

審議結果報告書

令和 8 年 8 月 27 日
医薬局医薬品審査管理課

[販 売 名] アミロペイブ点滴静注300mg
[一 般 名] アンセラミマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者 名] アレクシオンファーマ合同会社
[申請年月日] 令和 7 年11月20日

[審 議 結 果]

令和 8 年 8 月 26 日に開催された医薬品第一部会において、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、原体及び製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないとされた。

[承 認 条 件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

令和 8 年 10 月 7 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

審査報告書の修正表

[販 売 名] アミロペイブ点滴静注 300 mg
[一 般 名] アンセラミマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者] アレクシオンファーマ合同会社
[申請年月日] 令和 7 年 11 月 20 日

令和 8 年 8 月 7 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																																																																																						
別紙 64	1	表 62 全体集団及び病型別の主要評価項目の結果（CARES 試験）	表 62 病型別の主要評価項目の結果（CARES 試験）																																																																																						
別紙 64	表 62	<table><tr><th rowspan="2"></th><th colspan="2">全体</th><th colspan="2">κ 型</th></tr><tr><th>プラセボ群 (134 例)</th><th>本薬群 (271 例)</th><th>プラセボ群 (23 例)</th><th>本薬群 (48 例)</th></tr><tr><td>Win Ratio [95%CI]</td><td colspan="2">1.12 [0.83, 1.52]</td><td colspan="2">2.15 [1.02, 4.52]</td></tr><tr><td>p 値 (FS 法)</td><td colspan="2">0.301</td><td colspan="2">0.078</td></tr><tr><td>ACM 数 (%)</td><td>52 (38.8)</td><td>90 (33.2)</td><td>14 (60.9)</td><td>15 (31.3)</td></tr><tr><td>50 週時の推定生存率 [95%CI] ^{b)}</td><td>0.67 [0.59, 0.75]</td><td>0.75 [0.69, 0.79]</td><td>0.52 [0.31, 0.70]</td><td>0.75 [0.60, 0.85]</td></tr><tr><td>ハザード比 [95%CI] ^{c)}</td><td colspan="2">0.80 [0.57, 1.12]</td><td colspan="2">0.38 [0.17, 0.83]</td></tr><tr><td>CVH 発現例数 (%)</td><td>46 (34.3)</td><td>76 (28.0)</td><td>10 (43.5)</td><td>15 (31.3)</td></tr><tr><td>CVH 発現件数</td><td>79</td><td>140</td><td>22</td><td>26</td></tr><tr><td>1 年あたりの CVH 頻度 [95%CI] ^{d)}</td><td>0.89 [0.56, 1.44]</td><td>0.59 [0.42, 0.83]</td><td>1.45 [0.60, 3.49]</td><td>0.40 [0.20, 0.81]</td></tr><tr><td>発現率比 [95%CI] ^{d)}</td><td colspan="2">0.66 [0.38, 1.14]</td><td colspan="2">0.28 [0.09, 0.83]</td></tr></table>		全体		κ 型		プラセボ群 (134 例)	本薬群 (271 例)	プラセボ群 (23 例)	本薬群 (48 例)	Win Ratio [95%CI]	1.12 [0.83, 1.52]		2.15 [1.02, 4.52]		p 値 (FS 法)	0.301		0.078		ACM 数 (%)	52 (38.8)	90 (33.2)	14 (60.9)	15 (31.3)	50 週時の推定生存率 [95%CI] ^{b)}	0.67 [0.59, 0.75]	0.75 [0.69, 0.79]	0.52 [0.31, 0.70]	0.75 [0.60, 0.85]	ハザード比 [95%CI] ^{c)}	0.80 [0.57, 1.12]		0.38 [0.17, 0.83]		CVH 発現例数 (%)	46 (34.3)	76 (28.0)	10 (43.5)	15 (31.3)	CVH 発現件数	79	140	22	26	1 年あたりの CVH 頻度 [95%CI] ^{d)}	0.89 [0.56, 1.44]	0.59 [0.42, 0.83]	1.45 [0.60, 3.49]	0.40 [0.20, 0.81]	発現率比 [95%CI] ^{d)}	0.66 [0.38, 1.14]		0.28 [0.09, 0.83]		<table><tr><th rowspan="2"></th><th colspan="2">κ 型</th></tr><tr><th>プラセボ群 (23 例)</th><th>本薬群 (48 例)</th></tr><tr><td>Win Ratio [95%CI]</td><td colspan="2">2.15 [1.02, 4.52]</td></tr><tr><td>名目上の p 値 (FS 法)</td><td colspan="2">0.078</td></tr><tr><td>ACM 数 (%)</td><td>14 (60.9)</td><td>15 (31.3)</td></tr><tr><td>50 週時の推定生存率 [95%CI] ^{b)}</td><td>0.52 [0.31, 0.70]</td><td>0.75 [0.60, 0.85]</td></tr><tr><td>ハザード比 [95%CI] ^{c)}</td><td colspan="2">0.38 [0.17, 0.83]</td></tr><tr><td>CVH 発現例数 (%)</td><td>10 (43.5)</td><td>15 (31.3)</td></tr><tr><td>CVH 発現件数</td><td>22</td><td>26</td></tr><tr><td>1 年あたりの CVH 頻度 [95%CI] ^{d)}</td><td>1.45 [0.60, 3.49]</td><td>0.40 [0.20, 0.81]</td></tr><tr><td>発現率比 [95%CI] ^{d)}</td><td colspan="2">0.28 [0.09, 0.83]</td></tr></table>		κ 型		プラセボ群 (23 例)	本薬群 (48 例)	Win Ratio [95%CI]	2.15 [1.02, 4.52]		名目上の p 値 (FS 法)	0.078		ACM 数 (%)	14 (60.9)	15 (31.3)	50 週時の推定生存率 [95%CI] ^{b)}	0.52 [0.31, 0.70]	0.75 [0.60, 0.85]	ハザード比 [95%CI] ^{c)}	0.38 [0.17, 0.83]		CVH 発現例数 (%)	10 (43.5)	15 (31.3)	CVH 発現件数	22	26	1 年あたりの CVH 頻度 [95%CI] ^{d)}	1.45 [0.60, 3.49]	0.40 [0.20, 0.81]	発現率比 [95%CI] ^{d)}	0.28 [0.09, 0.83]	
				全体		κ 型																																																																																			
			プラセボ群 (134 例)	本薬群 (271 例)	プラセボ群 (23 例)	本薬群 (48 例)																																																																																			
		Win Ratio [95%CI]	1.12 [0.83, 1.52]		2.15 [1.02, 4.52]																																																																																				
		p 値 (FS 法)	0.301		0.078																																																																																				
		ACM 数 (%)	52 (38.8)	90 (33.2)	14 (60.9)	15 (31.3)																																																																																			
		50 週時の推定生存率 [95%CI] ^{b)}	0.67 [0.59, 0.75]	0.75 [0.69, 0.79]	0.52 [0.31, 0.70]	0.75 [0.60, 0.85]																																																																																			
		ハザード比 [95%CI] ^{c)}	0.80 [0.57, 1.12]		0.38 [0.17, 0.83]																																																																																				
		CVH 発現例数 (%)	46 (34.3)	76 (28.0)	10 (43.5)	15 (31.3)																																																																																			
		CVH 発現件数	79	140	22	26																																																																																			
		1 年あたりの CVH 頻度 [95%CI] ^{d)}	0.89 [0.56, 1.44]	0.59 [0.42, 0.83]	1.45 [0.60, 3.49]	0.40 [0.20, 0.81]																																																																																			
		発現率比 [95%CI] ^{d)}	0.66 [0.38, 1.14]		0.28 [0.09, 0.83]																																																																																				
	κ 型																																																																																								
	プラセボ群 (23 例)	本薬群 (48 例)																																																																																							
Win Ratio [95%CI]	2.15 [1.02, 4.52]																																																																																								
名目上の p 値 (FS 法)	0.078																																																																																								
ACM 数 (%)	14 (60.9)	15 (31.3)																																																																																							
50 週時の推定生存率 [95%CI] ^{b)}	0.52 [0.31, 0.70]	0.75 [0.60, 0.85]																																																																																							
ハザード比 [95%CI] ^{c)}	0.38 [0.17, 0.83]																																																																																								
CVH 発現例数 (%)	10 (43.5)	15 (31.3)																																																																																							
CVH 発現件数	22	26																																																																																							
1 年あたりの CVH 頻度 [95%CI] ^{d)}	1.45 [0.60, 3.49]	0.40 [0.20, 0.81]																																																																																							
発現率比 [95%CI] ^{d)}	0.28 [0.09, 0.83]																																																																																								
別紙 64	表 62 脚注	網掛け部：表 37 及び表 41 からの変更箇所	網掛け部：表 41 からの変更箇所																																																																																						
別紙 64	表 62 脚注	a) 試験、地域、ベースライン時のダラツムマブ併用の有無を層とし、ACM までの期間、	a) 試験、地域、ベースライン時のダラツムマブ併用の有無を層とし、																																																																																						

		CVH 頻度の順に階層的に対比較するとして、点推定値及び信頼区間は層別 Win Ratio、p 値は FS 法により算出 ²⁹⁾ 、 <u>全体集団において有意水準両側 5%、κ 型及び λ 型集団では名目上の p 値</u>	ACM までの期間、CVH 頻度の順に階層的に対比較するとして、点推定値及び信頼区間は層別 Win Ratio、p 値は FS 法により算出 ²⁹⁾
--	--	--	---

(下線部変更)

以上

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

記

[本質] アンセラミマブは、免疫グロブリン L 鎖から形成されたアミロイド線維に対する遺伝子組換えモノクローナル抗体であり、その可変部はマウス抗体に由来し、その他はヒト IgG1 に由来する。アンセラミマブは、CHO 細胞により産生される。アンセラミマブは、441 個のアミノ酸残基からなる H 鎖 (γ1 鎖) 2 本及び 219 個のアミノ酸残基からなる L 鎖 (κ 鎖) 2 本で構成される糖タンパク質 (分子量: 約 147,000) である。

Anselamimab is a recombinant monoclonal antibody against amyloid fibrils formed from immunoglobulin L-chains, whose variable regions are derived from mouse antibody and other regions are derived from human IgG1. Anselamimab is produced in CHO cells. Anselamimab is a glycoprotein (molecular weight: ca. 147,000) composed of 2 H-chains (γ 1-chains) consisting of 441 amino acid residues each and 2 L-chains (κ -chains) consisting of 219 amino acid residues each.

アミノ酸配列：

L 鎖

DVVMTQTPLS LPVSLGDQAS ISCRSSQSLV HRNGNTYLHW YLQKPGQSPK

LLIYKVSNRF SGVPDRFSGS GSGTDFTLKI SRVEAEDLGL YFCFQTTYVP

NTFGGGTKLE IKRTVAAPSV FIFPPSDEQL KSGTASVCL LNNFYPREAK

VOWKVDNALO SGN SOESVTE ODSKDSTYSL SSTLTLSKAD YEKHKVYACE

VTHOGLSSPV TKSFNREGC

H 鎖

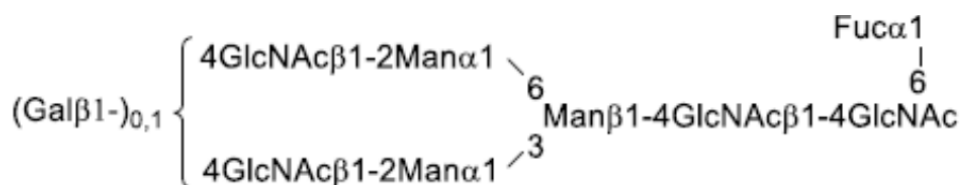


鎖内ジスルフィド結合：図中の実線

鎖間ジスルフィド結合：L 鎖 C219 - H 鎖 C214、H 鎖 C220 - H 鎖 C220、H 鎖 C223 - H 鎖 C223

糖鎖結合：H 鎖 N291

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： $C_{6524}H_{10132}N_{1708}O_{2074}S_{42}$ （タンパク質部分）

分子量：約 147,000

[特記事項] 希少疾病用医薬品（指定番号：(R7 薬) 第 712 号、令和 7 年 8 月 29 日付医薬薬審発 0829 第 1 号）

[審査担当部] 新薬審査第一部

[審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の全身性 AL アミロイドーシス（免疫グロブリン軽鎖が κ 型優位の場合に限る）に対する一定の有効性は示唆され、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、原体及び製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないと判断する。

[効能又は効果]

全身性 AL アミロイドーシス（免疫グロブリン軽鎖が κ 型優位の場合に限る）

[用法及び用量]

他の化学療法との併用において、通常、成人にはアンセラミマブ（遺伝子組換え）として、1 回 1000 mg/m^2 （体表面積）を 1 週間隔で 4 回点滴静注し、以降は 2 週間隔で点滴静注する。ただし、1 回量は 2700 mg を上限とする。

[承 認 条 件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告 (1)

令和 8 年 7 月 1 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] アミロペイブ点滴静注 300 mg
[一 般 名] アンセラミマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者] アレクシオンファーマ合同会社
[申請年月日] 令和 7 年 11 月 20 日
[剤形・含量] 1 バialル中にアンセラミマブ（遺伝子組換え）300 mg を含有する注射剤

[申請時の効能・効果]

全身性 AL- κ 型アミロイドーシス

[申請時の用法・用量]

通常、成人にはアンセラミマブ（遺伝子組換え）として、1 回 1000 mg/m²（体表面積）を点滴静注する。ただし、1 回量は 2700 mg を上限とする。投与間隔は、1 週間間隔及び 2 週間間隔の順で投与する。

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	6
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	9
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	10
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	12
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	21
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	62
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	62

[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

全身性 AL アミロイドーシスは、異常形質細胞より産生される単クローン性免疫グロブリンの軽鎖が立体構造異常（ミスフォールド）をきたし、アミロイド線維として全身の諸臓器に沈着することにより臓器障害が惹起される進行性の疾患であり（アミロイドーシス診療ガイドライン 2025）、障害が認められる主な臓器は、腎臓（74%）や心臓（60%）である（Biochim Biophys Acta 2005; 1753: 11-22）。臓器に沈着する免疫グロブリン軽鎖の種類によって κ 型又は λ 型の病型に大別されるが、いずれの病型においても腎臓、心臓、肝臓、消化管、神経等の多臓器にアミロイド沈着が認められ、沈着部位によって臨床症状は多岐にわたる。全身性 AL アミロイドーシスの予後について、診断から 12 カ月以内の死亡率は約 30～40%（Blood 2017; 129: 2111-9、Mayo Clin Proc 2015; 90: 1054-81）、Mayo Clinic Staging（EU 改訂版）による病期分類別の生存期間の中央値は Mayo Stage I、II、IIIa 及び IIIb でそれぞれ未達、80 カ月、36 カ月及び 4 カ月（調査期間：2010 年 2 月～2017 年 8 月）等の報告があり（Blood 2019; 134: 2271-80）、Mayo Stage IIIb の心病変を有する場合は極めて予後不良である。

本邦において、全身性 AL アミロイドーシスに係る効能・効果で承認されている薬剤は、ダラツムマブ及びボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）の配合剤、シクロホスファミド、ボルテゾミブ並びにデキサメタゾンの 4 剤であり、現在、これらを併用する DCyBorD 療法が全身性 AL アミロイドーシスに対する標準的治療と位置付けられている（アミロイドーシス診療ガイドライン 2025）。しかしながら、DCyBorD 療法は、異常形質細胞の増殖を抑制し、単クローン性の免疫グロブリン産生を抑制する血液学的効果を有するが、既に沈着したアミロイドを除去する効果は確認されていない。

アンセラミマブ（遺伝子組換え）（本薬）は、米国 Alexion 社により創製されたマウス由来の抗ヒト免疫グロブリン $\kappa 4$ 軽鎖抗体の変領域とヒト IgG1 の定常領域から構成されるキメラ型モノクローナル抗体である。本薬は軽鎖由来のアミロイド線維に特異的に結合し、抗体依存性細胞貪食（ADCP）によるアミロイド線維の除去を介して全身性 AL アミロイドーシスを改善することが期待されている。

今般、申請者は、全身性 AL アミロイドーシス患者を対象とした国際共同第 III 相試験の成績から、 κ 型の全身性 AL アミロイドーシスに対する有効性及び安全性が確認できたとして、医薬品製造販売承認申請を行った。

本薬は、2026 年 6 月現在、AL- κ 型アミロイドーシスに係る効能・効果で、欧州で審査中である。

なお、本薬は「全身性 AL アミロイドーシス」を予定される効能・効果として、令和 7 年 8 月 29 日付けで希少疾病用医薬品に指定（指定番号（R7 薬）第 712 号）されている。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

2.1.1 細胞基材の調製及び管理

LEN¹⁾ の熱変性可変領域フラグメントで免疫したマウスからマウス IgG1 モノクローナル抗体が作製された。当該抗体の重鎖及び κ 軽鎖可変領域のアミノ酸配列に基づき合成した遺伝子断片並びにヒト IgG1 の重鎖及び軽鎖の定常領域をコードするプラスミドから、キメラ抗体の重鎖及び κ 軽鎖の遺伝子が構築され、発現ベクターに挿入することにより、本薬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、本薬の製造に最適なクローンを起源として、MCB 及び WCB が調製された。

¹⁾ 多発性骨髄腫患者の尿から単離された $\kappa 4$ ベンスジョーンズタンパク質（Protein Sci 1995; 4: 421-32）

MCB、WCB 及び LIVCA 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。

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

原薬の製造工程は、接種・拡大培養、生産培養、ハーベスト、XXXXXXXXXXクロマトグラフィー、XXXXXX ウイルス不活化、XXXXXXXXXXクロマトグラフィー、XXXXXXXXXXクロマトグラフィー、ウイルス除去ろ過、XXXXXXXXXX及び処方化・最終ろ過・分注・保存・試験工程からなる。

重要工程は、XXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXXクロマトグラフィー、XXXXXXXXXXクロマトグラフィー、XXXXXXXXXX及びXXXXXXXXXX工程とされている。

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

2.1.3 外来性感感染性物質の安全性評価

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

MCB、WCB 及び LIVCA について純度試験が実施されている (2.1.1 参照)。また、実生産スケールで得られたハーベスト前の未加工／未精製バルクについて、バイオバーデン、マイコプラズマ否定試験、*in vitro* ウイルス試験、透過型電子顕微鏡観察及びマウス微小ウイルス試験が実施され、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、透過型電子顕微鏡観察を除くハーベスト前の未加工／未精製バルクに対するこれらの試験は、工程内管理試験として設定されている。

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

表 1 ウイルスクリアランス試験結果

製造工程	ウイルスクリアランス指数 (log ₁₀)			
	異種指向性マウス 白血病ウイルス	マウス微小 ウイルス	仮性狂犬病 ウイルス	レオウイルス 3 型
XXXXXX ウイルス不活化	XXXXXXXXXX			
XXXXXX				
クロマトグラフィー				
XXXXXX				
クロマトグラフィー	XXXXXXXXXX			
ウイルス除去ろ過				
総ウイルスクリアランス指数	≥21.87	≥8.29	≥22.26	≥13.93

* : 1 未満のため、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。

2.1.4 製造工程の開発の経緯

原薬の開発過程における製造方法の変更について、ICH Q5E ガイドラインに従って変更前後の原薬の同等性／同質性が確認されている。なお、臨床試験には申請製法より前の製法で製造された原薬及び申請製法で製造された原薬を用いて製造された製剤が使用された。

2.1.5 特性

2.1.5.1 構造及び特性

表 2 に示す特性解析が実施された。

表 2 特性解析における評価項目

一次/高次構造	アミノ酸組成、アミノ酸配列、翻訳後修飾（N 末端アミノ酸配列、C 末端アミノ酸配列、脱アミド化体、酸化体）、脱グリコシル化、ジスルフィド結合、遊離チオール、二次構造、三次構造、熱安定性
物理的・化学的性質	分子量、サイズバリエーション、電荷バリエーション
糖鎖構造	N 結合型糖鎖、シアル酸、糖鎖結合部位
生物学的性質	LEN 結合活性、LEN 結合親和性
	C1q 結合親和性、FcRn 結合親和性、FcγR 結合親和性（FcγRI、FcγRIIa、FcγRIIb、FcγRIIIa、FcγRIIIb）
	ADCP 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。

- LEN に対する結合は、ELISA 法により確認された。
- LEN 結合親和性は、SPR 法により確認された。
- ADCP 活性は、XXXXXXXXXX又はXXXXさせたXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX細胞にXXXXXXXXXXでラベルしたXXXXとともにXXXXを反応させ、XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXを測定する試験系により確認された。

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 における特性解析結果等に基づき、*類縁物質A、*類縁物質B、*類縁物質C 及び*類縁物質D が目的物質関連物質とされた。*不純物A、*不純物B が目的物質由来不純物とされた。目的物質由来不純物はいずれも原薬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

*不純物C、*不純物D、*不純物E、*不純物F、宿主細胞由来 DNA 及び HCP が製造工程由来不純物とされた。なお、いずれの製造工程由来不純物も製造工程で十分に除去されることが確認されている。HCP 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（ペプチドマップ）、浸透圧、pH、cIEF、糖鎖プロファイル、純度試験（SEC、CE-SDS（還元及び非還元）及び HCP）、エンドトキシン、微生物限度、生物活性（XXXXXXXXXX活性及びXXXXXXXXXX活性）、ポリソルベート 80 及び定量法（UV 法）が設定されている。

2.1.7 原薬の安定性

原薬の主要な安定性試験は、表 3 のとおりである。

表3 原薬の主要な安定性試験の概略

	原薬製法	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	申請製法	3	-60℃以下	■カ月 ^{*1}	■■

*1 : 〇〇ヵ月まで安定性試験継続中。

*2: 〇カ月まで安定性試験継続中。

*3：加速条件では水蒸気透過率が上昇することで、実生産で用いられる容器よりも安定性試験で用いられた容器の方が表面積対容量比が大きくなることから、表面積対容量比が実生産で用いられる容器と同様になるように、二次包装としてアルミニウムパウチが使用された。

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、SEC における **分子量** の減少、**重合度** の増加及び **分子量分布** の増加傾向並びにポリソルベータ 80 の減少傾向が認められた。

以上より、原薬の有効期間は、

容器を用いて、 -60°C 以下で保存するとき、 カ月とされた。

2.2 製劑

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1 ガラスバイアル（10 mL）に、内容液量 10 mL あたり本薬 300 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、塩化ナトリウム、D-マンニトール、ポリソルベート 80 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、解凍、平衡化、均一化・プール・攪拌、バイオバーデン低減ろ過、無菌ろ過、充填・打栓、巻締、外観検査、保管・試験及び表示・包装・保管・出荷判定工程からなる。

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

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

2.2.3 製造工程の開発の経緯

製剤の開発過程における製造方法の変更について、ICH Q5E ガイドラインに従って変更前後の製剤の同等性／同質性が確認されている。なお、臨床試験には申請製法より前の製法で製造された製剤及び申請製法で製造された製剤が使用された。

2.2.4 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（ペプチドマップ）、浸透圧、pH、cIEF、純度試験（SEC 及び CE-SDS（還元及び非還元））、エンドトキシン、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、生物活性（XXXXXXXXXX活性及び XXXXXXXXXX活性）、ポリソルベート 80 及び定量法（UV 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

	製剤製法 ^{*1}	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	申請前製法	2	2～8℃	24 カ月 ^{*2}	ガラスバイアル及び プロモブチルゴム栓
	申請製法	1		24 カ月 ^{*2}	
	申請製法	4		12 カ月 ^{*2}	
加速試験	申請製法	5	23～27℃/60±5%RH	12 カ月	
光安定性	申請製法	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		

*1：原薬は申請製法

*2：■ カ月まで安定性試験継続中。

長期保存試験では、SEC における ■ の減少傾向及び ■ の増加傾向が認められた。

加速試験では、cIEF における ■ の減少傾向及び ■ の増加、SEC における ■ の減少及び ■ の増加、CE-SDS（還元）における ■ の減少傾向及び ■ の増加傾向、並びに CE-SDS（非還元）における ■ の減少及び ■ の増加が認められた。

光安定性試験の結果、製剤は光に不安定であった。

以上より、製剤の有効期間は、ガラスバイアル及び ■ プロモブチルゴム栓を用い、遮光下、2～8℃で保存するとき、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性能特性の管理、工程内管理並びに規格及び試験方法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：

原薬及び製剤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。

CQA：性状（色、澄明性）、不溶性異物、pH、浸透圧、タンパク質含量、■、エンドトキシン、バイオバーデン、不溶性微粒子、無菌、容器完全性、採取容量、ウイルス安全性、マイコプラズマ、生物活性（■及び■）、高次構造、断片体、凝集体、■、■、■、HCP、プロテイン A、宿主細胞由来 DNA

- 工程の特性解析

プロセス特性解析リスクアセスメントにおいて、各工程パラメータのリスクのランク付けが行われ、CQA 及び工程性能に重要な影響を及ぼす入力変数（重要工程パラメータ）及び出力変数（性能特性）の特定がなされた。

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

効力を裏付ける試験として、合成 κ 型 LEN 線維又は合成可溶性アミロイド前駆体への結合、並びにヒト好中球及び THP-1 細胞による合成 κ 型 LEN 線維の食作用の増強が検討された。安全性薬理試験につ

いては、カニクイザルを用いた反復投与毒性試験（5.2 参照）の一環として評価され、心血管系、中枢神経系及び呼吸系に及ぼす影響が検討された。効力を裏付ける試験及び安全性薬理試験においては、本薬が被験物質として用いられた。

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 *In vitro* 薬理試験

3.1.1.1 本薬の合成 κ 型 LEN 線維への結合能（CTD 4.2.1.1-1）

κ 型 LEN 線維¹⁾ を熱変性して生成した合成 κ 型 LEN 線維を用いて、本薬の合成 κ 型 LEN 線維に対する結合能が、ECL 法を用いたイムノアッセイ及び SPR アッセイにより検討された。本薬は合成 κ 型 LEN 線維に結合し、本薬の合成 κ 型 LEN 線維に対する結合の EC_{50} 値及び K_D 値（pH 7.4）は、それぞれ 6.35×10^{-10} 及び 2.66×10^{-11} mol/L であった。

3.1.1.2 ヒト好中球又は THP-1 細胞による合成 LEN 線維の食作用の本薬による増強（CTD 4.2.1.1-2）

ヒト好中球、又は PMA で分化誘導した急性単球性白血病患者の単球由来の THP-1 細胞による合成 κ 型 LEN 線維の食作用に対して本薬（0.14、0.41、1.23、3.7、11.11、33.33 及び 100 nmol/L）が与える影響について、好中球又は THP-1 細胞中に占める線維の割合を指標に検討された。その結果、0.41 nmol/L 以上の本薬存在下において、好中球又は THP-1 細胞による合成 κ 型 LEN 線維の食作用が本薬非存在下と比較して増強された。なお、Fc 受容体遮断薬の存在下では本薬による食作用の増強は認められなかった。

PMA で分化誘導した THP-1 細胞を用いた補体介在性食作用アッセイにより、本薬（100 nmol/L）添加時の THP-1 細胞による合成 κ 型 LEN 線維の食作用の増強における補体の役割が評価された。NHS 10% 存在下では、補体成分 C1q/D 因子を除去した NHS 10% 存在下又は NHS 非存在下と比較し、本薬添加時の食作用に強い増強が認められた。

3.1.1.3 本薬の合成可溶性アミロイド前駆体への結合能（CTD 4.2.1.1-3）

SMA²⁾ の VL ドメインに対し、酸性緩衝液中でミスフォールドを誘導し、生成した合成可溶性アミロイド前駆体を用いて、BLI 法により本薬の合成可溶性アミロイド前駆体に対する結合能が検討された。本薬は、ミスフォールドした合成可溶性アミロイド前駆体に結合し、 K_D 値は 2.00×10^{-10} mol/L であった。

3.1.1.4 Ch11-1F4 の合成 λ 型 WIL 線維に対する結合能と食作用に与える影響（CTD 4.2.1.1-4）

WIL 線維³⁾ の VL ドメインを遺伝子組換えによって生成した合成 λ 型 WIL 線維を用いて、本薬の合成 λ 型 WIL 線維に対する結合能が ECL 法を用いたイムノアッセイ及び SPR アッセイにより検討された。本薬は合成 λ 型 WIL 線維に結合し、本薬の合成 λ 型 WIL 線維に対する結合の EC_{50} 値及び K_D 値（pH 7.4）はそれぞれ 2.34×10^{-7} 及び 1.16×10^{-7} mol/L であった。

また、PMA で分化誘導した THP-1 細胞による合成 λ 型 WIL 線維の食作用に対して本薬（0.2、0.4、0.866、2 及び 4 μ mol/L）が与える影響が THP-1 細胞中に占める線維の割合を指標に検討された。いずれの濃度においても、本薬の存在下で、THP-1 細胞による合成 λ 型 WIL 線維の食作用の増強は認められなかった。

²⁾ AL アミロイドーシス患者のリンパ節から単離した κ 4 アミロイド原性軽鎖タンパク質（Protein Sci 1995; 4: 421-32）

³⁾ AL アミロイドーシス患者の骨髄由来血漿から単離したヒト免疫グロブリン λ 6 型軽鎖（Biochemistry 1999; 38: 14101-8）

3.2 安全性薬理試験

安全性薬理試験成績の概略は表 5 のとおりであった。いずれの項目においても、本薬による影響は認められなかった。

表 5 安全性薬理試験成績の概略

項目	試験系	評価項目・方法等	本薬投与量	投与方法	所見	添付資料 CTD
心血管系	カニクイザル (雄各群 3 又は 5 例、雌 各群 3 又は 5 例)	心拍数、心電図	0、25、80、250 mg/kg/ 週	反復静脈 内投与	影響なし	CTD 4.2.1.3-1
中枢神経系		一般状態、反射、 無拘束四肢の筋緊張			影響なし	
呼吸系		呼吸数			影響なし	

3.R 機構における審査の概略

3.R.1 薬理作用について

申請者は、本薬の全身性 AL アミロイドーシスに対する薬理作用について、以下のように説明している。

全身性 AL アミロイドーシスは、異常形質細胞により産生される単クローン性免疫グロブリンの軽鎖(κ 鎖又は λ 鎖)に由来するアミロイドタンパク質が、全身の臓器に沈着して臓器障害を引き起こすと考えられている (Blood Cancer J. 2021; 11: 139)。

FLC のサブタイプ (κ 型、λ 型) が本薬の薬理作用に及ぼす影響について、ヒト由来のアミロイド線維の皮下投与により κ 型又は λ 型のヒト AL アミロイドーマを形成したマウスにおいて、κ 型では本薬 100 µg の単回投与で AL アミロイドーマの減少が認められた一方で、λ 型では複数回の投与で AL アミロイドーマの減少が認められたことが報告されている (Am J Pathol 2000; 157: 1239-46)。また、κ 型及び λ 型の AL アミロイドーマを形成したマウスにおいて、本薬を複数回投与時の κ 型及び λ 型の AL アミロイドーマの重量の減少率はそれぞれ 73% 及び 15% であり、λ 型と比較して κ 型で減少率が大きいことが報告されている (Clin Cancer Res 2003; 9: 3831s-8s)。

一方で、効力を裏付ける試験において、本薬は、ミスフォールドした合成 κ 型 LEN 線維、合成可溶性アミロイド前駆体及び合成 λ 型 WIL 線維への結合能を有し、ヒト好中球及び THP-1 細胞による合成 κ 型 LEN 線維の食作用を増強した (3.1.1.2 参照)。また、ヒト由来のアミロイド線維の皮下投与により κ 型又は λ 型ヒト AL アミロイドーマを形成したマウスを用いて本薬及び本薬のマウスサロゲート抗体である m11-1F4⁴⁾ の作用を検討した試験では、いずれの FLC サブタイプの AL アミロイドーマに対しても、本薬及び m11-1F4 が病変部に結合して好中球及びマクロファージ応答を誘導した結果、AL アミロイドーマの除去が認められたことが報告されている (Am J Pathol 2000; 157: 1239-46、Clin Cancer Res 2003; 9: 3831s-8s)。これらの結果を踏まえると、本薬は FLC のサブタイプ (κ 型、λ 型) に関わらず、アミロイドタンパク質に結合し食作用を増強することで、沈着したアミロイドーマを減少させる、又は可溶性前駆タンパク質に結合してアミロイドタンパク質のさらなる沈着を阻害すると考える。

