となり、ベランタマブ　マホドチンのベネフィットを最大化することができる。

BVd 療法及び BPd 療法の臨床データ及び曝露量を用いて、有効性及び安全性評価項目に関する E-R 解析を実施した。BVd 療法については、DREAMM-7 試験及び DREAMM-6 試験 Arm B のデータを用いて、BPd 療法については、DREAMM-8 試験を用いて、曝露量と有効性及び安全性の関係を評価した。

いずれの併用療法においても、有効性に関してはベランタマブ　マホドチンの曝露量と VGPR 以上の奏効を得る確率との正の相関がみられた。一方、安全性に関しては、曝露量と Grade 2 以上の注目すべき眼の有害事象（CTCAE）、及び両眼の最高矯正視力が 20/50 以下に低下する確率との相関はみられなかった。有効性と安全性の統合 E-R 解析の結果、いずれの併用療法においても、曝露量範囲の大部分で、VGPR 以上の奏効の確率は、Grade 3 以上の注目すべき眼の有害事象（CTCAE）が発現する確率及び両眼の最高矯正視力が 20/50 以下に低下する確率よりも高かった。更に、BVd 療法及び BPd 療法の初回用量について、1.9 mg/kg と 2.5 mg/kg のベネフィット・リスクプロファイルを多変量モデルに基づき評価した。2.5 mg/kg は、1.9 mg/kg と比較して、VGPR 以上の奏効の確率が高くなる一方で、Grade 3 以上の眼の有害事象（CTCAE）が発現する確率及び両眼の最高矯正視力が 20/50 以下に低下する確率は同様であることが確認され、初回投与量 2.5 mg/kg の方がリスクを増加させずにベネフィットを最大化できることが示された。

再発又は難治性の多発性骨髄腫は、初発の多発性骨髄腫と比べて治療に対する反応性が低下し更なる再発や治療難渋性のリスクが高まることから、可能な限り高い有効性を早期に引き出すことが重要である。他方、角膜事象は、本薬の投与によりほとんどの被験者でみられ（DREAMM-7 試験：92%、DREAMM-8 試験：93%）、早期に発現する（角膜事象がみられた被験者の初回の角膜事象は 75%が最初の 2 サイクル以内に発現）。このため、角膜事象の管理を念頭において用量調節をすることで、早期中止に至らず継続治療が可能になると考えられることから、早い段階で維持的治療を意識する必要がある。

BVd 療法及び BPd 療法の用法及び用量においては、治療開始時点から速やかな深い奏効に導く開始用量として 2.5 mg/kg を設定している。引き続き本療法によるベネフィットを長期にわたって得るためには、その後の個々の患者の忍容性に応じて適宜調整した維持的な治療により病勢をコントロールすることが重要であると考えている。DREAMM-7 試験及び DREAMM-8 試験では、各被験者の忍容性に基づいて用量変更が行われた結果、用量強度や特に投与間隔については被験者間で大きく異なることが示されている（2.7.3.4.）。

また、DREAMM-7 試験及び DREAMM-8 試験の追加解析結果のデータにおいて、投与間隔（3 ヵ月毎に集計された中央値）が、試験開始時点の 3 週間又は 4 週間から徐々に長くなり、2 年後には 12 週又は 16 週間となることが示された。用量変更を行うことで、投与期間を通して、眼事象の発現率及び投与中止率は低く維持されていたことが示された[Hungria, 2024; Quach, 2024]。

これらの情報を踏まえて、ベランタマブ　マホドチンの適切な使用のために、患者の状態により適宜減量することを明記した。

以上より、BVd 療法及び BPd 療法におけるベランタマブ　マホドチンの申請用法・用量は、主要な第 III 相試験（DREAMM-7 試験及び DREAMM-8 試験）で示された良好なベネフィット・リスクプロファイル、並びに有効性及び安全性評価項目の E-R 解析の結果から、適切な用法・用量であると考える。

1.8.3.2.3. 日本人 RRMM 患者での用法・用量の考察

国際共同第 III 相試験（DREAMM-7 試験及び DREAMM-8 試験）の用法・用量は、日本人を含む全体集団においてその妥当性が検証された。

国際共同第 III 相試験（DREAMM-7 試験及び DREAMM-8 試験）の結果、日本人集団においても全体集団と一貫した PFS の延長が認められた。また、その他の有効性評価項目［全奏効率（ORR）、VGPR 以上の奏効率、完全奏効（CR）以上の奏効率］において、全体集団と同様に、対照群（DVd 群又は PVd 群）に比べて BVd 群／BPd 群で良好な結果が示された。日本人集団で確認した BVd 療法及び BPd 療法の安全性プロファイルに、全体集団と比べて大きな差異は認められなかった。更に、単剤療法の DREAMM-3 試験、BVd 療法の DREAMM-7 試験及び BPd 療法の DREAMM-8 試験において、ベランタマブ　マホドチン及び cys-mcMMAF の PK は、日本人集団と非日本人集団又は全体集団との間で臨床的に意義のある民族差は認められなかった。日本人を含む母集団 PK 解析において、人種はベランタマブ　マホドチンの PK に臨床的に意義のある影響を及ぼさなかったことも、これを支持している。有効性、安全性及び PK の観点から、臨床的に意義のある民族差は示唆されていない。

以上より、第 III 相試験（DREAMM-7 試験及び DREAMM-8 試験）で検証された BVd 療法及び BPd 療法の用法・用量は日本人患者においても妥当であると考える。

参考文献

Hungria V, Robak P, Hus M, et al. Characterization and management of ocular events in patients treated with belantamab mafodotin plus bortezomib and dexamethasone (BVd) in the DREAMM-7 study. Presented at International Myeloma Society Annual Meeting (September 2024). Brazil.

Quach H, Dimopoulos MA, Beksac M, et al. Characterization and management of ocular events in patients treated with belantamab mafodotin plus pomalidomide and dexamethasone in the DREAMM-8 study. Presented at International Myeloma Society Annual Meeting (September 2024). Brazil.

Trudel S, McCurdy A, Louzada ML, et al. Belantamab mafodotin, pomalidomide and dexamethasone in refractory multiple myeloma: a phase 1/2 trial. Nat Med. 2024;30(2):543-51.

1.8.4. 使用上の注意（案）及びその設定根拠

使用上の注意（案）	設定根拠
1.警告 **1.1** 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。 **1.2** 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。［7.3、7.4、8.1、9.1.1、11.1.1 参照］	1.1 抗悪性腫瘍剤により治療する際の一般的な注意喚起として設定した。 1.2 本剤の投与により点状表層角膜症等がみられており、重篤な眼障害へ進行した症例が報告されていることから、注意喚起を促すため設定した。また、本剤投与前の眼科検査の実施について、海外第 I/II 相試験の 207497 試験、国際共同第 III 相試験の 207503 試験及び 207499 試験の結果に基づき、企業中核データシート（CCDS）を参考に設定した。
2.禁忌（次の患者には投与しないこと） 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	2 医薬品の一般的注意事項として記載した。
5.効能又は効果に関連する注意 **5.1** 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。 **5.2.** 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「17. 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。［17.1.1、17.1.2 参照］	5.1 207503 試験及び 207499 試験の対象患者に基づき設定した。 5.2 適応患者の選択にあたっては、207503 試験及び 207499 試験の対象患者及び臨床成績を熟知し、本剤の有効性及び安全性

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td></td><td>を十分に理解する必要があることから設定した。</td></tr>
<tr><td>7. 用法及び用量に関連する注意
7.1 本剤と併用する抗悪性腫瘍剤の投与に際しては、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、投与すること。［17.1.1、17.1.2 参照］

7.2 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。

7.3 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。［1.2、7.4、8.1、11.1.1 参照］

表 1 減量する場合の投与量
<table><tr><th></th><th>ボルテゾミブ及びデキサメタゾン併用投与</th><th>ポマリドミド及びデキサメタゾン併用投与</th></tr><tr><td>通常投与量</td><td>2.5mg/kg を 3 週間間隔で投与する。</td><td>初回は 2.5mg/kg、2 回目以降は 1.9mg/kg を 4 週間間隔で投与する。</td></tr><tr><td>1 段階減量</td><td>1.9mg/kg を 3 週間間隔で投与する。</td><td>1.9mg/kg を 8 週間間隔で投与する。</td></tr><tr><td>2 段階減量</td><td>非該当</td><td>1.4mg/kg を 8 週間間隔で投与する。</td></tr></table>
表 2 副作用に対する休薬、減量及び中止基準
<table><tr><th>副作用</th><th>重症度注 1)</th><th>処置</th></tr><tr><td>角膜検査所見及び視力変化注 2)</td><td>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</td><td>投与を継続する。</td></tr></table></td><td>7.1
本剤と併用する抗悪性腫瘍剤の投与レジメンを熟知し、適正に使用する必要があることから設定した。

7.2
ボルテゾミブ及びデキサメタゾン併用投与の場合、併用投与終了後は本剤の単独投与となるため、この投与レジメンを熟知し、適正に使用する必要があることから設定した。

7.3
207503 試験及び 207499 試験で本剤の投与により副作用が発現した際に、本剤の休薬、減量及び中止基準に従うことで忍容可能な安全性プロファイルが認められたことから、上記基準に準じて設定した。</td></tr>
</table>

使用上の注意（案）			設定根拠
	表 3 の Grade 1 を参照		
	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 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）、中心部の上皮下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： • 2.5mg/kg の場合、1.9mg/kg に減量し投与を継続する[注 6)]。	

使用上の注意（案）			設定根拠
		• 1.9mg/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。 • 2.5mg/kg の場合、回復後、1.9mg/kg で投与を再開する。 • 1.9mg/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： • 2.5mg/kg の場合、1.9mg/kg で投与を再開する。 • 1.9mg/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することができる。	
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。 • 2.5mg/kg の場合、回復後、1.9mg/kg で投与を再開する。 • 1.9mg/kg 以下の用量の場合、回復後、休薬前	

使用上の注意（案）	設定根拠

		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。 • 2.5mg/kg の場合、回復後、1.9mg/kg で投与を再開する。 • 1.9mg/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 NCI-CTCAE Version 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材等を参照すること。

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 1.9mg/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

7.4 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

7.4
207503 試験及び 207499 試験において、定期的に眼科検査を実施し、その結果に基づいて本剤の用

使用上の注意（案）	設定根拠
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。［1.2、7.3、8.1、11.1.1 参照］	量を決定することで忍容可能な安全性プロファイルが認められたことから、上記基準に準じて設定した。
8. 重要な基本的注意 **8.1** 眼障害があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては、以下の事項に注意すること。［1.2、7.3、7.4、9.1.1、11.1.1 参照］ **8.1.1** 本剤の投与開始前に眼科医による診察を実施すること。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。2 回目の投与から休薬又は減量を要する場合や、長期の休薬を要する場合があるため、「7. 用法及び用量に関連する注意」の項を参考に対処すること。 **8.1.2** 眼の異常が認められた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導し、眼科医による評価を行うこと。 **8.1.3** ドライアイ等の眼症状を軽減するため、本剤投与中は防腐剤を含まない人工涙液を 1 日 4 回以上投与するよう患者を指導すること。 **8.1.4** 本剤投与中はコンタクトレンズの装着を避けるよう患者を指導すること。	8.1 本剤の投与により眼障害があらわれることがあることから、注意喚起を促すため設定した。 本剤投与前の眼科検査の実施について、207497 試験、207503 試験及び 207499 試験の結果に基づき、CCDS を参考に設定した。また、眼科検査の結果及び眼症状により、本剤の 2 回目の投与から休薬又は減量を要する場合があることから、注意喚起を促すため設定した。
8.2 本剤の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認められているため、自動車の運転や機械の操作等を行う際に注意するよう患者を指導すること。［11.1.1 参照］	8.2 本剤の投与により視力低下につながる霧視等の眼障害があらわれることがあることから、注意喚起を促すため設定した。
8.3 血球減少があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び本剤投与中は定期的に血液検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。［11.1.2 参照］	8.3 本剤の投与により血球減少があらわれることがあることから、注意喚起を促すため設定した。
8.4 感染症（日和見感染症を含む）の発現若しくは悪化があらわれることがあるので、本剤投与に先立ってニューモシスチス・イロベチイ等の感染の有無を確認すること。本剤投与前に適切な処	8.4 本剤の投与により感染症があらわれることがある

使用上の注意（案）	設定根拠
置を行い、本剤投与中は感染症の発現又は悪化に十分注意すること。［9.1.2、11.1.3 参照］	ことから、注意喚起を促すため設定した。
9.特定の背景を有する患者に関する注意 **9.1 合併症・既往歴等のある患者** **9.1.1 角膜上皮疾患（軽度の点状角膜症を除く）を合併している患者** 眼障害の発現又は増悪リスクが高まるおそれがある。なお、臨床試験において、当該患者は除外された。［1.2、8.1、11.1.1 参照］	9.1.1 本剤の投与により点状角膜症等の眼障害があらわれることがあるため、左記の患者では眼障害の発現又は増悪リスクが高まるおそれがあることから設定した。
9.1.2 感染症を合併している患者 血球減少により感染症が悪化するおそれがある。［8.4、11.1.3 参照］	9.1.2 本剤の投与により血球減少があらわれることがあるため、左記の患者では感染症が悪化するおそれがあることから設定した。
9.4 生殖能を有する者 **9.4.1** 妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後 4 ヵ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。［9.5、15.2.1 参照］ **9.4.2** 男性には、本剤投与中及び最終投与後 6 ヵ月間においてバリア法（コンドーム）を用いて避妊する必要性について説明すること。［15.2.1 参照］	9.4～9.6 非臨床試験で本剤は遺伝毒性及び細胞毒性を示したことから、注意喚起を促すため設定した。なお、本剤の生殖発生毒性試験は、胚・胎児発生への影響や催奇形性が予想されるため実施していない。
9.5 妊婦 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こと。ヒト IgG は胎盤通過性があることが知られており、本剤は胎児に移行する可能性がある。本剤は遺伝毒性及び細胞毒性を示すため、本剤を妊婦に投与した場合、胚・胎児毒性が認められる可能性がある。［9.4.1、9.6、15.2.1 参照］	
9.6 授乳婦 授乳しないことが望ましい。本剤のヒト乳汁への移行性に関するデータはないが、ヒト IgG は乳汁中へ移行することが知られており、乳児が乳汁を介して摂取した場合、乳児に重篤な副作用が発現するおそれがある。［9.5、15.2.1 参照］	

