

審査報告書の修正表

[販 売 名] エプキンリ皮下注 4 mg、同皮下注 48 mg
[一 般 名] エプコリタマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者] ジェンマブ株式会社
[申請年月日] 令和 7 年 11 月 6 日

令和 8 年 8 月 5 日付の上記品目の審査報告書別紙について、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
12	脚注 24	PFS の中央値はいずれの集団でも推定不能であり、PFS イベントの発現割合は①18.2% (8/44 例)、② <u>8.8%</u> (6/68 例) であった。	PFS の中央値はいずれの集団でも推定不能であり、PFS イベントの発現割合は①18.2% (8/44 例)、8.8% (6/68 例) であった。
12	脚注 25	PFS の中央値はいずれの集団でも推定不能であり、PFS イベントの発現割合は①12.5% (14/112 例)、② <u>6.9%</u> (9/131 例) であった。	PFS の中央値はいずれの集団でも推定不能であり、PFS イベントの発現割合は①12.5% (14/112 例)、6.9% (9/131 例) であった。
29	脚注 52	再発又は難治性の LBCL 及び FL 患者を対象に、本薬の使用実態下における CRS、ICANS、感染症、血球減少、TLS 及び PML の発現状況等を検討することを目的とした使用成績調査（目標症例数：安全性解析対象症例として 250 例）が終了し、2026 年 2 月 4 <u>日</u> 時点で 288	再発又は難治性の LBCL 及び FL 患者を対象に、本薬の使用実態下における CRS、ICANS、感染症、血球減少、TLS 及び PML の発現状況等を検討することを目的とした使用成績調査（目標症例数：安全性解析対象症例として 250 例）が終了し、2026 年 2 月 4 時点で 288 例

		例の調査票が回収されている。	の調査票が回収されている。
--	--	----------------	---------------

(下線部変更)

以上

審査報告書

令和 8 年 8 月 5 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

- [販 売 名] エプキンリ皮下注 4 mg、同皮下注 48 mg
[一 般 名] エプコリタマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者] ジェンマブ株式会社
[申 請 年 月 日] 令和 7 年 11 月 6 日
[剤 形 ・ 含 量] 1 バイアル（0.8 mL）中にエプコリタマブ（遺伝子組換え）を 4.0 又は 48.0 mg 含有する注射剤
[申 請 区 分] 医療用医薬品（6）新用量医薬品
[特 記 事 項] なし
[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濾胞性リンパ腫に対するリツキシマブ（遺伝子組換え）及びレナリドミドの併用投与の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果]

以下の再発又は難治性の**大細胞型 B 細胞リンパ腫**

びまん性**大細胞型 B 細胞リンパ腫**

高悪性度**B 細胞リンパ腫**

原発性縦隔**大細胞型 B 細胞リンパ腫**

再発又は難治性の**濾胞性リンパ腫**

(変更なし)

[用法及び用量]

〈再発又は難治性の大細胞型 B 細胞リンパ腫（びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫／高悪性度 B 細胞リンパ腫／原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫）、再発又は難治性の濾胞性リンパ腫（Grade 3B）〉

• 2 ステップ漸増

通常、成人にはエプコリタマブ（遺伝子組換え）として、28 日間を 1 サイクルとして、1 サイクル目は 1 日目に 1 回 0.16 mg、8 日目に 1 回 0.8 mg、15 日目及び 22 日目に 1 回 48 mg を皮下投与する。その後は 1 回 48 mg を、2 及び 3 サイクル目は 1、8、15、22 日目、4 から 9 サイクル目には 1、15 日目、10 サイクル目以降は 1 日目に皮下投与する。

〈再発又は難治性の濾胞性リンパ腫（Grade 1～3A）〉

• 3 ステップ漸増

単独投与の場合：

通常、成人にはエプコリタマブ（遺伝子組換え）として、28 日間を 1 サイクルとして、1 サイクル目は 1 日目に 1 回 0.16 mg、8 日目に 1 回 0.8 mg、15 日目に 1 回 3 mg、22 日目に 1 回 48 mg を皮下投与する。その後は 1 回 48 mg を、2 及び 3 サイクル目は 1、8、15、22 日目、4 から 9 サイクル目には 1、15 日目、10 サイクル目以降は 1 日目に皮下投与する。

リツキシマブ（遺伝子組換え）及びレナリドミド併用投与の場合：

通常、成人にはエプコリタマブ（遺伝子組換え）として、28 日間を 1 サイクルとして、1 サイクル目は 1 日目に 1 回 0.16 mg、8 日目に 1 回 0.8 mg、15 日目に 1 回 3 mg、22 日目に 1 回 48 mg を皮下投与する。その後は 1 回 48 mg を、2 及び 3 サイクル目は 1、8、15、22 日目、4 サイクル目以降は 1 日目に皮下投与し、最大 12 サイクルまで投与を継続する。

(下線部追加)

[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 8 年 7 月 3 日

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

申請品目

[販 売 名] エブキンリ皮下注 4 mg、同皮下注 48 mg
[一 般 名] エブコリタマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者] ジェンマブ株式会社
[申請年月日] 令和 7 年 11 月 6 日
[剤形・含量] 1 パリアル (0.8 mL) 中にエブコリタマブ（遺伝子組換え）を 4.0 又は 48.0 mg 含有する注射剤

[申請時の効能・効果]

以下の再発又は難治性の大細胞型 B 細胞リンパ腫

びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫

高悪性度 B 細胞リンパ腫

原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫

再発又は難治性の濾胞性リンパ腫

(変更なし)

[申請時の用法・用量]

〈再発又は難治性の大細胞型 B 細胞リンパ腫（びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫／高悪性度 B 細胞リンパ腫／原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫）、再発又は難治性の濾胞性リンパ腫（Grade 3B）〉

• 2 ステップ漸増

通常、成人にはエブコリタマブ（遺伝子組換え）として、28 日間を 1 サイクルとして、1 サイクル目は 1 日目に 1 回 0.16 mg、8 日目に 1 回 0.8 mg、15 日目及び 22 日目に 1 回 48 mg を皮下投与する。その後は 1 回 48 mg を、2 及び 3 サイクル目は 1、8、15、22 日目、4 から 9 サイクル目には 1、15 日目、10 サイクル目以降は 1 日目に皮下投与する。

〈再発又は難治性の濾胞性リンパ腫（Grade 1～3A）〉

• 3 ステップ漸増

○単剤投与の場合

通常、成人にはエブコリタマブ（遺伝子組換え）として、28 日間を 1 サイクルとして、1 サイクル目は 1 日目に 1 回 0.16 mg、8 日目に 1 回 0.8 mg、15 日目に 1 回 3 mg、22 日目に 1 回 48 mg を皮下投与する。その後は 1 回 48 mg を、2 及び 3 サイクル目は 1、8、15、22 日目、4 から 9 サイクル目には 1、15 日目、10 サイクル目以降は 1 日目に皮下投与する。

○リツキシマブ（遺伝子組換え）及びレナリドミド併用の場合

通常、成人にはエプコリタマブ（遺伝子組換え）として、28 日間を 1 サイクルとして、1 サイクル目は 1 日目に 1 回 0.16 mg、8 日目に 1 回 0.8 mg、15 日目に 1 回 3 mg、22 日目に 1 回 48 mg を皮下投与する。その後は 1 回 48 mg を、2 及び 3 サイクル目は 1、8、15、22 日目、4 から 12 サイクル目は 1 日目に皮下投与する。

(下線部追加)

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

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

1.1 申請品目の概要

本薬は、デンマーク Genmab A/S により創製されたヒト CD3 及び CD20 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 B 細胞性腫瘍の細胞膜に発現する CD20 の両者に結合することにより、CD20 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。

本邦において、本薬は 2023 年 9 月に「以下の再発又は難治性の大細胞型 B 細胞リンパ腫 びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫、高悪性度 B 細胞リンパ腫、原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫」、「再発又は難治性の濾胞性リンパ腫」を効能・効果として承認され、2 ステップで漸増する用法・用量が設定されている。また、2025 年 2 月に、再発又は難治性の濾胞性リンパ腫（Grade 1～3A）に対する 3 ステップで漸増する用法・用量が承認されている。

1.2 開発の経緯等

再発又は難治性の FL に係る本薬/R²投与の臨床開発として、デンマーク Genmab A/S 及び米国 Genmab US, Inc.により、再発又は難治性の FL 患者を対象とした海外第 I b/II 相試験（02 試験）の Arm 2 が 2020 年 11 月から実施された。その後、米国 AbbVie Inc.により、再発又は難治性の FL 患者を対象とした国際共同第 III 相試験（638 試験）が 2022 年 9 月から実施された。

米国では、638 試験を主要な試験成績として、2025 年 5 月に再発又は難治性の FL に係る本薬/R²投与の申請が行われ、2025 年 11 月に「EPKINLY is indicated in combination with lenalidomide and rituximab for the treatment of adult patients with relapsed or refractory follicular lymphoma (FL).」を効能・効果として承認された。

EU では、638 試験を主要な試験成績として、2025 年 11 月に再発又は難治性の FL に係る本薬/R²の申請が行われ、現在審査中である。

なお、2026 年 4 月時点において、再発又は難治性の FL に対する本薬/R²投与に係る用法・用量は、2 の国又は地域で承認されている。

本邦においては、Genmab US, Inc.により、再発又は難治性の FL 患者を対象とした国内第 I b/II 相試験（04 試験）の Arm 2 が 20 年 月 から実施された。その後、638 試験への患者の組入れが 2023 年 12 月から開始された。

今般、638 試験を主要な試験成績として、再発又は難治性の FL 患者に対する本薬/R²投与に係る用法・用量を追加する一変申請が行われた。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

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

本申請は新用量に係るものであるが、「非臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

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

本申請は新用量に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであり、「毒性試験に関する資料」は提出されていない。

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

本申請において、「生物薬剤学試験及び関連する分析法に関する資料」として、本薬、抗エプコリタマブ抗体及び抗エプコリタマブ中和抗体の測定法に関する資料が提出された。機構は、本薬及び抗エプコリタマブ抗体の測定法に関する資料は初回承認時等に評価済みの内容と相違ないことを確認した。

ヒト血清中の抗エプコリタマブ中和抗体の検出は、セルベース分析法により行われた。

6.2 臨床薬理試験

6.2.1 国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1：638 試験＜2022 年 9 月～実施中〔データカットオフ日：2025 年 1 月 10 日〕＞）

再発又は難治性の FL 患者 549 例（PK 解析対象は 301 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無作為化比較試験が実施された。A 群における用法・用量は、1 サイクルを 4 週間として、R² との併用¹⁾で、本薬を第 1 サイクルの第 1 日目に 0.16 mg、第 8 日目に 0.8 mg、第 15 日目に 3 mg、第 22 日目に 48 mg を、第 2～3 サイクルの第 1、8、15 及び 22 日目、第 4～12 サイクルの第 1 日目に 48 mg を皮下投与することとされた。

A 群において 3 ステップ漸増投与された患者における血漿中本薬濃度は表 1 のとおりであった。

表 1 血漿中本薬濃度 (µg/mL)

測定時点	例数	濃度 (µg/mL)
第 2 サイクル第 1 日目投与前	113	1.54 (68.7)
第 3 サイクル第 1 日目投与前	107	4.49 (52.2)
第 4 サイクル第 1 日目投与前	100	6.09 (48.0)
第 5 サイクル第 1 日目投与前	86	2.63 (56.7)
第 6 サイクル第 1 日目投与前	84	1.66 (57.9)
第 7 サイクル第 1 日目投与前	75	1.40 (54.0)
第 8 サイクル第 1 日目投与前	71	1.24 (63.2)

幾何平均値 (変動係数%)

また、A 群で抗エプコリタマブ抗体が評価された 240 例のうち、5 例で抗エプコリタマブ抗体が検出され、抗エプコリタマブ中和抗体は検出されなかった。

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検討結果について、特段の問題は認められないと判断した。

¹⁾ RIT 375 mg/m² を第 1 サイクルの第 1、8、15 及び 22 日目、並びに第 2～5 サイクルの第 1 日目に静脈内投与、LEN 20 mg を第 1～12 サイクルの第 1～21 日目に QD で経口投与することとされた。

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 2 に示す試験が提出された。

表 2 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 (jRCT 番号等)	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	04試験*1 (jRCT2080225312)	I / II	再発又は難治性の FL 患者	用量拡大パート Arm 2 : 3	用量拡大パート Arm 2 : R ² との併用で、プライミングドーズ 0.16 mg、中間ドーズ 0.8 mg、フルドーズ 48 mg を皮下投与	有効性 安全性 PK
	国際共同	638試験 (jRCT2021230024)	III	再発又は難治性の FL 患者	①A 群 : 243 ②B 群 : 61 ③C 群 : 245	A 及び B 群 : R ² との併用で、プライミングドーズ 0.16 mg、中間ドーズ 0.8 mg、第 2 中間ドーズ 3 mg、フルドーズ (①A 群 : 48 mg、②B 群 24 mg) を皮下投与 C 群 : R ² 投与 いずれも最大 12 サイクル	有効性 安全性
	海外	02試験*2 (NCT04663347)	I b / II	再発又は難治性の FL 患者	Arm 2 用量漸増パート : 17 コホート 2a : ①14、②3 用量拡大パート : 125 コホート 2a : ①17、②24 コホート 2b : 84	用量漸増パート : R ² との併用で、プライミングドーズ 0.16 mg、中間ドーズ 0.8 mg、フルドーズ ①24 又は ②48 mg を皮下投与 用量拡大パート コホート 2a : R ² との併用で、プライミングドーズ 0.16 mg、中間ドーズ 0.8 mg、フルドーズ ①24 又は ②48 mg を皮下投与 コホート 2b : R ² との併用で、プライミングドーズ 0.16 mg、中間ドーズ 0.8 mg、フルドーズ 48 mg を皮下投与	有効性 安全性 PK

R² : RIT 375 mg/m² を第 1 サイクルの第 1、8、15 及び 22 日目並びに第 2~5 サイクルの第 1 日目に静脈内投与。LEN 20 mg を各サイクルの第 1~21 日目に QD で経口投与 (最大 12 サイクル)、*1 : 本一変申請において、用量拡大パートの Arm 2~5 の成績が提出されたが、本報告書では本薬/R² 投与で行われた Arm 2 の結果のみ記載する。*2 : 本報告書では、本一変申請において新たに提出された、再発又は難治性の FL 患者を対象とした Arm 2 の結果のみ記載する。

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、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 / II 相試験 (CTD 5.3.5.2-2 : 04 試験 用量拡大パート Arm 2²⁾ < 20 年 月 ~ 20 年 月 >)

再発又は難治性の FL 患者³⁾ (目標症例数 : 3~9 例) を対象に、本薬/R² 投与の有効性、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、2 施設で実施された。

²⁾ 本一変申請においては、用量拡大パートの Arm 2~5 の成績が提出されたが、本報告書では本薬/R² 投与で行われた Arm 2 の結果のみ記載する。

³⁾ 抗 CD20 モノクローナル抗体製剤を含む 1 つ以上の治療歴を有する FL Grade 1~3A の患者

用法・用量は、1 サイクルを 4 週間（28 日間）として、R² 投与¹⁾ との併用で以下のとおり本薬を皮下投与することとされ、疾患進行又は投与中止基準に該当しない限り、R² との併用投与終了後、最大 2 年間本薬の投与を継続することとされた。

第 1 サイクル：第 1 日目に 0.16 mg（プライミングドーズ）、第 8 日目に 0.8 mg（中間ドーズ）、第 15 及び 22 日目に 48 mg（フルドーズ）を投与（QW 投与）

第 2 及び 3 サイクル：各サイクルの第 1、8、15 及び 22 日目に 48 mg（フルドーズ）を投与（QW 投与）

第 4～9 サイクル：各サイクルの第 1 及び 15 日目に 48 mg（フルドーズ）を投与（Q2W 投与）

第 10 サイクル以降：各サイクルの第 1 日目に 48 mg（フルドーズ）を投与（Q4W 投与）

本試験の用量拡大パート Arm 2 に登録された 3 例全例に治験薬が投与され、有効性及び安全性の解析対象とされた。

DLT の評価期間とされた第 1 サイクル（28 日間）において、DLT は認められなかった。

有効性について、Lugano 基準（J Clin Oncol 2014; 32: 3059-68）に基づく治験責任医師判定による最良総合効果は、3 例全例で CR であった。

