

審議結果報告書

令和 7 年 6 月 9 日
医薬局医薬品審査管理課

[販 売 名] タービー皮下注 3 mg、同皮下注40mg
[一 般 名] トアルクエタマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者 名] ヤンセンファーマ株式会社
[申請年月日] 令和 6 年11月20日

[審 議 結 果]

令和 7 年 6 月 6 日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事審議会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品に該当し、再審査期間は 10 年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当するとされた。

[承 認 条 件]

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

審査報告書の修正表

[販 売 名] タービー皮下注 3 mg、同皮下注 40 mg
[一 般 名] トアルクエタマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者] ヤンセンファーマ株式会社
[申請年月日] 令和 6 年 11 月 20 日

令和 7 年 5 月 20 日付の上記品目の審査報告書について、下記のとおり修正を行う。この修正による審査結果の変更はない。

記

頁	行	修正後	修正前
53	38	重篤な ICANS が <u>65</u> 例に認められ	重篤な ICANS が <u>61</u> 例に認められ
56	表 64	—（66 歳女性に関する行を削除）	<u>66 女 平衡障害 不明 重篤 あり 10 4 不明 不明 なし 副腎皮質ホルモン剤 未回復</u>
61	3-4	44 例に認められ、うち、 <u>43</u> 例	44 例に認められ、うち、 <u>42</u> 例

（下線部変更）

以上

審査報告書

令和 7 年 5 月 20 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

[販 売 名]	タービー皮下注 3 mg、同皮下注 40 mg
[一 般 名]	トアルクエタマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者]	ヤンセンファーマ株式会社
[申 請 年 月 日]	令和 6 年 11 月 20 日
[剤 形 ・ 含 量]	1 バイアル（1.5 又は 1.0 mL）中にトアルクエタマブ（遺伝子組換え）3 又は 40 mg を含有する注射剤
[申 請 区 分]	医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品
[本 質]	トアルクエタマブは、G タンパク質共役型受容体クラス C グループ 5 メンバーD（GPRC5D）及び CD3 ϵ 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 GPRC5D-H 鎖及び抗 CD3 ϵ -H 鎖はいずれもヒト IgG4 に由来する。抗 GPRC5D-H 鎖の 3 つのアミノ酸残基が置換（S226P、F232A、L233A）され、抗 CD3 ϵ -H 鎖の 5 つのアミノ酸残基が置換（S233P、F239A、L240A、F410L、R414K）されている。トアルクエタマブは、CHO 細胞により産生される。トアルクエタマブは、445 個のアミノ酸残基からなる抗 GPRC5D-H 鎖（ γ 4 鎖）1 本、214 個のアミノ酸残基からなる抗 GPRC5D-L 鎖（ κ 鎖）1 本、452 個のアミノ酸残基からなる抗 CD3 ϵ -H 鎖（ γ 4 鎖）1 本及び 215 個のアミノ酸残基からなる抗 CD3 ϵ -L 鎖（ λ 鎖）1 本で構成される糖タンパク質（分子量：約 147,000）である。

Talquetamab is a recombinant bispecific monoclonal antibody against G protein-coupled receptor class C group 5 member D (GPRC5D) and CD3 ϵ chain, in which anti-GPRC5D H-chain and anti-CD3 ϵ H-chain are derived from human IgG4. In the anti-GPRC5D H-chain, the amino acid residues are substituted at 3 positions (S226P, F232A, L233A). In the anti-CD3 ϵ H-chain, the amino acid residues are substituted at 5 positions (S233P, F239A, L240A, F410L, R414K). Talquetamab is produced in CHO cells. Talquetamab is a glycoprotein (molecular weight: ca. 147,000) composed of an anti-GPRC5D H-chain (γ 4-chain) consisting of 445 amino acid residues, an anti-GPRC5D L-chain (κ -chain) consisting of 214 amino acid residues, an anti-CD3 ϵ H-chain (γ 4-chain) consisting of 452 amino acid residues and an anti-CD3 ϵ L-chain (λ -chain) consisting of 215 amino acid residues each.

[構造]

アミノ酸配列:

抗 GPRC5D-H 鎖

QVQLVQSGAE	VKKPGASVKV	SCKASGYSFT	GYTMNWVRQA	PGQGLEWMGL	50
INPYNSDTNY	AQKLQGRVTM	TTDTSTSTAY	MELRSLRSDD	TAVYYCARVA	100
LRVALDYWGQ	GTLVTVSSAS	TKGPSVFPLA	PCSRSTSEST	AALGCLVKDY	150
FPEPVTVSWN	SGALTSGVHT	FPAVLQSSGL	YSLSSVVTVP	SSSLGTKTYT	200
CNVDHKPSNT	KVDKRVESKY	GPPCPPCPAP	EAAGGPSVFL	FPPKPKDTLM	250
ISRTPEVTCV	VVDVSQEDPE	VQFNWYVDGV	EVHNAKTKPR	EEQFNSTYRV	300
VSVLTVLHQD	WLNGKEYKCK	VSNKGLPSSI	EKTISKAKGQ	PREPQVYTLF	350
PSQEEMTKNQ	VSLTCLVKGF	YPSDIAVEWE	SNGQPENNYK	TTPPVLDSDG	400
SFFFLYSRLTV	DKSRWQEGNV	FSCSVMHEAL	HNHYTQKSLS	LSLGK	445

抗 GPRC5D-L 鎖

DIQMTQSPSS	LSASVGDRVIT	ITCKASQNVA	THVGYWYQQK	GKAPKRLIYS	50
ASYRYSQVPS	RFSGSGSGTE	FTLTISNLP	EDFATYYCQQ	YNRYPYTFGQ	100
GTKLEIKRTV	AAPSVFIFPP	SDEQLKSGTA	SVVCLLNIFY	PREAKVQWKV	150
DNALQSGNSQ	ESVTEQDSKD	STYSLSSTLT	LSKADYEKHK	VYACEVTHQG	200
LSSPVTKSFN	RGEC				214

抗 CD3ε-H 鎖

EVQLVESGGG	LVQPGGSLRL	SCAASGFTFN	TYAMNWRQA	PGKGLEWVAR	50
IRSKYNNYAT	YYAASVKGRF	TISRDDSKNS	LYLQMNSLKT	EDTAVYYCAR	100
HGNFGNSYVS	WFAYWGQGT	VTVSSASTKG	PSVFPLAPCS	RSTSESTAAL	150
GCLVKDYFPE	PVTVSWNSGA	LTSGVHTFPA	VLQSSGLYSL	SSVVTVPSSS	200
LGTKTYTCNV	DHKPSNTKVD	KRVESKYGPP	CPPCPAPEAA	GGPSVFLFPP	250
KPKDTLMISR	TPEVTCVVVD	VSQEDPEVQF	NWYVDGVEVH	NAKTKPREEQ	300
FNSTYRVVSV	LTVLHQDWLN	GKEYKCKVSN	KGLPSSIEKT	ISKAKGQPRE	350
PQVYTLPPSQ	EEMTKNQVSL	TCLVKGFYPS	DIAVEWESNG	QPENNYKTP	400
PVLDSGDSFL	LYSKLTVDKS	RWQEGNVFSC	SVMHEALHNH	YTQKSLSLSL	450
GK					452

抗 CD3ε-L 鎖

QTVVTQEPSL	TVSPGGTVTL	TCRSSTGAVT	TSNYANWVQQ	KPGQAPRGLI	50
GGTNKRAPGT	PARFSGSLLG	GKAALTLSGV	QPEDEAEYYC	ALWYSNLWVF	100
GGGTKLTVLG	QPKAAPSVTL	FPPSSEELQA	NKATLVCLIS	DFYPGAVTVA	150
WKADSSPVKA	GVETTTPSKQ	SNNKYAASSY	LSLTPEQWKS	HRSYSCQVTH	200
EGSTVEKTVA	PTECS				215

鎖内ジスルフィド結合：実線

鎖間ジスルフィド結合：抗 GPRC5D-H 鎖 C132－抗 GPRC5D-L 鎖 C214、抗 CD3ε-H 鎖 C139－抗 CD3ε-L 鎖 C214、抗 GPRC5D-H 鎖 C224－抗 CD3ε-H 鎖 C231、抗 GPRC5D-H 鎖 C227－抗 CD3ε-H 鎖 C234

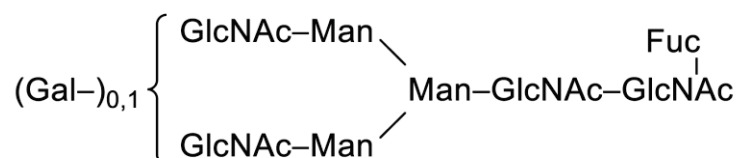
ピログルタミン酸：抗 GPRC5D-H 鎖 Q1

部分的ピログルタミン酸：抗 CD3ε-L 鎖 Q1

糖鎖結合：抗 GPRC5D-H 鎖 N295、抗 CD3ε-H 鎖 N302

部分的プロセッシング：抗 GPRC5D-H 鎖 K445、抗 CD3ε-H 鎖 K452

主な糖鎖構造の推定構造



Gal : ガラクトース、GlcNAc : N-アセチルグルコサミン、Man : マンノース、Fuc : フコース

分子式 : $C_{6410}H_{9912}N_{1716}O_{2009}S_{45}$ (タンパク質部分、4本鎖)

分子量 : 約 147,000

[特記事項] 希少疾病用医薬品 (指定番号 : (R5 薬) 第 598 号、令和 6 年 3 月 21 日付け医薬薬
審発 0321 第 1 号)

[審査担当部] 新薬審査第五部

[審査結果]

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

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。本品目は生物由来製品に該当し、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当すると判断する。なお、本品目の運動失調等の小脳障害について、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

[効能又は効果]

再発又は難治性の多発性骨髄腫 (標準的な治療が困難な場合に限る)

[用法及び用量]

通常、成人にはトアルクエタマブ (遺伝子組換え) として、以下の A 法又は B 法で投与する。

A 法 : 漸増期は、1 日目に 0.01 mg/kg、その後は 2~4 日の間隔で 0.06 mg/kg、0.4 mg/kg の順に皮下投与する。その後の継続投与期は、0.4 mg/kg を 1 週間間隔で皮下投与する。

B 法 : 漸増期は、1 日目に 0.01 mg/kg、その後は 2~4 日の間隔で 0.06 mg/kg、0.4 mg/kg、0.8 mg/kg の順に皮下投与する。その後の継続投与期は、0.8 mg/kg を 2 週間間隔で皮下投与する。

[承認条件]

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

審査報告 (1)

令和 7 年 4 月 10 日

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

申請品目

[販 売 名] タルベイ皮下注 3 mg、同皮下注 40 mg
[一 般 名] トアルクエタマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者] ヤンセンファーマ株式会社
[申請年月日] 令和 6 年 11 月 20 日
[剤形・含量] 1 バイアル（1.5 又は 1.0 mL）中にトアルクエタマブ（遺伝子組換え）3 又は 40 mg を含有する注射剤

[申請時の効能・効果]
再発又は難治性の多発性骨髄腫

[申請時の用法・用量]
通常、成人にはトアルクエタマブ（遺伝子組換え）として以下の用法及び用量に従い、週に 1 回又は 2 週に 1 回の投与間隔で皮下投与する。

投与間隔	投与期	用量		前回投与からの間隔
週に 1 回投与	漸増期	漸増用量 1	0.01 mg/kg	非該当
		漸増用量 2	0.06 mg/kg	2 から 4 日
		治療用量	0.4 mg/kg	2 から 4 日
	継続投与期	治療用量	0.4 mg/kg	1 週間
2 週に 1 回投与	漸増期	漸増用量 1	0.01 mg/kg	非該当
		漸増用量 2	0.06 mg/kg	2 から 4 日
		漸増用量 3	0.4 mg/kg	2 から 4 日
		治療用量	0.8 mg/kg	2 から 4 日
	継続投与期	治療用量	0.8 mg/kg	2 週間

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	4
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	9
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	15
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	16
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	20
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	30
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	85
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	85

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

1.1 申請品目の概要

GPRC5D は、リガンド及びシグナル伝達経路が特定されていない 7 回膜貫通型受容体である。GPRC5D は正常な形質細胞等に発現しており、正常な形質細胞と比較して MM 細胞では発現が維持又は高発現することが報告されている (Eur J Clin Invest 2012; 42: 953-60、Blood 2020; 135: 1232-43)。

本薬は、米国 Janssen Pharmaceuticals Inc 社により創製された、ヒト CD3 及び GPRC5D に対する抗原結合部位を有する遺伝子組換えタンパク (二重特異性抗体) である。

本薬は T 細胞の細胞膜に発現する CD3 及び MM 細胞の細胞膜上に発現する GPRC5D の両者に結合することにより、GPRC5D を発現する腫瘍細胞に対して T 細胞依存性の細胞傷害活性を誘導し、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている。

1.2 開発の経緯等

海外において、米国 Janssen Research & Development, LLC 社により、再発又は難治性の MM 患者を対象とした国際共同第 I / II 相試験 (1001 試験) が 2018 年 1 月から実施された。

米国及び EU では、1001 試験を主要な臨床試験成績として、2022 年 12 月及び 2023 年 1 月に承認申請が行われ、米国では 2023 年 8 月に「TALVEY is indicated for the treatment of adult patients with relapsed or refractory multiple myeloma who have received at least four prior lines of therapy, including a proteasome inhibitor, an immunomodulatory agent and an anti-CD38 monoclonal antibody. This indication is approved under accelerated approval based on response rate and durability of response. Continued approval for this indication may be contingent upon verification and description of clinical benefit in a confirmatory trial(s).」を効能・効果として迅速承認され、EU では 2023 年 8 月に「TALVEY is indicated as monotherapy for the treatment of adult patients with relapsed and refractory multiple myeloma, who have received at least 3 prior therapies, including an immunomodulatory agent, a proteasome inhibitor, and an anti-CD38 antibody and have demonstrated disease progression on the last therapy.」を効能・効果として条件付き承認された。

なお、2025 年 2 月時点において、本薬は、再発又は難治性の MM に係る効能・効果にて、50 の国又は地域で承認されている。

本邦においては、申請者により、再発又は難治性の MM 患者を対象とした国内第 I 相試験 (1003 試験) が 2021 年 5 月から実施された。また、上記の 1001 試験への患者登録が 202■ 年 ■ 月から開始された。

今般、1001 試験及び 1003 試験を主要な臨床試験成績として、本薬の承認申請が行われた。

なお、本薬は 2024 年 3 月に「多発性骨髄腫」を予定される効能・効果として、希少疾病用医薬品に指定されている (指定番号: (R5 薬) 第 598 号)。

また、本薬は、「タルベイ皮下注 40 mg、同皮下注 3 mg」を販売名として申請されたが、医療安全上の観点から「タービー皮下注 40 mg、同皮下注 3 mg」へ変更することとされた。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

本薬は、GPCR5D を標的としたヒト IgG4 抗体である抗 GPCR5D 抗体と CD3 を標的としたヒト IgG4 抗体である抗 CD3 抗体が、原薬の製造工程において重鎖間ジスルフィド結合の還元及び酸化により鎖間交換された、GPCR5D 及び CD3 に結合する二重特異性抗体である。 [REDACTED]

2.1.1 細胞基材の調製及び管理

抗 GPCR5D 抗体の細胞基材の調製は、以下のとおりである。

マウスに、ヒト GPCR5D をコードする発現ベクター及びヒト GPCR5D を発現する [REDACTED] で免疫してハイブリドーマが作製された。GPCR5D への結合能及び [REDACTED] を指標に最適なクローンが選択された。重鎖及び軽鎖の可変領域、IgG4 定常領域及びλ鎖定常領域をコードする遺伝子断片を組み合わせることで抗 GPCR5D 抗体の遺伝子発現構成体が構築された。当該遺伝子発現構成体を CHO 細胞に導入して、MCB 及び WCB が調製された。

抗 GPCR5D 抗体の MCB、WCB 及び EEP CB に対する特性解析及び純度試験が ICH Q5A (R2)、Q5B 及び Q5D ガイドラインに従って実施された。その結果、製造期間中の遺伝的安定性が確認され、かつ実施された試験項目の範囲では、げっ歯類由来の細胞株で一般的に認められる内在性レトロウイルス様粒子以外に、ウイルス性及び非ウイルス性の外来性感感染性物質は検出されなかった。

抗 GPCR5D 抗体の MCB 及び WCB は液体窒素の気相中で保管される。MCB の更新予定はないが、WCB は必要に応じて更新される。

2.1.2 製造方法

抗 GPCR5D 抗体の製造工程は、前培養・拡大培養、生産培養、ハーベスト清澄化及び [REDACTED] クロマトグラフィー工程からなる。

抗 GPCR5D 抗体の [REDACTED] 工程が重要工程とされている。

原薬の製造工程は、親抗体の融解・プール、 [REDACTED]、 [REDACTED]、溶媒/界面活性剤ウイルス不活化、 [REDACTED] クロマトグラフィー、 [REDACTED] クロマトグラフィー、ウイルス除去ろ過、濃縮・ダイアフィルトレーション、及び調製・分注・試験・凍結保存工程からなる。

原薬の [REDACTED] 工程が重要工程とされている。

抗 GPCR5D 抗体及び原薬の製造工程について、実生産スケールでプロセス・バリデーションが実施されている。

2.1.3 外来性感感染性物質の安全性評価

抗 GPCR5D 抗体及び原薬の製造工程では、宿主細胞である CHO 細胞以外の生物由来の原料等は使用されていない。

抗 GPCR5D 抗体の MCB、WCB 及び EEP CB について純度試験が実施されている (2.1.1 参照)。また、抗 GPCR5D 抗体の実生産スケールで得られたハーベスト前の未加工/未精製バルクについて、パイオバーデン、マイコプラズマ否定試験、*in vitro* 外来性ウイルス試験及び透過型電子顕微鏡観察が実施され、検討された試験項目の範囲でウイルス性及び非ウイルス性の外来性感感染性物質は検出されなかった。な

お、ハーベスト前の未加工/未精製バルクに対する上記の試験のうち、バイオバーデン、マイコプラズマ否定試験及び *in vitro* 外来性ウイルス試験は、工程内管理試験として設定されている。

抗 GPRC5D 抗体、抗 CD3 抗体及び原薬の精製工程について、モデルウイルスを用いたウイルスクリアランス試験が実施され、精製工程が一定のウイルスクリアランス能を有することが示された (表 1)。

表 1 ウイルスクリアランス試験結果

製造工程	ウイルスクリアランス指数 (log ₁₀)			
	異種指向性マウス 白血病ウイルス	マウス微小 ウイルス	仮性狂犬病 ウイルス	レオウイルス 3 型
クロマトグラフィー ^{*1}	■	■	■	■ ^{*2}
溶媒/界面活性剤ウイルス不活化	■	■	■	■
クロマトグラフィー	■	■	■	■
クロマトグラフィー	■	■	■	■
ウイルス除去過程	■	■	■ ^{*3}	■ ^{*3}
総ウイルスクリアランス指数	>16.1	6.4	>23.8	9.9

*1: ■ 値をワーストケースとして記載した、*2: ■ 総ウイルスクリアランス指数算出には用いられていない、*3: ワーストケースである ■ を用いて算出した

2.1.4 製造工程の開発の経緯

原薬の開発過程で実施された複数の製法変更について、ICH Q5E ガイドラインに従って変更前後の原薬の同等性/同質性が確認されている。なお、臨床試験 (■ 及び ■) には申請製法より前の製法 (申請前製法) 及び申請製法で製造された原薬が使用されている。

2.1.5 特性

2.1.5.1 構造及び特性

原薬について、表 2 に示す特性解析が実施された。

表 2 特性解析における評価項目

一次/高次構造	アミノ酸配列、分子量、翻訳後修飾 (■、脱アミド化体、酸化体、糖化体、非グリコシル化体及び ■)、ジスルフィド結合、二次構造、三次構造、熱安定性
物理的・化学的性質	サイズバリエーション、電荷バリエーション
糖鎖構造	糖鎖結合部位、N 結合型糖鎖プロファイル
生物学的性質	T 細胞活性化、T 細胞を介する細胞傷害活性、CD3 結合活性、GPRC5D 結合活性 ■ (■、■ 及び ■) 活性、FcRn 結合活性

生物学的性質に関する主な検討結果は、以下のとおりであった。

- T 細胞活性化は、GPRC5D を発現する ■ 細胞株及び ■ を発現し ■ プロモーター制御下で ■ を発現する ■ 細胞株を共培養した際の、■ を指標としたレポーターアッセイにより確認された。
- T 細胞を介する細胞傷害活性は、■ 細胞株を ■ と共培養し、死滅した ■ 細胞株から培養上清中に放出される ■ の ■ を指標とした ■ 放出試験により確認された。

2.1.5.2 目的物質関連物質/目的物質由来不純物

「2.1.5.1 構造及び特性」の項における特性解析結果等に基づき、類縁物質 A* (■、■ 及び ■)、類縁物質 B* (■)、

類縁物質C* ()、類縁物質D* ()、類縁物質E* () が目的物質関連物質とされた。また、不純物A* ()、不純物B* ()、及び 不純物C* () が目的物質由来不純物とされた。

目的物質由来不純物のうち、不純物A* ()、不純物B* 及び 不純物C* は原薬及び製剤の規格及び試験方法により管理される。不純物A* () は製造工程及び製剤の規格及び試験方法により管理される。

2.1.5.3 製造工程由来不純物

HCP、宿主細胞由来 DNA、内在性レトロウイルス様粒子、不純物D*、不純物E*、不純物F* 及び 不純物G* が製造工程由来不純物とされた。HCP、宿主細胞由来 DNA、内在性レトロウイルス様粒子、不純物D* 及び 不純物E* は製造工程で十分に除去されることが確認されている。不純物F* 及び 不純物G* は原薬の規格及び試験方法により管理される。

2.1.6 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（ドットプロット、及びペプチドマップ）、pH、純度試験（SEC、CE-SDS（還元、非還元）及び（ ））、翻訳後修飾（ペプチドマップ）、電荷不均一性（IEC）、エンドトキシン、微生物限度、生物活性（T細胞活性化）及び定量法（紫外可視吸光度測定法）が設定されている。

2.1.7 原薬の安定性

原薬の主要な安定性試験は、表3のとおりである。

表3 原薬の主要な安定性試験の概略

		ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験		3	-■±■℃	■カ月*	■■■■■■■■■■製容器及び■■

*：カ月まで安定性試験継続中

長期保存試験では、実施期間を通じて品質特性に明確な変化は認められなかった。

加速試験では、実施期間を通じて品質特性に明確な変化は認められなかった。

苛酷試験では、のの増加傾向が認められた。

以上より、原薬の有効期間は、製容器及びを用いて、- $\pm$ °Cで保存するとき、カ月とされた。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1 ガラスバイアル（6 mL 又は 2 mL）に、内容量 1.5 mL 又は 1.0 mL あたり本薬 3 mg 又は 40 mg を含有する水性注射剤である。製剤には、酢酸ナトリウム水和物、氷酢酸、精製白糖、ポリソルベート 20、エデト酸ナトリウム水和物及び注射用水が添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤の製造工程は、融解、薬液調製、無菌ろ過、充填及び包装・試験・保管工程からなる。

重要工程は、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX及びXXXXXXXXXXとされている。

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

2.2.3 製造工程の開発の経緯

製剤の開発過程で実施された複数の製法変更について、ICH Q5E ガイドラインに従って変更前後の製剤の同等性/同質性が確認されている。なお、臨床試験（XXXXXXXXXX及びXXXXXXXXXX）には申請製法より前の製法（申請前製法）及び申請製法で製造された製剤が使用されている。

2.2.4 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（ドットプロット及びXXXXXXXXXX）、浸透圧、pH、濁度、純度試験（SEC 及び CE-SDS（還元、非還元））、翻訳後修飾（ペプチドマップ）、エンドトキシン、採取容量、不溶性異物、XXXXXXXXXX、不溶性微粒子、無菌、ポリソルベート 20 含量、生物活性（T 細胞活性化）及び定量法（紫外可視吸光度測定法）が設定されている。

2.2.5 製剤の安定性

製剤の主要な安定性試験は表 4 のとおりである。

表 4 製剤の主要な安定性試験の概略

	製剤規格	製剤製法	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	3 mg	申請製法	1	5±3℃	■ カ月*	3 mg 製剤： ガラスバイアル及び ■ ゴム栓
			3			
加速試験			1	25℃/60%RH	■ カ月	
			3			
苛酷試験	1		40℃/75%RH	■ カ月		
	3					
長期保存試験	40 mg		2	5±3℃	■ カ月*	40 mg 製剤： ガラスバイアル及び ■ ゴム栓
			2			
加速試験			2	25℃/60%RH	■ カ月	
			2			
苛酷試験	2		40℃/75%RH	■ カ月		
	2					
光安定性	3 mg		1	総照度 120 万 lux・h 以上及び総近紫外放射エネルギー 200 W・h/m ² 以上、25℃		
	40 mg		1			

*：36 カ月まで安定性試験継続中

長期保存試験では、3 mg 製剤において実施期間を通じて品質特性に明確な変化は認められなかった。40 mg 製剤においてXXXXXXXXXXのXXXXXXXXXXの増加傾向が認められた。

加速試験では、3 mg 製剤において [] における []、[] 及び [] の減少が認められ、40 mg 製剤においては減少傾向が認められた。3 mg 製剤及び 40 mg 製剤の両製剤において、[] における [] の減少、[] における [] の増加傾向及び [] の増加が認められた。

苛酷試験では、加速試験で認められた変化が大きくなった。また、40 mg 製剤において [] の上昇傾向が認められ、3 mg 製剤及び 40 mg 製剤の両製剤において [] における [] の増加、[] の減少傾向並びに [] の低下が認められた。

光安定性試験の結果、製剤は光に不安定であった。

以上より、3 mg 製剤及び 40 mg 製剤の有効期間は、一次容器としてそれぞれガラスバイアル及び [] ゴム栓並びにガラスバイアル及び [] ゴム栓を用い、紙箱で遮光下、2～8℃で保存するとき、いずれも 24 カ月とされた。

2.3 品質の管理戦略

以下の検討等により、工程パラメータ及び原材料の管理、工程内管理、規格及び試験方法等の組合せによる本薬の品質特性の管理方法が策定された（目的物質由来不純物及び製造工程由来不純物の管理については、2.1.5.2 及び 2.1.5.3 参照）。

- CQA の特定：

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

原薬の CQA ：色、pH、浸透圧、確認試験、タンパク質濃度、GPCR5D 結合、CD3 結合、T 細胞活性、FcRn 結合、電荷不均一性、純度（[]）、高分子量体、断片化体、残留 DNA、残留 HCP、[]、[]、添加剤濃度（[]、精製白糖、[]）、ポリソルベート 20 含量、微生物汚染（バイオバーデン、無菌）、エンドトキシン、[]、[]、[]、[]、[]、タンパク質高次構造、酸化（[]、[]、[]）、脱アミド化（[]）、[]、ジスルフィド構造

製剤特有の CQA：濁度、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子

- 工程の特性解析

開発時のデータ、科学的知見及び製造工程理解に基づき、CQA に影響を与える可能性がある CPP が特定された。これらの潜在的な CPP から、実験計画法による検討に基づいた重要度分析の結果等に基づき、重要工程パラメータが特定された。

2.R 機構における審査の概略

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

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 ヒト正常組織における GPRC5D の発現 (CTD 4.2.1.1.7)

各種ヒト正常組織¹⁾における GPRC5D の発現状況が IHC 法及び ISH 法により検討された。その結果、胃、十二指腸、結腸・直腸、骨髄、脾臓、扁桃腺及びリンパ節の組織中の形質細胞に GPRC5D の発現が認められた。また、舌の糸状乳頭、皮膚の毛包及び汗腺においても、GPRC5D の発現が認められた。

3.1.2 CD3 に対する結合性 (CTD 4.2.1.1.1、4.2.1.1.13、4.2.1.1.14)

ヒト及びカニクイザル CD3 に対する本薬の結合親和性が、フローサイトメトリー法により検討された。その結果、ヒト及びカニクイザル CD3 に対する本薬の K_D 値 ($n=3$ 、平均値 [95% CI]) は、それぞれ 15.1 [11.4, 20.0] 及び 2.8 [2.33, 3.35] nmol/L であった。

健康成人由来の全血を用いて、各種白血球 (CD4 陽性 T 細胞、CD8 陽性 T 細胞、NK T 細胞、NK 細胞、B 細胞、単球及び好中球) に対する本薬の結合性が、フローサイトメトリー法により検討された。その結果、CD3 を発現する CD4 陽性 T 細胞、CD8 陽性 T 細胞及び NK T 細胞に対する本薬の結合が認められた一方、CD3 を発現していない NK 細胞、B 細胞、単球及び好中球に対する結合は認められなかった。

マウス由来の T 細胞に対する CD3²⁾ の結合が、フローサイトメトリー法により検討された。その結果、マウス T 細胞に対する CD3²⁾ の結合は認められなかった。

カニクイザル CD3 に対する本薬のサロゲート抗体 (JNJ-64024701)³⁾ の結合親和性が、フローサイトメトリー法により検討された。その結果、サロゲート抗体の K_D 値 ($n=3$ 、平均値 [95% CI]) は 5.88 [5.05, 6.85] nmol/L であった。

3.1.3 GPRC5D に対する結合性 (CTD 4.2.1.1.2、4.2.1.1.13)

ヒト、カニクイザル及びマーモセット GPRC5D に対する本薬の結合親和性が、フローサイトメトリー法により検討された。その結果、ヒト GPRC5D に対する本薬の K_D 値 ($n=3$ 、平均値 [95% CI]) は、189 [149, 240] nmol/L であり、カニクイザル GPRC5D に対しては結合が弱く K_D 値は算出できず、マーモセット GPRC5D に対する本薬の結合は認められなかった。

カニクイザル GPRC5D に対するサロゲート抗体の結合親和性が、フローサイトメトリー法により検討された。その結果、サロゲート抗体の K_D 値 ($n=3$ 、平均値 [95% CI]) は 280.6 [199.7, 394.1] nmol/L であった。

¹⁾ 心臓、神経系 (大脳、脳梁、線条体、視床、中脳、小脳、髄膜、髄質 (運動ニューロン)、脊髄、後根神経節及び末梢神経)、呼吸系 (肺及び喉頭)、消化器系 (舌 (糸状乳頭)、食道、胃、十二指腸及び結腸・直腸、脾臓外内分泌腺及び唾液腺)、肝胆道系 (肝臓及び胆嚢)、内分泌系 (副腎、下垂体、甲状腺及び膵島)、泌尿器系 (腎臓、尿管及び膀胱)、皮膚、免疫又は造血器 (骨髄、脾臓、扁桃腺及びリンパ節)、眼 (網膜及び視神経)、筋骨格系 (横隔膜、平滑筋及び骨格筋) 及び生殖器 (乳房、卵巣、卵管、子宮、子宮内膜、子宮頸部、胎盤、精巣上体、精囊、前立腺、陰及び精巣)

²⁾ 本薬を作製する際の基となったヒト型抗 CD3 モノクローナル抗体

³⁾ 本薬と同一の CD3 結合アームと、カニクイザル GPRC5D 結合アームからなる二重特異性抗体

GPRC5D 陽性⁴⁾ のヒト MM 由来細胞株 (MM.1R、OPM-2、H929 及び JIM-3) 並びに GPRC5D 陰性⁵⁾ のヒト悪性腫瘍由来細胞株 (ヒトバーキットリンパ腫由来 Daudi 細胞株及びヒト B 細胞急性リンパ性白血病由来 NALM-6 細胞株) を用いて、GPRC5D に対する本薬の結合性が、フローサイトメトリー法により検討された。その結果、本薬は GPRC5D 陽性のヒト MM 由来細胞株に対する結合が認められた一方、GPRC5D 陰性の細胞株に対する結合は認められなかった。

MM 患者由来の骨髄単核細胞に対する本薬の結合性がフローサイトメトリー法により検討され、本薬の結合が認められた。

3.1.4 T 細胞活性化作用 (CTD 4.2.1.1.2、4.2.1.1.9、4.2.1.1.15)

健康成人由来の T 細胞をエフェクター細胞とし、GPRC5D 陽性⁴⁾ のヒト MM 由来細胞株 (H929、MM.1R 及び OPM-2) 又は GPRC5D 陰性のヒト悪性腫瘍由来細胞株 (Daudi 及び NALM-6) を標的細胞として、本薬の T 細胞活性化作用がフローサイトメトリー法により検討された。T 細胞と各細胞株をそれぞれ共培養し、本薬で 48 時間処理した後に、CD3 陽性 T 細胞における T 細胞の活性化マーカーである CD25 陽性細胞の割合が測定された。その結果、本薬の EC₅₀ 値は表 5 のとおりであった。

表 5 ヒト悪性腫瘍由来細胞株存在下における本薬の T 細胞活性化作用

GPRC5D	細胞株	EC ₅₀ 値 (nmol/L)
陽性	H929	0.082±0.009
	MM.1R	0.014±0.001
	OPM-2	0.288±0.047
陰性	Daudi	—
	NALM-6	—

n=6、平均値±標準誤差、—: T 細胞活性化作用なし

健康成人由来の T 細胞をエフェクター細胞とし、MM 患者由来の骨髄単核細胞 (骨髄腫細胞を含む) を標的細胞として、本薬の T 細胞活性化作用がフローサイトメトリー法により検討された。T 細胞と骨髄単核細胞を共培養し、本薬で 48 時間処理した後に、CD8 陽性 T 細胞における CD25 陽性細胞の割合が測定された。その結果、本薬の EC₅₀ 値 (n=6、平均値±標準誤差) は 0.061±0.023 nmol/L であった。

健康成人由来の T 細胞をエフェクター細胞とし、BCMA 野生型⁶⁾ 又は BCMA を欠損させた⁷⁾ H929 細胞株を標的細胞として、本薬及びテクリスタマブ⁸⁾ の T 細胞活性化作用がフローサイトメトリー法により検討された。T 細胞と各細胞株をそれぞれ共培養し、本薬又はテクリスタマブで 72 時間処理した後に、CD3 陽性 T 細胞における CD25 陽性細胞の割合が測定された。その結果、本薬及びテクリスタマブの EC₅₀ 値は表 6 のとおりであった。

⁴⁾ 一細胞あたりの GPRC5D の発現数がフローサイトメトリー法により検討された。MM.1R、OPM-2、H929 及び JIM-3 細胞株について、一細胞あたりの GPRC5D の発現数はそれぞれ 1,271、746、191 及び 141。

⁵⁾ 一細胞あたりの GPRC5D の発現数がフローサイトメトリー法により検討された。Daudi 及び NALM-6 細胞株について、一細胞あたりの GPRC5D の発現数はそれぞれ 46 及び 103。

⁶⁾ BCMA を欠損させていない。

⁷⁾ BCMA 欠損が BCMA 及び CD3 二重特異性抗体等の耐性獲得機序として報告されていること (Haematologica 2023; 108: 958-68) を踏まえ、BCMA を欠損させたヒト MM 由来細胞株に対する本薬の T 細胞活性化作用及び細胞傷害作用を検討した。

⁸⁾ BCMA 及び CD3 に対する二重特異性抗体

表 6 BCMA 野生型又は欠損させた H929 細胞存在下における
本薬及びテクリスタマブの T 細胞活性化作用

	BCMA	EC ₅₀ 値 (nmol/L)
本薬	野生型	0.233 [0.178, 0.305]
	欠損	0.633 [0.382, 1.050]
テクリスタマブ	野生型	0.334 [0.250, 0.446]
	欠損	—

n=4、平均値 [95% CI]、—：T 細胞活性化作用なし

ヒト又はカニクイザル T 細胞をエフェクター細胞とし、ヒト又はカニクイザル GPRC5D を発現させたヒト胎児腎臓由来 HEK-293 細胞株を標的細胞として、本薬及びサロゲート抗体の T 細胞活性化作用が、フローサイトメトリー法により検討された。各 T 細胞と各 HEK-293 細胞株を共培養し、本薬又はサロゲート抗体で 48 時間処理した後に、CD3 陽性 T 細胞における CD25 の発現割合が測定された。その結果、本薬及びサロゲート抗体の EC₅₀ 値は表 7 のとおりであった。

表 7 ヒト又はカニクイザル GPRC5D を発現させた HEK-293 細胞株存在下における
本薬及びサロゲート抗体の T 細胞活性化作用

薬剤	T 細胞	EC ₅₀ 値 (nmol/L)	
		ヒト GPRC5D	カニクイザル GPRC5D
本薬	ヒト T 細胞	0.03	3.33
	カニクイザル T 細胞	—	1.85
サロゲート抗体	ヒト T 細胞	0.03	0.14
	カニクイザル T 細胞	—	0.19

n=2 (個別の測定値を併合して 1 つの EC₅₀ 値を算出)、—：検討せず

健康成人由来の T 細胞をエフェクター細胞とし、GPRC5D 陽性の H929 細胞株⁴⁾ を標的細胞として、サイトカイン放出に対する本薬の作用が ELISA 法により検討された。T 細胞と H929 細胞株を共培養し、本薬で 48 時間処理した後に、7 種類のサイトカイン (IFN- γ 、TNF- α 、IL-2、IL-1 β 、IL-6、IL-8 及び IL-10) の濃度が測定された。その結果、本薬の EC₅₀ 値は表 8 のとおりであった。

表 8 H929 細胞株存在下における本薬のサイトカイン放出に対する作用

サイトカイン	EC ₅₀ 値 (nmol/L)
IFN- γ	1.120 $\pm$ 0.205
TNF- α	1.545 $\pm$ 0.123
IL-2	1.962 $\pm$ 0.094
IL-1 β	0.717 $\pm$ 0.111
IL-6	0.685 $\pm$ 0.037
IL-8	0.438 $\pm$ 0.036
IL-10	1.082 $\pm$ 0.129

n=6、平均値 $\pm$ 標準誤差

3.1.5 T 細胞依存性の細胞傷害作用 (CTD 4.2.1.1.2、4.2.1.1.9、4.2.1.1.15)

健康成人由来の T 細胞をエフェクター細胞とし、GPRC5D 陽性⁴⁾ のヒト MM 由来細胞株 (H929、MM.1R 及び OPM-2) 又は GPRC5D 陰性のヒト悪性腫瘍由来細胞株 (Daudi 及び NALM-6) を標的細胞として、本薬を 48 時間処理した後に、本薬の細胞傷害作用がフローサイトメトリー法により検討された⁹⁾。その結果、本薬の EC₅₀ 値は表 9 のとおりであった。

⁹⁾ CFSE により事前に標的細胞を標識し、CFSE 陽性細胞の割合が測定された

表 9 ヒト悪性腫瘍由来細胞株に対する本薬の細胞傷害作用

GPRC5D	細胞株	EC ₅₀ 値 (nmol/L)
陽性	H929	0.057±0.004
	MM.1R	0.015±0.001
	OPM-2	0.214±0.014
陰性	Daudi	—
	NALM-6	—

n=6、平均値±標準誤差、—：細胞傷害作用なし

健康成人由来の T 細胞をエフェクター細胞とし、MM 患者由来の骨髄単核細胞（骨髄腫細胞を含む）を標的細胞として、本薬で 48 時間処理した後に、本薬の細胞傷害活性が、フローサイトメトリー法により検討された¹⁰⁾。その結果、本薬の EC₅₀ 値（n=6、平均値±標準誤差）は 0.124±0.068 nmol/L であった。

健康成人由来の T 細胞をエフェクター細胞とし、BCMA 野生型⁶⁾及び BCMA を欠損させた⁷⁾ H929 細胞株を標的細胞として、本薬で 72 時間処理した後に、本薬及びテクリスタマブ⁸⁾の細胞傷害活性が、フローサイトメトリー法により検討された⁹⁾。その結果、本薬及びテクリスタマブの EC₅₀ 値は表 10 のとおりであった。

表 10 BCMA 野生型又は BCMA を欠損させた H929 細胞株に対する本薬及びテクリスタマブの細胞傷害作用

	BCMA	EC ₅₀ 値 (nmol/L)
本薬	野生型	0.243 [0.164, 0.360]
	欠損	0.761 [0.538, 1.076]
テクリスタマブ	野生型	0.275 [0.174, 0.433]
	欠損	—

n=4、[95% CI]、—：細胞傷害作用なし

ヒト又はカニクイザル T 細胞をエフェクター細胞とし、ヒト又はカニクイザル GPRC5D を発現させた HEK-293 細胞株を標的細胞として、本薬又はサロゲート抗体で 48 時間処理した後に、本薬及びサロゲート抗体の細胞傷害活性が、フローサイトメトリー法により検討された⁹⁾。その結果、本薬及びサロゲート抗体の EC₅₀ 値は表 11 のとおりであった。