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>9.7 小児等
小児等を対象とした臨床試験は実施していない。</td><td>9.7
小児等を対象とした臨床試験は実施していないことから設定した。</td></tr>
<tr><td>11.副作用
次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用
11.1.1 眼障害
視力低下（90.2%）、角膜検査所見（角膜症等）（86.6%）、霧視（69.2%）、羞明（43.8%）、視力障害（11.5%）、角膜潰瘍（1.2%）等があらわれることがある。特に、角膜上皮欠損や角膜潰瘍（感染性角膜炎及び潰瘍性角膜炎を含む）が疑われる眼症状があらわれた場合には、速やかに患者を眼科に受診させ、適切な処置を行うこと。［1.2、7.3、7.4、8.1、8.2、9.1.1 参照］
11.1.2 血球減少
血小板減少症（70.4%）、好中球減少症（30.3%）、貧血（11.5%）、リンパ球減少症（9.1%）、白血球減少症（8.3%）、発熱性好中球減少症（1.0%）等があらわれることがある。消化管出血及び頭蓋内出血を含む重篤な出血を起こす可能性がある。［8.3 参照］
11.1.3 感染症
肺炎（10.5%）、上気道感染（5.1%）、尿路感染（1.2%）、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎（1.0%）、敗血症（0.5%）、サイトメガロウイルス感染（0.2%）等があらわれることがある。［8.4、9.1.2 参照］
11.1.4 間質性肺疾患（0.7%）
異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、必要に応じて、胸部 CT、血清マーカー等の検査を実施するとともに、適切な処置を行うこと。
11.2 その他の副作用
<table>
<tr><th></th><th>10%以上</th><th>10%未満</th></tr>
<tr><td>神経系障害</td><td>末梢性ニューロパチー</td><td>失神</td></tr>
</table>
</td><td>11.
実施中である 207503 試験及び 207499 試験の安全性の解析対象集団（Safety 集団）での主要な解析の結果に基づき、CCDS を参考に設定した。
副作用発現頻度は、207503 試験の全体集団及び日本人拡大コホート集団の Safety 集団（データカットオフ日：全体集団は 2023 年 10 月 2 日、日本人拡大コホート集団は 2024 年 4 月 3 日）、並びに 207499 試験の全体集団及び全日本人集団の Safety 集団（データカットオフ日：全体集団は 2024 年 1 月 29 日、全日本人集団は 2024 年 5 月 27 日）における各副作用の発現割合に基づき記載した。</td></tr>
</table>

使用上の注意（案）			設定根拠
眼障害	ドライアイ（51.3%）、眼の異物感（48.7%）、眼刺激（42.1%）、眼痛（30.3%）	流涙増加、複視、眼そう痒症、眼部不快感	
胃腸障害	下痢、便秘	悪心、嘔吐	
腎および尿路障害		アルブミン尿	
一般・全身障害および投与部位の状態	疲労	発熱	
臨床検査	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、クレアチンホスホキナーゼ増加	
傷害、中毒および処置合併症		Infusion reaction	

14.適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤の溶解及び希釈は無菌的に操作すること。

14.1.2 溶解方法

(1) 溶解前にバイアルを冷蔵庫から取り出し、約 10 分間静置して室温に戻すこと。

(2) 1 バイアルに注射用水 2mL を加え、静かに回転させながら混和する。振とうは避けること。

(3) 溶解後に粒子や変色がないことを目視で確認すること。溶解後の液は無色～黄色、黄褐色又は褐色の澄明～乳白光を呈する。半透明～白色のタンパク質性粒子以外の異物が認められる場合は使用しないこと。

(4) 溶解後は速やかに希釈すること。速やかに希釈できない場合は、凍結を避けて 25℃以下で保存し、4 時間以内に希釈すること。

14.1.3 希釈方法

(1) 患者の体重より計算した必要量をバイアルから抜き取り、最終濃度 0.2～2mg/mL になるように生理食塩液の点滴バッグに加える。静かに転倒混和し、振とうは避けること。

(2) 点滴バッグはポリ塩化ビニル製又はポリオレフィン製が望ましい。

(3) 希釈後は速やかに使用すること。速やかに使用できない場合は、凍結を避けて 25℃以下で保存し、6 時間以内に投与を完了す

14.
本剤の臨床試験及び CCDS を参考に、本剤調製時及び投与時の注意事項を記載した。

使用上の注意（案）	設定根拠
ること。2～8℃で保存する場合は、使用前に最長 24 時間保存できる。希釈後の溶液を保存した場合は、20～25℃に戻した後に使用すること。 (4) 未使用の調製後溶液及び投与後の残液は適切に廃棄すること。 **14.2 薬剤投与時の注意** **14.2.1** 本剤は、注射用水で溶解後、生理食塩液で希釈して独立したラインにより投与するものとし、他の注射剤等と混合しないこと。	
15.その他の注意 **15.1 臨床使用に基づく情報** **15.1.1** 臨床試験において、皮膚癌、消化器癌等の二次性悪性腫瘍が認められたとの報告がある。 **15.1.2** 臨床試験において、本剤に対する抗体の産生が報告されている。 **15.1.3** 再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象に、本剤単独[注)]投与の有効性及び安全性をポマリドミド及びデキサメタゾンとの併用投与（対照群）と比較することを目的とした国際共同第Ⅲ相試験において、主要評価項目である無増悪生存期間について、ハザード比［95%CI］は 1.03［0.72, 1.47］であり、対照群に対する本剤単独投与群の統計学的な有意差は示されなかった。 注）本剤単独の用法及び用量は承認されていない。 **15.2 非臨床試験に基づく情報** **15.2.1** 本剤は、ヒトリンパ球を用いた *in vitro* 小核試験において染色体異常誘発性が認められた。［9.4.1、9.4.2、9.5、9.6 参照］ **15.2.2** ラットにおいて臨床曝露量（2.5mg/kg 投与時）の約 4.0 倍に相当する用量で卵巣の黄体化未破裂卵胞が認められた。ラットで臨床曝露量の約 1.9 倍及びサルで約 3.9 倍の曝露に相当する用量で精巣の精細管変性及び萎縮が認められた。 **15.2.3** ラット及びウサギにおいて、臨床曝露量の約 1.1 倍及び約 6.6 倍の曝露に相当する用量で角膜上皮の単細胞壊死及び／又は角膜上皮細胞の有糸分裂増加が認められた。ウサギでは、表層角膜混濁及び血管新生を伴う角膜間質の炎症が認められた。	15.1 臨床試験の結果に基づき設定した。 15.2 非臨床試験の結果に基づき設定した。

1.9. 一般的名称に係る文書

1.9.1. JAN

令和 3 年 5 月 11 日付薬生薬審発 0511 第 1 号により通知された。

JAN（日本名）：ベランタマブ　マホドチン（遺伝子組換え）
JAN（英　名）：Belantamab Mafodotin (Genetical Recombination)

1.9.2. INN

WHO Recommended International Nonproprietary Names: List 80 (WHO Drug Information, Vol.32, No.3, 2018)に belantamab mafodotin として収載されている。

薬生薬審発 0511 第 1 号
令 和 3 年 5 月 11 日

各都道府県衛生主管部（局）長　殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長
（　　公　　印　　省　　略　　）

医薬品の一般的名称について

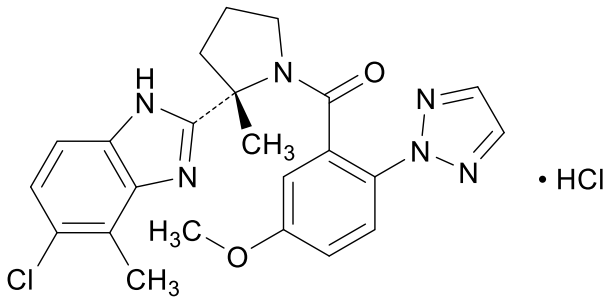
標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて（平成 18 年 3 月 31 日薬食発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局長通知）」等により取り扱っているところです。今般、我が国における医薬品の一般的名称（以下「JAN」という。）について、新たに別添のとおり定めたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願います。

（参照）
「日本医薬品一般的名称データベース」https://jpdb.nihs.go.jp/jan/Default.aspx
（別添の情報のうち、JAN 以外の最新の情報は、当該データベースの情報で対応することとしています。）

別添

（別表２）INN に収載された品目の我が国における医薬品一般的名称
（平成 18 年 3 月 31 日薬食審査発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知に示す別表２）

登録番号　302-4-B11
JAN（日本名）：ダリドレキサント塩酸塩
JAN（英　名）：Daridorexant Hydrochloride



$C_{23}H_{23}ClN_6O_2 \cdot HCl$

[(2*S*)-2-(5-クロロ-4-メチル-1*H*-ベンゾイミダゾール-2-イル)-2-メチルピロリジン-1-イル][5-メトキシ-2-(2*H*-1,2,3-トリアゾール-2-イル)フェニル]メタノン　一塩酸塩

[(2*S*)-2-(5-Chloro-4-methyl-1*H*-benzimidazol-2-yl)-2-methylpyrrolidin-1-yl][5-methoxy-2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl]methanone monohydrochloride

登録番号　302-4-B13

JAN（日本名）：ベランタマブ　マホドチン（遺伝子組換え）

JAN（英　名）：Belantamab Mafodotin (Genetical Recombination)

アミノ酸配列及びジスルフィド結合

L鎖

DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCSASQDIS NYLNWYQQKP GKAPKLLIYY

TSNLHSGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQQ YRKLPWTFGQ

GTKLEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV

DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG

LSSPVTKSFN RGEC

H鎖

QVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGGTFS NYWMHWVRQA PGQGLEWMGA

TYRGHSDTYY NQKFKGRVTI TADKSTSTAY MELSSLRSED TAVYYCARGA

IYDGYDVLDN WGQGTLVTVS SASTKGPSVF PLAPSSKSTS GGTAALGCLV

KDYFPEPVTV SWNSGALTSG VHTFPAVLQS SGLYSLSSVV TVPSSSLGTQ

TYICNVNHKP SNTKVDKKVE PKSCDKTHTC PPCPAPELLG GPSVFLFPPK

PKDTLMISRT PEVTCVVVDV SHEDPEVKFN WYVDGVEVHN AKTKPREEQY

NSTYRVVSVL TVLHQDWLNG KEYKCKVSNK ALPAPIEKTI SKAKGQPREP

QVYTLPPSRD ELTKNQVSLT CLVKGFYPSD IAVEWESNGQ PENNYKTTPP

VLDSDGSFFL YSKLTVDKSR WQQGNVFSCS VMHEALHNHY TQKSLSLSPG

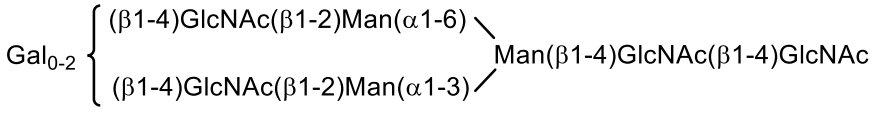
K

H鎖Q1：ピログルタミン酸；H鎖N301：糖鎖結合；H鎖K451：部分的プロセシング

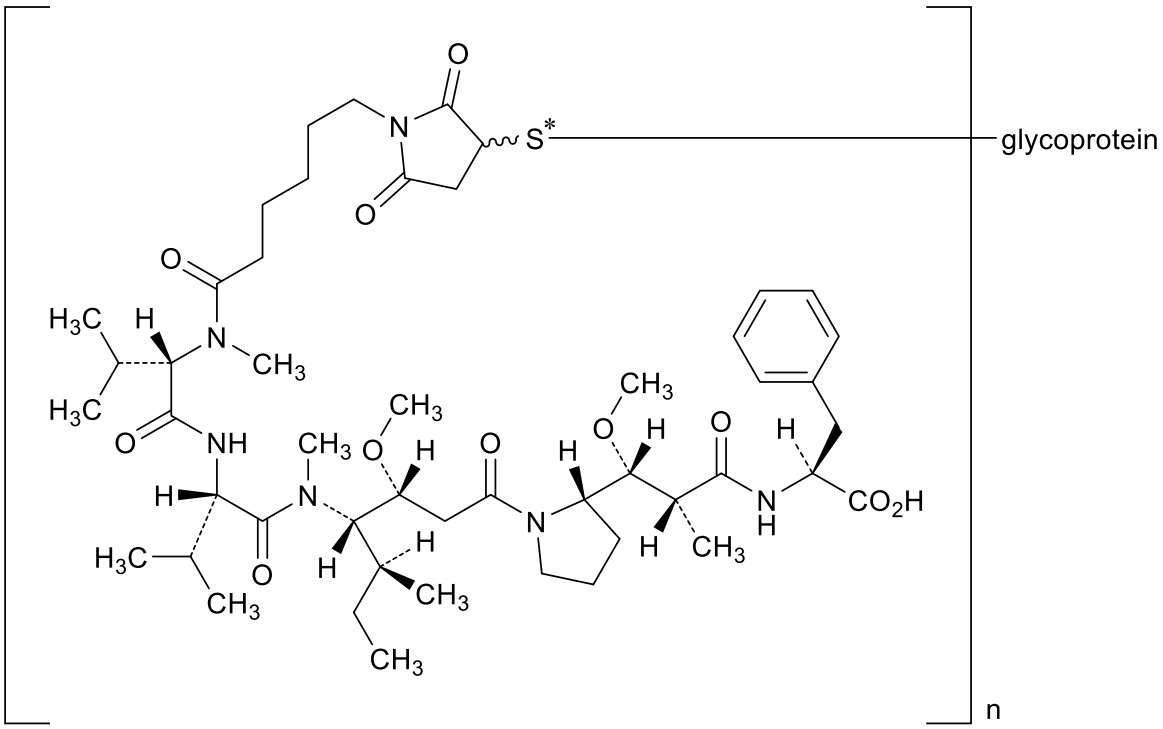
L鎖C214，H鎖C224，H鎖C230，H鎖C233：薬物結合可能部位

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

主な糖鎖の推定構造



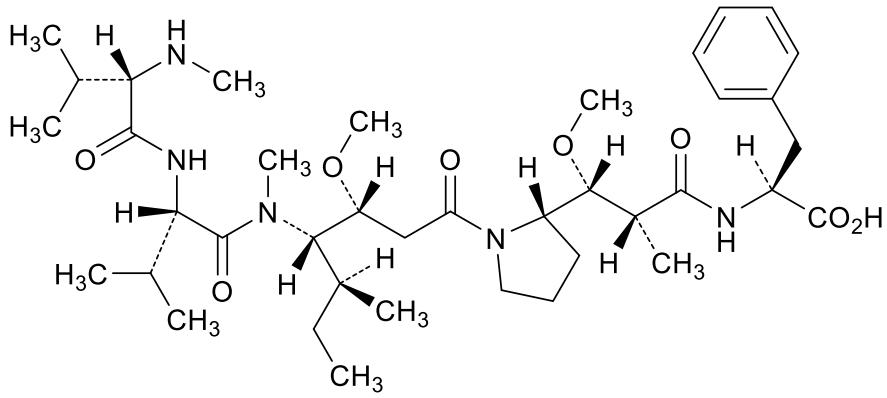
マホドチン部位の構造式



nは平均4である

*抗体部分のCys残基の硫黄原子

モノメチルアウリスタチンFの構造式



$C_{6484}H_{10008}N_{1728}O_{2030}S_{44}$（タンパク質部分，4 本鎖）

H 鎖　$C_{2199}H_{3398}N_{586}O_{678}S_{16}$

L 鎖　$C_{1043}H_{1610}N_{278}O_{337}S_{6}$

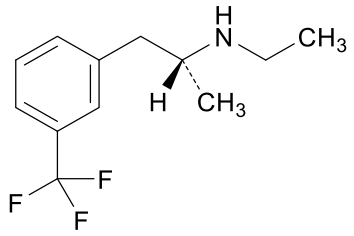
ベランタマブ　マホドチンは，抗体薬物複合体（分子量：約 152,000）であり，遺伝子組換えモノクローナル抗体の平均 4 個のシステイン残基に，モノメチルアウリスタチン F とリンカーからなるマホドチン（*N*-((2*R*,3*R*)-3-{(2*S*)-1-[(3*R*,4*S*,5*S*)-4-({*N*-[6-(2,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロ-1*H*-ピロール-1-イル)ヘキサノイル]-*N*-メチル-L-バリル-L-バリル}メチルアミノ)-3-メトキシ-5-メチルヘプタノイル]ピロリジン-2-イル}-3-メトキシ-2-メチルプロパノイル)-L-フェニルアラニン（$C_{49}H_{76}N_6O_{11}$；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（γ1 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 ($C_{49}H_{76}N_6O_{11}$; 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 manutation 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 (γ1-chains) consisting of 451 amino acid residues each and 2 L-chains (κ-chains) consisting of 214 amino acid residues each.