安全性について、治験薬投与期間中から投与終了 60 日後までの死亡は認められなかった。

7.1.2 国際共同試験

7.1.2.1 国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1：638 試験＜2022 年 9 月～実施中〔データカットオフ日：2025 年 1 月 10 日〕＞）

再発又は難治性の FL 患者⁴⁾（目標症例数：約 500 例（A 群及び C 群：約 436 例⁵⁾）を対象に、本薬/R² 投与の有効性及び安全性を R² 投与と比較することを目的とした非盲検無作為化比較試験が、本邦を含む 30 の国又は地域、189 施設で実施された。

投与群について、本薬群は、試験開始時点では 2 用量（A 群：本薬フルドーズ 48 mg と R² の併用¹⁾、B 群⁶⁾：本薬フルドーズ 24 mg と R² の併用¹⁾）が設定されていた。しかしながら、02 試験 Arm 2 の結果⁷⁾に基づき、本薬のフルドーズの推奨用量は 48 mg とされたため、本試験の B 群への組入れが中止された⁸⁾（治験実施計画書第 2 版（20 年 月 日付け））。

⁴⁾ 抗 CD20 モノクローナル抗体製剤と化学療法との併用を含む 1 つ以上の治療歴を有する FL Grade 1～3A の患者

⁵⁾ 主要評価項目の一つとされた Lugano 基準に基づく IRC 判定による PFS について、再発又は難治性の FL 及び MZL 患者を対象に R² と RIT 単独投与の有効性及び安全性を比較することを目的とした国際共同第Ⅲ相試験（AUGMENT 試験）（J Clin Oncol 2019; 37: 1188-99）の結果（R² 群の PFS の中央値：39 カ月、ハザード比 [95%CI]：0.46 [0.34, 0.62]）を参考に、C 群における中央値を 39 カ月、C 群に対する A 群のハザード比を 0.6 と仮定し、A 群及び C 群への割付比を 1：1、有意水準（片側）を 0.02、イベント数を 181 件とした場合の検出力は約 90%と算出されたことから、脱落率等を考慮して設定された。

⁶⁾ B 群における本薬の用法・用量は、1 サイクルを 4 週間（28 日間）として、以下とおり皮下投与することとされ、疾患進行又は投与中止基準に該当しない限り、最大 12 サイクル投与を継続することとされた。

第 1 サイクル：第 1 日目に 0.16 mg（プライミングドーズ）、第 8 日目に 0.8 mg（中間ドーズ）、第 15 及び 22 日目に 24 mg（フルドーズ）を投与（QW 投与）

第 2 サイクル：第 1、8、15 及び 22 日目に 24 mg（フルドーズ）を投与（QW 投与）

第 3～12 サイクル：各サイクルの第 1 日目に 24 mg（フルドーズ）を投与（Q4W 投与）

⁷⁾ 02 試験 Arm 2 のコホート 2a（20 年 月 日データカットオフ）において、3 カ月以上追跡された患者の最初の 2 回（投与開始 6 及び 12 週目）の抗腫瘍効果の評価に基づく CR 率は、24 mg 投与集団で 77%（17/22 例）、48 mg 投与集団で 92%（23/25 例）であった。また、いずれの集団においても本薬/R² 投与は忍容可能であった。

⁸⁾ 20 年 月 日に B 群への組入れが終了した。また、B 群に組み入れられた患者は治験責任医師の判断により本薬のフルドーズの用量を 48 mg に切り替えることが可能とされた。

用法・用量は、1 サイクルを 4 週間（28 日間）として、A 群では R² 投与との併用¹⁾で以下のとおり本薬を皮下投与、C 群では R² 投与¹⁾することとされ、いずれの群も疾患進行又は投与中止基準に該当しない限り、最大 12 サイクル投与を継続することとされた。

第 1 サイクル：第 1 日目に 0.16 mg（プライミングドーズ）、第 8 日目に 0.8 mg（中間ドーズ）、第 15 日目に 3 mg（第 2 中間ドーズ）及び第 22 日目に 48 mg（フルドーズ）を投与

第 2 及び 3 サイクル：各サイクルの第 1、8、15 及び 22 日目に 48 mg（フルドーズ）を投与（QW 投与）

第 4～12 サイクル：各サイクルの第 1 日目に 48 mg（フルドーズ）を投与（Q4W 投与）

なお、本薬の用法・用量は、試験開始後に以下のとおり変更された。

- 第 3 サイクルの投与間隔について、試験開始時点では第 3 サイクルの第 1 日目のみにフルドーズを投与する（Q4W 投与）こととされていたが、02 試験における有効性の検討の結果⁹⁾、第 3 サイクルの第 1、8、15 及び 22 日目にフルドーズを投与する（QW 投与）ことに変更された（治験実施計画書第 2 版（20 年 月 日付け））。
- 第 1 サイクルの漸増方法について、試験開始時点では 2 ステップ漸増投与¹⁰⁾とされていたが、再発又は難治性の FL 患者を対象とした海外第 I / II 相試験（01 試験）の FL 最適化コホートにおいて、本薬の用法・用量を 3 ステップ漸増投与¹¹⁾とすることで CRS の発現リスクが低下したことを踏まえ（「令和 7 年 1 月 9 日付け審査報告書 エプキンリ皮下注 4 mg、同皮下注 48 mg」参照）、638 試験の本薬の用法・用量（A 群のみ）についても 3 ステップ漸増投与に変更された（治験実施計画書第 3 版（20 年 月 日付け））。

本試験に登録され、A 群又は C 群に無作為化¹²⁾された 488 例（A 群 243 例¹³⁾、C 群 245 例）が ITT 集団とされ、有効性の解析対象とされた（日本人患者は、28 例（A 群 11 例、C 群 17 例））。また、本試験で無作為化され、治験薬が投与された 542 例（A 群 243 例、B 群 61 例、C 群 238 例）が安全性の解析対象とされた（日本人患者は、28 例（A 群 11 例、B 群 0 例、C 群 17 例））。なお、以降は特に記載のない限り、A 群は本薬 48 mg/R² 群、B 群は本薬 24 mg/R² 群、C 群は R² 群と記載する。

⁹⁾ 02 試験の Arm 2（20 年 月 日データカットオフ）において、3 カ月以上追跡された患者の最初の 2 回（投与開始 6 及び 12 週目）の抗腫瘍効果の評価に基づく CR 率は、第 3 サイクルの投与間隔が QW（コホート 2a）及び Q4W（コホート 2b）の患者で、それぞれ 92%（23/25 例）及び 83.1%（59/71 例）であった。

¹⁰⁾ 第 1 日目に 0.16 mg（プライミングドーズ）、第 8 日目に 0.8 mg（中間ドーズ）、第 15 及び 22 日目に 48 mg（フルドーズ）を投与することとされた。

¹¹⁾ 第 1 日目に 0.16 mg（プライミングドーズ）、第 8 日目に 0.8 mg（中間ドーズ）、第 15 日目に 3 mg（第 2 中間ドーズ）、第 22 日目に 48 mg（フルドーズ）を投与することとされた。

¹²⁾ 疾患の状態及び病歴（①治療歴が 1 つで初回治療開始から PD までの期間が 2 年以内、②治療歴が 1 つで初回治療開始から PD までの期間が 2 年超、③治療歴が 2 つ以上で直近の治療から無作為化までの期間が 6 カ月以上、④治療歴が 2 つ以上で直近の治療から無作為化までの期間が 6 カ月未満）及び地域（米国及び欧州、その他の地域）を層別因子として、A 群及び C 群に 1 : 1 の割付比で無作為化された。

¹³⁾ A 群について、治験実施計画書第 3 版の改訂までに登録され、2 ステップ漸増投与が実施された患者は 112 例であり、治験実施計画書第 3 版の改訂以降に登録され、3 ステップ漸増投与が実施された患者は 131 例であった。

本試験の主要評価項目は、試験開始時点では Lugano 基準に基づく IRC 判定による PFS¹⁴⁾ と設定されていた。試験開始後の FDA との協議の結果、米国での迅速承認を得るため、主要評価項目に、Lugano 基準に基づく IRC 判定による奏効率が追加され、PFS 及び奏効率のいずれかで R² 群と本薬 48 mg/R² 群を比較した結果が統計学的に有意であった場合に、本薬 48 mg/R² 投与の有効性が示されたと判断することとされた（治験実施計画書第 4 版（20 年 月 日付け））。複数の主要評価項目を設定することに伴う多重性の調整については、奏効率及び PFS にそれぞれ有意水準（片側）0.005 及び 0.02 を割り当てた上で、奏効率について統計学的に有意であった場合は、PFS に有意水準（片側）0.025 を割り当てることとされた¹⁵⁾。また、以下に記載した時点で有効性の解析を実施することとされ、PFS の中間解析の実施に伴う第一種の過誤確率の制御には、Lan-DeMets 法に基づく O'Brien-Fleming 型の α 消費関数が用いられた。

- 第 1 回中間解析：ITT 集団のうち最初の 232 例が約 12 カ月（48 週間）の追跡期間を終了した時点
 - 奏効率¹⁶⁾ の主要解析
 - PFS の中間解析
- 第 2 回中間解析：ITT 集団において約 136 件の PFS イベントが観察された時点
 - PFS の中間解析
- 最終解析：ITT 集団において約 181 件の PFS イベントが観察された時点
 - PFS の最終解析

有効性について、主要評価項目の一つとされた Lugano 基準に基づく IRC 判定による奏効率は表 3 のとおりであった。

¹⁴⁾ 無作為化された日から Lugano 基準に基づく IRC 判定による PD（PD 確認後に PR 又は CR とは判定されなかった場合の最初に確認された疾患の進行）又は死亡（死因を問わない）のいずれか早い方までの期間と定義された。腫瘍評価は 2 年目までは 16 週ごと、2～4 年目までは 6 カ月ごと、その後は 1 年ごと又は必要と判断される場合に実施することとされた。なお、以下のいずれかに該当する患者は、それぞれ該当する日のうち、最も早い日で打ち切りとすることとされた。

- 新たな抗悪性腫瘍剤による治療を開始した場合、次治療開始前の最終評価日
- ベースライン又はベースライン後の疾患評価を受けておらずかつ生存している場合、無作為化日
- 毒性又はその他の PD 以外の理由で治験薬の投与を中止し、その後 PD と判定されておらずかつ生存している場合、最終評価日
- PD 又は死亡イベントの前に疾患評価が 2 回以上連続して実施されなかった又は評価不能と判定された場合、欠測前の最終評価日

¹⁵⁾ 試験開始時の解析計画では、A 群と C 群の比較を検討した後に B 群と C 群の比較を行う検定手順とされていたため、B 群への組入れ中止による A 群と C 群の比較に係る統計解析計画への影響はなかった。

¹⁶⁾ A 群及び C 群の奏効率をそれぞれ 93%及び 75%と仮定し、割付比を 1:1、有意水準（片側）を 0.005 とした場合、90%の検出力を担保するために必要な症例数は 232 例と算出されたことを踏まえ、ITT 集団のうち、最初に組み入れられた 232 例が有効性の解析対象とされた。なお、①A 群及び②C 群の奏効率は、①02 試験のコホート 2a（48 mg 投与）及びコホート 2b の奏効率 93%、②再発又は難治性の FL 及び MZL 患者を対象に、R² と RIT 単独投与の有効性及び安全性を比較することを目的とした国際共同第Ⅲ相試験（AUGMENT 試験）（J Clin Oncol 2019; 37: 1188-99）における R² 群の奏効率 78%等を参考に設定された。

表 3 最良総合効果及び奏効率の解析結果
(ITT 集団*1、IRC 判定、第 1 回中間解析時点、2025 年 1 月 10 日データカットオフ)

最良総合効果	例数 (%)	
	本薬 48 mg/R ² 群 116 例	R ² 群 116 例
CR	94 (81.0)	55 (47.4)
PR	17 (14.7)	39 (33.6)
SD	0	7 (6.0)
PD	3 (2.6)	5 (4.3)
NE	2 (1.7)	10 (8.6)
奏効 (CR+PR) (奏効率 [95%CI] (%))	111 (95.7 [90.2, 98.6])	94 (81.0 [72.7, 87.7])
群間差*2 [95%CI*3]	14.9 [7.1, 22.8] *4	
p 値 (片側) *5	<0.0001	

*1: ITT 集団のうち最初の 232 例が奏効率の解析対象とされた、*2: 疾患の状態及び病歴 (①治療歴が 1 つで初回治療開始から PD までの期間が 2 年以内、②治療歴が 1 つで初回治療開始から PD までの期間が 2 年超、③治療歴が 2 つ以上で直近の治療から無作為化までの期間が 6 カ月以上、④治療歴が 2 つ以上で直近の治療から無作為化までの期間が 6 カ月未満) 及び地域 (米国及び欧州、その他の地域) を層別因子とした Mantel-Haenszel 法、*3: Sato の分散推定に基づく方法、*4: 有意水準に対応した 99%CI は [4.6, 25.2]、*5: Cochran-Mantel-Haenszel 検定 (Mantel-Haenszel 法と同一の層別因子)、有意水準 (片側) 0.005

また、もう一つの主要評価項目とされた Lugano 基準に基づく IRC 判定による PFS の中間解析結果はそれぞれ表 4 及び図 1 のとおりであった。

表 4 PFS の中間解析結果
(ITT 集団、IRC 判定、第 1 回中間解析時点、2025 年 1 月 10 日データカットオフ)

	本薬 48 mg/R ² 群	R ² 群
例数	243	245
イベント数 (%)	23 (9.5)	75 (30.6)
中央値 [95%CI] (カ月)	NE [21.9, NE]	11.2 [10.5, NE]
ハザード比 [95%CI] *1	0.21 [0.13, 0.33] *2	
p 値 (片側) *3	<0.0001	

*1: 疾患の状態及び病歴 (①治療歴が 1 つで初回治療開始から PD までの期間が 2 年以内、②治療歴が 1 つで初回治療開始から PD までの期間が 2 年超、③治療歴が 2 つ以上で直近の治療から無作為化までの期間が 6 カ月以上、④治療歴が 2 つ以上で直近の治療から無作為化までの期間が 6 カ月未満) 及び地域 (米国及び欧州、その他の地域) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル、*2: 有意水準に対応した 99.54%CI は [0.10, 0.41]、*3: 層別 log-rank 検定 (層別 Cox 比例ハザードモデルと同一の層別因子)、有意水準 (片側) 0.0023

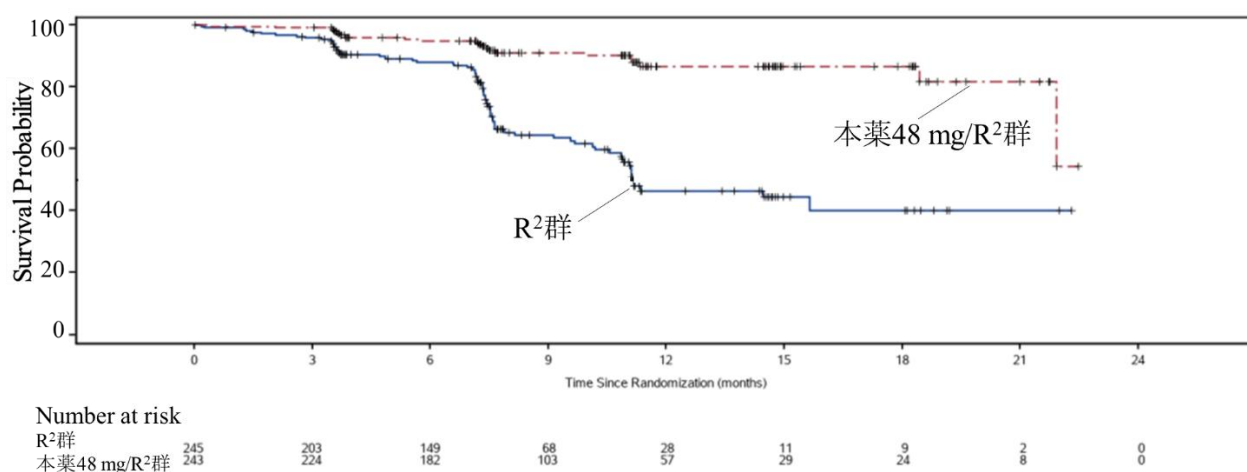


図 1 PFS の Kaplan-Meier 曲線
(ITT 集団、IRC 判定、第 1 回中間解析時点、2025 年 1 月 10 日データカットオフ)