以上より、FLC のサブタイプ (κ 型、λ 型) により効果に差が認められているものの、いずれのサブタイプの合成繊維に対しても結合能を有していること、κ 型又は λ 型ヒト AL アミロイドーマを形成したマウスを用いた試験で AL アミロイドーマの除去が認められたこと等から、本薬は病型によらず全身性 AL アミロイドーシスに対して効果を発揮することが期待される。

⁴⁾ m11-1F4 はヒト κ4 ペンシジョンズタンパク質である LEN 線維タンパク質を免疫原として作製されたマウス IgG1 抗体である。本薬は m11-1F4 の Fc 領域をヒト化して作製された (Clin Cancer Res 2003; 9: 3831s-8s)。

機構は、以下のように考える。

提出された効力を裏付ける試験成績、ヒト AL アミロイドーマを形成したマウスにおける本薬による AL アミロイドーマ除去作用に関する公表論文及び申請者の説明を踏まえると、本薬は全身性 AL アミロイドーシスに対して有効であることが期待できる薬理作用を有する。また、提出された安全性薬理試験の成績を踏まえると、臨床使用時に本薬が心血管系、中枢神経系及び呼吸系に影響を及ぼす可能性は低い。

なお、本薬の合成 κ 型 LEN 線維に対する結合能と合成 λ 型 WIL 線維への結合能に差異が認められていること、 κ 型及び λ 型の AL アミロイドーマを形成したマウスに本薬を投与した際の AL アミロイドーマの重量の減少率は、 λ 型と比較して κ 型でより大きいことが報告されていること等を踏まえると、全身性 AL アミロイドーシス患者の病型により本薬の有効性に差がある可能性があると考ええる。本薬の投与対象の適切性については、臨床試験の有効性及び安全性の成績も踏まえて、7.R.4 において検討する。

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

サルに本薬を静脈内投与したときの薬物動態が検討された。本薬の血清中濃度は、LC-MS/MS 法で測定され、定量下限値は 5.0 $\mu\text{g/mL}$ であった。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与試験 (CTD 参考資料 4.2.3.1-1)

雌雄サルに本薬を単回静脈内投与したときの血清中薬物動態パラメータは表 6 のとおりであった。

表 6 サル単回投与時における血清中本薬薬物動態パラメータ

本薬投与量 (mg/kg)	例数	$C_{\max}$ ($\mu\text{g/mL}$)	AUC_{inf} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	$t_{1/2}$ (h)	V (mL/kg)
25	4	607 $\pm$ 20.5	79,700 $\pm$ 9,080	216 $\pm$ 75.5	75.7 $\pm$ 11.9
80	4	2,440 $\pm$ 321	389,000 $\pm$ 133,000	237 $\pm$ 87.9	58.0 $\pm$ 12.7
250	4	5,830 $\pm$ 278	895,000、948,000 ^{a)}	169、145 ^{a)}	85.1、59.0 ^{a)}

平均値 $\pm$ 標準偏差、a) 2 例の個別値

4.1.2 反復投与試験 (CTD 4.2.3.2-1)

雌雄サルに本薬を QW、5 週間反復静脈内投与したときのトキシコキネティクスが検討され、血清中薬物動態パラメータは表 7 のとおりであった。 $C_{\max}$ 及び $AUC_{0-72\text{h}}$ は概ね用量に比例して増加した。また、明確な性差は認められなかった。

表 7 サル 5 週間反復投与時の血清中本薬薬物動態パラメータ

本薬投与量 (mg/kg)	性別	例数	測定時点 (日目)	C _{max} (μg/mL)	AUC _{0-72h} (μg・h/mL)
25	雄	3	1	567±29.0	22,200±1,390
		3	29	868±90.3	41,700±4,110
	雌	3	1	667±38.6	24,600±1,450
		3	29	777±78.9	38,800±2,360
80	雄	3	1	1,780±255	75,800±4,190
		3	29	2,770±119	122,000±7,080
	雌	3	1	1,870±25.2	77,000±2,100
		3	29	2,610±255	106,000±9,810
250	雄	5	1	5,040±488	184,000±16,500
		5	29	7,470±621	312,000±37,800
	雌	5	1	4,950±620	174,000±23,900
		5	29	7,820±638	295,000±22,300

平均値±標準偏差

4.2 分布

申請者は、サルを用いた単回静脈内投与試験における本薬の分布容積 (4.1.1 参照) はサルの総血液量 (73.4 mL/kg) (Pharm Res 1993; 10: 1093-5) と同程度であったことから、本薬は主に循環血中に分布する则认为と説明している。なお、m11-1F4⁴⁾ は、ヒト AL アミロイドマを形成したマウスにおいて腫瘍組織に局在することが報告されている (J Nucl Med 2006; 47: 2016-24)。

また、本薬の胎盤通過性及び胎児移行性について、ヒト IgG1 が胎盤を通過し、胎児に移行する旨が報告されていること (Birth Defects Research (Part B) 2009; 86: 328-44) から、マウス由来の抗 LEN 抗体の可変領域とヒト IgG1 の定常領域から構成されるキメラ型モノクローナル抗体である本薬は、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

申請者は、キメラ型モノクローナル抗体である本薬は、静脈内投与後にペプチドやアミノ酸に分解されて排泄され则认为することから、本薬の代謝及び排泄に関する非臨床薬物動態試験は実施していないと説明している。

本薬の乳汁中排泄は検討していないが、IgG 抗体はヒトの乳汁中に移行する旨が報告されていることから (Rev Assoc Med Bras 2016; 62: 584-93)、IgG 抗体である本薬も乳汁中に排泄される可能性がある。

4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び申請者の説明より、本薬の非臨床薬物動態は適切に評価されていると判断した。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の毒性試験として、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験及びその他の試験 (組織交差反応性試験及び *ex vivo* リンパ球刺激試験)、m11-1F4⁴⁾ の毒性試験として、単回投与毒性試験及び組織交差反応性試験が実施された。本薬の標的である非天然構造のミスフォールドした κ 型免疫グロブリン軽鎖は、毒性試験で用いられる正常な動物種では発現していないことから、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。

5.1 単回投与毒性試験

カニクイザルを用いた単回投与毒性試験が実施され、急性毒性は認められなかった（表 8）。静脈内投与における概略の致死量は 250 mg/kg 超と判断された。

表 8 単回投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	用量 (mg/kg)	主な所見	概略の致死量 (mg/kg)	添付資料 CTD
雌雄カニクイザル	持続静脈内	0 ^{a)} 、25 ^{b)} 、80、250	特記所見なし ^{c)}	>250	CTD 4.2.3.1-1 (参考資料)

a) 生理食塩水

b) 25 mg/kg 群では申請製法より前の製法で製造された原薬を用いて製造された製剤及び申請製法で製造された原薬を用いて製造された製剤を投与する各群を設けた。

c) 単回投与後、45 日の観察期間を設けた。

5.2 反復投与毒性試験

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 9）。

カニクイザルに 4 週間反復投与したときの無毒性量 (250 mg/kg/週) における本薬の C_{avg} (3,423 µg/mL) は臨床用量投与時の C_{avg} ⁵⁾ と比較して 6.8 倍であった。

表 9 反復投与毒性試験成績の概略

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	持続静脈内	4 週 (1 回/週) + 休薬 60 日	0 ^{a)} 、25、80、250	特記所見なし	250	CTD 4.2.3.2-1

a) 生理食塩水

5.3 遺伝毒性試験

本薬は遺伝子組換え技術を用いて製造される抗体医薬品であり、DNA 及び他の染色体成分と直接相互作用することは考えられないことから、遺伝毒性試験は実施されなかった。

5.4 がん原性試験

本薬は遺伝子組換え技術を用いて製造される抗体医薬品であること等から、がん原性試験は実施されなかった。申請者は、本薬の遺伝毒性に関する懸念は低いこと（5.3 参照）、並びに反復投与毒性試験においてがん原性の懸念となる増殖性変化、ホルモン作用及び免疫調節作用を示唆する変化は認められなかったこと等から、本薬のがん原性リスクは低いと説明している。

5.5 生殖発生毒性試験

本薬の標的であるミスフォールドした κ 型免疫グロブリン軽鎖は正常な動物種には存在しないことから、生殖発生毒性試験は実施されなかった。申請者は、本薬の標的は非天然構造をとるミスフォールドした κ 型免疫グロブリン軽鎖であり、胎盤、胎児を含む正常組織への結合は想定されないこと、本薬のヒト正常組織について実施された組織交差反応性試験では毒性学的に懸念される生殖組織への結合は認められていないこと（5.7.2 参照）、本薬のカニクイザルを用いた反復投与毒性試験において雌雄生殖器の変化は認められていないこと等から、本薬の生殖発生毒性リスクは低いと説明している。

⁵⁾ 母集団薬物動態解析に用いた最終モデル（6.2.4 参照）から推定された、本薬 1,000 mg/m² を投与した患者の AUC_{tau,ss} の推定値の幾何平均値より換算した C_{avg} (501 µg/mL)。

5.6 局所刺激性試験

カンクイザルを用いた反復投与毒性試験において本薬の局所刺激性が評価され、静脈内投与時の局所刺激性は低いと判断された。

5.7 その他の試験

5.7.1 m11-1F4 を用いた単回投与毒性試験

マウスを用いた m11-1F4 の単回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 10）。

表 10 m11-1F4 の毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	用量 (mg/kg)	主な所見	添付資料 CTD
雌雄マウス (CD2F1)	持続静脈内	0 ^{a)} 、1.5、5、15	特記所見なし	CTD 4.2.3.7.7-1 (参考資料)

a) 20 mmol/L クエン酸ナトリウム、120 mmol/L NaCl

5.7.2 組織交差反応性試験

m11-1F4 及び本薬の組織交差反応性試験が実施された（表 11）。その結果、複数の正常組織に染色が認められたものの、本薬の組織交差反応性試験では正常組織における染色は細胞質領域に限定されたこと等から、これらの試験で認められた染色の生物学的意義は低いと判断された。

表 11 組織交差反応性試験成績の概略

試験の種類	陽性組織・細胞	添付資料 CTD
m11-1F4 2 及び 20 µg/mL をヒト正常組織凍結切片に適用し、交差反応性を評価した。	全身の血管内・間質、卵巣、精巣、甲状腺、子宮の管腔内タンパク性物質、腎臓近位尿細管・下垂体前葉の上皮細胞の細胞質、眼の水晶体囊下線維、リンパ組織・唾液腺の単核細胞の細胞膜・細胞質、胎盤の栄養膜合体関連部位	CTD 4.2.3.7.7-2 (参考資料)
本薬 5 及び 20 µg/mL をヒト正常組織凍結切片並びに原発性アミロイドーシス患者における心臓及び腎臓組織の FFPE 切片に適用し、交差反応性を評価した。	正常組織：全身の単核細胞・上皮細胞・筋細胞、胎盤の脱落膜細胞、精巣のライディッヒ細胞の細胞質、水晶体線維 患者組織：コンゴレッド染色陽性の物質、糸球体・血管周囲・間質の球状物質、腎臓の血管尿細管上皮細胞、心臓の神経節細胞ニューロン	CTD 4.2.3.7.7-3 (参考資料)

5.7.3 ex vivo リンパ球刺激試験

ヒトドナー由来 PBMC を用いて本薬の炎症性サイトカイン誘導能及び増殖誘導能について評価した結果、炎症性サイトカイン誘導能及び増殖誘導能は認められなかった（表 12）。

表 12 ex vivo リンパ球刺激試験成績の概略

試験の種類	主な所見	添付資料 CTD
4 人の健康ドナー由来の PBMC を本薬 0.003~3.0 µg/mL 又は陰性対照 ^{a)} 0.01~3.0 µg/mL を培養し、炎症性サイトカイン ^{b)} の産生及びリンパ球の増殖を評価した。	本薬は炎症性サイトカイン誘導能及び増殖誘導能を示さなかった。	CTD 4.2.3.7.7-4 (参考資料)

a) キメラモノクローナル抗体 14.18

b) IL-2、IL-8、IL-12p70、IL-1β、GM-CSF、IL-6、IL-10、IFN-γ 及び TNF-α

5.8 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、毒性学的観点から本薬の臨床使用時において特段の懸念は認められないと判断した。

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

本申請に際して評価資料として提出された臨床試験では、申請製剤と同一の製剤が用いられた。

本薬のヒト血清中濃度は LC-MS/MS 法により測定され、定量下限値は 1.00、10.0 又は 30.0 µg/mL であった⁶⁾。ADA 及び中和抗体は、ECL 法により測定された。

6.2 臨床薬理試験

6.2.1 全身性 AL アミロイドーシス患者を対象とした海外第 I 相試験 (CTD 参考資料 5.3.3.2 : 試験番号 CAEL101-101 <2014 年 10 月～2017 年 7 月>)

全身性 AL アミロイドーシス患者を対象に、本薬を静脈内投与したときの薬物動態及び安全性が検討された。本試験は、単回投与のパート 1 及び反復投与のパート 2 から構成された。

<パート 1 : 単回投与>

用法・用量は、本薬 0.5、5、10、50、100、250 又は 500 mg/m² を単回静脈内投与することとされた。

本薬が投与された 8 例 (本薬 0.5～250 mg/m² 群各 1 例及び本薬 500 mg/m² 群 2 例) 全例が安全性解析対象集団とされ、このうち血清中本薬濃度が定量可能であった 2 例 (いずれも本薬 500 mg/m² 群) が薬物動態解析対象集団とされた。

薬物動態について、本薬の血清中薬物動態パラメータは表 13 のとおりであった。

表 13 本薬の単回投与時の血清中薬物動態パラメータ

本薬投与量 (mg/m ²)	例数	C _{max} (µg/mL)	AUC _{last} (µg·h/mL)	AUC _{inf} (µg·h/mL)	t _{1/2} (h)
500	2	23.1、126	47,700、55,400	56,400、69,600	427、515

個別値

安全性について、有害事象はいずれの投与群でも 100% (本薬 0.5～250 mg/m² 群 : 各 1/1 例、本薬 500 mg/m² 群 : 2/2 例) に認められ、副作用は本薬 10 mg/m² 群で 100% (1/1 例)、本薬 100 mg/m² 群で 100% (1/1 例)、本薬 500 mg/m² 群で 50.0% (1/2 例) に認められた。重篤な有害事象は、本薬 500 mg/m² 群で 50.0% (1/2 例 : 胸水) に認められたが、副作用とはされなかった。死亡及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

<パート 2 : 反復投与>

用法・用量は、本薬 0.5、5、10、50、100、250 又は 500 mg/m² を QW 反復静脈内投与することとされた。

本薬が投与された 19 例 (本薬 0.5～10 mg/m² 群各 1 例、本薬 50 mg/m² 群 2 例、本薬 100 mg/m² 群 1 例、本薬 250 mg/m² 群 6 例及び本薬 500 mg/m² 群 7 例) 全例が安全性解析対象集団とされ、このうち血清中本薬濃度が定量可能であった 14 例 (本薬 10～100 mg/m² 群各 1 例、本薬 250 mg/m² 群 4 例及び本薬 500 mg/m² 群 7 例) が薬物動態解析対象集団とされた。

薬物動態について、本薬の血清中薬物動態パラメータは表 14 のとおりであった。

⁶⁾ 海外第 I 相試験 (CAEL101-101 試験) (CTD 5.3.3.2-1) 及び海外第 II 相試験 (CAEL101-203 試験) (CTD 5.3.5.2-1) : 1.00 µg/mL、国際共同第 III 相試験 (CAEL101-301 試験及び CAEL101-302 試験) (CTD 5.3.5.1-1 及び 5.3.5.1-2) : 10.0 又は 30.0 µg/mL。

表 14 本薬の反復投与時の血清中薬物動態パラメータ

本薬投与量 (mg/m ²)	測定時点 (週目)	例数	C _{max} (μg/mL)	AUC _{last} (μg・h/mL)	AUC _{inf} (μg・h/mL)	t _{1/2} (h)
10	1	1	2.45 ^{a)}	34.9 ^{a)}	NC	NC
	4	1	4.88 ^{a)}	596 ^{a)}	NC	NC
50	1	1	18.4 ^{a)}	284 ^{a)}	NC	NC
	4	1	32.6 ^{a)}	7,220 ^{a)}	8,530 ^{a)}	162 ^{a)}
100	1	1	20.5 ^{a)}	346 ^{a)}	NC	NC
	4	1	45.9 ^{a)}	20,500 ^{a)}	25,300 ^{a)}	574 ^{a)}
250	1	4	71.0±12.3	6,130±3,590	NC	NC
	4	4	112±27.8	45,300±9,000	47,600±10,700 ^{b)}	337±40.4 ^{b)}
500	1	5	129±46.0	16,800±3,710	NC	NC
	4	7	293±70.0	122,000±69,700	204,000±72,400 ^{c)}	641±44.8 ^{c)}

平均値±標準偏差、NC：算出せず

a) 個別値、b) 3 例、c) 4 例

安全性について、有害事象は本薬 0.5～100 mg/m² 群で 100%（本薬 0.5、5、10 及び 100 mg/m² 群：各 1/1 例、本薬 50 mg/m² 群：2/2 例）、本薬 250 mg/m² 群で 83.3%（5/6 例）、本薬 500 mg/m² 群で 85.7%（6/7 例）に認められ、副作用は本薬 0.5 mg/m² 群で 100%（1/1 例）、本薬 10 mg/m² 群で 100%（1/1 例）、本薬 50 mg/m² 群で 50%（1/2 例）、本薬 250 mg/m² 群で 83.3%（5/6 例）、本薬 500 mg/m² 群で 71.4%（5/7 例）に認められた。重篤な有害事象は、本薬 50 mg/m² 群で 50.0%（1/2 例：失神寸前の状態）、本薬 500 mg/m² 群で 14.3%（1/7 例：心嚢液貯留）に認められ、このうち心嚢液貯留は副作用とされたが、転帰は回復であった。投与中止に至った有害事象は本薬 50 mg/m² 群で 50.0%（1/2 例：失神寸前の状態）に認められたものの、副作用とはされなかった。死亡例は認められなかった。

6.2.2 海外第 II 相試験（CTD 5.3.5.2：試験番号 CAEL101-203 <2020 年 3 月～2023 年 11 月>）

全身性 AL アミロイドーシス患者を対象に、本薬を静脈内投与したときの薬物動態が検討された（試験の概略、並びに有効性及び安全性の結果については、7.1.1 参照）。

本試験は、第 III 相試験での検討用量を探索するパート A 及び当該用量を投与するパート B から構成された。

用法・用量は、パート A では、本薬 500、750 又は 1,000 mg/m² を⁷⁾、パート B では本薬 1,000 mg/m² を QW 4 回投与後、Q2W 反復静脈内投与することとされた。50 週間の投与終了後は Q4W 投与に切換え可能とされた。

治験薬が投与された 25 例（パート A：13 例、パート B：12 例）全例が薬物動態解析対象集団とされた。

薬物動態について、本薬の血清中濃度は表 15 及び表 16 のとおりであった。

⁷⁾ 第 III 相試験での検討用量（1,000 mg/m²）の決定後（500 mg/m² 群：20 週以降、750 mg/m² 群：16 週以降）は、全ての患者で 1,000 mg/m² を投与することとされた。

表 15 本薬の反復投与時の血清中薬物動態パラメータ (パート A)

本薬投与量 (mg/m ²)	投与間隔	測定時点 (週目)	例数	C _{max} (μg/mL)	C _{trough} (μg/mL)	AUC _{tau} (μg・h/mL)
500	QW	1	4	126±16.7	—	14,400±1,290
		4	4	325±117	159±36.6	72,600±23,100
	Q2W	14	4	365±44.3	193±38.4	NC
750	QW	1	3	255±136	—	27,600±12,800
		4	3	514±212	274±131	139,000±59,800
	Q2W	14	2	471, 767 ^{a)}	212, 488 ^{a)}	NC
1,000	QW	1	6	244±92.8	—	28,600±12,700
		4	6	485±193	250±138	121,000±52,100
	Q2W	14	6	465±157	222±101	121,000±48,600
		110	3	660±171	366±157	NC
	Q4W	110	2	274, 715 ^{a)}	76.6, 475 ^{a)}	NC

平均値±標準偏差、—：該当せず、NC：算出せず

a) 個別値

表 16 本薬の反復投与時の血清中薬物動態パラメータ (パート B)

本薬投与量 (mg/m ²)	投与間隔	測定時点 (週目)	例数	C _{max} (μg/mL)	C _{trough} (μg/mL)	AUC _{tau} (μg・h/mL)
1,000	QW	1	12	276±64.9	—	29,500±6,940
		4	11	490±122	267±90.4	116,000±30,600
	Q2W	14	9	541±164	274±178	130,000±53,100
		110	3	585±73.6	350±99.5	NC
	Q4W	110	2	390, 523 ^{a)}	134, 182 ^{a)}	NC

平均値±標準偏差、—：該当せず、NC：算出せず

a) 個別値

ADA の発現状況について、パート A では 15.4% (2/13 例)⁸⁾、パート B では 16.7% (2/12 例)⁹⁾ で本薬投与後に ADA が検出された。また、中和抗体はパート B の ADA 陽性者の 50.0% (1/2 例) に検出された。

6.2.3 国際共同第 III 相試験 (CTD 5.3.5.1 及び 5.3.5.3 : 試験番号 CAEL101-301 及び CAEL101-302 < CAEL101-301 : 2021 年 1 月～実施中 [データカットオフ : 2025 年 5 月]、CAEL101-302 : 2020 年 11 月～実施中 [データカットオフ : 2025 年 4 月] >)

全身性 AL アミロイドーシス患者を対象に、本薬を静脈内投与したときの薬物動態が検討された (試験の概略、並びに有効性及び安全性の結果については、7.2.1～7.2.3 参照)。

本薬を投与された 271 例 (CAEL101-301 試験 : 84 例、CAEL101-302 試験 : 187 例) 全例が薬物動態解析対象集団とされた。

用法・用量は、CAEL101-301 試験及び CAEL101-302 試験のいずれも、本薬 1,000 mg/m² 又はプラセボを QW 4 回投与後、Q2W 反復静脈内投与することとされた¹⁰⁾。

薬物動態について、本薬の血清中濃度は表 17 のとおりであった。また、血清中本薬濃度の推移は図 1 のとおりであり、本薬 1,000 mg/m² の QW 4 回投与後 Q2W 反復投与により、50 週目以降に定常状態に達した。なお、定常状態に達するまでの投与期間において、有害事象の発現割合が経時的に増加する傾向は認められていない (7.R.3.1 参照)。

⁸⁾ 2 例中 1 例においてベースライン時に ADA が検出された。

⁹⁾ 全例においてベースライン時に ADA が検出され、本薬投与後に陽性反応が増強した。

¹⁰⁾ 主要評価期 (最後の患者の無作為割付日から 18 カ月間) 終了後の継続期では、全例に本薬 1,000 mg/m² を 2 週間に 1 回投与することとされた。

表 17 本薬の反復投与時の血清中薬物動態パラメータ (CAEL101-301 試験及び CAEL101-302 試験の併合)

本薬投与量 (mg/m ²)	投与間隔	測定時点 (週目)	C _{max} (µg/mL)	C _{trough} (µg/mL)
1,000	QW	1	271±107 (262)	—
		4	507±152 (238)	252±88.9 (231)
	Q2W	14	525±156 (191)	274±121 (188)
		26	595±170 (184)	332±136 (184)
		54	700±210 (144)	415±165 (143)
		110	751±225 (84)	456±194 (87)

平均値±標準偏差 (例数)、—: 該当せず

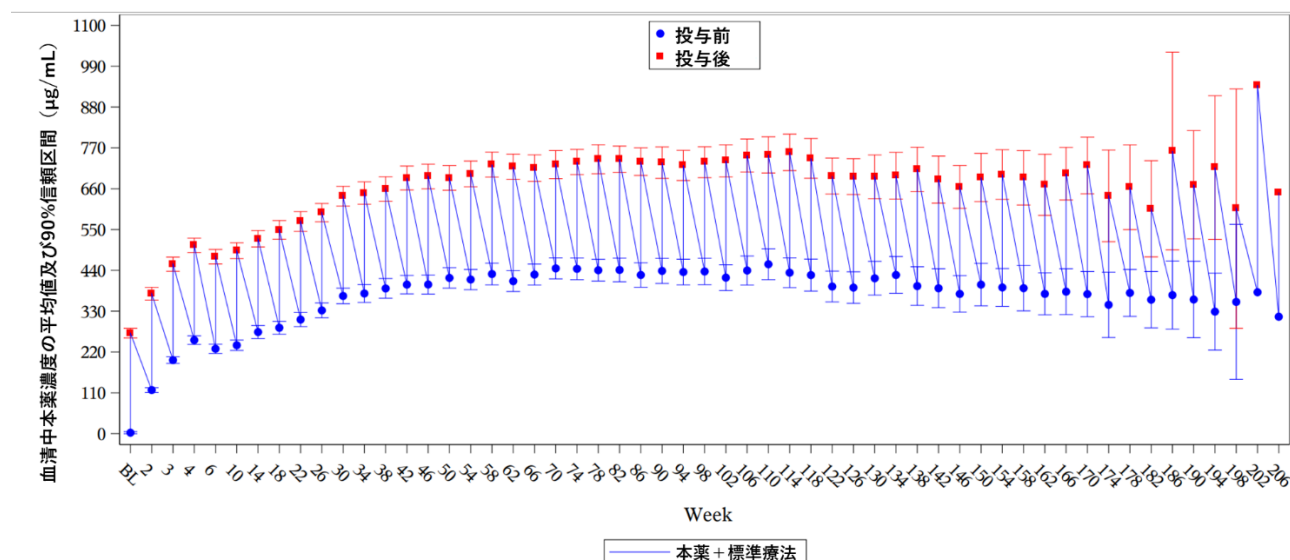


図 1 国際共同第 III 相試験における血清中本薬濃度の推移

また、全身性 AL アミロイドーシスの病型 (κ 型、λ 型) 別の血清中本薬濃度は表 18 のとおりであり、病型により本薬の薬物動態に明確な差異は認められなかった。

表 18 病型別の血清中薬物動態パラメータ (CAEL101-301 試験及び CAEL101-302 試験の併合)

本薬投与量 (mg/m ²)	投与間隔	測定時点 (週目)	病型	C _{max} (µg/mL)	C _{trough} (µg/mL)
1,000	QW	1	κ 型	249±90.7 (46)	—
			λ 型	276±111 (213)	—
		4	κ 型	462±184 (41)	214±110 (40)
			λ 型	519±142 (193)	261±81.8 (188)
	Q2W	14	κ 型	539±174 (30)	283±132 (30)
			λ 型	521±153 (158)	270±115 (155)
		26	κ 型	614±180 (31)	354±138 (32)
			λ 型	592±169 (150)	328±137 (149)
		54	κ 型	723±242 (30)	425±197 (31)
			λ 型	694±204 (111)	413±157 (109)
	110		κ 型	797±207 (17)	491±196 (17)
			λ 型	740±229 (67)	451±194 (69)

平均値±標準偏差 (例数)、—: 該当せず

ADA の発現状況について、本薬群の 5.0% (13/259 例)¹¹⁾、プラセボ群の 1.6% (2/125 例)¹²⁾ で ADA が検出された。また、中和抗体は本薬群の ADA 陽性者の 61.5% (8/13 例) 及びプラセボ群の ADA 陽性者の 50.0% (1/2 例) で検出された。

6.2.4 母集団薬物動態解析 (CTD 5.3.3.5-1)

全身性 AL アミロイドーシス患者を対象とした海外第 I 相試験 (CAEL101-101 試験)、海外第 II 相試験 (CAEL101-203 試験) 及び国際共同第 III 相試験 (CAEL101-301 試験及び CAEL101-302 試験) で得られた血清中本薬濃度 (計 311 例、12,760 測定時点) に基づき、非線形混合効果モデルを用いて母集団薬物動態解析が実施された (使用ソフトウェア: NONMEM Version 7.5.1)。本薬の全身性 AL アミロイドーシス患者における薬物動態は、線形消失過程及びミカエリス・メンテン型の非線形消失過程を伴う 2-コンパートメントモデルにより記述された。

共変量の検討¹³⁾の結果、本薬の CL、 V_c 、Q 及び V_p に対して BSA、 V_{max} に対して BSA 及び NT-proBNP が共変量として選択された。最終モデルから推定された母集団薬物動態パラメータ¹⁴⁾は、CL : 0.207 L/日、 V_c : 6.98 L、Q : 0.594 L/日、 V_p : 12 L、 V_{max} : 21 mg/日、 K_m : 23.4 mg/L であった。

6.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料並びに 6.R.1 及び 6.R.2 の検討結果を踏まえると、全身性 AL アミロイドーシス患者へ本薬を投与する際に、薬物動態の観点から有効性及び安全性に大きな影響を及ぼすような懸念点は認められていないと判断する。

6.R.1 日本人及び外国人における本薬の薬物動態の差異について

申請者は、日本人及び外国人における本薬の薬物動態の差異について、以下のように説明した。

全身性 AL アミロイドーシス患者を対象とした国際共同第 III 相試験 (CAEL101-301 試験及び CAEL101-302 試験) の日本人及び外国人における血清中本薬濃度は表 19 のとおりであり、本薬投与開始後 54 週目以降の血清中本薬濃度は外国人と比較し日本人で高い傾向が認められた。また、母集団薬物動態解析に用いた最終モデル (6.2.4 参照) から推定された日本人及び外国人全身性 AL アミロイドーシス患者に本薬を反復投与したときの定常状態における本薬の薬物動態パラメータは表 20 のとおりであり、日本人の C_{max} 、 C_{trough} 及び AUC_{tau} は、外国人と比較して約 1.3~1.6 倍であった。

臨床試験において日本人及び外国人の薬物動態に差異が認められた要因として、母集団薬物動態解析 (6.2.4 参照) における共変量 (BSA、NT-proBNP) が影響した可能性については、以下の点や、日本人

¹¹⁾ 13 例中 12 例においてベースライン時に ADA が検出され、うち 1 例では治験薬投与後に陽性反応が増強した。その他の患者では、治験薬投与開始後は ADA 陰性又は抗体価がベースライン時の 4 倍未満であった。

¹²⁾ 2 例中 1 例においてベースライン時に ADA が検出された。

¹³⁾ CL 及び V_{max} に対する共変量として、体重/BSA、年齢、人種/民族、性、腎機能障害の程度 (正常/軽度/中等度/重度)、腎ステージ (I/II/III)、肝機能障害の程度 (正常/軽度/中等度/重度)、肝酵素 (ALT/AST/ALP/ビリルビン)、アルブミン、FLC サブグループ (κ 型/ λ 型)、dFLC/ κ -FLC/ λ -FLC、NYHA クラス、Mayo Stage、NT-proBNP、Troponin-T、CRP、LVEF、ダラツムマブ併用の有無、時間変動を考慮した体重/BSA、時間変動を考慮した dFLC/ κ -FLC/ λ -FLC 及び試験、 V_c に対する共変量として、体重/BSA、年齢、人種/民族、性、腎ステージ (I/II/III)、肝機能障害の程度 (正常/軽度/中等度/重度)、アルブミン、FLC サブグループ (κ 型/ λ 型)、NYHA クラス、Mayo Stage、NT-proBNP、Troponin-T、CRP、LVEF、時間変動を考慮した体重/BSA、時間変動を考慮した dFLC/ κ -FLC/ λ -FLC 及び試験、Q に対する共変量として、体重/BSA 及び時間変動を考慮した体重/BSA、 K_m に対する共変量として、年齢、人種/民族、FLC サブグループ (κ 型/ λ 型)、dFLC/ κ -FLC/ λ -FLC、ダラツムマブ併用の有無、時間変動を考慮した dFLC/ κ -FLC/ λ -FLC 及び試験が検討された。

¹⁴⁾ BSA が 1.88 m²、ベースラインの NT-proBNP が 5,060 ng/L の集団を基準集団とした。

例数が限られること等を踏まえると、国際共同第 III 相試験の結果から明確に結論付けることは困難と考える。

- 国際共同第 III 相試験に組み入れられた日本人及び外国人におけるベースライン時の BSA 及び NT-proBNP は表 21 のとおりであり、いずれも外国人において高い傾向が認められたものの、日本人例数が限られること、日本人集団における BSA 及び NT-proBNP の範囲は外国人集団で認められた範囲に含まれていることから、国際共同第 III 相試験におけるベースライン時の BSA 及び NT-proBNP に明確な民族間の差があるとは判断できない。
- なお、母集団薬物動態解析における共変量 (BSA、NT-proBNP) の影響を検討したところ、表 22 のとおり、BSA 及び NT-proBNP の変動幅全体で、 $C_{max,ss}$ 、 $C_{trough,ss}$ 及び $AUC_{tau,ss}$ への影響はいずれも典型的な患者での曝露量に対して 0.80~1.25 倍の範囲内であり、上述した日本人集団におけるベースライン時の BSA 及び NT-proBNP が、臨床上問題となる影響を及ぼす可能性は低いと考える。