登録番号　302-5-B1

JAN（日本名）：フェンフルラミン塩酸塩

JAN（英　名）：Fenfluramine Hydrochloride



• HCl

及び鏡像異性体

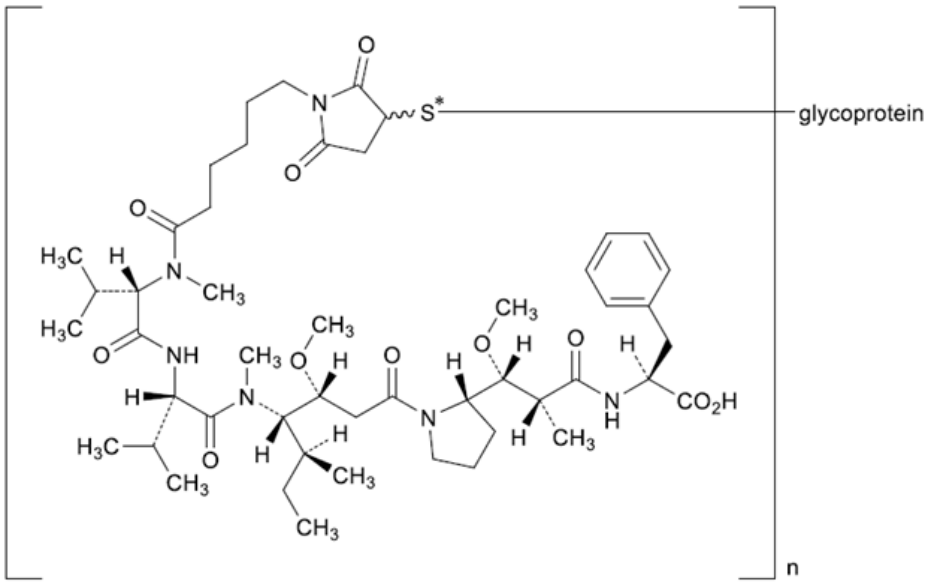
$C_{12}H_{16}F_3N$・HCl

(2*RS*)-*N*-エチル-1-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパン-2-アミン　一塩酸塩

(2*RS*)-*N*-Ethyl-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]propan-2-amine monohydrochloride

※　JAN 以外の情報は、参考として掲載しました。

1.10. 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	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（$C_{49}H_{76}N_6O_{11}$；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（γ1 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． 別名 ベランタマブ　マホドチン（遺伝子組換え）
構造式	 n は平均 4 である *抗体部分の Cys 残基の硫黄原子 モノクローナル抗体のアミノ酸配列は別紙のとおり
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、2.5mg/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 2.5mg/kg、2 回目は 1.9mg/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。
劇薬等の指定	

<table>
<tr><td>市販名及び有効成分・分量</td><td colspan="6">原体：ベランタマブ　マホドチン（遺伝子組換え）
製剤：ブーレンレップ点滴静注用 100mg
1 バイアル中、ベランタマブ　マホドチン（遺伝子組換え）110mg を含む。
本剤の調製方法に基づき、日局注射用水 2mL に溶解した溶液 2mL 中に含まれる量は 100mg である。</td></tr>
<tr><td rowspan="8">毒性</td><td colspan="6">単回投与</td></tr>
<tr><td>動物種
(系統)</td><td>投与
経路</td><td colspan="2">投与量
(mg/kg)</td><td colspan="2">概略の致死量
(mg/kg)</td></tr>
<tr><td>ラット
(Wistar Han)</td><td>静脈内</td><td colspan="2">10, 30, 100</td><td colspan="2">100</td></tr>
<tr><td>サル
(カニクイ)</td><td>静脈内</td><td colspan="2">3, 10, 30</td><td colspan="2">＞30</td></tr>
<tr><td colspan="6">反復投与</td></tr>
<tr><td>動物種</td><td>投与
経路</td><td>投与
期間</td><td>投与量
(mg/kg)</td><td>無毒性量
(mg/kg)</td><td>主な所見</td></tr>
<tr><td>ラット
(Wistar Han)</td><td>静脈内</td><td>3 週間</td><td>3, 10, 30
(週 1 回)</td><td>3</td><td>肺（肺胞腔内好酸性物質・肺胞マクロファージ）、眼球（角膜単細胞壊死）、肝臓（髄外造血）、腎臓（尿細管変性・単細胞壊死）、脾臓（白脾髄・赤脾髄リンパ球溶解）、骨髄（細胞密度低下・単細胞壊死）、胸腺（リンパ球溶解・細胞密度低下）、精巣（精細管変性／萎縮）、卵巣（黄体化未破裂卵胞）</td></tr>
<tr><td>ラット
(Wistar Han)</td><td>静脈内</td><td>13 週間</td><td>3, 10, 30
(3 週間に 1 回)</td><td>＜3</td><td>肺（好酸性物質含有肺胞マクロファージの増加）、歯／切歯（エナメル芽細胞及び象牙芽細胞変性）、肝臓（髄外造血）、腎臓（尿細管変性／再生性変化）、脾臓（うっ血）、乳腺（小葉萎縮、雄のみ）、精巣（精細管変性／萎縮）</td></tr>
<tr><td>サル
(カニクイ)</td><td>静脈内</td><td>3 週間</td><td>1, 3, 10
(週 1 回)</td><td>1</td><td>肝臓（クッパー細胞増加）、腎臓（糸球体症・遠位ネフロンの変性／再生性変化・集合管上皮の単細胞壊死）、脾臓（赤脾髄:マクロファージ増加）、骨髄（マクロファージ増加）、胸腺（リンパ球溶解・可染小体マクロファージ増加・細胞密度低下）</td></tr>
<tr><td>サル
(カニクイ)</td><td>静脈内</td><td>13 週間</td><td>1, 3, 10
(週 1 回)</td><td>1</td><td>肝臓（肝細胞壊死）、腎臓（尿細管変性／再生・膜増殖性糸球体腎炎・腎尿路上皮壊死）、食道、腸管、腸間膜リンパ節及び胸腺（血管フィブリノイド壊死・出血／血栓形成）、脾臓・種々のリンパ節・胸腺（リンパ組織壊死・リンパ系細胞密度低下）</td></tr>
</table>

副作用	国際共同第Ⅲ相試験（DREAMM-7 試験）：本剤投与群 副作用（臨床検査値異常変動を含む）発現率：242/242 例=100% 副作用（臨床検査値異常変動を含む）の種類：血小板減少症　160 例 霧視　156 例 ドライアイ　119 例 羞明　110 例 眼の異物感　100 例 眼刺激　96 例　等 国際共同第Ⅲ相試験（DREAMM-8 試験）：本剤投与群 副作用（臨床検査値異常変動を含む）発現率：143/150 例=95% 副作用（臨床検査値異常変動を含む）の種類：霧視　114 例 眼の異物感　89 例 ドライアイ　86 例 眼刺激　71 例 羞明　64 例 好中球減少症　60 例　等
会社	グラクソ・スミスクライン株式会社、製剤：輸入

別紙

アミノ酸配列及びジスルフィド結合：

L 鎖

DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCSASQDIS NYLNWYQQKP GKAPKLLIYY

TSNLHSGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQQ YRKLPWTFGQ

GTKLEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV

DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG

LSSPVTKSFN RGEC

H 鎖

QVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGGTFS NYWMHWVRQA PGQGLEWMGA

TYRGHSDTYY NQKFKGRVTI TADKSTSTAY MELSSLRSED TAVYYCARGA

IYDGYDVLDN WGQGTLVTVS SASTKGPSVF PLAPSSKSTS GGTAALGCLV

KDYFPEPVTV SWNSGALTSG VHTFPAVLQS SGLYSLSSVV TVPSSSLGTQ

TYICNVNHKP SNTKVDKKVE PKSCDKTHTC PPCPAPELLG GPSVFLFPPK

PKDTLMISRT PEVTCVVVDV SHEDPEVKFN WYVDGVEVHN AKTKPREEQY

NSTYRVVSVL TVLHQDWLNG KEYKCKVSNK ALPAPIEKTI SKAKGQPREP

QVYTLPPSRD ELTKNQVSLT CLVKGFYPSD IAVEWESNGQ PENNYKTTPP

VLDSDGSFFL YSKLTVDKSR WQQGNVFSCS VMHEALHNHY TQKSLSLSPG

K

H 鎖 Q1：ピログルタミン酸；H 鎖 N301：糖鎖結合；H 鎖 K451：部分的プロセシング

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

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

別紙様式１

生物由来製品又は特定生物由来製品の指定資料のまとめ

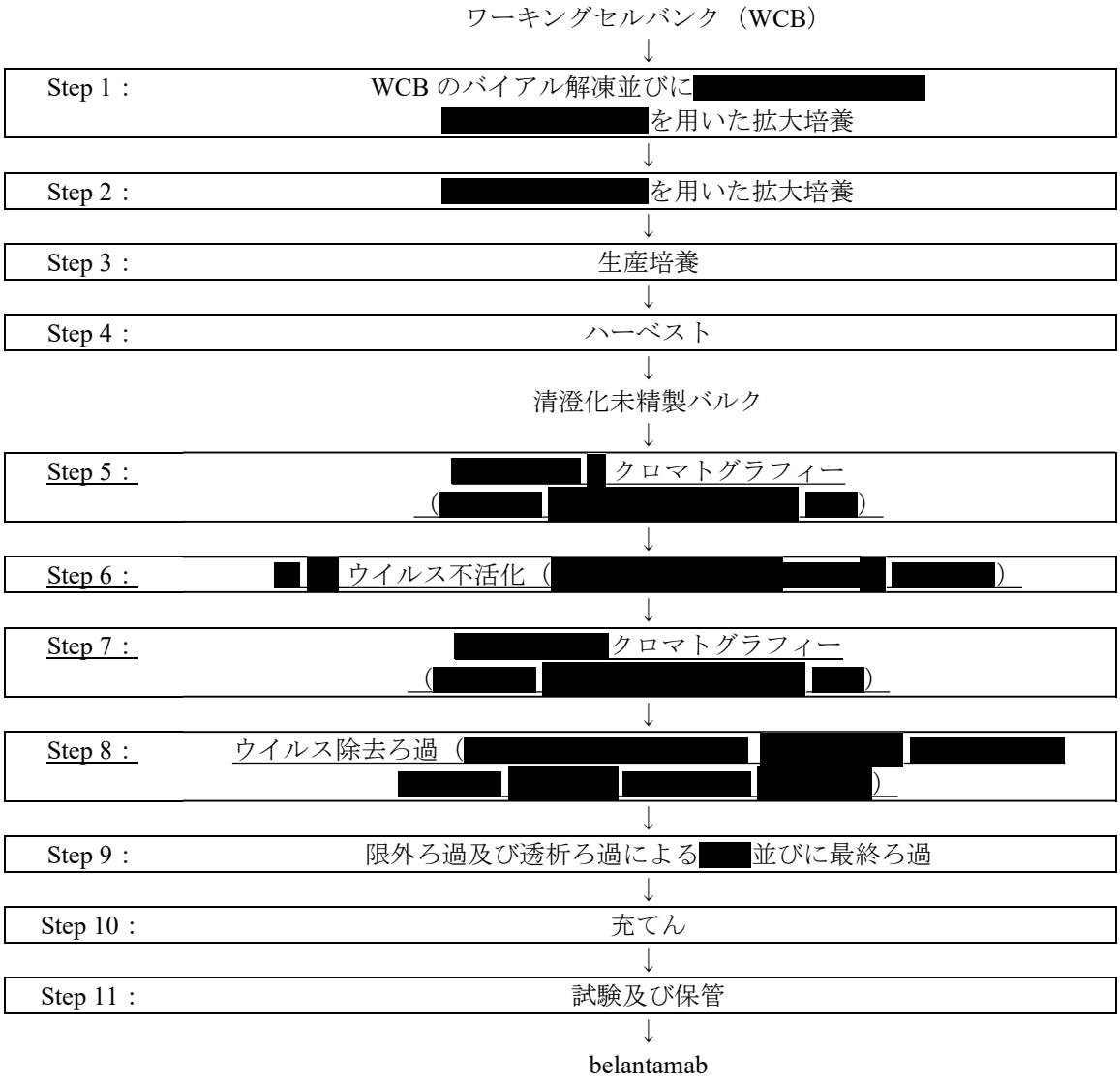
一般名：	ベランタマブ　マホドチン（遺伝子組換え）
販売名：	ブーレンレップ点滴静注用 100mg
申請者：	グラクソ・スミスクライン株式会社
効能・効果：	再発又は難治性の多発性骨髄腫
用法・用量：	ボルテゾミブ及びデキサメタゾン併用投与： 通常、成人にはベランタマブ　マホドチン（遺伝子組換え）として、2.5 mg/kg を 30 分以上かけて 3 週間間隔で点滴静注する。なお、患者の状態により適宜減量する。 ポマリドミド及びデキサメタゾン併用投与： 通常、成人にはベランタマブ　マホドチン（遺伝子組換え）として、初回は 2.5 mg/kg、2 回目は 1.9 mg/kg を 30 分以上かけて 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。
生物由来原料等の使用の有無	☒使用→　使用している場合は以下の欄を記入 ☐不使用
使用した生物由来原料等	☐ヒト由来細胞・組織、☐ヒト由来成分（血液、尿、その他）、☒動物由来細胞・組織、☐動物由来成分（血液、その他） 原材料名；チャイニーズハムスター卵巣細胞
生物由来原料等の使用目的	☒宿主細胞、☐培地添加物、☐その他の製造原材料、☐製剤添加物、☐その他（　）
原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容：	別紙様式２参照
生物由来原料等に対する不活化処理等の内容：	別紙様式２参照
ウイルスクリアランス試験結果の概要：	別紙様式２参照
製造工程の概要（フローチャート）： （不活化処理には下線を付し、処理条件を具体的に記載）	別紙様式２参照

別紙様式２

使用した生物由来原料等の名称	チャイニーズハムスター卵巣細胞
使用した生物由来原料等の分類	□ヒト血液由来成分、□ヒト細胞組織、□ヒト尿由来成分、□ヒト由来成分（血液、細胞組織又は尿を除くもの）、□反芻動物由来成分、☒動物細胞組織、□動物由来成分、□その他（　　）
生物由来原料等の使用目的	□有効成分、☒宿主細胞、□培地添加物、□その他の製造原料等（　　）、 □製剤添加物、□その他（　）
生物由来原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容	該当なし
生物由来原料等のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容	別添 3 参照
製造工程の概要（フローチャート） （不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載）	別添 1 参照
ウイルスクリアランス試験結果の概要	別添 2 参照

別添 1　製造工程の概要（フローチャート）

＿＿＿＿＿＿：ウイルスの不活化及び除去工程



別添２　ウイルスクリアランス試験結果の概要

ウイルスクリアランス試験の結果を表 1 にまとめた。

試験で評価した工程は、[redacted]クロマトグラフィー工程、[redacted]ウイルス不活化工程、[redacted]クロマトグラフィー工程及びウイルス除去ろ過工程である。

選択したモデルウイルスは、異種指向性マウス白血病ウイルス（X-MuLV）、マウス微小ウイルス（MMV）、仮性狂犬病ウイルス（PrV）及び 3 型レオウイルス（Reo-3）である。

クロマトグラフィー工程について、未使用のカラム樹脂及び複数回使用したカラム樹脂を用いてウイルス添加試験を[redacted]実施して評価した。[redacted]

表 1　　ウイルスクリアランス試験の結果のまとめ

Step	[redacted]	X-MuLV LRF ± 95% CL [1] (Log_{10})	MMV LRF ± 95% CL [1] (Log_{10})	PrV LRF ± 95% CL [1] (Log_{10})	Reo-3 LRF ± 95% CL [1] (Log_{10})
[redacted] chromatography		[redacted]			
[redacted] viral inactivation					
[redacted] chromatography					
Virus filtration					
Cumulative		≥ 18.43	≥ 13.52	≥ 15.27	≥ 11.44

Note:
1. [redacted]

別添 3　宿主細胞のセルバンクに対して実施したウイルス安全性試験の概要

宿主細胞のセルバンクに対して実施したウイルス安全性試験の結果を表 2 に示す。

表 2　マスターセルバンク（MCB）、ワーキングセルバンク（WCB）及び [redacted] に対して実施したウイルス安全性試験の結果

Test Type	Test or Method	MCB [redacted]	WCB [redacted]	[redacted]
Adventitious Viruses	[redacted] in vitro assay ([redacted]	No Viruses detected	No [redacted] viruses detected	
	In vivo assay ([redacted]	No Viruses detected	N/A	
Retrovirus	[redacted]	No infectious retroviruses detected	N/A	
	[redacted]	No infectious retroviruses detected	N/A	
	[redacted]	Negative for the presence of [redacted]	N/A	
	[redacted]	[redacted]	N/A	
Species specific viruses	[redacted]	No viruses detected	N/A	
	[redacted]	No viruses detected	N/A	

Test Type	Test or Method	MCB [redacted]	WCB [redacted]	[redacted]
	[redacted]			
Bovine viruses	[redacted]	No [redacted] detected	N/A	
	[redacted] [2]	No Bovine viruses detected	N/A	
Porcine viruses	[redacted] [2]	No Porcine viruses detected	N/A	

Notes:

1. [redacted] are known to [redacted], therefore [redacted]
2. Tested according to [redacted].