安全性について、治験薬投与期間中から追跡期間中¹⁷⁾の死亡は、①本薬48 mg/R²群で3/243例 (1.2%) (悪性新生物進行、心停止¹⁸⁾及び全身健康状態悪化各1例)、②本薬24 mg/R²群で3/61例 (4.9%) (敗血症性ショック2例及び急性呼吸不全1例)、③R²群で9/238例 (3.8%) (悪性新生物進行3例、肺炎、敗血症性ショック、肺塞栓症、硬膜下血腫、血液量減少性ショック及び死亡¹⁹⁾各1例)に認められた。死亡に至った有害事象のうち、②敗血症性ショック及び③肺塞栓症各1例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。なお、日本人患者における死亡は認められなかった。

7.1.3 海外臨床試験

7.1.3.1 海外第 I b/II 相試験 (CTD 5.3.5.2-1 : 02 試験 Arm 2²⁰⁾ <2020 年 11 月～実施中 [データカットオフ日 : 2024 年 9 月 21 日] >)

再発又は難治性の FL 患者³⁾ (目標症例数 : ①用量漸増パート (コホート 2a) 6 例以上、②用量拡大パートのコホート 2a : 20～40 例、コホート 2b : 80～100 例²¹⁾) を対象に、本薬/R²投与の有効性、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、それぞれ①海外 8 カ国、12 施設、②海外 13 カ国、37 施設で実施された。

用法・用量は、1 サイクルを 4 週間 (28 日間) として、R²投与¹⁾との併用で、以下のとおり本薬を皮下投与することとされ、疾患進行又は投与中止基準に該当しない限り、R²との併用投与終了後、最大 2 年間投与を継続することとされた。

<コホート 2a (用量漸増パート及び用量拡大パート) >

第 1 サイクル : 第 1 日目に 0.16 mg (プライミングドーズ)、第 8 日目に 0.8 mg (中間ドーズ)、第 15 及び 22 日目に 24 又は 48 mg (フルドーズ) を投与 (QW 投与)

第 2 及び 3 サイクル : 各サイクルの第 1、8、15 及び 22 日目に 24 又は 48 mg (フルドーズ) を投与 (QW 投与)

第 4～9 サイクル : 各サイクルの第 1 及び 15 日目に 24 又は 48 mg (フルドーズ) を投与 (Q2W 投与)

第 10 サイクル以降 : 各サイクルの第 1 日目に 24 又は 48 mg (フルドーズ) を投与 (Q4W 投与)

<コホート 2b (用量拡大パート) >

第 1 サイクル : 第 1 日目に 0.16 mg (プライミングドーズ)、第 8 日目に 0.8 mg (中間ドーズ)、第 15 及び 22 日目に 48 mg (フルドーズ) を投与 (QW 投与)

第 2 サイクル : 第 1、8、15 及び 22 日目に 48 mg (フルドーズ) を投与 (QW 投与)

第 3 サイクル以降 : 各サイクルの第 1 日目に 48 mg (フルドーズ) を投与 (Q4W 投与)

¹⁷⁾ LEN 投与中止 30 日後、本薬若しくは RIT 投与中止 60 日後のいずれか遅い時点まで、又は原疾患に対する新たな治療が開始された時点まで。

¹⁸⁾ 71 歳男性、本薬投与開始から第 11 日目に起床後間もなく心停止が認められ、蘇生処置が行われたが死亡した。なお、第 8 日目に本薬及び RIT、第 10 日目に LEN が最終投与された。

¹⁹⁾ 71 歳女性、治験薬投与開始から第 141 日目に重篤な有害事象 (Grade 5 の死亡) が認められ、死亡に至った。なお、第 113 日目に RIT、第 133 日目に LEN が最終投与された。

²⁰⁾ 本報告書では、本一変申請において新たに提出された、再発又は難治性の FL 患者を対象とした Arm 2 の結果のみ記載する。

²¹⁾ 02 試験 Arm 2 のコホート 2a の予備的な検討結果において、有効性が評価可能な 5 例全例で 7 週目までに奏効が認められ、そのうち 4 例は CR であったこと (Blood 2021; 138: 3535) 等を参考に、コホート 2b における奏効率を 90% と仮定し、目標症例数を 80 例とした場合に、奏効率の 95%CI の片側幅が 8%未満となる確率が 80%以上と算出されたことを踏まえ設定された。

本試験の Arm 2 に登録され、治験薬が投与された①用量漸増パート（コホート 2a）17 例（24 mg 14 例、48 mg 3 例）及び②用量拡大パート 125 例（コホート 2a：41 例（24 mg 17 例²²⁾、48 mg 24 例）、コホート 2b：84 例（全例 48 mg））が有効性及び安全性の解析対象とされた。また、安全性の解析対象のうち、用量漸増パートの DLT の評価対象とされた 6 例（24 mg 及び 48 mg 各 3 例）が DLT 評価対象とされた。

DLT 評価期間とされた第 1 サイクル（28 日間）において、DLT は認められなかった²³⁾。

有効性について、主要評価項目とされた用量拡大パートにおける Lugano 基準に基づく治験責任医師判定による奏効率は、表 5 のとおりであった。

表 5 最良総合効果及び奏効率
(治験責任医師判定、用量拡大パート、2024 年 9 月 21 日データカットオフ)

最良総合効果	例数 (%)		
	本薬 24 mg 投与	本薬 48 mg 投与	
	コホート 2a* ² 17 例	コホート 2a 24 例	コホート 2b 84 例
CR	16 (94.1)	22 (91.7)	73 (86.9)
PR	1 (5.9)	0	9 (10.7)
SD	0	0	0
PD	0	0	2 (2.4)
NE	0	2 (8.3)	0
奏効 (CR+PR)	17	22	82
(奏効率 [95%CI* ¹] (%))	(100 [80.5, 100])	(91.7 [73.0, 99.0])	(97.6 [91.7, 99.7])

*1：Clopper-Pearson 法、*2：コホート 2b の用法で投与された 1 例を含む（脚注 22 参照）

安全性について、治験薬投与期間中から投与終了 60 日後までの死亡は、用量漸増パートのコホート 2a（24 mg 投与）で 1/14 例（7.1%）（COVID-19 1 例）、用量拡大パートのコホート 2a（48 mg 投与）で 1/24 例（4.2%）（COVID-19 肺炎 1 例）、コホート 2b で 3/84 例（3.6%）（COVID-19 3 例）に認められ、用量漸増パートのコホート 2a（48 mg 投与）及び用量拡大パートのコホート 2a（24 mg 投与）において死亡は認められなかった。死亡に至った有害事象のうち、用量拡大パートのコホート 2a（48 mg 投与）の COVID-19 肺炎、コホート 2b の COVID-19 各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 審査方針について

機構は、提出された評価資料のうち、本薬/R² 投与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 FL 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（638 試験）であると判断し、当該試験を中心に評価する方針とした。また、日本人患者における有効性については、「国際共同治験に関する基本的考え方について」（平成 19 年 9 月 28 日付け薬食審査発第 0928010 号）、「「国際共同治験に関する基本的考え方（参考事例）」の一部改正について」（令和 3 年 12 月 10 日付け厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課事務連絡）、「国際共同治験の計画及びデザインに関する一般原則に関するガイ

²²⁾ コホート 2a で 24 mg が投与された 17 例中 1 例は、コホート 2b の用法で投与された（当該症例は Arm 2 コホート 2b で同意取得されたものの、誤って Arm 2 コホート 2b の 48 mg ではなく 24 mg に割り付けられた）。

²³⁾ 24 mg 投与例における本薬の投与期間の中央値が 5 サイクルと限定的であったこと等から、FDA との協議により、用量漸増パートの 24 mg 投与例として 11 例が追加登録されたが、追加された 11 例においても DLT は認められなかった。

ドラインについて」(平成30年6月12日付け薬生薬審発0612第1号)等を踏まえ、638試験等に基づき体系的に検討する方針とした。

638試験の本薬48 mg/R²群において、試験実施中に第3サイクルの投与間隔がQ4WからQWに、及び第1サイクルの漸増方法が2ステップ漸増投与¹⁰⁾から3ステップ漸増投与¹¹⁾にそれぞれ変更されたこと(7.1.2.1参照)から、機構は、当該変更が本薬/R²投与の有効性及び安全性評価に及ぼす影響について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

下記の点を踏まえると、638試験の試験途中の用法・用量の変更が本薬/R²投与の有効性及び安全性に影響を及ぼす可能性は低いと考える。

<有効性について>

- 638試験の以下の結果から、用法・用量の変更前後の有効性に明確な差異はないと考えること
 - 本薬48 mg/R²群において2ステップ漸増投与された患者のうち、第3サイクルの投与間隔が①Q4Wで投与された患者及び②QWで投与された患者について、IRC判定による奏効率[95%CI](%)は①93.2 [81.3, 98.6] (41/44例)及び②97.6 [87.1, 99.9] (40/41例)、IRC判定によるPFS²⁴⁾のハザード比[95%CI]は①0.22 [0.10, 0.48]及び②0.17 [0.07, 0.39]であった。
 - 本薬48 mg/R²群において、①2ステップ漸増投与された患者及び②3ステップ漸増投与された患者について、IRC判定による奏効率[95%CI](%)は①95.3 [88.4, 98.7] (81/85例)及び②96.8 [83.3, 99.9] (30/31例)、IRC判定によるPFS²⁵⁾のハザード比[95%CI]は①0.19 [0.11, 0.35]及び②0.22 [0.11, 0.45]であった。

<安全性について>

- 638試験の以下の結果から、本薬48 mg/R²群において、2ステップ漸増投与された患者と比較して3ステップ漸増投与された患者において、CRSの発現割合が低い傾向が認められたものの、CRS以外の有害事象について、用法・用量の変更前後で発現状況に明確な差異は認められないと考えること
 - 本薬48 mg/R²群において2ステップ漸増投与された患者のうち、第3サイクルの投与間隔別(Q4W及びQW)の有害事象の発現割合は、表6のとおりであった。発現割合に1%以上の差異が認められた死亡に至った有害事象は、悪性新生物進行(Q4W 1例(2.5%)、QW 0例、以下、同順)及び心不全(0例、1例(1.6%))であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。発現割合に5%を超える差異が認められた重篤な有害事象は、CRS(16例(40.0%)、13例(21.0%))、発熱性好中球減少症(5例(12.5%)、2例(3.2%))、発熱(3例(7.5%)、1例(1.6%))、肺炎(2例(5.0%)、10例(16.1%))であり、うち、CRS(16例、13例)、発熱性好中球減少症(5例、2例)、発熱(1例、0例)、肺炎(1例、7例)は、治験薬との因果関係が否定されなかった。なお、第3サイクルの投与間隔がQWの患者において、Q4Wの患者と比較し、重篤な肺炎の発現割合が多い傾向が認められたものの、認められた肺炎は8/10例で回復し、治験薬の休薬・減量により管理可能であった。
 - 本薬48 mg/R²群において、第1サイクルの漸増方法別(2ステップ漸増投与及び3ステップ漸増投与)の有害事象の発現割合は、表6のとおりであった。発現割合に1%以上の差異が認め

²⁴⁾ 追跡期間の中央値は①18.3カ月、②11.2カ月であった。PFSの中央値はいずれの集団でも推定不能であり、PFSイベントの発現割合は①18.2% (8/44例)、②8.8% (6/68例)であった。

²⁵⁾ 追跡期間の中央値は①14.3カ月、②7.4カ月であった。PFSの中央値はいずれの集団でも推定不能であり、PFSイベントの発現割合は①12.5% (14/112例)、②6.9% (9/131例)であった。

られた死亡に至った有害事象は、悪性新生物進行（2 ステップ漸増投与 2 例（1.8%）、3 ステップ漸増投与 0 例、以下、同順）であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。発現割合に 5%以上の差異が認められた重篤な有害事象は、CRS²⁶⁾（29 例（26.4%）、16 例（12.0%））であり、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。

表 6 安全性の概要（638 試験、本薬 48 mg/R² 群、2025 年 5 月 24 日データカットオフ）

	例数 (%)			
	第 3 サイクルの投与間隔*		第 1 サイクルの漸増方法	
	Q4W 40 例	QW 62 例	2 ステップ漸増投与 110 例	3 ステップ漸増投与 133 例
全有害事象	40 (100)	61 (98.4)	109 (99.1)	133 (100)
Grade 3 以上の有害事象	36 (90.0)	57 (91.9)	100 (90.9)	119 (89.5)
死亡に至った有害事象	1 (2.5)	1 (1.6)	4 (3.6)	2 (1.5)
重篤な有害事象	26 (65.0)	31 (50.0)	64 (58.2)	71 (53.4)
本薬の投与中止に至った有害事象	1 (2.5)	5 (8.1)	9 (8.2)	12 (9.0)

*：2 ステップ漸増投与された患者

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明を了承し、638 試験における用法・用量の変更前後の集団を纏めた全体集団での結果に基づき、本薬/R² 投与の有効性について評価することは可能と判断した。また、638 試験において、3 ステップ漸増投与は、CRS のリスク低減を目的に設定されたことを踏まえると（7.1.2.1 参照）、CRS の発現状況については、主に 3 ステップ漸増投与された患者における発現状況に基づき検討する必要があるものの、本薬/R² 投与の安全性についても、638 試験の全体集団における結果に基づき評価することは可能と判断した。

7.R.2 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、再発又は難治性の FL 患者に対して、本薬/R² 投与の有効性は示されたと判断した。

7.R.2.1 対照群について

申請者は、638 試験における対照群の設定根拠について、以下のように説明している。

638 試験の計画当時、海外の診療ガイドライン（NCCN ガイドライン（v.5.2022））において、再発又は難治性の FL 患者を対象とした R² 投与の臨床試験成績²⁷⁾に基づき、再発又は難治性の FL 患者に対する治療選択肢として R² 投与が推奨されていた。また、本邦においても、再発又は難治性の FL 患者に対して R² 投与が治療選択肢の一つとされていた（新臨床腫瘍学改訂第 6 版（日本臨床腫瘍学会編、2021 年））。以上より、638 試験の対照群として、R² 投与を設定した。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.2.2 有効性の評価項目及び評価結果について

申請者は、638 試験における有効性の評価項目について、以下のように説明している。

²⁶⁾ 全 Grade の CRS の発現割合は、45.5%（50/110 例）及び 26.3%（35/133 例）であった。

²⁷⁾ 再発又は難治性の FL 及び MZL 患者を対象に、R² 投与と RIT 単独投与の有効性及び安全性を比較することを目的とした国際共同第Ⅲ相試験（AUGMENT 試験）（J Clin Oncol 2019; 37: 1188-99）

638 試験において対象とされた再発又は難治性の FL 患者において、奏効が得られることにより腫瘍縮小による臨床症状及び臓器障害の改善につながること (Lancet Oncol 2021; 22: 332-40 等)、並びに PFS の延長により病勢進行の遅延、次治療までの期間の延長等が期待できると考えること (J Clin Oncol 2019; 37: 1188-1199) から、638 試験の主要評価項目として、奏効率及び PFS を設定した。

また、申請者は、638 試験における有効性の評価結果について、以下のように説明している。

主要評価項目とされた Lugano 基準に基づく IRC 判定による奏効率及び PFS について、いずれも R²群と本薬 48 mg/R²群との比較において統計学的に有意であった (7.1.2.1 参照)。

副次評価項目の一つとされた OS の解析結果²⁸⁾ 及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 7 及び図 2 のとおりであった。

表 7 OS の解析結果 (ITT 集団、第 1 回中間解析時点、2025 年 1 月 10 日データカットオフ)

	本薬 48 mg/R ² 群	R ² 群
例数	243	245
イベント数 (%)	8 (3.3)	18 (7.3)
中央値 [95%CI] (カ月)	NE [NE, NE]	NE [NE, NE]
24 カ月 OS 率 [95%CI] (%)	93.7 [85.4, 97.3]	89.5 [83.1, 93.6]
ハザード比 [95%CI] *	0.41 [0.18, 0.95]	