日本人の個別の血清中本薬濃度は外国人患者の分布の範囲内に概ね含まれていたこと (表 19)、国際共同第 III 相試験における日本人と外国人の有害事象の発現割合に明確な違いは認められておらず、日本人特有の有害事象も認められていないこと (7.R.3.1 参照) を踏まえ、日本人と外国人における本薬の曝露量の差異は、臨床的に大きな影響を及ぼさないと考える。

表 19 本薬の反復投与時の血清中薬物動態パラメータ (CAEL101-301 試験及び CAEL101-302 試験の併合)

本薬 投与量 (mg/m ²)	投与 間隔	測定時点 (週目)	人種	C _{max} (µg/mL)		C _{trough} (µg/mL)	
				平均値±標準偏差 (例数)	中央値 [最小値, 最大値]	平均値±標準偏差 (例数)	中央値 [最小値, 最大値]
1,000	QW	1	日本人	241±123 (10)	274 [0, 401]	—	—
			外国人	272±107 (252)	256 [0, 930]	—	—
		4	日本人	558±143 (9)	534 [371, 798]	288±59.1 (9)	276 [228, 415]
			外国人	505±152 (229)	506 [39.4, 948]	251±89.7 (222)	253 [8.86, 563]
	Q2W	14	日本人	515±137 (6)	545 [299, 651]	265±88.9 (6)	245 [167, 386]
			外国人	526±157 (185)	504 [205, 1,020]	274±122 (182)	262 [0, 654]
		26	日本人	653±145 (6)	629 [513, 831]	376±129 (6)	366 [235, 546]
			外国人	593±171 (178)	577 [210, 1,110]	331±137 (178)	316 [14.9, 760]
		54	日本人	980±35.5 (5)	996 [934, 1,020]	645±51.8 (5)	634 [575, 702]
			外国人	690±207 (139)	655 [348, 1,520]	407±162 (138)	395 [30.1, 907]
		110	日本人	1,050±177 (4)	978 [931, 1,310]	745±167 (4)	681 [626, 993]
			外国人	736±217 (80)	719 [215, 1,290]	442±185 (83)	425 [148, 950]

—: 該当せず

表 20 母集団薬物動態モデルを用いて推定した本薬 1,000 mg/m² の
反復投与時の定常状態における血清中薬物動態パラメータ

人種	例数	C _{max,ss} (µg/mL)		C _{trough,ss} (µg/mL)		AUC _{tau,ss} (µg·day/mL)	
		平均値± 標準偏差	幾何平均値 (GCV%)	平均値± 標準偏差	幾何平均値 (GCV%)	平均値± 標準偏差	幾何平均値 (GCV%)
日本人	10	882±184	862 (23.9)	612±163	590 (30.9)	10,000±2,360	9,750 (26.9)
外国人	257	716±208	683 (33.9)	439±182	380 (86.1)	7,580±2,670	7,000 (47.2)

表 21 ベースライン時の BSA 及び NT-proBNP (CAEL101-301 試験及び CAEL101-302 試験の併合)

人種	例数	BSA (m ²)		NT-proBNP (ng/L)	
		平均値± 標準偏差	中央値 [最小値, 最大値]	平均値± 標準偏差	中央値 [最小値, 最大値]
日本人	10	1.7±0.17	1.6 [1.4, 2.0]	6,635.8±4,775.3	5,732.2 [1,605, 17,946]
外国人	261	1.9±0.24	1.9 [1.3, 2.6]	9,008.9±9,335.7	5,458.0 [784, 49,896]

表 22 母集団薬物動態解析の最終モデルにおける共変量の影響

典型的なケースから変更した条件		$C_{\max,ss}$ ($\mu\text{g/mL}$)	$C_{\text{trough},ss}$ ($\mu\text{g/mL}$)	$AUC_{\tau,ss}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{day/mL}$)
ベースライン時の BSA	2.3 m ²	0.866 [0.849, 0.885]	0.826 [0.800, 0.855]	0.842 [0.819, 0.867]
	2.05 m ²	0.940 [0.932, 0.949]	0.922 [0.910, 0.936]	0.929 [0.918, 0.941]
	1.88 m ²	1.00 [1.00, 1.00]	1.00 [1.00, 1.00]	1.00 [1.00, 1.00]
	1.72 m ²	1.07 [1.06, 1.08]	1.09 [1.07, 1.10]	1.08 [1.06, 1.09]
	1.51 m ²	1.17 [1.14, 1.20]	1.22 [1.18, 1.26]	1.20 [1.16, 1.24]
ベースライン時の NT-proBNP	26,700 ng/L	0.905 [0.857, 0.949]	0.848 [0.771, 0.919]	0.876 [0.813, 0.934]
	10,100 ng/L	0.967 [0.952, 0.981]	0.947 [0.924, 0.969]	0.956 [0.937, 0.975]
	5,060 ng/L	1.00 [1.00, 1.00]	1.00 [1.00, 1.00]	1.00 [1.00, 1.00]
	2,690 ng/L	1.02 [1.02, 1.03]	1.04 [1.02, 1.05]	1.03 [1.02, 1.04]
	834 ng/L	1.06 [1.04, 1.07]	1.09 [1.06, 1.12]	1.08 [1.05, 1.10]

典型的なケースに対する比：中央値 [90%CI]

機構は、以下のように考える。

国際共同第 III 相試験において、日本人集団で外国人集団と比べて本薬の定常状態での曝露量が高い傾向が認められたものの、国際共同第 III 相試験における日本人集団の安全性について全体集団と明らかに異なる傾向は認められなかったこと（7.R.3.1 参照）等を踏まえると、本薬の認められた薬物動態の差異が臨床上問題となる可能性は低いと考える。

6.R.2 免疫原性について

申請者は、ADA の発現状況、及び ADA が本薬の薬物動態に及ぼす影響について、以下のように説明した。

CAEL101-203 試験において、本薬投与後に ADA が発現した患者は、パート A で 15.4% (2/13 例)、パート B で 16.7% (2/12 例) であった。CAEL101-203 試験のパート A 及びパート B における ADA 陽性者及び ADA 陰性者での血清中本薬濃度の推移は、それぞれ図 2 及び図 3 のとおりであり、ADA の有無により明らかな差異は認められなかった。また、国際共同第 III 相試験において、本薬投与後に ADA が発現した患者は、本薬群で 5.0% (13/259 例) であった。国際共同第 III 相試験（CAEL101-301 試験及び CAEL101-302 試験の併合）における ADA 陽性者及び ADA 陰性者での血清中本薬濃度の推移は図 4¹⁵⁾ のとおりであり、本薬投与開始前に ADA 陽性かつ中和抗体陽性であった患者 6 例を除き、ADA の有無により明らかな差異は認められなかった。以上より、本薬の投与による ADA の発現が本薬の薬物動態に影響を及ぼす可能性は低いと考える。

¹⁵⁾ 投与前に ADA 陽性だった患者のうち、中和抗体の有無が不明だった 2 例は解析に含めなかった。

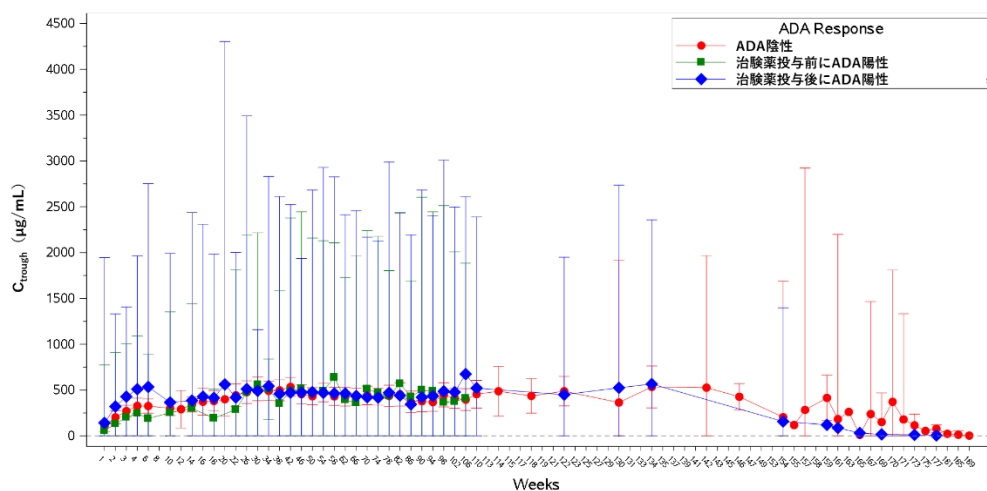


図2 CAEL101-203 試験（パート A）における血清中本薬濃度の推移

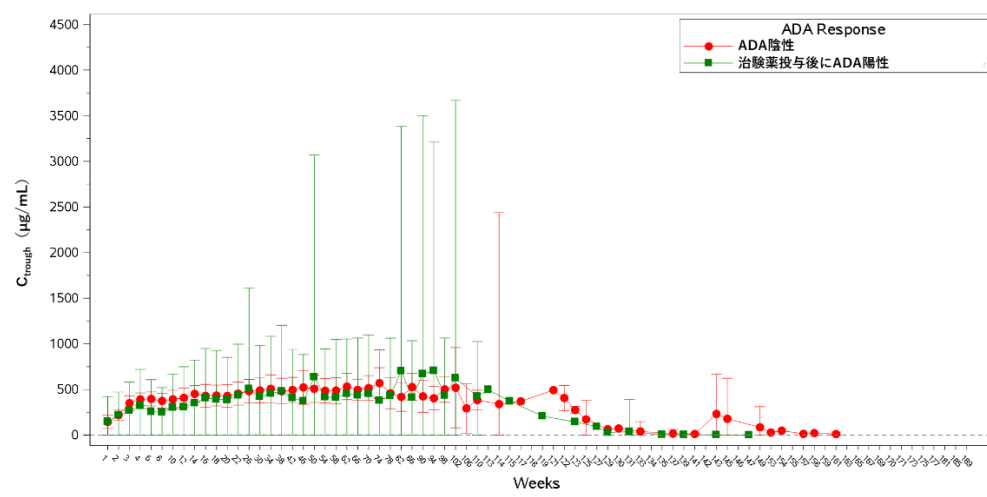


図3 CAEL101-203 試験（パート B）における血清中本薬濃度の推移

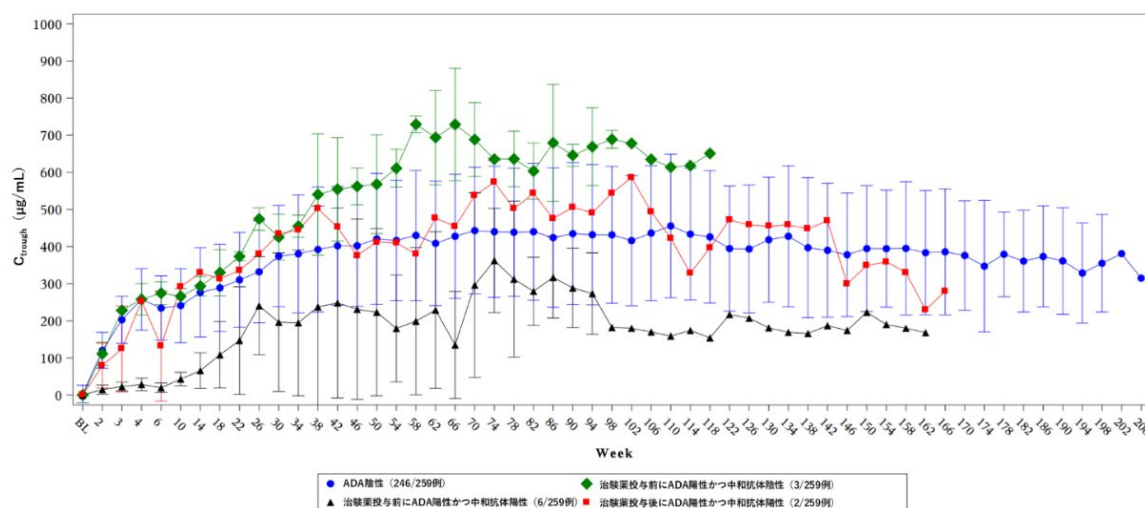


図4 国際共同第 III 相試験（CAEL101-301 試験及び CAEL101-302 試験の併合）における血清中本薬濃度の推移

国際共同第 III 相試験で本薬投与開始前に ADA 陽性かつ中和抗体陽性であった患者については、当該 6 例のうち 10 週間以上治験薬の投与を継続した 3 例における ADA 抗体価と C_{trough} の関連は表 23 のとお

りであり、投与開始早期に本薬曝露量 (C_{trough}) の一過性の低下が認められたものの、経時的な ADA 抗体価の低下に伴い C_{trough} が上昇する傾向が認められた。投与開始早期の本薬曝露量の低下が有効性に及ぼす影響について、検討例数が限られていることから解釈に限界はあるものの、10 週間以上投与を継続した 3 例のうち、2 例はデータカットオフ時点まで治験薬投与を継続し、1 例は投与開始後 600 日時点で死亡したことを踏まえると、投与開始早期の一過性の本薬曝露量の低下は有効性に大きく影響を与えるものではないと考える。以上より、本薬投与開始前の ADA の存在により本薬曝露量が一過性に低下する可能性は否定できないものの、この曝露量の低下が臨床上問題となる可能性は低いと考える。

表 23 本薬投与開始前に ADA 陽性かつ中和抗体陽性であった患者の ADA 抗体価及び血清中薬物動態パラメータ (CAEL101-301 試験及び CAEL101-302 試験の併合)

患者 ID	投与間隔	測定時点 (週目)	ADA 抗体価	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	C_{trough} ($\mu\text{g/mL}$)
■	QW	1	384	65.2	—
		4	1,536	215	45.1
	Q2W	14	768	227	31.8
		26	陰性 ^{a)}	447	147
		50	陰性 ^{a)}	359	168
		102	陰性 ^{a)}	578	180
■	QW	1	768	219	—
		4	NA	348	44.9
	Q2W	14	NA	393	99.9
		26	陰性 ^{a)}	547	334
		50	陰性 ^{a)}	694	471
		94	NA	638	351
■	QW	1	3,072	228	—
		4	6,144	226	39.5
	Q2W	14	1,536 ^{b)}	197	17.1
		26	1,536 ^{c)}	399	26.3 ^{d)}
		50	768	347	30.9
		54	1,536	374	30.1
		86	NA	539	314

個別値、NA：解析せず、—：該当せず

a) Screening アッセイまたは Confirmatory アッセイで陰性

b) 16 週時、c) 22 週時、d) 30 週時

機構は、以下のように考える。

限られた ADA 陽性者の成績から、ADA や中和抗体の発現が本薬の有効性及び安全性に及ぼす影響について結論付けることは困難であるものの、本薬の投与後に ADA 陽性となった患者と ADA 陰性者との間で本薬の曝露量に明確な差異は認められていないことから、本薬の投与による ADA の発現が本薬の薬物動態に影響を及ぼす可能性は低いとの申請者の説明は妥当である。一方で、本薬投与開始前に ADA 陽性かつ中和抗体陽性であった患者については、投与開始早期の一定期間本薬の曝露量が低下する傾向が認められていること等を踏まえ、臨床試験における ADA の発現状況等について、添付文書等で情報提供を行うことが適切である。

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 24 に示す 3 試験及び第 III 相試験 2 試験の併合解析の結果が提出された。

表 24 有効性及び安全性に関する評価資料の概略

実施地域	試験名 (jRCT 番号等)	相	対象患者	群、例数	用法・用量の概略	主要評価項目
海外	CAEL101-203 試験 (NCT04304144)	II	Mayo stage I、II 又は IIIa の全身性 AL アミロイドーシス患者	25 例 (パート A : 13 例、 パート B : 12 例)	<パート A> CyBorD 療法併用下、本薬 500、750 又は 1,000 mg/m ² を QW 4 回投与後、Q2W 投与 <パート B> DCyBorD 療法併用下、本薬 1,000 mg/m ² を QW 4 回投与後、Q2W 投与	忍容性、安全性、 DLT
国際 共同	CAEL101-301 試験 (jRCT2031200299)	III	Mayo stage IIIb の全身性 AL ア ミロイドーシス 患者	・プラセボ群：41 例 (日本人 2 例) ・本薬群：84 例 (日本人 3 例)	PCD 標準療法併用下、本薬 1,000 mg/m ² (最 大 2,700 mg) 又はプラセボを QW 4 回投 与後、Q2W 投与	ACM までの期 間と CVH 頻度 の階層的複合エ ンドポイント
国際 共同	CAEL101-302 試験 (jRCT2031200300)	III	Mayo stage IIIa の全身性 AL ア ミロイドーシス 患者	・プラセボ群：94 例 (日本人 5 例) ・本薬群：187 例 (日本人 7 例)	PCD 標準療法併用下、本薬 1,000 mg/m ² (最 大 2,700 mg) 又はプラセボを QW 4 回投 与後、Q2W 投与	ACM までの期 間と CVH 頻度 の階層的複合エ ンドポイント

7.1 第 II 相試験

7.1.1 海外第 II 相試験 (CTD 5.3.5.2 : 試験番号 CAEL101-203 <2020 年 3 月～2023 年 11 月>)

Mayo stage I、II 又は IIIa の全身性 AL アミロイドーシス患者¹⁶⁾ (表 25) を対象に、本薬の忍容性、安全性等を検討する目的で、多施設共同非盲検非対照試験が米国の 3 施設で実施された。

表 25 主な選択・除外基準

<主な選択基準> ・18 歳以上 ・免疫組織化学的検査及び偏光顕微鏡検査によるコンゴレッド染色検体（骨髄以外の臓器）で病理組織学的にアミロイドーシスと診断されている ・Mayo Clinic Staging (EU 改訂版) に基づく病期分類が Stage I、II、又は IIIa (表 26) ・標準的治療として CyBorD 療法 (パート A) 又は DCyBorD 療法 (パート B) を受けている、又は開始予定 <主な除外基準> ・二次性、遺伝性、老人性、限局性、透析関連又は白血球走化因子 2 関連のアミロイドーシス ・仰臥位での収縮期血圧が 90 mmHg 未満、又は症候性起立性低血圧（体液量の減少がなく、内科的治療によっても収縮期血圧が 20 mmHg 超低下する） ・10 mg/日を超えるプレドニゾン又は同等の薬剤を服用中 ・透析を受けている ・治験実施計画書に規定した治療開始から 6 カ月以内に幹細胞移植が予定されている ・6 カ月以内の心筋梗塞、コントロール不良の狭心症、重度なコントロール不良の心室性不整脈の既往、もしくは最近のステントを用いた経皮的な心臓インターベンション、冠動脈バイパス術、又は深刻な脳血管発作の既往 ・6 カ月以内に心エコー又はマルチゲート収集スキャンで測定した左室駆出率が 45%未満 ・重度の弁狭窄又は重度の先天性心疾患を有する ・持続性心室性頻脈若しくは aborted ventricular fibrillation の既往、又はペースメーカー・植込み型除細動器の適応だが未実施の房室結節若しくは洞房結節の機能不全の既往 ・補正 QT 間隔 500 msec 超でペースメーカー未装着

表 26 Mayo Clinic staging (EU 改訂版) に基づく進行性心臓病変による AL アミロイドーシス病期分類

病期	Stage I	Stage II	Stage IIIa	Stage IIIb
項目	NT-proBNP が 332 ng/L 未満 かつ以下のいずれかに該当 ・hs-cTnT が 50 pg/mL 未満 ・cTnT が 0.035 ng/mL 未満 ・cTnI が 0.1 ng/mL 未満	NT-proBNP が 332 ng/L 以上 又は以下のいずれかに該当 ・hs-cTnT が 50 pg/mL 以上 ・cTnT が 0.035 ng/mL 以上 ・cTnI が 0.1 ng/mL 以上	NT-proBNP が 332 ng/L 以上 8,500 ng/L 以下 かつ以下のいずれかに該当 ・hs-cTnT が 50 pg/mL 以上 ・cTnT が 0.035 ng/mL 以上 ・cTnI が 0.1 ng/mL 以上	NT-proBNP が 8,500 ng/L 超 かつ以下のいずれかに該当 ・hs-cTnT が 50 pg/mL 以上 ・cTnT が 0.035 ng/mL 以上 ・cTnI が 0.1 ng/mL 以上

用法・用量は、パート A では本薬 500 mg/m²、750 mg/m² 又は 1,000 mg/m² を QW 4 回投与後、試験終

¹⁶⁾ 目標参加者数は設定されず、パート A では、CyBorD 療法併用下で本薬 3 用量（500、750 及び 1,000 mg/m²）の低用量から順に安全性評価を行い、投与した 3 例に DLT が認められなければ次の用量での組入れを開始することとされ、パート A で 6 例以上に投与され、かつ DLT の発現が 1 例以下であった用量が第 III 相試験の検討用量とすることとされ、パート B では、DCyBorD 療法併用下で第 III 相試験の検討用量を 6 例以上に投与することとされた。

了が決定されるまで Q2W 投与することとされ¹⁷⁾、本薬投与開始前から又は本薬投与開始後 7 日以内に CyBorD 療法¹⁷⁾ の併用を開始し、少なくとも本薬投与開始後 4 週間の DLT 評価期は併用を継続することとされた¹⁸⁾。パート B では、パート A の結果に基づき選択された本薬の第 III 相試験での検討用量を QW4 回投与後、Q2W 投与することとされ、本薬投与開始前から又は本薬投与開始後 7 日以内に DCyBorD 療法¹⁷⁾ の併用を開始し、少なくとも 2 サイクルは併用を継続することとされた¹⁹⁾。いずれのパートにおいても、本薬は約 2 時間かけて点滴静注することとされ、また、本薬投与開始から 50 週後以降は Q4W 投与へ切換え可能とされた。

本試験に登録された 25 例（パート A：13 例、パート B：12 例）全例に本薬が投与され、安全性解析対象集団とされた。試験中止例は 13 例（パート A：7 例、パート B：6 例、以下同順）であり、中止理由は、同意撤回 4 例（1 例、3 例）、死亡 3 例（1 例、2 例）、有害事象 1 例（1 例、0 例）及びその他 5 例（4 例、1 例）であった。

パート A の DLT 評価期において、13 例（500 mg/m² 投与 4 例、750 mg/m² 投与 3 例、1,000 mg/m² 投与 6 例）全例で DLT²⁰⁾ は認められなかったことから、本薬の第 III 相試験の検討用量として 1,000 mg/m² が選択された。

安全性について、試験全体（パート A 及びパート B）で、有害事象は 100%（25/25 例）に、副作用は 44.0%（11/25 例）に認められ、全体で 10.0%以上に認められた有害事象及び副作用はそれぞれ表 27 及び表 28 のとおりであった。

¹⁷⁾ レジメンは各治験実施医療機関の標準的な治療スケジュールに従うこととされた。

¹⁸⁾ DLT 評価期終了後は、CyBorD 療法による十分な治療効果が得られていない又は CyBorD 療法に対して忍容性がないと治験担当医師が判断した場合、CyBorD 療法を中止可能とされた。

¹⁹⁾ 忍容性に問題ない限り DCyBorD 療法を継続することとされ、2 サイクル投与後は、DCyBorD 療法による十分な治療効果が得られていない又は DCyBorD 療法に対して忍容性がないと治験担当医師が判断した場合、DCyBorD 療法を中止可能とされた。

²⁰⁾ CTCAE (v5.0) Grade 3 以上の副作用

表 27 10.0%以上に認められた有害事象（安全性解析対象集団）

	パート A (13 例)	パート B (12 例)	全体 (25 例)		パート A (13 例)	パート B (12 例)	全体 (25 例)
疲労	61.5 (8)	41.7 (5)	52.0 (13)	筋肉痛	0	33.3 (4)	16.0 (4)
咳嗽	53.8 (7)	41.7 (5)	48.0 (12)	挫傷	7.7 (1)	25.0 (3)	16.0 (4)
貧血	53.8 (7)	33.3 (4)	44.0 (11)	鼻漏	7.7 (1)	25.0 (3)	16.0 (4)
悪心	53.8 (7)	33.3 (4)	44.0 (11)	末梢感覚神経障害	15.4 (2)	16.7 (2)	16.0 (4)
便秘	53.8 (7)	33.3 (4)	44.0 (11)	咽頭痛	15.4 (2)	16.7 (2)	16.0 (4)
下痢	61.5 (8)	25.0 (3)	44.0 (11)	アレルギー性鼻炎	15.4 (2)	16.7 (2)	16.0 (4)
末梢神経障害	46.2 (6)	25.0 (3)	36.0 (9)	頸部痛	15.4 (2)	16.7 (2)	16.0 (4)
呼吸困難	53.8 (7)	16.7 (2)	36.0 (9)	皮膚裂傷	15.4 (2)	16.7 (2)	16.0 (4)
末梢性浮腫	23.1 (3)	41.7 (5)	32.0 (8)	心不全	23.1 (3)	8.3 (1)	16.0 (4)
血小板減少	30.8 (4)	33.3 (4)	32.0 (8)	上気道感染	23.1 (3)	8.3 (1)	16.0 (4)
低カリウム血症	30.8 (4)	33.3 (4)	32.0 (8)	リンパ球数減少	23.1 (3)	8.3 (1)	16.0 (4)
浮動性めまい	30.8 (4)	33.3 (4)	32.0 (8)	血尿	23.1 (3)	8.3 (1)	16.0 (4)
血中クレアチニン増加	53.8 (7)	8.3 (1)	32.0 (8)	食欲減退	23.1 (3)	8.3 (1)	16.0 (4)
転倒	23.1 (3)	33.3 (4)	28.0 (7)	体重増加	23.1 (3)	8.3 (1)	16.0 (4)
嘔吐	38.5 (5)	16.7 (2)	28.0 (7)	胸水	30.8 (4)	0	16.0 (4)
発疹	38.5 (5)	16.7 (2)	28.0 (7)	心房細動	7.7 (1)	16.7 (2)	12.0 (3)
不眠	38.5 (5)	16.7 (2)	28.0 (7)	動悸	7.7 (1)	16.7 (2)	12.0 (3)
霧視	23.1 (3)	25.0 (3)	24.0 (6)	筋痙攣	7.7 (1)	16.7 (2)	12.0 (3)
副鼻腔炎	23.1 (3)	25.0 (3)	24.0 (6)	筋力低下	7.7 (1)	16.7 (2)	12.0 (3)
頭痛	23.1 (3)	25.0 (3)	24.0 (6)	四肢痛	7.7 (1)	16.7 (2)	12.0 (3)
COVID-19	30.8 (4)	16.7 (2)	24.0 (6)	顎痛	7.7 (1)	16.7 (2)	12.0 (3)
体重減少	15.4 (2)	25.0 (3)	20.0 (5)	失神	7.7 (1)	16.7 (2)	12.0 (3)
関節痛	15.4 (2)	25.0 (3)	20.0 (5)	喘鳴	7.7 (1)	16.7 (2)	12.0 (3)
筋骨格系胸痛	15.4 (2)	25.0 (3)	20.0 (5)	血中 ALP 増加	15.4 (2)	8.3 (1)	12.0 (3)
低ナトリウム血症	23.1 (3)	16.7 (2)	20.0 (5)	背部痛	15.4 (2)	8.3 (1)	12.0 (3)
尿路感染	23.1 (3)	16.7 (2)	20.0 (5)	高カリウム血症	23.1 (3)	0	12.0 (3)
高血圧	23.1 (3)	16.7 (2)	20.0 (5)	うつ病	23.1 (3)	0	12.0 (3)
鼻閉	30.8 (4)	8.3 (1)	20.0 (5)				

MedDRA ver. 26.1 発現割合% (例数)

表 28 10.0%以上に認められた副作用（安全性解析対象集団）

	パート A (13 例)	パート B (12 例)	全体 (25 例)
発疹	30.8 (4)	0	16.0 (4)
下痢	23.1 (3)	0	12.0 (3)
悪心	23.1 (3)	0	12.0 (3)
嘔吐	23.1 (3)	0	12.0 (3)

MedDRA ver. 26.1 発現割合% (例数)

死亡に至った有害事象は3例（敗血症2例及び心室細動1例）に認められたが、いずれも本薬投与終了後の観察期間に認められており、治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象は16例に認められたが、いずれも副作用とはされなかった。2例以上に認められた重篤な有害事象は心不全（4例）、急性心不全、敗血症、転倒及び失神（各2例）であった。投与中止に至った有害事象は4例（心不全3例及び食欲減退1例）に認められ、食欲減退が副作用と判定されたが、転帰は回復であった。

7.2 第 III 相試験

7.2.1 国際共同第 III 相試験 (CTD 5.3.5.1 : 試験番号 CAEL101-301 試験<2021 年 1 月～実施中²¹⁾ [データカットオフ : 2025 年 5 月²²⁾] >)

未治療の Mayo stage IIIb の全身性 AL アミロイドーシス患者 (表 29) (目標参加者数 : 約 124 例²³⁾) を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、多施設共同プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が 20 カ国 125 施設 (国内 4 施設) で実施された。

²¹⁾ 継続期の最長 2 年間又は本薬の承認まで継続可能とされた。

²²⁾ 全例が主要評価期の評価を終了した時点

²³⁾ 治験実施計画書初版 (20 年 月 日付け) では主要評価項目を ACM までの期間として、プラセボ群に対する本薬群のハザード比 0.389 を仮定し、割付比を本薬群 : プラセボ群で 2 : 1 とした場合に、有意水準両側 5% のもとで検出力 90% 以上を確保するために必要イベント数を 54 件及び目標参加者数を約 111 例とされた。その後、治験実施計画書改訂第 4.0 版 (20 年 月 日付け) でプラセボ群に対する本薬群のハザード比の仮定を 0.5 に変更し、必要イベント数を 101 例及び目標参加者数を約 124 例とされた。さらに、治験実施計画書改訂第 6.0 版 (2024 年 6 月 26 日付け) で主要評価項目を ACM までの期間と CVH 頻度の階層的複合エンドポイントに変更し (注釈 27 参照)、解析期間を最終登録参加者の割付後 18 カ月とした上で、全体の 12 カ月生存率 0.56、全体の CVH 発生率 0.64 件/人・年、ACM までの期間のプラセボ群に対する本薬群のハザード比 0.5 及び CVH 頻度のプラセボ群に対する本薬群のリスク比 0.5 と仮定し、有意水準両側 5% のもとで FS 法 (Stat Med 1999; 18:1341-54) を適用するシミュレーションにより、目標参加者数が約 124 例で検出力 90% 超と算出された。なお、盲検解除は 20 年 月 日付けで行われた。

表 29 主な選択・除外基準

<主な選択基準>

- 18 歳以上
- Mayo Clinic Staging (EU 改訂版) に基づき AL アミロイドーシス Stage IIIb に分類され (表 26)、かつ NT-proBNP が 8,500 ng/L 超
- 以下の 1 つ以上によって定義される測定可能な血液病変を有する：
 - a) 腫瘍由来 FLC (iFLC) と非腫瘍由来 FLC の差 (dFLC) が 4 mg/dL 超
 - b) κ/λ 比が異常で iFLC が 4 mg/dL 超
 - c) 血清タンパク電気泳動検査で M ピーク (m-spike) が 0.5 g/dL 超
- コンゴールレッド染色検体でアミロイドーシスと組織病理学的に診断され、かつ以下の 1 つ以上により免疫グロブリン軽鎖由来のアミロイド沈着が確認されている
 - a) 免疫組織化学法/免疫蛍光法
 - b) 質量分析法
 - c) 電子顕微鏡又は免疫電子顕微鏡所見の特性
- 以下の a) かつ b) を満たす心臓合併症を有する
 - a) AL アミロイドーシスと確定診断され、心不全の診断を裏付ける臨床徴候や症状の記録が存在し、心不全のその他の原因がない
 - b) 以下の 1 つ以上に該当する
 - i. 心内膜心筋生検により AL 心アミロイドーシスと診断
 - ii. 心エコーで拡張期の平均左室壁厚が 12 mm 超で、壁肥厚の程度を十分に説明する他の原因 (例：重度の高血圧、大動脈弁狭窄症) が存在しない
 - iii. ガドリニウム造影剤を用いた心臓 MRI により心アミロイドーシスと診断