表 11 ヒト又はカニクイザル GPRC5D を発現させた HEK-293 細胞株に対する本薬及びサロゲート抗体の細胞傷害作用

薬剤	T 細胞	EC ₅₀ 値 (nmol/L)	
		ヒト GPRC5D	カニクイザル GPRC5D
本薬	ヒト T 細胞	0.03	3.41
	カニクイザル T 細胞	—	4.01
サロゲート抗体	ヒト T 細胞	0.04	0.07
	カニクイザル T 細胞	—	0.12

n=2（個別の測定値を併合して 1 つの EC₅₀ 値を算出）、—：検討せず

¹⁰⁾ 形質細胞（MM 細胞）マーカーである CD138 陽性細胞の割合が測定された

3.1.6 悪性腫瘍由来細胞株に対する増殖抑制作用

3.1.6.1 *in vivo* (CTD 4.2.1.1.10)

H929 細胞株を皮下移植した NSG マウス¹¹⁾ (10 例/群) を用いて、本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討された。H929 細胞株の移植の 7 日前に健康成人由来の PBMC を静脈内移植し、H929 細胞株の移植日を試験開始日 (第 0 日目) として、本薬 0.005、0.05 又は 0.5 mg/kg が第 0、3、5、7 及び 10 日目に静脈内投与され、腫瘍体積が測定された。その結果、第 19 日目において、対照 (PBS) 群と比較して、すべての本薬群で統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用が認められた (図 1)。

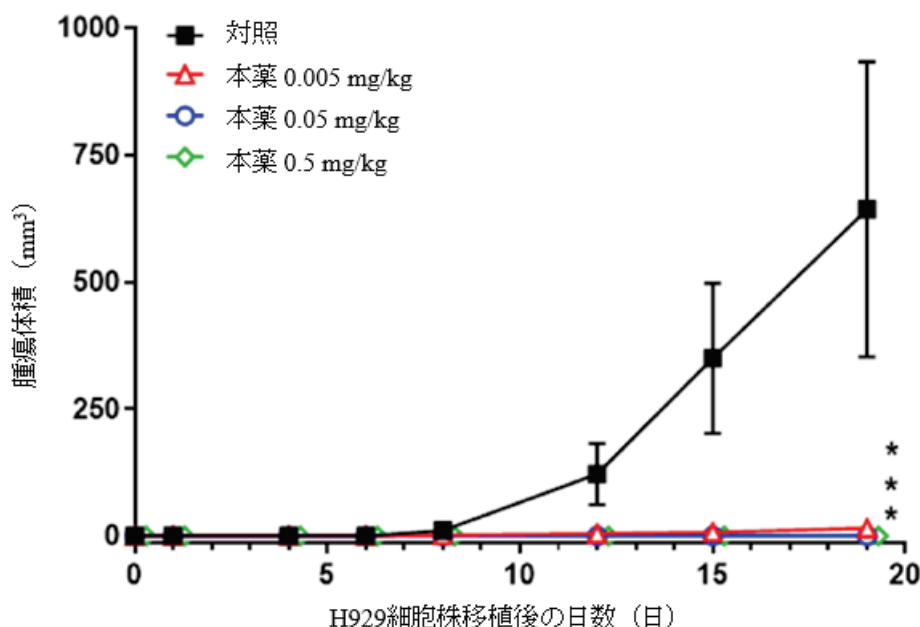


図 1 H929 細胞株を皮下移植した NSG マウスにおける本薬の腫瘍増殖抑制作用
n=10、平均値±標準誤差、*：対照群に対して $p < 0.05$ (Dunnett 検定)

ヒト MM 由来 MM.1S 細胞株を皮下移植した NSG マウス (10 例/群) を用いて、本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討された。MM.1S 細胞株の移植日を試験開始日 (第 0 日目) として、第 7 日目に健康成人由来 PBMC を静脈内移植した。平均腫瘍体積が 75 mm³ に達した翌日 (第 15 日目) から、本薬 0.005、0.05、0.5 若しくは 2.5 mg/kg、CD3・null¹²⁾ 0.5 mg/kg 又は GPRC5D・null¹³⁾ 0.5 mg/kg が第 15、18、22、24、29、32 及び 36 日目に静脈内投与され、腫瘍体積が測定された。その結果、第 36 日目において、対照 (PBS) 群と比較して、本薬 0.05、0.5 及び 2.5 mg/kg 投与群で統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用が認められた (図 2)。

¹¹⁾ NOD/SCID マウスを背景系統とし、IL-2 受容体 γ 鎖の欠損を有するマウス

¹²⁾ 本薬と同一の CD3 結合アーム及びヒトタンパクへの結合性を持たない結合アーム ([redacted] タンパク質を標的とした結合アーム) を有する遺伝子組換えタンパク

¹³⁾ 本薬と同一の GPRC5D 結合アーム及びヒトタンパクへの結合性を持たない結合アーム ([redacted] タンパク質を標的とした結合アーム) を有する遺伝子組換えタンパク

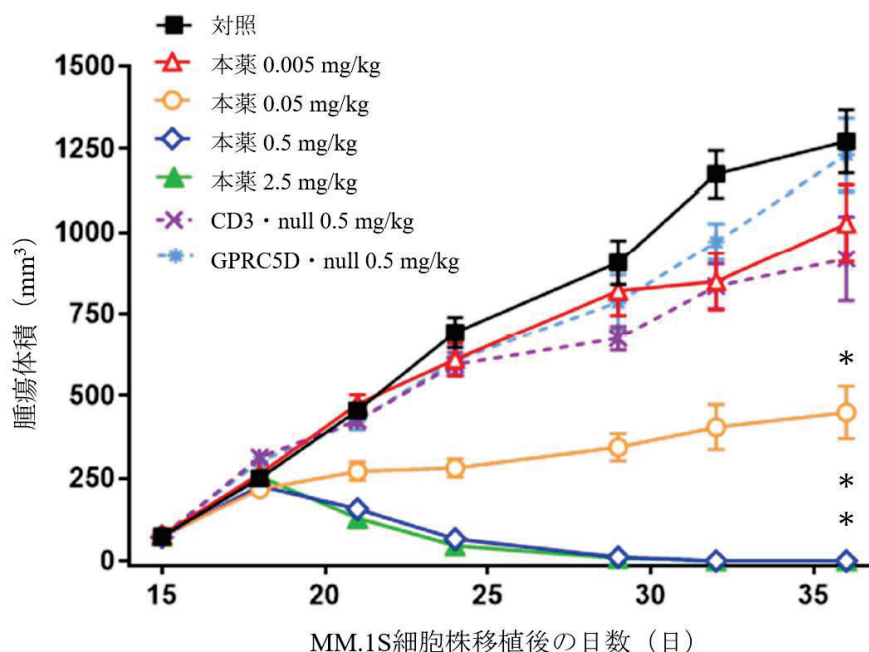


図2 MM.1S 細胞株を皮下移植した NSG マウスにおける本薬の腫瘍増殖抑制作用
n=10、平均値±標準誤差、*: 対照群に対して $p < 0.05$ (Dunnett 検定)

ヒト MM 由来 RPMI8226 細胞株を皮下移植した NSG マウス (10 例/群) を用いて、本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討された。RPMI8226 細胞株の移植日を試験開始日 (第 0 日目) として、第 19 日目にヒト T 細胞を静脈内移植した。第 19 日目に平均腫瘍体積が 57 mm^3 に達し、本薬 0.05、0.5 又は 2.5 mg/kg が第 22、26、29、33、36 及び 40 日目に静脈内投与され、腫瘍体積が測定された。その結果、第 43 日目において、いずれの本薬群でも腫瘍増殖抑制作用は認められなかった。

RPMI8226 細胞株を皮下移植した NSG マウスを用いた検討では本薬の腫瘍増殖抑制作用が認められなかった一方、上記の検討と同様に腫瘍が生着した後に本薬の投与を開始した、MM.1.S 細胞株を皮下移植した NSG マウスを用いた検討では本薬の腫瘍増殖抑制作用が認められた。申請者は、上記の結果について、MM.1.S 細胞株と比較して RPMI8226 細胞株における GPRC5D の発現量が低かったこと¹⁴⁾ に起因すると考える旨を説明している。

3.2 副次的薬理試験

3.2.1 GPRC5D 以外のタンパクへの結合性 (CTD 4.2.1.2.1)

6,232 種類のヒトタンパクをそれぞれ発現させた HEK293 細胞株を用いて、本薬の GPRC5D 結合アームに対する結合が蛍光免疫染色法により検討された。その結果、本薬の GPRC5D 結合アームは GPRC5D のみと結合した。

3.3 安全性薬理試験

3.3.1 中枢神経系、心血管系及び呼吸系に及ぼす影響

カニクイザル (6 例/群) を用いた 4 週間反復投与毒性試験 (5.2 参照) において、サロゲート抗体³⁾

¹⁴⁾ 一細胞あたりの GPRC5D の発現数がフローサイトメトリー法により検討され、MM1.S 細胞株は 635 であった一方、RPMI-8226 細胞株は 216

10 及び 30 mg/kg が QW で反復静脈内投与され、中枢神経系（一般状態及び体温）、心血管系（心電図、血圧及び心拍数）及び呼吸系（呼吸数）に対するサロゲート抗体の影響が検討された。その結果、サロゲート抗体投与による影響は認められなかった。

3.R 機構における審査の概略

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

3.R.1 本薬の作用機序及び有効性について

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

GPRC5D は、リガンド及びシグナル伝達経路が特定されていない 7 回膜貫通型受容体である。GPRC5D は正常な形質細胞等に発現しており（3.1.1 参照）、正常な形質細胞と比較して MM 細胞では発現が維持又は高発現することが報告されている（Eur J Clin Invest 2012; 42: 953-60 及び Blood 2020; 135: 1232-43）。

本薬は、GPRC5D 及び CD3 の両者に結合する二重特異性抗体である。本薬は、T 細胞の細胞膜上に発現する CD3 及び MM 細胞の細胞膜上に発現する GPRC5D への結合を介して（3.1.2 及び 3.1.3 参照）、T 細胞の活性化を誘導し（3.1.4 参照）、GPRC5D を発現する腫瘍細胞に対する T 細胞の細胞傷害作用を亢進することにより（3.1.5 参照）、MM に対して腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられる。

上記の作用機序に加えて、本薬はヒト MM 由来細胞株を皮下移植した NSG マウスにおいて腫瘍増殖抑制作用を示したこと（3.1.6.1 参照）を考慮すると、MM に対する本薬の有効性は期待できると考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

動物における本薬及び本薬のサロゲート抗体（JNJ-64024701）³⁾ の PK は、サルにおいて検討された。

サル血清中の本薬及びサロゲート抗体の定量は、いずれも ECL 法により行われた（定量下限：いずれも 0.16 µg/mL）。また、サル血清中の ADA の検出は ECL 法により行われた。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与

雄性サルに本薬 0.5 又は 5 mg/kg を単回静脈内投与¹⁵⁾ し、血清中本薬濃度が検討された（表 12）。

ADA は 6/8 例で検出された。

表 12 本薬の PK パラメータ（雄性サル、単回静脈内投与）

投与量 (mg/kg)	C _{max} (µg/mL)	AUC _{0-last} (µg·day/mL)	AUC _{0-inf} (µg·day/mL)	t _{1/2} (day)	CL (mL/day/kg)	V _z (mL/kg)
0.5	12.7±1.76	51.2±11.8	54.7±11.5	11.9±2.22	9.53±2.46	161±35.9
5	133±8.38	367±28.6	464±61.8	8.98±1.57	10.9±1.46	139±8.78

平均値±標準偏差、n=4

¹⁵⁾ 0.2 mg/mL 遺伝子組換えヒト血清アルブミンを溶媒として投与した。

4.1.2 反復投与

雌雄サルにサロゲート抗体 10 又は 30 mg/kg を QW で 4 週間反復静脈内投与し、血清中サロゲート抗体濃度が検討された（表 13）。

ADA は 10/12 例で検出された。

表 13 サロゲート抗体の PK パラメータ（雌雄サル、4 週間反復静脈内投与）

投与日 (日)	投与量 (mg/kg)	性別	C _{max} (µg/mL)	AUC ^{*1} (µg・day/mL)
1	10	雄	243 ± 3.90	588 ± 33.3
		雌	219 ± 7.88	514 ± 23.3
	30	雄	682 ± 24.3	1,761 ± 118
		雌	646 ± 99.6	1,746 ± 271
22	10	雄	194 ± 37.7	52.2 ± 7.99 ^{*2}
		雌	200 ± 67.6	314 ± 458 ^{*3}
	30	雄	756 ± 81.4	1,128 ± 560
		雌	761 ± 197	1,814 ± 1,490

平均値 ± 標準偏差、n=3、*1：第 1 日目では AUC_{day 1-8}、第 22 日目では AUC_{day 22-29}、*2：全個体で第 24 日目までの血清中サロゲート抗体濃度が定量可能であったことから、AUC_{day 22-24} が算出された、*3：1 例では第 23 日目までの血清中サロゲート抗体濃度が定量可能であったことから、当該個体では AUC_{day 22-23} が算出され、要約統計量に含まれた

4.2 分布

サルを用いた単回静脈内投与試験における本薬の V_z (4.1.1 参照) 等を考慮すると、本薬の組織移行性は低いと考える、と申請者は説明している。

また、本薬の胎盤通過性及び胎児移行性について、ヒト IgG が胎盤を通過し、胎児に移行することから、ヒト IgG4 構造を有する本薬についても胎盤を通過し、胎児に移行する可能性がある、と申請者は説明している。

4.3 代謝及び排泄

本薬はヒト IgG4 構造を有しており、異化経路を介して分解され、消失すると考えることから、「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価」について」（平成 24 年 3 月 23 日付け薬食審査発 0323 第 1 号）に基づき、本薬の代謝及び排泄に関する検討を実施しなかった、と申請者は説明している。

また、本薬の乳汁中への移行について、ヒト IgG が乳汁中に排泄されることから、ヒト IgG4 構造を有する本薬についても乳汁中に排泄される可能性がある、と申請者は説明している。

4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料に基づき、本薬の非臨床薬物動態に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の毒性試験について、本薬はげっ歯類の CD3 に結合性を示さず、カンクイザルの CD3 には結合性を示すものの（3.1.2 参照）、カンクイザルの GPRC5D への結合親和性は低く（3.1.3 参照）、カンクイザルの GPRC5D 発現細胞における本薬の *in vitro* 機能活性（T 細胞活性化及び細胞傷害活性）はヒト GPRC5D 発現細胞と比較して低かったこと（3.1.4 及び 3.1.5 参照）等を踏まえ、本薬の毒性を評価する

ための適切な動物種は存在しないと判断された。したがって、本薬の薬理学的作用に起因する毒性の評価は、カニクイザルの CD3 及び GPRC5D に結合し、カニクイザルの GPRC5D 発現細胞に対して *in vitro* 機能活性 (T 細胞活性化及び細胞傷害活性) を示す本薬のサロゲート抗体 (JNJ-64024701) ³⁾ を用いて実施された。

5.1 単回投与毒性試験

本薬の単回投与毒性試験は実施されていない。サロゲート抗体のカニクイザルを用いた 4 週間反復投与毒性試験において、初回投与後の結果に基づく急性毒性が評価され、死亡及び急性毒性は認められなかった。また、本薬のオフターゲット毒性に関わる急性毒性について、カニクイザルを用いた探索的 4 週間反復投与忍容性試験の結果に基づき評価され、死亡及び急性毒性は認められなかった (5.2 参照)。

以上より、サロゲート抗体及び本薬の静脈内投与における概略の致死量は、いずれも 30 mg/kg 超と判断された。

5.2 反復投与毒性試験

サロゲート抗体のカニクイザルを用いた 4 週間反復投与毒性試験が実施され、毒性所見は認められなかった。また、本薬のオフターゲット毒性に対する忍容性を検討するため、本薬のカニクイザルを用いた 4 週間反復投与毒性試験が実施され、毒性所見は認められなかった (表 14)。

なお、申請者は、サロゲート抗体又は本薬のカニクイザルを用いた 4 週間反復投与毒性試験において毒性所見は認められなかったこと、ADA による曝露量低下により投与 22 日目に血中曝露量が定量限界未満となった動物が認められたこと等を考慮すると、より長期の反復投与において十分な曝露量が維持される可能性は低いと考えられたことから、より長期の反復投与毒性試験は実施しなかった旨を説明している。

表 14 反復投与毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/週)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/週)	添付資料 CTD
雌雄カニクイザル	静脈内	4 週間	サロゲート抗体 0 ^{*1} 、10、30	≥ 10 : リンパ球数低値 ^{*2} 、血中グロブリン高値 ^{*2} 30 : 大型非染色細胞数高値 ^{*2}	30	4.2.3.2.3
雌雄カニクイザル	静脈内	4 週間	本薬 0 ^{*1} 、0.5、3、10、30	≥ 3 : リンパ球数低値 ^{*2} 、 ^{*3}	30	4.2.3.2.1 (参考)

*1 : ■ mmol/L ■、■% ■、■%ポリソルベート 20、■ µg/mL エデト酸ナトリウム水和物を含む溶液 (pH ■)、*2 : 所見の程度が軽度であること、その他関連した変化は認められないこと等から毒性学的意義は低いと判断された、*3 : 病理組織学的検査は実施されていない

5.3 遺伝毒性試験

本薬は抗体医薬品であり、核膜を通過せず DNA 及びその他の染色体成分に直接相互作用しないと考えられることから、遺伝毒性試験は実施されていない。

5.4 がん原性試験

本薬は、進行がん患者の治療を目的として投与されることから、がん原性試験は実施されていない。

5.5 生殖発生毒性試験

本薬の受胎能への影響について、申請者は、サロゲート抗体のカニクイザルを用いた 4 週間反復投与毒性試験及び本薬のカニクイザルを用いた 4 週間反復投与毒性試験において、雌雄生殖器への影響は認められなかったことから (5.2 参照)、本薬が受胎能に影響を及ぼす可能性は低いと考える旨を説明している。

サロゲート抗体又は本薬の反復投与毒性試験 (5.2 参照) において毒性所見が認められなかったこと、カニクイザルへのサロゲート抗体又は本薬の投与後に ADA による曝露量低下が想定されることを踏まえ、本薬の胚・胎児発生に関する試験は実施されていない。

申請者は、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する本薬の投与について、以下のように説明している。

胚・胎児発生における GPRC5D の機能は明らかではないものの、本薬の CD3 を標的とした二重特異性抗体の作用機序に基づく潜在的リスクとして、CRS 及びサイトカイン放出に関連する炎症作用があり (Regul Toxicol Pharmacol 2017; 90: 144-152、J Immunotoxicol 2020; 17: 67-85)、下記の報告等を踏まえると、妊婦又は発育中の胚・胎児に当該事象が発現した場合には、妊娠又は胚・胎児に悪影響を及ぼす可能性があると考えられる。

- サイトカインは妊娠や分娩の重要な調節因子であり、サイトカインバランスの異常は早産、流産、死産児数増加等の発症リスクに関連することが報告されていること (Mol Reprod Dev 2021; 88: 321-37、Int J Gynaecol Obstet 2023; 160: 516-25 等)
- 妊娠 7.5 日の雌マウスに IFN- γ 及び TNF- α を腹腔内投与した結果、高頻度で流産が誘発されたこと (J Immunol 1998; 160: 545-9)

以上より、本薬は胚・胎児発生に悪影響を及ぼす可能性がある判断し、①妊娠する可能性のある女性には本薬投与中及び最終投与後 3 カ月間¹⁶⁾は適切な避妊を行うよう指導すること、及び②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旨を、添付文書を用いて注意喚起する。

5.6 局所刺激性試験

本薬のウサギを用いた単回皮下投与による局所刺激性試験が実施された (表 15)。投与部位に局所刺激性を示唆する変化は認められなかった。

表 15 局所刺激性試験

試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
雄ウサギ (NZW)	肩甲骨部に本薬 (0*, 10mg/mL) を単回皮下投与し、投与後 72 時間まで観察した後、試験 4 日に病理組織学的検査を実施	毒性変化なし	4.2.3.6.1

*：右側の肩甲骨部に生理食塩液、左肩甲骨部に $\blacksquare$ mmol/L $\blacksquare$ 、 $\blacksquare$ % $\blacksquare$ 、 $\blacksquare$ %ポリソルベート 20、 $\blacksquare$ mg/mL エデト酸ナトリウム水和物を含む溶液 (pH $\blacksquare$)

¹⁶⁾ 「医薬品の投与に関連する避妊の必要性等に関するガイダンスについて」 (令和 5 年 2 月 16 日付け薬生薬審発 0216 第 1 号、薬生安発 0216 第 1 号) を踏まえ、PPK 解析 (6.2.4 参照) により予測された、本薬をヒトに皮下投与した際の定常状態における本薬の半減期 (12.2 日) の 5 倍に相当する期間に基づき、より保守的に設定された。

5.7 その他の毒性試験

5.7.1 組織交差反応性試験

ヒト正常組織を用いた本薬の組織交差反応性試験が実施された（表 16）。CD3 への結合に関連すると考えられる複数の器官及び組織の単核白血球の細胞膜及び細胞質に対する染色が認められ、予期しない組織への染色は認められなかった。

表 16 組織交差反応性試験

試験系	試験方法	陽性組織	添付資料 CTD
ヒト 正常組織	アセトンで固定したヒト凍結切片にビオチンで標識した本薬（2、10 µg/mL）を用いて組織結合性を評価	膀胱、乳房、卵管、消化管（食道、胃、小腸、結腸）、腎臓、肝臓、肺、リンパ節、卵巣、上皮小体、末梢神経、下垂体、胎盤、前立腺、唾液腺、脾臓、胸腺、甲状腺、扁桃、尿管、子宮（子宮頸部、子宮内膜）の単核白血球の細胞膜及び細胞質	4.2.3.7.7.1

5.7.2 *in vitro* 血清適合性試験

ヒト血清を用いた *in vitro* 血清適合性試験が実施された（表 17）。本薬による血清の沈殿は認められなかった。

表 17 *in vitro* 血清適合性試験

試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
ヒト血清	ヒト血清に本薬 0*、0.010、0.056、0.317、1.779、10 mg/mL を添加し、37℃で 40 分間インキュベートした後、370 nm の吸光度を測定	沈殿なし	4.2.3.7.7.2 (参考)

* : PBS

5.7.3 *in vitro* 溶血性試験

ヒト全血を用いた *in vitro* 溶血性試験が実施された（表 18）。本薬による溶血性は認められなかった。

表 18 *in vitro* 溶血性試験

試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
ヒト全血	ヒト全血に本薬 0*、0.010、0.056、0.316、1.778、10 mg/mL を添加し、37℃で 40 分間インキュベートした後、溶血性の有無を評価	溶血性なし	4.2.3.7.7.3 (参考)

* : PBS

5.7.4 *in vitro* サイトカイン放出試験

ヒト全血を用いた *in vitro* サイトカイン放出試験が実施された（表 19）。IL-1β、IL-2、IL-4、IL-6、IL-8、IL-10、IL-13、IFN-γ 及び TNF-α 濃度の高値が認められた。

表 19 *in vitro* サイトカイン放出試験

試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
ヒト全血	本薬 0 ^{*1} 、0.010、0.030、0.091、0.274、0.823、2.469、7.407、22.222、66.667、200 µg/mL に希釈ヒト全血を添加し、48 時間培養した後、サイトカインを測定（液相法）	濃度依存的な IL-1β、IL-2、IL-6、IL-8、IL-10、IL-13、IFN-γ 及び TNF-α 濃度高値	4.2.3.7.7.4（参考）
ヒト全血	本薬 0 ^{*1} 、0.010、0.030、0.091、0.274、0.823、2.469、7.407、22.222、66.667、200 µg/mL に希釈ヒト全血を添加し、48 時間培養した後、サイトカインを測定（プレート固相法）	IL-1β、IL-2、IL-4、IL-6、IL-8、IL-10、IL-13、IFN-γ 及び TNF-α 濃度高値 ^{*2}	4.2.3.7.7.5（参考）

*1：PBS、*2：反応は濃度依存ではなく二相性であること、CD3・null 二重特異性対照抗体（本薬と同一の CD3 結合アーム及び抗原結合性を持たない結合アームを有する二重特異性抗体）及びアイソタイプ対照抗体においても同様のサイトカイン応答プロファイルが認められたことから、サイトカイン放出は T 細胞上の CD3 架橋や相補性結合領域以外の領域により生じた可能性が示唆され、結果のヒトへの外挿性は限定的と判断された

5.R 機構における審査の概略

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

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

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

本薬の皮下投与製剤として、臨床試験用製剤及び市販予定製剤があり、当該製剤を用いて本薬の PK 等が検討された（表 20）。

表 20 各臨床試験で使用された製剤

製剤	試験名
臨床試験用製剤 (10 mg/mL)	国内第 I 相試験（1003 試験） 国際共同第 I / II 相試験（1001 試験）第 I 相パート、第 II 相パートのコホート A 及び B
臨床試験用製剤 (90 mg/mL)	国際共同第 I / II 相試験（1001 試験）第 I 相パート
市販予定製剤 (2 及び 40 mg/mL)	国内第 I 相試験（1003 試験*） 国際共同第 I / II 相試験（1001 試験）第 I 相パート、第 II 相パートのコホート A、B 及び C、並びに日本人コホート

*：40 mg/mL 製剤が用いられた

ヒト血清中の本薬の定量は、ECL 法により行われた（定量下限：0.50 ng/mL）。また、ヒト血清中の①ADA 及び②中和抗体の検出¹⁷⁾は、それぞれ①ECL 法及び②セルベース分析法又は競合リガンド結合法¹⁸⁾により行われた。

¹⁷⁾ ADA 及び中和抗体の測定法（6.1 参照）において、測定結果に影響を及ぼさない検体中本薬濃度の上限値は、それぞれ 80 及び 148.0 µg/mL であった。当該測定法が使用された臨床試験において、ADA が測定された時点で得られた検体中の本薬濃度の最大値は 16 µg/mL であったことを考慮すると、検体中の本薬が ADA の測定結果に影響を及ぼした可能性は低いと考える、と申請者は説明している。

¹⁸⁾ ECL 法及び競合リガンド結合法は、それぞれ 1001 試験及び 1003 試験で用いられた。

6.2 臨床薬理試験

6.2.1 国内臨床試験

6.2.1.1 国内第 I 相試験 (CTD 5.3.5.2.2 : 1003 試験<2021 年 5 月～実施中 [データカットオフ日 : 2023 年 7 月 31 日¹⁹⁾] >)

再発又は難治性の MM 患者 15 例 (PK 解析対象は 15 例) を対象に、本薬の PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、本薬 0.01～0.3 mg/kg (漸増用量) を漸増投与後、QW では 21 日間、Q2W では 28 日間を 1 サイクルとし、本薬 0.135 若しくは 0.4 mg/kg (治療用量) を QW 又は本薬 0.8 mg/kg (治療用量) を Q2W で皮下投与することとされ、血清中本薬濃度が検討された。なお、治療用量の投与開始日が第 1 サイクル第 1 日目と設定された。

本薬の PK パラメータは表 21 のとおりであった。

表 21 本薬の PK パラメータ

投与日	用量*1 (mg/kg)	n	C _{max} (ng/mL)	t _{max} *2 (day)	AUC _{tau} (ng・h/mL)
第 1 サイクル 第 1 日目	0.01/0.045/0.135	3	338±143	2.82 (1.90, 4.01)	40,428±16,866
	0.01/0.06/0.4	4	1,632±701	3.45 (1.96, 7.95)	211,281±113,188
	0.01/0.06/0.3/0.8	6	1,220±574	3.45 (1.88, 6.05)	307,331±158,652
第 3 サイクル 第 1 日目	0.01/0.045/0.135	3	454±96.3	1.73 (0.97, 4.00)	70,820±16,154
	0.01/0.06/0.4	3	2,517±949	1.95 (1.81, 4.94)	366,491±46,363
	0.01/0.06/0.3/0.8	6	2,534±1,398	2.93 (0.92, 7.78)	731,347±400,993

平均値±標準偏差、*1 : 漸増用量 (2 又は 3 用量設定)、治療用量の順に示す、*2 : 中央値 (最小値, 最大値)

6.2.2 国際共同試験

6.2.2.1 国際共同第 I / II 相試験 (CTD 5.3.5.2.1-1 : 1001 試験 第 I 相パート<2018 年 1 月～実施中 [データカットオフ日 : 2022 年 4 月 22 日²⁰⁾] >)

再発又は難治性の MM 患者 236 例 (PK 解析対象は 236 例) を対象に、本薬の PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、QW では 21 日間、Q2W では 28 日間を 1 サイクルとし、以下のとおりとされ、血清中本薬濃度が検討された。なお、漸増用量が設定されている場合は、治療用量の投与開始日が第 1 サイクル第 1 日目と設定された。

- パート 1 (用量漸増) :
 - 本薬 0.0005～0.00338 mg/kg を Q2W 又は本薬 0.0015 若しくは 0.00225 mg/kg を QW で静脈内投与
 - 本薬 0.0015～0.06 mg/kg (漸増用量) を漸増投与後、本薬 0.00338～0.18 mg/kg (治療用量) を QW で静脈内投与
 - 本薬 0.0015～0.3 mg/kg (漸増用量) を漸増投与後、本薬 0.005～0.8 mg/kg (治療用量) を QW で皮下投与
 - 本薬 0.005～0.4 mg/kg (漸増用量) を漸増投与後、本薬 0.8 又は 1.2 mg/kg (治療用量) を Q2W で皮下投与
 - 本薬 0.005～0.4 mg/kg (漸増用量) を漸増投与後、本薬 1.6 mg/kg (治療用量) を Q4W で皮下投与

¹⁹⁾ PK、免疫原性等に係るデータカットオフ日

²⁰⁾ PK に係るデータカットオフ日

・ パート 2 (用量拡大) :

- 本薬 0.01 及び 0.06 mg/kg (漸増用量) を漸増投与後、本薬 0.405 mg/kg (治療用量) を QW で皮下投与
- 本薬 0.01、0.06 及び 0.3 mg/kg (漸増用量) を漸増投与後、本薬 0.8 mg/kg (治療用量) を Q2W で皮下投与

パート 1 (用量漸増) において、本薬を漸増投与後に QW 又は Q2W で投与したときの PK パラメータは表 22 のとおりであった。また、第 3 サイクル第 1 日目の AUC_{tau} から算出した絶対的 BA は 74% であった。

表 22 本薬の PK パラメータ

投与日	投与経路	用法	用量* ¹ (mg/kg)	n	C _{max} (ng/mL)	t _{max} * ² (day)	AUC _{tau} (ng・h/mL)
第 1 サイクル 第 1 日目	静脈内* ³	QW	0.0015/0.0038	12	69.6±14.6	0.01 (0.00, 1.00) * ⁴	4,378±1593
			0.0015/0.005	11	95.0±25.5	0.00 (0.00, 0.09)	4,890±1976* ³
			0.0015/0.0075	8	144±35.2	0.01 (0.00, 0.08)	10,789±4886
			0.0015/0.01125	6	197±25.1	0.01 (0.00, 0.01)	12,289±3,858
			0.0015/0.0015/0.02	3	353±108	0.00 (0.00, 0.08)	23,802±16,582
			0.0015/0.01/0.02	6	354±59.1	0.01 (0.00, 0.08)	23,344±9,436
			0.0015/0.01/0.06	5	1,196±238	0.00 (0.00, 0.01)	85,916±23,576
			0.0015/0.01/0.06/0.18	3	2,519±775	0.08, 0.26	204,794±128,213
	皮下	QW	0.0015/0.005	4	11.9±3.21	2.91 (2.78, 4.99)	1,519±407
			0.005/0.015	4	46.2±35.7	3.85 (2.84, 6.99)	7,334±6,957
			0.01/0.045	4	108±75.2	2.92 (2.05, 5.09)	9,529±6,700* ⁵
			0.01/0.045/0.135	5	499±221	2.75 (1.01, 7.01)	68,096±29,829
			0.01/0.06/0.405	12	1,481±1,169	2.90 (1.74, 6.97)	160,032±135,730* ⁶
			0.01/0.06/0.3/0.8	10	2,976±3,262	4.77 (1.52, 7.94)	277,399±139,320* ⁷
		Q2W	0.01/0.06/0.3/0.8	11	2,415±1,564	2.84 (1.79, 6.70)	600,896±386,749* ⁴
			0.01/0.06/0.3/1.2	10	4,460±2,297	2.84 (1.85, 8.00)	1,089,755±478,260* ⁶
			0.005/0.02/0.08/0.4/1.2	6	2,567±1,627	2.91 (1.93, 3.00)	663,768±426,045
第 3 サイクル 第 1 日目	皮下	QW	0.0015/0.005	1	23.2	0.79	3,107
			0.01/0.045	2	71.5, 115	0.96, 1.72	10,136, 16,302
			0.01/0.045/0.135	3	1,288±1,148	2.02 (1.90, 2.03)	8,9730, 104,893
			0.01/0.06/0.405	10	3,574±1,722	2.96 (1.93, 6.78)	622,194±332,322* ⁸
			0.01/0.06/0.3/0.8	6	7,521±5,822	2.44 (1.96, 6.76)	700,404±156,578* ⁹
		Q2W	0.01/0.06/0.3/0.8	7	3,911±1,381	2.87 (1.93, 3.08)	1,088,277±418,408
			0.01/0.06/0.3/1.2	3	4,953±1,460	1.94 (1.72, 2.66)	1,270,053±408,946
			0.005/0.02/0.08/0.4/1.2	5	5,906±2,692	2.45 (1.83, 2.93)	1,449,081±763,112* ⁹

平均値±標準偏差 (n=1 又は 2 の場合は個別値)、*¹: 漸増用量 (1~4 用量設定)、治療用量の順に示す、*²: 中央値 (最小値, 最大値)、*³: 静脈内投与の第 3 サイクル第 1 日目の結果については、申請用法と異なることから記載省略、*⁴: n=10、*⁵: n=3、*⁶: n=9、*⁷: n=8、*⁸: n=7、*⁹: n=4

なお、1001 試験第 II 相パートのコホート A 及び B において、臨床試験用製剤 (10 mg/mL) から市販予定製剤 (2 及び 40 mg/mL) への切替えを行った (6.1 参照)。臨床試験用製剤 (10 mg/mL) と市販予定製剤 (2 及び 40 mg/mL) との間での処方は、緩衝剤である [REDACTED] の濃度 (臨床試験用製剤: [REDACTED] mmol/L、市販予定製剤: [REDACTED] mmol/L) が異なるものの、以下の 1001 試験第 I 相パートの結果等から、製剤の当該処方変更は本薬の PK 等に影響を及ぼす可能性は低いと考える旨を申請者は説明している。なお、1001 試験第 II 相パートのコホート A、B 及び C 並びに日本人コホートにおいて、2 mg/mL 製剤は漸増用量 1 及び 2 (0.01 及び 0.06 mg/kg) 投与時に、40 mg/mL 製剤は漸増用量 3 及び治療用量 (0.3、0.4 及び 0.8 mg/kg) 投与時に使用された。

- 1001 試験第 I 相パートにおいて、臨床試験用製剤（10 mg/mL）投与時と市販予定製剤（2 mg/mL）投与時との間で、血清中本薬濃度に明確な差異は認められなかった（表 23）。

表 23 血清中本薬濃度*

製剤	n	漸増用量 2 投与前濃度 (ng/mL)	n	漸増用量 3 投与前濃度 (ng/mL)
臨床試験用製剤（10 mg/mL）	31	16±11.7	32	104±65.1
市販予定製剤（2 mg/mL）	7	14±13.2	5	121±113

平均値±標準偏差、*：本薬 0.01、0.06 及び 0.3 mg/kg を漸増投与後、0.8 mg/kg を Q2W で皮下投与した際の、0.06 mg/kg（漸増用量 2）及び 0.3 mg/kg（漸増用量 3）投与前の血清中濃度

- 1001 試験第 I 相パートにおいて、臨床試験用製剤（10 mg/mL）投与時と市販予定製剤（40 mg/mL）投与時との間で、本薬の C_{max} 及び AUC_{tau} に明確な差異は認められなかった（表 24）。

表 24 本薬の PK パラメータ^{*1}

製剤	n	C_{max} (ng/mL)	AUC_{tau} (ng·h/mL)
臨床試験用製剤（10 mg/mL）	32	2,602±1,393	677,346±357,395 ^{*2}
市販予定製剤（40 mg/mL）	7	3,059±2,925	654,075±528,546

平均値±標準偏差、*1：本薬 0.01、0.06 及び 0.3 mg/kg を漸増投与後、0.8 mg/kg を Q2W で皮下投与した際の、0.8 mg/kg 初回投与後における PK パラメータ、*2：n=28

6.2.3 曝露量と QT/QTc 間隔の変動との関連

国際共同第 I / II 相試験（1001 試験）第 I 相パートにおいて、血清中本薬濃度と $\Delta QTcF$ との関連の評価が可能であった 221 例のデータに基づき、血清中本薬濃度と $\Delta QTcF$ との関連について検討された。その結果、血清中本薬濃度と $\Delta QTcF$ との間に明確な関連は認められなかった。

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

6.2.4 PPK 解析

国際共同第 I / II 相試験（1001 試験）第 I 及び II 相パートで得られた外国人患者における本薬の PK データ（492 例、5,354 測定時点）²¹⁾ に基づき、非線形混合効果モデルを用いて PPK 解析が実施された（使用ソフトウェア：NONMEM Version 7.4.3）。なお、本薬の PK は、0 次及び 1 次吸収過程並びに時間非依存性及び時間依存性消失過程を伴う 2-コンパートメントモデルにより記述された。

本解析では、本薬の CL_0 及び V_1 に対する共変量として体重を組み込んだモデルを用いて、本薬の① CL_0 、② V_1 、③ CL_{PCT} 、④ K_{DES} 及び⑤バイオアベイラビリティに対する共変量として、それぞれ①総 T 細胞数、肝機能障害²²⁾、骨髄腫の型、ISS 病期分類、Ig の使用、二重特異性抗体の前治療歴、自家移植歴及び Grade 2 以上の CRS、②年齢及び民族、③骨髄腫の型及び Grade 2 以上の CRS、④人種及び骨髄腫の型、並びに⑤製剤が検討された。その結果、本薬の CL_0 に対する共変量として骨髄腫の型及び ISS 病

²¹⁾ 解析対象とされた患者の各背景項目（中央値（最小値，最大値））又は各カテゴリーの例数は以下のとおりであった。
 体重：74.8（40.2, 143）kg、年齢：65（33.0, 86.0）歳、総 T 細胞数：405（12.3, 2,450）×10⁶/L、肝機能障害：正常 414 例、軽度 74 例、中等度 2 例、欠測 2 例、骨髄腫の型：IgG 型 247 例、非 IgG 型 245 例、ISS 病期分類：I 期 217 例、II 期 165 例、III 期 103 例、欠測 7 例、Ig の使用：あり 53 例、その他 439 例、自家移植歴：あり 405 例、なし 87 例、CRS：発現なし又は Grade 1 403 例、Grade 2 以上 89 例、民族：ヒスパニック又はラテンアメリカ 60 例、それ以外 432 例、人種：白人 424 例、黒人/アフリカアメリカン 43 例、アジア人 11 例、ハワイ先住民及びその他の太平洋諸島民 2 例、その他 12 例

²²⁾ NCI-ODWG 基準に基づき分類された。

期分類が選択された。申請者は、最終モデルに含まれた体重、骨髓腫の型及び ISS 病期分類が本薬の PK に及ぼす影響について、以下のように説明している。

- 本薬 0.4 QW 又は 0.8 Q2W 投与時²³⁾ の体重 64 kg 以下の患者に対する 64 kg 超 74 kg 以下、74 kg 超 87.7 kg 以下、87.7 kg 超の 3 つの区分の患者における初回治療用量投与後の $C_{ave, 4weeks}$ の幾何平均比は 1.1～1.2 と推定され、体重区分間で明確な差異は認められなかったことから、本薬を体重換算用量で投与した際に体重が本薬の PK に臨床問題となる影響を及ぼす可能性は低い。
- 本薬 0.4 QW 又は 0.8 Q2W 投与時²³⁾ の ISS 病期 I 期の患者に対する ISS 病期 II 期又は III 期の患者における初回治療用量投与後の $C_{ave, 4weeks}$ の幾何平均比は 0.71～0.77 と推定されたものの、ISS 病期分類別で奏効率に明確な差異は認められなかったこと²⁴⁾ 等から、ISS 病期分類が本薬の PK に臨床問題となる影響を及ぼす可能性は低い。
- 本薬 0.4 QW 又は 0.8 Q2W 投与時²³⁾ の IgG 型の患者に対する非 IgG 型の患者における初回治療用量投与後の $C_{ave, 4weeks}$ の幾何平均比は 1.9～2.0 と推定されたものの、IgG 型の患者と非 IgG 型の患者との間で奏効率及び有害事象の発現状況に明確な差異は認められなかったこと²⁵⁾ 等から、骨髓腫の型が本薬の PK に臨床問題となる影響を及ぼす可能性は低い。