* : 疾患の状態及び病歴 (①治療歴が 1 つで初回治療開始から PD までの期間が 2 年以内、②治療歴が 1 つで初回治療開始から PD までの期間が 2 年超、③治療歴が 2 つ以上で直近の治療から無作為化までの期間が 6 カ月以上、④治療歴が 2 つ以上で直近の治療から無作為化までの期間が 6 カ月未満) 及び地域 (米国及び欧州、その他の地域) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル

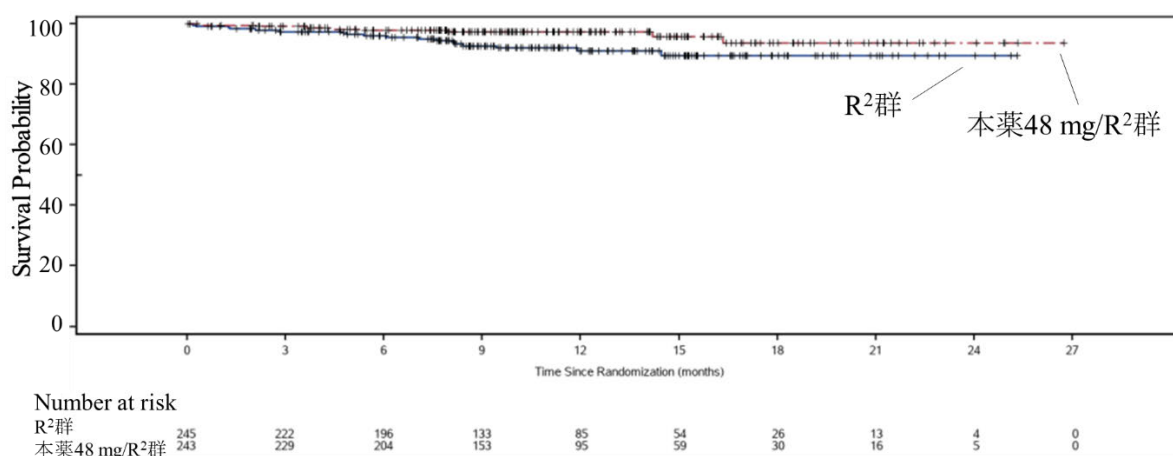


図 2 OS の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団、第 1 回中間解析時点、2025 年 1 月 10 日データカットオフ)

申請者は、日本人患者に対する有効性について、以下のように説明している。

638 試験の主要評価項目の一つとされた IRC 判定による PFS について、日本人集団の PFS の解析結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 8 及び図 3 のとおりであった。

²⁸⁾ OS の解析は、ITT 集団における 146 件の死亡が認められた時点で実施される最終解析が計画されている。なお、第 1 回中間解析時点における OS の中間解析は計画されていなかったため、当該時点では OS の記述的な解析が実施された。

表 8 日本人集団における PFS の解析結果
(ITT 集団、IRC 判定、第 1 回中間解析時点、2025 年 1 月 10 日データカットオフ)

	本薬 48 mg/R ² 群	R ² 群
例数	11	17
イベント数 (%)	1 (9.1)	0
中央値 [95%CI] (カ月)	NE [7.2, NE]	NE [NE, NE]
ハザード比 [95%CI] *	NE [NE, NE]	

* : 非層別 Cox 比例ハザードモデル

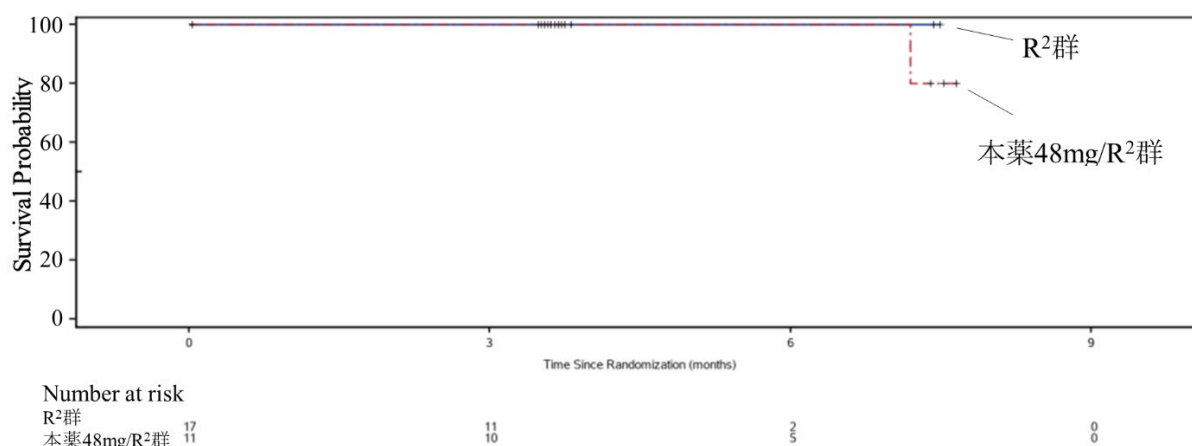


図 3 日本人集団における PFS の Kaplan-Meier 曲線
(ITT 集団、IRC 判定、第 1 回中間解析時点、2025 年 1 月 10 日データカットオフ)

また、638 試験のもう一つの主要評価項目とされた IRC 判定による奏効率について、解析対象集団²⁹⁾に含まれる日本人患者は本薬 48 mg/R² 群に組み入れられた 1 例であり、当該患者における最良総合効果は CR であった。

638 試験に組み入れられた日本人患者数が極めて限られていたことに加え、外国人集団と比較して日本人集団の観察期間が短かったことから、事後的な解析として、無作為化から 4 カ月 (16 週間) 以上の追跡が行われた日本人患者³⁰⁾における奏効率についても、補足的に検討した。当該集団における奏効率は、表 9 のとおりであった。

表 9 無作為化から 4 カ月 (16 週間) 以上の追跡が行われた日本人集団における最良総合効果及び奏効率
(ITT 集団*1、IRC 判定、第 1 回中間解析時点、2025 年 1 月 10 日データカットオフ)

最良総合効果	例数 (%)	
	本薬 48 mg/R ² 群 9 例	R ² 群 11 例
CR	8 (88.9)	8 (72.7)
PR	1 (11.1)	3 (27.3)
SD	0	0
PD	0	0
NE	0	0
奏効 (CR+PR) (奏効率 [95%CI*2] (%))	9 (100 [66.4, 100.0])	11 (100 [71.5, 100.0])

*1 : ITT 集団のうち最初の 232 例が奏効率の解析対象とされた、*2 : Clopper-Pearson 法

²⁹⁾ ITT 集団のうち、最初の 232 例が奏効率の解析対象とされた。

³⁰⁾ 638 試験において、初回の治療効果判定時点は 4 カ月 (16 週) と規定されていたため、無作為化日から 4 カ月 (16 週間) 以上追跡され、少なくとも 1 回の治療効果判定が行われた日本人 20 例が評価対象とされた。

下記の点を考慮すると、日本人の再発又は難治性の FL 患者における本薬/R² 投与の有効性は期待できると考える。

- 事前に規定した解析ではないものの、無作為化から 4 カ月（16 週間）以上の追跡が行われた日本人患者の CR 率は本薬 48 mg/R² 群で R² 群と比較して高い傾向が認められたこと（表 9）
- 638 試験の部分集団解析の結果、検討された人種間で本薬/R² 投与の有効性³¹⁾ に明確な差異は認められなかったこと³²⁾ から、日本人患者でのみ本薬/R² 投与の有効性に差異が認められる可能性は低いと考えること
- 既承認の効能・効果に対する本薬単独投与³³⁾ の有効性に明確な国内外差は認められていないこと（「令和 7 年 1 月 9 日付け審査報告書 エブキンリ皮下注 4 mg、同皮下注 48 mg」等参照）
- 第 1 回中間解析時点における日本人の PFS のイベント数は本薬 48 mg/R² 群の 1 例のみであり、結果の評価は困難であるものの、第 1 回中間解析時点以降に得られた解析（第 2 回中間解析時点、2025 年 5 月 24 日データカットオフ³⁴⁾）の日本人患者における IRC 判定による PFS の解析結果、PFS のハザード比 [95%CI] は、0.59 [0.05, 6.48]（中央値 [95%CI]（カ月）：本薬 48 mg/R² 群 NE [NE, NE]、R² 群 NE [7.2, NE]、PFS イベント：本薬 48 mg/R² 群 9.1%（1/11 例）、R² 群 11.8%（2/17 例））であったこと。なお、当該時点における IRC 判定による奏効率 [95%CI]（%）は、本薬 48 mg/R² 群 100 [71.5, 100.0]（11/11 例）、R² 群 100 [80.5, 100.0]（17/17 例）であった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

下記の点等から、再発又は難治性の FL 患者に対する本薬 48 mg/R² 投与の有効性は示されたと判断した。

- 638 試験の IRC 判定による PFS について、R² 群と本薬 48 mg/R² 群を比較した結果は統計学的に有意であり、かつ得られた結果は臨床的に意義があると考ええること
- 638 試験において、OS のイベント数は限られており評価には限界があるものの、現時点では R² 群と比較して本薬 48 mg/R² 群で OS が短縮する傾向は認められなかったこと
- 日本人患者における有効性について、638 試験において検討された日本人患者数が限られていることに加え、外国人集団と比較して日本人集団の観察期間が短かったことから、当該結果に基づき日

³¹⁾ IRC 判定による PFS のハザード比 [95%CI]（本薬 48 mg/R² 群及び R² 群の PFS のイベント発現例数）は、①白人集団で 0.20 [0.12, 0.34]（19/168 例（11.3%）、69/184 例（37.5%））、②黒人及びアフリカ系アメリカ人集団で >999.999 [<0.001 , NE]（1/6 例（16.7%）、0/2 例（0%））、③アジア人集団で 0.44 [0.10, 1.84]（3/60 例（5.0%）、5/53 例（9.4%））、④その他の集団で <0.001 [<0.001 , NE]（0/3 例（0%）、1/3 例（33.3%））であった。なお、各部分集団の本薬 48 mg/R² 群の PFS の中央値はいずれも推定不能であった。また、IRC 判定による本薬 48 mg/R² 群及び R² 群の奏効率（%）は、①白人集団で 97.0（98/101 例）、81.5（88/108 例）、②黒人又はアフリカ系アメリカ人集団で 66.7（2/3 例）、0（0/0 例）、③アジア人集団で 88.9（8/9 例）、66.7（4/6 例）、④その他の集団で 0（0/0 例）、100（1/1 例）であった。

³²⁾ 申請者は、黒人及びアフリカ系アメリカ人集団の PFS のハザード比は >999.999 であったものの、当該集団の例数は少なく、本薬 48 mg/R² 群の PFS イベント（PD）が認められた 1 例は、Ann Arbor 分類ステージ IV 等の複数の高リスク因子を有する患者であり、当該患者以外はいずれの患者も CR が認められ、試験が継続できていることを踏まえると、人種や地域が有効性評価に影響を及ぼさないと考える旨を説明している。

³³⁾ 再発又は難治性の大細胞型 B 細胞リンパ腫（びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫／高悪性度 B 細胞リンパ腫／原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫）及び再発又は難治性の FL（Grade 3B）に係る 2 ステップ漸増（0.16、0.8 及び 48 mg）、並びに、再発又は難治性の FL（Grade 1～3A）に係る 3 ステップ漸増（0.16、0.8、3 及び 48 mg）

³⁴⁾ 第 2 回中間解析結果は申請資料には含まれておらず、有効性の補足説明のために提示された。なお、第 2 回中間解析時点（2025 年 5 月 24 日データカットオフ）の全体集団における IRC 判定による PFS のハザード比 [95%CI] は、0.21 [0.14, 0.31]（中央値 [95%CI]（カ月）：本薬 48 mg/R² 群 NE [NE, NE]、R² 群 11.7 [11.1, 15.1]、PFS イベント：本薬 48 mg/R² 群 14.4%（35/243 例）、R² 群 43.3%（106/245 例））、IRC 判定による奏効率 [95%CI]（%）は、本薬 48 mg/R² 群 95.1 [91.5, 97.4]（231/243 例）、R² 群 79.2 [73.6, 84.1]（194/245 例）であった。

本人患者における有効性の評価には限界がある。しかしながら、638 試験における日本人集団の有効性の結果に加えて、再発又は難治性の FL 患者の診断及び治療体系並びに、既承認の効能・効果に対する本薬単独投与の有効性及び本薬の PK に明確な国内外差は認められていないこと（「令和 5 年 8 月 7 日付け審査報告書 エプキンリ皮下注 4 mg、同皮下注 48 mg」等参照）を考慮すると、日本人の再発又は難治性の FL 患者における本薬/R² 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、再発又は難治性の FL 患者に対する本薬/R² 投与時に特に注意を要する本薬の有害事象は、既承認の効能・効果に対する審査時に注意が必要とされた事象（CRS、ICANS、感染症、骨髄抑制、TLS 及び PML）（「令和 5 年 8 月 7 日付け審査報告書 エプキンリ皮下注 4 mg、同皮下注 48 mg」等参照）であり、本薬/R² 投与にあたっては、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/R² 投与にあたっては、上記の有害事象の発現に注意すべきであるが、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関する十分な知識と経験を持つ医師によって、患者の観察、有害事象の管理等の適切な対応がなされるのであれば、本薬/R² 投与は忍容可能であると判断した。

7.R.3.1 安全性プロファイルについて

申請者は、638 試験において認められた安全性情報を基に、本薬/R² 投与の安全性プロファイルについて、以下のように説明している。

638 試験における安全性の概要は、表 10 のとおりであった。

表 10 安全性の概要（638 試験、2025 年 5 月 24 日データカットオフ）

	例数 (%)	
	本薬 48 mg/R ² 群 243 例	R ² 群 238 例
全有害事象	242 (99.6)	235 (98.7)
Grade 3 以上の有害事象	219 (90.1)	161 (67.6)
死亡に至った有害事象	6 (2.5)	12 (5.0)
重篤な有害事象	135 (55.6)	69 (29.0)
いずれかの治験薬の投与中止*に至った有害事象	46 (18.9)	29 (12.2)
本薬の投与中止に至った有害事象	21 (8.6)	0
いずれかの治験薬の休薬*に至った有害事象	204 (84.0)	127 (53.4)
本薬の休薬に至った有害事象	185 (76.1)	0
治験薬の減量*に至った有害事象	57 (23.5)	44 (18.5)

*：本薬、RIT 又は LEN のいずれか 1 剤以上の投与中止、休薬又は減量。なお、本薬及び RIT に減量基準は設定されなかった。

638 試験において、本薬 48 mg/R² 群で一定以上の発現が認められた有害事象は、表 11 のとおりであった。

表 11 いずれかの群において一定以上*1の発現が認められた有害事象
(638 試験、2025 年 5 月 24 日データカットオフ)

PT (MedDRA ver.27.1)	例数 (%)	
	本薬 48 mg/R ² 群 243 例	R ² 群 238 例
全有害事象		
好中球減少症	120 (49.4)	75 (31.5)
CRS	85 (35.0)	1 (0.4)
下痢	75 (30.9)	60 (25.2)
便秘	67 (27.6)	51 (21.4)
貧血	67 (27.6)	41 (17.2)
好中球数減少	65 (26.7)	50 (21.0)
発疹	58 (23.9)	53 (22.3)
発熱	58 (23.9)	33 (13.9)
COVID-19	54 (22.2)	32 (13.4)
注射部位反応	53 (21.8)	0
上気道感染	49 (20.2)	33 (13.9)
Grade 3 以上の有害事象		
好中球減少症	112 (46.1)	61 (25.6)
好中球数減少	60 (24.7)	40 (16.8)
肺炎	28 (11.5)	12 (5.0)
死亡に至った有害事象		
悪性新生物進行	2 (0.8)	3 (1.3)
心停止	1 (0.4)	0
心不全	1 (0.4)	0
心筋炎	1 (0.4)	0
全身健康状態悪化	1 (0.4)	0
死亡	0	1 (0.4)
突然死	0	1 (0.4)
耳下腺扁平上皮癌	0	1 (0.4)
脳炎	0	1 (0.4)
肺炎	0	1 (0.4)
敗血症性ショック	0	1 (0.4)
血液量減少性ショック	0	1 (0.4)
硬膜下血腫	0	1 (0.4)
肺塞栓症	0	1 (0.4)
治験薬との因果関係が否定できない死亡に至った有害事象		
肺塞栓症	0	1 (0.4)
重篤な有害事象		
CRS	45 (18.5)	1 (0.4)
肺炎	25 (10.3)	12 (5.0)
発熱性好中球減少症	13 (5.3)	5 (2.1)
治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象		
CRS	45 (18.5)	1 (0.4)
肺炎	18 (7.4)	5 (2.1)
発熱性好中球減少症	13 (5.3)	5 (2.1)
いずれかの治験薬の休薬*2に至った有害事象		
好中球減少症	76 (31.3)	26 (10.9)
好中球数減少	42 (17.3)	16 (6.7)
COVID-19	35 (14.4)	23 (9.7)
CRS	33 (13.6)	1 (0.4)
肺炎	30 (12.3)	11 (4.6)
上気道感染	26 (10.7)	9 (3.8)