1.12. 添付資料一覧

1.12.1. 添付資料一覧

第3部（品質に関する文書）

添付資料番号		タイトル	試験実施期間	試験依頼者	実施場所（国内／海外）	掲載誌	評価／参考
3.2.S.1 SGD-1269		General Information	2012年4月 ～ 継続中	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価
3.2.S.2 SGD-1269		Manufacture					
3.2.S.3 SGD-1269		Characterisation					
3.2.S.4	3.2.S.4.1 SGD-1269	Control of Drug Substance - Specification					
	3.2.S.4.2 SGD-1269	Control of Drug Substance - Analytical Procedures					
	3.2.S.4.3 SGD-1269	Control of Drug Substance - Validation of Analytical Procedures					
	3.2.S.4.4 SGD-1269	Control of Drug Substance - Batch Analyses					
	3.2.S.4.5 SGD-1269	Control of Drug Substance - Justification of Specification					
3.2.S.5 SGD-1269		Reference Standards or Materials					
3.2.S.6 SGD-1269		Container Closure System					
3.2.S.7	3.2.S.7.1 SGD-1269	Stability - Stability Summary and Conclusions					
	3.2.S.7.2 SGD-1269	Stability - Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment					
	3.2.S.7.3 SGD-1269	Stability - Stability Data					
3.2.S.1 belantamab		General Information	2012年6月 ～ 継続中				
3.2.S.2 belantamab		Manufacture					
3.2.S.3 belantamab		Characterisation					

添付資料番号		タイトル	試験実施期間	試験依頼者	実施場所 (国内／海外)	掲載誌	評価／参考
3.2.S.4	3.2.S.4.1 belantamab	Control of Drug Substance - Specification	2012年6月 ～ 継続中	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価
	3.2.S.4.2 belantamab	Control of Drug Substance - Analytical Procedures					
	3.2.S.4.3 belantamab	Control of Drug Substance - Validation of Analytical Procedures					
	3.2.S.4.4 belantamab	Control of Drug Substance - Batch Analyses					
	3.2.S.4.5 belantamab	Control of Drug Substance - Justification of Specification					
3.2.S.5 belantamab		Reference Standards or Materials					
3.2.S.6 belantamab		Container Closure System					
3.2.S.7	3.2.S.7.1 belantamab	Stability - Stability Summary and Conclusions					
	3.2.S.7.2 belantamab	Stability - Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment					
	3.2.S.7.3 belantamab	Stability - Stability Data					
3.2.S.1 belantamab mafodotin		General Information	2012年11月 ～ 継続中				
3.2.S.2 belantamab mafodotin		Manufacture					
3.2.S.3 belantamab mafodotin		Characterisation					
3.2.S.4	3.2.S.4.1 belantamab mafodotin	Control of Drug Substance - Specification					
	3.2.S.4.2 belantamab mafodotin	Control of Drug Substance - Analytical Procedures					
	3.2.S.4.3 belantamab mafodotin	Control of Drug Substance - Validation of Analytical Procedures					
	3.2.S.4.4 belantamab mafodotin	Control of Drug Substance - Batch Analyses					
	3.2.S.4.5 belantamab mafodotin	Control of Drug Substance - Justification of Specification					
3.2.S.4 belantamab mafodotin		Control of Drug Substance					
3.2.S.5 belantamab mafodotin		Reference Standards or Materials					

添付資料番号		タイトル	試験実施期間	試験依頼者	実施場所 (国内／海外)	掲載誌	評価／参考
3.2.S.6 belantamab mafodotin		Container Closure System	2012年11月 ～ 継続中	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価
3.2.S.7	3.2.S.7.1 belantamab mafodotin	Stability - Stability Summary and Conclusions					
	3.2.S.7.2 belantamab mafodotin	Stability - Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment					
	3.2.S.7.3 belantamab mafodotin	Stability - Stability Data					
3.2.P.1		Description and Composition of the Drug Product	2013年5月 ～ 継続中				
3.2.P.2		Pharmaceutical Development					
3.2.P.3		Manufacture					
3.2.P.4		Control of Excipients					
3.2.P.5.1		Control of Drug Product - Specification(s)					
3.2.P.5.2		Control of Drug Product - Analytical Procedures					
3.2.P.5.3		Control of Drug Product - Validation of Analytical Procedures					
3.2.P.5.4		Control of Drug Product - Batch Analyses					
3.2.P.5.5		Control of Drug Product - Characterisation of Impurities					
3.2.P.5.6		Control of Drug Product - Justification of Specification(s)					
3.2.P.5		Control of Drug Product					
3.2.P.6		Reference Standards or Materials					
3.2.P.7		Container Closure System					
3.2.P.8.1		Stability - Stability Summary and Conclusion					
3.2.P.8.2		Stability - Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment					
3.2.P.8.3		Stability - Stability Data					

1.12. 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験依頼者	実施場所 (国内／海外)	掲載誌	評価／参考
3.2.A	Appendices	2012年6月 ～ 2019年12月	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価

第4部（非臨床試験報告書）							
添付資料番号	報告書番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考
4.2.1.1							
4.2.1.1-1	2011n125945-00	Characterisation of ADCC activity of anti BCMA antibodies GSK2857914 and GSK2857916	2010年10月～2013年9月	GSK（英国）	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-2	2011n125948-01	Characterization of ADC activity of anti BCMA antibodies GSK2857914, GSK2857915, GSK2857916	2010年9月～2013年1月（2019年9月改訂）	GSK（米国）	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-3	2011n125952-00	Biological properties of anti- BCMA antibodies GSK2800525 and GSK2857914	2010年3月～2013年2月	GSK（英国）	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-4	2013n163514-01	Pharmacodynamic biomarker analysis of cynomolgus macaque plasma cells in peripheral whole blood, serum and bone marrow following dosing of GSK2857914 & GSK2857916, including surface and soluble BCMA expression, TBNK absolute cell counts and immunoglobulin analysis (Avogadro study A113598)	2012年1月～2013年9月（2013年11月改訂）	GSK（英国）	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-5	2013n167720-00	Soluble B cell maturation antigen (BCMA) free and complex assay development and analysis of BCMA expression in cynomolgus and human serum	2012年1月～2013年9月	GSK（英国）	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-6	2013n175478-01	Further investigations into in vivo activity of GSK2857914 and GSK2857916	2011年10月～2013年9月（2013年12月改訂）	GSK（英国）	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-7	2013n175824-02	Analysis of binding affinity of GSK2857916 to BCMA and human Fc receptors	2011年11月～2013年12月（2014年3月及び2019年10月改訂）	GSK（英国）	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-8	2013n176111-00	Novel afucosylated anti-B cell maturation antigen-monomethyl auristatin F antibody-drug conjugate (GSK2857916) induces potent and selective anti-multiple myeloma activity via direct tumor cell killing and enhanced effector function	2013年10月報告	GSK（米国）及び [redacted]（米国）	海外	社内資料	評価

添付資料番号	報告書番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考
4.2.1.1-9	2013n176113-02	BCMA ADC Binding, PD Response by Flow Cytometry	2012年4月～2013年12月（2019年10月及び2021年2月改訂）	GSK（米国）	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-10	2013n177426-01	Antibody induced BCMA receptor internalization by Confocal	2012年10月～2013年10月（2025年2月改訂）	GSK（米国）	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-11	2013n178354-00	BCMA ADC combinations with other agents in multiple myeloma	2012年7月～2014年1月	GSK（米国）	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-12	2013n183018-00	Assessment of the ADCC potency of the anti-BCMA antibody GSK2857914 on plasmablasts in whole blood	2013年4月～2013年12月	GSK（英国）	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-13	2014n219883-00	Evaluation of B cell maturation antigen as a target for antibody drug conjugate mediated cytotoxicity in multiple myeloma	2013年1月～2015年4月	[redacted]（英国）	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-14	2015n249192-01	Characterization of the effect of GSK2857916 on human T cell activation in PBMC with anti-CD3/anti-CD28 stimulation	2014年6月～2015年9月（2016年1月改訂）	GSK（米国）	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-15	2016n304715-01	Characterization of the effect of GSK2857916 treated NCI-H929 cells on the activation of immature dendritic cells	2014年12月～2017年5月（2021年7月改訂）	GSK（米国）	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-16	2017n312863-00	BCMA ADC (GSK2857916) treatment decreased cell viability of murine EL4 cells expressing human BCMA-luciferase	2014年8月～2017年5月	GSK（米国）	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-17	2017n317971-00	Analysis of the effect of GSK2857916 drug to antibody ratio (DAR) variance on anti-tumour activity in vivo.	2014年12月～2017年5月	GSK（米国）	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-18	2017n345016-00	Analysis of the effect of anti-PD-1 on the anti-tumor activity of GSK2857916 in the EL4-hBCMA Syngeneic Tumor Model.	2015年7月～2017年11月	GSK（米国）	海外	社内資料	評価

添付資料番号	報告書番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考
4.2.1.1-19	2017n348146-01	Effect of GSK2857916 monotherapy or combination with TLR4 agonist GSK1795091, anti-mouse ICOS antibody clone 7E.17G9, or anti-mouse OX40 antibody clone OX86 on tumor growth in the EL4-hBCMA syngeneic tumor model.	2017年7月～2017年11月（2019年2月改訂）	GSK（米国）	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-20	2018n359715-00	Analysis of the effect of CD4, CD8 or dual CD4/CD8 cell depletion on the anti-tumor activity of GSK2857916 in the EL4-hBCMA Model repeat study.	2017年7月～2018年2月	GSK（米国）	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-21	2018n380821-00	Pharmacodynamic study of the administration of GSK2857916 and anti-murinePD-1 surrogate antibodies in hu-BCMA-EL4 syngeneic lymphoma model	2016年3月～2019年2月	GSK（米国）	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-22	2018n384579-00	Pharmacodynamic study of the administration of GSK2857916 and anti-murine OX40 surrogate antibodies in hu-BCMA-EL4 syngeneic lymphoma model	2017年10月～2019年2月	GSK（米国）	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-23	2018n384601-00	Pharmacodynamic study of the administration of GSK2857916 and GSK1795091 in hu-BCMA-EL4 syngeneic lymphoma model	2017年10月～2019年2月	GSK（米国）	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-24	2018n392007-00	GSK2857916 (anti-BCMA antibody drug conjugate) single agent and combinations with epigenetic compounds in 6-day growth/death assays.	2017年3月～2019年1月	GSK（米国）	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-25	2018n393779-00	In vivo tumor growth inhibition efficacy of BCMA antibody drug conjugate (ADC) GSK2857916 alone and in combination with epigenetic agents in the murine EL4-hBCMA syngeneic model	2017年5月～2019年1月	GSK（米国）	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-26	2019n395340-01	In vitro cell kill and in vivo efficacy of GSK2857916 and standard of care as single agents and in combination, in two human multiple myeloma murine xenograft models.	2018年6月～2019年1月（2019年7月改訂）	[redacted]（中国）	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-27	2019n395913-00	Histopathology and Immunohistochemical Evaluation of the EL4-hBCMA Syngeneic Model Treated with GSK2857916 and/or PD1	2016年3月～2019年3月	GSK（米国）	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-28	2019n395916-00	Histopathology and Immunohistochemical Evaluation of the EL4-hBCMA Syngeneic Model Treated with GSK2857916.	2016年11月～2019年3月	GSK（米国）	海外	社内資料	評価

添付資料番号	報告書番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考
4.2.1.1-29	2019n395917-00	Histopathology and Immunohistochemical Evaluation of the H929 Xenograft Model Treated with GSK2857916.	2017年3月 ～2019年3月	GSK （米国）	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-30	2019n396819-00	In vivo efficacy of GSK2857916 and related antibodies as single agents in the EL4-hBCMA murine syngeneic model.	2018年3月 ～2019年3月	[redacted] （米国）	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-31	2019n397960-01	Evaluation of potential immunogenic cell death (ICD) markers in NCI-H929 human multiple myeloma cells by ELISA, Western Blot and IHC in response to GSK2857916 treatment	2017年7月 ～2019年2月 （2019年10月 改訂）	GSK （米国）	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-32	2019n398490-00	In vivo efficacy of GSK2857916, GSK2857914, GSK3368712B and/or GSK3326595D as single agents or in combination in the EL4- hBCMA syngeneic model or the H929 xenograft model.	2018年8月 ～2019年3月	[redacted] （米国）	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-33	2019n398617-00	In vivo efficacy of GSK2857916, mouse anti-OX40 (OX86) and/or mouse anti-ICOS as single agents or in combination in the EL4-hBCMA syngeneic model.	2018年5月 ～2019年3月	[redacted] （米国）	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-34	2019n400866-02	Evaluation of immunogenic cell death (ICD) markers in response to GSK2857916 treatment, in EL4 and EL4-hBCMA mouse lymphoma and NCI-H929 human multiple myeloma cells by flow cytometry and ELISA	2017年4月 ～2019年3月 （2019年10月 及び2021年6月 改訂）	GSK （米国）	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-35	2019n415573-00	Evaluation of GSK2857916 and GSK2857914 in combination with gamma-secretase inhibitors in ADC and ADCC assays	2017年1月 ～2019年8月	GSK （米国）	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-36	2023N528894_00	Efficacy Study of anti-BCMA GSK2857916 (Belantamab mafodotin-blmf) and GSK2857914 (Belantamab) in combination with Gamma Secretase Inhibitor Nirogacestat in Female NOD/Scid Mice Bearing NCI-H929 and OPM-2 Multiple Myeloma Xenografts.	2021年9月 ～2023年7月	[redacted] （中国）	海外	社内資料	評価
4.2.1.1-37	2023N528895_00	Efficacy Study of GSK2857914 (Belantamab) as a single agent and in Combination with anti-BCMA GSK2857916 (Belantamab mafodotin-belmaf) in Female NOD/Scid Mice Bearing NCI-H929 and OPM-2 Multiple Myeloma Xenografts.	2021年9月 ～2023年7月	[redacted] （中国）	海外	社内資料	評価