また、上記の PPK 解析に基づき、皮下投与時における $t_{1/2}$ は、初回投与後で 7.56 日、定常状態²⁶⁾ で 12.2 日と推定された。

6.2.5 曝露量と有効性及び安全性との関連

6.2.5.1 曝露量と有効性との関連

国際共同第 I / II 相試験 (1001 試験) 第 I 相パート並びに II 相パート (コホート A 及び C) において、T cell redirection therapy による前治療歴のない外国人患者に本薬を推奨用法・用量²⁷⁾ で投与した結果に基づき、本薬の曝露量²⁸⁾ (治療用量初回投与後の $C_{ave, 4weeks}$ 等) と奏効率等との関連について、ロジスティック回帰モデルを用いて検討された。その結果、本薬の曝露量と奏効率との間に明確な関連は認められなかった。

²³⁾ 0.4 QW : 本薬 0.01 及び 0.06 mg/kg を漸増投与後、本薬 0.4 QW で皮下投与

0.8 Q2W : 本薬 0.01、0.06 及び 0.3 mg/kg を漸増投与後、本薬 0.8 Q2W で皮下投与

²⁴⁾ 1001 試験において、T cell redirection therapy による前治療歴のない患者に本薬を推奨用法・用量 (脚注 27 参照) で投与し、フォローアップ期間が 3 カ月以上であった ISS 病期① I 期の患者 (107 例) 及び② II 期又は III 期の患者 (137 例) における奏効率 [95%CI] (%) は、それぞれ①77 [68, 84] 及び②69 [60, 76] であった。

²⁵⁾ 1001 試験第 I 相パート並びに第 II 相パートのコホート A 及び C において、IgG 型の患者 (①0.4 又は 0.405 mg/kg QW : 76 例、②0.8 Q2W : 77 例) 及び非 IgG 型の患者 (①0.4 又は 0.405 mg/kg QW : 67 例、②0.8 Q2W : 68 例) における奏効率 [95%CI] (%) は、①67.1 [55.4, 77.5] 及び 79.1 [67.4, 88.1]、並びに②51.9 [40.3, 63.5] 及び 58.8 [46.2, 70.6] であった。また、IgG 型の患者及び非 IgG 型の患者における重篤な有害事象の発現割合 (%) は、①0.4 又は 0.405 mg/kg QW 及び②0.8 Q2W でそれぞれ①27.6 及び 29.9、並びに②28.6 及び 20.6 であり、Grade 3 以上の有害事象の発現割合 (%) は、それぞれ①81.6 及び 73.1、並びに②76.6 及び 79.4 であった。

²⁶⁾ PPK 解析 (6.2.4 参照) により、治療用量投与開始後、約 16 週間で概ね定常状態に到達することが推定された。

²⁷⁾ 以下の用法・用量が含まれる。

• 本薬 0.01 及び 0.06 mg/kg を漸増投与後、0.405 又は 0.4 mg/kg を QW で皮下投与

• 本薬 0.01、0.06 及び 0.3 mg/kg を漸増投与後、0.8 mg/kg を Q2W で皮下投与

²⁸⁾ PPK 解析 (6.2.4 参照) による推定値

6.2.5.2 曝露量と安全性との関連

国際共同第 I / II 相試験 (1001 試験) 第 I 相パート並びに第 II 相パート (コホート A 及び C) において外国人患者に本薬を皮下投与した結果に基づき、本薬の曝露量²⁸⁾ (治療用量初回投与後の C_{max} 等) の四分位点で 4 群に分割し、有害事象の発現割合との関連について検討された。その結果、本薬の曝露量と Grade 3 以上の有害事象、血球減少²⁹⁾ 及び感染症、用量調節³⁰⁾ に至った有害事象、並びに Grade 2 以上の味覚消失及び体重減少の発現割合との間に明確な関連は認められなかった。また、本薬の曝露量の第 1 四分位群と比較して、第 2～4 四分位群における全 Grade 及び Grade 2 以上の味覚不全の発現割合が高い傾向が認められた。

上記の検討と同一の結果に基づき、本薬の曝露量²⁸⁾ (各漸増投与後の C_{max}) の四分位点で 4 群に分割し、全 Grade 及び Grade 2 以上の CRS の発現割合との関連について検討された。その結果、本薬の曝露量と全 Grade 及び Grade 2 以上の CRS の発現割合との間に明確な関連は認められなかった。

6.2.6 腎機能及び肝機能の低下が本薬の PK に及ぼす影響

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

- 本薬はヒト IgG4 構造を有しており、主に異化経路を介して分解され、消失すると考えること
- PPK 解析 (6.2.4 参照) の結果、腎機能障害³¹⁾ 及び肝機能障害²²⁾ は本薬の曝露量に明確な影響を及ぼさないと推定されたこと³²⁾

6.2.7 本薬の PK の国内外差

申請者は、本薬の PK の国内外差について、以下のように説明している。

国内第 I 相試験 (1003 試験) 及び国際共同第 I / II 相試験 (1001 試験) において、外国人患者と比較して日本人患者で本薬の曝露量が低値を示した (表 25)。当該結果が得られた原因として、①PPK 解析において非 IgG 型の患者と比較して IgG 型の患者で本薬の曝露量が低いことが推定されたこと (6.2.4 参照)、及び②外国人患者と比較して日本人患者で IgG 型の患者の割合が高かったことから、骨髓腫の型が影響した可能性が考えられた。

²⁹⁾ 貧血、白血球減少症、好中球減少症、リンパ球減少症及び血小板減少症

³⁰⁾ 投与延期、投与中断、減量及び投与中止

³¹⁾ CLcr (mL/min) 又は eGFR (mL/min/1.73 m²) が 90 以上では正常、60 以上 90 未満では軽度、30 以上 60 未満では中等度、15 以上 30 未満では重度の腎機能障害と分類された。

³²⁾ 0.4 QW 又は 0.8 Q2W 投与時 (脚注 23 参照) の、腎機能が正常な患者に対する①軽度の腎機能障害を有する患者及び②中等度又は重度の腎機能障害を有する患者における初回治療用量投与後の $C_{ave, 4weeks}$ の幾何平均比は、それぞれ① 0.83～0.98 及び② 0.87～0.97 と推定された。また、0.4 QW 又は 0.8 Q2W 投与時 (脚注 23 参照) の、肝機能が正常な患者に対する軽度又は中等度の肝機能障害を有する患者における初回治療用量投与後の $C_{ave, 4weeks}$ の幾何平均比は 0.83～0.84 と推定された。

表 25 本薬の PK パラメータ

投与日	用量*1 (mg/kg)	患者	n	C _{max} (ng/mL)	AUC _{tau} (ng・h/mL)
第 1 サイクル 第 1 日目	0.01/0.06/0.4	日本人	4*3	1,632±701	211,281±113,188
	0.01/0.06/0.405	外国人*2	21*4	1,568±1,185	178,101±130,802*10
	0.01/0.06/0.3/0.8	日本人	6*5	1,220±574	307,331±158,652
		外国人*	33*6	2,507±1,568	675,764±399,680*11
第 3 サイクル 第 1 日目	0.01/0.06/0.4	日本人	3*7	2,517±949	366,491±46,363
	0.01/0.06/0.405	外国人*2	13*8	3,799±2,411	607,297±371,399*12
	0.01/0.06/0.3/0.8	日本人	6*5	2,534±1,398	731,347±400,993
		外国人*2	19*9	4,161±2,021	1,021,059±383,417*10

平均値±標準偏差、*1：漸増用量（2又は3用量設定）、治療用量の順に示す、*2：1001試験第I相パートのパート1（用量漸増）及びパート2（用量拡大）の結果、*3：3/4例がIgG型、*4：9/21例がIgG型、*5：6/6例がIgG型、*6：12/33例がIgG型、*7：3/3例がIgG型、*8：5/13例がIgG型、*9：6/19例がIgG型、*10：n=17、*11：n=28、*12：n=10

PPK解析により、本薬0.4QW投与時³³⁾の定常状態におけるPKパラメータを推定した³⁴⁾。その結果、IgG型の患者では日本人患者と外国人患者との間で本薬の曝露量に明確な差異は認められず、非IgG型の患者では本薬の曝露量の5～95パーセンタイルは日本人患者と外国人患者との間で概ね重なっていた（表26及び図2）。加えて、本薬の曝露量と有効性との間に明確な関連は認められなかったこと（6.2.5.1参照）を考慮すると、本薬のPKに臨床問題となる国内外差は認められていないと考える。

表 26 本薬の PK パラメータ（推定値）

骨髄腫の型	患者	n	C _{max, ss} (ng/mL)	C _{ave, ss} (ng/mL)	C _{trough, ss} (ng/mL)
IgG 型	日本人	33	2,420 (1,140, 3,950)	2,250 (992, 3,750)	2,030 (729, 3,450)
	外国人	197	2,490 (900, 4,660)	2,320 (723, 4,490)	2,000 (509, 4,120)
非 IgG 型	日本人	18	2,600 (1,720, 10,700)	2,460 (1,610, 10,400)	2,290 (1,410, 10,100)
	外国人	195	3,910 (1,820, 13,200)	3,700 (1,650, 12,800)	3,400 (1,460, 11,900)

中央値（5パーセンタイル値, 95パーセンタイル値）

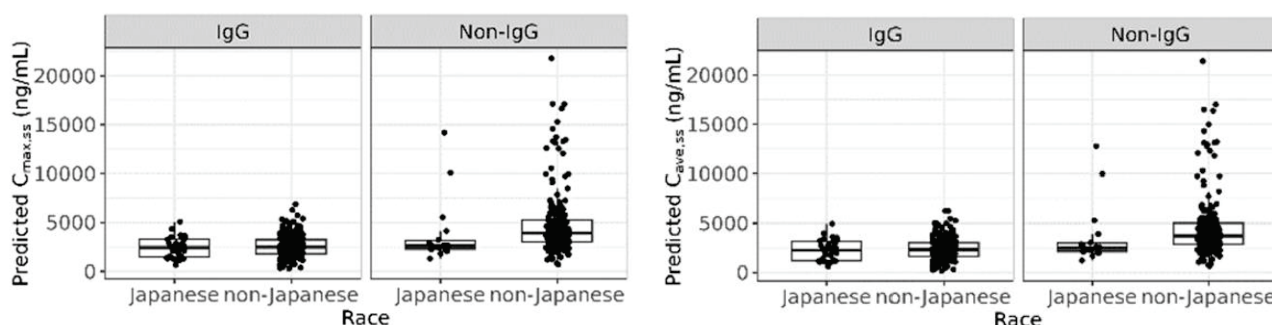


図 3 本薬の PK パラメータ（推定値）

6.R 機構における審査の概略

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

³³⁾ 本薬 0.01 及び 0.06 mg/kg を漸増投与後、本薬 0.4 QW で皮下投与

³⁴⁾ 外国人患者の PK パラメータは PPK 解析（6.2.4 参照）により推定された。日本人患者の PK パラメータは、1001 試験第 II 相パートの日本人コホート及び 1003 試験で得られた本薬の PK データ（51 例、510 測定時点）を用いて、PPK 解析（6.2.4 参照）により推定された。

6.R.1 免疫原性について

ADA の発現状況は、国内第 I 相試験（1003 試験）及び国際共同第 I / II 相試験（1001 試験）において検討された。当該試験で本薬 0.4 QW 又は 0.8 Q2W で皮下投与され、ADA が評価された患者における ADA 及び中和抗体の発現状況は表 27 のとおりであった。なお、1001 試験第 II 相パートのコホート A、B 及び C 並びに日本人コホートにおける、①ADA の初回発現までの期間及び②ADA の発現期間³⁵⁾ の中央値は、それぞれ①147.0、114.5、149.0 及び 92.0 日、並びに②183.0、414.0、147.5 及び 85.0 日であった。

表 27 ADA 及び中和抗体の発現状況

試験名		本薬の 用法・用量	ADA 陽性例数 (%)	中和抗体陽性例数 (%)
1001	第 II 相パート コホート A	0.4 QW ^{*1}	42/117 (35.9)	22/117 (18.8)
	第 II 相パート コホート B	0.4 QW ^{*1}	18/61 (29.5)	10/61 (16.4)
	第 II 相パート コホート C	0.8 Q2W ^{*2}	50/111 (45.0)	22/111 (19.8)
	第 II 相パート 日本人コホート	0.4 QW ^{*1}	14/34 (41.2)	6/34 (17.6)
1003	コホート 2	0.4 QW ^{*1}	3/4 (75.0)	0 (0)
	コホート 3	0.8 Q2W ^{*2}	4/6 (66.7)	1/6 (16.7)

*1：本薬 0.01 及び 0.06 mg/kg を漸増投与後、本薬 0.4 QW で皮下投与、*2：本薬 0.01、0.06 及び 0.3 mg/kg をステップアップ投与後、本薬 0.8 Q2W で皮下投与

申請者は、ADA が本薬の PK に及ぼす影響について、以下のように説明している。

1001 試験第 II 相パートのコホート A、B 及び C 並びに日本人コホートにおいて、ADA 及び中和抗体測定時点で本薬の PK が検討可能であった患者³⁶⁾のうち、ADA 陽性例、中和抗体陽性例及び ADA 陰性例での血清中本薬濃度は表 28 のとおりであり、ADA 陽性例、中和抗体陽性例及び ADA 陰性例で血清中本薬濃度に明確な差異は認められなかったこと等から、ADA 及び中和抗体が本薬の PK に影響を及ぼす可能性は低いと考える。

なお、1001 試験第 II 相パートのコホート C 及び日本人コホートにおいて、ADA 及び中和抗体測定時点で本薬の PK が検討可能であった患者のうち、投与期間中に 1 回以上血清中本薬濃度が BLQ となった中和抗体陽性例が各 1 例認められた一方、ADA 陰性例において投与期間中に血清中本薬濃度が BLQ となった患者は認められなかった。

表 28 ADA 陽性例及び陰性例における血清中本薬濃度 (ng/mL)

コホート	本薬の 用法・用量	測定時点	n	ADA 陰性例	n	ADA 陽性例	n	中和抗体 陽性例
A、B 及び 日本人	0.4 QW ^{*1}	第 4 サイクル第 1 日目投与前	24	2,434±940	8	2,093±999	3	2,163±951
		第 6 サイクル第 1 日目投与前	15	3,011±945	7	2,019±1,072	4	2,727±535
		第 7 サイクル第 1 日目投与前	10	3,944±1,256	5	2,134±1,713	4	2,667±1,420
		第 10 サイクル第 1 日目投与前	3	3,001±1,638	4	2,029±1,523	2	1,885、2,635
C	0.8 Q2W ^{*2}	第 4 サイクル第 1 日目投与前	27	1,501±532	7	1,401±504	6	1,251±339
		第 6 サイクル第 1 日目投与前	18	2,199±1,338	7	1,845±669	4	1,963±780
		第 7 サイクル第 1 日目投与前	15	1,890±609	12	1,849±945	6	2,052±1,154
		第 10 サイクル第 1 日目投与前	8	1,826±424	13	2,068±741	5	2,337±286

平均値±標準偏差 (n=2 の場合は個別値)、*1：本薬 0.01 及び 0.06 mg/kg をステップアップ投与後、本薬 0.4 QW で皮下投与、*2：本薬 0.01、0.06 及び 0.3 mg/kg をステップアップ投与後、本薬 0.8 Q2W で皮下投与

³⁵⁾ 連続した複数の時点で ADA 陽性の患者を集計対象とした（発現期間の集計対象から除外された（1 時点のみで ADA 陽性であった）患者は、それぞれ 10/42、7/18、10/50 及び 2/14 例であった）。

³⁶⁾ 本薬を減量又は休薬していない患者

また、ADA 及び中和抗体の有無別の有効性について、奏効率は表 29 のとおりであり、1001 試験第 II 相パートの各コホートにおいて、ADA 陰性例よりも ADA 陽性例で奏効率が高い傾向が認められたが、ADA 又は中和抗体陽性例で有効性が減弱する傾向は認められなかった。

表 29 ADA 抗体陰性例及び陽性例並びに中和抗体陽性例の奏効率 (IRC 判定、2024 年 9 月 10 日データカットオフ*)

最良総合効果	例数											
	コホート A			コホート B			コホート C			日本人コホート		
	ADA 抗体無 75 例	ADA 抗体有 42 例	中和 抗体有 22 例	ADA 抗体無 43 例	ADA 抗体有 18 例	中和 抗体有 10 例	ADA 抗体無 61 例	ADA 抗体有 50 例	中和 抗体有 22 例	ADA 抗体無 20 例	ADA 抗体有 14 例	中和 抗体有 6 例
奏効 (sCR、CR、 VGPR 又は PR) (奏効率 (%))	53 (70.7)	38 (90.5)	21 (95.5)	28 (65.1)	16 (88.9)	9 (90.0)	36 (59.0)	46 (92.0)	22 (100)	15 (75.0)	13 (92.9)	6 (100)

*：日本人コホートは 2024 年 5 月 6 日データカットオフ

さらに、ADA 及び中和抗体の有無別の安全性について、本薬投与後の免疫原性に関連する有害事象³⁷⁾の発現割合は表 30 のとおりであり、明確な差異は認められなかった。

表 30 ADA 抗体陰性例及び陽性例並びに中和抗体陽性例の免疫原性反応に関連する有害事象の発現割合 (IRC 判定、2024 年 9 月 10 日データカットオフ*)

	例数											
	コホート A			コホート B			コホート C			日本人コホート		
	ADA 抗体無 75 例	ADA 抗体有 42 例	中和 抗体有 22 例	ADA 抗体無 43 例	ADA 抗体有 18 例	中和 抗体有 10 例	ADA 抗体無 61 例	ADA 抗体有 50 例	中和 抗体有 22 例	ADA 抗体無 20 例	ADA 抗体有 14 例	中和 抗体有 6 例
全有害事象	32 (42.7)	21 (50.0)	12 (54.5)	16 (37.2)	9 (50.0)	5 (50.0)	19 (31.1)	12 (24.0)	5 (22.7)	10 (50.0)	8 (57.1)	4 (66.7)

*：日本人コホートは 2024 年 5 月 6 日データカットオフ

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

現時点までに得られている情報からは、ADA の発現に伴う臨床上的問題は示唆されていないと考えるが、一部の ADA 及び中和抗体陽性例において投与期間中に血清中本薬濃度が BLQ となったこと等を考慮すると、ADA 及び中和抗体が本薬の PK に影響を及ぼす可能性は否定できないと考える。したがって、臨床試験における ADA 及び中和抗体の発現状況に加え、一部の ADA 及び中和抗体陽性例において投与期間中に血清中本薬濃度が BLQ となった旨を添付文書で情報提供するとともに、ADA 発現による本薬の有効性及び安全性に関する情報については引き続き収集し、新たな知見が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

6.R.2 薬物動態学的相互作用について

申請者は、本薬の薬物動態学的相互作用について、以下のように説明している。

本薬投与により IL-6 等のサイトカインが一過性に増加すること (図 4)、及び IL-6 等のサイトカインは CYP の発現をダウンレギュレートする旨が報告されていること (Drug Metab Dispos 2011; 39: 1415-22) から、PBPK モデル³⁸⁾を用いて、本薬投与による IL-6 の増加が CYP 基質の PK に及ぼす影響を検討し

³⁷⁾ MedDRA SMQ の「過敏症 (狭域)」に該当する PT を集計した。

³⁸⁾ IL-6 の分布モデルには minimal PBPK モデル、消失モデルには non-mechanistic モデルが選択された。各 CYP 分子種に対する IL-6 の Ind_{max} 値及び Ind₅₀ 値は公表論文 (Drug Metab Dispos 2011; 39: 1415-22) に基づき設定された。生理学的パラメータ及び各 CYP 分子種の基質に関するパラメータは Simcyp の初期設定値及び公表論文 (Drug Metab Pharmacokinetic 2010; 25: 367-78、Eur J Clin Pharmacol 2004; 60: 165-71 等) が用いられた。

た（使用ソフトウェア：Simcyp version 21）。国際共同第 I / II 相試験（1001 試験）における血清中 IL-6 濃度推移を参考に、本薬 0.4 QW 又は 0.8 Q2W 投与による血漿中 IL-6 濃度の変動が各 CYP 分子種の基質の C_{max} 及び AUC_{0-inf} に及ぼす影響を推定した³⁹⁾。その結果、IL-6 のベースラインに対する IL-6 の C_{max} における各 CYP 分子種の基質の C_{max} 及び AUC_{0-inf} の幾何平均比は表 31 の (i) のとおりであり、また、血清中 IL-6 濃度を保守的に設定した感度解析の結果は表 31 の (ii) のとおりであった。なお、本薬 0.4 QW 投与では初回の治療用量投与後約 7 日まで、本薬 0.8 Q2W 投与では初回の治療用量投与後約 9 日までに、各 CYP 分子種の活性がベースラインの 80% に回復すると推定された。

表 31 IL-6 の C_{max} を変化させた際の各基質の PK に及ぼす IL-6 の影響の変化

併用薬	幾何平均比*1	0.4 QW		0.8 Q2W	
		(i) *2	(ii) *3	(i) *2	(ii) *3
S-ワルファリン (CYP2C9 基質)	C_{max}	1.00	1.01	1.00	1.02
	AUC_{0-inf}	1.03	1.21	1.02	1.46
オメプラゾール (CYP2C19 基質)	C_{max}	1.07	1.43	1.04	1.68
	AUC_{0-inf}	1.13	2.14	1.08	3.41
ミダゾラム (CYP3A 基質)	C_{max}	1.07	1.43	1.04	1.66
	AUC_{0-inf}	1.11	1.82	1.07	2.49
シンバスタチン (CYP3A 基質)	C_{max}	1.11	1.80	1.07	2.35
	AUC_{0-inf}	1.13	2.00	1.08	2.84

*1：IL-6 のベースラインに対する IL-6 の C_{max} における各基質の曝露量の比、*2：1001 試験における IL-6 の C_{max} の中央値を設定した場合、*3：1001 試験における IL-6 の C_{max} の最大値を設定した場合

以上より、本薬の投与開始から初回の治療用量投与後 9 日目まで、並びに CRS 発現中及び発現後には、本薬と CYP 基質との併用により薬物動態学的相互作用が生じる可能性があることから、上記の期間における治療域の狭い CYP 基質との併用投与には注意が必要であり、当該内容を添付文書で注意喚起する。

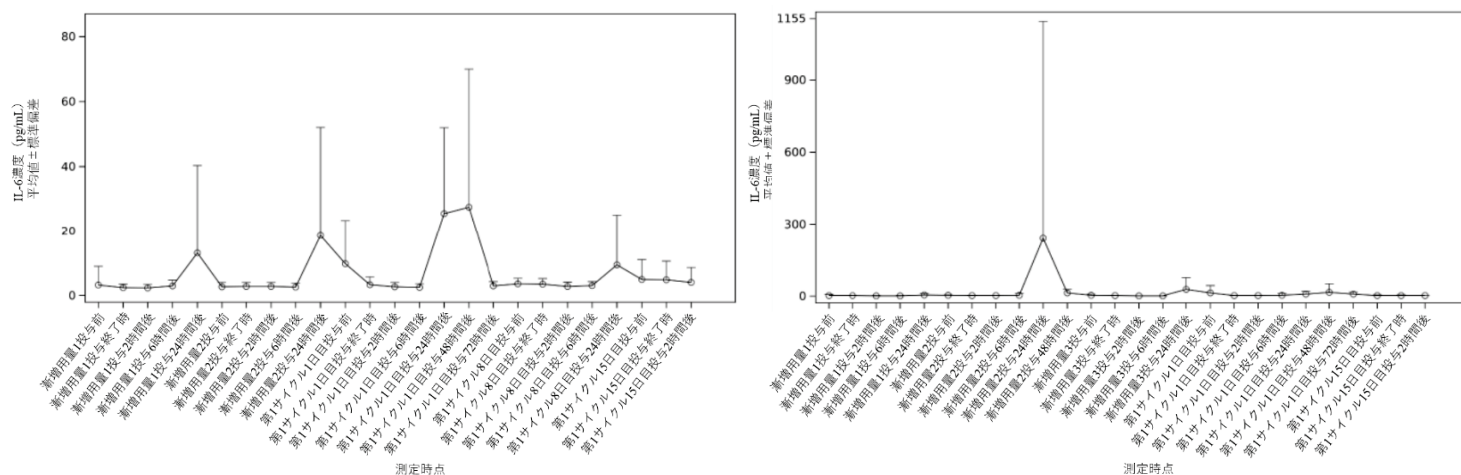


図 4 1001 試験の TCZ 未投与患者*における血清中 IL-6 濃度推移
(左図：0.4 QW 投与時、右図：0.8 Q2W 投与時)

漸増用量 1：0.01 mg/kg、漸増用量 2：0.06 mg/kg、漸増用量 3：0.3 mg/kg、第 1 サイクル以降は治療用量：0.4 又は 0.8 mg/kg

*：IL-6 の C_{max} 到達前に TCZ を投与した患者のデータも含まれるが、当該患者の TCZ 投与後のデータは除外された

³⁹⁾ 本薬 0.4 QW 又は 0.8 Q2W 投与（脚注 23 参照）時に、IL-6 により CYP2C9、2C19 及び 3A 活性が最も低下すると推定された時点で各 CYP 分子種の基質を単回投与した場合

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を概ね了承した。ただし、本薬投与開始後の治療域の狭い CYP 基質との併用に注意を要する期間については、本薬投与後の血清中 IL-6 濃度推移及び CYP のターンオーバーの期間に加え、本薬の投与間隔を考慮し、本薬の投与開始から初回の治療用量（0.4 又は 0.8 mg/kg）投与後 14 日目までの期間が注意を要する期間と考える。また、CRS 発現後の併用に注意を要する期間については、CYP の活性が回復するまでには一定の期間を要することを考慮すると、CRS 発現後の一定期間は治療域の狭い CYP 基質との併用に注意が必要と考える。

以上より、本薬の投与開始から初回の治療用量投与後 14 日目まで、及び CRS 発現時から発現後の一定期間は、治療域の狭い CYP 基質との併用投与に注意が必要であり、当該内容を添付文書で注意喚起することが適切であると判断した。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 32 に示す試験が提出された。

表 32 有効性及び安全性に関する臨床試験一覧

資料 区分	実施 地域	試験名	相	対象患者	登録 例数	用法・用量の概略	主な 評価項目
評価	国内	1003 試験	I	再発又は難 治性の MM 患者	①コホート 1 : 4 ②コホート 2 : 5 ③コホート 3 : 6	①0.01 及び 0.045 mg/kg を漸増投与後、1 サイクルを 21 日間とし、0.135 mg/kg を QW で皮下投与 ②0.01 及び 0.06 mg/kg を漸増投与後、1 サイクルを 21 日間とし 0.4 mg/kg を QW で皮下投与 ③0.01、0.06 及び 0.3 mg/kg を漸増投与後、1 サイクルを 28 日間とし 0.8 mg/kg を Q2W で皮下投与	安全性 PK 有効性
	国際 共同	1001 試験	I / II	再発又は難 治性の MM 患者	<第 I 相パート> ①静脈内投与 : 102 ②皮下投与 : 134 <第 II 相パート> ①コホート A*1 : 122 ②コホート B*2 : 34 ③コホート C*1 : 109 ④日本人コホート*1 : 36	<第 I 相パート 1 (用量漸増) > ① 0.0005 ~ 0.00338 mg/kg を Q2W 又は 0.0015 ~ 0.180 mg/kg を QW で静脈内投与 ② 0.005 ~ 0.8 mg/kg を QW、0.8 又は 1.2 mg/kg を Q2W 若しくは、1.6 mg/kg を Q4W で皮下投与 <第 I 相パート 2 (用量拡大) > • 本薬 0.01 及び 0.06 mg/kg を漸増投与後、1 サイクルを 21 日間とし、0.405 mg/kg を QW で皮下投与 • 本薬 0.01、0.06 及び 0.3 mg/kg を漸増投与後、1 サイクルを 28 日間とし、0.8 mg/kg を Q2W で皮下投与 <第 II 相パート (パート 3) > ①②④ 本薬 0.01 及び 0.06 mg/kg を漸増投与後、1 サイクルを 28 日間とし、0.4 mg/kg を QW で皮下投与*3 ③ 本薬 0.01、0.06 及び 0.3 mg/kg を漸増投与後、1 サイクルを 28 日間とし、0.8 mg/kg を Q2W で皮下投与	有効性 安全性 PK

*1 : T cell redirection therapy による前治療歴のない患者、*2 : T cell redirection therapy による前治療歴のある患者、*3 : CR 又は sCR が 6 カ月以上認められた場合、0.8 Q2W 投与に変更可

臨床試験の概略は以下のとおりであった。なお、安全性評価のため提出された資料における各臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は「7.2 臨床試験において認められた有害事象等」の項に、また PK に関する試験成績は、「6.2 臨床薬理試験」の項に記載した。

7.1 評価資料

7.1.1 国内臨床試験

7.1.1.1 国内第 I 相試験 (CTD 5.3.5.2.2 : 1003 試験<2021 年 5 月～実施中 [データカットオフ日 : 2024 年 2 月 9 日] >)

再発又は難治性の MM 患者⁴⁰⁾ (目標症例数 : 各用量コホート 3 例以上) を対象に、本薬の安全性等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、国内 6 施設で実施された。

用法・用量は、コホート別に以下のとおり設定され、疾患進行又は投与中止基準に該当しない限り、投与を継続することとされた⁴¹⁾。なお、治療用量の投与開始日が第 1 サイクル 1 日目と設定された。また、漸増用量投与から初回の治療用量投与時までの各投与の投与間隔は 2～4 日間とされた。

<コホート 1>

本薬 0.01 及び 0.045 mg/kg を漸増投与後、1 サイクルを 21 日間とし、0.135 mg/kg (治療用量) を QW で皮下投与された。

<コホート 2>

本薬 0.01 及び 0.06 mg/kg を漸増投与後、1 サイクルを 21 日間とし、0.4 mg/kg (治療用量) を QW で皮下投与された (0.4 QW)。

<コホート 3>

本薬 0.01、0.06 及び 0.3 mg/kg を漸増投与後、1 サイクルを 28 日間とし、0.8 mg/kg (治療用量) を Q2W で皮下投与された (0.8 Q2W)。

本試験に登録された 15 例 (コホート 1 : 4 例、コホート 2 : 5 例、コホート 3 : 6 例) 全例に本薬が投与され、安全性及び有効性の解析対象とされた。うち、14 例⁴²⁾ が DLT の評価対象とされた。

DLT の評価期間とされた、漸増用量の投与期間及び第 1 サイクル (コホート 1 及びコホート 2 は最短 28 日間、コホート 3 は最短 38 日間) において、DLT は認められなかった。

有効性について、IMWG基準 (Lancet Oncol 2016; 17: e328-46) に基づく治験担当医師判定による奏効率は、コホート 1 で 25.0% (1/4 例)、コホート 2 で 60.0% (3/5 例) 及びコホート 3 で 83.3% (5/6 例) であった。

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は認められなかった。

⁴⁰⁾ IMiDs、PI 及び抗 CD38 モノクローナル抗体製剤による前治療歴を有する患者が対象とされたが、これらの薬剤に対して忍容がない患者も許容された。なお、登録された 15 例全例が、IMiDs、PI 及び抗 CD38 モノクローナル抗体製剤による前治療歴を有していた。

⁴¹⁾ 試験開始時はコホート 1 及び 2 が設定されていたが、1001 試験で 0.8 Q2W 投与が新たに RP2D として選択されたことを踏まえ、治験実施計画書改訂第 3 版 (2020 年 12 月 1 日付け) において、0.8 Q2W 投与を検討するコホート 3 が追加された。

⁴²⁾ 1 例は、第 1 サイクルの投与量が予定投与量の 75%未満であったため、DLT の評価対象から除外された。

7.1.2 国際共同試験

7.1.2.1 国際共同第 I/II 相試験 (CTD 5.3.5.2.1-1、5.3.5.2.1-2、5.3.5.2.1-3 : 1001 試験<2018 年 1 月～実施中 [データカットオフ日⁴³⁾ : 2022 年 5 月 16 日、2023 年 1 月 17 日及び 2024 年 5 月 6 日]>)

再発又は難治性の MM 患者⁴⁴⁾ (目標症例数 第 I 相 : 約 260 例 (パート 1 (用量漸増) : 各用法・用量コホート 1 例以上、パート 2 (用量拡大) : 0.405 mg/kg QW 投与及び 0.8 Q2W 投与それぞれ最大 40 例)、第 II 相パート⁴⁵⁾ コホート A (T cell redirection therapy による前治療歴のない患者) : 約 120 例⁴⁶⁾、コホート B (T cell redirection therapy による前治療歴のある患者) : 60 例⁴⁷⁾、コホート C (T cell redirection therapy による前治療歴のない患者) : 約 100 例⁴⁸⁾)、日本人コホート⁴⁹⁾ (T cell redirection therapy による前治療歴のない患者) 34 例⁵⁰⁾) を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲

⁴³⁾ コホート A、B 及び C の主解析のデータカットオフは 2022 年 5 月 16 日に行われた。なお、追加のデータカットオフは 2023 年 1 月 17 日に行われた。また、日本人コホートのデータカットオフは 2024 年 5 月 6 日に行われた。

⁴⁴⁾ 第 I 相パートでは、既存の治療に不応又は不耐容の患者、第 II 相パートでは、IMiDs、PI 及び抗 CD38 モノクローナル抗体製剤を含む少なくとも 3 レジメンによる前治療歴を有する患者が対象とされた。また、第 II 相パートの各コホートはさらに以下の組入れ基準が設定されていた。

- ・コホート A 及び C 並びに日本人コホート : T cell redirection therapy による前治療歴のない患者
- ・コホート B : T cell redirection therapy による前治療歴のある患者

⁴⁵⁾ 治験実施計画書改訂第 11 版 (20 年 月 日付け) において、第 II 相パートが追加された。第 II 相パートは、IMiDs、PI 及び抗 CD38 モノクローナル抗体製剤を含む少なくとも 3 レジメンによる前治療歴を有する患者が対象とされ、T cell redirection therapy による前治療歴のない患者はコホート A に、T cell redirection therapy による前治療歴のある患者はコホート B に組み入れられることとされた。その後、0.8 Q2W 投与が新たに RP2D として選択されたため、治験実施計画書改訂第 13 版 (20 年 月 日付け) において、コホート C が追加され、T cell redirection therapy による前治療歴のない患者が対象とされた。また、治験実施計画書改訂第 15 版—日本版第 1 版 (20 年 月 日付け) において、日本人患者を対象に本薬の有効性及び安全性を検討することを目的に、日本人コホートが追加され、T cell redirection therapy による前治療歴のない患者が対象とされた。

⁴⁶⁾ 再発又は難治性の MM 患者を対象としたカルフィゾミブ、selinexor 又は belantamab mafodotin (いずれも本邦未承認) 等の臨床試験において、IMiDs、PI 及び抗 CD38 モノクローナル抗体製剤を含む前治療歴を有する患者の奏効率が 19～31%であったこと (Leukemia 2017; 31: 107-14, N Engl J Med 2019; 381: 727-38, Lancet Oncol 2020; 21: 207-21 等) を参考に、閾値奏効率を 30%と設定し、閾値に対して 15%以上の改善が臨床的に意義があると考え、期待奏効率を 45%以上と仮定した場合、有意水準片側 0.025 の下で検出力が 90%以上を満たす例数として、120 例が設定された。

⁴⁷⁾ 再発又は難治性の MM 患者を対象とした selinexor 又は belantamab mafodotin (いずれも本邦未承認) の臨床試験における閾値奏効率は 10～15%であったこと (N Engl J Med 2019; 381: 727-38 及び Lancet Oncol 2020; 21: 207-21) を参考に、閾値奏効率を 15%と設定し、期待奏効率を 35%以上と仮定した場合、有意水準片側 0.025 の下で検出力が 80%を満たす例数は 34 例と算出された。また、評価不能例を 10%と仮定し、約 38 例の組入れが計画された。なお、有効性評価は 2 段階デザインに基づくこととされ、第 1 段階で本薬が投与された 21 例のうち、奏効が認められた例数が 3 例以下であった場合、その後の組み入れを中止することとされた。さらに、コホート B の集団における追加の有効性及び安全性情報を収集することを目的に、治験実施計画書改訂第 15 版 (20 年 月 日付け) において、目標症例数は 60 例以上 (最大約 100 例) に変更された。

⁴⁸⁾ 再発又は難治性の MM 患者を対象としたカルフィゾミブ、selinexor 又は belantamab mafodotin (いずれも本邦未承認) 等の臨床試験において、IMiDs、PI 及び抗 CD38 モノクローナル抗体製剤を含む前治療歴を有する患者の奏効率が 19～31%であったこと (Leukemia 2017; 31: 107-14, N Engl J Med 2019; 381: 727-38, Lancet Oncol 2020; 21: 207-21 等) を参考に、期待奏効率を 45%以上と仮定した場合、95%CI の下限値が 30%を超える症例数として 43 例が設定された。その後、治験実施計画書改訂第 15 版 (20 年 月 日付け) において、仮説検定に基づく症例数設計へと変更した。閾値奏効率を 30%と設定し、閾値に対して 15%以上の改善が臨床的に意義があると考え、期待奏効率を 45%以上と仮定した場合、有意水準片側 0.025 の下で検出力が 85%超を満たす症例数として、約 100 例と算出された。

⁴⁹⁾ 1001 試験に日本人患者が参加することを決定した時点 (20 年 月) において、第 II 相パートのコホート A の組み入れ終了予定時期は 20 年 月であったが、1003 試験で日本人における RP2D の忍容性が確認できる時期は最短で 20 年 月頃と見込まれていたため、コホート A に本邦から参加することは困難と判断し、別途、日本人コホートが設定された。

⁵⁰⁾ 治験実施計画書改訂第 15 版—日本版第 1 版 (20 年 月 日付け) において、試験の実施可能性を考慮して 34 例と設定された。

検非対照試験が、第Ⅰ相パート並びに第Ⅱ相パートのコホート A、B 及び C は海外 9 カ国 53 施設で、第Ⅱ相パート日本人コホートは国内 13 施設で実施された⁵¹⁾。

用法・用量は、パート別に、以下のとおり設定され、疾患進行又は投与中止基準に該当しない限り、投与が継続された。なお、漸増用量が設定されている場合は、治療用量の投与開始日が第 1 サイクル 1 日目と設定された。また、奏効が認められた患者⁵²⁾において投与間隔を QW から Q2W へ変更可能とされた。第Ⅱ相パートでは、漸増用量投与から初回の治療用量投与時までの各投与の投与間隔は 2～4 日間とされた⁵³⁾。

<第Ⅰ相>

パート 1 (用量漸増) では、1 サイクルは、QW では 21 日間、Q2W 及び Q4W では 28 日間とされた。

- パート 1 (用量漸増) :
 - 本薬 0.0005、0.001、0.0015、0.00225、又は 0.00338 mg/kg を Q2W で静脈内投与
 - 本薬 0.00225 又は 0.0015 mg/kg を QW で静脈内投与
 - 表 33 に従って、0.0015～0.06 mg/kg (漸増用量) を漸増投与後、0.00338～0.18 mg/kg (治療用量) を QW で静脈内投与⁵⁴⁾
 - 表 33 に従って、0.0015～0.3 mg/kg (漸増用量) を漸増投与後、0.005～0.8 mg/kg (治療用量) を QW で皮下投与
 - 表 33 に従って、0.005～0.4 mg/kg (漸増用量) を漸増投与後、0.8～1.2 mg/kg (治療用量) を Q2W で皮下投与
 - 表 33 に従って、0.005～0.4 mg/kg (漸増用量) を漸増投与後、1.6 mg/kg (治療用量) を Q4W で皮下投与
- パート 2 (用量拡大) :
 - QW 投与：表 33 に従って、本薬 0.01 及び 0.06 mg/kg (漸増用量) を漸増投与後、1 サイクルを 21 日間とし、0.405 mg/kg (治療用量) を QW で皮下投与
 - Q2W 投与：表 33 に従って、本薬 0.01、0.06 及び 0.3 mg/kg (漸増用量) を漸増投与後、1 サイクルを 28 日間とし、0.8 mg/kg (治療用量) を Q2W で皮下投与 (0.8 Q2W)