<主な除外基準>

- AL アミロイドーシス又は多発性骨髄腫に対する治療歴がある (ランダム割付けまでに CyBorD 療法をベースとした PCD 療法の投与が 2 週間以下の場合を除く)
- POEMS 症候群、又は以下の基準を満たす多発性骨髄腫
 - a) 骨髄形質細胞が 10% 超、又は骨・髄外形質細胞腫及び以下の末端臓器障害所見の 1 つ以上を有する
 - i. 高カルシウム血症：血清カルシウムが基準値の上限 +0.25 mmol/L 超又は 2.75 mmol/L (11 mg/dL) 超
 - ii. 腎機能障害：クレアチンクリアランス 40 mL/min 未満又は血清クレアチニン 177 μ mol/L (2 mg/dL) 超
 - iii. 貧血：ヘモグロビン値が基準値の下限 -20 g/L 未満又は 100 g/L 未満
 - iv. 骨病変：画像検査で 1 つ以上の溶骨性病変 (クローン性形質細胞が 10% 未満の場合は 2 カ所以上)
 - b) 以下の悪性バイオマーカーの 1 つ以上を有する
 - i. 骨髄検査でクローン性形質細胞が 60% 以上
 - ii. MRI で指摘される 5 mm 以上の局所病変が 2 カ所以上
- 臥位収縮期血圧が 90 mmHg 未満、又は治療抵抗性の症候性起立性低血圧
- プレドニゾン換算 10 mg 超のステロイドを服用している
- ドキシサイクリンを服用している
- 透析療法施行中
- 治験治療開始から 6 カ月以内に幹細胞移植が予定されている
- 以下の心臓合併症を有する
 - a) スクリーニング前 3 カ月以内の急性冠症候群、コントロール不良の心室性不整脈、もしくはスクリーニング前 2 カ月以内のステント留置を伴う経皮的心インターベンション又は冠動脈バイパス移植の既往
 - b) LVEF が 35% 未満
 - c) 重度弁狭窄又は重度先天性心疾患
 - d) 持続性心室頻拍又は心室細動の既往、もしくはペースメーカー又は植込み式除細動器の適応だが未実施
 - e) QTcF が 500 msec 超 (ペースメーカー装着患者は除く)
 - f) 急性虚血性疾患又は活動性の伝導系異常の所見が認められる

本試験は、主要評価期 (最終症例の無作為化から 18 カ月間) 及び継続期 (主要評価期の終了から最長 24 カ月間) から構成され、用法・用量は、プラセボ又は本薬 1,000 mg/m² (最大 2,700 mg) を QW 4 回投与後、主要評価期終了まで Q2W 投与することとされ、治験薬投与開始の 2 週間前から 7 日後までに、各治験実施医療機関の標準的な治療方針に基づき治験責任医師の裁量で異常形質細胞を標的とした薬物療法 (ダラツムマブ、シクロホスファミド、ボルテゾミブ、デキサメタゾン等)²⁴⁾ の併用を開始することとされた。主要評価期を終了した患者は継続期への移行が可能とされ、主要評価期の投与群毎に規定された治験薬を盲検下で QW 5 回²⁵⁾ 投与後、本薬 1,000 mg/m² を非盲検下で継続期終了まで Q2W 投与することとされた。また、いずれの評価期においても本薬は約 2 時間かけて点滴静注することとされた。

²⁴⁾ CyBorD 療法、DCyBorD 療法等のレジメンは、各治験実施医療機関の標準的な治療スケジュールに従うこととされた。

²⁵⁾ 主要評価期にプラセボ群であった患者は、継続期の初日にプラセボを投与した後、8 日目から本薬 1,000 mg/m² を QW 4 回することとされ、主要評価期に本薬群であった患者は、継続期の初日、15 日目及び 29 日目に本薬 1,000 mg/m² を、8 日目及び 22 日目にプラセボを投与することとされた。

無作為化²⁶⁾された125例（プラセボ群41例〈日本人2例〉、本薬群84例〈日本人3例〉）全例がITT集団及び有効性解析対象集団とされ、治験薬が投与されなかった1例を除く124例（プラセボ群40例〈日本人2例〉、本薬群84例〈日本人3例〉）が安全性解析対象集団とされた。試験中止例は76例（プラセボ群23例、本薬群53例、以下同順）であり、中止理由は、死亡62例（22例、40例）、同意撤回12例（1例、11例）、有害事象1例（0例、1例）及び心移植又は左室補助人工心臓植込み1例（0例、1例）であった。日本人患者における試験中止例は3例（1例、2例）であり、中止理由はいずれも死亡であった。なお、安全性上の理由で1例（0例、1例）、安全性上以外の理由で2例（0例、2例）が主要評価期終了後のデータベースロック前に盲検解除された。

有効性について、主要評価項目²⁷⁾であるACMまでの期間とCVH頻度の階層的複合エンドポイントの結果は表30のとおりであり、本薬群とプラセボ群の間に名目上²⁸⁾の統計学的な有意差は認められなかった。

表30 主要評価項目の結果（ITT集団）

		プラセボ群 (41 例)	本薬群 (84 例)	
ACM までの期間と CVH 頻度の 階層的複合エンドポイント ^{a)}		Win Ratio [95%CI]	0.95 [0.61, 1.48]	
		名目上の p 値 (FS 法)	0.777	
構成要素	ACM までの期間	ACM 数 (%)	22 (53.7)	46 (54.8)
		50 週時の推定生存率 [95%CI] ^{b)}	0.48 [0.32, 0.62]	0.55 [0.44, 0.65]
		ハザード比 [95%CI] ^{c)}	0.99 [0.60, 1.66]	
	CVH 頻度	CVH 発現例数 (%)	21 (51.2)	26 (31.0)
		CVH 発現件数	32	55
		1 年あたりの CVH 頻度 [95%CI] ^{d)}	1.73 [0.82, 3.68]	0.93 [0.54, 1.60]
		発現率比 [95%CI] ^{d)}	0.54 [0.22, 1.30]	

心移植及び左室補助人工心臓植込みは死亡として扱われた

a) 地域、ベースライン時のドラツムマップ併用の有無を層とし、ACMまでの期間、CVH頻度の順に階層的に対比較するとし、点推定値及び信頼区間は層別 Win Ratio (J Biopharm Stat 2018;28:778-96)、p値はFS法により算出²⁹⁾

b) Kaplan-Meier法により算出

c) 地域、ベースライン時のドラツムマップ併用の有無を説明変数としたCox比例ハザードモデルにより算出

d) 投与群、地域、ベースライン時のドラツムマップ併用の有無を説明変数、各参加者の追跡期間の自然対数変換値をオフセット項とした負の二項回帰モデルにより算出

安全性について、有害事象はプラセボ群で100% (40/40例)、本薬群で100% (84/84例)に、副作用はプラセボ群で57.5% (23/40例)、本薬群で57.1% (48/84例)に認められ、いずれかの群で10.0%以上に認められた有害事象及び副作用はそれぞれ表31及び表32のとおりであった。

²⁶⁾ 割付因子を地域（北米、その他）とし、割付比を本薬群：プラセボ群で2：1として無作為化割付された。

²⁷⁾ 治験実施計画書初版（20■年■月■日付け）では主要評価項目をACMまでの期間とされたが、盲検解除（20■年■月■日付け）前に治験実施計画書改訂第6.0版（2024年6月26日付け）で主要評価項目をACMまでの期間とCVH頻度の階層的複合エンドポイントに変更された（7.R.1参照）。

²⁸⁾ CAEL101-301試験及びCAEL101-302試験の治験実施計画書では併合解析を行う計画とはされていなかったが、両試験の盲検解除（301試験：20■年■月■日付け、302試験：20■年■月■日付け）前に統計解析計画書初版（2024年11月7日付け）にて、両試験を併合する計画変更（7.R.1参照）がされ、両試験のITT集団を併合した集団に対する併合解析を主要解析として行う計画とされた。

²⁹⁾ 層別 Win Ratio 及びFS法では、各層内で各参加者とその他すべての参加者との間で階層的な対比較が実施され、その際に付与されたスコアに基づき算出が行われた。なお、階層的な対比較ではACMまでの期間に基づいて勝敗を判定し、当該比較で勝敗が定まらない場合にはCVH頻度に基づいて比較することとされた。

表 31 いずれかの群で 10.0%以上に認められた有害事象 (安全性解析対象集団)

	プラセボ群 (40 例)	本薬群 (84 例)		プラセボ群 (40 例)	本薬群 (84 例)
末梢性浮腫	45.0 (18)	34.5 (29)	背部痛	10.0 (4)	13.1 (11)
下痢	42.5 (17)	34.5 (29)	失神	10.0 (4)	13.1 (11)
悪心	35.0 (14)	33.3 (28)	食欲減退	12.5 (5)	11.9 (10)
便秘	37.5 (15)	32.1 (27)	発疹	7.5 (3)	11.9 (10)
低血圧	22.5 (9)	31.0 (26)	関節痛	7.5 (3)	10.7 (9)
貧血	27.5 (11)	26.2 (22)	そう痒症	7.5 (3)	10.7 (9)
肺炎	15.0 (6)	26.2 (22)	体重減少	12.5 (5)	9.5 (8)
疲労	22.5 (9)	25.0 (21)	血中クレアチニン増加	15.0 (6)	8.3 (7)
嘔吐	17.5 (7)	23.8 (20)	血小板減少症	12.5 (5)	8.3 (7)
COVID-19	17.5 (7)	23.8 (20)	味覚不全	12.5 (5)	8.3 (7)
心不全	35.0 (14)	22.6 (19)	慢性腎臓病	12.5 (5)	8.3 (7)
呼吸困難	22.5 (9)	20.2 (17)	血小板数減少	10.0 (4)	8.3 (7)
浮動性めまい	15.0 (6)	19.0 (16)	高カリウム血症	10.0 (4)	8.3 (7)
胸水	12.5 (5)	19.0 (16)	腹部膨満	12.5 (5)	4.8 (4)
発熱	7.5 (3)	17.9 (15)	無力症	22.5 (9)	7.1 (6)
不眠症	17.5 (7)	16.7 (14)	尿路感染	20.0 (8)	7.1 (6)
低カリウム血症	27.5 (11)	15.5 (13)	心房細動	12.5 (5)	7.1 (6)
転倒	7.5 (3)	15.5 (13)	上腹部痛	10.0 (4)	7.1 (6)
急性腎障害	32.5 (13)	14.3 (12)	上咽頭炎	10.0 (4)	7.1 (6)
上気道感染	17.5 (7)	14.3 (12)	悪寒	10.0 (4)	6.0 (5)
咳嗽	15.0 (6)	14.3 (12)	血尿	10.0 (4)	6.0 (5)
心停止	7.5 (3)	14.3 (12)	高血圧	10.0 (4)	2.4 (2)
低ナトリウム血症	12.5 (5)	13.1 (11)			

発現割合% (例数)、MedDRA/J version 28.0

表 32 いずれかの群で 10.0%以上に認められた副作用 (安全性解析対象集団)

	プラセボ群 (40 例)	本薬群 (84 例)
疲労	10.0 (4)	9.5 (8)
悪心	17.5 (7)	8.3 (7)
下痢	15.0 (6)	8.3 (7)
嘔吐	12.5 (5)	3.6 (3)
上気道感染	10.0 (4)	1.2 (1)

発現割合% (例数)、MedDRA/J version 28.0

死亡に至った有害事象は、プラセボ群で 47.5% (19/40 例：心不全 6 例、心停止 3 例、原発性アミロイドーシス 2 例、うっ血性心不全、急性心イベント、急性心不全、大腸菌性敗血症、敗血症、敗血症性ショック、尿路性敗血症及び COVID-19 肺炎各 1 例)、本薬群で 48.8% (41/84 例：心停止 10 例、心不全及び原発性アミロイドーシス各 5 例、多臓器機能不全症候群 3 例、心原性ショック、アミロイドーシス及び呼吸不全各 2 例、うっ血性心不全、不整脈、心アミロイドーシス、イレウス、死亡、心突然死、大腸菌性敗血症、敗血症、敗血症性ショック、尿路性敗血症、誤嚥性肺炎、結節性黒色腫、小細胞肺癌、脳出血及び肺塞栓症各 1 例〈重複あり〉) に認められ、このうち本薬群の心停止、多臓器機能不全症候群及び敗血症各 1 例は副作用とされた。

重篤な有害事象は、プラセボ群で 82.5% (33/40 例)、本薬群で 86.9% (73/84 例) に認められ、いずれかの群で 10.0%以上に認められた重篤な有害事象は、心不全 (プラセボ群 30.0%〈12/40 例〉、本薬群 16.7%〈14/84 例〉、以下同順)、肺炎 (10.0%〈4/40 例〉、14.3%〈12/84 例〉)、心停止 (7.5%〈3/40 例〉、14.3%〈12/84 例〉) 及び急性腎障害 (22.5%〈9/40 例〉、9.5%〈8/84 例〉) であった。重篤な有害事象のうち、プラセボ群の心房細動、嘔吐、転倒、血液量増加症及び錯乱状態各 1 例 (重複あり)、並びに本薬群の肺炎 5 例、心停止及び脳卒中各 2 例、好中球減少症、心腎症候群、心不全、急性心不全、心筋梗塞、大腸炎、下痢、腸重積症、悪寒、多臓器機能不全症候群、発熱、COVID-19、ルードウィッヒ口峡炎、インフルエンザ性肺炎、敗血症、尿路性敗血症、血液量増加症、脳血腫、てんかん、意識消失、急性腎障害、胸水、

低酸素症、肺塞栓症、発疹及び深部静脈血栓症各 1 例（重複あり）は副作用とされた。

投与中止に至った有害事象は、プラセボ群で 15.0% (6/40 例：心不全、うっ血性心不全、急性心不全、肺炎、尿路性敗血症、急性腎障害各 1 例)、本薬群で 21.4% (18/84 例：心不全、肺炎各 3 例、うっ血性心不全、原発性アミロイドーシス各 2 例、心アミロイドーシス、心停止、多臓器機能不全症候群、アミロイドーシス、尿路性敗血症、心内膜炎、誤嚥性肺炎、結節性黒色腫、小細胞肺癌各 1 例〈重複あり〉) に認められ、このうち本薬群の肺炎 2 例、多臓器機能不全症候群、尿路性敗血症及び心不全各 1 例（重複あり）は副作用とされた。

日本人患者における安全性について、有害事象はプラセボ群で 100% (2/2 例)、本薬群で 100% (3/3 例) に認められ、いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象は不眠症（プラセボ群 2 例）のみであった。副作用はプラセボ群で 50.0% (1/2 例)、本薬群で 100% (3/3 例) に認められ、いずれかの群で 2 例以上に認められた副作用はなかった。

死亡に至った有害事象は、プラセボ群で 50.0% (1/2 例：心不全)、本薬群で 66.7% (2/3 例：心停止及び原発性アミロイドーシス各 1 例)、重篤な有害事象は、プラセボ群で 100% (2/2 例：心不全、腹水、COVID-19 及び胸水各 1 例〈重複あり〉)、本薬群で 100% (3/3 例：心不全、心房細動、心停止及び原発性アミロイドーシス各 1 例〈重複あり〉)、投与中止に至った有害事象は、本薬群で 33.3% (1/3 例：原発性アミロイドーシス) に認められたものの、いずれも副作用とは判断されなかった。

7.2.2 国際共同第 III 相試験 (CTD 5.3.5.1 : 試験番号 CAEL101-302 試験<2020 年 11 月～実施中³⁰⁾ [データカットオフ : 2025 年 4 月³¹⁾] >)

未治療の Mayo stage IIIa の全身性 AL アミロイドーシス患者 (表 33) (目標例数 : 約 267 例³²⁾) を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、多施設共同プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が 20 カ国 129 施設 (国内 8 施設) で実施された。

³⁰⁾ 継続期の最長 2 年間又は本薬の承認まで継続可能とされた。

³¹⁾ 全例が主要評価期の評価を終了した時点

³²⁾ 治験実施計画書初版 (20 年 月 日付け) では主要評価項目を ACM までの時間として、プラセボ群に対する本薬群のハザード比 0.456 を仮定し、割付比を本薬群 : プラセボ群で 2 : 1 とした場合に、有意水準両側 5% のもとで検出力 90% 以上を確保するために必要イベント数を 77 件及び目標参加者数を約 267 例とされた。その後、検出力の向上等を目的として必要イベント数を段階的に 88 件まで増加させたが、治験実施計画書改訂第 7.0 版 (2024 年 6 月 26 日付け) で主要評価項目を ACM までの期間と CVH 頻度の階層的複合エンドポイントに変更し (注釈 27 参照)、解析期間を最終登録参加者の割付後 18 カ月とした上で、全体の 12 カ月生存率 0.82、全体の CVH 発生率 0.33 件/人・年、ACM までの期間のプラセボ群に対する本薬群のハザード比 0.456 及び CVH 頻度のプラセボ群に対する本薬群のリスク比 0.456 と仮定し、有意水準両側 5% のもとで FS 法を適用するシミュレーションにより、目標参加者数が約 267 例で検出力 90% 超と算出された。なお、盲検解除は 20 年 月 日付けで行われた。

表 33 主な選択・除外基準

<主な選択基準> 18 歳以上 - Mayo Clinic Staging (EU 改訂版) に基づき AL アミロイドーシス Stage IIIa に分類され (表 26)、かつ NT-proBNP が 650 ng/L 以上 8,500 ng/L 以下 - 以下の 1 つ以上によって定義される測定可能な血液病変を有する： a) 腫瘍由来 FLC (iFLC) と非腫瘍由来 FLC の差 (dFLC) が 4 mg/dL 超 b) κ/λ 比が異常で iFLC が 4 mg/dL 超 c) 血清タンパク電気泳動検査で M ピーク (m-spike) が 0.5 g/dL 超 - コンゴローレッド染色検体でアミロイドーシスと組織病理学的に診断され、かつ以下の 1 つ以上により免疫グロブリン軽鎖由来のアミロイド沈着が確認されている a) 免疫組織化学法/免疫蛍光法 b) 質量分析法 c) 電子顕微鏡又は免疫電子顕微鏡所見の特性 - 以下の a) かつ b) を満たす心臓合併症を有する a) AL アミロイドーシスと確定診断され、心不全の診断を裏付ける臨床徴候や症状の記録が存在し、心不全のその他の原因がない b) 以下の 1 つ以上に該当する i. 心内膜心筋生検により AL 心アミロイドーシスと診断 ii. 心エコーで拡張期の平均左室壁厚が 12 mm 超で、壁肥厚の程度を十分に説明する他の原因 (例：重度の高血圧、大動脈弁狭窄症) が存在しない iii. ガドリニウム造影剤を用いた心臓 MRI により心アミロイドーシスと診断 <主な除外基準> - AL アミロイドーシス又は多発性骨髄腫に対する治療歴がある (ランダム割付けまでに CyBorD 療法をベースとした PCD 療法の投与が 2 週間以下の場合を除く) - POEMS 症候群、又は以下の基準を満たす多発性骨髄腫 a) 骨髄形質細胞が 10% 超、又は骨・髄外形質細胞腫及び以下の末端臓器障害所見の 1 つ以上を有する i. 高カルシウム血症：血清カルシウムが基準値の上限 +0.25 mmol/L 超又は 2.75 mmol/L (11 mg/dL) 超 ii. 腎機能障害：クレアチニンクリアランス 40 mL/min 未満又は血清クレアチニン 177 μmol/L (2 mg/dL) 超 iii. 貧血：ヘモグロビン値が基準値の下限 -20 g/L 未満又は 100 g/L 未満 iv. 骨病変：画像検査で 1 つ以上の溶骨性病変 (クローン性形質細胞が 10% 未満の場合は 2 カ所以上) b) 以下の悪性バイオマーカーの 1 つ以上を有する i. 骨髄検査でクローン性形質細胞が 60% 以上 ii. MRI で指摘される 5 mm 以上の局所病変が 2 カ所以上 - 臥位収縮期血圧が 90 mmHg 未満、又は治療抵抗性の症候性起立性低血圧 - プレドニゾン換算 10 mg 超のステロイドを服用している - ドキシサイクリンを服用している - 透析療法施行中 - 治験治療開始から 6 カ月以内に幹細胞移植が予定されている - 以下の心臓合併症を有する a) スクリーニング前 3 カ月以内の急性冠症候群、コントロール不良の心室性不整脈、もしくはスクリーニング前 2 カ月以内のステント留置を伴う経皮的心インターベンション又は冠動脈バイパス移植の既往 b) LVEF が 35% 未満 c) 重度弁狭窄又は重度先天性心疾患 d) 持続性心室頻拍又は心室細動の既往、もしくはペースメーカー又は植込み式除細動器の適応だが未実施 e) QTcF が 500 msec 超 (ペースメーカー装着患者は除く) f) 急性虚血性疾患又は活動性の伝導系異常の所見が認められる
--

本試験は、主要評価期 (最終症例の無作為化から 18 カ月間) 及び継続期 (最長 24 カ月間) から構成され、用法・用量は、プラセボ又は本薬 1,000 mg/m² (最大 2,700 mg) を QW 4 回投与後、主要評価期終了まで Q2W 投与することとされ、治験薬投与開始の 2 週間前から 7 日後までに、各治験実施医療機関の標準的な治療方針に基づき治験責任医師の裁量で異常形質細胞を標的とした薬物療法 (ダラツムマブ、シクロホスファミド、ボルテゾミブ、デキサメタゾン等)³³⁾ の併用を開始することとされた。主要評価期を終了した患者は継続期への移行が可能とされ、主要評価期の投与群毎に規定された治験薬を盲検下で QW 5 回²⁵⁾ 投与後、本薬 1,000 mg/m² を非盲検下で継続期終了まで Q2W 投与することとされた。また、いずれの評価期においても本薬は約 2 時間かけて点滴静注することとされた。

³³⁾ CyBorD 療法、DCyBorD 療法等のレジメンは、各治験実施医療機関の標準的な治療スケジュールに従うこととされた。

無作為化³⁴⁾された281例（プラセボ群94例〈日本人5例〉、本薬群187例〈日本人7例〉）全例がITT集団及び有効性解析対象集団とされ、ITT集団全例に治験薬が投与され、安全性解析対象集団とされた。試験中止例は84例（プラセボ群35例、本薬群49例、以下同順）であり、中止理由は、死亡61例（25例、36例）、同意撤回15例（6例、9例）、有害事象3例（2例、1例）、心移植又は左室補助人工心臓植込み3例（1例、2例）及び追跡不能2例（1例、1例）であった。日本人患者における試験中止例は4例（2例、2例）であり、中止理由は死亡3例（1例、2例）及び同意撤回1例（1例、0例）であった。なお、安全性上の理由で4例（1例、3例）、安全性上以外の理由で11例（2例、9例）が主要評価期終了後のデータベースロック前に盲検解除された。

有効性について、主要評価項目³⁵⁾であるACMまでの期間とCVH頻度の階層的複合エンドポイントの結果は表34のとおりであり、本薬群とプラセボ群の間に名目上²⁸⁾の統計学的な有意差は認められなかった。

表34 主要評価項目の結果（ITT集団）

		プラセボ群 (94 例)	本薬群 (187 例)	
ACM までの期間と CVH 頻度の 階層的複合エンドポイント ^{a)}		Win Ratio [95%CI]	1.23 [0.83, 1.84]	
		名目上の p 値 (FS 法)	0.259	
構成要素	ACM までの期間	ACM 数 (%)	30 (31.9)	44 (23.5)
		50 週時の推定生存率 [95%CI] ^{b)}	0.76 [0.66, 0.84]	0.83 [0.77, 0.88]
		ハザード比 [95%CI] ^{c)}	0.67 [0.42, 1.08]	
	CVH 頻度	CVH 発現例数 (%)	25 (26.6)	50 (26.7)
		CVH 発現件数	47	85
		1 年あたりの CVH 頻度 [95%CI] ^{d)}	0.48 [0.26, 0.88]	0.36 [0.24, 0.56]
		発現率比 [95%CI] ^{d)}	0.76 [0.37, 1.54]	

心移植及び左室補助人工心臓植込みは死亡として扱われた

a) 地域、ベースライン時のダラツマブ併用の有無を層とし、ACMまでの期間、CVH頻度の順に階層的に対比較するとして、点推定値及び信頼区間は層別Win Ratio、p値はFS法により算出²⁹⁾

b) Kaplan-Meier法により算出

c) 地域、ベースライン時のダラツマブ併用の有無を説明変数としたCox比例ハザードモデルにより算出

d) 投与群、地域、ベースライン時のダラツマブ併用の有無を説明変数、各参加者の追跡期間の自然対数変換値をオフセット項とした負の二項回帰モデルにより算出

安全性について、有害事象はプラセボ群で100%（94/94例）、本薬群で100%（187/187例）に、副作用はプラセボ群66.0%（62/94例）、本薬群で57.8%（108/187例）に認められ、いずれかの群で10%以上に認められた有害事象及び副作用はそれぞれ表35及び表36のとおりであった。

³⁴⁾ 割付因子を地域（北米、その他）とし、割付比を本薬群：プラセボ群で2：1として無作為化割付された。

³⁵⁾ 治験実施計画書初版（20■年■月■日付け）では主要評価項目をACMまでの期間とされたが、盲検解除（20■年■月■日付け）前に治験実施計画書改訂第7.0版（2024年6月26日付け）で主要評価項目をACMまでの期間とCVH頻度の階層的複合エンドポイントに変更された（7.R.1参照）。

表 35 いずれかの群で 10.0%以上に認められた有害事象 (安全性解析対象集団)

	プラセボ群 (94 例)	本薬群 (187 例)		プラセボ群 (94 例)	本薬群 (187 例)
下痢	40.4 (38)	41.7 (78)	関節痛	18.1 (17)	14.4 (27)
末梢性浮腫	35.1 (33)	39.6 (74)	背部痛	17.0 (16)	13.9 (26)
便秘	37.2 (35)	34.8 (65)	味覚不全	16.0 (15)	13.9 (26)
悪心	30.9 (29)	33.7 (63)	発疹	9.6 (9)	13.9 (26)
COVID-19	26.6 (25)	32.1 (60)	無力症	7.4 (7)	13.9 (26)
咳嗽	29.8 (28)	27.8 (52)	心房細動	14.9 (14)	13.4 (25)
呼吸困難	23.4 (22)	25.7 (48)	四肢痛	11.7 (11)	12.8 (24)
浮動性めまい	26.6 (25)	25.1 (47)	筋痙攣	12.8 (12)	11.8 (22)
低血圧	24.5 (23)	25.1 (47)	末梢性ニューロパチー	10.6 (10)	11.8 (22)
上気道感染	17.0 (16)	24.1 (45)	低ナトリウム血症	9.6 (9)	11.8 (22)
貧血	19.1 (18)	23.5 (44)	そう痒症	16.0 (15)	11.2 (21)
肺炎	12.8 (12)	23.0 (43)	体重減少	13.8 (13)	11.2 (21)
不眠症	21.3 (20)	20.9 (39)	末梢性感覚ニューロパチー	12.8 (12)	11.2 (21)
嘔吐	20.2 (19)	20.9 (39)	錯感覚	10.6 (10)	11.2 (21)
疲労	26.6 (25)	20.3 (38)	尿路感染	16.0 (15)	10.7 (20)
腹痛	19.1 (18)	18.2 (34)	胸水	10.6 (10)	10.7 (20)
食欲減退	17.0 (16)	18.2 (34)	血小板減少症	7.4 (7)	10.2 (19)
低カリウム血症	23.4 (22)	17.6 (33)	高尿酸血症	2.1 (2)	10.2 (19)
心不全	20.2 (19)	17.6 (33)	急性腎障害	12.8 (12)	9.1 (17)
転倒	22.3 (21)	16.6 (31)	動悸	10.6 (10)	9.1 (17)
頭痛	21.3 (20)	16.0 (30)	挫傷	11.7 (11)	8.6 (16)
失神	11.7 (11)	15.5 (29)	腹部膨満	12.8 (12)	8.0 (15)
発熱	10.6 (10)	15.5 (29)	斑状丘疹状皮疹	12.8 (12)	7.0 (13)
血中クレアチニン増加	16.0 (15)	15.0 (28)	口腔咽頭痛	10.6 (10)	4.8 (9)

発現割合% (例数)、MedDRA/J version 28.0

表 36 いずれかの群で 10.0%以上に認められた副作用 (安全性解析対象集団)

	プラセボ群 (94 例)	本薬群 (187 例)
下痢	9.6 (9)	16.6 (31)
悪心	8.5 (8)	12.3 (23)
便秘	11.7 (11)	11.2 (21)
貧血	4.3 (4)	10.7 (20)
嘔吐	2.1 (2)	10.7 (20)
疲労	10.6 (10)	9.6 (18)

発現割合% (例数)、MedDRA/J version 28.0

死亡に至った有害事象は、プラセボ群で 23.4% (22/94 例：心不全 5 例、心停止、突然死、敗血症各 2 例、心アミロイドーシス、心肺停止、大腸穿孔、心突然死、肝不全、敗血症性ショック、COVID-19、丹毒、転倒、発育不全、胃癌、悪性黒色腫、腎不全、安楽死各 1 例〈重複あり〉)、本薬群で 18.2% (34/187 例：心不全 6 例、心停止、心アミロイドーシス、敗血症性ショック各 3 例、突然死、多臓器機能不全症候群、アミロイドーシス各 2 例、骨髄抑制、心肺停止、無脈性電気活動、回腸穿孔、食道出血、心突然死、原発性アミロイドーシス、敗血症、COVID-19、肺炎、肺の悪性新生物、頭蓋内出血、急性腎障害各 1 例) に認められ、このうちプラセボ群の心アミロイドーシス、突然死及び心停止各 1 例並びに本薬群の回腸穿孔及び骨髄抑制各 1 例は副作用とされた。

重篤な有害事象は、プラセボ群で 72.3% (68/94 例)、本薬群で 70.6% (132/187 例) に認められ、いずれかの群で 10.0%以上に認められた重篤な有害事象は、肺炎 (プラセボ群 6.4% 〈6/94 例〉、本薬群 13.9% 〈26/187 例〉、以下同順) 及び心不全 (14.9% 〈14/94 例〉、10.2% 〈19/187 例〉) であった。重篤な有害事象のうち、プラセボ群の心不全 3 例、末梢性浮腫及び呼吸困難各 2 例、心アミロイドーシス、心停止、心筋梗塞、腹水、突然死、肺炎、アシネトバクター感染、带状疱疹再燃、失神、虚血性脳卒中、急性腎障害、慢性腎臓病、胸水、肺水腫及び深部静脈血栓症各 1 例 (重複あり)、並びに本薬群の肺炎 6 例、心不全、大腸炎、下痢及び呼吸困難各 2 例、貧血、骨髄抑制、狭心症、完全房室ブロック、うっ血性心不

全、動悸、回腸穿孔、悪心、胃閉塞、末梢性浮腫、蜂巣炎、播種性帯状疱疹、インフルエンザ、肝膿瘍、気道感染、敗血症、脊椎骨折、フィブリン D ダイマー増加、トロポニン T 増加、失神、錯乱状態、胸水、急性呼吸不全、咳嗽、肺障害、深部静脈血栓症、循環虚脱及び低血圧各 1 例（重複あり）は副作用とされた。

投与中止に至った有害事象は、プラセボ群で 8.5% (8/94 例：末梢性浮腫 2 例、心房細動、腹水、疲労、浮腫、発熱、敗血症、鉄欠乏、移行上皮癌、失神、呼吸困難、呼吸不全、深部静脈血栓症及び低血圧各 1 例〈重複あり〉)、本薬群で 9.6% (18/187 例：心不全 3 例、敗血症性ショック 2 例、心アミロイドーシス、急性心不全、うっ血性心不全、回腸穿孔、敗血症、下気道感染、肺炎、注入に伴う反応、フィブリン D ダイマー増加、筋力低下、肺腺癌第 4 期、肺の悪性新生物、前立腺癌、脳卒中、錯乱状態、不眠症、急性腎障害、腎尿細管壊死、肺塞栓症及び塞栓症各 1 例〈重複あり〉) に認められ、このうちプラセボ群の末梢性浮腫 2 例、呼吸困難、浮腫、失神、腹水及び疲労各 1 例（重複あり）、並びに本薬群の心不全、筋力低下、注入に伴う反応、回腸穿孔及びフィブリン D ダイマー増加各 1 例は副作用とされた。