*1: 全有害事象は発現割合が 20%以上、Grade 3 以上の有害事象及びいずれかの治験薬の休薬に至った有害事象は発現割合が 10%以上、重篤な有害事象は発現割合が 5%以上の事象を記載。発現割合が 5%以上であったいずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象及び発現割合が 10%以上であった治験薬 (LEN) の減量に至った有害事象は認められなかった、

*2: 本薬、RIT 又は LEN のいずれか 1 剤以上の休薬

なお、638 試験の本薬 48 mg/R² 群で 3 ステップ漸増投与された患者における CRS³⁵⁾ の発現状況は、表 12 及び表 13 のとおりであった。なお、CRS は上記の MedDRA PT に該当する事象を集計したが、当該患者において報告されたのは MedDRA PT の「サイトカイン放出症候群」のみであった。また、死亡に至った CRS 及び治験薬の投与中止に至った CRS は認められなかった。

表 12 CRS の発現状況
(638 試験、本薬 48 mg/R² 群 (3 ステップ漸増投与)、2025 年 5 月 24 日データカットオフ)

PT (MedDRA ver.27.1)	例数 (%)	
	133 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
CRS	35 (26.3)	0

表 13 重篤な CRS 等の発現状況
(638 試験、本薬 48 mg/R² 群 (3 ステップ漸増投与)、2025 年 5 月 24 日データカットオフ)

PT (MedDRA ver.27.1)	例数 (%)
	133 例
重篤な CRS	16 (12.0)
本薬との因果関係が否定できない重篤な CRS	16 (12.0)
休薬*に至った CRS	15 (11.3)

*：本薬、RIT 又は LEN のいずれか 1 剤以上の休薬

また、申請者は、638 試験の安全性情報を基に、本薬/R² 投与の安全性の国内外差について、以下のよう

に説明している。

638 試験における日本人患者及び外国人患者の安全性の概要は、表 14 のとおりであった。

表 14 安全性の国内外差の概要 (638 試験、本薬 48 mg/R² 群、2025 年 5 月 24 日データカットオフ)

	例数 (%)	
	日本人患者 11 例	外国人患者 232 例
全有害事象	11 (100)	231 (99.6)
Grade 3 以上の有害事象	11 (100)	208 (89.7)
死亡に至った有害事象	0	6 (2.6)
重篤な有害事象	2 (18.2)	133 (57.3)
いずれかの治験薬の投与中止*に至った有害事象	1 (9.1)	45 (19.4)
いずれかの治験薬の休薬*に至った有害事象	11 (100)	193 (83.2)
治験薬の減量*に至った有害事象	4 (36.4)	53 (22.8)

*：本薬、RIT 又は LEN のいずれか 1 剤以上の投与中止、休薬又は減量。なお、本薬及び RIT に減量基準は設定されなかった。

本薬 48 mg/R² 群において、外国人患者と比較して、日本人患者で発現割合が高かった有害事象は、表 15 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高かった死亡に至った有害事象、10%以上高かった重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

³⁵⁾ CRS に関連する有害事象として、MedDRA PT 「サイトカイン放出症候群」、「サイトカインストーム」、「ショック」、「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」に該当する事象を集計した。

表 15 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
(638 試験、本薬 48 mg/R² 群、2025 年 5 月 24 日データカットオフ)

PT (MedDRA ver.27.1)	例数 (%)	
	日本人集団 11 例	外国人集団 232 例
全有害事象		
便秘	7 (63.6)	60 (25.9)
注射部位反応	5 (45.5)	48 (20.7)
不眠症	5 (45.5)	30 (12.9)
注入に伴う反応	4 (36.4)	28 (12.1)
斑状丘疹状皮疹	3 (27.3)	13 (5.6)
Grade 3 以上の有害事象		
好中球数減少	4 (36.4)	56 (24.1)
低カリウム血症	2 (18.2)	14 (6.0)
リンパ球数減少	2 (18.2)	14 (6.0)
ALT 増加	2 (18.2)	13 (5.6)
リンパ球減少症	2 (18.2)	13 (5.6)
斑状丘疹状皮疹	2 (18.2)	2 (0.9)
いずれかの治験薬の休薬*に至った有害事象		
好中球数減少	4 (36.4)	38 (16.4)
血小板数減少	2 (18.2)	8 (3.4)
斑状丘疹状皮疹	2 (18.2)	3 (1.3)
治験薬の減量*に至った有害事象		
好中球数減少	2 (18.2)	5 (2.2)

日本人集団と外国人集団との差について、全有害事象は 20%以上、Grade 3 以上の有害事象、治験薬の休薬に至った有害事象及び治験薬の減量に至った有害事象は 10%以上を記載した、*：本薬、RIT 又は LEN のいずれか 1 剤以上の休薬又は減量。なお、本薬及び RIT に減量基準は設定されなかった。

638 試験で検討された日本人患者数が限られていることから、一部の有害事象について、外国人集団と比較して日本人集団で発現割合が高かった要因を考察することには限界があるものの、日本人患者では外国人と比べて入院期間³⁶⁾が長く、医療機関でより頻回にモニタリングされた可能性があること、ベースラインの好中球数及びリンパ球数が低い傾向にあったこと³⁷⁾が影響した可能性がある。しかしながら、日本人患者で外国人患者と比べて発現割合の高かった有害事象は本薬、RIT 及び LEN において既に注意喚起されており、いずれも治験薬の休薬、中止等により管理可能であったことを踏まえると、日本人患者に特有の安全性上の懸念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。

638 試験において、本薬 48 mg/R² 群で一定以上の発現が認められた有害事象、日本人患者で発現割合が高かった事象については注意が必要であるものの、認められた事象は本薬、RIT 及び LEN において既知の有害事象であること等を踏まえると、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に関する十分な知識と経験を持つ医師によって、患者の観察、有害事象の管理等の適切な対応がなされるのであれば、本薬/R² 投与は忍容可能であると判断した。

7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について

本薬は、「再発又は難治性の濾胞性リンパ腫」を効能・効果として既に承認されており、本一変申請において、効能・効果は変更されていない。また、効能・効果に関連する注意の項については、下表の

³⁶⁾ 平均入院期間は日本人患者で 27.1 日、外国人患者で 5.6 日であった。

³⁷⁾ ベースライン時の①平均好中球絶対数及び②平均リンパ球絶対数は、それぞれ①日本人集団で $3.68 \times 10^9 / L$ 、外国人集団で $3.91 \times 10^9 / L$ 、②日本人集団で $1.40 \times 10^9 / L$ 、外国人集団で $1.96 \times 10^9 / L$ であった。

ように設定されていた（現行の内容から下線部追加、取消線部削除）。

効能・効果	効能・効果に関連する注意
以下の再発又は難治性の大細胞型 B 細胞リンパ腫 びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 高悪性度 B 細胞リンパ腫 原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫 再発又は難治性の濾胞性リンパ腫	- 本薬による治療は、抗 CD20 モノクローナル抗体製剤を含む少なくとも 2 つの標準的な治療が無効又は治療後に再発した患者を対象とすること。 - 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で適応患者の選択を行うこと。

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下に示す検討の結果、効能・効果及び効能・効果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（現行の内容から下線部追加）。

効能・効果	効能・効果に関連する注意
以下の再発又は難治性の大細胞型 B 細胞リンパ腫 びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 高悪性度 B 細胞リンパ腫 原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫 再発又は難治性の濾胞性リンパ腫	〈再発又は難治性の大細胞型 B 細胞リンパ腫（びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫／高悪性度 B 細胞リンパ腫／原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫）、再発又は難治性の濾胞性リンパ腫（Grade 3B）〉 - 本薬による治療は、抗 CD20 モノクローナル抗体製剤を含む少なくとも 2 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。 〈再発又は難治性の濾胞性リンパ腫（Grade 1～3A）〉 - 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/R²投与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³⁸⁾、並びに血液学及び臨床腫瘍学の代表的な教科書³⁹⁾において、再発又は難治性の FL に対する本薬/R²投与に関する記載は、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.3.2026）：1 レジメン以上の治療歴を有する再発又は難治性の FL 患者に対する治療選択肢の一つとして、本薬/R²投与が推奨される（Category 1⁴⁰⁾）。

申請者は、再発又は難治性の FL に対する本薬/R²投与の臨床的位置付けについて、以下のよう説明している。

FL（Grade 1～3A）は、比較的疾患進行は緩徐であるものの、再発及び再燃を繰り返す疾患であり、複数の治療レジメンに抵抗性を示し奏効期間が短縮する（造血器腫瘍診療ガイドライン、Br J Haematol

³⁸⁾ 造血器腫瘍診療ガイドライン、NCCN ガイドライン（v.3.2026）及び米国 NCI-PDQ（2025 年 5 月 12 日版）、ESMO ガイドライン（Ann Oncol 2025; 36: 1263-84）を確認した。

³⁹⁾ 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 及び 11th Edition（McGraw Hill Education, 2021 及び 2025, USA）、Wintrobe's Clinical Hematology, 15th Edition（Wolters Kluwer, 2023, USA）及び DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology, 12th Edition（Wolters Kluwer, 2023, USA）

⁴⁰⁾ 高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。

2019; 184: 753-59 等)。再発又は難治性の FL に対しては、救援化学療法等⁴¹⁾ が推奨されているものの、標準的な治療は確立していない（造血器腫瘍診療ガイドライン）。

以上の状況において、1 つ以上の前治療歴を有する再発又は難治性の FL (Grade 1～3A) 患者を対象とした 638 試験の本薬/R² 投与の臨床的有用性が示されたことから、本薬/R² 投与は当該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、再発又は難治性の FL 患者における本薬/R² 投与と他の治療との使い分けについて、638 試験において、PFS について R² 群と本薬 48 mg/R² 群との比較において統計学的に有意であり、かつ得られた結果は臨床的に意義があると考えられることから、本薬/R² 投与は R² 投与よりも優先して使用されるものとする。一方、R² 投与以外の他の治療（既承認の抗悪性腫瘍剤及び CAR-T 細胞療法）と本薬/R² 投与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等から、本薬とこれらの治療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、それぞれの有効性、安全性、個々の患者の状態等も考慮した上で、医療現場において適切に判断されるものとする。

機構は、申請者の説明を了解した。

7.R.4.2 本薬/R² 投与の投与対象及び効能・効果について

申請者は、本薬/R² 投与の投与対象及び効能・効果について、以下のように説明している。

抗 CD20 モノクローナル抗体製剤と化学療法の併用を含む 1 つ以上の前治療歴を有する再発又は難治性の FL (Grade 1～3A) 患者を対象とした 638 試験において、本薬/R² 投与の臨床的有用性が示されたことから、当該患者が本薬/R² 投与の対象となると考える。また、現行の効能・効果に関連する注意の項では、既承認の本薬単独投与の投与対象は、抗 CD20 モノクローナル抗体製剤を含む少なくとも 2 つの標準的な治療が無効又は治療後に再発した患者である旨が注意喚起されている（「令和 7 年 1 月 9 日付け審査報告書 エプキンリ皮下注 4 mg、同皮下注 48 mg」参照）が、本薬/R² 投与の投与対象は抗 CD20 モノクローナル抗体製剤と化学療法の併用を含む 1 つ以上の前治療歴を有する患者であることを踏まえ、添付文書の臨床成績の項に臨床試験で対象とされた患者の前治療歴等を記載し、効能・効果に関連する注意の項において下記の旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を既承認のまま変更せず「再発又は難治性の濾胞性リンパ腫」と設定した。

- 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で適応患者の選択を行うこと。

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、FL (Grade 1～3A) 以外の既承認効能・効果については、本薬の投与対象に関する注意喚起を変更する必要はないと考えることから、効能・効果に関連する注意の項は以下のとおり整備することが適切と判断した。

<効能又は効果に関連する注意>

⁴¹⁾ 造血器腫瘍診療ガイドラインでは、RIT 単独投与、R² 投与、ベンダムスチン単独又は抗 CD20 モノクローナル抗体製剤との併用投与、抗 CD20 モノクローナル抗体製剤と抗悪性腫瘍剤との併用投与（R-CHOP 等）、CAR-T 細胞療法（チサゲンレクルユーセル）、放射線療法、RI 標識抗体療法（イブリツモマブ チウキセタン）等が治療選択肢として記載されている。

〈再発又は難治性の大細胞型 B 細胞リンパ腫（びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫／高悪性度 B 細胞リンパ腫／原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫）、再発又は難治性の濾胞性リンパ腫（Grade 3B）〉

- 本薬による治療は、抗 CD20 モノクローナル抗体製剤を含む少なくとも 2 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。

〈再発又は難治性の濾胞性リンパ腫（Grade 1～3A）〉

- 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.5 用法・用量について

本一変申請において、再発又は難治性の濾胞性リンパ腫（Grade 1～3A）に係る本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項は以下のとおり設定されていた（現行の内容から下線部追加、取消線削除）。

用法・用量	用法・用量に関連する注意
〈再発又は難治性の濾胞性リンパ腫（Grade 1～3A）〉 3 ステップ漸増 ○単剤投与の場合 通常、成人にはエプコリタマブ（遺伝子組換え）として、28 日間を 1 サイクルとして、1 サイクル目は 1 日目に 1 回 0.16 mg、8 日目に 1 回 0.8 mg、15 日目に 1 回 3 mg、22 日目に 1 回 48 mg を皮下投与する。その後は 1 回 48 mg を、2 及び 3 サイクル目は 1、8、15、22 日目、4 から 9 サイクル目には 1、15 日目、10 サイクル目以降は 1 日目に皮下投与する。 ○リツキシマブ（遺伝子組換え）及びレナリドミド併用の場合 通常、成人にはエプコリタマブ（遺伝子組換え）として、28 日間を 1 サイクルとして、1 サイクル目は 1 日目に 1 回 0.16 mg、8 日目に 1 回 0.8 mg、15 日目に 1 回 3 mg、22 日目に 1 回 48 mg を皮下投与する。その後は 1 回 48 mg を、2 及び 3 サイクル目は 1、8、15、22 日目、4 から 12 サイクル目は 1 日目に皮下投与する。	〈効能共通〉 - 本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用について - CRS 及び TLS を予防するための水分補給について（既承認の内容と同一） - CRS を軽減させるための予防投与について（既承認の内容と同一） - 副作用発現時の本薬の用量調節基準について（既承認の内容と同一） - 投与遅延があった場合の再開について（既承認の内容と同一） 〈再発又は難治性の大細胞型 B 細胞リンパ腫（びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫／高悪性度 B 細胞リンパ腫／原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫）、再発又は難治性の濾胞性リンパ腫（Grade 3B）〉 - 本薬と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。 〈再発又は難治性の濾胞性リンパ腫（Grade 1～3A）〉 - リツキシマブ（遺伝子組換え）及びレナリドミドとの併用に際しては、各薬剤の電子添文及び「臨床成績」の項の内容を十分に理解した上で投与すること。

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、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（現行の内容から下線部追加、取消線削除）。