⁵¹⁾ 治験実施計画書改訂第 12 版 (20 年 月 日付け) において、別途、中国人コホートが追加されている。

⁵²⁾ 第Ⅰ相パートでは、PR 以上の奏効を達成し、本薬を 4 サイクル以上投与された患者において、投与間隔を QW から Q2W へ変更可能とされた。また、第Ⅱ相パートのコホート A 及び B 並びに日本人コホートでは、6 カ月以上の CR 又は sCR が認められた患者において、0.4 QW 投与から 0.8 Q2W 投与に変更可能とされた。

⁵³⁾ 第Ⅰ相パートでは、漸増用量投与から初回の治療用量投与時までの投与間隔に関する規定はなかった。

⁵⁴⁾ 静脈内投与群は 0.18 mg/kg QW 投与まで漸増された後、皮下投与に限定することが決定された。

表 33 1001 試験第 I 相パートにおける本薬の用法・用量

パート	投与経路	漸増用量 (mg/kg)				治療用量 (mg/kg) ・用法
		初回	2 回目	3 回目	4 回目	
パート 1 用量漸増	静脈内	0.0015	—	—	—	0.00338 QW
		0.0015	—	—	—	0.005 QW
		0.0015	—	—	—	0.0075 QW
		0.0015	—	—	—	0.01125 QW
		0.0015	0.0015	—	—	0.02 QW
		0.0015	0.01	—	—	0.02 QW
		0.0015	0.01	—	—	0.06 QW
		0.0015	0.01	0.06	—	0.18 QW
		0.0015	—	—	—	0.005 QW
	皮下	0.005	—	—	—	0.015 QW
		0.01	—	—	—	0.045 QW
		0.01	0.045	—	—	0.135 QW
		0.01	0.06	—	—	0.405 QW
		0.01	0.06	0.3	—	0.8 QW
		0.01	0.06	0.3	—	0.8 Q2W
		0.01	0.06	0.3	—	1.2 Q2W
		0.005	0.02	0.08	0.4	1.2 Q2W
		0.005	0.02	0.08	0.4	1.6 Q4W
	皮下	0.01	0.06	—	—	0.405 QW
		0.01	0.06	0.3	—	0.8 Q2W

—：投与なし

<第 II 相パート>

- コホート A 及び B、並びに日本人コホート

本薬 0.01 及び 0.06 mg/kg (漸増用量) を漸増投与後、1 サイクルを 28 日間とし、0.4 mg/kg (治療用量) を QW で皮下投与 (0.4 QW)

- コホート C

本薬 0.01、0.06 及び 0.3 mg/kg (漸増用量) を漸増投与後、1 サイクルを 28 日間とし、0.8 mg/kg (治療用量) を Q2W で皮下投与 (0.8 Q2W)

本試験に登録された第 I 相パート 236 例 (パート 1 (用量漸増) 194 例 (静脈内投与群：102 例、皮下投与群：92 例)、パート 2 (用量拡大) 42 例 (0.405 mg/kg QW 投与群：18 例、0.8 Q2W 投与群：24 例)) 及び第 II 相パート 301 例 (コホート A：122 例、コホート B：34 例、コホート C：109 例、日本人コホート：36 例) 全例に本薬が投与され、安全性及び有効性の解析対象とされた。また、第 I 相パート 1 に登録された全例が、DLT の評価対象とされた。

DLT の評価期間とされた、漸増用量の投与期間及び第 1 サイクルにおいて、DLT は静脈内投与群で 1 例⁵⁵⁾、皮下投与群で 4 例⁵⁶⁾ に認められたが、MTD は決定されなかった。

有効性について、コホート A 及び B において、主要評価項目とされた IMWG 基準 (Lancet Oncol 2016; 17: e328-46) に基づく IRC 判定による奏効率は、表 34 のとおりであった。

⁵⁵⁾ Grade 4 のリパーゼ増加 (6 歳男性、0.0075 mg/kg QW 投与、本薬投与開始第 22 日目に発現)

⁵⁶⁾ Grade 3 の斑状丘疹状皮疹 3 例 (7 歳男性、0.8 mg/kg QW 投与、本薬投与開始第 17 日目に発現、5 歳男性、1.6 mg/kg Q4W 投与、本薬投与開始第 18 日目に発現、6 歳女性、0.135 mg/kg QW 投与、本薬投与開始第 18 日目に発現) 及び Grade 3 の発疹 1 例 (6 歳女性、0.8 mg/kg Q2W 投与、本薬投与開始第 21 日目に発現)

表 34 最良総合効果及び奏効率（コホート A 及び B、IRC 判定、2022 年 5 月 16 日データカットオフ）

最良総合効果	例数 (%)	
	コホート A	コホート B
	(0.4 QW) 122 例	(0.4 QW) 34 例
sCR	19 (15.6)	5 (14.7)
CR	15 (12.3)	4 (11.8)
VGPR	35 (28.7)	5 (14.7)
PR	20 (16.4)	8 (23.5)
MR	2 (1.6)	0
SD	20 (16.4)	8 (23.5)
PD	6 (4.9)	3 (8.8)
NE	5 (4.1)	1 (2.9)
奏効 (sCR、CR、VGPR 又は PR)	89	22
(奏効率 [95%CI] * (%))	(73.0 [64.2, 80.6])	(64.7 [46.5, 80.3])

* : Exact法により算出

また、コホートCにおいて主要評価項目とされたIMWG基準（Lancet Oncol 2016; 17: e328-46）に基づくIRC判定による奏効率は、表35のとおりであった（2023年1月17日データカットオフ⁵⁷⁾）。

表 35 最良総合効果及び奏効率（コホート C、IRC 判定、2023 年 1 月 17 日データカットオフ）

最良総合効果	コホート C (0.8 Q2W) 109 例
sCR	34 (31.2)
CR	10 (9.2)
VGPR	24 (22.0)
PR	11 (10.1)
MR	0
SD	17 (15.6)
PD	8 (7.3)
NE	5 (4.6)
奏効 (sCR、CR、VGPR 又は PR)	79
(奏効率 [95%CI] * (%))	(72.5 [63.1, 80.6])

* : Exact法により算出

日本人コホートにおいて主要評価項目とされたIMWG基準（Lancet Oncol 2016; 17: e328-46）に基づくIRC判定による奏効率は、表36のとおりであった。

⁵⁷⁾ コホート C の有効性の結果については、主解析時点（2022 年 5 月 16 日データカットオフ）における観察期間が短かったため（観察期間の中央値 4.6 カ月）、追加解析時点（2023 年 1 月 17 日データカットオフ）の結果（観察期間の中央値 12.0 カ月）に基づく。なお、主解析時点における奏効率 [95%CI] (%) は 50.5 (55/109 例) [40.7, 60.2] であった。

表 36 最良総合効果及び奏効率（日本人コホート、IRC 判定、2024 年 5 月 6 日データカットオフ）

最良総合効果	日本人コホート 36 例
sCR	14 (38.9)
CR	3 (8.3)
VGPR	9 (25.0)
PR	2 (5.6)
MR	0
SD	5 (13.9)
PD	0
NE	3 (8.3)
奏効 (sCR、CR、VGPR 又は PR) (奏効率 [95%CI] * (%))	28 (77.8 [60.8, 89.9])

*: Exact法により算出

安全性について、本薬投与期間中から投与終了30日以内の死亡は、以下のとおりであった。

第Ⅰ相パートにおいて、本薬投与期間中又は投与終了後30日以内の死亡は、①パート1（用量漸増）静脈内投与群で2/102例（2.0%）、②パート1（用量漸増）皮下投与群で5/92例（5.4%）、③パート2（用量拡大）0.405 mg/kg QW投与群で1/18例（5.6%）、④パート2（用量拡大）0.8 Q2W投与群で1/24例（4.2%）に認められた。疾患進行による死亡（①1例、②1例）を除く死因は、①中枢神経系進行1例、②不明2例⁵⁸⁾、呼吸困難及び心不全各1例、③不明1例⁵⁹⁾、④脳底動脈閉塞1例であり、いずれも本薬との因果関係は否定された。

第Ⅱ相パートにおいて、本薬投与期間中又は投与終了後30日以内の死亡は、コホートAで8/122例（6.6%）、コホートBで1/34例（2.9%）、コホートCで8/109例（7.3%）、日本人コホートで3/36例（8.3%）に認められた。疾患進行による死亡（コホートA 4例、コホートB 1例、コホートC 5例）を除く死因は、コホートAで敗血症性ショック、COVID-19肺炎、真菌性敗血症及び肺塞栓症各1例、コホートCでCOVID-19肺炎、感染及び急性呼吸不全各1例、日本人コホートで呼吸不全2例及び肺炎/ILD 1例であった。うち、日本人コホートの肺炎1例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 審査方針について

機構は、本薬の有効性及び安全性を評価する上で重要な試験は、再発又は難治性の MM 患者を対象とした国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験（1001 試験）第Ⅱ相パートのコホート A、B 及び C であると判断し、当該試験を中心に評価する方針とした。また、日本人患者における本薬の有効性及び安全性については、1001 試験第Ⅱ相パート日本人コホートを評価する方針とした。

7.R.2 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、IMiDs、PI 及び抗 CD38 モノクローナル抗体製剤を含む少なくとも 3 レジメンによる前治療歴を有する再発又は難治性の MM 患者に対して、本薬の一定の有効性は示されたと判断した。

⁵⁸⁾ 1 例目：7■歳男性、本薬 0.045 mg/kg の最終投与（第 43 日目（第 2 サイクル第 8 日目））から 7 日後に、疾患進行のために本薬は投与中止され、第 66 日目に死亡に至った、2 例目：5■歳男性、本薬 1.6 mg/kg の最終投与（第 39 日目（第 2 サイクル第 1 日目））から 13 日後に、PET-CT にて髄外病変の進行等のため疾患進行と判断され、本薬は投与中止され、第 62 日目に死亡に至った。

⁵⁹⁾ 5■歳女性、本薬 0.405 mg/kg の最終投与（第 26 日目（第 2 サイクル第 1 日目））から 13 日後に、疾患進行のために本薬は投与中止され、第 50 日目に死亡に至った。

7.R.2.1 有効性の評価項目及び評価結果について

申請者は、1001 試験第Ⅱ相パートにおいて有効性の①評価項目である奏効率及び②評価結果について、以下のように説明している。

① 評価項目について

1001 試験第Ⅱ相パートの対象とされた IMiDs、PI 及び抗 CD38 モノクローナル抗体製剤を含む少なくとも 3 レジメンによる前治療歴を有する MM 患者は予後不良であり、当該患者に対して OS の延長を示した標準的な治療は確立されていない。MM は形質細胞の単クローン性増殖と、その産物である M タンパクの血清及び尿中増加が特徴的な病態を呈し、骨髓中の形質細胞が悪性化し異常増殖することにより他の血球細胞産生が阻害され、造血機能の低下等への影響が出現する（血液専門医テキスト改訂第 4 版（日本血液学会編）等）。IMWG 基準に基づく奏効判定基準は、主に血清及び尿中の M タンパクの減少度合いを評価しており、奏効が得られ、奏効が深くなるほど、M タンパクの減少に伴い、M タンパク産生の原因となる形質細胞の正常化を示すことになるため、当該基準に基づく奏効が得られることには臨床的意義があると考えられる。

② 評価結果について

1001 試験第Ⅱ相パートのコホート A、B 及び C において、主要評価項目とされた IMWG 基準に基づく IRC 判定による奏効率 [95%CI] (%) は、それぞれ 73.0 [64.2, 80.6]、64.7 [46.5, 80.3] 及び 72.5 [63.1, 80.6] であり、95%CI の下限値は事前に設定された閾値（コホート A、B 及び C でそれぞれ 30、15 及び 30%）を上回った（7.1.2.1 参照）。

また、1001 試験第Ⅱ相パートの日本人コホートにおいて、主要評価項目とされた IMWG 基準に基づく IRC 判定による奏効率 [95%CI] は 77.8 [60.8, 89.9] であった（7.1.2.1 参照）。

なお、1001 試験第Ⅱ相パートのコホート A、B 及び C 並びに日本人コホートにおける測定可能病変（①血清 M タンパク、②尿中 M タンパク及び③血清 FLC）の最大変化率は、それぞれ①図 5、②図 6 及び③図 7 のとおりであった。また、1001 試験第Ⅱ相パートのコホート A、B 及び C 並びに日本人コホートにおける奏効期間の中央値 [95%CI] (カ月) は、それぞれ 8.3 [6.5, 推定不能]、未達 [4.8, 推定不能]、未達 [推定不能, 推定不能] 及び未達 [10.2, 推定不能] であった（コホート A 及び B は 2022 年 5 月 16 日データカットオフ、コホート C は 2023 年 1 月 17 日データカットオフ、日本人コホートは 2024 年 5 月 6 日データカットオフ）⁶⁰⁾。

⁶⁰⁾ 1001 試験第Ⅱ相パートのコホート A、B 及び C 並びに日本人コホートにおける奏効期間の範囲は、それぞれ 1～11 カ月、1～14 カ月、1～14 カ月及び 1～19 カ月（いずれも奏効継続による打ち切り）であった。

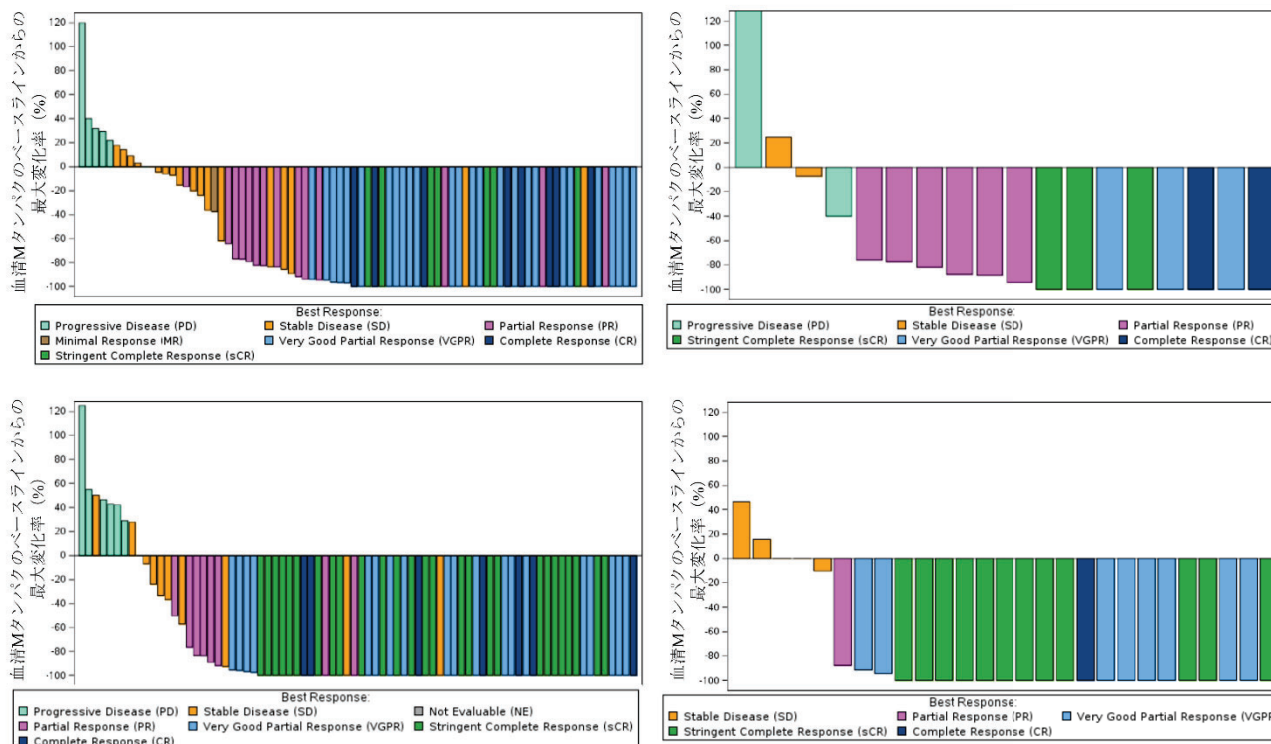


図5 血清 M タンパクの最大変化率 (1001 試験第Ⅱ相パート) *

(左上図：コホート A、右上図：コホート B、左下図：コホート C、右下図：日本人コホート)

*：血清 M タンパクの変化率を評価できなかった患者

(42 例 (左上図)、16 例 (右上図)、31 例 (左下図)、9 例 (右下図)) を除外した結果

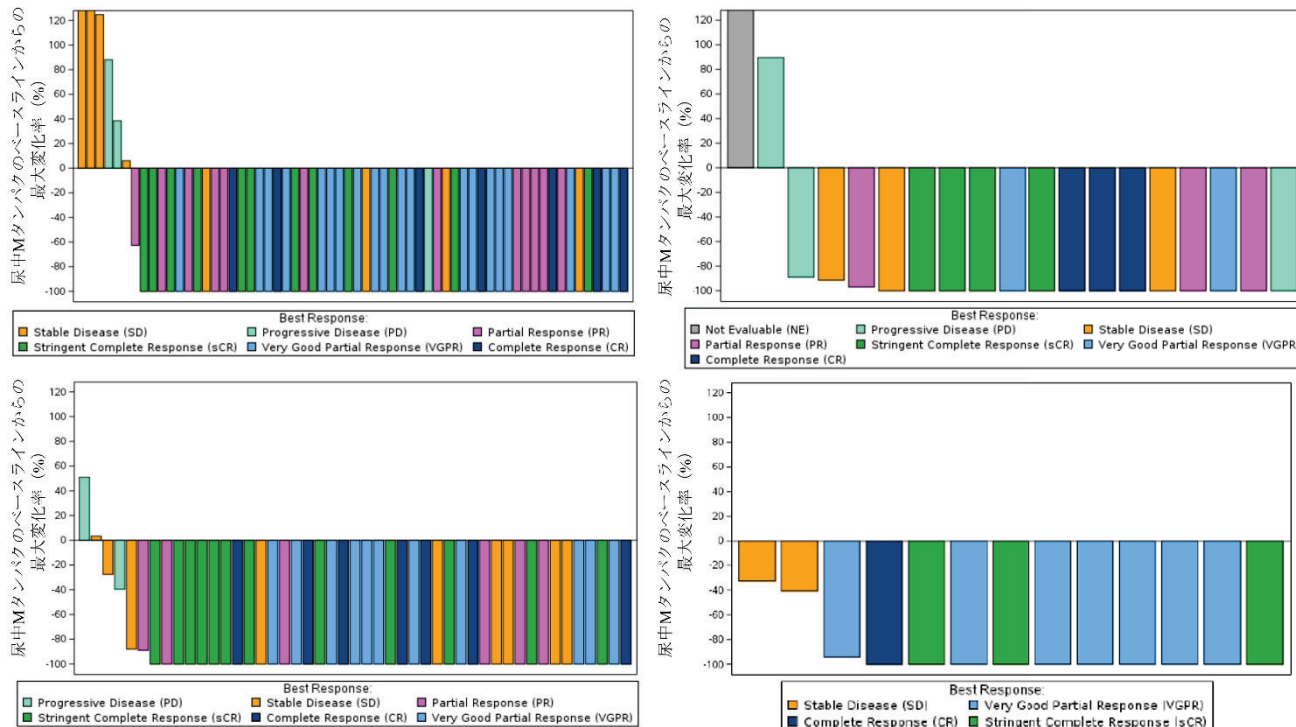


図6 尿中 M タンパクの最大変化率 (1001 試験第Ⅱ相パート) *

(左上図：コホート A、右上図：コホート B、左下図：コホート C、右下図：日本人コホート)

*：尿中 M タンパクの変化率を評価できなかった患者

(60 例 (左上図)、15 例 (右上図)、62 例 (左下図)、23 例 (右下図)) を除外した結果

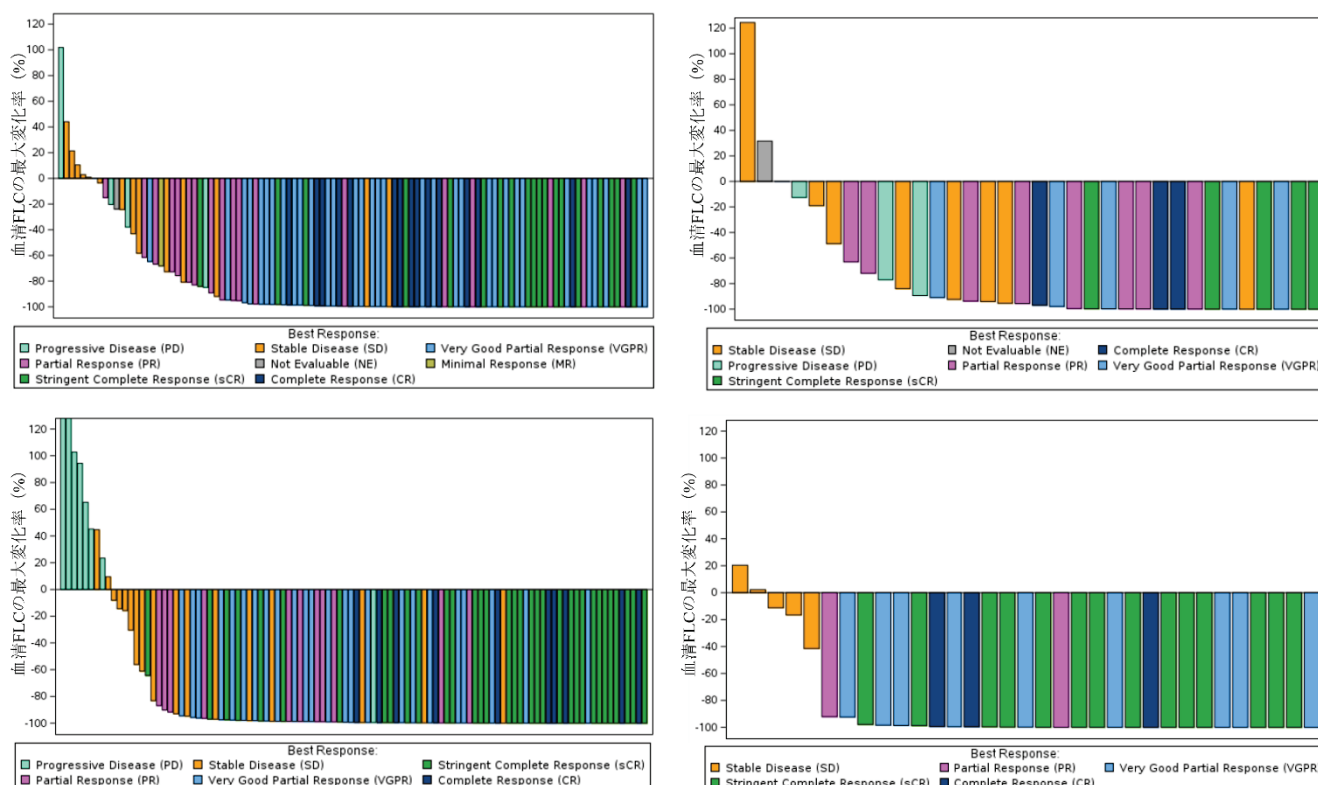


図7 血清 FLC の最大変化率 (1001 試験第Ⅱ相パート) *

(左上図：コホート A、右上図：コホート B、左下図：コホート C、右下図：日本人コホート)

*：血清 FLC の変化率を評価できなかった患者

(16 例 (左上図)、0 例 (右上図)、5 例 (左下図)、3 例 (右下図)) を除外した結果

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

有効性の評価項目に関する申請者の説明は理解可能である。

また、下記の点等から、IMiDs、PI 及び抗 CD38 モノクローナル抗体製剤を含む少なくとも 3 レジメンによる前治療歴を有する再発又は難治性の MM 患者に対する本薬の一定の有効性は示されたと判断した。

- 1001 試験第Ⅱ相パートにおいて主要評価項目とされた IMWG 基準に基づく IRC 判定による奏効率について、コホート A 及び B のいずれも、事前に設定された有効性の達成基準を満たし、かつ、両コホートで認められた奏効率の結果には臨床的意義があると考えること
- 1001 試験第Ⅱ相パートのコホート C においては、試験実施途中で仮説検定に基づく有効性評価を行う計画に変更されたこと⁴⁸⁾を考慮すると、主要評価項目とされた IMWG 基準に基づく IRC 判定による奏効率の結果を統計学的に解釈することには限界があると考え。しかしながら、設定された閾値奏効率には試験開始時から変更はなく、得られた奏効率の 95%CI の下限値も当該閾値を上回っており、かつ認められた奏効率の結果はコホート A 及び B と同程度であり、当該結果に臨床的意義があると考えること
- 1001 試験第Ⅱ相パートの日本人コホートにおいて、試験の実施可能性を考慮して目標症例数が設定されたこと等を踏まえると、得られた奏効率の結果を統計学的に解釈することは困難と考える。しかしながら、主要評価項目とされた IMWG 基準に基づく IRC 判定による奏効率の結果はコホート A と明確な差異は認められていないこと、再発又は難治性の MM の診断・治療体系に明確な国内外

差は認められないことを考慮すると、日本人の再発又は難治性の MM 患者においても本薬投与の有効性は期待できると考えること

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

機構は、以下に示す検討の結果、本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、CRS、神経学的事象（ICANS 含む）、運動失調、感染症及び血球減少であり、本薬の使用にあたっては、これらの有害事象の発現に注意すべきと判断した。

また、機構は、本薬の使用にあたっては、上記の有害事象の発現に注意すべきであるが、造血器悪性腫瘍の治療に関する十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理、本薬の休薬・中止等の適切な対応がなされるのであれば、本薬は忍容可能であると判断した。

7.R.3.1 本薬の安全性プロファイル及び安全性の国内外差について

申請者は、申請用法・用量で本薬が投与された 1001 試験第Ⅱ相パート及び 1003 試験（コホート 2 及び 3）において認められた安全性情報を基に、本薬の安全性プロファイルについて、以下のように説明している。

1001 試験第Ⅱ相パート及び 1003 試験（コホート 2 及び 3）における安全性の概要は、表 37 及び表 38 のとおりであった。なお、1001 試験第Ⅱ相パートのコホート B 及び C について、主解析時点（2022 年 5 月 16 日データカットオフ）以降も症例登録が継続されており、2024 年 9 月 10 日データカットオフ時点での結果⁶¹⁾を示す。

表 37 安全性の概要（1001 試験第Ⅱ相パート、2024 年 9 月 10 日データカットオフ*）

	例数 (%)			
	コホート A 122 例	コホート B 61 例	コホート C 118 例	日本人コホート 36 例
全有害事象	122 (100)	61 (100)	118 (100)	36 (100)
Grade 3 以上の有害事象	95 (77.9)	50 (82.0)	96 (81.4)	26 (72.2)
死亡に至った有害事象	5 (4.1)	0	5 (4.2)	3 (8.3)
重篤な有害事象	71 (58.2)	32 (52.5)	70 (59.3)	14 (38.9)
投与中止に至った有害事象	8 (6.6)	3 (4.9)	12 (10.2)	1 (2.8)
休薬に至った有害事象	82 (67.2)	46 (75.4)	74 (62.7)	23 (63.9)
減量に至った有害事象	16 (13.1)	9 (14.8)	8 (6.8)	0

*：日本人コホートは 2024 年 5 月 6 日データカットオフ

⁶¹⁾ コホート A は症例数の変更はないが、コホート B 及び C と合わせて、更新されたデータカットオフ時点の結果が提出された。

表 38 安全性の概要 (1003 試験、2024 年 2 月 9 日データカットオフ)

	例数 (%)	
	コホート 2 5 例	コホート 3 6 例
全有害事象	5 (100)	6 (100)
Grade 3 以上の有害事象	5 (100)	5 (83.3)
死亡に至った有害事象	0	0
重篤な有害事象	1 (20.0)	0
投与中止に至った有害事象	0	0
休薬に至った有害事象	3 (60.0)	5 (83.3)
減量に至った有害事象	0	0

1001 試験第Ⅱ相パート及び 1003 試験における有害事象の発現状況は、表 39 及び表 40 のとおりであった。

表 39 有害事象の発現状況 (1001 試験第Ⅱ相パート、2024 年 9 月 10 日データカットオフ*1)

PT (MedDRA ver.27.1)	例数 (%)			
	コホート A 122 例	コホート B 61 例	コホート C 118 例	日本人コホート 36 例
全有害事象*2	122 (100)	61 (100)	118 (100)	36 (100)
CRS	96 (78.7)	45 (73.8)	87 (73.7)	27 (75.0)
味覚不全	57 (46.7)	37 (60.7)	56 (47.5)	23 (63.9)
貧血	53 (43.4)	28 (45.9)	49 (41.5)	10 (27.8)
体重減少	51 (41.8)	24 (39.3)	47 (39.8)	8 (22.2)
発熱	50 (41.0)	20 (32.8)	35 (29.7)	17 (47.2)
好中球減少症	36 (29.5)	29 (47.5)	30 (25.4)	14 (38.9)
皮膚乾燥	33 (27.0)	25 (41.0)	38 (32.2)	12 (33.3)
皮膚剥脱	32 (26.2)	30 (49.2)	47 (39.8)	10 (27.8)
口内乾燥	32 (26.2)	26 (42.6)	38 (32.2)	7 (19.4)
リンパ球減少症	29 (23.8)	14 (23.0)	29 (24.6)	16 (44.4)
Grade 3 以上の有害事象*3				
貧血	39 (32.0)	17 (27.9)	29 (24.6)	8 (22.2)
好中球減少症	32 (26.2)	27 (44.3)	22 (18.6)	10 (27.8)
リンパ球減少症	26 (21.3)	12 (19.7)	24 (20.3)	16 (44.4)
血小板減少症	25 (20.5)	18 (29.5)	24 (20.3)	7 (19.4)
白血球減少症	5 (4.1)	10 (16.4)	11 (9.3)	3 (8.3)
重篤な有害事象*4				
CRS	23 (18.9)	6 (9.8)	13 (11.0)	2 (5.6)
本薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象*4				
CRS	23 (18.9)	6 (9.8)	13 (11.0)	2 (5.6)
休薬に至った有害事象*4				
CRS	17 (13.9)	8 (13.1)	18 (15.3)	6 (16.7)
発熱	14 (11.5)	4 (6.6)	9 (7.6)	3 (8.3)
上気道感染	13 (10.7)	6 (9.8)	7 (5.9)	2 (5.6)
好中球減少症	6 (4.9)	11 (18.0)	3 (2.5)	0
COVID-19	10 (8.2)	9 (14.8)	23 (19.5)	3 (8.3)

*1：日本人コホートは 2024 年 5 月 6 日データカットオフ、*2：いずれかのコホートにおいて 40%以上に認められた事象、*3：いずれかのコホートにおいて 15%以上に認められた事象、*4：いずれかのコホートにおいて 10%以上に認められた事象、なお、いずれかのコホートにおいて発現割合が 10%以上の死亡に至った有害事象、減量に至った有害事象、投与中止に至った有害事象及び減量に至った有害事象は認められなかった

表 40 有害事象の発現状況 (1003 試験、2024 年 2 月 9 日データカットオフ)

PT (MedDRA ver.27.1)	例数 (%)	
	コホート 2	コホート 3
	5 例	6 例
全有害事象*1	5 (100)	6 (100)
貧血	3 (60.0)	1 (16.7)
リンパ球減少症	3 (60.0)	3 (50.0)
好中球減少症	2 (40.0)	5 (83.3)
味覚減退	2 (40.0)	1 (16.7)
発熱	2 (40.0)	4 (66.7)
脱毛症	0	3 (50.0)
悪心	3 (60.0)	1 (16.7)
CRS	2 (40.0)	5 (83.3)
白血球減少症	2 (40.0)	1 (16.7)
注射部位紅斑	2 (40.0)	2 (33.3)
倦怠感	2 (40.0)	0
下痢	2 (40.0)	2 (33.3)
Grade 3 以上の有害事象*2		
リンパ球減少症	3 (60.0)	3 (50.0)
好中球減少症	2 (40.0)	5 (83.3)
貧血	2 (40.0)	1 (16.7)
休薬に至った有害事象*2		
好中球減少症	1 (20.0)	4 (66.7)

*1：いずれかのコホートにおいて 40%以上に認められた事象、*2：いずれかのコホートにおいて 30%以上に認められた事象、なお、いずれかのコホートにおいて複数例に認められた死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象及び減量に至った有害事象は認められなかった

また、申請者は、1001 試験第Ⅱ相パートのコホート A 及び日本人コホートの安全性情報を基に、本薬の安全性の国内外差について、以下のように説明している。

外国人患者（コホート A）と比較して、日本人患者（日本人コホート）で発現割合が高かった有害事象は、表 41 のとおりであった。なお、外国人患者と比較して、日本人患者で発現割合が 10%以上高かった死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、本薬の投与中止に至った有害事象及び本薬の減量に至った有害事象は認められなかった。

表 41 外国人患者と比較して日本人患者で発現割合が 10%以上高かった有害事象
(1001 試験コホート A 及び日本人コホート*)

PT (MedDRA ver.27.1)	例数 (%)	
	日本人集団 36 例	外国人集団 122 例
全 Grade の有害事象		
味覚不全	23 (63.9)	57 (46.7)
リンパ球減少症	16 (44.4)	29 (23.8)
C-反応性蛋白増加	10 (27.8)	13 (10.7)
注射部位紅斑	7 (19.4)	11 (9.0)
味覚障害	6 (16.7)	8 (6.6)
リパーゼ増加	5 (13.9)	4 (3.3)
倦怠感	5 (13.9)	0
Grade 3 以上の有害事象		
リンパ球減少症	16 (44.4)	26 (21.3)
休薬に至った有害事象		
C-反応性蛋白増加	6 (16.7)	4 (3.3)

*：コホート A は 2024 年 9 月 10 日データカットオフ、日本人コホートは 2024 年 5 月 6 日データカットオフ

上記の結果より、リンパ球減少症は、全 Grade 及び Grade 3 以上のいずれも外国人集団と比較して日本人集団で発現割合が 20%以上高かった。一方、臨床検査値異常として、本薬の投与後に Grade 3 以上に該当するリンパ球数の減少が認められた患者の割合は、外国人集団及び日本人集団でそれぞれ 86.1% (105/122 例) 及び 80.6% (29/36 例) であったことを踏まえると、リンパ球減少は外国人患者でも同程度に認められ、リンパ球減少の発現に本質的な国内外差は認められていないと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

1001 試験において認められた重篤な有害事象、Grade 3 以上の有害事象については、本薬投与時には特に注意が必要であり、当該事象の発現状況について、添付文書等を用いて医療現場へ情報提供する必要があると判断した。

また、本薬の安全性の国内外差について、検討された日本人症例数は限られていることから明確に結論付けることには限界があるものの、外国人患者と比較して日本人患者で発現割合が高かった有害事象が認められていることを考慮すると、日本人患者における有害事象の発現状況については、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

機構は、以下の項では、1001 試験第 II 相パートにおける安全性の結果を基に、当該試験において発現割合が高かった有害事象、Grade 3 以上の有害事象、重篤な有害事象及び死亡に至った有害事象に加え、本薬の海外における添付文書で注意喚起されている事象等に着目して検討を行った。

7.R.3.2 CRS

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

① CRS の発現状況

CRS に関連する有害事象として、8 つの MedDRA PT⁶²⁾ を集計した。

CRS の重症度分類 (Grade 評価) について、1001 試験第 I 相パートでは Lee 基準 (Blood 2014; 124: 188-95)、1001 試験第 II 相パート及び 1003 試験では ASTCT 基準 (Biol Blood Marrow Transplant 2019; 25: 625-38) を用いて、CRS の Grade を決定することとされた (表 42)。また、Lee 基準で判定された 1001 試験第 I 相パートにおいて 0.405 mg/kg QW 又は 0.8 Q2W を投与された患者では、ASTCT 基準に基づく再判定が実施された。

⁶²⁾ 「サイトカイン放出症候群」、「サイトカインストーム」、「マクロファージ活性化」、「血球貪食性リンパ組織球症」、「毛細血管漏出症候群」、「毛細血管透過性増加」、「サイトカイン異常」及び「サイトカイン検査」

表 42 CRS の基準間の比較

重症度	Lee 基準 (Blood 2014; 124: 188-95)	ASTCT 基準 (Biol Blood Marrow Transplant 2019; 25: 625-38)		
		体温* ¹	低血圧* ²	低酸素症* ²
Grade 1	生命を脅かさない、対症療法のみを要する症状のみ	38.0°C以上	なし	なし
Grade 2	以下のいずれかの中等度の介入を要しそれらに反応する症状 • 吸入酸素濃度 40%未満 • 補液又は低用量昇圧剤単剤投与に反応する低血圧 • Grade 2 の臓器毒性	38.0°C以上	昇圧剤を要さない	6 L/分以下の経鼻酸素投与を要する
Grade 3	以下のいずれかの侵襲性の介入を要しそれらに反応する症状 • 吸入酸素濃度 40%以上 • 高用量又は複数の昇圧剤投与を要する低血圧 • Grade 3 の臓器毒性又は Grade 4 の高トランスアミナーゼ血症	38.0°C以上	1 種類の昇圧剤を要する	6 L/分超の経鼻酸素投与、フェイスマスク、非再呼吸マスク又はベンチュリマスクを要する酸素投与を要する
Grade 4	以下のいずれかの生命を脅かす症状 • 人工換気を要する • Grade 4 の臓器毒性（高トランスアミナーゼ血症は除く）	38.0°C以上	2 種類以上の昇圧剤を要する	陽圧換気を要する
Grade 5	CRS による死亡			

*1：他の原因が考えられない体温38.0°C以上と定義される。解熱鎮痛剤又は抗サイトカイン療法（TCZ又は副腎皮質ホルモン剤）の投与を受けている場合は、発熱を除く低血圧及び/又は低酸素症に基づいて判定される、*2：最終的なGrade評価は、より重症度の高い低血圧又は低酸素症（他の要因に起因しない）の事象に基づいて判断する

本項の以降の記載においては、特記しない限り、「0.4 QW コホート」は 1001 試験第Ⅱ相パートのコホート A 及び B の併合結果、「0.8 Q2W コホート」は 1001 試験第Ⅱ相パートのコホート C の結果を示す。

1001 試験第Ⅱ相パートにおける CRS の発現状況は、表 43 及び表 44 のとおりであった。なお、死亡に至った CRS は認められなかった。

表 43 CRS の発現状況（1001 試験第Ⅱ相パート）

PT (MedDRA ver.27.1)	例数 (%)					
	0.4 QW コホート		0.8 Q2W コホート		日本人コホート	
	183 例		118 例		36 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
CRS*	141 (77.0)	3 (1.6)	87 (73.7)	1 (0.8)	27 (75.0)	0
CRS	141 (77.0)	3 (1.6)	87 (73.7)	1 (0.8)	27 (75.0)	0
HLH	1 (0.5)	0	0	0	0	0

*：集計対象とされた事象の合計

表 44 重篤な CRS 等の発現状況 (1001 試験第Ⅱ相パート)

PT (MedDRA ver.27.1)	例数 (%)		
	0.4 QW コホート	0.8 Q2W コホート	日本人コホート
	183 例	118 例	36 例
重篤な CRS*	29 (15.8)	13 (11.0)	2 (5.6)
CRS	29 (15.8)	13 (11.0)	2 (5.6)
HLH	1 (0.5)	0	0
投与中止に至った CRS	0	1 (0.8)	0
CRS	0	1 (0.8)	0
休薬に至った CRS	26 (14.2)	18 (15.3)	6 (16.7)
CRS	25 (13.7)	18 (15.3)	6 (16.7)
HLH	1 (0.5)	0	0
減量に至った CRS	1 (0.5)	1 (0.8)	0
CRS	1 (0.5)	1 (0.8)	0

* : 本薬との因果関係はいずれも否定されなかった

1001 試験第Ⅱ相パートにおいて CRS の発現時に認められた臨床症状及び Grade 3 以上の CRS を発現した患者の詳細は、表 45 及び表 46 のとおりであった。

表 45 いずれかのコホートで発現割合が 5%以上の CRS の発現時に認められた臨床症状の発現状況 (1001 試験第Ⅱ相パート)

PT (MedDRA ver.27.1)	例数 (%) *		
	0.4 QW コホート	0.8 Q2W コホート	日本人コホート
	183 例	118 例	36 例
CRS	141 (77.0)	87 (73.7)	27 (75.0)
発熱	141 (100)	85 (97.7)	27 (100)
悪寒	19 (13.5)	15 (17.2)	0
低血圧	26 (18.4)	14 (16.1)	4 (14.8)
低酸素症	17 (12.1)	7 (8.0)	2 (7.4)
頻脈	7 (5.0)	6 (6.9)	0

* : 各臨床症状の発現割合は、CRS 発現例数を分母として算出

表 46 Grade 3 以上の CRS を発現した患者一覧 (1001 試験第Ⅱ相パート)