日本人患者における安全性について、有害事象はプラセボ群で 100% (5/5 例)、本薬群で 100% (7/7 例) に認められ、いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象は COVID-19 (プラセボ群 2 例、本薬群 3 例、以下同順)、口内炎 (1 例、3 例)、便秘 (3 例、2 例)、心不全 (2 例、2 例)、下痢 (1 例、2 例)、末梢性浮腫 (0 例、2 例)、上咽頭炎 (0 例、2 例)、頭痛 (0 例、2 例)、関節痛 (2 例、1 例) 及び不眠症 (3 例、0 例) であった。副作用はプラセボ群で 40.0% (2/5 例)、本薬群で 42.9% (3/7 例) に認められ、いずれかの群で 2 例以上に認められた副作用は無かった。

死亡に至った有害事象は、本薬群で 14.3% (1/7 例：心不全 1 例) に認められたものの、いずれも副作用とは判断されなかった。重篤な有害事象は、プラセボ群で 60.0% (3/5 例：心不全 2 例、悪心、漿膜炎、帯状疱疹、骨髄炎、挫傷、大腿骨頸部骨折、脱水、急性腎障害、慢性腎臓病及び肺水腫各 1 例〈重複あり〉)、本薬群で 57.1% (4/7 例：心不全 2 例、鼠径ヘルニア、末梢性浮腫及び COVID-19 各 1 例〈重複あり〉) に認められ、プラセボ群の心不全及び肺水腫各 1 例（重複あり）は副作用とされた。投与中止に至った有害事象は、本薬群で 14.3% (1/7 例：心不全 1 例) に認められたものの、いずれも副作用とは判断されなかった。

7.2.3 国際共同第 III 相試験 (CAEL101-301 試験及び CAEL101-302 試験) の併合解析 (CTD 5.3.5.3 : CARES 試験)

未治療の Mayo stage IIIa 又は IIIb の全身性 AL アミロイドーシス患者を対象とした国際共同第 III 相試験 2 試験 (CAEL101-301 試験及び CAEL101-302 試験) における主要評価期の成績の併合解析が実施された (併合解析に用いた各試験の試験計画等は 7.2.1 及び 7.2.2 参照、併合解析²⁸⁾ の経緯等は 7.R.1 参照)³⁶⁾。

本併合解析における ITT 集団 (有効性解析対象集団) は 406 例 (プラセボ群 135 例〈日本人 7 例〉、本薬群 271 例〈日本人 10 例〉)、安全性解析対象集団は 405 例 (プラセボ群 134 例〈日本人 7 例〉、本薬群 271 例〈日本人 10 例〉) であった (各解析対象集団の定義等は 7.2.1 及び 7.2.2 参照)。また、試験中止例は 160 例 (プラセボ群 58 例〈日本人 3 例〉、本薬群 102 例〈日本人 4 例〉) であった (中止理由

³⁶⁾ 検出力について、CAEL101-301 試験の 124 例及び CAEL101-302 試験の 267 例を併合した集団に対して、主要評価項目の仮定は各試験の検出力を算出したときと同じとされ (注釈 23 及び 32 参照)、有意水準両側 5% のもとで FS 法を適用するシミュレーションにより検出力 90% 超と算出された。

の内訳等は 7.2.1 及び 7.2.2 参照)。なお、安全性上の理由で 5 例（プラセボ群 1 例、本薬群 4 例）、安全性上以外の理由で 13 例（プラセボ群 2 例、本薬群 11 例）が主要評価期終了後のデータベースロック前に盲検解除された（試験の内訳は 7.2.1 及び 7.2.2 参照）。

有効性について、主要評価項目である ACM までの期間と CVH 頻度の階層的複合エンドポイントの結果は表 37 のとおりであり、本薬群とプラセボ群の間に統計学的な有意差は認められなかった。

表 37 主要評価項目の結果（ITT 集団）

		プラセボ群 (135 例)	本薬群 (271 例)	
ACM までの期間と CVH 頻度の 階層的複合エンドポイント ^{a)}		Win Ratio [95%CI]	1.11 [0.83, 1.50]	
		p 値 (FS 法)	0.332	
構成要素	ACM までの期間	ACM 数 (%)	52 (38.5)	90 (33.2)
		50 週時の推定生存率 [95%CI] ^{b)}	0.68 [0.59, 0.75]	0.75 [0.69, 0.79]
		ハザード比 [95%CI] ^{c)}	0.80 [0.57, 1.13]	
	CVH 頻度	CVH 発現例数 (%)	46 (34.1)	76 (28.0)
		CVH 発現件数	79	140
		1 年あたりの CVH 頻度 [95%CI] ^{d)}	0.89 [0.55, 1.43]	0.59 [0.42, 0.83]
		発現率比 [95%CI] ^{d)}	0.67 [0.39, 1.15]	

心移植及び左室補助人工心臓植込みは死亡として扱われた

a) 試験、地域、ベースライン時のドラツムマップ併用の有無を層とし、ACM までの期間、CVH 頻度の順に階層的に対比較するとして、点推定値及び信頼区間は層別 Win Ratio、p 値は FS 法により算出²⁹⁾、有意水準両側 5%

b) Kaplan-Meier 法により算出

c) 試験、地域、ベースライン時のドラツムマップ併用の有無を説明変数とした Cox 比例ハザードモデルにより算出

d) 試験、投与群、地域、ベースライン時のドラツムマップ併用の有無を説明変数、各参加者の追跡期間の自然対数変換値をオフセット項とした負の二項回帰モデルにより算出

安全性について、有害事象の発現状況の概略は表 38 のとおりであった。全体集団のいずれかの群で 10.0%以上又は日本人集団のいずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象及び副作用は、それぞれ表 39 及び表 40 のとおりであった。全体集団のいずれかの群で 10.0%以上に認められた重篤な有害事象は、肺炎（プラセボ群 7.5%〈10/134 例〉、本薬群 14.0%〈38/271 例〉、以下同順）、心不全（19.4%〈26/134 例〉、12.2%〈33/271 例〉）及び急性腎障害（10.4%〈14/134 例〉、5.2%〈14/271 例〉）であり、日本人集団のいずれかの群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は心不全（42.9%〈3/7 例〉、30.0%〈3/10 例〉）のみであった。死亡に至った有害事象、重篤な副作用及び投与中止に至った有害事象の内訳は、7.2.1 及び 7.2.2 参照。

表 38 有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	全体集団		日本人集団	
	プラセボ群 (134 例)	本薬群 (271 例)	プラセボ群 (7 例)	本薬群 (10 例)
投与期間（中央値 [範囲]）	21.1 [0, 47.2] カ月	21.4 [0, 49.3] カ月	31.1 [1.2, 44.0] カ月	13.8 [0.5, 41.7] カ月
有害事象	100 (134)	100 (271)	100 (7)	100 (10)
副作用	63.4 (85)	57.6 (156)	42.9 (3)	60.0 (6)
死亡に至った有害事象	30.6 (41)	27.7 (75)	14.3 (1)	30.0 (3)
重篤な有害事象	75.4 (101)	75.6 (205)	71.4 (5)	70.0 (7)
重篤な副作用	14.2 (19)	16.2 (44)	14.3 (1)	0
投与中止に至った有害事象	10.4 (14)	13.3 (36)	0	20.0 (2)

発現割合%（例数）

表 39 全体集団のいずれかの群で 10.0%以上又は日本人集団のいずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象
(安全性解析対象集団)

	全体集団		日本人集団	
	プラセボ群 (134 例)	本薬群 (271 例)	プラセボ群 (7 例)	本薬群 (10 例)
下痢	41.0 (55)	39.5 (107)	28.6 (2)	20.0 (2)
末梢性浮腫	38.1 (51)	38.0 (103)	0	20.0 (2)
便秘	37.3 (50)	33.9 (92)	42.9 (3)	20.0 (2)
悪心	32.1 (43)	33.6 (91)	14.3 (1)	20.0 (2)
COVID-19	23.9 (32)	29.5 (80)	42.9 (3)	30.0 (3)
低血圧	23.9 (32)	26.9 (73)	0	10.0 (1)
貧血	21.6 (29)	24.4 (66)	0	10.0 (1)
呼吸困難	23.1 (31)	24.0 (65)	14.3 (1)	10.0 (1)
肺炎	13.4 (18)	24.0 (65)	0	0
咳嗽	25.4 (34)	23.6 (64)	14.3 (1)	10.0 (1)
浮動性めまい	23.1 (31)	23.2 (63)	0	0
疲労	25.4 (34)	21.8 (59)	0	0
嘔吐	19.4 (26)	21.8 (59)	0	0
上気道感染	17.2 (23)	21.0 (57)	0	0
不眠症	20.1 (27)	19.6 (53)	71.4 (5)	0
心不全	24.6 (33)	19.2 (52)	42.9 (3)	30.0 (3)
低カリウム血症	24.6 (33)	17.0 (46)	28.6 (2)	0
転倒	17.9 (24)	16.2 (44)	0	0
食欲減退	15.7 (21)	16.2 (44)	0	0
発熱	9.7 (13)	16.2 (44)	14.3 (1)	10.0 (1)
腹痛	15.7 (21)	14.8 (40)	14.3 (1)	10.0 (1)
失神	11.2 (15)	14.8 (40)	0	0
背部痛	14.9 (20)	13.7 (37)	14.3 (1)	20.0 (2)
関節痛	14.9 (20)	13.3 (36)	28.6 (2)	20.0 (2)
胸水	11.2 (15)	13.3 (36)	14.3 (1)	0
発疹	9.0 (12)	13.3 (36)	14.3 (1)	0
頭痛	16.4 (22)	12.9 (35)	0	20.0 (2)
血中クレアチニン増加	15.7 (21)	12.9 (35)	14.3 (1)	0
味覚不全	14.9 (20)	12.2 (33)	0	0
低ナトリウム血症	10.4 (14)	12.2 (33)	0	0
無力症	11.9 (16)	11.8 (32)	0	0
四肢痛	9.7 (13)	11.8 (32)	0	0
心房細動	14.2 (19)	11.4 (31)	14.3 (1)	10.0 (1)
そう痒症	13.4 (18)	11.1 (30)	28.6 (2)	10.0 (1)
急性腎障害	18.7 (25)	10.7 (29)	14.3 (1)	0
体重減少	13.4 (18)	10.7 (29)	0	0
末梢性感覚ニューロパチー	11.2 (15)	10.3 (28)	14.3 (1)	0
筋痙攣	10.4 (14)	10.0 (27)	14.3 (1)	10.0 (1)
末梢性ニューロパチー	9.7 (13)	10.0 (27)	0	0
尿路感染	17.2 (23)	9.6 (26)	0	0
血小板減少症	9.0 (12)	9.6 (26)	28.6 (2)	10.0 (1)
挫傷	10.4 (14)	8.1 (22)	28.6 (2)	0
上咽頭炎	8.2 (11)	7.7 (21)	0	20.0 (2)
斑状丘疹状皮疹	11.2 (15)	7.4 (20)	0	0
腹部膨満	12.7 (17)	7.0 (19)	14.3 (1)	0
口内炎	5.2 (7)	7.0 (19)	14.3 (1)	30.0 (3)
慢性腎臓病	10.4 (14)	6.3 (17)	28.6 (2)	0
低 γ グロブリン血症	6.7 (9)	5.2 (14)	28.6 (2)	10.0 (1)
注射部位反応	4.5 (6)	3.3 (9)	14.3 (1)	20.0 (2)
骨粗鬆症	2.2 (3)	1.5 (4)	28.6 (2)	0

発現割合% (例数)、MedDRA/J version 28.0

表 40 全体集団のいずれかの群で 10.0%以上又は日本人集団のいずれかの群で 2 例以上に認められた副作用
(安全性解析対象集団)

	全体集団		日本人集団	
	プラセボ群 (134 例)	本薬群 (271 例)	プラセボ群 (7 例)	本薬群 (10 例)
下痢	11.2 (15)	14.0 (38)	0	0
悪心	11.2 (15)	11.1 (30)	0	10.0 (1)
便秘	10.4 (14)	10.0 (27)	14.3 (1)	0
疲労	10.4 (14)	9.6 (26)	0	0

発現割合% (例数)、MedDRA version 28.0

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 開発計画について

申請者は、全身性 AL アミロイドーシスに対する本薬の開発計画について、以下のように説明した。

① 対象患者、有効性評価項目及び評価時期について

以下の点等を踏まえ、Mayo Stage IIIb の全身性 AL アミロイドーシス患者及び Mayo Stage IIIa の全身性 AL アミロイドーシス患者をそれぞれ CAEL-101-301 試験 (301 試験) 及び CAEL-101-302 試験 (302 試験) の対象患者と設定し、「全死因死亡 (ACM) までの期間」を主要評価項目とすることとした。なお、本薬は変性ヒト κ 4 ベンスジョーンズタンパク質を免疫原として作製された抗体であるものの、*in vitro* 薬理試験の結果から、本薬は κ 型及び λ 型のいずれの全身性 AL アミロイドーシスの病型に対しても効果を発揮すると期待されたことから (3.R.1 参照)、病型を問わず全身性 AL アミロイドーシス患者を対象とすることとした。また、両試験の主要な評価期間は、必要な ACM 数²³⁾ ³²⁾ が確保されるまで継続させることとした。

- 全身性 AL アミロイドーシスで障害が認められる主な臓器は腎臓 (74%) や心臓 (60%) と報告されていること (Biochim Biophys Acta 2005; 1753: 11-22)。
- 腎病変は予後には関連しないとされている一方で心病変は予後に大きく影響すること (アミロイドーシス診療ガイドライン 2025)。
- 予後因子とされるトロポニン T と NT-ProBNP に基づく病期分類である Mayo Clinic Staging (EU 改訂版) の病期分類別の生存期間の中央値は、Mayo Stage I、II、IIIa 及び IIIb でそれぞれ未達、80 カ月、36 カ月及び 4 カ月 (調査期間: 2010 年 2 月～2017 年 8 月) と報告されており (Blood 2019; 134: 2271-80)、Mayo Stage IIIa 及び IIIb の心病変を有する場合は予後不良とされていたこと。

第 III 相試験開始後、ダラツムマブが全身性 AL アミロイドーシスに係る効能・効果で承認され、ダラツムマブを含む DCyBorD 療法により全身性 AL アミロイドーシスの予後が改善されと考えられたことから (N Engl J Med 2021; 385: 46-58)、評価に必要な ACM 数への到達に試験開始当初の想定よりも大幅な期間を要することが見込まれたため、盲検解除前に以下の変更を行った。

- 主要評価項目について、「ACM までの期間と心血管事象に関連する入院 (CVH) 頻度の階層的複合エンドポイント」に変更。
- 主要評価期間について、「最終症例の無作為化から 18 カ月とする固定期間」に変更。
- 検出力を向上させる目的で、301 試験及び 302 試験の主要評価期の成績を併合し、当該併合解析を国際共同第 III 相試験の主要解析と位置付ける計画に変更³⁶⁾。

なお、変更後の主要評価項目について、301 試験及び 302 試験の対象は予後不良な Mayo Stage IIIa 及び IIIb の心病変を有する全身性 AL アミロイドーシスとしていることから、死亡及び心血管イベントを同時に捉えられる「ACM までの期間と CVH 頻度の階層的複合エンドポイント」を主要評価項目とする

ことで、臨床的意義のある有効性を評価可能と考える。また、併合解析を行うことについて、両試験は、選択基準は当該病期分類及び病期分類に用いられる NT-proBNP を除いて同一であることから妥当と考える。

② 対照群及び併用療法について

国際共同第 III 相試験の試験計画立案当時、海外では全身性 AL アミロイドーシスに対する全身化学療法として CyBorD 療法が推奨されており (Am J Hematol 2016; 91: 947-56)、本邦においても当該化学療法の有用性が報告されていた (アミロイドーシス診療ガイドライン 2017)。CyBorD 療法は異常形質細胞の増殖を抑制し、単クローン性の免疫グロブリン産生を抑制する血液学的効果を有する一方で、本薬は、アミロイド線維に結合し、臓器に沈着したアミロイド線維を除去することで臓器障害の改善効果が期待されたことから、本薬の第 III 相試験では、CyBorD 療法等の異常形質細胞を標的とした薬物療法 (シクロホスファミド、ボルテゾミブ、デキサメタゾン等) との併用における本薬の有効性及び安全性を検討することとし、対照として当該治療との併用におけるプラセボを設定した。なお、ダラツムマブが全身性 AL アミロイドーシスに係る効能・効果で承認された後、ダラツムマブの併用も可能とした。

機構は、以下のように考える。

301 試験及び 302 試験の対象患者、主要評価項目、併用薬の設定に関する申請者の説明は妥当と考える。試験開始後の主要評価項目、評価期間、解析方法等の計画変更については、試験中の全身性 AL アミロイドーシスの治療環境の変化等を理由として、両試験の盲検解除前に統計解析計画書により計画変更が行われたものであり、当該変更を行ったことは理解でき、変更後の計画に基づく一定の評価は可能と考えるが、301 試験及び 302 試験それぞれの結果も確認した上で有効性を評価する。

7.R.2 有効性について

申請者は、全身性 AL アミロイドーシスに対する本薬の有効性について、以下のように説明した。

301 試験及び 302 試験の併合解析 (CARES 試験) において、主要評価項目である「ACM までの期間と CVH 頻度の階層的複合エンドポイント」について、本薬群とプラセボ群の間に統計学的に有意な差は認められず (表 37)、プラセボに対する本薬の優越性は検証されなかった。一方で、CARES 試験の主要評価項目の部分集団解析の結果 (表 41)、 κ 型と λ 型との間で本薬の有効性に異なる傾向が認められた。

本薬は、*in vitro* 薬理試験において合成 κ 型 LEN 線維及び合成 λ 型 WIL 線維のいずれに対しても結合能を有していたこと等を踏まえ、301 試験及び 302 試験では、病型を問わず組入れを可能としたものの、本薬は変性ヒト κ 4 ベンスジョーンズタンパク質を免疫原として作製された抗体であり、病型間 (κ 型及び λ 型) で効果に差異があることが示唆されていたこと (3.R.1 参照) を踏まえ、病型別の本薬の有効性について詳細に検討することとした。なお、CARES 試験において、当該部分集団に対する事前仮説及び割付因子^{26) 34)}として病型を設定していない。

① 主要評価項目及びその構成要素について

CARES 試験の主要評価項目である「ACM までの期間と CVH 頻度の階層的複合エンドポイント」の病型別の部分集団解析結果は表 41 のとおりであり、いずれの集団においても、本薬群とプラセボ群の間に名目上の統計学的な有意差は認められなかったものの、Win Ratio は λ 型の集団では 1.0 未満 (0.90)

である一方で κ 型の集団では 2.06 であり、 κ 型の集団では本薬の有効性について良好な傾向が認められた。主要評価項目の構成要素である「ACM までの期間」及び「CVH 頻度」に関しては、 λ 型の集団では群間で同様な結果であった一方で、 κ 型の集団では「ACM までの期間」のハザード比が 0.38 及び「CVH 頻度」の発現率比が 0.29 とプラセボ群に対して本薬群で良好な傾向が認められた。

表 41 病型別の主要評価項目の結果 (CARES 試験)

		κ 型		λ 型		
		プラセボ群 (24 例)	本薬群 (48 例)	プラセボ群 (109 例)	本薬群 (219 例)	
ACM までの期間と CVH 頻度の階層的 複合エンドポイント ^{a)}		Win Ratio [95%CI]	2.06 [0.98, 4.31]		0.90 [0.64, 1.27]	
		名目上の p 値 (FS 法)	0.100		0.848	
構成要素	ACM までの期間	ACM 数 (%)	14 (58.3)	15 (31.3)	37 (33.9)	73 (33.3)
		50 週時の推定生存率 [95%CI] ^{b)}	0.54 [0.33, 0.71]	0.75 [0.60, 0.85]	0.71 [0.61, 0.79]	0.75 [0.68, 0.80]
		ハザード比 [95%CI] ^{c)}	0.38 [0.17, 0.86]		1.02 [0.68, 1.52]	
	CVH 頻度	CVH 発現例数 (%)	10 (41.7)	15 (31.3)	35 (32.1)	60 (27.4)
		CVH 発現件数	22	26	54	112
		1 年あたりの CVH 頻度 [95%CI] ^{d)}	1.40 [0.58, 3.36]	0.41 [0.20, 0.83]	0.76 [0.43, 1.34]	0.66 [0.44, 0.98]
		発現率比 [95%CI] ^{d)}	0.29 [0.10, 0.87]		0.87 [0.46, 1.65]	

心移植及び左室補助人工心臓植込みは死亡として扱われた

a) 試験、地域、ベースライン時のダラツムマブ併用の有無を層とし、ACM までの期間、CVH 頻度の順に階層的に対比較するとして、点推定値及び信頼区間は層別 Win Ratio、p 値は FS 法により算出²⁹⁾

b) Kaplan-Meier 法により算出

c) 試験、地域、ベースライン時のダラツムマブ併用の有無を説明変数とした Cox 比例ハザードモデルにより算出

d) 試験、投与群、地域、ベースライン時のダラツムマブ併用の有無を説明変数、各参加者の追跡期間の自然対数変換値をオフセット項とした負の二項回帰モデルにより算出

なお、CARES 試験における病型別の患者背景は表 42 のとおりであり、 κ 型の集団における本薬群の Mayo Stage IIIb の割合 (301 試験への参加割合) 及び NT-proBNP 濃度並びにプラセボ群の dFLC が他の投与群又は λ 型の集団と比較し高い傾向が認められたものの、その他の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は部分集団間及び群間で明らかに異なる傾向は認められなかった。

表 42 病型別の患者背景 (CARES 試験)

			κ 型		λ 型	
			プラセボ群 (24 例)	本薬群 (48 例)	プラセボ群 (109 例)	本薬群 (219 例)
人口統計学的 特性	性別	男性	75.0 (18)	77.1 (37)	63.3 (69)	65.8 (144)
		女性	25.0 (6)	22.9 (11)	36.7 (40)	34.2 (75)
	年齢		70.0 [52, 85]	67.5 [44, 83]	69.0 [36, 90]	65.0 [36, 91]
	人種	白人	75.0 (18)	70.8 (34)	67.0 (73)	66.2 (145)
		その他	25.0 (6)	29.2 (14)	33.0 (36)	33.8 (74)
	地域	北米	33.3 (8)	43.8 (21)	38.5 (42)	36.5 (80)
		その他	66.7 (16)	56.3 (27)	61.5 (67)	63.5 (139)
	体重		72.7 [47, 113]	75.3 [39, 129]	72.5 [42, 132]	75.0 [39, 134]
ベースライン の疾患特性	BMI		24.9 [18.9, 39.7]	25.5 [15.4, 51.7]	24.9 [17.4, 44.1]	25.4 [17.1, 42.7]
	試験	301 試験	25.0 (6)	52.1 (25)	31.2 (34)	26.0 (57)
		302 試験	75.0 (18)	47.9 (23)	68.8 (75)	74.0 (162)
	Mayo Stage	II	0 (0)	6.3 (3)	6.4 (7)	4.1 (9)
		IIIa	70.8 (17)	45.8 (22)	58.7 (64)	66.2 (145)
		IIIb	29.2 (7)	47.9 (23)	34.9 (38)	29.7 (65)
	NT-proBNP (ng/L)		5,456 [742, 35,418]	8,215 [784, 49,896]	5,135 [863, 49,896]	5,215 [896, 49,896]
	dFLC (mg/dL)		51.4 [0.4, 365.1]	38.5 [1.1, 466.8]	27.4 [3.3, 315.1]	31.0 [1.8, 1,005.7]
	ダラツム マブ併用	あり	50.0 (12)	52.1 (25)	66.1 (72)	58.4 (128)
		なし	50.0 (12)	47.9 (23)	33.9 (37)	41.6 (91)

割合% (例数)、年齢、体重、BMI、BSA、NT-proBNP 及び dFLC は中央値 [最小値, 最大値]

病型別の主要評価項目の結果（表 41）について、κ 型の部分集団に対して病型以外の背景因子の影響を確認するため、κ 型の部分集団において群間に偏りが認められた背景因子であるベースライン時の Mayo Stage（試験）³⁷⁾、NT-proBNP 濃度及び dFLC に加えて、有効性の結果に影響を及ぼした可能性のある因子として地域及びベースライン時のダラツムマブ併用の有無も特定³⁸⁾した上で、これら 5 つの変数の群間の偏りを調整した事後解析を実施した。複数の因子の不均衡を同時に調整する IPTW 法を用いて「ACM までの期間」及び「CVH 頻度」に対して事後解析を行った結果は表 43 のとおりであり、調整前と同様の結果であった。

表 43 主要評価項目の構成要素に対する事後解析の結果（CARES 試験、κ 型の集団）

		調整前		調整後（IPTW 法）	
		プラセボ群 (24 例)	本薬群 (48 例)	プラセボ群 (24 例)	本薬群 (48 例)
ACM までの期間	ACM 数 (%)	14 (58.3)	15 (31.3)	14 (58.3)	15 (31.3)
	ハザード比 [95%CI]	0.38 [0.17, 0.86] ^{a)}		0.36 [0.17, 0.75] ^{b)}	
CVH 頻度	1 年あたりの CVH 頻度 [95%CI]	1.40 [0.58, 3.36]	0.41 [0.20, 0.83]	1.55 [0.59, 4.11]	0.41 [0.20, 0.84]
	発現率比 [95%CI]	0.29 [0.10, 0.87] ^{c)}		0.27 [0.08, 0.86] ^{d)}	

心移植及び左室補助人工心臓植込みは死亡として扱われた

- a) 試験、地域、ベースライン時のダラツムマブ併用の有無を説明変数とした Cox 比例ハザードモデルにより算出
b) 試験、地域、ベースライン時のダラツムマブ投与の有無、ベースライン時の NT-proBNP 及びベースライン時の dFLC を調整因子とした IPTW 法で調整した Cox 比例ハザードモデルにより算出
c) 試験、投与群、地域、ベースライン時のダラツムマブ併用の有無を説明変数、各参加者の追跡期間の自然対数変換値をオフセット項とした負の二項回帰モデルにより算出
d) 試験、地域、ベースライン時のダラツムマブ投与の有無、ベースライン時の NT-proBNP 及びベースライン時の dFLC を調整因子とした IPTW 法で調整した負の二項回帰モデルにより算出

なお、主要評価項目の構成要素である「ACM までの期間」及び「CVH 頻度」のいずれについても、本薬群では κ 型と λ 型で差異がない結果が得られた一方で、プラセボ群では λ 型の集団と比較し κ 型の集団で「ACM 発現割合」、「CVH 発現割合」及び「CVH 頻度」が高く、「50 週時の推定生存率」が低い傾向が認められた（表 41）。この要因としては、DCyBorD 療法、CyBorD 療法等による治療が行われた全身性 AL アミロイドーシス患者を対象とした後ろ向き研究において、λ 型患者と比較し κ 型患者では血液学的奏効率が低い傾向が認められた旨が国内外で複数報告されていること（Blood Neoplasia 2025; 2: 100092、HemaSphere 2025; 9: e70276 等）を踏まえると、κ 型の全身性 AL アミロイドーシス患者は λ 型患者よりも DCyBorD 療法、CyBorD 療法等による治療で血液学的奏効が得られにくい可能性があり、この影響によって病型間でプラセボ群の結果に差異が認められた可能性が考えられる。

301 試験及び 302 試験の各試験における主要評価項目に関する病型別の部分集団解析結果は表 44 のとおりであり、それぞれ CARES 試験（表 41）と同様の傾向が認められた。

³⁷⁾ Mayo Stage に関しては、301 試験には Mayo Stage IIIb、302 試験には Mayo Stage IIIa の患者が組み入れられたことから、有効性の結果に影響を及ぼした可能性のある因子である試験と纏めて取り扱うこととした。

³⁸⁾ 試験、地域及びベースライン時のダラツムマブ併用の有無は CARES 試験で事前に規定した層別因子であったため、これらの変数も調整すべき背景因子と特定した。

表 44 301 試験及び 302 試験における病型別の主要評価項目の結果

			κ 型		λ 型	
			プラセボ群	本薬群	プラセボ群	本薬群
301 試験						
例数			6	25	34	57
ACM までの期間と CVH 頻度の階層的 複合エンドポイント ^{a)}			Win Ratio [95%CI]	1.57 [0.53, 4.67]	0.71 [0.41, 1.21]	
			名目上の p 値 (FS 法)	0.687	0.373	
構成要素	ACM までの期間	ACM 数 (%)	5 (83.3)	12 (48.0)	16 (47.1)	32 (56.1)
		50 週時の推定生存率 [95%CI] ^{b)}	0.17 [0.01, 0.52]	0.64 [0.42, 0.79]	0.55 [0.37, 0.70]	0.51 [0.37, 0.63]
		ハザード比 [95%CI] ^{c)}	0.52 [0.17, 1.54]		1.43 [0.78, 2.61]	
	CVH 頻度	CVH 発現例数 (%)	4 (66.7)	9 (36.0)	17 (50.0)	17 (29.8)
		CVH 発現件数	7	15	25	40
		1 年あたりの CVH 頻度 [95%CI] ^{d)}	2.50 [0.74, 8.49]	0.34 [0.16, 0.73]	1.22 [0.50, 3.01]	1.00 [0.48, 2.07]
		発現率比 [95%CI] ^{d)}	0.14 [0.04, 0.50]		0.82 [0.28, 2.35]	
	302 試験					
例数			18	23	75	162
ACM までの期間と CVH 頻度の階層的 複合エンドポイント ^{a)}			Win Ratio [95%CI]	2.68 [1.03, 6.99]	1.04 [0.66, 1.63] —	
			名目上の p 値 (FS 法)	0.070	0.633	
構成要素	ACM までの期間	ACM 数 (%)	9 (50.0)	3 (13.0)	21 (28.0)	41 (25.3)
		50 週時の推定生存率 [95%CI] ^{b)}	0.67 [0.40, 0.83]	0.87 [0.65, 0.96]	0.78 [0.67, 0.86]	0.83 [0.76, 0.88]
		ハザード比 [95%CI] ^{c)}	0.25 [0.06, 0.93]		0.83 [0.49, 1.41]	
	CVH 頻度	CVH 発現例数 (%)	6 (33.3)	6 (26.1)	18 (24.0)	43 (26.5)
		CVH 発現件数	15	11	29	72
		1 年あたりの CVH 頻度 [95%CI] ^{d)}	0.60 [0.17, 2.14]	0.31 [0.09, 1.12]	0.41 [0.20, 0.85]	0.35 [0.22, 0.56]
		発現率比 [95%CI] ^{d)}	0.52 [0.09, 3.14]		0.86 [0.38, 1.93]	

心移植及び左室補助人工心臓植込みは死亡として扱われた

a) 地域、ベースライン時のダラツマブ併用の有無を層とし、ACM までの期間、CVH 頻度の順に階層的に対比較するとして、点推定値及び信頼区間は層別 Win Ratio、p 値は FS 法により算出²⁹⁾

b) Kaplan-Meier 法により算出

c) 地域、ベースライン時のダラツマブ併用の有無を説明変数とした Cox 比例ハザードモデルにより算出

d) 投与群、地域、ベースライン時のダラツマブ併用の有無を説明変数、各参加者の追跡期間の自然対数変換値をオフセット項とした負の二項回帰モデルにより算出

CARES 試験における病型別の、ACM をイベントとした Kaplan-Meier 曲線は図 5 のとおりであり、λ 型の部分集団では群間に明確な差は認められなかった一方で、κ 型の集団では、プラセボ群と比較して本薬群の生存期間が長い傾向があった。301 試験及び 302 試験の各試験における病型別の ACM をイベントとした Kaplan-Meier 曲線においても、それぞれ CARES 試験と同様の傾向が認められた (図 6)。