用法・用量	用法・用量に関連する注意
〈再発又は難治性の濾胞性リンパ腫（Grade 1～3A）〉 • 3 ステップ漸増 <u>単独投与の場合：</u> 通常、成人にはエプコリタマブ（遺伝子組換え）として、28 日間を 1 サイクルとして、1 サイクル目は 1 日目に 1 回 0.16 mg、8 日目に 1 回 0.8 mg、15 日目に 1 回 3 mg、22 日目に 1 回 48 mg を皮下投与する。その後は 1 回 48 mg を、2 及び 3 サイクル目は 1、8、15、22 日目、4 から 9 サイクル目には 1、15 日目、10 サイクル目以降は 1 日目に皮下投与する。 <u>リツキシマブ（遺伝子組換え）及びレナリドミド併用投与の場合：</u> 通常、成人にはエプコリタマブ（遺伝子組換え）として、28 日間を 1 サイクルとして、1 サイクル目は 1 日目に 1 回 0.16 mg、8 日目に 1 回 0.8 mg、15 日目に 1 回 3 mg、22 日目に 1 回 48 mg を皮下投与する。その後は 1 回 48 mg を、2 及び 3 サイクル目は 1、8、15、22 日目、4 サイクル目以降は 1 日目に皮下投与し、最大 12 サイクルまで投与を継続する。	〈効能共通〉 • 本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用について • CRS 及び TLS を予防するための水分補給について（既承認の内容と同一） • CRS を軽減させるための予防投与について（既承認の内容と同一） • 副作用発現時の本薬の用量調節基準について（7.R.5.2 参照） • 投与遅延があった場合の再開について（既承認の内容と同一） 〈再発又は難治性の大細胞型 B 細胞リンパ腫（びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫／高悪性度 B 細胞リンパ腫／原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫）、再発又は難治性の濾胞性リンパ腫（Grade 3B）〉 • 本薬と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。 〈再発又は難治性の濾胞性リンパ腫（Grade 1～3A）〉 • 本薬と併用する抗悪性腫瘍剤について、「臨床成績」の項の内容、特に用法及び用量を十分に理解した上で投与すること。

7.R.5.1 本薬の用法・用量について

申請者は、本薬の用法・用量について、以下のように説明している。

638 試験における本薬の用法・用量は、下記の点等を踏まえ、28 日間を 1 サイクルとして、R² 投与との併用で、既承認の再発又は難治性の FL に係る用法・用量と同じく、本薬を 3 ステップ漸増（プライミングドーズ 0.16 mg、中間ドーズ 0.8 mg、第 2 中間ドーズ 3 mg、フルドーズ 48 mg）とし、投与間隔は第 1～3 サイクルは QW、第 4 サイクル以降は Q4W（最大 12 サイクル）で皮下投与すると設定した。

- R² 投与と本薬の併用投与とした根拠
 - 本薬と RIT はいずれも CD20 を標的としているものの、両薬剤では CD20 陽性腫瘍細胞に対する作用機序が異なり、*in vitro* における検討において、本薬と RIT は互いの抗腫瘍効果⁴²⁾ に干渉しないことが示されている（Blood 2022 140: 9283-5）ことを踏まえると、RIT と本薬との併用投与による抗腫瘍効果の増大が期待できると考えたこと
 - LEN は T 細胞等の活性化作用があり、本薬の T 細胞介在性細胞傷害を増強する可能性があること、LEN で前処理した T 細胞を本薬の存在下で培養した際に T 細胞が活性化され、本薬の細胞傷害活性が増強したこと（Cancer Research 2021; 81: 1574）を踏まえると、LEN と本薬との併用投与による抗腫瘍効果の増大が期待できると考えたこと
 - 02 試験の Arm 2 において、本薬/R² 投与の一定の有効性が示唆され⁴³⁾、かつ忍容可能であったこと（7.1.3.1 参照）
- 本薬の漸増投与方法（3 ステップ漸増投与）の設定根拠

⁴²⁾ 抗 CD20 モノクローナル抗体製剤である RIT は ADCC、CD20 と CD3 の二重特異性抗体である本薬は T 細胞の活性化を介した細胞傷害活性により作用する。

⁴³⁾ 02 試験の Arm 2 において（20 年 月 日データカットオフ）、Lugano 基準による治験責任医師判定に基づく投与開始 6 週時点の奏効率は、コホート 2a（用量漸増パート及び用量拡大パート）の①本薬 48 mg 投与で 93%（25/27 例）、②本薬 24 mg 投与で 100%（3/3 例）、コホート 2b（本薬 48 mg 投与）で 93%（26/28 例）であった。

- 01 試験の FL 最適化コホートにおいて、3 ステップ漸増投与とすることで CRS の発現リスクの低下が認められたこと（「令和 7 年 1 月 9 日付け審査報告書 エプキンリ皮下注 4mg、同皮下注 48 mg」参照）
- 本薬の投与間隔の設定根拠
 - 第 3 サイクル以外の投与間隔について、02 試験の Arm 2 のコホート 2a（第 1～3 サイクルは QW、第 4～9 サイクルは Q2W、第 10～12 サイクルは Q4W）とコホート 2b（第 1～2 サイクルは QW、第 3～9 サイクルは Q4W）で奏効率は同程度であったこと⁴³⁾等から、治療強度のより低い 02 試験の Arm 2 のコホート 2b と同一の投与間隔とすることが適切と考えたこと
 - 第 3 サイクルの投与間隔について、02 試験の Arm 2 の結果において、コホート 2b と比較して、コホート 2a の投与後早期の CR 率が高い傾向にあったことから（7.1.2.1 参照）、コホート 2a と同一の QW とすることが適切と考えたこと
- 最大投与サイクル数の設定根拠
 - 併用薬である LEN の再発又は難治性の FL に係る承認用法・用量における最大投与サイクル数と揃えて、本薬も最大 12 サイクル（1 サイクル 28 日間）とすることが適切と考えたこと

上記の設定で実施された 638 試験において、本薬/R² 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、638 試験の設定に基づき、本薬の申請用法・用量を設定した。また、本薬と RIT 及び LEN との併用に際しては、各薬剤の添付文書及び 638 試験の成績を十分に理解する必要があると考え、用法・用量に関連する注意の項において、下記の旨を設定した。

- リツキシマブ（遺伝子組換え）及びレナリドミドとの併用に際しては、各薬剤の電子添文及び「臨床成績」の項の内容を十分に理解した上で投与すること。

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/R² 投与に際しては、638 試験における RIT 及び LEN の用法・用量（投与時期、投与サイクル数等を含む）を理解した上で投与する必要があると考えることから、添付文書の臨床成績の項に当該内容を記載し、用法・用量に関連する注意において、「臨床成績」の項の内容、特に用法及び用量を十分に理解した上で投与する旨を注意喚起する必要があると考える。

以上より、再発又は難治性の FL に係る用法・用量に関連する注意の項を、下記のとおり設定した上で、本薬の用法・用量を下記のとおり整備して設定することが適切であると判断した。

<用法・用量>

〈再発又は難治性の濾胞性リンパ腫（Grade 1～3A）〉

- 3 ステップ漸増

単独投与の場合：

通常、成人にはエプコリタマブ（遺伝子組換え）として、28 日間を 1 サイクルとして、1 サイクル目は 1 日目に 1 回 0.16 mg、8 日目に 1 回 0.8 mg、15 日目に 1 回 3 mg、22 日目に 1 回 48 mg を皮下投与する。その後は 1 回 48 mg を、2 及び 3 サイクル目は 1、8、15、22 日目、4 から 9 サイクル目には 1、15 日目、10 サイクル目以降は 1 日目に皮下投与する。

リツキシマブ（遺伝子組換え）及びレナリドミド併用投与の場合：

通常、成人にはエプコリタマブ（遺伝子組換え）として、28 日間を 1 サイクルとして、1 サイクル目は 1 日目に 1 回 0.16 mg、8 日目に 1 回 0.8 mg、15 日目に 1 回 3 mg、22 日目に 1 回 48 mg を皮下投与する。その後は 1 回 48 mg を、2 及び 3 サイクル目は 1、8、15、22 日目、4 サイクル目以降は 1 日目に皮下投与し、最大 12 サイクルまで投与を継続する。

<用法・用量に関連する注意>

〈再発又は難治性の濾胞性リンパ腫（Grade 1～3A）〉

- 本薬と併用する抗悪性腫瘍剤について、「臨床成績」の項の内容、特に用法及び用量を十分に理解した上で投与すること。

7.R.5.2 本薬の休薬・中止基準及び休薬後の再開時の用法・用量について

申請者は、再発又は難治性の FL 患者に対する本薬/R² 投与時の本薬の休薬・中止基準及び休薬後の段階的増量投与での再開方法について、以下のように説明している。

① 休薬・中止基準について

638 試験における休薬・中止基準は、既承認の効能・効果及び用法・用量における臨床試験（01 試験の FL 最適化コホート等）と概ね同様の設定であり、再発又は難治性の FL に対する本薬/R² 投与時においても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を考慮し、用法・用量に関連する注意の項において、638 試験の規定から下記の変更等を加えた上で、好中球減少に関する基準を除き、既承認の効能・効果及び用法・用量に対する基準と同じ内容を設定した。

- 638 試験では、より厳格で一貫した判断がなされるよう、Grade 3 の CRS が 3 回以上発現した場合は本薬の投与を永続的に中止することが規定されていたものの、638 試験において Grade 3 以上の CRS⁴⁴⁾ は認められておらず、本薬/R² 投与の CRS⁴⁴⁾ の発現状況は既承認の本薬単独投与と比較して低い傾向にあった⁴⁵⁾ ことも考慮すると、既承認の効能・効果と同様の基準で管理可能と考え、添付文書では当該基準を設定しなかった。
- 638 試験において、MAS 又は HLH が認められた場合には、本薬を休薬し、完全に回復し本薬投与継続のベネフィット・リスクが良好と考えられる場合に本薬の再開を可能とする旨が規定されていたものの、臨床開発で報告される稀な重篤な有害事象に対してより保守的な安全管理を行うことを目的とした規定であること、638 試験において MAS 又は HLH は認められなかったこと等から、既承認の効能・効果及び用法・用量における対応と同様に、添付文書では MAS 又は HLH に係る休薬基準は設定せず、資材を用いて医療現場に情報提供することとした。
- 上記以外の Grade 3 又は 4 の有害事象が発現した場合、Grade 2 以下又はベースラインの状態に軽快するまで本薬を休薬することと設定していたが、本薬は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から、添付文書においては具体的な基準は設定しなかった。

一方、好中球減少に関する基準について、既承認の効能・効果及び用法・用量に係る現行の添付文書においては好中球数減少（500/mm³未満）が認められた場合は、好中球数 500/mm³以上に回復した場合

⁴⁴⁾ MedDRA PT の「サイトカイン放出症候群」

⁴⁵⁾ 638 試験の本薬 48 mg/R²（3 ステップ漸増投与）及び 01 試験の FL 最適化コホート（Arm A）の結果から、CRS は①本薬/R² 投与で 26.3%（35/133 例）、②本薬単独投与で 48.8%（42/86 例）、重篤な CRS は①で 12.0%（16/133 例）、②で 27.9%（24/86 例）に認められた（「令和 7 年 1 月 9 日付け審査報告書 エプキンリ皮下注 4 mg、同皮下注 48 mg」参照）。

に再開する旨を規定していたものの、638 試験では、より保守的に、Grade 4 の好中球減少（好中球数 $500/\text{mm}^3$ 未満）又は発熱性好中球減少症が認められた場合は、好中球数が $1,000/\text{mm}^3$ 以上に回復した場合に本薬の投与を再開できる旨が規定されていた。

638 試験の本薬 48 mg/R^2 群において、上記の試験の規定により本薬を休薬した患者（75 例）のうち、投与再開後に①好中球減少に関連する有害事象⁴⁶⁾ 又は②感染症に関連する有害事象⁴⁷⁾ が認められた患者は、それぞれ①55 例（73.3%）及び②41 例（54.7%）⁴⁸⁾ であったが、多くの事象は非重篤で治験薬の休薬、減量により管理可能であった。しかしながら、上記の規定により本薬を休薬後、好中球数 $500/\text{mm}^3$ 以上 $1,000/\text{mm}^3$ 未満で投与を再開した患者（4 例）⁴⁹⁾ は限られており、全例で再開後に Grade 3 以上の好中球減少及び感染症に関連する有害事象が認められたことを考慮し、添付文書における好中球数減少（ $500/\text{mm}^3$ 未満）が認められた場合の規定は、638 試験と同様に設定することが適切と判断した。以上より、添付文書においては、下記のとおり、本薬/R² 投与の場合は好中球数 $1,000/\text{mm}^3$ 以上に回復した場合に再開する旨を設定することとした（現行の内容から下線部追加）。

副作用	程度	処置
好中球減少	$500/\text{mm}^3$ 未満	〈単剤投与の場合〉 $500/\text{mm}^3$ 以上になるまで休薬する。
		〈RIT 及び LEN 併用の場合〉 $1,000/\text{mm}^3$ 以上になるまで休薬する。

② 休薬後の再開方法について

638 試験において、現行の添付文書と同一の休薬後の再開方法（以下の基準に合致した場合、1 サイクル目の投与方法に戻して段階的投与から再開する）を設定し、当該基準を用いて実施した。

- 0.16 mg と 0.8 mg の投与間隔が 8 日を超えた場合
- 0.8 mg と 3 mg の投与間隔が 8 日を超えた場合
- 3 mg と 48 mg の投与間隔が 14 日を超えた場合
- 48 mg の投与間隔が 6 週間を超えた場合

638 試験の本薬 48 mg/R^2 群で 3 ステップ漸増投与された患者において、上記の基準による投与遅延後に本薬投与が再開された患者の一部で再開後に CRS⁵⁰⁾ の発現が認められたものの、いずれも転帰は回復であり管理可能であった。したがって、638 試験で設定された本薬の休薬後の再開方法を、用法・用量に関する注意の項に設定する。

⁴⁶⁾ MedDRA PT 「好中球数減少」、「好中球減少症」及び「発熱性好中球減少症」

⁴⁷⁾ MedDRA SOC の「感染症および寄生虫症」に該当する PT

⁴⁸⁾ Grade 4 の好中球減少（好中球数 $500/\text{mm}^3$ 未満）により休薬した患者は 66 例であり、うち、投与再開後に①好中球減少に関連する有害事象又は②感染症に関連する有害事象が認められた患者はそれぞれ①49 例（74.2%）、②34 例（51.5%）であった（このうち、Grade 3 以上の事象は①43 例（65.2%）、②16 例（24.2%）、重篤な事象は①5 例（7.6%）、②18 例（27.3%）、本薬との因果関係が否定されない事象は①35 例（53.0%）、②19 例（28.8%）であった）。また、発熱性好中球減少症により休薬した患者は 12 例であり、うち、投与再開後に①又②が認められた患者はそれぞれ①9 例（75.0%）、②7 例（58.3%）であった（このうち、Grade 3 以上の事象は①8 例（66.7%）、②4 例（33.3%）、重篤な事象は①0 例（0%）、②3 例（25.0%）、本薬との因果関係が否定されない事象は①5 例（41.7%）、②4 例（33.3%）であった）。

⁴⁹⁾ ①好中球減少に関連する有害事象又②感染症に関連する有害事象が認められた患者はそれぞれ①4 例（100%）（いずれも Grade 3 以上）、②4 例（100%）（うち、Grade 3 以上は 1 例）であった。また、①及び②の患者ともに、休薬の理由は Grade 4 の好中球減少（好中球数 $500/\text{mm}^3$ 未満）が 3 例、発熱性好中球減少症が 1 例であった。

⁵⁰⁾ ①0.16 mg と 0.8 mg の投与間隔が 8 日を超えて再開された患者では 4/11 例（36.4%）、②0.8 mg と 3 mg の投与間隔が 8 日を超えて再開された患者では 4/17 例（23.5%）CRS が発現した（重複あり）。うち、①の 1 例、②の 3 例は初回のフルドーズ投与後の発現であった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明について、好中球減少発現時の休薬・再開基準に係る内容を除き、了承した。

一方、本薬/R²投与において、血球減少は特に注意すべき有害事象の一つであり、638試験において本薬単独投与又はR²投与と比較して本薬/R²投与においてGrade 3以上の好中球減少に関連した有害事象及び重篤な発熱性好中球減少症の発現割合が高かったこと⁵¹⁾、発熱性好中球減少症により休薬し再開後にGrade 3以上の好中球減少に関連した有害事象及び重篤な感染症が認められていること等を考慮すると、発熱性好中球減少症に関する休薬後の再開基準についても、638試験の規定どおり設定することが適切と考える。