コホート	年齢	性別	Grade	重篤性	因果関係	発現日*2	発現時期*3	持続期間 (日)	投与変更	CRS に対して行った薬物治療	転帰
A	8■	男	2	非重篤	あり	4	漸増用量 2	1	なし	TCZ、副腎皮質ステロイド剤	回復
			3	重篤	あり	7	1/1	2	なし	副腎皮質ステロイド剤	回復
	4■	女	3	重篤	あり	14	1/8	3	なし	TCZ、副腎皮質ステロイド剤	回復
	7■	男	3	非重篤	あり	5	漸増用量 2	—*4	なし	TCZ、副腎皮質ステロイド剤	未回復
C	4■	女	3	重篤	あり	10	漸増用量 3	4	休薬	TCZ、副腎皮質ステロイド剤	回復

*1 : Grade 2 CRS の併発例、*2 : 本薬投与開始日からの発現時期 (日目)、*3 : CRS を発現したサイクル/当該サイクルでの発現時期 (日目) (第 1 サイクル第 1 日目より前 (治療用量投与前) に発現した場合は発現時の用量 (漸増用量 2 (0.06 mg/kg) 又は漸増用量 3 (0.3 mg/kg)) を示す)、*4 : 第 23 日目に真菌性敗血症で死亡時に未回復

また、上記以外の 1001 試験の第 I 相パート 2 での CRS の発現状況は以下のとおりであった。

1001 試験第 I 相パート 2 の 0.405 mg/kg QW 投与群において、死亡に至った CRS 及び重篤な CRS は認められなかった。

1001 試験第 I 相パート 2 の 0.8 Q2W 投与群において、死亡に至った CRS は認められなかった。重篤な CRS は 1 例 (4.2% : CRS 1 例) に認められ、本薬との因果関係が否定されなかった。

1001 試験第 II 相パートにおいて、CRS に関連した有害事象を発現した患者における本薬投与から初回の CRS 発現までの期間の中央値 (範囲) は、0.4 QW コホート、0.8 Q2W コホート及び日本人コホートにおいて、それぞれ 4.0 (1~30) 日、4.0 (1~235) 及び 3.0 (2~115) 日であった。

1001 試験第 II 相パートにおける本薬の投与時期別の CRS の発現状況は、それぞれ表 47、表 48 及び表 49 のとおりであった。

表 47 本薬の投与時期別の CRS の発現状況 (1001 試験第 II 相パート 0.4 QW コホート)

	CRS の発現例/本薬投与例 (%)							
	第 1 サイクル						第 2 サイクル	
	漸増用量 1 (0.01 mg/kg)	漸増用量 2 (0.06 mg/kg)	第 1 日目 (0.4 mg/kg)	第 8 日目 (0.4 mg/kg)	第 15 日目 (0.4 mg/kg)	第 22 日目 (0.4 mg/kg)	以降 (0.4 mg/kg)	
全 Grade	57/183 (31.1)	89/182 (48.9)	52/179 (29.1)	9/148 (6.1)	2/145 (1.4)	6/151 (4.0)	7/167 (4.2)	
Grade 1	44/183 (24.0)	72/182 (39.6)	42/179 (23.5)	8/148 (5.4)	2/145 (1.4)	6/151 (4.0)	7/167 (4.2)	
Grade 2	13/183 (7.1)	16/182 (8.8)	9/179 (5.0)	0	0	0	0	
Grade 3	0	1/182 (0.5)	1/179 (0.6)	1/148 (0.7)	0	0	0	
Grade 4	0	0	0	0	0	0	0	

表 48 本薬の投与時期別の CRS の発現状況 (1001 試験第 II 相パート 0.8 Q2W コホート)

	CRS の発現例/本薬投与例 (%)					
	第 1 サイクル				第 2 サイクル	
	漸増用量 1 (0.01 mg/kg)	漸増用量 2 (0.06 mg/kg)	漸増用量 3 (0.3 mg/kg)	第 1 日目 (0.8 mg/kg)	第 15 日目 (0.8 mg/kg)	以降 (0.8 mg/kg)
全 Grade	30/118 (25.4)	53/116 (45.7)	43/114 (37.7)	19/113 (16.8)	4/97 (4.1)	6/103 (5.8)
Grade 1	26/118 (22.0)	44/116 (37.9)	39/114 (34.2)	16/113 (14.2)	4/97 (4.1)	6/103 (5.8)
Grade 2	4/118 (3.4)	9/116 (7.8)	3/114 (2.6)	3/113 (2.7)	0	0
Grade 3	0	0	1/114 (0.9)	0	0	0
Grade 4	0	0	0	0	0	0

表 49 本薬の投与時期別の CRS の発現状況 (1001 試験第 II 相パート 日本人コホート)

	CRS の発現例/本薬投与例 (%)						
	第 1 サイクル						第 2 サイクル
	漸増用量 1 (0.01 mg/kg)	漸増用量 2 (0.06 mg/kg)	第 1 日目 (0.4 mg/kg)	第 8 日目 (0.4 mg/kg)	第 15 日目 (0.4 mg/kg)	第 22 日目 (0.4 mg/kg)	以降 (0.4 mg/kg)
全 Grade	14/36 (38.9)	13/34 (38.2)	10/34 (29.4)	1/30 (3.3)	2/29 (6.9)	1/25 (4.0)	2/31 (6.5)
Grade 1	12/36 (33.3)	11/34 (32.4)	9/34 (26.5)	1/30 (3.3)	2/29 (6.9)	1/25 (4.0)	1/31 (3.2)
Grade 2	2/36 (5.6)	2/34 (5.9)	1/34 (2.9)	0	0	0	1/31 (3.2)
Grade 3	0	0	0	0	0	0	0
Grade 4	0	0	0	0	0	0	0

また、1001 試験第 II 相パートにおける本薬投与後に CRS を発現した患者における、本薬投与から CRS 発現までの時期は、それぞれ表 50、表 51 及び表 52 のとおりであった。

表 50 本薬投与後に CRS を発現した患者における本薬投与から CRS 発現までの時期
(1001 試験第Ⅱ相パート 0.4 QW コホート)

本薬の投与時期		例数*1	本薬投与から CRS 発現までの期間*2 (例 (%))			
			24 時間以内	24～48 時間	48～72 時間	72 時間超
第 1 サイクル	漸増用量 1 (0.01 mg/kg)	52	24 (46.2)	28 (53.8)	0	0
	漸増用量 2 (0.06 mg/kg)	86	37 (43.0)	43 (50.0)	6 (7.0)	0
第 2 サイクル	第 1 日目 (0.4 mg/kg)	48	19 (39.6)	25 (52.1)	2 (4.2)	2 (4.2)
	第 8 日目 (0.4 mg/kg)	6	2 (33.3)	3 (50.0)	0	1 (16.7)
	第 15 日目 (0.4 mg/kg)	2	0	1 (50.0)	0	1 (50.0)
	第 22 日目 (0.4 mg/kg)	2	1 (50.0)	1 (50.0)	0	0
	第 2 サイクル以降 (0.4 mg/kg)	3	0	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (33.3)

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

表 51 本薬投与後に CRS を発現した患者における本薬投与から CRS 発現までの時期
(1001 試験第Ⅱ相パート 0.8 Q2W コホート)

本薬の投与時期		例数*1	本薬投与から CRS 発現までの期間*2 (例 (%))			
			24 時間以内	24～48 時間	48～72 時間	72 時間超
第 1 サイクル	漸増用量 1 (0.01 mg/kg)	29	13 (44.8)	14 (48.3)	2 (6.9)	0
	漸増用量 2 (0.06 mg/kg)	51	25 (49.0)	24 (47.1)	2 (3.9)	0
第 2 サイクル	漸増用量 3 (0.3 mg/kg)	43	11 (25.6)	27 (62.8)	5 (11.6)	0
	第 1 日目 (0.8 mg/kg)	17	5 (29.4)	11 (64.7)	1 (5.9)	0
	第 15 日目 (0.8 mg/kg)	4	1 (25.0)	3 (75.0)	0	0
	第 2 サイクル以降 (0.8 mg/kg)	5	1 (20.0)	1 (20.0)	1 (20.0)	2 (40.0)

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

表 52 本薬投与後に CRS を発現した患者における本薬投与から CRS 発現までの時期
(1001 試験第Ⅱ相パート 日本人コホート)

本薬の投与時期		例数*1	本薬投与から CRS 発現までの期間*2 (例 (%))			
			24 時間以内	24～48 時間	48～72 時間	72 時間超
第 1 サイクル	漸増用量 1 (0.01 mg/kg)	14	3 (21.4)	11 (78.6)	0	0
	漸増用量 2 (0.06 mg/kg)	13	2 (15.4)	11 (84.6)	0	0
第 2 サイクル	第 1 日目 (0.4 mg/kg)	10	2 (20.0)	6 (60.0)	1 (10.0)	1 (10.0)
	第 8 日目 (0.4 mg/kg)	1	0	0	1 (100)	0
	第 15 日目 (0.4 mg/kg)	2	0	2 (100)	0	0
	第 22 日目 (0.4 mg/kg)	1	0	0	1 (100)	0
	第 2 サイクル以降 (0.4 mg/kg)	2	0	1 (50.0)	1 (50.0)	0

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

② CRS に対する前投与及び管理方法について

1001 試験第Ⅱ相パートでは、CRS に対する前投与として以下の旨が設定されていた。

漸増期 (0.4 QW 投与では、初回 (0.01 mg/kg)、2 回目 (0.06 mg/kg) 及び 3 回目 (0.4 mg/kg、初回治療用量) の投与时、0.8 Q2W 投与では、初回 (0.01 mg/kg)、2 回目 (0.06 mg/kg)、3 回目 (0.3 mg/kg) 及び 4 回目 (0.8 mg/kg、初回治療用量) の投与时) において、下記の前投薬を行う。

- DEX 16 mg (又は同等の薬剤) を、本薬投与の 3 (±1) 時間前に経口又は静脈内投与
- ジフェンヒドラミン 50 mg (又は同等の薬剤) を、本薬投与の 60 (±15) 分前に経口又は静脈内投与
- アセトアミノフェン 650～1,000 mg (又は同等の薬剤) を、本薬投与の 30 (±15) 分前に経口又は静脈内投与

また、1001 試験第Ⅱ相パートにおける CRS の管理は、表 53 に示す CRS 管理ガイドンスに従い実施することとされた。

表 53 1001 試験第Ⅱ相パートの CRS 管理ガイドンス (要約)

重症度 (ASTCT 基準)	TCZ	副腎皮質ホルモン剤
Grade 1	検討してもよい。	該当なし
Grade 2		TCZ 開始から 24 時間以内に改善がない場合は、副腎皮質ホルモン剤投与を開始する。
Grade 3	TCZ 8 mg/kg (最大 800 mg) を投与する。	mPSL 1 mg/kg 1 日 2 回又は同等量の DEX を Grade 1 以下になるまで投与し、3 日間かけて減量中止する。
Grade 4	効果が得られない場合は追加投与を行う。	mPSL 1 mg/kg 1 日 2 回又は同等量の DEX を Grade 1 以下になるまで投与し、3 日間かけて減量中止する、若しくは、3 日間の高用量 mPSL 1,000 mg/日を投与する。効果が得られない又は症状悪化時は他の免疫抑制剤の投与を検討する。

③ 入院管理について

1001 試験第Ⅱ相パートでは、漸増期（初回の治療用量を含む）の各投与日において、本薬投与開始後少なくとも 48 時間は入院下での観察を行う旨が設定されていた。また、CRS の初期徴候（発熱等）が認められた場合には被験者を直ちに入院させるとともに、Grade 3 の CRS、若しくは 48 時間以内にベースライン又は Grade 1 以下に回復しない Grade 2 の CRS が発現した場合には、次の 2 回の本薬投与時に少なくとも 36 時間は、入院下での観察を行う旨が設定されていた⁶³⁾。

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

本薬の投与方法の工夫（段階的な増量）（7.R.6.1 参照）、副腎皮質ホルモン剤等の前投与、CRS 管理ガイドンス策定等の安全対策を講じて臨床試験を実施した結果、本薬は忍容可能であったことから、臨床試験における CRS の管理方法は適切であったと考える。したがって、臨床試験に準じた CRS の管理方法等の内容について、添付文書、資材等を用いて医療現場へ情報提供する必要があると考える。また、適切な体制下で CRS の管理が行われるよう、本薬を使用するための施設要件、医師要件等を設定（7.R.7 参照）する必要があると考える。

また、本薬投与に際しての入院管理の必要性については、1001 試験第Ⅱ相パートの入院規定を踏まえ、漸増期（初回の治療用量を含む）の各投与後 48 時間、及び Grade 2 以上の CRS 発現後の次の本薬投与後 48 時間の入院を検討する必要があると考える。しかしながら、臨床試験で認められた CRS の多くが Grade 1 又は 2 であったことを踏まえると、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識と経験を持つ医師により、患者の状態等を考慮した上で入院管理の要否が適切に判断されるものと考えことから、入院管理を一律に必須とする必要はないと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

CRS は本薬の作用機序との関連が考えられる本薬投与時に特徴的な事象であり、1001 試験第Ⅱ相パートにおいて本薬投与による CRS の発現が、0.4 QW コHORT、0.8 Q2W コHORT 及び日本人コHORTにおいて、それぞれ 77.0、73.7 及び 75.0%に認められており、一部は重篤化していることから、本薬投与時には CRS の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における CRS の発現状況に加え、CRS に対する前投与、発現時の Grade の評価方法、発現時の具体的な管理方法を、添付文書、資材等を用い

⁶³⁾ CRS とは別に、Grade 3 以上の infusion reaction 及び Grade 2 以上の ICANS の発現後は、次の 2 回の本薬投与時は少なくとも 36 時間入院下での観察を行う旨が設定されていた。

て医療現場に適切に情報提供するとともに、本薬投与時には患者の状態を注意深く観察する必要がある旨を、添付文書等を用いて適切に注意喚起する必要があると判断した。

上記に加え、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍及び CRS 等の危機的な状態に対する全身管理に関する十分な知識・経験を持つ医師のもとで本薬の投与が行われるよう、添付文書等を用いて適切に注意喚起する必要があると考える。

また、本薬投与に際しての入院管理については、下記の点を考慮すると、1001 試験第Ⅱ相パートと同じく、少なくとも漸増期（初回の治療用量を含む）の各投与後 48 時間は入院管理を必須とすることが適切と考える。

- 1001 試験第Ⅱ相パートにおいて、漸増期（初回の治療用量を含む）の各投与後 48 時間を入院管理下で本薬投与を行うことにより、認められた CRS の大部分が Grade 1 又は 2 であり管理可能であったこと
- 1001 試験第Ⅱ相パートでは、漸増期（初回治療用量を含む）に CRS の発現割合が高い傾向にあり、CRS を発現した患者においては、本薬投与から CRS 発現までの時期が概ね 48 時間未満⁶⁴⁾であったこと

さらに、漸増期の各投与後 48 時間以降及び継続投与期（2 回目の治療用量以降の投与時）においても一定の CRS の発現が認められていることを考慮すると、漸増期の各投与後 48 時間以降及び継続投与期についても、患者の状態を踏まえ入院下での管理の必要性を慎重に検討すること、また、CRS 発現後の本薬投与にあたって必要に応じて入院管理で対応することが適切と考える。したがって、入院管理に係る当該内容を添付文書等で注意喚起することが適切と判断した。

7.R.3.3 神経学的事象（ICANS 含む）

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

① 神経学的事象（ICANS 含む）の発現状況

ICANS に関連する有害事象として、MedDRA PT の「免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群」に該当する PT 加え、MedDRA SOC の「神経系障害」及び「精神障害」に該当する PT も含めて集計した。また、1001 試験第Ⅱ相パート及び 1003 試験では、表 54 に示す ASTCT の定義 (Biol Blood Marrow Transplant 2019; 25: 625-38) を用いて、ICANS の Grade を決定することとされた⁶⁵⁾。

⁶⁴⁾ 本薬投与後 48 時間までに CRS が発現した患者の割合は、1001 試験第Ⅱ相パートの 0.4 QW コホート及び日本人コホートにおいて、それぞれ初回投与後は 100 及び 100%、2 回目投与後は 93.0 及び 100%、3 回目投与後は 91.7 及び 80.0% であった。また、同様に、0.8 Q2W コホートにおいて、初回投与後は 93.1%、2 回目投与後は 96.1%、3 回目投与後は 88.4%、4 回目投与後は 94.1% であった。

⁶⁵⁾ 1001 試験第Ⅰ相パートは、ASTCT に基づく ICANS の Grade 分類公表前に開始されたため、ICANS の判定は実施されなかった。

表 54 ICANS の Grade の定義

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

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

1001 試験第Ⅱ相パートにおける神経学的事象（ICANS 含む）の発現状況は、表 55 及び表 56 のとおりであった。なお、複数例に認められた死亡に至った神経学的事象は認められなかった。

表 55 いずれかのコホートで発現割合が 10%以上の神経学的事象（ICANS 含む）の発現状況（1001 試験第Ⅱ相パート）

PT (MedDRA ver.27.1)	例数 (%)					
	0.4 QW コホート		0.8 Q2W コホート		日本人コホート	
	183 例		118 例		36 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
神経学的事象（ICANS 含む）	159 (86.9)	9 (4.9)	103 (87.3)	11 (9.3)	30 (83.3)	0
味覚不全	94 (51.4)	0	56 (47.5)	0	23 (63.9)	0
味覚消失	36 (19.7)	0	31 (26.3)	0	0	0
頭痛	32 (17.5)	0	20 (16.9)	1 (0.8)	4 (11.1)	0
浮動性めまい	18 (9.8)	1 (0.5)	20 (16.9)	1 (0.8)	3 (8.3)	0
ICANS	15 (8.2)	2 (1.1)	12 (10.2)	4 (3.4)	0	0

表 56 重篤な神経学的事象等の発現状況 (1001 試験第Ⅱ相パート)

PT (MedDRA ver.27.1)	例数 (%)		
	0.4 QW コホート	0.8 Q2W コホート	日本人コホート
	183 例	118 例	36 例
重篤な神経学的事象	13 (7.1)	11 (9.3)	0
ICANS	6 (3.3)	4 (3.4)	0
失神	2 (1.1)	1 (0.8)	0
頸動脈狭窄	1 (0.5)	0	0
脳症	1 (0.5)	0	0
嗜眠	1 (0.5)	0	0
パーキンソン病	1 (0.5)	0	0
脊髄圧迫	1 (0.5)	0	0
運動失調	0	1 (0.8)	0
脳卒中	0	1 (0.8)	0
浮動性めまい	0	2 (1.7)	0
眼振	0	1 (0.8)	0
会話障害	0	1 (0.8)	0
一過性脳虚血発作	0	1 (0.8)	0
本薬との因果関係が否定できない重篤な神経学的事象	6 (3.3)	8 (6.8)	0
ICANS	6 (3.3)	4 (3.4)	0
運動失調	0	1 (0.8)	0
浮動性めまい	0	2 (1.7)	0
眼振	0	1 (0.8)	0
会話障害	0	1 (0.8)	0
投与中止に至った神経学的事象*	2 (1.1)	5 (4.2)	0
ICANS	2 (1.1)	1 (0.8)	0
味覚不全	0	3 (2.5)	0
休薬に至った神経学的事象*	16 (8.7)	14 (11.9)	1 (2.8)
味覚不全	5 (2.7)	4 (3.4)	0
味覚消失	2 (1.1)	2 (1.7)	0
ICANS	2 (1.1)	2 (1.7)	0
浮動性めまい	1 (0.5)	4 (3.4)	0
減量に至った神経学的事象*	9 (4.9)	3 (2.5)	0
味覚消失	3 (1.6)	0	0
味覚不全	3 (1.6)	2 (1.7)	0
味覚障害	2 (1.1)	0	0

*：複数例に認められた事象

1001 試験第Ⅱ相パートにおいて、重篤かつ Grade 3 以上の神経学的事象 (ICANS 含む) を発現した患者の詳細は、表 57 のとおりであった。

表 57 重篤かつ Grade 3 以上の神経学的事象 (ICANS 含む) を発現した患者一覧 (1001 試験第 II 相パート)

コホ ート	年齢	性別	PT	Grade	因果 関係	発現日 *1	発現 時期*2	持続 期間	投与 変更	神経学的事象に対して 行った主な薬物治療	転帰
A	8■	男	失神	3	なし	378	14/8	1	なし	なし	回復
			失神	3	なし	714	26/8	2	休薬	なし	回復
	6■	男	脊髄圧迫	3	なし	55	2/15	59	休薬	オキシコドン塩酸塩	回復
	7■	女	ICANS*3	3	あり	2	漸増用量 1	5	中止	TCZ 副腎皮質ホルモン剤	回復
B	6■	女	失神	3	なし	65	2/15	4	非該当	なし	回復
	7■	男	脳卒中	3	なし	62	2/15	8	減量	脳循環改善剤	回復
C	4■	女	眼振	3	あり	148	4/15	10	非該当	副腎皮質ホルモン剤	回復
	7■	男	ICANS*4	3	あり	24	漸増用量 3	1	中止	なし	回復
	7■	男	失神	3	なし	214	7/1	2	なし	抗凝固薬、降圧剤	回復

*1：本薬投与開始日からの発現時期（日目）、*2：神経学的事象（ICANS 含む）を発現したサイクル/当該サイクルでの発現時期（日目）（第 1 サイクル第 1 日目より前（治療用量投与前）に発現した場合は発現時の用量（漸増用量 1 (0.01 mg/kg) 又は漸増用量 3 (0.3 mg/kg)）を示す）、*3：Grade 1 の CRS を併発したが、同日に CRS は回復し、ICANS は第 6 日目に回復した、*4：Grade 2 の痙攣を併発し、抗痙攣薬が投与された。

また、上記以外の 1001 試験及び 1003 試験の各パート・コホートで神経学的事象（ICANS 含む）の発現状況は以下のとおりであった。

1001 試験第 I 相パート 1 の静脈内投与群において、死亡に至った神経学的事象（ICANS 含む）は認められなかった。重篤な神経学的事象（ICANS 含む）は 2 例（2.0%：失見当識、大うつ病及び傾眠各 1 例（重複あり））に認められ、いずれも本薬との因果関係は否定された。

1001 試験第 I 相パート 1 の皮下投与群において、死亡に至った神経学的事象（ICANS 含む）は認められなかった。重篤な神経学的事象（ICANS 含む）は 9 例（9.7%：脊髄圧迫 3 例、傾眠 2 例、脳症、対麻痺、失神及び振戦各 1 例（重複あり））に認められ、うち、傾眠及び脳症各 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

1001 試験第 I 相パート 2 の 0.405 mg/kg QW 投与群において、死亡に至った神経学的事象（ICANS 含む）及び重篤な神経学的事象（ICANS 含む）は認められなかった。

1001 試験第 I 相パート 2 の 0.8 Q2W 投与群において、死亡に至った神経学的事象（ICANS 含む）は 1 例（4.2%：脳底動脈閉塞 1 例）に認められ、本薬との因果関係は否定された。重篤な神経学的事象（ICANS 含む）は 2 例（8.3%：脳底動脈閉塞、脳卒中、失神及び各 1 例（重複あり））に認められ、いずれも本薬との因果関係は否定された。

1003 試験において、死亡に至った神経学的事象（ICANS 含む）及び重篤な神経学的事象（ICANS 含む）は認められなかった。

1001 試験第 II 相パートの 0.4 QW コホート及び 0.8 Q2W コホートにおいて、ICANS を発現した患者における本薬投与から初回の ICANS 発現までの期間の中央値（範囲）は、それぞれ、5.0（1～33）日及び 4.0（2～24）日であった。さらに、本薬投与後に ICANS を発現した患者における本薬投与から ICANS 発現までの時期は、表 58 及び表 59 のとおりであった。なお、1001 試験第 II 相パートの日本人コホートにおいて、ICANS は認められなかった。

表 58 本薬投与後に ICANS を発現した患者における本薬投与から ICANS 発現までの時期
(1001 試験第Ⅱ相パート 0.4 QW コホート)

本薬の投与時期	例数*1	本薬投与から ICANS 発現までの期間*2 (例 (%))			
		24 時間以内	24～48 時間	48～72 時間	72 時間超
第 1 漸増用量 1 (0.01 mg/kg)	5	3 (60.0)	1 (20.0)	1 (20.0)	0
サ 第 1 日目 (0.06 mg/kg)	2	1 (50.0)	1 (50.0)	0	0
イ 第 8 日目 (0.4 mg/kg)	3	1 (33.3)	1 (33.3)	0	1 (33.3)
ク 第 15 日目 (0.4 mg/kg)	0	0	0	0	0
ル 第 22 日目 (0.4 mg/kg)	1	0	0	1 (100)	0
第 2 サイクル以降 (0.4 mg/kg)	0	0	0	0	0
第 2 サイクル以降 (0.4 mg/kg)	1	0	0	0	1 (100)

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

表 59 本薬投与後に ICANS を発現した患者における本薬投与から ICANS 発現までの時期
(1001 試験第Ⅱ相パート 0.8 Q2W コホート)

本薬の投与時期	例数*1	本薬投与から ICANS 発現までの期間*2 (例 (%))			
		24 時間以内	24～48 時間	48～72 時間	72 時間超
第 1 漸増用量 1 (0.01 mg/kg)	3	2 (66.7)	1 (33.3)	0	0
サ 第 1 日目 (0.06 mg/kg)	4	4 (100)	0	0	0
イ 第 8 日目 (0.3 mg/kg)	2	0	0	1 (50.0)	1 (50.0)
ク 第 15 日目 (0.8 mg/kg)	3	0	2 (66.7)	1 (33.3)	0
ル 第 2 サイクル以降 (0.8 mg/kg)	0	0	0	0	0
第 2 サイクル以降 (0.8 mg/kg)	0	0	0	0	0

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

また、海外製造販売後の安全性情報⁶⁶⁾において、重篤な ICANS が 65 例に認められ、いずれも本薬との因果関係が否定されなかった。死亡に至った ICANS は認められなかった。

② ICANS の管理方法について

1001 試験第Ⅱ相パートにおける ICANS の管理は、表 60 に示す ICANS 管理ガイダンスに従い実施することとされた。

表 60 1001 試験第Ⅱ相パートの ICANS 管理ガイダンス (要約) *

重症度 (ASTCT 基準)	CRS 併発あり	CRS 併発なし
Grade 1	—	—
Grade 2	CRS に対する TCZ 投与後に効果が得られない場合は、DEX 10 mg を 6 時間毎に投与する。	DEX 10 mg を 6 時間毎に投与する。
Grade 3	CRS に対する TCZ 投与に加えて、DEX 10 mg を 6 時間毎に投与する。	
Grade 4	CRS に対する TCZ 投与に加えて、DEX 10 mg を 6 時間毎に投与する、又は、CRS に対する TCZ 投与に加えて、mPSL 1,000 mg/日を 3 日間以上投与する。	DEX 10 mg を 6 時間毎に投与する、又は、mPSL 1,000 mg/日の 3 日間の投与を検討する

—：該当なし、*：CRS を併発した場合は CRS 管理ガイダンスに従うこととされた。また、いずれの Grade においても痙攣発作予防を目的に抗痙攣薬の投与を検討することとされた。

⁶⁶⁾ 20 年 月 日～20 年 月 日までの集積情報

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

ICANS 管理ガイドランス等の安全対策を講じて臨床試験を実施した結果、本薬は忍容可能であったことから、臨床試験に準じた ICANS のモニタリング、管理方法等の内容について添付文書、資材等を用いて医療現場へ情報提供する必要があると考える。

また、入院管理について、1001 試験第Ⅱ相パートにおいて、Grade 2 以上の ICANS が発現した場合は、発現後 2 回の本薬投与時は、本薬投与後 36 時間は入院下での観察を行うことが規定されていた。臨床試験での発現時期を考慮して、発現後 1 回目の投与時には 48 時間の入院を検討する必要があると考えるものの、当該事象の徴候や症状の発現について患者の状態を十分に観察する旨を注意喚起すること等により、ICANS に対するリスクを管理できると考えることから、入院管理を必須とする必要はないと考える。また、ICANS を再発した症例は限定的であったことから、発現後 2 回目の投与時の入院は設定する必要はないと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

1001 試験第Ⅱ相パートにおいて、本薬との因果関係が否定できない重篤な ICANS 等の神経学的事象が複数例に認められていること、海外の製造販売後において、本薬との因果関係が否定できない重篤な ICANS が複数例に認められていること、ICANS は種々の臨床症状を呈する症候群であるが、ICANS のみならず、種々の神経学的事象の有害事象が認められていること等を考慮すると、本薬投与時には神経学的事象 (ICANS 含む) の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における神経学的事象 (ICANS 含む) の発現状況に加え、当該事象発現時の具体的な管理方法を医療現場に情報提供するとともに、本薬投与時には患者の状態を注意深く観察する必要がある旨を、添付文書、資材等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。また、ICANS 発現後の入院管理について申請者の説明を了承し、当該内容を添付文書において注意喚起することが適切と判断した。

なお、運動失調等の小脳障害は ICANS とは臨床症状が一部重複するものの、ICANS と小脳障害で発現時期等が異なる傾向にあることから、「7.R.3.4 小脳障害」において詳細を検討する。

7.R.3.4 小脳障害

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

小脳障害に関連する有害事象として 20 の MedDRA PT⁶⁷⁾ を集計した。

1001 試験第Ⅱ相パートにおける小脳障害の発現状況は、表 61 及び表 62 のとおりであった。なお、死亡に至った小脳障害及び減量に至った小脳障害は認められなかった。

⁶⁷⁾ MedDRA PT の「運動失調」、「自己免疫性小脳性運動失調」、「平衡障害」、「小脳性運動失調」、「小脳性認知感情症候群」、「小脳性無言症」、「小脳症候群」、「構語障害」、「測定障害」、「起立障害」、「歩行失行」、「歩行障害」、「片側運動失調」、「運動低下性構音障害」、「眼振」、「眼球運動失調」、「衝動性眼球運動障害」、「回転性めまい」、「頭位性回転性めまい」及び「前庭小脳性運動失調症候群」を集計した。

表 61 いずれかのコホートで発現割合が 1%以上の小脳障害の発現状況 (1001 試験第Ⅱ相パート)

PT (MedDRA ver.27.1)	例数 (%)					
	0.4 QW コホート		0.8 Q2W コホート		日本人コホート	
	183 例		118 例		36 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
小脳障害	16 (8.7)	1 (0.5)	9 (7.6)	2 (1.7)	2 (5.6)	0
回転性めまい	7 (3.8)	1 (0.5)	1 (0.8)	0	1 (2.8)	0
頭位性回転性めまい	1 (0.5)	0	0	0	1 (2.8)	0
平衡障害	3 (1.6)	0	1 (0.8)	0	0	0
構語障害	2 (1.1)	0	2 (1.7)	0	0	0
歩行障害	3 (1.6)	0	4 (3.4)	1 (0.8)	0	0

表 62 重篤な小脳障害等の発現状況 (1001 試験第Ⅱ相パート)

PT (MedDRA ver.27.1)	例数 (%)		
	0.4 QW コホート	0.8 Q2W コホート	日本人コホート
	183 例	118 例	36 例
重篤な小脳障害	2 (1.1)	3 (2.5)	1 (2.8)
回転性めまい	1 (0.5)	0	0
頭位性回転性めまい	0	0	1 (2.8)
歩行障害	1 (0.5)	1 (0.8)	0
運動失調	0	1 (0.8)	0
眼振	0	1 (0.8)	0
本薬との因果関係が否定できない重篤な小脳障害	0	2 (1.7)	0
運動失調	0	1 (0.8)	0
眼振	0	1 (0.8)	0
投与中止に至った小脳障害	0	1 (0.8)	0
運動失調	0	1 (0.8)	0
休薬に至った小脳障害	3 (1.6)	3 (2.5)	1 (2.8)
回転性めまい	2 (1.1)	0	1 (2.8)
歩行障害	1 (0.5)	2 (1.7)	0
運動失調	0	1 (0.8)	0

1001 試験第Ⅱ相パートにおいて、重篤な小脳障害を発現した患者の詳細は、表 63 のとおりであった。

表 63 重篤な小脳障害を発現した患者一覧 (1001 試験第Ⅱ相パート)

コホー ト	年 性 齢 別	PT	Grade	重篤性	因果 関係	発現 日*1	発現 時期*2	持続期 間 (日)	投与 変更	ICANS の既往	小脳障害 発現時の ICANS 合 併	頭部 CT/MRI で の異常所 見	小脳障害に対して行 った主な薬物治療	転帰
A	7■ 女	回転性めまい	3	重篤	なし	894	30/15	2	休薬	なし	なし	なし	対症療法	回復
B	5■ 男	歩行障害	2	重篤	なし	463	17/1	4	休薬	なし	なし	なし	なし	回復
C	6■ *3 男	運動失調	1	非重篤	あり	184	7/1	60	なし	なし	なし	未施行	なし	未回復
	2		重篤	あり	243	9/1	—	中止	なし	なし	なし	なし	未回復	
	4■ 女	眼振	3	重篤	あり	148	4/15	10	中止 *4	なし	なし	なし	副腎皮質ホルモン剤	回復
	6■ 女	歩行障害	3	重篤	なし	337	11/1	—	休薬	あり*5	なし	なし	なし	未回復
日本人	5■ 男	頭位性回転性 めまい	2	重篤	なし	28	1/15	4	なし	なし	なし	未施行	対症療法	回復

—：データカットオフ時点で症状が持続、*1：本薬投与開始日からの発現時期（日目）、*2：神経学的事象（ICANS 含む）を発現したサイクル/当該サイクルでの発現時期（日目）、*3：Grade 1 非重篤の運動失調の併発例、*4：本薬を第 141 日目に最終投与後、第 187 日目に本人の希望により中止となった、*5：本薬投与開始から第 4 日目（漸増用量 2 (0.06 mg/kg) 投与の翌日）に、Grade 2 の ICANS（非重篤）を発現し、同日に回復した

1001 試験第Ⅱ相パートの 0.4 QW コホート、0.8 Q2W コホート及び日本人コホートにおいて小脳障害を発現した患者における本薬投与から初回の小脳障害発現までの期間の中央値（範囲）は、それぞれ、343.5（8～883）、148.0（6～442）及び 16.5（5～28）日であった。

1003 試験のコホート 2 において、死亡に至った小脳障害は認められなかった。重篤な小脳障害は 1 例（20.0%：回転性めまい 1 例）に認められ、本薬との因果関係が否定されなかった。

上記以外の 1001 試験第Ⅰ相パート 1 及び 2 並びに 1003 試験の各パート・コホートにおいて、死亡に至った小脳障害及び重篤な小脳障害は認められなかった。

海外製造販売後の安全性情報⁶⁶⁾において、重篤な小脳障害が認められた患者の詳細は、表 64 のとおりであった。死亡に至った小脳障害は認められなかった。

表 64 重篤な小脳障害を発現した患者一覧（海外製造販売後の安全性情報）

年齢	性別	PT	Grade	重篤性	因果関係	発現日 *1	発現 時期*2	投与 変更	ICANS の 既往の有無	小脳障害 発現時の ICANS 合併	小脳障害に対して行 った主な薬物治療	転帰
4■	男	歩行障害	2	重篤	なし	145	13	中止	不明	なし	なし	未回復
6■	女	運動失調	2	重篤	あり	290	不明	中止	不明	なし	不明	回復傾向
		構語障害	2	重篤	あり	290	不明	中止	不明	なし	不明	回復傾向

*1：本薬投与開始日からの発現時期（日目）、*2：直前の投与からの発現時期（日目）

申請者は、小脳障害への対応について、以下のように説明している。

本薬の作用機序との関連は現時点で明らかではないものの⁶⁸⁾、臨床試験及び海外製造販売後の安全性情報において認められた運動失調又は平衡障害の事象は、本薬の投与と合理的な時間的関連性があり、他の考え得る要因がない症例が複数認められたことから、本薬の投与により、運動失調又は平衡障害が生じた可能性が示唆された。したがって、運動失調又は平衡障害を含む小脳障害について、本薬投与中は患者の状態を慎重に観察し、小脳障害が認められた場合には重症度に応じた適切な支持療法を行い、用量調節基準を参考に本薬を休薬又は中止する旨を注意喚起する必要があると考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の小脳障害は「7.R.3.3 神経学的事象（ICANS 含む）」で検討された事象と一部重複するものの、臨床試験、海外の製造販売後において、本薬投与時を含めて ICANS の既往・併発がない患者において、本薬との因果関係が否定できない運動失調等が認められていること、発現時期も ICANS とは異なる傾向が認められていることを踏まえると、本薬投与時には ICANS のみならず運動失調の発現にも注意が必要である。したがって、運動失調の発現時期が ICANS の発現とは異なる状況も含めて、添付文書、資材等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。なお、現時点で、本薬投与による運動失調等の小脳障害の発現の機序は明らかでなく、また、発現例数は限られていることから、運動失調のみならず小脳障害に関連する事象については製造販売後も引き続き発現状況を確認し、新たな情報が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

⁶⁸⁾ ヒト脳組織における GPRC5D タンパクの発現は認められていない（3.1.1 参照）。

7.R.3.5 感染症

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

感染症に関連する有害事象として、MedDRA SOC の「感染症および寄生虫症」に該当する PT を集計した。

1001 試験第Ⅱ相パートにおける感染症の発現状況は、表 65 及び表 66 のとおりであった。なお、2%以上に認められた投与中止に至った感染症及び減量に至った感染症は認められなかった。

表 65 いずれかのコホートで発現割合が 10%以上の感染症の発現状況 (1001 試験第Ⅱ相パート)

PT (MedDRA ver.27.1)	例数 (%)					
	0.4 QW コホート		0.8 Q2W コホート		日本人コホート	
	183 例		118 例		36 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
感染症	125 (68.3)	47 (25.7)	90 (76.3)	32 (27.1)	19 (52.8)	5 (13.9)
上気道感染	36 (19.7)	2 (1.1)	16 (13.6)	1 (0.8)	3 (8.3)	0
COVID-19	22 (12.0)	3 (1.6)	36 (30.5)	4 (3.4)	3 (8.3)	0
気管支炎	21 (11.5)	0	7 (5.9)	1 (0.8)	2 (5.6)	0
上咽頭炎	20 (10.9)	0	11 (9.3)	0	3 (8.3)	0

表 66 重篤な感染症等の発現状況 (1001 試験第Ⅱ相パート)

PT (MedDRA ver.27.1)	例数 (%)		
	0.4 QW コホート	0.8 Q2W コホート	日本人コホート
	183 例	118 例	36 例
死亡に至った感染症	3 (1.6)	2 (1.7)	1 (2.8)
COVID-19 肺炎	1 (0.5)	1 (0.8)	0
真菌性敗血症	1 (0.5)	0	0
敗血症性ショック	1 (0.5)	0	0
感染	0	1 (0.8)	0
肺炎	0	0	1 (2.8)
本薬との因果関係が否定できない死亡に至った感染症	0	0	1 (2.8)
肺炎	0	0	1 (2.8)
重篤な感染症*1	41 (22.4)	29 (24.6)	3 (8.3)
肺炎	7 (3.8)	4 (3.4)	2 (5.6)
敗血症	3 (1.6)	1 (0.8)	1 (2.8)
COVID-19	2 (1.1)	6 (5.1)	0
COVID-19 肺炎	2 (1.1)	4 (3.4)	0
本薬との因果関係が否定できない重篤な感染症*1	16 (8.7)	7 (5.9)	2 (5.6)
敗血症	3 (1.6)	0	1 (2.8)
肺炎	2 (1.1)	1 (0.8)	2 (5.6)
休薬に至った感染症*2	70 (38.3)	54 (45.8)	11 (30.6)
COVID-19	19 (10.4)	23 (19.5)	3 (8.3)
上気道感染	19 (10.4)	7 (5.9)	2 (5.6)
肺炎	5 (2.7)	5 (4.2)	2 (5.6)
上咽頭炎	3 (1.6)	4 (3.4)	2 (5.6)

*1：2%以上に認められた事象、*2：5%以上に認められた事象

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

1001 試験第Ⅱ相パートにおいて、本薬との因果関係が否定できない死亡に至った感染症及び重篤な感染症が複数例に認められていること等を考慮すると、本薬投与時には感染症の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における感染症の発現状況について、添付文書等を用いて医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

7.R.3.6 血球減少

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

血球減少に関連する有害事象として、MedDRA SMQ の「造血障害による血球減少症（広域）」に該当する PT を集計した。

1001 試験第Ⅱ相パートにおける血球減少の発現状況は、表 67 及び表 68 のとおりであった。なお、死亡に至った血球減少、複数例に認められた投与中止に至った血球減少及び減量に至った血球減少は認められなかった。