添付資料番号	報告書番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考
4.2.1.2							
4.2.1.2-1	2013n175851-00	An investigation into the impact of binding of GSK2857914 on cell signalling, cytokine induction and proliferation	2012年1月～2013年12月	GSK（英国）	海外	社内資料	評価
4.2.1.2-2	2013n176110-00	Evaluation of anti-BCMA Antibody Activity in Normal Human Bone Marrow (n=5) and Multiple Myeloma Bone Marrow (n=7) Methylcellulose Colony Formation Assay	2011年7月～2012年3月	[redacted]（米国）	海外	社内資料	評価
4.2.1.2-3	2014n224675-02	Evaluate effect of GSK2256098C, GSK2636771B, GSK2816126A, GSK525762A, GSK2857916, GSK2849330A and GSK2126458A in vitro human T cell functional assays	2014年4月～2015年2月（2015年10月及び2015年11月改訂）	GSK（米国）	海外	社内資料	評価
4.2.1.3							
4.2.1.3-1	2018n376608-00	Effect of SGD-1362 on Cloned hERG Potassium Channels Expressed in Human Embryonic Kidney Cells (130913.TFD)	2014年4月～2015年1月	[redacted]（米国）	海外	社内資料	評価
4.2.2.1							
4.2.2.1-1	2012n155837-00	The Validation of a Method for the Determination of GSK2857914 in Cynomolgus Monkey Plasma (range 500 – 10,000 ng/mL) using a Chemiluminescent Immunoassay (Method Reference Number: [redacted])	2012年11月～2013年11月	GSK（米国）	海外	社内資料	評価
4.2.2.1-2	2012n156875-01	The Validation of a Method for the Determination of GSK2857916 (Total) in Rat Plasma (range 50 – 15,000 ng/mL) using a Gyrolab Fluorescent Immunoassay (Method Reference Number: [redacted]) (Study Reference Number: [redacted]).	2012年12月～2013年9月（2019年8月改訂）	GSK（英国）	海外	社内資料	評価
4.2.2.1-3	2012n156879-01	The Validation of a Method for the Determination of GSK2857916 (ADC) in Rat Plasma (range 50 – 15,000 ng/mL) using a Gyrolab Fluorescent Immunoassay (Method Reference Number: [redacted]) (Study Reference Number : [redacted])	2012年12月～2013年9月（2019年8月改訂）	GSK（英国）	海外	社内資料	評価

添付資料番号	報告書番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考
4.2.2.1-4	2013n159339-02	The Validation of a Method for the Determination of GSK2857916 ADC in Cynomolgus Monkey Plasma (range 500 – 10,000 ng/nL) using a Chemiluminescent Immunoassay (Method Reference Number: [redacted]) (Version 2)	2013年2月～2014年1月（2019年2月及び2019年8月改訂）	GSK（米国）	海外	社内資料	評価
4.2.2.1-5	2013n160140-02	The Validation of a Method for the Determination of GSK2857916 mAb in Cynomolgus Monkey Plasma (range 500 – 10,000 ng/mL) using a Chemiluminescent Immunoassay (Method Reference Number: [redacted])	2013年2月～2013年12月（2019年2月及び2019年8月改訂）	GSK（米国）	海外	社内資料	評価
4.2.2.1-6	2013n171243-01	The Validation of a Method for the Determination of CYS-MCMMAF in Rat Plasma (range 0.5 to 500 ng/mL) using HPLC-MS/MS (Method Reference Number: [redacted])	2013年6月～2014年3月（2019年10月改訂）	GSK（英国及び米国）	海外	社内資料	評価
4.2.2.1-7	2013n173108-01	The Validation of a Method for the Determination of CYS-MCMMAF in Rat Urine (range 0.5 to 500 ng/mL) using HPLC-MS/MS. Method Reference Number: [redacted]	2013年6月～2014年3月（2019年8月改訂）	GSK（英国）	海外	社内資料	評価
4.2.2.1-8	2013n173798-01	The Validation of a Method for the Determination of MMAF in Cynomolgous Monkey Plasma (range 150 to 10,000 pg/mL)using HPLC-MS/MS. Method Reference Number: [redacted]	2013年6月～2018年4月（2019年2月改訂）	GSK（米国）	海外	社内資料	評価
4.2.2.1-9	2013n175799-01	Supplemental Validation Data to “The Validation of a Method for the Determination of GSK2857916 (Total) in Rat Plasma (range 50 – 15,000 ng/mL) using a Gyrolab Fluorescent Immunoassay”. Method Reference Number: [redacted]. Study Reference Number: [redacted]	2013年4月～2013年10月（2019年8月改訂）	GSK（英国）	海外	社内資料	評価
4.2.2.1-10	2013n175800-01	Supplemental Validation Data to “The Validation of a Method for the Determination of GSK2857916 (ADC) in Rat Plasma (range 50 – 15,000 ng/mL) using a Gyrolab Fluorescent Immunoassay” (Method Reference Number: [redacted]) (Study Reference Number: [redacted])	2013年4月～2013年10月（2019年8月改訂）	GSK（英国）	海外	社内資料	評価

添付資料番号	報告書番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考
4.2.2.1-11	2013n183711-00	Supplemental Validation Data to “The Validation of a Method for the Determination of GSK2857916 ADC in Cynomolgus Monkey Plasma (range 500 to 10,000 ng/mL) using a Chemiluminescent Immunoassay” (Method Reference Number: [redacted])	2013年2月～2014年3月	GSK（米国）	海外	社内資料	評価
4.2.2.1-12	2013n183813-00	Supplemental Validation Data to “The Validation of a Method for the Determination of GSK2857916 mAb in Cynomolgus Monkey Plasma (range 500 to 10,000 ng/mL) using a Chemiluminescent Immunoassay” (Method Reference Number: [redacted])	2013年2月～2014年3月	GSK（米国）	海外	社内資料	評価
4.2.2.1-13	2014n198075-00	Supplemental Validation Data to “The Validation of a Method for the Determination of GSK2857914 in Cynomolgus Monkey Plasma (range 500 to 10,000 ng/mL) using a Chemiluminescent Immunoassay” (Method Reference Number: [redacted])	2012年11月～2014年5月	GSK（米国）	海外	社内資料	評価
4.2.2.1-14	2017n344874-02	Validation Report for an Electrochemiluminescent Immunoassay Method for the Detection of Antibodies Against GSK2857916 in Cynomolgus Monkey Serum	2012年7月～2017年12月（2018年8月及び2019年9月改訂）	GSK（米国）	海外	社内資料	評価
4.2.2.1-15	2018n365647-00	The Validation of a Method for the Determination of Anti-GSK2857916 Antibodies in Cynomolgus Serum using a Electrochemiluminescent Homogeneous Bridging Immunoassay	2018年3月～2018年8月	GSK（米国）	海外	社内資料	評価
4.2.2.1-16	2018n369048-00	The Full Validation of a Method for the Conjugated Antibody (ADC) of GSK2857916(range 250to 5000 ng/mL) in Rat Plasma by Chemiluminescent Immunoassay (Method Reference Number: [redacted])	2018年4月～2019年5月	GSK（米国）	海外	社内資料	評価
4.2.2.1-17	2018n369049-00	The Full Validation of a Method for the Total Antibody (MAB) of GSK2857916 (range 250 to 5000 ng/mL) in Rat Plasma by Chemiluminescent Immunoassay.Method Reference Number: [redacted].	2018年4月～2019年5月	GSK（米国）	海外	社内資料	評価
4.2.2.1-18	2018n371395-01	A Validation Report for the Determination of GSK2857916 Specific Circulating Immune Complexes and GSK2857916 Anti-Drug Antibodies in Cynomolgus Monkey Serum using an Electrochemiluminescent Immunoassay	2018年5月～2018年7月（2018年9月改訂）	GSK（米国）	海外	社内資料	評価

添付資料番号	報告書番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考
4.2.2.1-19	2018n371414-00	The Validation of a Method for the Determination of Anti-GSK2857916 Antibodies in Cynomolgus Serum by an [redacted] Electrochemiluminescent Immunoassay	2018年4月 ～2018年6月	GSK （米国）	海外	社内資料	評価
4.2.2.1-20	2018n371901-00	The Validation of a Method for the Determination of Anti-GSK2857916 Antibodies in Rat Serum using an [redacted] Homogeneous Bridging Electrochemiluminescent Immunoassay	2018年5月 ～2018年7月	GSK （米国）	海外	社内資料	評価
4.2.2.1-21	2018n376609-00	HPLC/MS/MS Assay Validation for the Determination of Cys-mcMMAF from Rat K2EDTA Plasma [redacted] Validation Study: [redacted]	2011年8月 報告	[redacted] （ロシア）	海外	社内資料	評価
4.2.2.1-22	2018n376610-00	HPLC/MS/MS Assay Validation for the Determination of Cys-mcMMAF from Cynomolgus Monkey K2EDTA Plasma_[redacted] Validation Study_ [redacted]	2011年9月 報告	[redacted] （ロシア）	海外	社内資料	評価
4.2.2.1-23	2019n415308-00	Addendum 1 to HPLC/MS/MS Assay Validation for the Determination of cys-mcMMAF in Cynomolgus Monkey K2EDTA Plasma.	2012年8月 報告	[redacted] （ロシア）	海外	社内資料	評価
4.2.2.1-24	2019n415366-00	HPLC/MS/MS Assay Validation for the Determination of cys-mcMMAF (SGD-1362) from Cynomolgus Monkey K2EDTA Plasma [redacted] Validation Study: [redacted]	2012年4月 報告	[redacted] （ロシア）	海外	社内資料	評価
4.2.2.1-25	2019n415376-00	Addendum 1 to HPLC/MS/MS Assay Validation for the Determination of cys-mcMMAF in Rat K2EDTA Plasma.	2012年8月 報告	[redacted] （ロシア）	海外	社内資料	評価
4.2.2.1-26	2019n415409-00	HPLC/MS/MS Assay Validation for the Determination of cys-mcMMAF (SGD-1362) from Rat K2EDTA Plasma	2012年4月 報告	[redacted] （ロシア）	海外	社内資料	評価
4.2.2.1-27	2023N535109	Full Validation of a Method for the Determination of GSK2857914 in Cynomolgus Monkey Plasma using a Gyrolab Immunoassay	2023年5月 ～2023年10月	GSK （米国）	海外	社内資料	評価
4.2.2.2							
4.2.2.2-1	2012n140200-00	The Pharmacokinetics of GSK2857914, GSK2857915 and GSK2857916 following single intravenous administration in male rats	2011年8月 ～2012年7月	GSK （英国）	海外	社内資料	評価

添付資料番号	報告書番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考
4.2.2.2-2	2012n143303-00	The Pharmacokinetics of GSK2857914 and GSK2857916 following a single intravenous administration in male cynomolgus monkeys	2012年1月 ～2012年11月	GSK （英国）	海外	社内資料	評価
4.2.2.2-3	2013n157994-00	Dosing and serum sampling to enable a pharmacokinetic comparison of two B-Cell maturation antigen antibody-drug conjugates (BCMA ADC) leads in cynomolgus macaques following a single intravenous bolus, including sampling of bone marrow	2013年1月 報告	[redacted] （フランス）	海外	社内資料	評価
4.2.2.2-4	2013n175927-00	Investigating the Pharmacokinetics of GSK2857914, GSK2857915 and GSK2857916 in mice following a single intravenous administration at 1 mg/kg	2011年11月 ～2014年1月	GSK （英国）	海外	社内資料	評価
4.2.2.2-5	2013n176011-00	The Pharmacokinetics of GSK2857916 following Intraperitoneal administration at 4 mg/kg (BD/2012/M005)	2012年9月 ～2014年1月	GSK （英国）	海外	社内資料	評価
4.2.2.2-6	2019n415363-00	A GLP PHARMACOKINETIC STUDY OF SGD-1362 (cys-mcMMAF) FOLLOWING A SINGLE INTRAVENOUS BOLUS DOSE OF SGD-1362 IN MALE CYNOMOLGUS MONKEYS	2012年2月 ～2012年10月	[redacted] （米国）	海外	社内資料	評価
4.2.2.2-7	2019n415388-00	A GLP PHARMACOKINETIC STUDY OF SGD-1362 (cys-mcMMAF) FOLLOWING A SINGLE INTRAVENOUS BOLUS DOSE OF SGD-1362 IN MALE SPRAGUE-DAWLEY RATS.	2012年2月 ～2012年10月	[redacted] （米国）	海外	社内資料	評価
4.2.2.3							
4.2.2.3-1	2013n177541-00	In vitro interaction of cys-mcMMAF with human P-glycoprotein (P-gp, MDR-1)	2012年4月 報告	[redacted] （米国）	海外	社内資料	評価
4.2.2.3-2	2018n358667-00	Study to investigate biodistribution of fluorescently labelled GSK2857916 (30mg/kg) in rats using optical imaging	2017年9月 ～2018年11月	GSK （英国）	海外	社内資料	評価

添付資料番号	報告書番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考
4.2.2.3-3	2018n393080-00	In vitro interaction studies of SGD-1362 with human BSEP, BCRP, MDR1, MRP1, MRP2, MRP3, MRP4 and MRP5 efflux (ABC) transporters, and with human MATE1, MATE2-K, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT1 and OCT2 uptake transporters	2017年4月 ～2017年10月	[redacted] （ハンガリー）	海外	社内資料	評価
4.2.2.3-4	2018n394006-00	Investigation into the distribution of GSK2857916A and cleaved cys-mcMMAF in rat eye and other tissues following single IV bolus administration at a target dose of 30mg/kg	2018年10月 ～2019年1月	GSK （英国）	海外	社内資料	評価
4.2.2.3-5	2019n398699-00	In vitro evaluation of SGD-1362 (cys-mcMMAF) as a substrate of human MDR1 Efflux (ABC) Transporter and human MATE1, MATE2-K, OAT1, OAT3 and OCT2 Uptake Transporters.	2018年8月 ～2019年2月	[redacted] （ハンガリー）	海外	社内資料	評価
4.2.2.3-6	2019n400355-00	A STUDY TO INVESTIGATE THE IN VITRO PLASMA PROTEIN BINDING OF SGD-1362 (CYS-MCMMAF) IN HUMAN PLASMA	2018年10月 ～2019年3月	[redacted] （米国）	海外	社内資料	評価
4.2.2.3-7	2019n409936-00	Investigation of uptake of Vivotag-680 labelled GSK2857916A into Human Corneal Epithelial Cells and Renal Proximal Tubule Epithelial Cells	2018年5月 ～2019年10月	GSK （英国）	海外	社内資料	評価
4.2.2.3-8	2020n438179-00	Determination of the Unbound Fraction in Plasma.	2016年1月 報告	NA	海外	社内資料	評価
4.2.2.3-9	2020n451323-00	Investigation of uptake of Vivotag-680 labelled GSK2857916A into Human Corneal Epithelial Cells and Renal Proximal Tubule Epithelial Cells	2018年5月 ～2021年1月	GSK （英国）	海外	社内資料	評価
4.2.2.3-10	2021n462413-00	Investigation of uptake of Vivotag-680 labelled GSK2857916A into Human Corneal Epithelial Cells and Renal Proximal Tubule Epithelial Cells treated with EIPA	2018年5月 ～2021年6月	GSK （英国）	海外	社内資料	評価
4.2.2.3-11	2021N468100_00	Investigating the activity of Clathrin-mediated endocytosis in fixed and live primary human corneal epithelial cells and renal proximal tubule cells	2018年5月 ～2022年6月	GSK （英国）	海外	社内資料	評価
4.2.2.3-12	2021N483916_00	Investigation of uptake of Vivotag-680 labelled GSK2857916A and GSK2857914A into Human Corneal Epithelial Cells and Renal Proximal Tubule Epithelial Cells treated with commercially available uptake inhibitors	2021年1月 ～2022年6月	GSK （英国）	海外	社内資料	評価