以上より、用法・用量に関連する注意において、再発又は難治性のFL (Grade 1～3A)に係る副作用発現時の用量調節基準を下記のように設定することが適切であると判断した（現行の内容から下線部追加）。

<用法・用量に関連する注意>

<共通効能>

- 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	程度 ^{注)}	処置
CRS	Grade 3 以下	回復するまで休薬する。
	Grade 4	投与を中止する。
ICANS	Grade 2 以下	回復するまで休薬する。
	Grade 3	回復するまで休薬する。 再発した場合、投与を中止する。
	Grade 4	投与を中止する。
血小板減少	50,000 /mm ³ 未満	50,000 /mm ³ 以上になるまで休薬する。
好中球減少	500 /mm ³ 未満	〈単独投与の場合〉500 /mm ³ 以上になるまで休薬する。
		〈RIT 及び LEN 併用投与の場合〉1,000 /mm ³ 以上になるまで休薬する。
発熱性好中球減少症	好 中 球 数 1,000 /mm ³ 未満 かつ 38.5℃ 以上の発熱	〈RIT 及び LEN 併用投与の場合〉回復するまで休薬する。
TLS	—	回復するまで休薬する。

注) Gradeは米国移植細胞治療学会（ASTCT）コンセンサスに基づく。

- 以下のいずれかに該当する投与遅延があった場合は、CRSを軽減するために、1サイクル目の投与方法に戻して再び投与を開始すること。

<再発又は難治性の濾胞性リンパ腫（Grade 1～3A）>

- 0.16 mgと0.8 mg又は0.8 mgと3 mgの投与間隔が8日を超えた場合
- 3 mgと48 mgの投与間隔が14日を超えた場合
- 48 mgの投与間隔が6週間を超えた場合

その後は、予定されていた次の投与サイクル（投与を延期したサイクルの次の投与サイクル）の1日目から投与を再開すること。

⁵¹⁾ ①再発又は難治性のFL患者を対象とした638試験の本薬48 mg/R²群における3ステップ漸増投与された患者及び②再発又は難治性のFL患者を対象とした海外第I/II相試験（01試験）のFL最適化コホート（Arm A）（「令和7年1月9日付け審査報告書 エプキンリ皮下注4 mg、同皮下注48 mg」参照）の結果から、Grade 3以上の好中球減少症は①本薬/R²投与で48.1%（64/133例）、②本薬単独投与で16.3%（14/86例）、Grade 3以上の好中球数減少は①で26.3%（35/133例）、②で3.5%（3/86例）、重篤な発熱性好中球減少症は①で4.5%（6/133例）、②で1.2%（1/86例）であった。

7.R.6 RMP（案）について

本薬は、初回審査を踏まえ、RMP が公表されている。

機構は、「7.R.3 安全性について」の項における検討等を踏まえ、本一変申請に係る本薬の RMP（案）において、表 16 のとおり、現在公表されている RMP における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を変更する必要はないと判断した。

表 16 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 • ICANS • 感染症 • TLS • 血球減少 • PML	なし	なし
有効性に関する検討事項		
なし		

*：今般の一変申請において変更なし

7.R.7 製造販売後の検討事項について

申請者は、以下の理由等から、本一変申請において新たに特定された安全性の検討課題はなく、現時点では、再発又は難治性の FL 患者における本薬の安全性等を検討することを目的とした製造販売後調査を本一変申請の承認後直ちに実施する必要はないと考え、通常の安全性監視活動により安全性情報を収集する旨を説明している。

- 638 試験における本薬/R²投与時に認められた有害事象は、いずれも既承認の効能・効果に係る本薬単独投与又は R²投与で既知の有害事象であり、R²投与に対する本薬上乘せ投与の新たな安全性上の懸念は認められていないこと（7.R.3 参照）
- 既承認の効能・効果に係る患者を対象とした製造販売後調査⁵²⁾において、日本人患者における本薬の安全性情報は一定程度収集されており、収集された安全性情報からは新たな安全性上の懸念は認められていないと考えること

機構は、申請者の説明を了承した。

7.2 臨床試験において認められた有害事象等

7.2.1 国内第 I / II 相試験（04 試験 用量拡大パート Arm 2）

有害事象は、3/3 例(100%)に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、3/3 例(100%)に認められた。複数例に認められた有害事象は、COVID-19、心電図 QT 延長、好中球数減少、下痢、注入に伴う反応及び CRS 各 2 例（66.7%）であった。

重篤な有害事象は、3/3 例（100%）に認められた。複数例に認められた重篤な有害事象はなかった。

いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象は、1/3 例（33.3%）に認められた。認められたいずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象は脳梗塞及び脊柱管狭窄症各 1 例（33.3%）であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

⁵²⁾ 再発又は難治性の LBCL 及び FL 患者を対象に、本薬の使用実態下における CRS、ICANS、感染症、血球減少、TLS 及び PML の発現状況等を検討することを目的とした使用成績調査（目標症例数：安全性解析対象症例として 250 例）が終了し、2026 年 2 月 4 日時点で 288 例の調査票が回収されている。

7.2.2 国際共同第Ⅲ相試験 (638 試験)⁵³⁾

有害事象は、A 群 (本薬 48 mg/R² 群) で 242/243 例 (99.6%)、B 群 (本薬 24 mg/R² 群) で 61/61 例 (100%)、C 群 (R² 群) で 235/238 例 (98.7%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、A 群で 236/243 例 (97.1%)、B 群で 58/61 例 (95.1%)、C 群で 213/238 例 (89.5%) に認められた。

いずれかの群で発現割合が 10%以上の有害事象は表 17 のとおりであった。

⁵³⁾ 2025 年 5 月 24 日データカットオフ時点での結果を示す。

表 17 いずれかの群で発現割合が 10%以上の有害事象 (638 試験、2025 年 5 月 24 日データカットオフ)

PT (MedDRA ver.27.1)	例数 (%)					
	A 群 (本薬 48 mg/R ² 群) 243 例		B 群 (本薬 24 mg/R ² 群) 61 例		C 群 (R ² 群) 238 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	242 (99.6)	219 (90.1)	61 (100)	50 (82.0)	235 (98.7)	161 (67.6)
血液およびリンパ系障害						
好中球減少症	120 (49.4)	112 (46.1)	40 (65.6)	38 (62.3)	75 (31.5)	61 (25.6)
貧血	67 (27.6)	19 (7.8)	17 (27.9)	10 (16.4)	41 (17.2)	11 (4.6)
血小板減少症	34 (14.0)	16 (6.6)	16 (26.2)	6 (9.8)	33 (13.9)	13 (5.5)
一般・全身障害および投与部位の状態						
発熱	58 (23.9)	1 (0.4)	10 (16.4)	0	33 (13.9)	3 (1.3)
注射部位反応	53 (21.8)	0	7 (11.5)	0	0	0
疲労	48 (19.8)	9 (3.7)	9 (14.8)	1 (1.6)	31 (13.0)	2 (0.8)
無力症	30 (12.3)	3 (1.2)	11 (18.0)	1 (1.6)	24 (10.1)	3 (1.3)
感染症および寄生虫症						
COVID-19	54 (22.2)	7 (2.9)	17 (27.9)	3 (4.9)	32 (13.4)	4 (1.7)
上気道感染	49 (20.2)	5 (2.1)	9 (14.8)	1 (1.6)	33 (13.9)	1 (0.4)
肺炎	47 (19.3)	28 (11.5)	13 (21.3)	10 (16.4)	20 (8.4)	12 (5.0)
尿路感染	13 (5.3)	4 (1.6)	7 (11.5)	2 (3.3)	9 (3.8)	0
胃腸障害						
下痢	75 (30.9)	10 (4.1)	18 (29.5)	3 (4.9)	60 (25.2)	7 (2.9)
便秘	67 (27.6)	2 (0.8)	16 (26.2)	0	51 (21.4)	0
悪心	41 (16.9)	0	4 (6.6)	0	28 (11.8)	1 (0.4)
免疫系障害						
CRS	85 (35.0)	0	26 (42.6)	0	1 (0.4)	0
低 γ グロブリン血症	47 (19.3)	1 (0.4)	11 (18.0)	0	10 (4.2)	0
臨床検査						
好中球数減少	65 (26.7)	60 (24.7)	6 (9.8)	4 (6.6)	50 (21.0)	40 (16.8)
ALT 増加	46 (18.9)	15 (6.2)	4 (6.6)	3 (4.9)	23 (9.7)	2 (0.8)
血小板数減少	35 (14.4)	8 (3.3)	0	0	13 (5.5)	2 (0.8)
白血球数減少	32 (13.2)	11 (4.5)	0	0	29 (12.2)	13 (5.5)
AST 増加	29 (11.9)	5 (2.1)	1 (1.6)	1 (1.6)	15 (6.3)	3 (1.3)
皮膚および皮下組織障害						
発疹	58 (23.9)	19 (7.8)	10 (16.4)	0	53 (22.3)	9 (3.8)
そう痒症	21 (8.6)	1 (0.4)	3 (4.9)	0	31 (13.0)	0
代謝および栄養障害						
低カリウム血症	48 (19.8)	16 (6.6)	6 (9.8)	3 (4.9)	21 (8.8)	6 (2.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
咳嗽	47 (19.3)	0	9 (14.8)	0	25 (10.5)	0
筋骨格系および結合組織障害						
筋痙縮	37 (15.2)	1 (0.4)	7 (11.5)	0	27 (11.3)	0
精神障害						
不眠症	35 (14.4)	0	5 (8.2)	0	8 (3.4)	0
傷害、中毒および処置合併症						
注入に伴う反応	32 (13.2)	1 (0.4)	6 (9.8)	0	31 (13.0)	1 (0.4)
神経系障害						
頭痛	27 (11.1)	0	3 (4.9)	0	9 (3.8)	0

重篤な有害事象は、A 群で 135/243 例 (55.6%)、B 群で 39/61 例 (63.9%)、C 群で 69/238 例 (29.0%) に認められた。各群で発現割合が 5%以上の重篤な有害事象は、A 群で CRS 45 例 (18.5%)、肺炎 25 例 (10.3%) 及び発熱性好中球減少症 13 例 (5.3%)、B 群で CRS 13 例 (21.3%)、肺炎 10 例 (16.4%)

及び COVID-19 肺炎 4 例 (6.6%) であり、C 群で肺炎 12 例 (5.0%) であった。うち、A 群の CRS 45 例、肺炎 18 例及び発熱性好中球減少症 13 例、B 群の CRS 12 例及び肺炎 7 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象は、A 群で 46/243 例 (18.9%)、B 群で 13/61 例 (21.3%)、C 群で 29/238 例 (12.2%) に認められた。複数例に認められたいずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象は、A 群で好中球減少症 6 例 (2.5%)、肺炎及び発疹各 4 例 (1.6%)、下痢 3 例 (1.2%) 及び肺塞栓症 2 例 (0.8%)、B 群で敗血症性ショック 2 例 (3.3%)、C 群で好中球減少症 3 例 (1.3%)、発疹、肺塞栓症及び好中球数減少各 2 例 (0.8%) であった。うち、A 群の好中球減少症 6 例、肺炎及び発疹各 4 例、下痢 2 例及び肺塞栓症 1 例、B 群の敗血症性ショック 1 例、C 群の好中球減少症、発疹、肺塞栓症及び好中球数減少各 2 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.2.3 海外第 I b/II 相試験 (02 試験 Arm 2)

7.2.3.1 用量漸増パート (コホート 2a)

有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、①24 mg 投与で 14/14 例 (100%)、②48 mg 投与で 3/3 例 (100%) に認められた。発現割合が 40%以上の有害事象は、①で疲労 11 例 (78.6%)、注射部位反応 9 例 (64.3%)、便秘 8 例 (57.1%)、下痢 7 例 (50.0%) 及び COVID-19 6 例 (42.9%)、②で便秘、CRS、低 γ グロブリン血症、筋痙縮及び発疹各 2 例 (66.7%) であった。

重篤な有害事象は、①で 7/14 例 (50.0%)、②で 2/3 例 (66.7%) に認められた。各投与で複数例に認められた重篤な有害事象は、①で CRS 2 例 (14.3%) であり、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった (②は該当なし)。

いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象は、①で 6/14 例 (42.9%)、②で 2/3 例 (66.7%) に認められた。各投与で複数例に認められたいずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象はなかった。

7.2.3.2 用量拡大パート

有害事象は、①コホート 2a (24 mg 投与) で 17/17 例²²⁾ (100%)、②コホート 2a (48 mg 投与) で 24/24 例 (100%)、③コホート 2b で 84/84 例 (100%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、①で 17/17 例 (100%)、②で 24/24 例 (100%)、③で 83/84 例 (98.8%) に認められた。各投与で発現割合が 30%以上の有害事象は、①で好中球減少症 7 例 (41.2%)、COVID-19、CRS 及び下痢各 7 例 (41.2%) 及び便秘 6 例 (35.3%)、②で CRS 15 例 (62.5%)、下痢 13 例 (54.2%)、疲労 11 例 (45.8%)、便秘、発疹及び好中球減少症各 10 例 (41.7%)、悪心及び関節痛各 9 例 (37.5%)、COVID-19、尿路感染、注射部位反応及び咳嗽各 8 例 (33.3%)、③で COVID-19 48 例 (57.1%)、CRS 40 例 (47.6%)、注射部位反応及び下痢各 37 例 (44.0%)、好中球減少症 34 例 (40.5%)、疲労 32 例 (38.1%)、便秘 28 例 (33.3%) 及び発熱 26 例 (31.0%) であった。

重篤な有害事象は、①で 10/17 例 (58.8%)、②で 18/24 例 (75.0%)、③で 59/84 例 (70.2%) に認められた。各投与で発現割合が 10%以上の重篤な有害事象は、①で CRS 4 例 (23.5%) 及び COVID-19 2 例 (11.8%)、②で CRS 12 例 (50.0%)、COVID-19 肺炎 4 例 (16.7%)、COVID-19 及び肺炎各 3 例 (12.5%)、③で CRS 24 例 (28.6%)、COVID-19 13 例 (15.5%)、COVID-19 肺炎及び肺炎各 10 例 (11.9%) であった。うち、①の CRS 4 例、②の CRS 12 例、COVID-19 肺炎 3 例、COVID-19 及び肺炎各 2 例、③の CRS 24 例、COVID-19 10 例、肺炎 8 例及び COVID-19 肺炎 4 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象は、①で 5/17 例 (29.4%)、②で 8/24 例 (33.3%)、③で 25/84 例 (29.8%) に認められた。各投与で複数例に認められたいずれかの治験薬が投与中止に至った有害事象は、①で発疹 2 例 (11.8%)、②で COVID-19 肺炎 3 例 (12.5%)、COVID-19、疲労及び好中球数減少各 2 例 (8.3%)、③で COVID-19 7 例 (8.3%)、好中球減少症 3 例 (3.6%)、倦怠感、肺炎及び血小板減少症各 2 例 (2.4%) であった。うち、①の発疹 2 例、②の COVID-19 肺炎、疲労、好中球数減少各 2 例、③の COVID-19 4 例、好中球減少症 3 例、倦怠感及び血小板減少症各 2 例、肺炎 1 例は、治験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 5.3.5.1-1) に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価

提出された資料から、再発又は難治性の FL に対する本品目の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本薬/R²投与は、再発又は難治性の FL 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。

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 8 年 8 月 4 日

申請品目

[販 売 名] エプキンリ皮下注 4 mg、同皮下注 48 mg
[一 般 名] エプコリタマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者] ジェンマブ株式会社
[申請年月日] 令和 7 年 11 月 6 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、638 試験の主要評価項目とされた IRC 判定による PFS について、R² 群と本薬 48 mg/R² 群を比較した結果は統計学的に有意であり、かつ得られた結果は臨床的に意義があると考えること等から、再発又は難治性の FL 患者に対する本薬/R² 投与の有効性は示されたと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.2 安全性について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.3 安全性について」の項における検討の結果、再発又は難治性の FL 患者に対する本薬/R² 投与時に特に注意を要する本薬の有害事象は、既承認の効能・効果に対する審査時に注意が必要とされた事象（CRS、ICANS、感染症、骨髄抑制、TLS 及び PML）であると判断した。