表 67 いずれかのコホートで発現割合が 10%以上の血球減少の発現状況（1001 試験第Ⅱ相パート）

PT (MedDRA ver.27.1)	例数 (%)					
	0.4 QW コホート		0.8 Q2W コホート		日本人コホート	
	183 例		118 例		36 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
血球減少	123 (67.2)	111 (60.7)	79 (66.9)	60 (50.8)	24 (66.7)	21 (58.3)
貧血	81 (44.3)	56 (30.6)	49 (41.5)	29 (24.6)	10 (27.8)	8 (22.2)
好中球減少症	65 (35.5)	59 (32.2)	30 (25.4)	22 (18.6)	14 (38.9)	10 (27.8)
血小板減少症	54 (29.5)	43 (23.5)	39 (33.1)	24 (20.3)	9 (25.0)	7 (19.4)
リンパ球減少症	43 (23.5)	38 (20.8)	29 (24.6)	24 (20.3)	16 (44.4)	16 (44.4)
白血球減少症	27 (14.8)	15 (8.2)	21 (17.8)	11 (9.3)	3 (8.3)	3 (8.3)

表 68 重篤な血球減少等の発現状況（1001 試験第Ⅱ相パート）

PT (MedDRA ver.27.1)	例数 (%)		
	0.4 QW コホート	0.8 Q2W コホート	日本人コホート
	183 例	118 例	36 例
重篤な血球減少	9 (4.9)	3 (2.5)	0
発熱性好中球減少症	3 (1.6)	1 (0.8)	0
貧血	2 (1.1)	1 (0.8)	0
血小板減少症	2 (1.1)	1 (0.8)	0
好中球減少症	1 (0.5)	0	0
骨髓異形成症候群	1 (0.5)	0	0
本薬との因果関係が否定できない重篤な血球減少	4 (2.2)	2 (1.7)	0
貧血	2 (1.1)	1 (0.8)	0
発熱性好中球減少症	1 (0.5)	0	0
好中球減少症	1 (0.5)	0	0
血小板減少症	0	1 (0.8)	0
休薬に至った血球減少	29 (15.8)	7 (5.9)	1 (2.8)
好中球減少症	17 (9.3)	3 (2.5)	0
血小板減少症	9 (4.9)	3 (2.5)	1 (2.8)
貧血	5 (2.7)	2 (1.7)	0
発熱性好中球減少症	4 (2.2)	1 (0.8)	0

1001 試験第Ⅱ相パートにおいて、好中球減少症及び血小板減少症の発現時期は、表 69 のとおりであった。

表 69 本薬投与後に血球減少を発現した患者における血球減少の初回発現までの時期 (1001 試験第Ⅱ相パート)

		本薬の初回投与時期（例（％））				
		例数	漸増期	第1～2 サイクル	第3～4 サイクル	第5～6 サイクル*
コホート A	好中球減少症	36/122（29.5）	13/122（10.7）	17/118（14.4）	4/105（3.8）	1/87（1.1）
	発熱性好中球減少症	3/122（2.5）	1/122（0.8）	1/118（0.8）	1/105（1.0）	0
	血小板減少症	30/122（24.6）	14/122（11.5）	15/118（12.7）	0	0
コホート B	好中球減少症	29/61（47.5）	13/61（21.3）	13/61（21.3）	0	2/40（5.0）
	発熱性好中球減少症	2/61（3.3）	0	0	0	0
	血小板減少症	24/61（39.3）	13/61（21.3）	7/61（11.5）	0	0
コホート C	好中球減少症	30/118（25.4）	14/118（11.9）	12/113（10.6）	3/95（3.2）	0
	発熱性好中球減少症	1/118（0.8）	0	1/113（0.9）	0	0
	血小板減少症	39/118（33.1）	25/118（21.2）	9/113（8.0）	1/95（1.1）	1/80（1.3）
日本人 コホート	好中球減少症	14/36（38.9）	3/36（8.3）	9/34（26.5）	1/31（3.2）	0
	発熱性好中球減少症	0	0	0	0	0
	血小板減少症	9/36（25.0）	5/36（13.9）	3/34（8.8）	1/31（3.2）	0

*：第 7 サイクル以降の発現は、各コホートでサイクルごとに 0～2 例であった。

なお、Grade 3 又は 4 の好中球減少症のうち、第 3 サイクル以降に認められた好中球減少症は、①コホート A、②コホート B、③コホート C 及び④日本人コホートで、それぞれ①13 例 (10.7%)、②10 例 (16.4%)、③6 例 (5.1%) 及び④2 例 (5.6%) であり、Grade 3 又は 4 の好中球減少症の持続期間の中央値 (範囲) は、それぞれ①7.0 (1～30) 日、②7.0 (1～36) 日、③8.5 (2～71) 日及び④6.5 (2～19) 日であった。

いずれのコホートにおいても、好中球減少症と血小板減少症の初回発現の多くは第 2 サイクルまでに認められた一方、第 3 サイクル以降の Grade 3 又は 4 の好中球減少症の発現は限定的であり、また Grade 3 又は 4 の好中球減少症の持続期間の中央値は 7 日前後であったことから、好中球減少症及び血小板減少症については、本薬の投与期間中、特に投与開始から 8～10 週の間は患者の状態を十分に観察する必要があると考え、添付文書において当該内容を注意喚起する。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

1001 試験第Ⅱ相パートにおいて、Grade 3 以上の血球減少の発現割合が高かったこと、本薬との因果関係が否定できない重篤な血球減少が認められていること等を考慮すると、本薬投与時には血球減少の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における血球減少の発現状況について、医療現場に適切に情報提供するとともに、本薬投与時には定期的に血液学的検査を実施し、異常が認められた際には、適切な処置が可能となるように、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。また、上記の血球減少の発現時期については、臨床試験における発現状況に関する情報とともに資料を用いて医療現場へ情報提供することが適切と判断した。

7.R.3.7 皮膚障害 (爪障害を含む)

申請者は、本薬投与による皮膚障害 (爪障害を含む) の発現状況について、以下のように説明している。

皮膚障害 (爪障害を含む) に関連する有害事象として、MedDRA SOC の「皮膚及び皮下組織障害」に該当する PT を集計した。

1001 試験第Ⅱ相パートにおける皮膚障害の発現状況は、表 70 及び表 71 のとおりであった。なお、死亡に至った皮膚障害は認められなかった。

表 70 いずれかのコホートで発現割合が 10%以上の皮膚障害の発現状況 (1001 試験第Ⅱ相パート)

PT (MedDRA ver.27.1)	例数 (%)					
	0.4 QW コホート		0.8 Q2W コホート		日本人コホート	
	183 例		118 例		36 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
皮膚障害	156 (85.2)	3 (1.6)	98 (83.1)	2 (1.7)	33 (91.7)	3 (8.3)
皮膚剥脱	62 (33.9)	0	47 (39.8)	0	10 (27.8)	0
皮膚乾燥	58 (31.7)	0	38 (32.2)	0	12 (33.3)	0
そう痒症	41 (22.4)	0	27 (22.9)	0	10 (27.8)	0
爪の障害	40 (21.9)	0	27 (22.9)	0	0	0
発疹	37 (20.2)	1 (0.5)	17 (14.4)	1 (0.8)	8 (22.2)	0
爪ジストロフィー	24 (13.1)	0	10 (8.5)	0	5 (13.9)	0
爪甲脱落症	20 (10.9)	0	22 (18.6)	0	3 (8.3)	0
手掌・足底発赤知覚不全 症候群	17 (9.3)	0	12 (10.2)	0	3 (8.3)	0
脱毛症	15 (8.2)	0	10 (8.5)	0	5 (13.9)	0
爪甲剥離症	14 (7.7)	0	6 (5.1)	0	4 (11.1)	0
爪線状隆起	7 (3.8)	0	2 (1.7)	0	4 (11.1)	0

表 71 重篤な皮膚障害等の発現状況 (1001 試験第Ⅱ相パート)

PT (MedDRA ver.27.1)	例数 (%)		
	0.4 QW コホート	0.8 Q2W コホート	日本人コホート
	183 例	118 例	36 例
重篤な皮膚障害	2 (1.1)	0	1 (2.8)
斑状丘疹状皮疹	2 (1.1)	0	0
発疹	0	0	1 (2.8)
本薬との因果関係が否定できない重篤な皮膚 障害	2 (1.1)	0	0
斑状丘疹状皮疹	2 (1.1)	0	0
投与中止に至った皮膚障害	2 (1.1)	2 (1.7)	0
皮膚剥脱	2 (1.1)	0	0
全身性剥脱性皮膚炎	0	1 (0.8)	0
皮膚乾燥	0	1 (0.8)	0
休薬に至った皮膚障害*	20 (10.9)	3 (2.5)	3 (8.3)
発疹	6 (3.3)	1 (0.8)	0
皮膚乾燥	3 (1.6)	0	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	3 (1.6)	1 (0.8)	0
そう痒症	3 (1.6)	0	1 (2.8)
斑状丘疹状皮疹	3 (1.6)	0	1 (2.8)
皮膚剥脱	3 (1.6)	2 (1.7)	1 (2.8)
過角化	2 (1.1)	0	0
減量に至った皮膚障害*	6 (3.3)	1 (0.8)	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	2 (1.1)	0	0

*：複数例に認められた事象

1001 試験第Ⅱ相パートの 0.4 QW コホート、0.8 Q2W コホート及び日本人コホートにおいて、皮膚障害（爪障害を含む）を発現した患者における本薬投与から初回の皮膚障害（爪障害を含む）発現までの期間の中央値（範囲）は、それぞれ、19.0（1～663）日、21.0（1～310）日及び 15.0（1～106）日であった。

1001 試験第Ⅰ相パート 1 の皮下投与群において、重篤な皮膚障害（爪障害を含む）は 2 例（2.2%：多形紅斑及び斑状丘疹状皮疹各 1 例）に認められ、いずれも本薬との因果関係が否定されなかった。死亡に至った皮膚障害（爪障害を含む）は認められなかった。上記以外の 1001 試験第Ⅰ相パート 1 及びパー

ト 2、並びに 1003 試験において、死亡に至った皮膚障害（爪障害を含む）及び重篤な皮膚障害（爪障害を含む）は認められなかった。

また、海外製造販売後の安全性情報⁶⁹⁾において、重篤な皮膚障害（爪障害を含む）が 44 例に認められ、うち、43 例⁶⁹⁾が本薬との因果関係が否定されなかった。死亡に至った皮膚障害（爪障害を含む）は認められなかった。

申請者は、皮膚障害（爪障害を含む）の管理方法について、以下のように説明している。

本薬の標的である GPRC5D は、形質細胞のほか、皮膚の毛包、爪床等の硬ケラチン組織等に発現していること（3.1 項参照、J Invest Dermatol. 2004;122: 565-73）等を踏まえ、臨床試験において下記の管理方法を設定した。

- 皮膚障害：先行する臨床試験において、局所注射部位紅斑、全身性発疹等の様々な種類の発疹が認められたことから、発疹が認められた場合は、局所ステロイドにより治療し、短期間の経口ステロイド投与も早期に検討することとした。また、当該対症療法により発疹が改善しなかった場合には、皮膚科医の診察を受ける旨を規定した。それ以外の皮膚障害については、各治験実施施設のガイドラインに従って管理する規定とした。
- 爪障害：先行する臨床試験の結果から、爪の変化は第 2 サイクル以降に多く認められ、爪の浸漬液、保湿剤及び局所ステロイドによる爪床の管理を推奨し、爪の合併症が持続する場合は、皮膚科医の診察を受けるよう規定した。

上記の管理方法により、臨床試験で認められた皮膚障害（爪障害を含む）の大部分は Grade 2 以下であり、重篤例についても全例で回復し、管理可能であった。なお、上記の管理方法は、実臨床における皮膚障害（爪障害を含む）の一般的な管理方法であり、原則、各医療機関のガイドラインに従って管理されていたことから、添付文書において臨床試験における管理方法を記載する必要はないと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

1001 試験第Ⅱ相パートにおいて、本薬との因果関係が否定できない重篤な皮膚障害の発現例は限られているものの、本薬の作用機序に起因すると考えられる皮膚障害（爪障害を含む）の発現割合が高い傾向が認められていることを考慮すると、臨床試験における皮膚障害（爪障害を含む）の発現状況について、添付文書等を用いて医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

7.R.3.8 口腔毒性（味覚不全を含む）

申請者は、本薬投与による口腔毒性（味覚不全を含む）の発現状況について、以下のように説明している。

口腔毒性（味覚不全を含む）に関連する有害事象として、MedDRA PT の「口唇炎」、「舌浮腫」、「味覚不全」、「味覚消失」、「味覚減退」、「味覚障害」及び「口唇腫脹」、並びに MedDRA SMQ の「口腔咽頭障害（狭域）」を集計した。

⁶⁹⁾ 本薬との因果関係が否定されなかった 42 例の重篤な皮膚障害（爪障害を含む）の内訳は、皮膚剥脱 9 例、発疹 8 例、皮膚毒性 7 例、皮膚乾燥 6 例、爪の障害 5 例、そう痒症 4 例、紅斑及び手掌・足底発赤知覚不全症候群各 3 例、爪甲脱落症及び皮膚粘膜毒性各 2 例、剥脱性皮膚炎、爪甲剥離症、皮膚障害、皮膚刺激、皮膚病変、爪毒性及び好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応各 1 例であった。

1001 試験第Ⅱ相パートにおける口腔毒性の発現状況は、表 72 及び表 73 のとおりであった。なお、死亡に至った口腔毒性及び 2%以上に認められた減量に至った口腔毒性は認められなかった。

表 72 いずれかのコホートで発現割合が 10%以上の口腔毒性の発現状況 (1001 試験第Ⅱ相パート)

PT (MedDRA ver.27.1)	例数 (%)					
	0.4 QW コホート		0.8 Q2W コホート		日本人コホート	
	183 例		118 例		36 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
口腔毒性	152 (83.1)	3 (1.6)	99 (83.9)	5 (4.2)	31 (86.1)	0
味覚不全	94 (51.4)	0	56 (47.5)	0	23 (63.9)	0
味覚消失	36 (19.7)	0	31 (26.3)	0	0	0
味覚障害	9 (4.9)	0	5 (4.2)	0	6 (16.7)	0
口内乾燥	58 (31.7)	0	38 (32.2)	0	7 (19.4)	0
嚥下障害	39 (21.3)	0	25 (21.2)	3 (2.5)	6 (16.7)	0
口内炎	30 (16.4)	1 (0.5)	8 (6.8)	0	3 (8.3)	0
口腔咽頭痛	21 (11.5)	0	16 (13.6)	0	5 (13.9)	0

表 73 重篤な口腔毒性等の発現状況 (1001 試験第Ⅱ相パート)

PT (MedDRA ver.27.1)	例数 (%)		
	0.4 QW コホート	0.8 Q2W コホート	日本人コホート
	183 例	118 例	36 例
重篤な口腔毒性	2 (1.1)	1 (0.8)	0
非感染性唾液腺炎	1 (0.5)	0	0
口内炎	1 (0.5)	0	0
嚥下障害	0	1 (0.8)	0
本薬との因果関係が否定できない重篤な口腔毒性	1 (0.5)	0	0
非感染性唾液腺炎	1 (0.5)	0	0
口内炎	1 (0.5)	0	0
投与中止に至った口腔毒性	1 (0.5)	3 (2.5)	0
経口毒性	1 (0.5)	0	0
味覚不全	0	3 (2.5)	0
休薬に至った口腔毒性*	16 (8.7)	10 (8.5)	1 (2.8)
口内炎	6 (3.3)	1 (0.8)	0
味覚不全	5 (2.7)	4 (3.4)	1 (2.8)
嚥下障害	1 (0.5)	3 (2.5)	0

* : 2%以上に認められた事象

1001 試験第Ⅱ相パートの 0.4 QW コホート、0.8 Q2W コホート及び日本人コホートにおいて、口腔毒性（味覚不全を含む）を発現した患者における本薬投与から初回の口腔毒性（味覚不全を含む）発現までの期間の中央値（範囲）は、それぞれ、12.0（1～168）日、14.0（1～350）日及び 10.0（2～44）日であった。

また、申請者は、口腔毒性（味覚不全を含む）の管理方法について、以下のように説明している。

本薬の標的である GPRC5D は、舌の糸状乳頭に発現していることから、口腔毒性（味覚不全を含む）の発現は本薬が関与している可能性が考えられる。1001 試験において、口腔毒性が発現した場合は治験実施施設のガイドラインに基づき管理することとした。なお、1001 試験の治験実施計画書においては、口腔毒性による顕著な体重減少に至る可能性について言及した上で、症状管理（口内洗浄、栄養相談及び疼痛管理）等に関して情報提供を行った。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

1001 試験第Ⅱ相パートにおいて、本薬との因果関係が否定できない重篤な口腔毒性（味覚不全を含む）の発現例は限られているものの、口腔毒性（味覚不全を含む）の発現割合が高い傾向が認められていることを考慮すると、臨床試験における口腔毒性（味覚不全を含む）の発現状況について、添付文書等を用いて医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

7.R.3.9 体重減少

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

体重減少に関連する有害事象として、MedDRA PT の「異常体重減少」、「体重減少」、「成人 FTT」、「悪質液」及び「ボディ・マス・インデックス減少」を集計した。

体重減少は、1001 試験第Ⅱ相パートの①0.4 QW コホート、②0.8 Q2W コホート及び③日本人コホートにおいて、それぞれ①75 例（41.0%：体重減少、うち、Grade 3 以上は 4 例（2.2%））、②47 例（39.8%：体重減少、うち、Grade 3 以上は 7 例（5.9%））、③8 例（22.2%：体重減少、うち、Grade 3 以上は 3 例（8.3%））に認められた。

また、重篤な体重減少等の発現状況は表 74 のとおりであった。なお、死亡に至った体重減少、重篤な体重減少は認められなかった。

表 74 重篤な体重減少等の発現状況（1001 試験第Ⅱ相パート）

PT (MedDRA ver.27.1)	例数 (%)		
	0.4 QW コホート 183 例	0.8 Q2W コホート 118 例	日本人コホート 36 例
投与中止に至った体重減少	2 (1.1)	1 (0.8)	0
体重減少	2 (1.1)	1 (0.8)	0
休薬に至った体重減少	5 (2.7)	3 (2.5)	0
体重減少	5 (2.7)	3 (2.5)	0
減量に至った体重減少	7 (3.8)	2 (1.7)	0
体重減少	7 (3.8)	2 (1.7)	0

1001 試験第Ⅱ相パートの 0.4 QW コホート、0.8 Q2W コホート及び日本人コホートにおいて、体重減少を発現した患者における本薬投与から初回の体重減少発現までの期間の中央値（範囲）は、それぞれ、48.0（3～540）日、54.0（6～576）日及び 64.5（7～128）日であった。

1001 試験第Ⅱ相パートにおいて、Grade 3 以上又は重篤な体重減少が認められた 14 例のうち、6 例（42.9%）において口腔毒性の併発が認められた。

なお、本薬による体重減少の発現機序及びリスク因子は不明である。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

1001 試験第Ⅱ相パートにおいて、体重減少の発現割合が 40%程度認められていること、また、口腔毒性により食事摂取量が低下し、その結果、二次的に体重減少に至った可能性も考えられるものの、口腔毒性を併発していない患者においても体重減少が認められていることを考慮すると、口腔毒性とは別に体重減少についても臨床試験における発現状況を、口腔毒性（味覚不全を含む）とともに添付文書等を用いて医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

7.R.3.10 その他

上記以外の事象で、本薬の海外添付文書において注意喚起されている肝機能障害及び低 γ グロブリン血症の発現状況について、申請者は、それぞれ以下のように説明している。

① 肝機能障害

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

1001 試験第Ⅱ相パートにおける肝機能障害の発現状況は、表 75 及び表 76 とおりであった。なお、死亡に至った肝機能障害、中止に至った肝機能障害及び減量に至った肝機能障害は認められなかった。

表 75 いずれかのコホートで発現割合が 5%以上の肝機能障害の発現状況（1001 試験第Ⅱ相パート）

PT (MedDRA ver.27.1)	例数 (%)					
	0.4 QW コホート		0.8 Q2W コホート		日本人コホート	
	183 例		118 例		36 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
肝機能障害	35 (19.1)	14 (7.7)	15 (12.7)	6 (5.1)	3 (8.3)	1 (2.8)
ALT 増加	20 (10.9)	3 (1.6)	10 (8.5)	3 (2.5)	2 (5.6)	0
GGT 増加	17 (9.3)	11 (6.0)	8 (6.8)	3 (2.5)	0	0
AST 増加	16 (8.7)	4 (2.2)	9 (7.6)	2 (1.7)	2 (5.6)	0

表 76 重篤な肝機能障害等の発現状況（1001 試験第Ⅱ相パート）

PT (MedDRA ver.27.1)	例数 (%)		
	0.4 QW コホート	0.8 Q2W コホート	日本人コホート
	183 例	118 例	36 例
重篤な肝機能障害	2 (1.1)	0	0
高トランスアミナーゼ血症	2 (1.1)	0	0
ALT 増加	1 (0.5)	0	0
本薬との因果関係が否定できない重篤な肝機能障害	1 (0.5)	0	0
高トランスアミナーゼ血症	1 (0.5)	0	0
休薬に至った肝機能障害	6 (3.3)	1 (0.8)	1 (2.8)
ALT 増加	3 (1.6)	1 (0.8)	0
GGT 増加	3 (1.6)	1 (0.8)	0
AST 増加	2 (1.1)	1 (0.8)	0
高トランスアミナーゼ血症	2 (1.1)	0	0
肝細胞融解	1 (0.5)	0	0
肝障害	0	0	1 (2.8)

なお、1001 試験及び 1003 試験において、Hy's law（Guidance for industry, Drug-Induced Liver Injury: premarketing Clinical Evaluation, U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration July 2009 に基づき定義）に基づく薬物性肝障害を発症した患者は認められなかった。Hy's law の臨床検査値の基準に該当した患者は 1 例（トランスアミナーゼ上昇、1001 試験第Ⅱ相パートのコホート C）に認められたが、本薬との因果関係は否定された。

② 低 γ グロブリン血症

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

低 γ グロブリン血症は、1001 試験第Ⅱ相パート①0.4 QW コホート、②0.8 Q2W コホート及び③日本人コホートにおいて、それぞれ①10 例 (5.5%：低 γ グロブリン血症、うち、Grade 3 以上は 0 例)、②6 例 (5.1%：低 γ グロブリン血症、うち、Grade 3 以上は 0 例)、③3 例 (8.3%：低 γ グロブリン血症、うち、Grade 3 以上は 1 例 (2.8%)) に認められた。なお、死亡に至った低 γ グロブリン血症、重篤な低 γ グロブリン血症、投与中止に至った低 γ グロブリン血症及び減量に至った低 γ グロブリン血症はいずれのコホートにおいても認められなかった。休薬に至った低 γ グロブリン血症が、①で 1 例 (0.5%) に認められた。

1001 試験第Ⅱ相パートの①0.4 QW コホート、②0.8 Q2W コホート及び③日本人コホートにおいて、治療開始前 (ベースライン) の IgG が 500 mg/dL 未満の患者における、低 γ グロブリン血症の発現例は、それぞれ①5 例 (6.3%)、②2 例 (5.0%) 及び③1 例 (6.7%) であった。また、治療開始後に IgG が 500 mg/dL 未満となった患者における、低 γ グロブリン血症の発現例は、それぞれ①9 例 (7.5%)、②5 例 (6.8%) 及び③3 例 (15.8%) であった。

申請者は、低 γ グロブリン血症の管理方法について、以下のように説明している。

本薬の作用機序により、低 γ グロブリン血症及び当該事象による感染症のリスクが懸念され、低 γ グロブリン血症に対しては、Ig 補充療法が推奨されていたこと (Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2021; 21: e470-6) から、1001 試験 (治験実施計画書改訂第 18 版/日本版第 4 版 (20 年 月 日付け)) において、Ig 値のモニタリング、各地域のガイドラインに沿った Ig 製剤の投与等を行うこととされた。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

肝機能障害について、1001 試験第Ⅱ相パートにおいて、本薬との因果関係が否定できない重篤な肝機能障害の発現は限られていたことを考慮すると、現時点において、本薬投与による肝機能障害の発現リスクについて明確に結論付けることは困難である。したがって、当該事象については、本薬の製造販売後においても引き続き発現状況を確認し、新たな情報が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

また、低 γ グロブリン血症について、1001 試験第Ⅱ相パートにおいて、本薬との因果関係が否定できない重篤な低 γ グロブリン血症は認められていないことを考慮すると、現時点において低 γ グロブリン血症の発現リスクについて明確に結論付けることは困難である。したがって、本薬の製造販売後においても引き続き発現状況を確認し、新たな情報が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について

本薬の申請効能・効果は、「再発又は難治性の多発性骨髄腫」と設定されていた。また、効能・効果に関連する注意の項において、以下の旨が設定されていた。

<効能・効果に関連する注意>

- 本薬による治療は、免疫調節薬、プロテアソーム阻害剤及び抗 CD38 モノクローナル抗体製剤を含む少なくとも 3 つの標準的な治療を受けた患者を対象とすること。
- 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の

有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに下記に示す検討の結果、効能・効果に関連する注意を以下のように整備した上で、本薬の効能・効果を「再発又は難治性の多発性骨髄腫（標準的な治療が困難な場合に限る）」と設定することが適切であると判断した。

<効能・効果に関連する注意>

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

7.R.4.1 本薬の臨床的位置付けについて

国内外の代表的な診療ガイドライン⁷⁰⁾、並びに血液学及び臨床腫瘍学の代表的な教科書⁷¹⁾において、再発又は難治性の MM に対する本薬に関する記載は、以下のとおりであった。

<診療ガイドライン>

- NCCN ガイドライン (v.1.2025)：本薬は、抗 CD38 モノクローナル抗体製剤、PI 及び IMiDs を含む 4 つ以上の前治療歴を有する再発又は難治性の MM 患者に対して投与 (0.4 QW 及び 0.8 Q2W) が推奨される (Category 2A⁷²⁾)。
- 米国 NCI-PDQ (2024 年 11 月 26 日版)：再発又は難治性の MM 患者に対する治療として、本薬は治療選択肢の一つである。

<教科書>

- Cancer: Principles & Practice of Oncology, 12th Edition：本薬は、PI、IMiDs 及び抗 CD38 モノクローナル抗体製剤による治療に抵抗性の再発又は難治性の MM 患者のうち、特に、BCMA を標的とした治療に抵抗性を示す患者において、重要な役割を果たす。

申請者は、本薬の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

国内外の診療ガイドラインでは、IMiDs、PI、抗 CD38 モノクローナル抗体製剤のうち 2 剤以上を併用する治療レジメンが推奨されている (造血器腫瘍診療ガイドライン第 3.1 版 2024 年版 (日本血液学会編) 等)。しかしながら、IMiDs、PI 及び抗 CD38 モノクローナル抗体製剤による前治療歴を有する再発又は

⁷⁰⁾ 造血器腫瘍診療ガイドライン第 3.1 版 2024 年版 (日本血液学会編)、多発性骨髄腫の診療指針 2024 第 6 版 (日本骨髄腫学会編)、NCCN ガイドライン (v.1.2025)、ESMO ガイドライン (Ann Oncol 2021; 32: 309-22) 及び米国 NCI-PDQ Plasma Cell Neoplasms (Including Multiple Myeloma) Treatment (2024 年 11 月 26 日版) を確認し、造血器腫瘍診療ガイドライン及び ESMO ガイドラインには、本薬に関する記載はなかった。

⁷¹⁾ 血液専門医テキスト改訂第 4 版 (日本血液学会編、2023)、新臨床腫瘍学改訂第 7 版 (日本臨床腫瘍学会編、2024)、Williams Hematology, 10th Edition (McGraw Hill Medical, 2021, USA)、Cancer: Principles & Practice of Oncology, 12th Edition (Wolters Kluwer, 2023, USA) 及び Wintrobe's Clinical Hematology, 15th Edition (Wolters Kluwer, 2018, USA) を確認し、新臨床腫瘍学及び Williams Hematology には、本薬に関する記載はなかった。

⁷²⁾ 比較的低レベルのエビデンスに基づいており、その介入が適切であるという NCCN の統一したコンセンサスが存在する。

難治性の MM 患者に対する標準的治療は確立しておらず、治療選択肢は限られている。また、当該患者に対する主な治療選択肢である BCMA を標的とした治療（イデカブタゲン ビクルユーセル、エルラナタマブ等）に無効となった場合でも、効果が期待できる BCMA とは異なる標的を対象とした新たな治療選択肢が必要とされている。

以上の状況において、IMiDs、PI 及び抗 CD38 モノクローナル抗体製剤を含む少なくとも 3 レジメンによる前治療歴を有する再発又は難治性の MM 患者を対象とした 1001 試験第Ⅱ相パートのコホート A、B 及び C 並びに日本人コホートにおいて、本薬投与の臨床的有用性が認められたこと（7.R.2 及び 7.R.3 参照）から、本薬は 1001 試験第Ⅱ相パートの対象とされた IMiDs、PI 及び抗 CD38 モノクローナル抗体製剤を含む少なくとも 3 レジメンの前治療歴を有する再発又は難治性の MM 患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられると考える。

また、申請者は、本邦において再発又は難治性の MM に係る効能・効果を有する他の治療との使い分けについて、以下のように説明している。

IMiDs、PI 及び抗 CD38 モノクローナル抗体製剤による前治療歴を有する再発又は難治性の MM 患者に対して、①CAR-T 療法（イデカブタゲン ビクルユーセル及びシルタカブタゲン オートルユーセル）及び②BCMA を標的とする二重特異性抗体（エルラナタマブ及びテクリスタマブ）が本邦において承認されているが、本薬と当該治療との臨床的有用性を比較した臨床試験成績は得られていないことから、本薬との使い分けについて明確に結論付けることは困難であり、それぞれの薬剤の有効性及び安全性、個々の患者の状態や前治療歴等を考慮した上で、医療現場において適切に判断されるものとする。ただし、イデカブタゲン ビクルユーセル、エルラナタマブ及びテクリスタマブはいずれも BCMA を標的とした T 細胞の活性化を作用機序とした治療であるが、当該治療に無効となった場合には、現時点では他に有用な治療選択肢はなく、本薬は GPRC5D を標的とすることから、BCMA を標的とした T 細胞の活性化を作用機序とした治療に無効となった MM 患者においても、本薬は有用な治療選択肢になると考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬の臨床的位置付けに関する申請者の説明を了承し、造血器悪性腫瘍の治療に十分な知識と経験を持つ医師により、各治療の作用機序や安全性プロファイル等を考慮した上で、個々の患者の状態等に応じて適切な治療が選択されるものとする。

7.R.4.2 本薬の効能・効果及び投与対象について

申請者は、本薬の効能・効果及び投与対象について、以下のように説明している。

1001 試験第Ⅱ相パートのコホート A 及び日本人コホートにおいて、IMiDs、PI 及び抗 CD38 抗体モノクローナル抗体製剤を含む少なくとも 3 レジメンによる前治療歴を有する再発又は難治性の MM 患者が対象とされ、本薬投与の臨床的有用性が示された（7.R.2 及び 7.R.3 参照）。

また、1001 試験第Ⅱ相パートのコホート B において、IMiDs、PI 及び抗 CD38 モノクローナル抗体製剤に加え、T cell redirection therapy の前治療歴を有する再発又は難治性の MM 患者に対する本薬の一定の有効性が示されたこと（7.R.2.1 参照）、及びコホート A とコホート B との間に安全性プロファイルに

明確な差異は認められなかったこと⁷³⁾ から、T cell redirection therapy の前治療歴を有する患者に対しても本薬の臨床的有用性が示されたと考える。

なお、T cell redirection therapy の前治療歴を有する日本人の再発又は難治性の MM 患者に対する臨床試験成績は限られている⁷⁴⁾ もの、下記の点等を考慮すると、当該前治療歴を有する日本人の再発又は難治性の MM 患者に対しても本薬の投与対象に含めることは可能と考える。

- 1001 試験第Ⅱ相パートのコホート A 及び日本人コホートにおいて、日本人患者と外国人患者との間で本薬の有効性及び安全性に明確な国内外差は認められないと考えること (7.R.2 及び 7.R.3 参照)
- T cell redirection therapy の前治療歴を有する外国人患者において、本薬投与の一定の有効性が示され、安全性プロファイルについても当該前治療歴を有しない患者と比較して新たな懸念は認められなかったこと
- 再発又は難治性の MM 患者に対する診断・治療体系に明確な国内外差は認められないと考えること

以上より、効能・効果に関連する注意の項において下記の旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を「再発又は難治性の多発性骨髄腫」と設定した。

<効能・効果に関連する注意>

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

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

効能・効果について、IMiDs、PI 及び抗 CD38 モノクローナル抗体製剤を含む少なくとも 3 レジメンによる前治療歴を有する再発又は難治性の MM 患者に対する治療選択肢の一つとして本薬の投与が推奨されると考える (7.R.4.1 参照)。したがって、添付文書の臨床成績の項に 1001 試験 (コホート A、B、C 及び日本人コホート) の対象患者の前治療歴 (前治療レジメン数を含む) を記載し、効能・効果に関連する注意の項において、臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行う旨を注意喚起することが適切であると判断した。ただし、本邦において再発又は難治性の MM に係る効能・効果で承認されている抗悪性腫瘍剤は、いずれも検証的試験の成績に基づき承認されている一方で、現時点で本薬の臨床的有用性を検討した検証的な試験成績は得られていないこと等を考慮すると、本薬の投与対象は、検証的な試験成績に基づき有効性が示された標準的な治療が困難な再発又は難治性の MM 患者である旨を効能・効果で明記することが適切であると考ええる。

⁷³⁾ コホート A 及びコホート B において、発現割合が 10%以上の差異が生じた Grade 3 以上の有害事象は、好中球減少症 (それぞれ、32/122 例 (26.2%) 及び 27/61 例 (44.3%)) 並びに白血球減少症 (それぞれ、5/122 例 (4.1%) 及び 10/61 例 (16.4%)) であった。発現割合が 10%以上の差異が生じた本薬の休薬に至った有害事象は、好中球減少症 (それぞれ、6/122 例 (4.9%) 及び 11/61 例 (18.0%)) であった。発現割合が 10%以上の差異が生じた死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、本薬の投与中止に至った有害事象及び本薬の減量に至った有害事象は認められなかった。

⁷⁴⁾ 1003 試験のコホート 2 において、CAR-T 療法による前治療歴のある患者が 1 例組み入れられた。

以上より、効能・効果に関連する注意の項を下記のとおり整備した上で、本薬の効能・効果を「再発又は難治性の多発性骨髄腫（標準的な治療が困難な場合に限る）」と設定することが適切であると判断した。

<効能・効果に関連する注意>

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

また、T cell redirection therapy の前治療歴を有する日本人患者を本薬の投与対象に含めることは可能と考える旨の申請者の説明は一定の理解は可能である。

7.R.5 用法・用量について

本薬の申請用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項については、以下の旨が設定されていた。

<用法・用量>

通常、成人にはトアルクエタマブ（遺伝子組換え）として以下の用法及び用量に従い、週に 1 回又は 2 週に 1 回の投与間隔で皮下投与する。

投与間隔	投与期	用量		前回投与からの間隔
週に 1 回投与	漸増期	漸増用量 1	0.01 mg/kg	非該当
		漸増用量 2	0.06 mg/kg	2 から 4 日
		治療用量	0.4 mg/kg	2 から 4 日
	継続投与期	治療用量	0.4 mg/kg	1 週間

投与間隔	投与期	用量		前回投与からの間隔
2 週に 1 回投与	漸増期	漸増用量 1	0.01 mg/kg	非該当
		漸増用量 2	0.06 mg/kg	2 から 4 日
		漸増用量 3	0.4 mg/kg	2 から 4 日
		治療用量	0.8 mg/kg	2 から 4 日
	継続投与期	治療用量	0.8 mg/kg	2 週間

<用法・用量に関連する注意>

- 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
- 漸増期は、副作用の回復期間を考慮して、前回投与からの間隔を最大 7 日まで延長することができる。継続投与期は、週に 1 回投与では最低 6 日、2 週に 1 回投与では最低 12 日を空けて本薬を投与すること。
- 本薬投与による CRS を軽減させるため、本薬の漸増期投与の 1～3 時間前に副腎皮質ホルモン剤、抗ヒスタミン剤及び解熱鎮痛剤を投与を行うこと。
- 本薬投与により CRS、ICANS 等の副作用が発現した場合の対応について
- 休薬後に再開する場合の用量について

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

<用法・用量>

通常、成人にはトアルクエタマブ（遺伝子組換え）として、以下の A 法又は B 法の用法及び用量で投与する。

A 法：漸増期は、1 日目に 0.01 mg/kg、その後は 2～4 日の間隔で 0.06 mg/kg、0.4 mg/kg の順に皮下投与する。その後の継続投与期は、0.4 mg/kg を 1 週間間隔で皮下投与する。

B 法：漸増期は、1 日目に 0.01 mg/kg、その後は 2～4 日の間隔で 0.06 mg/kg、0.4 mg/kg、0.8 mg/kg の順に皮下投与する。その後の継続投与期は、0.8 mg/kg を 2 週間間隔で皮下投与する。

<用法・用量に関連する注意>

- 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
- 本薬投与による CRS を軽減させるため、漸増期の投与については、本薬投与開始 1～3 時間前に副腎皮質ホルモン剤、抗ヒスタミン剤及び解熱鎮痛剤を投与すること。
- 本薬投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を参考に本薬を休薬又は中止すること。

副作用発現時の本薬の休薬又は中止基準

副作用		重症度 ^{注)}	処置
CRS		Grade 1 又は 2	回復するまで休薬する。
		Grade 3 (初発)	回復するまで休薬する。48 時間以上持続する場合は投与を中止する。
		Grade 3 (再発) 又は Grade 4	投与を中止する。
ICANS		Grade 1、2 又は 3 (初発)	回復するまで休薬する。
		Grade 3 (再発) 又は Grade 4	投与を中止する。
ICANS を除く神経毒性		Grade 1	回復するまで休薬する。
		Grade 2 又は 3 (初発)	Grade 1 以下に改善するまで休薬する。
		Grade 3 (再発) 又は Grade 4	投与を中止する。
感染症	漸増期	全 Grade	回復するまで休薬する。
	維持投与期	Grade 3 又は 4	Grade 1 以下に改善するまで休薬する。
血液学的毒性		好中球数が 500/ μ L 未満	好中球数が 500/ μ L 以上になるまで休薬する。
		発熱性好中球減少症	好中球数が 1,000/ μ L 以上になり、解熱するまで休薬する。
		ヘモグロビンが 8 g/dL 未満	ヘモグロビンが 8 g/dL 以上になるまで休薬する。
		血小板数が 25,000/ μ L 未満 血小板数が 25,000/ μ L 以上 50,000/ μ L 以下で、かつ出血を伴う	血小板数が 25,000/ μ L 以上になり、出血が治まるまで、休薬する。
口腔毒性		全 Grade	回復するまで休薬する、または、投与頻度を減らすこと（週 1 回投与から 2 週に 1 回投与、2 週に 1 回ではなく 4 週に 1 回）を検討する。
その他の非血液学的毒性		Grade 3 又は 4	Grade 1 以下又はベースラインに改善するまで休薬する。

注) CRS 及び ICANS の Grade は ASTCT2019 に準じ、CRS 及び ICANS 以外の副作用の Grade は NCI-CTCAE v4.03 に準じる。

- 副作用等の理由による休薬後に本薬を再開する場合は、下表を参考に投与すること。以降は、用法・用量の投与スケジュールに準じること。CRS 発現による休薬の場合は、本薬投与開始 1～3 時間前