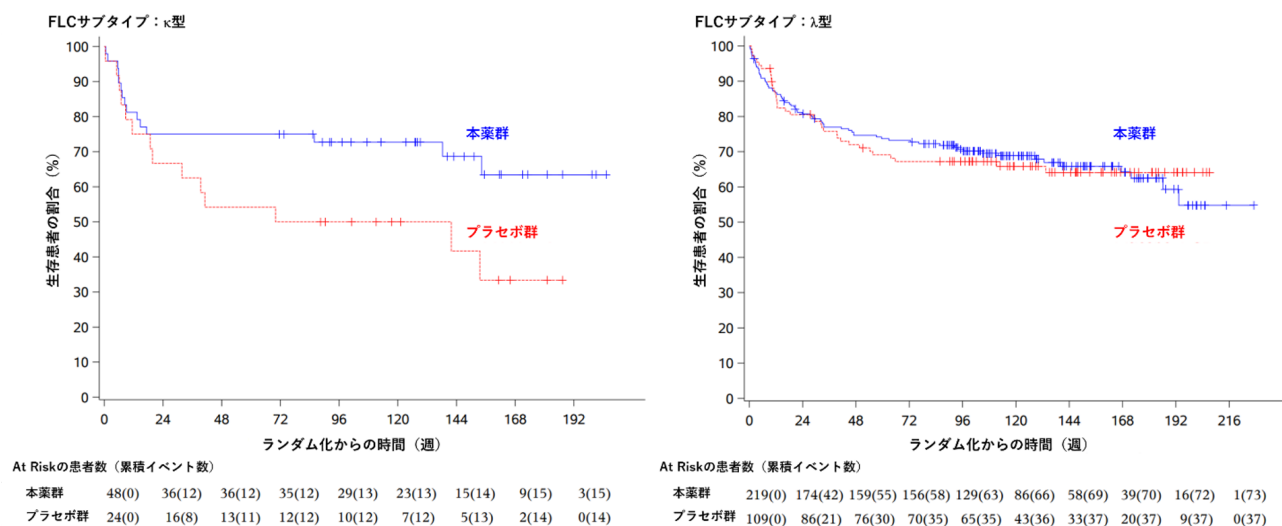


図5 CARES 試験における病型別の ACM までの期間の Kaplan-Meier 曲線

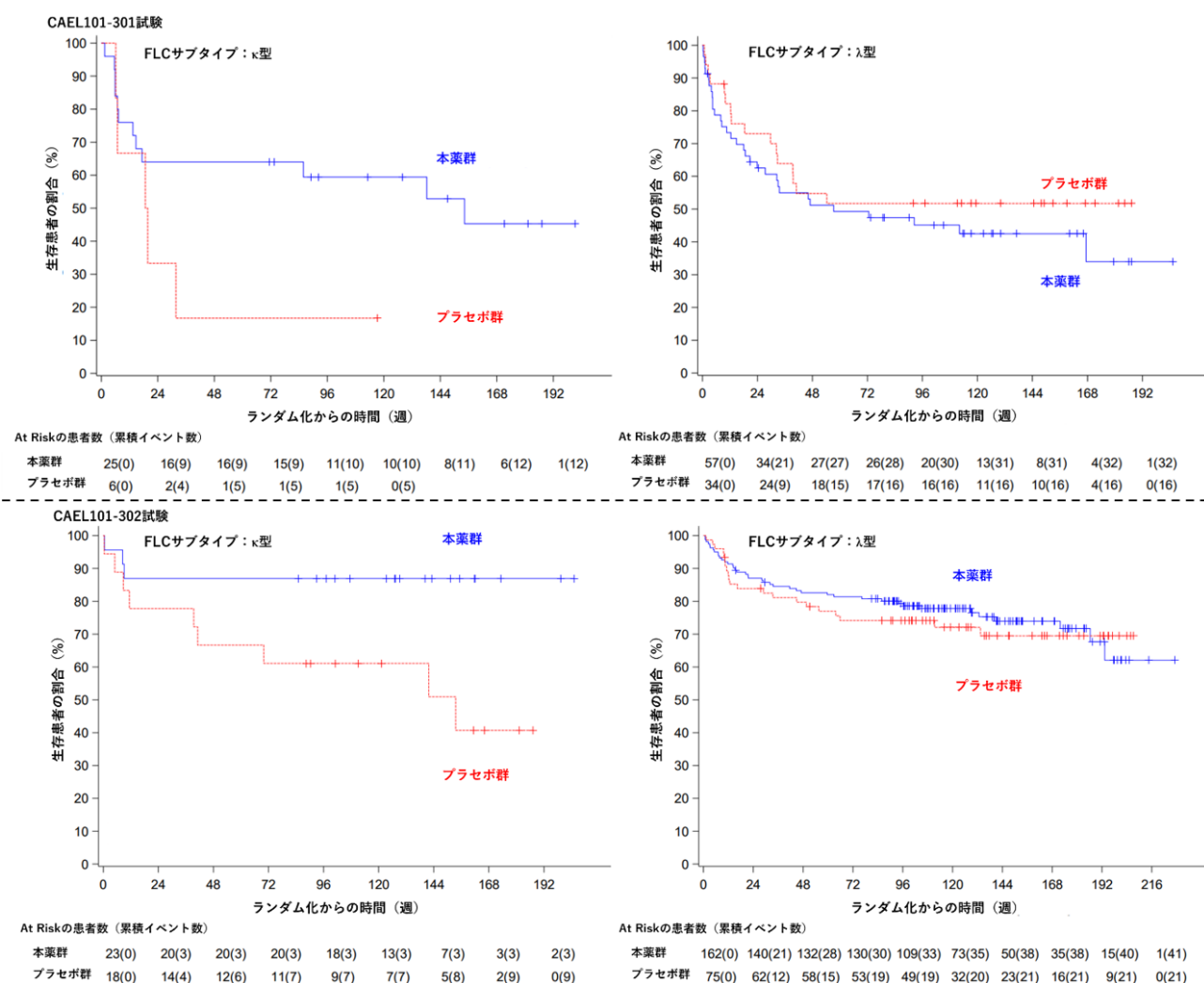


図6 301 試験及び 302 試験における病型別の ACM までの期間の Kaplan-Meier 曲線

CARES 試験における ITT 集団のうち、日本人全身性 AL アミロイドーシス患者は 17 例（301 試験 5 例、302 試験 12 例）であり、このうち κ 型の患者は 3 例（プラセボ群 1 例、本薬群 2 例）、λ 型の患者は

14 例（プラセボ群 6 例、本薬群 8 例）であった。日本人患者において ACM 発現割合（例数）は、κ 型の集団ではプラセボ群 100%（1/1 例）及び本薬群 50%（1/2 例）、λ 型の集団ではプラセボ群 16.7%（1/6 例）及び本薬群 37.5%（3/8 例）であり、CVH 発現割合（例数）は、κ 型の集団ではプラセボ群 100%（1/1 例）及び本薬群 50%（1/2 例）、λ 型の集団ではプラセボ群 50.0%（3/6 例）及び本薬群 25.0%（2/8 例）であった。日本人患者数が限られているため結果の解釈には限界があるものの、日本人 κ 型の集団における本薬の有効性が否定される結果ではなかった。

② 主な副次評価項目について

CARES 試験における主な副次評価項目に関する病型別の部分集団解析結果は表 45 のとおりであった。λ 型の集団では、KCCQ-OS 及び 6MWT の歩行距離について本薬群の変化量はプラセボ群の変化量を上回らなかった。κ 型の集団では、例数が限られるため結果の解釈には限界があるものの、KCCQ-OS の変化量及び 6MWT の歩行距離の変化量についてはいずれも本薬群の変化量はプラセボ群の変化量を上回った。301 試験及び 302 試験のこれらの副次評価項目に関する病型別の部分集団解析の結果は表 46 のとおりであり、CARES 試験と概ね同様の傾向が認められた。

表 45 CARES 試験における病型別のその他の主な副次評価項目の結果 (OC)

	κ 型			λ 型		
	プラセボ群 (24 例)	本薬群 (48 例)	群間差 [95%CI]	プラセボ群 (109 例)	本薬群 (219 例)	群間差 [95%CI]
KCCQ-OS の変化量 ^{a)}	9.8±22.0 (12)	18.5±25.9 (28)	10.4 [-9.4, 26.6]	14.3±23.1 (62)	12.3±23.0 (121)	-3.4 [-9.9, 3.7]
6MWT の歩行距離 (m) の変化量 ^{a)}	35.1±116.6 (11)	41.0±111.5 (29)	18.0 [-71.6, 95.9]	69.8±142.8 (61)	36.8±144.4 (126)	-18.6 [-54.4, 16.0]

平均値±標準偏差 (例数)

a) 50 週時におけるベースラインからの変化量

表 46 301 試験及び 302 試験における病型別のその他の主な副次評価項目の結果 (OC)

	κ 型			λ 型		
	プラセボ群	本薬群	群間差 [95%CI]	プラセボ群	本薬群	群間差 [95%CI]
301 試験						
例数	6	25		34	57	
KCCQ-OS の変化量 ^{a)}	3.65 (1)	20.1±27.9 (11)	24.2 [-35.2, 50.5]	10.9±28.9 (16)	22.3±28.8 (20)	9.6 [-10.2, 29.2]
6MWT の歩行距離 (m) の変化量 ^{a)}	26.0 (1)	34.6±144.0 (12)	41.5 [-386.0, 133.1]	57.7±102.9 (15)	42.3±143.1 (22)	-5.4 [-76.0, 60.5]
302 試験						
例数	18	23		75	162	
KCCQ-OS の変化量 ^{a)}	10.4±23.0 (11)	17.4±25.4 (17)	8.1 [-15.1, 26.8]	15.5±21.0 (46)	10.4±21.3 (101)	-5.7 [-12.2, 2.1]
6MWT の歩行距離 (m) の変化量 ^{a)}	36.0±122.9 (10)	45.6±86.3 (17)	8.6 [-81.5, 107.3]	73.8±154.4 (46)	35.7±145.3 (104)	-22.0 [-65.2, 19.6]

平均値±標準偏差 (例数)、—：該当なし、NE：推定不能

a) 50 週時におけるベースラインからの変化量

③ 臓器効果について

CARES 試験及び海外第 II 相試験（203 試験）において、主要な臓器（心臓、腎臓、肝臓）での臓器効果を探査的に評価した結果は以下のとおりであった。

CARES 試験における心病変、腎病変又は肝病変を有する臓器奏効の評価可能患者³⁹⁾（臓器奏効評価

³⁹⁾ 次の臓器病変を有する患者が臓器奏効の評価対象とされた：心病変…ベースラインの NT-proBNP が 650 ng/L 以上、腎臓病変…ベースラインの 24 時間尿タンパクが 0.5 g 超、肝臓病変…ベースラインの ALP が基準値の上限×1.5 超の患者

対象集団)における病型別の各臓器奏効⁴⁰⁾の達成割合について、主要評価期における最良総合効果での各達成割合は表 47 のとおりであった。

表 47 病型別の各臓器奏効の達成割合 (CARES 試験、臓器奏効評価対象集団)

評価項目	病型	プラセボ群	本薬群
心奏効	κ 型	52.2 (12/23)	76.1 (35/46)
	λ 型	63.0 (68/108)	62.6 (132/211)
腎奏効	κ 型	100 (3/3)	66.7 (4/6)
	λ 型	66.7 (22/33)	73.1 (38/52)
肝奏効	κ 型	50.0 (2/4)	0 (0/3)
	λ 型	43.8 (7/16)	45.8 (11/24)

最良総合効果での達成割合% (達成例数/評価例数)

心奏効の達成割合については、λ 型の集団では投与群間で差異は認められなかった一方、κ 型の集団ではプラセボ群と比較し本薬群で高い傾向が認められた。

腎臓及び肝臓での臓器効果については、κ 型の集団における奏効評価対象例数が極めて限られていた CARES 試験での検討から明確に結論付けることは困難だが、Mayo Stage I、IIa 又は IIIa の全身性 AL アミロイドーシス患者を対象とした 203 試験の臓器奏効評価対象集団における病型別の各臓器奏効の達成割合の推移の結果 (表 48) から、腎臓や肝臓での臓器効果についても κ 型の集団では有効性が示唆されていると考える。

表 48 病型別の各臓器奏効達成割合の推移 (203 試験、臓器奏効評価対象集団)

評価項目	病型	評価可能例数	14 週時	26 週時	38 週時	50 週時
心奏効	κ 型	8	50.0 (4)	37.5 (3)	62.5 (5)	87.5 (7)
	λ 型	11	0	18.2 (2)	9.1 (1)	18.2 (2)
腎奏効	κ 型	4	50.0 (2)	50.0 (2)	50.0 (2)	75.0 (3)
	λ 型	3	0	33.3 (1)	66.7 (2)	33.3 (1)
肝奏効	κ 型	2	50.0 (1)	50.0 (1)	50.0 (1)	50.0 (1)
	λ 型	2	0	0	0	0

達成割合% (達成例数)

④ κ 型集団における主な背景因子別の有効性について

CARES 試験の κ 型集団における主な背景因子別の主要評価項目 (ACM までの期間と CVH 頻度の階層的複合エンドポイント) の結果は表 49 のとおりであり、Win ratio が推定可能であった部分集団については、いずれの集団も Win ratio が 1.00 超であり、概ね一貫した傾向が認められた⁴¹⁾。

⁴⁰⁾ 各臓器の奏効の定義は次のとおり：心臓…NT-proBNP のベースラインから 30%超の減少かつ 300 ng/L 超の低下、腎臓…eGFR の 25%以上の減少がなく、かつ 24 時間尿タンパクがベースラインから 30%以上減少又は 0.5 g 未満へ減少、肝臓…ALP のベースラインから 50%以上の低下、又は正常化

⁴¹⁾ Win ratio が推定不能であった①年齢が 69 歳未満の集団及び②ベースライン時の NT-proBNP が 7462.9 ng/L 未満の集団においても、ACM 発現割合 (例数) 及び CVH 発現割合 (例数) は次のとおりであり、本薬の有効性が否定される結果ではなかった：①ACM 発現割合 (例数) …プラセボ群 44.4% (4/9 例)、本薬群 24.0% (6/25 例)、CVH 発現割合 (例数) …プラセボ群 33.3% (3/9 例)、本薬群 20.0% (5/25 例)、②ACM 発現割合 (例数) …プラセボ群 40.0% (6/15 例)、本薬群 9.5% (2/21 例)、CVH 発現割合 (例数) …プラセボ群 26.7% (4/15 例)、本薬群 19.0% (4/21 例)

表 49 κ 型の集団における主な背景因子別の主要評価項目の結果 (CARES 試験)

背景因子		例数	Win ratio [95%CI] ^{a)}
性	男性	55	1.76 [0.75, 4.08]
	女性	17	2.42 [0.80, 7.35]
年齢	中央値 (69 歳) 以上	38	1.48 [0.65, 3.36]
	中央値 (69 歳) 未満	34	NE ^{d)}
人種	白人	52	1.65 [0.65, 4.20]
	その他	20	3.93 [1.00, 15.44]
地域	北米	29	3.60 [0.97, 13.38]
	その他	43	1.49 [0.63, 3.53]
スクリーニング時の Mayo Stage	IIIb (301 試験)	31	1.76 [0.65, 4.82]
	IIIa (302 試験)	41	2.32 [0.85, 6.35]
ベースライン時の NT-proBNP	中央値 (7462.9 ng/L) 以上	36	1.49 [0.67, 3.31]
	中央値 (7462.9 ng/L) 未満	36	NE ^{d)}
ベースライン時の dFLC	中央値 (48.34 mg/dL) 以上	36	2.19 [0.88, 5.48]
	中央値 (48.34 mg/dL) 未満	36	1.23 [0.43, 3.54]
ベースライン時の NYHA 分類 ^{b)}	Class II	39	2.44 [0.71, 8.39]
	Class III	21	1.49 [0.53, 4.23]
ベースライン時の ダラツムマブ併用	あり	37	2.04 [0.73, 5.66]
	なし	35	2.55 [0.97, 6.69]
主要評価期間の ダラツムマブ併用	あり	53	1.96 [0.83, 4.62]
	なし	19	2.46 [0.81, 7.45]

NE：推定不能

a) 試験を層とし、ACM までの期間、CVH 頻度の順に階層的に対比較するとして、点推定値及び信頼区間は層別 Win Ratio により算出 ²⁹⁾

b) Class II：軽症。日常の身体活動は軽度制限される。Class III：日常の身体活動に中等度の制限がある。安静時は無症状。

c) 層とした試験 (301 試験、302 試験) のいずれかの群での例数が 2 例を下回ったため、推定不能とされた。

⑤ 早期の盲検解除による有効性評価への影響について

CARES 試験では、有害事象の発現等の安全性上の理由がある場合には、主要評価期終了後のデータベースロック前に、個々の参加者の盲検を解除できる計画とされていたが、試験実施上の手順不備等に起因する安全性上以外の理由 ⁴²⁾ により、治験実施医療機関等の盲検下の関係者に対して、割付情報を判別し得る情報が閲覧可能な状況が生じた (7.2.1、7.2.2 及び 7.2.3 参照)。全体集団及び病型別の部分集団における早期に盲検解除された参加者の割合は表 50 のとおりであり、λ 型の部分集団において群間で僅かな偏りが認められた。

⁴²⁾ 非盲検情報を含むメール又は文書の盲検下の関係者への共有、治療群が判別可能な CIOMS 報告書の配布、割付及び治験薬管理システムにおいて非盲検権限の付与等が生じた。

表 50 早期に盲検解除された参加者の割合 (CARES 試験、301 試験及び 302 試験)

	全体集団		κ 型		λ 型	
	プラセボ群	本薬群	プラセボ群	本薬群	プラセボ群	本薬群
CARES 試験						
例数	135	271	24	48	109	219
早期に盲検解除された参加者数 (%)	3 (2.2)	15 (5.5)	1 (4.2)	2 (4.2)	2 (1.8)	13 (5.9)
安全性上の理由 (%)	1 (0.7)	4 (1.5)	0	0	1 (0.9)	4 (1.8)
安全性上以外の理由 (%)	2 (1.5)	11 (4.1)	1 (4.2)	2 (4.2)	1 (0.9)	9 (4.1)
301 試験						
例数	41	84	6	25	34	57
早期に盲検解除された参加者数 (%)	0	3 (3.6)	0	0	0	3 (5.3)
安全性上の理由 (%)	0	1 (1.2)	0	0	0	1 (1.8)
安全性上以外の理由 (%)	0	2 (2.4)	0	0	0	2 (3.5)
302 試験						
例数	94	187	18	23	75	162
早期に盲検解除された参加者数 (%)	3 (3.2)	12 (6.4)	1 (5.6)	2 (8.7)	2 (2.7)	10 (6.2)
安全性上の理由 (%)	1 (1.1)	3 (1.6)	0	0	1 (1.3)	3 (1.9)
安全性上以外の理由 (%)	2 (2.1)	9 (4.8)	1 (5.6)	2 (8.7)	1 (1.3)	7 (4.3)

早期に盲検解除された参加者の有効性評価について、CVH が生じなかった参加者が λ 型で本薬群 11 例、プラセボ群 1 例と群間で差があったものの、CARES 試験において、早期に盲検解除された参加者を ITT 集団から除外した集団に対する主要評価項目の結果は表 51 の通りであり、いずれの集団においても除外前と同様の結果であった。

表 51 早期に盲検解除された参加者を ITT 集団から除外した主要評価項目の結果 (CARES 試験)

		除外前		除外後			
		プラセボ群	本薬群	プラセボ群	本薬群		
全体集団							
例数		135	271	132	256		
ACM までの期間と CVH 頻度の階層的複合エンドポイント ^{a)}		Win Ratio [95%CI]		1.11 [0.83, 1.50]		1.08 [0.80, 1.46]	
		名目上の p 値 (FS 法)		0.332		0.453	
構成要素	ACM までの期間	ACM 数 (%)		52 (38.5)	90 (33.2)	52 (39.4)	89 (34.8)
		50 週時の推定生存率 [95%CI] ^{b)}		0.68 [0.59, 0.75]	0.75 [0.69, 0.79]	0.67 [0.58, 0.74]	0.74 [0.68, 0.79]
		ハザード比 [95%CI] ^{c)}		0.80 [0.57, 1.13]		0.84 [0.60, 1.18]	
	CVH 頻度	CVH 発現例数 (%)		46 (34.1)	76 (28.0)	45 (34.1)	73 (28.5)
		CVH 発現件数		79	140	78	132
		1 年あたりの CVH 頻度 [95%CI] ^{d)}		0.89 [0.55, 1.43]	0.59 [0.42, 0.83]	0.88 [0.55, 1.40]	0.58 [0.41, 0.82]
		発現率比 [95%CI] ^{d)}		0.67 [0.39, 1.15]		0.66 [0.38, 1.14]	
κ 型							
例数		24	48	23	46		
ACM までの期間と CVH 頻度の階層的複合エンドポイント ^{a)}		Win Ratio [95%CI]		2.06 [0.98, 4.31]		2.11 [0.99, 4.52]	
		名目上の p 値 (FS 法)		0.100		0.097	
構成要素	ACM までの期間	ACM 数 (%)		14 (58.3)	15 (31.3)	14 (60.9)	15 (32.6)
		50 週時の推定生存率 [95%CI] ^{b)}		0.54 [0.33, 0.71]	0.75 [0.60, 0.85]	0.52 [0.31, 0.70]	0.74 [0.59, 0.84]
		ハザード比 [95%CI] ^{c)}		0.38 [0.17, 0.86]		0.40 [0.18, 0.90]	
	CVH 頻度	CVH 発現例数 (%)		10 (41.7)	15 (31.3)	10 (43.5)	14 (30.4)
		CVH 発現件数		22	26	22	24
		1 年あたりの CVH 頻度 [95%CI] ^{d)}		1.40 [0.58, 3.36]	0.41 [0.20, 0.83]	1.51 [0.62, 3.67]	0.40 [0.19, 0.84]
		発現率比 [95%CI] ^{d)}		0.29 [0.10, 0.87]		0.27 [0.09, 0.83]	
λ 型							
例数		109	219	107	206		
ACM までの期間と CVH 頻度の階層的複合エンドポイント ^{a)}		Win Ratio [95%CI]		0.90 [0.64, 1.27]		0.85 [0.60, 1.21]	
		名目上の p 値 (FS 法)		0.848		0.908	
構成要素	ACM までの期間	ACM 数 (%)		37 (33.9)	73 (33.3)	37 (34.6)	72 (35.0)
		50 週時の推定生存率 [95%CI] ^{b)}		0.71 [0.61, 0.79]	0.75 [0.68, 0.80]	0.70 [0.61, 0.78]	0.74 [0.67, 0.79]
		ハザード比 [95%CI] ^{c)}		1.02 [0.68, 1.52]		1.07 [0.72, 1.60]	
	CVH 頻度	CVH 発現例数 (%)		35 (32.1)	60 (27.4)	34 (31.8)	58 (28.2)
		CVH 発現件数		54	112	53	106
		1 年あたりの CVH 頻度 [95%CI] ^{d)}		0.76 [0.43, 1.34]	0.66 [0.44, 0.98]	0.73 [0.41, 1.29]	0.64 [0.43, 0.97]
		発現率比 [95%CI] ^{d)}		0.87 [0.46, 1.65]		0.88 [0.46, 1.66]	

心移植及び左室補助人工心臓植込みは死亡として扱われた

a) 試験、地域、ベースライン時のダラツマブ併用の有無を層とし、ACM までの期間、CVH 頻度の順に階層的に対比較するとし、点推定値及び信頼区間は層別 Win Ratio、p 値は FS 法により算出²⁹⁾

b) Kaplan-Meier 法により算出

c) 試験、地域、ベースライン時のダラツマブ併用の有無を説明変数とした Cox 比例ハザードモデルにより算出

d) 試験、投与群、地域、ベースライン時のダラツマブ併用の有無を説明変数、各参加者の追跡期間の自然対数変換値をオフセット項とした負の二項回帰モデルにより算出

κ 型の部分集団において群間に偏りが認められた背景因子及び有効性の結果に影響を及ぼした可能性のある因子に対して、群間の偏りを調整した IPTW 法による解析を、κ 型の部分集団で早期に盲検解除された参加者を ITT 集団から除外した集団に対して実施したところ、除外しない場合と同様の結果であった (調整後の ACM までの期間のハザード比及び CVH 頻度の発現率比 (点推定値 [95%CI]) は 0.37

[0.18, 0.78] 及び 0.25 [0.08, 0.83])。

その他、主な副次評価項目や臓器奏効（心臓、腎臓、肝臓）においても、早期に盲検解除された参加者を ITT 集団から除外した集団に対する解析は除外前と同様の結果であった。

上記①～⑤の検討から、CARES 試験の全体集団において期待する結果が得られなかった主な要因は、結果的に本薬の治療効果が認められなかった λ 型の患者が参加者の約 81%を占めたことであると考えられる。なお、臨床試験開始時には、非臨床薬理試験で認められた本薬の λ 型線維と κ 型線維への親和性の差は、臨床試験での用法・用量及び投与期間であれば有効性へ影響を及ぼさない程度のものであると考えていたが、想定に反し、全身性 AL アミロイドーシス患者の λ 型線維に対しては十分な親和性が得られなかったことにより、病型間で本薬の有効性に差異が認められたものとする。一方で、本薬の有効性が検証されたと解釈できる状況ではないものの、本薬の κ 型の全身性 AL アミロイドーシスに対する有効性が示唆されており、本薬の非臨床薬理試験成績（3.1.1.1 及び 3.1.1.2 参照）からも支持されていることも踏まえると、一定の合理性があると考ええる。

以上に加え、 κ 型の全身性 AL アミロイドーシス患者数は極めて限られており、当該患者を対象とした新たな検証的試験の実施には相当の期間を要することが想定⁴³⁾され現実的ではないこと、現時点において全身性 AL アミロイドーシスに対して DCyBorD 療法以外に確立した治療はないこと、CARES 試験の対象患者は予後不良であり、当該患者における新たな治療選択肢が求められていることを踏まえると、本薬を治療選択肢として提供する意義はあると考ええる。

機構は、以下のように考える。

以下の点を踏まえると、CARES 試験における κ 型の部分集団解析結果に基づき本薬の有効性について明確に結論付けることには限界があり、本来であれば、CARES 試験の成績を踏まえ、 κ 型の全身性 AL アミロイドーシス患者を対象とした本薬の有効性及び安全性を確認するための新たな検証的試験を実施すべきである。

- 主要評価項目である「ACM までの期間と CVH 頻度の階層的複合エンドポイント」について、全体集団の解析結果では本薬の有効性は検証されていないこと。
- 例数が限られていることから治療効果の推定に不確実性が大きいこと。
- 割付因子として病型が設定されていないことから κ 型の部分集団内で群間の比較可能性が担保されていないこと。
- κ 型の部分集団解析を対象とした事前仮説が設定されておらず、当該仮説を検証する計画とされていないことから、結果にバイアスが含まれる可能性があること。

しかしながら、（i）全身性 AL アミロイドーシスの患者のうち、 κ 型の患者数は極めて限られており、当該患者を対象とした検証的試験を改めて実施することは困難である又は実施するために相当の期間を要する旨の申請者の説明は理解可能であること、（ii）CARES 試験の対象患者の予後が不良であること等を考慮すると、CARES 試験の病型別の部分集団解析の結果に基づき有効性の評価を行うことは

⁴³⁾ ACM までの期間を主要評価項目としたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較を実施する場合、CARES 試験の κ 型患者の結果に基づき ACM までの期間を対象にプラセボ群に対する本薬群のハザード比を 0.4 と仮定し、追跡調査期間を最終症例の無作為化から 18 カ月以上、割付比を 1:1 として、有意水準片側 0.025 のもとで検出力 80%を確保するには 38 件の ACM 数、約 66 例の κ 型患者が必要と見込まれ、CARES 試験における κ 型の患者の登録状況を踏まえると組入れに約 33 カ月、18 カ月の追跡調査期間等も考慮すると、試験実施に約 5 年を要すると想定された。

やむを得ないものとする。

上述のとおり、κ 型の部分集団解析結果に基づき本薬の有効性について明確に結論付けることには限界があるものの、以下の点を踏まえると、CARES 試験において示された κ 型の集団の結果は、本薬の一定の有効性を示唆するものとする。

- κ 型の部分集団における主要評価項目、副次評価項目及びその他の有効性評価項目の本薬群の結果は一貫してプラセボ群と比較して良好な傾向であったこと。
- κ 型の部分集団で群間の背景因子を調整した結果、調整前と同様の解析結果が得られたこと。
- 日本人集団においても有効性を否定するような結果ではなかったこと。
- 非臨床薬理における検討から本薬の有効性は λ 型と比較して κ 型に対して高い可能性が示されていること (3.R.1 参照)。
- 早期に盲検解除された参加者を ITT 集団から除外した結果、除外前と同様の解析結果が得られたこと。

なお、得られた結果を踏まえた本薬の臨床的意義については、本薬の安全性の結果、対象疾患の特性等も踏まえて検討する必要があることから、「7.R.4 臨床的位置付け、投与対象について」において議論する。

本薬の有効性及び臨床的意義については、専門協議における議論を踏まえて最終的に判断する。

7.R.3 安全性について

機構は、提出された資料及び 7.R.3.1～7.R.3.3 の検討より、全身性 AL アミロイドーシスに対する本薬の安全性について、現時点までに得られている安全性成績を踏まえると、注意喚起を遵守すれば本薬の安全性は管理可能と考える。ただし、κ 型の全身性 AL アミロイドーシス患者における安全性については、臨床試験における検討が十分とは言えないことから、製造販売後調査等において引き続き情報収集する必要があると考える。

7.R.3.1 有害事象の概要

申請者は、本薬の安全性について、CARES 試験の安全性成績に基づき以下のように説明した。

CARES 試験における有害事象の発現状況の概略は表 38 のとおりであり、いずれの投与群においても有害事象が全例に認められた。副作用、死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、重篤な副作用及び投与中止に至った有害事象のいずれの発現割合についても、本薬群及びプラセボ群で明らかな差異は認められなかった。また、日本人集団における有害事象の発現状況の概略についても、例数は限られるものの、全体集団と明らかに異なる傾向は認められなかった (表 38)。

死亡に至った有害事象は、プラセボ群で 30.6% (41/134 例)、本薬群で 27.7% (75/271 例) に認められ、いずれかの群で 2%以上に認められた事象は、心停止 (プラセボ群 3.7% (5/134 例)、本薬群 4.8% (13/271 例)、以下同順)、心不全 (8.2% (11/134 例)、4.1% (11/271 例))、原発性アミロイドーシス (1.5% (2/134 例)、2.2% (6/271 例)) 及び敗血症 (2.2% (3/134 例)、0.7% (2/271 例)) であった。死亡に至った有害事象のうち、敗血症、心停止、回腸穿孔、骨髄抑制及び多臓器機能不全症候群各 1 例は本薬の副作用とされた。日本人集団における死亡に至った有害事象は、プラセボ群 14.3% (1/7 例：心不全 1 例) 及び本薬群 30.0% (3/10 例：心不全、心停止及び原発性アミロイドーシス各 1 例) に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

全体集団のいずれかの群で 10.0%以上又は日本人集団のいずれかの群で 2 例以上に認められた有害事

象及び副作用は表 39 及び表 40 のとおりであり、有害事象、副作用のいずれにおいても、投与群間で臨床問題となるような差異は認められず、認められた事象の大部分は、原疾患に伴うもの又は併用された異常形質細胞を標的とした既存治療薬（ダラツムマブ、シクロホスファミド、ボルテゾミブ、デキサメタゾン等）の使用時に認められる事象であった。

CARES 試験における病型別の有害事象の発現状況の概略は表 52 のとおりであり、病型間で臨床問題となるような差異は認められなかった。CARES 試験の日本人集団における病型別の有害事象の発現状況の概略は表 53 のとおりであり、日本人の例数は極めて限られているため比較には限界があるが、全体集団と明らかに異なる傾向は認められなかった。

表 52 病型別の有害事象の発現状況（CARES 試験、安全性解析対象集団）

	κ 型		λ 型	
	プラセボ群 (24 例)	本薬群 (48 例)	プラセボ群 (109 例)	本薬群 (219 例)
投与期間（中央値〔範囲〕）	11.8 [0.0, 43.1] カ月	22.3 [0.0, 47.2] カ月	21.9 [0.0, 47.2] カ月	21.0 [0.0, 49.3] カ月
有害事象	100 (24)	100 (48)	100 (109)	100 (219)
副作用	66.7 (16)	58.3 (28)	63.3 (69)	57.1 (125)
死亡に至った有害事象	54.2 (13)	27.1 (13)	25.7 (28)	27.4 (60)
重篤な有害事象	83.3 (20)	79.2 (38)	73.4 (80)	74.9 (164)
重篤な副作用	8.3 (2)	10.4 (5)	15.6 (17)	16.9 (37)
投与中止に至った有害事象	8.3 (2)	6.3 (3)	11.0 (12)	14.2 (31)

発現割合％（例数）

表 53 日本人集団における病型別の有害事象の発現状況（CARES 試験、安全性解析対象集団）

	κ 型		λ 型	
	プラセボ群 (1 例)	本薬群 (2 例)	プラセボ群 (6 例)	本薬群 (8 例)
投与期間（中央値〔範囲〕 ^{a)} ）	7.2 カ月	0.7、41.7 カ月	32.7 [1.2, 44.0] カ月	13.8 [0.5, 41.7] カ月
全有害事象	100 (1)	100 (2)	100 (6)	100 (8)
副作用	100 (1)	100 (2)	33.3 (2)	50.0 (4)
死亡に至った有害事象	100 (1)	50.0 (1)	0	25.0 (2)
重篤な有害事象	100 (1)	100 (2)	66.7 (4)	62.5 (5)
重篤な副作用	0	0	16.7 (1)	0
投与中止に至った有害事象	0	50.0 (1)	0	12.5 (1)