添付資料番号	報告書番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考
4.2.2.3-13	2022N506651_00	Investigation of uptake of Vivotag-680 labelled GSK2857916A and GSK2857914A into Human Corneal Epithelial Cells and Renal Proximal Tubule Epithelial cells cassette dosed with commercially available uptake inhibitors	2022年1月 ～2022年6月	GSK （英国）	海外	社内資料	評価
4.2.2.3-14	2023N528252_00	Investigation of uptake of Vivotag-680 labelled GSK2857916A and GSK2857914A into Human Corneal Epithelial Cells and Renal Proximal Tubule Epithelial cells dosed with commercially available H1 inhibitors and IVIG	2022年7月 ～2023年9月	GSK （英国）	海外	社内資料	評価
4.2.2.3-15	2023N539431_00	Investigation into the effects of knockdown of trafficking pathways on the internalisation of Vivotag-680 labelled GSK2857914A and Vivotag-680 labelled GSK2857916A in Human Corneal Epithelial Cells.	2022年2月 ～2024年1月	[redacted] （英国）	海外	社内資料	評価
4.2.2.4							
4.2.2.4-1	2013n177532-00	CYP 1A2, 2B6 and 3A4/5 Induction Evaluation of Cys-mcMMAF in Cryopreserved Human Hepatocytes ([redacted] Study Protocol No.: SEGI-20100616D-HI)	2011年4月 ～2011年12月	[redacted] （中国）	海外	社内資料	評価
4.2.2.4-2	2013n177537-00	In Vitro Evaluation of Cys-mcMMAF as an Inhibitor of Cytochrome P450 (CYP) Enzymes in Human Liver Microsomes	2010年9月 ～2011年12月	[redacted] （米国）	海外	社内資料	評価
4.2.2.4-3	2014n206529-00	An Investigation into the Stability of GSK2857916 (ADC) in vitro in Rat, Monkey and Human Plasma at 37°C (Study Number: 14DMM005)	2014年3月 ～2014年6月	GSK （米国）	海外	社内資料	評価
4.2.2.4-4	2018n388212-00	Exploratory Investigation into the Potential Formation of Glutathione and Human Serum Albumin Adducts from MMAF-conjugated BCMA (GSK2857916) and Assessment of Drug-to-antibody Ratio (DAR)	2018年3月 ～2019年1月	GSK （米国）	海外	社内資料	評価
4.2.2.4-5	2018n393077-00	Metabolism of 3H-SGD-1362 in rat, monkey and human hepatic S9	2016年7月 ～2017年1月	[redacted] （米国）	海外	社内資料	評価
4.2.2.4-6	2020n438184-00	In vitro biotransformation of 3H-cys-mcMMAF ([3H][Molecule 1]).	2017年6月 報告	NA	海外	社内資料	評価
4.2.2.5							
4.2.2.5-1	2018n393078-00	Metabolism and Excretion of 3H-SGN-CD19A and 3H-SGD-1362 Following Intravenous Administration to Rats	2016年6月 ～2017年7月	[redacted] （米国）	海外	社内資料	評価

添付資料番号	報告書番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考
4.2.3.1							
4.2.3.1-1	2012n133495-00	GSK2857916A: Single-Dose Intravenous Dose Range Toxicity Study in Monkeys Followed by a 2-Week Off-Treatment Period (GlaxoSmithKline Study No. D11146)	2012年2月 ～2012年9月	GSK （米国）	海外	社内資料	参考
4.2.3.1-2	2012n134122-00	GSK2857916: Single-Dose Intravenous Dose Range Toxicity Study in Crl:WI(Han) Rats Followed by a 14-Day Off Dose Period (GlaxoSmithKline Study No. R29778)	2012年1月 ～2013年8月	GSK （英国）	海外	社内資料	参考
4.2.3.1-3	2013n177526-00	Exploratory Non-GLP Single-Dose Range-Finding Toxicity Study of SGD-1362 (cys-mcMMAF) in Female Rats with a 14-Day Recovery Phase	2011年7月 ～2013年6月	[redacted] （米国）	海外	社内資料	参考
4.2.3.1-4	2013n177529-00	GLP Single-Dose Intravenous Range-Finding Toxicity Study of SGD-1362 (cys-mcMMAF) in Cynomolgus Monkeys	2011年6月 ～2012年3月	[redacted] （米国）	海外	社内資料	評価
4.2.3.2							
4.2.3.2-1	2012n150466-00	GSK2857914: 4-Week (Once Weekly) Intravenous Toxicity Study in Monkeys (GlaxoSmithKline Study No. P70204G)	2012年10月 ～2013年7月	GSK （米国）	海外	社内資料	評価
4.2.3.2-2	2013n158643-01	GSK2857916: 3 Week (Once Weekly) Intravenous Dose Toxicity Study in Monkeys Followed by a 12 Week Off Dose Period (Study ID P70260G)	2013年1月 ～2013年10月 （2019年7月改訂）	GSK （米国）	海外	社内資料	評価
4.2.3.2-3	2013n174857-00	GSK2857916: 3-Week Intravenous Toxicity Study in Wistar Han Rats, Followed by a 12-Week Off-Dose Period (GlaxoSmithKline Study No. R30467G)	2013年1月 ～2013年10月	GSK （英国）	海外	社内資料	評価
4.2.3.2-4	2013n177527-00	GLP Repeat-Dose (Once Daily for 5 Days) Intravenous Toxicity Study of SGD-1362 (cys-mcMMAF) in Rats with a 2-Week Recovery Period	2011年9月 ～2012年4月	[redacted] （米国） （[redacted]）	海外	社内資料	評価
4.2.3.2-5	2013n177530-00	GLP Repeat Dose (Once Daily for 5 Days) Intravenous Toxicity Study of SGD-1362 (cys-mcMMAF) in Cynomolgus Monkeys with a 2-Week Recovery Period	2011年8月 ～2012年4月	[redacted] （米国） （[redacted]）	海外	社内資料	評価

添付資料番号	報告書番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考
4.2.3.2-6	2018n374327-01	GSK2857916: 3-Month (Once Every 3-Weeks) Intravenous Infusion Toxicity Study in Rats Followed by a 12-Week Off Dose Period	2018年1月～10月（2019年6月改訂）	[redacted]（米国）（[redacted]）	海外	社内資料	評価
4.2.3.2-7	2018n375127-01	Amended Final Report- GSK2857916: 13-Week Intravenous (Once Weekly) Toxicity Study in Cynomolgus Monkeys Followed by a 12-Week Off-Dose Period	2017年12月～2019年2月（2019年6月改訂）	[redacted]（カナダ）	海外	社内資料	評価
4.2.3.2-8	2018n385412-00	GSK2857916: Investigative Intravenous Tolerability and Ocular Toxicity Study in New Zealand White Rabbits (GlaxoSmithKline Study Number L32295N)	2018年10月～2019年4月	GSK（英国）	海外	社内資料	参考
4.2.3.2-9	2021n465838-00	GSK2857916: Investigative Intravenous Tolerability and Ocular Toxicity Study in Dutch Belted Rabbits (GlaxoSmithKline Study Number L71822N)	2020年10月～2021年3月	GSK（英国）	海外	社内資料	参考
4.2.3.2-10	2023N536587_00	GSK2857914A: 13-Week (Once Weekly) Intravenous or Subcutaneous Injection Toxicity Study in Cynomolgus Monkeys	2023年8月～2024年5月	[redacted]（カナダ）	海外	社内資料	評価
4.2.3.3.1							
4.2.3.3.1-1	2019n406489-00	SGD-1362: Bacterial Reverse Mutation Assay	2014年10月～2015年1月	[redacted]（米国）	海外	社内資料	評価
4.2.3.3.1-2	2019n406496-00	SGD-1362: In Vitro Mammalian Cell Gene Mutation Test (L5178Y/TK+/- Mouse Lymphoma Assay	2014年10月～2015年1月	[redacted]（米国）	海外	社内資料	評価
4.2.3.3.1-3	2019n416146-00	GSK2857916: In Vitro Micronucleus Assay using Cultured Human Peripheral Blood Lymphocytes (screening study) (GlaxoSmithKline Study Number hVMNT56) (Project ID: 17960)	2019年7月～2019年8月	GSK（英国）	海外	社内資料	参考
4.2.3.3.2							
4.2.3.3.2-1	2019n406497-00	In Vivo Micronucleus Assay in Rats with SGD-1362	2014年9月～2015年1月	[redacted]（米国）	海外	社内資料	評価

添付資料番号	報告書番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考
4.2.3.7.2							
4.2.3.7.2-1	2013n173704-00	Evaluation of Cytokine Release in an in vitro Human Peripheral Blood Mononuclear Cell Assay (Immunologic Toxicology Study) (V70385N)	2013年7月 ～2014年1月	GSK （米国）	海外	社内資料	参考
4.2.3.7.3							
4.2.3.7.3-1	2019n410330-00	Investigations to assess the cytotoxicity of GSK2857916 (anti-B cell maturation antigen antibody drug conjugate) in primary human renal proximal tubule epithelial and corneal epithelial cells.	2018年11月 ～2019年8月	GSK （英国）	海外	社内資料	参考
4.2.3.7.3-2	2020n437131-00	Repeat of investigation into the effect of GSK2857916 on Primary Human Corneal Epithelial and the impact that inhibition of macropinocytosis has on GSK2857916-mediated cytotoxicity and apoptosis from donor lot# [redacted], [redacted] and [redacted] and combined assessment with donor lot# [redacted] from experiment N70517-1	2020年4月 ～2020年8月	GSK （英国）	海外	社内資料	参考
4.2.3.7.3-3	2021N478152	Investigation of the cytotoxic effect of the uptake of Cys-mcMMAF (SGD-1362) into Human Corneal Epithelial Cells and Renal Proximal Tubule Epithelial Cell	2021年3月 ～2022年5月	GSK （英国）	海外	社内資料	参考
4.2.3.7.3-4	2022N502360_00	GSK2857916A: Transcriptomic Evaluation of Cultured Primary Heterogenous Human Corneal Epithelial Cells (GlaxoSmithKline Study No. V72052N)	2021年1月 ～2022年8月	GSK （英国）	海外	社内資料	参考
4.2.3.7.3-5	2022N506460_01	Investigation of the cytotoxic effect of the uptake of Cys-mcMMAF and MMAE into Human Corneal Epithelial Cells and Renal Proximal Tubule Epithelial Cells	2022年1月 ～2022年11月	GSK （英国）	海外	社内資料	参考
4.2.3.7.3-6	2022N507716_00	Investigation into the effect of GSK2857916 on Primary Human Corneal Epithelial cells and the impact of using Immunoglobulins in excess, has on GSK2857916-mediated cytotoxicity and apoptosis in multiple donors.	2022年3月 ～2022年8月	GSK （英国）	海外	社内資料	参考
4.2.3.7.3-7	2022N508021_00	Concentration range finding studies for GSK2857914 and IVIG in primary human corneal epithelial cells, with limited characterisation in renal proximal tubule epithelial cells	2022年1月 ～2022年8月	GSK （英国）	海外	社内資料	参考
4.2.3.7.3-8	2023N528622_00	Investigation into the effects of Histamine H1 Inhibitors on GSK2857916-mediated apoptosis in Human Corneal Epithelial Cells.	2023年1月 ～2023年7月	GSK （英国）	海外	社内資料	参考
4.2.3.7.3-9	2019n410329_00	Characterisation of three different primary human corneal epithelial cell lines with limited characterisation of renal proximal tubule epithelial cells (eLNBs: N69460-01, N69460-02, N69460-04, N70517-02, N70517-03)	2018年8月 ～2019年10月	GSK （英国）	海外	社内資料	参考

添付資料番号	報告書番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考
4.2.3.7.7							
4.2.3.7.7-1	2013n169796-00	GSK2857914, GSK2857916: Ex-vivo Study to Investigate the Cross Reactivity of the BCMA antibodies GSK2857914 and GSK2857916 in Human and Cynomolgus Monkey Tissues. (GlaxoSmithKline Study Number V29775)	2011年7月 ～2013年7月	GSK （英国）	海外	社内資料	参考
4.2.3.7.7-2	2013n176627-00	GSK2857916: Assessment of the Potential Cross Reactivity of GSK2857916 (anti-BCMA ADC mAb) with a Selected Panel of Human Tissues	2013年5月 ～2013年9月	[redacted] （英国） ([redacted])	海外	社内資料	評価

4.3. 参考文献

第5部（臨床試験報告書）								
添付資料番号	報告書番号	タイトル	試験実施期間	治験依頼者	報種類	掲載誌	評価／参考	申請電子データの提出有無
5.3.1.4								
5.3.1.4-1	2013N186863_00	The Validation of a Method for the Determination of GSK2857916 from 100 to 5000 ng/mL in Human Plasma using Colorimetric Immunoassay Method Reference Number: [redacted]	2014年1月～2015年8月	GSK（米国）	海外	社内資料	評価	無
5.3.1.4-2	2014N195974_01	The Validation of a Method for the Determination of cys-mc-MMAF in Human Plasma (range 50 to 10000 pg/mL) using UHPLC-MS/MS Method Reference Number: [redacted]	2014年3月～2016年10月	GSK（米国）	海外	社内資料	評価	無
5.3.1.4-3	2014N196391_02	Validation Report for an Electrochemiluminescent Immunoassay Method for the Detection of anti-GSK2857916 (Drug) Antibodies in Human Serum	2013年10月～2013年11月	GSK（米国）	海外	社内資料	評価	無
5.3.1.4-4	2014N201539_00	The Validation of a Method for the Determination of CYS-MCMMAF in Human Urine (range 50 to 10 ,000 pg /mL) using HPLC-MS /MS Method Reference Number: [redacted]	2014年5月～2018年9月	GSK（米国）	海外	社内資料	評価	無
5.3.1.4-5	2014n202258_00	Validation Report for an Electrochemiluminescent (ECL) Based Ligand Binding Immunoassay for the Measurement of free BCMA in Human Serum.	2014年2月～2014年4月	GSK（米国）	海外	社内資料	評価	無
5.3.1.4-6	2014N206720_00	The Validation of a Method for the Determination of GSK2857916 Monoclonal Antibody in Human Plasma using Chemiluminescent Immunoassay Method Reference Number: [redacted]	2014年8月～2015年1月	GSK（米国）	海外	社内資料	評価	無
5.3.1.4-7	2015N243565_01	The Validation of a Method for the Monoclonal Antibody of GSK2857916 from 200 to 10000 ng/mL in Human Plasma using Chemiluminescent Immunoassay Method Reference Number: [redacted]	2015年6月～2019年5月	GSK（英国、米国）	海外	社内資料	評価	無
5.3.1.4-8	2016N282271_01	The Validation of a Method for the Conjugated Antibody (ADC) of GSK2857916 from 200 to 10000 ng/mL in Human Plasma using Chemiluminescent Immunoassay Method Reference Number: [redacted]	2016年5月～2019年4月	GSK（英国、米国）	海外	社内資料	評価	無