に前投与（副腎皮質ホルモン剤、抗ヒスタミン剤及び解熱鎮痛剤）を行うこと。CRS 発現以外による休薬の場合は、下表を参考に前投与を行うこと。

休薬後に再開する場合の用量

	休薬直前の用量	休薬期間	再開時の用量
A 法	漸増用量 1 (0.01 mg/kg)	1 週間（7 日）以内の休薬	漸増用量 2（0.06 mg/kg）で投与する ^{注）} 。
		1 週間（7 日）を超える休薬	漸増用量 1（0.01 mg/kg）で投与する ^{注）} 。
	漸増用量 2 (0.06 mg/kg)	1 週間（7 日）以内の休薬	治療用量（0.4 mg/kg）で投与する ^{注）} 。
		1 週間（7 日）を超え、4 週間（28 日）以内の休薬	漸増用量 2（0.06 mg/kg）で投与する ^{注）} 。
		4 週間（28 日）を超える休薬	漸増用量 1（0.01 mg/kg）で投与する ^{注）} 。
	治療用量 (0.4 mg/kg)	5 週間（35 日）以内の休薬	治療用量（0.4 mg/kg）で投与する。
		5 週間（35 日）を超え、8 週間（56 日）以内の休薬	漸増用量 2（0.06 mg/kg）で投与する ^{注）} 。
8 週間（56 日）を超える休薬		漸増用量 1（0.01 mg/kg）で投与する ^{注）} 。	
B 法	漸増用量 1 (0.01 mg/kg)	1 週間（7 日）以内の休薬	漸増用量 2（0.06 mg/kg）で投与する ^{注）} 。
		1 週間（7 日）を超える休薬	漸増用量 1（0.01 mg/kg）で投与する ^{注）} 。
	漸増用量 2 (0.06 mg/kg)	1 週間（7 日）以内の休薬	漸増用量 3（0.4 mg/kg）で投与する ^{注）} 。
		1 週間（7 日）を超え、4 週間（28 日）以内の休薬	漸増用量 2（0.06 mg/kg）で投与する ^{注）} 。
		4 週間（28 日）を超える休薬	漸増用量 1（0.01 mg/kg）で投与する ^{注）} 。
	漸増用量 3 (0.4 mg/kg)	1 週間（7 日）以内の休薬	治療用量（0.8 mg/kg）で投与する ^{注）} 。
		1 週間（7 日）を超え、5 週間（35 日）以内の休薬	漸増用量 3（0.4 mg/kg）で投与する ^{注）} 。
		5 週間（35 日）を超え、8 週間（56 日）以内の休薬	漸増用量 2（0.06 mg/kg）で投与する ^{注）} 。
		8 週間（56 日）を超える休薬	漸増用量 1（0.01 mg/kg）で投与する ^{注）} 。
	治療用量 (0.8 mg/kg)	5 週間（35 日）以内の休薬	治療用量（0.8 mg/kg）で投与する。
5 週間（35 日）を超え、8 週間（56 日）以内の休薬		漸増用量 3（0.4 mg/kg）で投与する ^{注）} 。	
8 週間（56 日）を超える休薬		漸増用量 1（0.01 mg/kg）で投与する ^{注）} 。	

注) 本薬投与開始 1～3 時間前に前投与（副腎皮質ホルモン剤、抗ヒスタミン剤及び解熱鎮痛剤）を行うこと。

7.R.5.1 本薬の用法・用量について

申請者は、本薬の用法・用量について、それぞれ以下のように説明している。

① 0.4 QW 投与について

1001試験第Ⅱ相パートのコホートA、コホートB及び日本人コホートの用法・用量は、下記の点等を踏まえ、0.01及び0.06 mg/kg（漸増用量）を漸増投与後に、1サイクルを28日間とし、0.4 mg/kg（治療用量）をQWで皮下投与（0.4 QW）することとされた。

- 治療用量を 0.4 mg/kg と設定した根拠
 - 1001 試験第Ⅰ相パートで、0.405 mg/kg QW 投与した患者（19 例）において、DLT の発現は認められず忍容可能であったこと
 - 1001 試験第Ⅰ相パートで、低用量群と比較して有効性が良好であった⁷⁵⁾ 一方、高用量群では治療効果の大幅な増強は認められなかったこと⁷⁶⁾ に加えて、高用量群では有害事象による減量が投与早期に必要であったこと⁷⁷⁾

⁷⁵⁾ パート 1 の 0.135 及び 0.405 mg/kg QW 投与群における奏効率は、それぞれ 14 及び 50%であった。

⁷⁶⁾ パート 2 の 0.405 及び 0.8 mg/kg QW 投与群における奏効率は、それぞれ 71.4 及び 69.4%であった。

⁷⁷⁾ パート 1 の 0.405 及び 0.8 mg/kg QW 投与群において、本薬の減量を要した患者の割合は、それぞれ 26.7 及び 54.5%であり、有害事象により本薬の減量を要した患者の割合は、それぞれ 20.0 及び 45.5%であった。

- 薬剤調整時の負担軽減及び調剤過誤の防止のため、1001 試験第 I 相パートで検討された 0.405 mg/kg から、より用量計算が容易な 0.4 mg/kg への変更が適切と考えたこと
- 0.01 mg/kg 投与後、2～4 日の間隔を空けて 0.06 及び 0.4 mg/kg の漸増投与を設定した根拠
 - CRS を含む急性毒性のリスクを低減させるために漸増投与を行うことが適切と考えたこと
 - 1001 試験第 I 相パートにおける用量漸増 (0.0015 mg/kg より検討開始) の検討の結果、0.01 mg/kg の投与時に皮下投与で初めて CRS が発現したことから、初回用量として 0.01 mg/kg とする方針としたこと
 - 1001 試験第 I 相パートにおいて、0.01 mg/kg 投与後に、2 回目の漸増用量として 0.045 mg/kg としたコホートでは CRS が認められなかったことから、1 回目の漸増用量 (0.01 mg/kg) 投与後に 2 回目の漸増用量として 0.06 mg/kg の投与を検討する方針としたこと
 - 1001 試験第 I 相パートにおいて、0.01 及び 0.06 mg/kg を漸増投与後、本薬 0.405 mg/kg を QW で皮下投与するコホートにおいて、忍容性が確認されたこと
 - 本薬投与による CRS の発現時期の中央値が 2.0 日であったことから、CRS の好発現時期を避けつつ、可能な限り早期に治療用量に到達するために、2～4 日の間隔で漸増投与を設定することが適切と考えたこと

上記の設定根拠に基づき、1001試験第Ⅱ相パートのコホートA、コホートB及び日本人コホートを実施した結果、本薬の0.4 QW投与の臨床的有用性が示されたこと (7.R.2及び7.R.3参照) から、0.4 QW投与を申請用法・用量の一つとして設定した。

② 0.8 Q2W投与について

0.4 QW投与よりも投与頻度を低減させることによる患者及び医療従事者の負担軽減を目的に、1001試験第Ⅱ相パートのコホートCの用法・用量は、下記の点等を踏まえ、0.01、0.06及び0.3 mg/kg (漸増用量) を漸増投与後に、1サイクルを28日間とし、0.8 mg/kg (治療用量) をQ2Wで皮下投与 (0.8 Q2W) することとされた。

- 治療用量を 0.8 mg/kg と設定した根拠
 - 1001 試験第 I 相パートで、0.8 Q2W 投与した患者 (15 例) の安全性プロファイルは、0.405 mg/kg QW 投与した患者と明確な差異は認められなかったこと。なお、0.8 Q2W 投与した患者 1 例で DLT (Grade 3 の斑状丘疹状皮疹) が認められたものの、本薬の休薬と支持療法により本薬の減量をせずに投与再開でき、管理可能であったこと
 - 1001 試験第 I 相パートにおいて、0.8～1.2 mg/kg の Q2W 投与を検討した結果、高用量群で治療効果の大幅な増強は認められなかった⁷⁸⁾ 一方、高用量群では有害事象による減量が投与早期に必要であったこと⁷⁹⁾
- 0.01 mg/kg 投与後、2～4 日の間隔を空けて 0.06、0.3 及び 0.8 mg/kg の漸増投与を設定した根拠
 - 1001 試験第 I 相パートで、0.405 mg/kg QW 投与の忍容性が確認されたことから、0.8 QW 投与が検討されたものの、2 回目の漸増用量である 0.06 mg/kg から目標とする治療用量 0.8 mg/kg へ

⁷⁸⁾ パート 1 の 0.8 及び 1.2 mg/kg Q2W 投与群における奏効率は、それぞれ 63.6 及び 75.0%であった。

⁷⁹⁾ パート 1 の 0.8 及び 1.2 mg/kg Q2W 投与群において、有害事象による減量が必要であった患者の割合は、それぞれ 18.2 及び 25.0%であった。

の増量は、増量幅が極端に大きく CRS リスクが懸念されたため、0.06 mg/kg の 6 倍用量を超えない用量⁸⁰⁾ として、0.3 mg/kg が 3 回目の漸増用量として適切と考えたこと

- 1001 試験第 I 相パートの予備的な結果において、3 回目の漸増用量として 0.3 mg/kg を設定した 0.8 mg/kg QW 投与及び 1.2 mg/kg Q2W の複数のコホートで、忍容性が確認されたこと

上記の設定根拠に基づき、1001試験第 II 相パートのコホートCを実施した結果、本薬の0.8 Q2W投与の臨床的有用性が示された (7.R.2及び7.R.3参照)。

また、3回目の漸増用量について、上記のとおり、臨床試験 (1001試験第 II 相パートのコホートC及び1003試験のコホート3) では0.3 mg/kgを設定したが、投与過誤のリスクを低下させるために、申請用法・用量では、以下の検討等を踏まえ、0.4 QW投与の3回目と同じく0.4 mg/kgを設定することとした。

- PPK解析により、3回目の投与量を0.3及び0.4 mg/kgと設定した場合の本薬の血中濃度推移が同様であったこと、並びに安全性の曝露－反応解析において、CRSの発現割合は漸増投与後のC_{max}とは相関しないことが示唆されたことから、漸増用量の変更により、CRSを含む安全性及び有効性に大きな影響は及ぼさないと想定されたこと
- 本薬0.01及び0.06 mg/kgを投与した後に3回目として0.4 mg/kgを投与する場合の安全性については、他の臨床試験 (1001試験第 II 相パートのコホートA、コホートB及び日本人コホート) で検討され、管理可能な安全性プロファイルであったこと

以上の検討を踏まえ、1001試験第 II 相パートのコホートCの試験設定から3回目の漸増用量を0.4 mg/kgに変更した上で、0.8 Q2W投与を申請用法・用量の一つとして設定した。

なお、1001試験において、日本人患者に対する0.8 Q2W投与は検討されなかったものの、(i) 外国人患者において、0.4 QW投与と0.8 Q2W投与との間で有効性⁸¹⁾ 及び安全性⁸²⁾ に明確な差異は認められなかったこと、(ii) 検討例数は限られているものの、日本人患者における0.8 Q2W投与を検討した1003試験のコホート3において、0.8 Q2W投与の有効性及び忍容性が確認されていること (7.1.1.1及び7.R.3.1参照) 等を考慮すると、日本人患者においても0.8 Q2W投与は可能と考える。

③ 0.4 QW及び0.8 Q2Wの2つの用法・用量を設定する上での適正使用の方策について

本薬の用法・用量に0.4 QWと0.8 Q2Wの2つを設定することについて、投与間隔の異なる用法・用量からいずれかを選択できるようにすることにより、患者ごとに治療環境やライフスタイルに対応でき、利便性の向上に資することが期待できる。一方、2つの用法・用量を設定することに伴い、投与過誤が起こり得る可能性を考慮し、添付文書における用法・用量に関連する注意の項において、両投与方法の投与間隔を明記して注意喚起するとともに、医療従事者向け資材等において、両投与方法で異なる部分 (調製方法、投与スケジュール等) を明確にして情報提供する。

⁸⁰⁾ 他のコホートにおける検討で、漸増投与の増量レベルは、直前の投与から 6 倍以内の用量の場合には CRS リスクが低くなる傾向にあると考えたことから設定された。

⁸¹⁾ コホート A (0.4 QW 投与から 0.8 Q2W 投与へ変更した症例を除外した患者 (101 例)) 及びコホート C における奏効率 [95%CI] (%) は、それぞれ 69.3 [59.3, 78.1] 及び 69.5 [60.3, 77.6] であった。

⁸²⁾ コホート A (0.4 QW 投与から 0.8 Q2W 投与へ変更した症例を除外した患者 (101 例)) 及びコホート C において、発現割合が 10%以上の差異が生じた本薬の休薬に至った有害事象は、COVID-19 (それぞれ、7/101 例 (6.9%) 及び 23/118 例 (19.5%)) であった。発現割合が 10%以上の差異が生じた Grade 3 以上の有害事象、死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、本薬の投与中止に至った有害事象及び本薬の減量に至った有害事象は認められなかった。

④ 両投与方法の継続投与期の設定根拠

1001試験第Ⅱ相パートの継続投与期における本薬の投与間隔は、0.4 QW投与では少なくとも5日間、0.8 Q2W投与では少なくとも10日間空ける旨を規定していた（治験実施計画書改訂第16版/日本版第4版（20■年■月■日付け））。また、1003試験の継続投与期における本薬の投与間隔は、0.4 QW投与では少なくとも5日間、0.8 Q2W投与では少なくとも12日間空ける旨を規定していた（治験実施計画書改訂第4版（20■年■月■日付け））。

0.4 QW投与について、1001試験第Ⅱ相パートのコホートA及びB、並びに1003試験のコホート2において、37/188例が継続投与期に本薬を5日の間隔で投与したが、投与間隔が6日の場合と5日の場合で、有害事象の発現状況が明確に異なる傾向は認められなかった。また、0.8 Q2W投与について、1001試験第Ⅱ相パートのコホートC及び1003試験のコホート3において、16/124例が本薬を10又は11日の間隔で投与したが、投与間隔が12又は13日の場合と10又は11日の場合で、有害事象の発現状況が明確に異なる傾向は認められなかった。しかしながら、0.4 QW及び0.8 Q2W投与で投与間隔がそれぞれ6日未満及び12日未満の投与経験は限られていることから、用法・用量に関連する注意の項において、継続投与期では、0.4 QW投与では少なくとも6日間、0.8 Q2W投与では少なくとも12日間空けて本薬を投与する旨を注意喚起することが適切と考える。

なお、1001 試験第Ⅱ相パート及び 1003 試験において、漸増期（0.4 Q4W 投与では、初回（0.01 mg/kg）、2 回目（0.06 mg/kg）及び 3 回目（0.4 mg/kg）の投与時、0.8 Q2W 投与では、初回（0.01 mg/kg）、2 回目（0.06 mg/kg）、3 回目（0.3 mg/kg）及び 4 回目（0.8 mg/kg）の投与時）において、副腎皮質ホルモン剤、抗ヒスタミン剤及び解熱鎮痛剤の前投薬の投与が設定されていたことを踏まえ（7.R.3.2 項参照）、用法・用量に関連する注意の項において、漸増期の投与については、本薬投与開始 1～3 時間前に、副腎皮質ホルモン剤、抗ヒスタミン剤及び解熱鎮痛剤を投与する旨を注意喚起する。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を概ね了承した。ただし、継続投与期における投与間隔（A 法では最低 6 日、B 法では最低 12 日を空ける旨）については、本薬の投与間隔が 1 週又は 2 週で投与され、用法・用量において明記することを考慮すると、当該内容を用法・用量に関連する注意の項で注意喚起する必要性は低く、資材を用いて医療現場へ情報提供することで差し支えないと判断した。また、漸増期の投与間隔に係る内容（漸増期は、副作用の回復期間を考慮して、前回投与からの間隔を最大 7 日まで延長することができる）については、休薬時の再開後の用量に記載することが適切であると判断した。

以上より、本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を、下記のとおり設定することが適切であると判断した。

<用法・用量>

通常、成人にはトアルクエタマブ（遺伝子組換え）として、以下の A 法又は B 法の用法及び用量で皮下投与する。

A 法：漸増期は、1 日目に 0.01 mg/kg、その後は 2～4 日の間隔で 0.06 mg/kg、0.4 mg/kg の順に皮下投与する。その後の継続投与期は、0.4 mg/kg を 1 週間間隔で皮下投与する。

B 法：漸増期は、1 日目に 0.01 mg/kg、その後は 2～4 日の間隔で 0.06 mg/kg、0.4 mg/kg、0.8 mg/kg の順に皮下投与する。その後の継続投与期は、0.8 mg/kg を 2 週間間隔で皮下投与する。

<用法・用量に関連する注意>

- 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
- 本薬投与による CRS を軽減させるため、漸増期の投与については、本薬投与開始 1～3 時間前に副腎皮質ホルモン剤、抗ヒスタミン剤及び解熱鎮痛剤を投与すること。

7.R.5.2 本薬の用量調節について

申請者は、副作用発現時の本薬の用量調節基準⁸³⁾について、以下のように説明している。

1001 試験第Ⅱ相パートにおいて、副作用発現時の本薬の休薬・中止基準を設定し、当該基準に従うことにより本薬は忍容可能であったこと等から、用法・用量に関連する注意の項において、主に下記の変更を加えた上で、当該試験の設定に準じた休薬・中止基準を設定した。

- 感染症(漸増期に発現した場合)の基準について、1001 試験第Ⅱ相パートでは、臨床的に重要な Grade 3 以上の感染症が認められた場合のみ、Grade 1 以下又はベースラインの状態に改善するまで休薬する規定とされたものの、添付文書においては、Grade の要件は設定せず、より保守的にすべての Grade の感染症が回復するまで本薬を休薬することとした。
- 貧血について、1001 試験第Ⅱ相パートでは、リンパ球減少症以外の Grade 4 以上の血液学的毒性が発現した場合に休薬する規定とされたものの、客観的な臨床検査値に基づいて設定することが適切と考えたこと、また、実臨床ではより広範な患者に使用されることを考慮し、添付文書においては、保守的にヘモグロビンが 8 g/dL 未満 (Grade 3 以上の貧血に相当) の場合に休薬することとした。
- 口腔毒性について、1001 試験第Ⅱ相パートでは口腔毒性に特有の用量調節基準は規定しておらず、漸増期にはすべての臨床的に重要な毒性及び継続投与期には Grade 3 以上の非血液学的毒性は、Grade 1 以下又はベースラインの状態に改善するまで休薬すると規定していた。しかしながら、臨床試験での発現状況等を考慮して (7.R.3.8 参照)、添付文書においては、より保守的に、全 Grade の口腔毒性が発現した場合に、本薬を休薬又は投与頻度を減らす (週 1 回投与から 2 週に 1 回投与、2 週に 1 回投与から 4 週に 1 回投与)⁸⁴⁾ 設定とした。
- 漸増期に皮膚障害及びその他の非血液学的副作用が発現した場合の基準について、1001 試験第Ⅱ相パートでは重症度に関する具体的な基準は設定しておらず、臨床的に重要な毒性が発現した場合に、Grade 1 以下又はベースラインの状態に改善するまで休薬する規定とされたものの、本薬が造血器悪性腫瘍の治療に精通した医師により使用されることを踏まえ、添付文書においては、漸増期及び継続投与期を問わず、具体的な基準として Grade 3 以上の副作用が発現した場合、Grade 1 以下又はベースラインの状態に改善するまで休薬することとした。
- ICANS 以外の神経毒性について、1001 試験第Ⅱ相パートでは、Grade 2 又は Grade 3 (初発) の ICANS 以外の神経毒性が発現した場合、完全に回復するまで休薬する旨が規定されていたが、臨床試験で

⁸³⁾ 休薬・中止基準に加えて、Grade 2 及び Grade 3 (初回) の CRS 又は ICANS が発現した場合、次回投与時は入院管理を検討する旨の注意喚起が設定されていた。

⁸⁴⁾ 1001 試験では、一般的な毒性管理方法として投与延期又は投与頻度の減少が行われたことに準じて設定した。第Ⅱ相パートでは、口腔毒性のため、10 例 13 件 (味覚不全 5 件、口内乾燥及び味覚消失各 3 件、味覚障害 2 件) で投与頻度の変更 (QW 投与から Q2W 投与への変更が 7 件、Q2W から Q4W 等への変更が 4 件) が行われ、5 件で回復が認められた。

発現した高 Grade の ICANS (MedDRA PT としての報告事象) 以外の神経毒性の発現は限定的であり⁸⁵⁾、認められた事象も管理可能であったことから、添付文書においては、その他の非血液学的毒性の再開基準 (Grade 3 以上) に準じて、Grade 1 以下に改善するまで休薬する設定とした。

- 全身性投与関連反応及び注射部位反応について、1001 試験第Ⅱ相パートでは、Grade 4 以上の全身性投与関連反応及び Grade 3 以上の注射部位反応が発現した場合には投与を中止する規定とされたものの、1001 試験第Ⅱ相パートにおいて、全身性投与関連反応又は注射部位反応の重篤例は認められなかったことから、添付文書においては、「その他の非血液学的副作用」と同様に、Grade 3 以上の事象が発現した場合、Grade 1 以下又はベースラインに改善するまで本薬を休薬することとした。
- 臨床試験、海外製造販売後の安全性情報において、本薬投与による運動失調、平衡障害が認められたことを踏まえ (7.R.3.4 参照)、下記の旨の基準を設定することとした。
 - Grade 1、2 及び 3 (初回) の運動失調又は平衡障害が発現した場合には、「ICANS を除く神経毒性」の用量調節の基準に従って本薬の休薬又は中止を行うとともに、休薬後の再開時には、ベネフィットリスクの評価を行う。

なお、本薬の減量基準については、下記の検討を踏まえ、具体的な設定は不要と考えた。

- 1001 試験第Ⅰ相パートでは、副作用発現時の用量調節基準として、投与延期及び減量の基準を設けていたが、副作用管理のために減量を行った患者は限定的であったこと⁸⁶⁾から、第Ⅱ相パートでは、減量ではなく投与延期により副作用を管理する設定とし、例外的な状況でのみ減量を許容する設定とした。その結果、1001 試験第Ⅱ相パートでは本薬投与による副作用は投与延期により管理可能であり、例外的な減量例も限定的であった⁸⁷⁾。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を概ね了承した。ただし、「皮膚障害」は「その他の非血液学的毒性」と同一の基準であることから、両者を分けて基準を設定する必要はなく、纏めて注意喚起することで差し支えないと考える。また、運動失調又は平衡障害が発現した場合の休薬後の再開時にベネフィットリスクの評価を行う旨については、本事象に限らずすべての副作用発現時に考慮されるべき一般的な内容であることから、当該内容を明記する必要はないと考える。

以上より、副作用発現時の本薬の休薬・中止基準について、下記のとおり設定することが適切であると判断した。

<用法・用量に関連する注意>

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

⁸⁵⁾ 1001 試験第Ⅱ相パートで認められた ICANS 以外の Grade 3 以上の神経学的事象は、0.4 QW コホートで 7 例 (3.8% : 失神 3 例、書字障害、単麻痺、脊髄圧迫及び大うつ病各 1 例) 及び 0.8 Q2W コホートで 7 例 (5.9% : 失神 2 例、頭痛、眼振、脳卒中、不眠症及び浮動性めまい各 1 例) であり、日本人コホートでは認められなかった。

⁸⁶⁾ 副作用管理のために本薬の減量を行った患者は、0.405 mg/kg QW 投与群で 5/30 例、0.8 mg/kg Q2W 投与群で 1/25 例であった。

⁸⁷⁾ 1001 試験第Ⅱ相パートにおいて、本薬の減量を行った患者は、コホート A で 1/122 例 (0.8%)、コホート B で 0 例、コホート C で 3/109 例 (2.8%)、日本人コホートで 0 例であった。

副作用発現時の本薬の休薬又は中止基準

副作用		重症度 ^{注)}	処置
CRS		Grade 1 又は 2	回復するまで休薬する。
		Grade 3 (初発)	回復するまで休薬する。48 時間以上持続する場合は投与を中止する。
		Grade 3 (再発) 又は Grade 4	投与を中止する。
ICANS		Grade 1、2 又は 3 (初発)	回復するまで休薬する。
		Grade 3 (再発) 又は Grade 4	投与を中止する。
ICANS を除く神経毒性		Grade 1	回復するまで休薬する。
		Grade 2 又は 3 (初発)	Grade 1 以下に改善するまで休薬する。
		Grade 3 (再発) 又は Grade 4	投与を中止する。
感染症	漸増期	全 Grade	回復するまで休薬する。
	維持投与期	Grade 3 又は 4	Grade 1 以下に改善するまで休薬する。
血液学的毒性		好中球数が 500/ μ L 未満	好中球数が 500/ μ L 以上になるまで休薬する。
		発熱性好中球減少症	好中球数が 1,000/ μ L 以上になり、解熱するまで休薬する。
		ヘモグロビンが 8 g/dL 未満	ヘモグロビンが 8 g/dL 以上になるまで休薬する。
		血小板数が 25,000/ μ L 未満	血小板数が 25,000/ μ L 以上になり、出血が治まるまで、休薬する。
		血小板数が 25,000/ μ L 以上 50,000/ μ L 以下で、かつ出血を伴う	
口腔毒性		全 Grade	回復するまで休薬するか、投与頻度を減らすこと (週 1 回投与から 2 週に 1 回投与、2 週に 1 回ではなく 4 週に 1 回) を検討する。
その他の非血液学的毒性		Grade 3 又は 4	Grade 1 以下又はベースラインに改善するまで休薬する。

注) CRS 及び ICANS の Grade は ASTCT2019 に準じ、CRS 及び ICANS 以外の副作用の Grade は NCI-CTCAE v4.03 に準じる。

7.R.5.3 本薬の休薬後の再開時の用量について

申請者は、本薬の休薬後の再開時の用量について、以下のように説明している。

1001 試験における本薬の休薬後の再開時の用量について、治験実施計画書では具体的な規定はなく、治験担当医師と治験依頼者との協議に基づき個々の患者の状態に応じて検討されていた。ただし、漸増期はより保守的な管理が必要と考え、初回 (漸増用量 1 (0.01 mg/kg)) 投与後 7 日間を超えて延期した場合は、再度初回用量 (0.01 mg/kg) を投与することを推奨し、漸増用量 2 (0.06 mg/kg) を投与後 8~28 日間延期した場合は、再度漸増用量 2 (0.06 mg/kg) を投与することを推奨していた。また、1001 試験第 I 相パートの予備的な結果に基づき、28 日間までの投与延期は許容されていたが、その後追加で得られた 1001 試験第 II 相パートの結果を考慮して、35 日間までの投与延期が許容可能と改訂された (治験実施計画書改訂第 16 版 (20 年 月 日付け))。

上記の状況において実施された 1001 試験第 II 相パートの 0.4 QW 投与コホート (コホート A 及び B、日本人コホート)、並びに 0.8 Q2W 投与コホート (コホート C) における本薬 0.01、0.06 又は 0.4 mg/kg 投与及び本薬 0.01、0.06、0.3 又は 0.8 mg/kg の各投与後に休薬した患者における、休薬期間別の再開時の本薬の用量及び再開時の CRS の発現状況は、それぞれ表 77、表 78 及び表 79 のとおりであった。

表 77 1001 試験第Ⅱ相パート 0.4 QW 投与コホートにおける本薬投与後の再開時における
休薬期間別の本薬の再開時用量及び再開時の CRS の発現状況

休薬直前の本薬の用量	休薬期間		再開時の本薬の用量		CRS の発現*
0.01 mg/kg	2 日超 7 日以内	9 件	0.06 mg/kg	9 件	5 件 (①5 件、②0 件、③0 件)
	7 日超	0 件	—	—	—
0.06 mg/kg	2 日超 7 日以内	40 件	0.4 mg/kg	40 件	12 件 (①10 件、②2 件、③0 件)
	7 日超 28 日以内	3 件	0.4 mg/kg	3 件	1 件 (①1 件、②0 件、③0 件)
	28 日超	4 件	0.06 mg/kg	4 件	0 件
0.4 mg/kg	7 日超 35 日以内	362 件	0.06 mg/kg	5 件	0 件
			0.2 mg/kg	1 件	1 件 (①1 件、②0 件、③0 件)
			0.4 mg/kg	347 件	4 件 (①4 件、②0 件、③0 件)
			0.8 mg/kg	9 件	0 件
	35 日超 56 日以内	8 件	0.06 mg/kg	4 件	0 件
			0.4 mg/kg	4 件	0 件
	56 日超	2 件	0.01 mg/kg	1 件	0 件
			0.06 mg/kg	1 件	0 件

—：該当なし、*：内訳（件数）を①Grade 1、②Grade 2、③Grade 3 の順で記載

表 78 1001 試験第Ⅱ相パート日本人コホート（0.4 QW）における本薬投与後の再開時における
休薬期間別の本薬の再開時用量及び再開時の CRS の発現状況

休薬直前の本薬の用量	休薬期間		再開時の本薬の用量		CRS の発現*
0.01 mg/kg	2 日超 7 日以内	4 件	0.06 mg/kg	4 件	1 件 (①1 件、②0 件、③0 件)
	7 日超	0 件	—	—	—
0.06 mg/kg	2 日超 7 日以内	4 件	0.4 mg/kg	4 件	1 件 (①1 件、②0 件、③0 件)
	7 日超 28 日以内	3 件	0.06 mg/kg	1 件	0 件
			0.4 mg/kg	2 件	2 件 (①2 件、②0 件、③0 件)
	28 日超	0 件	—	—	—
0.4 mg/kg	7 日超 35 日以内	48 件	0.4 mg/kg	2 件	2 件 (①2 件、②0 件、③0 件)
	35 日超 56 日以内	1 件	0.06 mg/kg	1 件	0 件
	56 日超	0 件	—	—	—

—：該当なし、*：内訳（件数）を①Grade 1、②Grade 2、③Grade 3 の順で記載

表 79 1001 試験第Ⅱ相パート 0.8 Q2W 投与コホートにおける本薬投与後の再開時における
休薬期間別の本薬の再開時用量及び再開時の CRS の発現状況

休薬直前の本薬の用量	休薬期間		再開時の本薬の用量		CRS の発現*
0.01 mg/kg	2 日超 7 日以内	2 件	0.06 mg/kg	2 件	2 件 (①1 件、②1 件、③0 件)
	7 日超	0 件	—	—	—
0.06 mg/kg	2 日超 7 日以内	10 件	0.3 mg/kg	8 件	2 件 (①2 件、②0 件、③0 件)
			0.4 mg/kg	2 件	0 件
	7 日超 28 日以内	2 件	0.06 mg/kg	2 件	1 件 (①1 件、②0 件、③0 件)
	28 日超	0 件	—	—	—
0.3 mg/kg	7 日超 35 日以内	4 件	0.3 mg/kg	1 件	0 件
			0.8 mg/kg	3 件	0 件
	35 日超 56 日以内	1 件	0.3 mg/kg	1 件	0 件
	56 日超	1 件	0.01 mg/kg	1 件	0 件
0.8 mg/kg	14 日超 35 日以内	172 件	0.06 mg/kg	1 件	0 件
			0.3 mg/kg	1 件	0 件
			0.4 mg/kg	1 件	0 件
			0.8 mg/kg	169 件	5 件 (①5 件、②0 件、③0 件)
	35 日超 56 日以内	7 件	0.06 mg/kg	3 件	0 件
			0.3 mg/kg	1 件	0 件
			0.4 mg/kg	1 件	0 件
			0.8 mg/kg	2 件	0 件
	56 日超	4 件	0.06 mg/kg	2 件	0 件
			0.3 mg/kg	1 件	0 件
			0.8 mg/kg	1 件	1 件

以上の結果のとおり、1001 試験第Ⅱ相パートにおいて、本薬の休薬後の再開時における CRS の発現は限定的であり、発現例はいずれも Grade 1 又は 2 であったことから、臨床試験での実際の管理に準じて、本薬を再開することは可能と考え、下記のとおり、再開時の本薬の用量を設定した。

休薬後に再開する場合の用量 (0.4 QW 投与の場合)

前回投与時の用量	前回投与からの間隔	再開方法
漸増用量 1 (0.01 mg/kg)	7 日間超	漸増用量 1 (0.01 mg/kg)
漸増用量 2 (0.06 mg/kg)	8 日間から 28 日間	漸増用量 2 (0.06 mg/kg)
	28 日間超	漸増用量 1 (0.01 mg/kg)
治療用量 (0.4 mg/kg)	8 日間から 35 日間	治療用量 (0.4 mg/kg)
	36 日間から 56 日間	漸増用量 2 (0.06 mg/kg)
	56 日間超	漸増用量 1 (0.01 mg/kg)

休薬後に再開する場合の用量 (0.8 Q2W 投与の場合)

前回投与時の用量	前回投与からの間隔	再開方法
漸増用量 1 (0.01 mg/kg)	7 日間超	漸増用量 1 (0.01 mg/kg)
漸増用量 2 (0.06 mg/kg)	8 日間から 28 日間	漸増用量 2 (0.06 mg/kg)
	28 日間超	漸増用量 1 (0.01 mg/kg)
漸増用量 3 (0.4 mg/kg)	8 日間から 35 日間	漸増用量 3 (0.4 mg/kg)
	36 日間から 56 日間	漸増用量 2 (0.06 mg/kg)
	56 日間超	漸増用量 1 (0.01 mg/kg)
治療用量 (0.8 mg/kg)	14 日間から 35 日間	治療用量 (0.8 mg/kg)
	36 日間から 56 日間	漸増用量 3 (0.4 mg/kg)
	56 日間超	漸増用量 1 (0.01 mg/kg)

また、申請者は、本薬の投与再開時の前投与 (副腎皮質ホルモン剤、抗ヒスタミン剤及び解熱鎮痛剤) について、以下のように説明している。

1001 試験第Ⅱ相パートでは、Grade 1 の CRS が発現し休薬した場合は、少なくとも次の投与の際には抗ヒスタミン剤及び解熱鎮痛剤の前投与を実施する規定とされ、また、Grade 2 以上の CRS が発現し休薬した場合、次の 2 回の本薬投与時には副腎皮質ホルモン剤の前投与を実施する規定とされた。しかしながら、臨床試験において、Grade 1 の CRS が発現した患者で再度 CRS の発現が認められたことを踏まえると、発現した CRS の Grade を問わず、休薬後の次の本薬投与時に副腎皮質ホルモン剤を含めた前投与を実施する旨を設定することが適切と考える。また、臨床試験において、第 1 サイクル第 8 日目以降に Grade 2 以上の CRS の発現は限られていたことから、Grade 2 以上の CRS が発現し休薬した場合でも、次回のみ本薬投与前に副腎皮質ホルモン剤を含めた前投与を行うことで対応可能と考える。

なお、投与再開時に漸増期のスケジュールで投与を行う場合には、CRS の予防目的で前投与を行うことが適切と考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を概ね了承し、休薬後に再開する場合の用量について、下記のとおり整備した上で設定することが適切であると判断した。

<用法・用量に関連する注意>

- 副作用等の理由による休薬後に本薬を再開する場合は、下表を参考に投与すること。以降は、用法・用量の投与スケジュールに準じること。CRS 発現による休薬の場合は、本薬投与開始 1～3 時間前に前投与（副腎皮質ホルモン剤、抗ヒスタミン剤及び解熱鎮痛剤）を行うこと。CRS 発現以外による休薬の場合は、下表を参考に前投与を行うこと。

休薬後に再開する場合の用量

	休薬直前の用量	休薬期間	再開時の用量
A 法	漸増用量 1 (0.01 mg/kg)	1 週間 (7 日) 以内の休薬	漸増用量 2 (0.06 mg/kg) で投与する ^{注)} 。
		1 週間 (7 日) を超える休薬	漸増用量 1 (0.01 mg/kg) で投与する ^{注)} 。
	漸増用量 2 (0.06 mg/kg)	1 週間 (7 日) 以内の休薬	治療用量 (0.4 mg/kg) で投与する ^{注)} 。
		1 週間 (7 日) を超え、4 週間 (28 日) 以内の休薬	漸増用量 2 (0.06 mg/kg) で投与する ^{注)} 。
		4 週間 (28 日) を超える休薬	漸増用量 1 (0.01 mg/kg) で投与する ^{注)} 。
	治療用量 (0.4 mg/kg)	5 週間 (35 日) 以内の休薬	治療用量 (0.4 mg/kg) で投与する。
		5 週間 (35 日) を超え、8 週間 (56 日) 以内の休薬	漸増用量 2 (0.06 mg/kg) で投与する ^{注)} 。
		8 週間 (56 日) を超える休薬	漸増用量 1 (0.01 mg/kg) で投与する ^{注)} 。
B 法	漸増用量 1 (0.01 mg/kg)	1 週間 (7 日) 以内の休薬	漸増用量 2 (0.06 mg/kg) で投与する ^{注)} 。
		1 週間 (7 日) を超える休薬	漸増用量 1 (0.01 mg/kg) で投与する ^{注)} 。
	漸増用量 2 (0.06 mg/kg)	1 週間 (7 日) 以内の休薬	漸増用量 3 (0.4 mg/kg) で投与する ^{注)} 。
		1 週間 (7 日) を超え、4 週間 (28 日) 以内の休薬	漸増用量 2 (0.06 mg/kg) で投与する ^{注)} 。
		4 週間 (28 日) を超える休薬	漸増用量 1 (0.01 mg/kg) で投与する ^{注)} 。
	漸増用量 3 (0.4 mg/kg)	1 週間 (7 日) 以内の休薬	治療用量 (0.8 mg/kg) で投与する ^{注)} 。
		1 週間 (7 日) を超え、5 週間 (35 日) 以内の休薬	漸増用量 3 (0.4 mg/kg) で投与する ^{注)} 。
		5 週間 (35 日) を超え、8 週間 (56 日) 以内の休薬	漸増用量 2 (0.06 mg/kg) で投与する ^{注)} 。
		8 週間 (56 日) を超える休薬	漸増用量 1 (0.01 mg/kg) で投与する ^{注)} 。
	治療用量 (0.8 mg/kg)	5 週間 (35 日) 以内の休薬	治療用量 (0.8 mg/kg) で投与する。
		5 週間 (35 日) を超え、8 週間 (56 日) 以内の休薬	漸増用量 3 (0.4 mg/kg) で投与する ^{注)} 。
		8 週間 (56 日) を超える休薬	漸増用量 1 (0.01 mg/kg) で投与する ^{注)} 。

注) 本薬投与開始 1～3 時間前に前投与 (副腎皮質ホルモン剤、抗ヒスタミン剤及び解熱鎮痛剤) を行うこと。

7.R.5.4 他の抗悪性腫瘍剤との併用投与について

申請者は、本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用投与について、以下のように説明している。

現時点において、本薬と他の抗悪性腫瘍剤を併用投与した際の有効性及び安全性を検討した臨床試験成績は得られていないことから、本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用投与は推奨されないと考える。したがって、用法・用量に関連する注意の項に「他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。」の旨を設定した。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.6 RMP (案) について

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

機構は、「6.R.1 免疫原性について」及び「7.R.3 安全性について」の項における検討を踏まえ、現時点における本薬の RMP (案) について、表 80 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定することが適切と判断した。

表 80 RMP (案) における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
- CRS - 神経学的事象 (ICANS 含む) - 感染症 - 血球減少	- 運動失調等の小脳障害 - 免疫原性	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

7.R.7 製造販売後の検討事項について

① 製造販売後調査の計画について

申請者は、製造販売後調査の計画について、以下のように説明している。

本薬の臨床試験結果に基づく製造販売後に明らかにすべきリサーチ・クエスションはないと考えるため、製造販売後調査を直ちに実施する必要性はなく、安全性情報については通常的安全性監視活動により収集する予定である。

② 施設要件等について

申請者は、本薬投与による患者の安全性を確保するための施設要件等について、臨床試験における CRS 及び神経学的事象 (ICANS 含む) の発現状況 (7.R.3 参照) 等に基づき、以下のように説明している。

本薬の CRS 及び神経学的事象 (ICANS 含む) 発現のリスク等を考慮すると、適切な安全対策が講じられた医療施設・医療従事者の下において本薬が使用されるよう、適切な情報提供等を行うべきと考える。具体的には、①CRS 等が発生した際には、夜間も含めて緊急性のある状況に対応可能であり、自施設又は連携施設において入院管理が可能⁸⁸⁾、かつ副作用の鑑別に必要な検査の結果が直ちに得られる体制が整っている施設において使用されていること、②がん患者の薬物療法に関する十分な知識と経験があり、かつ使用予定の造血器悪性腫瘍の治療に十分な知識と経験を有する医師により管理されること、③本薬納入前に医療従事者に対して本薬投与による CRS 及び ICANS の対策等の情報提供を実施すること、を検討している。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

① 製造販売後調査の計画について

「7.R.3 安全性について」の項及び以下に示す検討の結果、運動失調等の小脳障害を本調査の安全性検討事項に設定した上で、使用実態下での運動失調等の小脳障害による事象を収集すること及び当該事象の発現リスクについて検討することを目的とした製造販売後調査を実施する必要があると判断した。

- 神経学的事象 (ICANS 含む) と比較して発現時期が異なる運動失調等の小脳障害が認められているものの、臨床試験での発現例数は限られており、かつ発現する症状としても運動失調以外の小脳障害による事象の情報が乏しいことから、本薬投与時において運動失調等の小脳障害の症状、発現リスク及び発現時期について更に検討すべきと考えること
- 神経学的事象 (ICANS 含む) と一部重複する事象が認められるものの、ICANS の既往がなく、運動失調等の小脳障害発現時に ICANS を合併していない重篤な運動失調等の小脳障害が認められていること