発現割合％（例数）

a) 2 例以下の場合は個別値

κ 型の集団において認められた死亡に至った有害事象のうち、いずれかの群で 2 例以上に認められた事象は、心不全（プラセボ群 25.0% 〈6/24 例〉、本薬群 6.3% 〈3/48 例〉、以下同順）及び心停止（8.3% 〈2/24 例〉、2.1% 〈1/48 例〉）であった。死亡に至った有害事象のうち、プラセボ群の心アミロイドーシス 1 例は副作用とされた。λ 型の集団において認められた死亡に至った有害事象のうち、いずれかの群で 2 例以上に認められた事象は、心停止（プラセボ群 2.8% 〈3/109 例〉、本薬群 5.5% 〈12/219 例〉、以下同順）、心不全（4.6% 〈5/109 例〉、3.7% 〈8/219 例〉）、原発性アミロイドーシス（1.8% 〈2/109 例〉、2.3% 〈5/219 例〉）、敗血症性ショック（1.8% 〈2/109 例〉、1.8% 〈4/219 例〉）、多臓器機能不全症候群（0%、1.8% 〈4/219 例〉）、アミロイドーシス（0%、1.8% 〈4/219 例〉）、心アミロイドーシス（0%、1.4% 〈3/219 例〉）、敗血症（1.8% 〈2/109 例〉、0.9% 〈2/219 例〉）、心突然死（0.9% 〈1/109 例〉、0.9% 〈2/219 例〉）、呼吸不全（0%、0.9% 〈2/219 例〉）及び突然死（1.8% 〈2/109 例〉、0.5% 〈1/219 例〉）であった。死亡に至った有害事象のうち、プラセボ群の突然死及び心停止各 1 例並びに本薬群の敗血症、心停止、回腸穿孔及び骨髄抑制各 1 例は副作用とされた。

病型別のいずれかの群で 10.0%以上に認められた有害事象は表 54 のとおりであった。失神、低ナトリ

ウム血症、うっ血性心不全及び筋力低下については、λ 型の集団では投与群間で発現状況の明らかな差異は認められていない一方で、κ 型の集団ではプラセボ群と比較し本薬群で発現割合が高い傾向が認められた。κ 型の検討例数は限られているため比較には限界があり、また、いずれも原疾患に伴う事象と考えられ、本薬群で認められたこれらの事象の大部分（失神：9/11 例、低ナトリウム血症、うっ血性心不全及び筋力低下：全例）は治験薬との因果関係が否定されている。その他の事象についても、病型間で臨床上問題となるような差異は認められなかった。

以上を踏まえ、病型間で本薬の安全性プロファイルに違いはないと考える。

表 54 病型別のいずれかの群で 10%以上に認められた有害事象
(CARES 試験 安全性解析対象集団)

	κ 型		λ 型	
	プラセボ群 (24 例)	本薬群 (48 例)	プラセボ群 (109 例)	本薬群 (219 例)
下痢	33.3 (8)	35.4 (17)	43.1 (47)	40.6 (89)
末梢性浮腫	41.7 (10)	33.3 (16)	36.7 (40)	39.3 (86)
悪心	50.0 (12)	31.3 (15)	27.5 (30)	34.2 (75)
便秘	45.8 (11)	31.3 (15)	35.8 (39)	34.7 (76)
低血圧	33.3 (8)	29.2 (14)	21.1 (23)	26.5 (58)
COVID-19	25.0 (6)	27.1 (13)	23.9 (26)	30.1 (66)
上気道感染	16.7 (4)	25.0 (12)	17.4 (19)	19.6 (43)
不眠症	16.7 (4)	25.0 (12)	21.1 (23)	18.7 (41)
疲労	29.2 (7)	22.9 (11)	23.9 (26)	21.9 (48)
貧血	20.8 (5)	22.9 (11)	22.0 (24)	24.7 (54)
失神	4.2 (1)	22.9 (11)	12.8 (14)	12.8 (28)
呼吸困難	20.8 (5)	20.8 (10)	23.9 (26)	24.7 (54)
嘔吐	29.2 (7)	18.8 (9)	17.4 (19)	22.4 (49)
咳嗽	25.0 (6)	18.8 (9)	24.8 (27)	24.7 (54)
浮動性めまい	16.7 (4)	18.8 (9)	24.8 (27)	24.7 (54)
食欲減退	29.2 (7)	16.7 (8)	12.8 (14)	16.4 (36)
肺炎	12.5 (3)	16.7 (8)	12.8 (14)	25.6 (56)
転倒	12.5 (3)	16.7 (8)	18.3 (20)	16.0 (35)
低カリウム血症	33.3 (8)	14.6 (7)	22.0 (24)	17.8 (39)
心房細動	12.5 (3)	14.6 (7)	14.7 (16)	10.5 (23)
背部痛	12.5 (3)	14.6 (7)	15.6 (17)	13.7 (30)
味覚不全	12.5 (3)	14.6 (7)	15.6 (17)	11.9 (26)
発熱	8.3 (2)	14.6 (7)	10.1 (11)	15.5 (34)
起立性低血圧	8.3 (2)	14.6 (7)	4.6 (5)	6.8 (15)
低ナトリウム血症	0	14.6 (7)	12.8 (14)	11.9 (26)
胸水	12.5 (3)	12.5 (6)	10.1 (11)	13.7 (30)
血小板数減少	8.3 (2)	12.5 (6)	8.3 (9)	8.2 (18)
うっ血性心不全	0	12.5 (6)	1.8 (2)	4.1 (9)
心不全	25.0 (6)	10.4 (5)	24.8 (27)	21.0 (46)
尿路感染	25.0 (6)	10.4 (5)	15.6 (17)	9.6 (21)
体重減少	20.8 (5)	10.4 (5)	11.9 (13)	11.0 (24)
斑状丘疹状皮疹	20.8 (5)	10.4 (5)	9.2 (10)	6.8 (15)
関節痛	16.7 (4)	10.4 (5)	14.7 (16)	13.7 (30)
好中球減少症	12.5 (3)	10.4 (5)	5.5 (6)	6.8 (15)
血中クレアチニン増加	12.5 (3)	10.4 (5)	16.5 (18)	13.7 (30)
腹痛	12.5 (3)	10.4 (5)	15.6 (17)	16.0 (35)
末梢性感覚ニューロパチー	8.3 (2)	10.4 (5)	11.9 (13)	10.5 (23)
非心臓性胸痛	4.2 (1)	10.4 (5)	3.7 (4)	5.0 (11)
筋力低下	0	10.4 (5)	5.5 (6)	6.8 (15)
急性腎障害	20.8 (5)	8.3 (4)	18.3 (20)	11.4 (25)
血小板減少症	12.5 (3)	8.3 (4)	8.3 (9)	9.6 (21)
無力症	12.5 (3)	8.3 (4)	11.9 (13)	12.8 (28)
頭痛	20.8 (5)	6.3 (3)	14.7 (16)	14.6 (32)
腹部膨満	16.7 (4)	6.3 (3)	11.9 (13)	7.3 (16)
末梢性ニューロパチー	16.7 (4)	6.3 (3)	8.3 (9)	10.5 (23)
そう痒症	12.5 (3)	6.3 (3)	13.8 (15)	11.9 (26)
筋痙攣	8.3 (2)	6.3 (3)	11.0 (12)	11.0 (24)
挫傷	8.3 (2)	6.3 (3)	11.0 (12)	8.7 (19)
慢性腎臓病	4.2 (1)	6.3 (3)	11.9 (13)	6.4 (14)
高尿酸血症	8.3 (2)	4.2 (2)	0.9 (1)	10.0 (22)
四肢痛	8.3 (2)	4.2 (2)	9.2 (10)	13.7 (30)
錯感覚	8.3 (2)	4.2 (2)	10.1 (11)	10.0 (22)
動悸	12.5 (3)	2.1 (1)	8.3 (9)	8.7 (19)
痔核	12.5 (3)	2.1 (1)	4.6 (5)	5.9 (13)
筋骨格系胸痛	12.5 (3)	2.1 (1)	4.6 (5)	5.5 (12)
発疹	8.3 (2)	2.1 (1)	9.2 (10)	16.0 (35)
ウイルス性上気道感染	12.5 (3)	0	1.8 (2)	0.9 (2)
発声障害	12.5 (3)	0	2.8 (3)	2.7 (6)

MedDRA/J ver. 28.0、発現割合% (例数)

CARES 試験における投与期間別の有害事象の発現状況は表 55 のとおりであった。全有害事象、副作用、死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、重篤な副作用、投与中止に至った有害事象のいずれも、投与開始早期に発現割合が高い傾向が認められたが、各事象の発現状況はプラセボ群及び本薬群で同様に推移しており、投与開始早期に多く認められた事象は下痢、末梢性浮腫、悪心、低血圧、貧血等の試験全体で多く認められている事象であった（表 39）。CARES 試験では治験薬投与開始の 2 週間前から 7 日後までに異常形質細胞を標的とした薬物療法（ダラツムマブ、シクロホスファミド、ボルテゾミブ、デキサメタゾン等）を開始する規定であったことも踏まえ（7.2.1 及び 7.2.2 参照）、投与開始早期に各事象の発現割合が高い傾向が認められた要因としては、既存治療薬による治療開始の影響が考えられる。また、本薬の投与期間の長期化に伴い、単位期間あたりの有害事象の発現割合が増加する傾向は認められず、特定の有害事象の発現割合が増加する傾向も認められなかった。

表 55 投与期間別の有害事象の発現状況（CARES 試験、安全性解析対象集団）

		0-12 週	13-25 週	26-38 週	39-52 週	全期間
有害事象	プラセボ群	99.3 (133/134)	87.5 (98/112)	78.4 (80/102)	68.5 (63/92)	100 (134/134)
	本薬群	98.9 (268/271)	87.8 (202/230)	78.3 (162/207)	75.6 (146/193)	100 (271/271)
副作用	プラセボ群	53.0 (71/134)	26.8 (30/112)	25.5 (26/102)	10.9 (10/92)	63.4 (85/134)
	本薬群	45.4 (123/271)	29.1 (67/230)	22.2 (46/207)	18.1 (35/193)	57.6 (156/271)
死亡に至った有害事象	プラセボ群	16.4 (22/134)	4.5 (5/112)	5.9 (6/102)	5.4 (5/92)	30.6 (41/134)
	本薬群	14.0 (38/271)	6.1 (14/230)	2.9 (6/207)	1.0 (2/193)	27.7 (75/271)
重篤な有害事象	プラセボ群	50.7 (68/134)	28.6 (32/112)	15.7 (16/102)	15.2 (14/92)	75.4 (101/134)
	本薬群	48.7 (132/271)	30.0 (69/230)	17.9 (37/207)	14.5 (28/193)	75.6 (205/271)
重篤な副作用	プラセボ群	10.4 (14/134)	3.6 (4/112)	1.0 (1/102)	1.1 (1/92)	14.2 (19/134)
	本薬群	7.4 (20/271)	5.2 (12/230)	3.4 (7/207)	3.1 (6/193)	16.2 (44/271)
投与中止に至った有害事象	プラセボ群	6.7 (9/134)	1.8 (2/112)	2.0 (2/102)	0	10.4 (14/134)
	本薬群	3.3 (9/271)	2.6 (6/230)	1.9 (4/207)	2.1 (4/193)	13.3 (36/271)

発現割合%（例数）

本薬の臨床試験では、治験薬投与開始時に異常形質細胞を標的とした薬物療法（ダラツムマブ、シクロホスファミド、ボルテゾミブ、デキサメタゾン等）の併用を規定したが（7.1.1、7.2.1 及び 7.2.2 参照）、CARES 試験では、併用療法中止の判断等は治験責任医師の裁量で行われたことから、上記併用薬の最終投与日から 140 日⁴⁴⁾以上経過した本薬投与例（併用療法終了後の本薬投与例）のデータに基づき、本薬単独投与時の安全性評価を行った。併用療法終了後の本薬投与例における有害事象の発現状況の概略は表 56 のとおりであり、検討例数は限られているが、投与群間で明確な差異は認められなかった。有害事象の内訳についても、併用療法終了後の本薬投与例で多く認められた事象は、上気道感染、咳嗽、COVID-19、呼吸困難等の CARES 試験全体で多く認められた事象であった（表 39）。

表 56 併用療法終了後の本薬投与例における有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	プラセボ群 (26 例)	本薬群 (59 例)
有害事象	80.8 (21)	79.7 (47)
副作用	19.2 (5)	16.9 (10)
死亡に至った有害事象	3.8 (1)	6.8 (4)
重篤な有害事象	26.9 (7)	27.1 (16)
重篤な副作用	0	5.1 (3)
投与中止に至った有害事象	3.8 (1)	0

発現割合%（例数）

⁴⁴⁾ ダラツムマブ、シクロホスファミド、ボルテゾミブ及びデキサメタゾンの中で半減期が最も長い、ダラツムマブの半減期の 5 倍の期間

機構は、以下のように考える。

CARES 試験において、いずれの投与群でも有害事象が全例に認められ、副作用、重篤な有害事象等も一定数認められたものの、有害事象、副作用、死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、重篤な副作用、投与中止に至った有害事象のいずれについても、本薬群とプラセボ群との間で発現割合に明らかな差異は認められておらず、認められた事象の多くは、原疾患に伴うもの又は併用された異常形質細胞を標的とした既存治療薬（ダラツムマブ、シクロホスファミド、ボルテゾミブ、デキサメタゾン等）の副作用として既知の事象であった。投与期間別の有害事象の発現状況については、全有害事象、副作用、死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、重篤な副作用、投与中止に至った有害事象のいずれも投与開始早期に発現割合が高い傾向が認められたものの、プラセボ群における各事象の発現割合も同様の推移であり、また本薬の投与期間の長期化に伴って有害事象の発現割合が増加する傾向や、特定の時期に多発する事象は認められていない。また、日本人集団での安全性については、例数が非常に限られており結果の解釈には限界があるものの、現時点で得られている結果から、CARES 試験の全体集団と比較して日本人の安全性が懸念されるような傾向は認められていない。

以上より、全身性 AL アミロイドーシス患者に対する本薬の安全性について、CARES 試験の成績から大きな問題は認められていないと考える。ただし、以下の点等を考慮すると、κ 型の全身性 AL アミロイドーシス患者における安全性については、引き続き情報収集することが適切と考える（7.R.7 参照）。

- CARES 試験の結果から病型間で本薬の安全性プロファイルに差異は認められていないものの、CARES 試験に組み入れられた κ 型の患者数が限られており、本薬の作用機序を踏まえると、臓器等に沈着したアミロイド線維の種類の違い（κ 型、λ 型）が本薬の有害作用に影響を及ぼす可能性は否定できないこと。
- 全身性 AL アミロイドーシスではアミロイド沈着が多臓器に認められることから、実臨床においては、臨床試験に組み入れられた患者とアミロイド沈着の分布が異なる患者に投与される可能性があること。

7.R.3.2 患者背景別の安全性について

申請者は、患者背景別の安全性について、以下のように説明した。

CARES 試験における主な患者背景（病型を除く）別の有害事象の発現状況は表 57 のとおりであり、いずれの各部分集団においても有害事象及び重篤な有害事象の発現状況に明らかな差異は認められなかった。

表 57 患者背景別の有害事象の概要（CARES 試験、安全性解析対象集団）

		プラセボ群		本薬群	
		有害事象	重篤な有害事象	有害事象	重篤な有害事象
性別	男性	100 (87/87)	75.9 (66/87)	100 (183/183)	77.6 (142/183)
	女性	100 (47/47)	74.5 (35/47)	100 (88/88)	71.6 (63/88)
年齢	中央値 (67 歳) 未満	100 (55/55)	70.9 (39/55)	100 (140/140)	70.7 (99/140)
	中央値 (67 歳) 以上	100 (79/79)	78.5 (62/79)	100 (131/131)	80.9 (106/131)
人種	白人	100 (92/92)	75.0 (69/92)	100 (183/183)	73.8 (135/183)
	アジア人	100 (14/14)	78.6 (11/14)	100 (43/43)	79.1 (34/43)
	その他	100 (28/28)	75.0 (21/28)	100 (45/45)	80.0 (36/45)
ベースラインの NYHA 分類	Class II 以下	100 (78/78)	70.5 (55/78)	100 (183/183)	71.0 (130/183)
	Class III 以上	100 (45/45)	82.2 (37/45)	100 (72/72)	88.9 (64/72)

発現割合% (例数)

機構は、現在までに得られている試験成績からは、特定の患者背景における明らかな安全性の懸念は

認められていないと考える。

7.R.3.3 注目すべき有害事象

申請者は、本薬が抗体製剤であること等を踏まえ、本薬の注目すべき有害事象として、注入に伴う反応及び免疫原性について、以下のように説明した。

7.R.3.3.1 注入に伴う反応

申請者は、本薬の注入に伴う反応について、以下のように説明した。

本薬は抗体製剤であることから、臨床試験では、注入に伴う反応の発現リスクを軽減するために、モノクローナル抗体製剤で採用されている標準的な注入速度で点滴静注されるよう約2時間かけて本薬を投与することと規定し（7.1.1、7.2.1 及び 7.2.2 参照）、ジフェンヒドラミン等の抗ヒスタミン薬又はアセトアミノフェンによる予防投与も各治験実施医療機関の標準的な治療方針に基づき実施可能とした。

上記の規定で治験薬投与が行われた CARES 試験における注入に伴う反応⁴⁵⁾の発現状況は表 58 のとおりであり、全ての注入に伴う反応及び副作用とされた注入に伴う反応については投与群間で発現状況に明らかな差異は認められず、重篤な事象は認められなかった。Grade 3 以上の注入に伴う反応（2 例：いずれも Grade 3）及び投与中止に至った注入に伴う反応（1 例：Grade 3 の注入に伴う反応の発現例と同一症例）は本薬群のみで認められ、このうち Grade 3 以上かつ投与中止に至った 1 例が副作用とされたが、抗ヒスタミン薬、ステロイド等の標準的な薬物治療により回復している。

以上より、CARES 試験における注入に伴う反応の発現例は限られており、重篤例は認められておらず、投与中止に至った症例は認められたものの、非重篤かつ標準的な薬物治療により回復していることから、臨床試験に準じ2時間以上かけて点滴静注する旨を添付文書で注意喚起することで、本薬の注入に伴う反応のリスクは臨床上に管理可能と考える。

表 58 注入に伴う反応の発現状況（CARES 試験、安全性解析対象集団）

	プラセボ群 (134 例)	本薬群 (271 例)
注入に伴う反応	14.2 (19)	17.0 (46)
副作用とされた注入に伴う反応	6.7 (9)	5.9 (16)
Grade 3 以上の注入に伴う反応	0	0.7 (2)
重篤な注入に伴う反応	0	0
投与中止に至った注入に伴う反応	0	0.4 (1)

発現割合% (例数)

なお、CARES 試験において、過敏症及びアナフィラキシー⁴⁶⁾は、プラセボ群で 26.9% (36/134 例)、本薬群で 32.8% (89/271 例) に認められ、このうち副作用とされた事象はプラセボ群で 11.9% (16/134 例)、本薬群で 10.0% (27/271 例) に認められた。重篤な過敏症及びアナフィラキシーはプラセボ群で 1 例（そう痒性皮疹）、本薬群で 2 例（発疹、循環虚脱各 1 例）に認められ、このうち本薬群の 2 例は副作用とされたが、いずれも本薬の投与中止には至らず、一般的な対症療法（発疹：ステロイド外用薬、循環虚脱：等張性輸液）により回復している。注入に伴う反応以外も含めた過敏症及びアナフィラキシーのリスクについては、投与群間で過敏症及びアナフィラキシーの発現状況に明らかな差異は認められていないこと等も踏まえ、特段の注意喚起は不要と考える。

⁴⁵⁾ MedDRA 標準検索式で「過敏症（狭域）」及び「アナフィラキシー反応（狭域）」に該当する事象（MedDRA 高位語「注入部位反応」及び「投与部位反応 NEC」に該当する事象は除く）のうち、治験薬投与後 24 時間以内に発現した事象

⁴⁶⁾ MedDRA 標準検索式で「過敏症（狭域）」及び「アナフィラキシー反応（狭域）」に該当する事象

機構は、以下のように考える。

注入に伴う反応について、CARES 試験における発現状況を踏まえると、現時点で本薬のベネフィットを大きく損なうほどの安全性上の懸念は認められていないものの、より早い注入速度で投与した場合の注入に伴う反応の発現状況は不明であること、CARES 試験において投与中止に至った注入に伴う反応も副作用として認められていること等を踏まえると、本薬投与時には注入に伴う反応の発現について十分注意する旨及び、本薬は 2 時間以上かけて点滴静注する旨を添付文書において注意喚起するとの申請者の方針は適切であり、臨床試験での規定を踏まえ、抗ヒスタミン薬、解熱鎮痛剤等の前投与を考慮する旨も注意喚起することが適切と考える。

また、本薬は抗体製剤であり、重篤な過敏症が発現する可能性は否定できず、臨床試験においても重篤な過敏症が副作用として認められていること等を踏まえると、添付文書において重篤な過敏症が発現する可能性があること、及び本薬投与時には観察を十分に行い、当該事象が認められた場合には適切な処置を行う旨を注意喚起する必要がある。

7.R.3.3.2 免疫原性

申請者は、本薬の免疫原性について以下のように説明した。

CARES 試験における ADA の発現割合は、本薬群で 5.0% (13/259 例)、プラセボ群で 1.6% (2/125 例) であり、このうち本薬群 8 例、プラセボ群 1 例で中和抗体が検出された (6.2.3 参照)。

ADA が本薬の安全性に及ぼす影響について、CARES 試験の本薬群における注射部位反応は、ADA 陽性例で 0% (0/13 例)、ADA 陰性例で 1.2% (3/246 例)、注射関連反応は ADA 陽性例で 0% (0/13 例)、ADA 陰性例で 3.7% (9/246)、過敏症及びアナフィラキシーは ADA 陽性例で 15.4% (2/13 例、中和抗体陽性例では 25.0% (2/8 例))、ADA 陰性例で 35.4% (87/246 例) に認められ、ADA 陽性例が限られているため結果の解釈には限界があるが、ADA に関連すると考えられる事象の発現割合が ADA 陰性例と比較し ADA 陽性例で高い傾向は認められなかった。

ADA が本薬の有効性に及ぼす影響について、CARES 試験の κ 型の集団の本薬群における ADA 有無別の ACM 発現割合 (例数) は ADA 陽性例で 50.0% (5/10 例、中和抗体陽性例では 71.4% (5/7 例))、ADA 陰性例で 22.2% (8/36 例)、ADA 有無別の CVH 発現割合 (例数) は ADA 陽性例で 30.0% (3/10 例、中和抗体陽性例では 28.6% (2/7 例))、ADA 陰性例で 33.3% (12/36 例) であった。ADA 陽性の例数が限られており、また、ADA 陽性例で認められた ACM 5 例のうち 4 例は本薬の生存期間への効果が期待される時期よりも早期に死亡しているため結果解釈には限界があるが、CVH 発現割合については、ADA の有無により大きな差異は認められなかった。

以上のとおり、ADA 陽性例の例数が限られているため ADA の安全性及び有効性への影響を明確に結論付けることはできないものの、現時点で ADA の有無による安全性及び有効性への明らかな影響は認められておらず、本薬の免疫原性が臨床的に問題となる懸念は認められていないと考える。

機構は、臨床試験における ADA についての検討例数が限られていることに留意する必要があるが、CARES 試験の結果から、現時点で ADA が本薬の有効性及び安全性に大きく影響する傾向は認められていないと考える。

7.R.4 臨床的位置付け、投与対象について

申請者は、全身性 AL アミロイドーシスの治療において想定される本薬の臨床的位置付けについて、以下のように説明した。

現在、国内外の診療ガイドラインでは、ダラツムマブ及びボルヒアルロニダーゼ アルファ（遺伝子組換え）の配合剤、シクロホスファミド、ボルテゾミブ及びデキサメタゾンの 4 剤を併用する DCyBorD 療法が、全身性 AL アミロイドーシスに対する標準的治療と位置付けられている（アミロイドーシス診療ガイドライン 2025 等）。しかしながら、DCyBorD 療法を受けた患者でも一定数完全奏効が得られないことが報告されており、新たな治療選択肢が求められている。また、DCyBorD 療法は、異常形質細胞の増殖を抑制し、単クローン性の免疫グロブリン産生を抑制する血液学的効果を有するが、既に沈着したアミロイドの除去を促進する作用は有していない一方で、本薬は、軽鎖由来のアミロイド線維に特異的に結合し、ADCP により臓器に沈着したアミロイド線維の除去することで臓器障害を改善することが期待されている。

CARES 試験において、全体集団では本薬の有効性が示されなかったものの、有効性に関する病型別の部分集団解析の結果、κ 型の集団で本薬の有効性が示唆される結果が得られた（7.R.2 参照）。安全性については、CARES 試験の結果、プラセボ群と比較し本薬群で問題となる傾向は認められなかった（7.R.3 参照）ことに加え、全身性 AL アミロイドーシスにおいて新たな治療選択肢が望まれている現状を踏まえると、CARES 試験の対象患者に対して DCyBorD 療法等と併用する治療選択肢として本薬を位置付けることは可能と考える。

また、CARES 試験では Mayo Stage IIIa 又は IIIb の心病変を有する全身性 AL アミロイドーシス患者を対象としたが、以下の点を踏まえると、本薬は Mayo Stage IIIa 又は IIIb 以外の κ 型の患者に対しても有効性が期待でき、安全性についても管理可能であったことから、本薬は治療選択肢となると考える。

- Mayo stage I、II 又は IIIa の全身性 AL アミロイドーシス患者を対象とした 203 試験における以下の結果から、Mayo Stage I 又は II の患者においても κ 型の集団で本薬の効果が示唆され、安全性についても特段の懸念は認められなかった。
 - Mayo Stage I 又は II の患者 21 例（Mayo stage I：2 例、Mayo stage II：19 例）のうち、κ 型の患者は 10 例（Mayo stage I：1 例、Mayo stage II：9 例）、λ 型の患者は 11 例（Mayo stage I：1 例、Mayo stage II：10 例）であった。ベースライン時に Mayo Stage I 又は II と判定された患者（臓器奏効評価対象集団）における病型別の 50 週時の各臓器奏効の達成割合は、心奏効は κ 型 100%（6/6 例）及び λ 型 11.1%（1/9 例）、腎奏効は κ 型 75.0%（3/4 例）及び λ 型 33.3%（1/3 例）、肝奏効は κ 型 100%（1/1 例）及び λ 型 0%（0/2 例）であり、検討例数が極めて限られているため結果の解釈には限界があるものの、κ 型の集団において一定の奏効が認められたこと。
- 本薬の作用機序を考慮すると、心臓以外の臓器においても沈着したアミロイド線維に対して作用することが期待できる。

ただし、本薬の投与対象の選択に際しては、CARES 試験の対象患者や成績を考慮することが重要と考えることから、これらの情報を添付文書の臨床成績の項において情報提供するとともに、当該内容を熟知し、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予定である。

機構は、以下のように考える。

Mayo Stage IIIa 又は IIIb の全身性 AL アミロイドーシス患者を対象とした CARES 試験において、安全性については、現時点までに得られている安全性成績からはプラセボ群と比較し本薬群で問題となるような傾向は認められなかった (7.R.3 参照)。また、本薬の κ 型の全身性 AL アミロイドーシス患者に対して本薬の有効性に関する CARES 試験の結果の解釈には限界があるものの、DCyBorD 療法を含む治療との併用下での本薬の一定の有効性は示唆されていること (7.R.2 参照) に加え、以下の点を踏まえると、全身性 AL アミロイドーシスの診断及び治療に精通している医師が本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で本薬による上乗せ投与の可否を判断することを前提とすれば、アミロイドの沈着が進行し、標準的治療では十分な治療効果が見込めない κ 型の全身性 AL アミロイドーシス患者に対する治療選択肢として本薬を位置付けることに一定の臨床的意義はあると考えるが、専門協議における議論を踏まえて最終的に判断する。

- 全身性 AL アミロイドーシスの予後は、Mayo Clinic staging に基づく病期分類に大きく依存しており、疾患が進行した IIIa 及び IIIb については予後不良であること。
- 全身性 AL アミロイドーシスに対する標準的治療として DCyBorD 療法が確立しているが、当該療法を受けた患者でも一定数完全奏効が得られないことが報告されており (Blood Neoplasia 2025; 2: 100092)、新たな治療選択肢が求められていること。
- DCyBorD 療法を含む既存の治療は、異常形質細胞の増殖を抑制し、単クローン性の免疫グロブリン産生を抑制する血液学的効果を有するものの、既に沈着したアミロイドに対する直接的な作用はないこと。

なお、申請者は、203 試験の Mayo Stage I 又は II の集団における有効性及び安全性の結果等から、Mayo Clinic staging に基づく病期によらず κ 型の全身性 AL アミロイドーシスに対する本薬の有効性が期待できると説明しているものの、検討例数は限られていること、非対照試験の成績から有効性を評価することには限界があること等から、Mayo Stage I 又は II の患者に対する本薬の投与を推奨することは困難と考える。

以上を踏まえた、効能・効果に関する注意喚起の内容については、7.R.5 で検討する。

7.R.5 効能・効果について

申請者は、本薬の効能・効果について、以下のように説明している。

7.R.4 における検討のとおり、本薬は Mayo Clinic staging の心病変に基づく病期分類によらず、 κ 型の全身性 AL アミロイドーシスに対する治療選択肢として位置付けられると考えており、その上で、 κ 型の判定方法及び当該判定方法を踏まえた効能・効果の設定については、以下のように考える。

国内診療ガイドラインでは、全身性 AL アミロイドーシスの病型 (κ 型又は λ 型) は、アミロイド前駆蛋白に対する抗体パネル (抗免疫グロブリン軽鎖抗体等) を用いた免疫組織化学染色により確定するとされており、当該検査で病型の確定が困難な場合は、コンゴーレッド染色陽性部位をレーザーマイクロダイセクションで採取し、LC-MS/MS に基づき判定することとされている (アミロイドーシス診療ガイドライン 2025)。本薬の臨床試験における病型別の部分集団解析では、ベースライン時の κ 型及び λ 型の血清 FLC 濃度を市販の FLC 測定キット⁴⁷⁾ (測定原理: ラテックス比濁法) を用いて中央測定し、 κ 型 FLC 濃度が λ 型 FLC 濃度を上回る場合は κ 型、逆の場合は λ 型と判定した。

⁴⁷⁾ 販売名: FREELITE-TIA2 κ チェーン、FREELITE-TIA2 λ チェーン

上記のとおり、本薬の臨床試験における病型の判定方法は、国内診療ガイドラインに提示されている病型の判定方法とは異なるが⁴⁸⁾、全身性 AL アミロイドーシス患者では、いずれかの FLC がモノクローナルに過剰産生されるため、 κ 型と λ 型の FLC 濃度の差は顕著に表れることから、検査方法や判定基準の差異により病型の判定結果が異なる可能性は低いと考えられる。したがって、病型の判定方法が本薬の有効性及び安全性に及ぼす影響は限定的と考えられることから、本薬の効能・効果や効能・効果に関連する注意において、病型を確認するための検査方法や判定基準等を特定の方法に限定して規定する必要はないと考える。

以上を踏まえ、本薬の申請効能・効果及び効能・効果に関連する注意を以下のように設定した。

[効能・効果（申請者案）]

全身性 AL- κ 型アミロイドーシス

[効能・効果に関連する注意（申請者案）]

- 「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

機構は、申請者の説明及び 7.R.4 における検討を踏まえ、以下のように考える。

全身性 AL アミロイドーシス患者では、いずれかの FLC がモノクローナルに過剰産生されることを踏まえると、病型を確認するための検査方法や判定基準等の差異が本薬の有効性及び安全性に及ぼす影響は限定的とする申請者の説明は理解可能である。その上で、次のように判断した。