添付資料番号	報告書番号	タイトル	試験実施期間	治験依頼者	報種類	掲載誌	評価／参考	申請電子データの提出有無
5.3.1.4-9	2018N393390_00	Validation of an Electrochemiluminescence-Based Method for the Quantification of Free BCMA in Human Serum	2018年8月～2019年2月	[redacted]（米国）	海外	社内資料	評価	無
5.3.1.4-10	2018N393390_01	Validation of an Electrochemiluminescence-Based Method for the Quantification of Free BCMA in Human Serum	2019年1月～2020年3月	[redacted]（米国）	海外	社内資料	評価	無
5.3.1.4-11	2018N393390_02	Validation of an Electrochemiluminescence-Based Method for the Quantification of Free BCMA in Human Serum	2020年7月～2020年7月	[redacted]（米国）	海外	社内資料	評価	無
5.3.1.4-12	2018N393390_03	Validation of an Electrochemiluminescence-Based Method for the Quantification of Free BCMA in Human Serum	2021年8月～2022年4月	[redacted]（米国）	海外	社内資料	評価	無
5.3.1.4-13	2018N393390_04	Validation of an Electrochemiluminescence-Based Method for the Quantification of Free BCMA in Human Serum	2020年12月～2023年5月	[redacted]（米国）	海外	社内資料	評価	無
5.3.1.4-14	2019N396866_00	VALIDATION AND CROSS VALIDATION OF A CHEMILUMINESCENT IMMUNOASSAY FOR THE QUANTITATION OF GSK2857916 (TOTAL ANTIBODY) IN HUMAN K_2EDTA PLASMA	2017年7月～2019年4月	[redacted]（米国）	海外	社内資料	評価	無
5.3.1.4-15	2019N396866_01	VALIDATION AND CROSS VALIDATION OF A CHEMILUMINESCENT IMMUNOASSAY FOR THE QUANTITATION OF GSK2857916 (TOTAL ANTIBODY) IN HUMAN K_2EDTA PLASMA	2019年1月～2020年5月	[redacted]（米国）	海外	社内資料	評価	無
5.3.1.4-16	2019N396866_02	VALIDATION AND CROSS VALIDATION OF A CHEMILUMINESCENT IMMUNOASSAY FOR THE QUANTITATION OF GSK2857916 (TOTAL ANTIBODY) IN HUMAN K_2EDTA PLASMA	2020年11月～2024年1月	[redacted]（米国）	海外	社内資料	評価	無
5.3.1.4-17	2019N398576_03	Validation of a Method for the Determination of Anti-GSK2857916 Antibodies in Human Serum using an Acid Dissociation Homogeneous Bridging Electrochemiluminescent Immunoassay	2019年1月～2024年2月	GSK（米国）	海外	社内資料	評価	無

添付資料番号	報告書番号	タイトル	試験実施期間	治験依頼者	報種類	掲載誌	評価／参考	申請電子データの提出有無
5.3.1.4-18	2019N404180_00	The Abbreviated Validation of a Method for the Determination of cys-mcMMAF (range 50 to 10000 pg /mL) in Human Plasma using HPLC-MS /MS Method Reference Number: [redacted]	2019年4月 ～2019年5月	GSK （米国）	海外	社内資料	評価	無
5.3.1.4-19	2019N405330_00	Investigations into the Impact of Quantitation of cys-mcMMAF in the Presence of GSK2857916 Using [redacted]	2019年4月 ～2019年4月	GSK （米国）	海外	社内資料	評価	無
5.3.1.4-20	2019N410762_01	The Validation of a Method for the Determination of Neutralizing Anti-GSK2857916 Antibodies in Human Serum using an Acid Dissociation Competitive Ligand Binding Electrochemiluminescent Immunoassay	2019年6月 ～2020年4月	GSK （米国）	海外	社内資料	評価	無
5.3.1.4-21	2019N411691_03	The Full Validation of a Method for the Determination of CYS-MCMMAF in Human Plasma (range 50.0 to 10000 pg/mL) using Protein Precipitation and UHPLC-MS/MS Analysis Method Reference Number: [redacted]	2019年6月 ～2021年11月	GSK （米国）	海外	社内資料	評価	無
5.3.1.4-22	2019N412531_00	Sample Analysis Report: Detection of Anti-drug GSK2857916 Antibodies in Human Serum Samples for GSK Clinical Study BMA117159 Study Number: BMA117159	2016年8月 ～2019年9月	GSK （米国）	海外	社内資料	評価	無
5.3.1.4-23	2019N412690_00	VALIDATION AND CROSS VALIDATION OF AN IMMUNOASSAY FOR THE QUANTITATION OF GSK2857916 (ANTIBODY DRUG CONJUGATE) IN HUMAN K_2EDTA PLASMA	2017年8月 ～2018年7月	[redacted] （米国）	海外	社内資料	評価	無
5.3.1.4-24	2019N412690_01	VALIDATION AND CROSS VALIDATION OF AN IMMUNOASSAY FOR THE QUANTITATION OF GSK2857916 (ANTIBODY DRUG CONJUGATE) IN HUMAN K_2EDTA PLASMA	2019年1月 ～2020年5月	[redacted] （米国）	海外	社内資料	評価	無

添付資料番号	報告書番号	タイトル	試験実施期間	治験依頼者	報種類	掲載誌	評価／参考	申請電子データの提出有無
5.3.1.4-25	2019N412690_02	VALIDATION AND CROSS VALIDATION OF AN IMMUNOASSAY FOR THE QUANTITATION OF GSK2857916 (ANTIBODY DRUG CONJUGATE) IN HUMAN K_2EDTA PLASMA	2020年11月 ～2022年11月	[redacted] （米国）	海外	社内資料	評価	無
5.3.1.4-26	2019N413318_00	Quantitation of Bortezomib in Human Plasma via UPLC® with MS/MS Detection	2019年7月 ～2019年10月	[redacted] （米国）	海外	社内資料	評価	無
5.3.1.4-27	2019N415230_01	Method Comparison Report for 205678 Study Samples Analyzed by [redacted] and [redacted]	2019年7月 ～2019年8月	GSK （米国）	海外	社内資料	評価	無
5.3.1.4-28	2020N436391_01	Sample Analysis Report: Detection of Anti-drug (GSK2857916) Antibodies in Human Serum Samples for GSK Clinical Study 205678	2019年4月 ～2022年2月	GSK （米国）	海外	社内資料	評価	無
5.3.1.4-29	2020N436636_00	Interim Sample Analysis Report: Detection of Neutralizing Anti-GSK2857916 Antibodies in Human Serum Samples for GSK Clinical Study 205678	2019年6月 ～2019年6月	GSK （米国）	海外	社内資料	評価	無
5.3.1.4-30	2020N448658_00	Validation of a Method for the Determination of CYS-MCMMAF in Human Plasma by LC/MS/MS Detection	2020年8月 ～2021年12月	[redacted] （中国）	海外	社内資料	評価	無
5.3.1.4-31	2020N448658_01	Validation of a Method for the Determination of CYS-MCMMAF in Human Plasma by LC/MS/MS Detection	2022年8月 ～2023年12月	[redacted] （中国）	海外	社内資料	評価	無
5.3.1.4-32	2020N448658_02	Validation of a Method for the Determination of CYS-MCMMAF in Human Plasma by LC/MS/MS Detection	2024年6月 ～2024年6月	[redacted] （中国）	海外	社内資料	評価	無
5.3.1.4-33	2020N458494_00	The Full Validation of a Method for the Determination of CYS-MCMMAF (range 10 to 1000 pg/mL) in Human Tears using UHPLC-MS/MS Method Reference Number: [redacted]	2020年11月 ～2021年12月	GSK （英国）	海外	社内資料	評価	無

添付資料番号	報告書番号	タイトル	試験実施期間	治験依頼者	報種類	掲載誌	評価／参考	申請電子データの提出有無
5.3.1.4-34	2021N468428_00	Validation of an ELISA Assay for Measuring GSK2857916 (Total Antibody) in Human Plasma (K2EDTA)	2020年8月 ～2020年10月	[redacted] （中国）	海外	社内資料	評価	無
5.3.1.4-35	2021N468428_01	Validation of an ELISA Assay for Measuring GSK2857916 (Total Antibody) in Human Plasma (K2EDTA)	2021年1月 ～2022年10月	[redacted] （中国）	海外	社内資料	評価	無
5.3.1.4-36	2021N468577_00	Validation of an ELISA Assay for Measuring GSK2857916 (ADC) in Human Plasma(K2EDTA)	2020年9月 ～2021年1月	[redacted] （中国）	海外	社内資料	評価	無
5.3.1.4-37	2021N468577_01	Validation of an ELISA Assay for Measuring GSK2857916 (ADC) in Human Plasma(K2EDTA)	2021年3月 ～2022年9月	[redacted] （中国）	海外	社内資料	評価	無

添付資料番号	報告書番号	タイトル	試験実施期間	治験依頼者	報種類	掲載誌	評価／参考	申請電子データの提出有無
5.3.1.4-38	2021N468639_00	Fit-for-Purpose Validation of a Method for the Determination of Free BCMA in Human Serum using the Meso Scale Discovery (MSD) Platform	2020年9月 ～2021年3月	[redacted] （中国）	海外	社内資料	評価	無
5.3.1.4-39	2021N468639_01	Fit-for-Purpose Validation of a Method for the Determination of Free BCMA in Human Serum using the Meso Scale Discovery (MSD) Platform	2021年5月 ～2022年10月	[redacted] （中国）	海外	社内資料	評価	無
5.3.1.4-40	2021N468639_02	Fit-for-Purpose Validation of a Method for the Determination of Free BCMA in Human Serum using the Meso Scale Discovery (MSD) Platform	2023年1月 ～2023年6月	[redacted] （中国）	海外	社内資料	評価	無
5.3.1.4-41	2021N480912_00	Validation of an Immunoassay for Detection, Confirmation, and Titration of Anti-GSK2857916 Antibodies in Human Serum Using Electrochemiluminescence (ECL)	2021年5月 ～2022年3月	[redacted] （中国）	海外	社内資料	評価	無
5.3.1.4-42	2021N485434_00	The Validation of a Qualitative Assay for the Determination of the Presence/Absense of CYS-MCMMAF (qualitative analysis) in human tears using LC-MS/MS Method Reference Number: [redacted]	2021年12月 ～2021年12月	GSK （英国）	海外	社内資料	評価	無
5.3.1.4-43	2021N491769_00	The Validation of a Qualitative Assay for the Determination of the Presence/Absence of GSK2857916 ADC in Human Tear Fluid using a Gyrolab Immunoassay Method Reference Number: [redacted]	2021年8月 ～2022年10月	GSK （英国）	海外	社内資料	評価	無

添付資料番号	報告書番号	タイトル	試験実施期間	治験依頼者	報種類	掲載誌	評価／参考	申請電子データの提出有無
5.3.1.4-44	2021N494602_00	Validation of an Immunoassay for Detection of Neutralizing Anti-GSK2857916 Antibodies in Human Serum Using Electrochemiluminescence (ECL)	2021年9月 ～2022年3月	[redacted] （中国）	海外	社内資料	評価	無
5.3.1.4-45	2022N497636_01	Final Sample Analysis Report: Detection of Anti-drug (GSK2857916) Antibodies in Human Serum Samples for Part 1 and Part 2 of GSK Clinical Study 207504	2021年8月 ～2023年3月	GSK （米国）	海外	社内資料	評価	無
5.3.1.4-46	2022N498991_00	Validation of an Electrochemiluminescence-Based Method for the Detection of Anti-GSK2857916 Antibodies in Human Serum	2021年7月 ～2021年9月	[redacted] （米国）	海外	社内資料	評価	無
5.3.1.4-47	2022N498992_00	Validation of a Method for Detection of Neutralizing Anti-GSK2857916 Antibodies in Human Serum Using an Acid Dissociation Competitive Ligand Binding Electrochemiluminescence Immunoassay	2021年10月 ～2021年11月	[redacted] （米国）	海外	社内資料	評価	無
5.3.1.4-48	2022N515388_00	Validation of a Method for the Determination of GSK2857916 (Conjugated Antibody) in Human Serum using an Electrochemiluminescence Immunoassay	2022年8月 ～2024年1月	GSK （米国）	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4-49	2022N519749_00	Validation of an LC-MS/MS Method for the Quantitative Bioanalysis of CYS-MCMMAF in Human K_2 EDTA Plasma (Addendum 1 Revision 01)	2020年4月 ～2022年5月	[redacted] （米国）	海外	社内資料	評価	無
5.3.1.4-50	2022N519749_01	Validation of an LC-MS/MS Method for the Quantitative Bioanalysis of CYS-MCMMAF in Human K_2 EDTA Plasma (Addendum 1)	2020年4月 ～2022年5月	[redacted] （米国）	海外	社内資料	評価	無
5.3.1.4-51	2022N519749_02	Validation of an LC-MS/MS Method for the Quantitative Bioanalysis of Cys-MCMMAF in Human Plasma (Addendum 2)	2023年2月 ～2023年4月	[redacted] （米国）	海外	社内資料	評価	無
5.3.1.4-52	2022N519749_00	Validation of an LC-MS/MS Method for the Quantitative Bioanalysis of CYS- MCMMAF in Human Plasma	2019年11月 ～2020年4月	[redacted] （米国）	海外	社内資料	評価	無

添付資料番号	報告書番号	タイトル	試験実施期間	治験依頼者	報種類	掲載誌	評価／参考	申請電子データの提出有無
5.3.1.4-53	2022N523451_00	Determination of Anti-GSK2857916 Antibodies in Human Serum Samples in Support of Clinical Study Referenced 207495	2022年7月 ～2022年8月	[redacted] （中国）	海外	社内資料	評価	無
5.3.1.4-54	2023N527155_00	VALIDATION OF AN ULTRA PERFORMANCE LIQUID CHROMATOGRAPHIC METHOD USING TANDEM MASS SPECTROMETRY DETECTION AND AUTOMATED EXTRACTION FOR THE DETERMINATION OF POMALIDOMIDE (0.5 to 200 ng/mL) IN HUMAN EDTA K_2 PLASMA	2016年12月 ～2019年9月	[redacted] （カナダ）	海外	社内資料	評価	無
5.3.1.4-55	2023N527169_00	INTERFERENCE VALIDATION OF BORTEZOMIB, CYS-mcMMAF AND DEXAMETHASONE ON A LIQUID CHROMATOGRAPHIC METHOD USING TANDEM MASS SPECTROMETRY DETECTION AND AUTOMATED EXTRACTION FOR THE DETERMINATION OF POMALIDOMIDE (0.5 to 200 ng/mL) IN HUMAN EDTA K_2 PLASMA	2022年5月 ～2022年10月	[redacted] （カナダ）	海外	社内資料	評価	無
5.3.1.4-56	2023N527200_00	Supplemental Validation of a Method for the Determination of Free BCMA in Human Serum by Electrochemiluminescent Immunoassay	2023年1月 ～2023年6月	GSK （米国）	海外	社内資料	評価	無
5.3.1.4-57	2023N527835_00	Detection of Anti-GSK2857916 Antibodies Using an Electrochemiluminescence Immunoassay in Human Serum Samples From Sponsor Clinical Study 207495	2022年1月 ～2022年8月	[redacted] （米国）	海外	社内資料	評価	無
5.3.1.4-58	2023N527852_00	Detection of Anti-GSK2857916 Neutralizing Antibodies using an Acid Dissociation Competitive Ligand Binding Electrochemiluminescence-Based Method in Human Serum Samples from Sponsor Clinical Study 207495	2022年1月d ～2022年8月	[redacted] （米国）	海外	社内資料	評価	無
5.3.1.4-59	2023N532151_00	Bioanalytical Study Data for the Detection of Anti-drug GSK2857916 Antibodies in Human Serum Samples from Study 207497	2020年9月 ～2023年1月	GSK （米国）	海外	社内資料	評価	無