⁸⁸⁾ バイタルサインの 24 時間モニタリング設備、高流量の酸素投与が可能な呼吸管理設備及び脳波測定設備を有する

本調査の目標症例数及び観察期間については、臨床試験における運動失調等の小脳障害の発現割合及び発現時期に加え、製造販売後に予測される本薬の使用患者数も考慮して、引き続き検討が必要と判断した。

② 施設要件等について

CRS及び神経学的事象 (ICANS含む) の発現に対する患者の安全性確保のための医師要件、施設要件、医療従事者への事前説明及び流通管理の在り方について、臨床試験におけるCRS及び神経学的事象 (ICANS含む) の発現割合、重篤性等を考慮すると、本薬投与においては、緊急時に十分対応できる施設において、CRS及び神経学的事象 (ICANS含む) の本薬の副作用について十分な知識があり、かつCRS及び神経学的事象 (ICANS含む) の管理が可能な医師により患者へ投与が行われるように使用条件を設定し、当該内容に係る承認条件を付した上で、申請者が上記のように説明する内容に基づいたリスク最小化活動を含むRMPを策定し、適切な対策を講じる必要があると判断した。

7.2 臨床試験において認められた有害事象等

安全性評価のため提出された資料における臨床試験成績のうち、死亡については「7.1 評価資料」の項に記載したが、死亡以外の主な有害事象⁸⁹⁾ は以下のとおりであった。

7.2.1 国内第 I 相試験 (1003 試験)

有害事象及び本薬との因果関係が否定できない有害事象は、いずれも①コホート 1 で 4/4 例 (100%)、②コホート 2 で 5/5 例 (100%)、③コホート 3 で 6/6 例 (100%) に認められた。各コホートで発現割合が 30%以上の有害事象は、①で貧血、リンパ球減少症、好中球減少症、血小板減少症及び味覚減退各 2 例 (50.0%)、②で貧血、リンパ球減少症及び悪心各 3 例 (60.0%)、白血球減少症、好中球減少症、下痢、注射部位紅斑、倦怠感、発熱、味覚減退及び CRS 各 2 例 (40.0%)、③で CRS 及び好中球減少症各 5 例 (83.3%)、発熱 4 例 (66.7%)、リンパ球減少症及び脱毛症各 3 例 (50.0%)、注射部位紅斑、下痢、味覚不全及び皮膚剥脱各 2 例 (33.3%) であった。

重篤な有害事象は、①で 1/4 例 (25.0%)、②で 1/5 例 (20.0%) に認められた (③は該当なし)。認められた重篤な有害事象は、①で胃腸炎 1 例 (25.0%)、②回転性めまい 1 例 (20.0%) であった。うち、②の回転性めまい 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.2.2 海外第 I / II 相試験 (1001 試験)

7.2.2.1 第 I 相パート パート 1 (用量漸増)

有害事象は全例に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、①静脈内投与群で 97/102 例 (95.1%)、②皮下投与群で 88/93 例 (94.6%) に認められた。各群で発現割合が 30%以上の有害事象は、①で貧血 59 例 (57.8%)、リンパ球減少症 54 例 (52.9%)、CRS 50 例 (49.0%)、好中球減少症 47 例 (46.1%)、疲労 39 例 (38.2%)、白血球減少症及び味覚不全各 38 例 (37.3%)、咳嗽 37 例 (36.3%)、血小板減少症、発熱及び頭痛各 36 例 (35.3%)、関節痛 34 例 (33.3%)、下痢 32 例 (31.4%)、②で CRS 68 例 (73.1%)、味覚不全 56 例 (60.2%)、好中球減少症 50 例 (53.8%)、貧血 45 例 (48.4%)、口内乾燥 43 例 (46.2%)、皮膚剥脱 38 例 (40.9%)、発熱及び体重減少各 33 例 (35.5%)、血小板減少症及

⁸⁹⁾ 1001 試験では、第 I 相パート、第 II 相パートのコホート A、B 及び C については 2024 年 9 月 10 日データカットオフのカットオフ、第 II 相パートの日本人コホートについては 2024 年 5 月 6 日データカットオフ時点での結果を示す。

び疲労各 32 例 (34.4%)、下痢 30 例 (32.3%)、皮膚乾燥及びリンパ球減少症各 29 例 (31.2%)、悪心 28 例 (30.1%) であった。

重篤な有害事象は、①で 38/102 例 (37.3%)、②で 48/93 例 (51.6%) に認められた。各群で複数例に認められた重篤な有害事象は、①で CRS 8 例 (7.8%)、肺炎 4 例 (3.9%)、インフルエンザ及び下痢各 3 例 (2.9%)、転倒、上腕骨骨折、腎不全、咳嗽、発熱、高カルシウム血症及び骨痛各 2 例 (2.0%)、②で CRS 11 例 (11.8%)、発熱 6 例 (6.5%)、骨痛及び急性腎障害各 4 例 (4.3%)、尿路感染及び脊髄圧迫各 3 例 (3.2%)、インフルエンザ、肺炎、敗血症、傾眠、高カルシウム血症、発熱性好中球減少症、心不全及び呼吸困難各 2 例 (2.2%) であった。うち、①の CRS 8 例、発熱 2 例、肺炎 1 例、②の CRS 11 例、発熱 4 例、傾眠及び骨痛各 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は①で 4/102 例 (3.9%)、②で 8/93 例 (8.6%) に認められた。各群で複数例に認められた本薬の投与中止に至った有害事象はなかった。

7.2.2.2 第Ⅰ相パート パート 2 (用量拡大)

有害事象及び本薬との因果関係が否定できない有害事象は、いずれも①0.405 mg/kg QW 投与群で 18/18 例 (100%)、②0.8 Q2W 投与群で 24/24 例 (100%) に認められた。各群で発現割合が 30%以上の有害事象は、①で貧血及び CRS 各 13 例 (72.2%)、好中球減少症及び味覚不全各 11 例 (61.1%)、リンパ球減少症 9 例 (50.0%)、血小板減少症 8 例 (44.4%)、白血球減少症 7 例 (38.9%)、頭痛、嚥下障害、悪心及び低リン血症各 6 例 (33.3%)、②で CRS 19 例 (79.2%)、味覚不全 15 例 (62.5%)、貧血及び口内乾燥各 13 例 (54.2%)、皮膚乾燥及び体重減少各 11 例 (45.8%)、リンパ球減少症及び好中球減少症各 10 例 (41.7%)、頭痛及び ALT 増加各 9 例 (37.5%)、白血球減少症、嚥下障害、そう痒症及び皮膚剥脱各 8 例 (33.3%) であった。

重篤な有害事象は、①で 8/18 例 (44.4%)、②で 11/24 例 (45.8%) に認められた。各群で複数例に認められた重篤な有害事象はなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は②で 1/24 例 (4.2%) に認められた (①は該当なし)。認められた本薬の投与中止に至った有害事象は体重減少 1 例 (4.2%) であり、本薬との因果関係は否定された。

7.2.2.2 第Ⅱ相パート

有害事象は全例に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、①コホート A で 122/122 例 (100%)、②コホート B で 60/61 例 (98.4%)、③コホート C で 116/118 例 (98.3%)、④日本人コホートで 36/36 例 (100%) に認められた。

各コホートで発現割合が 20%以上の有害事象は、①で CRS 96 例 (78.7%)、味覚不全 57 例 (46.7%)、貧血 53 例 (43.4%)、体重減少 51 例 (41.8%)、発熱 50 例 (41.0%)、無力症 39 例 (32.0%)、好中球減少症 36 例 (29.5%)、皮膚乾燥 33 例 (27.0%)、皮膚剥脱及び口内乾燥各 32 例 (26.2%)、疲労、下痢及び血小板減少症各 30 例 (24.6%)、リンパ球減少症 29 例 (23.8%)、発疹 28 例 (23.0%)、味覚消失、爪の障害、嚥下障害及び背部痛各 27 例 (22.1%)、関節痛 26 例 (21.3%)、そう痒症 25 例 (20.5%)、②で CRS 45 例 (73.8%)、味覚不全 37 例 (60.7%)、皮膚剥脱 30 例 (49.2%)、好中球減少症 29 例 (47.5%)、貧血 28 例 (45.9%)、口内乾燥 26 例 (42.6%)、皮膚乾燥 25 例 (41.0%)、血小板減少症及び体重減少各 24 例 (39.3%)、発熱 20 例 (32.8%)、咳嗽 19 例 (31.1%)、上気道感染及び疲労各 18 例 (29.5%)、関節痛 17 例 (27.9%)、そう痒症、便秘及び食欲減退各 16 例 (26.2%)、四肢痛 15 例 (24.6%)、下痢及びリンパ球減少症各 14 例 (23.0%)、爪の障害及び白血球減少症各 13 例 (21.3%)、

③で CRS 87 例 (73.7%)、味覚不全 56 例 (47.5%)、貧血 49 例 (41.5%)、皮膚剥脱及び体重減少各 47 例 (39.8%)、血小板減少症 39 例 (33.1%)、皮膚乾燥及び口内乾燥各 38 例 (32.2%)、COVID-19 36 例 (30.5%)、発熱 35 例 (29.7%)、下痢 34 例 (28.8%)、食欲減退 33 例 (28.0%)、疲労 32 例 (27.1%)、味覚消失 31 例 (26.3%)、好中球減少症 30 例 (25.4%)、リンパ球減少症 29 例 (24.6%)、関節痛 28 例 (23.7%)、爪の障害及びそう痒症各 27 例 (22.9%)、咳嗽 26 例 (22.0%)、嚥下障害 25 例 (21.2%)、便秘 24 例 (20.3%)、④で CRS 27 例 (75.0%)、味覚不全 23 例 (63.9%)、発熱 17 例 (47.2%)、リンパ球減少症 16 例 (44.4%)、好中球減少症 14 例 (38.9%)、皮膚乾燥 12 例 (33.3%)、そう痒症、皮膚剥脱、貧血及び C-反応性蛋白増加各 10 例 (27.8%)、血小板減少症 9 例 (25.0%)、発疹、悪心及び体重減少各 8 例 (22.2%) であった。

重篤な有害事象は、①で 71/122 例 (58.2%)、②で 32/61 例 (52.5%)、③で 70/118 例 (59.3%)、④で 14/36 例 (38.9%) に認められた。各コホートで複数例に認められた重篤な有害事象は、①で CRS 23 例 (18.9%)、発熱 8 例 (6.6%)、肺炎及び ICANS 各 5 例 (4.1%)、大腿骨骨折 3 例 (2.5%)、菌血症、COVID-19、敗血症、尿路感染、発熱性好中球減少症、血小板減少症、病的骨折及び高カルシウム血症各 2 例 (1.6%)、②で CRS 6 例 (9.8%)、肺炎及び疼痛各 2 例 (3.3%)、③で CRS 13 例 (11.0%)、発熱 7 例 (5.9%)、COVID-19 6 例 (5.1%)、COVID-19 肺炎、肺炎及び ICANS 各 4 例 (3.4%)、感染、RS ウイルス感染、全身健康状態悪化、疼痛、浮動性めまい、下痢及び呼吸困難各 2 例 (1.7%)、④で発熱 3 例 (8.3%)、呼吸不全、肺炎、CRS、食欲減退及び背部痛各 2 例 (5.6%) に認められた。うち、①の CRS 23 例、ICANS 5 例、敗血症 2 例、発熱及び肺炎各 1 例、②の CRS 6 例、肺炎 1 例、③の CRS 13 例、ICANS 4 例、浮動性めまい 2 例、COVID-19、発熱及び肺炎、感染、RS ウイルス感染及び呼吸困難各 1 例、④の発熱、肺炎、CRS 及び食欲減退各 2 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は、①で 8/122 例 (6.6%)、②で 3/61 例 (4.9%)、③で 12/118 例 (10.2%)、④で 1/36 例 (2.8%) に認められた。各コホートで複数例に認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、①で ICANS 及び皮膚剥脱各 2 例 (1.6%)、③で味覚不全 3 例 (2.5%) であった (②及び④は該当なし)。うち、①の ICANS 及び皮膚剥脱各 2 例、③の味覚不全 3 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料 (CTD 5.3.5.2.1-3) に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の再発又は難治性の MM (標準的な治療が困難な場合に限る) に対する一定の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。また、原体

及び製剤はいずれも劇薬に該当すると判断する。本品目は T 細胞の細胞膜に発現する CD3 及び MM 細胞の細胞膜上に発現する GPRC5D の両者に結合することにより、GPRC5D を発現する腫瘍細胞に対して T 細胞依存性の細胞傷害活性を誘導し、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている新有効成分含有医薬品であり、再発又は難治性の MM に対する治療選択肢の一つとして、臨床的意義があると考ええる。また、機構は、安全性、用法・用量、製造販売後の検討事項等については、さらに検討が必要と考える。

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

以上

審査報告 (2)

令和 7 年 5 月 19 日

申請品目

[販 売 名] タービー皮下注 3 mg、同皮下注 40 mg
[一 般 名] トアルクエタマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者] ヤンセンファーマ株式会社
[申請年月日] 令和 6 年 11 月 20 日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

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

1.1 有効性について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.2 有効性について」の項における検討の結果、以下の点等から、IMiDs、PI 及び抗 CD38 モノクローナル抗体製剤を含む少なくとも 3 レジメンによる前治療歴を有する再発又は難治性の MM 患者に対する本薬の一定の有効性は示されたと判断した。

- 再発又は難治性の MM 患者を対象とした国際共同第 I / II 相試験（1001 試験）第 II 相パートにおいて、主要評価項目とされた IMWG 基準に基づく IRC 判定による奏効率 [95%CI] (%) は、①コホート A 及び②コホート B で、それぞれ①73.0 [64.2, 80.6] (89/122 例) 及び②64.7 [46.5, 80.3] (22/34 例) であり、いずれのコホートも事前に設定された有効性の達成基準を満たしたこと
- 1001 試験第 II 相パートのコホート C において、主要評価項目とされた IMWG 基準に基づく IRC 判定による奏効率 [95%CI] (%) は 72.5 [63.1, 80.6] (79/109 例) であり、当該結果の統計学的解釈は困難であるものの、得られた奏効率の 95%CI の下限値は閾値奏効率を上回っており、かつ、コホート A 及び B と同程度の結果であったこと
- 1001 試験第 II 相パートの日本人コホートにおいて、主要評価項目とされた IMWG 基準に基づく IRC 判定による奏効率 [95%CI] (%) は 77.8 [60.8, 89.9] (28/36 例) であり、当該結果の統計学的解釈は困難であるものの、得られた奏効率の結果はコホート A と明確な差異はなく、再発又は難治性の MM の診断・治療体系に明確な国内外差は認められないことを考慮すると、日本人の再発又は難治性の MM 患者においても本薬投与の有効性は期待できると考えること

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.2 安全性について

機構は、審査報告(1)の「7.R.3 安全性について」の項における検討の結果、本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、CRS、神経学的事象(ICANS 含む)、運動失調、感染症及び血球減少であると判断した。

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

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、審査報告(1)の「7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について」の項における検討の結果、効能・効果に関連する注意の項において以下の内容を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を「再発又は難治性の多発性骨髄腫(標準的な治療が困難な場合に限る)」と設定することが適切と判断した。

<効能・効果に関連する注意>

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

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

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

1.4 用法・用量について

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

<用法・用量>

通常、成人にはトアルクエタマブ(遺伝子組換え)として、以下の A 法又は B 法で投与する。

A 法：漸増期は、1 日目に 0.01 mg/kg、その後は 2～4 日の間隔で 0.06 mg/kg、0.4 mg/kg の順に皮下投与する。その後の継続投与期は、0.4 mg/kg を 1 週間間隔で皮下投与する。

B 法：漸増期は、1 日目に 0.01 mg/kg、その後は 2～4 日の間隔で 0.06 mg/kg、0.4 mg/kg、0.8 mg/kg の順に皮下投与する。その後の継続投与期は、0.8 mg/kg を 2 週間間隔で皮下投与する。

<用法・用量に関連する注意>

- 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

- 本薬投与による CRS を軽減させるため、漸増期の投与については、本薬投与開始 1～3 時間前に副腎皮質ホルモン剤、抗ヒスタミン剤及び解熱鎮痛剤を投与すること。
- 本薬投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を参考に本薬を休薬又は中止すること。

副作用発現時の本薬の休薬又は中止基準

副作用		重症度 ^{注)}	処置
CRS		Grade 1 又は 2	回復するまで休薬する。
		Grade 3 (初発)	回復するまで休薬する。48 時間以上持続する場合は投与を中止する。
		Grade 3 (再発) 又は Grade 4	投与を中止する。
ICANS		Grade 1、2 又は 3 (初発)	回復するまで休薬する。
		Grade 3 (再発) 又は Grade 4	投与を中止する。
ICANS を除く神経毒性		Grade 1	回復するまで休薬する。
		Grade 2 又は 3 (初発)	Grade 1 以下に改善するまで休薬する。
		Grade 3 (再発) 又は Grade 4	投与を中止する。
感染症	漸増期	全 Grade	回復するまで休薬する。
	維持投与期	Grade 3 又は 4	Grade 1 以下に改善するまで休薬する。
血液学的毒性		好中球数が 500/ μ L 未満	好中球数が 500/ μ L 以上になるまで休薬する。
		発熱性好中球減少症	好中球数が 1,000/ μ L 以上になり、解熱するまで休薬する。
		ヘモグロビンが 8 g/dL 未満	ヘモグロビンが 8 g/dL 以上になるまで休薬する。
		血小板数が 25,000/ μ L 未満 血小板数が 25,000/ μ L 以上 50,000/ μ L 以下で、かつ出血を伴う	血小板数が 25,000/ μ L 以上になり、出血が治まるまで、休薬する。
口腔毒性		全 Grade	回復するまで休薬する、または、投与頻度を減らすこと（週 1 回から 2 週に 1 回投与、2 週に 1 回ではなく 4 週に 1 回）を検討する。
その他の非血液学的毒性		Grade 3 又は 4	Grade 1 以下又はベースラインに改善するまで休薬する。

注) CRS 及び ICANS の Grade は ASTCT2019 に準じ、CRS 及び ICANS 以外の副作用の Grade は NCI-CTCAE v4.03 に準じる。

- 副作用等の理由による休薬後に本薬を再開する場合は、下表を参考に投与すること。以降は、用法及び用量の投与スケジュールに準じること。CRS 発現による休薬の場合は、本薬投与開始 1～3 時間前に前投与（副腎皮質ホルモン剤、抗ヒスタミン剤及び解熱鎮痛剤）を行うこと。CRS 発現以外による休薬の場合は、下表を参考に前投与を行うこと。

休薬後に再開する場合の用量

	休薬直前の用量	休薬期間	再開時の用量
A 法	漸増用量 1 (0.01 mg/kg)	1 週間 (7 日) 以内の休薬	漸増用量 2 (0.06 mg/kg) で投与する ^{注)} 。
		1 週間 (7 日) を超える休薬	漸増用量 1 (0.01 mg/kg) で投与する ^{注)} 。
	漸増用量 2 (0.06 mg/kg)	1 週間 (7 日) 以内の休薬	治療用量 (0.4 mg/kg) で投与する ^{注)} 。
		1 週間 (7 日) を超え、4 週間 (28 日) 以内の休薬	漸増用量 2 (0.06 mg/kg) で投与する ^{注)} 。
		4 週間 (28 日) を超える休薬	漸増用量 1 (0.01 mg/kg) で投与する ^{注)} 。
	治療用量 (0.4 mg/kg)	5 週間 (35 日) 以内の休薬	治療用量 (0.4 mg/kg) で投与する。
		5 週間 (35 日) を超え、8 週間 (56 日) 以内の休薬	漸増用量 2 (0.06 mg/kg) で投与する ^{注)} 。
		8 週間 (56 日) を超える休薬	漸増用量 1 (0.01 mg/kg) で投与する ^{注)} 。
B 法	漸増用量 1 (0.01 mg/kg)	1 週間 (7 日) 以内の休薬	漸増用量 2 (0.06 mg/kg) で投与する ^{注)} 。
		1 週間 (7 日) を超える休薬	漸増用量 1 (0.01 mg/kg) で投与する ^{注)} 。
	漸増用量 2 (0.06 mg/kg)	1 週間 (7 日) 以内の休薬	漸増用量 3 (0.4 mg/kg) で投与する ^{注)} 。
		1 週間 (7 日) を超え、4 週間 (28 日) 以内の休薬	漸増用量 2 (0.06 mg/kg) で投与する ^{注)} 。
		4 週間 (28 日) を超える休薬	漸増用量 1 (0.01 mg/kg) で投与する ^{注)} 。
	漸増用量 3 (0.4 mg/kg)	1 週間 (7 日) 以内の休薬	治療用量 (0.8 mg/kg) で投与する ^{注)} 。
		1 週間 (7 日) を超え、5 週間 (35 日) 以内の休薬	漸増用量 3 (0.4 mg/kg) で投与する ^{注)} 。
		5 週間 (35 日) を超え、8 週間 (56 日) 以内の休薬	漸増用量 2 (0.06 mg/kg) で投与する ^{注)} 。
		8 週間 (56 日) を超える休薬	漸増用量 1 (0.01 mg/kg) で投与する ^{注)} 。
	治療用量 (0.8 mg/kg)	5 週間 (35 日) 以内の休薬	治療用量 (0.8 mg/kg) で投与する。
		5 週間 (35 日) を超え、8 週間 (56 日) 以内の休薬	漸増用量 3 (0.4 mg/kg) で投与する ^{注)} 。
		8 週間 (56 日) を超える休薬	漸増用量 1 (0.01 mg/kg) で投与する ^{注)} 。

注) 本薬投与開始 1～3 時間前に前投与 (副腎皮質ホルモン剤、抗ヒスタミン剤及び解熱鎮痛剤) を行うこと。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、上記のように用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

1.5 RMP (案) 及び製造販売後の検討事項について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.6 RMP (案) について」の項における検討の結果、現時点における本薬の RMP (案) について、表 81 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定することが適切と判断した。

表 81 RMP (案) における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
- CRS - 神経学的事象 (ICANS 含む) - 感染症 - 血球減少	- 運動失調等の小脳障害 - 免疫原性	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

また、機構は、審査報告 (1) の「7.R.7 製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、再発又は難治性の MM 患者に対する使用実態下での本薬投与時の運動失調等の小脳障害による事象を

収集すること及び当該事象の発現リスクについて検討することを目的とした製造販売後調査を実施する必要があると判断した。

さらに、製造販売後の本薬投与による CRS 及び神経学的事象（ICANS 含む）の発現に対する患者の安全性確保のための医師要件、施設要件、医療従事者への事前説明及び流通管理について、臨床試験における CRS 及び神経学的事象（ICANS 含む）の発現割合、重篤性等を考慮すると、緊急時に十分対応できる施設において、CRS 及び神経学的事象（ICANS 含む）の管理が可能な医師により患者へ投与が行われるように、適切な対策（審査報告（1）7.R.7 参照）を講じる必要があると判断した。

専門協議において、以上の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、上記の専門協議における検討を踏まえ、運動失調等の小脳障害を安全性検討事項に設定した上で、使用実態下での運動失調等の小脳障害による事象を収集すること及び当該事象の発現リスクについて検討することを目的とした製造販売後調査を計画するよう申請者に指示し、申請者は以下のように回答した。

- 本薬の使用実態下における本薬投与時の運動失調等の小脳障害の発現リスクを検討することを目的とした製造販売後調査を実施する。
- 本調査の調査予定症例数及び観察期間については、1001試験第Ⅱ相パートにおける運動失調等の小脳障害の発現状況を考慮し、中央登録方式で100例及び52週と設定する。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本調査の実施計画について、申請者の回答を了承した。ただし、調査予定症例数については、運動失調等の小脳障害の発現例数が不足する等により、調査目的である本薬の使用実態下における本薬投与時の運動失調等の小脳障害による事象を収集すること、及び当該事象の発現リスクの適切な評価が困難であった場合には、さらに症例登録を継続して調査を実施すること等が適切であると考ええる。

また、機構は、上記の議論等を踏まえ、現時点における本薬のRMP（案）について、表82及び表83に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 82 RMP（案）における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
- 市販直後調査 - 再発又は難治性の MM 患者（標準的な治療が困難な場合に限る）を対象とした使用成績調査	該当なし	- 市販直後調査による情報提供 - 医療従事者向け資材の作成及び提供 - 患者向け資材の作成及び提供 - 使用条件の設定

表 83 使用成績調査計画の骨子（案）

目 的	使用実態下における本薬投与時の運動失調等の小脳障害の発現リスクを検討すること
調査方法	中央登録方式
対象患者	本薬が投与された再発又は難治性の MM 患者（標準的な治療が困難な場合に限る）
観察期間	本薬投与開始日より 52 週間
調査予定症例数	100 例
主な調査項目	安全性検討事項：運動失調等の小脳障害 上記以外の主な調査項目：患者背景（年齢、性別、既往歴、合併症等）、前治療歴、本薬の投与状況、有害事象等

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本薬の使用にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守されるのであれば、機構は、以下の承認条件を付した上で、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。また、本品目は希少疾病用医薬品に指定されていることから再審査期間は 10 年と判断する。

[効能・効果]

再発又は難治性の多発性骨髄腫（標準的な治療が困難な場合に限る）

[用法・用量]

通常、成人にはトアルクエタマブ（遺伝子組換え）として、以下の A 法又は B 法で投与する。

A 法：漸増期は、1 日目に 0.01 mg/kg、その後は 2～4 日の間隔で 0.06 mg/kg、0.4 mg/kg の順に皮下投与する。その後の継続投与期は、0.4 mg/kg を 1 週間間隔で皮下投与する。

B 法：漸増期は、1 日目に 0.01 mg/kg、その後は 2～4 日の間隔で 0.06 mg/kg、0.4 mg/kg、0.8 mg/kg の順に皮下投与する。その後の継続投与期は、0.8 mg/kg を 2 週間間隔で皮下投与する。

[承認条件]

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

[警 告]

1. 本剤は、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についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。
2. 重度のサイトカイン放出症候群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。また、サイトカイン放出症候群に対する前投与薬の投与等の

予防的措置を行うとともに、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、製造販売業者が提供するサイトカイン放出症候群管理ガイドンス等に従い、適切な処置を行うこと。

3. 重度の神経学的事象（免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群含む）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、製造販売業者が提供する免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群管理ガイドンス等に従い、適切な処置を行うこと。

[禁 忌]

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

[効能・効果に関連する注意]

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

[用法・用量に関連する注意]

1. 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
2. 本剤投与による CRS を軽減させるため、漸増期の投与については、本剤投与開始 1～3 時間前に副腎皮質ホルモン剤、抗ヒスタミン剤及び解熱鎮痛剤を投与すること。
3. 本剤投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を参考に本剤を休薬又は中止すること。

副作用発現時の本剤の休薬又は中止基準

副作用		重症度 ^{注)}	処置
CRS		Grade 1 又は 2	回復するまで休薬する。
		Grade 3（初発）	回復するまで休薬する。48 時間以上持続する場合は投与を中止する。
		Grade 3（再発）又は Grade 4	投与を中止する。
ICANS		Grade 1、2 又は 3（初発）	回復するまで休薬する。
		Grade 3（再発）又は Grade 4	投与を中止する。
ICANS を除く神経毒性		Grade 1	回復するまで休薬する。
		Grade 2 又は 3（初発）	Grade 1 以下に改善するまで休薬する。
		Grade 3（再発）又は Grade 4	投与を中止する。
感染症	漸増期	全 Grade	回復するまで休薬する。
	継続投与期	Grade 3 又は 4	Grade 1 以下に改善するまで休薬する。
血液学的毒性		好中球数が 500/ μ L 未満	好中球数が 500/ μ L 以上になるまで休薬する。
		発熱性好中球減少症	好中球数が 1,000/ μ L 以上になり、解熱するまで休薬する。
		ヘモグロビンが 8 g/dL 未満	ヘモグロビンが 8 g/dL 以上になるまで休薬する。
		血小板数が 25,000/ μ L 未満 血小板数が 25,000/ μ L 以上 50,000/ μ L 以下で、かつ出血を伴う	血小板数が 25,000/ μ L 以上になり、出血が治まるまで、休薬する。
口腔毒性		全 Grade	回復するまで休薬する、又は、投与頻度を減らすこと（週 1 回投与から 2 週に 1 回投与、2 週に 1 回ではなく 4 週に 1 回）を検討する。
その他の非血液学的毒性		Grade 3 又は 4	Grade 1 以下又はベースラインに改善するまで休薬する。

注) CRS 及び ICANS の Grade は ASTCT2019 に準じ、CRS 及び ICANS 以外の副作用の Grade は NCI-CTCAE v4.03 に準じる。

4. 副作用等の理由による休薬後に本剤を再開する場合は、下表を参考に投与すること。以降は、用法及び用量の投与スケジュールに準じること。CRS 発現による休薬の場合は、本剤投与開始 1～3 時間前に前投与（副腎皮質ホルモン剤、抗ヒスタミン剤及び解熱鎮痛剤）を行うこと。CRS 発現以外による休薬の場合は、下表を参考に前投与を行うこと。

休薬後に再開する場合の用量

	休薬直前の用量	休薬期間	再開時の用量
A 法	漸増用量 1 (0.01 mg/kg)	1 週間（7 日）以内の休薬	漸増用量 2 (0.06 mg/kg) で投与する ^{注)} 。
		1 週間（7 日）を超える休薬	漸増用量 1 (0.01 mg/kg) で投与する ^{注)} 。
	漸増用量 2 (0.06 mg/kg)	1 週間（7 日）以内の休薬	治療用量 (0.4 mg/kg) で投与する ^{注)} 。
		1 週間（7 日）を超え、4 週間（28 日）以内の休薬	漸増用量 2 (0.06 mg/kg) で投与する ^{注)} 。
		4 週間（28 日）を超える休薬	漸増用量 1 (0.01 mg/kg) で投与する ^{注)} 。
	治療用量 (0.4 mg/kg)	5 週間（35 日）以内の休薬	治療用量 (0.4 mg/kg) で投与する。
		5 週間（35 日）を超え、8 週間（56 日）以内の休薬	漸増用量 2 (0.06 mg/kg) で投与する ^{注)} 。
		8 週間（56 日）を超える休薬	漸増用量 1 (0.01 mg/kg) で投与する ^{注)} 。
B 法	漸増用量 1 (0.01 mg/kg)	1 週間（7 日）以内の休薬	漸増用量 2 (0.06 mg/kg) で投与する ^{注)} 。
		1 週間（7 日）を超える休薬	漸増用量 1 (0.01 mg/kg) で投与する ^{注)} 。
	漸増用量 2 (0.06 mg/kg)	1 週間（7 日）以内の休薬	漸増用量 3 (0.4 mg/kg) で投与する ^{注)} 。
		1 週間（7 日）を超え、4 週間（28 日）以内の休薬	漸増用量 2 (0.06 mg/kg) で投与する ^{注)} 。
		4 週間（28 日）を超える休薬	漸増用量 1 (0.01 mg/kg) で投与する ^{注)} 。
	漸増用量 3 (0.4 mg/kg)	1 週間（7 日）以内の休薬	治療用量 (0.8 mg/kg) で投与する ^{注)} 。
		1 週間（7 日）を超え、5 週間（35 日）以内の休薬	漸増用量 3 (0.4 mg/kg) で投与する ^{注)} 。
		5 週間（35 日）を超え、8 週間（56 日）以内の休薬	漸増用量 2 (0.06 mg/kg) で投与する ^{注)} 。
		8 週間（56 日）を超える休薬	漸増用量 1 (0.01 mg/kg) で投与する ^{注)} 。
	治療用量 (0.8 mg/kg)	5 週間（35 日）以内の休薬	治療用量 (0.8 mg/kg) で投与する。
		5 週間（35 日）を超え、8 週間（56 日）以内の休薬	漸増用量 3 (0.4 mg/kg) で投与する ^{注)} 。
		8 週間（56 日）を超える休薬	漸増用量 1 (0.01 mg/kg) で投与する ^{注)} 。

注) 本剤投与開始 1～3 時間前に前投与（副腎皮質ホルモン剤、抗ヒスタミン剤及び解熱鎮痛剤）を行うこと。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ADA	anti-drug antibody	抗薬物抗体
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ASTCT	American Society for Transplantation and Cellular Therapy	米国移植細胞治療学会
AUC	area under concentration-time curve	濃度－時間曲線下面積
AUC _{day 1-8}	AUC from day 1 to day 8	第 1 日目から第 8 日目までの AUC
AUC _{day 22-23}	AUC from day 22 to day 23	第 22 日目から第 23 日目までの AUC
AUC _{day 22-24}	AUC from day 22 to day 24	第 22 日目から第 24 日目までの AUC
AUC _{day 22-29}	AUC from day 22 to day 29	第 22 日目から第 29 日目までの AUC
AUC _{0-inf}	AUC from time zero to infinity	投与 0 時間後から無限大時間までの AUC
AUC _{0-last}	AUC from time zero to the last measureable time	投与 0 時間後から最終測定可能時点までの AUC
AUC _{tau}	AUC over the dosing interval	投与間隔における AUC
BA	bioavailability	バイオアベイラビリティ
BCMA	B-cell maturation antigen	B 細胞成熟抗原
BLQ	below the lower limit of quantification	定量下限未満
C _{ave}	average serum concentration	平均血清中濃度
C _{ave, ss}	average serum concentration at steady state	定常状態における C _{ave}
C _{ave, 4weeks}	average concentration during the dosing period of 4 weeks	投与後 4 週間の平均濃度
CAR-T	chimeric antigen receptor T-cell	キメラ抗原受容体 T 細胞
CD	cluster of differentiation	分化抗原
CE-SDS	Capillary electrophoresis sodium dodecyl sulphate	キャピラリー SDS 電気泳動
CFSE	carboxyfluorescein succinimidyl ester	カルボキシフルオレセインスクシンイミジルエステル
CHO 細胞	chinese hamster ovary cells	チャイニーズハムスター卵巣細胞
CI	confidence interval	信頼区間
CL	total body clearance	全身クリアランス
CL ₀	clearance at time 0	初回漸増投与後のクリアランス
CL _{cr}	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CL _{PCT}	fraction clearance at steady state described by the time-independent clearance component	時間非依存的クリアランスにより記述される定常状態でのクリアランスフラクション
C _{max}	maximum concentration	最高濃度
C _{max, ss}	maximum concentration at steady state	定常状態における C _{max}
COVID-19	coronavirus disease	SARS-CoV-2 による感染症
CPP	critical process parameter	重要工程パラメータ
CQA	Critical quality attribute	重要品質特性
CR	complete response	完全奏効
CRS	cytokine release syndrome	サイトカイン放出症候群
C _{trough}	trough concentration	トラフ濃度
C _{trough, ss}	trough concentration at steady state	定常状態における C _{trough}

略語	英語	日本語
CYP	cytochrome P450	シトクロム P450
DEX	dexamethasone	デキサメタゾン
DLT	dose limiting toxicity	用量制限毒性
DNA	deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
ECL	electrochemiluminescence	電気化学発光
EEPCB	Extended end of production cell bank	生産培養終了時の細胞齢を超えて培養されたセルバンク
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推定糸球体ろ過量
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay	酵素免疫測定
ESMO	European Society for Medical Oncology	欧州臨床腫瘍学会
FcRn	neonatal Fc receptor	胎児性 Fc 受容体
FcγR	Fcγ receptor	Fcγ 受容体
FLC	free light chain	遊離 L 鎖
GGT	gamma-glutamyltransferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
GPRC5D		G タンパク質共役受容体ファミリー C グループ 5 メンバー D
HCP	Host cell protein	宿主細胞由来タンパク質
HLH	hemophagocytic lymphohistiocytosis	血球貪食性リンパ組織球症
ICANS	immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome	免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements of Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
ICH Q5A (R2) ガイドライン		「ヒト又は動物細胞株を用いて製造されるバイオテクノロジー応用医薬品のウイルス安全性評価に関するガイドライン」の一部改正について（令和 7 年 1 月 9 日付け医薬薬審発 0109 第 3 号）
ICH Q5B ガイドライン		組換え DNA 技術を応用したタンパク質生産に用いる細胞中の遺伝子発現構成体の分析について（平成 10 年 1 月 6 日付け医薬審第 3 号）
ICH-Q5D ガイドライン		「生物薬品（バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品）製造用細胞基剤の由来、調製及び特性解析」について（平成 12 年 7 月 14 日付け医薬審第 873 号）
ICH-Q5E ガイドライン		生物薬品（バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品）の製造工程の変更にもなう同等性／同質性評価について（平成 17 年 4 月 26 日付け薬食審査発第 0426001 号）
IEC	Ion exchange chromatography	イオン交換クロマトグラフィー
IFN-γ	interferon gamma	インターフェロン-γ
Ig	Immunoglobulin	免疫グロブリン
IHC	immunohistochemistry	免疫組織化学染色
IL	interleukin	インターロイキン
ILD	interstitial lung disease	間質性肺疾患
IMiDs	immunomodulatory drugs	免疫調節薬

略語	英語	日本語
IMWG	International Myeloma Working Group	国際骨髄腫ワーキンググループ
IRC	Independent Review Committee	独立評価委員会
ISH	<i>in situ</i> hybridization	<i>in situ</i> ハイブリダイゼーション
ISS	International Staging System	
K _D	dissociation constant	解離定数
K _{DES}	first-order rate coefficient of the time-dependent clearance	時間依存的クリアランスの一次減衰係数
MCB	Master cell bank	マスターセルバンク
2-MEA	2-mercaptoethylamine	2-メルカプトエチルアミン
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MM	multiple myeloma	多発性骨髄腫
mPSL	methylprednisolone	メチルプレドニゾロン
MR	minimal response	最小奏効
MTD	maximum tolerated dose	最大耐量
NCCN	National Comprehensive Cancer Network	
NCCN ガイドライン	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Multiple Myeloma	
NCI-ODWG	National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group	
NCI-CTCAE	National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events	
NCI-PDQ	National Cancer Institute-Physician Data Query	
NE	not evaluable	評価不能
NFAT	nuclear factor of activated T cells	活性化 T 細胞核内因子
NK 細胞	natural killer cell	ナチュラルキラー細胞
NK T 細胞	natural killer T cell	ナチュラルキラーT 細胞
NOD/SCID マウス	non-obese diabetic/severe combined immunodeficiency mouse	非肥満型糖尿病/重症複合型免疫不全マウス
NZW	New Zealand White	ニュージーランドホワイト
OS	overall survival	全生存期間
PBMC	peripheral blood mononuclear cell	末梢血単核球
PBPK	physiologically based pharmacokinetics	生理学的薬物速度論
PBS	phosphate buffered saline	リン酸緩衝生理食塩液
PD	progressive disease	疾患進行
PI	proteasome inhibitor	プロテアソーム阻害剤
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PR	partial response	部分奏効
PT	preferred term	基本語
QT	QT interval	QT 間隔
QTc	QT interval corrected	補正した QT 間隔
QTcF	Fridericia-corrected QT interval	Fridericia 法により補正した QT 間隔
ΔQTcF	change in Fridericia-corrected QT interval	Fridericia 法により補正した QT 間隔のベースラインからの変化量
QW	quaque 1 week	1 週間に 1 回
0.4 QW		0.4 mg/kg QW
Q2W	quaque 2 weeks	2 週間に 1 回
0.8 Q2W		0.8 mg/kg Q2W

略語	英語	日本語
Q4W	quaque 4 weeks	4 週間に 1 回
RMP	Risk Management Plan	医薬品リスク管理計画
RP-HPLC	Reversed phase-high performance liquid chromatography	逆相クロマトグラフィー
sCR	stringent complete response	厳格な完全奏効
SD	stable disease	安定
SEC	Size exclusion chromatography	サイズ排除クロマトグラフィー
SMQ	Standardised MedDRA Queries	MedDRA 標準検索式
SOC	system organ class	器官別大分類
$t_{1/2}$	elimination half-life	消失半減期
T cell redirection therapy		CAR-T 細胞療法、二重特異性抗体等の T 細胞の活性化を作用機序とした治療
TCR	T cell receptor	T 細胞受容体
t_{max}	time to reach maximum concentration	最高濃度到達時間
TNF- α	tumor necrosis factor- α	腫瘍壊死因子- α
V_1	central volume of distribution	中央コンパートメントの分布容積
V_z	volume of distribution in the terminal phase	終末相の分布容積
VGPR	very good partial response	最良部分奏効
WCB	Working cell bank	ワーキングセルバンク
エルラナタマブ		エルラナタマブ（遺伝子組換え）
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
1001 試験		64407564MMY1001 試験
1003 試験		64407564MMY1003 試験
申請		製造販売承認申請
テクリスタマブ		テクリスタマブ（遺伝子組換え）
TCZ		トシリズマブ（遺伝子組換え）
本薬		トアルクエタマブ（遺伝子組換え）