- CARES 試験における病型の判定方法は、国内診療ガイドラインにおける病型の診断方法と異なっており、臨床試験において κ 型と判定された集団をより正確に反映できるよう、添付文書で臨床試験における病型の判定方法を情報提供した上で、本薬の効能・効果においては、免疫グロブリン軽鎖が κ 型優位を示す全身性 AL アミロイドーシスが投与対象となる旨が明確となるよう記載することが適切である。
- 本薬の推奨投与対象は、Mayo Stage IIIa 又は IIIb の患者であることから（7.R.4 参照）、CARES 試験に組み入れられた患者の病期及びその臨床試験成績を十分に理解した上で、適応患者を選択する旨を注意喚起することが適切である。
- 本薬の投与対象の選定にあたっては、上記のとおり、有効性が期待できる病型及びその判定方法、臨床試験に組み入れられた患者の病期、臨床試験成績等を踏まえた本薬の臨床的位置付け等に対する十分な理解が必要であり、全身性 AL アミロイドーシスの診断及び治療に精通している医師が、個々の患者で想定されるベネフィットとリスクを慎重に判断し、本薬の適応となる患者を選定することが重要と考えることから、全身性 AL アミロイドーシスの診断及び治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで使用する旨を注意喚起することが適切である。

なお、効能・効果の詳細な記載等については、専門協議における議論を踏まえて最終的に判断する。

⁴⁸⁾ 本薬の臨床試験では全身性 AL アミロイドーシスと確定診断された患者を対象としており、病型診断は治験参加前に各医療機関で実施されていたと考えられるが、治験参加前の病型の判定結果はデータ収集していなかったため、国内診療ガイドラインに基づき病型を確認した場合の判定結果と本薬の臨床試験における病型の判定結果との一致率は不明である。

7.R.6 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た。

① 本薬の用法・用量について

本薬の第 III 相試験（301 試験及び 302 試験）での用法・用量については、Mayo Stage I、II 又は IIIa の全身性 AL アミロイドーシス患者を対象に、本薬の忍容性、安全性等を検討した海外第 II 相試験（203 試験）における以下の結果等を踏まえ、本薬 1,000 mg/m²（最大 2,700 mg）QW 4 回投与後、Q2W 投与と設定した。

- CyBorD 療法併用下で本薬 500 mg/m²、750 mg/m² 又は 1,000 mg/m² QW 投与したときの忍容性、安全性等を検討したパート A において、本薬投与開始後 4 週間の DLT 評価期にいずれの用量でも DLT は認められず、検討用量の範囲で忍容性及び安全性に問題はなかった。また、パート B において、DCyBorD 療法併用下で本薬 1,000 mg/m² QW 4 回投与後、Q2W 投与したときの忍容性及び安全性についても問題は認められなかった（7.1.1 参照）。
- 複数の組織由来の軽鎖への結合能を検討した *in vitro* 薬理試験から、アミロイド線維上の本薬の標的結合部位の 90% 占有に対応する EC₉₀ は 57.8～157.7 µg/mL と推定され、また、Michaelis-Menten 式に基づく EC₉₀ [95%CI] は 36.5 [5, 134] µg/mL と推定された。これらの結果を踏まえて第 III 相試験における本薬の目標 C_{trough} は 130 µg/mL と設定した。203 試験における DLT 評価期間終了時の中間解析結果において、本薬各用量の 2 回投与後の C_{trough}（[最小値, 最大値]）は、500 mg/m² 投与で [73, 141] µg/mL、750 mg/m² 投与で [91, 338] µg/mL、1,000 mg/m² 投与で [281, 351] µg/mL であったことから、患者間の曝露量のばらつきを考慮しても本薬 2 回投与後に目標 C_{trough} を達成できる用量は 1,000 mg/m² と考えた。
- 203 試験の参加者の最大 BSA（2.6 m²）を踏まえ、全身性 AL アミロイドーシス患者の最大 BSA は 2.7 m² 程度と想定されたこと等から、本薬の 1 日最大投与量を 2,700 mg と設定した。

上記のとおり用法・用量を設定した CARES 試験（301 試験及び 302 試験）の結果、κ 型の全身性 AL アミロイドーシスに対する本薬の有効性が期待される結果が得られ（7.R.2 参照）、安全性についても管理可能であった（7.R.3 参照）。

以上を踏まえ、本薬の用法・用量は、CARES 試験（301 試験及び 302 試験）に準じて、以下のとおり設定することとした。また、本薬の注入に伴う反応のリスクを低減するため、2 時間以上かけて点滴静注する旨を添付文書で注意喚起する（7.R.3.3.1 参照）。

[用法・用量（申請者案）]

通常、成人にはアンセラミマブ（遺伝子組換え）として、1 回 1000 mg/m²（体表面積）を 1 週間隔で 4 回点滴静注し、以降は 2 週間隔で点滴静注する。ただし、1 回量は 2700 mg を上限とする。投与間隔は、1 週間間隔及び 2 週間間隔の順で投与する。

（申請時から下線部追加、取消線部削除）

② 併用療法について

第 III 相試験の試験計画時には、全身性 AL アミロイドーシスに対する全身化学療法として CyBorD 療法が推奨されていたこと等を踏まえ、301 試験及び 302 試験では、CyBorD 療法等の異常形質細胞を標的

とした薬物療法（シクロホスファミド、ボルテゾミブ、デキサメタゾン、ダラツムマブ⁴⁹⁾等）の併用下で治験薬を投与することとした（7.R.1 参照）。併用する薬剤の選択や用量変更、併用中止の判断等は治験責任医師の裁量で行うこととし、CyBorD 療法、DCyBorD 療法等のレジメンについても各治験実施医療機関の標準的な治療スケジュールに従うこととした（7.2.1 及び 7.2.2 参照）。

上記のとおり併用療法が規定された CARES 試験（301 試験及び 302 試験）での、κ 型の集団における異常形質細胞を標的とした化学療法の併用状況は表 59 のとおりであり、8 割以上の患者において DCyBorD 療法又は CyBorD 療法が併用されていた。

表 59 κ 型の集団における異常形質細胞を標的とした化学療法の併用状況（CARES 試験）

化学療法 ^{a)}	プラセボ群 (24 例)	本薬群 (48 例)	合計 (72 例)
DCyBorD 療法	66.7 (16)	60.4 (29)	62.5 (45)
CyBorD 療法	20.8 (5)	22.9 (11)	22.2 (16)
ダラツムマブ、ボルテゾミブ及びデキサメタゾンの併用	0	8.3 (4)	5.6 (4)
ダラツムマブ、ボルテゾミブ及びシクロホスファミドの併用	4.2 (1)	2.1 (1)	2.8 (2)
ボルテゾミブ及びデキサメタゾンの併用	4.2 (1)	2.1 (1)	2.8 (2)
ダラツムマブ及びデキサメタゾンの併用	0	2.1 (1)	1.4 (1)
デキサメタゾン単独	0	2.1 (1)	1.4 (1)
ダラツムマブ単独	4.2 (1)	0	1.4 (1)

割合% (例数)

a) 主要評価期に一次治療として 1 回以上施行された化学療法のうち、最も併用薬数が多い療法を集計

CARES 試験の κ 型集団における併用療法別の主要評価項目の結果は表 60 のとおりであり、特に CyBorD 療法及びその他の部分集団の例数が限られており、結果の解釈には限界があるが、いずれの化学療法併用時においても本薬の有効性が否定される結果ではなかった。また、CARES 試験の全体集団における併用療法別の有害事象の発現状況は表 61 のとおりであり、併用する化学療法によって有害事象の発現状況に明らかな差異は認められなかった。

表 60 κ 型の集団における併用療法別の主要評価項目の結果（CARES 試験）

	DCyBorD 療法		CyBorD 療法		その他	
	プラセボ群 (16 例)	本薬群 (29 例)	プラセボ群 (5 例)	本薬群 (11 例)	プラセボ群 (3 例)	本薬群 (8 例)
ACM までの期間と CVH 頻度の 階層的複合エンドポイント ^{a)} (Win Ratio [95%CI])	2.05 [0.81, 5.17]		NE ^{b)}		NE ^{b)}	
ACM 発現割合% (例数)	56.3 (9)	27.6 (8)	60.0 (3)	27.3 (3)	66.7 (2)	50.0 (4)
CVH 発現割合% (例数)	31.3 (5)	34.5 (10)	60.0 (3)	36.5 (4)	66.7 (2)	12.5 (1)

NE：推定不能

心移植及び左室補助人工心臓植込みは死亡として扱われた

a) 試験を層とし、ACM までの期間、CVH 頻度の順に階層的に対比較することとして、点推定値及び信頼区間は層別 Win Ratio により算出²⁹⁾

b) 層とした試験（301 試験、302 試験）のいずれかの群での例数が 2 例を下回ったため、推定不能とされた。

表 61 併用療法別の有害事象の概要（CARES 試験、安全性解析対象集団）

	プラセボ群		本薬群	
	有害事象	重篤な有害事象	有害事象	重篤な有害事象
DCyBorD 療法	100 (100/100)	70.0 (70/100)	100 (193/193)	69.4 (134/193)
CyBorD 療法	100 (18/18)	94.4 (17/18)	100 (51/51)	78.4 (40/51)
その他	100 (16/16)	75.0 (12/16)	96.3 (26/27)	77.8 (21/27)

発現割合% (例数)

現在の全身性 AL アミロイドーシスに対する治療方針では、ダラツムマブ及びボルヒアルロニダーゼ

⁴⁹⁾ ダラツムマブの承認以降、併用可能とされた。

アルファ（遺伝子組換え）の配合剤、シクロホスファミド、ボルテゾミブ及びデキサメタゾンの4剤を併用する DCyBorD 療法が未治療患者に対する標準的治療と位置付けられている（アミロイドーシス診療ガイドライン 2025）。一方で、DCyBorD 療法の承認申請時の主要な臨床試験である ANDROMEDA 試験（N Engl J Med 2021; 385: 46-58）では、極めて予後不良な Mayo Stage IIIb の心病変を有する患者は対象から除外されていたことから、当該患者での有効性及び安全性の成績は得られておらず、全身状態不良な患者や臓器障害が高度な患者に対して DCyBorD 療法を行う場合には、各薬剤の開始時期や用量調節等に留意する必要があるとされている（アミロイドーシス診療ガイドライン 2025）。また、ボルテゾミブが使用できない場合にはメルファラン（全身性 AL アミロイドーシスに対しては国内未承認）及びデキサメタゾンの併用療法が治療選択肢となるとされている（アミロイドーシス診療ガイドライン 2025）。

先に述べたとおり、本薬の臨床試験では、様々な異常形質細胞を標的とした薬物療法が医師判断で併用された上で κ 型の全身性 AL アミロイドーシスに対する有効性・安全性が確認されたことや、以上の全身性 AL アミロイドーシスに対する治療実態等も踏まえると、本薬の用法・用量において併用療法を規定することは、CyBorD 療法を含む化学療法が併用できない患者にとって不利益となる可能性があることから、本薬投与時の併用療法は制限すべきでないと考ええる。ただし、臨床試験における治験薬投与開始時の併用療法の規定については、添付文書において情報提供する予定である。

機構は、以下のように考える。

CARES 試験において、κ 型の全身性 AL アミロイドーシスに対する有効性が示唆され（7.R.2 参照）、安全性は管理可能と考えられたことを踏まえ（7.R.3 参照）、本薬の用法・用量を CARES 試験に準じて、本薬 1,000 mg/m²（最大 2,700 mg）を QW 4 回投与後、Q2W 投与とする申請者の案は妥当である。また、本薬の注入に伴う反応のリスクを低減するため、2 時間以上かけて点滴静注する旨、及び抗ヒスタミン薬、解熱鎮痛剤等の前投与を考慮する旨を添付文書で注意喚起することが適切である（7.R.3.3.1 参照）。

併用療法の規定については、本薬は極めて予後不良な心病変を有する患者への投与も想定されることから（7.R.4 及び 7.R.5 参照）、併用薬の選択、用量調節、併用中止等の判断は患者の状態に応じて医師が慎重に行う必要があると考えるものの、異常形質細胞を標的とした化学療法と併用せずに本薬を単独投与したときの有効性及び安全性は示されていないことを踏まえると、添付文書の臨床成績の項において本薬と併用された化学療法の種類等について情報提供した上で、本薬の用法・用量において他の化学療法と併用する旨を明記することが適切である。また、上記のとおり、本薬は異常形質細胞を標的とした化学療法と併用して使用されるものであり、併用薬の選択、用量・用量、継続可否等は患者の状態に応じて医師が慎重に判断する必要があると考えることから、全身性 AL アミロイドーシスの治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで使用する旨を注意喚起することが適切である。

用法・用量の詳細な記載等については、専門協議における議論を踏まえて最終的に判断する。

7.R.7 製造販売後の検討事項について

申請者は、本薬の製造販売後の検討事項について、以下のように説明している。

CARES 試験において、有害事象、副作用ともに本薬群とプラセボ群との間で発現状況に明らかな差異は認められず、認められた事象の大部分は、原疾患に伴うもの又は併用薬（ダラツムマブ、シクロホスファミド、ボルテゾミブ、デキサメタゾン等）の使用時に認められる事象であり、本薬の安全性に特定の懸念は認められなかった。したがって、製造販売後調査等の実施によって明らかにすべき事項は特定

されていないことから、追加の医薬品安全性監視活動を設定せず、通常の医薬品安全性監視活動下で安全性情報を収集し、新たな懸念が生じた場合は、改めて追加の医薬品安全性監視活動の要否を検討する。

機構は、7.R.3 における検討のとおり、現時点では、本薬の安全性上の重大な懸念は示唆されておらず、全身性 AL アミロイドーシス患者における本薬の安全性は管理可能と判断するものの、臨床試験における κ 型の全身性 AL アミロイドーシス患者の検討例数は限られていること等から、κ 型の全身性 AL アミロイドーシス患者における本薬投与時の安全性について、製造販売後調査等において引き続き検討することが適切と考える。

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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の κ 型の全身性 AL アミロイドーシスに対する一定の有効性は示唆され、安全性は管理可能と考える。また、原体及び製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないと判断する。専門協議での検討を踏まえて本品目に臨床的意義があると判断できる場合には、本品目を κ 型の全身性 AL アミロイドーシスにおける治療選択肢の一つとして位置付けることは可能と考えるが、本品目の有効性、臨床的位置付け、投与対象、効能・効果及び用法・用量については、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 8 年 8 月 6 日

申請品目

〔販 売 名〕	アミロペイブ点滴静注 300 mg
〔一 般 名〕	アンセラミマブ（遺伝子組換え）
〔申 請 者〕	アレクシオンファーマ合同会社
〔申請年月日〕	令和 7 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

「2.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断」における検討を踏まえ、GCP 不適合とされた 1 例（302 試験参加者、プラセボ群、κ 型）はすべての解析対象集団から除外され、申請資料（CTD 5.3.5.3〈CARES 試験及び 302 試験〉）が修正された。修正後の申請資料に基づく主な有効性に関する解析結果は表 62 及び表 63 のとおりであった。機構は、当該解析結果を踏まえ、当該 1 例の除外は有効性評価に影響を及ぼさないことを確認した。

表 62 全体集団及び病型別の主要評価項目の結果 (CARES 試験)

		全体		κ 型		λ 型		
		プラセボ群 (134 例)	本薬群 (271 例)	プラセボ群 (23 例)	本薬群 (48 例)	プラセボ群 (109 例)	本薬群 (219 例)	
ACM までの期間と CVH 頻度の階層的複 合エンドポイント ^{a)}		Win Ratio [95%CI]	1.12 [0.83, 1.52]		2.15 [1.02, 4.52]		0.90 [0.64, 1.27]	
		p 値 (FS 法)	0.301		0.078		0.848	
構 成 要 素	ACM までの 期間	ACM 数 (%)	52 (38.8)	90 (33.2)	14 (60.9)	15 (31.3)	37 (33.9)	73 (33.3)
		50 週時の 推定生存率 [95%CI] ^{b)}	0.67 [0.59, 0.75]	0.75 [0.69, 0.79]	0.52 [0.31, 0.70]	0.75 [0.60, 0.85]	0.71 [0.61, 0.79]	0.75 [0.68, 0.80]
		ハザード比 [95%CI] ^{c)}	0.80 [0.57, 1.12]		0.38 [0.17, 0.83]		1.02 [0.68, 1.52]	
	CVH 頻度	CVH 発現例数 (%)	46 (34.3)	76 (28.0)	10 (43.5)	15 (31.3)	35 (32.1)	60 (27.4)
		CVH 発現件数	79	140	22	26	54	112
		1 年あたりの CVH 頻度 [95%CI] ^{d)}	0.89 [0.56, 1.44]	0.59 [0.42, 0.83]	1.45 [0.60, 3.49]	0.40 [0.20, 0.81]	0.76 [0.43, 1.34]	0.66 [0.44, 0.98]
		発現率比 [95%CI] ^{d)}	0.66 [0.38, 1.14]		0.28 [0.09, 0.83]		0.87 [0.46, 1.65]	

網掛け部：表 37 及び表 41 からの変更箇所

心移植及び左室補助人工心臓植込みは死亡として扱われた

- a) 試験、地域、ベースライン時のダラツマブ併用の有無を層とし、ACM までの期間、CVH 頻度の順に階層的に対比較するとして、点推定値及び信頼区間は層別 Win Ratio、p 値は FS 法により算出²⁹⁾、全体集団において有意水準両側 5%、κ 型及び λ 型集団では名目上の p 値
- b) Kaplan-Meier 法により算出
- c) 試験、地域、ベースライン時のダラツマブ併用の有無を説明変数とした Cox 比例ハザードモデルにより算出
- d) 試験、投与群、地域、ベースライン時のダラツマブ併用の有無を説明変数、各参加者の追跡期間の自然対数変換値をオフセット項とした負の二項回帰モデルにより算出

表 63 主要評価項目の構成要素に対する事後解析の結果 (CARES 試験、κ 型の集団)

		調整前		調整後 (IPTW 法)	
		プラセボ群 (23 例)	本薬群 (48 例)	プラセボ群 (23 例)	本薬群 (48 例)
ACM までの期間	ACM 数 (%)	14 (60.9)	15 (31.3)	14 (60.9)	15 (31.3)
	ハザード比 [95%CI]	0.38 [0.17, 0.83] ^{a)}		0.36 [0.17, 0.74] ^{b)}	
CVH 頻度	1 年あたりの CVH 頻度 [95%CI]	1.45 [0.60, 3.49]	0.40 [0.20, 0.81]	1.62 [0.61, 4.28]	0.41 [0.20, 0.83]
	発現率比 [95%CI]	0.28 [0.09, 0.83] ^{c)}		0.25 [0.08, 0.82] ^{d)}	

網掛け部：表 43 からの変更箇所

心移植及び左室補助人工心臓植込みは死亡として扱われた

- a) 試験、地域、ベースライン時のダラツマブ併用の有無を説明変数とした Cox 比例ハザードモデルにより算出
- b) 試験、地域、ベースライン時のダラツマブ投与の有無、ベースライン時の NT-proBNP 及びベースライン時の dFLC を調整因子とした IPTW 法で調整した Cox 比例ハザードモデルにより算出
- c) 試験、投与群、地域、ベースライン時のダラツマブ併用の有無を説明変数、各参加者の追跡期間の自然対数変換値をオフセット項とした負の二項回帰モデルにより算出
- d) 試験、地域、ベースライン時のダラツマブ投与の有無、ベースライン時の NT-proBNP 及びベースライン時の dFLC を調整因子とした IPTW 法で調整した負の二項回帰モデルにより算出

以上より、審査報告 (1) の「7.R.2 有効性について」の項における有効性に関する結論に変更はなく、CARES 試験の対象患者のうち、κ 型の集団に対し、本薬の一定の有効性が示唆されたと判断した。

専門協議では、以下の意見が出された上で、機構の判断は専門委員から支持された。

- CARES 試験における κ 型の部分集団解析結果から本薬が有効である可能性が示されたと捉えることは可能と考えるものの、対象者数は限られており、病型が割付因子とされていないため κ 型の集団で群間の比較可能性が担保されていないこと、κ 型の部分集団解析を対象とした事前仮説が設定されていないこと等も踏まえると、当該成績の結果解釈は慎重に行う必要があると考える。

1.2 安全性について

「2.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断」における検討を踏まえ、GCP 不適合とされた 1 例 (302 試験参加者、プラセボ群、κ 型) はすべての解析対象集団から除外され、申請資料 (CTD 5.3.5.3 〈CARES 試験及び 302 試験〉) が修正された。機構は、修正後の申請資料を確認した結果、審査報告 (1) の「7.R.3 安全性について」の項における安全性に関する結論を変更する必要はなく、「重篤な過敏症」及び「注入に伴う反応」について適切に注意喚起等が行われることを前提に、本薬の安全性は管理可能と判断した。

専門協議では、以上の機構の判断は専門委員から支持された。

1.3 臨床的位置付け、効能・効果及び用法・用量について

専門協議において、審査報告 (1) の「7.R.4 臨床的位置付け、投与対象について」、「7.R.5 効能・効果について」及び「7.R.6 用法・用量について」に記載した機構の判断は専門委員から支持された。その上で、以下の意見が出された。

- CARES 試験において全体集団では本薬の有効性は検証されず、有効性に関する主な根拠が部分集団解析結果であることを踏まえると、本薬の投与対象となる患者の病期 (Mayo Stage IIIa 又は IIIb) や本薬の投与方法 (異常形質細胞を標的とした化学療法との併用) については CARES 試験の設定に基づき、より明確に注意喚起すべきである。

機構は、専門協議における議論を踏まえ、効能・効果及び効能・効果に関連する注意、並びに用法・用量及び用法・用量に関連する注意を以下のとおり設定することが適切と判断し、申請者は適切に対応した。

[効能・効果]

全身性 AL アミロイドーシス (免疫グロブリン軽鎖が κ 型優位の場合に限る)

[効能・効果に関連する注意]

- κ/λ 比等において免疫グロブリン軽鎖が κ 型優位である場合にのみ投与すること。
- Mayo Stage ^{注)} IIIa 又は IIIb の患者に投与すること。
注) Mayo Clinic Staging (2004 年) の EU 改訂版 (2013 年)
- 「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤の使用の必要性を慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。

[用法・用量]

他の化学療法との併用において、通常、成人にはアンセラミマブ (遺伝子組換え) として、1 回 1000 mg/m² (体表面積) を 1 週間隔で 4 回点滴静注し、以降は 2 週間隔で点滴静注する。ただし、1 回量は 2700 mg を上限とする。

[用法・用量に関連する注意]

- 本剤を単独投与した場合の有効性及び安全性は確立していない。

- 臨床試験において用いられた併用薬等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知した上で、本剤と併用する異常形質細胞を標的とした化学療法を選択すること。本剤投与により異常形質細胞の増殖を抑制する作用は示されていない。
- Infusion reaction のリスクを低減するため、2 時間以上かけて点滴静注すること。また、抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤等の前投与を考慮すること。

1.4 医薬品リスク管理計画（案）について

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」の項における検討及び専門協議における専門委員からの意見を踏まえ、本薬の製造販売後調査等を実施し、κ 型の全身性 AL アミロイドーシス患者における安全性について検討するよう申請者に求め、申請者は了解した。

機構は、上記の議論を踏まえ、本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 64 に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表 65 及び表 66 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 64 医薬品リスク管理計画（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
・重篤な過敏症、infusion reaction	・該当なし	・κ 型の全身性 AL アミロイドーシス患者における安全性
有効性に関する検討事項		
・該当なし		

表 65 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及び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 ・一般使用成績調査	・該当なし	・市販直後調査による情報提供

表 66 一般使用成績調査計画の骨子（案）

目 的	使用実態下における κ 型の全身性 AL アミロイドーシス患者での本薬の安全性等の検討
調査方法	中央登録方式
対象患者	κ 型の全身性 AL アミロイドーシス患者
観察期間	18 カ月
予定症例数	18 例（安全性解析対象として 17 例）
主な調査項目	・安全性検討事項：κ 型の全身性 AL アミロイドーシス患者における安全性 ・患者背景（病期、罹病期間、障害臓器、年齢、体重、既往歴・合併症等） ・本薬の投与状況（用量、投与間隔、投与状況が変更となった場合にはその理由等） ・併用薬、併用療法 ・臨床検査（κ/λ 比、κ 型 FLC 濃度、λ 型 FLC 濃度等を含む） ・有害事象 ・有効性（全死因死亡の有無、心血管事象に関連する入院の有無、各臓器の奏効の有無等）

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

2.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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

2.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.3）に対して G C P 実地調査を実施した。その結果、一部の治験実施医療機関において医薬品 G C P に不適合である事項が認められたことから、提出された承認申請資料から該当する 1 症例のデータを除外する等の措置を講じた上で、審査を行うことが適切であると機構は判断した。

また、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、一部の治験実施医療機関及び治験依頼者において以下の事項が認められたため、当該治験実施医療機関及び治験依頼者に改善すべき事項として各々通知した。

〈医薬品 G C P に不適合である事項〉

治験実施医療機関

- 一部の被験者において、治験開始前に文書による適切な説明が行われ、文書による同意を得られたことが確認できなかった

〈改善すべき事項〉

治験依頼者

- 一部の被験者において、治験開始前に文書による適切な説明が行われ、文書による同意を得ていることを確認していなかった

治験実施医療機関

- 原資料の一部（同意説明文書）に保存不備があった
- 一部の被験者において、改訂された説明文書を用いて治験の参加の継続について改めて文書により同意が得られていなかった
- 一部の被験者において、被験者本人による日付の記載がされていない文書により同意を得ていた

3. 審査報告（1）の修正事項

審査報告（2）作成時に、審査報告（1）を以下のとおり修正したが、本修正後も審査報告（1）の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	修正前	修正後
25	脚注 23	なお、盲検解除は 20■年■月■日付けで行われた。	なお、盲検解除は 20■年■月■日付けで行われた。
27	脚注 27	盲検解除（20■年■月■日付け）前に	盲検解除（20■年■月■日付け）前に
27	脚注 28	両試験の盲検解除（20■年■月■日付け）前に	両試験の盲検解除（301 試験：20■年■月■日付け、302 試験：20■年■月■日付け）前に
29	脚注 32	有意水準両側 5%のもとで検出力 90%以上を確保するために必要イベント数を 54 件及び目標参加者数を約 267 例とされた。（中略）なお、盲検解除は 20■年■月■日付けで行われた。	有意水準両側 5%のもとで検出力 90%以上を確保するために必要イベント数を 77 件及び目標参加者数を約 267 例とされた。（中略）なお、盲検解除は 20■年■月■日付けで行われた。
31	脚注 35	盲検解除（20■年■月■日付け）前に	盲検解除（20■年■月■日付け）前に

4. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、以下の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。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]

全身性ALアミロイドーシス（免疫グロブリン軽鎖がκ型優位の場合に限る）

[用法・用量]

他の化学療法との併用において、通常、成人にはアンセラミマブ（遺伝子組換え）として、1回1000 mg/m²（体表面積）を1週間隔で4回点滴静注し、以降は2週間隔で点滴静注する。ただし、1回量は2700 mgを上限とする。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ACM	All cause mortality	全死因死亡
ADA	Anti-drug antibody	抗薬物抗体
ADCP	Antibody dependent cellular phagocytosis	抗体依存性細胞貪食
AL	Amyloid light chain	アミロイド軽鎖
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the concentration versus time curve	血中濃度－時間曲線下面積
AUC _{last}	AUC up to the last quantifiable time	投与開始時から最終時点までの AUC
AUC _{inf}	AUC up to infinity	投与開始時から投与後無限大時間までの AUC
AUC _{tau}	AUC during a dosage interval	投与間隔内の AUC
BLI	Biolayer interferometry	バイオレイヤー干渉法
BSA	Body surface area	体表面積
CE-SDS	Capillary electrophoresis-sodium dodecyl sulphate	キャピラリードデシル硫酸ナトリウムゲル電気泳動法
CHO	Chinese hamster ovary	チャイニーズハムスター卵巣
CI	Confidence interval	信頼区間
cIEF	Capillary isoelectric focusing	キャピラリー等電点電気泳動
CL	Clearance	クリアランス
C _{max}	Maximum serum concentration	最高血清中濃度
CQA	Critical quality attribute	重要品質特性
CRP	C-reactive protein	C 反応性タンパク
CTD	Common technical document	コモン・テクニカル・ドキュメント
cTnI	Cardiac troponin I	心筋トロポニン I
cTnT	Cardiac troponin T	心筋トロポニン T
C _{trough}	Trough serum concentration	血清中トラフ濃度
CVH	Cardiovascular hospitalizations	心血管事象に関連する入院
CyBorD	Cyclophosphamide-bortezomib-dexamethason	シクロホスファミド水和物、ボルテゾミブ及びデキサメタゾンの併用
C1q	Complement component 1, q subcomponent	補体第 1 成分亜成分 q
DCyBorD	Cyclophosphamide-bortezomib-dexamethasone-daratsumumab	ダラツムマブ（遺伝子組換え）及びボルヒアルロニダーゼアルファ（遺伝子組換え）の配合剤、シクロホスファミド水和物、ボルテゾミブ並びにデキサメタゾンの併用
dFLC	Involved/uninvolved free light chain difference	involved FLC と uninvolved FLC の差
DLT	Dose-limiting toxicity	用量制限毒性
EC ₅₀	Half maximal effective concentration	50%有効濃度
ECL	Electrochemiluminescence	電気化学発光

eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
FcγR	Fc gamma receptor	Fcγ 受容体
FcRn	Neonatal Fc receptor	新生児型 Fc 受容体
FFPE	Formalin Fixed Paraffin Embedded	ホルマリン固定パラフィン包埋
FLC	Free light chain	遊離軽鎖
FS 法	—	Finkelstein-Schoenfeld 法
GCV	Geometric coefficient of variation	幾何平均値
GM-CSF	Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor	顆粒球マクロファージコロニー刺激因子
HCP	Host cell protein	宿主細胞由来タンパク質
hs-cTnT	High sensitivity cardiac troponin T	高感度心筋トロポニン T
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for 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等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 19 日付け医薬薬審第 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）
IFN	Interferon	インターフェロン
IgG1	Immunoglobulin G1	免疫グロブリン G1
IPTW 法	Inverse probability of treatment weighting	逆確率重み付け法
ka	Absorption rate constant	吸収速度定数
KCCQ-OS	Kansas city cardiomyopathy questionnaire overall summary score	カンザスシティ心筋症質問票 全体サマリースコア
K _D	Dissociation constant	解離定数
K _m	Michaelis-Menten constant	ミカエリス・メンテン定数
LC-MS/MS	High performance liquid chromatography/tandem mass spectrometry	高速液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析
LIVCA	Limit of In Vitro Cell Age	<i>in vitro</i> 細胞齢上限
LVEF	Left ventricular ejection fraction	左室駆出率
mAb	Monoclonal antibody	モノクローナル抗体

Mayo Clinic staging (EU 改訂版)	—	2004 Mayo Clinic Staging (J Clin Oncol 2004; 22: 3751-7) の EU 改訂版 (Blood 2013; 121: 3420-7)
MCB	Master cell bank	マスターセルバンク
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
MRI	Magnetic resonance imaging	核磁気共鳴画像
6MWT	6-minute walk test	6 分間歩行試験
NHS	Normal human serum	正常ヒト血清
NT-proBNP	N-terminal pro b-type natriuretic peptide	B 型 (脳性) ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 端フラグメント
NYHA	New York Heart Association	ニューヨーク心臓協会
PBMC	Peripheral Blood Mononuclear Cells	末梢血単核球
PCD	Plasma cell dyscrasia	形質細胞異常症
PMA	Phorbol 12-myristate 13-acetate	ホルボールミリスターアセテート
Q	Inter-compartmental clearance	コンパートメント間クリアランス
QW	Every 1 weeks	1 週間隔
QxW	Every x weeks	x 週間隔
SEC	Size exclusion liquid chromatography	サイズ排除クロマトグラフィー
SOC	System Organ Class	器官別大分類
SPR	Surface plasmon resonance	表面プラズモン共鳴法
$t_{1/2}$	Elimination half-life	消失半減期
TNF	Tumor Necrosis Factor	腫瘍壊死因子
V_c	Volume of distribution of central compartment	中心コンパートメントの分布容積
VL	Variable fragment light chain	軽鎖可変領域フラグメント
V_{max}	Maximum non-linear elimination rate	ミカエリス・メンテン式での最大速度
V_p	Volume of distribution of peripheral compartment	末梢コンパートメントの分布容積
WCB	Working cell bank	ワーキングセルバンク
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
シクロホスファミド	—	シクロホスファミド水和物
ダラツムマブ	Daratumumab (Genetical Recombination)	ダラツムマブ (遺伝子組換え)
本薬	—	アンセラミマブ (遺伝子組換え)