添付資料番号	報告書番号	タイトル	試験実施期間	治験依頼者	報種類	掲載誌	評価／参考	申請電子データの提出有無
5.3.1.4-60	2023N532152_00	Bioanalytical Study Data for the Detection of Anti-drug GSK2857916 Neutralizing Antibodies in Human Serum Samples from Study 207497	2022年5月 ～2022年6月	GSK （米国）	海外	社内資料	評価	無
5.3.1.4-61	2023N533133_00	VALIDATION OF A HIGH PERFORMANCE LIQUID CHROMATOGRAPHIC METHOD USING TANDEM MASS SPECTROMETRY DETECTION AND AUTOMATED EXTRACTION FOR THE DETERMINATION OF LENALIDOMIDE (2.5 to 1000 ng/mL) IN HUMAN EDTA K_2 PLASMA	2017年2月 ～2018年11月	[redacted] （カナダ）	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4-62	2023N535699_00	Quantification ofCYS-MCMMAF in Human Urine Using LC-MS/MS for Clinical Study 209626	2021年10月 ～2023年5月	[redacted] （米国）	海外	社内資料	評価	無
5.3.1.4-63	2023N535702_00	Validation of an LC-MS/MS Method for the Quantification of CYS-MCMMAF in Human Urine	2021年1月 ～2023年5月	[redacted] （米国）	海外	社内資料	評価	無
5.3.1.4-64	2023N536676_00	Quantification of Cys-mcMMAF in Human K_2 EDTA Plasma Using LC-MS/MS for Clinical Study 209628	2023年2月 ～2023年5月	[redacted] （米国）	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4-65	2023N537401_00	Determination of Anti-GSK2857916 Antibodies in Human Serum Samples in Support of Clinical Study Referenced 207503	2022年9月 ～2023年3月	[redacted] （中国）	海外	社内資料	評価	無
5.3.1.4-66	2023N537401_01	Determination of Anti-GSK2857916 Antibodies in Human Serum Samples in Support of Clinical Study Referenced 207503	2022年9月 ～2024年3月	[redacted] （中国）	海外	社内資料	評価	無

添付資料番号	報告書番号	タイトル	試験実施期間	治験依頼者	報種類	掲載誌	評価／参考	申請電子データの提出有無
5.3.1.4-67	2023N537585_00	Determination of Neutralizing Anti-GSK2857916 Antibodies in Human Serum Samples in Support of Clinical Study Referenced 207503	2022年9月 ～2022年9月	[redacted] （中国）	海外	社内資料	評価	無
5.3.1.4-68	2023N537585_01	Determination of Neutralizing Anti-GSK2857916 Antibodies in Human Serum Samples in Support of Clinical Study Referenced 207503	2022年9月 ～2024年3月	[redacted] （中国）	海外	社内資料	評価	無
5.3.1.4-69	2023N538105_01	Interim Bioanalytical Study Data for the Determination of Conjugated GSK2857916 in Human Plasma in Study 209628	2022年12月 ～2023年5月	GSK （米国）	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4-70	2023N539208_00	Interim Bioanalytical Study Data for the Determination of Free BCMA in Human Serum	2022年12月 ～2023年6月	GSK （米国）	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4-71	2023N546218_00	Additional Validation data for the Quantitation of Bortezomib in Human Plasma via UPLC with MS/MS Detection	2019年9月 ～2023年2月	[redacted] （米国）	海外	社内資料	評価	無
5.3.1.4-72	2024N548473_00	Determination of Anti-GSK2857916 Antibodies in Human Serum Samples in Support of Clinical Study Referenced 207499	2023年11月 ～2023年12月	[redacted] （中国）	海外	社内資料	評価	無

添付資料番号	報告書番号	タイトル	試験実施期間	治験依頼者	報種類	掲載誌	評価／参考	申請電子データの提出有無
5.3.1.4-73	2024N548474_00	Determination of Neutralizing Anti-GSK2857916 Antibodies in Human Serum Samples in Support of Clinical Study Referenced 207499	2023年12月 ～2023年12月	[redacted] （中国）	海外	社内資料	評価	無
5.3.1.4-74	2024N549837_00	Detection of Anti-GSK2857916 Neutralizing Antibodies Using an Acid Dissociation Competitive Ligand Binding Electrochemiluminescence-Based Method in Human Serum Samples From Sponsor Clinical Study 207503	2022年1月 ～2023年3月	[redacted] （米国）	海外	社内資料	評価	無
5.3.1.4-75	2024N550193_00	Detection of Anti-GSK2857916 Antibodies Using an Electrochemiluminescence Immunoassay in Human Serum Samples from Clinical Study 207503	2022年1月 ～2023年5月	[redacted] （米国）	海外	社内資料	評価	無
5.3.1.4-76	2024N550193_01	Detection of Anti-GSK2857916 Antibodies Using an Electrochemiluminescence Immunoassay in Human Serum Samples from Clinical Study 207503	2022年1月 ～2024年3月	[redacted] （米国）	海外	社内資料	評価	無
5.3.1.4-77	2024N551385_00	Detection of Anti-GSK2857916 Neutralizing Antibodies Using an Acid Dissociation Competitive Ligand Binding Electrochemiluminescence-Based Method in Human Serum Samples from Sponsor Clinical Study 207499	2023年5月 ～2023年5月	[redacted] （米国）	海外	社内資料	評価	無
5.3.1.4-78	2024N551996_00	Detection of Anti-GSK2857916 Antibodies Using an Electrochemiluminescence Immunoassay in Human Serum Samples from Clinical Study 207499	2022年1月 ～2023年12月	[redacted] （米国）	海外	社内資料	評価	無
5.3.1.4-79	2024N551996_01	Detection of Anti-GSK2857916 Antibodies Using an Electrochemiluminescence Immunoassay in Human Serum Samples from Clinical Study 207499	2022年1月 ～2024年5月	[redacted] （米国）	海外	社内資料	評価	無

添付資料番号	報告書番号	タイトル	試験実施期間	治験依頼者	報種類	掲載誌	評価／参考	申請電子データの提出有無
5.3.3.2								
5.3.3.2-1	bma117159-primary	DREAMM-1: A Phase I Open-label, Dose Escalation Study to Investigate the Safety, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Immunogenicity and Clinical Activity of the Antibody Drug Conjugate GSK2857916 in Subjects with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma and Other Advanced Hematologic Malignancies Expressing BCMA	2014年7月17日～2019年8月1日	GSK	海外	社内資料	評価	有
5.3.3.2-2	bma117159-eos	DREAMM-1: A Phase I Open-label, Dose Escalation Study to Investigate the Safety, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Immunogenicity and Clinical Activity of the Antibody Drug Conjugate GSK2857916 in Subjects with Relapsed /Refractory Multiple Myeloma and Other Advanced Hematologic Malignancies Expressing BCMA – End-of-Study Report	2014年7月17日～2019年8月1日	GSK	海外	社内資料	評価	有
5.3.3.2-3	207504-part1	A Phase I Open-Label, Dose Escalation Study to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Immunogenicity and Clinical Activity of the Antibody Drug Conjugate GSK2857916 in Japanese Participants with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. – Interim Study Report	2019年3月14日～実施中	GSK	国内	社内資料	評価	有
5.3.3.2-4	207504-part2	A Phase I Open-Label, Dose Escalation Study to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Immunogenicity and Clinical Activity of the Antibody Drug Conjugate GSK2857916 in Japanese Participants with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. – Final Study Report	2019年3月14日～実施中	GSK	国内	社内資料	評価	有
5.3.3.3								
5.3.3.3-1	209626-interim	A Phase I Study to Evaluate the Pharmacokinetics and Safety of belantamab mafodotin Monotherapy in Participants with Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma (RRMM) Who Have Normal and Varying Degrees of Impaired Renal Function (DREAMM-12) (Part 1 Interim Analysis)	2020年10月9日～実施中	GSK	海外	社内資料	参考	有
5.3.3.5								
5.3.3.5-1	tmf-16325848	POPULATION PHARMACOKINETICS AND EXPOSURE-RESPONSE ANALYSES FOR BELANTAMAB MAFODOTIN IN PARTICIPANTS WITH RELAPSED/REFRACTORY MULTIPLE MYELOMA	2023年10月	GSK	海外	社内資料	参考	有

添付資料番号	報告書番号	タイトル	試験実施期間	治験依頼者	報種類	掲載誌	評価／参考	申請電子データの提出有無
5.3.3.5-2	tmf-18671953	POPULATION PHARMACOKINETICS FOR BELANTAMAB MAFODOTIN MONOTHERAPY AND COMBINATION THERAPIES IN PARTICIPANTS WITH RELAPSED/REFRACTORY MULTIPLE MYELOMA	2024年5月	GSK	海外	社内資料	参考	有
5.3.3.5-3	tmf-18828106	Exposure-Response Analyses for Belantamab Mafodotin in Combination with Bortezomib and Dexamethasone in Participants with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma from DREAMM-7 and DREAMM-6 Arm B	2024年5月	GSK	海外	社内資料	参考	有
5.3.3.5-4	tmf-19354184	Exposure-Response Analyses for Belantamab Mafodotin in Combination with Pomalidomide and Dexamethasone in Participants with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma from DREAMM-8	2024年5月	GSK	海外	社内資料	参考	有
5.3.3.5-5	2019n419414	Analysis of Belantamab Mafodotin (GSK2857916) Concentration-QTc Relationships in Participants with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma	2019年10月	GSK	海外	社内資料	参考	有
5.3.5.1								
5.3.5.1-1	207495	A Phase III, Open-Label, Randomized Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Single Agent Belantamab Mafodotin Compared to Pomalidomide plus Low-dose Dexamethasone (pom/dex) in Participants with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM) (DREAMM-3)	2020年4月2日～実施中	GSK	国際共同	社内資料	評価	有
5.3.5.1-2	207499	A Phase III, Multicenter, Open-Label, Randomized Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Belantamab Mafodotin in Combination with Pomalidomide and Dexamethasone (B-Pd) versus Pomalidomide plus Bortezomib and Dexamethasone (PVd) in Participants with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (DREAMM-8)	2020年10月13日～実施中	GSK	国際共同	社内資料	評価	有
5.3.5.1-3	207499（Japan supplemental）	A Phase III, Multicenter, Open-Label, Randomized Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Belantamab Mafodotin in Combination with Pomalidomide and Dexamethasone (B-Pd) versus Pomalidomide plus Bortezomib and Dexamethasone (PVd) in Participants with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (DREAMM 8) -all Japan population	2022年3月8日～実施中	GSK	国際共同	社内資料	評価	有

添付資料番号	報告書番号	タイトル	試験実施期間	治験依頼者	報種類	掲載誌	評価／参考	申請電子データの提出有無
5.3.5.1-4	207503	A Multicenter, Open-Label, Randomized Phase III Study to Evaluate the Efficacy and Safety of the Combination of Belantamab Mafodotin, Bortezomib, and Dexamethasone (B-Vd) Compared with the Combination of Daratumumab, Bortezomib and Dexamethasone (D-Vd) in Participants with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (DREAMM-7)	2020年5月21日～実施中	GSK	国際共同	社内資料	評価	有
5.3.5.1-5	207503（Japan supplemental）	A Multicenter, Open-Label, Randomized Phase III Study to Evaluate the Efficacy and Safety of the Combination of Belantamab Mafodotin, Bortezomib, and Dexamethasone (B-Vd) Compared with the Combination of Daratumumab, Bortezomib and Dexamethasone (D-Vd) in Participants with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (DREAMM-7)-Japan expansion cohort	2021年8月24日～実施中	GSK	国際共同	社内資料	評価	有
5.3.5.2								
5.3.5.2-1	205678-primary	A Phase II, Open Label, Randomized, Two-Arm Study to Investigate the Efficacy and Safety of Two Doses of the Antibody Drug Conjugate GSK2857916 in Participants with Multiple Myeloma Who Had 3 or More Prior Lines of Treatment, Are Refractory to a Proteasome Inhibitor and an Immunomodulatory Agent and Have Failed an Anti-CD38 Antibody (DREAMM 2)	2018年6月18日～実施中	GSK	海外	社内資料	評価	有
5.3.5.2-2	205678-eos	A Phase II, Open Label, Randomized, Two-Arm Study to Investigate the Efficacy and Safety of Two Doses of the Antibody Drug Conjugate GSK2857916 in Participants with Multiple Myeloma Who Had 3 or More Prior Lines of Treatment, Are Refractory to a Proteasome Inhibitor and an Immunomodulatory Agent and Have Failed an Anti-CD38 Antibody (DREAMM 2)	2018年6月18日～実施中	GSK	海外	社内資料	評価	有
5.3.5.2-3	207497	A Phase I/II, open-label, dose escalation and expansion study to evaluate safety, tolerability, and clinical activity of the antibody-drug conjugate GSK2857916 administered in combination with lenalidomide plus dexamethasone (Arm A), or bortezomib plus dexamethasone (Arm B) in participants with relapsed/refractory multiple myeloma – (DREAMM 6)	2018年10月18日～実施中	GSK	海外	社内資料	評価	有

添付資料番号	報告書番号	タイトル	試験実施期間	治験依頼者	報種類	掲載誌	評価／参考	申請電子データの提出有無
5.3.5.2-4	207497	A Phase I/II, open-label, dose escalation and expansion study to evaluate safety, tolerability, and clinical activity of the antibody-drug conjugate GSK2857916 administered in combination with lenalidomide plus dexamethasone (Arm A), or bortezomib plus dexamethasone (Arm B) in participants with relapsed/refractory multiple myeloma – (DREAMM 6) - Post-analysis cotinued treatment (PACT) phase report	2018年10月18日～実施中	GSK	海外	社内資料	評価	無
5.3.5.2-5	tmf-17411882	Population Pharmacokinetics and Exposure-Response Analyses for Belantamab Mafodotin in Combination with Lenalidomide Plus Dexamethasone (Arm A), or Bortezomib Plus Dexamethasone (Arm B) in Participants with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (DREAMM 6)	2023年11月	GSK	海外	社内資料	参考	有
5.3.5.3								
5.3.5.3-1	−	Integrated Summary of Safety mono	-	GSK	海外	社内資料	評価	有
5.3.5.3-2	−	Integrated Summary of Safety-combo	-	GSK	海外	社内資料	評価	有
5.3.5.3-3	−	Integrated Summary of Immunogenicity	-	GSK	海外	社内資料	参考	無
5.3.6								
5.3.6-1	-	PERIODIC BENEFIT RISK EVALUATION REPORT	2023年8月5日～2024年2月4日	GSK	海外	社内資料	参考	無

5.4. 参考文献

1.12.2. 提出すべき資料がない項目一覧

第3部のうち、以下の項目
3.2.R 各極の要求資料

第4部のうち、以下の項目
4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験
4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用
4.2.2.7 その他の薬物動態試験
4.2.3.4 がん原性試験
4.2.3.5 生殖発生毒性試験
4.2.3.6 局所刺激性試験
4.2.3.7.1 抗原性検査
4.2.3.7.4 依存性試験
4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験
4.2.3.7.6 不純物の毒性試験

第5部のうち、以下の項目
5.3.1.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書
5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書
5.3.1.3 In Vitro-In Vivoの関連を検討した試験報告書
5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書
5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書
5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書
5.3.4 臨床薬力学（PD）試験報告書
5.3.5.4 その他の試験報告書