また、機構は、本薬/R² 投与にあたっては、上記の有害事象の発現に注意すべきであるが、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関する十分な知識と経験を持つ医師によって、患者の観察、有害事象の管理等の適切な対応がなされるのであれば、本薬/R² 投与は忍容可能であると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.4 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、再発又は難治性の FL（Grade 1～3A）に係る効能・効果に関連する注意において、以下の内容を注意喚

起した上で、効能・効果を申請どおり「再発又は難治性の濾胞性リンパ腫」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>

- 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、再発又は難治性のFL(Grade 1～3A)に対する本薬/R²投与に係る用法・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>

〈再発又は難治性の濾胞性リンパ腫(Grade 1～3A)〉

- 3ステップ漸増

リツキシマブ(遺伝子組換え)及びレナリドミド併用投与の場合：

通常、成人にはエプコリタマブ(遺伝子組換え)として、28日間を1サイクルとして、1サイクル目は1日目に1回0.16mg、8日目に1回0.8mg、15日目に1回3mg、22日目に1回48mgを皮下投与する。その後は1回48mgを、2及び3サイクル目は1、8、15、22日目、4サイクル目以降は1日目に皮下投与し、最大12サイクルまで投与を継続する。

<用法・用量に関連する注意>

〈効能共通〉

- 本薬投与によるCRS及びTLSを予防するため、本薬投与時は水分補給を十分に行うこと。
- 本薬投与によるCRSを軽減させるため、本薬投与前後に下表のとおり薬剤投与を行うこと。

サイクル	対象患者	薬剤	投与スケジュール
1サイクル目 (1、8、15及び22日目)	全ての患者	・副腎皮質ホルモン剤	本薬の週1回投与毎： ・本薬投与30～120分前 ・本薬投与後1、2及び3日目
		・抗ヒスタミン剤 ・解熱鎮痛剤	本薬の週1回投与毎： ・本薬投与 30～120 分前
2サイクル目以降	本薬の前回投与後に Grade 2又は3*のCRS があらわれた患者	・副腎皮質ホルモン剤	CRS発現後、次回の本薬投与時： ・本薬投与30～120分前 ・本薬投与後1、2及び3日目 本薬の投与後にGrade 2以上のCRSがあら われなくなるまで投与を行う。

*：Gradeは米国移植細胞治療学会（ASTCT）コンセンサスに基づく。

- 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	程度 ^{注)}	処置
CRS	Grade 3 以下	回復するまで休薬する。
	Grade 4	投与を中止する。
ICANS	Grade 2 以下	回復するまで休薬する。
	Grade 3	回復するまで休薬する。 再発した場合、投与を中止する。
	Grade 4	投与を中止する。
血小板減少	50,000 /mm ³ 未満	50,000 /mm ³ 以上になるまで休薬する。
好中球減少	500 /mm ³ 未満	〈単独投与の場合〉 500 /mm ³ 以上になるまで休薬する。
		〈RIT 及び LEN 併用投与の場合〉 1,000 /mm ³ 以上になるまで休薬する。
発熱性好中球減少症	好 中 球 数 1,000 /mm ³ 未満 かつ 38.5℃ 以上 の発熱	〈RIT 及び LEN 併用投与の場合〉 回復するまで休薬する。
TLS	—	回復するまで休薬する。

注) Gradeは米国移植細胞治療学会 (ASTCT) コンセンサスに基づく。

- 以下のいずれかに該当する投与遅延があった場合は、CRSを軽減するために、1サイクル目の投与方法に戻して再び投与を開始すること。

〈再発又は難治性の濾胞性リンパ腫 (Grade 1～3A) 〉

- 0.16 mgと0.8 mg又は0.8 mgと3 mgの投与間隔が8日を超えた場合
- 3 mgと48 mgの投与間隔が14日を超えた場合
- 48 mgの投与間隔が6週間を超えた場合

その後は、予定されていた次の投与サイクル (投与を延期したサイクルの次の投与サイクル) の1日目から投与を再開すること。

〈再発又は難治性の濾胞性リンパ腫 (Grade 1～3A) 〉

- 本薬と併用する抗悪性腫瘍剤について、「臨床成績」の項の内容、特に用法及び用量を十分に理解した上で投与すること。

専門協議において、専門委員からは、以上の機構の判断を支持する意見に加えて、以下の意見が出された。

- 本薬/R² 投与の投与期間を最大 12 サイクルと設定することについて、再発又は難治性の FL は一般に治癒困難であり、多くの患者では既存の治療を疾患進行まで行われているが、最大 12 サイクルの固定投与期間が設定された 638 試験において本薬/R² 投与の有効性が示されたことを踏まえると、本薬/R² 投与による治療終了後の休薬期間を確保できることには臨床的に意義があると考ええる。再発又は難治性の FL (Grade 1～3A) に係る既承認の本薬単独投与の用法・用量では疾患進行まで投与を継続することが可能な設定であるものの、本薬/R² 投与については、現時点で本薬/R² 投与を 12 サイクル投与後に本薬単独投与を継続することによる追加的な臨床的有用性は示されていないことから、12 サイクルを超える投与は推奨されないと考える。以上を踏まえると、本薬/R² 投与の最大サイクル数については、用法・用量に明記するとともに、638 試験における本薬の投与サイクルは固定期間として最大 12 サイクルであったことについては、資材等を用いて当該内容を医療現場に適切に情報提供すべきと考える。

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

また、機構は、上記の専門協議における議論を踏まえ、医療従事者向け資材において、638 試験における本薬の投与サイクルは固定期間として最大 12 サイクルであった旨を記載し、医療現場に対して情報提供するよう申請者に指示し、申請者は適切に対応する旨を回答した。

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、本一変申請に係る本薬の RMP（案）において、現在公表されている RMP における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項（表 18）を変更する必要はないと判断した。

表 18 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 - ICANS - 感染症 - TLS - 血球減少 - PML	なし	なし
有効性に関する検討事項		
なし		

*：今般の一変申請において変更なし

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、現時点で、再発又は難治性の FL 患者における本薬の安全性等を検討することを目的とした製造販売後調査を本一変申請の承認後直ちに実施する必要はなく、通常的安全性監視活動により安全性情報を収集することで差し支えないと判断した。

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。

機構は、上記の議論を踏まえ、本一変申請に係る本薬の RMP（案）について、表 19 に示す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 19 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
使用成績調査（全例調査）	なし	- 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

下線：今般追加する用法・用量に対して実施予定の活動

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。なお、再審査期間は残余期間（令和 13 年 9 月 24 日まで）と設定する。

[効能・効果]（変更なし）

以下の再発又は難治性の**大細胞型 B 細胞リンパ腫**

びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫

高悪性度 B 細胞リンパ腫

原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫

再発又は難治性の**濾胞性リンパ腫**

[用法・用量]（下線部追加）

〈再発又は難治性の**大細胞型 B 細胞リンパ腫**（びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫／高悪性度 B 細胞リンパ腫／原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫）、再発又は難治性の**濾胞性リンパ腫（Grade 3B）**〉

• 2 ステップ漸増

通常、成人にはエプコリタマブ（遺伝子組換え）として、28 日間を 1 サイクルとして、1 サイクル目は 1 日目に 1 回 0.16 mg、8 日目に 1 回 0.8 mg、15 日目及び 22 日目に 1 回 48 mg を皮下投与する。その後は 1 回 48 mg を、2 及び 3 サイクル目は 1、8、15、22 日目、4 から 9 サイクル目には 1、15 日目、10 サイクル目以降は 1 日目に皮下投与する。

〈再発又は難治性の**濾胞性リンパ腫（Grade 1～3A）**〉

• 3 ステップ漸増

単独投与の場合：

通常、成人にはエプコリタマブ（遺伝子組換え）として、28 日間を 1 サイクルとして、1 サイクル目は 1 日目に 1 回 0.16 mg、8 日目に 1 回 0.8 mg、15 日目に 1 回 3 mg、22 日目に 1 回 48 mg を皮下投与する。その後は 1 回 48 mg を、2 及び 3 サイクル目は 1、8、15、22 日目、4 から 9 サイクル目には 1、15 日目、10 サイクル目以降は 1 日目に皮下投与する。

リツキシマブ（遺伝子組換え）及びレナリドミド併用投与の場合：

通常、成人にはエプコリタマブ（遺伝子組換え）として、28 日間を 1 サイクルとして、1 サイクル目は 1 日目に 1 回 0.16 mg、8 日目に 1 回 0.8 mg、15 日目に 1 回 3 mg、22 日目に 1 回 48 mg を皮下投与する。その後は 1 回 48 mg を、2 及び 3 サイクル目は 1、8、15、22 日目、4 サイクル目以降は 1 日目に皮下投与し、最大 12 サイクルまで投与を継続する。

[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]（変更なし）

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、本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ投与すること。

また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

2. 重度のサイトカイン放出症候群があらわれることがあり、死亡に至る例が報告されている。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ダンス等に従い、適切な処置を行うこと。
3. 免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群があらわれることがあり、死亡に至る例が報告されている。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ダンス等に従い、適切な処置を行うこと。

[禁忌] (変更なし)

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] (下線部追加)

〈再発又は難治性の**大細胞型 B 細胞リンパ腫** (びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫／高悪性度 B 細胞リンパ腫／**原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫**)、再発又は難治性の**濾胞性リンパ腫 (Grade 3B)**〉

1. 本剤による治療は、抗 CD20 モノクローナル抗体製剤を含む少なくとも 2 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。

〈再発又は難治性の**濾胞性リンパ腫 (Grade 1～3A)**〉

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] (下線部追記、取消線部削除)

〈効能共通〉

- ~~1. 本剤と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。~~
21. 本剤投与によるサイトカイン放出症候群及び腫瘍崩壊症候群を予防するため、本剤投与時は水分補給を十分に行うこと。
32. 本剤投与によるサイトカイン放出症候群を軽減させるため、本剤投与前後に下表のとおり薬剤投与を行うこと。

サイクル	対象患者	薬剤	投与スケジュール
1サイクル目 (1、8、15及び22日目)	全ての患者	・ 副腎皮質ホルモン剤	本剤の週1回投与毎： ・ 本剤投与30～120分前 ・ 本剤投与後1、2及び3日目
		・ 抗ヒスタミン剤 ・ 解熱鎮痛剤	本剤の週1回投与毎： ・ 本剤投与 30～120 分前
2サイクル目以降	本剤の前回投与後にGrade 2又は3 ^{注)} のサイトカイン放出症候群があらわれた患者	・ 副腎皮質ホルモン剤	サイトカイン放出症候群発現後、次回の本剤投与時： ・ 本剤投与30～120分前 ・ 本剤投与後1、2及び3日目 本剤の投与後にGrade 2以上のサイトカイン放出症候群があらわれなくなるまで投与を行う。

注) Gradeは米国移植細胞治療学会 (ASTCT) コンセンサスに基づく。

43. 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	程度 ^{注)}	処置
サイトカイン放出症候群	Grade 3 以下	回復するまで休薬する。
	Grade 4	投与を中止する。
免疫エフェクター細胞関連神経毒性症候群	Grade 2 以下	回復するまで休薬する。
	Grade 3	回復するまで休薬する。 再発した場合、投与を中止する。
	Grade 4	投与を中止する。
血小板減少	50,000 /mm ³ 未満	50,000 /mm ³ 以上になるまで休薬する。
好中球減少	500 /mm ³ 未満	〈単独投与の場合〉 500 /mm ³ 以上になるまで休薬する。
		〈リツキシマブ（遺伝子組換え）及びレナリドミド併用投与の場合〉 1,000 /mm ³ 以上になるまで休薬する。
発熱性好中球減少症	好中球数 1,000 /mm ³ 未満 かつ 38.5℃以上の発熱	〈リツキシマブ（遺伝子組換え）及びレナリドミド併用投与の場合〉 回復するまで休薬する。
腫瘍崩壊症候群	—	回復するまで休薬する。

注) Gradeは米国移植細胞治療学会（ASTCT）コンセンサスに基づく。

54. 以下のいずれかに該当する投与遅延があった場合は、サイトカイン放出症候群を軽減するために、

1 サイクル目の投与方法に戻して再び投与を開始すること。

〈再発又は難治性の**大細胞型 B 細胞リンパ腫**（びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫／高悪性度 B 細胞リンパ腫／原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫）、再発又は難治性の**濾胞性リンパ腫（Grade 3B）**〉

- 0.16 mgと0.8 mgの投与間隔が8日を超えた場合
- 0.8 mgと48 mgの投与間隔が14日を超えた場合
- 48 mgの投与間隔が6週間を超えた場合

その後は、予定されていた次の投与サイクル（投与を延期したサイクルの次の投与サイクル）の1日目から投与を再開すること。

〈再発又は難治性の**濾胞性リンパ腫（Grade 1～3A）**〉

- 0.16 mgと0.8 mg又は0.8 mgと3 mgの投与間隔が8日を超えた場合
- 3 mgと48 mgの投与間隔が14日を超えた場合
- 48 mgの投与間隔が6週間を超えた場合

その後は、予定されていた次の投与サイクル（投与を延期したサイクルの次の投与サイクル）の1日目から投与を再開すること。

〈再発又は難治性の**大細胞型 B 細胞リンパ腫**（びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫／高悪性度 B 細胞リンパ腫／原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫）、再発又は難治性の**濾胞性リンパ腫（Grade 3B）**〉

5. 本剤と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。

〈再発又は難治性の**濾胞性リンパ腫（Grade 1～3A）**〉

6. 本剤と併用する抗悪性腫瘍剤について、「臨床成績」の項の内容、特に用法及び用量を十分に理解した上で投与すること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ADCC	antibody dependent cell mediated cytotoxicity	抗体依存性細胞傷害
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
CAR-T	chimeric antigen receptor T-cell	キメラ抗原受容体 T 細胞
CD	cluster of differentiation	白血球分化抗原
CI	confidence interval	信頼区間
COVID-19	corona virus infectious disease emerged in 2019	重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2 による感染症
CR	complete response	完全奏効
CRS	cytokine release syndrome	サイトカイン放出症候群
DLT	dose limiting toxicity	用量制限毒性
ESMO	European Society for Medical Oncology	欧州臨床腫瘍学会
ESMO ガイドライン	Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up	
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
FL	follicular lymphoma	濾胞性リンパ腫
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 for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
IRC	Independent Review Committee	独立評価委員会
LEN	lenalidomide hydrate	レナリドミド
MAS	macrophage activation syndrome	マクロファージ活性化症候群
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities ICH	ICH 国際医薬用語集
MZL	marginal zone lymphoma	辺縁帯リンパ腫
NCCN	National Comprehensive Cancer Network	
NCCN ガイドライン	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, B-cell Lymphomas	
NCI-PDQ	National Cancer Institute Physician Data Query	
NE	not evaluable/not estimable	評価不能/推定不能
OS	overall survival	全生存期間
PD	progressive disease	病勢進行
PFS	progression free survival	無増悪生存期間
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PML	progressive multifocal leukoencephalopathy	進行性多巣性白質脳症
PR	partial response	部分奏効
PSL	prednisolone/prednisone/methylprednisolone	プレドニゾロン/prednisone (本邦未承認) /メチルプレドニゾロン
PT	preferred term	基本語

QD	once daily	1 日 1 回
QW	quaque 1 week	1 週間に 1 回
Q2W	quaque 2 weeks	2 週間に 1 回
Q4W	quaque 4 weeks	4 週間に 1 回
R ²		RIT と LEN との併用
R-CHOP		RIT、シクロホスファミド水和物、ドキソルビシン塩酸塩、ビンクリスチン硫酸塩及び PSL の併用
RIT	rituximab (genetical recombination)	リツキシマブ (遺伝子組換え)
RMP	risk management plan	医薬品リスク管理計画
SD	stable disease	安定
TLS	tumor lysis syndrome	腫瘍崩壊症候群
01 試験		GCT3013-01 試験
02 試験		GCT3013-02 試験
04 試験		GCT3013-04 試験
638 試験		M20-638 試験
一変申請		製造販売承認事項一部変更承認申請
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
造血器腫瘍診療ガイドライン		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)
本薬		エプコリタマブ (遺伝子組換え)
本薬/R ²		本薬と R ² との併用
本薬 24 mg/R ² 群		638 試験 B 群 (本薬フルドーズ 24 mg 投与)
本薬 48 mg/R ² 群		638 試験 A 群 (本薬フルドーズ 48 mg 投与)